



Title	iPS細胞に対するアロ免疫反応の解析と同細胞が持つ免疫寛容誘導能の発見 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	鎌谷, 智紀
Description	配架番号 : 2934
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16543号
Issue Date	2025-06-30
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95840
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	KAMATANI_Tomoki_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 鎌谷 智紀

	主査	准教授	外丸	詩野
審査担当者	副査	教授	村上	正晃
	副査	教授	渥美	達也

学 位 論 文 題 名

iPS 細胞に対するアロ免疫反応の解析と同細胞が持つ免疫寛容誘導能の発見

(Analysis of alloimmune responses to iPS cells and the discovery of their immunotolerance-inducing potential)

申請者は、MHC 型適合他家 iPS 細胞を用いた移植医療における免疫反応の制御方法について報告した。第 1 章では、MHC 型適合他家 iPS 細胞由来治療用細胞を移植した際に生じ得る免疫反応は、ドナーレシピエントの組み合わせによって、mild な組み合わせと severe な組み合わせが存在し、mild な組み合わせの移植では、臓器移植における一般的な免疫抑制方法で拒絶反応制御が可能であること、severe な組み合わせでは、共刺激分子阻害剤が有用であることをマウス皮膚移植モデルと免疫系ヒト化マウスを用いたヒト iPS 細胞由来肝オルガノイド移植モデルを用いて示した。また、第 2 章では、多能性幹細胞は MHC 型適合の他家マウスに生着し奇形腫を形成すること、奇形腫の形成後経時的にドナー抗原特異的な免疫寛容が誘導されることを発見し、その機序として、Treg や Tgfb2 の関与を提示した。

審査では、副査の渥美達也教授から「マイナー抗原とは具体的に何か」という質問があり、申請者は、マウスでは毛色や性染色体の Y 抗原が代表例だが、今回のモデルでの具体的な抗原は同定していないと回答した。また、「奇形腫を除去した場合、免疫寛容は維持されるのか」という問いに対しては、除去実験を行った結果、奇形腫は免疫寛容の誘導と維持に必須であると考えられると答えた。さらに、「Tgfb2 を発現する細胞は何か」という質問には、正確な同定はできていないが、scRNA-seq および免疫染色の結果から、奇形腫内の神経系細胞が産生している可能性がある」と述べた。また、ヒト iPS 細胞由来肝オルガノイド移植時の免疫抑制療法において、CB 単独より CB+ラパマイシン（rapa）で成績が悪かった理由については、ラパマイシンの肝毒性が影響した可能性を指摘した。

副査の村上正晃教授からは、「腫瘍では脾臓の Treg も増加するとされるが、今回は増加が見られない理由」について問われ、申請者は、脾臓では増加が認められず、splenocytes の移入実験でも寛容を移入できなかったため、末梢リンパ組織の変化より奇形腫局所の免疫応答が重要であると推察していると答えた。

主査の外丸詩野准教授からは、「奇形腫内の Treg は皮膚に移行しているか」という質問があり、申請者は、Luc 発現 Treg を用いた体内動態解析の結果、少なくとも皮膚への移行は認められず、移植皮膚における直接的な抑制は否定的であると答えた。また、「マイナー抗原と Tgfb2 発現細胞の移植で免疫寛容を誘導できるか」という質問には、形成済みの奇形腫を移植する実験を行ったが寛容は誘導されず、困難であると推測されると述べた。

本論文は、iPS 細胞移植が免疫寛容を誘導するという新規の現象を発見し、その特性を評価するとともに、機序の一端を解明した点で高く評価された。今後さらなる機序解析が進むことで、新たな免疫制御法の開発が期待される。審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程での研鑽および取得単位とあわせ、申請者が博士（医学）の学位を授与されるに十分な資格を有すると判断した。