

## iPS 細胞から免疫寛容を誘導する細胞を作製

～iPS 細胞を用いた移植医療への応用が期待～

### ポイント

- ・ マウス iPS 細胞から造血幹・前駆細胞 (iHSPC) の分化誘導に成功。
- ・ iHSPC を他家 (他人にあたる) のマウスに注射し、20 週以上生存させることに成功。
- ・ 上記のマウスに iHSPC と同じ種類のマウスから組織または細胞を移植したところ、免疫抑制剤なしに生着 (免疫寛容の誘導に成功)。

### 概要

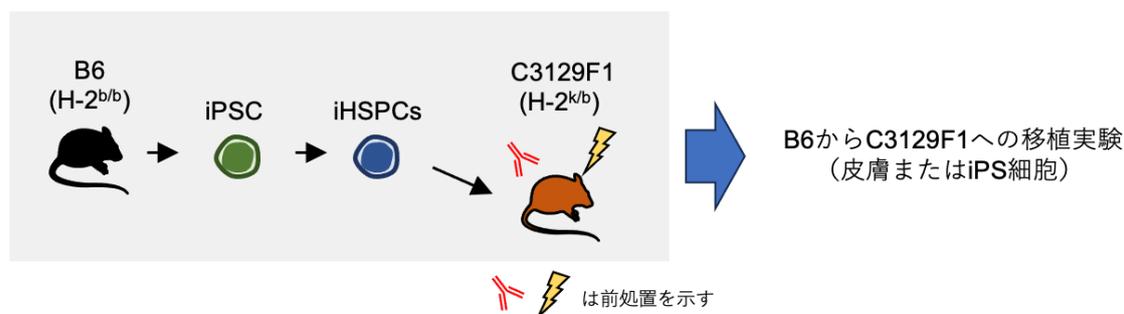
北海道大学遺伝子病制御研究所の清野研一郎教授、同大学大学院医学院博士課程 (当時) の村田智己氏らの研究グループは、iPS 細胞から造血幹・前駆細胞 (iPSC-induced Hematopoietic Stem/Progenitor Cell: iHSPC) を分化誘導し、同細胞を用いて移植に伴う拒絶反応を制御することに成功しました。

現在行われている臓器移植では、ほとんどのケースでドナー (提供者) とレシピエント (受給者、移植患者) の間で免疫に関する遺伝子型が異なるため、拒絶反応が起きてしまいます。そのため、レシピエントは免疫抑制剤を生涯に渡って服用する必要があります。iPS 細胞を用いた移植でも、ドナーとレシピエントが異なる場合 (他家移植)、同様に拒絶反応が起きることが問題とされていました。

研究グループは、マウスを用いた実験で、ドナーとなる iPS 細胞に造血に関わる因子 (転写因子) を幾つか導入し、iHSPC を分化誘導することに成功しました。幾つかの前処置の後、他家のレシピエントマウスにこの iHSPC を注射したところ、20 週間以上にわたって iHSPC 由来の細胞が体内で生存していることが判明しました。この iHSPC を注射されたマウスにドナー iPS 細胞と同じ遺伝子型の皮膚、また iPS 細胞そのものを移植した場合、免疫抑制剤の投与なしに生着しました。

今回の研究成果は、今後の iPS 細胞を用いた移植医療の開発に貢献することが期待されます。

なお、本研究成果は、2023 年 5 月 25 日 (木) 公開の American Journal of Transplantation 誌に掲載されました。



移植実験の工程。B6 マウス由来の iPS 細胞から iHSPC を誘導し、他家である C3129F1 マウスに注射した。その後、B6 由来の皮膚または iPS 細胞を移植して生着を評価した。H-2<sup>k/b</sup> などは免疫に関する遺伝子型を示す。

## 【背景】

臓器や組織の機能が著しく低下した場合、それを別の機能の良いものに置き換える移植医療は非常に高い治療効果をもたらします。しかし、多くの場合「別の機能の良い」臓器や組織はドナーの方からいただく必要があります。この場合、ほとんどのケースでドナーとレシピエントの間で免疫に関する遺伝子型が異なるため、拒絶反応が起きてしまいます。そのため、レシピエントは免疫抑制剤を生涯に渡って服用する必要があることが課題です。iPS細胞を用いた移植でも、ドナーとレシピエントが異なる場合（他家移植）、同様に拒絶反応が起きることが問題とされていました。

一方、すでに行われている臓器移植においては、免疫抑制剤を用いずとも（初期に多少使用することはあっても）移植臓器が生着する方法に関する研究が進められてきました。このような方法は免疫寛容の誘導、と呼ばれます。その方法の一つとして、ドナーの造血幹細胞をレシピエントに注射し、一時的もしくは永続的に血液細胞が共存する状態（キメラ、と呼びます）を作り出した上で臓器移植をする方法が考案されており、臨床（ヒト）でも成功例が報告されています。

そこで研究グループは、iPS細胞を用いた移植医療における免疫寛容の誘導を目指し、マウス iPS細胞から造血幹細胞にあたる細胞を作製することを試みました。また、同細胞を用いて他家のマウス体内でキメラ状態を作り出し、免疫寛容が誘導できるかどうか検討しました。

## 【研究手法】

以前の研究で、iPS細胞から造血幹細胞を誘導することは困難であることが報告されていました。特に他家の動物体内でキメラ状態を作り出すには、単純に iPS細胞から造血系の細胞を分化誘導するだけでは不可能であることを研究グループも経験していました。そこで、研究グループは以前の研究で、血液細胞の増殖や分化にとって重要であることが報告されている幾つかの分子に着目し、それらをマウス iPS細胞に導入することとしました。

そうして転写因子を遺伝子導入された iPS細胞から、血液細胞の元になる細胞（造血幹・前駆細胞：iHSPC）を誘導し、それを他家のマウスに注射し、キメラ状態を評価しました（p1 図）。またその後、同系統のマウスから皮膚を、また iPS細胞そのものを移植し生着を評価しました。

## 【研究成果】

Lhx2 と Hoxb4 という転写因子をマウス iPS細胞に導入すると、その後様々な血液細胞に効率よく分化・増殖することを見出しました。また、この遺伝子導入された iPS細胞を用いて iHSPC を分化誘導することに成功し、他家のマウスに注射しました。この際、一時的な免疫抑制が必要なため、T細胞に作用する抗体投与と放射線照射が行われました（この効果は数週間で失われます）。

すると、20週間経っても iHSPC由来の血液細胞がマウス体内で生存しており、キメラ状態が誘導されたことが分かりました。次に、キメラ状態が誘導されたマウスに iPS細胞と同系統のマウスから皮膚を、また iPS細胞そのものを移植したところ、免疫抑制剤を投与することなく綺麗に生着することが判明しました。すなわち、ドナーである iPS細胞から iHSPC を誘導し、これを適切にレシピエントに投与することで免疫寛容状態を作り出せることが示されました。

## 【今後への期待】

移植医療において拒絶反応の制御は最大の課題の一つです。今回 iPS細胞から免疫寛容を誘導できる細胞が作製されたことで、今後の移植医療、特に iPS細胞を用いた移植医療への応用が期待されます。

## 【謝辞】

本研究は、学術研究助成基金助成金(#22KH02843)、遺伝子病制御研究所 共同利用・共同研究拠点、住友ファーマ共同研究等の支援のもと実施されました。

## 論文情報

論文名	Induced pluripotent stem cell-derived hematopoietic stem and progenitor cells induce mixed chimerism and donor-specific allograft tolerance (iPS 細胞由来造血幹・前駆細胞は混合キメラ状態並びにドナー特異的移植免疫寛容を誘導する)
著者名	村田智己 <sup>1,2</sup> 、羽馬直希 <sup>1,2</sup> 、鎌谷智紀 <sup>1,2</sup> 、森 淳祐 <sup>1</sup> 、大塚 亮 <sup>1</sup> 、和田はるか <sup>1</sup> 、清野研一郎 <sup>1</sup> ( <sup>1</sup> 北海道大学遺伝子病制御研究所免疫生物分野、 <sup>2</sup> 北海道大学大学院医学院)
雑誌名	American Journal of Transplantation (移植学の専門誌)
DOI	10.1016/j.ajt.2023.05.020
公表日	2023年5月25日(木)(オンライン公開)

## お問い合わせ先

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 011-706-5531 FAX 011-706-7545 メール seino@igm.hokudai.ac.jp  
URL <https://seinolab.wixsite.com/seinolab/home-1> (免疫生物分野)

## 配信元

北海道大学社会共創部広報課 (〒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 jp-press@general.hokudai.ac.jp

## 【参考図】

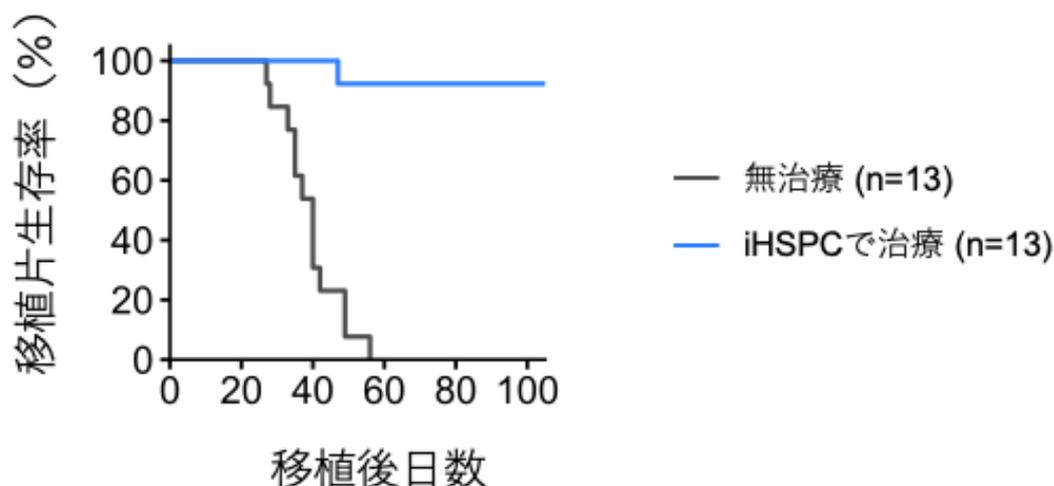


図 1. 移植された皮膚の生存率。「iHSPC で治療」されたマウスは慢性的な免疫抑制剤の投与などの治療は全く受けていない。