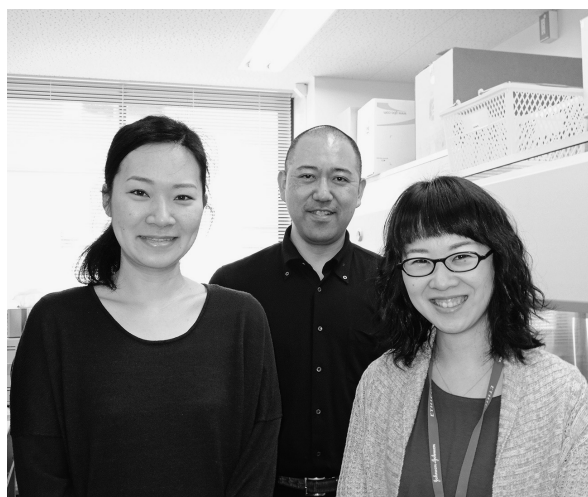


研究室紹介

京都大学医学研究科
次世代免疫制御を目指す
創薬医学融合拠点 (AK プロジェクト)

創薬研究グループ

グループリーダー (特定准教授)
梶谷 宇



京都大学医学研究科に平成19年度文科省科学技術振興調整費による「先端融合領域イノベーション創出拠点の形成」プログラムの下設置された、アステラス製薬と京都大学との産学融合ラボ「次世代免疫制御を目指す創薬医学融合拠点 (AK プロジェクト)」は、わが国で初めての本格的な創薬医学融合拠点です。わが国を含む先進諸国では、アトピー、喘息、花粉症などのアレルギー疾患の罹患者は全人口の1/3を越え、これに加えて、関節リウマチやクローン病などの免疫難病の克服のため革新的創薬は急務となっています。また、がんや肝炎など慢性感染症の制圧では新しい免疫賦活薬に大きな期待が寄せられており、さらに、移植・再生医療など次世代医療の確立のためにも安全な免疫抑制技術と創薬の開発は不可欠であることから、AK プロジェクトにおいては現在までにこれらの炎症・免疫関連疾患を対象に創薬研究が精力的に推進されています。

AK プロジェクト内では、成宮 周統括の下、国際公募によって採用されたグループリーダー15名ほどが、それぞれ各標的疾患、標的因子ごとに独立して研究を行っております。われわれのようなアカデミア側からのみならず、企業側からも研究者が多数参加し、京都大学医学研究科敷地内B棟内でのオープンラボ内で、各グループは独立を保ちつつもスムーズに連携し、協力し合うことでよりよい成果を挙げていくことができる体制となっております。さらに茨城県つくば市にありますアステラス製薬の研究所内にもサテライトラボを構え、研究部門・開発部門と一体になって一つでも多くの炎症・免疫関連薬を上市することをミッションとして日夜努力を続けております。

われわれのグループは、2012年4月より立ち上げて4年目を迎えます。本学会の会員の先生方も多く研究に携わっておられる子宮内膜症に着目し、疾患モデルの構築とモデルを用いた解析を通じた新たな創薬標的の同定を通じて、新規治療薬の開発を目指しています。私自身は大学院時代からこれまで一貫して生殖内分泌に関する研究に携わってまいりましたし、また、ご存知の通り子宮内膜症も従来はホルモン依存性の疾患としてとらえられてきており、治療薬もほとんどが生殖内分泌代謝経路を標的とした形で開発されてきています。しかしながら当拠点に赴任以後は、拠点のメインテーマであります炎症・免疫の面からアプローチし、これまでの生殖内分泌研究の成果と融合させた形での新規創薬が命題となっております。そこでわれわれは、子宮内膜症の発症・進展を段階的に観察することで、炎症・免疫といった現象を含めさまざまな観点から創薬標的の探索を行うことので

きる新たなモデルを開発し、そのモデルを用いた解析の結果から薬剤候補化合物をピックアップしたのち、モデルを用いて効果測定を行う、というアプローチで研究を進めております。われわれのグループにおける研究内容については、企業との協働研究という性格上、詳細を明らかにできない部分もございますが、以下で簡単にご紹介させていただきたいと思っております。

1. ヒト骨髄由来間葉系幹細胞からの子宮内膜症モデル細胞への誘導

骨髄に存在する間葉系幹細胞は、脂肪細胞や骨細胞、軟骨細胞等への多分化能を有していますが、同じく中胚葉由来の組織であります子宮内膜組織への分化能を有することを示唆する報告が10年ほど前から見受けられるようになりました。また、子宮内膜組織内に間葉系幹細胞類似の細胞集団が存在すること、マウスの同種移植モデルを用いた検討では正所性内膜のみならず、移植後の異所性内膜組織内にも骨髄由来細胞が存在することから、間葉系幹細胞を用いれば子宮内膜症モデル細胞を誘導し、発症から慢性化に至るまでの過程を再現し、各段階における炎症・免疫関連因子の挙動を細かく解析できるのではないかと考え、誘導法をさまざま検討いたしました。その結果、ヒト骨髄由来間葉系幹細胞を用いて、

- a. 正常子宮内膜および子宮内膜症組織に特有のマーカーを有すること、
- b. 各種炎症性因子の発現および細胞外への分泌能を有すること、
- c. 副腎由来アンドロゲンよりエストロゲンを合成できるが、副腎や性腺のようにコレステロールから De Novo で E2 を合成することはできないこと、
- d. 免疫不全マウスに移植し、子宮内膜症に類似の組織を構築できること、

といった基準を満たす細胞を誘導することができました。この誘導に関しては、機能解析実験を安定的に行うため、また、今後の大規模な薬効評価試験に対応すべく、初代培養の間葉系幹細胞のみならず、不死化間葉系幹細胞株を用いても成功しております。

2. 間葉系幹細胞誘導子宮内膜症モデル細胞を用いた *In vitro* 創薬研究モデルの構築

子宮内膜症の発症機構についてはさまざまな議論があるところですが、われわれはそのなかで特に有力視され

ている逆流月経血生着説に則り、発症から慢性化に至る各段階（浸潤・増殖・炎症性因子産生・エストロゲン自律合成・血管形成・癒着）をモデル細胞によって *in vitro* で模倣できる実験系を確立しました。上述の通り、安定的に子宮内膜症モデル細胞を誘導することが可能となりましたので、新規創薬標的の探索および薬剤候補化合物の効果測定を進めております。

3. ヒト化マウスを用いた *In vivo* 子宮内膜症モデルの構築

子宮内膜症はヒトおよび一部の霊長類でのみ自然発症する疾患であり、一般的に用いられるマウスやラットでヒト病態を再現することは困難であります。われわれの所属しております AK プロジェクト内では、各種炎症性疾患・自己免疫疾患を再現するために、さまざまな免疫不全マウスとヒト細胞/組織を用いたヒト化マウス疾患モデルの構築が盛んに行われております。その作成法を活かしてわれわれのグループでもできるだけ自然発症に近い形でヒト子宮内膜症 *in vivo* モデルができないかとさまざまに検討いたしました。上述のモデル細胞を用いて、移植法にもさまざまに工夫をすることで、メス免疫不全マウス腹腔内に組織片の縫合・穿刺等を行わず、また、多用されております卵巣摘除とエストロゲン過剰投与の処置を行うことなく、きわめて自然発症に近い形のヒト化子宮内膜症モデルマウスを作製することに成功いたしました。このマウスにおいては、病巣と腹膜等周辺臓器との癒着、および不妊を呈する例もみられることから、これらの症状を標的とする新規創薬研究も可能であると考え、現在は病態形成から慢性化にいたるまでの過程で、各種炎症・免疫関連因子の動態を解析しております。

以上、簡単ではありますが AK プロジェクト梶谷グループの研究室紹介とさせていただきます。従来は産婦人科の研究室で産婦人科医主導の研究が行われてきている子宮内膜症ではありますが、当グループでは2014年度末現在、リーダーの私と博士研究員1名、教務補佐員1名の3名すべて Non-MD という体制で行っております。だからこそその着眼点やアイデア、技術を駆使して今後もこれまでにない疾患モデルの開発と未知の疾患メカニズムの解明に取り組んでまいります。