

## 研究テーマ ●ES/iPS細胞での再生療法(腫瘍化を克服する技術)の開発

医歯学総合研究科・遺伝子治療・再生医学

教授 小戩 健一郎  
准教授 三井 薫

### 研究の背景および目的

<https://www3.kufm.kagoshima-u.ac.jp/anatomy2/>

難治性疾患への革新的な治療法として、ヒト多能性幹細胞(ES細胞・iPS細胞)から体外で心臓における心筋細胞等の目的細胞を創り、細胞移植する再生医療の開発が期待されています。その臨床化実現のために解決すべき最重要課題は移植細胞の腫瘍化の問題。つまり残存未分化細胞による奇形種(目的以外の細胞が混在)やiPS細胞からの癌化の克服なしには、安全性が確保できず臨床化は困難です。我々は遺伝子治療研究で培ったベクター・発現技術を基盤に「幹細胞の腫瘍化を克服する独自技術」を開発しました。この技術を中心に、オリジナリティーの高いES/iPS細胞の研究を進めています。

### ■おもな研究内容

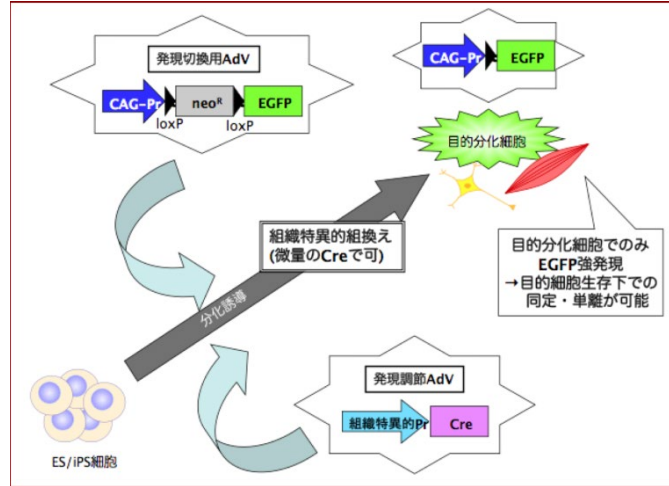
\* 1: 目的の臓器/組織に限定して遺伝子のスイッチが入るようにできる塩基配列  
\* 2: 遺伝子の運び屋として遺伝子改変したウイルスで、優れた遺伝子導入機能を持つ

#### (1) ACT-SC(Adenoviral conditional targeting in stem cell)法によるES/iPS細胞由来の目的細胞の高純度単離・非腫瘍化技術

目的細胞を単離するには、多くの場合、組織特異的のプロモーター\*1で蛍光蛋白を発現する細胞株を創る方法しかありませんでした。これは多大な労力と時間を要するうえに全く機能しない場合も多く、応用研究を妨げる最大の障害でした。

我々はこの原因が組織特異的プロモーターの低活性にあることを見出し、いかなる目的細胞でも簡単・確実・迅速・高純度で選別単離できるACT-SC法を開発しました。

本法は、アデノウイルスベクター\*2を用いて、ES/iPS細胞に2種類の遺伝子構築を導入し、簡単(培養液に添加)、高効率(100%までに)、目的細胞だけに蛍光蛋白を強発現させることができます。組織特異的プロモーターを自在に変更することで、あらゆる目的細胞を同定・可視化・単離できる初めての標準化単離技術です。



#### (2) 腫瘍化を阻止する新たなバイオ技術の開発と、他のES/iPS細胞の研究

現在、iPS細胞の癌化抑制の試みはリプログラミング法の改良が主体となっていますが、この間接的な腫瘍抑制のみで臨床応用可能なレベルの安全性が達成できるかは疑問です。我々は「直接的に腫瘍抑制・除去する技術」という、他とは全く違う観点からの技術開発を行い、ACT-SC法の応用に加え、さらにオリジナルのバイオ技術を開発しています。また分化誘導においても心筋細胞、神経細胞など様々な研究を進めています。

### 期待される効果・応用分野

ES/iPS細胞から目的細胞だけを単離することは、創薬での毒性・薬効試験への応用、「他細胞種混在と腫瘍化の克服」の点から再生医療応用に必須の最重要課題ですが、標準化技術が未確立でした。ACT-SC法は様々な目的細胞の同定・単離を簡単、効率的に行うことが可能な初めての標準化技術で、ES/iPS細胞の全領域の研究と応用(事業化)に貢献します。また「iPS細胞由来の癌化」は再生医療応用を拒む最大の問題であるため、これを直接解決するオリジナル技術の開発も進めています。

### ■共同研究・特許などアピールポイント

- ACT-SC法(1)は*Mol Ther* 2006に発表(&同表紙、ニュース) 特許は国内成立(特許第4624100号)
  - 腫瘍化阻止の新技术(2)は、特許第6037393号・W02012/133674、特許第6264670号
  - 本領域の心筋分化や神経の研究は*Circ J* 2004 (&表紙)や*Brain Res* 2010)などに発表
- \* 共同研究や事業化パートナーの企業を募集中

### コーディネーターから一言

ES/iPS細胞から様々な目的細胞を単離する標準化技術[ACT-SC法]を開発。ES/iPS細胞の実用化に大きく寄与できます。創薬や再生医療への応用に向けて、興味のある研究者や企業等との提携や共同研究を求めています。

研究分野	再生医学、幹細胞生物学、腫瘍学
キーワード	ES細胞、iPS細胞、アデノウイルスベクター、単離技術、細胞移植療法、ACT-SC法