

# 薬学で創る未来の再生医療・細胞治療

東京理科大学 薬学部 生命創薬科学科 准教授 くさもり こうすけ 草森 浩輔

## 1. はじめに

東京理科大学薬学部が2025年4月に葛飾キャンパスに移転することが決定した。東京理科大学薬学部は1960年に設置されてから60年以上の歴史を有しており、世界中で活躍する優秀な卒業生を数多く輩出するとともに、教育ならびに研究に関する輝かしい成果を世界に発信してきた。東京理科大学薬学部が葛飾キャンパスに移転することは、薬学部における新たな一歩のはじまりであり、「新生薬学部」として発展するための契機になるはずである。東京理科大学では、創立150周年に向けた長期ビジョン「TUS VISION 150」において「日本の理科大から、世界の理科大へ」を掲げており、新生薬学部においても教育機関として卓越した人材の育成を推進するだけでなく、世界をリードする研究拠点となることが求められていると感じる。

本稿では、「薬学で創る未来の再生医療・細胞治療」と題し、世界の理科大を目指して、薬学だからこそ実現可能な再生医療・細胞治療の未来について執筆する。

## 2. 再生医療・細胞治療

古くから、創薬と言えば低分子化合物が主流であり、最近になって抗体医薬品に代表されるバイオ医薬品やペプチド医薬品が脚光を浴びている。しかしながら、創薬における新薬開発の鈍化は顕著であり、新薬開発メーカーは苦境に立たされているという話は後を絶たない。近年、新型コロナウイルス感染症の治療薬として話題になったmRNA医薬品や核酸医薬品、細胞医薬品などが、従来の医薬品とは異なる医薬品として創薬における新しいモダリティ（創薬ニューモダリティ）として表現されるようになった<sup>1)</sup>。細胞医薬品は、生きた細胞を患者に移植することで疾患を治療する細胞治療に用いられる医薬品であり、従来の治療法では治療が困難な脊髄損傷や表皮水疱症などの症状を改善できると期待されている。2012年にノーベル生理学・医学賞を受賞された京都大学の山中伸弥先生が、代表

的な分化万能性細胞のiPS細胞を開発されたことを契機に、細胞を利用した疾患治療の研究が目覚ましく進歩した。iPS細胞は、患者自身の細胞から調製することで、疾患治療に必要な多種多様な細胞を分化誘導可能であり、拒絶の起きない自己細胞を大量調製できるという利点がある。また、従来の幹細胞を利用する研究と比較して、調製可能な細胞数や倫理的問題を解決している。2014年には、国内で滲出型加齢黄斑変性患者に対して、自己iPS細胞由来網膜色素上皮細胞シートが適用されて大きな話題になった。近年では、iPS細胞由来神経前駆細胞が亜急性期脊髄損傷患者に適用されており、今後ますます細胞を利用した疾患治療が発展するものと期待される。

## 3. 細胞医薬品の開発に薬学が貢献できること

国内における細胞医薬品（新再生医療等製品として分類）の承認品目数は2018年以降着実に増加しており、その開発の活発さがうかがえる。その一方で、細胞医薬品の開発における課題は依然として山積みである<sup>2)</sup>。これまでに筆者は、東京理科大学薬学部教授の西川元也先生とともに、薬学の視点から細胞医薬品の最適化研究を継続して実施しており、これらの研究の中で、細胞医薬品の開発において解決すべき課題を整理してきた。具体的には、細胞の大量調製、有効性、安全性、製造工程、品質、倫理面、薬価などが挙げられ、いずれも細胞を医薬品にする上で極めて重要な項目である。特に、我々が疾患治療を目的として細胞を扱い始めて気付いたのは、生体に投与した細胞が、身体のどの組織に分布し、いつまで残存するかという細胞の組織分布が十分に理解されておらず、また制御されていない事実であった。既存の医薬品においては、薬物を必要な場所で、必要な時に、必要な量だけ機能させるというドラッグデリバリーシステム（DDS）の概念が提唱されており、DDS技術によって安全かつ有効な疾患治療を実現できることが示されてきた。この概念は、薬学部において専門的に履修する薬剤学や薬物動態学に深く関係するものである。もちろん、これらの科目

に限らず、薬理学をはじめ薬学で学ぶ科目はいずれも重要であり、疾患全体の理解からその治療を最適化するために必要なことを学修する。したがって、細胞を利用した疾患治療法を最適な治療法として昇華させるためには、薬学において学修する知識や技術を細胞医薬品に適用する必要がある、薬学研究は細胞医薬品の開発に大きく貢献するものと考えられる。

#### 4. 有効かつ安全な細胞医薬品

細胞医薬品においては、患者に移植する細胞の有効性や安全性を最適化するための技術が搭載されており、細胞を二次元のシートに培養する細胞シートや、がんの認識能を高めるとともに機能を向上したキメラ抗原受容体 (CAR) T 細胞が開発されている。ここでは、細胞医薬品の開発における課題を解決するために、薬学の視点から実施した細胞の機能化に関する我々の研究成果について紹介する。

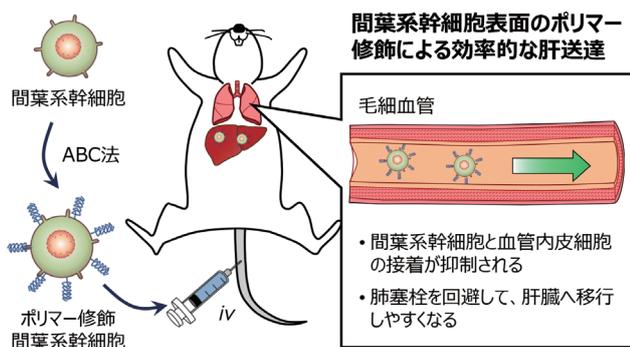
細胞医薬品の課題の一つに、投与した細胞の組織分布を制御できないというものがある。例えば、テムセル<sup>®</sup>HS 注などの細胞医薬品として臨床応用されている間葉系幹細胞は、患者の静脈内に点滴投与されて使用されるものの、投与した細胞のほとんどが肺に移行し、そのまま消失することが報告されている。これは、間葉系幹細胞が肺の毛細血管と相互作用することにより血管内で塞栓を形成することが原因とされている。間葉系幹細胞は優れた炎症抑制作用や組織修復作用を示すことから、近年では肝不全に対しても有効性を示すことが報告されている。しかしながら、静脈内に投与した細胞は肺で塞栓を形成することから肝臓への移行率は極めて低い。そこで我々は、肝不全に対する間葉系幹細胞の治療効果の増大を目的に、間葉系幹細胞と血管内皮細胞との相互作用制御を介することによる間葉系幹細胞の肝臓への効率的な送達を試みた<sup>3)</sup>

**【図 1】**。我々はこれまでに、間葉系幹細胞の機能化を目的に、アビジンとビオチンが強固な複合体を形成するアビジン-ビオチン複合体 (ABC) 法を応用し、間葉系幹細胞表面を化合物で安定に修飾する方法を確立した。本法を応用し、間葉系幹細胞と血管内皮細胞の相互作用を制御する方法として、間葉系幹細胞表面の親水性ポリマー修飾を試みた。ABC 法を用いてマウス間葉系幹細胞株 C3H10T1/2 細胞の表面を、ポリエチレングリコール (PEG) で修飾した結果、C3H10T1/2 細胞の血管内皮細胞への接着は PEG の分子量依存的に抑制されることが示された。そこで、平均分子量

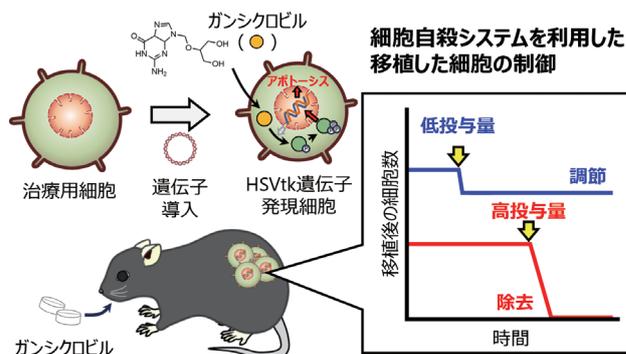
20,000 の PEG (PEG<sub>20k</sub>) を修飾した C3H10T1/2 細胞をマウスの静脈内に投与したところ、未修飾の C3H10T1/2 細胞と比較して肺への移行率が低下し、肝臓への移行率が増大した。次に、四塩化炭素投与により作製した肝不全モデルマウスに対して、PEG<sub>20k</sub> 修飾マウス脂肪組織由来間葉系幹細胞株 m17.ASC 細胞を投与したところ、未修飾の m17.ASC 細胞と比較して、肝障害マーカーである血中アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼとアラニンアミノトランスフェラーゼの増大が抑制された。

これらの結果は、細胞を疾患部位に効率的に送達することで高い治療効果が得られることを明らかにするものであり、間葉系幹細胞の副作用である肺塞栓も解消されることから、有効かつ安全な間葉系幹細胞治療を達成する方法であると考えられる。最近では、ABC 法を用いた間葉系幹細胞表面への薬物封入ナノ粒子の修飾にも成功しており<sup>4)</sup>、細胞を利用したドラッグデリバリーについても検討している。

細胞治療に用いられる細胞の増殖や残存期間に関しては、治療目的に移植される細胞のほとんどが移植後数日のうちに体内から消失することが報告されている。しかしながら、iPS 細胞や ES 細胞などの一部の分化多能性細胞は体内で増殖し、そのほとんどががん化することも示されている。また、膵β細胞を持たない 1 型糖尿病患者に対して適用される膵島移植などにおいては、移植後の膵島の残存率に大きな個人差があることが報告されており、残存した膵島数が想定よりも多いとインスリンが過剰産生されることで低血糖を惹起することも報告されている。したがって、移植した細胞の増殖や数を制御できなければ安全な細胞治療は達成できない。我々は、生体に移植した細胞の増殖や数を制御する方法として自殺遺伝子に着目した。自殺遺伝子の代表例である単純ヘルペスウイルス由来チミンキナーゼ (HSVtk) は、細胞内で抗ウイルス薬ガンシクロビルをリン酸化し、リン酸化したガンシクロビルが細胞死を誘導することが報告されている。したがって、HSVtk 遺伝子を発現する細胞内にガンシクロビルが移行すると、HSVtk 遺伝子発現細胞特異的に細胞死が起こる。この一連の現象を細胞自殺と呼ぶ。我々は、この細胞自殺システムを疾患治療を目的に移植する細胞に搭載しておくことにより、薬物投与によって細胞のがん化を回避するとともに細胞機能の過剰発現も調節できると考えた<sup>5)</sup>**【図 2】**。具体的には、マウスインスリンノーマ MIN6 細胞に対して HSVtk 遺伝子を導入し、ガンシクロビルに反応して細胞が死滅す



【図1】ポリマー修飾による間葉系幹細胞の肝臓への効率的な送達。間葉系幹細胞表面にポリエチレングリコールを修飾することで、肝臓に効率的に送達できる。



【図2】細胞自殺システムを利用した細胞の増殖制御。自殺遺伝子の単純ヘルペスウイルス由来チミジンキナーゼ (HSVtk) 遺伝子を発現する細胞の細胞数は、ガンシクロビルの投与量を依存的に制御できる。

るか確認した。その結果、HSVtk 遺伝子発現 MIN6 細胞の培養液中にガンシクロビルを添加したところ、その濃度依存的に増殖が抑制された。また、ガンシクロビルを適切な濃度で維持することにより、HSVtk 遺伝子発現 MIN6 細胞の増殖と死滅の速度を同程度とすることで、細胞数をほぼ一定に維持できることも実証した。そこで、生体に移植した HSVtk 遺伝子発現 MIN6 細胞においてもガンシクロビル投与により細胞増殖の制御が可能か評価するため、HSVtk 遺伝子発現 MIN6 細胞をマウスの皮下に移植し、連日ガンシクロビルを投与した。その結果、HSVtk 遺伝子発現しない MIN6 細胞は長期的に移植部位に残存したのに対し、HSVtk 遺伝子発現 MIN6 細胞はガンシクロビルを投与して数日で消失することが示された。さらに、ストレプトゾトシン投与により作製した高血糖を呈する糖尿病マウスに対して MIN6 細胞を移植したところ、MIN6 細胞が体内で時間経過とともに増殖し、血糖値が正常値に達した後、過剰な増殖により低血糖を示した。そこで、同様の方法で HSVtk 遺伝子発現 MIN6 細胞を高血糖マウスに移植し、正常血糖を示した後に HSVtk 遺伝子発現 MIN6 細胞が完全には死滅しない投与量のガンシクロビルを連日投与したところ、正常血糖値を長期間維持できることが明らかになった。これらの結果は、自殺遺伝子を移植細胞に予め導入しておくことで、薬剤投与により必要に応じて細胞増殖を制御できることを示すものである。すなわち、がん化した細胞を薬物投与により除去だけでなく、細胞機能の過剰発現による副作用も回避できると考えられる。今後、本システムを移植細胞に搭載することで、安全な細胞医薬品を患者に届けることができる可能性がある。最近では、疾患治療用タンパク質を発現する細胞に細胞自殺システムを搭載し、機能調節可能な細胞介在型遺伝子治療の開発を行って

おり<sup>6)</sup>、新しい細胞医薬品の開発にも取り組んでいる。これらの研究成果は、患者に移植する細胞の組織分布や残存期間、機能を制御することで安全かつ有効な細胞医薬品を開発できることを示唆するものである。薬学研究は、創薬ニューモダリティである細胞医薬品の重要な課題を解決する可能性を秘めており、その未来を創る鍵となることが期待される。

## 5. おわりに

近年の再生医療や細胞医薬品の発展は目覚ましく、医学工学研究技術の進展、さらには医工連携による優れた研究成果が生み出されているのは周知の事実である。このような状況において、薬学だからこそすべき重要な研究を模索し、新たな知見を発信していくことで、再生医療・細胞治療全体を牽引するプレゼンスを確立できるはずである。薬学における研究とともに、他学部との密な連携をとることで、未来の再生医療・細胞治療の創製につながると考える。

### 【参考文献】

- 1) Vargason AM, et al. *Nat Biomed Eng*, 5, 951–967 (2021).
- 2) 草森, 西川. *Drug Delivery System*, 38, 31–41 (2023).
- 3) Takayama Y, et al. *Stem Cell Res Ther*, 14, 216 (2023).
- 4) Takayama Y, et al. *J Control Release*, 329, 1090–1101 (2021).
- 5) Tsujimura M, et al. *J Control Release*, 275, 78–84 (2018).
- 6) Tsujimura M, et al. *Sci Rep*, 9, 18869 (2019).