管理番号	2024-038

実施中の研究に関する説明文

説明用課題名※ (括弧内は申請課題名)	アレルギー性輸血副反応の原因究明を目的としたiPS細胞を用いたアレルギー関与細胞群の生産 （ iPS細胞を用いた好塩基球/血管内皮/マスト細胞生産系の構築）
研究期間	2025年１月～ 2027年３月
研究機関名	中央血液研究所　研究開発部
研究責任者職氏名	血液製剤技術専門員　浦丸　静

※献血者に対しても理解しやすく、平易な文言を使用した課題名

研究の説明

１　研究の目的・意義・予測される研究の成果等

輸血による重篤なアレルギー性輸血副反応*1 (ATR)は、その発症メカニズムについては多くのことがまだよく分かっていません。中でも、ATR発症者の遺伝的背景や体質を含めた患者側の遺伝的因子に関する研究については、患者細胞入手の困難さから研究が大きく遅れています。

この状況を打開する方法の一つとしてiPS細胞*2の利用が考えられます。iPS細胞は無限増殖能と多分化能を有していることから、将来的にATR発症患者からiPS細胞を樹立し、同細胞から高効率に好塩基球*3/血管内皮*4/マスト細胞*5が生産できるようになれば、これまで困難であった患者由来細胞を含めた包括的な検討が可能になると考えられます。

そこで本研究課題では、まずその前段階として、健常者iPS細胞から高効率に好塩基球/血管内皮/マスト細胞を生産する系の構築を目指します。同時に、生産した好塩基球、マスト細胞が活性化時に顆粒を放出し、血管内皮細胞に作用することにより、血管透過性の亢進などのアレルギー関連症状が正しく観察されるか否かを検証します。

本研究の実施により、iPS細胞から好塩基球/血管内皮/マスト細胞を高効率に生産することが可能になれば、将来的に、ATR発症メカニズムの解明に大きく前進できると考えられます。このことは、今後の血液事業において大きな意義があると考えられます。

*1　アレルギー性輸血副反応

外来からの異物(抗原)を排除する生理機能を免疫反応と言いますが、この免疫反応が、特定の抗原に対して過剰な反応を示すことがあります。この過剰反応をアレルギー反応と言い、アナフィラキシーショックや蕁麻疹、掻痒感、呼吸困難などが含まれます。輸血後にこのようなアレルギー反応が起きた場合には、これをアレルギー性輸血副反応と呼びます。

*2　iPS細胞

人間の皮膚や血液などの体細胞に少数の因子を導入し、培養することによって、様々な組織や臓器の細胞に分化する能力とほぼ無限に増殖する能力をもつ多能性幹細胞です。

*3　好塩基球

血液細胞(白血球)の一つで、様々な炎症性反応、特にアレルギー反応を引き起こすのに重要な役割を果たしています。細胞の表面には抗体の一つである免疫グロブリンE(IgE)に結合する受容体をもっており、IgEの結合した抗原に反応して顆粒を放出しアレルギー反応を引き起こします。

*4　血管内皮細胞
　血液と周囲の組織との間での細胞移動や、栄養素や老廃物、酸素や二酸化炭素などの物質交換を担っています。マスト細胞が放出する分泌顆粒によって血管内皮細胞に細胞間接着分子が発現するようになり，そこに血液中を流れていた好酸球や好塩基球，リンパ球が結合して末梢組織に浸潤し，アレルギー関連症状が現れます。
*5　マスト細胞
　炎症や免疫反応などの生体防御機構に重要な役割を持つ細胞です。細胞の表面には、IgE（免疫グロブリン）と呼ばれる免疫に関与するタンパク質が付着し、アレルギー反応の主要な役割を担っています。Ⅰ型アレルギー発症時には、活性化したマスト細胞が分泌顆粒を放出します。

２　使用する献血者の試料と情報の項目
　献血者の試料の種類：検査等により輸血不適となった新鮮凍結血漿および血液型検査等で残余した検体。
　献血者の情報：本研究課題では感染症陰性血を使用するため、日本赤十字社で行っている感染症検査結果の情報を使用致します。具体的には、抗原検査(B 型肝炎ウイルス(HBV)、C 型肝炎ウイルス(HCV)、HIV ウイルス、パルボウイルス B19)、抗体検査(梅毒、HBV, HCV, HIV, HTLV-1)及び核酸増幅検査(HBV, HCV, HIV)の情報を使用致します。

３　共同研究機関及びその研究責任者氏名
　《献血血液等を使用する共同研究機関》　該当する研究機関はありません。
《献血血液等を使用しない共同研究機関》
　該当する研究機関はありません。

４　献血血液等の利用を開始する予定日
　2025 年４月１日より開始予定。

５　方法《献血者の試料・情報の使用目的・使用方法含む》
　献血血液等のヒト遺伝子解析：□行いません。　■行います。
《研究方法》
・検査等により輸血不適となった新鮮凍結血漿ついて
　作製した細胞株を使用した検査(受身好塩基球活性化試験)の初期条件設定とその評価に使用致します。具体的には、作製した細胞株に、新鮮凍結血漿中に含まれる IgE 抗体を結合させた後、受身好塩基球活性化試験を実施し、その反応性等を検証致します。
・血液型検査等で残余した検体について
　作製した細胞株を使用した検査(受身好塩基球活性化試験)が従来の検査と比較して、どの程度、結果に相同性があるのか、あるいは相違があるのかを調べるために使用致します。具体的には、検査残渣中に含まれている好塩基球を用いて好塩基球活性化試験を行い(初期条件設定も含みます)、細胞株を使用した受身好塩基球活性化試験との相同性を検証致します。
　なお、細胞株を作製する過程で、検査残余中に含まれている好塩基球を用いて好塩基球

分化や好塩基球特性を強化する転写因子群や酵素群などの遺伝子発現解析(発現量測定)を行う場合がありますが、個人情報につながるような遺伝子配列の解析は行いません。

所属	中央血液研究所　研究開発部
担当者	浦丸　静
電話	03-5534-7510
Mail	s-uramaru@jrc.or.jp

-