

Development of *In Vivo* Tissue Engineering System Based on Non-Invasive and High-Affinity *In Vivo* Delivery Technique

~Challenge for Improvement of QOL in Highly Aged Society~

生体低侵襲・高親和性ナノバリエーション技術に基づく *in vivo* tissue engineering システムの創造
~高度高齢化社会におけるQOL向上への挑戦~

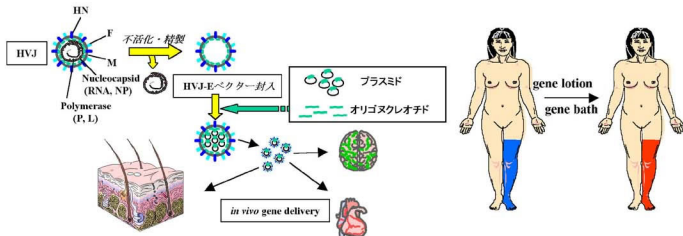
Katsuto Tamai*, Yasubumi Kaneda**, Ryuichi Morishita**

*Department of Dermatology, Hirosaki University School of Medicine,

**Department of Gene Therapy, Osaka University School of Medicine

玉井 克人*, 金田 安史**, 森下 竜一**

*弘前大学医学部皮膚科教室, **大阪大学大学院医学系研究科遺伝子治療学



Improvement of QOL in the old age period is the most important subject for the people who live in the advanced aging society in the 21st century. Aging will initially come to be realized as the skin aging such as hair loss, wrinkle and stain, and these signs lead to feel it realistic to be affected with adult diseases such as cancer, heart disease, cerebral infarction etc. Namely, the aging of the body invites the anxiety for tomorrow, results in remarkable decrease of QOL in old age period.

In this study, first, we will develop novel *in vivo* gene delivery system by using high-affinity HIVJ-liposome/envelope (HIVJ-L/E) on which membrane protein will be genetically engineered to bind to surface proteins of various tissues such as the skin and the nerve. Second, we will develop gene lotion / gene bath system, by which it will be enabled to introduce any gene to the epidermis and the dermis in non-invasive, repeatable and senior-friendly manner. Thirdly, those novel *in vivo* tissue engineering system, which freely transfer the skin and the other organs on purpose, will be applied for the research to prevent from skin aging and from adult diseases such as cancer.

21世紀の高度高齢化社会に生きる一般生活者を幸せにするためには、高齢期におけるQOLをいかに向上させるかが最重要課題である。老化は脱毛、しわ、しみといった皮膚の老兆として自覚され、やがて癌、心臓病、脳卒中などへの不安につながっていく。即ち、皮膚の老兆に始まる身体の老化は心の不安を招き、明日への生活意欲を減退させることにより、高齢期QOLを著しく低下させるのである。

本研究では、HIVJ-liposome/envelope (HIVJ-L/E) の膜タンパクを遺伝子工学的に改変する事により、皮膚や神経などの特定組織をターゲティング出来る新たな遺伝子導入ベクターを開発する。また、塗布や入浴など、非観血的で高齢者にも優しく、何度も繰り返すことのできる方法で表皮や真皮に遺伝子を導入し、皮膚、さらには血流を通じて全身に遺伝子産物を供給可能なgene lotion / gene bath systemを開発する。これらの方法を用い、皮膚その他の生体組織を目的に合わせて自由に形態転換する新しい *in vivo* tissue engineering システムを確立し、老化予防や種々の疾患治療に応用する。

<*in vivo* tissue engineering systemを用いた老化予防・疾患治療研究内容>

<Contents of the research for the prevention of the skin aging and adult diseases by using *in vivo* tissue engineering system>

- 1) Development of novel method for induction of hair growth by introducing Noggin gene to the epidermis.
- 2) Development of novel method for prevention of the photo-induced skin aging by introducing chaperon protein genes such as hsp70 to stabilize proteins of the skin from sun-damage.
- 3) Development of novel method for treating chronic skin ulcer by introducing gene of hepatocyte growth factor (HGF), which is known to induce hemangiogenesis and to increase blood flow.
- 4) Development of novel method for the treatment of inflammatory skin diseases by introducing NFkB decoy oligonucleotides, which is known to induce apoptosis of lymphocyte, to the skin.
- 5) Development of novel method for treating brain or heart infarction by introducing HGF gene to brain or heart in tissue specific manner.
- 6) Development of novel method for treating various cancers by using cancer-targeting HIVJ-L/E, which is genetically engineered to possesses chemical envelope protein, at the end of extra-cellular domain, with Fab portion of monoclonal antibody against the surface marker of the particular cancer cell.
- 1) 毛包の発生を制御するNoggin遺伝子を表皮細胞に導入し、皮膚に発毛を誘導する新しい方法を開発する。
- 2) hsp70などのシャペロン蛋白遺伝子を皮膚に導入し、蛋白構造を安定化させて紫外線による変性を抑制する新しい皮膚老化予防法を開発する。
- 3) hepatocyte growth factor (HGF) 遺伝子を潰瘍皮膚に導入し、血流改善、治癒促進する新たな治療法を開発する。
- 4) NFkB decoy oligonucleotidesを皮膚に導入し、浸潤リンパ球における炎症を抑制して治癒を促す新しい皮膚炎治療法を開発する。
- 5) HGF遺伝子を脳組織に特異的に導入し、脳神経細胞からHGFを分泌させて血管新生を誘導する新たな脳卒中治療法を開発する。同様の治療法を、心筋梗塞治療に応用する。
- 6) 悪性腫瘍細胞の表面マーカーに対するモノクローナル抗体産生細胞から、そのモノクローナル抗体遺伝子のFab領域をクローニングし、この領域をキメラを持つ膜蛋白を有するHIVJ-L/Eを構築する。これを用いて特定の腫瘍細胞をターゲットとした新たな遺伝子治療方法を開発する。