

再生幹細胞生物学研究室



Laboratory of Regenerative medicine and Stem cell Biology



大根田研

<http://www.md.tsukuba.ac.jp/stemcell>

組織幹細胞治療法の開発

骨髄
脂肪
歯髄
臍帯

間葉系幹細胞 (MSC) **血管内皮前駆細胞 (EPC)**

FACS 細胞分取

細胞培養
-正常酸素下
-低酸素下

In vitro 解析
・増殖能
・分化能
・FACS解析
・遺伝子発現

In vivo 解析
-骨折モデル
-再血管形成モデル
-創傷治癒モデル

【骨再生】
非投与 脂肪由来MSC投与
Kimura et al., Stem Cells Dev, 2014

【脳梗塞治療】
非投与 脂肪由来EPC投与
Nakamura et al., Biochem Biophys Res Commun, 2012

幹細胞への代謝性疾患・老化の影響の解明

2型糖尿病
慢性腎疾患
ステロイド投与患者

MSC

In vitro 解析

機能性幹細胞の再生
機能性MSC

臨床応用

動物移植実験

幼児

【創傷治癒効果】
PHD2ノックダウンにより慢性腎疾患MSCの創傷治癒効果が高まる。
Khanh et al., Stem Cells Dev, 2017

【骨再生】
Dkk1ノックダウンによりステロイド投与患者におけるMSCの骨再生能が改善する。
Kato et al., Stem Cells Dev, 2018

非投与 健康者MSC 慢性腎疾患MSC 慢性腎疾患MSC+shPHD2

非投与 健康者MSC ステロイドMSC ステロイドMSC+shDkk1

細胞外小胞を用いた新規治療法の開発

組織幹細胞

細胞外小胞 (EV)
miRNA
mRNA
Protein

機能性の同定・解析
・マイクロアレイ解析
・プロテオソーム解析

機能補完
機能障害の組織幹細胞
機能性組織幹細胞

無細胞療法
Anti-T2DM
Anti-aging

感染症による重症化を防ぐ
コロナウイルス

【機能補完】
健康者細胞由来外小胞が2型糖尿病由来MSCの創傷治癒能力を高める。
Trinh et al., Biochem Biophys Res Commun, 2016

【無細胞療法】
乳幼児の細胞外小胞が2型糖尿病モデルマウスの創傷治癒効果を高める。
Khanh et al, 2020

非投与 健康者MSC 糖尿病患者MSC 糖尿病患者MSC+EV

非投与 高齢者由来MSC-EV 幼児由来MSC-EV

がん細胞への低酸素の影響の解明

幹細胞は生体内において低酸素環境下に存在します。低酸素が幹細胞の性質にどのように影響するのか低酸素応答転写因子HIFの遺伝子改変マウスを用いて研究しています。

PHD → **HIF**

HIF → **HRE**

低酸素

【HIF2α ノックダウンマウス】

がん細胞移植実験
HIF-2ノックダウンマウスでは、がん細胞の増殖が抑制される。
Yamashita et al., J. Biol. Chem, 2008

脾臓の血管新生異常
HIF-2ノックダウンマウスでは、毛細血管形成が阻害される。
Tsuboi et al., J. Cell. Physiol, 2015

【HIF3α ノックアウトマウス】

心臓の発達異常
HIF-3ノックアウトマウスでは、心臓の異常発達が見られる。
Yamashita et al., Molecular and Cellular Biology 2008

肺の血管異常
HIF-3ノックアウトマウスでは、肺の異常発達が見られる。
Kobayashi et al., Genes to Cells, 2015

WT HIF2kd

WT HIF2kd

WT HIF3KO

WT HIF3KO