

## 特別講演



### 多能性幹細胞の心血管分化機構と再生医療応用

山下 潤

京都大学・iPS 細胞研究所・増殖分化機構研究部門

我々は 1998 年頃から多能性幹細胞を用いて心血管細胞の分化再生研究を行ってきた。まず ES 細胞から系統的に血管細胞の分化と血管形成を再現できる独自の分化誘導系を開発した (*Nature*, 2000)。これをもとに心血管系細胞の分化機構に関する様々な解析を行ってきた (*FASEB J*, 2005; *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006a, 2006b; *Blood*, 2009; *J Cell Biol*, 2010; *Blood*, 2011(表紙); *Stem Cells*, 2012a; *Cell Stem Cell*, 2012)。またマウス iPS 細胞からの心血管細胞の分化誘導 (*Circulation*, 2008) およびヒト iPS 細胞の効率的な心筋細胞分化誘導及び純化に成功している (*PLoS One*, 2011a, 2011b)。

これら幹細胞生物学の知見・技術と細胞シート作製技術 (東京女子医大) を組み合わせ、心臓組織を作る細胞群 (心筋・血管・間質) を多能性幹細胞から誘導して混合細胞シートを作製し、心筋梗塞モデルにおける移植効果とその機構を明らかにした (*Stem Cells*, 2012b)。VEGF などシート由来液性因子の発現が内皮細胞と心筋細胞の共存により増強されることなど、細胞間相互作用の重要性を明らかにした。ヒト iPS 細胞からも心臓組織シート作製と移植効果を示した (*Sci Rep*, 2014)。さらに厚く且つ血液供給が保たれた 3 次元的心臓組織を構築するため、ゼラチンハイドロゲル技術 (京都大学再生医科学研究所) を導入し、10 数枚以上の細胞シートを簡便に積層化し培養・移植する新手法を開発した (*Sci Rep*, 2015)。積層化シート移植により、細胞生着効率は飛躍的に向上し、梗塞後の心機能回復の促進と持続を認めた。移植後 3 ヶ月の組織所見において、移植グラフト内に豊富な毛細血管が誘導されており、移植細胞による充実した心臓組織様構造を認めた。血管を含む 3 次元的心臓組織形成は、細胞移植による心臓再生の有力な新規戦略となり得る。