NIHS

Since 1874

平成17年度国立医薬品食品衛生研究所一般公開

再生医療：細胞を使って病気を治す

遺伝子細胞医薬部

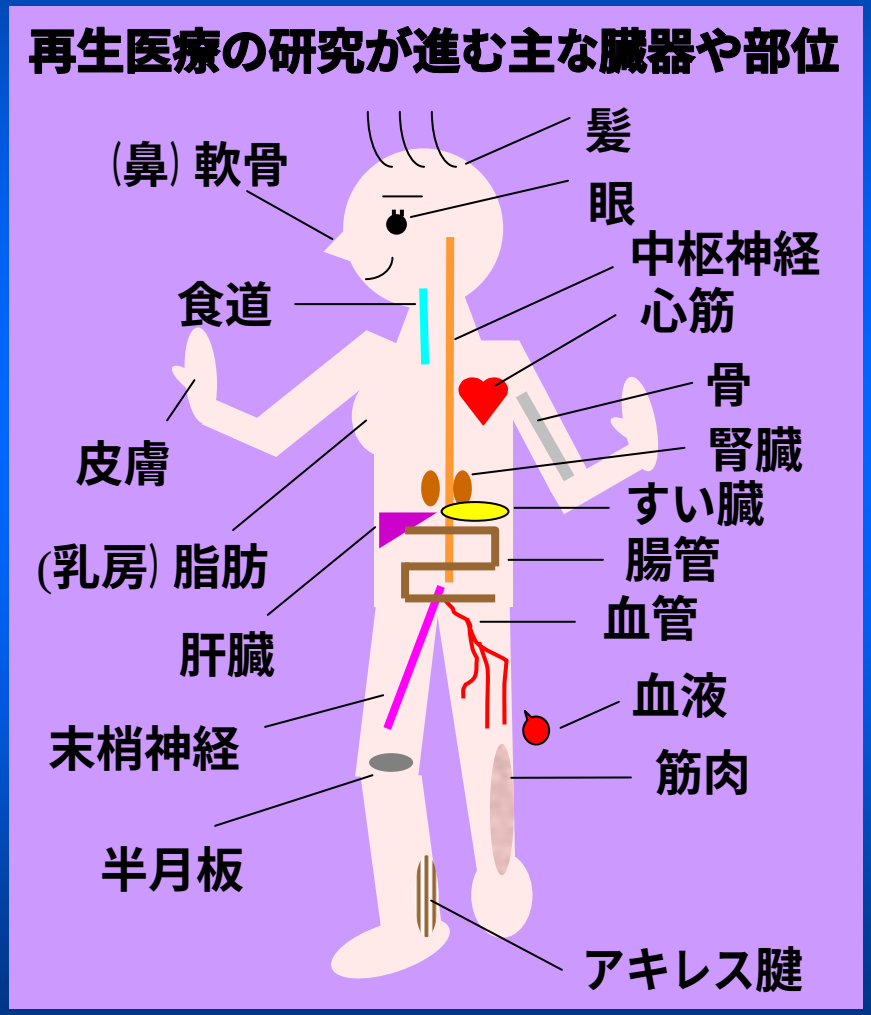
「再生医療」って何？

私たちの体の細胞や組織、あるいは臓器は時として怪我や病気、老化といった原因で失われてしまうことがあります。その結果、視力が弱ったり、物忘れが激しくなったり、体の調子が悪くなったりします。

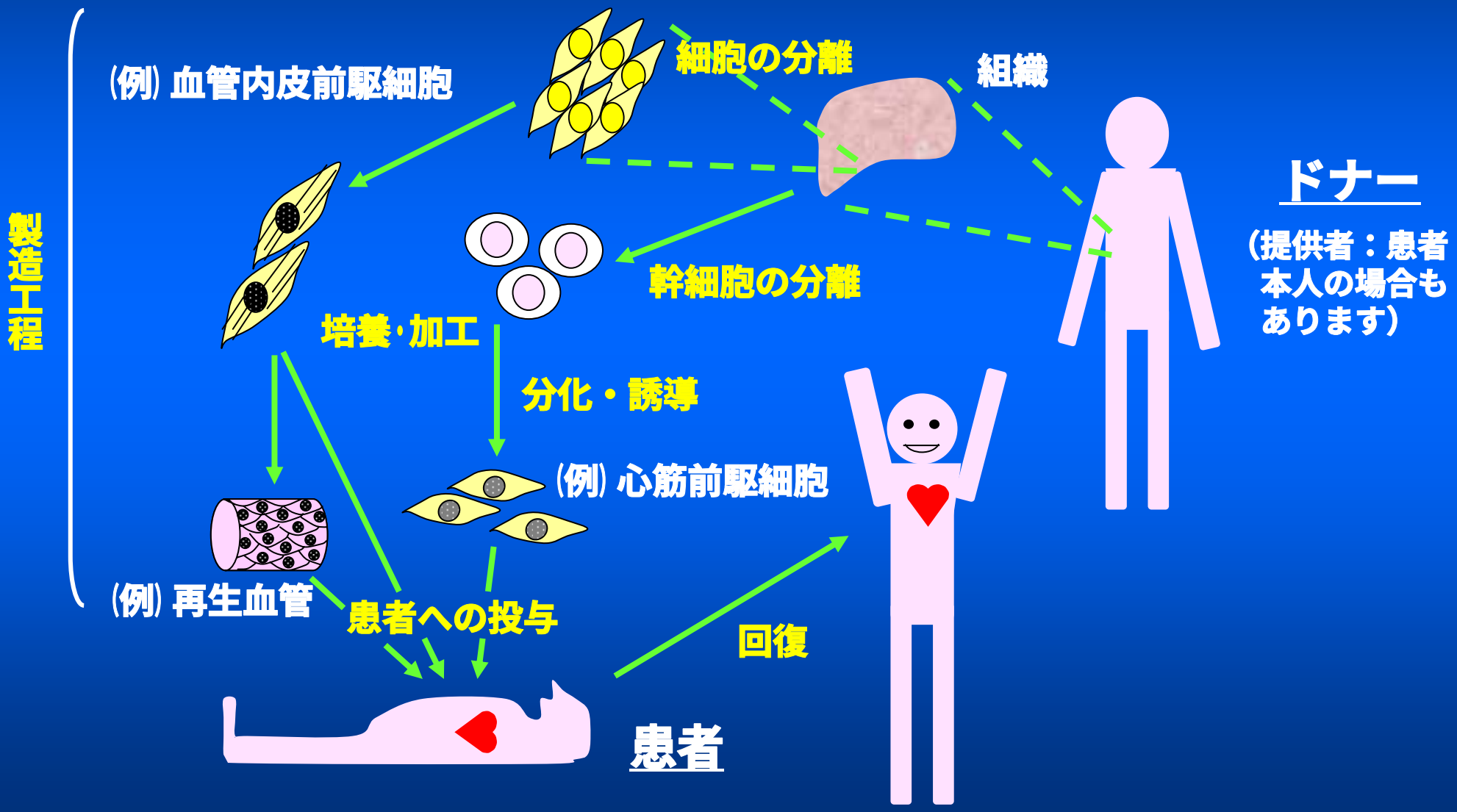
「体の機能が損なわれた」
＝「細胞が無くなった」
または「細胞の働きが悪くなった」

再生医療：
機能が損なわれた場所に必要な細胞を補う医療のことです

（例えば、輸血や臓器移植も広い意味では再生医療の一種と言えます）



どのように再生医療は行われるのでしょう？



再生医療で治癒が期待される疾患

- 筋肉（心筋）の治療　（心筋梗塞、心筋症、筋ジストロフィーなど）
- 血管の再生　（心筋梗塞、慢性閉塞性動脈硬化症、バージャー病など）
- 神経の治療*　（アルツハイマー病、パーキンソン病、脊髄損傷など）
- 角膜再生　（化学外傷、スティーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡など）
- 骨の再生　（骨折など）
- 軟骨の再生　（関節損傷、関節リウマチ、変形性関節症など）
- 歯槽骨の再生　（歯周病など）
- 血液細胞の再生　（白血病、血液製剤、輸血医療など）
- 皮膚の再生　（熱傷など）
- 毛髪の再生*　（熱傷、禿頭症など）
- 脂肪の再生　（乳房再建）

*印のものは、まだ日本では臨床応用が実施されていません

臨床応用の例

1983年　世界で初めて米国にて再生医療が実施される

(重度熱傷に対して培養表皮を移植)

1985年　聖マリアンナ医科大で日本で初めての再生医療実施 (培養表皮)

現在、国内で行われている再生医療は、

「医師による臨床研究・治療行為」として実施されています

(薬事法の適用外です⇔「細胞治療薬」参照)

※ なお、ここでは、腫瘍・血液疾患の患者さんに対する造血幹細胞移植や輸血、ならびに細胞免疫療法は除いています。

細胞を使って病気を治す（事例1）

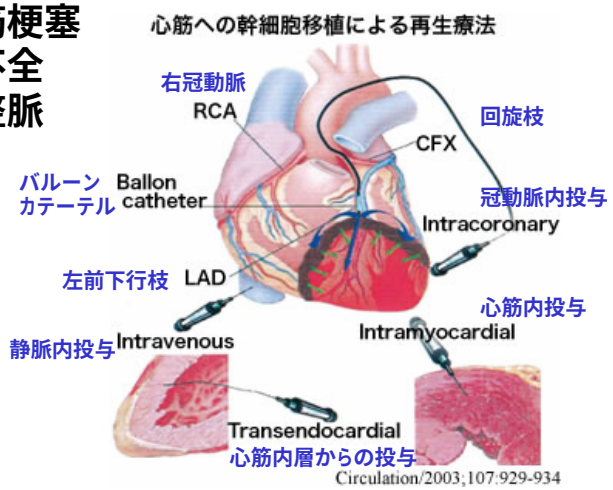
＜京都府立医科大学循環器内科＞

虚血性心臓病

「虚血」とは血液が足りないという意味です。この場合、心臓自身が酸素や栄養をもらうための血管（冠動脈）に流れる血液が不足し、心臓は体中に十分な血液を送り出す事ができなくなります。

「虚血性心臓病」には次の病気が含まれます。

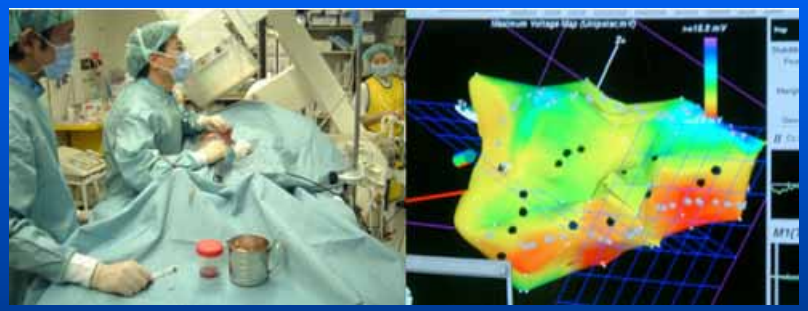
1.労作狭心症（労作や運動などで起こる）
2.安静狭心症（安静時や睡眠中に起こる）
3.心筋梗塞
4.心不全
5.不整脈



患者さんの骨盤の腸骨より
骨髄細胞を採取

骨髄単核球細胞の分離・濃縮

虚血性心臓病に対する血管再生治療



狭心症の患者さんの心筋虚血部位への骨髄単核球移植

出典：京都府立医科大学循環器内科ホームページ（http://www2.kpu-m.ac.jp/~med2/group/cardio/03.html）

細胞を使って病気を治す（事例2）

＜広島大学病院心臓血管外科＞

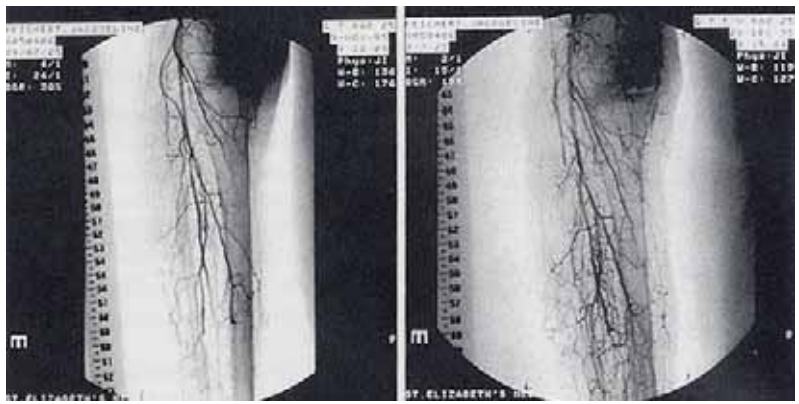
閉塞性動脈硬化症

動脈硬化が原因で、足に血液を送る血管の内側が段々狭くなり、最終的には詰まってしまう病気です。そのまま放っておくと、足の先が壊死して、切断を余儀なくされるケースも多々あります。

全身麻酔下に骨盤の骨から骨髄液を採取します

骨髄液から骨髄幹細胞を取り出します

患部に数カ所に分けて幹細胞を少しずつ接種します



施術前　施術後

重症虚血のため切断を迫られた足の血流が回復し、切断を免れる可能性があります

出典：広島大学病院心臓血管外科ホームページ
(http://home.hiroshima-u.ac.jp/geka1/ippanmuke/sinzou01.htm#sizouD3)

細胞を使って病気を治す（事例3）

＜東京歯科大学眼科＞

出典：東京歯科大学眼科アニュアルレポート
Vol. 13, pp.8-13（2003）
（http://www.tsubota.ne.jp/mission/annual_vol13/TDC08_13.pdf）

角結輪部機能不全

角膜の表面は、「上皮」と呼ばれる細胞で覆われ、外部からの異物や細菌に対するバリアーとして働いています。この角膜上皮は通常1週間ほどで新しく置き換わっています。その元、つまり角膜上皮の種となる細胞（幹細胞）は、角膜と結膜の境界部、「角膜輪部」にあります。

大量の化学薬品が眼に入ったり、薬に対するひどいアレルギーなどでこの角膜輪部が傷害を受けると、角膜上皮の新陳代謝ができなくなり、上皮の欠損が生じたり、周囲の結膜が角膜内に入ってしまいます。この状態を「輪部機能不全」と呼びます。輪部機能不全患者さんは疼痛や異物感とともに高度の視力障害におちいります。この病気にはこれまで有効な治療法がありませんでした。

患者さんの反対の眼が健康の場合はそこから自分の輪部組織を移植する「自己輪部移植」が行われ、両眼とも障害を受けている場合にはアイバンクからの角膜移植提供眼の輪部を移植する（アロ輪部移植）、もしくは親族の組織を用いる手術が行われます

採取した輪部細胞を研究室で培養して増やし、シート状にした組織を移植する「培養上皮移植」も行われるようになってきました

移植

細胞を使って病気を治す（事例4）

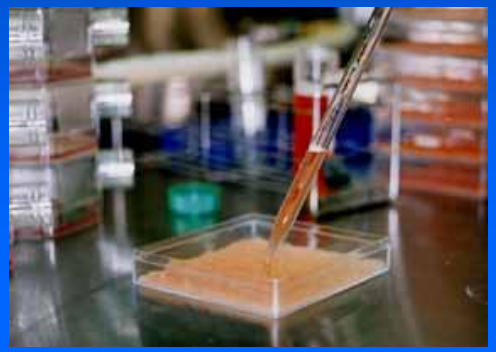
壊死性筋膜炎

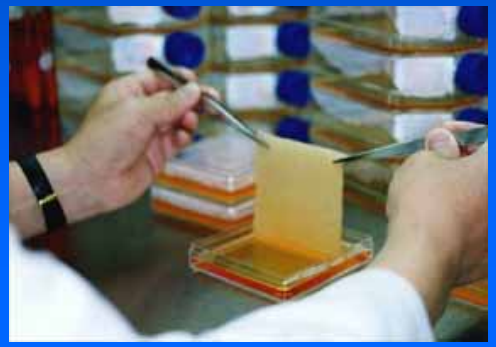
ごく稀に、細菌感染にかかった部分の皮膚にある微小な血管に血栓ができて詰まることがあります。そうすると、その先の組織に血が流れなくなって、組織が死んでしまいます。筋肉の表面（筋膜）に沿って皮膚深部で組織の壊死が広がるものがあり、これを壊死性筋膜炎といいます。

＜北里大学医療衛生学部・香川県立中央病院＞

「ヒト培養真皮」

ヒアルロン酸とコラーゲンの２層構造のスポンジにヒト線維芽細胞を播種して作ります





壊死性筋膜炎の壊死組織を切除した後、メッシュ上に培養した患者さん自身の培養皮膚を移植

出典：日本創傷治癒学会ホームページ（http://www.jswh.com/）

その上にヒト培養真皮（他人由来）を適用します
[最初に貼り付けたメッシュ上にある患者さん自身の細胞が増殖するのを促進する作用があります]

６～７日毎にヒト培養真皮（他人由来）を適用して２８日後
[最初に貼り付けたメッシュ上にあった患者さん由来の細胞が増殖し、表皮となって網目を塞いでいます]

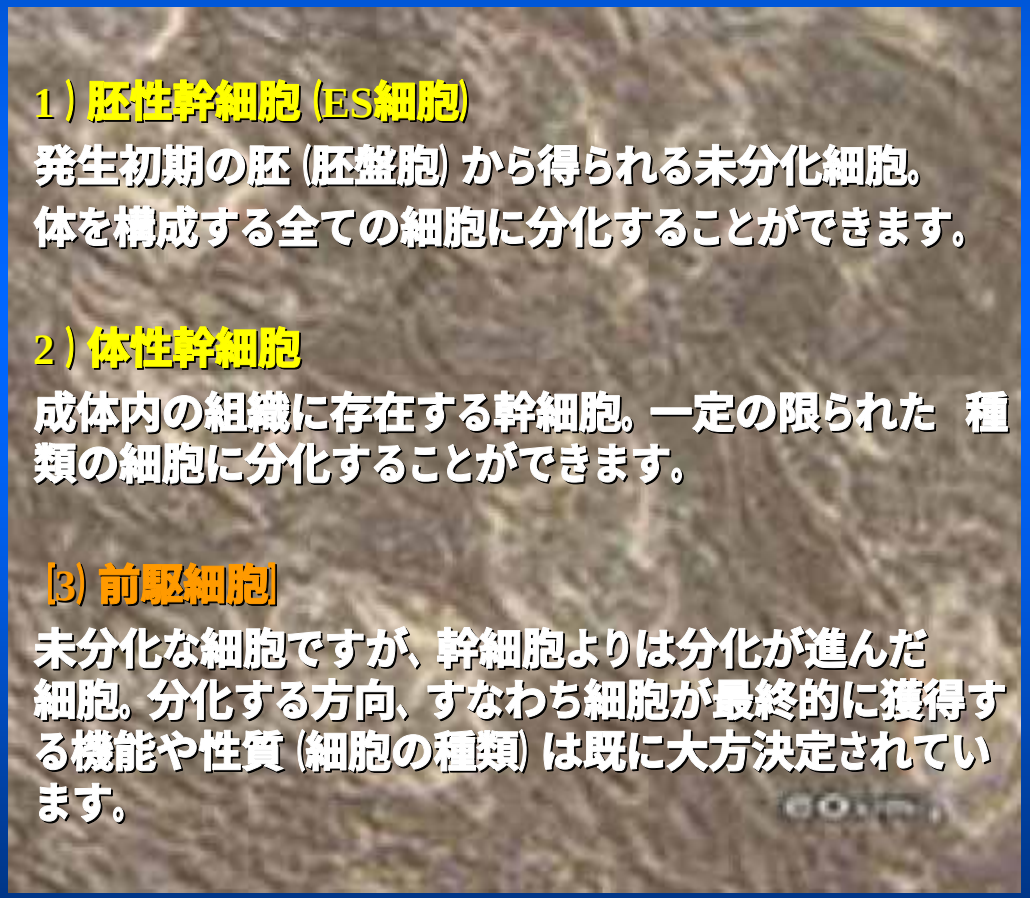
・・・ところで、「幹細胞 (Stem Cell)」って何？

・・・細胞があまり増えない臓器、例えば心臓や、すい臓・脳の細胞などは治療に必要なだけの生きた細胞を実際に手に入れるのは簡単ではありません。

「体の外（試験管の中など）で増やせないの？」
⇒ 心臓やすい臓・脳などに成熟する前の細胞（未分化の細胞）は増やすことができます。

幹細胞：
①分裂して自分自身をコピーする「自己複製能力」
②様々な細胞へと変化する「分化能力」
を併せ持つ「未分化な細胞」のことです。

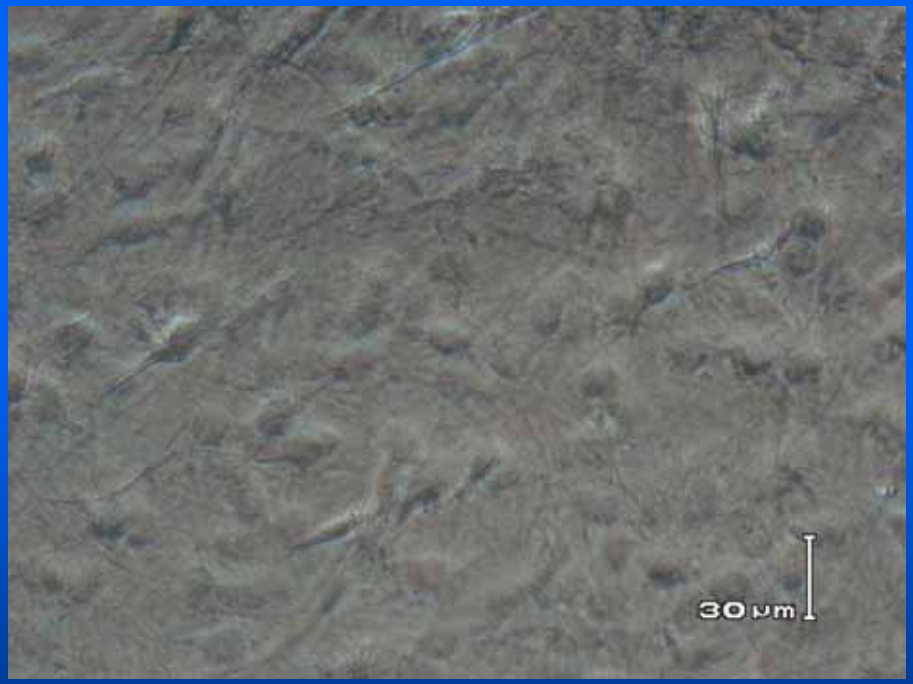
幹細胞の種類



写真）マウスES細胞の集団（島状の塊り）, Kawabata, *et al. Mol Ther.* (2005)

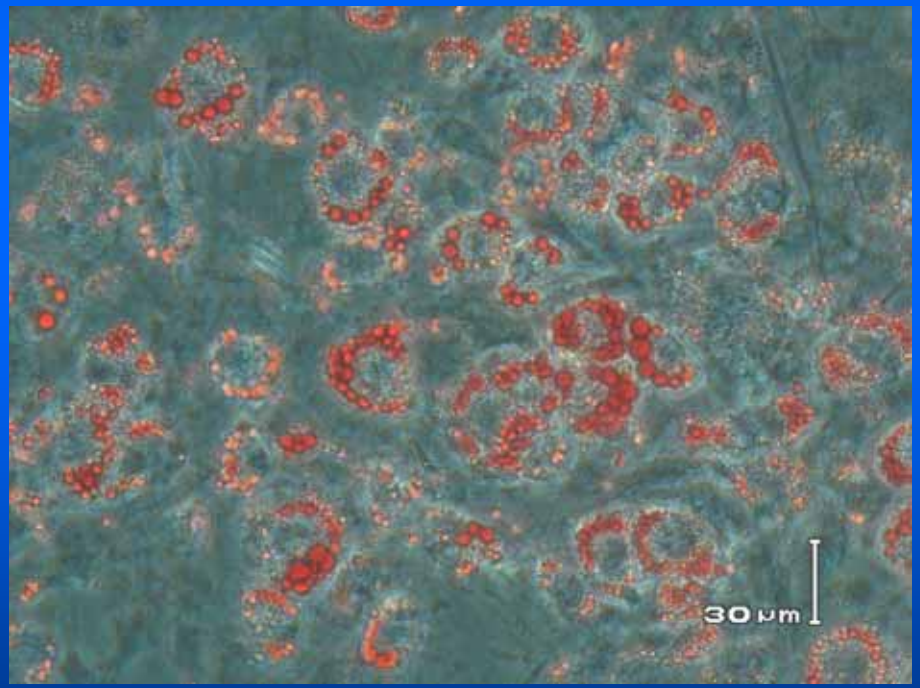
幹細胞 から様々な細胞への分化 (1)
―脂肪細胞―

人為的な分化誘導なし



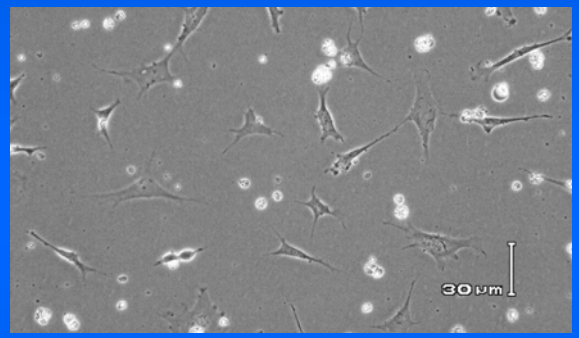
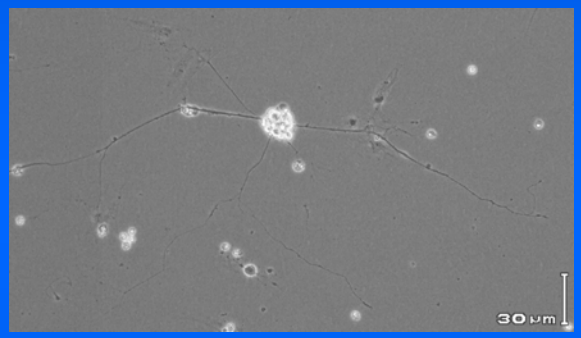
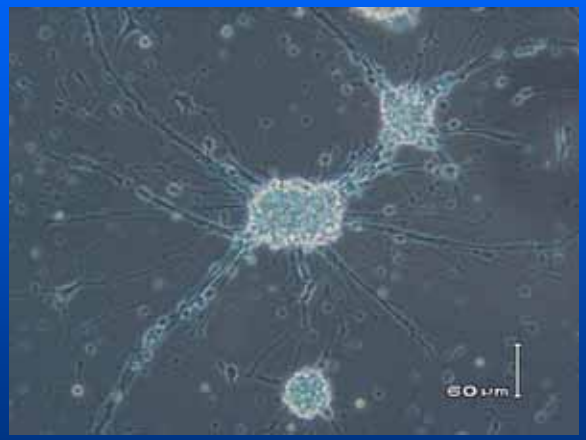
細胞：マウス10T1/2系細胞
分化誘導剤：PPARγ刺激薬

人為的な分化誘導あり



↑
油滴のある脂肪細胞（脂肪は赤く染めてあります。左の分化を誘導していない細胞は、赤い色素では染まりません。）

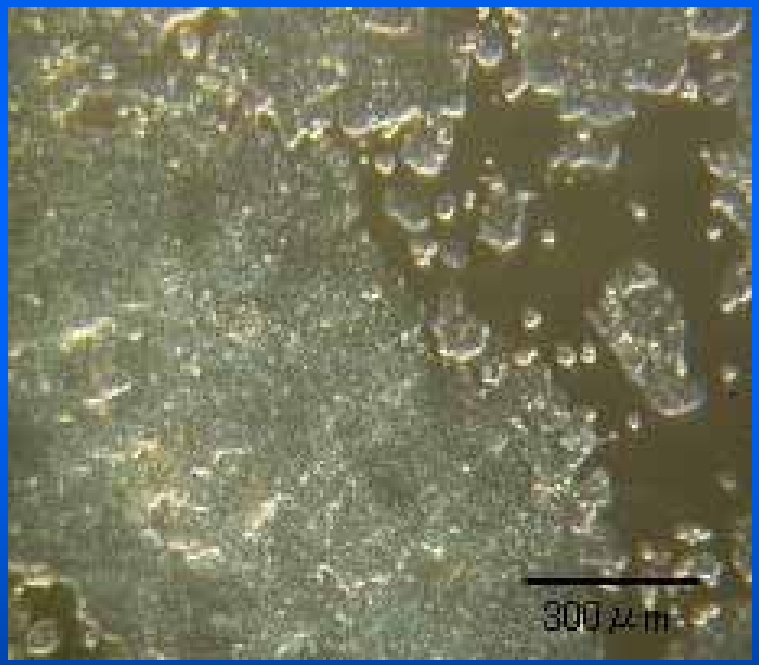
幹細胞 から様々な細胞への分化 (2)
―神経細胞―

	分化誘導前	分化誘導後	
分散して培養			←神経突起が伸びる
塊として培養			←神経突起が伸びる

細胞：マウスP19系細胞
分化誘導剤：レチノイン酸

幹細胞 から様々な細胞への分化 (3)
―心筋細胞―

分化誘導1日目

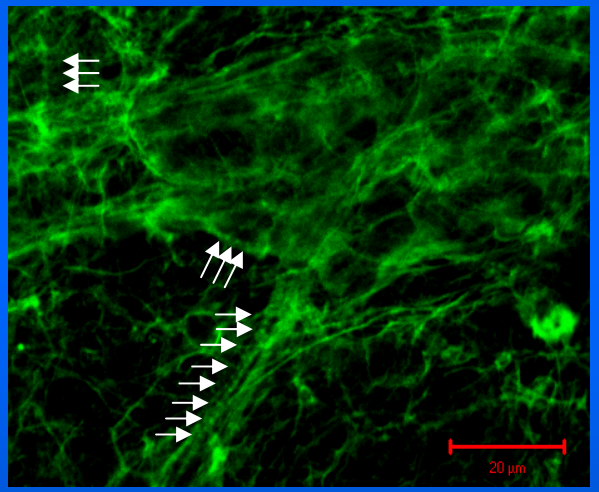


分化誘導12日目

細胞：マウスP19系細胞
分化誘導剤：DMSO

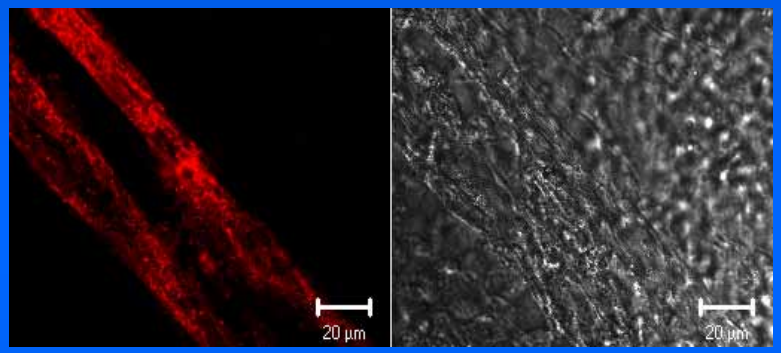
幹細胞 から様々な細胞への分化 (3)
―心筋細胞―（つづき）

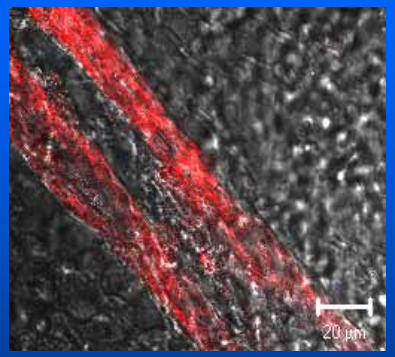
分化誘導１６日目



↑
筋線維タンパク質アクチンの染色（緑）
（矢印：心筋様の横紋構造）

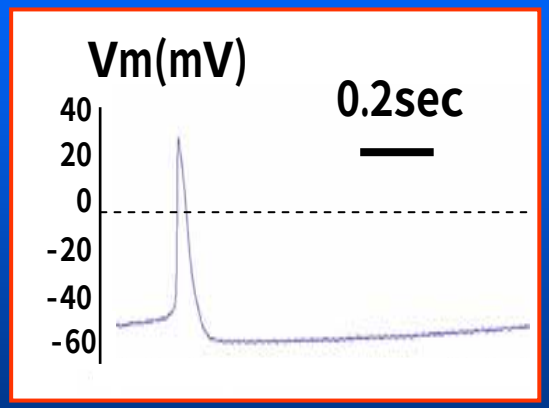
分化誘導１６日目





↑
筋特異的タンパク質デスミンの染色（赤）
（位相差顕微鏡像との比較）

細胞：マウスP19系細胞
分化誘導剤：DMSO



↑
心筋細胞様の活動電位（電気的興奮）

「細胞治療薬」

将来、再生医療が普及すると、これまでのように細胞の培養・加工を病院などの医療施設内で行うのではなく、専門業者が細胞の培養・加工を請け負う事が予想されます。

『細胞治療薬』

直接患者に適用することにより様々な疾患の治療に用いることを目的として、ヒトまたは動物より分離した細胞や組織を培養・加工したもの。
このうち、医薬品・医療機器業者が培養・加工したものを供給し、各病院で再生医療に使用するケースでは、「医薬品」として分類され、「薬事法」の適用を受けます。

1997年　世界で初めて米国にて細胞治療薬が承認される（培養軟骨）

欧米で承認・販売されている「細胞治療薬」：培養皮膚と培養軟骨のみ

日本ではメーカーが供給する「細胞治療薬」について承認はまだありません。ただし、今後の承認申請の増加が見込まれています。（韓国では培養皮膚が承認）

※ なお、ここでは、腫瘍・血液疾患の患者さんに対する造血幹細胞移植や輸血、ならびに細胞免疫療法は除いています。

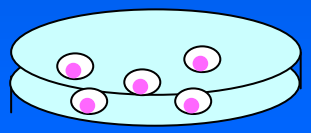
私たちの任務： 細胞治療薬の有効性・安全性の評価法の研究

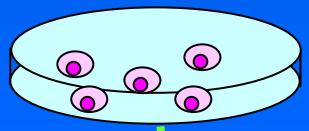
「細胞治療薬の製造過程における品質・安全性等を確保するにはどうしたらよいのか？」

細胞の採取

幹細胞や前駆細胞の分離と培養

・細胞治療薬の品質はどう評価する？
（増殖能、不純物や汚染物質の混入、作用活性の本体、細胞以外の成分（例：人工皮膚用メッシュ）の品質など）

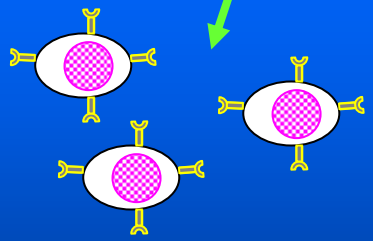


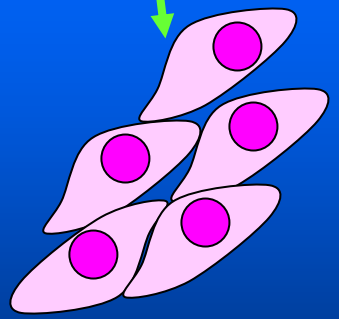


目的とする機能細胞の誘導

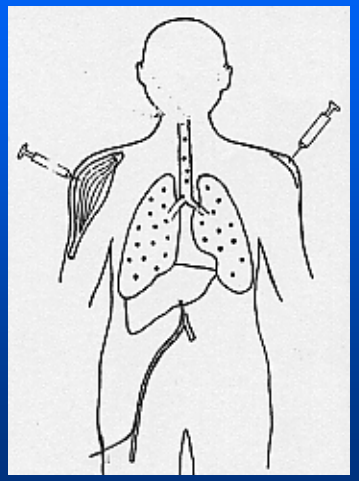
・細胞治療薬はガン化しないのか？

・効率よく目的細胞に分化させるには？

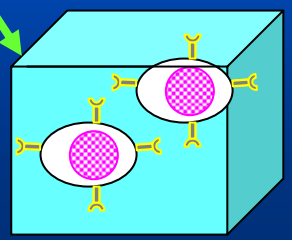




細胞・組織利用医薬品の患者への投与



免疫隔離



・細胞は均一か？変質していないか？

・望ましくない免疫反応が起こらないようにするには？