

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 16,268
(肝癌を除く)

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

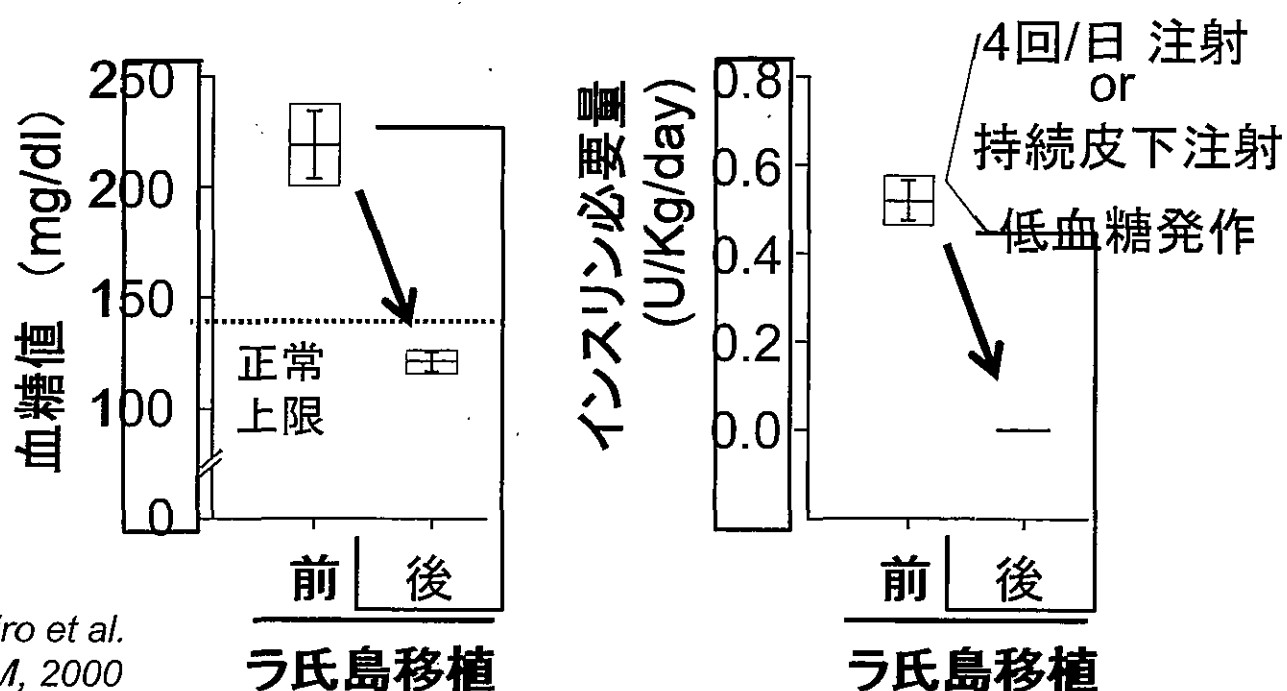
ラ氏島移植
17(累計)

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

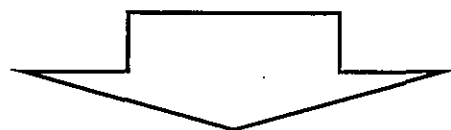
原発性硬化性胆管炎

病態： 不明

不明

治療薬： 軽症のみ

有効性証明(一)



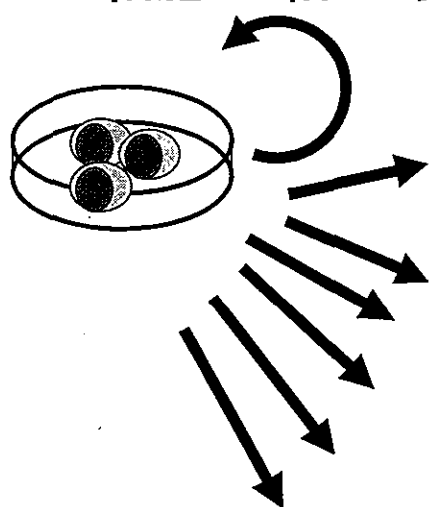
肝移植 388症例
5年生存率 76.2%

112症例
70.1%

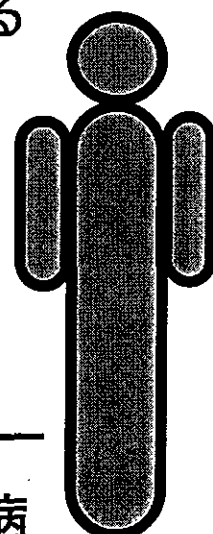
iPS細胞/ES細胞を用いた移植・再生医療

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

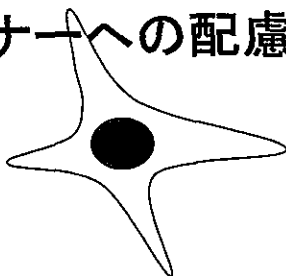
	GERON	ACT
対象疾患	亜急性期脊髄損傷	スタガルト病
ヒトES細胞	H1 クリーンアップ等により臨床応用グレードを保証	自社MA09
被験細胞	GRNOPC1 (オリゴデンドロサイト前駆細胞)	MA09-hRPE (網膜色素上皮細胞)
前臨床試験	げっ歯類モデル 嚢胞/腫瘍形成確認 投与後1年観察 結果:極少量の嚢胞形成を確認	げっ歯類モデル 嚢胞/腫瘍形成確認 全生存期間観察 結果:安全性、視覚改善効果を確認
臨床試験 デザイン	第I相、7施設、 症例数:10症例 細胞投与数200万個	第I相/第II相、4施設 症例数:12症例 細胞投与数20万個程度

二つの多能性幹細胞

胚(受精卵)

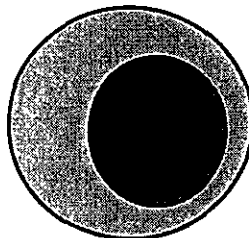


倫理的問題
ドナーへの配慮

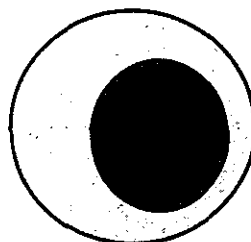


体細胞

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

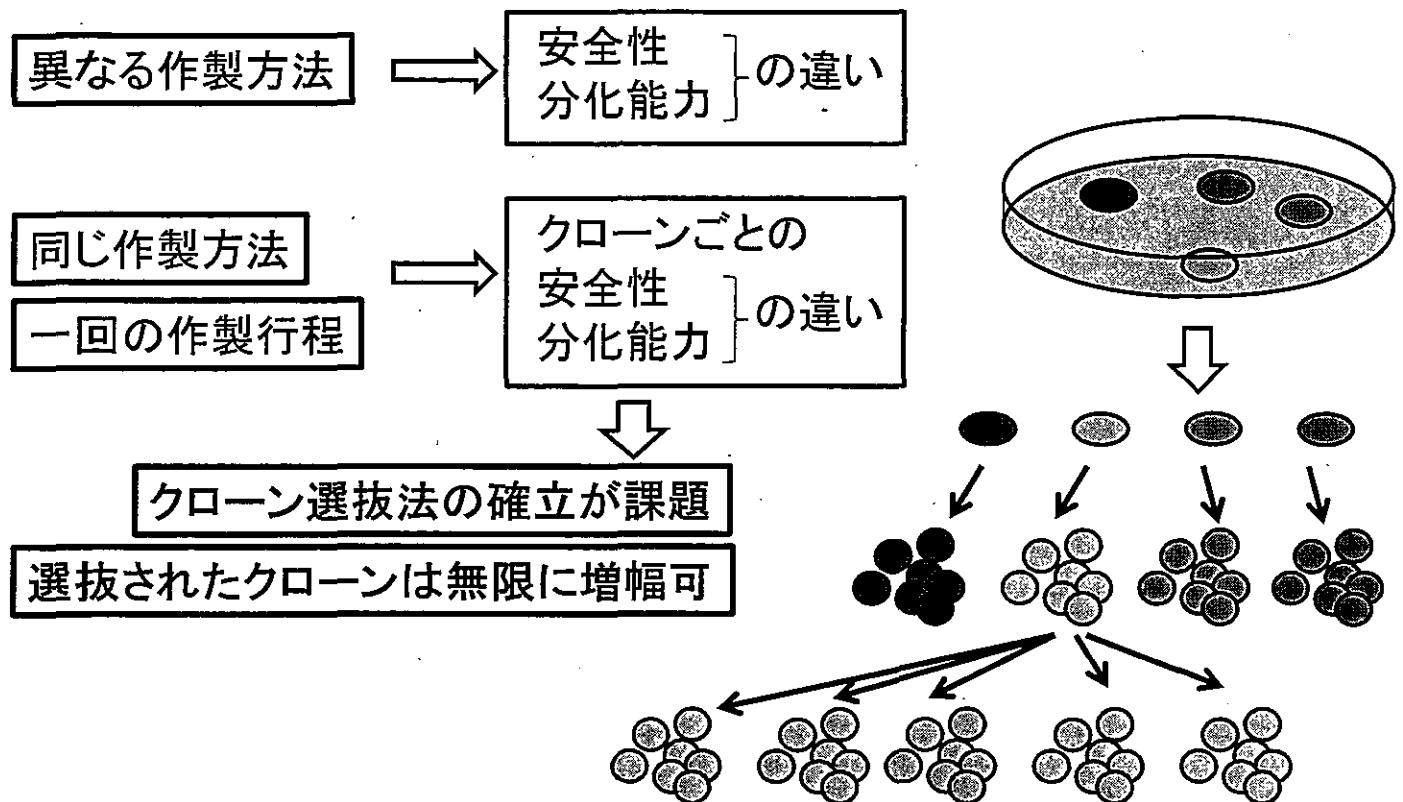
造腫瘍

悪性腫瘍
良性腫瘍
過形成等

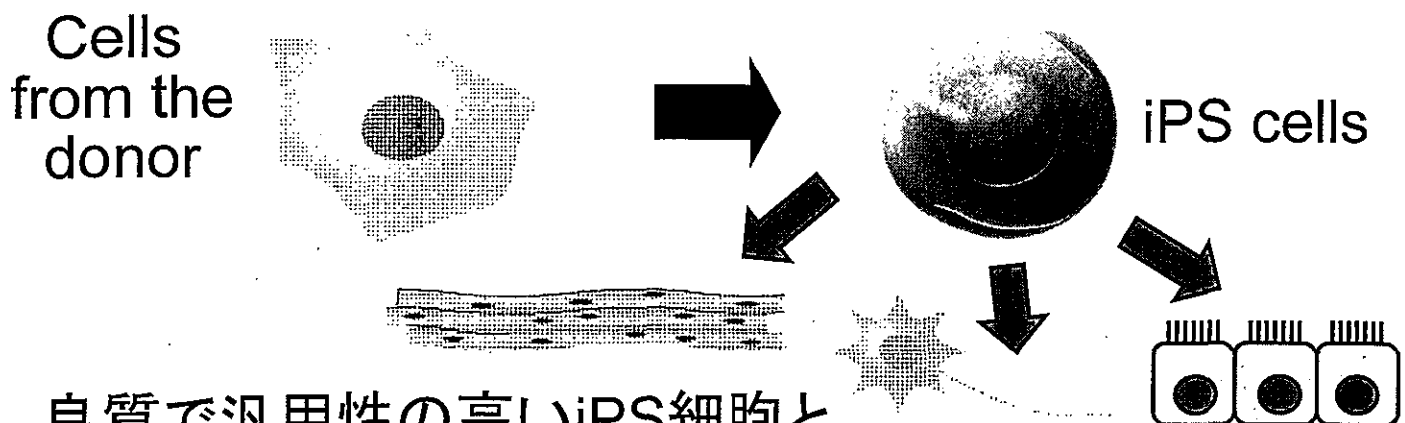
* ES/iPS細胞ともに、人工的な細胞。

(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



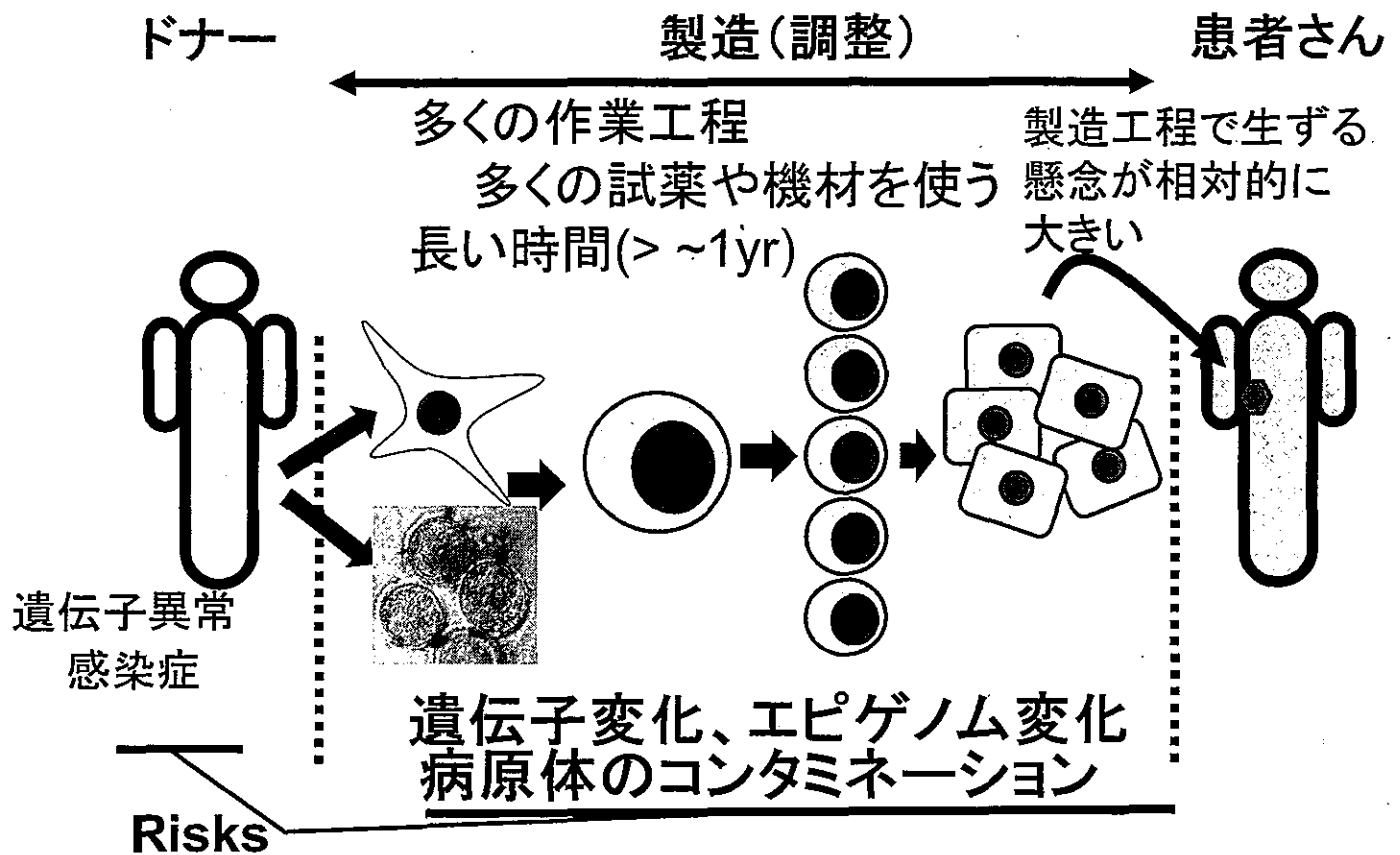
iPS cell Bank



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

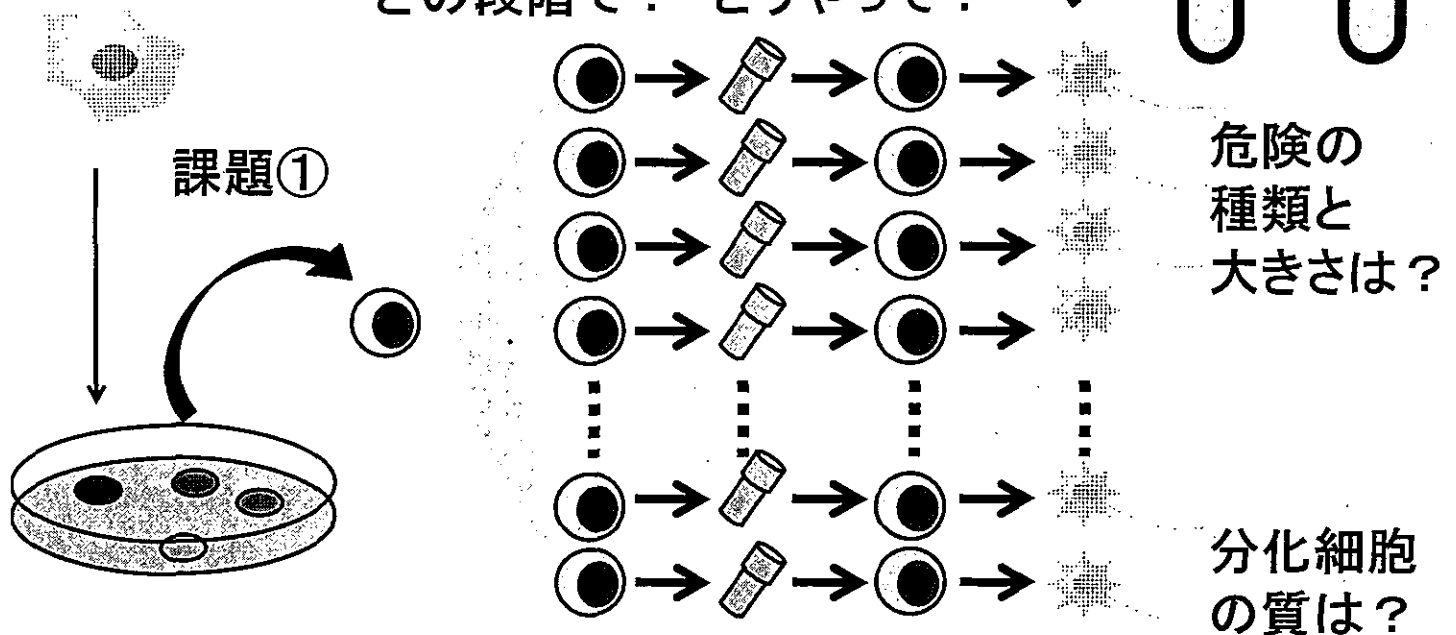
iPS細胞を用いた再生医療における危険性



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？

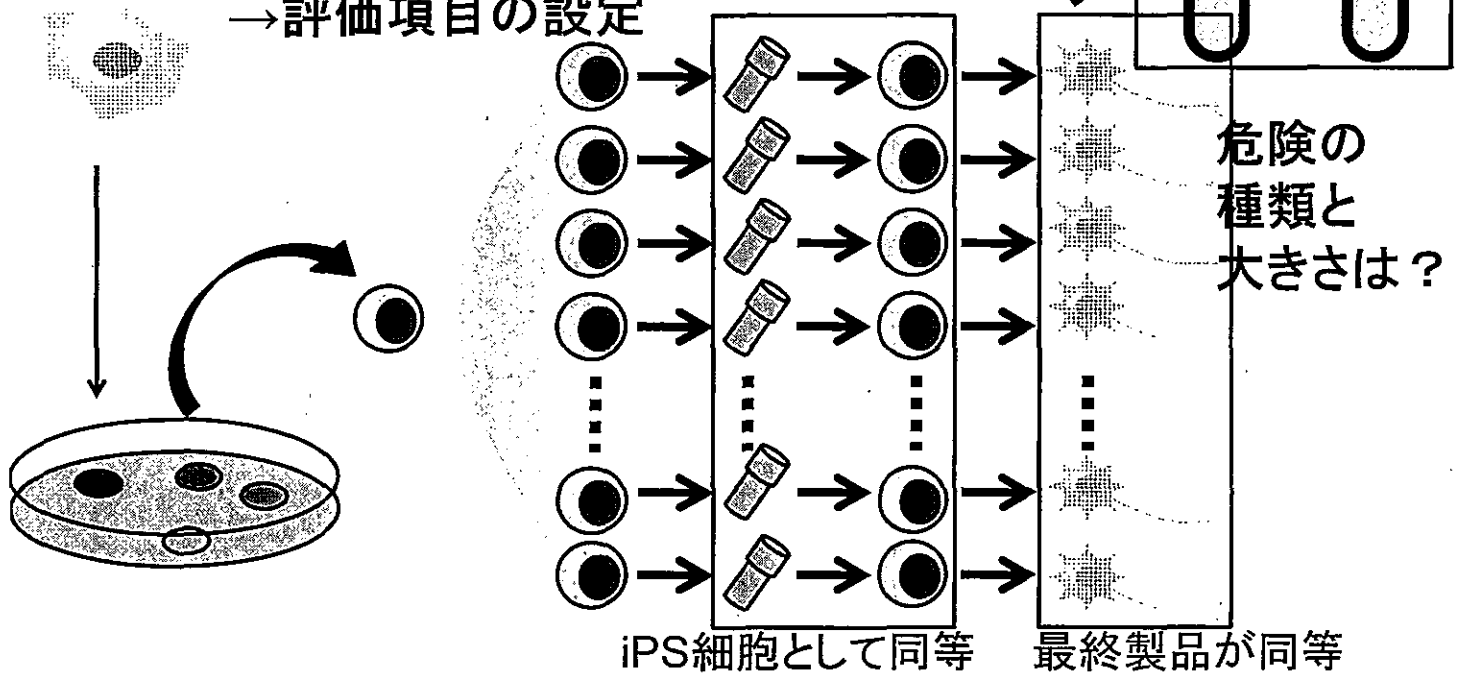


課題② 適切に増やし保存する

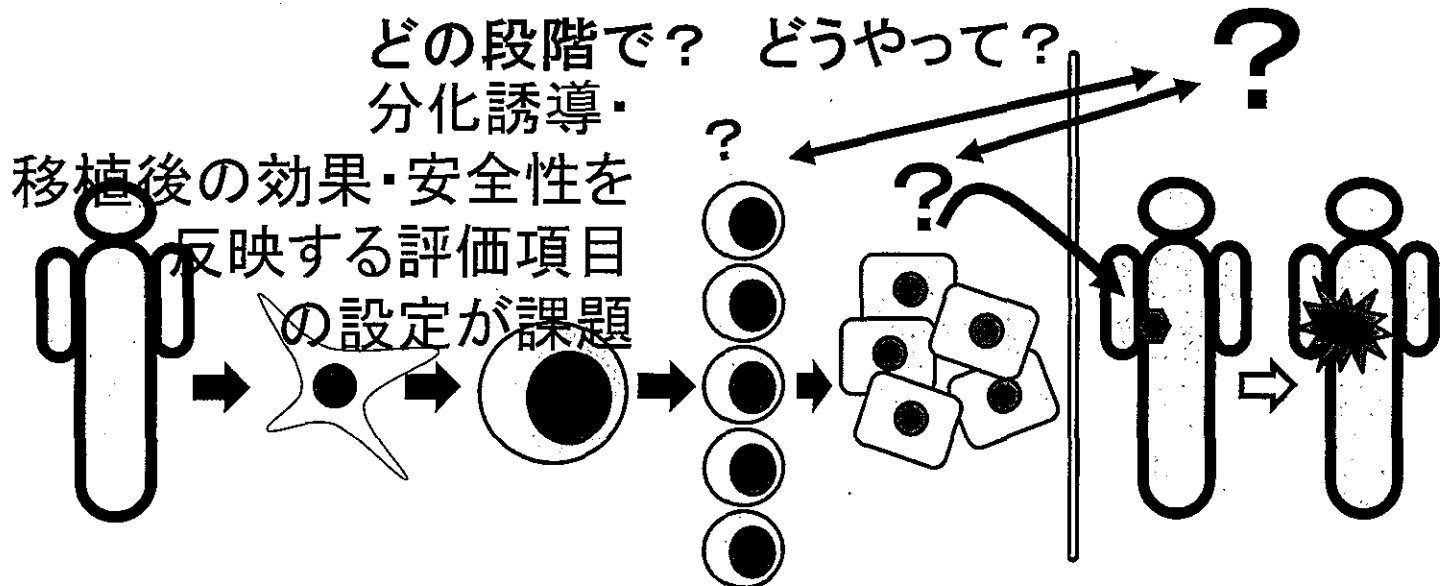
・「適切であるとは？」

→「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



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

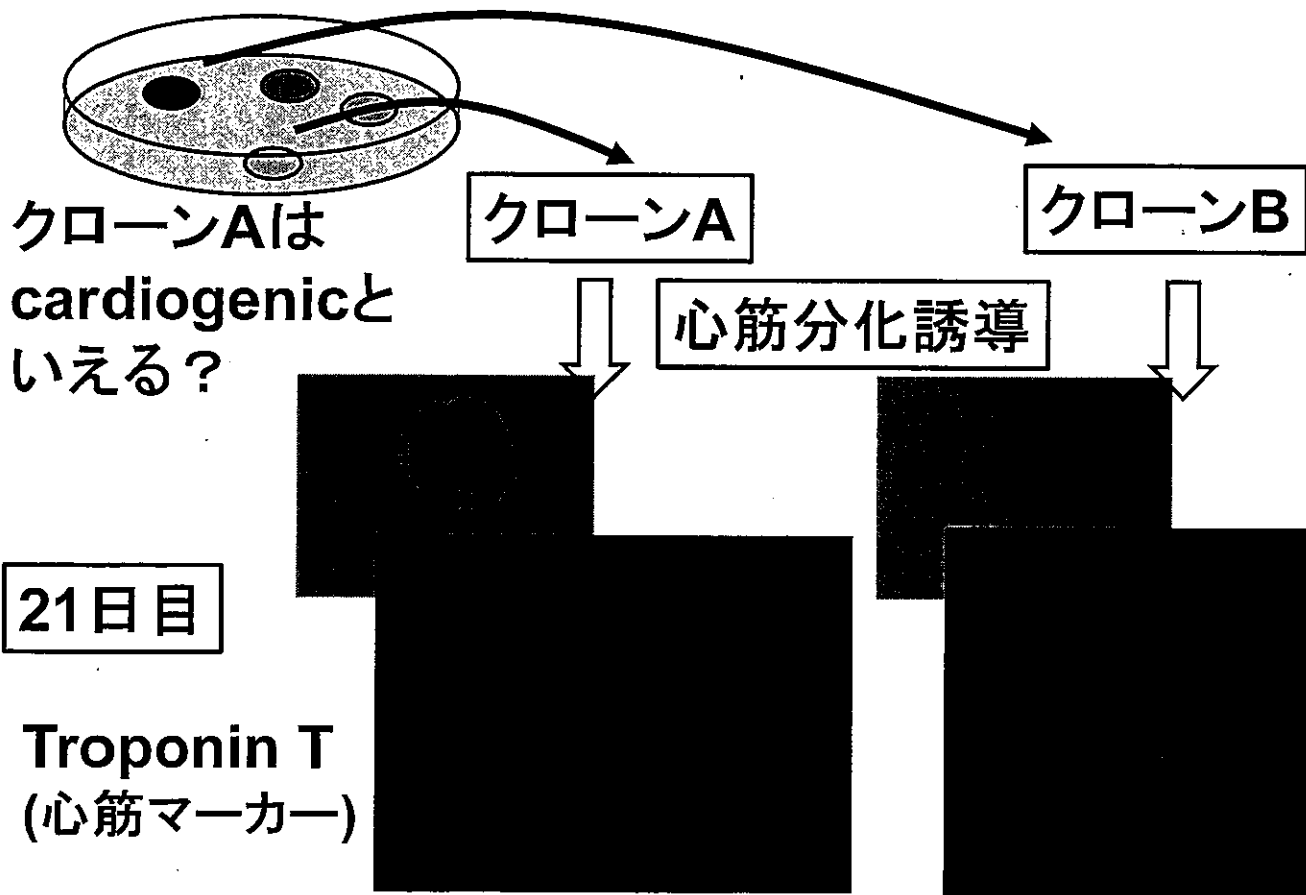
Minimal requirement
を早く決めてしまうべき
“足切りの標準化”
(規格設定の項目)
「権威付け」

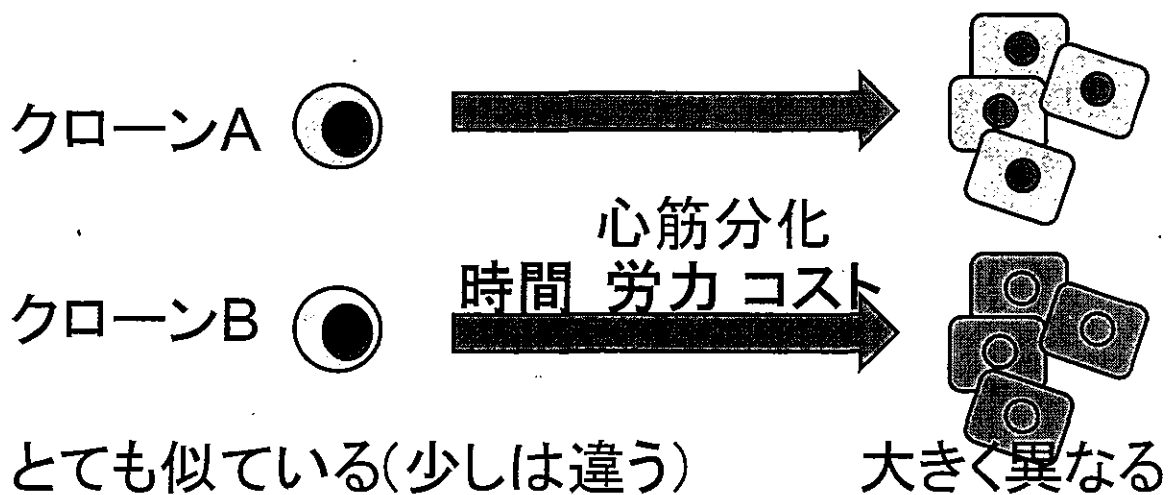
汚染が無い

材料が明らか

生物由来は注意

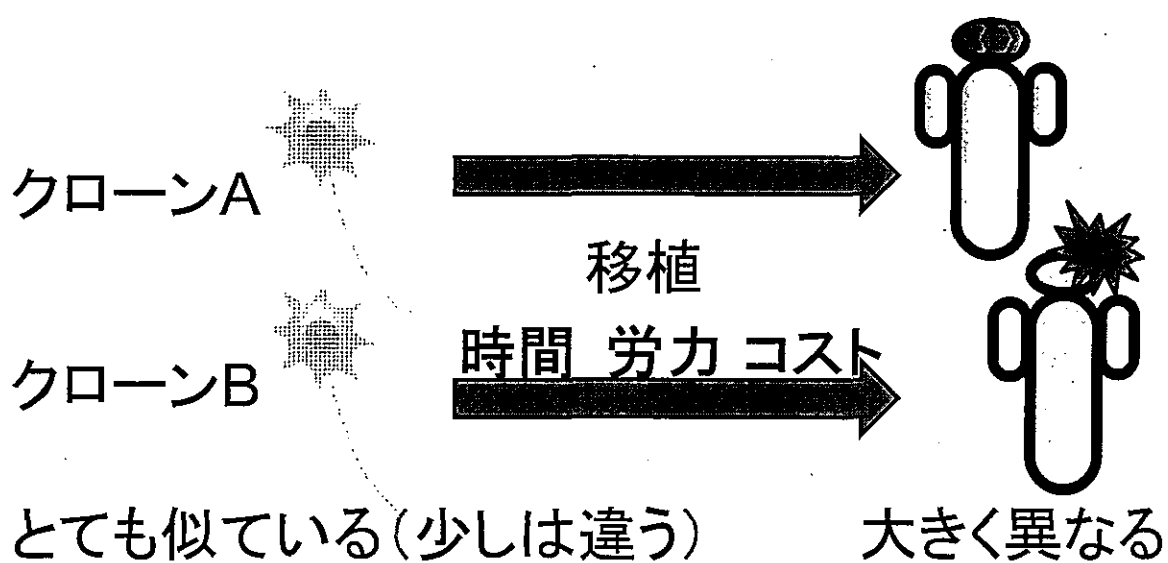
iPS細胞の多様性 (クローンごと)





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？)