

ヒト ES-DC およびヒト iPS-DC の作成

将来ヒトへ応用することを目指し、ヒト ES 細胞でも同様に遺伝子改変 ES-DC が誘導できるかどうかを検討した。まずマウスの場合と同様にフィーダー細胞を用いた分化誘導を試みた。フィーダー細胞としては、ST2, PA6, OP9 を用いて検討したが、マウスの場合と同様に OP9 がもっとも優れていた。図 1 の各ステップにおける培養はマウスにくらべてやや長い期間が必要であったが、概ね同様の方法で樹状細胞が誘導された。また電気穿孔法での遺伝子導入、および導入した遺伝子特異的な免疫応答が確認できた¹⁰⁾。

近年開発された iPS 細胞テクノロジーによって、筆者らの多能性幹細胞由来樹状細胞による細胞ワクチン療法は急速に現実味を帯びてきた。iPS 細胞を用いれば、患者本人の体細胞を採取し、試験管で無限に樹状細胞へと分化誘導することが理論上可能である。この樹状細胞を癌患者の治療に使うことに関する倫理的な問題は、受精卵を破壊して作成する ES 細胞に比べればはるかに低いと考えられる。筆者らは最近、マウス iPS 細胞からも樹状細胞誘導が可能であり、抗原プロセッシング、抗原提示、T 細胞活性化、サイトカイン産生といった機能を有することを報告した¹¹⁾。マウス iPS 細胞はマウス ES 細胞に比べて、分化誘導にやや時間を要するところがあったが、むしろ最終的に誘導できる樹状細胞の数は iPS 細胞の方が多かった。さらにマウス iPS 細胞についても抗原遺伝子の導入が可能であり、マウス体内において、導入抗原特異的な抗腫瘍効果を誘導できた。

今後の展望

今後は、ヒト iPS 細胞での研究を推進していくべきであろう^{12~14)}。現在の方法では樹状細胞の分化誘導にマウス由来のフィーダー細胞や血清成分を含んだ培養液を用いている。無フィーダー、無血清培養法の確立、またより低コスト、簡便な方法の開発が望まれる。全世界を挙げて iPS 細胞に関するテクノロジーが次々と開発されている現状、また一方では iPS バンク構想も動き始めている昨今の状況を鑑み、多能性幹細胞由来樹状細胞を用いて、癌患者を治療する日はそう遠くはないと考える。

文 献

- 1) Dudley, M. E. et al. : Adoptive cell therapy for patients with metastatic melanoma: evaluation of intensive myeloablative chemoradiation preparative regimens. *J Clin Oncol.* **26** : 5233–5239, 2008.
- 2) Senju, S. et al. : Generation and genetic modification of dendritic cells derived from mouse embryonic stem cells. *Blood.* **101** : 3501–3508, 2003.
- 3) Matsuyoshi, H. et al. : Enhanced priming of antigen-specific CTLs in vivo by embryonic stem cell-derived dendritic cells expressing chemokine along with antigenic protein: application to antitumor vaccination. *J Immunol* **172** : 776–786, 2004.
- 4) Nakatsura, T. et al. : Glypican-3, overexpressed specifically in human hepatocellular carcinoma, is a novel tumor marker. *Biochem Biophys Res Commun* **306** : 16–25, 2003.
- 5) Motomura, Y. et al. : Embryonic stem cell-derived dendritic cells expressing glypican-3, a recently identified oncofetal antigen, induce protective immunity against highly metastatic mouse melanoma, B16-F10. *Cancer Res* **66**, 2414–2422, 2006.
- 6) Fukuma, D. et al. : Cancer prevention with semi-allogeneic ES cell-derived dendritic cells. *Biochem Biophys Res Commun* **335**, 5–13, 2005.
- 7) Matsunaga, Y. et al. : Activation of antigen-specific cytotoxic T lymphocytes by beta2-microglobulin or TAP1 gene disruption and the introduction of recipient-matched MHC class I gene in allogeneic embryonic stem cell-derived dendritic cells. *J Immunol* **181**, 6635–6643, 2008.
- 8) Ikuta, Y. et al. : Highly sensitive detection of melanoma at an early stage based on the increased serum secreted protein acidic and rich in cysteine and glypican-3 levels. *Clin Cancer Res* **11**, 8079–8088, 2005.
- 9) Fukushima, S. et al. : Multiple antigen-targeted immunotherapy with alpha-galactosylceramide-loaded and genetically engineered dendritic cells derived from embryonic stem cells. *J Immunother* **32**, 219–231, 2009.
- 10) Senju, S. et al. : Genetically manipulated human embryonic stem cell-derived dendritic cells with immune regulatory function. *Stem Cells*

- 25, 2720–2729, 2007.
- 11) Senju, S. et al. : Characterization of dendritic cells and macrophages generated by directed differentiation from mouse induced pluripotent stem cells. *Stem Cells* **27**, 1021–1031, 2009.
 - 12) Senju, S. et al. : Pluripotent stem cell-derived dendritic cells for immunotherapy. *Front Biosci (Elite Ed)* **2**, 1520–1527, 2010.
 - 13) Senju, S. et al. : Pluripotent stem cells as source of dendritic cells for immune therapy. *Int J Hematol*, 2010.
 - 14) Senju, S. et al. : Generation of dendritic cells and macrophages from human induced pluripotent stem cells aiming at cell therapy. *Gene Therapy* (in press)

