

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：自己幹細胞からの革新的肝再生療法の開発と応用
2. 研究開発代表者：石坂幸人（国立国際医療研究センター 難治性疾患研究部・部長）
3. 研究開発の成果

肝硬変に対する肝再生療法の確立が喫緊の課題となっているが、ヒト間葉系幹細胞（以下 hMSC: human mesenchymal stem cell）から肝臓細胞が誘導できることが分かり、国内でも肝硬変症例に対する自己骨髄移植の臨床トライアルが行われている。国立国際医療研究センター (NCGM) においても、自己骨髄移植が 5 例の肝硬変症例に施行され、重篤な副作用無く行うことができることを経験した。しかし、顕著な臨床効果を得ることができなかつたため、現在は中止されている。自己骨髄移植は患者にとって大きな負担であり、十分な臨床効果を還元するためには、革新的なシステム開発が求められている。

一方、近年の再生医学研究の成果として、各細胞の形質は転写ネットワークで維持されていることが分かり、コアとなる複数の転写因子を同時に発現させることで、目的の細胞へ分化誘導できることが分かってきた。体細胞に 4 つの転写因子を同時に発現させることで iPS 化されるのは、その典型例であり、肝臓細胞としてコア転写因子として機能する hepatocyte nuclear factor (HNFs) を線維芽細胞に発現させることで、肝臓細胞への分化を誘導できることが報告されている。

研究代表者は HIV-1 研究の過程で、ウイルス蛋白質である Vpr に由来する新規ペプチドペクター (NTP: nuclear trafficking peptide) を同定し、国際特許を取得した（米国特許番号 8455616、登録日 2013 年 6 月 4 日；日本特許番号 5403681、登録日 平成 25 年 11 月 8 日）。

本研究課題では、組み換え蛋白質を効率良く細胞内へ導入できるため NTP システムを用いて、ダイレクトリプログラミング研究を行っている。一方、人工制限酵素を蛋白質として使用することで、臨床応用に近い形でのゲノム編集法の確立を目指した。しかし、NTP 付人工制限酵素を uM レベルで作用させた場合でも、標的遺伝子に対するゲノム変異は誘導できなかった。NTP 付き人工制限酵素を用いる場合には、相当量の組み換え蛋白質を要することが示唆された。