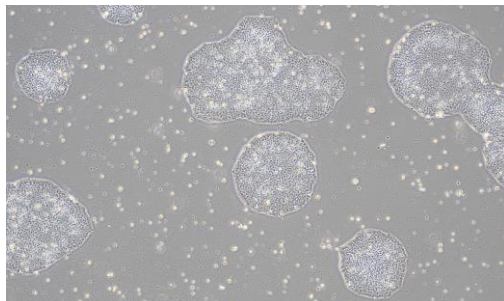


## 臨床用 HLA ゲノム編集 iPS 細胞ストックの提供開始



提供を開始する HLA ゲノム編集 iPS 細胞ストックのコロニー(細胞の集合体)

### 1. ポイント

- 臨床用 HLA<sup>注1)</sup> ゲノム編集 iPS 細胞ストックの提供を 6 月 14 日(水)より開始しました。
- 臨床での使用実績のある HLA ホモ iPS 細胞ストック<sup>注2)</sup> を用いて、HLA ゲノム編集技術<sup>注3)</sup> により HLA 遺伝子の一部を欠失させた細胞を作製しました。
- HLA ゲノム編集 iPS 細胞ストックから作製した分化細胞も、移植した際の免疫拒絶リスクが少なくなることが期待されます。

### 2. 背景：臨床用 HLA ホモ iPS 細胞ストックについて

当財団の関連組織である、国立大学法人京都大学 iPS 細胞研究所 (CiRA) では、2013 年度より再生医療用 iPS 細胞ストックプロジェクト<sup>注4)</sup>を進めてきました。2020 年 4 月に当財団が活動を開始してからは、当財団がプロジェクトの運営を引き継いでいます。

これまでに、日本人で 1～4 番目に多い HLA 型をホモ接合体<sup>注5)</sup> で持つ健康なドナーの血液から iPS 細胞を製造し、様々な品質試験を行ったのち、2015 年 8 月から臨床用 HLA ホモ iPS 細胞ストックとして、アカデミア・企業などへ提供してきました。現在 10 以上のプロジェクトにおいて臨床試験が行われており、一部ではその有効性が確認されはじめています。

### 3. 臨床用 HLA ゲノム編集 iPS 細胞ストックについて

今回提供を開始した HLA ゲノム編集 iPS 細胞ストックは、既に臨床実績のある iPS 細胞を元に、CRISPR-Cas9 ゲノム編集技術<sup>注6)</sup>を用いて、HLA-A 遺伝子、HLA-B 遺伝子及び、HLA-Class II の発現を司る CIITA 遺伝子を欠失させた臨床用 iPS 細胞です。本日、6 月 14 日に再生医療を推進するアカデミア・企業などの方を対象に提供を開始しました。

免疫の主要な分子である HLA-A、HLA-B、HLA-Class II を欠失させたことにより、本 iPS 細胞ストック由来の分化細胞 (移植用細胞) は、宿主のキラー T 細胞<sup>注7)</sup> やヘルパー T 細胞<sup>注8)</sup> による移植時の免疫拒絶のリスクが少なくなると考えられます。また、HLA-C および HLA-E 等の NK 細胞を抑制することが知られている HLA 分子はそのまま残っているため、NK 細胞を介した免疫拒絶のリスク減少が期待できます。

一方、本 HLA ゲノム編集 iPS 細胞ストックだけでは全ての免疫拒絶反応を回避できない可能性があるため、本ストックを原料とした移植用細胞の免疫反応およびその他の安全性については、今後慎重に検討される必要があります。当財団としては、細胞の提供先となる研究機関や企業によって、研究開発が進められ、臨床用 HLA ゲノム編集 iPS 細胞を用いた再生医療の安全性や有効性に関する確認が進むことを期待しています。

---

---

#### 4. 臨床用ゲノム編集 iPS 細胞ストックの提供について

- ・ 本日より以下の当財団ウェブサイトにて詳細を掲載しています。  
<https://www.cira-foundation.or.jp/j/research-institution/ips-stock-project/genome-edited.html>
- ・ 提供方法については、以下の財団ウェブサイトをご覧ください。  
<https://www.cira-foundation.or.jp/j/research-institution/ips-stock-project/stock.html>

#### 5. 今後のゲノム編集 iPS 細胞ストックの製造・提供予定

今回提供分以外のゲノム編集 iPS 細胞ストックの製造に関しては、今後関係機関の要望を伺う予定です。

#### 6. 用語説明

##### 注1) HLA

HLA は、ヒト白血球型抗原 (Human Leukocyte Antigen) の略で、ほぼ全ての細胞に存在している A 座 (HLA-A)、B 座 (HLA-B)、C 座 (HLA-C) を含む Class I (キラーT 細胞に抗原を提示する) と、限られた細胞に存在している DR 座 (HLA-DR)、DQ 座 (HLA-DQ)、DP 座 (HLA-DP) を含む Class II (ヘルパーT 細胞に抗原を提示する) に分類されます。ヒトの免疫に関わる重要な分子として働いており、自身の持っている型と異なる HLA 型の人から細胞や臓器の移植を受けると、体が「異物」と認識し、免疫拒絶反応が起こります。そのため、細胞や臓器を移植する際には HLA 型をできるだけ合わせることで、免疫拒絶反応を弱めることが重要です。

##### 注2) HLA ホモ iPS 細胞ストック

HLA (ヒト白血球型抗原) 型の 3 座 (HLA-A、HLA-B、HLA-DR の 3 座) をホモ接合体 (父方由来と母方由来の遺伝子が同一) で持つ健康なドナーから製造した臨床用 iPS 細胞です。この臨床用 iPS 細胞を用いた治療用細胞の移植では、移植時の免疫拒絶反応が起きにくいと考えられます。この臨床用 iPS 細胞を日本国内でみられる HLA 型遺伝子頻度の上位 140 種から iPS 細胞を作製することができれば、日本人の約 9 割への移植時免疫反応が起きにくい細胞移植が可能と試算されています。

##### 注3) HLA ゲノム編集技術

HLA ゲノム編集 iPS 細胞ストックの製造にあたっては、CiRA 堀田秋津准教授・金子新教授らが開発した技術を用いて行いました。本技術に関する論文情報は、下記をご参照ください。

<https://doi.org/10.1016/j.stem.2019.02.005>

<https://doi.org/10.1016/j.omtm.2022.05.010>

##### 注4) 再生医療用 iPS 細胞ストックプロジェクト

健康なドナーから iPS 細胞を製造し、あらかじめ様々な品質評価を行った上で、再生医療に使用可能な iPS 細胞を保存・提供するプロジェクトです。国立大学法人京都大学 iPS 細胞研究所 (CiRA) が 2013 年に本格的に開始し、2020 年 4 月、当財団に事業譲渡されています。

##### 注5) HLA ホモ接合体

HLA の型は非常に多様であり、あわせて数万通りの組み合わせがあるため、自分と完全に一致する HLA 型の人、数百～数万人に 1 人の確率でしか存在しないといわれています。父親と母親から同じ HLA 型を受け継いだ場合、「HLA ホモ接合体」と言います。例えば A 座について、A1、A2、A3...と数十種類の型がありますが、両親それぞれから 2 つの同じ型を受け継いだ A1A1、A2A2、A3A3 のような場合を「HLA ホモ接合体」と言い、細胞移植においては、A1A1 であれば A1A2 の人や A1A3 の人に移植しても拒絶反応が起きにくいと考えられます。

(参考: 京都大学 iPS 細胞研究所 WEB サイト <https://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/pressrelease/news/150806-140000.html>)

---

---

注6) CRISPR-Cas9 ゲノム編集技術

ゲノム編集技術とは、ゲノムの特定標的部位に DNA 損傷を誘導することで DNA 配列を編集する技術の一つ。CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeat) -Cas9 という DNA 切断酵素と、切断させたい場所へと Cas9 を誘導するガイド RNA を使うことで、任意の場所の DNA を切断することができる。切断された DNA が修復する際にゲノム DNA の一部が欠失するため、遺伝子の機能 (タンパク質発現) をノックアウトすることができる。

注7) キラーT細胞

免疫においてはたらく細胞の一種。異物及び病的な細胞を傷害して排除する。

注8) ヘルパーT細胞

T細胞の一種。抗原を認識してその情報を他の免疫細胞に伝えることでキラーT細胞を活性化させる。

**お問い合わせ先：**

公益財団法人 京都大学 iPS 細胞研究財団 (CiRA\_F)

企画推進室 広報グループ

TEL: 080-312-3378

Email: contact\*cira-foundation.or.jp

(お手数をおかけしますが、\*を@に変更の上、ご送信ください。)