

令和 6 年 6 月 18 日現在

機関番号：82610

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08611

研究課題名（和文）iPS細胞技術を応用した次世代中皮細胞療法の開発

研究課題名（英文）Development of next-generation mesothelial cell therapy based on iPS cell technology.

研究代表者

稲垣 冬樹（INAGAKI, Fuyuki）

国立研究開発法人国立国際医療研究センター・その他部局等・外科医師

研究者番号：70529015

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、腹膜硬化症や腹膜機能低下に対する新規治療法の開発を目的に、多能性幹細胞から機能的な中皮前駆細胞を分化誘導した。腹膜硬化症モデルマウスを作成、中皮前駆細胞移植により腹膜硬化症の進行が抑えられるか検討したところ、細胞移植群では腸管癒着の程度が抑えられた。また、ヒト臨床検体から分離培養したヒト中皮細胞の特性解析をおこなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

わが国では腹膜透析の普及推進が謳われているが、全透析患者の3%前後を占めるに過ぎない。腹膜透析の普及に対する最大の障壁が、腹膜硬化症や腹膜機能低下に対する懸念である。透析液の改良による腹膜硬化症の発症頻度も低下するようにはなったが、いまだ効果的な対処法がないのが現状である。本研究結果により、将来的な腹膜透析の普及につながる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：In this study, functional mesothelial progenitor cells were induced from pluripotent stem cells with the aim of developing a novel therapy for encapsulation peritoneal sclerosis (EPS). We generated a mouse EPS model, and examined whether transplantation of mesothelial progenitor cells could suppress the progression of peritoneal sclerosis. In addition, we analyzed the characteristics of human mesothelial cells isolated from human clinical specimens.

研究分野：再生医学

キーワード：腹膜硬化症 腹膜透析 中皮細胞 再生医療

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

末期腎不全患者は世界的に増加傾向であり、2018年時点で336万人、うち腹膜透析患者は37万人を占めている。腹膜透析は血液透析と比較して、残腎機能の長期維持が可能、心血管系への負荷も少ない、社会復帰に有利といった利点があり、わが国でも患者のQOLや残存腎機能活用の観点から腹膜透析の普及推進が謳われるようになったが、全透析患者の3%前後を占めるに過ぎない。腹膜透析の普及に対する最大の障壁が、腹膜硬化症や腹膜機能低下などの合併症に対する懸念であるが、効果的な対処法がないのが現状である。

2. 研究の目的

腹膜は体腔や肝臓・胃・大腸・小腸などの内臓表面を覆っている組織であり、一層の中皮細胞とその下の疎な結合組織とで構成されている。中皮細胞はムコ多糖類を細胞表面に発現することで、臓器間や臓器・体腔間の摩擦を減らして、癒着を防ぐことが知られている。また近年、様々なサイトカインを分泌することで抗炎症・組織修復作用などを発揮することや胎生期型の肝中皮細胞が肝実質の前駆細胞である肝芽細胞の増殖促進因子を大量に産生して肝臓の発生を促進することなどが明らかとなってきた。本研究では、中皮前駆細胞の持つ高い増殖能・高いサイトカイン産生能に着目して、腹膜硬化症や腹膜機能低下に対する新規治療法となりうるかの検討をおこなう。

3. 研究の方法

腹膜硬化症モデルマウスの作成

先行研究に則って、Methylglyoxal (MGO) や Chlorhexidine digluconate の腹腔内投与を行い、腹膜硬化症モデルマウスの作成をおこなった。

多能性幹細胞からの機能的な中皮前駆細胞の作成

以前の研究(FEBS Lett. 2019;593(4):386-394.)で報告した分化誘導法をベースに、多能性幹細胞から機能的な中皮前駆細胞の作成をおこなった。

腹膜硬化症モデルマウスへの中皮前駆細胞移植

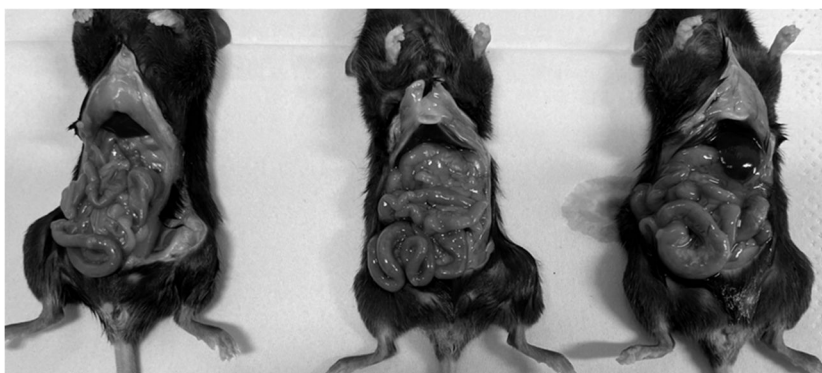
作成した腹膜硬化症モデルマウスに対して中皮前駆細胞の移植をおこない、その治療効果についても検討をおこなった。

ヒト臨床検体を用いた中皮細胞の特性解析

ヒト臨床検体から分離培養したヒト中皮細胞の特性解析をおこなった。

4. 研究成果

先行研究に則って、Methylglyoxal (MGO) や Chlorhexidine digluconate の腹腔内反復投与を行い腹膜硬化症モデルマウスの作成を試みたが、既報の投与量では死亡してしまうマウスが多かったため、投与量の検討を行った。Chlorhexidine digluconate の減量投与によって、長期生存が得られたため、これを腹膜硬化症モデルマウスとして使用することにした。同マウスは腹膜の肥厚を認めるほか、腸管が炎症により癒着しており、腸管径の拡張も認めた。ヒトの腹膜硬化症においても、腹腔内の炎症に伴って腸管同士が癒着、また炎症性被膜によって覆われて癒着性イ



レウスを来たすため、ヒトの病態をよく模倣していると考えられた。同マウスに対して、分化誘導した中皮前駆細胞を移植したところ、癒着が軽減しており、腸管の拡張の程度も小さくなっていた。

図1. 腹膜硬化症モデルマウスへの中皮前駆細胞の移植
(左から、正常マウス・腹膜硬化症+細胞移植・腹膜硬化症)

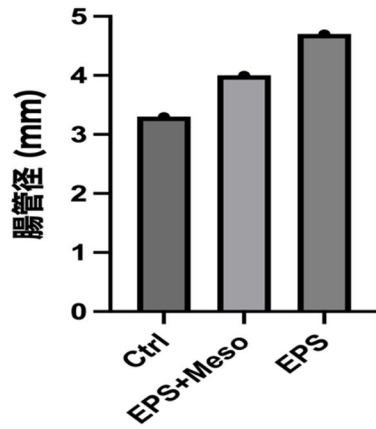


図2. マウス腸管径の変化：細胞移植群では腸管拡張の程度が軽減している

また、ヒト臨床検体から中皮細胞を分離培養して、形態変化に応じた遺伝子発現の違いに関して網羅的遺伝子発現解析による検討を行った。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 稲垣冬樹、稲垣奈都子	4. 巻 38
2. 論文標題 中皮細胞を用いた細胞療法の開発	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 BIO Clinica	6. 最初と最後の頁 983-986
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Inagaki F, Takemura N, Ito K, Mihara F, Kurokawa T, Kokudo N	4. 巻 3
2. 論文標題 Intraoperative indocyanine green fluorescence navigation facilitates complete removal of lymph node metastases from hepatocellular carcinoma.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Glob Health and Medicine	6. 最初と最後の頁 406-408
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.35772/ghm.2020.01097.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Mihara F, Takemura N, Nakamura M, Yoshizaki Y, Kokudo T, Inagaki F, Nohara K, Kitagawa D, Kiyomatsu T, Yamada K, Kokudo N.
2. 発表標題 Hybrid IPOM-Plus: A Viable and Widely Acceptable Laparoscopic-Assisted Approach for Incisional Hernia Repair in Limited Settings.
3. 学会等名 16th Asia-Pacific Congress of Endoscopic and Laparoscopic Surgeons of Asia (国際学会)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Natsuko F. Inagaki and Fuyuki F. Inagaki (Edited by: Alexander Birbrair)	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Academic Press (elsevier)	5. 総ページ数 296
3. 書名 iPSC Derived Progenitors; Chapter 4 - Induced pluripotent stem cells-derived mesothelial progenitors; implications in cell-based regenerative medicine	

〔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
---------	---------