

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	尾 崎 正 大
論文審査担当者	主 査	整形外科	中 村 雅 也	
	微生物学・免疫学	吉 村 昭 彦	微生物学・免疫学	本 田 賢 也
	臨床検査医学	村 田 満		
学力確認担当者：			審査委員長：吉村 昭彦	
			試問日：平成29年 2月15日	
(論文審査の要旨)				
論文題名：Evaluation of the immunogenicity of human iPSC cell-derived neural stem/progenitor cells <i>in vitro</i> (<i>In vitro</i> におけるヒト人工多能性幹細胞由来神経幹/前駆細胞の免疫原性の評価)				
<p>本研究では、ヒトiPSC細胞由来神経幹/前駆細胞 (iPSC-NS/PC) の免疫原性と同種ヒトiPSC-NS/PC移植治療における混合リンパ球反応 (mixed lymphocyte reaction: MLR) 試験の有用性を検証した。同種ヒトiPSC-NS/PC移植では移植細胞の免疫原性が低く、かつ移植細胞が免疫抑制効果を有することから主要組織適合性抗原 (MHC) が不適合でも強い免疫応答が起こらない可能性が示唆された。</p> <p>審査では、まずMLR試験においてコントロールの末梢血単核球に比べて、iPSC-NS/PCのT細胞活性化能が低い理由を質問された。末梢血単核球には抗原提示細胞が含まれるために強くT細胞を活性化するが、iPSC-NS/PCを用いた場合には抗原提示細胞が含まれない、またiPSC-NS/PCには免疫抑制活性があるため、と回答された。さらに、iPSC-NS/PCに樹状細胞を加えることで、本来の免疫反応を評価することが可能になるのではと問われた。これに対して、臓器移植や造血幹細胞移植では移植細胞あるいは移植片に抗原提示細胞が含まれるが、NS/PC移植では含まれないため、iPSC-NS/PC単独による免疫原性を評価したと回答された。次に、動物モデルにおいてMLR試験と<i>in vivo</i>での拒絶反応との相関を検討したかという問いに対し、マウス脊髄損傷モデルで検討しているが、同種主要組織適合性抗原 (MHC) 不適合のMLR試験で若干の免疫反応が検出される場合でも2-3割の動物で拒絶されずに細胞が生着するので、やはりNS/PCの免疫原性は低いと考えられると回答された。次に、カニクイザルなど霊長類を用いた動物実験でMLR試験と個体での拒絶反応との相関を検討する可能性について問われた。これに対して、カニクイザルは脊髄損傷後の機能評価を行うことが難しく、脊髄損傷モデル動物として適切でないためにコモンマーモセットの脊髄損傷モデルを用いて同種ES細胞由来NS/PC移植を行った。この場合、低用量の免疫抑制剤で細胞生着および運動機能の回復を認めたが、使用動物が比較的近交配系でMHCが一致していた可能性も考えられるため、免疫反応への影響はさらなる検討が必要であると回答された。同種ヒト胎児由来神経幹細胞移植の臨床研究における拒絶反応について問われ、数か月程度の一時的な免疫抑制剤の投与で生着が可能であると回答された。最後に、iPSC細胞バンクを構築するために必要な細胞株数が問われ、140株で日本人口の約90%に対応することが可能であると回答された。また移植細胞に適合する患者の選定方法については今回のMLR試験を想定していたが、iPSC-NS/PCの免疫原性が低かったために、今後の臨床研究のデータからさらに有効な評価法を決定する必要があると回答された。</p> <p>以上、本研究には検討すべき課題が残されているものの、同種hiPSC-NS/PC移植では比較的低い免疫反応が予想されることを明らかにした点で、臨床研究に向けて有意義な研究であると評価された。</p>				