

二国間交流事業 共同研究報告書

令和5年4月10日

独立行政法人日本学術振興会理事長 殿

[日本側代表者所属機関・部局]

国立研究開発法人産業技術総合研究所・細胞分子
工学研究部門

[職・氏名]

上級主任研究員・寺村裕治

[課題番号]

JPJSBP 120209940

1. 事業名 相手国: スウェーデン (振興会対応機関: OP) との共同研究

2. 研究課題名

(和文) 細胞表面工学を利用した細胞療法ならびに臓器移植の免疫反応制御

(英文) Regulation of immune reactions for cell therapy and organ transplantation using cell -
surface engineering3. 共同研究実施期間 2020年4月1日 ~ 2023年3月31日 (3年0ヶ月)【延長前】 2020年4月1日 ~ 2022年3月31日 (2年0ヶ月)

4. 相手国側代表者(所属機関名・職名・氏名【全て英文】)

Uppsala University・Professor・Bo Nilsson

5. 委託費総額(返還額を除く)

本事業により執行した委託費総額		1,900,001 円
内訳	1年度目執行経費	0 円
	2年度目執行経費	1,900,001 円
	3年度目執行経費	0 円

6. 共同研究実施期間を通じた参加者数(代表者を含む)

日本側参加者等	5名
相手国側参加者等	8名

* 参加者リスト(様式 B1(1))に表示される合計数を転記してください(途中で不参加となった方も含め、全ての期間で参加した通算の参加者数となります)。

7. 派遣・受入実績

	派遣		受入
	相手国	第三国	
1年度目	0	0	0()
2年度目	0	0	0()
3年度目	2	0	0()

* 派遣・受入実績(様式 B1(3))に表示される合計数を転記してください。

派遣:委託費を使用した日本側参加者等の相手国及び相手国以外への渡航実績(延べ人数)。

受入:相手国側参加者等の来日実績(延べ人数)。カッコ内は委託費で滞在費等を負担した内数。

8. 研究交流の概要・成果等

(1)研究交流概要(全期間を通じた研究交流の目的・実施状況)

本共同研究では、両親媒性高分子であるポリエチレングリコール結合脂質(PEG 脂質)を利用して、細胞の表面修飾を行い、細胞移植(糖尿病治療のための膵ランゲルハンス島(膵島)移植、肝疾患のための肝細胞移植、様々な疾患治療に期待されている間葉系幹細胞(MSC)移植)、および腎臓移植の成績向上を目指し、最終的には、免疫抑制剤を使用しない移植療法の探索を目的とした。日本側で取り組んでいる細胞の表面修飾に関する基礎研究を利用して、スウェーデンでヒト由来細胞の評価やブタなどの大動物実験を行い、臨床応用を視野に入れた研究を展開することを計画していた。申請者が、これまでに取り組んできた PEG 脂質を利用した細胞の表面改質を行い、血液適合性を評価し、免疫拒絶反応を抑制できる生体適合性の高い細胞表面の改質に取り組んだ。膵島や肝細胞、MSC は、患者の血管から点滴や注射により移植されているが、移植直後には凝固反応や自然免疫が活性化されるため、多くの細胞が傷害を受けて死滅し、移植成績が大きく低下することが知られている。また、患者は、一生涯に亘り免疫抑制剤を服用しなければならない。そこで、本研究の細胞表面修飾剤の開発が成功すれば、この細胞傷害を抑制できるため細胞の生存率が上がり、生着率の成績が向上し、さらに免疫抑制剤の服用を軽減できるものと考えた。また、PEG 脂質を利用した細胞の表面修飾は、腎臓内の血管内皮細胞のコーティングにも適用できる。腎臓を患者へ移植した直後にも、細胞移植と同様に、凝固反応や自然免疫が活性化されるため、血管内皮細胞が傷害を受ける。これら一連の反応は、虚血再灌流傷害の一つである。そこで、血管内皮細胞を PEG 修飾や生理活性物質でコーティングすることで、虚血再灌流傷害の抑制を検討している。このことにより、細胞を保護できるため生着率が向上し、移植成績が大きく改善することが期待できるためである。

(2)学術的価値(本研究交流により得られた新たな知見や概念の展開等、学術的成果)

両親媒性高分子である PEG 脂質は、疎水性相互作用により、自発的にその疎水部が細胞の脂質二重層に導入される。他方、親水部の PEG 鎖は、細胞表面に提示されるため、その末端に生理活性物質を導入することで、カプセル薄膜や生理活性物質の固定化などの表面改質が可能になる。本共同研究を通して、抗凝固活性のあるヘパリンを結合した脂質を合成し、その機能を実証することに成功した。このヘパリン結合体は、修飾した細胞表面で抗凝固活性を有するだけでなく、抗補体活性も併せ持つことがわかった。この結合体を利用して、細胞移植や臓器移植へ応用し、移植直後に起きる虚血再灌流障害を制御できる可能性が示された。

(3)相手国との交流(両国の研究者が協力して学術交流することによって得られた成果)

研究代表者の寺村は、本共同研究を通じた学術交流によりその成果が評価され、ウプサラ大学から客員教授に任命された。また、共著論文として、多くの学術論文を発表することができた。

(4)社会的貢献(社会の基盤となる文化の継承と発展、社会生活の質の改善、現代的諸問題の克服と解決に資する等の社会的貢献はどのようにあったか)

世界中で多くの腎疾患の患者が腎臓移植を受けるべく、ドナーの提供を待っているが、実際に腎移植を享受できる患者は少ない。ドナー不足は深刻な問題である。この問題を解決するために、我々は、これまでの基準では廃棄されていた腎臓を利用することを目指して取り組んでいる。この共同研究で得られた細胞表面修飾剤で、腎臓のコーティングを行うことで、生着率を上げることができれば、廃棄予定の腎臓を使える可能性があり、より多くの患者を救うことが可能になる。

(5)若手研究者養成への貢献(若手研究者養成への取組、成果)

多くの学生や若手研究者を本共同研究に参加させて、交流を行うことができた。共著論文として、学术论文が発表できた

(6)将来発展可能性(本事業を実施したことにより、今後どのような発展の可能性が認められるか)

現在、国際共同研究加速基金(国際先導研究)に申請し、本共同研究をさらに広げて進めようと検討している。

(7)その他(上記(2)~(6)以外に得られた成果があれば記載してください)

スウェーデンでのベンチャー創業を行っている。