

解禁日時:平成 28 年 7 月 8 日(金)午後 6 時(日本時間)

プレス通知資料 (研究成果)



国立大学法人
東京医科歯科大学

報道関係各位

平成 28 年 7 月 7 日

国立大学法人 東京医科歯科大学

「ヒトiPS細胞を用いたB型肝炎ウイルスの感染培養系の開発に成功」 — B型肝炎を根治する治療法の開発に期待 —

【ポイント】

- 日本人の 5 人に 1 人は B 型肝炎ウイルスの感染を受けていますが、これまで B 型肝炎ウイルスを肝臓細胞に感染させ長期間培養する良いモデルがなかったために、根治薬の開発が大きく妨げられていました。
- 本研究では、ヒト iPS 細胞から誘導した肝臓細胞の性質を持つ細胞を用いることで、B 型肝炎ウイルスを長期間にわたり感染培養することに世界で初めて成功しました。
- B 型肝炎を根治する創薬に向けて新たな道を拓くもので、根治薬の開発が飛躍的に加速されます。

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科肝臓病態制御学講座の朝比奈靖浩教授と柿沼晴講師、同消化器病態学分野の渡辺守教授と金子俊医師の研究グループは、国立感染症研究所、東海大学、国立国際医療研究センター、東京大学医科学研究所との共同研究で、ヒト iPS 細胞を用いて B 型肝炎ウイルスを長期にわたり感染・培養することに世界で初めて成功しました。本研究成果により、なかなか体からウイルスを排除できない B 型肝炎の病態解明が進むとともに、B 型肝炎の根治治療の開発と創薬への道が開かれました(図 1)。

この研究は文部科学省科学研究費補助金ならびに日本医療研究開発機構 B 型肝炎創薬実用化等研究事業の支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、国際科学誌 Scientific Reports(サイエンティフィック・リポーツ)に、2016 年 7 月 8 日午前 10 時(英国時間)にオンライン版で発表されます。

【研究の背景】

日本人の 5 人に 1 人(約 2000 万人)は B 型肝炎ウイルスの感染を受けており、肝硬変や肝癌及び潜伏ウイルスに

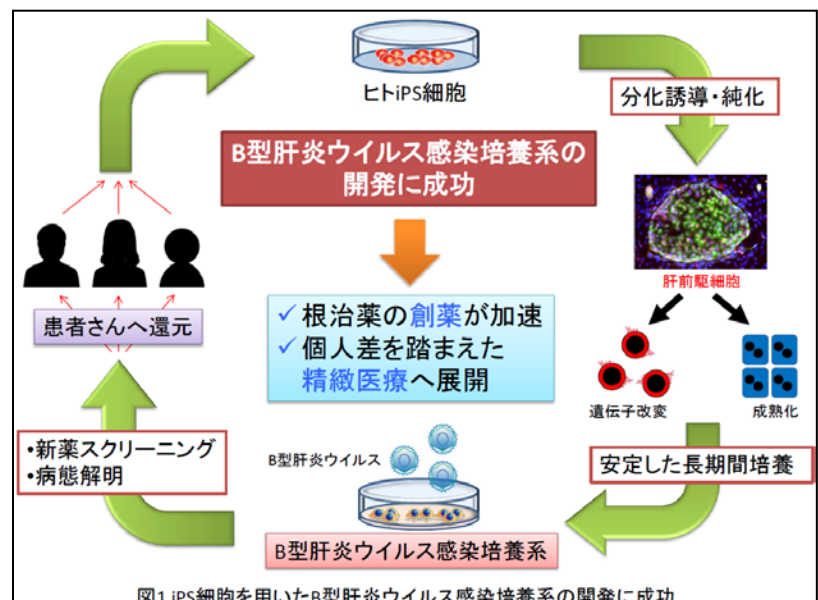


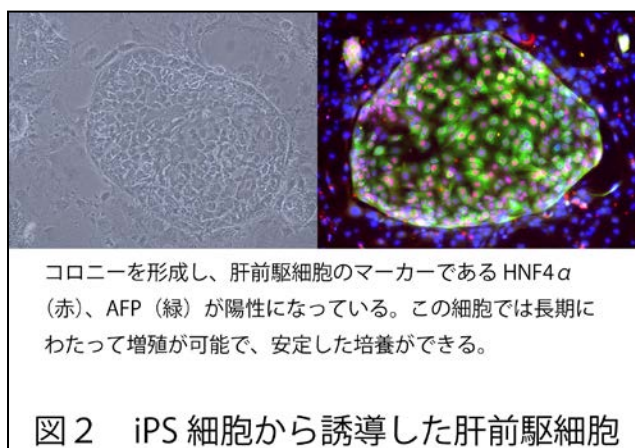
図1 iPS細胞を用いたB型肝炎ウイルス感染培養系の開発に成功

よる致命的劇症肝炎の重大な原因となっています。しかし、一度感染した B 型肝炎ウイルスを完全排除することは未だ困難であり、画期的な新薬の開発が切望されています。新薬の開発には、シャーレの中の細胞でウイルスを感染させ培養することが必須ですが、これまではヒトから摘出した肝臓あるいは肝臓癌から細胞を取り出す必要がありました。しかし、前者は入手困難な上に長期培養が不可能で長期にわたってウイルスを排除できない B 型肝炎の特徴を再現することが難しいこと、後者は癌からできた細胞なので、生体内の普通の細胞とは全く異なる性質に変化しているという決定的な欠点があり、創薬研究を困難にしていました。

本研究では、iPS 細胞がヒトのあらゆる臓器になる能力を有する多能性の幹細胞であることに着目し、研究グループが得意とする技術で iPS 細胞から長期間培養することが可能なヒトの肝臓細胞を作成し、創薬に必要な B 型肝炎ウイルスの感染培養系の開発に挑戦しました。

【研究成果の概要】

研究グループはまず、これまで長年培ってきた iPS 細胞分化・培養技術を用い、ヒト iPS 細胞から肝前駆細胞株を樹立しました(図 1)。この細胞の性状を詳細に検討すると、生体内の肝臓細胞と類似の性質を保持し続けていることが確認されました(図 2)。さらに、これまでの生体肝臓由来の細胞では不可能であった、シャーレの中での長期間の培養が可能でした。この細胞において野生型の B 型肝炎ウイルスと蛍光



を発する組み換え B 型肝炎ウイルスを用いて研究を進めたところ、B 型肝炎ウイルスの感染が成立し、実際の患者と同様のウイルスの持続感染と潜伏感染を再現することに成功しました。さらに、ヒト iPS 細胞に人工的に遺伝子を導入する先進技術を駆使して、B 型肝炎ウイルスの受容体遺伝子を高発現する iPS 由来肝前駆細胞株を樹立したところ、感染効率が向上し、より効率的で創薬研究に適した感染培養系の開発に成功しました。

実際に、この感染培養系を用いて複数の抗ウイルス薬の効果を検討したところ、B 型肝炎ウイルスの抑制効果が確認され、従来使用されていた肝癌由来の細胞株とは異なり、より生体内に近い状態での薬剤作用機序の解析が可能でした。

【研究成果の意義】

今回、先進的なヒト iPS 細胞培養技術と遺伝子導入技術とを用いることで、生体内での性質を保持し、かつ安定的に長期培養可能な B 型肝炎ウイルスの感染培養モデルの開発に初めて成功しました。本研究の成果は、これまで B 型肝炎の研究を妨げてきた従来の培養系の欠点を克服するもので、未だ根治療法のない B 型肝炎において、病態の本質解明と根本治療の開発へ向けて新たな道を拓くものです。

従来法とは異なり、iPS 細胞は大勢の方から樹立して利用することができるため、本研究成果が多くの研究施設に広く普及することで創薬研究が劇的に加速され、日本発の画期的新薬の開発が期待されます。さらに、iPS 細胞は個々の患者の方からそれぞれ作成することも可能であり、個々の病態に適合した精緻な治療法の

開発が可能となり、多様な患者の方々を治療戦略によってサブグループに分類してゆく次世代の医療、いわゆる“Precision Medicine”への応用が期待できます(図 1)。

【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

肝臓病態制御学講座

氏名:朝比奈靖浩(アサヒナヤスヒロ)、柿沼晴(カキヌマセイ)

TEL:03-5803- 5877 FAX:03-5803- 0268

E-mail: asahina.gast@tmd.ac.jp(朝比奈)、skakinuma.gast@tmd.ac.jp(柿沼)

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 広報部広報課

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272

E-mail:kouhou.adm@tmd.ac.jp