

課題番号 : 29指1014
研究課題名 : iPS細胞由来中皮細胞を用いた新規細胞療法の開発
主任研究者名 : 稲垣冬樹
分担研究者名 : なし

キーワード : 細胞療法, 再生医療、中皮細胞
研究成果 :

原発性肝がん・転移性肝がんに対する治療法として「繰り返し肝切除」は生存期間の延長や根治を期待しうる方法としてその有効性が広く認められている。しかしながら「繰り返し肝切除」をおこなう際の問題点として、術後肝不全リスクと術後癒着という2つの問題点が挙げられる。これらの問題点を同時に解決することにより実際の切除率を上げ、更なる患者予後の改善につながることを期待される。

術後癒着は程度の軽いものまで含めると外科手術後ほぼ全例に起こるとされている。術後癒着は一般的には腸閉塞や慢性骨盤痛、腹痛、不妊などの原因となるほか、再肝切除時には癒着剥離操作が加わることで手術操作が煩雑となり、手術時間の延長や出血量の増大、合併症の増加といったリスクをもたらす。現在、術後癒着を防止するために投薬やヒアルロン酸・カルボキシメチルセルロース（セプラフィルム®）や酸化再生セルロース（インターシード®）といった高分子吸収性癒着防止材が開発されているが、肝臓外科領域における有効性は確立していない。一方、肝不全に対する根本的治療法は存在しない。上記の現状から、肝切除後の癒着防止療法・肝不全防止療法は臨床の場で早急に求められている。

我々は、マウス肝切除後癒着形成モデルを用いた肝臓離断面へマウス中皮前駆細胞を移植することにより、これら二つの問題点を解決しうることを明らかにした。更に、肝臓離断面の癒着のみならず、腹膜癒着も防止することを報告した。

さらに中皮前駆細胞の臨床応用を目指し、細胞ソースとして iPS 細胞に着目した。マウス iPS 細胞から中皮前駆細胞の分化誘導系の構築を試み、マウス iPS 細胞由来中皮前駆細胞の移植でも同様の効果が得られることを明らかにした。この分化誘導プロトコルをもとに、ヒト iPS 細胞から中皮前駆細胞への誘導を試みたが、中皮前駆細胞特異的に発現しているタンパク A・タンパク B 共陽性の細胞分画は 10%前後に過ぎず、更なる改善の余地が見られた。

今年度は中皮前駆細胞誘導系の改良を中心に行った。各種サイトカインや低分子化合物の添加など培養条件の更なる検討をおこない、分化誘導効率の向上を試みた。分化誘導効率の向上や分化誘導期間の短縮によって、低コストかつ短期間での大量培養が可能となれば、臨床応用の早期実現化が期待される。新たなサイトカインや低分子化合物を組み合わせることで、分化誘導効率がこれまでの 10%前後から改善し、併せて分化誘導期間も短縮することが出来た。

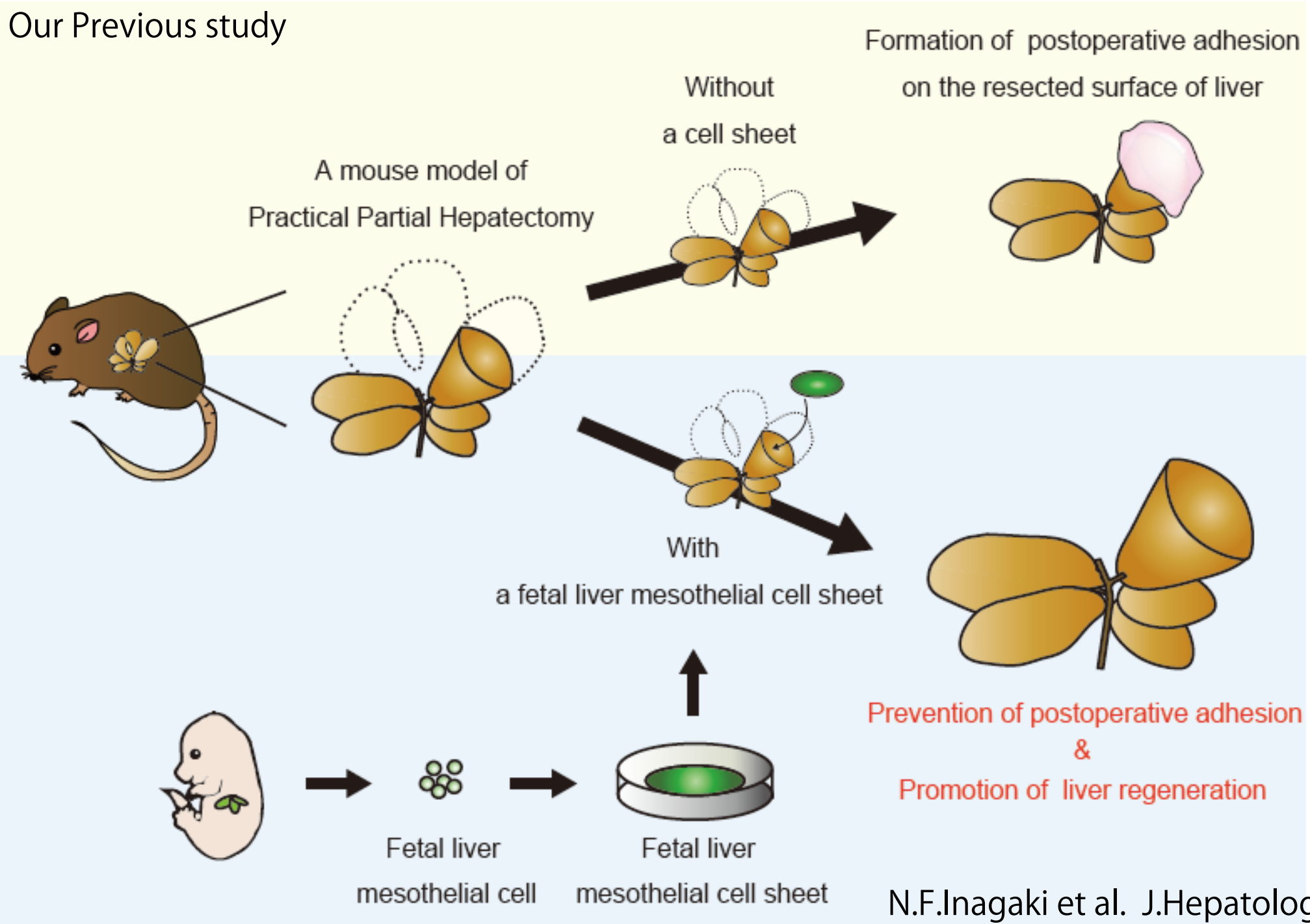
Subject No. : 29-1014
Title : Development of novel cell therapy using iPSCs derived mesothelial cells
Researchers : Fuyuki Inagaki
Key word : cell therapy, regenerative medicine, mesothelial cell
Abstract :

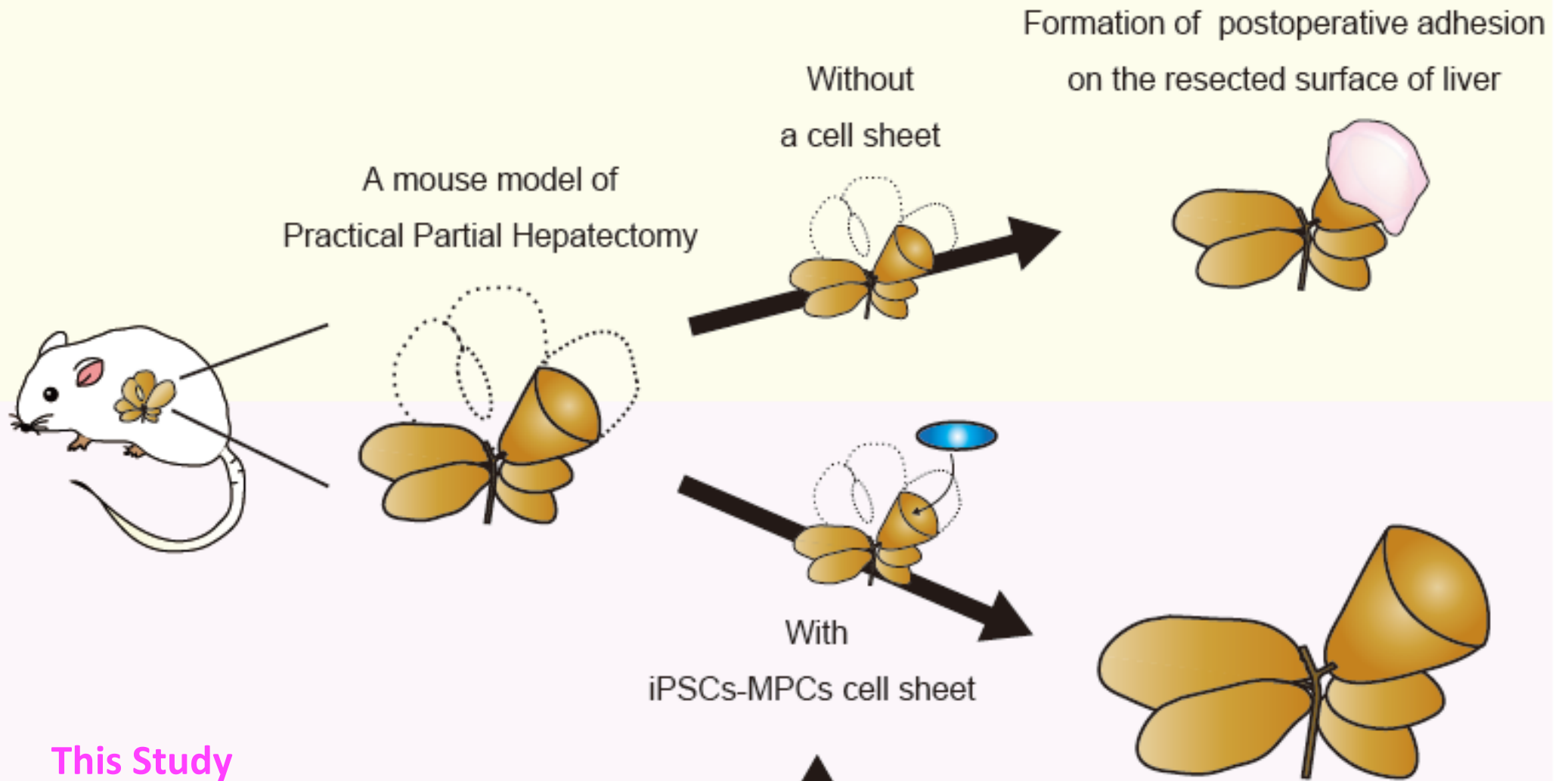
Liver malignant neoplasms, including hepatocellular carcinoma (HCC) and liver metastasis from colorectal cancer, are one of the top three causes of cancer deaths globally. There are various treatment options for liver malignant neoplasms, such as surgery, chemotherapy, percutaneous embolization therapy, and radiotherapy. Among them, repeated hepatectomy is widely accepted as one of the most effective curative treatment for recurrent hepatocellular carcinoma or liver metastasis from colorectal cancer. It has, however, two critical issues: postoperative adhesion and decrease of liver regenerative capacity. Postoperative adhesion makes surgical operations technically more demanding, leading to increased mortality and morbidity rates. Anti-adhesive polymeric materials have been developed and are used in clinical practice to avoid postoperative adhesion, but their use in hepatectomy is controversial. Although the liver has a remarkable regenerative ability, volume and functional restoration after multiple repeated hepatectomy is not generally complete. Hence a new procedure that overcomes these two issues is required. In order to solve the two critical issues after hepatectomy, we focused on fetal liver mesothelial cells and reported that the cell sheets made of fetal liver mesothelial cells provided an effective means to prevent postoperative adhesion and promote liver regeneration in a mouse practical hepatectomy model.

For a future clinical application of this novel cell therapy, we next focused on induced pluripotent stem cells (iPSCs) as a resource of mesothelial progenitor cells. We tried to establish a differentiation protocol of iPSCs into mesothelial progenitor cells. As the first step, we have established a differentiation protocol of mouse iPS cells into mouse mesothelial progenitor-like cells (mMPCs). The cell sheets, which is made of mMPCs, also prevented postoperative adhesion and promoted liver regeneration in mouse practical hepatectomy model. Then we applied this differentiation protocol to human iPSCs. However, there was a room for improvement of the differentiation efficiency and shortening of the induction period.

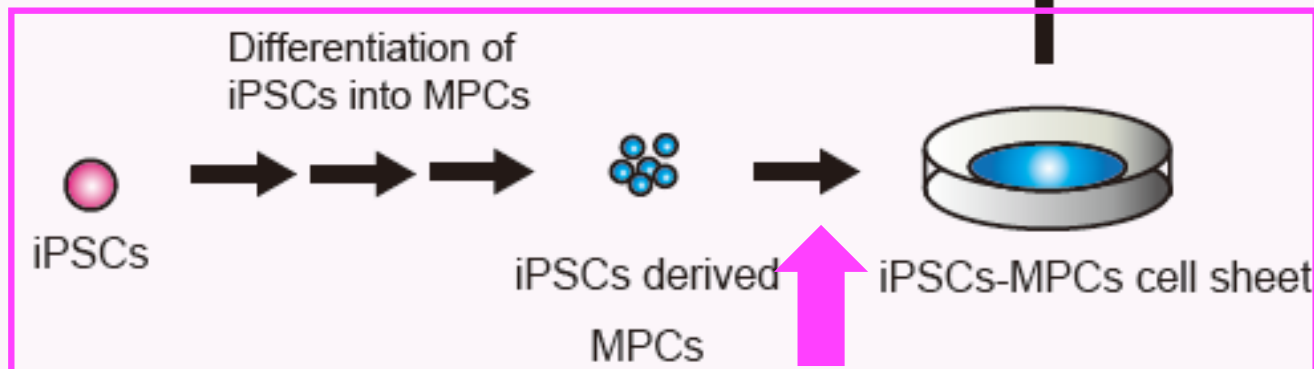
This year, we tried to improve the differentiation protocol of human iPSCs into human mesothelial progenitor-like cells. Further examination of culture conditions, such as cytokines and low molecular weight compounds, was performed. By a new combination of cytokines and low molecular weight compounds, we could increase the induction efficiency from around 10% so far. In addition, we could shorten the differentiation period.

Our Previous study





This Study



Prevention of postoperative adhesion & Promotion of liver regeneration

研究発表及び特許取得報告について

課題番号：29指1014

研究課題名：iPS細胞由来中皮細胞を用いた新規細胞療法の開発

主任研究者名：稲垣 冬樹

論文発表

論文タイトル	著者	掲載誌	掲載号	年
Expression and localization of sterile alpha motif domain containing 5 is associated with cell type and malignancy of biliary tree.	Yagai T, Matsui S, Harada K, Inagaki FF, Saijou E, Miura Y, Nakanuma Y, Miyajima A, Tanaka M	PLoS One	12(4)	2017年
両葉多発大腸癌肝転移に対するALPTIPS 1st Stage	稲垣冬樹, 阪本良弘	手術の流儀(書籍)	pp. 90-99	2017年
両葉多発大腸癌肝転移に対するALPTIPS 2nd Stage	阪本良弘, 稲垣冬樹	手術の流儀(書籍)	pp. 100-106	2017年

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
子宮筋腫への異時性転移を認めた胃癌の1例	稲垣冬樹、坂元慧、小野英哉斗、岡田憲樹、熊澤慶吾、遠藤大昌、青柳信嘉	JDDW2017	福岡	2017年10月
抗凝固療法患者における腹腔鏡下胆嚢摘出術の安全性の検討	片岡温子、黒川敏昭、稲垣冬樹、三原史規、枝元良広、國土典宏	臨床外科学会	東京	2017年11月
胃癌孤立性脳転移の1例	稲垣冬樹、小野英哉斗、坂元慧、小柳剛、岡田憲樹、熊澤慶吾、遠藤大昌、青柳信嘉	臨床外科学会	東京	2017年11月
小腸腺癌に異時性巨大卵巣転移を合併した症例	小野英哉斗、稲垣冬樹、坂元慧、小柳剛、岡田憲樹、青柳信嘉	臨床外科学会	東京	2017年11月

研究発表及び特許取得報告について

高齢者における膵頭十二指腸切除術の問題点と考察	枝元良広、黒川敏昭、三原史規、徳原真、稲垣冬樹、山田和彦、橋本政典、安田秀光、矢野秀朗、國土典宏	臨床外科学会	東京	2017年11月
肝硬変による腹水を伴う臍ヘルニア陥頓の2例	黒川敏昭、三原史規、稲垣冬樹、竹村信行、山田和彦、國土典宏	腹部救急医学会	東京	2018年3月
ICG蛍光法が切除範囲の決定に有用であった肝細胞癌リンパ節転移の一例	稲垣冬樹、竹村信行、片岡温子、三原史規、黒川敏明、清松知充、山田和彦、矢野秀朗、國土典宏	東京地区国立病院外科研究会	東京	2018年3月

その他発表(雑誌、テレビ、ラジオ等)

タイトル	発表者	発表先	場所	年月日
該当なし				

特許取得状況について ※出願申請中のものは()記載のこと。

発明名称	登録番号	特許権者(申請者) (共願は全記載)	登録日(申請日)	出願国
該当なし				

※該当がない項目の欄には「該当なし」と記載のこと。

※主任研究者が班全員分の内容を記載のこと。