



iPS 細胞を用いる新時代の移植医療における
新しい免疫制御法を提案
～iPS 細胞から分化誘導した免疫抑制細胞により
拒絶反応を抑えることに成功～

研究成果のポイント

- ・ iPS 細胞を用いるこれからの時代の移植医療において予想される課題を克服する方法を提案し検証。
- ・ iPS 細胞から再生医療に用いる移植片と免疫抑制細胞を作製。
- ・ 移植実施に際して iPS 細胞由来免疫抑制細胞を投与することで拒絶反応を抑制することに成功。

研究成果の概要

ES 細胞や iPS 細胞等の多能性幹細胞は、様々な種類の細胞に分化することのできる細胞であり、再生医療への応用が期待されています。他人の臓器や細胞を移植すると、免疫の働きにより拒絶反応が生じ体内から排除されてしまうため、免疫系の制御が非常に重要です。同じことが多能性幹細胞から作り出した細胞や組織を移植する場合にも当てはまります。本研究グループは、多能性幹細胞から作り出した細胞や組織を移植医療に用いるようなこれからの再生医療時代に必要とされる免疫制御法を新たに提案し、その有効性を検証しました。同研究グループは、マウス iPS 細胞から再生医療に用いる細胞（移植片）とともに免疫系を抑制する細胞を作り、他者間移植における拒絶反応を抑制する方法を考案しました。他者の関係にあたるマウスへの移植に際して iPS 細胞由来免疫抑制細胞を投与することで、iPS 細胞由来の移植片の生着期間（移植片が拒絶されずに体内に留まる期間）を延長させることに成功しました。免疫抑制細胞の投与を受けたマウスの血液を調べた結果、拒絶反応に関わる抗体の産生が減弱していることがわかり、免疫抑制細胞は生体内で実際に拒絶反応の抑制に効果を発揮している可能性が示されました。この成果により、iPS 細胞から移植片を作製すると同時に、免疫制御細胞も作製して拒絶反応を抑制するというコンセプトの有用性が示されました。他者由来 iPS 細胞を用いる新時代の移植医療、再生医療への応用が期待されます。

なお、本研究は、遺伝子病制御研究所免疫生物分野の清野研一郎教授と医学研究科腎泌尿器外科学分野の篠原信雄教授の共同研究です。

論文発表の概要

研究論文名 : New immunosuppressive cell therapy to prolong survival of induced pluripotent stem cell-derived allografts (他家 iPS 細胞由来移植片の生着期間延長に寄与する新規免疫抑制細胞療法)

著者 : 佐々木元^{1,2}, 和田はるか¹, バグダーディームハンマド¹, 辻飛雄馬¹, 大塚 亮¹, 森田 研², 篠原信雄², 清野研一郎¹ (¹北海道大学遺伝子病制御研究所免疫生物分野, ²北海道大学大学院医学研究科腎泌尿器外科学分野)

公表雑誌 : Transplantation

公表日 : 英国時間 2015 年 9 月 10 日 (木) (オンライン公開)

研究成果の概要

(背景)

ES 細胞や iPS 細胞等の多能性幹細胞は、様々な種類の細胞に分化することのできる細胞であり、再生医療への応用が期待されています。患者本人から作り出された iPS 細胞の場合を除き、多能性幹細胞と治療を受ける患者の関係は“他人”となります。他人同士の関係にあたる臓器や細胞を移植すると、体内に備わっている免疫機構により拒絶反応が生じ、移植された臓器や細胞は体内から排除されてしまうことから、移植医療においては免疫機構の制御が大変重要です。同様のことは、多能性幹細胞から作り出した組織や細胞を用いた治療を行う際にも当てはまります。そこで研究グループは多能性幹細胞由来の細胞や組織を移植片として用いるような、これからの時代の再生医療にふさわしい新しい免疫制御法を考案しました。具体的には、多能性幹細胞から再生医療用の細胞と拒絶反応を抑えるための免疫抑制細胞の両方を作り、免疫抑制細胞で被移植者を処置することにより拒絶反応を抑制するという方法です。

(研究手法)

他人由来の多能性幹細胞から作られた細胞や組織を移植医療に用いることを想定し、マウス実験を行いました。研究グループは、これまでにマウス ES 細胞を用いて研究を行い、他者間の ES 細胞由来移植片の移植において同 ES 細胞由来免疫抑制性マクロファージ^{*1}の投与により、移植片の生着期間を延長させることに成功しています。そこで、類似のことが iPS 細胞由来移植片を用いた移植においても適用可能であるかどうかを調べました。再生医療用の細胞及び免疫抑制細胞を作るための多能性幹細胞としては BALB/c 系統のマウス iPS 細胞を、移植を受けるマウスとして C3H 系統のマウスを準備しました。両マウスは互いに他者の関係にあたります。

研究チームは、まずマウス iPS 細胞から免疫抑制細胞を分化誘導する方法を新規に確立しました。また移植実験を行うにあたり、同 iPS 細胞から胚様体と心筋様細胞を分化誘導し、再生医療用細胞(移植片)のモデルとして準備しました。移植を受ける C3H マウスに iPS 細胞から誘導した免疫抑制細胞を注射した後に移植片を移植する群、免疫抑制細胞を注射せずに移植片を移植する群とで、その生着期間(移植片が体内に留まる期間)を比較検討しました。

(研究成果)

研究チームはまず、新たに確立した方法で作った iPS 細胞由来の免疫抑制細胞の性状を詳細に解析しました。この iPS 細胞由来免疫抑制細胞はマクロファージ様の特徴を有しており、さらに免疫系を

抑制する働きがあるとして知られている *Arginase1*, *Nos2*, *Retn1a*等の分子を強く発現していました。また、他者の細胞に反応して T 細胞^{※2}が増殖することが移植片の拒絶に深く関わっていることが知られていますが、この免疫抑制細胞はその T 細胞の増殖を抑える働きをもっていることがわかりました。さらに同細胞は抗体の産生に関わる B 細胞の増殖を抑える働きももっていることがわかりました。この細胞増殖抑制効果は、*Nos2* 遺伝子にコードされている誘導性一酸化窒素合成酵素の働きにより生じていました。続いて iPS 細胞由来移植片を他者にあたるマウス (C3H 系統) へ移植する実験を行いました。iPS 細胞 (BALB/c 系統) から作った免疫抑制細胞を投与した後、その同じ iPS 細胞から作った移植片を移植すると、免疫抑制細胞を投与しなかった場合に比べ、移植片の生着期間が有意に延長することがわかりました。また、この iPS 細胞由来免疫抑制細胞の投与を受けたマウスの血液を調べたところ、移植片に対する抗体の産生が減弱していることがわかりました。これらの結果から、iPS 細胞由来移植片の移植に際し、同 iPS 細胞由来免疫抑制性細胞の投与により拒絶反応を抑制しうることが明らかになりました。

(今後への期待)

本研究により、iPS 細胞から再生医療用の細胞を作ると同時に免疫抑制性の細胞も作製し、再生医療用の細胞の移植に際して免疫抑制細胞を投与することで、再生医療用の細胞に対する拒絶反応を抑えることが可能であることが示されました。

今後、iPS 細胞等の多能性幹細胞から作り出された細胞を用いての再生医療が盛んに行われるようになることが予想されています。iPS 細胞を用いた再生医療においては基本的には他人由来の細胞の移植となるため、拒絶反応をいかに抑えるかが重要なポイントとなります。本研究は iPS 細胞から再生医療用の細胞だけでなく免疫を制御する細胞も同時に作り出して拒絶反応を抑止するという新しいコンセプトを提案しただけでなく、それが有効であることを実証した初めての例であり、iPS 細胞を用いるような新時代移植医療での実践応用が期待されます。

お問い合わせ先

所属・職・氏名：北海道大学遺伝子病制御研究所 教授 清野 研一郎 (せいの けんいちろう)
TEL：011-706-5531 FAX：011-706-7545 E-mail：seino@igm.hokudai.ac.jp
ホームページ：<http://www.igm.hokudai.ac.jp/Immunobiology-Web/Home.html>

〔用語解説〕

※1 マクロファージ：免疫細胞の一種。やや大型で異物を貪食する。また、抗原提示にも関わる。

※2 T 細胞：免疫細胞であるリンパ球の一つ。移植の場合には移植片の攻撃に関わる。