

2007年2月・CSTP

iPS細胞の臨床応用までの道筋
についての考察

慶應義塾大学医学部・生理学教室

岡野 栄之

iPS細胞 熾烈な開発競争

マウスiPS細胞樹立（第1世代・*Fbx15*-iPS細胞）

京大

ジャームライントランスミッション（第2世代・*Nanog*-iPS細胞）

京大、ハーバード、MIT

薬剤選択無し

ハーバード、UCSF

ヒトiPS細胞樹立

京大、ウイスコンシン、ハーバード

*Myc*無し

京大、MIT

疾患モデル(貧血)

MIT

iPS細胞を用いた神経再生への第一歩

日本経済新聞

2007年(平成19年)9月28日(金曜日)

皮膚から作製

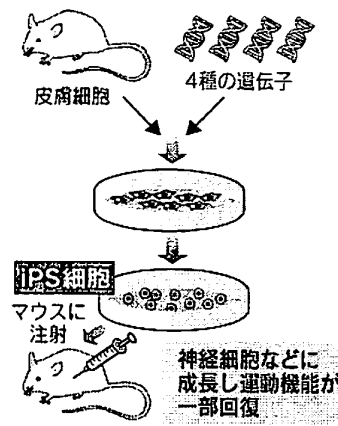
新「万能細胞」 再生医療へ一歩

京都大学と慶応義塾大学は、様々な細胞に成長する新タイプの「万能細胞」を脊髄(せきずい)損傷のマウスに注射し運動機能を回復させることに成功した。この細胞が神経細胞などに成長したため、再生医療に使える可能性を初めて示した。代表的な万能細胞である胚(はい)性幹細胞(ES細胞)は受精卵から作るのに倫理的問題があるが、新細胞は皮膚細胞で作るためこの問題を回避できそうだ。

大の山中伸弥教授、慶大の岡野栄之教授、中村雅也講師ら。研究チームはマウスの皮膚細胞から

「誘導多能性幹細胞(iPS細胞)」と呼ぶ新タイプの万能細胞を開発。今回、これを培養して脊髄を損傷した実験用マウスに注射し、約一カ月で神経細胞などに成長したことを確認した。運動機能も一部回復していた。研究を進展させられれば将来、患者の皮膚細胞をもとにiPS細胞を作製し、患者に注射して治療する再生医療につながる可能性がある。慶大の岡野教授らはE

京大・慶大チームが試みた実験

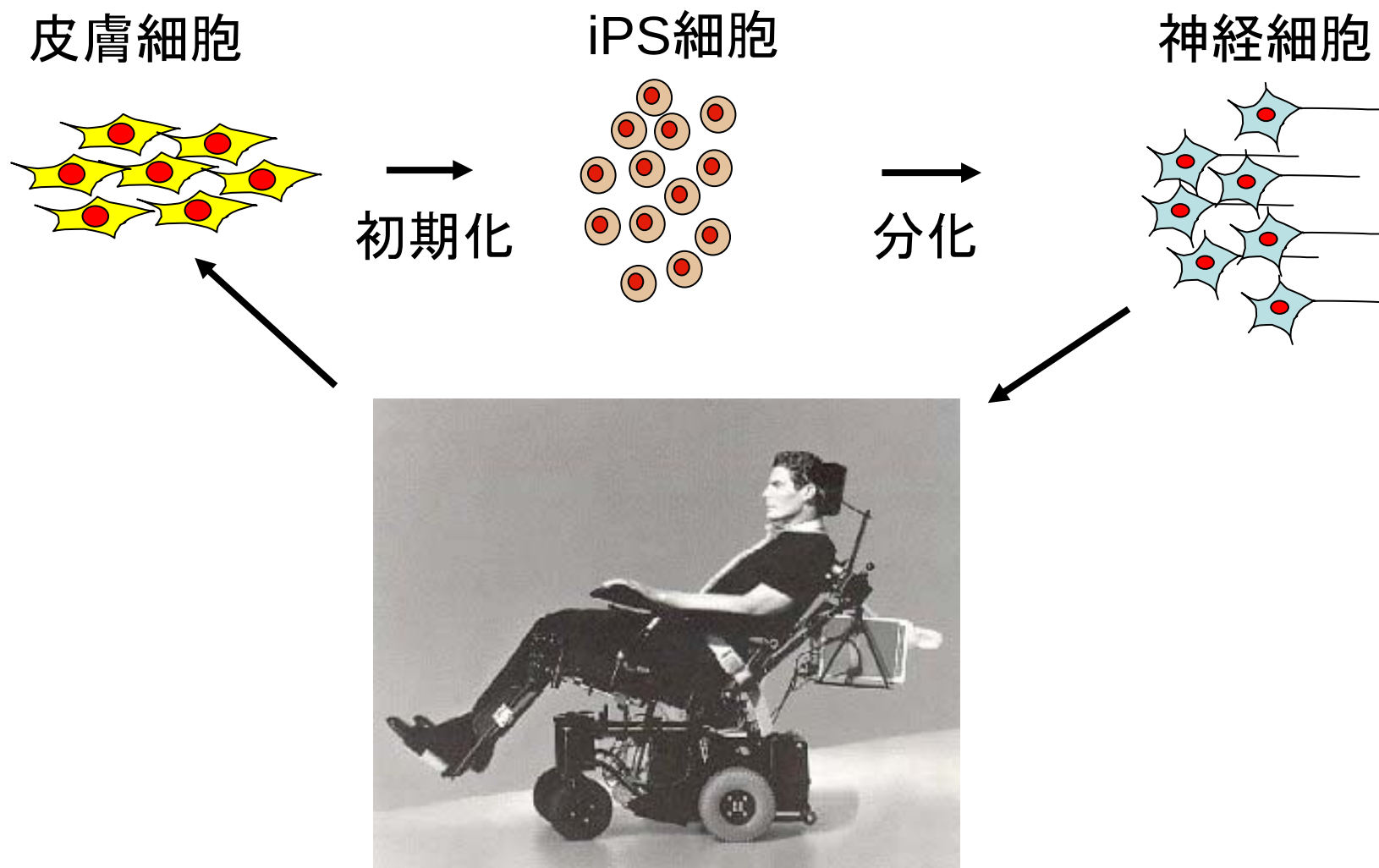


▼iPS細胞 代表的な万能細胞である胚(はい)性幹細胞(ES細胞)で見つかった4種類の遺伝子を皮膚細胞に導入して作った万能細胞。ES細胞と同様に、様々な細胞や組織に育つ機能を持つ。二〇〇六年に京大の山中教授らが世界に先駆けて作製に成功、誘導多能性幹細胞と名付けた。

京大・慶大 マウス実験に成功

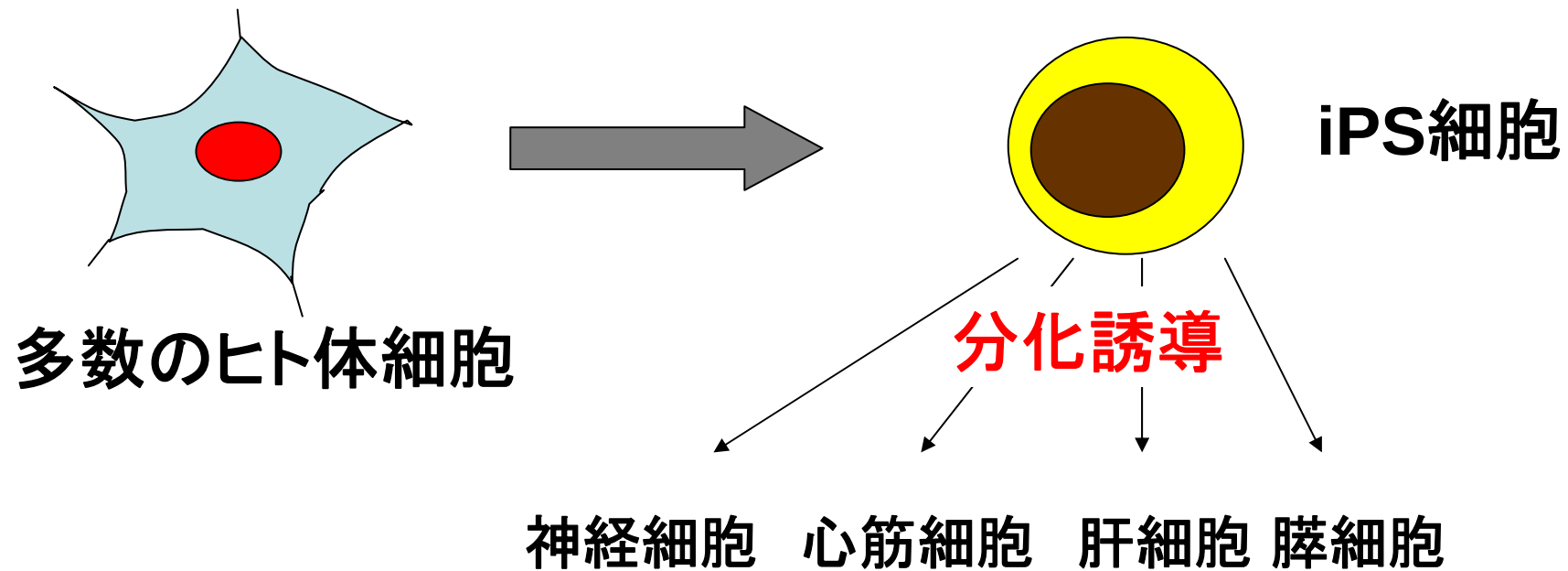
Miura et al. Submitted

iPS細胞による再生医学



完全なオーダーメイドはお金と時間がかかる
(iPS細胞のクローンごとの安全性のチェックが必要)

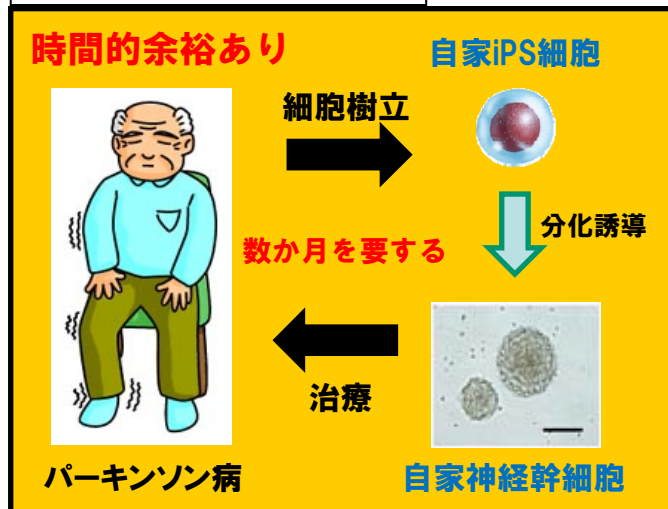
現実的構想：セミオーダーメイド再生医学



HLA各型のiPS細胞、分化細胞を作製し、ストックとして整備

Quality CheckしたGMPレベルのiPS細胞ストックにより、現在のヒト幹細胞臨床研究指針に類似した規制で、臨床応用へのルール作りが可能か？>>薬事法適用となる

慢性的に進行する疾患



ヒトiPS細胞ライブラリーの構築

【目的・目標】

ヒトiPS細胞の**急性期疾患治療**
(例：脊髄損傷)への応用

↓
「**何時でも・何処でも・誰にでも**」
安心して使用可能な
「**レディー・メイド・ヒトiPS細胞**」の作成

【克服すべき課題】

何ラインの細胞が必要か
(HLAタイプ数)

【課題解決の糸口】

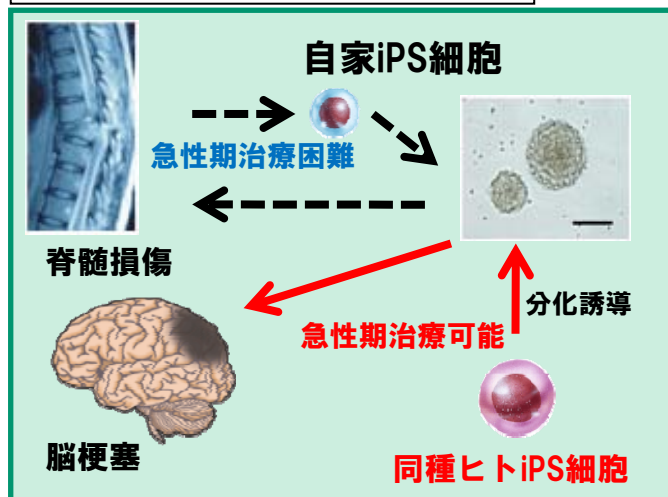
日本人ドナー由来**170胚**から作成したヒトES細胞のバンク構築で、HLA 1座ミスマッチの範囲で**80%の日本人に適合する**ヒトES細胞を供給できる可能性を示唆
(Nakajima F et al, Stem Cells 25, 2007)

どの細胞から作成するか？
(倫理性、細胞収集能力)

ドナーに特段の侵襲を加えることなく、多数の細胞・組織の収集が現実的に実施可能な細胞ソースの選定と数の見積もり

1拠点で実現可能な現実的な計画の立案

突然発症し、急性に進行する疾患



臍帯血・胎盤組織由来細胞から樹立したヒトiPS細胞ライブラリーの構築
(最低**200HLAバリエーション**作成をマイル・ストーンとして設定)

ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針

<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/iryousaisei.html>

平成18年2月22日 専門委員会での最終合意

3月 8日 科学技術部会

3月上旬 パブリックコメント

4月上旬 パブリックコメント終了

5月 科学技術部会

7月 3日 公布

9月 1日 施行

米国FDAの基本的な考え方

Safety is Always Primary

- “FDA’s primary objectives in reviewing an IND are, in all phases of the investigation, to assure the safety and rights of subjects, and, in Phase 2 and 3, to help assure that the quality of the scientific evaluation of drugs is adequate to permit an evaluation of the drug’s effectiveness and safety.”
 - *IND Regulations [21 CFR 312.22 (a)]*

Cynthia A. Rask, M.D.

Director, Division of Clinical Evaluation and Pharmacology/Toxicology
(DCEPT)

Office of Cellular, Tissue and Gene Therapies (OCTGT)

Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)

Food and Drug Administration (FDA)

米国では、多民族国家という文化的・宗教的な多様性に伴い、FDAは統一的な生命倫理観を追求せず、むしろ安全性の確認に専念している。

幹細胞を用いた臨床研究の世界の現状①

Batten病へのヒト胎児由来神経幹細胞の移植(米国Stem Cell 社)

- **StemCells, Inc. Announces First Human Neural Stem Cell Transplant**
- *Phase I Trial of HuCNS-SC™ to Treat Batten Disease Advances*
- **PALO ALTO, Calif., (November 15, 2006)** –StemCells, Inc. (NASDAQ: STEM) today announced that the first transplantation of the Company's proprietary human neural stem cell product—HuCNS-SC™—took place yesterday at the Oregon Health & Science University's (OHSU) Doernbecher Children's Hospital. This transplant is the first of six that are planned as part of the Company's Phase I clinical trial designed to evaluate the safety and preliminary efficacy of HuCNS-SC as a treatment for infantile and late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis (NCL). NCL, which is often referred to as Batten disease, is a rare and fatal neurodegenerative condition afflicting infants and children .

幹細胞を用いた臨床研究の世界の現状②

脊髄損傷へのヒトES細胞由来細胞の移植をFDAに申請中
2007年内には実施の予定(米国Geron 社、UC Irvine)

- Study establishes safety of spinal cord stem cell transplantation

Research confirms ability of stem cells to repair acute spinal cord damage without causing further injury

Irvine, Calif., July 19, 2006 Transplanting human embryonic stem cells does not cause harm and can be used as a therapeutic strategy for the treatment of acute spinal cord injury, according to a recent study by UC Irvine researchers.

- Keirstead is working with Geron Corp. to bring this treatment for acute spinal cord injury into **Phase I clinical trials within the next year(2007).**



Dr. Hans Keirstead