

令和 3年 11月 20日

## 若手研究者海外挑戦プログラム報告書

独立行政法人日本学術振興会 理事長 殿

受付番号 202080340

氏名 三浦 貴博

(氏名は必ず自署すること)

若手研究者海外挑戦プログラムによる派遣を終了しましたので、下記のとおり報告いたします。  
なお、下記記載の内容については相違ありません。

### 記

1 派遣先:都市名 ニューヨーク (国名 米国)

研究課題名(和文) : iPS細胞由来創生自己肺を用いた肺移植モデルの開発

2 派遣期間: 令和 2年 10月 11日 ~ 令和 3年 10月 10日 (365日間)

3 受入機関名・部局名: Columbia Center for Human Development, Mori lab

4 派遣先で従事した研究内容と研究状況(1/2 ページ程度を目安に記入すること)

難治性肺疾患に対する根本的治療法は現在肺移植のみであるが、治療に用いられるドナー肺は限られており、術後も拒絶など多数の問題を抱えている。肺移植においてこれらの問題を解決するには患者由来の細胞から肺臓器を創生し、移植することが理想である。これまでに派遣先である森研究室ではマウスのiPS細胞を用いて胚盤胞補完法(Conditional Blastocyst complementation: CBC)を用いて機能的な肺を創生する技術を確認している。今回の派遣期間には、まずこの胚盤胞補完法の技術を習得する事と、より効率の良い肺の創生技術の確立を目指して研究を行なった。具体的には、森博士が報告した創生肺の上皮細胞は、100%に近い割合でドナー細胞であるiPS細胞により置き換えられていたが、間葉系細胞や血管内皮細胞については半分程度が補完されていないという結果であった。これは、ホストマウスとして使用したShh-Cre:Fgfr2 flox/floxの肺欠損マウスにおいて、ShhによるCre発現が上皮細胞に局限したシグナルであるためと考えられた。そこで発生学上上皮だけではなく間葉系も標識でき、かつ肺以外に大きな影響を与えない遺伝子をlineage tracingの技術を用いて探索した。その中で肺の上皮間葉細胞が共に標識され、かつ他臓器に影響を与えない遺伝子の組み合わせとして可能性の高いマウスのモデルを作成した。ホストマウスの開発と共に、ドナー細胞として、マウスの肺線維芽細胞からiPS細胞を樹立し、それを胚盤胞補完に適した培養環境(a2i/VPA/LIF)にて培養し、高効率キメラを形成しうるSSEA1+/PECAM+の細胞集団を得ることに成功した。



5 研究成果発表等の見通し及び今後の研究計画の方向性 (1/2 ページ程度を目安に記入すること)

今回の派遣期間中はより将来的な治療へ応用できる可能性の高いモデル、すなわち完全にiPS細胞由来の細胞から構成される肺臓器創生の開発に重点を置いてきた。これまでの研究において高効率キメラを得られる可能性の高い遺伝子を同定しており、今後は実際にCBCを行い実際のキメラ率の解析を行なっていく予定である。幸いなことに、派遣期間終了後もポストドクトラルフェローとして研究室に在籍し研究活動を継続させていただくことが決定している。今回のプロジェクトの肝でもある実際の肺移植手術についても派遣期間中に準備を行い開始できる状況となったことから今後新しいモデルの作成・解析と並行しながら既存モデルの肺移植手術を行い治療モデルとしての妥当性を検討していく予定である。その中で、肺組織のキメラ率の違いによる術後の免疫拒絶反応の発生などに着目して解析を進めていきたいと考えている。派遣期間中にマウスからiPS細胞を樹立する手技を確立したことから、今後は難治性肺疾患モデルマウスよりiPS細胞を樹立し、難治性肺疾患の原因となる変異をCRISPR/CAS9にて修正する予定である。最終的には難治性肺疾患の原因遺伝子を修正し、このiPS細胞を用いてCBCを行う事で、本来なら長期生存できない難治性肺疾患マウスに健常肺を提供し、長期生存が得られることを証明したいと考えている。

6 本プログラムに採用されたことで得られたこと (1/2 ページ程度を目安に記入すること)

本プログラムに採用いただき、肺の再生医療の最先端施設において研修をさせていただくことができたことから、現在の世界の再生医療の状況を理解することができた。また、肺を創生することは肺の発生について理解することが必要であることを痛感し、様々なディスカッション、さらには様々なモデルのマウスを解析することでこれらの思考を養うことができた。新たなモデルを作成するには豊富な発生学の知識とその知識に基づいた予想が必要であるが、派遣先である森研究室の所属するコロンビア大学Human Developmentには肺の発生に精通した研究者が複数在籍しており多くの意見をいただくことができた。発生学について考えながら表現系を予想し、実際にそのモデルを作成した上で解析を行うという一連のプロセスは、今後研究を継続していく中で当たり前ではあるがとても重要で、今回研究に没頭する環境をいただけたためにしっかり身につけることができたと感じている。留学生活についてはCOVID-19の状況下の留学ということで様々な手続きが通常と違う中、一つ一つの手続きを調べ、情報を収集する中で英語によるコミュニケーションスキルの向上や交流関係を構築することができた。ラボ内のミーティングや他施設とのミーティングはオンラインで行う機会が多く不便を感じる事も多くあったが、慣れると気軽に遠方の研究者とディスカッションを行うこともできるため結果的には多くのミーティングに参加することが可能で、より多くの知識を得たり意見をいただくことができた。研究が進むにつれラボ外でのプレゼンテーションの機会も増えてくると臨床医としてのバックグラウンドを持った研究者は少ないことを実感し、自身の外科医としてのキャリアは今後再生医療分野が進歩し実用化へ進んで行った際にも確実に重要となってくることを確信でき、今後の研究へのモチベーションともなった。今回、幸いにも派遣期間終了後もポストドクトラルフェローとして同研究室で研究を継続させていただく事となった。派遣中の1年間はCOVID-19の拡大もあり対面での交流などは制限がかかっていた状況であったが、これからの研究活動の中でより多くの研究者と意見の交換を行いながら再生医療分野の発展に貢献したいと切望する。