



平成28年度

A M E D 再 生 医 療
公 開 シ ン ポ ジ ウ ム

ポスター集

ポスター集 目次

iPS細胞ストック

- 再生医療用iPS細胞ストック開発拠点 京都大学 山中 伸弥 … 52
- 疾患特異的iPS細胞樹立促進のための基盤形成 京都大学 山中 伸弥 … 53

神 経

- 高品質な分化細胞・組織を用いた神経系および視覚系難病のin vitroモデル化と治療法の開発 京都大学 井上 治久 … 54
- パーキンソン病、脳血管障害に対するiPS細胞由来神経細胞移植による機能再生治療法の開発 京都大学 高橋 淳 … 55
- iPS細胞由来神経前駆細胞を用いた脊髄損傷・脳梗塞の再生医療
亜急性期脊髄損傷に対するiPS細胞由来神経前駆細胞を用いた再生医療 慶應義塾大学 岡野 栄之
中村 雅也 … 56
- 疾患特異的iPS細胞技術を用いた神経難病研究
精神・神経疾患特異的iPS細胞を用いた創薬研究 慶應義塾大学 岡野 栄之 … 57

眼

- 他家iPS由来網膜組織を用いた網膜変性疾患に対する治療開発 理化学研究所 高橋 政代 … 58
- iPS細胞を用いた角膜再生治療法の開発 大阪大学 西田 幸二 … 59
- 培養ヒト角膜内皮細胞移植による角膜内皮再生医療の実現化 京都府立医科大学 木下 茂 … 60
- iPS細胞由来治療用角膜内皮代替細胞に関する臨床研究 慶應義塾大学 榛村 重人 … 61

耳

- 培養鼻腔粘膜上皮細胞シート移植による中耳粘膜再生治療の実現 慈恵医科大学 小島 博己 … 62

筋・骨・軟骨

- 滑膜幹細胞による変形性膝関節症(軟骨・半月板)の再生医療の実用化 東京医科歯科大学 関矢 一郎 … 63
- 磁性化骨髄間葉系細胞の磁気ターゲティングによる骨・軟骨再生
自己骨髄間葉系細胞の磁気ターゲティングによる関節軟骨欠損修復 広島大学 越智 光夫 … 64
- 疾患特異的iPS細胞を活用した筋骨格系難病研究 京都大学 戸口田淳也 … 65
- iPS細胞由来軟骨細胞を用いた軟骨疾患再生治療法の開発拠点 京都大学 妻木 範行 … 66

皮 膚

- 表皮水疱症に対する他家骨髄間葉系幹細胞移植再生医療の実用化研究
表皮水疱症患者を対象とした他家骨髄間葉系幹細胞製品開発 大阪大学 玉井 克人 … 67

心臓・血管

- 重症心不全に対するiPS細胞由来心筋細胞シート移植の治験を目指した心筋再生治療の実現化研究 大阪大学 澤 芳樹 … 68
- iPS細胞を用いた再生心筋細胞移植による重症心不全治療法の確立 慶應義塾大学 福田 恵一 … 69
- iPS細胞を用いた遺伝性心筋疾患の病態解明および治療法開発 東京大学 小室 一成 … 70
- グレリン徐放性心臓内幹細胞移植による小児拡張型心筋症に対するハイブリッド再生医療の臨床研究 岡山大学 王 英正 … 71

肝 臓

- iPS細胞を用いた代謝性臓器の創出技術開発拠点 横浜市立大学 谷口 英樹 … 72
- 培養ヒト骨髄細胞を用いた低侵襲肝臓再生療法の開発 山口大学 坂井田 功 … 73
- 重症高アンモニア血症を生じる先天性代謝異常症に対するヒト胚性幹(ES)細胞製剤に関する臨床研究
国立成育医療研究センター
梅澤 明弘 … 74
- C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に対する
G-CSF動員自家末梢血CD34陽性細胞の経肝動脈投与に関する臨床研究 久留米大学 鳥村 拓司 … 75

腸・腎・脾

- 培養腸上皮幹細胞を用いた炎症性腸疾患に対する粘膜再生治療の開発 東京医科歯科大学 渡辺 守 … 76
- iPS細胞を基盤とする次世代型脾臓移植療法の開発拠点 東京大学 宮島 篤 … 77
- クローン病に対する羊膜由来間葉系幹細胞のfirst-in-human臨床試験 北海道大学 大西 俊介 … 78

下部尿路

- 男性腹圧性尿失禁に対する低侵襲再生治療のための、自己ヒト皮下脂肪組織由来再生(幹)細胞分離用医療機器の開発研究 名古屋大学 後藤 百万 … 79

血小板

- iPS細胞技術を基盤とする血小板製剤の開発と臨床試験 同種血小板輸血製剤の上市に向けた開発 京都大学 江藤 浩之 … 80

免疫系

- NKT細胞再生によるがん免疫治療技術開発拠点 理化学研究所 古関 明彦 … 81
- 難治性血液・免疫疾患由来の疾患特異的iPS細胞の樹立と新規治療法開発 京都大学 中畑 龍俊 … 82

研究支援

- 再生医療の早期実現化と国際展開に向けた研究開発支援 医薬基盤・健康・栄養研究所 松山 晃文 … 83
- 再生医療研究における倫理的課題の解決に関する研究 東京大学 武藤 香織 … 84

細胞製造加工システム

- 再生医療の産業化に向けた細胞製造・加工システムの開発 京都大学 中辻 憲夫
大阪大学 紀ノ岡正博
国立成育医療研究センター 阿久津英憲
東北大学 出澤 真理 … 85

評価技術

- 多能性幹細胞由来分化細胞の造腫瘍性試験の評価項目案の策定研究 先端医療振興財団 川真田 伸 … 86
- 染色体構造異常、造腫瘍性関連遺伝子解析の効率的なパイプラインの構築と、社会実装に向けたゲノム解析標準手法及びゲノム評価基準案の策定に関する研究 東京医科歯科大学 森尾 友宏 … 87
- 細胞加工製品の造腫瘍性評価に関する多施設共同研究 国立医薬品食品衛生研究所 佐藤 陽治 … 88
- パーキンソン病に対する機能再生療法に用いるiPS細胞由来神経細胞製剤の開発 大日本住友製薬(株) 木村 徹 … 89
- 同種歯根膜幹細胞シートの安全性・有効性評価指標の確立と歯周組織の再建 東京女子医科大学 岩田 隆紀 … 90
- 自己軟骨細胞シートのための統合的評価手法の開発 (株)DNAチップ研究所 的場 亮 … 91
- iPS細胞由来血小板製剤および製造原料マスターセルバンクの品質管理評価法の開発 (株)メガカリオン 西河 芳樹 … 92
- 皮膚再建に用いる同種培養皮膚の基礎研究ならびに製品開発 (株)ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング 井家 益和
畠 賢一郎 … 93
- 羊膜を基礎として用いる培養自家口腔粘膜上皮シートの研究開発 先端医療振興財団 郷 正博 … 94
- cell-based bio-actives deliveryを作用機序とする脂肪組織由来多系統前駆細胞製剤の生物学的同等性評価手法の開発 医薬基盤・健康・栄養研究所 松山 晃文 … 95
- 体性幹細胞シート製品における迅速品質管理法の開発 東京女子医科大学 金井 信雄 … 96
- 家族性LCAT欠損症治療用加工ヒト脂肪細胞の製剤(品質)、安全性、有効性の非臨床評価と治験実施 セルジェンテック(株) 麻生 雅是 … 97
- 再生医療等臨床研究を支援する再生医療ナショナルコンソーシアムの実現 日本再生医療学会 岡田 潔 … 98
- 再生医療等臨床研究推進拠点病院の確立 大阪大学 野口眞三郎 … 99
- iPS細胞等臨床研究推進モデル病院の構築 慶應義塾大学 竹内 勤 … 100

基盤整備

再生医療用iPS細胞ストック開発拠点 ～iPS細胞研究中核拠点～



ポスター紹介

iPS細胞ストック



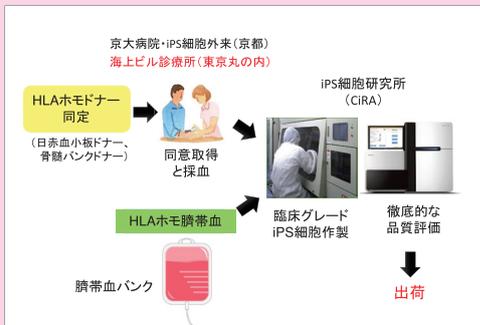
【代表研究者】
京都大学
iPS細胞研究所(CiRA)
所長/教授 山中 伸弥

概要

iPS細胞は、“人体を構成する様々な細胞や組織になることができる”といった特別な能力を持った細胞です。iPS細胞を活用した再生医療は、新しい治療法となる可能性を秘めています。

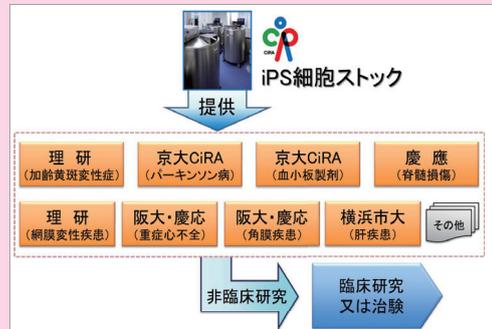
再生医療用iPS細胞ストックプロジェクトでは、拒絶反応が起きにくい組み合わせ(HLA型ホモ接合体)で持つ健康ボランティアの方に細胞を提供して頂き、医療用のiPS細胞を作製します。

品質の保証されたiPS細胞を保存し、必要に応じて医療機関等に迅速にご提供することを目的としています。



iPS細胞ストックプロジェクト

患者さん一人ひとりに移植用のiPS細胞を作製するには、多くの費用と時間がかかります。免疫拒絶反応が小さいと考えられる細胞の型(HLA型)を持つ健康人ドナーにご協力いただき、再生医療用iPS細胞のストック構築を進めています。



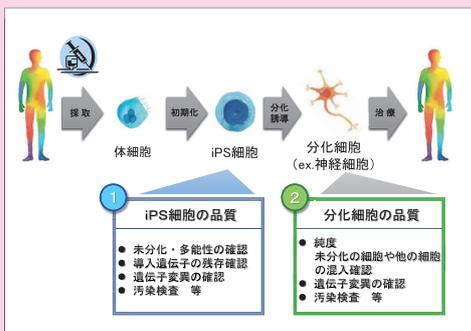
iPS細胞を活用した臨床応用

再生医療用iPS細胞は国内の様々な大学・研究施設に提供します。提供先で、iPS細胞は様々な細胞や組織に分化誘導され、動物等で有効性・安全性などを調べた後、臨床研究もしくは治療においてヒトでの治療・研究に用いられます。

成果と今後の展望について

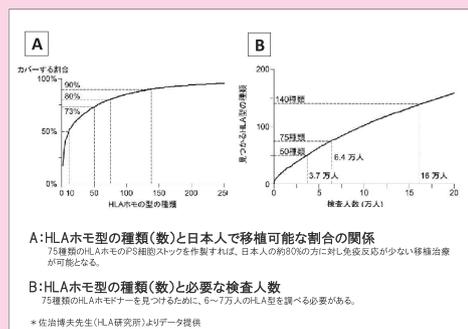
私たちは免疫拒絶反応が起こりにくい特徴(HLAホモ)を有したiPS細胞を、日本国内で頻度の高いHLA型から順にストック(保存)する計画を進めています。

また、2015年8月には、健康人HLAホモドナーの血液から作製した臨床用iPS細胞の提供を開始しました。2016年8月には臍帯血ドナーから作製した臨床用iPS細胞の提供を開始しましたが、製造工程中に使用しないはずの試薬を用いた可能性があることから、現在は提供を中止しております。今回の事態を深く反省し、製造管理体制の見直しと再発防止に取り組みます。その上で引き続き再生医療用iPS細胞の作製を進めてまいります。



iPS細胞・分化細胞の評価

iPS細胞やiPS細胞由来の分化細胞(神経細胞・心筋細胞等)の安全性を確保するため、細胞の純度試験や遺伝子変異解析、ウイルスや細菌の汚染検査等、様々な検査を実施しています。



HLAホモ型の種類

日本人において頻度の高いHLA型のiPS細胞ストックを75種類ほど揃えることができれば、日本人の約80%に移植可能と考えられています。ドナーを見つけるため、様々な機関にご協力を頂いています。

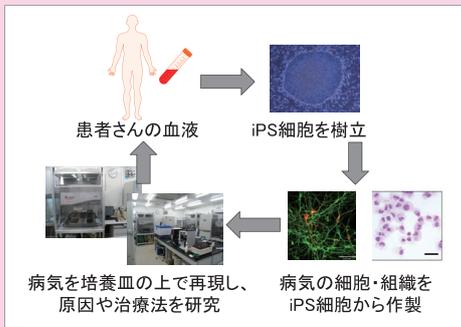
疾患特異的iPS細胞樹立促進のための基盤形成 ～疾患特異的iPS細胞を活用した難病研究【樹立拠点】～



【代表研究者】
京都大学
iPS細胞研究所
教授 山中 伸弥

概要

疾患特異的iPS細胞とは、様々な病気の患者さんから樹立したiPS細胞のことです。病気の研究のためであっても、患者さんの心臓の筋肉や脳神経などをとってくることはなかなかできません。疾患特異的iPS細胞を用いて培養皿の中で病気の細胞を作れば、病気の発症メカニズムの解明や、治療法開発に役立つと期待されています。本研究では、患者さんの数が少なく研究が遅れている難病を中心に、様々な病院などと連携して、多くの患者ボランティアの方々から細胞を提供してもらい、疾患特異的iPS細胞を樹立し、理化学研究所に寄託します（疾患特異的iPS細胞バンク）。これにより、我が国における疾患特異的iPS細胞研究の基盤を確立し、多くの研究者や企業がiPS細胞を病気の原因解明や治療法開発に活用できる環境を整備します。



疾患iPS細胞を用いた難病の研究

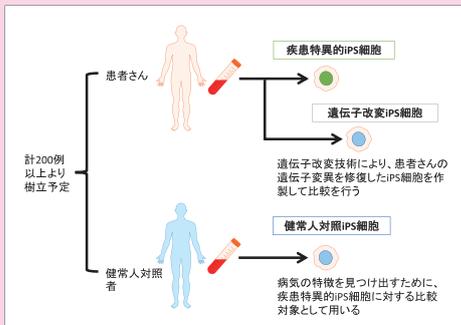
患者さんの血液や皮膚などから作製したiPS細胞より、心臓や神経などの病気の部位の細胞を作製することができるので、これらの細胞を用いて患者さんに大きな負担を強いることなく、病気の研究・治療法開発が可能になります。

研究計画概要

代表機関が主体となって対象疾患の選定を進め、複数の医療機関と連携して患者さんから血液細胞の提供を受け、iPS細胞を樹立します。樹立した細胞は、品質評価を行い、合格したものを理化学研究所バイオリソースセンターへ寄託します。

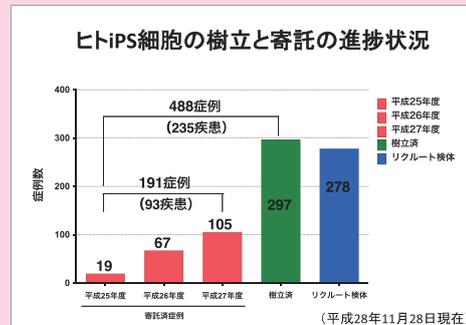
成果と今後の展望について

現在、iPS細胞作製・評価および寄託のための一連の体制を構築し、疾患iPS細胞の寄託を進めております。連携医療機関においては、倫理的な面に十分に配慮したうえで、患者さんからの検体採取を進めており、iPS細胞の樹立・寄託も進行中です。並行して、遺伝子改変iPS細胞の樹立を進め、疾患解析や治療薬開発に役立てていきたいと考えております。



樹立予定のiPS細胞

患者さんより樹立したiPS細胞の他、比較対象として用いる健康人対照者由来の細胞、また遺伝子改変により患者さんの遺伝子変異を修復したiPS細胞を作製し、様々な比較検討が行えるようにする予定です。



対象疾患と進捗状況

難治性疾患(国の定める指定難病)、多型疾患、日本人に多い疾患を重点的にリクルートを行い、これまでに93疾患(191症例)のiPS細胞を寄託しております。平成28年度末までには236疾患(492症例)の寄託を予定しています。

高品質な分化細胞・組織を用いた神経系及び視覚系難病のin vitroモデル化と治療法の開発～疾患特異的iPS細胞を活用した難病研究～

【共同研究拠点】

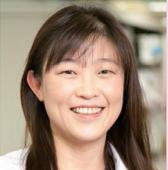


ポスター紹介

神経



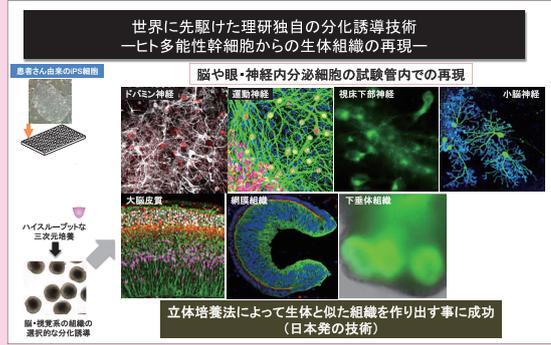
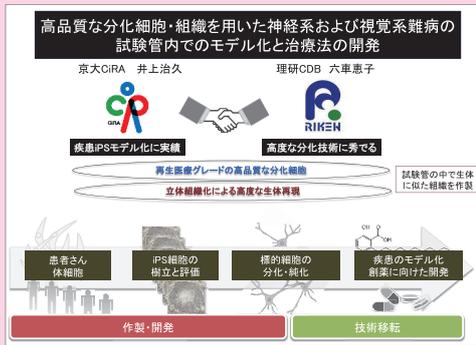
【代表機関 代表】
京都大学iPS細胞研究所
教授 井上 治久



【分担機関 代表】
理化学研究所
六車 恵子

概要

京都大学と理化学研究所はこれまで再生医療などの研究開発を通して、世界に先駆けてヒトiPS細胞の樹立技術、分化技術、純化技術などを蓄積してきました。本事業では、その技術を応用して、神経系および視覚系の疾患モデル細胞・組織を形成し、それらを厚生労働省での難病研究で優れた業績を上げられている臨床系研究者に技術提供する事で、未だ病因・病態に不明な点が多い神経系および視覚系の難病に対する研究の推進と画期的な治療法の開発への貢献を目指すものです。また、こうした共同研究のためのプラットフォームを国内の創薬系の企業での開発研究にも広げ、難病・希少疾患に対する治療薬の開発を大幅に加速しています。



京都大学と理化学研究所の強い連携に基づいた疾患に特異的なiPS細胞を利用した技術応用の支援拠点

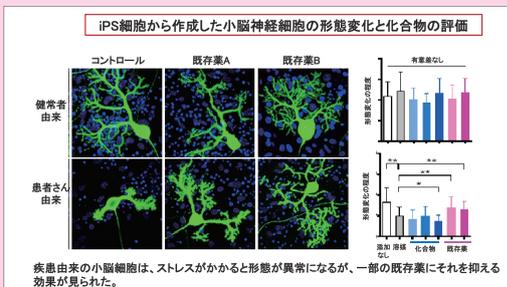
両機関はこれまでも再生医療の実現に向けて協力し、実績を積み上げてきました。その実績をもとに「移植にも使える質の高い、機能的な組織」を利用した、病態・原因の解明や創薬開発への利用を進めています。

独自に開発した三次元立体培養法によって試験管内での生体組織の再現に成功

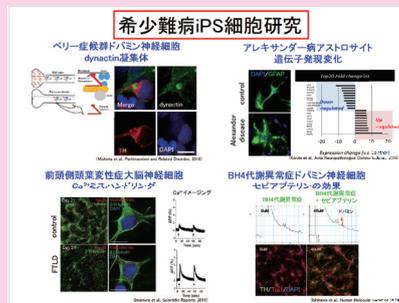
iPS細胞から病気に関わる細胞を分化しています。理化学研究所が開発した方法によって、生体内の組織と非常によく似た立体構造を作ることができます。病態を再現した組織を利用して、難病を克服するための研究・治療法の開発に活かしています。

成果と今後の展望について

本拠点では、神経難病（ALS、パーキンソン病、大脳・小脳の希少難病など）、神経内分泌難病（家族性尿崩症、下垂体不全など）、視覚系難病（加齢黄斑変性、網膜色素変性、角膜変性など）のiPS細胞を作製しています。これらの細胞から疾患のモデルとなる細胞や組織への分化誘導に挑戦し、これまで世界に先駆けて、大脳神経や小脳神経、視床下部細胞、網膜色素上皮細胞を作り出すことに成功しています。この分化誘導技術を、この拠点に参加する厚生労働省の難病班研究者や創薬系企業に移転することで、研究・開発を支援しています。また、作成したiPS細胞は公的な細胞バンクへ寄託し、幅広い研究開発に役立っています。

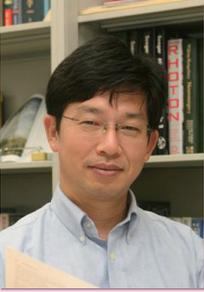


【成果と今後の取り組み】 脊髄小脳変性症6型のiPS細胞から小脳細胞を作成し、化合物を評価する方法の開発に成功。理化学研究所は立体培養技術によって、iPS細胞から小脳神経細胞を作成し、病態モデルと化合物評価系の開発を進めています。この結果、疾患の細胞が培養環境に対してもろいことと、それを緩和する化合物を評価することに成功しました。現在、他の疾患iPS細胞や化合物の研究に挑戦しています。



【成果と今後の取り組み】 ペリー症候群、アレキサンダー病、前頭側頭葉変性症、BH4代謝異常症の疾患モデル化に成功。京都大学は疾患モデル化技術によって、iPS細胞から各種細胞を作成し、病態モデル化と創薬シーズの探索を進めています。この結果、各種希少難病の細胞レベルの異常、遺伝子発現の異常、細胞内シグナルの異常などの創薬の端緒となる病態を解明し、いくつかの疾患では治療薬シーズとなる生理活性物質を同定することに成功しました。今後、さらに研究を推進致します。

パーキンソン病、脳血管障害に対するiPS細胞由来神経細胞移植による機能再生治療法の開発 ～疾患・組織別実用化研究拠点【拠点A】～



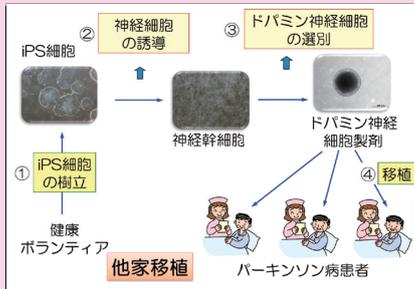
【代表研究者】
京都大学
iPS細胞研究所
教授 高橋 淳

概要

本拠点では主にパーキンソン病を対象に、iPS細胞を用いた細胞移植治療の実現化を目指しています。

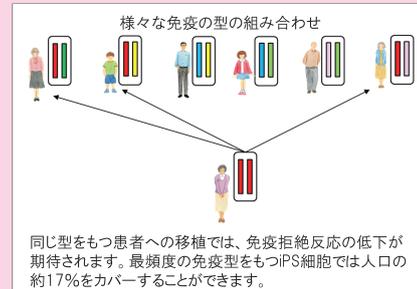
パーキンソン病とは、ドパミンを産生・分泌する神経細胞(ドパミン神経細胞)が進行性に減少する神経難病です。病気が軽いうちは薬がよく効くのですが、病気が進行すると薬での症状のコントロールが難しくなります。薬が効果を発揮するためにもドパミン神経細胞が必要だからです。

ドパミン神経細胞を移植することによって、①薬を効きやすくする②脳内のドパミンの量を増やす、ことが目的です。健康な人から作製したiPS細胞を使って多くの人を治す「他家移植」を計画しています。



iPS細胞由来ドパミン神経細胞の他家移植

京都大学iPS細胞研究所では健康ボランティアの方から血液をいただいてiPS細胞を樹立しています。その細胞から大量のドパミン神経細胞を作製し、多くの患者さんに移植します。一人あたりのコストは抑えられますが、免疫抑制が必要です。



iPS細胞ストック

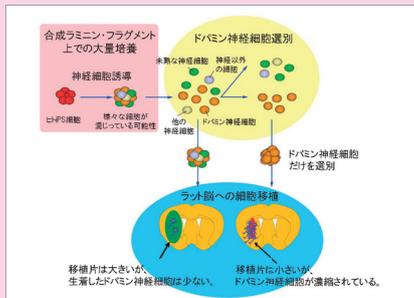
他家移植では、京都大学iPS細胞研究所で樹立されたiPS細胞ストックを使います。人にはそれぞれ免疫の型があるので、免疫拒絶反応が起きにくい組み合わせの健康なボランティアの方から細胞を提供していただいています。

成果と今後の展望について

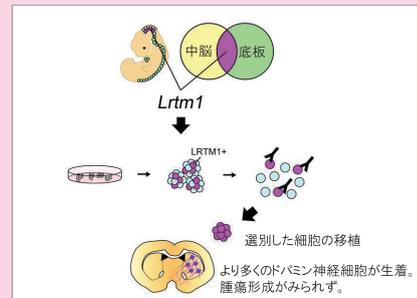
我々はこれまで、ヒトES細胞やヒトiPS細胞を用いて、①ドパミン神経細胞が誘導できること、②そのドパミン神経がパーキンソン病モデルのラットやカニクイザルの脳に生着して行動改善をきたしうることを報告してきました。

さらにより安全かつ効果的な細胞移植を目指して、ドパミン神経細胞を高度に濃縮する方法を開発しました。この方法では移植後に増殖する可能性のある細胞は事前に除去され、生着するドパミン神経細胞の濃度は高くなります。また、カニクイザルを用いて自家移植と他家移植の直接比較を行い、自家移植では免疫反応は起こらずに良好なドパミン神経細胞生着が得られることを明らかにしました。

現在は最終の有効性・安全性確認をしており、確認ができ次第臨床応用に移りたいと考えています。



iPS細胞からの神経細胞大量培養とドパミン神経細胞の選別ヒトへの移植を行うには数百万個の細胞を移植する必要があります。その際どうしてもドパミン神経細胞以外の細胞が混じってしまっていますが、我々はドパミン神経細胞を濃縮する方法を開発し、より安全に移植が行えることを明らかにしました。



新しいドパミン神経細胞マーカーの同定

ドパミン神経細胞は底板という組織の中脳部分から生まれます。そこで中脳と底板に共通する遺伝子を調べることで、ドパミン神経細胞のマーカー(目印)を新たに見つけました。この技術によって、より有効かつ安全な移植が可能になります。

概要



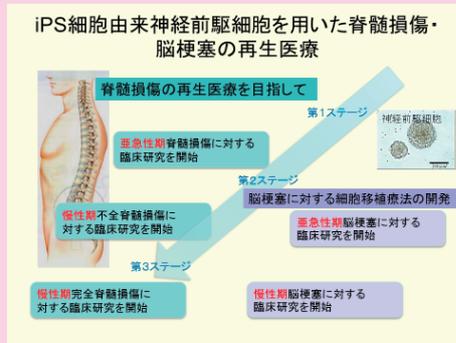
【代表研究者】*
慶應義塾大学
医学部
教授 岡野 栄之

中枢神経である脳と脊髄は、一度傷害を受けると再生しないと言われてきました。事実、医療が進歩した現在でも、傷害された脳や脊髄そのものを治療する方法はいまだ確立されていません。そこで私たちは、iPS細胞由来神経前駆細胞を用いた脊髄と脳の再生医療を実現するために、基礎研究を行ってきました。

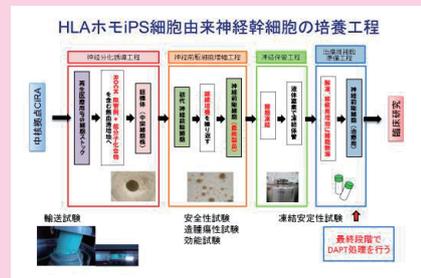
本プログラムでは、第1ステージでは亜急性期脊髄損傷、第2ステージでは慢性期不全脊髄損傷および亜急性期脳梗塞、第3ステージでは慢性期完全脊髄損傷、慢性期脳梗塞に対する臨床研究の開始という達成目標を設定しています。今回は第1ステージにおける安全性および有効性に関する更なる工夫について報告します。



【代表研究者】**
慶應義塾大学
医学部
教授 中村 雅也



プログラムの概要



臨床で使用される細胞の培養工程

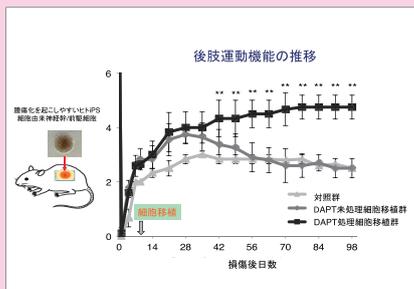
CiRAで樹立されたiPS細胞ストックから神経細胞への分化誘導工程、拡大培養工程を経て、移植用の神経前駆細胞が作成されます。

成果と今後の展望について

あえて腫瘍化を起こしやすい細胞を用いて脊髄損傷後の移植実験を行いました。移植の前日にDAPT (N-[N-(3,5-difluorophenacetyl)-l-alanyl]-S-phenylglycine t-butyl ester) という薬品で、神経系への分化を促進した細胞を移植したマウスでは、移植細胞の腫瘍化を抑制することで、運動機能評価において有意な回復を認め、機能はそのまま維持されました(下左図)。

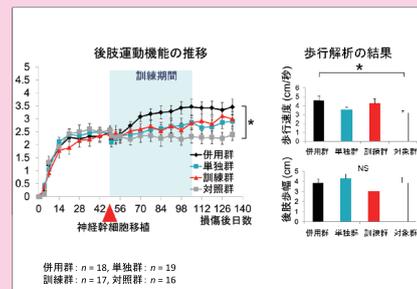
また、第2ステージにおける慢性期不全脊髄損傷においても、基礎研究で神経幹細胞移植を歩行訓練と併用することで、有意な運動機能の回復が確認できたと考えています(下右図)。

本プログラムでは、第1ステージのステージゲートとして、平成29年3月には亜急性期脊髄損傷に対するiPS細胞由来神経前駆細胞移植の臨床研究の申請書を特定認定再生医療等委員会に提出することを目指しています。



細胞移植後の運動機能評価

DAPT未処理細胞移植群では、移植後42日目以降から運動機能は再低下を認めました。これと比較し、DAPT前処理細胞移植群では、対照群と比較して有意な運動機能の回復を認めただけでなく、回復した運動機能はその後維持されました(**: p<0.01)。



運動機能評価

併用群のマウスで、対照群と比べて有意な運動機能の改善を認めました(*: p<0.05)。移植単独群や訓練群でも改善しているように見えますが、有意差は認められていません。



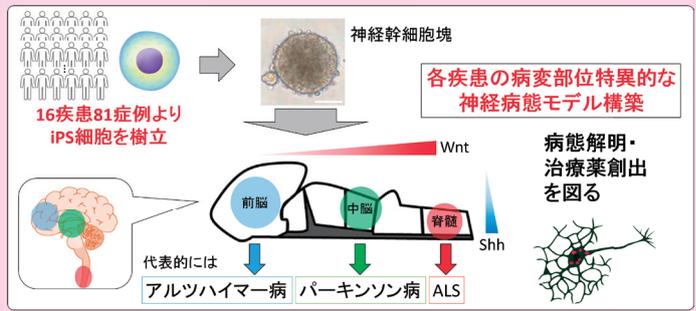
疾患特異的iPS細胞技術を用いた神経難病研究 精神・神経疾患特異的iPS細胞を用いた創薬研究



【代表研究者】
慶應義塾大学
医学部
教授 岡野 栄之

概要

ヒトの脳内で起こる疾患(中枢神経系疾患)は、その病態を追究する有効な手法がなかったため、ほとんどが未だに治療法がない“難病”に含まれます。iPS細胞技術はこのような“難病”の病態解明を実現化し得る革新的技術であり、患者さんの脳内における病態について、発症から終末期までを培養皿の中で観察することができます。そこで、我々は、様々な中枢神経系疾患の患者さんからiPS細胞を作製し、その病態解明を図っています。このようなiPS細胞技術を駆使することで、これまで困難であった中枢神経系疾患の①病態発症・進行メカニズムを明らかにすること、②見出した知見を基に新たな治療方法の開発につなげることを本研究の目的としています。

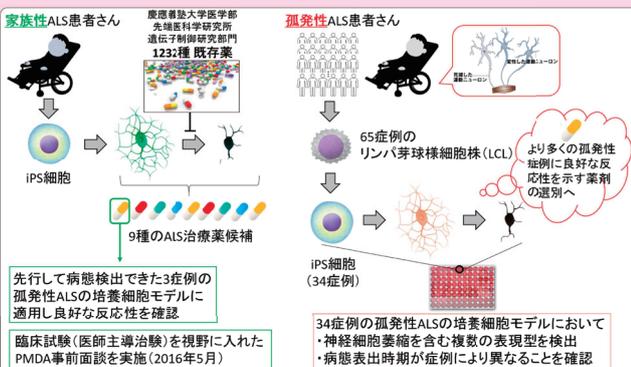


(図1) “疾患特異的iPS細胞技術を用いた神経難病研究”における産学連携体制
慶應義塾大学と東京大学で拠点を形成し、難病研究班や製薬企業と共同研究することにより、それぞれの得意分野を活かしたiPS細胞研究・病態研究・医薬品開発を円滑かつ確実に実現化しています。

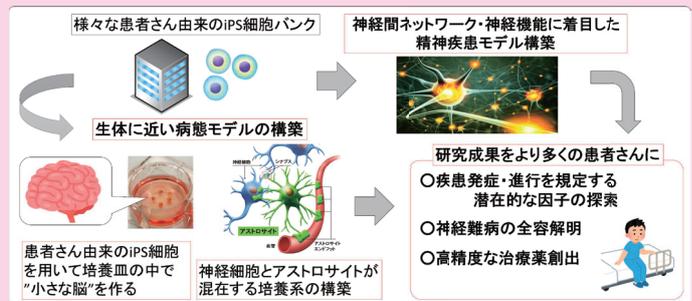
(図2) 各疾患の病変部位に応じた神経病態モデル構築
中枢神経系疾患において疾患ごとに病変が集積する脳領域・神経サブタイプが知られています。疾患に応じて、特定の脳領域の神経細胞だけを作出する技術を開発し病態に応じた神経病態解析を実施しています。

成果と今後の展望について

これまでに16疾患のiPS細胞を樹立し、病態解析、治療薬創出への展開を実施しております。本研究期間における成果は計26報の学術論文として報告しており、治療薬候補の選別を実施している疾患はペンドレッド症候群、ALS、難治性てんかん、アンジェルマン症候群、パーキンソン病の5疾患です。引き続き治療薬開発を進めると同時に、より生体に近い病態モデルの構築や孤発性を含む疾患解析等に注力したいと考えております。樹立したiPS細胞をどのように活かしていくかという技術的側面と疾患がどのようにして起こるのかという学術的側面、そして、いかにして患者さんに成果を還元するかという社会的側面を統合する形で今後も研究を推進して参ります。



(図3) 多症例iPS細胞解析システムを用いた孤発性ALS治療薬創出
ALS患者さん由来のiPS細胞から病態モデルを構築し、病態を抑制する薬剤を選別しました。臨床試験の実施を図ると同時に、今後、多症例の孤発性ALSモデルを用いてより多くの患者さんに適応可能な薬剤の創出を図ります。



(図4) iPS細胞を用いた新たな病態解析基盤の構築と創薬への展望
様々な疾患のiPS細胞株を活用した研究を今後も引き続き実施いたします。今後は細胞間相互に関連に着目した新たなモデルの創出により、潜在的な病態発症・進行因子を含む神経難病の全容解明・治療薬開発を図ります。

他家iPS由来網膜組織を用いた網膜変性疾患に対する治療開発

ポスター紹介

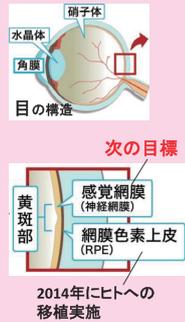
眼

概要

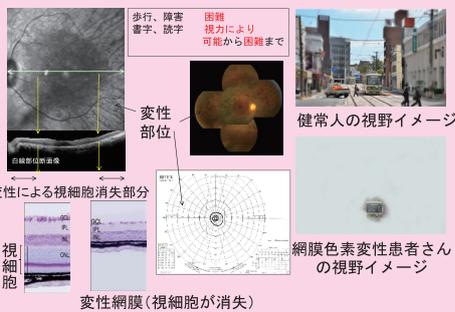


【代表研究者】
理化学研究所
網膜再生医療
研究開発プロジェクト
プロジェクトリーダー
高橋政代

私達は、すでに臨床研究が始まっている、高齢者に多い加齢黄斑変性という疾患や網膜色素変性という遺伝疾患の治療を目指しています。網膜色素変性は、様々な遺伝子の変異を原因として起こる視細胞の変性疾患で、症状としては徐々に進行する視野の狭窄や夜盲があり、進行すると著しい視力の低下をきたします。このプロジェクトでは、ES/iPS細胞(多能性幹細胞)から作製した視細胞を移植することにより、「暗いところでも光がわかるようになる」「失われた視野がいくらか回復する」「病気の進行を抑える」といった効果を目指しています。また、同時に、同じ眼組織の中でも角膜を作製する技術や、効果的な移植治療のためのより高度な、あるいは安定した、分化培養技術の開発も目指します。



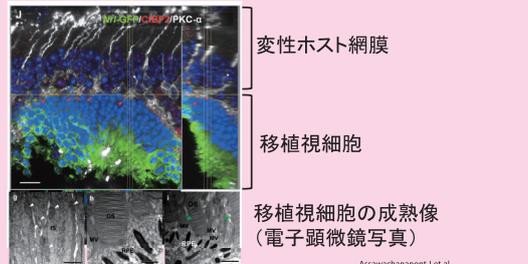
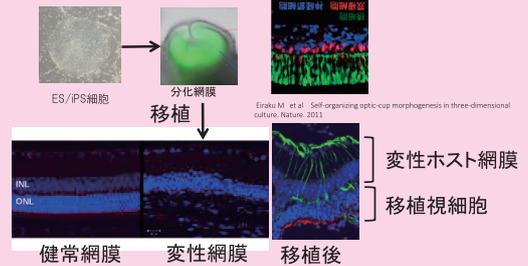
網膜色素変性 3000人に1人 40以上の原因遺伝子



網膜色素変性
網膜色素変性では視細胞が徐々に周辺から失われて、その部分では見えない状態となり、中心に向かって視野が狭くなって行きます(中心性視野狭窄)。

ES細胞からの網膜分化培養と網膜変性モデルへの移植
これまでにES細胞から発生段階をなぞらえて「自己組織化」培養により、網膜組織を分化する技術を開発してきました。また、変性網膜にこれらの分化網膜を移植し、再び光に反応するようになることを確認してきました。

ES/iPS細胞より網膜用組織を分化



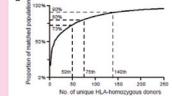
日本人に多い免疫的遺伝子型をもったiPS細胞株を用いた臨床試験の準備

人は両親から受け取った2組の遺伝子を対でもっています。日本人に多い免疫的遺伝子型を全く同じ組み合わせの対でもつ細胞を移植すると、2組のうち1組が一致していれば拒絶なく生着することが期待できます。現在このような細胞株から網膜色素上皮(加齢黄斑変性の治療)や網膜組織(網膜色素変性の治療目的)を分化培養し、安定性、安全性などを検証中です。

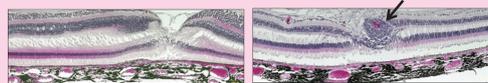
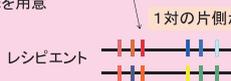
拒絶に関係する遺伝子座位(タイプ)



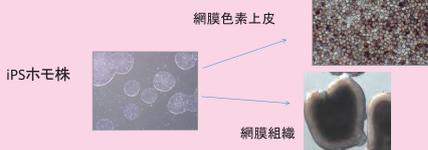
CIRA資料



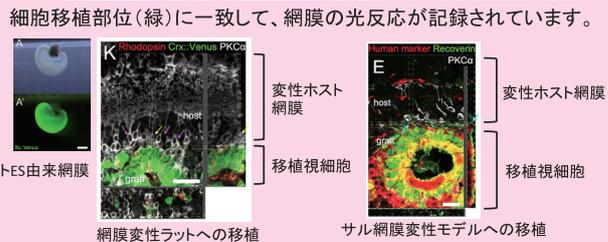
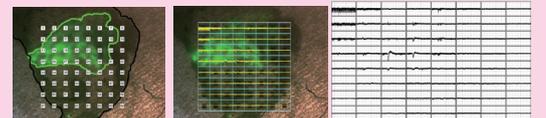
移植細胞 1対の遺伝子が同じ型を持ったホモ株を用意
日本人に一番多い遺伝型のホモ株で、約15-17%の日本人が適合性があるとされています。



サルで同様にホモ株を行い、遺伝子型適合、不適合のサルに移植を行うと、適合ではきれいに生着(左) 不適合では炎症反応が見られました(右、矢印)。



このようなホモ株から網膜色素上皮細胞や網膜組織を分化できることが確認できており、現在臨床研究に向けて準備中です。



ヒトES/iPS細胞由来分化網膜でも同様に網膜変性モデルでの生着/成熟を観察しています。

今後の展望について

私たちは網膜色素変性に対して平成30年度の他家iPS細胞由来分化網膜の移植治療の臨床研究を目指すとともに、より良い視機能改善を目指して研究をすすめています。

iPS細胞を用いた角膜再生治療法の開発



【代表研究者】
大阪大学大学院
医学系研究科眼科学
教授 西田 幸二

概要

難治性の角膜疾患の治療には、ドナー角膜を用いた角膜移植法が現在の治療法ですが、全世界的なドナー不足の問題や拒絶反応の問題を抱えています。これらの問題を解決するために、iPS細胞を用いた新しい角膜再生治療法の開発に取り組んでいます。

(目的) ヒトiPS細胞から角膜上皮細胞シートおよび角膜内皮細胞を作製します。

(研究概要) ヒトiPS細胞から移植可能なヒト培養角膜上皮細胞シートの作製、また同時に培養角膜内皮細胞への分化誘導法を検討します。

(成果) 新たに開発した分化誘導法により、ヒトiPS細胞から移植可能な高品質の培養角膜上皮細胞シートの作製および角膜内皮細胞を誘導することに成功しました。

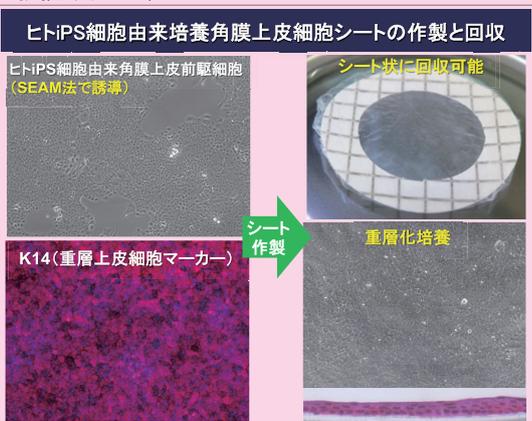


図1. ヒトiPS細胞から分化誘導した角膜上皮細胞と細胞シート
独自に開発した分化誘導法;SEAM法(Nature 2016)を用いてヒトiPS細胞から高純度の角膜上皮細胞を得ることに成功しました。得られた細胞シートほぼ全て(99%以上)が重層上皮細胞であり、動物への移植によりその有効性を確認しています。現在は、ヒトiPS細胞由来角膜上皮細胞シートの安全性を中心に、詳細な検討を実施しています。

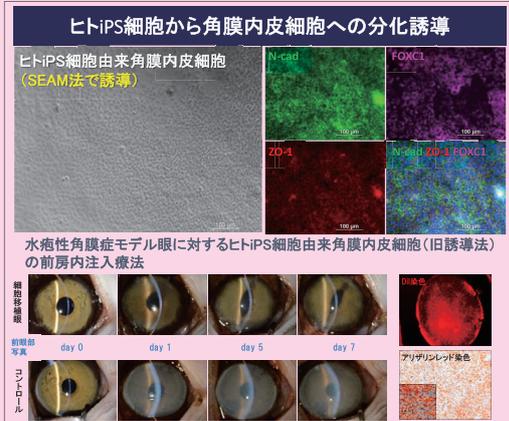


図2. ヒトiPS細胞から分化誘導した角膜内皮細胞
ヒトiPS細胞に対して、新規分化誘導法(SEAM法)による分化を行うことで、従来法に比べて高い細胞密度を示す角膜内皮細胞を誘導することに成功しました。この角膜内皮細胞は、正常角膜内皮と同様に、機能的な角膜内皮関連タンパク質を発現し、細胞生物学的にも非常に似ていることを確認できました。

成果と今後の展望について

目標 他家iPS細胞由来角膜上皮細胞シート移植のFirst in Man 臨床研究の開始



図3. 角膜上皮再生治療

角膜上皮疾患に対しては、他家HLAホモドナー由来医療用iPS細胞ストックを用いた角膜上皮再生治療法を開発します。まず、HLAホモのiPS細胞より角膜上皮細胞を誘導します。さらに角膜上皮細胞シートを製造し、HLAが適合する患者さんに移植することで免疫拒絶を少なく出来ると考えています。

目標 他家iPS細胞由来角膜内皮細胞移植のFirst in Man 臨床研究の開始

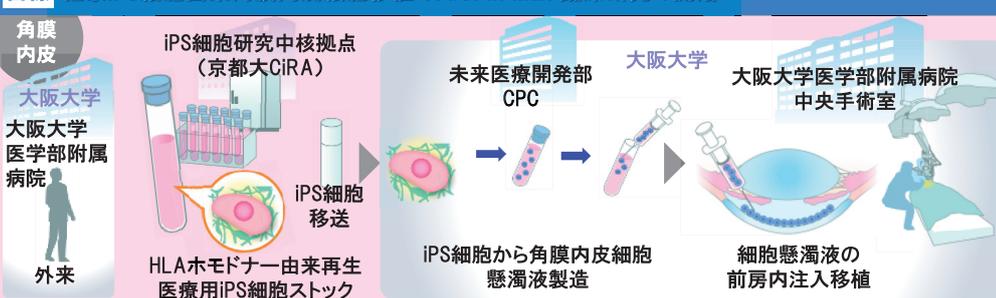


図4. 角膜内皮再生治療

角膜内皮疾患に対しては、他家HLAホモドナー由来医療用iPS細胞ストックを用いた角膜内皮再生治療法を開発します。HLAホモのiPS細胞より大量の角膜内皮細胞を製造し、注入移植が出来るので、多くの患者さんに対して、安全な治療ができると考えています。

培養ヒト角膜内皮細胞移植による角膜内皮再生医療の実現化

ポスター紹介

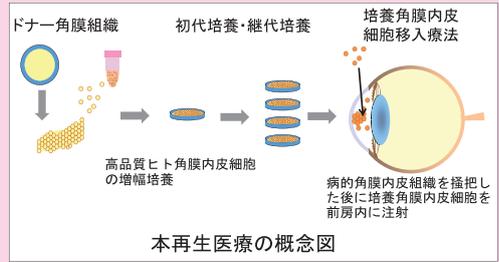
眼



【代表研究者】
京都府立医科大学
医学部
教授 木下 茂

概要

研究代表者らは、角膜内皮機能不全の治療に、組織幹細胞から分化誘導した培養成熟分化角膜内皮細胞による細胞移植が有効と考え本革新的治療法の実現に取り組んで来ました。Rhoキナーゼ (ROCK) 阻害剤がヒト角膜内皮細胞の培養を効率化することを見出し大量培養を可能にしました。培養ヒト角膜内皮細胞を ROCK 阻害剤と共に水疱性角膜症 (角膜内皮機能不全) 患者の前房内に移入するという角膜内皮再生医療を開発し、臨床研究において薬理効果と安全性を確認しました。



成果と今後の展望について

我々は培養ヒト角膜内皮細胞が細胞特性の異なる複数の細胞亜集団から構成されることを見出し、細胞移植に適した高品質な細胞亜集団特性を同定しました。さらに高品質な培養ヒト角膜内皮細胞の細胞懸濁液を水疱性角膜症患者の前房内に移入する医療技術を開発しました。2013年12月に「培養ヒト角膜内皮細胞移植 (前房内移入)」の臨床試験を世界で初めて実施しました。2016年4月までに31例の臨床試験を実施し、本細胞移植治療の安全性と角膜の透明化や視力改善などの有効性を確認しています。この細胞移植に適した高品質細胞亜集団の前房内細胞移入により角膜内皮を再生させるという独創的で実利的な概念は、国際的にも高い評価を受けています。

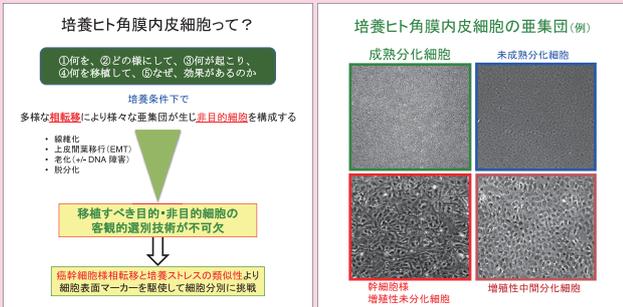


図1: 培養ヒト角膜内皮細胞は異なる細胞亜集団の集まりである培養に際し、ストレスを受けて、培養細胞は形状や細胞機能を変化させます。その内の成熟分化細胞が本再生医療に用いる目的細胞として適切であることを明らかにし、その目的細胞を科学的に見分ける方法を樹立しました。

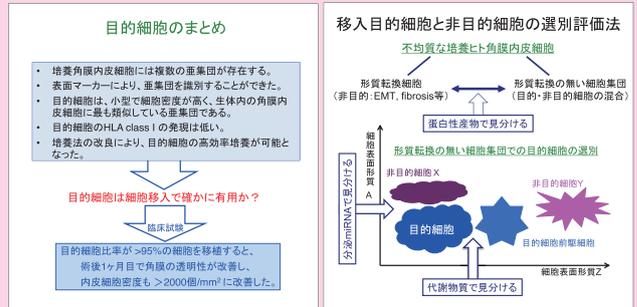


図2: 本再生医療に用いる細胞の品質を安定化する技術の完成細胞の産生する産物が目的細胞と非目的細胞とで異なることを利用して目的細胞純度の高い製造法を確立しました。同じ品質の細胞を安定的に製造し、安全で効果の安定した再生医療を提供できるようになりました。

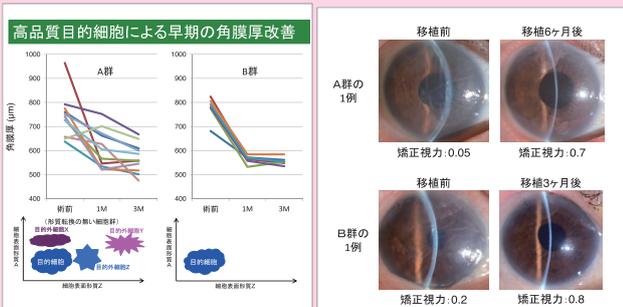


図3: 高い品質の細胞を移入すると患者さんへの効果も優れる純度の高い高品質細胞を移入すると、臨床効果は早期に認められます。角膜内皮機能不全が改善され、角膜の厚さが薄くなり、透明性が著しく改善され、視力も大幅に回復し、日常生活が快適になったと喜ばれております。



図4: 今後の研究方向と国際標準医療への展開31名の患者さんのご協力でも優れた効果と安全性が判明しました。今後は、更に基礎研究を充実させ、日本発の革新的医療として国際臨床研究を展開します。基礎・臨床・国際展開に係るご理解・支援をお願いします。

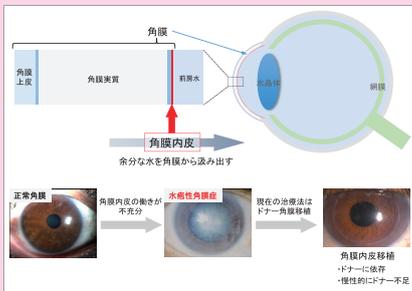
iPS細胞由来治療用角膜内皮代替細胞に関する臨床研究



【代表研究者】
慶應義塾大学
医学部 眼科学教室
准教授 榛村 重人

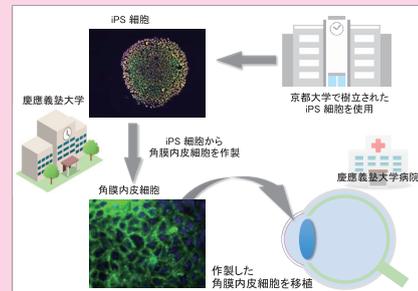
概要

我々は、iPS細胞を用いた角膜内皮機能の再生を目指して研究を進めています。角膜内皮細胞には角膜から余剰の水を汲み出す働きがあり、この機能が充分に働かないと角膜がむくんで白く濁る水疱性角膜症になってしまいます。現状ではドナー角膜移植による治療が行われていますが、ドナーは慢性的に不足しています。iPS細胞から角膜内皮細胞を作製できれば、均質な細胞を大量生産可能になるため、iPS細胞を活用してドナーに依存した既存の角膜移植に取って代わる、新たな治療法を確立することを目標としています。



角膜内皮と水疱性角膜症

角膜内皮は角膜の一番内側を覆っている細胞層で、様々な要因により角膜内皮細胞が減少すると、角膜全体が水ぶくれ状態となる水疱性角膜症となります。現在の治療法はドナー角膜移植ですが、慢性的にドナー不足の状況です。



iPS細胞から角膜内皮細胞を作成し移植するまでの流れ

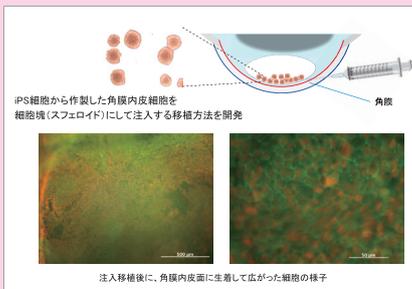
京都大学から受け取ったiPS細胞を慶應義塾大学の細胞調製室で培養して角膜内皮細胞を作製し、慶應義塾大学病院で移植手術を行います。iPS細胞は患者さん自身の細胞からつくられたiPS細胞ではなく、他家iPS細胞を用います。

成果と今後の展望について

我々はこれまで、「再生医療の実現化ハイウェイ」プログラムにおいて、iPS細胞から角膜内皮細胞を作製する方法を世界に先駆けて開発してきました。また、あわせて、作製した角膜内皮細胞を小さな細胞の塊(スフェロイド)として注入する移植方法を開発してきました。

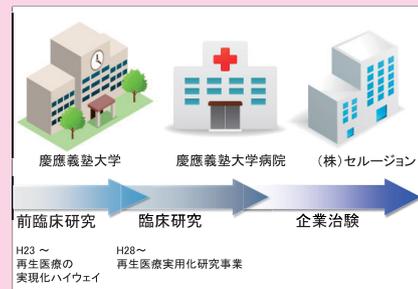
今年度からは、作製した角膜内皮細胞の医療応用を実際に実施するための「再生医療実用化研究事業」に採択され、1~2年以内に臨床研究を開始する予定です。

まずは臨床研究での成果を確認し、さらにその数年後には治験を実施するために、(株)セルージュオンを設立し、医療応用への実用化を目指して準備を開始しています。



iPS細胞から作製した角膜内皮細胞の移植方法の開発

作製した角膜内皮細胞を、まず小さな細胞の塊にし、さらに不必要に拡散ないように粘性のある液体と混合して角膜内皮の上に注入します。細胞塊が生着すると、角膜内皮面全体に細胞が広がります。



実用化を目指して

まずは、1~2年以内に慶應義塾大学 / 慶應義塾大学病院で臨床研究を実施し、作製した角膜内皮細胞の安全性と有効性を確認します。その後、(株)セルージュオンが主体となって治験を実施する予定です。

培養鼻腔粘膜上皮細胞シート移植による中耳粘膜再生治療の実現

ポスター紹介

耳



【代表研究者】
東京慈恵会医科大学
医学部
教授 小島 博己

概要

難治性中耳疾患の代表である癒着性中耳炎や真珠腫性中耳炎は、難聴、めまい、顔面神経麻痺、髄膜炎などをきたし生活の質を低下させます。根本治療は手術ですが、術後の中耳粘膜の再生が非常に重要で、術後の粘膜再生が良好であれば再発が抑えられますが、粘膜再生が不良であると再発のリスクが高まります。これまでの手術法では残念ながら再発を確実に予防することは困難で確立された治療法はありません。そこで我々は中耳粘膜の再生を目的として、自分の鼻から採取した粘膜で細胞シートを作製し、中耳粘膜の欠損部位へ移植する方法を開発しました。臨床研究にて安全性と有効性を検証し新たな治療法として実用化を目指しています。

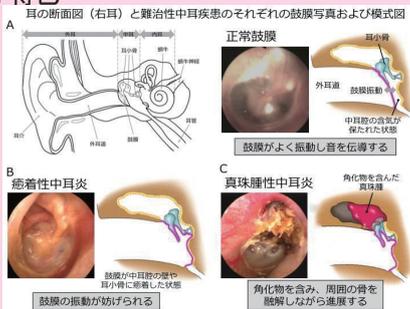


図1 右耳の断面図と難治性中耳疾患の鼓膜と模式図
正常な鼓膜はよく振動し音を伝導します。癒着性中耳炎では、鼓膜は振動が妨げられ聴力が低下し、真珠腫性中耳炎では、周囲の骨が破壊され聴力低下だけでなく、めまいや顔面神経麻痺などの種々の合併症をきたします。

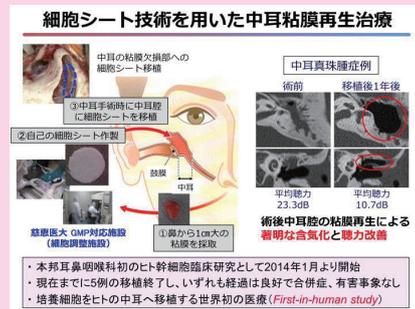


図2 細胞シート技術を用いた中耳粘膜再生治療
外来で採取した鼻の粘膜の細胞を約3週間かけて培養し、細胞シートを作製します。作製した細胞シートを中耳粘膜の欠損部位に移植します。5例の患者さんで移植を行い、経過は良好で有害事象もなく治療効果が得られています。

成果と今後の展望について

本治療法では、あらかじめ外来で約10mm大の鼻の粘膜を採取し、細胞調整施設での無菌操作で細胞を培養し、約3週間かけて細胞シートを作製します。その細胞シートを癒着性中耳炎や真珠腫性中耳炎の手術時に粘膜の欠損部位に移植します。現在までに真珠腫性中耳炎の患者さん4例、癒着性中耳炎の患者さん1例に細胞シート移植を行いました。経過は良好で聴力も改善し、再発も認めず、また副作用や有害事象も認めていません。今後の臨床研究では複数の医療機関での細胞シート移植を予定しており広く普及を目指しています。この治療法は培養した細胞をヒトの中耳に移植するという世界初の医療です。難治性中耳疾患の再発、遷延化に苦しむ患者さんに対する新たな治療法として期待されています。

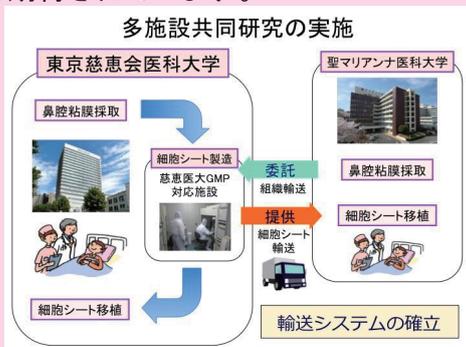


図3 多施設共同臨床研究の実施
慈恵医大での細胞シート移植治療だけでなく、聖マリアンナ医科大学の患者さんの鼻の粘膜を慈恵医大の細胞調整施設へ輸送し細胞シートを作製して、聖マリアンナ医科大学へ細胞シートを輸送し移植を実施する予定です。



図4 中耳粘膜再生治療の実用化に向けての展望
臨床研究において安全性と有効性を検証し、医師主導型試験の開始を目指しています。将来的には広く普及を目指し難治性中耳疾患の多くの患者さんにこの治療法を提供したいと考えています。

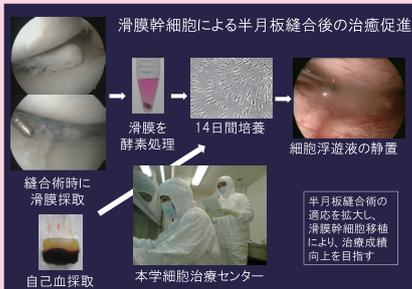
滑膜幹細胞による変形性膝関節症（軟骨・半月板）の再生医療の実用化



【代表研究者】
東京医科歯科大学
再生医療研究センター
教授 関矢 一郎

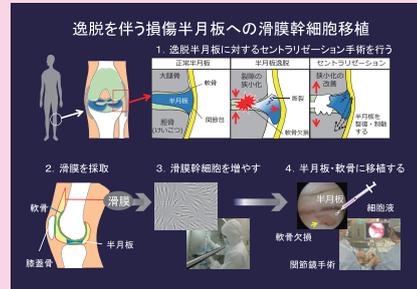
概要

変形性膝関節症は主に加齢が原因で、関節軟骨が摩耗し、痛みにより歩行能力が低下する病態です。超高齢化社会を迎えた日本には2,500万人の有病者がいます。関節軟骨は細胞密度が低く血管がないため再生しにくい組織であり、再生させるには、細胞を移植することが戦略のひとつになります。私たちは、関節空間を裏打ちする滑膜に由来する幹細胞が軟骨になりやすいことを見出し、この滑膜幹細胞を軟骨欠損部に移植する臨床研究において、軟骨が欠損した患者さんの症状が改善することを確認しました。さらに、膝関節のクッションの役割を果たす半月板を温存し、機能を回復させる2つの臨床研究を行いました。これらの成果をもとにして来年度は医師主導治験を開始する予定です。



臨床研究① 滑膜幹細胞移植による半月板の治癒促進

半月板縫合術の際に採取した患者自身の滑膜から、2週間かけて細胞を増やし、半月板縫合部に関節鏡で見ながら移植します。5名の患者さんに対して細胞移植を行いこの滑膜幹細胞移植の安全性を確認しました。

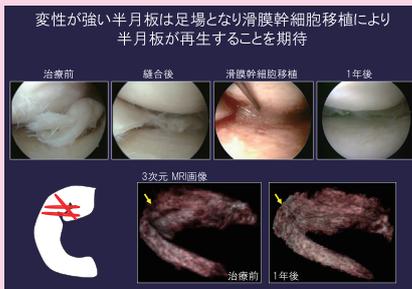


臨床研究② 逸脱を伴う損傷半月板への滑膜幹細胞移植

半月板損傷の患者さんでは半月板が本来の位置から外れて飛び出している場合が多く見られます。臨床研究では、10名の方を対象として、半月板を縫合する際に、元の位置に戻す操作（セントラリゼーション）を行った上で、細胞を移植しました。

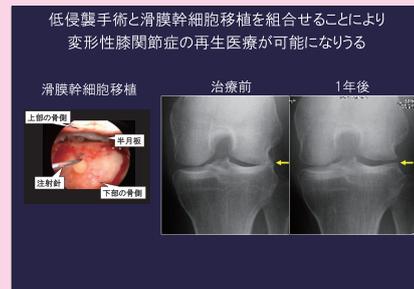
成果と今後の展望について

滑膜幹細胞移植は関節鏡下で行える手術であるため、膝関節を切開する必要がなく、傷も小さくてすみます。また、滑膜幹細胞は培養期間が2週間と短く、高価な試薬を使わないため、培養のコストも低く抑えられるなどの利点もあります。1つ目の臨床研究によって私たちが開発した滑膜幹細胞移植の安全性が確認でき、28年度前半に完了した2つ目の臨床研究によって半月板がずれて機能が低下した患者さんに対しても、膝関節の機能改善を確認することができました。来年度からは、医師主導治験を開始し、新たな治療体系を確立することによって、変形性膝関節症の再生医療の実現を目指します。



臨床研究① 滑膜幹細胞移植による半月板の治癒促進

5名の患者さんに対して行った臨床研究の結果、この滑膜幹細胞移植の安全性を確認することができました。さらに3次元MRI画像解析によって、半月板の損傷部が修復している様子が明らかになりました。



臨床研究② 逸脱を伴う損傷半月板への滑膜幹細胞移植

半月板の元の位置に戻す操作（セントラリゼーション）と細胞移植を実施しました。治療前には、上下の骨の間に全く隙間がなかった症例でも、治療後はスペースができて、半月板の機能獲得と再生が期待できます。

磁性化骨髄間葉系細胞の磁気ターゲティングによる骨・軟骨再生 自己骨髄間葉系細胞の磁気ターゲティングによる関節軟骨欠損修復

ポスター紹介

筋・骨・軟骨

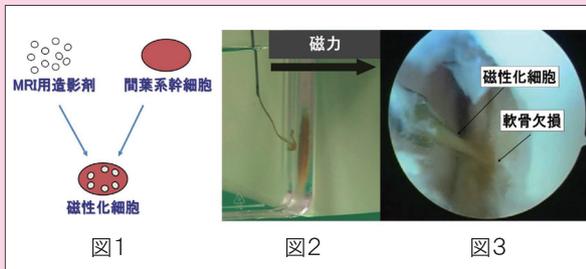


【代表研究者】
広島大学
学長 越智 光夫

概要

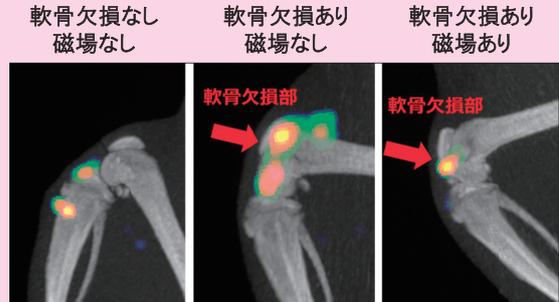
整形外科にかかる病気やケガの中で介護が必要となる主な原因として、変形性関節症などの「関節疾患」が挙げられます。関節疾患の予防と治療は、超高齢化社会を迎える日本の医療における喫緊の課題です。

そこで私たちは、関節軟骨欠損を対象とした新しい治療法の開発に取り組んでいます。MRI用造影剤を取り込ませた細胞が磁力に引き寄せられる性質を利用して、体外から磁場でコントロールして体内へ注射した細胞を治療したい部位へと集める方法(磁気ターゲティング)を開発しました。この磁気ターゲティングと、骨や軟骨を作る能力をもつ骨髄の間葉系幹細胞を使うことで、関節の軟骨欠損を注射で治す新しい治療の臨床応用を目指しています。



磁気ターゲティング

MRI用造影剤(ナノ鉄粒子)を取り込ませた間葉系幹細胞(図1:磁性化細胞)は磁力に引き寄せられる性質を持ち(図2)、関節の中に注射した細胞を体外から磁力でコントロールして、軟骨が欠損した部分に集めることができます(図3)。



In vivoイメージング

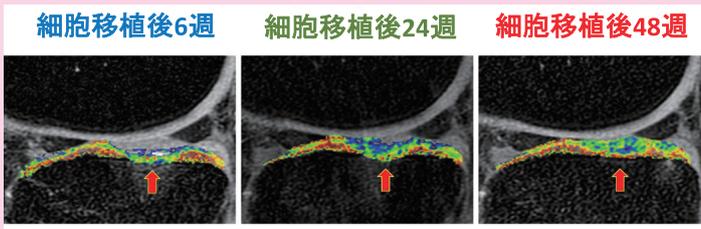
蛍光標識した細胞をラット関節内に注入してイメージングを行ったところ、磁場が無い条件では細胞が関節内で拡散するのに対して、磁気ターゲティングを用いると、ほとんどの細胞を軟骨欠損部へ集積させることができました。

成果と今後の展望について

MRI用造影剤を取り込ませた細胞の安全性や品質に関する研究で、一定の安全性と品質が確認できたため、膝関節軟骨欠損の患者さんに対して、自分自身の骨髄から培養した間葉系細胞の磁気ターゲティングによる細胞移植を行う臨床試験を平成27年1月に開始し、5例の患者さんへの細胞移植を終了しました。

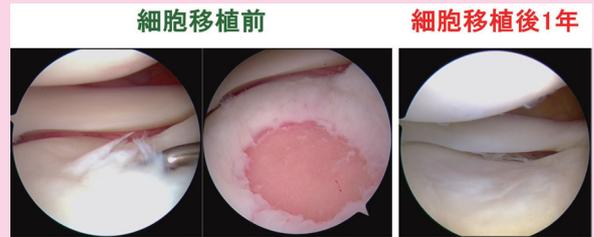
MRIを使った評価では、すべての患者さんにおいて軟骨が欠損していた部分が軟骨と同じMRI信号を持った組織で覆われていました。また3名の患者さんで細胞移植後1年での関節鏡検査を行ったところ、軟骨が欠損していた部分が軟骨様組織で充填されていました。

今後は細胞培養を企業(株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング)に委託し、磁性化細胞の製品化と磁気ターゲティング治療の実用化を目指した臨床試験を開始します。



細胞移植後MRI評価(T2マッピング)

関節軟骨と同等のT2値を持つ組織に色がつくように設定したT2マッピングを行うと、細胞移植後48週では軟骨欠損部が完全に軟骨様組織で充填されていました。



関節鏡検査(細胞移植後1年)

細胞移植後1年での関節鏡検査でも軟骨欠損部が完全に軟骨様組織で覆われていました。

疾患特異的iPS細胞を活用した筋骨格系難病研究

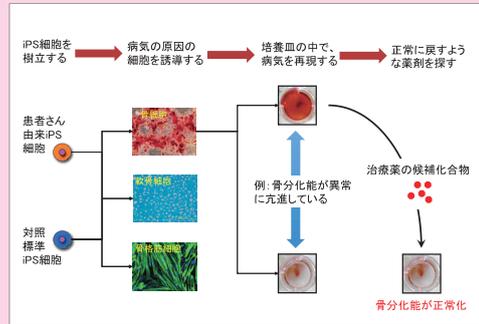
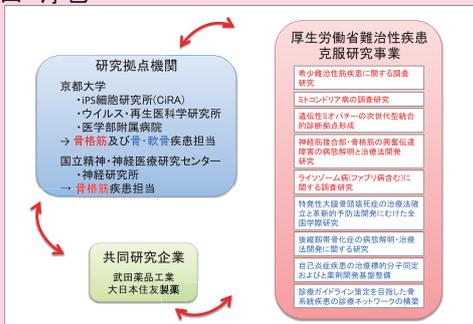
～疾患特異的iPS細胞を活用した難病研究【共同研究拠点】～



【代表研究者】
京都大学
iPS細胞研究所/ウイルス・再生医科学研究所・教授
戸口田 淳也

概要

筋骨格系とは、私たちの体を支えて、動かすことの主体をなしている骨、軟骨そして骨格筋などによって構成される組織で、異常が生じると、日常生活が著しく障害されます。現在450種類以上の筋骨格系組織の遺伝性疾患が知られていますが治療法が確立しているものは少なく、約半数では病気の原因も不明のままです。私たちの拠点では、厚生労働省難病研究班の研究者との共同研究として、患者さんの血液細胞などからiPS細胞を樹立して、そこから病気の原因となっている骨、軟骨、骨格筋細胞などを誘導してその機能を調べることで、病気の原因を解明し、治療薬などの新規の治療法の開発を目指しています。



研究の体制について

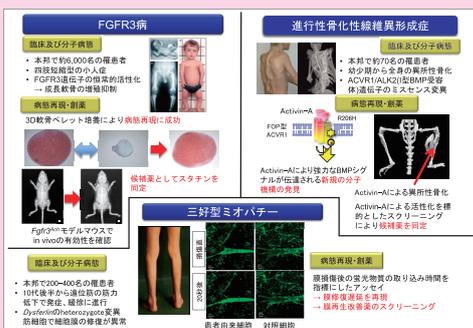
iPS細胞の樹立は京都大学と国立精神・神経医療研究センターの両者で行い、病態解析、更に創薬に関しては厚生労働省難病研究班実用化研究事業に携わる研究者と製薬企業を含めた3者の共同研究として進めます。

創薬に向けての戦略

これまでに確立した方法を用いて、患者さんから樹立したiPS細胞を病気の原因となっている細胞に分化させ、対照標準iPS細胞と比較することで、病気と類似した相違が検出されれば、その相違をなくす作用をもつ薬剤を探します。

成果と今後の展望について

これまでの研究により、いくつかの疾患において患者さん由来iPS細胞を用いて、患者さんの病態と類似した現象を再現することに成功しています。2013年度には三好型ミオパチーという骨格筋疾患で、病気の再現に成功しました(田中ら, PLoS One)。2014年度にはFGFR3病という疾患に関して病気の再現に成功し、治療薬の候補として既存の高脂血症薬であるスタチンが同定され、現在、臨床試験に向けて準備が進められています(山下ら, Nature)。2015年度には進行性骨化性線維異形成症(以下、FOP)に関して、病気が始まる原因としてアクチビンAを同定しました(日野ら, PNAS)。そしてアクチビンAとFOP患者さん由来細胞を用いた疾患モデルマウスを作製し、治療薬のスクリーニングを行い、候補となる化合物を同定しました。その他のいくつかの疾患においてもiPS細胞の有用性を示す結果が得られており、スクリーニングへと進む予定です。



スクリーニングまで進んでいる疾患

三好型ミオパチー、FGFR3病及びFOPにおいて病気の再現に成功し、治療薬を探るためのスクリーニング系を確立しました。そして後者2つに関しては、候補薬の同定に成功しました。

骨・軟骨 - 慢性乳児神経皮膚関節炎候群

- 成長軟骨が異常に増殖する病気
- 患者さん由来iPS細胞を用いて、病態再現に成功
- 異常増殖のメカニズムを探索中

骨格筋 - ミトコンドリア病

- ミトコンドリアの機能障害による病気
- 骨格筋の筋力低下の他、中枢神経症状など多くの臓器に障害が発生
- 患者さん由来iPS細胞でミトコンドリアの機能異常の再現に成功

その他の疾患

- 骨格筋の疾患においても、病態再現に成功しているものがあり、薬剤スクリーニングを検討中

他の疾患での成果と展望

慢性乳児神経皮膚関節炎候群でも、病態再現に成功し、薬剤スクリーニングを検討しています。更に骨格筋疾患においても、同様な成果が上がっています。

iPS細胞由来軟骨細胞を用いた軟骨疾患再生治療法の開発拠点 ～疾患・組織別実用化研究拠点【拠点B】～

ポスター紹介

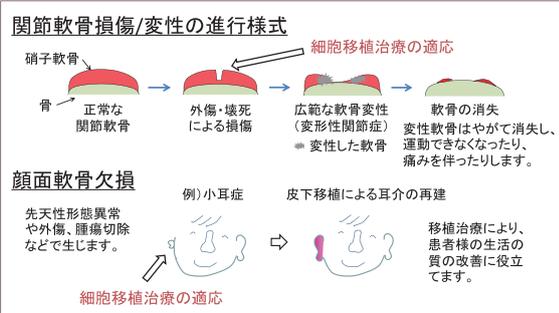
筋・骨・軟骨



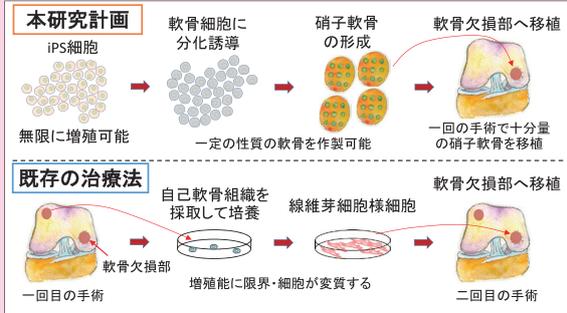
【代表研究者】
京都大学
iPS細胞研究所
教授 妻木 範行

概要

本拠点は、iPS細胞から軟骨を製造し、関節軟骨損傷や小耳症に iPS細胞由来軟骨を移植して治療する再生医療の実現をめざして開発を進めています。十分な治療効果を得るには、十分な量の良質な軟骨が必要です。我々は、iPS細胞が持つ多能性と無限に増えるという性質を活用し、iPS細胞から良質な軟骨を大量に製造する技術の開発に成功しました。現在、iPS細胞から製造した軟骨特性や安全性を明らかにしています。モデル動物に移植し、腫瘍を形成しないことや、関節軟骨内で軟骨として機能するかどうか等の確認を行っています。本製品の安全性と有効性を十分に確認した後に、患者さんへの移植(臨床研究)を行い、その治療効果と安全性を確認します。その後、より重症の軟骨損傷や小耳症の臨床研究へと進み、軟骨疾患に対するiPS細胞由来軟骨細胞治療の実用化を目指します。



対象疾患： 関節軟骨損傷と小耳症
軟骨は修復能力が乏しく、その損傷は自然修復しません。関節軟骨損傷・欠損は放置すると変性が進行し、患者は関節の痛みにより歩行が困難になる等、普段の生活に大きな影響が出ます。小耳症は患者様の生活の質に重大な影響を与えます。



既存の治療法(自家軟骨細胞移植)の課題と、本研究計画
関節軟骨欠損に対して、自家軟骨細胞移植が行われていますが、軟骨細胞は培養して数を増やすと変質するため、修復組織は線維性組織を含みます。一方、本研究では、iPS細胞から十分な量の良質な軟骨を作って移植することが可能となります。

成果と今後の展望について

品質管理されたiPS細胞株から良質な軟骨を製造する技術を確認し、CPC(細胞プロセッシングセンター)内で安全且つ再現性良く治療用軟骨を製造するための管理体制を構築しました。免疫不全動物への移植実験により iPS細胞由来軟骨の安全性を確認しました。また、ブタの膝関節軟骨欠損部への移植実験により、荷重をかけた状態において移植した iPS細胞由来軟骨が機能していること(治療効果)を明らかにしました。今後、iPS細胞が残っていないことや遺伝子配列に異常がない等の安全性試験に加え、動物を用いて追加試験を行います。そして、本製品の安全性と有効性を十分に確認後、膝関節軟骨損傷の再生治療の臨床研究へ進みます。その後さらに、組織工学技術などを導入して大型軟骨組織を開発し、重症関節軟骨欠損や小耳症の治療を目指します。



iPS細胞から作製した軟骨の性能解析
ミニブタの膝関節軟骨(荷重部)への移植による治療効果を確認する実験と、免疫不全ラットの膝関節への移植による安全性を確認するための実験手技を確立しました。現在、治療用のiPS細胞由来軟骨を使って、追加実験を実施しています。



研究開発の行程
iPS細胞由来軟骨の初めのヒトへの移植では、限局した膝軟骨欠損患者を対象として、安全性と有効性を確認します。その後、対象患者を重症関節軟骨欠損や顔面軟骨欠損へと拡大し、企業への導出を計りながら実用化を目指します。

表皮水疱症に対する他家骨髄間葉系幹細胞移植再生医療の実用化研究

表皮水疱症患者を対象とした他家骨髄間葉系幹細胞製品開発



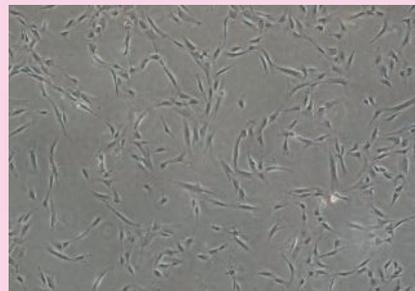
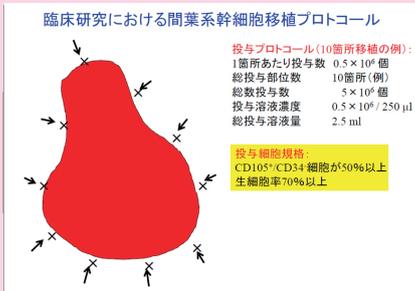
【代表研究者】
大阪大学
医学系研究科
寄附講座教授 玉井 克人

概要

表皮水疱症は、皮膚基底膜部の接着構造遺伝子異常により、日常生活の軽微な外力で表皮剥離が生じ、全身熱傷様皮膚症状を来す遺伝性皮膚難病です。現在全く有効な治療法は無く、新たな治療法の開発は喫緊の課題です。

本研究では、表皮水疱症患者皮膚に生じた難治性皮膚潰瘍に対して、健康成人家族由来骨髄間葉系幹細胞を皮下移植し、その安全性及び有効性を確認しました。

その結果、骨髄間葉系幹細胞を移植し、最後まで経過を観察し得た3名で著明な改善効果を示し、数年間閉鎖していない潰瘍が移植1年後には略閉鎖し、また明らかな有害事象は観察されませんでした。この成果を基にして、平成29年度より間葉系幹細胞企業製剤で医師主導治験を実施する予定です。



健康成人家族由来間葉系幹細胞移植臨床研究の概略

大阪大学附属病院皮膚科を受診した成人表皮水疱症患者の中で、6週間以上持続する難治性皮膚潰瘍を持つ患者を対象として、健康成人家族骨髄由来培養間葉系幹細胞を、潰瘍辺縁に1箇所あたり50万個移植し、1年間経過観察を行った。

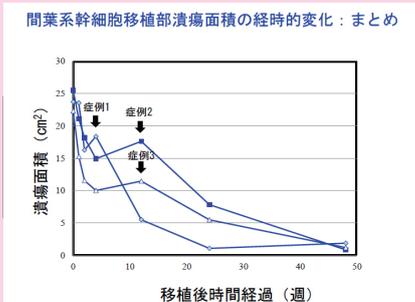
培養した健康成人由来骨髄由来間葉系幹細胞

健康成人家族由来骨髄血を20ml採血し、ドナー由来血清を10%含む培地を用いて培養を実施した。写真には骨髄血より培養された間葉系幹細胞(PO)の写真を示す。

成果と今後の展望について

本臨床研究に参加した劣性栄養障害型表皮水疱症患者3名において、移植前には数年間以上閉鎖したことの無い難治性潰瘍が、いずれも移植後1年までに略閉鎖状態となりました。いずれの患者も、移植後2年目以降も移植部皮膚は非移植部位に比べて良い状態が維持されていました。また、3名中1名では明らかに皮膚基底膜部に不足していたVII型コラーゲンが間葉系幹細胞移植により増加していることが確認され、移植した間葉系幹細胞の治療効果メカニズムの一端が明らかとなりました。

これらの研究成果を基にして、現在我々は、間葉系幹細胞企業製剤を用いた医師主導治験を実施するための準備を進めています。平成29年度に、1年間以上閉鎖していない難治性皮膚潰瘍を持つ表皮水疱症患者を対象とした医師主導治験を開始する予定です。



健康成人家族由来骨髄間葉系幹細胞移植後の潰瘍面積変化

健康成人家族由来骨髄間葉系幹細胞を皮下移植後、過去数年以上閉鎖していなかった難治性皮膚潰瘍は、移植1年後に略閉鎖状態となった。移植潰瘍部には、間葉系幹細胞移植との因果関係が明白な有害事象は生じていない。

表皮水疱症に対する再生医療等製品開発ロードマップ



今後の間葉系幹細胞製剤開発計画

今回の臨床研究成果を受けて、平成29年度より、1年以上閉鎖していない難治性皮膚潰瘍を持つ表皮水疱症患者を対象とした医師主導治験を実施する予定で準備を進めている。

重症心不全に対するiPS細胞由来心筋細胞シート移植の治験を目指した心筋再生治療の実現化研究

ポスター紹介

心臓・血管



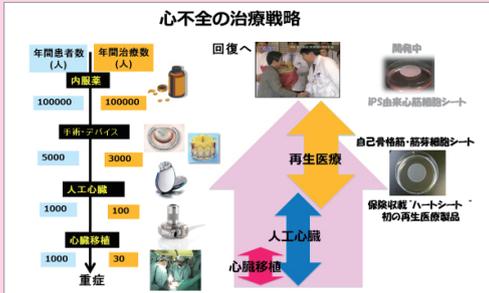
【代表研究者】
大阪大学
医学系研究科

研究科長・教授 澤 芳樹

概要

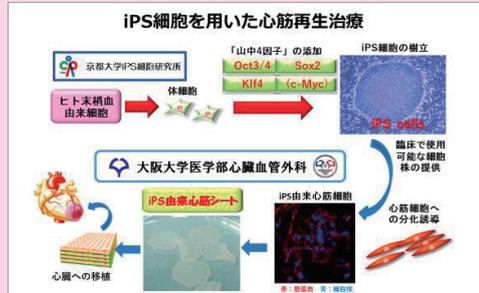
重症心不全は高齢化とともに増加しつつあり、特に末期の一年死亡率は75%とされ、年間約4万3千人が死亡している重篤な病です。

当拠点では、重症心不全の新たな治療として、ヒトiPS細胞から心筋細胞を分化誘導し、細胞シートを作成して、心筋梗塞部位に移植する心筋再生治療を開発しています。すでに動物モデルでiPS心筋細胞シート移植で心機能が改善することを示し、大量のiPS心筋細胞を効率良く培養するシステムを構築し、また、腫瘍の原因となる未分化なiPS細胞を取り除く方法を開発しました。iPS由来心筋細胞シートの有効性と安全性を確保できたことから、臨床への応用が射程に入っています。



心不全治療の選択肢と再生医療の可能性

心不全の最終的な治療法は補助人工心臓や心臓移植ですが、機器の耐久性や、ドナーが少ないことから、一般的治療とはいえない状況です。現在、新たな選択肢として、細胞移植等の再生医療が注目されており、当科ではすでに筋芽細胞シートを開発しました。

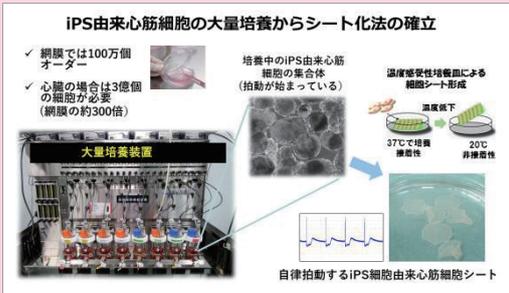


iPS細胞を用いた心筋再生治療プロジェクト

iPS由来心筋細胞の心臓への移植は、死滅した心筋細胞を補充する治療として有望です。当拠点では、京都大学iPS細胞研究所で樹立された臨床で使用可能なiPS細胞から心筋細胞シートを作成し、心臓の障害部位に移植する再生治療を目指しています。

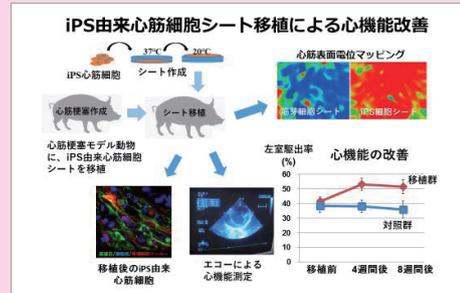
成果と今後の展望について

- 心臓に移植するには3億個という大量の心筋細胞が必要です。当プロジェクトでは、ヒトiPS細胞から、心筋細胞を効率よく、大量に分化誘導する方法を開発しました。
- この細胞をシート化し、心筋梗塞モデル動物に移植すると、心機能が回復することを証明しました。また移植された心筋シートは、ホストの心臓の拍動と同期して収縮弛緩することを、放射光を用いて世界で初めて確認しました。
- 腫瘍の原因となる未分化なiPS細胞を取り除き、安全な移植細胞シートを作る方法を開発しました。
- 重症心不全の患者さんの心臓にiPS細胞由来心筋細胞シートを移植することで、心機能の改善が見込まれ、通常の生活や軽い運動もできるようになると期待されます。



iPS由来心筋細胞の大量培養システムとシート化法

心臓への移植に必要な量のiPS由来心筋細胞を効率よく分化誘導する大量培養システムを開発しました。温度応答性培養液を用いて心筋細胞シートを形成します。iPS由来心筋細胞は自律的に拍動することが示されました。



心筋梗塞モデル動物を用いた有効性の検証

心筋梗塞部位にiPS由来心筋細胞シートを移植し、数カ月間心機能の測定を行った結果、移植した動物では心機能が改善することが示されました。また、移植された細胞はホストの拍動と同期することを、放射光を用いた実験で証明しました。

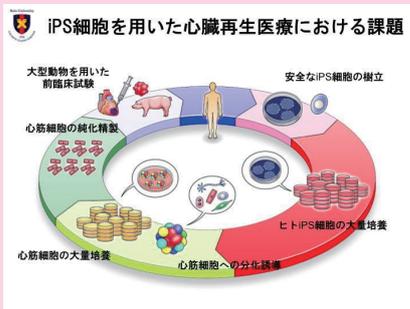
iPS細胞を用いた再生心筋細胞移植による重症心不全治療法の確立

概要



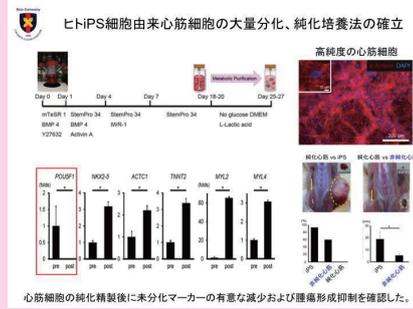
【代表研究者】
慶應義塾大学
医学部
教授 福田 恵一

現在、難治性重症心不全に対しては心臓移植が行われていますが、ドナー不足は本邦だけでなく、世界共通の問題です。再生心筋細胞移植を行うことにより、心臓移植に替わる新規治療法を開発することが本研究の目的です。臨床応用のためには、心不全患者さんの心機能を回復するだけの大量の心筋細胞を作出するシステムを構築する必要があります。そのため、iPS細胞を大量の心筋細胞に分化培養し、効率良く純化精製する必要があります。前臨床試験として大型動物を用いて再生心筋細胞の安全性、有効性を確認した後に患者さんへの治療を行いません。



心臓再生医療における課題

心臓再生医療の具現化のためには解決すべき課題があります。安全なiPS細胞の樹立、大量培養、心筋細胞への分化培養、純化精製、大型動物を用いた前臨床試験が必須のステップです。

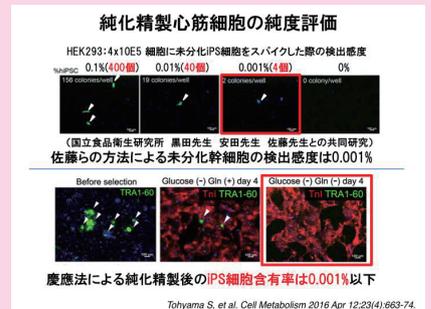
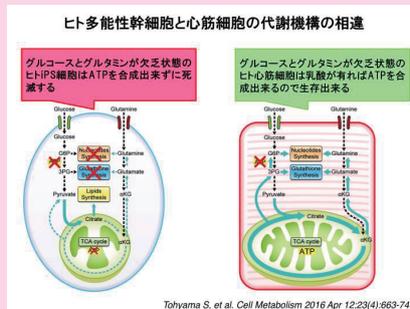
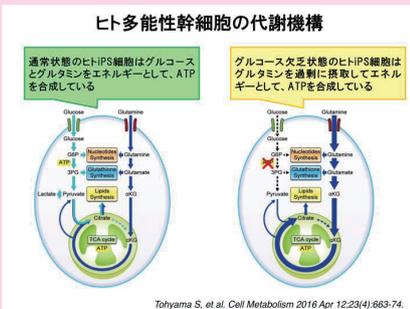


大量心筋細胞の純化精製法の確立

代表的な心筋細胞の大量培養法に回転浮遊培養法があります。大量培養後に含まれる心筋細胞には未分化iPS細胞が少なからず残存し、腫瘍形成の原因となります。無ブドウ糖乳酸培地により純化精製することで心筋細胞を大量に作出することに成功しました。
(Stem Cells Transl Med. 2014 Dec;3(12):1473-83.)

成果と今後の展望について

慶應義塾大学医学部循環器内科では無ブドウ糖無グルタミン、乳酸添加培地を用いて世界で初めてヒトiPS細胞から分化した再生心筋細胞の効率的な純化精製に成功しました。また、安全なiPS細胞の樹立法および未分化iPS細胞の培養液の開発に成功しました。さらに、十分な再生心筋細胞を獲得するために心筋細胞の大量培養法を確立しました。生体内へ移植された際のiPS細胞の腫瘍形成の有無をみることは临床上重要であり、iPS細胞由来の心筋細胞を移植した際に腫瘍形成をおこさないかを長期的に観察する必要があります。さらに、心筋梗塞モデルに純度の高い再生心筋細胞を移植することで治療法の安全性と有効性を確認し、ヒトへの臨床応用を目指します。



無ブドウ糖無グルタミン、乳酸添加培地を用いた再生心筋細胞の純化精製

ES/iPS細胞は多分化能を持つが故に移植されると腫瘍形成の危険があります。ヒトES/iPS細胞はエネルギーの生成を解糖系とグルタミン酸化に大きく依存し、心筋細胞はピルビン酸を利用してTCA回路によりATPを効率よく生成する性質を利用して無ブドウ糖無グルタミン、乳酸添加培地により効率的に大量の心筋細胞を純化精製することに成功しました。

(Tohyama S, et al. Cell Metabolism 2016 Apr 12;23(4):663-74.)

iPS細胞を用いた遺伝性心筋疾患の病態解明および治療法開発

ポスター紹介

心臓・血管



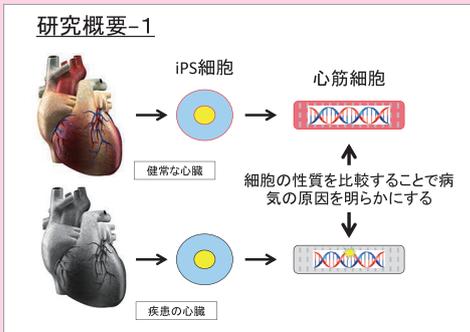
【代表研究者】
東京大学
医学部
教授 小室 一成

概要

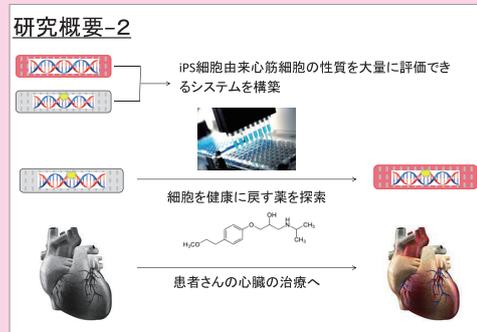
医学の進歩により様々な心臓病の治療法が開発されてきましたが、いまだに病気の詳細が不明で治療法のない心臓の難病が存在します。

心筋症や**遺伝性不整脈**は心臓の働きが悪くなる病気(心不全)や重篤な不整脈を引き起こす心臓の難病です。患者さんから心臓の筋肉の細胞(心筋細胞)を試料として得ることは困難であり、これまでは患者さんの心臓で起こっている異常を詳細に調べることが不可能でした。

私達はこの研究で、患者さんから作ったiPS細胞を心筋細胞へと変化させて詳しく調べることで、患者さんの心筋細胞で起こっている異常を明らかにするとともに、画期的な治療薬を開発しています。



患者さんからiPS細胞を作り、心筋細胞へと変化させた後に性質を解析することで病気の原因を明らかにします。

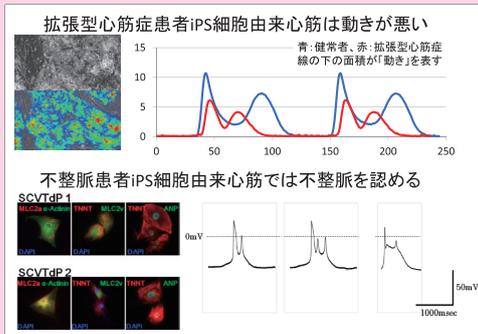


患者さんからiPS細胞を作り、心筋細胞へと変化させた後に「薬の種」を作用させ、患者さんの心筋細胞で認められる異常を正常に戻す薬を開発します。

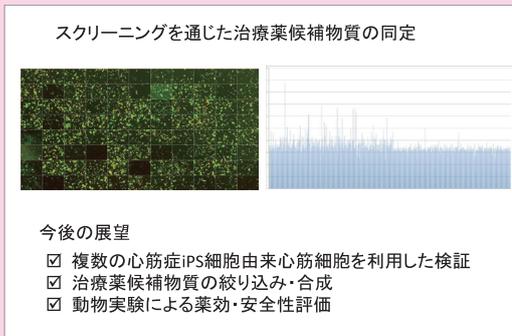
成果と今後の展望について

私達はこれまで、40名を超える心筋症や遺伝性不整脈の患者さんからiPS細胞を作り、心筋細胞へと変化させて詳しく調べてきました。その結果、患者さんのiPS細胞を変化させた心筋細胞は、患者さんの心臓と同じ異常を示すことが明らかになってきています。また、患者さんのiPS細胞を変化させた心筋細胞の異常を簡単に評価するシステムを作り、大学等研究機関や製薬企業が保有する多くの「薬の種(化合物ライブラリー)」の中から新しい治療薬につながる物質を探索しています。

今後は、化合物ライブラリーの中から見つかった物質の中から、多くの心筋症患者さんに効果を発揮するような物質を絞りこみ、さらに患者さんに投与した時に副作用なく治療効果を発揮するような改良を加えることで、病気に苦しむ患者さんの福音となるような新しい治療薬の開発を進めていく予定です。



現在までに心筋症の患者さん35名、遺伝性不整脈の患者さん9名からiPS細胞を作り、拡張型心筋症患者iPS細胞由来心筋は動きが悪いこと、不整脈患者iPS細胞由来心筋は不整脈を起こしやすいことなどを見つけています。



心筋症患者iPS細胞由来心筋細胞を利用した化合物ライブラリーのスクリーニングを行い、治療薬の候補となる物質を見つけます。候補となる物質を絞り込むとともに様々な変化を加えることで、治療効果が高く、副作用の少ない治療薬の開発を進めます。

グレリン徐放性心臓内幹細胞移植による小児拡張型心筋症に対するハイブリッド再生医療の臨床研究

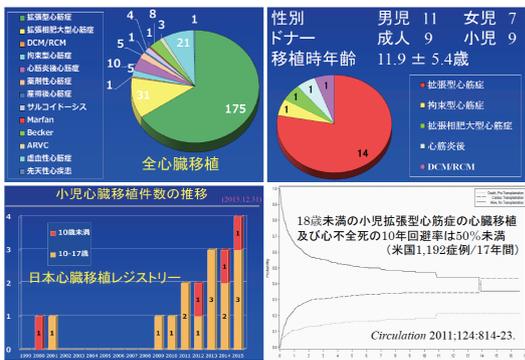


【代表研究者】
岡山大学病院
新医療研究開発センター
教授 王 英正

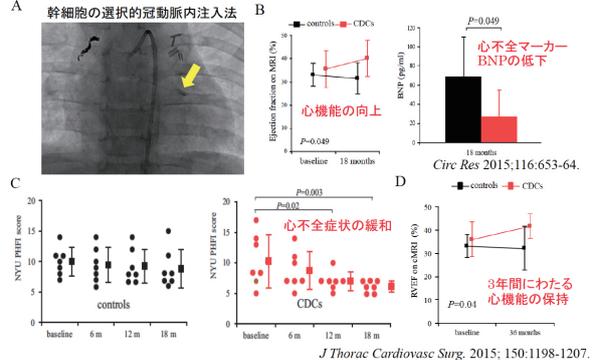
概要

近年の研究により、心臓内幹細胞は成長ホルモン放出ホルモンにより自己増殖性と生存が制御されていることが報告され、特に小児心臓内幹細胞は成長ホルモン放出ホルモンの一つであるグレリンの発現量が高いことが知られています。一方、我々のこれまでの研究により、小児心不全疾患に対する心臓内幹細胞による心筋再生医療法を報告し、適応拡大に向けた研究開発を進めています。本研究では、血管内投与可能な生体吸収性ハイドロゲルであるMedGel(PI5)を用いて、変性した心筋組織部位に足場を形成し、局所的にグレリンを心筋組織内徐放させることで移植細胞の生着性と治療有効性を向上させ、小児拡張型心筋症の治療に用いることができる安全で有効な再生医療法を開発します。

我が国での心臓移植事業の現状と小児特発性拡張型心筋症の予後



世界初の小児心不全に対する細胞治療法のTICAP第1相臨床研究(2011-2013年)



成果と今後の展望について

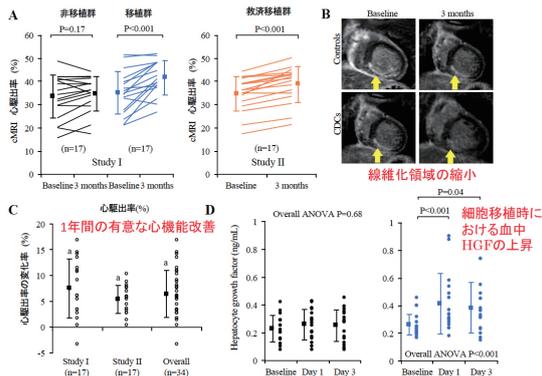
これまでの成果

2011から2016年にかけて岡山大学病院では、機能的単心室症による小児心不全に対して、心臓内幹細胞の自家移植療法の安全性を確認する第1相臨床研究と有効性を検証する第2相臨床研究を実施し報告してきました。本研究では、移植する幹細胞にグレリン徐放を組み合わせることで、細胞機能を向上させ、前臨床研究として、大型動物を用いた心筋梗塞モデルや拡張型心筋症モデルにおける治療安全性と有効性を確認することができました。

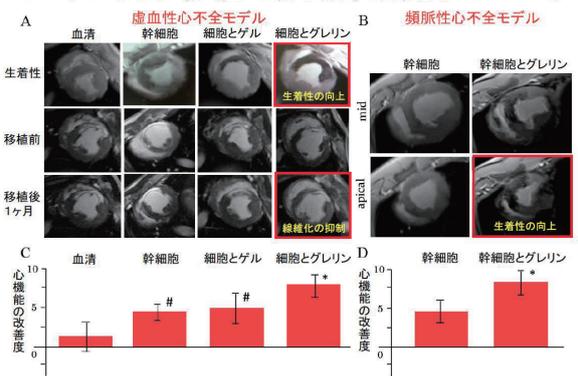
今後の展望

本グレリン徐放性心臓内幹細胞自家移植療法による小児拡張型心筋症への臨床実用化に向けて、医師主導第1相臨床研究ならびに臨床治験を踏まえ、保険適応となる標準医療化を目指します。

小児心不全に対する細胞治療法のランダム化PERSEUS第2相臨床研究(2013-2016年)



グレリン徐放性Medgelと心臓内幹細胞のハイブリッド移植の非臨床研究(2015~)



iPS細胞を用いた代謝性臓器の創出技術開発拠点

ポスター紹介

肝臓



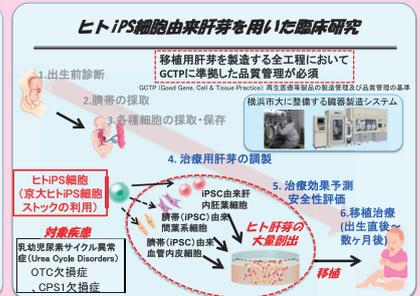
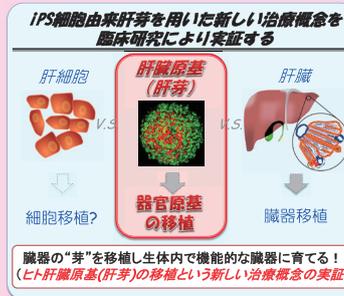
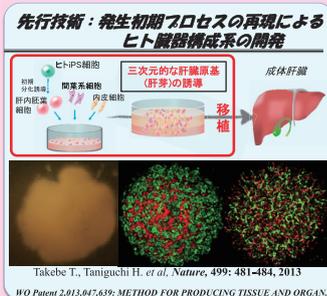
【代表研究者】
横浜市立大学大学院
医学研究科
教授 谷口 英樹

概要

肝不全は致死的な病態で、肝臓移植のみが唯一の救命手段です。しかしながら、世界的にドナー臓器の不足が問題となっており、iPS細胞から治療用ヒト臓器を人為的に創出するための技術開発が喫緊の課題となっています。

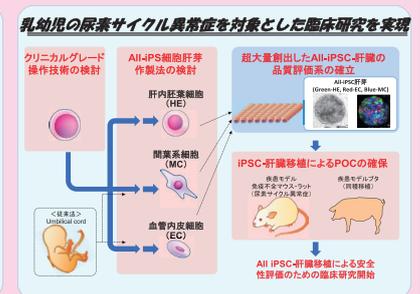
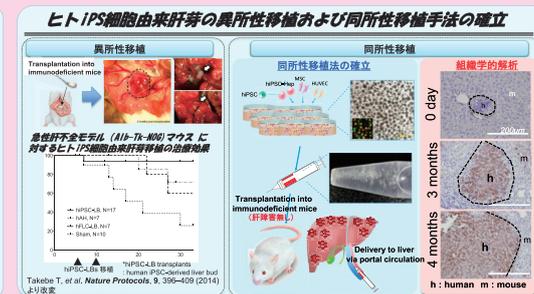
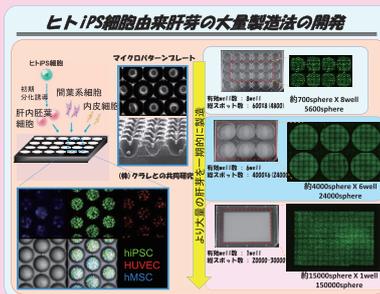
これまでにヒトiPS細胞から肝臓原基(肝芽)の創出を可能とする革新的な三次元培養技術を確立してきました(*Nature*, 499, 481-484 (2013))。

本拠点では、肝疾患を対象とした臨床応用を目指し、前臨床研究のための臨床グレードの移植用ヒトiPS細胞由来肝芽の大量調製法の構築、最適な移植操作技術の確立、POC(Proof of Concept)の取得、中型動物での機能性評価等を進めています。



成果

これまでに特殊な培養基材を用いることにより、小型で均質なヒト肝芽の一次的に大量製造することに成功しました。一方、移植操作技術の最適化を目指し、免疫不全動物へのさまざまな移植操作を検討しています(*Nature Protocols*, 9, 396-409 (2014))。さらに、肝芽作製に必要な3種類の細胞材料の品質の標準化を目指し、すべてをヒトiPS細胞から調製したAll-iPS細胞由来肝芽の作製プロトコルの検討を進めています。



今後の展望について

ヒト肝臓の創出技術を再生医療へ応用するために、均一性と安全性を担保しながら、大量に、かつ、低コストで、iPS細胞からヒト肝臓(iPSC肝臓)を創出可能な製造工程を産学連携体制で構築することを目標とします。さらに、ヒトiPS細胞由来肝芽移植の安全性および有効性を評価することを目標として、代謝性肝疾患(OTC欠損症、CPS1欠損症等)を対象とした臨床研究の早期実現を目指します。



培養ヒト骨髄細胞を用いた低侵襲肝臓再生療法の開発 ～再生医療の実現化ハイウェイ(課題A)～



【代表研究者】

山口大学
大学院医学系研究科
教授 坂井田 功

概要

わが国には約30万人の肝硬変の患者さんがいます。進行した肝硬変では肝臓の再生力が低下し、栄養素の代謝や合成、解毒などの役割が果たせない重篤な病状になります(非代償性肝硬変)。肝移植が唯一の根治療法とされていますが、ドナー不足や拒絶反応などの問題があり、これらを補う肝臓再生療法が求められています。これを受けて山口大学では、患者さん自身の骨髄細胞を採取し、洗浄・濃縮して点滴投与する「自己骨髄細胞投与療法」を開発し、その臨床的有効性を明らかにしてきました(2013年6月、先進医療Bに承認)。

今回のプロジェクトでは、この技術を発展させ、「身体への負担がより少ない肝臓再生療法」を開発し、安全性評価目的の臨床研究を実施しています。

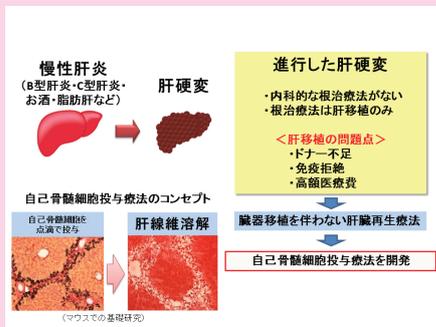


図1. 進行した肝硬変を対象にした「自己骨髄細胞投与療法」の開発

肝移植の問題点を補う治療法を確立するため、自己骨髄細胞に着目しました。臨床研究で、骨髄細胞の投与により肝硬変の症状が改善することが明らかになっています。

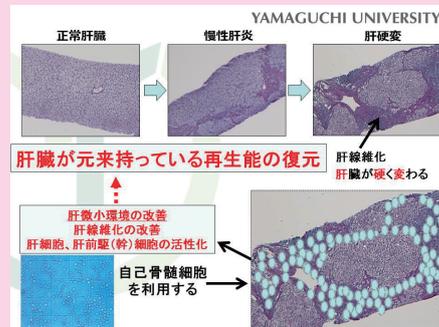


図2. 自己骨髄細胞を用いた肝臓再生療法の作用機序
これまでの動物実験により、投与した骨髄細胞が肝臓に生着し、肝臓を硬くしている線維を減少させることで、肝臓の再生が促され、肝機能が回復することがわかっています。

成果と今後の展望について

全身麻酔が困難なために自己骨髄細胞投与療法が実施できない進行した肝硬変症の患者さんを対象に、低侵襲な肝臓再生療法を開発しました。局所麻酔下に少量の骨髄液を採取し、肝硬変の改善効果がある骨髄間葉系幹細胞を体外で培養増殖し、これを点滴で再び投与する治療法です。現在、再生医療等の安全性の確保等に関する法律に則り、安全性を評価するための臨床研究を行っています。これまで4例に細胞投与を実施しましたが、細胞投与による副作用は認めていません(図3)。

また、中大型動物モデルの検討から、細胞投与経路として肝動脈投与がより有効であることがわかりました。そこで、培養自己骨髄間葉系幹細胞を肝動脈から投与する新たな臨床研究の実施を計画しています(図4)。

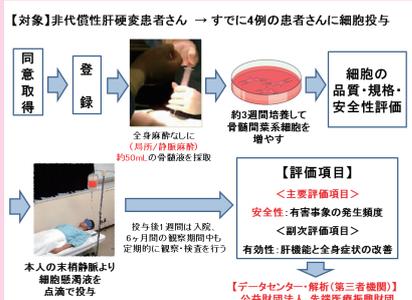


図3. 現在実施中の臨床研究

本臨床研究は、自己骨髄細胞投与療法が適応外となる進行した肝硬変患者さん(肝硬変の成因は不問)を対象に、投与後6ヶ月間の観察期間を設け、主に安全性の評価を目的として実施しています。

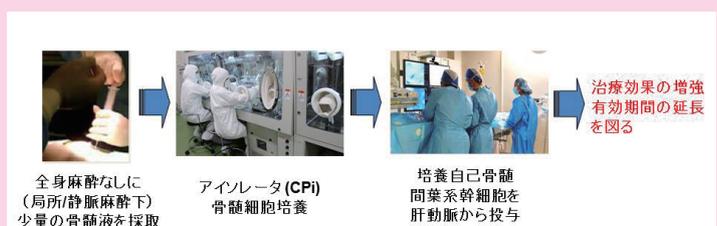


図4. 現在計画中の臨床研究

中大型動物を用いた肝線維化評価モデルを独自に確立しました。肝硬変になった中大型動物に、培養自己骨髄間葉系幹細胞を末梢静脈または肝動脈から投与し、その効果を比較したところ、肝動脈投与の有用性が確認されました。そこで、培養自己骨髄間葉系幹細胞を肝動脈から投与する新たな臨床研究の実施を計画しています。

重症高アンモニア血症を生じる先天性代謝異常症に対するヒト胚性幹(ES)細胞製剤に関する臨床研究

概要

ES細胞はからだの中のすべての細胞になれる能力を持っています。そこで、ヒトES細胞から肝臓の働きを持つ細胞を作り出し、患者さんの治療を行うことを計画しました。対象は高アンモニア血症を生じる小児先天性代謝異常症です。この病気の赤ちゃんは、肝臓移植によって治療がなされます。しかし、肝臓移植手術を行うことが困難な場合があります。そうした場合の橋渡しの治療法として、ES細胞から作製した肝臓の働きを持つ細胞の移植治療に着目しました。



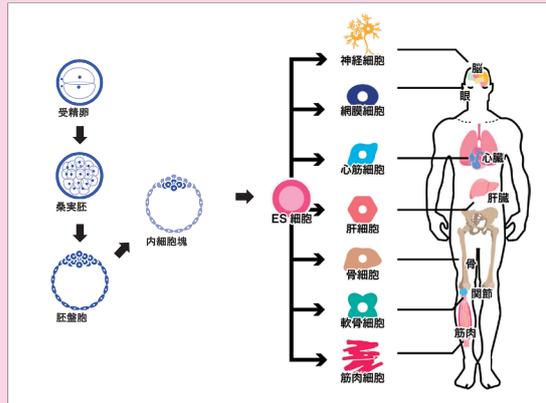
【代表研究者】

国立成育医療研究センター
再生医療センター
センター長 梅澤 明弘



【プロジェクトマネージャー】

国立成育医療研究センター
再生医療センター
肝細胞移植研究室長
絵野沢 伸

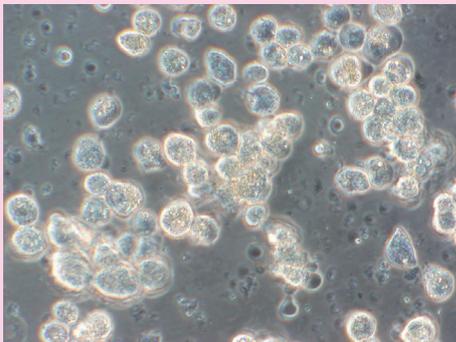


ES細胞とは

ヒトES細胞は、からだのすべての臓器や組織の細胞になりうる能力を持っています。この力を利用して、現在、世界中で新しい治療法「再生医療」を進めようとしています。

成果と今後の展望について

平成25年8月と平成26年12月には先行研究となるヒト肝細胞移植治療が国立成育医療研究センターで実施され、生体肝移植に至るまでの橋渡し治療としての役割を果たしうる良好な結果が得られました。肝細胞移植の有効性を踏まえ、ES細胞由来肝細胞を用いた臨床試験への到達を目指しています。



移植した肝細胞



肝細胞移植：小さな赤ちゃんに対しても低侵襲で安全に施行できます。

高アンモニア血症を生じる先天代謝異常症に対する細胞治療

体内で生じたアンモニアを解毒する機能が働かない生後11日の新生児に対して、平成25年8月に日本で初めて第三者の肝細胞を移植する治療を国立成育医療研究センターが行いました。また、2例目が平成26年12月に行われました。その後、この子らは無事に生体肝移植を受け、現在健やかに成育しています。本研究は第三者の肝細胞に代わる細胞をES細胞から製造しようとするものです。

C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に対するG-CSF動員自家末梢血CD34陽性細胞の経肝動脈投与に関する臨床研究



【代表研究者】
久留米大学
医学部内科学講座
消化器内科部門
教授 鳥村 拓司

概要

本研究は、C型肝炎ウイルスに起因する非代償性肝硬変の患者様を対象としています。現在日本には約30万人の肝硬変患者がいると推定されていますが、その成因は肝炎ウイルスによるものが多く、約70%がC型肝炎ウイルス感染によるものです。現在、飲み薬による抗ウイルス治療が積極的に行われていますが、治療対象の患者は代償性肝硬変までの患者であり、すべての患者が対象ではありません。これらの治療が無効あるいは行うことができない患者は肝細胞癌、肝不全へと進行していく確率は高く、これらの患者に対して十分な対策を講じることが急務です。私たちが考案する治療法は、患者様自身の血液中にある血管を作り出す細胞（自家末梢血CD34陽性細胞）をとりだし、肝臓に移植することで血管を再生し、肝硬変を治療することを目標としています。CD34陽性細胞は、骨髄や血液中に存在する未分化な細胞で、血流障害を起こした臓器や組織に移植されると、血管を形成する細胞になる能力があると考えられています。

成果と今後の展望について

この治療法による肝硬変の改善については、いくつかの研究が行われており、動物実験や患者様を対象とした研究で、新たな血管が作られることにより肝硬変の進行を抑え、肝機能の改善、腹水や浮腫が改善する可能性が報告されています。

この治療法について、今年度は、再生医療等安全性確保法の施行に合わせて必要な法的手続き、審査を受け、平成29年2月までに再生医療等提供計画の厚生労働省への届出を行う予定です。今後は、機関内倫理委員会の承認を得るための手続きを行って参ります。また、本臨床研究を先進医療にて行うことを検討していることより、先進医療会議に諮る予定です。

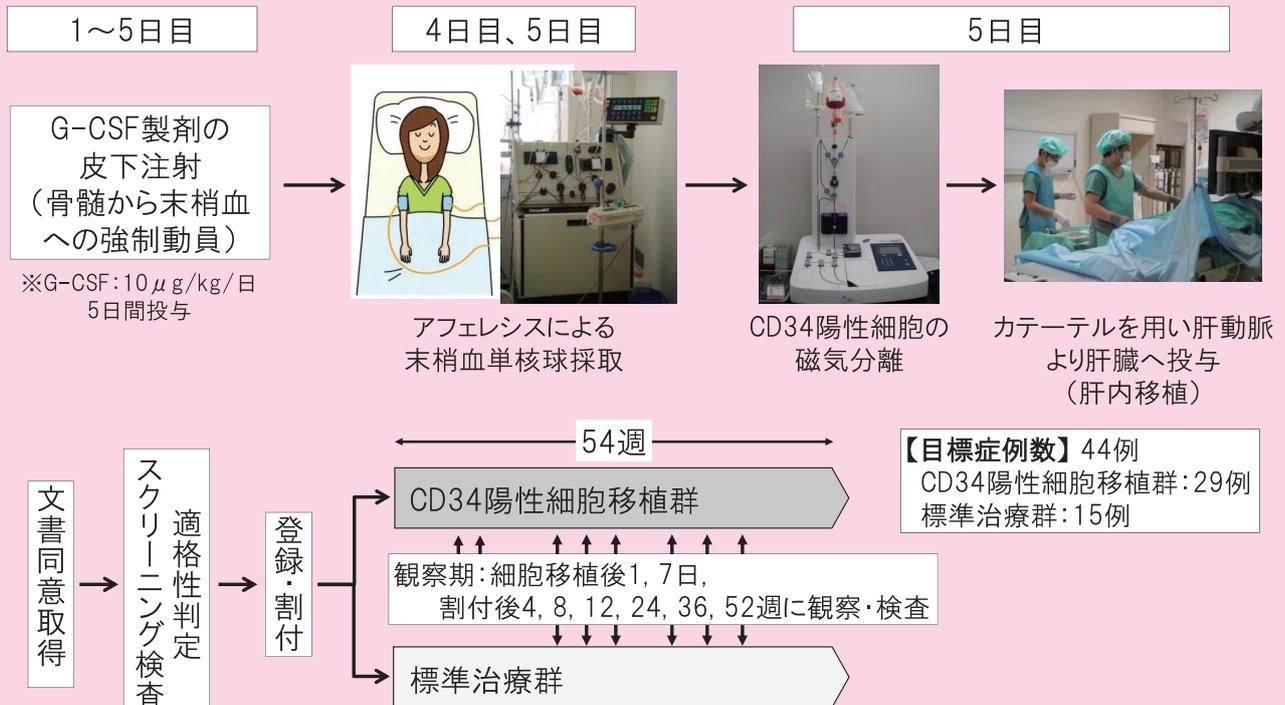


図1 自家末梢血CD34陽性細胞の経肝動脈投与による肝再生療法

臨床研究内容を示します。文書同意取得後、スクリーニング検査を行います。研究に参加できると判断された場合には、登録を行い「細胞移植群」または「標準治療群」のいずれかに割付られます（細胞移植群：標準治療群=2:1）。細胞移植群の場合、標準治療に加えて細胞移植治療を行い、54週間経過観察致します。

培養腸上皮幹細胞による炎症性腸疾患に対する 粘膜再生治療の開発



国立大学法人
東京医科歯科大学



ポスター紹介

腸・腎・痔



【代表研究者】

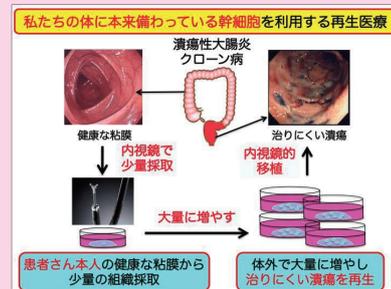
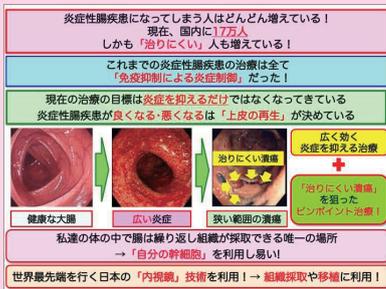
東京医科歯科大学
大学院医歯学総合研究科
教授 渡辺 守

概要

本拠点では腸の難病である炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎・クローン病)に対し、腸上皮幹細胞の培養・移植技術、並びに消化管内視鏡による治療技術を統合した腸上皮再生治療の開発を目指します。

炎症性腸疾患は国内に22万人を超える患者がおり、今なお増加しています。この病気の治療には腸上皮の再生が極めて重要であり、腸上皮を速やかに再生できる治療法の開発が重要な課題となっています。

本拠点では「治りにくい潰瘍」のために繰り返し病気が悪化してしまう炎症性腸疾患の患者さんの治療に役立つ「粘膜再生治療」を開発したいと考えています。



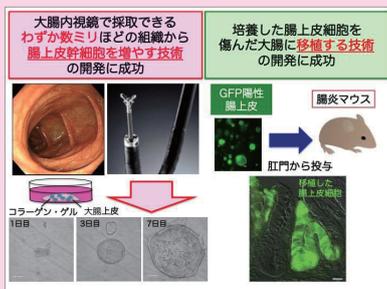
「治りにくい」炎症性腸疾患の治療には「上皮の再生」が必要
治りにくい炎症性腸疾患の患者さんでは腸の上皮が治りきらずに「潰瘍」が残ります。このような潰瘍が残っていると、一度病状が良くなって
も直ぐにまた悪くなってしまうことが示されています。

「治りにくい潰瘍」を自身の幹細胞を使って治す治療法の開発
私達が開発した技術を基に、「治りにくい潰瘍」に悩む患者さん自身の健康な腸粘膜から小さな組織を採取し、これを体外で大量に増やし、「治りにくい潰瘍」に移植することによって腸粘膜を再生したいと考えています。

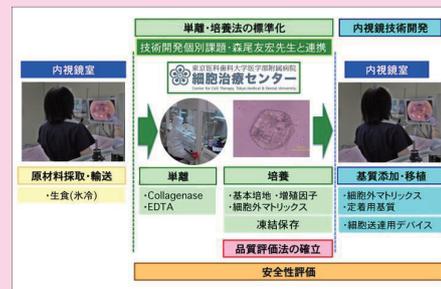
成果と今後の展望について

本拠点ではこれまでに1)わずか数ミリの腸組織を内視鏡を用いて採取し、これより腸上皮幹細胞を取り出し増やす技術、2)培養した腸上皮を傷んだ大腸に移植し定着させる技術の開発に取り組んできました。いずれも動物を用いた研究では既に成功しており、患者さんより採取した小さな組織から腸上皮幹細胞を取り出し、安全性の高い細胞として効率良く増やすことにも成功しています。

今後は、1) より効率よく安全な移植用の細胞を増やす技術、および2) 内視鏡を使って治りにくい潰瘍に効率良く幹細胞を届け定着させる技術の開発を進め、炎症性腸疾患の患者さんを対象に実際の治療を開始することを目指します。



微小な腸組織から腸上皮幹細胞を増やし、傷んだ大腸に移植する技術の開発に成功
腸上皮は体外で増やすことは不可能とされてきました。本拠点では腸上皮幹細胞を体外で増やすだけでなく、これを傷んだ大腸に移植して定着させる技術の開発に世界で初めて成功しました。



安全性を確保した、内視鏡による腸上皮幹細胞移植法の実施に向けた研究開発の取り組み
安全性の高い移植用腸上皮幹細胞を十分な数まで増やし、治療が必要な場所まで効率よく安全に送り届けるため、培養法の工夫や新しい内視鏡技術の開発を行っています。

iPS細胞を基盤とする次世代型膵島移植療法開発拠点



【代表研究者】
東京大学
発生・再生研究分野
教授 宮島 篤

概要

インスリン依存性の糖尿病に対する根治的な治療法として、膵島移植法が確立しています。しかし、絶対的なドナー不足、免疫抑制剤の使用による副作用のリスク、高額医療費等の重大な問題があり、普及に至っていません。

そこで本拠点では、iPS細胞を分化誘導することで、培養皿上に膵島を作成、培養可能なシステムを開発しました。この技術を基に、膵島大量調製法の開発を行うとともに、膵島を免疫隔離膜で包んで移植することで免疫抑制剤を不要とする移植法の開発を技術開発期間で行いました。本格実施期間には、臨床応用に向けて膵島を大量に調製する体制の整備と、iPS細胞由来膵島の有効性・安全性の評価を行っており、早期の臨床試験への展開を目指しています。



膵島移植を目指すiPS細胞研究
ヒトiPS細胞から膵島を大量に分化誘導し、移植治療に応用するシステムを開発しています。

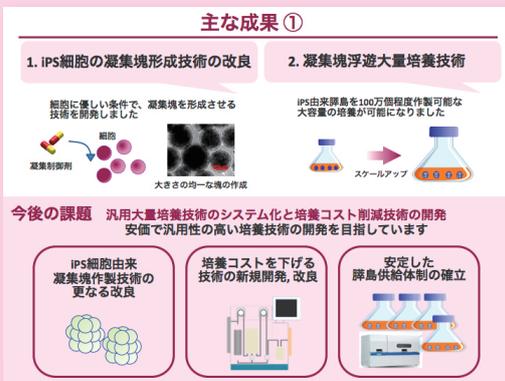


本拠点における研究の流れ
複数の研究施設が役割を分担して、iPS細胞から大量に膵島を作り、その機能と安全性を評価しています

成果と今後の展望について

これまでに本拠点では、ヒトiPS細胞からインスリンを産生するβ細胞を含む機能的な膵島を培養する系のスケールアップに成功しています。この方法では、細胞に特殊な凝集抑制剤を加えることで均一な大きさの細胞塊を作製し、従来法よりも効率的な作製が可能になりました。

また、膵島移植では、免疫系による移植膵島の破壊を防ぐための免疫抑制剤の副作用が大きな問題ですが、我々は移植膵島を免疫系から保護する免疫細胞隔離ファイバーを使ったiPS細胞由来膵島の移植法を開発しています。さらに、iPS膵島の機能を確認するためのマーモセット糖尿病モデルを確立しました。これらの研究を引き続き強力に推進して、臨床応用の早期実現を目指します。



成果① 新しい培養系の確立と大量培養技術の確立
これまでの平面培養系よりも効率的かつ大量に膵島を調製する浮遊培養システムを確立しました。今後はこの系をさらに改良し、臨床応用に適したシステムを構築します。



成果② 免疫隔離膜の改良と霊長類モデルにおける機能評価
技術開発期間では、予定していた培養系の開発、免疫細胞隔離膜を使用した糖尿病マーモセットモデルへの移植を行いました。現在、臨床応用に必要な研究を進めています。

クローン病に対する羊膜由来間葉系幹細胞のfirst-in-human臨床試験

ポスター紹介

腸・腎・膀胱

概要



【代表研究者】
北海道大学
医学部
准教授 大西 俊介

間葉系幹細胞(MSC)は骨髄など多くの組織に存在し、新しい再生医療材料として注目されています。最近、MSCの抗炎症作用が明らかとなり、骨髄移植後などに発症する移植片対宿主病(GVHD)に対して健常人ドナーからの骨髄由来MSCが国内でも臨床応用されています。本研究では、出産時に廃棄される羊膜に着目して、羊膜からMSCの分離・培養に成功し、炎症性腸疾患モデルの症状や大腸の炎症所見が、ヒト羊膜由来MSCの静注によって改善することを確認できたことから、クローン病の患者さんに対し、羊膜由来MSCの静脈内投与による安全性および忍容性の評価を行うことを目的としています。

縦走潰瘍

消化管狭窄

- ✓ クローン病は特定疾患に指定されており、しばしば治療に難渋します。
- ✓ バイオ医薬品(抗TNF-α抗体)の登場により、治療法が大きく変わりました。
- ✓ しかしながら、クローン病の約1/3で効果がありません。
- ✓ 効いたとしても、その約1/3は途中で効かなくなります。
- ✓ その場合、投与量を増やしたり、免疫調節薬との併用が行われています。
- ✓ 従いまして、新規治療法の開発が望まれています。

帝王切開時に羊膜を採取

羊膜上皮

特長

- ・ 侵襲性なし
- ・ 低い倫理的問題
- ・ 低い製造コスト
- ・ 幹細胞数の多さ
- ・ 胎児由来(若い)
- ・ 大量培養が容易
- ・ 国産原材料

羊膜MSCのみを分離

酵素処理して培養

培養羊膜MSC

クローン病の現状と問題点

クローン病は消化管に炎症を起こす原因不明の病気で、若い患者さんが多く、治療がうまくいかないと下血や腹痛が悪化したり、消化管が狭窄して手術が必要になったりします。

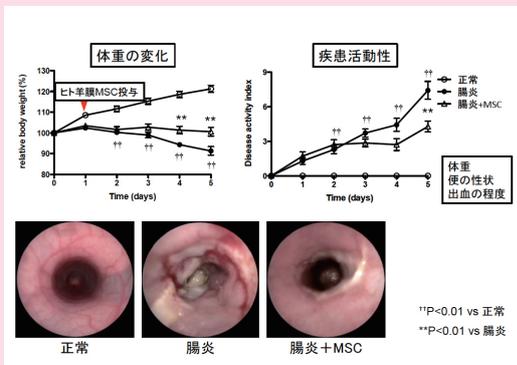
ヒト羊膜由来MSCの分離・培養法の確立

私たちは出産時に通常は廃棄されてしまう胎児付属物の羊膜に着目し、羊膜から簡便かつ大量にMSCを分離・培養する方法を確立しました。

成果と今後の展望について

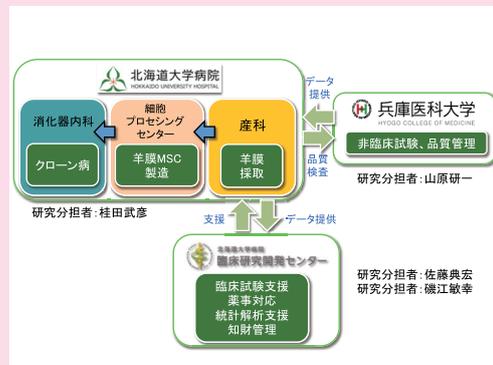
動物実験でヒト羊膜由来MSCの効果が明らかになったことから、世界初の医師主導治験を行うべく準備を進めています。

すでに北海道大学においてGMP下での細胞製造体制は確立し、細胞の品質や非臨床安全性試験、臨床試験プロトコールについても独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)との面談を重ねて実施しており、平成29年度に医師主導治験を開始する予定です。



炎症性腸疾患モデルに対するヒト羊膜由来MSCの効果

ヒト羊膜由来MSCはラット重症腸炎の病態を改善しました。下痢・脱水による体重減少が抑えられ、疾患活動性が低下し、腸の粘膜もきれいになりました。



本研究開発体制

北海道大学病院において帝王切開時に羊膜をいただき、細胞プロセッシングセンターで細胞製剤を製造し、クローン病の患者さんに投与して安全性と忍容性を評価する予定です。

男性腹圧性尿失禁に対する低侵襲再生治療のための、自己ヒト皮下脂肪組織由来再生（幹）細胞分離用医療機器の開発研究

概要



【代表研究者】
名古屋大学
医学部
教授 後藤 百万

腹圧性尿失禁とは、尿が漏れないように尿道を締める筋肉（尿道括約筋）が障害され、笑ったり、くしゃみをした時など腹圧がかかると尿が漏れる病気です。女性で600万人、男性でも80万人の患者さんが罹患しています。尿失禁は生命に直接かわることはまれですが、日常生活の大きな支障となり低侵襲の治療開発が喫緊の課題です。私達は、自己の腹部皮下脂肪を吸引し、脂肪から体外培養することなく分離装置(Celution system)により脂肪由来再生(幹)細胞を分離して、尿道から内視鏡で括約筋と尿道粘膜下に注入することにより括約筋を再生する治療を行っています。現在、男性の腹圧性尿失禁に対して本分離装置の薬事承認と本治療の保険収載を目指して医師主導治験を行っています。



自己脂肪組織由来再生（幹）細胞の傍尿道注入

腹部から脂肪を吸引し、Celutionシステムにより脂肪由来再生細胞(ADRCs)を分離・採取して傍尿道に投与します。本法は細胞の培養工程が不要で、全治療が3時間程度で終了します。

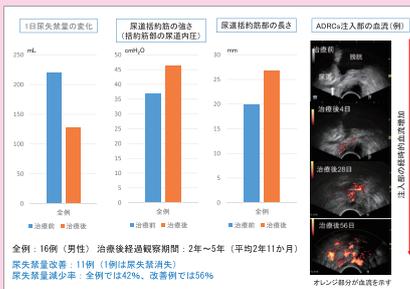


低侵襲な手技：脂肪組織の吸引とADRCsの投与

腹部皮下から針を刺して、注射器で約250gの脂肪を採取します。脂肪から分離したADRCsおよびADRCsと混合した脂肪を、経尿道的にそれぞれ括約筋と尿道粘膜下に投与すると、開いた尿道括約筋が閉鎖します。

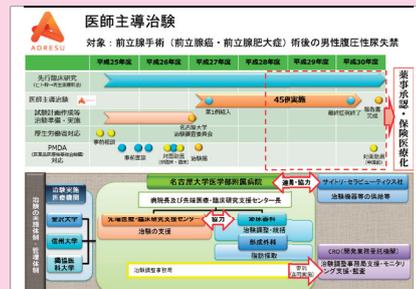
成果と今後の展望について

本治療は、脂肪由来幹細胞を用いた腹圧性尿失禁に対する世界初の再生治療です。先行臨床研究では男性16例（前立腺癌や前立腺肥大症の手術後）、女性4例の腹圧性尿失禁患者に本治療を行いました。尿道括約筋機能が改善することにより尿失禁量が減少しましたが、3例（男性1例、女性2例）では尿失禁が消失しています。また、重篤な有害事象は全例で認められませんでした。先行臨床研究で本治療の安全性と有効性が確認されたため、PMDA(医薬品医療機器総合機構)に届出を提出し、まずは男性尿失禁患者を対象とした医師主導治験を開始し、本機器の薬事承認と本治療の保険医療化を目指しています。



先行臨床研究での男性患者16例の治療成績

男性患者16例中11例で尿失禁量が減少し、1例では尿失禁が消失しました。括約筋機能の改善には、ADRCsの平滑筋への分化（基礎実験で確認）、血流の増加、尿道抵抗の増大が関与すると考えています。



医師主導治験と今後の展望

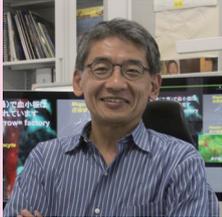
平成27年から開始した医師主導治験では、平成28年11月時点で20例が治療されていますが、平成29年までに45例を実施し、平成30年までに治験を完遂して、世界初の本再生治療を保険医療化することを目指しています。

● **IPS細胞技術を基盤とする血小板製剤の開発と臨床試験**
 ● **同種血小板輸血製剤の上市に向けた開発**

ポスター紹介

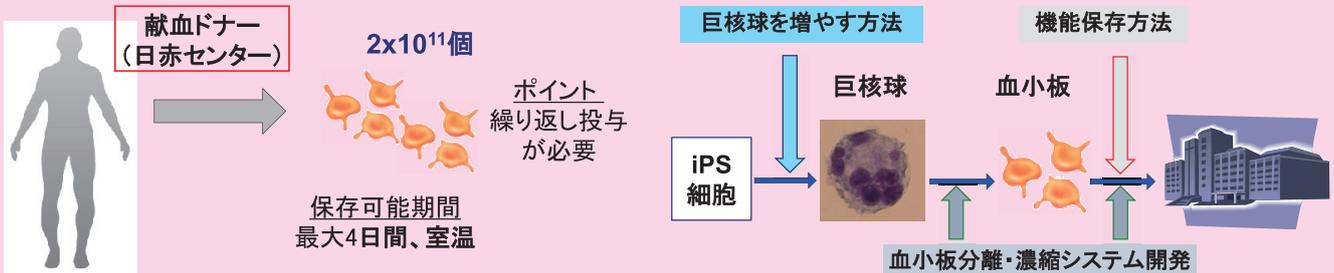
血小板

概要



【代表研究者】
 京都大学
 iPS細胞研究所
 教授 江藤 浩之

- 多くの患者さまが血小板輸血を必要としながら、少子高齢化に伴う将来的なドナー不足が懸念されます。そこで私たちは、iPS細胞を用いた血小板製剤を開発して問題の解消を目指しています。この方法には次のような利点があります。
 - 1) ドナーに左右されない血小板の安定供給が可能。
 - 2) まれな血小板型にも対応できる。
 - 3) 病原体が混入するリスクが小さい。
- 本プログラムでは、iPS細胞から作製した血小板を用いて、適合する血小板がえられない患者さまの自家輸血および全ての患者さんに向けた同種輸血の臨床試験の実施を目標に研究と準備を行っています。



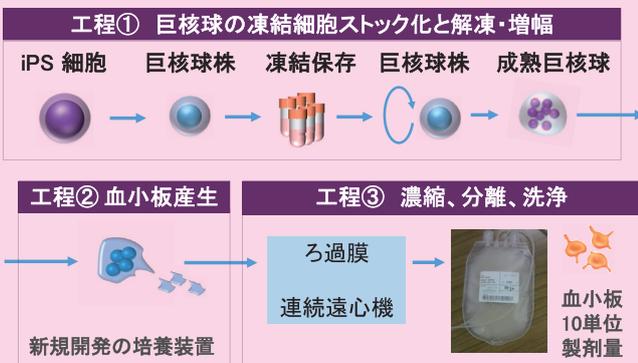
大量にしかも繰り返し使用する血小板輸血製剤
 血小板製剤は保存期間が短く、また繰り返し必要なことが多く、供給不足に陥りやすい製剤です。中には自分と同じ血小板型しか受け付けない場合もあり、そうなると供給不足のリスクは更に高まります。

私たちが取り組んでいる課題
 「巨核球(血小板産生細胞)の増幅」、「血小板の機能保持」、「血小板の分離・濃縮装置」の研究開発を行い、現在の輸血製剤と同等以上の血小板を製造し、臨床試験を経て将来的に上市することを目指しています。

成果と今後の展望について

私たちは、研究課題の成果から、血小板を製造する工程を決定しました。「巨核球の増幅」では、無限近く増殖する巨核球株をiPS細胞から作りました。凍結保存した巨核球株は、必要に応じて解凍して増殖させ、次いで成熟して血小板を放出させられます。「血小板の機能保持」では、血小板の機能を落とす酵素を阻害する薬剤を発見しました。「血小板の分離・濃縮装置」では、中空糸膜と連続遠心機を併用して、分離・濃縮・洗浄を行うことができます。

今後は、臨床試験を開始する準備を進め、まずは安全第一を目標にして段階的に臨床試験を実施していく予定です。将来は、全ての人がいつでも安心して輸血を受けられるのが最終目標です。



血小板の製造工程
 iPS細胞から巨核球株を樹立して凍結保存します。必要に応じて解凍し、十分に増殖したら成熟させて血小板を作ります。次いで、できた血小板を濃縮・分離・洗浄し、輸血製剤パック用量にします。

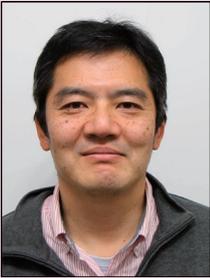
iPS細胞血小板の臨床試験					
	輸血形態	患者	血小板型	特徴	主目標
①臨床研究	自己	特定	非常に稀な型	唯一の治療手段	安全性
②治験-第1相	同種	非特定の輸血依存症	需要が大きい型	全ての人に安定的に	安全性
③治験-第2相					安全性有効性

iPS細胞血小板の臨床試験計画
 臨床研究では、患者さん自身から作った血小板の自己輸血を行います。治験では、需要の多い型のiPS細胞血小板を他人に投与する同種輸血を行います。安全性と有効性を確認し、製造効率を上げて上市へ進めます。

NKT細胞再生によるがん免疫治療技術開発拠点

ポスター紹介

免疫系



【代表研究者】
理化学研究所
統合生命医科学研究センター
グループディレクター
古関 明彦

概要

NKT細胞(ナチュラルキラーT細胞)は強い抗腫瘍作用を持つT細胞の仲間で、NKT細胞を標的としたがん治療は進行性肺がんと上顎がんで有効性が示されました(図1)。この治療法は他のがん免疫療法に比べて有効性が高く、2012年に千葉大学病院で先進医療Bとして承認されていますが、特にNKT細胞が作り出すインターフェロンガンマが多い患者では高い効果を示します。しかし、がんの進行に伴うNKT細胞減少や機能不全のために、治療が可能な患者は希望者の約3割に過ぎません。そこで必要量のNKT細胞をいつでも患者に補充できる治療法を開発するために、NKT細胞を健康な人由来のiPS細胞から作り出し、患者に投与して安全性と有効性を確認する「治験」の準備を進めています(図2)。

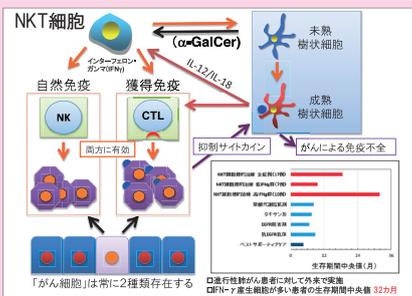


図1. NKT細胞の抗腫瘍作用

NKT細胞は活性化により産生されるインターフェロンガンマ(IFN γ)の作用により自然免疫系および獲得免疫系細胞を共に活性化し、強い抗腫瘍活性を發揮する。NKT細胞標的がん治療は、進行性肺がんにおいて高い延命効果を示した。

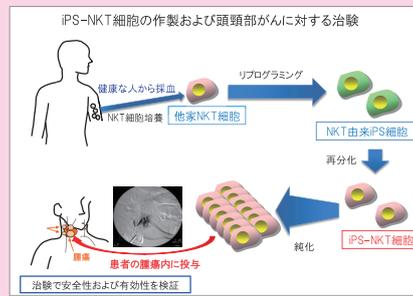


図2. iPS-NKT細胞を用いた治験

健康な人の血液からNKT細胞を採取、一旦iPS化した後再度NKT細胞に分化させることにより、iPS由来のNKT細胞(iPS-NKT細胞)を大量に得ることが出来る。iPS-NKT細胞治療の安全性及び有効性を治験で検証する。

成果と今後の展望について

健康な人由来のNKT細胞からiPS細胞を作製し、治験に使用するiPS細胞の均質なストック(マスターセルバンク)を作製しました。このiPS細胞から再分化させたNKT細胞(iPS-NKT細胞)がヒトの腫瘍に効果があることを、試験管内およびマウス生体内での試験により確認しました(図3)。また、これから実施する治験に向けて、iPS-NKT細胞の活性を保ったまま輸送できるように、製剤化の検討を行いました(図4)。

現在は、治験用iPS-NKT細胞を調製する施設(CPC)において、治験に使用する高品質なiPS-NKT細胞を安定して大量生産する工程開発を進めています。今後は、治験用iPS-NKT細胞を用いて、治験に向けた非臨床安全性試験や治験実施施設への輸送試験を実施する予定です。

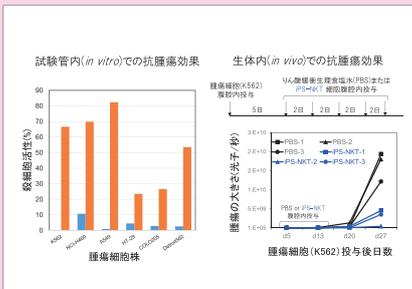


図3. iPS-NKT細胞の抗腫瘍効果

ヒトのiPS-NKT細胞は試験管内において強い抗腫瘍効果を示し、この活性はライン化した普通のNKT細胞よりも強かった。また、免疫不全マウスに腫瘍を接種後、ヒトのiPS-NKT細胞を投与する事により、生体内においても腫瘍増殖を抑制した。

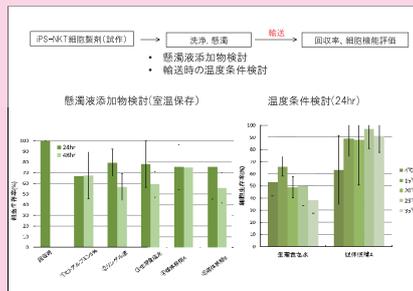


図4. iPS-NKT細胞の製剤化検討

iPS-NKT細胞は、医薬品の調製に使われている一般的な媒体(アルブミン、リンゲル、生理食塩水)中では24時間程度しか活性を保てなかったが、他の成分も加えた媒体候補A中では48時間活性を保ち、至適温度は15-25℃であった。

難治性血液・免疫疾患由来の疾患特異的iPS細胞の樹立と新規治療法開発 ～疾患特異的iPS細胞を活用した難病研究～

ポスター紹介

免疫系

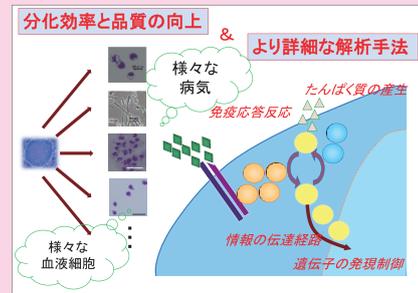
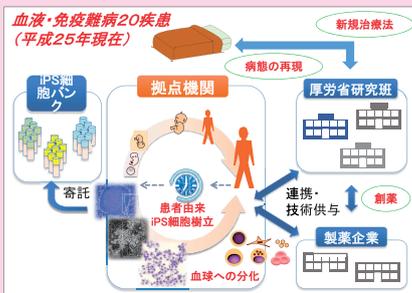


【代表研究者】
京都大学
iPS細胞研究所
教授(副所長) 中畑龍俊

概要

本プロジェクトは、疾患特異的iPS細胞を用いた難治性血液・免疫疾患の病態解明、および創薬を含めた新たな治療法開発の枠組みを提供します。

血液疾患の根治的治療は、その多くが他人の骨髄や臍帯血から採取した「造血幹細胞の移植」に頼っており、より低侵襲で特異的な治療が望まれています。拠点(京都大学・東京大学)では、厚生労働省の難病研究班と連携し、まず①難治性血液・免疫疾患の患者さんからiPS細胞を作成し、②iPS細胞から血液・免疫細胞を効率よく誘導する方法、さらに③それらを用いて病態を再現し新たな治療法開発につなげる技術を研究班に供与します。これらの取り組みによって治療法開発が加速し、成果が一日も早く患者さんへ還元されることを目指しています。



プロジェクト全体のイメージ

厚生省研究班と連携し、患者さんの細胞からiPS細胞を樹立します。iPS細胞から血液細胞へ再分化して解析する技術など、最新の手法を細胞と共に研究班へ提供します。製薬会社・研究班と連携して創薬に向けた研究を行います。

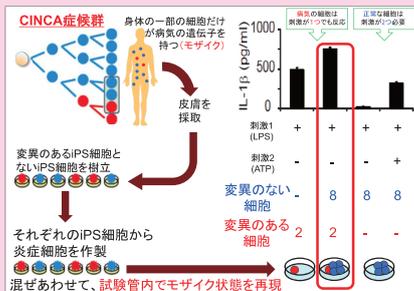
「疾患特異的iPS細胞を用いた病態再現」のポイント

iPS細胞から血液細胞へ分化させるには様々な方法がありますが、拠点ではより簡便・高効率で安定な手法の開発に取り組んでいます。また、「全身の病気を試験管内で適切に反映する」ために必要な種々の解析法を開発しています。

成果と今後の展望について

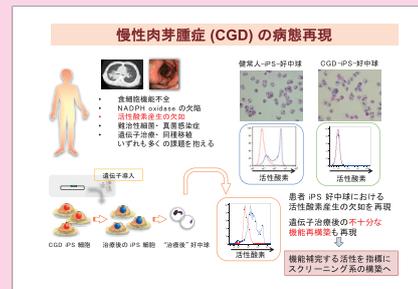
これまで24以上の疾患について患者さん由来のiPS細胞を樹立し、そのうち20近くの疾患について血液細胞を誘導・作製することに成功しています。各疾患ごとに特有の病態を試験管内で再現し、その一部については既に製薬企業と連携して大規模な創薬スクリーニングを開始しています。

今後も、より多くの疾患についてiPS細胞を用いた解析を行い、シーズとなりうる表現型が確認されたものについては製薬企業との連携のもと、新規治療薬開発に向けた取り組みを開始していきます。



モザイク型CINCA症候群の病態再現

遺伝子変異のある細胞とない細胞が混じっている病気の患者さんから、両タイプのiPS細胞を分けて樹立しました。それらから炎症細胞をつくって機能を解析し、少しの変異細胞でも全身での発症に関わることを明らかにしました。



慢性肉芽腫症の病態再現

慢性肉芽腫症は細菌・カビを食べて退治する食細胞に生まれつき異常があります。食細胞が活性酸素を全く作れないことが原因ですが、患者さんのiPS細胞を使ってそっくりな細胞を作ること成功し、治療法の開発に役立っています。

再生医療の早期実現化と国際展開に向けた研究開発支援 ～再生医療の実現化ハイウェイ（課題C）～



【代表研究者】

国立研究開発法人
医薬基盤・健康・栄養研究所
創薬資源部長 松山晃文

概要

オールジャパン体制で世界に先駆けて再生医療を実現するため、

- 1) 再生医療実現拠点ネットワークプログラム
- 2) 再生医療の実現化ハイウェイ
- 3) 疾患特異的iPS細胞を活用した難病研究

の3プログラムを、プログラムディレクター・プログラムスーパーバイザー・プログラムオフィサー、AMEDの指示の下、各拠点、各課題の進捗を把握し、成果の取りまとめ及び事業の運営に必要な支援・連絡調整を行っています。また、拠点機能強化及びネットワーク化をオールジャパン体制で推進し、本事業全体の総合的推進を支援しています。



再生医療規制関連テキストの作成

再生医療は医薬品と異なった枠組みのなかで規制されます。私どもは、日本で唯一の再生医療薬事テキスト・規制関連通知集を刊行し、規制対応の支援を行っています。



細胞培養トレーニングコース

エンドキシン試験
トレーニングコース

マイコプラズマ否定試験
トレーニングコース

再生医療にむけた細胞培養技術トレーニング

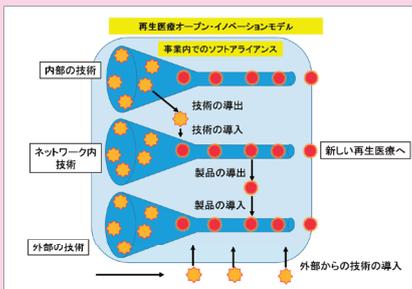
再生医療に特化した細胞培養トレーニングコースをわが国で初めて実施しました。世界でも類を見ない試みで、本事業から、再生医療の実用化に向けた基盤を提供しています。

成果と今後の展望について

本研究課題の使命は、再生医療系シーズと創薬系シーズの各課題の支援と、その経験を全体に波及させる横串的支援です。

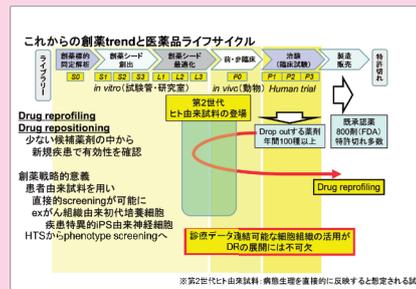
再生医療シーズについては、iPS細胞等を用いる再生医療等製品を臨床現場に届けるために、研究課題から選りすぐりの若手研究者とともに、再生医療オープン・イノベーションモデルを構築、個々のシーズの推進・連携支援と、共通の課題とその解決法を他課題に生かすよう努めています。創薬シーズについては、疾病の病態生理の理解を出発点として、「Disease Repositioning」という概念を提唱し、新規治療法の開発・スクリーニングからシード・リード化合物への展開を支援しています。

これからも、再生医療の実現を目指す各課題と、創薬展開を目指す各課題を横串的に支援できる唯一のシステムとして、臨床応用／実用化に向けた支援を行ってまいります。



再生医療オープン・イノベーションモデル

互いにライバルである研究者が、胸襟を開いて議論する場はこれまでありませんでした。患者さんのため、研究者が自分の工夫や研究成果を、お互いに尊敬して使う仕組み、「再生医療オープン・イノベーションモデル」は成功を収めています。



医薬品ライフサイクルを見据えたiPS創薬の支援

本事業では、難病患者さんからご提供いただいた細胞からiPS細胞を樹立して疾患特異的iPS細胞とし、そこから効果のある薬剤の開発を行っています。私どもはその支援を行っています。

再生医療における倫理的課題の解決に関する研究 ～再生医療の実現化ハイウェイ(課題D)～

概要



【代表研究者】
東京大学
医科学研究所
教授 武藤 香織

再生医療研究が適切に実施され、社会と共に歩みを進めていくには、それにまつわる倫理的・法的・社会的諸問題(ELSI)の解決を図る必要があります。また、再生医療研究が臨床研究や治験の段階へと進んだ際、研究に参加する患者さんや一般の方々を守るには、研究に対する倫理審査が十分になされていないといけません。

そこで私たち課題Dは、再生医療実現拠点ネットワークプログラム内において、研究者が倫理的な問題を抱えたまま研究を進めることのないよう「倫理支援」を行うとともに、「倫理教育」として倫理審査体制の改善や再生医療に関する一般の方々への知識の普及に尽力しております。そして、それらの支援や教育をより充実化させるために、また再生医療の倫理的課題を解決するために必要な「調査研究」に日々取り組んでいます。



私たち課題Dについて(体制図)

東京大学が代表機関を、国立がん研究センターが分担機関を務め、国内外の研究者と協働しながら活動に従事しています。医学のみならず、社会学・倫理学・哲学・教育学など、さまざまなバックグラウンドを持つ専門家によって構成されているチームです。

倫理支援 (一部ご紹介)

- ①研究者同士が倫理的課題について議論する「倫理担当者会議」の開催
- ②患者さんにわかりやすく伝えるための説明補助資料の作成
- ③再生医療研究協力感謝状の作成
- ④患者会と研究者の連携支援 など

成果と今後の展望について

わたしたちはこれまでさまざまな研究者や研究機関と連携し、再生医療にまつわる倫理的・法的・社会的諸課題に取り組んでまいりました。これからも、問題解決のための糸口をひとつでも多く見つけるべく、倫理支援・倫理教育・調査研究を地道に積み重ねていきたいと考えております。そして、経験の蓄積によって得られたノウハウや開発した各種ツールを、国内外の研究者や研究機関と積極的に共有することで、再生医療研究の発展に寄与してまいります。

再生医療という新しい技術が社会と共に歩みを進めながら研究され、それらの研究が最終的に、治療法や医療技術、医薬品や医療機器、再生医療等製品となって多くの患者さんのもとへと届くよう、わたしたちも引き続き研究・教育・支援活動に尽力する所存です。



倫理教育 (一部ご紹介)

- ①倫理審査フローシートの開発と普及
- ②インフォームド・コンセント教育のためのDVD教材開発
- ③アセントツールの開発(幼児用・小学校低学年用・高学年用)
- ④倫理審査に関する研修会実施 など

これまで取り組んできた主な調査研究

- 1 研究結果の返却
- 2 未成年の研究参加
- 3 First-in-Human試験における被験者の選択

調査研究の成果 (一部ご紹介)

- ①再生医療におけるゲノムデータの取扱いに関する自主ガイドラインの策定
- ②アセントフォーム(幼児用・小学校低学年用・高学年用)作成のための理論研究
- ③小児状態にある患者の研究参加の条件に関する暫定的な取りまとめ など

再生医療の産業化に向けた細胞製造・加工システムの開発

【サブプロジェクトリーダー(SPL)】

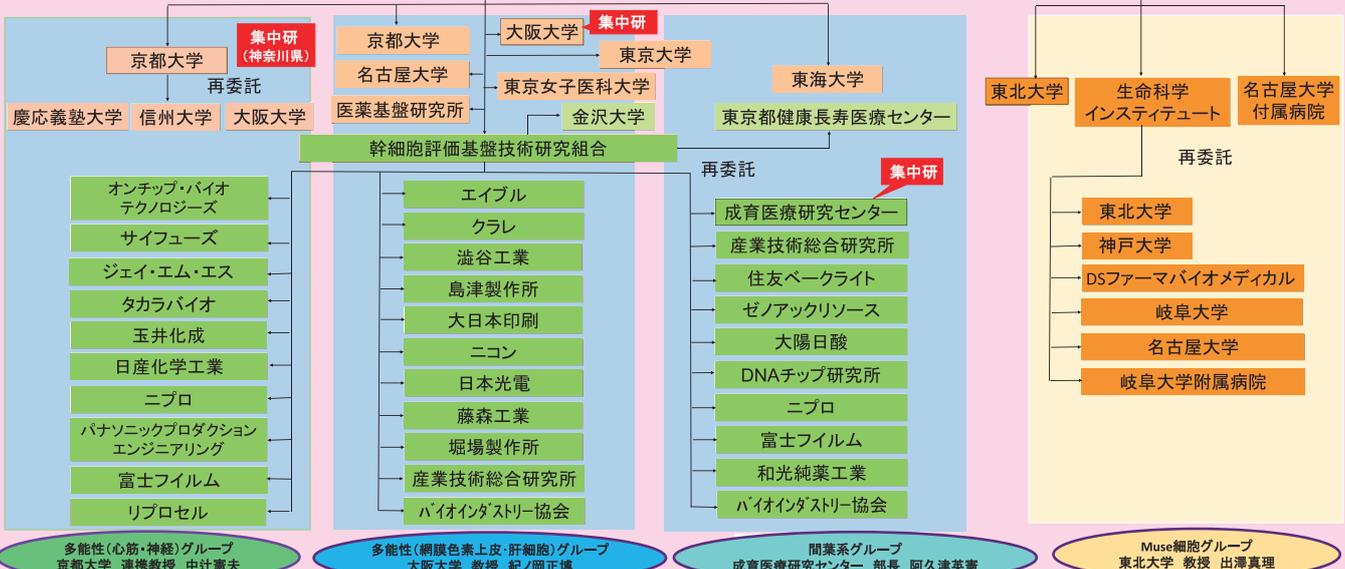


京都大学 連携教授 中辻憲夫
 大阪大学 教授 紀ノ岡正博
 成育医療研究センター 部長 阿久津英憲
 東北大学 教授 出澤真理

目的と研究体制

医療の場には供給される再生医療製品を安全かつ安価に製造・加工するための、各プロセスが連携した製造システムを開発します。これにより、ヒト幹細胞を応用した再生医療製品開発の促進や再生医療製品および再生医療周辺製品の国際競争力強化を図ります。

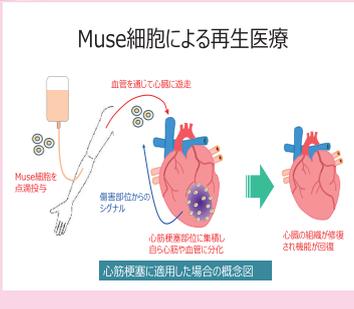
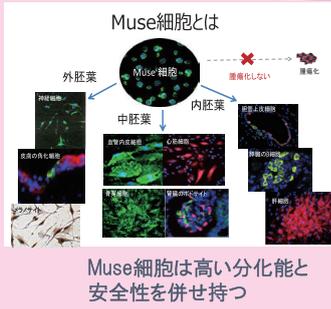
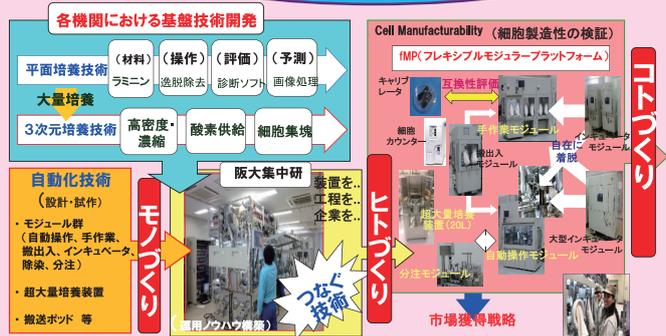
AMED PS・PO:京都大学 iPS細胞研究所 副所長 中畑龍俊



各グループの概要



開業系グループ
 成育医療研究センター 部長 阿久津英憲



ポスター紹介
 細胞製造加工システム

多能性幹細胞由来分化細胞の造腫瘍性試験の 評価項目案の策定研究

ポスター紹介

評価技術

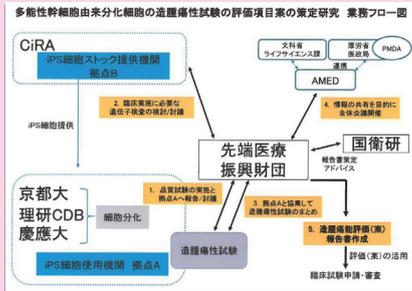


【代表研究者】

(公財)先端医療振興財団
細胞療法研究開発センター
センター長 川真田 伸

概要

多能性幹細胞由来細胞加工物を用いた細胞治療・再生医療が臨床段階に入っていますが、現在でもどのような細胞や遺伝子の異常が腫瘍形成につながるかの議論については、議論の方向性がまだ定まっておられません。また移植細胞の造腫瘍性試験に関する国際的なガイドラインも明確でなく、現体制では研究機関・臨床機関全体で情報が共有されにくい状況にあります。このような現状を勘案し、研究機関・臨床機関全体で共有されるべき移植細胞の造腫瘍能評価に関する試験方法とその評価指標の明示が必要であると考え、臨床試験を推進するためにも、また被験者保護の観点からも、包括的な安全性評価基準の策定に向けた研究を行うことを目的としています。



業務フロー図

当プロジェクトの研究の流れと実施体制を図に表しました。本研究の実施範囲(黄色部分)の1.~5.は、研究実施項目に対応しております。各拠点の協力のもと、安全性評価基準の策定に向けた研究を行います。

研究実施項目

1. 分化細胞の移植による品質管理試験の実施とCiRAと拠点Aへの報告/討議
2. 臨床実施に必要な遺伝子検査の検討/討議
CiRAで実施されている遺伝子検査手法の情報提供を受け、その有効性の討議をCiRAと行います。
3. 拠点Aと協議して安全性試験のまとめ
拠点A(京都大、慶應大、理研CDB)での造腫瘍性試験結果の討議を行います。併せて拠点Aでの遺伝子検査の情報を討議し、必要検査項目の抽出を拠点Aと行います。
4. 情報の共有を目的に全体会議開催
AMEDと連携しながら、研究協力機関間で必要な遺伝子検査、品質評価試験、安全性試験とは何か討議を行い、情報を拠点A、B間で共有します。
5. 上記 4. の会議体での研究成果共有を通じて、造腫瘍能評価(案)の策定を行います。

研究責任者: 先端医療振興財団 川真田(研究統括)
研究協力者: NW事業 拠点B 京都大CiRA 山中・高橋 (臨床用iPS細胞の提供) 以下敬称略
NW事業 拠点A 理研CDB 高橋 (iPS細胞由来iPSCの提供)
NW事業 拠点A 慶應大 中村 (iPS細胞由来iNSCの提供)
NW事業 拠点A 京都大 森橋 (iPS細胞由来iNSCの提供)
国立食品衛生研究所 佐藤 (造腫瘍能評価(案)策定支援)

研究実施項目

細胞の品質と安全性についての試験を実施するだけでなく、試験の結果を基にiPS細胞提供機関やiPS細胞使用機関と情報の共有及び討議を行い、検査全体の総合的な評価を目指します。

成果と今後の展望について

今後の展望として、“多能性幹細胞由来分化細胞を用いた再生医療または細胞治療”の申請時の移植細胞造腫瘍能の審査において、重要となる検査・試験のポイントとそれに対する一定の評価基準を記載した造腫瘍能評価(案)を報告書として策定し、審査の迅速化と判断の標準化を図ります。

研究申請者においても、この造腫瘍能評価(案)に沿って前臨床安全性試験を実施すれば、造腫瘍性試験に関する知識が蓄積されることや、分化プロトコルや工程に付随する検査の標準化に繋がることが期待されます。

	平成28年度	平成29年度	平成30年度
1. 移植による品質試験の実施	iPS細胞由来分化細胞で造腫瘍性試験を実施	iPS細胞由来分化細胞で造腫瘍性試験を実施	iPS細胞由来分化細胞で造腫瘍性試験を実施
2. CiRAでの遺伝子検査の検討/討議	提供する細胞の遺伝子検査の討議	分化細胞の遺伝子検査4株検体	遺伝子検査のまとめ、上記の検査の有効性について討議結果をまとめて報告書を作成
3. 拠点Aと協議して実施した造腫瘍性試験と遺伝子検査の討議	理研CDBで実施している検査・試験項目4種類以上を討議	慶應大、京都大で実施している検査・試験項目4種類以上を討議	造腫瘍性試験と遺伝子検査の討議結果をまとめて報告書を作成
4. 情報共有のための会議開催	2回開催	3回開催	3回開催
5. 造腫瘍能評価(案)策定	-	-	両機関とも連携しながら討議結果策定

年度別実施計画案

項目ごとに初年度と2年目は主に検討・評価を実施、定期的に会議を開催し、情報共有を行います。最終年度は各項目の結果をまとめ、国立食品衛生研究所とも連携しながら造腫瘍能評価(案)の策定を行います。

本研究開発の目標と期待される成果

- ・ “多能性幹細胞由来分化細胞を用いた再生医療または細胞治療”の審査で、移植細胞の造腫瘍能に関する一定の評価基準の提示を記載した造腫瘍能評価(案)を報告書として策定し、審査の迅速化と判断の標準化を図ります。
- ・ *in vivo* 品質管理試験や造腫瘍性試験の結果が共有され、iPS細胞提供拠点と使用拠点で遺伝子検査の方法について知識が蓄積されることが期待されます。
- ・ iPS細胞樹立機関で初期化法の改善や臨床実施機関での分化プロトコルの改善や工程に付随する検査の標準化にもつながることが期待できます。

目標と期待される成果

当研究で実施する品質管理試験の結果をCiRAへフィードバックすることにより、CiRAから出荷される他家iPS細胞株の品質向上に役立つことも期待され、我が国でのiPS細胞を用いた臨床試験の推進にも貢献できます。

細胞加工製品の造腫瘍性評価に関する多施設共同研究

ポスター紹介

評価技術



概要

再生医療等に用いられる細胞加工製品は、使用実績が少なく、その安全性や品質の考え方についてのコンセンサスも、まだ国内外で得られていません。細胞加工製品の安全性を考えるうえで最も重要な評価項目の一つが**製品中の細胞から腫瘍が発生するリスク(造腫瘍性)**です。

本研究は、腫瘍発生リスクの具体的な要因(ハザード)とその評価など、細胞加工製品の**安全性や品質の考え方について、国内外動向を踏まえつつ整理**すると同時に、**造腫瘍性関連の各種試験法について、標準プロトコルを作成し、多施設で比較・検証**することで、試験法の有用性・再現性を明らかにし、造腫瘍性評価法等の国際協調・標準化の素地を作ることを目指しています。

【代表研究者】
国立医薬品食品衛生研究所
再生・細胞医療製品部
部長 佐藤 陽治

(1) 研究開発の背景

細胞加工製品の開発は国内外で進んでいるが、製品の種類、態様、構成成分、使用方法などが従来の医薬品等とは異なり、製品のリスクに応じたケースバイケースの判断が必要とされる。細胞加工製品は**先端的、すなわち経験に乏しい新規の製品であり、非臨床試験・臨床試験・市販後の安全性の考え方並びに製品の品質の考え方について十分なコンセンサスは国内外ともに未だ存在しない。**

細胞加工製品の安全性を考えるうえで最も重要な評価項目の一つが**製品中の細胞に起因する造腫瘍性の問題**である。

(2) 研究開発の目的

本研究では特に、造腫瘍性評価に焦点を当て、**官民共同のチーム**により
① **腫瘍発生リスクを惹起するハザードとその評価の考え方、国内外動向を踏まえつつ整理**するとともに、
② **造腫瘍性関連試験法について、標準プロトコルを作成し、多施設において比較・検証**することにより、
当該試験法の**有用性・再現性を明らかに**するとともに、
その結果をもとに**国際的枠組みにおいて提言を行い、国際標準化を図る。**
なおこれと並行して、造腫瘍性評価に関連したオープン・イシューとして残されている2つの課題、すなわち、
③ **投与後の製品由来細胞の「体内動態評価」**及び
④ **原料や製法の変更前後の製品の「品質同等性評価」**について、
考え方を整理し先導的に国内外に提示することにより、**国際協調の素地の醸成を図る。**

(3) 研究開発の方法

ステップ1: 造腫瘍性、体内動態・品質同等性評価の調査研究
ステップ2: 主に造腫瘍性関連試験法に関する実験的検証

<ステップ1: 安全性・品質試験の国内外動向調査>
国内外の産官学有識者へのインタビュー、業界団体やアカデミアとの連携により
1.1. 造腫瘍性関連試験法の国内外動向調査
1.2. 品質同等性評価法の国内外動向調査
1.3. 体内動態評価法の国内外動向調査 を実施する。
→ 成果は論文又はホワイトペーパー等での発表を通じて**国内外に発信し、認知・理解**を受ける。

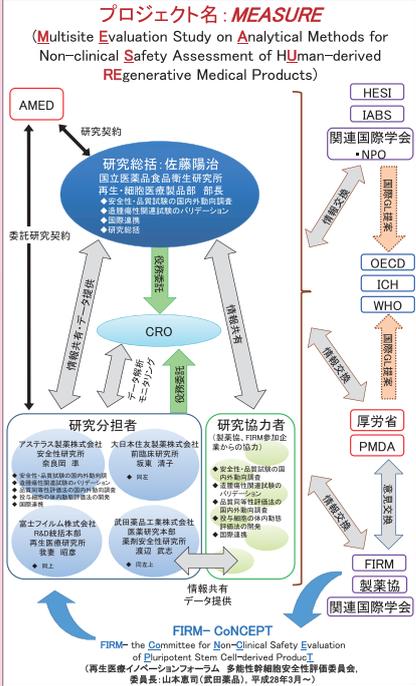
<ステップ2: 造腫瘍性関連試験等の樹立・バリデーション>
2.1. 造腫瘍性関連試験のバリデーション
多く種類の細胞加工製品に共通に利用可能、かつ既に科学論文として公表されている造腫瘍性関連試験について**標準プロトコルを作成して、試験法の検出限界・特異性・精度・陽性対照細胞の在り方**等を代表者及び分担者の所属機関において並行して検討し、結果の**再現性を比較**する。
2.2. 体内動態評価法の確立
ステップ1の議論の結果を元に、**体内動態評価法の開発**をコンソーシアム形式で行い、共通プロトコルの下での**性能評価を多施設で実施**する。

(3) 研究開発の方法(続き)

<国際連携>
多施設で評価された試験法について、その再現性・汎用性・利便性等の性能を**国内外に発信し、安全性評価の考え方及び評価方法の国際的コンセンサスが得られるように働きかける。**

国際的な関連団体(HESI, IABS, ISCI, ARM, SOT等)との相互理解・相互認知及び議論した技術情報をもとに、**国際テクニカルガイドライン(OECDガイドラインなど)のドラフトを作成・提案**するとともに、
本研究開発課題で検討した安全性・品質試験法の**国際的基本ガイドライン化(ICHガイドラインやWHOガイドラインなど)を目指す。**

(4) 研究体制



今後の展望について

本研究(開始日:平成28年10月11日)により、
①細胞加工製品の**造腫瘍性に関する評価の考え方が世界に先駆けて整理され、**
②各種の造腫瘍性関連試験については、その性能と再現性が**多施設において科学的に検証した後に先導的に発信される**ことで、
国際的なコンセンサス作り、ガイドライン作りの場において我が国がイニシアチブを握ることが可能となると期待できます。
またこれにより、我が国で開発される細胞加工製品の**国際展開の効率化及び医療技術の国際的向上への貢献**も期待されます。

(5) 研究開発スケジュール

研究開発項目	2016年度	2017年度	2018年度	2019年度	2020年度
安全性・品質試験の国内外動向調査	○	○	○	○	○
① 造腫瘍性関連試験法の国内外動向調査(代表者・分担者)	○	○	○	○	○
② 品質同等性評価法の国内外動向調査(代表者・分担者)	○	○	○	○	○
③ 体内動態評価法の国内外動向調査(代表者・分担者)	○	○	○	○	○
④ 標準プロトコル作成・検証	○	○	○	○	○
⑤ 国際的枠組みの提言(代表者)	○	○	○	○	○

(6) 評価対象となる試験法

試験法	所要時間	感度
MEASURE in vitro アッセイ		
増殖率低下試験	3~4週間	0.005%(Hela細胞/間葉系幹細胞)
遺伝子発現変化試験	3~4週間	0.0001%(Hela細胞/間葉系幹細胞)
増殖率低下試験	4週間以上	0.0001%(Hela細胞/間葉系幹細胞)

試験法	所要時間	感度
MEASURE in vivo アッセイ		
動物	1種で十分	免疫不全マウス(ヌード、SCID, NOG, NSG)またはラット(ヌード)
用量(細胞数)	最大耐用量(MTD)または投与可能な最大用量(MFD)	10E ⁶ /グループ(観察期間終了時)
投与方法	単回	臨床投与相当経路・部位
投与経路	基本的には、臨床投与相当経路・部位	臨床投与相当経路・部位または皮下
観察期間	理想的にはできるだけ長期	陽性対照群の細胞増殖次第で16~20週間でも十分なケースもある

パーキンソン病に対する機能再生療法に用いる iPS細胞由来神経細胞製剤の開発



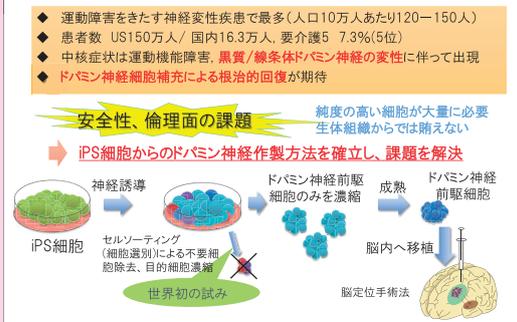
【代表研究者】

大日本住友製薬株式会社
取締役 執行役員 木村 徹

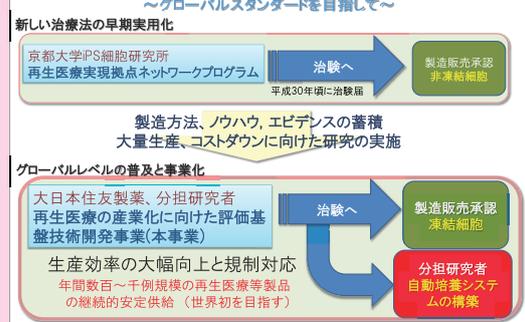
概要

本研究では「ヒトiPS細胞由来のドーパミン神経前駆細胞を用いたパーキンソン病(以下PD)治療薬」の事業化を目指しています。PDは高齢者に多く、約16万人の患者さんが居られます。進行とともに運動機能が障害され、疾患別では重度の要介護者になる患者数が最大の疾患です。原因は脳内のドーパミン神経の変性脱落ですので、根本治療にはドーパミン神経細胞の移植が必要ですが、これまで移植用細胞の入手が困難でした。最近、京都大学においてiPS細胞からドーパミン神経前駆細胞を作る方法が確立され、ヒトへの投与を目指して準備が進んでいます。我々は、そのドーパミン神経前駆細胞の生産効率を機械化によって大幅に向上させるべく研究を進めています。

iPS細胞を用いたパーキンソン病の細胞移植治療



iPS細胞由来ドーパミン神経前駆細胞によるPD治療



PD治療における再生医療

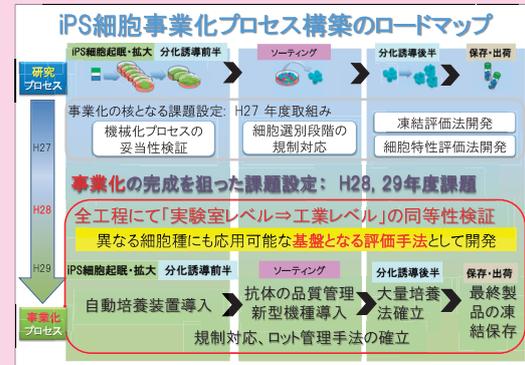
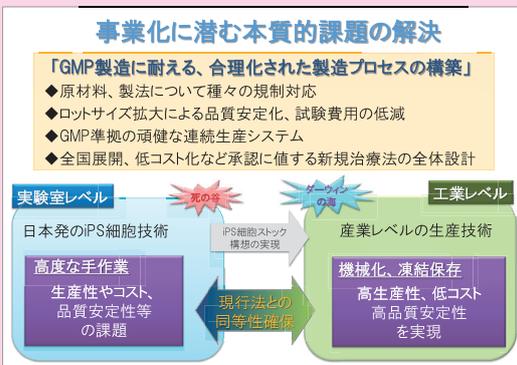
PDは、再生医療の実現化が最も期待されている疾患です。欧米の臨床研究により、細胞補充に効果があることは確認されていますが、細胞入手に係る種々の課題は克服できていません。これらの問題を一挙に解決できるiPS細胞を原料として、移植用の細胞を作製します。

PD治療薬の研究開発戦略

iPS細胞由来ドーパミン神経前駆細胞による新しい治療法の実用化及び事業化の両者を出来るだけ早期に達成するために、京都大学を代表とする再生医療実現拠点ネットワークプログラム拠点A事業と綿密に連携して進めています。

成果と今後の展望について

現在のところ、移植用細胞の製造には熟練した研究員による小スケールでの手作業が必要です。個々の製品は高品質ですが、繰り返し製造が求められる事業化後の工業的観点からは、高コスト、低生産性ともいえます。PDに対する再生医療の広い普及のため、機械化や細胞凍結方法を開発し、生産コスト低減と高い品質安定性を目指して改良を進めています。本研究では、このような製造に関する改良の妥当性を科学的に確認し、既存の手作業による培養方法との同等性証明法の開発を行っています。



iPS細胞を用いた再生医療等製品製造の本質的課題の解決

再生医療等製品を製造するためには、GMP製造プロセスの構築が必要不可欠です。実験室レベルから工業レベルの技術に進化させることが、iPS細胞ストック構想の実現には不可欠であり、そのプロセスを本分野のトプリーダーとして開拓します。

* GMP: Good Manufacturing Practice, 製造管理や品質管理に係る規則

商用レベルの製法確立に向けたロードマップ

機械化による大量製造の実現に向けて培養方式変更の妥当性検証を続けています。また、細胞凍結の評価法や特性評価法を開発しました。引き続き、手培養との同等性を示すための基盤となる評価法を開発します。

自己軟骨細胞シートのための統合的評価手法の開発

概要

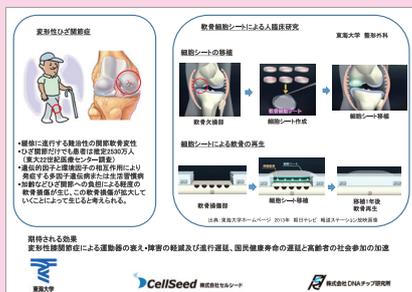


【代表研究者】
 (株)DNAチップ研究所
 代表取締役社長
 的場 亮

本事業で開発する評価手法は、変形性膝関節症治療に用いる自己軟骨細胞シートの再生医療品質管理発現遺伝子パネルの作製です。

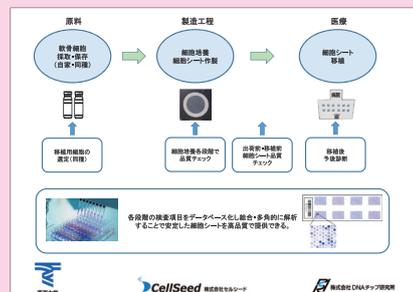
変形性膝関節症はひざ関節の軟骨がすり減り、関節炎や変形を生じることにより痛みなどが生じ歩行困難にまで陥る病気であり、国内だけで患者数が約2500万人と推定されております。

本研究の治療法は、ひざ関節の擦り減った欠損部位を細胞シートで覆うだけで、従来軟骨細胞移植では不可能であった硝子軟骨による欠損部の再生・修復が可能となる画期的な術式です。しかし自己細胞から作製できる細胞シートの数に限りが有ります。貴重な細胞シートから有用なデータを取得するために微量試料からのデータ取得および評価基準を得ることを目標としています。



細胞シートによる軟骨再生について

軟骨細胞シートは、欠損部位を覆うだけで骨髄中の幹細胞を軟骨に分化誘導し、硝子軟骨(元の健全な軟骨)の状態にて修復・再生することができます。



細胞シートの品質評価

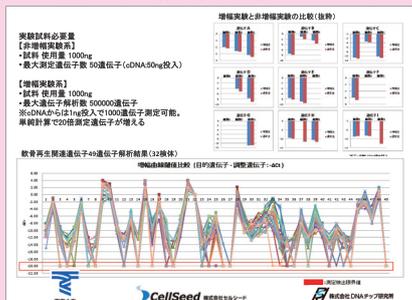
本治療は、原料となる細胞の採取、培養、細胞シート製造、移植という工程で行われます。品質評価は細胞シート作製の間3ポイント(細胞採取後、シート作製途中、移植前)で行われ、データを取得します。

成果と今後の展望について

微量でも感度良く安定して測定できる、微量サンプルの遺伝子発現測定系を確立し、品質評価用遺伝子パネルを作製いたしました。本パネルを用いてすでに臨床サンプルで予後の良好な細胞シートを含む遺伝子発現データの取得を開始しました。合わせて細胞評価データ及び臨床情報データもデータ取得しました。得られた個々のデータを用いてデータベースを構築し、統合的に解析を行う、解析プラットフォームプロトタイプを作成しました。

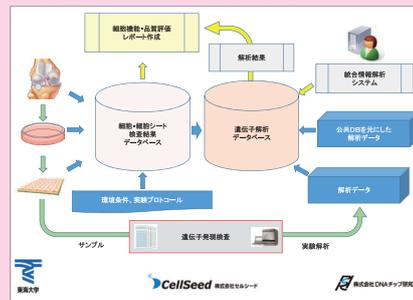
今後は得られた各種の検査データを蓄積していくことで、データベースをより良いものに発展させてゆく予定です。データの統計解析により重要な遺伝子マーカーや軟骨細胞シート作製時の分子メカニズム解明、機能的品質の予測・評価にも貢献できると考えております。

さらには他の再生医療等製品への応用も視野に入れて本研究を進めていきます。



遺伝子発現検査

細胞シートの品質検査はさまざまな評価項目があります。本検査を追加することで遺伝子発現レベルでの品質評価が可能になりました。微量でも感度良く安定して測定できるようにするため前処理増幅の実験検証を行いました。



統合的評価手法の確立

今後は遺伝子発現を用いたデータの蓄積を行うことで精度の高い品質検査が可能となります。さらには表面マーカーを含めた統合解析により、細胞シートの機能的品質を予測・評価できるようなシステム構築を目指しております。

iPS細胞由来血小板製剤および製造原料マスターセルバンクの品質管理評価法の開発

ポスター紹介

評価技術



【代表研究者】
(株)メガカリオン
京都開発センター
センター長 西河 芳樹

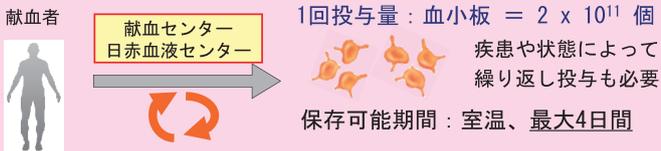
概要

現在も多くの患者さまが血小板輸血を必要とされていますが、少子高齢化によるドナー不足は一層深刻な問題となっています。私たちはiPS細胞を用いた血小板製剤の開発を進めており、この方法には次のような利点があります。

- 1) ドナーから病原体が混入するリスクが小さい
- 2) 稀な血小板型 (HLA型およびHPA型) の患者さまにも対応できる

本研究開発事業ではiPS細胞から血小板を作製するために必要な巨核球や、最終的に輸血製剤として投与される血小板の品質を保証するための技術開発を行っています。

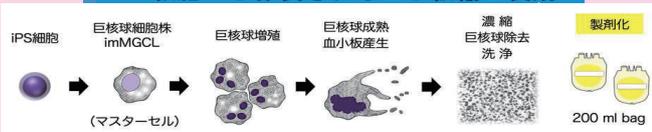
従来の献血による血小板輸血製剤



血小板輸血を繰り返す必要がある場合には、患者さまと同じタイプの血小板型 (=HLA型およびHPA型) をもつ献血者から繰り返し血小板が提供されています。献血者の負担を軽減し、献血者が見つけれないケースなど課題が残されています。

成果と今後の展望について

iPS細胞から作製される血小板輸血製剤



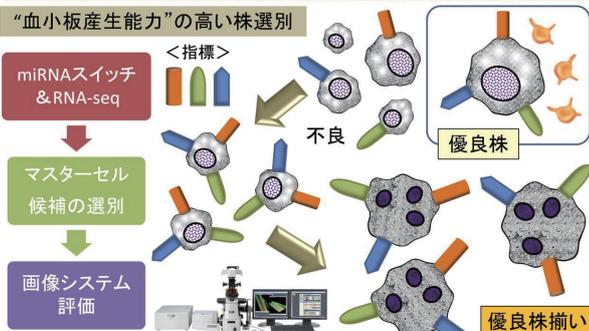
治験製剤製造 (SOP) 確立

iPS細胞由来血小板製剤の大量製造 (10単位) 製法確立と製剤評価系の構築。さらに血小板産生能が高いマスターセルを選別し、最終製剤の血小板を形態学的に評価する方法の開発を目的としています。

マスターセルの選別・評価技術

研究開発分担者
京都大学iPS細胞研究所
副所長・教授 江藤 浩之

製造原料マスターセルバンクの品質管理評価法の開発



目標：ヘテロな不死化巨核球集団から血小板産生効率の高い集団のみを選別・生存させ商業用マスターセルを決定

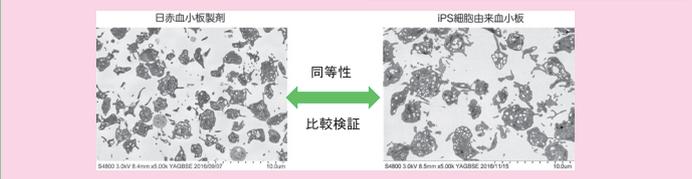
GCTP製造規格外であるセルソーターを用いない新規の細胞集団選別法並びに評価方法の実証による治験終了後の商業化に向けた血小板産生用巨核球細胞株のマスターセル化を開発します。

私どもは、繰り返し血小板輸血が必要な患者さまのために血小板を産生する巨核球細胞株 (マスターセル) をiPS細胞から作り出し、血小板を量産する方法を開発しました。

研究開発分担者

宮崎大学医学部解剖学講座
教授 澤口 朗
(株) 日立ハイテクノロジーズ
主管技師 川俣 茂

血小板製剤の形態学的評価



直径約 2 μm の血小板の内部構造を簡便かつ迅速に定量評価する電顕評価手法と画像解析データを共有・保管するクラウドシステムを開発します。



来年度、世界初のiPS細胞由来血小板製剤の安全性と認容性を初めてヒトで検証するphase I 臨床治験を計画しています。

① 皮膚再建に用いる同種培養皮膚の基礎研究ならびに製品開発
② 移植に用いる間葉系幹細胞の評価ならびに製品開発

概要



①【代表研究者】
(株)ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング 再生医療事業(皮膚領域)首席
井家 益和

① これまで国内では、主に患者さま自身の細胞を用いた再生医療製品が開発されてきたため、治療を受けられるのは少数の重症の患者さまに限られてきました。そこで他人の皮膚の細胞を用いて大量生産できる同種培養皮膚の製品化を目指して、その評価手法を開発しています(①図1)。製品は皮膚欠損の再建に用いられます。

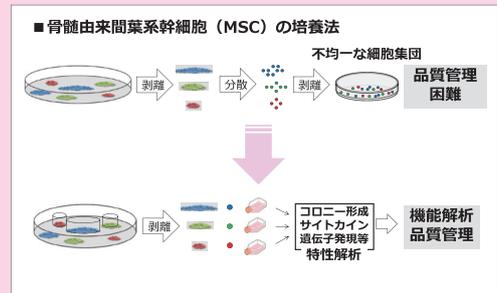


②【代表研究者】
(株)ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング 取締役常務執行役員
島 賢一郎

② 間葉系幹細胞(以下、MSC)は、多くの再生医療の治療に使用されています。しかし、その培養法はさまざまであり、細胞特性も単一とは言えません。そこでMSCの多様性を明らかにするとともに詳細な特性解析を行うことによって、適切な評価手法を開発しています。さらに臨床データとの比較によって、虚血性疾患への応用に適したMSCの培養法や品質評価法を提案しようと試みています。(②図1)



①図1 京都大学との共同研究による皮膚の採取
京都大学が患者さまのインフォームドコンセント、皮膚採取、採血およびウイルス検査を行い、(株)ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング[J-TEC]が細胞分離、培養および細胞凍結ストックを作製します。

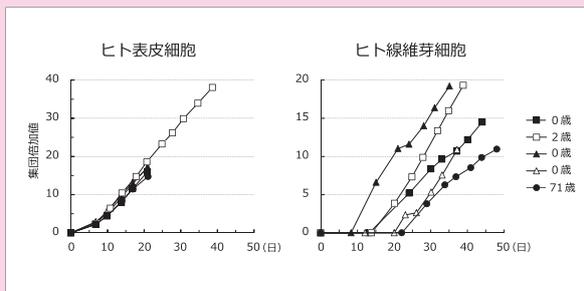


②図1 MSC コロニー別の特性解析
骨髓液を培養するといくつかの細胞集団(コロニー)を形成します。別々のコロニーを形成する細胞をピックアップし、特性を解析することで、より詳細なMSCの機能解析や品質管理が可能となります。

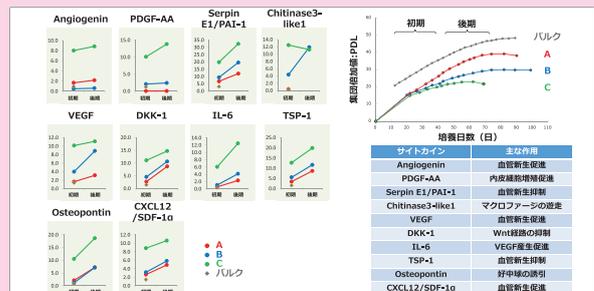
成果と今後の展望について

① 医薬品医療機器総合機構との薬事戦略相談を踏まえ、国内指針を遵守した「同種細胞の確保」の手順を整え、入手させて頂いた皮膚から細胞を分離・培養しています(①図2)。今後は、「製造原材料セルバンク構築」、「製品設計」および「医師主導治験」と段階を経て、大量生産が可能な同種培養皮膚の製品化を実現します。

② MSCをコロニーに分けて培養することにより、コロニーを形成する細胞集団の特性が明確になるとともに、コロニー間で特性が異なることが示されました(②図2)。今後は、特に虚血性の疾患に求められる機能を維持した細胞集団を、より効率的に培養できる手法をプロトコル化し、臨床応用を通じて効果を確認するとともに、得られた知見をMSCセルバンク構築へ展開します。



①図2 ヒト皮膚から培養した表皮細胞と線維芽細胞の増殖多指症、副耳、眼瞼下垂などの患者さまの手術で除去する余剰皮膚から表皮細胞と線維芽細胞を分離し、適切に培養すると、年間100万個の製品を半世紀にわたって製造することが可能な製造原材料セルバンクができます。



②図2 MSCコロニー別の増殖曲線とサイトカインの発現
コロニー別に培養したMSCは増殖スピードがそれぞれ異なり、増殖スピードが速い細胞よりも、増殖スピードが遅い細胞の方がより多くのサイトカイン(情報伝達物質)を細胞外に放出していることが確認されました。

羊膜を基質として用いる培養自家口腔粘膜上皮シートの研究開発



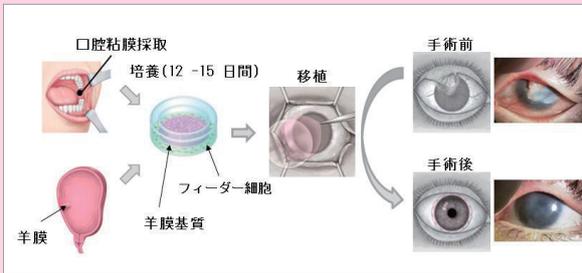
【代表研究者】
先端医療振興財団
再生医療製品開発室
室長 郷 正博

概要

眼の表面にある角膜は角膜上皮で覆われていますが、外傷や疾患によって損傷を受けると、角膜表面が濁ったり覆われたりして視機能が著しく障害されることがあり、治療が困難です。本品は、京都府立医科大学の木下教授らが臨床開発を進めてきた再生治療用の上皮シートで、そのような眼表面の難治性疾患に有効です。

本品は、患者本人の口の中の細胞を羊膜の上で培養してシートにするもので、既に臨床研究や先進医療において多数の患者さんに移植されて、その安全性と有効性が確認されてきました。

しかし、本治療法をより一般的に多くの病院で受けられるようにするためには、本品を製品化するための臨床試験の実施が必要です。本研究開発では、その目的のために現在抱えている課題を解決することを目指しています。



本品(上皮シート)を用いた治療法の概念図

患者本人の口の中の組織(口腔粘膜組織)を採取し、そこから単離した細胞をボランティアの提供者(帝王切開する妊婦さん)から得られた羊膜基質上で培養してシートを作製します。シートは眼表面に移植されることで治療に用いられます。



本品(上皮シート)製造時の写真と概念図

(上段左)口腔粘膜組織を処理しているところ、(上段中)細胞を播種しているところ、(上段右)シート製造の概念模式図、(下段左)シートを輸送容器に充填しているところ、(下段中)輸送容器に充填後に包装したシート、(下段右)シート切片(断面)の染色写真

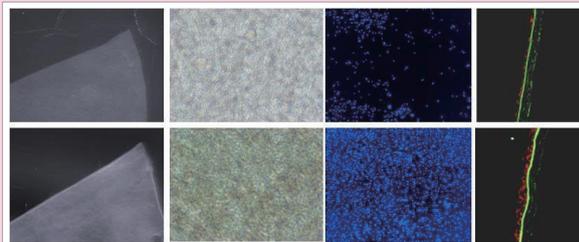
成果と今後の展望について

本品製品化のための臨床試験を行うために、いくつかの課題を抱えています。

主な課題としては以下があります。

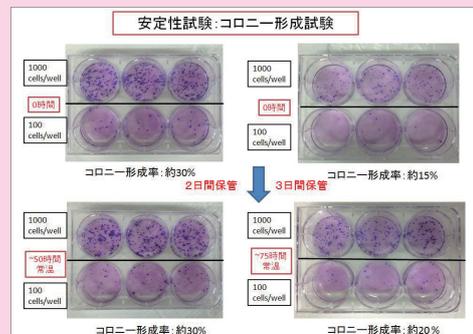
- ① 原材料の一部に関して安全性に関する情報が未入手
- ② シート全体の品質を判定する客観的な基準が不十分
- ③ シートの適切な保管条件(温度)と品質保証可能期間(有効期限)が未確定

①については、原材料の製造販売元と交渉を進め、情報入手に努めるとともに医薬品医療機器総合機構(国の審査機関)との相談を三者間で行うことにしています。②については、シートの顕微鏡写真撮影方法を工夫することで、シートの品質基準を決めつつあります。また③については、シート細胞の増殖能(細胞の増え易さ)を調べることで、シートの適切な保管条件(温度と期間)を検討しています。



本品(上皮シート)の顕微鏡写真

(上段)細胞数の少ないシート、(下段)細胞数の比較的多いシート
(左から1列目)実体顕微鏡写真、(2列目)位相差顕微鏡写真、
(3列目)蛍光顕微鏡写真(細胞核染色)、(4列目)シート断面の蛍光抗体染色写真(赤色:細胞核、緑色:コラーゲン)(1列目のみ低倍率)
実体顕微鏡や位相差顕微鏡の観察によりシートの品質はある程度評価可能ですが、定量的評価が困難なため、蛍光顕微鏡写真による評価を試みています。



本品(上皮シート)の安定性試験(コロニー形成試験)

コロニー形成試験2回分のプレート写真(紫色の塊が細胞のコロニー)。同等なシートを2枚作製し、1枚は作製直後(上段:0時間)に、もう1枚は保管後(下段:2~3日間)に細胞の増殖能を調べました。いずれの場合も増殖能の低下は認められませんでした。

cell-based bio-actives deliveryを作用機序とする脂肪組織由来多系統前駆細胞製剤の生物学的同等性評価手法の開発



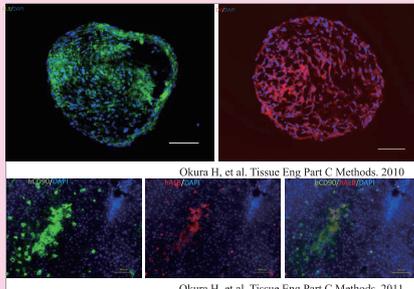
【代表研究者】

国立研究開発法人
医薬基盤・健康・栄養研究所
創薬資源部長 松山晃文

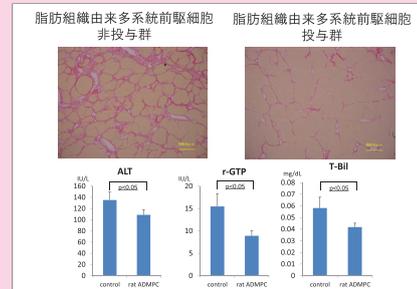
概要

再生医療等製品の研究開発の過程で、製造原材料の変更や製造工程の変更、あるいはスモールスケールからラージスケールへの展開は不可欠です。これら製造方法・工程の変更にあつて、変更前の資料を申請資料として利用する場合、規制当局から製品の「同等性」を示すように指示されます。

私どもの研究では、脂肪組織由来多系統前駆細胞を用いる肝疾患治療細胞製剤の開発を具体例として、どの程度の変更なら「同等性」を示さなくてよいのか規制当局の考え方を明らかとし、「同等性」をどのように示せばよいかの検討を行い、それら結果を共有することを目指しています。



世界に先駆け脂肪組織由来細胞から肝臓立体構築に成功肝臓はもともと細胞が六角形に集まってできています。これをヒントに、脂肪組織由来細胞を細胞塊にして培養しました。この細胞が肝細胞へと変化し、家族性高脂血症など肝疾患の治療に有用であることを世界で初めて示しました。



脂肪組織由来多系統前駆細胞は肝線維症治療に有効
私たちが発見した脂肪組織由来多系統前駆細胞は、肝硬変で肝臓を硬くするコラーゲンを分解します。上左図の赤く染まったコラーゲンは、細胞を投与することで上右図のように消えています。実際、肝臓の機能(酵素など)は回復しています。

成果と今後の展望について

規制当局から、細胞を何回増やすかの変更だけではなく、ヒト血液由来の材料を遺伝子組み換えの材料に変更した場合も、細胞培養のスケールの変更さえも製造方法の変更であるため、「同等性」を示す必要があると提示されました。製造工程の変更は、研究機関での開発から産業化に避けて通れません。

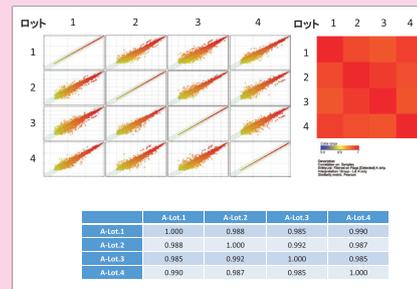
私たちは、「同等性」を示すのに有効性を示すための定量的PCRなど製品の出荷規格で示せないか、と提案しましたが、規制当局から出荷規格だけでは不十分であるとの見解が示され、「細胞特性」が同じであることで「同等性」が示せるとの見解を受けました。

現在、細胞にある「全てのmRNA」を比較することで「同等性」を評価する手法の研究・開発を進めています。



Microarrayの技術としての信頼度

「同等性」評価指標としてMicroarrayを用いるため、その技術の信頼度を検定しました。同じロットの細胞を培養皿6枚で同時に培養、その相関をプロットしたところ(上図)、相関係数はすべて0.990を越え、信頼度が高いと考えられます(下表)。



ロット間ばらつきの許容範囲

ロット間のばらつきについて検討するため、4つロットの細胞を同じ条件で同時に同一培養器内で培養してMicroarrayプロットしました(上図)。相関係数は全て0.985を超え(下表)、これ以上の相関係数であれば同等性が示せると考えています。

体性幹細胞シート製品における迅速品質管理法の開発

ポスター紹介

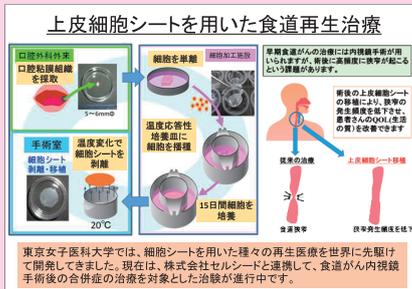
評価技術



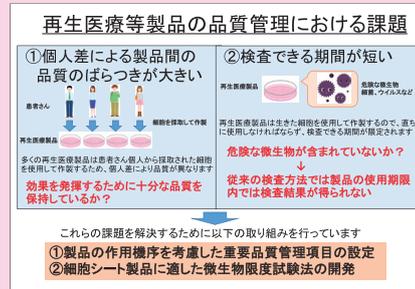
【代表研究者】
東京女子医科大学
先端生命医学研究所
特任講師 金井信雄

概要

東京女子医科大学では、細胞シート工学を用いた再生医療を提唱し、種々の細胞シート治療を創出してきました。現在は株式会社セルシードと共同で、食道がん内視鏡手術後の合併症の治療を対象とした自己培養上皮細胞シートの開発を進めています。しかし、細胞シートは生きた細胞を使用して作製するので使用期限が短く、製品間のばらつきが大きいという特徴があります。よって、製品を供給する前に迅速に製品の品質を判定できる方法・基準の確立が求められています。そこで、私たちは細胞シートの品質を迅速かつ簡便に判定できる方法の開発を行うことで、再生医療等製品全般を安定的に供給するための基盤の整備に向けた取り組みを行っています。



上皮細胞シートを用いた食道再生治療
食道再生シートは、食道がん内視鏡手術後の食道狭窄などの合併症を治療することができる画期的な再生医療です。現在、東京女子医科大学と株式会社セルシードが連携して製品化のための試験を行っています。

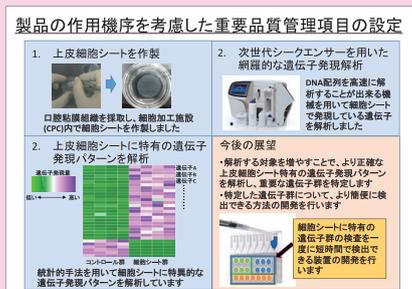


再生医療製品の品質管理における課題
再生医療等製品は、患者さんから細胞を採取し、細胞加工施設で培養・加工を行うことで製造されます。しかし、個人差による製品の品質のばらつきや使用期限が短いことから、迅速な品質管理方法の確立が求められています。

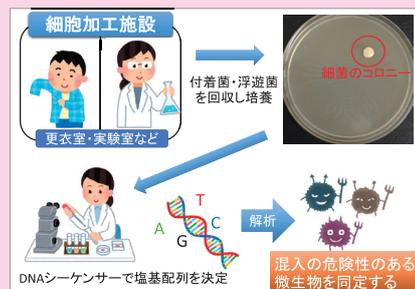
成果と今後の展望について

製品の作用機序を考慮した重要品質管理項目の設定においては、ボランティアドナーから作製された上皮細胞シートで発現している遺伝子について次世代シーケンサーを用いて網羅的に解析し、上皮細胞シートに特有の遺伝子発現パターンを解析しています。現在までに、上皮細胞シートに特異的に発現している遺伝子を特定しており、今後は解析する対象数を増やして候補遺伝子の絞り込みを行う予定です。

上皮細胞シート製品に適した微生物限度試験法の開発においては、細胞加工施設内に微量に存在する微生物群を特定しました。今後は、汚染リスクの高い微生物の選定を進め、これらを迅速に同定できる方法の開発を行う予定です。



製品の作用機序を考慮した重要品質管理項目の設定
ボランティアドナーから作製された上皮細胞シートについて、発現している遺伝子を網羅的に解析しました。この結果から、上皮細胞シートに特異的な遺伝子発現パターンを解析し、重要品質管理項目を設定します。



上皮細胞シート製品に適した微生物限度試験法の開発
DNA配列解析を行い、細胞シート加工施設内に微量に存在する微生物群を特定しました。今後は、汚染リスクの高い微生物の選定を進め、これらの迅速かつ簡便な検査方法を開発します。

家族性LCAT欠損症治療用加工ヒト脂肪細胞の製剤(品質)、安全性、有効性の非臨床評価と治験実施

ポスター紹介

評価技術



【代表研究者】
セルジェンテック(株)
代表取締役 社長
麻生 雅晃

概要

治療困難な病気に、体内でタンパク質が不足または欠損するために起こる病気、例えば糖尿病や血友病などがあり、それらの症状改善を目的にインスリンなどを治療薬とする酵素補充療法があります。当社は、患者さんの脂肪細胞に治療用のタンパク質をつくらせ、体内に移植する加工ヒト脂肪細胞を用いた酵素補充療法を開発し、難病治療やQOL向上を目指しています。そのためには免疫による拒絶と細胞の長期生存を解決し、加工ヒト脂肪細胞の実験動物での効果や安全性を長期にわたり検討しなくてはなりません。当社は細胞の足場となる成分を添加しつつ拒絶を受けないよう細胞を包み込む技術を確認し、加工ヒト脂肪細胞の効果や安全性を実験動物で検討しています。

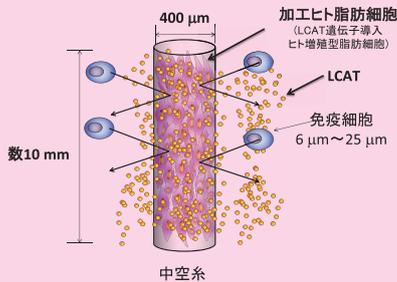


図1. 包埋された加工ヒト脂肪細胞の概念図

生体内の攻撃因子から移植細胞を保護しつつ、栄養因子および薬効因子を相互に透過しうる半透膜素材内にヒト細胞を封入した包埋製剤。

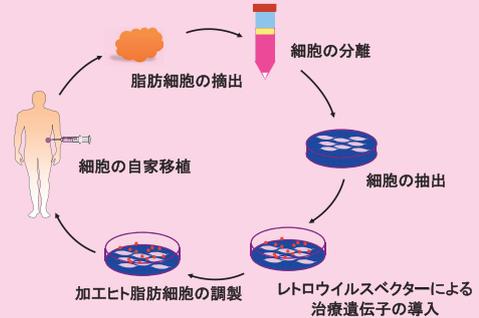


図2. 加工ヒト脂肪細胞の製造

患者さんから脂肪組織をとりだし、特殊な培養法(天井培養)で脂肪細胞を分離、培養します。LCAT遺伝子をのせたレトロウイルスベクターを用いて当該細胞へLCAT遺伝子を導入し、必要細胞数まで培養し、移植します。

成果と今後の展望について

当社は、現在善玉コレステロール(HDL)の働きに必要な酵素(LCAT)が欠損した家族性LCAT欠損症を治療するための、LCAT分泌する加工ヒト細胞医薬品を開発しています。足場成分を添加、包埋した加工ヒト脂肪細胞(包埋製剤)は、培養液中で、また、生まれた時からLCATを作れないマウス内で、LCATを持続的に分泌し、効果を認めました。

今後は、この包埋製剤の特徴を生かし、患者さんを対象とした臨床試験(治験)に向けた研究開発を規制当局と相談しながら進める予定です。将来、この技術を用いることで、加工ヒト細胞医薬品が糖尿病やアルツハイマー病などの幅広い疾患の治療薬に適用でき、またiPS細胞をはじめとする他の細胞医薬品の研究開発の共通基盤技術になることが期待されます。

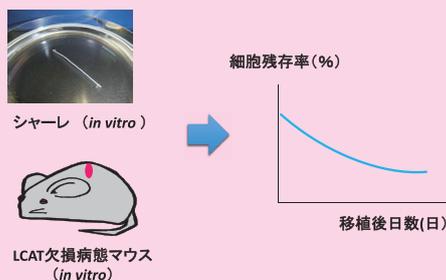


図3. 包埋した加工脂肪細胞の生存と治療効果

加工ヒト脂肪細胞の包埋製剤(シヤールレ)をLCAT欠損病態マウスに移植したところ、LCATを持続的に分泌し効果を認めました。

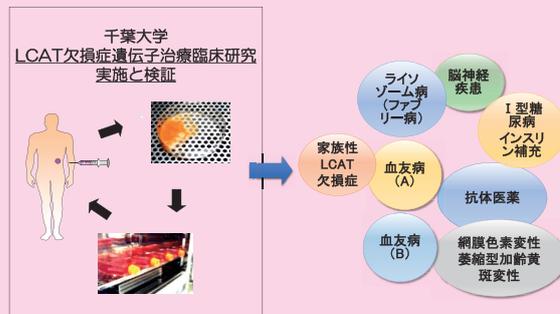
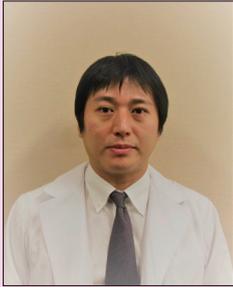


図4. 遺伝子治療脂肪細胞の展開

本研究ならびに今後実施する家族性LCAT欠損症に対する遺伝子治療臨床研究の成果を踏まえ、新たな難治性遺伝子疾患への本研究の適用を検討する。また、海外企業への技術導出・提携を目指す。

再生医療等臨床研究を支援する 再生医療ナショナルコンソーシアムの実現



【代表研究者】
一般社団法人
日本再生医療学会
理事長 補佐 岡田 潔

概要

再生医療等臨床研究は再生医療関連新法や医薬品医療機器等法の施行以降、ますますの増加が期待されています。しかし、これまで限られた機関でしか実施されて来なかった再生医療等臨床研究に関しては、多くの機関でその経験、ノウハウ、臨床データが共有されていないのが現状です。

日本再生医療学会では、オールジャパンでの臨床研究の実施支援、教育、臨床研究データの集積を可能とするコンソーシアムを形成し、再生医療実現拠点ネットワーク事業の成果と連携しつつ、iPS細胞等臨床研究推進モデル事業の対象機関を分担機関として組み入れ緊密な協力体制を構築することで、日本における再生医療等臨床研究の推進と増加に寄与いたします。



ナショナルコンソーシアムの構築・運営
再生医療の推進に向けた課題別担当部門から構成される「ナショナルコンソーシアム」を構築し、運営及び各活動のとりまとめを行います。

技術的支援・人材の教育と育成・データベースの管理・運営
●臨床研究実施医療機関や細胞培養加工施設に対する技術的支援 ●医師・細胞培養加工の技術者等に対する教育や人材育成 ●「再生医療臨床研究データシステム」を管理し、臨床研究や産学連携への発展的な運用を行います。

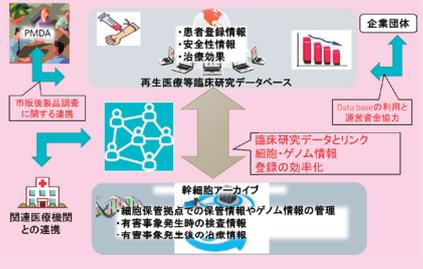


成果と今後の展望について

日本再生医療学会ではナショナルコンソーシアム形成のために、2015年度よりネットワーク委員会を設置し、2016年には事務局の拡張と人員増員を進めております。

本コンソーシアムの支援により、全国の医療機関で再生医療等の実施がさらに推進されるとともに、提供計画や実施医療機関、細胞培養加工施設、認定再生医療等委員会の質の向上が期待され、将来的には研究者と企業をマッチングすることで、再生医療等の実用化の促進も図ることも検討しております。

日本再生医療学会は、日本全体の再生医療等の数と質の向上と、再生医療の実現化ハイウェイ構想に将来にわたって貢献して参ります。



再生医療臨床研究の推進に必要な体制の構築
再生医療等臨床研究データベース登録を全国規模へ展開し、将来的には再生医療等製品の市販後調査等への支援など、得られたデータを開発のために利用できるようなデータの信頼性保証体制を構築することを目指します。

世界の期待に応える再生医療ナショナルコンソーシアムへ
企業との連携を強め、再生医療等の実施の更なる推進を図るとともに、国際学会等において日本における研究成果の情報発信と国際的ガイドラインの紹介を世界に向けて行ってまいります。



再生医療等臨床研究推進拠点病院の確立



【代表研究者】
大阪大学医学部附属病院
病院長 野口 眞三郎

概要

2006年に初めてiPS細胞の存在が報告されてからおよそ10年が経過し、いよいよiPS細胞を用いた臨床研究に関して、その実施を可能とするが整いつつあります。大阪大学医学部附属病院では、かねてより、京都大学iPS細胞研究所や理化学研究所の協力の下、iPS細胞を含む再生医療技術の実用化に取り組んできており、心臓、角膜疾患に関しては臨床研究の実施を1~2年以内に控える状況となっています。よって、本事業では、再生医療等臨床研究の率先的な受け入れや共同での臨床研究の実施に必要な病院の施設・体制整備を行い、iPS細胞を含む再生医療等臨床研究を推進するためのモデル病院となることを目指します。



図1 再生医療等臨床研究推進拠点病院の確立
iPS細胞を含む再生医療等臨床研究を推進するため、共同研究の受け入れ、支援、規制対応等を行います。

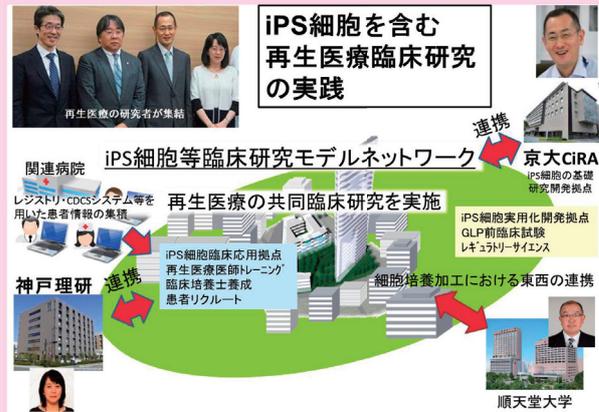


図2 iPS細胞臨床研究の実践
日本の再生医療の実践機関をネットワーク化し、iPS細胞臨床研究の実施を可能とします。

成果と今後の展望について

大阪大学医学部附属病院では、京都大学iPS細胞研究所、理化学研究所多細胞システム形成研究センター、神戸市立医療センター中央市民病院との網膜疾患に対するiPS細胞臨床研究に関する協定を結び、実施準備を整えました。また、重症心不全に対するiPS細胞由来心筋細胞シートや角膜幹細胞疲弊症に対するiPS細胞由来角膜シートに関する臨床研究も、実施準備を進めています。さらに、関東において順天堂大学医学部の細胞培養加工施設でも、新たな臨床研究の準備が進み、日本の東西で再生医療等臨床研究を受け入れる体制が出来ました。今後、iPS細胞臨床研究の実施が加速化し、世界をリードする日本の再生医療の飛躍的な進展が期待できると考えています。

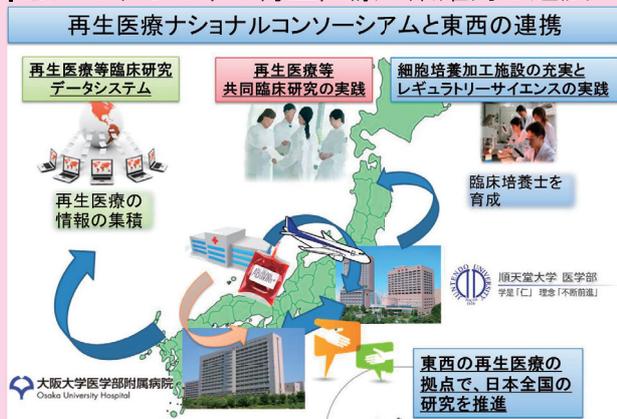


図3 再生医療ナショナルコンソーシアムと東西の連携
再生医療等臨床研究促進基盤整備事業において構築される再生医療ナショナルコンソーシアムと連携し、東西でiPS細胞臨床研究を受け入れ、実践する体制を構築します。



図4 世界に求められる再生医療実践のモデル
iPS細胞臨床研究を実践するための様々な機能を集約し、世界の求められる再生医療の実践の場となることを目指します。

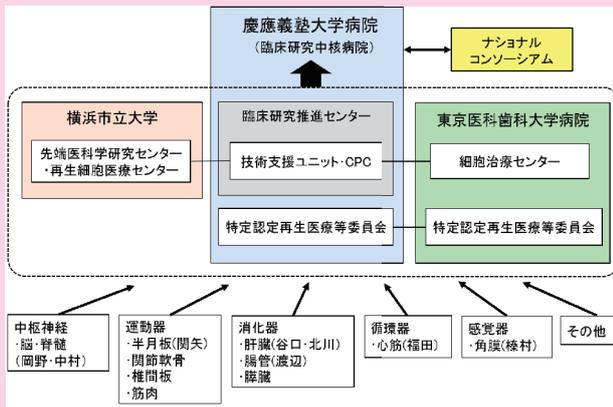
iPS細胞等臨床研究推進モデル病院の構築

概要

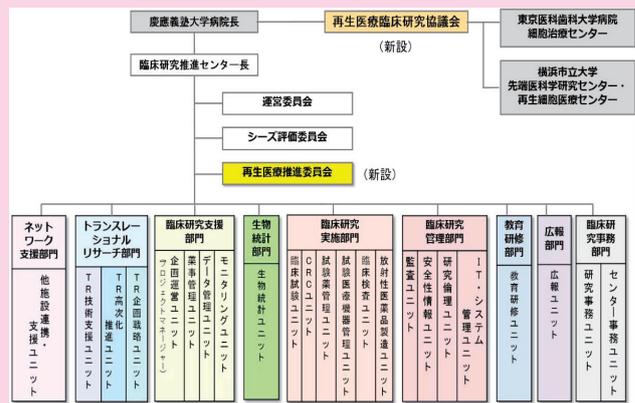


【代表研究者】
慶應義塾大学病院
病院長 竹内 勤

iPS細胞を用いた再生医療は、これまで不可能といわれてきた難治性疾患の根治を目指す革新的な医療技術であり、「健康・医療戦略」において重点化すべき研究分野とされ、数多くのシーズが臨床研究の実現に向けて支援を受けてきました。しかし、iPS細胞等を用いた再生医療臨床研究を行うためには、特定認定再生医療等委員会における審査、高度な技術を持つ細胞培養士を要する細胞調製室の整備、臨床研究の支援体制の構築などの課題が山積しており、個々の実施施設がこれらの課題を解決するためには、かなりの時間と労力を要します。本事業では、再生医療等安全性確保法に基づきiPS細胞等の高度な技術を要する臨床研究の支援・受け入れに対応できる「iPS細胞等臨床研究推進モデル病院」を慶應義塾大学、東京医科歯科大学、横浜市立大学が連携して構築し、日本において施行が計画されている再生医療臨床研究の支援・受け入れ、細胞培養加工支援、規制対応等を行います。

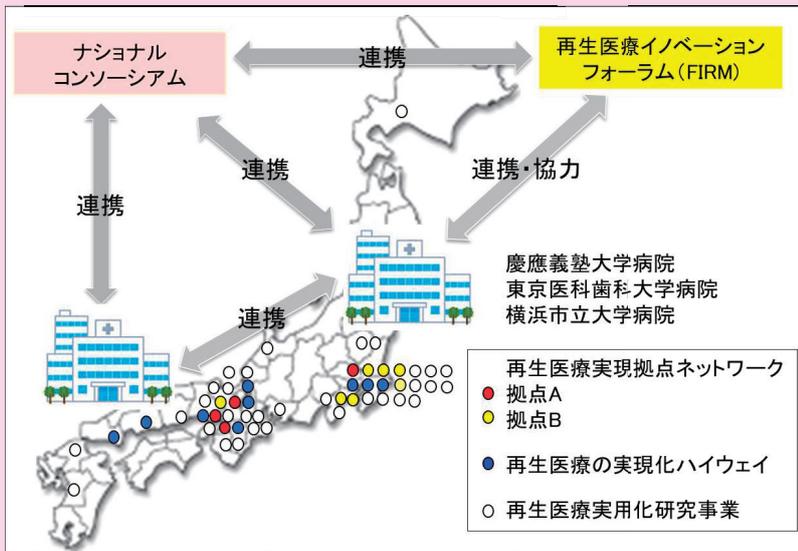


iPS細胞等臨床研究推進モデル病院の体制図



慶應義塾大学病院(モデル病院)における体制図
(再生医療臨床研究協議会・再生医療推進委員会の新設)

成果と今後の展望について



日本におけるiPS細胞等を用いた再生医療研究のシーズの分布とiPS細胞等臨床研究推進モデル病院、ナショナルコンソーシアム、再生医療イノベーションフォーラムとの連携体制

本事業により「iPS細胞等臨床研究推進モデル病院」が整備されれば、幅広いシーズに対応できる再生医療臨床研究のためのプラットフォームが構築されるため、これらのシーズを受け入れ、支援することが可能となります。その結果、多領域におけるiPS細胞等を用いた再生医療臨床研究の加速、質の向上、さらに再生医療イノベーションフォーラムや日本再生医療学会を中心としたナショナルコンソーシアムとも連携しながら、これらのiPS細胞等再生医療臨床研究を途切れなく治験へと移行し、日本経済の活性化に寄与できるものと考えています。



国立研究開発法人 日本医療研究開発機構



戦略推進部 再生医療研究課

<http://www.amed.go.jp/program/list/01/02>