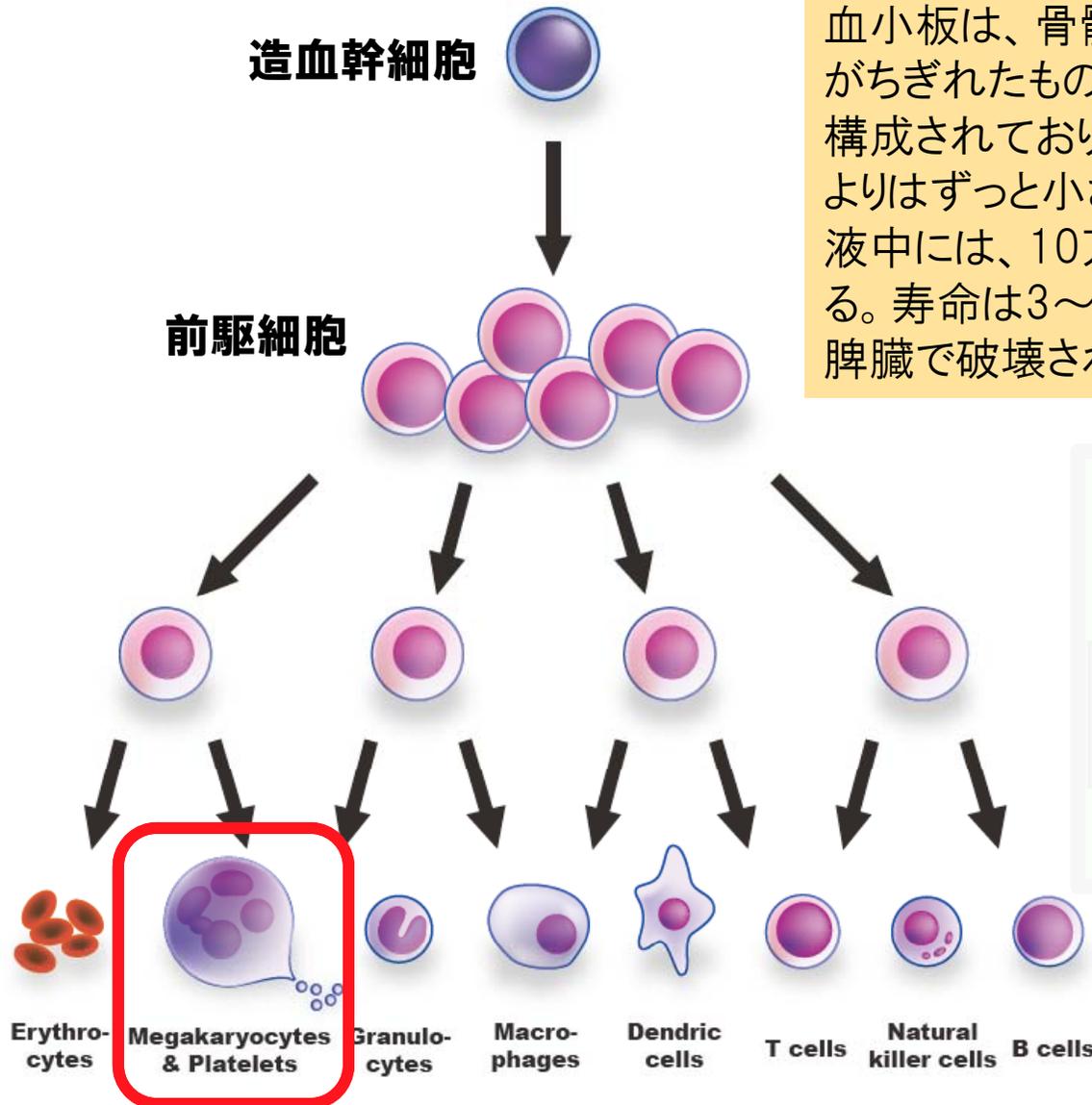


ヒト多能性幹細胞由来 血小板の臨床研究

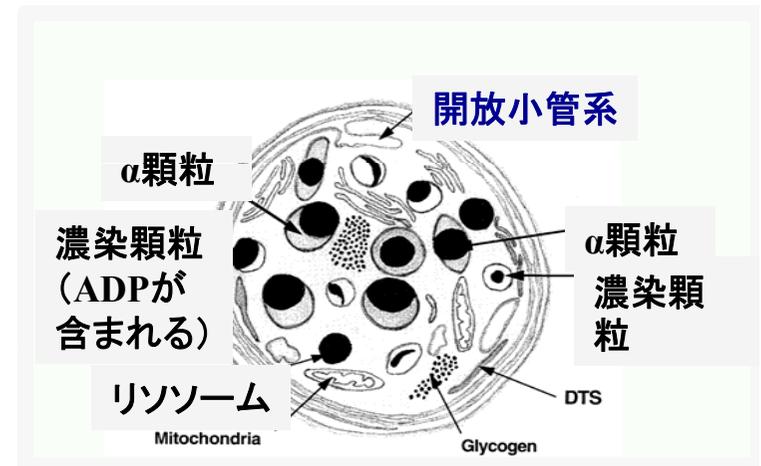
東京大学医科学研究所
幹細胞治療研究センター
中内啓光

血小板とは



血小板は血液に含まれる細胞成分の一種で血管が損傷した時にその傷口をふさぎ、出血を止める作用を持つ。

血小板は、骨髄中の巨核球という細胞の細胞質がちぎれたものである。そのため細胞質のみから構成されており、核を持たず大きさも一般の細胞よりはずっと小さく、1~4 μm である。通常の血液中には、10万~40万個/ mm^3 程度含まれている。寿命は3~10日であり、寿命が尽きると主に脾臓で破壊される。



iPS細胞からの血液系細胞の分化誘導

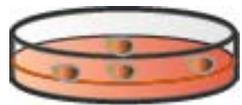
- 1) 少子高齢化による献血者数の減少
- 2) 赤血球、血小板は凍結保存することができず保存期間が短いため
(血小板：4日、赤血球：2週間) 供給は不安定。
- 3) iPS細胞は無限に増殖可能
 - 産生法が確立されれば献血によらない安定した供給が可能
 - 感染初期の献血者などによる感染リスクを減らせる
- 4) 血小板の輸血にHLAタイピングは(繰り返し輸血が必要な特殊な患者さん以外では) 必須でない
 - Rh(-)O型のiPS細胞があれば世界中の血液を供給できるはず
 - 繰り返し投与が必要な場合には患者由来iPS細胞を樹立する
- 5) 血小板は核を持っておらず、放射線照射してから移植することが可能
 - 安全性の確保が容易 (未分化iPS細胞の持ち込みなど)
 - 遺伝子操作をしたiPS細胞を利用しやすい

iPS細胞から血小板を分化誘導する過程

Day 0

マウスOP9細胞株
または10T1/2細胞株
との共培養

+VEGF 20 ng/ml

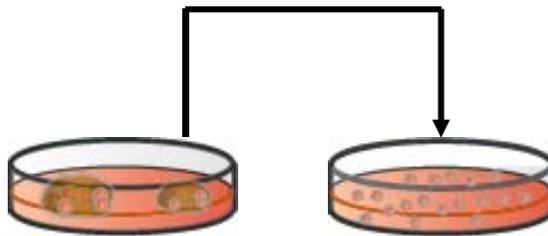


未分化iPS細胞

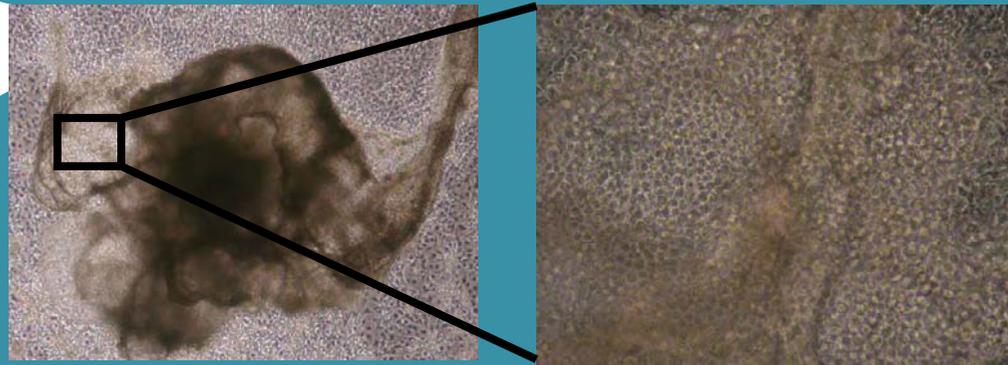


Day 14-15

iPS囊から造血前駆細胞を回収



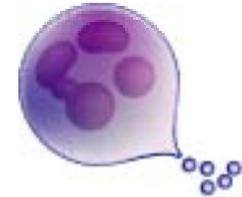
iPS細胞の囊様構造物



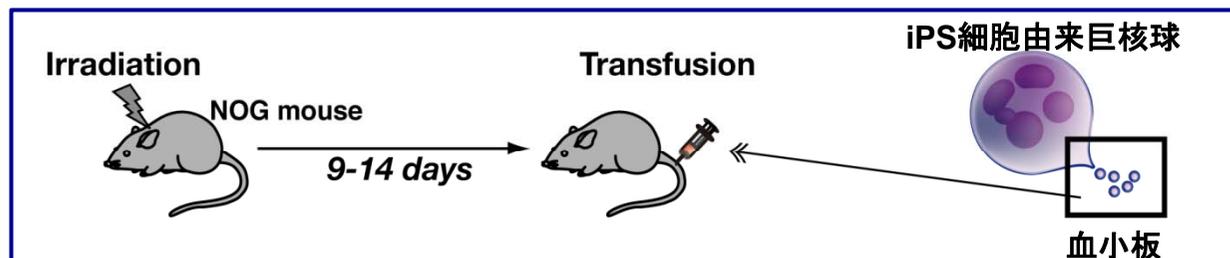
Day 23-24

再びマウス細胞株との共培養

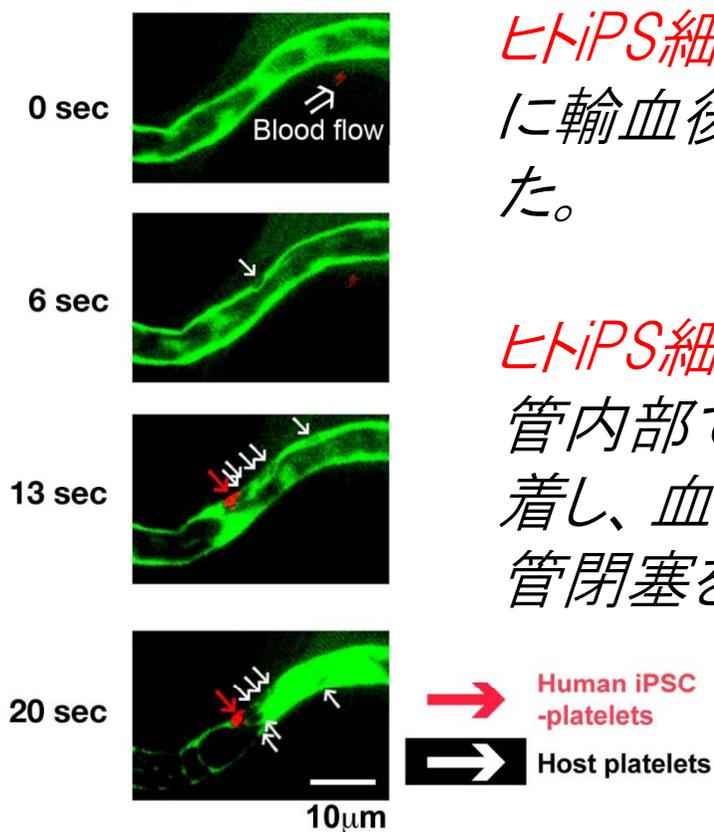
+TPO 100ng/ml + cytokines



iPS細胞より産生された血小板は血栓形成能を持つ



Thrombus formation
(Injured vessel)



ヒトiPS細胞由来の血小板は免疫不全マウスに輸血後、正常ヒト血小板同様に体内循環した。

ヒトiPS細胞由来の血小板は、腸間膜毛細血管内部で発生させた血管内皮障害部位に接着し、血小板凝集を介した血栓を形成し、血管閉塞を起こした(左図)。

臨床研究の目的・意義

・目的:

iPS細胞由来血小板が輸血血小板と遜色なく機能し、安全であることを確認する

・将来的な意義・目標:

- ① iPS細胞由来血小板は安定的に供給できる
→輸血血小板のタイトな供給状況を緩和する一助になる
→輸血由来の感染の可能性はほぼ無くなる
- ② iPS細胞由来の血球産生法開発につながり、種々の血液疾患の病態解明や将来の輸血体制改善の契機となる
- ③ iPS細胞由来の細胞/組織による再生医療の発端になりうる
- ④ 繰り返し輸血の必要な患者にも対応できる輸血法を提供しうる

iPS細胞から誘導した血小板の課題

1) マウス細胞との共培養が必要

*JACE*の製造にも使用されているが、この方法の妥当性を考察する必要がある。

2) ウシ胎仔血清を使用

*医薬品*の前例がたくさんあるが、この方法の妥当性を考察する必要がある。

3) 血小板産生効率

どれくらいの数の血小板を投与すれば良いか、用量を臨床研究などで検討するが、輸血血小板と同じ機能・活性であれば同一用量となる。

4) 投与対象疾患の選定

*DIC*の治療を要する末期がん患者を対象に最初の臨床研究を実施したい。安全性、有効性を予備的に検討し、将来の十分な評価につなげる。

(参考) HLA適合血小板の供給

