

再生・細胞医療・遺伝子治療実現化プログラム
再生・細胞医療・遺伝子治療研究中核拠点

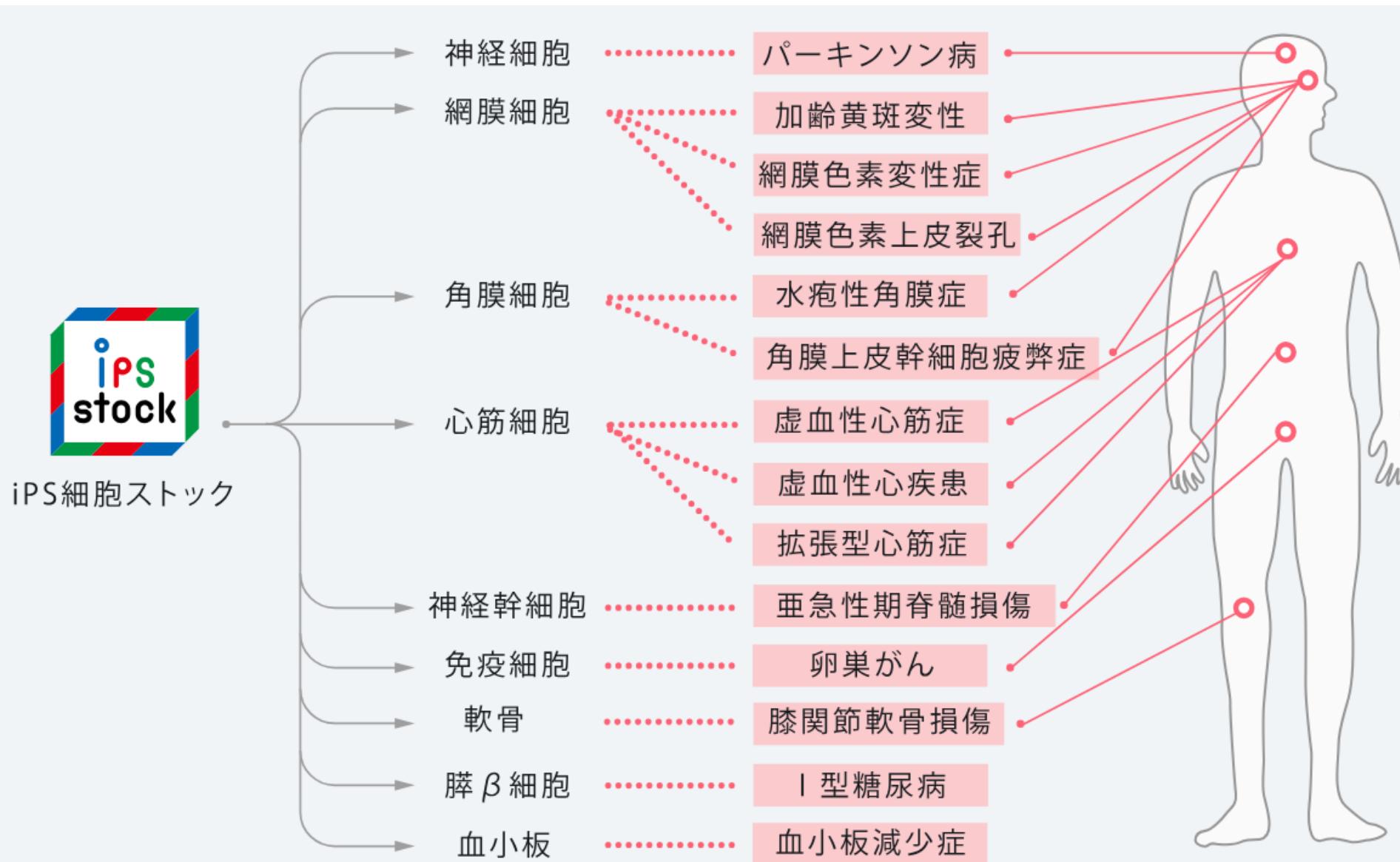
「次世代医療を目指した再生・細胞医療・遺伝子治療研究開発拠点」



研究開発代表者
京都大学iPS細胞研究所（CiRA） 高橋 淳

iPS細胞研究中核拠点（2013-2022）の成果

再生医療用iPS細胞ストックを使った臨床研究・治験を国内外で実施



遺伝子治療の成功例と国内での実施状況

AAVベクター遺伝子治療

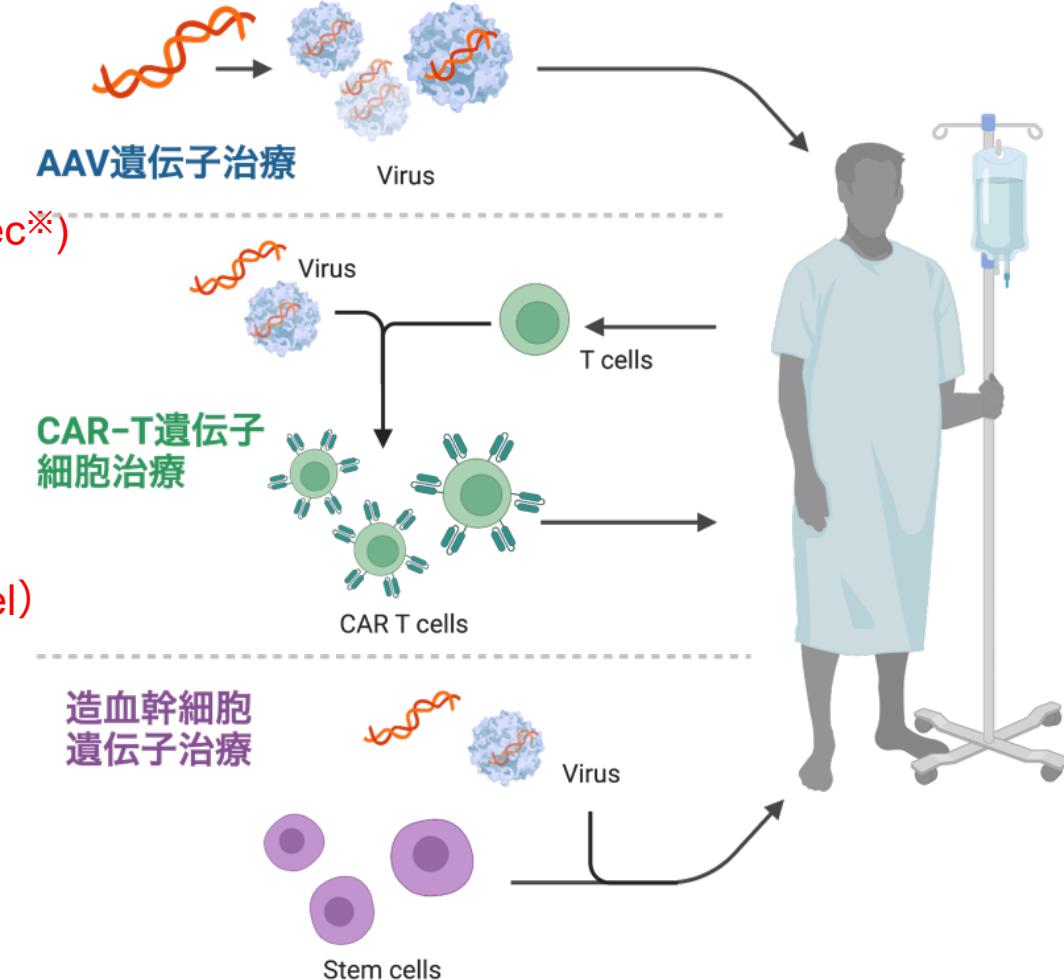
LPL欠損症 (alipogene tiparvovec※)
Leber先天性黒内症 (voretigeneneparvovec※)
脈絡膜萎縮
パーキンソン病 (11症例、日本)
AADC欠損症 (30症例、台湾； 10症例、日本) (eladocageneexuparvovec※)
筋萎縮性側索硬化症 (2症例、治験実施中)
血友病 (etranacogenedezaparvovec※, valoctocogeneroxaparvovec※)
脊髄性筋萎縮症 (SMA) (onasemnogeneabeparvovec)

がん遺伝子細胞治療- CAR-T

B細胞性腫瘍(白血病、リンパ腫) (tisagenlecleucel, axicabtageneciloleucel)
多発性骨髄腫 (idecabtagenevicleucel, ciltacabtageneautoleucel)

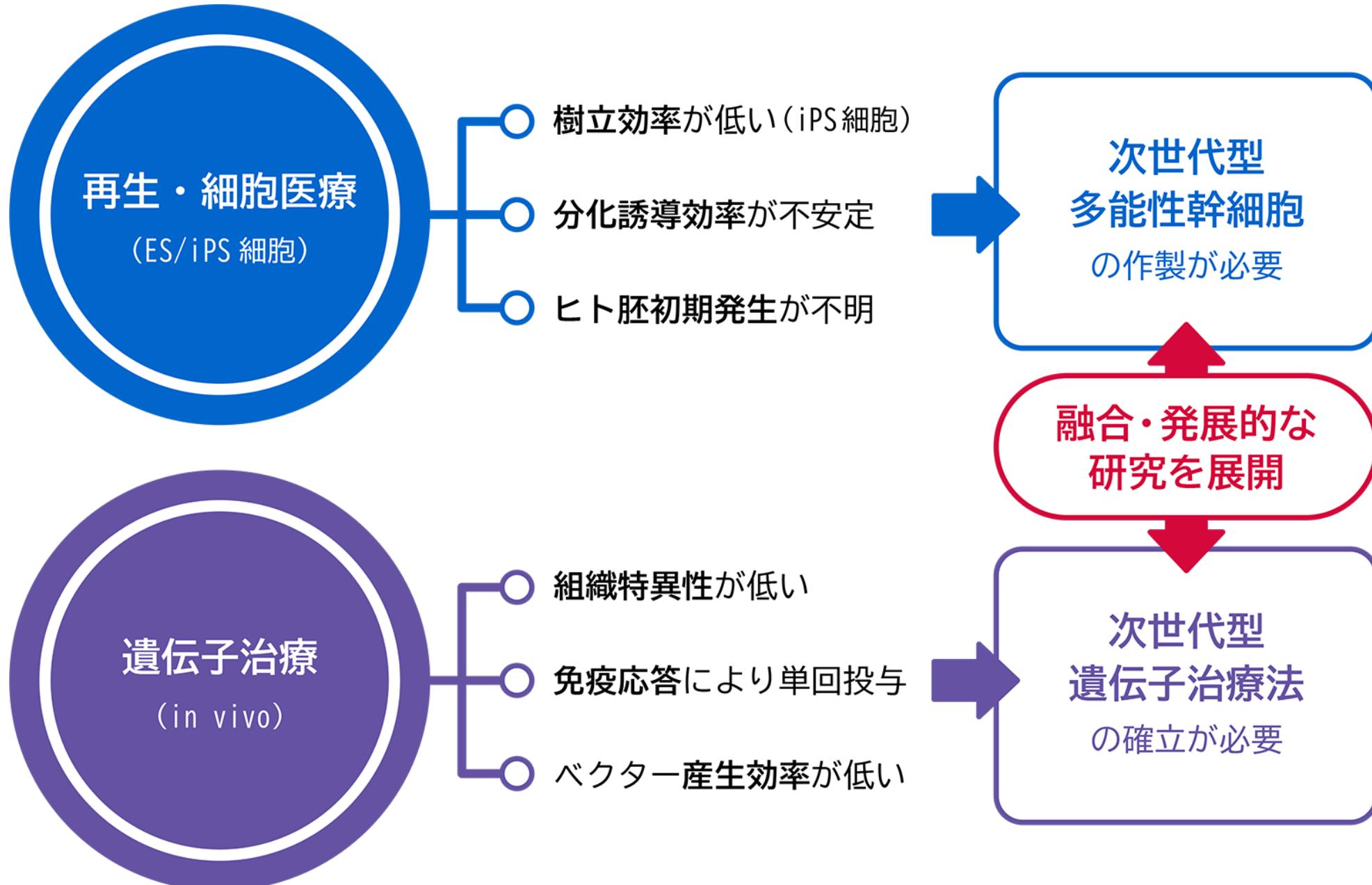
造血幹細胞遺伝子治療

重症複合型免疫不全症 (SCID)
ADA 欠損症
Wiscott-Aldrich 症候群
サラセミア
Storage disorders (ALD, MLD)
※国内未承認薬



一部BioRender.comを用いて作成

再生・細胞医療と遺伝子治療の課題



次世代医療を目指した再生・細胞医療・遺伝子治療研究開発拠点（2023-2027）

- 将来的な次世代医療としての**再生・細胞医療・遺伝子治療**の社会実装を見据えて、**4つの機関が連携**し、**研究成果の融合・発展**や**共通基盤技術の開発**に取り組む。
- 研究の**ハブ**として**拠点内外との連携**、**若手研究者の育成**を推進する。



実施体制 -4機関による連携・相乗効果-



文部科学省



国立研究開発法人
日本医療研究開発機構

PS・PO

次世代医療を目指した
再生・細胞医療・遺伝子治療
研究開発拠点

iPS細胞研究・医療応用



京都大学 iPS細胞研究所
CiRA (サイラ)

ES細胞・ヒト胚発生研究に強み



国立研究開発法人
国立成育医療研究センター
National Center for Child Health and Development

遺伝子治療研究に強み



自治医科大学
Jichi Medical University

次世代iPS細胞の提供等
次世代iPS細胞の自動製造

改良型ES細胞との細胞の
開発と次世代iPS比較検証等
ウイルスベクター用の
免疫抑制細胞の提供等

細胞移植時のホスト環境改善
技術の提供等

臨床用iPS細胞の製造・品質管理



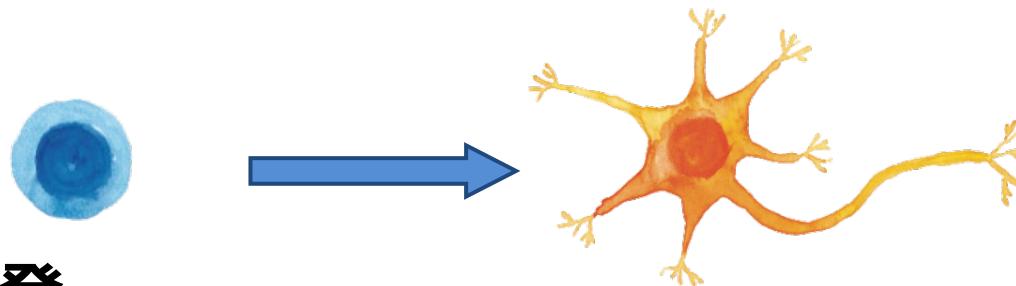
公益財団法人
京都大学iPS細胞研究財団

次世代治療戦略（融合型細胞遺伝子治療）

1) 次世代幹細胞の開発

- ・樹立しやすい
- ・分化能力が高く安定

iPS細胞

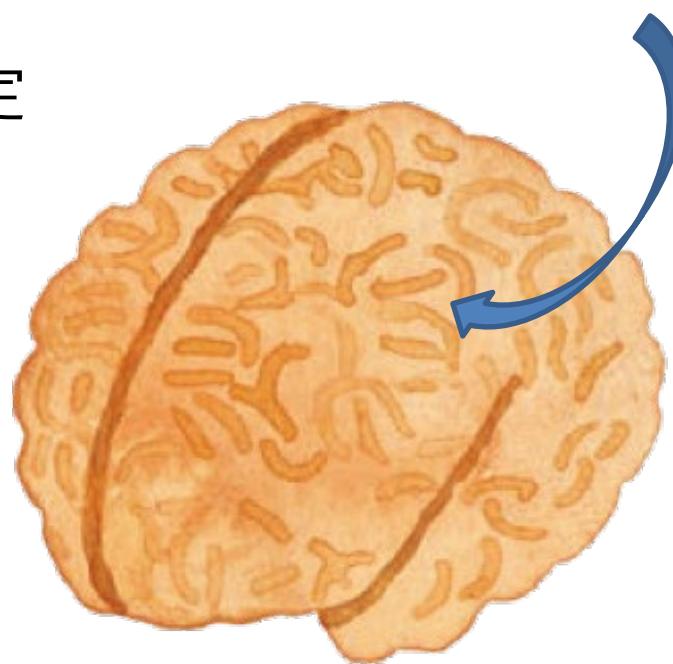


2) ドナー細胞の機能強化

- ・生着しやすい
- ・軸索が伸びやすい

ゲノム
編集

細胞置換



3) ホスト環境の至適化

- ・免疫反応が少ない
- ・移植効率が高い

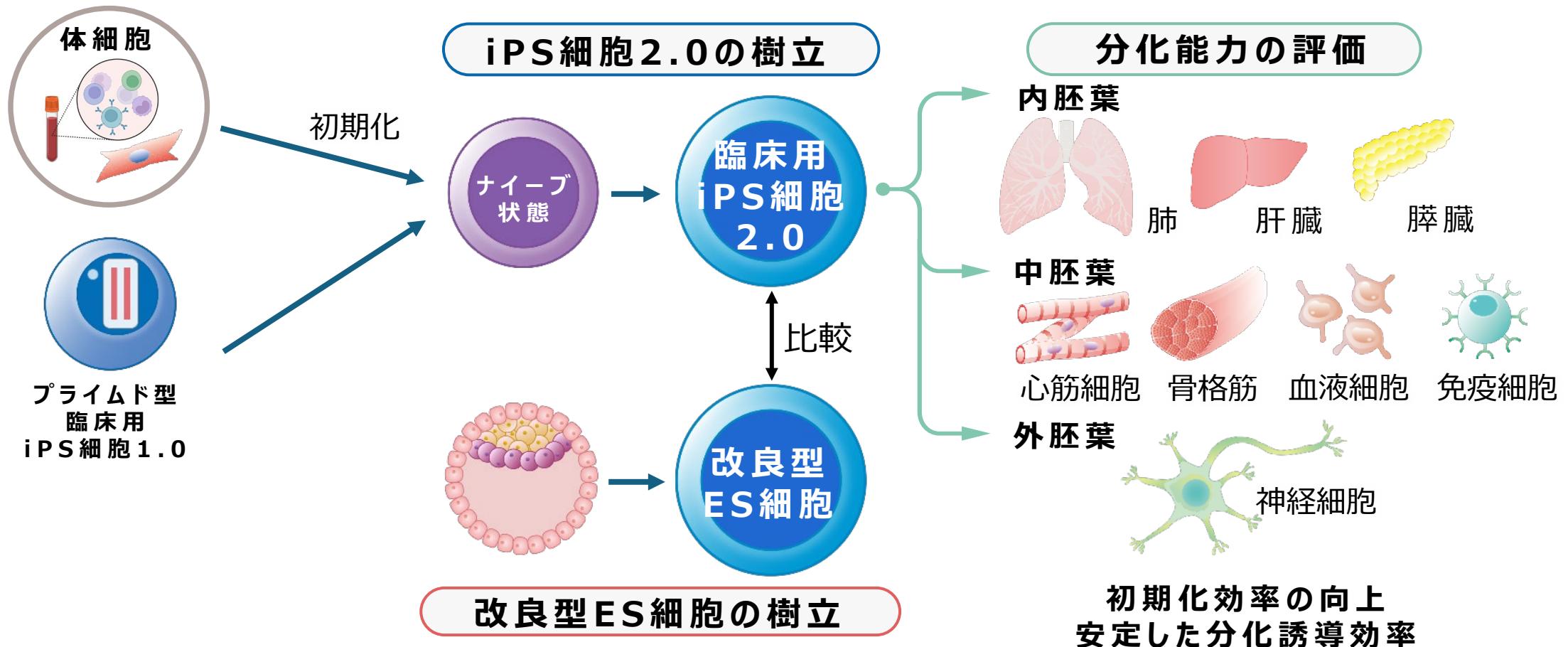
遺伝子
導入

遺伝子治療や薬物治療、リハビリ等との融合

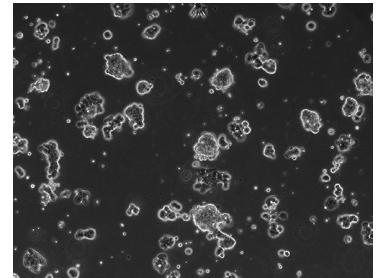
成果例① 次世代iPS細胞（iPS細胞2.0）の開発

達成目標

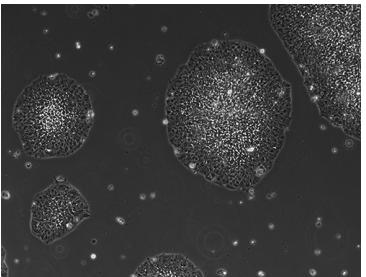
- 従来よりも樹立効率が良く、細胞株間のばらつきが小さく、分化効率に優れた*iPS細胞2.0*の作製
- 改良型ES細胞、低免疫原性*iPS細胞*の作製
- 樹立した細胞の分化能評価、徹底した品質評価を経て、製造・提供を目指す



高分化能を有するiPS細胞2.0の樹立

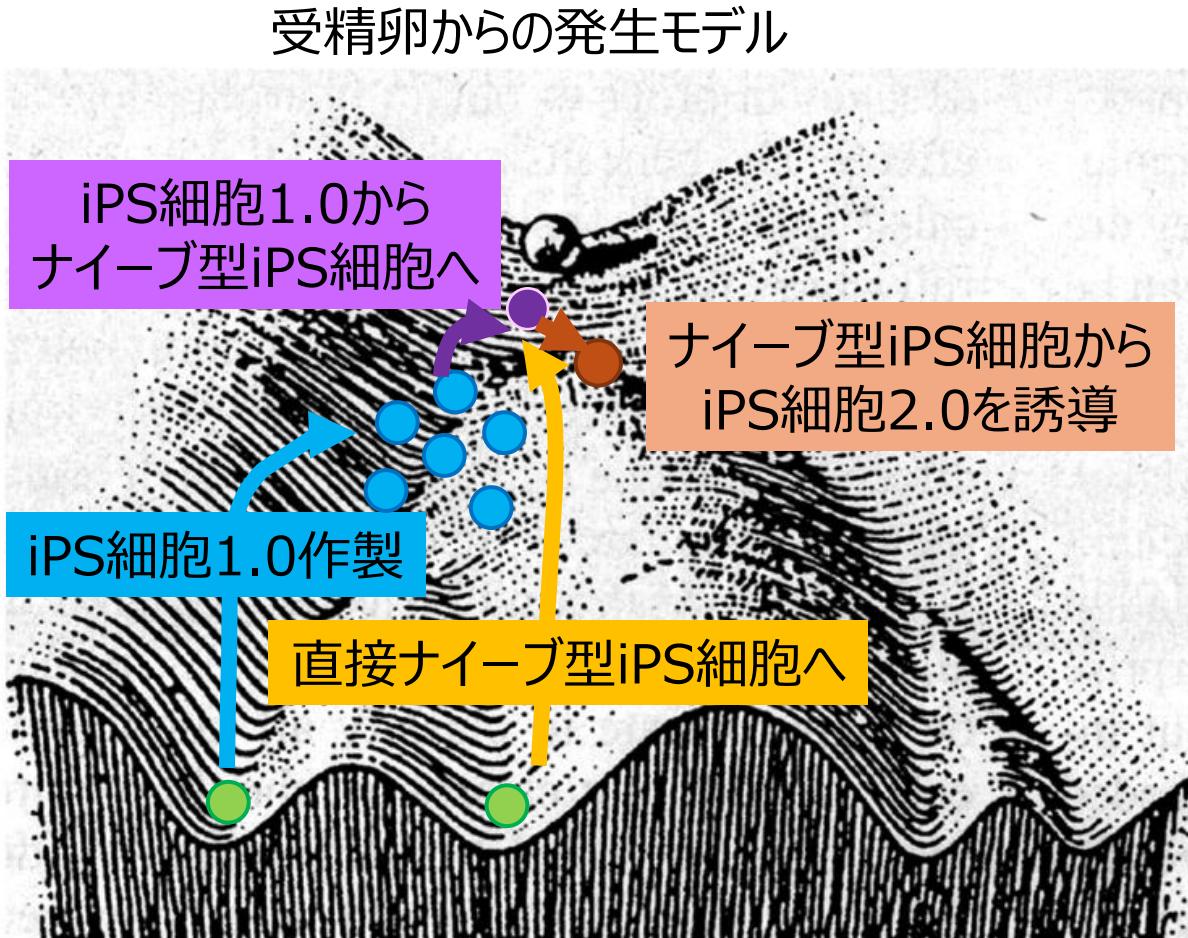


ナインーブ型iPS細胞



iPS細胞1.0

iPS細胞2.0



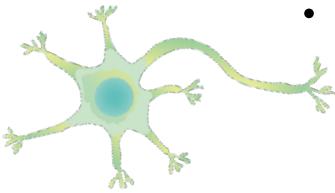
ナインーブ型iPS細胞は現行型に比べ、より受精卵に近い

iPS細胞2.0 \leftarrow iPS細胞1.0から作製 = iPS細胞2.0R \rightarrow 現行iPS細胞をバージョンアップ
iPS細胞2.0 \leftarrow 体細胞から作製 = iPS細胞2.0D \rightarrow 新規作製、個別化医療

	ナインーブ型	iPS細胞1.0
発生時期	子宮着床前	子宮着床後胚
分化バイアス	少ない	ある
不均一性	均一	不均一
分化できる細胞種	三胚葉+胎盤	三胚葉
DNAメチル化	低メチル化	高メチル化
形態	ドーム型	平坦型
キメラ形成能(マウス)	あり	なし
遺伝子	ナインーブ特異的遺伝子	プライムド特異的遺伝子
エネルギー代謝	好気系	解糖系
培養方法	FGF阻害、PKC阻害	FGF活性化、Activin活性化

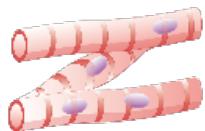
成果例① 次世代iPS細胞（iPS細胞2.0）の開発

iPS細胞2.0を用いることで分化能改善傾向を確認



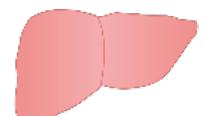
・ 大脳皮質オルガノイド形成

- ✓ 大脳オルガノイド形成効率の改善を確認
- ✓ 大脳皮質マーカーが亢進し、目的外マーカーが低下する傾向を確認
- ✓ 形態学的により成熟した大脳オルガノイドの取得に成功
→ 分化細胞の**成熟化**を示唆



・ 心筋誘導

- ✓ 心筋分化効率の低いiPS細胞1.0(Ff-XT28s04)のiPS細胞2.0Rで心筋分化効率改善を確認
→ 分化誘導の**株間差解消**を示唆
- ✓ 網羅的遺伝子発現解析で心筋細胞マーカー・成熟心筋マーカーがより早期に発現することを確認
→ 分化細胞の**成熟化**を示唆（従来のiPS細胞1.0由来分化細胞は胎児型であることが多い）



・ 肝細胞分化

- ✓ より成熟した肝細胞の取得に成功 → 分化細胞の**成熟化**を示唆



内外の専門家との連携の下、他の多様な細胞種への分化能評価を継続

成果例 ② ex vivo in utero細胞移植プラットフォームの構築

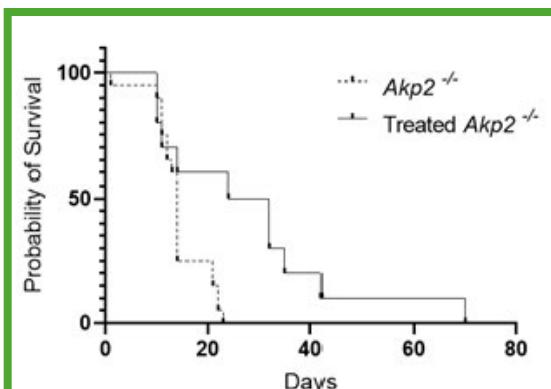
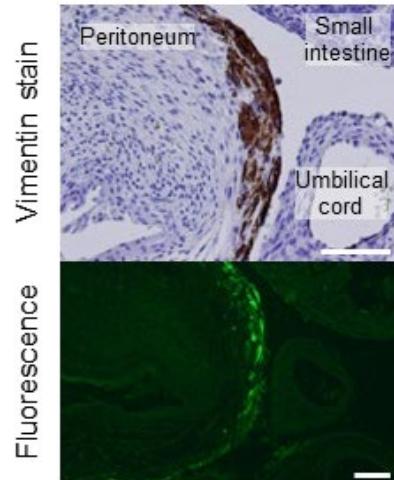
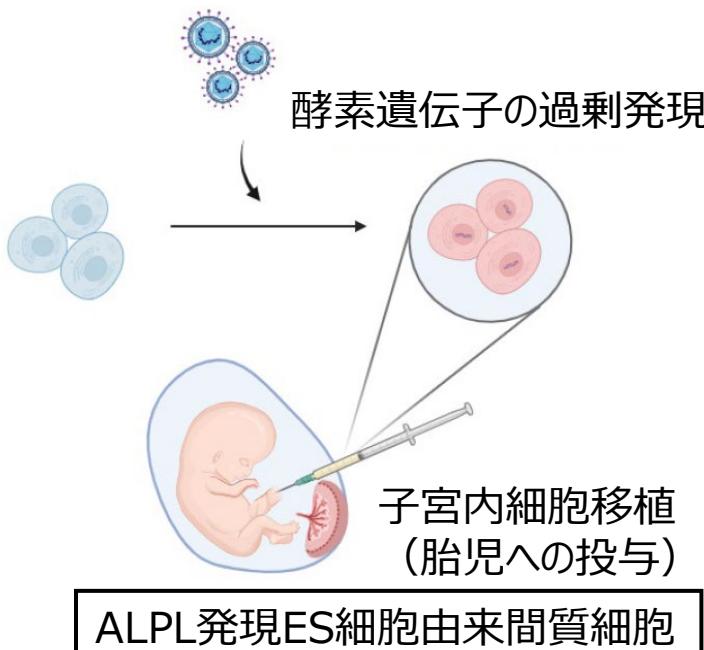
これまでの成果

- 低fosファターゼ症（ALPL遺伝子変異）を対象疾患とした機能強化ex vivo用細胞の調製
- 機能強化ex vivo用細胞移植効果および移植環境の確立

機能強化細胞の移植効果を確認

移植細胞のモデルマウス胎仔組織への生着

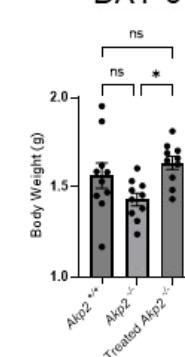
胎児治療の有用性



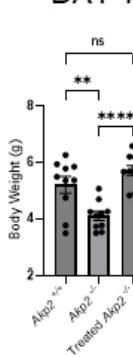
生存率の有意な延長

体重増加

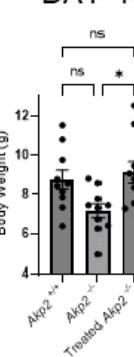
DAY 0



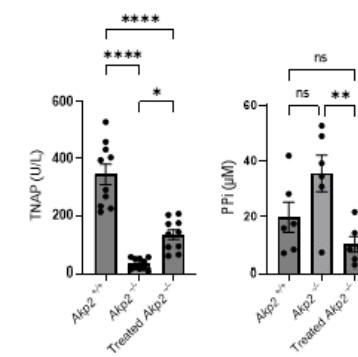
DAY 7



DAY 14

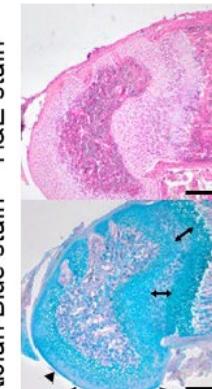


酵素代謝機能獲得

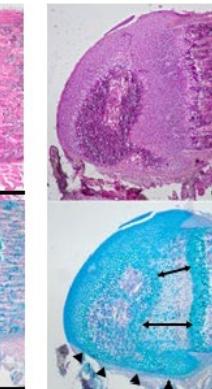


大腿骨の組織学的回復

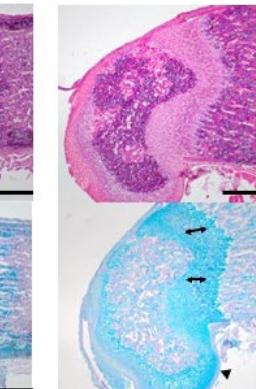
Akp2^{+/+}



Akp2^{-/-}



Treated Akp2^{-/-}



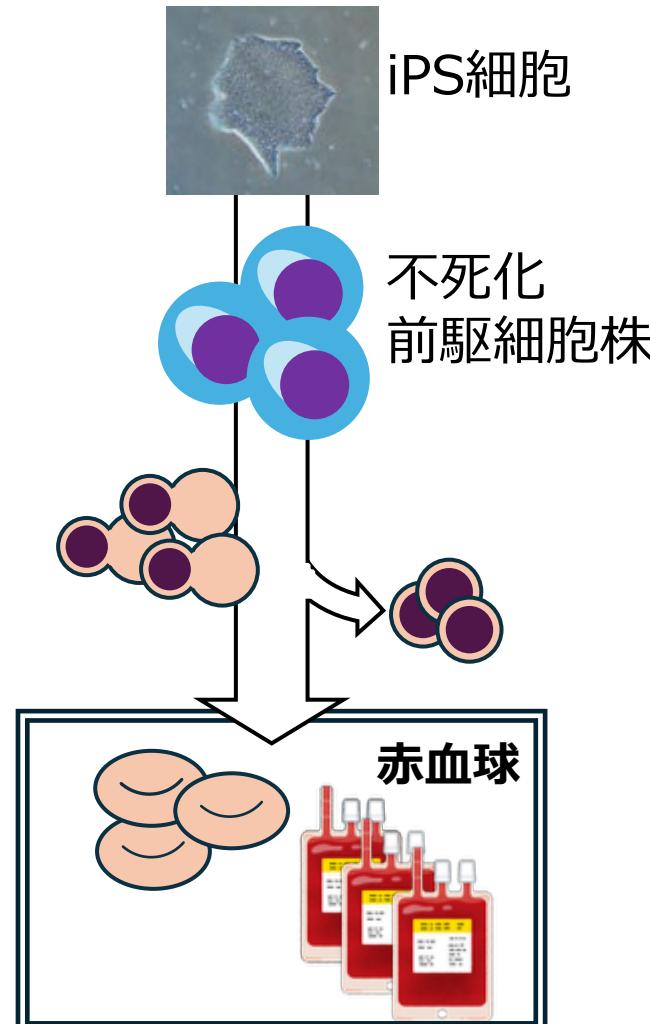
胎児期の治療介入により骨格初期形成に直接作用

将来的にはiPS細胞を用いた
自家移植を検討

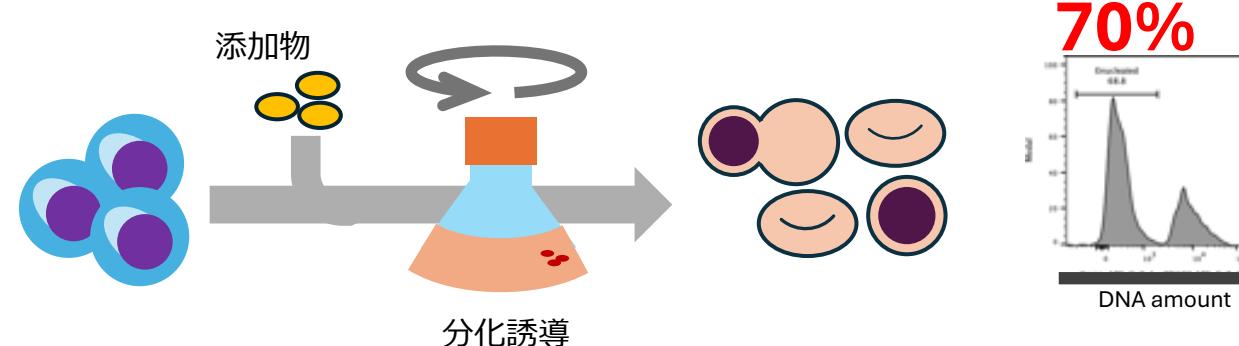
成果例③ iPS細胞由来赤血球を用いた治療法の開発

これまでの成果

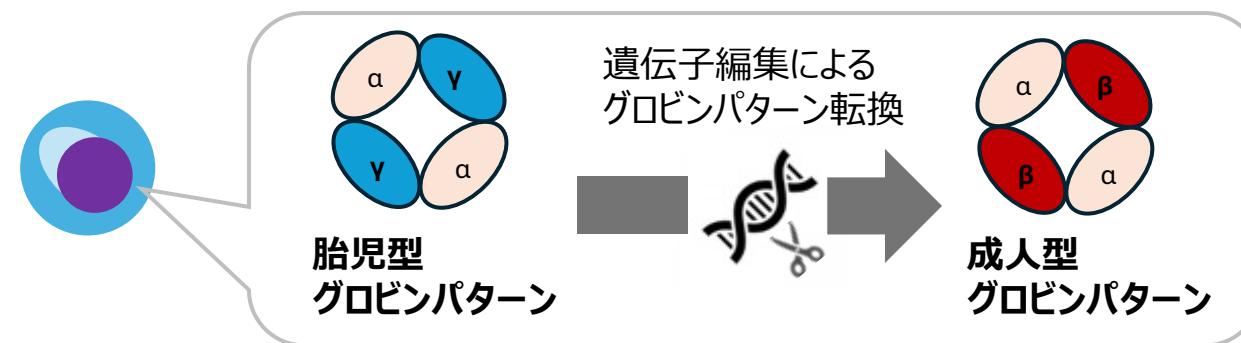
- 多能性幹細胞由来赤血球をドラッグデリバリーシステムなどの新たなアプリケーションとして利用するためのツール開発を開始（中核拠点特定研究員として1名雇用、R6よりCiRAと自治医科大学で研究活動を開始）



赤血球の生産効率を約70%に上げる添加物を発見（特許申請準備中）



遺伝子編集にて成人型グロビンを内包する不死化前駆細胞株を作製予定



成果例④ Cas3技術を用いた新規ゲノム編集法の開発

これまでの成果

- iPS細胞でDual-Cas3法による数百kbの領域欠失を効率的に誘導する方法を開発
→ I14s04 HLAホモiPS細胞株からHLA-A, -B, CIITA TKO低免疫原性iPS細胞クローンを樹立。
(研究開発項目1-3)

- DMD患者由来iPS細胞での巨大欠失の誘導に成功

DMD Ex45-55 (約340 kb)の巨大欠失誘導

Ex45
Ex55
Int50

✓ 約20%の欠失効率を観察
(Ex45とEx55の真ん中に位置するInt50で欠失効率を確認)

NC Improved
 Cas3 editing

- 拠点内外の複数の研究室へCas3技術の提供、技術指導を実施 →新たなAMED事業の採択に発展
- Cas3を構成する複数のコンポーネントを2つのAAVベクターに搭載し、マウス肝での*in vivo*ゲノム編集に成功

成果例⑤ iPS細胞製造と品質管理の完全自動化・DX化

これまでの成果

・多品種同時製造の実現

再生医療等の安全性の確保等に関する法律に基づく特定細胞加工物等製造施設許可取得

(令和7年5月29日厚生労働大臣)

閉鎖系自動装置を用いてiPS細胞の試験製造を開始

・DXシステムの運用

電子化（pdf化）した製造記録とトレーサビリティシステムを統合したDXシステムを協力企業と共に構築

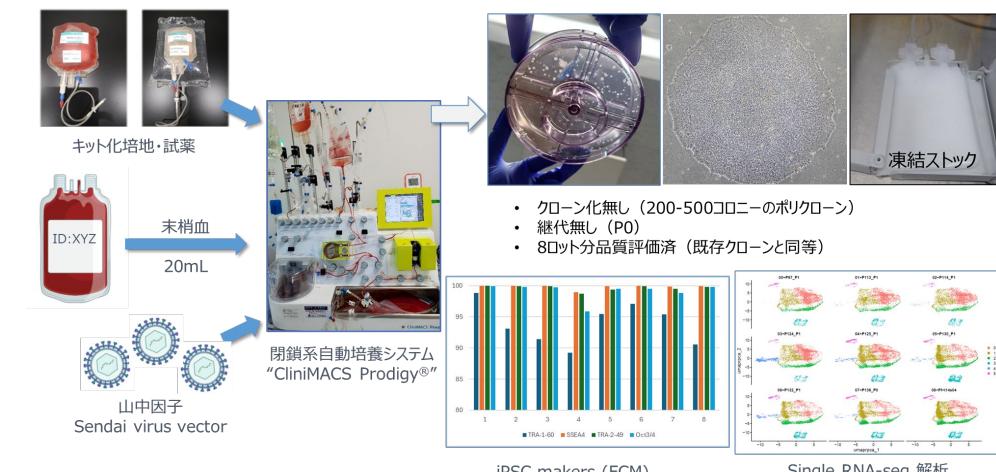
・品質評価

上記の多品種同時製造30ロット中の8ロットについて品質評価を実施。

自動製造したポリクローンiPS細胞とクローン化した従来株で未分化マーカーや遺伝子発現等に大きな差は認めず



施設内の様子



閉鎖系装置を用いたiPS細胞の自動培養

分野のハブ機能・若手研究者の育成

これまでの成果

再生・細胞医療・遺伝子治療研究分野のハブとして、情報発信・技術供与・人材育成を推進

- 各種セミナー・交流会、学会と連携したシンポジウム、ウェブサイトによる発信
- 拠点で開発を進める次世代iPS細胞、改良型ES細胞や遺伝子解析プラットフォームの提供
- インターンシップや異分野の研究者との交流を通じ、若手研究者の育成・裾野拡大

拠点ウェブサイトによる発信

シンポジウム・一般向けセミナー

iPS細胞2.0作製講習会



拠点インターン生へのインタビュー発信