



ガン化のおそれの無いヒト iPS 細胞作製と、  
これら細胞から抗菌活性を有する白血球の開発にはじめて成功  
-細胞予防医学へ-

研究成果のポイント

- ・ガン化のおそれの無いヒト iPS 細胞を作製し、ここから特定の白血球への分化誘導に成功した。
- ・iPS 細胞由来白血球は、ヒト体内に存在する白血球と同等の機能を有する。
- ・生体内にて抗菌活性を発揮し、ヒト難治性感染症の細胞治療・予防法として期待できる。

研究成果の概要

ヒト白血球の一種であるマイト細胞は結核菌感染等からの生体防御において重要な役割を果たし、多発性硬化症等の自己免疫疾患への関与も示唆されていますが、これまでその詳細な生理機能はほとんど解明されていませんでした。

そこで、本研究ではマイト細胞を iPS 化し、ここから元の細胞へと分化させる方法（再分化）で、マイト細胞の大量産生に成功しました。産生された細胞はヒト生体内のマイト細胞と同等な機能を示し、マウスに移入することで細菌増殖を抑制することを明らかにしました。この成果は、ヒト難治性感染症である多剤耐性結核・非結核性抗酸菌感染・院内感染等に対する新たな予防・治療につながる と期待されます。

論文発表の概要

研究論文名：Expansion of functional human mucosal-associated invariant T cells via reprogramming to pluripotency and redifferentiation（細胞の iPS 化と再分化によるヒト MAIT マイト細胞の増幅）

著者：氏名（所属） 若尾 宏<sup>1</sup>，吉清 和則<sup>2</sup>，小清水 右一<sup>2</sup>，古川 友子<sup>1</sup>，榎本 圭<sup>2</sup>，松永 友美<sup>1</sup>，田中 智文<sup>2</sup>，安富 優介<sup>2</sup>，山田 俊<sup>1</sup>，水上 尚典<sup>1</sup>，田中 淳司<sup>1</sup>，小田 淳<sup>1</sup>，佐々木 知行<sup>1</sup>，若尾 りか<sup>3</sup>，Olivier Lantz<sup>4</sup>，宇田川 忠<sup>5</sup>，関谷 幸江<sup>5</sup>，樋口 和恵<sup>5</sup>，原田 登之<sup>5</sup>，西村 健<sup>6</sup>，大高 真奈美<sup>7</sup>，中西 真人<sup>7</sup>，藤田 博美<sup>1</sup>（<sup>1</sup>北海道大学大学院医学研究科，<sup>2</sup>アスビオ

ファーマ株式会社, <sup>3</sup>独立行政法人医薬品医療機器総合機構, <sup>4</sup>France, Paris, Curie 研究所, <sup>5</sup>公益財団法人結核予防会結核研究所, <sup>6</sup>筑波大学大学院人間総合科学研究科, <sup>7</sup>独立行政法人産業技術総合研究所)

公表雑誌: Cell Stem Cell (幹細胞・iPS/ES 細胞関連分野における世界トップクラスの学術雑誌で, インパクトファクターは 25 を超える。)

公表日: 日本時間 (現地時間) 2013 年 3 月 22 日 (金) 午前 1 時 (米国東部時間 3 月 21 日 午後 0 時)

## 研究成果の概要

### (背景)

Mucosal-Associated Invariant T (MAIT マイト) 細胞は白血球の一種で, ヒトにおいて結核菌感染等からの感染防御免疫反応初期において重要な役割を果たしていると考えられています。また, 多発性硬化症などの自己免疫疾患にも関与することが示唆されており, その詳細な機能解析はこれら疾患に対する原因療法に道を拓くものと考えられてきました。しかし, この細胞は他の白血球と異なり実験動物であるマウスにはほとんど存在しないため, その生理機能解析は遅々として進んでいませんでした。

### (研究手法)

センダイウイルスという遺伝子を傷つけない特殊なウイルスを使用して, マイト細胞に山中因子 (\*注1) を導入し, その初期化 (\*注2) を行いました。次に, この iPS 細胞を特殊な細胞上で培養することでマイト細胞のみを選択的に分化誘導 (\*注3) し, 得られた細胞の性質を細胞培養やマウスを使用して解析しました。

### (研究成果)

遺伝子が傷ついていない (ガン化のおそれが無い) マイト細胞由来 iPS 細胞を多数取得することができました。また, iPS 細胞から分化誘導した白血球の 98% 以上がマイト細胞でした。この細胞はヒト体内に存在する細胞と同等の機能を有し, マウスへの移入によって抗菌活性を発揮しました。さらにこの活性にはマウスには存在しないヒト特異的分子が関わっていることを示しました。

### (今後への期待)

今回の成果により, 難治性感染症である多剤耐性結核・非結核性抗酸菌感染・院内感染等に対する新たな細胞予防 (\*注4) ・細胞治療や, 今もその多くが原因不明であるヒト自己免疫疾患の病因解明や原因療法開発に道が拓けると期待されます。

なお, 本研究成果は, 独立行政法人産業技術総合研究所, 公益財団法人結核予防会結核研究所, キュリー研究所 (フランス, パリ) との共同研究によるものです。

また, 本研究の一部は 3 月 26 日, 金沢で開催される日本衛生学会学術総会で報告されます。

## お問い合わせ先

所属・職・氏名: 北海道大学大学院医学研究科 准教授 若尾 宏 (わかお ひろし)

TEL: 011-706-5066 FAX: 011-706-7819 E-mail: hwakao@med.hokudai.ac.jp

## 【用語解説】

注1) **山中因子**：細胞を初期化（注2参照）するために必要な因子群で、この発見により京都大学・山中伸弥教授はノーベル生理学・医学賞を授与された。

注2) **初期化**：通常の細胞を胚性幹細胞（ES細胞）と同等の性質を持たせるようにiPS化すること。

注3) **分化誘導**：ES/iPS細胞などからある特定の機能を持った細胞群のみを人為的に導き出すこと。

注4) **細胞予防**：一世紀以上前、ベルリン大学衛生学の初代教授ロベルト・コッホがツベルクリンを用いて結核に対処しようとしたように、難治性感染症や多発性硬化症などの自己免疫疾患に対してマイト細胞を標的としてその予防法を確立しようとする新しい概念。

## 【参考図】

