



研究課題名 血小板産生メカニズムの基本原理解明と医療応用技術の展開

京都大学・iPS細胞研究所・教授

えとう こうじ
江藤 浩之

研究課題番号： 21H05047 研究者番号：50286986
研究期間： 令和3年度～令和7年度 研究経費（期間全体の直接経費）：145,300千円
キーワード： 血小板、巨核球、バイオリクター、脂質膜、乱流

【研究の背景・目的】

血小板は、止血、生理活性物質の運搬、血管統合性の維持、抗生剤耐性黄色ブドウ球菌などの細菌感染症への自然免疫防御等の生体の恒常性維持に必須であり、主に特定の出血性素因を持つ患者への予防的に定期的に繰り返し輸血治療が実施される。一方、社会高齢化および極端に有効期限が短い特性や、新型コロナなどのパンデミック状況に伴う供給困難状況を鑑み、我々はヒト iPS 細胞由来巨核球細胞株から人工血小板を製造するシステムの開発を進め、乱流刺激が血小板産生を促進することを発見した。しかしながらその産生分子機構は明らかではない。本研究では (1) 乱流刺激が巨核球成熟を制御するメカニズムおよび成熟過程の時空間的不均一性の原因は何か？ (2) 巨核球から血小板を産生する際の、巨核球の細胞膜の再構成および膜切断の分子メカニズムは何か？の2つに対する解答を明らかにし、最終的に人工血小板製造を今までにない高い効率で実現させることを目的とする(図1)。

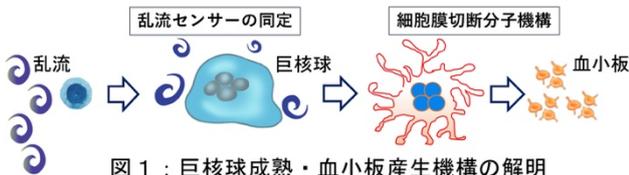


図1：巨核球成熟・血小板産生機構の解明

【研究の方法】

(1) 乱流刺激が巨核球成熟を制御するメカニズム解明、成熟過程の時空間的不均一性の原因探索（複数のレセプターを使い分ける可能性の検証）

我々は、乱流エネルギー、及び、せん断ずり応力の最適値を示す乱流が巨核球成熟と脂質膜切断において必須であることを見出し、予備検証から、成熟過程の時間的な推移ごとに異なる乱流センサーが存在することを強く示唆する結果を得たことから、複数の候補分子・構造体の発現抑制（ノックダウンまたはノックアウト）に伴う巨核球成熟度の評価、血小板産生の定量などを実施し、成熟過程の分子メカニズムとそれが細胞毎に不均一になる理由を考察していく。

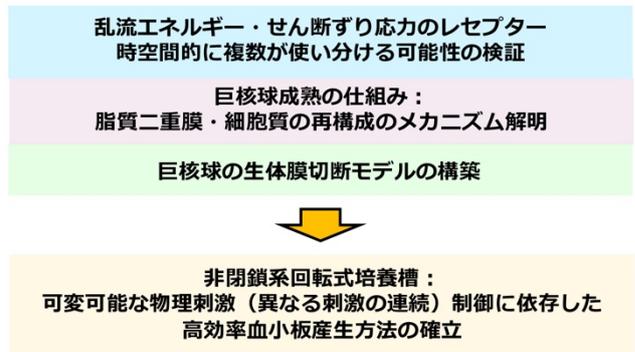
(2) 巨核球からの血小板産生時の、巨核球の細胞膜の切断責任分子の同定と切断膜モデルの構築

巨核球由来の複数の脂質膜切断タンパクに関し、人工脂質膜（リポソーム）を用いてその膜変形能力、膜切断活性を検証し、候補タンパクを絞り込む。さらに、巨核球由来脂質膜の調整法を最適化し、見出したタン

パクによる脂質膜切断のin vitro再構成（実証実験）とそのエフェクター同定までを目指す。

(3) 新規培養システムの開発

非閉鎖系回転式培養槽のアイデアの実現による高効率血小板産生方法の確立を行う。



(図2：下)

【期待される成果と意義】

生体内での各種の病態や年齢差に伴って生まれる複数の血小板産生様式に関し、生体外再構成実験を通じて、脂質膜リモデリング機構を含む多様な血小板産生メカニズムを理解し、新たな生体外製造方法の開発に繋げることが期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Nishimura T, Oyama T, Hu HT et al. Filopodium-derived vesicles produced by MIM enhance the migration of recipient cells. *Dev Cell* 56(6):842-559, 2021.
- ・ Seo H, Chen SJ, Hashimoto H et al, A beta1-tubulin-based megakaryocyte maturation reporter system identifies novel drugs that promote platelet production. *Blood Adv* 2(17):2262-2272, 2018.
- ・ Ito Y, Nakamura S, Sugimoto N, et al. Turbulence activates platelet biogenesis to enable clinical scale ex vivo production. *Cell* 174(3):636-648, 2018.

【ホームページ等】

<http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/eto/>
https://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/research/eto_summary.html