

4-2-13 共同研究管理室

4-2-13-1 共同研究管理室

1. 研究概要

1.1 研究目的

移植免疫学を基礎に、受精から個体の形成へと向かう、各種幹細胞の増殖と分化のメカニズムに関する基礎的研究と、発生現象の細胞・分子生物学的基盤研究を通じて、難治性アレルギー疾患の診断と治療への応用研究を、成育医療へ役立てる事を目的として研究を行っている。

1.2 研究プロジェクト

A) 移植免疫寛容という現象の細胞並びに分子生物学的メカニズムを明らかにする為に、

- 1) 移植免疫寛容とマイクロキメリズム現象の関係
- 2) 樹状細胞と言われる細胞の、培養法の確立とその応用
- 3) 新規免疫抑制剤 FTY 720、新規免疫調節分子 ICOS の免疫生物薬理作用の検討

B) 成育医療への臨床応用を目指した、胚性幹細胞 (ES 細胞) 様多分化能を有する骨髄幹細胞の樹立

- 1) 小動物、特にラット胚性幹細胞 (ES 細胞) 樹立のための基礎的研究
- 2) マウス栄養芽幹細胞 (TS 細胞胎盤に発生する幹細胞) とマウス ES 細胞凝集胚からのマウス胚生産のための基礎的研究
- 3) 再生医療、特に肝再生への応用を目指した、胚性幹細胞から肝細胞への分化誘導に関する基礎的研究。

2. 研究活動

2.1 移植免疫寛容とマイクロキメリズム解析

定量 PCR 法を導入し、より詳細な解析を通じて、移植後に観察されるマイクロキメリズムを構成する、細胞の起源、分布さらにその機能を明らかにしてきた。特に、移植後早期に血液中に現れる、マイクロキメラ細胞は、リンパ球を中心とする、骨髄幹細胞に起源を有する、極めて放射線感受性を有する細胞群であること。また本細胞群の中に、免疫寛容の誘導と維持に中心的役割を果たす細胞群の存在を証明。

2.2 樹状細胞の解析

移植免疫反応の開始には、組織の中に存在する、樹状細胞、マクロファージと呼ばれる細胞を中心として、開始される事が明らかとなってきた。こうした特殊な抗原提示細胞の内、特に、樹状細胞と呼ばれる細胞は、骨髄血液幹細胞に由来する細胞で、組織中から、分離精製する事が極めて困難な細胞である。細胞・組織培養の技術を駆使して、如何に大量培養を行うかが、研究者の大いなる目標であり、これまで、GM-CSF というサイトカインという物質を使った細胞培養が広く応用されてきた。これまでの、本研究室の研究から、GM-CSF を用いた培養方法では、むしろ樹状細胞を大量に得る事は、むしろ方法論的に間違っているのではないかという事を問題提起した。

2.3 新しい免疫抑制剤の開発

移植医療に於いては、副作用の少ない、より効果的な、新しい免疫抑制剤の開発がいつも必要である。新規免疫抑制剤 FTY 720 という物質は、サイクロスポリン・タクロリムス等の現在広く使用されている免疫抑制剤とは、全く作用機序を異にする注目すべき薬剤である。特に移植外科グループの解析では、本薬剤が、リンパ球に比較的、選択的にアポトーシスを誘導するという研究報告をもとに、FTY 720 が、免疫学的記憶を有するリンパ球に対してどんな薬理作用をもっているのかという、極めて重要な研究を行なった。FTY 720 は、免疫学的記憶細胞には、全く影響を与えないと言う、驚くべき結果をえた。

2.4 ES細胞を用いた応用研究

マウス ES 細胞の樹立は確立された細胞技術であり、今後ヒトに於いても再生医療の立場から、細胞の分化誘導技術を駆使して、難知性疾患への移植医療・成育医療の応用役立たせる為の研究が確実に行われるものと考えられる。同じ実験動物でも、まだラットに於いては、遺伝子ノックアウト動物に應用出来る、安定した ES 細胞の樹立がなされていないのが現状である。ラット ES 細胞の樹立を目指した研究を行い、これまでの培養法で、十分に考慮されていなかった、培養液の浸透圧が、受精卵の細胞分裂に極めて大きな障害となって来たことを明らかにした。それでも、まだ安定したラット ES 細胞の確立には至っていない。今後は、これまでマウスで報告されている、生殖始原細胞からの多分化能を有する細胞の確立を、並行して押し進める予定である。

一方、受精卵と ES 細胞の、所謂キメラマウス作成技術は、広く確立されているが、熱処理後の受精卵と ES 細胞の凝集塊からは、ほぼ 100%ES 細胞由来のマウスが得られる事を、流動研究員・岩崎先生が明らかにした。熱処理後の受精卵が主として胎盤形成に向かう事が、どんな細胞分子学的機構によるものであるか、解析を進めている。

再生医療の大きな治療目標は、多分化能を有する細胞の分離・確立、また細胞分化コントロールすることである。現在、ES 細胞を中心とした、多分化能を有する細胞を扱う場合と、骨髓細胞中に存在すると謂われる、多分化能を有する幹細胞を扱う場合が想定される。現在、前者の ES 細胞の発生工学的研究を、共同研究で押し進め、肝臓の器官発生に必要な心臓原基からの液性因子の分子学的解析を行っている。

3. 学会活動

国際学会

2003 (平成 15) 年 5 月 31 日~6 月 4 日、於ワシントン DC、アメリカ移植学会に参加発表

2003 (平成 15) 年 6 月 19 日~6 月 20 日、於宇都宮市、マクロファージの細胞生物学会に参加発表

2003 (平成 15) 年 9 月 23 日~9 月 27 日、於クアランプール、第 8 回アジア移植学会に参加発表

4. 教育活動

浜松医科大学で医療看護に関する特別講師