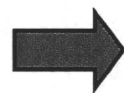
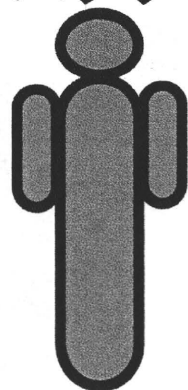
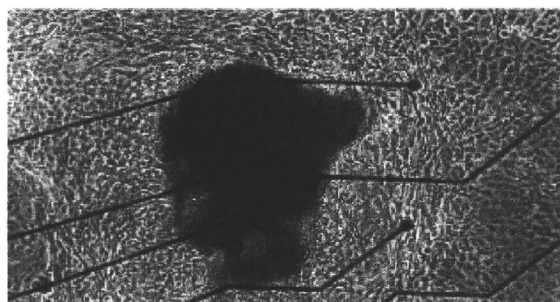
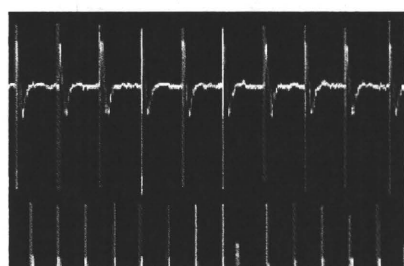
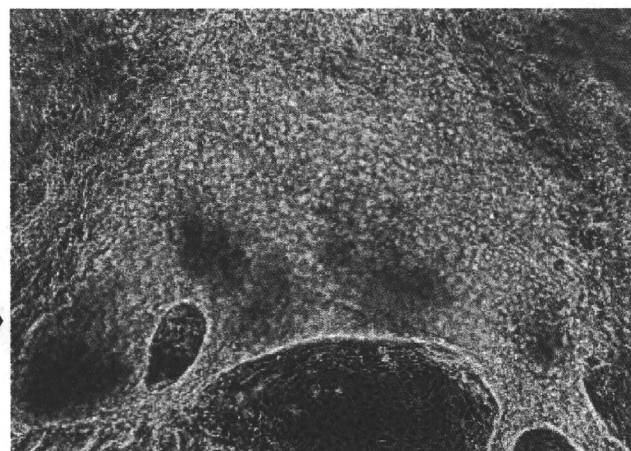
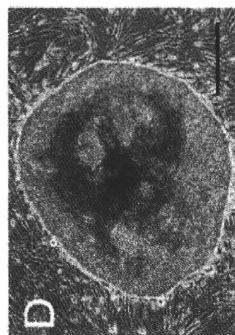


ヒトiPS細胞を用いた患者特異的創薬モデル

QT延長症候群の
スクリーニング



iPS細胞



ヒトiPS細胞を用いた病態研究モデル

疾患特異的iPS細胞の樹立 (患者さんから)



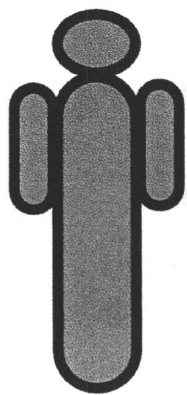
分化誘導



In vitro or 動物体内での病態再現

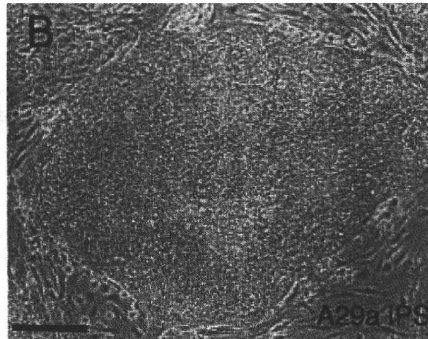
これまでに報告されている疾患iPS細胞

In vitroでの病態再現 X

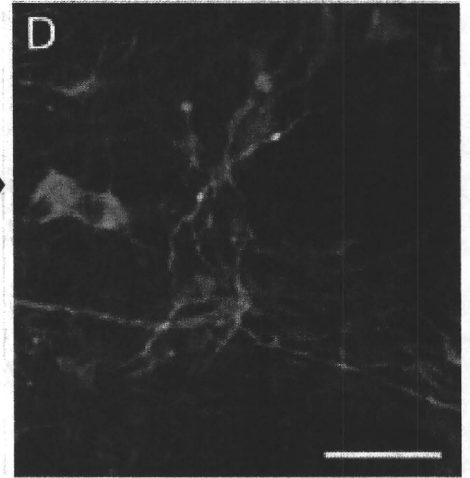


ALS

iPS細胞



TuJ1/GFAP/DNA



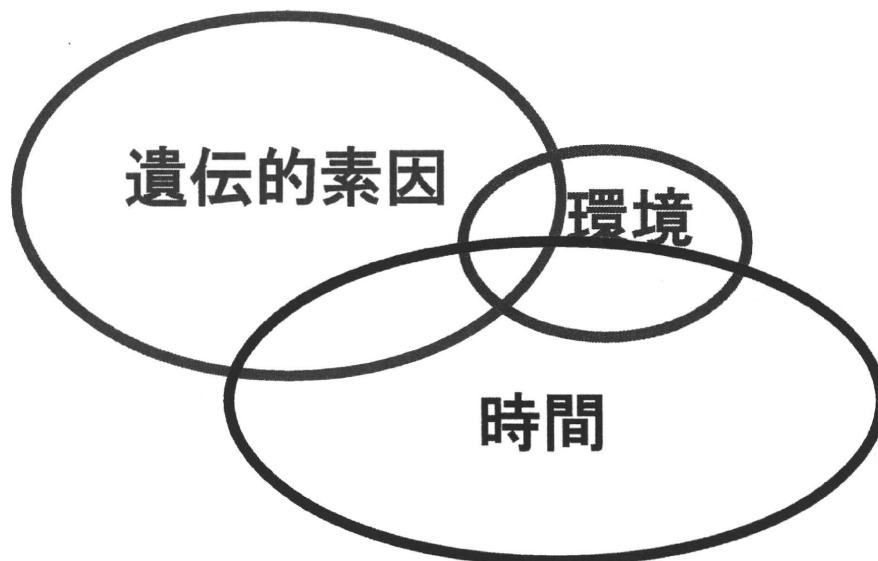
神経細胞

ハーバード大 Science, Aug. 2008

これまでに報告されている疾患iPS細胞

In vitroでの病態再現 X

ALSの発症



これまでに報告されている疾患iPS細胞

Induced pluripotent stem cells from a spinal muscular atrophy patient

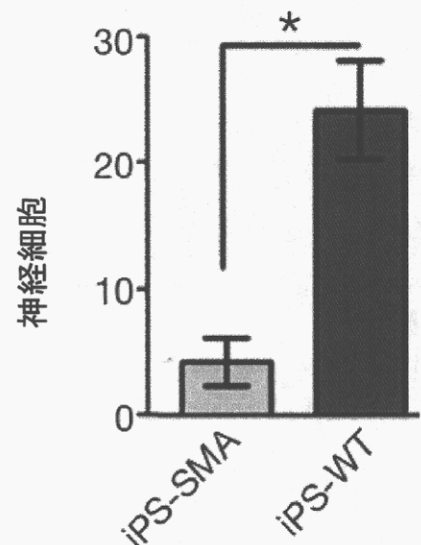
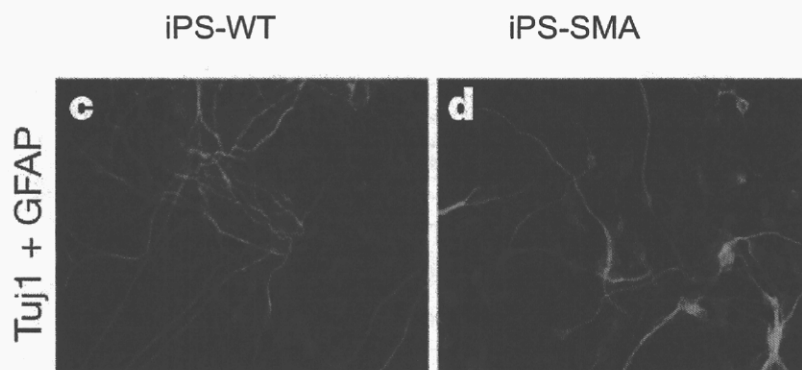
下位運動ニューロンの異常
筋萎縮、しばしば死亡
小児期に発症

ウイスコンシン大
Nature, Dec. 2008



これまでに報告されている疾患iPS細胞

In vitroでの病態再現 ○



ハーバード大
Cell, Sep. 2008

ヒトiPS細胞を用いた病態研究モデル

適する疾患と適さない疾患

各疾患、細胞、組織に対する理解

環境因子の制御

加齢因子の制御

標的細胞への分化誘導法

iPS細胞の医療への応用における課題

病態研究(癌)

創薬

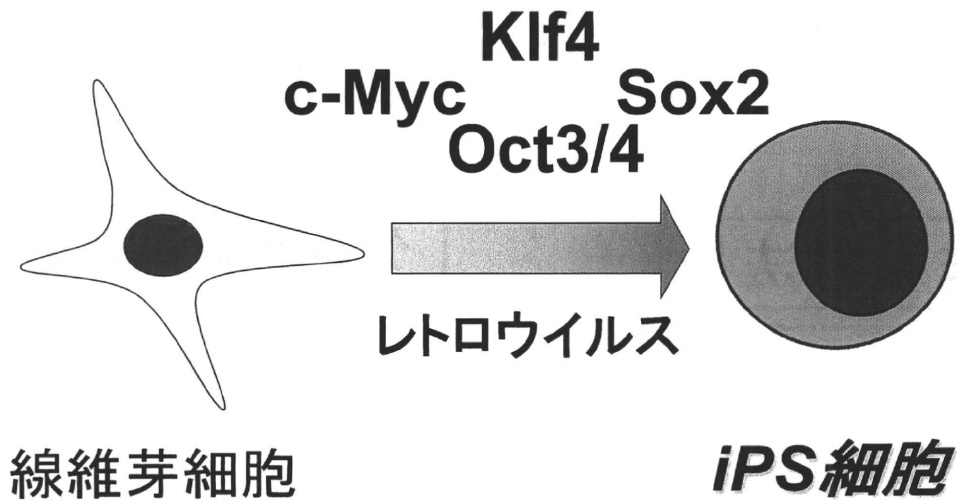
再生医療

能力

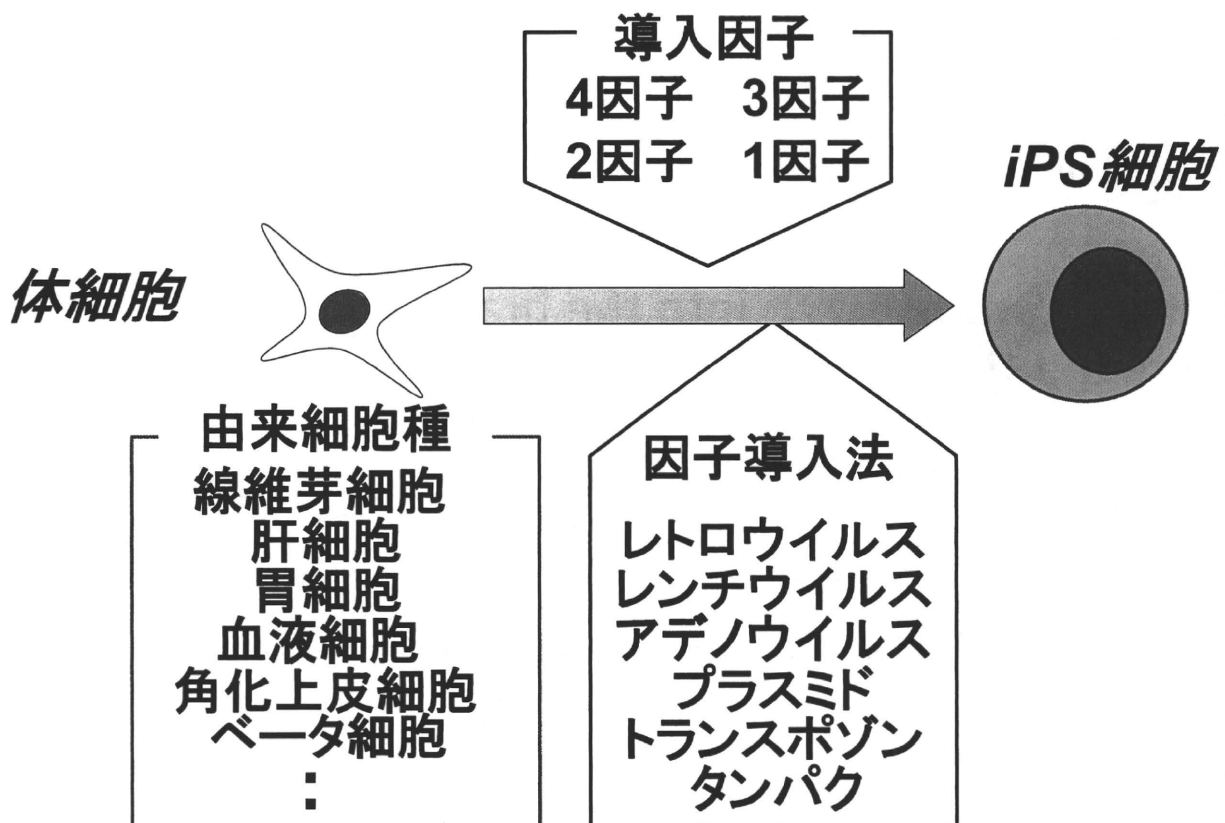
質

安全性

マウスiPS細胞 2006



ヒト・マウスiPS細胞 ~2009年



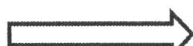
iPS細胞の多様性

異なる作製方法



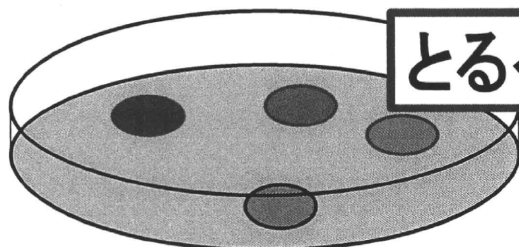
安全性
分化能力 } の違い

同じ作製方法



一回の作製行程

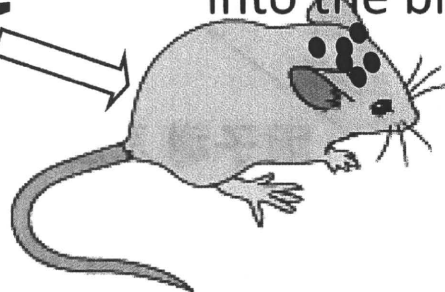
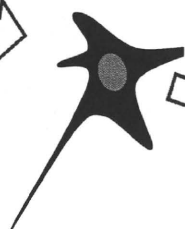
クローンごとの
安全性
分化能力 } の違い



とるべき方策は？

マウス iPS 細胞 → 神経細胞 → 移植

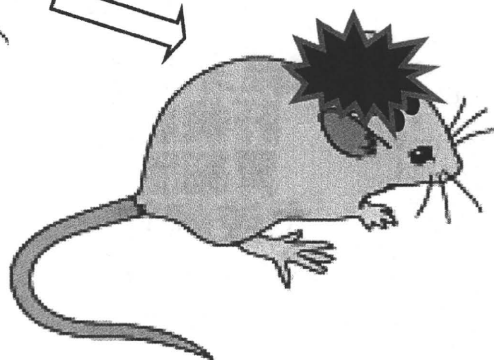
In vitro diff. to neuron



Transplantation
into the brain

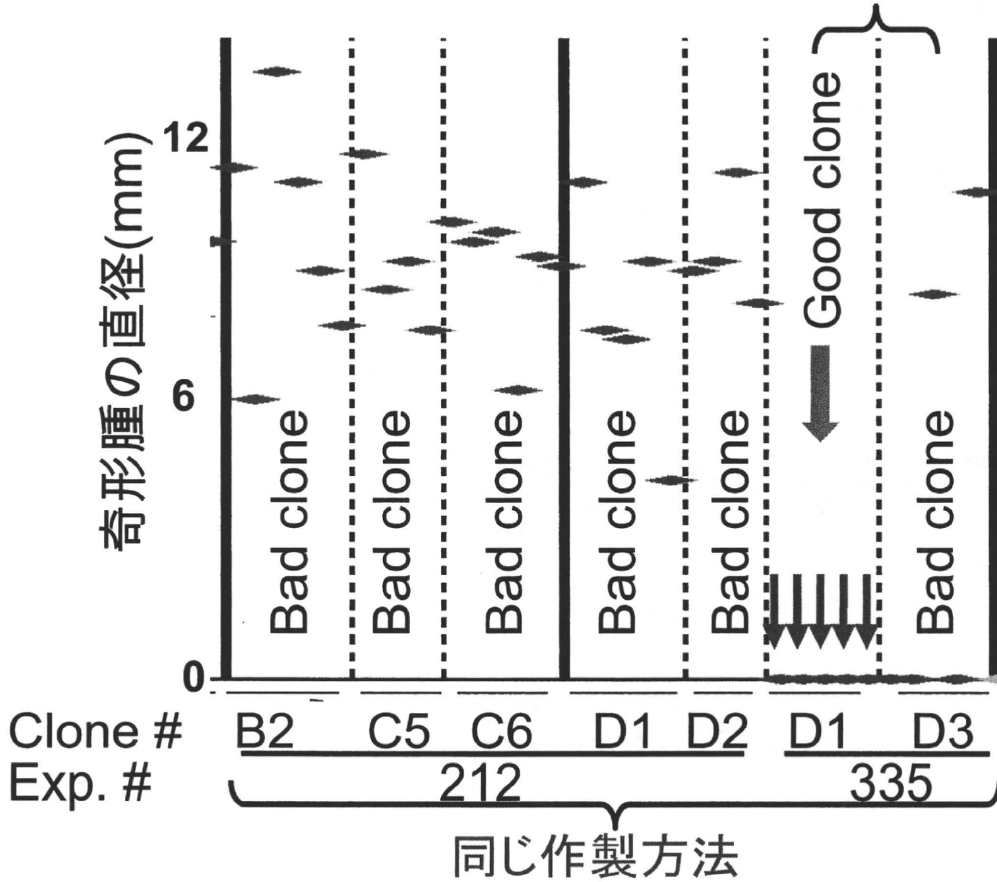


NOD/SCID mouse



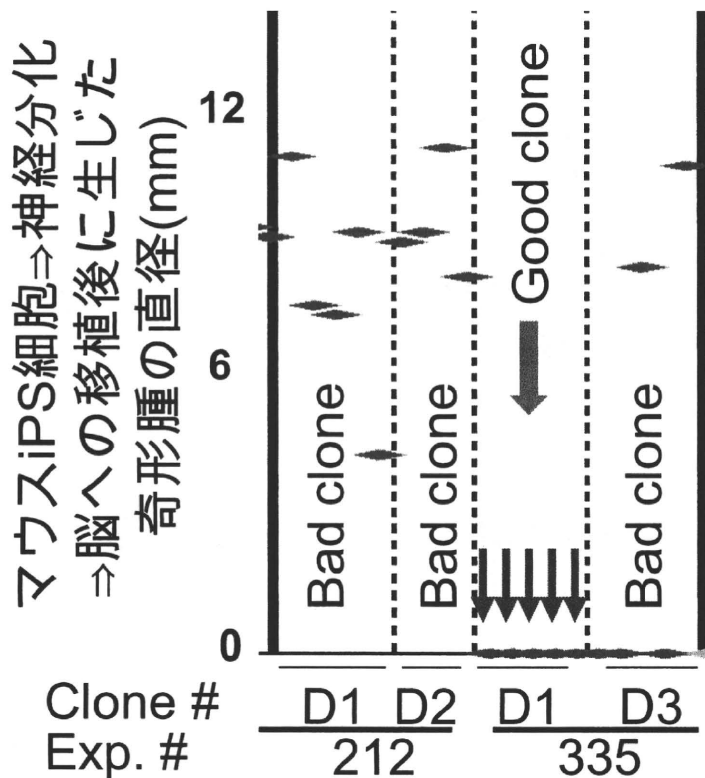
腫瘍？

同一マウス、一回の工程で樹立しても良いクローンと悪いクローン



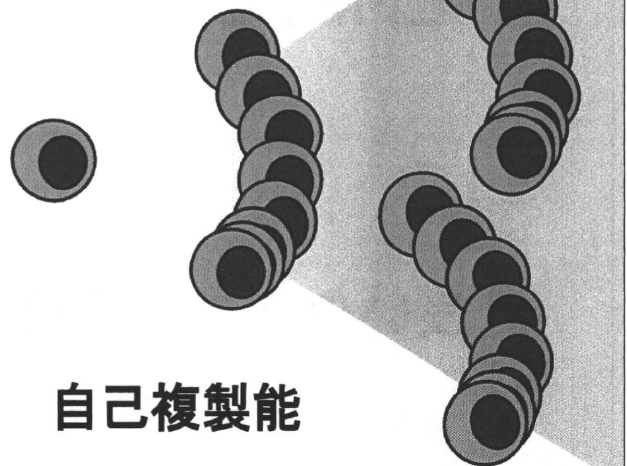
K. Miura et al.
Nat.biotech.

一旦、「よいクローン」を得ることができれば、「よいiPS細胞」をラージロットで作ることができる



マウスiPS細胞⇒神経分化
⇒脳への移植後に生じた
奇形腫の直径(mm)

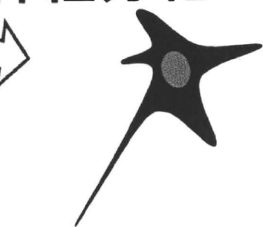
同じ性質を保ちながら
無限に増殖



自己複製能

K. Miura et al.
Nat.biotech.

「よいiPS細胞」を
神経分化



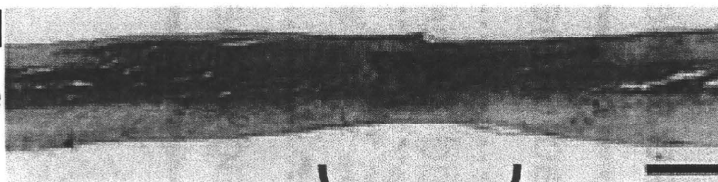
脊髄損傷



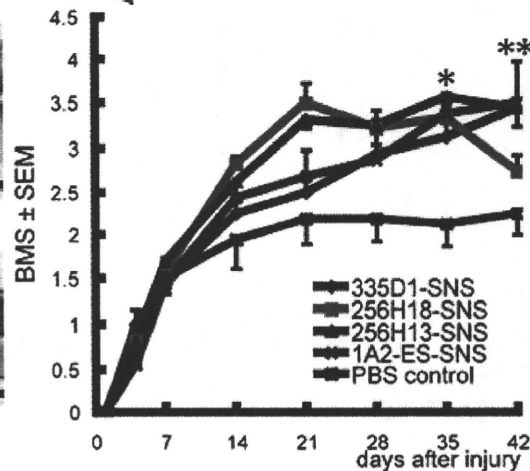
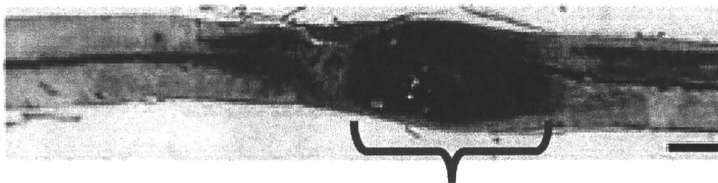
脊髄へ移植



Good
clone



Bad
clone



Tsuiji et al. PNAS, 2010

「良いクローン」はいつでもよい結果

マウスiPS細胞

ヒトiPS細胞

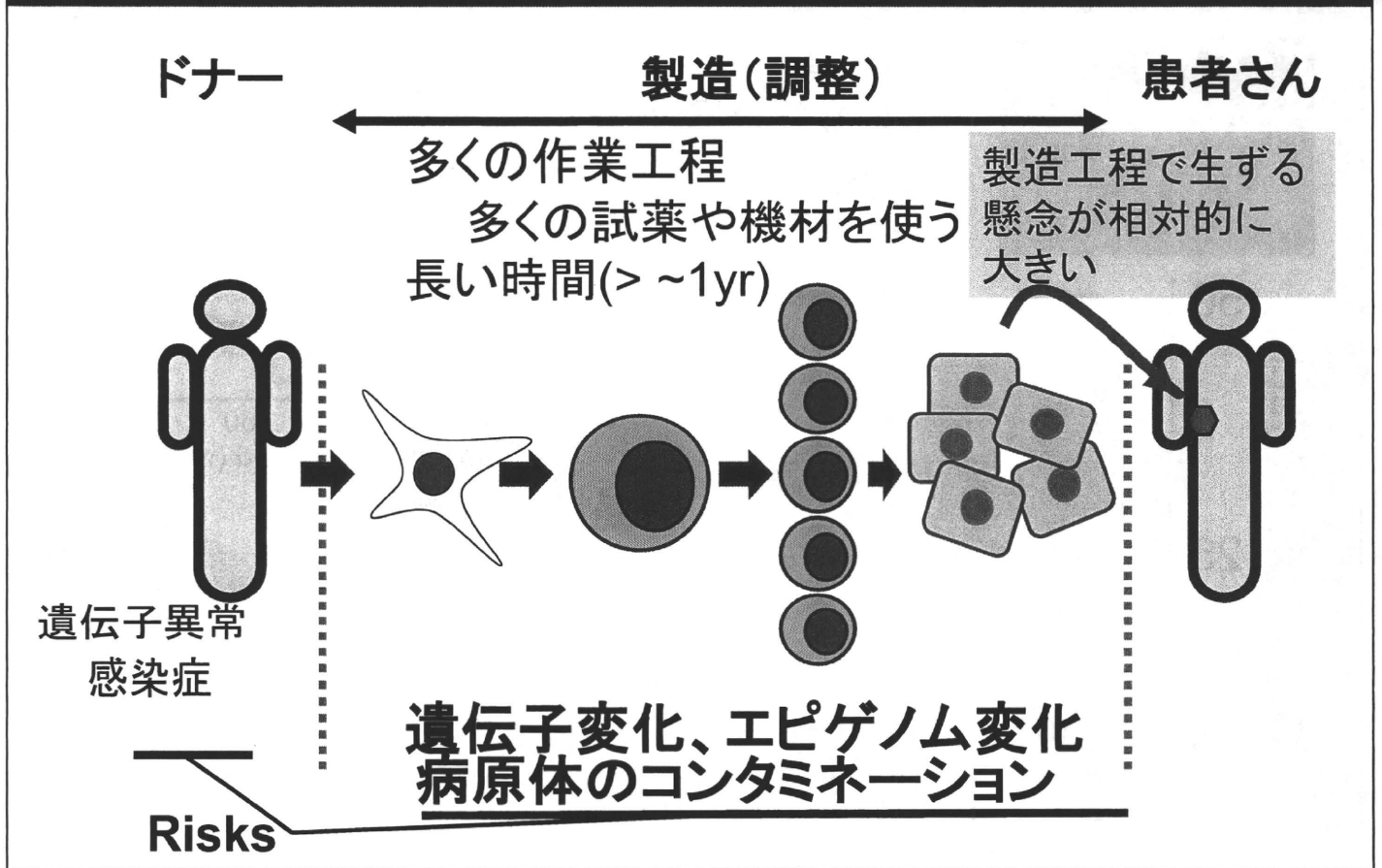
種々の試験法において、
再現性をもって

「良いクローン」は常に
良い結果



「良いクローン」を選び、それを増やして使用する

iPS細胞を用いた再生医療における危険性



iPS細胞を用いた再生医療の安全性評価

汚染

従来の規制を適用可能な部分が多い。
但し、iPS細胞を用いた再生医療独自の特徴は
考慮されるべき

生物学的振る舞いの異常

適切な規制・枠組みを
創ってゆく必要

ヒトへの移植医療でのリスクを反映するか？

ヒトと実験動物の違い

移植細胞数 移植部位

ゲノム・エピゲノム異常と腫瘍の関係

移植細胞に存在する危険因子+付加的要因⇒腫瘍発生

腫瘍発生時期は様々

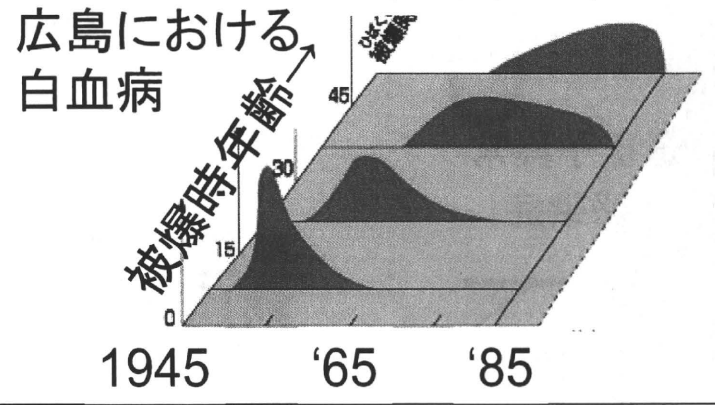
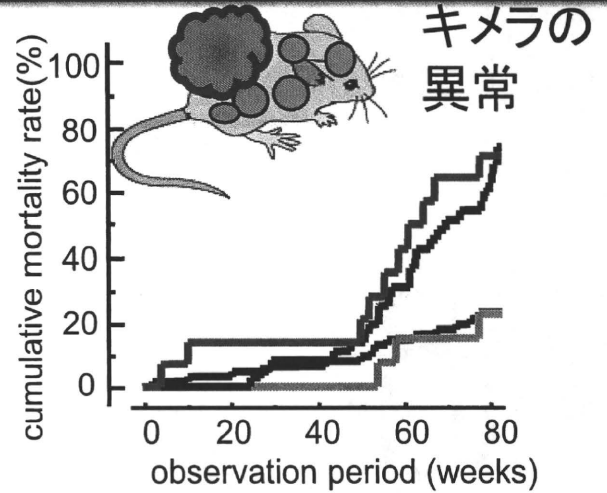
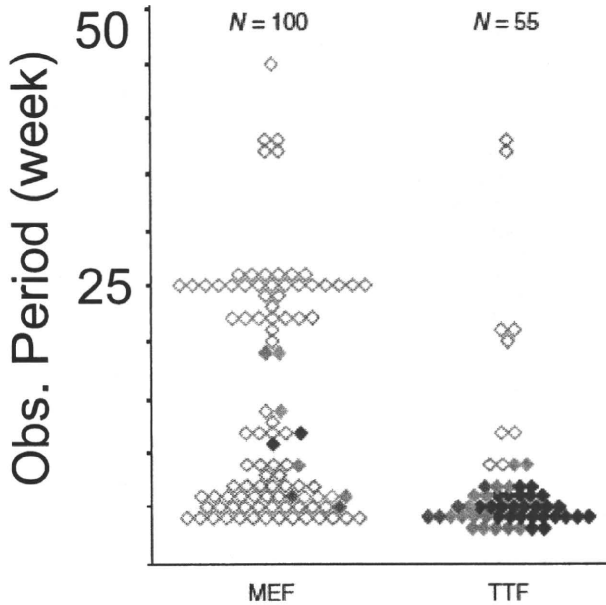
実行可能なコスト・時間で行えるか？

可能なことと不可能なことの整理、 動物の寿命

非臨床試験でできること、できないこと

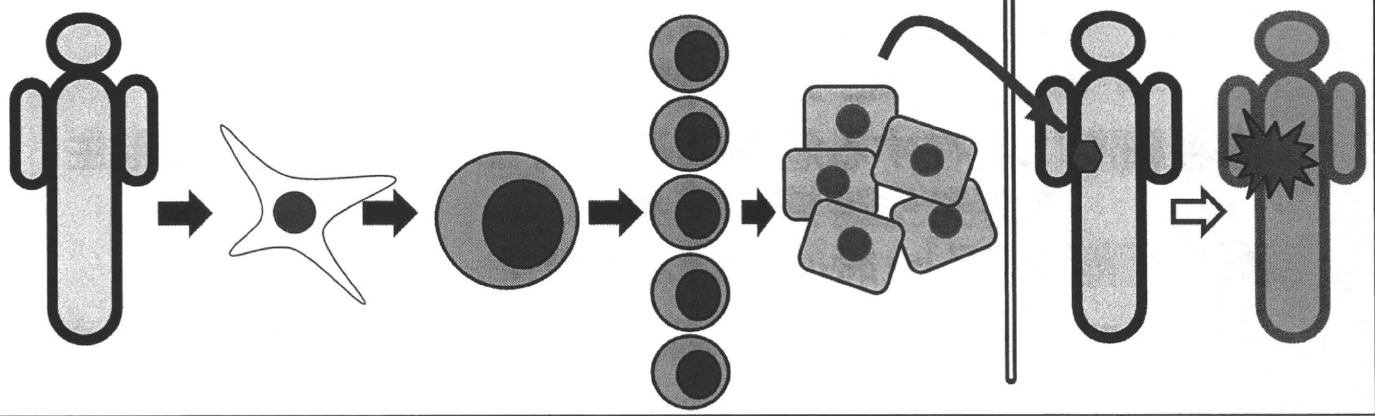


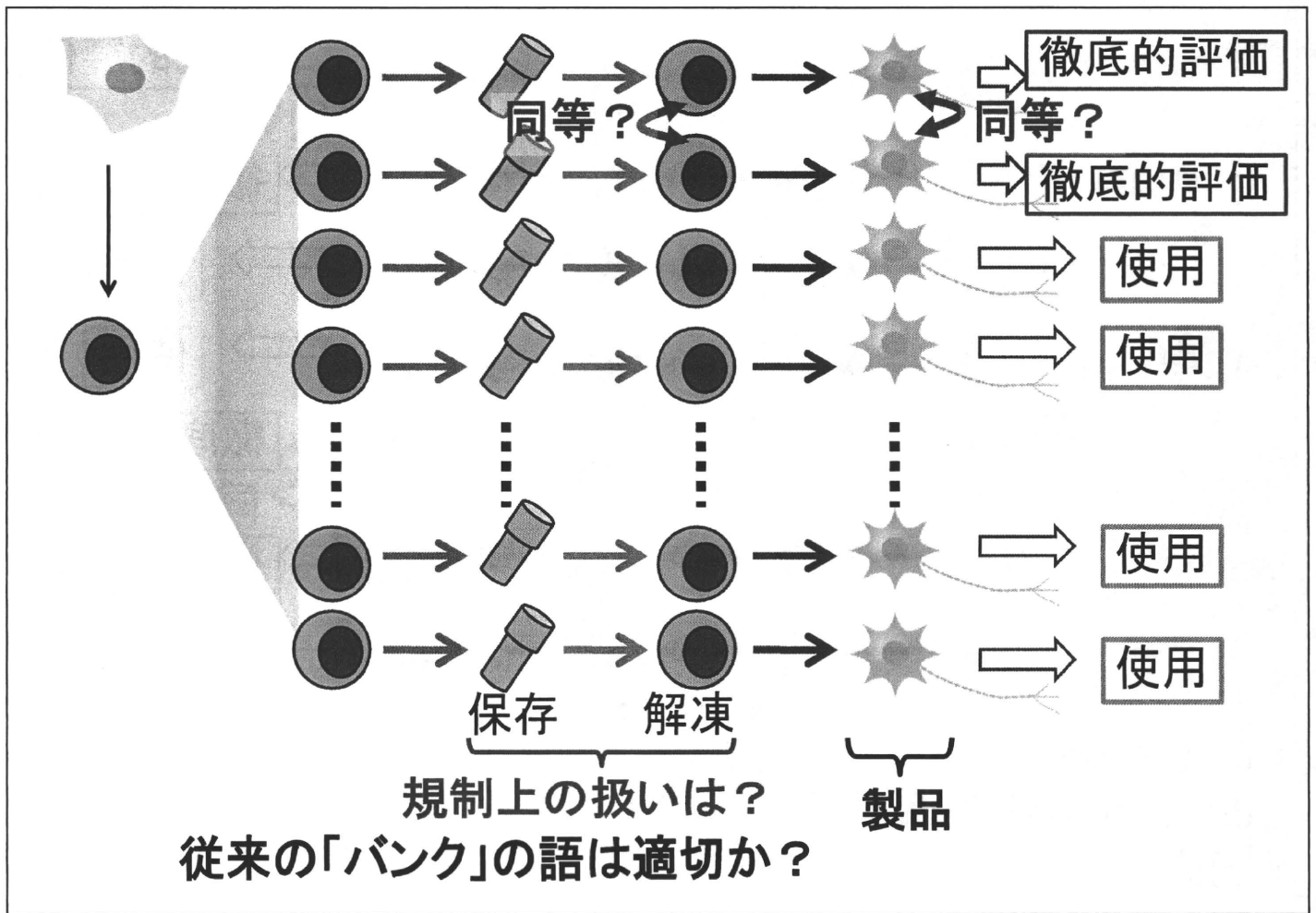
奇形腫
(未分化細胞)
< 半年



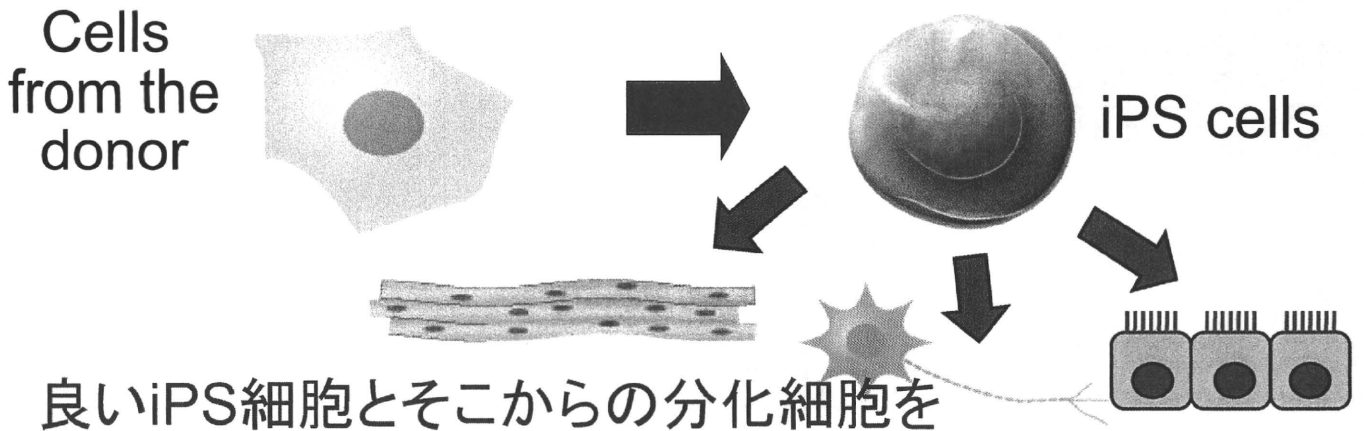
再生医療に用いる「良いクローン」を正しく選ぶため

系統的に選ばれたクローン(複数)を用い、
種々の評価方法による
十分にデザインされた包括的研究を統括的に行い
再生医療を目指す臨床的見地からの判断を行う
(リスク・ベネフィットバランスなど)

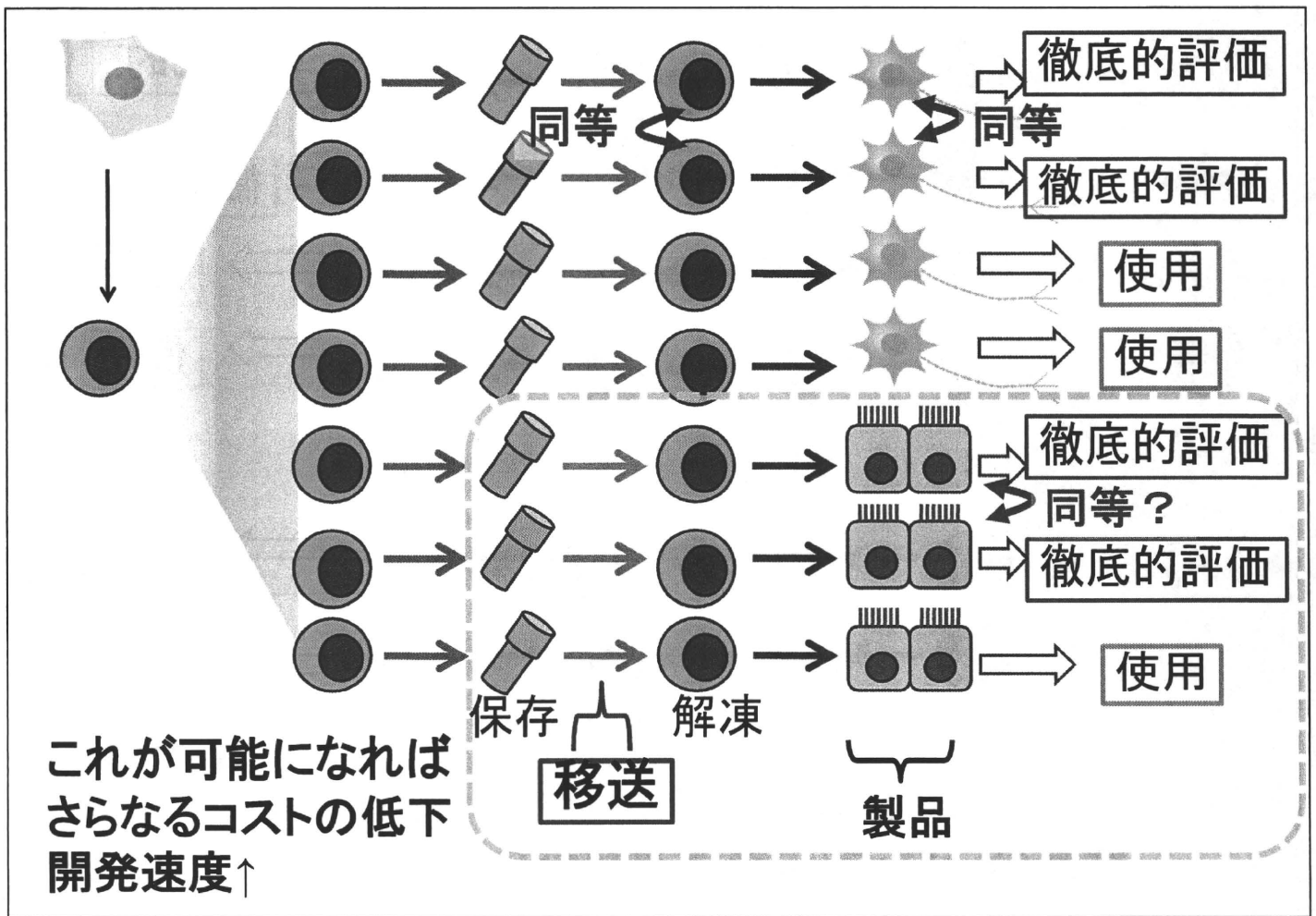




iPS cell Bank



- 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



従来の幹細胞治療

採取医療機関

調整機関

(加工医療機関)

移植医療機関

iPS細胞を用いた再生医療

採取医療機関

iPS細胞の利点を生かせる制度を

高い専門性を要する

iPS細胞樹立機関

“医療機関”である必要なし

分化誘導機関

分化誘導機関

移植医療機関

移植医療機関

移植医療機関

iPS細胞による再生医療の“将来像”

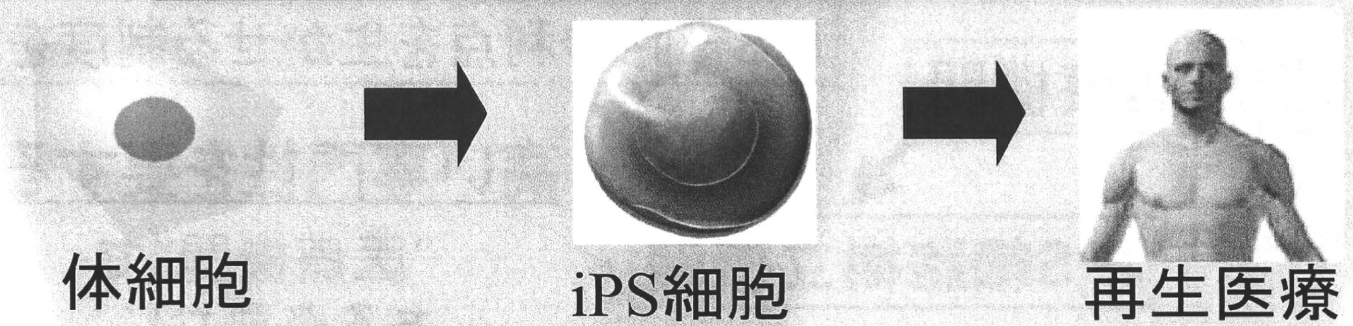
- ・安全
- ・有効
- ・対象となる全ての患者さんに施行可能



国際的ネットワークの構築

- ・日本で少ないHLAタイプ:
⇒外国なら見つかる可能性。
- ・“国際標準”の確立
⇒世界で使われる日本製品を。

iPS細胞による再生医療の課題



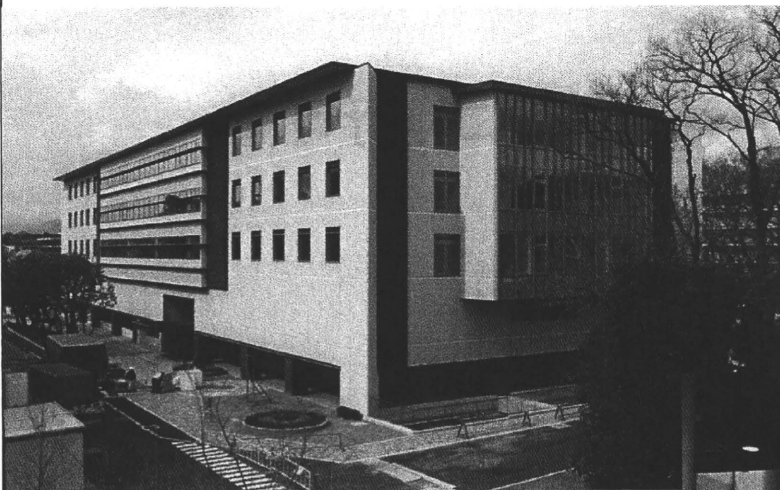
最適の作製法
(オリジン・誘導法)

安全性の
評価・検証方法

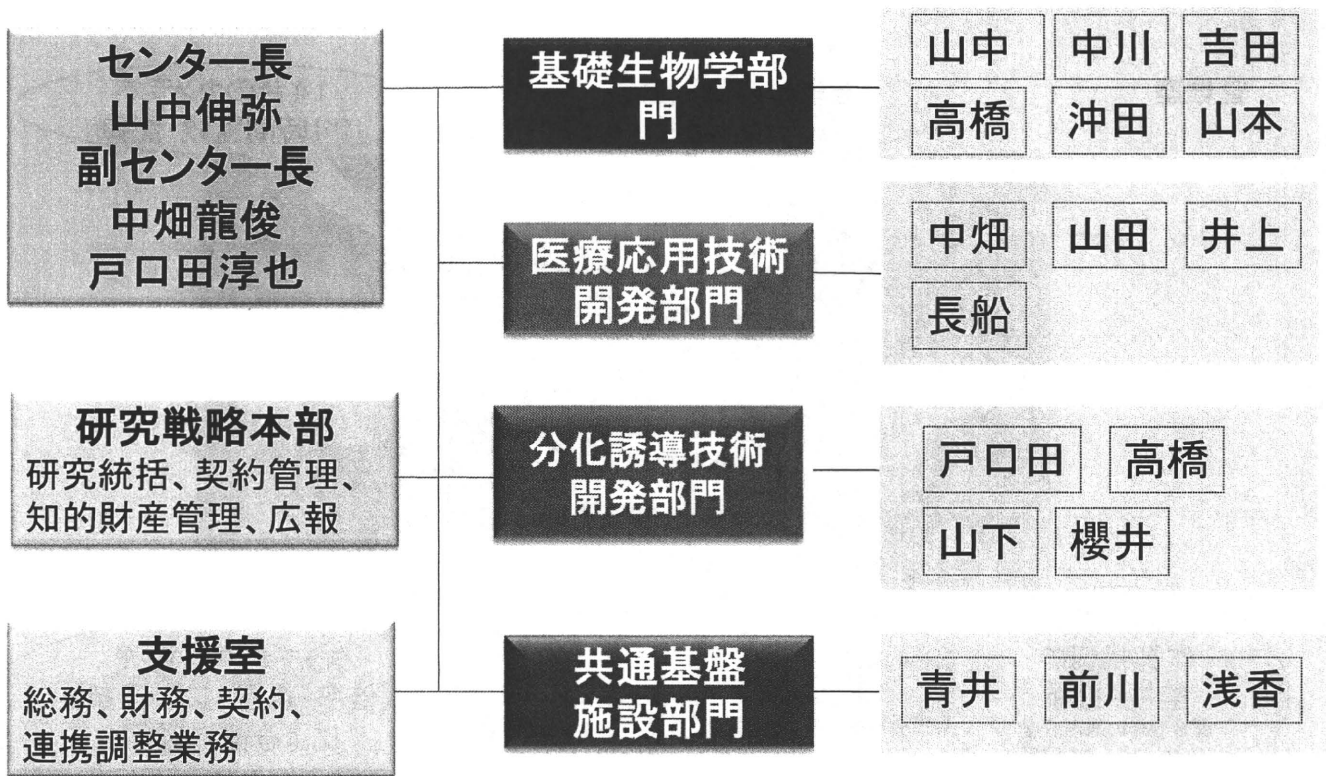
法制の整備、法制への対応

倫理的問題への対応

京都大学iPS細胞研究所 新研究棟



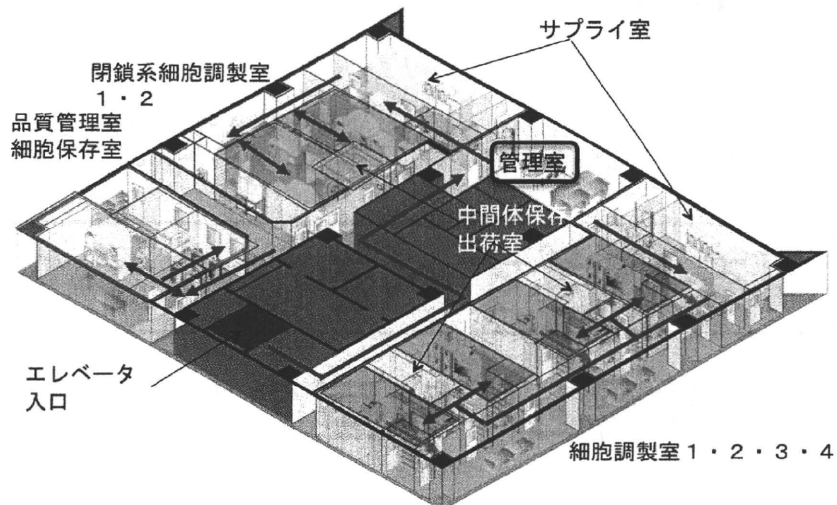
CiRA組織図



GMPに準拠したiPS細胞の調製

FIT

(Facility for iPS Cell Therapy)

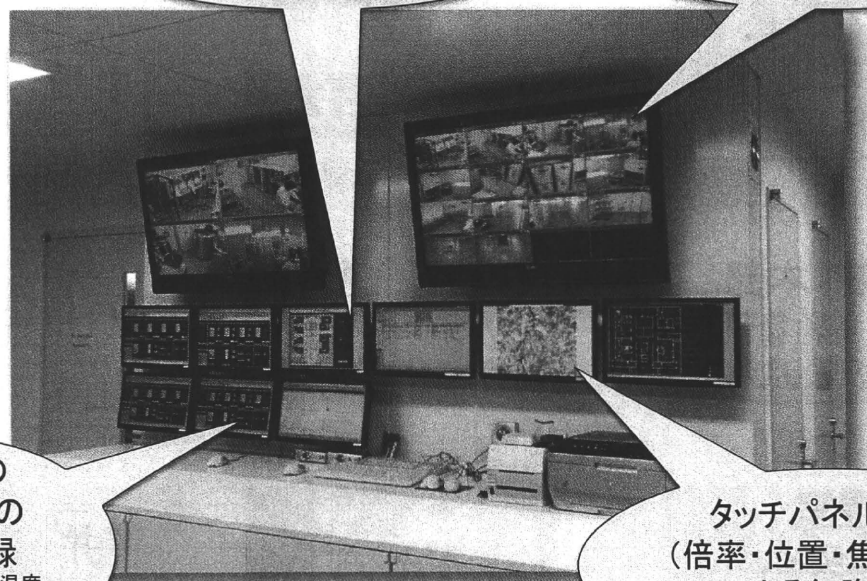


集中監視・制御モニタリングシステム

管理室

全室の空調・施設を一覧・記録

14台のカメラで24時間監視・記録



全機器の
作動状況の
監視・記録
保冷機器の庫内温度
インキュベータの温度
など

タッチパネル操作
(倍率・位置・焦点調節)
による細胞観察
インキュベータ内観察モジュール

明日からのテーマ

iPS細胞

医学において

どういうものか？

なぜ必要なのか？

何ができるのか？

何をめざすべきなのか？

臨床の現場と研究室の対話が重要

肝疾患 15,885
(肝癌を除く)

腎不全 19,117

糖尿病 12,637

総死亡数 1,028,602

(平成16年度 厚労省)

肝移植
5千(累計)

腎移植
5~600/年

ラ氏島移植
17(累計)?

糖尿病患者
890万

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

他にも、病院を訪れる多くの患者さん

To cure sometimes

To relieve often

To comfort always

謝辞

京都大学

山中伸弥

高橋和利

一阪朋子

田邊剛士

中川誠人

吉田善紀

三浦恭子

沖田圭介

小柳三千代

梶原正俊

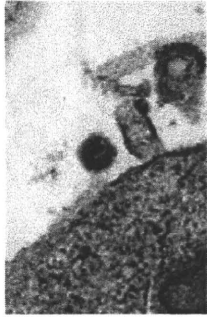
慶応大学

東京大学

岡野 栄之 先生

北村 俊雄 先生

ウイルス抗原・がん抗原に特異的なT細胞を用いた細胞療法



神田 謙
愛知県がんセンター研究所・腫瘍ウイルス学部

2

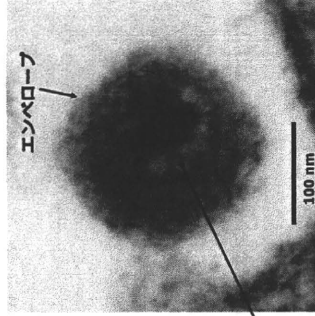
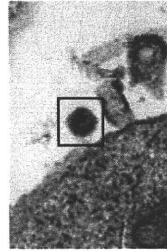
- EBウイルスについて
- EBウイルス感染細胞は、どうして健康な人の体内では増えないのか？
- EBウイルス抗原を標的とした細胞療法
- がん抗原を標的とした細胞療法

Epstein-Barr virus (EBウイルス、EBV)

- バーキットリンパ腫の生検材料の電子顕微鏡観察により発見。(1964年、Epsteinら)

3

EBウイルス粒子の電子顕微鏡写真



170キロボース
2本鎖直線状
DNAゲノム

4

EBウイルス感染はきわめて一般的である

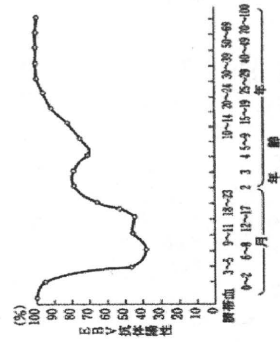


図 日本人の年齢別のEBVキャプシド抗原(VCA)抗体陽性率

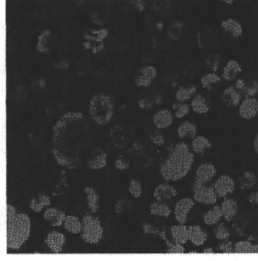
7

EBウイルス(Epstein-Barr virus)

- ガンマヘルペスウイルス亜科
- ヒトBリンパ球を標的として感染
- 幼児期の初感染は不顕性感染。一方で思春期以降の初感染では伝染性単核球症を発症
- 健康成人の大多数に潜伏持続感染
- 最初に同定されたヒトがんウイルス様々な腫瘍性疾患の発症に関与

5

EBウイルス既感染者の血清中にはEBウイルス抗原に対する抗体がある



EBウイルス感染細胞のスミアア標本に対して、EBウイルス既感染者の血清を用いて間接蛍光免疫染色を行なったもの。

主なEBウイルス関連腫瘍

- B細胞リンパ腫
 - バーキットリンパ腫
 - 腫胸関連リンパ腫
 - 日和京リンパ腫 (HIV感染、移植後)
 - 加齢性EBV関連B細胞増殖異常症
- TおよびNK/T細胞性リンパ腫
 - 鼻性活動性EBV感染症関連リンパ増殖性疾患
 - ホジキンリンパ腫
- がん
 - 上咽頭がん
 - 胃がん

6

液性免疫 VS 細胞性免疫

EBウイルス抗原に対する抗体
↓
EBウイルス抗原に特異的なT細胞

再感染の防止

↓
潜伏感染状態の維持

9

EBウイルス感染の特徴

EBウイルスはヒト免疫担当細胞であるBリンパ球に感染する。

初感染後、末梢血のメモリーB細胞の一部に潜伏感染する一方で、再活性化により感染性ウイルスを唾液中に排出する

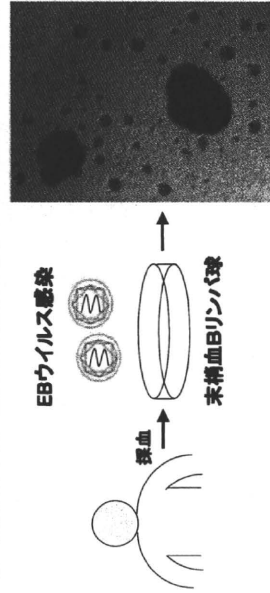


EBウイルス感染細胞は免疫のターゲットとなるが、一方で免疫により完全に排除されることはない

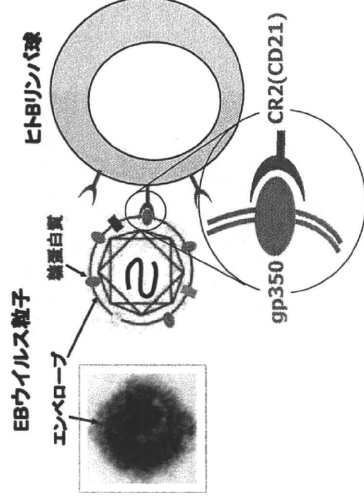
10

ヒト末梢血由来Bリンパ球はEBウイルス感染によりトランスフォームする

リンパ芽球様細胞株 Lymphoblastoid Cell Line (LCL)



EBウイルスはヒトBリンパ球指向性に感染する



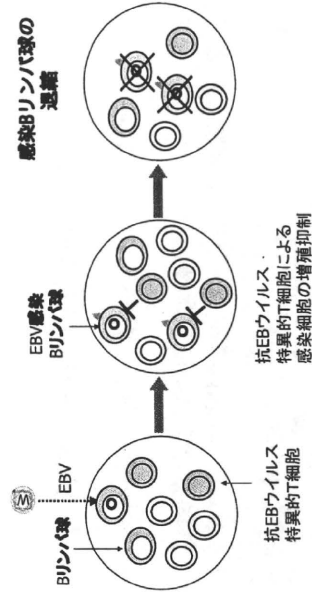
11

末梢血単核球 (Peripheral Blood Mononuclear Cell, PBMC)

- ・ 全血からFicoll遠心法で分離
- ・ リンパ球 [Bリンパ球 ← EBウイルス感染 Tリンパ球]
- ・ マクロファージ

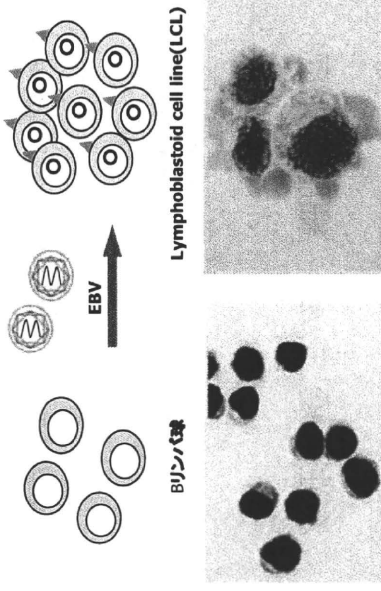
14

EBウイルス既感染者のPBMCへのEBウイルス感染実験



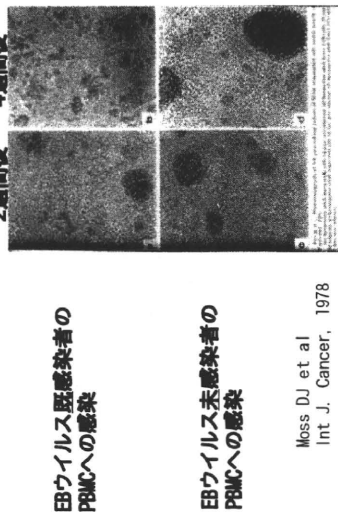
17

EBウイルスはin vitroでBリンパ球に感染し、不活化する



15

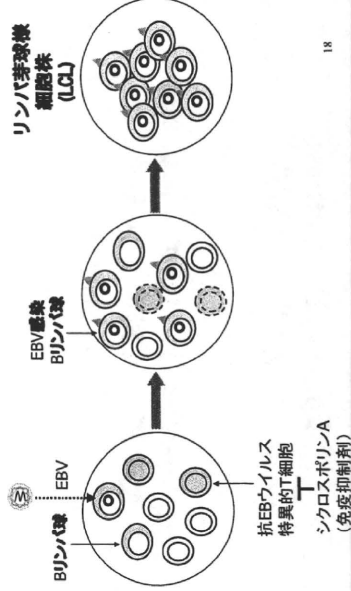
EBウイルス既感染者のPBMC中にはEBウイルス感染Bリンパ球の増殖に対して抑制的に働く細胞が存在する



Moss DJ et al
Int. J. Cancer, 1978

15

EBウイルス既感染者のPBMCへのEBウイルス感染実験 (免疫抑制剤使用)



18