

第三部

驚異の再生医療

幹細胞と培養上清 特別セミナー

【講師】

青山レナセルクリニック 内科部門長（再生医療担当）
医師 三上 哲



Date : 2021 / 11 / 12

【講師紹介】



青山レナセルクリニック
内科部門長（再生医療担当）

三上 哲

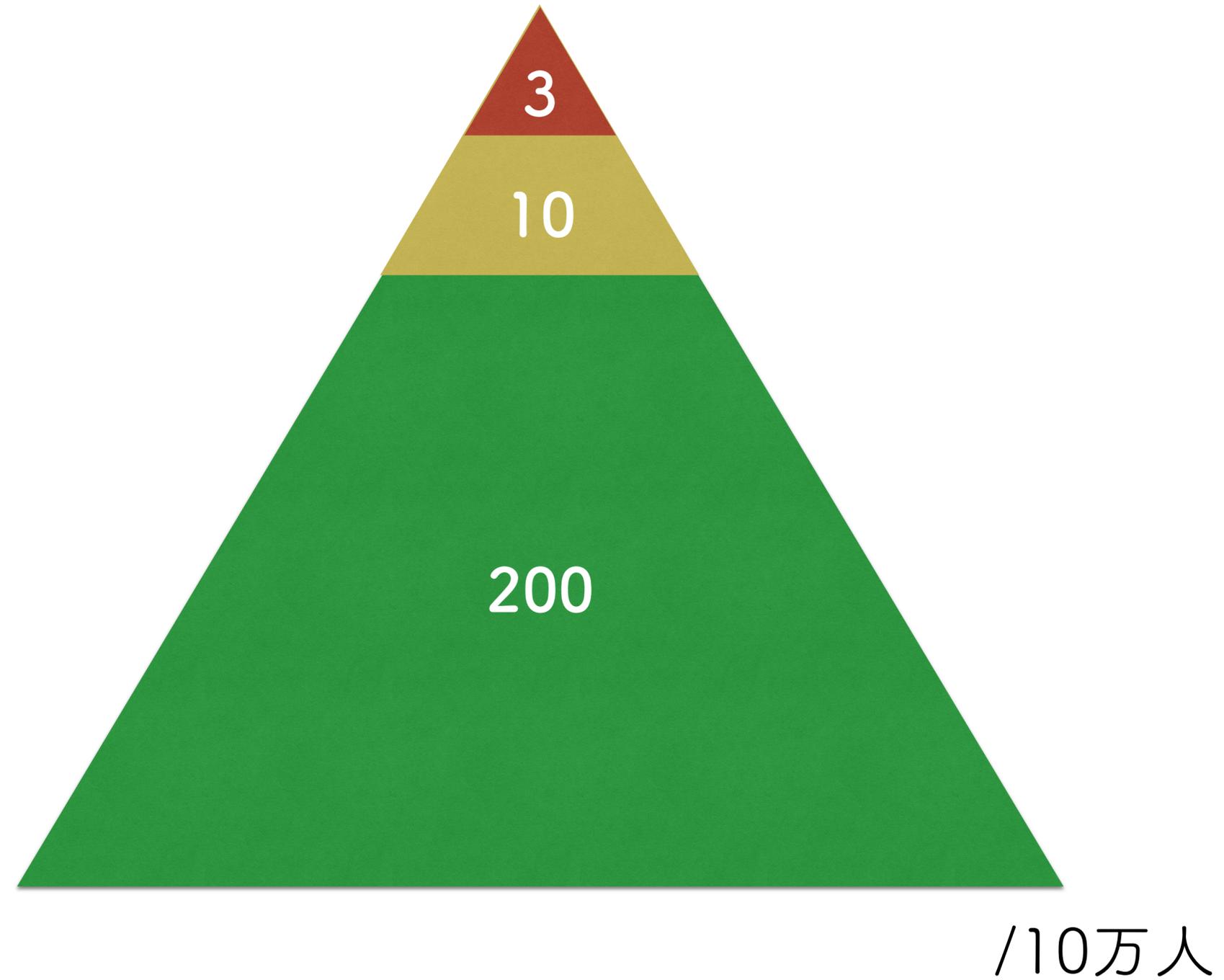
【経歴】

宮崎大学医学部卒業。順天堂練馬病院を経て聖路加国際病院救急部救命センターチーフレジデント、同病院非常勤医師。2015年よりCOLUMBIA CLINIC shangha日本部医師。2017年、日英中国語対応の西麻布インターナショナルクリニックを開設、院長に就任。2021年2月より青山レナセルクリニック内科部門長（再生医療担当）に就任。内科全般・救命・抗加齢医学を専門領域として再生医療に取り組んでいる。

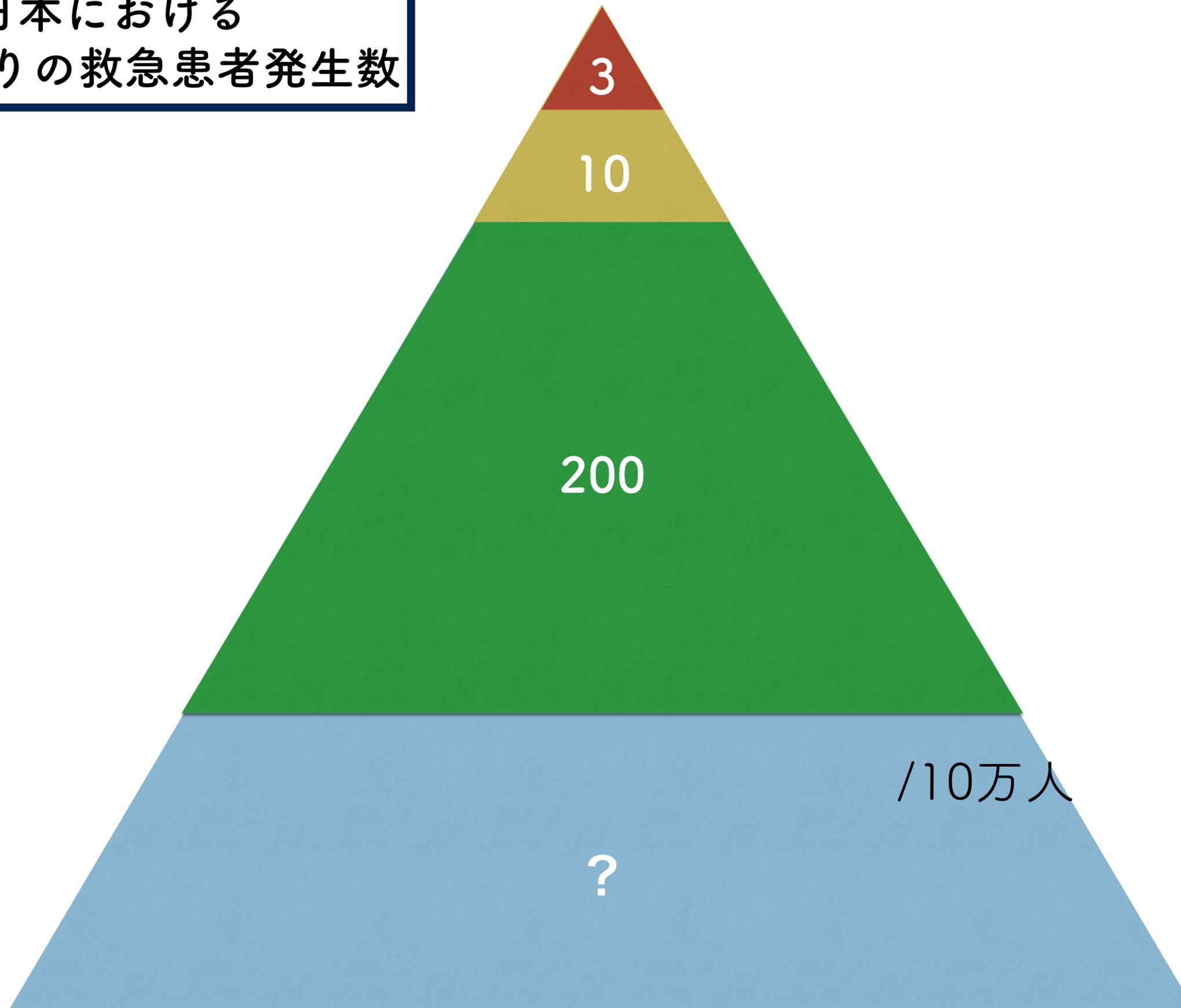
【所属学会】

日本救急医学会 専門医
日本抗加齢医学会 専門医
日本再生医療学会 会員

この数字は何の数字でしょうか？



日本における
1日あたりの救急患者発生数



医学としてのアンチエイジング アンチエイジング（抗加齢医学）の目的

健康寿命とQuality of Life

老化の病的プロセスを科学的に解明し予防することで
生活者のQOLの向上を図る

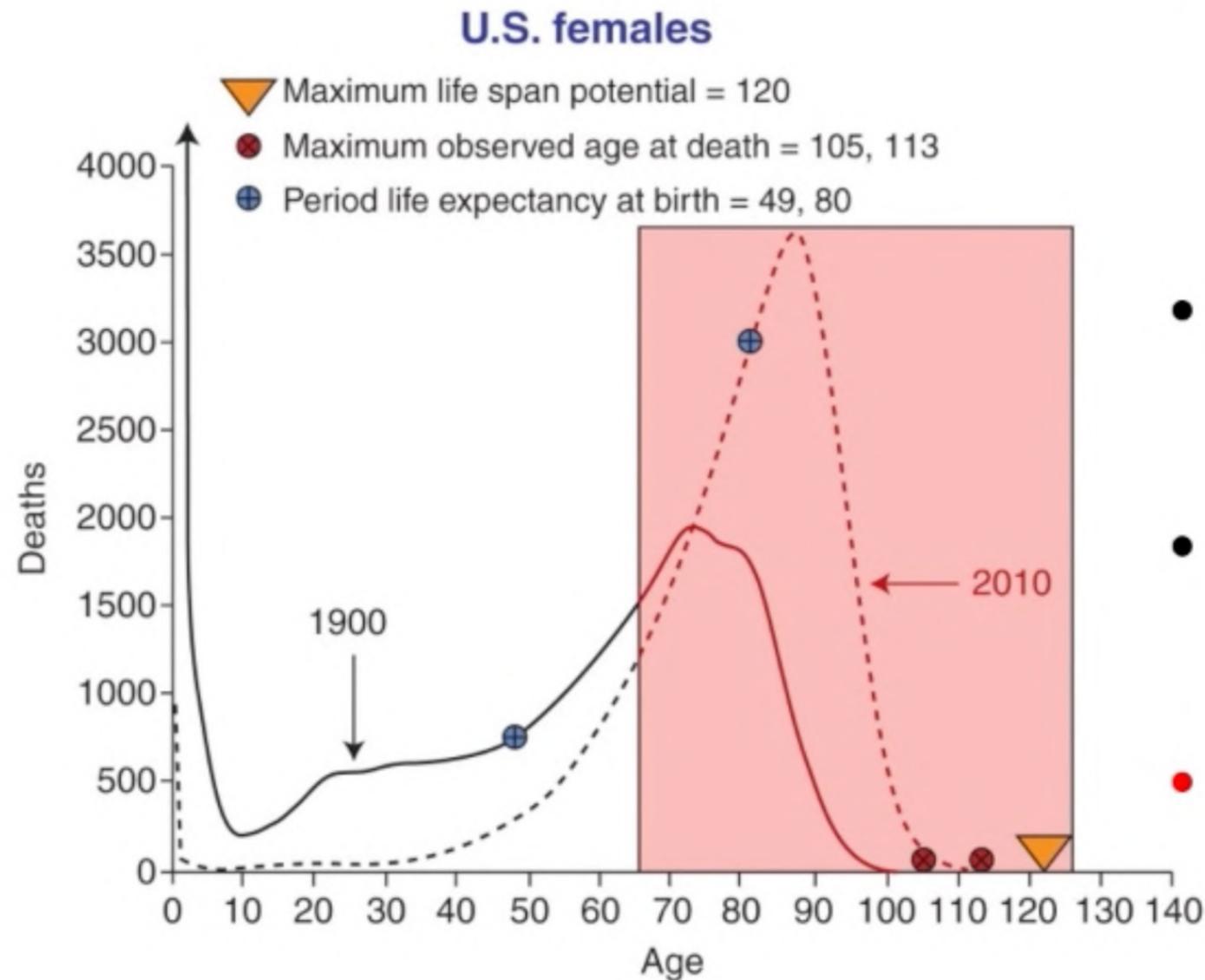
寿命を決定する因子

生物学的年齢

回復力

健康寿命の延伸

抗加齢医学の目標



- 最大寿命は、この110年ではあまり差がない。105,113
- 平均寿命は、差が大きい。49,80
- 健康寿命を最大寿命に近づける。PPK.
- **生物学的年齢**の重要性。



1900年と2010年の米国女性の死亡年齢分布、出生時平均余命、観測された最大年齢、最大寿命の可能性。

Olshansky SJ. Has the Rate of Human Aging Already Been Modified?
 Cold Spring Harb Perspect Med. 2015;5. doi:10.1101/cshperspect.a025965

老化が病気になる時代が来る。

世界保健機関（WHO）が30年ごとに更新する病気の分類
国際疾病分類に2022年から”老化”が入る。

老化を操作する

体・心・性

体性幹細胞と培養上清が再生医療発展の鍵

iPS細胞

体性幹細胞

ES細胞

培養上清

ラットに傷をつけて、幹細胞投与群と上清投与群で比較

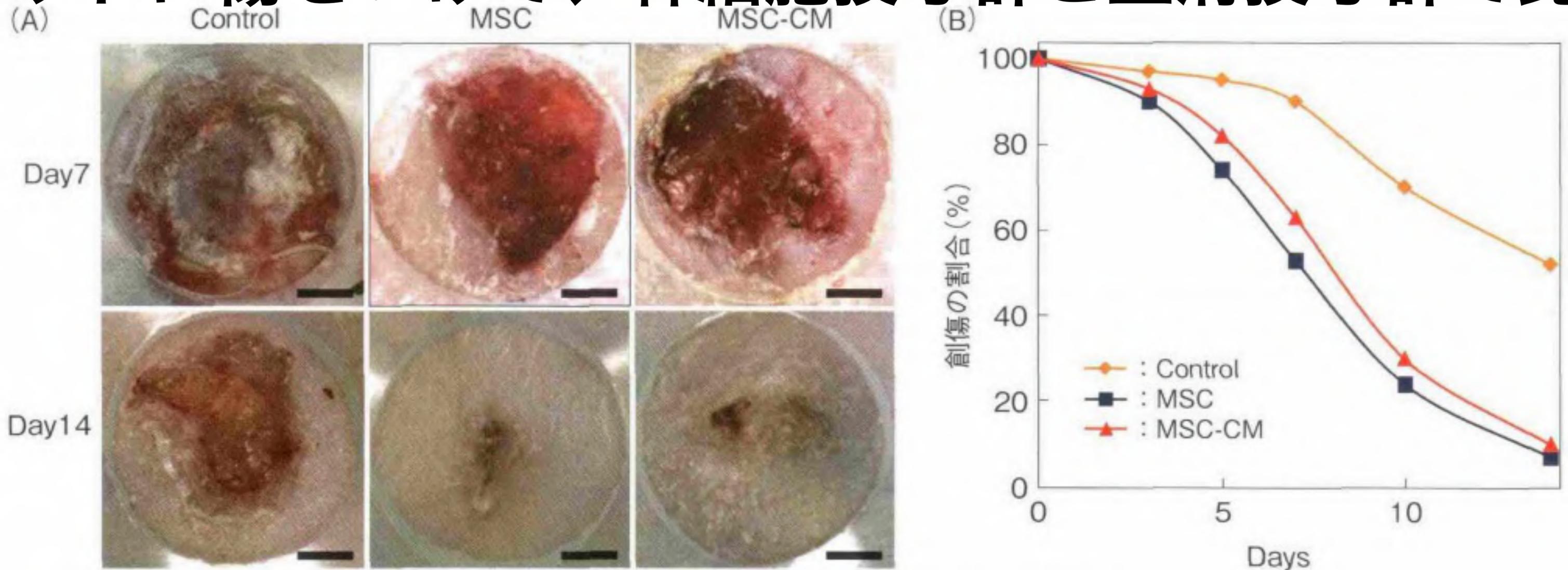


図 1 幹細胞成長因子による創傷治癒促進効果

A : 肉眼的治癒過程(上段 : 投与 7 日目, 下段 : 投与 14 日目). スケールバー : 2 mm.

B : 創傷面積. MSC, MSC-CM 両群はコントロール群と比較し改善がみられる.

幹細胞と培養上清の皮膚再生効果に有意差なし。

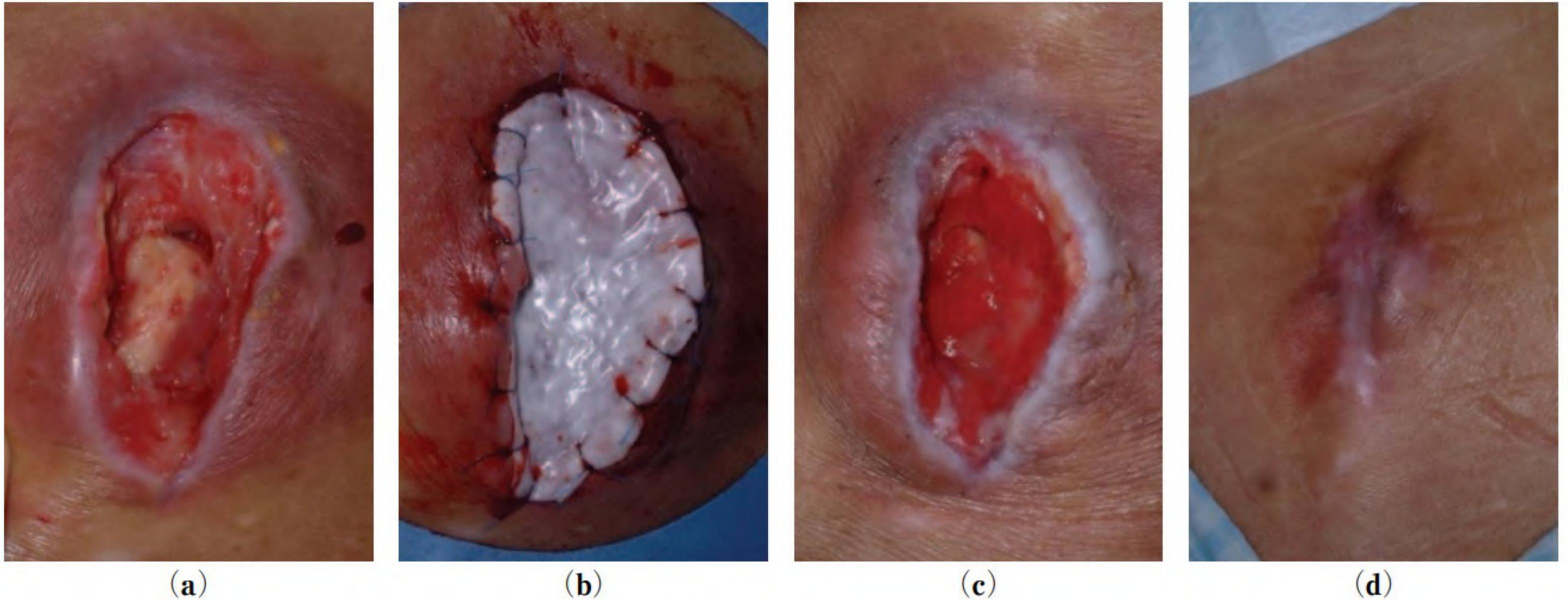


図1 78歳，男性，胸椎褥瘡。

(a) 保存的治療では棘突起が露出したままで治癒が遷延した。

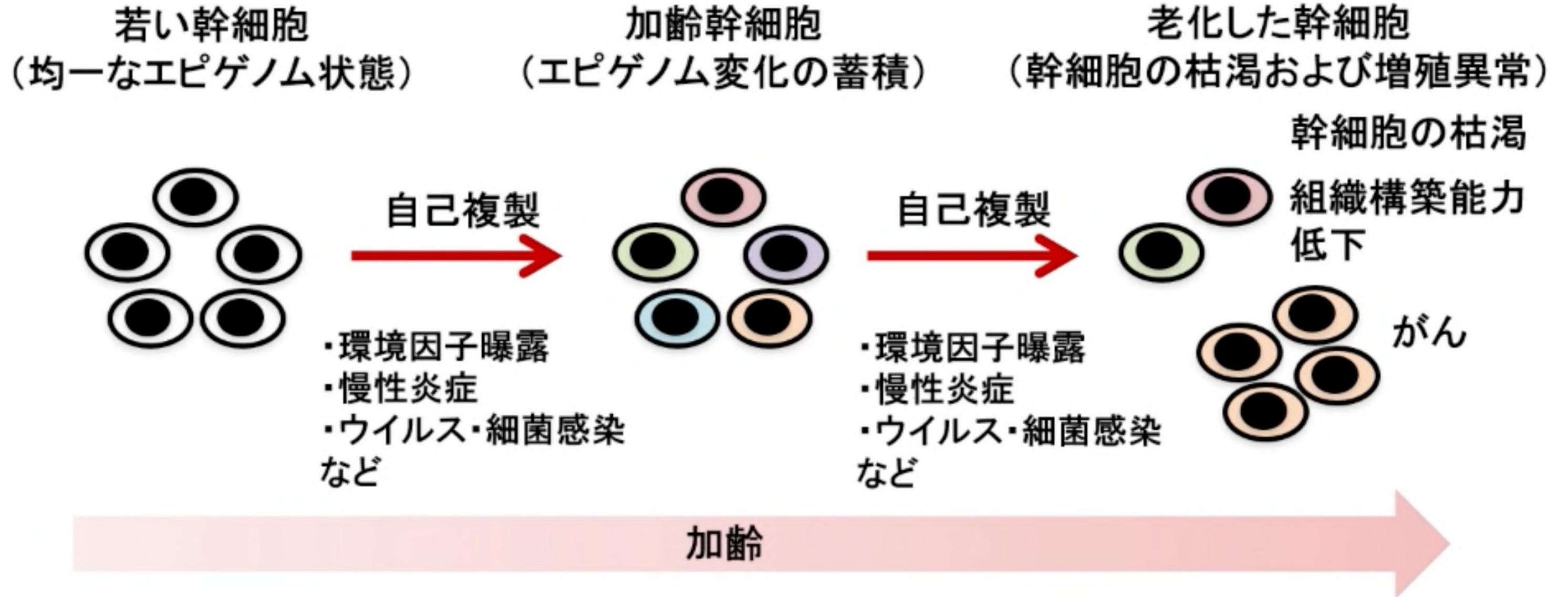
(b) 人工真皮移植直後

(c) bFGF 併用療法開始後 10 日目，露出した骨が肉芽組織で被覆された。

(d) 4 カ月後，保存的治療にて創閉鎖が得られた。

**体性幹細胞の分化能・増殖能の源＝培養上清
対象によっては効果が匹敵する可能性**

幹細胞も年をとる



Issa JP
 Aging and epigenetic drift: a vicious cycle.
J Clin Invest. 124(1): 24-9, 2014.

**幹細胞の老化は必然(生物学的年齢)
それを補填するための培養上清・抗老化物質が必要**

45歳での老け具合に0.4年/年から2.4年/年の差

-ダニーデン研究から-

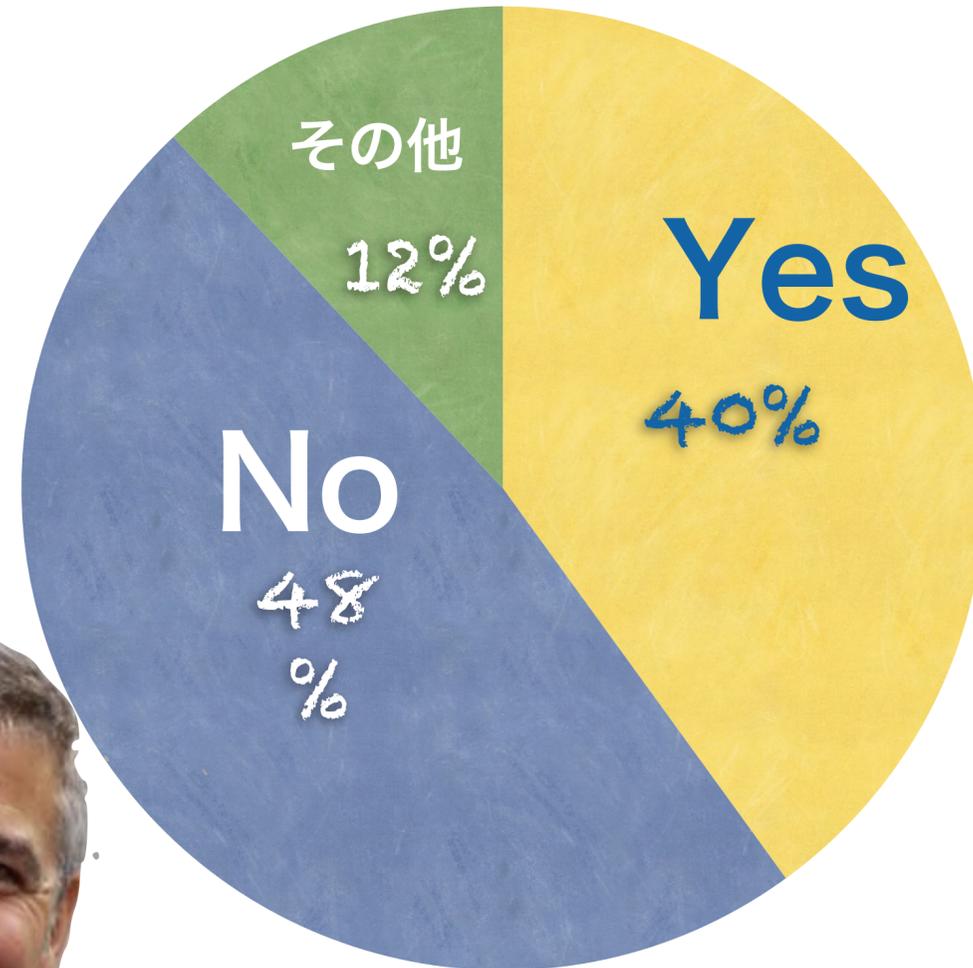
最も若い 最も老けている



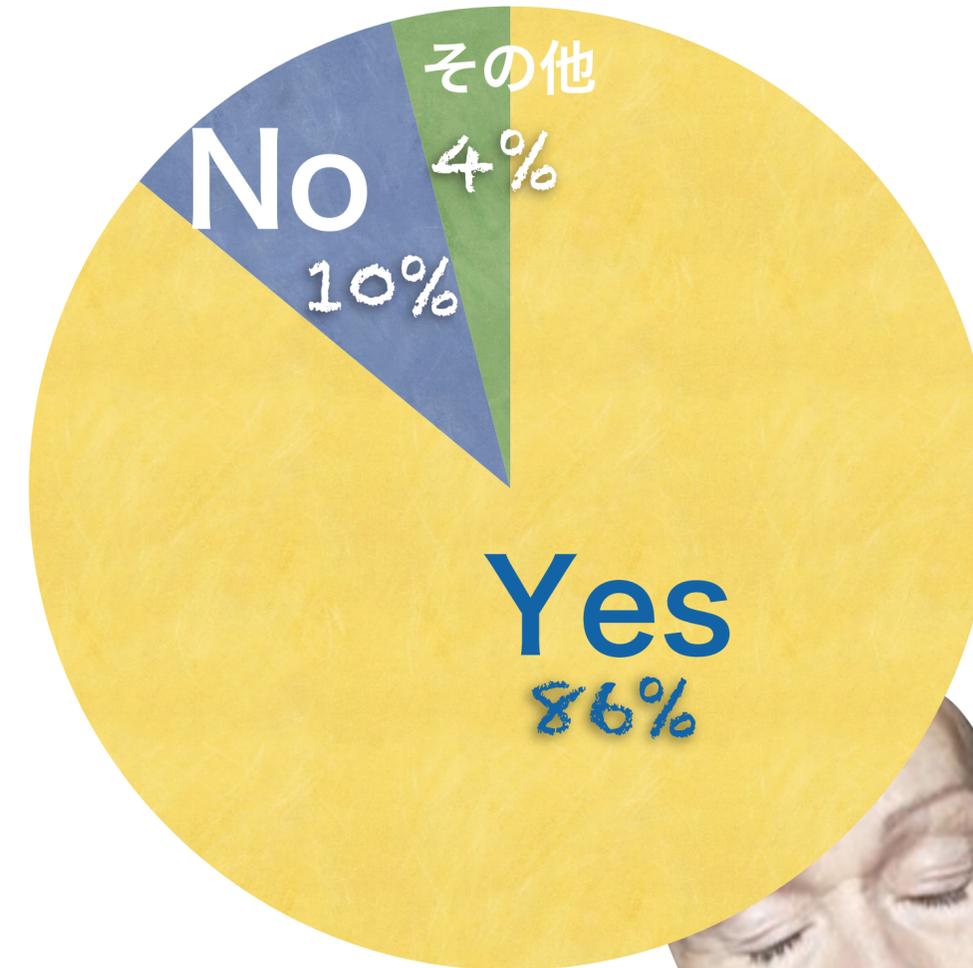
- 測定を45歳まで延長
- 個人的な変化率を定量化
 - Belsky et al;PNAS.2015 Jun 28;112(30):E4104-10
- 個人的な加齢のペースを算出
 - **老化は、器官系全体が関わる、相関あるゆっくりした衰えである** というゼロサイエンス仮説に基づく。
 - Belsky et al ;elife 2020 9 e54870
- 最も遅い老化速度の人;1年代あたり0.40生物年の老化。
- 最も速い老化速度の人;1年代あたり2.44生物年の老化。
 - 加齢の早いメンバーは、「気が散りやすい」「脱線しやすい」「財布、鍵、眼鏡を置き忘れる」
 - 「用事を忘れる」「用事や電話の折り返し、支払いを忘れる」などの傾向。
- 加齢のペースは、生物学的、社会的な表現型を伴う。
 - 遺伝、環境、ライフスタイル 見た目
- **最も老けている人は、平均より脳年齢が3.79歳、見た目顔が4.32歳老けている**
 - Nat Aging. 2021 Mar;1(3):295-308.

DunedinPACE

あなたは若く見られたいですか？



男性

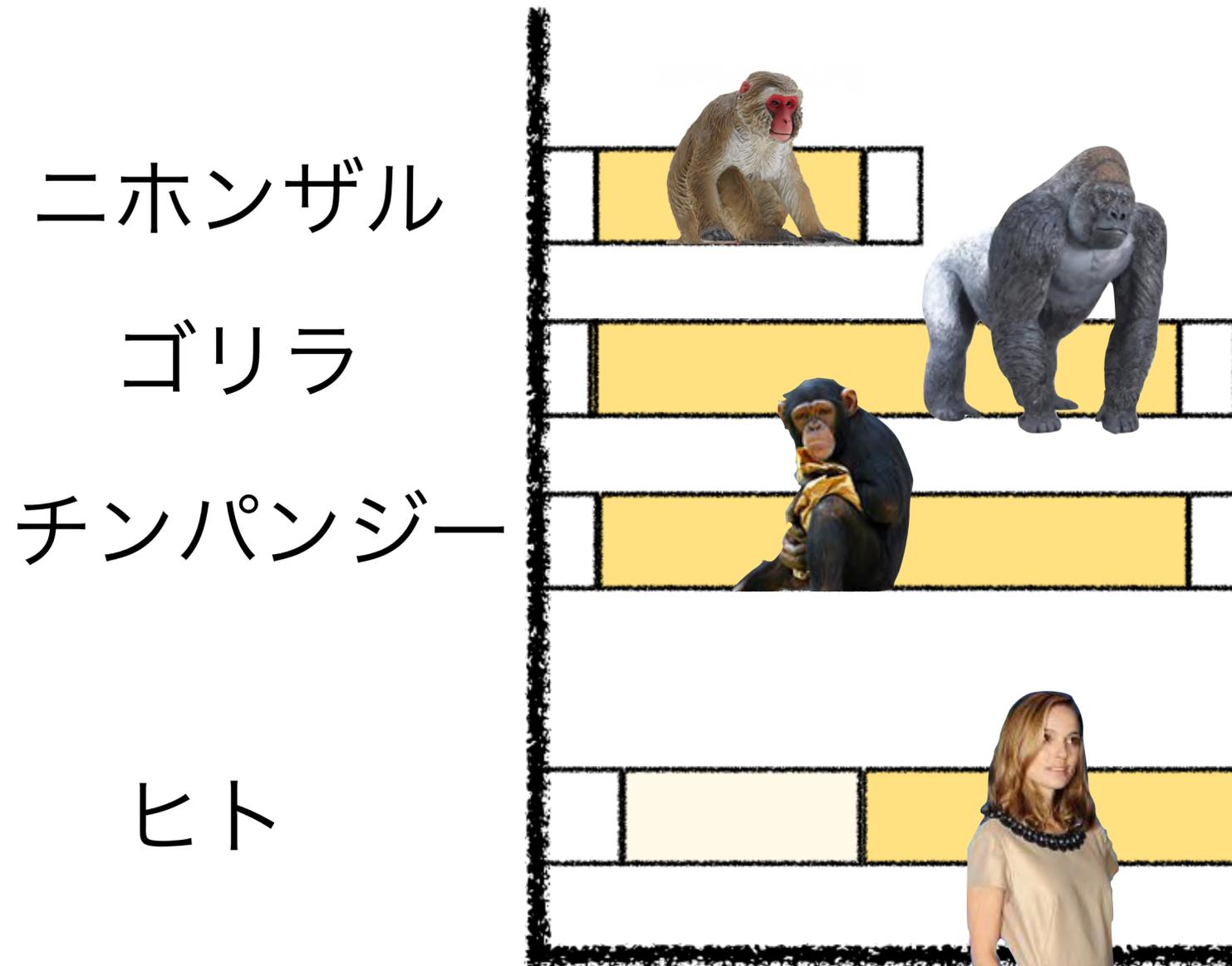


女性



人間の女性は若く見られたい！

ヒト以外のサル類では熟女がモテる



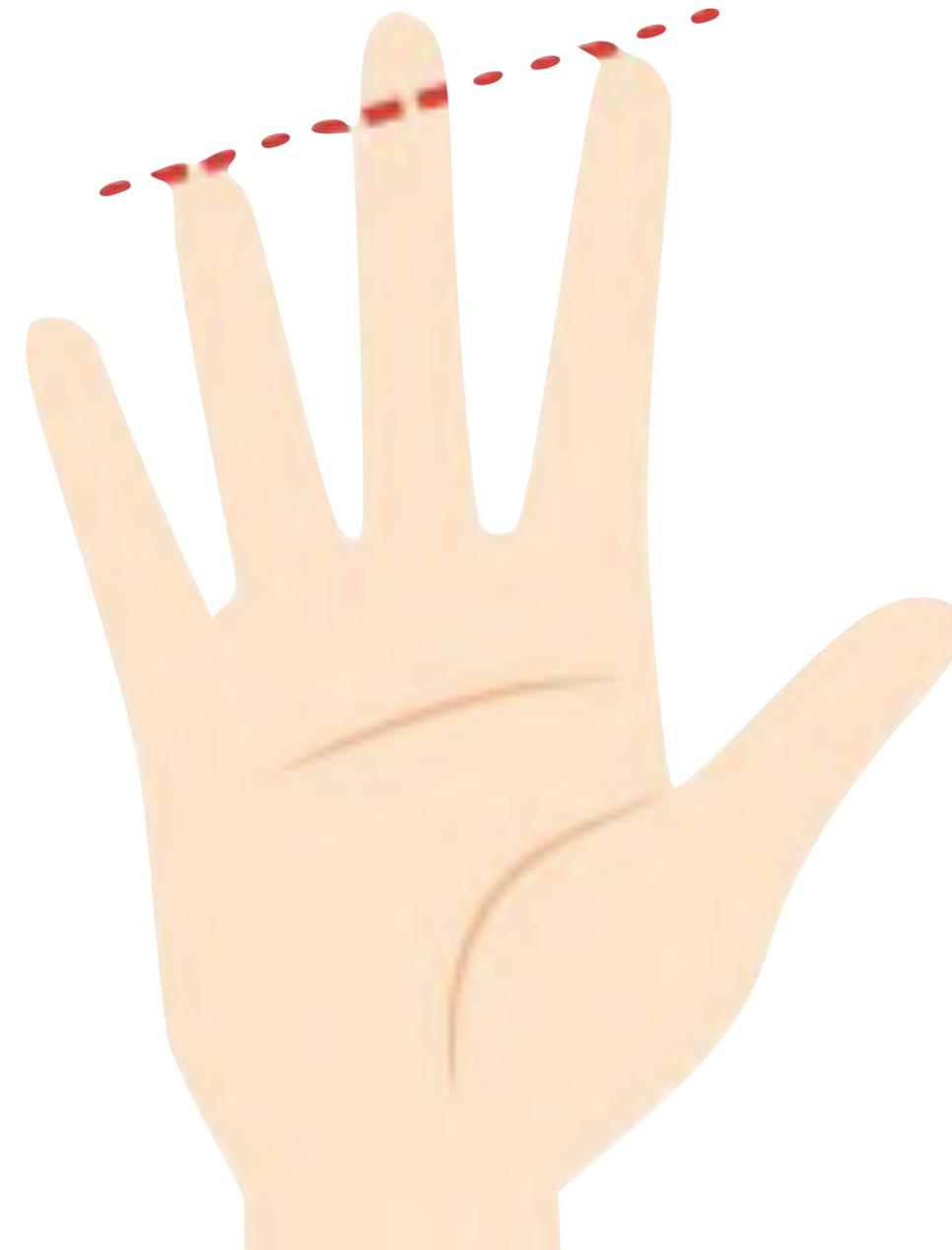
**そのワケは
生殖可能+経験値**



寿命の延長



あなたの手はどんな手ですか？



BJU Int, 2012 Jan; 109(2): 266-71

テストステロンとは？

男性に多く分泌される性ホルモン
精巣から作られると考えられていたが、
卵巣、副腎、海馬、筋肉、脂肪組織
でも作られることが分かってきた

3つの異名を持つテストステロン

冒険

狩猟
旅
前進



新たな
挑戦への憧れ

社会性

仲間
家族
縄張り意識



他人との繋がり

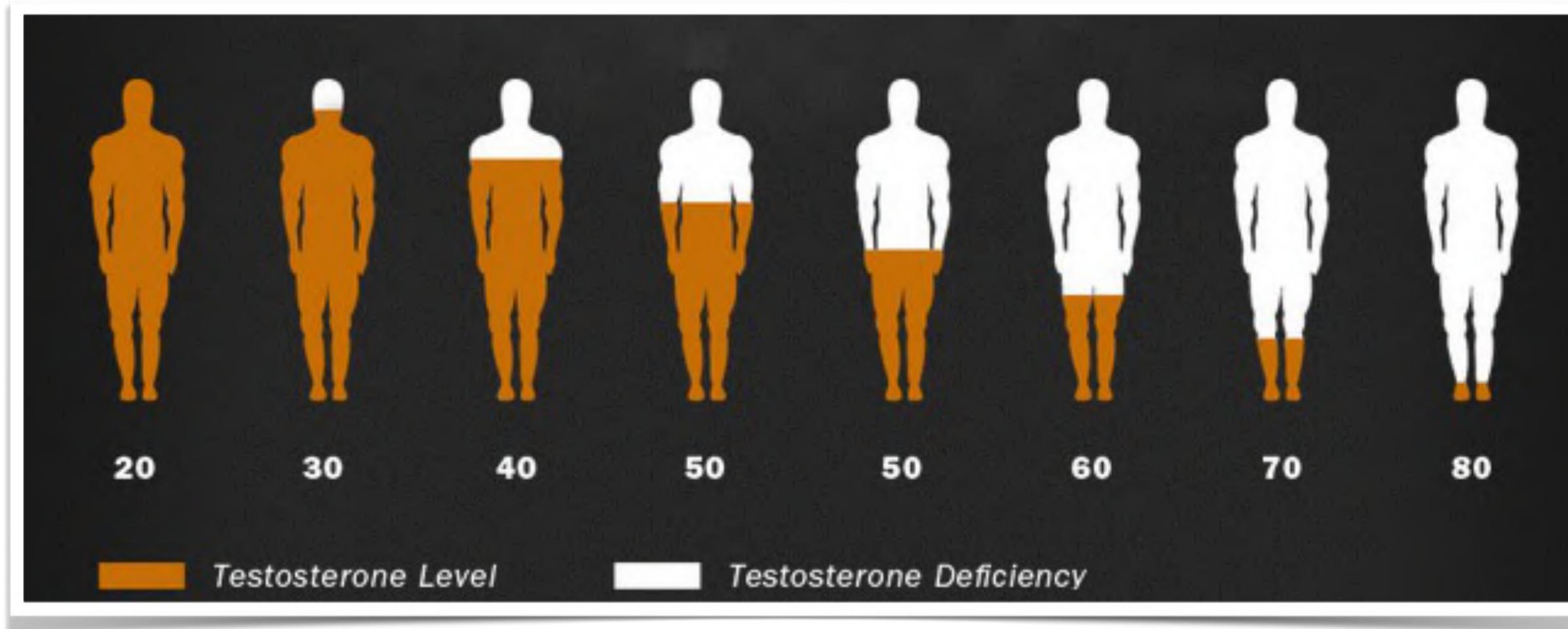
競争

勝負
判断力
仕事の達成感



意欲

テストステロンは年齢とともに減少するが、

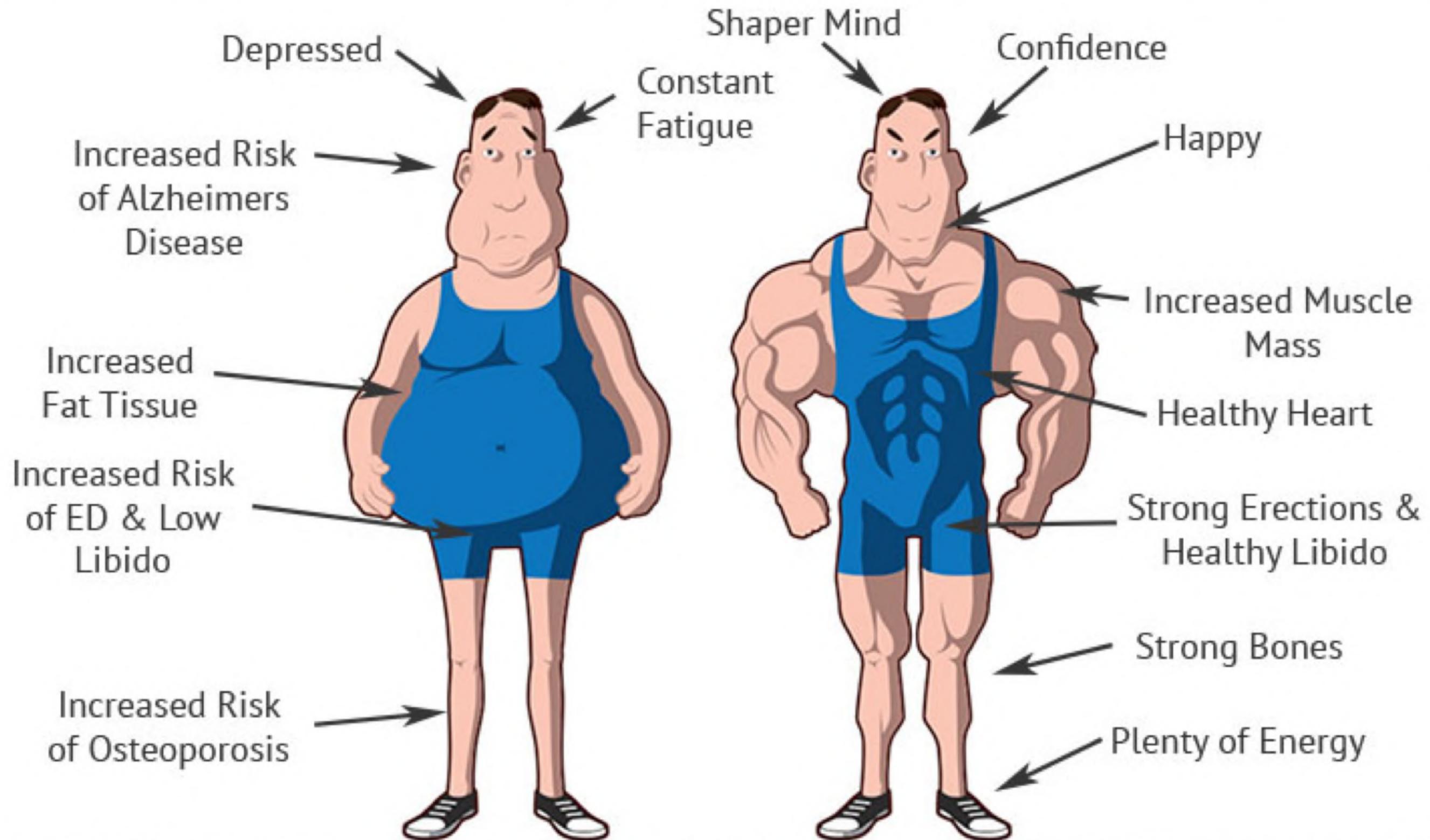


血中テストステロン値が年齢を逆転することもある

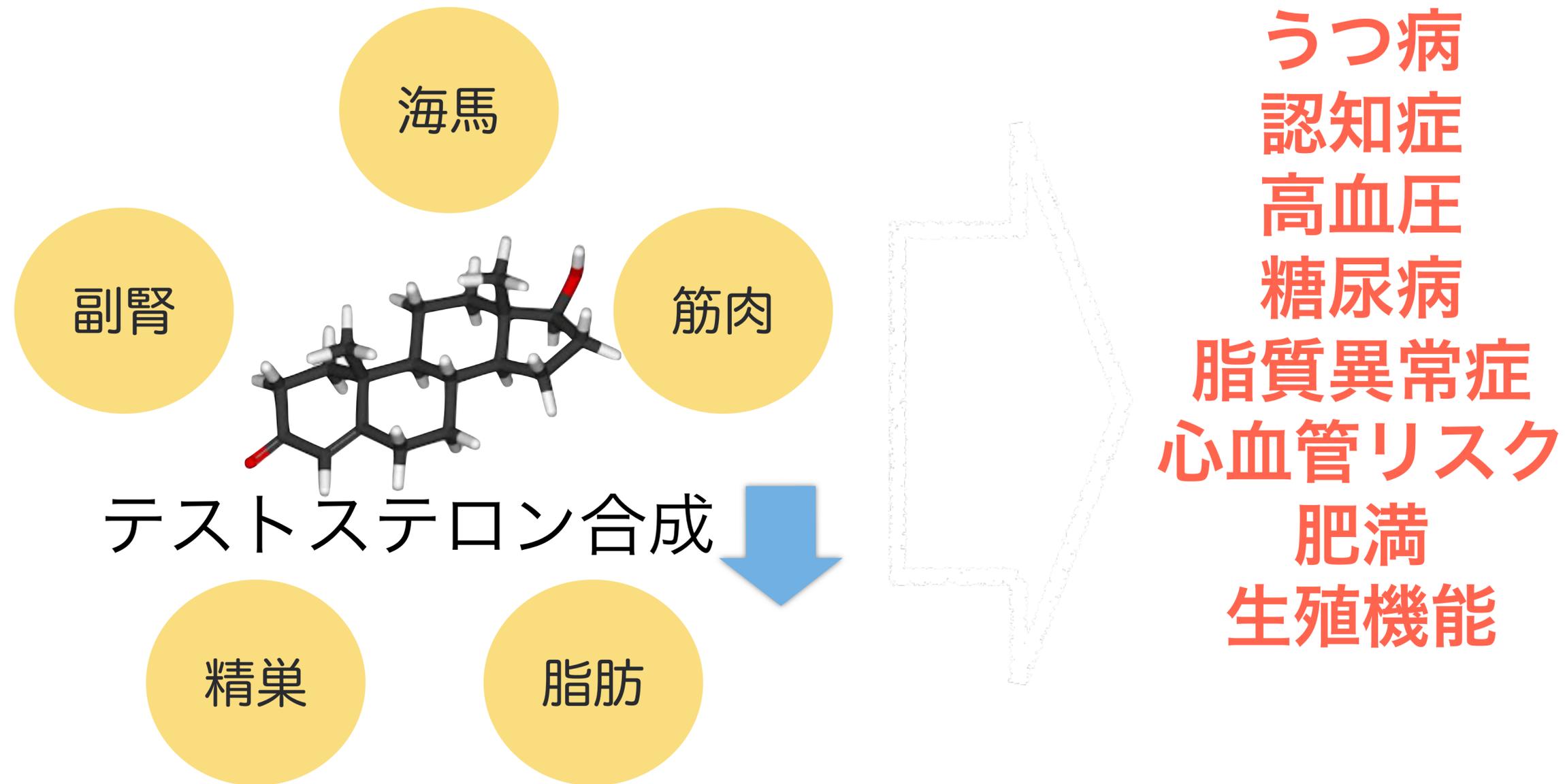
バリバリ企業戦士 < 人生謳歌中
40-50代 60代

順天堂大学泌尿器外科による調査

テストステロンのチカラ

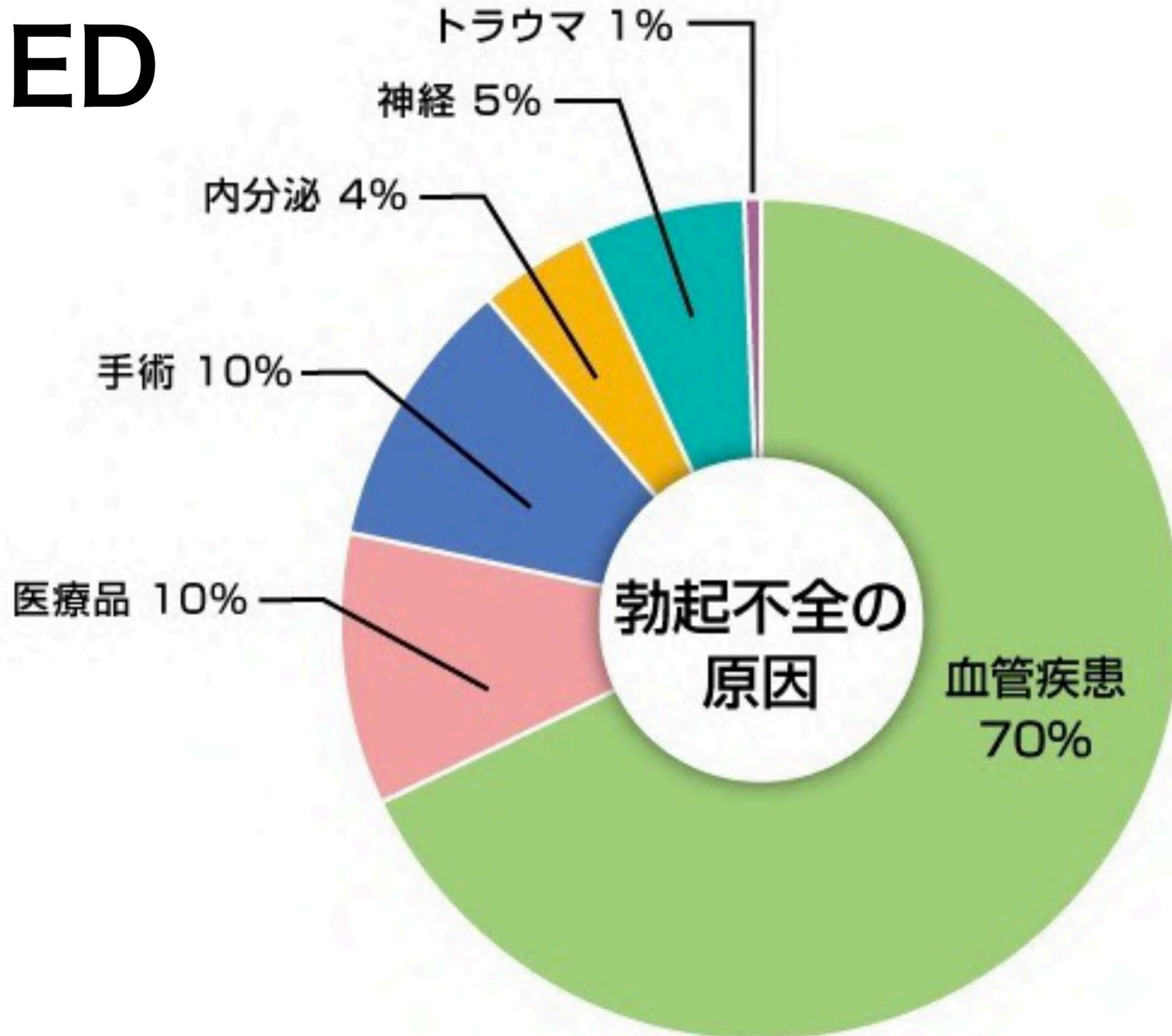


テストステロン低下はリスク！



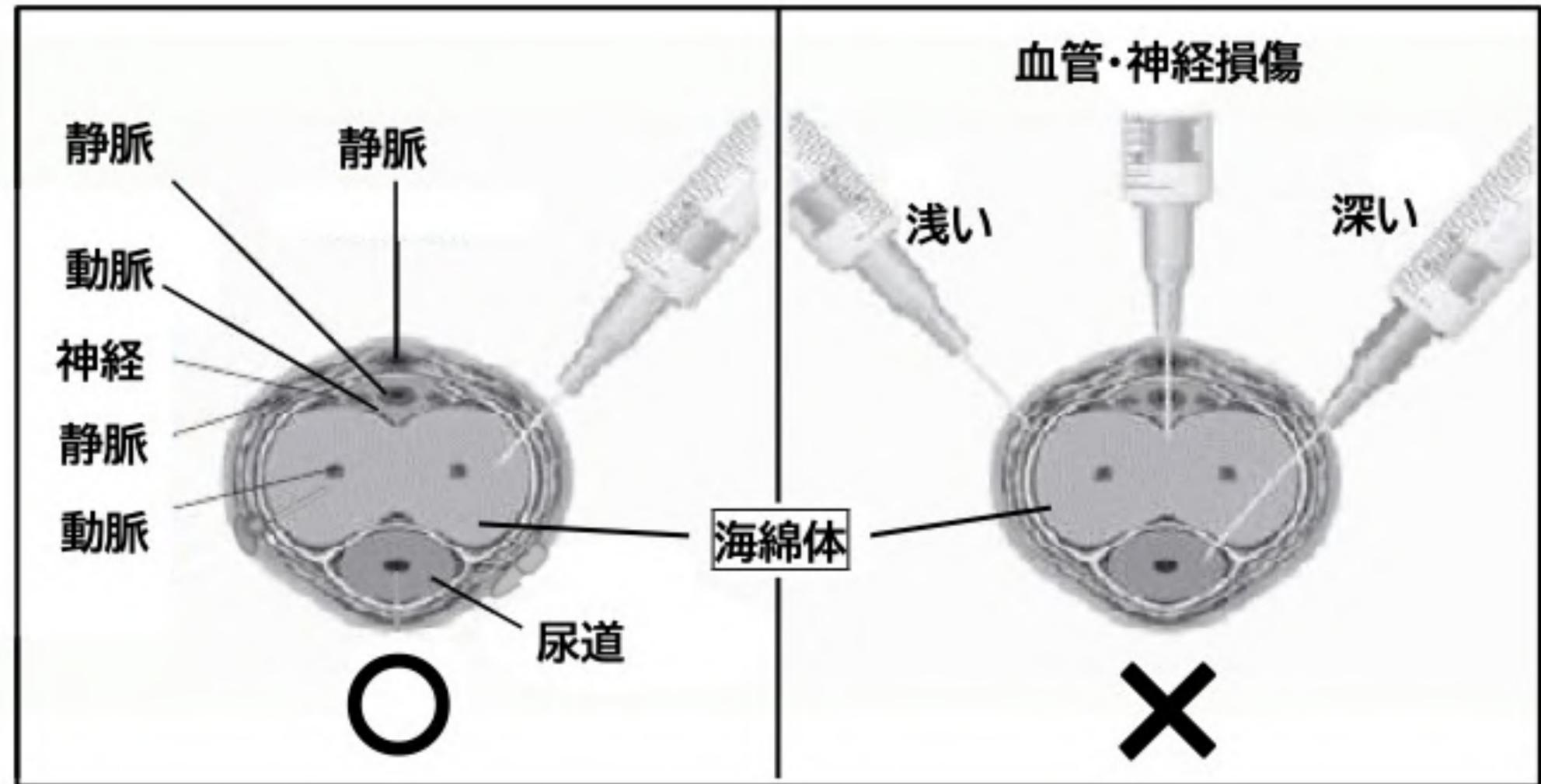
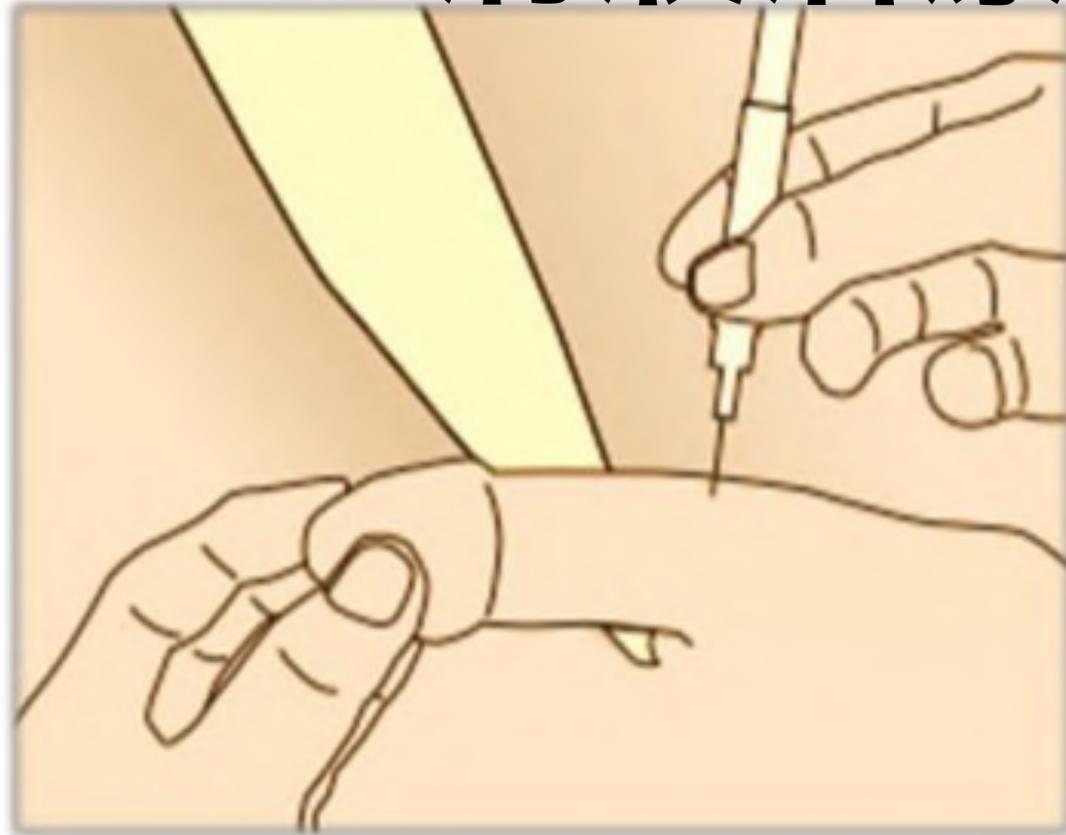
Urology.2013 Oct;82(4):814-9
Int J Endocrinol.2014;2014:527470

ED



年 齢	調査対象の比率
40 歳未満	1 - 10%
40 - 49 歳	2 - 15%
50 - 59 歳	6 - 35%
60 - 69 歳	20 - 40%
70 歳以上	50 - 100%

ED上清液治療

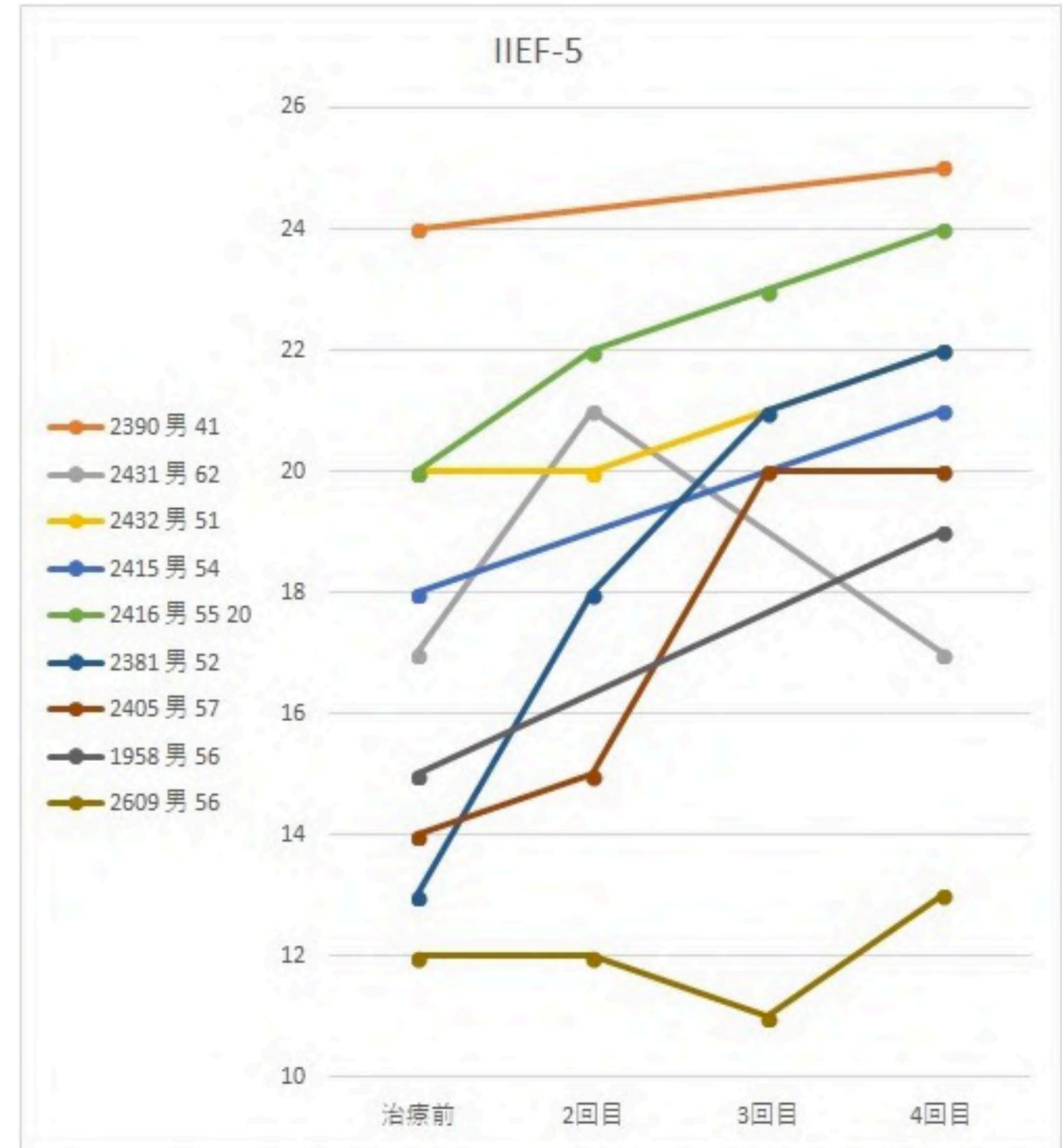


上清液治療： 週1回 × 4週間 4回治療 (1クール)
ペニスの根元の陰茎海綿体の左右に1回ずつ、計2ccの上清液を注射。

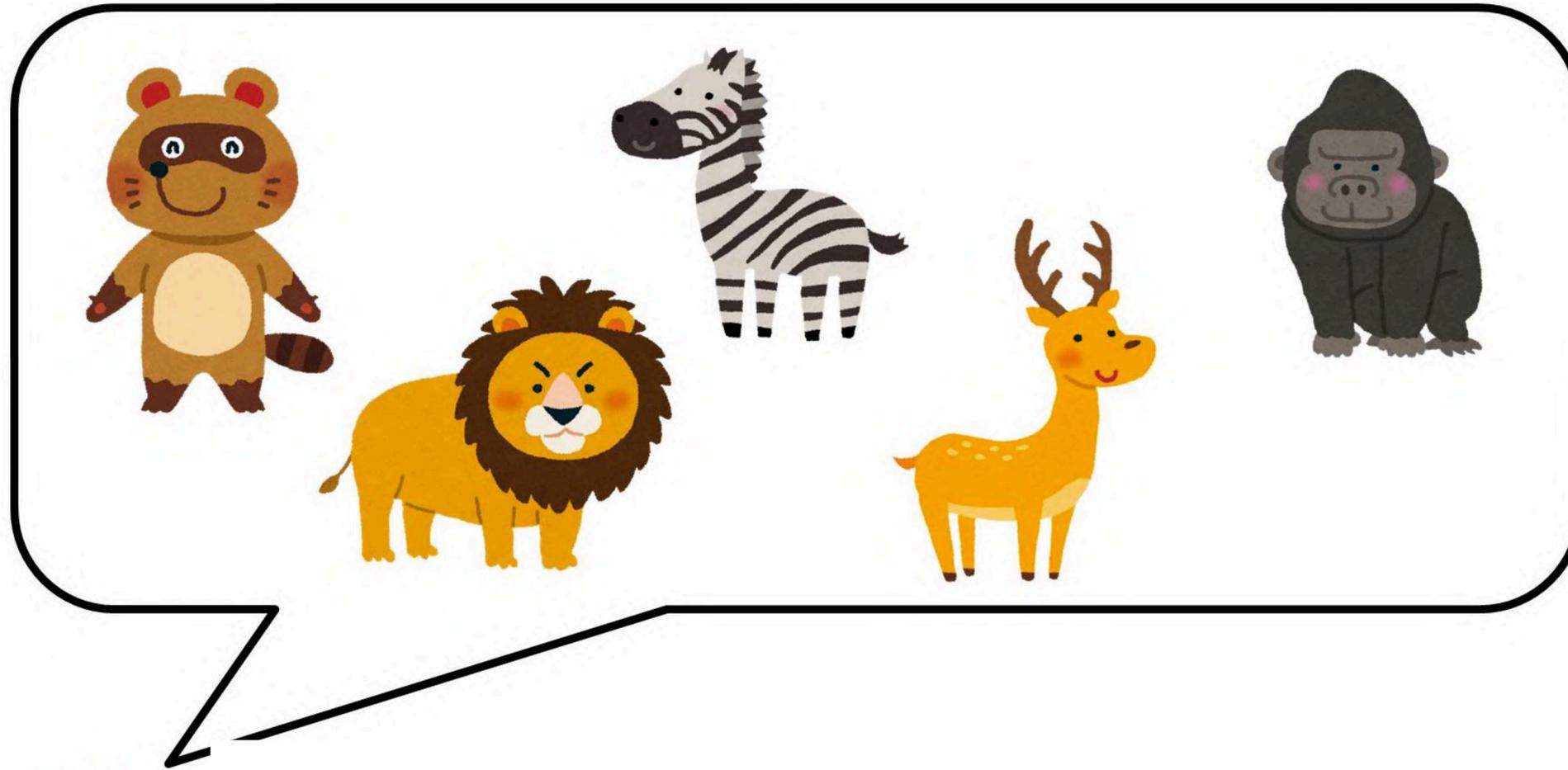
	0	1	2	3	4	5
1. 勃起を維持する自信の程度はどれくらいありましたか？		非常に低い	低い	中くらい	高い	非常に高い
2. 性的刺激による勃起の場合、何回挿入可能な勃起の硬さになりましたか？	性的刺激は一度もなし	全くなし 又は ほとんどなし	たまに(半分よりかなり低い頻度)	時々(半分の頻度)	おおかた毎回(半分よりかなり上回る頻度)	毎回又はほぼ毎回
3. 性交中、挿入後何回勃起を維持することができましたか？	性交の試み一度もなし	全くなし 又は ほとんどなし	たまに(半分よりかなり低い頻度)	時々(半分の頻度)	おおかた毎回(半分よりかなり上回る頻度)	毎回又はほぼ毎回
4. 性交の際、性交を終了するまで勃起を維持するのはどれくらい困難でしたか？	性交の試み一度もなし	ほとんど困難	かなり困難	困難	やや困難	困難ではない
5. 性交を試みた時、どれくらいの頻度で性交に満足できましたか？	性交の試み一度もなし	全くなし 又は ほとんどなし	たまに(半分よりかなり低い頻度)	時々(半分の頻度)	おおかた毎回(半分よりかなり上回る頻度)	毎回又はほぼ毎回

ED上清液治療

重症度分類	合計点 (25点満点)
EDなし	22 ~ 25
軽度	17 ~ 21
軽度~中等度	12 ~ 16
中等度	8 ~ 11
完全ED	5 ~ 7

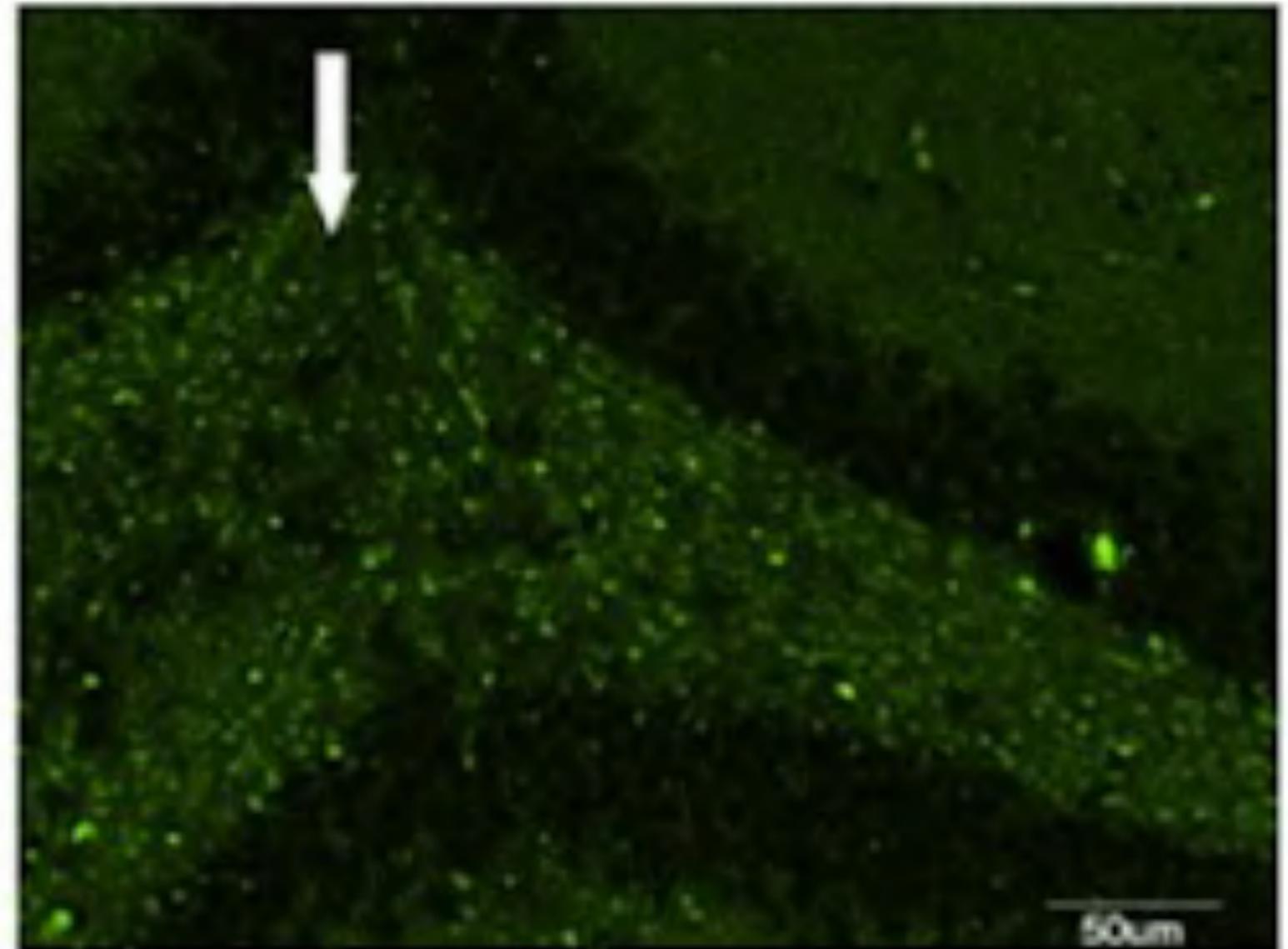
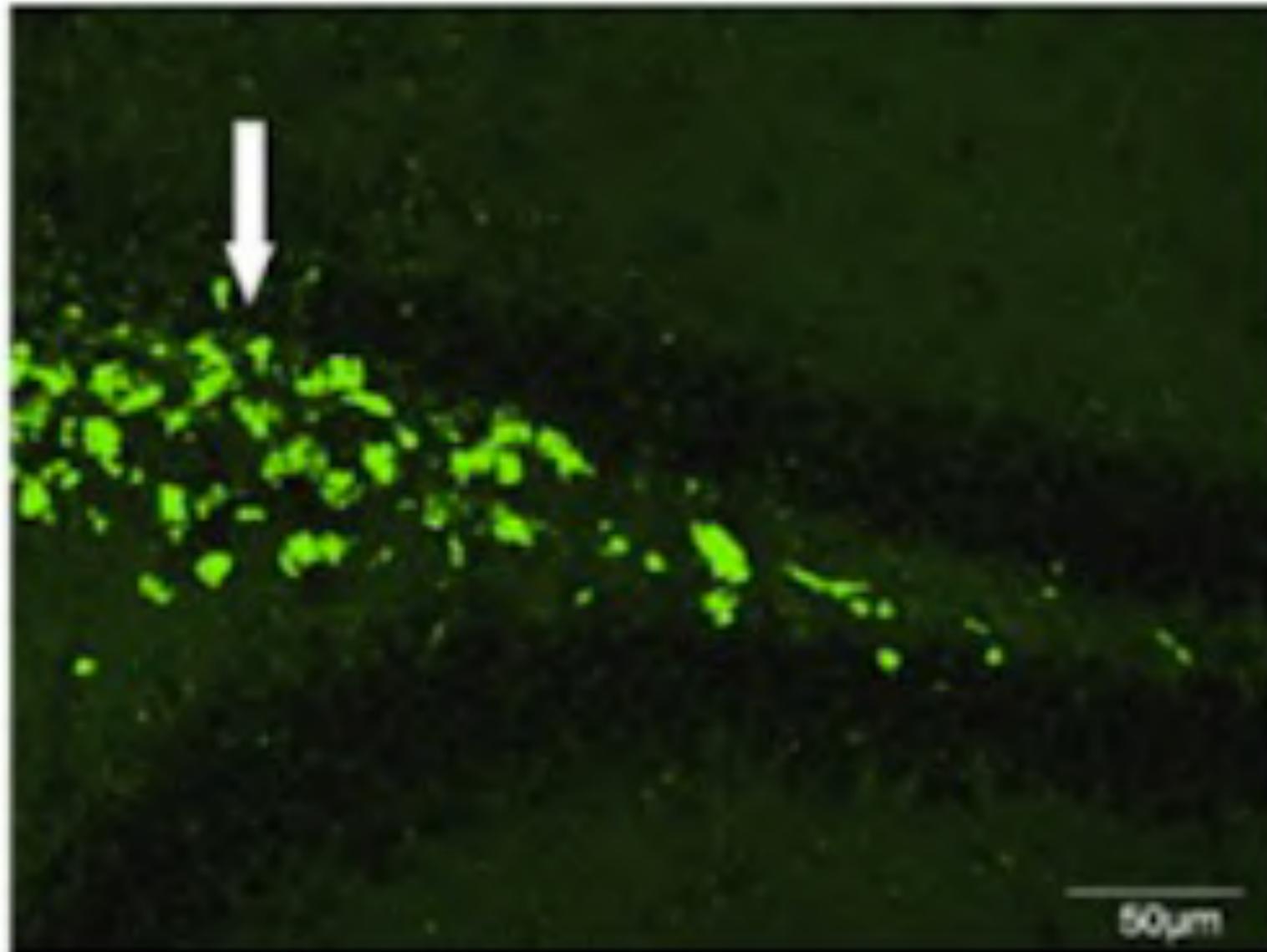
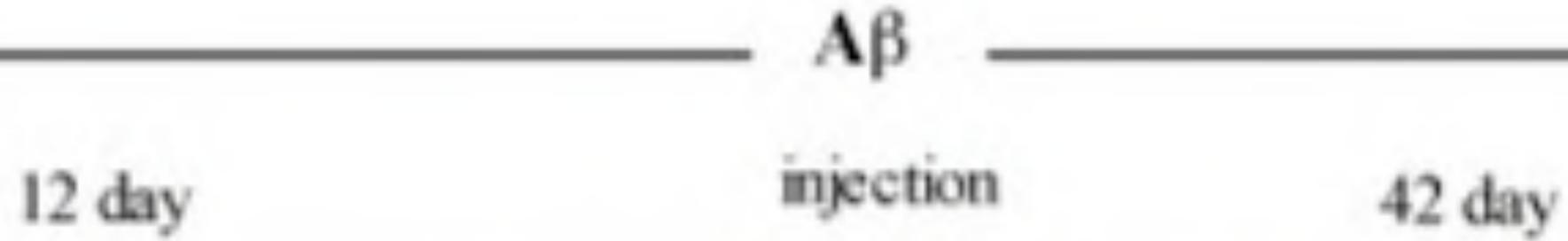


認知機能と抗老化

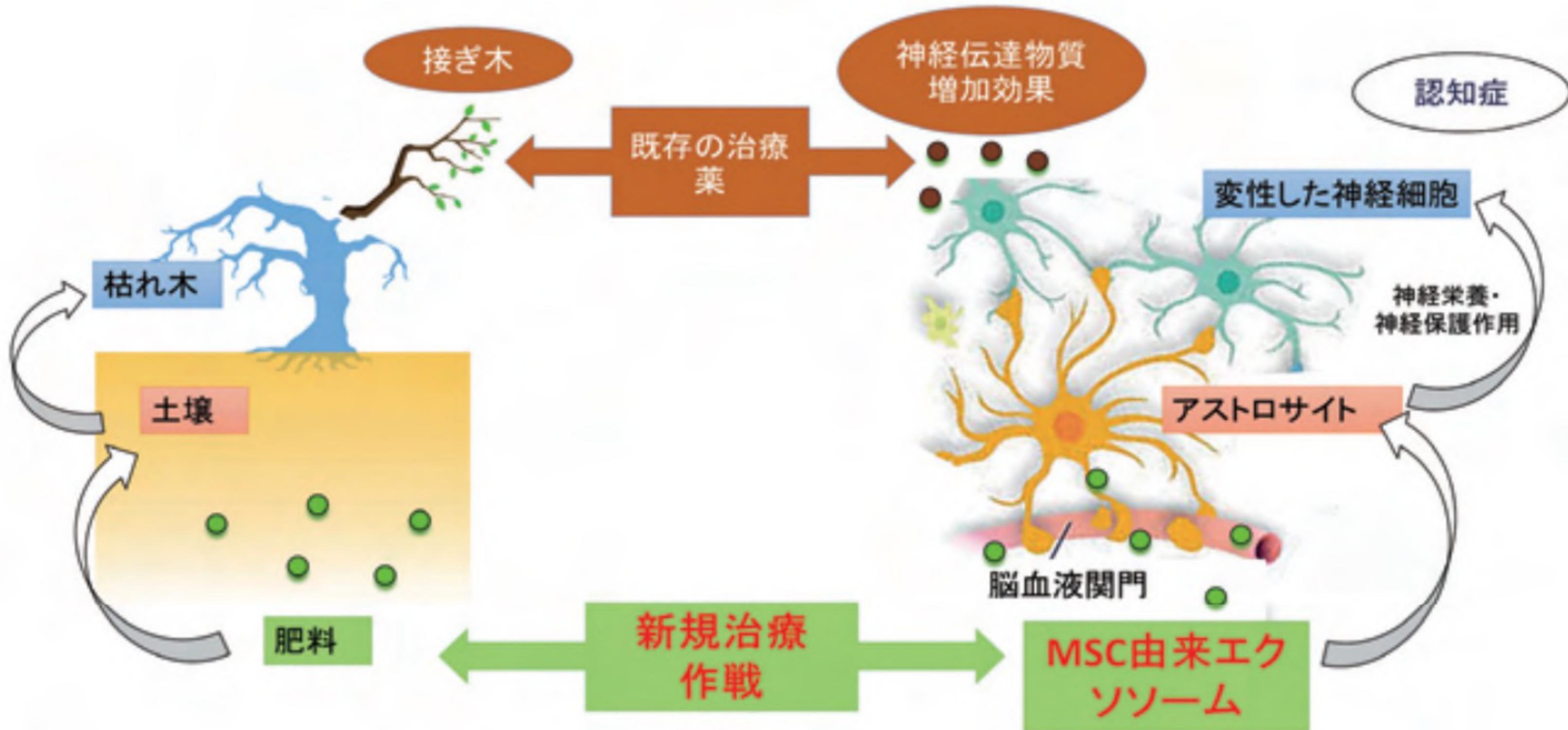


**動物の名前を11個以上言ってください。
1分間で言えなければ認知症の可能性ががあります。**

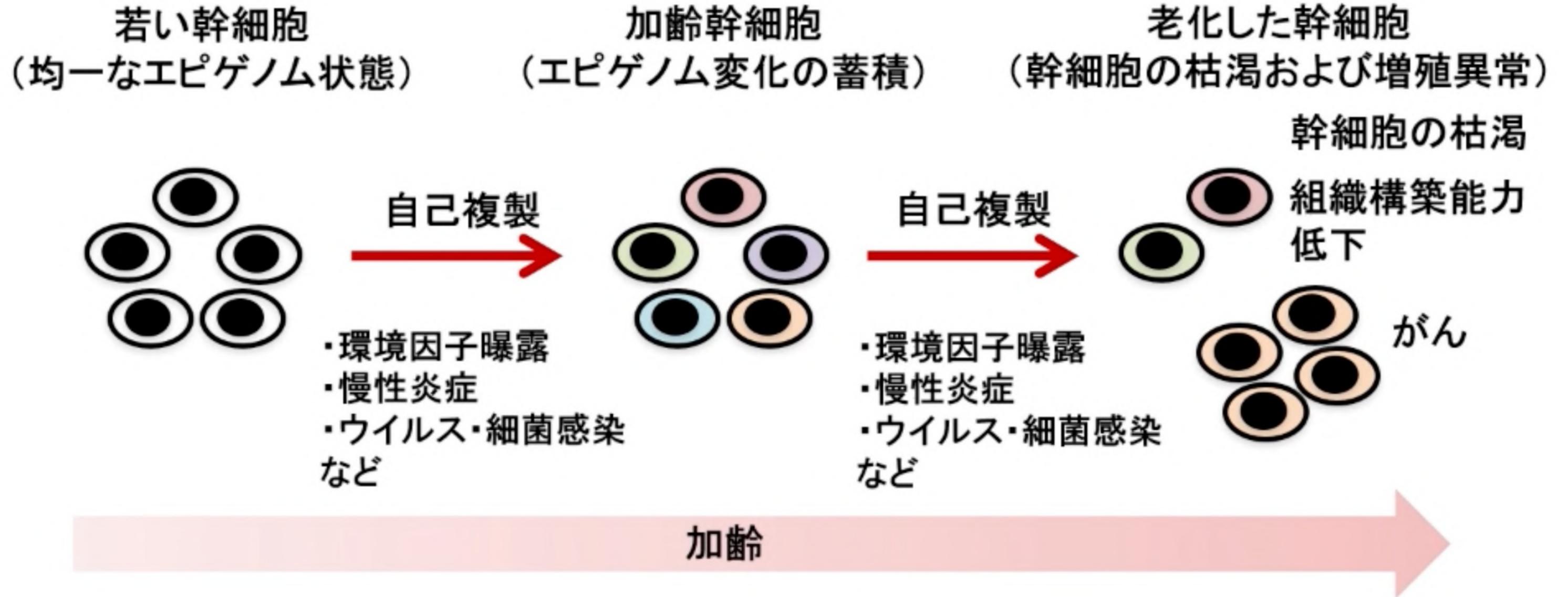
認知機能と幹細胞投与



認知機能と抗老化



幹細胞も年をとる



Issa JP
Aging and epigenetic drift: a vicious cycle.
J Clin Invest. 124(1): 24-9, 2014.

**幹細胞の老化は必然(生物学的年齢)
それを補填するための培養上清・抗老化物質が必要**

老化治療が可能な理由

- 老化介入のできる理由
 - 1)寿命延長の遺伝子数は予想よりもはるかに多い。
 - 老化プロセスにおける予想よりもはるかに高いレベルの可塑性を示唆。
 - 2,200以上の単一遺伝子による介入が、モデル生物の寿命を調節
 - Tacutu R, Thornton D, Johnson E, Budovsky A, Barardo D, Craig T, Diana E, Lehmann G, Toren D, Wang J, Fraifeld VE, de Magalhães JP. Human Ageing Genomic Resources: new and updated databases. *Nucleic Acids Res.* 2018; 46:D1083–90. <https://doi.org/10.1093/nar/gkx1042> [PubMed]
 - 2)老化を制御する遺伝子(TORやIGF-1伝達経路などの細胞経路)は、酵母、ワーム、ミバエ、およびヒトで著しく保存されている。
 - IIF/FOXO経路・daf-2/daf-16遺伝子, 線虫(daf2関連; 62件)
- 長い進化の間で、経路の保存と、モデル生物でこれらの経路を標的にすることが、寿命と健康寿命の両方を増加させるという事実は、人間への介入可能と考えられる。



いいね! 1.7万 シェア ツイート

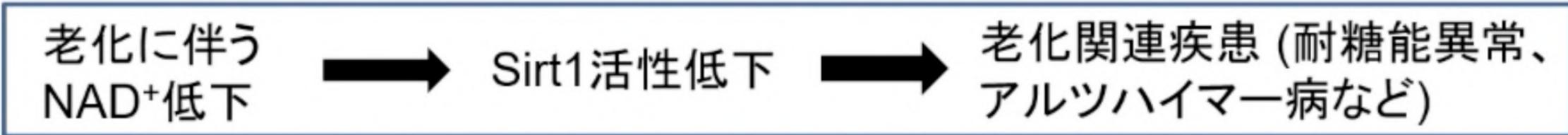
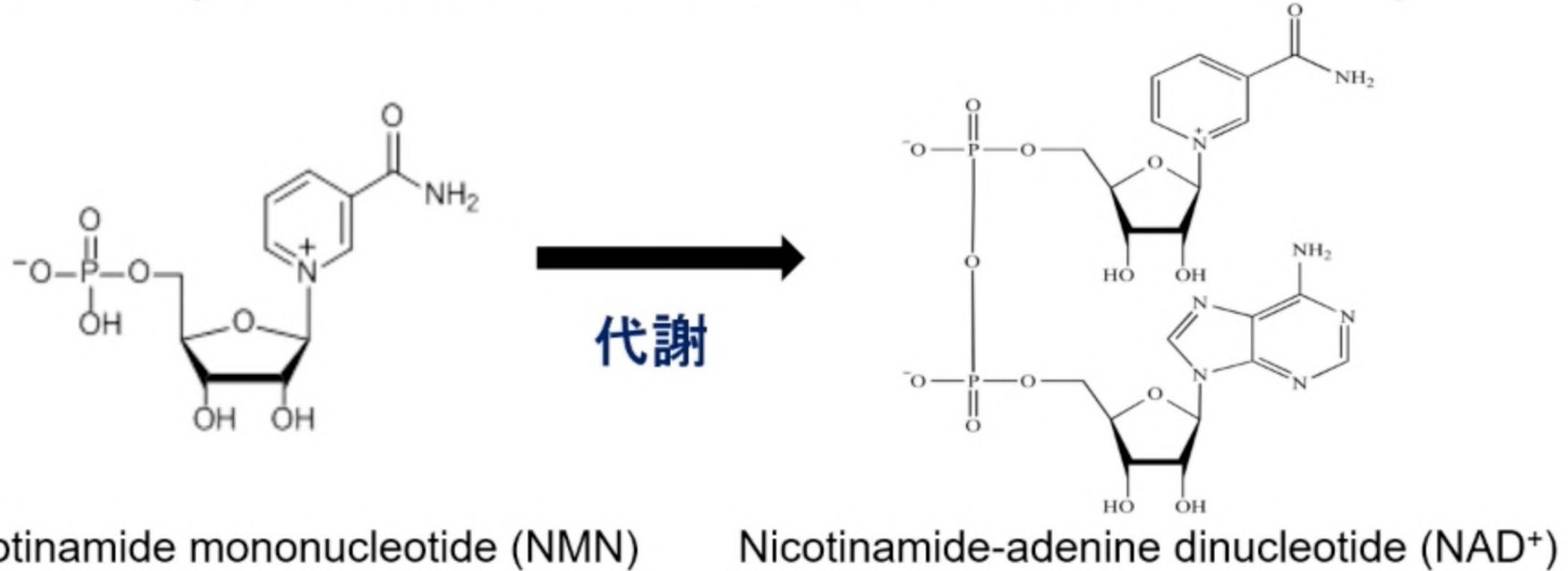
世界初 **抗老化候補物質NMN**を、ヒトに安全に投与できることが明らかに

2020/01/21

慶應義塾大学医学部

慶應義塾大学医学部内科学（腎臓・内分泌・代謝）教室の伊藤裕教授、眼科学教室の坪田一男教授、薬理学教室の安井正人教授、生理学教室の岡野栄之教授らと、米国ワシントン大学医学部の今井眞一郎教授らの研究グループは、抗老化候補物質として期待されるNicotinamide mononucleotide（ニコチンアミド・モノヌクレオチド、以下NMN）が、健康なヒトに安全に投与可能であることを、世界で初めて明らかにしました。

NMN (Nicotinamide mononucleotide)と NAD⁺ (Nicotinamide-adenine dinucleotide)



NMNのマウスへの経口投与がNAD⁺の増加によるSirt1の活性化を介して、寿命延長効果をもたらす可能性が示唆されている。

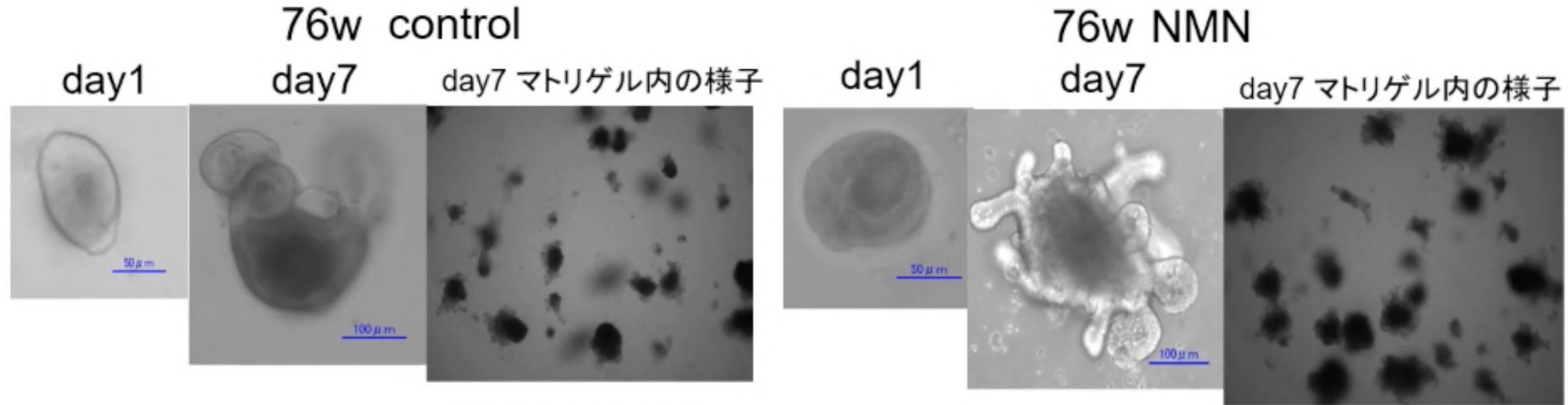
Nicotinamide Mononucleotide, a Key NAD⁺Intermediate, Treats the Pathophysiology of Diet- and Age-Induced Diabetes in Mice

Cell Metabolism 14(4) : 528-536, 2011.

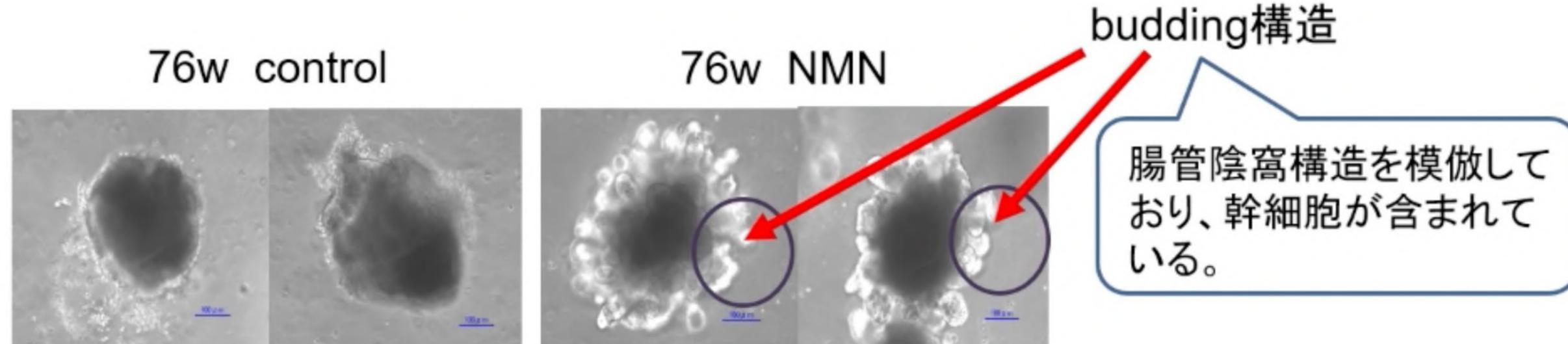
SIRT2 induces the checkpoint kinase BubR1 to increase lifespan

EMBO J. 33(13) : 1438-1453, 2014.

NMNによる腸管上皮オルガノイドの形態変化



NMN長期添加によるオルガノイドの形態変化



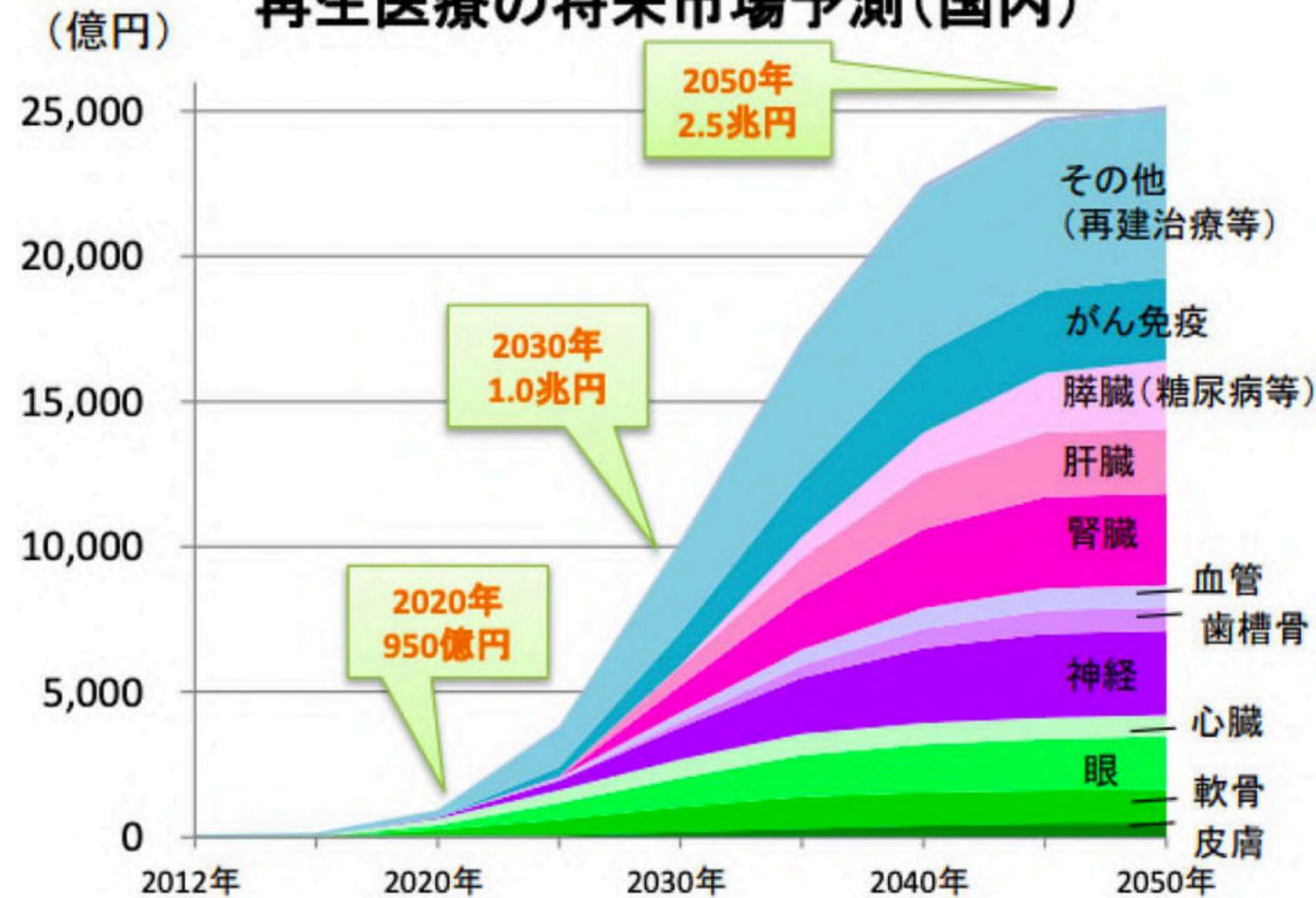
NMNを添加し、5週間継代・培養を行った。

健康寿命/寿命を延ばすための治療介入

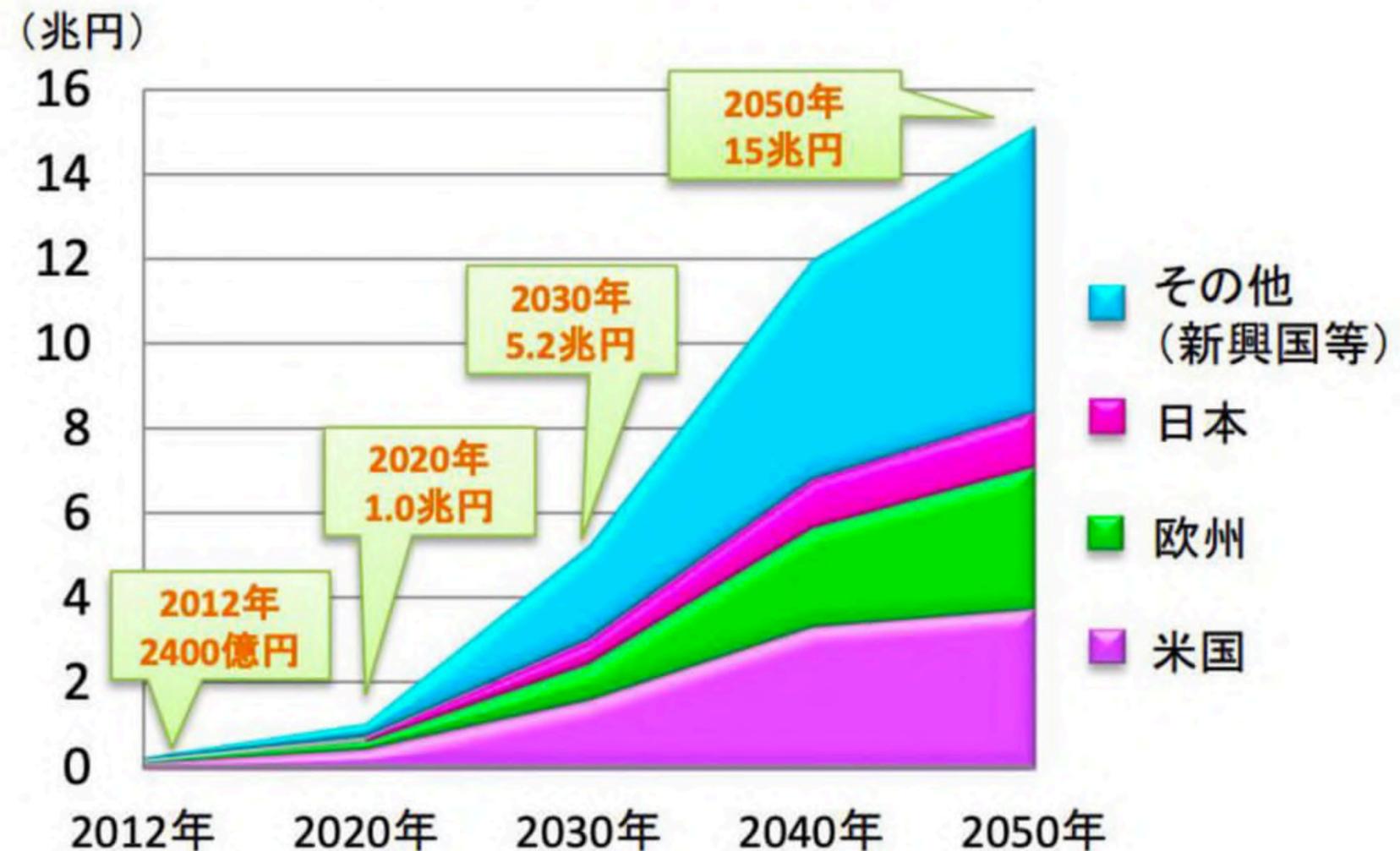
介入 ヒト	ターゲットまたはプロセス	主な効果
ラパマイシン	mTOR	マウスと犬のゲロプロテクター効果。RTB101 ラパマイシンとラパログを用いたヒト臨床試験。
老化細胞除去薬	senolytics senomorphics	マウスの加齢性疾患に対する保護。 関節炎や眼の変性など、人間の病気対象、進 行中の臨床試験。DQ
NAD前駆体	NAD代謝	動物モデルにおけるゲロプロテクター。 人間が摂取できるサプリメント、臨床試験中。
サーチュイン活性化 化合物STAC	サーチュイン レスベラトロール（天然のSTAC）とSRT1720（初期の合成 STAC）, SRT2104	げっ歯類および非ヒト霊長類ではゲロプロテク ター、ヒトでは 混合した結果 。SRT2104は、加 齢に伴ういくつかの状態を緩和する以上の効 果の可能性。
メトホルミン	NF-κB阻害剤 ミトコンドリア複合体I阻害 AMPK	糖尿病のヒト患者の寿命の延長と癌のリスク の減少に関連。 TAME試験 、糖尿病のない個人の効果を計画。
運動	多様; マイオカイン	加齢性疾患のリスク低下、生活の質向上、ヒト の寿命延長に関連。
栄養	mTORやサーチュイン を含むターゲット	ワーム、ハエ、マウス、ラット、およびヒト以外 の霊長類の寿命の延長と病気からの保護。 人間の病気の危険因子の減少に関連。 CR以外。断食・時間制限・ケトジェニック
Oct3 / 4、Sox2、Klf4	DNAメチル化	神経細胞再生

2020年以降、市場規模の拡大が急速に進む

再生医療の将来市場予測(国内)



再生医療周辺産業の将来市場規模予測(世界)



疾患毎の各治療法分析

各疾患における根本治療法の開発状況

凡例 **✓✓**:有望技術 **✓**:開発品有 **★**:国内プレーヤがPh.1以降の開発品を保有(再生医療・遺伝子治療のみ)

疾患の性質によって想定される有望技術が異なる。

	がん	炎症性疾患	単一遺伝子疾患	感染症	心血管	その他													
						臓器移植が困難			臓器移植が可能										
						神経変性		神経損傷	その他神経	複雑な立体構造が不要					複雑な立体構造が必要				
						パーキンソン病	その他			血液	皮膚・口腔	内分泌・代謝	眼	筋骨格損傷	泌尿生殖器	消化器	呼吸器	耳鼻	
再生医療・遺伝子治療	スキャフォールド治療	✓	今後の臨床試験の結果により大きく左右される	✓	今後の臨床試験の結果により市場拡大の可能性	✓	✓	✓	再生医療による著効例が少なく、今後の臨床試験結果により大きく左右される	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
	パラクライン	★	✓	免疫細胞の移植が有望	★	✓	✓	✓	再生医療による著効例が少なく、今後の臨床試験結果により大きく左右される	★	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
	生着	最終分化細胞/体性幹細胞	✓	✓✓	★	✓	✓	✓	★	再生医療による著効例が少なく、今後の臨床試験結果により大きく左右される	★	✓✓	★	✓	✓	✓	★	✓	✓
		iPS/ES細胞	✓	✓	★	✓	✓	✓	★	細胞・組織移植が有望	★	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	Ex vivo 遺伝子治療	★	✓✓	✓✓	✓✓	✓	✓	✓	細胞移植、遺伝子治療双方にシェア獲得の可能性	✓	✓	✓	✓	✓	✓	費用対効果においてその他治療に対する優位性立証が必要	✓	✓	✓
	In vivo 遺伝子治療	✓	✓	★	✓✓	★	✓	✓	細胞移植、遺伝子治療双方にシェア獲得の可能性	✓	✓	✓	✓	✓	✓	費用対効果においてその他治療に対する優位性立証が必要	✓	✓	✓
In vivo ウイルス治療	✓	Ex vivo 遺伝子治療が有望	★	✓✓	★	✓	✓	In vivo 遺伝子治療が有望	✓	✓	✓	✓	✓	✓	費用対効果においてその他治療に対する優位性立証が必要	✓	✓	✓	
その他治療法	臓器移植	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	費用対効果においてその他治療に対する優位性立証が必要	✓	✓	✓	
	人工臓器	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	費用対効果においてその他治療に対する優位性立証が必要	✓	✓	✓	
	外科手術	✓	✓	モダリティの発展に特に留意が必要	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	費用対効果においてその他治療に対する優位性立証が必要	✓	✓	✓	
	医薬品	✓✓	✓✓	✓✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	費用対効果においてその他治療に対する優位性立証が必要	✓	✓	✓	
	医療機器			✓			✓✓										✓	✓	

※臨床試験（2020.01現在）において、著効例や大規模臨床試験における効果が示されている場合、有望技術と想定

老化を操作する

- **生物学的年齢と健康寿命**
- **体性幹細胞と培養上清が再生医療発展の鍵**
- **老化していく幹細胞をいかに支えるか**