

シンポジウム

1. 再生医療の最前線

司会 慶應義塾大学循環器内科

福田 恵一

司会 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科

横尾 隆

司会者のことば

京都大学 山中伸弥教授のヒトiPS (induced pluripotent stem) 細胞樹立法の報告以来、再生医療は次世代の夢の治療法となり得ると期待され、多くの研究者が参入するとともに一大ブームとなった。その成果はことあるごとにニュースとして取り上げられ、これまで世間からの期待は膨らむ一方であった。しかし、それから10年以上が経過し、現時点ではまだ一般的な治療法として保険収載され患者のもとに届いた領域はない。最近では、核酸医薬や遺伝子治療等他のモダリティの進化のニュースがとって代わり、再生医療の実現化を懐疑的に捉える世論をよく耳にする。しかし、一時期のブームは落ち着いたものの、着実に臨床応用に向けて歩みを進めている領域がある。つまり*in vitro*や小動物ではうまくいっても、いざヒト臨床に向けて研究を展開する段階で止まってしまうシーズが淘汰される中、国や企業のサポートを得つつヒト臨床のステージまで到達している領域がある。

臨床に近づけば近づくほど、ヒトを模倣した大型動物での有効性・安全性検証等が求められ、

そのためにGLP (good laboratory practice) 準拠した施設も必要となり研究費は跳ね上がる。また新規治療法であるがために、現行の規制では対応できない条件がありPMDA (pharmaceuticals and medical devices agency) と相談しながら新しい規制を設定しそれに準拠した体制を作らなければならない。さらに再生医療等製品として世に出すための特許戦略も必要となる。それらは一つの研究室で賄える範囲をはるかに超えてしまい、企業の参入とともに、学会、国の協力したコンソーシアムが必須となる。本シンポジウムではこのような状況に果敢に挑んでいる内科領域の研究チーム(腎臓、血液、脳神経、循環器)に注目し、その進捗についてご講演をいただく。いずれも現行の治療法の限界があり、多くの患者やご家族から新規治療法開発が熱望されている領域である。これらの現状を知ることにより再生医療研究をアップデートすることは、一般医家の先生方にとっても有意義であると考えている。

1) 腎臓再生医療の現状と課題

東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科 横尾 隆

iPS (induced pluripotent stem) 細胞樹立法の開発に端を発した再生医療研究は、日本の重点研究領域として各方面で精力的に進められ世界をリードしてきた。現在iPS細胞から特定の細胞、組織、シートを樹立し成体に戻す再生医療は臨床応用がすでに開始されている。一方で固形臓器再生による臓器不全の抜本的治療は、期待こそされているものの現実味が乏しいと諦められてきたのが現実である。特に腎臓は解剖学的・生理学的に非常に複雑な構造と機能を持つため、それを再現するのは不可能とされてきた。しかし我々は皆生まれる10カ月前には一つの細胞(受精卵)であり、子宮の中で発育する際に腎臓を二つずつ作り上げている。つまり発生時には腎臓再生プログラムが備わっていたということになる。このプログラムを発生中の異種の胎仔から借用してiPS細胞から腎臓を作るという腎臓再生法が、我々の開発した「胎生臓器補完法」となる。実際には腎臓発生初期の後腎組織を採取しiPS細胞由来ネフロン前駆細胞(nephron pro-

genitor cell: NPC) を注入し移植する。ネフロン前駆細胞は腎臓発生ニッチ内で発生を継続しホスト血管からなる成熟ネフロンまで分化し尿生成を開始する。我々は、新たに開発した薬物誘導型NPC置換システムを搭載することにより、純粋ヒト腎臓の再生が可能となることに成功し、現在大動物を用いて安全性有効性検証実験を進めている。ただ、今後腎不全の実臨床へ実装するためには、さらに法令に準拠する形で配布可能な最終製品まで昇華させなければならない。従ってこれからは産官学が協調してコンソーシアムを形成して開発を進める必要がある。腎不全医療は患者負担のみならず経済的な社会負担も大きいことから、幸いにも現在問題意識を共有する企業の参入を得ることができ、いよいよ臨床に向けてギアを一つ上げたところである。本シンポジウムでは臨床応用に向けた現時点での期待と課題を整理し、すでに臨床応用まで到達している先人方のご意見をいただきたいと考えている。

2) 生体外血小板製造システムの発展

京都大学iPS細胞研究所臨床応用研究部門(幹細胞応用分野)、千葉大学医学研究院(イノベーション再生医学分野) 江藤 浩之

昭和時代に最適化された社会・経済システムが徐々に機能しなくなっている現実を目の当たりにしている。COVID-19 (coronavirus disease 2019) パンデミックの影響は、私たちの生活のさまざまな分野に影響を及ぼし、献血血小板の供給不足がウイルス感染以外での患者救命機会

も奪い得ることを再認識した。私たちはノブレス・オブリージュ的互助に基づく献血システムの限界が見え隠れし始めた現状を補う方法として、有効期限が短い血小板の生体外製造製剤を、(1) 材料の選択と安定性、(2) 機械化可能な製造原理の実証、(3) 採算性、の観点に分けて開発している。まず、ヒトiPS(induced pluripotent stem) 細胞から誘導した造血細胞に過去の基礎

各演者の略歴は142~143頁に記載

研究に基づいて選定した3つの遺伝子を強制発現させ、ドキサイクリン添加の有無によって細胞増殖あるいは成熟の制御を可能とする巨核球細胞株の樹立に成功した。この巨核球細胞株は凍結保存可能なマスターセルとしてGMP(good manufacturing practice)製造の基盤となった。遺伝子操作はよくがん化リスクの増大が懸念されるが、実臨床では献血血小板の輸血前に放射線照射を行うことでドナー由来白血球を死滅させるため、これを流用する考え方を選択したわけである[上記(1)]。次に、マウス骨髓巨核球周囲の特に血管分岐部に発生する“乱流”が巨核球を刺激している観察から見出した新規の血

小板産生メカニズムに基づき、乱流を再構成した縦型可動式培養槽の活用を思いつき、8 l規模の培養槽での1,000億個の止血機能の高い血小板製造に成功した[上記(2)]。以上の一連の開発は、2019~2021年にわたり世界で初めてのヒトへの自家iPS細胞由来血小板製剤輸血の臨床研究につながった。同種製剤の臨床試験も計画段階であるが、一方で採算性のある製造ラインの構築が次の大きな課題である。その解決方策の一つとして8 l規模の培養槽からさらに50 l規模のシングルユースバックシステムでの製造拡大を現在試みている[上記(3)]。

3) iPS細胞を用いたパーキンソン病治療

京都大学iPS細胞研究所臨床応用研究部門 高橋 淳

中枢神経系は再生能力が乏しく、失われた神経機能の回復は非常に困難である。しかしES(embryonic stem)細胞、iPS(induced pluripotent stem)細胞を含む幹細胞に関する研究が進み、神経疾患治療において薬物や医療機器とは違う細胞移植という新たな治療戦略が加わろうとしている。近年iPS細胞を用いた神経再生医療が現実味を帯びており、Parkinson病はその対象疾患のひとつと考えられている。基礎研究の成果を社会で実用化するにはいわゆる「死の谷」という困難を克服する必要がある。そのためには、まず基礎研究において細胞が効果を発揮するメカニズムを明らかにし、それに基づいて移植細胞の規格や投与部位、投与方法を確立しなければならない。続いて、臨床株を用いた動物実験で、造腫瘍性、毒性、生体内分布を明らかにす

る。これらをクリアしたうえで、ヒトでの臨床試験で有効性、安全性を明らかにし、さらに低コストで安定供給できる体制を構築する必要がある。我々は2018年に「iPS細胞由来ドパミン神経前駆細胞を用いたパーキンソン病治療に関する医師主導治験」を開始し、2021年末までに合計7例の患者さんに細胞移植手術を行った。単施設(京大病院)、非盲検、非対照の試験で、薬物(L-ドパ製剤)での症状コントロールが不良になった進行期のParkinson病患者さんを対象とする。対象患者数は7名の予定である。移植後2年間の観察で腫瘍形成の有無等を中心に安全性と有効性を検証する予定にしている。本講演では、我々の基礎研究から治験に至る過程、さらには将来展望について紹介する。

4) 心臓再生医療の最前線

慶應義塾大学循環器内科 福田 恵一

心筋細胞は出生後には細胞分裂を停止し、細胞質が肥大することで成人心臓を形成する。心筋梗塞や心筋炎等により心筋壊死が生じると、心筋細胞数は次第に減少する。健常部心筋の代償で心機能はある程度保たれるが、一定以上壊死すると心不全を発症する。心筋不足による収縮不全には心筋補填が必要であることは容易に想像されるが、これまでこれを具現化する治療法はなかった。

我々は、1)末梢血Tリンパ球からiPS(induced pluripotent stem)細胞を安全かつ効率的に作出する方法、2)iPS細胞から心室特異的心筋を分化誘導する方法、3)これらの心筋に残存するiPS細胞や非心筋細胞を除去し、心筋細胞のみを純化精製する方法、4)移植の生着率を向上させるため微小心筋組織(心筋球)を形成する方法、5)心筋球を心臓に効率的に移植させるデバイス等の開発を行い、心筋再生医療の具現化基盤技術を整備した。これらの技術開発により、免疫不全動物やブタ、サルを用いた前臨床試験にお

いて、ヒトiPS細胞由来心室筋細胞は周囲の心筋組織に効率よく移植することができ、長期間生着することを確認した。心筋梗塞モデル動物への移植では、心機能の改善が観察された。また、サル心臓への移植手術後には短時間の心室頻拍は観察されるものの、従来のサルを用いた報告よりは著しく少ないものであった。これらの成績を踏まえ、現在慶應義塾大学では拡張型心筋症に対する心筋細胞移植の安全性試験の臨床研究、虚血性心疾患に伴う心不全に対する企業治験が実施されている。

現時点では京都大学iPS細胞研究所が開発した日本人最頻度のHLA(human leukocyte antigen)を持つiPS細胞が使用され、HLAが3座以上一致する症例(本邦の24%程度)に実施されているが、今後はHLAのノックアウト細胞の開発や、患者本人の細胞由来のマイiPS細胞が開発される予定であり、より多くの患者さんで本治療法が試みられると期待されている。