

# 再生医療～iPS細胞を含む先端医療技術～ 現状と課題

平成20年11月25日

厚生労働省医政局

ヒト幹細胞臨床研究対策専門官

梅垣 昌士

# 再生医療への期待

## THE NEW ERA OF REGENERATIVE MEDICINE

Dozens of biotech companies and university labs are developing ways to replace or regenerate failed body parts. Here are a few of the projects:



### BONE

Bone-growth factors or stem cells are inserted into a porous material cut to a specific shape, creating new jaws or limbs. A product that creates shinbones is in clinical trials.

**COMPANIES:** Creative Biomolecules, Orquest, Sulzer Orthopedics Biologics, Genetics Institute, Osiris Therapeutics, Regeneron.



### SKIN

Organogenesis' Apligraf, a human-skin equivalent, is the first engineered body part to win FDA approval, initially for leg

ulcers. Other skins are in the works for foot ulcers and burns.

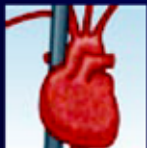
**COMPANIES:** Organogenesis, Advanced Tissue Sciences, Integra LifeSciences, LifeCell, Ortec International.



### PANCREAS

Insulin-manufacturing cells are harvested from pigs, encapsulated in membranes, and injected into the abdomen. The method has been tested in animals and could be in human trials in two years.

**COMPANIES:** BioHybrid Technologies, Neocrin, Circe Biomedical



### HEART VALVES, ARTERIES, AND VEINS

A 10-year initiative to build a heart has just started. Genetically engineered proteins have been successfully used to regrow blood vessels.

**COMPANIES:** Organogenesis, Advanced Tissue Sciences, Genetech, LifeCell, Reprogenesis.



### SALIVA GLANDS

Proteins called aquaporins that allow cells to secrete water are used to recreate saliva glands damaged by disease or radiation. Glands are also being engineered to secrete healing drugs. The technique has proven successful in mice.

**COMPANIES:** None yet.



### URINARY TRACT

Cartilage cells are taken from the patient, packed into a tiny matrix, and injected into the weakened ureter, where they bulk up the tissue walls to prevent urinary backup and incontinence. The method is in late-phase clinical trials.

**COMPANIES:** Reprogenesis, Integra LifeSciences.



### BLADDER

Doctors at Children's Hospital in Boston have grown bladders from skin cells and implanted them in sheep. They are about to try the same process on a patient

**COMPANIES:** Reprogenesis.



### CARTILAGE

A product is already on the market that regrows knee cartilage. A chest has been grown for a boy and a human ear on a mouse.

**COMPANIES:** Genzyme Tissue, Biomatrix, Integra LifeSciences, Advanced Tissue Sciences, ReGen Biologics, Osiris Therapeutics



### TEETH

Enamel matrix proteins are used to fill cavities. It works in dogs; human trials are a few years away.

**COMPANIES:** Biora, Atrix Laboratories, Creative BioMolecules.



### BREAST

In preclinical studies, several companies have been able to create a cosmetic nipple by inserting a ball of cartilage. Researchers are now trying to grow a whole cosmetic breast.

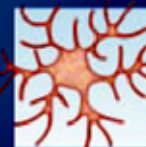
**COMPANIES:** Reprogenesis, Integra LifeSciences.



### LIVER

A spongy membrane is built up and then seeded with liver cells. Organs the size of a dime have been grown, but a full-size liver could take 10 years due to its complexity.

**COMPANIES:** Advanced Tissue Sciences, Human Organ Sciences, Organogenesis.



### SPINAL CORD NERVES

Scientists are investigating nerve-growth factors, injecting them at the site of damage to encourage regeneration or seeding them along biodegradable filaments and implanting them. Rats have been made to walk again.

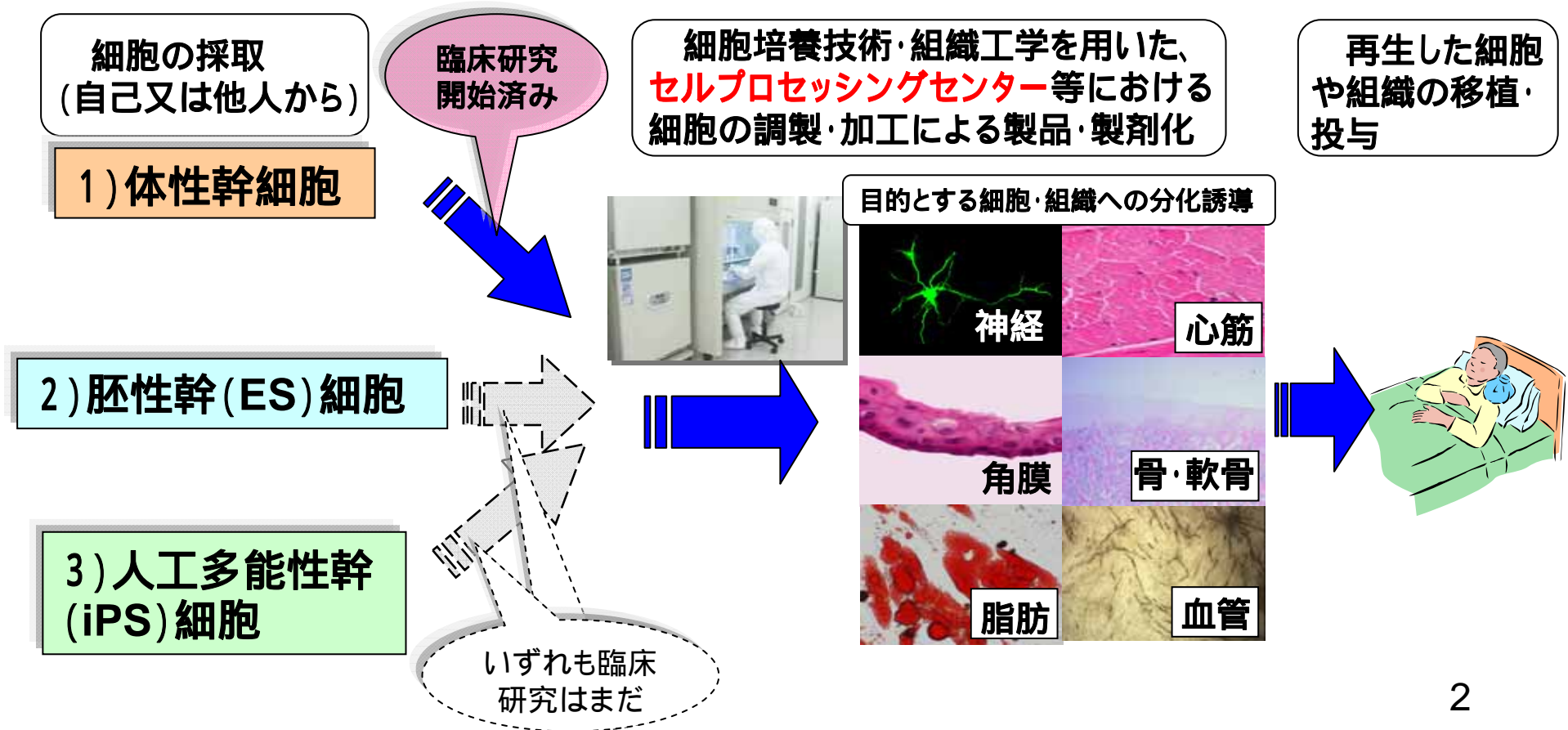
**COMPANIES:** Acorda, Regeneron, CytoTherapeutics, Guilford Pharmaceuticals.

# 再生医療とは

再生医療とは、本人もしくは他人の細胞・組織を培養等加工し、障害のある臓器の代わりに用いることにより、失われた組織や臓器を修復・再生する医療。

(例 心臓や脳などの疾患治療:心筋、神経細胞、 培養角膜による視力の回復など)

## 各種幹細胞由来製品による再生医療の基本プロセス



# 再生医療・細胞治療の歴史

輸血療法が、最も早くから行われている「細胞治療」。  
幹細胞の概念は、「造血幹細胞」から。

1970年代 表皮細胞、軟骨細胞等の**分化細胞の培養技術**の確立 (Greenら)

1987年 米国で自家培養表皮がFDA承認  
(Genzyme社、Epicel :初の細胞組織利用製剤の承認)

1993年 Langer, Vacantiらによる“**Tissue engineering**”の提唱  
(細胞・組織と生分解性高分子等との組み合わせにより、  
移植可能な組織・臓器を形成)



1997年 米国で自家培養軟骨がFDA承認 (Genzyme社、Carticel)

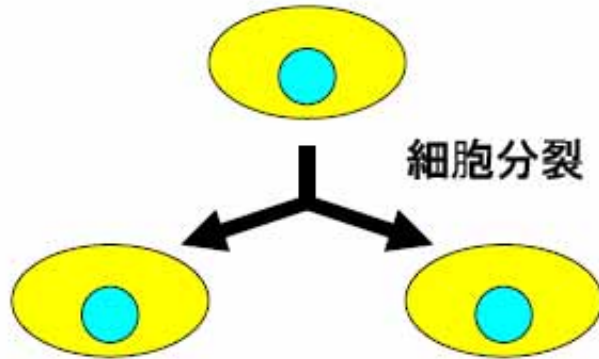
1998年 **ヒトES細胞**の樹立発表 (J.Thomson)

1999年 **ヒト骨髄間質細胞 (間葉系幹細胞)**の多能性を報告 (M.Pittengerら)  
( 各国で、主に体性幹細胞を用いた臨床試験が行われるようになる)

2007年10月 日本でも細胞治療製品 (J-TEC社 自己培養皮膚)の薬事承認

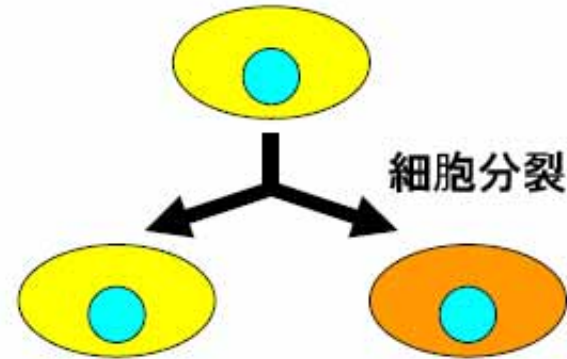
2007年11月 ヒトiPS細胞の樹立発表 (S.Yamanaka, J.Thomson)

# 幹細胞 一定義



自分と同じ未分化な細胞を2つ作る

(自己複製能)



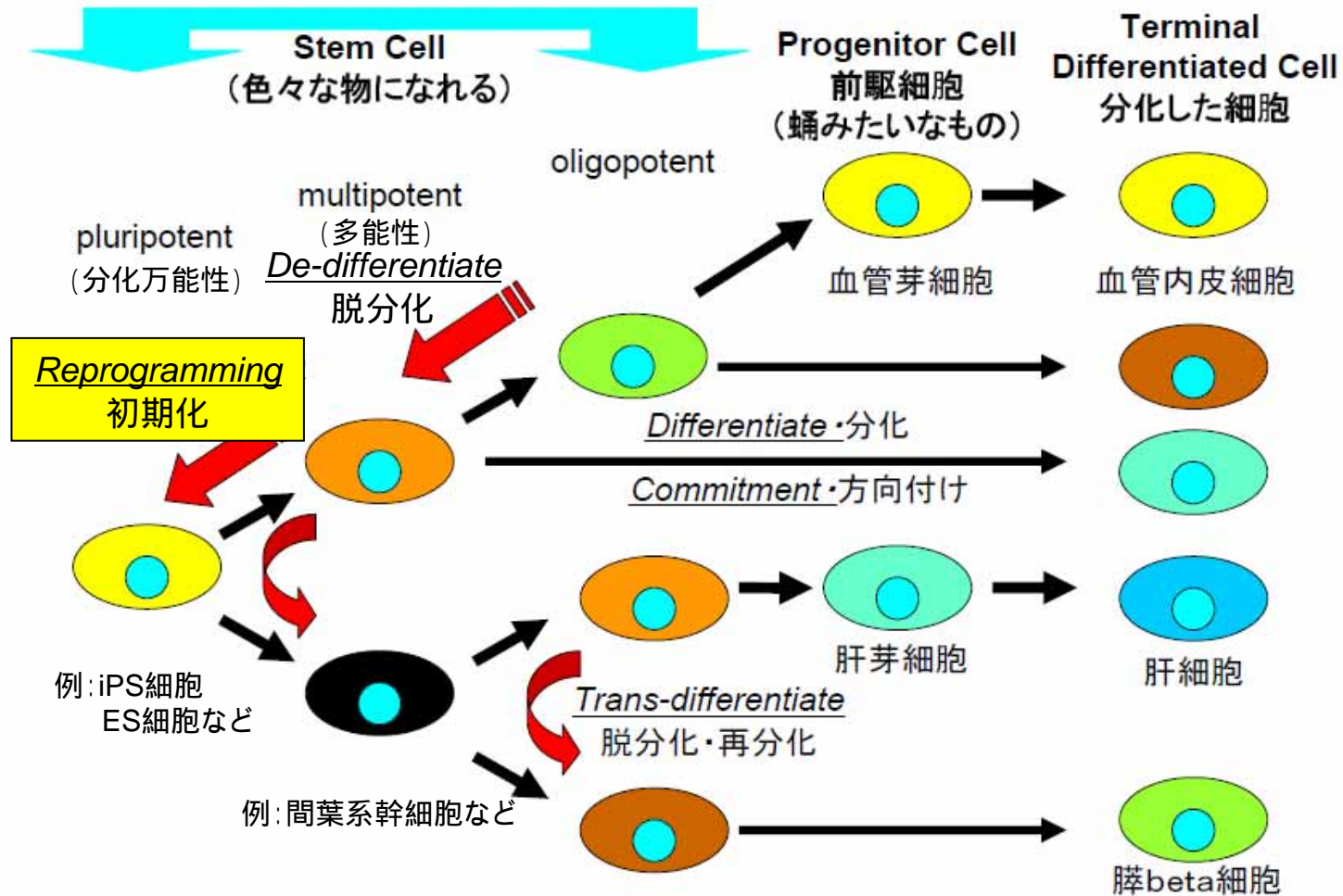
自分と同じ未分化な細胞を1つと  
分化の方向付けされた1つの細胞を作る

(分化能)

細胞分裂において自分と同じ未分化な細胞を作る能力を持った細胞

目的とする分化細胞を大量に製造可能

すべての分化細胞(各臓器・組織を形成する細胞)は、より未分化な細胞(幹細胞や前駆細胞)から生じる。

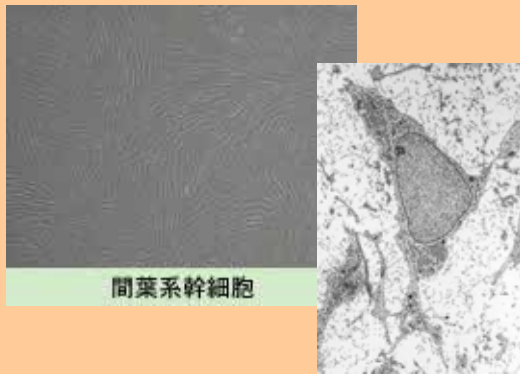


# 幹細胞の種類

以下の3種類が再生医療への応用済み、または応用可能性のある主な幹細胞

## 1) ヒト体性幹細胞

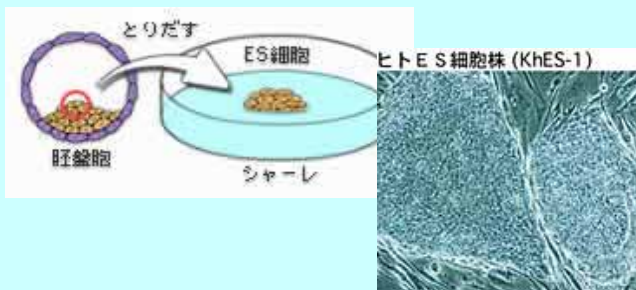
- ・成人の組織中に存在(いわゆる“自然治癒力”の源)。
- ・皮膚幹細胞、角膜幹細胞などはそれぞれ皮膚、角膜にしか分化しない。
- ・例外的に、骨髄や脂肪組織中に存在する「**間葉系幹細胞**」は、体性幹細胞としては多様な組織に分化可能(骨、軟骨、血管など)。
- ・**既に臨床研究で用いられている。**



## 2) ヒト胚性幹(ES)細胞

(1998年 Wisconsin 大トムソンにより樹立)

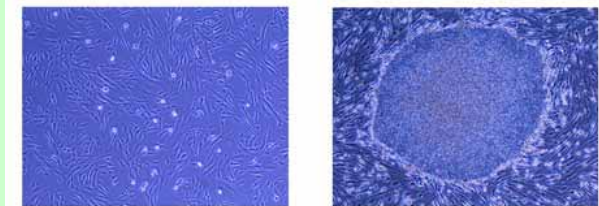
- ・生殖医療などで生じた余剰胚(胚盤胞)の中の、「内部細胞塊」を取り出して培養した幹細胞。奇形腫を形成することから、三胚葉いずれにも分化できると考えられる(=分化万能性を持つ証拠)。
- ・心筋、神経、網膜への分化の報告あり。
- ・適当な培養条件を与えれば、無限に増え続けることが可能(=「株化細胞」)
- ・その樹立については文部科学省の指針により厳しく審査されており、日本ではこれまで3株が樹立された。
- ・臨床応用例はまだ行われていない。



## 3) ヒト人工多能性幹(iPS)細胞

(2007年京大・山中、Wisconsin 大トムソンが同時に発表)

- ・成人の細胞(皮膚など)に、ES細胞に特異的に発現している遺伝子の一部を導入することで樹立される、ES細胞と同質といわれる細胞。
- ・遺伝子を導入した細胞のすべてがiPS細胞になるわけではなく、それらの中のごく一部の、形態的にES細胞と類似した細胞が選別され、iPS細胞株として樹立される。
- ・その樹立方法は現在も改良が続けられている。



線維芽細胞

iPS細胞

## 主な体性幹細胞の採取部位と方法

### 末梢血から(採血)

造血幹細胞(CD34陽性細胞等)他

### 骨髓液から(穿刺による採取)

間葉系幹細胞、造血幹細胞(CD34陽性細胞等)他

間葉系幹細胞:体性幹細胞にもかかわらず、骨、血管など、  
複数組織への分化能(多能性)を持つ。

### 脂肪組織から(外科的に採取)

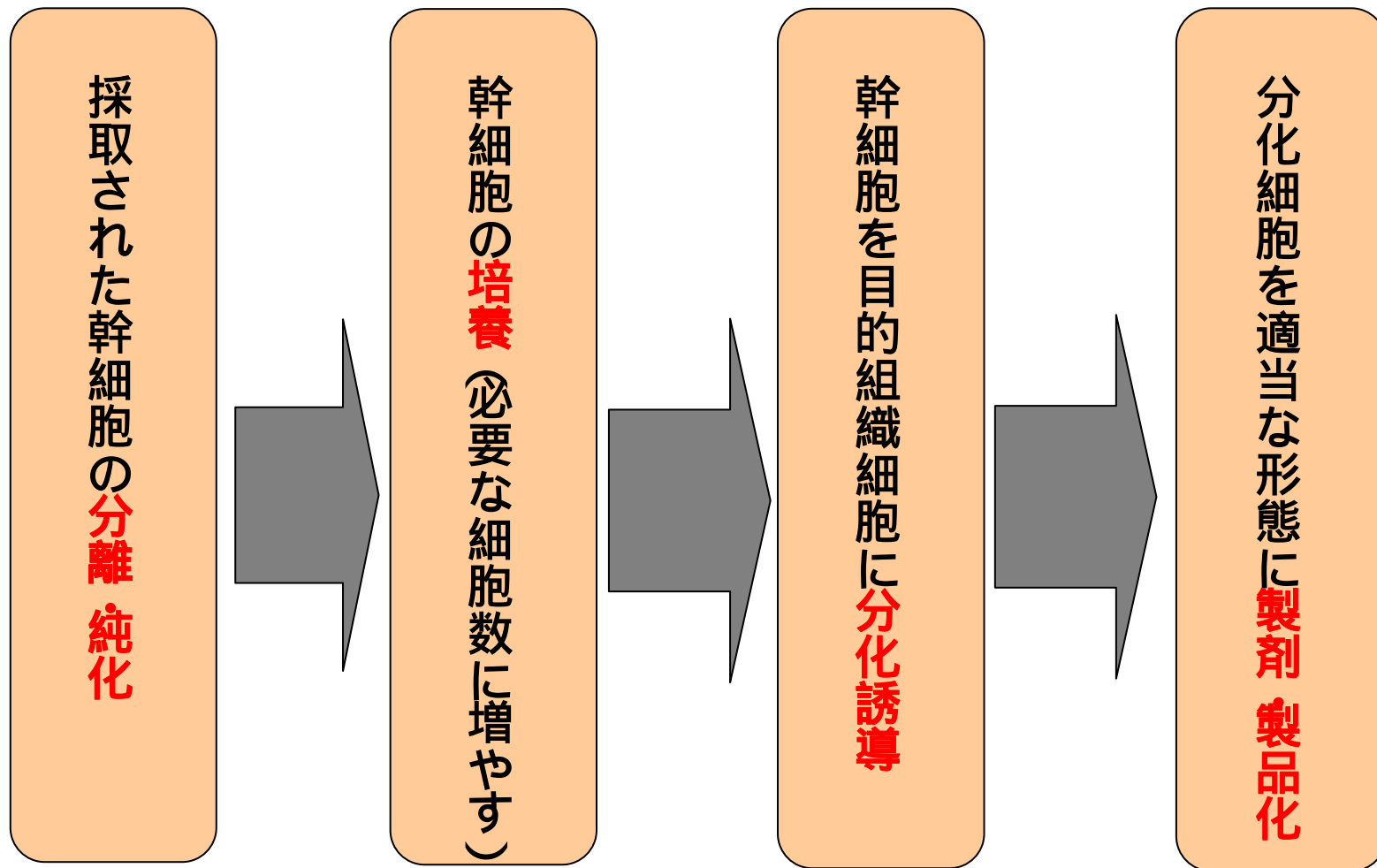
間葉系幹細胞ほか

### 皮膚、角膜、軟骨等(外科的に採取)の各組織から

皮膚幹細胞、角膜幹細胞、軟骨幹細胞等...



## 典型的な再生医療製品の加工工程



上記のプロセスが、すべて無菌状態で行われ、かつ他の細胞に汚染されないために、細胞調製施設 (Cell Processing Center) が必要となるケースが多い。

## 各工程における技術要点(その1)

### 幹細胞の分離・純化

遠心分離、コラーゲン等の酵素による分離、  
細胞表面マーカーなどの利用

### 幹細胞の培養

血清、フィーダー細胞の必要性  
(自己血清、自己細胞の活用、または無血清・  
無フィーダー培養法の開発など)

### 幹細胞の分化誘導

特異的な化合物、遺伝子の導入など

用いる幹細胞、目的とする分化組織によりバリエーションの大きい部分。

## 各工程における技術要点(その2)

目的に応じた再生医療用製剤化・製品化  
(製品態様が投与方法を決める大きな要素)

例として・・・

1) 懸濁液化して、静注、筋注、あるいは患部に浸透させる。

- 例) ・骨髄単核球による脳梗塞後の神経機能再生(静注)
- ・末梢血単核球(CD34陽性細胞)による四肢血管再生(筋注)
- ・軟骨幹細胞を用いた変形性関節症に対する軟骨再生(患部への浸透)

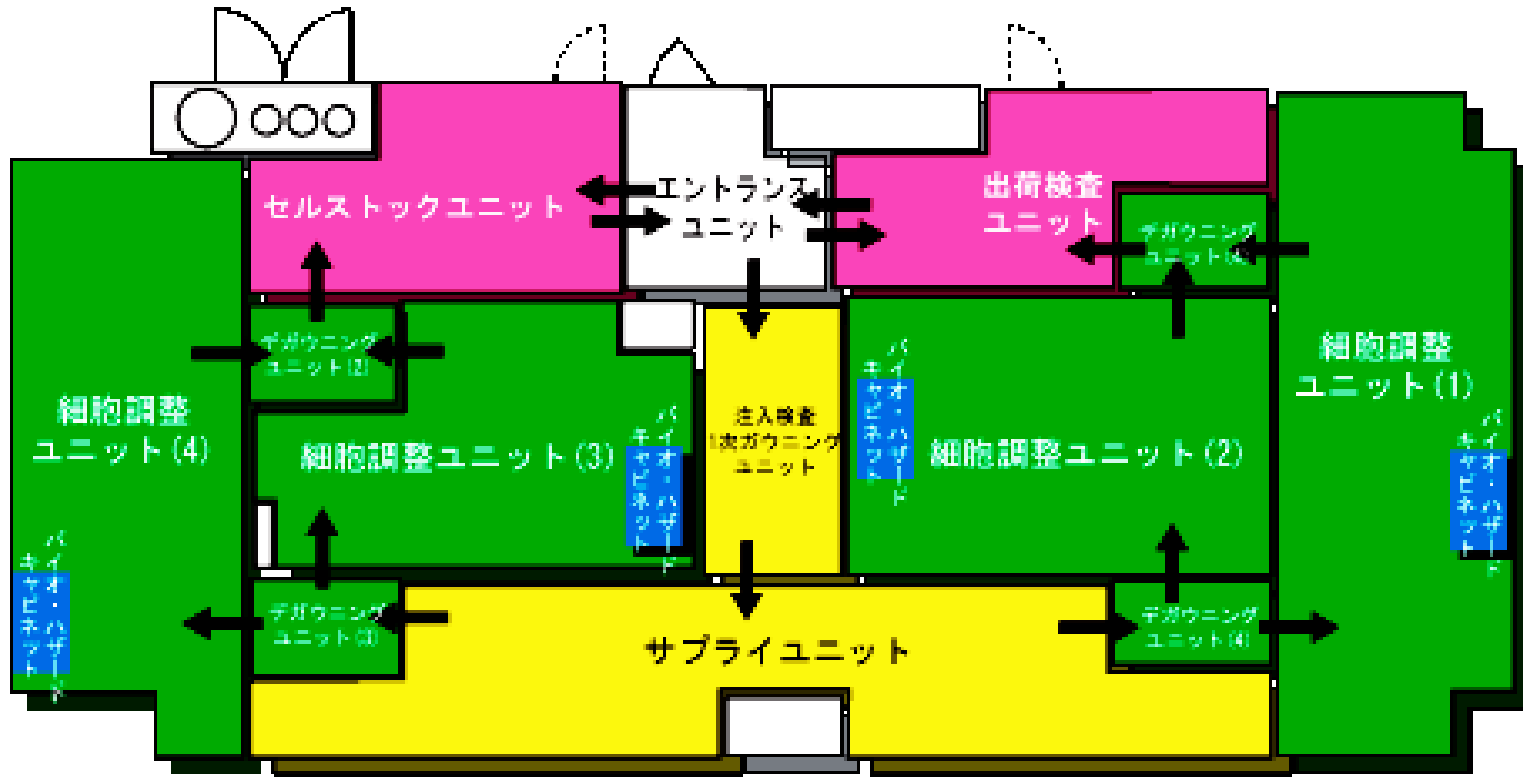
2) シート状の物質(人工物もしくはヒト由来組織など)の上に細胞を培養し、患部に縫合する等により移植

- 例) ・羊膜シートを用いた培養角膜上皮シート移植
- ・温度応答性細胞シートを用いた角膜上皮シートや心筋シート

3) 固形物などに細胞を含有させ、患部に移植

- 例) ・ -TCPやハイドロキシアパタイトなどの人工骨充填材料に細胞を含有させ、骨欠損部に移植する、培養骨移植。
- ・コラーゲンゲルに細胞を含有させ、患部に移植する軟骨再生

# 細胞調製施設 (Cell Processing Center) の一例



- クラス 1,000
- クラス 100,000
- クラス 10,000
- クラス 100,000

大阪大学医学部附属病院  
 未来医療センターHPより引用

1) 懸濁液化して、静注、筋注、あるいは患部に浸透させる事例

末梢動脈閉塞疾患に対する末梢血単核球を用いた血管再生

G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植治療の説明図



札幌北榆病院  
堀江 卓先生 提供資料より引用

2) シート状の物質(人工物もしくはヒト由来組織など)の上に細胞を培養し、患部に縫合する等により移植する事例

## 重症心不全に対する自己骨格筋芽細胞シート移植

骨格筋より筋芽細胞を単離し、温度応答性培養皿を用いて作製した筋芽細胞シートを、重症心不全を呈した心臓に移植することにより、心機能改善を図る治療

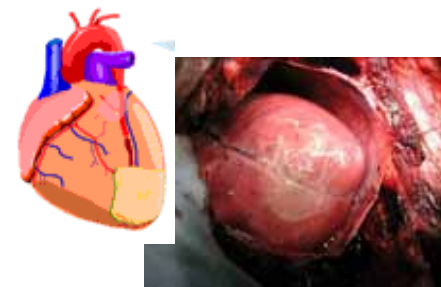
### 筋芽細胞シート移植



骨格筋から筋芽細胞を単離・培養



温度応答性培養皿により筋芽細胞シート作製

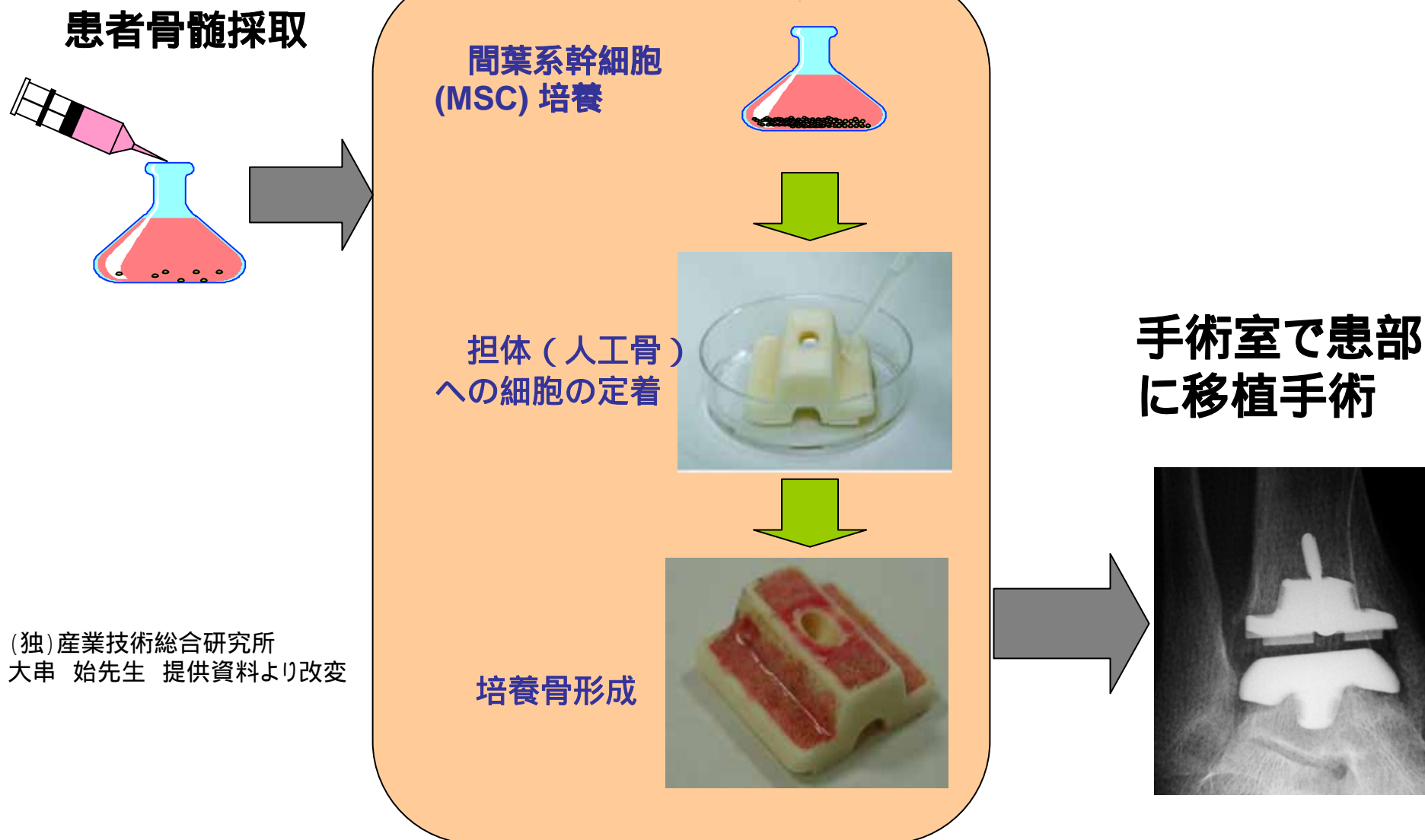


細胞シートを心臓表面に移植

大阪大学医学部心臓血管外科  
澤 芳樹先生 提供資料より引用

3) 固形物などに細胞を含有させ、患部に移植する事例

骨髄からの間葉系幹細胞を用いた骨再生の一連の流れ  
(担体上で分化)



(独)産業技術総合研究所  
大串 始先生 提供資料より改変

## 各幹細胞の臨床利用に際しての利点・問題点

### 1) 体性幹細胞(皮膚幹細胞、角膜幹細胞、骨髄間葉系幹細胞、脂肪間葉系幹細胞等・・・)

#### 利点)

- ・成人の組織中に存在。採取に侵襲を伴うが自己細胞を利用すれば免疫拒絶はなく、生着も良い。
- ・これらの幹細胞の長期培養で腫瘍化したとされる報告はまれ。

#### 問題点)

- ・分化させられる組織の種類、培養継代可能数(四十数回、日数にして100~200日間)に制限がある。

### 2) 胚性幹(ES)細胞

#### 利点)

- ・理論上あらゆる種類の組織に分化する可能性がある。
- ・不死化した株化細胞であり、一つの細胞株を無限に培養し続けることが可能(細胞のバンク化、均質な製品を大量製造が可能)。

#### 問題点)

- ・受精卵の滅失をとまなう(ソースの問題、提供時には倫理的な問題が生じないよう、厳密な対応が必要)。
- ・基本的に他家移植(免疫抑制剤の使用など、免疫拒絶への対策が必要)。
- ・細胞培養の際、異種細胞や血清を用いる必要がある点が臨床応用への課題
- ・移植した再生組織に、少しでも未分化細胞が混在していると奇形腫(良性腫瘍)を形成しやすい。
- ・実際に人為的に分化させることに成功した組織は、未だ神経、網膜、心筋などに限られている。

### 3) 人工多能性幹(iPS)細胞

#### 利点)

- ・受精卵の滅失を伴わず、成人の組織を用いて胚性幹細胞とほぼ同質の細胞を作製できる。
- ・自己由来のiPS細胞を使えば免疫拒絶の問題は生じない。
- ・ES細胞の分化技術をそのまま利用可能。

#### 問題点)

- ・良性腫瘍のみならず、悪性腫瘍(胚細胞癌)化しやすいのが現在の最大の問題点。
- ・遺伝子導入自体がリスク(遺伝子産物の直接導入、低分子化合物の利用などの研究が進められている)



# 再生医療製品の「治験・臨床研究」における 安全性・倫理性の確保

## 1) 治験

薬事承認申請を前提。薬事法を中心とした安全性・倫理性の確保

【関係法令】

- ・薬事法 + GCP省令 (治験プロトコールデザイン評価、倫理的見地、被験者の安全保護など ICH - GCPに準拠して策定)
- ・「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について」(厚生労働省医薬安全局長通知 医薬発第1314号 2000年12月26日)
- ・生物由来原料基準 (平成17年厚生労働省告示第177号 2005年3月31日改正)

## 2) 治験以外の臨床研究

研究者たる医師が「医業」の範囲内で自主的に行う「臨床研究」。

「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」による安全性・倫理性確保

医師の責任の下に行われる「臨床研究」には、従来薬事法等の規制はかからないが、「幹細胞」という「未知のもの」を投与する以上、専門的・客観的評価による安全性・倫理性の確保のためのルールは必要ではないか？との問題意識から指針策定がなされた。

# 「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」

(平成18年9月1日施行)

## 1) 投与する製品の安全性・品質確保(技術要件)

無菌性の確保、品質管理、専用作業区域の確保等

ヒト幹細胞の採取・調製・移植(又は投与)に関しては以下の法令に準拠。

- ・「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について」(厚生労働省医薬安全局長通知 医薬発第1314号 2000年12月26日)
- ・生物由来原料基準(平成17年厚生労働省告示第177号 2005年3月31日改正)  
「治験」と同レベルの安全性確保が求められている。

## 2) 被験者の安全性・研究の倫理性確保(臨床試験実施基準)

プロトコルの妥当性、被験者の安全性・個人情報保護、倫理性確保

「技術要件(GTP: Good Tissue Practice)」+  
「臨床試験実施基準(治験におけるGCP: Good Clinical Practiceに相当)」をカバー。

# 指針におけるヒト幹細胞の採取、調製及び移植又は投与に関する規定

## 提供者及び被験者の人権保護

- 提供者及び被験者の選定
- インフォームド・コンセント
- 提供者及び被験者となるべき者に対する説明事項
- 代諾者からのインフォームド・コンセント
- 提供者が死亡している場合
- 手術等で摘出されたヒト幹細胞を利用する場合
- 提供者に移植又は投与を行う場合

## 採取、調製及び移植又は投与の各段階における安全対策等

- 採取段階における安全対策等
- 調製段階における安全対策等
  - ・品質管理システム
  - ・細菌、真菌、ウイルス等による汚染の危険性の排除
  - ・その他
- 移植又は投与段階における安全対策等
  - ・ヒト幹細胞に関する情報管理
  - ・被験者の試料及び記録等の保存
  - ・被験者に関する情報の把握

# 「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」

- ・体性幹細胞をヒトに投与する臨床研究の安全性・倫理性確保のため平成19年9月より施行
- ・研究の実施には、施設倫理審査委員会と厚生労働大臣の了承が必要

## 現在までに了承されたヒト幹細胞臨床研究

### ・大阪大学

「虚血性心疾患に対する自己骨髄由来CD133陽性細胞移植に関する臨床研究」

### ・国立循環器病センター

「急性期心原性脳塞栓症患者に対する自己骨髄単核球静脈内投与の臨床応用に関する第I-II相臨床試験」

### ・京都大学

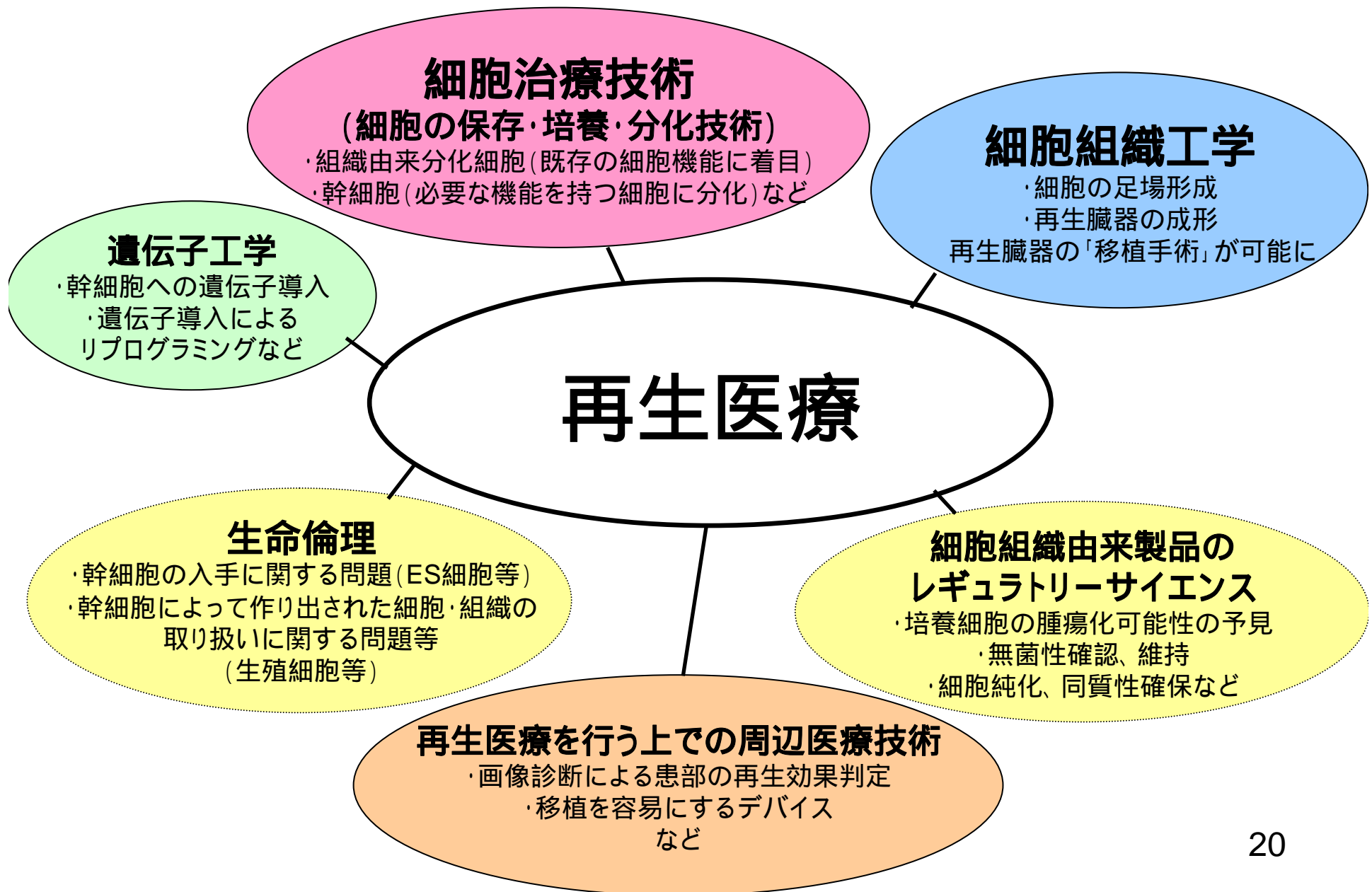
「大腿骨頭無腐性壊死患者に対する骨髄間葉系幹細胞を用いた骨再生治療の検討」

「月状骨無腐性壊死患者に対する骨髄間葉系幹細胞を用いた骨再生治療の検討」

### ・東海大学

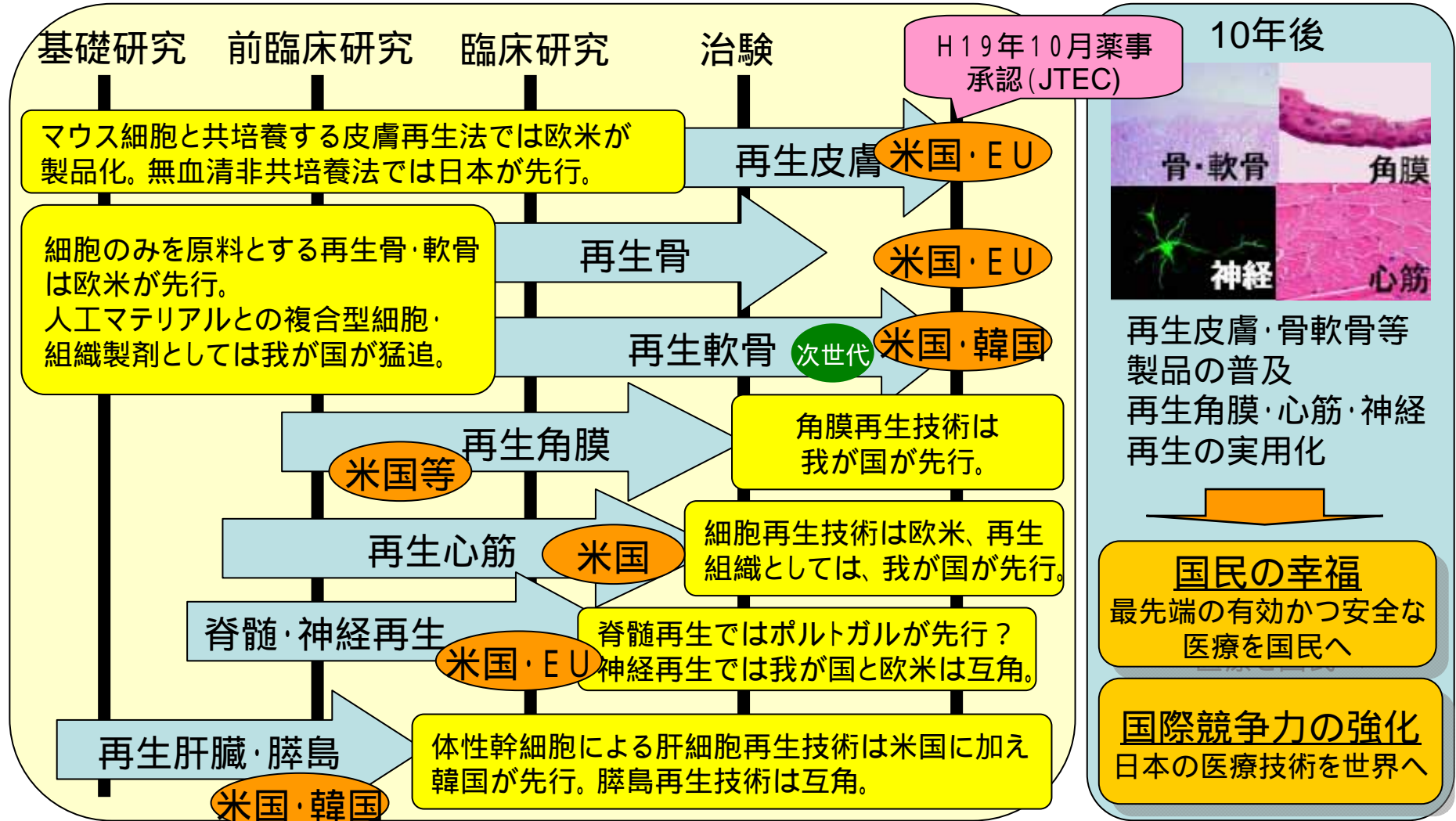
「自家骨髄間葉系幹細胞により活性化された椎間板髄核細胞を用いた椎間板再生研究」

# 再生医療を取り巻く先端医療技術



# これまでの再生医療研究の成果

\* 下図矢印先端が、我が国における各臓器毎の実用化への進展状況を示す。



ヒトES細胞、ヒトiPS細胞由来再生医療製品については、その分化技術、安全性評価技術などについて検討が必要