

2022年10月3日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

## ゲノム編集技術と iPS 細胞を組み合わせた 悪性神経<sup>こうしゆ</sup> 膠腫 に対する新規治療法の開発

慶應義塾大学医学部脳神経外科学教室の戸田正博教授らの研究グループは、ヒト iPS 細胞（注 1）由来の神経幹細胞（Neural stem cell : NSC）が、まわりの組織に広がっていく浸潤性のグリオーマ幹細胞（Glioma stem cell : GSC）（注 2）に向かって移動することを証明し、NSC を遺伝子の「運び屋」として治療応用する研究を進めています。

本研究では、ゲノム編集技術（注 3）を用いて iPS 細胞に治療遺伝子を組み込み、治療用 NSC に誘導後、脳内に移植することにより、難治性の GSC モデルマウスに対して顕著な抗腫瘍効果を示すことを明らかにしました。本治療法では、無毒なプロドラッグ（注 4）を投与することにより、移植した治療用 NSC も自滅するため、NSC 自身の腫瘍化リスクを回避できます。

治療用 NSC は、脳内に広範囲に広がった治療が難しい浸潤性・治療抵抗性の GSC を効率的に殺傷できる可能性があります。極めて難治性の疾患である悪性神経膠腫の予後改善を目指して、早期の臨床試験を実施するため、現在、臨床グレードの治療用 NSC の作成準備を行っています。

本研究成果は、2022 年 9 月 10 日（日本時間）に米科学誌 *Bioengineering & Translational Medicine*（オンライン版）に掲載されました。

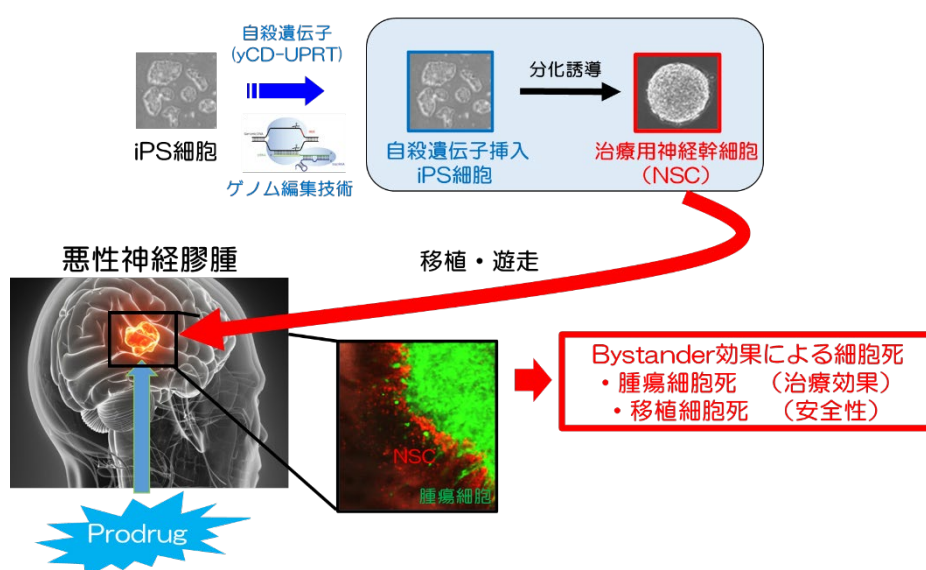
### 1. 研究の背景と概要

悪性神経膠腫（グリオーマ）は悪性の脳腫瘍の一つで、多様な遺伝子異常や浸潤性・治療抵抗性のグリオーマ幹細胞（Glioma stem cell : GSC）の存在により、極めて予後不良な疾患です。手術や化学・放射線療法を駆使しても根治は困難であり、その生物学的特性を踏まえた新たな治療法の開発が求められています。我々はこれまで、ヒト induced pluripotent stem cell（iPS 細胞）由来の神経幹細胞（Neural stem cell : NSC）が浸潤性の GSC に向かって移動するさまざまなメカニズムを解明し、NSC を薬剤や治療遺伝子の「運び屋」として用いる治療開発研究を進めてきました。

### 2. 研究の成果と意義・今後の展開

ヒト iPS 細胞に導入する治療遺伝子として、融合自殺遺伝子 yeast cytosine deaminase – uracil phosphoribosyl transferase（yCD-UPRT : 注 5）を選定しました。yCD-UPRT 遺伝子は、プロドラッグである抗真菌剤 5-Fluorocytosine（5-FC）を抗腫瘍剤 5-Fluorouracil（5-

FU)に変換する酵素の遺伝子です。一方、iPS細胞は導入された遺伝子発現が減弱しやすく、また、ウイルスベクター（注6）を用いて遺伝子導入した場合、染色体にランダムに自殺遺伝子が挿入されるため、その周辺遺伝子の不活性化、腫瘍化などのリスクが生じます。そこで我々は、CRISPR/Cas9ゲノム編集技術を用いてさまざまな検討を行ない、恒常発現可能な遺伝子挿入部位の同定に成功しました。その結果、遺伝子導入iPS細胞から分化誘導することにより、治療用NSCの安定供給が可能になりました。治療用NSCを脳内に移植すると、広範囲に浸潤したGSCの近くへ移動し、一定期間後にプロドラッグを投与すると治療用NSCが自滅すると同時に5-FUを放出し、周囲の腫瘍細胞を殺傷します（図1）。実際に、治療用NSCは、GSCモデルマウスに対して高い抗腫瘍効果を示しました。以上から、本研究では、自殺遺伝子yCD-UPRTを導入した治療用NSCの安定供給とその有効性を証明することができました。本治療法は、移植NSC自身も自滅するため、NSC自身の腫瘍化リスクも回避できます。



【図1】治療戦略

本法は、幹細胞治療と遺伝子治療を組み合わせた新規の治療法であり、今後の遺伝子細胞療法を開発するための基盤技術になると考えています。現在、国産技術のゲノム編集法を用いてiPS細胞にCD-UPRT遺伝子を組み込み、臨床グレードの治療用NSCの作製準備を行っています。難治性疾患の悪性神経膠腫の予後改善を目指して、できるだけ早期に臨床治験を開始ができるよう、一層尽力してまいります。

### 3. 特記事項

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業「ゲノム編集iPS細胞による遊走性を利用した悪性神経膠腫に対する遺伝子細胞療法の研究開発」により行われました。

### 4. 論文

英文タイトル：Gene therapy using genome-edited iPS cells for targeting malignant glioma

タイトル和訳：ゲノム編集iPS細胞を用いた悪性神経膠腫に対する遺伝子幹細胞療法に関する

## る報告

著者：田村亮太、三好浩之、今泉研人、楊正博、加瀬義高、佐藤月花、佐藤瑞仁、森本佑紀  
奈、サンペトラオルテア、神山淳、篠崎宗久、宮脇敦史、吉田一成、佐谷秀行、岡野  
栄之、戸田正博

掲載誌：*Bioengineering & Translational Medicine* (オンライン版)

DOI：10.1002/btm2.10406

### 【用語解説】

- (注 1) iPS 細胞：本来、分化多能性を喪失している体細胞に特定の遺伝子を導入することによって、人為的に誘導した多能性幹細胞株の総称です。
- (注 2) グリオーマ幹細胞 (GSC)：悪性神経膠腫で発見された、幹細胞様の細胞群である腫瘍幹細胞のこと。化学・放射線療法などの治療を困難にする原因と考えられています。
- (注 3) ゲノム編集技術 (CRISPR/Cas9)：ゲノムの任意の領域を切断できる遺伝子改変ツールです。切断したい標的塩基配列に相補的な配列を含む guide RNA と DNA 切断酵素 Cas9 タンパク質により、ゲノム上の任意の配列を切断します。この技術により、遺伝子のノックアウトやノックインを行うことができます。
- (注 4) プロドラッグ：投与後に生体内で何らかの代謝を受け、薬効を示すよう変化する薬剤です。
- (注 5) yCD-UPRT：自殺遺伝子とは、プロドラッグを代謝して殺腫瘍物質に変換させる酵素をコードする遺伝子です。yCD-UPRT 遺伝子は無毒なプロドラッグである 5-FU を抗腫瘍物質である 5-FU に変換します。
- (注 6) ウイルスベクター：ウイルスの有する感染力を利用して、細胞へ遺伝子を導入するツールです。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

---

### 【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部 脳神経外科教室

教授 戸田 正博 (とだ まさひろ)

TEL：03-5363-3808 FAX：03-3354-8053 E-mail：todam@keio.jp

<https://www.neurosurgery.med.keio.ac.jp/index.html>

### 【本リリースの配信元】

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課：山崎・飯塚・奈良

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL：03-5363-3611 FAX：03-5363-3612 E-mail：med-koho@adst.keio.ac.jp

<https://www.med.keio.ac.jp>