

研究者所属・職名 : 薬学部
生命創薬科学科・准教授

ふりがな くさもり こうすけ

氏名 : 草森 浩輔

細胞工学技術を応用した有効かつ安全な細胞医薬の開発

人間医工学およびその関連分野

主な採択課題 :

- [基盤研究\(B\)「細胞内へのミトコンドリア導入技術を基盤とする革新的間葉系幹細胞療法の開発」\(2023-2025\)](#)
- [国際共同研究加速基金\(国際共同研究強化\(B\)\)「Efficient differentiation induction of human iPS cell-derived islet-like organoids by size regulation and its application to diabetes treatment」\(2021-2024\)](#)
- [挑戦的研究\(萌芽\)「実用化に向けたヒトiPS細胞由来ミトコンドリア移植治療の包括的検討」\(2023-2024\)](#)

分野 : 細胞創薬、再生医療、薬剤学

キーワード : 細胞治療、再生医療、オルガノイド、ミトコンドリア、iPS細胞、間葉系幹細胞

課題

●なぜこの研究をおこなったのか？(研究の背景・目的)

生きた細胞を利用して疾患を治療する細胞治療は、その高い治療効果から次世代治療法として注目されている。一方で、生体に移植した細胞はその大半が投与直後に消失し、その体内動態はほとんど制御されていないことから、細胞が本来有する治療効果を発揮できていない可能性がある。また、移植した細胞が腫瘍を形成する危険性があるものの、未だ十分な対策がなされていない。したがって、細胞治療における有効性と安全性は不確かな点が多いのが現状である。そこで本研究では、細胞工学技術を応用することで有効かつ安全な細胞医薬の開発を試みた。

●研究するにあたっての苦労や工夫(研究の手法)

我々はこれまでに、1) 細胞を組織様の三次元に構築する細胞スフェロイド化技術、2) 自殺遺伝子を利用した細胞増殖制御技術、3) 細胞表面機能化技術などを開発した(図1)。細胞スフェロイド化技術に関しては古くから報告されているものの、大量調製とサイズ制御を同時に実現することが困難であった。我々は、細胞スフェロイドのサイズを制御可能なマイクロウェルシートを独自に開発し、細胞治療への応用を目的に均一な細胞スフェロイドの大量調製を試みた。細胞表面機能化技術に関しては数多く報告されているものの、修飾期間の短さや細胞毒性が課題であった。我々は、生体に投与しても修飾を持続できる安定な化合物修飾法を確立し、細胞の体内動態制御や細胞を利用した薬物送達などを試みた。

細胞治療に応用される多様な細胞

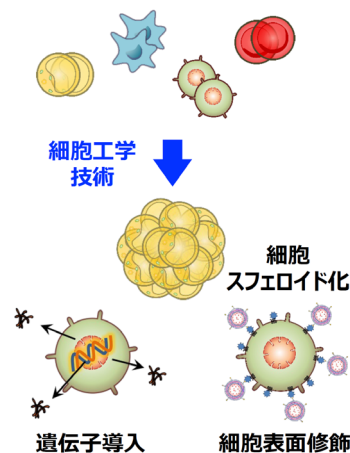


図1 細胞医薬を機能化する細胞工学技術。

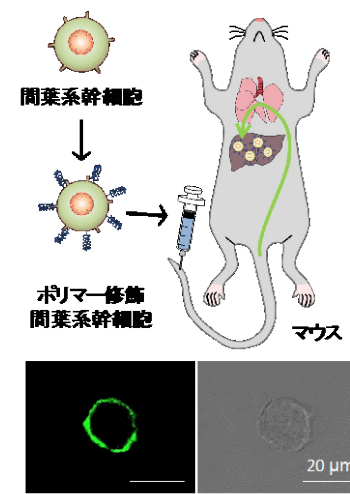
細胞工学技術を応用した有効かつ安全な細胞医薬の開発

人間医工学およびその関連分野

研究成果

●どんな成果がでたか？どんな発見があったか？

1. 細胞スフェロイド化技術 : 移植細胞をスフェロイド化することで、移植した細胞の生存期間が延長することを明らかにし、細胞治療の効果を向上することに成功した。また、複数種類の細胞を混合してスフェロイド化することで、より組織に近い構造や特性を有する細胞スフェロイドの作製に成功し、単一種類の細胞から成るスフェロイドよりも高い機能を示すことが明らかになった。さらに、細胞スフェロイドのサイズを変化させることで、細胞の機能や特性が変化することを実証し、そのサイズ制御の重要性がヒトiPS細胞由来オルガノイドにも適用できることを明らかにした。
2. 細胞増殖制御技術 : 代表的な自殺遺伝子である単純ヘルペスウイルス由来チミジンキナーゼ (HSVtk) 遺伝子またはinducible caspase-9 (iC9) 遺伝子を細胞に導入することで、アポトーシス誘導剤を用いて細胞の増殖を自在に制御できることを実証した。これにより、移植細胞の腫瘍形成を薬物投与により回避できることを示した。また、本技術を細胞移植による遺伝子治療に応用し、増殖制御を介した機能制御可能な細胞遺伝子治療の開発にも成功した。
3. 細胞表面機能化技術 : アビジンとビオチンが迅速に強固な結合を形成するアビジン-ビオチン複合体法を用いることで、細胞表面を化合物で長期的に修飾することに成功した。本技術を応用し、間葉系幹細胞表面を親水性ポリマーで修飾することにより、細胞の体内動態制御に成功した (図2)。また、間葉系幹細胞ががんに集積する特性に着目し、本技術を用いて細胞表面を抗がん剤内包ナノ粒子で修飾し、細胞を利用したがん標的治療法の開発にも成功した。



蛍光ポリマー修飾間葉系幹細胞
図2 ポリマー修飾細胞。細胞表面をポリマーで修飾することにより体内動態が変化する。

今後の展望

●今後の展望・期待される効果

現在、細胞医薬の開発が盛んであり、細胞シートやCAR (キメラ抗原受容体) T細胞が細胞医薬として次々と製造販売されている。これらはいずれも細胞工学技術が応用された医薬品であり、我々の技術も含め、細胞工学技術が応用された細胞医薬が臨床応用されることで、真に有効かつ安全な細胞医薬が開発されることが期待される。また、近年、細胞小器官のミトコンドリアが細胞間で授受されることにより細胞機能を調節することが報告された。こうした情報をもとに、細胞内へのミトコンドリア導入 (図3) による高機能化した細胞医薬の開発が注目されており、新たな細胞医薬の開発が期待される。

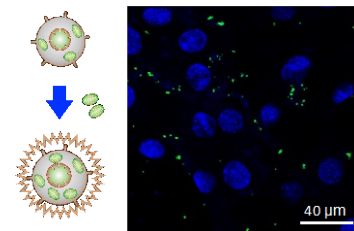


図3 ミトコンドリア導入細胞。
青:核、緑:ミトコンドリア。