

## 研究成果報告書の概要

講座等名	iPS・幹細胞再生医学講座	事業推進者名	人見 浩史
所属部門	代謝部門		
分担研究課題	iPS・幹細胞を用いた分化誘導法と分子イメージングを用いた評価法の開発 ：細胞移植・再生医療への応用		
キーワード	iPS 細胞、分化誘導法、評価法開発、再生医療		
講座内の本プロジェクト参加研究者数	8名		
<p>研究組織（本プロジェクトに参加する研究者、大学院生等のリストおよびそれぞれの役割）  人見浩史（教授）：研究全般の指導及び統括  服部文幸（研究教授）、藤岡龍哉（准教授）、白水泰昌（講師）、  中塚隆介・松岡 由和（助教）、角出 啓輔（特別研究員）：実験計画の立案及び実施  藪田 精昭（客員教授）：研究の指導</p>			
<p>研究成果の概要（平成 29・30 年度の研究成果について）  iPS・幹細胞再生医学講座は、平成 30 年 4 月に開設された講座であり、主としてヒト iPS 細胞を用いて、内分泌領域再生医療を目指した基礎及び臨床研究、心臓再生医療の高度化を目指した基礎研究、造血細胞の再生医療研究に取り組んでいる。さらに旧衛生学講座で行われた、造血幹細胞や白血病幹細胞の特性解明に関する研究も行っている。開設以降の平成 30 年度研究成果について概説する。</p> <p>1) iPS 細胞による内分泌細胞再生医療の実現</p> <p><u>腎性貧血に対する新規治療法開発</u></p> <p>再生医療における内分泌細胞の臨床応用を目的として、腎性貧血の新規治療法開発を行っている。遺伝子組み換えエリスロポエチン製剤は、腎性貧血治療に必須となっており、非常に優れた薬剤ではあるが、コストの増加、間歇投与による赤血球数の変動、抗体産生等の問題も有している。当講座ではヒト iPS 細胞を用いて、エリスロポエチン産生細胞を分化誘導することに成功している。そこで腎性貧血治療を目的として、我々が開発したヒト iPS 細胞由来エリスロポエチン産生細胞を生体に導入することによりエリスロポエチンの生理的な補充する研究を開始した。さらにエリスロポエチン産生機構を解明することにより、新規腎性貧血治療を開発することも行っている。iPS 細胞の技術は、再生医療を実現するために重要な役割を果たすと期待され、国内外の多くの科学者が臨床応用に向け研究を行っている。これまでにいくつかの臓器に対して、ヒト iPS 細胞を用いた再生医療の試みがなされているが、エリスロポエチン産生細胞に関しては、知りうる限り我々以外の報告は存在せず、本研究は全く新規で独自のものである。患者自身の体細胞から樹立され、ほぼ無限に増殖する能力を有する多能性幹細胞である iPS 細胞を用いることで、免疫抑制の必要ないエリスロポエチン産生細胞を大量に作製することも可能であり、今後も需要の増す腎性貧血治療に対して有効な手段になりうる。本研究で得られる成果は、腎性貧血の治療に対する安価でより生理的な管理を可能とする医療技術の向上に加え、貧血に対する新規治療法の開発による本邦の医薬産業界の活性化をもたらすものであると考えている。平成 30 年度は、関西医科大学 iPS・幹細胞再生医学講座におけるエリスロポエチン産生細胞培養システムの構築と、分子イメージングを用いた評価法開発を開始した。また人工知能（AI）技術を用いたイメージング評価法に関しても、研究を開始した。</p>			

### 内分泌細胞分化誘導法の開発と臨床応用に向けた取り組み

腎性貧血治療を目的としたエリスロポエチン産生細胞以外に、ヒト iPS 細胞から様々な内分泌細胞を分化誘導する方法の開発を行っている。ヒト iPS 細胞由来内分泌細胞を再生医療に臨床応用する利点としては、以下の3点にあると考えている。一点目は少ない細胞数で機能することができ、臨床応用の際にコスト軽減が期待できる。二点目としては内分泌ホルモンの評価系は確立しており、分化誘導開発に利用することができる。三点目は生体に移植する際に、本来の位置に移植する必要はなく、アクセスのしやすい部位を選択することができる。これらのことから、iPS 細胞を用いた内分泌細胞の分化誘導法開発に注力して研究を行っている。さらに分化誘導した細胞を臨床応用するために、移植デバイスの開発や実験動物モデルの作製を行っている。これらの開発においても、本プロジェクトで構築されたシステムを利用している。

#### 2) iPS 細胞による心臓再生医療の高度化

ヒト iPS 細胞を用いた心臓再生医療の基盤技術開発を行い、臨床応用で必要とされる技術革新を目標として研究を行っている。開始した研究プロジェクトおよび予定しているプロジェクトを列記する。これらの研究は本プロジェクトで構築されたシステムを流用している。

1. iPS 細胞由来心筋細胞を用いた重度心不全治療方法の開発
2. 心房細動の再生医療技術を用いた治療方法の開発
3. iPS 細胞を用いた再生医療全般に応用できる安全性向上方法の開発
4. 心臓の創傷治癒反応の網羅的解析と再生医療への応用
5. iPS 細胞を用いたナノメディスンの開発（理研との共同研究）
6. iPS 細胞の多種組織分化、創薬・健康促進分野への Translation

#### 3) iPS 細胞による造血系・免疫系の再構築および造血幹細胞の純化と特性解明

##### ヒト iPS 細胞を用いた造血幹細胞研究

ヒト iPS 細胞由来造血幹細胞の分化誘導法開発を行っている。さらに制御性 T 細胞の再生を目指し、研究を開始している。これらの研究成果を用いた病態モデル作成や、疾患特異的 iPS 細胞を用いた病態の再現により、ヒト免疫系及び白血病の病態・治療に対する理解を深化させる。

##### ヒト未分化造血幹細胞の純化とその幹細胞特性の解明

当講座で開発した骨髄内直接移植法を応用することにより、ヒト未分化造血幹細胞を純化する研究を行っている。さらに特異的分子マーカーの同定を行っている。これらの技術を用い、さらにヒト iPS 細胞技術を融合させることにより、ヒト骨髄ニッチを *in vitro* で再現することで、ヒト造血幹細胞支持因子の同定を目指している。これらの研究に関しても、旧衛生学講座で構築された本プロジェクトのシステムを流用しており、平成 29 年度までに行われた本プロジェクトの研究を継続・発展させた。