

有識者ヒアリング

(笹井芳樹先生 説明資料)

移植用生体パーツ作り

〔 幹細胞、分化誘導
大量培養、組織再構築 〕

基礎
応用

再生医学

失った組織・臓器を最新の
バイオ・医学の科学技術を
駆使して再生させる医学研究

- ・ ドナー不足の解消 **貢献**
- ・ 免疫拒絶の回避
- ・ 新しい治療法開発

生体内での臓器再生

イモリ
プラナリア

ヒト

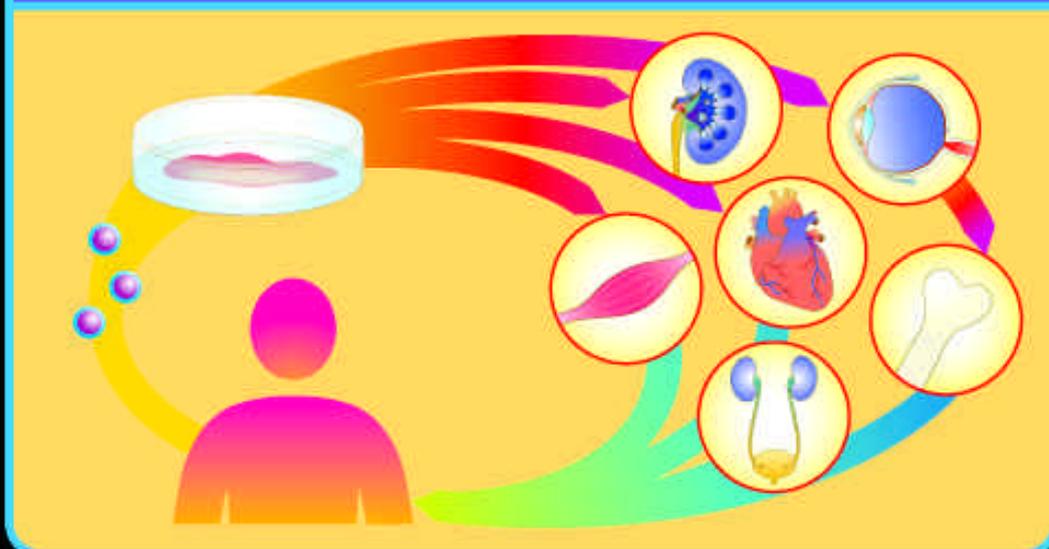
下等動物での再生原理

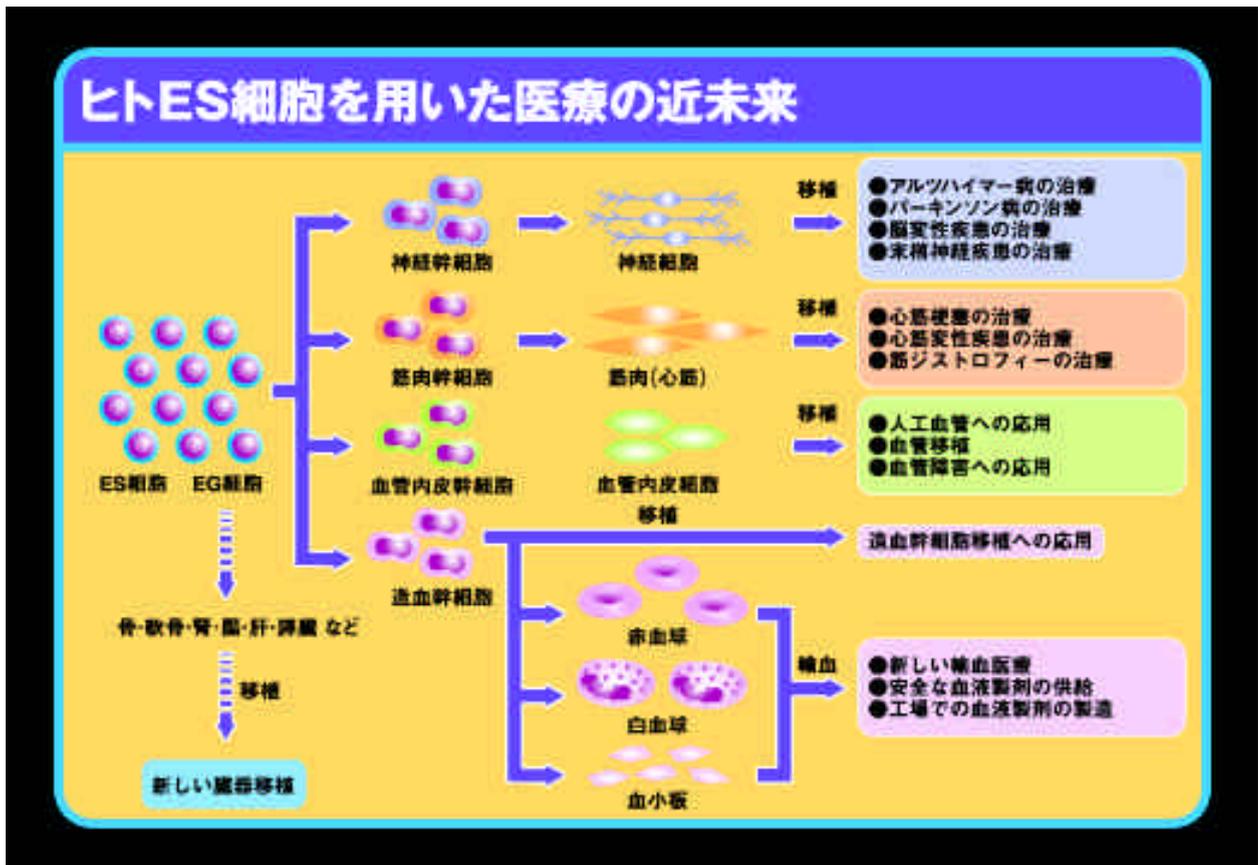
人間への適用

生体外での再生医学：生体パーツ化

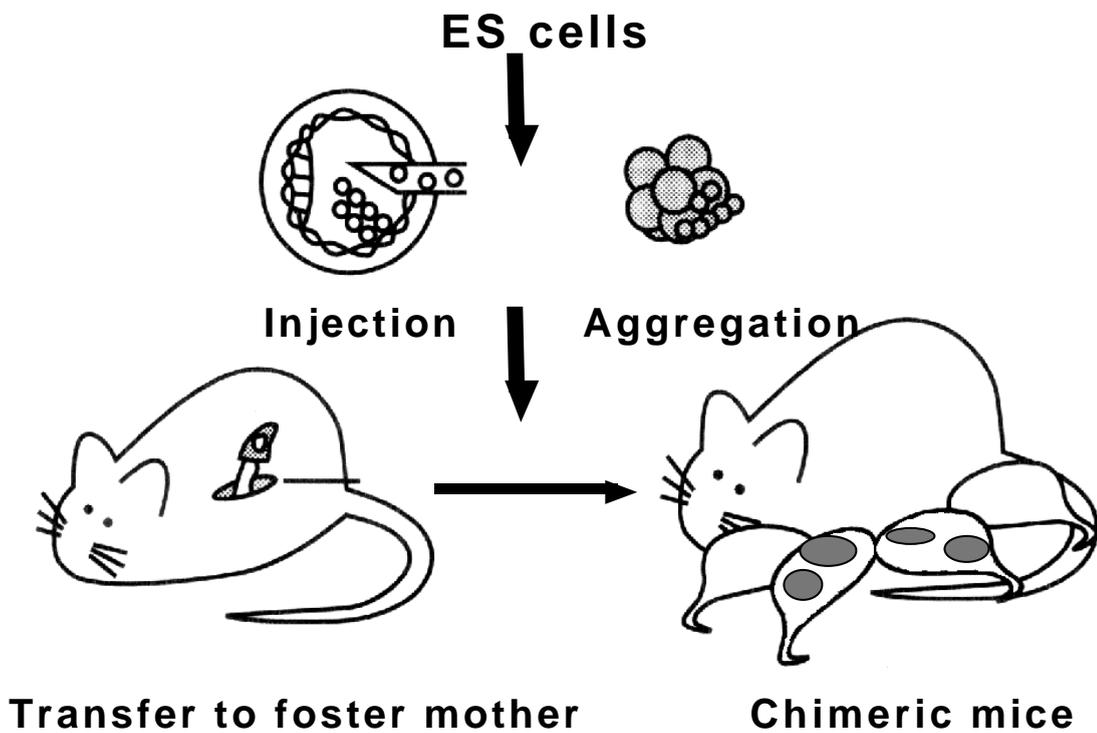
再生医療の夢

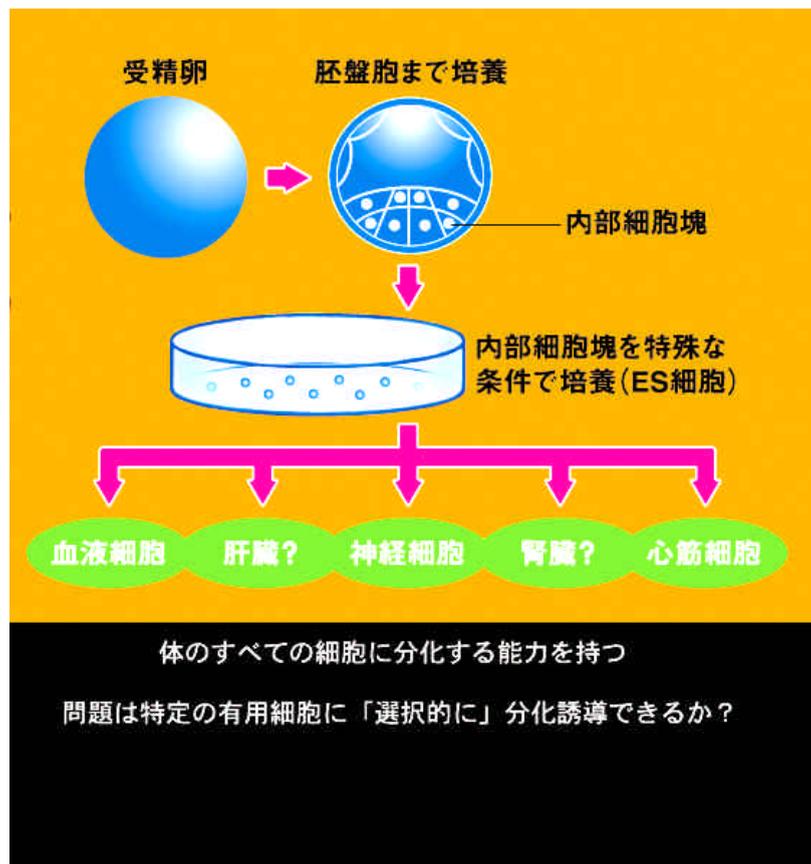
再生医学の研究の目的は、幹細胞を保存しておき、ある臓器が必要になったとき、体外でその臓器を再生し、治療に用いることです。移植臓器不足の心配のない臓器移植医療の実現こそが、再生医療の夢なのです。





ES細胞は胚の環境下には全細胞種に分化可能





例1

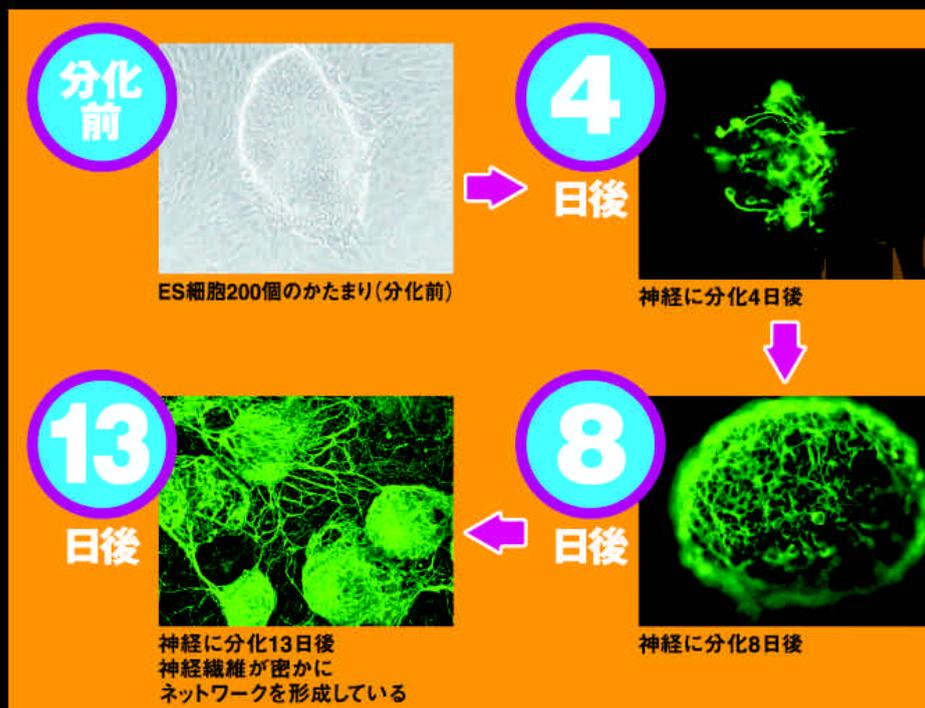
中枢神経系

パーキンソン病など

SDIA法による試験管内神経分化誘導の概略



高効率かつ迅速な神経分化誘導



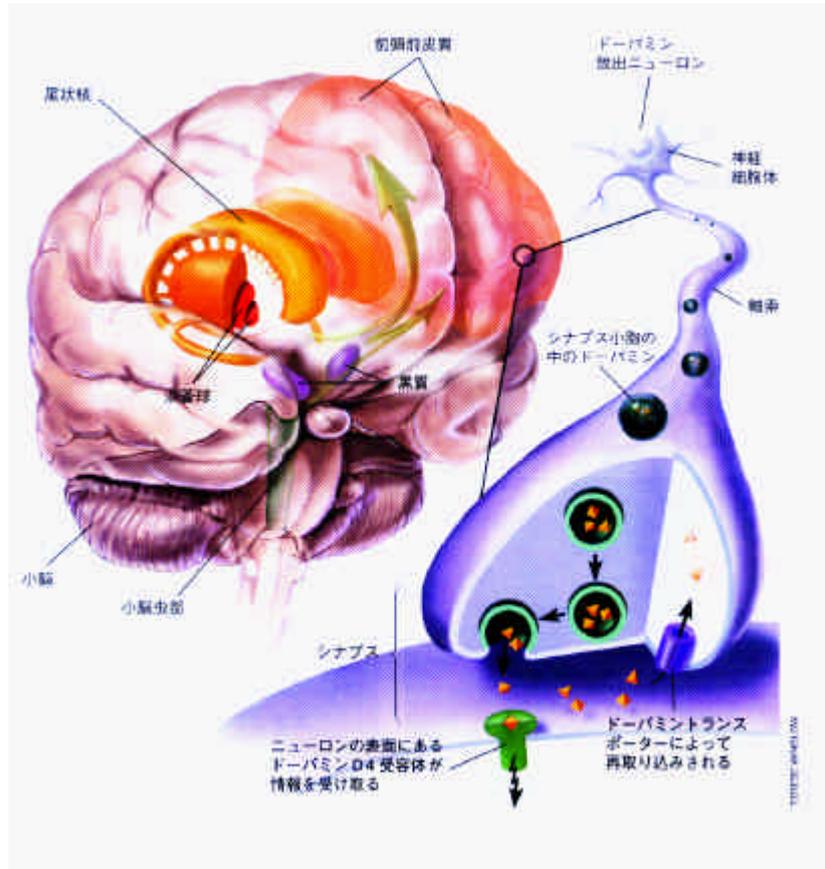
神経幹細胞・胚性幹細胞

ES細胞はあらゆる細胞や臓器を、自由に作りだせる可能性があることから、神経を作る研究も進められています。具体的に、パーキンソン病・脊髄損傷・てんかん・脳こうそく・痴呆などの難病の治療に役立っています。



Parkinson's Disease





Parkinson病

【特徴】

運動障害を主徴とする、原因不明の神経変性疾患。

【病変】

中脳の黒質に存在するドーパミン産生神経細胞の変性・脱落が生じる。
→線条体でのドーパミン放出が減少し、線条体での運動制御異常が生じる。

【薬物療法】

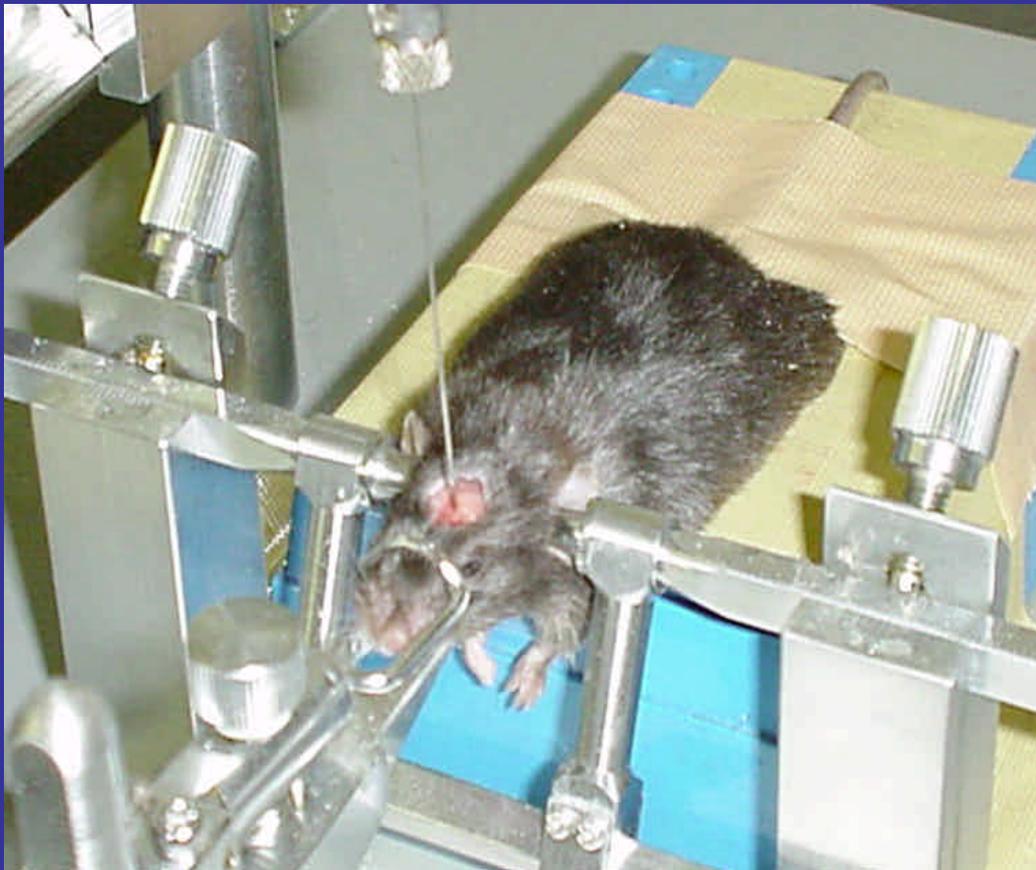
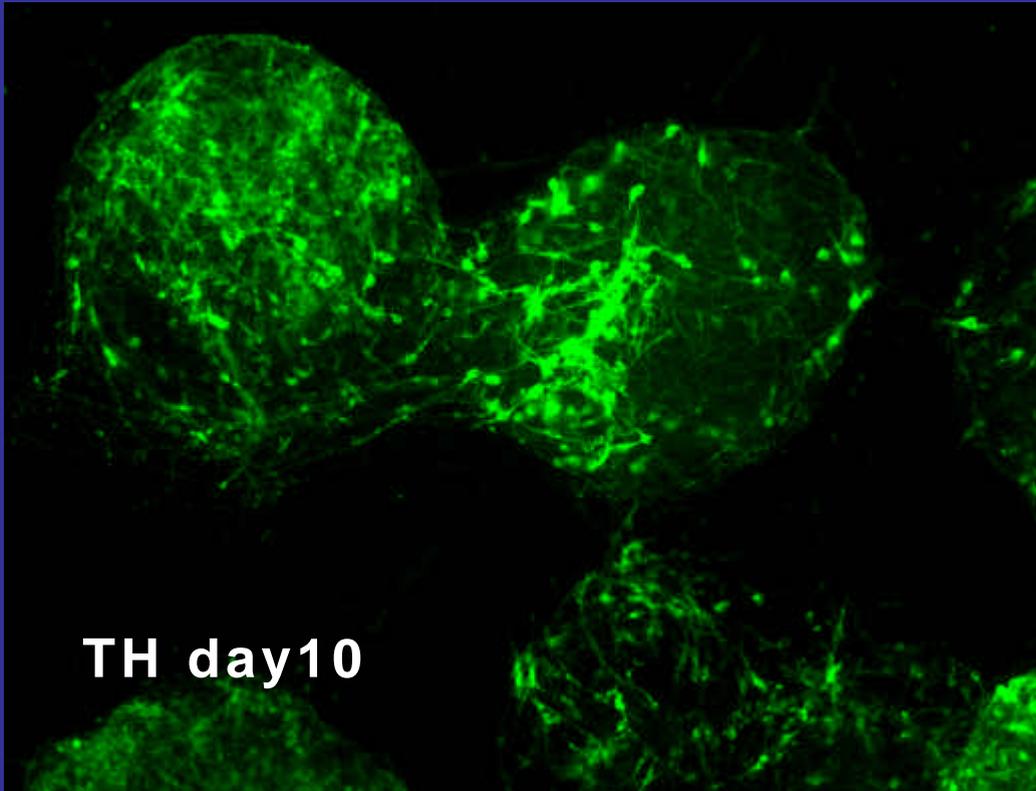
発病初期にL-DOPA（ドーパミン前駆体）が有効だが、末期には効果がなくなる。

【細胞移植療法】

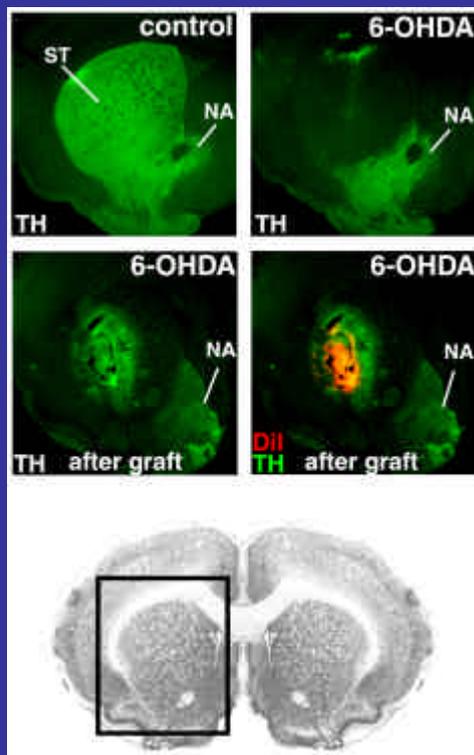
欧米では、中絶胎児の中脳神経細胞や副腎髄質を移植し、一定の効果が報告されている。
倫理面や供給面の問題が大きく、一般化した治療にはなっていない。



マウスES細胞からのドーパミン神経の産生

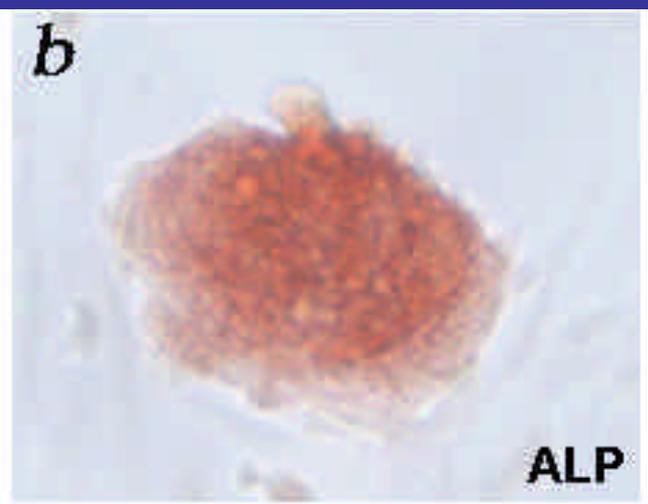
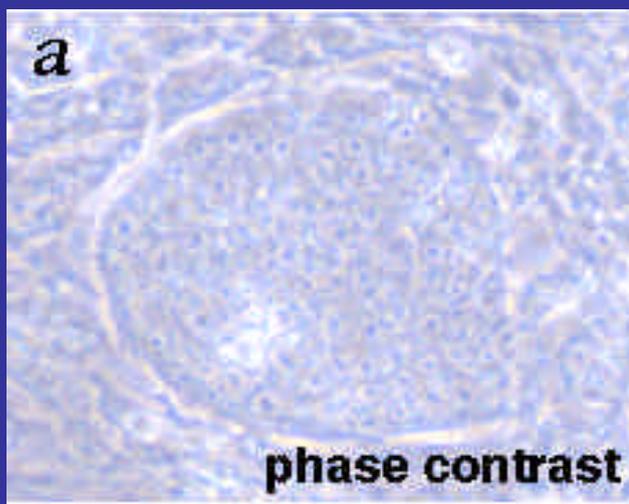


ES細胞から分化したドーパミン神経の マウス線条体への細胞移植



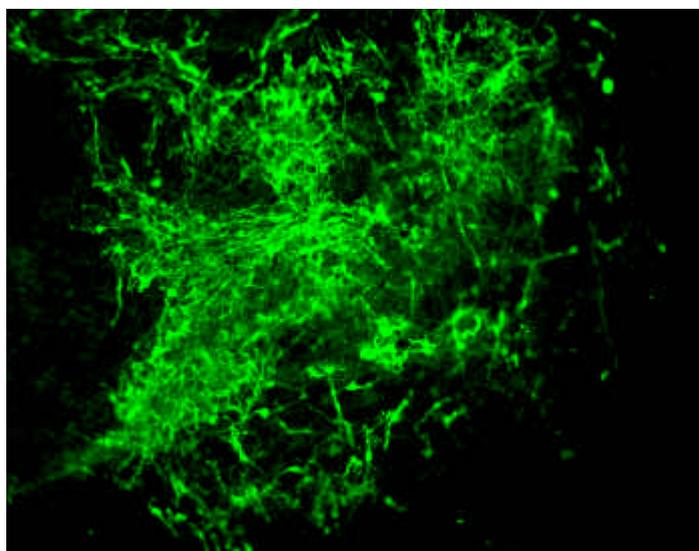
サル ES 細胞の樹立成功

(京都大学再生医科学研究所・中辻研究室、2000年)

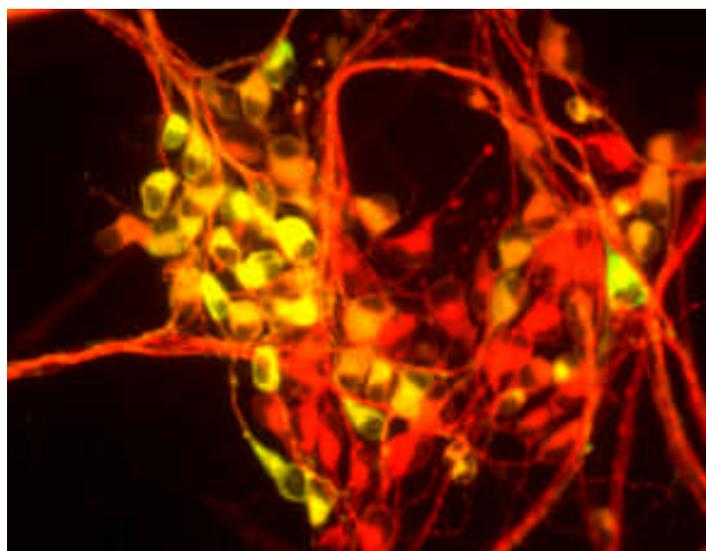


サル ES 細胞はヒトES細胞と極めて近い性格

霊長類ES細胞からのTH⁺ 神経の分化

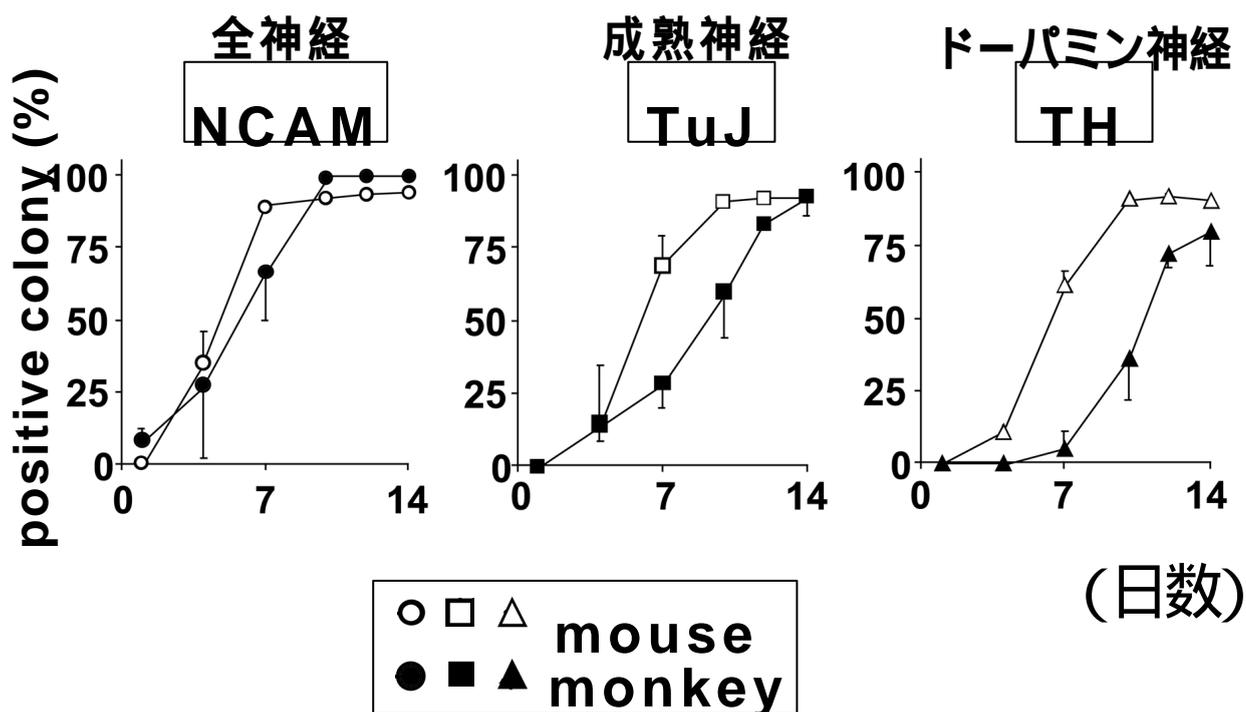


TH

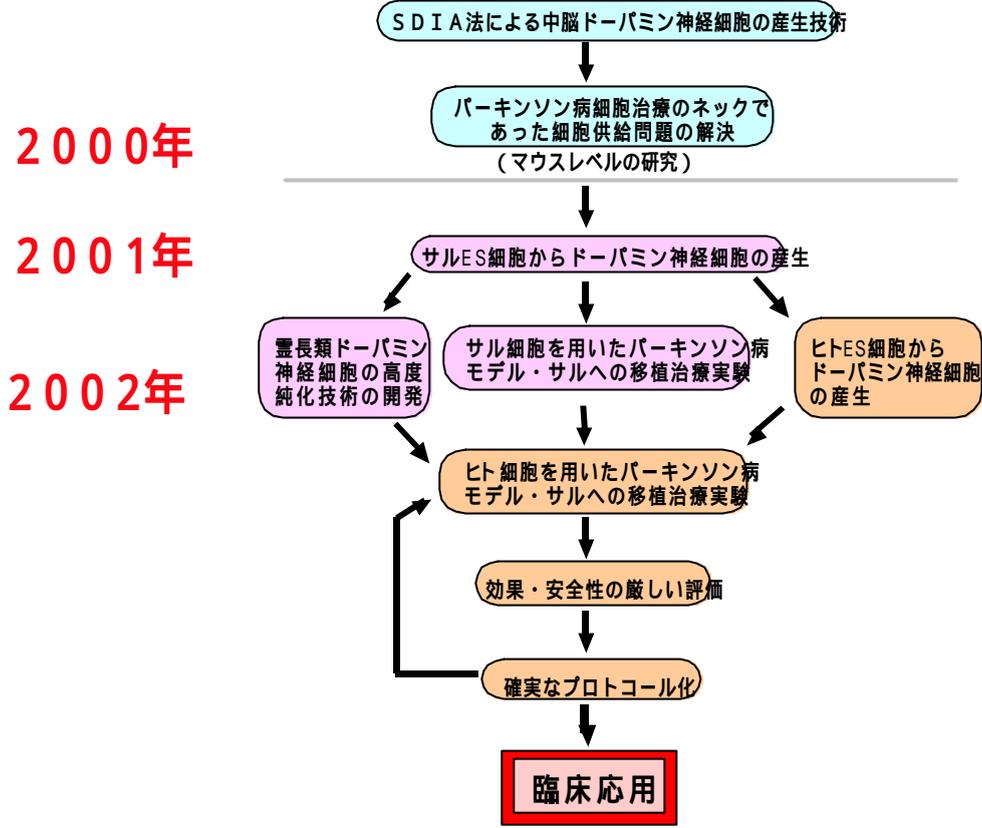


TH / class III β -tubulin

神経マーカー発現の時間経過



ES細胞を用いたパーキンソン病の細胞移植治療開発の行程

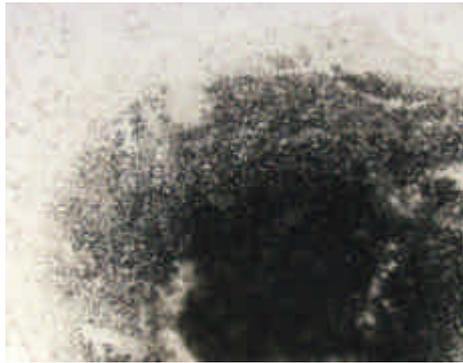
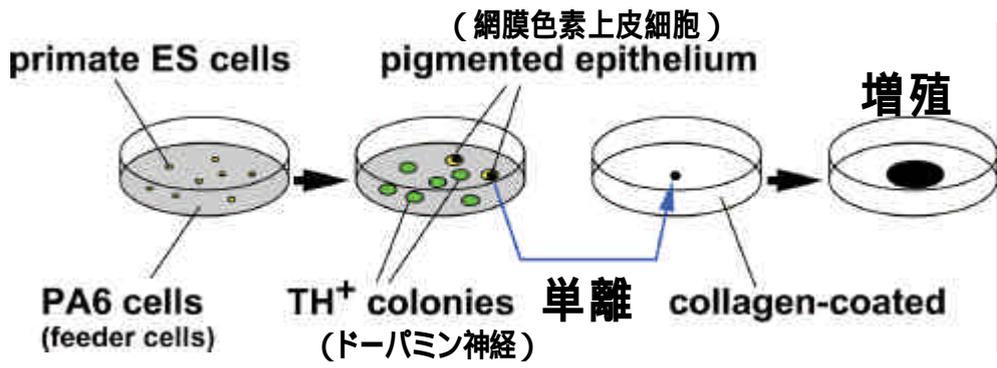


例2

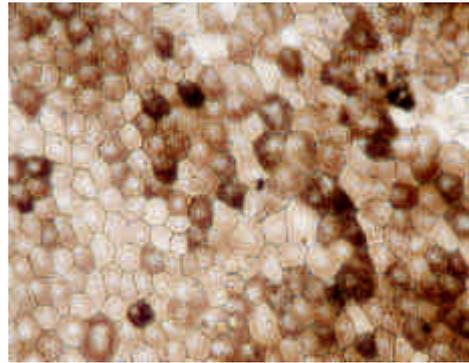
感覚系細胞

網膜系疾患など

霊長類ES細胞からの網膜細胞（色素上皮細胞）の分化

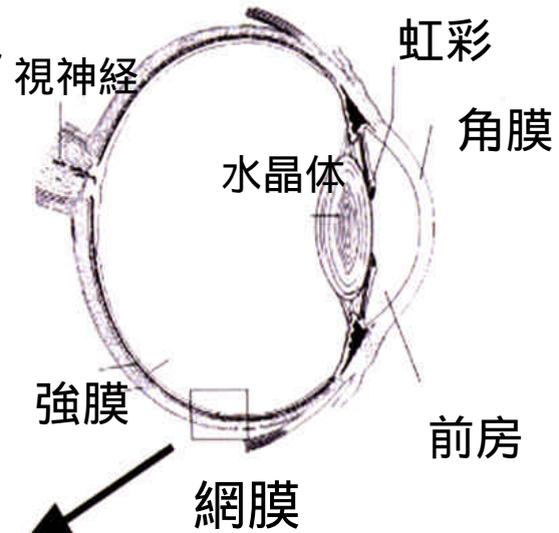
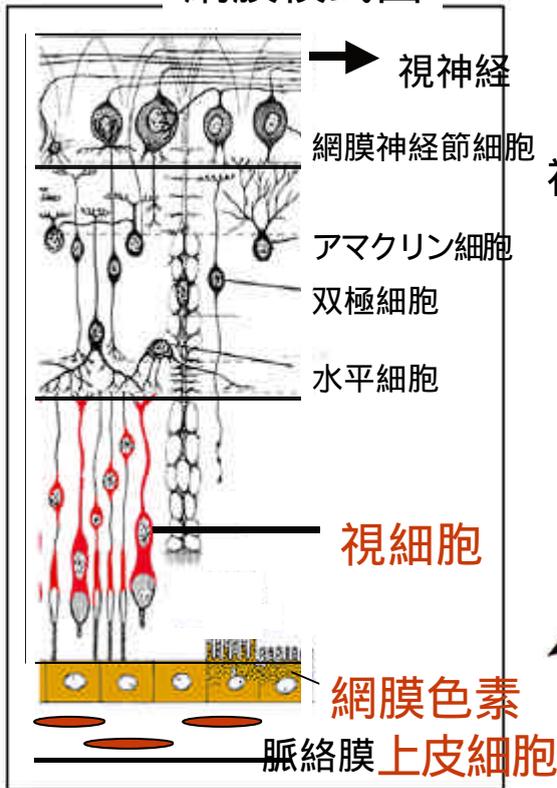


弱拡大



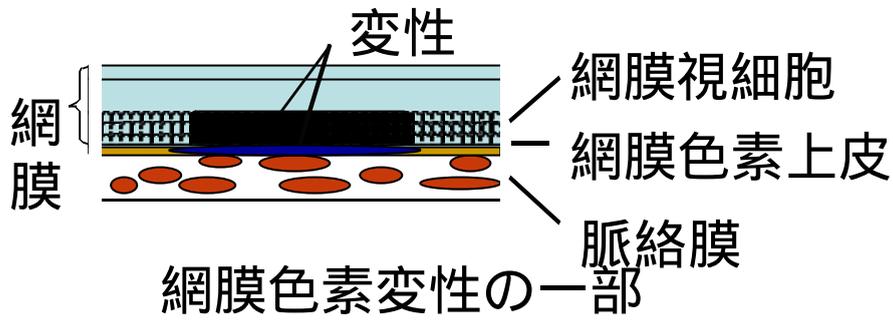
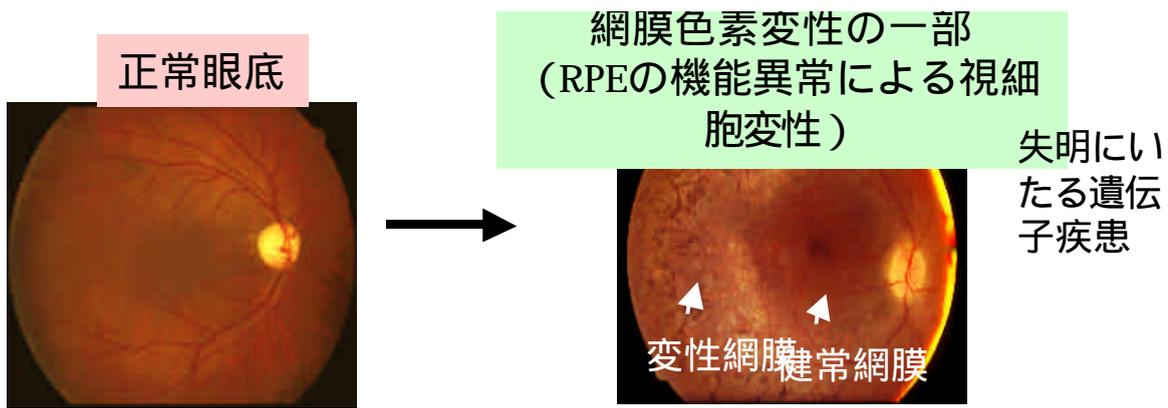
強拡大

網膜模式図

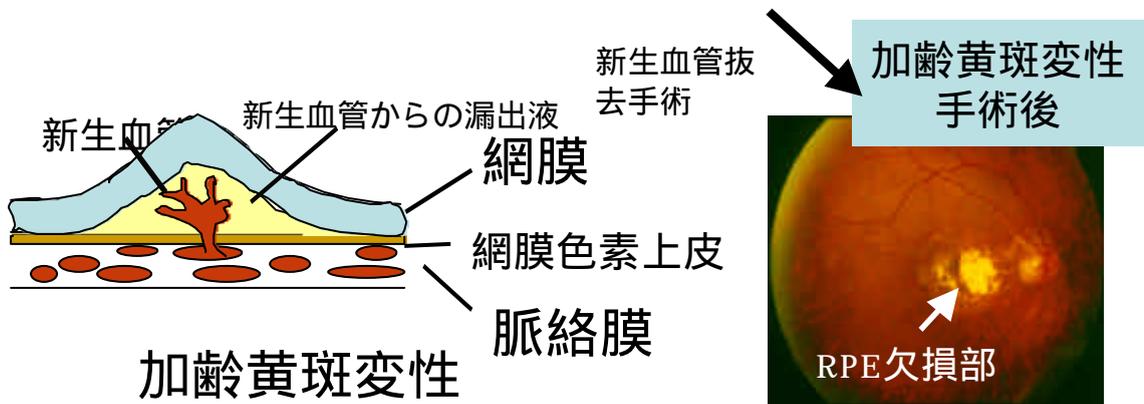
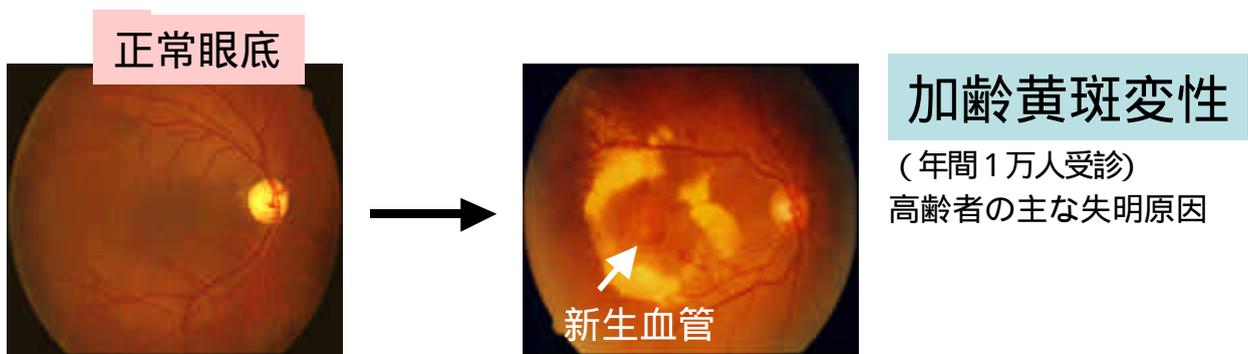


眼球模式図

網膜色素上皮移植を必要とする疾患



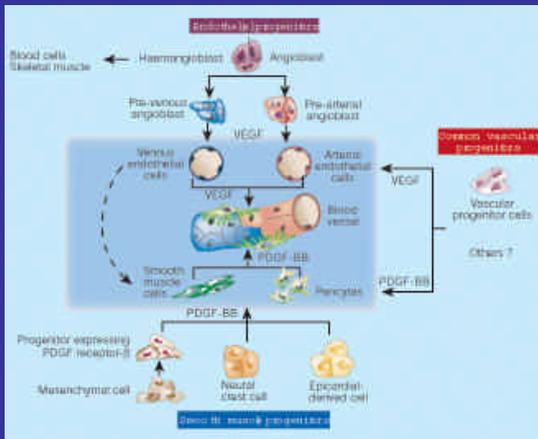
網膜色素上皮移植を必要とする疾患



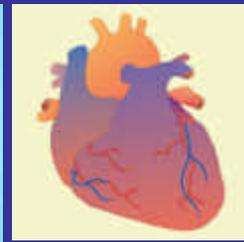
例3

血管系細胞

動脈閉塞症
心筋梗塞など

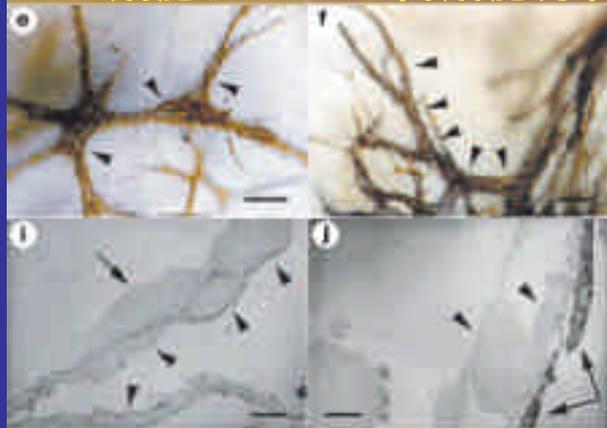


動脈閉塞症



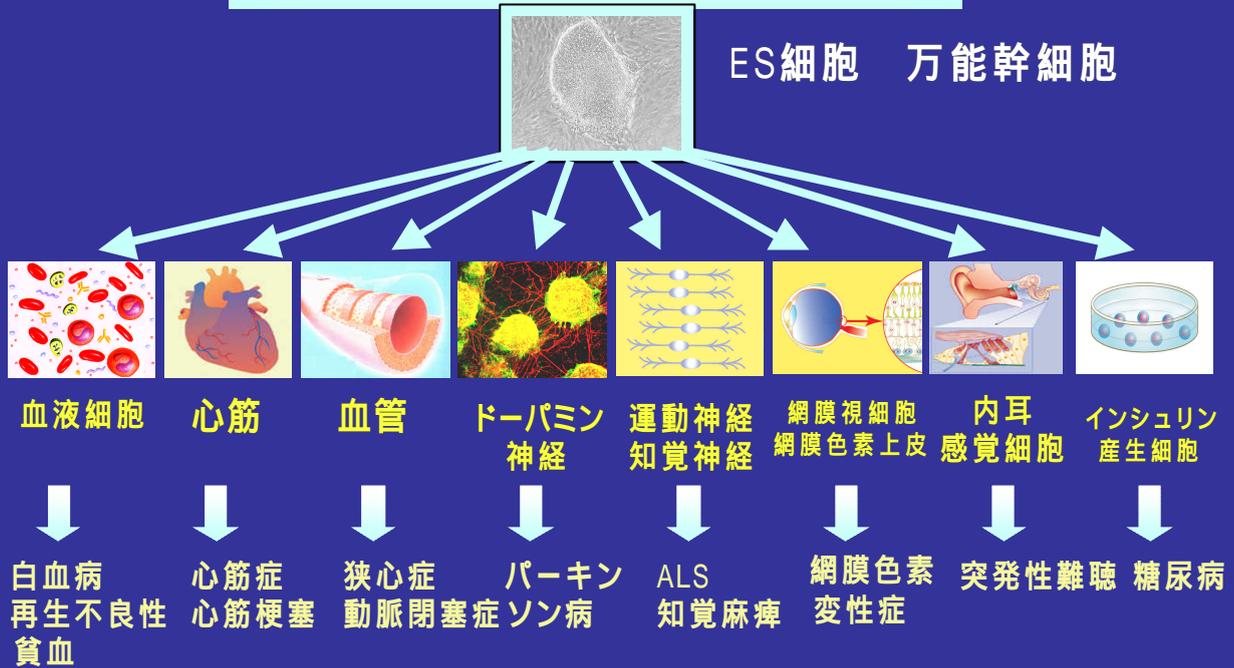
狭心症

ES細胞からの血管細胞分化



西川研究室
山下ら、Nature
(2000)
11月2日号

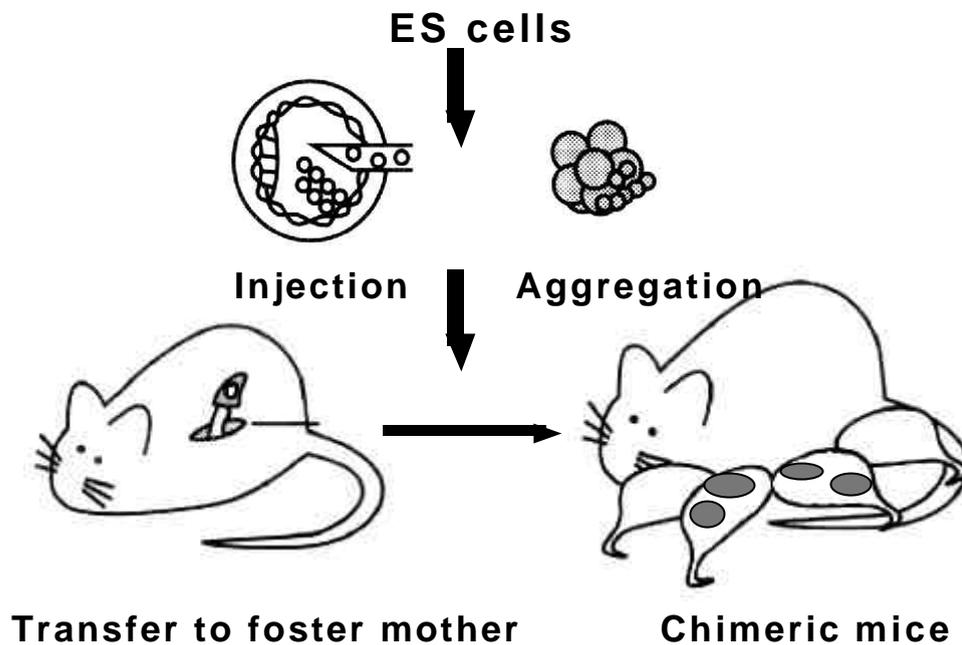
幹細胞分化制御と再生医療



ヒト細胞を用いた創薬スクリーニング

組織幹細胞 VS ES細胞

ES細胞は胚の環境下には全細胞種に分化可能



発生過程をまねることでES細胞は正確に特定の細胞に分化させることができるはず

問題点：同種異系移植

移植免疫、拒絶

ES細胞移植後の拒絶回避のアプローチ

倫理的問題点を考慮要: ヒトの生命の萌芽

【幹細胞側の要因】

ES細胞バンク

核移植によるマイ幹細胞

単為発生胚からの樹立(女性の場合)

両親からの受精卵を用いた樹立

HLA(移植抗原)の遺伝子改変

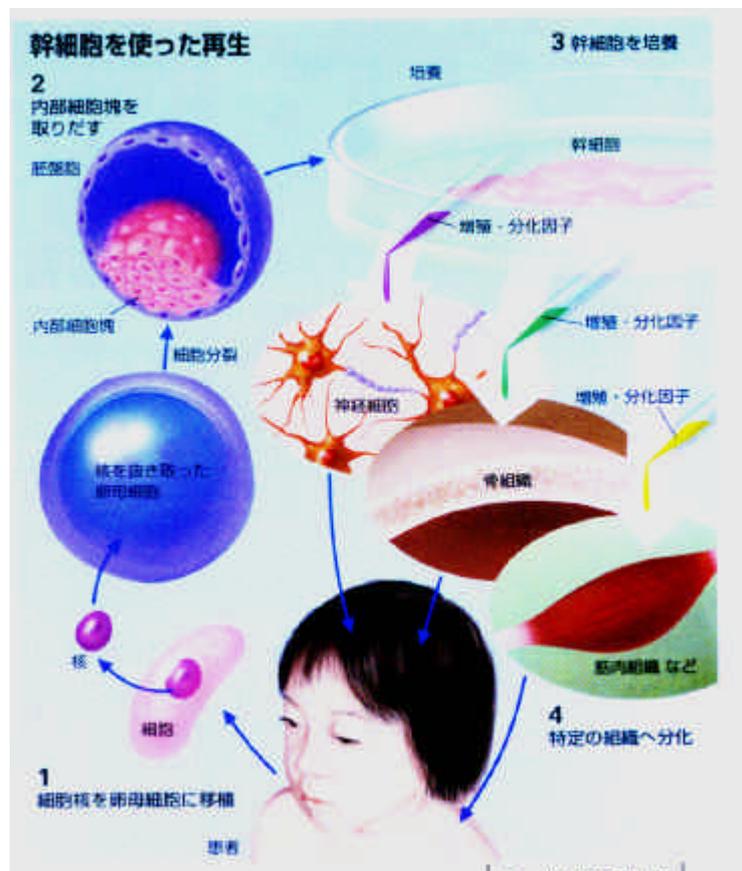
体細胞からのES細胞化(分化の初期化)

体性幹細胞からの高度な分化誘導

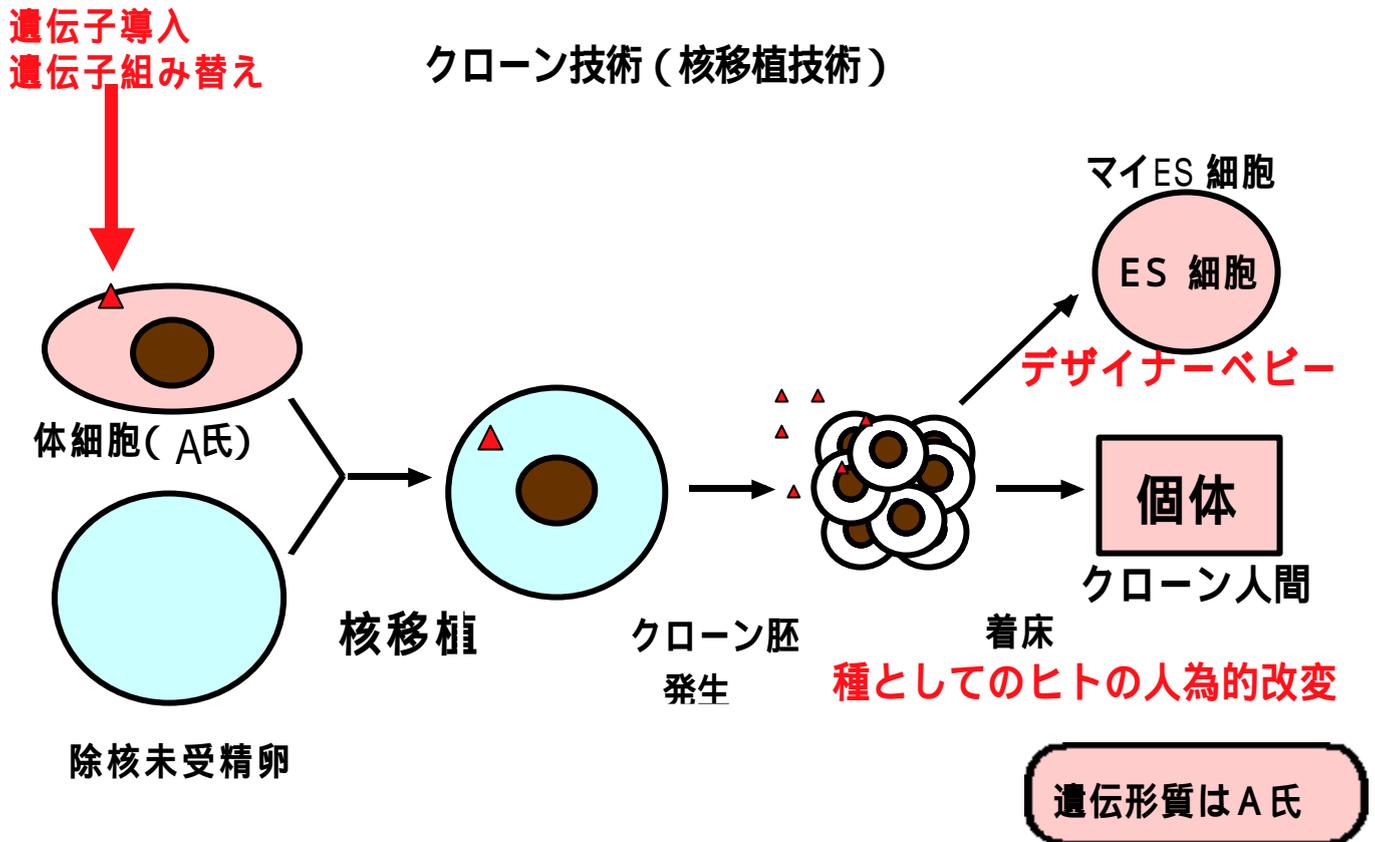
【宿主の要因】

免疫抑制剤

選択的免疫寛容の導入



遺伝子技術と組み合わせる潜在的危険



ES細胞移植後の拒絶回避のアプローチ

科学技術による解決

【幹細胞側の要因】

- 核移植によるマイ幹細胞
- ES細胞バンク
- 単為発生胚からの樹立 (女性の場合)
- 両親からの受精卵を用いた樹立
- HLA (移植抗原) の遺伝子改変
- 体細胞からのES細胞化 (分化の初期化)
- 体性幹細胞からの高度な分化誘導

【宿主の要因】

- 免疫抑制剤
- 選択的免疫寛容の導入

問題点： 安全性

副作用
細胞純度
腫瘍化
感染

[Quality Control]

**臨床応用する場合は
国産ES細胞樹立の必要性**

ヒトES細胞を用いた医療開発の展望

飛躍的に進みつつある分化誘導技術：生体パーツ化

大量培養、分離、純度保持などの技術は開発途上

パーキンソン病や加齢黄班変性症などは前臨床研究へ

拒絶が強い組織では免疫寛容制御がネック：

核移植を用いない新技術の開発を！

ヒト細胞を用いた新しい創薬の戦略

安全性の検証についての多面的検討が重要