

## 9. TGF- $\beta$ 1 に対する PI ポリアミドを用いた日大式ヒト iPS 細胞誘導法の開発

### 1) 背景

iPS 細胞は再生医療の分野において、甚大なポテンシャルを持つ技術であるが、実用化を行う上では、安価で簡便な作成技術の確立が求められる。iPS 細胞は、分化した体細胞に、多能性維持に必須である山中 4 因子等の遺伝子を導入することにより誘導されるが、この過程において E-Cadherin の増加と TGF- $\beta$ 1 の抑制による、間葉細胞の上皮化 (mesenchymal-epithelial transition:MET) が必須であることが判っている。そこで、我々は、TGF- $\beta$ 1 の発現を抑制する PI ポリアミド (TGF- $\beta$ 1 抑制ポリアミド) を用いて、iPS 細胞の導入効率を向上することが可能であるか検討を行った。

### 2) 結果

ヒト乳腺上皮細胞株 MCF10A は PMA で刺激することにより、TGF- $\beta$ 1 の発現上昇とともに、E-Cadherin の発現上昇や遊走能の更新といった EMT に特徴的な形質を示すが、TGF- $\beta$ 1 抑制ポリアミドはこれらの反応を抑制した。さらに、ヒト繊維芽細胞 HDF に山中 4 因子を導入後、フィーダー細胞上に再播種した際に TGF- $\beta$ 1 抑制ポリアミドを投与すると、非投与群やネガティブコントロールポリアミドを投与した群と比較して有意に多くの iPS コロニーを形成した<sup>1)</sup>。

### 3) 考察・今後の展望

本研究の結果、TGF- $\beta$ 1 抑制ポリアミドが iPS 細胞の誘導効率を向上させる機能があることが証明できた。この研究と並行して、我々の研究チームでは山中 4 因子を DNA ではなく、タンパク質の形で導入する試みを続けている。現時点では初期化因子の導入はウイルスを用いる手法が主流であるため安全性に問題があるが、蛋白質を直接導入することにより、感染の危険性が無くなる。日本大学生物資源科学部の舩廣らは蛋白質を細胞内に高効率に導入する Sutabilon 蛋白質を開発しており、この手法を用いて、山中 4 因子タンパク質を導入する試みを続けている。今回開発した TGF- $\beta$ 1 抑制ポリアミドを併用することで、iPS 導入効率が上昇することが期待できるため、引き続き開発を続ける。

## 引用文献

- 1) Saito K, Fukuda N, Shinohara K, Masuhiro Y, Hanazawa S, Matsuda H, Fujiwara K, Ueno T, Soma M. Modulation of EMT/MET process by pyrrole-imidazole polyamide targeting human transforming growth factor- $\beta$ 1. *International Journal Biochemistry & Cell Biology* 66:112-120, 2015.7