

【研究最前線】

再生医療・がん幹細胞・漢方研究

分子細胞医薬学研究室 教授

大西 俊介

このたびは、『芳香』に寄稿をする機会をいただきまことにありがとうございます。私は 2021 年に、北大消化器内科の大先輩でありました臨床病態解析学研究室 武田宏司教授の後任として着任し、研究室名を変更して、「再生医療・がん幹細胞・漢方薬」をキーワードに研究に取り組んでおります。着任して 1 年半経過しましたが、スタッフ以外は今のところ B3, B4 のみの発生初期段階にありますので、本稿ではこれまでの経緯と現状について述べさせていただきます。

1. 再生医療研究

私が再生医療研究に着手したのは、海外留学から帰国後の 2005 年、国立循環器病センター研究所再生医療部に赴任した時であります。当時の血管新生療法といえば、VEGF や HGF といった血管新生因子による遺伝子治療や、自己骨髄単核球の局所投与が行われていました。自己骨髄単核球移植法の根拠は、1997 年に浅原博士らが発見した、成人の骨髄や末梢血中に CD34 陽性の血管内皮前駆細胞(EPC)が少数ながら含まれており、これが血管新生を誘導するという考えからでした。当時国立循環器病センターでは、骨髄単核球にかわる細胞ソースとして、骨髄間葉系幹細胞に注目していました。間葉系幹細胞は多分化能を有し、増殖能力が非常に高く、また血管新生因子など多くの液性因子を分泌することが明らかになっていました。私たちも実際に、心筋虚血モデルに対する骨髄間葉系幹細胞移植による病態改善効果が骨髄単核球を上回ることを確認し、血管新生因子の分泌量や低酸素応答による発現増加も骨髄単核球の数倍にのぼることを明らかにしました¹⁾。動物実験での効果が明らかになったため、実際に重症心不全患者を対象とした自家骨髄間葉系幹細胞移植の臨床研究も開始し、投与 2 ヶ月後の有意な病態改善効果を確認できました。

しかしながら、重症心不全患者さんから骨髄を採取することは侵襲が強く、かつ同じ患者さんから採取した血清を用いて培養していたこともあり、これらの侵襲により心不全が悪化して移植ができなかったり、培養期間中

に細胞増殖が不良で移植ができなかった症例もあり、重症患者に対して自己の細胞で治療することの限界を感じました。また当時明らかになってきたこととして、間葉系幹細胞は拒絶反応に重要な MHC class II の発現がなく、その副刺激分子である CD40 や CD80 の発現もないため他人に投与しても拒絶されにくいこと、また炎症抑制効果が認められることから、実際に骨髄移植後の移植片対宿主反応(GVHD)に対する新規治療法として、他人の骨髄間葉系幹細胞の移植がはじまった時期でもありました。そこで考えたのが、出産時に廃棄される胎児付属物の一部である羊膜であります。羊膜にも間葉系幹細胞が多量に含まれており、骨髄と違って一度の帝王切開で侵襲なく大量に採取できることがわかり、かつ胎児由来の若い細胞であることからとても魅力を感じ、羊膜間葉系幹細胞を用いた再生医療の研究に着手いたしました。

その後 2010 年に北海道大学消化器内科に戻り、羊膜から間葉系幹細胞を分離・培養する技術で特許を取得し(特許第 6754459 号)、種々の難治性消化器疾患モデルに対する効果を確認し²⁾⁻⁷⁾、クローン病を対象とした第 I 相医師主導治験を計画し、AMED の支援を受けて治験届の提出までこぎつけましたが⁸⁾、製造工程のトラブル等により中止となってしまいました。その後は羊膜間葉系幹細胞が分泌している組織再生に重要な



さまざまな可能性を秘めている羊膜 (矢印)

液性因子の同定を試み、その知見をベースとしてより高機能な間葉系幹細胞を作成し、細胞を投与しない再生医療・細胞医薬の開発を薬学部の学生さんたちと行っているところです。

一方で、当研究室の大久保講師は、以前から武田研究室で歯根膜幹細胞を用いた再生医療や、歯根を用いた足場材の開発をすすめており、ベンチャー企業も設立して私とは別の視点で再生医療研究を行っております。

2. がん幹細胞研究

がん幹細胞研究は、私が北大消化器内科に戻ってきた2010年に、薬学部 武田研究室に出入りするようになり、当時 B3だった前原助教をはじめ研究室配属の学生さん達とはじめた研究です。具体的には、がん幹細胞マーカーの一つである CD133 の転写調節機構を明らかにしました。HIF が Ets ファミリー転写因子を介して CD133 の P5 プロモーター活性を制御すること⁹⁾、ピグアナイド系糖尿病治療薬メトホルミンが AMPK-CEBPβを介して CD133 の P1 プロモーター活性を制御すること¹⁰⁾を明らかにしました。

その後も前原助教が肝がん幹細胞におけるレムバチニブ耐性機構の解明や、免疫チェックポイント分子とがん幹細胞の関わりについて、北大消化器内科肝臓グループと共同で研究をすすめているところです。

3. 漢方薬研究

前任の武田宏司教授が六君子湯の食欲増進効果の機序を明らかにしたのが2008年で、Gastroenterology 誌に掲載されて大きな breakthrough となった訳ですが、私も六君子湯の化学療法誘発悪心嘔吐(CINV)に対する効果を検討するため、厚生労働省とAMEDの支援を受けて、子宮がん患者を対象として第II相探索試験を

実施しました。有望な結果が得られたため¹¹⁾、プラセボを用いた第III相検証試験を全国17施設で開始し、2022年春に登録が終了して現在解析中です¹²⁾。

また、他の漢方薬も含めて新たな効果および作用機序を解明するため、研究室配属の学生さんたちと奮闘しているところです。

4. おわりに

当研究室は内科医、歯科医、薬剤師のバックグラウンドを持ったスタッフで構成され、臨床に直結した、臨床に役立つ研究を目指しており、臨床現場をとっても大事にしております。臨床現場での needs を掘り出し、それを克服するための seeds を生み出して、再生医療等製品や医薬品として承認され、診療ガイドラインに採用されることを目標としております。今後ともご指導ご鞭撻のほど何卒よろしくお願い申し上げます。

参考文献

- 1) Ohnishi S, et al., *Stem Cells*, 25, 1166-77 (2007)
- 2) Onishi R, Ohnishi S, Higashi R, et al., *Cell Transplantation*, 24, 2601-14 (2015).
- 3) Ono M, Ohnishi S, Honda M, et al., *Cytotherapy*, 17, 1545-59 (2015).
- 4) Kawakubo K, Ohnishi S, Fujita H, et al., *Pancreas*, 45(5), 707-13 (2016).
- 5) Mizushima T, Ohnishi S, Hosono H, et al., *Gastrointestinal Endoscopy*, 86, 542-52.e1 (2017).
- 6) Tsuda M, Ohnishi S, et al., *Endoscopy*, 50, 1001-16 (2018).
- 7) Ohara M, Ohnishi S, Hosono H, et al., *Stem Cells International*, 2018, 3212643 (2018).
- 8) Otagiri S, Ohnishi S, et al., *BMJ Open Gastroenterology*, 5, e000206 (2018).
- 9) Ohnishi S, Maehara O, et al., *PLoS One*, 8, e66255 (2013).
- 10) Maehara O, Ohnishi S, Asano A, et al., *Neoplasia*, 21, 545-56 (2019).
- 11) Ohnishi S, et al., *Journal of Gynecologic Oncology*, 28, e44 (2017).
- 12) Ohnishi S, et al., *Medicine Case Reports and Study Protocols*, 2, e0109 (2021)

同窓会 HP:2022年11月11日公開

