



Title	多能性幹細胞を用いた組織・細胞移植医療における免疫制御法の開発に関する研究〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	辻, 飛雄馬
Description	配架番号 : 2470
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第13456号
Issue Date	2019-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/74718
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Hyuma_Tsuji_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 辻 飛 雄 馬

	主査	教授	近 藤 亨
審査担当者	副査	教授	山 下 啓 子
	副査	教授	有 川 二 郎
	副査	教授	佐 邊 壽 孝

学 位 論 文 題 名

多能性幹細胞を用いた組織・細胞移植医療における免疫制御法の開発に関する研究
(Development of an immune-regulation in the era of regenerative medicine using pluripotent stem cell)

申請者は多能性幹細胞を用いた再生医療における拒絶反応に着目し、コモンマーマセットの ES 細胞から抑制性マクロファージを誘導するプロトコルの開発、および、マウス iPS 細胞由来造血幹細胞作製の検討に関する研究結果を報告した。

現在想定されている多能性幹細胞を用いた再生医療では、HLA ホモの iPS 細胞を使用することが計画されている。しかしながら、この iPS 細胞ではカバーできない HLA 型保持者やマイナー抗原による拒絶反応が危惧され、移植時には免疫抑制が必要になる可能性が示唆されている。申請者らは、移植医療に多能性幹細胞を用いる時代を想定し、多能性幹細胞から移植片および拒絶反応抑止に資する免疫抑制性細胞を同時に作製し、アロ移植系に適用するというモデルを提案した。これまでに、マウス ES/iPS 細胞から誘導したマクロファージ様免疫抑制性細胞を拒絶反応抑止目的の細胞として用いることにより、同 ES/iPS 細胞から誘導した心筋細胞のアロ移植における拒絶反応を抑えることに成功している。

上記モデルの前臨床試験として、申請者は、小型霊長類コモンマーマセットの ES 細胞よりマクロファージ様免疫抑制細胞が誘導可能かどうか検討した。ヒストン修飾因子である DZNep を用いることで、アロジェニック刺激を受けた末梢血単核球の増殖を抑制可能な、免疫抑制性マクロファージの分化誘導に成功した。また、上記モデルをさらに発展させるため、マウス iPS 細胞より造血幹細胞の誘導を試みた。マウス iPS 細胞由来から造血幹細胞に近い表現型を持つ細胞を作製したがマウス生体には生着しなかった。また、この細胞が細胞周期動態により T 細胞への分化能とミエロイド系列への多分化能に差異があることがわかった。

審査にあたり、まず副査の山下啓子教授から iPS 細胞と ES 細胞はどれぐらいの差異があるのか、コモンマーマセットの ES 細胞で確立した分化誘導プロトコルが iPS 細胞にも適応できるのかという質問をされた。これに対し申請者は、基本的に iPS 細胞と ES 細胞は同様の形質を有していると判断されている、我々のコンセプトを示すためには iPS 細胞を使うべきだか、今回は入手の簡易であった ES 細胞を使用した、と回答した。また、今後の再生医療は iPS 細胞と ES 細胞のどちらが主流になっていくと考えるか、と質問があり、申請者は、少なくとも日本では iPS 細胞を主流として進んでいくと考えていると回答した。副査の有川二郎教授から、コモンマーマセットとヒトはどれくらい近縁なのかと質問があり、申請者は、マウスよりは近くヒトとは一部の抗体もク

ロスする、最終的に評価したいのは拒絶反応なので免疫に関して述べると、近いという論文はあ
ると回答した。また、ES 細胞からの分化誘導では目的ではない細胞も生じてくると思うが、
M(DZNep)は目的細胞のみの分画を分取しているのかと質問があり、申請者は、分取はしていない、
しかし、フローサイトメトリーの結果を鑑みる限り pure な集団だと考えている、また、dish に付
着している細胞のみを回収しているため、マクロファージの集団としては分取されていると考え
ていと回答した。副査の佐邊壽孝教授から、移植の研究者の間ではアロタイプという考えはま
だ通用するのかという質問があり、申請者は、アロタイプあるいはアロアンチジェンという考え
はまだ使われている、アロアンチジェンを標的とした免疫寛容誘導の試みは様々な方法で検討
されている、私の研究内容であるマクロファージと造血幹細胞もその 1 つと回答した。また、作
製した M(DZNep)は *in vivo* に移植すると代謝の変化により特性が変わってしまうのではないかと
の質問に、申請者は、その可能性は十分にあり得る、特性の変化以外にも特異性や期間の問題が
マクロファージにはあるので、より最適な免疫寛容源細胞を探索していくと回答した。最後に主
査の近藤亨教授から、臨床応用する場合、作製した造血幹細胞はどの様にヒトに生着させるのか、
放射線照射は侵襲性が高いのではないのかという質問があり、申請者は、放射線照射無しに造血幹
細胞を生着させることを目的とした研究は進んでおり、抗 CD40L 抗体と CTLA4-Ig の併用や、免
疫抑制剤の使用により可能となってきたと回答した。また、なぜ EZH2 の inhibitor である
DZNep で抑制能を獲得するようになったのかという質問に、申請者は、DZNep と IL-4 を同時に
添加することにより抑制性のサイトカインである IL-4 の効果を、クロマチン修飾引き起こす
DZNep が増強していると考えていると回答した。

この論文は、コモンマーマセセット ES 細胞から抑制性マクロファージを誘導する新たな方法の確
立とマウス iPS 細胞から造血幹細胞の誘導・培養法を新たな視点から試みた試験として高く評価
され、これらの研究結果が再生医療実現に大きく貢献するものと期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申
請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。