

平成 24 年 6 月 21 日

老化マウスより作製した iPS 細胞から血管の分化誘導に成功、 マウスで血流改善作用示す

名古屋大学大学院医学系研究科(研究科長・高橋雅英)循環器内科学 柴田玲(しばたれい)特任講師、室原豊明(むろはら とよあき)教授、分子細胞免疫学 磯部健一(いそべ けんいち)教授らの研究チームは、老化マウスから作製された iPS 細胞(人工多能性幹細胞)から、血管となる細胞(血管前駆細胞)への分化誘導に成功しました。この老化マウスから作製した iPS 細胞由来の血管前駆細胞は、若年のマウスから作製された iPS 細胞由来の血管前駆細胞とほぼ同等の血管再生効果を有することを突き止めました。本研究結果は、高齢者から採取した iPS 細胞でも、血管再生医療へ応用が十分可能である事を示唆しています。

この研究成果は、2012 年 6 月 27 日(現地時間)、米国科学雑誌『PLoS ONE(プロスワン)』電子版に掲載されます。

なお、本研究は、文部科学省「再生医療の実現化プロジェクト」の資金的支援を受け実施されました。

老化マウスより作製した iPS 細胞から血管の分化誘導に成功、マウスで血流改善作用示す

ポイント

- iPS 細胞由来血管前駆細胞をマウスに移植すると、新しい血管が高効率に作られ、血流改善作用を示す。
- 老化マウスから作製した iPS 細胞を使用しても、マウス胎児から作製された iPS 細胞を使用しても、ほぼ同等の血管再生・血流改善効果を示した。
- 本研究結果は、高齢者から採取した iPS 細胞でも、血管再生医療へ応用が十分可能である事を示唆している。

要旨

名古屋大学大学院医学系研究科(研究科長・高橋雅英)循環器内科学 柴田玲(しばた れい)特任講師、室原豊明(むろはら とよあき)教授、分子細胞免疫学 磯部健一(いそべ けんいち)教授らの研究チームは、老化マウスから作製された iPS 細胞(人工多能性幹細胞)から、血管となる細胞(血管前駆細胞)への分化誘導に成功した。この老化マウスから作製した iPS 細胞由来の血管前駆細胞は、若年のマウスから作製された iPS 細胞由来の血管前駆細胞とほぼ同等の血管再生効果を有することを突き止めた。この研究成果は、2012 年 6 月 27 日、米国科学雑誌『PLoS ONE(プロスワン)』電子版に掲載される。

超高齢社会の到来により、生活習慣病などで血管が詰まり血流が悪くなる心筋梗塞や閉塞性動脈硬化症などの患者数は著明に増加している。通常はバイパス手術やカテーテルによる血管内治療を行うが、このような治療が不可能な重症例も増加している。こうした重症例に対する新しい治療法として、iPS 細胞を用いた再生医療の応用が期待されている。しかし、大半の患者は高齢者であるため、高齢者の体細胞から作られた iPS 細胞と、現在まで報告されている若年者から作られた iPS 細胞が、血管再生に関して同程度の機能を保持しているか否か明らかにすることは、一つの重要なポイントとなっている。

研究チームは、老化(20 ヶ月齢)マウス由来 iPS 細胞を用いても、血管前駆細胞への分化誘導が、胎児マウス由来 iPS 細胞とほぼ同程度の機能を保持しうることを明らかとした。さらに、閉塞性動脈硬化症の病態に類似したマウス下肢虚血モデルを作製し、筋肉組織に胎児マウス由来 iPS 細胞や老化マウス由来 iPS 細胞を筋肉注射したところ、いずれの iPS 細胞を移植しても、対照群と比べ、下肢の虚血組織において、新しい血管が高効率に作られ、著明な血流改善作用を示すことが明らかになった。

本研究の結果は、血管の異常が原因である動脈硬化や心筋梗塞、脳梗塞治療に、iPS 細胞を利用した血管新生療法が応用できる可能性を示しているとともに、高齢者から採取した iPS 細胞でも、血管の再生医療への応用に使用可能であることを示唆している。iPS 細胞のヒトへの臨床応用がまた一歩近づいたと言える。

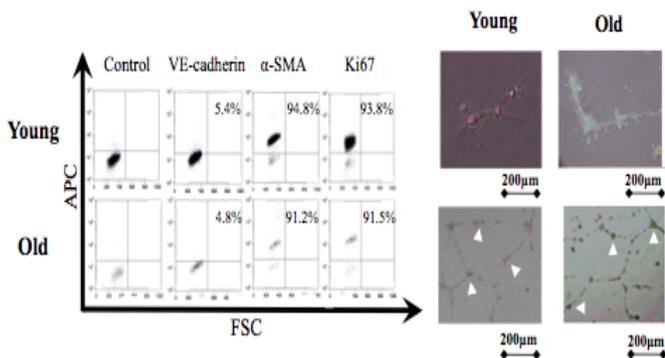
本研究は、文部科学省「再生医療の実現化プロジェクト」の資金的支援を受け実施された。

1. 背景

超高齢社会の到来により、生活習慣病などで血管が詰まり血流が悪くなる心筋梗塞や閉塞性動脈硬化症などの患者数は顕著に増加している。通常はバイパス手術やカテーテルによる血管内治療を行うが、このような治療が不可能な重症例も増加している。こうした重症例に対する新しい治療法として、虚血部周辺の組織から血管再生や側副血行路の発達を促し、虚血領域とその周辺組織の血流を改善し、組織障害や壊死を軽減させる目的で、iPS 細胞などを用いた再生医療の応用が期待されている。iPS 細胞を用いた血管再生療法の臨床応用を考えたとき、大半の患者は高齢者である事が予想される。この点で、高齢者の体細胞から作られた iPS 細胞と、若年者から作られた iPS 細胞が、血管再生に関して同程度の機能を保持しているか否かは、一つの重要なポイントとなる。

2. 研究成果

胎児由来 iPS 細胞 (Young-iPS 細胞) と 20 ヶ月マウス由来 iPS 細胞 (Old-iPS 細胞) を用いて、iPS 細胞からの血管前駆細胞分化誘導効率の比較検討を行った。その結果、我々の血管前駆細胞への分化誘導法を用いると、Old-iPS 細胞を用いても、血管前駆細胞への分化誘導は、Young-iPS 細胞と同程度の機能を保持し得ることが明らかになった。



図左) Young-iPS 細胞由来 Flk-1 陽性細胞と Old-iPS 細胞由来 Flk-1 陽性細胞ともに、内皮細胞(VECAD 陽性細胞)および平滑筋細胞(α SMA 陽性細胞)への分化を確認した。

図右上) いずれの Flk-1 陽性細胞も、マトリゲル上で培養を行うと、血管内皮細胞様の構造を示す。

図右下) 血管内皮細胞と共培養を行うと、いずれの Flk-1 陽性細胞も管腔形成網への取り込みを確認した。

Young-iPS 細胞と Old-iPS 細胞から血管前駆細胞(Flk-1 陽性細胞)のみを抽出し、ヌードマウスに下肢虚血モデルを作成したのち、その虚血側に細胞移植を行った。Old-iPS 細胞由来 flk-1 陽性細胞移植群は、Young -iPS 細胞由来 Flk-1 陽性細胞移植群同様に、コントロール群と比して下肢虚血側の血流改善を有意に認めた。

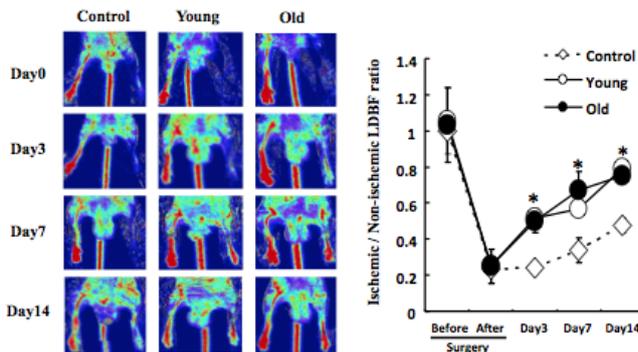


図) レーザードップラー法を用いて、細胞移植後の血管再生による血流の変化の解析を行い、マウス iPS 細胞由来 Flk-1 陽性細胞移植が、虚血部血管新生能を有することを確認した。老化マウスから作製した iPS 細胞由来の Flk-1 陽性細胞の移植でも、マウス胎児由来 iPS 細胞から誘導した Flk-1 陽性細胞と同程度の血管新生能があることを確認した。

3. 今後の展開

iPS 細胞のヒトへの臨床応用には、iPS 細胞移植の効率性、さらなる安全性の検討を要する。そのため、今年度中に、大動物(ブタ)を用いた前臨床試験を予定している。