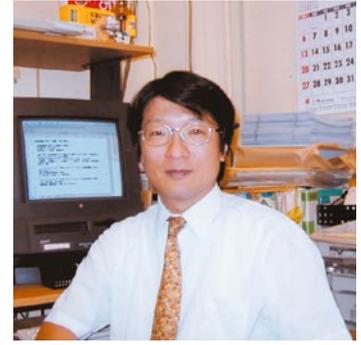


# Regulation of Immune Response Based on Immuno-cytology and its Clinical Application to Cell Transplantation Medicine

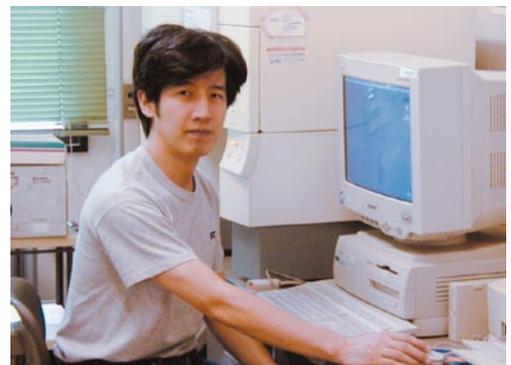
## 免疫細胞医学に基づく免疫応答の制御と 細胞移植医療の展開

プロジェクトリーダー 谷 憲三朗  
東京大学 医科学研究所 助教授



### 1. 研究の目的

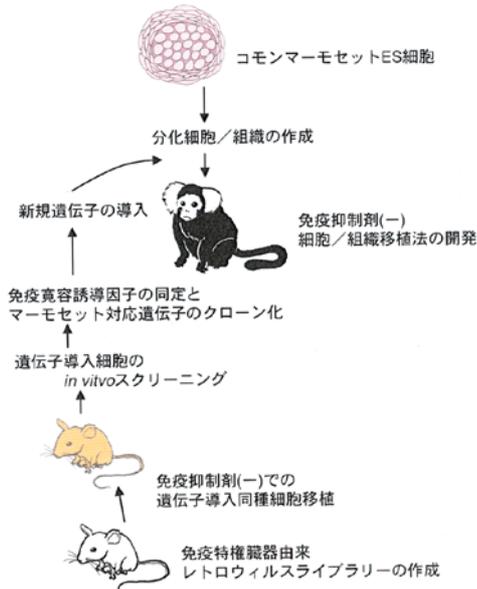
ヒト胚性幹 (ES) 細胞が樹立され、将来的にはES細胞を試験管内で培養後、細胞もしくは臓器として医療に利用する新しい移植医療が展開される可能性がある。しかし、マウスと異なりヒトES細胞に関する研究は倫理的観点から極めて慎重に行われるべきであり、ヒトに近い実験動物モデル系での検討が重要である。本研究ではヒトに造血・免疫系が類似し、実験系としての取り扱いが比較的容易な上に、本邦に実験動物コロニーが存在するコモンマーモセットを用いた研究を中心において、ES細胞を用いた医療開発研究を行うとともに、その有用性と安全性についても具体的に検討する。特に本研究では血液細胞に焦点を絞り、先ずマーモセットES細胞を用いて造血幹細胞やTリンパ球などの免疫担当細胞への試験管内分化・増幅システムをマーモセット骨髄もしくは胸腺ストローマ細胞を用いて確立する。次にこれらの細胞を用いて実際の造血幹細胞移植や、ウイルス感染症などに対する細胞移植療法の可能性を検討し、その後の生体内における造血・免疫の再構築動態を長期的に観察・解析する。さらにここでは、これらの細胞移植医療を効率良く臨床領域で展開していく上で必要となることが予想される、新規造血幹細胞増幅因子の同定と当該遺伝子のクローン化、ならびに免疫寛容誘導因子のクローン化についても研究を行う。本研究により、マウスES細胞系を用いた場合のみでは予想できないような、ヒトES細胞の臨床応用への可能性ならびにその限界に関する極めて有益な情報が提供されるものと期待される。



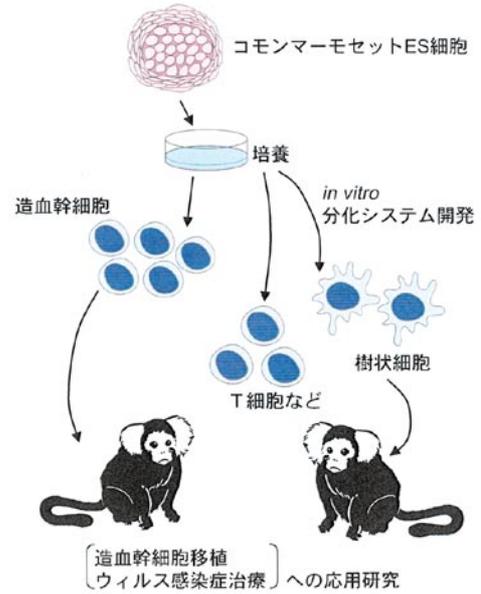
## 2. 研究の内容

- (1) コモンマーマセットES細胞より血球細胞への分化誘導系の確立：現在の技術水準におけるES細胞療法のヒト臨床医学への応用の可能性を臨床的観点から検討することを目的に、既にウイスコンシン大学で樹立されているコモンマーマセットES細胞を用いて造血幹細胞やTリンパ球などの免疫担当細胞への試験管内分化・増幅システムを、マーマセット骨髄もしくは胸腺ストローマ細胞を用いて確立する。次にコモンマーマセット造血幹細胞移植モデルや、ウイルス感染症モデル系を用いて、これらの細胞移植療法の有効性や安全性を生体内における造血・免疫系の再構築動態を長期的に観察・解析することで行う。また、長期的観点より、我々独自によるコモンマーマセットES細胞の樹立も試みる。
- (2) 新規造血幹細胞増幅因子の同定と当該遺伝子のクローン化：2つの方法で新規造血幹細胞増幅因子候補を絞り込み、コモンマーマセット試験管内ならびに生体内系を用いて候補となる因子もしくは遺伝子の造血幹細胞増幅効果と安全性を検定し、ヒト臨床への応用を目指す。第1の方法はコモンマーマセット造血幹細胞コロニーアッセイ系を用いて小分子化合物のスクリーニングを行い、コロニー形成能が増加する物質を選定する。次に同候補物質の生体内造血幹細胞増幅効果についてコモンマーマセットを用いて検討する。第2の方法は最近我々の研究グループで造血幹細胞増幅状態が確認されているマウスモデル (Ink-/-) を用いる。ここでは造血亢進が幹細胞側か骨髄ストローマ細胞側のいずれに起因するかを生体内移植実験等でまず明らかにし、原因細胞に特異的に発現する遺伝子をSAGE法などにより同定した後に各相補性DNAを単離する。次に同定した因子の造血幹細胞増幅効果をマウス試験管内ならびに生体内でスクリーニングする。候補遺伝子に関してはさらにマーマセット型ならびにヒト型の各遺伝子をそれぞれクローン化しそれらの発現ウイルスベクターを作製し、遺伝子導入操作によりコモンマーマセット体内での実際の造血幹細胞増幅効果を確認する。
- (3) 免疫寛容誘導因子のクローン化：マウス胎盤、精巣などのいわゆる免疫特権部位に存在する細胞から相補性DNAライブラリーを新規レトロウイルスベクターを用いて作製する。通常は移植免疫が存在している同種マウス間で、候補遺伝子導入造血細胞の移植実験を生体内スクリーニングとして行い、同種免疫抑制活性を有する候補遺伝子の同定ならびに相補性DNAのクローン化を行う。同遺伝子のヒトならびにコモンマーマセットでのカウンターパート遺伝子をクローン化し、コモンマーマセット生体内において免疫抑制剤の使用をすることなく、同種細胞の生着に寄与する遺伝子を同定するとともに、その長期的安全性についても生体内において観察・検定する。

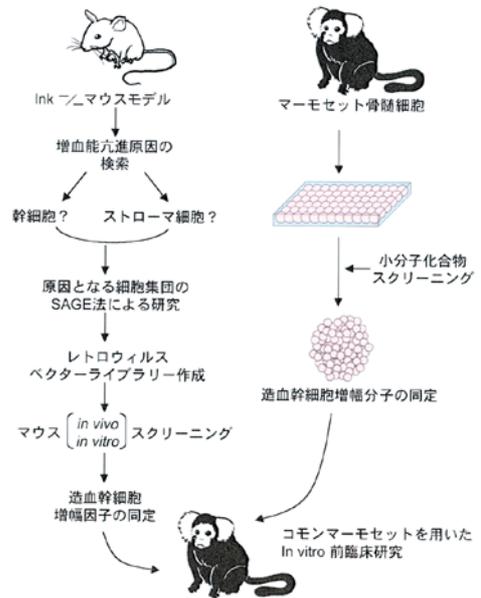
### (3) 免疫寛容誘導因子のクローン化



### (1) コモンマーマセットES細胞より血球細胞への分化誘導系の確立



### (2) 新規造血幹細胞増幅因子の同定と当該遺伝子のクローン化



## 3. 研究の体制等

期 間：2000年6月～2005年3月

構 成：プロジェクトリーダー1名、コアメンバー3名、研究協力者7名（内ポストドクトラルフェロー6名）

実施場所：東京大学医科学研究所分子療法研究分野

東京大学医科学研究所細胞機能研究分野

東京大学医科学研究所免疫調節研究分野

東京大学医科学研究所造血因子探索寄付研究部門