

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名: iPS 細胞由来の樹状細胞とマクロファージを用いた医療技術の開発

2. 研究代表者: 千住 寛 (熊本大学大学院生命科学研究部 准教授)

3. 研究概要

本研究では、マウスおよびヒトのES細胞を用いたこれまでの研究の成果に基づき、ヒトiPS細胞から樹状細胞とマクロファージへの分化誘導技術を開発する。さらに、これらの免疫細胞の医療応用を目指した基礎研究を行う。

4. 中間報告結果

4-1. 研究の進捗状況及び研究成果の現状

当初計画に則って着実に研究が進展しており、期待通りの研究成果が得られている。ヒトおよびマウスの iPS 細胞からの樹状細胞とマクロファージの生成に関しては論文として既に出版されており、それに引き続く研究も十分な考察の上、進められている。また、抗原ペプチド輸送体のサブユニットである TAP2 の遺伝子欠損によって、ヒト iPS 細胞における HLA 発現を抑制させることに成功し、これを利用して移植細胞による組織不適合性の問題を解決するための非常に効果的と思われる方法を検討するに至っている。この細胞が HLA クラス I 分子の発現レベルの低下のみならずアロ反応性 T 細胞に対する刺激性の顕著な低下も示すことを確認し、細胞バンクでのカバーが困難な低頻度 HLA アリルでも対応できるような拒絶反応回避法を開発しつつあり、これは細胞治療にとって非常に大きな福音となる可能性が高い。ただ、アイディアは面白いものの、これが実際に使えるかどうかは今後の検討が十分必要である。iPS 細胞から分化させた樹状細胞を利用した抗腫瘍細胞ワクチンの開発や、ヒトの CD20 分子に対する単鎖抗体を発現するマクロファージによる抗腫瘍効果の確認、さらには B アミロイド特異的単鎖抗体と Fcγ レセプターの融合タンパクを細胞表面上に発現する iPS 細胞由来のマクロファージの作製など、実際に医療応用できる可能性の高い技術を開発しており、TAP 遺伝子を欠損させた iPS 細胞を利用した免疫拒絶回避技術とともに、その波及効果は高いものと期待できる。ヒトやマウスの多能性幹細胞からマクロファージや樹状細胞への分化誘導については海外から数例報告されている。しかし、多能性幹細胞に由来する樹状細胞やマクロファージを用いた細胞ワクチンの効果や抗腫瘍効果の検討など、細胞医療としての応用を目指した研究では先進的であると思われる。さらに、TAP 遺伝子を欠損した iPS 細胞を作製し、これを免疫拒絶回避に利用する技術の検討も独自性のある仕事である。アルツハイマー病の治療に関する研究については、進捗は思わしくない。大学院生の離脱が多くあったが、共同研究グループの追加によって対応している。また、これまでの研究費の執行について、特に問題は見あたらない。

4-2. 今後の研究に向けて

ヒト iPS 細胞由来のミエロイド系 (CD11b 陽性) 細胞に、c-Myc と Bmi1 を強制発現させることにより増殖能力を付与したものをを用いた癌治療や、TAP 欠損による免疫拒絶反応回避のさらなる検討、ヒト化マウスを用いた免疫抑制効果や抗腫瘍効果の検討など、研究の方向性と計画は適切であると考ええる。順調に推移している面がある一方、計画に甘さがあると思われる面もある。今後、実現性の高いテーマに集中することが望ましい。特にアルツハイマーに関する研究については結果が思うように得られていないこともあり、胃がんの腫瘍抑制など、研究対象を絞るべきである。iPS 細胞の応用研究であり、iPS 細胞研究の中で重要な位置づけとなる。しかし、ヒト

での応用には、未だギャップが大きく、実際には非常に困難ではないか。本 CREST 研究だけでは臨床応用を実現するのは困難であるため、協力者を求める努力を今から行っておくべきであるとする。

4-3. 総合評価

当初の目標設定に従って研究されており、順調に成果が得られていると考えられるものの、世界的に貢献する成果が得られるかは不明瞭である。研究対象を絞り、基礎科学としての貢献度・波及効果に貢献できる点についても、よく検討していただきたい。今後は、現在取り組んでいる各研究課題を着実に前進させつつ、実際の医療適用のレベルにつなげられるよう努力されることを望みたい。iPS 細胞技術の応用研究として、非常に期待しているところである。