

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名： iPS 細胞を用いた再生医療における組織不適合の解決

2. 研究開発代表者： 千住 寛（熊本大学 大学院生命科学研究部 免疫識別学分野）

3. 研究開発の成果

再生医療には、今日の医療技術では対応が困難な様々な難治性の疾患の治療法として大きな期待が寄せられている。特にiPS細胞を用いた再生医療は、人工的にヒトの細胞あるいは組織を創出できる可能性を有するものであり、ヒトのiPS細胞から様々な細胞を作製する分化誘導技術があいついで報告されている。iPS細胞を基盤とする再生医療に伴う組織不適合と腫瘍化リスクの問題を解決することが、これらの技術を実用化し医療への応用を進めていくために必要である。ところで、同種異系（アロ）移植における拒絶反応においては、HLAクラスIが主要な標的となる。HLAクラスIは、 $\alpha$ 鎖、 $\beta$ 2ミクログロブリン、抗原ペプチドの3量体を形成し細胞表面に提示される。MHCクラスI経路へ抗原ペプチドを供給するペプチドトランスポーター(TAP)を欠損する細胞、あるいは、 $\beta$ 2ミクログロブリン (b2M) 欠損細胞では、MHCクラスIの細胞膜上の発現レベルが著しく低下し、T細胞による認識を回避する。これまでに、本研究グループでは、国際的にも独自性の高い研究として、マウスおよびヒト細胞においてTAP遺伝子を改変し、組織不適合性問題にアプローチしてきた。そこで、本研究では、これまでの技術的基盤を生かして、iPS細胞ストックを補完するシステムを開発する。

患者個別にiPS細胞を樹立し再生医療に用いることを想定すると、iPS細胞樹立と治療用細胞作成に長い期間を必要とし、また、非常に高額のコストが必要となる。また、移植細胞からの癌発生のリスクも懸念される。このような問題を解決し、iPS細胞を用いた再生医療の実用化に資する目的で、HLAハプロタイプホモ接合iPS細胞の治療用細胞バンク (iPS細胞ストック) の構築が進められている。迅速な治療用細胞の提供が可能であることや経済性から、iPS細胞ストック由来のHLA適合アロiPS細胞を使用する方がより現実的であると見られている。しかしながら、iPS細胞ストックには低頻度のHLAハプロタイプに関しては、確率的にホモ接合ドナーの確保が期待できない、という問題が残されている。すなわち、日本人中約10～20%の低頻度HLAハプロタイプ保持者に関しては、iPS細胞ストックではカバーされないため、治療を受けることができないことが予想される。また、自己iPS細胞による再生医療では、組織不適合による安全機構が働かないため、腫瘍の発生という観点では危険性が高い。この問題に対処するため、治療用細胞に混入した未分化なiPS細胞の拒絶を誘導する免疫療法の開発を行なっている。

平成27年度は、ヒト細胞においてMHC遺伝子を改変する技術の開発、iPS細胞に由来する樹状細胞および心筋細胞を用いたアロ免疫反応性の評価法と移植後の生着を観察するためのマウスモデルの樹立を行った。また、自己iPS細胞による再生医療の場合に生じる腫瘍発生の問題を解決する手段として、未分化細胞抗原を標的とする免疫機序による腫瘍排除の研究を行なった。