

潜伏感染した環状EBウイルス遺伝子の構造

図1 EBV DNAの構造  
EBV DNAの複製領域 BamHI 消化後、複製領域では 100以上あると推定されるクロマチン遺伝子のラテント領域が存在し、潜伏感染の維持・増殖にEBV DNAの複製・転写のトランスクリプションに関与している。複製領域で発現されるEBV DNA複製・転写に必要不可欠な nuclear antigen (EBNA-1, 2, 3a, 3b, 3c, Smaller proteins: Lp), 腫瘍抑制 latent membrane protein (LMP) 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951, 952, 953, 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 967, 968, 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 978, 979, 980, 981, 982, 983, 984, 985, 986, 987, 988, 989, 990, 991, 992, 993, 994, 995, 996, 997, 998, 999, 1000

### EBNA1 蛋白質はEBウイルスプラスミドの染色体付着に必須である

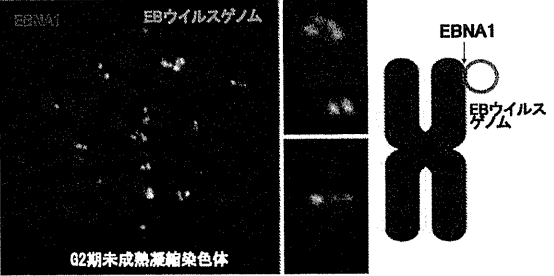
+EBNA1

-EBNA1

10 μm

Kanda et al, Mol Cell Biol, 21(10), 3576-3588, 2001

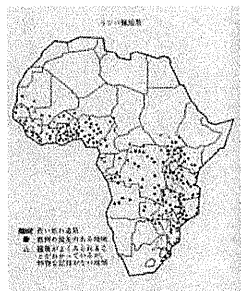
EBNA1蛋白質は潜伏感染維持の鍵を握る分子



発症分布に特徴のある新しいタイプの小児がん  
—バーキットリンパ腫—



Denis Burkitt (1911-1993)

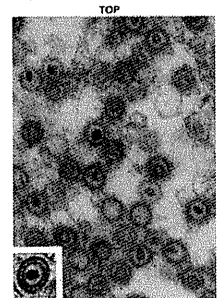


Epstein-Barr virus (EBウイルス、EBV)

・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)



Sir Anthony Epstein (1921-)



EBウイルス感染はきわめて一般的である

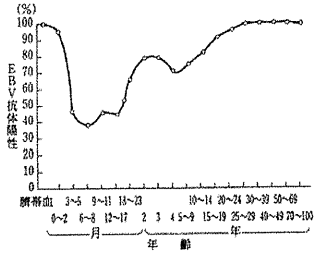
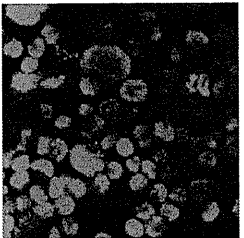


図 日本人の年齢別のEBVキャプシド抗原(VCA: viral capsid antigen)抗体保有状況

EBウイルス(Epstein-Barr virus)

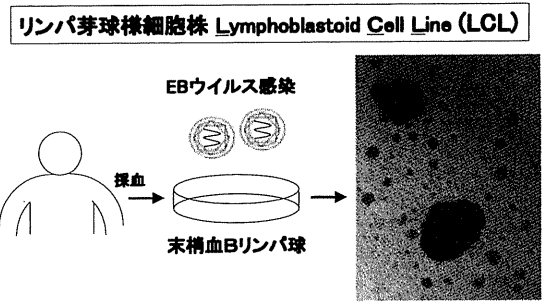
- ・ガンマヘルペスウイルス亜科
- ・ヒトBリンパ球を標的として感染
- ・幼児期の初感染は不顕性感染。一方で思春期以降の初感染では伝染性単核球症を発症
- ・健康成人の大多数に潜伏持続感染
- ・最初に同定されたヒトがんウイルス
- ・様々な腫瘍性疾患の発症に関与

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

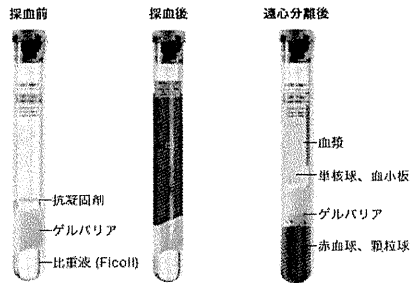


EBウイルス感染細胞のスマア標本に対して、EBウイルス既感染者の血清を用いて間接蛍光免疫染色を行なったもの

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



**末梢血単核球の分離**

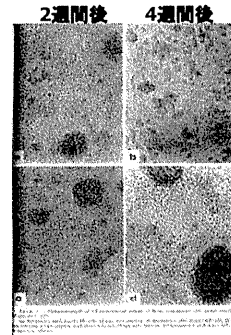


末梢血単核球: Tリンパ球、Bリンパ球、単球、マクロファージ

**EBウイルスを試験管内において末梢血単核球に感染させるとどうなるか？**

EBウイルス既感染者の末梢血単核球への感染

EBウイルス未感染者の末梢血単核球への感染

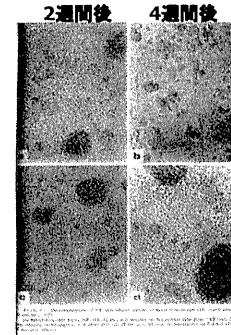


Moss DJ et al  
Int J. Cancer, 1978

**EBウイルス既感染者の末梢血単核球中には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**

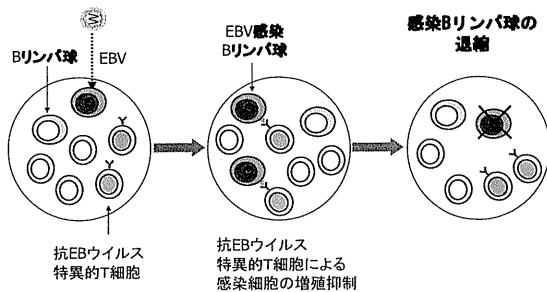
EBウイルス既感染者の末梢血単核球への感染

EBウイルス未感染者の末梢血単核球への感染



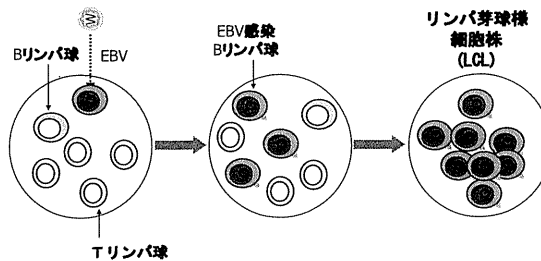
Moss DJ et al  
Int J. Cancer, 1978

**EBウイルス既感染者の末梢血単核球中には抗EBウイルス特異的細胞傷害性T細胞が存在する (Cytotoxic T Lymphocyte, CTL)**



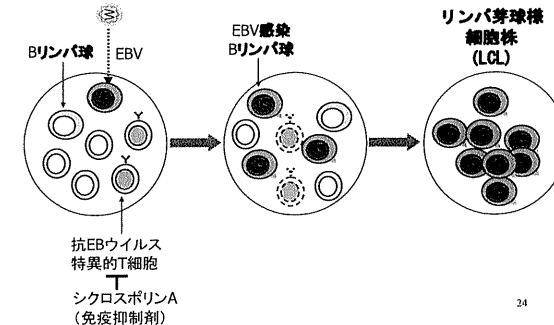
22

**EBウイルス未感染者の末梢血単核球へのEBウイルス感染実験**



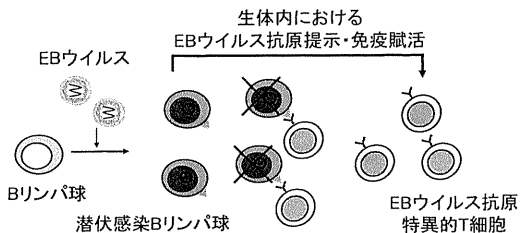
23

**EBウイルス既感染者の末梢血単核球へのEBウイルス感染実験 (免疫抑制剤使用)**



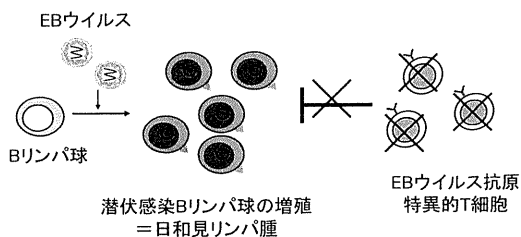
24

**健康人生体内における抗EBウイルス特異的細胞性免疫応答**



25

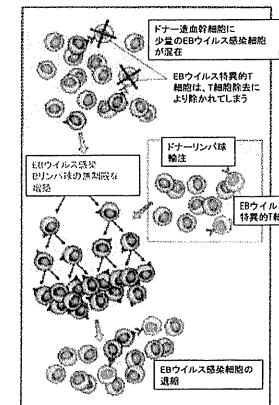
**免疫不全状態での日和見リンパ腫発症**



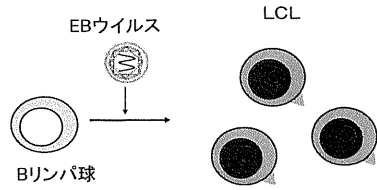
26

**細胞療法の先駆的事例  
造血幹細胞移植後に発症するEBV関連リンパ増殖症に対するドナーリンパ球輸注療法**

レシピエント体内におけるドナー由来のEBV感染Bリンパ球の増殖に対する治療として、ドナーリンパ球を輸注することで効果が見られた

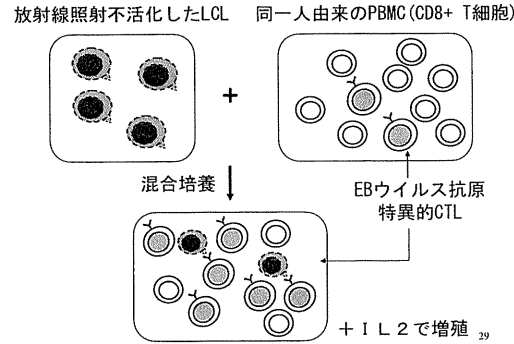


リンパ芽球様細胞株(LCL)はEBウイルス抗原の抗原提示細胞として最適



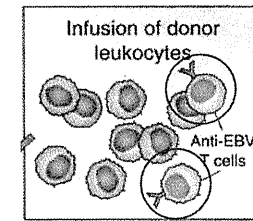
- ・EBウイルス抗原を提示
- ・各個人のBリンパ球から容易に樹立できる
- ・大量増殖可能

LCLとの混合培養によるEBウイルス抗原特異的CTLのex vivo増幅



養子免疫療法 (adoptive immunotherapy)

体外で誘導したEBウイルス抗原特異的T細胞を輸注する



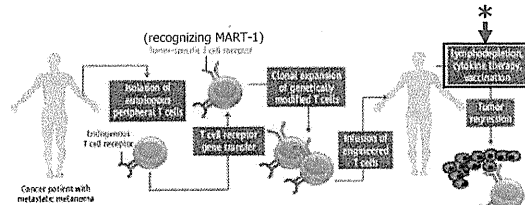
THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE April 27, 1995

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

PERSPECTIVES

CANCER  
Cancer Immunotherapy Is More Than a Numbers Game

While scientists hope to genetically engineer cells to destroy human metastases, even after 10 years, it is a clinical trial a matter of months to improve the cancer rate.



An immunotherapeutic regimen. Lymphocytes taken from a cancer patient are engineered to express a T cell receptor that recognizes a melanoma-specific molecule. Once expanded, these antitumor lymphocytes are transferred back into the patient to destroy cancer cells.

6 OCTOBER 2006 VOL 314 SCIENCE www.sciencemag.org  
Published by AAAS

15例中2例の転移性メラノーマにおいて治療効果がみられた

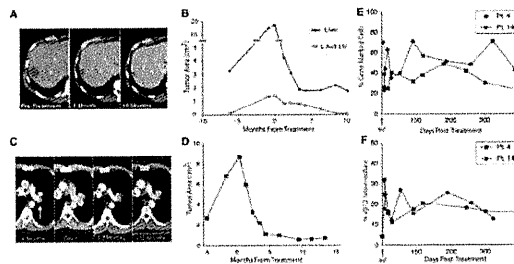
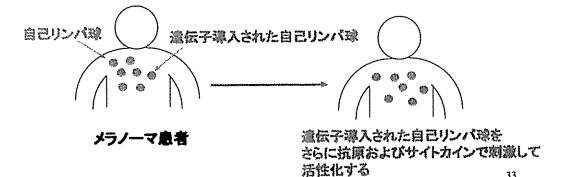


Fig. 3. Cancer regression in two patients. (A) Computed tomography (CT) images of liver metastases in patient 4 (top) and patient 11 (bottom). (B) Size of tumor and tempo of regression in patient 11. (C) Images of hilar lymph node metastases in patient 14 (top) and patient 11 (bottom). (D) Size of tumor and tempo of regression in patient 14. (E) Size of tumor and tempo of regression in patient 11. (F) Size of tumor and tempo of regression in patient 14. (G) Size of tumor and tempo of regression in patient 11. (H) Size of tumor and tempo of regression in patient 14. (I) Size of tumor and tempo of regression in patient 11. (J) Size of tumor and tempo of regression in patient 14. (K) Size of tumor and tempo of regression in patient 11. (L) Size of tumor and tempo of regression in patient 14. (M) Size of tumor and tempo of regression in patient 11. (N) Size of tumor and tempo of regression in patient 14. (O) Size of tumor and tempo of regression in patient 11. (P) Size of tumor and tempo of regression in patient 14. (Q) Size of tumor and tempo of regression in patient 11. (R) Size of tumor and tempo of regression in patient 14. (S) Size of tumor and tempo of regression in patient 11. (T) Size of tumor and tempo of regression in patient 14. (U) Size of tumor and tempo of regression in patient 11. (V) Size of tumor and tempo of regression in patient 14. (W) Size of tumor and tempo of regression in patient 11. (X) Size of tumor and tempo of regression in patient 14. (Y) Size of tumor and tempo of regression in patient 11. (Z) Size of tumor and tempo of regression in patient 14.

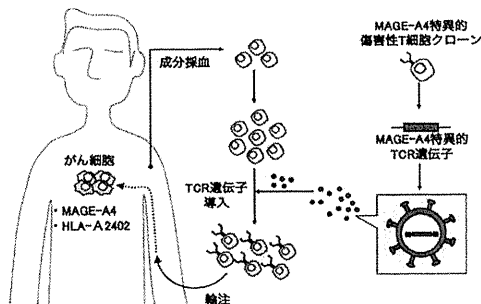
6 OCTOBER 2006 VOL 314 SCIENCE www.sciencemag.org

複数の治療法の組み合わせが効果をもたらした可能性が高い

lymphodepletion  
がん抗原特異的TCR導入  
自己リンパ球輸注 + サイトカイン療法(IL-2)  
ペプチドワクチン投与  
(MART-1-ペプチド)



がんの細胞治療—日本における最近の試み—



三重大学大学院医学研究科・がんワクチン治療学(遺伝子免疫細胞治療学)ホームページより  
http://www.shikukin.jp/clinical\_trial/list/wt-ma24/

がん治療における  
がん抗原特異的細胞療法の問題点

- ・ がん抗原はウイルス抗原ほど抗原性が強くない
- ・ 体外で各個人由来がん抗原特異的細胞傷害性T細胞(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導入によるCTL療法の試みが始まっている。
- ・ 導入したCTLを体内でどのように維持・増幅するか？
- ・ HLA Class Iの発現が抑制されたがん細胞に対しては無効

まとめ

- ・ 細胞療法の先駆的な成功例として、EBウイルス抗原特異的T細胞(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。

- ・戦略(strategy)
  - 特定の目標・目的を達成するために策定される、原則的、総合的かつ長期的な計画
  - 実践的・実務的な方法論である「戦術(tactics)」の上位概念
- ・標準化戦略
  - 特定の事業目標・目的を達成するための、標準の構築及び活用の長期的計画
  - ・ビジネスモデル(或いは、ビジネス・エコシステム)成立の前提条件
  - ・知的財産戦略と相互に関連
  - ・国際標準の獲得自体が目的ではない(ブラックボックス化)
  - 一旦標準が形成・確立すると、競合優位の獲得は極めて困難(標準のルール性)

# 幹細胞の品質評価・安定培養技術とイノベーション —科学・技術経営の視点から—

細胞育成学連続講演会2011「細胞治療・再生治療開発への挑戦」  
(報告用抜粋)

2011年11月16日

仙石 慎太郎

京都大学 物質-細胞統合システム拠点(iCeMS=アイセムス) 准教授  
イノベーションマネジメントグループ代表  
内閣府 最先端・次世代研究開発支援プログラム  
研究課題「幹細胞科学技術の統合的イノベーションマネジメントと人材育成・事業化支援」研究代表

この資料は、上記に示す作成者による整理であり、京都大学物質-細胞統合システム拠点(iCeMS)の製作者のみによって使用されるものとします。この資料のいかなる部分についても、本作成者の事前の書面による承認を得ずに複製・引用・複製、あるいは配布してはならないものとします。

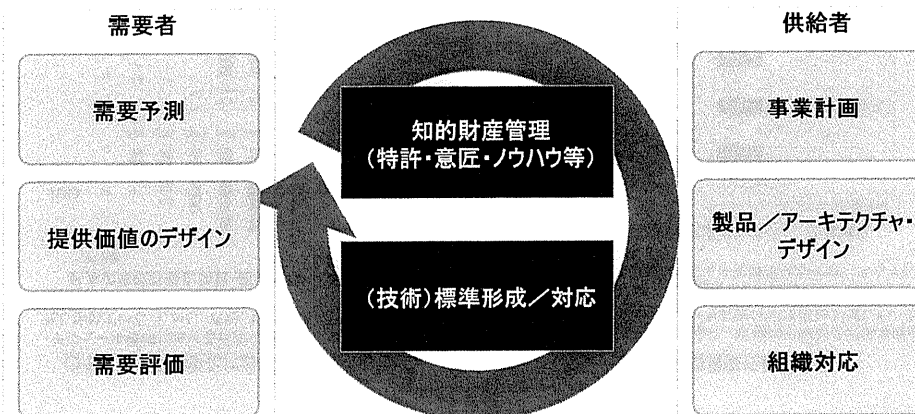
目的: 強制規格(Technical Regulations)、任意規格(Standards)、適合性評価  
手続(Conformity Assessment Procedures)が国際貿易の不必要な障害  
となることを防止

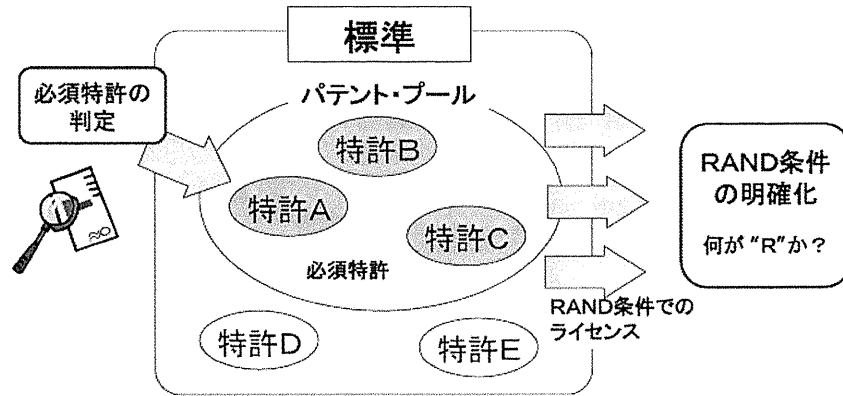
## ■国際標準の優位性

加盟国は、強制規格、任意規格(標準)、適合性評価手続を必要とする場合において、関連する国際規格をその基礎として用いなければならない  
(2.4条、5.4条等)



- ・狭義の技術経営に加え、知的財産管理の範囲多様化(特許、意匠、ノウハウ)、標準形成(或いは対応)、需要の理解と創造を包含する、新たな技術経営アプローチが必要





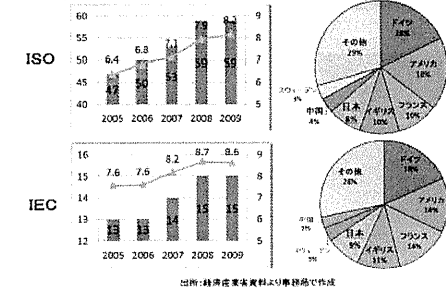
※**RAND** = **R**easonable and **N**on-**D**iscriminatory  
(合理的) (非差別的)

出典: 内閣官房『国際標準に関する基礎概念の整理』(2007年6月)

○デジュール標準化における日本のポジション

・デジュール標準における日本の活動は、徐々にではあるが活性化し始めている。しかし、未だ、世界のトップランナーとは言い難い状況。

日本の国際特許引受数・割合推移 (引受数) 国際特許引受割合の国別内訳(2009年末)



出所: 経済産業省資料より数値補填で作成

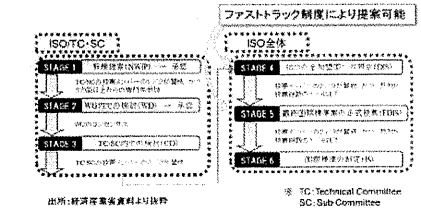
・我が国の割合は増加傾向にあるものの、より一層の取組が必要

○フォーラム標準の重要性の高まり

・昨今、情報通信系分野を中心に、短期間で実効性のある標準化を進めることが可能なフォーラム標準の重要性が増している。

・デジュール機関における標準策定との関係においても、フォーラム標準策定後に迅速なデジュール標準化を可能にするファストトラック制度が存在する。

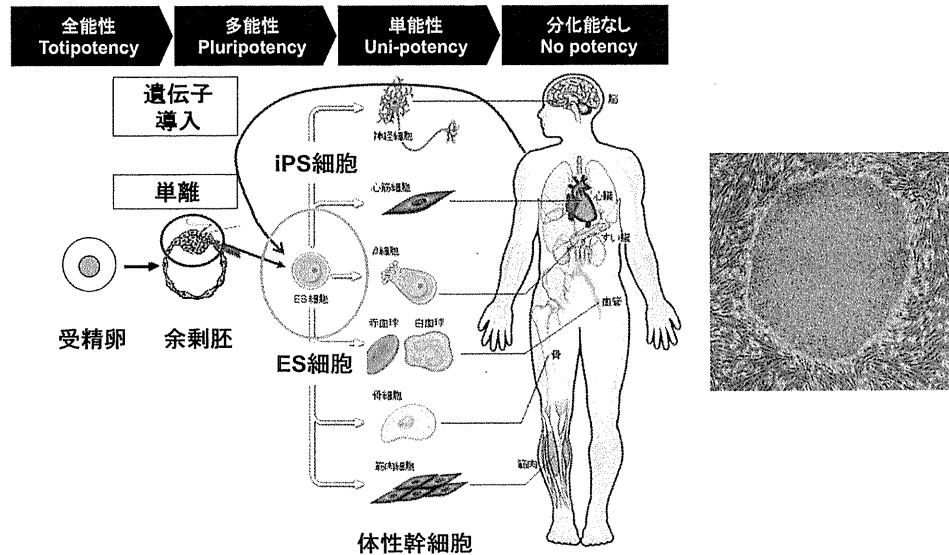
ファストトラック制度による迅速なデジュール標準化



出所: 経済産業省資料より抜粋  
TC: Technical Committee  
SC: Sub Committee

・フォーラム標準への支援可能性について早期に整理し、企業が戦略的に多様な選択肢の中から国際標準化を進めることができるような環境整備が必要。

出典: 内閣官房知的財産戦略推進事務局『知的財産に関する論点整理(知的財産による競争力強化・国際標準化関連)』(平成23年1月14日)



■ 欧州

- 票数の多さによる強み
- 国際標準化機関との強い連携



■ 米国

- デファクト標準に強み
- 近年デジュール標準への関与を急速に強化



■ 中国

- 国家戦略としての取組
- 提案数の増加



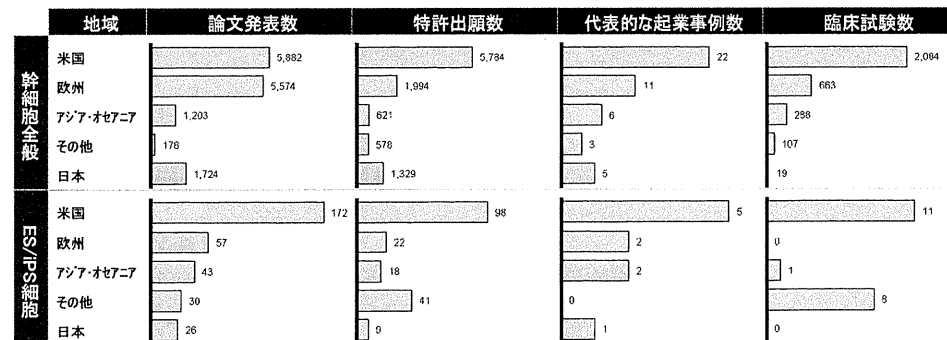
出典: 内閣官房『国際標準に関する基礎概念の整理』(2007年6月)

・ 幹細胞研究の基盤整備

- ・ International Stem Cell Forum (ISCF)
  - International Stem Cell Initiative (ISCI)
    - ・ ヒト胚性幹(ES)細胞株として満たすべき特徴・基準の検討
  - International Stem Cell Banking Initiative (ICSBi)
    - ・ ヒトES細胞株のバンキング
    - ・ ES細胞株の質的標準におけるminimum standardの設定
    - ・ 細胞株間のデータ比較のための基準の策定
    - ・ ヒトES細胞株のマテリアル・トランスファー(MT)の体制・ガイドライン構築
- ・ International Organization for Standardization (ISO)
  - ISO-TC150(外科用インプラント)SC7(再生医療機器)
  - 再生医療に関する製品・サービスの規格設定

出典: 仙石慎太郎, 岡蔵康一, 沖俊彦「幹細胞技術の標準化: 技術分類と検討フレームワークの提案」研究技術・計画学会第25回年次学術大会 (2010)

- ・ 日本は発生生物学・幹細胞科学分野の学術研究で世界をリード
- ・ ES/iPS細胞分野では必ずしも優勢ではなく、臨床応用では極めて劣勢

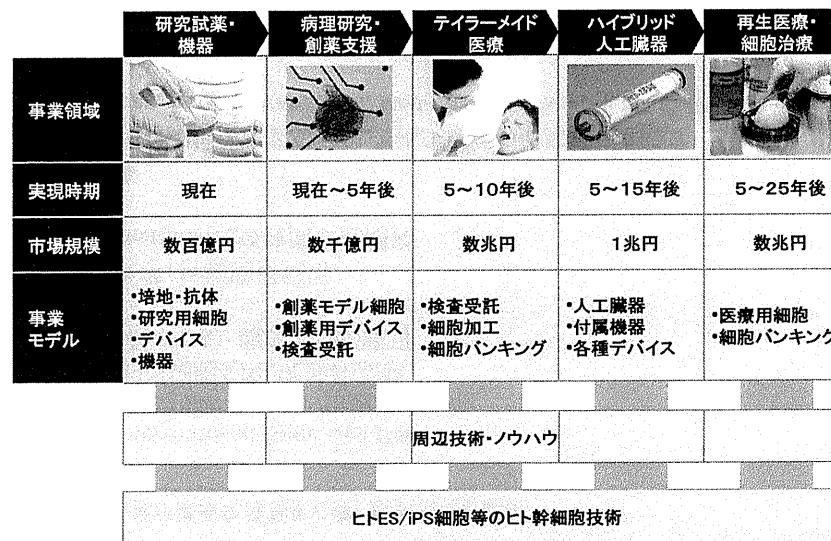


出典: 特許庁「平成19年度特許出願技術動向調査報告書(幹細胞関連技術)」; 特許庁「iPS細胞関連技術及びヒトES細胞関連技術に関する特許出願・論文発表の状況について」(2009年4月); ClinicalTrials.gov (2010年8月); NEDO海外レポート NO.1058, 2010.1.20「幹細胞研究の最新状況」をもとに提案者が作成

・ 標準化に向けたフォーラム形成

- ・ UK Stem Cell Bank (UKSCB)
  - National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC)の下部機関
  - 幹細胞の品質管理技術の開発
  - 臨床向けの応用研究に向けた試験の実施
  - ヒトES細胞株の管理と無償供与
- ・ SC4SM (Stem Cells for Safer Medicines)
  - 幹細胞を使った新薬候補物質の毒性試験技術の開発
  - 官民コンソーシアム

出典: 仙石慎太郎, 岡蔵康一, 沖俊彦「幹細胞技術の標準化: 技術分類と検討フレームワークの提案」研究技術・計画学会第25回年次学術大会 (2010)



出典: 横山周史, 仙石慎太郎 (2010)「万能細胞による新しいバイオ産業が始まった - わが国の課題と成功するための条件とは -」産学連携ジャーナル, 6 (10), 26-29.

検討対象の個別最適化、「手段の目的化」に陥る傾向

- ・現時点で存在する多能性幹細胞種(ヒトES細胞やヒトiPS細胞等)の個別各論
- ・ニーズ(事業化の出口)視点から、あらゆる幹細胞種を対象とすべき
  - 組織幹細胞、死亡胎児由来幹細胞:より臨床に近い
  - 誘導神経(iN)細胞:新コンセプト(iPS細胞を経ずに分化)

標準の「種類」が限定される傾向

- ・研究視点の技術論のみが検討の中心(細胞株のキャラクタリゼーションのための評価技術の確立や実験プロトコルの統一等)
- ・製品・サービス・システムを包含した標準化の検討が必要
  - ビジネス・システムを連結するプロセス技術(=垂直互換性)
  - 製品・サービス・コンポーネントの質的要件(=質的標準)

出典: Sengoku, S., Sumikura, K., Oki, T., Nakatsuji, N., Redefining the Concept of Standardization for Pluripotent Stem Cells, Stem Cell Reviews and Reports 7(2):221-226 (2011)

大学・産業界が標準化運動を主導、規制当局が認証

- ・ Wisconsin International Stem Cell Bank
  - 非営利研究機関WiCell: ヒトES細胞の頒布
  - Geron: ヒトES細胞を用いた臨床試験
  - 医薬食品局(FDA): 臨床開発の認可
- ・ ハーバード大学(幹細胞研究所)
  - 英GlaxoSmithKlineとの共同研究開発
- ・ 民間企業等
  - Pfizer: 英ケンブリッジ大学と連携して再生医療の研究拠点を設立
  - CDI, iPierian, Fate Therapeutics, ModeRNA Therapeutics等のVB

出典: 仙石慎太郎, 隅蔵康一, 沖俊彦「幹細胞技術の標準化: 技術分類と検討フレームワークの提案」研究技術・計画学会第25回年次学術大会(2010)

標準化フレームワーク(仮説的):

	<i>De facto</i> 標準(事実上の標準) ・独自かつ国際的競争優位を担保できる技術群	コンセンサス標準 ・国際的枠組みのもとで開発される技術群	<i>De jure</i> 標準(規格標準) ・日本・海外の規制に対応した技術群
質的標準 ・品質保証に関する技術	標準のアプローチ →		
互換性標準(垂直) ・異種製品間の互換技術	標準の分類 ↓		
互換性標準(水平) ・同種製品間の互換技術			

出典: 仙石慎太郎, 隅蔵康一, 沖俊彦「幹細胞技術の標準化: 技術分類と検討フレームワークの提案」研究技術・計画学会第25回年次学術大会(2010); 日置弘一郎・川北真史編著『日本型MOT 技術者教育からビジネスモデルへ』p.138をもとに筆者作成

幹細胞の標準化の取り組み(4/4): 日本

ヒト誘導多能性幹細胞(iPS細胞)を中心とした標準化が先行

- ・ 文部科学省「iPS細胞等研究ネットワーク」
  - 同省管轄のiPS細胞研究に関する事業参画機関間の連携
  - 研究情報やMTの体制構築
- ・ ヒトES細胞研究に対する過剰規制
  - 世界で最も厳しい作出・運用基準
  - マウス及びヒトiPS細胞の発明、過大な期待感

出典: 仙石慎太郎, 隅蔵康一, 沖俊彦「幹細胞技術の標準化: 技術分類と検討フレームワークの提案」研究技術・計画学会第25回年次学術大会(2010)



- ・ 確立手法の相違が顕著
  - 培養環境
  - 脱分化に用いる誘導因子
  - 誘導因子の導入方法等
- ・ ゲノムの異常性、ヒトES細胞との相違
  - ヒトiPS細胞のゲノム・エピゲノムの不安定性や不完全性
  - 潜在的ながん原性
- ・ 英国・欧州を中心に、コンセンサス標準形成の動きが顕在化
  - Stem Cells for Safer Medicine (SC4SM)
  - IMI (Innovative Medicines Initiative)/hiPS cellsコンソーシアム

出典: 仙石 慎太郎, 隅蔵 康一, 沖 俊彦, 幹細胞技術の標準化と知財形成の国際動向, 日本知財学会第9回年次学術研究発表会 (2011年6月)

	<b>De facto標準(事実上標準)</b> ・ 独自かつ国際的競争優位を担保できる技術群	<b>コンセンサス標準</b> ・ 国際的枠組みのもとで開発される技術群	<b>De jure標準(規格標準)</b> ・ 日本・海外の規制に対応した技術群
<b>質的標準</b> ・ コンポーネント技術	<b>最高品質の製品・サービス</b> ・ バイOTEック企業-製薬企業の垂直連携(CDI-Roche) ・ 再生医療用途のヒトES細胞株のビルオーバー(WiCell) ・ 「無限規格品」の生成	<b>汎用性の高い要素技術</b> ・ 幹細胞株に関するフォーラムの形成と検討着手 (ISCI, ISCBI) ・ ヒト幹細胞製品の製造・安定供給システムの開発・提供	<b>支援的技術・ノウハウ</b> ・ 規制ガイドライン対応の検討着手 (EMA) ・ 治験の監督(FDA)
<b>互換性標準(垂直)</b> ・ プロセス技術	<b>十分な要求品質確保のためのプロセス技術</b> ・ 低分子化合物によるrobustな分化・誘導方法 ・ 安定・安全なヒト幹細胞の作出方法	<b>必要な要求品質確保のためのプロセス技術</b> ・ ヒトES/iPS細胞の標準プロトコル (ISCI)	<b>規制・ガイドライン対応のためのプロセス技術</b> ・ プロセス管理(GMP)
<b>互換性標準(水平)</b> ・ 評価技術	<b>十分な要求品質確保のための評価技術</b> ・ 効率的・効果的な細胞品質評価手法	<b>必要な要求品質確保のための評価技術</b> ・ ヒトES/iPS細胞の評価系 (SC4SM, IMI)	<b>規制・ガイドライン対応のための評価技術</b> ・ 規制ガイドライン対応の検討着手 (EMA)

出典: 仙石 慎太郎, 隅蔵 康一, 沖 俊彦, 幹細胞技術の標準化と知財形成の国際動向, 日本知財学会第9回年次学術研究発表会 (2011年6月)



- ・ 重要な垂直互換性標準
  - ヒトES/iPS細胞から、心筋、神経、肝、血球細胞等への誘導
  - 多能性幹細胞から体性幹細胞の分化・誘導
    - ・ 例: ES細胞から神経幹細胞株への分化誘導方法の開発
    - ・ 安全性の高い各種ヒトES細胞由来神経細胞の安定供給に途
    - ・ 神経幹細胞で確立された技術群との結合
  - ダイレクト・リプログラミング
- ・ 水平・垂直互換性標準の同時確立の動き
  - 低分子化合物等による「頑健(robust)」な分化・誘導
    - ・ 垂直: 再現性(常に安定した分化・誘導をあたえる因子)
    - ・ 水平: 汎用性(ES/iPS細胞に共通にはたらく因子)

出典: 仙石 慎太郎, 隅蔵 康一, 沖 俊彦, 幹細胞技術の標準化と知財形成の国際動向, 日本知財学会第9回年次学術研究発表会 (2011年6月)を著者改変



- ・ 多能性幹細胞のゴールド・スタンダード
- ・ 米国: 臨床応用によるデファクト標準形成
  - ウィスコンシン大学・WARF/WiCell
  - Geron
- ・ 欧州: フォーラム/コンセンサス標準の形成努力
  - International Stem Cell Initiative (ISCI)
    - ・ 幹細胞研究の基盤整備
    - ・ ヒトES細胞の基礎研究と応用の信頼性向上
    - ・ ヒトES細胞株として満たすべき特徴や基準について検討
  - International Stem Cell Banking Initiative (ISCBI)
    - ・ ヒトES細胞株のバンキング機能
    - ・ ヒトES細胞株の質的標準における最小標準の設定
    - ・ 世界の異なる機関で作出される細胞株のデータを比較する基準の策定
    - ・ ヒトES細胞株を国際的に技術移転するための体制・ガイドラインの構築

出典: 仙石 慎太郎, 隅蔵 康一, 沖 俊彦, 幹細胞技術の標準化と知財形成の国際動向, 日本知財学会第9回年次学術研究発表会 (2011年6月)



1. 標準化戦略の立案・技術開発ターゲットの選定
  - デジュリ標準は未形成(但しFDA/EMAが主導傾向)
  - デファクト標準は未形成(突出したプレイヤーは存在せず、カスタマーとの垂直連携も限定的)
  - コンセンサス形成体がコンセンサス標準形成を推進(標準化ステークホルダーとの連携、デジュリ標準形成への貢献)
  - → 日本勢のR&Dの注力領域の特定
    - ・ 質的標準のデファクト標準化技術
    - ・ 垂直互換性のデファクト標準化技術
2. コンセンサス形成体への参画(或いは設立)
  - 許認可機関とカスタマー基盤の脆弱性(特に国際的カバレッジ)
  - 国際的に通用するコンセンサス形成体は存在せず
  - → コンセンサス標準形成における国際連携の推進
3. プラットフォーム製品/サービスの開発
  - → 既存の各種標準と整合した、統合的・実践的な「システム」の開発と提供

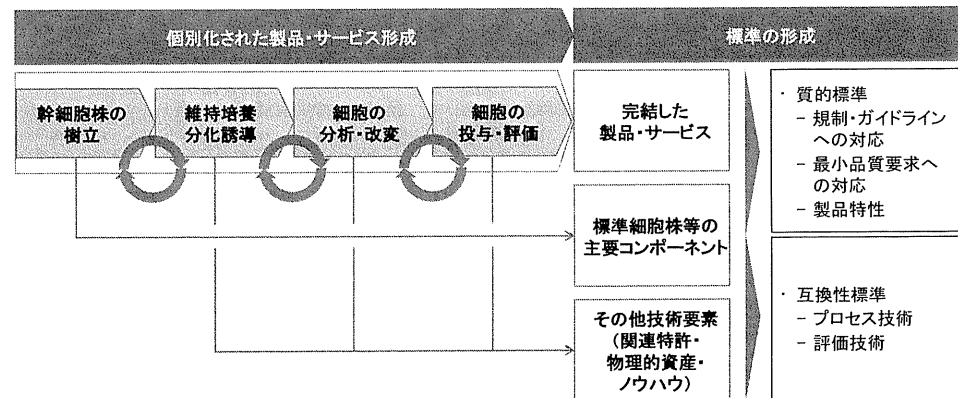


- ・ 重要な水平互換性標準
  - 幹細胞種間の比較(例:ヒトES/iPS細胞間)
  - 幹細胞株間の比較(例:ヒトiPS細胞株間)
  - 分化誘導後の細胞の比較(例:幹細胞由来神経細胞)
- ・ 2010年後半から2011年初頭にかけて著しい進展
  - ゲノミクス、エピゲノミクス、遺伝子発現解析に基づく幹細胞種・株間比較評価軸の設定と評価コンセプトを提案
  - 発現解析に基づく、ヒトES/iPS細胞由来内皮細胞の相違を検証
  - ゲノムワイドのエピゲノム解析によるES/iPS細胞の特性を分析し、複数のiPS細胞株間のバリエーションの度合いを精査、ハイスループット化の方策を議論
  - ヒトiPS細胞株の分化能の安定性を検証
- ・ 今後は統合的な品質評価システムの開発が必要
  - 確立済み・確立中のコンセンサス標準を踏襲
  - ハードウェア、試薬類、ソフトウェアを統合した「システム」
  - 実践性の追求

出典: 仙石 慎太郎, 隅蔵 康一, 沖 俊彦, 幹細胞技術の標準化と知財形成の国際動向, 日本知財学会第9回年次学術研究発表会(2011年6月)を著者改変

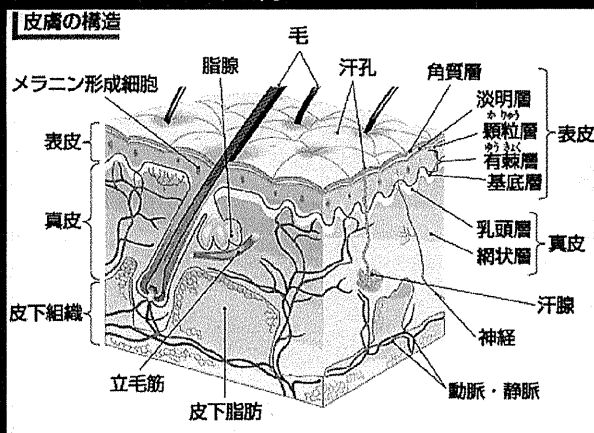
- ・ 世界・国別の取り組み状況のリアルタイムな把握
  - 国際標準化の推進主体(例:ISCI)への参画
  - 代表的な知的・産業クラスターにおける動向の調査
- ・ 標準化の対象のより詳細な把握
  - 論文、特許・ノウハウ、技術要素、製品・サービスの生成状況の把握
  - サイエンス・リンケージ分析に基づく技術系譜の理解
- ・ 研究開発、「ものづくり」との整合
  - 許認可・審査基準に関する規制監督機関間のハーモナイゼーション
  - 強いシーズ創出企業、ユーザー企業との連携、外部性の発揮
  - 日本の持てる強みを活かし、世界最高品質の達成を目指した取り組みの推奨

- ・ 特定の製品・サービスが市場に受け入れられる個別化(individualization)
- ・ コア要素技術が標準として確立される標準化(standardization)



出典: 仙石慎太郎, 隅蔵康一, 沖俊彦「幹細胞技術の標準化:技術分類と検討フレームワークの提案」研究技術・計画学会第25回年次学術大会(2010)

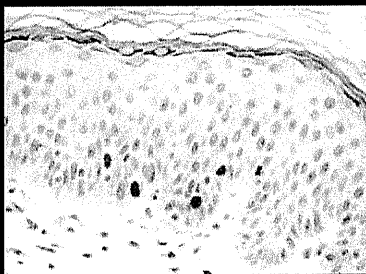
## 皮膚とは？



goo websiteより

皮膚は表皮と真皮及び皮膚付属器から構成される、最大の器官である。皮膚には外部環境から体内を保護するという重要な役割があり、全身熱傷で、広範囲の皮膚欠損が生じた場合には、体液の漏出、感染のため生命の危機となる。

## 表皮



染色されている細胞 (BrdU) が表皮幹細胞と呼ばれる。本当の幹細胞は毛のバルジにある。

表皮細胞 (基底層、有棘層、顆粒層) と角質層からなる。  
体液の漏出を防ぎ、外界からの細菌、異物の侵入を防ぐ。  
厚さは数100  $\mu$ m程度、力学的強度はない。  
28日程度で基底層から、角質層に分化している。  
培養表皮でほぼ完全な再生可能。

## 人工真皮および人工真皮を用いた再生医療

京都大学形成外科  
森本尚樹

## 今回の内容

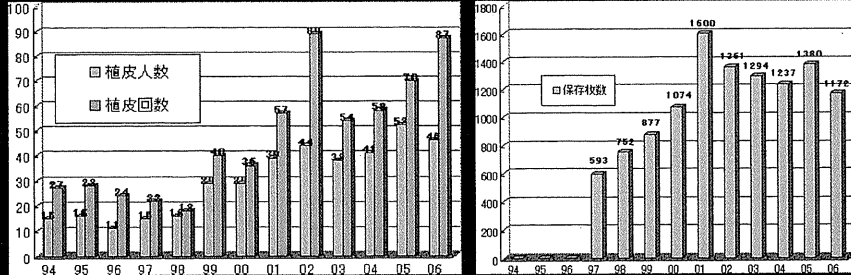
- ・皮膚とは？
- ・植皮術 (皮膚移植術) の実際
- ・培養皮膚の分類
- ・培養皮膚の歴史
- ・現在製品化されている培養皮膚製品
- ・京大の取り組み (糖尿病性潰瘍とは？ 培養真皮、諸問題の解決ここに至る過程)
- ・今後の展開

## 自家皮膚移植と同種皮膚移植

自家皮膚:自分の組織であり、永久生着

同種皮膚:一時的に生着、2-3週で拒絶されるが、真皮の一部は生着するとされている。同種皮膚+自家皮膚移植、同種皮膚+自家培養表皮という二段階の治療が必要。

日本スキンバンクネットワークHPより



一部保険適応が認められ、一時の危機的状況からは脱出しかし、ドナー不足が原因で常に在庫は少ない。

## 培養皮膚の歴史

- 1975年 Rheinwald, Greenら3T3細胞をfeeder layerとし表皮細胞を生体外で培養することに成功。ついで培養表皮シート作製した
- 1980年 Yannas, Burkeにより二層性人工真皮作製
- 1981年 Bell型培養皮膚(複合型培養皮膚)
- 1981年 O'Connorらにより3T3フィーダーレイヤー法による培養表皮シートが初めて熱傷患者に臨床的応用された
- 1985年 本邦で初めて、聖マリアンナ医科大学の熊谷らにより培養表皮が臨床応用された
- 1987年 Biosurface Technology Inc.設立、米国で培養表皮企業化
- 1993年 本邦で二層性人工真皮(Terdermis<sup>®</sup>, Pelnac<sup>®</sup>)発売
- 1996年 米国で二層性人工真皮(INTEGRA<sup>®</sup>)発売
- 1997年 Gengyme Biosurgery. 自家培養表皮Epicel<sup>®</sup> 発売
- 1998年 Organogenesis Inc. 複合型培養皮膚APLIGRAF<sup>®</sup> 発売
- 1999年 培養皮膚企業化をめざすJTEC(Japan tissue engineering)設立
- 2000年 厚生労働省ミレニアムプロジェクト(北里大、培養真皮臨床応用)
- 2001年 Advanced Tissue Science Inc. 培養真皮Dermagraft<sup>®</sup> 発売
- 2007年 日本初の培養表皮製品、自家培養表皮ジェイス<sup>®</sup>が承認

## 真皮

コラーゲン、弾性繊維と細胞外マトリックスからなり、皮膚の弾力性力学的強度を保っている。毛、汗腺、脂腺などの皮膚付属器も含まれる。線維芽細胞は真皮を構成する主たる細胞。厚さは1mmから数mm程度。血管、神経も終末が存在する。

表皮はほとんどが細胞から成り立つが、真皮には細胞はほとんど含まれない。真皮は再生しない。  
表皮を再生させる母床としては最適。

## 植皮(皮膚移植)の分類

植皮とは

自分の皮膚を創部に移植すること。

他人の皮膚(同種皮膚)は一時的には生着するが3~4週で拒絶される。

植皮の種類

全層植皮

皮膚全層の植皮。外観、質感はよいが、採取できる皮膚に限界がある。厚さは採皮部位により異なる。

分層植皮

表皮と真皮の一部を含む植皮。厚い皮膚ほど外観、質感はよい。薄いほど、皮膚採取部位の上皮化が早い。厚さは10/1000~40/1000inch(0.25~1.00mm)程度、採皮部を上皮化させるならば15/1000inch程度の厚さとする。

皮膚が足りない場合の植皮

網目植皮(mesh skin graft)、島状植皮(patch graft)

## 1. 表皮(自家培養表皮、CEA:Cultured Epidermal Autografts)

Products	Company	Country	Year	
Epicel <sup>®</sup>	Genzyme BioSurgery	US	1987	Cultured epidermal sheets using Dr. Green's methods
Epibase <sup>®</sup>	Genévrier Laboratories	France	1988	Cultured epidermal sheets using Dr. Green's methods
LASERSKIN <sup>®</sup>	Fidia Advanced Biopolymers	Italy	1998	Epidermal cells + hyaluronic acid
BioSeed-S <sup>®</sup>	BioTissue Technologies	Germany	2000	Autologous Epidermal cell sheets + fibrin glue
EpiDex <sup>®</sup>	Modex	Switzerland	2002	Epidermal cell sheets from hair follicle cells
Holoderm <sup>®</sup>	Tego Science	Korea	2002	Autologous cultured epidermis using Dr. Green's methods
Jace <sup>®</sup>	J-TEC	Japan	2008	Autologous cultured epidermis using Dr. Green's methods

培養表皮で製品となっているのは自家のみ

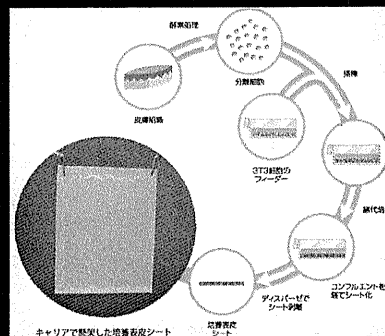
## 培養皮膚の分類

- ・ 培養表皮(表皮細胞が重層化し、シート状になったもの)
  - 自家培養表皮
  - 同種培養表皮
- ・ 培養真皮(足場scaffoldに皮膚線維芽細胞を播種、培養したもの)
  - 自家培養真皮
  - 同種培養真皮
- ・ 複合型培養皮膚(表皮細胞、線維芽細胞共に含むもの)
  - 自家培養皮膚
  - 同種培養皮膚

自家細胞は生着を目指す  
同種細胞は生着しない：創傷被覆材

## Green's methods

1975年にHoward Green教授らによって初めて報告された方法で、数cm<sup>2</sup>の皮膚組織から数週間で体表面積以上の培養表皮を得ることが可能である。  
Epicel<sup>®</sup>では1987年以降、約1300症例に使用されたと報告されている。



JTEC Websiteより

培養方法としては、この方法がStandardである。だが、後に以下の動物由来物質の安全性が問題とされた。

- ・3T3feeder cells マウス由来細胞、放射線照射し増殖能はない。
- ・Fetal Bovine serum 細胞培養に必要
- ・Trypsin ブタ膵臓由来酵素
- ・Chorera toxin

## 現在市販されている製品

- 1.表皮(自家培養表皮、CEA:Cultured Epidermal Autografts)
- 2.真皮相当品(Dermal Substitutes)
- 3.培養皮膚(Cultured Skin Substitutes)
- 4.細胞治療(fibroblast)

自家培養表皮は安全とは思われる。  
(2000例近くの症例数でSCC発生は1例のみ、他に重篤な有害事象報告なし)

ただし、

- ・動物由来物質は培養過程に用いない方が良い  
(日本も使用禁止はされていない)
- ・3T3細胞を用ると、自家細胞でも異種移植と見なす(FDA)



Epicel®は自家培養表皮であるが、異種移植としてFDAに承認された。  
(2007年)

## 2. 真皮相当品 (Dermal Substitutes)

1. 動物由来
2. ヒト由来

## 動物由来物質を使うことの問題点

1. 未知の感染症の可能性？
2. 動物由来物質を原因としたアレルギー反応
3. 培養細胞の腫瘍原性(悪性腫瘍の発生)？

1. 未知の感染症の可能性？  
報告はない。

2. 動物由来物質を原因としたアレルギー反応

- ・ FCS入りの培地で培養したリンパ球を移植した際に4-12時間後に過敏反応(発熱、頭痛、血圧低下)を生じた。

Selvaggi TA, Walker RE, Fleisher TA.  
Development of antibodies to fetal calf serum with arthus-like reactions in human immunodeficiency virus-infected patients given syngeneic lymphocyte infusions. Blood 1997;89:776-779.

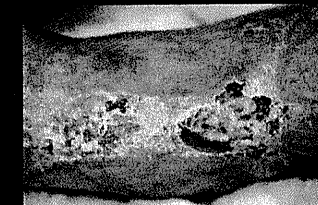
- ・ FBSで培養した筋細胞を心筋梗塞部分に移植した患者が心室性不整脈で突然死した。  
Chachques JC, Herreros J, Trainini J et al.  
Autologous human serum for cell culture avoids the implantation of cardioverter-defibrillators in cardiac myoplasty. Int J Cardiol 2004;95(suppl 1):S29-S33.

3. 培養細胞の腫瘍原性(悪性腫瘍の発生)？

SCC(Squamous cell carcinoma)の発生が1例でのみ報告されている。

34歳男性、ガス爆発により95%熱傷受傷、分層植皮と培養表皮で治療を受けた。13年後、培養表皮移植部分に、8か月の間に4ヶ所にSCC、1ヶ所でverrucous carcinomaが発生した

Graft Site Malignancy following Treatment of Full-Thickness Burn with Cultured Epidermal Autograft  
Plastic and Reconstructive Surgery 114(5), October 2004, pp 1215-1219



膝窩部

## 2. ヒト由来

Products	Company	Country	
Alloderm®	KCI/Ilfe Cell	US	Acellular dermal matrix from donated human skin tissue, freeze-dried
DermaMatrix®	Synthes	US	an allograft derived from donated human skin. The epidermis and all viable dermal cells are removed while maintaining the original dermal collagen matrix to minimize inflammation or rejection at the surgical site.
SUREDERM®	HansI Bioed	Korea	Human decellularised dermis, freeze-dried
EPIFLEX®	Dizg German Ins.	Germany	Human, decellularised skin, freeze-dried
GAMMAGRAFT™	Promethean Lifesciences	US	irradiated human skin allograft
Gyaderm™	Euro Skin Bank	Europe	NaOH for the de-cellularization of human donor skin preserved in 85% glycerol

基本的に分層植皮と同時(一期的手術)を行う。  
日本ではスキンバンクが崩壊寸前のため、製品化は難しい

## 1. 動物由来

Products	Company	Country	Origin	
Integra®	Integra Lifesciences	US	Bovine	bi-layer matrix consisting of a collagen layer and a silicone sheet
Pelnac®	Gunze Ltd.	Japan	Porcine	bi-layer matrix consisting of a collagen layer and a silicone sheet
Terudermis®	Olympus terumo Biomaterials	Japan	Bovine	bi-layer matrix consisting of a collagen layer and a silicone sheet
Renoskin®	Perouse Plastie	France	Bovine	bi-layer matrix consisting of a collagen layer and a silicone sheet
HYALOMATRIX®	Fidia Advanced Biopolymers	Italy	Avian	a three-dimensional, non woven hyaluronan matrix layered on a transparent silicone membrane.
MATRIDERM®	Dr Suwelack Skin&Health Care AG	Europe	Bovine	acellular three-dimensional matrix is composed of collagen I, III, V fibrils coated with elastin (1mm thickness)
E-Z DERM™	Brennen Medical	US	Porcine	Frozen irradiated porcine xenograft with a dermal and epidermal layer.
MEDISKIN™	Brennen Medical	US	Porcine	Shelf storable porcine xenograft
OASIS®	OASIS burn matrix	US	Porcine	porcine-derived acellular small intestine submucosa

## 3. 培養皮膚 (Cultured Skin Substitutes)

Products	Company	Country	
DERMAGRAFT®	Advanced Biohealing	US	composed of human neonatal fibroblasts grown on a PGA Vicryl mesh
DERMAGEN®	Genevrier	France	neonatal fibroblast-seeded sponge composed of collagen and glycosaminoglycans (chondroitins 4 and 6 sulphate), reticulated by ionic bonds with chitosan before freeze-drying
APLIGRAF®	Organogenesis, Inc.	US	bilayered tissue-engineered product consisting of a bovine collagen matrix with neonatal fibroblasts, overlaid by a stratified epithelium containing living keratinocytes

すべて同種線維芽細胞、同種表皮細胞を使用  
基本的に創傷被覆材

### 1. 二層性人工真皮(二期的手術を行うもの)

Integra®, Pelnac®, Terudermis®, Renoskin®, HYALOMATRIX®  
(ピンク字のものは単層タイプあり)

### 2. 単層性(植皮と一期的に行う) MATRIDERM®

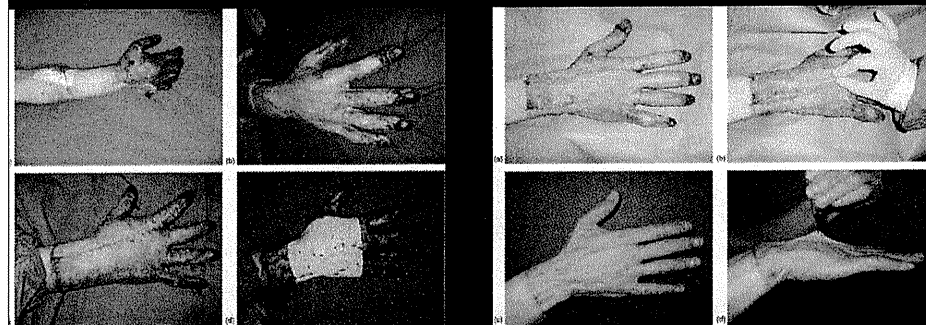


Fig. 1 - (a) Full thickness burn injury of the hand. (b) Debridement. (c) Matriderm is applied on the dorsum of the hand. (d) Immediate skin grafting.

Fig. 2 - (a) Appearance 11 days post-operative. (b) 11 days after surgery, raising the hand on the dorsum of the hand. (c) Follow up 3 months after surgery. (d) Excellent pliability 3 months after surgery.

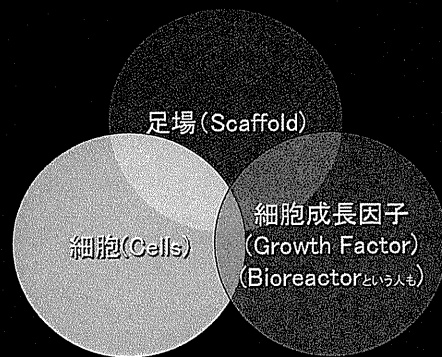
First experiences with the collagen-elastin matrix Matriderm as a dermal substitute in severe burn injuries of the hand. Burns. 2007 May;33(3):364-8. Epub 2007 Jan 22.

## 現在市販されている3種類の二層性人工真皮

製品名	ペルナック™	テルダーミス™	インテグラ™
企業名	ゲンゼ(株)	オリンパステルモバイオマテリアル(株)	インテグラライフサイエンス社
基材	アテロコラーゲン(ブタ腱由来)	繊維性、熱変性アテロコラーゲン(ウシ真皮由来)	ウシコラーゲン(ウシ腱由来)グリコサミノグリカン
架橋	熱架橋、化学架橋	熱架橋のみ	熱架橋、化学架橋
販売国	日本、韓国、中国、ブラジル	日本、韓国、台湾	米国、欧州、韓国など

## 再生医療≒細胞治療

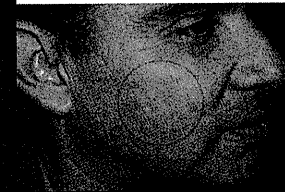
細胞、足場材料、細胞成長因子を組み合わせた再生医療が実用化されつつある。



足場(Scaffold)が重要。  
ペルナックを足場として使用

## 4.細胞治療(fibroblast)

This method, termed the Isologen therapy system, involves a small postauricular punch biopsy, which is used to create an autologous fibroblast cell line through a specific culturing process. These numerically multiplied living autologous fibroblasts are then injected directly into the patient's dermis where it is believed these cells create a continuous protein repair system. Recent studies have demonstrated objectively and subjectively measured improvements in facial contour defects lasting at least 12 to 48 months.



155例中、1例で腫脹あり、その他有害事象なし

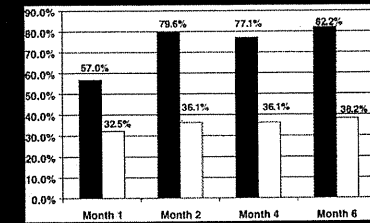
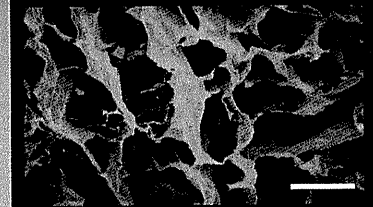
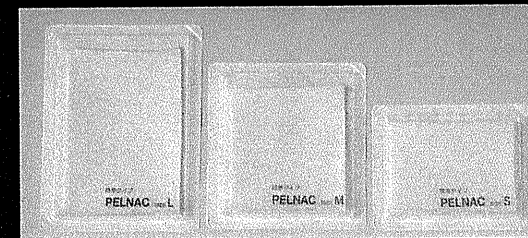


Figure 2. Percentage of responders by visit for all treatment areas. (-) Isologen; (□) placebo.

Autologous cultured fibroblast injection for facial contour deformities: a prospective, placebo-controlled, Phase III clinical trial. *Dermatol Surg.* 2007 Mar;33(3):263-8.

## 二層性人工真皮(ペルナック®)

シリコンシートとコラーゲンスポンジ(平均ポアサイズ90 μm)からなる。皮膚全層欠損、軟部組織欠損部分に貼付すると、毛細血管、線維芽細胞などが侵入し、2~3週間で、真皮様組織が再生される。1993年よりゲンゼ(株)から医療材料として発売されている。

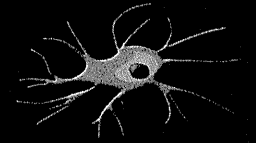


100 μm

1. がん免疫療法のイントロ
2. がん免疫療法のいろいろ
3. 私たちの取り組み

細胞育成学 連続講義 2011

# 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

2011年12月7日

1. がん免疫療法のイントロ
- 2.
- 3.

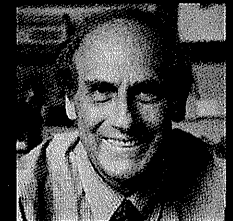
## ノーベル生理学・医学賞 免疫学の3人



Jules Hoffmann  
ショウジョウバエのToll



Bruce Beutler  
哺乳類のToll (TLR)



Ralph Steinman  
樹状細胞



## がん治療法のいろいろ

- 以前からある治療
    - 手術
    - 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
- 免疫療法

## がん治療法のいろいろ

- 以前からある治療
    - 手術
    - 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
- 免疫療法

## 免疫反応の真髄

### 特異性

どのようながん治療が望ましいか

- がん細胞は殺す。
- 正常細胞は殺さない(副作用がない)。

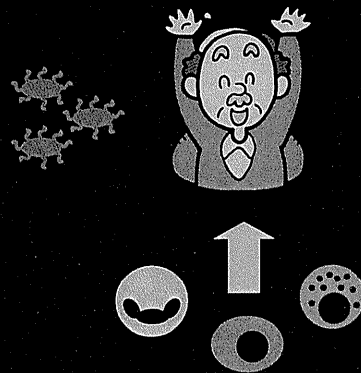
= 特異性が高い



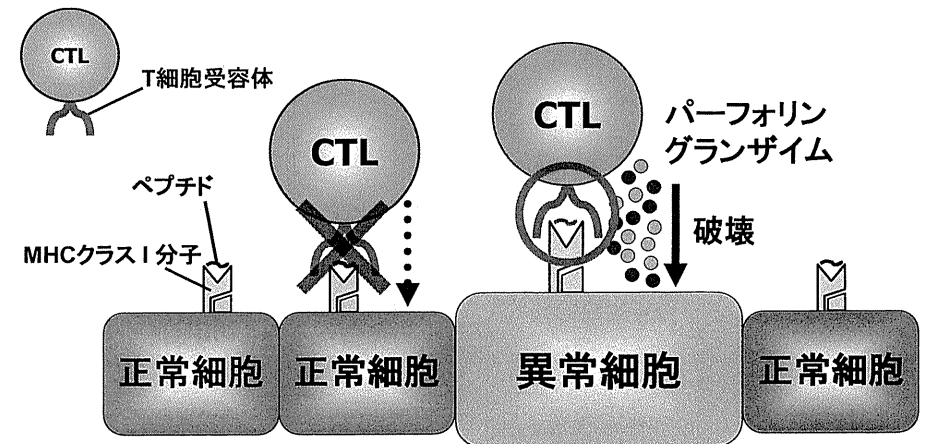
どうすれば  
がんに対する有効なCTL反応を  
起こすことができるか？

## 「免疫」とは？

病原微生物からからだを守るしくみ

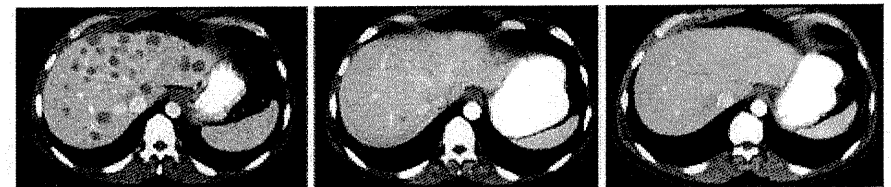


## 細胞傷害性T細胞 (Cytotoxic T Lymphocyte: CTL)



## CTL輸注療法

がん特異的CTLをex vivoで増幅し、輸注



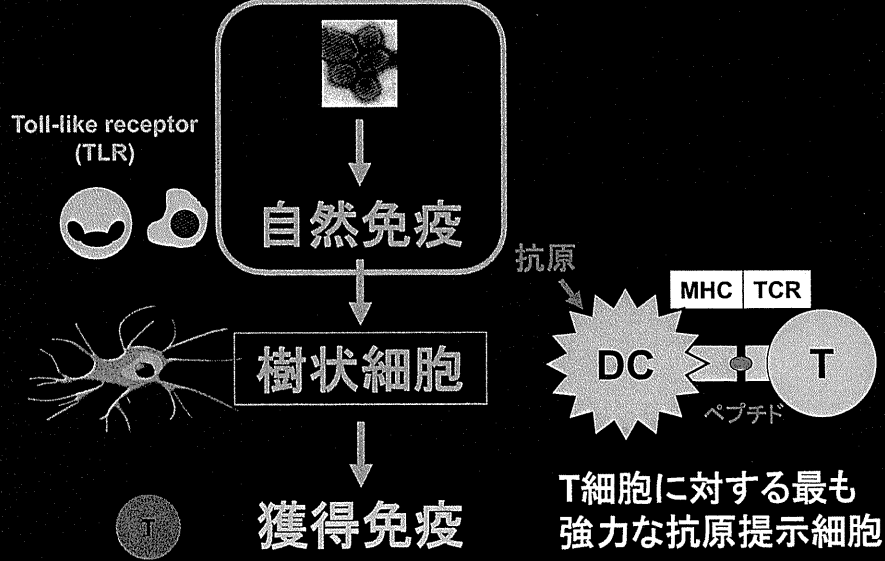
治療前

1ヶ月

18ヶ月

CTLは、がん細胞を選択的に排除できる！  
うまくいけば、理想的ながん治療！

# 免疫反応のエッセンス



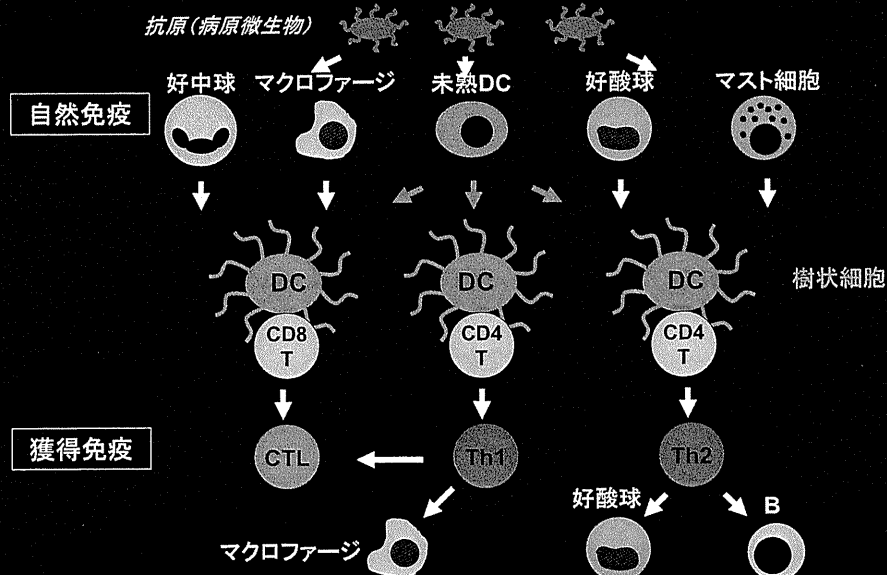
# 免疫系の枠組み

## 感染免疫

VS.

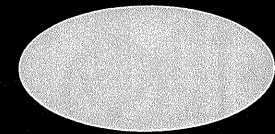
## 腫瘍免疫

# 免疫反応のプレイヤー



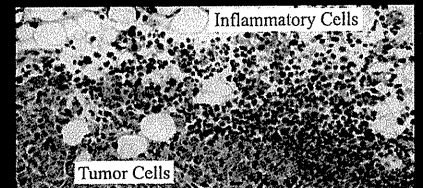
## 病原微生物

## がん

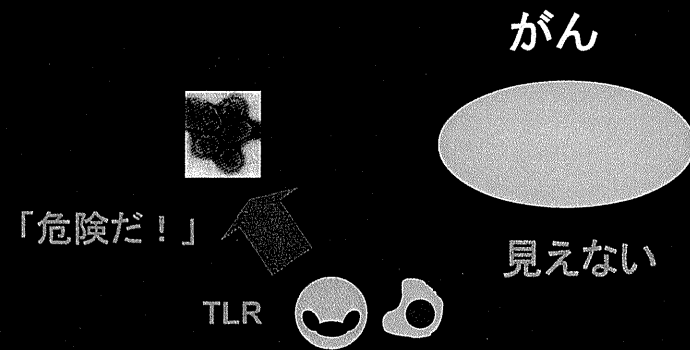


見えない

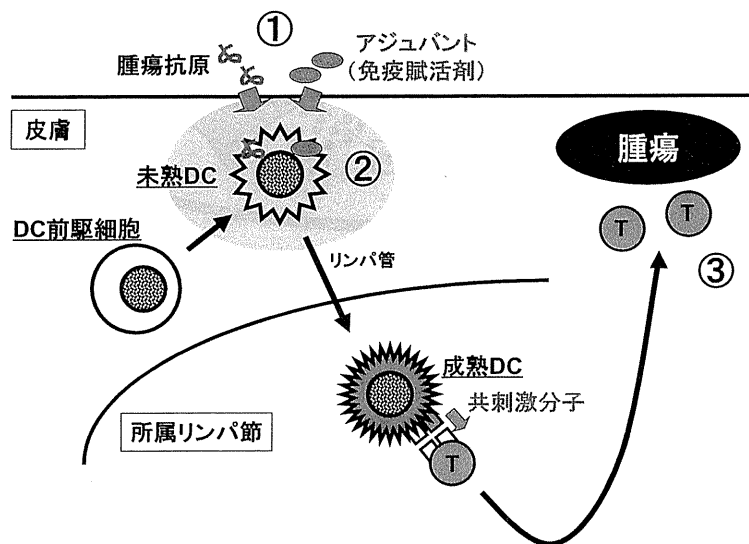
Why?



- 1.
2. がん免疫療法のいろいろ
- 3.



## がん免疫療法



## Coley's toxin がん免疫療法のはじまり

熱処理したレンサ球菌  
+  
熱処理したセラチア菌



William Coley  
(active carrier 1891-1936)

	全症例数	5年無病生存率	無効症例数
軟部肉腫	104	54 (52%)	38
リンパ腫	50	19 (38%)	24
睾丸腫瘍	18	6 (33%)	10