



Title	ONO-1301 Enhances Post-transplantation Survival of Human Induced Pluripotent Stem Cell-derived Cardiac Tissue Sheet by Promoting Angiogenesis
Author(s)	Qu, Xiang
Citation	大阪大学, 2023, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/92866
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論 文 内 容 の 要 旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	曲 翔
論文題名 Title	ONO-1301 Enhances Post-transplantation Survival of Human Induced Pluripotent Stem Cell-derived Cardiac Tissue Sheet by Promoting Angiogenesis (ONO-1301の血管新生促進効果によるhiPSC由来心筋組織移植後の生着能促進効果に関する検討)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕	
<p>Transplanting human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocyte (hiPSC-CM) tissue sheets effectively treat ischemic cardiomyopathy. Cardiac functional recovery relies on graft survival and angiogenesis played an important part. ONO-1301 is a synthetic prostacyclin analog with pro-angiogenic factor production effects. We hypothesized that the application of slow-release ONO-1301 scaffold in hiPSC-CM tissue sheet transplantations could promote host-graft angiogenesis and enhance tissue survival and therapeutic effect.</p>	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
<p>Methods: We developed hiPSC-CM tissue sheets with ONO-1301 slow-release scaffold and evaluated their morphology, gene expression, and effects on angiogenesis. Subsequently, three sheet layers were transplanted into a rat myocardial infarction (MI) model. Left ventricular ejection fraction, gene expression in the MI border zone, and angiogenesis effects were investigated 4 weeks after transplantation.</p> <p>Results: In vitro assessment revealed that ONO-1301 was slowly released, upregulating the expression of angiogenesis-related genes and promoting angiogenesis. Transplantation data demonstrated that ONO-1301 administration positively correlated with graft survival in vivo. Cardiac tissue as thick as $\sim 900 \mu\text{m}$ was retained in the ONO (+) treated group. Additionally, left ventricular ejection fraction of the ONO (+) group was significantly enhanced, when compared to that of the ONO (-) group. ONO (+) group showed significantly improved interstitial fibrosis, higher capillary density, increased number of mature blood vessels, along with an enhanced supply of oxygen and nutrients.</p>	
〔総 括(Conclusion)〕	
<p>We developed slow-release ONO-1301 scaffold for cardiac tissue engineering. It provided an efficient delivery method that tripled the number of transplanted cells. The slow release of ONO-1301 promotes angiogenesis between the host and graft and improves nutritional and oxygen supply, thereby enhancing the survival of transplanted cells, effectively improving ejection fraction and therapeutic effects.</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 曲翔 QU XIANG	
論文審査担当者	(職) 氏名
	主査 大阪大学教授 宮川 繁 宮川繁
	副査 大阪大学教授 坂田 泰史 坂田泰史
	副査 大阪大学教授 新谷 康 新谷康

論文審査の結果の要旨

ヒトiPS由来心筋細胞移植は、心筋組織を再生させ、重症心不全治療への応用が期待されている。主たる作用機序として血管新生作用が認められており、宿主と移植組織間の血管新生を促進する技術の開発が注目されている。

本研究では、血管新生作用が報告されているプロスタサイクリン受容体アゴニストであるオキシム誘導体低分子化合物ONO-1301を、PLGAナノファイバーに融合させ、これを足場として、iPS細胞由来心筋細胞を播種した多層組織を構築した。この移植デバイスを心筋梗塞モデルラットに移植した結果、ONO-1301の徐放効果が認められ、足場を用いない単層組織と比較して移植植物の残存期間が延長し、血管新生効果が増強され、より高い心機能回復効果が確認された。

本研究により、新規移植デバイスを用いた心筋再生治療法の有効性が示され、今後多種類の細胞移植の臨床応用に期待されることから、学位に値するものと認める。