

総合医科学研究センター
再生医学研究部
教授 岡野 James 洋尚



ヒトiPS細胞由来内耳オルガノイドを用いた薬剤性難聴の治療法開発

—高効率な培養法と、世界初の蝸牛神経節細胞様細胞による薬効評価系を確立—

はじめに

京都大学の山中伸弥教授がノーベル生理学・医学賞を受賞してから、iPS細胞や再生医療という名前が広く世の中に知られるようになりました。この技術を臨床応用するために多くの研究者が努力し、近年本格的にiPS細胞による再生医療が日本で始まりました。再生医療が注目を集める一方、iPS細胞を利用した新薬の開発にも大きな期待が寄せられています。iPS細胞は血液や皮膚の細胞から作り出せるため、病気の患者さんの細胞からiPS細胞を作り、それを元にいろいろな臓器の細胞を作り出し、病気によって起こる細胞の変化をシャーレの中で観察することができるのです。この「疾患モデル細胞」を使った観察技術を応用することで、「病気によって起こる変化」を「正常な状態」に戻す新しい薬剤を探すことが従来よりも短時間で可能となりました。

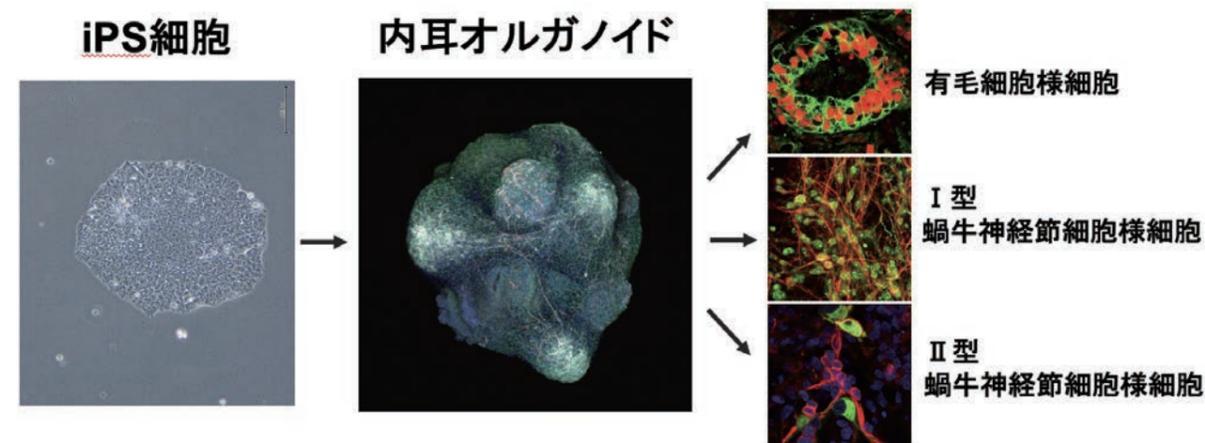
新薬開発への応用

病気に効く新薬開発のプロセスは想像以上に長い道のりです。新しい薬は広く使われる前に、病気にどれくらい効くのか、どのような副作用があるのかなどが厳密に調べられます。今までは、まず細胞を使った研究をし、その後動物実験で有効性を確かめ、さらに健康な人に試験的に投与して安全性を確認するなど、長い時間と莫大な開発費がかかっていました。にもかかわらず、それらの試験に合格した新薬でさえ、いざ患者に投与

すると効き目が不十分であったり、予想もしなかった副作用が出てしまい世の中に登場する前に開発中止になることが多くありました。新しい薬を開発するのが難しく遅々として進まなかったのは、薬を患者さんに投与する前に、人の臓器細胞、特に病気の人臓器細胞にどのような影響を及ぼすかを調べられないことが大きな要因でした。しかし現在、薬の開発方法が大きく変わろうとしています。iPS細胞技術により、患者さんの血液や皮膚の細胞から病気の心臓や脳などの臓器細胞をシャーレ内で作り出して、新薬の効果や副作用を直接調べることが可能になりました。これにより、新薬の開発速度が飛躍的に速まると期待されています。再生医学研究部では、臨床講座と共同してiPS細胞から疾患モデル細胞を作り、病態の解析や創薬の研究を行っています(論文1、2)。

オルガノイド:試験管内の「ミニ臓器」

オルガノイドは様々な細胞を立体的に培養したもので、複雑な構造や細胞間の相互作用を再現できる「ミニ臓器」と呼ばれています。オルガノイドを用いると人体に近い組織で実験することで、再生医療や病態研究、新薬開発の分野での活用が期待されています。再生医学研究部の大学院生だった栗原渉助教(耳鼻咽喉科学講座)は、iPS細胞を利用して薬剤性感音難聴の原因と治療法を開発を行なっています。ヒトiPS細胞の分化誘導法を工夫して、内耳の蝸牛を構成する有毛細



胞・らせん神経節細胞を含む「内耳オルガノイド」を効率よく作る方法を開発しました(図)。神経科学研究部の加藤総夫教授の協力のもと神経節細胞を詳しく調べたところ、ほとんどの細胞が成熟型の神経細胞の特性を有しており、生体を模倣していることが示されました。

内耳オルガノイドを利用した難聴の治療法開発

難聴は世界人口の5%に発生することが知られ、その多くが内耳の障害が原因とされる感音難聴です。内耳にある有毛細胞や神経節細胞には再生能力がないため、いったん難聴になると元に戻ることはなく、根本的な治療法は未だ開発されていません。また近年、難聴は認知症の危険因子のうち、「予防可能だが、最大のリスク」であることが示されており、超高齢化社会を迎える日本では大きな課題とされています。

抗がん剤のシスプラチンは多くのがん治療で使われていますが、副作用として約6割に難聴を引き起こすことが課題となっています。しかし難聴が起こるメカニズムが不明で、薬剤の副作用を抑える研究はあまり進んでいませんでした。そこで我々は内耳オルガノイドを用いてシスプラチン誘導性難聴モデルを作成し、蝸牛細胞に対するシスプラチンの作用を解析しました。シスプラチンをオルガノイドに投与すると、神経線維の断片化など不可逆性の神経細胞障害が起き、細胞死が誘導されることがわかりました。これを踏まえて治療法を模索し、

CDK2阻害剤の1つである「ケンパウロン」を投与したところ、シスプラチンの神経障害作用が緩和されることがわかりました(論文3)。副作用を緩和するメカニズムについては、さらなる考察が必要ですが、シスプラチンによる難聴に対する治療法の開発につながる成果が得られたと考えています。今後さらなる研究を重ね、難聴の病態解析や他の原因による難聴に対する治療法の研究に応用していきたいと考えています。

終わりに

iPS細胞技術の登場によって、病気の治療に必要な臓器細胞を患者さん本人の細胞から作りだし移植する医療が実現しつつあります。また、新薬の開発スピードが飛躍的に向上し、不治の病に対する特効薬を生み出せるのではないかと期待が高まっています。しかし一方で、これまでの社会常識では想像もつかなかったような倫理的問題を引き起こす可能性も明らかになってきました。動物の体の中でヒトの臓器を作り医療に役立てることは倫理的に問題ないのか?iPS細胞技術によって作られた卵子や精子を使った生殖医療は社会的に受け入れられるのか?最先端医療技術の発展が引き起こす社会的な影響について、これから幅広く深い議論が必要となっています。

論文1 : Bono K. et al. *Mol Brain*, 2020.

論文2 : Ito M. et al. *J Dermatol Sci*. 2020.

論文3 : Kurihara S. et al. *Stem Cells Transl Med*. 2022.