

血小板の高効率試験管内産生に向けた基盤技術の確立

国立国際医療センター研究所 高木 智(平成20~22年度)

<創薬基盤推進研究事業(政策創薬マッチング研究事業)>

研究目的

各種造血系疾患の治療に用いられる血小板製剤の安定な供給を目指し、献血以外の新しい血小板産生のための供給源の確保、試験管内での血小板産生系の確立は重要な検討課題である。さらに血液由来感染体混入の根絶を可能とする道程を示すことは臨床医学に大きなインパクトがある。

造血前駆細胞の新しい制御系を標的とし、巨核球系細胞群の増殖能自体を内因性に高める新しいアプローチを試みた。新しい供給源としての可能性が期待される各種幹細胞からの血小板分化誘導の基盤技術の確立を検討した。

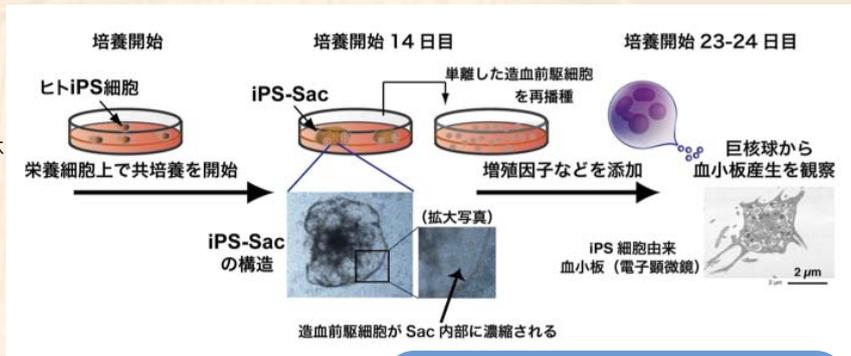
研究成果

マウスES細胞からストロマ細胞との共培養により、造血前駆細胞を多く含む嚢状構造体(ES-sacと命名)が形成されることを見いだした。

ES-sacより得た造血前駆細胞をさらに培養し、60%以上が成熟巨核球へと分化する血小板産生培養システムを確立した。

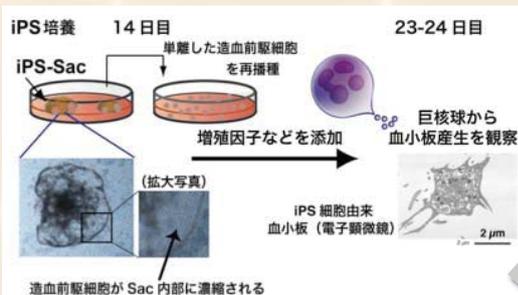
ヒトES細胞からも同様に血小板を生成することに成功した。

さらに、ヒトiPS細胞にこのシステムを応用して血小板産生に成功。



幹細胞からの血小板誘導法の確立

幹細胞からの血小板誘導法の確立



Blood 111: 5298-5306, 2008.

J Exp Med 207: 2817-2830, 2010.

培養系産生血小板の機能保持法

培養の一定時期にメタロプロテアーゼ阻害剤を添加することで止血活性を維持した血小板が得られることを発見。

J Exp Med 205: 1917-1927, 2008.

今後の展望

各種幹細胞からの血小板産生系を効率化する。iPS細胞からの産生系確立は、抗血小板抗体を誘導しにくい血小板供給を可能にする。

巨核球増幅制限シグナル阻害による巨核球増幅、分化効率への効果を検証し、血小板産生の効率化、スケールアップを検討。

試験管内産生血小板の生理活性を生体内評価系で検証する。

ソースとなる幹細胞の改変及び増幅

ヒト造血幹細胞からの血小板産生がLnk/SH2B3の機能及び発現阻害により亢進することを示した。

Exp Hematol 36: 897-906, 2008.

産生効率の良いiPS細胞株の選別法

iPS細胞からの血小板誘導系の最適化を行い、血小板産生に適しているiPS細胞株を決定するための指標を見いだした。

J Exp Med 207: 2817-2830, 2010.

産生血小板の機能評価法の構築

従来のin vitro機能評価に加えて、生体内での“止血血栓形成の素過程”が可視化できるin vivo機能評価系を構築した。

J Clin Invest 120: 179-190, 2010.

