

# 造血システムの再生医療

キリンビール医薬探索研究所

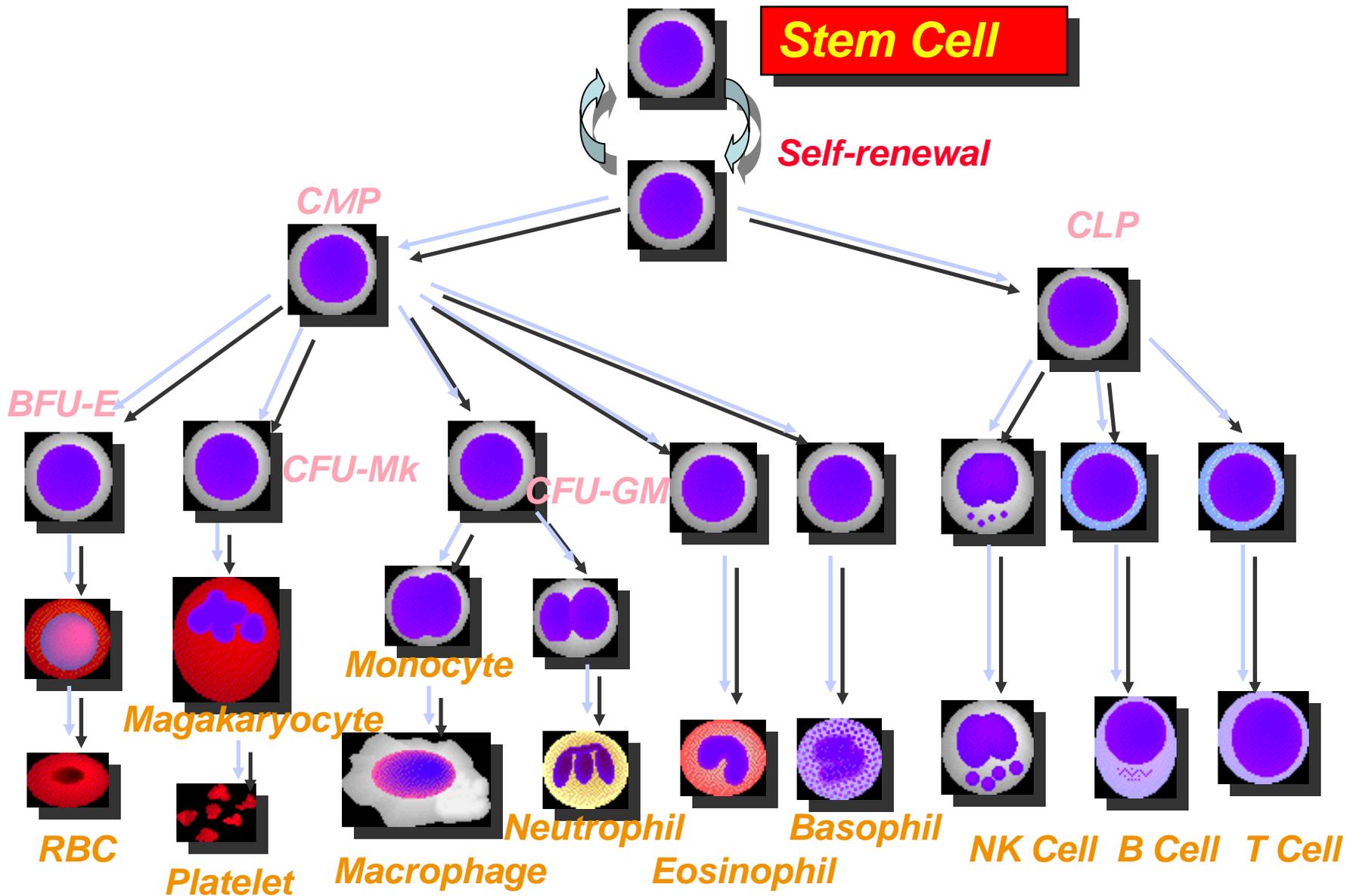
細胞再生医療グループ

西川光郎

- 造血システムの障害と再構築
- 造血幹細胞移植の実態造血幹細胞増幅ニーズ
- 造血幹細胞増幅の臨床研究

# 造血システム

- 造血幹細胞から、毎日分化した血球が供給されることで、末梢血を流れる機能血球（白血球、赤血球）が、成体の恒常性を維持している。
- 造血幹細胞と機能血球の重要性



自己複製による  
永続的な生存  
増殖は遅い

**Stem Cell**

*Self-renewal*

*CMP*

*CLP*

*BFU-E*

*CFU-Mk*

*CFU-GM*

*Monocyte*

*Magakaryocyte*

*RBC*

*Platelet*

*Macrophage*

*Neutrophil*

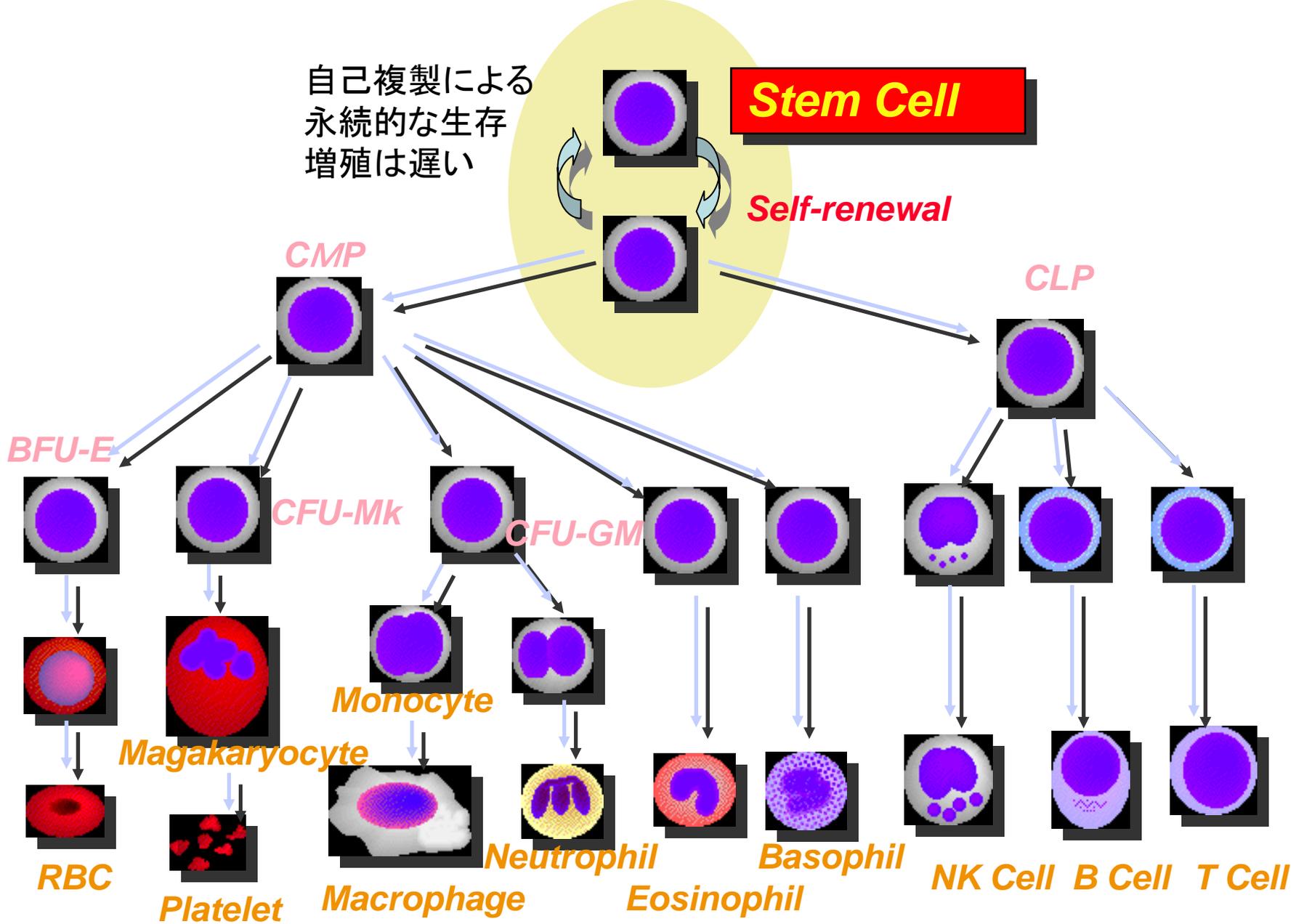
*Eosinophil*

*Basophil*

*NK Cell*

*B Cell*

*T Cell*



**Stem Cell**

**Self-renewal**

限られた寿命の細胞

**CMP**

**CLP**

**BFU-E**

**CFU-Mk**

**CFU-GM**

**Monocyte**

**Magakaryocyte**

**RBC**

**Platelet**

**Macrophage**

**Neutrophil**

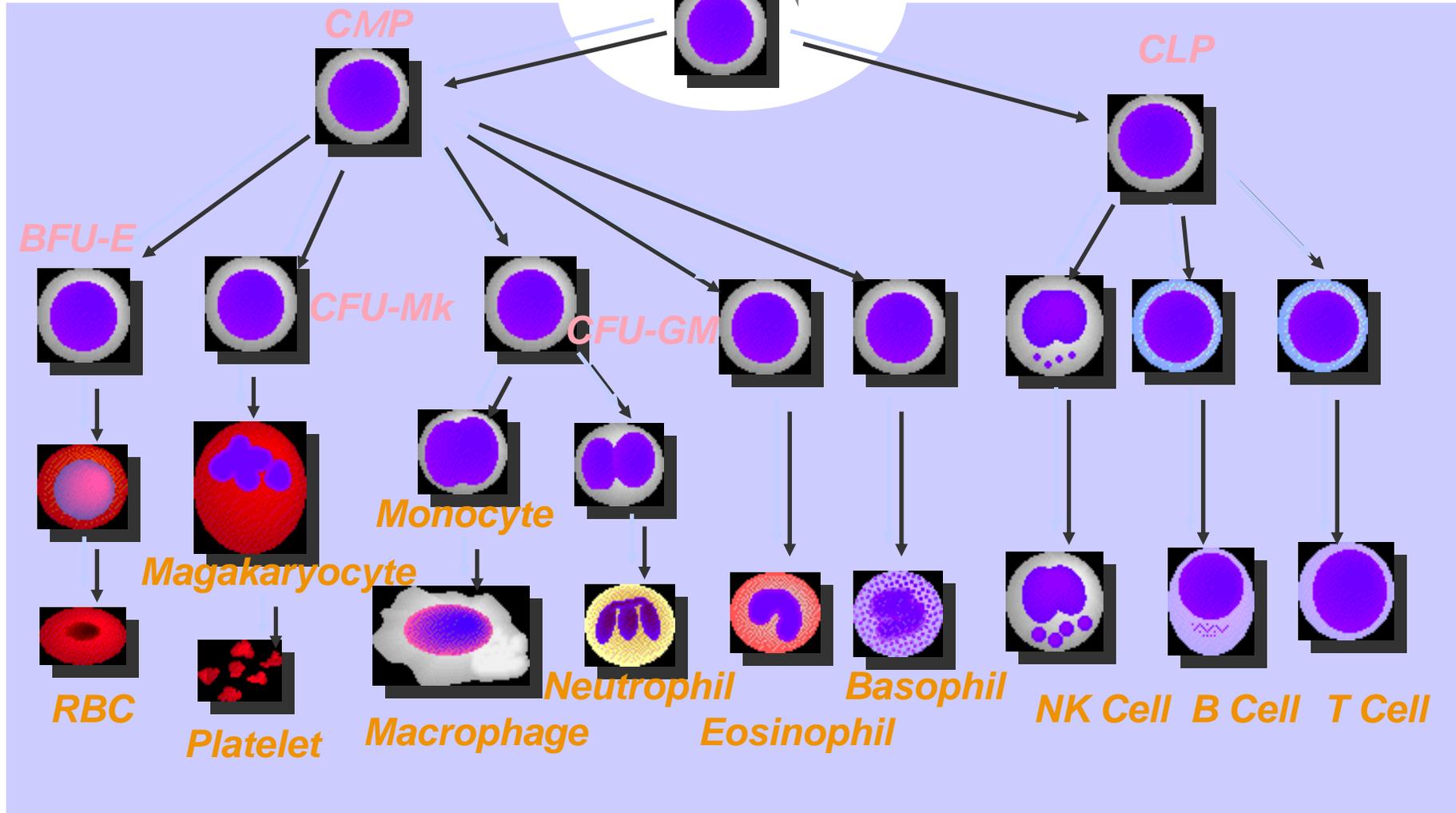
**Eosinophil**

**Basophil**

**NK Cell**

**B Cell**

**T Cell**



**Stem Cell**

**Self-renewal**

活発に増殖し、機能血球の  
バッファーとなる

**CMP**

**CLP**

**BFU-E**

**CFU-Mk**

**CFU-GM**

**Monocyte**

**Magakaryocyte**

**RBC**

**Platelet**

**Macrophage**

**Neutrophil**

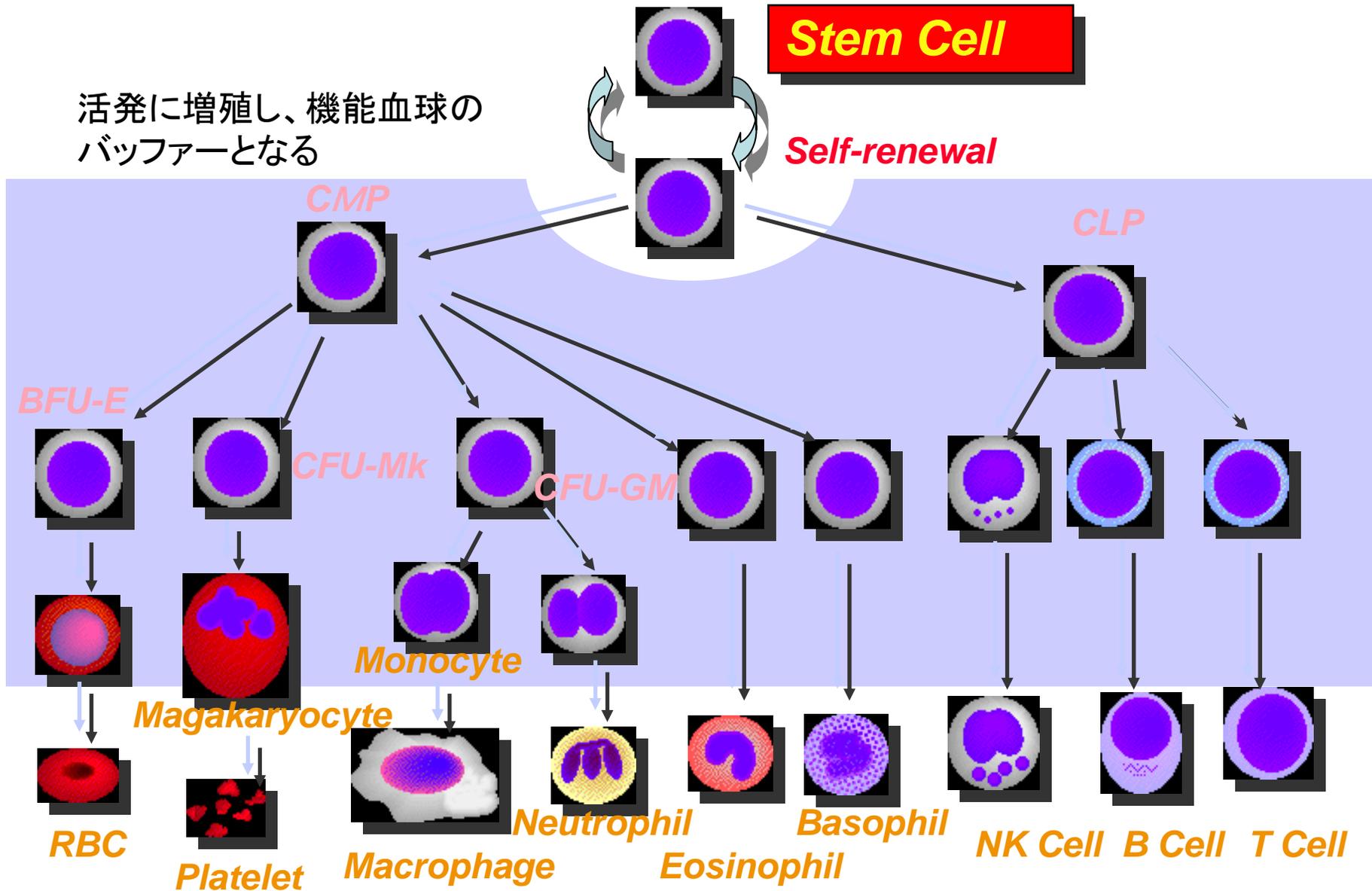
**Eosinophil**

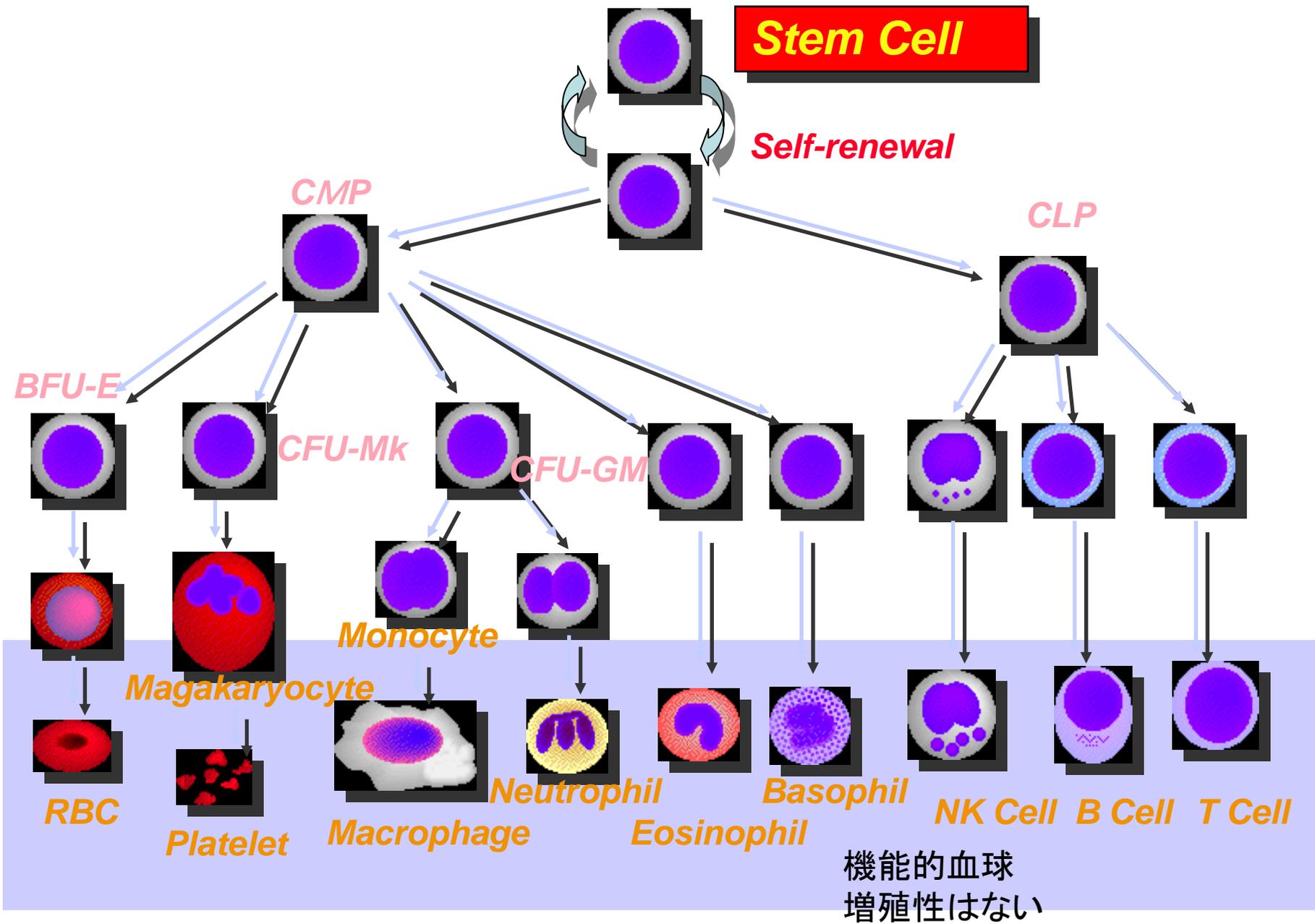
**Basophil**

**NK Cell**

**B Cell**

**T Cell**

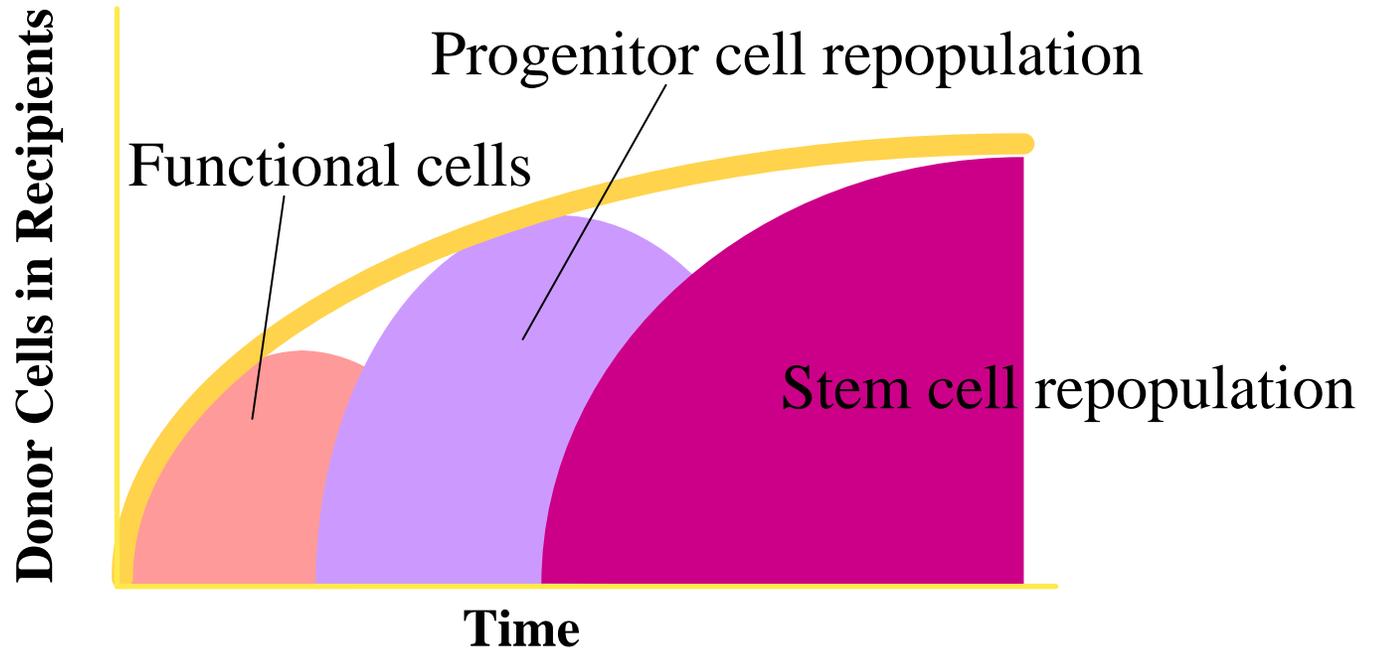




# 造血システムの障害

- 造血細胞が急激になくなってしまいう状態
- 造血が停止してしまいう状態
- 造血システムの総入れ替え

# *Hematopoietic Cell Infusion*



ICU, Surgery

Cancer Chemotherapy

Hematopoietic cell replacement

Incidences of infusion



Blood cells, blood substitutes

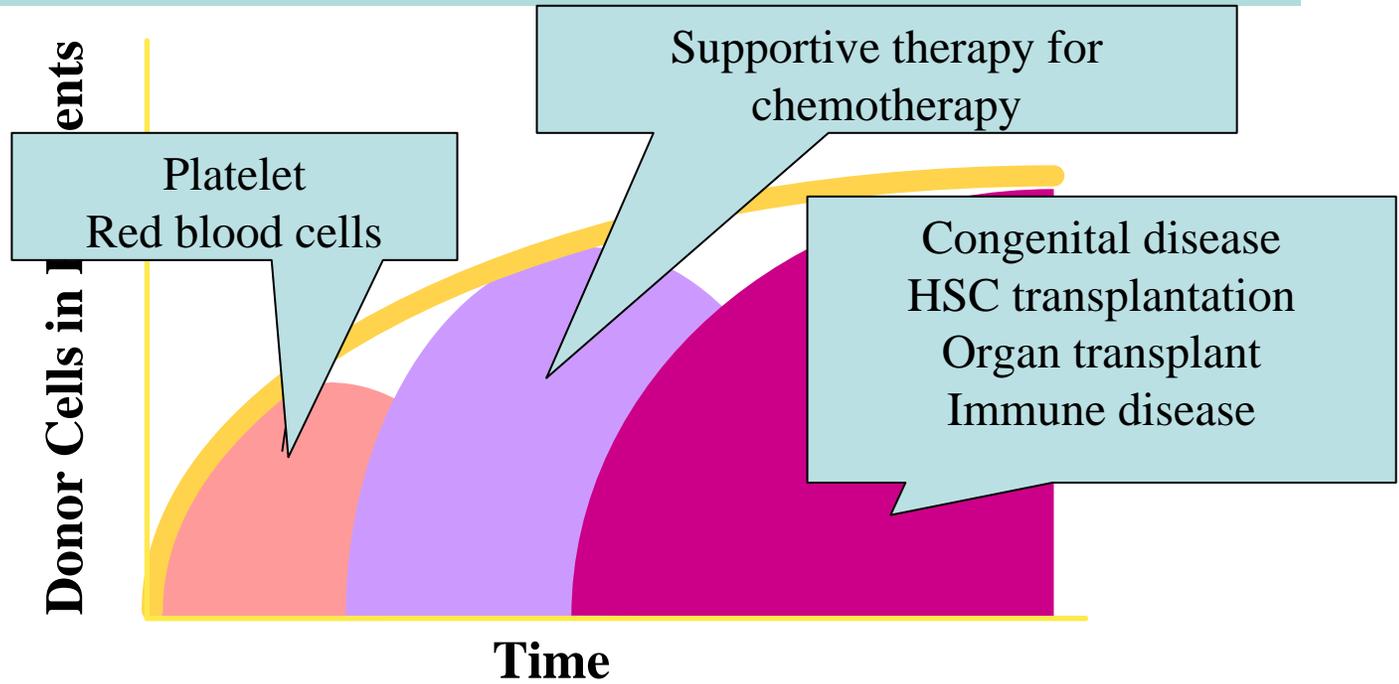


Progenitor cells



Stem cells

# Hematopoietic Cell Infusion



ICU, Surgery

Blood cells, blood substitutes

Cancer Chemotherapy

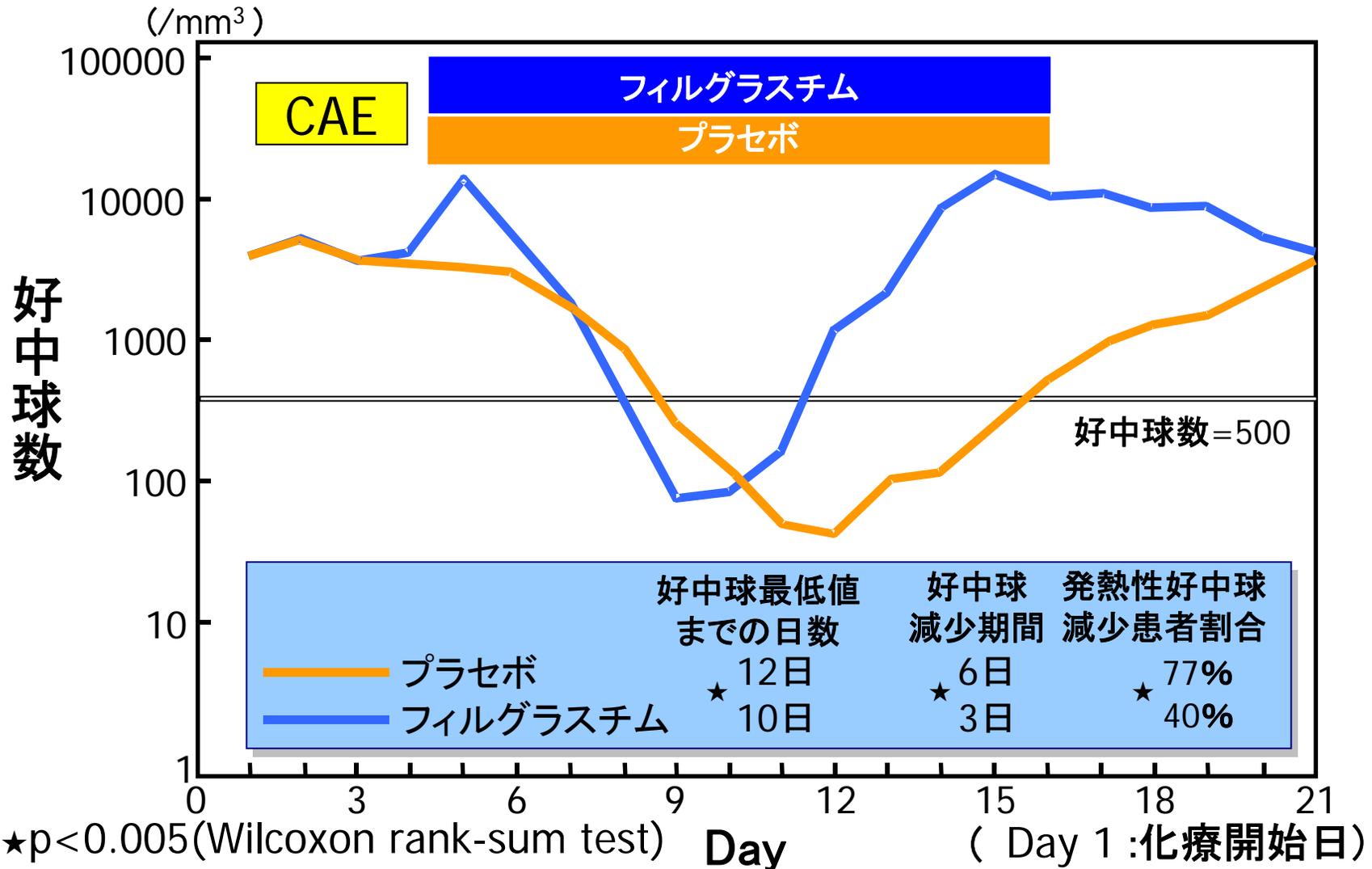
Progenitor cells

Hematopoietic cell replacement

Stem cells

**Incidences of infusion**

# G-CSFによる好中球回復効果 (小細胞肺癌; sc, 第1サイクル)



# 造血系の障害

## 輸血、移植の観点から

- 造血細胞が急激になくなってしまいう状態
  - － 輸血による治療
- 造血細胞が供給されない状態（抗がん剤の副作用）
  - － サイトカインによる治療
  - － 骨髄移植による治療
- 造血幹細胞がダメージを受ける状態
  - － 骨髄移植による治療

# 造血幹細胞移植の現状

## 移植での課題

- ドナーの負担
  - 骨髄移植、動員末梢血幹細胞移植
- 幹細胞取得数の問題解決
  - PBSCT ; poor mobilizer
  - CBSCT; 適合体重の増加
- 生着促進
  - 感染予防
    - 抗生剤、G-CSF
  - 輸血の低減
    - 血小板輸注
- 入院期間の短縮
- 医療コストの削減
  - 無菌室治療、免疫抑制剤
- GvHD
- がん細胞の除去
- 再発

## 幹細胞増幅による解決

- 移植に必要な十分量の幹細胞の取得
- 早期生着の促進
  - TRMからの回避
  - 医療コストの低減

# 造血幹細胞移植

- 固形癌患者の化学療法への改善
- 先天性疾患の根治
  - 遺伝子治療の実現
- 自己免疫疾患の救済
- 安全な血液製剤の供給
- 幹細胞の可塑性を利用したほかの組織再生
- 再生医療の進展

# 増幅造血幹細胞の臨床研究

# 造血幹細胞の体外増幅臨床研究

## 海外で先行した臍帯血増幅細胞の臨床試験

1997

Aastrom臨床試験 \* 1

1998

← 1997年頃より、NOD/SCIDマウスを用いた評価法が広く使われるようになる

1999

McNiece臨床試験 \* 2

2000

これらの臨床試験はin vitroデータを基に行われた試験であり、SRCを評価して開始したものではない。

2001

**\*1. Jaroscak et al. Augmentation of umbilical cord blood (UCB) transplantation with ex vivo expanded UCB cells: results of a phase 1 trial using the Aastrom Replicell System (Blood. 2003;101:5061-5067)**

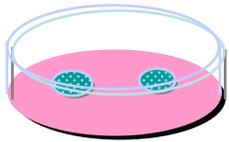
**\*2. Shpall et al. Transplantation of Ex Vivo Expanded Cord Blood. Biology of Blood and Marrow Transplantation 8:1 (2002)**

# 薬効

## 細胞

臍帯血CD34<sup>+</sup>  
造血幹細胞

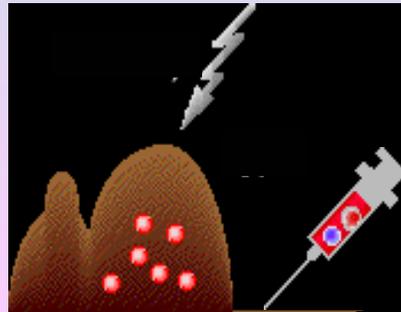
培養  
臍帯血CD34<sup>+</sup>  
造血幹細胞



TPO  
FP6  
SCF  
FL

## 評価

- (1) 細胞の表現型
- (2) コロニー形成能
- (3) 免疫不全マウス生着能



NOD/SCID 免疫不全マウス

骨髄生着率の測定  
SRC(SCID repopulating cells)

有効性の判定

# 臨床応用に向けた取り組み 医薬品開発

## 非臨床

- 薬理
- 薬効
- 安全性

## 臨床

- 製造管理
- 品質管理
- 構造施設

# 非臨床研究

# まとめ

- 造血細胞移植の細胞医療としての利点
  - これまでに多くの移植が行われている
    - 移植の長期効果が確認されている
    - 増幅細胞集団の定性的解析が可能である
      - 効果的な細胞を予想する知見が蓄積されている

# まとめ-2

- 幹細胞増幅の課題
  - 動物モデルからヒトでの応用の可能性の追求
    - in vitroからin vivoへ
      - 動物種による細胞の質の違い
    - 異種移植モデルの限界
  - GMP対応
  - Translation Research推進による課題解決

# Acknowledgement

- 神戸市地域結集型共同研究事業（JST）
- 先端医療センター
- 京都大学
- 大阪大学
- 東京医科歯科大学
- 兵庫医科大学（兵庫臍帯血バンク）
  
- キリンビール（株）