

令和 4 年 6 月 20 日現在

機関番号：32666

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K15689

研究課題名(和文)人工骨髄ニッチを利用したES/iPS細胞由来成人型赤血球(グロビン型)の作成

研究課題名(英文) Generation of beta-globin-expressing erythroid cells from embryonic and induced pluripotent stem cell using regenerated bone marrow niche within hydroxyapatite scaffold.

研究代表者

藤田 敦士(FUJITA, ATSUSHI)

日本医科大学・医学部・研究生

研究者番号：50366704

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：今回の研究は、骨髄ニッチを構成する様々な細胞が含まれる骨髄様組織(人工骨髄)を用いることで、万能細胞から成人型赤血球(ベータグロビン型)を効率的に作成することができるかという仮説を検討するものであった。しかし、倫理面での問題もあり未熟児の臍帯血を利用したiPS細胞の作成がうまく進まず、人工骨髄を利用した実験でも再現性ある形でデータがまとまらないままとなってしまった。結果として、研究成果は得られなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

無限のソース細胞となりうる万能細胞(ES/iPS細胞)から成人型赤血球を作成するという研究は、献血ドナー不足を解消し、輸血時感染症の心配がなくなるという点で、臨床に直結し社会貢献の高い研究と考え、今回の実験をすすめた。しかし、倫理面での問題もあり未熟児の臍帯血を利用したiPS細胞の作成がうまく進まず、人工骨髄を利用した実験も再現性ある形でデータがまとまらないままとなってしまった。今回は研究成果をまとめることができず、上記のような学術的意義や社会的意義が得られるような成果は得られなかった。

研究成果の概要(英文)：This study examined the hypothesis that it would be possible to efficiently generate beta-globin-expressing erythroid cells from iPS cells by using regenerated bone marrow containing a variety of cells that constitute the bone marrow niche. However, due to ethical issues, the generation of iPS cells from umbilical cord blood of premature infants did not proceed well, and the experiments using regenerated bone marrow niche did not yield reproducible data.

As a result, no research results were obtained.

研究分野：再生医学

キーワード：再生医学 赤血球

1. 研究開始当初の背景

高齢化に伴い献血ドナー不足も予測され、万能細胞 (ES/iPS 細胞) から赤血球を作成するという研究は、輸血時感染症の心配がなくなることもあり非常に社会的ニーズが高い。過去に我々は ES 細胞からだけでなく、世界で報告の少ない iPS 細胞から胎児型赤血球の作成に成功した。今後は胎児型から成人型へのグロビンスイッチング効率の改善が必要であった。一方、万能細胞からできるテラトーマ内骨髄様組織では成人型ヘモグロビンが認められている。過去に我々は長期に造血細胞が生着する骨髄様組織 (人工骨髄) を作成した。これらの研究結果を踏まえ、本研究では我々が開発した新しい人工骨髄を使うことでグロビンスイッチング効率の改善を認め、in vitro で万能細胞から成人型赤血球を誘導できるかについて検討しようとした。

2. 研究の目的

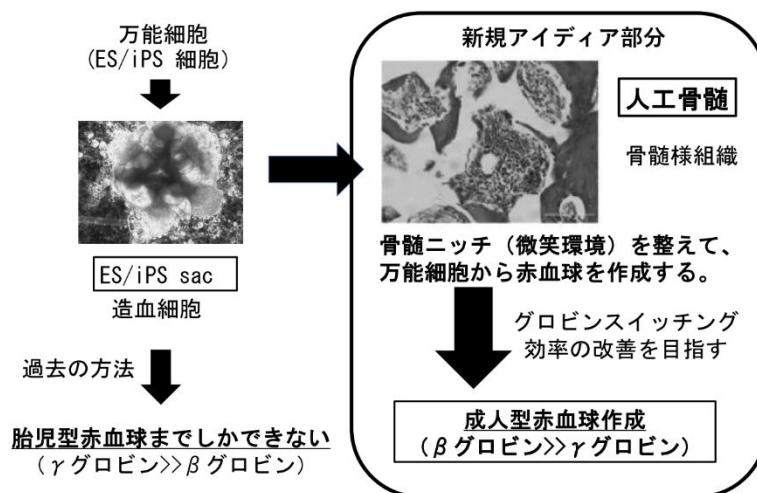
iPS 細胞から RNA レベルでも蛋白レベルでグロビンを確認できる胎児型赤血球の誘導に成功した。しかし、ほかのグループ同様に、まだ ES 細胞でも iPS 細胞もから成人型赤血球 (グロビン >> グロビン) をえられていない。遺伝子導入で BCL11A 遺伝子を強制発現させることで、成人型ヘモグロビンの割合が増加することは報告されたが、グロビンスイッチの効率をさらにあげることが万能細胞由来赤血球を臨床応用するためには必要な課題であった。

過去の研究報告と我々の研究結果をふまえ、今回の研究は、骨髄ニッチを構成する様々な細胞が含まれる骨髄様組織 (人工骨髄) を用いることで、グロビンスイッチング効率を改善し万能細胞から成人型赤血球 (グロビン >> グロビン) を作成することができるかという仮説を検討するものである。

3. 研究の方法

- 1) 骨髄様組織 (人工骨髄) の作成と早産児臍帯血由来 iPS 細胞の作成
- 2) 人工骨髄と万能細胞 (ES 細胞) 由来造血細胞を用いて共培養条件の最適化
- 3) 人工骨髄と早産児の臍帯血 CD34+細胞を用いて赤血球を誘導
- 4) グロビンタイプの評価
- 5) BCL11a、KLF1、MYB、SOX6 などのグロビンスイッチに関する因子の評価
- 6) iPS 細胞を使い、ES 細胞と同じ実験系で赤血球を作成し、ヘモグロビンタイプを測定し、グロビンスイッチング効率に改善があるか評価する。

今回の研究プランの全体像イメージ



などを当初計画した。

4 . 研究成果

早産児の臍帯血を実験に使える環境を最後まで整わず、早産児の臍帯血を使用した実験が進まなかった。また、以前確立していた方法で人工骨髄の作成し実験を進めようとしたが、安定した人工骨髄が作成できなかった。各種工夫は試みたが、各種実験を始めるにあたって最低必要なレベルでの品質の人工骨髄が最後まで完成せず、実験の基礎データとなる部分をえるところまで実験が進まなかった。研究方法に記した1)の部分の段階で実験が進まなくなってしまった。結果として、残念ながら今回は研究成果が得られず研究期間が終了となった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------