

令和4年度 学内研究助成金 研究報告書

研究種目	<input type="checkbox"/> 奨励研究助成金	<input type="checkbox"/> 研究成果刊行助成金
	<input checked="" type="checkbox"/> 21世紀研究開発奨励金 (共同研究助成金)	<input type="checkbox"/> 国際共同研究推進助成金
研究課題名	ヒト iPS 細胞を用いた血管再構築による腹部大動脈瘤の新規治療技術の確立	
研究者所属・氏名	研究代表者：農学部・生物機能科学科・岡村 大治 共同研究者：農学部・応用生命化学科・財満 信宏	

1. 研究目的・内容

本研究提案は、ヒト iPS 細胞を上記腹部大動脈瘤モデル動物生体内において血管組織へと分化誘導を行い、腹部大動脈瘤の病変組織をヒト細胞によって再構築することを目指すものである。これは共同研究者である財満らの「腹部大動脈の微小血管狭窄による腹部大動脈瘤病態モデル」と、研究代表者の再生医学技術を組み合わせた、極めて創造性の高い研究提案であると考えられる。

2. 研究経過及び成果

3年計画の最終年度として、研究代表者と共同研究者それぞれが、当該研究提案の礎となる基礎研究を実施した。

(研究代表者)

本研究提案は、ヒト iPS 細胞を上記腹部大動脈瘤モデル動物生体内において血管平滑筋へと分化誘導を行うものであるが、そこには造腫瘍性のリスクをもつ未分化細胞や増殖性を失っていない未成熟分化細胞の除去という大きな問題が存在する。そしてこのことが、ヒト iPS 細胞を用いた生体内における分化誘導技術の確立を困難にさせている主因である。そこで腫瘍形成リスクとなる未分化なヒト iPS 細胞や未成熟分化細胞を効果的に除去する技術の確立を目指し、分化誘導方法の確立されたヒト心筋細胞の誘導ならびにドーパミン作動性ニューロンの分化誘導時に選択的に機能的成熟細胞を残すことが出来るかどうかの検証を行った。また分化誘導方法が確立された細胞を目指すことで、当該研究に用いるコレステロール生合成阻害剤（未分化細胞の除去ならびに未成熟分化細胞の除去に作用する）が目的の細胞への誘導の際にどのような影響を与えているのか、また目的細胞の機能的な検証も実施できることが期待された。本提案計画に先んじて、ヒト心筋細胞の誘導時、コレステロール生合成阻害剤を加えた場合に増殖性を持つ未分化細胞と未成熟分化細胞のほとんどが死滅し、最終的に拍動する機能心筋細胞のみがディッシュ上に残った。この結果を受けて、初年度ならびに昨年度は上記の増殖性細胞の除去技術がその他の組織にも有効であるかを検討した。ドーパミン作動性ニューロンの誘導時にコレステロール生合成阻害剤を添加したところ、神経前駆細胞やドーパミン作動性ニューロンの誘導が見られた一方で、増殖マーカーをもつ細胞は顕著に除去された。これらの結果は、今後の血管組織への誘導時においても、効果的に機能細胞のみを濃縮出来る可能性を期待させるものである。そして最終年度において、ヒト iPS 細胞からの血管平滑筋の誘導モデルの確立を試みた（鋭意実施中）。

(共同研究者)

昨年度までに腹部大動脈瘤の進展に関与する因子を研究するための実験条件を構築し、悪性化に関与するシグナル伝達系や食事との関係を明らかにした。今年度は腹部大動脈瘤の進展を抑制しうる食品由来成分を発見した。その作用機序を明らかにした。うち、Food & Function に掲載された論文は HOTAIR 2022 に選出された。昨年度までに見出した成分がヒトの大動脈変性の改善に対しても有効性である可能性を実証した。また、日本人大動脈瘤患者の食事調査を行い、大動脈瘤の発症・進展と関係する可能性のある食品成分候補を見出した。

3. 本研究と関連した今後の研究計画

本研究提案では、ラット AAA モデル生体内においてヒト細胞で腹部大動脈瘤の病変組織の再構築を目指すものである。その重要な試金石となる移植細胞の濃縮技術については、一定の成果が得られたと考えられたため、今後は移植対象細胞となる、ヒト iPS 細胞からの動脈誘導技術を目指す（研究代表者）。しかしこの技術に関しては上記で示した心筋や神経細胞と比較して、未だ一般化された誘導技術が確立されていないことから、今後はその点について精力的に検証を行う計画である。

また共同研究者は、腹部大動脈瘤の進展を抑制する食品成分を複数見出した。今後は、これらをヒトレベルで評価し、腹部大動脈瘤の予防法を確立するための研究を進める。

4. 成果の発表等

発表機関名	種類(著書・雑誌・口頭)	発表年月日(予定を含む)
<i>Food & Function</i>	雑誌(原著論文)	2022年6月29日
<i>Biomedicine & Pharmacotherapy</i>	雑誌(原著論文)	2022年7月22日
<i>Experimental and Therapeutic Medicine</i>	雑誌(原著論文)	2022年12月8日
<i>Journal of Oleo Science</i>	雑誌(原著論文)	2023年2月4日
<i>Biomedicine & Pharmacotherapy</i>	雑誌(原著論文)	2023年1月30日
<i>PLOS ONE</i>	雑誌(原著論文)	2022年7月20日
<i>Front. Cell Dev. Biol.</i>	雑誌(原著論文)	2023年予定(印刷中)