

横浜市立大学、iPS細胞由来ミニ肝臓の再生医療用製造法と分化誘導用サプリメントを開発

横浜市立大学大学院医学研究科臓器再生医学谷口英樹特別契約教授、関根圭輔客員准教授らの研究グループは、味の素株式会社、東京大学医科学研究所らと共同で、ヒトiPS細胞由来ミニ肝臓の製造に必要な3種類の細胞(肝臓細胞、血管内皮細胞、間葉系細胞)をヒトiPS細胞から分化誘導し、ミニ肝臓を培養するための最適な分化誘導法と、生物由来原料基準に対応した臨床向け分化誘導用サプリメント(StemFit® For Differentiation)の開発に成功しました(図1参照)。



図1 開発した臨床向け分化誘導用分化サプリメントのStemFit® For Differentiation

本研究で得られた成果は、ヒトiPS細胞由来ミニ肝臓の製造における安全性・安定性・機能性の向上に貢献すると期待されます。また、本研究で開発したStemFit® For Differentiationはミニ肝臓以外にもヒトiPS細胞から肝臓細胞等の内胚葉細胞の他、血管、神経等さまざまな細胞の分化誘導にも有効であることを明らかにしました。したがって、これら細胞の製造工程における臨床向け分化誘導用サプリメントとしてさまざまな再生医療の実用化に貢献すると期待されます。

研究の内容

これまでに開発したヒトiPS細胞由来ミニ肝臓に必要な全ての細胞をヒトiPS細胞から作製する分化誘導法（Cell Rep. 23(6):1620-1629, 2018）を基に、肝臓細胞の分化誘導に必要な各ステップの培地と臨床向け分化誘導用サプリメントの検討を行いました（図2）。

ミニ肝臓の臨床用分化誘導法と臨床用培地の開発

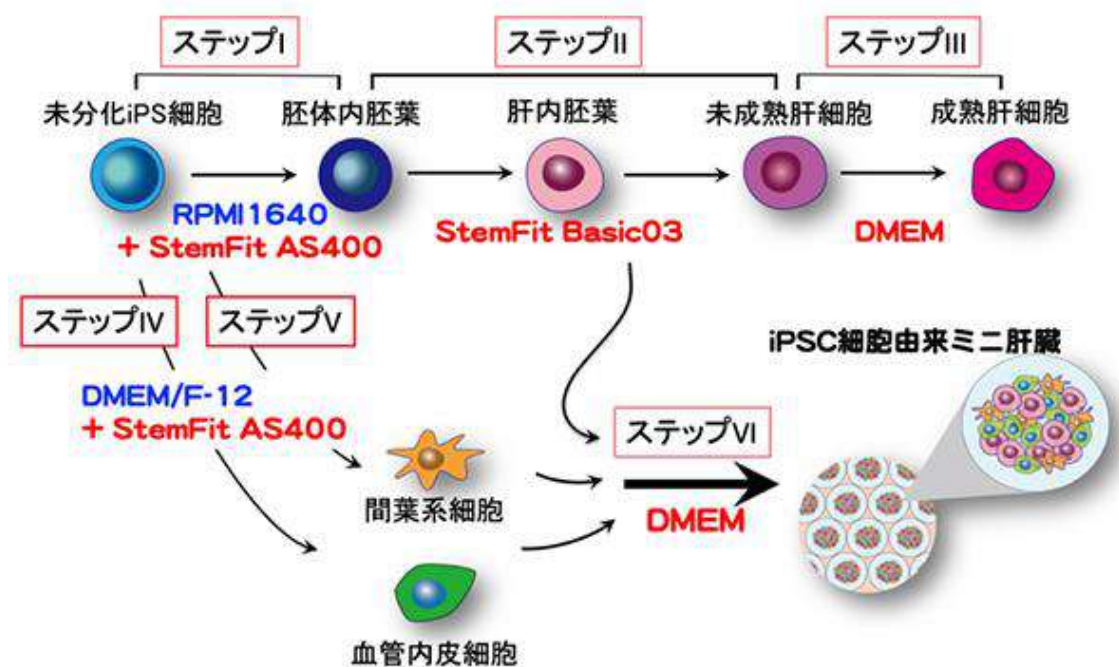


図2 ミニ肝臓製造工程の各ステップに分け、分化誘導法の開発と培地開発を実施

赤文字：本研究で開発・同定した培地あるいはサプリメント

まず、iPS細胞から胚体内胚葉細胞に分化誘導する図2のステップIの培地開発に成功しました。従来の分化誘導法では、ステップIでは血管内皮細胞や間葉系細胞の分化誘導においても同じサプリメントを用いていたことから、今回、肝臓細胞分化用のステップIに対して開発したサプリメントが血管内皮細胞（ステップIV）、間葉系細胞（ステップV）の分化誘導も有効かどうかを検討しました。その結果、これらの細胞の分化誘導にも有効であることが明らかとなりました。

さらに、従来法でのサプリメントは神経系細胞の分化誘導にも用いられていた

ことから、今回開発したサプリメントについて神経系細胞の分化誘導での有効性も確認しました。次のステップIIでは、これまでに味の素株式会社において別の目的で開発されていた培地StemFit® Basic03が有効であること、さらに大幅な機能の向上に成功しました。ステップIIIでは、基礎となる培地の検討後、サプリメントの各成分を一つ一つ検討すると、ほとんどのサプリメントを除いても従来培地と同等であることを明らかにしました。ミニ肝臓培養（ステップVI）はステップIIIの培地と別の市販培地を組み合わせることで、有効な培地となることが分かりました。最終的にこれら全てを組み合わせ製造したミニ肝臓が生体内で肝機能を発揮することが示されました。

これらの結果から、未分化なiPS細胞からミニ肝臓の作製に必要な肝臓細胞、血管内皮細胞、間葉系細胞の分化誘導、ミニ肝臓を培養するための分化誘導法の開発、さらに分化誘導用サプリメントの開発に成功しました。本サプリメントは肝臓細胞等の内胚葉細胞の他、血管、神経等、さまざまな細胞の分化誘導にも有効な生原基対応分化誘導用サプリメントとして、ヒトiPS細胞由来のさまざまな再生医療用細胞の製造における品質・有効性及び安全性向上に貢献が期待されます。

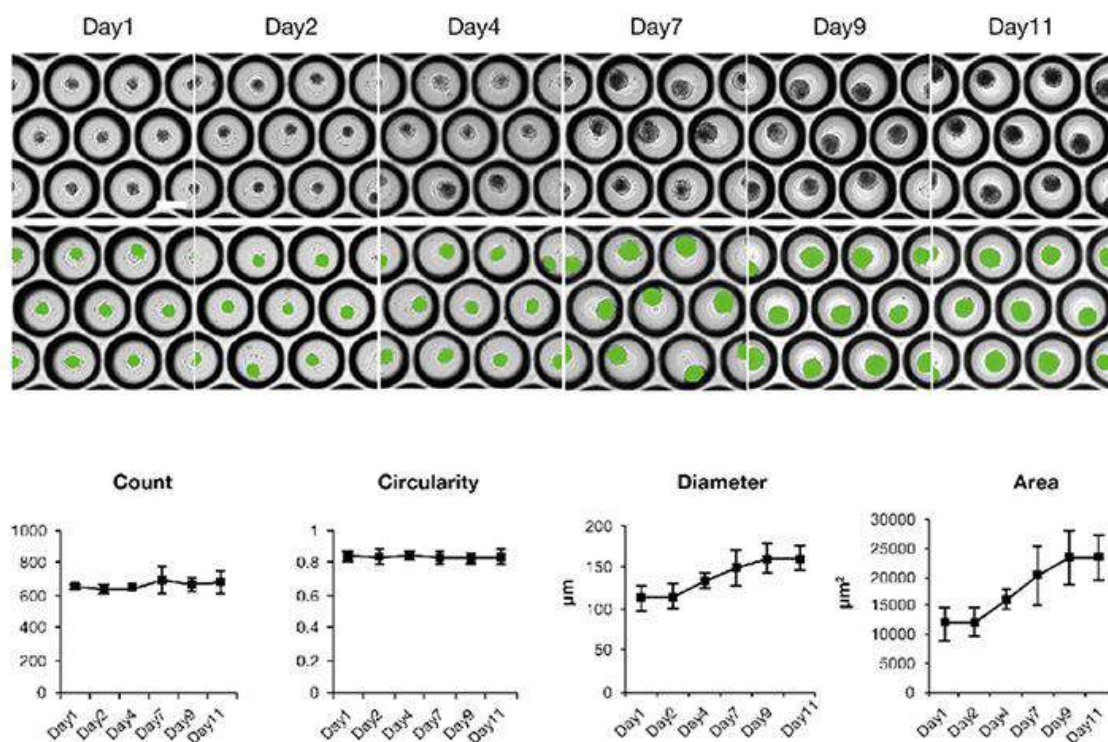


図3 全ての工程に臨床用培地を用いて製造したiPS細胞由来ミニ肝臓

(上段) ミニ肝臓がつくられる様子。

(下段) 上段のミニ肝臓一つ一つを計測して数値化したもの。一定の形態のミニ肝臓が形成されていることを示している。Count : ミニ肝臓の数、Circularity : 真円率 (丸さ)、Diameter : 直径、Area : 面積

論文情報

タイトル : Generation of human induced pluripotent stem cell-derived liver buds with chemically defined and animal origin-free media

雑誌 : Scientific Reports

DOI : 10.1038/s41598-020-73908-1

研究成果発表資料

https://www.amed.go.jp/news/release_20201021-04.html

編訳 JST 客観日本編集部