

令和3年度寄附講座活動実績報告書

寄附講座名： 人工臓器・心臓移植・再生医学講座

所 属 長： 夜久 均

1 寄附講座の目的

重症心不全に対する人工心臓治療の基礎整備を行い、人工心臓補助下にある心臓を再生医学の観点より研究し、不全心の再生・人工心臓からの離脱を可能とする統合治療の開発を通じて、心臓移植治療に向けた基盤形成を行う。

2 報告年度に係る取組状況

再生医学研究

1. Mitochondrial DNA replacement

In vitroにおいて、細胞のミトコンドリアDNAを置換する方法を新規に作出し、現在のところ治療法が存在しないミトコンドリア病の根治療法の基盤を形成する研究を行なっている。現在、本技術を基礎にアメリカ・ボストンに設立されたImel Biotherapeutics Incとの共同研究を進めており、ミトコンドリア置換法を用いてミトコンドリア病の臨床開発を、ミシガン大学、ペンシルバニア小児病院とも連携して進行中である。本年度は、ミトコンドリア置換の基盤技術を論文化し発表した。また、T細胞疲弊を解除することへの応用及び、プロトコールの改変に関する応用特許を出願した。

2. 新規界面活性剤による脱細胞技術の開発

臓器としての脱細胞化及び再細胞化による臓器創出技術が、様々な臓器において発表されているが、炎症・血栓・再細胞化不良など越えるべきハードルはまだ大きなものがある。これに対して、新たな界面活性剤による脱細胞化技術により心臓外科領域に適応可能な素材の開発を行なっている。臨床へのマテリアル提供に向けて株式会社三洋化成工業と共同研究を継続中である。

3. RNA decay の細胞分化・感染制御における役割の解明

細胞分化にRNA decayが必要であること、及びEctopic Differentiation、殊にArrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathyに対する脂肪細胞置換に対す

る新しい治療法の開発に繋げるべく研究を行っている。脂肪分化にRNA Decayが必須であることを証明し、その成果はCell Death and Diseasesに掲載された。加えて、RNA Decayが細胞内のVirusに対するInnate Immunityの重要な役割を果たしていることがわかり、SARS-CoV-2制御に応用可能と考え、AMEDから研究費を獲得しRNA Decayを賦活化させる創薬開発を行い、Lead compoundを見出すことができ、現在in vivoにおいてその薬効を確かめているところである。

4. 稀少疾患を対象とした細胞を用いた新たな治療戦略の構築

Lysosome病を対象として、明治薬科大学と共同研究にてEx Vivo Gene Therapyのスキームにて治療法開発を行っており、MacroencapsulationとSpheroidを組み合わせた新規のModalityを開発し、論文発表を行なった。また、Lysosome病の酵素補充療法における中和抗体の問題点に関して、CAR T細胞技術を応用した特異的B細胞除去方法を開発し、メディネット株式会社と共に臨床開発を行っている。

3 報告年度における著書、論文、学会発表、講演、研究助成等の実績

R3 (2021) 年度 論文

1: Shikuma A, Kami D, Maeda R, Suzuki Y, Sano A, Taya T, Ogata T, Konkell A, Matoba S, Schunck WH, Gojo S. Amelioration of Endotoxemia by a Synthetic Analog of Omega-3 Epoxyeicosanoids. *Front Immunol.* 2022 Feb 24;13:825171. doi: 10.3389/fimmu.2022.825171. PMID: 35281027; PMCID: PMC8908263.

2: Kami D, Suzuki Y, Yamanami M, Tsukimura T, Togawa T, Sakuraba H, Gojo S. Genetically Modified Cell Transplantation Through Macroencapsulated Spheroids with Scaffolds to Treat Fabry Disease. *Cell Transplant.* 2021 Jan-Dec;30:9636897211060269. doi: 10.1177/09636897211060269. PMID: 34931534; PMCID: PMC8842475.

3: Yamanami M, Kanda K, Morimoto K, Inoue T, Watanabe T, Sakai O, Kami D, Gojo S, Yaku H. A tissue-engineered, decellularized, connective tissue membrane for allogeneic arterial patch implantation. *Artif Organs.* 2022 Apr;46(4):633-642.

doi: 10.1111/aor.14102. Epub 2021 Nov 12. PMID: 34739732.

4: Maeda H, Kami D, Maeda R, Shikuma A, Gojo S. Generation of somatic mitochondrial DNA-replaced cells for mitochondrial dysfunction treatment. *Sci Rep.* 2021 May 25;11(1):10897. doi: 10.1038/s41598-021-90316-1. Erratum in: *Sci Rep.* 2021 Oct 12;11(1):20587. Erratum in: *Sci Rep.* 2021 Dec 10;11(1):24099. PMID: 34035362; PMCID: PMC8149667.

5: Maeda R, Kami D, Shikuma A, Suzuki Y, Taya T, Matoba S, Gojo S. RNA decay in processing bodies is indispensable for adipogenesis. *Cell Death Dis.* 2021 Mar 17;12(4):285. doi: 10.1038/s41419-021-03537-7. PMID: 33731683; PMCID: PMC7969960.

6: Inoue T, Kanda K, Yamanami M, Kami D, Gojo S, Yaku H. Modifications of the mechanical properties of in vivo tissue-engineered vascular grafts by chemical treatments for a short duration. *PLoS One.* 2021 Mar 12;16(3):e0248346. doi: 10.1371/journal.pone.0248346. PMID: 33711057; PMCID: PMC7954299.

7: Inoue T, Kanda K, Yamanami M, Kami D, Gojo S, Yaku H. Effects of Short-Duration Ethanol Dehydration on Mechanical Properties of Porcine Pericardium. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2021 Jun 20;27(3):169-175. doi: 10.5761/atcs.oa.20-00133. Epub 2020 Oct 16. PMID: 33071245; PMCID: PMC8343029.

特許申請

発明等の名称 : METHODS AND COMPOSITIONS FOR REDUCING IMMUNE CELL EXHAUSTION USING MITOCHONDRIA REPLACEMENT

出願番号 : US Application No. US63/190, 115; 出願日 : 2021年5月18日

発明者 : 五條理志、上大介 ; 出願 : IMEL Biotherapeutics Inc.

発明等の名称 : METHODS AND COMPOSITIONS FOR GENERATING MITOCHONDIA REPLACED

LYMPHOID CELLS

出願番号：US Application No. 63/190,078；出願日：2021年5月18日

発明者：五條理志、上 大介；出願：IMEL Biotherapeutics Inc.

研究費（当該年度）

日本医療研究開発機構 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業：
令和3年～令和4年：ペプチド模倣技術を用いた新規SARS-CoV-2感染症に対する治療薬の開発：代表 小路弘行：助成金額 1500万

ライソゾーム病酵素補充療法後の中和抗体産生B細胞の特異的排除法の開発

2019-06-28 - 2021-03-31 五條 理志 京都府立医科大学 挑戦的研究(萌芽)

生体内組織工学技術による結合組織膜を用いた先天性心疾患に対する肺動脈拡大術の試み 2019-04-01 - 2024-03-31 山南 将志 京都府立医科大学 基盤研究(B)

自家・他家由来生体材料を心臓血管補填組織として用いるために最適な処理方法の開発 2018-04-01 - 2021-03-31 井上 知也 京都府立医科大学 基盤研究(C)

分化転換におけるRNA代謝解析

2018-04-01 - 2021-03-31 上 大介 京都府立医科大学 基盤研究(C)

バイオ3Dプリンティング技術、幹細胞技術を用いた冠動脈バイパス用人工血管の開発 2017-04-01 - 2021-03-31 伊藤 学 佐賀大学, 医学部 基盤研究(B)

バイオ3Dプリンタ、幹細胞技術を用いた心血管組織の開発と、組織内細胞動態の解明 2016-04-01 - 2021-03-31 森田 茂樹 佐賀大学, 医学部 基盤研究(A)

※欄内におさまらない場合は枠を広げて記入のこと。

※大学ホームページ等において公表することとなるので、秘密情報については記載しないこと。