

Do we even need eggs?

それでも卵が必要か？

Nature Vol.439 (655-657) / 9 February 2006

C. DARKIN

拒絶されれば誰だってつらい。だが、臓器移植手術を受けた者にとってそれは、死を宣告されるに等しいことにもなる。患者の免疫系は、移植された臓器（移植片）を「自己」ではなく「異物」としてみなすため、患者は、時に重い副作用が現れる免疫抑制剤を手放すことができない。治療目的のクローン作製は、その推進者によると、

個々の患者に完全に適合した細胞や組織を作り出せることから、この免疫の問題の解決につながるのだという。この手法では、患者の DNA を核に導入した卵細胞から幹細胞を作製し、さらにはそこからスベアパーツとなる組織が作り出されるよう誘導する。しかし治療目的のクローン作製は現在、主にヒトの卵子（卵ともいう）が

十分に入手できないという理由から現実的でないと考えられている。

このため、研究者たちは戦略を変更し、免疫系を説得して外来組織に対して寛容性を示すようにさせることができないかを考え始めている。「この研究領域は激動しています。10年もたてば、特別な場合を除いてクローン作製は必要なくなって

いるかもしれません」と、シェフィールド大学（英国）にある幹細胞生物学センターの Harry Moore は語る。

組織移植の成功率を高めるためにはさまざまな方法がある。その1つは、一般的な幹細胞、細胞系列、組織を作製した後に、これらを拒絶することなく受け入れられるよう免疫系を誘導することだ。例えば、1型糖尿病などの治療に用いるインスリン産生細胞の治療用移植体などが考えられる。このアイデアの実現に取り組む研究者たちは、実際に臨床現場で実施されるまでにはまだ数年、あるいは数十年かかることを認めている。このため、より現実的な取り組みも進んでいる。免疫系に対して移植組織を完全に受け入れさせようとするのではなく、強力な免疫抑制剤に依存する必要性を大きく減らすことができる程度にまで、免疫系の「寛容性」を高めようというのだ。

ただ当面は、臓器移植手術を受けた多くの人々に、シクロスポリンやステロイドといった、免疫系全体に作用する薬剤を生涯にわたって投与する必要がある。こうした薬剤は、移植臓器の寿命を数年は延ばすものの、やがては起きうる拒絶反応を避けられないことも多く、こうなると患者は、感染症やがん、腎不全のリスクにさらされることになる。

薬物問題

臓器移植を受けた少数の患者を対象とした複数の研究から、免疫系を操作することで薬剤療法への依存度を低減できることを明らかにした医療チームがある。たとえば、アデンブルーク病院（英国、ケンブリッジ）の Chris Watson と Roy Calne は、Campath-1（アレムツマブ）とよばれる抗体を臓器移植時に患者に投与することを試みている¹。この抗体は、重要な免疫細胞の主要ファミリーであるリンパ球を体内から除去する。

さらにこれらの患者に対し、臓器移植後に投与する免疫抑制剤の量を通常よりも減らし、ステロイドは使用しなかった。5年間の試験中、これらの患者の移

植片は従来の治療法を受けた患者の臓器と同程度に生存した。Campath-1を開発したオックスフォード大学（英国）の Herman Waldmann は、この治療法はまだ広く採用されるにはいたっていないという。しかし、試験で得られた結果は、免疫抑制剤の使用を極力抑えられることを示すものであるとも話す。

こうした抗体治療の作用メカニズムについて、研究者の間で見解が一致しているわけではない。一部の研究者は、免疫系の攻撃を回避することにより、免疫系が何らかの形で移植片に寛容となるよう「学習する」時間を得ているのではないかと推測している。当面の目標は、こうした寛容が起きるしくみについて理解を深めることにある。理解が進めば、さらに緻密な治療法を組み立てることができるだろう。だが、結局あらゆる種類のリンパ球の作用をブロックしてしまうような抗体は、まだ未熟な治療法であるにすぎないと Waldmann はいう。

免疫系は、「自己」と「非自己」のタンパク質を区別する。この過程には、T細胞とよばれる1群のリンパ球が関与する。個々のT細胞の表面には、特定のタンパク質断片（ペプチド）に適合するようそれぞれが固有の形状をした受容体が存在する。そしてT細胞とはまた別の免疫系細胞が体内をパトロールし、タンパク質や抗原を拾い上げ、その断片をT細胞に提示する。それらの断片が特定のT細胞受容体に適合すると、鍵穴にぴったりとはまる鍵のように作用し、条件しだいでT細胞を活性化状態へと切り替える。このようなT細胞は後に、対象タンパク質に対する免疫応答を調整する。

T細胞が自己タンパク質に反応して活性化してしまうとたいへんなことになるのはいうまでもない。このため、心臓のすぐ上に位置する胸腺で成熟する新規T細胞がさまざまなタンパク質断片に遭遇する際、自己抗原を特異的に認識するようなT細胞は死滅するしくみになっている。すなわち、自己タンパク質に反応するT細胞は「除去」されてしまうわけだ。「中

枢性トレランス」として知られるこの編集過程が、通常は我々を自己免疫疾患の発症から守ってくれている。この過程は主に小児期および若年期に進行し、成熟するにつれて胸腺は縮小してゆく。

そして、この中枢性トレランスが生じている間、少なくとも生まれたばかりのマウスでは、外来の細胞についても「自己」として認識するようにだますことができることがわかっている²。その手順は以下のようなものだ。若齢個体に骨髄細胞を注射する。この骨髄細胞は、T細胞の前駆体と、T細胞に対してタンパク質断片を提示する際に重要な役割を果たすリンパ細胞の樹状細胞である。体外の骨髄に由来する樹状細胞が胸腺に移動し、そのタンパク質断片が胸腺で成熟中のT細胞に提示されると、そのタンパク質断片は自己のもののみなされる。そしてそのような認識をしたT細胞は死滅する。結果的にこの動物個体は後に、骨髄細胞を提供したのと同じドナーからの皮膚移植片を受け入れることができるようになる。

命令系統に注目

しかし、このような取り組みが成人を対象とした治療に適さないのは明らかだ。成人の場合、胸腺で産生される新規T細胞は極めて少ないからである。このため研究者たちは、成熟した免疫系を操作して、ある種の人工的な中枢性トレランスを誘導する可能性を探っている。動物実験では、宿主の骨髄を部分的に不活性化し、新しいドナー骨髄を注入する試みが行われた。外来の骨髄細胞の存在は、「混合キメラ現象」として知られる状態を作り出す³。この状態では、宿主由来の抗原、またはドナー由来の抗原のいずれかと反応するT細胞が死滅し、個体は同じドナー由来のほかの組織を受け入れるようになる。

Megan Sykes と David Sachs のグループは、このキメラ現象を利用して、骨髄と腎臓の移植組織を受け入れるように免疫系を促す試みを、少人数の成人患者を対象に行った。まず研究チームは、宿主（患者）のリンパ球を除去する薬剤を患者に投与し、次に新しい組織の移植を行った。当初、

患者の血液にはキメラ現象が認められた。つまり、ドナー組織由来であることの特徴を示す多様な血液細胞の存在が確認された。もしこの知見が動物実験の結果と一致するものならば、ドナー組織に反応したT細胞は、あたかも自己を標的としたとして除去されたことを示す。

しかし、これには謎が残った。移植片そのものは数年間生き延びたものの、ドナーの血液細胞がなぜか12週間ほど後から徐々に消失し始めたのだ。これは患者がもはやキメラではないことを意味する。つまり、必ずしもキメラ現象が、移植片の生存についてのすべてを十分に説明できるわけではなく、何かほかの要因も加わることで拒絶が起きないようになっていくということが示された。これについてSykesは、腎臓の移植片そのものが、宿主免疫系が移植片を受け入れる段階で何らかの関与をしているに違いないと考えている。このような寛容は、胸腺におけるT細胞の中枢性除去と関係するので

はなく、移植組織の周囲である末梢部分で生じているようだ。

Sykesが挙げる1つの可能性は、調節性T細胞として知られる、専門能力をもったT細胞集団の関与である。受け入れが寛容された移植片の近くに潜んでいるところが見つかることもあるこの調節性T細胞は、多くの免疫学者の注目を集めつつある。Waldmannは、調節性T細胞が、移植片の長期生存を維持するにあたっての重要な役割を果たしている可能性があると考えている。彼は、調節性T細胞を利用することでやがて、移植片に対する免疫系の作用を抑える予防的治療を行えるのではないかと期待しており、「負のワクチン接種」という言葉を作り出した。

培養の妙技

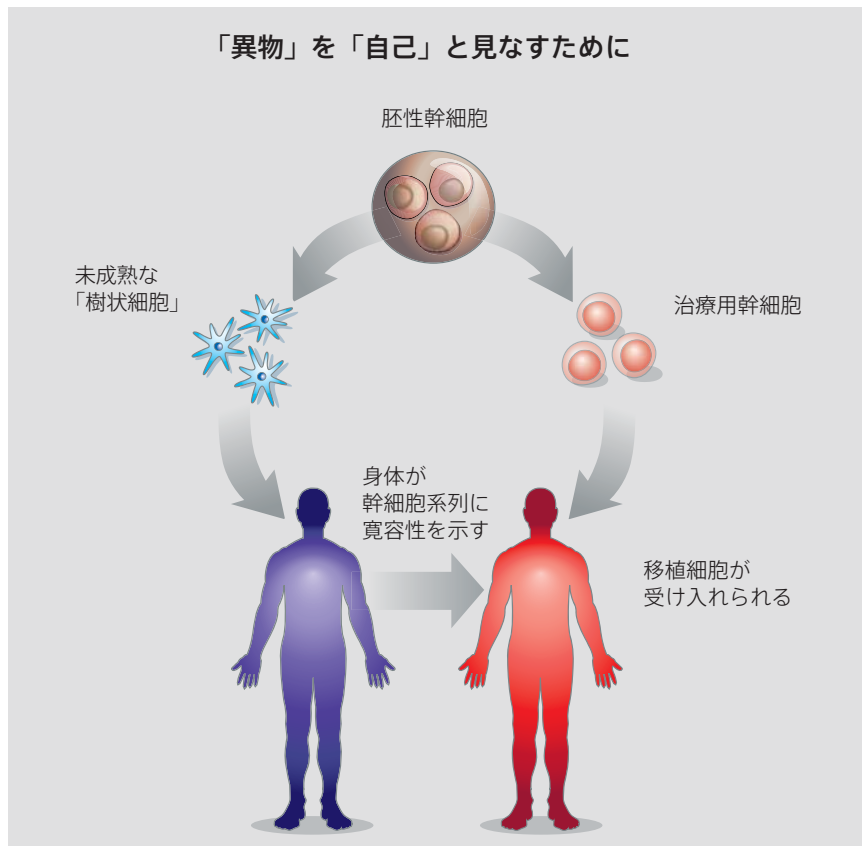
調節性T細胞は、周囲に存在するほかの免疫細胞が活性化されるのを制御したり、その警戒に当たったりしているようだ。調節性T細胞がドナー抗原に対する活発

な免疫応答を抑制することにより移植片の保護を促しているとするWaldmannの解釈には、樹状細胞の果たす役割が鍵を握っていると思われる。

仮にT細胞が、「免疫軍」を指揮する將軍だとすれば、樹状細胞はさしずめ歩哨や偵察に当たる。樹状細胞は皮膚や粘膜をパトロールし、外来タンパク質を拾い上げ、その断片をT細胞の前に提示する。樹状細胞はまた、こうしたタンパク質の行く末を左右する調停者としても働き、T細胞がそれを攻撃するか寛容するか決定に影響を及ぼす⁴。

細菌由来の糖や、創傷部位周辺でのみ放出される自己タンパク質などといった炎症誘起性分子である「危険信号」の存在下で樹状細胞が外来組織と遭遇すると、細胞は速やかに成熟型へと姿を変える。こうしてできた成熟型の樹状細胞は、T細胞に対して攻撃態勢に入るよう知らせる信号を発する。ところが、前述のような危険信号が存在しない場合には、樹状細胞は未成熟な状態にとどまる。未成熟な樹状細胞も外来タンパク質をT細胞に提示する能力をもってはいるが、一般的には、抗原を特異的に認識するT細胞を「退役」へと導くことで、T細胞が抗原に激しく応答するのを妨げる。

Waldmannは、移植片の近傍における樹状細胞とT細胞の相互作用が、移植片が受け入れられるかどうか極めて重要な役割を果たすと主張する。移植時には、局所的な外傷によって移植組織に炎症が生じるが、宿主免疫系によるリンパ球の急襲はリンパ球除去薬を投与することで抑えられる。Waldmannはこれで組織が治癒するための時間稼ぎができる」と指摘する。組織が治癒したら、そして感染症が発症しなければ、移植片周囲のT細胞に外来抗原を提示する樹状細胞は、危険信号のない条件下で作用するものと考えられる。結果的に樹状細胞は、遭遇したT細胞をそれほど活性化させないはずだ。むしろ樹状細胞は、T細胞をまとめて「退役」へと導くか、もしくは調節性T細胞に変身するように促す。そうした調節性T細胞は、ほかの



著作権等の理由により画像の掲載はできません。

樹状細胞は、組織移植片の寛容を促す役割を担っているのかもしれない。

T細胞の警戒に当たり、さまざまな攻撃を打ち払うことになる。WaldmannはPaul Fairchildたちと共に、幹細胞由来の移植片に寛容性をもたせるためのツールとして樹状細胞を利用できないか検討中だ。

5年前、Fairchildの研究チームは、マウスの胚性幹細胞を培養皿上で樹状細胞へと分化させる方法の開発に取り組んだ⁵。そして、樹状細胞の特徴が比較的長期にわたって安定することを明らかにした。樹状細胞は十分に分化し、発生過程が逆転して幹細胞に戻るようなこともなかった。それらは「未成熟」な樹状細胞の特徴をもち、T細胞に寛容性をもたらす可能性が極めて高い形態にあった。

Fairchildは、ヒトの樹状細胞についても同様の手順で培養すれば、移植片に寛

容性をもたらすように作用させることができるだろうと推測している。樹状細胞と、移植に必要な治療用の幹細胞（例えば心筋細胞）の両方を同じ幹細胞から系列として培養できるなら、治療用細胞が患者の体内で受け入れられるよう樹状細胞を利用することも可能かもしれない⁶（左ページの図を参照）。

時期尚早

Fairchildたちはまだ、この仮説をマウスで詳しく検討するにはいたっていないが、未発表の実験によれば、特定のタンパク質を備えた樹状細胞を注入されたマウスは、同じタンパク質をもつ皮膚移植片を受け入れることができる可能性が示されている。Fairchildは、胚性幹細胞からヒトの樹状細胞を培養する実験を始めている。

しかし、樹状細胞が成熟型へと姿を変えてT細胞を活性化してしまうリスクは残る。このようなことになれば、樹状細胞は移植片を保護するどころか、むしろ破壊するほうに協力しかねない。FairchildとWaldmannは、さまざまな化合物を使って培養細胞を処理することで、細胞を「寛容」状態に維持する方法を探っている⁷。しかしFairchildが重ねていうように、実験はまだまだ初期の段階だ。

また、すべての研究者が、胚性幹細胞から分化させた細胞が移植治療に適していると感じているわけではない。マクマスター

大学（カナダ、オンタリオ州）の免疫学研究者 Mick Bhatia は、たとえどれほど厳密に制御された条件下であっても、未分化の幹細胞が分化済みの幹細胞集団の中に紛れ込む可能性はなくなるはずだと懸念を示す。未分化の幹細胞には、ある種のがんの増殖を引き起こす恐れもある。WaldmannとFairchildは、自分たちの取り組みが実際に治療に用いられるまでには、培養細胞系列中に含まれる可能性のある未分化細胞を同定する方法を開発しなければならぬという意見で一致している。

明日にでも寛容が可能となる、などとうそぶく研究者はいない。「しかし重要なのは、この研究分野を見込みのありそうなあらゆる方向に展開することだ」とWaldmannは語る。心臓病などの変性疾患は増加の一途をたどっているため、Fairchildを始めとする研究者は、自分たちの研究を推し進めていく必要性を確信している。そして、「成すべきことは山積みだが、やってやろうという気持ちだ」と話す。

Phyllida Brown は、英国エクセター州在住のサイエンスライター。

1. Watson, C. J. et al. *Am. J. Transplant.* **5**, 1347-1353 (2005).
2. Billingham, R. et al. *Nature* **172**, 603-606 (1953).
3. Buhler, L. H. et al. *Transplantation* **74**, 1405-1409 (2002).
4. Steinman, R. M. et al. *Annu. Rev. Immunol.* **21**, 685 (2003).
5. Fairchild, P. J. et al. *Curr. Biol.* **10**, 1515-1518 (2000).
6. Fairchild, P. J. et al. *Trends Immunol.* **25**, 465-470 (2004).
7. Fairchild, P. J. et al. *Intl. Immunopharmacol.* **5**, 13-21 (2005).

大きな期待

世界中のたくさんの人々が、体外の組織を何か月間もまったく問題なく受け入れている。科学的なトリックはない。妊娠がまさにそれだ。研究者たちは、妊娠女性が胎児に対して示す寛容性のしくみの解明に取り組んでいる。理解が進むことで流産の予防につながる可能性もある。

こうした研究者グループの1つが、シェフィールド大学（英国）

のHarry Moore率いる研究チームだ。彼らは、胎盤に含まれる特殊な血管細胞の研究を進めている。この細胞は、母親のT細胞が胎児を攻撃するのを防いでいるとみられる、HLA-Gとよばれるタンパク質を分泌する。

最近、単球とよばれる免疫細胞もまたHLA-Gを産生することが報告された。興味深いことにこの単球は、移植直後の組織に浸潤する細胞である。

HLA-Gの発現量が増えると、移植片が許容される確率は高くなる。Mooreによればこれは、HLA-Gが本来、一部の組織移植片の保護を促す作用をもっているらしいことを示している。ただし、この作用が起きる過程はまだわかっていないとMooreは強調する。

研究グループは、この種の血管細胞の研究によって、胚が通常どのように着床するの

か、またなぜ一部の母親の免疫系は胎児を拒絶するのかについて多くのことが明らかになると期待している。そして長期的には、心臓病の移植治療用細胞の開発につながるかもしれないとMooreは語る。この細胞を、そのほかの治療用組織とあわせて使用することで、移植を受ける患者がその両方に寛容性を示すことが期待される。