

# 基礎から学ぶ「再生医療」

## 第20回

### 血液学を学ぼう！

2016.2.8

# 採取部位による 造血幹細胞移植の種類

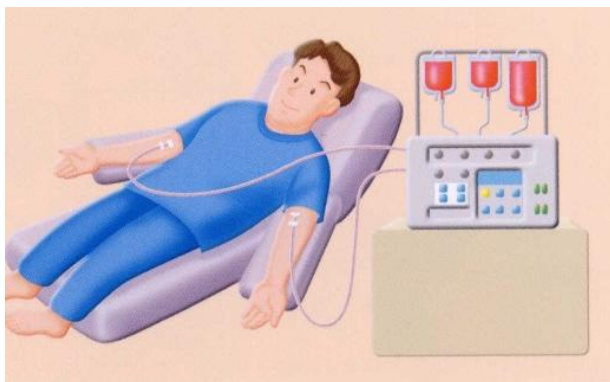
## 骨髓移植



古くから行われている  
最も一般的な方法

ドナーの骨髓から**造血幹細胞**を  
採取して移植する方法

## 末梢血幹細胞移植



ドナーの末梢血から**造血幹細胞**を  
採取して移植する方法

## 臍帯血移植



へその緒の血(さい帯血)を  
有効活用する

赤ちゃんの出産後に、へその緒や胎盤に  
含まれている**造血幹細胞**を採取して移植  
する方法

病気にかかった血液細胞を健康な細胞と取り替える治療法  
造血幹細胞移植とは

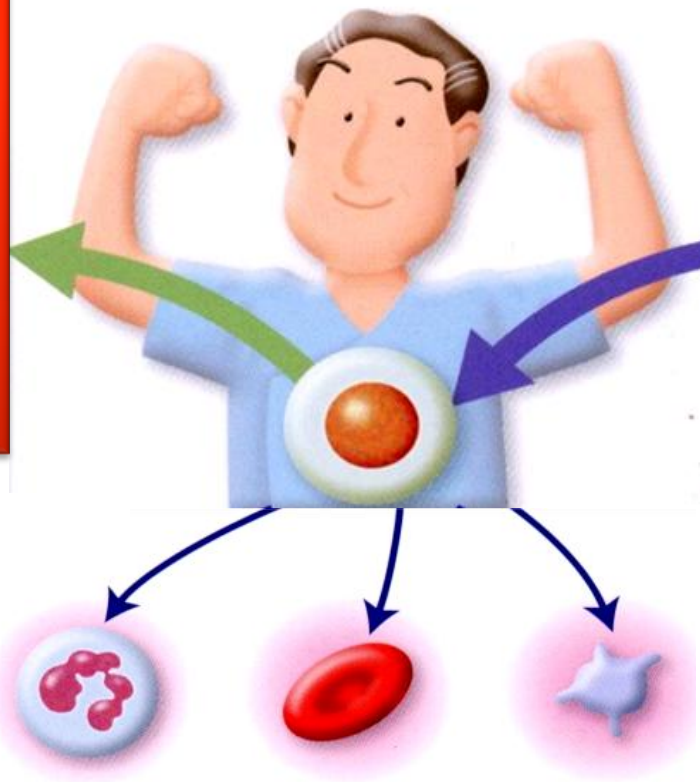
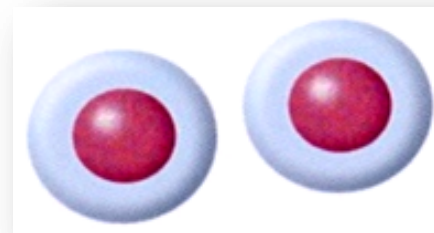


① 病気にかかった血液細胞を前処置で破壊する

前処置：化学療法剤や放射線照射

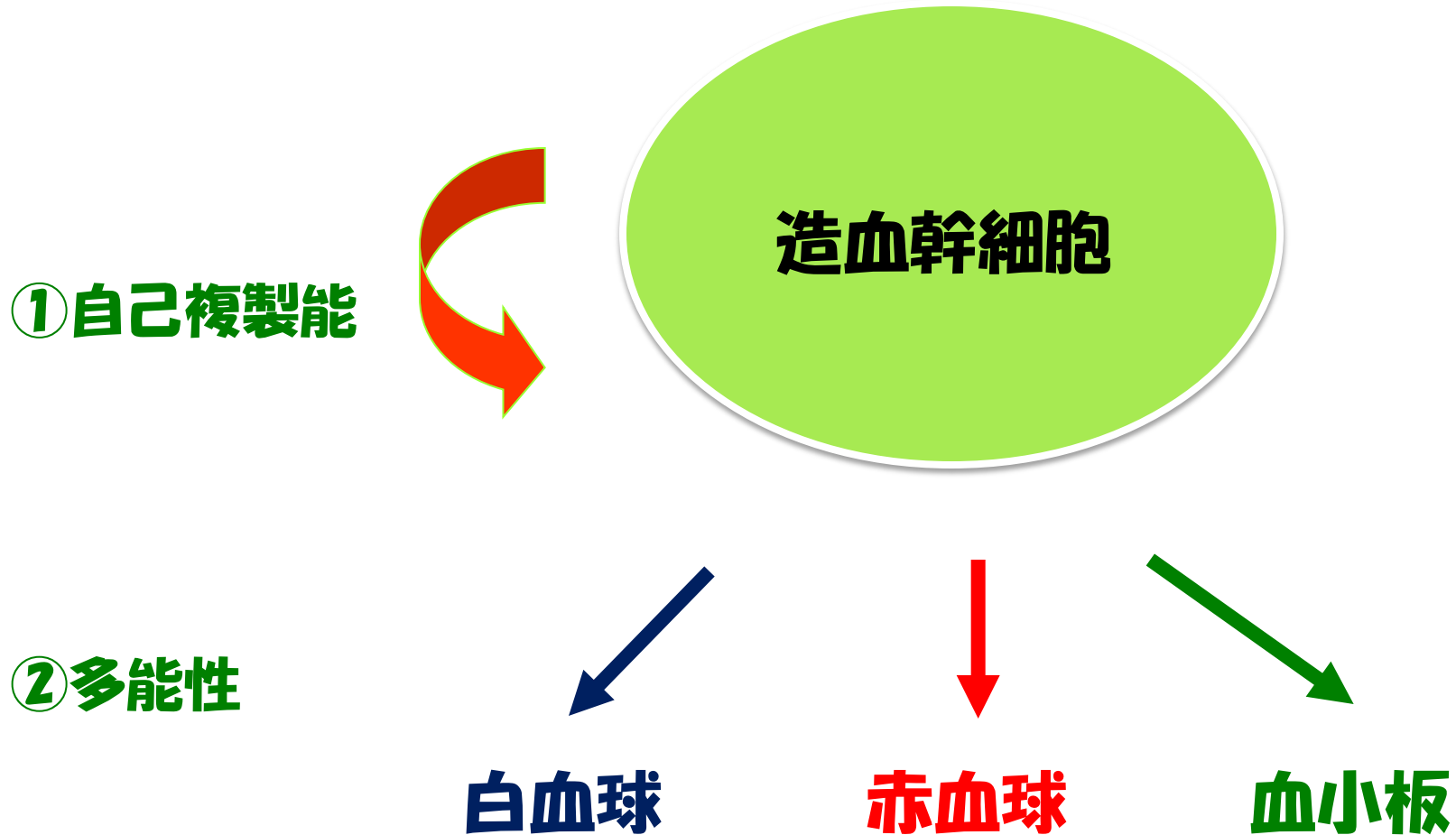


② 健康な造血幹細胞を点滴で移植する



③ 正常な血液細胞が造られる

# 多能性造血幹細胞 (stem cell)



# 幹細胞から成熟細胞へ

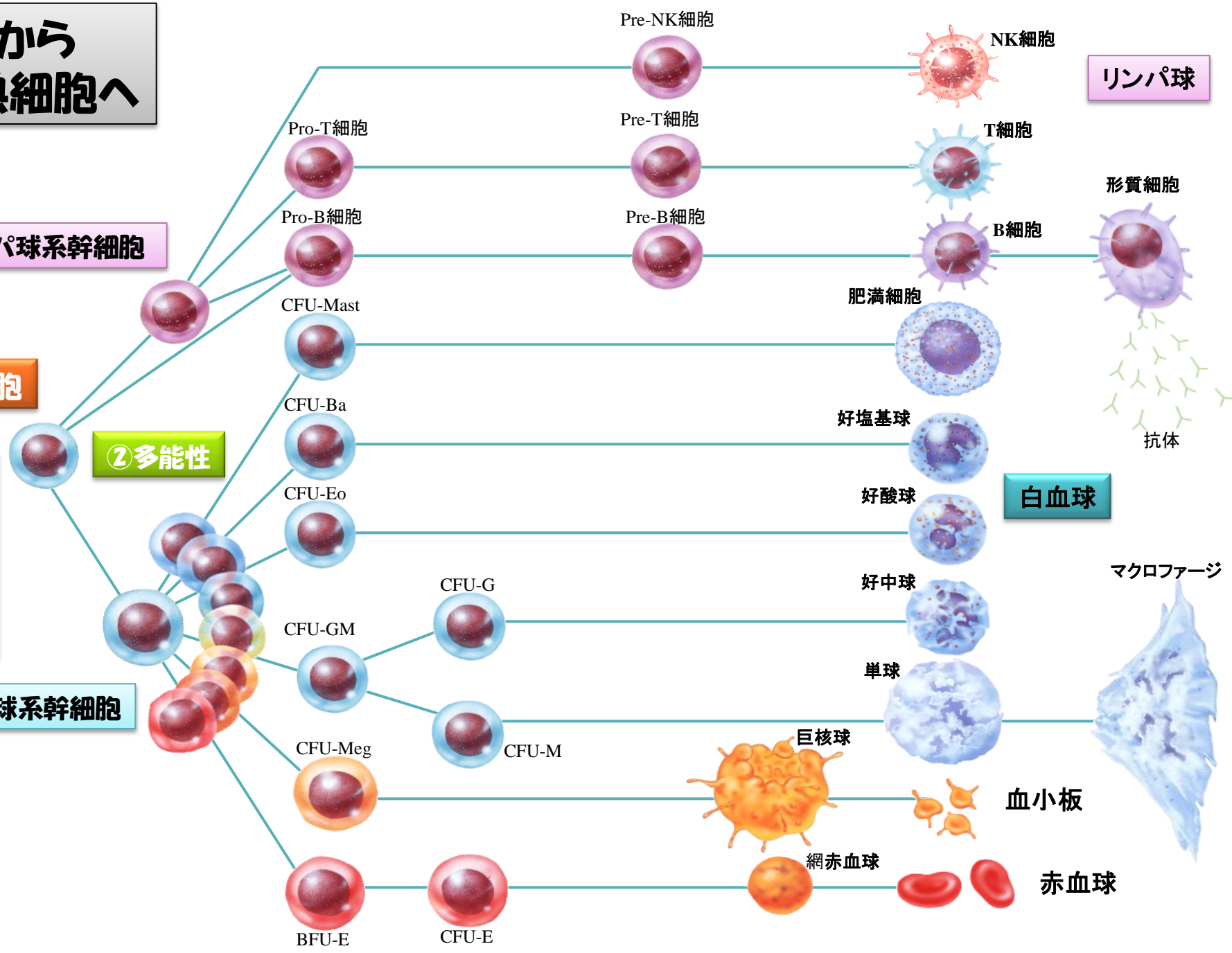
## リンパ球系幹細胞

## 多能性幹細胞

### ②多能性

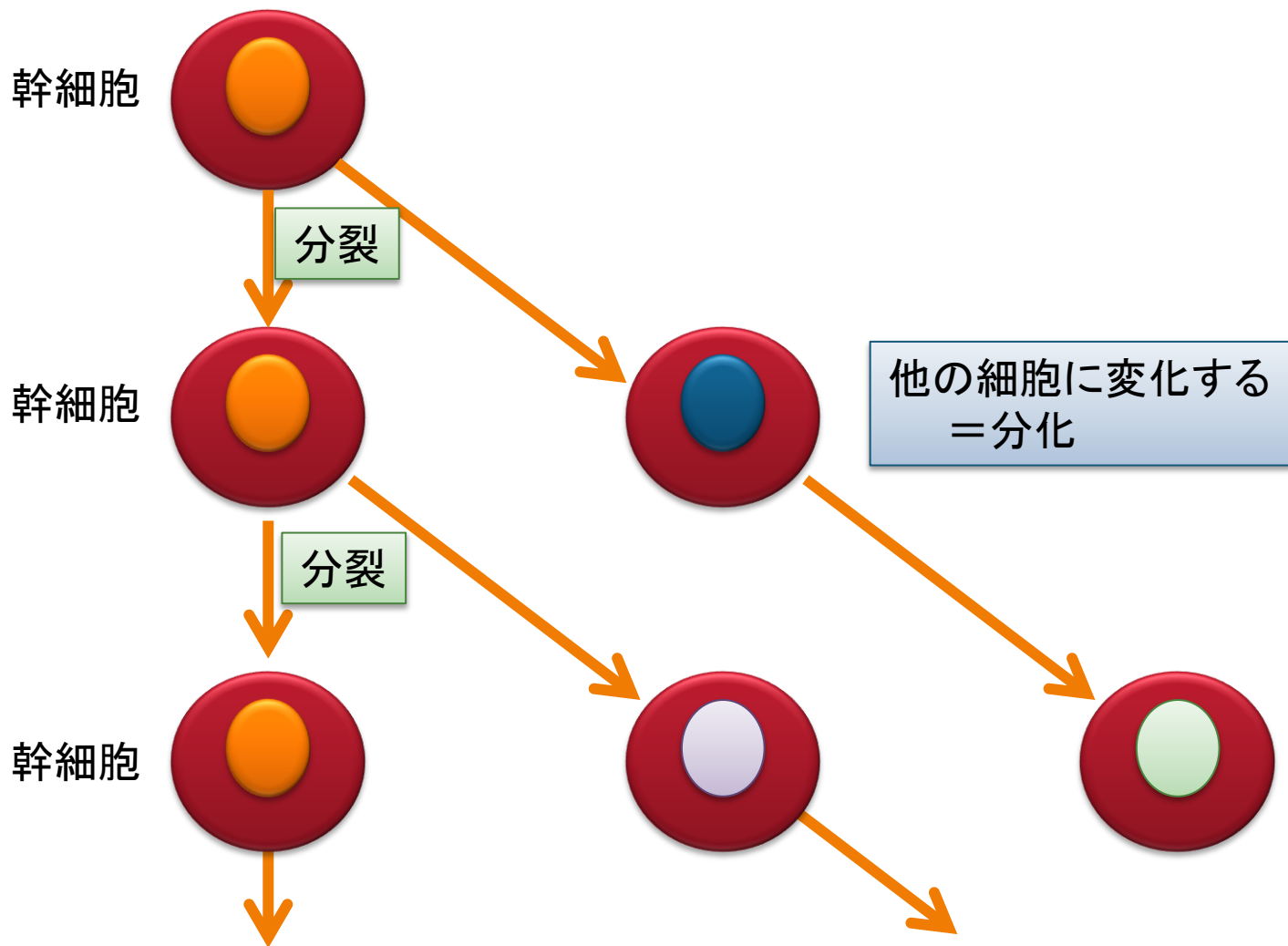
## 骨髄球系幹細胞

### ①自己複製



# 幹細胞

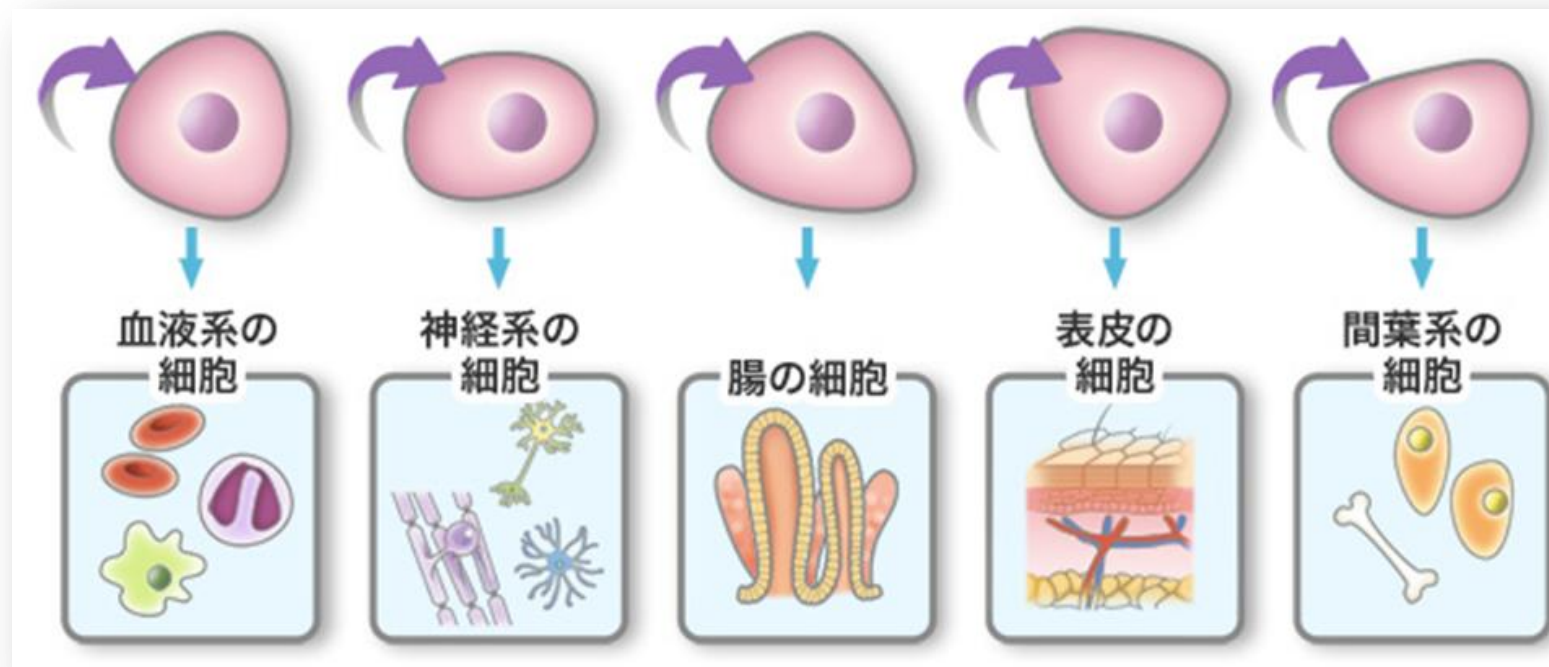
= 分化する前の状態で存在し、他の種類の細胞を生み出すことができる細胞



# ヒトが持っている幹細胞

## 造血幹細胞

神経幹細胞、上皮幹細胞、肝臓幹細胞、生殖幹細胞、骨格筋幹細胞



限られた細胞にしか分化しない

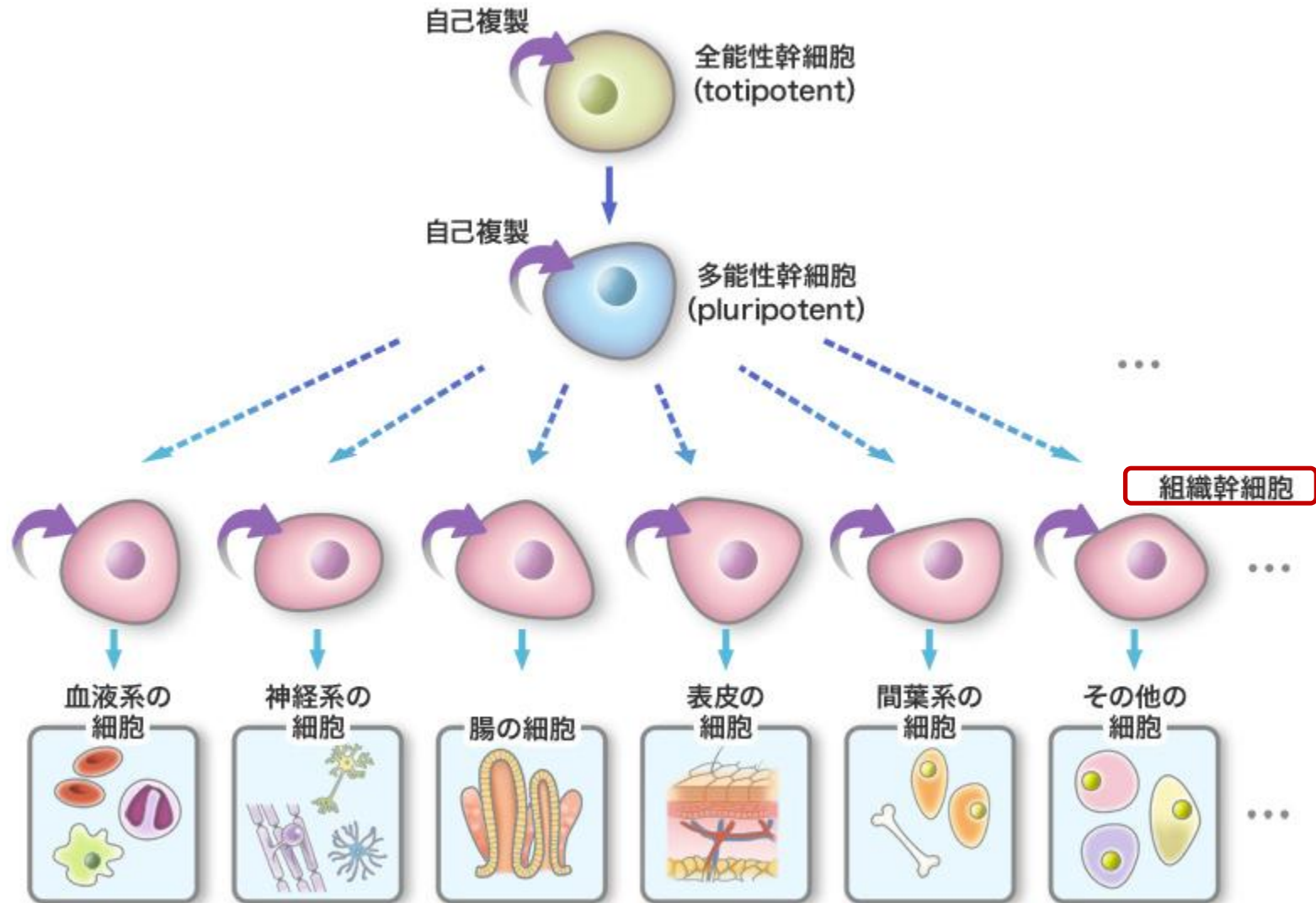
= 「組織幹細胞」

ここからは 厚生労働省「ヒト幹細胞情報化推進事業」Stemcell Knowledge & Information Portal のHPから  
たくさん引用させていただいております。ありがとうございます。



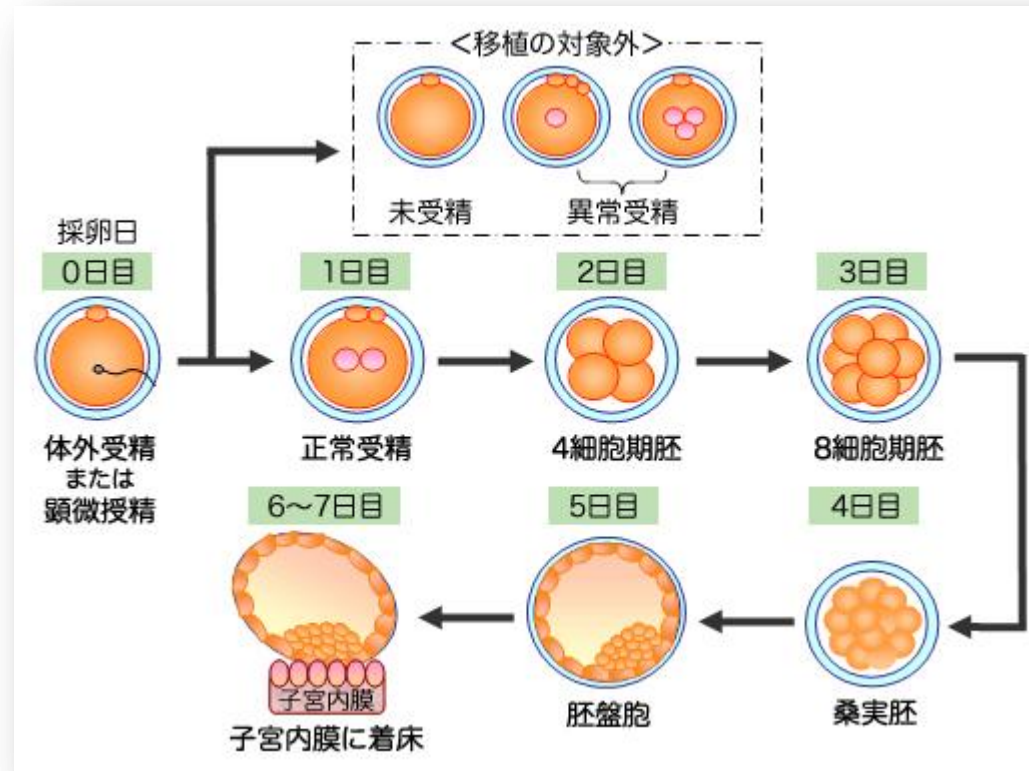
# 多能性幹細胞

=ひとのからだのどのような細胞でも作り出すことができる





# 受精卵から身体へ



1. 受精が完了すると、発生がはじまる。
2. 受精卵は、同じDNA配列を複製しながら分裂を繰り返す。
3. 分裂を繰り返すにつれて、均一な細胞の集団が不均一な細胞の集団へと変わり、「**胚**」へと移行する。
4. そして、細胞は将来どんな細胞になるのかという「運命」が徐々に決まっていく。

# 受精卵から身体へ

細胞の運命は、3つに分かれる。

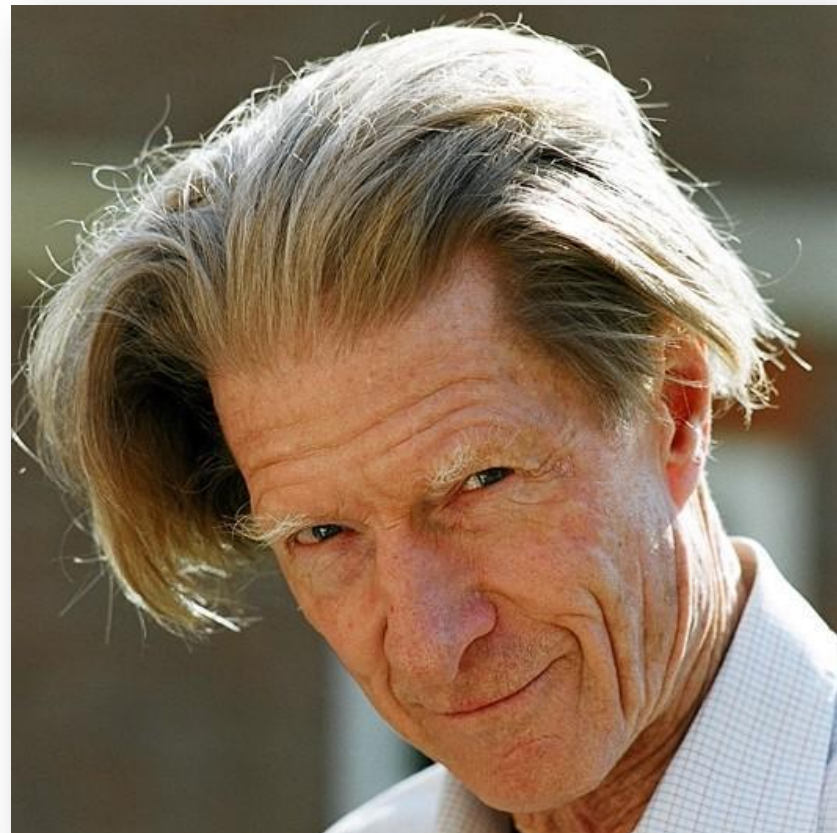
- ① 内胚葉：将来肝臓や膵臓などの内臓器官になる
- ② 中胚葉：筋肉や血管になる
- ③ 外胚葉：神経系や皮膚になる



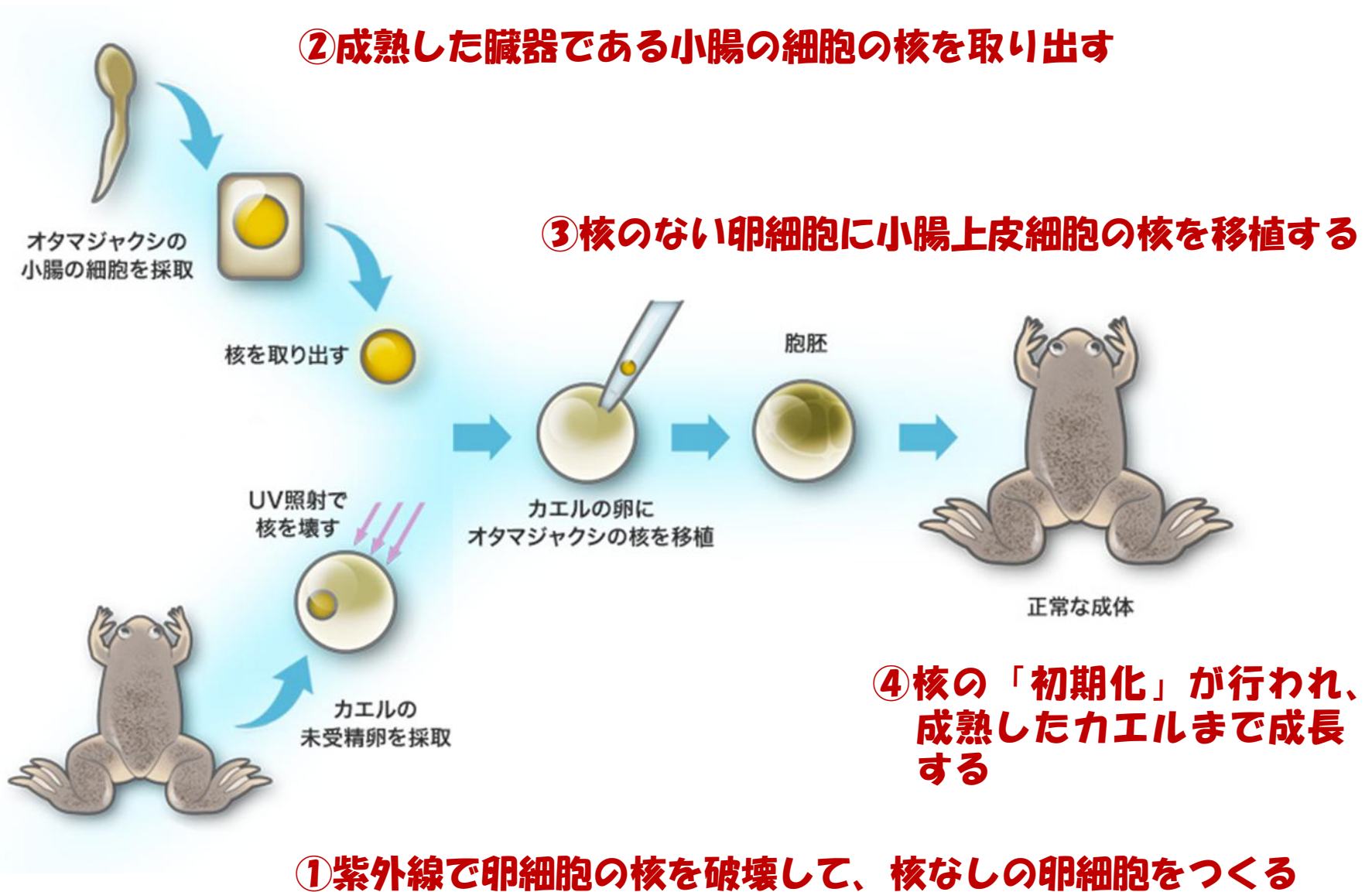
## ジョン・バートランド・ガードン (Sir John Bertrand Gurdon)

1933年10月2日～。イギリスの生物学者。専門は発生生物学。ケンブリッジ大学名誉教授。

ガードン博士は、**体細胞の核移植**によって、皮膚や血液、骨などの**個別の細胞に分化した体細胞が再び他の細胞になることができる万能性を取り戻す**、いわば細胞の時間を巻き戻す（**初期化**）ことができることを発見した。



# ジョン・ガードン博士の核移植実験





## カエルから哺乳類へ

ガードン博士の研究から、成熟した細胞からも核移植によって細胞が**初期化**することが示された。

しかし、カエルではうまくいっても**哺乳類**の細胞は初期化できないと考えられていた。



イアン・ウィルマット

Ian Wilmut

国籍：英国

専門：生物学者

肩書：エディンバラ大学名誉教授・再生医学センター  
所長 ロスリン研究所教授

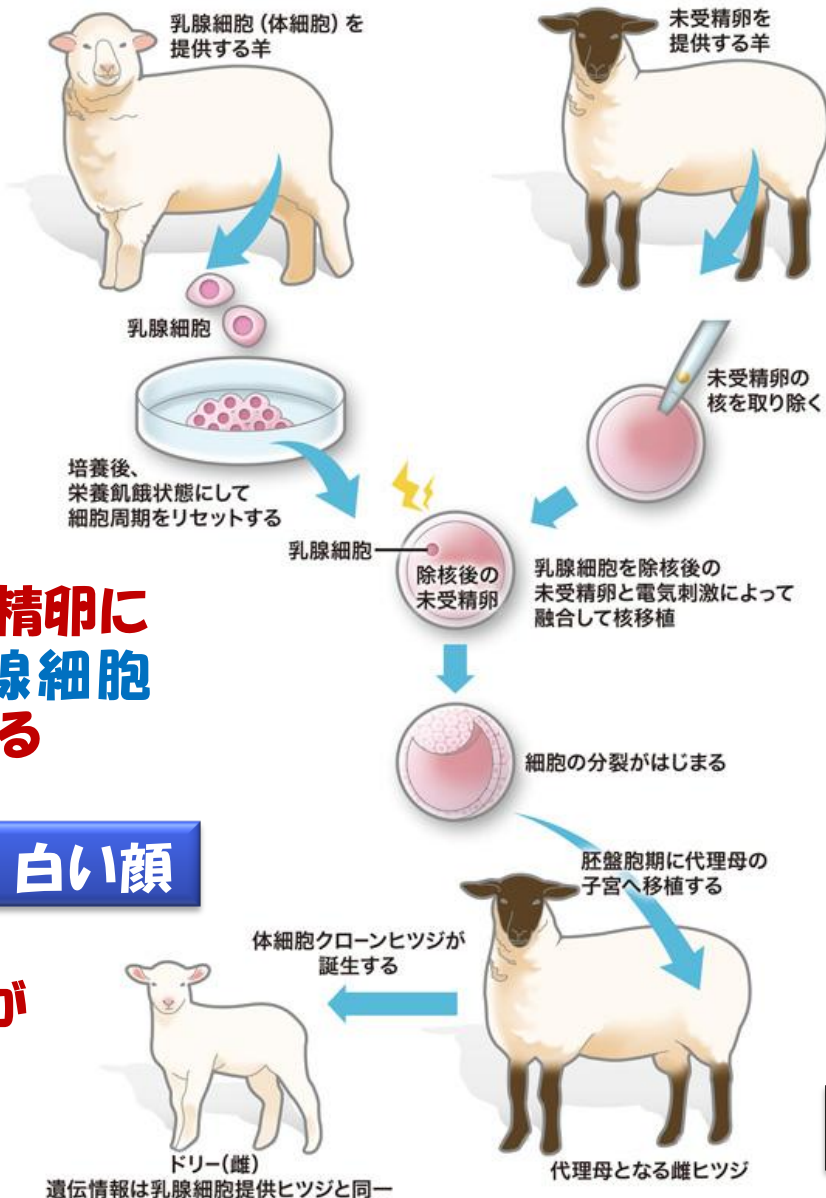
生年月日：1944/7/7

経歴：1997年「ネイチャー」に**哺乳類**で初めて体細胞からのクローン作りに成功し、6歳の羊の体細胞から、全く同じ遺伝子情報を持った**クローン羊・ドリー**を誕生させたと発表した。

ヒツジA：白い顔

ヒツジB：黒い顔

# クローン羊ドリーの誕生



②ヒツジBの未受精卵にヒツジAの乳腺細胞を細胞融合させる

クローンヒツジ「ドリー」：白い顔

③白い顔のクローンヒツジが誕生

ヒツジC：代理母



# ES細胞

ES：「Embryonic Stem Cell」の略。  
日本語で「胚性幹細胞」。

胚の内部細胞塊を用いてつくられた幹細胞。  
そのために「万能細胞」と呼ばれることもある。

**1981年**にイギリスのエヴァンスが  
**マウスES細胞**を樹立した。

マーティン・ジョン・エヴァンス  
(Martin John Evans、1941年1月1日～)

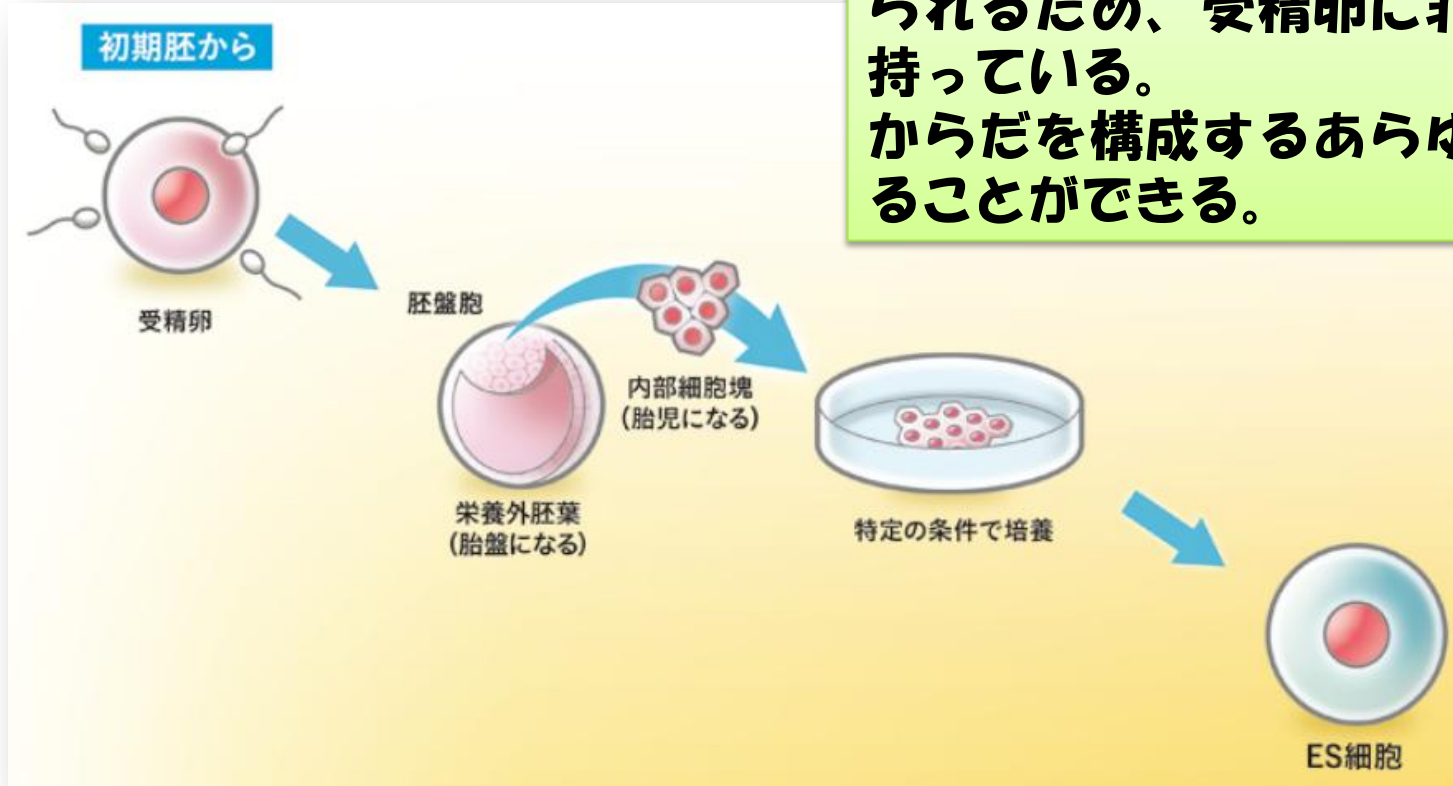
イギリスの科学者。

2007年にマリオ・カペッキ、オリヴァー・スミ  
ティースとともにノーベル生理学・医学賞を受  
賞した。



# ES細胞

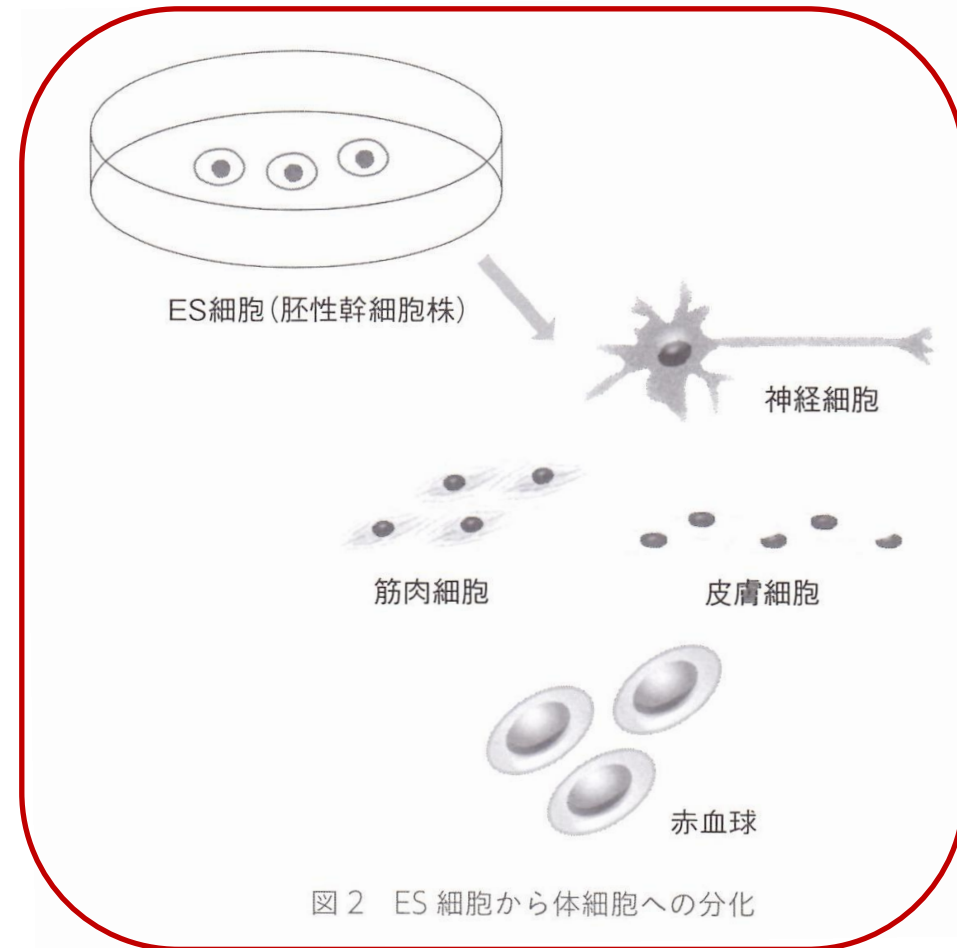
ES細胞は発生初期の**胚**の細胞からつくられるため、受精卵に非常に近い能力を持っている。  
からだを構成するあらゆる細胞へと変わることができる。



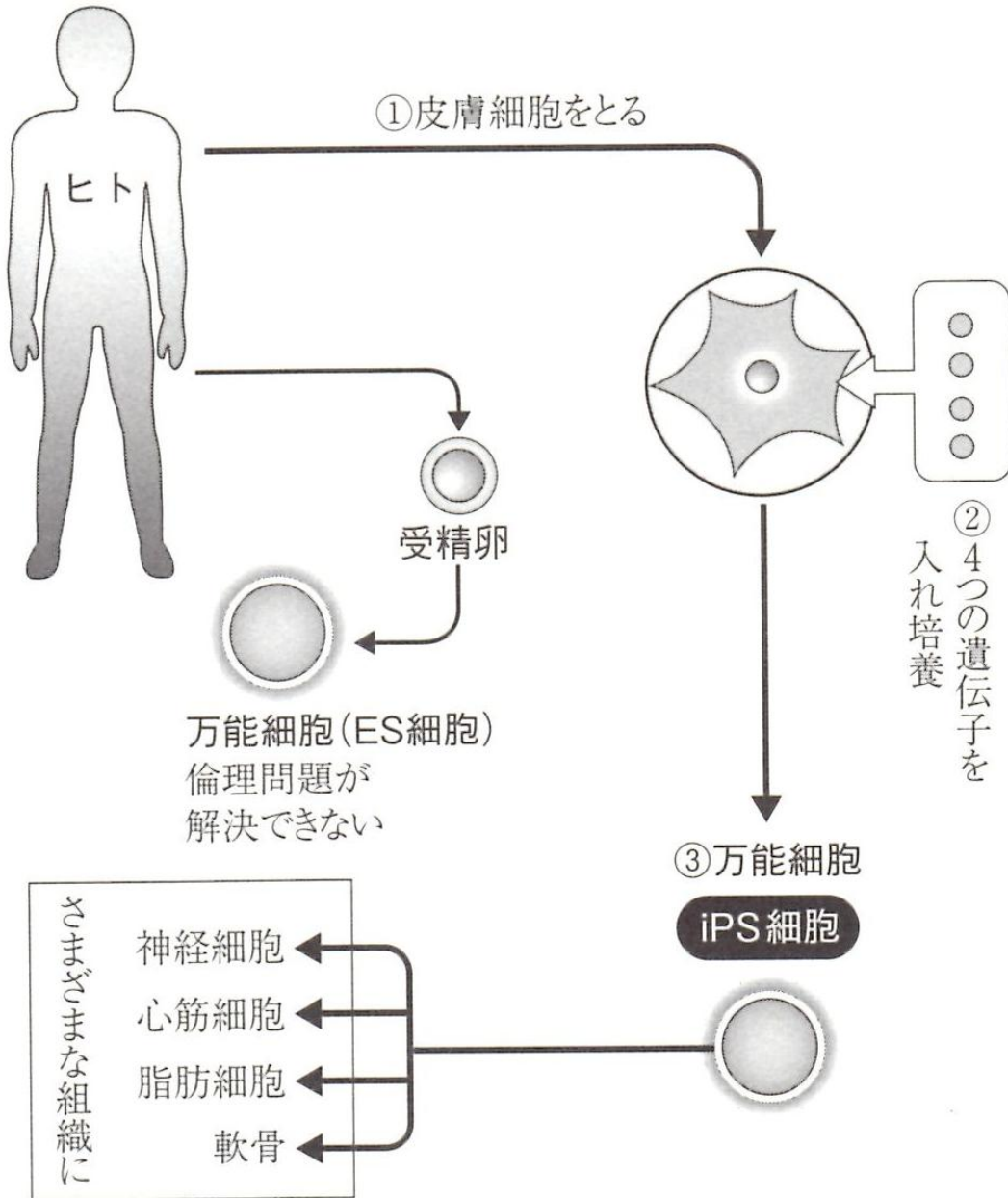
胚とは、少し成長した段階の受精卵の名称で、ES細胞は胚盤胞という着床前の胚の一部の細胞（内部細胞塊）から作られた幹細胞である。

# マウスES細胞からヒトES細胞へ

- マウスES細胞樹立から17年たった1998年、ウィスコンシン大学のジェームズ・トムソンによって、ヒトの受精卵からヒトES細胞を作ったと報告された。
- これによって、細胞の分化研究がヒトの細胞で再現できることが期待され、一気に再生医療研究への期待が高まった。
- しかし、ヒトES細胞を作るためには、**ヒト受精卵が必要**とされることから、生命倫理の問題が世界中で議論されるようになった。



# 受精卵を使わずに 多能性幹細胞をつくる



**i P S細胞**

# iPS細胞

*induced Pluripotent Stem Cell*

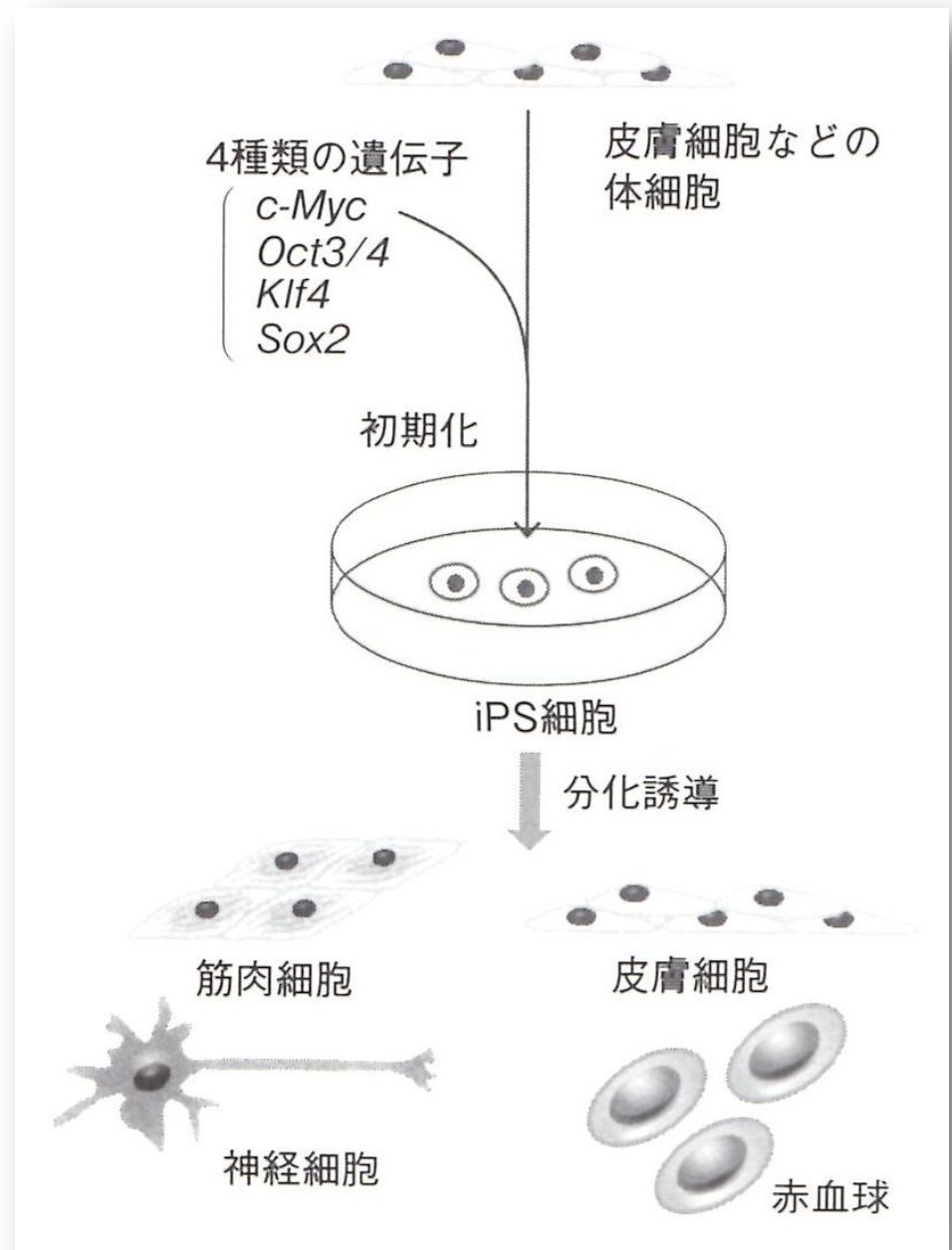
人工多能性幹細胞

皮膚などのからだのなかにある細胞に、リプログラミング因子と呼ばれている特定の因子群を導入すると、細胞がES細胞と同じくらい若返り、多能性を持つ。

このように人工的に作った多能性幹細胞のことをiPS細胞という。

# i P S細胞の作り方

**i P S細胞の作製によって、ヒト E S細胞で懸念されていた受精卵の破壊を伴わず、体中の様々な組織の細胞に変化できる多能性幹細胞を利用できるようになった。**





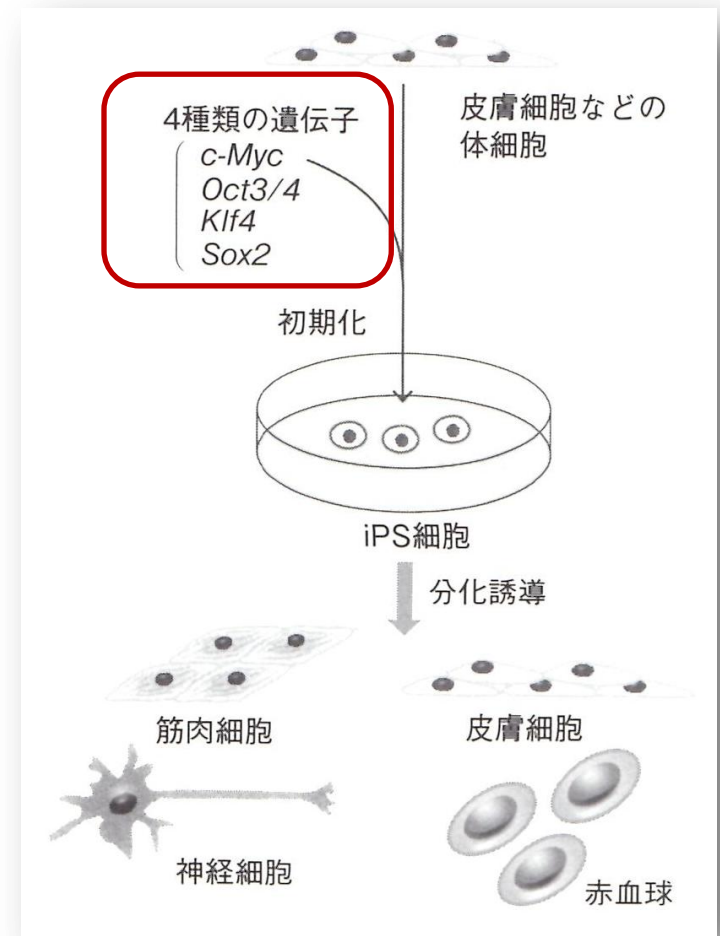
# iPS細胞 4種類の遺伝子に絞る方法

- ① ヒトの遺伝子は22000種類ある
- ② たまたま理化学研究所がマウスの遺伝子のデータベースを公開した
- ③ マウスのES細胞に働く100個の遺伝子に絞った
- ④ 動物実験で4年かけて24個に絞り込んだ

ここからが困難！

ふつうはひとつひとつ調べるところだが...

- ⑤ 24個を一度に入れたらES細胞のような細胞塊ができた
- ⑥ その後、一つずつ抜いていって、最終的に4つに絞った



iPS細胞の世界 京都大学 iPS細胞研究所

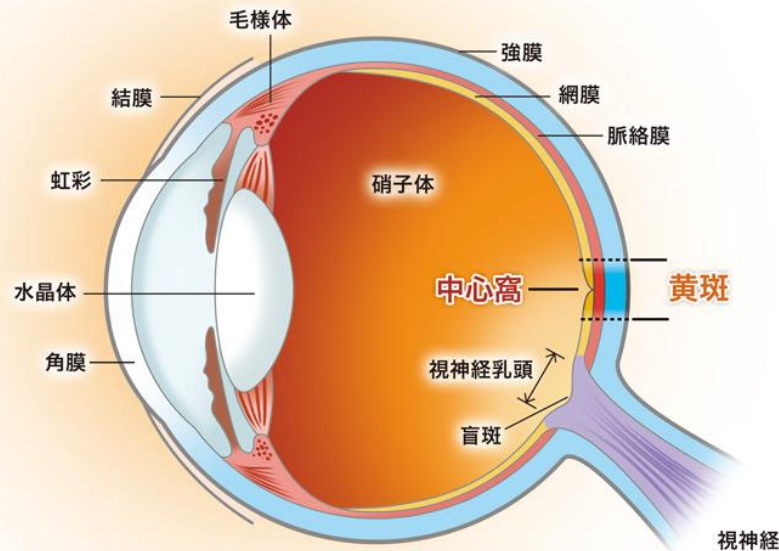
# 再生医療への適用

1. 加齢黄斑変性
2. パーキンソン病
3. 脊髄損傷
4. 糖尿病
5. 血液製剤



# 1. 加齢黄斑変性

加齢黄斑変性は、加齢に伴い網膜の黄斑部が萎縮や変性することにより発症する目の難病である。欧米では高齢者の視覚障害の原因の第一位であり、日本でも第四位となっている。



加齢黄斑変性になると、

- ・視野の中心が暗く見える
  - ・物がゆがんで見える
  - ・周囲の景色は見えているのに文字が読めない
  - ・人の顔が判別できない
- などの症状が現れる。



日本においては2014年9月に、患者の皮膚細胞から作製したiPS細胞を網膜色素上皮細胞に分化させ、シート状にしたものを、変性した黄斑部に移植する臨床研究が実施された。

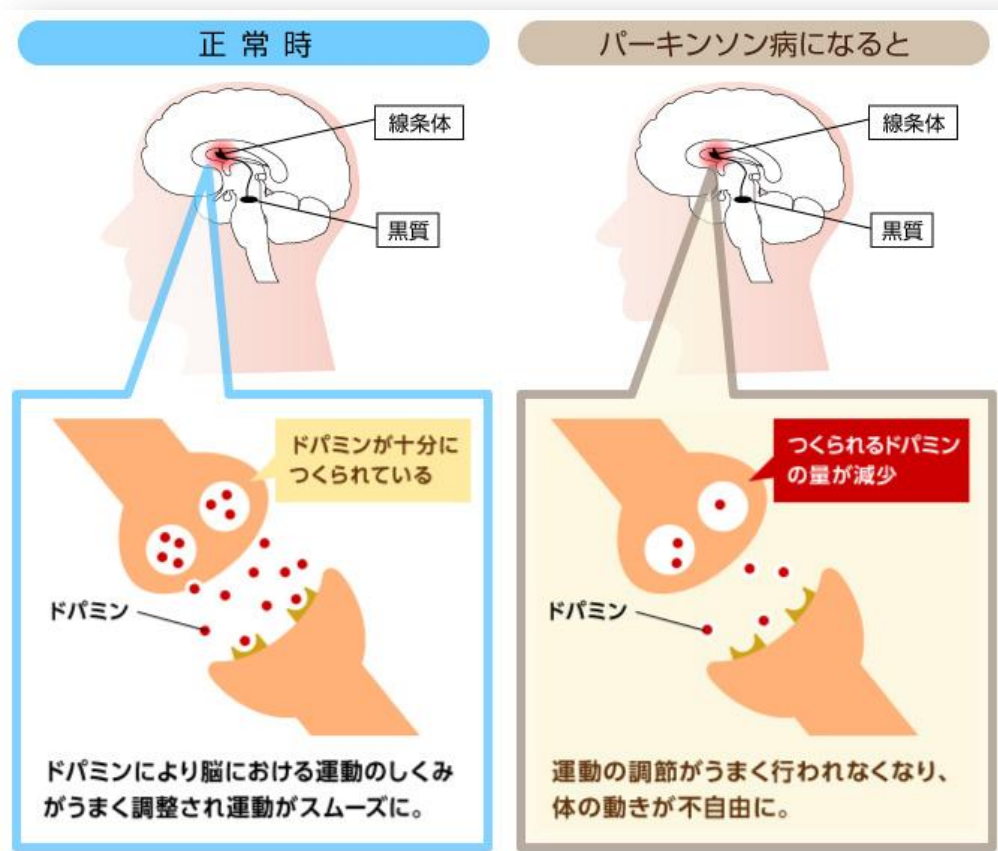
iPS細胞を用いた臨床試験は世界初である。

高橋政代

(神戸理化学研究所網膜再生医療研究  
開発プロジェクト代表)

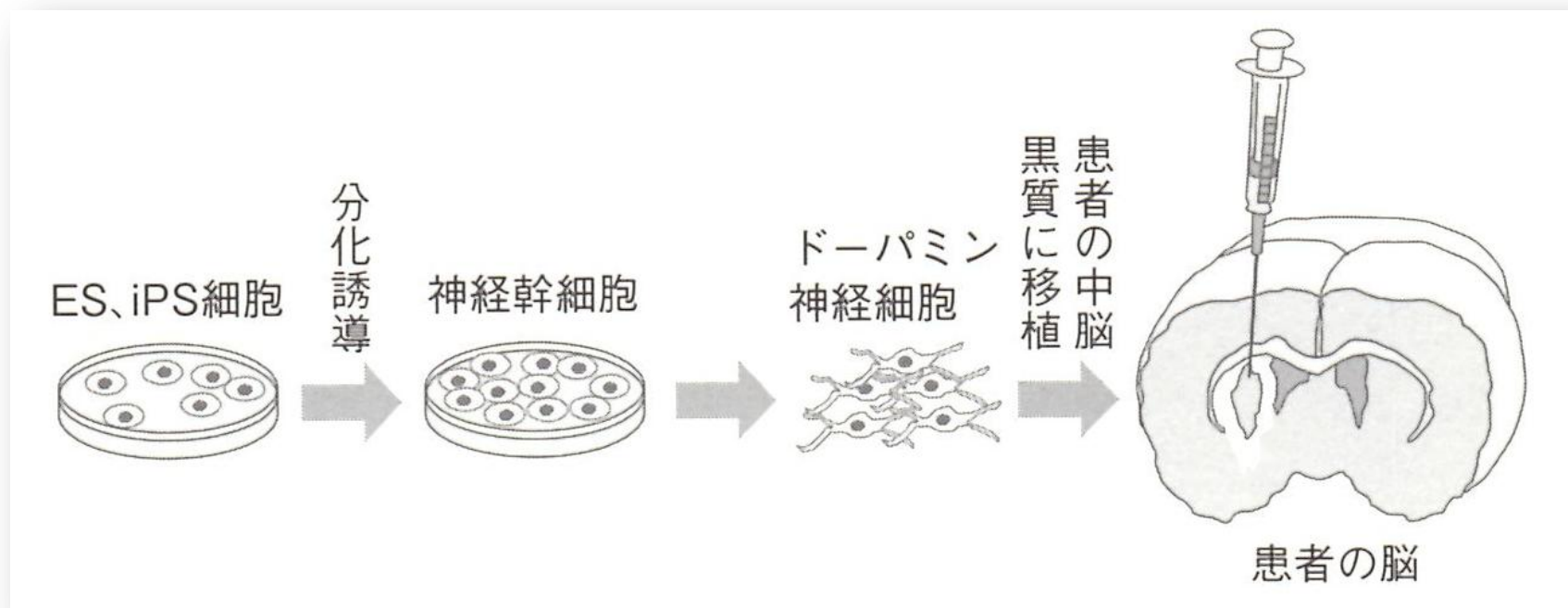
## 2. パーキンソン病

パーキンソン病は、脳の中脳にある黒質と呼ばれる場所にたくさん存在するドーパミンという神経伝達物質を作る神経細胞のひとつ、ドーパミン産生神経細胞が失われることが原因で発症する病気である。



## 2. パーキンソン病

高橋淳教授  
(京都大)



まずヒトの皮膚などから採取して作ったiPS細胞から、神経系のおおもとの細胞である神経幹細胞を作る。

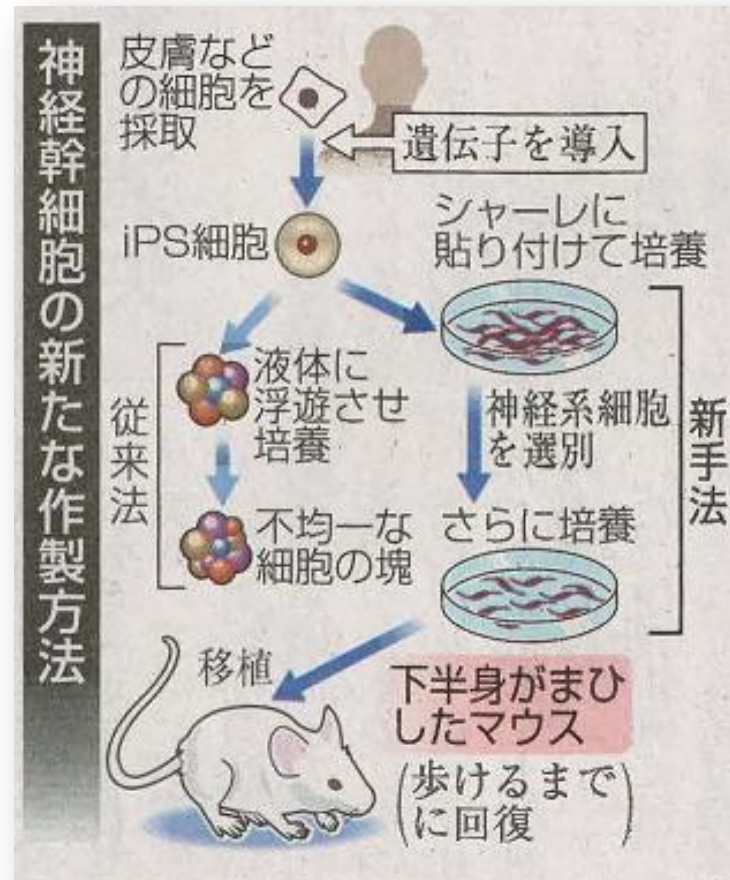
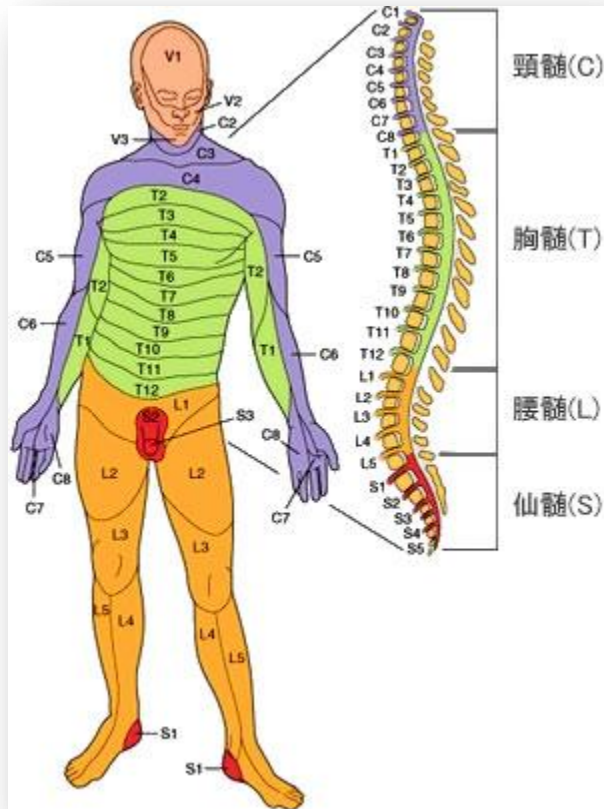
さらに治療に必要な細胞であるドーパミン神経細胞を集めて患者の黒質に移植する。



### 3. 脊髄損傷

脊髄は、顔以外の運動や感覚のすべてを介する。脳から指令は、必ず脊髄を経由して末梢神経を通り、手や足などに伝えられる。

脊髄を損傷すると、脊髄の神経線維が切断され、損傷部分から末梢への情報伝達や、末梢から脳への情報伝達ができなくなる。





# 4. 糖尿病

## 1 型糖尿病と 2 型糖尿病の相違点

	1 型糖尿病	2 型糖尿病
成因	自己抗体を基礎にした、すい臓β細胞の破壊により発症	インスリン分泌低下・抵抗性に、運動不足などの環境因子が加わり発症
インスリン分泌能	絶対的欠乏 <span style="border: 1px solid black; border-radius: 50%; padding: 2px;">インスリン依存状態</span>	相対的なインスリン分泌低下や抵抗性 <span style="border: 1px solid black; border-radius: 50%; padding: 2px;">インスリン非依存状態</span>
基本となる治療法と補助的な治療法	基本：インスリン療法 補助：食事と運動	基本：食事と運動 補助：薬物
遺伝的な素因	2 型の場合より少ない	しばしばあり
発症年齢	小児～思春期が多いが、中高年でも認める	40 歳以上に多いが、若年発症も増加
肥満度	関係なし	肥満または肥満既往が多い
膵島関連自己抗体	GAD抗体、ICA、IA-2、IAAに陽性率が高い	陰性

**iPS細胞を用いてβ細胞をつくる**

# 5. 血液製剤

## 研究成果① 献血に依存しない輸血用血液細胞の誘導開発



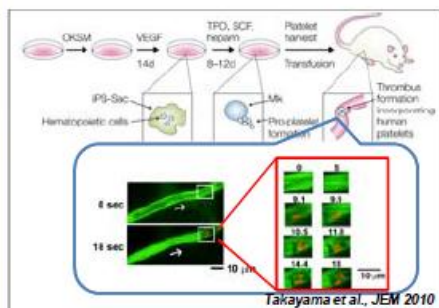
京都大学  
iPS細胞研究所  
教授 江藤 浩之

### 【概要】 iPS細胞から血小板や赤血球などの輸血製剤を作製する

- ドナー献血に依存しない血液製剤(血小板、赤血球など)の安定供給
- 感染リスクの排除
- 特殊なHLAタイプ(繰り返し血小板を輸血しなければならない患者)、まれ血(ABO型以外のまれな血液型による赤血球輸血患者)ドナーの減少に対応し、ドナーの負担を永遠になくす
- 血小板や赤血球は、放射線照射後に輸血を行うので、未分化iPS細胞混入に伴う奇形腫発生やその他の細胞のレシピエント(患者)体内への投与を予防可能

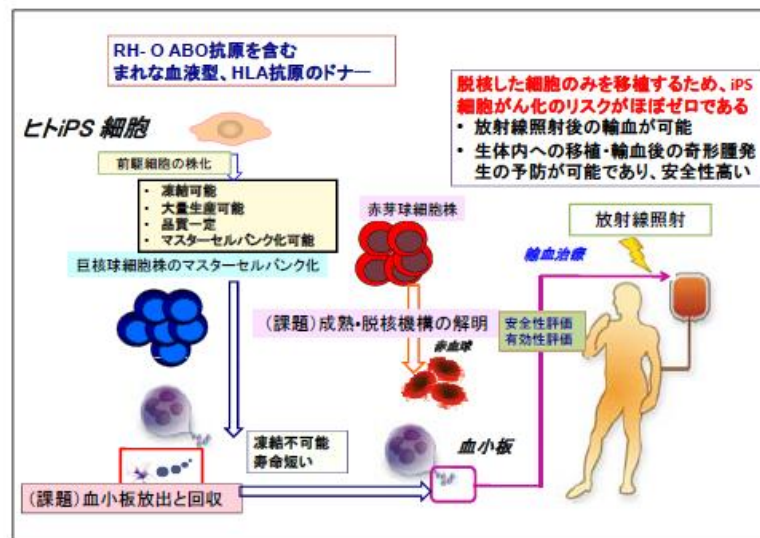
#### 将来のiPS細胞を用いた輸血製剤

マスターセル化した血小板前駆細胞(巨核球)と赤血球前駆細胞(赤芽球)を事前に品質を検証したiPS細胞から作製すれば、安定的に品質が一定の輸血用血液が供給できます。現在までに巨核球および赤芽球の細胞株化を達成しました。



#### ヒトiPS細胞から機能性血小板を誘導

ヒト皮膚線維芽細胞由来iPS細胞を樹立し、試験管内で血小板へ分化誘導しました。この血小板は、免疫不全マウスに輸血後、血管障害部位に集積し、血栓形成に寄与しました (*J Exp Med*, 2010)。



# i P S 細胞を移植する

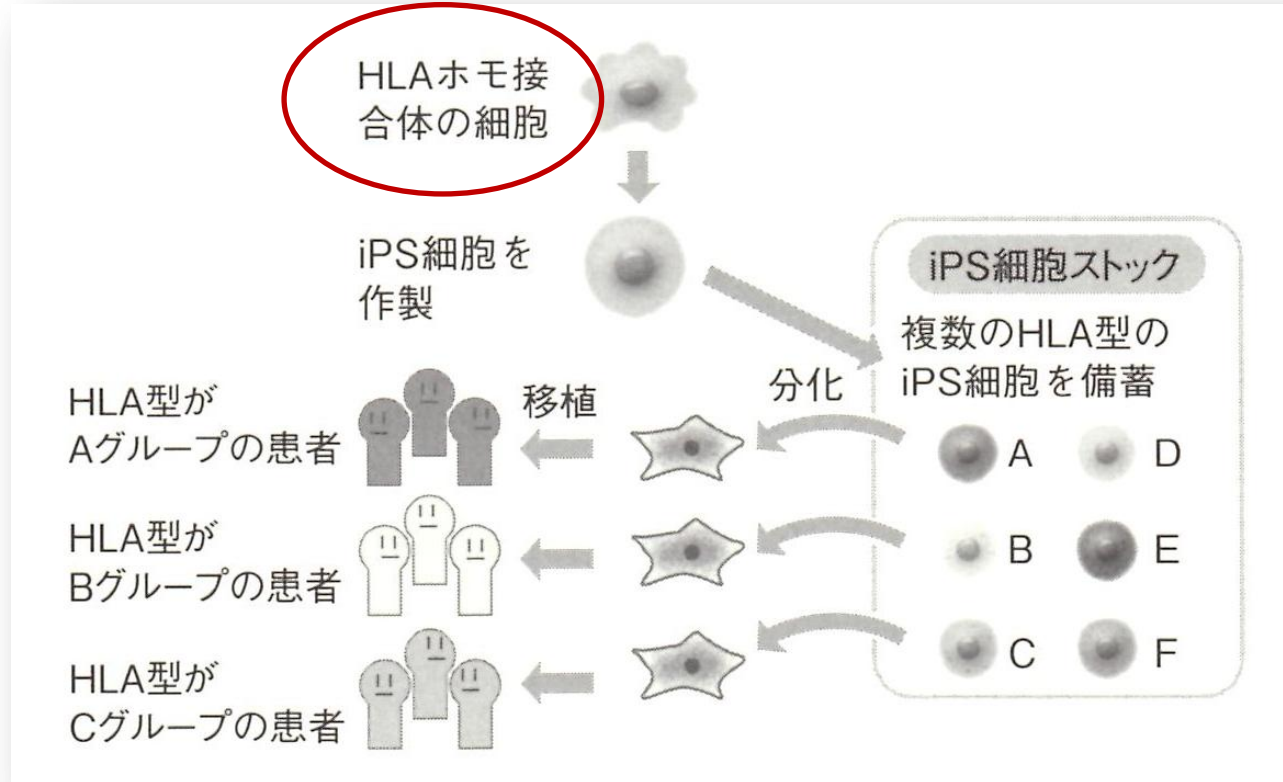
## 自家移植と他家移植の比較

	自家移植	同種移植（他家移植）
移植する細胞	自分の細胞	他人の細胞
免疫反応	起こらない	起こる 免疫適合型によって変わる
細胞の品質管理	患者ごとに行う必要がある	あらかじめ品質のよい細胞を選んでおくことが可能
細胞管理の費用	患者ごとに必要	一定数の細胞株の管理に必要

# 再生医療用 i P S 細胞ストック

- ◆ **患者自身の体細胞**から作った i P S 細胞を利用して再生医療を行うと、  
免疫拒絶反応が起きない。
- ◆ **他人**からの細胞を入れるには **H L A** が適合しないと **拒絶**されてしまう。
- ◆ また、ひとつの i P S 細胞株を作製するには莫大な費用と時間がかかる。
- ◆ そこで再生医療用の i P S 細胞ストックを用意するという試みがある。

# 再生医療用 i P S 細胞ストック



## ヘテロ接合体

A3	A29
B7	B57
DR3	DR8

## ホモ接合体

A3	A3
B7	B7
DR3	DR3

患者のHLA型と類似するタイプのiPS細胞を選び、目的の細胞に分化させてから移植する。

拒絶反応が少ない移植が実現する。

# iPS細胞の開発・応用にいたる関連研究の歩み

1938年	シュペーマン	核移植実験のアイデア
1962年	ガードン	カエルの体細胞クローンを作製
1981年	エバンズ	マウスでES細胞を作製
1997年	ウィルムット	クローンヒツジの作製
1998年	トムソン	ヒトES細胞作製
2001年	多田	体細胞とES細胞の融合実験
2006年	山中	マウスでiPS細胞作製
2007年	山中	ヒトでiPS細胞作製
2012年	ガードン・山中	ノーベル生理学・医学賞
2014年		iPS細胞で細胞治療の臨床研究