

iPS細胞株の現状と安全性

京都大学 iPS細胞研究所

Center for iPS Research and Application (CiRA)

青井 貴之

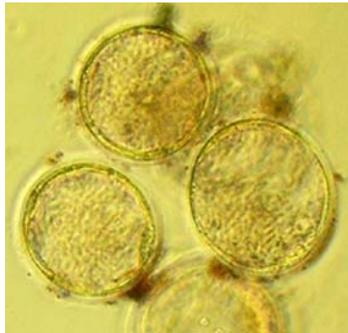


2012/2/22

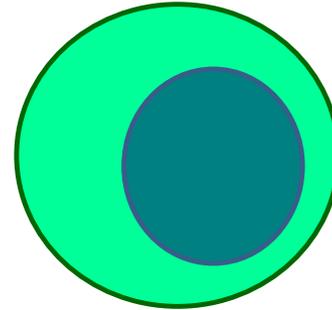
バイオロジクスフォーラム
第9回学術集会
(於 タワーホール船堀)

二つの多能性幹細胞

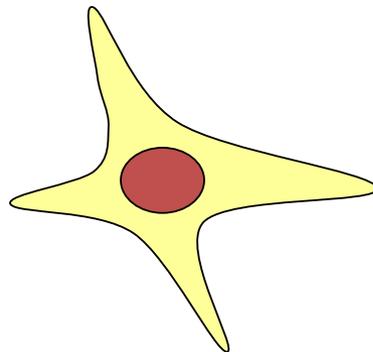
胚(受精卵)



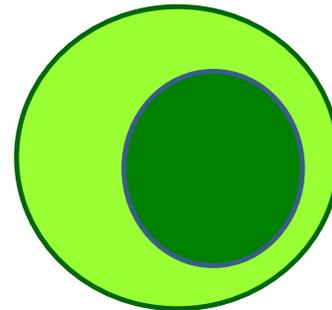
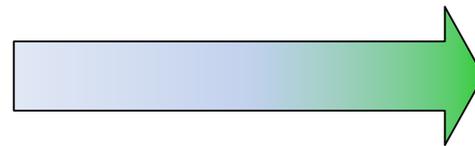
ES細胞



{ 何にでもなれる
いくらでも増える



体細胞



iPS細胞

* ES/iPS細胞ともに、人工的な細胞。
(発生過程および成体のいずれにも存在しない)

iPS細胞の特徴

iPS細胞は

ES細胞と同じく、

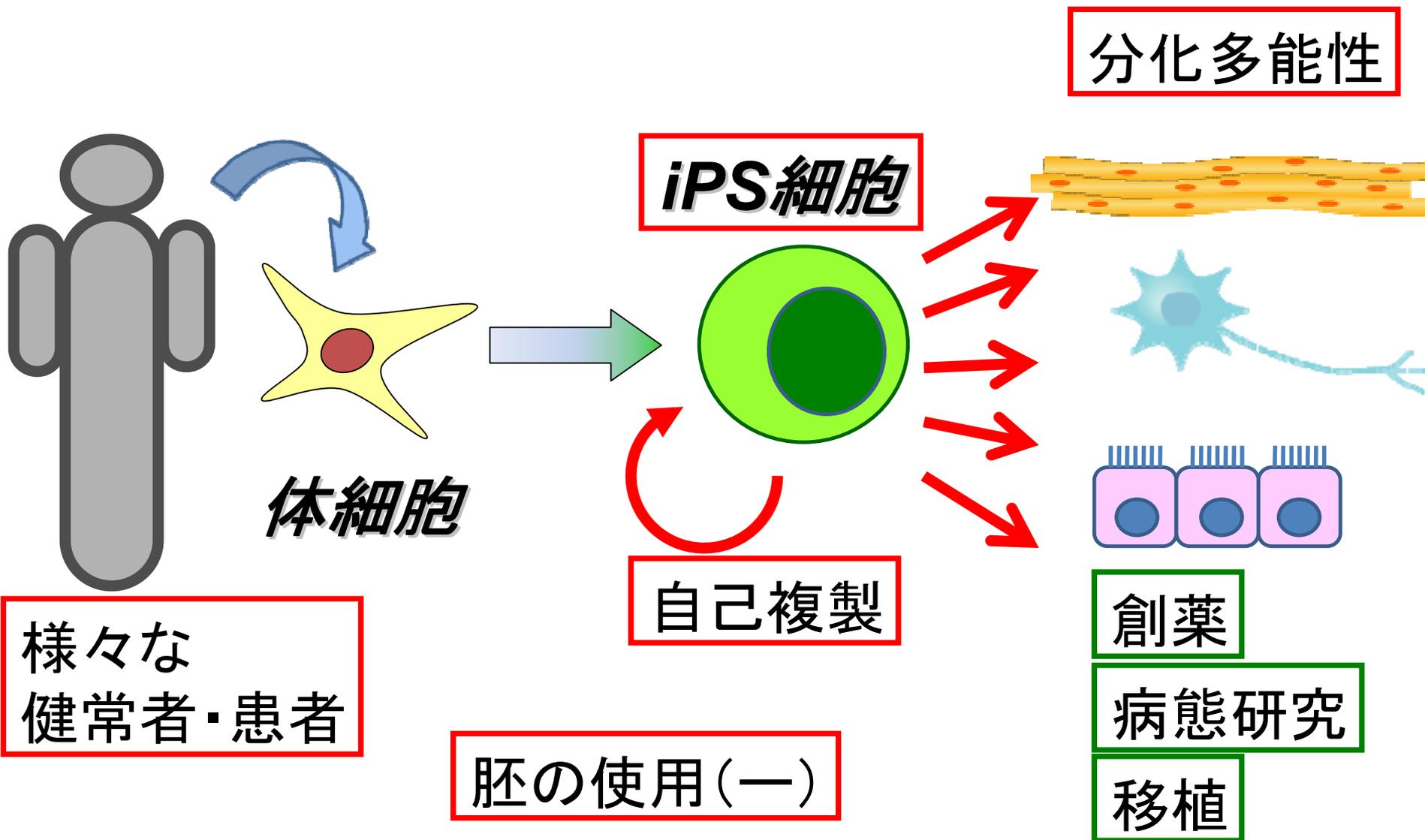
ES細胞と異なり、

iPS細胞株には
“ドナー”である個人
が存在する。

- ほぼ無限に増殖
- 多能性
- 胚を使用しない
- 個性の判明した
様々な個人から樹立可能
- 作製法の多様性が大
(但し、ES細胞樹立法も様々)

ドナースクリーニング
追跡調査によるリスク低減

iPS細胞（人工多能性幹細胞）



iPS細胞の“多様性”

異なる樹立方法



性質の違い

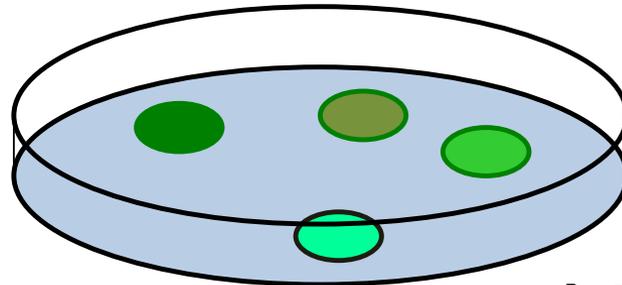
樹立法の最適化が課題!

同じ樹立方法

一つの皿から



株間での性質の違い



最適な株の選抜法が課題!

適切に

⇒「最適な株」を選び、それを増やして使用する

iPS・ES細胞を用いた再生医療における危険性

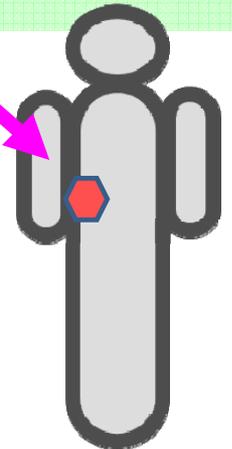
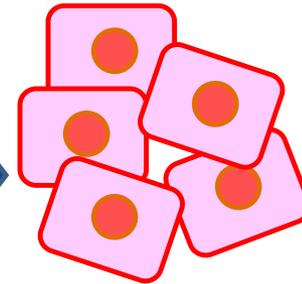
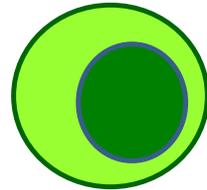
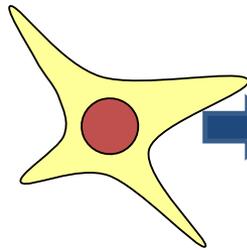
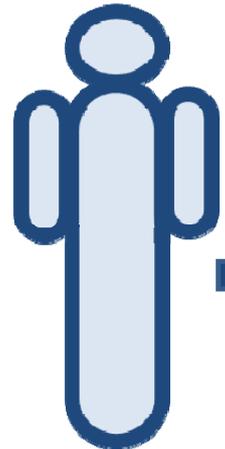
ドナー

製造(調整)

患者さん

多くの作業工程
多くの試薬や機材を使う
長い時間(> ~1yr)

製造工程で生ずる
懸念が相対的に
大きい



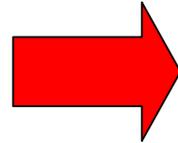
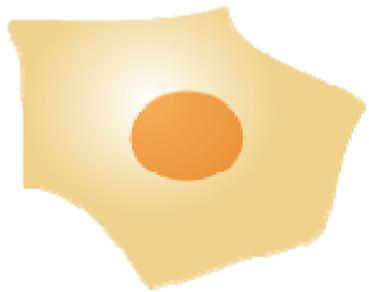
遺伝子異常
感染症

遺伝子変化、エピゲノム変化
病原体のコンタミネーション

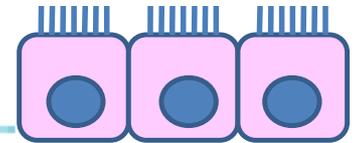
Risks

iPS cell Bank

Cells
from the
donor



iPS cells



良質で汎用性の高いiPS細胞と

そこからの分化細胞を多量に作りバンキングしておく

利点： 患者さんあたりのコストが低い

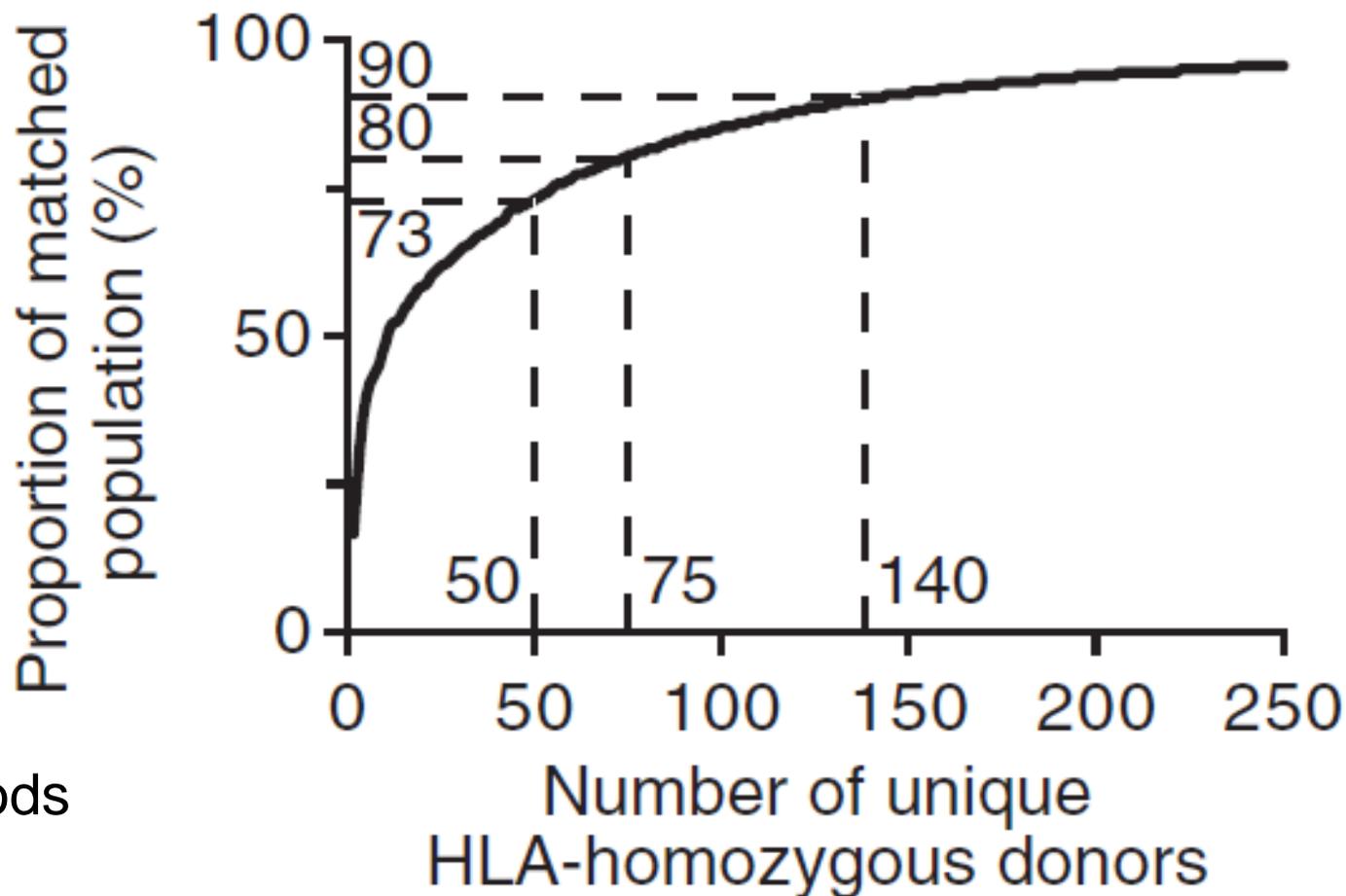
急性期疾患に適応可能（脊髄損傷など）

徹底的な品質評価可能

HLA3座ホモ

少数のHLAホモiPS細胞は多くの患者に適応可能

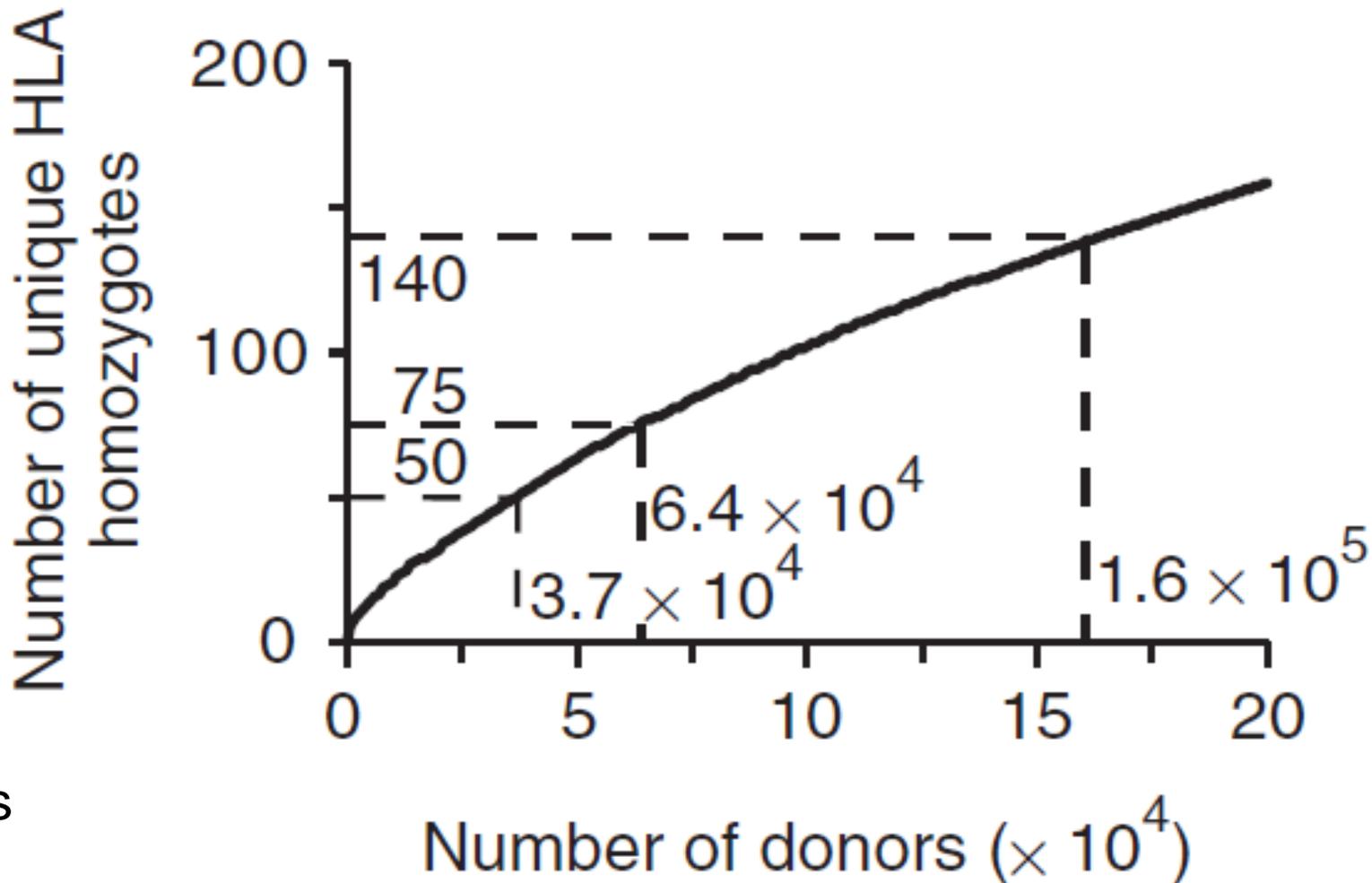
HLA3座ホモのユニークなドナーによってカバーされる我が国の人口に関する試算

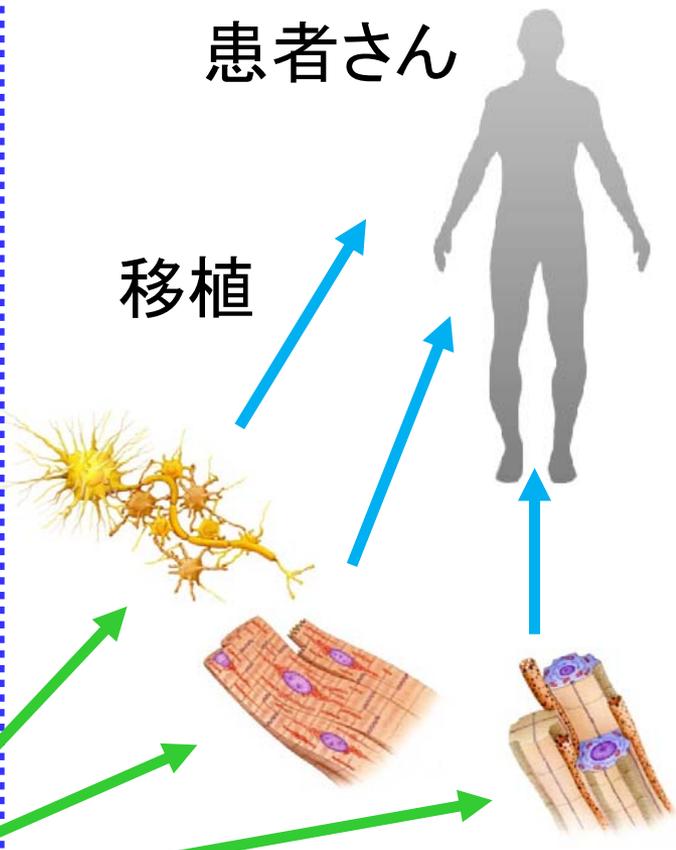
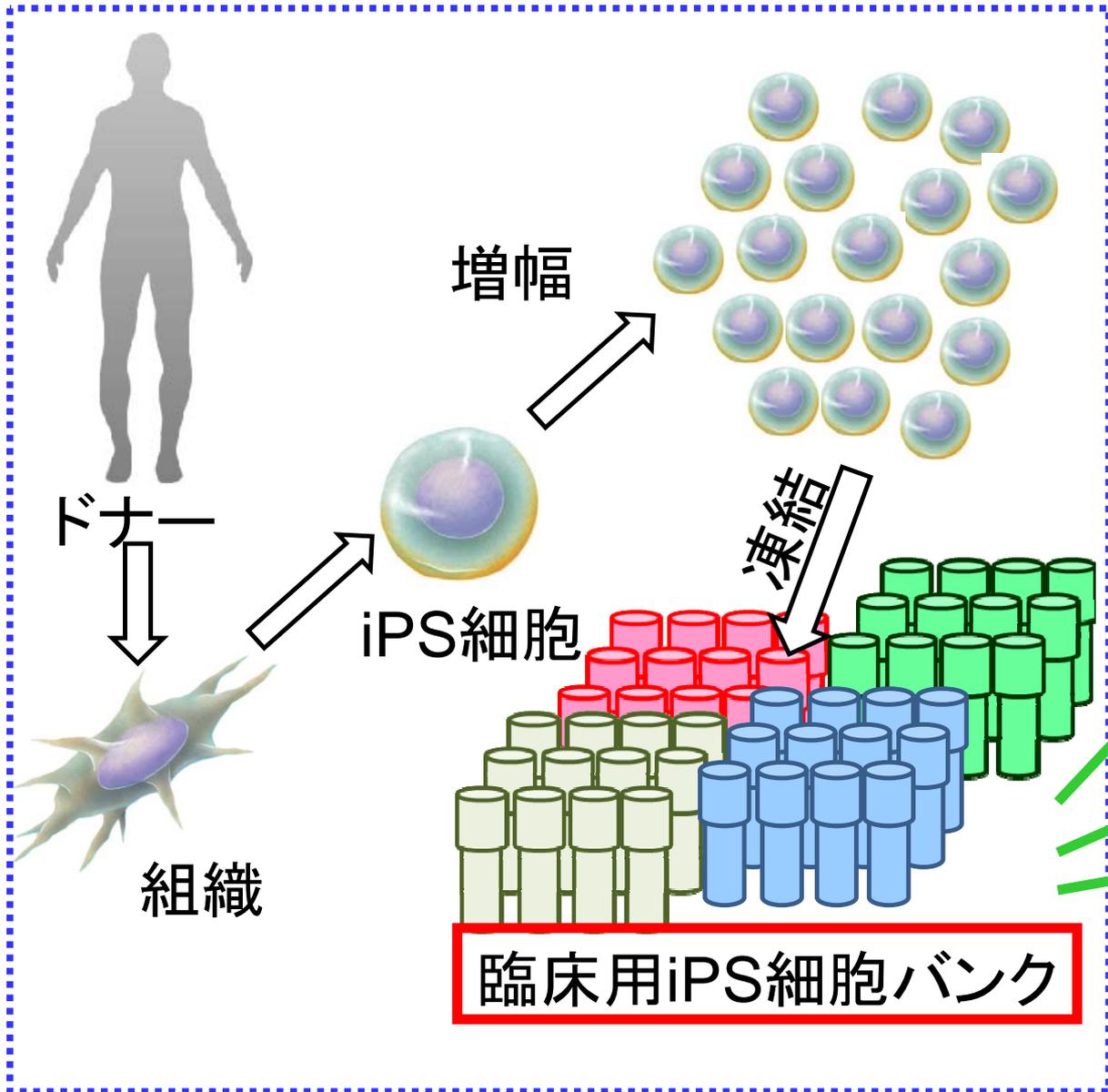


Okita et al
Nat. methods
2011

HLAホモを見出すには、多くの候補者の検査が必要

ドナー候補者に含まれるHLAホモの数に関する試算



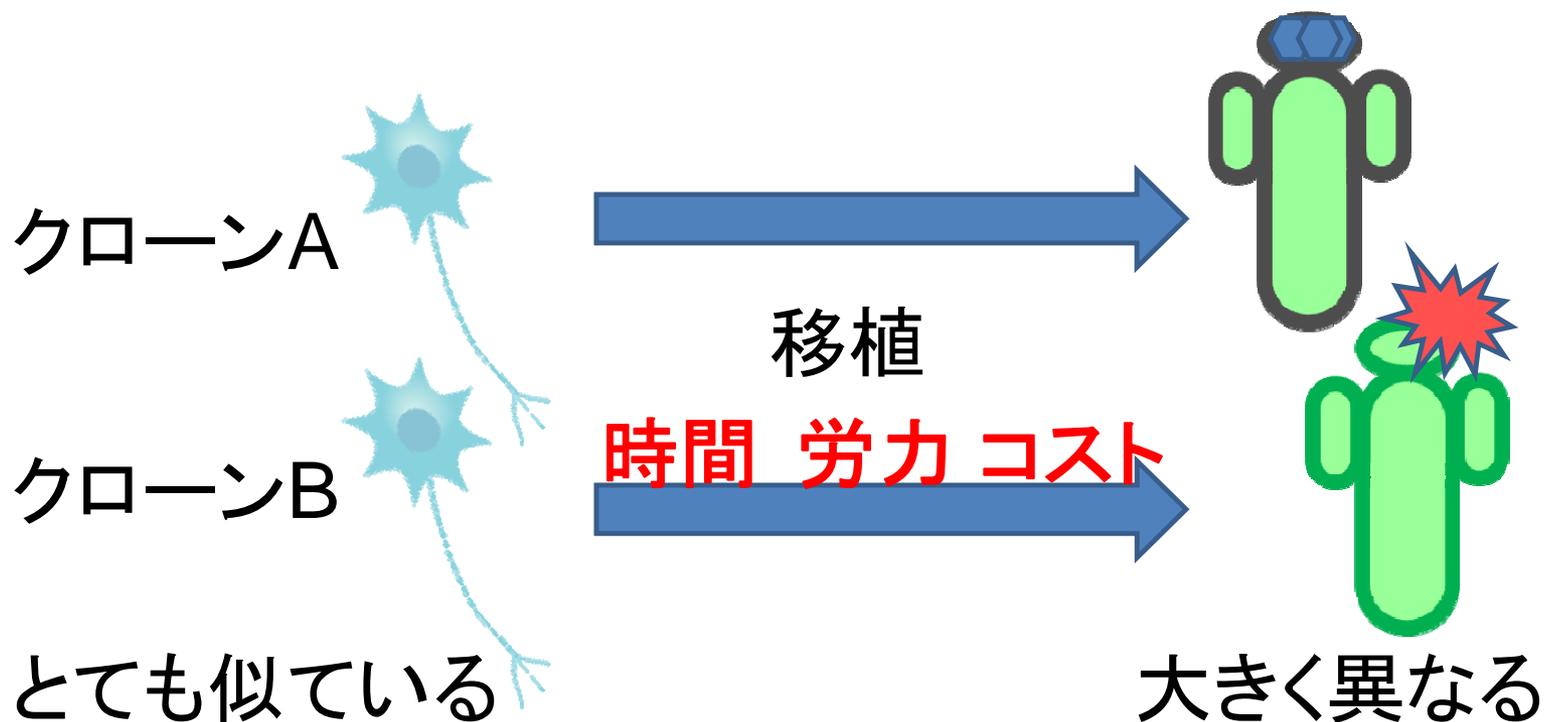


- ①品質保証されたiPS細胞を供給
- ②種々のHLAタイプのiPS細胞を供給



- 形態
- 遺伝子発現
- DNAメチル化

有意な違い(マーカー)の探索が課題！



形態
遺伝子発現
DNAメチル化

同一株内の、ロット内の
均質性のパラメータにもな
る

有意な違い(マーカー)の探索が課題！

種々の応用の実現のためには、
iPS細胞が上質かつ安定したツールになる必要がある

体細胞 → iPS細胞 → 分化細胞

原材料



製品

良い原材料

良い製品

よいプロセス

安定した原材料 安定した製品

安定したプロセス

常に一定の良好な
特性を持つ事

薬剤への反応性

造腫瘍性

感染源となる可能性

iPS細胞は

製品であり、原料でもある。

最終製品の品質確保の

ためのiPS細胞の品質管理

細胞移植治療の品質管理

各種試験の“時間”

VS

細胞の“時間”

自己複製能無限

or

自己複製能有限

自家移植

or

他科移植

患者さんの安全

各種試験の“コスト”

VS

一つ細胞から得られる“利益”

iPS細胞バンク構想

(まとめ)

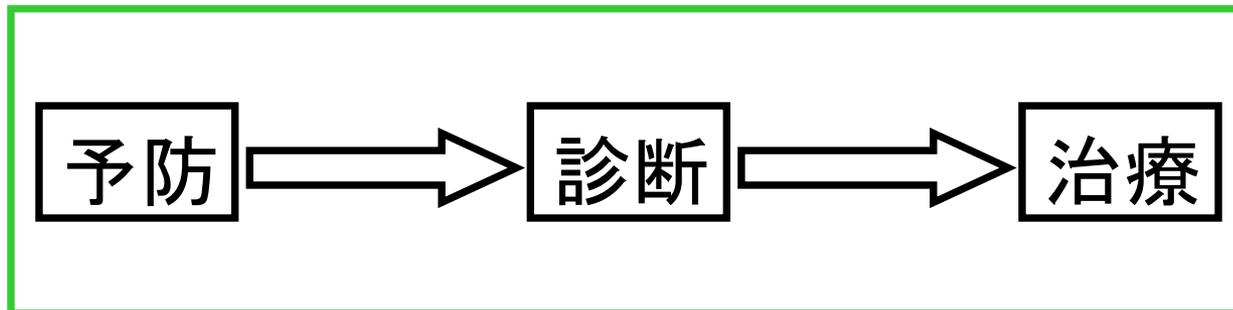
- ドナースクリーニング、ペア血清検査により、ドナー由来のリスク低減が可能
- 一株を多くの患者に使用可能(他家移植用バンク)
→公衆衛生的影響の懸念
- セルバンクシステムの運用可能(凍結保存可能)
→既存の規制の援用可能
- HLAバンク構想(100株以上へ):
一株当たりのコストと、そこから得られる利益のバランス
(国内でウイルス試験施設設置の可能性は?)
- 国際流通が可能な試験実施でiPS細胞の有用性向上

細胞の造腫瘍能はどのように評価すべきか？

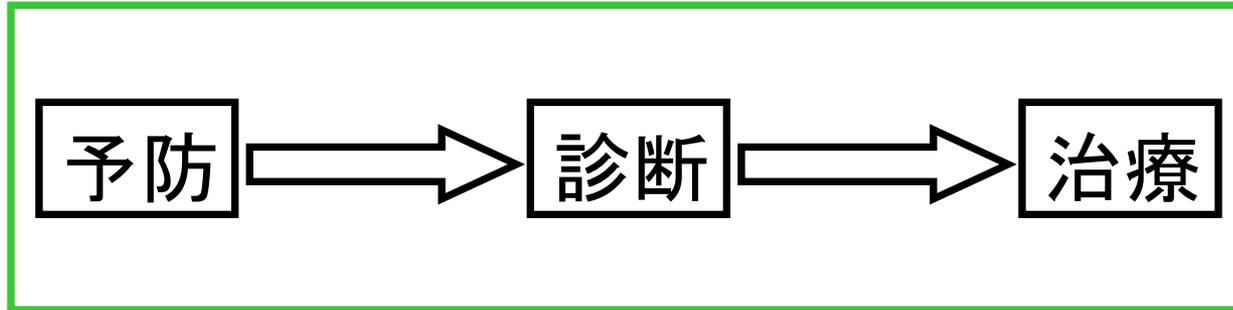


何のために細胞の造腫瘍能を評価するのか？

移植を受けた患者さんの生命やQOLが
腫瘍によって損なわれないため。
(=安全性評価)



細胞の造腫瘍能の評価(安全性評価として)



どんな腫瘍が？

どこに？(migration)

切れる？ 焼ける？ 薬が効く？

放置するとどうなる？

いつ頃？

=動物実験の観察期間の設定は？

=どれだけの期間の見込みを患者さんに提示？

再生医療ハイウェイ事業 H23～

	iPS	網膜疾患	神戸理研	高橋政代先生
2~3年		肝疾患	山口大	坂井田先生
		半月板損傷	東京医科歯科大	関谷先生
		角膜疾患	京府医大	木下先生
<hr/>				
	iPS	パーキンソン病	CiRA	高橋淳先生
数年	iPS	心臓病	慶應大学 福田先生	大阪大学 澤先生
	iPS	角膜疾患	大阪大学	西田先生
	ES	肝疾患	成育医療センター	梅澤先生