

# 再生医療の現状と展望

～我が国の再生医療の国際的普遍化にむけて～



JSRM

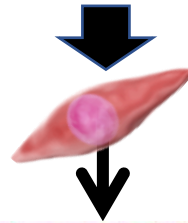
一般社団法人日本再生医療学会  
澤 芳樹

# 間葉系幹細胞 (MSC) の機能の多様性

= 損傷した臓器組織を治す仕組みの細胞

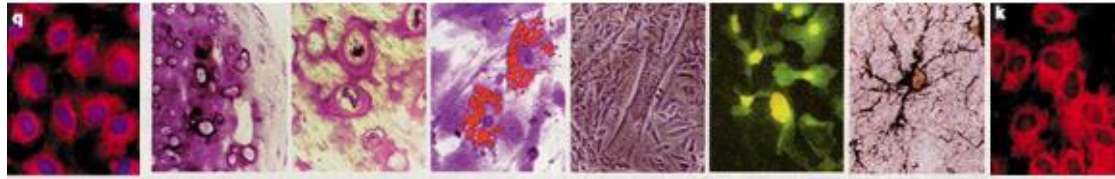
骨髄、脂肪組織  
羊膜、臍帯組織など

間葉系幹細胞  
Mesenchymal stem cells  
(MSCs)



CD73(+), 105(+), CD45(-), CD34(-)

Pluripotency



Cytokines, chemokines, growth factors, exosomes etc.

Anti-inflammation

抗炎症

Angiogenesis

血管新生

Anti-oxidant effect

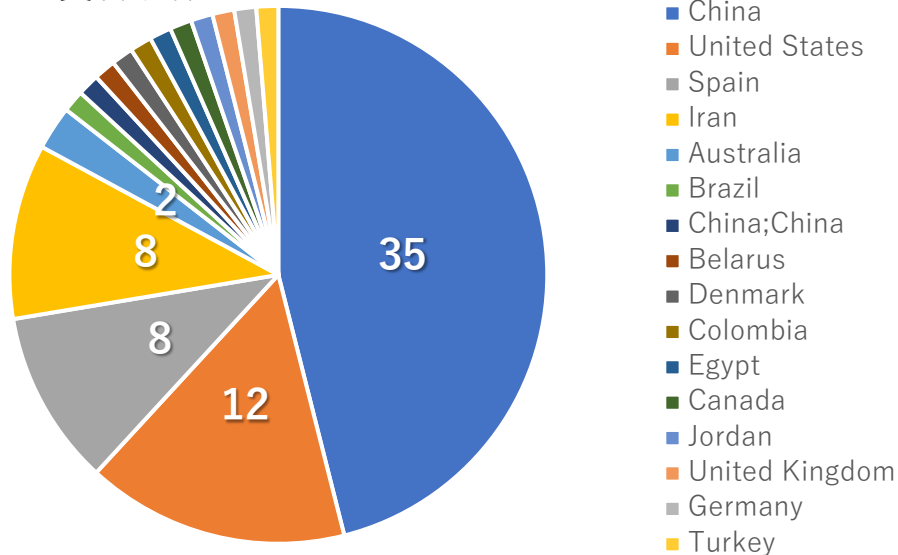
抗酸化

Anti-fibrosis

抗線維化 etc.

# 間葉系幹細胞を用いた世界のCOVID-19臨床試験

WHO資料抜粋




## 米国の現状

- Mayo Clinicなどによる臨床研究においてMSC投与がCOVID-19によるARDSでの死亡率と転帰を改善することが示され大規模臨床試験開始
- FDAでは、MSCを用いたCOVID19治療を12以上承認
- RMAT制度を導入した21st Century Cures Actからは3年間で32億円以上の資金が再生・細胞医療による治療の研究のためにNIHに提供
- 米国での再生・細胞医療によるCOVID-19治療への期待値が高い



# 世界におけるES細胞を用いた再生医療

治験症例数：200例以上

国	病気	製品
 韓国	眼球疾患	網膜色素上皮
 米国	眼球疾患	網膜色素上皮
 英国	眼球疾患	網膜色素上皮
 イスラエル	眼球疾患	網膜色素上皮
 米国	糖尿病	膵内分泌細胞
 仏国	心不全	心筋細胞
 豪州	パーキンソン病	神経幹細胞
 米国	脊髄損傷	神経細胞

日本





















先天性尿素サイクル異常症でヒトES細胞を用いた治験を実施  
～ヒトES細胞由来の肝細胞のヒトへの移植は、世界初！～

# 全世界レベルでの多能性幹細胞を用いた 再生医療の開発状況

## iPSCs

## ESCs

-  Parkinson's Disease<sup>1)</sup>
-  Macular degeneration<sup>2)</sup>
-  Retinitis pigmentosa<sup>3)</sup>
-  Corneal disorder<sup>4)</sup>
-  Heart failure<sup>5)</sup>
-  Spinal cord injury<sup>6)</sup>
-  Platelet transfusion<sup>7)</sup>
-  Graft versus host disease<sup>8)</sup>
-  Cartilage defect<sup>9)</sup>
-  Cancer immunotherapy<sup>10)</sup>

-  Parkinson's Disease<sup>11)</sup>
-  Macular degeneration<sup>12)</sup>
-  Retinitis pigmentosa<sup>13)</sup>
-  Amyotrophic lateral sclerosis<sup>14)</sup>
-  Spinal cord injury<sup>15)</sup>
-  Type I Diabetes<sup>16)</sup>
-  Citrullinemia type 1<sup>17)</sup>
-  Intrauterine Adhesions<sup>18)</sup>

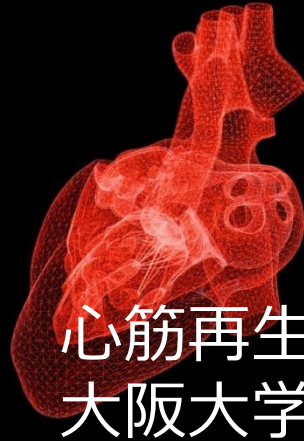
 日本で最初にFIHが実施(計画)されている

Modified from Shinya Yamanaka, Cell Stem Cell, 2020

# iPS 細胞を用いた再生医療拠点事業



脊髄再生 慶応大学



心筋再生  
大阪大学



パーキンソン病  
京都大学



網膜再生 神戸理研



Table 1. iPSCs that have begun to be used/are expected to be used in clinical trials

Disease	Condition	Cell therapy product (iPSC-derived)	Current status	Lab/company	Reference
AMD	Wet type	Autologous RPE cells	Clinical trial (completed)	Masayo Takahashi lab	Mandai et al., 2017a
AMD	Wet type	HLA-matched allogeneic RPE cells	Clinical trial (ongoing)	Masayo Takahashi lab	Sugita et al., 2020
AMD	Dry type	Autologous RPE cells	Clinical trial (protocol approved)	Bharti lab	Mandai et al., 2017b
Cornea disease	Epithelium damage	Allogeneic cornea epithelium	Clinical trial (ongoing)	Nishida lab	Hayashi et al., 2018
Cornea disease	Endothelium damage	Allogeneic cornea endothelium	Preclinical	Shimmura lab	Hatou and Shimmura, 2019
Retinitis pigmentosa	Familial retinitis pigmentosa	Allogeneic retinal organoids	Clinical trial (protocol approved)	Masayo Takahashi lab	Mandai et al., 2017b; Tu et al., 2019
PD	Sporadic	Allogeneic dopamine neurons	Clinical trial (ongoing)	Jun Takahashi lab	Kikuchi et al., 2017
PD	Sporadic	Autologous dopamine neurons	Clinical trial (completed)	Kim lab	Schweitzer et al., 2020
SCI	Subacute	Allogeneic NS/PCs	Clinical trial (protocol approved)	Okano and Nakamura lab	Tsuji et al., 2019
Aplastic anemia	(Transfusion) refractoriness	Autologous platelets	Clinical trial (ongoing)	Eto lab	Ito et al., 2018
Heart failure	Myocardial infarction	Allogeneic myocardial sheet	Clinical trial (ongoing)	Sawa lab	Kashiyama et al., 2019
Heart failure	Dilated cardiomyopathy	Allogeneic cardiosphere	Clinical trial (protocol approved)	Fukuda and Shimizu lab	Kishino et al., 2020
GVHD	Steroid resistant GVHD	Allogeneic MSCs (Cymerus™)	Clinical trial (ongoing)	Cynatha Inc	Ozay et al., 2019
Fatal hepatic diseases	Metabolic liver disorder	Allogeneic liver buds	Preclinical	Taniguchi and Takebe lab	Takebe et al., 2013; Koike et al., 2019
Articular cartilage injury	Articular cartilage injury	Allogeneic cartilage cells	Clinical trial (protocol approved)	Tsumaki lab	Yamashita et al., 2018

AMD, age-related macular degeneration; GVHD, graft versus host disease; MSCs, mesenchymal stem cells; NS/PCs, neural stem/progenitor cells; PD, Parkinson's disease; RPE, retinal pigment epithelial; SCI, spinal cord injury.

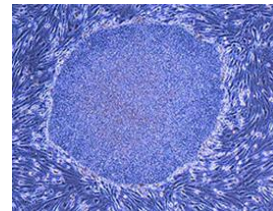
# 世界に誇るiPS細胞による再生治療技術例

## iPS細胞由来心筋細胞シート

GMP grade clinical use iPS from Kyoto University (CiRA)



- 全ゲノム検査 Whole genome assay
- ゲノム異常に対する検証 Functional assay of gene mutation
- メチレーション試験 Methylation assay



Osaka Univ. Department of Cardiovascular Surgery



大阪大学  
OSAKA UNIVERSITY

### 1. 高率な分化誘導と大量培養

*Differentiation and high volume culture*

### 2. 未分化iPS細胞の除去

*Elimination of undifferentiated iPS*

### 3. 発がんリスクの回避 (カニクイザル、NOGマウス)

*Avoidance the risk of tumorigenesis*

### 4. 免疫抑制効果の検証 (カニクイザル)

*Regulation of allogenic reaction*



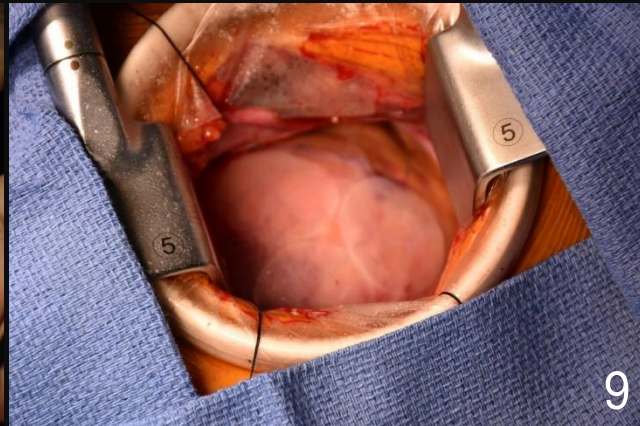
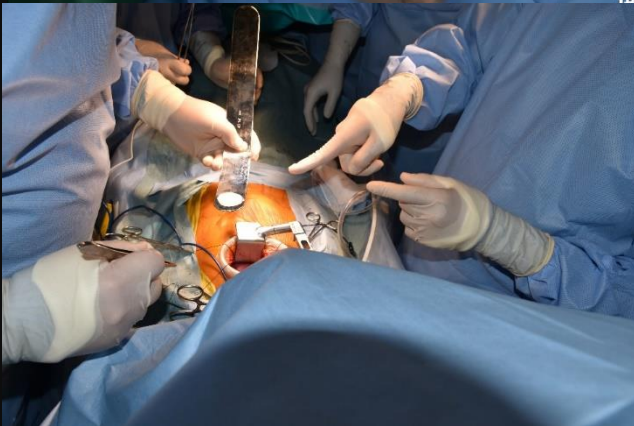


# iPS心筋細胞シート移植 First in Human

2020/1/20



撮影：大阪大学



# my iPSプロジェクト

技術改良による製造期間の短縮化、品質管理の効率化と大幅なコストダウンを背景に、免疫拒絶のない自家iPS細胞を用いた再生医療の普遍化を目指すプロジェクト

## 山中所長「マイiPS細胞を大阪万博で」

関西 科学&新技術

2019/2/1 19:20

保存 共有 印刷 複製 他

京都大学iPS細胞研究所の山中伸弥所長は1日、大阪市内で講演し、患者本人の細胞から作る「マイiPS細胞」について、「(2025年の)大阪万博の会場で披露したい」と語った。山中所長は25年ごろにマイiPS細胞を安価に作製することを目指しており、今後開発を加速させる考えだ。

山中所長は講演でiPS細胞を使った研究について、各地で実施されている臨床試験を紹介した。その上で「研究期間の短縮と低価格化が課題になっており普及のためには解決しないといけない」と指摘した。課題解決のために、iPS細胞をストックする事業を公益法人化する取り組みなどを報告した。

山中所長はマイiPS細胞について「今は(iPS細胞を作るのに)1年かかって、何千万円もかかるが、マイiPS細胞は数週間ですべて100万円ぐらいで作れるようにしたい」と意欲を示した。



画像の拡大

講演する京都大iPS細胞研究所の山中伸弥所長(1日、大阪市)＝共同

## my iPSプロジェクトとは



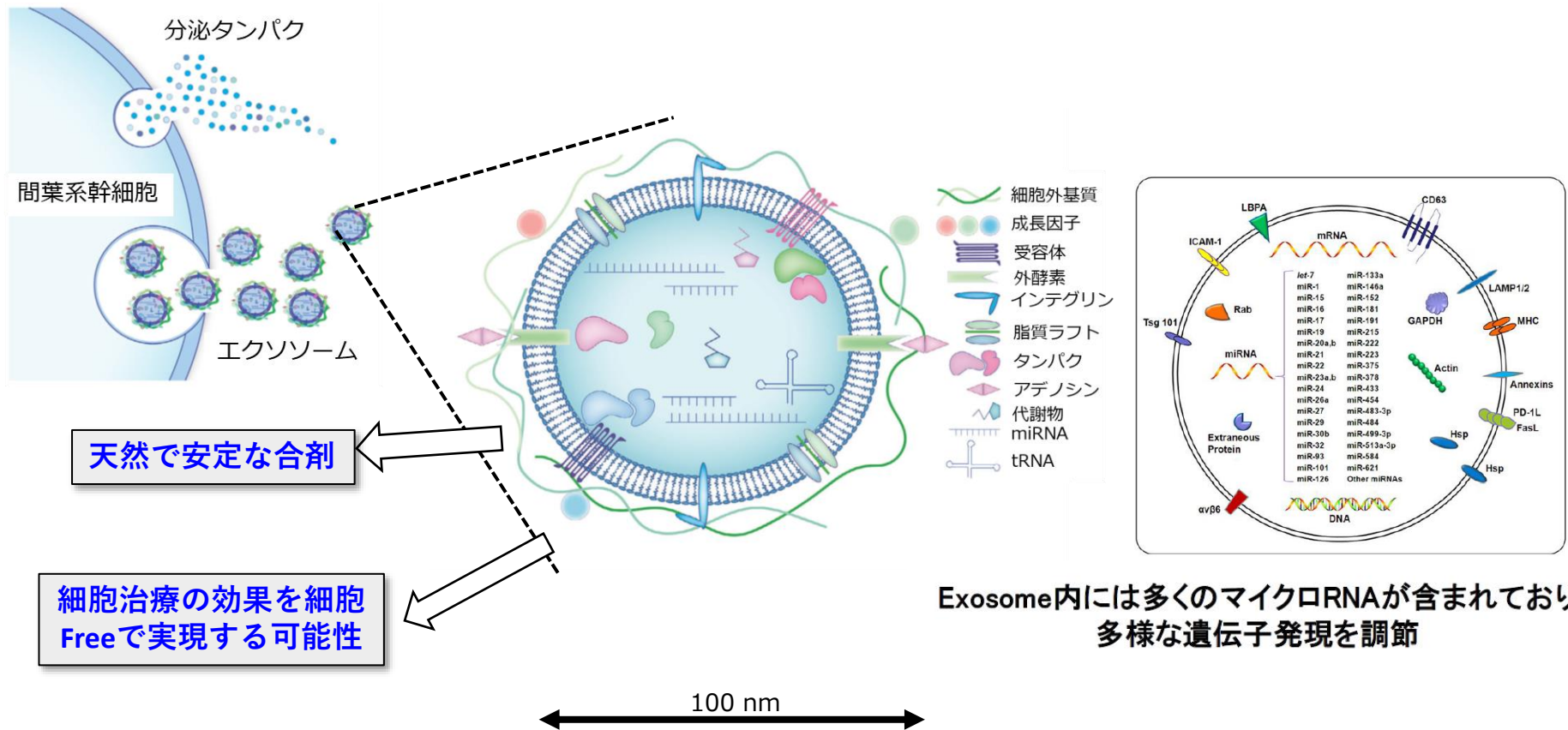
- 自分自身のiPS細胞＝免疫拒絶なし  
⇒ 究極の臨床用iPS細胞



- 提供価格 100万円
- 実用化時期 2025年3月(大阪万博で展示)
- 年間1000人分を製造可能

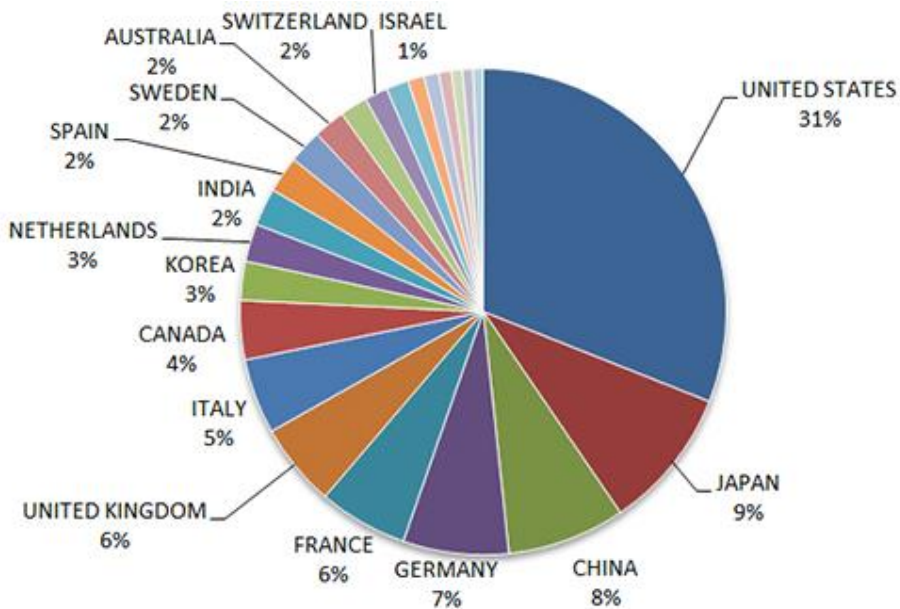
これらを達成できる技術開発を行う  
併せて、分化細胞の製造コストダウンにも挑戦

# エクソソームを用いた細胞フリー治療



エクソソーム研究・治療が世界的に注目を集めている。新規分野で法的整備が不十分

## エクソソーム研究の論文業績



**米国が一位、  
日本は第2位**

## 世界から注目されるエクソソーム研究

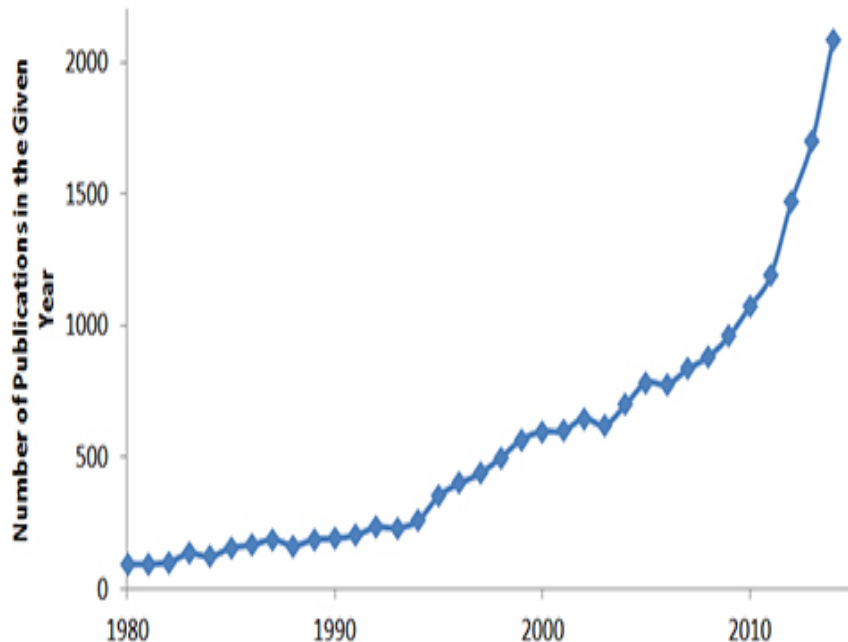


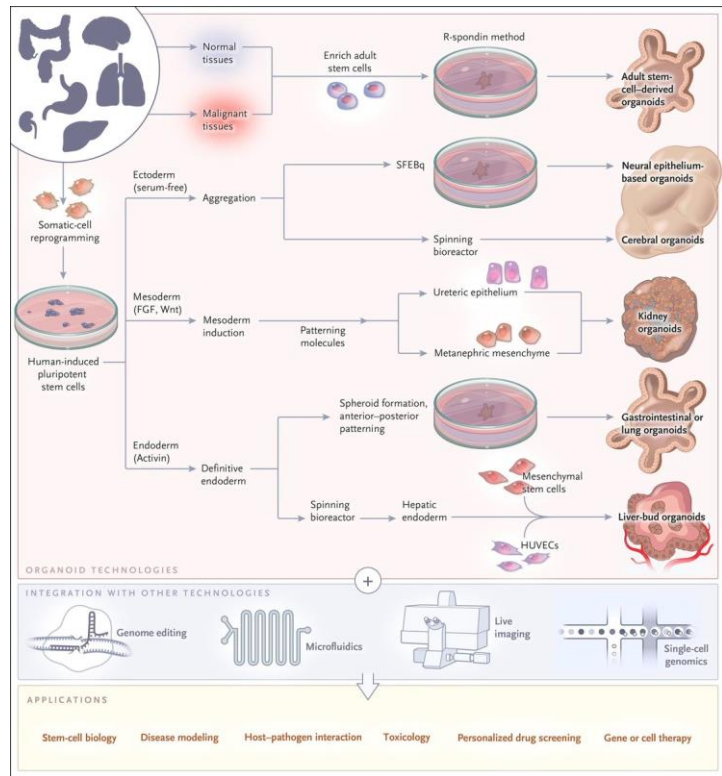
Figure 1.

2017年で、エクソソーム/細胞外小胞の分野が最も世界で論文数、研究分野が伸びたのが



# オルガノイド(ミニ臓器)創る技術と我が国の技術的貢献

世界最高峰の医学誌 NEJMにも特集



*N Engl J Med* 2019; 380:569-579  
Organoids - Preclinical Models of Human Disease

腸



慶應義塾大学 佐藤らが牽引  
Nature, 2009, 2011, 2020

脳



理化学研究所 (故) 笹井ら および  
京都大学 永楽らが牽引 Nature, 2013

腎臓



理化学研究所 高里 Nature, 2013  
熊本大学 西中村らが牽引 Cell Stem Cell, 2015

肺



京都大学 後藤らが牽引 Nature Methods, 2017

肝臓



東京医科歯科大学 武部らが牽引  
Nature, 2013, 2017, 2019

眼



大阪大学 西田らが牽引  
Nature, 2016

さまざまな臓器のオルガノイド作成技術の基盤を  
確立したのは、ほぼ全て邦人研究者である！

日本が強みを持つ技術領域といえる<sup>13</sup>

# オルガノイドをいかに臨床に活用するか？ Organoid Medicine (オルガノイド医学)の時代へ

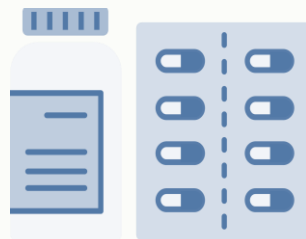
## Diagnosics



欧米主導で、がんや希少疾患領域において、すでに臨床応用例が増加中

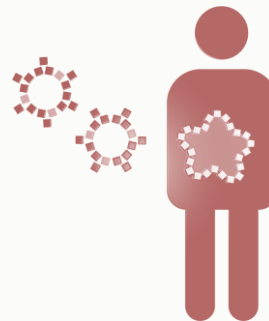
- 有効な予防戦略の提供
- バイオマーカーの抽出
- 安全・有効な薬剤の選抜
- 超早期診断・悪性化予測

## Therapeutics



- 疾患の治療標的抽出
- 創薬成功確率の向上
- Clinical trial in a dish

## Regeneration



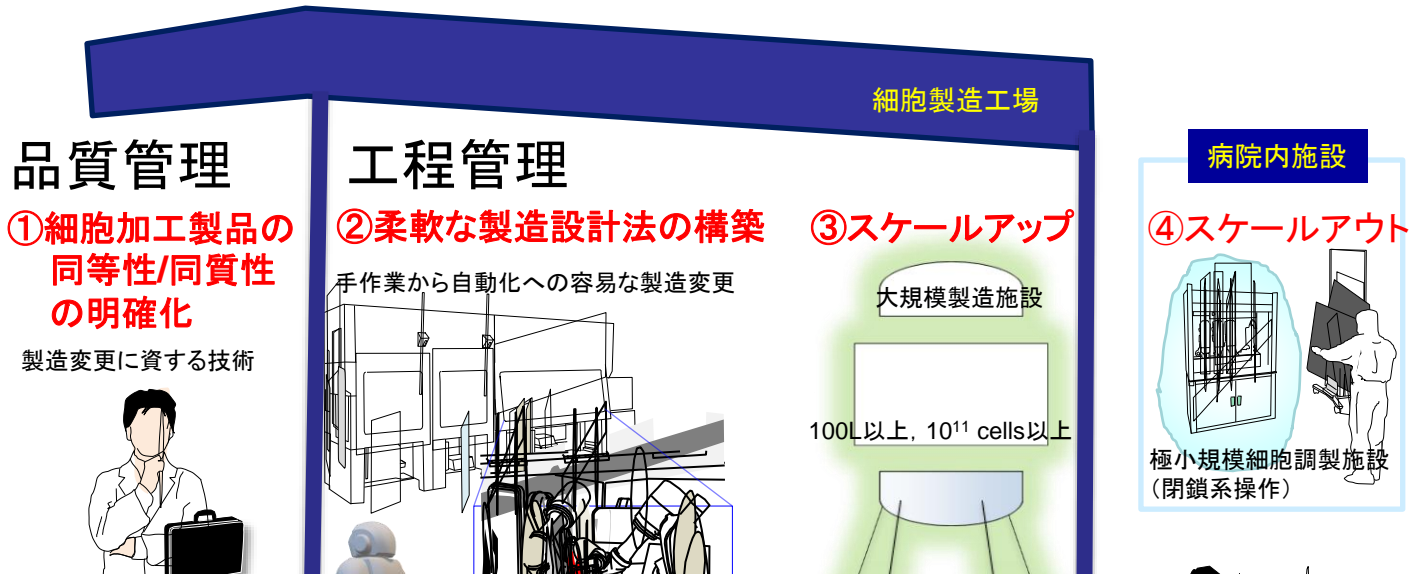
- 体外人工臓器治療
- 移植・再生治療

多層オミクス、ゲノム編集、AI・データなどの他分野の技術革新との融合がによって、今後加速度的発展が予測される。最終的には、**生活者・患者自身**およびそれらを**支える産業群**の利活用、**製薬会社・医療従事者**の利活用、ひいては、**再生医療**への利活用など、さまざまなステークホルダーにとって新たな価値を生むツールになると予想できる。



# 細胞製造にかかる安定供給，製造柔軟性ならびに コスト削減に向けた必要な取り組み

課題：大規模での安定生産が未だ実現できていないために製造コストが下がらない

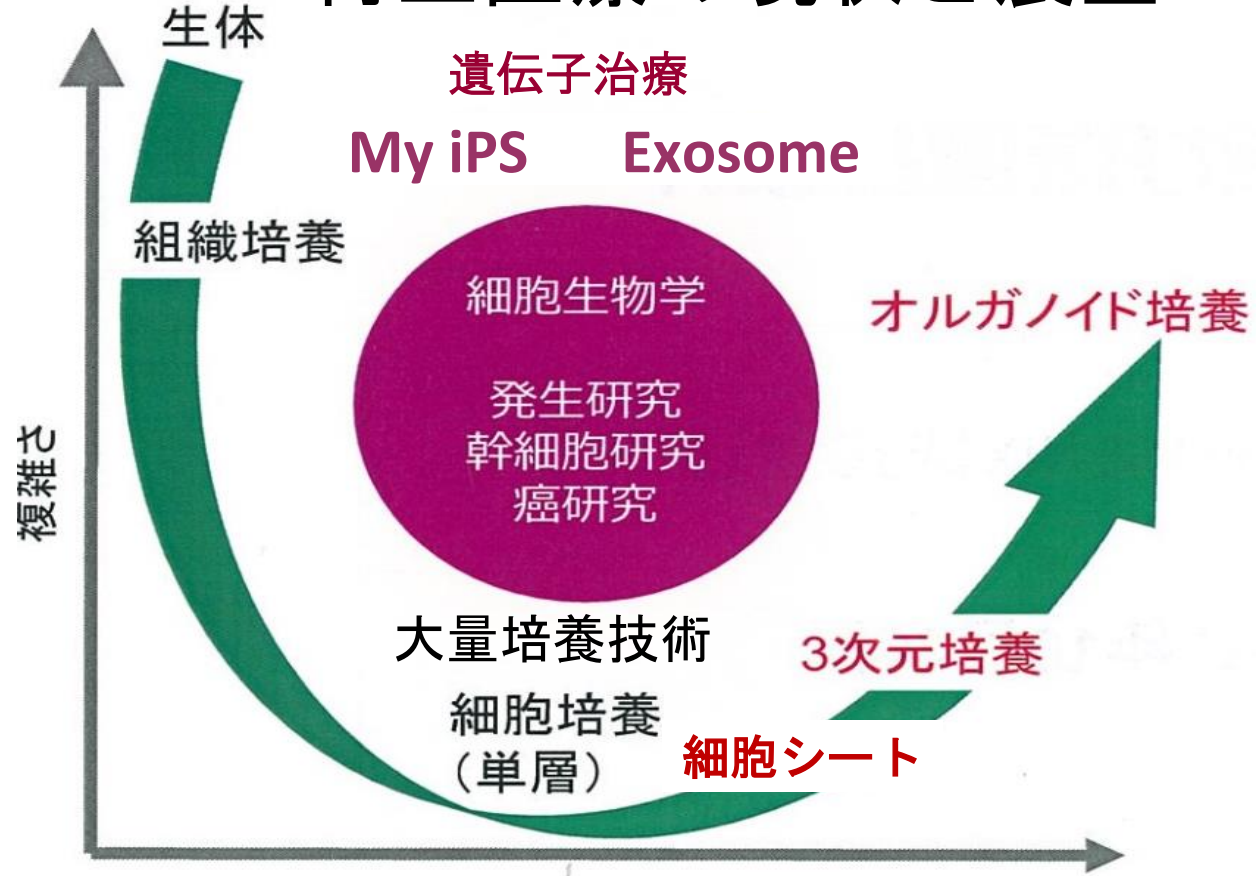


⑤ 細胞  
容易な

5年以内に達成できないと  
日本の再生療は世界に勝てない

⑦ 一貫データの活用 一貫したデータ連結による治療効果の明確化

# 再生医療の現状と展望



# まとめ

- 日本の再生医療は、山中先生のノーベル賞、世界で最も進んだ再生医療に関する法整備等を背景に大きく発展してきた
- 特に高い技術が必要とするiPS細胞による再生医療は、世界のトップレベルにあり、今後、大量培養を含めた技術移転による産業化、My iPSプロジェクト等による普遍化が期待される。
- 基礎研究として、本分野における次世代につながるオルガノイド技術やエクソソーム技術も、世界のトップクラスにある。
- さらに、高度な治療技術として、再生医療と遺伝子治療との融合領域の発展が重要である。
- これらの現状から、国際競争力の極めて高い医療産業技術として、世界のトップを走るいまこそ本領域における、大型プロジェクト等の国の支援を期待する。