

令和2年度 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究		
研究課題名		HLA 改変ヒト iPS 細胞から作製した個別化樹状細胞からの未分化細胞除去に関する研究		
新規・継続の別		新規 ・ 継続		
研究代表者	所属	金沢医科大学 総合医学研究所 先端医療研究領域 ヒト幹細胞制御研究分野	40歳 以下○	35歳 以下○
	職名・氏名	講師・加藤 友久		
研究分担者 (適宜行を追加して下さい)	所属	金沢医科大学	/	/
	職名・氏名	助手・碓 美紗	○	
	所属		/	/
	職名・氏名			
受け入れ教員	職名・氏名	教授・近藤 亨		
概要 (100～150字程度)		<p>研究代表者は、HLA 遺伝子座位を遺伝子編集技術により欠失させた iPS 細胞から樹状細胞を分化誘導することによって革新的樹状細胞ワクチンの開発を目指している。本共同研究では、化合物によるヒト iPS 細胞由来の細胞標品からの残存未分化細胞の除去技術の開発を目指す。</p>		
研究目的 (300字程度)		<p>本共同研究では、近藤教授がマウスの多能性幹細胞を選択的に除去できることを見出している化合物 [brequinar (BRQ) ; Kondo T. <i>Stem Cells</i>. 2021 Jan; 39(1) :33-42.] がヒト iPS 細胞にも適応できることを示し、樹状細胞を分化誘導する系において残存未分化細胞を簡便かつ効率的に除去する方法を開発することを目的とする。</p> <p>ヒト iPS 細胞より分化誘導した樹状細胞に iPS 細胞を BRQ で処理し、<i>in vitro</i> で得られた細胞の樹状細胞ワクチンとしての特性を解析する。また、iPS 細胞と混合した細胞標本を BRQ で処理したのち、マウス個体に移植してテラトーマが生じないことを確認する。</p>		
研究内容・成果 (1000字程度・Web 会議の回数も記載)		<p>樹状細胞 (DCs) は、従来、通常型 DCs (conventional DCs; cDCs) と形質細胞様 DCs (plasmacytoid DCs; pDCs) の 2 種類に大別され、cDCs はさらに cDC1 と cDC2 に分類されてきたが、近年の単一細胞レベルでの遺伝子発現プロファイルの研究結果から、DCs はヒトでは少なくとも 6 つのサブセット (DC1 ~ DC6) に分類されることが明らかとなっている。また、樹状細胞の分化は他の血液細胞の系譜にみられる直線的なものとは異なり終末分化までそれぞれ</p>		

	<p>れのサブセットへの分化が可塑的でダイナミックなプロセスであることが明らかになっている。研究代表者等もヒト末梢血由来の単球から樹状細胞を製造する系で新たな樹状細胞サブタイプを見出しており、これまでの <i>ex vivo</i> で調製した DCs による細胞治療の期待通りのものでない原因の大きな要素と考えられる。そこで、研究代表者は、ヒト iPS 細胞由来の間葉系幹細胞 (iPSC-MSCs) を支持細胞とした樹状細胞の分化誘導系を構築した。この系を用いることにより、より終末分化した樹状細胞集団が得られていることが示せば、細胞治療の効率の向上が期待できると考えている。本研究では、近藤教授のマウス多能性幹細胞 (ES、iPS 細胞) での検討 (<i>Stem Cells</i>. 2021 Jan; <b>39</b>(1): 33-42.) を基にヒト iPS 細胞に対する BRQ の効果を検討した。その結果、ヒト iPS 細胞はマウス iPS 細胞より BRQ に対してより感受性が高いことが明らかになった。引き続き iPSC-MSCs や iPSC-HSCs の感受性を検討しており、共培養の系で iPSCs のみ選択的に除去できる濃度を見出したい。</p> <p>本研究で使用するヒト iPS 細胞、iPSC-MSCs、iPSC-HSCs に対する BRQ の至適濃度の検討は、近藤教授と電話、メールにて適宜協議しながら進めている。また、必要に応じて iPSC-MSCs の開発者で共同研究を実施している京大・iPS 細胞研究所 (CiRA) の池谷真准教授も交えてメールで協議を実施してきた。本年度はコロナ禍の影響により来所は叶わなかったが、WEB での会議を一度行った。</p>
成果	<p>【学会報告】</p> <p>【論文発表】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ Watanabe A, <u>Togi M</u>, Koya T, Taniguchi M, Sakamoto T, Iwabuchi K, <u>Kato T Jr*</u>, Shimodaira S. Identification of CD56<sup>dim</sup> subpopulation marked with high expression of <i>GZMB/PRF1/PI-9</i> in CD56<sup>+</sup> interferon-<math>\alpha</math>-induced dendritic cells. <i>Genes Cells</i>. 2021 Mar 4. doi: 10.1111/gtc.12844. Online ahead of print. (*corresponding author) &lt;IF: 1.655&gt;</li> <li>・ Date I, Koya T, Sakamoto T, <u>Togi M</u>, Kawaguchi H, Watanabe A, <u>Kato T Jr</u>, Shimodaira S. Interferon-<math>\alpha</math>-induced dendritic cells generated with human platelet lysate exhibit elevated antigen presenting ability to cytotoxic T lymphocytes. <i>Vaccines</i> (Basel). 2020 Dec 24; <b>9</b>(1): 10. &lt;IF: 4.086&gt;</li> </ul> <p>【新聞報道】</p>