HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	他家iPS細胞由来組織移植を想定したドナー血液細胞を用いた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)	村田, 智己
Description	配架番号：2786
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15468号
Issue Date	2023-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/90016
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	MURATA_Tomoki_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

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　村田　智己

主査　教授　橋野　聡
審査担当者　副査　准教授　橋本　大吾
副査　准教授　北條慎太郎

学 位 論 文 題 名

他家 iPS 細胞由来組織移植を想定した
ドナー血液細胞を用いた免疫制御法の開発に関する研究
(Development of methods for immune regulation using donor hematopoietic cells for allogeneic induced pluripotent stem cell-based transplantation)

申請者は、他家 iPS 細胞を用いた移植医療への応用を想定して、ドナー血液細胞を用いた免疫制御法の有効性について報告した。本研究において、他家 iPS 細胞を用いた移植に相当する関係、すなわち主要組織適合遺伝子複合体（major histocompatibility complex; MHC）適合・マイナー抗原不適合の関係におけるマウス皮膚移植実験モデルを構築した。皮膚移植実験モデルを活用して、脾臓細胞を用いたドナー特異的輸血による免疫制御が有効であることを示し、脾臓中の拒絶制御に十分な細胞種として B 細胞を同定した。また、転写因子導入による iPS 細胞由来造血幹・前駆細胞の新規分化誘導プロトコルを確立し、マウス皮膚移植における拒絶制御に有用であることを報告した。以上の結果から、申請者は他家 iPS 細胞を用いた移植における免疫制御法として iPS 細胞由来の B 細胞または造血幹・前駆細胞を用いた手法が有効である可能性について提示した。

審査ではまず副査の橋本大吾准教授から、MHC 非発現 iPS 細胞株を用いた場合にも移植片拒絶が問題となる可能性があるかと質問があった。申請者は、過去の報告から移植片に対する直接的な T 細胞応答は回避できるが、移植片近傍の血管内皮細胞が提示するドナー抗原に対して免疫応答が生じる可能性があるため拒絶が生じるリスクがあると回答した。また、MHC 適合ドナーに対する拒絶の強さを事前に予測できるか否かという質問があり、申請者は拒絶の強さと *in vitro* におけるドナーに対する T 細胞反応性に関連が見られたことから、*in vitro* 実験系を用いて予測できる可能性があると回答した。さらに投与したドナー血液細胞の生存が免疫制御に必要であるかについて質問があった。申請者は、放射線照射したドナーB 細胞をレシピエントに投与した場合では移植片拒絶を制御できなかったことから、少なくとも B 細胞を用いた免疫制御法にはドナー細胞の生存が必要であると回答した。

次に副査の北條慎太郎准教授から、ドナーB 細胞による免疫制御メカニズムとして、どのようなメカニズムを想定しているか質問があった。申請者は、ドナーB 細胞がレシピエント体内にお

いて MHC 分子の発現レベルが上昇していたことから T 細胞への抗原提示能が上昇していた可能性があるが、T 細胞応答の制御に寄与した具体的な分子機構については明らかにできなかったため、今後の課題の一つであると回答した。また、脾臓 B 細胞の中で免疫制御に寄与したサブセットのみを用いた場合に免疫制御に必要な細胞数の減量が可能であるかと質問があった。申請者は、免疫制御に関する分子を発現する特定のサブセットのみを用いることで免疫制御効率の向上が可能と考えられるが、本研究では具体的な免疫制御メカニズムを明らかにできなかったため今後検証すべき内容であると回答した。

最後に主査の橋野聡教授より、作製した iPS 細胞由来造血幹・前駆細胞の白血病化リスクについて質問があった。申請者は、分化誘導に用いた転写因子は白血病と関連のある因子であるため、レシピエントに生着後に白血病化する恐れがあると回答した。また、iPS 細胞由来造血幹・前駆細胞の移植を受けたレシピエント末梢血では iPS 細胞由来のミエロイド系細胞が移植後に増加する傾向が認められ、より長期的には白血病化した可能性が考えられたと回答した。iPS 細胞由来造血幹・前駆細胞の臨床応用に向けた問題点と解決策について質問があった。申請者は、ヒト iPS 細胞から造血幹・前駆細胞を作製することが困難であること、白血病化リスクについて問題になると回答した。その解決策として分化誘導法の改良を行う必要があり、分化誘導に用いる転写因子、その導入方法および作用持続時間の短縮によって白血病化リスクを低減した造血幹・前駆細胞を作製できる可能性があると回答した。また、ヒトへの外挿可能性については、免疫ヒト化マウスを用いた実験により検証する必要があると回答した。

この論文は、脾臓 B 細胞または iPS 細胞由来造血幹・前駆細胞を用いて MHC 適合・マイナー抗原不適合の移植における拒絶を制御できることを示した点について高く評価された。今後、実際の iPS 細胞を用いた移植医療における免疫制御法の開発に向けて寄与する可能性が期待される。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断した。