

# 厚生科学審議会科学技術部会

ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針の  
見直しに関する専門委員会

慶應義塾大学医学部

須田年生

2009年10月26日

# iPS生成の分子機構

---

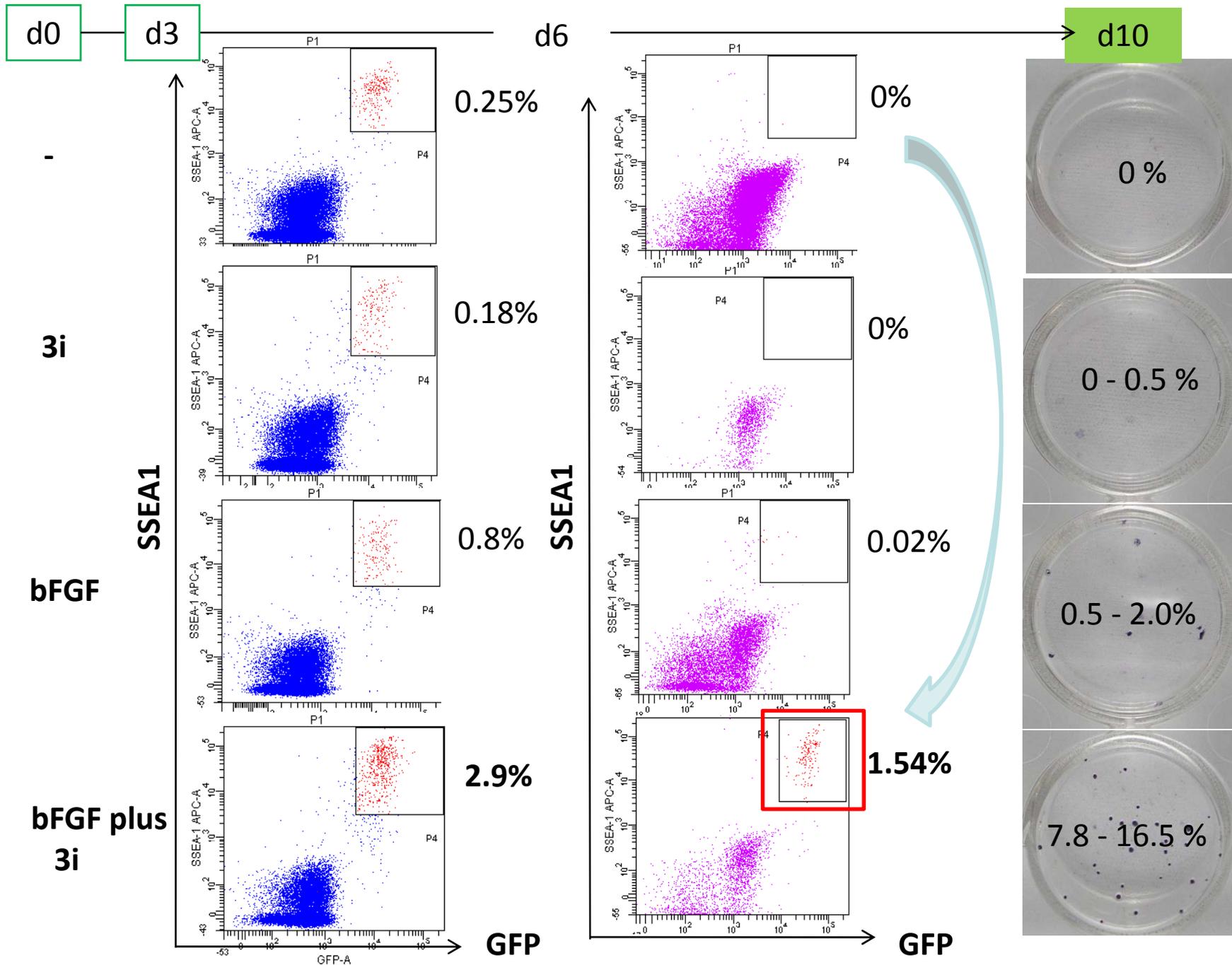
生成頻度が低いことおよび培養期間が長いことにより形成過程の解析が困難

効率を10%以上にあげる。

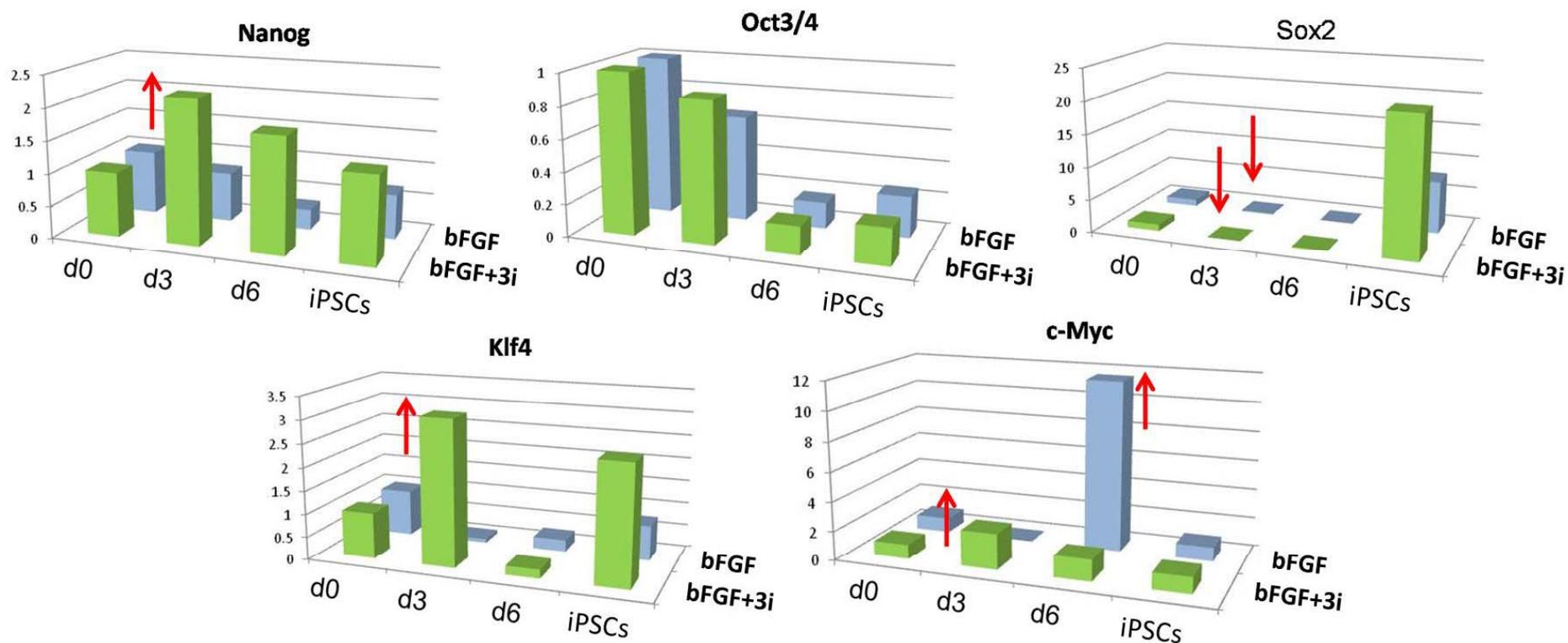
Piggyback の系

PGC の系

# Prospective Analysis of Reprogramming Process



## Temporal Expression of “iPS” Genes



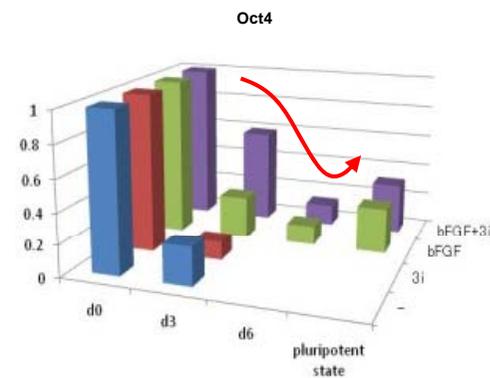
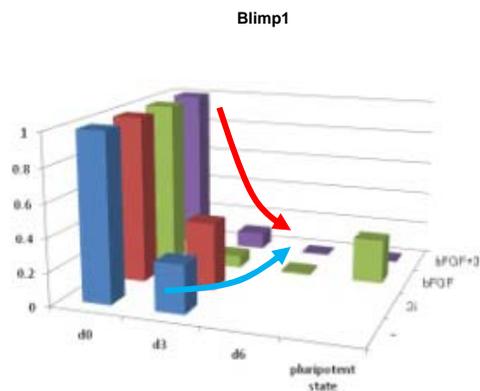
ES-related marker gene expression profiles of group C (bFGF) and D (bFGF + 3i) at day 0, 3, 6, 10  
 Quantitative PCR analysis of ES marker genes on the progress to the pluripotent state were analyzed.

# iPS 細胞の形成のポイント

---

- Nagy
- Point of no return
  - Commitment of iPS
- 

- 1) 分化特性の喪失
- 2) 多分化能の獲得
- 3) 多分化能の維持・安定化



# iPS標準化

---

## 作成方法

遺伝子導入:レトロウイルス または センダイウイルス  
蛋白導入

## 由来細胞

線維芽細胞: 胎児性 または 成体  
血液細胞

## 細胞培養

継代数: Partially iPSの除去  
DNA Damage の蓄積

## 細胞の生物学的特性(ことin vivo)との相関

分化能  
腫瘍原性

# 標準化研究の多様性・困難性

---

Deep Sequencing

ゲノム・miRNAを含むエピゲノム  
糖鎖・表面形質

Bioinformatics の重要性

臨床応用に向けたCell Bankは時期尚早か？

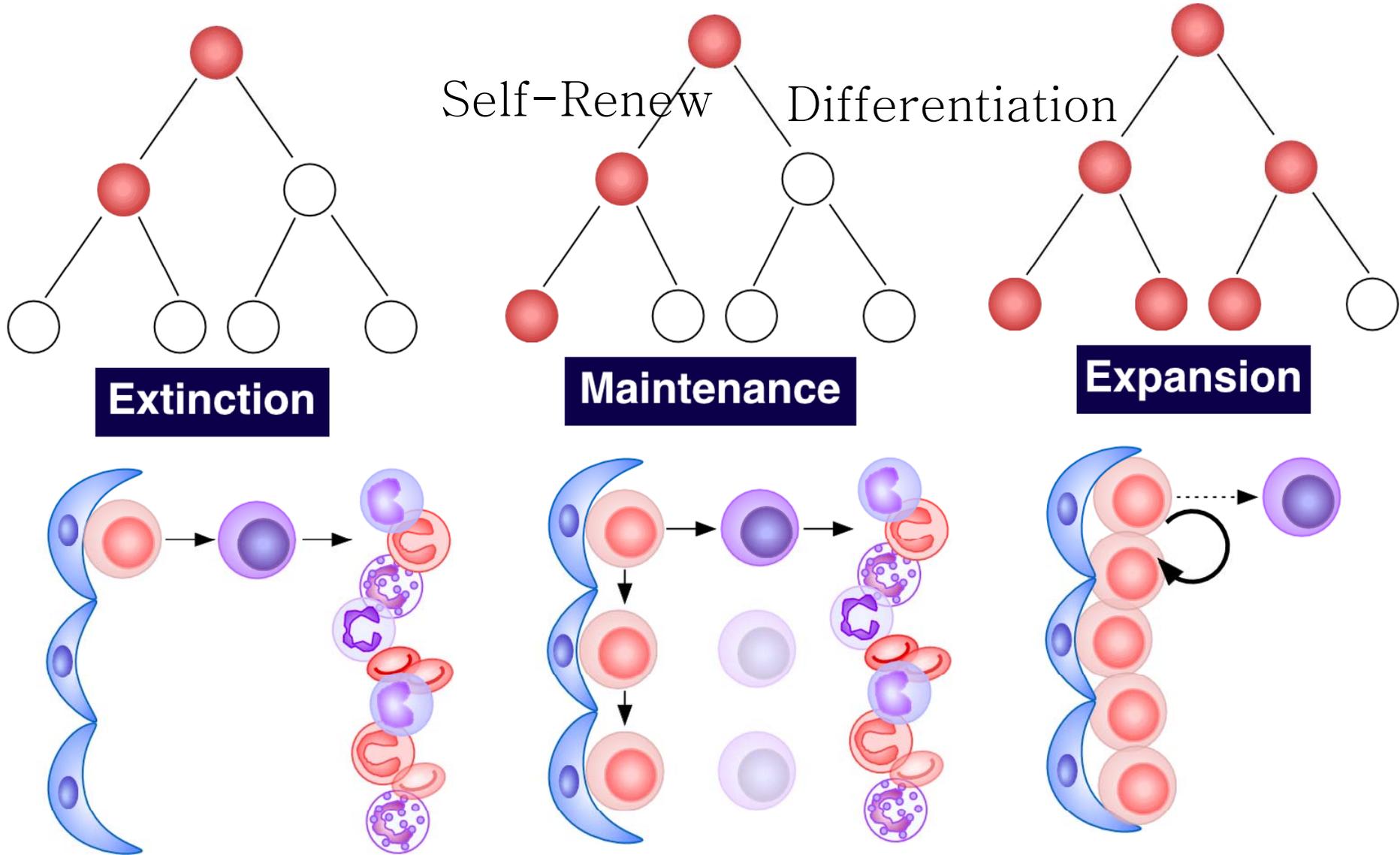
# 腫瘍化の問題

---

永続的増殖 (Persistent Proliferation)と  
表裏一体

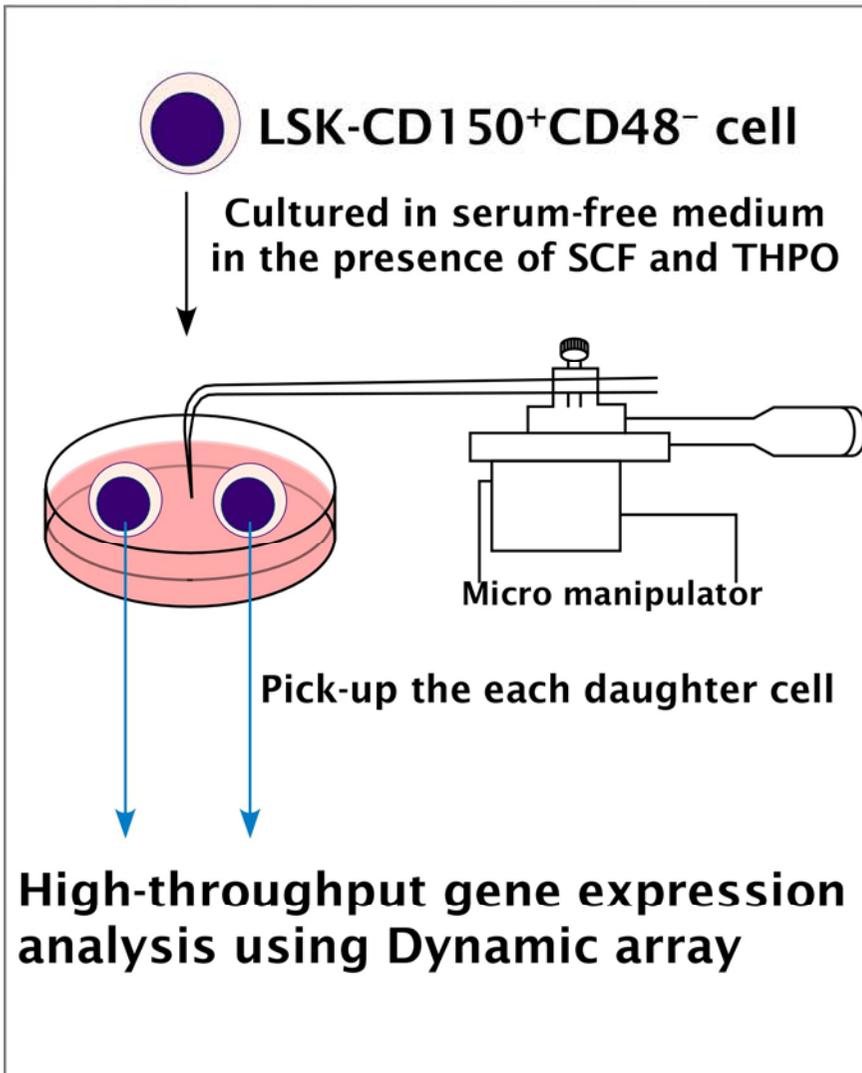
ニッチによる自己複製能の制御

# Stem Cell Fate

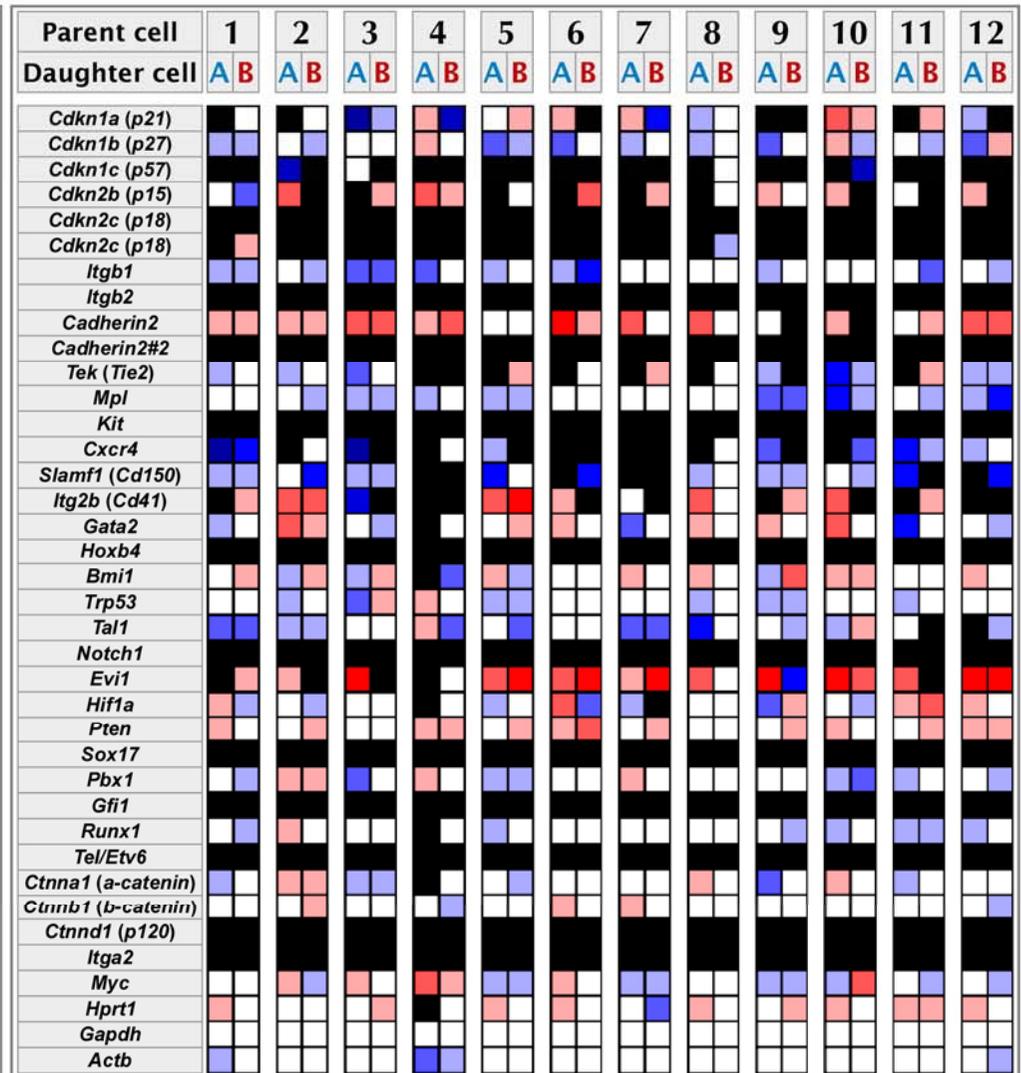


# 幹細胞の運命決定 (対称・非対称分裂の比較)

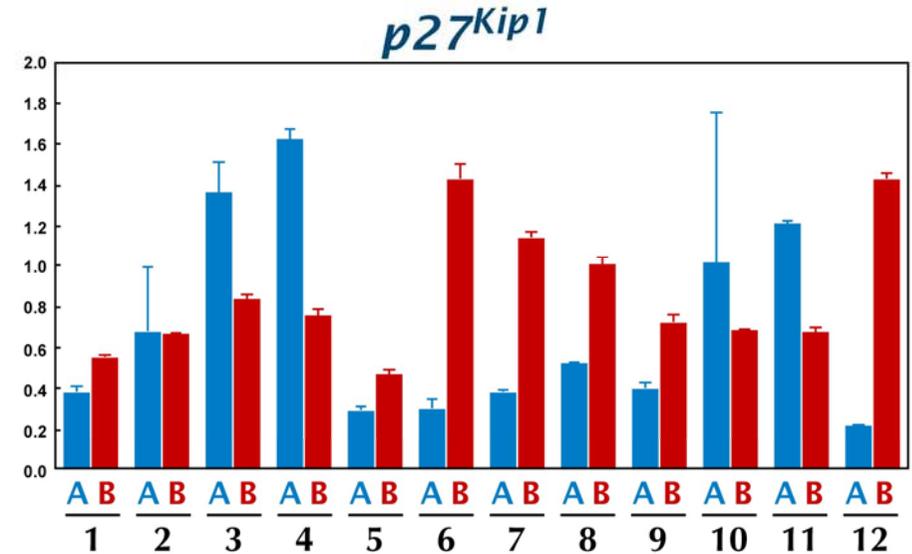
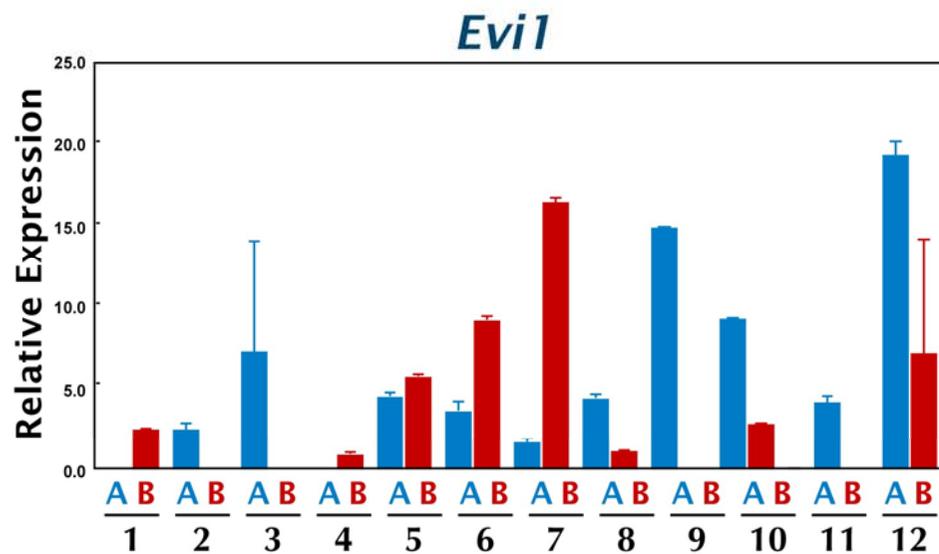
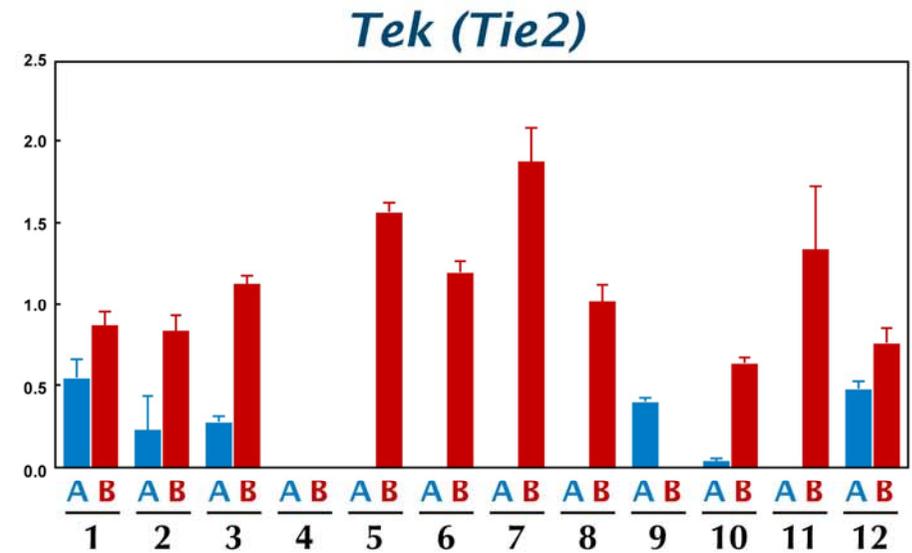
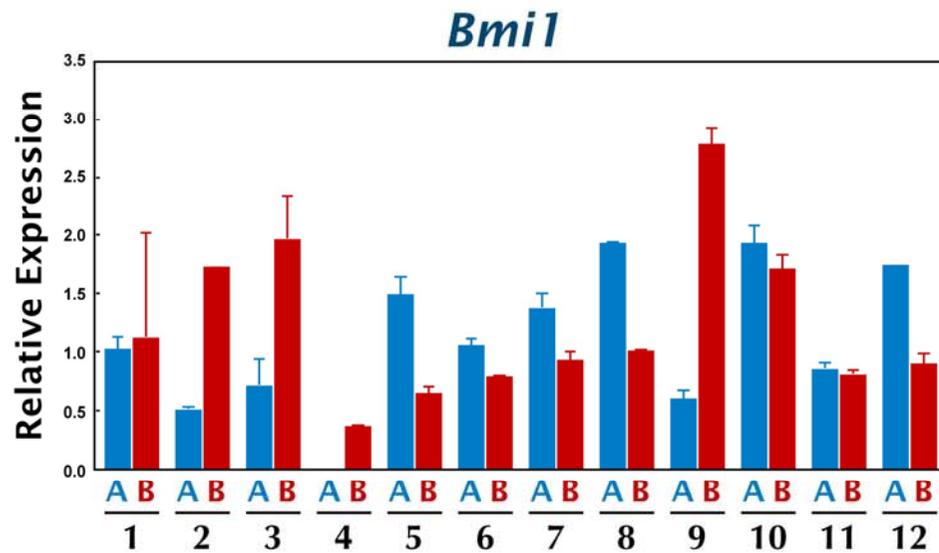
## Isolation of Paired Daughter Cells



## Heat map ( $\Delta\Delta cT$ )



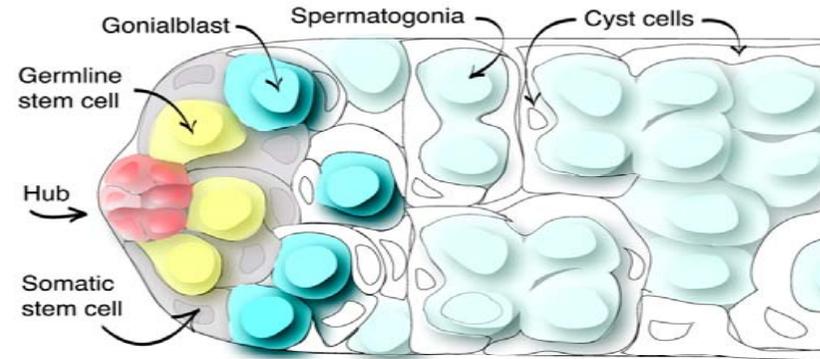
# Asymmetric Expression of Stem Cell Markers in Paired Daughter Cells



# Self-Renew or Differentiation

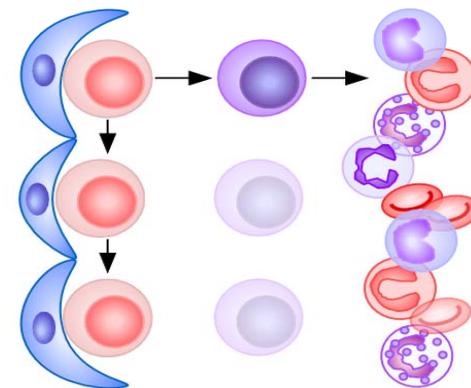
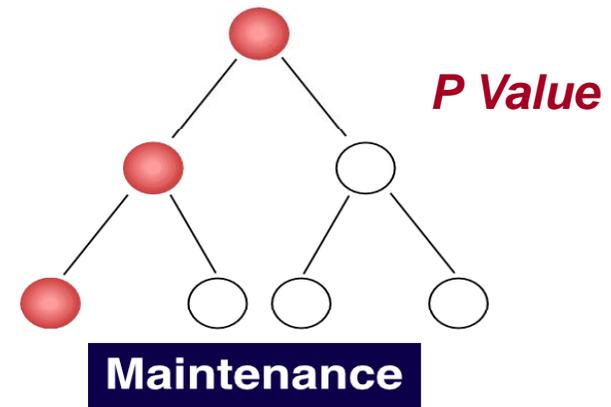
## *Drosophila Germ Stem Cell*

- Relationship to niche
- Commitment:  
all or none



## *Mammalian Hematopoietic Stem Cell*

- Sequential events of cell division
- P Value: very close to 0.5



# ヒト疾患モデルへの応用

---

- 神経・心筋細胞など採取困難な細胞の獲得
- Cell Line Workの陥穽  
分化度、純度などのチェック
- 一系列の細胞 vs 多系列の組織

# 細胞移植療法

---

モデル実験：臨床応用するための現実的な  
検証がないかぎり夢物語

- ・必要とされる細胞数
- ・他の治療法との比較・細胞治療の有利性

# 細胞移植療法のスタート

---

- ・移植細胞の少なくてすむ疾患  
眼科領域の疾患
- ・他に治療法のない疾患  
がんに対す免疫細胞療法など

# 目的細胞の安全性

---

- ・多能性幹細胞の安定化  
腫瘍マーカーにより、未分化細胞を  
除去することはできるか？
- ・100%の安全性はありうるのか？
  - 一定のリスクを了解した上での細胞治療
  - ほかに治療法のない疾患
  - 患者コンソーシアム
  - 医師・患者インフォームドコンセント

# 臨床への応用研究は重要

---

しかし、研究の発展のためには研究の順番が大事

過去の失敗に習う

- 1) Cell line (Friend Cell) を使った細胞分化  
実験: Primary cell との違い
- 2) Leukemic cell purgeの失敗
- 3) Plasticity: 低頻度のため臨床応用難

# Stem Cell Differentiation and Dedifferentiation

February 15-20, 2010

Keystone Resort • Keystone, Colorado • USA



**Organizers:** Shinya Yamanaka and Fiona M. Watt

## Meeting Topics:

- iPS Cells
- Pluripotency
- Reprogramming
- Other Pluripotent Stem Cells
- Somatic Stem Cells
- Differentiation of Stem Cells I
- Differentiation of Stem Cells II
- Application of Stem Cells

## Early Registration Deadline:

December 15, 2009

To register or for more information on this and 50+ other conferences, please visit

[www.keystonesymposia.org/10B4](http://www.keystonesymposia.org/10B4)

or call **1-800-253-0685** or **1-970-262-1230**.

*Keystone Symposium*  
on Molecular and Cellular Biology  
*Accelerating Life Science Discovery*