

Fri. Nov 27, 2020

第1会場

50回大会記念シンポジウム

50回大会記念シンポジウム iPS細胞の臨床応用-現状
と未来-

座長:人見 浩史(関西医科大学iPS・幹細胞再生医学講座)、木村 淳
(アイオワ大学 神経科 臨床神経生理部門)

4:00 PM - 6:00 PM 第1会場 (2F A)

[50回大会記念シンポジウム-1] iPS細胞を用いた基礎研究

○六車恵子 (関西医科大学 医学部)

[50回大会記念シンポジウム-2] iPS細胞の臨床応用-現状と未来-

○高橋淳 (京都大学 iPS細胞研究所)

[50回大会記念シンポジウム-3] 眼科における臨床応用

○西田幸二^{1,2} (1.大阪大学 大学院医学系研究科 脳神経感覚器外科学講座(眼科学), 2.大阪大学 先導的学際研究機構 生命医科学融合フロンティア研究部門)

[50回大会記念シンポジウム-4] iPS細胞由来心筋細胞シートの開発

○澤芳樹 (大阪大学大学院 医学系研究科 外科学講座 心臓血管外科)

50回大会記念シンポジウム

50回大会記念シンポジウム iPS細胞の臨床応用-現状と未来-

座長:人見 浩史(関西医科大学iPS・幹細胞再生医学講座)、木村 淳(アイオワ大学 神経科 臨床神経生理部門)

Fri. Nov 27, 2020 4:00 PM - 6:00 PM 第1会場 (2F A)

iPS細胞は再生医療の実現に重要な役割を担う細胞であり、既に臨床応用が開始されている。50回大会となる記念シンポジウムでは、iPS細胞を用いた基礎研究と臨床応用について、第一線で活躍する先生が現状と未来を講演する。

[50回大会記念シンポジウム-1] iPS細胞を用いた基礎研究

○六車恵子 (関西医科大学 医学部)

[50回大会記念シンポジウム-2] iPS細胞の臨床応用-現状と未来-

○高橋淳 (京都大学 iPS細胞研究所)

[50回大会記念シンポジウム-3] 眼科における臨床応用

○西田幸二^{1,2} (1.大阪大学 大学院医学系研究科 脳神経感覚器外科学講座(眼科学), 2.大阪大学 先導的学際研究機構 生命医科学融合フロンティア研究部門)

[50回大会記念シンポジウム-4] iPS細胞由来心筋細胞シートの開発

○澤芳樹 (大阪大学大学院 医学系研究科 外科学講座 心臓血管外科)

(Fri. Nov 27, 2020 4:00 PM - 6:00 PM 第1会場)

[50回大会記念シンポジウム-1] iPS細胞を用いた基礎研究

○六車恵子（関西医科大学 医学部）

多能性幹細胞を特定の細胞へと分化を誘導するための培養技術は、脊椎動物などの発生過程を手本に、様々な方法が開発されてきた。演者らはこれまで、ヒト脳の発生と機能発現を理解することを大目的として、試験管内研究における技術開発を推し進めてきた。一連の研究を通じて、「神経発生の基底状態」や「細胞の自己組織化能力」など、古典的な手法では解き明かせなかった謎を明らかにすることができた。多能性幹細胞の三次元培養により創出される脳オルガノイドは、試験管内で立体的にヒト脳発生が再現され、操作することのできる革新的研究ツールとして幅広い研究分野で用いられている。ヒト iPS細胞の開発成功以来、再生医療への取り組みとともに、根治療法のない疾患に対する創薬・治療法開発が期待されている。とりわけ、適切な動物モデルがない、動物モデルと実際の病態との乖離、希少疾患、患者試料の入手が困難な場合などは、患者の体細胞から作製された疾患特異的 iPS細胞により、病態解明や治療法の研究開発が可能となる。疾患ごとに異なる責任細胞や組織レベルでの病態研究のためには、適切な分化誘導法の開発が求められる。長年の難病研究で蓄積されてきた知見に、幹細胞技術、発生生物学、神経科学的アプローチなどを融合させることにより、新たな疾患研究ツールが開発されつつある。本講演では、これまでの多能性幹細胞からの分化誘導法開発とこれを疾患特異的 iPS細胞に活用した我々の取り組みをご紹介します。

(Fri. Nov 27, 2020 4:00 PM - 6:00 PM 第1会場)

[50回大会記念シンポジウム-2] iPS細胞の臨床応用-現状と未来-

○高橋淳（京都大学 iPS細胞研究所）

iPS細胞とは induced pluripotent stem cellの略で、日本語では人工多能性幹細胞と呼ばれる。多能性とは胎盤以外のあらゆる臓器に分化できる能力であり、幹細胞とは未分化な状態を保ったまま無限に増殖できる細胞を指す。また、初期胚から作製する ES細胞（embryonic stem cell：胚性幹細胞）も多能性をもつ。この能力ゆえに、iPS細胞は細胞移植による再生医療の材料として期待されている。

神経領域における再生医療として、脳梗塞や頭部外傷に対する細胞移植の臨床試験が世界中で行われているが、今はまだ間葉系幹細胞の移植がほとんどであり、移植された細胞は長期生着せず数か月以内に死滅する。作用機序として神経保護、炎症抑制などが挙げられているが詳細については今後の検討を要する。より根本的な再生医療として多能性幹細胞から治療に必要な神経細胞あるいはグリア細胞を誘導し、移植によって神経回路を再構築して機能の回復を目指す治療が行われようとしている。多能性幹細胞を用いた細胞移植が最も進んでいるのは眼科領域だが、神経領域でも臨床試験が少しずつ始まりつつある。我々は2018年からパーキンソン病に対するドパミン神経前駆細胞移植治療を目指して医師主導治験を開始した。

iPS細胞は細胞移植以外にも病態解明や創薬のツールとしても利用されている。例えば遺伝性疾患の患者さんから iPS細胞を作製するとその遺伝子異常は iPS細胞にも引き継がれる。従って患者由来 iPS細胞から分化細胞を誘導した場合には正常細胞と比べて機能低下が観察されることがあり、その原因を調べることにより病態解明が可能となる。あるいは、ある化合物等を作用させることにより機能低下が改善されればそれは新規治療薬として期待される。

このように iPS細胞は医療や医学研究の在り方を大きく変えた。本講演ではこのような iPS細胞の可能性について考えてみたい。

(Fri. Nov 27, 2020 4:00 PM - 6:00 PM 第1会場)

[50回大会記念シンポジウム-3] 眼科における臨床応用○西田幸二^{1,2} (1.大阪大学 大学院医学系研究科 脳神経感覚器外科学講座(眼科学), 2.大阪大学 先導的学際研究機構 生命医科学融合フロンティア研究部門)

ヒトは外界の情報の80%を視覚から得ているとされており、難治性の眼疾患により生活の質 QOLが損なわれている数多くの患者が存在する。例えば、網膜色素変性症、重症の緑内障や黄斑変性、Stevens-Johnson症候群などの瘢痕性の角膜疾患などである。これらの病気のために、多くの患者が失明状態にある。その克服のために、再生医療や人工視覚、バイオ医薬品の開発など、先端的な治療法の開発が世界中で展開されている。眼は外界に接している器官で、種々の介入が行いやすいということや、その結果を直接観察して評価しやすいなどの利点があり、先端的医療の導入が進んでいる領域である。現在角膜移植術が必要な患者は全世界で100万人以上と見積もられている。しかし、実際に角膜移植を受けている患者数は年間6万人足らずであり、多くの国で提供眼球不足が大きな問題となっている。また、術後に生じる拒絶反応が大きな問題点となっている。このような現在の移植医療が抱える問題点を抜本的に解決するため、患者自身の細胞を用いた再生医療の開発が待望されてきた。片眼性の角膜上皮幹細胞疲弊症(LSCD)に対する自家培養角膜上皮幹細胞の移植は、1998年にLancetに初めて報告されたが、2015年に本技術がHoloclarという名称でEUにおいて認可され、日本でも今年3月「ネピック」という製品名で認可を受け、6月に保険収載された。一方、両眼性のLSCDに対しては、自家口腔粘膜幹細胞を細胞源とする口腔粘膜上皮細胞シート移植(COMET)を世界で初めて開発してきた(New Engl J Med 2004)。さらによりよい視力回復が得られる方法を目指し、人工多能性幹(iPS)細胞を用いた角膜再生治療法についても研究を行い、iPS細胞から角膜上皮細胞等を誘導することに成功した。これらの成果をもとに、2019年7月、iPS細胞から作製した角膜上皮細胞シートを角膜上皮幹細胞疲弊症の患者1名に世界で初めて移植し、現在、同患者を含む3名に移植し、経過観察中である。本講演では角膜の再生医療の現状と展望について紹介するとともに、臨床への実現化という視点から、再生医療の開発がどのステージにあるかをお話したい。

(Fri. Nov 27, 2020 4:00 PM - 6:00 PM 第1会場)

[50回大会記念シンポジウム-4] iPS細胞由来心筋細胞シートの開発

○澤芳樹 (大阪大学大学院 医学系研究科 外科学講座 心臓血管外科)

重症心不全に対して、心筋再生治療が、弱った心筋の機能を回復することができる新しい治療として期待されている。近年、iPS細胞が誘導され、同細胞より心筋細胞に生理的、解剖学的に相同性の高い、心筋細胞を誘導することが可能となっている。我々は同心筋細胞を用いて、心筋細胞シートを作成し、大動物心不全モデルを用いた同組織のProof of Conceptも示してきた。iPS細胞由来心筋細胞シートは、レシピエント心と同期して挙動しており、同組織の拍動がレシピエント心に対して直接作用する可能性がある一方、同組織から肝細胞増殖因子をはじめとしたサイトカインが分泌され、移植した臓器に血管新生を起こさせ、血流の改善がおこることも示してきた。また、iPS細胞に発現しているN-glycan等の補体の発現パターンは、心筋細胞への分化過程において、成熟心筋細胞と類似した発現パターンになってきていることが示されており、iPS細胞由来心筋細胞の免疫原性を検証する上で重要であると思われる。また、HLAホモ iPS細胞由来心筋細胞は、カニクイサルの同種移植実験において、免疫原性を抑制することが知られており、臨床応用の際にはCiRAが構築しているHLAホモ iPS細胞をHLAマッチングした患者に移植することが免疫学的に有効であることが予想される。in vivoでの生着効率の向上には、iPS細胞の免疫原性の抑制、移植組織に対する栄養血管の構築が必要であり、これらの解決策として、我々は、iPS由来心筋細胞に間葉系幹細胞を混入させた細胞シートを作成し、組織を維持する栄養血管の構築や免疫寛容効果が期待されることを証明した。さらに、豊富な血管網を有する大網とiPS細胞由来心筋細胞シートを同時移植することにより、心筋細胞の生着が維持されることも示してきた。これらの研究開発の背景のもとに、本細胞の心不全への臨床応用への準備として安全性の検討、細胞の大量培養法の開発を進めてきた。大量培養法に関しては、すでに基本技術は開発されており、臨床応用化に成功した。また同時に同細胞の安全性の

検証として、いわゆる規制科学として未分化細胞のマーカー、および NOGマウスを用いた造腫瘍性に関わる安全性の検証システムが確立した。また、造腫瘍性に関する安全性だけでなく、分化誘導後に癌化を促す遺伝子異常が発生していないか検証するシステムも構築されており、iPS細胞臨床株における大量培養、高効率分化誘導とともに造腫瘍性、遺伝子における安全性が検証しえたいま、医師主導治療が開始された。まさに、心不全患者への臨床応用が始まろうとしている。