
MHC クラス II 欠損型の網膜色素上皮細胞凝集紐を用いた同種移植により サルの眼で免疫拒絶を低減できる可能性を実証

1. 概要

神戸市立神戸アイセンター病院（以下、当院）の研究センター長・万代らの研究グループが、MHC クラス II 欠損型 iPS 細胞株より作成した低免疫原性の網膜色素上皮細胞凝集紐をサルの網膜下へ移植し、移植後の拒絶反応を調べる研究を行い、この度、本研究の成果論文が、科学学術雑誌『Investigative Ophthalmology & Visual Science (*1)』（IOVS）に掲載されましたので、下記のとおりお知らせいたします。

網膜色素上皮細胞移植において、移植後の拒絶反応の抑制は、移植した細胞の機能を十分に発揮させる上で、臨床においても重要な課題です。本研究グループの杉田らは以前主要組織適合遺伝子複合体（MHC）クラス II 遺伝子を欠損させたサル由来 iPS 細胞から分化した網膜色素上皮細胞が拒絶リスクの低い性質を持つことを報告していましたが(*2)、本研究では現在臨床でも用いられている網膜色素上皮細胞凝集紐を用いて、MHC (*3)が不一致なサル眼への移植において、免疫抑制剤を用いずに拒絶反応を回避できたことを明らかにしました。

【URL】 <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2803146>

(*1) 『Investigative Ophthalmology & Visual Science』は、視覚および眼科学分野における国際的な研究成果を掲載する、The Association for Research in Vision and Ophthalmology: ARVO)が発行する公式学会誌。

(*2) Ishida M, Sugita S et al. Graft survival of major histocompatibility complex deficient stemcell-derived retinal cells. *Commun Med (Lond)*. 2024 Sep 30;4(1):187.

(*3) MHC（主要組織適合遺伝子複合体）：免疫細胞が異物を認識する際の目印となる分子。特にMHC クラス IIは、免疫反応の引き金として働くため、移植の際はその発現が拒絶反応の原因となることがあります。網膜色素上皮は炎症によってMHC クラス IIを発現することが報告されています。

2. 研究成果

視細胞を支持する網膜色素上皮細胞が障害されると（網膜色素上皮不全症）、加齢黄斑変性などでみられるような重篤な視覚障害につながります。このように網膜色素上皮細胞が障害されている疾患に対して再生医療として網膜色素上皮細胞移植

が注目されていますが、より良い効果を得るためには免疫拒絶反応の抑制は大きな課題です。

本研究では、免疫系における MHC クラス II の発現を制御する CIITA 遺伝子をノックアウトしたサル*iPS*細胞から RPE 細胞を作製し、それを現在アイセンターが臨床研究で用いている凝集紐の形状で網膜色素上皮を障害したサルの網膜下に移植しました。比較として、遺伝子改変していないサルの*iPS*細胞から作成した網膜色素上皮細胞凝集紐も別個体のサルに同様に移植し、全身免疫抑制剤を投与せずに5ヶ月間経過を観察しました。

遺伝子改変していない網膜色素上皮細胞凝集紐を移植したサルでは、免疫抑制剤投与なしで、移植後1~2ヶ月後に免疫細胞の強い浸潤を疑う拒絶反応が occurred。一方、CIITA 遺伝子欠損網膜色素上皮細胞凝集紐を移植したサルでは、免疫抑制剤を使用せずに5ヶ月間にわたり免疫拒絶の兆候は認めませんでした。また、移植後の組織を解析したところ、CIITA 遺伝子欠損網膜色素上皮細胞凝集紐を移植した眼では、網膜色素上皮細胞の機能や極性を示す蛋白が発現しており、生着して網膜色素上皮細胞として機能していると考えられました。本研究は、炎症状態における MHC クラス II の発現が移植片の免疫原性を高めることに着目し、MHC クラス II 欠損型網膜色素上皮細胞凝集紐が、拒絶リスクの低減に有効である可能性を示しました。

将来的にはこの様な HLA (ヒトにおける MHC に相当) クラス II 欠損型網膜色素上皮細胞凝集紐を臨床応用することにより、拒絶リスクを低減できるよう、臨床応用についても準備を進めています。

【今回の研究で得られた知見・ポイント】

MHC クラス II を欠損した*iPS*由来網膜色素上皮細胞凝集紐をサルへ同種移植した結果、

- 全身免疫抑制剤を使用せず、5ヶ月間、拒絶反応が回避され、生着した。
- 拒絶のない移植片では機能や極性が維持され、機能的な蛋白発現を確認できた

(まとめ)

今後の網膜疾患再生医療において、安全かつ普遍的な細胞移植戦略としての応用が期待されます。特に、免疫拒絶リスクを軽減できる可能性のある手法として、臨床応用への全身を示す重要な成果です。

3. 主な研究体制及び関連事項

- ・神戸市立神戸アイセンター病院
尾崎 篤汰 (筆頭著者、三重大学大学院生)、万代 道子 (責任著者)
横田 聡、伊藤 晋一郎、藤原 雅史、栗本 康夫
- ・ビジョンケアグループ (神戸アイセンター病院兼任)
西田 光宏、井関 恭子、酒井 徳子、林 尚子、杉田 直 (研究当時)
高橋 政代

- ・富山大学大学院医学薬学研究部（現在所属先）
石田 聖朗
- ・東海大学医学部
椎名 隆
- ・三重大学大学院
近藤 峰雄

- ・京都大学 iPS 細胞研究所：サル iPS 細胞の提供

○掲載論文情報

Allogenic Transplantation of RPE Strips Lacking MHC-Class II Can Avoid Rejection in Non-Human Primate Eyes
Investigative Ophthalmology & Visual Science (IOVS)

以上