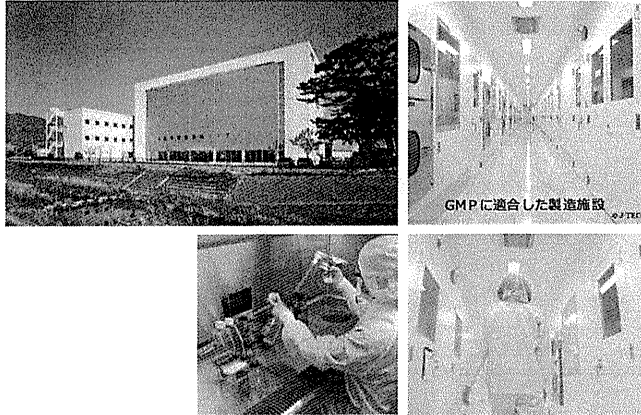


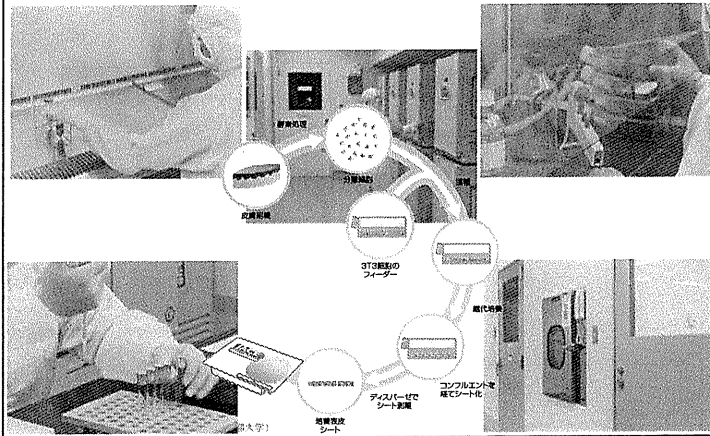
## ⑥ GMP 適合施設の建設



GMPに適合した製造施設

2011/12/21 細胞培養学術協議会 2011 (京都大学)

## ⑥ GMP 適合施設の建設



## ⑤ 製品パッケージと輸送システムの開発

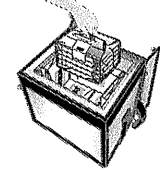
### 輸送システム

ヒト細胞・組織そのものが製品であるため、厳密な貯蔵条件と使用期間を設定

- ・貯蔵条件：10℃～25℃
- ・使用期限：パッケージから56時間

### 断熱輸送容器の開発

- ・10℃～25℃の温度を56時間以上担保できる断熱輸送容器を開発
- ・断熱輸送容器は、電氣的な加温・冷却機能を持っていないが、過酷な条件下でもほぼ一定の温度が保たれる性能を有する
- ・断熱輸送容器に1箱に最大5製品まで梱包

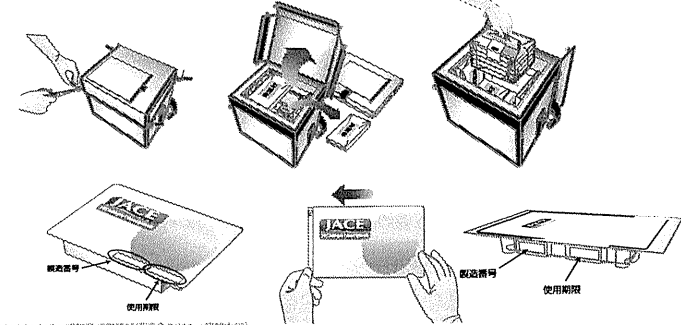


2011/12/21 細胞培養学術協議会 2011 (京都大学)

## ⑤ 製品パッケージと輸送システムの開発

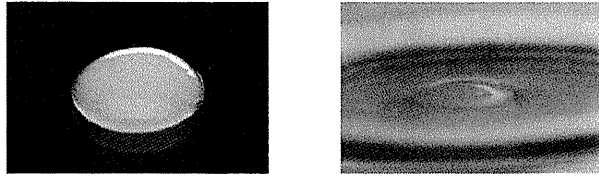
### 断熱輸送容器

- ・取り違え防止のため必ず封印して運搬 → 製品番号と使用期限を確認
- ・断熱輸送容器の中に保温剤とともに梱包



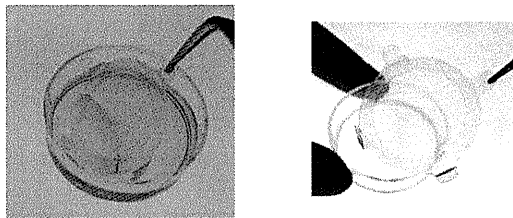
2011/12/21 細胞培養学術協議会 2011 (京都大学)

## 培養軟骨の開発



2011/12/21 細胞培養学国際研究会 2011 (京都大学)

## 培養角膜上皮の開発



2011/12/21 細胞培養学国際研究会 2011 (京都大学)

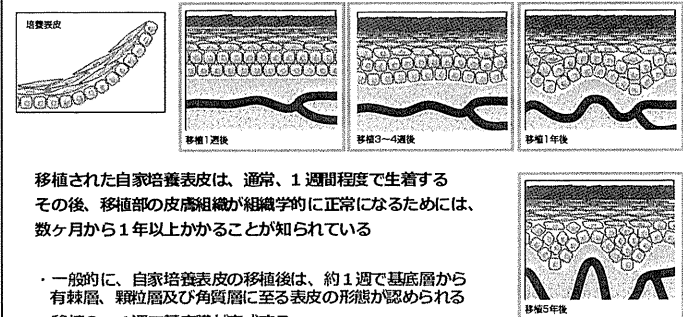
## 承認された自家培養表皮の適応症

自家植皮のための患皮面積が確保できない重篤な広範囲熱傷で、かつ、受傷面積として深達性Ⅱ度熱傷創及びⅢ度熱傷創の合計面積が体表面積の30%以上の熱傷を適応対象とする。

本品はⅢ度熱傷創において、再構築された真皮に適用し、創を閉鎖することを目的とする。真皮の再構築は原則として同種皮膚移植による。深達性Ⅱ度熱傷創への使用は、Ⅲ度熱傷と深達性Ⅱ度熱傷が混在し、分けて治療することが困難な場合に限る。

2011/12/21 細胞培養学国際研究会 2011 (京都大学)

## Green型自家培養表皮の治療経過



移植された自家培養表皮は、通常、1週間程度で生着する  
その後、移植部の皮膚組織が組織学的に正常になるためには、  
数ヶ月から1年以上かかることが知られている

- ・一般的に、自家培養表皮の移植後は、約1週で基底層から有棘層、顆粒層及び角質層に至る表皮の形態が認められる
- ・移植3～4週で基底膜が完成する
- ・移植してから1年後には真皮と表皮の境界に緩やかな波状の表皮突起が形成される
- ・2～5年以内に正常皮膚の形態に似た複雑な表皮突起が構築される

2011/12/21 細胞培養学国際研究会 2011 (京都大学)

2012.1.11

## 免疫不全患者における 感染症の診断と治療

京都大学病院副病院長（感染対策・医療安全担当）  
一山 智

## 公的組織・団体に対する国民の信頼度

- |         |             |
|---------|-------------|
| 1. 病院   | 60.6～ 76.6% |
| 2. 裁判所  | 56.3～ 76.4% |
| 3. 報道機関 | 46.2～ 69.1% |
| 4. 警察   | 35.3～ 58.9% |
| 5. 国会   | 16.8～ 38.3% |
| 6. 中央官庁 | 15.5～ 31.9% |
| 7. 政党   | 9.9～ 31.0%  |

2009 新聞通信調査会



## 生体肝移植後SSIsと二次性菌血症

京都大学病院(111例)

部位	発生数 (患者数)	二次性菌血症 発生数
腹腔内膿瘍	21 (16)	12 (57.1%)
化膿性腹膜炎	20 (20)	10 (50.0%)
胆のう炎	8 (8)	5 (62.5%)
創部化膿	9 (9)	1 (11.1%)
合計	58(53)	28(48.3%)

linuma Y, et al. Transplantation. 2004; 78: 704-9.

## 免疫不全状態の感染症のイメージ



- ◆重篤基礎疾患を有している
- ◆人体や環境は無菌ではない
- ◆耐性菌が蔓延しやすい
- ◆デバイスに菌が定着する

## 感染制御の役割分担

院内感染対策 (ICN)

感染症診療 (ICD)

- ・サーベイランス
- ・職員健康管理
- ・コンサルテーション

- ・感染症の診断及び治療への介入
- ・コンサルテーション

共同領域  
(ICD/ICN)

- ・職員教育/マニュアル作成
- ・感染曝露対策
- ・地域連携

## 感染対策に関わる医師・看護師数

医師

看護師

人数	大学数
1人	13
2人	12
3人	8
4人	5
5人	3
8人	1
専任	23

人数	大学数
1人	27
2人	11
3人	1
4人	2
7人	1
専任	41

ICD・ICN共に専任：23校

2010年 全国国立大学病院

## アウトブレイク事例に対する改善支援(16事例)

年度	大学	事例
2004年	秋田大学	心臓血管外科におけるMRSA及びVREアウトブレイク
2004年	新潟大学	耳鼻咽喉科・産婦人科でのセパシア・セラチア集団発生
2004年	大阪大学	心臓血管外科・小児外科術後患者での多剤耐性緑膿菌アウトブレイク
2004年	京都大学	血液内科における多剤耐性緑膿菌感染アウトブレイク
2005年	鳥取大学	VRE院内感染事例
2005年	金沢大学	術後輸血後HBe抗原陽転事例
2005年	長崎大学	多剤耐性緑膿菌感染症複数発生事例
2006年	高知大学	多剤耐性緑膿菌の院内感染事例
2006年	自治医科大学	Bacillus cereus血液感染症アウトブレイク
2006年	神戸大学	心臓血管外科におけるMRSAアウトブレイク
2007年	大阪大学	気管支鏡を介した多剤耐性緑膿菌アウトブレイク
2008年	札幌医科大学	高度救命救急センターにおける多剤耐性緑膿菌感染多発事例
2008年	山梨大学	多剤耐性緑膿菌多発検出事例
2009年	岐阜大学	心臓血管外科手術後縫隔炎多発事例
2009年	山口大学	心臓外科における術後縫隔炎多発事例
2010年	藤田保健衛生大学	多剤耐性Acinetobacter baumannii複数検出事例

京大病院

計行人  
感染  
多剤耐性緑膿菌で

**院内感染2人死亡**

京都新聞  
2004.9.2

社会の反応

- ◆病気を治すために入院したのに...
- ◆重大な過誤があったのでは？
- ◆発見や公表が遅れたのでは？



環境・器材の汚染により  
MDRP感染リスク↑



環境要因の改善により  
MDRP感染リスク↓

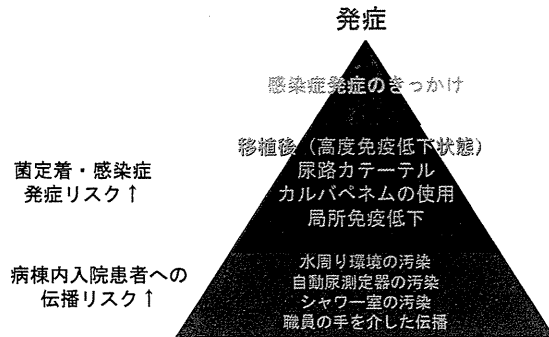


## 症例対照研究（多変量解析）

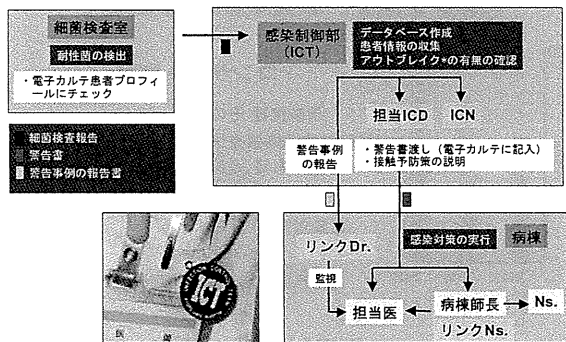
危険因子	P value	Odds ratio	95% CI
造血幹細胞移植 (≤1年)	0.176	5.38	0.47-61.8
カルバペネムの使用 (≥3日)	0.0664	18.28	0.82-406.8
尿道カテ留置	0.0038	59.2	3.7-941.5

\*単変量解析にて有意の危険因子となった3因子について解析を行った

## 多剤耐性緑膿菌 (MDRP) の伝播と感染症発症の要因分析



## リンクDr, Nsへの感染対策の役割分担



## 感染アウトブレイク疑い基準

対象となる耐性菌	病棟別 発生数
MRSA	≥3例/1ヶ月 or ≥6例/3ヶ月
メタロ陽性菌 多剤耐性緑膿菌 ESBL産生菌	≥2例/3ヶ月 or ≥3例/6ヶ月
VRE	検出されれば直ちに

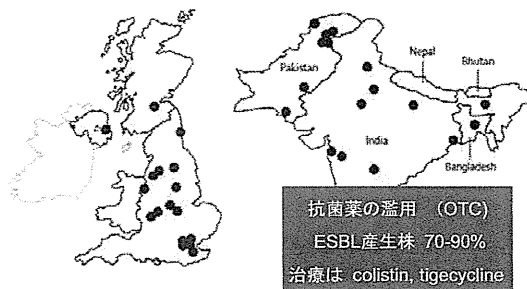
特定の病棟内で特定の耐性菌の検出が増える  
⇒感染伝播の可能性  
⇒ICTによる積極的な介入実施

## ESKAPE

- ◆E: *Enterococcus faecium* (VRE)
- ◆S: *Staphylococcus aureus* (MRSA)
- ◆K: *Klebsiella pneumoniae* (ESBL, KPC)
- ◆A: *Acinetobacter baumannii*
- ◆P: *Pseudomonas aeruginosa*
- ◆E: *Enterobacter* species

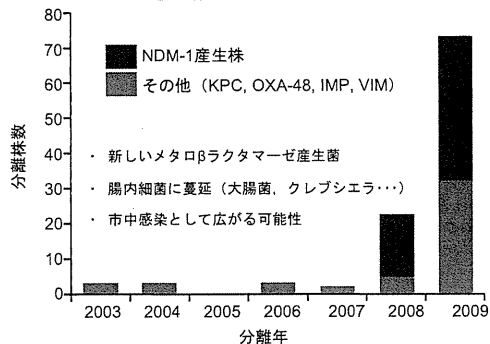
Clin Infect Dis. 2009;48:1-12.

## インド,イギリスにおけるNDM-1産生株の広がり



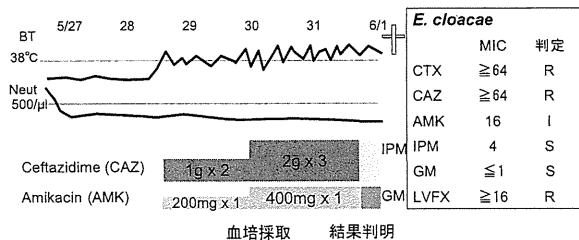
Kumarasamy KK et al. Lancet Infect Dis 2010

### イギリスでの新型NDM-1産生耐性菌の分離



Kumarasamy KK et al. Lancet Infect Dis 2010

### 65歳男性：悪性リンパ腫、化学療法後発熱

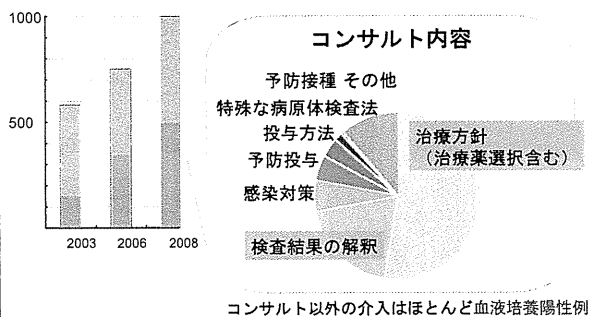


### 診療実績 (2006~2008年)

対象診療科	症例数	患者背景	症例数
血液腫瘍内科	335	術後1月以内	386
移植外科	283	悪性腫瘍	707
免疫膠原病内科	162	腎不全	342
循環器内科	138	免疫抑制	577
小児科	137	CVカテーテル留置	608
泌尿器科	132	移植後	187
消化管外科	123		
産婦人科	119		
その他内科系	589		
その他外科系	480		

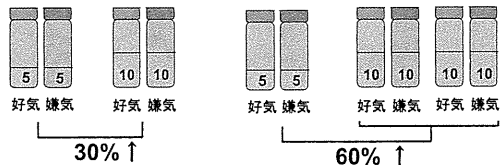
内科:外科=1361 : 1137

### 感染制御部の診療科横断的介入 〜コンサルテーションが増加した〜



### 採血量は？何セット採取？

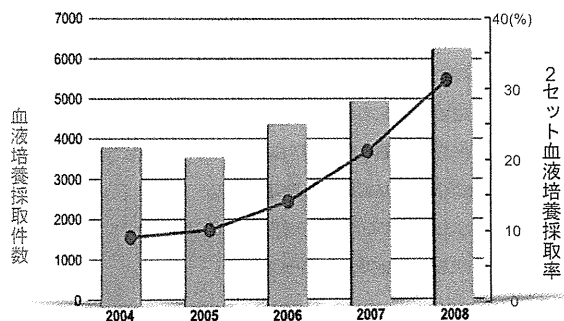
採血量による菌検出の増加率 (CID 2004; 38:1724-1730)

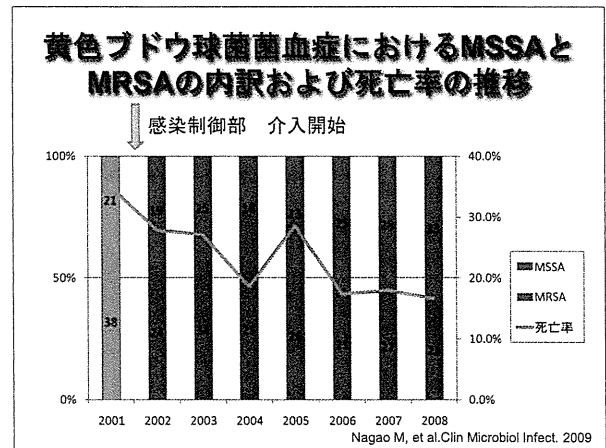
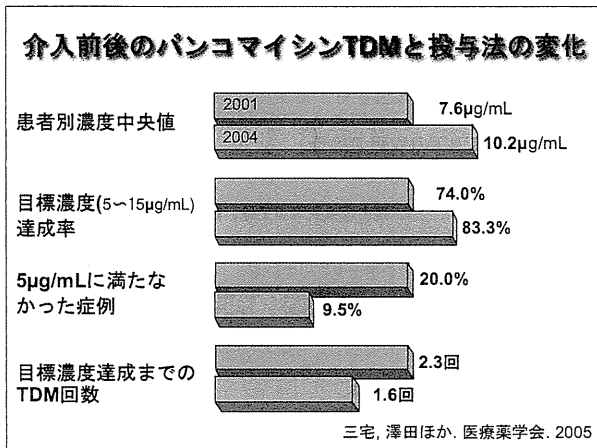
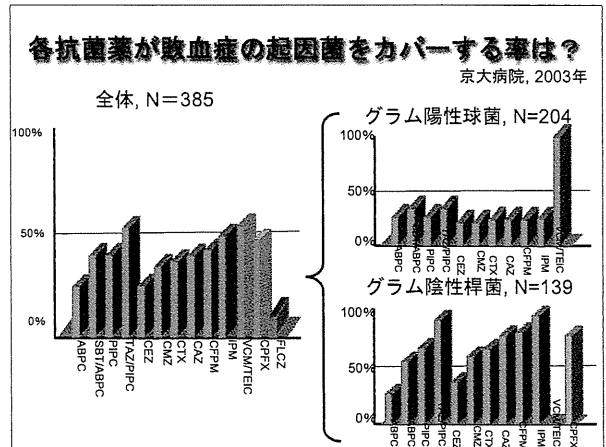
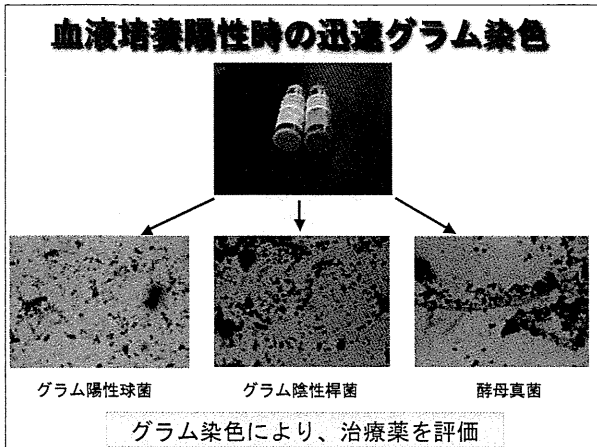


2セット至適量採取で感度・特異度が向上

至適採血量：成人：8-10ml/ボトル  
小児（目安）：年齢×1ml/ボトル

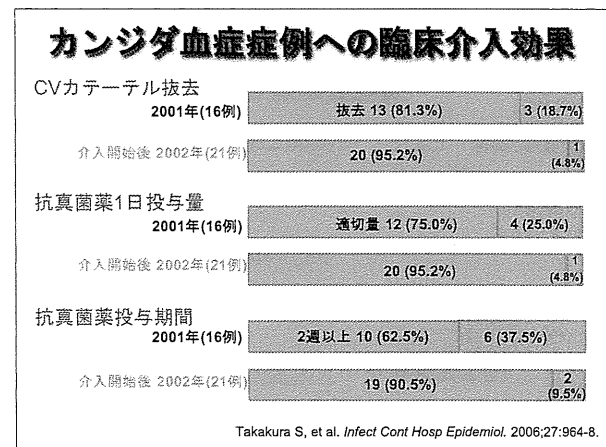
### 京都大学病院における血液培養実施件数





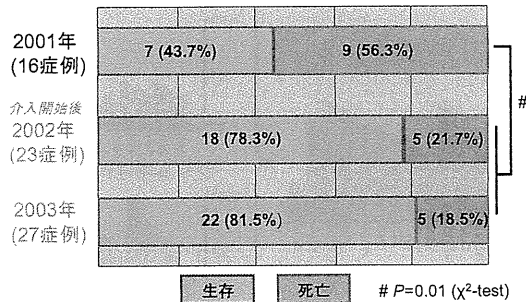
### 菌血症のフォーカスと合併症の有無

	第1期2002-2005 (n = 194)	第2期2006-2008 (n = 152)	P
<b>菌血症のフォーカス</b>			
カテーテル	64 (33.0%)	60 (39.5%)	.26
皮膚軟部組織	42 (21.6%)	33 (21.7%)	1.0
呼吸器	9 (4.6%)	12 (7.9%)	.26
その他	10 (5.2%)	6 (3.9%)	.80
不明	69 (35.6%)	41 (27.0%)	.10
<b>合併症の有無</b>			
感染性心内膜炎(IE)	7 (3.6%)	10 (6.6%)	.22
播種性病変	14 (7.2%)	21 (13.8%)	.09
IEあるいは播種性病変	21 (10.8%)	31 (20.4%)	.01



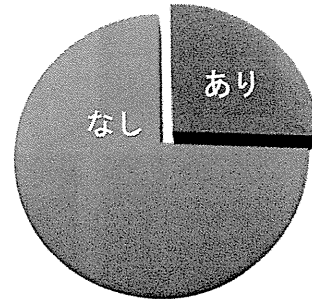
### カンジダ血症症例への臨床介入による 1ヶ月生存率の改善

京大病院, 2001-2003年



Takakura S, et al. Infect Cont Hosp Epidemiol. 2006;27:964-8.

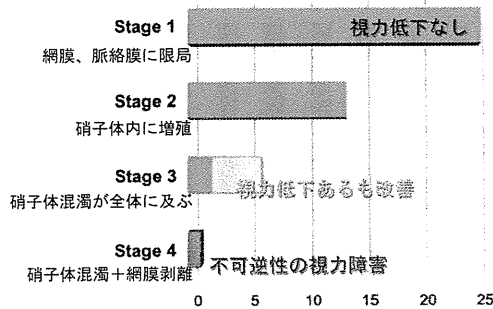
### カンジダ血症の20%以上で...



2006年以降5年間, 全122例中眼科受診した95例, 発症25例

### 眼内炎を認めた例での初回の眼底所見と視覚予後

眼底所見が十分に評価できた23症例 44眼



### 感染防止対策の充実

◆感染症の専門的な知識を有する医療関係職種から構成されるチームによる抗生剤の適正使用の指導・管理等の取組の評価  
[新] 感染防止対策加算 100点

1回/週程度の病棟回診、院内感染状況の把握、抗生剤の適正使用、職員の感染防止等を行う。

[施設基準]

- ① 医療安全対策加算1の届出を行っている。
- ② ・感染症対策に3年以上の経験を有する常勤の医師 } うち1名専従  
・5年以上感染管理に係る経験を有し、6か月以上の } 1名専任  
研修を修了した看護師
- ③ 抗MRSA薬及び広域スペクトラムの抗生剤について届出制又は許可制をとっていること等
- ④ 職員の講習会への参加 (2回/人)

### 管理者が直面するリスク (管理者のぼやき)

医療従事者 1人 : 10年に1回の事故  
×  
従業員 3000人 : 10年に3000回の事故  
↓  
1年に300回の事故

∴ 1日に1回の事故発生のリスクがある

1回の大事故で 100-1 ≒ 0 となる

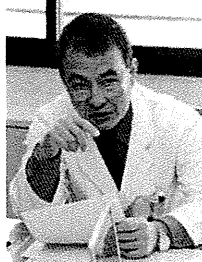
東大病院 永井良三教授 (院長時) 講演より

### インシデントレポート提出の意義

1. 患者安全の確保: 報告された有害事象に病院が速やかに介入することで、患者に部署横断的かつ最適な治療を施すことが可能となる。
2. 事象の共有: インシデントレポートを提出した時点で、個人あるいは単一部門のみの問題ではなく、病院管轄の問題として共有できる。
3. 透明性の確保: インシデントレポートの提出があれば、少なくともその時点で悪質な隠匿や隠蔽の意思がなかったことの証左となる。
4. 正式な支援: 治療支援のみならず、仮に報告症例が係争などに発展した場合においても、病院からの全面的な支援が可能となる。
5. システムの改善: インシデントレポートにて明らかとなった院内システムの不備等に対し、組織的な改善が可能となる。

## 【廣散水点滴】入院直後から不審行動 病院、母親をビデオで監視

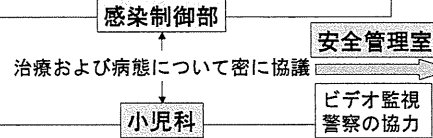
入院直後から母親の不審な行動があった。京都大学医学部付属病院に入院していた1歳7か月の女の子が、点滴の廣散水注入した上で24日、輸入薬製剤で最も有害性の強い薬が投与された。京都府警察に緊急通報された。京都府警察は、京都府立総合医療センターの医師と連携して、緊急対応を行った。京都府警察は、緊急通報を受けた後、京都府立総合医療センターに駆けつけ、緊急対応を行った。京都府警察は、緊急通報を受けた後、京都府立総合医療センターに駆けつけ、緊急対応を行った。



入院中の娘の点滴に異常した水を注ぎた母親が逮捕された。記者の質問に答える京都府警察の1年報記者(左)と4日午後、京都府立病院 (2008.12.24)

## ICT・小児科・安全管理室の 協力によるMSBPの診断

- ・カンジダと非発酵菌複数を含む同時菌血症を説明可能な感染症病態がない
- ・病院検査室の気づき



- ・病態を説明可能な免疫不全疾患がない
- ・専門医の気づき (MSBPの可能性は?)

## 医療事故および院内感染事例の公表基準(私案)

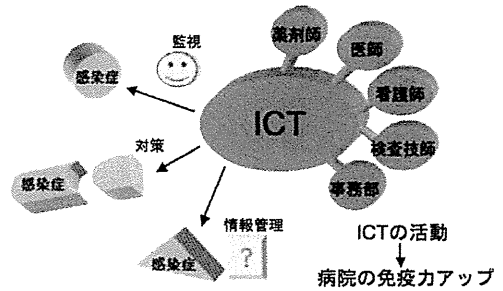
京都大学病院  
神戸市立病院群医療安全会議

		死亡	後遺症	回復(処置要)	回復(処置不要)
逸失	明らか	a	b	c	d
	不明	e	f	g	h
	なし	i	j	k	l
社会的・教育的な見地から公表が必要		m			

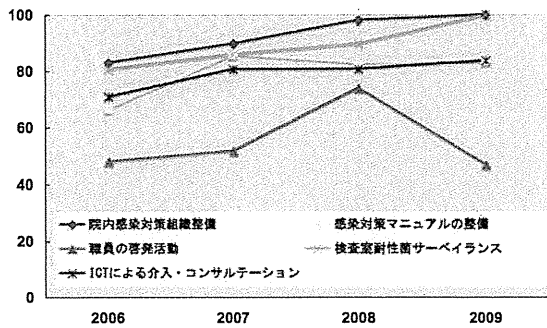
- 原則的にすみやかに公表 a、b、m
- 事例ごとに検討し方針決定 c、e、f、g

国立大学病院長会議提言参照

## 感染対策チーム (ICT) は白血球？

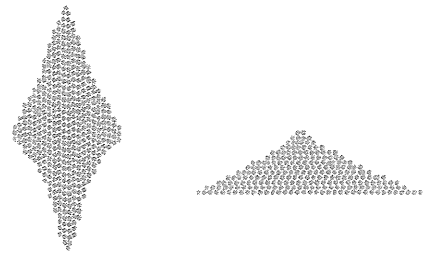


## 感染対策相互チェックの成果



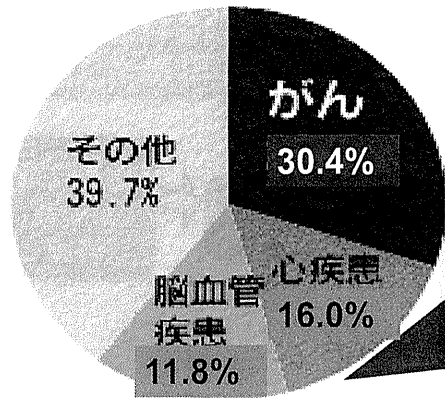
全国国立大学病院

## 先進医療と感染対策・医療安全 「組織マネジメント」



先進医療  
(研究)

感染・医療安全



日本人の死因として  
心血管系疾患が増加し、  
3割に達する

その背景に  
ライフスタイルの欧米化  
・過栄養、運動不足

3

平成18年厚生労働省人口動態統計

急性期の脳血管疾患の死亡率は5%以下、心疾患も高くない。  
発症後、  
Quality of Life (QOL)の低下を伴った長期の医療が必要となり、  
本人、家族、社会、医療費に莫大な負担となる。

### Adipocyte differentiation of human induced pluripotent stem cells

京都大学・医学研究科・内分泌代謝内科・人間健康科学系 細田公則



教授 中尾一和 京都大学内分泌代謝内科糖尿病肥満Gr

准教授(人間・環境学)	林 達也	主任研究員	田中智洋	酒井 建
准教授(探索医療センター)	海老原健	教室助教	富田 努	吉良百合
准教授(TK project)	孫 徹	医員	野口倫生	野村英生
准教授(TK project)	宮澤崇	医員	青谷大介	松原正樹
准教授(滋賀大)	山本祐二		小鳥真司	中根舞子
講師(PMDA)	平田雅一		森 栄作	
院内講師	藤倉純二		井田みどり	
助教(探索医療センター)	阿部 恵		内藤雅喜	
助教	岩倉浩		山本祥子	
助教	日下部 徹			

創薬Gr

講師 勝浦五郎  
山田伸子  
越智ゆかり

内分泌高血圧  
再生医学Gr  
助教 曾根正勝  
研究員 田浦大輔

1

## 心臓や脳の血管の病気の 急性期の死亡率は低い



長嶋茂雄さん



オシム前監督

4

## よくある患者さんの質問

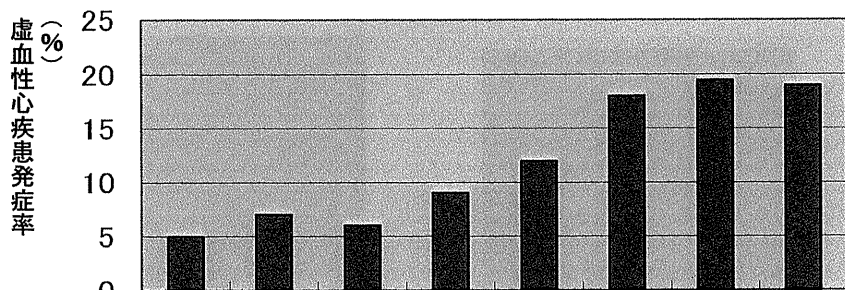
自分は、太く短く生きたいので、脳梗塞や  
心筋梗塞でポックリと死んでも構わない。

自分の好きなようにさせてほしい。

これは、正しいですか？

2

## 血清総コレステロール値は動脈硬化性疾患の主要なリスク



総コレステロールが170から230に上昇すると、虚血性心疾患発症率が1.4倍

追跡調査時の血清総コレステロール値(mg/dl)

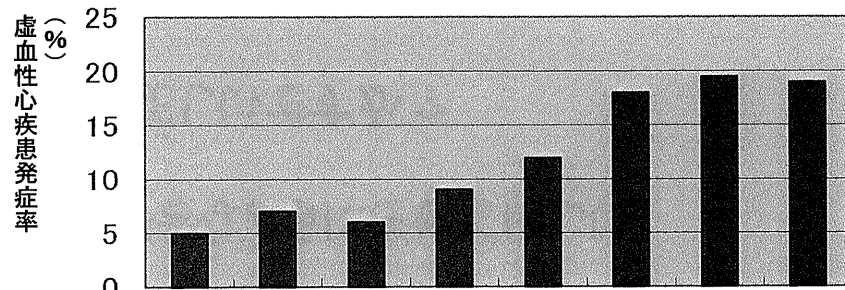
対象: 35~57歳の心筋梗塞の既往症のない  
中高年男性36万人(6年間の調査結果)

フラミンガム研究より

他のリスクの可能性? "Beyond Cholesterol"

7

## 血清総コレステロール値は動脈硬化性疾患の主要なリスク



総コレステロールが170から230に上昇すると、虚血性心疾患発症率が1.4倍

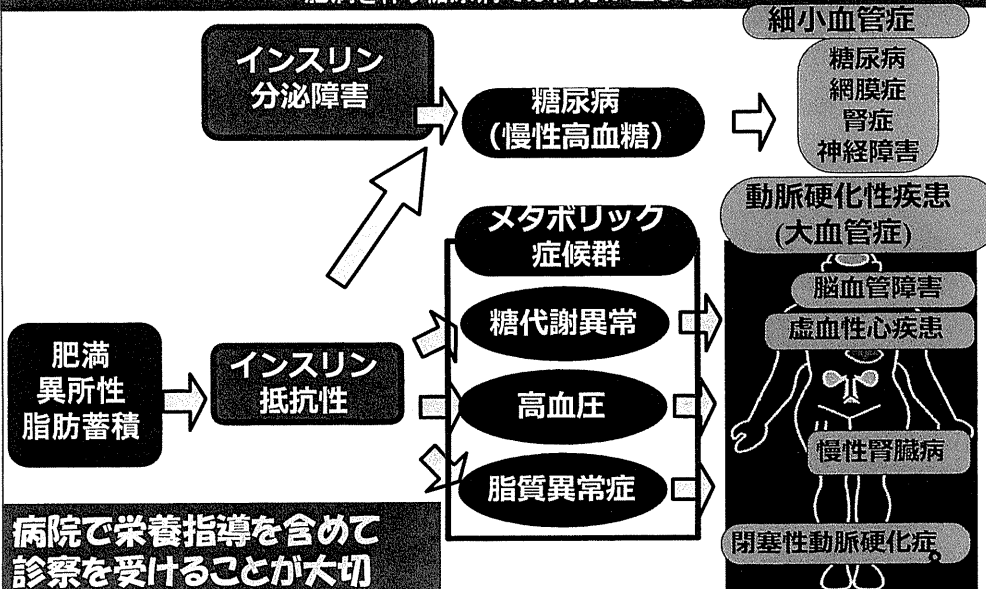
追跡調査時の血清総コレステロール値(mg/dl)

対象: 35~57歳の心筋梗塞の既往症のない  
中高年男性36万人(6年間の調査結果)

フラミンガム研究より

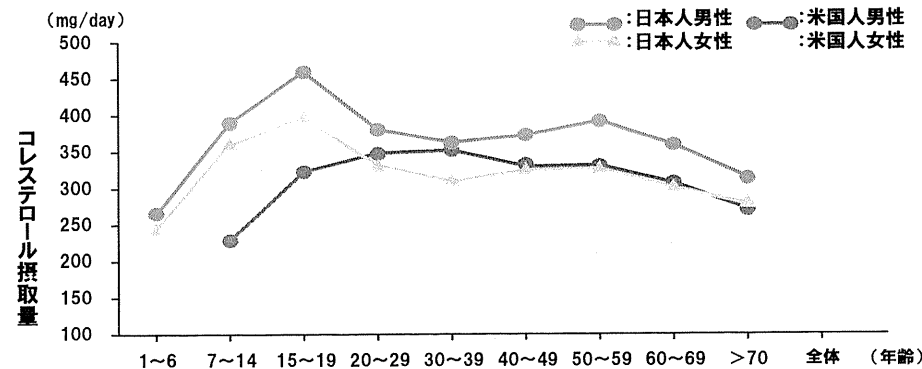
5

高血糖による細小血管症とメタボリック症候群による動脈硬化の両方を引き起こすがある  
肥満を伴う糖尿病では両方が生じる



日本人のコレステロール摂取量は、男女ともに米国人を上回り、特に若年者では2倍近くである  
卵黄

■年齢別、1日平均コレステロール摂取量の日米比較



(2002年国民栄養調査、USDA's 1994-96 Continuing Survey of Food Intakes by Individuals より)

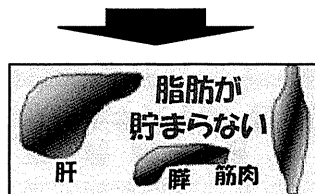
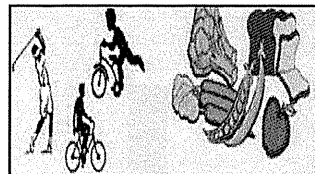


OECD 1999-2003

米国 ↓

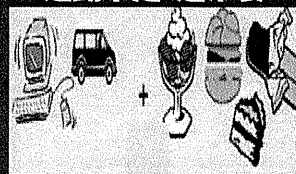


### 健康なライフスタイル



インスリン抵抗性  
インスリン分泌  
糖質代謝  
いずれも正常

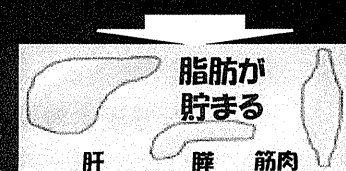
### 運動不足・過栄養



### 肥満症



### 脂肪萎縮症

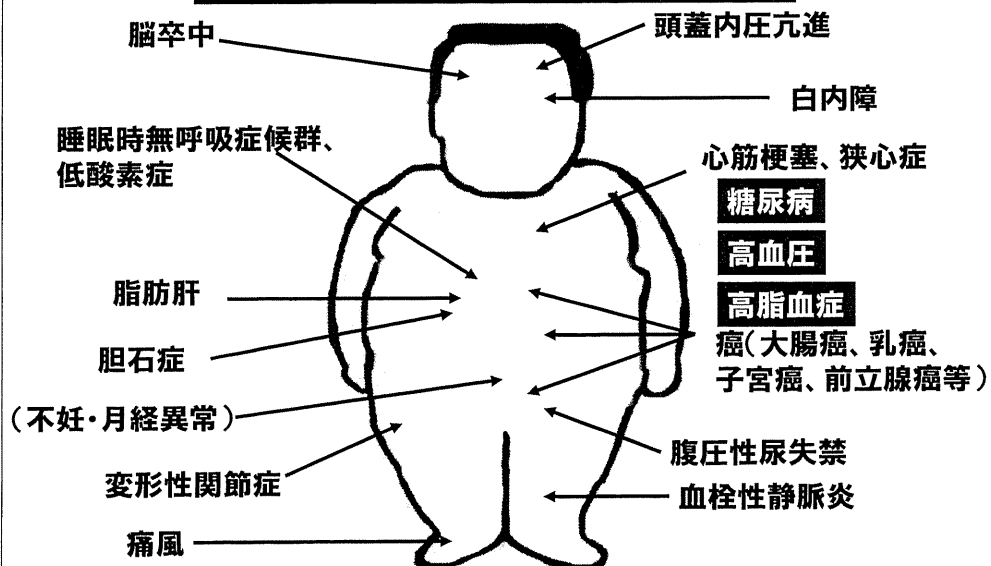


異所性脂肪蓄積による細胞機能障害

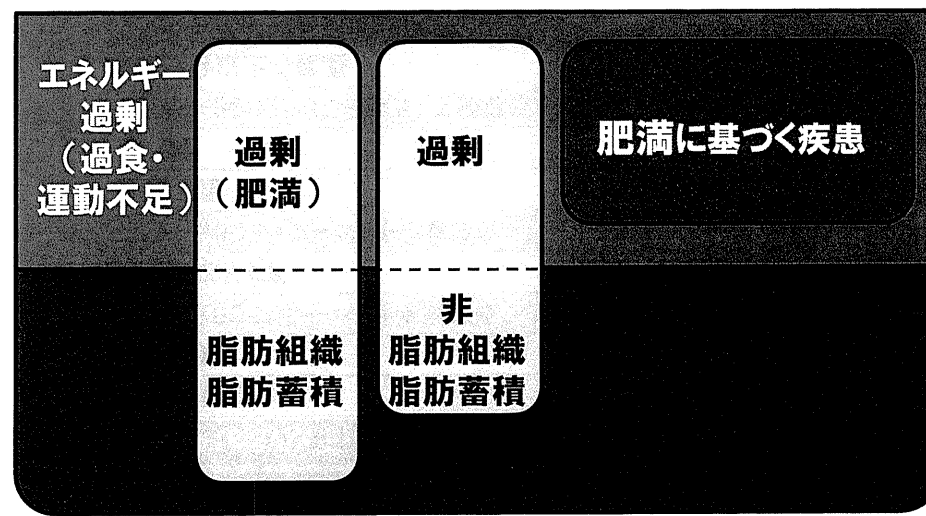
肝臓 インスリン抵抗性  
筋肉 インスリン抵抗性  
膵臓 インスリン分泌不全

糖尿病・メタボリック症候群

## 肥満に関連する健康障害



## 肥満に基づく疾患の発症機構



## 武田薬品と京都大学の共働による肥満症や統合失調症などを標的とした創薬プロジェクト(TK project)

日経新聞 1/19(水)朝刊9面

武田薬品工業と京都大学は18日、新薬の創製を目的に5年間の共同研究開発契約を結んだと発表しました。肥満症や精神疾患の一つである統合失調症の治療薬の開発を目標とし、30〜50人の研究体制を組む。武田薬品が創薬研究の初期段階から国内の大学と連携するのは初めてだ。

産学連携を加速運営するため、京大が医学研究科内に昨年まで設置した「産学連携推進センター」を、数十年前規模とみられる。当面は武田薬品の研究拠点を京大の「イノベーションセンター」に移す。研究では肥満症や失調症の患者だけに指する特定の物質（ペプチド）や、新薬候補

### 武田、京大と創薬

#### 肥満症薬など研究開発

## 肥満は200-500mSV/年の被曝の発ガンリスクに相当

学校再開の基準1mSV以下 避難の基準20mSV以下（内閣府有識者会議）

受動喫煙の女性	1.02~1.03倍
野菜不足	1.06倍
100~200ミリシーベルトを浴びる	1.08倍
塩分の取りすぎ	1.11~1.15倍
200~500ミリシーベルトを浴びる	1.16倍
運動不足	1.15~1.19倍
肥満	1.22倍
1000~2000ミリシーベルトを浴びる	1.4倍
毎日2合以上の飲酒	
2000ミリシーベルト以上浴びる	1.6倍
喫煙	
毎日3合以上の飲酒	

出典：日本経済新聞平成23年4月25日 国立がん研究センター 津金昌一郎予防研究部長 及び内閣府有識者会議の発表

## 文部科学省再生医療の実現化プロジェクト (京都大学拠点 代表者 山中伸弥)

### 生活習慣病とその合併症を標的とする ヒトiPS細胞を用いた再生医療

生活習慣病(メタボリック症候群など)

上流

下流

脂肪細胞



血管構成細胞

iPS細胞からの  
脂肪細胞分化による  
成因と治療法の開発

iPS細胞からの  
血管構成細胞分化による  
成因と治療法の開発

文部科学省 新学術領域研究(研究領域提案型)

### 食欲と脂肪蓄積の制御と破綻の分子基盤の解明

Molecular Basis and Disorders of Control of Appetite and Fat Accumulation

領域代表者 寒川賢治

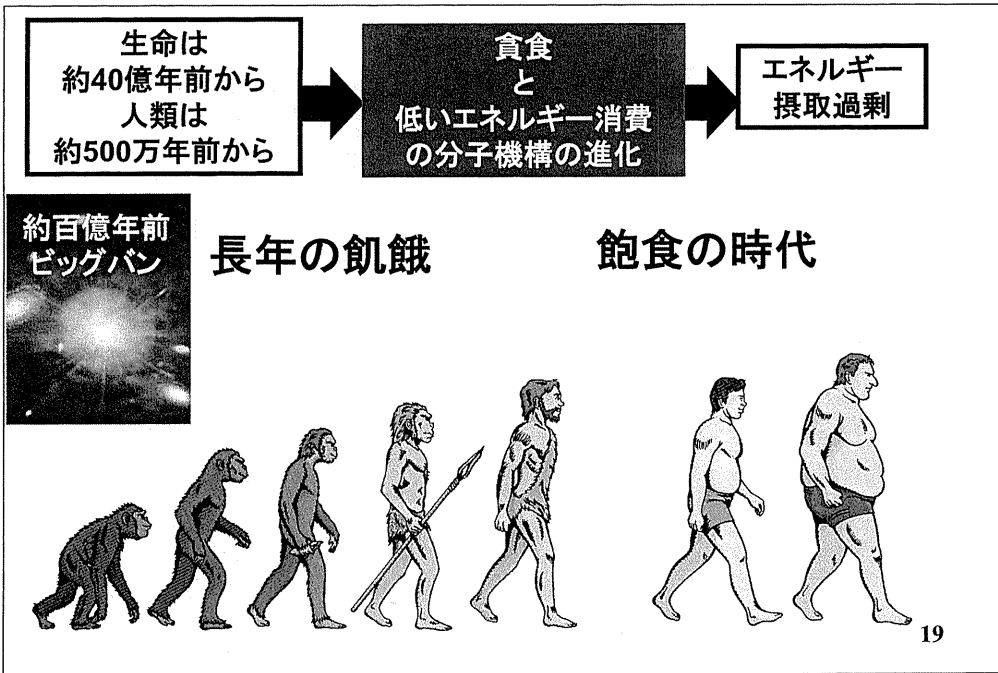
11計画研究と29公募研究

国立循環器病研究センター研究所・研究所長

事務局 細田公則

京都大学大学院・医学研究科・人間健康科学系教授





京都大学探索医療センター流動プロジェクト

**レプチンと脂肪細胞・血管構成細胞  
のトランスレーショナルリサーチ(TR)**

プロジェクトリーダー細田及び専任の准教授1名 助教2名

最大の内分泌臓器である脂肪組織

**脂肪細胞由来ホルモン**

- レプチン
- アディポネクチン
- TNF- $\alpha$
- レジスチン
- アディプシン
- PAI-1
- アンジオテンシノジェン
- 脂肪酸
- ステロイド

レプチンは脂肪細胞から分泌される抗肥満ホルモンである

**レプチン系の遺伝子異常によるヒト先天性肥満**

**レプチン遺伝子異常症**

治療前 治療後

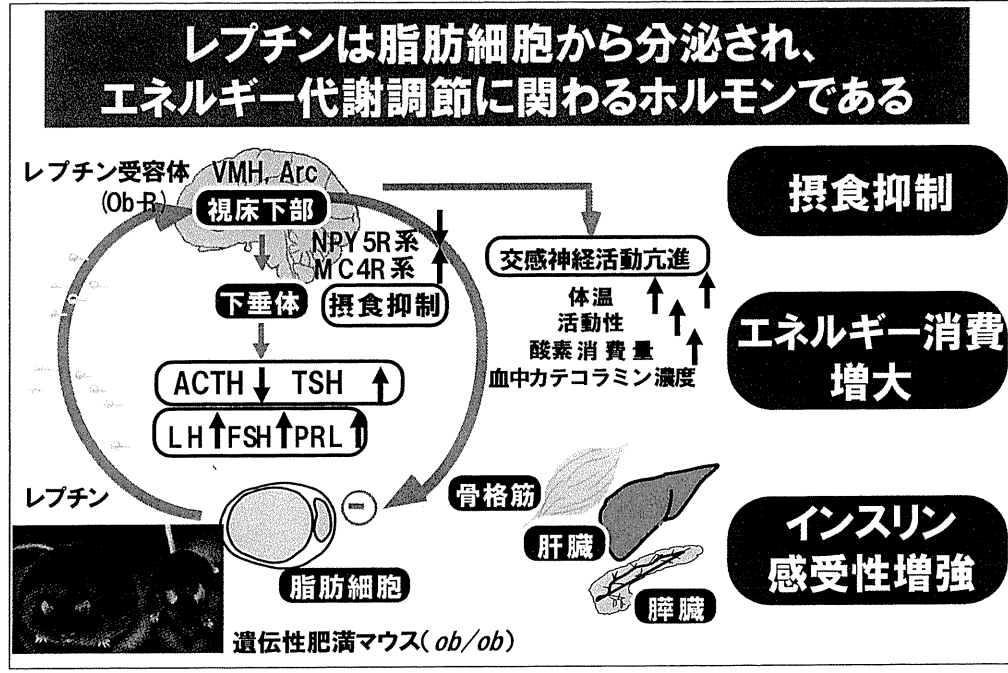
*Nature* 1997, *J. Clin. Invest.* 2002

**MC4R遺伝子異常症 (神戸)**

MC4R:メラノコルチン4型受容体

*Kobayashi et al. Diabetes* 2002

**ヒトにおけるレプチンの抗肥満ホルモンとしての生理的意義の証明**



## 肥満症と脂肪萎縮症は共通の臨床的所見を呈する

	肥満症	脂肪萎縮症
脂肪組織の脂肪蓄積	++	-
異所性脂肪蓄積	+	+++
インスリン抵抗性	+	+++
高血糖	+	++
血中中性脂肪上昇	+	++
血中HDL低下	+	+

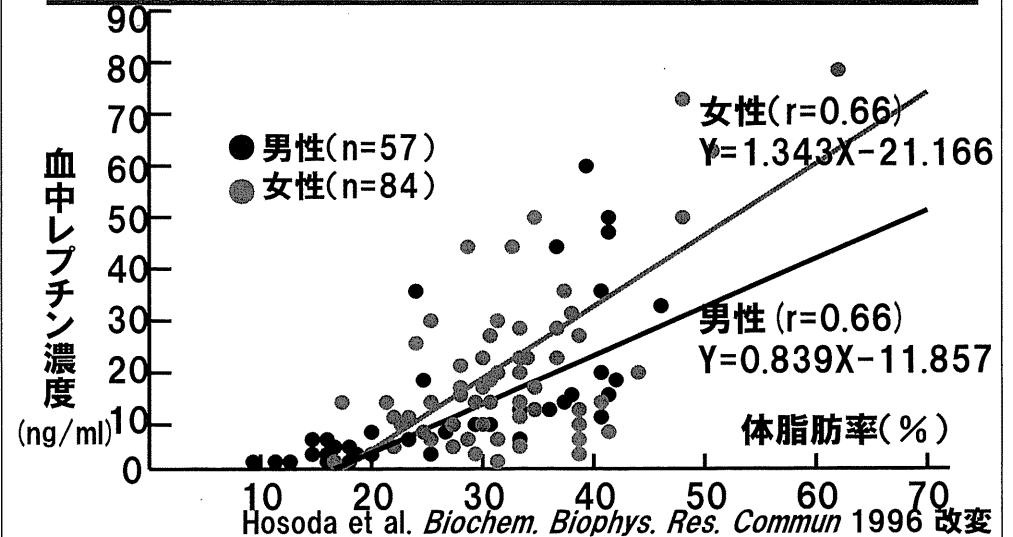


米国の診断基準で脂肪萎縮症はメタボリック症候群と診断

稀少疾患の脂肪萎縮症の病態解明・治療法開発の成果の  
肥満症などcommon diseaseへの応用

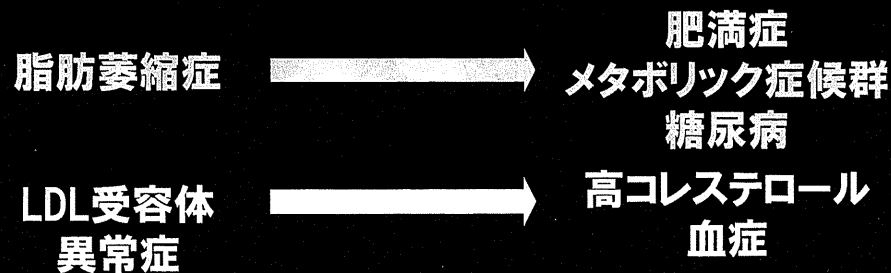
23

## 体脂肪率と血中レプチン濃度の相関



肥満者は高レプチン血症を呈し、レプチン抵抗性

## 稀少疾患をモデルにcommon diseaseを解明



コレステロール低下薬  
(スタチン)も  
LDL受容体異常症から使われる



留学先の主任教授Goldstein & Brown (LDL受容体でノーベル医学賞)

## 脂肪萎縮性糖尿病の病態



先天性、全身性  
脂肪萎縮性糖尿病  
29歳男性

遺伝子異常、自己免疫  
ウイルス、薬剤

脂肪組織の消失

レプチン欠乏

インスリン抵抗性

高血糖、高インスリン血症  
高中性脂肪血症、脂肪肝 など

糖脂質代謝異常の原因がレプチン欠乏である可能性

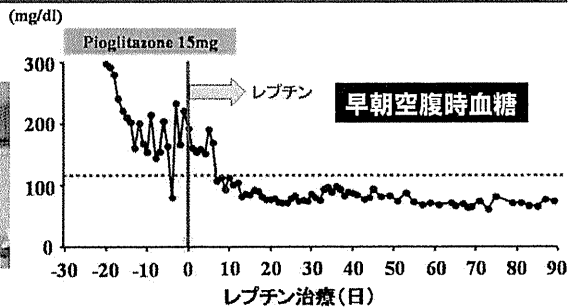
# 脂肪萎縮性糖尿病に対するレプチン補充治療

後天性全身性脂肪萎縮症

2000年5月 2001年4月

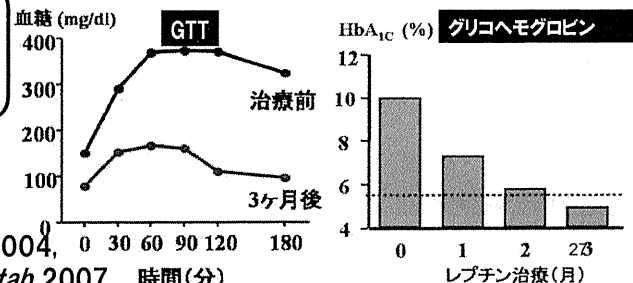


11歳女子



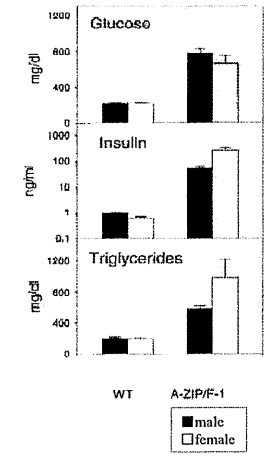
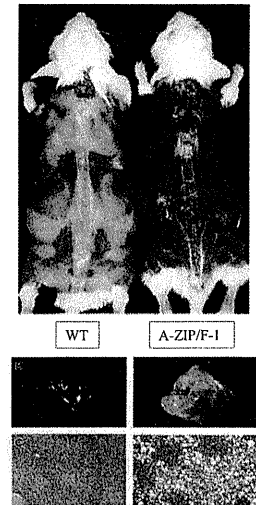
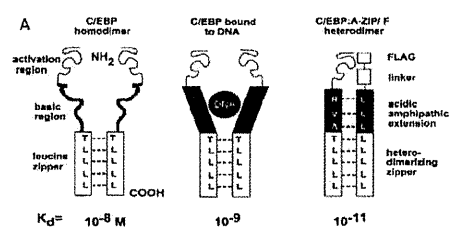
京都大学医の倫理委員会  
申請 2001年10月4日  
承認 2002年4月19日

2002年5月14日  
Informed Consent



Ebihara et al. *N Engl J Med* 2004,  
*J Clin Endocrinol Metab* 2007

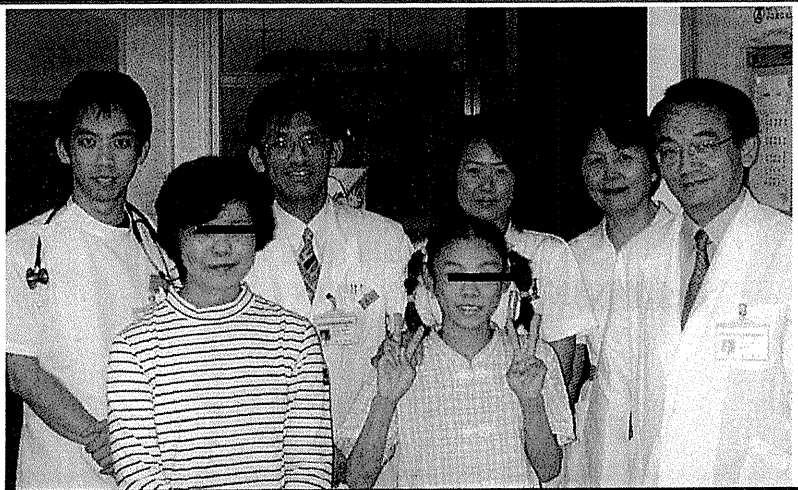
# A-ZIP/F-1マウス ~脂肪萎縮症モデルマウス~



脂肪細胞分化に必要なC/EBP family に対する dominant negative form の A-ZIP/F を、 $\alpha$ P2 enhancer / promoter を用いて脂肪細胞特異的に発現させ、全身の白色脂肪組織をほぼ欠損したA-ZIP/F-1マウスが作成された。

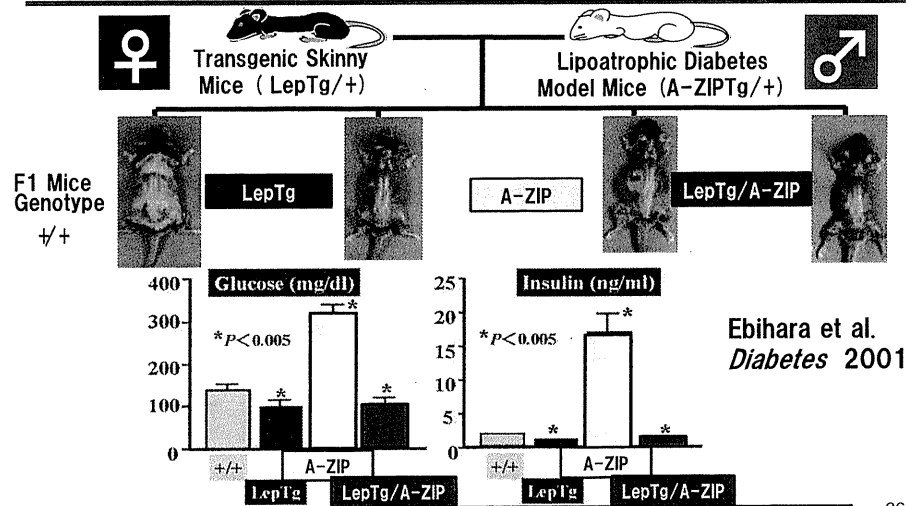
Moitra, et al., *Genes & Development*, 1998

# 4ヶ月間のレプチン臨床試験終了 2002年9月



代謝異常は毎日の皮下注射により改善したが  
次の課題は脂肪細胞の細胞治療

# Transgenic Skinny Miceと脂肪萎縮性糖尿病 (A-ZIP) マウスの交配

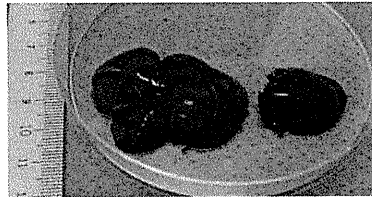


Ebihara et al. *Diabetes* 2001.

脂肪萎縮性糖尿病に対するレプチン補充治療のPOCの確立

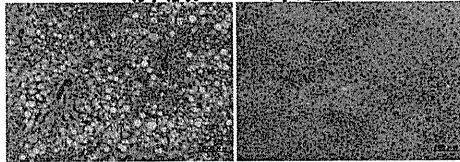
**脂肪組織移植16週後の脂肪肝への効果を検討**

700mgの脂肪組織を脂肪萎縮症マウス(20g)へ移植



sham 700mg脂肪組織移植

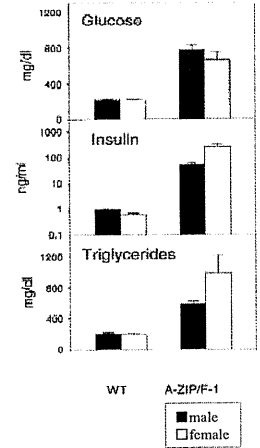
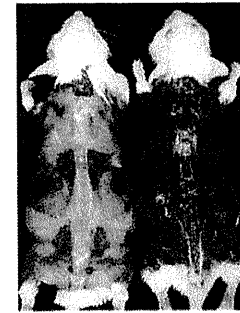
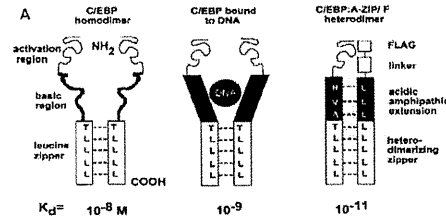
肝臓 HE 染色



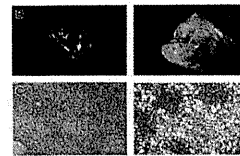
sham 700mg脂肪組織移植

**体重の3.5%の脂肪組織の移植が脂肪肝を改善**

**A-ZIP/F-1マウス ~脂肪萎縮症モデルマウス~**



脂肪細胞分化に必要なC/EBP family に対する dominant negative form の A-ZIP/F を、 $\alpha$ P2 enhancer / promoter を用いて脂肪細胞特異的に発現させ、全身の白色脂肪組織をほぼ欠損したA-ZIP/F-1マウスが作成された。



Moitra, et al., *Genes & Development*, 1998

**細胞治療に用いる細胞**

ヒト骨髄幹細胞

多分化能 量の問題

ヒトES細胞

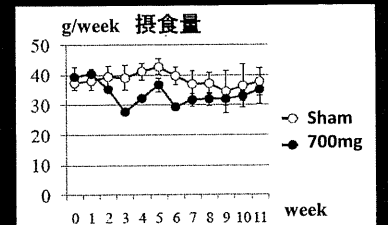
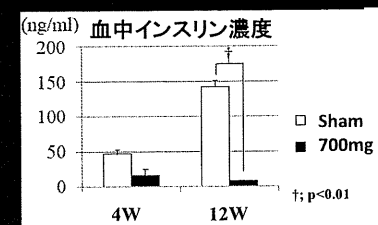
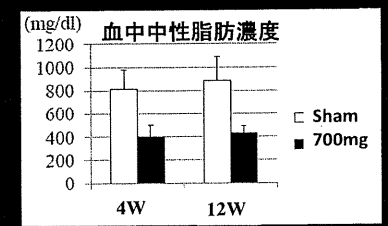
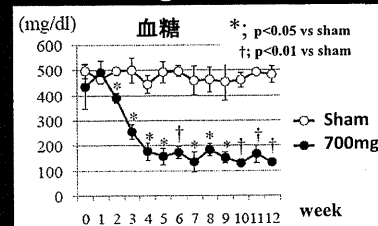
非自己 倫理性の問題

ヒトiPS細胞

細胞治療

**脂肪細胞のエネルギー代謝調節における意義**

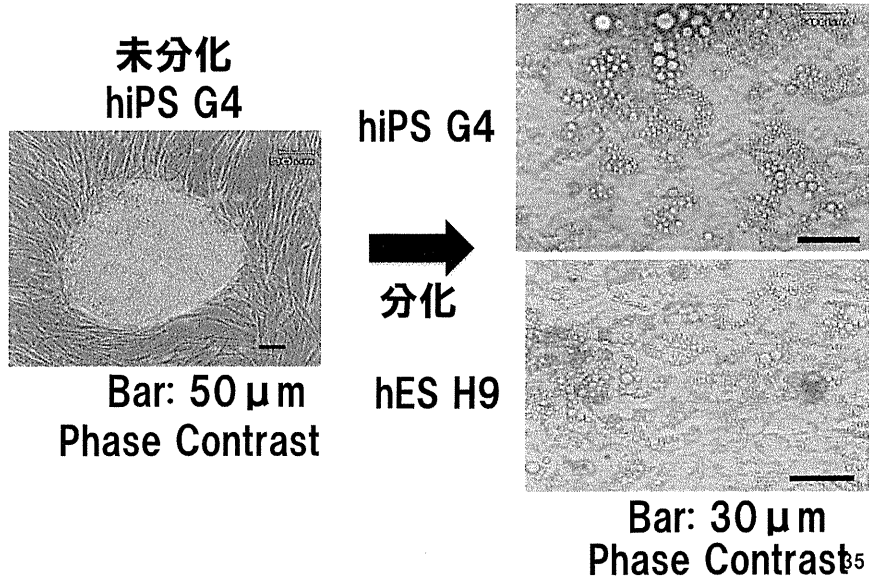
700mgの脂肪組織を脂肪萎縮症マウス(20g)へ移植



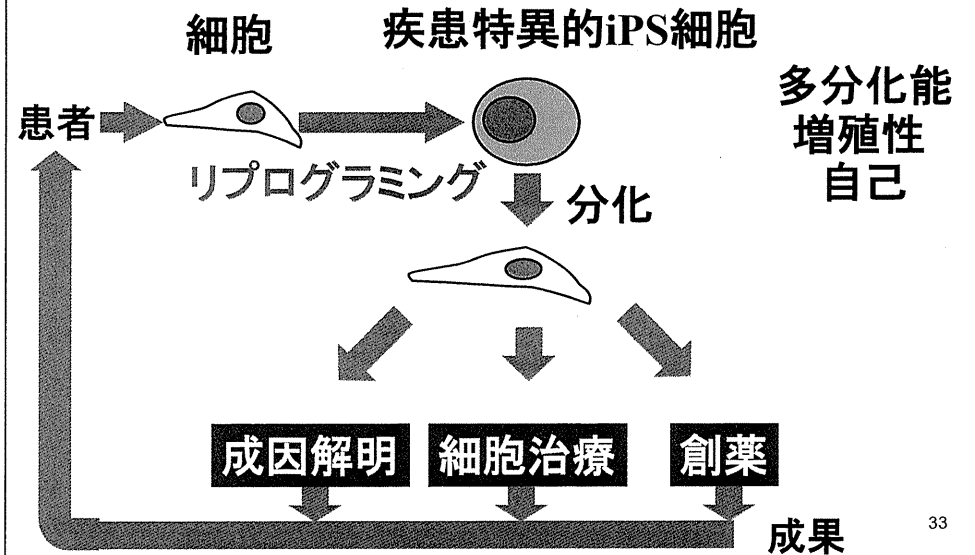
**体重の3.5%の脂肪組織の移植が脂肪萎縮症の代謝異常を改善**



## ヒトiPS/ES細胞の脂肪細胞への分化

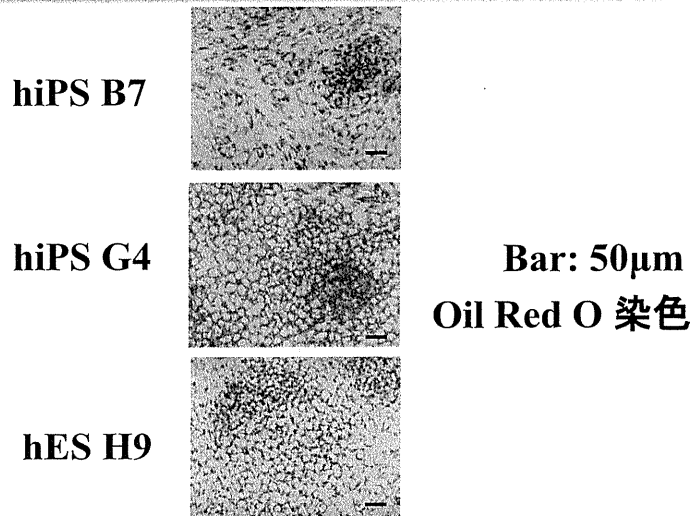


## 臨床応用を目指した、iPS細胞を用いた研究



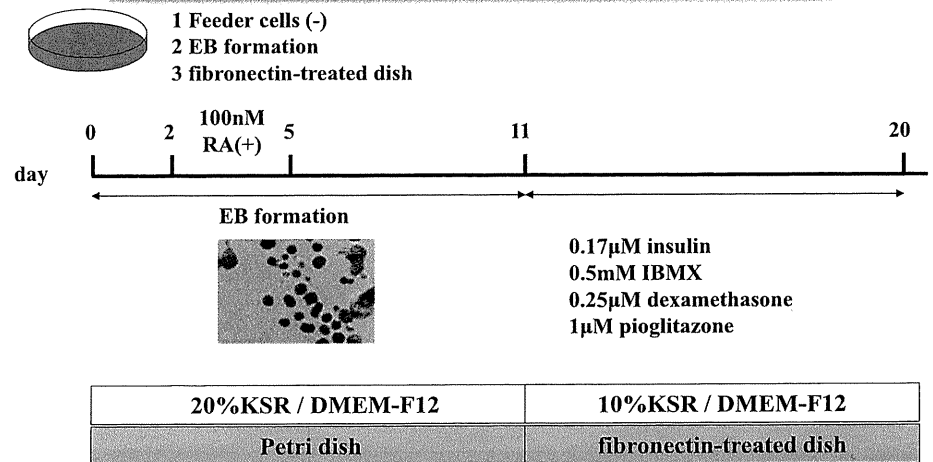
33

## ヒトiPS/ES細胞の脂肪細胞への分化



(Taura, Noguchi FEBS Lett 583: 1029, 36

## Embryoid Body (EB) 形成による ヒトiPS、ES細胞細胞の脂肪細胞分化



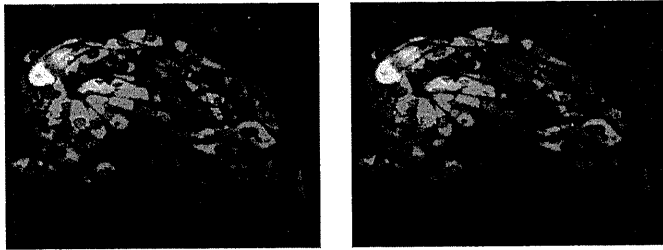
Taura, Noguchi et al. FEBS Letters 2009: 583, 1029-1033

34



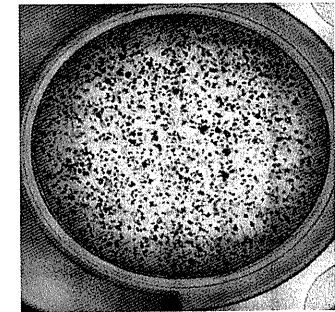
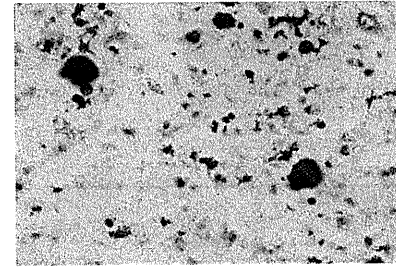
## Intracellular localization of PPAR $\gamma$

hiPSC

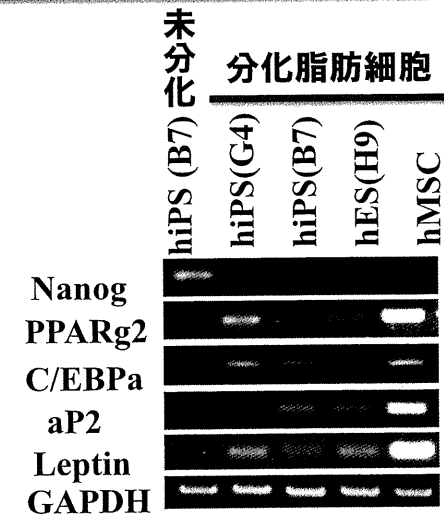


Immunofluorescence: localization of PPAR $\gamma$  (red), Lipid droplet labeled with BODIPY 493/503 (green),  
Fluorescent DNA dye; DAPI (blue)  
Clone: W12 (4 factors) Bar, 20 $\mu$ m

## Oil Red O staining



## ヒトiPS/ES 細胞由来脂肪細胞における 脂肪細胞マーカーの遺伝子発現



(Taura, Noguchi FEBS Lett 583: 1029, 2009)

細胞育成学実践論				区 分		
				所 属	職 名	氏 名
				医療検査展開学講座	教 授	高桑徹也
				医療検査展開学講座	准教授	伊吹謙太郎
単 位 数	2単位	授業形態	講義	理学療法学講座	准教授	青山朋樹
時 間 数	30時間	対象回生	1,2回生	人間健康科学系専攻	教務補佐	上田路子
開 講 期	後期	選択	選択	輸血細胞治療部 iPS 細胞研究所	主任技師 教授	笠井泰成 木村貴文

#### 授業概要と学習目標

細胞治療とは、ヒトの細胞を輸注、移植することによって行う治療法の総称であり、従来から行われている輸血治療を原型とし、造血器幹細胞移植、細胞移入免疫療法、遺伝子治療、再生医療などがこれに含まれます。細胞治療の今後の発展性を考えると、「細胞育成」という役割を持つ人材が必要不可欠で、これは臨床検査技術学を主体とした領域となると考えられます。求められる能力は、単に細胞が培養できるというだけでなく、1. 細胞治療の基礎知識、理解、2. 細胞治療センター(CPC)の運営管理の考え方の理解と実践、3. 安全な細胞の育成、調製法の理解と実践、さらには、4. 細胞治療研究に必要な基礎技術の修得、5. 細胞治療研究の実際と多岐にわたります。当コースでは、細胞治療における品質管理、培養法の実習、細胞治療を背後で支える細胞治療センターの紹介、見学、実際の運営法等について学びます。

#### 授業計画と内容

1. 品質管理法実践論 1 グラム染色による細菌感染否定試験
2. 品質管理法実践論 2 マイコプラズマ否定試験
3. 品質管理法実践論 3 エンドトキシン測定
4. 品質管理法実践論 4 セルプロセッシングセンターにおけるモニタリング
5. 細胞培養法実践論 1 無菌培養手技
6. 細胞培養法実践論 2 細胞数カウント、増殖曲線作成
7. 細胞培養法実践論 3 細胞数カウント、増殖曲線作成
8. 細胞培養法実践論 4 Cell sorting
9. 細胞調整室運営実践論 セルプロセッシングセンター見学

(2コマ連続で行う回があります)

成 績 評 価	レポート、出席
教 科 書	無し
参 考 書 等	適宜テキストを配布します。
学生へのメッセージ	細胞治療の最先端とそれを支える細胞治療センター、細胞育成士の役割という主題で、配当いたします。 検査技術科学コースを含め、すべてのコースの学生の聴講を歓迎致します。 細胞育成学を受講していなくても受講可能ですが 実習的要素も行いますので、受講希望者は事前に担当教官と連絡を取ってください。