

アトモスフィア

組換えヒトフィブロネクチン研究の変遷：共同研究の薦め

加藤 郁之進*

変異した遺伝子に対応する正常遺伝子や治療に役立つ遺伝子を導入した細胞を、患者の体に投与することで難病を治療しようとする遺伝子治療は世界中で試みられている。遺伝子治療の対象とされている難病は、悪性黒色腫、アルツハイマー病、再発白血病など枚挙に暇がない。ここで紹介する組換えヒトフィブロネクチンとは、藤田保健衛生大学の千谷晃一先生と筆者らのグループが共同で開発したヒトフィブロネクチンの一部分を大腸菌で発現させた組換えタンパク質である。細胞接着分子として知られるヒトフィブロネクチンは多数の異なった機能ドメインからなっている。細胞接着ドメイン、ヘパリン結合ドメイン、CS-1 配列の3種のドメインが直列に繋がった組換えタンパク質 (FN CH-296) の多様な機能発見の歴史を紹介してみたい。

最初は、がん細胞の転移抑制作用に着目して、北海道大学免疫科学研究所の東市郎先生らと共同研究し、大きな成果を挙げることができた。また、インディアナ大学医学部のウィリアムス先生は、ヒトフィブロネクチンをキモトリプシン分解した混合物が造血幹細胞 (CD34⁺) への遺伝子導入効率を向上させると報告していた。筆者は、アミノ酸配列が明らかである多数の組換えヒトフィブロネクチン分子を用いて再試験することを直ちに提案し、インディアナ大学との共同研究が始まった。当時、造血幹細胞に遺伝子を効率よく導入する方法は見つかっていなかったが、FN CH-296 を用いることで、マウスの造血幹細胞に100%近い効率で遺伝子導入できることが明らかとなった。この研究結果は直ちに世界に広まり、現在遺伝子治療の開発を行っている世界9カ国、46施設が、FN CH-296 を用いた高効率遺伝子導入法を採用しており、治療を受けた患者数は本年2月の時点で309名に達している。筆者はこのような状況で、よりFN CH-296の機能を明示する名称としてレトロネクチン® (RetroNectin®) を提唱し、FN CH-296は現在この名称で呼ばれている。

次に発見されたレトロネクチン®の機能は、細胞増殖作用である。患者から採取したリンパ球を拡大培養する際にレトロネクチン®を用いることで、高い増殖効率を得られることが示された。しかも、レトロネクチン®で活性化されたT細胞群は、ナイーブT細胞と呼ばれる生体内での生存能力が高く抗原認識能も高い細胞を多く含むことが明らかとなった。そこで、悪性黒色腫を対象とした遺伝子治療にレトロネクチン®を採用していた米国国立がん研究所 (NCI) のローゼンバーグ先生にこの新しい機能を紹介したところ、共同研究が始まった。

また、がんの細胞免疫療法においては、がん細胞傷害活性を示すCIK細胞をレトロネクチン®が強く活性化し、高効率に拡大培養できることが明らかになった。共同研究を行っている中国天津医科大学の郝教授はこの研究成果を利用して、現在がん患者の細胞免疫療法への応用を試みている。

京大・山中教授らは、皮膚繊維芽細胞にレトロウイルスベクターを用いて再プログラム化に必要な複数の遺伝子を導入し、ES細胞と同等の機能を示すiPS細胞が誘導できることを示した。この遺伝子導入の過程ではポリブレン法が用いられており、iPS細胞誘導効率は非常に低い。そこで、我々がレトロネクチン®を用いてOCT3/4, SOX2, KLF4の3遺伝子導入におけるiPS細胞の誘導効率を比較検討したところ、c-MYC遺伝子を導入しない場合の誘導効率としては、文献値(約0.001%)と比較して100倍以上高い値(0.14%)を得ることができた。このようにレトロネクチン法を用いるとiPS細胞誘導効率が高くなること示された。この成果を、東京で開催された第8回日本再生医療学会総会にて発表した。

多数の共同研究者の協力を得て、細胞接着分子として古くから知られていたヒトフィブロネクチンの組換えタンパク質が持つ多様な機能が明らかになる経過を駆け足で紹介した。今後どのような予期しない機能が発見されるか楽しみである。共同研究ほど豊かな価値を生み出すものはないと言いたい。

*タカラバイオ(株)取締役