

第4回 JAPSAM PRP 幹細胞研究会開催に寄せて

JAPSAM PRP 幹細胞研究会

代表世話人 岩田 久

この度の第4回 JAPSAM PRP 幹細胞研究会開催にあたり一言ご挨拶申し上げます。

中村 雅也教授、第4回研究会の開催世話人（会長）有難うございます。今回の研究会の特徴は中村教授のご専門でもある脊髄再生を中心とした、脳・脊髄・脊柱などの領域に焦点が当てられています。特別講演に高橋 淳教授をお迎えし、iPS細胞を用いたパーキンソン病の再生医療のご講演で、楽しみです。他に法的問題を含めた運動領域の再生医療の発表、討論が期待されます。

以前がん治療の現場で広く免疫細胞療法の名の下、自由診療で、リンパ球活性化療法、NK細胞、樹状細胞療法などがおこなわれていた。これら療法は再生医療新法のもとでは、再生医療3種に分類され現在に至る。この領域で実際に診療をおこなっておみえになった専門家の先生に、その効果についてお尋ねしたことがあるが、症例ごとに、効果はまちまちで、その解答としていつも治療の平均的な効果の回答しか得られなかった。最近オプジーボなる薬物ががん治療の現場に出現するにおよび、かなり高額ではあるが一部ミエローマ、肺がん、胃がんなどで保険採用にもなり、確実に効果のある症例の報告もあり、かつての免疫細胞療法はその方向がシフトしているようである。

こうした状況下での今回の本庶 佑先生のノーベル医学生理学賞の受賞であった。以前より噂されていた如く of の受賞、誠にありがとうございます。

受賞理由は本庶先生の基礎研究、免疫細胞がもつ免疫を抑えるブレーキ役タンパクPD-1抗体の発見であり、これががん治療薬オプジーボである。同時受賞のJames P. Allison博士の受容体CTLA-4と組み合わせると機能はさらに強力になるといわれている。

研究の進歩、発展の結果であり、止むを得ないことかもしれないが、免疫細胞に、生じたがんを攻撃させるのに従来の免疫細胞療法は免疫細胞にブレーキが掛ったままの状態です。その効果を働かせようと、またその効果を増強させようと無駄な努力をしていたことになる。こうした事実をみせられれば患者さんは、オプジーボ治療にシフトされるのは当然の結果である。しかし別の専門家はブレーキを外した状態でさらに従来の免疫細胞機能を強化すれば、さらに制癌効果が増強されるという意見もあり、まだ救われた気持ちになる。

興味のあることは、基礎研究を推進、薬剤開発にまで到達された本庶先生とそれを利用し、今回、大きな利益を上げておられると考えられる製薬会社との間での認識の差である。製薬会社側は本庶先生の研究に研究費及び人的サポートもされたことと思いますが、本庶先生への研究初期からのサポートの少なさなど、本庶先生には多少の不満があったのかもしれない。

多くの基礎研究者の望むところは、将来の展望が見えてきたときの共同研究、そしてサポートへの期待である。研究会の臨むべき方向は全員一丸となつての、基礎的研究に基づいた再生医療の進歩、発展である。ご健闘を切に期待する。

第4回 JAPSAM PRP 幹細胞研究会開催にあたって

第4回 JAPSAM PRP 幹細胞研究会 当番世話人
慶應義塾大学医学部整形外科学教室 教授 中村 雅也

第4回 JAPSAM PRP 幹細胞研究会を東京で開催させて頂くことを大変光栄に存じます。

日本における再生医療は、まさにここ数年が正念場になると強く感じております。2006年に山中 伸弥教授がiPS細胞を発見して早12年の月日が経ち、その間に神戸理化学研究所の高橋 政代先生により世界初の臨床研究としてiPS細胞由来網膜色素上皮細胞移植が行われました。本年に入り大阪大学の澤 芳樹教授の心筋再生を目指した臨床研究も特定認定再生医療等委員会で承認されました。さらに今後は、iPS細胞を用いたパーキンソン病や脊髄損傷に対する臨床試験も1-2年以内に開始される予定です。これらの世界初の臨床試験がどのような成果を上げるのかが、今後の日本における再生医療の発展にむけた大きな分岐点になると思います。さらに、iPS細胞にとどまらず、間葉系幹細胞や脂肪細胞などの臨床応用も多岐にわたり、これら新規の治療法のエビデンスをいかに構築していくか、また再生医療製品としての品質管理をどのように行うかなど喫緊の課題が山積しています。

そこで本研究会は、臨床応用が間近な再生医療に関する4演題と再生医療製品の品質管理に関する1演題で構成させて頂きました。まず、最初に一般演題としてiPS細胞を用いた脊髄再生医療を、続いて指定演題として東海大学の酒井 大輔准教授に椎間板の再生医療をお話し頂きます。さらに、国立医薬品食品衛生研究所の佐藤 陽治先生に再生医療製品の品質管理に関する日本と海外の現状に関してご講演頂きます。今後、日本から発信される再生医療の国際展開に向けて重要なテーマと考えております。続いて指定演題として慶應義塾大学の松原 由美子先生に脂肪由来間葉系幹細胞を用いた再生医療への取り組みに関して講演頂きます。そして最後に、京都大学CiRAの高橋 淳教授にiPS細胞を用いたパーキンソン病に対する再生医療の取り組みに関してご講演頂きます。日本における最先端の再生医療の現状をご理解いただけるとともに、今後我々が進むべき方向を皆で議論できる研究会にしたいと思います。多くの皆様の参加を心よりお待ちしております。

プログラム (敬称略)

当番世話人会長挨拶 ⌚ **中村 雅也**
13:00 ~ (慶應義塾大学医学部整形外科学教室 教授)

開 会 挨 拶 ⌚ **高久 史磨**
13:05 ~ (JAPSAM PRP 幹細胞研究会 会長／特定非営利活動法人 先端医療推進機構 理事長／
日本医学会 第6代会長)
伯野 春彦
(厚生労働省医政局 研究開発振興課長 (再生医療等研究推進室長 併任))

一 般 演 題 ⌚ **「iPS 細胞を用いた脊髄再生医療」**
13:10 ~ 13:45
座長：松本 守雄
(慶應義塾大学医学部整形外科学教室 教授)
演者：名越 慈人
(慶應義塾大学医学部整形外科学教室 助教)

指 定 演 題 1 ⌚ **「椎間板変性に対する再生医療の現状と産業化への道」**
13:45 ~ 14:20
座長：岩田 久
(JAPSAM PRP 幹細胞研究会世話人代表／名古屋大学 名誉教授)
演者：酒井 大輔
(東海大学医学部外科学系整形外科学 准教授)

指 定 演 題 2 ⌚ **「再生医療等製品の品質管理に関して」**
14:20 ~ 14:55
座長：堀田 知光
(JAPSAM PRP 幹細胞研究会副会長／国立研究開発法人国立がん研究センター名誉総長)
演者：佐藤 陽治
(国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部長)

休 憩 ⌚
14:55 ~ 15:10

指 定 演 題 3 ⌚ **「皮下脂肪由来間葉系幹細胞を用いた再生医療：
精製間葉系幹細胞株 ASCL と ASCL 血小板」**
15:10 ~ 15:45
座長：林 衆治
(一般財団法人グローバルヘルスケア財団 理事長／名古屋大学大学院医学系研究科元教授)
演者：松原由美子
(慶應義塾大学臨床研究推進センター)

特 別 講 演 ⌚ **「iPS 細胞を用いたパーキンソン病治療」**
15:45 ~ 16:45
座長：岡野 栄之
(JAPSAM PRP 幹細胞研究会副会長／慶應義塾大学医学部生理学教室 教授)
演者：高橋 淳
(京都大学 iPS 細胞研究所 臨床応用研究部門 教授)

閉 会 挨 拶 ⌚ **猿田 享男**
16:45 ~ 16:50 (慶應義塾大学名誉教授／日本臨床内科医会会長／公益法人 医療研修推進財団顧問)

特別演題

「iPS細胞を用いたパーキンソン病治療」

高橋 淳

京都大学 iPS 細胞研究所 臨床応用研究部門 教授



【抄録】

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細胞、iPS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機器とは違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、パーキンソン病はその対象疾患のひとつと考えられている。

我々は臨床応用に向けて、マウスフィーダー細胞を使わずラミニンフラグメントを用いて大量の神経誘導を行う技術を開発した。また、コリンというfloor plateの特異的表面マーカーを用いて、ドパミン神経前駆細胞のみを選別するセルソーティング技術の開発を行った。これにより、ドパミン神経細胞の純度が高まり不必要な増殖性細胞（未分化iPS細胞や初期神経幹細胞など）を取り除くことができ、有効かつ安全なドパミン神経前駆細胞を安定して作製することが可能になった。さらにこの方法で作製したヒトiPS細胞由来ドパミン神経前駆細胞をカニクイザルのパーキンソン病モデルに移植し、その有効性と安全性を確認した。細胞移植を受けたカニクイザルは自動運動の量が増加し、パーキンソン病症状の改善がみられた。またPET解析では移植細胞が脳内でドパミンを合成していることが確認された。さらに最大2年間の経過観察で腫瘍形成はみられず、脳切片の組織学的解析でも悪性化所見は認められなかった。

我々はこれらの結果に基づいてパーキンソン病に対するiPS細胞由来ドパミン神経前駆細胞移植の医師主導治験を開始した。本講演では基礎研究の段階から治験開始に至るまでを振り返り、かつ今後の課題や展望について述べる。

【略歴】

1986年 2月 京都大学医学部卒業
1986年 4月 京都大学医学部脳神経外科研修医
1989年 4月 京都大学大学院医学研究科博士課程入学
1993年 3月 京都大学大学院医学研究科博士課程修了。博士（医学）
1993年12月 京都大学医学部脳神経外科助手
1995年 1月 米国ソーグ研究所 (Dr. Fred Gage) ポスドク研究員
1997年 1月 京都大学医学研究科脳神経外科助手（復職）
2003年 8月 京都大学医学研究科脳神経外科講師
2007年 4月 京都大学再生医科学研究所 生体修復応用分野 准教授
2012年 7月 京都大学 iPS細胞研究所 臨床応用研究部門 教授（現在に至る）

【主な受賞歴】

2005年 Cell Replacement Therapy for Parkinson's Disease Award by The Michael J. Fox Foundation for Parkinson's Research
2018年 日本再生医療学会賞

【主な所属学会・団体名】

日本再生医療学会
日本神経科学学会
International Society for Stem Cell Research
日本脳神経外科学会
日本脳神経外科コンGRES

指定演題①

「椎間板変性に対する再生医療の現状と産業化への道」

酒井 大輔

東海大学医学部外科学系整形外科 准教授



【抄録】

椎間板変性症は約2800万人とされる腰痛、肩こり、坐骨神経痛の原因となり、椎間板ヘルニア、腰部脊柱管狭窄症など脊椎変性疾患を誘発、歩行障害、痛みの遷延から健康寿命の維持に大きな障壁となっている。正常な加齢変化以上に変性が進行する患者に再生医療にて正常な加齢速度に戻す事が出来れば、罹患率、医療費を削減できる。我々は自家椎間板髄核細胞を移植するPhase I/II 臨床研究の結果、安全性と有効性を確認した（平成22-23年度厚労省再生医療実用化研究事業）。しかし高コスト、CPCでの培養を要するなどの自家移植のデメリットから、より産業化を実現する椎間板再生医療製品の開発、臨床での検証に着手した。臨床検証、産業化にあたり、第一世代製品として、米国ベンチャー企業であるDiscGenics社で開発された新鮮屍体由来同種椎間板細胞製品の国内でfirst-in-human 治験を行う。第一世代製品の限界としてドナー枯渇、屍体由来の倫理的抵抗感などが考えられる。そこで第二世代として同種椎間板細胞製品の国内生産を目指し、東海大学が保有する椎間板髄核前駆細胞に関する特許技術を元に、若年者椎間板ヘルニア組織から分離される同種椎間板細胞製品の規格標準化、非臨床POC、安全性評価並びに安定的にドナー組織を得る為の椎間板組織・細胞バンク設立、治験申請を行うことを目的とした製品開発を立案、AMED平成29年度橋渡し研究戦略的推進プログラムへ採択され、2年後の治験を予定し、現在開発中である。椎間板ヘルニアは年約7万件国内で施行されており、多くのヘルニア組織は破棄されるためドナー組織も多いこと、投与前に培養をしないoff-the-shelfコンセプトで十分効果が得られることから製品価格を抑制可能なモデルとしてオールジャパン体制で製造した国産製品をライセンスアウト、治験を行い上市し、日本発の再生医療製品を産業化へ結ぶことを目指している。

【略歴】

【学歴】

1999年3月 東海大学医学部医学科卒業
2005年3月 東海大学大学院医学研究科博士課程修了

【学位】

2005年3月 医学博士（東海大学）

【職歴】

1999年4月 東海大学医学部附属病院臨床研修医
2005年4月 東海大学医学部外科学系整形外科学助教
2007年4月 東海大学医学部外科学系整形外科学講師
2012年4月 東海大学医学部外科学系整形外科学准教授
2013年4月 カリフォルニア大学サンディエゴ校整形外科およびレイディ小児病院留学
2014年4月 東海大学医学部外科学系整形外科学准教授に復職
現在に至る

【資格・役職】

2005年3月 博士（医学）（東海大学）
2006年3月 日本整形外科学会専門医
2009年4月 日本脊椎脊髄病学会指導医
2016年9月 国際整形外科基礎学会フェロー
(Fellow of the International Combined Orthopaedic Research Societies)

【主な受賞歴】

2014年4月 日本整形外科学会奨励賞
2018年6月 AO Foundation 2018 Berton Rahn Research Award

【主な所属学会・団体名】

日本整形外科学会会員
国際委員会委員長、情報システム委員会委員
腰痛診療ガイドライン策定委員会委員、
腰椎椎間板ヘルニア診療ガイドライン策定委員会委員
日本脊椎脊髄病学会評議員（国際委員会委員）
日本腰痛学会評議員
日本側弯症学会評議員（国際委員会委員長、社保委員）

【専門・研究テーマ】

脊椎脊髄外科、脊柱変形の外科的治療、椎間板の再生医学に関わる基礎研究

指定演題②

「再生医療等製品の品質管理に関して」

佐藤 陽治

国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部長



【抄録】

平成25年の改正（平成26年施行）により『薬事法』は、『医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律』（以下『薬機法』）に改称されるとともに、「再生医療等製品」という新しい製品群が定義され、条件・期限付き製造販売承認制度など、その特性に応じた新たな規制体系が適用されるようになった。

再生医療等製品とは、ヒト細胞加工製品、動物細胞加工製品、または遺伝子治療用製品を指す。また、薬機法で言う「加工」とは、「疾患の治療や組織の修復または再建を目的として、細胞・組織の人為的な増殖・分化、細胞の株化、細胞の活性化等を目的とした薬剤処理、生物学的特性改変、非細胞成分との組み合わせまたは遺伝子工学的改変等を施すこと」をいう。なお、組織の分離、組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離（薬剤等による生物学的・化学的な処理により分離するものを除く）、抗生物質による処理、洗浄、ガンマ線等による滅菌、冷凍、解凍等は「加工」とみなさない。ただし、本来の細胞と異なる構造・機能を発揮することを目的として細胞を使用する場合、いわゆる「非相同的」に細胞を使用する場合は、細胞の処理の方法や程度にかかわらず「加工」とみなされるので、注意が必要である。

薬事法の改正に合わせ、薬機法に規定する製造販売承認の要件、および製造業の遵守事項としての再生医療等製品の製造管理及び品質管理の方法に関する基準として、『再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令』（以下『GCTP省令』）が制定された。GCTPとは、Good Gene, Cellular, and Tissue-based Products Manufacturing Practiceの略である。従来の医薬品の製造管理及び品質管理の基準（GMP省令）と比較した場合、GCTP省令で新たに規定された主な事項としては、「品質リスクマネジメント」、「ベリフィケーション」および「製品の品質の照査」が挙げられる。本講演では主に、このようなGCTP省令で新たに規定された事項や、その他の再生医療等製品の特性が考慮された事項に関して概説する。なお、薬事法の改正と同時に成立した『再生医療等の安全性の確保等に関する法律』の下で使用する特定細胞加工物の製造管理・品質管理にも、GCTP省令と同様の基準が定められている。

【略歴】

- 1990年 東京大学薬学部卒業
- 1995年 東京大学大学院薬学系研究科博士課程を修了した後、
シンシナティ大学医学部にて遺伝子改変動物作製技術を使った心臓の薬理学・生理学研究に従事
- 1998年より 厚生労働省 国立医薬品食品衛生研究所に勤務
- 2002年 同・遺伝子細胞医薬部 主任研究官
- 2004年 同・遺伝子細胞医薬部 第2室 室長（細胞治療薬担当）
- 2012年 同・遺伝子細胞医薬部長
- 2016年から 薬事法改正に伴う組織改編により同 再生・細胞医療製品部長
現在の専門は、細胞加工製品の品質・有効性・安全性の評価法の開発とそのバリデーション

【主な受賞歴】

- 2014年 日本再生医療学会 Johnson & Johnson Innovation Award

【主な所属学会・団体名】

- 厚生労働省 薬事・食品衛生審議会 再生医療等製品・生物由来技術部会 委員
- 日本再生医療学会 理事（規制担当）
- AMED「立体造形による機能的な生体組織製造技術の開発」 プログラムオフィサー
- 大阪大学大学院薬学研究科 招聘教授（遺伝子細胞医薬学）
- 九州大学大学院薬学研究院 客員教授（創薬産学官連携講座）
- 名古屋市立大学大学院薬学研究科 客員教授（医薬品質保証学）
- 東京医科歯科大学 特定認定再生医療等委員会 委員
- 東北大学 特定認定再生医療等委員会 委員

なども兼任

AMED「細胞加工製品の造腫瘍性評価に関する多施設共同研究（AMED-MEASURE プロジェクト）」研究代表者として、再生医療イノベーションフォーラム（FIRM）との官民共同研究を実施中。また、日本再生医療学会データベース委員長として、再生医療等臨床研究・再生医療等製品市販後調査データベース NRMD（National Regenerative Medicine Database）の構築にも携わる。

指定演題③

「皮下脂肪由来間葉系幹細胞を用いた再生医療： 精製間葉系幹細胞株 ASCL と ASCL 血小板」

松原 由美子

慶應義塾大学臨床研究推進センター



【抄録】

間葉系幹細胞は再生医療への応用が期待されている細胞のひとつである。しかし間葉系幹細胞は、細胞集団の不均一性が医療応用に際しては規格などの点で問題視されることがある。そこで私たちは、皮下脂肪由来間葉系幹細胞を精製・株化する独自技術確立した。遺伝子導入は不要で、物理的刺激のみで容易に作製できる皮下脂肪由来間葉系幹細胞株 (ASCL: Adipose-derived Mesenchymal Stem Cell Line) は、増殖能高く、2ヶ月継代培養しても染色体異常なし、遺伝子変異 (データベース登録の病原遺伝子変異) を次世代シーケンス解析で認めている。また、細胞形態、細胞表面抗原プロファイル、分化能 (軟骨、骨、脂肪) の解析結果から、ASCLは国際細胞治療学会の定義する間葉系幹細胞の特性が全て認められた。ASCLは一定の規格を有する医療応用 (薬事申請・承認) に適したユニークな細胞と考え、慶應義塾大学医学部整形外科など各領域の先生方と他家 ASCL 研究開発を進めている。

間葉系幹細胞は、血液細胞とは明確に分化系列が異なる細胞である。しかし、間葉系幹細胞に生体内鉄輸送体トランスフェリンを添加すると容易に血小板に分化する。このメカニズムを詳細に解明し、科学的根拠に基づいた ASCL 血小板の作製法を確立した。特徴は、(1) 細胞ソースが expandable のため、大量・安定な作製、(2) 遺伝子導入が不要でシンプルな製法、(3) ヒト投与可能な物質のみで作製できることである。血小板は輸血や組織修復で医療応用されているが、輸血は献血 100% 依存で4日間保存から不安定供給や感染リスクが問題視され、自己血を用いる組織修復は採血量に限りがある。これら問題解決に他家 ASCL 血小板の医療応用を着想した。現在、外用塗布として難治性皮膚潰瘍を含む皮膚潰瘍の臨床研究・治験を 2019-2020 年に行うため準備を進めている。輸血は皮膚潰瘍の最大2年後を追って研究開発を進めている。

【略歴】

2003年 慶應義塾大学大学院医学研究科（血液内科）博士過程修了
2003年 慶應義塾大学医学部血液内科、特任助教
2003-4年 University of California, San Francisco (USA) 研究員
2004年 慶應義塾大学医学部血液内科、特任講師
2009年 慶應義塾大学医学部臨床検査医学、特任講師
2013年 慶應義塾大学医学部発生分化生物学、専任講師
2015年 慶應義塾大学医学部 臨床研究推進センター トランスレーショナルリサーチ
部門、特任准教授
現在に至る

【主な受賞歴】

2013年 ヨーロッパ血液学会・日本血液学会 Exchange Program Award

【主な所属学会・団体名】

日本血液学会（代議員）
日本血栓止血学会（代議員）
再生医療学会
アメリカ血液学会
国際血栓止血学会

一般演題

「iPS細胞を用いた脊髄再生医療」

名越 慈人¹

辻 収彦¹、岡野 栄之²、松本 守雄¹、中村 雅也¹

¹ 慶應義塾大学整形外科学教室、² 慶應義塾大学生理学教室



【抄録】

これまでわれわれは、脊髄損傷に対する再生医療の確立を目指して、数多くの研究成果を報告してきた。現在は、臨床応用の開始へ向けた準備を多方面から進めており、本発表では、その取り組みや今後の課題について報告する。

細胞移植に関しては、ヒト iPS 細胞由来神経前駆細胞を用いて有効性と安全性の両側面から解析を進めている。特に安全性に関しては、移植前に幹細胞の未分化維持に必要な Notch シグナルを阻害する γ -secretase inhibitor を投与すると、腫瘍化を防ぎ運動機能の回復が得られることが動物実験で明らかになった。さらに、iPS 細胞株によって腫瘍形成能が異なるため、ゲノム・エピゲノム解析を行ったところ、造腫瘍性の高い細胞株ではリプログラミングを安定させる遺伝子や腫瘍抑制遺伝子の発現が低下していることが分かった。安全な再生医療を実現するためには、移植前の細胞に対して分子レベルで評価することが重要と考えられた。さらにわれわれは、PET-CT を用いて移植細胞の動態を追跡するシステムを確立した。移植後の腫瘍化を同定することにより、外科的切除などの早期介入が可能となり、移植治療の安全性を担保できると考えられる。

これら基礎研究の成果に基づき、世界初の iPS 細胞を用いた脊髄損傷に対する臨床研究の開始を目指して、現在着実に準備を進めている。臨床用 iPS 細胞が京都大学 CiRA から随時供給されており、神経前駆細胞への分化誘導法は既に確立し、臨床研究プロトコルの作成、安全性に関する品質・特性評価の最終段階にある。亜急性期脊髄損傷に対する細胞移植の臨床研究実施計画書は、特定認定再生医療等委員会へ既に申請を済ませており、審査を受けている状況である。