

iPS 細胞を用いた新たな免疫制御法を提案

～iPS 細胞を活用した移植医療への貢献に期待～

ポイント

- ・ マウス iPS 細胞に遺伝子導入を行い、胸腺上皮様細胞の分化誘導を効率化することに成功。
- ・ マウス iPS 細胞から作製した胸腺上皮様細胞をマウスに移植し、皮膚移植片の生着延長に成功。
- ・ iPS 細胞を用いた移植免疫制御法の今後の進展に期待。

概要

北海道大学遺伝子病制御研究所の清野研一郎教授らの研究グループは、マウス iPS 細胞から作製した胸腺上皮様細胞を用いて、免疫系が正常なマウスに移植することで、皮膚移植片*1の生着期間（移植片が拒絶されずに体内に留まる期間）を延長し、移植免疫応答を制御することに初めて成功しました。

ES 細胞や iPS 細胞等の多能性幹細胞は、さまざまな種類の細胞に分化することができる細胞であり、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、免疫系の働きにより拒絶反応*2が起こり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等、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考案し、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「免疫系を制御する細胞」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(参考図)。その「免疫系を制御する細胞」として胸腺上皮細胞に着目しました。胸腺上皮細胞とは、拒絶反応の主体となる T 細胞*3が作られる「胸腺*4」という臓器に存在する細胞であり、自分の免疫細胞である T 細胞が自分の体を攻撃しない仕組み（免疫寛容）に大きく関わっています。しかし、過去の研究から iPS 細胞から胸腺上皮細胞を作り出すことは難しく、作製の効率が低いことが問題になっていました。

清野教授らの研究グループは、体の中で胸腺が作られるときに重要な遺伝子である *Foxn1* に着目し、この遺伝子をマウス iPS 細胞に導入することで、従来よりも効率よくマウス iPS 細胞から胸腺上皮様の細胞を作ることができることを発見しました。また、他者の関係にあたるマウスの皮膚移植に際してこの胸腺上皮様細胞を事前に移植しておくことで、マウス iPS 細胞と同じドナー*5に由来する皮膚の生着期間を延長することに成功しました。

なお、本研究成果は、2020年1月14日（火）公開の Scientific Reports 誌にオンライン掲載されました。

【背景】

ES 細胞や iPS 細胞等の多能性幹細胞は、さまざまな種類の細胞に分化することができる細胞であり、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極めて重要です。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、清野教授らの研究グループは、多能性幹細胞に由来する組織や細胞を移植片として用いる等、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(参考図)。本研究では、免疫という場を作るのに重要な「胸腺」という臓器に着目し、胸腺を構成する細胞をマウス iPS 細胞から作り出して免疫反応を制御するという戦略の有効性を検証しました。

【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、マウスによる実験を行いました。具体的には、移植する組織を想定してマウスの皮膚を用い、皮膚のドナーと同じ系統のマウスの細胞から作製した iPS 細胞から「免疫系を制御する細胞」を作り出し、レシピエント*6へ移植することで、皮膚がレシピエントに生着する期間を延長できるかを解析しました。

【研究成果】

本研究グループは、「免疫系を制御する細胞」として胸腺上皮細胞に着目しました。胸腺上皮細胞は、拒絶反応の主体となる T 細胞が作られる「胸腺」という臓器に存在する細胞であり、免疫細胞である T 細胞が自分の体を攻撃しない仕組み(免疫寛容)に大きく関わっています。しかし、過去の研究から iPS 細胞から胸腺上皮細胞を作り出すことは難しく、作製の効率が低いことが問題となっていました。本研究グループは、体の中で胸腺が作られるときに重要な遺伝子である *Foxn1* に着目し、この遺伝子をマウス iPS 細胞に導入することで、従来よりも効率よくマウス iPS 細胞から胸腺上皮様の細胞を作ることができることを発見しました。

続いて、マウス iPS 細胞由来の胸腺上皮様細胞と、同じドナーの皮膚を他者にあたるマウスへ移植する実験を行いました。マウス iPS 細胞から作った胸腺上皮様細胞を移植した後、同じドナー系統のマウスから採取した皮膚を移植すると、胸腺上皮様細胞を移植しなかった場合に比べ、移植した皮膚の生着期間が有意に延長することがわかりました。これらの結果から、iPS 細胞由来の移植片を移植する際において、iPS 細胞由来の胸腺上皮様細胞を事前に移植することにより拒絶反応を制御し得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「免疫系を制御する細胞」を作り出し、再生医療用の細胞の移植に際してこのような細胞を移植することで、再生医療用の細胞に対する拒絶反応を制御することが可能であることが示唆されました。本研究は免疫の場をつくる「胸腺」に着目し、再生医療における免疫制御を初めて検証した例であり、iPS 細胞を用いた新時代移植医療での将来的な応用が期待されます。

【研究費・研究支援】

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の再生医療実現拠点ネットワークプログラム（技術開発個別課題）「他家 iPS 細胞由来組織・細胞移植における免疫寛容誘導に関する基盤的研究」（研究開発代表者：清野研一郎）より支援を受けて行われました。

論文情報

論文名 Efficient generation of thymic epithelium from induced pluripotent stem cells that prolongs allograft survival (iPS 細胞由来胸腺上皮組織の効率的な作製及び他家移植片の生着延長効果)
著者名 大塚 亮¹, 和田はるか¹, 辻飛雄馬¹, 佐々木愛里¹, 村田智己¹, 伊藤瑞穂¹, Muhammad Baghdadi¹, 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)
雑誌名 Scientific Reports (自然科学全般の専門誌)
DOI 10.1038/s41598-019-57088-1
公表日 2020年1月14日(火)(オンライン公開)

お問い合わせ先

【研究内容に関すること】

北海道大学遺伝子病制御研究所免疫生物分野 教授 清野研一郎 (せいのかんいちろう)
TEL 011-706-5532 FAX 011-706-7545 メール seino@igm.hokudai.ac.jp
URL <https://seinolab.wixsite.com/seinolab/home-1>

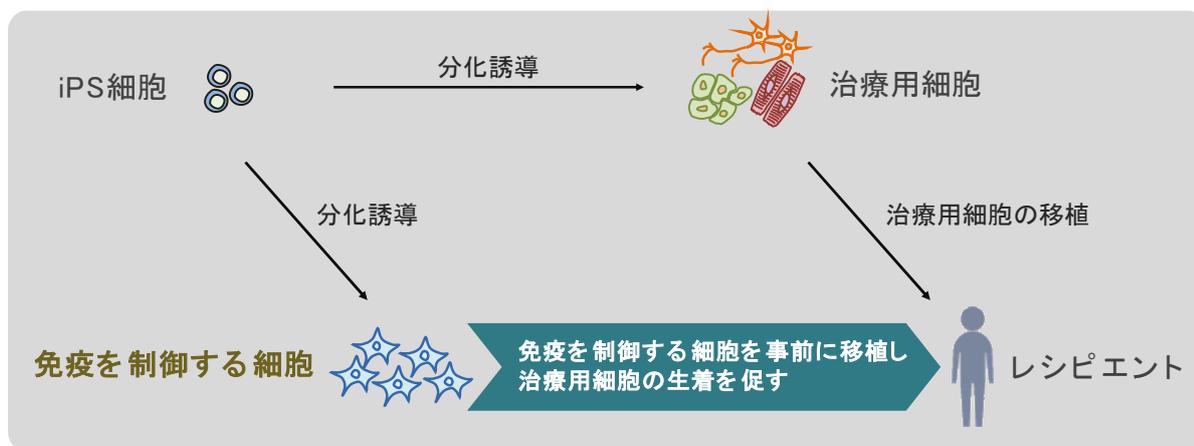
【AMED に関すること】

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 戦略推進部 再生医療研究課
TEL 03-6870-2220 FAX 03-6870-2242 メール saisei@amed.go.jp

配信元

北海道大学総務企画部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)
TEL 011-706-2610 FAX 011-706-2092 メール kouhou@jimuhokudai.ac.jp

【参考図】



【用語解説】

- *1 移植片 … 移植された臓器または組織のこと。
- *2 拒絶反応 … 移植された臓器や組織が免疫細胞の攻撃を受けること。拒絶反応が強い場合、移植された臓器や組織の廃絶に至る。
- *3 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。
- *4 胸腺 … リンパ器官の一つ。T細胞が分化・成熟する場であり、T細胞が自分を攻撃しない免疫寛容という仕組みに関わる。
- *5 ドナー … 移植において臓器や組織を提供する者。
- *6 レシピエント … 移植において臓器や組織を受け取る者。