

iPS 細胞技術の治療応用に関する最新情報

湘南アイパークジェネラルマネジャー 藤本 利夫

※本記事は PharmaBoardroom への寄稿を和訳したものです。英語の原文記事は[こちら](#)

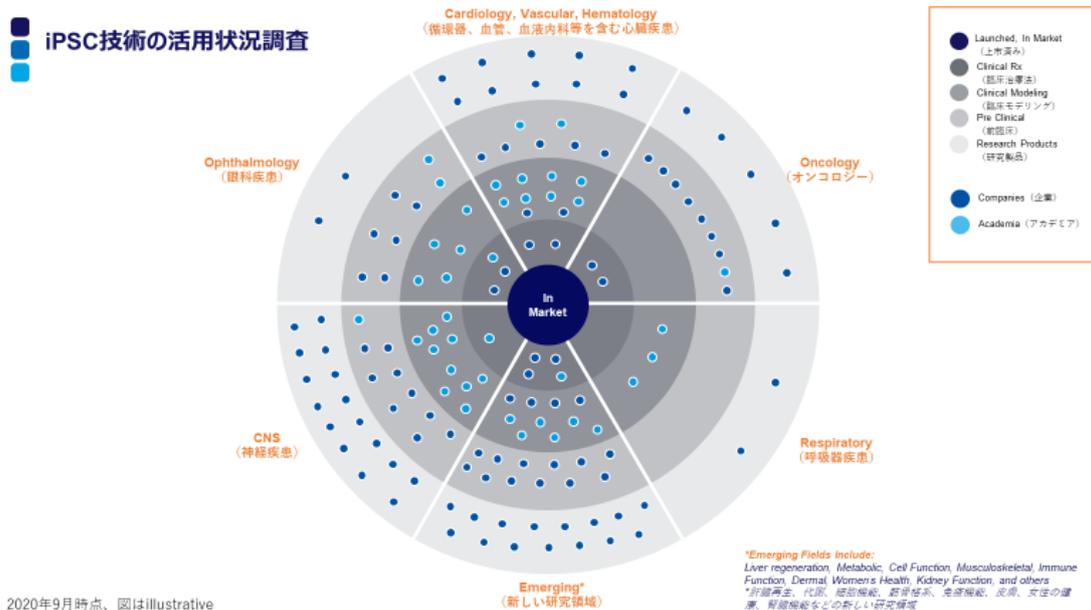
2020 年のノーベル化学賞に、CRISPR-Cas9 という新たなゲノム編集手法を開発した、ドイツの研究機関とアメリカの大学の研究者 2 人が選ばれました。ゲノム編集もさらに活用がすすむでしょう。

さかのぼって、2012 年、山中伸弥博士が iPSC 技術でノーベル医学・生理学賞を受賞されてから、iPSC 技術の活用が世界で進んでおり、これから医療を大きく進展させ、新しい治療法につながると期待されています。ここでは、iPSC が持つ可能性について現時点で分かっていることと、それを活用するために今後すべきことをご紹介します。

iPSC は、日本の研究者である山中伸弥博士によって 2006 年に初めて作製されました。iPSC には、創薬から細胞治療まで、無限の可能性がありますが、いくつかの課題もあります。本記事では、iPSC の臨床応用の現状をまとめています。日本発のこの技術を、患者さんのためにより早く市場に出すために何が必要か、を考えるきっかけになれば幸いです。

iPSC 技術は、主に二つの方法で臨床応用できます。iPSC に基づく細胞治療(臨床治療法)、そして iPSC を使った薬剤スクリーニングと研究(臨床モデリング)です。

湘南ヘルスイノベーションパークは最近、世界における iPSC の活用状況の分析を行いました。その結果、今や世界で 200 以上の学術機関と企業が、日本で 14 年前に開発されたこの新しい技術を採用し、それを使った製品に取り組んでいることが確認されました。以下の図は、世界各地の研究団体や企業における開発の段階を、治療領域、開発段階、目的(臨床治療法または臨床モデリング)別に分けて示したものです。アンメットニーズが高く、組織・臓器の分化誘導のプロトコールが確立された領域を中心に、こういった研究開発は行われています。



各領域の特徴は下記のとおりです。

- (1) 神経疾患 : iPSCは、一つまたは複数の遺伝子変異に起因する多くの神経系希少疾患の創薬に応用することができます。また、神経疾患の多くには効果的な動物モデルがないことも、創薬における新しいアプローチとして注目されています。臨床モデリングと細胞治療(パーキンソン病患者の脳にiPSC神経細胞を直接注入する治療法を含む)の双方において、iPSCを中心とした臨床試験は多く行われています。研究者は、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、神経変性疾患、ハンチントン病に特に着目しています。この領域における課題は、神経細胞モデルへの老化の反映、定量的な薬の効果と毒性を調べるための表現型アッセイの自動化などがあります。
- (2) 眼科疾患 : 網膜(特に網膜色素上皮)はiPSCの研究において有望な領域です。移植組織のモニタリングが容易であること、手術を通じたアクセスが比較的容易であること、免疫原性が比較的低いこと、シナプス接続の回復が比較的早いことなど、ユニークな特徴が網膜にあるからです。現在、臨床応用は、加齢黄斑変性症、スターガルト病、網膜色素変性症に焦点を当てています。
- (3) 心臓疾患 : 心臓組織は、体内で最も再生能力が低い組織の一つであり、損傷した後の機能回復は期待できません。そのため、心不全の治療のための幹細胞移植が広く研究されています。iPSC由来の心筋細胞を心臓組織に直接注入して移植

したり、シートや足場を使って人工組織を移植したりする方法が取られています。薬剤スクリーニングのモデルも、心臓疾患に対して比較的頻繁に使われています。同時に、未分化のiPSCや非心臓細胞といった不均一な細胞集団が存在することでオフターゲット効果をもたらすため、臨床応用可能なヒト心筋細胞を生み出すことは困難を極めています。

- (4) オンコロジー: 患者由来のCAR-T細胞を使った製品がいくつか既に市場に出ていますが、多くの企業は、iPSC技術を応用し、同種幹細胞を使った「オフ-ザ-シェルフ」の治療法を開発しています。癌患者には、細胞を採取し、遺伝子操作を行い、増殖して再移植をしているような時間がないことも多く、このようにすぐ使える治療法は特に重要です。iPSC技術によってゲノム改変が容易になり、抗腫瘍活性がより強いCAR-T/NK細胞を生産することができます。現在、液体腫瘍と固形腫瘍の双方の様々なタイプの腫瘍を対象に、いくつかの臨床試験が行われています。

費用対効果の高い形で iPSC がより広く活用されるためには、どうすべきなのでしょうか。細胞治療の探索的臨床研究において、学术界は重要な役割を担っています。しかし、iPSC の製造過程は未熟であり、限られた学術機関において、熟練した技術者が製造を実施する必要があります。従って、そういった学術機関のみが、比較的少ない患者を対象に、試験的に臨床研究を行うことができます。製薬業界は、iPSC に基づく細胞治療のボトルネックとなっている製造過程の開発、そして最終的には細胞製造の自動化により力を入れるべきです。

iPSC を使った薬剤スクリーニングは、創薬において有望な結果を出しており、多くの製薬会社によって活用されています。このアプローチは、変異の少ない疾患に特に有用です。

今後、産学のさらなる連携により、多くの疾患において標準の病態モデルが確立されることが望まれます。

それにより、多岐にわたる患者の細胞を収集し、ヘテロなゲノムバックグラウンドを持つ疾患に応用することが可能になるでしょう。

世界各地の多くの企業や大学において、iPSC 技術の臨床応用の先進的な開発が行われています。今後それは、どう発展していくのでしょうか。モデリングや製造における理論や技術が学术界から産業に移行する過程を加速させて安全性・質・スケールの課題に取り組み、国を超えた緊密な連携により、事実上の世界基準を確立できる者こそ、この新しいイノベーションにおける成功者となるでしょう。