

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		新規免疫制御法による T 細胞レパトアの変化に関する解析		
新規・継続の別		新規 ・ 継続		
研究代表者	所属	公益財団法人かずさ DNA 研究所 ゲノム事業推進部 遺伝子構造解析グループ	40 歳 以下○	35 歳 以下○
	職名・氏名	グループ長・長谷川 嘉則		
研究分担者 (適宜行を追加し て下さい)	所属		/	/
	職名・氏名			
	所属		/	/
	職名・氏名			
受け入れ教員	職名・氏名	教授・清野 研一郎		
概要 (100～150 字程度)		iPS 細胞ストックを利用した移植は、他家移植であるため免疫制御が重要な課題である。これまで清野らは、血液細胞療法によって免疫応答を制御し、移植片の生着を延長させることに成功した。本研究では、血液細胞の投与前後におけるレシピエント T 細胞レパトアの変化を比較し免疫制御メカニズムの解析をした。		
研究目的 (300 字程度)		最近清野らは、MHC-ホモ iPS 細胞を用いる移植医療を模倣したマウスモデルを確立した (Murata et al., Sci Rep, 2020)。更にこれまでに、iPS 細胞を用いてレシピエントの免疫反応を制御するという新たな治療コンセプトを報告してきている。一方でこれまでの研究では、iPS 細胞 (ドナー) から作製した細胞の投与によってなぜレシピエントの免疫制御が可能になるかは不明である。本研究では、次世代シーケンサーを用いた解析により細胞治療後のレシピエント免疫環境の変化について解析を行う。		
研究内容・成果 (1000 字程度・Web 会議の回数も記載)		iPS 細胞ストックを利用した移植では拒絶反応を低減するために MHC 型を一致させた移植が計画されている。しかし、MHC 以外のマイナー抗原の不一致を原因として拒絶反応が生じるため、免疫制御は重要な課題である。清野らは、iPS 細胞ストックを用いた移植を想定したマウス皮膚移植実験モデルを構築し、移植時に生じる免疫応答制御法の開発に取り組んでいる。特に、iPS 細胞に由来する免疫制御性細胞の作製に着手しており、免疫制御効果を有する細胞種を同定するために生体由来細胞を用いて検討してきた。  これまで清野らは、レシピエントマウスに対して特定の血液細胞種を投与することで免疫応答の制御が可能であり、移植片の生着期間を延長できることを明らかにしてきた。iPS 細胞から免疫制御性の細胞を作製するためには、上述の細胞種と同様の機構でドナーに対する免疫応答を制御する必要があるが、細胞投与による免疫応答		

	<p>制御メカニズムは明らかではない。</p> <p>移植免疫応答においては、ドナー反応性 T 細胞が拒絶の主体であることが知られている。そこで本研究では、細胞投与後の免疫制御メカニズムとしてドナー反応性 T 細胞が除去されている可能性を検証するために、次世代シーケンサーを用いた手法により血液細胞投与前後におけるレシピエント中のドナー反応性 T 細胞の出現頻度の変化を解析した。具体的な手法等について以下に記す。まず、T 細胞受容体の塩基配列を解析することで、C3129F1 レシピエントマウス中の B6 ドナーマウス反応性 T 細胞を同定した。また、血液細胞の投与により皮膚移植片が長期に生着したレシピエント C3129F1 マウスおよび対照群（血液細胞非投与群）の脾臓 T 細胞を分取し、同様に T 細胞受容体の塩基配列に基づいてドナー反応性 T 細胞の出現頻度を比較解析した。</p> <p>その結果、血液細胞投与群では対照群と比較してドナー反応性 T 細胞の出現頻度は低下しておらず、ナイーブ C3129F1 と比較しても低下していなかった。以上の結果から、血液細胞投与後における T 細胞による免疫応答の制御メカニズムにドナー反応性 T 細胞除去が寄与していない可能性が示唆された。本知見および別の実験結果と合わせて、T 細胞の反応性低下が誘導された可能性が示唆された。</p> <p>また、本研究の遂行にあたって実験デザイン等の打ち合わせのために、清野教授ならびに実験担当者である大学院生と 2 回 WEB 会議を実施した。</p>
成果	<p><b>【学会報告】</b> 参加者名、講演タイトル、学会名、開催場所、開催日時入力のこと 本研究発表に関して、特に研究発表は行っていない。</p> <p><b>【論文発表】</b> 著者、論文名、掲載誌名、号・年・ページ等、IF 入力のこと 本研究内容について投稿準備中である。</p> <p><b>【新聞報道】</b> 行っていない。</p>