

## 市民1

### iPS 細胞研究の現状と今後の臨床展開 ーいよいよ本格化する再生医療と創薬の世界ー

京都大学 iPS 細胞研究所

中畑龍俊

山中伸弥教授のノーベル賞受賞後、iPS 細胞研究は加速度的に進展している。iPS 細胞は 1) 旺盛な増殖力を持つ、2) ほぼ全ての細胞・組織に分化できる多能性(pluripotency)を有する、3) どんな個人の成熟した体細胞からも樹立できる、という特徴を持っている。iPS 細胞からは必要な様々な細胞を体外で分化・作出できることから、再生医療の恰好な材料として期待されている。研究が進展した現在では、皮膚や末梢血から安全に iPS 細胞を作成できるようになってきた。また、多くの他家移植に使える健康人ボランティアからの HLA ホモ iPS 細胞ストックの構築が CiRA で始まっている。既に多くの疾患に対してヒト iPS 細胞由来の細胞を動物に移植する前臨床試験が行われ、昨年 9 月、加齢黄斑変性の患者さんに iPS 細胞から分化させた網膜色素上皮細胞を用いた世界初の再生医療が行われた。今後、様々な疾患に対して iPS 細胞を用いた再生医療が展開されていくことであろう。

iPS 細胞の持つ医療におけるもう一つの画期的な点は、さまざまな疾患の患者皮膚や血液から疾患特異的 iPS 細胞を樹立できることである。疾患特異的 iPS 細胞から疾患に関係すると考えられる細胞に分化させ、その過程を正常 iPS 細胞と詳細に比較することにより、今までと全く違った手法で疾患の本体に迫ることが可能となり、病因・病態の解明および新規薬剤の開発(創薬)への応用が期待されている。欧米では iPS 細胞の再生医療への応用よりも疾患特異的 iPS 細胞を用いた研究が盛んに行われ、激しい競争となっている。iPS 細胞を用いた創薬スクリーニングは、全く新しい研究手法として多くの疾患に応用され、ラジスケールの化合物スクリーニングを用いて、いくつかの疾患について画期的な研究成果の報告がなされている。

本講演ではわが国における iPS 細胞を用いた再生医療の現状、我々がやっている疾患特異的 iPS 細胞を用いた研究を紹介し、iPS 細胞を用いた今後の医療の可能性について考えてみたい。

## 市民2

### 心臓は再生する！？

大阪大学大学院医学系研究科心臓血管外科学

宮川 繁

重症心不全は予後不良な難治性疾患であり、特に end-stage の心不全にあっては 1 年死亡率が 75% とされています。本症重症例に対しては心臓移植が究極の治療法ですが、深刻なドナー不足から移植待機日数も 1000 日を超え、待機死する患者さんも多いのが現状です。また、補助人工心臓は改良が進んでいますが、耐久性には未だ限界があるのが実情です。

大阪大学医学部心臓血管外科では、重症心不全に対する新たな治療法として、重症心不全に対する骨格筋・筋芽細胞シート移植による再生細胞治療を開発してまいりました。これは、自己由来であるため、免疫拒絶の問題が無い安全性の高い細胞治療であります。2007 年からヒト幹細胞臨床研究指針に適合した臨床研究として、補助人工心臓装着の患者さんに治療を開始し、人工心臓からの離脱に成功しました。2015 年春には多施設治験が終了し、20 例以上の患者さんに実施して QOL の改善がみられております。現在、小児にも適用を広げつつ、bridge-to-transplantation から bridge-to-recovery の確立を目指しております。同時に、治療を必要とする患者さんに適切な医療を提供するための高度医療化・保健医療化を進めることが重要であります。

当科ではさらに、新しい再生医療として、iPS 細胞由来心筋細胞を用いた心筋再生治療の開発を、京都大学 iPS 細胞研究所と共同で進めております。これまでに、心不全モデル動物を用いて、iPS 細胞由来心筋細胞シートの移植による心機能の改善や安全性の検証、また心臓という大きな臓器に供給できる大量細胞培養システムの確立を実現しました。現在、ヒトへの応用に向けて、更なる安全性の検証・免疫抑制剤の使用プロトコール・細胞品質チェックの確定に向けて研究を進めています。

本講演では、重症心不全に対する再生医療の最前線と近未来についてご紹介いたします。

## 市民3

### iPS 細胞由来網膜色素上皮細胞移植の今後

理化学研究所

高橋政代

2013年8月に臨床研究に関与する3機関（理化学研究所、先端医療センター、神戸市立医療センター中央市民病院）の倫理委員会と厚生労働省の審査で承認を得て世界で初めてのiPS細胞を用いた臨床研究が開始となった。今回の臨床研究では自家iPS細胞由来網膜色素上皮（RPE）細胞シートを移植し手術後1年間で結果を判定する。移植する細胞シートは様々な品質検査や免疫不全マウスを用いて繰り返し行った造腫瘍性試験で安全性が確認されており、遺伝子解析によってもSNVやCNVなどの問題のない株が移植に使用された。1例目の手術は2014年9月に施行され、現在手術後6ヶ月が経過したが、主要評価項目の安全性については、拒絶反応、腫瘍化、手術による重篤な合併症などを認めず、順調に経過している。

しかし、自家移植は細胞作成の期間が長く費用が高いため、多くの患者を対象とする標準治療とするためには他家移植を考える必要がある。この場合も増殖能力が低く、原発腫瘍のほとんどないRPE細胞を少ない細胞数移植する治療は安全性の確保がしやすい。また、RPEはT細胞の活性化を抑制する機能を持っているためHLAの3座が適合したiPS細胞を使用することで免疫抑制がほとんど必要なくなる可能性が高い。

薬事法の改正によって再生医療等の治験の方針が立てやすくなった。加齢黄斑変性に対するRPE移植の場合、アメリカのACT社がES細胞由来RPEを用いた治験で効果を報告している浮遊液の移植と、我々の行っているシート移植の両者が考えられるが、最終的には両者が揃って製品となっており、症例にあわせて術者が選べるのが望ましいと考える。コストを削減して標準治療とするための対策などを述べる。