

ヒト胎盤栄養膜幹細胞を活用したがん免疫細胞療法

樋浦 仁

東北大学大学院医学系研究科

【研究の背景】

がん免疫細胞療法では、主に NK 細胞療法、樹状細胞療法などが利用されている。これらの治療は、患者より得られた免疫細胞を体外で、数週間培養および活性化した後、再び患者の体内へ戻し、がん細胞を傷害できるように CTL(細胞傷害性 T リンパ球)を誘導する療法である。しかしながら、体外で培養する場合、免疫細胞の質的な低下だけでなく、がん患者の場合は、健常者に比べて質および量がさらに低下する。申請者らは、ヒト胎盤幹(TS)細胞の樹立に成功した。このヒト TS 細胞の増殖能および分化能は ES、iPS 細胞に劣らないため、再生医療への応用に十分な期待が持たれている。

【目 的】

申請者らは、受精卵および妊娠初期胎盤より世界初となるヒト胎盤幹(TS)細胞の樹立に成功した(Cell Stem Cell. 2018, PCT 出願, 東北大学)。このヒト TS 細胞は、長期間継代(80 継代)培養後も均一で未分化状態を維持し、増殖因子を添加するとホルモン産生に働く合胞体栄養膜(ST)細胞や血管新生に働く絨毛外栄養膜(EVT)細胞に分化する。ヒト TS 細胞を用いるメリットは、胎児期に形成される臓器と同様の環境下におくことで、細胞を均一に分化、増殖させることや癌化能と免疫応答能が低いことである。また、通常は採取困難な病変部位の細胞を大量に作成することが可能で、創薬研究に応用が可能なことでもメリットとして挙げられる。さらに、倫理面のハードルが比較的低いことも再生医療には大きなメリットとなる。これら、ヒト TS 細胞の有する細胞特性を活用し、がん免疫療法を行う際のリンパ球、NK 細胞などを安全かつ迅速に大量培養が可能か検討することを目的とする。

【方 法】

- (1) 使用した細胞:PBMC(ヒト末梢血単核細胞)
- (2) A 群:添加するヒト TS 細胞培養液
B 群:未分化 TS-CM(TS 細胞のコントロールメディウム)(1%, 5%, 10%)
C 群:分化 ST-CM(TS 細胞より分化させた ST 細胞のコントロールメディウム)(1%, 5%, 10%)
- (3) 酵素分圧
20%(対照条件)、5%(試験条件)の条件とし、全て静置単相下で行った。
- (4) バイオアッセイ系を用いて検討
 - ①細胞増殖効果(細胞数、免疫細胞数の比率)
 - ②細胞遊走活性効果
 - ③遺伝子発現(抗酸化酵素遺伝子:GCLC、NQO1、HO-1 遺伝子)

【結 果】

- (1) 細胞増殖効果は、C 群の 5%および 10%において有意な差を認めた(図 1)。
- (2) 細胞遊走活性効果は、B および C 群でみられ、特に C 群において最も活性が高いことがわかった(図 2)。
- (3) 抗酸化酵素遺伝子の遺伝子発現では、C 群で最も発現(活性)が強くみられた(図 3)。

【考 察】

上記の結果より、ST 細胞の培養液中には、免疫細胞を増殖し、細胞遊走能が最も高いことが判明した。ST 細胞は、胎盤ホルモンを産生する多様の分化細胞であり、その生理学的活性物質の作用は、NK 細胞などのがん免疫細胞療法に有効である可能性が示された。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

TS 細胞は他の幹細胞とは異なり発生学的に上位に位置するため、特異的な増殖因子もしくは特異的なバランス組成の液性因子を分泌するのではないかという仮説を立てた。これらの因子が、質的疲弊傾向にあるがん患者の血液細胞を修復再生し、機能を補完することができれば、がん免疫細胞療法の潜在的問題を解決できると期待される。また、他の血液細胞の産生、維持などにも適応拡大を目指している。

【参考・引用文献】

Okabe H, Toh H, Sato T, Hiura H, Takahashi S, Shirane K, Kabayama Y, Suyama M, Sasaki H, Arima T. Derivation of Human Trophoblast Stem Cells. **Cell Stem Cell**. 22(1):50-63. 2018

図 1

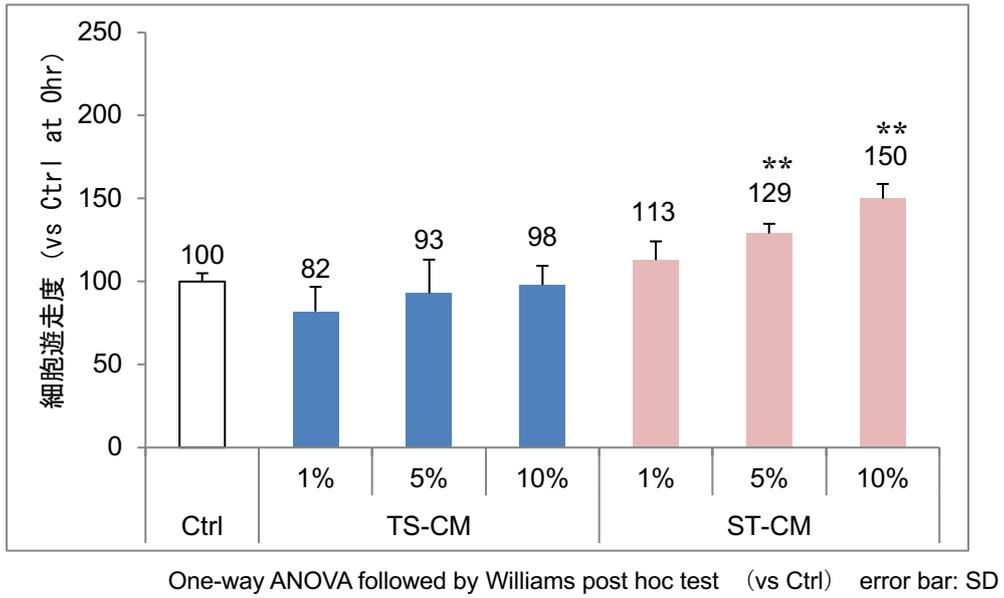


図 2

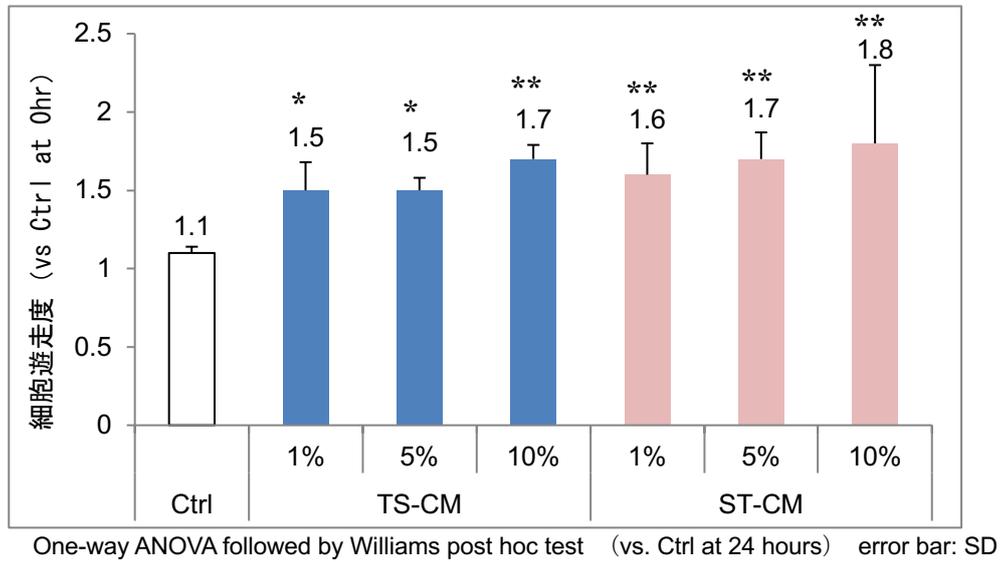


図 3

