

## 令和 2 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"/> 21 世紀教育開発奨励金 (教育推進研究助成金)
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、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 年計画の初年度として、研究代表者と共同研究者がそれぞれの準備段階となる研究を実施した。  
(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組織へと分化誘導を行うものであるが、そこには造腫瘍性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。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、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（投稿準備中）。またドーパミン作動性ニューロンの誘導時の添加では、未分化細胞の除去についてはまだ検証中であるが、明確な神経前駆細胞の誘導促進効果が見られた。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。

(共同研究者)

個体レベルで血管機能を制御するための基礎検討として、機能性成分（エイコサペンタエン酸：EPA）と香気成分の体内動態の解析を行った。EPA を投与した動物の動脈内 EPA 分布を可視化した結果、EPA 含有リン脂質の分布は M2 マクロファージ陽性細胞の分布と非常によく一致することが分かった（*Food & Function*, 2021）。M1 マクロファージ陽性細胞の分布とは一致していなかった。これらの結果は、血管における EPA の抗炎症機能は、抗炎症性マクロファージを介して発揮される可能性があることが示された。また、香気成分の体内動態を解析した結果、吸入されたターメロン類とカリオフィレンは体内に一定時間蓄積することを見出した（*Food Bioscience*, 2021; *Scientific Reports*, 2021）。これまでの研究から、腹部大動脈瘤は、発症、進展、破裂の 3 段階でそれぞれ異なる病態が関与している可能性が示された。本研究では、この段階を制御する因子を見出した（*Biology*, 2021）。この発見は腹部大動脈瘤の破裂を抑制するための重要な標的になると考えられる。

### 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、次年度以降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、次年度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、香気成分が腹部大動脈瘤の進展に及ぼす栄養とその作用機序を解明する。さらには、腹部大動脈瘤制御に重要な関与因子の同定と、発見した関与因子への介入によって腹部大動脈瘤の進展を制御できるかどうかを検証する。

### 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>Scientific Reports</i>	雑誌	2021年1月18日
<i>Biology</i>	雑誌	2021年2月14日
<i>Food &amp; Function</i>	雑誌	2021年3月5日
<i>Food Bioscience</i>	雑誌	2021年3月6日