

令和 4 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		
	職名・氏名	准教授・池谷 真		
	所属	金沢医科大学 医学部 再生医療学講座		
	職名・氏名	助手・碓 美紗		○
受け入れ教員	職名・氏名	教授・近藤 亨		
概要 (100～150 字程度)		研究分担者の池谷は発生生物学的系譜に従ってヒト iPS 細胞から間葉系幹細胞 (iPSC-MSCs) を誘導することに成功している。iPSC-MSCs を用いた再生・細胞医薬の創出を目指し、京都大学、金沢医科大学、北海道大学の 3 者共同研究契約に基づく共同研究である。		
研究目的 (300 字程度)		間葉系幹細胞は、生体内において体性幹細胞として骨格、筋肉等の組織の再生に関わる他、間充織組織として細胞微小環境を構成し単に実質細胞間を埋める構造的役割だけでなくサイトカインや増殖因子によって組織の恒常性の維持において重要な役割を果たすことが知られている。本研究では、ヒト iPS 細胞由来の iPSC-MSCs を用いて以下の 2 つの課題に取り組む。 ① iPSC-MSCs を誘導過程における未分化細胞の除去法の開発。 ② 樹状細胞 (DCs) が分化する骨髄内の環境を模倣することでより生体内に近い環境での DCs の分化を誘導することでサブセットの誘導を効率よく行うための基盤の開発。		
研究内容・成果 (1000 字程度・Web 会議の回数 も記載)		iPSC-MSCs を誘導過程における未分化細胞の除去法の開発 iPS 細胞から作製した細胞を再生医療に応用する際には、未分化 iPS 細胞の混入による奇形腫形成の可能性を徹底的に排除する必要がある。池谷のグループは、近藤教授がマウス多能性幹細胞の選択的除去剤として見出しているピリミジン新規合成経路酵素の DHODH の阻害剤の 1 つ BRQ 処理によって、ヒト iPS 細胞は細胞周期を停止し、アポトーシスを起こし、また未分化マーカーの発現が減少し、分化マーカーの発現が上昇することを示した。一方、同じ処理をしても iPSC-MSCs は生存し、さらに本来の特性を失わないことを示した。また、混合培養の実験から、BRQ は iPSC-MSC に混じった未分化 iPS 細胞を選択的に除去できるこ		

	とを示した。この結果は、iPSC-MSCs を使った再生医療を成功させるための重要な成果であると考えられる。 樹状細胞 (DCs) が分化する骨髄内の環境を模倣することでより生体内に近い環境での DCs の分化を誘導することでサブセットの誘導を効率よく行うための基盤の開発 加藤のグループは、昨年度、ヒト血小板溶解液 (human platelet lysate; HPL) を添加することにより、より細胞障害性 T 細胞への抗原提示能の高い樹状細胞、HPL(IFN-DCs)、の作出を報告している (Date <i>et al.</i> 2020) が、この細胞がどのような分子機序で細胞障害性 T 細胞への抗原提示能が高くなったのかを探究している。その結果として、HPL の処理によって産出される細胞は多くのマクロファージと小さな画分の樹状細胞が混ざった細胞集団であること、その細胞集団の中の樹状細胞はこれまで報告された単球由来の樹状細胞ではみられていない形質を持っていることが明らかになり、その形質が高い抗原提示能に関わっていると考えられる。現在、HPL(IFNDCs) 中の新規な樹状細胞の遺伝子発現プロファイルを解析中であり、より直接的に誘導する方法を検討中である。また、生体での樹状細胞の発生をより模倣した間葉系幹細胞との共培養による誘導も検討中である。 研究打ち合わせ:令和 4 年 10 月 20 日に加藤と池谷が近藤教授を訪問して打ち合わせを行った。
成果	【学会報告】 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 【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 Al-Akashi Z, Zujur D, Kamiya D, <u>Kato T Jr</u>, <u>Kondo T</u>, <u>Ikeya M</u>. Selective vulnerability of human-induced pluripotent stem cells to dihydroorotate dehydrogenase inhibition during mesenchymal stem/stromal cell purification. <i>Frontiers in Cell and Developmental Biology</i>. 2023 Feb 6; 11: 1089945. <IF: 6.081> Kobayashi Y, Shigyo M, Platoshyn O, Marsala S, <u>Kato T Jr</u>, Takamura N, Yoshida K, Kishino A, Bravo-Hernandez M, Juhas S, Juhasova J, Studenovska H, Proks V, Driscoll SP, Glenn TD, Pfaff SL, Ciacci JD and Marsala M. Expandable Sendai-virus-reprogrammed human iPSC neuronal precursors: in vivo post-grafting safety characterization in rats and adult

	pig. <i>Cell Transplantation</i>. 2023 Jan-Dec; 32: 9636897221107009. <IF: 4.139> Shigyo M, Kobayashi Y, Platoshyn O, Marsala S, <u>Kato T Jr</u>, Takamura N, Yoshida K, Kishino A, Bravo-Hernandez M, Juhas S, Juhasova J, Studenovska H, Proks V, Ciacci JD, Marsala M. Derivation of Sendai-virus-reprogrammed human iPSCs-neuronal precursors: In vitro and in vivo post-grafting safety characterization. <i>Cell Transplantation</i>. 2023 Jan-Dec; 32: 9636897231163232. <IF: 4.139> Koya T, Niida Y, <u>Togi M</u>, Yoshida K, Sakamoto T, Ura H, Togi S, <u>Kato T Jr</u>, Yamada S, Sugiyama H, Koido S, Shimodaira S. Adaptive immunity against WT1 and SMAD4P130L of EpCAM+ cancer cells in malignant pleural effusion: a dynamic immunological biomarker. <i>Int J Mol Sci</i>. 2022 Oct 12; 23(20): 12177. <IF: 6.208> Sakamoto T, Koya T, <u>Togi M</u>, Yoshida K, <u>Kato T Jr</u>, Ishigaki Y, Shimodaira S. Different in vitro-generated MUTZ-3-derived dendritic cell types secrete dexosomes with distinct phenotypes and antigen presentation potencies. <i>Int J Mol Sci</i>. 2022 Jul 28; 23(15): 8362. <IF: 6.208>
	【新聞報道】