

iPS細胞/ES細胞を用いた移植医療

京都大学 iPS細胞研究所

Center for iPS Research and Application (CiRA)

青井 貴之



2011/5/20

第1回医薬品・医療機器薬事戦略懇談会
(於 東京)

臓器不全:多くの死亡、QOLの低下

再生医療の必要性

| | |
|----------------|------------------|
| 肝疾患 (肝癌を除く) | 16,268 |
| 腎不全 | 22,517 |
| 心不全 | 62,708 |
| 糖尿病 | 14,462 |
| 悪性新生物 | 342,963 |
| 総死亡数 | 1,142,407 |

(平成20年度 厚労省)

肝移植
5千(累計)

腎移植
5~600/年

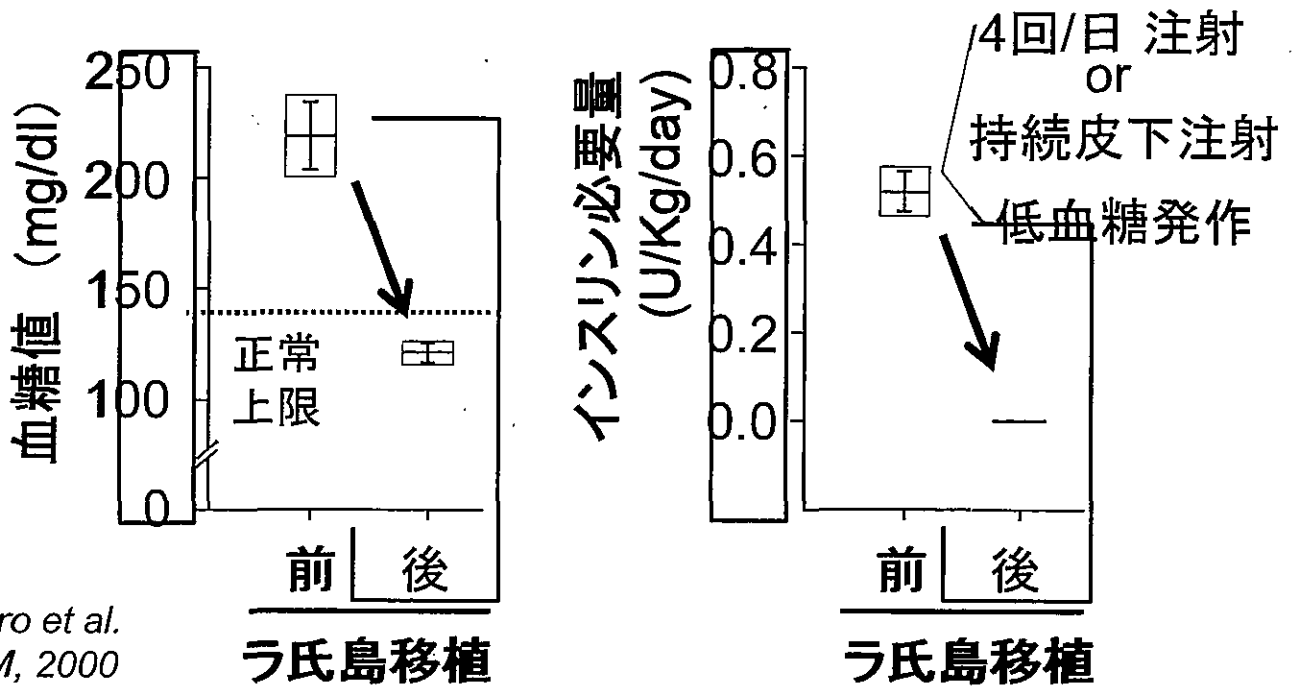
| | |
|-------------------|----------|
| 脊髄損傷 | 5千/年 |
| 糖尿病患者 | 850万 |
| 糖尿病関連の失明 | 4千/年 |
| 糖尿病性腎症による 透析導入 | 1.5万以上/年 |

ラ氏島移植
17(累計)

移植は強力な治療効果を期待できる

1型糖尿病

病態: インスリン分泌↓
治療薬: インスリン皮下注射



移植は強力な治療効果を期待できる

原発性胆汁性肝硬変

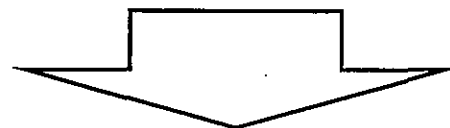
原発性硬化性胆管炎

病態: 不明

不明

治療薬: 軽症のみ

有効性証明(一)



肝移植 388症例
5年生存率 76.2%

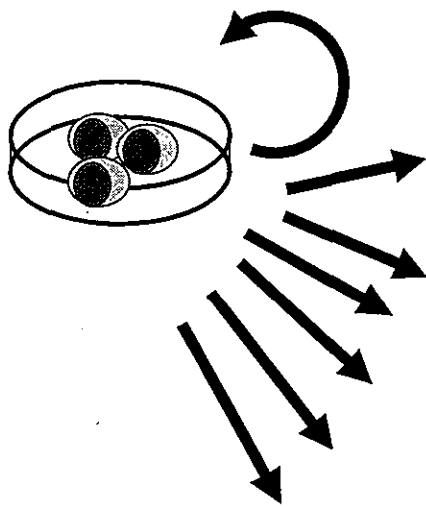
112症例
70.1%

日本肝移植研究会 肝移植症例登録報告(2008)

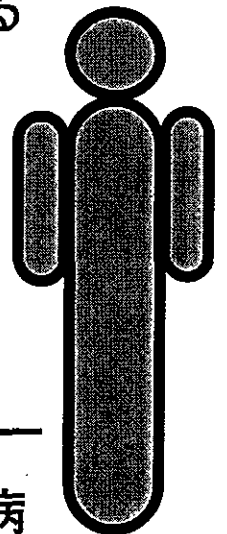
iPS細胞/ES細胞を用いた移植・再生医療

iPS細胞ES細胞: 多能性幹細胞

いくらでも増える
何にでもなれる



- | | | |
|-----------|---|----------|
| 運動神経 | → | 脊髄損傷 |
| 心筋細胞 | → | 心不全 |
| B細胞 | → | 糖尿病 |
| 肝細胞 | → | 肝不全 |
| 骨格筋 | → | 筋ジストロフィー |
| ドーパミン産生神経 | → | パーキンソン病 |



患者さん

従来の臓器移植の問題点、限界、を回避できる可能性
(ドナー不足、ドナーの侵襲、提供不能組織)

多能性幹細胞と体細胞初期化の歴史

- | | | |
|-------|------------------|------------------------------|
| 1966年 | クローンカエル | 細胞の運命変更(初期化) (腸上皮が全身の細胞に) |
| 1981年 | マウスES細胞 | 多能性幹細胞 (培養細胞が全身の細胞に) |
| 1997年 | クローン羊ドリー | 哺乳類体細胞の初期化 (乳腺上皮が全身の細胞に) |
| 1998年 | ヒトES細胞 | ヒトES細胞 (ヒト多能性幹細胞) |
| 2006年 | マウスiPS細胞 | マウスiPS細胞 (胚を用いず多能性幹細胞) |
| 2007年 | ヒトiPS細胞 | ヒトiPS細胞 (胚を用いずヒト多能性幹細胞) |
| 2010年 | ヒトES細胞を用いた臨床試験開始 | |

ヒトES細胞を用いた臨床試験

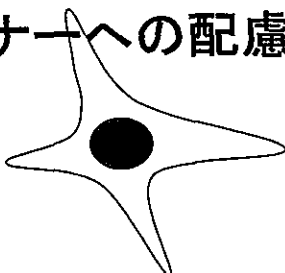
| | GERON | ACT |
|----------|---|---|
| 対象疾患 | 亜急性期脊髄損傷 | スタガルト病 |
| ヒトES細胞 | H1 | 自社MA09 |
| | クリーンアップ等により臨床応用グレードを保証 | |
| 被験細胞 | GRNOPC1 (オリゴデンドロサイト前駆細胞) | MA09-hRPE (網膜色素上皮細胞) |
| 前臨床試験 | げっ歯類モデル 嚢胞/腫瘍形成確認 投与後1年観察 結果:極少量の嚢胞形成を確認 | げっ歯類モデル 嚢胞/腫瘍形成確認 全生存期間観察 結果:安全性、視覚改善効果を確認 |
| 臨床試験デザイン | 第I相、7施設、 症例数:10症例 細胞投与数200万個 | 第I相/第II相、4施設 症例数:12症例 細胞投与数20万個程度 |

二つの多能性幹細胞

胚(受精卵)

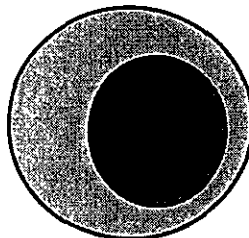


倫理的問題
ドナーへの配慮

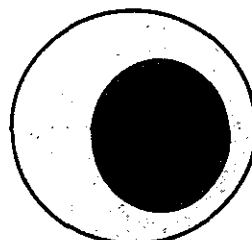


体細胞

ES細胞



〔何にでもなれる
いくらでも増える〕



iPS細胞

移植後の懸念

目的外細胞種
目的外部位への
生着

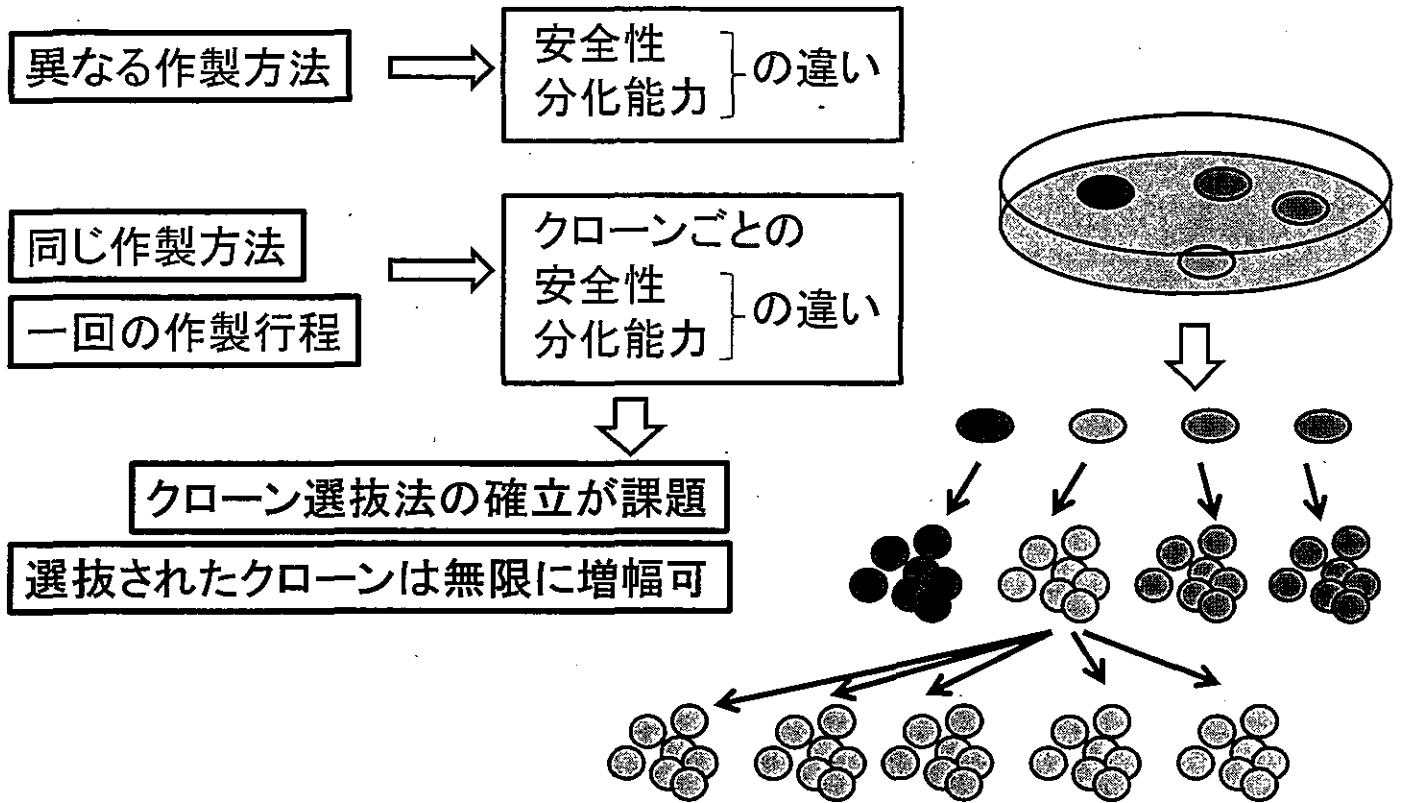
↑
↓
造腫瘍

悪性腫瘍
良性腫瘍
過形成等

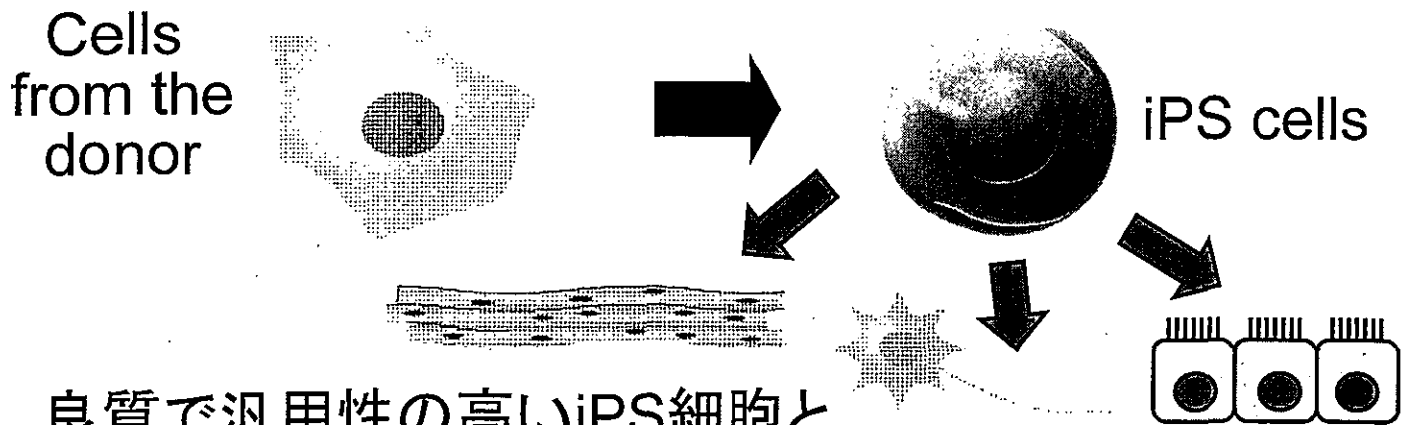
* ES/iPS細胞ともに、人工的な細胞。

(発生過程および成体のいずれにも存在しない)

ES細胞/iPS細胞の多様性



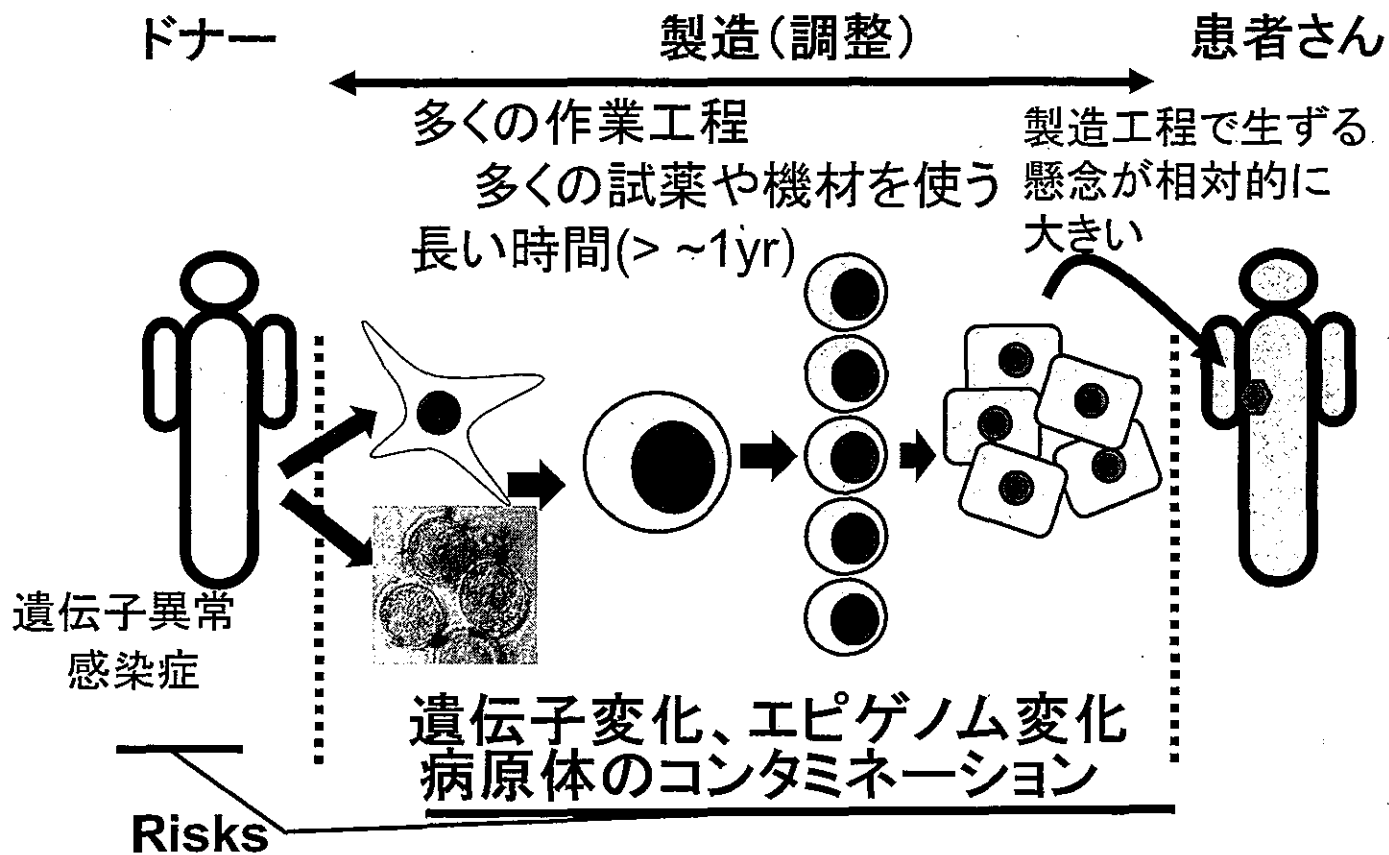
iPS cell Bank



良質で汎用性の高いiPS細胞と
 そこからの分化細胞を多量に作りバンキングしておく
 利点: 患者さんあたりのコストが低い
 急性期疾患に適応可能(脊髄損傷など)
 徹底的な品質評価可能

HLA3座ホモ

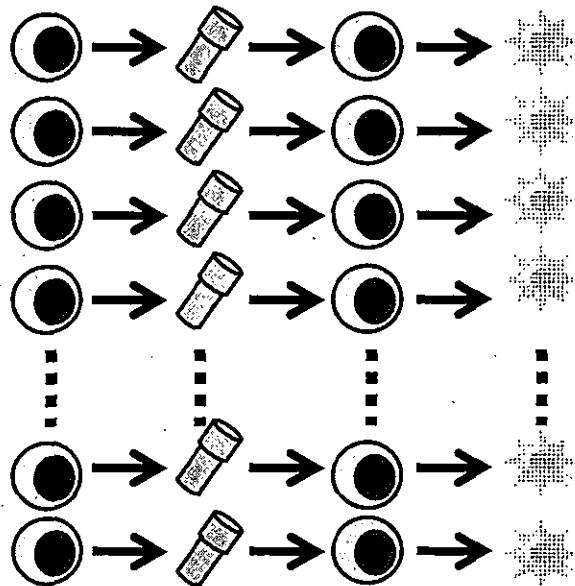
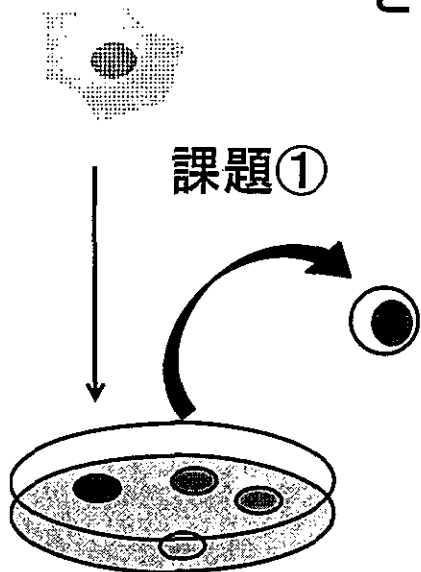
iPS細胞を用いた再生医療における危険性



課題① 良いクローンをどうやって選ぶ？

- ・「良いクローン」とは？
- ・それを選び出すには？

どの段階で？ どうやって？



危険の
種類と
大きさは？

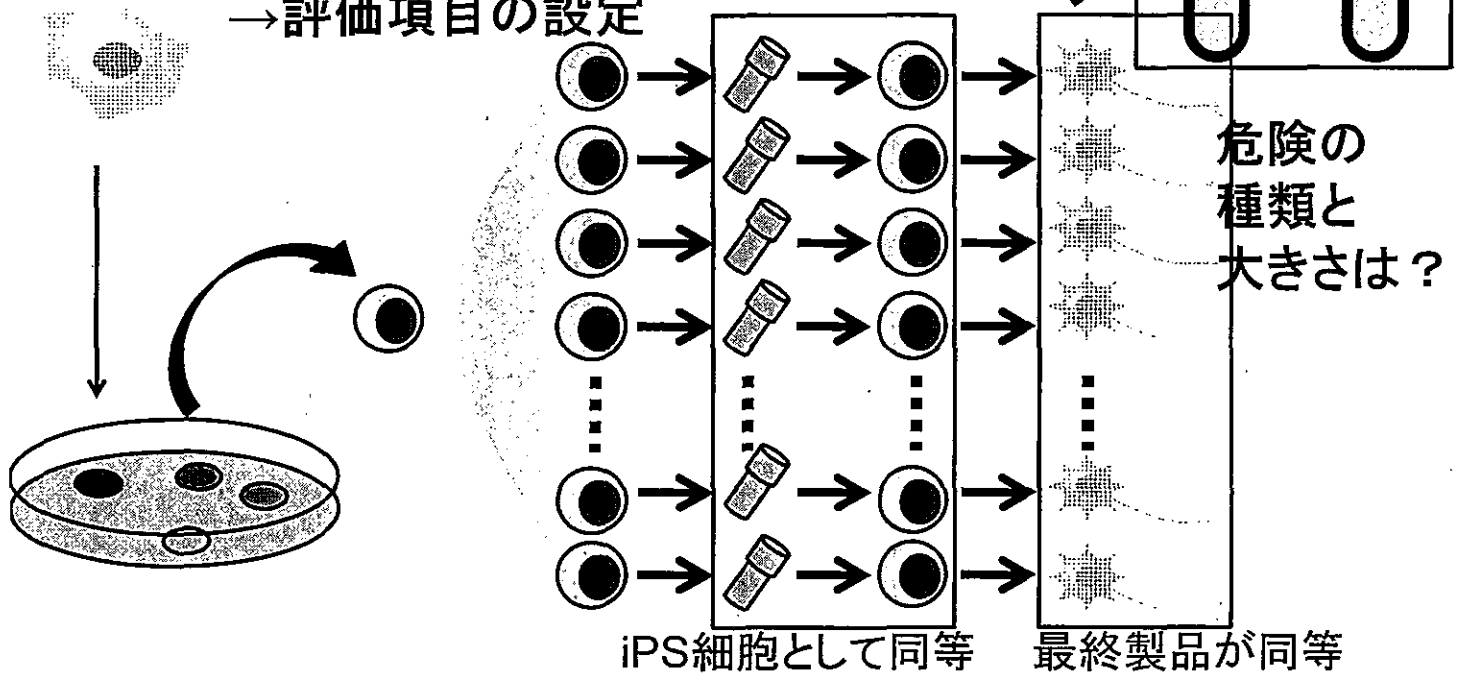
分化細胞
の質は？

課題② 適切に増やし保存する

・「適切であるとは？」

→「良いクローン」を維持する方法

→評価項目の設定

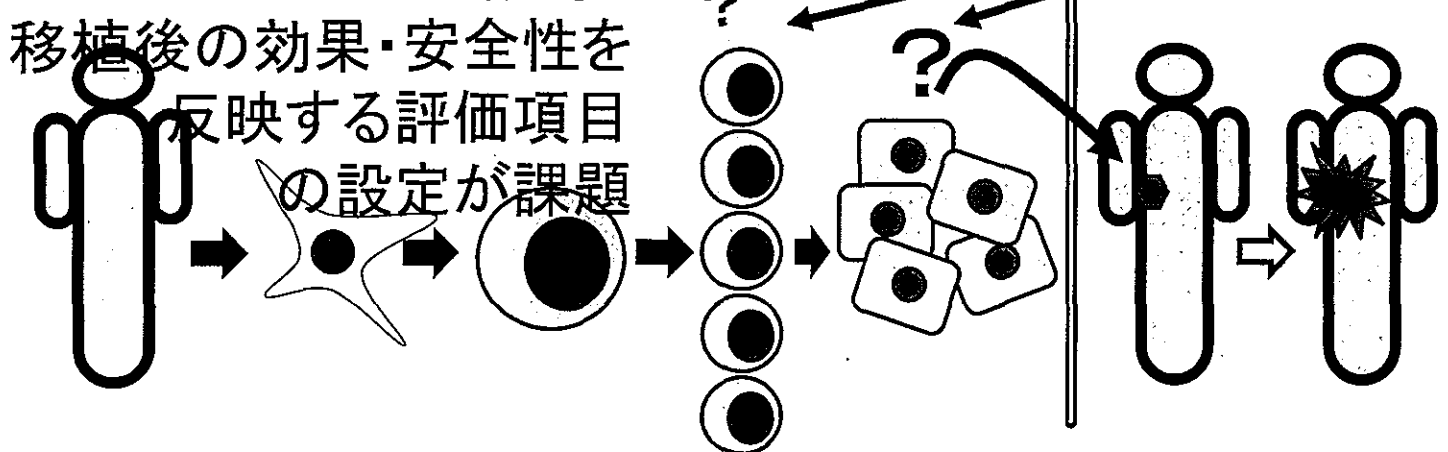


iPS細胞の評価・選抜

どの段階で？ どうやって？

分化誘導・

移植後の効果・安全性を
反映する評価項目
の設定が課題



| | | |
|-------------|---|---|
| ヒト移植後の安全性反映 | 弱 | 強 |
| コストと時間 | 小 | 大 |
| 充分量のサンプル採取 | 易 | 難 |

「良いクローン」

目的の分化細胞になりやすい
分化細胞の安全性が高い

iPS細胞と呼んでよい

ヒトへ投与するもの
の材料として適切

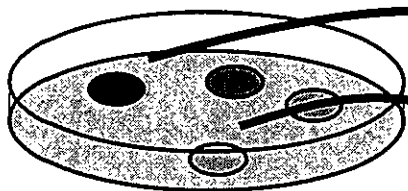
Minimal requirement
を早く決めてしまうべき
“足切りの標準化”
(規格設定の項目)
「権威付け」

汚染が無い

材料が明らか

生物由来は注意

iPS細胞の多様性 (クローンごと)



クローンAは
cardiogenicと
いえる?

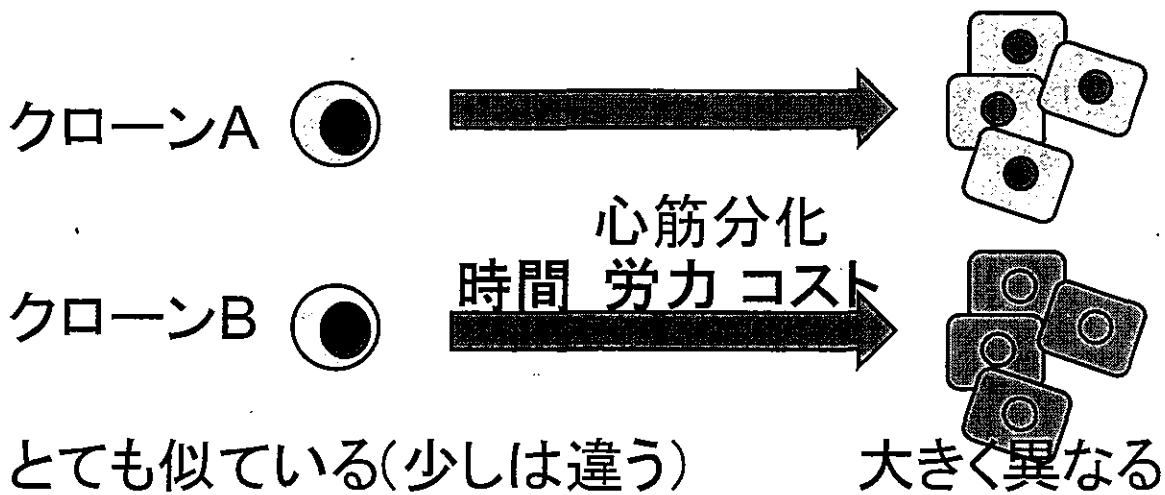
クローンA

クローンB

心筋分化誘導

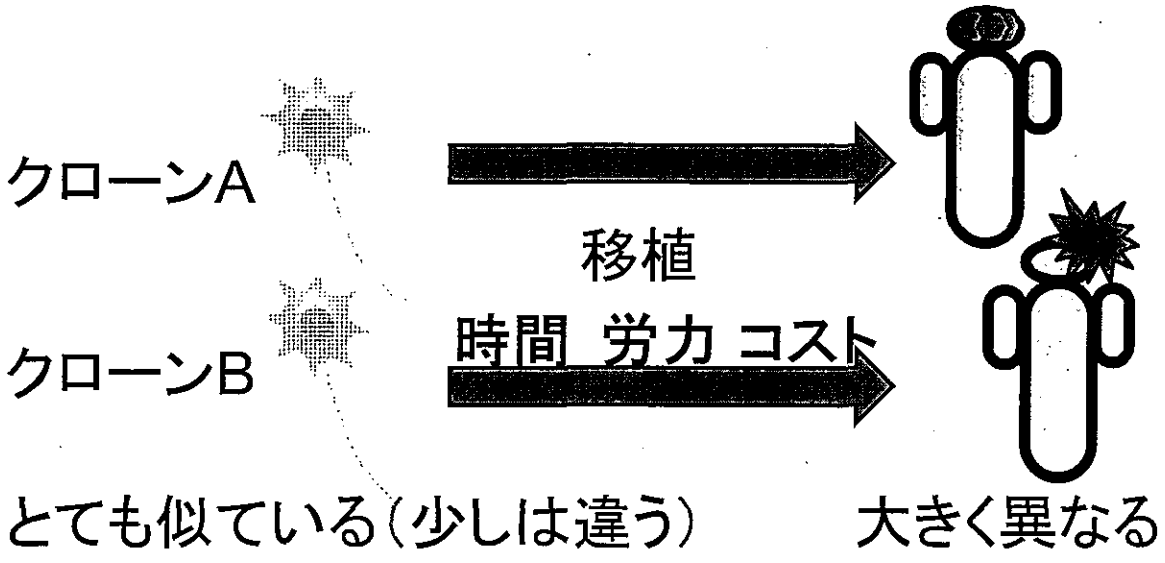
21日目

Troponin T
(心筋マーカー)



- ↓
- 形態
 - 遺伝子発現
 - DNAメチル化

有意な違い(マーカー)の探索が課題！



- ↓
- 形態
 - 遺伝子発現
 - DNAメチル化

有意な違い(マーカー)の探索が課題！

iPS細胞/ES細胞の臨床応用に向けた問題点

- 従来の医薬品・医療機器と異なる点が多い
- 従来の組織加工医薬品・医療機器とも異なる点多い
- 基礎科学的に発展途上(評価法設定等)
- アカデミア中心の研究、開発 (薬事対応の経験不足)
⇒規制当局との十分な相談が必須
相談制度

相談の担い手(=PMDA)の自立・充実・安定

経費の適切な負担者は？

⇕ 両立？

開発者への資金援助 vs 相談費減免
(公的 or 私的)

開発を目指す者が均等に負担 vs 開発成功者が厚く負担
(医開発成功数の見積もりは？)

(実績ある従来の医薬品・医療機器との区分けすべき？)