

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：22701

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2021～2022

課題番号：21K20945

研究課題名(和文) カニクイザル自家iPS由来肝芽移植による慢性肝障害に対する革新的新規治療法の開発

研究課題名(英文) Development of innovative novel treatment for chronic liver injury by transplantation of cynomolgus monkey autologous iPS-derived liver buds

研究代表者

松尾 めぐみ (Matsuo, Megumi)

横浜市立大学・医学研究科・特任助教

研究者番号：80911354

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 200,000円

研究成果の概要(和文)：肝硬変は慢性肝疾患の終末像であり、肝移植以外に根治療法がない。しかし、国内の肝移植件数は年間400例程度であり圧倒的なドナー不足の状態が続いている。カニクイザルは解剖学的・免疫学的にヒトに近く、カニクイザルを用いた検証は前臨床試験としての有用性が極めて高い。本研究では、すでに我々が確立したカニクイザル肝線維化モデルを用いて、カニクイザルiPS細胞由来肝芽を移植しその有効性を検証する。さらに自己iPS細胞由来肝芽移植による肝硬変・慢性肝障害に対する治療効果を検討する。本研究は霊長類を用いた同種・および自己iPS細胞由来肝芽の有効性を検証するものであり、臨床応用を見据えた革新的な研究である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

カニクイザルの皮膚を採取し、iPS細胞樹立を行い、株の選定を行った。すでに確立済みである分化誘導プロトコルを用いて任意の複数株を分化誘導し、うち1株が最も樹立効率が高いことが明らかとなった。樹立から株の選定までの所要期間は約3ヶ月であることが確認できた。

本研究による成果は、極めて臨床への外挿性の高いカニクイザルを用いた同種および自己iPS細胞由来肝芽移植の有効性の検証を可能にした。これにより、肝移植に代わる革新的な新規治療開発が加速することが期待される。

研究成果の概要(英文)：Liver cirrhosis is the terminal stage of chronic liver disease, and there is no definitive treatment other than liver transplantation. However, the number of liver transplants in Japan is about 400 per year, and the overwhelming shortage of donors continues. Cynomolgus monkeys are anatomically and immunologically close to humans, and verification using cynomolgus monkeys is extremely useful as a preclinical study. In this study, we will verify the effectiveness of transplanting cynomolgus monkey iPS cell-derived liver buds using the cynomolgus monkey liver fibrosis model that we have already established. Furthermore, we will examine the therapeutic effects of autologous iPS cell-derived liver bud transplantation on cirrhosis and chronic liver damage. This study verifies the effectiveness of allogeneic and autologous iPS cell-derived liver buds using primates, and is an innovative study with a view to clinical application.

研究分野：iPS

キーワード：iPS 肝硬変 カニクイザル オルガノイド

1. 研究開始当初の背景

肝硬変はウイルス感染やアルコール多飲など様々な原因により発症する慢性肝障害の終末像であり、その根治的な治療は肝移植のみである。肝硬変患者は国内に数十万存在し、肝移植待機患者数の約40%が肝硬変患者で占められている。しかし、本邦の肝移植は死体・生体肝移植合わせでも年間400例程度と極めて少なく、肝移植待機中の肝硬変患者の約40%が移植を受けることができず死亡している。この状況を打破するため肝移植に替わる肝硬変新規治療法の開発が急務である。これまでに齧歯類を用いた新規治療法の研究は数多く行われてきたが、齧歯類は発生学的・生態学的・免疫学的にヒトとの乖離が大きく、臨床への応用が進んでいない状況である。新規治療法の開発のためにはヒトと近似性の高い霊長類での有効性、安全性の検証が必須である。

また、iPS細胞を用いた再生医療の最大の利点は自家移植が可能という点にある。実臨床において肝移植後の患者は終生免疫抑制剤を内服し続ける必要があり、しばしば免疫抑制剤投与下でも拒絶反応により移植臓器不全に陥り再移植を余儀なくされる。ドナー不足が深刻な状況において拒絶によるグラフト損失は大きな問題である。特に小児移植では成長期を含め生涯を通じて免疫抑制剤を内服し続けなければならず、患者のQOLは著しく低下する。自己iPS細胞を応用した再生医療において、グラフト拒絶のない(極めて少ない)移植医療、免疫抑制剤不要の移植医療が期待される。

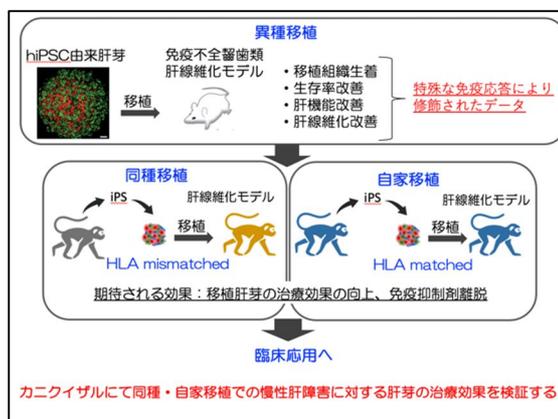
2. 研究の目的

我々はこれまでにヒトiPS細胞由来の肝内胚葉、血管内皮細胞、間葉系細胞を共培養することにより3次元構造を伴うヒトiPS細胞由来肝芽の創出に成功している。この肝芽を免疫不全マウスの亜急性肝障害モデルへ移植することにより、生存率が有意に改善することはすでに報告している。

本研究ではカニクイザル肝線維化モデルに対して同種・および自己iPS細胞由来肝芽移植を行い、iPS細胞由来肝芽の慢性肝障害に対する治療効果を検証することを目的とする。

これまでに報告のあった霊長類の肝線維化モデルは、肝障害の指標であるChild-pugh分類に含まれる項目など臨床指標が網羅されている報告はなかった。そのため、報告された肝障害モデルと臨床における肝障害度の近似性が判断不能であり、臨床像に近似した肝線維化モデルの確立が必要である。我々はすでにカニクイザルを用いて臨床像と近似性の高い肝線維化モデルを検討し、Child-Pugh分類B-C相当、犬山分類F3-4相当の肝障害モデルの確立に成功している。

このカニクイザル肝線維化モデルに対し同種および自己iPS細胞由来肝芽を移植し、有効性・安全性を検討する。これまでに臨床的な肝障害の尺度と近似性を持つ霊長類肝線維化モデルに対してiPS細胞を用いた新規治療法の検証がなされた報告はなく、本研究は臨床応用を見据えた革新的な研究と言える。さらに、自己iPS細胞由来肝芽移植の検討は、移植組織の効果を最大化しうる可能性に加え、移植患者の免疫抑制剤からの完全離脱への道を開くものとなりうる。



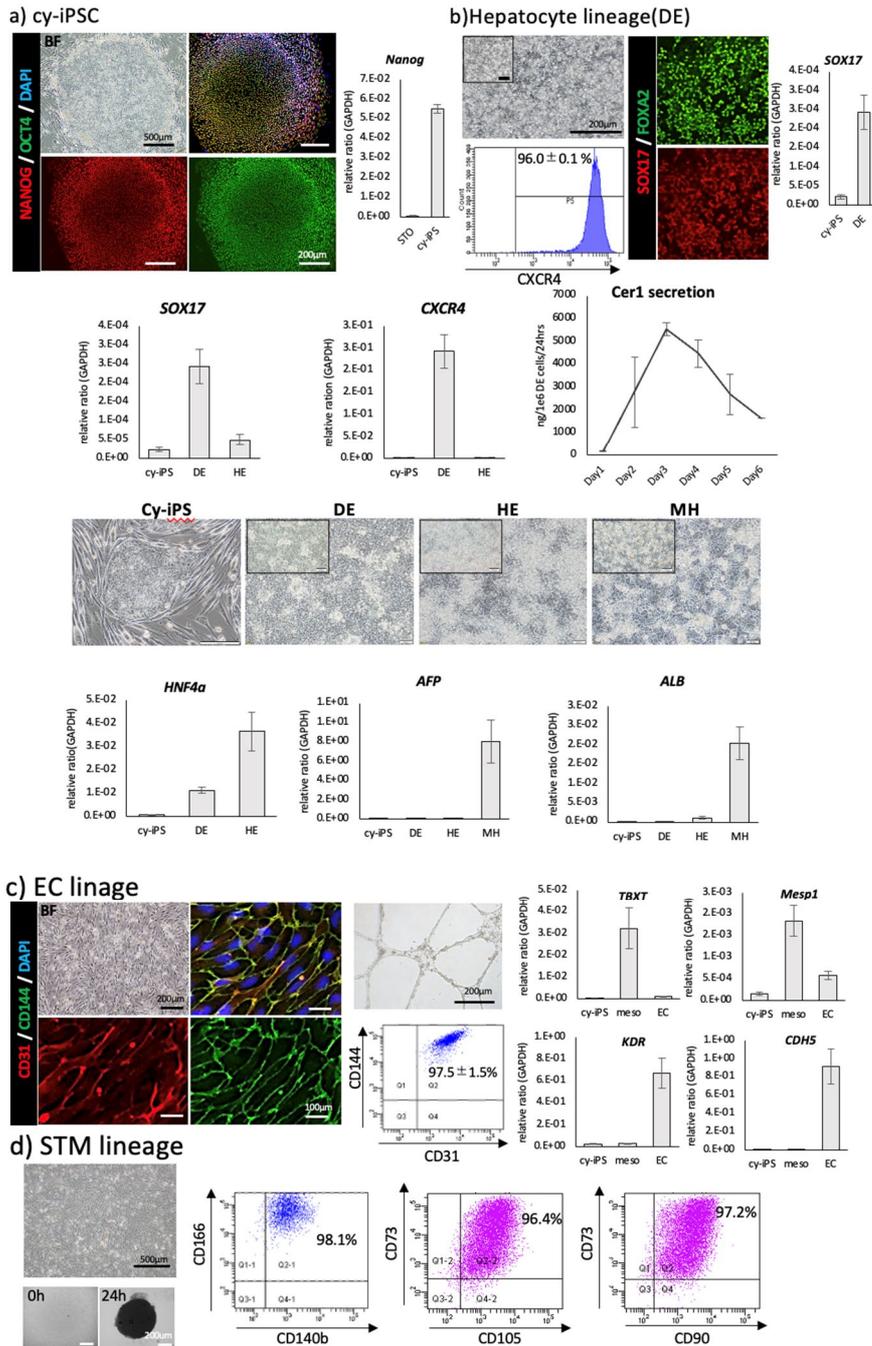
3. 研究の方法

これまでに京都大学から譲渡されたカニクイザル iPS 細胞より肝細胞系譜、血管内皮系譜および間葉系細胞への分化誘導およびこれらの細胞種を用いた肝芽の作成に成功している。自己 iPS 細胞由来肝芽移植にむけ、独自にカニクイザル iPS 細胞を樹立し、iPS 細胞由来肝芽を作成するためのプロトコル至適化を進め、最終的にカニクイザル肝線維化モデルに対し自己 iPS 細胞由来肝芽移植を目指す。

4. 研究成果

カニクイザルの皮膚を採取し、iPS 細胞樹立を行い、株の選定を行った。すでに確立済みである分化誘導プロトコルを用いて任意の複数株を分化誘導し、うち 1 株が最も樹立効率が高いことが明らかとなった。樹立から株の選定までの所要期間は約 3 ヶ月であることが確認できた。

本研究による成果は、極めて臨床への外挿性の高いカニクイザルを用いた同種および自己 iPS 細胞由来肝芽移植の有効性の検証を可能にした。これにより、肝移植に代わる革新的な新規治療開発が加速することが期待される。



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
---------	---------