戦略推進部 再生医療研究課
https://www.amed.go.jp/program/list/01/02/

なるほどthe再生医療 平成30年度AMED再生医療公開シンポジウム【講演録&ポスター集】

国立研究開発法人 日本医療研究開発機構

なるほど the 再生医療

平成30年度 AMED再生医療公開シンポジウム

研究者からみなさんへ、今伝えたいこと

講演録 & ポスター集

平成31年2月5日開催

国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
Japan Agency for Medical Research and Development

なるほど the 再生医療

平成30年度 AMED再生医療公開シンポジウム

目次

目次 …… 3

「平成30年度 AMED再生医療公開シンポジウム」プログラム …… 5

講演録

主催者挨拶 末松 誠 …… 9

事業説明 齋藤 英彦 …… 10

講演1 「はたらく幹細胞 ～細胞が医療に使われるまで～」 阿久津 英憲 …… 14

講演2 「iPS細胞を使った再生医療 ～パーキンソン病に挑む～」 髙橋 淳 …… 20

講演3 「角膜の再生医療 ～ iPS細胞を用いて視力を回復させる～」 西田 幸二 …… 26

講演4 「歯を支える骨と歯ぐきを取り戻す再生医療」 村上 伸也 …… 32

講演5 「へその緒（臍帯）からの細胞治療」 長村 登紀子 …… 38

講演6 「試験管内で腎臓をつくる」 西中村 隆一 …… 44

特別講演 「iPS細胞研究アップデート」 山中 伸弥 …… 50

パネルディスカッション 「再生医療について知りたいこと答えます」 …… 58

閉会挨拶 梶尾 雅宏 …… 69

ポスター集

ポスター紹介 目次 …… 72

ポスター紹介 …… 74

「平成30年度 AMED再生医療公開シンポジウム」のウェブサイト

https://www.amed.go.jp/news/event/RMsympo2018.html

・本冊子のPDF版は上記のウェブサイトからダウンロードできます。

・講演映像がインターネット動画配信サービスYouTubeの「日本医療研究開発機構（AMED）公式チャンネル」にてご覧いただけます。上記のウェブサイトにリンクがありますのでご利用ください。

プログラム

13:00-13:05　主催者挨拶　末松 誠　日本医療研究開発機構　理事長

13:05-13:15　事業説明　齋藤 英彦　再生医療実現プロジェクト プログラムディレクター／国立病院機構 名古屋医療センター 名誉院長

13:15-13:30　講演1　**「はたらく幹細胞 ～細胞が医療に使われるまで～」**
阿久津 英憲　国立成育医療研究センター研究所 再生医療センター生殖医療研究部 部長

13:30-13:45　講演2　**「iPS細胞を使った再生医療 ～パーキンソン病に挑む～」**
髙橋 淳　京都大学 iPS細胞研究所 教授

13:45-14:00　講演3　**「角膜の再生医療 ～ iPS細胞を用いて視力を回復させる～」**
西田 幸二　大阪大学 大学院医学系研究科 教授

14:00-14:15　休憩

14:15-14:30　講演4　**「歯を支える骨と歯ぐきを取り戻す再生医療」**
村上 伸也　大阪大学 大学院歯学研究科 教授

14:30-14:45　講演5　**「へその緒（臍帯）からの細胞治療」**
長村 登紀子　東京大学 医科学研究所 准教授

14:45-15:00　講演6　**「試験管内で腎臓をつくる」**
西中村 隆一　熊本大学 発生医学研究所 所長/教授

15:00-15:45　ポスター解説（42課題）

15:45-16:15　特別講演　**「iPS細胞研究アップデート」**
山中 伸弥　京都大学 iPS細胞研究所 所長/教授

16:15-16:25　舞台変更・休憩

16:25-17:10　パネルディスカッション　**「再生医療について知りたいこと答えます」**
モデレータ　松永 道隆　NHK報道局科学・文化部 副部長
パネリスト　山中 伸弥　京都大学 iPS細胞研究所 所長/教授
髙橋　淳　京都大学 iPS細胞研究所 教授
武藤 香織　東京大学 医科学研究所 教授
畠 賢一郎　株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング 代表取締役 社長執行役員
岩本 愛吉　日本医療研究開発機構 戦略推進部 部長

17:10-17:15　閉会挨拶　梶尾 雅宏　日本医療研究開発機構 理事

ポスター展示・解説

12:00-15:00　自由閲覧　　15:00-15:45　解説　　15:45-17:15　自由閲覧

なるほど the 再生医療

講　演　録

主催者挨拶

末松　誠
日本医療研究開発機構 理事長

ご紹介いただきました、日本医療研究開発機構の理事長をしている末松誠です。よろしくお願いします。本日は平成30年度AMED再生医療公開シンポジウムに、たくさんの皆さまにお越しいただき、主催者を代表して心から御礼申し上げたいと思います。どうもありがとうございます。

私どもの機構は発足して、もうすぐ4年になろうとしています。発足以来3つのライフ、つまり生命と生活と人生ということで、これらを大切にした医療分野の研究開発を推進して、その成果を一刻も早く実用化して、患者さんやご家族のもとに成果を届けたいということを目標に、日々の業務にあたっています。

再生医療は国の健康医療戦略において、省庁が連携して取り組む9つの非常に重要な連携分野の1つに位置付けられています。ご存じのように、再生医療は新しい研究開発分野であり、再生医療に関するいろいろな成果を示す記事が日々新聞などにも掲載されていることは、皆さん既によくご承知おきかと思います。

そのような中で、AMEDの再生医療公開シンポジウムも今回で4回目になります。本日のシンポジウムでは、刻々と進む再生医療の研究開発、皆さまにその内容を正しくご理解いただくために、再生医療における幅広い分野で著名な先生方から最先端の成果について、分かりやすくご講演いただこうと考えています。

また、講演の合間にはAMEDが推進する再生医療研究開発事業の中で、いくつかの課題のポスター展示等も行う予定です。また、最後のプログラムではパネルディスカッションを行い、山中伸弥先生をはじめとして再生医療の先端を走っておられる先生方にご討論いただく予定にしています。

皆さまにはぜひこの場を利用していただき、再生医療の研究開発の最前線に触れていただければ幸いです。また、本日は患者さん、あるいはボランティアの方々に多数お越しいただいています。新しい医療技術の研究の進展には、患者さんのご理解、ご協力、そして参加が不可欠です。皆さまによりよく理解をしていただくことが、よりよい臨床研究の推進につながります。

これまでも多くのご協力を皆さまにはいただいているところですが、皆さまにもさらなるご活躍を私どもとしては期待しているので、今後ともよろしくお願いします。

研究者の皆さま、企業の皆さま、そして患者の皆さまと、皆で一丸となり、大きな可能性を秘めた再生医療が一日も早く患者さんのもとに届くように、私どもAMEDも精いっぱい努力をしてまいる所存です。今後ともよろしくお願いいたします。どうもありがとうございました。

齋藤　英彦
（さいとう　ひでひこ）

再生医療実現プロジェクト
プログラムディレクター／
国立病院機構
名古屋医療センター 名誉院長

略 歴

1963年3月
名古屋大学医学部　卒業

1968年3月
名古屋大学大学院医学研究科修了
医学博士

1976年7月
米国 Case Western Reserve
大学医学部内科　Assistant Professor

1979年7月
米国 Case Western Reserve
大学医学部内科　Associate Professor

1982年2月
佐賀医科大学　教授（内科学）

1984年10月
名古屋大学　教授（内科学第一講座）

1991年7月
名古屋大学　医学部長　併任
（～1995年6月）

1998年11月
名古屋大学　医学部附属病院長　併任
（～2000年10月）

2001年4月
国立名古屋病院
（国立病院機構名古屋医療センター）
院長

2002年4月 ～
名古屋大学　名誉教授

2006年4月
JR東海総合病院
（名古屋セントラル病院）　院長
（～2011年3月）

2006年4月 ～
国立病院機構名古屋医療センター
名誉院長

プロジェクト全体について

日本医療研究開発機構の事業の大きな柱である再生医療のプロジェクトについて、簡単に説明します。

再生医療は、病気やけがで失われた細胞あるいは機能を回復する医療です。傷害された細胞や組織を体外でつくった新しい細胞組織で置き換えることを目指します。
このスライドにあるように、上が体性幹細胞を利用した再生医療です。体性幹細胞は、私たちの体のそれぞれの組織にあり、皮膚なら皮膚に、骨なら骨になる細胞のことです。

図 1 にあるように、筋肉の幹細胞である筋芽細胞、それから心筋をつくって心不全に使う。あるいは間葉系幹細胞をつくり、脊髄損傷や骨髄移植の合併症の GVHD に使う。それから、軟骨にも幹細胞があり、それから軟骨の損傷、あるいは皮膚の幹細胞からやけどの治療に使う。この５種類は、

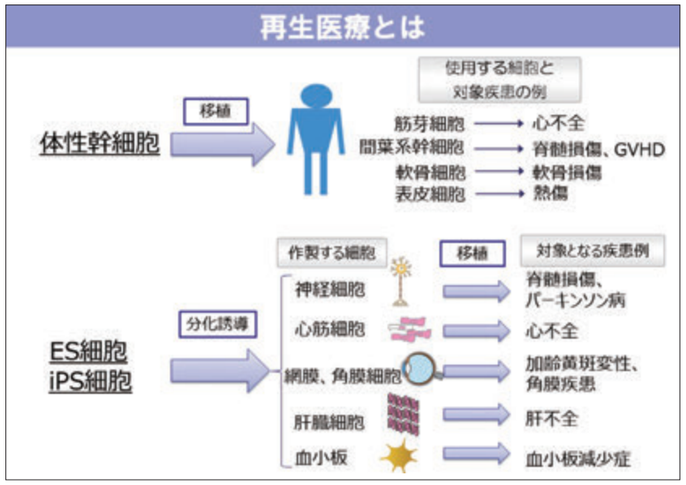


図 1

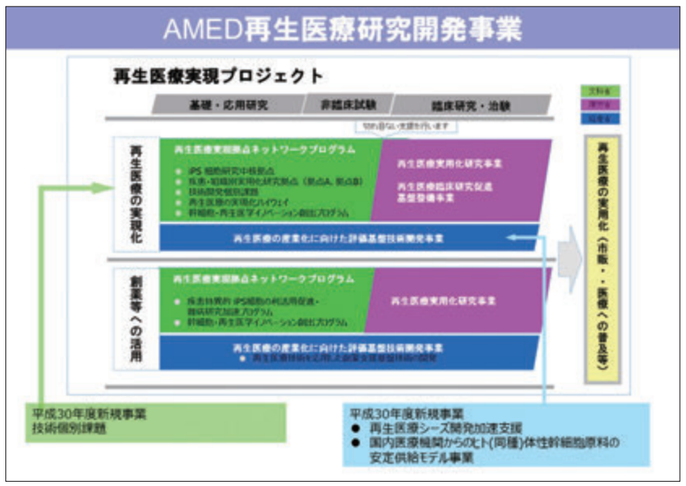


図 2

既に確立された医療として保険診療に採用されています。

一方、下段の ES 細胞、iPS 細胞は多能性幹細胞といって、ここにあるような神経、心筋、網膜、角膜、血小板などに分化する能力を持っています。それぞれの細胞に分化した後、移植して、ここにあるいろいろな病気、パーキンソン病、あるいは網膜の病気、角膜の病気、肝不全というものに使います。

AMED は再生医療実現化プロジェクトとして、文部科学省、厚生労働省、経済産業省の３つの省庁の予算を１つにまとめて事業を行っています。
図 2 は、緑が文部科学省の予算、赤が厚生労働省の予算、青が経済産業省の予算です。

２つのグループに分かれていて、上段は再生医療の実現化、つまり細胞治療に再生医療を使う。下段は薬の開発、あるいは病気の原因解明に iPS 細胞の技術を応用するプログラムがあります。いずれも一番左側が基礎研究で、右のほうに向け実用化、つまり入り口から出口まで切れ目のない支援を行う体制になっています。

各研究事業について

各研究事業について簡単に説明します（**図 3**）。

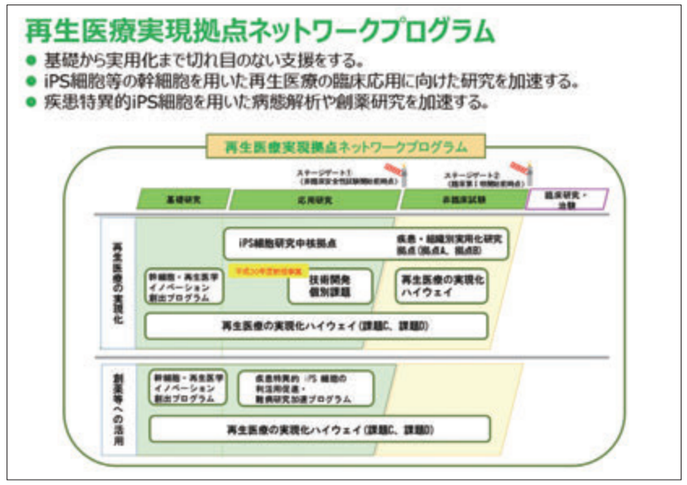


図 3

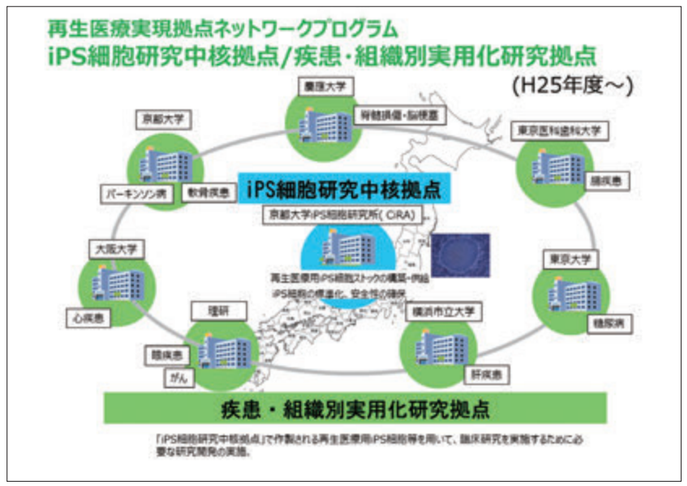


図 4

は神戸で目、横浜でがんです。大阪大学で心疾患、京都大学でパーキンソン病、軟骨というように、それぞれの拠点がお互いに連携して再生医療の実用化を進めています。

今までのところは文部科学省の基礎的研究ですが、ネズミやウサギで有効である、あるいは安全であることが分かっても、それをさらに人に応用するためには、さらに慎重な安全性の確保も必要です。例えば細胞を移植する方法についても、ネズミのような小さな動物と人とはサイズが全然違うので、そのための研究をしなければいけない。それをサポートするのが厚生労働省の実用化研究です（**図 5**）。

もう一つの厚生労働省の実用化研究としては、臨床研究基盤整備事業があります（**図 6**）。これは日本再生医療学会が代表機関となり、多くの大学病院、あるいは臨床研究中核病院、国立研究機関、企業と連携して事業を行います。共通の基盤整備、プラットフォームをつくる事業です。

具体的には、例えば臨床研究に関わる技術的な支援とか、人材の教育・育成。そして、重要な柱としては、全国でいま何百、何千という再生医療が行われており、それらを登録してもらい、データベースをつくる。つまり、データベースをつくれば、有効であるとか、あるいは副作用が起こったときに、その原因究明ができるわけです。

次に、再生医療を本当に広く医療として普及させるためには、品質の高い大量の細胞を安いコストでつくる必要があります。それを支えるのが経済産業省の評価基盤技術開発です（**図 7**）。また、大量の細胞をつくったときに、その品質をどのように評価するかということも行っています。

主な進展と課題

本年度の主な進展の例を挙げると、臨床研究段階と治験段階と 2 つあります（**図 8**）。臨床研究段階は、病院において医師の裁量権の下に医療行為として再生医療を行うアプローチ。一方、下の治験は、主として企業が主体となり薬として、あるいは細胞の製品として薬事承認を取るための研究です。それぞれ背後にある法律が違います。

例を挙げると、上の臨床研究段階では iPS 細胞由来の心筋シートの大阪大学、同じく iPS 細胞由来の血小板をつくる京都大学。それから、下の 3 つは体性幹細胞で、例えば潰瘍性大腸炎という難病の中で一番多い病気ですが、これに対し医科歯科大学で粘膜の再生医療。

治験段階では、一番上がわが国で唯一 ES 細胞を使った研究で、成育医療センターで非常にまれな子どもの代謝異常に対する再生医療。きょう、後で話がありますが、パーキンソン病に対する iPS 細胞の再生医療。もう一つ、へその緒を使った再生医療、これも後から話があります。もちろん、歯科の領域でも再生医療が盛んに行われています。

図 9 は、どのような課題があるかです。まず再生医療は非常に大きな可能性があり、これまで治療が難しかった難病に対しても有効性が期待されていますが、まだまだ安全性を含め、技術を検証する必要があります。

iPS 細胞については、どんな疾患に使うか、あるいはどんな患者さんの状態かということで、リスクベネフィットを考え使用する。つまり、リスクとしては、非常にまれではありますが、腫瘍ができる可能性がないわけではないというようなことです。それから、先ほど言いましたように、安いコストで高い品質の細胞を使うためには、CiRA のストック事業が非常に重要です。

ES 細胞は、諸外国よりもわが国では少し遅れていましたが、臨床応用が始まりつつあります。

いずれの幹細胞を使うにしても、まず再生医療に必要な人材、例えば生物統計家であるとか、細胞培養の専門家の確保。あるいは、再生医療を審査する委員会が全国にありますが、そういうものの標準化というか、質の向上が必要であります。

もう一つ、非常に困難なのは、例えばきょう話がありますが、大きな組織、腎臓とか肝臓とか、そういう 1 種類の細胞だけではなく、3 種類、4 種類の細胞からなる臓器をつくるのは技術的に難しいし、コストもかかります。

それから、もちろん再生医療の有効性、安全性が人で確認、確立された後も、既存の治療法との比較があるわけです。それに対し有効性、安全性、コストで優位性があるかということが問題になると思います。

きょうは最後までお聴きいただければ幸いです。

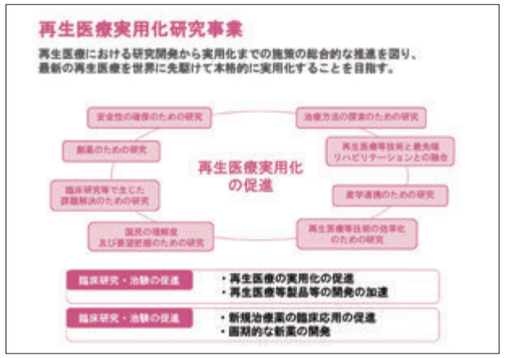


図 5

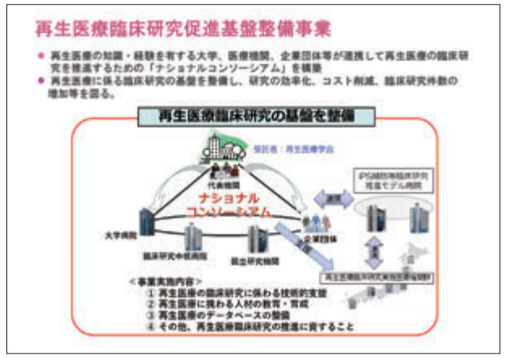


図 6

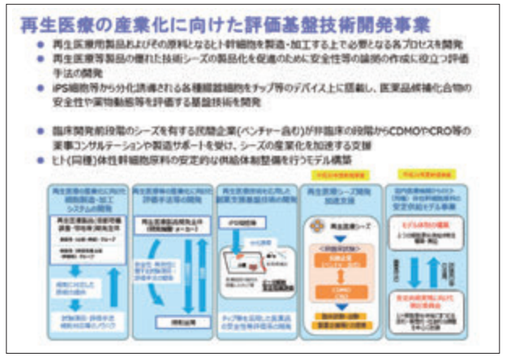


図 7

図 8

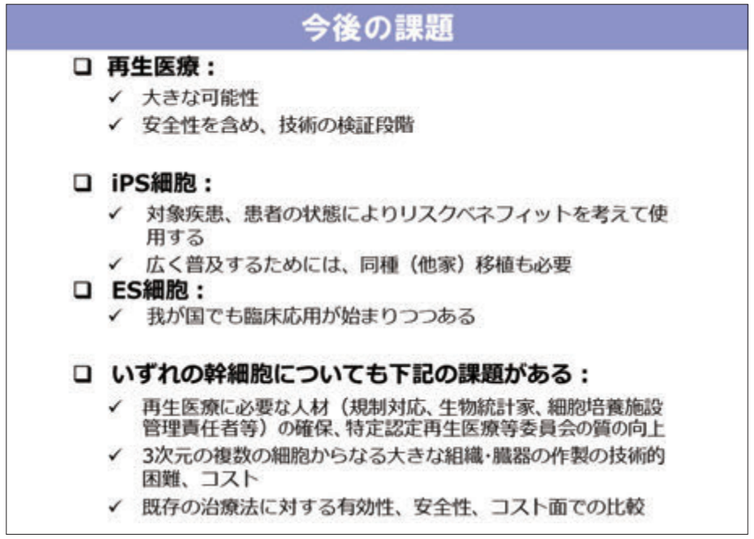


図 9

講 演 1

はたらく幹細胞
～細胞が医療に使われるまで～

阿久津　英憲
（あくつ　ひでのり）

国立成育医療研究センター研究所
再生医療センター
生殖医療研究部　部長

略 歴

1995年3月
弘前大学医学部　卒業
1995年4月
福島県立医科大学産科婦人科
2002年3月
福島県立医科大学医学研究科博士課程修了（学位取得）
1995年5月
福島県立医科大学医学部　産科婦人科学講座
1995年8月
総合会津中央病院産婦人科　医員
1999年1月
米国ハワイ大学医学部解剖生殖生物学教室
研究員
2002年4月
福島県立医科大学医学部
産科婦人科学講座　助手
2002年10月
米国国立老化研究所遺伝学研究室
研究員
2004年4月
米国ハーバード大学分子細胞生物学部
研究員
2005年3月
国立成育医療研究センター研究所生殖・細胞医療研究部生殖技術研究室
（現：幹細胞・生殖学研究室）　室長
2007年4月～
東京農業大学　客員教授
2009年4月～
国際医療福祉大学　非常勤講師
2013年6月～
東京医科歯科大学連携大学院　連携教授
（NCCHD成育医学分野長）
2014年8月～
福島県立医科大学多能性幹細胞研究講座
特任教授
2015年7月～
国立成育医療研究センター研究所
生殖医療研究部　部長

細胞を知る

私のタイトルはどこかで聞いたような名前ですが、それとは全く違うので、リラックスして聴いていただければと思います。私の後から、日本だけではなく世界の先端を行くような先生方の発表があります。私自身、この発表については、皆さんに再生医療の中心となる細胞を、より身近に感じていただけたらと思います。

細胞自体、まだまだ分からないことがたくさんあります。研究者の人たちは日夜研究をずっと続けているわけですが、そういったおもしろさがどのように医療につながっていくか、細胞のそもそもの魅力、力を、より身近に感じていただけたらと思います。

まずは細胞を知りましょうということになります。細胞は私たちの体に37兆個、たくさんあります（**図1**）。だいたい大きさは10マイクロメートル、その程度ですが、さまざまな細胞が含まれています。その細胞を使い、どうやって医療を行うかということになります。

細胞のことをもっとよく知らなければいけないことになります。再生医療の対象となる細胞は、私たちの体の中のさまざまなところから取り出してくることができます（**図2**）。

これは一例ですが、例えば歯の中です。歯髄、脂肪の中にもあります。生まれるときに胎盤、臍帯、羊膜にもありますし、骨髄、骨の中にもあります。皮膚の中、軟骨、さまざまなところに大事な細胞が隠れていると言ったほうがいいかもしれません。

研究者、医療者は、それをどのように取り出してくるかということが、1つ重要なところになります。この後の発表の中でも、これらのいくつかを使い、実際、医療へ進んでいるという報告があると思います。

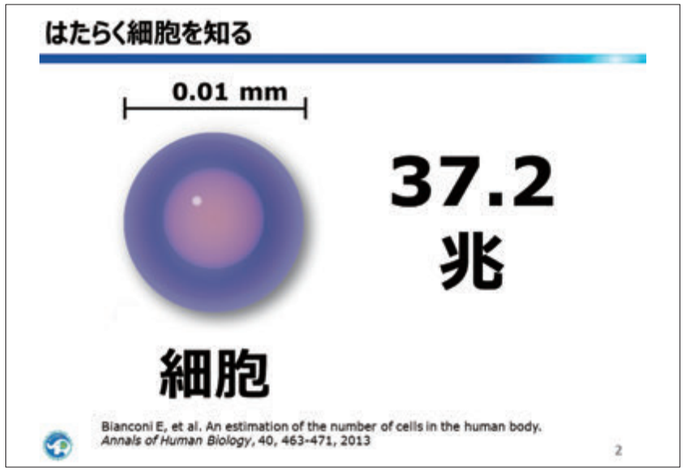


図1

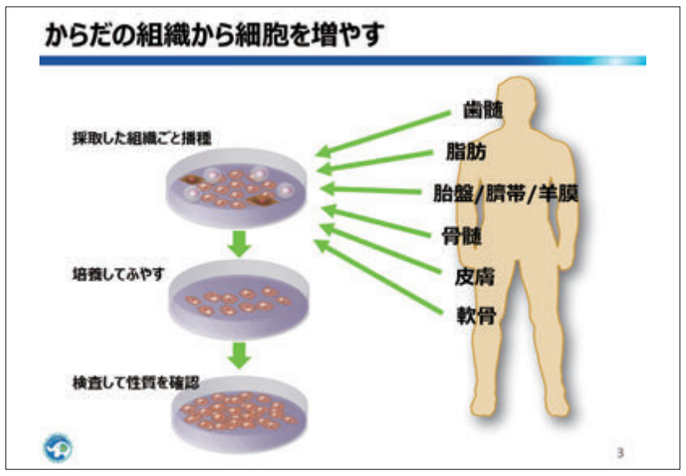


図2

幹細胞とは

実際、組織から取り出して自分の目的のある細胞を増やし、それを検査して医療に使うことになりますが、その37兆個のたくさんの細胞の中で、少しユニークな細胞があります。それが幹細胞といわれるものです（**図3**）。

幹細胞は、私たちの組織の中に潜んでいるのですが、通常は、非常に居心地のいいベッドのようなところにちょこんとおり、じっとしています。じっとしているのですが、その能力はほかの細胞と違い、自分で自分をつくりだす能力、これを難しい言葉で自己複製といいます。それだけではなく、自分以外の細胞になる能力、これを分化といいます。分化能、分化する能力。

この自己複製と分化する能力を併せ持った細胞が幹細胞です。幹細胞は、自分でどんどんつくる能力もありますし、自分以外になる能力もあります。これが幹細胞です。幹細胞と一言でいいますが、私たちの体の中にたくさんの種類の幹細胞があります。そもそも再生医療にとっても重要な細胞となる幹細胞は、いつごろから私たちが分かるようになってきたか、スライドでお見せしています。

これはドイツの研究者のパッペンハイムという人です（**図4**）。1900年代、あるいは1800年代後半にかけ活躍した研究者です。もう一人、ここにお示ししていませんが、ロシアの研究者、マキシモフも同じような幹細胞の概念をこの当時、報告しました。

左側の図は、1905年にパッペンハイムという研究者が本に記した手書きの図です。要は、骨髄の中の細胞がもとをたどると、たった1つの細胞ではないかという概念を提示したものです。これは、現在において骨の中にある血液の細胞をつくる造血幹細胞系といいますが、その図と本当にそっくりです。

当時、非常に高度な機械もない中、顕微鏡をじっと見て観察しながら手書きでいろいろな細胞を記していった。もとは1つの細胞になりそうだということを、考え方として提示しています。もう100年以上前の話です。

その後、ずいぶん時間がたつのですが、1960年代になり、ドイツのマッカローとティルという2人の研究者が、今度は実際に動物モデルを使い、骨髄の中の造血系の細胞は1つの幹細胞によって生まれてくることを実証しました（**図5**）。これで私たちの体の組織の中には、幹細胞というものが

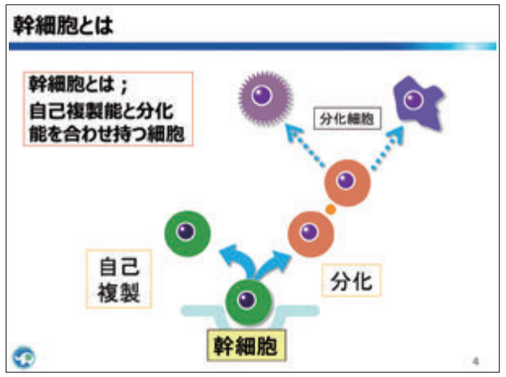


図3

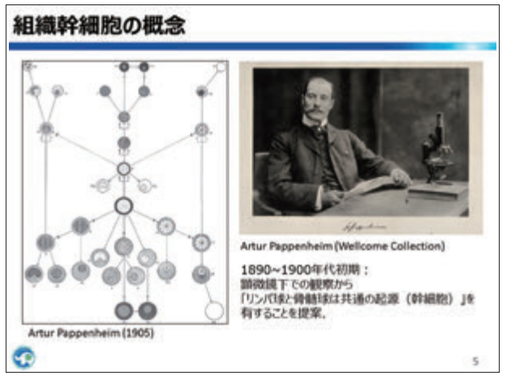


図4

図5

実際に存在することが明らかになりました。

この考え方がベースとなり、今では当たり前の医療になっている骨髄移植、造血幹細胞移植などが、しっかり臨床として築き上げられてきたことになります。ですから、幹細胞という考え方ができたことは、非常に重要なことです。現在に至っては、それを再生医療へと応用していこうと進んでいる背景になります。

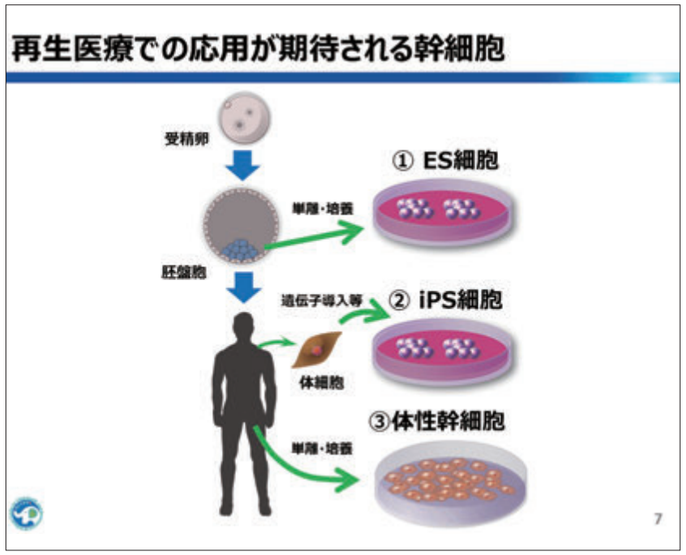


図 6

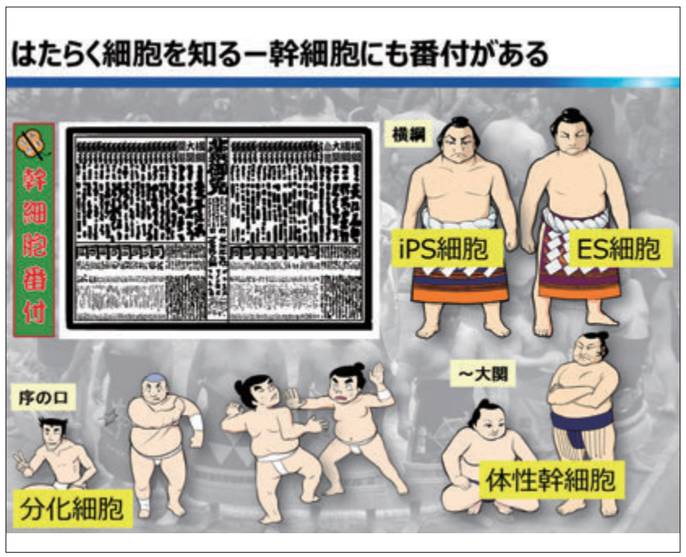


図 7

幹細胞の種類

では、実際に再生医療が、日本だけではなく世界中で行われている中で、どのような細胞があるかが、**図 6** です。先ほど紹介にありましたように、さまざまな細胞を使っています。

受精卵、私たちの体の始まりは、たった 1 個の細胞、受精卵です。受精卵から細胞がどんどん分裂していき、着床して個体になっていく。その中で幹細胞の一種の ES 細胞ができ、あるいは通常の細胞から初期化、リプログラミングというメカニズムを使い、iPS 細胞ができました。

先ほど来紹介しているように、私たちの体の中にはさまざまな幹細胞があります。それをまとめて体の中にある幹細胞ということで、体性幹細胞としています。大きく分け、この 3 つがあることになります。

本当にたくさん細胞があり、なかなか分かりにくいので、この場で以前紹介したことがあるのですが、分化する能力、幹細胞は自分で自分をつくる能力と違う細胞になる能力があると言いました。その分化する能力に着目して、その能力により、幹細胞を分けることができるのが、私たちが勝手に付けている幹細胞番付です（**図 7**）。相撲と同じで、序の口から始まり横綱までいく。これを幹細胞に当てはめると、横綱は何にでもなる能力なので iPS 細胞や ES 細胞。分化する能力が限られる細胞が大関で体性幹細胞です。もう分化することはできないのが、ここでは序の口としていますが、分化細胞。そういう観点からすると、幹細胞もたくさんあるのですが、きちんと分けることができるのが、最近だんだん分かってきたことです。

再生医療で重要な細胞の持つはたらき

では、それらを使い、医療へどのように展開するか、その中でどういう観点がとても大事なのかが、大きくこの 2 つです（**図 8**）。まずは、細胞を増やすことです。数が必要ということです。これを分かりやすくするために、変わっていくところに視点を置き、細胞を増やすので、少しくだけた忍者用語を使って説明すると、分身の術を使うことになります。

もう一つは、自分を変えていくことが、再生医療ではとても重要なポイントになることがあります。それを変わり身の術とでもいいましょうか。この 2 つに関して、説明をしていきたいと思います。

細胞を増やす「分身の術」

まずは、細胞を増やすことが基本的にとても重要なことです。私たちの骨髄の中にはどんどん増える細胞があります。これは（**図 9**）人の骨髄の幹細胞です。これは少し早送りをしているので、通常はこれほど早くはないのですが、どんどん増えます。これを体内ではなく、体外で再現することが基本的な技術として重要になってきます。

分身の術を使う一例をお示ししたいと思います（**図 10**）。この小さい忍者を細胞だと思ってください。細胞をどんどん増やしていくことが必要で、1 つの例としてそのまま使う例もあるのですが、それがみんな一緒になりシート状になる、これを細胞シートと言います。

ちなみに、これはみんなが言っているわけではなく、私が個人的に言っているだけです。イメージしやすい形として、細胞が一緒になって集まり、分身の術を使い、たくさん増えたものを細胞シート状に使い、これを医療に使うことになります（**図 11**）。

もう一つは、細胞自体よりもそこから細胞自身が分泌するものがあります。これも治療という観点では非常に重要な性質です。先ほどの忍者にまた置き換えると、いろいろな武器を使うことになります（**図 12**）。ここでは

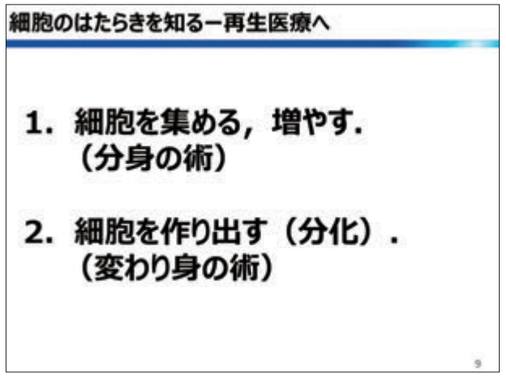


図 8

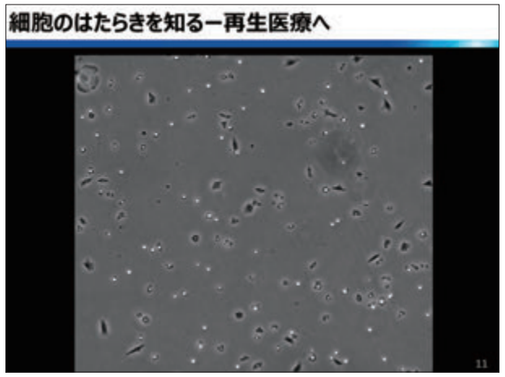


図 9

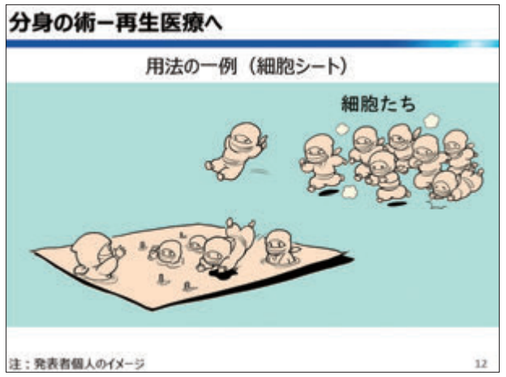


図 10

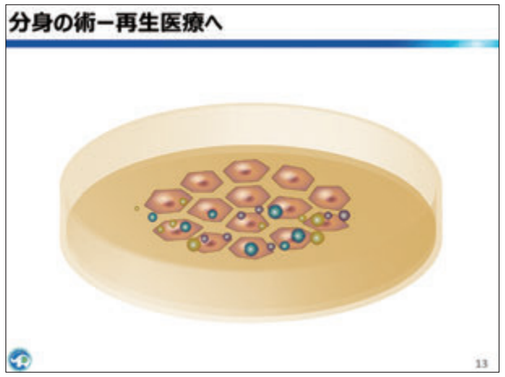


図 11

図 12

サイトカインというものを使っていますが、さまざまなタンパク質等を使い、これも再生医療を行う上ではとても重要になってきます。

細胞を変える「変わり身の術」

もう一つの力は、細胞を変えていく力です。これを分化といいますが、ここでも忍者用語で言うと変わり身の術ということになります。これをどのように使っていくか。

幹細胞は、さまざまな細胞になる能力を持っています（**図13**）。これを先ほどのものに当てはめると、さまざまな能力を持った忍者をつくりだしていきます。

それが、それぞれに特化した武器を持っています（**図14**）。投げる武器で、どんどん細胞から分泌するものとイメージしてください。しかし、私たちの体の中で特定の細胞が分泌する能力を失ってしまうことがあります。ですから、細胞、幹細胞を使い、それを新しくつくり、また医療に使うものになります。これはこの後お話しになる高橋先生のパーキンソン病の治療が、このイメージにぴったりかと思います。

再生医療の実用化のために

こういった能力があるのですが、自由に細胞がすごいからどんどん医療に使うということではないです。いま日本の中ではきちんとしたルールがあります（**図15**）。例えば、自由診療や臨床研究で行うための法律、これは特定の施設で行うことがメインになってくるので、安全な再生医療を早く円滑に届けることが主体になります。

もう一つは、より多くの製品、薬のような製品として、それを多くの人に届けようという法律があります。これは薬事法の一種です。

現在、例えば薬のように製品として届けるものは、これまでに５つのものが７つの疾患に対し行われるようになってきました（**図16**）。重症の熱傷や軟骨の傷付きなど、さまざまなものになります。

その一例の製品像です（**図17**）。ジェイス、ジャック。ジェイスは皮膚です。これは非常に美しい形態をしているのですが、先ほどの話をもう一度思い出していただくと、分身の術の細胞シートに見えないかな。これは、ほとんど分身の術を使っています。こういったものが実際、とても役立っているのが現状です。医療になってきたということです。

再生医療の更なる研究に向けて

幹細胞は、まだまだたくさん機能を持っています。いろいろな忍者になるわけで、この中に若い方、これから研究しようかなという方々がたくさん来ていると思うのですが、実はまだまだ分からないことがたくさんあります。

この中に３つ忍者を書きましたが、もっといます。絶対にいます。すごい力を持ったものもいます。ですから、それを見つけていただけたらとも思いますし、いま忍者一人一人をつくるのではなく、それぞれの忍者が合体するという研究も進んでいます。これを難しい言葉でオルガノイドといったりします（**図18**）。臓器のようなものを試験管の中でつくる研究です。これは忍者を合体させるとイメージしてもらえばいいのですが、本日もこの後、試験管の中で腎臓をつくる研究の報告があると思います。

一方では、いろいろな武器を使うのですが、まだまだ探しきれていないものもあります。これも研究するテーマとしては、まだたくさんあるものです。ですから、若い方々、ぜひ幹細胞、あるいは再生医療、再生医学の分野に入ってきていただけたらと思います。まだたくさん秘められた「武器」もあるはずです。以上です。ご清聴どうもありがとうございました。

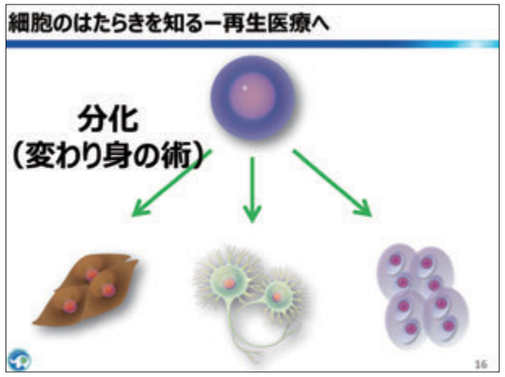


図13

図14

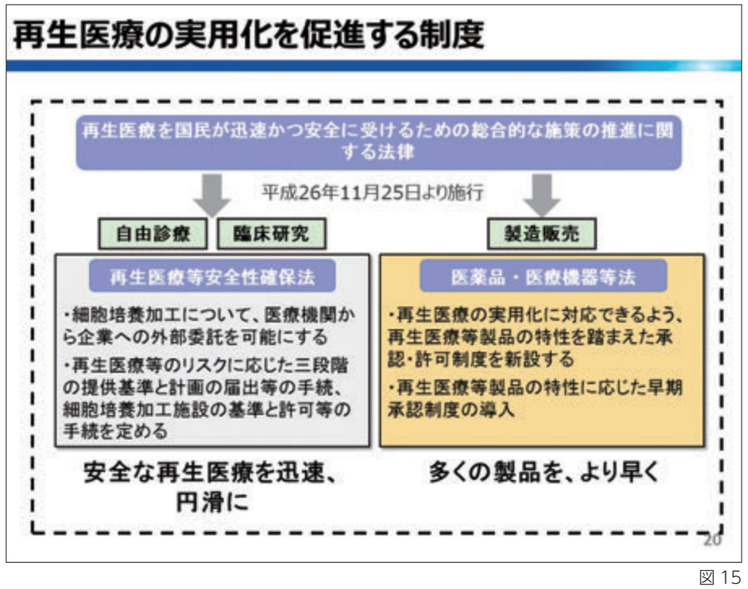


図15

承認された再生医療等製品

販売名	承認取得者名	一般名	承認年度	対象疾患
ジェイス	（株）ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング	ヒト（自己）表皮由来細胞シート	H19年度	重症熱傷
ジャック	（株）ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング	ヒト（自己）軟骨由来細胞シート	H24年度	外傷性軟骨欠損症又は離断性骨軟骨炎
テムセルHS注	JCRファーマ（株）	ヒト（同種）骨髄由来間葉系幹細胞	H27年度	急性移植片対宿主病
ハートシート	テルモ（株）	ヒト（自己）骨格筋由来細胞シート	H27年度	虚血性心疾患による重症心不全
ジェイス	（株）ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング	ヒト（自己）表皮由来細胞シート	H28年度	先天性巨大色素性母斑
ジェイス	（株）ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング	ヒト（自己）表皮由来細胞シート	H30年度	栄養障害型表皮水疱症及び接合型表皮水疱症
ステミラック注	ニプロ株式会社	ヒト（自己）骨髄由来間葉系幹細胞	H30年度	脊髄損傷に伴う神経症候や機能障害

再生医療等製品承認状況（2019年1月20日）医薬品医療機器機総合機構

図16

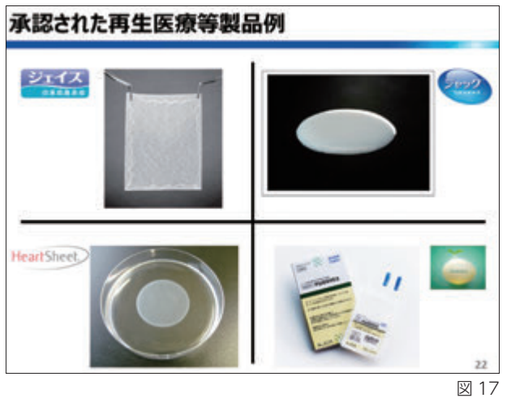


図17

図18

講演2

講 演 2

髙橋　淳
（たかはし　じゅん）
京都大学 iPS細胞研究所 教授

略 歴

1986年2月
京都大学医学部　卒業

1986年4月
京都大学医学部脳神経外科　研修医

1989年4月
京都大学大学院医学研究科博士課程入学

1993年3月
京都大学大学院医学研究科博士課程修了
博士（医学）

1993年12月
京都大学医学部脳神経外科　助手

1995年１月
米国ソーク研究所（Dr. Fred Gage）
ポスドク　研究員

1997年1月
京都大学医学研究科脳神経外科　助手（復職）

2003年8月
京都大学医学研究科脳神経外科　講師

2007年4月
京都大学再生医科学研究所
生体修復応用分野　准教授

2012年7月 ～
京都大学iPS細胞研究所
臨床応用研究部門　教授

iPS細胞を使った再生医療 ～パーキンソン病に挑む～

パーキンソン病とその原因について

私は、パーキンソン病に対し iPS 細胞を使った細胞移植による再生医療の開発に携わってきました。

細胞移植について、ごく簡単に紹介します。まず、パーキンソン病について（**図１**）。脳の奥深い部分の中脳と呼ばれる部分に、ドパミンをつくっているドパミン神経細胞というものがあります。この神経細胞は、長い軸索を伸ばして被殻あるいは尾状核というところにドパミンを放出して体の動きを助けている細胞ですが、これがどんどんなくなっていくのがパーキンソン病です。脳の中のドパミンが減ることにより、体がこわばったり、あるいは手足が震えたり、さらに進行すると動けなくなります。

もう少し具体的に説明します。元気なときはドパミン神経細胞がたくさんあり、被殻にある神経細胞にドパミンをたくさん送り出し、体を動かしているわけですが（**図２**）、パーキンソン病になると、このようにドパミン神経細胞がだんだん死んで、減っていきます。すると、脳の中のドパミンの量が減り、体が動かなくなります（**図３**）。

パーキンソン病の治療には薬もたくさんあるのですが、ドパミン神経細胞が減るにつれて薬の効きが徐々に悪くなります。ドパミン神経細胞が大幅に減った場合に、有効な治療がなかなかないのが現在の課題です（**図４**）。

ドパミン神経細胞移植による治療法を目指して基礎研究を開始

そこで、減った細胞を補うため新たに細胞を移植して、脳の中でドパミン神経細胞として働くようにします（**図５**）。すると、再び薬が効くようにな

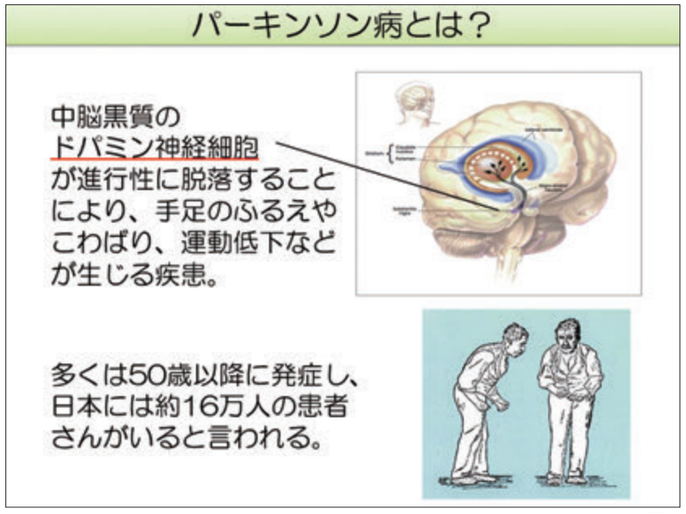


図１

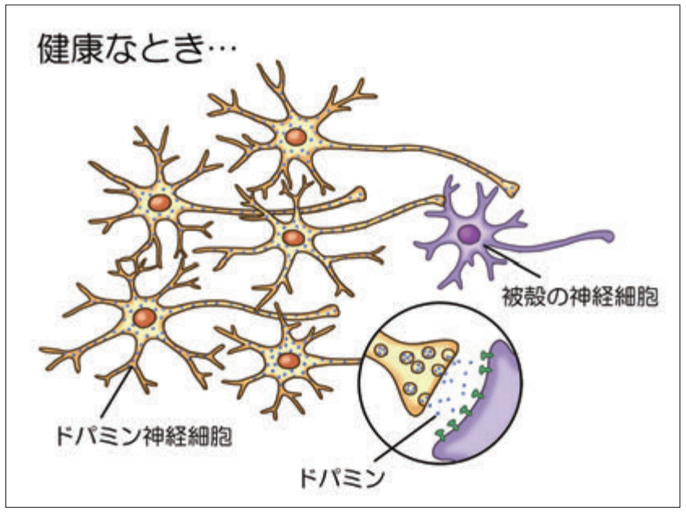


図２

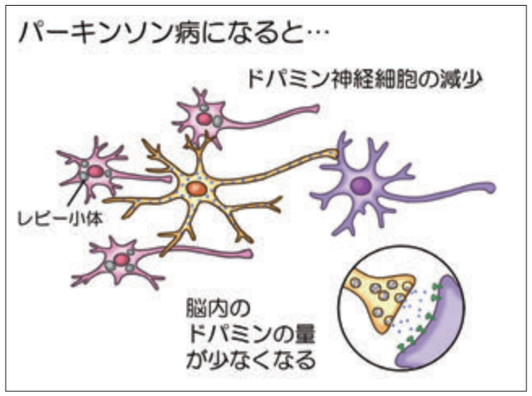


図３

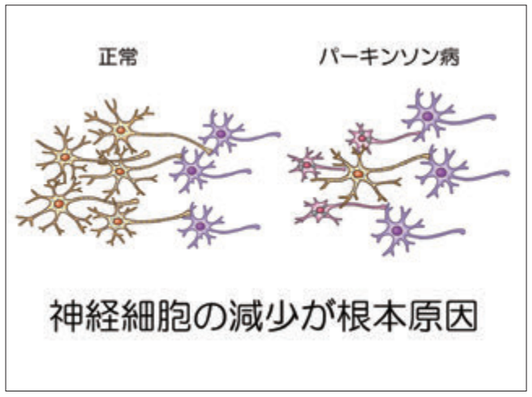


図４

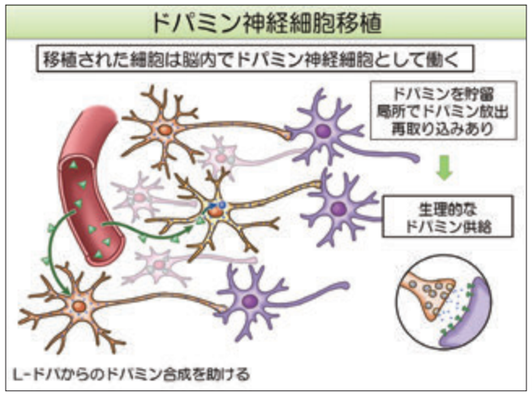


図５

ります。あるいはこの細胞自体がドパミンを放出して足りないドパミンを補い、それにより体がまた動けるようになります。これがドパミン神経の細胞移植です。

この治療法を目指し、われわれは20年以上、基礎研究をしてきました。今日は詳しく話す時間はないのですが、iPS細胞から臨床に使えるドパミン神経細胞を大量につくる技術を開発しました（**図6**）。

さらに、安全かつ有効に患者さんに届けるために、ドパミン神経細胞だけを選別する技術も開発し、少なくともラット、マウスではきちんと働くことを確認しました。

いろいろな意味でネズミと人とは違いますから、さらに臨床応用に向けて、同じ霊長類であるカニクイザルを使って、細胞移植により症状がよくなるか、あるいは脳の中で腫瘍になったり危険なことが起こったりしないかを、2年間かけ検証しました（**図7**）。

すると、手術前あまり動かなかったサルが、細胞移植により動いている時間が増え、手足の硬さも取れて震えも止まることを確認しました。さらには、実際に脳を切り出して調べ、移植した細胞がちゃんと生着し、腫瘍などになっていないことも確認しました（**図8**）。

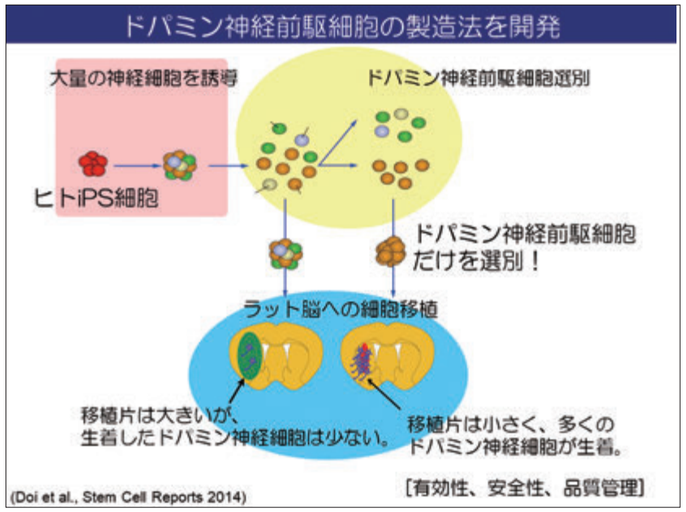


図6

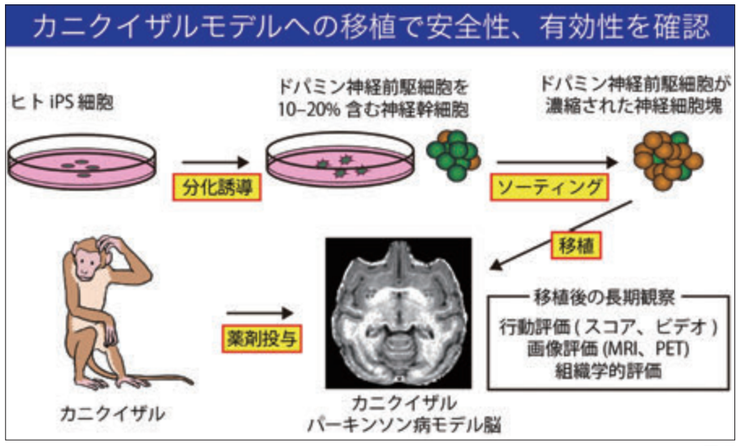


図7

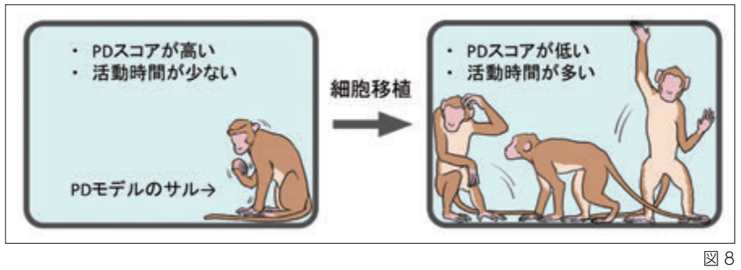


図8

医師主導治験を開始

そういうことを経て、治験という形で患者さんに届けることができるようになりました。報道にもありましたが、昨年8月1日に患者さんの募集を開始して、10月に第1例目の手術を行いました。

iPS細胞研究所で臨床に使えるiPS細胞をつくり、われわれはそれを用いて、ドパミン神経の前駆細胞をつくって患者さんに移植します。その後、この患者さんの安全性と有効性の評価を2年間かけて行います（**図9**）。

治験は京都大学医学部附属病院で行っています。対象になる患者さんですが、パーキンソン病は病気の進行度合いにより5段階に分かれています。軽い1段階から重い5段階ですが、軽い場合は薬で治療できます。重すぎても効果が得られにくいということで、3番目か4番目ぐらいの方を対象にします。

症例数は7例。手術前と手術した後の症状あるいは画像の比較をして、効果や安全性を見ます。観察期間は術後2年間。7例予定していますが、この観察そのものが終わるのは2022年ぐらいになるのではないかと現在考えています。

細胞の投与は、定位的脳手術といって脳外科では日常的に行われている方法を用います。頭蓋骨に約1㎝の穴を1つ開け、そこに細い針を通します。術前にコンピューターでシミュレーションして、どこからどこに何ミリ進めればよいかをきちんと計算をして、そのとおりに細胞を投与していきます。左右それぞれ、だいたい240万個ずつ、合計500万個弱の細胞を移植します。これは他人の細胞なので、免疫抑制剤を1年間使うことを予定しています（**図10**）。

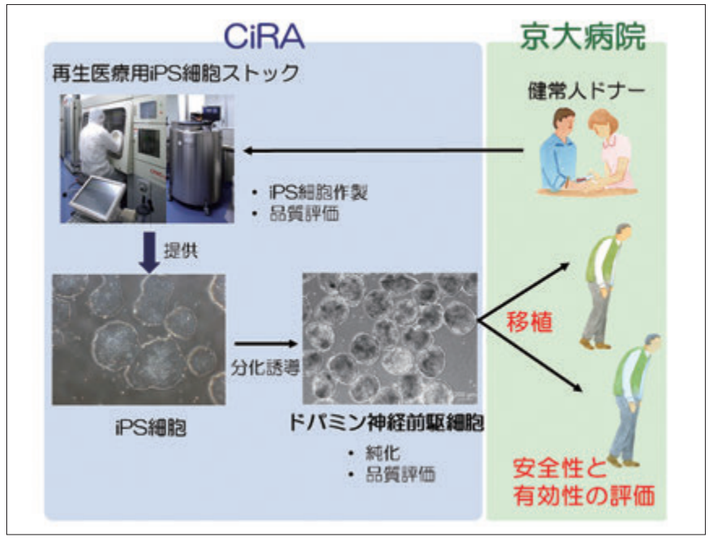


図9

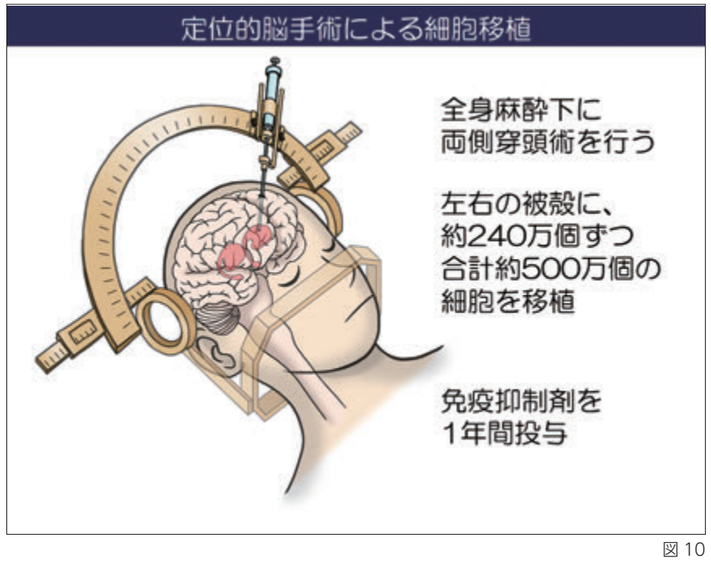


図10

細胞移植治療がもつ意味とは

この細胞移植治療の位置づけについてお話しします。まず、**図 11** は厚生労働省の統計ですが、高血圧性疾患が一番多く、100 万人を超える病気はこれだけあります。神経系の病気を赤くしていますが、パーキンソン病は 16 万人程度です。
要介護の原因も統計的に示されていますが、2 トップは認知症と脳血管障害です。脳卒中の後遺症で動けないような人が介護の対象となります。パーキンソン病は第 7 位ですが、単独の疾患ではかなり多いと思います。
介護保険は 5 段階あり、一番重い要介護 5 では神経系疾患の占める割合が多くなり、トップの 2 つで半分を超えています。パーキンソン病は第 7 位ですが、パーキンソン病を含めた神経系の疾患を治すことが、いかに大事かが、この患者分布からも分かります。
パーキンソン病に対する細胞移植がどういう効き方をするか、これについては過去の胎児細胞移植の例から考えることができます。**図 12** は縦軸が症状の重さ、上にいくほど重い。それから手術前、手術後 1 年、2 年から 10 年。これは過去のいろいろな論文のまとめですが、ざっくり言うと手術前に介護が必要だった人が、移植により介護が必要なくなり、自分の身の回りのことは自分でできるようになるという治り方をしています。ですから、先ほど見ていただいたように介護が必要な患者さん、実際に日本でも多いのですが、そういう方が自立できるようになる、あるいは働けるようになることが、意義の高いことではないかと思います。
図 13 は病気の進行とドパミン神経細胞数のグラフです。講演のはじめに、パーキンソン病はドパミン神経がだんだん減る病気だと言いましたが、元気なときを 100 とすると、病気が発症するころには既に半分以下となっており、病気の進行と共に 3 分の 1、あるいは 4 分の 1 ぐらいに減っています。そこまで減ってきて、ようやく症状が出てくるわけです。だから、症状が出たころにはドパミン神経細胞はかなり減っていることになります。
下はパーキンソン病の重症度を示しているのですが、発症からだんだんと病気が重くなり、いろいろな症状が出てきます。　現在われわれは病気が進行して薬が効きにくくなった患者さんを治験の対象にしていますが、安全性や有効性が確実に確認できたら、将来的にはもっと病気の早い段階から細胞移植を行いたいと考えています。初期の段階でも既にドパミン神経はかなり減っていますから、こういった方に細胞を投与することによって、悪くなった人を良くするのではなく、そもそも悪くさせない治療に発展させることができると考えています。
われわれは基礎研究からスタートして、ようやく臨床試験に至ることができました。この先、こういった細胞を再生医療等製品としてより多くの患者さんに届けることを目指しています。基礎研究の段階、これは研究者が自分たちだけで行うことができました。研究費は国の機関からサポートしていただきました。しかし、臨床応用に近付いてくると、だんだんといろいろな人と力を合わせることが必要になります。例えば企業との共同開発、あるいは政府機関とのいろいろなルールづくり。いわゆる産官学連携ということです。われわれもこういった方々の協力があり、初めて臨床試験にいったわけです。
さらに、臨床試験が始まると、今度はお医者さん、看護師さん、あるいはコーディネーターなど病院の専門職の協力が不可欠です。治験がうまくいくと今度は政府がこれを承認する。さらには、こういう薬、細胞は企業が実際につくり、販売することになります。
また、一人忘れている人がいます。患者さんです。医者は試験をする人、患者さんはその試験を受ける人ということですが、実はそうではありません。患者さんは単に試験を受ける人ではなく、われわれと一緒に医療をつくっていく人であるということです。ですから、これからは研究者だけではなく、より多くの人々と一緒に医療をつくっていく。いよいよわれわれはこういう段階に来たのだということです。（**図 14**）
最後になりますが、私から皆さんに伝えたいことは、「皆さんと一緒に未来をつくりましょう」ということです。○○先生に任せておけばやってくれるからそれを待ちましょうというのではなく、皆さんがそれぞれの立場で当事者意識を持ち、一緒に未来をつくっていくんだということを、きょうは皆さんにお伝えしたいと思います。以上です。ご清聴どうもありがとうございました。

図 11

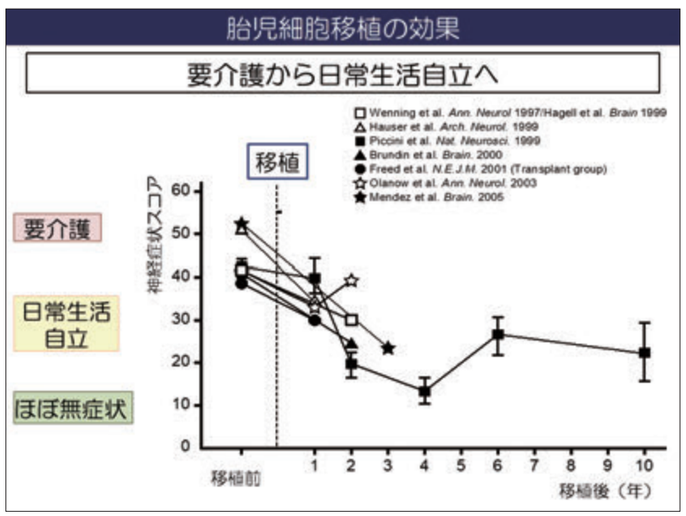


図 12

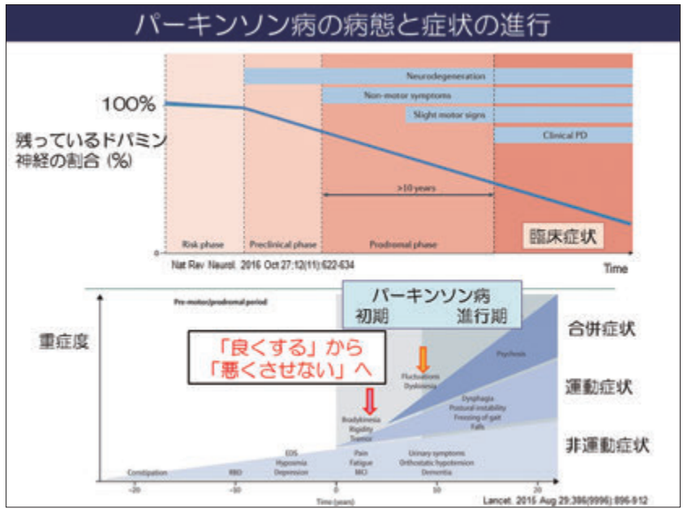


図 13

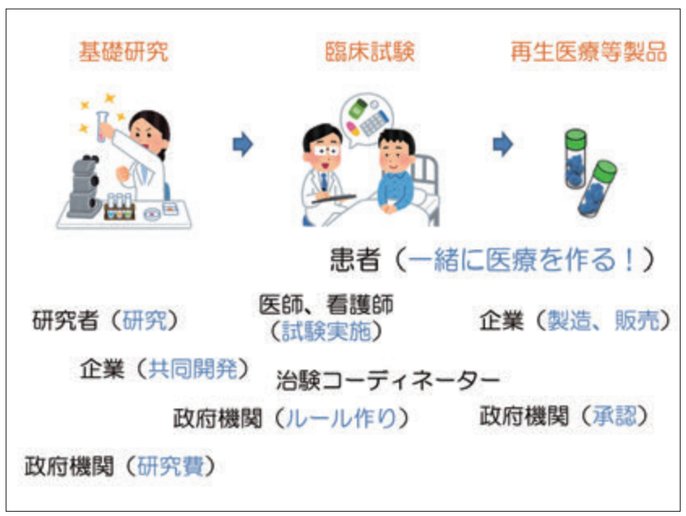


図 14

講演3

講 演 3

西田　幸二
（にしだ　こうじ）

大阪大学 大学院医学系研究科
教授

略 歴

1988年
大阪大学医学部卒業
大阪大学医学部附属病院　医員

1989年
大阪厚生年金病院　医員

1992年
京都府立医科大学助手

1998年
ソーク研究所（米国、サンディエゴ）
研究員

2000年
大阪大学大学院医学系研究科　助手

2004年
大阪大学大学院医学系研究科　講師

2004年
大阪大学大学院医学系研究科　助教授

2006年
東北大学大学院医学系研究科　主任教授

2010年
大阪大学大学院医学系研究科　主任教授
現在に至る

角膜の再生医療
～ iPS細胞を用いて視力を回復させる～

目の構造と視覚の重要性

私からは角膜の再生医療ということで、目の話をしたいと思います。まず、われわれ人はなぜものを見ることができるのか、その仕組みについて少しお話ししたいと思います。

目は、よくカメラに例えられます。きょう私がお話しする角膜が一番表にあり、それから水晶体、カメラで言うと２枚のレンズで外側の情報、光情報を網膜というフィルムに、その情報を伝えることになります。そして、網膜が得た情報を神経から脳の方に伝えているということです（**図１**）。

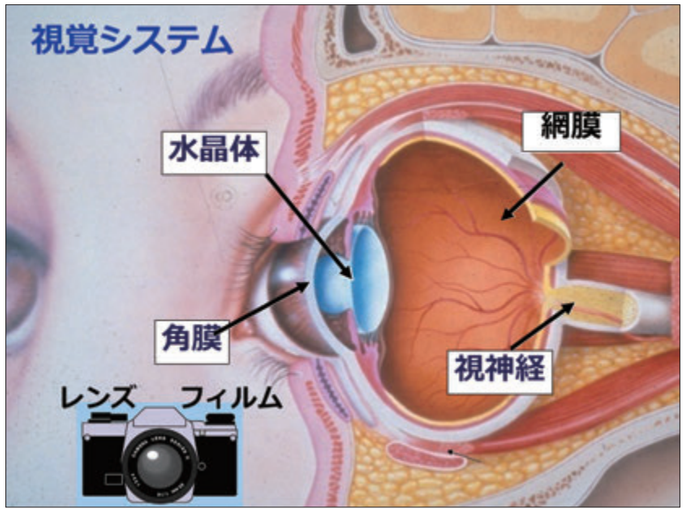


図１

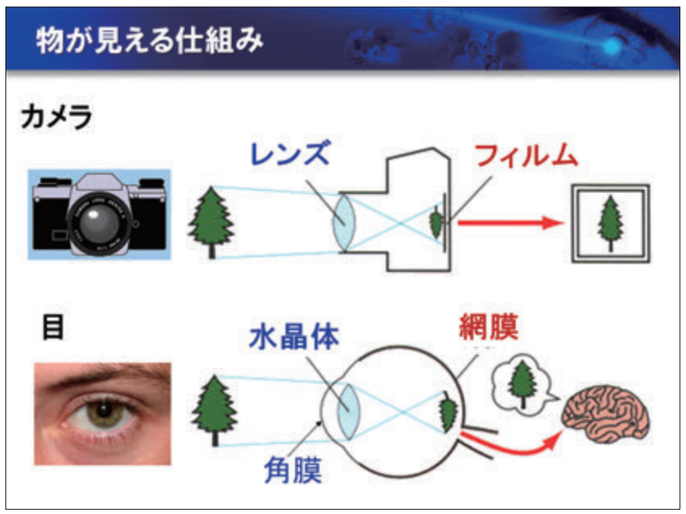


図２

私の再生医療の対象は角膜です。皆さん、よくご存じかもしれませんが、網膜の再生医療は理化学研究所の高橋政代先生が iPS 細胞を最も早く臨床応用された組織、対象の病気です。2014 年９月 12 日は、初めて臨床、患者への投与を始められた記念すべき日で、関係ありませんが、９月 12 日は私の誕生日なので忘れません。歴史上、忘れられない日だったと思います。

カメラで例えるということで、これが模式図です（**図２**）。外側の風景をレンズでフィルムに導き、それが写真として映る。目は角膜と水晶体の２枚のレンズで外側の光の情報を網膜に伝えた後、その情報を脳に伝えています。角膜と水晶体は透明であることが必要です。後でそれをお話しします。

人は、日常生活で視覚の情報が非常に大事です。外側の情報の 87％を視覚から得ています（**図３**）。ほか五感は、聴覚、触覚、嗅覚、味覚とありますが、人は視覚に頼って普段生きているということです。もちろん、視覚が悪い人は聴覚で補ったり、嗅覚で補ったり、ほかの感覚が発達します。ちなみに、犬は嗅覚が 40％で最も頼っている、猫は聴覚だということが証明されています。

視覚障害の現状

視覚障害者、目の悪い人の数は、実はどんどん増えています（**図４**）。2007 年の時点で 164 万人おられました。これはわが国が高齢化に向かっているので、高齢化とともに視覚障害者の数が増えています。2060 年に高齢者の割合が 40％ぐらいになります。そのように人口構成が変わってきます。人口は減ってきますが、視覚障害者の数は増えてくるということで、非常に大きな課題だと思います。

さらに、視力が悪いことは認知症のリスクにもなることが最近注目されています（**図５**）。単に見づらいということだけではなく、将来認知症の危険性を高める１つのリスクになっているということです。あと、聞こえないということもそうです。難聴が認知症の発症や進行のリスクになっていることも報告されているので、こういった意味からも視力を回復させる、維持することが大切であると言えます。

白内障で目の悪くなった患者さんが、白内障手術をした後、認知機能が

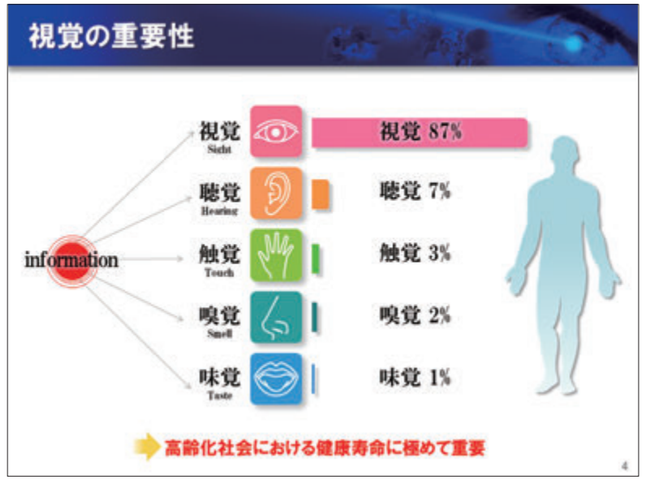


図３

図４

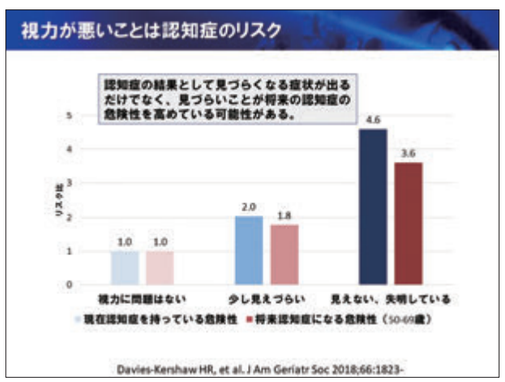


図５

回復して、維持されることが証明されています（**図6**）。手術後に活発になられたという患者さんをよく経験するので、そういう意味でも視力は大事です。

図7は、わが国の視覚障害者の原因の病気を並べたものです。トップが緑内障、それから糖尿病網膜症、網膜色素変性症、加齢黄斑変性症と続きます。角膜疾患は7番目に位置しています。白内障、角膜疾患は、先進国では上位にきませんが、発展途上国においては失明原因の上位にくる病気です。角膜の病気は、なかなか治すことができない病気です。

前眼部（**図8**）、これは角膜を外から見たところですが、透明組織なので工夫しないと見えません。どう工夫するかというと、このように細い光を当てると角膜の存在がよく分かります。

角膜を拡大してみると、0.5ミリしかない非常に薄い器官、組織ですが、表面から上皮、実質、内皮という3層の構造をしていて、緻密で透明性が保たれていることが分かっています（**図9**）。それぞれの層がそれぞれ厳密な役割を果たしています。

角膜上皮幹細胞疲弊症と角膜移植

きょうお話しするのは、角膜上皮の再生の話です。上皮細胞は2週間に1回どんどん入れ替わっている組織なので、供給源が必要です。新しい細胞を供給するためには幹細胞が必要ですが、角膜の周辺部に幹細胞が存在していることが分かっています。

この幹細胞が障害されるような病気があります。例えば、全身の炎症が起きるような病気、全身の粘膜に炎症が起きるような自己免疫疾患や、遺伝性の病気あるいは化学外傷、熱傷など外傷性の病気で、この幹細胞が障害されると角膜の表面は**図10**のように重篤な角膜混濁という状態に陥ってしまいます。

こういう状態は薬では治せませんので、角膜を入れ替える手術をしなければなりません。

通常われわれははっきり見えていますが、角膜が濁る、あるいは水晶体が濁るような病気であれば、**図11**のように全体がぼーっとしか見えなくなってしまうので、著しいQOLの低下になります。

角膜移植が行われてきましたが、2つ問題点があります（**図12**）。一つはドナー角膜不足です。これは移植医療なので、ドナー登録をアイバンクにしていただいている人が亡くなった後に角膜を提供していただきます。

その数が日本では圧倒的に足りない。角膜の移植件数がアメリカでは7万6000件行われていますが、日本では3000件しかできていません。この1つの要因はドナーが足りないということです。再生医療で何とかこの問題を解決できないかと期待されているわけです。

もう一つは、拒絶反応が起きることです。他人の角膜を移植するとHLAなどがマッチングしませんので、拒絶反応が起きるリスクが比較的高い。特に角膜上皮の病気については、拒絶反応が起きるリスクが高いことになります。

そこで再生医療ということになりますが、どのようにして移植する細胞、組織、器官をつくるかが非常に重要な課題になります（**図13**）。

網膜の病気、加齢黄斑変性に対する

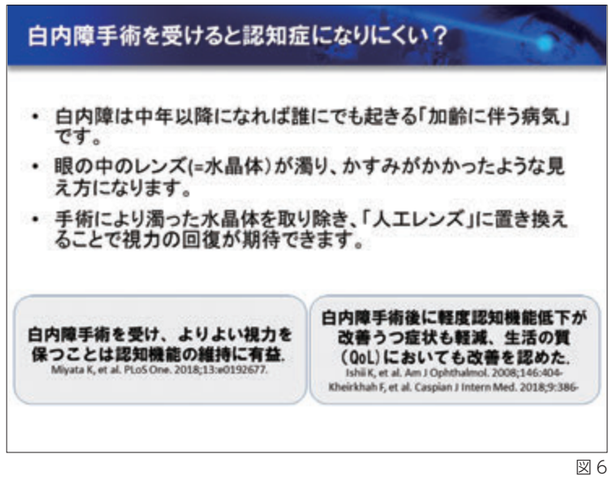


図6

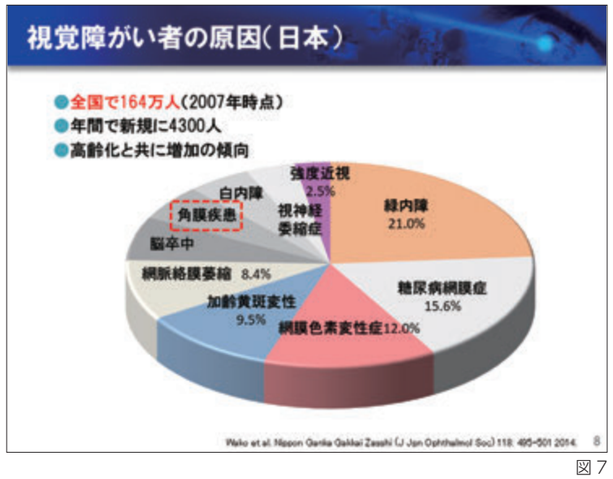


図7

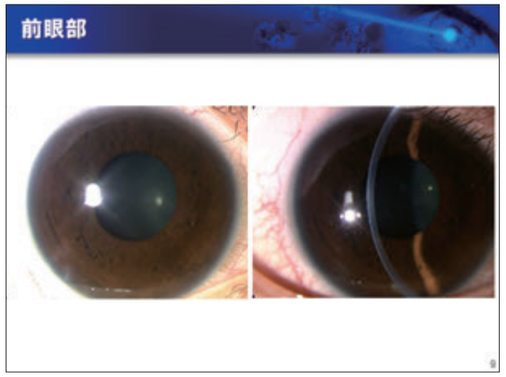


図8

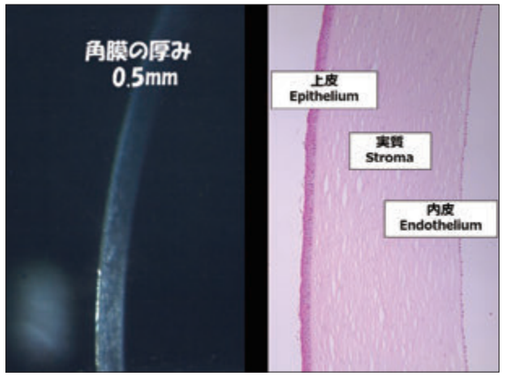


図9

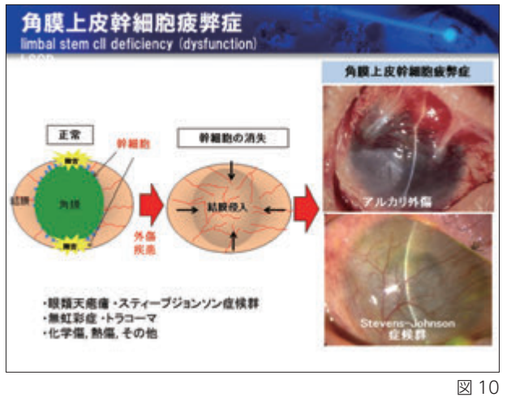


図10

図11

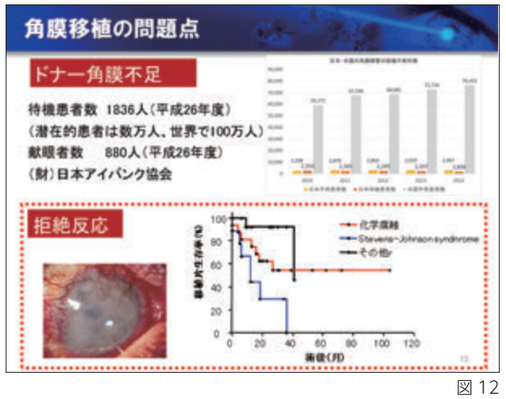


図12

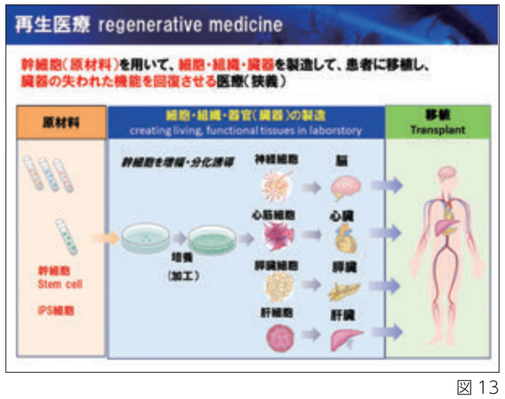


図13

網膜色素上皮の移植については、高橋政代先生らが iPS 細胞から網膜色素上皮細胞あるいは視細胞をつくる技術を開発され、いま研究が進んでいます。

われわれは、角膜の病気に対し iPS 細胞から角膜の組織をつくることを研究してきて、十数年かけ、ようやくそういう技術にたどり着きました（**図 14**）。

iPS細胞から角膜を作る

少し専門的になりますが、iPS 細胞を試験管内で培養する条件を整えてやると、iPS 細胞が自分で目の細胞に変化していきます。角膜だけではなく、いろいろな目の細胞ができてきます。そういうことを、われわれは発見することができました。iPS 細胞が塊になっているのが、4 層の違った細胞の層からなる構造をつくるのです（**図 15**）。はじめに阿久津先生からオルガノイドという話が出てきました。われわれの方法は 2 次元ですが、一種の器官である目全体の細胞ができているとご理解ください。

われわれはこの技術を用いて iPS 細胞から角膜を確実につくりだすことができました。iPS 細胞から誘導される第 3 層目に角膜の元になる細胞ができるので、この 3 層目から細胞を取りだし、さらに角膜上皮前駆細胞に単離して、シート状に組織化します。このように移植に使える角膜上皮シートの作製技術を開発することができました（**図 16**）。

これが iPS 細胞からつくりだした角膜上皮シートです。真ん中の透明なものがそれです。

人の角膜上皮と比べてどうか、体の外で人工的につくりだしたものはどれぐらい似ているのか、検討しています。

顕微鏡で組織を見てみると、構造的に同等に近いものになります。また、いろいろなタンパクの発現や遺伝子の発現など、組織を特徴づけているものを検討した結果、iPS 細胞からつくりだした角膜上皮は、われわれの体にある角膜上皮とほとんど同等のものであることを証明できています（**図 17**）。

臨床研究に向けて

臨床応用するためには、いろいろな検討を行わなければなりません。動物に移植して本当に安全なのか、有効なのかを検討しますが、その一つとして、ウサギのモデルに iPS 細胞からつくった人の角膜上皮の組織を移植しました。これが移植した組織ですが、このようにしっかりと生着して角膜上皮、角膜の表面を透明に再建できることを証明しています。

このようなデータを見せると、ウサギはどのように視力を測るのかと質問されることがあるのですが、残念ながら測れません。透明性が保たれるので、見えているだろうと思います（**図 18**）。

この技術を用いて作製した iPS 細胞由来の角膜上皮シートを初めての人へ移植する計画を立てています（**図 19**）。幸い、大学内の倫理委員会の承認を得て、現在、国へ臨床研究計画の申請を行ったところです。現在、審議中ですが、認めていただくことができれば、初めて人にこの技術を試す段階になります。はじめは、安全性を主に検証する試験になります。

どういう計画で進めるかを最後にお話ししたいと思います。4 例の患者さんに投与する計画になっています。2019 年度内に 2 例の患者さんに対し、まず移植を行ってしばらく経過を見て、その結果に応じて 3 例目、4 例目を 2020 年に行う計画です（**図 20**）。

今回の対象疾患は、角膜上皮幹細胞疲弊症の中で非常に重症例、角膜の半分以上が濁っている患者さんを対象にしています（**図 21**）。

今回の試験は、京都大学の iPS 細胞ストックを用いるので、他人の iPS 細胞を使う他家移植になります。

このように京都大学の協力、あるいは大阪大学のさまざまな施設の協力、そして国、あるいは患者さまの協力があり、初めて新しい医療をつくりだすことができるので、今後とも温かく見守っていただければと思います。

以上です。ご清聴ありがとうございました。

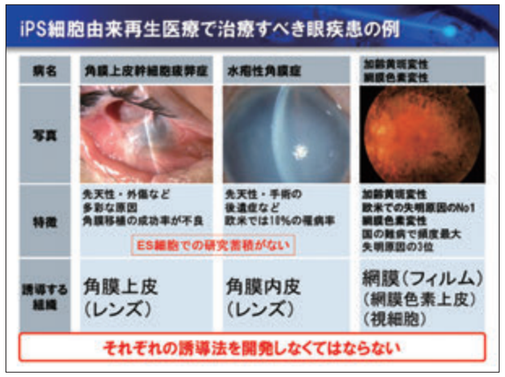


図 14

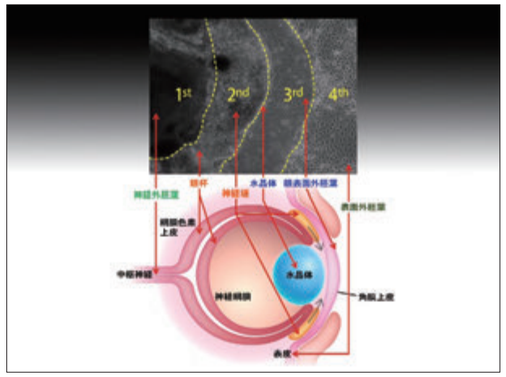


図 15

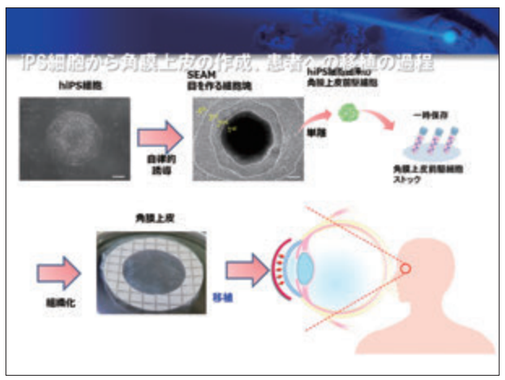


図 16

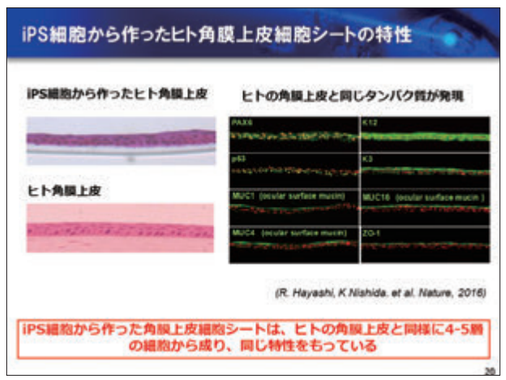


図 17

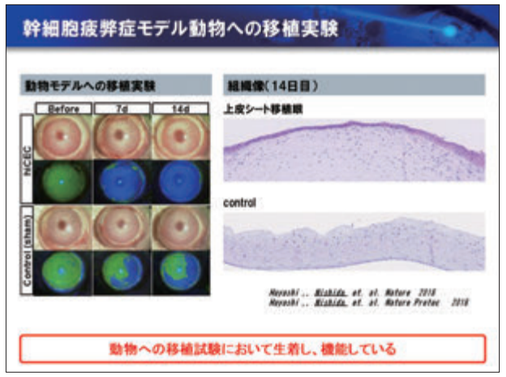


図 18

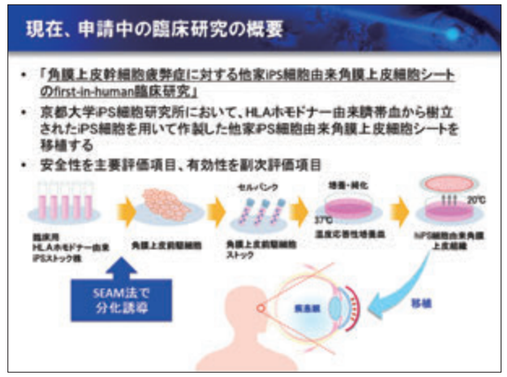


図 19

図 20

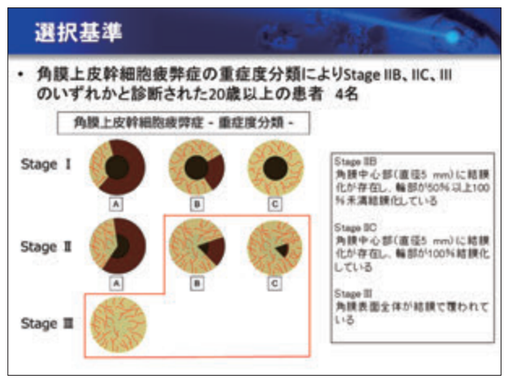


図 21

講 演 4

村上　伸也
（むらかみ　しんや）
大阪大学 大学院歯学研究科 教授

略 歴

1978年４月
大阪大学歯学部　入学

1984年３月
大阪大学歯学部　卒業

1984年４月
大阪大学大学院歯学研究科　入学

1988年３月
大阪大学大学院歯学研究科　修了

1988年10月
米国国立衛生研究所（NIH）
研究員(visiting fellow)

1990年12月
大阪大学歯学部　助手

1992年6月
大阪大学歯学部附属病院　講師

2000年6月
大阪大学大学院歯学研究科　助教授

2002年2月 ～
大阪大学大学院歯学研究科（歯周病分子病態学・歯周病診断制御学分野）　教授

2016年4月 ～
大阪大学歯学部附属病院　病院長

歯を支える骨と歯ぐきを取り戻す再生医療

歯周病とは

はじめに、歯周病を話す前に、健康な歯ぐきとはという話からしたいと思います。歯科にかかられる多くの患者さんは、だいたい二つの病気を思い浮かべられます。一つはむし歯ですし、もう一つは歯周病です。むし歯は歯そのものの病気ですし、歯周病は歯を支えている歯ぐきや骨が冒されていく病気です。

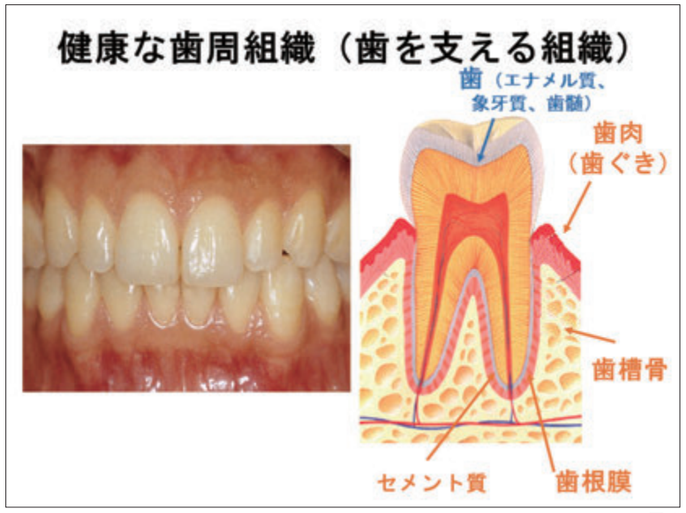


図 1

図 2

私たちは歯を支える組織、具体的に言うと歯肉、皆さんが歯ぐきという部分ですが（**図 1**）、それから歯を取り囲む骨ですね、歯槽骨。それから、歯と骨は直接くっついておらず、コラーゲン線維を介して歯と骨はつながっています。そのコラーゲン線維の部分の歯根膜と、歯根の表面にある薄い硬組織の部分のセメント質、この四つの、いま画面でピンク色に出ている部分を総称して、歯を支える組織、歯周組織と私たちは呼んでいます。

見ていただいている写真は、まさしく健康な歯ぐきをお持ちの方の状態ですが、口の中を清潔にしていないと、お口の中に生息している細菌がたまり、それが原因となって、この歯ぐきに炎症が起こります。

むし歯の場合と違い、歯ぐきと歯のちょうど境目の部分に、細菌の塊であるデンタルプラーク（歯垢）が付着すると、これが原因となり、歯ぐきに炎症が起こります（**図 2**）。

横の写真を見ていただくと、この辺り、歯と歯の間の歯ぐきが、丸みを帯びているのが見ていただけると思います。これが歯周病の初発です。初めて歯にぐきに炎症が起こりかけている状態で、これを歯肉炎とよびます。皆さんが「歯磨きをすると歯ぐきから血が出る」といった症状を経験され始めるのが、この状態です。

病気がさらに進むと、私たちが歯周炎とよぶ状態へと進行します。同じくデンタルプラークが原因になりますが、その影響を受け、歯ぐきだけではなく、今度は骨も破壊されてきます。すなわち、歯を支えている歯ぐきと骨の両方が冒されていきます（**図 3**）。

先ほどから比べてもらうと、歯ぐきの赤みや腫れが顕著になってきますし、支えている骨がだんだんなくなってくるので、歯が動揺したり移動したりということがおこります。あと、一般の方が自覚されるのが口臭です。親しい友人同士でも口臭の話しはしにくいでしょうが、ご家族の間で口臭が気になるという話題が出るのは、このようなステージにあたります。

さらに、それが重度になってくると、歯を支えてくれている骨がほとんどなくなってしまったような状態になります。そうなると、歯ぐきは著しくやせてしまい、歯根が露出してしまいます。こうなってくると、例えばこの辺りの歯を見ていただくと、随分と歯ぐきの位置が下がっている感じが分かっていただけるかと思いますが、重力にも耐えかねるように歯が移動してます（**図 4**）。

このようにして歯周病が進んでくると、皆さんの自覚症状としても歯がぐらぐらしてくるとか、痛くてかめない、食事を楽しめない等の状態に進行します。これが重症の歯周炎という状況にあたります。これが歯周病の発症から進行の過程です。

非常に不思議に思われるかもしれません。お口の中の細菌が原因であるとはっきり分かっていますが、この病気の罹患率は、なかなか減りません。

図 5 は先ほど見ていただいた健康な状態から歯肉炎、重度歯周炎と進行していく状態を示ししています。統計で見てみるましょう。4mm の歯周ポケットを保有している人というのは、軽度から中程度の歯周病とお考えください。

今までの講演で紹介された病気に比べると罹患率が随分高くなっています。中高年の方の 60％以上が歯周病に罹っているいうことになります。歯ぐきが健康なほうがむしろ不思議なぐらい罹患率が高いのは、決して日本だけでありません。世界的にこのような傾向が見られます。

さらに重症になり、骨まで破壊され

図 3

図 4

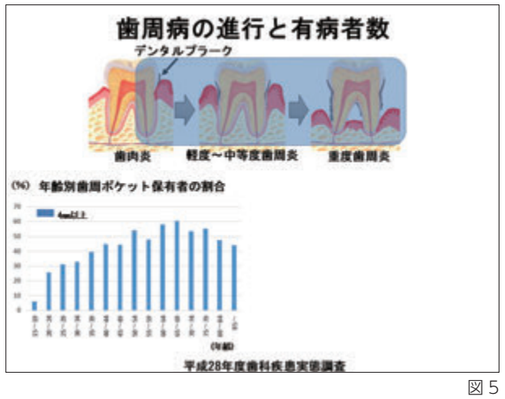


図 5

ると、歯周ポケットはさらに深くなります（**図6**）。このグラフではオレンジ色で表している「6mm 以上のポケット保有者の割合」がそれに該当します。中等度から重症と判断されるこのような方々は、中高年者では 2 割近い割合になっています。このように歯周病が進行すると、だんだん歯を健康に維持するのが難しくなってきます。そして中高年齢層になってくると、年を経るごとに歯を失っていくことになります。若いときに歯を失う原因はむし歯が多いのですが、中高年以降になって大事な歯を失う一番の原因は、歯周病です。

歯周病の予防と治療

他の病気でもそうですが、治療の基本は原因を除くことです（**図7**）。先ほどから何度か繰り返し申し上げていますが、歯と歯ぐきの間にある隙間である歯周ポケットの中に生息している細菌が歯周病の原因なので、歯医者さんに行っていただくと、この原因を何らかの方法で除去する治療をまず徹底して行います。

先ず一番大切なのは、おうちでの正しい歯磨きです。きょうはせっかくの機会なので、おうちに帰る途中で、ぜひ新しい歯ブラシを 1 本買って見て下さい。新しい歯ブラシは、汚れも良く取れますから、歯ぐきの健康を守るための大切な投資です（**図8**）。

おうちで毎日正しい歯磨きをしていただくことは歯周病予防の基本です。そして自分はひょっとして歯周病かもと思われたら、歯医者さんの相談を受けて下さい。また、歯と歯の間を磨く歯間ブラシという特別な清掃器具もあるので、ぜひご自分の口に合った歯間ブラシを選んで使っていただき、普段の生活の中で、ご自身が歯周病予防していただくことが大切です。

なぜかというと、お口の中の細菌をゼロにすることはできませんので、歯磨きを怠っているとその量が日々増えていきます。ですから、皆さん方ご自身が毎日欠かさず歯磨きをしていただくことが大切になってきます。

ところが、この細菌の塊が歯周ポケットの奥深くにたまってしまうと、これはもう、普段の歯磨きだけでは取り切れなくなります。

そうなってくると、歯周病を治療してくれている歯医者に、特別な器具を使って歯周ポケットの中にたまった汚れを機械的に取り除くことをしていただく必要があります（**図9**）。こういった専用の器具を使い、汚れ（デンタルプラーク）を取りきると、歯周病の原因がなくなるので、歯ぐきの炎症はなくなります。

歯ぐきが引き締まるということをよく聞かれると思います。歯周病の治療が終わると、歯ぐきがきゅっと引き締まり、赤く腫れてぶよぶよしたような歯ぐきの不快感がなくなり、健康を取り戻すことができます。

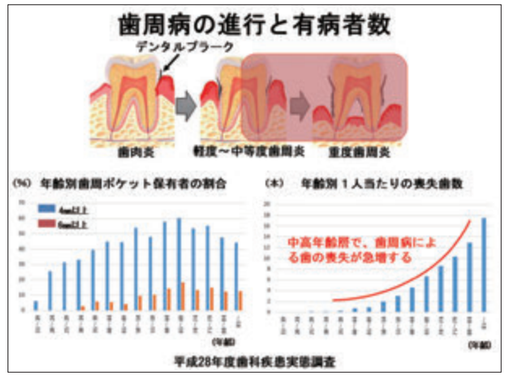


図 6

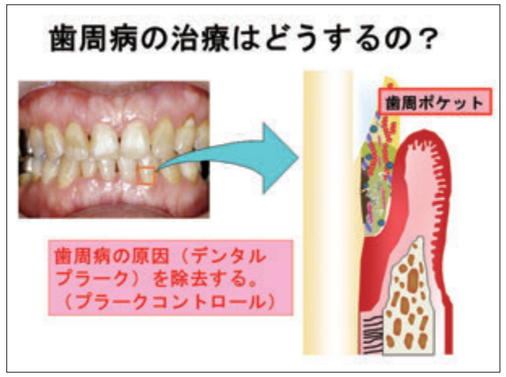


図 7

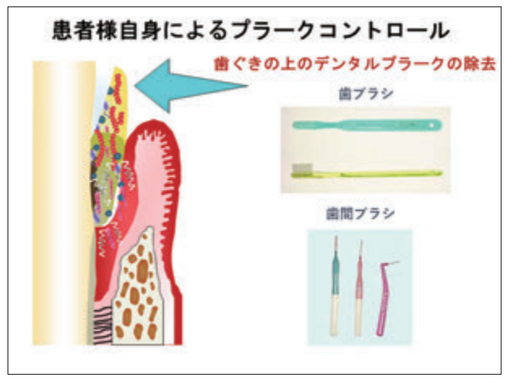


図 8

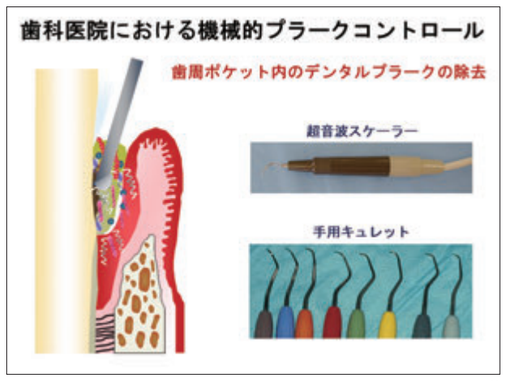


図 9

現在の歯周治療の限界

ところが、**図10** の写真を見ていただいても、治療後の右の写真は、ご本人がもともと持っていた歯ぐきの形ではないことに、もうお気付きではないかと思います。

これがこの病気の厄介なところです。**図11** の写真の方は重度の歯周病の方でした。治療前と治療後で、歯ぐきの色を比べていただくと、歯ぐきの色はきれいなピンク色になっているとお気付きただけるかと思いますが、随分歯ぐきがやせて治療が完了してしまっています。

要するに、通常の歯周病の治療は、その原因を除くことで病気の進行を止めることにはおおむね成功していますが、その治療だけでは、一度失った歯ぐきや骨を元どおりに取り戻すことはできないことが、私たちの日々の実臨床を通して、既に経験済みです。

一方、今日の講演会では、体性幹細胞や組織幹細胞とよばれる幹細胞が、私たちの体の中に存在し続けていますよという話を聴いていただきましたが、歯ぐきと骨を再生する幹細胞も、実は皆さんの歯根の周りに存在しています。しかしながら、右のグラフに示していますように、加齢とともにその幹細胞の数は減少しますし、硬い骨をつくる力も低下することが知られています。

再生医療による歯周病治療へ取組み

歯科医は、「原因が除かれて歯ぐきの炎症がなくなりました。そして歯ぐきがきゅっと引き締まりました」ということを、最初の大事な治療目標にしています（**図12**）。しかし、患者さんが望んでいらっしゃる「歯周病が治る」というのは、この図のように、もともと皆さんが、例えば 10 代、20 代のときに持っていた歯ぐきや骨の状態をもう一度取り戻してくださいということではなかろうかと思います。

そしてそのことを達成するために、私たちの分野でも再生医療が必要になってきます。

きょうもたくさん話を聴いていただきましたが、さまざまな組織、臓器をつくる細胞へと分化できる間葉系幹細胞という細胞が、大人になっても私達の身体の中に存在しています。

この幹細胞を集めてきて、失われた歯周組織の部分に移植することで、歯周病が原因で失われた歯周組織を再生させようということで、私たちが注目し、AMED の支援をいただいて研究してきたのは、皆さんのおなかの脂肪の中に存在する間葉系幹細胞です。脂肪というとだいたい悪いイメージで捉えられますが、その脂肪組織を活用するのです。歯周病患者さんの腹部脂肪を少しいただき、その脂肪の中に存在している幹細胞を集めてきて、そのご自身の細胞をご自身の歯周組織の欠損部に移植して、そこを再生させようという臨床研究を計画しました（**図13**）。

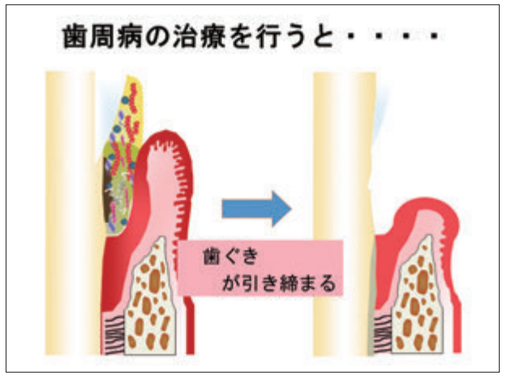


図 10

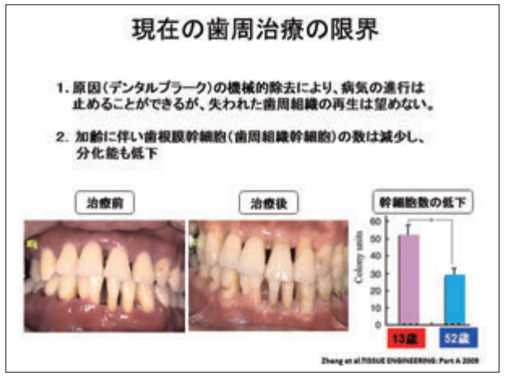


図 11

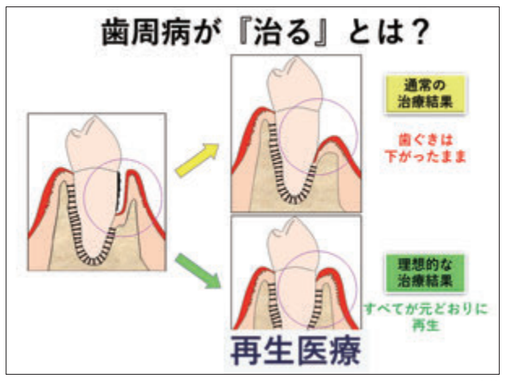


図 12

図 13

こちらは、大阪大学歯学部附属病院の近未来歯科医療センターの治療室です（**図 14**）。日帰り手術用の治療室ですが、ここで患者さんご自身のおなかから脂肪を採取いたします。

実際、どのようにして脂肪を採取しているかというと、大阪大学医学部附属病院消化器外科の先生に、この私どものセンターに来ていただき、局所麻酔下でおなかの脂肪を数 10cc ほど吸引します。この採取は局所麻酔下で行いますから、処置中、患者さんも普通に私達と会話していただけます。

採取した脂肪組織を、隣接する細胞加工施設に運び、そちらの施設内で脂肪組織の中にある幹細胞を集めてきて、その数ををを増やします（**図 15**）。

図 16 の症例写真は、最初の症例の治療効果を示しています。この幹細胞移植により、治療前にあった骨欠損（黄色の点線で囲まれた部分）が、新しく出来た骨で満たされているのが確認されます。

この治療に関しましては、社会的にも関心を持っていただき、テレビ取材もお受けしました。最初の治療を受けられた患者さんも直接取材をお受けいただきました。

図 17 の症例は、先ほどの症例よりもさらに重症の方で、この方の場合は、骨がもう歯根の先まで無くなっています。通常なら、この歯は抜かなければいけないような状況だったのですが、この方にも同じ幹細胞の移植治療を行いました。**図 18** は手術中の状態です。その結果、移植約 9 カ月で、ほぼ問題ないレベルにまで骨が回復することを確認することができました（**図 19**）。

先行して私どもが開発した歯周組織再生誘導薬と比べても、この幹細胞移植療法の有効性は、重症の患者さんを研究対象にしているにもかかわらず、より効果的な結果が出ているので、非常に期待の持てる歯周組織再生療法になるのではないかと期待しています（**図 20**）。

現在、AMED の支援を受け、12 症例の目標をすべて完了し、この 3 月末までに、この治療法の安全性、有効性を確認して、報告したいと考えています（**図 21**）。

今後、この治療法がが標準治療の一つに位置づけられるように研究を継続したいと考えています。

病気の進行を止める治療から、失われた歯ぐきや骨を取り戻す医療を可能にすることを目標にして（**図 22**）、今後も研究を続けていきたいと考えています。ご清聴、どうもありがとうございました。

図 14

図 15

図 16

図 17

図 18

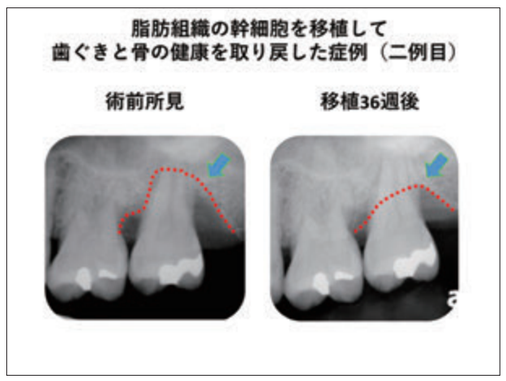


図 19

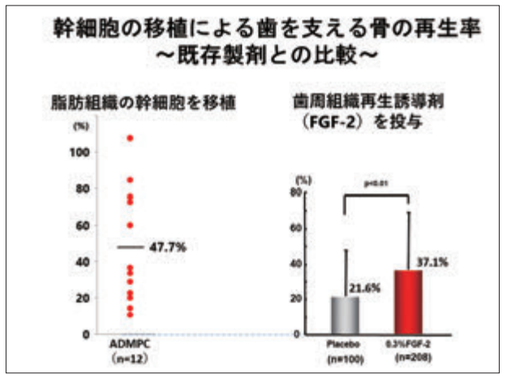


図 20

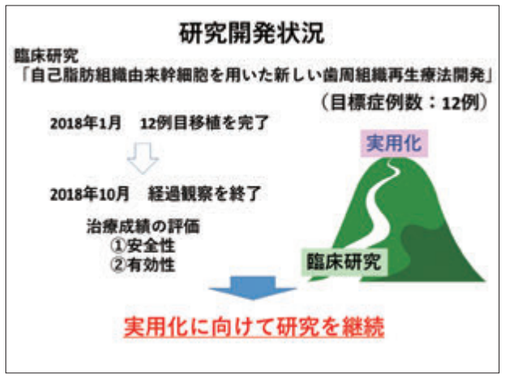


図 21

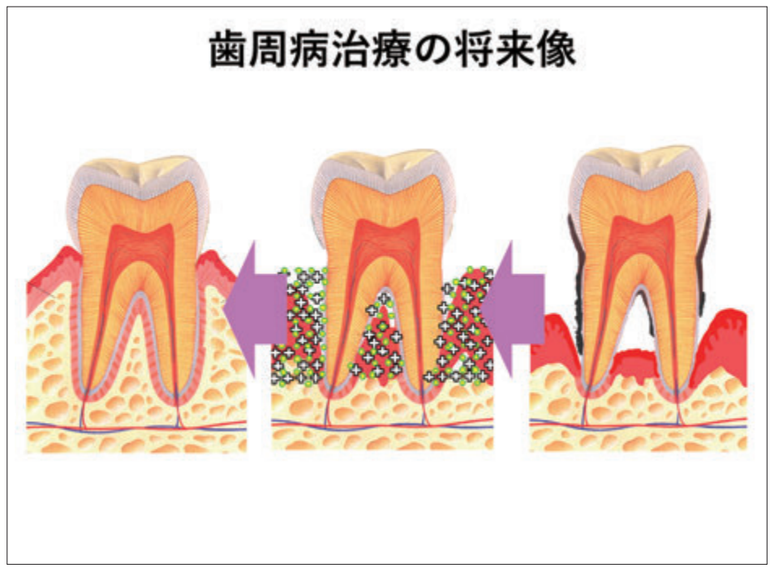


図 22

講 演 5

長村　登紀子
（ながむら　ときこ）
東京大学 医科学研究所 准教授

略 歴

1986年
島根医科大学医学部　卒業

1990年
東京大学医科学研究所附属病院血液内科

1998年
米国NIH Visiting fellow
(ICSBP転写因子の研究)

2000年
東京大学医科学研究所
細胞プロセッシング寄付研究部門
特任教員(助手)

2004年
東京大学医科学研究所
セルプロセッシング・輸血部　講師

2014年 ～
東京大学医科学研究所
セルプロセッシング・輸血部　准教授

2017年 ～
東大医科研臍帯血・臍帯バンク長

へその緒（臍帯）からの細胞治療

臍帯由来間葉系細胞とは

今日の私の話はへその緒、臍帯からの細胞治療です。

オギャーと誕生とともに赤ちゃんが出て、それから胎盤が出て、それにくっついて臍帯も出てきます。へその緒は古来から赤ちゃんの誕生記念として一生保存されている場合があります。何だか何十年も乾燥したミイラ状態で、何で腐らないのか不思議ですが、今日は乾燥していないへその緒に関係する話です。

その前に少し基礎知識として、間葉系細胞とは何かということをお話しします。冒頭の齋藤先生のお話もありましたが、発生から言うと間葉系細胞、間葉系幹細胞は中胚葉に位置します（**図 1**）。ですから、これがすべての支持組織の起源であり、骨、軟骨、脂肪へ分化しやすいことが言われています。

この分化能ですが、中胚葉起源である間葉系細胞ですが、胚葉を越えて分化する能力があります。ですから、中胚葉系だけれども外胚葉の神経細胞、内胚葉の肝臓細胞、膵臓細胞、そういった細胞へも分化できる能力を持っています。

こうした分化能を利用して、国内外で再生医療等に使われています。そのもう一つ大きな特徴は損傷した組織、炎症のある組織に向かって集積する、遊走する能力です。損傷した組織や炎症のあるところで組織修復、免疫抑制、抗炎症効果を発揮します。これがいわゆるステロイドとか、他の試薬と違うところです。指向性があるということです（**図 2**）。

それを使い、私どもが今からお話しする治療抵抗性の移植片対宿主病（GVHD）、新生児脳症、そういったものに使えるのではないかと考えました。また、骨髄異形成症候群は血液の病気ですが、血液の状態を支持する間葉系細胞が悪いことも最近報告されています。

臍帯由来間葉系細胞、間葉系細胞を略してMSCとよく言いますが、これは国際細胞治療学会の定義に即した特徴を持っています。**図 3** のように、細胞表面マーカーでA. に掲げるような特徴的な抗原を持っていること、何より血清入りの培地で培養するとプラスチックにくっついて増殖をする。それから、先ほど申しましたとおり、分化能があります。脂肪細胞、骨芽細胞、軟骨芽細胞に分化します。また、臍帯由来間葉系細胞は神経細胞、ニューロンへの分化能も認めています。

間葉系細胞は先ほど申しましたとおり、炎症組織障害部位へ遊走して、その部位で抗炎症、組織修復作用を発揮します。

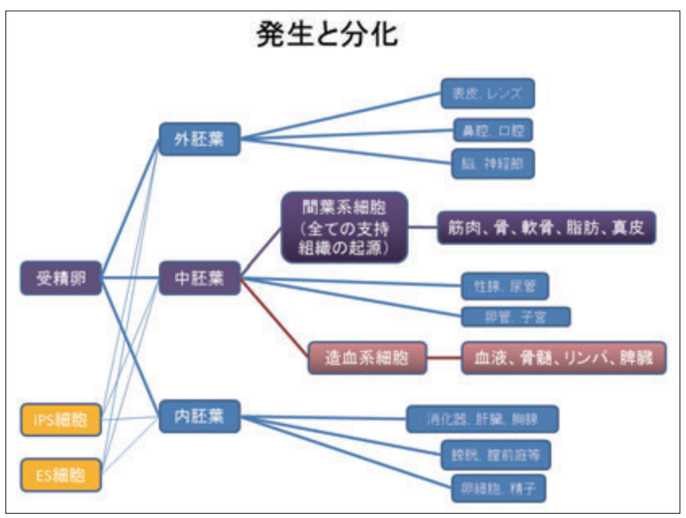


図 1

臍帯を使うためには

ところで、赤ちゃんが生まれた後に、胎盤や臍帯が出てきますが、それらをまとめて周産期付属物と呼んでいます。臍帯はその周産期付属物の一つです（**図 4**）。赤ちゃんが生まれたときに見る、いわゆる「へその緒」というのは、実は赤ちゃん側にくっついたへその緒です。

ですから、私どもは臍帯を使いますといっても、胎盤側のほうの臍帯を使いますので、赤ちゃんのへその緒は残っています。

臍帯血や臍帯は赤ちゃんに属する組織になります。ただ、実際には赤ちゃんから同意書は得られませんので、同意はお母さまからいただいています。

同意内容（**図 5**）をかいつまんで申しますと、臍帯血と臍帯とお母さんから採血があります。この臍帯血は、赤ちゃんからは採血ができませんので、検査用として使わせていただいています。臍帯血と臍帯と、それから感染症がある場合にはお母さんから赤ちゃん側にうつると考えて、お母さんからの採血をお願いしています。つまり臍帯血は、赤ちゃんが何か感染症があるというときにはだいたいお母さん経由でうつっているので、その大本であるお母さんからも採血をさせていただいています。

また６カ月ぐらい経って、本当にこの臍帯が大丈夫かどうか、お子さんも元気かどうかを調査します。実は赤ちゃんが生まれたときは真っ赤っかで、本当に健康かどうかが分からないことが多いですね。ですから、しばらくたってもう一度、赤ちゃんはお元気ですかという問診と、お母さんからももう一度、出産のときに感染症はなかったけれども本当に大丈夫かということの確認のための採血をさせていただいています。

また、ご提供いただいた臍帯は、まず研究用、それから臨床開発、治験を経て、さらに厚労省の承認を得て市販される可能性があります、というように話をしています。提供のときに、いわゆる所有権は放棄していただいていますが、最終的には市販されないと患者さんまで届かないので、ご理解を頂いています。また、やむなく廃棄される場合もあります。

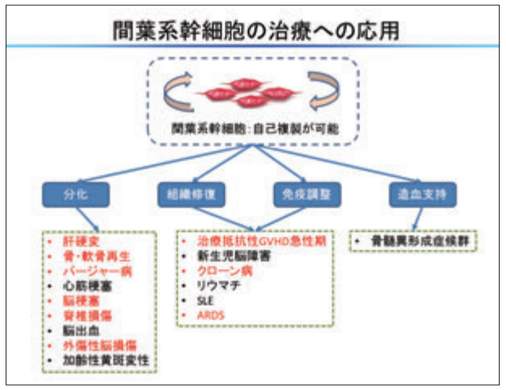


図 2

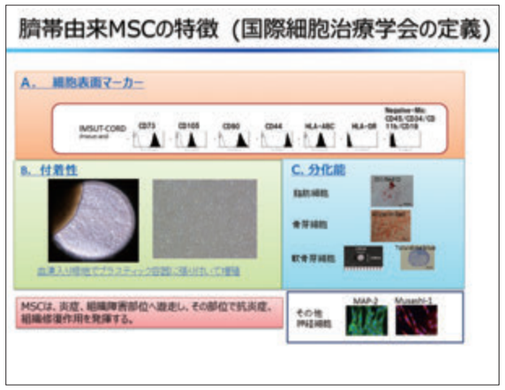


図 3

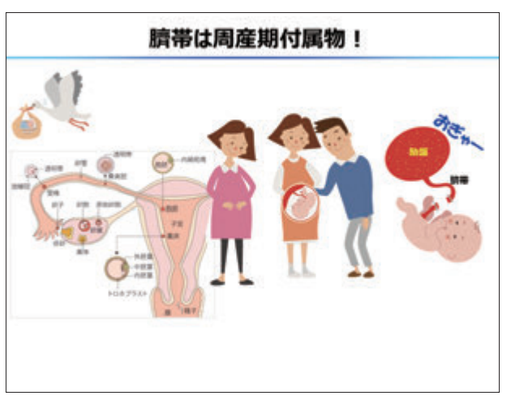


図 4

図 5

臍帯に注目した理由

なぜ、私どもは臍帯に注目したのかということですが、臍帯から間葉系細胞を100％採取できるということです（**図6**）。一方、臍帯血バンクがあるので臍帯血からも取れれば一番いいのですが、臍帯血からは間葉系細胞が採れるのは10％以下。胎盤はどうかというと、実はお母さんと赤ちゃんの細胞が入り混じっているところで、赤ちゃん側だけを取る、お母さん側だけを取るのは意外と困難な場合がありま す。羊膜はほぼ胎児、赤ちゃん由来ですが、時々お母さん側の細胞も混ざっていることと、分離に技術が必要ということで、私どもは臍帯を選びました。

図7のとおり、臍帯は先ほども申しましたが赤ちゃんに由来する組織で、増殖能が高く、免疫応答性が低いという特徴があります。HLAは組織適合抗原と言いますが、これは非拘束なので、他人の臍帯由来の細胞が使えます。それから、実は遺伝子プロファイルを見てみるとESに近い。ただし、ESと大きな違いは、それを移植しても腫瘍をつくらない点です。

重症急性移植片対宿主病への治験製品の開発と医師主導治験の開始

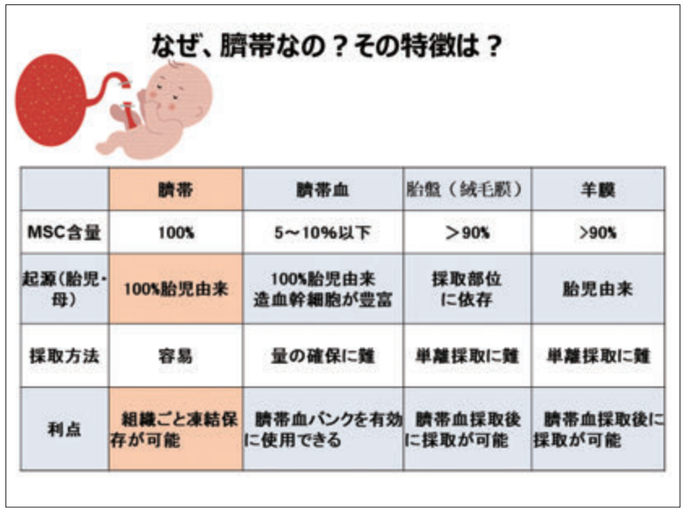
これまで、私どもは採取のところ、基礎的なところから製造のところまで一貫して開発をしてきました（**図8**）。さらに、臍帯を輪切りにしてちょっと開いて、その組織のまま凍結保存ができるようになりました。

また、エクスプラント法という方法を使います。この塊はちょうど組織ですが、そこから臍帯由来細胞、間葉系細胞が出てきた像が見えますでしょう。こういった方法で開始をします。1gから100万個以上の間葉系細胞を回収していったん凍結します。これをマスター細胞とします。それをさらに少しずつ大量培養していき、数千倍に増幅をして最終的にこういう再生医療等製品を目指して凍結製品をつくっています。

この製品の特徴は、臍帯の採取によりドナーさんへ身体的負担がないこと、痛いことは何もなく、本来は胎盤とともに処理される臍帯ですので、倫理的な問題が少ないこと。それから、国産による安定的供給です。赤ちゃんが生まれなくなったら困りますが、どんどん国産による安定的な供給が可能であること。また、臍帯を一旦凍結できるようになりましたので、無駄な培養をせず効率的にコスト削減をしながら培養が始められます。さらに、採取から最終製品まで私どもは無血清化を達成したので、これにより、安全性が高まります。臍帯凍結技術により、実は将来、自分の臍帯を用いた医療への応用ができる可能性もあります。

ここからは、臍帯の細胞治療、その応用ということで、造血細胞移植後の重症急性移植片対宿主病への応用のお話しをします。白血病とか、骨髄異形成症候群、再生不良性貧血など、骨髄を入れ替えなければ治らないという患者さんに対し造血幹細胞移植をします。そのソースとして骨髄、末梢血幹細胞、臍帯血があります（**図9**）。

ただ、造血幹細胞移植の副作用の一つとして、重症急性移植片対宿主病があります。これは何かというと、患者さんの骨髄に大量の抗がん剤、放射線でダメージを与え、そこに移植をしますが、移植後ドナーさんの細胞が生着して増えてきたときに、「えっ、これは私の体じゃないわ」と言って、ドナー



	臍帯	臍帯血	胎盤（絨毛膜）	羊膜
MSC含量	100%	5～10%以下	＞90%	>90%
起源（胎児-母）	100%胎児由来	100%胎児由来 造血幹細胞が豊富	採取部位に依存	胎児由来
採取方法	容易	量の確保に難	単離採取に難	単離採取に難
利点	組織ごと凍結保存が可能	臍帯血バンクを有効に使用できる	臍帯血採取後に採取が可能	臍帯血採取後に採取が可能

図6

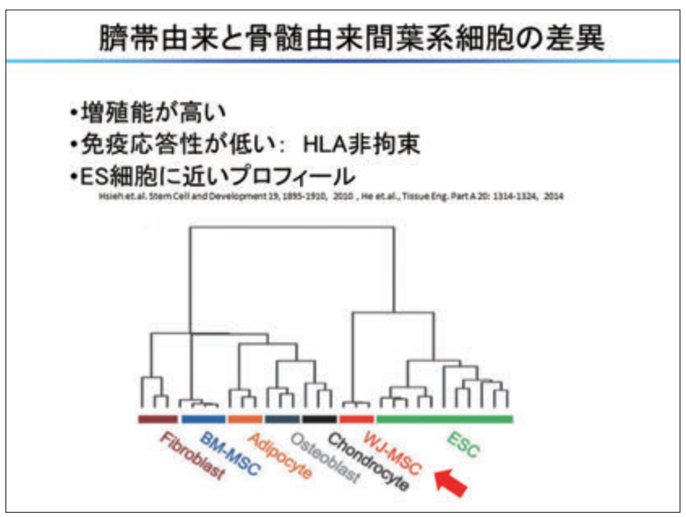


図7

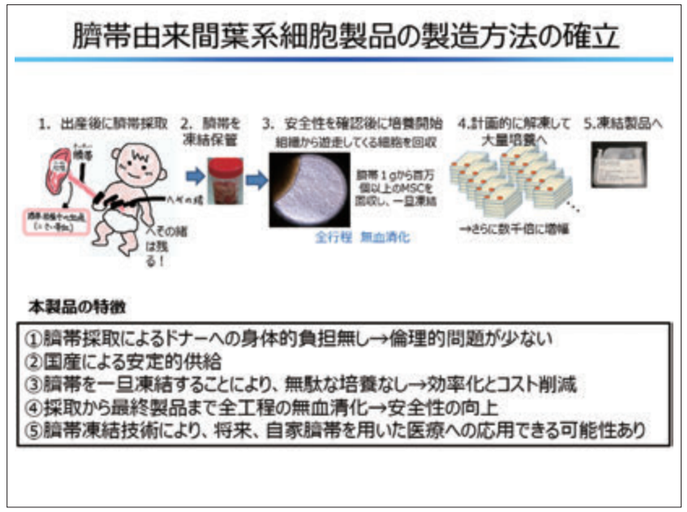


図8

図9

さんのリンパ球が患者さんを攻撃していきます。それを移植片対宿主病といいます。

主な症状は皮膚、皮疹です。肝臓、黄疸、消化管に出ると大量の下痢となります。まさにその症状は炎症、組織ダメージそのものです。そこに臍帯由来の間葉系細胞を投与すれば、効くのではないかと考えられました（**図10**）。こちらは実際に私どものところでつくった製品です。凍結されたているので、解凍して、注射器で吸って静脈注射という形で入れるだけです。

昨年７月から医師主導治験が始まり、現在３例目ということで、何例か有害事象が出れば最大 12 例までという形で進めています。私どもでつくったものを移植実施医療機関である東大医科研附属病院、虎の門病院、都立駒込病院で実施をしていただきます。また、治験調整事務局は千葉大の臨床試験部とし、医科研の TR・治験センターでこれをサポートするという体制です（**図11**）。

将来的には製薬企業による製品化、販売承認、市販化を目指しています。

今後の展開・展望について

このGVHDの治療が進んだ段階で、脳性麻痺に発展する可能性が高い新生児脳症への応用も考えています。

新生児脳症は**図12**にお示ししますような背景のある赤ちゃんは生まれたときに低酸素になり、炎症それから神経のダメージに発展します。そこの部分、つまり炎症やその後の神経ダメージを抑えるために臍帯由来の間葉系細胞を輸注しましょうという計画です。

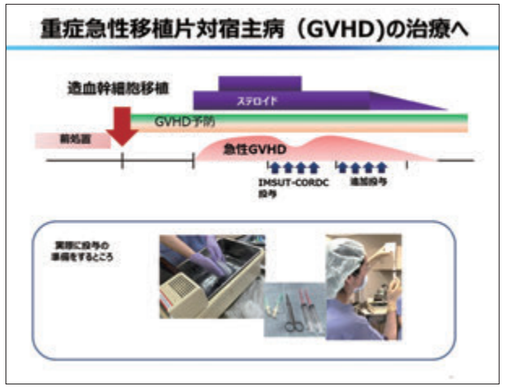


図 10

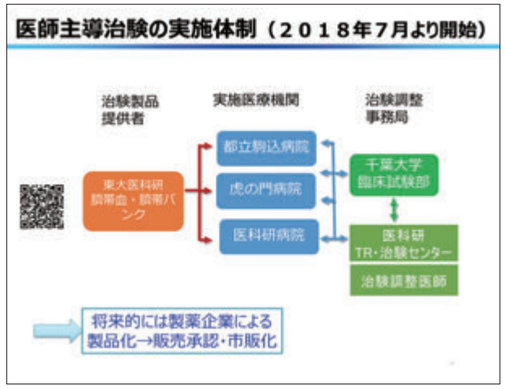


図 11

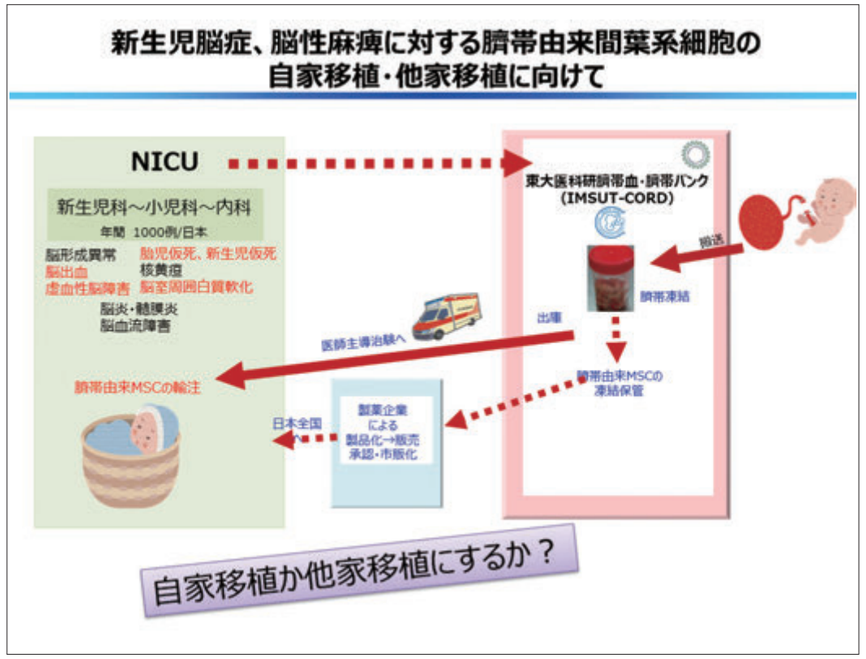


図 12

ただ、投与時期にもよりますが、この場合赤ちゃんの臍帯もとれる場合もあるわけですから自家移植も可能ではあります。赤ちゃん本人の臍帯にするか、他人からの健康な赤ちゃんで、既に保存してあるものにするかということを現在検討中です。

今後の展望ですが、私どもは東大医科研臍帯血・臍帯バンクを設置して、**図13**に示しますようないろいろなタイプ（同種非血縁、同種血縁、自家、疾患特異的）の臍帯血、臍帯を収集して、その臨床及び研究用のソースとして提供することを始めています。

現在、国内外の臨床研究の状況はここに掲げてあるとおりで、GVHD に関しては第Ⅰ相、新生児脳症、脳性麻痺は、現在治験の準備中です。そのほか、海外でもこういった膠原病、炎症、それから組織の損傷をメインとするような疾患に使われています。

最後に、細胞製品は、私どもだけでは開発はできません。企業の協力なくしてはできません。最終的には大量に細胞をつくって製品という形で仕上げるには、企業の方の開発が必要なこと、さらには承認、市販化することが必要になりますので、そのための細胞のソースを提供するバンクとしても機能していきたいと考えています（**図14**）。

ご清聴ありがとうございました。

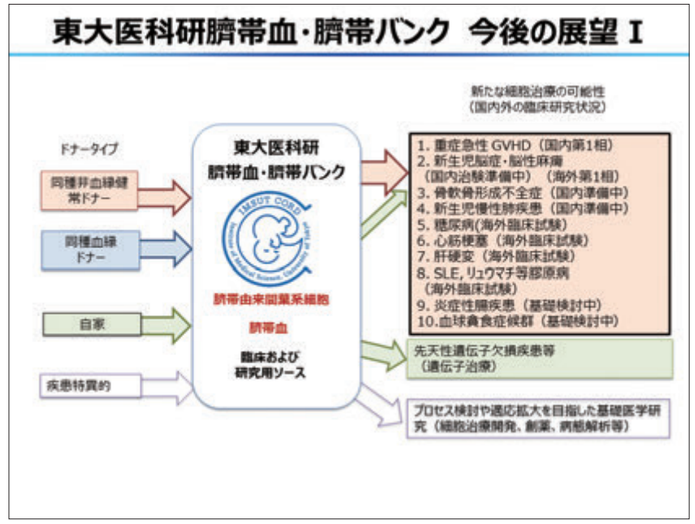


図 13

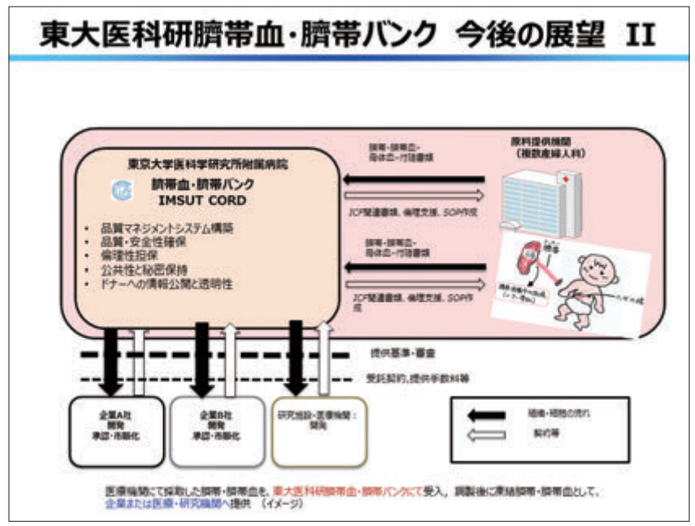


図 14

講 演 6

西中村　隆一
（にしなかむら　りゅういち）

熊本大学 発生医学研究所
所長/教授

略 歴

1987年
東京大学医学部医学科卒業
内科研修医及び腎臓内科医として
臨床に従事

1993年
アメリカDNAX研究所　客員研究員

1996年
東京大学大学院医学系研究科
博士課程修了

2000年
東京大学医科学研究所　寄付研究部門
客員助教授

2004年
熊本大学発生医学研究センター細胞識別
分野　教授

2009年
熊本大学発生医学研究所腎臓発生分野
教授

2016年
熊本大学発生医学研究所　所長　兼任

試験管内で腎臓をつくる

慢性腎臓病の問題点と腎臓再生の難しさ

私は試験管の中で腎臓をつくるという話をさせていただきます。これまでの話は主に細胞でしたが、これから私がお話しするのは臓器を丸ごとつくろうという試みで、はっきり言って、臨床応用にはまだまだ程遠いところにありますが、私どもの二十数年にわたる苦闘をお話ししたいと思います。

私、昔は腎臓内科医でしたが、臨床で患者さんに接しているといろいろな問題がありました。例えば腎臓機能が悪化すると、結局、人工透析になってしまいます（**図1**）。透析患者さんは増える一方で、現在32万人。これにより、医療費は年間1.5兆円以上かかっています。もちろん、腎移植をすることが有効ですが、ご存じのように、ドナー不足にあえいでいる。私としては、できれば試験管の中で腎臓をつくり、移植ができると、それは素晴らしいのにと思ったわけですが、それは非常に難しいわけです。

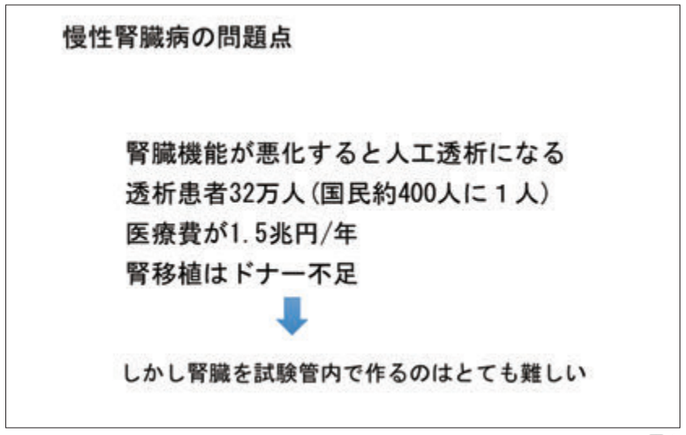


図1

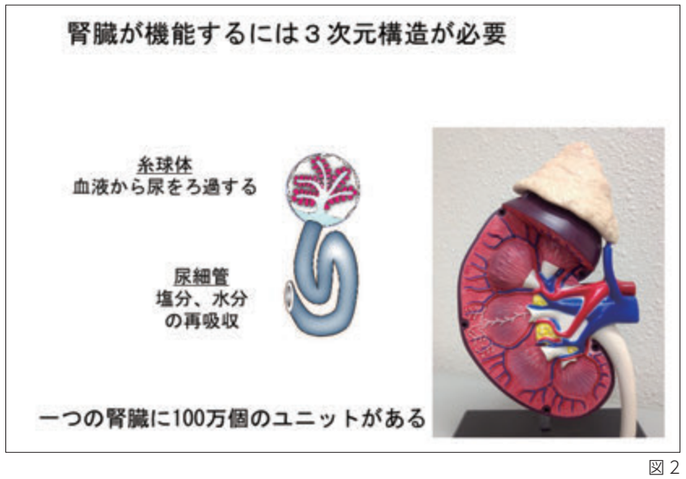


図2

それはなぜかというと、腎臓が機能するには３次元の立体構造が必要だからです（**図2**）。

ここで紹介したいのは、糸球体という構造がまずあり、これが血液から尿をろ過する装置です。そこからろ過された尿が流れていき、こちらのほうで必要な塩分や水分といったものを尿細管という場所が吸収して、不要なものだけが腎臓から出ていきます。

実は、こういったユニットが腎臓の表面の辺りに100万個ほど、人の腎臓では１個当たり100万個ほど、あると考えられています。つまり、心臓から流れてきた血液はここでたくさん枝分かれをして、100万個の糸球体に注ぐ。そして、そこから尿がこされたものが、今度は、またずっと１本に合わさって１本の尿管となり、腎臓から出ていき、膀胱に入っていく。そういうことです。こういったものを試験管内でつくるのは途方もないように考えられたわけです。

研究の開始から10年

しかし、90年代初頭、当時東大におられた浅島誠先生が、カエルだと試験管の中で腎臓のようなものをつくれるといったことを発表されました（**図3**）。これはカエルの受精卵ですが、0.3mm四方の小さい組織を採ってきて、培養して、ここにアクチビンとレチノイン酸という二つの因子を入れておくだけで、わずか３日間でこのようなカエルの腎臓のようなものができた。まだ腎臓とは言えません。腎臓の組織の一部ができる。

しかし、これは私にとっては非常に画期的で、カエルでこれができるのだったら哺乳類、つまりマウス、ヒトといったところからこういったものができるとすごく素晴らしいのではないかということで、浅島先生と共同研究を始めました。

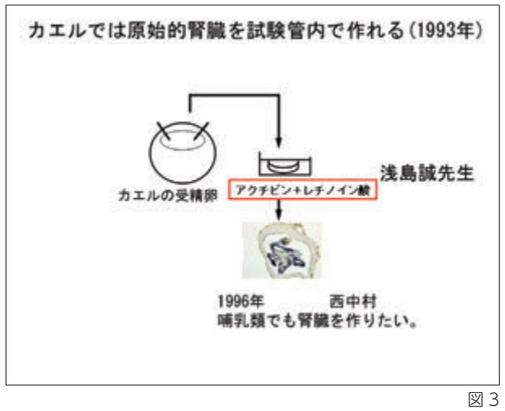


図3

図4

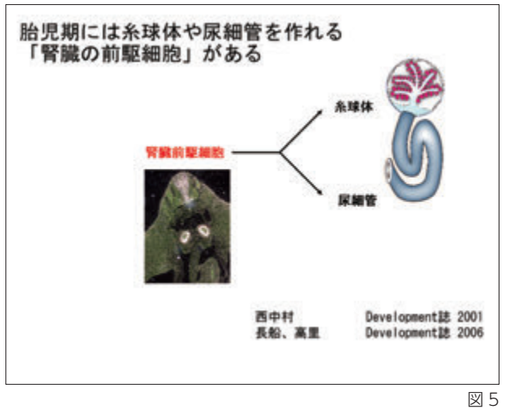


図5

しかし、当時は風向きが厳しく、みんな、そんなことはできっこないということで、腎臓研究はサイエンスではないと言われましたし、ある先生には、臨床医がカエルの研究をしてはいけない。そんなことをしたら臨床医に戻ってこられないと言われました。実際、そのとおりでした。

あと、私が結婚したときに、新郎は試験管の中で腎臓をつくろうなどという冗談のようなことを考えていますという祝辞をいただき、場内がドッとわく。そういった時代でした。

そこで、それでもめげずに３～４年かかり、実際は５年かかりましたが、腎臓に存在する新しい遺伝子を見つけました。**図4**の白いところがマウスの腎臓ですが、まずオタマジャクシで１つ見つけ、そのマウス版を取ってみたところ、このように白いところに、この遺伝子がたくさん出ていることを発見しました。

そして、この遺伝子が１個だけないマウスをつくってみたところ、きれいさっぱり腎臓が消えることも分かりましたので、この遺伝子は腎臓をつくるのに非常に大事だということが分かりました。

ここで５年がたっていますが、今度はこの細胞を取ってきて培養すると、どうやら糸球体や尿細管というものになるようだということを、あと５年かけて見つけました。つまり、非常に複雑だと思っていた腎臓の発生ですが、実は腎臓をつくるもとになる前駆細胞のようなものがここに隠れているのではないかということを見つけました（**図5**）。ここでだいたい10年。

マウスES細胞から糸球体・尿細管の作成

今度は、腎臓の前駆細胞を培養すると、このように糸球体、尿細管になるのであれば、これを ES 細胞、先ほどから話に出ていますが、マウスの ES 細胞、何にでもなる細胞ですね。これを試験管内でここまで持ってこられると理論的にはここまでいくはず。腎臓丸ごとではないかもしれないけれども、糸球体、尿細管という腎臓のユニットがつくれるはずではないかと考えたわけです（**図 6**）。

もちろん、それは非常に難しいのは分かっているので、いきなりポンとできるはずもないということで、今度は腎臓前駆細胞のさらにもとになる細胞がピカピカ緑に光るようなマウスをつくろうということを考えました。緑で光るいろいろなマウスは、遺伝子改変でつくることができるようになっていて、ピカピカ光る遺伝子も、長崎出身の下村先生がノーベル賞を取られたようなものです。私たちの動物の部屋には、緑で光るものとか、最近では赤く光るとか、青く光るとか、いろいろなマウスがいるわけですが、少なくとも腎臓前駆細胞のもとになる細胞がピカピカ光るものをつくった（**図 7**）。そして、これを経て、ここまで持ってこようということを考えたわけです。

ここのところを大学院に入ってきた太口君という人にやってもらうわけですが、彼も腎臓内科医を数年やり、腎臓病がなかなか治せないということで、私たちの大学院に入ってきてくれたわけです。彼が光っている細胞を一生懸命取ってきて、培養して、腎臓の前駆細胞をつくろうとするわけですが、当然、そう簡単ではない。なかなかうまくいかないということで、私はもう諦めかけていましたが、ある日、太口君がそれまで捨てていた緑で光らないほうの細胞を培養したところ、少しだけ前駆細胞のようなものができてくるのではないかということを見つけました。

ということは、腎臓の一番のもとは緑で光るところにあるというのが、もしかして間違っているのではないかということになります。つまり、教科書に書いてあることが違う。では、一体それはどこにあるのかということで、私たちが着目したのは**図 8** の絵の黄色で書いてあるところです。理由は時間の関係で省きますが、ここら辺にあるのではないかと思いました。

しかし、今度はそれを証明するためには、こちらが緑に光るマウスが必要になります。そうすると、それをつくるのにまた 1 年、2 年がかかります。世の中にこんなマウスはいないかと探しましたが、論文には載っていませんでした。やはりないかと思ったのですが、私たち熊本大学の発生医学研究所はいろいろな発生をやっている研究室があるので、その一つである佐々木洋先生の研究室にトコトコと階段を下りていき、「ここら辺が光るマウスを探しているけれども、誰か持っている人を知らないか」と聞いたところ、彼が「俺が持っている」。

彼は全く別の目的でここが光るマウスを持っていました。そして、そのマウスは、まだ論文としては未発表で、誰も知らない。そして、それが幸いなことに廊下を挟んで私たちのマウス小屋の反対側にいることも分かりました。そこで早速、このマウスをいただき、解析をしたところ、確かに、ここから腎臓の前駆細胞ができてくることが分かったわけです。

ということで、今までは腎臓にならないところから一生懸命やろうとしていたのでできなかったわけですが、本当のところが見つかると、ここからちゃんとステップを踏むと腎臓前駆細胞ができ、糸球体と尿細管ができることが分かりました（**図 9**）。

そこからまた苦労して、今度はマウスの ES 細胞からやると、このようにして、5 ステップ以上をかけ、糸球体と尿細管が試験管内でできたわけです。私は非常に感動して、涙ぐみながら太口君と握手をしまして、よくやったということで、喜び勇んで論文をつくって投稿したわけです。

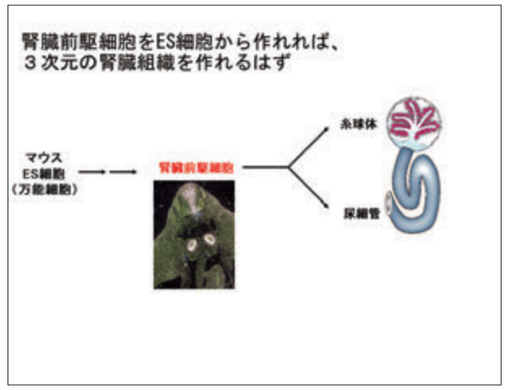


図 6

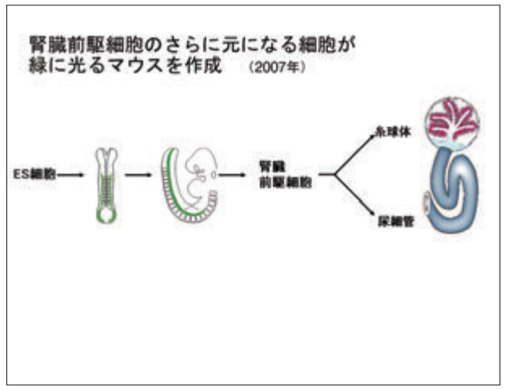


図 7

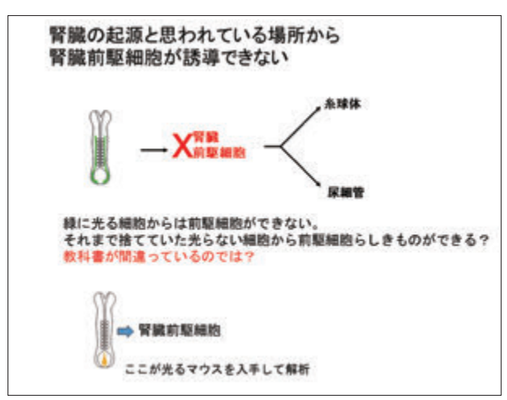


図 8

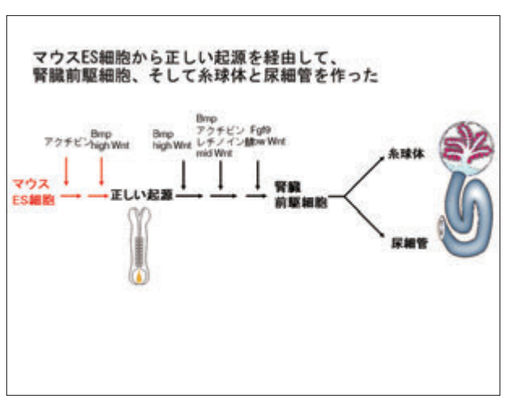


図 9

せっかくここまでやったのだから、「太口君、最後まで完投しなさい」ということで、この方法を太口君に伝授して、彼がマウスでつくったこの方法を試してもらった。

ここから一体何年かかるのかと思いましたが、わずか 2 ～ 3 カ月でここがクリアされ、最初のところだけが少し違うのですが、あとはほぼ同じプロトコルでヒトの iPS 細胞から腎臓前駆細胞ができ、そして糸球体と尿細管ができました（**図 10**）。これがヒトの iPS からつくった糸球体ということになりました。ようやく論文が通った。太口君も大学院を卒業できた。

ヒトiPS細胞でも糸球体・尿細管を作成

しかし、残念なことに 1 週間で却下されました。なぜかというと、編集部が言うには、非常におもしろい。しかし、今の時代、ヒトでもやってほしい。カエルからマウスにくるまで既に 17 年が経過しています。だから、ここでヒトというと一体何年かかるのか。太口君は大学院を一体いつ卒業するのかということになってしまうので困ったと思いました。

もちろんこの間に、というのは、私たちがこうやって苦闘している間に山中先生が iPS 細胞をつくっておられます。そして、それがマウスだけではなく、ヒトでもつくられています。つまり、編集部が言っていることは、ヒトの iPS 細胞でも同じことをやってみせろということです。私どもも、もちろんこういったことを言われる可能性は読んでいたので、1 年ぐらい前から山中先生がつくられた iPS 細胞を研究室に導入して、私自身が培養できるようにしていました。

患者さん由来のiPS細胞からネフローゼ症候群の初期の異常を再現

今度は糸球体で、血液が入ってきて、クルクルッと回って出ていきますが、ここで尿がこちらにこされます（**図 11**）。ここのところは非常に大事で、例えば血液中のタンパク質が漏れてはいけないわけです。ですから、皆さまが学校健診とか職場健診で蛋白尿がマ

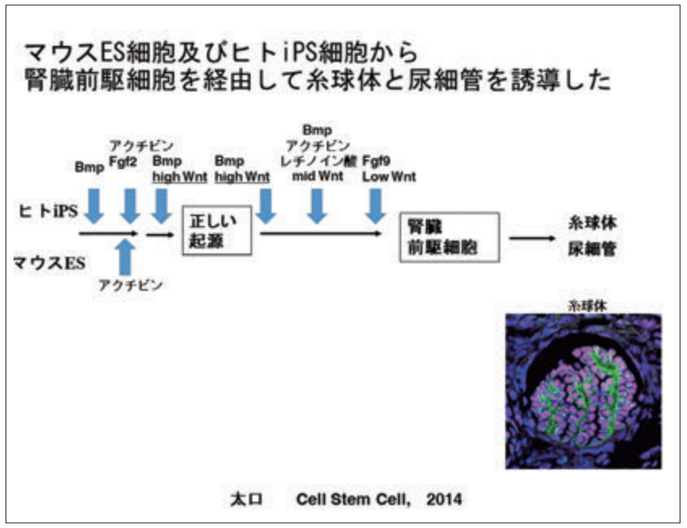


図 10

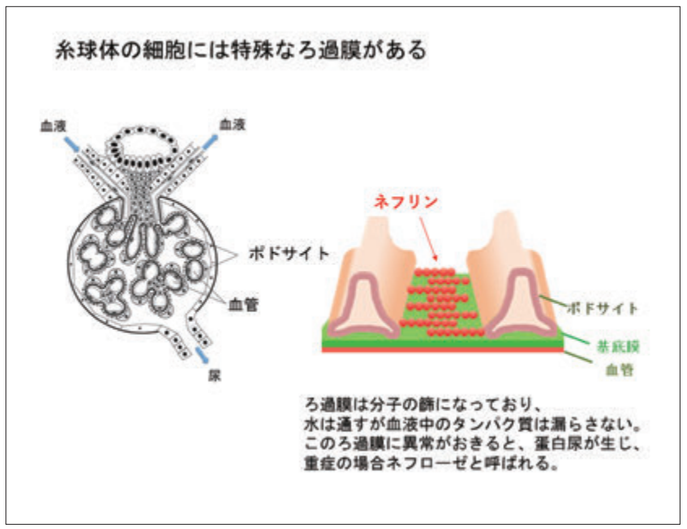


図 11

イナスになっているはずですが、ここに特殊なろ過膜というものが存在して、このろ過膜が分子の篩になっています。分子の篩の穴が非常に小さいので、血液中のタンパクが漏れないようになっています。しかし、このろ過膜が異常になると蛋白尿が漏れます。そして、重症の場合はネフローゼと呼ばれるわけです。

私たちは、生まれたときから重症のネフローゼを持っている患者さんを見つけ、この人の細胞をいただき、iPSをつくりました。そして、iPSから先ほど太口君が見つけた方法により、今度は谷川君がここをやったわけですが、谷川君が腎臓の糸球体のほうに持っていくと、**図12**のように上が正常、下が患者さんですが、明らかに赤い点々が下にはないことが分かります。

こちらがろ過膜をつくっているタンパクですが、これがこのようにこん棒状になり、点状にあるのが分かると思いますが、これがこの患者さんでは一切ないことが分かります。つまり、この患者さまは既に生まれて、病気がひどくなっているわけですが、この患者さんからiPSをつくり、もう一回、試験管内で腎臓をつくることにより、この患者さんが恐らく最初にお母さんの体で病気が起きるその瞬間の像がここに撮れていることになります。ですから、患者さんの初期の異常が再現できたことになります。

現在、これを使い、これを治すような薬を探さないといけないということを今やっているところです。

マウスのES細胞で腎臓の立体構造を再現

今お話ししたのは、iPS細胞から腎臓前駆細胞をつくり、糸球体と尿細管をつくるという話。ここを太口君が誘導し、そしてこれを病気に谷川君が応用したわけですが、実際の腎臓はどうなっているかというと、こうなっています（**図13**）。

これはマウスの腎臓の写真ですが、緑のところが腎臓前駆細胞です。ですから、私たちはこの腎臓のほぼ表面にあるところをつくったことになります。しかし、本当の腎臓は、このように赤で書いてありますが、尿管芽というもの。要するに、このように分岐している構造がこれを全部集めている。つまり、こちらで糸球体や尿細管でつくられる尿が1個1個集まってきて、全部1本につながり、外に出ていかないといけない。そうでないと尿は流れないわけです。つまり、一番外側だけをつくっても意味がなく、尿管芽というこの赤い部分をつくらなければいけない。

では、こういった枝分かれのような構造を試験管内でつくることは一体可能なのかどうか。

ここで、また太口君と一緒に考えるわけです。マウスのES細胞から尿管芽までどうやってつくろうか。恐らく、ものすごくたくさんステップがあるのではないかと考えるわけです。一つ一つのステップに1000通りの可能性があるとすると、成功する確率は1000分の1×1000分の1×1000分の1×1000分の1になります。これだとなかなか難しい。

私たちがとった方法は、むしろ逆から行く方法です（**図14**）。1日前から取ってきて、ここの1000通りを、まず一通りに決めましょう。それがもしできたら、さらに1日さかのぼり、またこれを一通り決めましょう。こうしていくと非常に大変ですが、論理的にはいくらステップがあっても一通りに決まるはずであるということで、太口君がコツコツとここを決め、ここを決め、ここを決めといったようにやっていったところ、残念なことに熊本地震が起きます（**図15**）。

4月14日で、私はこの2週間前に発生医学研究所の所長になっていて、非常にラッキーな所長です。

高層階、このようになっていますし、非常に高価な機械も壊れていて、建物もひびが入り、雨が入ってきてというような形で、非常に惨憺たるありさまでしたが、おかげさまで山中先生をはじめ非常にたくさんの研究者の方、あるいは一般の方に支援していただき、10カ月ぐらいで建物の内部は回復。そして、昨年8月にようやく外側の建物のいろいろなひびとか、そういうものも完全復旧したので、本当にご支援をありがとうございます。

しかし、私たちは実験をかなり早く再開しています。地震の3～4週間後ぐらいには、まだかなり余震が来ていて、建物はほこりだらけで、窓は開かないし、何人かの人は、まだ車中泊をしている状況でしたが、実験を再開していて、2017年に尿管芽の誘導法が完成しました。

そして、マウスのES細胞からこのように腎臓前駆細胞と尿管芽を誘導します。そして、今度は間質細胞の三つを混ぜると、ちゃんとこのような構造ができてくる。ちゃんと枝分かれをする尿管芽の周りに腎臓の前駆細胞が分布していて、そこに糸球体と尿細管がある。こういった立体構造が試験管内でできたことになります（**図16**）。

ヒトiPS細胞からの腎臓構造再現に向けて

現在、ヒトのiPSからも尿管芽はできています（**図17**）。しかし、残念なことに、実は腎臓をつくるにはあともう一つ前駆細胞が要ることが、この過程で分かってきました。マウスの場合は、胎仔からこれを取ってくることで先ほどお見せしたような構造ができるのですが、まさかヒトの胎仔からこれを取ってくるわけにはいかないので、ヒトのiPSからこれを誘導する必要があります。ですから、今後の課題は、この三つ目をヒトのiPSからつくることにより、先ほどのような腎臓構造をつくりたいと考えているわけです。

しかし、まだまだやることはたくさんあります。それができても、まだこういう太い血管をつくらないといけないし、1本の出ていく管もつくらないといけないし、もちろん安全、その他いろいろな問題がまだたくさんありますが、腎臓を試験管内でつくることは夢ではなく、到達可能な目標になったのだと考えていて、太口君や谷川君をはじめ、私のラボのメンバーに深く感謝したいと思います。ご清聴、どうもありがとうございました。

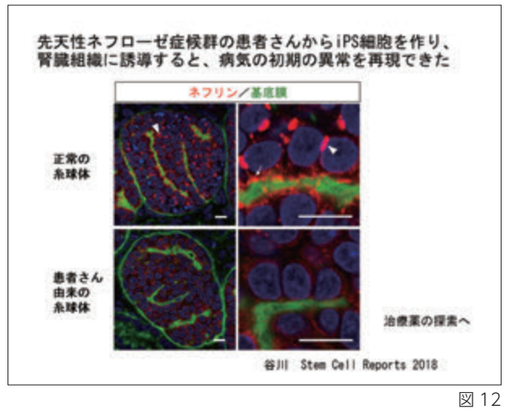


図12

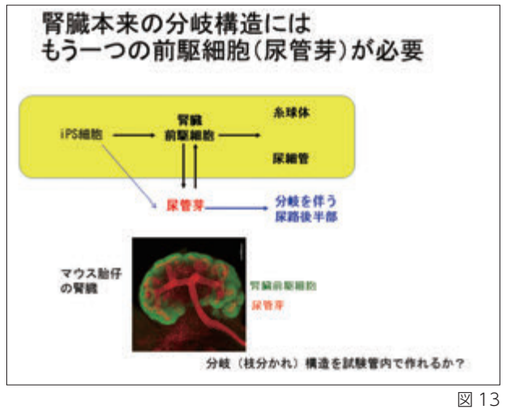


図13

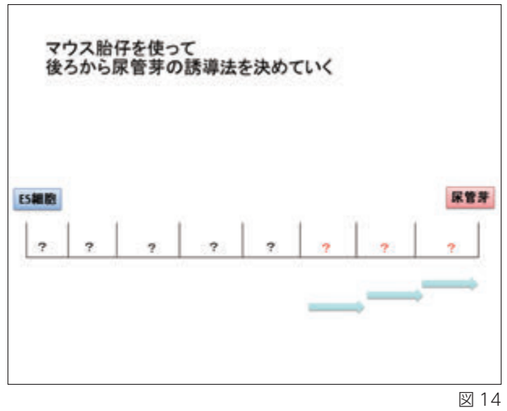


図14

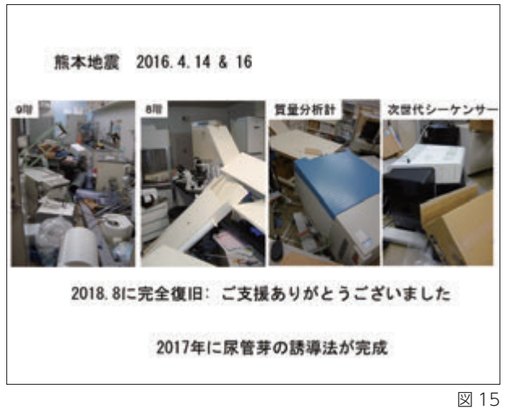


図15

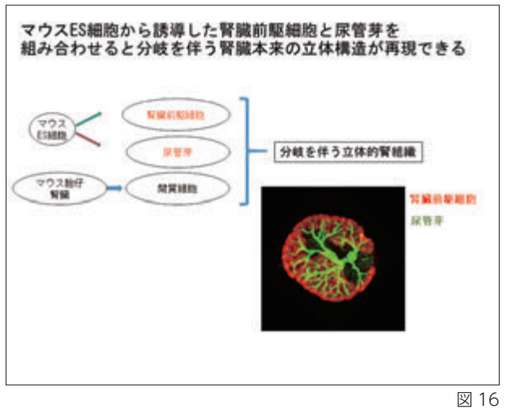


図16

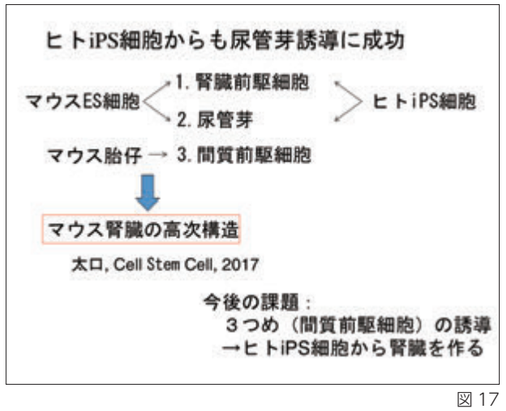


図17

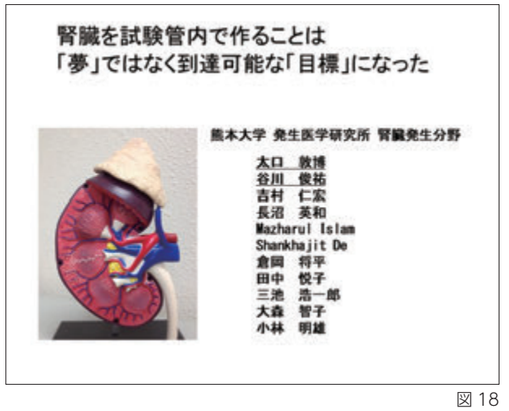


図18

特別講演

山中　伸弥
（やまなか　しんや）

京都大学 iPS細胞研究所
所長/教授

略歴

1987年3月　神戸大学医学部　卒業
1987年7月　国立大阪病院　臨床研修医
1993年3月
大阪市立大学大学院医学研究科博士課程　修了
1993年4月
Postdoctoral Fellow, Gladstone Institute of Cardiovascular Disease, San Francisco, CA, USA
Research Fellow , University of California, San Francisco, CA, USA
1996年1月
日本学術振興会　特別研究員
1996年10月
大阪市立大学医学部薬理学教室　助手
1999年12月
奈良先端科学技術大学院大学遺伝子教育研究センター　助教授
2003年9月
奈良先端科学技術大学院大学遺伝子教育研究センター　教授
2004年10月
京都大学再生医科学研究所再生誘導研究分野　教授
2007年8月
Senior Investigator, Gladstone Institute of Cardiovascular Disease, San Francisco, CA, USA
2007年9月
Professor of Anatomy, University of California, San Francisco, CA, USA
2007年10月
京都大学物質―細胞統合システム拠点　教授
2008年1月
京都大学物質―細胞統合システム拠点
iPS細胞研究センター　センター長
2010年4月 ～
京都大学iPS細胞研究所　所長
2012年6月 ～
京都大学iPS細胞研究所　教授
2012年6月 ～
京都大学　物質-細胞統合システム拠点
連携主任研究者
2013年4月 ～
京都大学　物質-細胞統合システム拠点
学術顧問

iPS細胞研究アップデート

iPS細胞の優れた能力を再生医療に活用

いま AMED の支援で行っている iPS 細胞の研究についての進捗状況をご紹介したいと思います。

図 1 のようにネズミや人間の皮膚の細胞に、上に書いている四つの遺伝子を導入すると、皮膚だった細胞の性質がコロッと変わり、幹細胞になることを見つけました。この細胞に iPS 細胞という名前を付けました。

マウス iPS 細胞は 2006 年に、人間の iPS 細胞は 2007 年に報告しています。ということで、人間の iPS 細胞は亥年生まれであり、今年亥年なので、ちょうど一回り。政治家の方にとっては、亥年は大変な年らしいですが、私たちにとってはこの亥年というのは非常にいい年です。

この iPS 細胞は二つの能力があります（**図 2**）。まず、ほぼ無限に増やすことができます。お金と場所さえあれば、100 億個でも 1000 億個でも 1 兆個でも増やすことができます。

そして、増やした後で、さらにいろいろな刺激を加えることにより、さまざまな細胞につくりかえることができます。脳の神経細胞ですとか、心臓の筋肉の細胞、血液の細胞、骨の細胞。理論上はありとあらゆる細胞をつくりだすことができます。

したがって、iPS 細胞の技術を使うと、人間のありとあらゆる細胞を、必要なときに必要な量だけ準備できる、そういう可能性が生まれたわけです。

最初は皮膚の細胞からつくっていたわけですが、今はもっと簡単に採取できる細胞からもっぱらつくっています。それが血液です。

血液の中のリンパ球という細胞があります。免疫をつかさどる大切な細胞です。リンパ球はぷかぷか浮いている細胞で、あまり増えません。このリンパ球に先ほどの遺伝子を送り込むと、1 カ月ぐらいの時間がかかりますが、性質も見た目も全く違う細胞に変わります。それが iPS 細胞です（**図 3**）。

iPS 細胞になると、ぷかぷか浮いていたリンパ球がペチャっと培養するお皿の底に張り付いて増えるようになります。そして、リンパ球はほとんど増えないのですが、iPS 細胞になると、どんどこどんどこ増えるようになります。

細胞の培養はこういうプラスチックのお皿で行います。直径 10cm のお皿にだいたい 100 万個ぐらいの細胞を培養することができますが、iPS 細胞になると、この 10cm のお皿を 100 枚、1000 枚、1 万枚と増やすことができます。

増やした後で、さらにいろいろな刺激を加えると、いろいろな細胞に変えることができます。例えば、**図 4** のような拍動する心筋、心臓の筋肉の細胞を大量につくりだすことができます。

この技術を用いて、これまでに治すことのできなかった病気やけがを治そうと、たくさんの研究者が、いま一生懸命、みんなで努力をしています。

どういう病気の克服の方法があるかというと、二つあります（**図 5**）。下に書いてある再生医療と薬の開発。この二つの大きな iPS 細胞の利用方法があります。どちらも途中までは一緒で、血液や皮膚から iPS 細胞をつくり、iPS 細胞から病気になっている部分の細胞、神経、心臓、筋肉、肝臓の細胞をつくり、これを患者さんに移植して機能を再生しようというのが再生医療です。

一方で、患者さんには移植せずに、大学や製薬企業の実験室で細胞を使い、薬の開発を行う。こういう使い方も非常に大きな iPS 細胞の使い方として期待されています。

きょうはこの二つについて、それぞれ簡単に進捗をお話ししたいと思います。

iPS細胞を使用した最先端の再生医療研究とiPS細胞ストック

まず、再生医療の話をします。この AMED のシンポジウムでも何度もお話ししていますが、iPS 細胞を使った再生医療ということで申しますと、日本が世界の最先端、先頭を走っています。アメリカよりもイギリスよりも、どの国よりもリードしています。

一番先頭を走っておられるのが、この高橋政代先生のチームです。高橋先生は眼科医でもあります。加齢黄斑変性と呼ばれる病気があり、高齢化、加齢に伴い、いま日本でもどんどん増えています。60 歳以上になると数パーセントがこの病気になるのではないかということで、決して人ごとではない病気です。

今も一生懸命スライドを見ていただいていると思いますが、網膜で光を受け止め、スライドが見えるわけです。網膜は何種類かの細胞が層状に何重かになっていて、その一番後ろで光を漏れないようにするというか、黒い、光を通さない色素が沈着した 1 層の細胞があります。この黒い細胞、裏打ち細胞が加齢に伴い破れてしまったり、もしくは分厚くなりすぎてゆがんでしまう。それにより光を正確に受け取れなくなる。最終的には失明してしまうという大変な病気です。

人間の iPS 細胞は 2007 年にできましたが、すぐに高橋先生のチームが

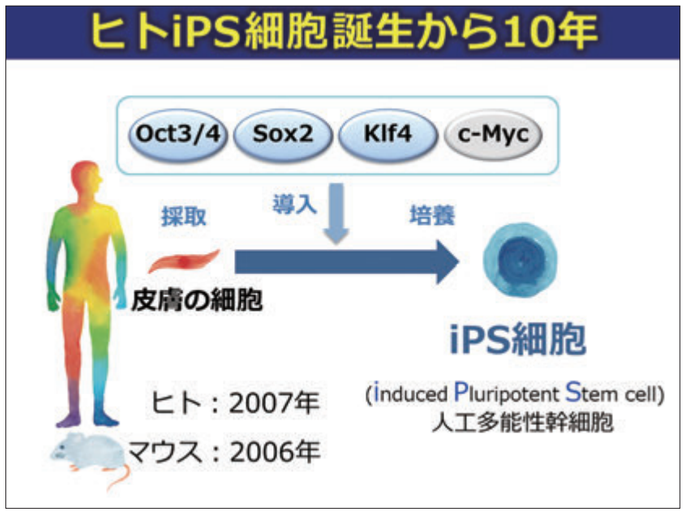


図 1

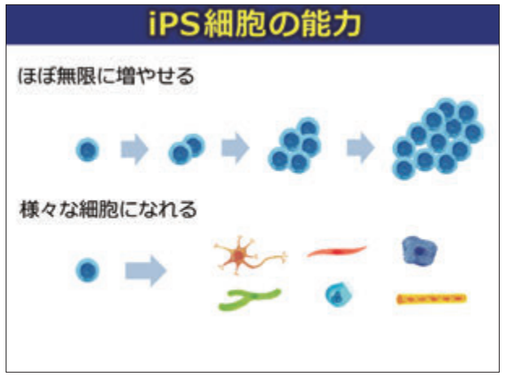


図 2

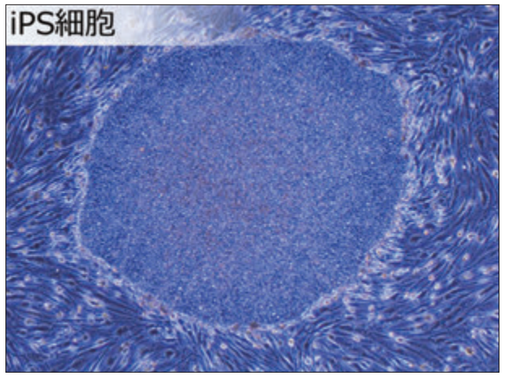


図 3

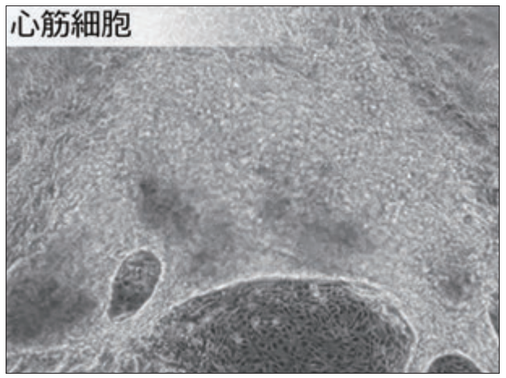


図 4

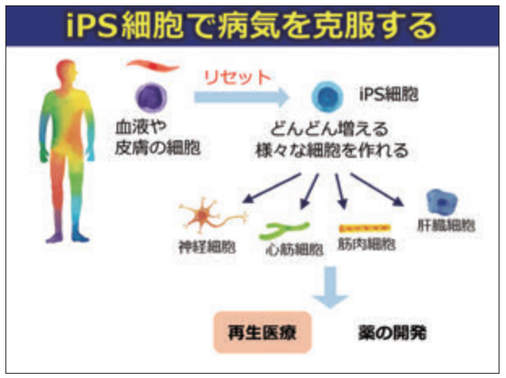


図 5

この病気の iPS 細胞を使った治療法開発に取りかかりました。患者さんの皮膚の細胞から iPS 細胞をつくりました。そして、それを増やした後で、この左上に写真がありますが、網膜の細胞をつくり直し、シート状に加工しました。その顕微鏡写真が背景になっていますが、細胞 1 個 1 個、黒い色素が沈着している細胞です。この細胞のシートを必要な四角い大きさに切り取り、患者さんの傷んでしまっている網膜の細胞と入れ替える手術が 2014 年、世界に先駆けて行われました（**図 6**）。

iPS 細胞を使った再生医療の手術としては世界初の臨床研究でした。患者さんは非常に順調に経緯して、1 年半ぐらい前に論文としてまとめておられます。手術をしたほうの目は、それ以降、進行がピタッと止まり、一定の効果があったことをこの 1 例目から学びました。

結果だけ見たら非常に良好だったのですが、同時にこの 1 例目の臨床研究、私たちも少しお手伝いしましたが、非常に大きな課題も学びました。

どういう課題かというと、時間がかかることです。これが患者さんご自身の細胞を使う再生医療です。まず、患者さんの皮膚や血液の細胞を採取して、iPS 細胞をつくります。iPS 細胞の品質を評価して、合格した iPS 細胞から網膜の細胞を分化誘導して、最終的にもう一度、網膜の細胞の品質を評価する。それからやっと移植するということで、いくら頑張っても半年から 1 年近い時間がかかってしまいます。

半年、1 年たつと患者さんの状態が変わってしまい、手術できなくなることも多いです。心臓の病気や肝臓の病気だと、半年、1 年待っている間に患者さんが亡くなってしまうこともあります。

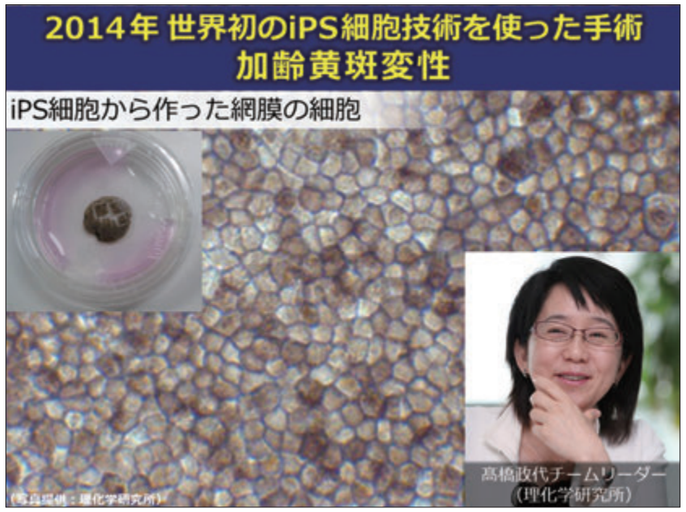


図 6

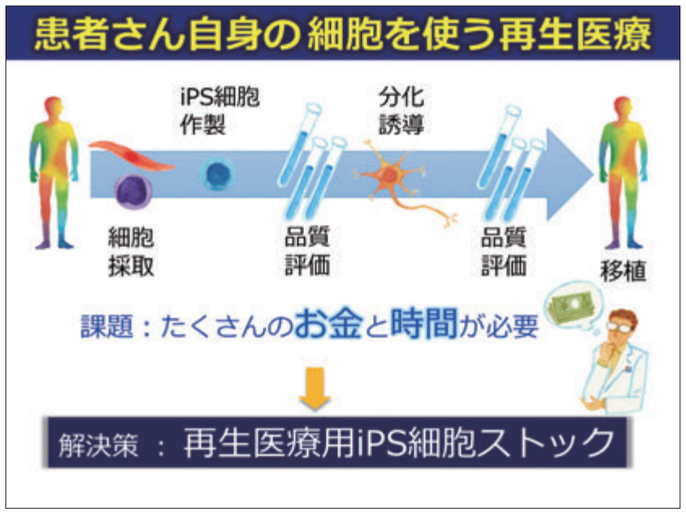


図 7

それから、もう一つ大きな問題は、お金が非常にかかることです。私たちは品質評価をお手伝いしましたが、この品質評価だけで数千万円、1 億円に近いようなお金がかかってしまうことを 1 例目の臨床研究で痛感しました。

患者さんご自身の細胞を使うことを専門用語で自家移植といいますが、課題は非常にたくさんのお金と時間が必要であることです。お一人、お二人の患者さんの場合はまだしも、何百人、何千人という方に治療をしようとすると、高い高いハードルであることが分かりました。

そこで、どうすればこの問題を解決できるかということで、AMED の支援で私たち iPS 細胞研究所を中心に再生医療用の iPS 細胞ストックという事業を進めています（**図 7**）。これは患者さんご本人の細胞を毎回つくるのはお金と時間がかかりすぎるので、健康な方からあらかじめ細胞をつくっておこうという事業です。

この事業を**図 8** のように服で例えて説明すると、1 例目の手術はこんな感じで、お一人お一人のために完全オーダーメードのスーツをつくる。これは非常にいい、ぴったり合うスーツがつくれるわけですが、問題は価格が高くなるのと時間がかかりすぎる。あしたスーツが必要だといったら、間に合わない。しかも、何万円もかかってしまうという問題があります。

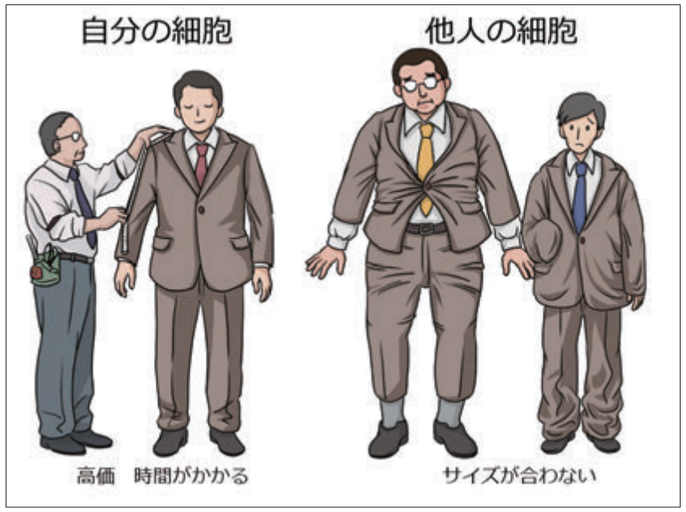


図 8

図 9

では 1 着だけつくっておき、これを大量生産して、誰が来てもこのスーツを着てもらおうという考えもあるわけです。しかし、これはたまたまサイズが合えばいいですが、ほとんどの人の場合は小さすぎる、もしくは大きすぎるということで、なかなか大変であるという問題があります。

服の場合はどうしているかというと、10 種類ぐらいのサイズをあらかじめつくっておけば、どういう方が来られても、だいたいはその方に合う服がある。そして、あしたの何か急な用事にも間に合う。しかも、価格もオーダーメードに比べるとずいぶん安価につくることができる。これにより私たちもずいぶん助かっているわけですが、iPS 細胞でも同じようなことをしようと再生医療用の iPS 細胞ストック事業を進めています。

細胞の場合はサイズを合わせる必要はありません。大きさは私も皆さんもだいたい同じ大きさです。細胞の場合、何を合わせるかというと免疫のタイプです。お一人お一人、私、皆さま、全員、基本的に違う免疫のタイプを持っています。免疫の違うタイプの細胞を移植すると拒絶反応が起こってしまい、患者さんを治すどころか、場合によっては拒絶反応で亡くなってしまうという問題があります。

私たちは服でいうサイズの代わりに、拒絶反応を起こしにくい、そういう少し特殊な免疫のタイプをお持ちの方から iPS 細胞をつくっています。数百人に 1 人おられますので、この会場にも 1 人か 2 人はおられるかもしれません。そういう方を私たちはスーパードナーと呼んでいます。そのスーパードナーの方、ほかの方にその人の細胞を移植しても拒絶が起こりにくい方を探してきて、その方から iPS 細胞をあらかじめつくっておこうというのが、この再生医療用 iPS 細胞ストックの戦略です（**図 9**）。

最大の問題は、このスーパードナーの方が稀であるということで、一から探すと大変な労力です。

では、どうするか。私たちは幸いに

も日赤（日本赤十字社）の協力を得ることができています。日赤は血小板の献血、骨髄バンク、また臍帯血移植のバンク事業をされていて、何万人、何十万人というドナー登録をされている方々の免疫のタイプをすでにお持ちです。この日本人の膨大な免疫のタイプの情報を、倫理的に問題のない形で私たちは利用させていただき、スーパードナーの方を効率よく、すでに 20 名以上同定しています。

このスーパードナーの方からご協力いただける旨の連絡をいただくと、京大病院や東京駅前の海上ビル診療所、もしくは名古屋の日赤病院に来ていただき、説明をして同意していただいた場合には採血をさせていただく。臍帯血バンクの場合は、5 年たつと基本的に臍帯血移植に使われなくなります。10 年たつと廃棄処分になるわけですが、iPS 細胞は 5 年たっても 10 年たってもつくることができるので、臍帯血移植に使われなくなった臍帯血でスーパードナー由来のものをいただきます。

そして、京都の iPS 細胞研究所に非常に高度な管理された細胞製造施設があります。そちらで iPS 細胞を一生懸命つくり、あらかじめ徹底的に品質評価して、合格したものをストックとして出荷しています（**図 10**）。2015 年から出荷を始めています。

今、どれくらいまで進んでいるかというと、これまでのところ、3 種類の免疫のタイプのスーパードナーの iPS 細胞を、すでにいろいろな国内の機関に出荷しています。この 3 種類だけで日本人の 32%、だいたい 4000 万人近くがカバーできます。

間もなくもう 1 種類提供できる予定なので、これがそろうと日本人の 37%、3 分の 1 強、4500 万人ぐらいがカバーできるようになります。

この iPS 細胞ストックの細胞は、すでにたくさんの日本の研究者や企業の方に提供しています。そして、この細胞を使った臨床研究も始まりました。今、たくさんの病気やけがに対し、このストックを使った再生医療の準備が進んでいます（**図 11**）。網膜の高橋政代先生もそうですが、目の角膜の病気もあります。これも失明の危険がありますが、大阪大学の西田幸二先生が間もなく臨床試験を始められると思います。

心臓も、阪大の澤芳樹先生や慶應義塾大学の福田恵一先生が心不全に対し

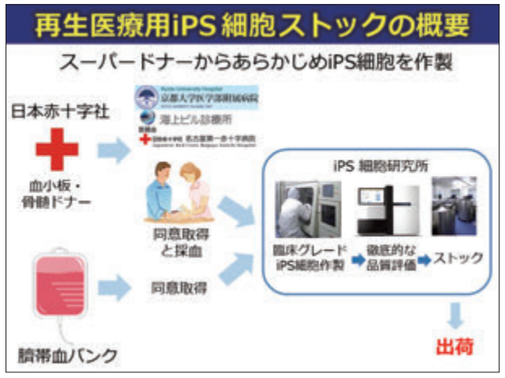


図 10

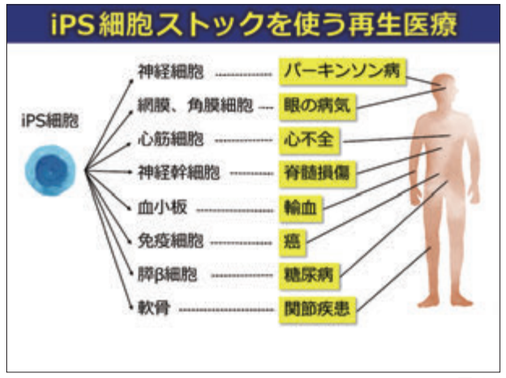


図 11

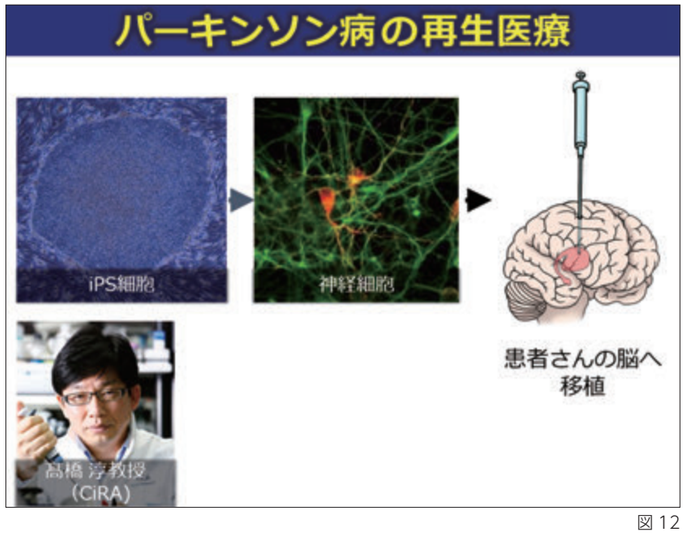


図 12

iPS 細胞由来の心筋細胞を再生医療に使おうとされています。脊髄損傷は慶應の岡野栄之先生等が精力的に進めておられます。もう間もなく臨床研究、治験といった、患者さんにご協力いただき安全性と効果を確かめる段階に次々に到達しつつあります。

実際、手術が行われた第 1 号が加齢黄斑変性でしたが、去年、ほかの病気に対しても手術が始まりました。

それがパーキンソン病です。この後パネルディスカッションにも登場されますが、私たちの研究所の髙橋淳先生、彼が iPS 細胞からパーキンソン病の原因となっている特殊な神経細胞をつくりだすことに成功しています。サルのパーキンソン病のモデルで安全性と効果の検証を十分に重ね、実際の人間の患者さんの脳へ移植する準備が整いました（**図 12**）。

そして去年、この治験が厚生労働省に認められ、10 月に 1 例目の移植手術が京大病院で行われました。詳細はこの後、髙橋先生ご自身からご説明があると思います。

また、私たちの研究所の江藤浩之先生は iPS 細胞から血小板や赤血球という血液の細胞をつくる（**図 13**）。日本は高齢化社会で輸血の需要はどんどん増えているわけですが、日赤の尽力でいま何とか献血でぎりぎり供給が間に合っている状況です。このまま少子高齢化が進むと、輸血が必要な高齢者がどんどん増え、献血をしてくれる若者はどんどん減るということで、誰がどう考えても、もう 5 年もすれば献血だけでは足りなくなるという事態が想定されます。しかし、献血を補う方法として、iPS 細胞から血液をつくることを江藤先生やほかのたくさんの先生が進めています。

江藤先生の血小板はかなり進んでいて、こちらも去年、臨床研究の実施が厚労省により認められています。

今、2 人に 1 人は、日本人はがんになるという、まさにがんは国民病になりました。がんの治療法は従来、手術と抗がん剤による治療、そして放射線療法の三つがあるわけですが、それに加え、いま免疫療法という第 4 の治療―昨年末、本庶佑先生がノーベル賞を受賞されたのも免疫療法ですが―が非常に期待されています。

免疫細胞、iPS 細胞をつくるもとであるリンパ球が担うわけですが、免疫細胞は外から入ってくるインフルエンザウイルスやいろいろな細菌もやっつけてくれるのですけれども、体の中でできたがん細胞も敵とみなしてやっつけようとします。ところが、がん細胞は若返り、ものすごく元気になりますが、免疫細胞は加齢に伴い元気をどんどん失っていきます。残念ながら多くの場合は免疫細胞ががん細胞に負けてしまい、がんががーっと広がる現状があるわけです。

本庶先生のつくられたのは、この免疫細胞がんを攻撃するのを促進するような薬ですが、いま違うアプローチで、例えば私たちの研究所の金子新准教授は、免疫細胞から iPS 細胞をつくっています（**図 14**）。

iPS 細胞は細胞レベルでは若返ります。元気になります。そして、いくらでも増やすことができます。増やした後でもう一度、免疫細胞につくりかえることができます。非常に都合のいいことに、がんを攻撃するという記憶はしっかり覚えているので、もう一度がんを攻撃する免疫細胞を大量に作ることができます。こういった研究をいろいろな製薬企業とも一緒に協力しながら進めています。

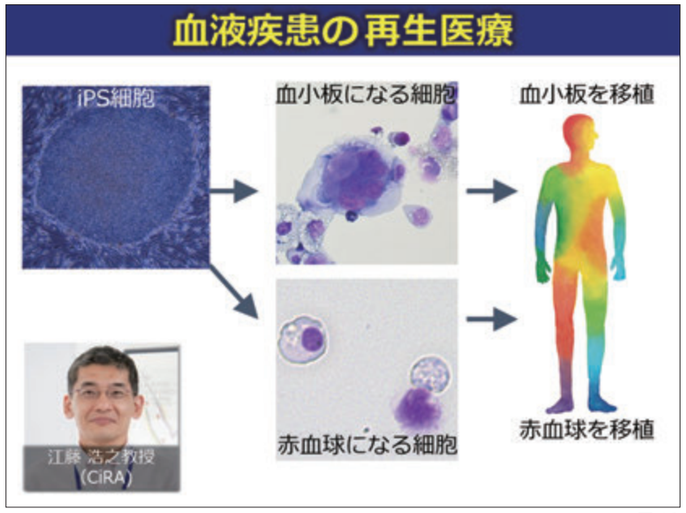


図 13

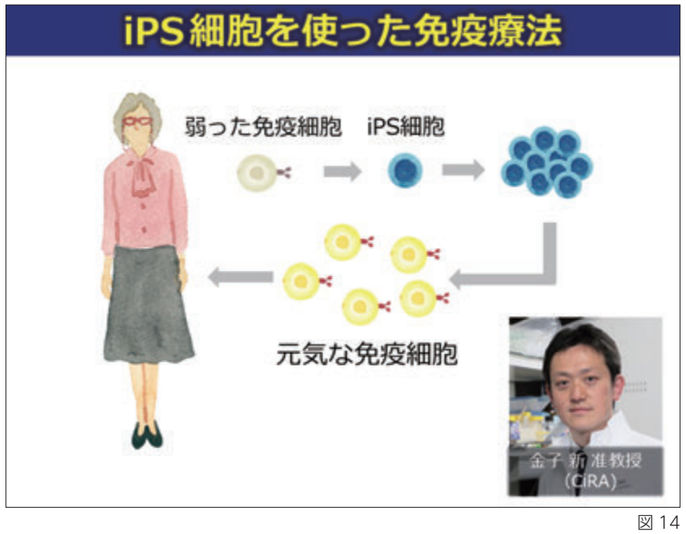


図 14

去年 12 月に非常にいい論文を発表されました。その論文で使われているビデオですが（**図 15**）、赤が免疫細胞で、緑ががん細胞です。今、この枠の中で赤の細胞が緑のがん細胞にへばりついてやっつけています。そのうち、緑が薄くなり、これは細胞がだいぶ弱ってきたのですが、さらに赤い細胞は頑張ってへばりつき一生懸命やっつけようとして、いろいろな攻撃の道具を送り込み、そのうち、がん細胞のほうがばらばらになり最後は死んでしまう。こういう免疫細胞を大量につくり、元気な免疫細胞を患者さんの体に戻すという治療法開発を一生懸命進めています。

この iPS 細胞ストックは 2013 年に始まり間もなく 7 年目を迎えます。AMED から非常に大きな支援を受け進めてきました。先ほどご紹介したように、現段階で 3 種類つくっていて、これで日本人の約 32％がカバーできます。約 4000 万人がカバーできます。

iPS細胞ストックの次なる計画

カバーできる方はいいのですが、では日本人のほとんどをカバーしよう、日本だけではなく世界中の人をカバーしようと思うと、どれくらい頑張らないと駄目かというと、かなり頑張らないと駄目です。日本人の 90％をカバーするためには 140 種類程度。世界のほとんどカバーしようとするとさらに多くの種類が必要になります。

6 年間、一生懸命死にもの狂いで頑張って 4 種類でした。少しずつ加速はしていますが、140 種類全部つくるといわれると少し気が遠くなります。

そこで次世代の iPS 細胞ストックということを計画しています（**図 16**）。これまでつくってきたスーパードナー由来の iPS 細胞、一生懸命つくった虎の子のような細胞があるわけですが、これらにゲノム編集の技術を用いて、免疫型を変えてしまうことができるようになりました。

そうすると全部で 10 種類程度つくれば、世界の大半の人をカバーできるストックがつくれるというめどが立ってきました。何とかこれを東京オリンピックが開催される 2020 年から、もう来年ですけれども、日本人のカバー率が高いものから順次そろえていきたいと考えています。

ただ、あくまでもこれは他人の細胞ですから、やはり完璧ではありません。弱いですが拒絶反応が起こります。最終的にはこれで満足することなく、2025 年ぐらいには「マイ iPS」細胞をお一人お一人からつくるところまで持っていきたいと思っています。

現状でもやろうと思えばできます。高橋政代先生の 1 例目がそうでした。2014 年でもできたのですが、2014 年の段階では半年から 1 年という時間と、1 億円近いお金がかかったわけです。これを何とか時間も短くして、そして費用も 100 万円、200 万円と、車を買うレベルにまで持っていきたいと、いま一生懸命頑張っています。

これはそれぞれ前の段階の技術、もしくは前の段階でつくったものが、ものすごく役立ち、次に発展していく。そういう戦略です。

以上が再生医療の現状です。

図 15

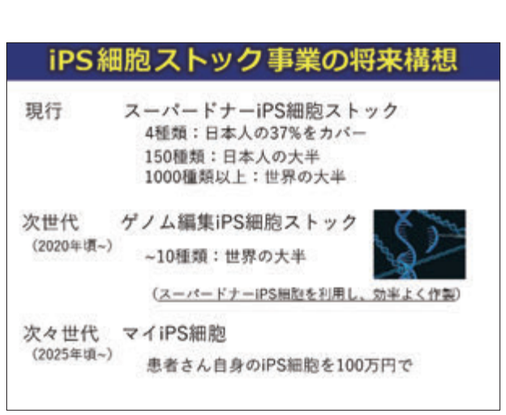


図 16

図 17

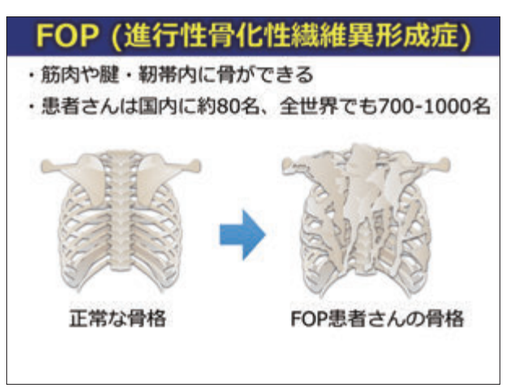


図 18

iPS細胞を活用した薬の開発

次に、薬の開発について、一つの病気について紹介します。

いろいろな病気があります。患者さんの多い病気もあれば、患者さんの非常に少ない病気もあります。患者さんの少ない病気や難病といわれている病気には、iPS 細胞が非常に役に立つ可能性があります。患者さんが少ない病気は、製薬企業が何十億円、何百億円というお金をかけて開発するモチベーションがなかなかありません。やはり、利益を上げるという使命も会社には当然あるので、患者さんが少ない病気は薬の開発が進めたくても進められない現状がありました。

病気の患者さんの血液を少しいただくと、iPS 細胞につくりかえることができます。そして、iPS 細胞は、患者さんと同じ遺伝子をそのまま引き継いでいますので、病気になっている部分の細胞を大量につくりだすことができます（**図 17**）。

この細胞を使い、病気の原因を研究して、薬を開発することをどんどん進めています。その病気の一つが FOP（進行性骨化性線維異形成症）といわれているもので、これは全身の筋肉、曲げ伸ばしする骨格筋の中、もしくは靭帯や腱の中にどんどん骨ができてしまうという大変な病気です。

図 18 で正常な胸の骨、そしてこの病気の方の骨を示していますが、胸の至るところに骨ができ、最終的には動けなくなります。呼吸をすることができなくなり、亡くなってしまうという大変な病気です。患者さんは日本で 80 名ぐらいしかおられません。世界でも 800 ～ 1000 名ぐらい。これは骨をつくるのに非常に重要な遺伝子の変異で起こる病気ですが、ほとんどの場合、突然変異です。お母さん、お父さんの中で精子とか卵子ができる過程で突然入ってしまう変異で起こります。ということは、誰にでも起こり得る病気です。

数年前に 1 人の患者さんにお会いました。この山本君という少年です（**図 19**）。出会ったときは小学生でしたが、今はもう高校も卒業しています。一昨年、写真を一緒に撮りました。いつもにこにこされていて、一見、お元気そうですが痩せています。どうして痩せているかというと、ほっぺたの筋肉にも骨がいっぱいできてしまい、口が開けられない。食べられない。また、背中もたくさん骨ができていますから、背が伸ばせない状況です。

彼が写真を撮るときに「先生、これ、してください」と言いました。私は意味が分からなくて、うれしそうにこうしていますが、写真を撮ってから、「これ、どういう意味？」と聞いたら、「先生、これは僕たちの薬を早くつくってください。1 日も早くつくってくださいの意味です」と言われ、その持つ意味の重さにがくぜんとしたのを覚えています。

ただ、時間がかかるので、彼もお母さんも恐らく自分たちには間に合わないだろうということはよく理解されているのですが、同じ病気の次の世代の患者さんにために 1 日も早くつくってくださいという切実な願いです。彼の思いを私たちの研究所の戸口田淳也先生、池谷真先生が受け止め、患者さんの細胞から iPS 細胞をつくり、iPS 細胞から骨のもとになる細胞をつくり、どうして体の中でこんなに骨がどんどんできてしまうのだろうという研究をしました。そうすると原因がだいぶ分かってきて、異常な骨ができるのを防ぐ薬はないかと探したら、ほかの病気で使われている薬が効きそうだということが分かってきました。

ほかの病気で使われている薬ですから、ほかの病気の研究ですでに研究されているので、いろいろなステップを省略することができます。そして 2017 年 9 月に治験を開始することができました。先ほどの山本君を含んだ 20 名の患者さんにご参加いただき治験が進行中です。こちらも AMED の支援で行われている研究です。

以上、非常に駆け足になりましたが、iPS 細胞研究所だけで 600 名、日本全国、この AMED の支援を受けているものすごい数の研究者らがいま一生懸命さまざまな病気やけがの治療法開発を進めています。まだまだ課題は非常に大きいのですが、患者さんやそのご家族の皆さまはぜひ希望を持っていただけたらと思います。

ご清聴、誠にありがとうございました。

図 19

パネルディスカッション

再生医療について知りたいこと答えます

モデレータ

松永　道隆
（まつなが　みちたか）

NHK報道局科学・文化部 副部長

略 歴

1993年　東北大学卒業
1995年　東北大学大学院　修士課程修了
1997年　NHK　入局
2002年　NHK　報道局科学文化部　記者
文部科学省担当、農林水産省担当
消費者庁担当、先端医療担当
2010年　NHK　京都放送局　記者
2015年　NHK　広島放送局　デスク
2017年～　NHK　報道局　科学文化部　副部長

パネリスト

山中　伸弥
（やまなか　しんや）

京都大学 iPS細胞研究所
所長/教授

略 歴

1987年3月
神戸大学医学部　卒業
1987年7月
国立大阪病院　臨床研修医
1993年3月
大阪市立大学大学院医学研究科博士課程　修了
1993年4月
Postdoctoral Fellow, Gladstone Institute of Cardiovascular Disease, San Francisco, CA, USA
Research Fellow , University of California, San Francisco, CA, USA
1996年1月
日本学術振興会　特別研究員
1996年10月
大阪市立大学医学部薬理学教室　助手
1999年12月
奈良先端科学技術大学院
大学遺伝子教育研究センター　助教授
2003年9月
奈良先端科学技術大学院
大学遺伝子教育研究センター　教授
2004年10月
京都大学再生医科学研究所再生誘導研究分野　教授
2007年8月
Senior Investigator, Gladstone Institute of Cardiovascular Disease, San Francisco, CA, USA
2007年9月
Professor of Anatomy, University of California, San Francisco, CA, USA
2007年10月
京都大学物質―細胞統合システム拠点　教授
2008年1月
京都大学物質―細胞統合システム拠点
iPS細胞研究センター　センター長
2010年4月 ～
京都大学iPS細胞研究所　所長
2012年6月 ～
京都大学iPS細胞研究所　教授
2012年6月 ～
京都大学　物質-細胞統合システム拠点
連携主任研究者
2013年4月 ～
京都大学　物質-細胞統合システム拠点　学術顧問

髙橋　淳
（たかはし　じゅん）

京都大学 iPS細胞研究所 教授

略 歴

1986年2月
京都大学医学部　卒業
1986年4月
京都大学医学部脳神経外科　研修医
1989年4月
京都大学大学院医学研究科博士課程　入学
1993年3月
京都大学大学院医学研究科博士課程修了　博士(医学)
1993年12月
京都大学医学部脳神経外科　助手
1995年１月
米国ソーク研究所(Dr. Fred Gage)ポスドク研究員
1997年1月
京都大学医学研究科脳神経外科　助手(復職)
2003年8月
京都大学医学研究科脳神経外科　講師
2007年4月
京都大学再生医科学研究所生体修復応用分野
准教授
2012年7月 ～
京都大学iPS細胞研究所臨床応用研究部門
教授

武藤　香織
（むとう　かおり）

東京大学医科学研究所
公共政策研究分野　教授

略 歴

1993年3月
慶應義塾大学文学部人間関係学科人間科学専攻
卒業
1995年3月
慶應義塾大学大学院社会学研究科社会学専攻
修士課程修了
1997年 ～ 2000年
財団法人医療科学研究所　研究員
1998年3月
東京大学大学院医学系研究科　博士課程
国際保健学専攻　単位取得満期退学
2000年 ～ 2002年
米国ブラウン大学地域保健学教室　博士研究員
2002年 ～ 2002年 9月
信州大学医療技術短期大学部　講師
2002年7月
博士(保健学)取得(東京大学)
2002年10月 ～ 2007年 3月
信州大学医学部保健学科　講師(改組のため)
2007年4月 ～ 2013年 1月
東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター
公共政策研究分野　准教授
2009年4月 ～
東京大学医科学研究所研究倫理支援室　室長
(兼務)
2010年 ～
厚生労働省厚生科学審議会
造血幹細胞委嘱委員会　委員
2013年2月 ～
東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター
公共政策研究分野　教授
2015年～
健康・医療戦略推進本部
健康・医療戦略推進専門調査会　委員

畠　賢一郎
（はた　けんいちろう）

株式会社ジャパン・ティッシュ・
エンジニアリング
代表取締役 社長執行役員

略 歴

1991年3月
広島大学歯学部　卒業
1995年3月
名古屋大学大学院医学系研究科　博士課程修了
1995年4月
名古屋大学医学部附属病院歯科口腔外科　医員
1996年4月
名城病院歯科口腔外科　医員
1997年5月
名古屋大学医学部付属病院歯科口腔外科　医員
1997年8月
名古屋大学医学部口腔外科学講座　助手
2000年4月
名古屋大学医学部組織工学寄附講座　助教授
2002年6月
名古屋大学医学部附属病院
遺伝子再生医療センター　助教授
2004年1月
もり歯科医院
2004年10月
株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング
取締役　研究開発部長
2009年7月
株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング
常務取締役　研究開発部長
2013年1月
株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング
常務取締役　事業開発室長
2015年6月
株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング
取締役　常務執行役員
富士フイルム株式会社 R＆D統括本部
再生医療研究所長　兼任
2017年11月 ～
株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング
代表取締役　社長執行役員

岩本　愛吉
（いわもと　あいきち）

日本医療研究開発機構
戦略推進部　部長

略 歴

1974年
東京大学医学部医学科　卒業
1977年
東京大学医学部第一内科学教室　入局
1982年
東京大学医学部　助手(医学部細菌学教室)
1984年 ～ 1987年
カナダ・オンタリオ癌研究所　留学
(東京大学医学部講師・助教授を経て)
1989年
東京大学医学部　講師(医学部細菌学教室)
1991年
東京大学医学部　助教授(医学部細菌学教室)
1994年
東京大学医科学研究所　教授
2001年 ～ 2003年
東京大学医科学研究所附属病院　副病院長
2003年 ～ 2006年
東京大学医科学研究所附属病院　病院長
2015年
東京大学　定年退職
2015年
国立研究開発法人日本医療研究開発機構
科学技術顧問
2015年
東京大学　名誉教授
2017年
国立研究開発法人日本医療研究開発機構
戦略推進部　部長

テーマ１：
『再生医療の今』

松永氏
　皆さん、こんにちは。
私は NHK の松永といいます。普段は報道局というところにおり、医療のニュースとか、医療系の番組などをつくっています。きょうは再生医療の専門家の方々が登壇されていますが、一般の皆さんにむしろ私は近い立場でいろいろ質問をしたりして、再生医療の現状を感じ取っていただければと思い、今、ここに来ています。
　きょうのシンポジウムですが、１時から、いろいろ見ていらっしゃっていると思います。幹細胞、ES 細胞、それから山中先生が開発された iPS 細胞と再生医療が、急速に進んでいる状況がわかったかと思います。
　まずは、きょうお集まりいただいた方たちにそれぞれの立場で再生医療の現状、どのように捉えているのか。達成の度合いなどについて、その理由も併せてお伺いしていきたいと思います。
　まず山中先生、いかがでしょうか。

山中先生
　先ほどの講演の中でも紹介させていただきましたが、iPS 細胞を使った再生医療に関しては、ちょうど 12 年たったわけですけれども、多くの分野というか、対象疾患で治験や臨床研究が始まる、もしくは始まろうとしています。ですから、ようやくここまで来たかということで、それぞれの研究されてきた先生方、そのチームにものすごく敬意を表しています。
　これからが本当の大変なところです。よく登山に例えるのですが、まず山に行く前にものすごい準備が必要で、資金も必要で、現地に行くまでに大変苦労します。何とか現地に行って登り始め、だいたいベースキャンプまでまず行けるかどうか。途中で断念することもあります。しかし、本当に大変なのは最後のベースキャンプから頂上を目指す最後であり、そこで多くの方が断念し、命を落とす方もおられるくらいです。
　ですから、iPS 細胞にかかわらず、臨床試験は開始するまでの努力もものすごく大変ですが、開始してからの大変さは、これまでと比べものにならないくらいとあると思います。私は自分が登る力がないので、日本で、もしくはベースキャンプで「頑張れ」と言っている感じですが、いろいろな補給であったり、できることは最大限やっています。自分ではもう登れないのをよく分かっていますから、いま登ろうとされている髙橋先生や、きょう会場に来られているたくさんの先生には大変ですが本当に頑張っていただきたいと思います。

松永氏
　いま登山に例えての話がありましたが、実際に登っている髙橋淳先生、先ほど講演の中でもありましたが、改めて現状をどのように見ていますでしょうか。

髙橋先生
　講演でもざっとオーバービューさせていただきましたが、われわれがマウスの ES 細胞からドパミン神経をつくるという研究を始めたのが 1999 年ですから、かれこれ 20 年近くたっています。それで、どうにかこうにか臨床までたどりついたなという安堵感が一つありますし、それから、患者さんに細胞をもうすでに投与したわけですから、これで本当に厳しい審判が下るということ。今はそれを待っている状況で、本当にドキドキして緊張しています。
　それと、先ほど山中先生もおっしゃいましたが、再生医療の治療法を開発するという意味では、やはり基礎研究や動物実験では限界がある。臨床において患者さんから得られるデータ、これに勝る重要なデータはありません。
　ですから、これからお一人お一人、丁寧にデータを取り、もし課題が見つかれば、それはもう一回、基礎研究に戻って実験をし直す。そういうことで、よりよい治療法をつくっていくような形にできればいいかと思います。
　それから、再生医療全体でいうと、きょうも少し話がありましたが、われわれパーキンソン病だけではなく、心臓とか軟骨、あるいは血小板、角膜、そういったところがいよいよ臨床に行く、あるいは行ったという状況です。この再生医療のプロジェクト、国の機関からも研究費をかなりいただきながらサポートされてきましたが、それが実を結びつつあるのは非常に喜ばしく思います。共通基盤はかなり同じ部分があるので、そういったところはプロジェクト同士で情報交換しながら、一緒に進めていければと考えています。

松永氏
　未知の領域に切り込んでいっている研究者の方の緊張感というものが分かるような話かと思います。
　次は、登山でいうとシェルパのようになるのか、登山のパートナーになるのか、企業の立場から再生医療を見ている畠さん、お願いします。

畠氏
　私は先ほどご紹介いただきましたように企業に所属しています。患者さんの皮膚を少しいただいて大量に増やし、それをやけどに使ったり、また膝の軟骨の細胞を少しいただき、膝が痛い方にお使いいただくという企業をやっています。
　今ちょうど 20 年になりますが、私たちは 1999 年 2 月に会社を始めました。当時は再生医療という言葉もまだなく、細胞を使った医療、特に患者さんの細胞を使った医療は誰もやっていません。一般の方々にとりまして、全くご存じない医療であり、業界であったと思います。
　ところが、山中先生のご研究をはじめとして、多くの先生方のご研究により、今では再生医療産業にとりまして、本当にすばらしい環境ができてきたと思っています。基礎研究の実用化はもとより、規制環境や研究費の支援など、企業にとっても活動しやすい環境ができてきました。
　その意味でも、ここからがまさに企業の出番だろうと考えています。実用化に向けてわれわれが本当に力を出さなくてはならない時期が来たと思います。
　いま日本で承認を受けている製品は五つあります。去年 12 月に脊髄損傷に使う再生医療製品が承認され、五つになりました。これからはもっともっと出てくるのだろうと思います。まさにそういう時期を迎えたと言えるのではないでしょうか。

松永氏
　黎明期から携わっている企業の方の感想ですね。私も取材して十数年ですが、当初からすると、本当にこのような時代が来るのだなと驚くような印象を受けます。ここまでどんな戦略でどのようにしてやってきたのか、AMED の岩本部長、お願いします。

岩本部長
　個人的な話になるのですが、二つ申し上げたいと思います。一つは、きょう山中先生の話の中にも、他人の細胞を患者さんなりに投与すると拒絶反応が起こるということがありました。血液疾患の患者さんは血小板が少なくなってくる方が多く、血小板を入れないと出血が止まらない。そのために血小板輸血をするわけですが、繰り返すと拒絶反応が起こり、効かなくなる。
　私は、40 年ほど前は血液疾患の患者さんを診る臨床医で、日本赤十字中央血液センターのお手伝いをしました。拒絶反応のため、通常の血小板輸血に反応しなくなった患者さんに対して、献血者の中から患者さんに拒絶反応を起こしにくいタイプの方を選び、患者さんに輸注しようという事業でした。その頃は、同意頂いた献血者に「これこれ、こういう患者さんが出たので、ちょっと出てきてくれないか」と頼み、わざわざ会社を半日休んでいただく。そして、１時間くらいかけてその方から血小板を採取するというものでした。それが今では、実際に京都大学等を見学させていただくと、培養器の中で拒絶反応の起こりにくい、なるべく患者さんとタイプ、型の合わせられる血小板が準備されている。それを見ると、大変わくわくするような気持ちです。
　もう１点は２～３年前のことですが、海外に住む友達から、自分は角膜の内皮細胞が減ってくる病気で、このまま放置すると失明すると言われている、日本ではこういう研究をしている研究者がいるので、その先生のことを調べてほしい、との連絡がありました。実は私はそのとき、その病気のことは知らなかったのですが、きょう西田先生が眼科の領域での進歩を少しお話しになりました。。
　彼女は実際来日して、日本で再生医療を実践している病院を受診して、思いの外、内皮細胞の減少スピードが遅いと診断され、少し安心した状態にあります。日本の再生医療が、海外からも大変大きな注目を受けていると思います。研究開発の発展を心より期待しています。

松永氏
　今、それぞれの方の立場から見えている現状について話をしていただきました。私も率直に言って、ここまでこんなに速く来るのかという印象を持っています。
　その一方で、各先生からありました「まだまだこれからだ」という状況です。そういう意味で言うと、スタートラインに立ったところかとも思います。実際に臨床応用はいま始まったところという位置付けかと思います。
　目を転じて世界を見てみると、日本の再生医療の現状はどのように見えているのかも気になるところです。
　山中先生、今の日本の体性幹細胞、ES 細胞、iPS 細胞を使った臨床応用の状況は、世界の中ではどのように位置付けられると思ったらよろしいでしょうか。

山中先生
　再生医療の細胞は、体性幹細胞、ES 細胞、そして iPS 細胞とあります。体性幹細胞はだいぶ違う方法で、いまアメリカや韓国ではずいぶんたくさんの企業が患者さんの体から採ってきた幹細胞を増やして治療に使うということで、臨床試験も行われていると思いますが、ほとんどは整形外科疾患が対象です。
　一方、ES 細胞、iPS 細胞はさまざまな細胞につくりかえることができるので、整形外科疾患に限らず、パーキンソン病であったり、網膜・角膜の疾患であったり、血液の疾患であったり、心臓の疾患であったり、たくさんの対象疾患で研究が進んでいます。アメリカで人間の ES 細胞が最初につくられました。1998 年にジェイミー・トムソン先生がつくられました。それ以降、人間の ES 細胞研究をアメリカはけん引していて、人間の iPS 細胞ができた段階で、すでにたくさんの企業が臨床試験の準備を始めていました。そういうところは引き続き網膜の疾患や脊髄損傷に対する ES 細胞を使った臨床試験を、まだ数は少ないですが行っています。
　一方、日本では、ちょうど髙橋淳先生や髙橋政代先生が ES 細胞でだいぶ準備ができてきたときに iPS 細胞が登場しました。これは日本でできた技術で、いろいろな倫理的な観点からも使いやすいということがありましたから、多くの先生は iPS 細胞を使った研究を始めているということです。アメリカでは ES 細胞が先行、日本は iPS 細胞という、やっていることは一緒ですが、違う細胞を使っている研究が進んでいます。
　ただ、私の印象としては、いまアメリカの多くの企業や研究者は日本の様子をものすごく必死で見ています。iPS 細胞がどれくらい本当に ES 細胞に置き換わるのだろうかということを、何か恥ずかしいくらい、じろじろ見られているのがすごく分かります。
　もし iPS 細胞でもうまくいくことが日本で示されたなら、多くの研究者は ES から iPS にスイッチすると思っています。それはやはりきょう講演でもお話ししたいろいろな拒絶の問題等は、iPS 細胞のほうがいろいろな対処の方法がありますし、究極のマイ iPS は iPS でしかできないですし、倫理的なハードルも低いです。
　ただ、やはり人工的につくった細胞であるので本当にがんにならないかという懸念ももちろんあるので、今いろいろな意味でアメリカの企業や研究者が自分の研究の方向性、開発の方向性を最終決定するのに日本の状況をすごく見ている。だいたい日本がアメリカを見て、アメリカで起こったことを僕らも後追いでやるのが多いのですが、逆に見られるのはあまりない経験ですから、ものすごく恥ずかしいのです。しかし、何とか iPS 細胞でもいけるのだというところを見せていきたいと思います。

松永氏
　そういう意味で言うと、本当に稀有な分野ということになるのだと思います。私の拙い理解でも、日本が先頭を走り、世界から注目を集める医療分野

は他にあまりないと思っています。過去で言えば胃カメラ、内視鏡のような技術は日本がすごく進んでいますが、それ以外についてはほとんどないのではないかと。

実際にパーキンソンの手術をされ、そして、その世界での位置付け、どのように肌で感じていらっしゃるか。髙橋先生、いかがでしょうか。

髙橋氏

パーキンソン病に限って言うと、iPS 細胞を用いて細胞移植治療を行っているのはわれわれだけです。しかし、ご存じの方は多いかと思いますが、パーキンソン病においては、胎児の中脳組織を用いた細胞移植が、実は 1980 年の終わりごろからされています。かれこれ 400 例以上されていますし、現在もヨーロッパで胎児細胞移植の臨床試験が行われています。そういう長い歴史の上に乗って、われわれがあるということが一つ。

それと、iPS 細胞では現在やっているのはわれわれだけですが、ヒトの ES 細胞を使ったパーキンソン病に対する移植は、実は 2016 年にオーストラリアで始まりました。それから、中国でもされているというわさはあります。中国はどうも情報が出てこないので、本当かどうかよく分からないのですが、その 2 カ国がある。

しかし、大事なポイントは、われわれはきちんとドパミン神経をつくり、それを移植して、脳の中でドパミン神経として働かせることを目指しています。

オーストラリアや中国は、神経のもとになる細胞をつくり、それを脳に移植する。だから、その細胞がドパミン神経として働くのではなく、そこから出るいろいろな因子ですね。サイトカイン、きょう阿久津先生がお話しされていましたが、そういう因子の働きにより神経細胞保護を期待するということなので、同じ細胞移植でも、その目指す作用機序は違うということです。

だから、単純に数あるいはスピードだけではなく、質も見てほしいと思います。

そういう意味で言うと、ヒトの ES 細胞を使い、ちゃんとドパミン神経をつくり、移植しようという研究室も実はあり、ヨーロッパ、それからアメリカにもあります。私たちが先にやってしまったものだから、彼らも「どうやったのだ」だとか、「細かいとこ、ちょっと教えて」「適格基準、どうやって決めた？」とか、そういったようなことも聞いてきます。そういう意味では、ライバルでもあるのですが、同じ目標を持った同志でもあり、そのような形で一緒に進んでいるのが現在の状況かと思います。

松永氏

そういう意味で言うと、同じようなパーキンソン病の再生医療といっても、いろいろ違いがあるのですね。それぞれが競争関係にあり、また補完する関係にある。

テーマ2：『次のステップへ進むために…』

松永氏

次のテーマにそのまま入っていきたいと思いますが、「次のステップに進むために」ということです。いま髙橋淳先生からもありましたように、実際に再生医療は、どんどん進んでいるのが現状です。臨床応用がいくつかではもう進み始めています。

一方で、期待がかなり大きすぎるといったような意見も聞きます。次のステップに進んでいくために、いったい何をしていかなければいけないのか、何が課題となるのか、考えていきたいと思います。

私がいま一番感じるのは、いま臨床応用に入った段階なので、まずは効果をどのように証明していくのかということかと思います。これまでは期待が先行した部分があるかもしれませんが、実際に臨床応用に入った段階で有効性を示し、そして従来の治療よりも効果があることをどのように示していくのか。改めて髙橋淳先生、その展望といったようなものを聞かせていただけますでしょうか。

髙橋先生

確かにおっしゃるとおりで、安全性は大事ですが、やはり患者さんからすると効くかどうかが大問題で、そこをしっかり示す必要がある。

有効性を考えるときに、私は二つ大事なポイントがあると思っていて、まず一つは効くのか、効かないのか。そこが一つの大きなポイントで、それがどういう機序で効いているのか、それをまず押さえる。それを押さえてから、次に、どういう人には効きどういう人には効かないのかとか、どれぐらい効くのかなどを、たくさんの症例で押さえていくことになろうかと思います。

とりあえず私たちは試験を始めたところですから、まず効くのか、効かないのかを現在見ているところです。

きょうあまりお話ししませんでしたが、われわれはネズミからヒトに行く前にカニクイザルのステップを一つ入れました。ここで大事なことは、ヒトの臨床試験のシミュレーションを霊長類モデルでやったということです。

ですから、可能な限りヒトと同じことをやる。もっと言えば、実際に脳を取り出して調べることをしましたから、ヒトでできる臨床試験以上のことをする。そこでしっかりとデータを取る。効くのか、効かないのか、安全なのか、どうなのか。そこを頑張ってやったことが一つです。

それともう一つは、特に神経系はそうですが、症状だけ見るとやはりいろいろな心理的な要因で左右される部分があります。ですから、できるだけそういう心理的な要因に左右されないような客観的な評価法をつくりたいということがあり、我々はサルの研究ではずっと画像による解析を行ってきました。ポジトロン CT というのですが、そういう客観的なデータも取れるところまで積み上げてきました。

ですから、われわれの治験では、もちろん症状も見ますが、そういう客観的な画像評価を入れながら、本当に効くのか、効かないのかというようなことをしっかり見ていきたいと思います。

というのは、治験で有効性を見るための作法は、これまでの薬の開発でだいたい積み上げられてきたパターンがあるのですが、細胞はなかなかお薬のようにカチッとしたものではない。そこをどうやって有効性を証明していくかは、まだまだ世界で議論のあるところなので、そういったようなことでチャレンジしていることが一つ。

それともう一つ大事なことは、もちろん有効性は大事ですが、特に今回の場合は初めての臨床試験なので安全性も大事だということです。もちろん、今回の治験のプライマリーエンドポイント、主目的は安全性です。移植した細胞が腫瘍をつくらないかどうか。どこかへ行ってしまわないか。あるいは、変なアレルギー反応を起こさないか。

また、パーキンソン病に限ったことで言うと、移植した後に変な動きが出てこないか、そういったことも見る必要があります。そこに関しても、われわれは臨床に行く前に PMDA という、そういう国の機関があるのですが、そこと相談を重ねました。いろいろな動物実験で、腫瘍をつくらないかどうか。あるいは細胞の遺伝子にいろいろな傷がついていないか。そういうことを、実際に患者さんに移植する細胞で繰り返し繰り返し検査しました。恐らく世界で一番一生懸命やったかと思いますが、そういったようなことも積み上げてきたということです。

ですから、そういう周到な準備をして、現在、治験に臨んでいるところです。

松永氏

世界で一番、安全性について積み上げてきたという話でした。実際、ここまでの過程、私たちも取材していますが、安全性については、「一般にはそこまで求められるのだ」と、こちらが驚くぐらい積み上げてきたところであったと思います。

一方で、再生医療ですが、当初、私たち、一般の人たちがイメージした再生医療。臓器をつくり、病気の臓器と入れ替えて治していくようなイメージを持った方もいらっしゃるのではないかと思います。

実際に、この再生医療の延長線上には、そうした医療はあるはずだと私も感じているのですが、講演の中でも腎臓をつくっていくという話がありました。一部、組織が出来上がってきているような話で聞きましたが、一方でコロンとした、本当のわれわれのおなかの中にある腎臓、これはなかなかまだまだ難しいのかなという感じで聞いたのも事実です。

臓器を実際につくって入れ替えていくような再生医療。これは今後どういうところを乗り越えていかなければいけないのか、どんな展望になっているのか。山中先生、お話ししていただけますでしょうか。

山中先生

いま松永さんが言われたような、そして多くの方が想像するような iPS 細胞や ES 細胞から、例えばソラマメ型の腎臓を本当につくりだしてとか、レバーのような肝臓をつくりだして移植するのは、まだまだ SF の世界かなと思います。

ただ、目的は病気を治すことですから、見た目はずいぶん違っても、ちゃんと肝臓や腎臓の機能さえ果たしてくれたら、見た目は本当の臓器とは似ても似つかなくてもいいわけです。そういった意味から、きょうの西中村先生もそうですし、東京医科歯科大学に移られた武部先生、亡くなられた笹井先生などもそうで、日本の研究がいま世界をリードしていますが、細胞はおのずと立体構造をつくる能力があるのだ、しかも 1 種類の細胞ではなく、数種類の細胞を混ぜるだけで腎臓に近い構造であったり、肝臓に近い構造、脳に近い構造を本当につくる力があるのだということを、日本人が中心になり示してきています。

そうなってくると、腎臓の場合だったら血液をろ過しておしっこをつくるとか、肝臓も血液から有害物質を分解するとか、そういう仕事であれば、見た目は違ってもめどはだいぶ立ちつつあるのではないかという気はしています。そういう研究が日本を中心にどんどん出ているのは、やはり日本人研究者の得意なところかなという、これはすごくうれしい話です。

本当の意味のコロッとした臓器をつくる。これにはほかの考えが必要で、東大から今はスタンフォード大学にメインに移された中内先生などが大きなブタ等の体内で人間の iPS 細胞を移植して、人間の細胞からなっている膵臓や腎臓をつくろうという試みをされています。これは思ったよりもだいぶ進んでいます。

こういった研究は、どこまでブタの体内で人間の臓器をつくり、それを移植することが倫理的かとか、いろいろな感染症の観点から、どこまで許されるかという議論は当然必要です。しかし、これも私たちが 10 年前に思っているより、ずいぶん進んでいますから、いつまでも SF のままではないでしょう。

また、3D プリンターで幹細胞からつくった、いろいろな細胞をインクのように使って臓器をつくることを真剣に考えている人もいます。

今の段階で、見た目は違うけれども機能的には非常にいいものを日本人中心につくっていますから、そういうものが一番近いのではないかと期待はしています。

松永氏

そういう意味ではコロッとした臓器、そういったものをつくる必要も実はないのかもしれないという気もしてくるぐらいの話でした。ここにいらっしゃる方たちの中にも病気の方、病気の方の親戚の方、ご家族の方がおられると思いますが、やはり病気を治すことだけで特化していけば、必ずしも一つだけのアプローチではなく、いろいろなアプローチがあり、いま現在、それが進んでいるという話でした。

今、その中で倫理的な課題という話もありました。また、山中先生の講演の中にありました、iPS をストックしていくときにゲノム編集を使い、新しい、機能が高まった iPS 細胞をつくっていこうというような話もありました。ゲノム編集と聞くと、中国で双子の子どもをつくったという発表があったりして、だいぶ倫理的な議論を巻き起こしたりもしました。

ここは武藤先生にお伺いしたいところですが、こういった医療の延長線上にどんな課題がある、何を考えておかなければいけないのか、もしくは考える必要はないのか。武藤先生のご専門の中でどのようにお考えでしょうか。

武藤先生

この議論は一晩あっても足りないですね。どこまで議論したらいいか、大事なことだと思います。山中先生がおっしゃったように、iPS 細胞はヒト

の受精卵を破壊しなくてもよいという最大の倫理的な課題をクリアした細胞で、すばらしい技術だと思います。
では iPS だったら何も問題がないかというと、今度は新しい問題が出てきていて、その一つが、いま少し言及された、動物に人間の iPS 細胞を利用して、ヒトの臓器のようなものをつくってもらう話などです。それについては、いま日本でも国の規制をゆっくり変えようとしています。

それは動物愛護の立場とか、これまで臓器移植をされてきた方から見ると、いろいろなご意見があり得ます。例えば、脳死臓器移植をやっと普及させたところで、今度、動物の臓器、動物由来でそういうものを供給することになると、リソースとして供給する順番をどのように決めるのが適正なのか。あと、日本は海外と比べると生きている人が臓器提供する確率がすごく高いです。臓器移植全体の議論も必要になります。

二つ目、もう一つだけ、ゲノム編集の件です。皆さんは中国でゲノム編集された、感染症になりにくい赤ちゃん、双子が生まれたニュースをどれぐらいの方、ご存じですか。すごくたくさんの方がご存じですね。

きょう山中先生がおっしゃっていたように iPS でもゲノム編集を使われます。

中国で生まれた赤ちゃんの件は精子とか卵子とか受精卵、つまり命のもとになる細胞に対し、直接、ゲノムを改変するということで、次世代、その次の世代にも影響が残る話です。

山中先生がやろうとされていることは、血液などからつくられる iPS 細胞のゲノムを編集して、多くの人に合うタイプの細胞株をつくろうという話なので、それは次世代の人間には全く関係がないことです。

ゲノム編集そのものの技術はすごく有望な技術で、いろいろな研究者が活用しているので、誤解がないように理解していただきたいです。それから、基礎的な研究であっても、これから受精卵を使い、ゲノム編集していこうという実験は海外でも始まるかもしれないので、それをどこまで市民として許していくのか、規制すべきかは、ぜひ皆さんにも参加していただきたいテーマだと思います。

テーマ3：『みなさんに届けられる治療にするために…』

松永氏

次のテーマ、「皆さんに届けられる医療にするために」というところに移りたいと思います。そうやって進んでいる再生医療ですが、実際に皆さんが受けられるようになっていくためには、まだまだいろいろな課題があります。髙橋淳先生の今やられているのは治験なので、治験で通れば標準的な治療になり、公的な医療保険が適用されるようなところを目指しています。しかし、まだ研究段階で、研究としてやられるもののほうが圧倒的に多いですね。

それからまた、実際に医療として普及させるためには、大学の先生たちがずっと細胞をつくりだしていくわけにはいかないので、やはり企業の方たちが実際に患者さんに届けていくようなシステムが今後必要になってきます。

企業の立場として来ていらっしゃる畠さんにお伺いしたいと思いますが、再生医療、市場性とか、今後どのように進んでいきそうなのか、見ていらっしゃいますでしょうか。

畠氏

実は私自身は 1990 年代のはじめには口腔外科というところで臨床をやっておりました。当時、今のようなルールも未整備ではありましたが、自分自身で細胞培養して患者さんに治療をしていた経験があります。こうした治療を実施した結果、恐らくこれは患者さんにとって役に立つだろうと思って起業に至っています。今のご質問の市場性という観点からみますと、とにかく治していただきたい患者さんがおられて、それにみあった治療方法があれば、ニーズとシーズは合致します。さらに、これを適切に提供する仕組みができれば、それが恐らく市場という言葉になって表れてくるのだろうと思います。

ただ一方で、この瞬間に市場があるかということになると、そうは考えていません。海外もかなり悩みながら市場をつくっている段階だと思います。われわれもたくさんの皮膚や軟骨を提供してきましたが、最初のころは、例えば生きた細胞をどうやってデリバリーするのか。小規模なベンチャーにとりまして、あまねく全国に生きた細胞を提供するのは大変な苦労でした。

たとえ話としてよく使うのは、自動車を作って売ろうとしても道がない状況で、何を考えるかということです。道がないところを走る車をつくるしかありません。当然、高性能なものが必要でしょうし、まだ普及していないのでオーダーメイドで高額なものになるでしょう。もし、走行しやすい道ができるようになれば、その道を走る車をつくればよいということになります。高性能は不要で、もっともっと自動車は普及していきます。さらに道ができ、さらに自動車が普及する。このような循環が市場を形成していくのだろうと思います。

そうすると、市場が先か、医療が先か、まさに普及するにふさわしい医療ができ、それに見合ったインフラが整備され、さらにこうした医療が身近になる。きっとそのように再生医療の市場形成もできるといいですね。

松永氏

今はどうしても一品物、高い物という形で進んでいっているかと思います。特にまだ市場が形成されていないので、やはりどうしても高価になりがちですね。

がんの治療薬として知られたオプジーボのときもそうでしたし、その後に続く治療法、CAR-T（カーティー）といわれるような新しいがん治療もあるのですが、とにかくコストが高いのが問題になってきます。日本が今の医療システムを持続的にやっていくためには、そのコストの面がすごく重要になってくるかと思います。

ただ一つ、日本の医療ですごく弱いのは、医療のコストというのは実はすごく難しく、高ければ悪いというものではないことです。よく効けば、その 1 回の治療で、1 発で効いてしまえば、また仕事に戻り、また税金を納めていく。そういうものと、安いのだけれども、何十年間もずっとその薬を飲まなければいけないような状態になったとき。これ、どちらが安いかというと、すごく難しい。

こういう議論は、実は日本ではあまりできていません。そういうコストの問題を単に高いとか安いとかという比較ではなく、本当の意味でのコストがどうなのかを見極めていくような制度も、再生医療を定着させていく中では必要になってくるのかなという印象を持ちます。

テーマ4：『研究者からみなさんへ、今伝えたいこと』

松永氏

時間が押しているということなので、次のテーマにいかせていただきたいと思います。次のテーマ、「研究者から皆さんへ伝えたいこと」ということで、それぞれの研究、それぞれの立場から、今伝えたいことは何か、皆さんに知ってもらいたいことは何なのか。ボードに書いてもらってきているので、それとともに紹介していただければと思います。AMED の岩本部長からお願いします。

岩本部長

二つほど、申し上げたいと思います。非常に画期的な技術開発といえども、医療の役に立つようになるにはずいぶん長い時間を要します。今からちょうど 40 年ぐらい前にさかのぼる 1970 年代は、いろいろな意味での最先端技術が次々と開発された時代でもありました。

そのうちの二つを例にあげると、一つは 1980 年にノーベル賞を受賞した遺伝子情報の解読法、つまり遺伝子シークエンス法です。この技術はその後たいへん進歩し、がんや希少疾患の診断、治療薬の開発に大いに役立っています。遺伝子情報そのものも、遺伝子治療に用いられる治療薬としてますます開発が盛んになると思われます。

もう一つは 1970 年代に開発されたモノクローナル抗体をつくる技術です。これは 1984 年にノーベル賞を受賞した成果ですが、本庶先生が利用されたのもモノクローナル抗体ですし、がんの治療や、リウマチのような自己免疫疾患にも治療薬として使われています。

そういう意味で、山中先生が画期的な技術として確立された iPS 細胞も、ぜひ一歩一歩着実に進歩を重ね、医療に役立つような技術として幅広く使われるようになっていくことを夢見ています。

松永氏

畠さん、いかがでしょうか。

畠氏

私はまずは産学官連携という言葉を思いつきました。アカデミアの先生方が技術を創出し、われわれ企業が実用化する。さらに、行政の方々がいろいろなサポートをしてくださる。この連携はきわめて重要です。さらに、再生医療の場合には、実際に医療をされる先生方との連携も必要です。例えばわれわれメーカーとして皮膚や軟骨をつくっていますが、移植の方法をまずしっかりと先生方にご理解いただくことが治療の成功につながります。というのも、とても新しい治療なので、手術の仕方一つ取ってみても、先生方もご存じないことも想定できます。さらに、使ってみてもっと良い使い方をご提案いただくことも頻繁にあります。こうした、それぞれの関係の方々との連携がまさに産学官連携です。

そこでさらにもう一つ、私が提案したいのは産学官患連携です。産学官連携のもとで患者さんを治すのはもちろんですが、一方で患者さんにも連携をいただくということです。たとえば、整形外科領域であればリハビリテーションが大変重要です。今、われわれの培養軟骨治療を受けられた患者さんは一生懸命リハビリテーションをして、この治療の成果を高めてくださっています。再生医療が成功するためのカギをまさに患者さんが持っておられるのです。

また、今のコストの問題もそうかもしれません。いくらだったら、コストは適切なのか。安いほうがいいのは当然です。それはもちろんそうですが、ではいくらぐらいであればいいのかという議論に、患者さんにも入っていただいて進めていくということも必要かもしれません。そういう意味では、こういったシンポジウムも、まさにこの産学官患連携の一翼を担っているのではないかと思います。

松永氏

新しいワードが出ました。産学官患連携。

武藤先生、いかがでしょうか。

武藤先生

いま産学官患連携の話が出てしまいましたが、同じようなことです。患者・市民参画と、倫理の世界では呼びます。国際的にもさまざまな分野で、医療や医学研究の場面に、研究の始まりから終わりまで患者さんや市民の意見を入れながら進めるという、その仕組みがどんどん進んでいます。日本でもこれはこれから進んでいくと思うので、ぜひ皆さん勉強して研究者と一緒に歩んでほしいし、研究者の方々は患者さんや市民の意見をしっかり聴く耳を持っていただき、コミュニケーションのスキルを養ってほしいと思います。

もう一つは、注目が高すぎるせいで、研究者をそっとしておく時間がない環境がよくないと私は思います。静穏環境。これは不透明にするとか、そういう意味ではなく、研究者の本分は研究をすることである。そこにぜひ集中してもらいたいということで、あまり騒がしくせずにそっと見守ることを、ぜひ大人の態度として、日本はやり遂げたいと思います。

パネルディスカッション

これは海外から日本がいろいろ、先ほど山中先生はすごく奥ゆかしく「恥ずかしい」とおっしゃいましたが、じろじろ見られすぎて結構迷惑なこともあるのではないかと私は推測するので、ぜひ温かく見守りたいと思います。

松永氏

髙橋淳先生、いかがでしょうか。

髙橋先生

私は自分の発表でもいろいろ言わせていただきましたが、「未来を信じる」ということです。下等な生物を考えれば分かりますが、そもそも生物にとって治ることはどういうことかというと、これは自己修復なのですね。自分の細胞で自分を治すのが生物の基本です。

それを、iPS 細胞を使い、グーッと遠回りしてですが、実現できるようになった。長い宇宙の歴史の必然だと思っていますし、そういう歴史の場に立ち会えたわれわれは非常にラッキーだと思います。それが一つです。

それと、これもきょう発表のときに言いましたが、研究までは研究者だけでいけるのですけれども、臨床になってくるといろいろな人が巻き込まれていきます。もちろん、その患者さんもです。そのときに、それぞれが当事者意識を持ち、それぞれの立場で取り組むということです。

未来を信じるのは、何もばら色の未来を妄想することではありません。私たちでもここまで来るのに平たんな道ではなく、いろいろな困難もありましたが、そういう状況でも未来を信じることはやめなかった。

ですから、たぶんこれからもいろいろあると思います。いいこともあれば、悪いこともあると思いますが、それぞれが当事者意識を持ち、しかし未来を信じながら努力を続けるようなことを共有できればいいなと思います。

松永氏

山中先生、いかがでしょうか。

山中先生

私だけ何か意味不明の記号で申し訳ありませんが、VW ということで、私の一番好きな言葉です。「Vision and Work hard」ですが、しっかりしたビジョンを持ち、一生懸命努力するのが、アメリカでボスから教わったモットーです。

私たちの今の明確なビジョンは、iPS 細胞を患者さんに届けることです。それに向かってたくさんの研究者と髙橋淳先生はじめ、Work hard。ただ、働き方改革ですから、最近 Work hard とあまり言うなと言われていて、Work smart と言ったりしているのですが、一生懸命、ともかく work する。

髙橋先生と同じですが、いま髙橋先生とかいろいろな先生が克服しようとしている病気や脊髄損傷等のけがは、大変なものばかりです。今まで何十年という間、多くの医学研究者、医師、医学関係者の努力をあざけり笑うかのように、いまだに治せない病気として残っているわけですから、そんなに簡単に克服できないと思います。

iPS 細胞という新しいツールが得られ、チャンスではあると思いますが、iPS 細胞を使った再生医療や創薬で治せるかというと、治せるものもあるかもしれませんが、一つでは駄目かもしれません。先ほどの山登りに例えると、1 回山頂にアタックして駄目だったらもう諦めるのかというと、諦めるわけにはいきません。患者さんがいるわけですから。

ですから、一度駄目だったら一度ベースキャンプに戻り、何で駄目だったのかをよく考え、改良することは改良して、一つの治療法では駄目だったら、二つ三つと併せてやると、これでもかこれでもかと繰り返す必要があります。それがまさに Work hard です。

アメリカ型の研究開発だと、一度アタックして駄目だったら投資家がサッと手を引き、もうやりたくてもできないとなります。しかし、日本という国は一度アタックして駄目だったらもうできないという国ではなく、可能性がないのだったら諦めるべきですが、可能性がある限り、再アタック、再々アタックができるように、ぜひビジョンはぶれずにいろいろな先生と頑張っていきたい。

そんなに簡単ではないですから、いろいろな困難がたくさんあると思いますが、必ずゴールを目指して頑張りたいと思います。

松永氏

こういった話を聞いていると、これに集まっている方たちは何か “ いじめられるのが好き ” なのかなということをすごく感じます。山中先生はこれだけ忙しいのにひたすらマラソンを走ってみたりとか、髙橋淳先生にしても、この分野に集まっている、この壇上にいない方々もそうですが、基本的に研究者としては別にこんな大変な思いをしてやらなくても偉くなる人たちです。

日本はこれまで医薬品をつくるのがずっと下手だと言われてきました。それは医薬品をつくらなくても、研究者はちゃんと研究して論文を書いていれば偉くなります。それをあえて、一歩踏み出して医薬品をつくろうとして、また困難にぶち当たり、また必死でもがいている人たちの集まりという印象です。

そこに奇跡的に行政も乗っかり、それから企業も支援する人たちが出て、恐ろしいほど奇跡的なチャレンジする人たちの集団が出来上がっているのが、今の再生医療の現状のように私には見えます。その人たちが、今まさに医薬品をつくるのが下手だったと言われた日本を現実にどんどん変えている、そのチャレンジの最中だと思えるので、私たち取材者もそこにすごく注目する意味があるのだと思います。

そして今、この再生医療にまつわるところ、臓器をどうやってつくっていくかというようなところ、それから初期化、そもそも iPS は初期化から始まっています。細胞の分化、謎がまだまだたくさんあります。分かっていないところがあります。そこから新しいサイエンスが生まれていくのだと思います。ですから、若い研究者はぜひそういうところに注目して入っていき、さらに伸ばしていったらいいのではないかと感じます。

私たちはこの再生医療から生まれてくる新しい医療の恩恵をできるだけ味わえるといいなと願いながら、そして、この日本がチャレンジをできる社会に変わっていく姿を再生医療に携わる人たちの背中を見ながら感じ取れたら、またさらに意味のあるものになるのではないかと感じています。

時間が来てしまいましたので、これで終わりにしたいと思います。檀上の皆さんに拍手をお願いします。

閉会挨拶

梶尾　雅宏

日本医療研究開発機構 理事

最後まで熱心にご聴講いただき、ありがとうございました。日本医療研究開発機構理事の梶尾です。閉会の挨拶を申し上げます。

本日は第4回目ですが、今回は「なるほど the 再生医療　研究者からみなさんへ、今伝えたいこと」というテーマで、最近の研究開発の動向をお知らせするとともに疑問点にお答えするなど、広く理解していただきお伝えすることを目指した会を開催させていただきました。

登壇された先生方におかれては、分かりやすいご講演、またディスカッションもいただき、本当にありがとうございました。

会場の皆さんはいかがでしたでしょうか。先ほど司会から申しましたとおり、アンケートでまたご感想などをお寄せいただけると幸いです。

AMED発足4年になり、いま2020年度からの次期の計画の期間の医療研究開発をどうするか、健康医療戦略をどうしていくのかということについて、政府の中での検討も始められているところです。再生医療は、本日もありましたとおり、広い範囲、そして内容がありますが、引き続き大事な分野の一つということになるのだろうと思います。

新しい医療技術が普及するまでには、基礎研究により治療法や薬が有効であるかをまず動物モデルを使って検証し、その後、実際にヒトに使い、ヒトを対象にして臨床研究や治験などを行う。そしてまた、多くの方に手の届く医療になるためには、コストを抑えて製品化をする。効率よく細胞増殖させる技術なども必要ですし、さらに新しい医療を実現していくためには患者さんの理解や新しいルールといったものも必要です。

先ほども連携あるいは参画といったような話もありました。倫理的・法的・社会的課題なども含め、まさに再生医療は、一歩一歩着実にという話もありましたが、これら課題を一つ一つ解決していきながら、いま研究開発を進めているところです。

本日いただきましたご講演あるいはポスターの発表のほかにも、再生医療の実現を目指し、熱心な研究開発が日本全国で行われています。新しい医療技術の開発に向けては失敗をすること、あるいは予定どおり進まないこともあるわけですが、私ども日本医療研究開発機構としては、研究開発が円滑に進められ、また一日も早く患者さんに新しい医療を届けることができるよう、研究開発の現場を適切にサポートできるように努力をしていきたいと思います。

今後も皆さまのご理解やご協力をお願いして、本シンポジウムの閉会の挨拶とさせていただきます。どうもありがとうございました。

なるほど the 再生医療

ポスター集

ポスター集　目次

全般

再生医療用iPS細胞ストック開発拠点	山中 伸弥	国立大学法人 京都大学	74

倫理

課題D　再生医療研究における倫理的課題の解決に関する研究	武藤 香織	国立大学法人　東京大学	75

脳・神経

・亜急性期脊髄損傷に対するiPS細胞由来神経前駆細胞を用いた再生医療 ・脊髄再生治療に付随するリハビリテーション治療の構築に関する研究	中村 雅也	学校法人慶應義塾 慶應義塾大学	76
iPS細胞由来神経前駆細胞を用いた脊髄損傷・脳梗塞の再生医療	岡野 栄之	学校法人慶應義塾 慶應義塾大学	77
・パーキンソン病に対するヒトiPS細胞由来ドパミン神経前駆細胞の細胞移植による安全性及び有効性を検討する臨床試験（治験）に関する研究 ・パーキンソン病、脳血管障害に対するiPS細胞由来神経細胞移植による機能再生治療法の開発	髙橋 淳	国立大学法人 京都大学	78
・パーキンソン病に対する機能再生療法に用いるiPS細胞由来神経細胞製剤の開発	木村 徹	大日本住友製薬 株式会社	
低酸素性虚血性脳症に対する自己臍帯血幹細胞治療に関する研究	新宅 治夫	公立大学法人 大阪市立大学	79
脳梗塞急性期患者を対象とした自家BMSC脳内投与による再生治療の第1相試験（RAINBOW研究）	寶金 清博	国立大学法人 北海道大学	80

眼

・iPS細胞由来角膜上皮細胞シートのfirst-in-human 臨床研究 ・課題B　iPS細胞を用いた角膜再生治療法の開発	西田 幸二	国立大学法人 大阪大学	81
iPS細胞由来治療用角膜内皮代替細胞に関する臨床研究	榛村 重人	学校法人慶應義塾 慶應義塾大学	82
・培養角膜内皮細胞を用いた水疱性角膜症に対する革新的再生医療の早期薬事承認による社会還元 ・培養ヒト角膜内皮細胞注入再生医療の高度化	木下 茂	京都府公立大学法人 京都府立医科大学	83
・iPS細胞由来網膜色素上皮（RPE）を用いた網膜変性疾患に対する臨床研究 ・視機能再生のための複合組織形成技術開発および臨床応用推進拠点	髙橋 政代	・地方独立行政法人 神戸市民病院機構 神戸市立神戸アイセンター病院 ・国立研究開発法人 理化学研究所	84

口腔

歯科再生医療拠点を活用した自己脂肪組織由来幹細胞移植による歯周組織再生医療の確立	村上 伸也	国立大学法人 大阪大学	85
同種歯根膜由来間葉系幹細胞シートによる歯周組織の再建	岩田 隆紀	国立大学法人東京医科歯科大学	86
自己脂肪組織幹細胞及び多血小板血漿を用いた歯周組織再生医療技術の妥当性及び提供方法の検討	飛田 護邦	学校法人順天堂順 天堂大学	87
難治性唾液腺萎縮症に対する高機能細胞治療薬E-MNCに関する臨床研究	朝比奈 泉	・国立大学法人 長崎大学	88
骨髄由来間葉系細胞による顎骨再生療法の評価と臨床展開	土屋 周平	国立大学法人 名古屋大学	89

耳

培養鼻腔粘膜上皮細胞シート移植による中耳粘膜再生治療の実現	小島 博己	学校法人 慈恵大学	90

血液・免疫

・自家iPS細胞由来血小板製剤の安全性有効性検証臨床研究 ・課題B　iPS細胞技術を基盤とする血小板製剤の開発と臨床試験	江藤 浩之	国立大学法人 京都大学	91
・HLAクラスI欠失ユニバーサル血小板の産業化導出に向けた研究開発	杉本 直志	国立大学法人 京都大学	
同種臍帯由来間葉系細胞を用いた重症急性移植片対宿主病に対する医師主導治験を目指した研究	長村 登紀子	国立大学法人 東京大学	92

心臓

心臓内幹細胞移植による小児拡張型心筋症に対する再生医療の臨床研究	王 英正	国立大学法人 岡山大学	93
・iPS細胞を用いた再生心筋細胞移植による重症心不全治療法の確立 ・iPS細胞由来再生心筋細胞移植療法の産業化を見据えた臨床試験（治験）移行のための品質・安全性の検討ならびに当局対応	福田 恵一	・学校法人 慶應義塾 ・Heartseed 株式会社	94
・重症心筋症に対するヒトiPS細胞由来心筋細胞シート移植による治療法の開発 ・iPS細胞を用いた心筋再生治療創成拠点	澤 芳樹	国立大学法人 大阪大学	95
ダイレクトリプログラミングによる心臓再生と分子基盤解明	家田 真樹	国立大学法人 筑波大学	96

腎臓・尿路

男性腹圧性尿失禁に対する低侵襲再生治療のための、自己ヒト皮下脂肪組織由来再生（幹）細胞分離用医療機器の開発研究	後藤 百万	国立大学法人 名古屋大学	97
分化・成熟過程の人為的制御による再構築腎臓組織への機能賦与	西中村 隆一	国立大学法人 熊本大学	98

すい臓

iPS細胞を基盤とする次世代型膵島移植療法の開発拠点	宮島 篤	国立大学法人 東京大学	99

肝臓

iPS細胞を用いた代謝性臓器の創出技術開発拠点	谷口 英樹	公立大学法人 横浜市立大学	100
C 型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に対するG-CSF 動員自家末梢血CD34陽性細胞の経肝動脈投与に関する臨床研究	鳥村 拓司	学校法人 久留米大学	101
医師主導治験による肝硬変に対する自己皮下脂肪組織由来再生（幹）細胞を用いる治療開発	金子 周一	国立大学法人 金沢大学	102

腸

・自家腸上皮幹細胞移植による炎症性腸疾患の粘膜再生治療に関する研究 ・培養腸上皮幹細胞を用いた炎症性腸疾患に対する粘膜再生治療の開発拠点	渡辺 守	国立大学法人 東京医科歯科大学	103

がん

NKT細胞再生によるがん免疫治療技術開発拠点	古関 明彦	国立研究開発法人 理化学研究所	104
革新的ハイブリッド細胞療法の創出を目指した研究	金田 安史	国立大学法人 大阪大学	105
進行性の子宮頸癌に対する腫瘍浸潤Tリンパ球輸注療法	河上 裕	学校法人慶應義塾 慶應義塾大学	106

皮膚

表皮水疱症患者を対象とした他家骨髄間葉系幹細胞製品開発	玉井 克人	国立大学法人 大阪大学	107

小児

重症高アンモニア血症を生じる尿素サイクル異常症に対するヒト胚性幹（ES）細胞由来再生医療等製品に関する医師主導治験	梅澤 明弘	国立研究開発法人 国立成育医療研究センター	108
先天性食道閉鎖症術後の小児を対象とした自己上皮細胞シートによる再生治療のFIH臨床研究	渕本 康史	学校法人 国際医療福祉大学	109

関節・骨

iPS細胞由来軟骨細胞を用いた軟骨疾患再生治療法の開発拠点	妻木 範行	国立大学法人 京都大学	110
・同種細胞シートを用いた変形性膝関節症に対する再生医療の実現	佐藤 正人	学校法人 東海大学	111
・同種軟骨細胞シートのための有効性品質評価手法の開発 ・同種軟骨細胞シート（CLS2901C）の製品化に向けた製造方法の確立	橋本 せつ子	株式会社 セルシード	
・変形性膝関節症に対する滑膜幹細胞の関節内注射 ・自家滑膜幹細胞の半月板損傷を対象とする医師主導治験	関矢 一郎	国立大学法人 東京医科歯科大学	112
自家末梢血CD34陽性細胞移植による骨・血管再生療法に関する医師主導治験	黒田 良祐	学校法人 日本大学	113

下肢

重症下肢虚血に対する脱分化脂肪細胞（DFAT）を用いた細胞治療の実用化	松本 太郎	株式会社 リィエイル	114
MNC-QQ細胞を用いた重症下肢虚血に対するグローバルな再生医療等製品の研究開発	吉田 裕明	国立大学法人 神戸大学	115

平成30年度AMED再生医療公開シンポジウム
事業名： 再生医療実現拠点ネットワークプログラム

再生医療用iPS細胞ストック開発拠点 ～iPS細胞研究中核拠点～

【代表研究者】
京都大学
iPS細胞研究所（CiRA）
所長/教授　山中 伸弥

概要

iPS細胞は、“人体を構成する様々な細胞や組織になることができる”といった特別な能力を持った細胞です。iPS細胞を活用した再生医療は、新しい治療法となる可能性を秘めています。

再生医療用iPS細胞ストックプロジェクトは、HLA型を、拒絶反応が起きにくい組み合わせ（HLAホモ接合体）で持つ健康ボランティアの方に細胞を提供して頂き、臨床用のiPS細胞を作製し、保存する事業です。

臨床の現場にiPS細胞ストックを速やかに提供するための供給体制を整えると共に、実用化を支える基礎研究を進めます。

中核拠点・iPS細胞ストック事業の概要
患者さん一人ひとりから臨床用のiPS細胞を作製するには、多くの費用と時間がかかります。日本赤十字社をはじめ様々な機関にご協力頂き、免疫拒絶反応が小さいと考えられるHLA型を複数種類そろえることで、日本人の大半をカバーできる臨床用iPS細胞のストック構築を進めます。

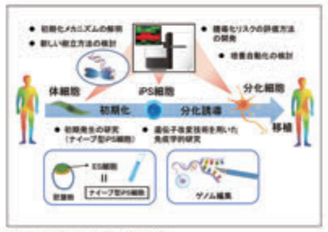
製造・提供実績（2018年11月末時点）
2015年8月以来、国内の様々な機関・プロジェクトに臨床用iPS細胞ストックを提供してまいりました。
本プロジェクトでは、本年度中に日本人の約40%をカバーするiPS細胞ストックを製造する予定です。

成果と今後の展望について

これまでに製造した末梢血および臍帯血由来のiPS細胞ストックを、13機関、12プロジェクトに提供してまいりました。近年、いくつかのプロジェクトにおいて、本ストック由来の分化細胞が患者さんに移植されています。

本プロジェクトでは、引き続きより多くの機関と連携しつつ、より高品質のiPS細胞を効率よく作製するための基礎研究・技術開発を行います。本ストックはiPS細胞を用いた再生医療を実現するための根幹であり、今後も本ストックを適正な価格で提供し続けることにより、多くの患者さんが細胞治療を受けられるようになることを目指します。

iPS細胞ストックの臨床への適応
一昨年、神戸市立医療センター中央市民病院および大阪大学においてiPS細胞ストック由来のRPE（網膜色素上皮）細胞の移植手術がおこなわれたのを皮切りに、昨年5月には大阪大学で重症心疾患を対象にした臨床研究が承認され、10月には京都大学でパーキンソン病を対象疾患とした医師主導治験が開始されました。



プロジェクトを支える基礎研究
より安全でより品質の良いiPS細胞を製造するため、研究所内外のチームと連携しながら基礎研究にも取り組んでいます。
また、iPS細胞を用いた再生医療において懸念される、腫瘍化リスクや免疫拒絶反応の低減に向けた研究開発もおこなっており、分化機関での再生医療実現化に貢献します。

平成30年度AMED再生医療公開シンポジウム
事業名： 再生医療実現拠点ネットワークプログラム

再生医療研究における倫理的課題の解決に関する研究

【代表研究者】
東京大学
医科学研究所
教授　武藤 香織

概要

再生医療研究が適切に実施され、それをめぐる倫理的・法的・社会的諸問題の解決を図る必要があります。また、再生医療研究が臨床研究や治験の段階へと進んだ際、研究に参加する患者さんや一般の方々を守るには、十分な倫理審査が求められます。

そこで我々は再生医療実現拠点ネットワークプログラム内で、研究者が倫理的な問題を抱えたまま研究を進めることのないよう「倫理支援」を行うとともに、「倫理教育」として倫理審査体制の改善や再生医療に関する一般の方々への知識の普及に尽力しております。そして、それらの支援や教育をより充実させるために、また再生医療の倫理的課題を解決するために必要な「調査研究」に日々取り組んでいます。

私たち課題Dについて（体制図）
東京大学が代表機関を、国立がん研究センターが分担機関を務め、国内外の研究者と協働しながら活動しています。医学のみならず、社会学・倫理学・教育学など、様々なバックグラウンドを持つ専門家を含むチームです。

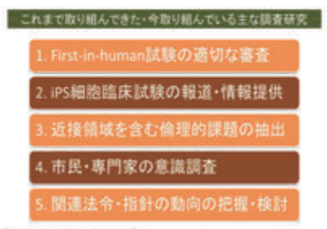
倫理支援　（一部ご紹介）
①研究者同士が倫理的課題を議論する「倫理担当者会議」
②患者会と研究者の連携支援
③患者さんにわかりやすく伝えるための
　説明文書や説明補助資料の作成　等

成果と今後の展望について

我々はこれまで様々な研究者や研究機関と連携し、再生医療をめぐる倫理的・法的・社会的諸課題に取り組んで参りました。これまでの取り組みをAMEDのHPで公開する準備を進めております。これからも、問題解決のための糸口を一つでも多く見つけるべく、倫理支援・倫理教育・調査研究を地道に積み重ねていきたいと考えております。そして、そこで得られたノウハウや開発した各種ツールを、国内外の研究者や研究機関と積極的に共有することで、再生医療研究の発展に寄与して参ります。

再生医療という新しい技術が社会と共に歩みを進めながら研究され、それらの研究が最終的に、治療法や医療技術、医薬品や医療機器となって多くの患者さんのもとへと届くよう我々も引き続き研究・教育・支援活動に尽力する所存です。

倫理教育　（一部ご紹介）
①適切な倫理審査のためのフローシート
②インフォームド・コンセント用の教材
③未成年の研究参加者向けの説明資料
④倫理審査の研修会、一般の立場の倫理委員養成講座　等
用語説明　インフォームド・コンセント：十分な説明を受けたうえでの同意



倫理研究（一部ご紹介）
①iPS細胞を使用した臨床試験に関する委員会の議論の分析、審査やインフォームド・コンセントの検討
②iPS細胞を使用した臨床試験の際の報道や情報公開について問題提起
③再生医療の関連領域の倫理的課題の抽出　等
用語説明　First-in-human試験：被験薬（細胞）をヒトに対して世界で初めて投与する試験

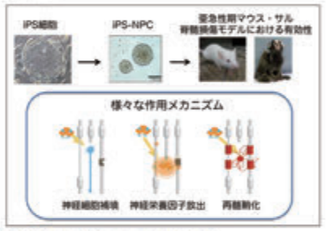
平成30年度AMED再生医療公開シンポジウム
事業名：再生医療実用化研究事業

亜急性期脊髄損傷に対するiPS細胞由来神経前駆細胞を用いた再生医療 脊髄再生治療に付随するリハビリテーション治療の構築に関する研究

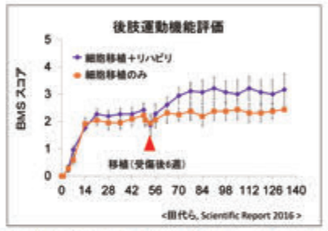
【代表研究者】
慶應義塾大学
医学部
教授　中村　雅也

概要

中枢神経である脊髄は、一度傷害を受けると再生しないと言われてきました。事実、医療が進歩した現在でも、傷害された脊髄そのものを治療する方法は未だ確立されていません。そこで私たちは、iPS細胞由来神経前駆細胞（iPS-NPC)の移植による脊髄再生医療の実用化を目指して基礎研究を行ってきました。
現在、実用化への第一歩として、亜急性期（受傷後2～4週）の脊髄損傷患者さんを対象として臨床研究を開始する臨床研究計画を、厚生労働省に申請中です。また、この臨床研究計画と並行して検討している脊髄損傷患者へのリハビリテーション治療に関する課題についてもご紹介します。



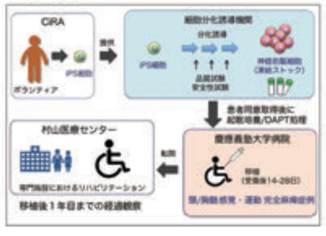
iPS-NPCを用いた脊髄再生の基礎研究
iPS細胞由来神経前駆細胞(iPS-NPC)を、脊髄損傷モデル動物に移植すると運動機能が回復した。移植された細胞は脊髄内で様々な細胞に分化し、複数のメカニズムで機能回復に寄与すると考えている。



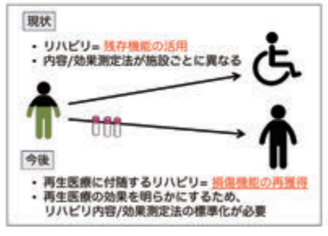
慢性期脊髄損傷に対する細胞移植とリハビリの併用
慢性期脊髄損傷に対しても、細胞移植にリハビリを併用することにより、後肢機能の有意な改善が得られた。

成果と今後の展望について

臨床試験では、京都大学iPS細胞研究所（CiRA）から提供を受けるiPS細胞を原料として、大阪医療センターおよび慶應義塾大学で移植用iPS-NPCを準備します。細胞の品質と安全性が確認された後に、頚・胸髄完全損傷後亜急性期の患者さんを対象に、慶應義塾大学病院にて臨床研究を開始する計画です。
また今後、脊髄再生に対する治療効果を検証していくためには、標準的な治療法や治療　効果に関するデータが必須です。そこで上記の臨床研究計画と並行して「脊髄損傷に対するリハビリテーション治療内容や評価方法の標準化」に関する研究も、複数の大学・脊髄損傷専門治療機関の協力のもとに開始しています。



臨床研究計画の概要
ヒトにおける初めての臨床試験である為、安全性を主要評価項目、有効性を副次評価項目として、移植後1年間の経過観察を行う計画である。共同研究機関の村山医療センターは国内有数の脊髄損傷治療施設である。



脊髄再生医療に付随するリハビリテーション治療とは
再生医療の効果を明らかにするため、まずはリハビリ単独による治療効果を明らかにする取り組みを開始した。
加えて従来と異なるアプローチのリハビリ手法や、治療効果の客観的評価法に関する検討も行っている。

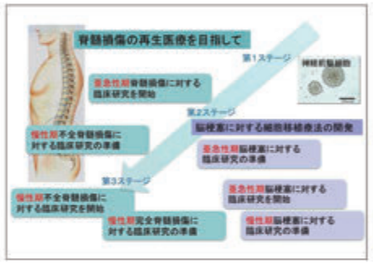
平成30年度AMED再生医療公開シンポジウム
事業名：再生医療実現拠点ネットワークプログラム

iPS細胞由来神経前駆細胞を用いた脊髄損傷・脳梗塞の再生医療

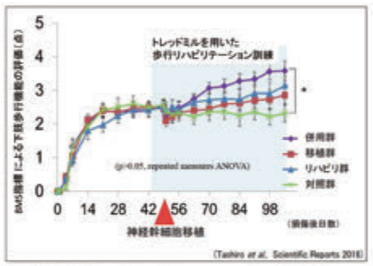
【代表研究者】
慶應義塾大学
医学部
教授　岡野 栄之

概要

中枢神経である脳と脊髄は、一度傷害を受けると再生しないと言われてきました。事実、医療が進歩した現在でも、傷害された脳や脊髄そのものを治療する方法はいまだ確立されていません。そこで私たちは、iPS細胞由来神経前駆細胞を用いた脊髄と脳の再生医療を実現するために、基礎研究を行ってきました。
本プログラムでは、第1ステージである亜急性期脊髄損傷に対する研究について、すでに実用化を踏まえた臨床研究計画を進めております。引き続き、第2･3ステージとして慢性期不全脊髄損傷および亜急性期脳梗塞に対する臨床研究の開始という達成目標を設定しています。今回は慢性期不全脊髄損傷に関する基礎研究について報告します。



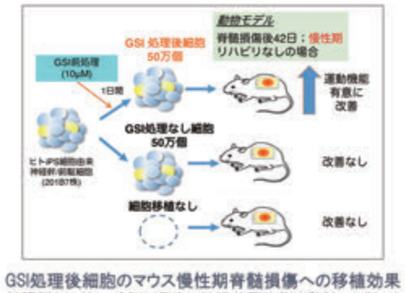
本研究課題の概要
3つのステージゲートを設け、亜急性期･慢性期の脊髄損傷と脳梗塞に関する基礎研究および臨床研究を行う事業計画です。



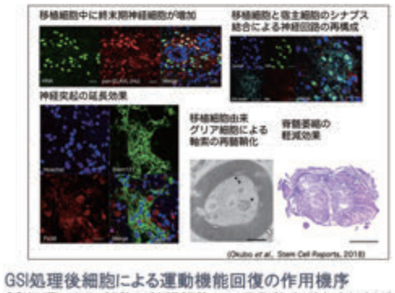
慢性期脊髄損傷ではリハビリテーション治療が重要
マウスを用いた実験では脊髄損傷後亜急性期では細胞移植単独でも運動機能の回復が得られました。一方、慢性期の場合にはリハビリテーション治療も併用することで、優れた機能回復効果が得られました。

成果と今後の展望について

これまで、慢性期脊髄損傷の場合には、神経前駆細胞移植とリハビリテーション治療を併用することで機能回復が得られることを示して参りましたが、移植前に細胞へGamma-secretase阻害薬(GSI)による前処理を加えることにより、細胞移植単独でも有意な機能回復が得られることが分かりました。
今後、慢性期脊髄損傷患者さんに対するヒトiPS細胞由来神経前駆細胞移植の臨床応用を実現させるため、より一層の研究を進めて行きたいと考えています。



GSI処理後細胞のマウス慢性期脊髄損傷への移植効果
対照群と比較し、GSI処理後の神経前駆細胞を移植した群において細胞移植後56日目から有意な下肢運動機能の回復が認められ、その後も長期的に維持されました。



GSI処理後細胞による運動機能回復の作用機序
GSI処理により、細胞の神経細胞への分化能力が向上しました。加えて、これまで細胞移植単独では治療効果が認められなかった慢性期損傷脊髄の環境においても、軸索再生や再髄鞘化が誘導され、脊髄の萎縮も軽減することが明らかになりました。

平成30年度AMED再生医療公開シンポジウム
事業名：再生医療実現拠点ネットワークプログラム／再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業

- パーキンソン病、脳血管障害に対するiPS細胞由来神経細胞移植による機能再生治療法の開発
- パーキンソン病に対するヒトiPS細胞由来ドパミン神経前駆細胞の細胞移植による安全性及び有効性を検討する臨床試験（治験）に関する研究
- パーキンソン病に対する機能再生療法に用いるiPS細胞由来神経細胞製剤の開発（代表研究者：大日本住友製薬株式会社 取締役執行役員 木村徹）

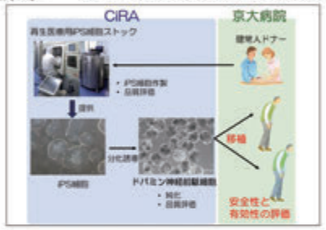
【代表研究者】
京都大学
iPS細胞研究所
教授 高橋 淳

概要

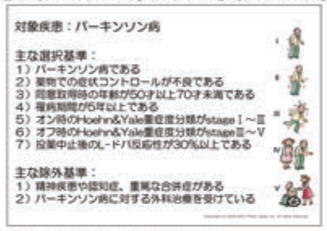
本課題ではパーキンソン病を対象に、iPS細胞を用いた細胞移植治療の実現化を目指しています。

パーキンソン病とは、ドパミンを産生・分泌する神経細胞（ドパミン神経細胞）が進行性に減少する神経難病です。病気が軽いうちは薬がよく効くのですが、病気が進行すると薬での症状のコントロールが難しくなります。薬が効果を発揮するためにもドパミン神経細胞が必要だからです。

ドパミン神経細胞を移植することによって、脳内のドパミンの量を増やすことができ、根本的な治療となりえます。実用化に向けて、健康な人から作製したiPS細胞ストックを使って臨床試験（治験）を行い、移植細胞の安全性と有効性を検証します。



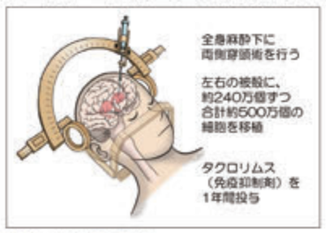
iPS細胞由来ドパミン神経細胞の臨床試験（治験）
京都大学iPS細胞研究所では健康ボランティアの方から血液をいただいてiPS細胞を樹立しています。その細胞から大量のドパミン神経細胞を作製し、多くの患者さんに移植します。細胞移植後2年間にわたって細胞の安全性と有効性を検証します。



治験対象となる患者の主な適格基準
病気の初期は薬物治療が良く奏功するので細胞移植の対象にはなりません。逆に重症すぎても移植細胞から産生されるドパミンに反応しにくいので効果が期待できません。薬物での症状コントロールが悪くなってきた患者さんを主な対象にしています。

成果と今後の展望について

これまで、ヒトES細胞やヒトiPS細胞を用いて、ドパミン神経前駆細胞を高純度で作製する方法を開発しました。さらに、このドパミン神経前駆細胞を臨床試験と同様のプロトコルでカニクイザルのパーキンソン病モデルに移植し、2年間の観察で、十分な病態改善効果と画像診断や組織学的評価による高い安全性を実証しました（再生医療実現拠点ネットワークプログラム）。これらの成果に基づき、平成30年8月に京大病院で医師主導治験を開始し、10月に第1例目の細胞移植手術を行いました（再生医療実用化研究事業）。 また、現在は患者一人分の細胞を実験室で手培養にて作製していますが、一般的な治療として多くの患者さんに届けるには低コストで安定して細胞を作製する必要があります。そのために、大日本住友製薬や日立製作所と協力し、機械化による大量生産技術や凍結保存法の開発も行っています（再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業）。



定位的脳手術による細胞移植
細胞はドパミンを必要とする「被殻」という部位に、細い針を通して注入します。その際、CT、MRI画像を参考にして刺入経路を正確に計算します。免疫反応による拒絶反応が起こりえるので、免疫抑制剤を1年間投与し、その後漸減、中止します。

iPS細胞を用いた再生医療等製品製造：手培養から産業化へ
再生医療を治療として普及させるためには、低コストによる安定供給が必要です。実験室での手培養から産業レベルの大量生産技術に進化させることが不可欠であり、そのプロセスを企業と共同研究で開発しています。

平成30年度AMED再生医療公開シンポジウム
事業名：再生医療実用化研究事業

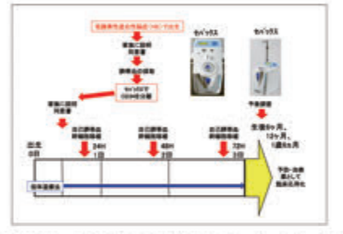
低酸素性虚血性脳症に対する自己臍帯血幹細胞治療

【代表研究者】
大阪市立大学
大学院医学研究科
特任教授 新宅 治夫

概要

脳性麻痺の予防に自己臍帯血幹細胞を用いた再生医療が導入されています。脳性麻痺の主たる原因である新生児低酸素性虚血性脳症（HIE）の治療に低体温療法と同時に自己臍帯血幹細胞を投与し後遺症としての脳性麻痺を予防しようというものです。米国で始められたこの治療法により、HIEが原因で脳性麻痺になる患児が半減したと報告されています。私たちは平成26年度より同様のHIEに対する自己臍帯血幹細胞治療を始め、平成29年度に第1相試験を終了しその安全性を確認しています。平成30年度はこの治療法の実現可能性と効果について、多くの施設に参加を求め企業と協力して自己臍帯血幹細胞治療を実施する計画をすすめています。

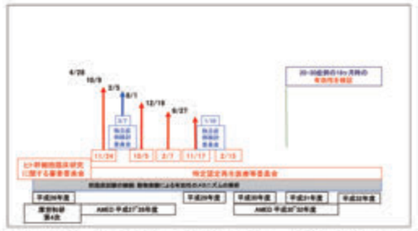
低酸素性虚血性脳症に対する低体温療法の指針に基づき、家族に説明と同意を得て臍帯血を採取します。臍帯血は通常分娩後捨てられてしまう胎盤と臍帯に残った胎児血液で、臍帯を穿刺して無菌的に採取することができます。



臍帯血（40ml～200ml）は、分離剤の入ったパックで採取しセパックスを用いて無菌的に臍帯血幹細胞を分離することができます。分離した臍帯血幹細胞を3回に分け低体温療法をしながら3日間経静脈的に投与します。

成果と今後の展望について

仮死で生まれた赤ちゃんの胎盤は産後すぐに捨てられてしまいますが、その本人の胎盤から臍帯血を採取し再生能力のある幹細胞を取り出し濃縮してその赤ちゃんに戻すこの治療法は、これまで効果が充分でなかった脳障害の予防を目的に開発された新しい治療法です。直前まで赤ちゃんの体内を流れていたこれらの細胞は取り出して赤ちゃんに投与しても安全に治療できるため、実際にどれくらい効果があるのか、また日本中いつでもどこでもこの治療が受けられるようにできるのかを確認する必要があります。そのため仮死で生まれた赤ちゃんの臍帯血が採れた時に企業（株式会社ステムセル研究所）に連絡するだけで臍帯血を輸送し臍帯血幹細胞を取り出し濃縮して再生医療等製品として元の病院に届けてくれるシステムを整備し、24時間以内に治療を開始できるように関東圏の主な病院と協力して臨床研究を始めます。



第1相試験で自己臍帯血幹細胞治療の安全性が確認されましたので、第2相試験では協力病院を増やし企業（ステムセル研究所）と協力してその実現可能性と有効性を検証します。

赤ちゃんが仮死で生まれると臍帯血を採取し、株式会社ステムセル研究所で再生医療等製品として元の病院に輸送し、24時間以内に自己臍帯血幹細胞治療を開始できるように、関東圏の主な病院と協力して臨床研究を始めます。

平成30年度AMED再生医療公開シンポジウム
事業名: 再生医療実用化研究事業

脳梗塞急性期患者を対象とした自家BMSC脳内投与による再生治療の第1相試験(RAINBOW研究)

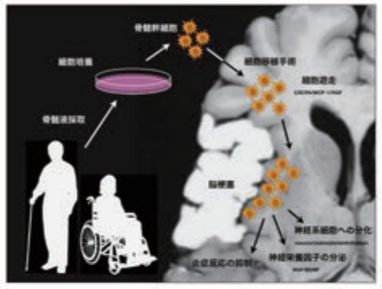
北海道大学 HOKKAIDO UNIVERSITY
AMED Regenerative Medicine 4MED

【代表研究者】
北海道大学
医学部
教授 寶金 清博

概要

- 脳梗塞は脳の血管が詰まることで起こる病気で年間30万人が発症し、死亡(原因4位)だけでなく、寝たきり(原因1位)、麻痺などの後遺症を生じる恐ろしい病気です。
- 今の医学では一旦障害を受けた神経細胞を回復させる方法は確立していません。
- しかし近年、幹細胞を投与することによって脳梗塞の障害を軽くすることが出来るということが動物実験から証明されてきました。
- そこで我々は脳梗塞の患者さんに本人から採取・培養した骨髄間質細胞(幹細胞の一種)を脳内に投与することで麻痺などが回復出来ないかという研究(医師主導治験、臨床研究番号UMIN000026130)をしています。

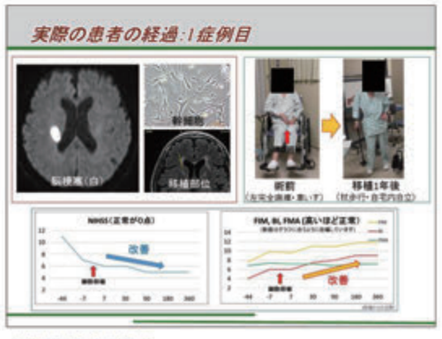
脳梗塞治療の現状
脳梗塞に対して多くの予防・治療・リハビリによるアプローチがされていますが十分ではありません。我々は幹細胞による回復支援という新しい治療方法の確立を目指しています。



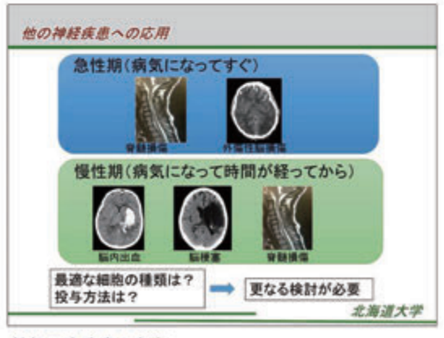
骨髄間質細胞の作用機序
幹細胞の効果のメカニズムとして、投与した細胞が神経細胞に分化して失われた機能を補うという「分化」だけではなく、栄養因子分泌や炎症反応を抑えて、痛んだ神経を保護する「保護効果」も考えられています。

成果と今後の展望について

- 5例の患者さんに対して、患者さん本人から採取した骨髄間質細胞を脳内に安全に投与出来ています。試験途中ですが、現在まで、ある程度の麻痺の回復が得られ、安全性だけでなく有効性も示されつつあります。
- 2020年度末までに予定している6人の患者さん全ての治療および効果判定が終了する予定です。
- 効果が確認された後には、より多くの患者さんに本治療法を提供できるように、他の脳疾患への応用・幹細胞自動培養装置の開発・より安全な器具の開発・治療コスト削減方法などの新たな検討が必要になると考えています。2022年度に第2相試験(より多くの患者で効果を検証)、2025年に厚労省による保険承認を目指しています。



1例目の患者の経過
29日かけて本人から採取した細胞を2000万個まで増やし投与しています。脳梗塞による半身不随でしたが、細胞治療およびリハビリにて1年後は杖歩行まで回復しました。



神経再生治療の未来
最適な細胞の種類や投与方法など未解決の問題がありますが、それらをクリアし、後遺症に苦しむ人を少しでも減らせるように研究を進めています。

ポスター展示

平成30年度AMED再生医療公開シンポジウム
事業名: 再生医療実現拠点ネットワークプログラム／再生医療実用化研究事業

● iPS細胞を用いた角膜再生治療法の開発
● iPS細胞由来角膜上皮細胞シートのFirst-in-human 臨床研究

AMED Regenerative Medicine 4MED

【代表研究者】
大阪大学大学院
医学系研究科眼科学
教授 西田 幸二

概要

難治性の角膜疾患には、現行の治療法としてドナー角膜を用いた角膜移植が行われていますが、全世界的なドナー不足や移植後の拒絶反応などの問題を抱えています。我々は、これらの問題を解決するために、iPS細胞を用いた新しい角膜再生治療法の開発と実用化に取り組んでいます。
(目的) ヒトiPS細胞から角膜上皮細胞シートおよび角膜内皮細胞を作製します。
(研究概要) ヒトiPS細胞から移植可能なヒト培養角膜上皮細胞シートの作製、また同時に培養角膜内皮細胞への分化誘導法の開発を行います。
(成果) 新たに開発した分化誘導法を応用することで、ヒトiPS細胞から移植可能な高品質の角膜上皮細胞シートの作製、および角膜内皮細胞の誘導に成功しました。

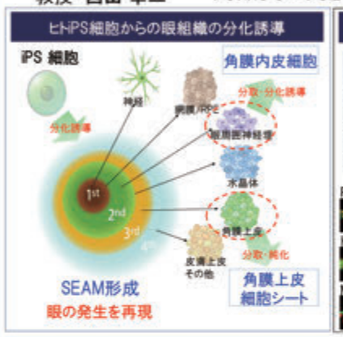


図1. ヒトiPS細胞からの眼部構成細胞の作製
我々が開発した分化誘導法:SEAM法(Nature 2016)を用いることで、ヒトiPS細胞から眼の組織全体の細胞を作製することに成功しました。これらの細胞を使い、角膜上皮・内皮を治療する再生医療技術の開発を進めています。

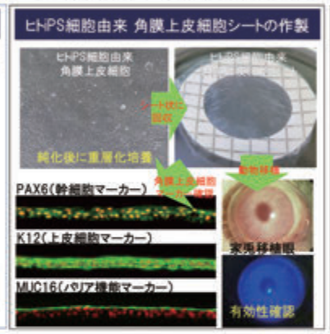


図2. ヒトiPS細胞由来 角膜上皮細胞シート
SEAM法でヒトiPS細胞から作製した角膜上皮細胞を分取して細胞シートを作製しました。角膜上皮に必要な機能的マーカーを発現し、動物実験でも有効性が認められました。現在は、安全性や品質の検証を進めています。

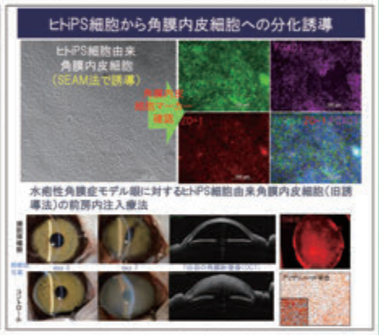


図3. ヒトiPS細胞由来 角膜内皮細胞
SEAM法を応用することで、従来法に比べて高い細胞密度を示すiPS細胞由来角膜内皮細胞を誘導することに成功しました。角膜内に侵入した余分な水分を排出するポンプの役割を果たすタンパク質の発現は、生体内の角膜内皮細胞と非常に類似していることが確認できました。

成果と今後の展望について

図4. 角膜上皮再生治療
角膜上皮疾患に対しては、他家HLAホモドナー由来医療用iPS細胞ストックを用いた角膜上皮再生治療法を開発します。既に製造手順や臨床研究プロトコールは確立しており、厚生労働省に臨床研究の実施を申請しました。承認が得られれば、H31年度の早期に患者さんへの移植を実施する予定です。

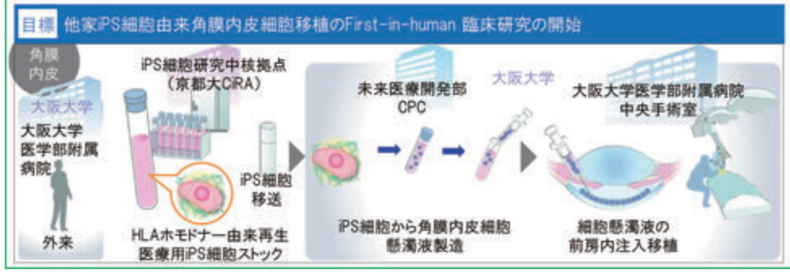


図5. 角膜内皮再生治療
角膜内皮疾患に対しては、他家HLAホモドナー由来医療用iPS細胞ストックを用いた角膜内皮再生治療法を開発します。HLAホモのiPS細胞から大量の角膜内皮細胞を製造することで、多くの患者さんに対して安全な治療ができると考えています。H31年度内に申請に向けてた非臨床試験データ収集を完了し、早期の臨床研究開始を目指します。

ポスター展示

平成30年度AMED再生医療公開シンポジウム

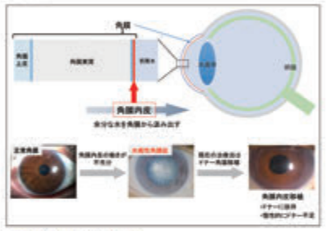
事業名: 再生医療実用化研究事業

iPS細胞由来治療用角膜内皮代替細胞に関する臨床研究

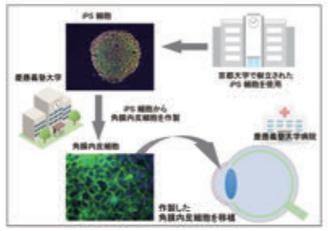
【代表研究者】
慶應義塾大学
医学部 眼科学教室
准教授 **榛村 重人**

概要

我々は、iPS細胞を用いた角膜内皮機能の再生を目指して研究を進めています。角膜内皮細胞には角膜から余剰の水を汲み出す働きがあり、この機能が充分に働かないと角膜がむくんで白く濁る水疱性角膜症になってしまいます。現状ではドナー角膜移植による治療が行われていますが、ドナーは全世界的に、慢性的に不足しています。iPS細胞から角膜内皮細胞を作製できれば、均質な細胞を大量生産可能になるため、iPS細胞を活用してドナーに依存した既存の角膜移植に取って代わる、新たな治療法を確立することを目標としています。



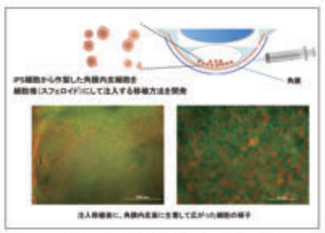
角膜内皮と水疱性角膜症
角膜内皮は角膜の一番内側を覆っている細胞層で、様々な要因により角膜内皮細胞が減少すると、角膜全体が水ぶくれ状態となる水疱性角膜症となります。現在の治療法はドナー角膜移植ですが、全世界的・慢性的にドナー不足の状況です。



iPS細胞から角膜内皮細胞を作成し移植するまでの流れ
京都大学から受け取ったiPS細胞を慶應義塾大学の細胞調製室で培養して角膜内皮細胞を作製し、慶應義塾大学病院で移植手術を行います。iPS細胞は患者さん自身の細胞からつくられたiPS細胞ではなく、他家iPS細胞を用います。

成果と今後の展望について

・我々はこれまで、「再生医療の実現化ハイウェイ」プログラム、および「再生医療実用化事業」において、iPS細胞から角膜内皮細胞を作製する方法・およびその移植方法を世界に先駆けて開発してきました。現在、iPS細胞から作成した角膜内皮細胞の安全性を十分に確認するため、動物実験を行っており、安全性が確認された後この1～2年以内に臨床研究を開始する予定です。
・まずは臨床研究での成果を確認し、さらにその数年後には治験を実施するために、(株)セルージョンを設立し、医療応用への実用化を目指して準備を開始しています。



iPS細胞から作製した角膜内皮細胞の移植方法の開発
作製した角膜内皮細胞を、まず小さな細胞の塊にし、さらに不必要に拡散しないように粘性のある液体と混合して角膜内皮の上に注入します。細胞塊が生着すると、角膜内皮面全体に細胞が広がります。

実用化を目指して
まずは、1～2年以内に慶應義塾大学病院で臨床研究を実施し、作製した角膜内皮細胞の安全性と有効性を確認します。その後、(株)セルージョンが主体となって治験を実施する予定です。

平成30年度AMED再生医療公開シンポジウム

事業名: 再生医療実現拠点ネットワークプログラム／再生医療実用化研究事業

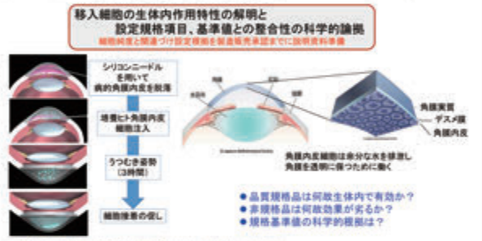
● 培養ヒト角膜内皮細胞注入再生医療の高度化
● 培養角膜内皮細胞を用いた水疱性角膜症に対する革新的再生医療の早期薬事承認による社会還元

【代表研究者】
京都府立医科大学
医学部
教授 木下 茂

概要

“培養ヒト角膜内皮細胞移入による再生医療”について、細胞がどのような品質か、免疫学的に拒絶されないかなどの知見を積み重ね高い評価を頂いています。臨床研究に続き、医師主導治験を実施中で一日も早い実用化を目指しています。臨床研究を通し、水疱性角膜症に対する標準的な医療とするための多くの課題が抽出され、就中、①移入細胞の品質により臨床効果が異なることの科学的裏付け/この品質と生体内作用特性との科学的対応づけ(作用機序)、②臨床効果と細胞が移入される部位の環境因子が一部相関する可能性、③角膜移植拒絶反応の既往のある患者さんにも本細胞移入医療が有効であることなどの科学的根拠の解明が不可欠であることが鮮明になり、30年11月より技術開発個別課題としての取り組みも開始しています。

医師主導治験(検証的試験と探索的試験)
25年から臨床研究(38例)を実施し安全性情報を収集しています。29年に探索的治験(15例)としてランダム化比較試験を行い、適切な注入細胞量を1×10^6個としました。PMDAとの協議に基づき検証的治験を開始しています。

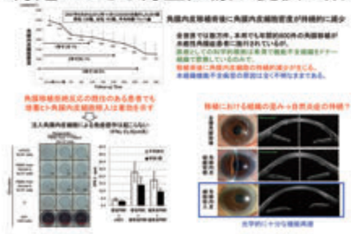


薬事承認申請に要求される作用機序
技術開発個別課題では移入細胞の品質と薬理効果の対応を臨床効果に直結する角膜実質の浮腫・混濁の改善、角膜内皮細胞高密度化の視点から科学的に裏付け、薬事承認申請に反映することを目的としています。

成果と今後の展望について

本再生医療は国際標準医療への展開が期待されています。再生医療のフロントランナーとしての薬事承認への展開を図りつつ、角膜内皮細胞機能の障害されるのが細胞の代謝経路の異常あるのではないかと考える視点は、眼科領域を超え、汎く細胞医療に斬新な意義を有します。細胞の代謝経路を切り替えることで細胞を機能を持った成熟細胞に効率的に分化させる技術を提供します。水疱性角膜症の病態・移入細胞の作用機序の解明は、本再生医療の有用性を明確にします。従来の移植・再生医療は移植する組織・細胞の工夫にのみ視点がおかれておりますが、機能異常をもたらす原因となった病巣の要因の解析はほとんどなされておりません。品質の優れた細胞を病気のもととなった要因をなくした移植巣に移入することが大切と考えます。年単位の経過とともに次第に移植片の働きが落ちるという問題点を克服し、長期にわたり機能を発揮する角膜組織の再建のできる再生医療の提供に繋がります。

技術開発個別課題事業の研究目的と構図
① 細胞品質と臨床効果の対応を細胞分化と代謝リプログラミングの視点で解明し、薬事承認申請に反映します。
② 角膜移植拒絶例でも本再生医療が有効であることを説明できる免疫学的論拠を明らかにします。
③ 臨床効果を阻害する移植巣有害環境因子を解明します。

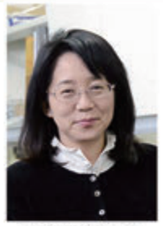


角膜移植に対する細胞移入医療の優位性
本再生医療と競合する既存医療は角膜組織移植です。角膜移植拒絶反応後の角膜再移植では高率に拒絶応答が生じますが本再生医療では拒絶反応は確認されておりません。真に安全な医療として国際的に大きな注目を浴びております。この科学的論拠は何かであるか明らかにします。

平成30年度AMED再生医療公開シンポジウム

事業名: 再生医療実現拠点ネットワークプログラム／再生医療実用化研究事業

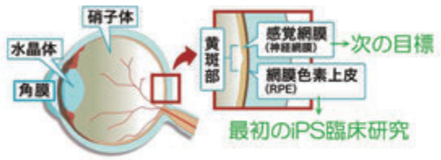
● 視機能再生のための複合組織形成技術開発および臨床応用推進拠点
● iPS細胞由来網膜色素上皮を用いた網膜変性疾患に対する臨床研究

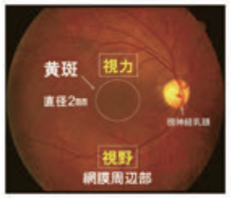


【代表研究者】
理化学研究所
網膜再生医療
研究開発プロジェクト
＋
神戸アイセンター病院
高橋 政代

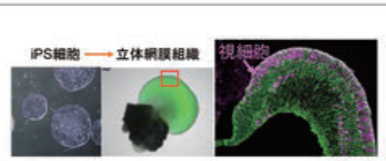
概要

失われた網膜機能の再生。それが我々の目標です。
その最初の一歩として、iPS細胞から作った**網膜色素上皮(RPE)細胞**を加齢黄斑変性の患者さんに移植する臨床研究を開始しました。さらに次の課題として、網膜色素変性の患者さんを対象とする**視細胞**移植の準備を進めています。

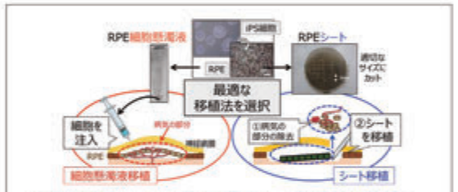




眼の構造と眼底写真（網膜の状態の検査）
網膜の中心部は黄斑と呼ばれ、物を見るためにとても重要です。加齢黄斑変性はこの部分が障害され、視野の真ん中が見えなくなる病気です。一方、網膜色素変性は、周辺部の視細胞から悪くなるため、視野(見える範囲)が中心に向かって狭くなって行きます。



iPS細胞やES細胞から作製した網膜組織
網膜は0.2ミリほどの薄さの中に、何種類かの細胞が層状に重なった構造をしています。そのうちの**視細胞**は、外界からの光を受け取る重要な役目を担っています。我々の研究により、iPS細胞から視細胞を含む立体的な構造の網膜組織を作製し、移植に用いることができるようになりました。

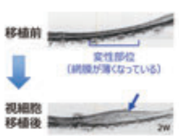


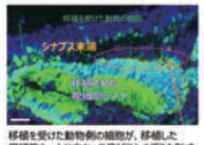
加齢黄斑変性に対する網膜色素上皮(RPE)細胞移植
iPS細胞から作った**RPE細胞**を患者さんに移植します。患者さんの状態により、最適な移植法を選択します。将来的には、加齢黄斑変性だけではなく、対象疾患をより広範な「RPE不全症」に広げて、より多くの患者さんへ提供することを目指します。

成果と今後の展望について

2017年には、京都大学iPS細胞研究所のiPS細胞から作製したRPE細胞を、5人の加齢黄斑変性の患者さんに移植し安全性を確認しました。現在は、実用化に向けた次の段階の臨床研究の準備を進めています。

また、iPS細胞から作製した視細胞を網膜変性モデル動物に移植し、有効性を確認しました。現在は、ヒトに移植する前の安全性確認試験を実施しており、臨床研究開始に向けた準備を進めてます。





モデル動物への視細胞移植
iPS細胞から作製した視細胞を網膜変性モデル動物に移植して、細胞が生着し、神経がつながっていること(シナプス形成)を確認しました。また、行動解析により、移植を受けた動物が光に反応することを確認しました。

多施設臨床研究の実施
2017年に大阪大学医学部附属病院と共同で、RPE細胞移植を実施しました。今後は、企業とも連携し、細胞輸送などの実用化技術の開発を進め、より多くの医療機関で臨床研究を行う予定です。

平成30年度AMED再生医療公開シンポジウム

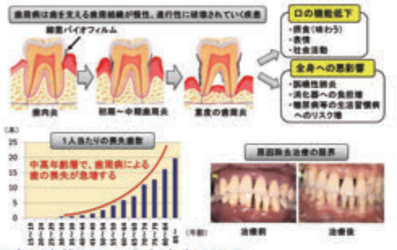
事業名: 再生医療実用化研究事業

歯科再生医療拠点を活用した自己脂肪組織由来幹細胞移植による歯周組織再生医療の確立

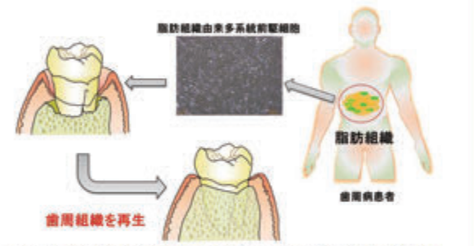
【代表研究者】
大阪大学
大学院歯学研究科
教授 **村上 伸也**

概要

歯周病は、成人が歯を失う第一の原因です。ブラッシングや、歯石除去といった原因除去治療により歯周病の進行を止めることはできますが、それだけでは歯周病によって失われた歯周組織の再生は期待できません。すでに臨床応用されている歯周組織再生療法もいくつか存在しますが、その適応症は軽度から中等度の症例に限られています。そのため、歯の喪失につながる重度歯周病にも対応できる新たな歯周組織再生療法の開発が望まれています。そこで私たちは、脂肪組織に存在する間葉系幹細胞(ADMPC)に着目し、ADMPCの自己移植による歯周組織再生療法の開発を目指しています。現在私たちは、臨床研究にて本治療法の安全性と有効性について評価しています。



歯周病の病態と原因除去治療の限界
歯周病は歯の表面に付着した細菌バイオフィルムが原因となり、歯周組織(歯を支える組織)が破壊される病気です。原因の除去により歯周病の進行を抑えることができますが、失われた歯周組織は再生しません。

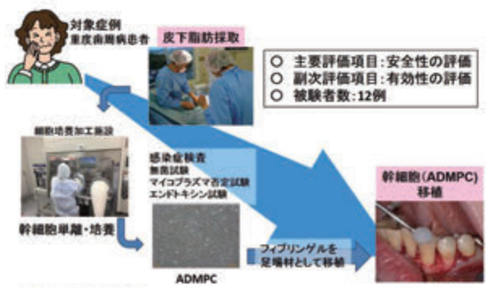


おなかの脂肪組織に存在する幹細胞を使った治療法の開発
おなかの皮下脂肪に存在する間葉系幹細胞(脂肪組織由来多系統前駆細胞)を単離、培養して、歯周組織欠損部に自己移植することにより、失われた歯周組織を再生させる治療方法の開発を目指しています。

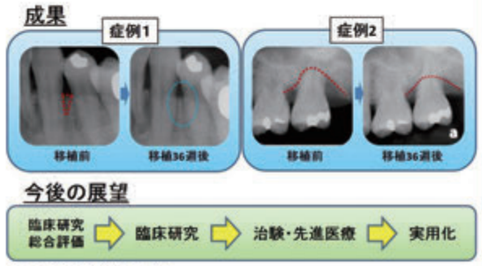
成果と今後の展望について

12名の歯周病患者様を対象に、大阪大学歯学部附属病院近未来歯科医療センターにてADMPCの単離・培養を行い、歯周組織欠損部への自己移植を実施しました。いずれの患者様においても移植に関連したと考えられる重篤な有害事象は認められていません。また、多くの患者様の歯周組織は、移植前と比較して顕著に再生していることが分かってきました。この結果から、本治療方法がこれまで対応が困難であった重度の歯周病症例に対する新たな歯周組織再生療法として期待できるものと考えられます。

今後は、この新しい細胞治療をより多くの患者様に提供できるよう、連携する企業と協力しながら、実用化に向けたさまざまな課題の克服に取り組んでいきたいと考えています。



臨床研究の流れ
12名の重度歯周病患者様を対象として大阪大学歯学部附属病院近未来歯科医療センターにて臨床研究を実施しました。



治療成績と今後の展望
ADMPCの自己移植により、歯周病で失われた歯周組織の再生が認められました。12症例の安全性と有効性を総合評価し、実用化に向け、今後も開発を継続する予定です。

平成30年度AMED再生医療公開シンポジウム
事業名: 再生医療実用化研究事業

同種歯根膜由来間葉系幹細胞シートによる歯周組織の再建

【代表研究者】
東京医科歯科大学
歯学部
教授 岩田 隆紀

概要

我が国における歯周炎（細菌によって歯の周囲の骨が吸収する疾患）罹患率は40歳以上で40%以上と極めて高く、再生療法が100年以上前から考案されてきたが、決定的な治療法が存在しません。私共の研究グループでは歯根に付着している歯根膜組織から間葉系幹細胞を抽出し、歯周組織再生の臨床研究を自己細胞を用いて実施しました。その安全性・有効性は長期にわたり確認されております。本事業ではより多くの患者さんを救うために同種細胞を用いて医師主導治験を実施しております。これまで治すことが困難であると考えられている広汎な歯周欠損をターゲットとしてその安全性・有効性を確認するとともに次世代シーケンサーを用いた迅速・簡便・確実な再生医療等製品の検査技術の開発も行っております。

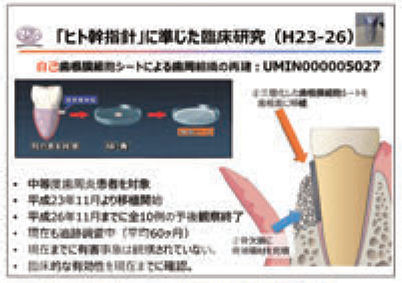


図1 先の自己細胞シートを用いた臨床研究
細胞シート技術を歯根膜組織由来幹細胞に用いることで、比較的大きな欠損にも本治療技術が効果的かつ中長期的に安定することがわかりましたが、患者さん自身の歯を抜歯しなければ細胞を得ることができないことが問題となりました。

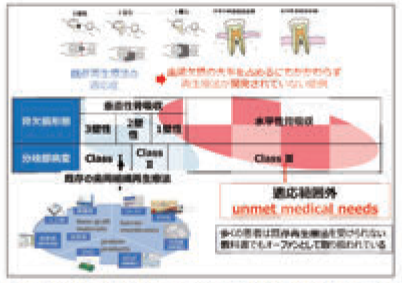


図2 歯周欠損の分類と本医師主導治験のターゲット
様々な材料が歯周炎によって失われた歯周組織の再生に応用されてきましたが、比較的小さい欠損のみが適応症であり、多くの患者さんが罹患している広汎な欠損に対する治療技術は未だ存在しません。

成果と今後の展望について

下図3のスケジュールに従って今現在医師主導治験を実施しております。各施設での治験審査委員会の承認を得たのちに、8月10日に治験開始届を提出いたしました。平成30年末に一例目の移植を実施し、現在に至るまで著明な副作用は生じておらず、引き続き移植を進めていきます。
歯周組織の再生は各症例において9か月間観察を続けることにより評価します。平成31年度中に全六例の移植を完了し、フォローアップを続けていきます。
次世代シーケンサーを用いて再生医療等製品の検査を実施します。その検査手法は先のAMED評価指標事業において確立されており、本医師主導治験において最適化を進めることで実用化を進めていきます。
本手法は東大医科研のホームページにて公開されており、だれでもアクセスすることが可能です。

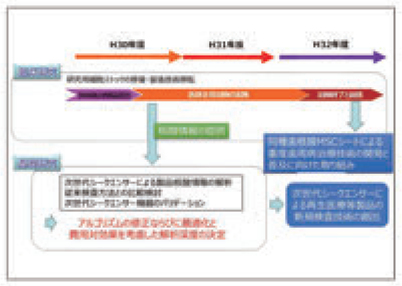


図3 本研究開発事業のスケジュール
本医師主導治験では6症例に対して同種歯根膜由来間葉系幹細胞シートの移植を実施し、その安全性・有効性を検討するとともに次世代シーケンサーを用いて再生医療等製品の新規検査技術の創出を目指しております。

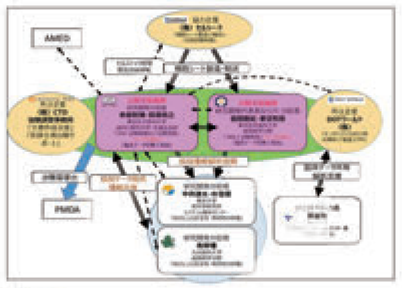


図4 体制図
本医師主導治験は東京女子医科大学と東京医科歯科大学の二施設にて実施されます。再生医療等製品の検査は東京大学と九州歯科大学にて実施され、迅速・簡便・確実な検査技術の確立を目指しております。

平成30年度AMED再生医療公開シンポジウム
事業名: 再生医療実用化研究事業

自己脂肪組織幹細胞及び多血小板血漿を用いた歯周組織再生医療技術の妥当性及び提供方法の検討

【代表研究者】
順天堂大学
革新的医療技術開発研究センター
准教授 飛田 護邦

概要

歯周病により、歯牙周囲の破壊された歯周組織を再生させるために、近年、幹細胞などを用いた再生医療が、再生医療等安全性確保法下において治療として提供されていますが、本当に効き目があるのか、細胞培養は適切かなどについて、より詳細な検討が必要と考えられています。
そこで、本研究は、既に医療として提供されている細胞加工物（自己脂肪組織由来間葉系幹細胞（以下、「ASCs」）及び自己多血小板血漿（以下、「PRP」））を用いた歯周組織再生医療の妥当性を検証することを目的として実施しています。
さらに、本研究結果を治療へとフィードバックすることで、科学的妥当性のある、より適切な再生医療を確立・普及させることを目指しています。

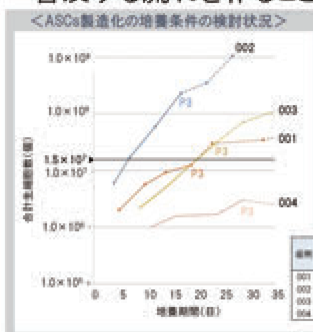
＜本研究における治療の流れ＞
ASCsは、順天堂大学で採取し、J-TEC社（愛知県蒲郡市）で製造します。PRPは、移植当日に各医療機関内で製造します。また、本臨床研究で行う治療効果のある方とない方を判別するため、移植物の特性解析も実施します。

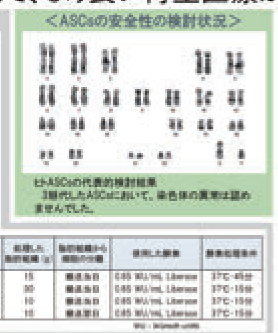
試験デザインの種類	多施設共同無作為化非盲検並行群間比較試験
対象疾患	中等度以上の歯周組織欠損を有する慢性歯周炎（5mm以上の歯周ポケットを有する1歯又は連続する複数歯）
症例数及び観察期間	20例（1群あたり10例）（予定）、移植後9カ月
特定細胞加工物	ASCs及びPRPの混合物（対照群にはEmdogain®投与を予定）
主要評価項目	デンタルX線写真撮影像による移植部の歯槽骨の高さ
副次評価項目	(1) 対象疾患の重要な有害事象、及び有害事象又は副作用の発生 (2) 胞加工物の重要な不具合 (3) 臨床検査
医療技術の妥当性評価項目	(1) 歯槽骨の再生率 ① 移植部の新生歯槽骨の高さ（デンタルX線写真、パントモ） ② 移植部の新生歯槽骨の体積（骨密度）の増加率（CBCT） ③ 歯周組織検査（アタッチメントレベル、プローブ検査） ④ 歯牙動揺度、歯肉炎指数 ⑤ プロービング時の出血 (2) 細胞加工物のResponder探索 ① ASCsのCDマーカー解析 ② ASCsのELISA（成長因子測定） ③ PRPのELISA（成長因子測定） ④ PRPの血小板濃度測定

＜本臨床研究の計画概要＞
本研究は、中等度以上の歯周組織欠損を有する慢性歯周炎を対象に、ASCs及びPRPの混合物を移植し、移植部位における再生された歯槽骨の高さを評価します。

これまでの成果と今後の展望について

臨床研究前に実施する非臨床試験において、培養した細胞の安全性及び有効性を検証するため、培養後のASCsの染色体異常や、細胞培養法の条件検討を実施しました。細胞移植は、平成31年度から開始予定です。
本研究終了後には、研究成果を再生医療等安全性確保法下の治療として、普及していくことを目指します。既に提供されている治療から発生した課題を臨床研究で検証し、再び、改善された治療として普及する流れを作ることで、より良い再生医療が発展していくと考えています。





＜培養したASCsの安全性及び有効性に関する検討状況＞
・採取した脂肪組織の処理を開始する時間が違うと、細胞の増殖速度に差が認められました
・酵素処理の時間によって得られる細胞数に差が認められました
・培養したASCsの染色体異常は認めませんでした

再生医療等の適切な普及を目指して

＜再生医療の発展の在り方＞
科学的妥当性のある再生医療を普及させるためには、治療と臨床研究が密接に連携し、より有効性のある再生医療へと発展させていくことが重要と考えています。
本臨床研究は、リバーストランスレーショナルリサーチとして、歯周組織再生治療の科学的妥当性を示すための検討を行い、将来的には、様々な再生医療が、再生医療等安全性確保法下で適切な治療として普及していくためのロールモデル研究となることを目指しています。

平成30年度AMED再生医療公開シンポジウム
事業名：再生医療実用化研究事業

難治性唾液腺萎縮症に対する高機能細胞治療薬E-MNCに関する臨床研究

【代表研究者】
長崎大学
生命医科学域
教授　朝比奈　泉

概要

口腔癌の放射線治療後に惹起される唾液腺萎縮症は、唾液の分泌低下による重度口腔乾燥を誘発し、虫歯や歯周病の重症化、摂食嚥下困難などを引き起こします。この疾患に対して、これまで私どもは組織幹細胞投与による萎縮組織の再生治療の開発を試みてきました。その中で、血液の細胞（単球やリンパ球など）からM2型マクロファージを主体とする抗炎症性の細胞群（Effective-Mononuclear Cells; E-MNC）を誘導する培養方法を開発し、このE-MNCが萎縮組織において慢性炎症除去と血管の再生に働き、組織再生に効果的に機能することを基礎研究で明らかにしました。そのため、本研究開発課題では、このE-MNCを応用した細胞治療の実用化を目指した研究を行っています。

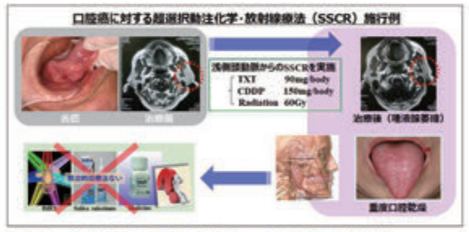


図1：放射線性唾液腺萎縮症による重度口腔乾燥
本邦では年間9千人程度の口腔癌の新規罹患者がいますが、現在、萎縮した唾液腺の機能を回復させる有効な治療法はありません。そのため、萎縮消失した腺組織の再生を目的とした根治的治療法の開発が強く望まれます。

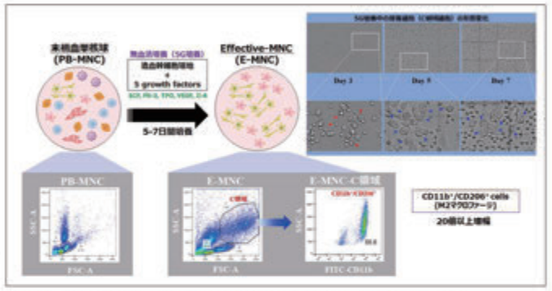


図2：末梢血の細胞（単核球）から高機能細胞E-MNCの誘導
E-MNCは、100-250cc程度の自己末梢血から単離した細胞を5-7日間培養するだけで得ることができ、安全性と簡便性に優れた治療細胞です。培養により出現・増幅するCD11b/CD206陽性マクロファージが、炎症寛解と組織修復に働くと考えられます。

成果と今後の展望について

これまでに、放射線障害のモデルマウスにおいて、萎縮した唾液腺にE-MNCを投与したところ、1度の投与のみで唾液分泌量の増加を認めています。さらに、投与後の唾液腺組織では、炎症抑制と血管再生に引き続き、唾液腺組織内の幹細胞の活性化と、唾液産生細胞（腺房細胞）の再生が確認されました。この有効性の特筆すべき点は、これまで基礎研究で投与効果が示唆されている他の幹細胞（間葉系幹細胞など）の1%程度の細胞数で同等以上の治療効果がもたらされたことです。そのため、本疾患の患者さんを対象に、患者さんの末梢血からE-MNCを製造する技術を確立し、それによる治療の臨床研究を開始します。3年後の治験移行を目指し、研究を実施しています。

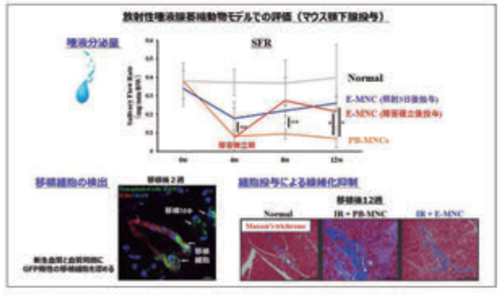


図3：放射線照射モデルに対するE-MNC投与の有効性
照射3日後、および4週後（障害確立後）に投与を行ったところ、いずれの時期でも唾液分泌量の回復を認めます。投与細胞（緑色の細胞）は、組織の血管とその周囲に散在し、組織再生を支持していると考えられます。3ヶ月後には、唾液産生細胞（赤色）の再生を認めます。

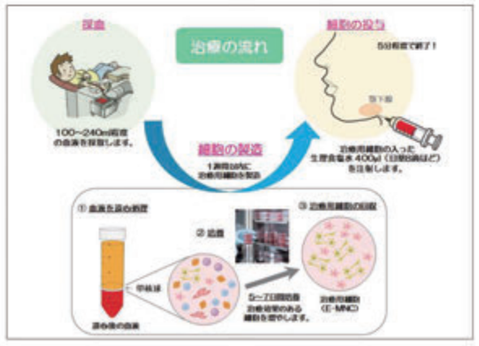


図4：E-MNC治療の流れ（長崎大学病院）
本年より患者さんを対象とした第Ⅰ相安全性試験を実施します。

ポスター展示

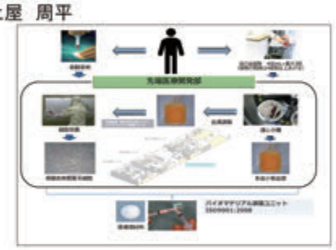
平成30年度AMED再生医療公開シンポジウム
事業名：再生医療実用化研究事業

骨髄由来間葉系細胞による顎骨再生療法の評価と臨床展開

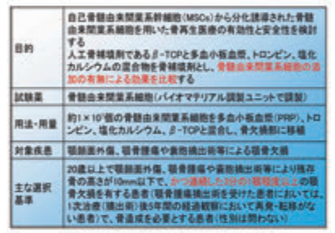
【代表研究者】
名古屋大学
医学部
助教　土屋　周平

概要

外傷や腫瘍等により顎骨欠損を生じた患者は、日常生活に多くの支障がでます。そのため、顎骨欠損に対する革新的な治療法の開発が待ち望まれており、その新たな治療方法として、組織工学的手法を用いた骨再生医療の開発が進められてきました。我々はこれまでに、骨髄由来の間葉系細胞を用いて、骨再生医療の臨床研究を実施してきました。その成果を基に先進医療として、細胞の有無を比較する臨床試験を実施し、細胞を加えることの意義を評価したいと考えています。
また、今後、一定の品質を確保した細胞製剤を普及させるために、調製した細胞の品質の基盤データを得ることも目標としています。



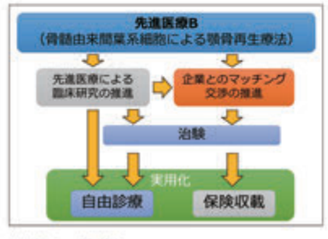
骨髄由来間葉系細胞の調製
採血をして血液から細胞培養に必要な成分を取り出します。そのあと、腰骨から注射器で骨髄液を取り出し、その中に入っている骨髄由来間葉系細胞を培養し、骨補填材料と多血小板血漿とともに移植をします。



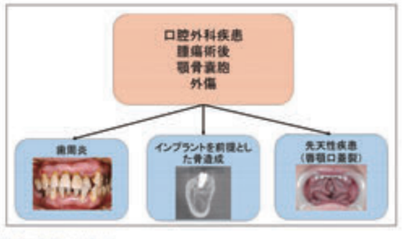
本臨床試験の概要
顎骨欠損を有する患者に対して骨髄由来間葉系幹細胞から分化誘導した骨髄由来間葉系細胞を用いて骨を再生させる医療です。これについて無作為化並行群間比較臨床試験を開始し、骨髄由来間葉系細胞の添加の有無による有効性及び安全性を比較することを目的としています。

成果と今後の展望について

本臨床試験の成果を踏まえ、骨髄由来間葉系細胞の有用性が説明できれば、自由診療としての枠組みの治療や医師主導、あるいは企業との連携により治験へと進めることを計画したいと考えています。
また、現行の臨床試験は大きな欠損を対象にしていますが、口腔領域の腫瘍、外傷、嚢胞等の疾患に限らず、歯周炎、先天性疾患による歯槽骨萎縮や顎骨欠損も対象疾患として含めることで、想定対象患者数は300万人以上となります。これらを対象とする戦略とすることで、また、他家移植も見据えることで、企業と共同での開発にも進め、保険収載を目指したいと思います。



治療の枠組みの展望
現在は、先進医療の枠組みで保険診療との混合診療として、実施しています。細胞の有用性が示せれば、自由診療での治療も視野に入れたいと考えます。また、将来、企業との連携による治験も考慮に入れ、保険診療も目指します。



対象疾患の拡大
口腔外科疾患に限定せず、歯周炎、歯槽提委縮症、唇顎口蓋裂などの顎骨量が不足、欠損している疾患にも適応拡大を目指していきたいと考えています。

ポスター展示

平成30年度AMED再生医療公開シンポジウム
事業名: 再生医療実用化研究事業

培養鼻腔粘膜上皮細胞シート移植による中耳粘膜再生治療の実現

【代表研究者】
東京慈恵会医科大学
医学部
教授 小島 博己

概要

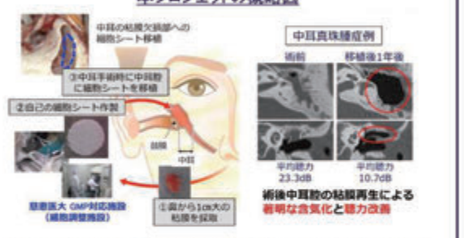
癒着性中耳炎や中耳真珠腫は、難聴をもたらし、めまい、顔面神経麻痺、髄膜炎などをきたす場合もあります。根本治療は鼓室形成術と呼ばれる手術ですが、病変の除去に伴って中耳の生理的作用に重要な中耳粘膜にも損傷を与えてしまうため、再発を繰り返す場合が少なくありません。

我々は、中耳粘膜を再生させて術後経過を改善することを目的として、自己鼻腔粘膜上皮細胞シートを移植する再生治療を考案し、癒着性中耳炎や中耳真珠腫の手術において高い効果を示すことを確認してきました。耳鼻咽喉科初の再生医療等製品の実用化を目指して、臨床試験および治験準備を進めています。

正常の耳の構造と中耳疾患の概略図

中耳粘膜は含気を促して鼓膜が振動できる状態を維持しますが、癒着性中耳炎や中耳真珠腫は鼓室形成術を行っても、中耳粘膜が早期に再生されず、再発が少なくないため難治性中耳炎と位置づけられています。

本プロジェクトの概略図



鼻腔粘膜を培養して細胞シートを作製し、鼓室形成術の際に移植する臨床研究を5例(2014-2015)実施しました。中耳の乳突腔で含気が再生し、聴力が改善される結果が得られています(Yamamoto K, et al. 2017より改変)。

成果と今後の展望について

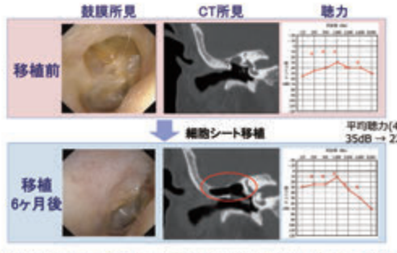
本研究では、細胞シートの輸送を含む、聖マリアンナ医科大学と「多施設共同研究」を進めています。現在までに予定の10例中、8例の移植手術を実施し、細胞シートの作製や移植方法などが最適化されつつあります。

さらに、PMDAとのRS戦略相談を行い、非臨床POC取得に関する計画を立案しました。2年後に医師主導治験を開始させるために、今後はGCTP準拠の治験製品規格の決定と非臨床POCの取得、治験体制整備を行う予定です。早期に実用化させて、多くの難治性中耳炎患者の救済を目指しています。

臨床試験の実施

代表症例 中耳真珠腫(聖マリアンナ医科大学)

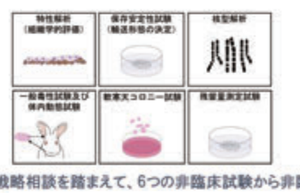
輸送後の鼻腔粘膜上皮細胞シート(左)。中耳の含気化に重要な乳突腔への移植(中央)および、軟骨による側壁形成を行う際の細胞シート移植(右)は、異なる術者であっても成功しました。



移植6ヶ月後に評価を行うと、鼓膜所見(左)、CT所見(中央; 乳突腔の含気化)、聴力(右)が改善されていました。

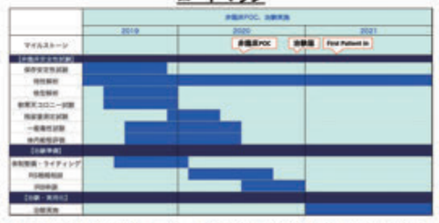
今後の予定

非臨床POCの取得(品質・非臨床安全性試験)



PMDAとのRS戦略相談を踏まえて、6つの非臨床試験から非臨床POCを取得予定です。

ロードマップ



今後は、実施体制を整えた後、上述の難治性中耳炎の患者を対象とした医師主導治験を目指しています。

平成30年度AMED再生医療公開シンポジウム
事業名: 再生医療実現拠点ネットワークプログラム／再生医療実用化研究事業

● iPS 細胞技術を基盤とする血小板製剤の開発と臨床試験
● 自家iPS 細胞由来血小板製剤の安全性有効性検証臨床研究
● HLAクラスI欠失ユニバーサル血小板の産業化導出に向けた研究開発(代表研究者: 京都大学iPS細胞研究所 特定拠点助教 杉本直志)

【代表研究者】
京都大学
iPS細胞研究所
教授 江藤浩之

概要

この事業では、iPS細胞を用いた血小板製剤を開発して、血小板輸血の課題の解消を目指しています。この方法には次のような利点があります。

・少子高齢化に伴うドナー不足に対応する、血小板の安定供給が可能。
・まれな血小板型が必要な場合にも対応できる。
・ウイルスや細菌などの病原体が混入するリスクが小さい。

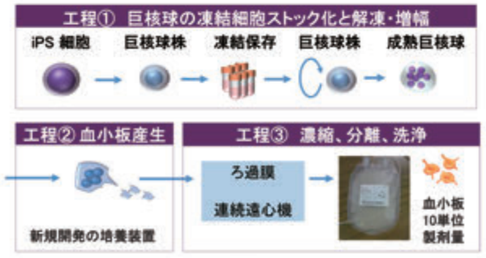
はじめに、iPS細胞を介した自家血小板を開発し、適合する血小板の得られない患者さんへの自家輸血の臨床研究を行います。次に、iPS細胞ストックをもとにHLA(ヒト白血球抗原)を欠失させ、全ての患者さんに輸血可能なユニバーサル血小板を開発し、治験実施を目標に研究と準備を行っています。

大量にしかも繰り返し使用する血小板輸血製剤
血小板製剤は保存期間が短く、また繰り返し必要なことが多く、供給不足に陥りやすい製剤です。中には自分と同じ血小板型(HLAクラスIなど)しか受け付けない場合もあり、そうなると供給不足のリスクはさらに高まります。

私たちが取り組んでいる課題
「巨核球(血小板産生細胞)の増幅」、「血小板の機能保持」、「血小板の分離・濃縮装置」の開発を行って現在の輸血製剤と同等以上の高品質な血小板を製造し、さらに「HLAクラスI欠失血小板」の開発を進めています。

成果と今後の展望について

血小板の製造工程を決定しました。①iPS細胞から無限近く増殖する巨核球株の作製。巨核球株は凍結保存し、必要に応じて解凍して増殖させ、次いで成熟して血小板を放出させられます。②高い効率で血小板を産生する新規培養槽の開発。③中空糸膜と連続遠心機を併用して分離・濃縮・洗浄を行う一連の製造システムを開発、血小板の機能を落とす酵素を阻害する薬剤を発見。今後は、臨床試験を開始する準備を進め、先ずは安全第一を目標にして段階的に臨床試験を実施していく予定です。将来は、全ての人がいつでも安心して輸血および血小板を使った創傷治癒治療を受けられるのが最終目標です。



血小板の製造工程
iPS細胞から巨核球株を樹立して凍結保存します。必要に応じて解凍し、十分に増殖したら成熟させて血小板を作ります。次いで、できた血小板を濃縮・分離・洗浄し、輸血製剤パックにします。

iPS細胞血小板の臨床試験

	輸血形態	患者	血小板型	特徴	主目標
①臨床研究	自己(自家)	特定	非常に稀な型	唯一の治療手段	安全性
② 治験	同種(他家)	非特定の輸血依存症	需要が大きい型	多くの人に安定的に	安全性 有効性
③ 治験(HLA欠失)	同種(他家)	HLA型の輸血不応症	全ての型	全ての人に安定的に	安全性 有効性

iPS細胞血小板の臨床試験計画
臨床研究では、患者さん自身から作った血小板の自己輸血を行います。治験では、需要の多い型のiPS細胞血小板やHLAを欠失させたiPS血小板を他人に投与する同種輸血を計画しています。

平成30年度AMED再生医療公開シンポジウム
事業名：再生医療実用化研究事業

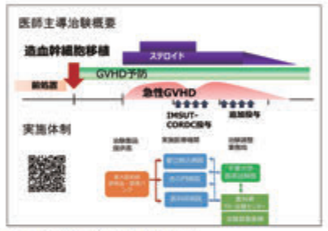
同種臍帯由来間葉系細胞を用いた重症急性移植片対宿主病に対する医師主導治験を目指した研究

【代表研究者】
東京大学
医科学研究所
准教授　長村　登紀子

概要

重症急性移植片対宿主病(GVHD)は、造血幹細胞移植ドナーのリンパ球が患者同種抗原に反応して増殖し、患者臓器を攻撃する過剰な免疫反応であり、造血幹細胞移植後の予後を左右する重要な因子です。新規免疫抑制剤が開発されているものの、未だ標準治療法はステロイドであり、ステロイド治療抵抗性の重症急性GVHDの長期生存率は10%程度と極めて不良です。本研究は、国内ドナー同種臍帯由来間葉系細胞(Mesenchymal stromal cells; MSC)を再生医療等製品として製品化し、造血幹細胞移植(骨髄移植、末梢血幹細胞移植、臍帯血移植)後のGrade Ⅱ～Ⅳ重症急性GVHDに対する第1相医師主導治験を多施設共同、非盲検、単群試験として実施することを目的としています。

臍帯の採取から細胞製品化まで
通常、「へその緒」は赤ちゃんのへそに残っている側の臍帯を指しますが、私どもは、その残りの臍帯を用いた細胞治療を目指しています。臍帯から細胞を分離培養増幅して凍結した製品(IMSUT-CORD)を、患者さんに提供します。製品化には、多くの安全性試験や品質試験を行います。



医師主導治験の概要と実施体制
造血幹細胞移植後にステロイド治療に抵抗性のGVHD(皮疹、黄疸、下痢等)が発生した時に、IMSUT-CORDを週2回静脈内投与します。主要評価項目は、安全性、副次評価項目は有効性で、投与後11週間観察します。臨床試験内容はUMIN-CTR(UMIN000032819)で検索できます。

成果と今後の展望について

私どもの研究グループでは、臍帯の同意、採取等を行う産婦人科、臍帯由来MSC製品(IMSUT-CORD)の製造と品質・安全性試験を行う東大医科研臍帯血・臍帯バンクとそれを用いて治療抵抗性GVHDに対する医師主導治験を行う移植施設と調整事務局、支援するAMEDとそれらを引き継ぐ企業という学・官・産が一体となって事業を進めてきました。ようやく、2018年7月より、医師主導治験が開始され、患者さんへの投与が始まりました。

今後は、製品化の過程で培った多くのノウハウを企業に技術移管して、最終的には、より多くの患者さんに製品を提供できる体制にしていきます。また、他の研究機関や企業と共同研究を進めており、GVHD以外の疾患(例えば脳性麻痺など)への適応拡大を目指しています。臍帯を用いた基礎研究や臨床応用を目指した研究に役立てるべく、その供給体制を確立する計画です。

臍帯由来MSCの特徴と利点
臍帯由来MSCは、炎症や組織障害部位へ遊走して、抗炎症効果や組織修復能を発揮する病態に応じた多角的機能を持っています。また、①から⑥に掲げるような利点があります。

今後の展望
臍帯由来MSCの特徴を活かして、GVHD以外にも新生児脳症、肺疾患、脳神経疾患、膠原病や炎症性消化管疾患等への臨床応用を目指して研究を進めていきます。

平成30年度AMED再生医療公開シンポジウム
事業名：再生医療実用化研究事業

心臓内幹細胞移植による小児拡張型心筋症に対する再生医療の臨床研究

【代表研究者】
岡山大学病院
新医療研究開発
センター再生医療部
教授　王　英正

概要

小児の心臓内幹細胞は成人由来の幹細胞に比べ絶対存在数が多く、かつ増殖性が高いことが知られています。当院ではこれまで単心室症という疾患の患者様に対して自己心臓内幹細胞移植の第1/2相臨床研究を行い、その安全性や有効性を確認してきました。

一方、重篤性が高い小児拡張型心筋症の心不全に対する細胞移植の治療効果はこれまでに明らかにされておりません。

本研究では、冠動脈内注入法による心臓内幹細胞自家移植療法の第1相臨床研究を実施することで、小児拡張型心筋症に対する再生医療法の技術的安全性及び治療有効性について検討を行います。

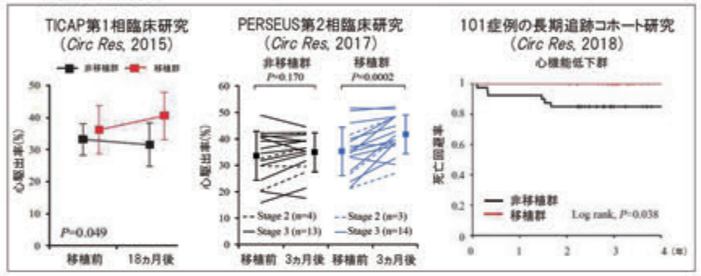


図1. 先行する臨床研究の成績
岡山大学病院において、世界初の単心室症48症例に対する第1/2相臨床研究を報告し、その安全性や有効性ならびに心不全による死亡を減らす効果があることを確認しました。

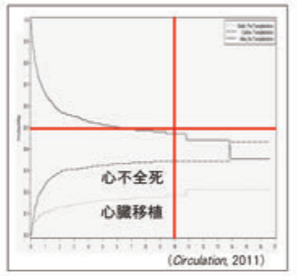


図2. 小児拡張型心筋症の心臓移植及び心不全死回避率
10年回避率は50%未満と予後不良。

成果と今後の展望について

本第1相臨床研究を実施する前に、大型動物モデルを用いた心臓内細胞移植の非臨床研究を行いました。これまで治療評価が可能な大型動物の拡張型心筋症モデルが存在しなかったため、冠動脈3枝に対して微小塞栓物質を投与することで、全周性に心機能が低下した新しいブタ拡張型心筋症モデルを確立しました。そのモデルに対して心臓内幹細胞移植を行い、非治療群に比べて細胞治療群での心機能改善及び心筋線維化領域の縮小効果を確認しました。

上記非臨床研究の成果をもとに、当院では平成29年7月から「小児拡張型心筋症に対する心臓内幹細胞自家移植療法の第1相臨床研究(TICAP-DCM試験)」を登録実施しております。

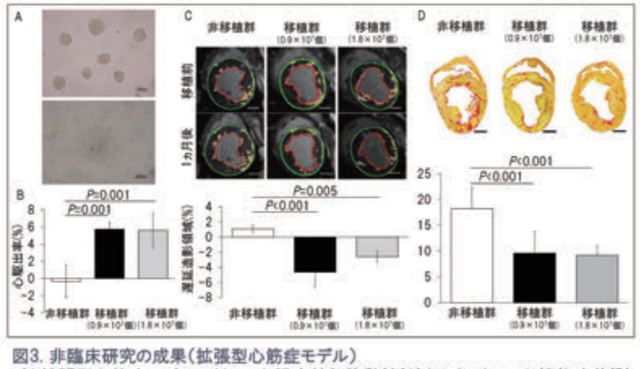


図3. 非臨床研究の成果(拡張型心筋症モデル)
ブタ拡張型心筋症モデルに対して心臓内幹細胞移植(A)を行うことで、心機能改善(B)及び心筋線維化領域の縮小効果(C,D)を認めました。

図4. 臨床研究のデザイン
2017年より小児拡張型心筋症に対する第1相臨床研究(TICAP-DCM試験)の登録開始。

平成30年度AMED再生医療公開シンポジウム
事業名: 再生医療実用化研究事業／再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業

- iPS細胞を用いた再生心筋細胞移植による重症心不全治療法の確立
- iPS細胞由来再生心筋細胞移植療法の産業化を見据えた臨床試験（治験）移行のための品質・安全性の検討ならびに当局対応(代表研究者: Heartseed株式会社 代表取締役 福田 恵一)

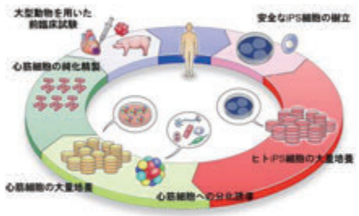
【代表研究者】
慶應義塾大学
医学部
教授 福田 恵一

概要

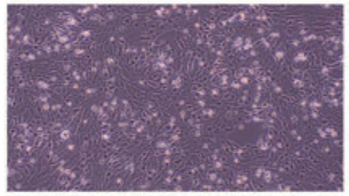
現在、難治性重症心不全に対しては心臓移植が行われていますが、ドナー不足は本邦だけでなく、世界共通の問題です。再生心筋細胞移植を行うことにより、心臓移植に替わる新規治療法を開発することが本研究の目的です。iPS細胞由来の心筋細胞を安全に臨床応用に用いるためには、iPS細胞を大量の心筋細胞に分化培養し他の後に未分化幹細胞と非心筋細胞を除去して効率良く純化精製する必要があります。これまで前臨床試験として小動物、大動物を用いて再生心筋細胞の安全性、有効性を確認してきました。本事業によって再生心筋細胞移植療法の臨床研究を行います。

iPS細胞を用いた心臓再生医療における課題

再生心筋細胞の臨床応用のためには解決すべき課題があります。安全なiPS細胞の樹立、大量培養、心筋細胞への分化培養、純化精製、大型動物を用いた前臨床試験が必須のステップをへて臨床応用に向けた準備をすすめてきました。



純化精製後に再播種した心筋細胞



純化心筋細胞 98%以上 残りは死細胞・非心筋細胞
未分化iPS細胞は 0.001%以下

臨床研究にむけたCPC(Cell Processing Center)での心筋培養

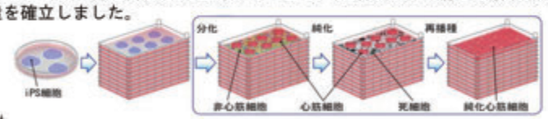
ES/iPS細胞と心筋細胞はエネルギー代謝の違いを利用して効率的に大量の心筋細胞を純化精製することに成功しましたCiRAから供与された臨床用のiPS細胞を用いてCPC内で再生心筋細胞の製造をおこなっています。

＜ iPS細胞由来再生心筋細胞移植療法の産業化を見据えた
臨床試験（治験）移行のための品質・安全性の検討ならびに当局対応 ＞

本研究では、iPS 細胞から誘導した再生心筋細胞を用いた心不全治療法を普遍的治療法へと確立し、産業化を見据えた臨床試験（治験）移行のための品質・安全性の検討を行います。

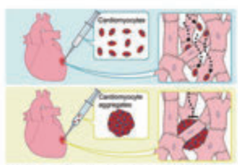
① iPS 細胞から心筋細胞への分化誘導・純化精製技術

慶應義塾大学医学部循環器内科で世界で初めて確立したヒトiPS細胞から心筋細胞への分化ならびに純化精製方法を用いることで、臨床応用が可能な心筋細胞の大量製造を確立しました。



② 心筋球による効率的な移植技術

心筋球
（心筋オルガノイド）



単離心筋細胞と心筋球移植による生着率の違い

これまでES細胞などから樹立された心筋細胞をバラバラの状態で移植する方法では思わしい結果は得られておりません。
可能性のある要因の一つとして、物理的な問題で心臓組織での生着率が低いことが考えられております。今回、我々は均一な大きさの心筋球を作成する方法を確立し、心臓組織内での移植心筋細胞の生着率向上を動物試験において確認しております（左図）。

③ 移植に必要なデバイスの開発等

心筋球移植に際しては、心筋組織内に均一かつ心臓の外に漏れないように移植することが非常に大事になります。そのために、我々は心筋球移植のための特別なデバイスの開発も独自で行っています。

我々が開発した再生心筋細胞移植療法では、心臓組織内に移植心筋細胞が非常に効率よく生着し、心筋細胞から放出される様々な生理活性物質の作用も加わることで、「心不全の根本治療」の確立を目指しております。

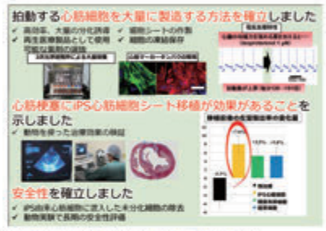
平成30年度AMED再生医療公開シンポジウム
事業名： 再生医療実現拠点ネットワークプログラム／再生医療実用化研究事業

- iPS細胞を用いた心筋再生治療創成拠点
- 重症心筋症に対するヒトiPS細胞由来心筋細胞シート移植による治療法の開発

【代表研究者】
大阪大学
医学系研究科
教授 澤 芳樹

概要

近年心不全患者数は加速度的に増加しており、新しい重症心不全治療法の開発が大きな課題となっています。当拠点ではiPS細胞から作製した心筋細胞シートを心筋梗塞の患部に移植する『心筋再生治療』を開発しています。これまで、iPS心筋細胞製造システムの開発、動物モデルを使った治療効果の実証、および未分化iPS細胞を取り除く方法を含めた安全性の検証を行い、これらに基づいて臨床研究の承認を受けました。現在は臨床研究実施に向け準備を進めるとともに、iPS心筋細胞シートの適応症を拡大すること等についても検討を行っており、より多くの患者さんに効果が高い治療法を提供することを目指しています。



iPS細胞を用いた心筋再生治療プロジェクト
ヒトiPS細胞から大量の心筋細胞を製造する方法を確立し、疾患モデルを使って、虚血性心疾患に伴う重症心不全に対してiPS心筋細胞シート移植の治療効果を示しました。また未分化iPS細胞除去法と安全性評価方法を組み合わせ、安全性を確立しました。

ヒトiPS心筋細胞を用いた心不全治療の臨床研究
ヒトiPS細胞を用いた非臨床試験から得たiPS心筋細胞シート移植の有効性・安全性に基づき、虚血性心疾患に伴う重症心不全を対象として臨床研究の申請を行い、2018年5月に承認を受けました。大阪大学医学部附属病院内の細胞製造施設で、移植用細胞の臨床グレードでの製造が開始され、いよいよヒトへの応用プロセスが始まりました。

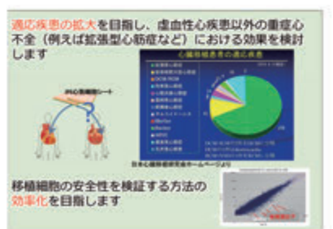
成果と今後の展望について

大阪大学医学部附属病院内の細胞製造施設では、厳しい管理の下、臨床研究用の細胞製造を行っています。ヒトiPS細胞から心筋細胞への分化誘導培養を行い、品質試験を経た後、患者さんへ移植される予定です。

一方、虚血性心疾患以外の重症心不全に対して、iPS心筋細胞シート移植療法が効果があるか検討を始めました。治療効果および安全性が証明されれば、新たな治療の選択肢として期待されます。

さらに、移植細胞の安全性評価について、試験精度を維持しつつ、より短期間で低コストの評価方法の開発を目指します。適応疾患の拡大と評価方法の低コスト化により、治療の汎用性が高まることが期待されます。

臨床研究の準備
細胞培養施設内の極めてクリーンな状態に管理された調整室で、ヒトiPS細胞およびヒトiPS心筋細胞を製造しています。できた細胞は順次検査され、ヒトに移植する品質を満たすか厳しいチェックを受け、合格したものが患者さんに移植されます。



iPS心筋細胞シートの今後の展開
虚血性心筋症以外にも、たくさんの疾患が重症心不全をひきおこします。それらに対してiPS心筋細胞シート移植療法の有効性が期待されます。iPS心筋細胞シートの適応拡大・製造の効率化をすることにより、iPS心筋細胞シート治療の汎用性が高まることが見込まれます。

平成30年度AMED再生医療公開シンポジウム
事業名：再生医療実現拠点ネットワークプログラム

ダイレクトリプログラミングによる心臓再生と分子基盤解明

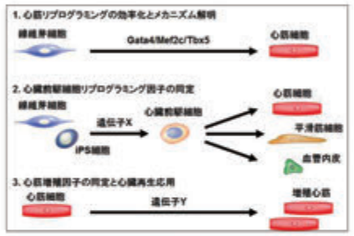
筑波大学 University of Tsukuba

【代表研究者】
筑波大学
医学医療系循環器内科
教授　家田　真樹

概要

幹細胞から心筋細胞を作製して移植する心臓再生が期待されていますが、心筋分化誘導効率、腫瘍形成の可能性、細胞の組織生着などの課題があります。これに対してダイレクトリプログラミングは目的細胞をその場で作り、移植を必要としない次世代の再生法です。我々は体細胞を心筋にリプログラミングする因子としてGata4, Mef2c, Tbx5を発見し、さらに同遺伝子で生体内心筋リプログラミングに成功しました。本研究では、1. 心筋リプログラミングの安全・効率化やメカニズム解明、2. 心臓前駆細胞にリプログラミングする因子の同定、3. 成体心筋を胎児型増殖心筋に転換する新規遺伝子同定を目的とします。これにより革新的な心臓再生法を創出します。

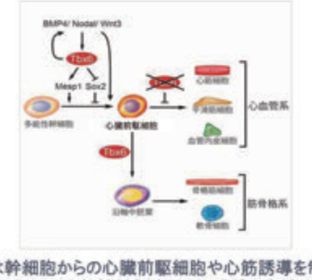
目的
心筋リプログラミングの改善や、新規リプログラミング因子を同定し、ダイレクトリプログラミングによる包括的な心臓再生を目指す



本研究の概要
1. 心筋リプログラミングの効率化とメカニズム解明
2. 新規心臓前駆細胞リプログラミング因子の同定
3. 新規心筋増殖誘導因子の同定と心臓再生応用

成果と今後の展望について

我々は線維芽細胞から心臓前駆細胞を直接誘導する遺伝子Tbx6を発見しました。また、Tbx6をES細胞・iPS細胞といった多能性幹細胞に導入し、液性因子を使用せずに心臓前駆細胞を作製、心筋細胞や血管細胞へ誘導することに成功しました。さらに発現期間調節により骨格筋や軟骨細胞も誘導が可能である事を発見しました。我々はTbx6が多能性幹細胞からの中胚葉分化を制御する重要な因子である事を、2018年9月に国際科学雑誌『Cell Stem Cell』に発表しました。本研究により、Tbx6導入による新しい心筋・血管細胞作製法が開発されました。今後は、心筋梗塞や拡張型心筋症などの心疾患に対する再生医療だけでなく、薬剤開発にも資する心筋作製技術への発展が期待されます。



Tbx6は幹細胞からの心臓前駆細胞や心筋誘導を制御する
Tbx6発現により多能性幹細胞から心臓前駆細胞が誘導される。
1）誘導後にTbx6発現が消失すると、心血管系細胞に分化する。
2）Tbx6発現が持続すると筋骨格系細胞に分化する。

将来の心臓再生医療
上段　iPS細胞由来心筋細胞移植による心臓再生
下段　ダイレクトリプログラミングによる革新的な心臓再生

平成30年度AMED再生医療公開シンポジウム
事業名：再生医療実用化研究事業

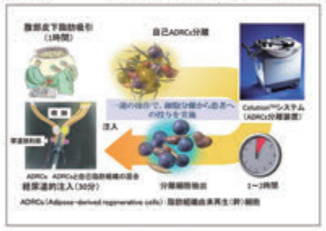
男性腹圧性尿失禁に対する低侵襲再生治療のための、自己ヒト皮下脂肪組織由来再生（幹）細胞分離用医療機器の開発研究

AMED CAMCR

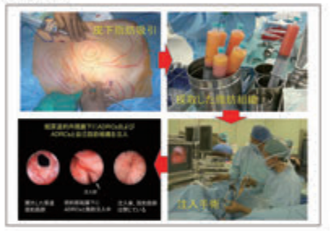
【代表研究者】
名古屋大学
医学部
教授　後藤 百万

概要

腹圧性尿失禁とは、尿が漏れないように尿道を締める筋肉（尿道括約筋）が障害され、笑ったり、くしゃみをした時など腹圧がかかると尿が漏れる病気です。女性で600万人、男性でも80万人の患者さんが罹患しています。尿失禁は生命に直接かかわることはまれですが、日常生活の大きな支障となり低侵襲の治療開発が喫緊の課題です。私達は、自己の腹部皮下脂肪を吸引し、脂肪から体外培養することなく分離装置（Celution system）により脂肪由来再生（幹）細胞を分離して、尿道から内視鏡で括約筋と尿道粘膜下に注入することにより括約筋を再生する治療を行っています。現在、男性の腹圧性尿失禁に対して本分離装置の薬事承認と本治療の保険収載を目指して医師主導治験を行っています。



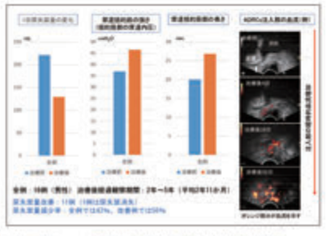
自己脂肪組織由来再生（幹）細胞の膀尿道注入
腹部から脂肪を吸引し、Celutionシステムにより脂肪由来再生細胞（ADRCs）を分離・採取して膀尿道に投与します。本法は細胞の培養工程が不要で、全治療が3時間程度で終了します。



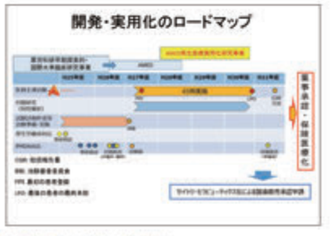
低侵襲な手技：脂肪組織の吸引とADRCsの投与
腹部皮下から針を刺して、注射器で約250gの脂肪を採取します。脂肪から分離したADRCsおよびADRCsと混合した脂肪を、経尿道的にそれぞれ括約筋と尿道粘膜下に投与すると、開いた尿道括約筋が閉鎖します。

成果と今後の展望について

本治療は、脂肪由来再生（幹）細胞を用いた腹圧性尿失禁に対する世界初の再生治療です。先行臨床研究では男性16例（前立腺癌や前立腺肥大症の手術後）、女性4例の腹圧性尿失禁患者に本治療を行いました。尿道括約筋機能が改善することにより尿失禁量が減少し、3例（男性1例、女性2例）では尿失禁が消失しています。また、重篤な有害事象は全例で認められませんでした。先行臨床研究で本治療の安全性と有効性が確認されたため、PMDA（医薬品医療機器総合機構）に治験届を提出し、平成27年11月より男性の腹圧性尿失禁患者を対象とした医師主導治験を開始しています。45例を目標とする治験で、平成30年3月に全例の登録を終了しています。平成31年3月に全例の観察期間が終了するため、平成31年度には本機器の薬事承認と本治療の保険医療化を目指します。



先行臨床研究での男性患者16例の治療成績
男性患者16例中11例で尿失禁量が減少し、1例では尿失禁が消失しました。括約筋機能の改善には、ADRCsの平滑筋への分化（基礎実験で確認）、血流の増加、尿道抵抗の増大が関与すると考えています。



医師主導治験と今後の展望
平成27年から開始した医師主導治験では、平成30年3月に目標症例（45例）の登録を完了し、平成31年度には世界初の本再生療法を保険医療化することを目指しています。

平成30年度AMED再生医療公開シンポジウム
事業名: 再生医療実現拠点ネットワークプログラム

分化・成熟過程の人為的制御による再構築腎臓組織への機能賦与

熊本大学
発生医学研究所
腎臓発生分野
教授 西中村 隆一

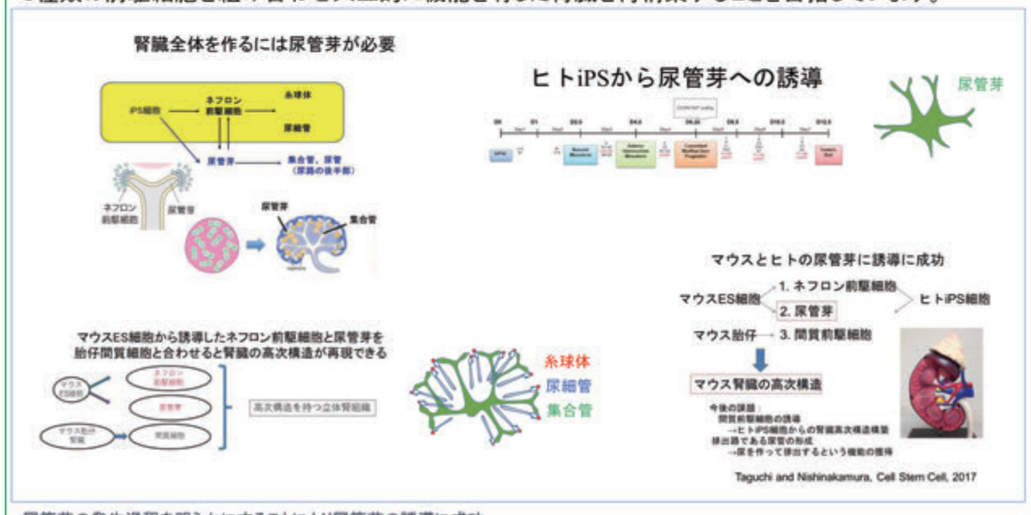
概要

私たちの研究テーマは腎臓の発生、つまり腎臓がどのようにしてできるかを明らかにすることです。これを明らかにすることで最終的に腎臓の再構築を目指しています。腎臓が病気になると余分な水分が排出できず体がむくんだり、老廃物が十分 排出できずに尿毒症症状(倦怠感、食欲低下など)などが出ます。現在のところ腎不全に対する有効な治療はほとんどなく最終的には人工透析や腎移植が必要となります。腎臓の発生過程を明らかにすることにより多能性幹細胞(ES細胞やiPS細胞など)から人工的に腎臓を作成することができれば、腎不全の患者さんにそれを移植し人工透析の導入を免れ健康な時と同じような日常生活・社会生活が送れることが期待されます。

ネフロン前駆細胞の誘導に成功
腎臓を形作る3種類の細胞の一つであるネフロン前駆細胞の誘導法を確立しました。誘導された糸球体・尿細管はまだ未熟であるため、生体機能チップなどを用いて人為的に分化・成熟を試みています

成果と今後の展望について

私たちの研究室では腎臓を形作る3種類の前駆細胞のうち2種類(ネフロン前駆細胞・尿管芽)を人工的に誘導することに成功しています。今後は残りの一つである間質前駆細胞の誘導法を確立することでこの3種類の前駆細胞を組み合わせ人工的に機能を有した腎臓を再構築することを目指しています。



尿管芽の発生過程を明らかにすることにより尿管芽の誘導に成功
発生の初期から尿管芽がネフロン前駆細胞とは発生過程が異なることを明らかにし、その知見をもとに尿管芽の人為的な誘導法を確立しました。誘導したネフロン前駆細胞・尿管芽をマウス胎仔間質細胞と組み合わせると高次構造を有する腎臓が再現できました。

ポスター展示

平成30年度AMED再生医療公開シンポジウム
事業名: 再生医療実現拠点ネットワークプログラム

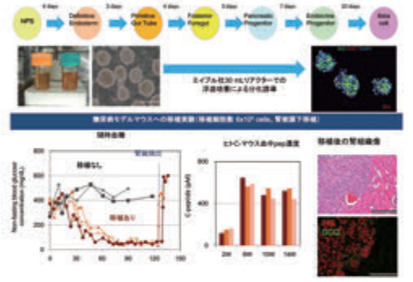
iPS細胞を基盤とする次世代型膵島移植療法開発拠点

概要

【代表研究者】
東京大学
定量生命科学研究所
特任教授 宮島 篤

インスリン依存性の糖尿病に対する根治的な治療法として、膵島移植法が確立しています。しかし、絶対的なドナー不足、免疫抑制剤の使用による副作用のリスク、高額医療費等の重大な問題があり、普及に至っていません。
本拠点では、iPS細胞から膵島へ分化誘導する培養系を構築し、iPS由来膵島の機能を動物モデルで評価し、臨床応用に必要な膵島を大量に調製する方法を開発しています。また、 移植膵島を免疫細胞隔離膜で包んでファイバーを移植することで免疫抑制剤を不要とする移植法の開発を行っています。こうした技術開発によりドナー不足の解消と免疫抑制剤を使わない膵島移植法の確立を目指しています。

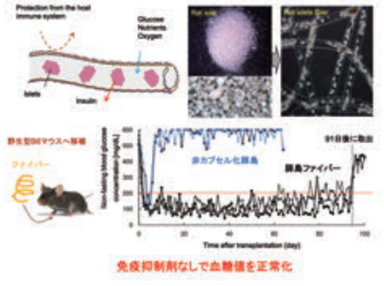
膵島移植の現状と本拠点の戦略



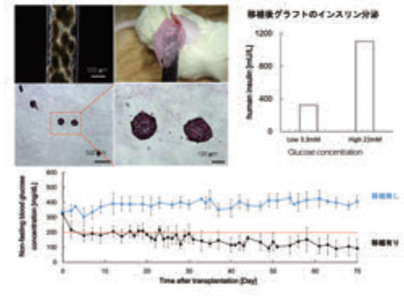
成果① 浮遊培養系にて大量に膵島を調製する方法の開発
臨床応用に必要な膵島を調製するために、iPS細胞から膵島に分化誘導する浮遊培養系を樹立し、糖尿病マウスへの移植で機能を確認しました。

成果と今後の展望について

本拠点では、ヒトiPS 細胞からインスリンを産生するβ細胞を含む機能的な膵島を調製することに成功しています。臨床応用に向けては、培養のコストとスケールアップが必須です。従来の付着培養法よりも大量調製に適した浮遊培養系の樹立に成功し、膵島の大量調製の目処が立ちました。また、移植膵島を免疫系細胞からの攻撃を防ぐため免疫細胞隔離ファイバーを開発し、免疫抑制剤なしにiPS細胞由来膵島を移植する方法もほぼ完成しました。今後は、iPS膵島ファイバーの安全性と効果を動物モデルで検証して、臨床応用の早期実現を目指します 。



成果② 免疫細胞隔離ファイバー技術を確立
免疫細胞隔離ファイバーにラット膵島を封入して糖尿病の野生型B6マウスの腹腔に移植すると、免疫抑制剤なしに長期間に渡り血糖値を正常化しました。



成果③ ヒトiPS細胞由来の膵島ファイバーの機能
ヒト膵島を細胞隔離ファイバーに入れて腹腔に移植すると、血糖値を正常化しました。移植後のファイバーを取り出して機能的な膵島の存在が確認できました。

ポスター展示

平成30年度AMED再生医療公開シンポジウム
事業名： 再生医療実現拠点ネットワークプログラム

iPS細胞を用いた代謝性臓器の創出技術開発拠点

概要

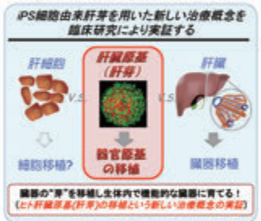
【代表研究者】
横浜市立大学大学院
医学研究科
教授　谷口　英樹

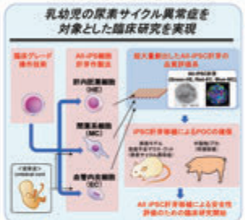
肝不全は致死的な病態で、肝臓移植のみが唯一の救命手段です。しかしながら、世界的にドナー臓器の不足が問題となっており、iPS細胞から治療用ヒト臓器を人為的に創出するための技術開発が吃緊の課題となっています。

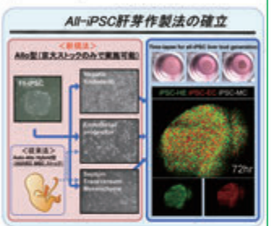
これまでにヒトiPS細胞から肝臓原基（肝芽）の創出を可能とする革新的な三次元培養技術を確立してきました（*Nature*, 499, 481-484, 2013）。

本拠点では、肝疾患を対象とした臨床試験を目指し、臨床グレードの移植用ヒトiPS細胞由来肝芽の大量調製法の構築、最適な移植操作技術の確立、POC（Proof of Concept）の確認、中型動物での機能性評価等を進めています。

※POC：対象疾患に対して治療効果を有することを示す実証実験のこと。



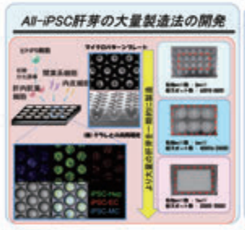


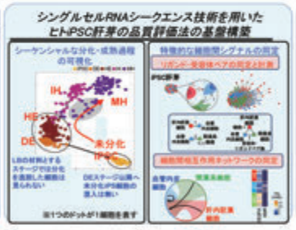


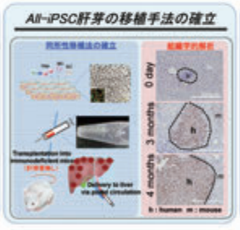
成果

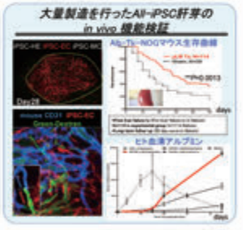
マイクロパターンプレートを用いることにより、小型で均質なヒト肝芽を一期的に大量製造することに成功しました。一方、移植操作技術の最適化を目指し、免疫不全動物へのさまざまな移植操作を検討しています（*Nature Protocols*, 9, 396-409, 2014; *Cell Stem Cell*, 16, 556-65, 2015）。また、シングルセルRNAシークエンス技術を用いたヒト肝芽の品質評価法の基盤技術を構築しました（*Nature*, **546**, **533-538**, 2017）。

さらに、肝芽作製に必要な3種類の細胞材料の品質の標準化を目指し、すべてをヒトiPS細胞から調製したAll-iPS細胞由来肝芽（All-iPSC肝芽）の作製基礎プロトコルを確立しました（*Cell Rep.* 21:2661-2670, 2017）。









今後の展望について

ヒト肝臓の創出技術を再生医療へ応用するために、均一性と安全性を担保しながら、大量に、かつ、低コストで、iPS細胞からヒト肝臓（iPSC肝芽）を創出可能な製造工程を産学連携体制で構築することを目標とします。さらに、ヒトiPS細胞由来肝芽移植の安全性および有効性を評価することを目標として、代謝性肝疾患（OTC欠損症、CPS1欠損症等）・肝硬変を対象とした臨床試験の早期実現を目指します。

平成30年度AMED再生医療公開シンポジウム
事業名：再生医療実用化研究事業

C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に対するG-CSF動員自家末梢血CD34陽性細胞の経肝動脈投与に関する臨床研究

概要

【代表研究者】
久留米大学
医学部
教授　鳥村　拓司

本研究は、C型肝炎ウイルスに起因する非代償性肝硬変の患者さんを対象としています。現在日本には約30万人の肝硬変患者さんがいると推定されていますが、その成因は肝炎ウイルスによるものが多く、約70%がC型肝炎ウイルス感染によるものです。現在、飲み薬によるC型肝炎ウイルスの治療が積極的に行われていますが、非代償性肝硬変症は治療の対象に含まれていません。飲み薬による治療が行えなかったり、治療してもC型肝炎ウイルスが駆除できなかった患者さんは肝細胞癌、肝不全へと進行していく確率は高く、これらの患者さんに対して十分な対策を講じることが急務です。私たちが考案する治療法は、患者さん自身の血液中にある血管を作りだす細胞（自家末梢血CD34陽性細胞）をとりだし、肝臓に移植することで血管を再生し、肝硬変を治療することを目標としています。CD34陽性細胞は、骨髄や血液中に存在する未分化な細胞で、血流障害を起こした臓器や組織に移植されると、血管を形成する細胞になる能力があると考えられています。

成果と今後の展望について

この治療法による肝硬変の改善については、いくつかの研究が行われており、動物実験や患者さんを対象とした研究で、新たな血管が作られることにより肝硬変の進行を抑え、肝機能の改善、腹水や浮腫が改善する可能性が報告されています。

これまでに、4実施医療機関で6例の患者さん（CD34陽性細胞移植群：4例、標準治療群：2例）を登録し、4例の患者さんに対しCD34陽性細胞移植治療を実施いたしました。これまでのところ、重篤な副作用は認められておりません。臨床経過について、まだ解析できるほどの症例数には至っておりませんが、一例報告ですが、非代償性肝硬変の患者さんが細胞移植後に代償性肝硬変へと肝機能が改善した患者さんを経験致しました。今後は症例をさらに積み重ね、早期に目標症例数（24例）の組み入れを完了させる予定です。

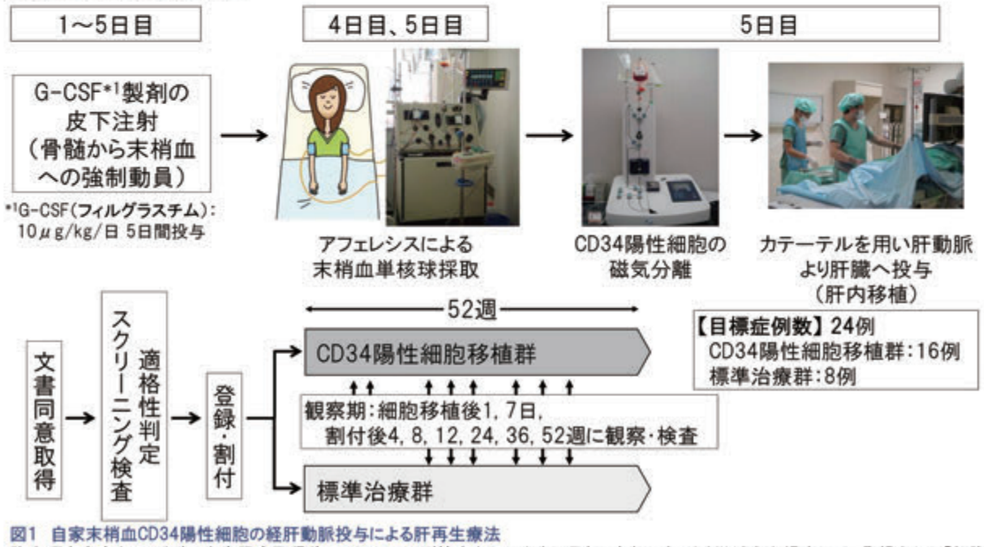


図1　自家末梢血CD34陽性細胞の経肝動脈投与による肝再生療法
臨床研究内容を示します。文書同意取得後、スクリーニング検査を行います。研究に参加できると判断された場合には、登録を行い「細胞移植群」または「標準治療群」のいずれかに割付られます（細胞移植群：標準治療群=2:1）。細胞移植群の場合、標準治療に加えて細胞移植治療を行い、52週間経過観察致します。

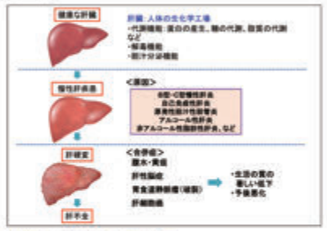
平成30年度AMED再生医療公開シンポジウム
事業名：再生医療実用化研究事業

医師主導治験による肝硬変に対する自己皮下脂肪組織由来再生(幹)細胞を用いる治療開発

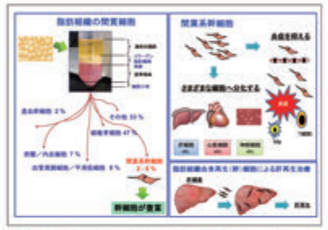
【代表研究者】
金沢大学
医薬保健研究域医学系
教授　金子　周一

概要

肝硬変は、ウイルス性慢性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎など、慢性の肝臓病によって、肝臓が硬くなった状態です。肝硬変になると、さまざまな合併症が起きてきます。黄疸が生じたり、おなかの中に水がたまったり、脳が働かなくなる、胃と食道の静脈がはれて(静脈瘤)破裂する、肝臓に癌ができる、などです。肝臓が機能しなくなると、肝不全になり、肝移植しか治療法がありません。成人の体の脂肪組織には、間葉系幹細胞とよばれるさまざまな細胞へ分化し、かつ炎症をおさえることができる細胞が豊富に存在することがわかってきました。これまで、肝硬変の患者様の脂肪組織からの間葉系幹細胞を豊富に含む間質細胞を採取して、肝臓へ投与する肝臓の再生療法の臨床開発研究を実施してきました。



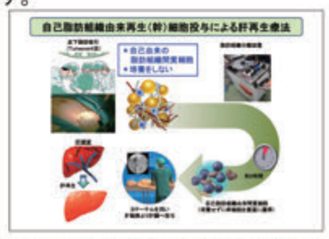
慢性肝疾患・肝硬変について
ウイルス性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎などの慢性の肝疾患があると、肝臓は徐々に硬くなり、肝硬変とよばれる状態になります。肝硬変は、様々な重い合併症を生じます。肝不全になると、肝移植しか治療方法がありません。



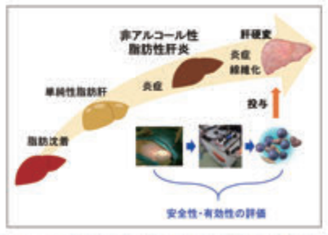
脂肪組織由来再生(幹)細胞と再生療法開発
間葉系幹細胞は、さまざまな細胞に分化します。炎症を抑える能力ももっています。脂肪組織には、この間葉系幹細胞が豊富に含まれています。炎症が続く肝硬変に間葉系幹細胞を投与すると、治療効果があることが動物実験で示されています。

成果と今後の展望について

「肝硬変に対する自己脂肪組織由来間質細胞の経肝動脈投与による肝再生療法の臨床研究」では、4人の肝硬変の患者さんより御同意いただき、患者さん自身の脂肪組織から細胞を採取し、肝臓へ投与する治療を実施、安全性を確認いたしました。近年、ウイルス性慢性肝炎は、効果の極めて高い薬が開発されて、コントロールされるようになってきました。現在実施している医師主導治験は、増えてきている非アルコール性脂肪性肝炎・脂肪性肝障害による肝硬変に対して、この治療法が安全で、有効であるか検討する治験です。肝臓に脂肪がたまるだけでなく、肝臓に炎症が生じ、肝硬変になる病気です。詳しい原因もわかっておらず、治療方法も確立されていません。肝硬変になった場合も有効な治療法がありません。今後の肝臓病の重要な原因の一つになると予想され、その治療法の開発は極めて重要です。



自己脂肪組織由来再生(幹)細胞の経肝動脈投与による肝再生療法
肝硬変の患者さんの腹部あるいは臀部から皮下脂肪組織を採取します。採取した脂肪組織に含まれる間質細胞を機械で自動分離します。その細胞を肝臓へ流れる動脈から肝臓へ直接投与し、治療します。

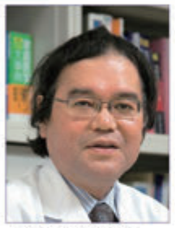


非アルコール性脂肪性肝炎・脂肪性肝障害の肝硬変に対する治療法開発
肝臓に脂肪がたまり、原因が不明な炎症がおきて、肝硬変になった患者さんに治療を実施します。安全性と有効性を評価します。

ポスター展示

平成30年度AMED再生医療公開シンポジウム
事業名：再生医療実現拠点ネットワークプログラム／再生医療実用化研究事業

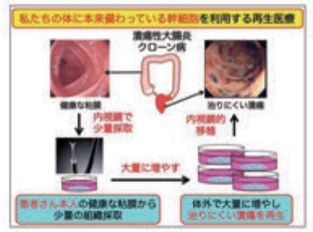
● 培養腸上皮幹細胞を用いた炎症性腸疾患に対する粘膜再生治療の開発拠点
● 自家腸上皮幹細胞移植による炎症性腸疾患の粘膜再生治療に関する研究



【代表研究者】
東京医科歯科大学
大学院医歯学総合研究科
科教授　渡辺　守

本拠点では腸管の難病である炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎・クローン病)に対し、腸上皮幹細胞の培養・移植技術、並びに消化管内視鏡による治療技術を統合した腸上皮再生治療の開発を目指します。
炎症性腸疾患は国内に22万人を超える患者がおり、今なお増加・難治化の一途を辿っています。この病気の治療には腸上皮の再生が極めて重要であり、腸上皮を速やかに再生できる治療法の開発が重要な課題となっています。
本拠点では「治りにくい潰瘍」のため度々病気が悪化してしまう炎症性腸疾患の患者さんの治療に役立つ「粘膜再生治療」を開発したいと考えています。

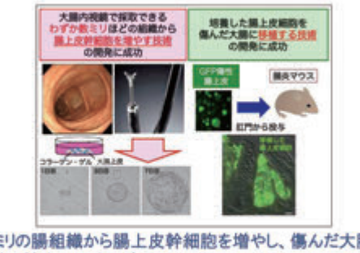
「治りにくい」炎症性腸疾患の治療には「上皮の再生」が必要
治りにくい炎症性腸疾患の患者さんでは腸の上皮が治りきらずに「潰瘍」が残ります。このような潰瘍が残っていると、一度病状が良くなっても直ぐにまた悪くなってしまうことが世界的に示されています。



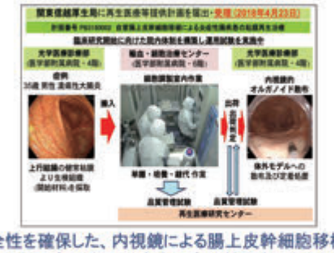
「治りにくい潰瘍」を自身の幹細胞を使って治す治療法の開発
私たちが開発した技術を基に、「治りにくい潰瘍」に悩む患者さん自身の健康な腸粘膜から僅かな組織を採取し、これを体外で大量に増やし、「治りにくい潰瘍」に移植する事によって腸粘膜を再生したいと考えています。

成果と今後の展望について

本拠点ではこれまでに 1)内視鏡で得られた僅かな腸組織から腸上皮幹細胞を増やす技術の開発、2)培養した腸上皮を傷んだ大腸に移植する技術の開発に成功しています。これら技術を基に患者さん自身の健康な腸粘膜から僅かな組織を採取し、腸上皮幹細胞を体外で大量に増やし移植する事で、潰瘍を治すだけでなく病気がすぐ悪化してしまう事を防げるのではないかと考えています。
この為1) 効率良く安全な腸上皮幹細胞を培養する技術、2)内視鏡を使って腸上皮幹細胞を移植する技術について、より良い技術となるよう開発を進めています。またこれまで得られた技術を活用し、潰瘍性大腸炎を対象とした臨床研究の開始を予定しています。



僅か数ミリの腸組織から腸上皮幹細胞を増やし、傷んだ大腸に移植する技術の開発に成功
腸の上皮は体外に取り出して増やすことは不可能とされてきました。本拠点では腸上皮幹細胞を体外で増やすだけでなく、これを傷んだ大腸に移植して定着させる技術の開発に世界で初めて成功しました。



安全性を確保した、内視鏡による腸上皮幹細胞移植法の実現に向けた研究開発及び臨床研究開始に向けた取り組み
安全性の高い移植用腸上皮幹細胞を十分な量まで増やし、必要な場所まで効率良く安全に送り届けるため、培養法の工夫や新しい内視鏡技術の開発を行い、これを活用した臨床研究の開始を予定しています。

ポスター展示

平成30年度AMED再生医療公開シンポジウム
事業名：再生医療実現拠点ネットワークプログラム

NKT細胞再生によるがん免疫治療技術開発拠点

概要

【代表研究者】
理化学研究所
生命医科学研究センター
チームリーダー
古関 明彦

NKT細胞（ナチュラルキラーT細胞）は強い抗腫瘍作用を持つT細胞の仲間で、NKT細胞を標的としたがん治療は進行性肺がんと上顎がんで有効性が示されました（図1）。この治療法は他のがん免疫療法に比べて有効性が高く、頭頸部扁平上皮がんおよび肺がんを対象とした先進医療Bとして承認されていますが、特にNKT細胞が作り出すインターフェロンガンマが多い患者では高い効果を示します。しかし、がん進行に伴うNKT細胞減少や機能不全のために、治療可能な患者は希望者の約3割に過ぎません。そこで必要量のNKT細胞をいつでも患者に補充できる治療法を開発するために、NKT細胞を健康な人由来のiPS細胞から作り出し、患者に投与して安全性と有効性を確認する「治験」の実施を目指しています（図2）。

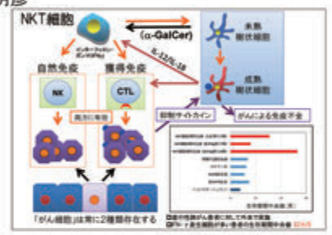


図1. NKT細胞の抗腫瘍作用
NKT細胞は活性化により産生されるインターフェロンガンマ（IFNγ）の作用により自然免疫系および獲得免疫系細胞を共に活性化し、強い抗腫瘍活性を発揮する。NKT細胞標的のがん治療は、進行性肺がんにおいて高い延命効果を示した。

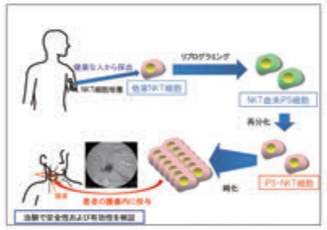


図2. iPS-NKT細胞を用いたがん免疫治療
健康な人の血液からNKT細胞を採取、一旦iPS化した後再度NKT細胞に分化させることにより、iPS由来のNKT細胞（iPS-NKT細胞）を大量に得ることが出来る。iPS-NKT細胞治療の安全性及び有効性を治験で検証する。

成果と今後の展望について

健康な人のNKT細胞からiPS細胞を作製し、このiPS細胞から再分化させたNKT細胞（iPS-NKT細胞）を、想定治療対象としているヒト頭頸部腫瘍を増殖させたマウスに直接投与したところ、強い抗腫瘍活性が観察されました。また、本治療が他人への投与（他家投与）であることを想定して、組織適合性抗原（MHC）が半分異なるMHC半合致での試験を行った結果、免疫増強効果および抗腫瘍効果が確認され、他家投与でも効果があることを確認しました（図3）。 現在は、治験用iPS-NKT細胞を調製する施設（CPC）において、治験に使用可能な原材料を用いて治験用iPS株を樹立しており、これと並行してiPS-NKT細胞の非臨床安全性試験および治験プロトコルの作成を行っています（図4）。これらが終了した後、治験用iPS株からiPS-NKT細胞製剤を製造し、頭頸部腫瘍を対象として腫瘍内栄養動脈投与による安全性と有効性を確認する医師主導治験を実施する予定です。

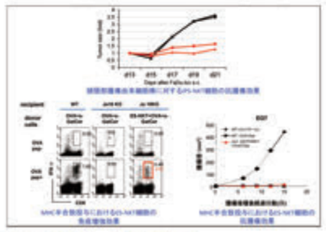


図3. iPS-NKT細胞の抗腫瘍作用
ヒトの頭頸部腫瘍由来細胞株をマウスに移植し、腫瘍内にiPS-NKT細胞を投与した結果、強い抗腫瘍活性が確認された。また、MHC半合致でES-NKT細胞を投与した実験において、免疫増強効果および抗腫瘍効果が確認された。

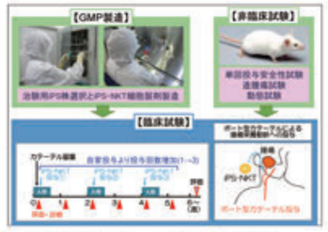


図4. iPS-NKT細胞を用いたがん治療法開発
治験用iPS株の選択とこれを用いたiPS-NKT細胞製剤の製造および非臨床試験を実施した後、頭頸部腫瘍の栄養動脈にiPS-NKT細胞を直接投与する治験を行い、安全性および有効性を確認する。

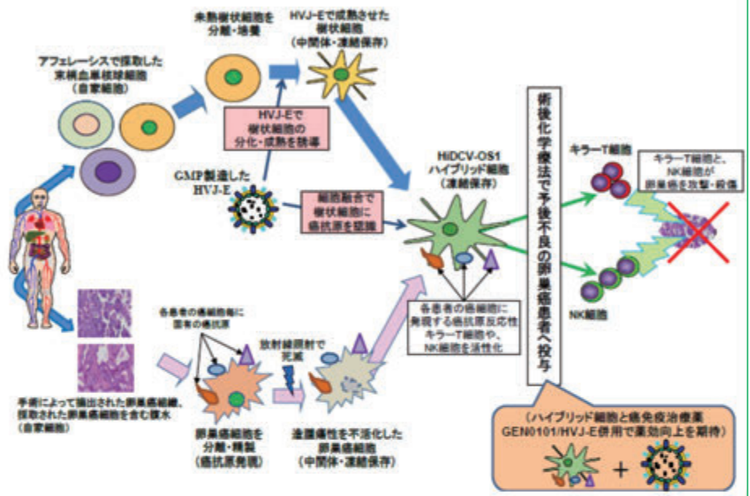
ポスター展示

平成30年度AMED再生医療公開シンポジウム
事業名：再生医療実用化研究事業

ハイブリッド細胞による卵巣癌の治療

概要

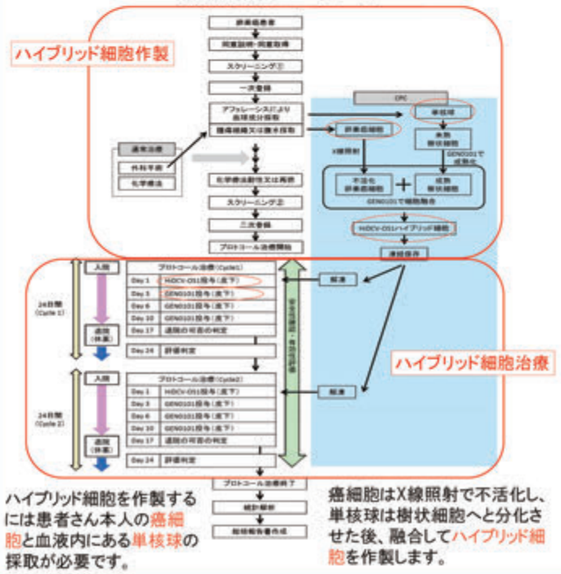
【代表研究者】
大阪大学
医学系研究科
教授 金田 安史



本研究では対象患者を「III期、IV期の卵巣癌で化学療法抵抗性、或いは化学療法後再発を認めた症例を対象とする」と規定しています。 ハイブリッド細胞治療とは、患者さん本人の癌細胞と樹状細胞を融合したハイブリッド細胞を患者さんに投与して、再発した癌細胞を攻撃する体制を強化する治療法です。 更にHVJ-E（GEN0101）（臨床用不活性化センダイウイルス粒子）を併用すると免疫細胞（キラーT細胞やNK細胞）が癌細胞をより一層強力に攻撃・殺傷します。

成果と今後の展望について

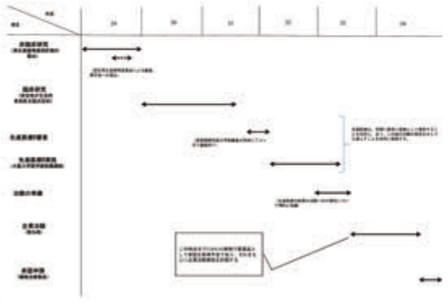
臨床研究のフローチャート



ハイブリッド細胞を作製するには患者さん本人の癌細胞と血液内にある単核球の採取が必要です。

癌細胞はX線照射で不活化し、単核球は樹状細胞へと分化させた後、融合してハイブリッド細胞を作製します。

実用化に至るまでの開発スケジュール



現在までの臨床研究期間内で4名の卵巣がん患者さんのハイブリッド細胞を作製し凍結保存してあります。
今後は合計12名分のハイブリッド細胞を作製する予定で、規定の再発条件と認められれば各自のハイブリッド細胞を解凍して投与します。続けてGEN0101を連続投与して更に細胞療法の効果を高めます。
臨床研究で安全性を確認した後は先進医療B、企業治験（有効性の確認）、承認申請へと進み実用化を目指します。

ポスター展示

平成30年度AMED再生医療公開シンポジウム

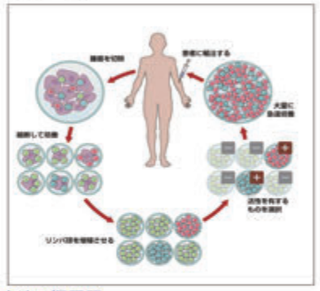
事業名: 再生医療実用化研究事業

進行性の子宮頸癌に対する腫瘍浸潤Tリンパ球輸注療法

【代表研究者】
慶應義塾大学
医学部
教授 河上 裕

概要

子宮頸癌は35才以下の女性において最も罹患率の高い癌で、年間約3,000人が死亡しています。子宮頸癌の再発症例に対する治療は極めて限られており、新規治療の提供が急務となっています。本研究で実施する腫瘍浸潤リンパ球(TIL)療法は、子宮頸癌の腫瘍部に浸潤している免疫細胞の一種、Tリンパ球を腫瘍組織から抽出し、急速拡大培養して患者に輸注する養子免疫療法です。海外での報告では9例の進行子宮頸癌患者にTIL療法を実施し、2例で癌が消失したと報告されています。本試験の目的は再発子宮頸癌患者に対してTIL療法を実施し、有効性を評価するとともに、治療技術を確立して本治療法を広く保険適応となるように治験を目指すことです。



TIL療法の概要図
TIL療法は患者より腫瘍を摘出し、浸潤するTILを体外で培養増殖させ、骨髄非破壊的処置によって末梢血中の白血球数を減少させた上で、TILを患者に輸注します。TIL輸注後は、リンパ球の増殖因子であるIL-2を投与しTILの増殖を促します。

再発子宮頸癌に対するTIL療法の効果

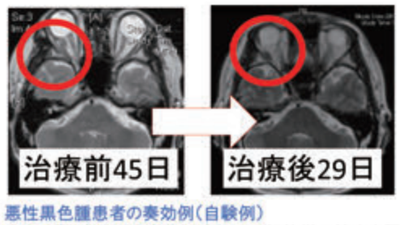
症例	組織型	転移・再発部位	放射線照射	既往の化学療法	効果
1	腺癌	骨盤リンパ節・肺・後腹膜・腹部壁	あり	CDDP	PD
2	扁平上皮癌	骨・肝・肺・脾門部・骨盤	あり	CDDP,CBDCA,PTX,Topo他	PR
3	扁平上皮癌	骨盤リンパ節・肺・脾門部・後腹膜	あり	CDDP,BLM,GEM,PTX,Topo	CR
4	扁平上皮癌	膀胱・腟壁・肝・大網・肺	あり	CDDP,CBDCA,PTX,5-FU他	PD
5	扁平上皮癌	脳・脾門部・上咽頭	あり	CDDP	PD
6	腺癌	腟壁・肝・骨盤内・後腹膜	あり	CDDP	CR
7	腺癌	腟壁・肺	あり	CDDP,CBDCA,PTX,Beva	PD
8	腺癌	骨盤内・肝	なし	CDDP,PTX	PD
9	腺癌	骨・肺・脾門部・骨盤内・後腹膜	あり	CDDP,CBDCA,PTX,Ipili	PD

Stevanovic S et al. J Clin Oncol. 2015 より改変

海外で実施されたTIL療法の成績
米国国立がん研究所(NCI)のRosenbergらは、子宮頸癌患者9例に対してTIL療法を実施し、2例の完全奏効(CR:消失)と1例の部分奏効(PR:縮小)効果を得ました。さらに、消失した2例では、ともに治療後5年以上、再発を認めていません。

成果と今後の展望について

私たちは本研究に先立ち、2016年より、3例の悪性黒色腫に対してTIL療法を実施しました。その結果、安全性に問題はなく、1例の腫瘍縮小(PR)、1例の不変(SD)、1例の無効(PD)の結果を得ています。現在、子宮頸癌でも悪性黒色腫と同様にTILを培養できるか検討しています。3例の子宮頸癌患者さんの検体を用いて、投与する直前までTILを急速拡大培養し、その品質を評価しています。この評価を今年度中に終了し、速やかに厚生労働省に先進医療として申請し、2019年度後半期から1年半かけてTIL療法を実施し、有効性と安全性を評価する予定です。



悪性黒色腫患者の奏効例(自験例)
我々のTIL療法が奏効した1例では、転位巣の縮小を認めました。この症例は、既にNivolmabやPembrolizumab, Ipilimumabなどの免疫療法を実施し、無効とされた症例でした。このことからTIL療法は既存の免疫療法で効果がなかった症例でも有効であると考えられます

子宮頸癌に対するTIL療法実用化への道筋
今年度中に子宮頸癌でのTIL培養法を確立したうえで、来年度後半に先進医療として子宮頸癌にTIL療法を実施することを目指しています。有効性や安全性を確認したうえで、保険適応に向け治験を目指します。

ポスター展示

平成30年度AMED再生医療公開シンポジウム

事業名: 再生医療実用化研究事業

表皮水疱症患者を対象とした他家骨髄間葉系幹細胞製品開発

【代表研究者】
大阪大学
医学系研究科
教授 玉井 克人

概要

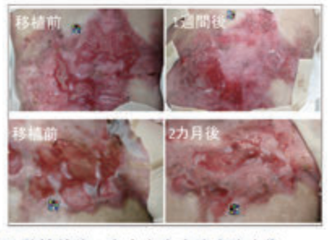
表皮水疱症は、皮膚基底膜接着構造蛋白の遺伝的欠損ないし機能不全により、日常生活の軽微な外力で皮膚に水疱、びらん、潰瘍を形成し、全身熱傷様皮膚症状を来す遺伝性水疱性皮膚難病である。有効な治療法が無く、その開発は喫緊の課題である。表皮水疱症剥離表皮再生メカニズムに骨髄由来間葉系幹細胞が寄与しているという基礎研究を背景として、表皮水疱症患者を対象とした他家骨髄間葉系幹細胞移植医師主導治験を進めた。1年以上閉鎖していない難治性皮膚潰瘍周囲への他家間葉系幹細胞製品JR-031の皮下移植により、6例中5例で50%以上の潰瘍縮小効果が認められ、そのうち3例は潰瘍の完全閉鎖が得られた。

劣性栄養障害型表皮水疱症の皮膚症状
劣性栄養障害型表皮水疱症新生児の臨床症状。左:手の表皮剥離、右:足の潰瘍。軽微な外力で生直後より、四肢、体幹に水疱、びらん、潰瘍を形成し、次第に全身熱傷様皮膚症状を来す。

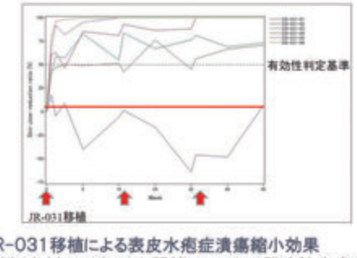
他家骨髄間葉系幹細胞製品JR-031(テムセル®)
健常成人骨髄血から培養により増幅された間葉系幹細胞を凍結保存した製品で、投与直前に解凍し、生理食塩水で200万個/mlに希釈した後、表皮水疱症患者の1年以上閉鎖していない難治性皮膚潰瘍周囲に2cm間隔で1ヶ所あたり50万個/250μl皮下移植した。

成果と今後の展望について

劣性栄養障害型表皮水疱症患者6例(5例が20歳未満、1例が30歳台)の1年以上閉鎖していない難治性皮膚潰瘍を1人最大3か所まで選定し、1年間で最大3回皮下移植(4か月おきに移植、閉鎖した潰瘍は移植終了)し、有効性(1年以上閉鎖していない難治性皮膚潰瘍の面積が初回移植1年後に50%以上縮小した場合有効と判定)と安全性を評価した。6例中5例で有効性が確認され、そのうち3例は初回移植後1年以内に移植部潰瘍が全て閉鎖した。また、間葉系幹細胞移植との因果関係が明白で治療を必要な有害事象は認めなかった。JR-031はステロイド抵抗性の移植片対宿主病(graft versus host disease, GVHD)患者への全身性(静脈内)投与で適応を得た、本邦初の間葉系幹細胞製品である。今回の医師主導治験により表皮水疱症への有効性及び安全性が確認されたことから、近日中に適応症拡大のための承認申請がなされる予定である。



JR-031移植前後の表皮水疱症潰瘍臨床像
劣性栄養障害型表皮水疱症患者の難治性皮膚潰瘍に対するJR-031移植前後臨床像。比較的瘢痕の少ない潰瘍はJR-031移植後比較的早期に閉鎖が得られた一方、瘢痕形成の著明な潰瘍では効果は比較的緩徐に観察された。



JR-031移植による表皮水疱症潰瘍縮小効果
6例中3例で1年以上閉鎖していない難治性皮膚潰瘍が閉鎖し、2例で50%以上の縮小効果が観察された。30歳台の1例のみ明らかな潰瘍縮小効果が得られなかったが、瘢痕の軽減が得られ、後に潰瘍も縮小傾向を示した。

ポスター展示

平成30年度AMED再生医療公開シンポジウム
事業名：再生医療実用化研究事業

重症高アンモニア血症を生じる尿素サイクル異常症に対するヒト胚性幹(ES)細胞由来再生医療等製品に関する医師主導治験

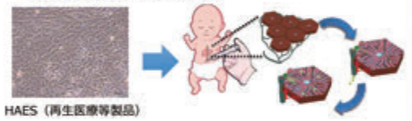
【代表研究者】
国立成育医療研究センター
再生医療センター
センター長 梅澤 明弘

概要

ES細胞はからだの中のすべての細胞になれる能力を持っています。そこで、ヒトES細胞から肝臓の働きを持つ細胞を作り出し、生まれつき肝臓の働きの一部が損なわれた患者さんの治療を行うことを計画しました。対象は高アンモニア血症を生じる小児先天代謝異常症です。この病気の赤ちゃんは、肝臓移植によって治療がなされます。しかし、低体重や肝臓ドナー適合者がすぐにみつからない等の理由により肝臓移植手術を行うことが困難な場合があります。そうした場合の橋渡し的治療法として、ES細胞から作製した肝臓の働きを持つ細胞の移植治療に着目しました。

HAES（ES細胞由来肝細胞）をセルソースとした肝細胞移植の展望

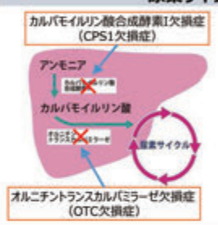
先天性尿素サイクル異常症に対するHAES移植治療の医師主導治験
― 新生児期発症型患者を対象とした探索的試験 ―
実施期間：2018-2020年
対象疾患：先天性尿素サイクル異常症



HAES（再生医療等製品）

急性肝不全，慢性肝疾患など他の肝疾患への適応拡大

高アンモニア血症を生じる尿素サイクル異常症



- 新生児期発症（体重3kg前後）
- 遺伝性疾患
- 高アンモニア血症発作
  →死亡・重度の中枢神経障害
- 移植までの内科的治療
  - 食事療法（蛋白制限食）
  - 薬物療法
  - 血液浄化療法
- 肝臓移植が根治療法

成果と今後の展望について

平成26年11月に施行された再生医療等安全性確保法および医薬品医療機器等法で決められた再生医療等製品に関するルールを順守し、臨床試験を実施いたします。平成25年8月と平成26年12月には先行研究となるヒト肝細胞移植治療が国立成育医療研究センターで実施され、生体肝移植に至るまでの橋渡し治療としての役割を果たしうる良好な結果が得られました。肝細胞移植の有効性を踏まえ、ES細胞由来肝細胞を用いた臨床試験への到達を目指しております。ES細胞由来の再生医療等製品を用いることで、ロット管理が可能となり、均一で安定した製品を供給することが可能となります。平成30年3月に治験届の提出が完了し、臨床試験を行う体制が整いました。

先天性尿素サイクル異常症

- 尿素代謝系の先天的異常（代謝酵素欠損）により、体内で生じたアンモニアが肝臓で尿素に代謝されない。
- 血液中のアンモニア濃度が高くなり、中枢神経が障害され、速やかにアンモニアを除去できない場合は死に到る。
- 新生児期に発症した場合は肝移植を行うべきとされているが、体重が 6 kg未満の場合は手術リスクが高く、まだ移植ができない。
- 肝移植までの期間、食事療法・薬物治療・血液浄化療法等により高アンモニア血症にならないように管理するが死亡や中枢神経障害後遺症の発生リスクが常にある。

治験製品HAES（再生医療等製品）

- ヒトES細胞から樹立したヒトES細胞株を原材料とし、「アンモニア代謝能を有する細胞」を構成細胞とする、ヒト胚性幹細胞加工製品

  マウスに移植されたHAESは、移植後、CPS1酵素特異抗体（Hep Par-1抗体）により染色される

- ⇒HAESは、移植後、CPS1等の尿素回路を構成する酵素の発現が上昇し、アンモニア代謝活性を示すことが期待される細胞

本治験の目的

新生児期発症型の先天性尿素サイクル異常症の患者を対象に、HAES移植の安全性を確認し、有効性を探索的に検討する。（単施設、単群、探索的試験）

対象患者
- 新生児期発症型の先天性尿素サイクル異常症の患者
- 肝移植手術が予定されているが、低体重（6 kg以下）のためすぐには実施できない患者

選択基準と除外基準

選択基準
1. 新生児期発症型の先天性尿素サイクル異常症と診断された症例
2. 低体重（6 kg以下）のため肝移植手術がすぐに実施できないと判断された症例
3. 肝移植を安全に実施できると判断された時点で肝移植を行うとされている症例
4. 3親等以内の親族に生体肝移植ドナー候補がいる以上いる症例
5. 患者（未成年）の代諾者（両親、後見人等）から本治験への参加について文書による同意が得られている症例
6. 以下に示す心肺機能を有する症例
   左室駆出率 ≥ 50%、
   安静時の経皮的動脈血酸素飽和度（SPO2）≥ 95%

除外基準
1. ウイルス検査の結果からHBV、HCV又はHIVの感染が疑われる患者
2. 対象疾患と関連しない重篤な合併症を有する症例（心疾患、肺疾患、神経疾患、悪性腫瘍等）
3. 代諾者（両親、後見人等）から、肝移植を安全に実施できると判断された時点で肝移植を行うことに同意が得られない症例
4. その他、治験責任（分担）医師が不適当と認めた症例

HAESの移植方法

- 全身麻酔下、臍上で切開し、臍帯静脈からカテーテルを挿入し、透視下で先端を門脈左枝へと進め、留置する。臍帯静脈からの挿入が困難な場合は、開腹し腸間膜静脈からカテーテルを留置する。
- HAES 5×10^7個/kgをカテーテルを通して2分割投与する（2.5×10^7個/kg/日×2日、門脈内投与）1×10^2個/mLに調製したHAESを1～5分間かけて1 mL投与し、その後2～10分間投与を休止する（投与と休止を繰り返す）
- 2回の投与で5×10^7個/kgを投与できなかった場合は、計5×10^7個/kg投与するまで投与を繰り返す。
  投与はカテーテル留置期間内（7日以内）

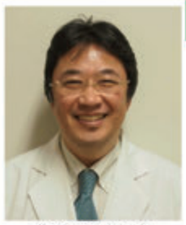
有効性評価項目

1. 透析治療を要する高アンモニア血症の発生の有無
2. 蛋白摂取量の推移
3. 血中アンモニア濃度の推移
4. 血中アミノ酸濃度の推移
   グルタミン酸、グルタミン、アルギニン、オルニチン、シトルリン
5. 尿中オロット酸量の推移
6. 血中尿素窒素値の推移
7. 高アンモニア血症治療薬、治療法の変化
8. カロリー摂取量の推移
9. 体重の推移

ポスター展示

平成30年度AMED再生医療公開シンポジウム
事業名：再生医療実用化研究事業

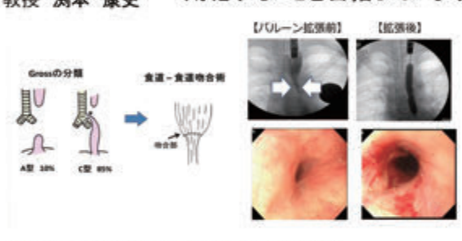
先天性食道閉鎖症術後の小児を対象とした自己上皮細胞シートによる再生治療のFIH臨床研究



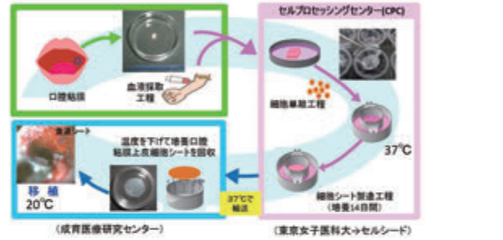
【代表研究者】
国際医療福祉大学
医学部
教授 渕本 康史

概要

先天性食道閉鎖症は1/4000の割合で発症する先天的に食道が閉鎖する疾患です。治療は上下の食道の吻合ですが、約40%に術後吻合部狭窄を生ずるとされています。吻合部狭窄は内視鏡下バルーン拡張術による治療が必要で、長期に渡り拡張が必要となり生活の質の著名な低下を示す患児も少なくありません。自己口腔粘膜を培養して作成される食道シート移植術は成人表層食道癌に対して、内視鏡的粘膜下層切除術後の症例に対して狭窄防止の有効性が示されてきました。我々はこの細胞シート移植の技術を生かして、先天性食道閉鎖症術後吻合部狭窄に対して自己口腔粘膜シートを移植する世界初の再生医療(First-in -human)を実用化することを目指しています。



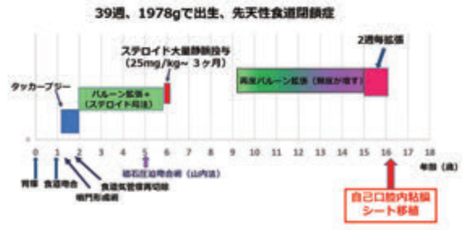
先天性食道閉鎖症術後の難治性吻合部狭窄
先天性食道閉鎖症は上下の食道が閉鎖する奇形です。治療は上下の食道を繋ぎますが、40%に繋いだ部(吻合部)の狭窄を認め、食事が詰まって、全身麻酔下で内視鏡にて狭いところを広げる治療が頻回に必要となる患者も少なくありません。



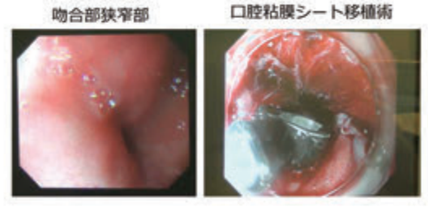
先天性食道閉鎖症術後吻合部狭窄に対する口腔粘膜細胞シート移植
口腔粘膜を採取し、血清を用いて温度応答性細胞皿という特殊な器材で2週間培養して細胞シートを作成します。移植は内視鏡下バルーン拡張した後に、狭くなった部が裂けた部に特殊な器具にて運び、数枚程度内視鏡的に貼付します。

成果と今後の展望について

現在までに1例の先天性食道閉鎖症吻合部狭窄の患児に自己口腔粘膜上皮シート移植を行いました。患児は1歳時に食道を繋げる手術を行った後から吻合部狭窄が起こり、10年以上も吻合部狭窄のためバルーン拡張術が必要でした。最近では2週間毎に全身麻酔下での内視鏡下拡張術が必要となり、自己口腔粘膜上皮シート移植を行いました。移植後1か月後より拡張に必要な期間が次第に伸びて4週間と延長しました。拡張期間が4週間に延長した期間が約3か月持続しています。また現在まで、有害事象は全く認めていません。更に症例数を増やすとともに、小児でも安全、確実にシート移植を行える器材の開発などを行っていきたいと考えております。



一例目の上皮シート移植までの経過
一例目は1歳時に食道を繋ぐ手術後から吻合部狭窄にて拡張術が必要でした。ステロイドの食道ならびに静脈内注射、更には磁石による圧迫吻合術を受けましたが、吻合部狭窄が持続し、シート移植術前には2週間毎に拡張術が必要な状態でした。



最初の一例の拡張後の自己口腔上皮シート移植術
一例目は自分の口腔粘膜からの細胞を培養して作成したシートをバルーン拡張にて裂けた部分に3枚移植しました。移植後1か月から必要拡張間隔が次第に2週間から4週間に延長し、その状態が3か月持続しました。有害事象は全くありません。

ポスター展示

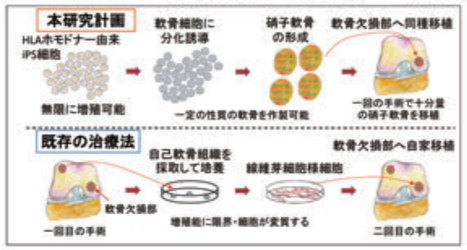
平成30年度AMED再生医療公開シンポジウム
事業名: 再生医療実現拠点ネットワークプログラム

iPS細胞由来軟骨細胞を用いた軟骨疾患再生治療法の開発拠点

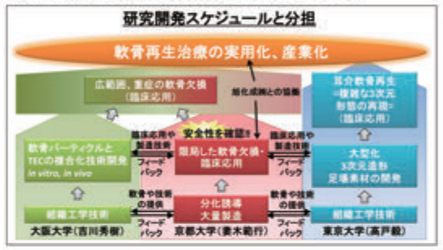
【代表研究者】
京都大学
iPS 細胞研究所
教授 妻木 範行

概要

これまでの軟骨疾患に対する細胞移植再生治療では、良質な軟骨を製造する技術がなかったため、移植部に正常な軟骨を再生することができませんでした。そこで本拠点では、iPS細胞から軟骨を製造し、患者さんに移植して治療する再生医療の実現を目指します。我々は、iPS細胞が持つ多能性と自己複製能を活用し、iPS細胞から良質な軟骨を大量に製造することに成功しました。iPS細胞由来軟骨が移植後に修復組織を直接構成することで、正常な軟骨を再生することが期待できます。iPS細胞由来軟骨製品の有効性と安全性を十分に確認した後に、患者さんへの移植(臨床研究)を行います。その治療効果と安全性を確認した後、より重症の軟骨損傷や小耳症の臨床研究へと進み、iPS 細胞由来軟骨移植治療の実用化を目指します。



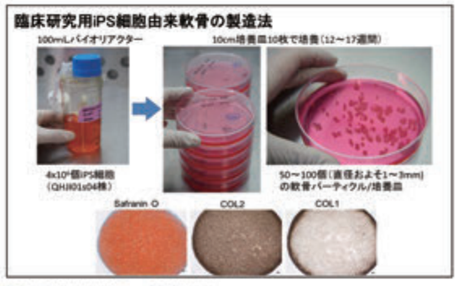
既存の治療法(自家軟骨細胞移植)の課題と、本研究計画
関節軟骨欠損に対して、自家軟骨細胞移植が行われていますが、軟骨細胞は培養して数を増やすと変質するため、修復組織は線維性組織を含みます。一方、本研究では、iPS細胞から十分な量の良質な軟骨を作って移植することが可能となります。



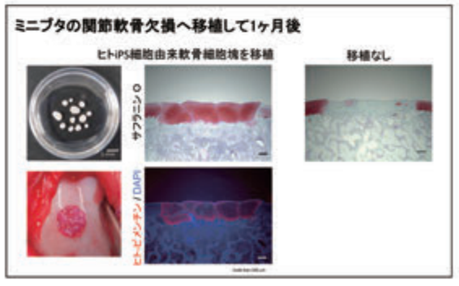
研究開発の行程
iPS 細胞由来軟骨の初めてのヒトへの移植では、限局した膝軟骨欠損患者を対象として、安全性と有効性を確認します。その後、対象患者を重症関節軟骨欠損や顔面軟骨欠損へと拡大し、企業への導出を計りながら実用化を目指します。

成果と今後の展望について

品質管理されたiPS細胞株から良質な軟骨を製造する技術を確立し、CPC(細胞プロセッシングセンター)内で安全且つ再現性良く治療用軟骨を製造するための管理体制を構築しました。免疫不全動物への移植実験等により iPS細胞由来軟骨の安全性を確認しました。ブタの膝関節軟骨欠損部への移植実験により、荷重をかけた状態において移植した iPS細胞由来軟骨が機能していること(治療効果)を明らかにしました。本製品の安全性と有効性を十分に確認後、2019年上期に膝関節軟骨損傷患者に対する再生治療の実施計画書を申請する予定です。その後さらに、組織工学技術などを導入して大型軟骨組織を開発し、重症関節軟骨欠損や小耳症の治療を目指します。



iPS細胞由来軟骨の製造方法
iPS細胞を攪拌培養した後、ディッシュに播種して12~17週間培養すると良質な軟骨パーティクルが製造できます。ヒトには最大で培養皿1枚~2枚分の軟骨パーティクルを移植する予定です。



iPS細胞から作製した軟骨の治療効果
ミニブタの膝関節(荷重のかかる部位)に欠損を作製し、iPS細胞由来軟骨移植しました。1ヶ月後、移植した軟骨が良好な状態で欠損部に修復組織を構成していました。

ポスター展示

平成30年度AMED再生医療公開シンポジウム
事業名: 再生医療実用化研究事業／再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業

● 同種細胞シートを用いた変形性膝関節症に対する再生医療の実現[1]
● 同種軟骨細胞シートのための有効性品質評価手法の開発[2]
● 同種軟骨細胞シート(CLS2901C)の製品化に向けた製造方法の確立[3]

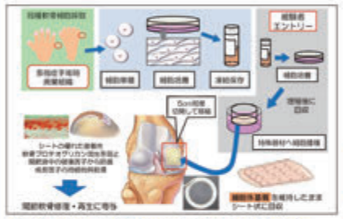
【代表研究者[1]】
東海大学
医学部 教授
佐藤 正人

【代表研究者[2,3]】
(株)セルシード
代表取締役 社長
橋本 せつ子

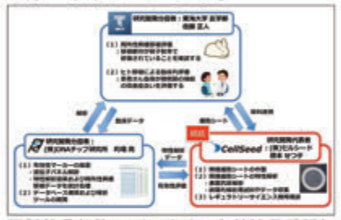
概要

変形性膝関節症は緩徐に進行する難治性の関節軟骨の変性による疾患です。現状ではOAの根本的な治療法(変性の主体である軟骨欠損の修復再生)がありません。我々は、優れた粘弾性や滑らかさを特性とする生体本来の硝子軟骨での修復再生を可能とする軟骨細胞シートによる治療法の研究を進めています。

私共は、第1種再生医療等提供計画に基づき、多指症の細胞を利用して作製した同種細胞シートを移植する臨床研究を実施し、安全性と有効性を確認しています。また、同種細胞シートの品質評価技術を開発すると共に、臨床研究の成果を企業治験に繋げ、早期実用化を目標に取組んでいます。



同種細胞シートを用いた変形性膝関節症に対する再生医療の実現
変形性膝関節症の10名の患者さんを対象に、多指症の細胞から作製した同種細胞シートを患者さんの膝へ移植します。これまで6名の患者さんに同種細胞シートの移植が終わり、重篤な有害事象は無く、安全性が確認されつつあります。

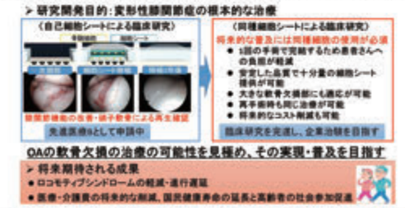


同種軟骨細胞シートのための有効性品質評価手法の開発
どのような特性(遺伝子発現や産生しているタンパク質等)を持つ同種細胞シートがモデル動物の軟骨欠損を良く修復するか解析することで、細胞シートの有効性を示す特性を探索しました。その結果、数種類の候補を見つけました。

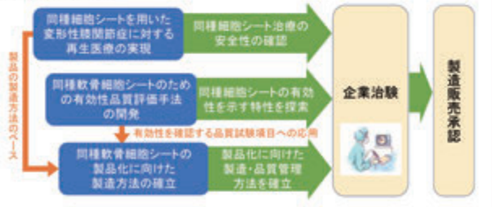
同種軟骨細胞シートの製品化に向けた製造方法の確立
産業化に向けて、より多くの患者さんに利用していただける安全かつ効率的な同種細胞シートの製造方法を確立します。さらに企業治験を行い、製品としての承認取得を目指します。

成果と今後の展望について

同種細胞シートは東海大学で製造方法が確立され、臨床研究でヒトへの移植の安全性が確認されつつある一方で、軟骨修復に有効な細胞シートの特性についても解析が進んでいます。今後は、これまでの事業から得られたデータをもとに、安全性や有効性について一定の品質を担保できる製品の製造方法や品質管理方法を確立し、企業治験を実施して再生医療等製品としての承認取得を目指します。将来的には同種細胞シートによる治療を広く普及させ、変形性膝関節症の根本治療を実現し、国民健康寿命・介護費・医療費の問題の改善に寄与したいと考えています。



同種細胞シートによる変形性膝関節症治療の実現と期待される成果
東海大学では変形性膝関節症の患者さんに自己細胞シートを移植し、安全性と硝子軟骨による修復を確認しました。一方、同種細胞シートは患者さんへの負担や細胞シートの安定供給など、自己細胞シートでの課題を解決できることが期待されます。今後は同種細胞シートの臨床研究を進め、軟骨欠損治療の可能性を検討します。



同種細胞シートの製品化と期待される成果
同種細胞シートの製品化を目的に、東海大学での製造方法をもとに製造方法の最適化を行います。またこれまでの事業で見つけた有効性を示すと考えられる特性を企業治験を通して検証します。これらを実施することで、安全性や有効性について一定の品質を担保した製品を作ることができます。将来的には同種細胞シートによる変形性膝関節症の治療を広く普及させ、国民の健康寿命や介護費・医療費への問題の改善に寄与したいと考えています。

ポスター展示

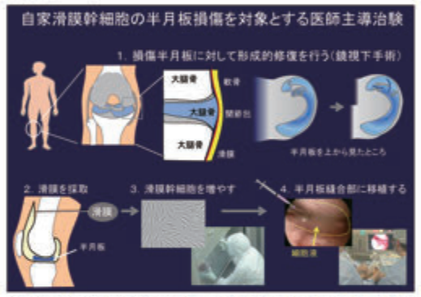
平成30年度AMED再生医療公開シンポジウム
事業名: 再生医療実用化研究事業／再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業

- 自家滑膜幹細胞の半月板損傷を対象とする医師主導治験
- 変形性膝関節症に対する滑膜幹細胞の関節内注射
- 半月板再生製品としての滑膜幹細胞の製造・販売承認に向けた検討：品質管理項目の検証と非侵襲評価法の開発

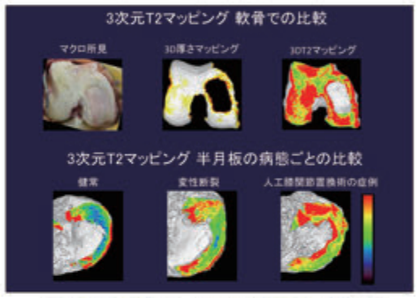
【代表研究者】
東京医科歯科大学
再生医療研究センター
教授 関矢 一郎

概要

変形性膝関節症は主に加齢が原因で、関節軟骨が摩耗し、痛みにより歩行能力が低下する病態です。超高齢化社会を迎えた日本には2,500万人の有病者がいます。関節軟骨は細胞密度が低く血管がないため再生しにくい組織であり、再生させるには、細胞を移植することが戦略のひとつになります。私たちは、関節空間を裏打ちする滑膜に由来する幹細胞が軟骨になりやすいことを見出し、この滑膜幹細胞を軟骨・半月板損傷部に移植する臨床研究において、患者さんの症状が改善することを確認しました。これらの成果をもとにして、現在、医師主導治験を進めています。治験の完了は平成31年3月の予定です。



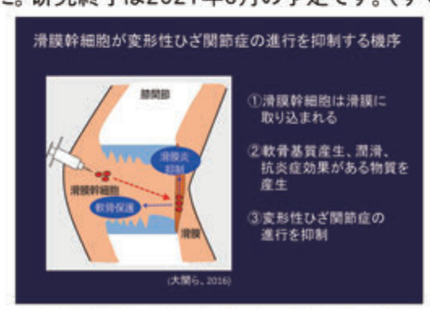
自家滑膜幹細胞の半月板損傷を対象とする医師主導治験
患者さん自身の膝の滑膜から採った滑膜幹細胞を増やし、半月板の形を整えるように縫った部分に移植します。移植によって治癒が促進し、症状が改善することを期待しています。



再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発
MRI画像から組織構造を評価することは容易ではありません。私たちは、企業とMRI画像から3次元の立体像を作成するソフトウェアを開発し、軟骨・半月板の状態を評価しています。

成果と今後の展望について

滑膜幹細胞は培養期間が2週間と短く、高価な試薬を使わないため、培養のコストを低く抑えられます。さらに、この滑膜幹細胞を手術ではなく、注射によって関節内に移植して、変形性膝関節症の進行を予防することができれば、この治療法を急速に広めることができます。私たちは、動物を使った研究を行い、幹細胞を定期的に投与する関節内注射が変形性膝関節症の進行を抑えるのに有効であることを明らかにしました。これらの成果をもとにして、平成29(2017)年12月に関節内注射の臨床研究を開始しました。研究終了は2021年3月の予定です。(すでに臨床研究参加者の募集は終了しています。)



変形性膝関節症に対する滑膜幹細胞関節注射の作用機序
滑膜幹細胞を移植することで、軟骨を保護する多数の栄養因子が産生され、臨床症状の改善と変形性膝関節症の進行予防が期待されます。

変形性膝関節症に対する滑膜幹細胞の関節内注射
この臨床研究では、患者さん自身の滑膜から滑膜幹細胞を製造し、関節内に2回注射して、その安全性および効果を調べます。対象は変形性膝関節症の方10名です。

ポスター展示

平成30年度AMED再生医療公開シンポジウム
事業名: 再生医療実用化研究事業

自家末梢血CD34陽性細胞移植による骨・血管再生療法に関する医師主導治験

【代表研究者】
神戸大学大学院
整形外科
教授 黒田良祐

概要

骨折は通常、整復しギプスなどの外固定や手術で内固定を行うことにより骨癒合に至りますが、全体の骨折の5-10%は治療後に骨癒合が得られず偽関節となることがあります。難治性骨折(偽関節)に対する治療法は少なく、骨癒合が得られたとしても1年以上の長期間を要することが多く、生活の質の低下だけでなく社会的損失も甚大となるため、新しい骨折治癒促進法の開発は重要となります。

代表研究者のグループでは、これまでに動物試験(図1)やヒト幹細胞臨床研究(図2)を実施しており、「自家末梢血CD34陽性細胞移植による骨・血管再生療法」の安全性および有効性を検証してきました。本課題では、当該再生医療技術の有効性と安全性を証明するため、多施設共同の医師主導治験を行い、治験機器の薬事承認を目指しております。

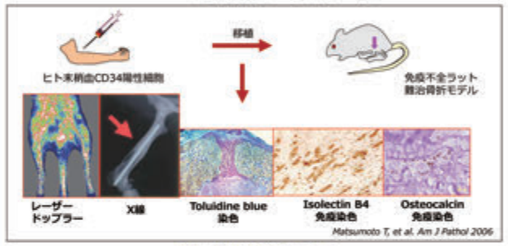
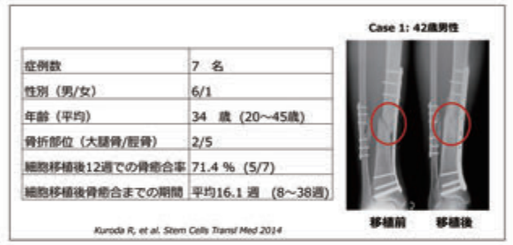


図1:動物試験の概要
健康成人より得られた末梢血CD34陽性細胞の免疫不全ラット難治性骨折モデルへの移植を行い、CD34陽性細胞が血管内皮細胞に分化するだけでなく、骨芽細胞にも分化することを確認しました。



症例数	7 名
性別 (男/女)	6/1
年齢 (平均)	34 歳 (20~45歳)
骨折部位 (大腿骨/脛骨)	2/5
細胞移植後12週での骨癒合率	71.4 % (5/7)
細胞移植後骨癒合までの期間	平均16.1 週 (8~38週)

図2:ヒト幹細胞臨床研究の概要
平均16.1週で骨癒合が得られ、術後12週での骨癒合率は既存の治療成績と比べて骨癒合(71.4%)が高く、その有効性が示唆されました。

成果と今後の展望について

本治験は神戸大学を代表研究機関とする多施設共同医師主導治験として2016年4月から開始し、現在(2018年12月末)までに**脛骨9例、大腿骨10例**(目標症例数:脛骨15例、大腿骨10例)に治験治療を行いました。本治験では治験治療を行った脛骨15例と既存治療を行った脛骨で治療成績を比較することを主目的としており、大腿骨についても同治験期間に探索的研究を行う計画となっています。したがって大腿骨症例は集積が完了しましたが、脛骨症例は引き続き症例集積を行います(集積期間:2019年11月末まで)。脛骨症例の集積完了後に第三者委員による画像およびデータ評価が行われる予定です(図3、4)。本治験の有効性と安全性が証明できれば、今後、治験機器の薬事承認を目指します。なお、これまで治験治療を行った全19例において治験機器に対する有害事象は生じておりません。

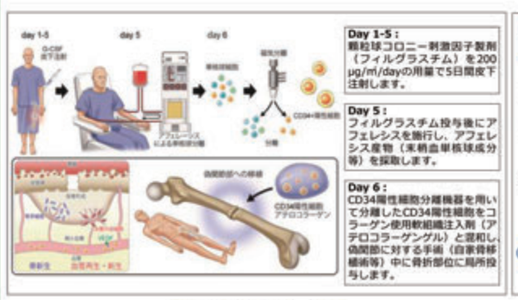


図3:治験治療法の概要

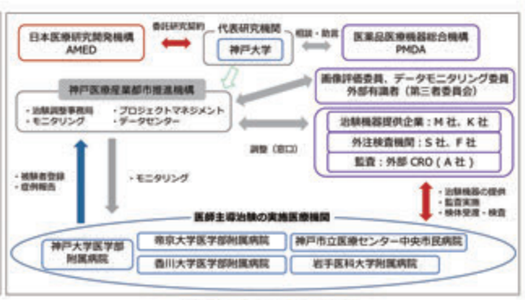


図4:医師主導治験体制

ポスター展示

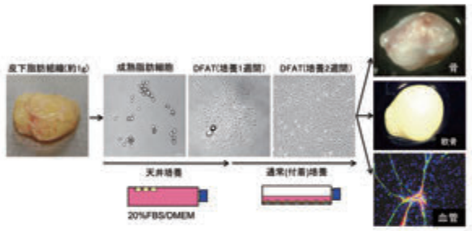
平成30年度AMED再生医療公開シンポジウム
事業名: 再生医療実用化研究事業

重症下肢虚血に対する脱分化脂肪細胞(DFAT)を用いた細胞治療の実用化

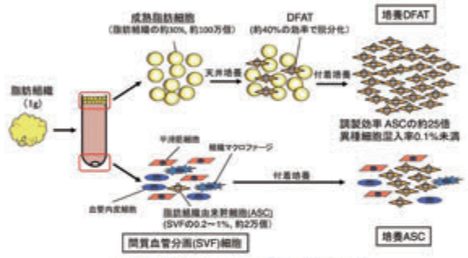
【代表研究者】
日本大学
医学部
教授 松本 太郎

概要

間葉系幹細胞(MSC)は患者の体から採取・培養後、安全に移植できるため、様々な疾患に対して臨床試験が行われています。一方、MSCは不均一な細胞集団で、その品質は個体差が大きいことが指摘されています。このため患者を選ばず均質で安定した品質のMSCを製造する技術が望まれています。「脱分化脂肪細胞（DFAT, ディーファット)」は、脂肪細胞を天井培養という方法で培養することにより得られるMSCと同等の多能性をもつ細胞です。DFATは少量の脂肪組織から均質なMSC様細胞を大量に作れることから、実用性の高い治療用細胞として期待できます。本事業では、足の血流が悪くしばしば足切断に至る「重症下肢虚血」に対するDFAT細胞治療の臨床応用を目指します。



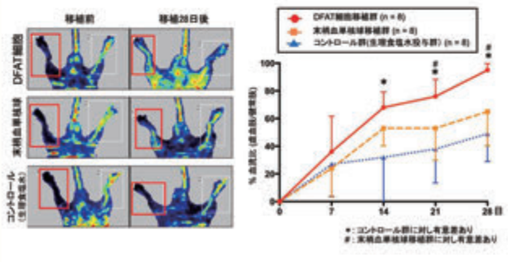
脱分化脂肪細胞 (dedifferentiated fat cells: DFAT)
脂肪組織から単離した成熟脂肪細胞を天井培養という方法で約1週間培養することにより、脂肪滴をもたない間葉系幹細胞(MSC)に類似した多分化能をもつ細胞を誘導できる



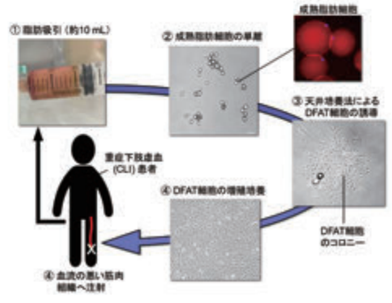
治療用細胞としてのDFATの利点
脂肪組織の間葉系幹細胞(ASC)に比べ、DFATは①少量（約1g)の脂肪組織から高い効率で調製できる、②培養早期から均質な細胞が得られる、③患者の年齢や基礎疾患に影響されず大量に作成できるといった利点がある

成果と今後の展望について

DFATは血管を作り出す作用をもつ液性因子を豊富に分泌するとともに血管構成細胞へ直接分化することにより、安定した高い血管新生能を示します。本事業では、重症下肢虚血患者を対象として自家DFATを用いた血管再生細胞治療の世界初の臨床研究を開始します。本研究成果は患者の年齢や基礎疾患に影響されず、低コストで実用性の高い血管再生細胞治療の普及に寄与することが予想されます。さらに現在先行しているMSCを用いた細胞治療の大部分をより安全・安価なものとして普遍的に発展させることができると考えています。



DFATの血流改善作用
下肢の血流を遮断したマウスを用いた実験では、DFATを移植したマウスは、末梢血単核球や生理食塩水を投与したマウスに比べ、有意に血流を改善することが明らかになった



DFAT細胞を用いた細胞治療の概要
閉塞性動脈硬化症(ASO)に起因する重症下肢虚血患者から約10 mLの吸引脂肪組織を採取し、これを原料にDFATを誘導し、培養して増やした後、患者の血流の悪い足の筋肉内に注射する

平成30年度AMED再生医療公開シンポジウム
事業名: 再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業

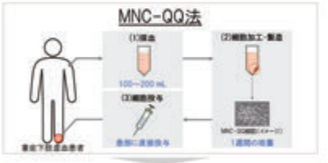
MNC-QQ細胞を用いた重症下肢虚血に対するグローバルな再生医療等製品の研究開発

【代表研究者】
株式会社リィエイル
代表取締役CEO
吉田 裕明

概要

重症下肢虚血における難治性潰瘍は治療に難渋し、世界中の糖尿病患者の一定数が足における潰瘍を発症し、重症化すると下腿切断に至ります。この重症下肢虚血に対する根治療法は未だに無く、患者のQOL、医療費負担、社会復帰にとって下肢切断の有無は大きな分岐点であるため、潰瘍を改善する確実かつ有効な治療法の確立が急務となっています。
我々は、世界で初めて「少量の血液」から「強力な血管再生作用および創傷治癒作用を有する細胞集団」を1週間で治療に十分な量を製造し移植できる技術である「無血清生体外培養増幅法;MNC-QQ法」を用いて重症下肢虚血に対する再生医療等製品の展開を目指しています。

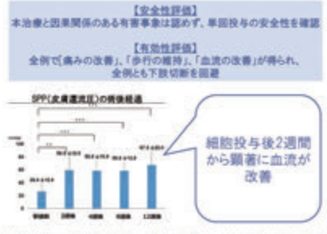
重症下肢虚血における難治性潰瘍
重症下肢虚血における難治性潰瘍は既存の治療では治癒困難であり、多くの場合下肢切断となり、日本ではおよそ50万人から100万人存在すると推定



無血清生体外培養増幅法;MNC-QQ法
患者から100～200mLの血液を採血し、その血液の中に存在する強力な血管再生作用および創傷治癒作用を有する細胞集団1週間で治療に十分な量を製造し、移植する技術

成果と今後の展望について

2015年度から2017年度にAMED再生医療実用化研究事業の下、順天堂大学(形成外科学講座 血管組織再生医療研究室/田中里佳先任准教授)で実施されたMNC-QQ細胞を用いた難治性四肢潰瘍患者を対象とした臨床研究では、MNC-QQ細胞をヒトに投与することの安全性を立証し、一定の有効性を確認しました。
現在はこの技術・治療方法を重症下肢虚血に対する再生医療等製品として日本のみならずグローバルで展開するために、治験で必要となる細胞集団の規格化、動物での試験等を行い、2020年度中に「重症下肢虚血に対する再生医療等製品」の治験届を日本で提出することを目指して活動しています。



難治性四肢潰瘍患者を対象とした臨床研究結果
難治性四肢潰瘍患者を対象とした臨床研究として10症例への投与を行い、MNC-QQ細胞投与との因果関係のある有害事象は認めず、単回投与の安全性を確認し、血流の改善等の有効性も確認

日本での治験届提出までのスケジュール
細胞製造の準備、非臨床試験、治験準備、及び規制対応を行い、2020年度末までに「重症下肢虚血に対する再生医療等製品」の治験届を日本で提出予定

国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
Japan Agency for Medical Research and Development

平成30年度 AMED再生医療公開シンポジウム　講演録＆ポスター集

平成31年3月発行

国立研究開発法人日本医療研究開発機構
戦略推進部 再生医療研究課

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-7-1 読売新聞ビル22階
URL：https://www.amed.go.jp/

※内容、テキスト、画像等の無断転載・無断使用を禁じます。