

主 論 文 要 旨

報 告 番 号	① 乙 第	号	氏 名	相 馬 雄 輔
主 論 文 題 名				
Metabolic changes of human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes and teratomas after transplantation (ヒト人工多能性幹細胞由来心筋細胞と奇形腫の移植後の代謝変化)				
(内 容 の 要 旨)				
ヒト人工多能性幹 (induced pluripotent stem : iPS) 細胞由来心筋細胞を用いた心臓再生医療は、重症心不全の新たな治療法として期待されている。分化誘導当初のヒトiPS細胞由来心筋細胞は胎児心筋と同等に未熟で、移植後に、特に代謝的にどの程度成熟するかは明らかになっていない。また、移植細胞の中に未分化ヒトiPS細胞が残存していた場合、奇形腫が形成される可能性がある。本研究の目的は、①移植後ヒトiPS細胞由来心筋組織の代謝的成熟を明らかにすること、②ヒトiPS細胞由来奇形腫の代謝を明らかにし、それに基づいた奇形腫の非侵襲的イメージング法を開発すること、である。 免疫不全マウスの心臓にヒトiPS細胞由来心筋細胞または未分化ヒトiPS細胞を移植し、移植2週、4週、12週後に解剖して心臓組織切片を作成した。移植心筋組織または奇形腫に対して、RNAシーケンスおよびイメージング質量分析を行い代謝的な評価を行った。さらに、これらの結果に基づき、心臓や皮下に形成された奇形腫を検出できるPETプローブを探索した。 移植心筋組織のRNAシーケンスでは、成熟したサルコメアタンパク・イオンチャネル・横行小管などの遺伝子発現が経時的に上昇し、形態的・機能的な成熟が示唆された。また、解糖系に関わる遺伝子発現は経時的に低下し、脂肪酸酸化に関わる遺伝子発現は経時的に上昇した。イメージング質量分析では、移植心筋組織において、移植2週では解糖系代謝産物が多く蓄積していたが、移植12週でホストと同程度まで低下した。以上から、移植心筋組織では、解糖系から脂肪酸酸化への代謝スイッチがみられ、代謝的な成熟が示唆された。奇形腫では、解糖系・TCA回路・電子伝達系に関わる遺伝子発現が低い一方で、正常組織では発現しないL型アミノ酸トランスポーター1などのアミノ酸トランスポーターの発現が上昇していた。また、奇形腫にはメチオニンや芳香族アミノ酸がホスト心筋と比べて2倍以上蓄積していた。芳香族アミノ酸の一つであるフェニルアラニンから誘導した¹⁸F]フルオロフェニルアラニン-PETでは皮下に形成された奇形腫に集積がみられた。投与60分後の奇形腫への集積は、骨格筋への集積と比較して有意に高かった。 本研究において、移植後ヒトiPS細胞由来心筋組織は、解糖系から脂肪酸酸化へ代謝を切り替え、代謝的な成熟が見られた。ヒトiPS細胞由来奇形腫ではアミノ酸トランスポーターの発現が上昇し、メチオニンや芳香族アミノ酸が蓄積していた。¹⁸F]フルオロフェニルアラニンは奇形腫に集積し、皮下や骨格筋内などに形成された奇形腫を検出できる可能性が示唆された。現在ではL型アミノ酸トランスポーター1に特異的なPETプローブの開発が進んでおり、今後このようなPETプローブで奇形腫をより明瞭に検出できる可能性がある。				