



NewsLetter

自治医科大学 地域医療オープン・ラボ

2018
March
特別号

iPS細胞のテラトーマ形成を抑える方法を発見

分子病態治療研究センター幹細胞制御研究部の大学院生(当時)長田直希氏、菊池次郎准教授、古川雄祐教授らは、再生医学研究部の阿部朋行助教、花園豊教授、遺伝子治療研究部のト部匡司講師、理化学研究所梅原崇史ユニットリーダーらとの共同研究により、テラトーマが形成されるメカニズムと低分子阻害剤によるテラトーマ形成抑制方法を発見、その研究成果が2018年1月19日付で「Oncotarget」誌(5-Year Impact Factor 5.312)に報告されましたので、菊池先生に研究の意義と経緯を伺いました。

論文名

Osada N, Kikuchi J, Umehara T, Sato S, Urabe M, Abe T, Hayashi N, Sugitani M, Hanazono Y, and Furukawa Y. Lysine-specific demethylase 1 inhibitors prevent teratoma development from human induced pluripotent stem cells. *Oncotarget*. 9, 6450-6462, 2018.

Q1. 研究を始めたきっかけは？

iPS細胞やES細胞など多能性幹細胞を用いた再生医療は、難治性疾患に対する画期的治療法として期待されています。しかしながら、臨床応用に向けて、移植した細胞に含まれる未分化な細胞を起源とする腫瘍(テラトーマ)の形成が、安全性の点で解決すべき大きな課題として残されていました。

これまでテラトーマ形成の予防には、自殺遺伝子を用いた方法の開発が進められていました。しかしながら、現在も実用化には至っておらず、移植後にテラトーマが形成された場合は、患者の負担の大きい外科的切除以外の方法が示されていません。また、テラトーマが形成される機序の解明もほとんど進んでいませんでした。しかしながら、2014年にiPS細胞から形成したテラトーマにはゲノム変異が見られないことが報告されました(*Cell*. 2014;16, 663)。この結果から私たちは、テラトーマの形成がエピゲノム変異によるのではないかと、ドライバーとなる分子が明らかになれば低分子阻害剤によりテラトーマ形成が予防できるのではないかと、この仮説をたてて研究を開始しました。幸いなことに、私たちはヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)やヒストンメチル化酵素(EZH2)などエピゲノム制御因子の造血器腫瘍における機能解明を進めており(*J Biol Chem*, 2013; 288, 25593, *J Clin Invest*, 2015;125, 4375)、低分子阻害剤など所有するリソースをそのまま利用できるメリットもありました。

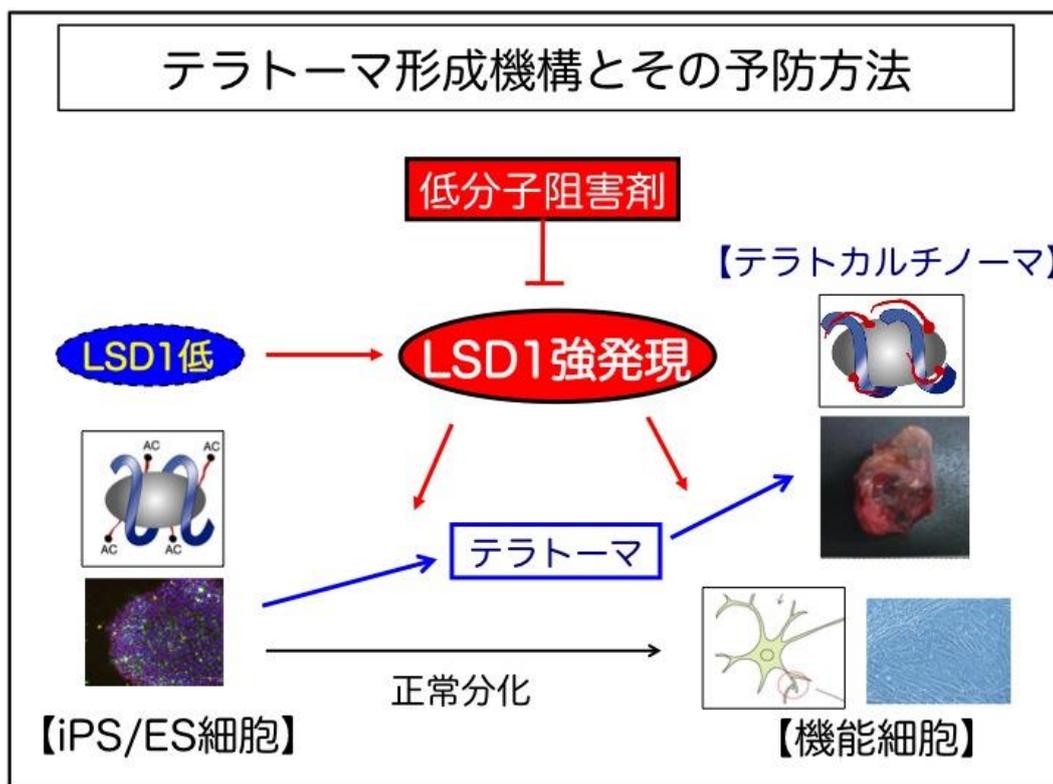
Q2. 今回の研究成果を教えてください。

最初に、ヒトiPS細胞を移植した免疫不全マウスで形成したテラトーマとiPS細胞、正常細胞との間で、エピゲノム制御分子の発現を網羅的に解析しました。その結果、HDACファミリーのHDAC1、HDAC3、HDAC6及びヒストン脱メチル化酵素(LSD1)が、正常細胞やiPS細胞で発現が低く、テラトーマで強発現することが明らかになりました。そこで、すでに抗がん剤として臨床応用されているHDAC阻害剤やHDACの発現低下作用のあるプロテアソーム阻害剤を試してみました。しかしながら、これらの阻害剤にはテラトーマ形成抑制効果は見られませんでした。

続いて、LSD1について、テラトーマ形成時の発現様式やその下流の分子、過剰発現とノックダウンのテラトーマ形成への作用を解析しました。すると、LSD1は*in vitro*でも分化直後から発現が亢進、移植後も恒常的に発現が亢進していること、下流でc-mycの強発現を誘導することが明らかになりました。また、LSD1遺伝子の過剰発現にはテラトーマ形成の促進作用が、ノックダウンには抑制作用が見られました。これらの結果からLSD1阻害剤のテラトーマ形成抑制効果が示唆されました。そこで、LSD1阻害剤のリード化合物を保有する理化学研究所梅原博士に特異性と阻害活性の高いLSD1阻害剤の創出を依頼、2種類の新規阻害剤(特許出願済み)の提供を受けました。これらの阻害剤をiPS細胞を移植したマウスに投与の結果、テラトーマ形成を有意に抑制できました。

Q3. 今後期待されることは？

これまでiPS細胞からのテラトーマ形成メカニズムは未解明であり、移植後の予防方法も未確立でした。本研究により、移植後にLSD1阻害剤を服用することでテラトーマ形成が予防できることから、再生医療の安全性向上が期待されます。本研究は、再生医療の実用化を待つ難治性疾患の患者にとって大きな福音となるものです。今後、本学臨床研究支援センターとも協力し、LSD1阻害剤の臨床応用を進める計画です。



【発行】 自治医科大学大学院医学研究科広報委員会
自治医科大学地域医療オープン・ラボ