

令和 3 年度 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究		
研究課題名		ヒト iPS 細胞を用いた樹状細胞ワクチンの開発		
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	京都大学・iPS 細胞研究所 (CiRA) 臨床応用研究部門		
	職名・氏名	准教授・池谷 真		
受け入れ教員	職名・氏名	幹細胞生物学分野 教授・近藤 亨		
概要 (100～150 字程度)		樹状細胞 (DCs) は自然免疫と獲得免疫の境界で機能し、免疫の制御に重要な役割を担う。その医療応用はがんや感染症にとって重要である。ただ、DCs は末梢血中の細胞数が極端に少なく、医療応用はもとより研究の障壁となっている。本研究は、iPS 細胞技術によってこの課題を克服しようとするものである。		
研究目的 (300 字程度)		ヒトの DCs は現在でも新たなサブセットが見出されており、個々のサブセットの細胞系統を理解することは基礎免疫学だけでなく、医療応用において重要である。一方で、これまでの研究から、DCs の細胞運命の決定は終末分化直前までフレキシブルでありかつ複数の系譜が存在するため、分化誘導が他の血液細胞に比べて難しいことが示されている。 本研究では、iPS 細胞 (iPSCs) 由来の間葉系幹細胞 (iPS-MSCs) を用いて樹状細胞が分化する骨髄内の環境を再構築し、より生体内に近い環境で樹状細胞の分化を誘導することで DCs のサブセットの誘導を効率よく行うための基盤を開発することを目指す。		
研究内容・成果 (1000 字程度・Web 会議の回数 も記載)		ヒト樹状細胞を用いた細胞治療はこれまで末梢血中の単球から <i>ex vivo</i> で作製した DCs (monocyte-derived DCs; moDCs) が用いられてきているが、それぞれの製法によって作出される moDCs が DC サブセットの何れに相当するのかが明確ではない。この点を解決するため、単一細胞解析技術によって明らかにされている (Villani AC <i>et al.</i>, <i>Science</i>. 2018; 356(6335): eaah4573. See P <i>et al.</i>, <i>Science</i>. 2018; 356(6342): eaag3009.) DC サブセットの遺伝子プロファイルをもとにして、各 DC サブセットに典型的な遺伝子を複数含む RT-qPCR パネルを構築した。現在、我々がこれ		

	まで製法を検討してきた moDCs に関するサブセットの属性に関して検討をしている。 ヒト iPSCs からの樹状細胞の誘導に関しては、京大・CiRA のグループによる単球の誘導法 (Yanagimachi MD <i>et al.</i>, <i>PLoS One</i>. 2013; 8(4): e59243.) を改良し、得られる単球 (iPSC-Mos) の正常解析を行った。今後、iPSC-MSCs を支持細胞として iPSC-Mos を分化誘導し、得られる DCs の解析を上述の RT-qPCR も含めた方法を用いて行う予定である。 ヒト iPSCs より分化誘導した細胞を用いた細胞治療では残存 iPSCs によるがん化が懸念されている。近藤教授の見出した多能性幹細胞を特異的に障害する化合物を用いてヒト iPSC-MSCs に対する効果等について検討した。成果は学会で発表し、現在、論文を草稿中である。 今年度もコロナ禍の影響で訪問による直接の会議はできなかったが、研究の進捗報告や方針の検討に関する打ち合わせ、また、学会の発表資料の作成については適宜メールでやり取りを行った。
成果	【学会報告】 発表者 : Ziadoon Al-Akashi, Denise Zujur, Tomohisa Kato, Toru Kondo, Makoto Ikeya 講演タイトル : Selective vulnerability of human iPS cells to DHODH inhibition for mesenchymal stem cell purification 学会名 : CiRA 2022 International Symposium 開催場所 : オンライン 開催日時 : 2022 年 2 月 16, 17 日 【論文発表】 著者、論文名、掲載誌名、号・年・ページ等、IF 入力のこと 1. <u>Kato T Jr*</u>, Muotri AR. Mapping the hotspots for DNA repair synthesis in human brain organoids. <i>Cell Death Differ</i>; 2021 Nov; 28(11): 3193-3195. [IF: 15.828] (*corresponding author) 2. Kawaguchi H, Sakamoto T, Koya T, Togi M, Date I, Watanabe A, Yoshida K, <u>Kato T</u>, Nakamura Y, Ishigaki Y, Shimodaira S. Quality Verification with a cluster-controlled manufacturing system to generate monocyte-derived dendritic cells. <i>Vaccines</i> (Basel). 2021; 9(5): 533. [IF: 4.422] 3. Watanabe A, Togi M, Koya T, Taniguchi M, Sakamoto T, Iwabuchi K, <u>Kato T Jr*</u>, Shimodaira S. Identification of CD56^{dim} subpopulation marked with high expression of

	<i>GZMB/PRF1/PI-9</i> in CD56 ⁺ interferon- α -induced dendritic cells. <i>Genes Cells</i> . 2021; 26 (5): 313-327. [IF: 1.891] (*corresponding author)
	【新聞報道】