

万能細胞と生命倫理

広い視野でのリスクベネフィット吟味と 合理的判断の必要性

京都大学

物質-細胞統合システム拠点 設立拠点長

再生医科学研究所 教授

中 辻 憲 夫

ES/iPS細胞をめぐる日本社会での誤解と単純化

誤解

- ・ES細胞を作るには子供になる初期胚を壊す必要がある
- ・ES細胞だと免疫拒絶反応があるので細胞治療に使えない
- ・ヒトES細胞研究にキリスト教信者の大半が反対

- ・iPS細胞とES細胞は性質が全く同じ／体細胞の初期化は完璧
- ・iPS細胞には倫理問題が無い
- ・iPS細胞が出来たのでES細胞の研究はもう不必要になった
- ・HLA型のiPS細胞バンクが出来れば免疫拒絶反応は無くなる

単純化

- 患者由来iPS細胞が再生医療のためには最適な細胞株だ
- 日本がiPS細胞の研究で世界をリードしている
- 再生医療が産業発展に貢献／細胞治療が新ビジネスになる

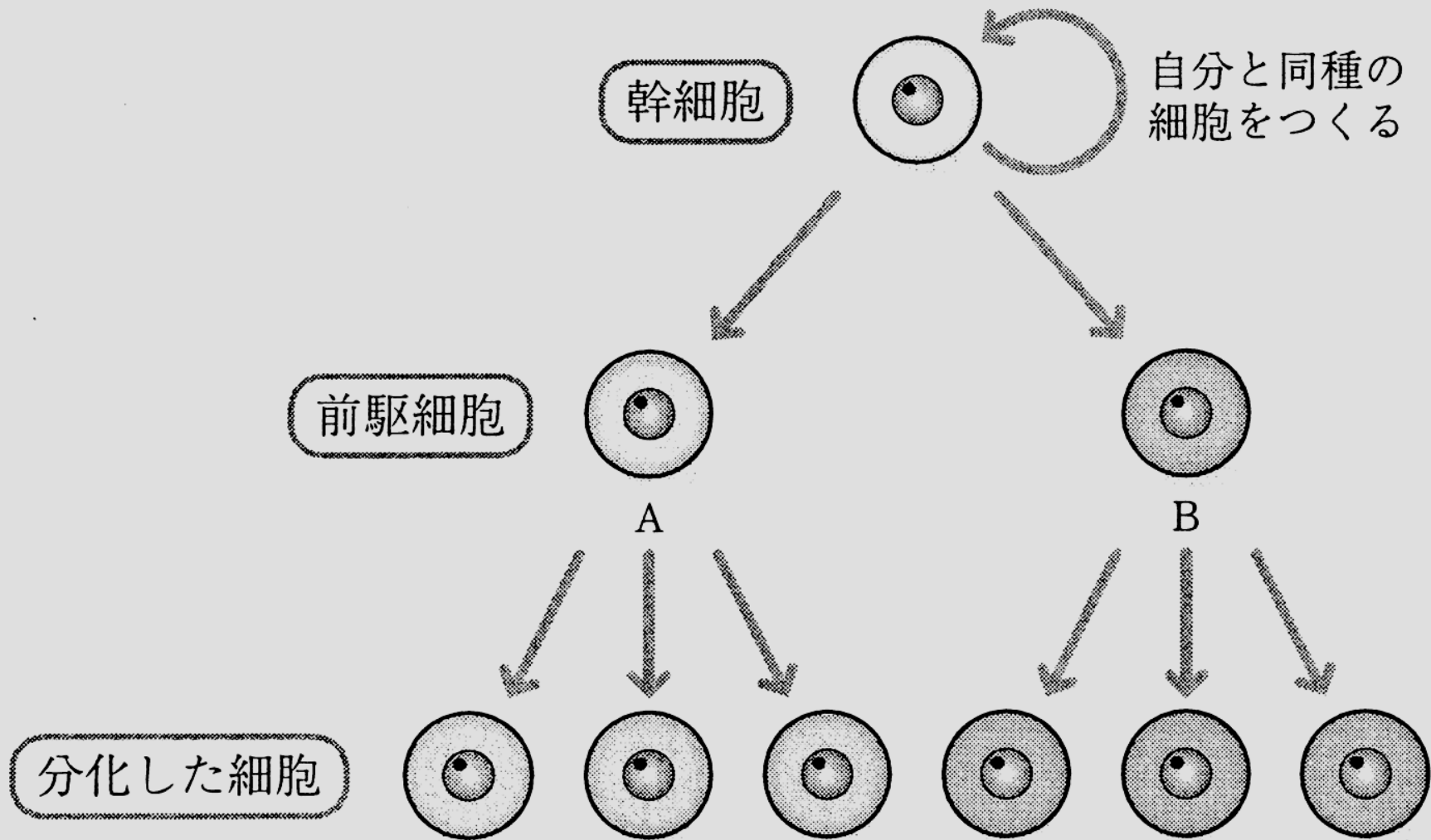


図1 幹細胞からの分化

幹細胞の種類と特徴

多能性幹細胞 Pluripotent Stem Cell

- ・ES細胞(胚性幹細胞) Embryonic Stem Cell
初期胚由来 分化能:高 増殖能:無制限
- ・EG細胞 Embryonic Germ Cell
胎児生殖細胞由来 分化能:高 増殖能:無制限
- ・mGS細胞 Multipotent Germ Stem Cell
新生児精巢内生殖細胞由来 分化能:高 増殖能:高 or 無制限
- ・iPS細胞(体細胞を遺伝子導入で再プログラム化した細胞株)

組織幹細胞 Tissue Stem Cell(体性幹細胞 Somatic Stem Cell)

造血幹細胞、神経幹細胞、間葉系幹細胞など

- ・(胎児)組織幹細胞
中絶胎児由来 分化能:中 増殖能:中
- ・(成体)組織幹細胞(成体幹細胞 Adult Stem Cell)
成人由来(一部は生体から採取可能)
分化能:低~中 増殖能:低~中

多能性に近い特性をもつ成体組織幹細胞?

成人由来 分化能:高? 増殖能:高?(再現性確認が困難)

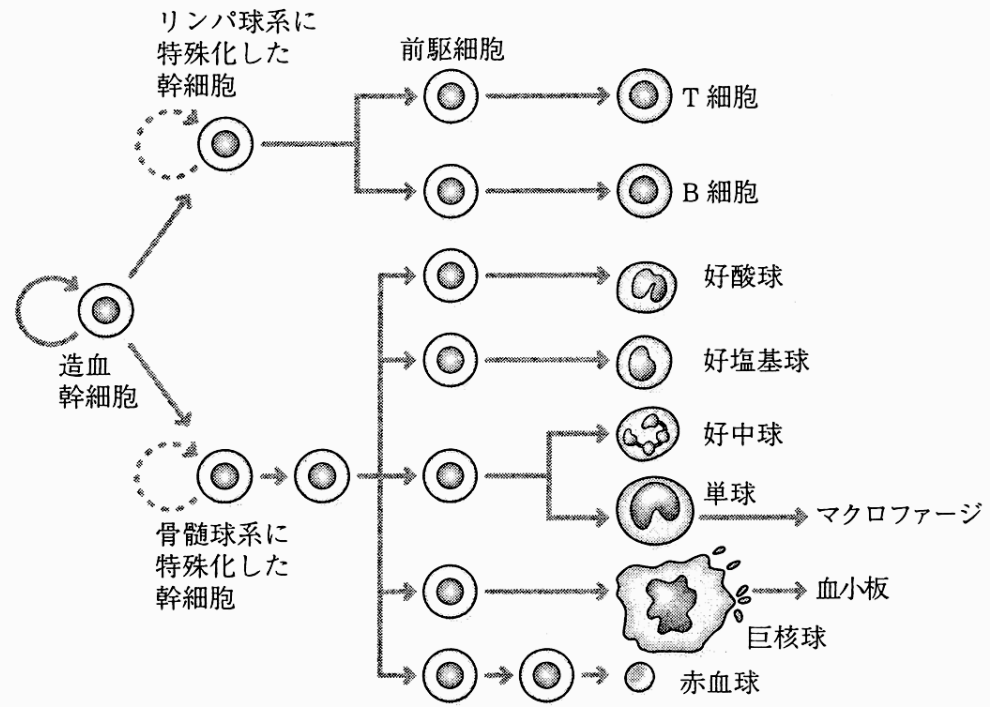
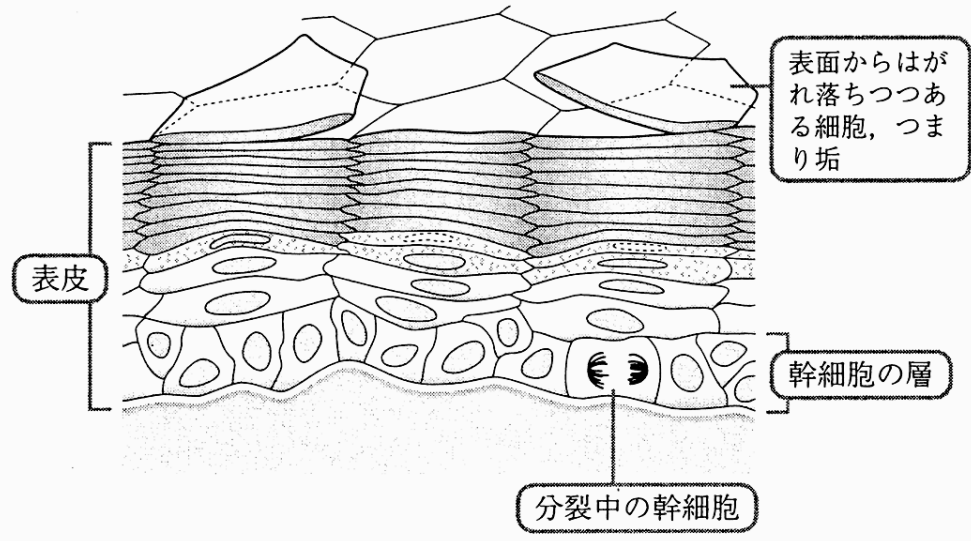


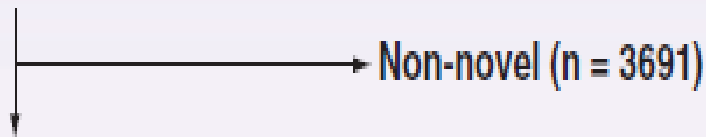
図2 組織幹細胞の例. 皮膚の幹細胞(上)と造血幹細胞(下)

The global landscape of stem cell clinical trials

Li, Atkins & Bubel

Regen. Med. (2014) 9(1), 27–39

Database of clinical trials (n = 4749)



Novel (n = 1058)

Stem cell type

- Hematopoietic (whole marrow, CD34⁺, CD133⁺ or mononuclear fractions) (432)
- Mesenchymal (432)
- Endothelial progenitor cells (69)
- Other (69)
- Neural (22)
- Unspecified (20)
- Limbal (16)
- Embryonic (6)
- Cardiac (6)

Stem cell tissue source[†]

- Bone marrow (439)
- Peripheral blood (170)
- No sampling (112)
- Umbilical cord (99)
- Unspecified (95)
- Adipose tissue (92)
- Eye (16)
- Brain (12)
- Placenta (9)
- Heart (6)
- Embryo (6)

Principle disease/condition targeted

- Cardiovascular disease (278)
- Neurological disease (169)
- Cancer (97)
- Liver disease (67)
- Bone condition (65)
- Other (56)
- Immunodeficiency and other nonmalignant hematologic conditions (49)
- Gastrointestinal disease (46)
- Cartilage disease (45)
- Systemic rheumatological disease (45)
- Diabetes (43)
- Eye disease (39)
- Skin condition (19)
- Organ transplant-associated (18)
- Lung disease (15)
- Kidney condition (8)

Figure 5. Geographic location of 4749 stem cell clinical trials globally. Illustrates those (A) globally, and in (B) the USA by state, and (C) Europe and the Middle East by country. The total number of trials is indicated in each blue pie chart, with the proportion of novel trials, representative of the future of regenerative medicine, indicated in red. (A) Pie charts without numbers denote regions/countries with fewer than ten clinical trials.

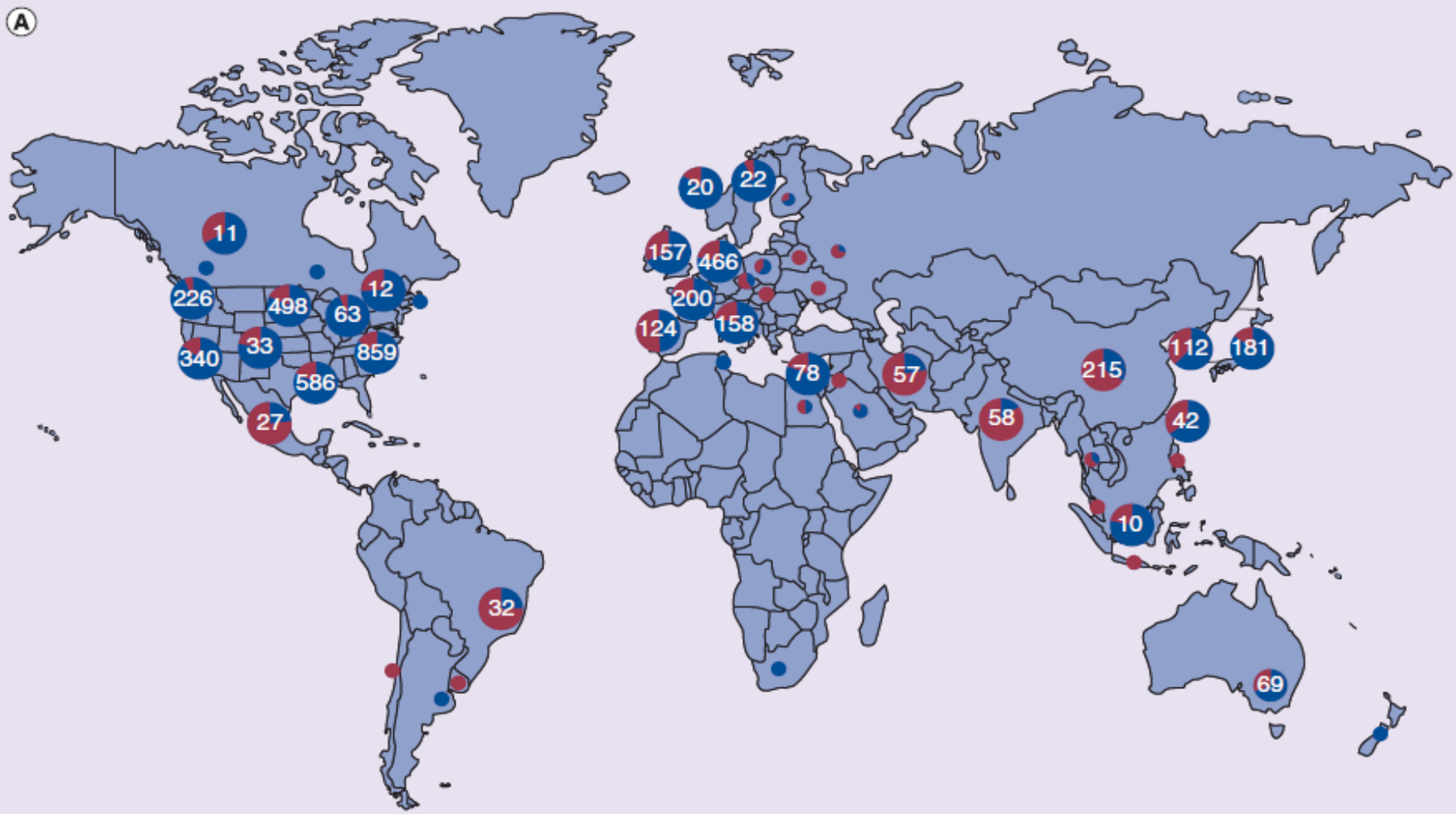
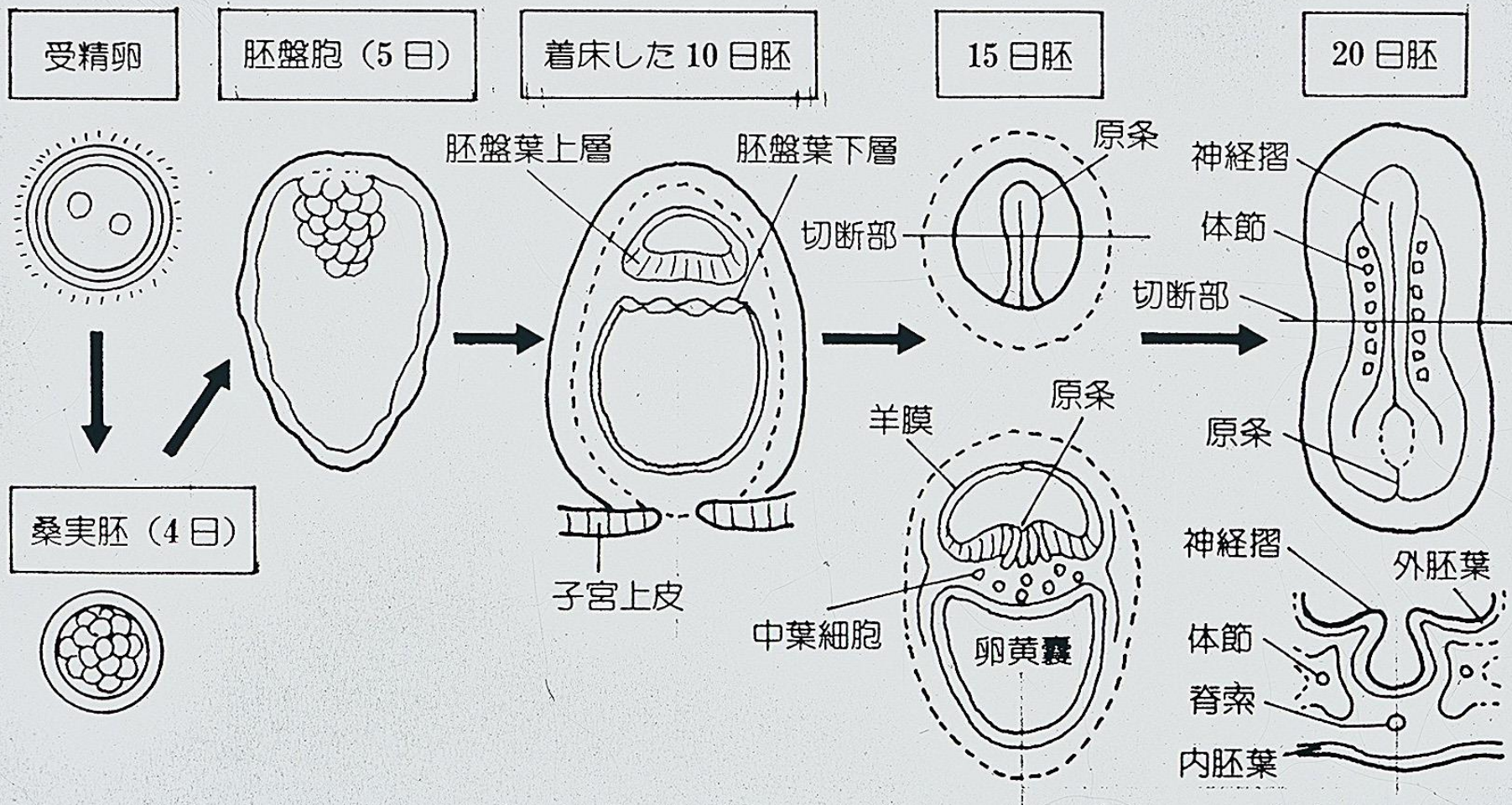


図 2-4 ヒト胚の初期発生



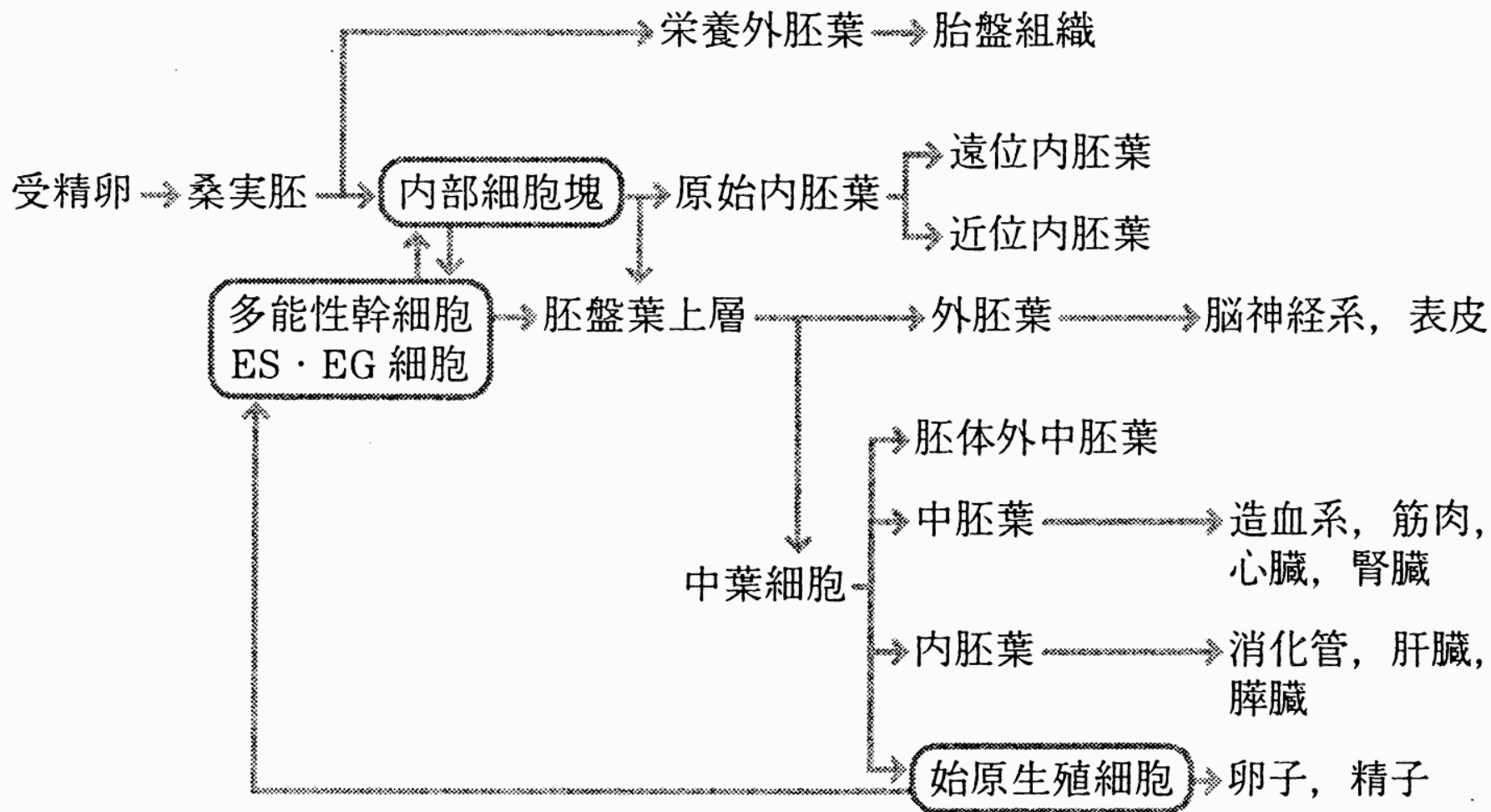
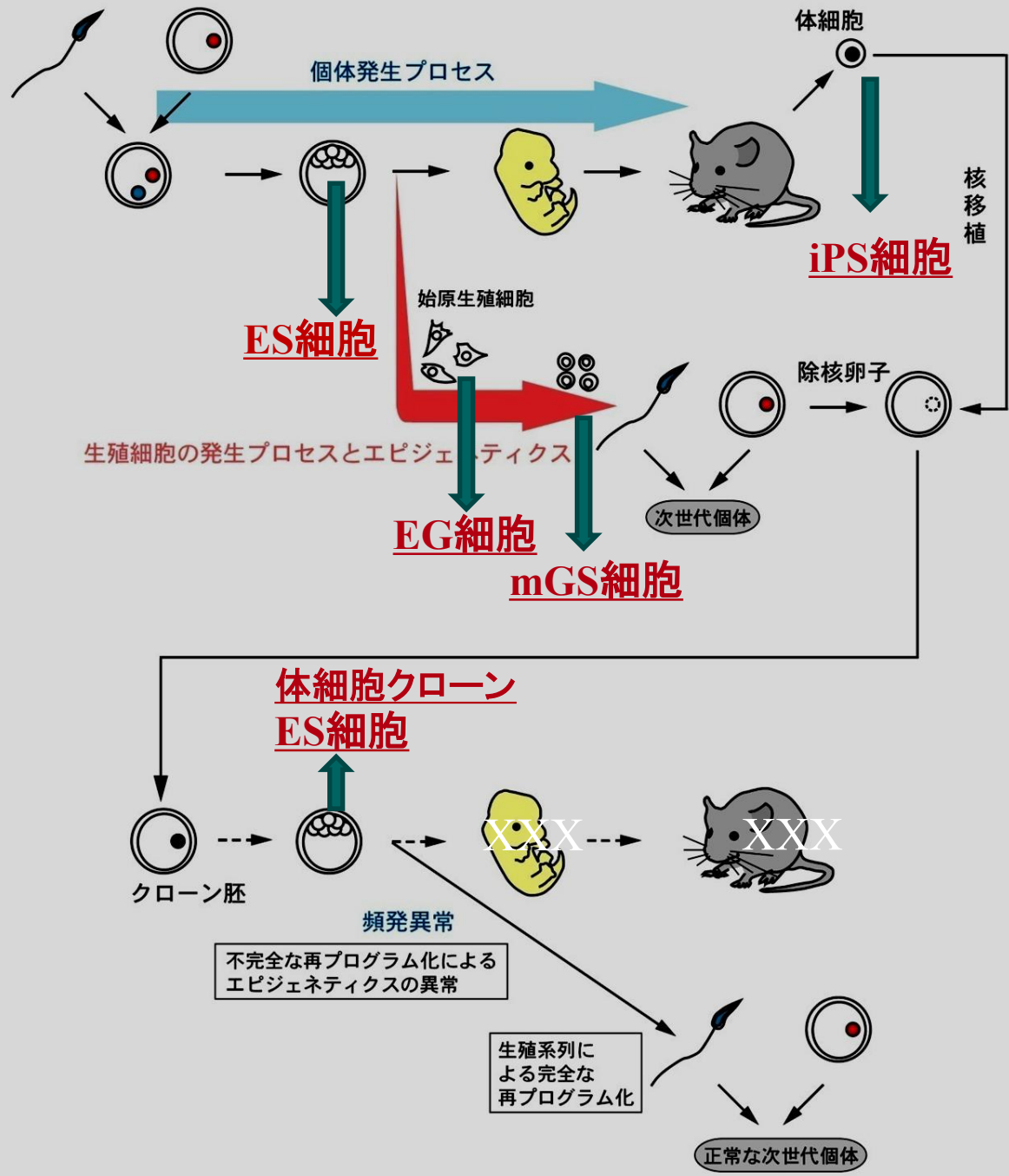


図 8 組織の発生



多能性幹細胞関連研究の歴史

- ~1958 マウスEC細胞 (L Stevens, Jackson Lab)
- 1958 体細胞核移植クローンカエル (*J Gurdon, U Oxford*)
- 1959 体外受精哺乳動物(ウサギ)誕生 (*MC Chang, Worcester Foundation*)
- 1978 ヒト体外受精出産(試験管ベビー)
- 1981 マウスES細胞 (M Evans, U Cambridge)
- 1995 サルES細胞 (J Thomson, Wisconsin U)
- 1998 ヒトES細胞 (J Thomson, Wisconsin U)
- 2001 マウス体細胞・ES細胞融合による初期化 (T Tada, Kyoto U)
- 2004-2005 ヒトSCNT-ES細胞論文捏造事件 (U Hwang, Seoul U)
- 2006 マウスiPS細胞 (S. Yamanaka, Kyoto U)
- 2007 ヒトiPS細胞 (S. Yamanaka, Kyoto U; J Thomson, Wisconsin U)
- 2013 ヒトSCNT-ES細胞作製成功 (S Mitalipov, Oregon H&S U)
- 2014 マウスSTAP細胞論文発表と撤回事件 (Obokata et al., Riken CDB)

多能性幹細胞 Pluripotent Stem Cells

- ・ES細胞(胚性幹細胞) Embryonic Stem Cells 初期胚由来 分化能:高 増殖能:無制限
- ・割球由来ES細胞 着床前診断法で分離した胚細胞由来のES細胞株、胚は正常発生可能なので「受精卵を壊さないES細胞」と言える
- ・EG細胞 Embryonic Germ Cell 胎児生殖細胞由来 分化能:高 増殖能:無制限
- ・mGS細胞 Multipotent Germ Stem Cells 精巢内生殖細胞由来 分化能:高 増殖能:無制限
- ・iPS細胞 Induced Pluripotent Stem Cells 体細胞を遺伝子等初期化因子で初期化した細胞株
分化能:高 増殖能:無制限 エピゲノムの初期化は不完全
- ・iPS細胞への初期化方法(追加進展中): 新規遺伝子組み合わせ、エピゾーマル遺伝子、mRNA、タンパク質、小分子化合物、etc
- ・体細胞核移植(クローン)ES細胞 SCNT-ES Cells 体細胞を卵子で完全に近く初期化
- ・単為発生ES細胞 Parthenogenic ES Cells 卵子を単為発生、染色体は一倍体が倍加で二倍体

ナীব型多能性幹細胞 Naïve Pluripotent Stem Cells マウスES細胞、マウスiPS細胞



プライム型(エピブラスト型)多能性幹細胞 Primed Pluripotent Stem Cells ヒト・サルES細胞、ヒト・サルiPS細胞、マウスEpiblast Stem Cells (EpiSCs)

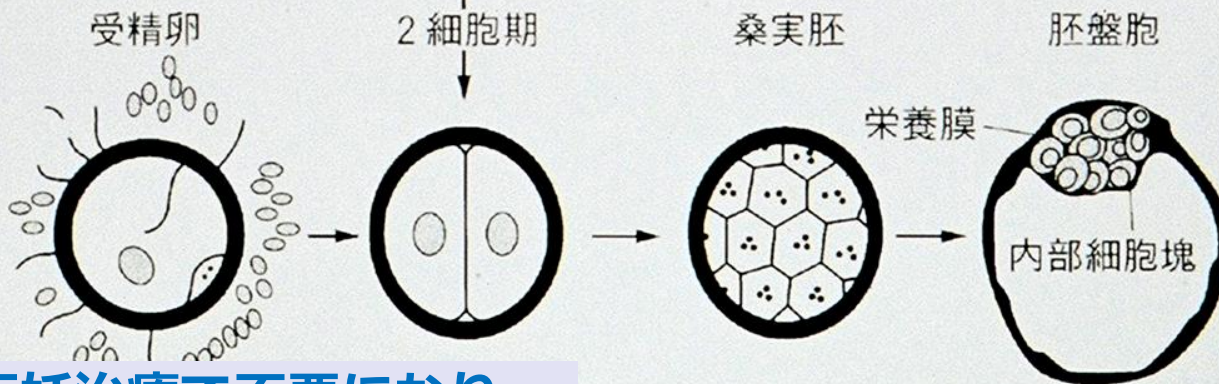
核移植クローン胚

除核卵子



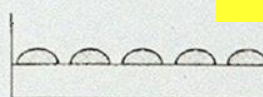
核移植

不妊治療で不要になり
廃棄決定した余剰胚



ES細胞株

内部細胞塊



培養と継代

→初期化遺伝子/因子による再プログラム化→iPS細胞株

ES/iPS細胞株

培養下での
細胞分化の誘導

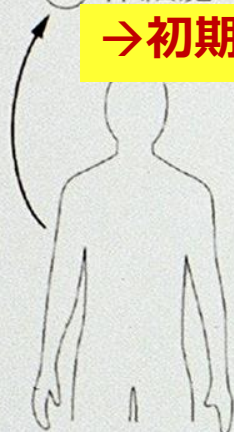
神経細胞
筋肉細胞

血液細胞

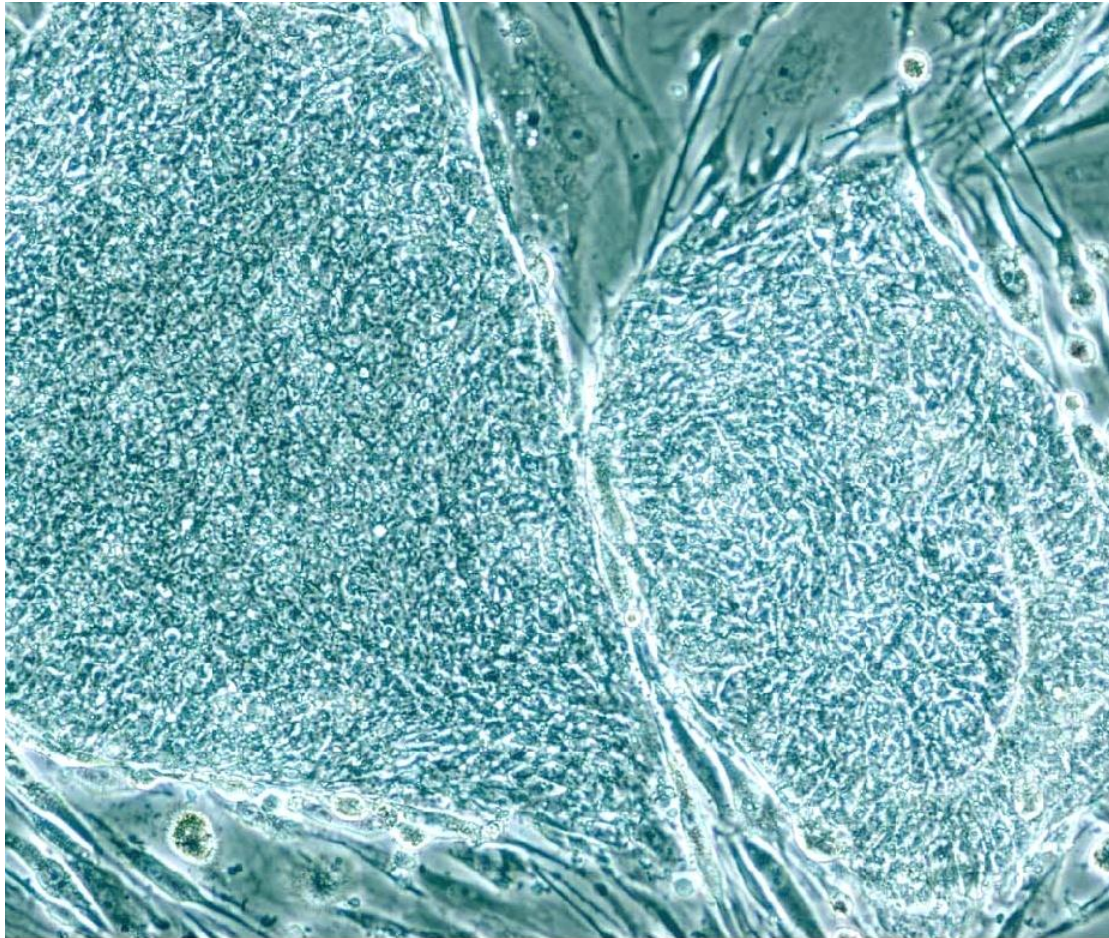
細胞移植

患者

体細胞

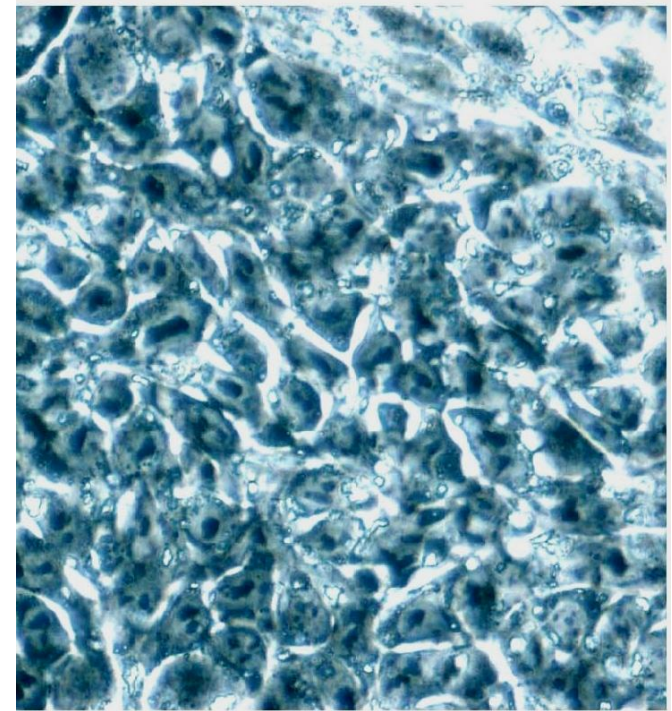


2003年5月に、国内で初めて樹立されたヒトES細胞株 KhES-1



275 μm

末盛准教授



70 μm

これまでに樹立したヒトES細胞株

KhES-1

3細胞株 KhES-2 2003年

KhES-3

ナショナルプロジェクトのES細胞バイオリソースセンターとして全国の使用機関へのヒトES細胞の分配を行った

**2008年12月に新たな2株を追加樹立
(KhES-4, KhES-5株)**

The International Stem Cell Initiative

Nature Biotechnology: advance online publication on 27 Nov 2011

Screening ethnically diverse human embryonic stem cells identifies a chromosome 20 minimal amplicon conferring growth advantage

多能性幹細胞株の特性

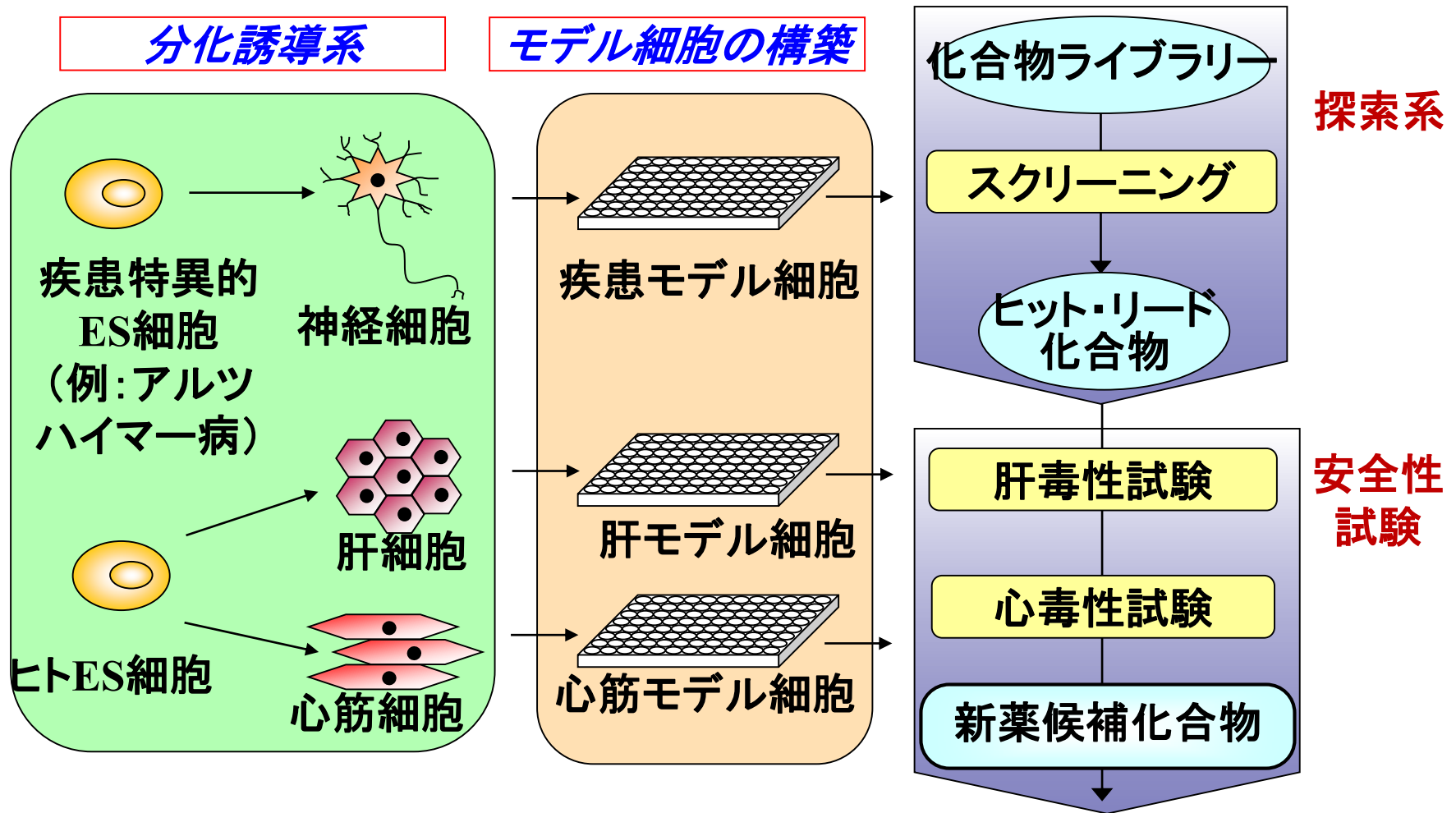
- (1) 長期間の細胞増殖を、最適な培養条件下ではほぼ正常な性質を保持したまま無制限に維持できる細胞株である
- (2) 組織・臓器を構成するほぼ全ての種類の細胞に分化できる多能性をもっている

ヒト多能性幹細胞株の応用と実用化

- (1) 細胞移植治療、組織工学による治療用人工組織などに用いる、各種ヒト組織細胞の高品質大量生産と供給
- (2) 新薬スクリーニングや安全性試験など、創薬研究開発に必要な各種ヒト組織細胞の均一品質を確保した大量生産と供給

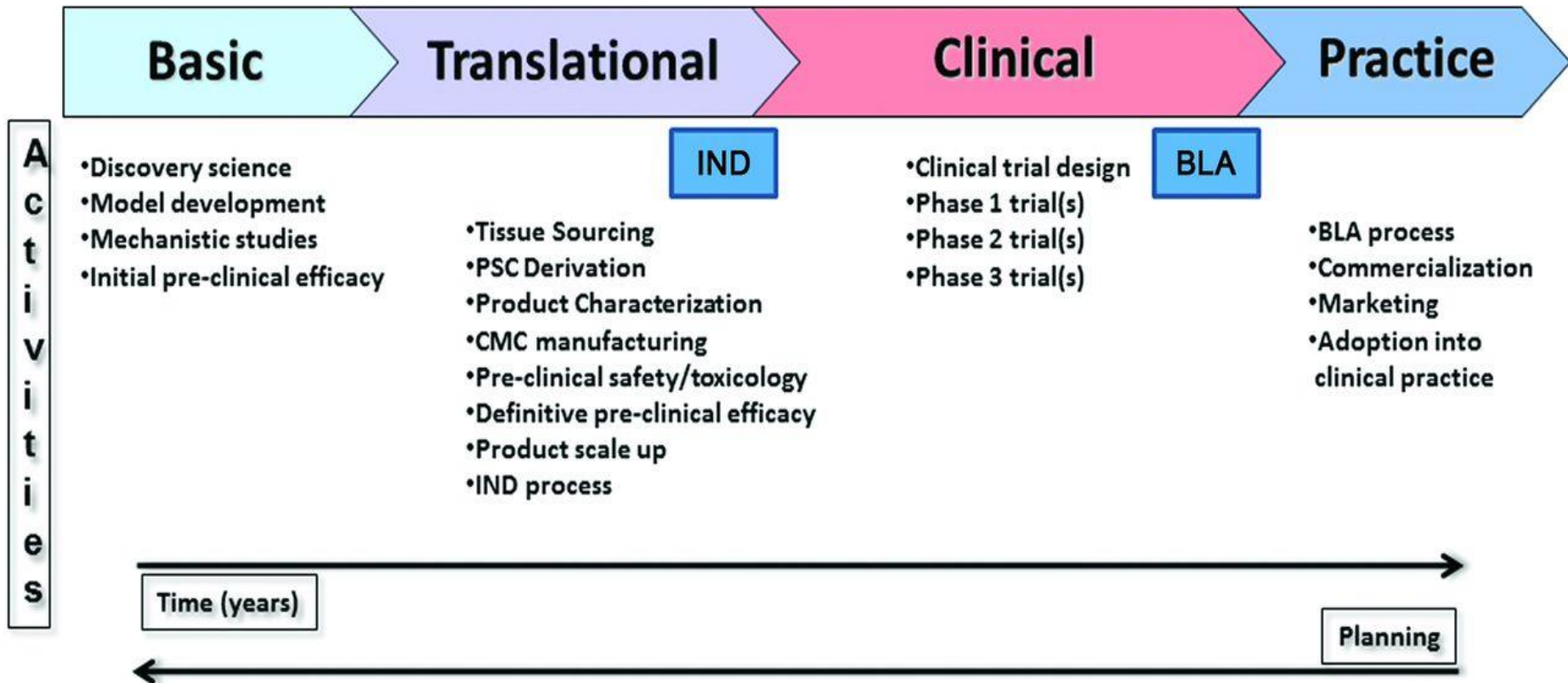
創薬応用を目指したヒトES/iPS細胞由来のモデル細胞作成

- **探索系** (疾患モデル細胞を用いたハイスループットスクリーニング)
- **安全性試験** (心筋モデル細胞などを用いた試験)



An outline of the steps involved in generating novel PSC-based medicines

基礎研究 → 前臨床研究 → 臨床研究
 → 臨床試験(治験)第1/2/3相 → 医療実用化



Kleitman, Rao and Owens, Stem Cells Trans Med 2:483-487 (2013)

多能性幹細胞を使った細胞治療を目指す研究の現状

● パーキンソン病

ヒトES/iPS細胞からドーパミン神経への分化誘導、疾患モデル動物へ移植する前臨床研究で病態改善など良い結果。日本でiPS細胞を使った臨床研究を準備中

● 脊髄損傷

ヒトES/iPS細胞から神経幹細胞／前駆細胞、運動神経、グリア細胞などへの分化誘導
グリア細胞や神経前駆細胞の疾患モデル動物への移植による治療効果の報告

**米国で治験開始と中断：ES細胞由来グリア前駆細胞移植による急性期脊髄損傷の治療
→ 新会社Asterias Biotherapeutics社が治験再開へ**

● 加齢黄斑変性、網膜色素変性など眼科疾患

ヒトES/iPS細胞からの網膜色素細胞を疾患モデル動物へ移植して病態改善

**米国と英国で治験を開始：ACT社とPfizer社がES細胞由来網膜色素細胞移植で治療
日本でiPS細胞を使った臨床研究を開始**

● 心筋梗塞

ヒトES/iPS細胞から心筋細胞への分化効率を上げる研究が進展

疾患モデル動物への細胞移植では心筋組織に取り込まれて心筋機能が向上

● 糖尿病

ES細胞からインスリン分泌細胞への分化誘導法開発、**米国Viacyte社が治験を開始**

透過性膜カプセル中に封入して移植すれば安全性向上、免疫拒絶の回避が可能

● 肝硬変など

ES/iPS細胞から肝細胞への分化誘導の研究は進行中

「ES」移植で視力改善

米バイオ企業のアドバンスト・セル・テクノロジージャパンは、あらゆる細胞に変化できるES細胞(胚性幹細胞)から作った網膜細胞を、もろのぼろと見えにくい患者2人に移植して視力を改善させたことに成功したと発表した。

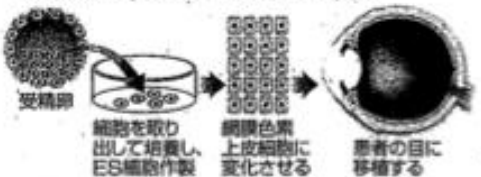
同社は2010年11月から、とももとの網膜の異常で視力が低下した加齢黄斑変性症の70歳代女性と50代女性2人の50歳代女性に臨床試験を実施。ES細胞から作った網膜色素上皮細胞5

米企業成功

万歳を、片側の目に移植した。その結果、手の動きしが別別できなかった70歳代女性は、移植の1週間後には指の本数を数えられるようになった。50歳代女性も個別できる文字の数が増えた。手術から4か月が経過した時点でも、安全上の問題は見られないという。同社はさらに多くの患者で安全性と有効性を確認する。

成果は英医学誌ランセットに掲載された。ES細胞を使った治療の効果も論文で報告される

◆アドバンスト・セル・テクノロジージャパンが実施している、ES細胞を用いた臨床試験



のは初めて。網膜治療を通じては、英化学研究所再生・再生科学総合研究センターの高橋政代チーフリサーチが、iPS細胞(新型万能細胞)を用いた手法を開発中で、13年に患者に移植する臨床研究を始める計画だ。

今回の成果について、高橋チーフリサーチは「これまで治療法がなかった病気を、ES細胞やiPS細胞を使って安全に治療できることを示した最初の1歩だ。目は移植する細胞の数が少なくて済むので、今後再生医療をリードするだろう。iPS細胞を使った治療実現にも近い感になる」と誇耀している。

ES細胞で視力改善

米チーム 網膜治療初の成果報告

これまで主な組織になることができないヒト胚性幹細胞(ES細胞)を使って、目の網膜を治療する臨床試験(治療)で、患者の視力の改善効果があったとする成果を、米国の研究チームが23日付の英医学誌ランセット(電子版)に発表した。移植された細胞に異常や拒絶反応もないという。

アドバンスト・セル・テクノロジージャパンと米カリフォルニア大のチームは、失明につながる「加齢黄斑変性」と「黄斑変性」の患者を対象にES細胞から作った網膜色素上皮を移植する

治療を昨年からはじめた。患者の網膜色素上皮は定移植から4カ月までに一部、細胞の異常増殖やがん

化は確認されていないという。安全性を確かめる試験で、実用化には有効性の立証が必要になるが、特殊な視力表を使った検査で視力の改善がみられたという。ヒトES細胞の治療の成果が明らかになるのは初めて。(ワシントン11月15日)

ミン神経細胞の元になる細胞をiPS細胞からつくった。これを、人工的にパーキンソン病の症状にしたカニクイサルの脳に移植。移植した部分でドーパミン細胞が増え、ドーパミンを出す機能が働いていることを6カ月間にわたって確かめた。移植されたサルは、

3日本経済

【第3種郵便物認可】

万能細胞で視力改善 米で臨床

米バイオベンチャー企業アドバンスト・セル・テクノロジージャパンは、万能細胞の一種、胚性幹細胞(ES細胞)を使って網膜の病気を治す臨床試験(治療)で患者の視力が改善したと発表した。万能細胞を使う再生医療で治療効果を確認したのは初めて。日本でも理化学研究所が新型万能細胞(iPS細胞)を治療に応用する臨床研究を2013年度にも始める。ただ細胞

再生医療効果 患者で初確認

の作製技術や安全性の上など課題も多い。いづれも高齢者に多い加齢黄斑変性など、網膜の異常で視力が大きく下がる病気が対象。有効な治療法はない。加齢黄斑変性の日本の患者数は約70万人との推計もある。

米社は2人の患者で治療を実施。ES細胞から作った網膜細胞を移植した。4カ月間で、1人はほとんど目が見えない状態から文字を識別できる

気をつかって目の病気を治す再生医療のイメージ



皮膚細胞など



受精卵

日本でも13年度スタート

までに回復。もう視力も改善したと。理研は神戸研究橋政代チーフリサーチがiPS細胞から作った網膜細胞を作り、黄斑変性を治療す

多能性幹細胞による細胞治療の実用化には何が必要か？

- **前臨床研究 > 臨床応用の成功 > 医療として実用化**
- **安全性と有効性の確認**
- **多能性幹細胞株の品質信頼性・安定性とリスク管理**
- **分化後の移植用細胞ロットの品質信頼性・安定性とリスク管理**
- **移植用細胞生産コストなど細胞治療コストの抑制**

- **品質信頼性と安定性**
- **安全性のリスク管理**
- **細胞生産などコストの抑制**
- **グローバルスタンダードと合致**

iPS細胞って何？



教えて！デスク

■答える人 元村有希子
毎日新聞東京本社科学環境部デスク。福岡県出身。ノーベル賞やスペースシャトルを取材し、現在は原発事故などの記事を担当。食べ物に関する本を読むのが好き。

京都大学の山中伸弥教授(49)が世界で初めて作ったというiPS細胞が話題になっています。「万能細胞」とも呼ばれるiPS細胞とは、いったいどんな細胞でしょうか。



人間の細胞は
200種類60兆個

生き物の体は「細胞」と呼ばれる部品からできています。人間では200種類、全部で60兆個にもなります。細胞の一つ一つに寿命があり、次々と新しい細胞と入れ替わっています。たとえば、お風呂に入らないと、皮膚にあかかたまります。これは古くな

って死んだ皮膚の細胞です。体の中で死んだ細胞は、うちなどとして体に出されます。

こうして細胞は絶えず入れ替わっていますが、皮膚の細胞が突然骨や心臓になることはありません。なぜなら、お母さんのおなかの中で、命のもと(受精卵)が2個、4個、8個……と分かれ、あらゆる種類の細胞が作られて体ができていく途中で、「この部

た。ES細胞もいろいろな細胞になれる能力(多能性)を持っていますが、やがて赤ちゃんになる受精卵を材料に使うことをためらい、同じ動きをする細胞を大人の細胞から作り出そうと考えました。

まずES細胞に多能性を持つよう指令している遺伝子を100個選びました。それを24個まで絞り、試しにネズミの皮膚細胞に入れてみたら、ES細胞そっくりの細胞ができました。実験を繰り返してこれ以上何が欠けても駄目という4個を決めました。この4個が、大人の細胞をiPS細胞に変身させたのです。

今は治せない病気

治す可能性も

分ではこの種類の細胞しか作りませんと決まるからです。

受精卵と同じ性質

山中さんは2006年、ネズミの皮膚の細胞に、ある工夫をして、iPS細胞を作り出しました。皮膚の細胞はいくら増やしても皮膚の細胞にしかならないはずなのに、iPS細胞にしたとたん、その細胞が心臓や筋肉や神経などいろいろな になっっているのです。まるで、タイムマシンに乗ってお母さんのおなかの中に戻ったみたいに、受精卵と同じ性質を取り戻したのです。

これにはまだ時間がかかりますが、こうした病気を治す薬を新しく作る時、その効き目や、体に悪さをしないかを、iPS細胞から作った神経にふりかけて試してみることが出来ます。

人間の遺伝子は万が一にもあります。山中さんは以前、少し大きくなった受精卵(胚)から作ったES(胚性幹)細胞という細胞を研究していまし

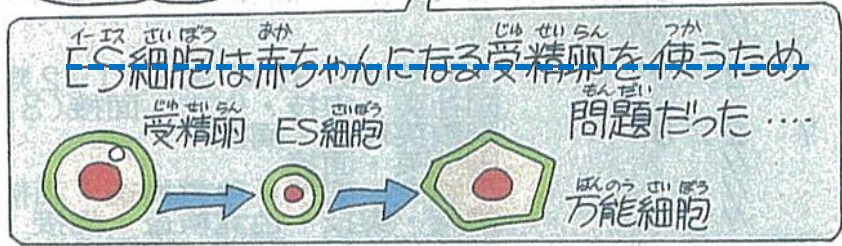
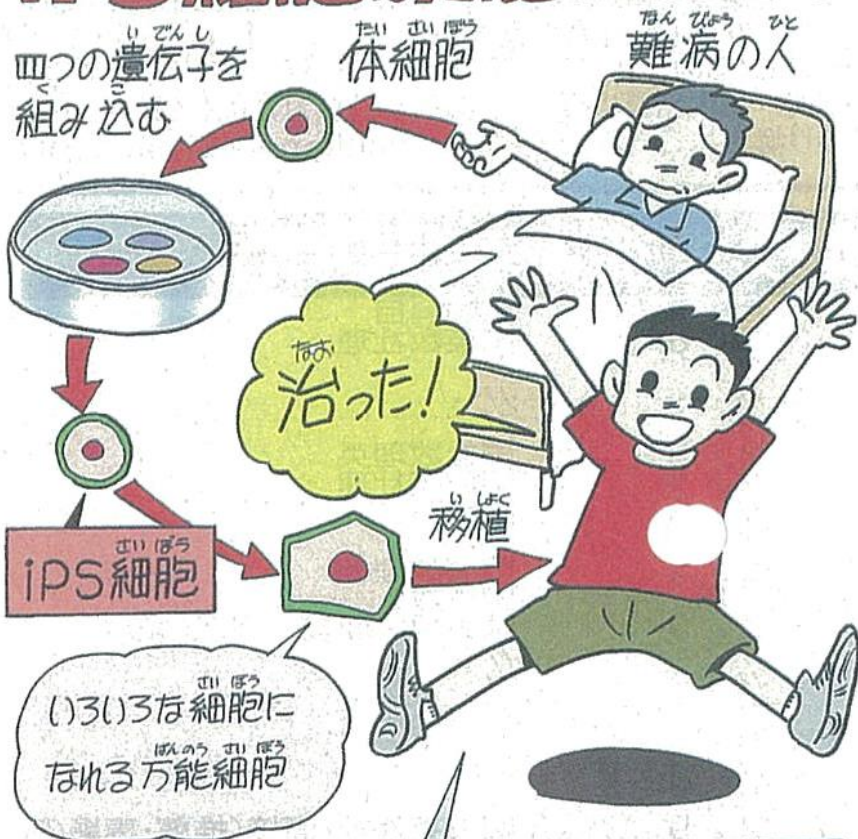
iPS細胞は一度、特定の種類の細胞になったら元に戻るとはならない。このこれまでの常識を変えただけでなく、病気の元を元に戻す可能性も秘めているのです。



イラスト：藤井 二

週刊ニュースがわかる

アイピーエス さいぼう ばんのう さいぼう iPS細胞は万能細胞だ!



ES細胞株の樹立には
赤ちゃんにならない
廃棄が決まったあとの凍結受精卵を使う

ニュー スクール NEWS COOL

IPS細胞は様々な役割の細胞に変身



皮膚細胞から作ったiPS細胞(京都大学提供)



僕たちの目や心臓も細胞でできているんだ

人間の体は60兆個の細胞でできている



実用化されると...



ニュースなテスト

次の文章を読んで、右の問いに答えなさい

京都大学IPS細胞研究所の研究チームは不治の病、ALS(筋萎縮性側索硬化症)の原因の一部をIPS細胞を使い解明した。IPS細胞は、京都大学の山中伸弥教授が2006年に世界で初めて「A」の細胞で作製に成功したと発表。体をつくる皮膚などの組織に「B」を組み入れて作製する。

(日本経済新聞8月2日(朝刊)面などをもとに作成)

問い

1. Aに入る言葉を次から選べ。
 - セル、ウサギ、ネズミ、クワガタ
2. Bに入る言葉を次から選べ。
 - 葉緑子、微粒子、遺伝子

(答えは2ページ後)

人工的に臓器を作る一歩

「一人一人には特別な臓器がない」といふことが、最近よく聞かれます。でも、心臓や腎臓、肝臓などは、人工的に作ることができるようになりました。これは、iPS細胞という細胞から作られる細胞です。iPS細胞は、皮膚細胞や血球細胞などから作られる細胞で、体の中のどこでも存在しています。この細胞を培養液で育てると、心臓や神経、骨などの細胞に変身することができます。これは、新しい病気やケガの治療に役立つかもしれないと期待されています。

「iPS細胞って言葉も最近ニュースでよく見かけるね。新しい病気を治すのに役立つと聞いたけど、何がすごいのか?」

「iPS細胞は、心臓や神経、骨などの細胞に変身できる人工的に作った細胞なんです。病気の内臓の代わりに作ったり、薬の開発にも役立つんですよ。」

「iPS細胞って言葉も最近ニュースでよく見かけるね。新しい病気を治すのに役立つと聞いたけど、何がすごいのか?」

「iPS細胞は、心臓や神経、骨などの細胞に変身できる人工的に作った細胞なんです。病気の内臓の代わりに作ったり、薬の開発にも役立つんですよ。」

iPS細胞 何がすごいのか?

人間の心臓は心臓を作る細胞でできている。人の体には約60兆個の細胞がある。そのうち、心臓を作る細胞は約100億個。iPS細胞は、皮膚細胞や血球細胞などから作られる細胞で、体の中のどこでも存在しています。この細胞を培養液で育てると、心臓や神経、骨などの細胞に変身することができます。これは、新しい病気やケガの治療に役立つかもしれないと期待されています。

ニュースからイチ

山中伸弥教授、iPS細胞の発見でノーベル賞を受賞。iPS細胞は、皮膚細胞や血球細胞などから作られる細胞で、体の中のどこでも存在しています。この細胞を培養液で育てると、心臓や神経、骨などの細胞に変身することができます。これは、新しい病気やケガの治療に役立つかもしれないと期待されています。

薬の副作用、調べやすく

薬の副作用を調べるために、iPS細胞が活用されています。iPS細胞は、皮膚細胞や血球細胞などから作られる細胞で、体の中のどこでも存在しています。この細胞を培養液で育てると、心臓や神経、骨などの細胞に変身することができます。これは、新しい病気やケガの治療に役立つかもしれないと期待されています。

研究環境 日本へ移す

山中伸弥教授、京都大学IPS細胞研究所の研究チームは、iPS細胞の研究環境を日本へ移す予定です。iPS細胞は、皮膚細胞や血球細胞などから作られる細胞で、体の中のどこでも存在しています。この細胞を培養液で育てると、心臓や神経、骨などの細胞に変身することができます。これは、新しい病気やケガの治療に役立つかもしれないと期待されています。

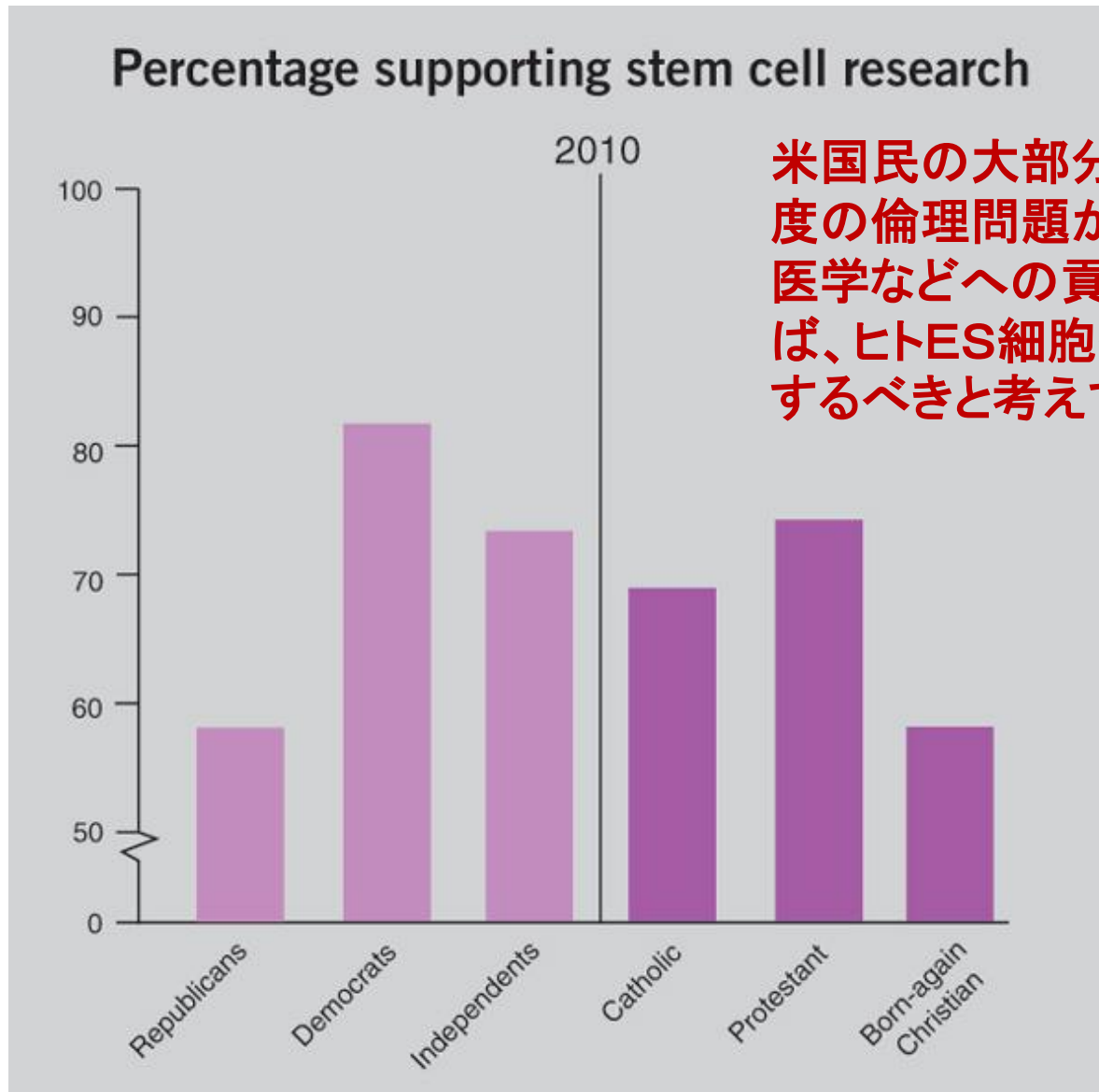
山中伸弥教授、京都大学IPS細胞研究所の研究チームは、iPS細胞の研究環境を日本へ移す予定です。iPS細胞は、皮膚細胞や血球細胞などから作られる細胞で、体の中のどこでも存在しています。この細胞を培養液で育てると、心臓や神経、骨などの細胞に変身することができます。これは、新しい病気やケガの治療に役立つかもしれないと期待されています。

からすけ　ところで、お父さんがES細胞というiPS細胞に似たものがあるよって言うんだけど、何が違うのかな？

イチ子　いい質問ね。ES細胞も、色々な種類の細胞に変身できる便利な細胞なの。iPS細胞より早く発見されて、アメリカやヨーロッパでは日本より研究が進んでいるわ。でもね、ES細胞は、やがて赤ちゃんになる受精卵をお母さんのおなかから取り出して作るため、利用して良いかどうか国によって意見が分かれているの。

Stem cell support cuts across party lines

NATURE MEDICINE VOLUME 16 | NUMBER 11 | NOVEMBER 2010



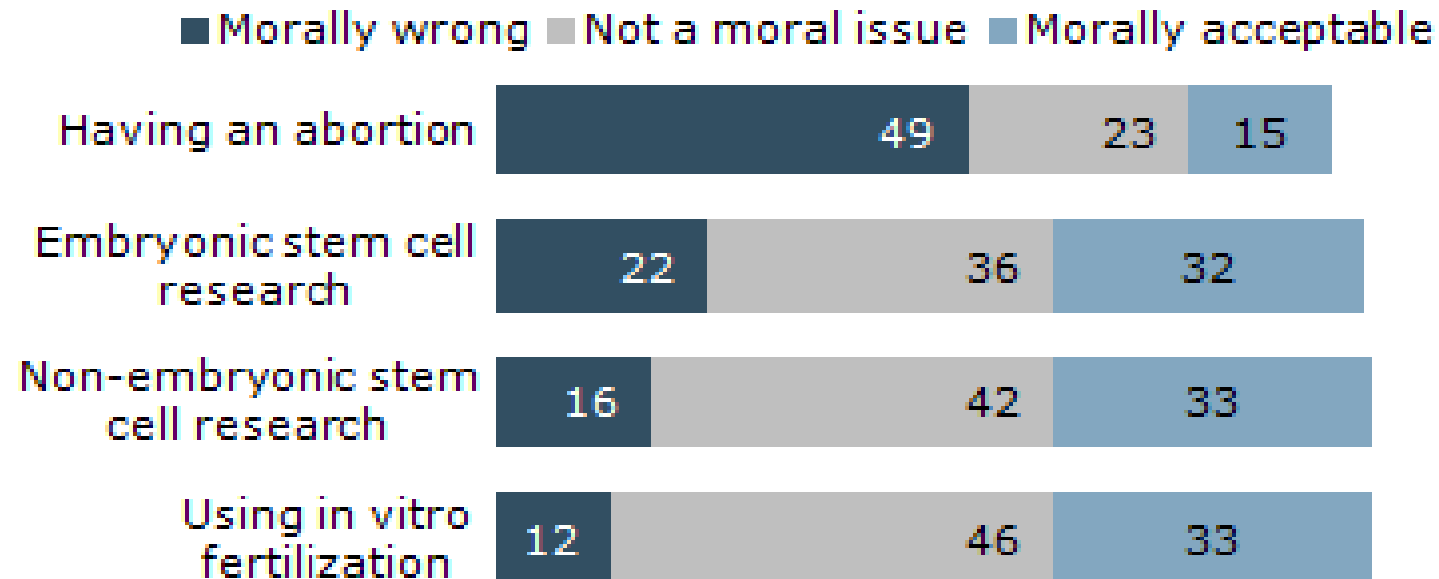
米国民の大部分は、ある程度の倫理問題があっても、医学などへの貢献と比べれば、ヒトES細胞研究を推進するべきと考えている。

米国民の世論調査：生命倫理的問題を感じる割合

妊娠中絶**49%**、ヒトES細胞**22%**、
iPS細胞など胚使わない幹細胞**16%**、体外授精**12%**

Moral Assessments

% of U.S. adults who say each of these is ...

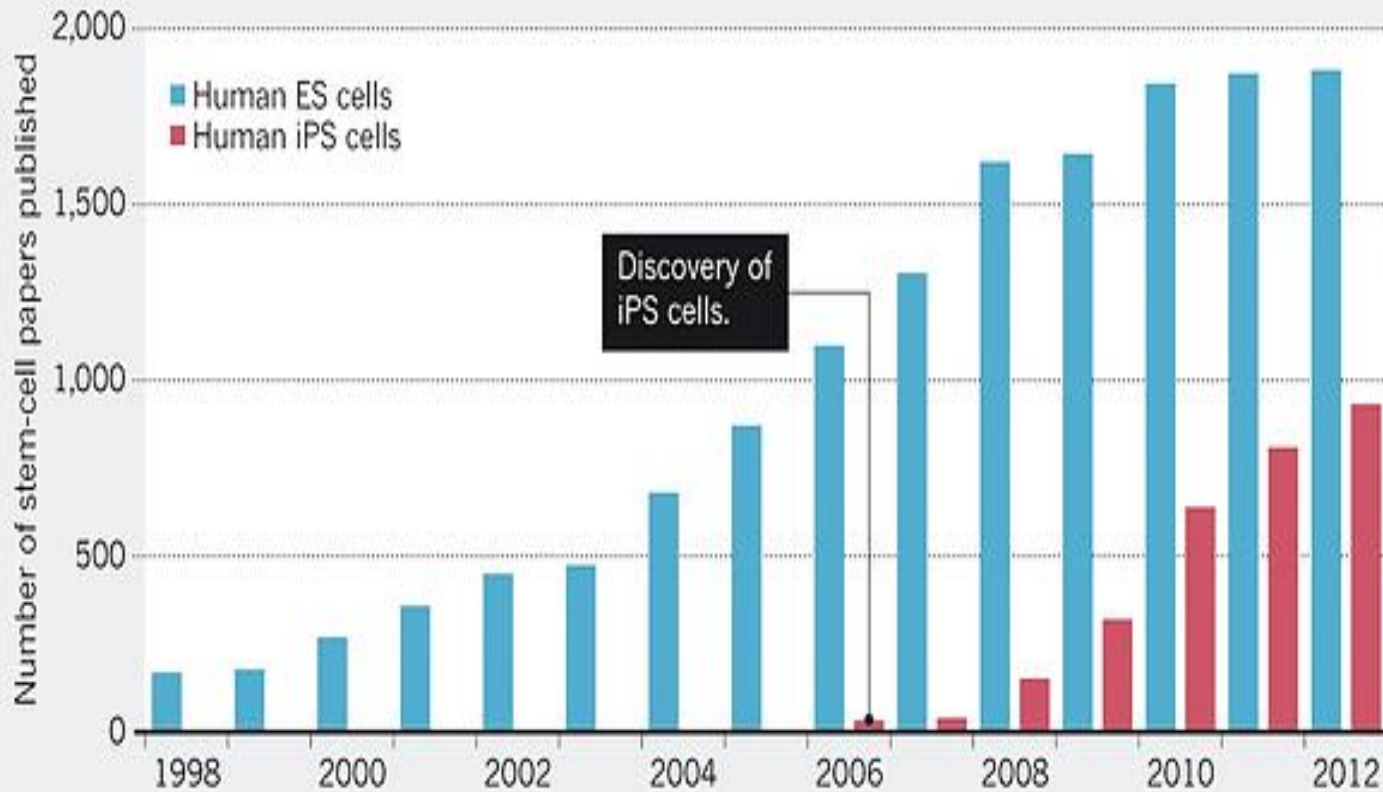


Source: Pew Research Center survey March 21-April 8, 2013. Q58a-d. Responses of those who volunteered "depends on situation" and those who did not give an answer are not shown.

Pera and Trounson, **Nature** 498:159-161(2013)

SHIFTING PREFERENCES

In recent years, research on human induced pluripotent stem (iPS) cells has grown rapidly, whereas studies of human embryonic stem (ES) cells seem to have plateaued. (Data include reviews and research articles.)



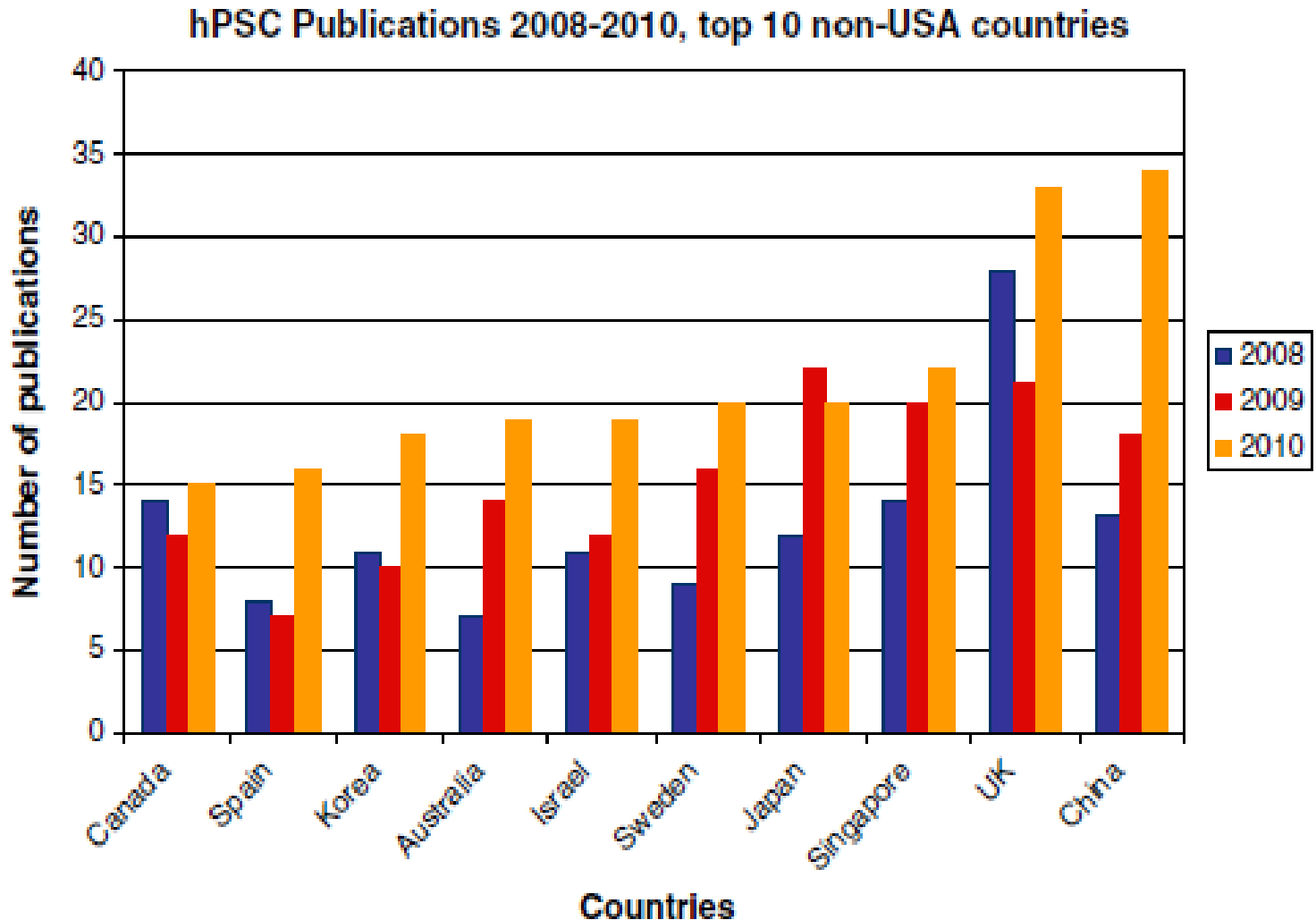
The Race Is On: Human Embryonic Stem Cell Research Goes Global

M. C. DeRouen & J. B. McCormick & J. Owen-Smith & C. T. Scott

Stem Cell Rev and Rep (2012)

Fig. 2 hPSC publications 2008–2010, top-10 non-USA countries.

Legend: Frequency of the appearance of human pluripotent stem cell (hPSC) publications in the primary literature for the period 2008–2010, by the top ten non-USA countries



Democracy Derived? New Trajectories in Pluripotent Stem Cell Research

Christopher Thomas Scott, Jennifer B. McCormick, Mindy C. DeRouen,
Jason Owen-Smith

Cell 145, June 10, 2011

How has the development of human induced pluripotent stem cells (hiPSCs) modified the trajectory of stem cell research? Here, coauthorship networks of stem cell research articles and analysis of cell lines used in stem cell research indicate that **hiPSCs are not replacing human embryonic stem cells, but instead, the two cell types are complementary, interdependent research tools.**

Thus, we conclude that a ban on funding for embryonic stem cell research could have unexpected negative ramifications on the nascent field of hiPSCs.

幹細胞の実用化には 多段階で多面的な 数多くの要素技術開発が必要

1. ES/iPS細胞株の樹立

ES細胞株：初期胚細胞からの樹立方法

iPS細胞株：体細胞からの初期化（Reprogramming）方法

2. 培養増殖

安定品質低コスト合成培地の開発

安定品質低コスト培養基質・器材の開発

3. 幹細胞株の大量培養、品質管理

安定高品質の大量培養生産技術の開発

細胞株のゲノム・エピゲノム変異の評価と品質管理

リスク管理された生産供給システム開発

4. 分化誘導、目的細胞選択選別、大量生産

高度のRobust性と低コストの高率分化誘導方法の開発

分化した組織幹細胞、前駆細胞、未成熟細胞、成熟細胞の最適段階の選択

目的細胞種を回収選別するシステムの開発

腫瘍形成リスクをもつ未分化および異常細胞の除去

安定高品質分化細胞の大量培養生産技術の開発

5. 実用段階での利用技術

実用最終段階での調製細胞の品質評価と品質管理

利用技術：細胞移植法、創薬アッセイ法、など目的に適した多面的技術システム

ES/iPS細胞株のゲノムとエピゲノムの変異／異常化リスク

→ 各細胞株の品質評価と選別の重要性

- ① ES/iPS細胞株の長期継代培養においては、特に最適ではない培養条件下では、やや不利な条件下でも増殖を有利にするような、がん遺伝子増幅などの変異を起こした細胞が増えるリスクが高まる。

→ したがって、このような変異細胞株を選別排除する必要がある。

- ② iPS細胞株を樹立する初期化過程では高度の細胞選別が起きることから、iPS細胞株では樹立初期から多くの変異が起きている可能性がある。また、体細胞で蓄積しているゲノム変異を引き継いでいる可能性がある。

→ したがって、これら安全性において重要変異をもつ細胞株を選別排除する必要がある。

- ③ iPS細胞作成時の初期化は完全ではないことが報告されており、iPS細胞株におけるエピジェネティクスの変動が品質管理上で注意すべき点である。

→ したがって、エピゲノムの状態を検定することがiPS細胞株の評価にとって重要である。

再生医科学研究所に設置されたヒトES細胞用 細胞プロセッシング施設



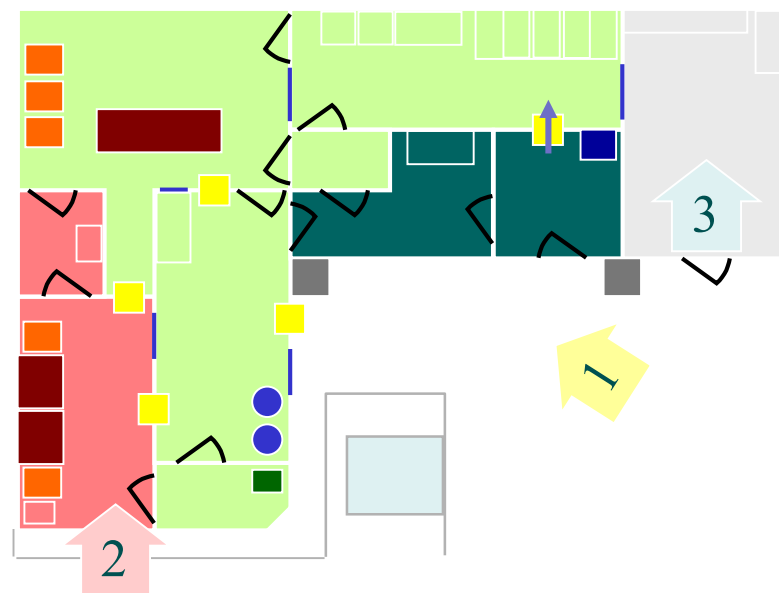
1. Entrance and Over view



2. Cell Processing Room



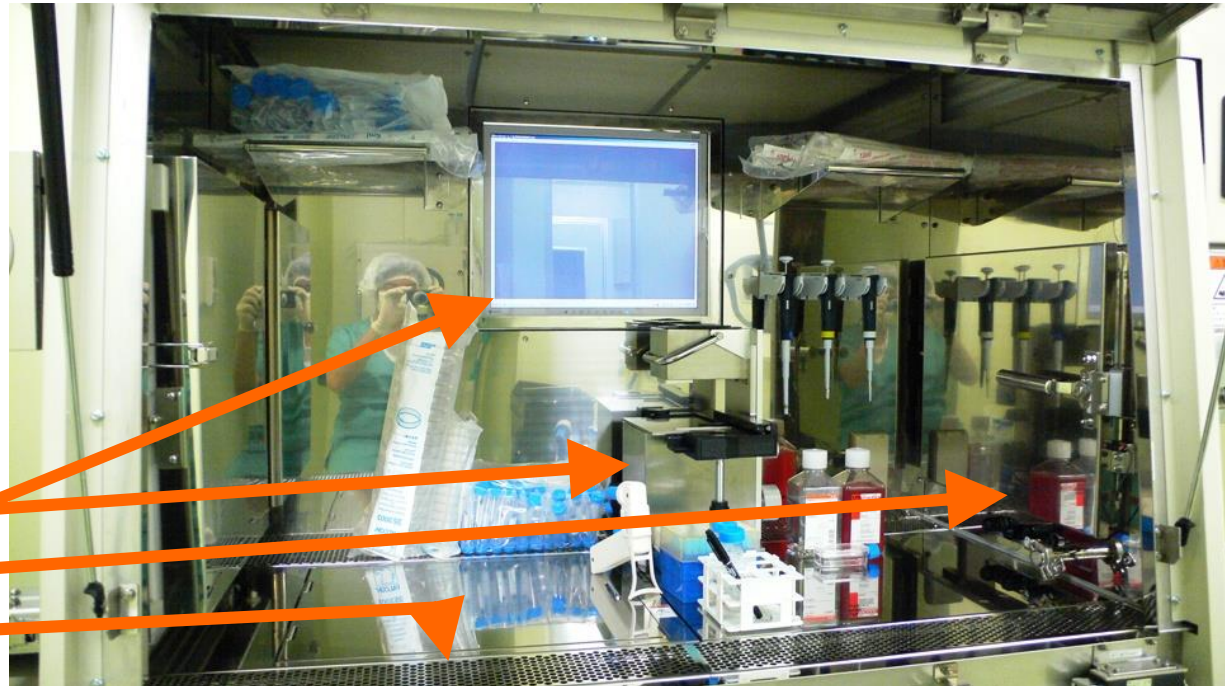
3. Monitoring & Management Room



Isolator System



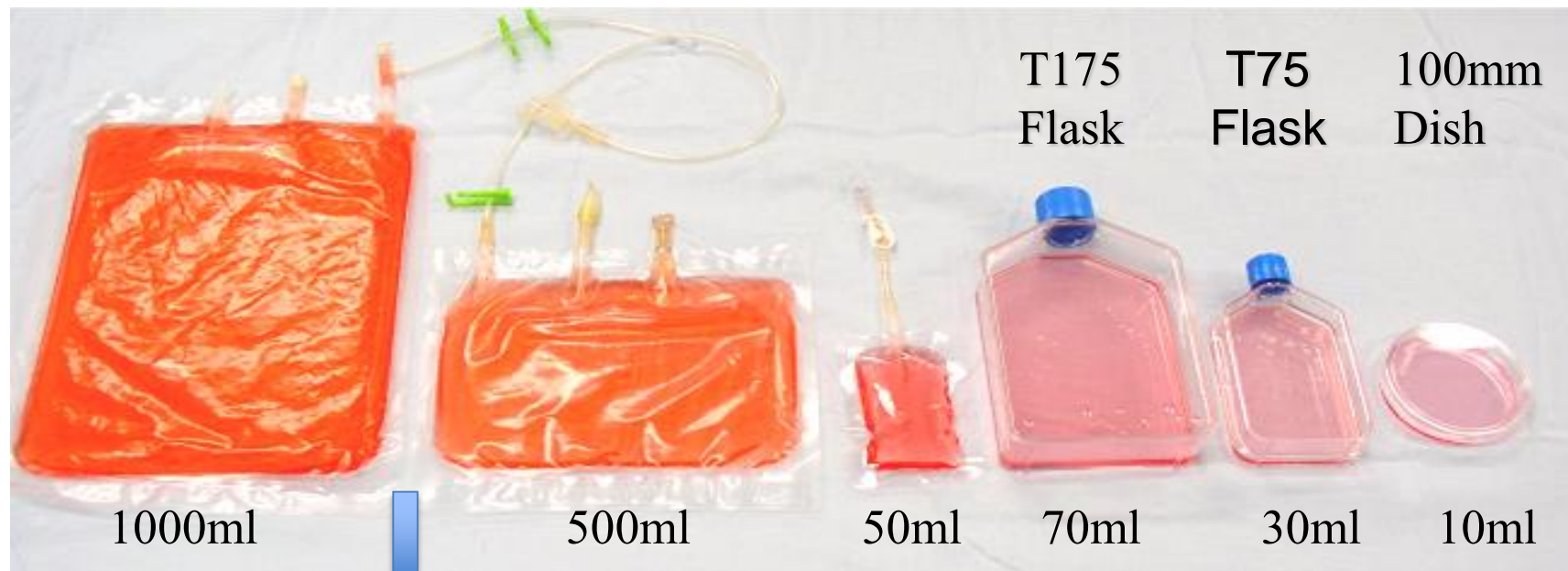
Over view
Multi gas incubator



Work space inside view

Microscorpe and monitor
Pass box
Centrifuge

ヒト多能性幹細胞株の大量培養システム開発の必要性



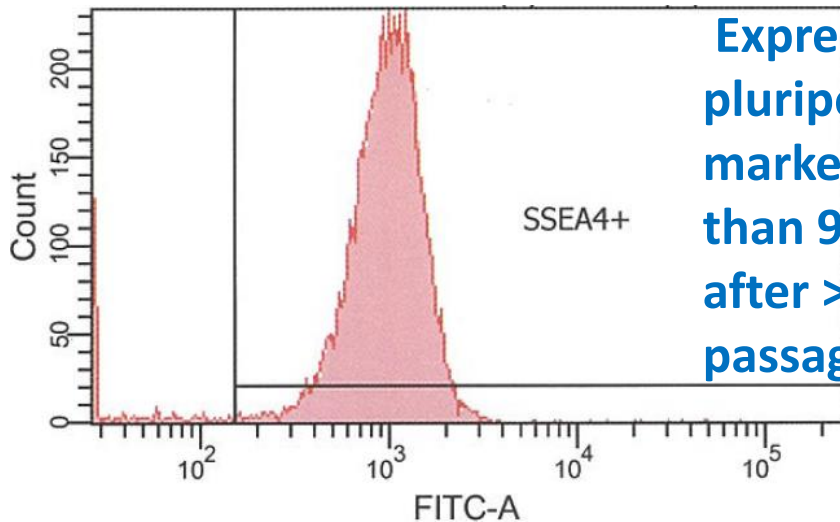
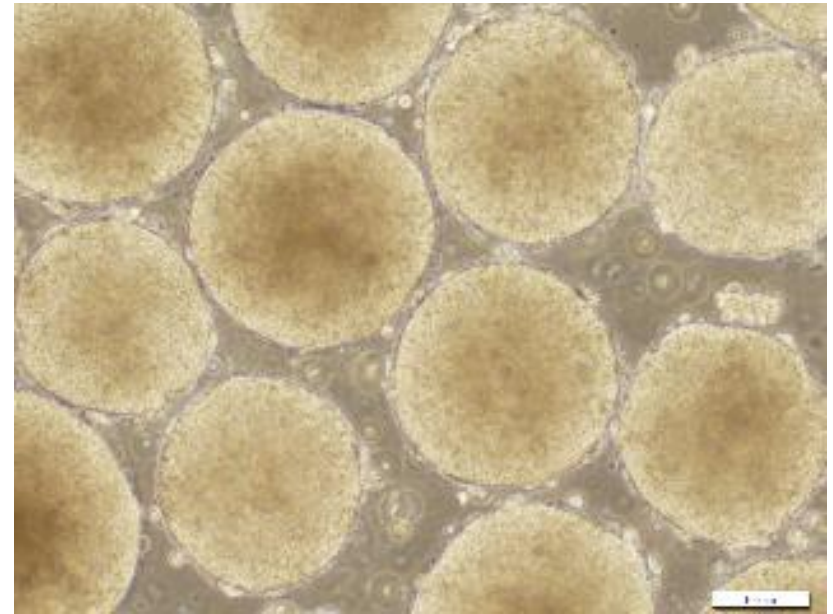
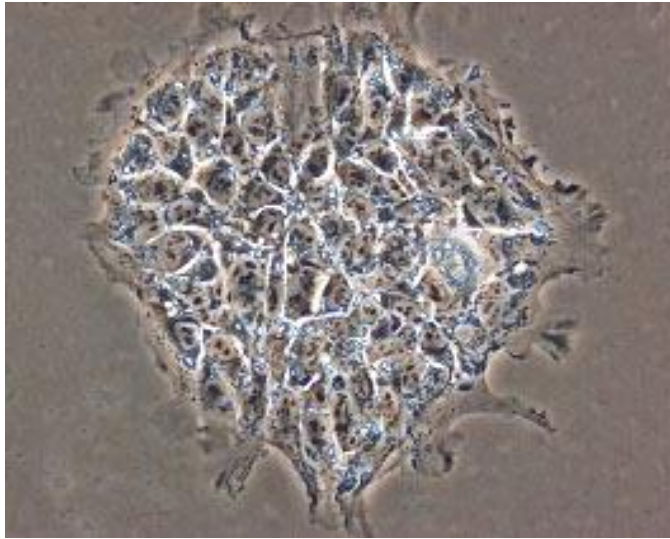
1~10L~100L



患者一人の細胞治療に必要と考えられる
細胞数の予測

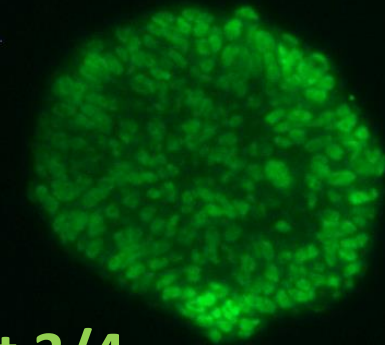
- ・網膜症(網膜色素細胞) **10の5乗個**
- ・パーキンソン病(ドパミン神経) **10の6乗個**
- ・糖尿病(インスリン分泌細胞) 心筋梗塞(心筋細胞)、肝不全(肝細胞)、脊髄損傷(神経系細胞) **10の9乗個**

From conventional adherent 2D culture to 3D sphere culture for large-scale production of human pluripotent stem cells



Expression of pluripotency markers in more than 98 % cells after > 50 passages

Frozen section



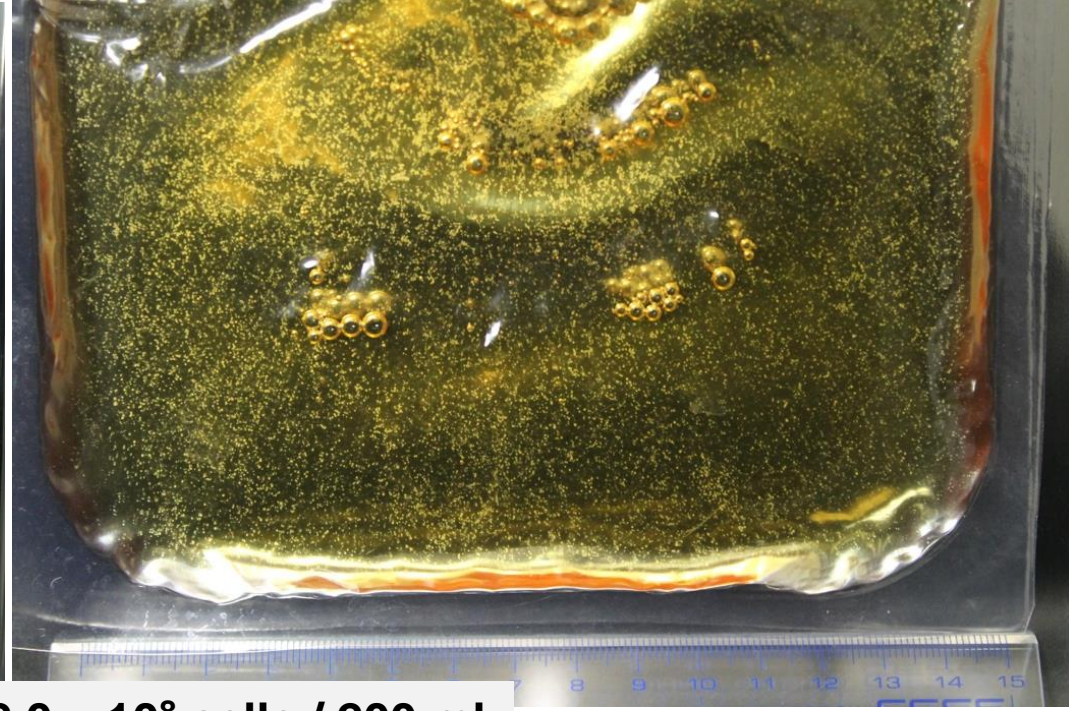
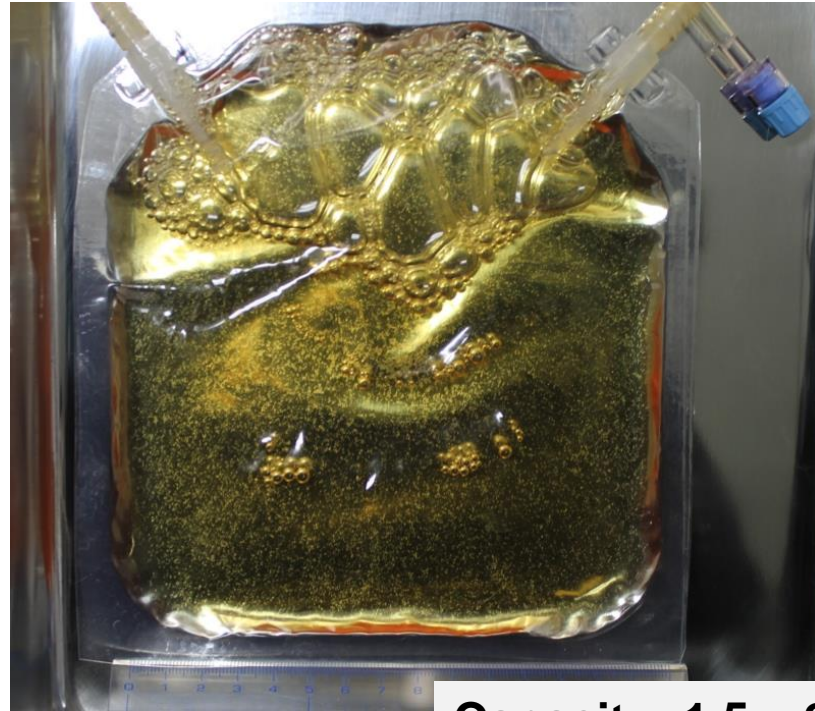
Oct 3/4

Bag culture of hESCs (KhES-1 line) using 200ml gas-permeable bag

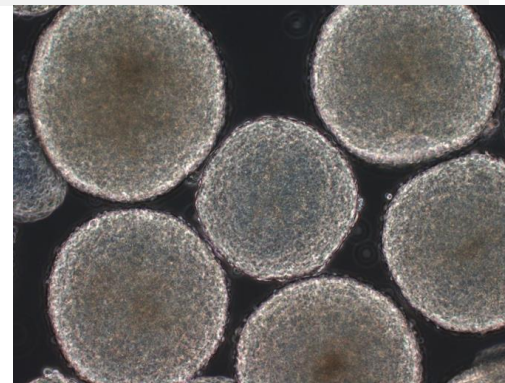
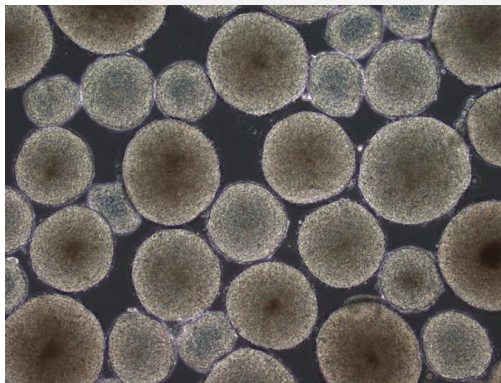
Otsuji et al.
Stem Cell Reports
(2014)

5 cm

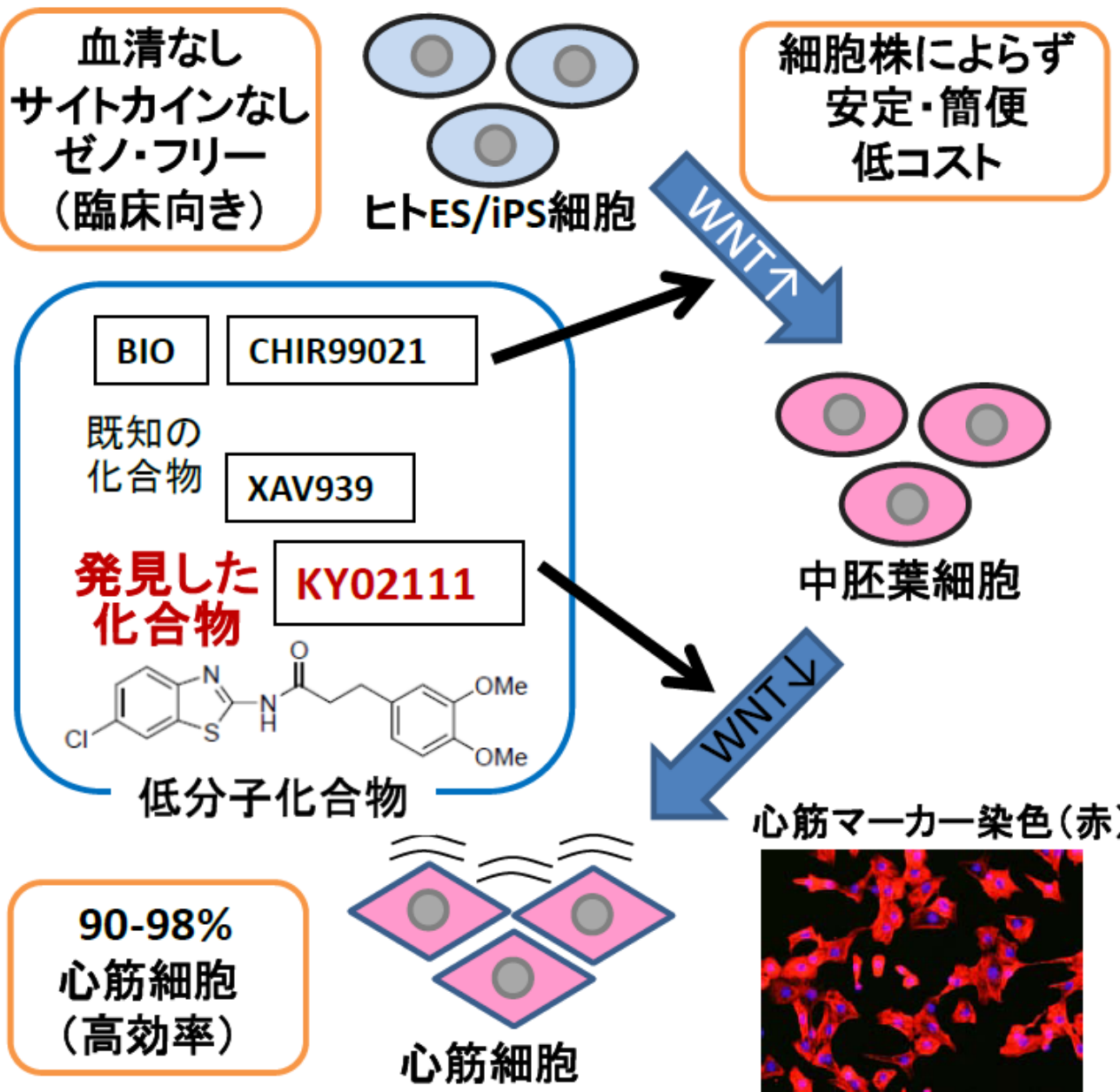
5 cm



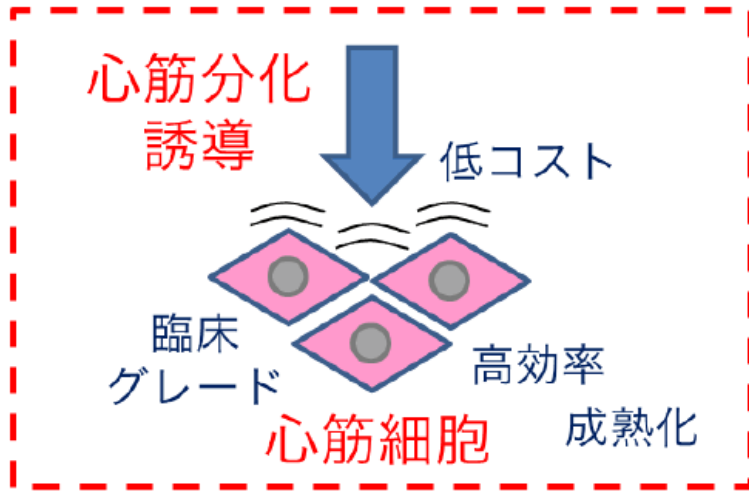
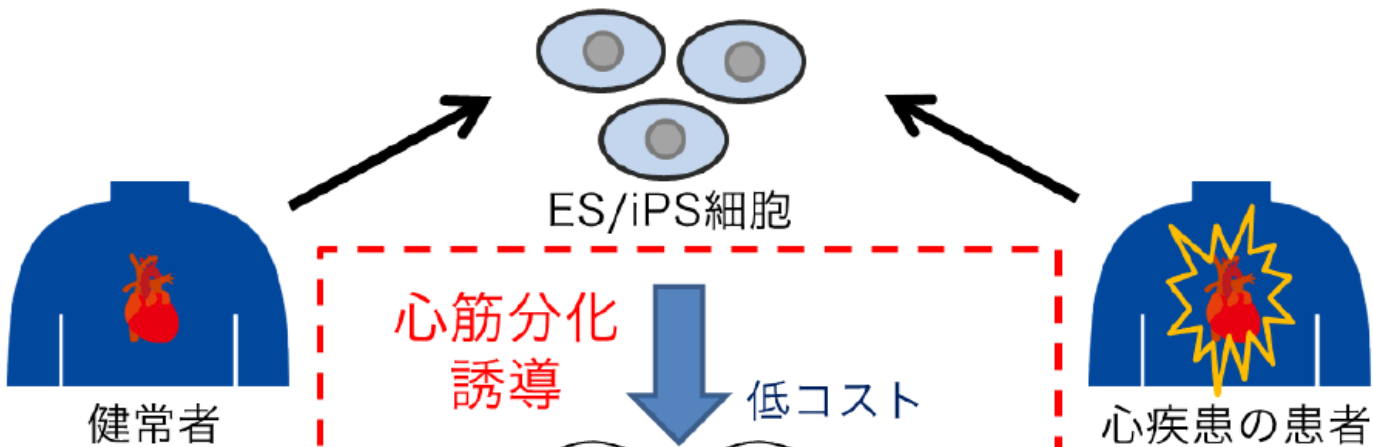
Capacity: $1.5 \sim 2.0 \times 10^8$ cells / 200 ml



新規低分子化合物を用いた心筋分化誘導法



今後の期待



本論文の成果 →

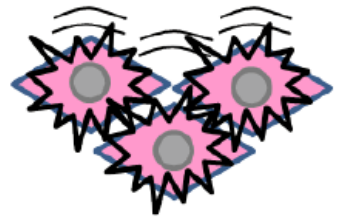
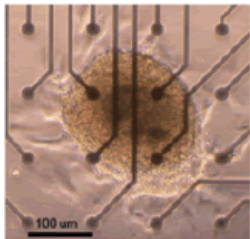
Minami et al. A Small Molecule that Promotes Cardiac Differentiation of Human Pluripotent Stem Cells under Defined, Cytokine- and Xeno-free Conditions. *Cell Reports* (2012)



移植・再生医療



新薬の心毒性試験



心疾患のモデル細胞