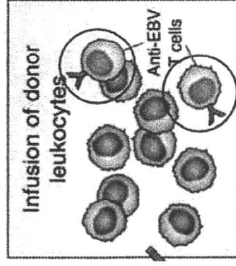


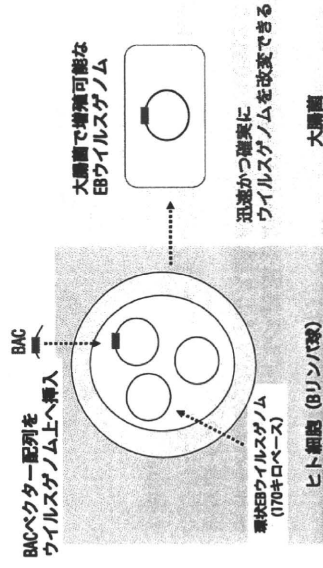
養子免疫療法 (adoptive immuno-therapy)

体外で誘導したEBウイルス抗原特異的CTLを輸注する

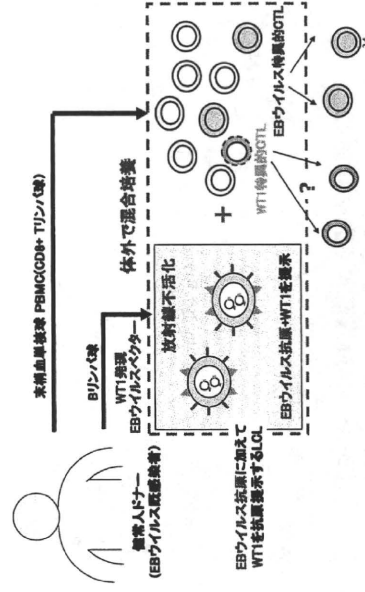
THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE
April 28, 1994

移植片対宿主病 (Graft vs Host Disease, GVHD) の原因となる²⁸アロ抗原特異的T細胞の輸注を回避

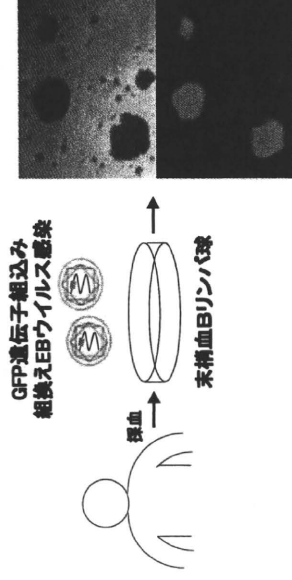
BACペクターを使うことでEBウイルスゲノム全長を
大腸菌で増殖可能なプラスミドに転換できる



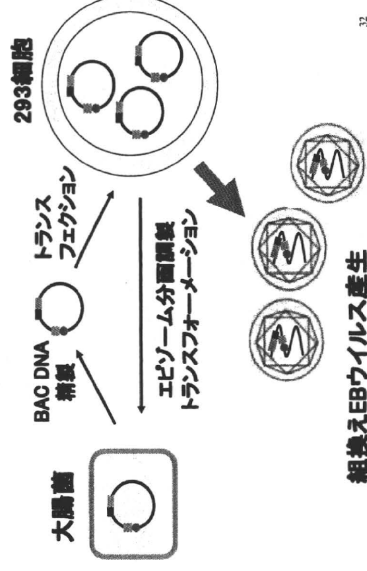
健康人ドナーリンパ球を用いたWT1特異的CTLの誘導の試み



外来遺伝子を組み込んだ組換えEBウイルスは
外来遺伝子発現LCLの樹立に有用である



BACシステムによる組換えEBウイルス産生法



がん治療における
がん抗原特異的CTL療法の問題点

- ・ がん抗原はウイルス抗原ほど抗原性が強い
- ・ 体外で各個人由来がん抗原特異的CTLを大量に誘導するのは困難
- ・ Tリンパ球へのがん抗原特異的TCR導入はレトロウイルスベクターを使用するので、安全性が100%ではない
- ・ 導入したCTLを体内でどのように維持・増幅するか？
- ・ HLA ClassIの発現が抑制されたがん細胞に対しては無効

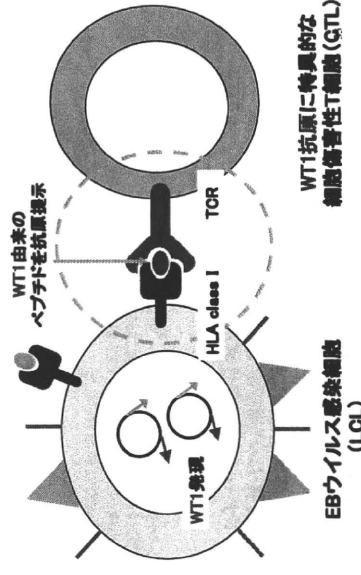
BACベクター

(Bacterial Artificial Chromosomes)

- ・約300キロベースまでクロールン化可能
- ・シングルコピーで維持され非常に安定
- ・大腸菌内での相同組換えによる改変が可能

30

WT1発現LCLをがん抗原提示細胞として応用する



⑤ 2 11

- 細胞療法は先駆的な成功例として、EBウイルス抗原特異的なCTLを用いたEBウイルス関連リンパ増殖法の治療について概説した。
- CTL療法を、がん抗原に対して応用する試みがあるが、解決すべき問題点も多い。

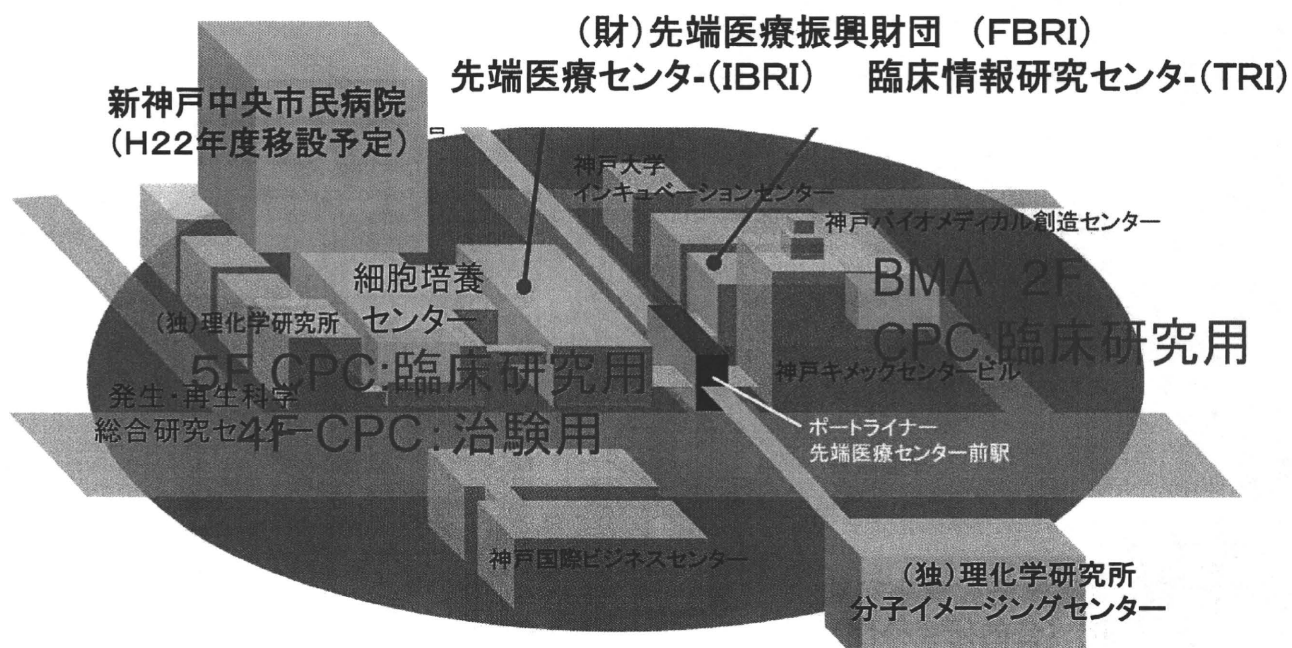
36

先端医療センターにおける 細胞培養管理部門の細胞培養サービスについて

(財)先端医療振興財団
再生医療支援グループ

川真田伸
101117

トランスレーショナルリサーチ(TR)実施 に向けた中核施設群



先端医療センターの細胞培養センター(CPC) の利用状況

・ 開発使用目的に応じた仕様のCPCを3種類使用

1. 臨床研究 センター5FCPC GMP準拠 臨床研究3案件

2. 治験・細胞製剤製造所 センター4FCPC GMP対応
医師主導治験(変形性膝軟骨症治療用軟骨培養)を予定

3. iPS細胞由来細胞を用いた臨床研究 BMA2F CPC

GMP準拠 臨床研究 (自己iPS細胞由来網膜色素上皮細胞培養)を予定

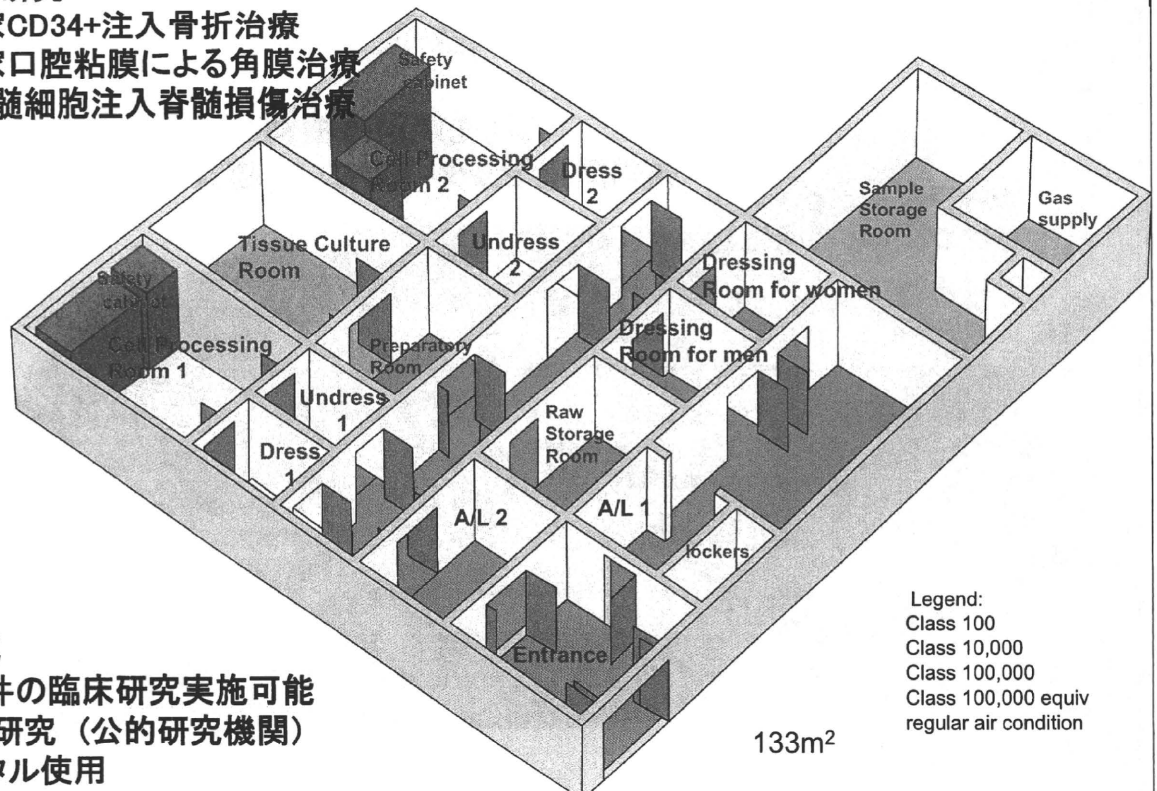
臨床研究用CPC センター研究棟5F GMP準拠

実績臨床研究

TR8: 自家CD34+注入骨折治療

TR9: 自家口腔粘膜による角膜治療

TR10: 骨髄細胞注入脊髄損傷治療



臨床研究

あと1案件の臨床研究実施可能

① 共同研究 (公的研究機関)

② レンタル使用

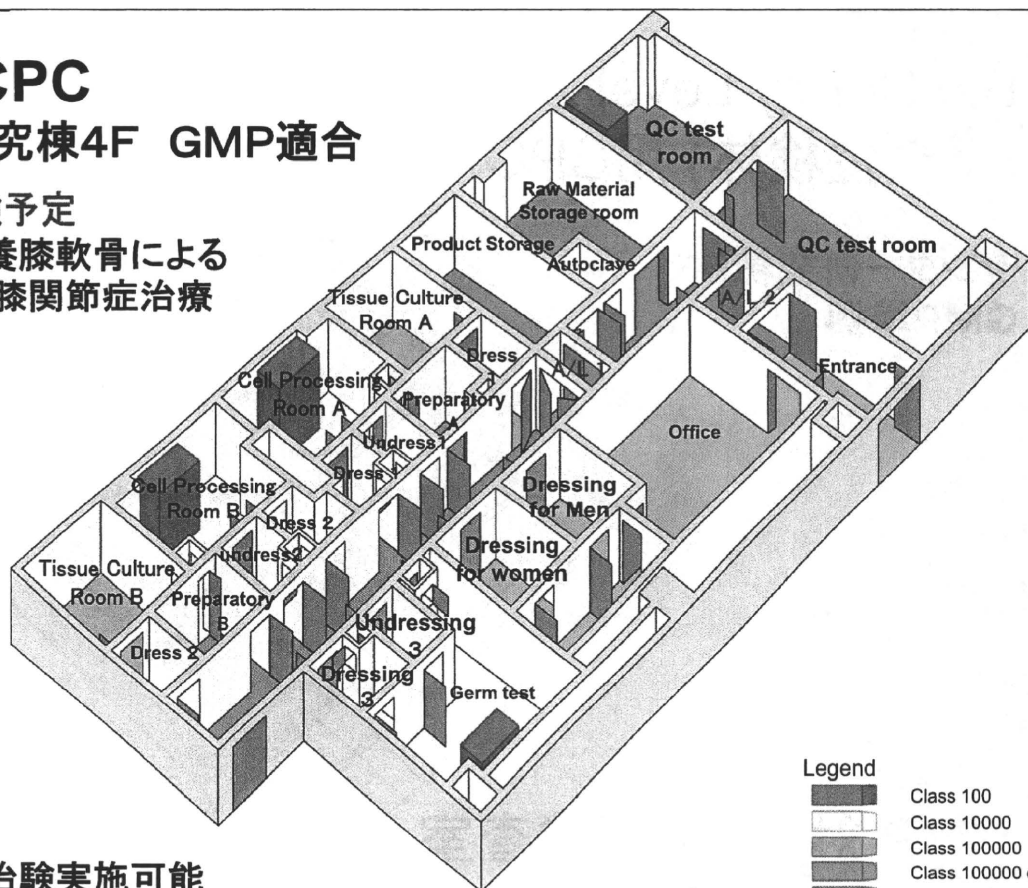
Legend:
Class 100
Class 10,000
Class 100,000
Class 100,000 equiv
regular air condition

治験用CPC

センター研究棟4F GMP適合

医師主導治験予定

TR3: 自家培養膝軟骨による
変形性膝関節症治療



あと2案件の治験実施可能

- ① 公的資金を用いた医師主導治験
- ② 企業治験

230m²

Legend

	Class 100
	Class 10000
	Class 100000
	Class 100000 equiv.
	Undefined

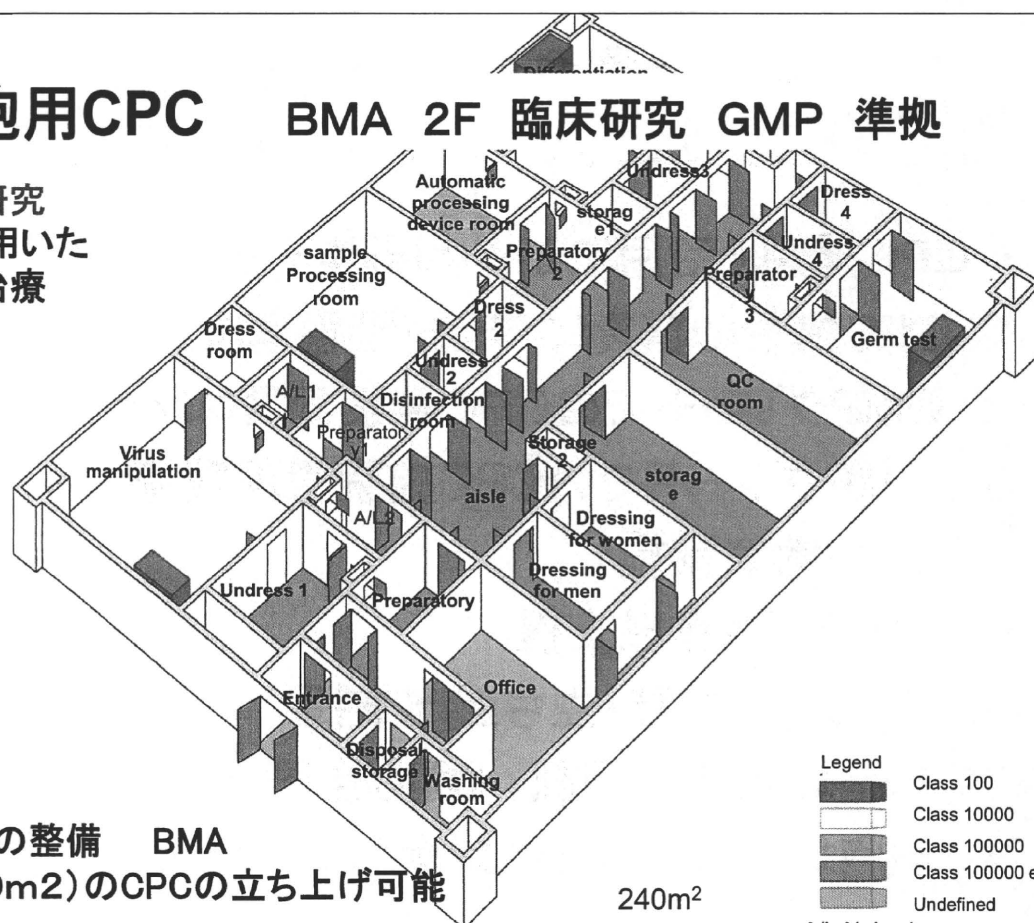
A/L Air Lock

0 1 2 3 4 5m

iPS細胞用CPC

BMA 2F 臨床研究 GMP 準拠

予定臨床研究
iPS細胞を用いた
網膜再生治療



企業向けCPCの整備 BMA

3区画(各240m²)のCPCの立ち上げ可能

240m²

Legend

	Class 100
	Class 10000
	Class 100000
	Class 100000 equiv.
	Undefined

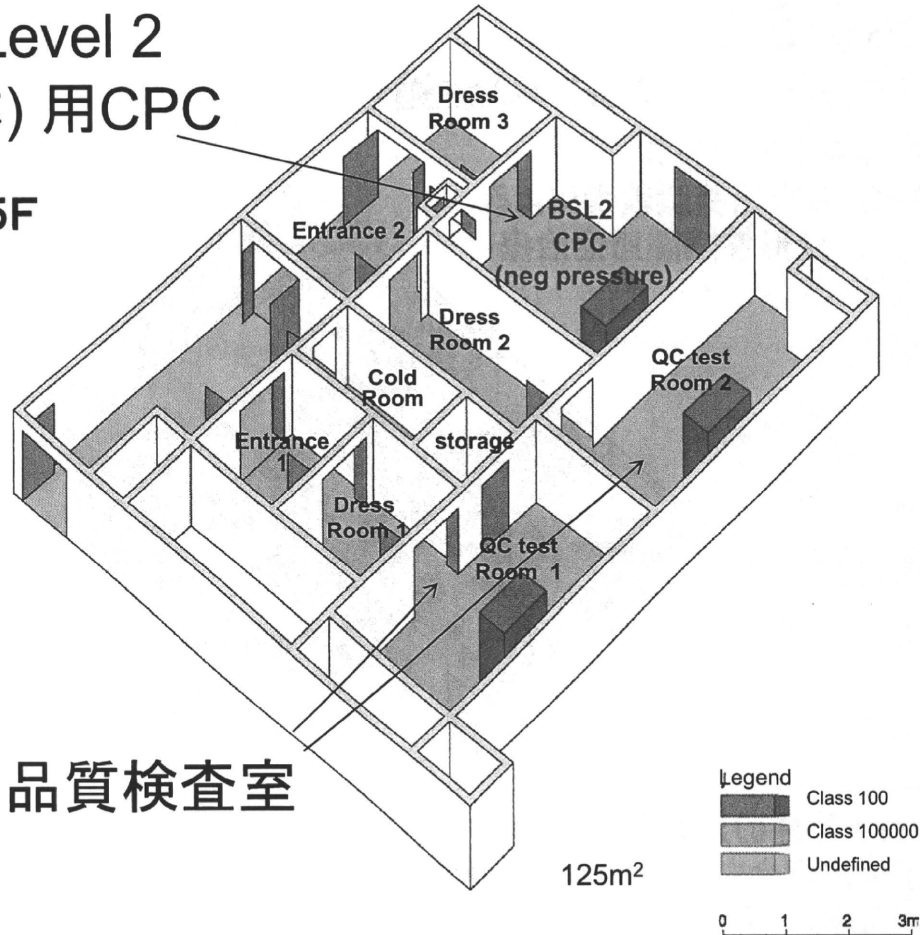
A/L Air Lock

0 1 2 3 4 5m

立ちあげ・運営に関するコンサルテーション・業務委託実施

Bio Safety Level 2 (感染性検体) 用CPC

センター研究棟5F
GMP準拠



GMP 対応 品質検査室

細胞培養センター施設管理部の サステナビリティ - に向けた業務内容

- CPC運用と活用にかかわるサービスの提供
 1. CPC施設の賃貸に伴う施設管理業務
 2. GMPグレードでのCPC施設管理コンサルテーション
 3. GMPグレードでのCPC施設管理実施
 4. GMP教育実施
 5. GMP図書作成支援
 6. CPC基本設計・立ち上げ支援
 7. 細胞培養業務受託（含む全国の病院への輸送）
 8. 細胞培養に関するコンサルテーション

これらのサービスは有償で実施しております。

再生医療支援

regenerative medicine support

クラスター推進センターでは、薬事承認を目指した再生医療技術の開発を行うための体制を整えており、先端医療センター病院を実施医療機関とする医師主導治験・臨床研究の支援や、CPC活用に関するご相談を受けつけています。

臨床開発・CPC活用ご相談受付

臨床開発支援関連

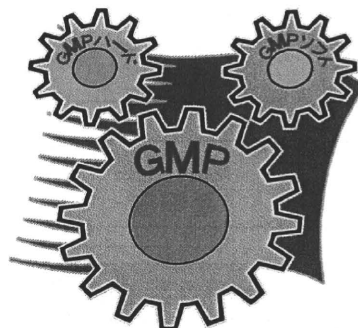
- ・開発戦略策定支援
- ・非臨床試験コンサルテーション
- ・臨床試験開始に必要な資料作成支援
- ・当局との交渉/申請支援
- ・医師主導治験等事務局業務
- ・医師主導治験・臨床研究の実施
- ・臨床データ等の企業への移管/譲渡交渉支援等

CPC活用関連

- ・GMPコンサルテーション
- ・GMP教育
- ・GMP図書支援
- ・CPC基本設計・立ち上げ支援
- ・(先進医療センター)CPC施設管理
- ・(先進医療センター)CPC利用支援
- ・細胞培養受託、培養に関するコンサルテーション等

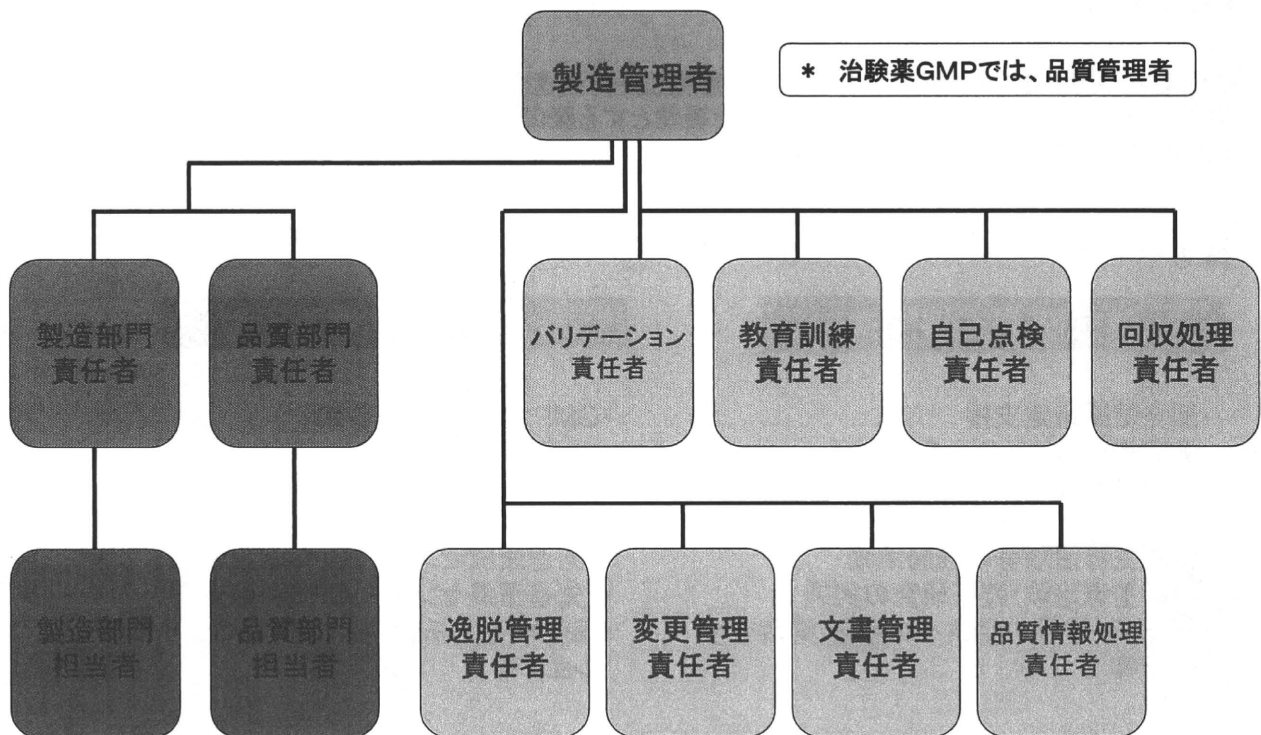
9

CPC (Cell Processing Center 細胞培養センター) 教育資料 たのしいGMP



先端医療振興財団
再生医療支援グループ

1. GMP組織と役割



2. GMPに必要な基準書類

CMP図書体系



10の手順書

- ① バリデーション手順書
- ② 品質等に関する情報及び品質不良等の処理手順書
- ③ 回収処理手順書
- ④ 自己点検手順書
- ⑤ 教育訓練手順書
- ⑥ 製造所からの出荷管理手順書
- ⑦ 文書及び記録管理手順書
- ⑧ 逸脱管理手順書
- ⑨ 変更管理手順書
- ⑩ 製造管理及び品質管理実施手順書

3. 製造環境に適した作業室

構造設備とコンタミ

- 製品等に対し微生物汚染や異物混入を防止する。
- 製品間のコンタミを防止する。
- 職員の動線がクロスするのを防ぎ、交叉汚染を防止する。
- 製品等に対し、製造設備や製造環境に起因する汚染を防止する。



3. 製造環境に適した作業室

構造設備と消毒・環境測定

使用薬剤 消毒薬の効果は濃度、温度、pH、有機物の有無、微生物の感受性、併用による拮抗などの種々の要因により変化する。

高水準消毒剤：

グルタール、フタール、過酢酸、二酸化塩素。

芽胞を含むすべての微生物を死滅できる。

中水準消毒剤：

エタノール、イソプロパノール、次亜塩素酸ナトリウム、過酸化水素。

栄養型細菌や、ほとんどのウイルス、真菌等、芽胞以外の微生物を殺滅できる。

低水準消毒剤：

グルコン酸クロロヘキシジン、塩化ベンザルコニウム。

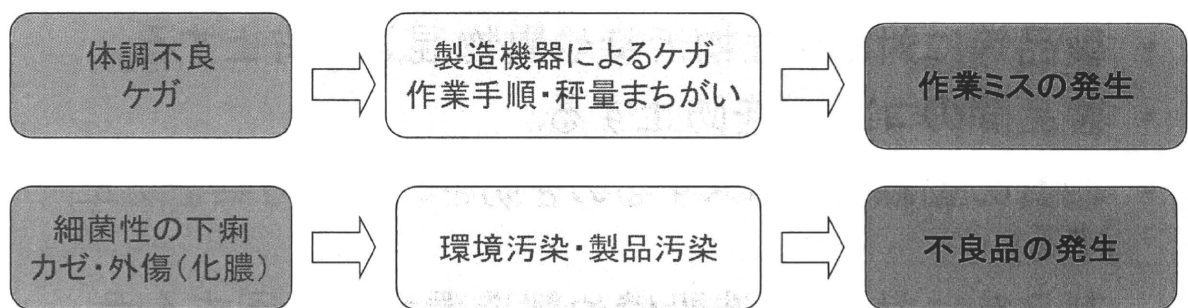
大半の栄養型細菌と、いくつかのウイルス、真菌を殺滅できる。

消毒後の環境測定



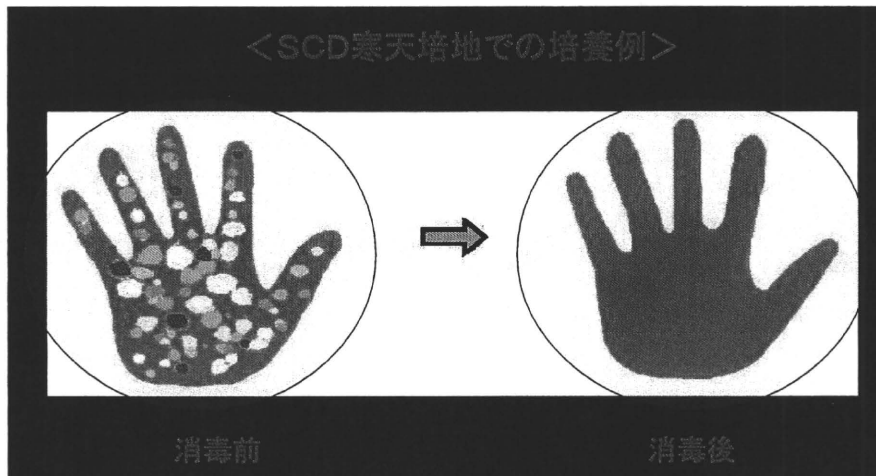
4. 職員の衛生管理

■ 職員の健康



4. 職員の衛生管理

- 作業室入室時の手洗・消毒の励行



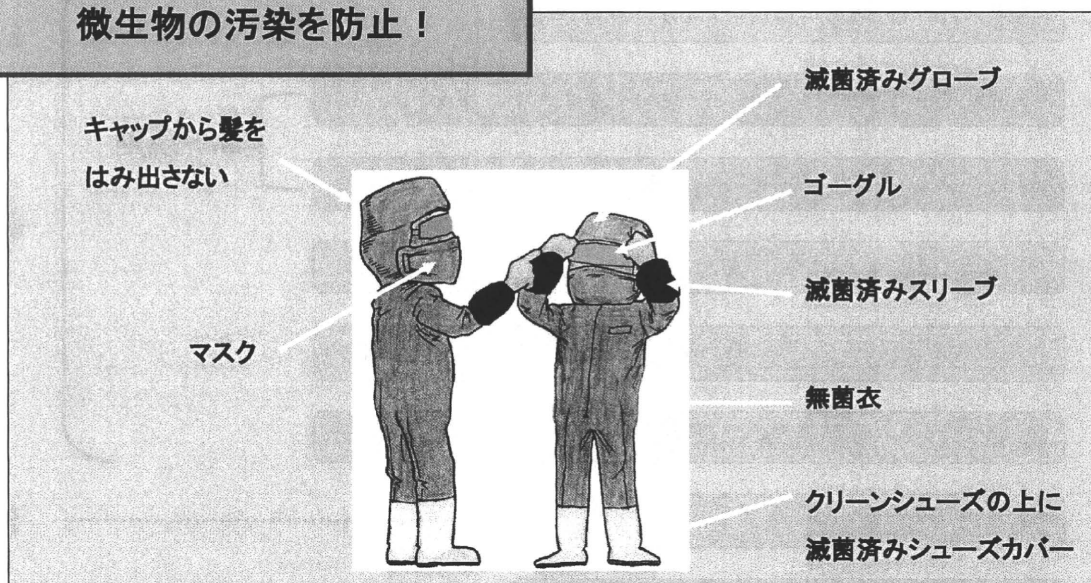
手順に従い
手洗い・消毒
キレイ キレイ



4. 職員の衛生管理

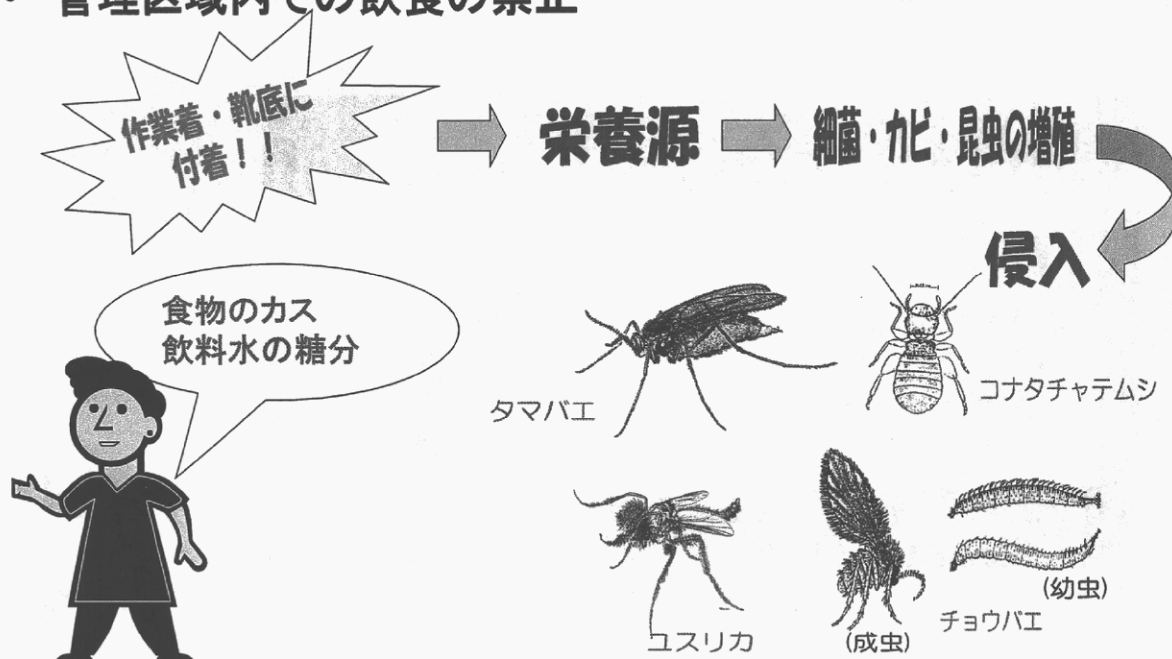
■作業に適した作業服

微生物の汚染を防止！



4. 職員の衛生管理

・ 管理区域内での飲食の禁止



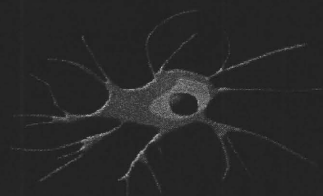
GMPの法体系の中における位置付け

薬事法		法令
薬事法施行令		政令
薬事法施行規則		
薬局等構造設備規則	} GMP規則	
医薬品の製造管理及び品質管理規則		
生物学的製剤製造規則		
放射性医薬品の製造及び取扱規則		
薬局及び一般販売業の薬剤師の員数を定める省令		省令
日本薬局方など		告知
厚生労働省薬務局長通知・課長通知		通知

細胞治療・再生治療開発への挑戦

— 細胞育成学 連続講演会2010 —

癌免疫療法としての 細胞療法



京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学
門脇 則光

2010年12月1日

1. がん免疫療法のイントロ
2. がんに免疫が効くしくみ
3. 免疫療法のいろいろ
4. 私たちの取り組み
5. がん免疫療法のこれから

がん治療法のいろいろ

- 以前からある治療

- 手術

免疫療法

- 放射線療法

- 化学療法(抗がん剤の治療)

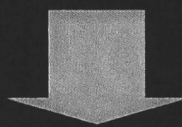
- 最近出てきた治療

- 分子標的療法

免疫療法

がん免疫療法は求められている

- 高齢化に伴うがん患者の増加
- 化学療法の限界
- 既存の治療によるQOL (quality of life)の低下



QOLを保ちつつ生存期間を延長するがん治療
が求められている。

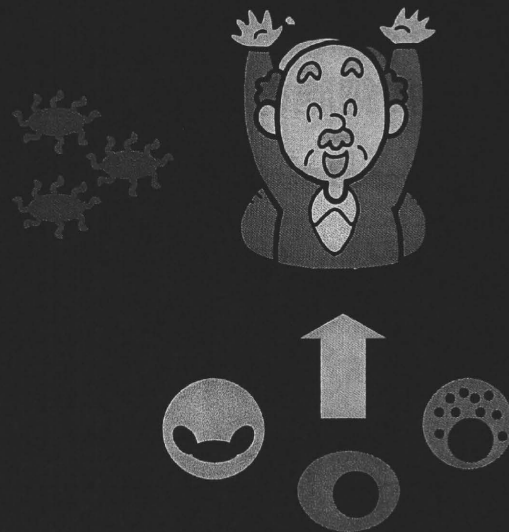
特異性の高い治療

分子標的療法

免疫療法

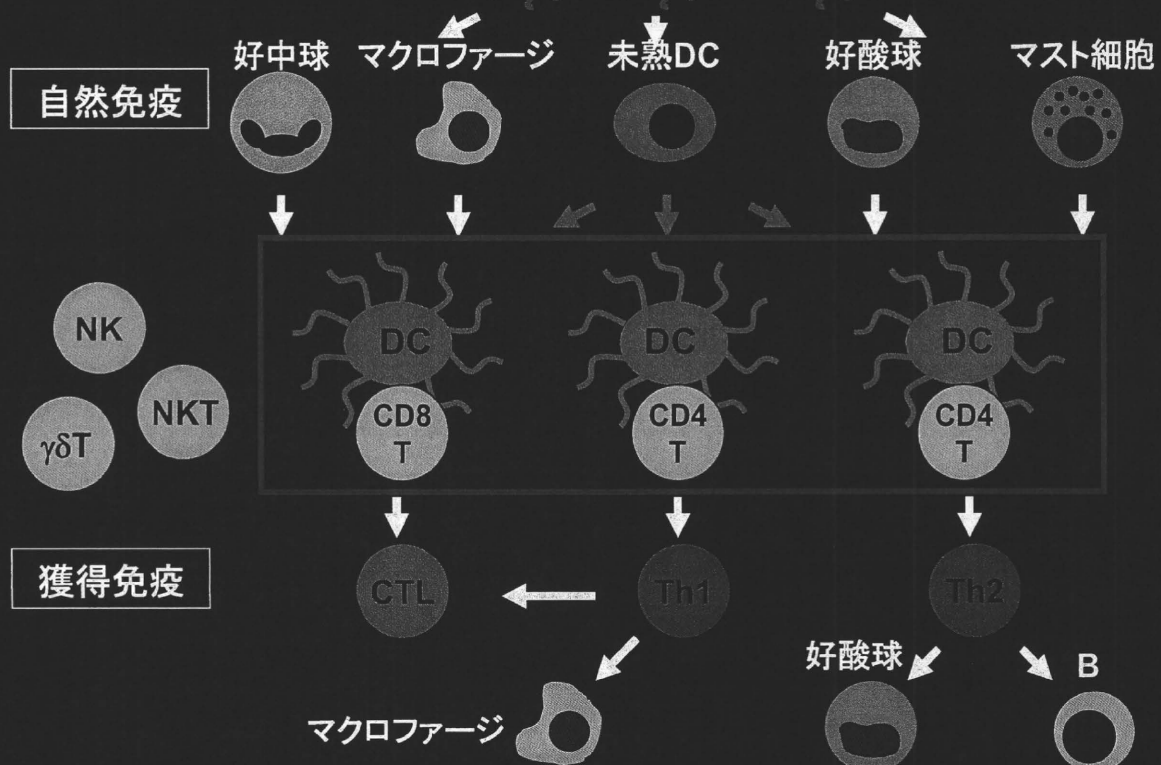
「免疫」とは？

病原微生物からからだを守るしくみ

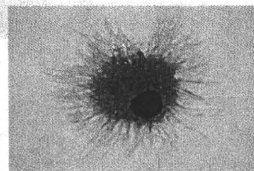


免疫反応のプレイヤー

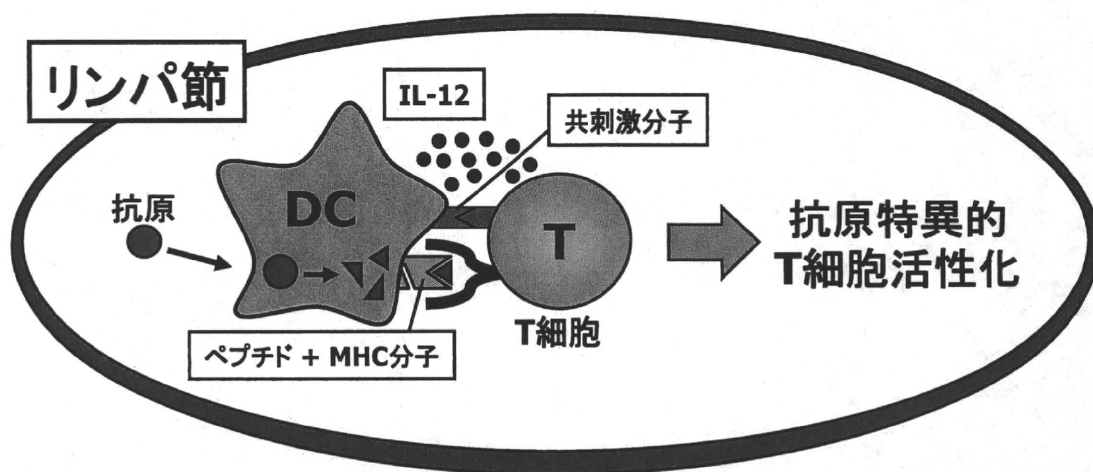
抗原(病原微生物)



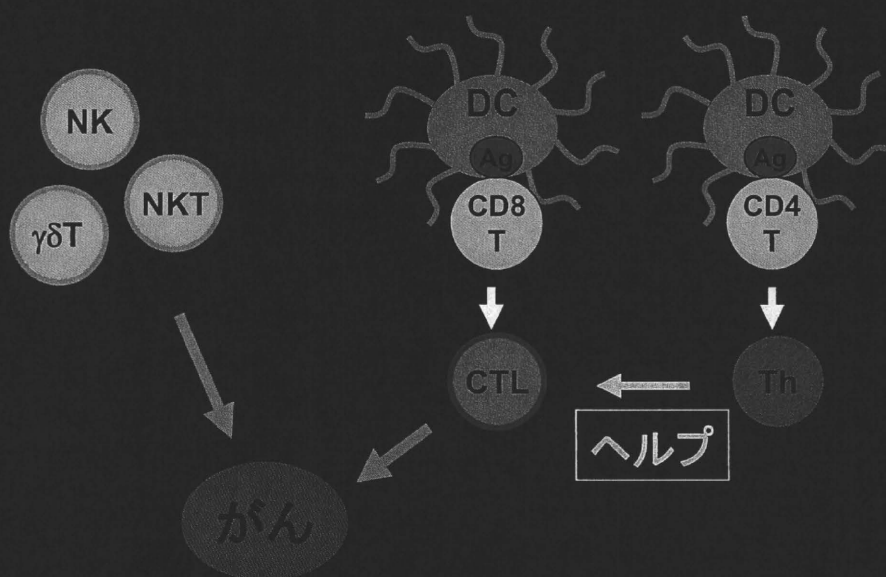
樹状細胞 (Dendritic cell; DC)



- 抗原を取り込んでペプチドに分解し、ペプチドとMHC分子を結合させたものを発現する抗原提示細胞
- T細胞の活性化に必要な、種々の分子を発現
- ヒト生体内で抗原特異的T細胞を最も強力に活性化できる細胞

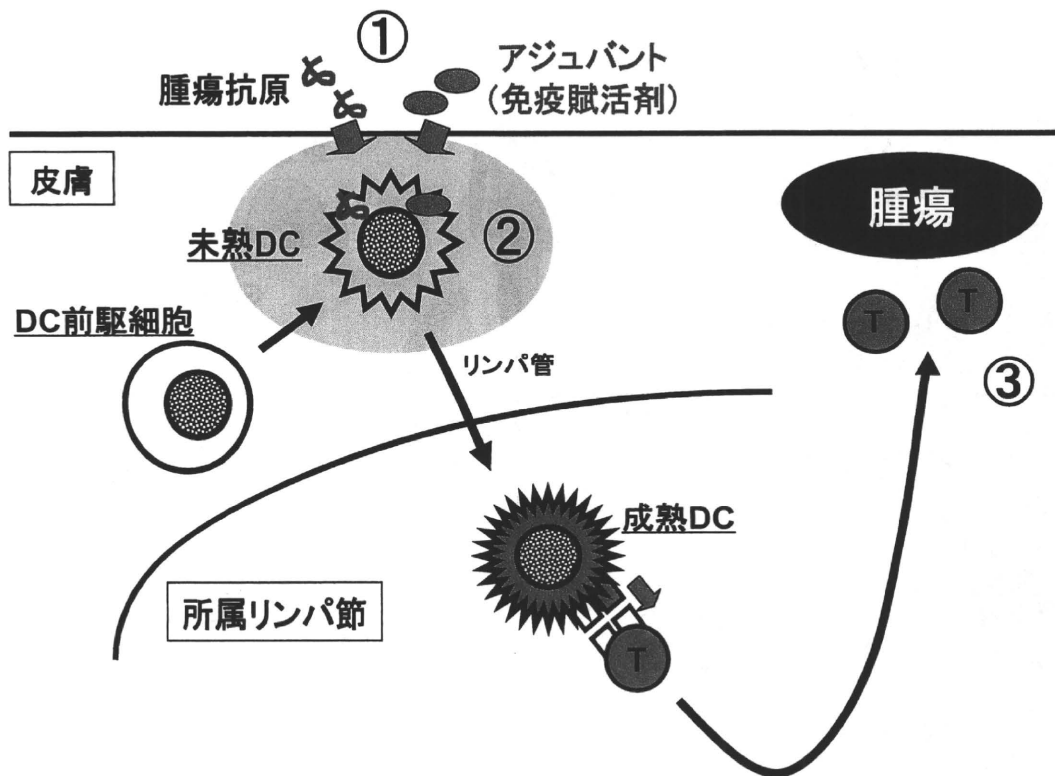


がん細胞を殺す免疫細胞



CTL: cytotoxic T lymphocytes (細胞傷害性T細胞)

がん免疫療法

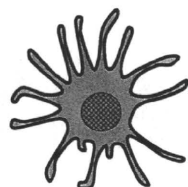


よく行われる がん免疫療法(がんワクチン療法)

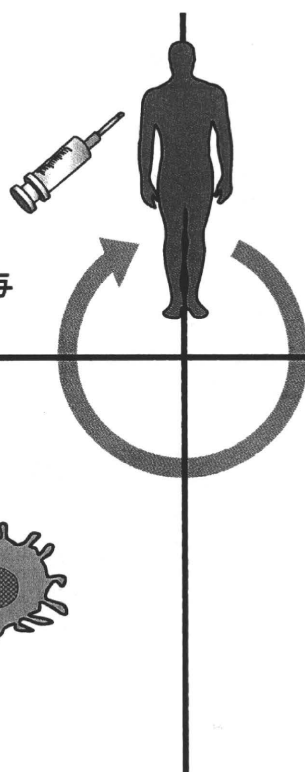
1. ペプチドワクチン
2. DCワクチン(樹状細胞療法、DC療法)
3. リンパ球輸注療法
 - 活性化リンパ球(非特異的)
 - 抗原特異的T細胞療法

DC療法(DCワクチン)の方法

④ 投与



皮内投与, 静脈内投与
リンパ節内投与



① DCの調製

単球



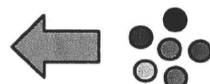
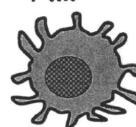
未熟DC



GM-CSF + IL-4

② 抗原の添加

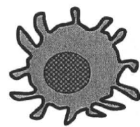
未熟DC



ペプチド
Tumor lysate
アポトーシス細胞

③ 成熟刺激

成熟DC



炎症性サイトカイン
TLRリガンド

悪性黒色腫に対する がんワクチンの治療成績

がんワクチン	全患者数	奏効患者数	奏効率(%)
ペプチドワクチン	410	11	2.7
ウイルスベクター	160	3	1.9
修飾がん細胞	43	2	4.6
樹状細胞	116	11	9.5

Nat Rev Immunol 5: 296, 2005. Banchereau J, et al.

DC療法 初のFDA承認

前立腺がん

Dendreon社 PROVENGE®

末梢血DC濃縮分画

PAP + GM-CSF融合蛋白

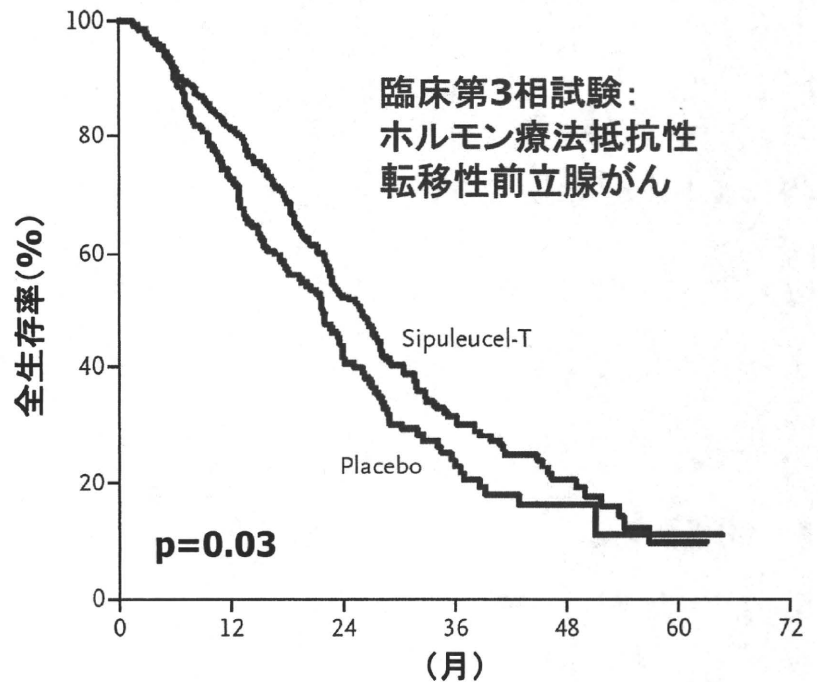
(PAP:前立腺酸ホスファターゼ)

観察期間中央値 34.1ヶ月

生存期間中央値 4.1ヶ月延長



2010年4月29日
FDA により承認



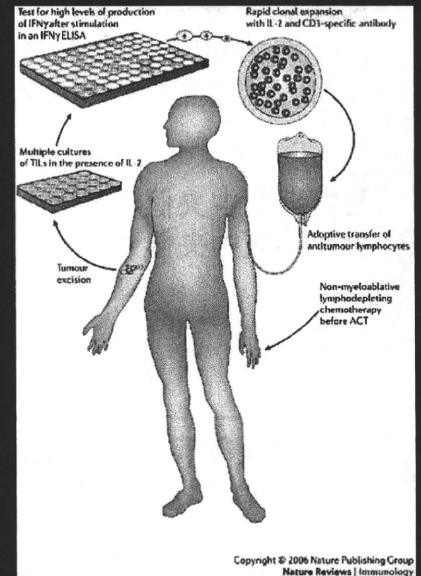
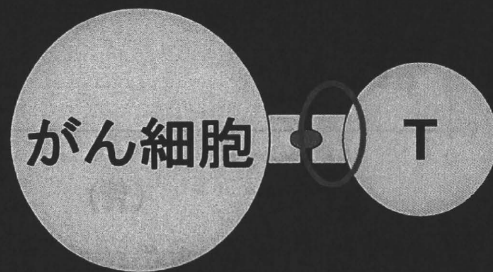
Kantoff *et al*, 2010, N Engl J Med

樹状細胞療法の利点と欠点

利点	欠点
樹状細胞に確実に抗原を提示させることができる	手間がかかる
樹状細胞を体外で最適化しやすい	高コスト
	大部分の樹状細胞が皮膚にとどまる

T細胞の養子免疫療法 (Adoptive T cell therapy)

- T細胞を体外で増やし、投与する。
- 活性化リンパ球療法(非特異的)
- 腫瘍浸潤リンパ球
- 腫瘍抗原特異的T細胞受容体の遺伝子を導入したT細胞



免疫療法 → 免疫反応 → 臨床効果

免疫反応がきちんと起こっているかどうか調べる(免疫モニタリング)。