

令和6年3月21日

各報道機関文教担当記者 殿

## 幹細胞ソースのシングルセル解析による 血管新生細胞の同定に成功！

金沢大学医薬保健研究域医学系（循環器内科）の高村雅之教授，薄井荘一郎准教授，大阪大学（PRIME）の Vivian Hwa 教授，シンシナティ大学（米国）の井上己音研究員，Juan Gurmaches 助教の共同研究グループは，ヒト幹細胞源におけるシングルセル解析から，治療応用性を期待される血管新生細胞群を同定することに成功しました。

カテーテル治療や外科手術でも，治療の困難な重症虚血肢（※1）や虚血性心疾患（※2）などの難治性心血管病の新規治療法として，患者自身から採取可能な幹細胞を用いた再生医療に注目が集まってきました。しかし，非常に多様な幹細胞集団のどの細胞分画（サブセット）が真に治療効果が高いのかは不明でした。

このたび，金沢大学とシンシナティ大学の共同研究チームは，ヒトで採取可能な幹細胞ソース（骨髄・皮下脂肪・臍帯血）のシングルセル解析と，免疫不全マウスを用いた異種移植実験により，表面抗原 CD271 陽性の脂肪幹細胞（※3）が非常に高い血管新生（※4）能を有していることを見出しました。

さらに，CD271 陽性幹細胞サブセットがどのような患者から良好に採取可能か，なぜそのような高い血管新生能を有するのか，詳細な検討を重ねました。

これらの知見は将来，従来の治療法が無効な虚血性心血管病に活用されることが期待されます。

本研究成果は，2023年12月20日午後1時（日本時間）に学術誌『*Cell Reports Medicine*』にオンラインで公開され，12月号の表紙を飾りました。



せました (図 B)。

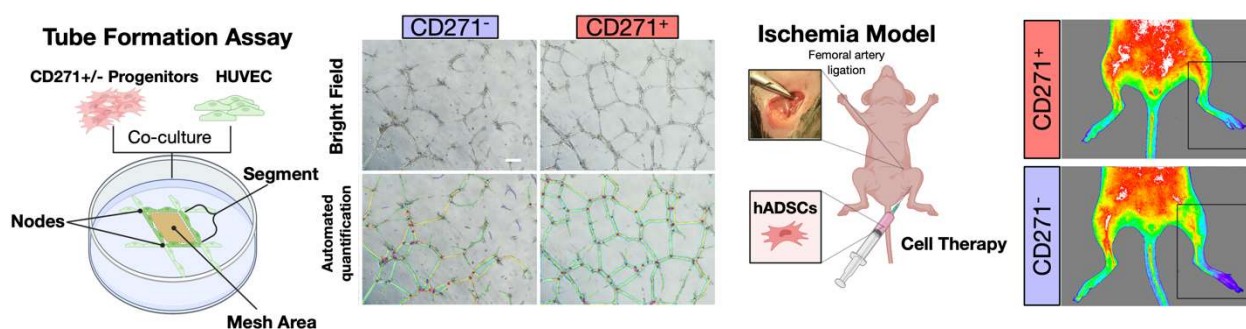


図 B

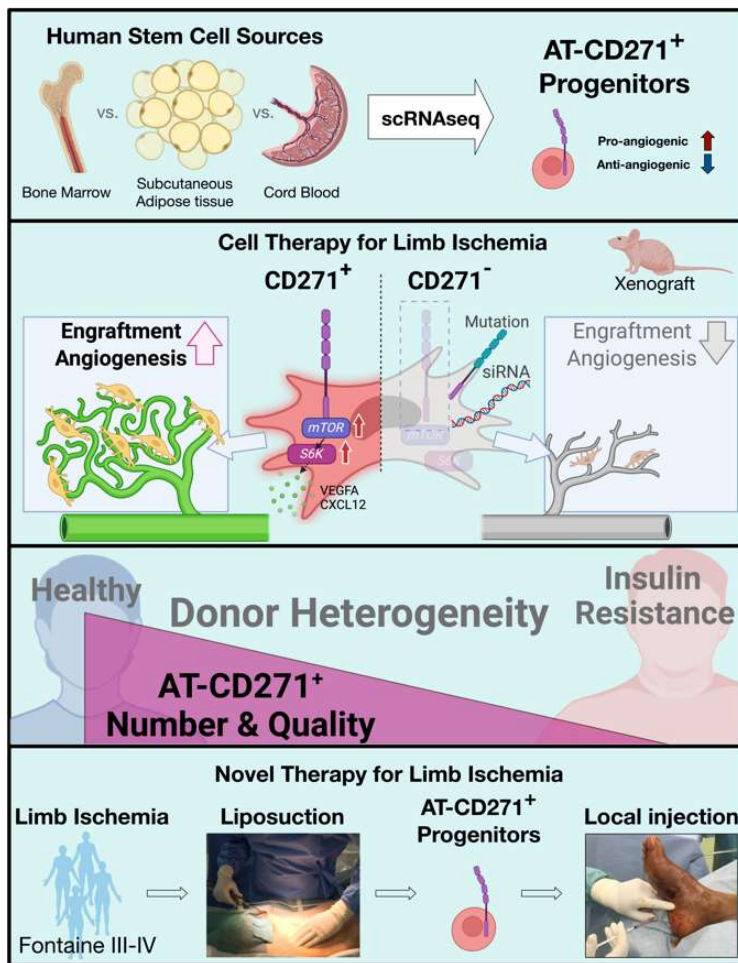
CD271 シグナル伝達は複数のリガンド・コレセプターと協調しており，血管新生能力を促進する分子機構として NGF (リガンド) / CD271 / TrkB (コレセプター) / mTOR axis が重要であることを見出しました。

CD271 陽性細胞の治療効果を検証するため，インスリン抵抗性および感受性患者からそれぞれ未分類の脂肪組織由来幹細胞 (ADSCs) と CD271 陽性細胞を抽出し，虚血性四肢モデルで評価しました。その結果，CD271 陽性細胞療法が，従来の ADSCs よりも優れた定着性を示しました。およそ 40 例の患者由来脂肪サンプルの解析により，多くの患者で十分量の CD271 細胞を採取可能でした。特に，代謝的に健康なドナーの CD271 陽性細胞が，良好な血管新生能力を有していることが確認されました。

### 【今後の展開】

本研究により，患者自身の皮下脂肪吸引より分離精製した CD271 陽性幹細胞を用いた，より高い効果を持つ再生療法の実現が期待されます。その安全性と効果の検証に，臨床試験へとつなげていくことが直近の展開目標となっています。

本研究は，日本学術振興会 (科研費・海外特別研究員) ならびに NIH (米国) の支援を受けて実施されました。



(図 C の解説)

脂肪組織由来の幹細胞は、骨髄や臍帯と比較して高い血管新生能を持つ。

脂肪組織中の CD271 陽性細胞が優れた血管新生遺伝子プロファイリングを持つ。

インスリン抵抗性が高いドナーでは CD271 陽性細胞数が減少する。

重症下肢虚血に対する CD271 陽性細胞を用いた細胞療法は優れた治療効果を示す。

図 C : 本研究の概要図

重篤な下肢虚血に対する新たな細胞治療には、強力な血管新生促進能を持ち、細胞採取が容易な細胞集団を同定することが必要です。本研究では、ヒト皮下脂肪組織に存在する CD271 を発現する間葉系前駆細胞が強い血管新生能を持ち、重症下肢虚血の新規治療戦略として有望であることを明らかにしました。



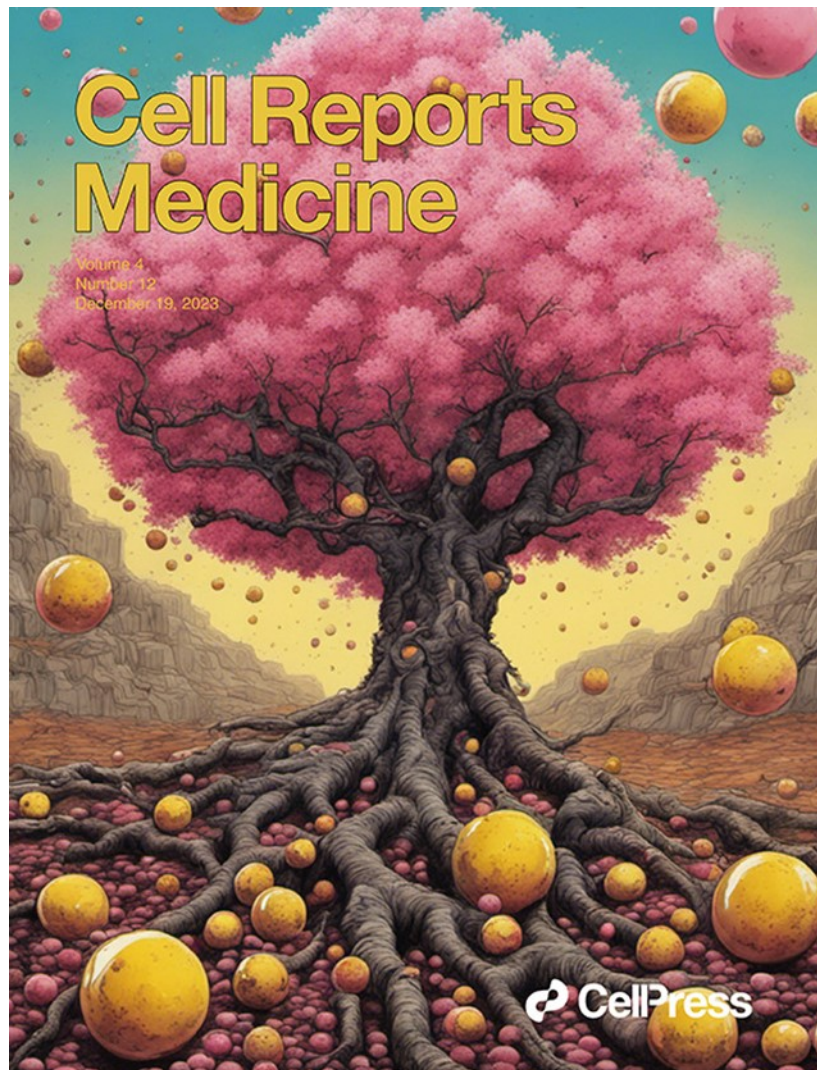


図 D : 本研究のイメージイラスト

この図は、四肢虚血の異種移植モデルを示しています。脂肪組織由来 CD271 陽性細胞（黄色）が、長期間の生着（PKH27 赤色）を伴って新生血管（根）を促進し、血流回復（桜の花）を達成することを表現しています。

この本研究のイメージイラストは、学術誌『*Cell Reports Medicine*』2023 年 12 月号（volume 4, issue12）の表紙を飾りました（図 D）。

## 【掲載論文】

雑誌名 : *Cell Reports Medicine*

論文名 : Single cell transcriptomics identifies adipose tissue CD271<sup>+</sup> progenitors for enhanced angiogenesis in limb ischemia

(シングルセル解析による血管新生性 CD271 脂肪幹細胞の同定)

著者名 :

Oto Inoue, Chiaki Goten, Daiki Hashimuko, Kosei Yamaguchi, Yusuke Takeda, Ayano Nomura, Hiroshi Otsuji, Shinichiro Takashima, Kenji Iino, Hirofumi Takemura, Manasi Halurkar, Hee-Woong Lim, Vivian Hwa, Joan Sanchez-Gurmaches, Soichiro Usui, Masayuki Takamura

(井上己音, 五天千明, 橋向大輝, 山口鋼正, 竹田悠亮, 野村あやの, 大辻浩, 高島伸一郎, 飯野賢司, 竹村博文, Manasi Halurkar, Hee-Woong Lim, Vivian Hwa, Joan Sanchez-Gurmaches, 薄井荘一郎, 高村雅之)

掲載日時 : 2023 年 12 月 20 日午前 1 時 (日本時間) にオンライン版に掲載

DOI : 10.1016/j.xcrm.2023.101337

URL : <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2023.101337>

## 【用語解説】

※1 : 重症虚血肢

動脈硬化によって動脈が狭くなったり詰まったりして、下肢の血行障害を起こす閉塞性動脈硬化症の中で最も重症の病態です。

※2 : 虚血性心疾患

虚血性心疾患とは、冠動脈が狭くなったり (狭心症)、閉塞したりする (心筋梗塞) ことで血流障害を起こす病気です。

※3 : 脂肪幹細胞

脂肪組織から採取される幹細胞で、骨芽細胞、脂肪細胞、筋細胞、軟骨細胞など、さまざまな細胞への分化能を持つとされる細胞です。

※4 : 血管新生

組織の維持や増殖に必要な酸素や栄養を得るために、既存の血管から新しい血管がつくられること。

-----  
**【本件に関するお問い合わせ先】**

■ 研究内容に関すること

金沢大学医薬保健研究域医学系

教授 高村 雅之 (たかむら まさゆき)

TEL : 076-265-2259

E-mail : mtakamura@staff.kanazawa-u.ac.jp

■ 広報担当

金沢大学医薬保健系事務部総務課総務係

藤橋 真紀 (ふじはし まき)

TEL : 076-265-2109

E-mail : t-isomu@adm.kanazawa-u.ac.jp