

医療分野成果展開事業/研究成果最適展開支援プログラム (AMED・A-STEP)

平成 29 年度終了課題 事後評価報告書

プロジェクトリーダー (企業責任者)	株式会社イナリサーチ 代表取締役社長 中川 賢司
研究責任者	学校法人東海大学医学部 基礎医学系分子生命科学 准教授 椎名 隆
分担研究機関 (代表者)	国立大学法人滋賀医科大学 動物生命科学研究センター センター長 小笠原 一誠 学校法人慶應義塾 医学部 産婦人科学教室 特任助教 木須 伊織
支援タイプ	シーズ育成タイプ
研究開発実施期間	平成 25 年 12 月～平成 29 年 11 月
研究開発課題	MHC 統御カニクイザルの有用性評価と計画生産の検討

1. 研究開発の目的

本プロジェクトでは以下の 4 項目を目的とした。

- ① MHC 統御カニクイザルの有用性評価と計画生産を検討するために MHC 遺伝子群における効率的、経済的な DNA タイピング法を開発し、その精度を検証する
- ② MHC ホモ接合体における遺伝学ならびに免疫学の両面から MHC ホモ接合体の特徴を明確にする
- ③ 子宮移植や間質幹細胞移植実験（後に皮膚移植実験に課題変更）による MHC 統御ザルの有用性を検証する
- ④ 人工授精法の開発や繁殖生産コロニーの設定による MHC 統御カニクイザルの系統確立や安定供給体制を確立する

2. 研究開発の概要

① 成果

MHC 解析に関しては新たな方法を開発し効率的かつ経済的な MHC タイピング法を確立した。併せて免疫反応に関わる KIR 遺伝子群の解析法を確立し更に拒絶反応の少ないペアを検出する技術を確立した。また in-vitro にて免疫反応を測定する MLR 法を確立した。

子宮移植実験については MHC 一致の場合は不一致のペアでは見られなかった子宮の定着と機能回復を確認し、皮膚移植実験においては最終的に拒絶されたものの定着状態において有意差が認められた。計画的生産についてはコロニーにおいて年産 31 頭の MHC 統御カニクイザルの産児を得るに至った。併せてより効率的な生産を目的とし、MHC 統御カニクイザルの分割クローン胚による妊娠の試みと、凍結融解精子を用いた人工授精法の検討を行い、何れも一部に妊娠・出産を確認できた。

研究開発目標	成果および達成度
① 効率的、経済的な新規 MHC タイピング法の開発とその検証	① 一度の次世代シーケンシングの操作にて 50 頭の MHC アレルを正確に判定する効率的かつ経済的な新規 DNA タイピング法を 293 頭の検証実験により開発した。本法は、フィリピン産以外の産地にも使用可能であった。
② MHC ホモ接合体における遺伝学的ならびに免疫学的情報の収集	②-1 非古典的 MHC 遺伝子の多型解析法、MHC 遺伝子の相対的発現量の比較解析法、KIR 遺伝子群の DNA タイピング法および免疫関連遺伝子や血液型遺伝子における多型解析法を開発した。 ②-2 ELISPOT 法を用いカニクイザル MLR の方法を確立した。脾細胞の単球に癌遺伝子を導入する事で長期生存増殖株を得た。
③ 臓器・iPS 細胞移植実験による MHC 統御ザルの有用性の検証	③ 子宮移植については MHC 型を一致させたペアのみ臓器の定着に成功し月経の回復に至った。皮膚移植については最終的に拒絶されたものの MHC 型一致ペアの方が、組織状態が良好である知見を得た。これらの実験によりドナーとレシピエントの間で MHC 型を一致させる事により拒絶反応が抑えられることを実証した。
④ MHC 統御ザルの系統確立および安定供給体制の確立	④ カニクイザルの大規模な MHC スクリーニングを行い、4 種のタイプのホモを親とした自然繁殖コロニーから年産 31 頭の MHC ヘテロ及びコントロール産児を得た。併せてより効率的な生産を目的とし、MHC 統御カニクイザルの分割クローン胚による妊娠を試みた。

② 今後の展開

MHC 統御カニクイザルは、人の MHC (HLA) 遺伝子型を合わせて iPS 細胞の他家移植を行うとする我が国の再生医療構想の非臨床モデルとして、また移植医療研究のモデルとして重要な意味を持ち、人類の医療の発展の為に大きく寄与すると期待される。今後については以下の事業展開と更なる検証を実施予定である。

- ・新規開発した MHC 解析法を用いたカニクイザルの MHC 解析受託サービスの開始
- ・MHC ホモ接合体から作製した iPS 細胞と、MHC ヘテロ接合体の利用展開
- ・再生医療等製品の開発に関する試験の受託
- ・組織による免疫反応や薬剤プロトコルの検討等、有用データを蓄積

3. 総合所見

良好な産学連携体制のもと、効率的・経済的な新規 MHC タイピング法開発、MHC ホモ接合体における遺伝学的ならびに免疫学的情報収集、そして子宮移植実験等による MHC 統御ザルの有用性検証等を通じて、要素技術確立と実験用モデル動物の供給体制の基盤を確立できた

ことは評価される。

一方で、他の実験動物を用いた評価との対比等を通じた MHC 統御サルの優位性の明確化や、事業戦略および知財戦略を含めたマイルストーンの具体化が課題としてあげられ、今後、これまでの基礎検討を踏まえ、移植医療分野などでの有用性検証や優位性強化に取り組み、収益を生む事業モデルの構築を期待する。

※記載の情報は平成 29 年 11 月時点の情報です。