

# 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

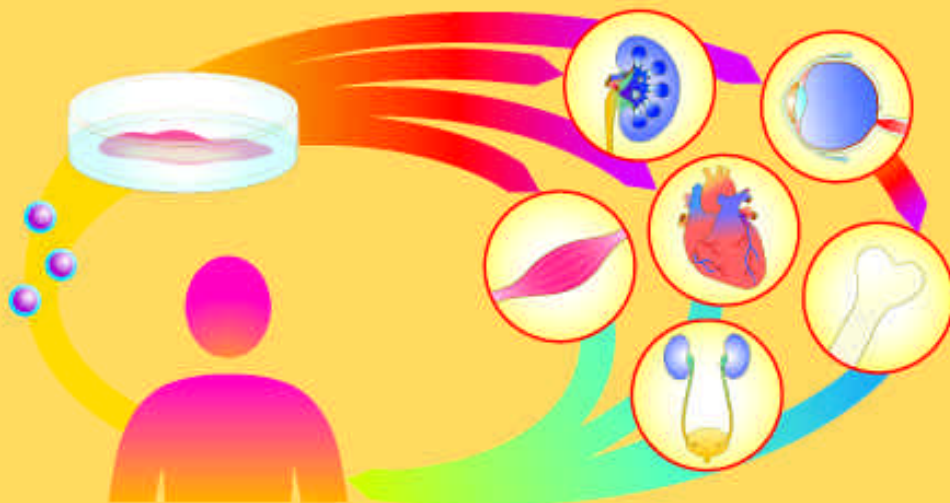
下等動物での再生原理

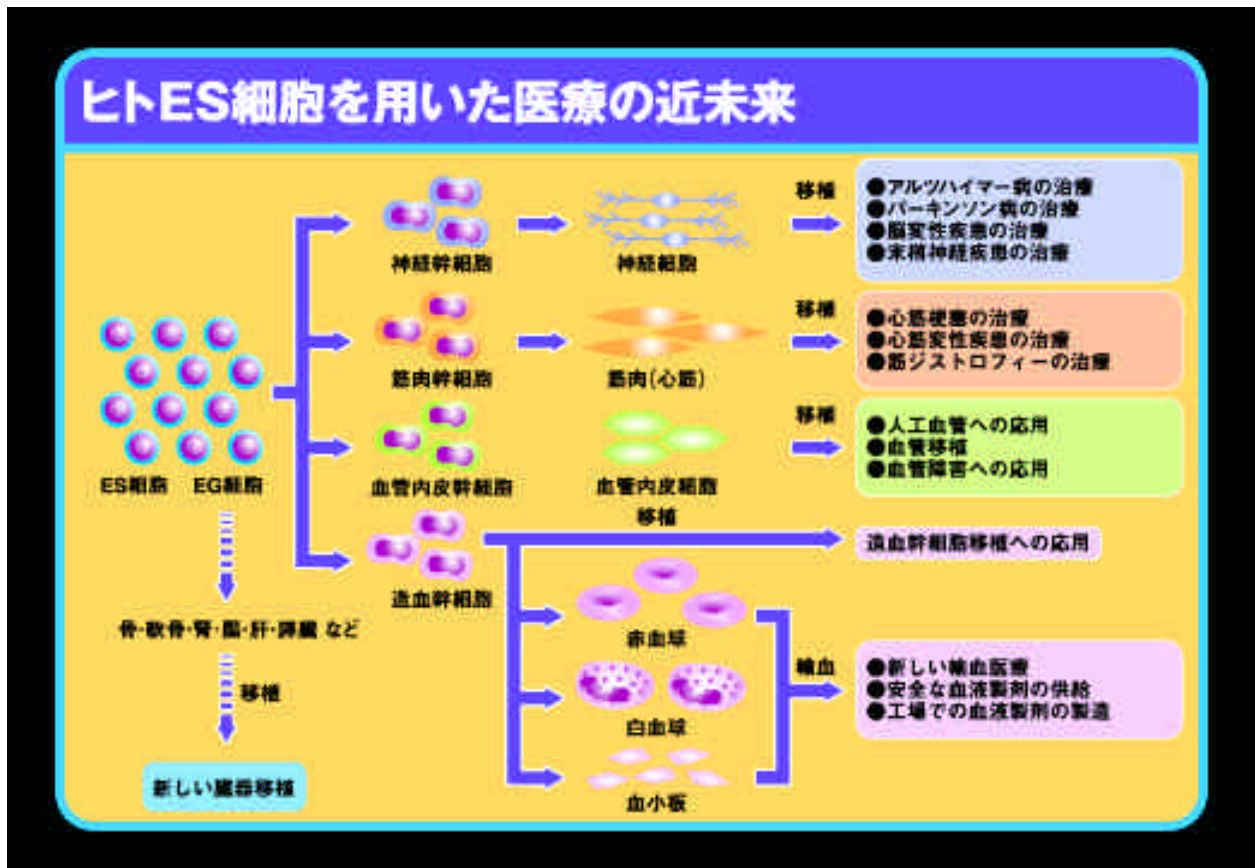
人間への適用

## 生体外での再生医学：生体パーツ化

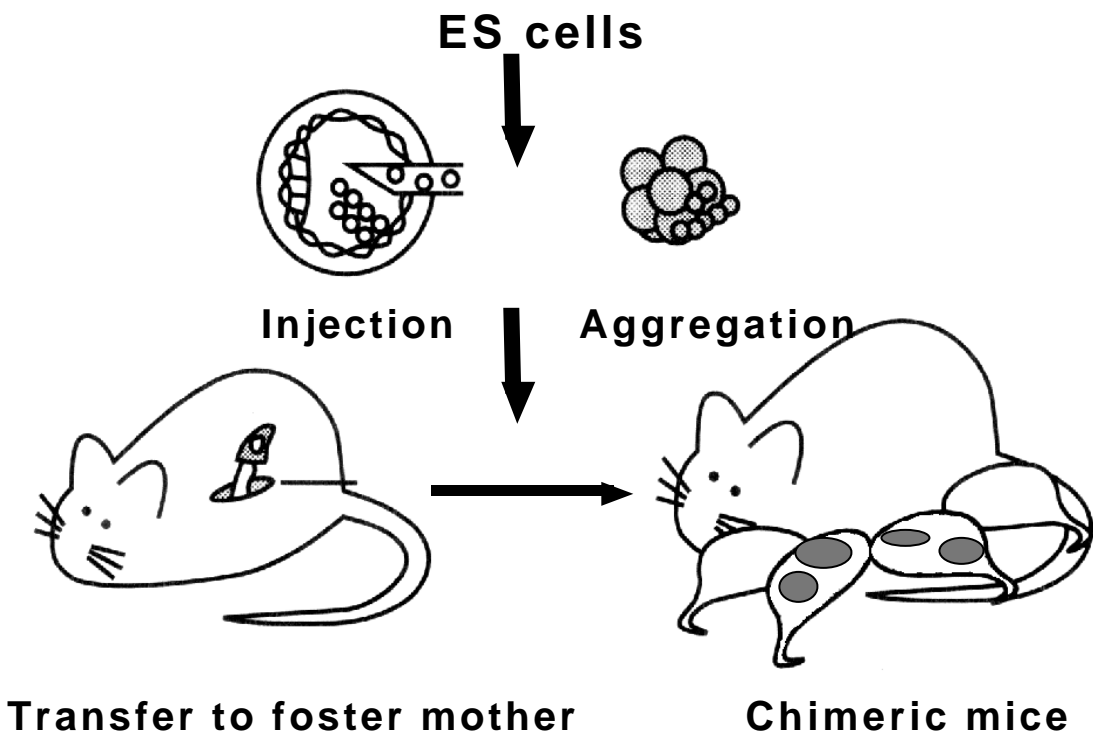
### 再生医療の夢

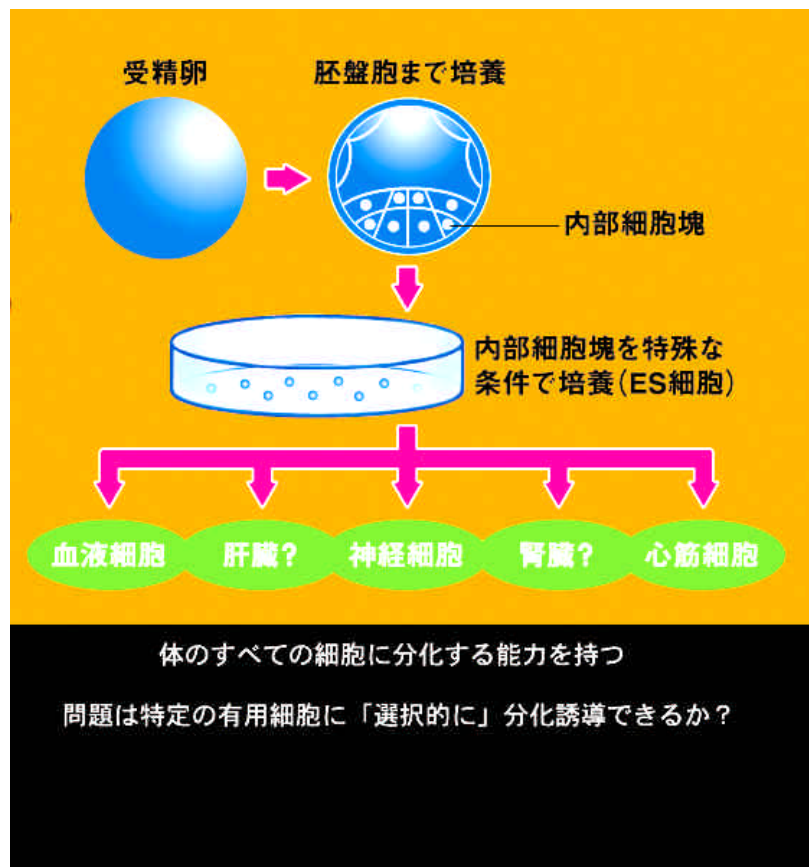
再生医学の研究の目的は、幹細胞を保存しておき、ある臓器が必要になったとき、体外でその臓器を再生し、治療に用いることです。移植臓器不足の心配のない臓器移植医療の実現こそが、再生医療の夢なのです。





ES細胞は胚の環境下には全細胞種に分化可能



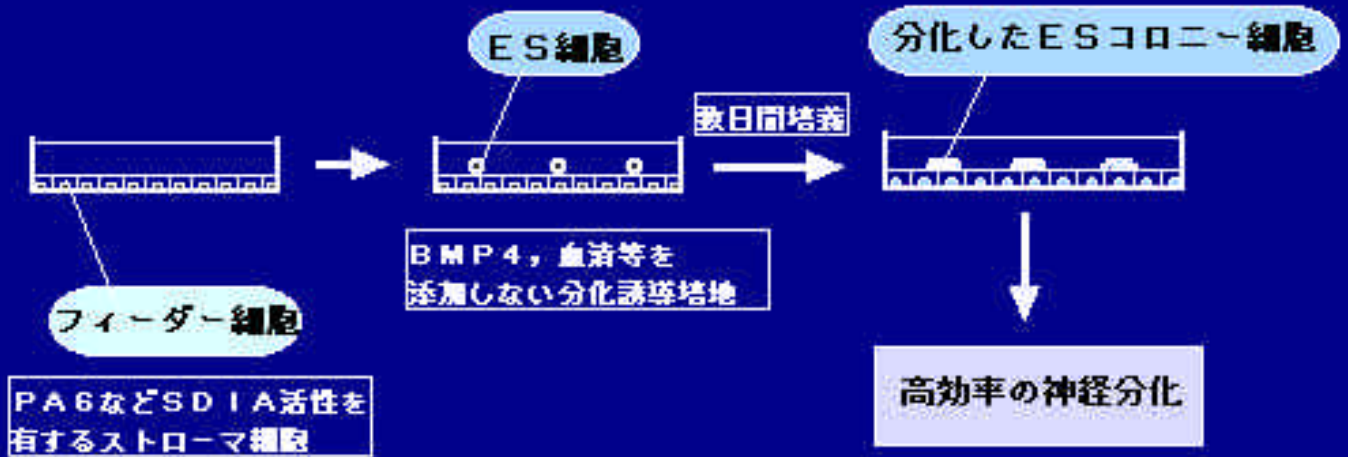


## 例1

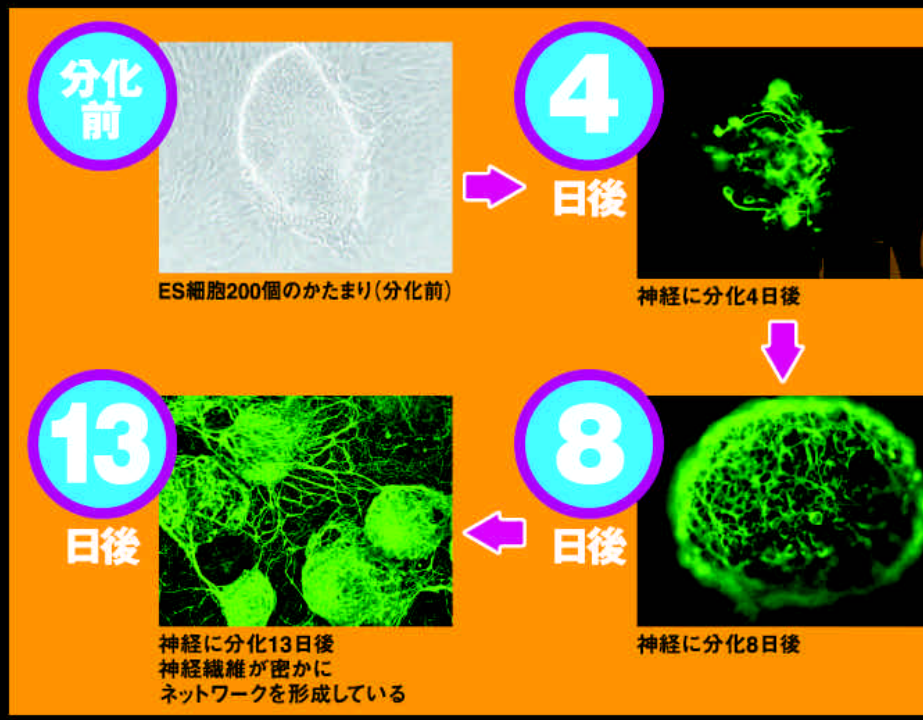
# 中枢神経系

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



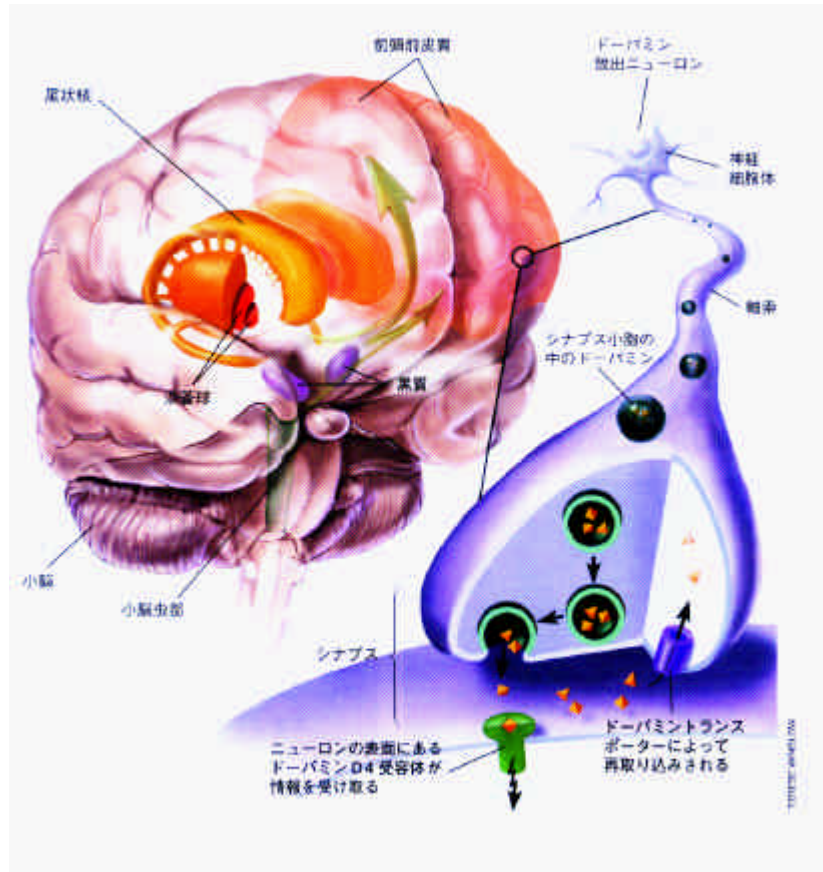
## 神経幹細胞・胚性幹細胞

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】

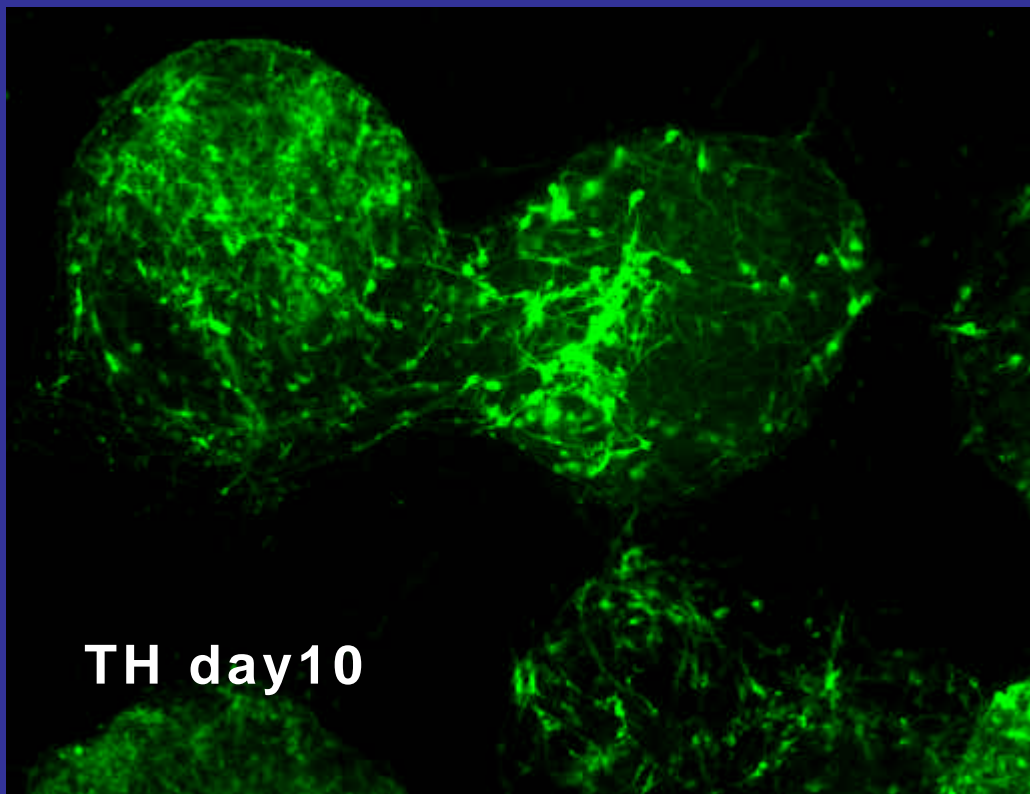
発病初期にL-DOPA（ドーパミン前駆体）が有効だが、末期には効果がなくなる。

### 【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。

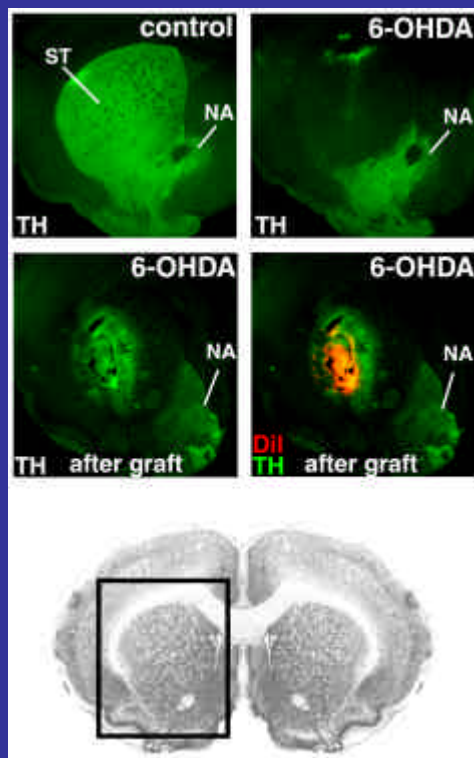


# マウスES細胞からのドーパミン神経の産生



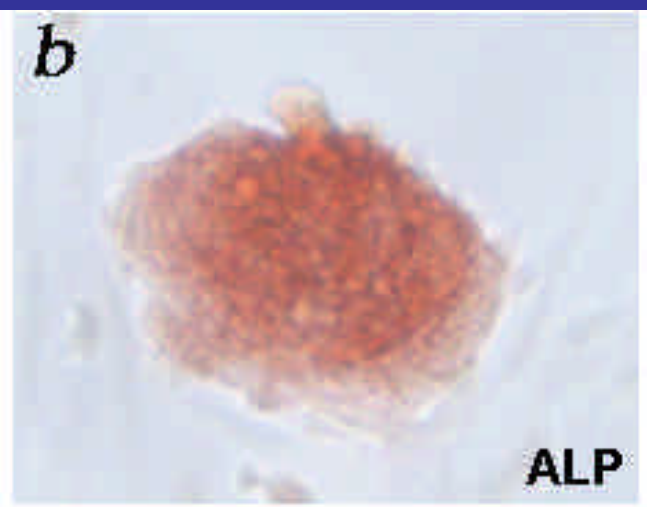
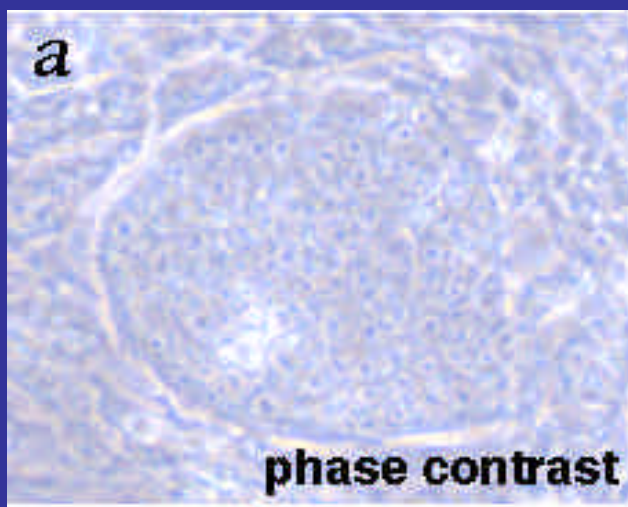


# ES細胞から分化したドーパミン神経の マウス線条体への細胞移植



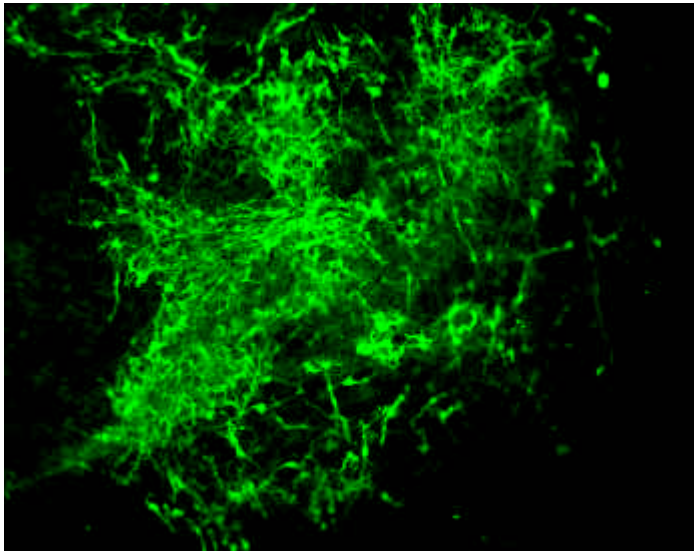
## サル ES 細胞の樹立成功

(京都大学再生医科学研究所・中辻研究室、2000年)

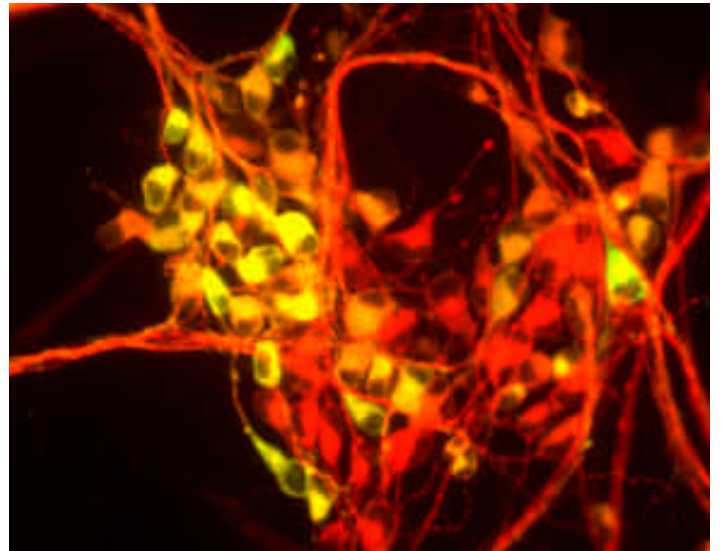


サル ES 細胞はヒトES細胞と極めて近い性格

# 霊長類ES細胞からのTH<sup>+</sup> 神経の分化

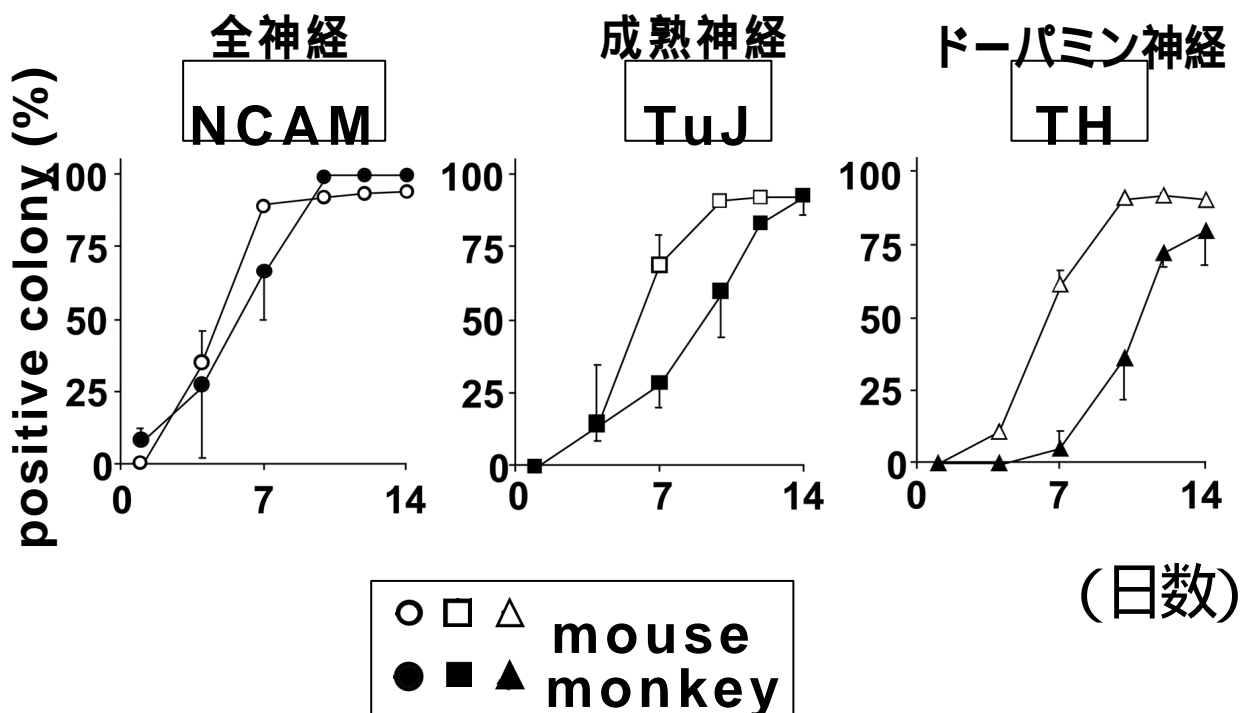


TH

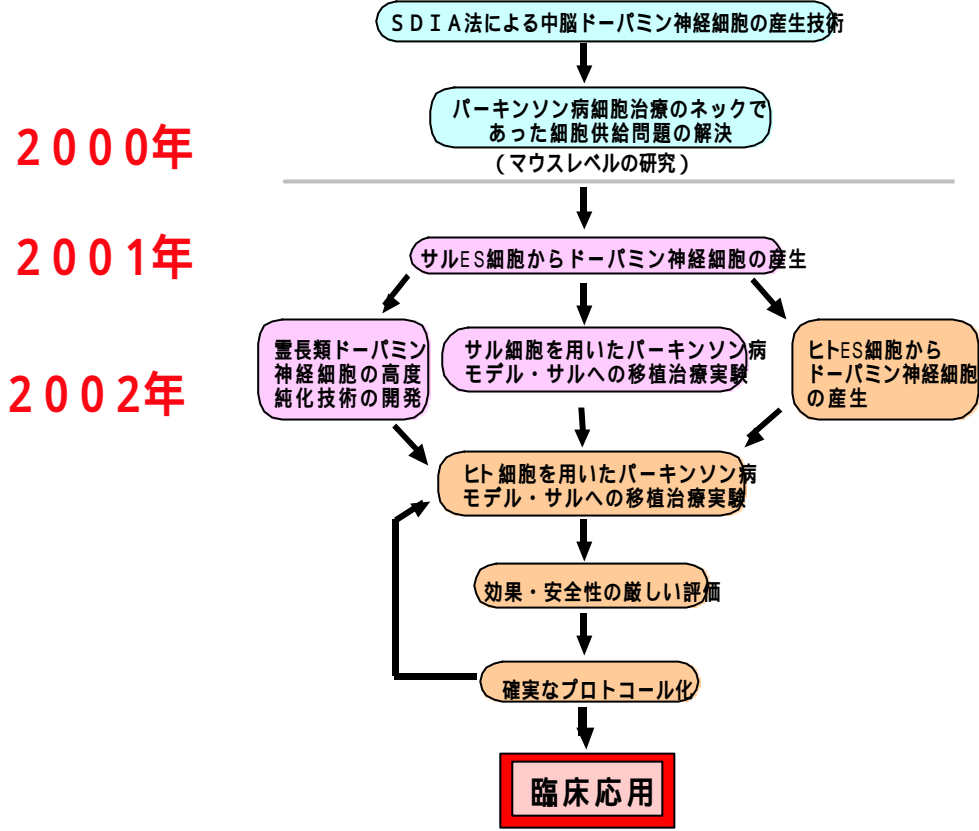


TH / class III  $\beta$ -tubulin

## 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

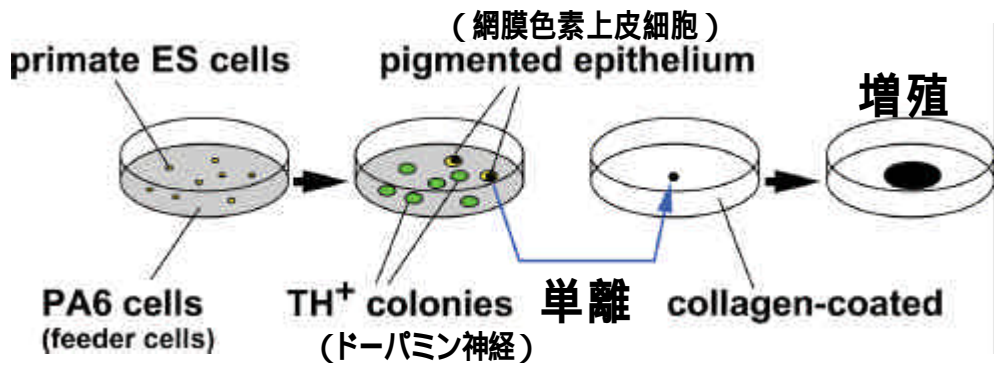


## 例2

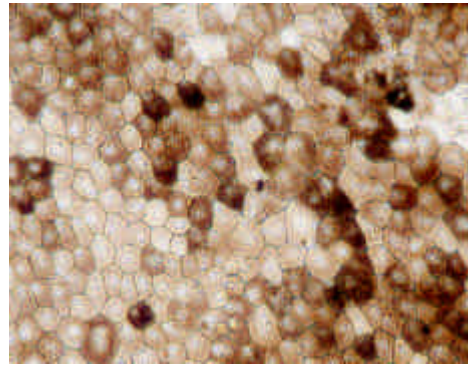
## 感覚系細胞

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

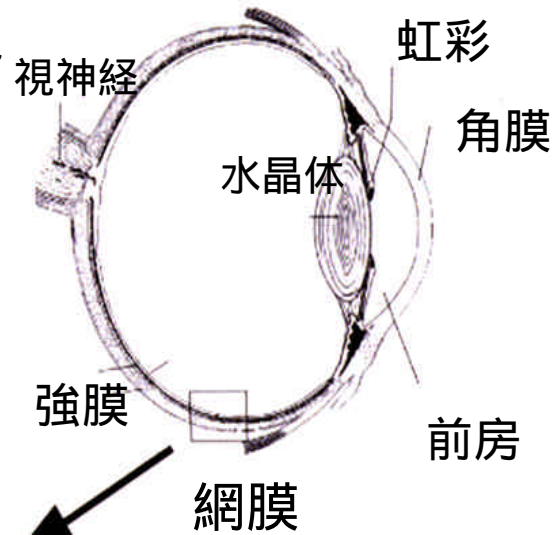
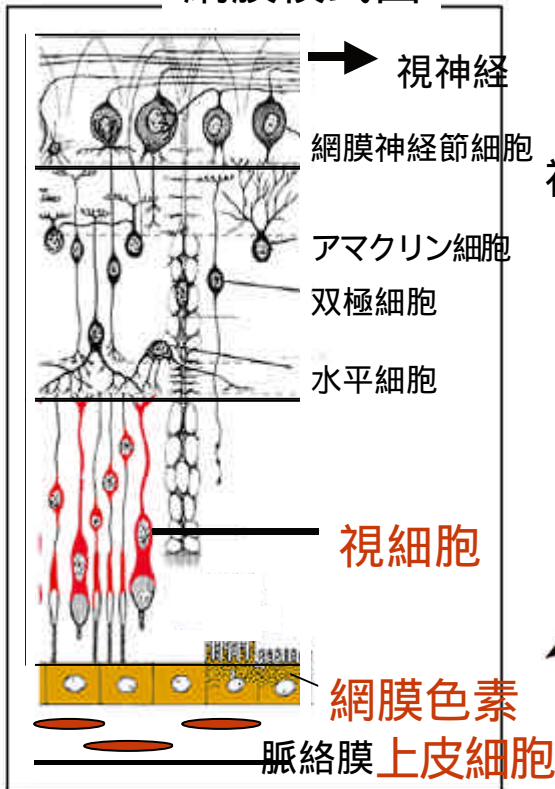


弱拡大



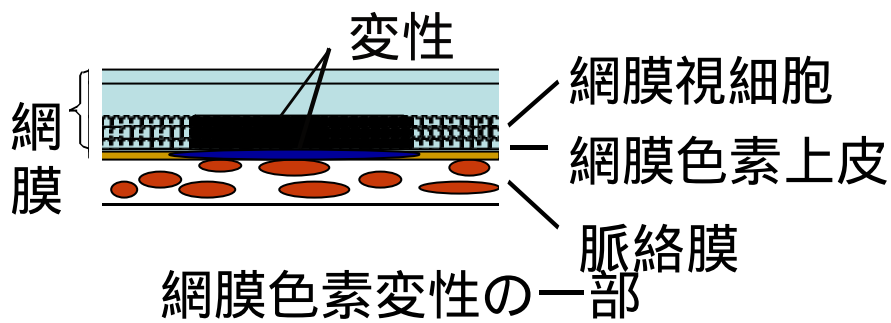
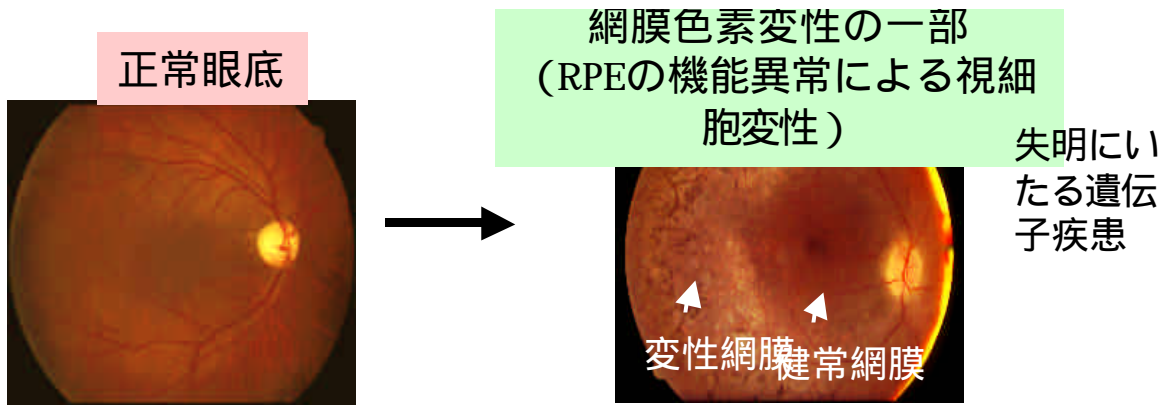
強拡大

網膜模式図

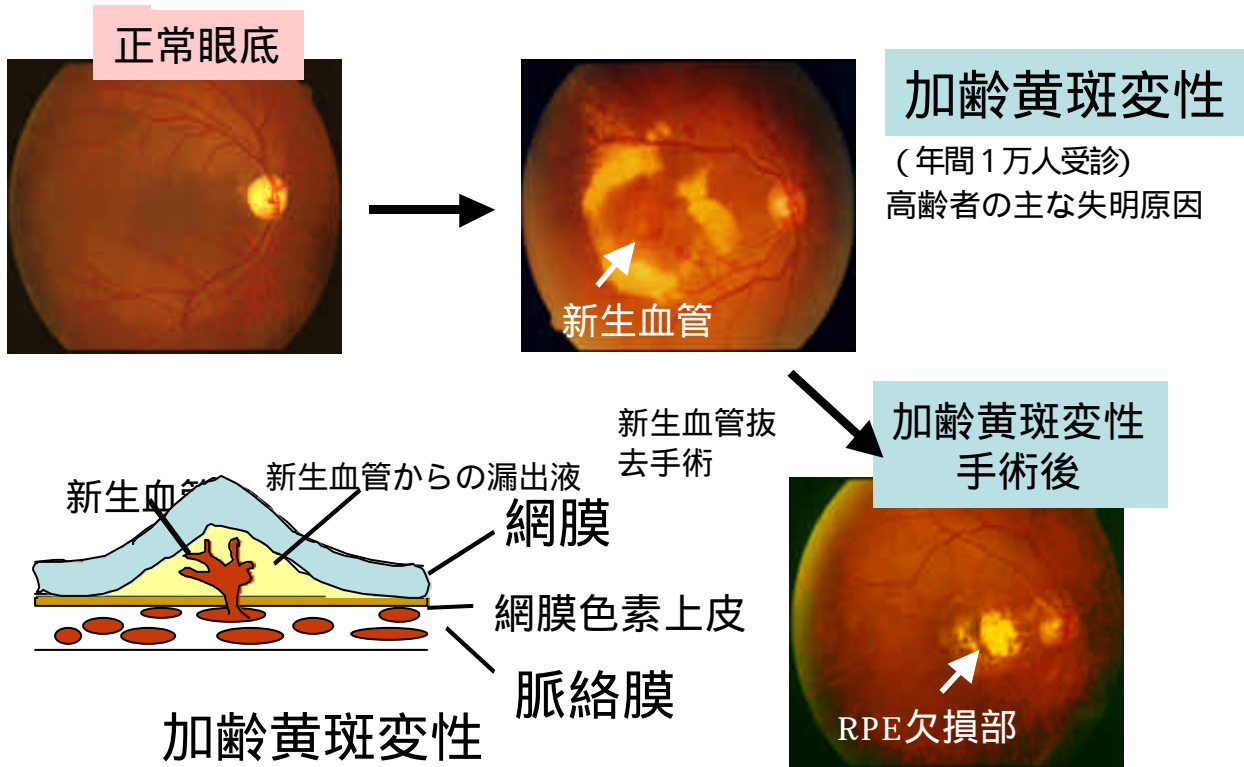


眼球模式図

# 網膜色素上皮移植を必要とする疾患



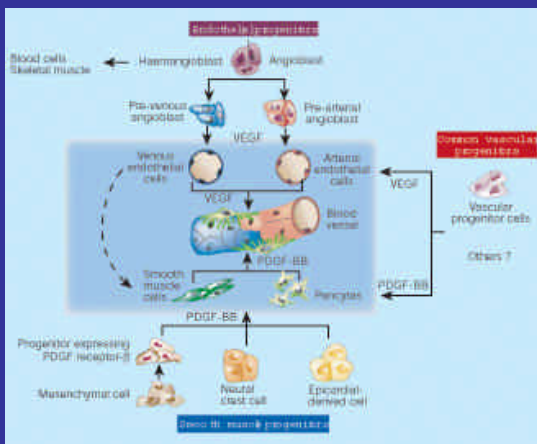
# 網膜色素上皮移植を必要とする疾患



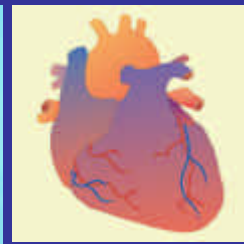
# 例3

## 血管系細胞

動脈閉塞症  
心筋梗塞など

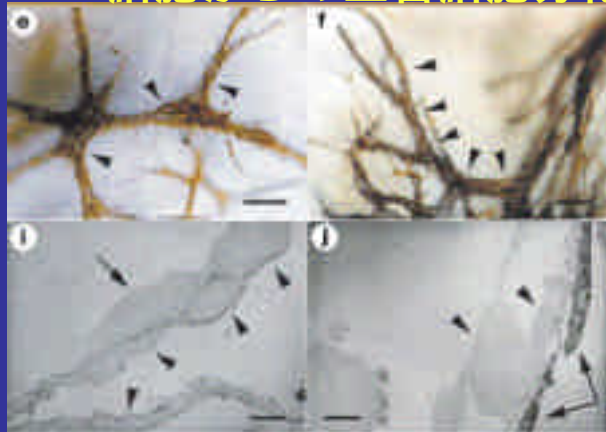


動脈閉塞症



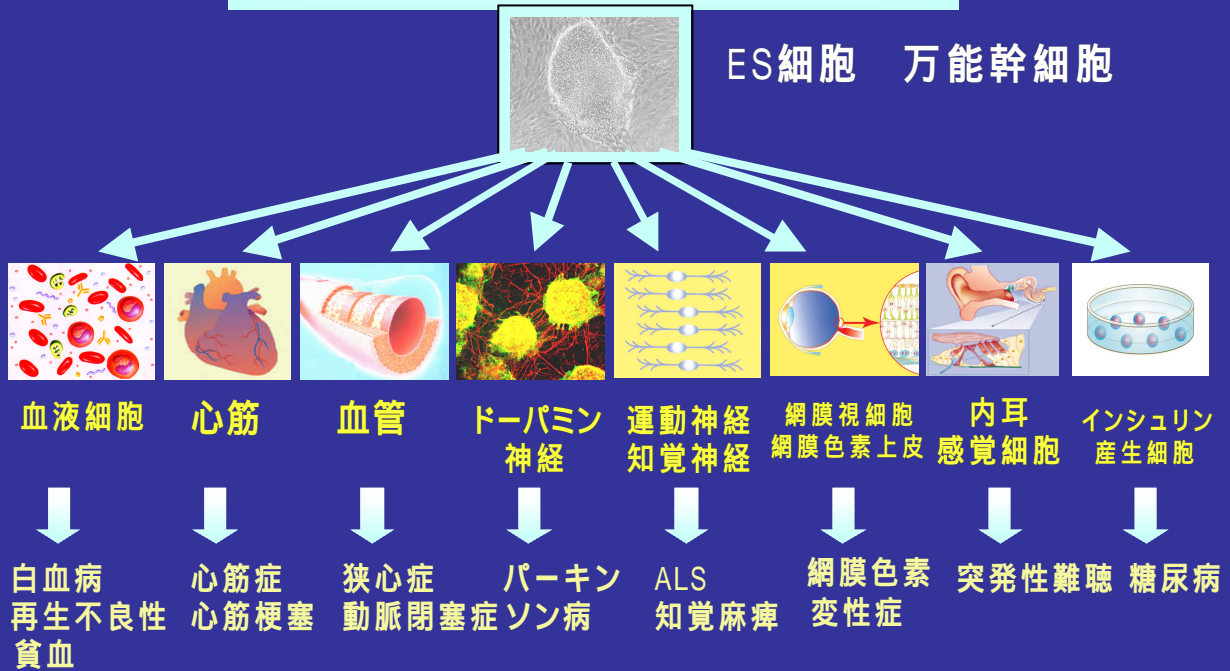
狭心症

### 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

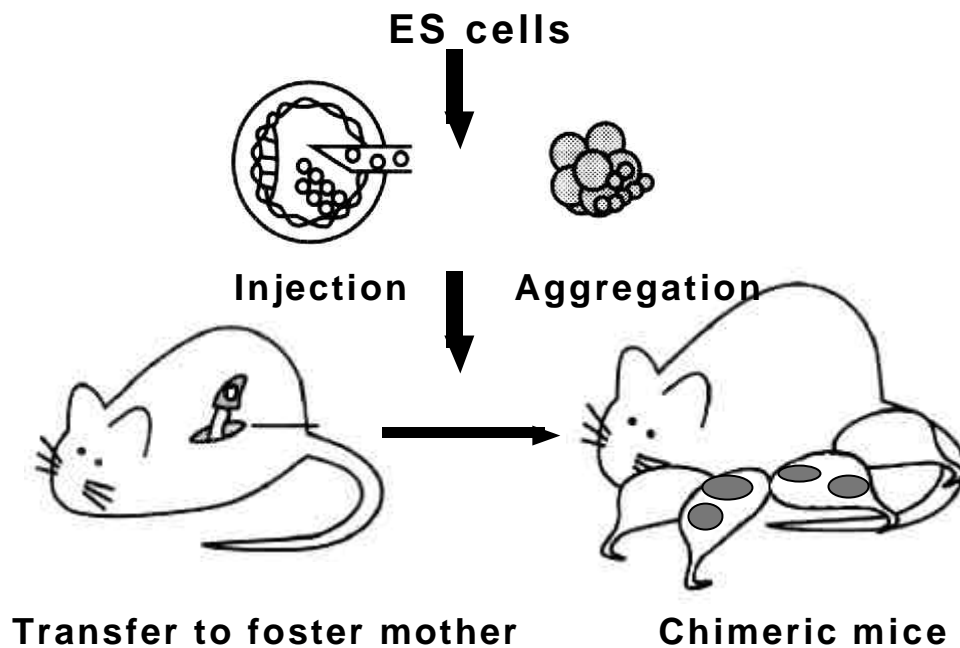
# 幹細胞分化制御と再生医療



## 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

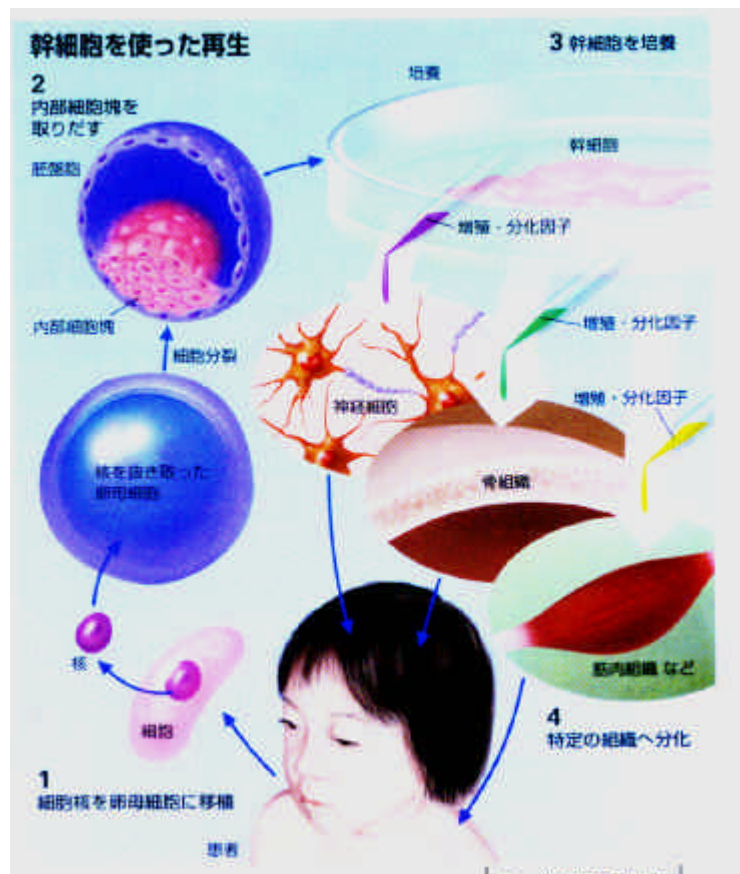
体細胞からのES細胞化(分化の初期化)

体性幹細胞からの高度な分化誘導

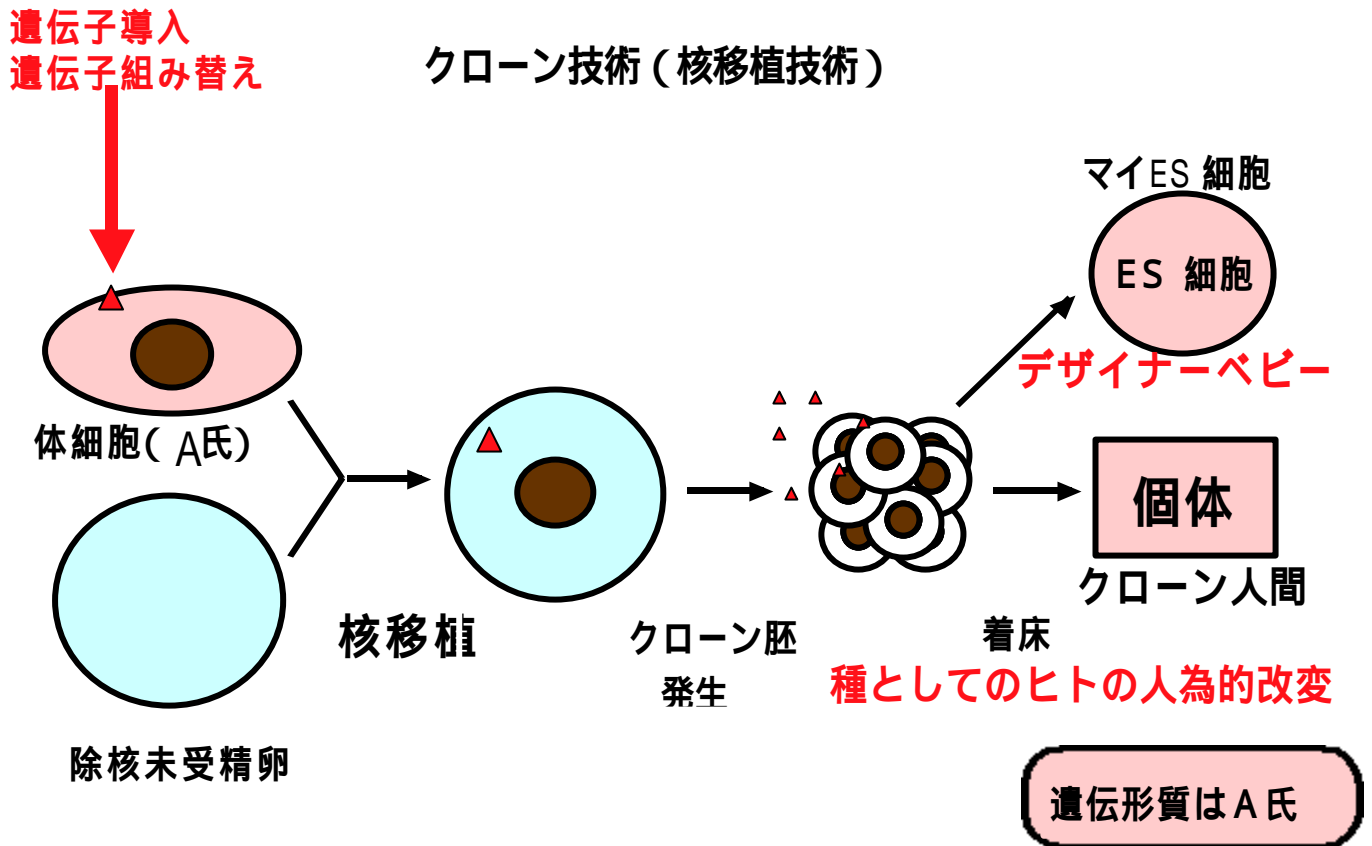
## 【宿主の要因】

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