

令和4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： 的場 聖明

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を血液幹細胞に対して実施し、その細胞を生体に移植してその影響を確かめる実験を進めた。また、T細胞に対してのミトコンドリア置換を行うことで、免疫老化・疲弊といった病態に介入する可能性の糸口を掴み、興和株式会社とIMEL Biotherapeuticsの3社にて共同開発を行う契約を締結した。

2. 細胞内 Protein-Protein Interaction の新規制御方法の開発

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。その研究の過程で、Protein-RNA及びProtein-Protein interactionを効率的に制御し得るシステムの開発が必要となり、mRNA medicineを利用したコンストラクトを構築し、その有用性を実証することができた。

### 3. 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新規のスキームにての治療法開発を行っている。Mitochondrial biogenesis activatorであるZLN005が、Lysosomal acidifierであることを発見し、Lysosome病のみならず、感染症初期のPathogen loadを有効に減少させることを実証した。今後は、臨床への展開を検討していきたいと考えている。

### 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

#### R4 (2022) 年度 論文

1: Suzuki Y, Kami D, Taya T, Sano A, Ogata T, Matoba S, Gojo S. ZLN005 improves the survival of polymicrobial sepsis by increasing the bacterial killing via inducing lysosomal acidification and biogenesis in phagocytes. *Front Immunol.* 2023 Feb 3;14:1089905. doi: 10.3389/fimmu.2023.1089905. PMID: 36820088; PMCID: PMC9938763.

2: Kami D, Ishizaki T, Taya T, Katoh A, Kouji H, Gojo S. A novel mRNA decay inhibitor abolishes pathophysiological cellular transition. *Cell Death Discov.* 2022 Jun 7;8(1):278. doi: 10.1038/s41420-022-01076-4. PMID: 35672286; PMCID: PMC9174231.

3: Shikuma A, Kami D, Maeda R, Suzuki Y, Sano A, Taya T, Ogata T, Konkel 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.

#### 特許申請

無し

研究費 (当該年度)

血液幹細胞におけるミトコンドリアDNA置換によるミトコンドリア病治療の開発

2022-04-01 - 2025-03-31 五條 理志 京都府立医科大学 基盤研究(B)

FRETシステムを用いた多検体解析系の構築とウイルス重合タンパク質阻害剤の探索

2021-04-01 - 2024-03-31 上 大介 京都府立医科大学 基盤研究(C)

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)

患者の体内で再生する自家結合組織代用血管の臨床応用の適応拡大をめざした多角的  
研究 2020-04-01 - 2025-03-31 神田圭一 京都府立医科大学 基盤研究(B)

特殊施設を要さず手術室内で実現する、同種移植用・生体内再生誘導型代用血管の開発  
2020-04-01 - 2023-03-31 渡辺 太治 京都府立医科大学 基盤研究(C)

同種・異種動物体内で作成する高信頼性生体内組織工学代用血管の最適な化学処理法開  
発 2021-04-01 - 2024-03-31 井上知也 京都府立医科大学 基盤研究(C)

高圧処理自家皮膚組織の”自己体内再生型”血管補填材料としての応用

2019-06-28 - 2023-03-31 山南 将志 京都府立医科大学 挑戦的研究(萌芽)

高圧処理技術にて殺細胞処理した皮膚組織を自己体内再生型血管移植片として用いる  
試み 2022-06-30 - 2025-03-31 山南 将志 京都府立医科大学 挑戦的研究(萌芽)

脱細胞化異種由来セルフリー・デバイスを核に患者体内で再生される代用血管の開発  
2022-06-30 - 2025-03-31 神田圭一 京都府立医科大学 挑戦的研究(萌芽)

※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。