



教授 水口 裕之

教授 水口 裕之 Professor
准教授 櫻井 文教 Associate Professor
特任助教(常勤) 高山 和雄 Specially Appointed Assistant Professor

Hiroyuki MIZUGUCHI
Fuminori SAKURAI
Kazuo TAKAYAMA

06-6879-8185 mizuguch@phs.osaka-u.ac.jp
06-6879-8188 sakurai@phs.osaka-u.ac.jp
06-6879-8187 takayama@phs.osaka-u.ac.jp
Fax 06-6879-8186

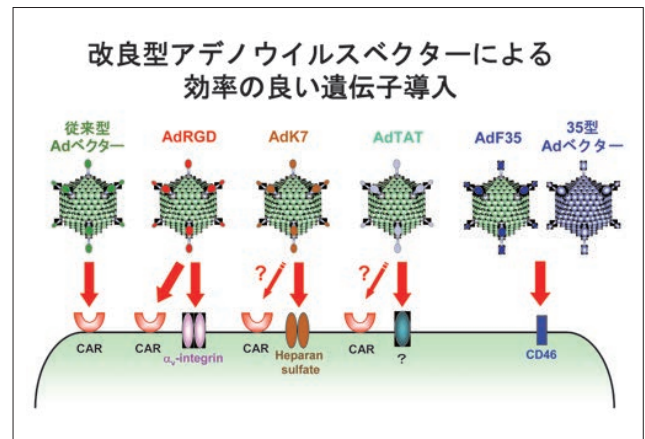
最近 10 数年間の分子生物学の爆発的進歩は、人類や動物に感染症などを引き起こすウイルスの感染・増殖・発癌機構などを明らかにし、さらにウイルスを遺伝子治療のためのベクターとして利用する技術の開発に貢献している。遺伝子治療用ベクターの開発研究を通して発展してきたウイルスベクターは、作製法が簡便化されたこともあり、遺伝子の機能解析などの生命科学研究を行う上で必須の基盤技術となっている。当研究室では、このような広い意味での生命科学研究に必須の新規遺伝子導入・発現制御技術の開発を行い、遺伝子治療や再生医療、ワクチン等の次世代バイオ医薬品開発のための基盤技術開発を行うとともに、開発した技術を駆使した独自の観点からの分子生物学研究を展開している。

例えば、iPS 細胞や ES 細胞、間葉系幹細胞を利用した再生医療では、これら未分化な幹細胞を目的の分化細胞に効率良く分化させることが必須であるが、従来の液性因子だけを用いた方法は効率の点で問題を抱えている。当研究室では、独自に開発した遺伝子導入系を用いて幹細胞から目的細胞への分化効率を飛躍的に高める技術開発を行うとともに、幹細胞の分化制御に関する分子生物学的解析を行っている。さらに、ヒト iPS 細胞から分化細胞を効率良く創り出し、薬物スクリーニング評価系（毒性や有効性の評価系）やウイルス感染評価系の構築を目指した研究も展開している。

また、遺伝子導入ベクターであるアデノウイルスベクターを生体に投与すると、自然免疫や獲得免疫が誘導されるため、これを利用したワクチン応用が期待されている。そこで、この免疫応答メカニズムの解明を進め、効果的なワクチン用ベクター開発を行っている。さらにアデノウイルスやレオウイルスを基盤とした腫瘍溶解性ウイルスの開発や機能解析も行っている。

一方、近年、タンパク質をコードしない non-coding RNA であるマイクロ RNA (miRNA) が発生・分化等の過程に多大な影響を及ぼすことが報告され注目されて

いる。当研究室では、機能不明の miRNA の機能解明を行うとともに、細胞分化や癌化に関連する miRNA をスクリーニングし、その作用メカニズムの解明を通して細胞の恒常性維持のための新しい制御機構の解析を行っている。このような研究は、再生医療のための効率の良い分化制御法の開発や、遺伝子治療のための新規治療用遺伝子および核酸医薬の開拓に繋がるものである。以上のように本分野では、最先端の生命科学研究や未来医療を支える基盤技術開発を通して、広範な領域への研究展開を行っており、本分野を先導できる人材の育成を行っている。



研究課題

- 1) ヒト iPS 細胞から肝臓細胞、小腸上皮細胞等への分化制御に関する分子生物学的解析と創薬研究や再生医療研究への応用
- 2) 新規遺伝子導入・発現制御技術の開発と遺伝子治療、再生医療、ワクチン等への応用
- 3) ノンコーディング RNA (マイクロ RNA 等) の機能解析と生命科学研究への応用
- 4) ゲノム編集技術の開発と遺伝子治療、幹細胞研究への応用

最近の主要論文

1. Mitani S., et al., Human ES/iPS cell-derived hepatocyte-like cells achieve zone-specific hepatic properties by modulation of WNT signaling., *Mol. Ther.*, 25, 1420-1433 (2017)
2. Takayama K., et al., Highly efficient biallelic genome editing of human ES/iPS cells Using a CRISPR/Cas9 or TALEN system. *Nuc. Acid Res.*, 45, 5198-5207 (2017)
3. Machitani M., et al., MicroRNA miR-27 inhibits adenovirus infection by suppressing the expression of SNAP25 and TXN2. *J. Virol.*, 91, e00159-17 (2017)
4. Machitani M., et al., Enhanced oncolytic activities of the telomerase-specific replication-competent adenovirus expressing short-hairpin RNA against Dicer, *Mol. Cancer Ther.*, 16, 251-259 (2017)
5. Nagamoto Y. et al., Enhancement of survival rate by human iPSC-derived hepatocyte sheet transplantation in acute liver failure mice. *J. Hepatol.*, 64, 1068-1075 (2016)
6. Sakurai F. et al., Efficient detection of human circulating tumor cells without significant production of false-positive cells by a novel conditionally replicating adenovirus. *Mol. Ther. Methods. Clin. Dev.*, 3:16001 (2016)
7. Ozawa T S. et al., Generation of enterocyte-like cells from human induced pluripotent stem cells for drug absorption and metabolism studies in human small intestine. *Sci. Rep.*, 5:16479 (2015)
8. Takayama K. et al., Prediction of inter-individual differences in hepatic functions and drug sensitivity by using human iPSC-derived hepatocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 111, 16772-16777 (2014)
9. Blumberg R. et al., Protective mucosal immunity mediated by epithelial CD1d and IL-10, *Nature*, 509, 497-502 (2014)
10. Takayama K. et al., CCAAT/enhancer binding protein-mediated regulation of TGFβ receptor 2 expression determine the hepatoblast fate decision. *Development*, 141, 91-100 (2014)
11. Yamaguchi T. et al., Induction of type I interferon by adenovirus-encoded small RNAs. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 107, 17286-17291 (2010)