

平成21年 6月10日現在

研究種目：基盤研究(C)
 研究期間：2005～2008
 課題番号：17591931
 研究課題名（和文） 「ヒトパピローマウイルスの口腔病理学」に基づいた細胞の寿命制御
 研究課題名（英文） Basic study about cell-based therapy by cell life span control using human papillomavirus
 研究代表者
 寺井 政憲 (TERAI MASANOEI)
 国立成育医療センター（研究所）・生殖医療研究部・共同研究員
 研究者番号：70359917

研究成果の概要：

この研究はヒト骨髄間葉系幹細胞の寿命を腫瘍化させずに延長させる実験系でコアとなっているヒトパピローマウイルスを使って行った。今回の研究において、臍帯血からの間葉系細胞の strain の樹立さらに寿命を延長することに成功し、それぞれの細胞の特徴性格づけも行った。さらに月経血からの間葉系細胞の骨格筋への高率な分化誘導にも成功した。この技術はヒト正常体細胞を用いた将来の細胞移植治療の応用の際に大きな利益をもたらすと考える。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	700,000	0	700,000
2006年度	700,000	0	700,000
2007年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2008年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
総計	3,400,000	600,000	4,000,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：形態系基礎歯科学

キーワード：再生医学、細胞・組織、ウイルス

1. 研究開始当初の背景

増殖の機能を失った組織あるいは器官を細胞移植によって修復しようとする再生医学にとって細胞数の確保は必要不可欠である。比較的細胞を増やすことが容易とされている骨髄間質細胞や神経幹細胞においても、ある分裂回数後に増殖を止めてしまうため、将来における移植医療でのドナーの細胞数不足が危惧されている。

2. 研究の目的

細胞治療に用いる臨床応用可能な細胞のソースの開発が目的である。これは正常な細

胞が正常なまま機能を損なうことなく、安定で安全な細胞を医療の現場に必要な分量が供給されることを目指すことを意味している。

3. 研究の方法

ヒトパピローマウイルスの構造遺伝子である E6 遺伝子、E7 遺伝子、ヒトテロメラーゼ逆転写酵素 (hTERT) をウイルスベクター、PTD タンパク、RNA 干渉法などを用いて将来の再生医療のヒト細胞ソースである多分化能を有するヒト由来の間葉系幹細胞や実質臓器を構成するヒト体細胞の機能を損なわ

ずに寿命延長させる。

4. 研究成果

臍帯血からの間葉系細胞の strain の樹立さらに寿命を延長することに成功し、それぞれの細胞の特徴性格づけも行った。さらに月経血からの間葉系細胞の骨格筋への高率な分化誘導にも成功した。この技術はヒト正常体細胞を用いた将来の細胞移植治療の応用の際に大きな利益をもたらすと考える。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 10 件)

- ① 寺井政憲 臍帯血由来間葉系幹細胞を利用した再生医療 医学のあゆみ 査読なし 226 巻 2008 年 187
- ② Yoshida Y, Shimomura T, Sakabe T, Ishii K, Gonda K, Matsuoka S, Watanabe Y, Takubo K, Tsuchiya H, Hoshikawa Y, Kurimasa A, Hisatome I, Uyama T, Terai M, Umezawa A, Shiota G. A role of Wnt/ β -catenin signals in hepatic fate specification of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells. *American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology* 査読あり 293 巻 2007 年 1089-1098
- ③ Takeuchi M, Takeuchi K, Kohara A, Satoh M, Shioda S, Ozawa Y, Ohtani A, Morita K, Hirano T, Terai M, Umezawa A, Mizusawa H. Chromosomal instability in human mesenchymal stem cells immortalized with human papilloma virus E6, E7, and hTERT genes. *In Vitro Cellular & Developmental Biology-Animal* 査読あり 43 巻 2007 年 129-138
- ④ Nishiyama N, Miyoshi S, Hida N, Uyama T, Okamoto K, Ikegami Y, Miyado K, Segawa K, Terai M, Sakamoto M, Ogawa S, Umezawa A. The Significant Cardiomyogenic

Potential of Human Umbilical Cord Blood-Derived Mesenchymal Stem Cells in Vitro. *Stem Cells* 査読あり 2007 年 25 巻 2017-2024

- ⑤ Cui CH, Uyama T, Miyado K, Terai M, Kyo S, Kiyono T, Umezawa A. Menstrual blood-derived cells confer human dystrophin expression in the murine model of duchenne muscular dystrophy via cell fusion and myogenic transdifferentiation. *Molecular Biology of the Cell* 査読あり 18 巻 2007 年 1586-1594
- ⑥ Chen Z, Terai M, Fu L, Herrero R, DeSalle R, Burk RD. Diversifying selection in human papillomavirus type 16 (HPV16) lineages based on complete genome analysis. *Journal of Virology* 査読あり 79 巻 2005 年 7014-7023
- ⑦ Narechania A, Terai M, Burk RD. Overlapping reading frames in closely related human papillomaviruses results in modular rates of selection within E2. *Journal of General Virology* 査読あり 86 巻 2005 年 1307-1313
- ⑧ Terai M, Uyama T, Sugiki T, Li XK, Umezawa A, Kiyono T. Immortalization of human fetal cells: The life span of umbilical-cord-blood-derived cells can be prolonged without manipulating p16INK4a/RB braking pathway. *Molecular Biology of the Cell* 査読あり 16 巻 2005 年 1491-1499
- ⑨ Umezawa A, Terai M. Improvement of musculoskeletal function by cell-based therapy using mesenchymal stem cells with a prolonged life span. *Clinical Calcium* 査読なし 15 巻 2005 年 805-812

⑩ 寺井政憲、清野 透 いぼの分子、細胞生
物学 Monthly Book Derma 査読なし 97
巻 2005年 30-37

[学会発表] (計1件)

Terai M. Immortalization of human fetal
cells: The life span of
umbilical-cord-blood-derived cells can be
prolonged without manipulating
p16INK4a/RB braking pathway. Joint
Congress of "the 45th Annual Meeting of the
Japanese Society for Artificial Organs"
and "the 2nd Meeting of the International
Federation for Artificial Organs"
Symposium 「Tissue Engineering」 2007年10
月28日 大阪 (シンポジウム招待口演)

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

[その他]

6. 研究組織

(1) 研究代表者

寺井 政憲 (TERAI MASANORI)

国立成育医療センター (研究所)・生殖医療
研究部・共同研究員

研究者番号; 70359917

(2) 研究分担者

梅澤 明弘 (UMEZAWA AKIHIRO)

国立成育医療センター (研究所)・生殖医
療研究部・部長

研究者番号; 70213486

秦 順一 (HATA JUNICHI)

国立成育医療センター・名誉総長

研究者番号; 90051614

(3) 連携研究者

なし