



報道機関 各位

熊本大学

ヒト iPS 細胞由来の免疫細胞を用いた
癌の腹膜播種（癌性腹膜炎）の治療法の開発

（ポイント）

- 胃癌や膵臓癌等が腹部に多発性の転移巣を形成する腹膜播種¹⁾（癌性腹膜炎）は、現在の医療では治療することが非常に困難であり、その治療法の開発は、今日の医学に課せられている最重要課題の1つです。
- 私達は、約3年前に、iPS細胞技術を基盤としてヒトの免疫細胞を大量に生産する技術を確立しており、この免疫細胞をiPS-MLと命名しています。今回の研究により、ヒトの胃癌あるいは膵臓癌細胞を移植した免疫不全マウスの腹腔内に、抗腫瘍効果を有するiPS-MLを投与することにより、治療効果が得られることが示されました。
- この結果は、ヒトのiPS細胞に由来する免疫細胞を用いた細胞治療が、生体内において抗腫瘍効果を発揮できることを、世界で初めて示したものです。

（説明）

【研究概要】

私達は、ヒトのiPS細胞を用いることにより免疫細胞（マクロファージ²⁾：iPS-ML）の大量生産を可能とする独自の技術を確立しています。今回、抗腫瘍効果を有するインターフェロン β ³⁾を大量に生産するiPS-MLを投与することにより、免疫不全マウス（SCIDマウス⁴⁾）の腹腔内に生着したヒトの胃癌あるいは膵臓癌の進展を抑制できることを観察し、その結果を論文報告しました。本研究により、iPS細胞を基盤とする細胞医療技術により、癌の腹膜播種に対して有効な治療法を提供できることが示されました。

【研究の背景と目的】

近年の医学の進歩にもかかわらず、外科的な切除による治療が困難となった進行癌の治療成績の改善は十分とはいえません。例えば、胃癌や膵臓癌等が腹腔内に転移巣を形成する腹膜播種（癌性腹膜炎）の場合、手術などにより病巣を完全に除去することは不可能です。すなわち、今日の医療は、癌の腹膜播種に対して治癒を期待できる治療法を提供できない、というのが現状です。胃癌や膵臓癌等で腹膜播種をきたしている患者さんの数は、国内だけでも3万人以上と

推定され、これに対する有効な治療法の開発は、日本の医学研究が解決をめぐすべき最重要課題の1つであると言えます。私達は、iPS細胞技術を基盤とする細胞医療により、腹膜播種胃癌および膵臓癌を含む悪性腫瘍に対して有効な治療法を開発することができると考え、研究を行なってきました。

【研究成果】

私達は、約3年前に、ヒト iPS細胞を用いることにより、免疫細胞（マクロファージ：iPS-ML）を大量に生産することを可能とする独自の技術を確立しています。今回の研究は、遺伝子操作によりインターフェロン β を発現させた iPS-MLが、免疫不全マウスの体内において、ヒトの胃癌および膵臓癌による腹膜播種を治療できることを示したものです。

まず、抗腫瘍効果を有するインターフェロン β を大量に生産する iPS-MLを作成し、iPS-ML/IFNと名付けました。この iPS-ML/IFNと各種のヒト由来の癌細胞株を混ぜて培養（共培養）すると、培養している癌細胞の増殖が顕著に抑制されました。次に、ヒト由来の細胞を移植することが可能な免疫不全マウス（SCIDマウス⁴⁾）の腹腔内に、ヒトの胃癌あるいは膵臓癌の細胞を移植し、腹膜播種のモデルを作成しました。そして、この担癌マウスの腹腔内に iPS-MLを投与すると、投与した iPS-MLが癌病巣に集まり、癌組織の中に侵入することを確認しました。そこで、癌細胞に対して増殖抑制効果を持つ iPS-ML/IFNを、この担癌マウスに投与して治療したところ、癌の進展を抑制あるいは癌を消滅させることができました。

私達は、投与した iPS-ML/IFNが、マウスの体内において癌の病巣内に浸潤し、癌細胞に近接した場所でインターフェロン β を産生し、その効果により癌細胞の増殖が抑制された、あるいは死滅した、と考えています。

以上、免疫不全マウスへヒトの細胞を移植する、という人工的な実験条件の下における結果ではありますが、ヒトの iPS細胞に由来する免疫細胞による治療法が、生体内で増殖しているヒトの癌に対して治療効果を発揮することが示されました。この結果は、iPS細胞に由来する免疫細胞を用いた治療技術が、癌の治療法として有用であることを、世界で初めて証明した研究成果です。

【今後の展望】

今回の研究は、免疫不全マウスの体内での有効性を示したものであり、実際に医療技術として安全かつ有効であるかどうかを検討するためには、今後、患者さんを対象とする臨床試験を行なう必要があります。

熊本大学には、医療用途に使用することが可能な治療用細胞の培養を行なうための培養室（GMP 準拠細胞培養設備⁵⁾）が設置されています。現在、この培養室内に、iPS-ML の大量生産を行なうことが可能な自動細胞培養システムを構築することを計画しており、準備を進めています。

このシステムを稼働させることにより、手作業による培養操作をほとんど必要とせずに、治療に必要な数の iPS-ML を生産することが可能になると、期待しています。平成 25 年度内に、自動細胞培養システムを利用した iPS-ML の試験的生産を開始し、2-3 年後を目処に、臨床試験実施計画の審査を申請したいと考えています。

今回の発表論文

<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0067567>

Therapeutic effect of human iPS-cell-derived myeloid cells expressing IFN- β against peritoneally disseminated cancer in xenograft models.
Koba C, Haruta M, Matsunaga Y, Matsumura K, Haga E, Sasaki Y, Ikeda T, Takamatsu K, Nishimura Y, Senju S. *PLOS ONE*

本研究に関連する私たちの研究グループによる最近の論文

TAP-deficient human iPS cell-derived myeloid cell lines as unlimited cell source for dendritic cell-like antigen presenting cells.
Haruta M, Tomita, Y, Yuno A, Matsumura K, Ikeda T, Takamatsu K, Haga E, Koba C, Nishimura Y, Senju S. *Gene Therapy* 20: 504-513, 2013

Generation of dendritic cells and macrophages from human induced pluripotent stem cells aiming at cell therapy

Senju S, Haruta M, Matsumura K, Matsunaga Y, Fukushima S, Ikeda T, Takamatsu K, Irie A, Nishimura Y. *Gene Therapy* 18: 874-883, 2011

本研究は、以下の研究課題により、科学技術振興機構（JST）による戦略的創造研究推進事業（CREST 研究）の一環として実施しています。

CREST 研究領域

「人工多能性幹細胞（iPS 細胞）作製・制御等の医療基盤技術」

（研究総括 慶応義塾大学 須田年生）

研究課題名

「iPS 細胞由来の樹状細胞とマクロファージを用いた医療技術の開発」

（研究代表者 熊本大学 千住 覚）

用語説明

1) 腹膜播種 (癌性腹膜炎)

胃癌、膵臓癌、卵巣癌、大腸癌等に見られる癌の進展様式の一つ。癌が進展し、臓器を覆っている腹膜の表面へ到達した後、腹腔内へ露出した癌組織から遊離した癌細胞が腹腔全体へ種をまいたように散らばって転移したものの。広範囲にわたって多発性に転移巣が形成されるため、治療が非常に困難である。腹膜播種の有無や程度は、患者の生命予後と QOL に大きな影響を及ぼすものであり、有効な治療法の開発が強く望まれている。

2) マクロファージ

免疫細胞の一種であり、感染性微生物などの異物の生体内侵入を感知し、局所へ移動して異物処理を行なうという役割を担っている。マクロファージには、癌の組織内に侵入する性質もあり、患者の体内環境によって、癌の増殖を抑制する場合と癌の進行を促進する働きをする場合の両方があると考えられている。

3) インターフェロン β

生体内に存在する可溶性タンパク質であるサイトカインの一種であり、免疫細胞の活性化、ウイルス増殖の抑制、癌細胞の増殖抑制など複数の機能を有することが知られている。国内において、遺伝子組換え技術により生産されたインターフェロン β が、悪性黒色腫や脳腫瘍の治療薬として用いられている。

4) 免疫不全 (SCID:重症複合型免疫不全) マウス

リンパ球を欠損したマウスであり、免疫応答能力が著しく低下している。マウス以外の種に由来する細胞を移植した場合にも拒絶反応が非常に弱く、ヒトに由来する細胞を移植し生着させることが可能である。このマウスにヒトの癌細胞と免疫細胞を移植することにより、本研究のように、ヒトの免疫細胞の癌細胞に対する生体内における治療効果を検討することができる。

5) GMP 準拠細胞培養設備

治療目的で人体に投与する細胞やベクターなどを培養操作により生産する場合、医薬品の製造工場において要求される基準 (GMP:Good Manufacturing Practice) に準じて、培養環境の清浄度や製造工程のトレーサビリティなどの基準を満たすことが求められる。熊本大学にも、すでに、GMP 基準に準拠した細胞培養設備が設置されている。

【お問い合わせ先】

熊本大学大学院生命科学研究科

担当：千住 覚

電話：096-373-5313

e-mail：senjusat@gpo.kumamoto-u.ac.jp