

東京大学医科学研究所共同研究拠点事業

平成 25 年度若手シンポジウム(平成 25 年 11 月 28 日(木))

会場：東京大学医科学研究所 2 号館 2 階大会議室

<抄録集>

**13:05-13:35 内橋俊大** 東京大学医科学研究所 先端がん治療分野/

大阪大学大学院 歯学研究科 口腔外科学第一教室(共同研究拠点)

演題名：第三世代がん治療用単純ヘルペスウイルス I 型 G47Δ を用いた口腔扁平上皮癌の新規治療戦略

[緒言]口腔扁平上皮癌（以下 OSCC）は、通常手術療法、放射線治療、化学療法などにより治療されているが、進行症例に対しては必ずしも充分ではなく、また拡大手術により著しい QOL の低下を来すことから、新たな治療法が必要とされている。

第三世代がん治療用単純ヘルペスウイルス I 型(HSV-1)の G47Δ は、人為的三重変異により、腫瘍細胞でのみ高いウイルス複製能を現し、また全身性の特異的抗腫瘍免疫を強力に誘導すると同時に、高い安全性を保持している。本研究では、OSCC に対する G47Δ の治療効果を検討した。[方法] *In vitro* では、ヒト OSCC 細胞株を用いて殺細胞効果ならびにウイルス複製能を調べた。さらに、ヒト OSCC 細胞株を用いてヌードマウスで皮下腫瘍モデル、舌腫瘍モデル、腫瘍尾静脈投与による肺転移モデルを作成し、G47Δ 投与による抗腫瘍効果を調べた。皮下腫瘍モデルと舌腫瘍モデルでは局所投与、肺転移モデルでは尾静脈投与を行った。また、舌腫瘍モデルでは免疫染色およびリアルタイム PCR により頸部リンパ節転移巣への G47Δ の移行、および抗腫瘍効果を評価した。[結果]*In vitro* にて、大部分のヒト OSCC 細胞株は G47Δ に感受性があり、また高いウイルス複製能を示した。ヌードマウス OSCC 皮下腫瘍モデルにおいて、G47Δ は腫瘍の増殖を有意に抑制した。舌腫瘍モデルにおいても、G47Δ を投与したマウスは有意に生存期間が延長し、またリンパ節転移巣に対しても奏功した。さらに転移モデルにおいて、尾静脈より G47Δ を投与したところ、肺転移はほぼ完全に抑制された。[結論・考察] G47Δ を用いたウイルス療法は、OSCC のマウス腫瘍モデルにおいて、原発巣のみならず、転移巣に対しても有効であった。これらの結果より、G47Δ は OSCC の有効な治療法に成り得ることが示唆された。

**13:35-14:05 金井信雄/小林慎一郎** 東京女子医科大学 先端生命医科学研究所

演題名：上皮細胞シートを用いた食道再生ヒト臨床研究、今後の展望

当研究所では 1990 年代よりシート状の細胞“細胞シート”を単層あるいは積層化して組織を作製し移植するという独自の概念（Cell Sheet Engineering）を提唱し、研究開発を進めてきた。この細胞シートを用いた再生医療的治療として 2003 年から口腔粘膜細胞シートによる角膜上皮再生、2006 年から筋芽細胞シートによる重症心不全治療などの臨床研究が進められている。われわれのグループでは上皮細胞シートを用いた食道表在癌内視鏡治療後

の食道上皮再生の研究を行っており、2008年から東京女子医大病院にて探索的臨床研究、2012年からカロリンスカ研究所にて欧州ヒト臨床研究、2013年からスーパー特区制度を利用して長崎大学病院にて研究所CPCから細胞シートを空輸して臨床研究を行ってきた。今後展開していくヒト臨床研究や治験の準備段階として行っている大動物研究の結果も含めて紹介する。

**14:05-14:35 原口健** 東京大学医科学研究所 宿主寄生体分野

演題名：高効率 microRNA 阻害法の開発

miRNA(microRNA)は内在性の18~25塩基の小さなNon-coding RNAであり、配列相補性に基づき標的となるmRNAに結合し、その翻訳阻害や分解を行うことにより標的遺伝子の発現抑制を行う。miRNAは多くの生物種に存在し、ヒトにおいては現在2500種以上報告されている。それぞれのmiRNAは多くの標的遺伝子を持っており、発生、分化といった生命現象や、癌をはじめとする疾患において重要な機能を果たしている。miRNAの機能解析には高効率で安定的に特定のmiRNAの機能を阻害する技術が不可欠である。そこで我々は独自の二次構造を有し、特定のmiRNAの活性を阻害することができるDecoy RNAである「TuD RNA (Tough Decoy RNA)」を開発した。TuD RNAはRNA polymerase IIIにより転写することができ、この発現ユニットを搭載したTuD RNA発現ベクターは、他のmiRNA阻害ベクターに比べて顕著に高い阻害効果を有している。さらに我々はmiRNAを標的とした核酸医薬の開発を目指し、TuD RNA法を基盤として2'-OME RNA核酸オリゴで構成される分子「S-TuD (Synthetic TuD)」を開発した。最適に設計したS-TuDは既存のmiRNA阻害剤と比べ高い阻害効果を有していることから有力なmiRNA阻害核酸医薬として利用できるものと期待される。本発表では「TuD RNA発現ベクター」および「S-TuD」の特長・性能および使用例についてご紹介する。

**15:00-15:30 馬淵洋** 東京医科歯科大学大学院 保健衛生学研究科

分子生命情報解析学分野

演題名：フローサイトメーターを用いた間葉系幹細胞の予期的分離と機能解析

間葉系幹細胞は骨髄を接着培養させることで容易に分離・増殖させることができ、in vitroで多種類の細胞に分化可能であることから、再生医療の移植細胞ソースとして注目されている。しかしながら、培養過程でしばしば前駆細胞のコンタミネーションや性質変化をもたらし、間葉系幹細胞の性質解明の妨げになっている。我々はマウス・ヒト間葉系幹細胞に特異的な表面マーカーを同定し、培養を経ること無く分離する方法を開発した。マウス間葉系幹細胞はPDGFRα+Sca-1+の細胞分画に濃縮されており、静脈投与により生体内に長期間生着させることが可能であった。ヒト間葉系幹細胞も同様に表面マーカーのスクリーニングを行ったところ、LNGFR+THY-1+分画に高頻度に間葉系幹細胞が濃縮されていることが分かった。また、Single cell sorting assayにより、LNGFR+THY-1+分画に含まれ

る間葉系幹細胞の中でも異なった **phenotype** を示す細胞集団を確認した。増殖能力が著しく高い間葉系幹細胞クローン (REC) は長期培養が可能であり、また高い分化能力を持っていた。一方、分化能力を保持しているものの、多数の老化細胞・頻繁なゲノム・エラーを含んでいるクローン (SEC) も存在していることが分かった。REC と SEC を比較し、間葉系幹細胞の細胞増殖や遊走能力と相関する VCAM-1 マーカーを同定した。これらの知見は、質のよい間葉系幹細胞を分離することを可能にし、臨床へ用いる際の安全性を担保する技術として有益であると考えられる。また本発表では、上記研究成果を含めて間葉系幹細胞研究の最近の知見についても概説したいと考えている。

**15:30-16:00 武部貴則** 横浜市立大学大学院 医学研究科 臓器再生医学

演題名：iPS 細胞からヒトの臓器を創り出す！

固形臓器を対象とした再生医療を実現するためには、細胞治療のために超大量の機能細胞が必要であることや、治療のために3次元的な組織構造を再構成する必要があること、代謝機能を発揮するために血管化が必須であることなど未踏領域における革新的な技術開発を次々と推進していく必要がある。

我々は、従来の「細胞の分化誘導」という開発概念から脱却し、異なった細胞系譜の時間空間的な相互作用を活用した、「臓器の構成に基づく分化誘導」を実現化し、世界で初めてヒト肝臓を iPS 細胞から人為的に創出するための基盤技術を確立した。すなわち、臓器の原基（臓器の種）が胎内で形成される過程を模倣することでヒト iPS 細胞から立体的な肝臓の原基（肝芽）を試験管内で構成し、さらに、それらを生体内へ移植することにより機能的なヒト肝臓を創出可能であることを見出した。臓器移植の代替治療として多くの患者を救済する画期的な再生医療技術となるのみならず、新たな医薬品開発の研究を飛躍的に加速することが期待される。

本講演では、我々が確立したヒト臓器の人為的構成法について概説するとともに、最適な移植手法の検討状況など将来的な医療応用を目指した実用化技術としての最新の検討状況を紹介する。

**16:00-16:30 有井潤** 東京大学医科学研究所 ウイルス病態制御分野

演題名：単純ヘルペスウイルスと宿主レセプターとの関わり

宿主細胞の中でしか増えることができないウイルスにとって、細胞侵入過程は、生活環を開始する必要不可欠なステップであり、抗ウイルス戦略の魅力的な標的である。特にウイルス進入を仲介する宿主細胞のレセプターは、生体内での標的細胞を決定し、病態発現に重要な役割を担っていると考えられている。これまで、さまざまなウイルスのレセプターが報告され、解析されてきたが、これらのレセプターが生体内においてどのように使い分けられ、ウイルスによる病態発現に関わっているのかは、ほとんど解析されていない。単純ヘルペスウイルス (HSV) はヒトでの多様な病態をマウスモデルで再現することができ

る数少ないウイルスであり、*in vitro*、*in vivo* いずれにおいても詳細に解析するシステムが確立している。このような観点から、HSV による細胞侵入機構の解析を試み、新しい抗ウイルス戦略の構築を目指した。

HSV による細胞侵入機構は、さまざまなウイルス因子と宿主因子が連鎖的に引き起こす複雑な過程である。中でも HSV が保持する glycoprotein B (gB) は、膜融合に必須な fusion protein であり、細胞侵入過程の中心的な役割を担うとされている。gB と結合し、HSV の細胞進入に必須なレセプターの同定を通して明らかとなった、gB レセプターの生体内での意義と治療への応用の可能性を紹介したい。