

Title	Limited Immunogenicity of Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cartilages
Author(s)	木村, 武司
Citation	大阪大学, 2017, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/61536
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏名 Name	木村 武司
論文題名 Title	Limited Immunogenicity of Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cartilages (ヒトiPS細胞由来軟骨は免疫原性が低い組織である。)
論文内容の要旨	
<p>〔目的(Purpose)〕</p> <p>関節軟骨は再生能が乏しい組織であり、一旦傷つくと自然に治癒することが困難である。日本では自己培養軟骨細胞を移植することで傷ついた軟骨を修復する治療が既に実用化されているが、採取と移植の2度の手術が必要で得られる組織も限られていることが課題である。軟骨は免疫原性が低く拒絶反応を起こし難い組織であり、海外では小児ドナーから採取された軟骨を用いた同種他家移植も行われている。移植に当たって免疫抑制の必要はなく既に7000例以上に移植され良好な成績が報告されているが、ドナー数は限られている。そこで今回、我々はヒトiPS細胞由来の軟骨が新しい移植用の細胞/組織の供給源となり得るかどうか評価するために、ヒトiPS細胞由来軟骨細胞や組織の免疫原性について解析を行った。</p> <p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>ヒトiPS細胞から軟骨組織 (hiPS-Carts) を誘導し、そこから細胞外マトリックスを取り除いた細胞の部分 (hiPS-Chon) を分離した。比較として、ヒトの軟骨組織を取り出して培養した細胞 (hPC) をもちいて、免疫原性について検討を行った。</p> <p>まず主要な免疫反応の元となるHLAの発現についてフローサイトメトリー、免疫組織化学、qRT-PCRでそれぞれ調べた。すると、体中の多くの細胞に発現しているHLA-ABCは、hiPS-Chonではあまり発現しておらず、免疫細胞に主に発現しているHLA-DRDPDQについても発現していなかった。</p> <p>実際に移植するには細胞ではなく、細胞外マトリックスをまとった軟骨組織の状態で移植することを想定している。HLA型が不一致であるhiPS-Carts/hPCとリンパ球と混合し <i>in vitro</i> でリンパ球の増殖反応をフローサイトメトリーとELISAによって検出したところ、hiPS-CartとhPCのどちらにおいてもリンパ球の増殖は惹起されなかった。NK細胞についても共培養後の活性化マーカー (CD69) を解析したが、hiPS-CartsによるNK細胞の活性化は見られなかった。また、軟骨細胞にはリンパ球の増殖反応を抑制する働きがあることがこれまでに報告されており、予め刺激を加えたリンパ球との共培養を行ったところhiPSC-CartsはhPCと同様にリンパ球の増殖を抑制した。</p> <p>〔総括(Conclusion)〕</p> <p>ヒトiPS細胞から作製した軟骨組織は、形態的にはヒトの体から採取した軟骨組織と類似しているが、移植時の免疫反応についても同程度の低反応性が期待できるかは不明であった。今回の研究成果により、ヒトiPS細胞から作製した軟骨組織は、ヒトの体から採取した軟骨組織と同程度に免疫反応が少ないことが明らかとなった。あくまで <i>in vitro</i> での成果であり今後動物モデルでの検討も必要であるが、新しい軟骨組織の供給源としてiPS細胞が利用できる可能性が示された。またHLA不一致でも移植することができる可能性があり、今後の幅広い臨床応用が期待できる。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 木村 武司

	(職)	氏 名
論文審査担当者	主 査	大阪大学教授 木園 恵一
	副 査	大阪大学教授 石井 優
	副 査	大阪大学教授 湯ヶ谷 理夫

論文審査の結果の要旨

関節軟骨は一旦傷つくと自然には治らず、最終的には十分な機能を果たせなくなる。軟骨では免疫反応があまりおこらないため細胞の型であるHLAを合わさなくても移植可能であり、海外では軟骨の同種移植が既に実用化されている。しかしドナー数には限りがあり、全ての患者に必要な軟骨を得ることは困難である。iPS細胞はこうした軟骨を作るための細胞源として期待されている。

本研究ではヒトiPS細胞由来の軟骨が新しい移植用の細胞/組織の供給源となり得るかどうか評価するために、ヒトiPS細胞由来軟骨細胞や組織の免疫原性についての解析を行った。その結果、ヒトiPS細胞由来軟骨細胞は移植した際の主要な免疫反応の元となるHLAの発現が低いことが分かった。次に他家由来リンパ球と混合し実際に増殖反応が起きるかどうかを検証したところ、ヒトiPS細胞由来軟骨組織とヒト関節軟骨細胞の塊のどちらにおいても免疫反応がほとんど起きていないことが示された。

今回の研究成果によりヒトiPS細胞由来軟骨は生体内から採取した軟骨細胞と比較しても免疫原性に大差がなく、免疫反応がほとんど起こらないことが分かった。これはiPS細胞由来軟骨組織の移植医療への応用につながる成果であり、学位の授与に値すると考えられる。