Novel techniques inhibiting the immunological rejection in regeneration medicine
*Yutaka Mizushima****提 言****— 再生医療における免疫拒絶の回避についての新しい方法の開発 —****水 島 裕***

再生医療において是非解決しなければならない移植拒絶について、2001年12月1日に下記のメンバーが都内で意見交換し、提言をまとめたので以下に紹介する。

《討論者》

笹月健彦：国立国際医療センター研究所所長

谷口 克：理化学研究所免疫アレルギー科学総合研究センター長、千葉大学教授

高津聖志：東京大学医科学研究所教授

山本一彦：東京大学大学院医学系研究科教授

[司会] 水島 裕：聖マリアンナ医科大学名誉教授

1. 背 景

ヒトES(胚性幹細胞)細胞株の樹立が可能となったことから、それを分化させ次世代の移植再生医療へと応用する道が開けてきた。この領域で解決しなければならない問題は、再生臓器移植拒絶、分化後のES細胞の腫瘍化回避、いかにGMP(GTP)対応の細胞・組織・臓器を大量に作成するかなどいくつかある。

なかでも、実際の医療への応用に際しては、従来の臓器移植と同様の移植免疫拒絶が依然として大きな問題として存在し、これを解決しなければならない。これに対する方策として“レシピエント自身の核移植”が提唱されているが、汎用性の問題、倫理的問題、核以外のミトコンドリアの遺伝情報に対する免疫拒絶の問題など、多くの問題点がある。したがって、核移植以外の免疫学的な解決法を検討することも重要課題であると考ええる。

これらの問題の緊急な解決には、再生医学の専門家と相談しながら、免疫学の専門家がいくつかの緊密なネットワークを形成して研究に当たる必要があると考え、以下

* St. Marianna University School of Medicine 聖マリアンナ医科大学名誉教授

の研究プロジェクトを提案する。

2. 研究プロジェクトの具体的な内容

ES 細胞(ほかの幹細胞も含む、以下同じ)を分化させた臓器(細胞・組織を含む、以下同じ)の移植に限定して、その移植拒絶を抑制する方法を考えた場合、大きく分類して以下の三とおりの方向性が考えられる。

1. 分化させる前の ES 細胞自体に修飾を加え、移植拒絶を抑制する方法

これには、たとえば移植で最も重要な免疫応答の標的分子である主要組織適合抗原分子(MHC 分子、ヒトでは HLA)を欠損させた ES 細胞の作成が考えられる。この MHC 分子は大きくクラス I 分子とクラス II 分子に分けられるが、それぞれ複数個存在し、おのおのの性格も異なるので、欠損させる分子の組み合わせなど詳細な研究が必要である。しかしこれが成功すればユニバーサルな ES 細胞としてきわめて有用な方法となる。

笹月らはすでにこれらの MHC 分子を欠損させたマウスを多数作成しており、この方法の可能性の検討に関しては世界的にみて最も先進的な準備状況にある。

2. 分化させる ES 細胞とは別の ES 細胞に特殊な修飾を与え、これを移植臓器と同時にレシピエントに投与する方法

たとえば、ES 細胞にアポトーシス誘導分子の Fas リガンド(Fas L)を発現させ、これを投与された生体において、ES 細胞を標的とするリンパ球が ES 細胞と接触するとすべてアポトーシスに陥るため、ES 細胞とその分化臓器に対する免疫応答だけが抑制されることなどが検討可能である。このような方向の研究は生体への ES 細胞特異的免疫寛容(トレランス)導入法の新規の試みとして重要である。

3. レシピエントに対する免疫抑制

上記の二つの方法に限界がある可能性もあり、補助的治療も含め、ES に対するレシピエント側の免疫応答を特異的に免疫寛容に導き移植免疫を抑制する方法の開発も重要と考える。特に近年この方面の研究は目覚ましく、谷口らが発見したように移植免疫寛容維持に必須な NKT 細胞を中心として細胞療法、さらには樹状細胞への修飾、ES 組織を認識する T 細胞レセプター遺伝子をレシピエントのリンパ球に遺伝子導入する方法、リンパ球の動きを止めるまったく新しい免疫抑制法などの開発が可能である。さらにナノテクノロジーを応用した免疫遮断による拒絶抑制法なども検討する。

3. 結 語

現在政府が進めている再生医療の研究開発が大きく進み，世界に先駆け日本において汎用的再生医療がいくつかの分野で実用化し，福祉と産業に貢献し，さらに国際的に大きく貢献するためには，上記のテクノロジーの達成がおそらく必須であろう．