

iPS 細胞由来血小板を用いた MRSA 殺菌メカニズムの解明

—遺伝子編集が可能な感染症研究プラットフォームとしての可能性—

ポイント

- iPS 細胞由来血小板 (iPS 血小板)^{注1)}には多剤耐性細菌 MRSA^{注2)}を殺菌する能力があった。
- TLR2/MyD88 シグナリング経路^{注3)}が MRSA 殺菌に寄与していることを遺伝子編集^{注4)}した iPS 血小板を用いて証明した。
- IgG/Fc γ RIIA 結合^{注5)}も殺菌作用に寄与していた一方、MRSA の α 毒素^{注6)}は殺菌作用に拮抗していることが示唆された。
- iPS 血小板は MRSA 感染症の治療手段になりうること、遺伝子編集可能な応用プラットフォームとなりうることを示した。

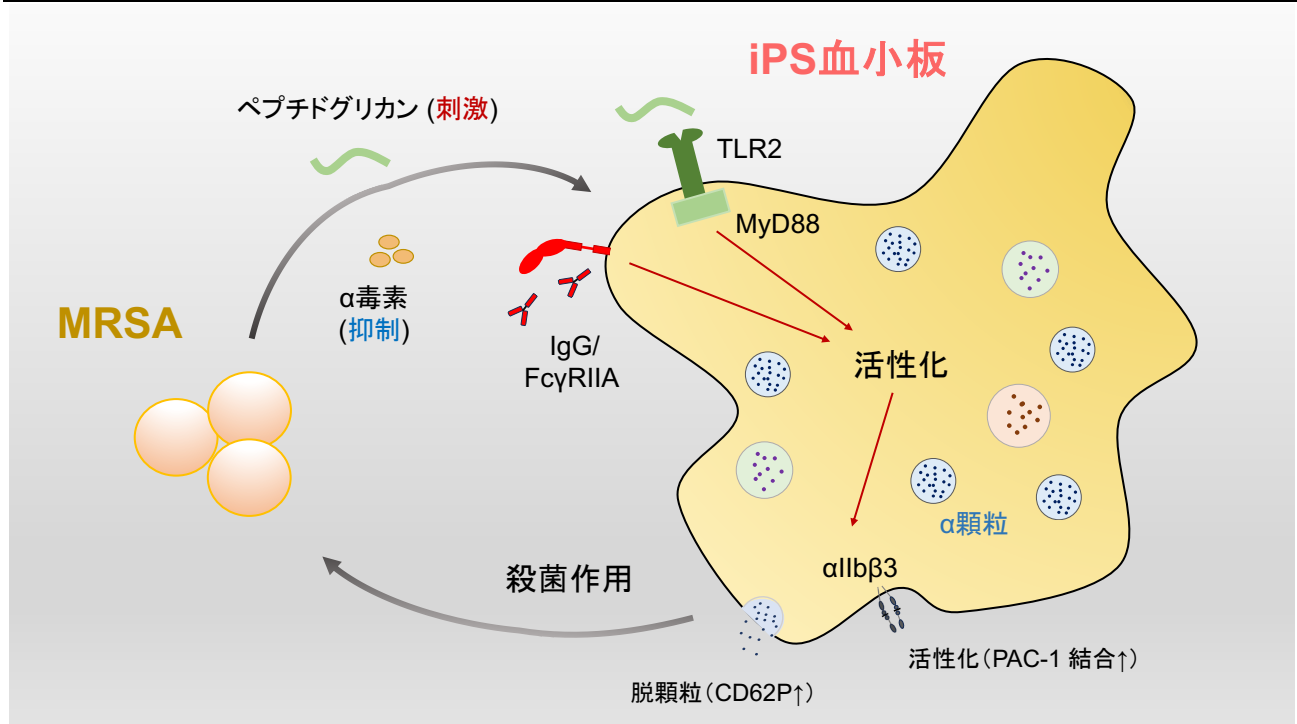
1. 要旨

林齊睿 大学院生、杉本直志 特定准教授(京都大学 CiRA)、および江藤浩之 教授(京都大学 CiRA、千葉大学再生治療学研究センター)らは、国内外の共同研究機関とともに、iPS 細胞から製造した血小板 (iPS 血小板) が MRSA を殺菌できることを培養アッセイで示し、さらにこのプロセスに寄与する分子メカニズムを検証しました。

MRSA などの多剤耐性菌による重篤な感染症は、ヒトに対する大きな脅威であり続けています。一方で血小板は MRSA に対して抗菌活性を持つことが知られていますが、治療法には結びついておらず、またその作用機序は十分に解明されていません。研究グループは、まず MRSA による iPS 血小板の活性化を検証したところ、活性化レベルは低いながらも、抗血小板薬が殺菌作用を抑制したことから通常の血小板活性化が殺菌に寄与していると考えられました。また血漿添加により殺菌作用は増強しましたが、血漿構成成分である免疫グロブリン IgG とその受容体である Fc γ RIIA の結合を阻害する抗体を用いた検証から、IgG/Fc γ RIIA 結合が iPS 血小板の殺菌機構に関与していることが示唆されました。一方、MRSA 由来成分に着目すると、主要毒素である α 毒素を欠損した株は、iPS 血小板による殺菌作用に対してより感受性が高いことから、 α 毒素は殺菌抑制因子として作用することが示唆されました。さらに自然免疫受容体 TLR 2 を刺激する MRSA の菌体成分の果たす役割を明確にするため、TLR2 のアダプター分である MyD88 を欠失させた iPS 血小板を、遺伝子編集技術を用いて作製しました。この MyD88 欠失血小板は、殺菌作用が弱くなっていたことから、TLR2 を介したシグナル伝達が確実に関与していることが証明されました。

以上の一連の研究結果は、iPS 血小板の直接的な MRSA 殺菌作用を明らかにするとともに、血小板の殺菌作用、MRSA の殺菌抑制の両メカニズムの解明を通してヒトと感染症の戦いの一端を浮かび上がらせています。本研究は、iPS 血小板が MRSA 感染症の新たな治療手段となる可能性を示すとともに、血小板の殺菌免疫を研究する強力なプラットフォームとなり得ることを示しています。

この研究成果は 2026 年 2 月 23 日に国際止血血栓学会の公式雑誌「Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis」でオンライン公開されました。



論文の概要図

MRSA の TLR2 リガンド成分 (PGN など) は血小板上の TLR2 に結合し、アダプタータンパク質 MyD88 を介したシグナル伝達により血小板を活性化させる (PAC-1 結合および CD62P 発現の増加により観測される)。血漿に含まれる免疫グロブリン IgG も Fc γ R 結合を介してこの活性化に寄与し、MRSA に対する殺菌作用を発揮する。他方、MRSA の α 毒素は殺菌作用を抑制する働きがある。

2. 研究の背景

黄色ブドウ球菌は人体の複数の部位に定着し、心内膜炎や中心静脈カテーテル関連血流感染症といった生命を脅かす感染症を含む、市中感染および院内感染の主な原因となっています。さらに多剤耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) の蔓延は死亡率、入院期間、医療費を押し上げています。一方、止血に不可欠な小さな血球である血小板は、抗 MRSA 活性あることが報告されていますが、治療手段には結びついていませんでした。また血小板は体外製造・培養や遺伝子改変が困難であったことから、血小板の殺菌作用メカニズムは十分に解明されていませんでした。

杉本准教授、江藤教授 (京都大学 CiRA) のグループは、研究室でヒト iPS 細胞から樹立した増幅培養が可能な巨核球株である imMKCL^{注7)} を用い、乱流が生じるバイオリクター機や新規薬剤の開発を通して輸血に必要な量の iPS 血小板を製造することに成功し (伊東、中村ら 2018)、既に世界初の iPS 血小板の臨床試験を実施するに至っていました (杉本ら 2022)。今回、研究室の林齊睿 京都大学院生らは、国内外の共同研究機関とともに、iPS 細胞から製造した血小板 (iPS 血小板) が MRSA を殺菌できることを培養アッセイで示し、さらに iPS 血小板の特性を活かしてこのプロセスに寄与する分子メカニズムを検証しました。

3. 研究結果

1) iPS 血小板は活性化して MRSA 殺菌作用を発揮する

iPS 血小板 3 株および複数の健常人血液由来の血小板の MRSA に対する殺菌作用を、コロニー培養アッセイで検証したところ、何れの iPS 血小板クローンも、血液血小板に匹敵する活性を示しました (図 1)。MRSA と接触した血小板の活性化状態を検証したところ、CD62P 発現 (α 顆粒放出指標)、PAC-1 結合 (α IIb β 3 インテグリンの活性化指標) などの血小板活性化マーカーが低レベルながら増加してい

ました。血小板阻害薬(チロフィバン、アスピリン、BPTU、チカグレロル)を予め血小板を含む溶液に加えておくと殺菌作用が低下したことから、観察されたレベルは低かったものの、血小板活性化が抗菌活性に機能的に寄与していることを示唆していました。

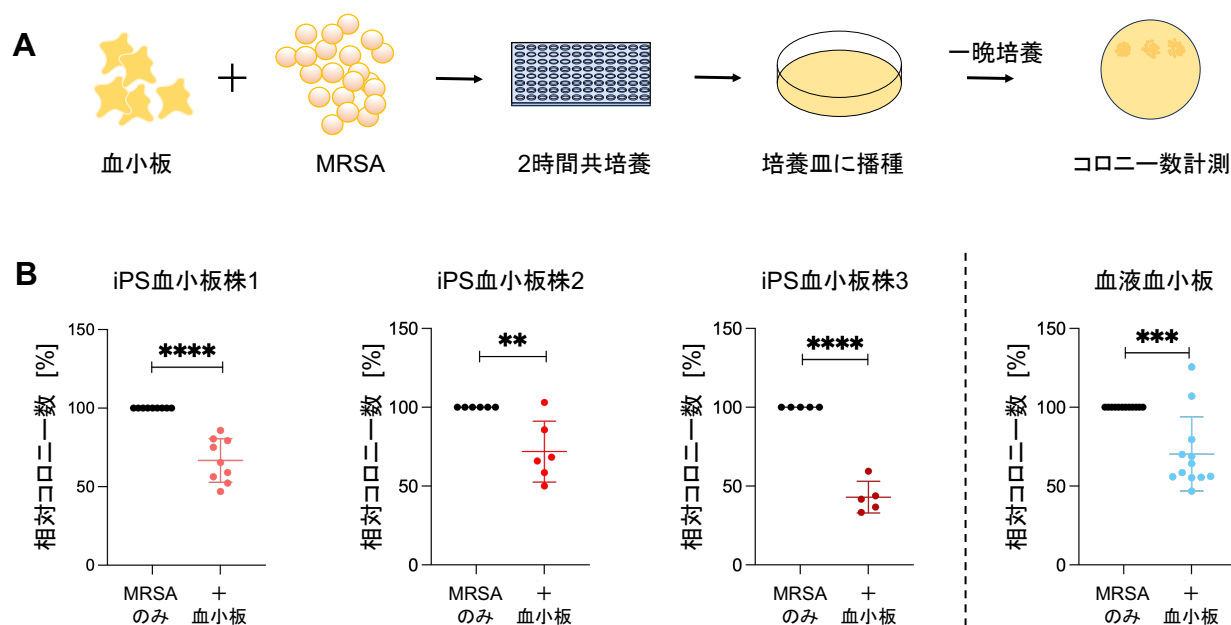


図 1: MRSA 殺菌アッセイの概要と結果

iPS 血小板 3 株は血液血小板と同等もしくはそれ以上の殺菌活性を示した

2) ヒト血漿は IgG を介して iPS 血小板の MRSA 殺菌活性を高める

血小板は血漿が豊富な環境に存在することから、血漿が MRSA の増殖と血小板殺菌に及ぼす影響を検証しました。血漿成分を加えて殺菌アッセイを行ったところ、殺菌作用の増強が見られました。タンパク質質量分析^{注7)}によってその要因を探索したところ、免疫グロブリン IgG が最有力候補として上がりました。そこで、IgG がその受容体である Fc γ RIIA に結合するのを阻害する抗体を加えて殺菌アッセイを行いました。その結果、阻害抗体の添加によって MRSA 殺菌作用の減弱が見られたことから、血漿成分 IgG の血小板 Fc γ RIIA への結合は、血小板を介した MRSA 殺菌効果を増強すると示唆されました。

3) MRSA の α 毒素は iPS 血小板の殺菌作用を抑制する

MRSA のどの成分が血小板の殺菌作用を惹起するかを検証すべく、MRSA が分泌する主要な病原毒素である α 毒素に着目しました。そこで MRSA の α 毒素遺伝子が自然欠損した MRSA と通常の MRSA を比較したところ、前者の方が iPS 血小板による殺菌に対してより感受性が高かった。この結果は、 α 毒素が血小板の抗菌活性を弱めることを示唆しています。

4) TLR2-MyD88 経路は iPS 血小板による MRSA 殺菌活性に関与している

Toll 様受容体 (TLR) は自然免疫反応にかかわる重要な病原体成分感知分子です。そこで iPS 血小板での発現を検証したところ、MRSA 細胞壁成分 PGN が結合する TLR2 が陽性でした。iPS 血小板に PGN を作用させると、血小板の活性化が見られました。次に、TLR2 の役割を明確にするため、TLR2 刺激を細胞内に伝えるアダプタータンパク質である MyD88 を遺伝子編集で欠失させた iPS 血小板を樹立しました。この MyD88 欠失 iPS 血小板による MRSA 殺菌効果は、WT iPS 血小板と比較して有意に低下してい

ました。これらの結果から、TLR2-MyD88 シグナル伝達が血小板活性化および MRSA 殺菌に寄与していることが証明されました。

4. 本研究の意義と今後の展望

本研究結果は、iPS 血小板が MRSA を殺菌する能力を示し、関与するメカニズムの知見を提示しています。PGN などの TLR リガンドは、TLR2-MyD88 経路を介して血小板を活性化し、IgG などの血漿成分と協調して血小板による MRSA の殺菌に寄与します。しかし、MRSA は α 毒素を介してこれらの防御に対抗します。これは、宿主防御と細菌病原性とが競合的に進化してきた新たな事例を示していると言えるでしょう。

本研究は、観察された iPS 血小板の MRSA 殺菌能力は、治療手段となりうる可能性を示しています。特に、別途開発が進んでいる HLA クラス I 欠失 iPS 血小板は、免疫的に拒絶されにくいユニバーサル基剤として開発が進められており、汎用製品として提供できる可能性があります。さらなる遺伝子編集により、より高い抗 MRSA 能力を持つ血小板が生成される可能性もあります。そのような遺伝子編集が可能な iPS 血小板の特性は、MRSA 殺菌能力の向上や、殺菌メカニズムを解明するための強力な研究ツールともなり、大きなポテンシャルがあることが示されました。

5. 論文名と著者

○ 論文名

“Induced pluripotent stem cell-derived platelets kill multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* via TLR2-MyD88 signaling and immunoglobulin G/Fc γ RIIA engagement”

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rpth.2026.103374>

○ ジャーナル名

Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis

○ 著者

Qirui Lin¹, Kimiko Nonomura¹, Ieva Stirblyte¹, Sou Nakamura¹, Satoshi Uchiyama², Masaya Yamaguchi^{3,4}, Shigetada Kawabata⁴, Miki Nagao⁵, Katsue Suzuki-Inoue⁶, Victor Nizet², Koji Eto^{1,7}, Naoshi Sugimoto¹

○ 著者の所属機関

1. 京都大学 iPS 細胞研究所 (CiRA)
2. カリフォルニア大学サンディエゴ校
3. 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 ヘルス・メディカル微生物研究センター
4. 大阪大学大学院歯学研究科 微生物学講座
5. 京都大学大学院医学研究科 臨床病態検査学
6. 山梨大学大学院医学学域 臨床検査医学
7. 千葉大学 再生治療学研究センター

6. 本研究への支援

本研究は、下記機関より支援を受けて実施されました。

- 日本医療研究開発機構 (AMED) 再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プログラム

「自家 iPS 細胞由来血小板製剤の臨床研究(iPLAT1)の事後検証と製剤改良」

「次世代医療を目指した再生・細胞医療・遺伝子治療研究開発拠点」

- 新エネルギー・産業技術総合開発機構 (NEDO) Kプログラム
「有事に備えた止血製剤製造技術の開発実証/汎用性の高い人工血小板の開発」
- 日本学術振興会 基盤研究 S、萌芽研究、若手研究
- 科学技術振興機構 創発的研究支援事業
- iPS 細胞研究財団、キヤノン財団、京都大学メディカルイノベーション大学院プログラム

7. 用語説明

注 1) iPS 血小板

血液に含まれる細胞成分であり、出血の際、血小板の活性化が起こって血小板どうしが凝集して傷口を塞ぐ働きをする。骨髄にいる巨核球から分離して作られる。

注 2) MRSA

抗生物質メチシリンに対する薬剤耐性を獲得した黄色ブドウ球菌の意味だが、実際には広く抗生物質に対する耐性を獲得している。世界中で、もっとも高い死亡原因の薬剤耐性菌となっている。

注 3) TLR2-MyD88 シグナリング経路

免疫細胞のみならず生体内のほぼ全ての細胞は自然免疫機能を有し、Toll 様受容体 (TLR) は病原体の構成異成分を認識する重要なセンサー分子である。TLR2 は、細菌の細胞壁成分 (リポ蛋白、ペプチドグリカン) を認識し、アダプター分子 MyD88 を介して細胞内へ信号を伝え、炎症性サイトカインの分泌などを誘導する。

注 4) 遺伝子編集

遺伝子編集技術とは、遺伝子の特定標的部位に 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 が修復する際に遺伝子 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 5) IgG/Fc γ RIIA 結合

IgG は血液中を流れる免疫グロブリン分子の最も血中に多いカテゴリーで、その Fab 領域は細菌などに結合し、Fc 部分は細胞上にある Fc γ RIIA に結合する。その結果、結合した細胞の免疫反応を引き起こし、細菌排除などに寄与する。

注 6) α 毒素

黄色ブドウ球菌が産生する毒素で、細胞膜に穴をあける「溶血毒」。その作用により、炎症・化膿性病変などが生じる。

注 7) 巨核球株(imMKCL)

巨核球は造血幹細胞から作られ、血小板を生み出す細胞。巨核球は成熟すると核分裂はするが細胞分裂はしないという特殊な分裂を行い、大型で多核の細胞になる。imMKCL は、iPS 細胞から出来る巨核球に遺伝子導入をすることにより樹立された、増幅と成熟の切り替えが可能な細胞株。