

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：移植免疫寛容カニクイザルコロニーの確立と再生医療への応用
2. 研究開発代表者：小笠原 一誠（滋賀医科大学医学部）
3. 研究開発の成果

現在ヒト iPS 細胞を用いた細胞移植治療法の開発が世界的に進められている。この中で、iPS 細胞と移植を受ける患者の主要組織適合遺伝子複合体 (MHC) の型を合わせることで、免疫拒絶反応が軽減すると期待されている。MHC は移植免疫に関わる遺伝子であり、通常、両親より 2 つの異なる MHC 型を受け継ぐが、稀に両者が同一の型となる時がある。このような個体を MHC ホモと呼び、両者が異なる場合をヘテロと呼ぶ。iPS 細胞の移植治療については汎用性を考え、MHC ホモの iPS 細胞を、MHC ヘテロの患者に移植する方法が提唱されている。例えば 1 株の MHC ホモの iPS 細胞が、15%ほどの日本人に移植可能であると推計されている。一方で、免疫拒絶の軽減効果がどの程度あるのか、科学的な根拠は乏しい。また、移植する細胞や移植量、移植部位や方法、患者の状態によっても免疫反応の強さが変わることが想像されている。

滋賀医科大学ではこれまでに、実験動物の中でヒトに最も近似する霊長類の一種であるカニクイザルの人工繁殖技術を開発してきた。この技術によって、MHC ホモ個体およびヘテロ個体の計画的作出を進めている。この MHC ホモ個体由来細胞より iPS 細胞を作製し、MHC ホモおよびヘテロ個体への生体内移植を実施すれば、ヒトで提唱されている iPS 細胞由来機能細胞を用いた再生医療に向けた前臨床試験モデル動物として有用であると考えられる。本委託研究全体の目的は移植免疫寛容カニクイザルシステム、即ち、カニクイザル MHC ホモ iPS 細胞とそれに対応する MHC・ヘテロカニクイザル個体を学内外の研究者に幅広く提供できる体制を開発・構築することである。

本年度における研究開発において、年間約 250 頭のフィリピン産カニクイザルより種々の MHC (HT1~HT15) のホモ個体を探索・同定し、血液試料より 4 種類 (HT1、HT2、HT4、HT8) の MHC ホモ iPS 細胞、計 9 株を樹立した。これに対応した MHC を有するカニクイザル個体を確保するために、計画的人工繁殖法を実施した。すなわち、MHC ホモ雄個体より採取した精子と、同一 MHC ヘテロ雌個体より採取した卵子を用いて顕微授精を行い、仮親への胚移植により産仔を得る方法である。今年度は HT1 ホモ雄個体由来精子を用いた人工繁殖術を積極的に進めた結果、HT1 ホモ個体 1 頭の産仔を得ることに初めて成功した。今後更に効率的な MHC 個体の計画的人工繁殖法を確立するため、本年度にサル用 ICU システム、全自動麻酔管理システム、サル用 CT 撮像システム等の設備整備を行い、手術合併症の予防・管理を中心とした人工繁殖技術の成功率改善を図った。この他、フィリピン産カニクイザルより同定された MHC ヘテロ個体について、実験動物としての SPF 環境を確保した上で、再生医療前臨床モデルとして学内外の研究者への供給を進めた。

上記の成果を基に、次年度以降は HT1 以外の MHC ハプロタイプについて、移植用 MHC ホモ iPS 細胞、およびレシピエントとなる同一 MHC ヘテロカニクイザル個体の拡充を図り、「iPS 細胞ストック計画」の前臨床試験への提供を進める計画である。