

主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	岡田 麻里奈
主 論 文 題 名				
Selective elimination of undifferentiated human pluripotent stem cells using pluripotent state-specific immunogenic antigen Glypican-3 (未分化幹細胞特異的免疫原性抗原グリピカン3を用いた未分化幹細胞除去法の確立)				
(内容の要旨)				
<p>近年、重症心不全に対して人工多能性幹細胞 (induced pluripotent stem cell : iPS細胞) を用いた心筋細胞移植療法の有効性が期待されており、当該治療の確立のためには残存未分化細胞混入による腫瘍形成の回避が喫緊の課題となっている。これまでセルソーターや細胞培地を用いた未分化細胞除去法の報告があるが、心不全治療には大量の心筋細胞移植が求められ、より高精度の未分化細胞除去を達成することが求められている。一方、がんペプチドワクチン療法は簡便かつ安価に体内でがん細胞特異的な細胞傷害性T細胞 (Cytotoxic T lymphocyte : CTL) を誘導可能であり臨床応用されている。そこで本研究では、がんペプチドワクチン療法を応用し、再生心筋細胞に残存する未分化細胞の選択的排除により、残存未分化細胞による奇形腫形成の予防を達成することを目的とした。</p> <p>本研究ではまず未分化細胞特異的に発現を呈する遺伝子のスクリーニングを行い、これらの遺伝子由来のHLA class I拘束性の候補ペプチドを用いた特異的CTLの誘導実験を行った。その結果、OCT4やNANOG等、既知の未分化細胞特異的抗原ではCTLの誘導が困難であったことから、既知のがん抗原の中からヒト多能性幹細胞において発現が認められる抗原を探索し、肝細胞癌特異的抗原であるグリピカン3 (Glypican3 : GPC3) に着目した。GPC3は未分化状態のヒトiPS細胞に発現する一方、心筋分化によって発現が低下し、純化精製心筋細胞においてはその発現はほとんど認められなかった。HLA-A2型拘束性GPC3由来ペプチド特異的なCTLクローンの反応性を評価したところ、GPC3特異的CTLクローンは未分化iPS細胞に対して細胞傷害能を示すものの、ヒトiPS由来心筋細胞に対しては細胞傷害能を示さず、この細胞傷害能はヒトiPS細胞の未分化状態特異的に発揮されていた。さらに<i>in vitro</i>においてヒトiPS細胞由来心筋細胞と未分化細胞を共培養しGPC3特異的CTLクローンを加えたところ、未分化iPS細胞のみを選択的に除去した。さらにヒトiPS細胞とGPC3抗原特異的CTLクローンを免疫不全マウスの背部に移植し、その奇形腫形成抑制効果を確認したところ、GPC3の抗原特異的CTLクローンをiPS細胞と共に皮下移植した群でのみ腫瘍形成の抑制を認めたことから、GPC3特異的CTLがヒトiPS細胞由来再生心筋細胞移植時の奇形腫形成抑制に有用に働く可能性が示された。</p> <p>本研究ではヒト多能性幹細胞に対して特異的なCTL応答を示す抗原としてGPC3を同定した。GPC3特異的CTLは未分化細胞を分化心筋細胞の中から選択的に排除することが可能であり、ヒトiPS細胞由来心筋組織における残存未分化細胞による奇形腫形成の予防に有効である可能性が示された。ヒトiPS細胞を用いた再生治療が今後広く拡大することが予測される中で、本研究はiPS細胞由来細胞の臨床応用における安全性確保に貢献できると考えられた。</p>				