



再生医療

-現在・過去・未来-

松山晃文



医療のむかし、いま、みらい



医薬の概念の進化

低分子医薬

バイオ医薬

遺伝子医薬
抗体医薬

細胞医薬

もっとすごい
医薬

高脂血症薬

抗うつ薬

抗潰瘍剤

抗ヒスタミン剤

アスピリン

増殖因子

G-CSF
エリスロポエチン
トロポポエチン

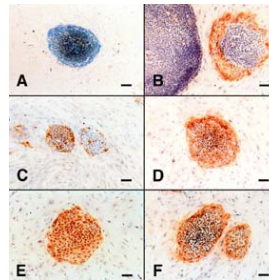
抗体医薬

抗IL-6受容体抗体
抗エストロゲン受容体抗体

有機化学

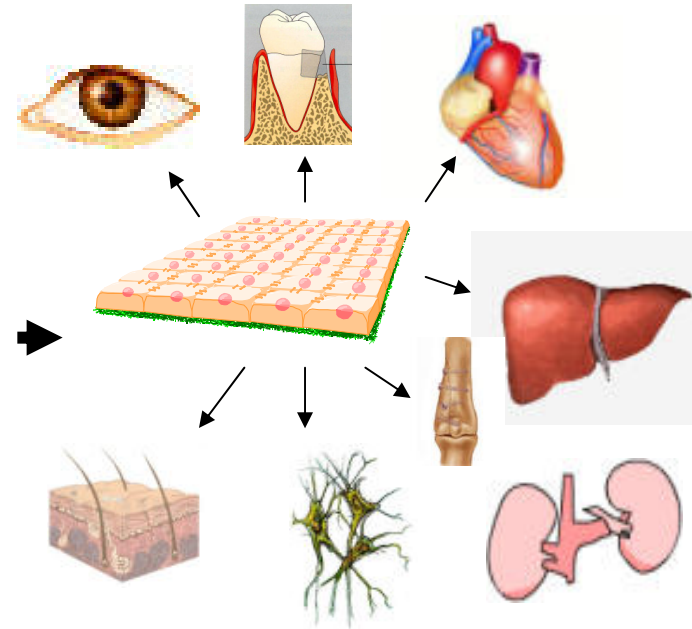
遺伝子工学
細胞工学
免疫学

体性幹細胞



ES細胞
iPS細胞

細胞生物学
再生医学



難治性疾患の治療へ！

医学・医療の夜明け

レオナルド ダビンチ

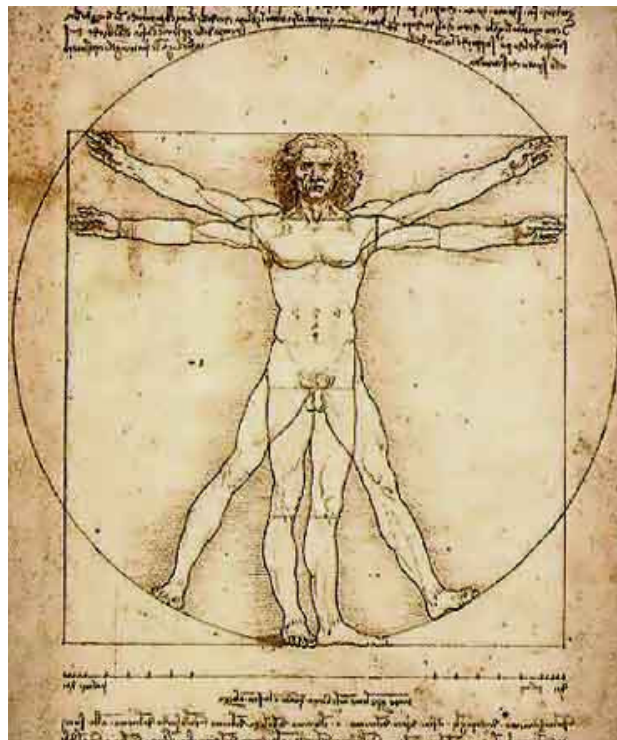
万能人(uomo universale)



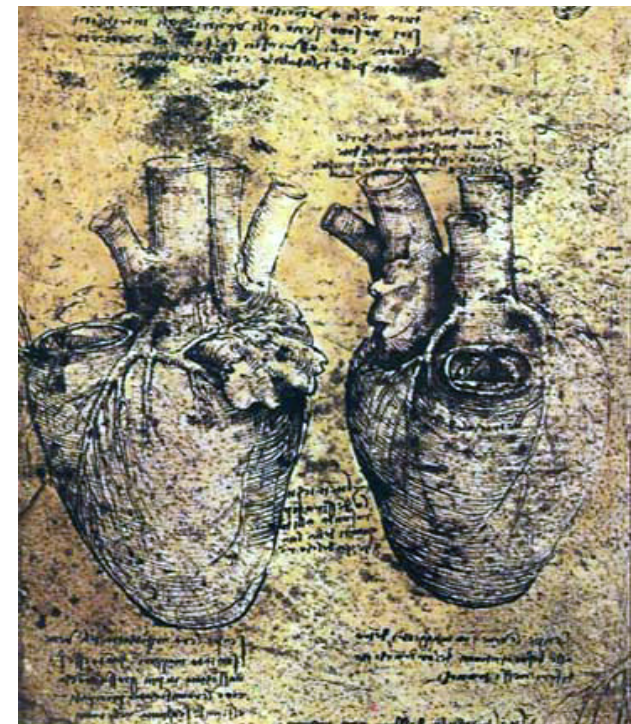
ルネサンス絵画



1452~1519



ウィトルウィウスの人体



心臓のスケッチ

プロポーションの法則 最古のロボット設計

日本の医学の源流

陽だまりの樹(手塚治虫)



緒方洪庵

(1810~1863)



緒方洪庵



手塚良庵

幕末に活躍した適塾出身の志士たち



福沢 諭吉

長与 専齋

橋本 左内

大村 益次郎

大鳥 圭介

適塾 1838~1862



適塾外観



幕末、天然痘が猛威を振るった

緒方洪庵と道修町

緒方洪庵は西洋伝来の
先端医療をもとに、人々のため、
天然痘予防に尽力を傾ける。
当初人びとはワクチンを拒んだ。
洪庵は身銭を切って活動し、
宣伝・啓発活動を展開した。

そして、その活動拠点となったのが
大阪・中之島 適塾である。

**緒方洪庵は、幕末において
道修町を背景に先進医療をやっていた**

先進医療は偏見・迷信との戦いであり、
愚直な誠実さが実を結ぶ



緒方洪庵

(1810～1863)



適塾 1838～1862



除痘館跡

適塾から発展した大阪大学医学部

府立大阪病院
大阪府立高等医学校
(明治13年～)



府立大阪医科大学
(大正4年～)



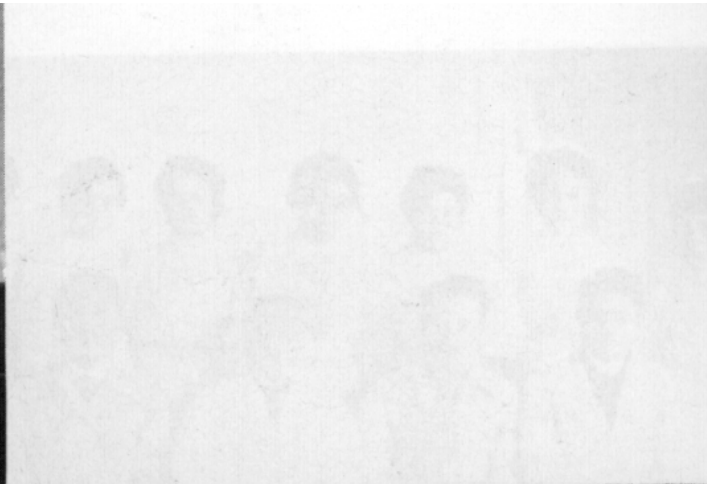
大阪帝國大学医学部附属病院
(昭和6年～22年)



大阪大学医学部附属病院(昭和22年～)



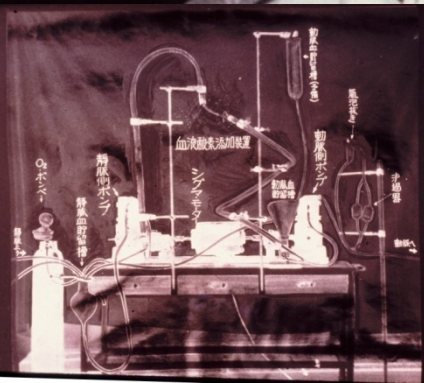
1920年ごろの手術



佐多学長演習

トランスレーショナルリサーチの黎明

- J. H. Gibbon 1953 世界初成功例 ASD 45分
- J. W. Kirklin 1955 8例中4例に成功
- 曲直部寿夫 1956 本邦初成功例 TOF 14分



Yomiuri (日刊) 昭和31年4月23日 (月曜日)

成功した人工心肺

14分間、命支えた代役

阪大心臓外科 難病克服へ初の手術

成功に導いたのは、この装置 (写真)

これが人工心肺装置

（写真）人工心肺装置の構造図。血液はポンプから酸素化装置へ送られ、その後患者の肺へ送り込まれる。戻った血液は再びポンプへ戻り、循環を繰り返す。

心臟移植第一例目：1999.2.28



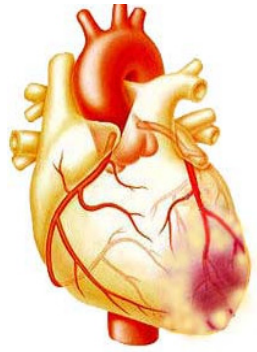
心不全の現況

- あらゆる心臓病の終末像
- 高齢化社会、生活習慣の欧米化とともに増加
- 頻度：毎年10万人が罹患

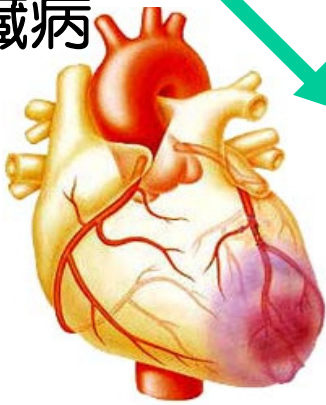
高齢者の10人に1人

- 重症心不全患者の3年生存率： 30%
- 高額の治療： > 1兆円・年

重症心不全に対する治療法



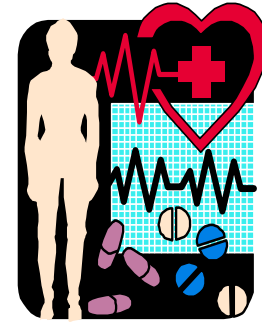
心臓病



可逆的

内科的薬物療法

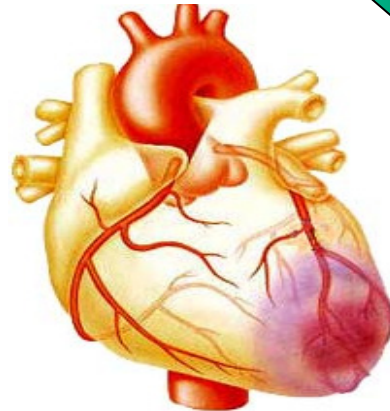
- 利尿剤
- 強心剤
- ACE阻害剤
- β -ブロッカーなど



心不全

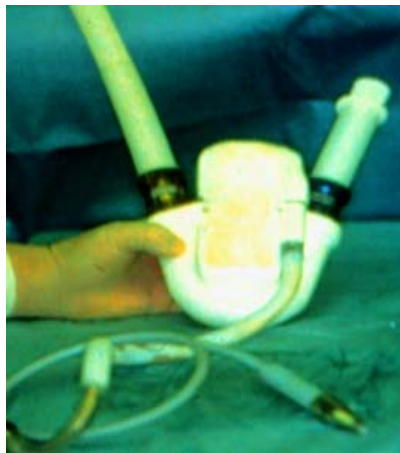
外科的治療

- 弁形成術
- 左室形成術
- 補助人工心臓
- 心臓移植



重症心不全

脳死心臓移植第一例 1999.2.28



脳死移植 初の実施



患者の脳死確定し摘出

心臓、阪大で終了

1年4か月から 肝臓は信州大

肺は断念

法定的判定経過公表せず

大阪府立総合医療センター（大阪府吹上）で、脳死患者の心臓移植手術が28日午後1時、約1年4か月をかけた移植手術の最終段階として完了した。移植手術は大阪大学で完了し、肝臓は信州大学で移植された。肺は断念した。

移植手術は、大阪府立総合医療センターで28日午後1時、約1年4か月をかけた移植手術の最終段階として完了した。移植手術は大阪大学で完了し、肝臓は信州大学で移植された。肺は断念した。



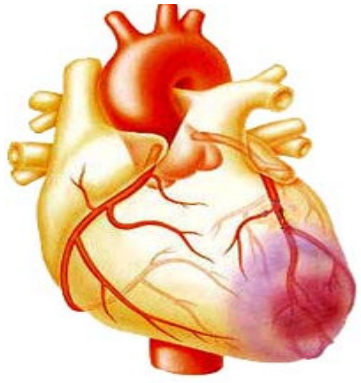
5年目の移植者スポーツ大会



- 世界から31年の遅れ
- ボランテイア精神が命をつなぐ
- 極端なドナー不足、慢性拒絶反応

補助人工心臓と心臓移植

心不全治療の車の両輪

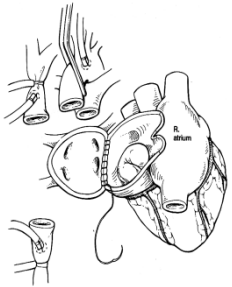


補助人工心臓

不可逆的
心不全

心臓移植への
ブリッジ

心臓移植

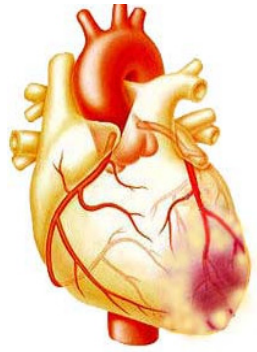


ドナーカード普及にご協力をお願いします

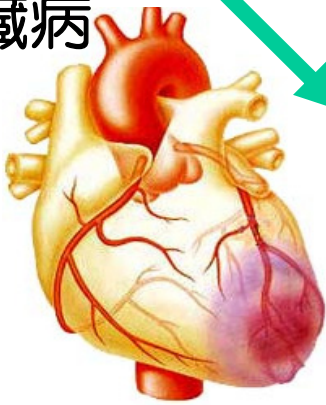


●私も持っています

重症心不全に対する治療法



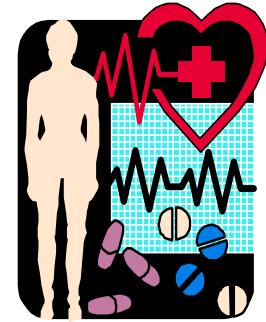
心臓病



可逆的

内科的薬物療法

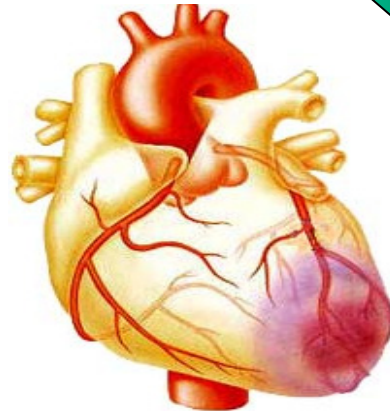
- 利尿剤
- 強心剤
- ACE阻害剤
- β -ブロッカーなど



心不全

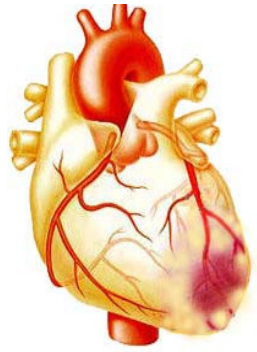
外科的治療

- 弁形成術
- 左室形成術
- 補助人工心臓
- 心臓移植

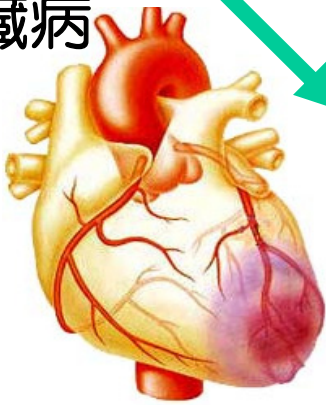


重症心不全

重症心不全に対する治療法



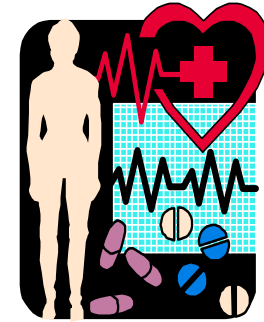
心臓病



可逆的

内科的薬物療法

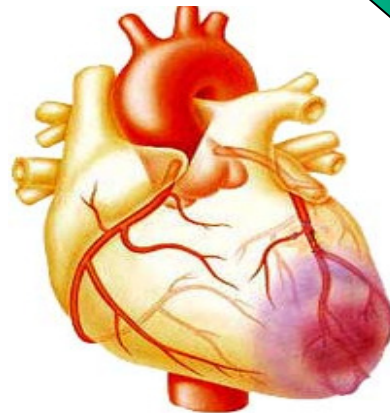
- 利尿剤
- 強心剤
- ACE阻害剤
- β -ブロッカーなど



心不全

外科的治療

- 弁形成術
- 左室形成術
- 補助人工心臓
- 心臓移植



重症心不全

再生医療への期待！

再生医療へようこそ

THE NEW ERA OF REGENERATIVE MEDICINE

Dozens of biotech companies and university labs are developing ways to replace or regenerate failed body parts. Here are a few of the projects:



BONE

Bone-growth factors or stem cells are inserted into a porous material cut to a specific shape, creating new jaws or limbs. A product that creates shinbones is in clinical trials.

COMPANIES: Creative Biomolecules, Orquest, Sulzer Orthopedics Biologics, Genetics Institute, Osiris Therapeutics, Regeneron.



SKIN

Organogenesis' Apligraf, a human-skin equivalent, is the first engineered body part to win FDA approval, initially for leg

ulcers. Other skins are in the works for foot ulcers and burns.

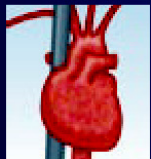
COMPANIES: Organogenesis, Ad-vanced Tissue Sciences, Integra LifeSciences, LifeCell, Ortec International.



PANCREAS

Insulin-manufacturing cells are harvested from pigs, encapsulated in membranes, and injected into the abdomen. The method has been tested in animals and could be in human trials in two years.

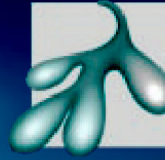
COMPANIES: BioHybrid Technologies, Neocrin, Circe Biomedical



HEART VALVES, ARTERIES, AND VEINS

A 10-year initiative to build a heart has just started. Genetically engineered proteins have been successfully used to regrow blood vessels.

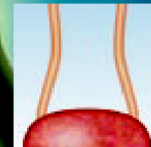
COMPANIES: Organogenesis, Advanced Tissue Sciences, Genetech, LifeCell, Reprogenesis.



SALIVA GLANDS

Proteins called aquaporins that allow cells to secrete water are used to recreate saliva glands damaged by disease or radiation. Glands are also being engineered to secrete healing drugs. The technique has proven successful in mice.

COMPANIES: None yet.



URINARY TRACT

Cartilage cells are taken from the patient, packed into a tiny matrix, and injected into the weakened ureter, where they bulk up the tissue walls to prevent urinary backup and incontinence. The method is in late-phase clinical trials.

COMPANIES: Reprogenesis, Integra LifeSciences.



BLADDER

Doctors at Children's Hospital in Boston have grown bladders from skin cells and implanted them in sheep.

They are about to try the same process on a patient

COMPANIES: Reprogenesis.



CARTILAGE

A product is already on the market that regrows knee cartilage. A chest has been grown for a boy and a human

ear on a mouse.

COMPANIES: Genzyme Tissue, Biomatrix, Integra LifeSciences, Advanced Tissue Sciences, ReGen Biologics, Osiris Therapeutics



TEETH

Enamel matrix proteins are used to fill cavities. It works in dogs; human trials are a few years away.

COMPANIES: Biora, Atrix Laboratories, Creative BioMolecules.



BREAST

In preclinical studies, several companies have been able to create a cosmetic nipple by inserting a ball of cartilage. Researchers are now trying to grow a whole cosmetic breast.

COMPANIES: Reprogenesis, Integra LifeSciences.



LIVER

A spongy membrane is built up and then seeded with liver cells. Organs the size of a dime have been grown, but a full-size liver could take 10 years due to its complexity.

COMPANIES: Advanced Tissue Sciences, Human Organ Sciences, Organogenesis.



SPINAL CORD NERVES

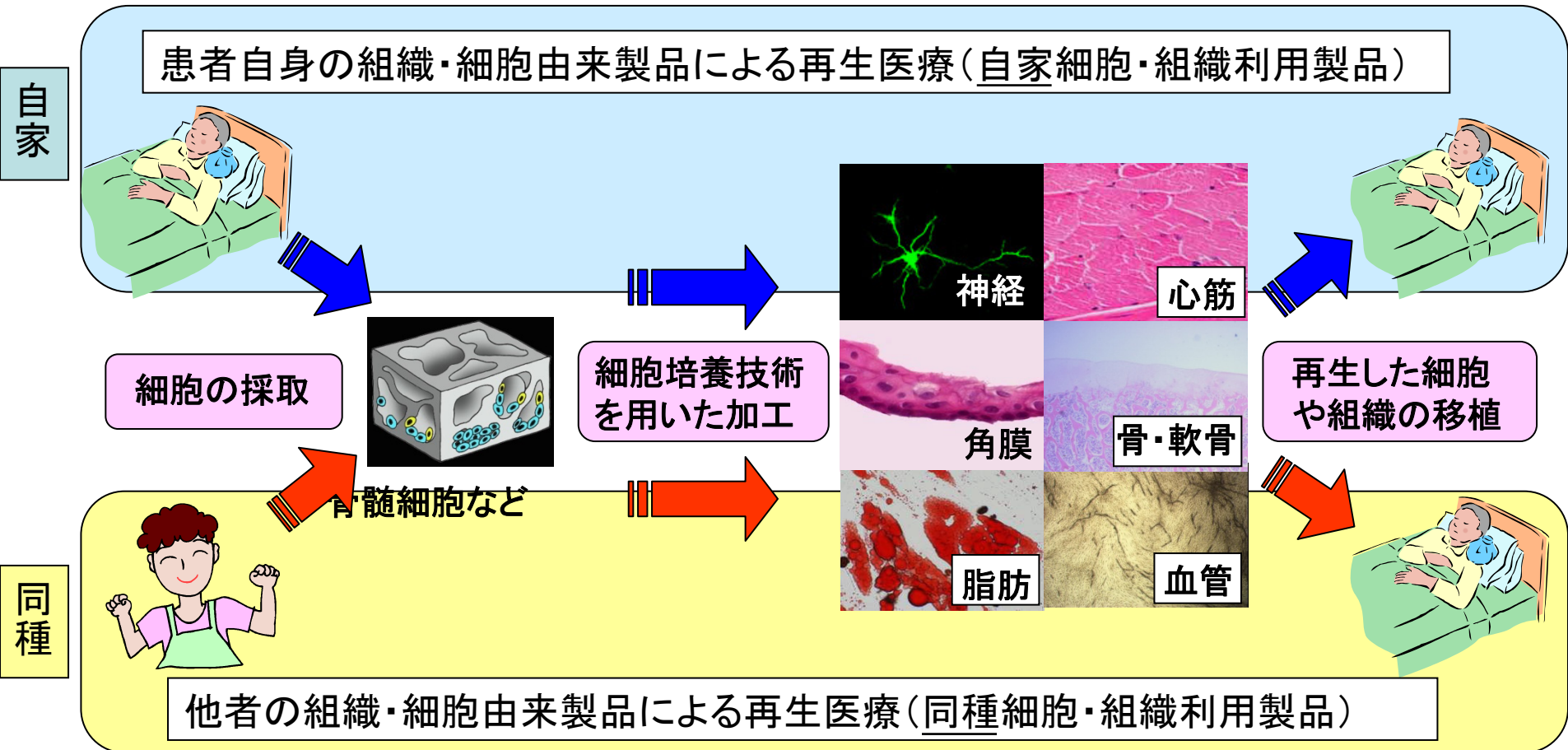
Scientists are investigating nerve-growth factors, injecting them at the site of damage to encourage regeneration or seeding them along biodegradable filaments and implanting them. Rats have been made to walk again.

COMPANIES: Acorda, Regeneron, CytoTherapeutics, Guilford Pharmaceuticals.

再生医療とは

再生医療とは、患者自身の細胞・組織又は他者の細胞・組織を培養等加工したものをを用いて、失われた組織や臓器を修復・再生する医療

(例 ①培養皮膚による重傷熱傷患者の救命、②培養角膜による視力の回復など)



再生医療俯瞰図

細胞・組織片を用いて培養等により組織を再生し、治療の目的で使用する医療。
欠損した臓器・身体機能の補完・強化等が可能。

基礎研究 前臨床研究 臨床研究 治験 承認・実用

マウス細胞と共培養する皮膚再生法では欧米が製品化。無血清非共培養法では日本が先行。

再生皮膚

米国・EU

細胞のみを原料とする再生骨・軟骨は欧米が先行。
人工マテリアルとの複合型細胞・組織製剤としては我が国が猛追。

再生骨

米国・EU

再生軟骨

次世代

米国・韓国

再生角膜

米国欧州等

角膜再生技術は我が国が先行。

再生心筋

米国

細胞再生技術は欧米、再生組織としては、我が国が先行。

脊髄・神経再生

米国・EU

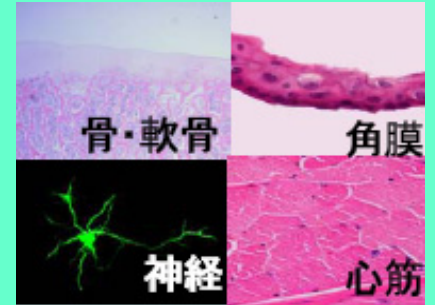
脊髄再生ではポルトガルが先行。神経再生では我が国と欧米は互角。

再生肝臓・膵島

米国・韓国

体性幹細胞による肝細胞再生技術は米国に加え韓国が先行。膵島再生技術は互角。

10年後



再生皮膚・骨軟骨等製品の普及
再生角膜・心筋・神経再生の実用化

国民の幸福

最先端の有効かつ安全な医療を国民へ

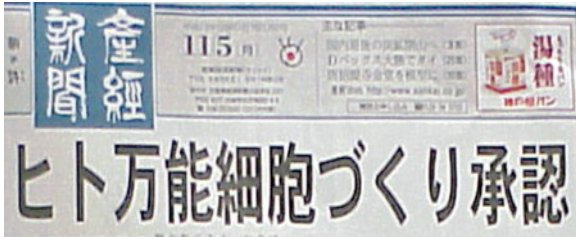
国際競争力の強化

日本の医療技術を世界へ

世界の再生医療技術の3分の1を日本発に！

再生医療の現状

● 幹細胞・ES細胞・iPS細胞からの再生医療



日経新聞

再生医療の主な分野と実用化の見通し (J-TECや三菱総研の資料を参考)

治療実施例	実用化
(表皮) やけど	2003年

失われた体の組織を修復

再生医療の事業化加速

製薬・バイオ各社は病気をやけどで失われた組織を修復する再生医療の事業化を加速する。キリンビールや宝酒造など大手のほか、ベンチャー企業が新たな研究成果に基づいた新事業を検討。政府も再生医療のルール整備や研究拠点の立地など支援体制づくりを急ピッチで進めている。

キリンビールは血管を再生する。人間の骨髄などに含まれる幹細胞を患者に移植し、動脈硬化や心臓病などで傷んだ血管の再生を促す。同社は免疫細胞を患

年	年
005年	010年
012年	年

皮膚、骨、血管、神経

さまざまな種類の細胞になることから注目される幹細胞。骨や皮膚などの組織再生を試みる臨床研究が、急速に拡大している。しかし、安全性や倫理面での基準はなく、各施設の倫理委員会に任されている。現実を後追する形で、厚生労働省は指針の検討を開始。先月末、第1回「ヒト幹細胞を用いた臨床研究の在り方に関する専門委員会」を開いた。

(瀬川茂子)

幹細胞で再生臨床研究進む

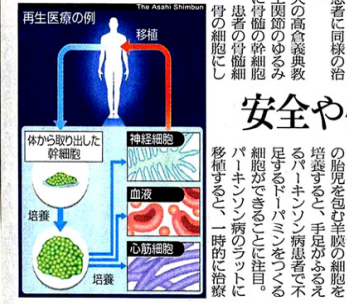


無菌室で培養細胞を扱う研究者＝大阪府池田市のティッシュエンジニアリング研究センターで

骨髄には血液を作る幹細胞のほか、皮膚や骨、筋肉などの細胞となる別の幹細胞も含まれることがわかってきた。受精卵を壊して作り、あらゆる組織の細胞になる胚性幹細胞(ES)細胞に近い能力を持つと期待する人もいる。患者の身体にある細胞も、移植の拒絶反応の心配もない。

これを早速皮膚再生に利用したのが川崎隆章・奈良県立医科大学。やけどの患者や人の骨髄細胞を培養し、皮膚再生を促した。郡山青嵐病院(奈良県大和郡山)では、じょうこうなどかてきた患者に同様の治療を行った。

一方、同大の高倉義典教授らは、人工関節のゆるみを防ぐために骨髄の幹細胞を利用した。患者の骨髄細胞を培養し、骨の細胞として



安全や倫理の基準 施設任せ

山口大は、心臓やその起した心臓、新たな血管ができることを期待して、患部の骨髄を移植する治療を行っている。手術と併用で、これまでに人の患者に行った。

一方、幹細胞が、思わぬところから採取できる可能性も出てきた。桜川信夫・国立精神・神経センター神経研究所5部長は、ヒトの胎児を産む羊膜の細胞を培養する。手足が欠けるパーキンソン病患者で不足するドーパミンをつくる細胞ができることが注目。パーキンソン病のラットに移植する、一時的に治療

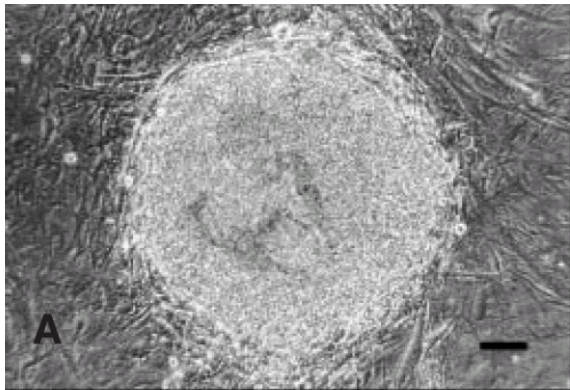
〇八年以降、神経は二〇一〇年以降の実用化を目指す。同社はやけど患者向けに培養して作った人工皮膚膜を移植する治療法の臨床試験を今年夏に始める予定。これに続き再生医療の事業範囲を拡大する。

製薬・バイオ各社

ES細胞からの再生医療の研究

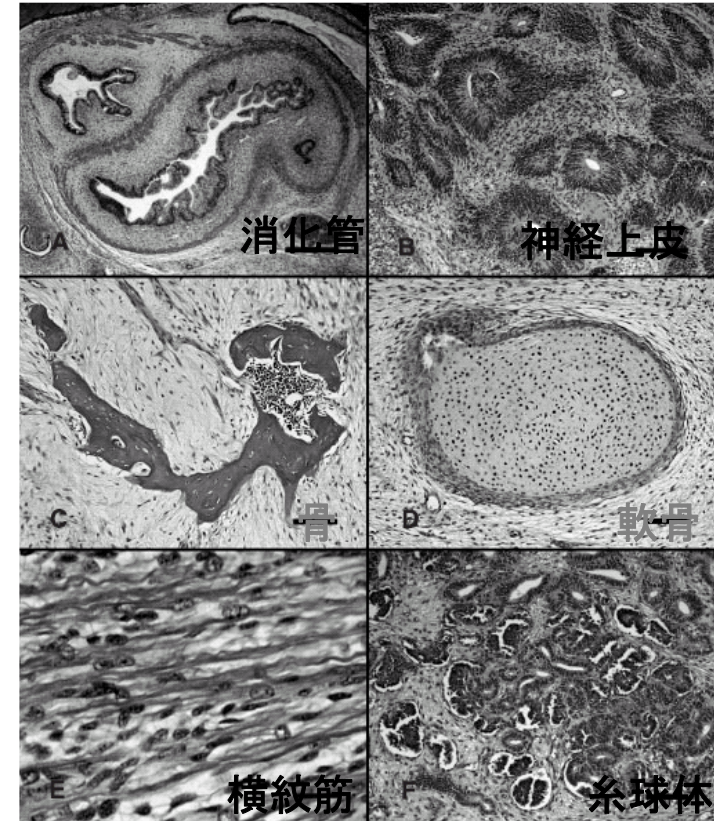
奇形腫(癌)の形成

ヒトES細胞株の樹立



ヒトES細胞

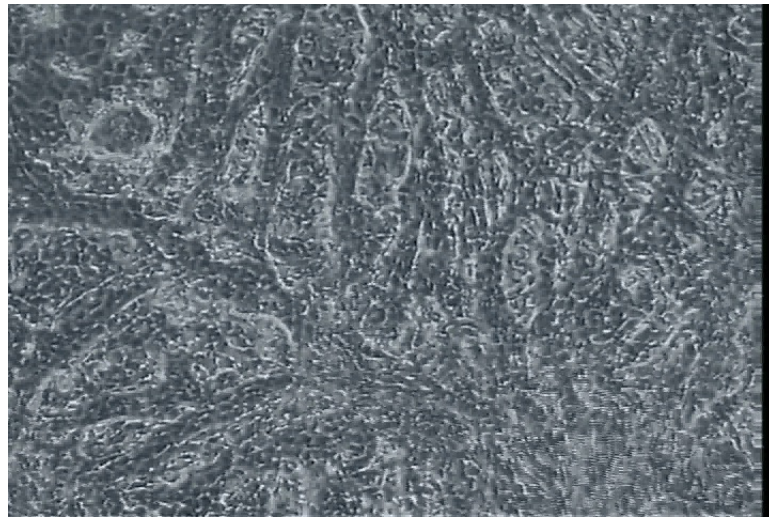
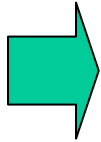
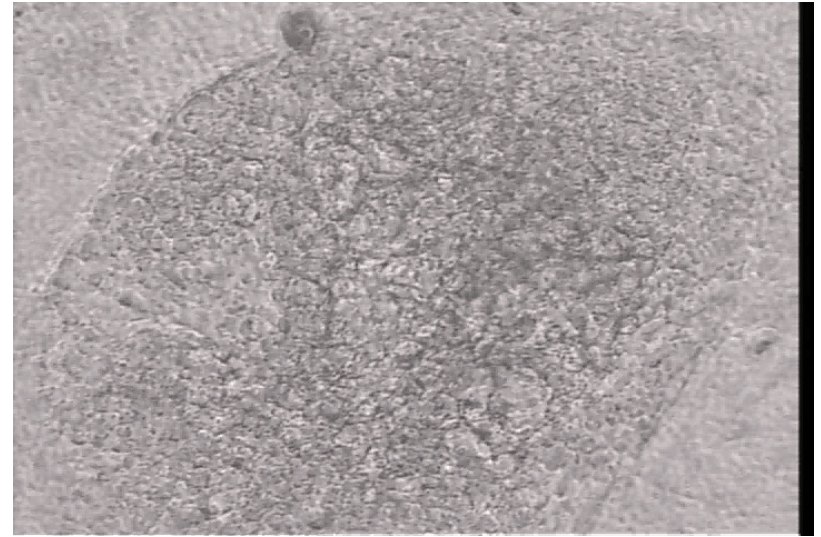
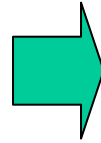
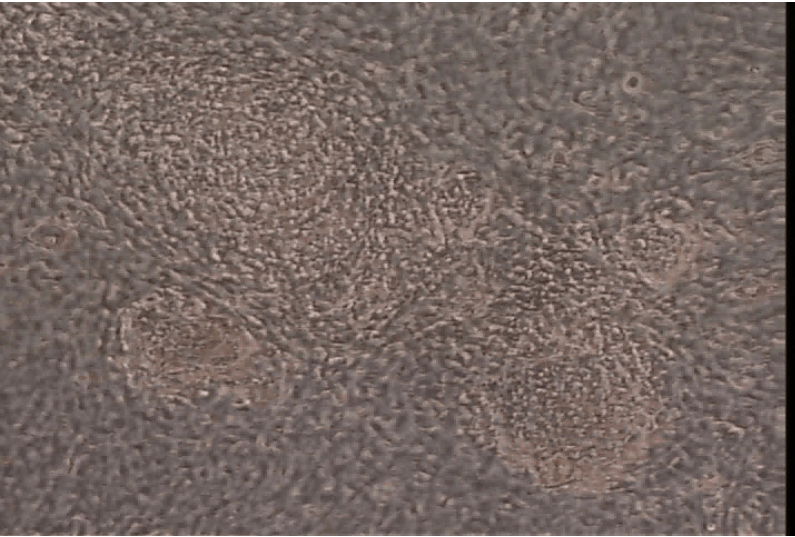
マウスに移植



SCIENCE VOL 282 6 NOVEMBER 1998

- ▶ ヒトES細胞を主とする幹細胞の研究は生命科学の基本的な重要課題ではある
- ▶ 臨床応用という点からは、倫理的、安全性の担保と規制のクリアーが必要

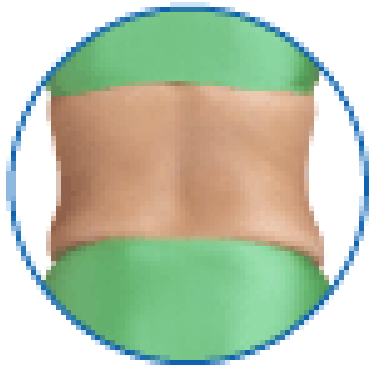
ES細胞は心筋細胞になるか！



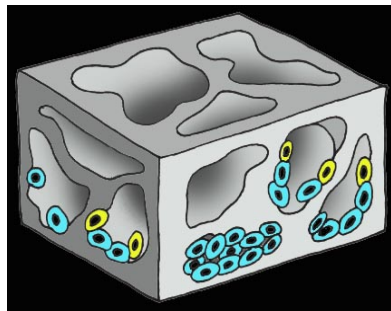
心臓に移植しても心筋細胞にはならず、奇形腫となる

体性幹細胞による再生医療

間葉系組織



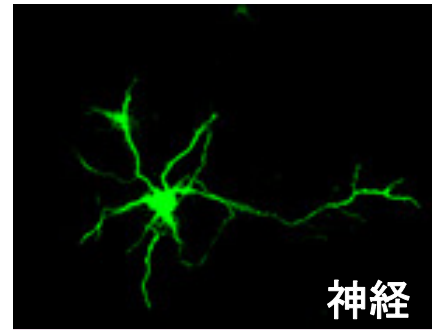
皮下脂肪



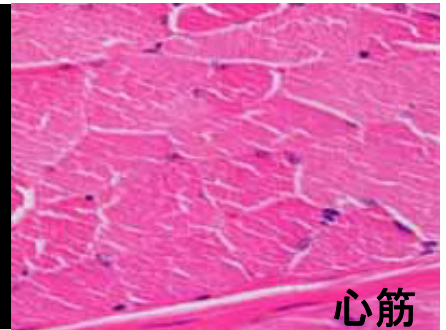
骨髄



体性幹細胞からの
細胞再生



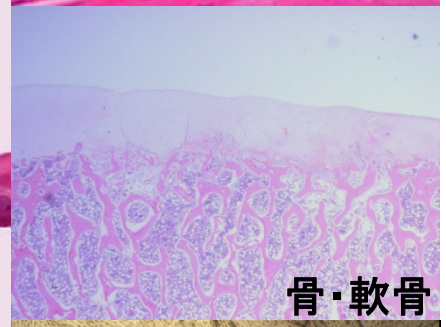
神経



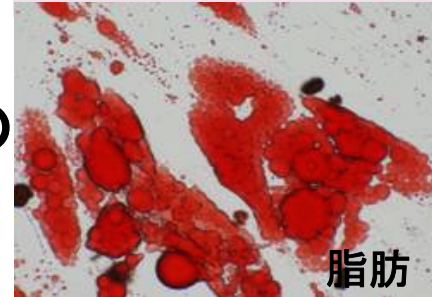
心筋



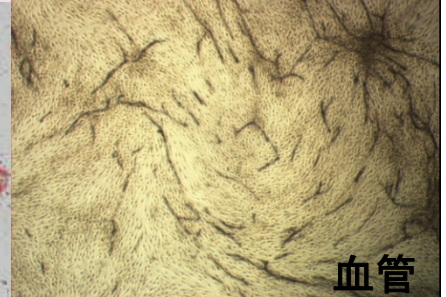
角膜



骨・軟骨

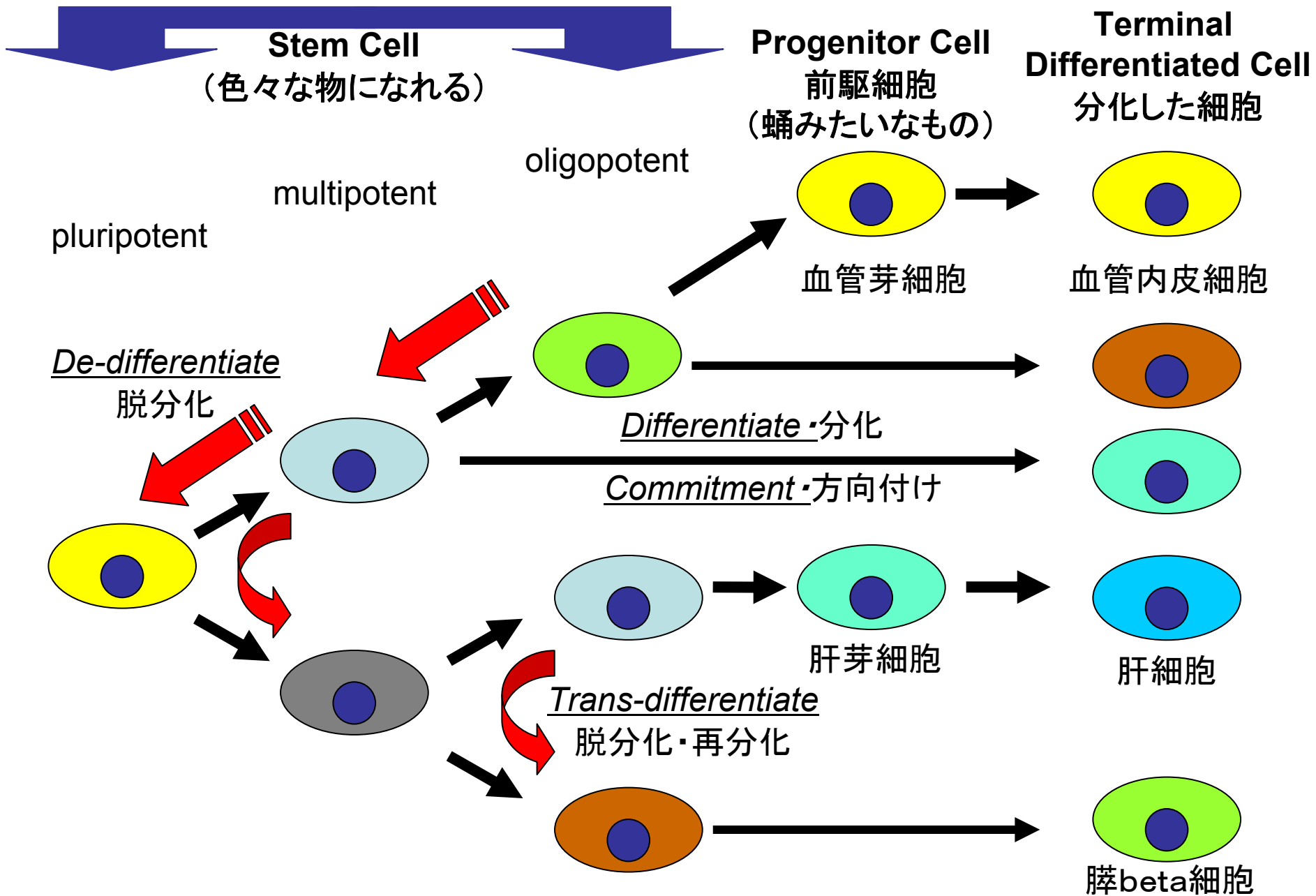


脂肪



血管

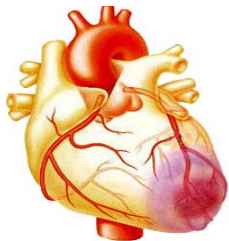
再生医療実現への期待



重症心不全に対する再生医療の開発

骨格筋より筋芽細胞を単離し、温度応答性培養皿を用いて作製した筋芽細胞シートを、重症心不全を呈した心臓に移植することにより、心機能改善を図る治療

重症心不全



心臓移植 問題点：ドナー不足、拒絶反応

心臓移植への橋渡し

補助人工心臓 問題点：長期耐久性、合併症

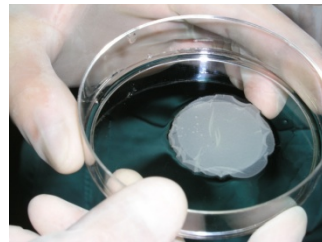
回復への橋渡し

心機能改善

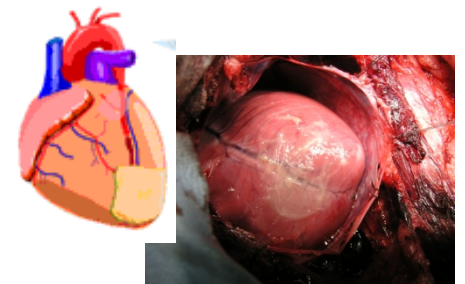
筋芽細胞シート移植



骨格筋から筋芽細胞を単離・培養



温度応答性培養皿により筋芽細胞シート作製



細胞シートを心臓表面に移植

組織工学で動く心筋組織が創れる！

VIDEO 3



心筋組織までスケールアップした心筋細胞シート



拡張型心筋症モデルに対する 自己筋芽細胞シート移植

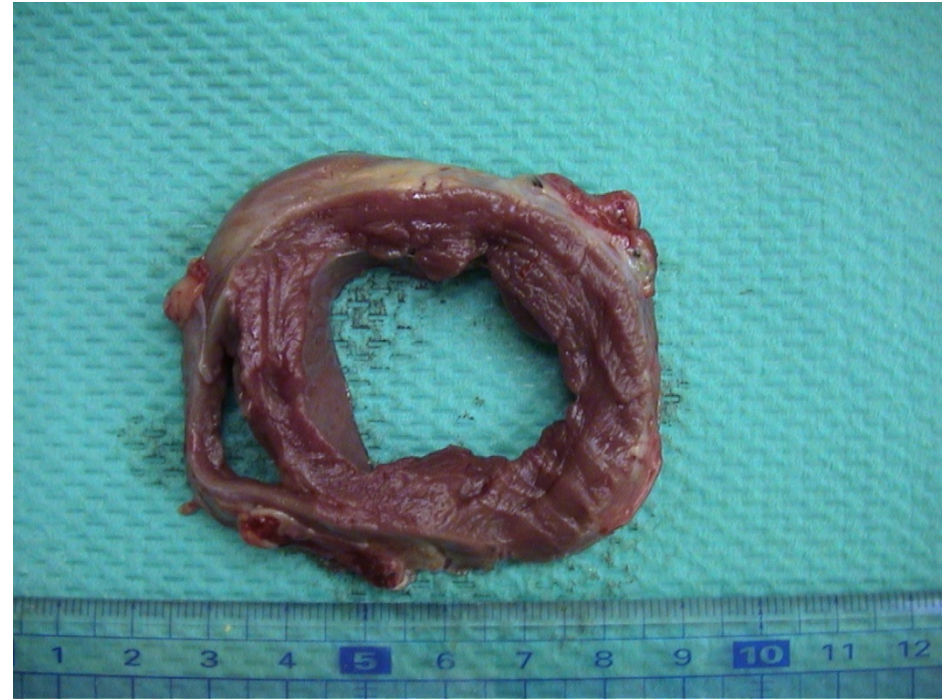


拡張型心筋症モデルに対する 自己筋芽細胞シート移植

Control 群



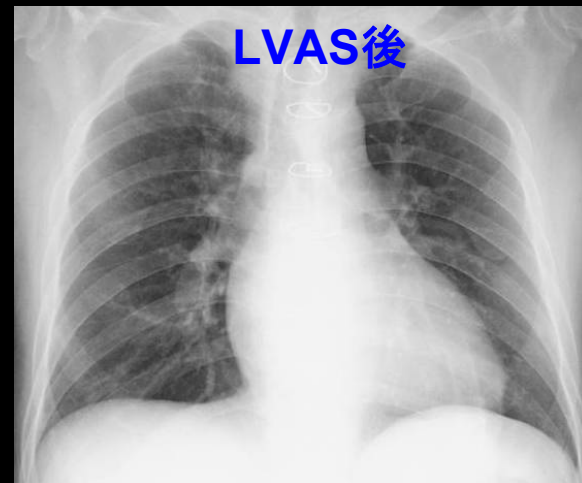
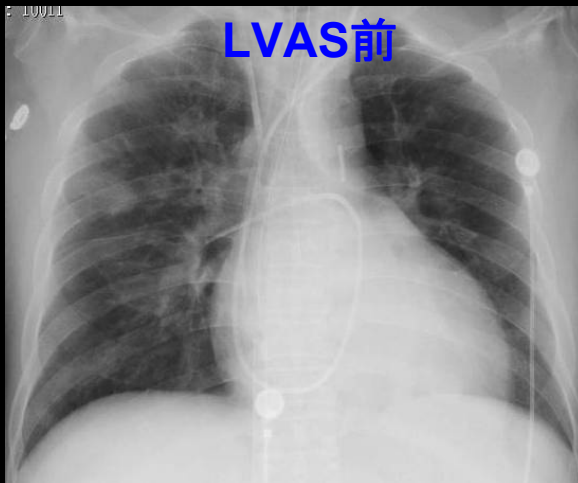
Tx 群



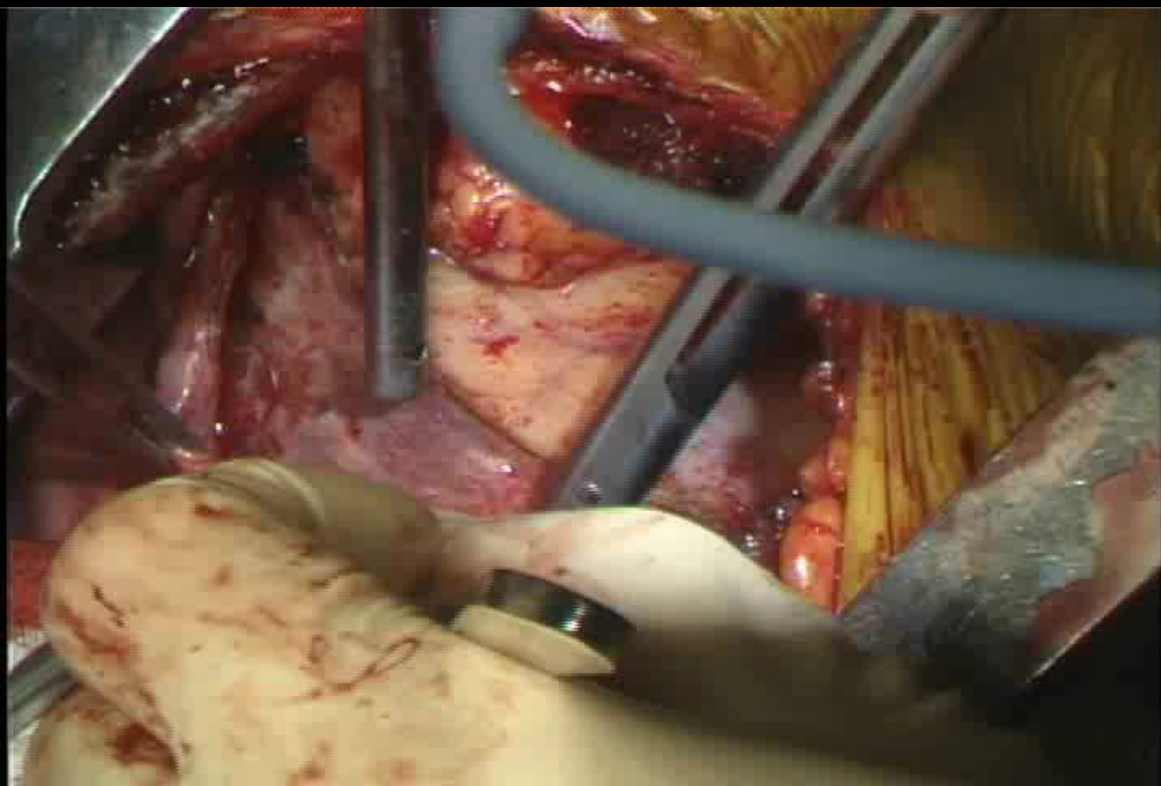
拡張型心筋症のような全体に薄くなった心筋壁が厚くなり、
心機能が改善する

症例：56歳、男性

- 2004年 胸部レントゲン上、心拡大を指摘。
- 2006年 1月26日 呼吸困難感出現。近医入院。
- 2月 心不全悪化、カテコラミン開始。IABP挿入、挿管。
改善せず、PCPS挿入。無尿のためCVVHD開始。
心筋生検で拡張型心筋症と診断。
- 2月22日 阪大病院へ転院、同日Toyobo LVASおよびRVAS-ECMO装着。
- 3月 1日 RVAS-ECMO離脱。
- 3月31日 透析離脱。その後徐々に全身状態が改善。

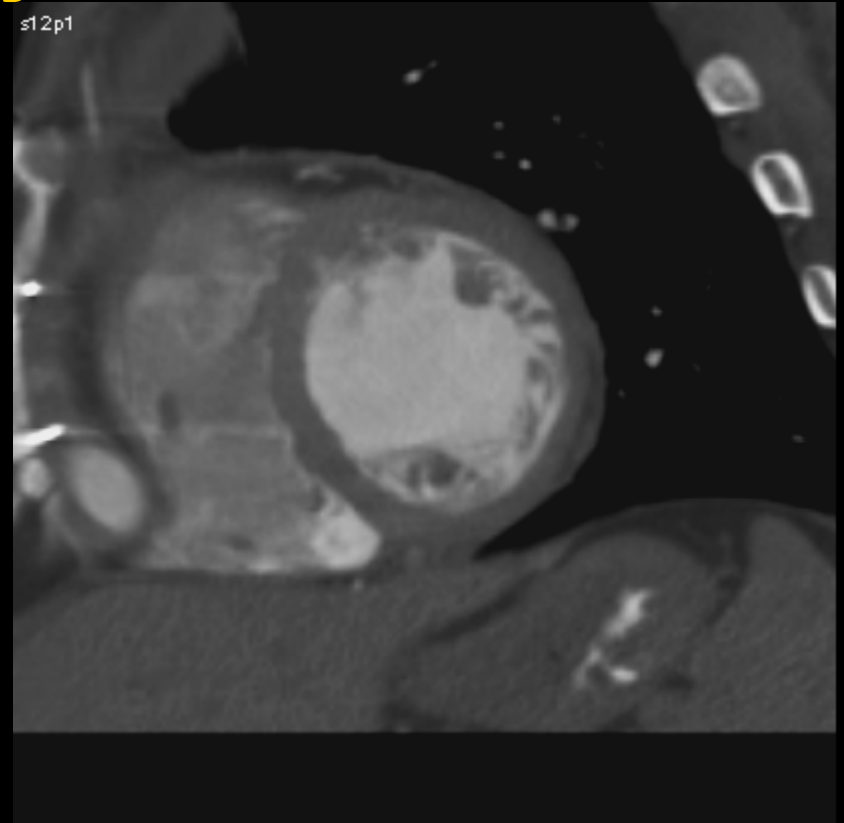
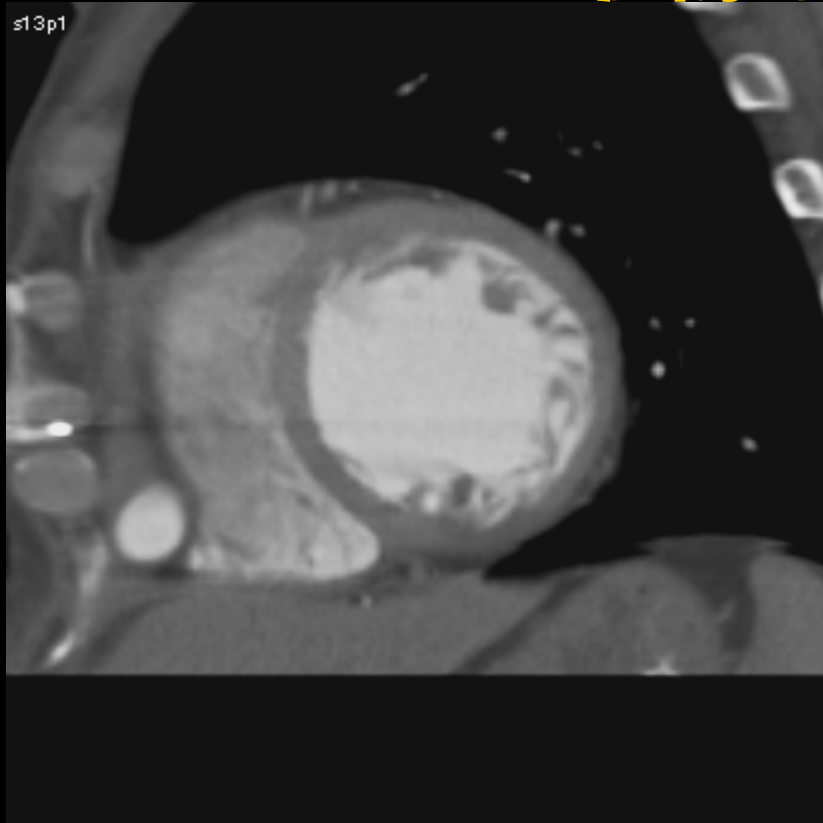


シート移植手術



筋芽細胞シート移植第一例目

症例 54男 DCM



	細胞移植前
HR	56
EDV	144
ESV	91
SV	53
CO	3.0
EF	36.6
LVM	86

	細胞移植後
HR	60
EDV	123
ESV	63
SV	60
CO	3.6
EF	48.8
LVM	85





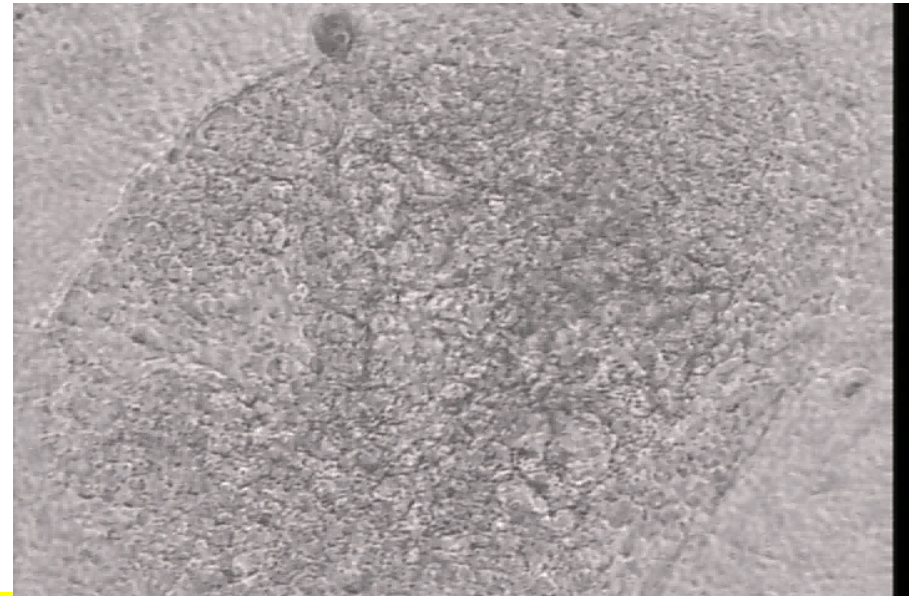
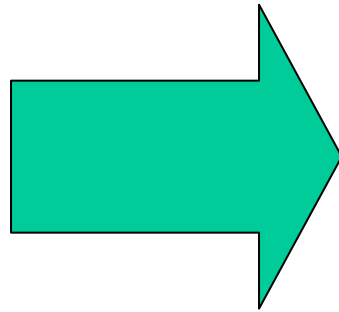
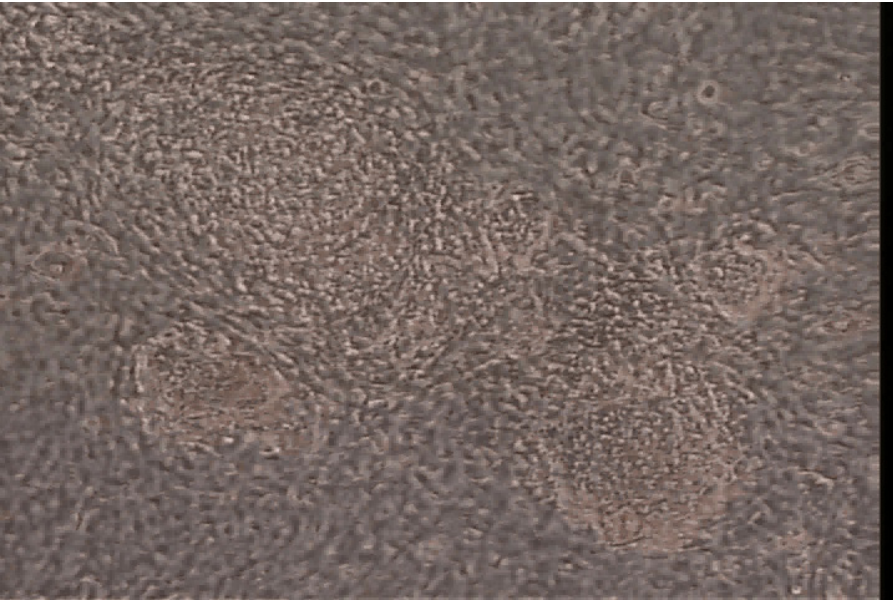
拡張型心筋症モデルに対する自己筋芽細胞シート移植の トランスレーショナルリサーチ



筋芽細胞シート移植1例目移植患者退院時の様子(候補者と共に)

(MBS VOICEより)

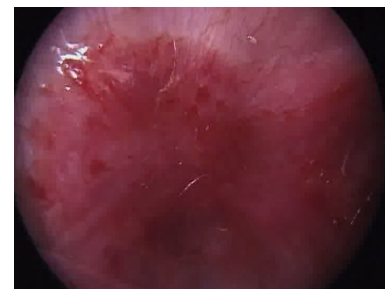
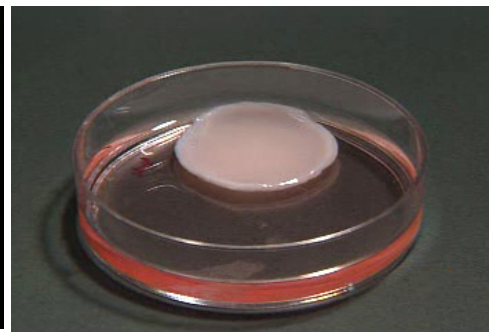
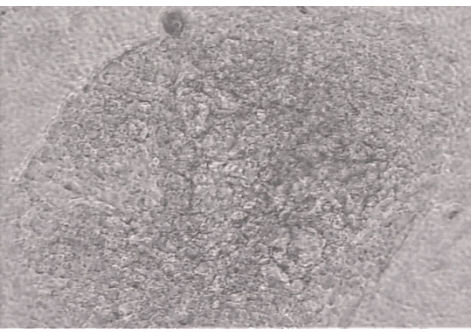
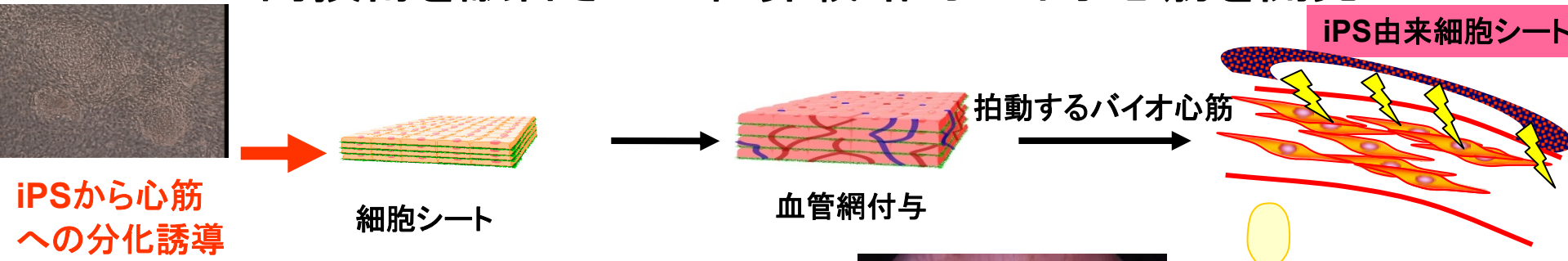
iPS細胞は心筋再生に使えるか



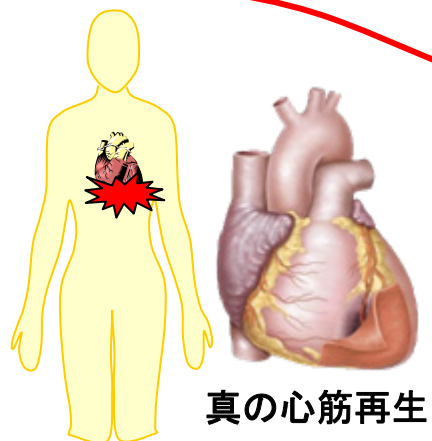
細胞シートとして移植 → 移植時の分化誘導は？ Teratomaは回避できるか？

iPSを応用した心筋再生治療研究

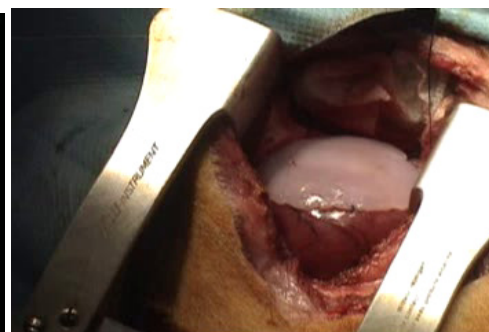
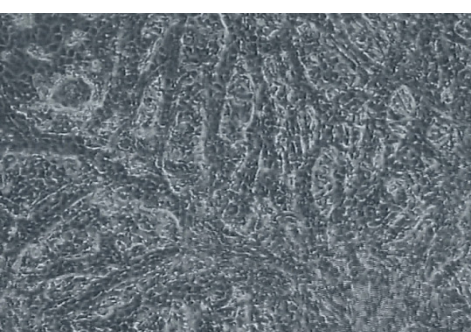
iPSから移植に適した細胞シートを開発し、移植医療にかわる日本発の両技術を融合させた世界戦略的バイオ心筋を開発



Gap-junctionで接合
電氣的同期



真の心筋再生



純粋に日本発技術による世界戦略的心筋再生医療の確立





Thank you for your attention!

