

iPS細胞を用いた重症心不全への移植治療時の 未分化細胞の免疫学的除去法の確立

慶應義塾大学救急科 助教 関 倫久



1. 背景

重症心不全は、薬による治療だけでは治らない場合、最終的かつ根本的な治療は心臓移植しかありません。しかしわが国では移植を待つ患者数に比べて、移植心が充足しておらず、治療体制は十分とは言えません。近年になって、iPS細胞が再生しない組織を再生させるための治療を実現させようとしています。iPS細胞は皮膚や血液などの細胞に遺伝子を導入することで、様々な細胞に分化でき、かつ自己複製ができる細胞です。このために治療に使うための細胞ソースとして大きな注目を集めています。重症心不全に対する新たな治療として、iPS細胞から作った心筋細胞を移植する方法が期待されています。しかし、心筋細胞移植の領域では 10^9 オーダーの細胞移植が想定されており、このような大量の細胞を移植する場合に、未分化な細胞の残存・混入により腫瘍が引き起こされることが危惧されています。このため、iPS細胞由来細胞の大量移植を実現するためには、残っている未分化な細胞による腫瘍化を回避する技術を開発することが必須で、安全性を確立するためにより高精度の未分化細胞除去が求められています。仮に万が一未分化なiPS細胞が移植細胞に混入したまま移植が行われた場合、腫瘍発生後に、今の時点では手術をして腫瘍の切除を行うほか有効な手段は存在しません。しかし移植した部位によっては再手術が危険な手術となり得る可能性があり、手術以外の選択肢を確立することが安全性の担保のために重要です。

2. 研究の目的

近年、がん治療の領域では特定の抗原をターゲットにしたワクチン治療が期待を集めています。がんの特異的な抗原に対して反応する細胞障害性T細胞と呼ばれる免疫細胞をペプチドなどのワクチンによって誘導することにより、自身の免疫の力を使って腫瘍を攻撃することが可能になります。我々はこの方法を応用して、未分化なiPS細胞に特異的な抗原をターゲットにする免疫治療を確立することで、移植の時の安全に役立てるべく研究を行っています。こういった方法が確立できれば、iPS細胞に対する治療目的としてだけでなく予防目的としても役立つ可能性があり、しかも侵襲性の低い方法で実現が可能となります。

3. 方 法

実際に未分化な細胞自体をワクチンとすることで、拒絶免疫の誘導による未分化細胞由来の腫瘍の形成を抑えることができるかどうかの検証実験を行いました。抗未分化細胞ワクチンとして、放射線照射で発育しないように工夫したヒトES細胞自体をワクチンすることでiPS細胞に対して腫瘍の形成を抑制することが可能であるかどうかをマウスを使って検討し、また、iPS細胞の未分化状態における表面蛋白の中から未分化特異的な免疫反応を誘導可能な抗原として確立するべく、未分化特異的な抗原の検索を行いました。

4. 研究成果

我々は、ヒトES細胞自体をマウスにワクチンすることで 1×10^6 の同種マウスiPS細胞に対して腫瘍形成を抑制することが可能であることを証明しました（右図）。これにより、マウス細胞を用いたiPS細胞由来の腫瘍形成の実験系を確立するとともに、ワクチンによる免疫反応によりiPS細胞由来の腫瘍の形成の抑制が可能であることが示されました。 1×10^5 オーダーの未分化細胞に対してはワクチンにより腫瘍形成が起こらなくなることを確認し、未分化細胞の除去をin vivoで行うことの可能性が示されました。

ヒトES細胞自体のワクチンを臨床応用することは、ヒトES細胞は腫瘍を抑制するための抗原以外にも多くの抗原を含むことが考えられるため、予期せぬ副作用を招く危険性が危惧されます。今後ワクチンの実用化のため、これら未分化細胞を特徴づける遺伝子マーカーであり、未分化状態に対する拒絶免疫のターゲットとなり得る遺伝子を、マイクロアレイのデータを用いて検索・抽出しました。今後確立した実験系を用いて未分化細胞特異的な発現を呈する遺伝子のみを導入したワクチンの効果の検討をさらに進めていきます。

ヒトES細胞ワクチンによる
腫瘍形成抑制効果の確認

