

2019年3月28日

健康医療開発機構 細胞医療の時代2018シリーズ
第7回「細胞移植から臓器移植へ」

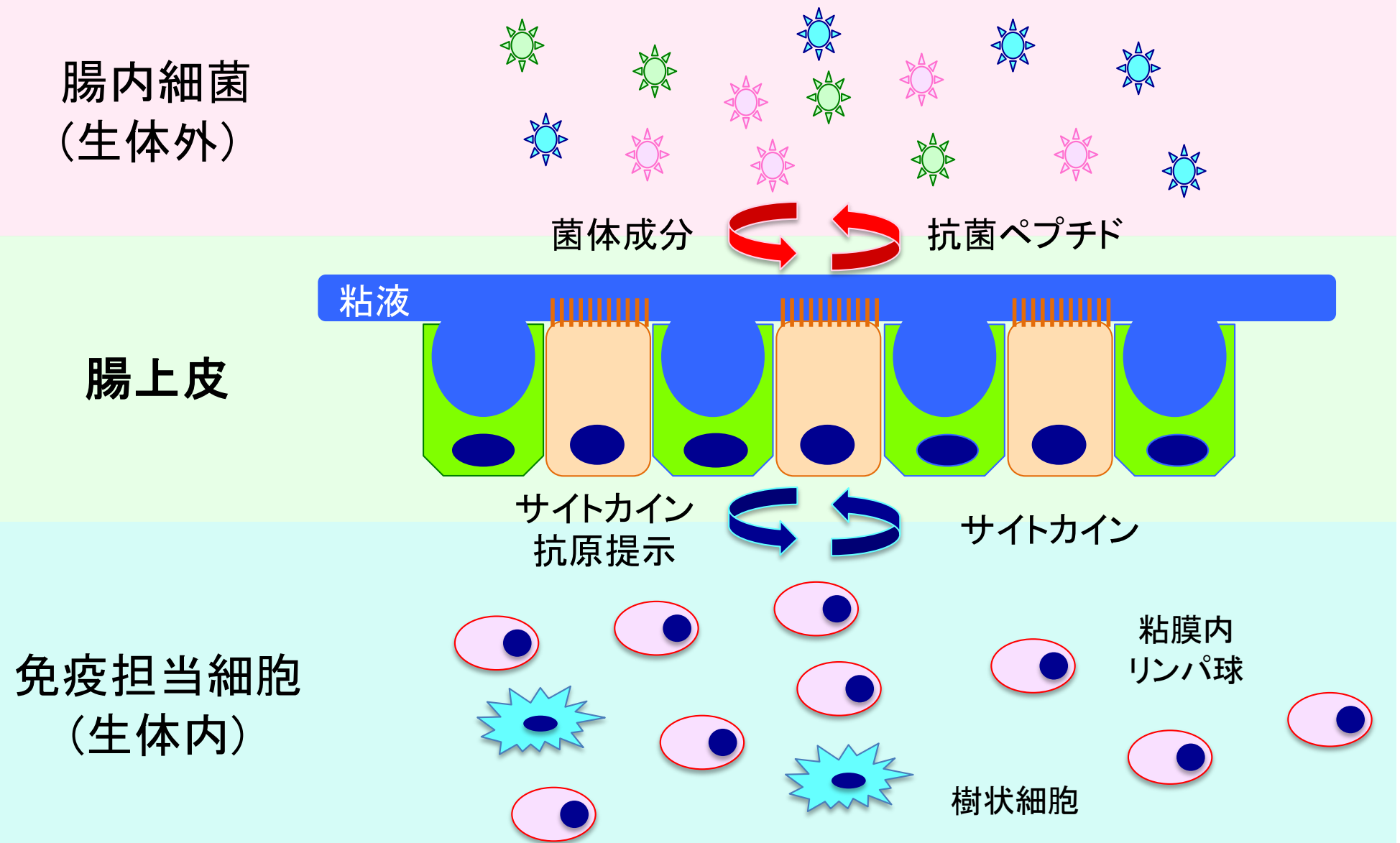


炎症性腸疾患に対する再生医療の開発

東京医科歯科大学
消化器内科・再生医療研究センター

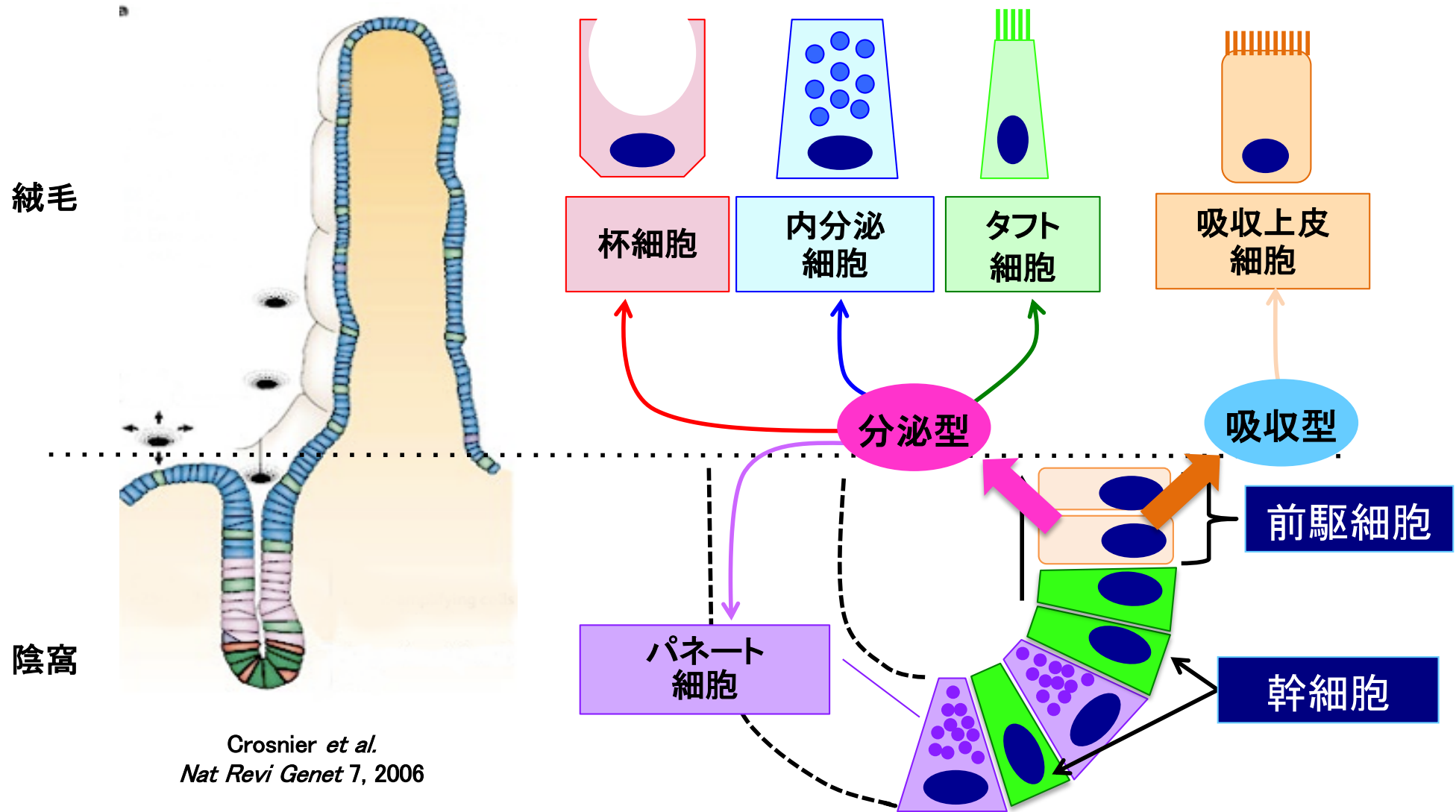
岡本 隆一

腸管粘膜の恒常性における上皮の役割



単なるバリアーではない: **生体の内外を機能的につなぎ、調和を保つ**

腸上皮はクリプト底部に存在する 幹細胞により維持されている

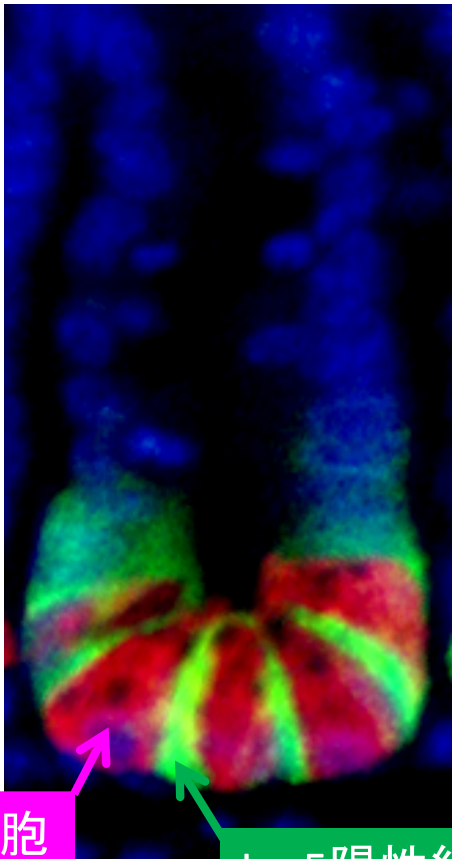


幹細胞を起点とする分化系譜によって維持されている

腸上皮幹細胞を支える”Niche”構造

正常腸管

Lgr5-GFP/Lysozyme

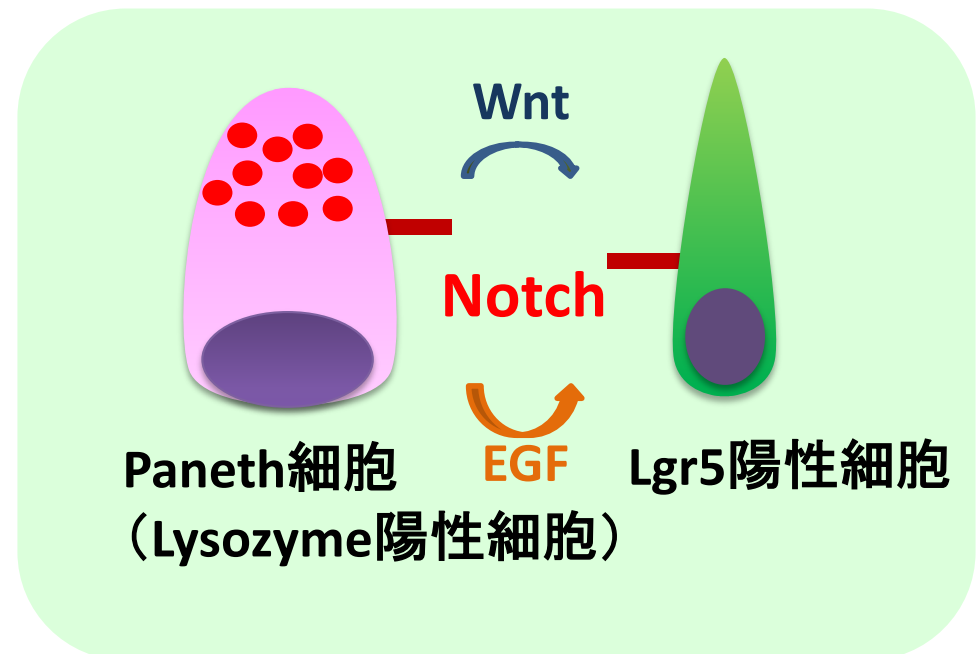


Paneth細胞

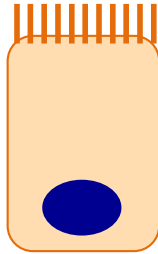
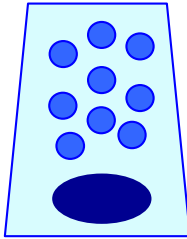
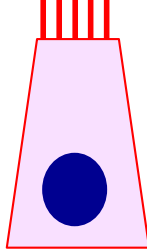
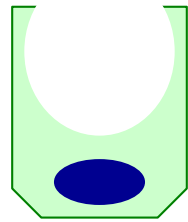
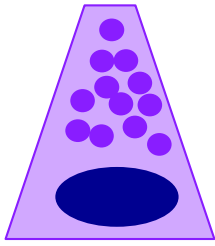
Lgr5陽性細胞

腸上皮幹細胞のNicheシグナル

- Wnt
- EGF
- Notch
- Hedgehog
- BMP



分化した腸管上皮細胞はそれぞれ特別な機能を担っている

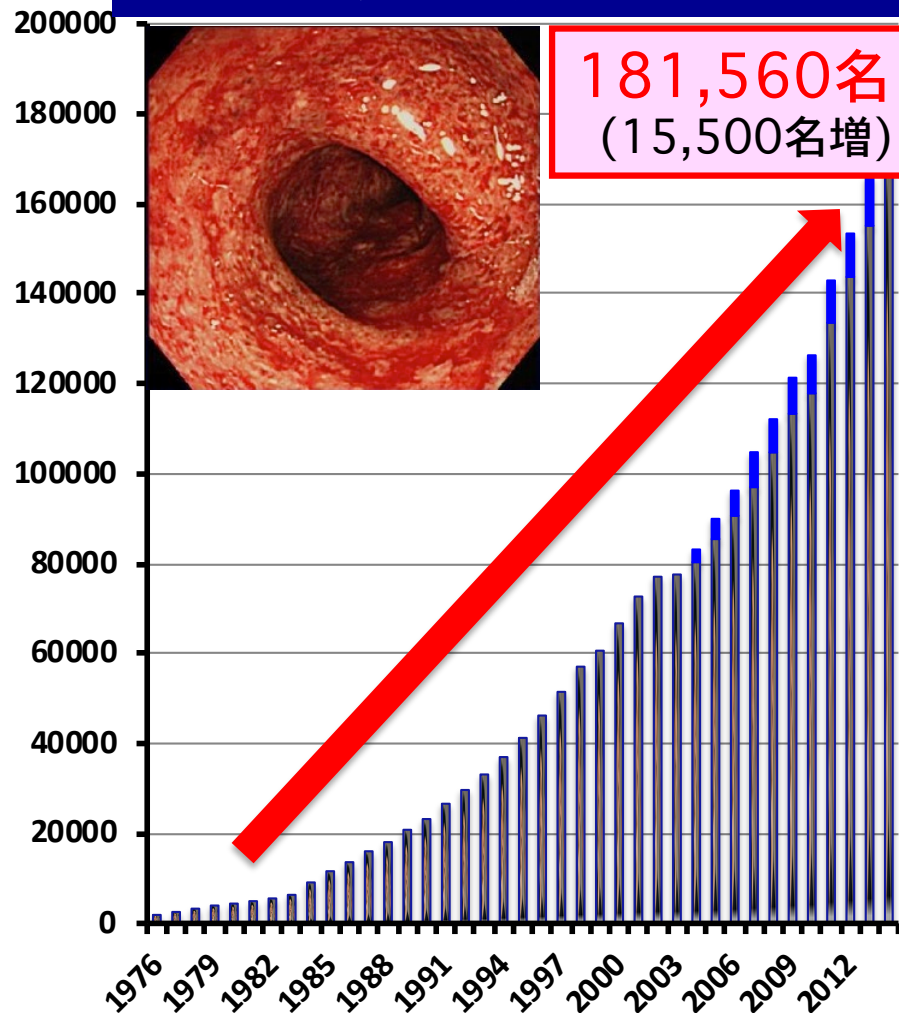
				
吸収上皮細胞	内分泌細胞	タフト細胞	杯細胞	パネート細胞
栄養の吸収	消化管ホルモンの分泌	寄生虫感染防御	粘液の産生	抗菌ペプチドの産生 幹細胞機能の維持
Villin Sucrase-Isomaltase	ChromograninA Synaptophysin	DCLK1	MUC2	Lysozyme HD-5,6 PLA2G2A

腸管上皮はただの「バリアー」ではない

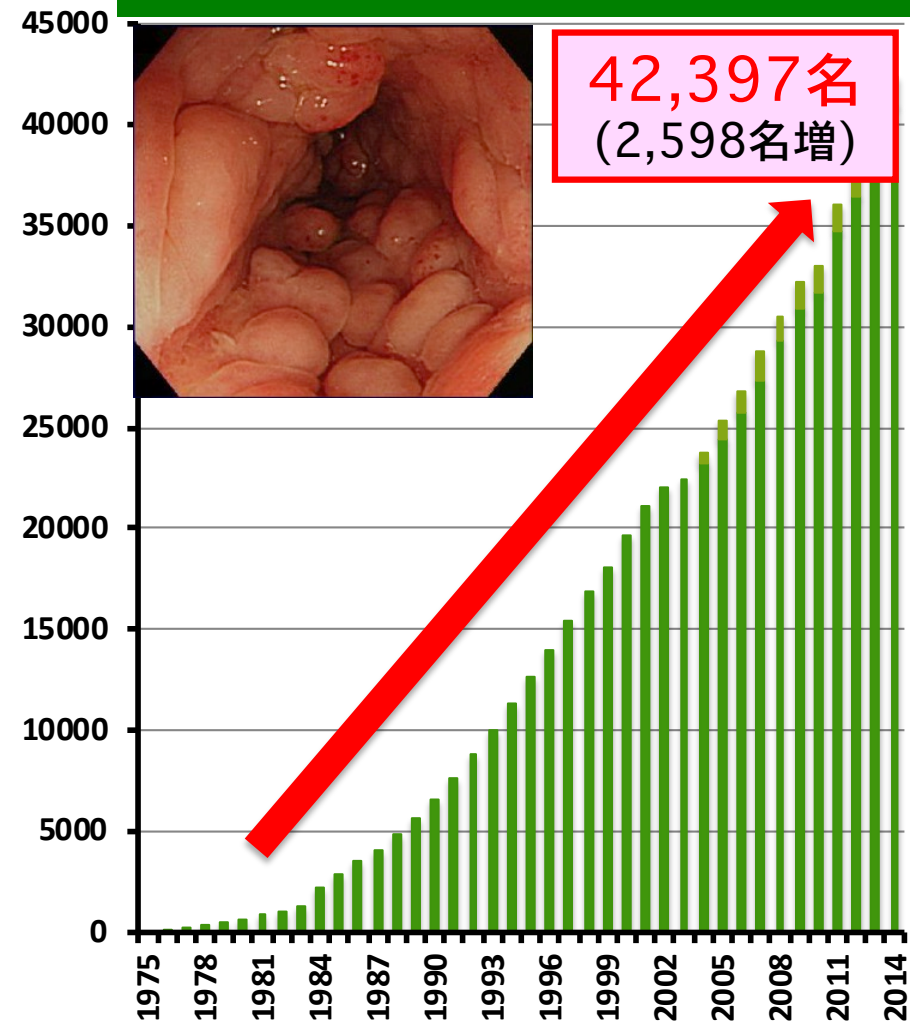
特に杯細胞とパネート細胞（とタフト細胞）は「免疫」に重要！

日本の炎症性腸疾患は急増している

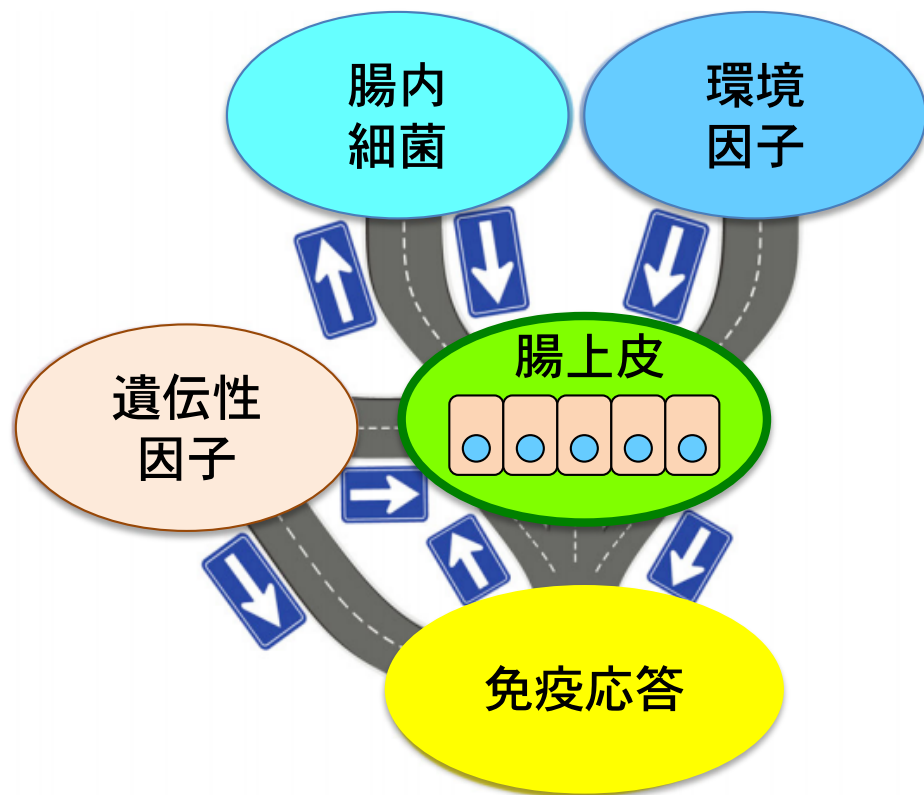
潰瘍性大腸炎 (UC)



クローン病 (CD)

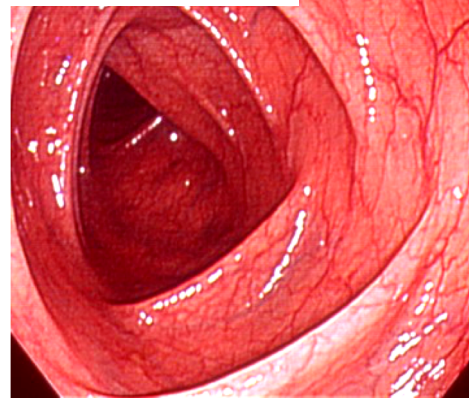


腸上皮は炎症性腸疾患の病因における「交差点」 として多彩な病変を作る

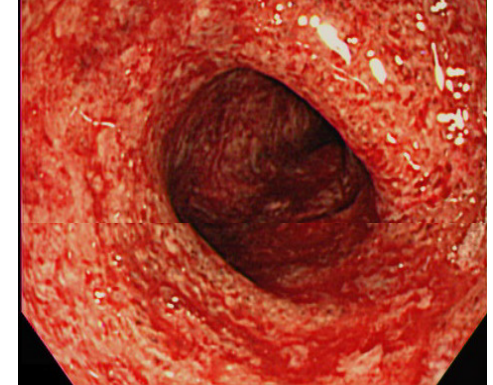


J Gastroenterol, 2015

正常大腸



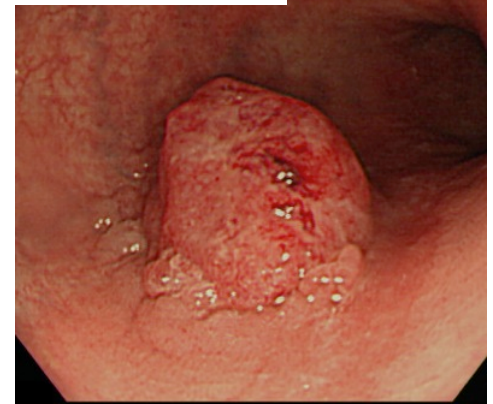
UC活動期



上皮傷害

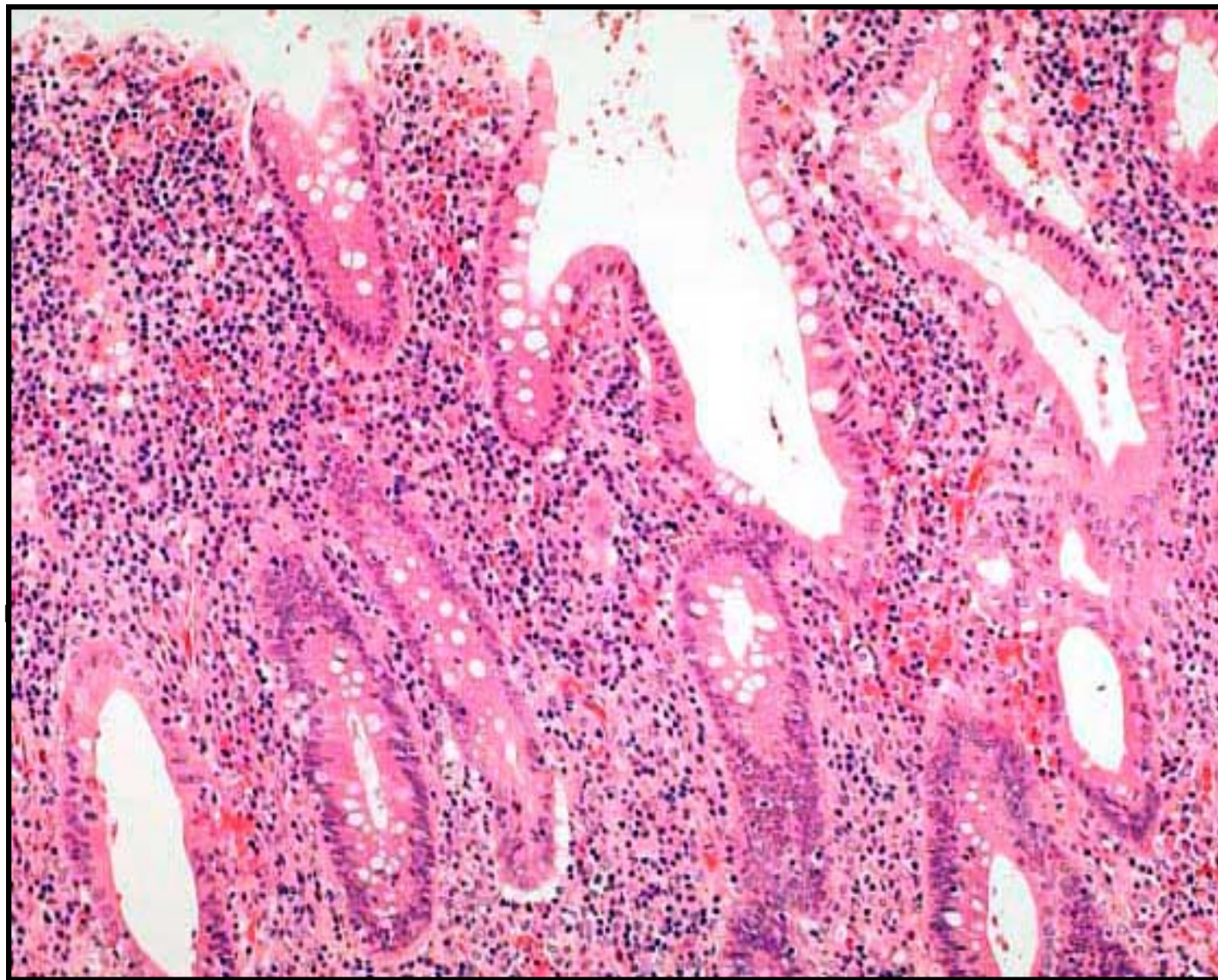


癌化



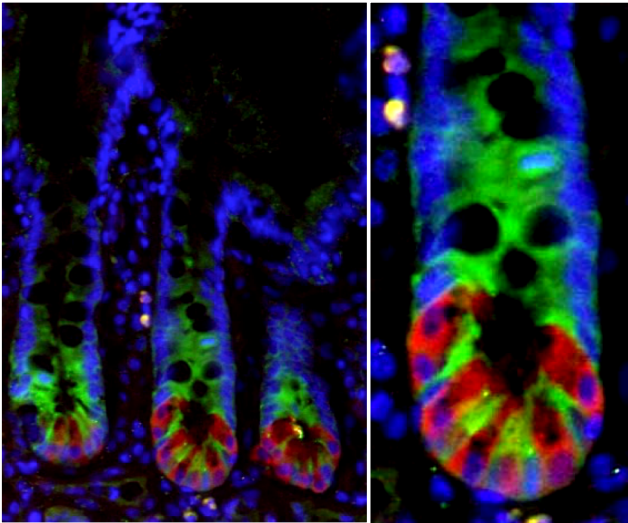
炎症性腸疾患は単なる炎症の病気ではない!

大腸の「杯細胞」な特別な機能を担っている!



潰瘍性大腸炎では杯細胞が消失する
→杯細胞機能の消失は炎症性腸疾患の発症・持続に直結?

小腸の「パネート細胞」な特別な機能を担っている！

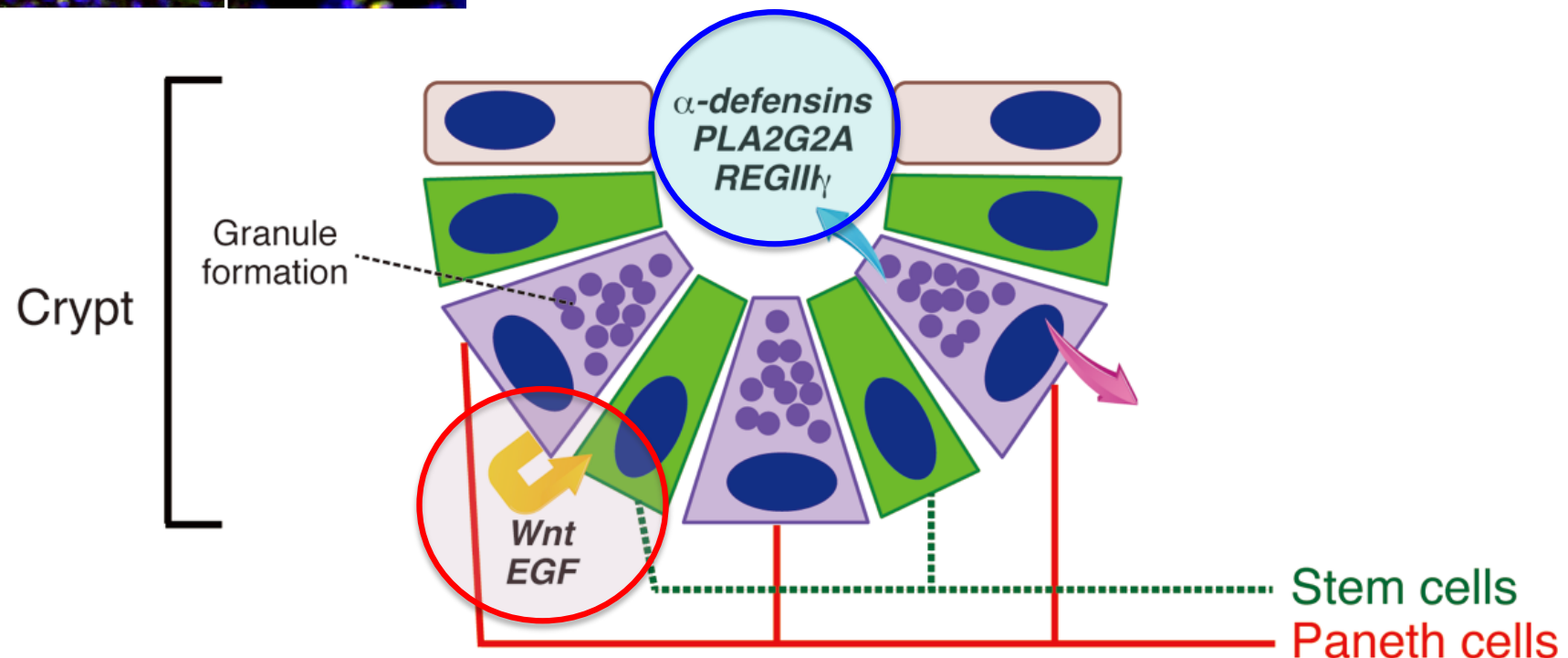


パネート細胞は異なる2つの重要な役割を担っている

-幹細胞ニッチ: 隣接する幹細胞を維持する環境を作る

-粘膜防御: 抗菌活性を備えたペプチドを産生・分泌する

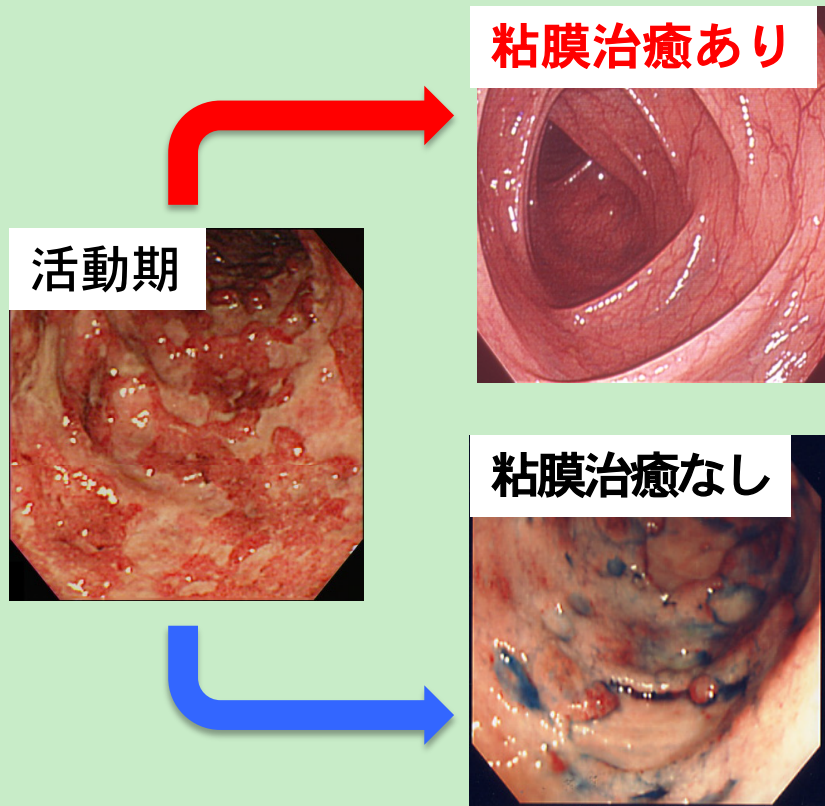
→これらの機能の破綻は炎症性腸疾患を発症する要因になると考えられている



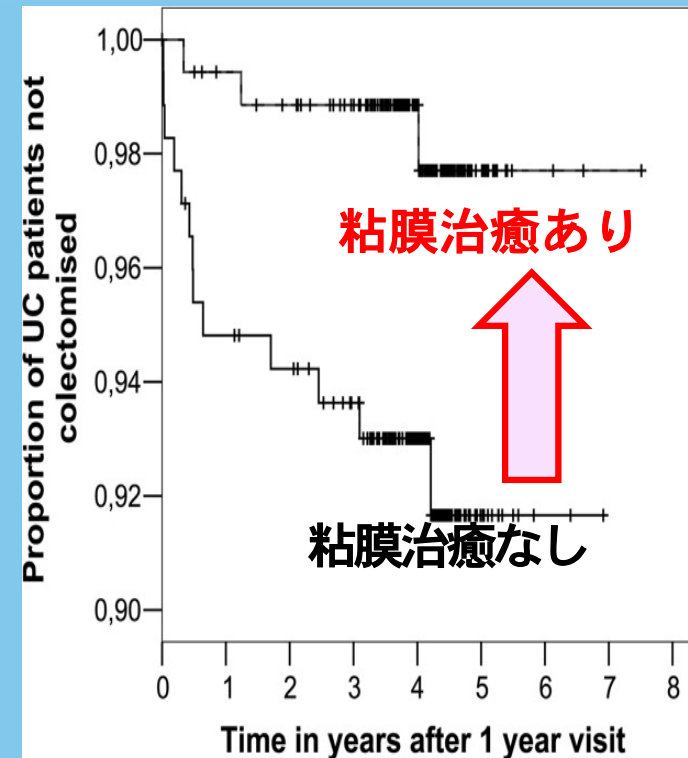
(Okamoto R, Watanabe M, *J Gastroenterol*, 2015)

炎症性腸疾患における「粘膜治癒」の重要性

「粘膜治癒」 (Rutgeerts P, 2009)
内視鏡的な炎症・上皮傷害所見の消失



潰瘍性大腸炎患者の 累積非手術率

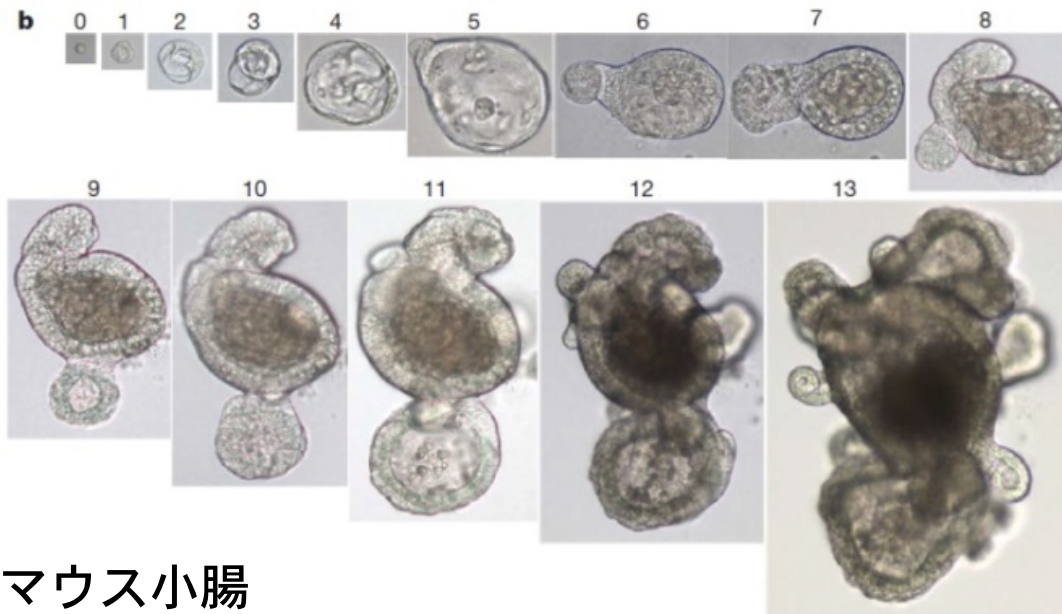


(Froslie KF et al, *Gastroenterology*, 2007)

「粘膜治癒＝上皮の再生」が炎症性腸疾患の予後を決定する

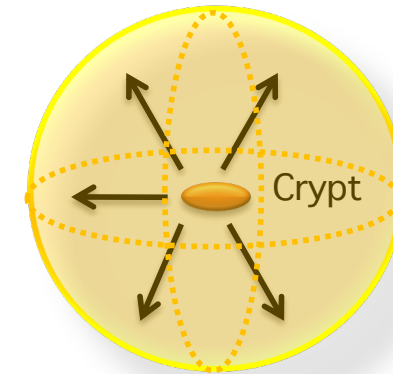
再生しにくい粘膜を治癒する新たな治療が必要

腸上皮幹細胞の体外培養技術の再生医療への応用



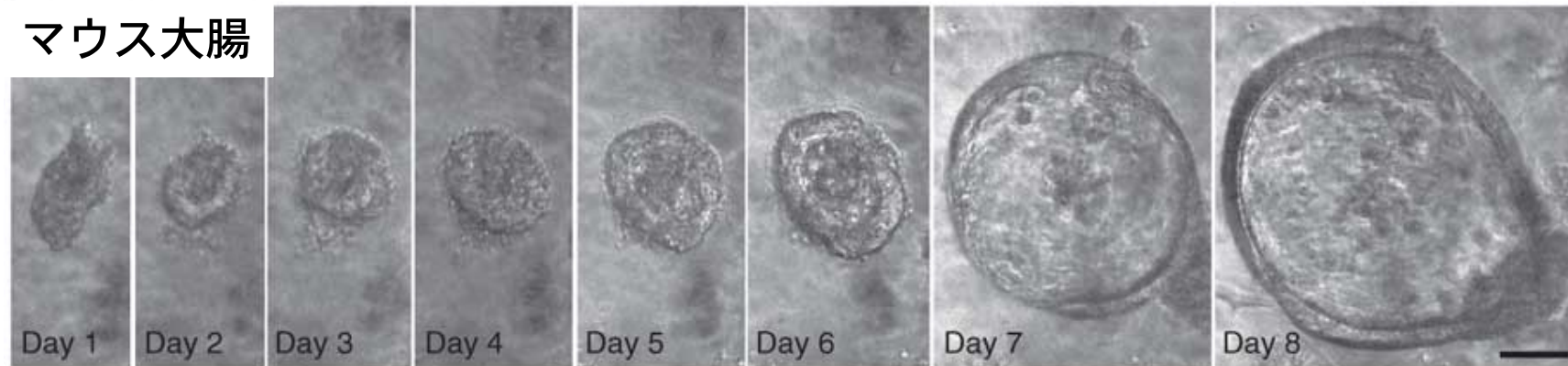
マウス小腸

Sato T et al, Nature, 2009



腸上皮幹細胞を含む
単層上皮細胞からなる
立体構造として培養可能

マウス大腸

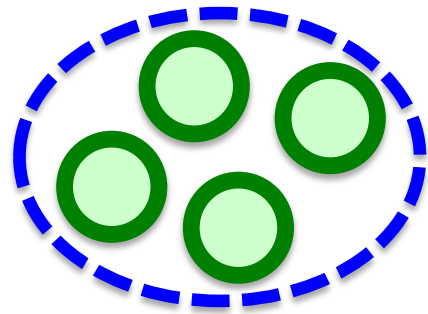
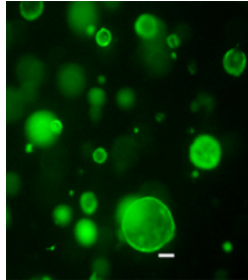


Yui S, Nakamura T, Watanabe M et al, Nat Med, 2012

腸管上皮幹細胞を含む 3 次元構造体(オルガノイド)として
長期培養可能な技術を開発 (全て同定済み成分)

培養大腸上皮移植による潰瘍修復

EGFP⁺腸上皮オルガノイド



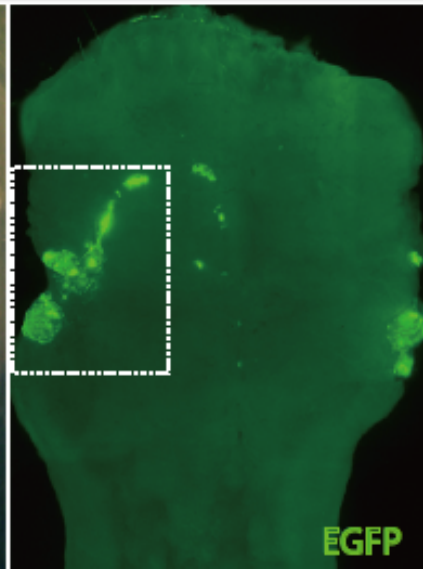
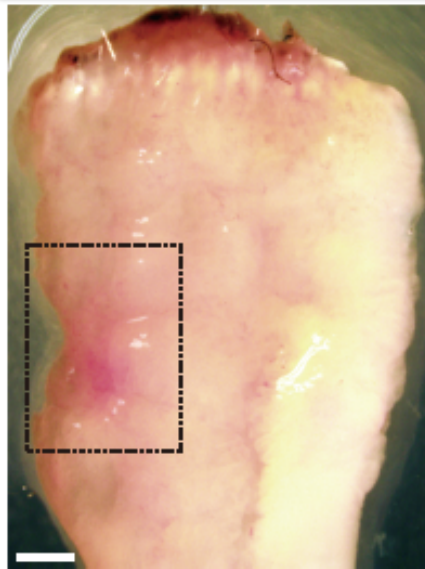
経肛門的投与

DSS腸炎モデル

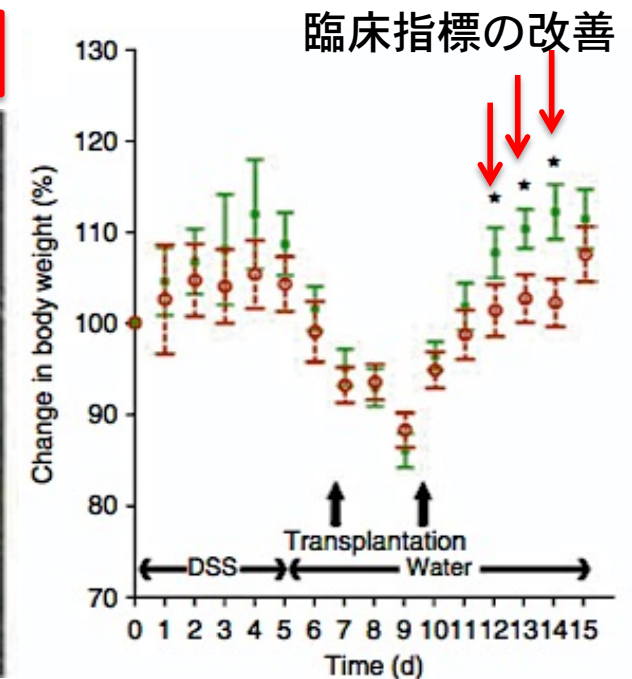


Yui S, Nakamura T, Watanabe M et al. Nat Med, 2012

移植後1週間

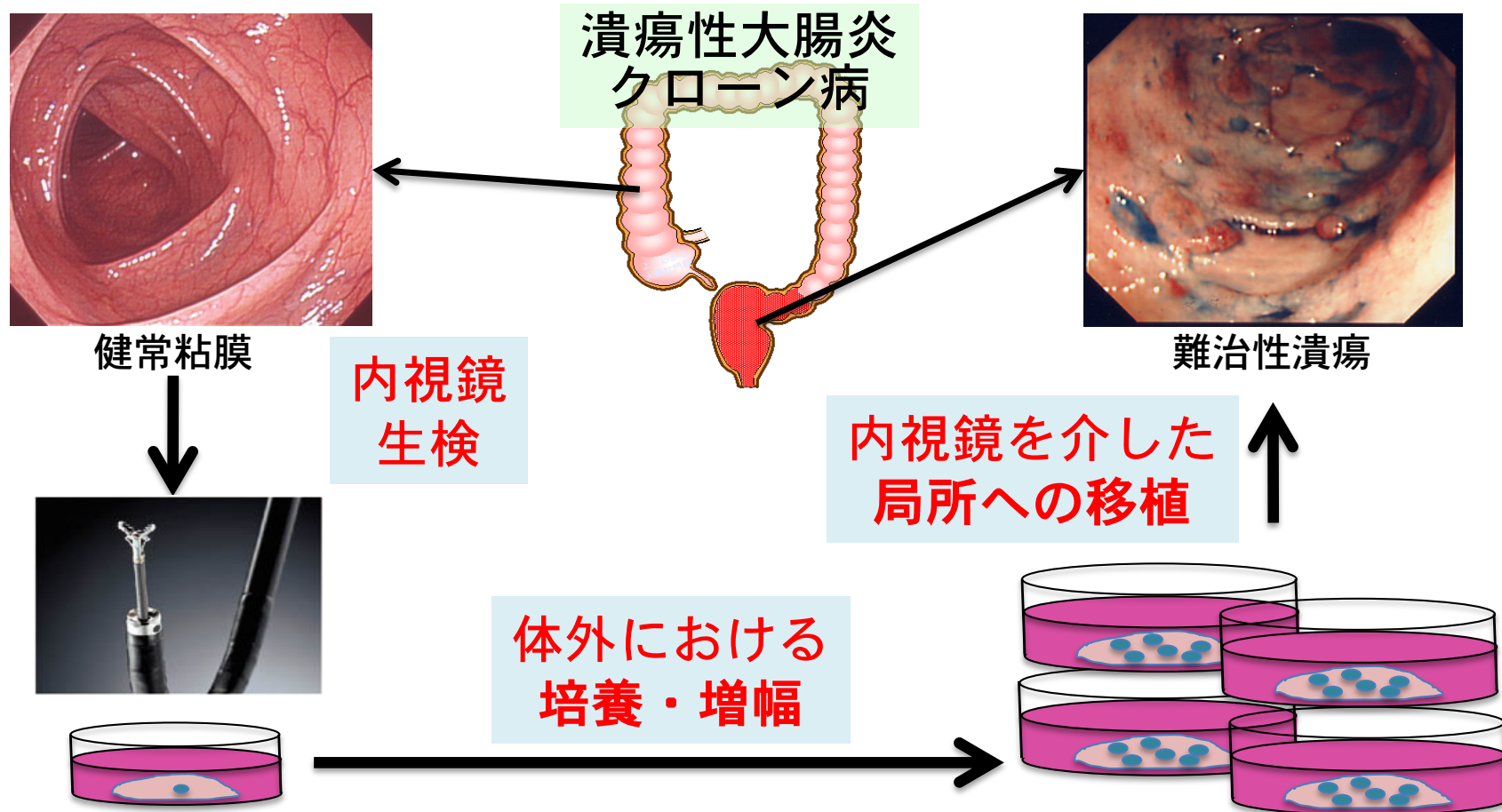


移植後1ヶ月



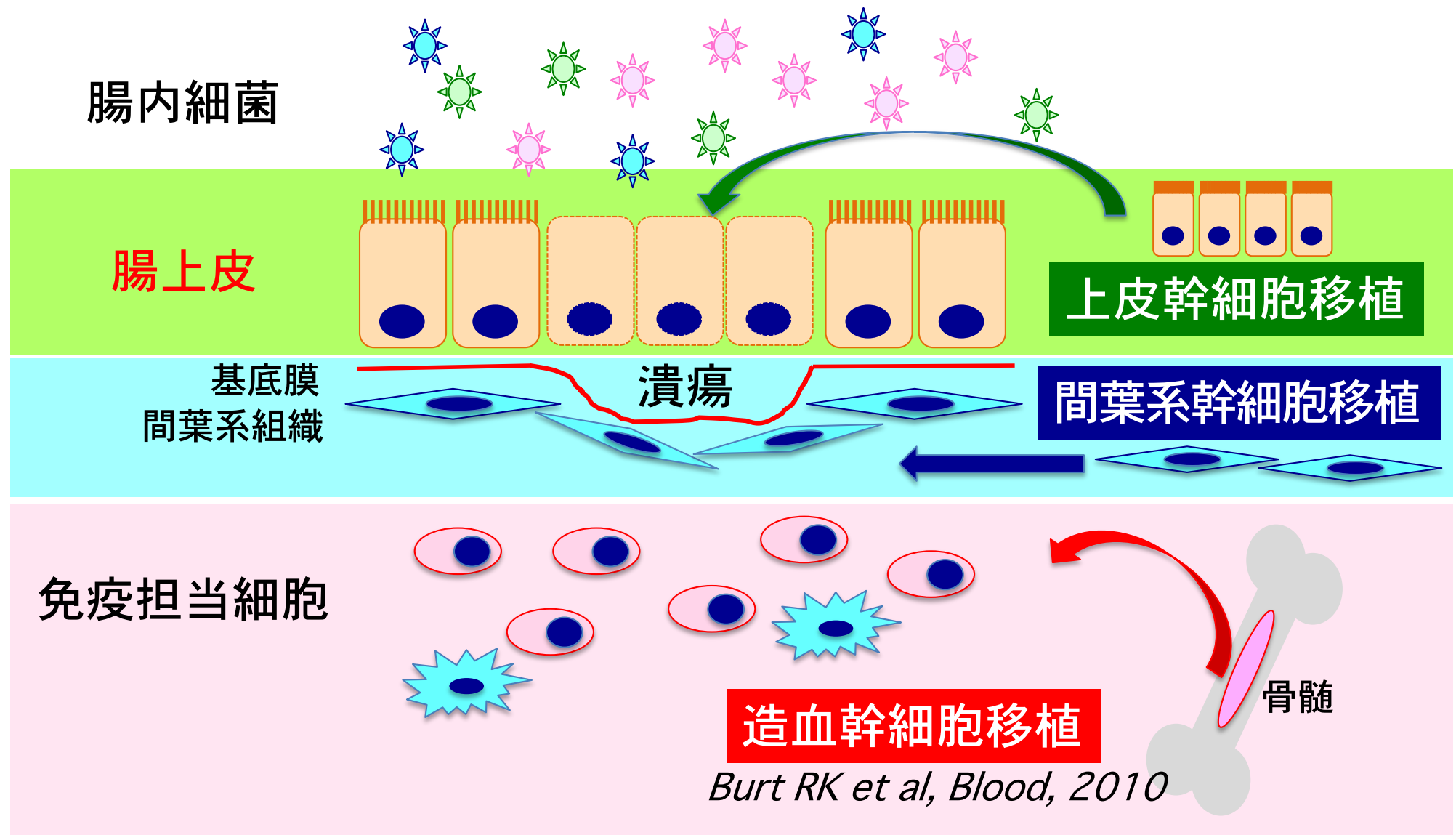
幹細胞を含むオルガノイドの移植が
大腸の潰瘍を再生し予後を改善する可能性を実証
→炎症性腸疾患を対象とした「再生医療」の開発へ

炎症性腸疾患に対する 内視鏡的幹細胞移植による再生医療の開発



体性幹細胞の自家移植による
炎症性腸疾患における難治性潰瘍の再生治療の確立

炎症性腸疾患に対する「再生医療」の試み



移植用腸上皮細胞の製造・出荷体制の構築

単離

- ☑工程の標準化
- ☑GMPグレード試薬への置換

培養

- ☑基礎培地の置換
- ☑増殖因子のGMPグレード化
- ☑細胞外マトリックスのGMPグレード化

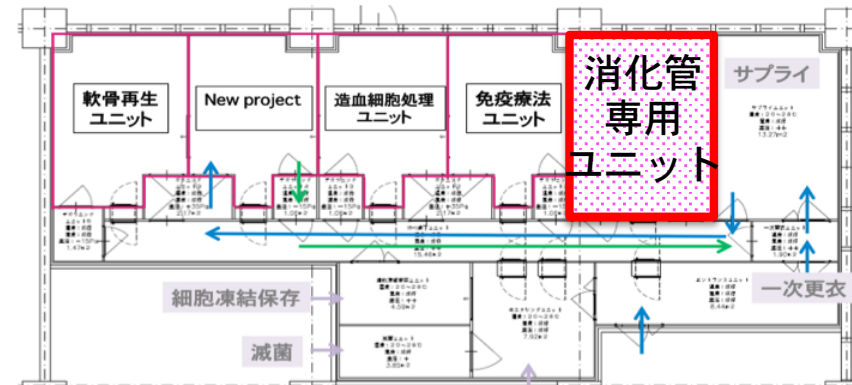
品質
評価

- ☑品質評価法(感染症)の策定
- ☐品質評価基準の策定

出荷

- ☑培養作業に熟練した技官の育成
- ☐標準作業手順書(SOP)の作成
- ☐コールドランの実施による作業手順の検証

細胞治療センター



消化管専用
ユニット

CPC内
トレーニング



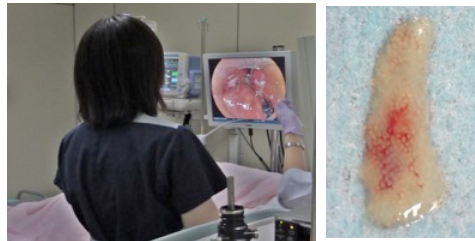
消化管専用ユニットを備えた
新施設として稼働

専門の技官を育成

開発の現況と今後への展望

培養開始材料
の採取

内視鏡室



内視鏡生検

腸上皮幹細胞の
単離と培養



「細胞治療センター」
医学部附属病院内
細胞調製施設



内視鏡的
腸上皮幹細胞移植

内視鏡室



移植細胞の品質評価

◎ 病原性を排除した
腸上皮オルガノイド
の供給

◎ 腫瘍原性を排除した
腸上皮オルガノイド
の供給

臨床グレードの単離・培養

◎ GMP-グレードの
単離・培養プロトコールによる
移植用腸上皮オルガノイドの製造

◎ 患者組織由来
オルガノイド
の効率的な増幅

内視鏡的送達

◎ 移植用オルガノイドの
内視鏡による
効率的な送達

◎ 内視鏡的被覆
による
移植細胞の定着促進

炎症性腸疾患に対するfirst-in-human (FIH) studyの実施を