

多能性幹細胞の免疫寛容誘導に関する新機能を発見

～多能性幹細胞を用いた移植医療（再生医療）への応用・発展が期待～

ポイント

- ・多能性幹細胞を他者のマウスに接種（注射）するだけで移植免疫寛容現象が誘導されることを発見。
- ・メカニズムの一端として制御性 T 細胞（Treg）が重要であることを解明。
- ・多能性幹細胞の基礎生物学的な理解と再生医療への応用につながることを期待。

概要

北海道大学大学院医学院博士課程の鎌谷智紀氏、同大学遺伝子病制御研究所の清野研一郎教授は、住友ファーマ株式会社との共同研究により、多能性幹細胞（iPS 細胞または ES 細胞）が移植免疫寛容^{*1}を誘導することを発見し、そのメカニズムを解明しました。

他家移植（他者の臓器や細胞を移植すること）では、細胞の遺伝子型が一致せず、免疫拒絶反応が生じます。そのため、通常は免疫抑制剤を投与することが必要です。このことは、他家 iPS 細胞や ES 細胞を用いた再生医療においても同様です。研究グループは、以前より免疫抑制剤を必要としない他家移植方法の研究を続け、その中で、あるマウスの組み合わせでは多能性幹細胞を他者に接種（注射）しても拒絶されないことをまず発見しました。さらに、一旦多能性幹細胞が生着したマウスに別の移植片（本研究では皮膚）を移植すると、驚くべきことにこの皮膚移植片を拒絶せず、免疫寛容という状態が誘導されることを発見しました。

本現象を詳しく調べてみると、拒絶されない組み合わせは MHC^{*2} 型一致・マイナー抗原^{*3} 不一致の同種異系の場合であることが分かりました。また、2 番目に移植した皮膚移植片が生着するのは皮膚が多能性幹細胞と同系の場合のみであること（抗原特異性があること）が明らかになりました。そして、この免疫寛容の誘導効率は、時間の経過と共に高くなることも明らかになりました。

そのメカニズムを解析した結果、多能性幹細胞の生着後、免疫制御性細胞の一つである Treg^{*4} が増加していること、Treg を除去すると移植免疫寛容が誘導されなくなることが明らかになり、本現象における Treg の重要性が示されました。

今回の研究成果は、これまでに知られていない多能性幹細胞の免疫寛容に関する新しい性質が明らかにされ、基礎生物学的な理解が深まるという意义があります。今後、詳細なメカニズムをさらに明らかにすることで、iPS 細胞や ES 細胞を用いた移植医療（再生医療）における新規拒絶反応抑制法や、免疫抑制剤を必要としない免疫寛容誘導法の確立に発展する可能性があります。

なお、本研究成果は、2025 年 3 月 11 日（火）公開の Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America（PNAS）誌にオンライン掲載されました。

【背景】

他家移植では、ドナー・レシピエント*⁵間における抗原性の違いによって拒絶反応が生じるため、免疫抑制剤による免疫制御が必要になります。このことは、他家 iPS 細胞や ES 細胞由来の分化誘導細胞を用いた移植でも同様です。しかし、免疫抑制剤を用いた拒絶反応制御では、長期の薬剤使用による副作用のみならず、長期間の制御が困難である可能性があります。このため移植医療では、ドナーに対して免疫的に不応答であり拒絶のリスクがない状態（＝免疫寛容状態）を誘導する方法の確立が望まれてきました。

研究グループはこれまで主にマウスを用いた研究を行い、他家 iPS 細胞を用いた移植に適した薬を使った治療法（関連するプレスリリース①）や、iPS 細胞から免疫を制御する細胞を作出する（関連するプレスリリース②）など、様々な成果を上げてきました。そのような中で、iPS 細胞をマウスに接種するという実験を数多く行ううちに、他家であり本来拒絶されるはずであるのに、あるマウスの組み合わせでは iPS 細胞は拒絶されずそこに留まる（小さな腫瘍を形成する）ことに気づきました（図 1）。

免疫抑制剤を使わずとも他家の細胞や組織が生着するのは非常に驚くべきことです。研究グループは、これまで誰も見たことない不思議な現象がここに隠されていると考え、さらにこの現象に関する研究を進めることとしました。

【研究手法】

まず、ある系統のマウス（ドナーと呼びます）の多能性幹細胞を、異なる系統のマウス（こちらをレシピエントと呼びます）の皮下に接種しました。そして、どのような組み合わせの場合に生着が見られるのか検討しました。

次に、ドナー由来多能性幹細胞が生着した場合、様々なマウス由来皮膚移植片を追加で移植しました。この皮膚移植片が長期に生着した場合は免疫寛容が誘導されたと判断しました。

さらに、本現象のメカニズム解析を行うため、レシピエントの免疫細胞について、シングルセル RNA-seq を含む最新の解析手法で経時的に評価しました。

【研究成果】

様々な組み合わせで iPS 細胞を接種したところ、iPS 細胞は MHC 型一致・マイナー抗原不一致の同種異系個体に生着することが明らかになりました。次に、この組み合わせにおいて 2 次的に移植した皮膚移植片は最初に移植した iPS 細胞と同じマウス由来の場合のみ生着する（免疫寛容が誘導される）ことが判明しました（図 1）。このことを抗原特異性がある、と呼びます。iPS 細胞接種後に誘導される免疫寛容の誘導効率について検討したところ、時間の経過と共にその効率が向上することが明らかになりました（図 1）。本現象は ES 細胞を用いた場合にも観察されました。

この経時的な免疫応答変化に着目したレシピエント免疫細胞の解析によって、制御性 T 細胞（Treg）中の CD25⁺CD103⁺エフェクター Treg が iPS 細胞由来腫瘍内で経時的に増加していることが明らかになりました。抗 CD25 抗体投与などにより Treg の増加を阻害すると、免疫寛容誘導効率は有意に低下しました（図 2）。また、iPS 細胞由来腫瘍において TGF- β 2 の経時的な発現増加が認められ、抗 Tgfb 抗体を投与したところ、Treg が減少するとともに、皮膚移植片の状態悪化が認められました。以上のことから、本現象（iPS 細胞接種による移植免疫寛容誘導）における Treg と TGF- β 2 の重要性が示されました。

【今後への期待】

本研究によって、多能性幹細胞にはこれまで知られていなかった免疫寛容に関係する不思議な力が備わっていることが初めて明らかになりました。またそのメカニズムの一端を明らかにすることができました。引き続き詳細な解析を進めることによって、多能性幹細胞の基礎生物学的な理解が進むことが期待されます。さらに、他家 iPS 細胞や ES 細胞を用いた細胞移植（再生医療）における新規拒絶反応抑制法や免疫抑制剤の要らない免疫寛容誘導法の確立に発展する可能性があります。

【謝辞】

本研究は JSPS 科研費（JP22H02843、JP22KK0131）、JST 次世代研究者挑戦的研究プログラム（JPMJSP2119）、遺伝子病制御研究所 共同利用・共同研究拠点（細菌やウイルスの持続性感染により発生する感染癌の先端的な研究拠点）、住友ファーマ共同研究等の支援のもと実施されました。なお本共同研究は、住友ファーマから再生・細胞医薬の研究開発等の事業を承継した、住友化学及び住友ファーマの合併会社である株式会社 RACTHERA と継続して実施中です。

【関連するプレスリリース】

- ① 北海道大学・実験動物中央研究所共同プレスリリース「iPS 細胞ストックを用いた移植のための新規免疫抑制法を提案～他家 iPS 細胞由来組織を用いた移植医療への貢献に期待～」

発表日：2022 年 3 月 1 日

U R L : <https://www.hokudai.ac.jp/news/2022/03/ipsips-1.html>

- ② 北海道大学プレスリリース「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～」

発表日：2023 年 6 月 14 日

U R L : <https://www.hokudai.ac.jp/news/2023/06/ipsips-2.html>

論文情報

論文名	iPSCs engrafted in allogeneic hosts without immunosuppression induce donor-specific tolerance to secondary allografts（非免疫抑制下で同種異系マウスに生着した iPS 細胞はドナー抗原特異的な免疫寛容を誘導する）
著者名	鎌谷智紀 ¹ 、木村礼子 ¹ 、池田聡史 ² 、井上 誠 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 住友ファーマ株式会社）
雑誌名	Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America（PNAS、米国科学アカデミー紀要）
D O I	10.1073/pnas.2413398122
公表日	2025 年 3 月 11 日（火）（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）

T E L 011-706-5532 F A X 011-706-7546 メール seino@igm.hokudai.ac.jp

U R L <https://seinolab.wixsite.com/seinolab/home-1>

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）

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

【参考図】

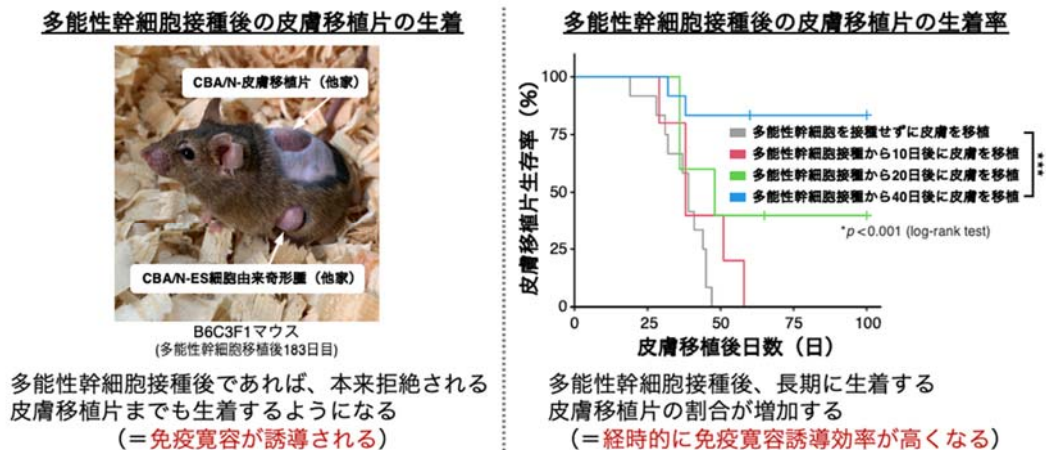


図 1. 多能性幹細胞接種による免疫寛容誘導現象。本来拒絶される皮膚移植片が生着するマウス（左）と経時的な免疫寛容誘導効率の変化（右）。

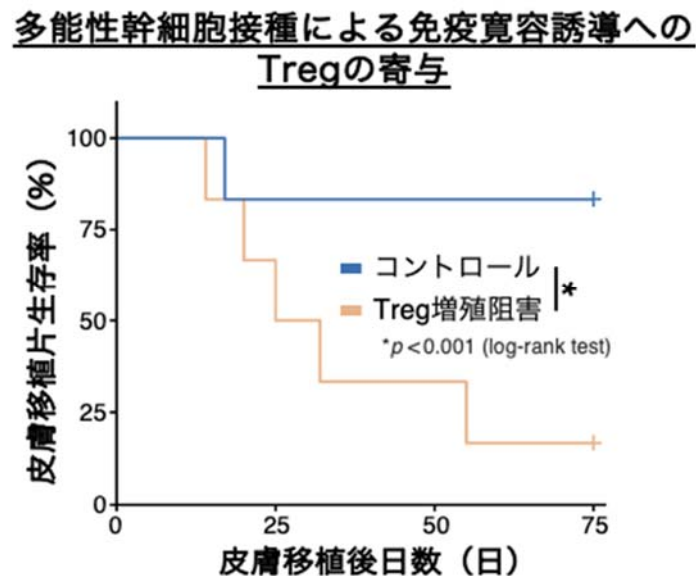


図 2. 多能性幹細胞接種による免疫寛容誘導における Treg の寄与。iPS 細胞接種後に追加で移植した皮膚移植片の生着率を示している。コントロール群（青）と比較して、抗 CD25 抗体を投与によって Treg を減少させた Treg 増殖阻害群（赤）において、有意に iPS 細胞接種によって誘導される免疫寛容の誘導効率が低下した。

【用語解説】

- *1 免疫寛容 … ドナーに対して免疫的に不応答であり拒絶のリスクがない状態。
- *2 MHC … 主要組織適合抗原複合体。一般的に白血球の型と呼ばれる分子のこと。一致していないと免疫応答が生じ、拒絶が起こりやすい。ヒトの場合は HLA（ヒト白血球抗原）と言う。
- *3 マイナー抗原 … HLA（MHC）以外で拒絶反応に関与するタンパク質のこと。
- *4 Treg … 制御性 T 細胞。抗原特異的な免疫抑制能を持つことが知られている。
- *5 ドナー・レシピエント … 移植において臓器や細胞を提供する側（ドナー）とそれを受け取る側（レシピエント）のこと。