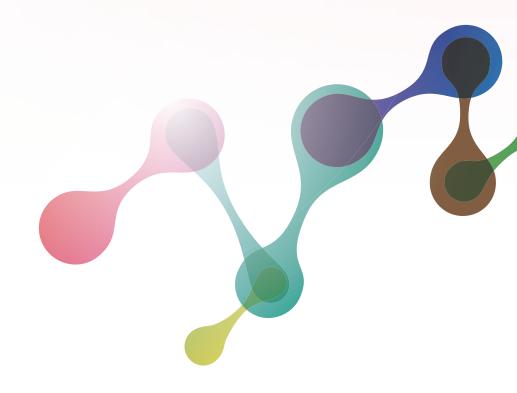


基礎研究の早期実用化を目指して AMED's Programs on Regenerative Medicine





目 次

ご挨拶	1
◆事業説明	
再生医療実現プロジェクト	2
事業運営体制	3
◆最新の研究成果	
プレスリリース	4
再生医療実現拠点ネットワークプログラム	
再生医療実用化研究事業	
再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業	8
◆再生医療実現拠点ネットワークプログラム	9
S iPS 細胞研究中核拠点 ····································	
A 疾患・組織別実用化研究拠点(拠点 A)	
B 疾患・組織別実用化研究拠点(拠点 B)	
K 技術開発個別課題 · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	
H 再生医療の実現化ハイウェイ	
■■■ 幹細胞・再生医学イノベーション創出プログラム	29
E 疾患特異的 iPS 細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム	
◆再生医療実用化研究事業·······	46
J 平成 25 年度採択課題一覧 · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	47
J 再生医療等安全性確保法に従って実施する臨床研究	48
■	57
J 新規 ES 細胞の樹立とストック作製	62
■J ヒトiPS 分化誘導細胞を用いた医薬品の安全性評価法 ······	62
J 効率的な再生医療の提供に関する課題解決	
J iPS 細胞を利用した創薬	64
◆再生医療臨床研究促進基盤整備事業	66
N 再生医療ナショナルコンソーシアム ······	67
◆再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業	68
T 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	69
 T 再生医療等の産業化に向けた評価手法等の開発	
□ 再生医療技術を応用した創薬支援基盤技術の開発 ····································	
◆適切な再生医療に関する情報	85

ご挨拶

再生医療は、怪我や病気で失われた体の細胞や機能を回復する医療です。傷害を受けた細胞・組織を、「幹細胞」と呼ばれる細胞から体外で作った新しい正常な細胞・組織で、置き換えることを目指します。この 10 年間に大きな進歩があり、我々の体の各組織にある組織幹細胞から作った皮膚、軟骨、心筋などを用いた再生医療が、火傷、軟骨損傷、心不全などを対象として保険診療として認可されています。また、我が国で発明された人工多能性幹細胞 iPS 細胞を用いた網膜疾患(加齢黄斑変性症)の治療も臨床研究として始まっています。将来の臨床応用が期待されるものとしては、角膜疾患、脊椎損傷、パーキンソン病、炎症性腸疾患などに対する再生医療があります。多くの患者さんに再生医療を届けるために、免疫拒絶反応が起こりにくい細胞の型(HLA型)をもつ健康なドナーから再生医療用 iPS 細胞を作り備蓄する計画も進んでいます。

また、難病の患者さんの血球や皮膚から iPS 細胞を作製した後に目的とする細胞に分化誘導すること(疾患特異的 iPS 細胞)により、難病の原因解明や新しい薬の開発も進んでいます。再生医療を広く普及させるためには均一な品質の細胞を低価格で大量に製造する技術の開発が必須で、そのためには企業の参加が不可欠です。

再生医療は大きな可能性をもつ治療法であり、国際的にも激しい競争となっています。オールジャパン体制で研究を加速するために、日本医療研究開発機構 (AMED) は文部科学省、厚生労働省、経済産業省と連携・協働して、再生医療の基礎研究から前臨床研究、臨床応用までを切れ目なく一貫して支援しています。また、再生医療を安全かつ迅速に実用化するために法律の整備(再生医療新法)もされました。新しい医療技術の開発には、社会と患者さんのご理解とご協力が重要です。一日でも早く実用化を達成するために倫理と安全性に配慮しつつ慎重に研究開発を進めていきます。

平成 30 年 1 月 再生医療実現プロジェクト プログラムディレクター (PD) 国立病院機構 名古屋医療センター 名誉院長 齋藤英彦

再生医療実現プロジェクト 事業概要

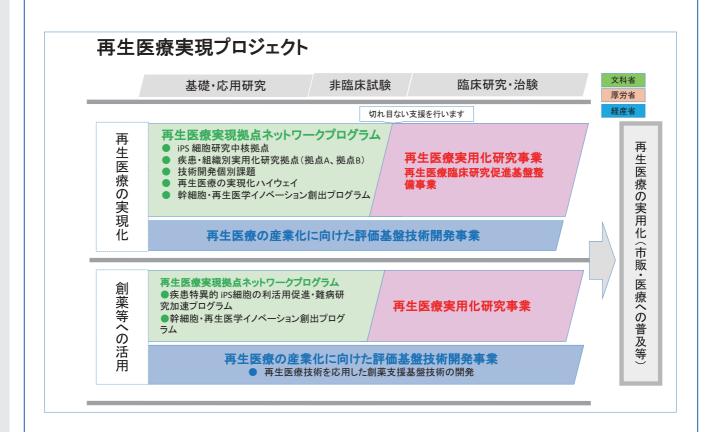
再生医療は、幹細胞を用いて疾病や傷害により欠損や変性を被った組織の修復と再生を助ける新しい医療です。幹細胞の研究において、平成 18 年に京都大学山中伸弥教授によるマウス人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) の樹立が報告され、次いで平成 19 年にヒト iPS 細胞の樹立が発表された後、平成 24 年には山中教授にノーベル生理学・医学賞が授与されました。

再生医療に対する期待は高く、国の「健康・医療戦略」(平成 26 年閣議決定)等において、重点化すべき研究分野として位置づけられています。

平成 25 年に内閣官房に健康・医療戦略室が設置され、平成 27 年 4 月には国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED)が設立されました。また、平成 25 年度から 26 年度にかけて再生医療に係わる新たな法制的な枠組みが作られ、再生医療等製品の早期の実用化を図るための承認制度が整備され、再生医療の実現化を推進するための体制整備が図られたところです。

AMED で実施している再生医療研究開発では、基礎研究から臨床段階の研究まで切れ目なく一貫した支援を行うとともに、産生医療関連事業のために基盤整備を行います。併せて iPS 細胞等を用いた創薬支援ツールの開発を促進し、新薬開発の効率化を図ります。

この事業は、各省連携プロジェクト「再生医療実現プロジェクト」に基づいて実施しております。



事業運営体制

学識経験が豊富で研究開発の実績があり、評価と運営に関しても見識を有する専門家をプログラムディレクター(PD)、 プログラムスーパーバイザー(PS)およびプログラムオフィサー(PO)として委嘱し、事業運営を行う体制を整えており ます。PDは、再生医療研究開発事業全体の運営方針の策定を行うとともに、事業間の調整等に当たります。PSとPOは、 各事業において評価および運営の実務を担います。

再生医療実現プロジェクト

	所属	役職	氏	名
PD	国立病院機構名古屋医療センター	名誉院長	齋藤	英彦





再生医療実現拠点ネットワークプログラム

◆ iPS 細胞研究中核拠点、疾患・組織別実用化研究拠点(拠点 A、拠点 B)、技術開発個別課題

	所属	役職	氏名		
PS	国立病院機構名古屋医療センター	名誉院長	齋藤 英彦		
PS 代行	東京医科歯科大学大学院保健衛生学研究科	教授	赤澤智宏		
PO	国立医薬品食品衛生研究所	客員研究員	片倉 健男		







◆再生医療の実現化ハイウェイ

		所属	役職	氏名	
	PS	京都大学大学院医学研究科	教授	髙橋	良輔
	РО	神戸大学大学院科学技術イノベーション研究科	教授	青井	貴之





◆幹細胞・再生医学イノベーション創出プログラム

	所属	役職	氏名	
PS	千葉大学大学院医学系研究院	教授	岩間 厚志	
PO	国立成育医療研究センター 再生医療センター生殖医療研究部	部長	阿久津 英憲	
PO	東京大学 生産技術研究所	所長/教授	藤井 輝夫	







◆疾患特異的 iPS 細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム

V // (, , , , ,		
	所属	役職	氏名	
PS	鈴鹿医療科学大学大学院	教授	葛原 茂樹	
PO	エーザイ株式会社	シニアサイエンティフィックアドバイザー	吉松 賢太郎	П





	 T	为主区原关用16则元争来					
		所属	役職	氏名			
	PS	東京大学	名誉教授	中村 耕三			
	PO	国立医薬品食品衛生研究所	客員研究員	片倉 健男			
- [PO	株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング	代表取締役 社長執行役員	畠 賢一郎			







百上医病的中研究仍准其般敕儒重器

177	行工区凉咖啡则尤促连至蓝正洲学术					
	所属	役職	氏名			
PS	東京大学	名誉教授	中村	耕三		
PO	国立医薬品食品衛生研究所	客旨研究旨	片倉	健男		



再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業

◆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

	所属	役職	氏名
PS · PO	京都大学 iPS 細胞研究所	副所長/特定拠点教授	中畑 龍俊



◆再生医療等の産業化に向けた評価手法等の開発

	所属	役職	氏名
PS	京都大学 iPS 細胞研究所	副所長/特定拠点教授	中畑 龍俊
PO	産業技術総合研究所	グループ長	金森 敏幸
РО	東北大学病院臨床研究推進センター 情報政策部門	部門長	白戸 崇









	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·							
	所属			役職	氏名			
PS	国立成育医療研究センター 研究所	Ť		副所長	梅澤	明弘		
PO	国立医薬品食品衛生研究所 安全性	生物試験研究センター	安全性予測評価部第二室	室長	小島	肇		

最新の研究成果(プレスリリース)

加齢黄斑変性に対する再生医療

(1) 自己 iPS 細胞由来網膜色素上皮シートの移植

理化学研究所多細胞システム形成研究センター髙橋政代プロジェクトリーダーらの研究グループは、滲出型加齢黄斑変性の患者を対象として、自己の iPS 細胞から分化誘導した網膜色素上皮細胞を用いた細胞シート移植の臨床研究を継続しています。移植を実施してから 1 年半を経過した 1 例の被験者について、安全性の評価を行ったところ、腫瘍形成、拒絶反応などは認められず、新生血管の再発もみられませんでした。また、移植手術前の視力を維持し経過は良好であり、iPS 細胞を用いた細胞治療が安全に施行できることを支持する結果を得ました。

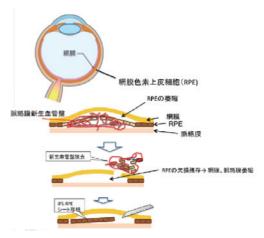
掲載誌 The New England Journal of Medicine、平成 29 年 3 月 15 日号

(2) 他家 iPS 細胞由来網膜色素上皮細胞懸濁液の移植

神戸市立医療センター中央市民病院および理化学研究所髙橋政代プロジェクトリーダーらの研究グループは、大阪大学大学院医学系研究科ならびに京都大学 iPS 細胞研究所と連携して、HLA(免疫のタイプ)を合わせた他家 iPS 細胞から分化誘導して網膜色素上皮細胞を作り、それを網膜内に移植する研究(「滲出型加齢黄斑変性に対する他家 iPS 細胞由来網膜色素上皮細胞懸濁液移植に関する臨床研究」)に取り組んでいます。この研究では、平成 29 年 3 月 28 日に第 1 例目の移植手術を実施しました。

発表日 平成29年3月28日

研究支援 再生医療実現拠点ネットワークプログラム、再生医療実用化 研究事業



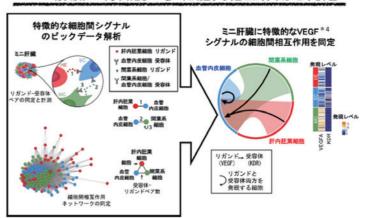
iPS細胞を用いてヒト肝臓発生の複雑なメカニズムを解明

横浜市立大学学術院医学群臓器再生医学 関根圭輔助教およびドイツマックスプランク研究所の研究グループは、ヒト iPS 細胞からミニ肝臓を作製し、分化・成熟に係わる分子メカニズムを 1 細胞レベルで調べました。肝臓の各細胞が単独で存在する状態と、他の細胞種間との相互作用が誘導された後の状態について、全遺伝子発現を比較したところ、ミニ肝臓内では血管新生や細胞外基質に関するシグナルが活性化しており、活発な細胞間相互作用が誘導されていることが明らかになりました。これらの情報を活用することで、ミニ肝臓の品質を安定化するための手法の確立が期待されます。

掲載誌 Nature、平成 29 年 6 月 14 日号

研究支援 再生医療実現拠点ネットワークプログラム

ミニ肝臓に特徴的な多細胞間相互作用を同定



半月板損傷患者に自家滑膜幹細胞を移植する医師主導治験を開始

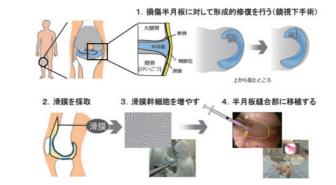
半月板は膝のなかにある三日月形の軟骨でクッションの役割を果たしており、その機能が低下すると変形性関節症が生じます。

東京医科歯科大学再生医療研究センターの関矢一郎センター 長/教授は、半月板損傷に対する細胞移植による医師主導治験 を、平成29年8月より開始することを発表しました。この治 験では、被験者から滑膜の一部を採取し、その中に含まれる滑 膜幹細胞から再生医療等製品(治験用)を作製し、患部に移植 するとともに半月板形成的修復術を施します。移植後52週間 の経過観察では、各種検査を行い有効性と安全性を探索的に確 認する計画です。

発表日 平成 29年7月25日

研究支援 再生医療実用化研究事業、再生医療の産業化に

向けた評価基盤技術開発事業



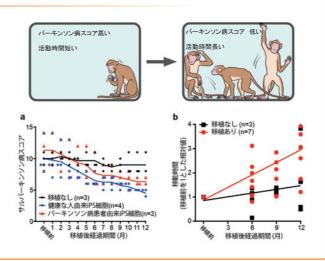
自家滑膜幹細胞の半月板損傷を対象とする医師主導治験

パーキンソン病霊長類モデルにおけるヒト iPS細胞由来ドパミン神経前駆細胞の移植による有効性と安全性の確認

パーキンソン病ではドパミン神経細胞が減少することにより、 振戦などの様々な運動障害が起きます。京都大学 iPS 細胞研究 所 (CiRA) 髙橋淳教授らの研究グループは、パーキンソン病患 者または健常者由来の iPS 細胞から分化誘導したドパミン神経前 駆細胞をパーキンソン病モデルサルの脳内に移植しました。有 効性と安全性を調べるため、行動を観察しパーキンソン病スコア を用いて効果を観測するとともに、画像検査により移植細胞の 生着と機能を調べました。その結果、移植後 2 年以内では細胞 は生着して機能しており、腫瘍形成などは認められませんでした。

掲載誌 Nature、平成 29 年 8 月 31 日号

研究支援 再生医療実現拠点ネットワークプログラム



再生医療等データ登録システムの登録開始

一般社団法人日本再生医療学会 (澤 芳樹理事長) では、再生医療等の臨床研究 (CR) および市販後調査の症例情報を収集して、データベースを構築しました。このデータ登録システム (National Regenerative Medicine Database: NRMD) は、共通

する情報を1階部分、疾患毎の情報を2階とする構造になっております。第一弾として臨床研究に関する登録システム (NRMD/CR)を稼働し、平成29年10月より眼科関連の臨床研究に関するデータの受入れを開始しました。

発表日 平成 29 年 9 月 28 日

研究支援 再生医療臨床研究促進基盤

整備事業



再生医療実現拠点ネットワークプログラム

これまでの10年、これからの10年に向けて

iPS 細胞は平成 18 年に京都大学の山中伸弥教授によって初めてマウスの線維芽細胞から作製されました。翌年の平成 19 年には、ヒトの線維芽細胞から iPS 細胞が作製され、再生医療にヒト iPS 細胞を利用すれば、胚や中絶胎児を破壊することなく多能性幹細胞を入手でき、生命倫理の問題を回避できる可能性が生まれました。平成 29 年に、ヒト iPS 細胞樹立 10 周年を迎えることとなりましたが、この間に iPS 細胞の技術は普及するとともに、世界中の研究者を巻き込んだ競争が激化してきています。

平成 21 年度に「最先端研究開発支援プログラム」において、山中教授の iPS 細胞再生医療応用プロジェクトが開始され、 iPS 細胞を用いた再生医療の臨床応用に向けて、大規模な研究が開始されました。 さらに平成 23 年度、細胞移植・細胞治療等の再生医療に関して、基礎研究の成果を臨床における実用化に迅速に結びつけることを目的に、「再生医療の実現化ハイウェイ」が開始されました。この事業では、再生医療に幅広く活用される可能性のある画期的な研究成果を基にして、様々な研究者および関係機関によるオールジャパン体制で戦略的に研究開発を推進しています。その後、平成 25 年度には、「再生医療実現拠点ネットワークプログラム」が開始され、iPS 細胞等を使った再生医療について、我が国のアドバンテージを活かし、世界に先駆けて臨床応用を実現するべく研究開発を加速しています。

これまでの事業の成果の一つとして、平成29年3月に理化学研究所多細胞システム形成研究センターの髙橋政代プロジェクトリーダーらによって、他人のiPS細胞から作製した網膜細胞を滲出型加齢黄斑変性の患者に移植する手術が行われ、iPS細胞を用いた再生医療の実用化に向けて、大きな一歩が踏み出されました。その他、血小板、角膜、パーキンソン病、心不全、さらには脊髄損傷等のFirst in Human 試験も目前となってきています。

体性幹細胞を用いた再生医療研究の成果として、「再生医療の実現化ハイウェイ」では、角膜疾患、膝半月板損傷、 肝硬変および軟骨欠損の再生医療について、平成 27 年度までに臨床研究の段階に到達しました。

「疾患・組織別実用化研究拠点」および「技術開発個別課題」の事業においては、幹細胞を用いた再生医療の臨床応用に向けて研究範囲が拡げられ、さらに関連する技術開発も進展し、参画研究機関によるネットワーク形成が促進されました。

一方で、患者の体細胞から樹立した iPS 細胞 (疾患特異的 iPS 細胞) は、患者の遺伝情報を保持した細胞であることから、発症機序の解明、薬剤感受性の評価および治療薬スクリーニングの画期的なツールとして、新たな治療薬の創出に大きく役立つ可能性があります。

これを踏まえて、「疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究」が平成 24 年度から実施され、京都大学 iPS 細胞研究所の戸口田淳也教授を中心とするグループは、進行性骨化性線維異形成症(FOP)という希少難病に対して、iPS 細胞を活用した創薬研究としては世界で初めての医師主導治験を平成 29 年 10 月に開始しました。さらに、それまでの成果を最大限に活用し、疾患特異的 iPS 細胞を用いた研究開発等を加速させるため、「疾患特異的 iPS 細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム」が平成 29 年度に開始されました。

新しい医療技術の開発は基礎研究に始まり、有効性検証・安全性試験の応用研究を経て、臨床研究や治験などに進みます。本事業では初期段階の研究にも注目し、次世代の革新的な再生医療に関する基礎的研究を支援するため、「幹細胞・再生医学イノベーション創出プログラム」を平成 28 年度に開始し、引き続き若手研究者に対する研究支援の充実を図っています。

適応部位からみた臨床研究・治験の状況

平成29年11月現在、再生医療実用化研究事業のもとで実施中の臨床研究課題ならびに治験課題

中耳鼓膜再生

東京慈恵会医科大学 小島博己教授



14. 耳

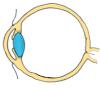
脳梗塞

北海道大学 寶金清博教授 亜急性脊髄損傷

慶應義塾大学 中村雅也教授



1. 脳



2. 眼

加齢黄斑変性

理化学研究所 髙橋政代 プロジェクトリーダー

水疱性角膜症

京都府立医科大学 木下 茂教授

角膜上皮幹細胞疲弊症 水疱性角膜症

大阪大学 西田幸二教授

水疱性角膜症

慶應義塾大学 榛村重人准教授

□唇□蓋裂(唇裂鼻変形)

東京大学 星 和人准教授 難治性唾液腺萎縮症 長崎大学 朝比奈 泉教授

歯周病 大阪大学 村上伸也教授

顎骨再生 名古屋大学 土屋周平助教



13. 口腔



3. 心臓

虚血性心疾患、拡張型心筋症 重症心不全 大阪大学 澤 芳樹教授

小児拡張型心筋症

岡山大学 王 英正教授 重症心不全

慶應義塾大学 福田恵一教授

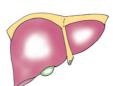
小児尿素サイクル異常

国立成育医療研究センター 梅澤明弘副所長

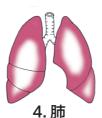
C型肝炎由来肝硬変

久留米大学 鳥村拓司教授 肝硬変

金沢大学 金子周一教授



12. 肝臓



肺気漏

東京女子医科大学 神崎正人教授



11. 消化管



血小板輸血製剤

京都大学 江藤浩之教授



名古屋大学 後藤百万教授



10. 尿道





難治性四肢潰瘍

順天堂大学 田中里佳准教授



大阪大学 金田安史教授



9. 卵巢



8. 関節・骨

変形性膝関節症(軟骨・半月板) 東京医科歯科大学 関矢一郎教授

変形性膝関節症

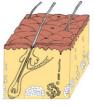
東海大学 佐藤正人教授

軟骨損傷

九州大学 中島康晴教授 難治性骨折

神戸大学 黒田良祐教授





表皮水疱症

大阪大学 玉井克人教授 重症急性移植片対宿主病

東京大学 長村登紀子准教授

再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業 最近の主な開発成果例

●再生医療等製品の細胞の製造に関連する周辺装置等の実用化

再生医療製品製造用自動観察機能付き インキュベータの開発

株式会社ニコン及び澁谷工 業株式会社は、共同で再生 医療製品製造用自動観察機 能付インキュベータを開発 (平成28年12月)。今後、 実証実験や市場評価等を経 て、製品化される予定です。



臨床応用可能なヒト iPS 細胞用の 凍結保存液の開発

DMSO フリータイプの細胞凍結保存液をリプロセルが開発・商品化(平成27年8月)。同商品は、薬機法に基づく原薬等登録原簿(マスターファイル)に登録されました(平成29年9月)。



●再生医療等製品の輸送に関する技術の実用化

生体試料搬送容器の製品化

細胞製造施設間での搬送に用いる小型の生体試料搬送容器を大陽日酸が開発。平成29年12月に販売します(予定)。



●再生医療等製品における細胞の分化・誘導に関する基盤技術の開発

ヒト iPS 細胞の分化能力を促進する基盤技術の開発

慶應義塾大学と順天堂大学は、3つの小分子化合物を用いてヒト iPS 細胞の分化能力を促進する基盤技術を開発。 目的細胞(本研究では神経細胞)へと高効率に分化させるため、予め細胞株を選別することが不要になり、研究 効率が大きく上昇しました(平成 29 年 10 月、Stem Cell Reports オンライン版に掲載)。

新規ナノファイバー・iPS 細胞由来心筋組織片を用いた再生医療技術の開発

京都大学高等研究院 物質-細胞統合システム拠点、大阪大学、京都大学工学研究科は、新たに開発されたナノファイバー材料を用いて、安全性と配向性(配列の方向がそろう性質)、3次元構造を持ったヒト iPS 細胞由来の心筋 細胞の組織構築に世界で初めて成功しました。このナノファイバー心筋組織片を使った新しい心筋再生治療法の開発が期待されています(平成 29 年 10 月、Stem Cell Reports オンライン版に掲載)。

●再生医療等製品にかかる品質の安全性・有効性等評価手法を開発した後に治験を開始

水疱性角膜症に対する 培養ヒト角膜内皮細胞移植の 医師主導治験を開始(プレスリリース)

京都府立大学は、ヒト角膜内皮細胞の維持培養保存における品質確認に関する手法などの開発を経て、培養ヒト角膜内皮細胞移植の医師主導治験を開始(平成29年5月)。

自家滑膜幹細胞の半月板損傷を対象とする 医師主導治験を開始(プレスリリース)

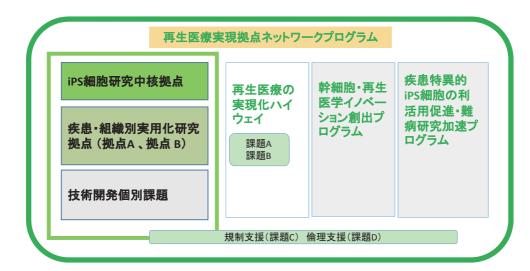
東京医科歯科大学は、MRI 三次元自動解析ソフトウェアを用いた関節軟骨評価手法の開発を経て、半月板損傷患者に対する自己滑膜由来間葉系幹細胞を用いる再生医療の治験を開始しました(平成 29年7月)。(P.5参照。)

再生医療実現拠点ネットワークプログラム

Research Center Network for Regenerative Medicine

再生医療の実現拠点ネットワークプログラムは、日本発の iPS 細胞技術を世界に先駆けて臨床応用することを目的として運営され、オールジャパン体制で研究開発を推進します。

- iPS 細胞研究中核拠点/疾患・組織別実用化研究拠点(拠点 A・拠点 B)/技術開発個別課題
- ●再生医療の実現化ハイウェイ
- ●幹細胞・再生医学イノベーション創出プログラム
- ●疾患特異的 iPS 細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム



iPS 細胞研究中核拠点、疾患・組織別実用化研究拠点(拠点 A・拠点 B)および技術開発個別課題

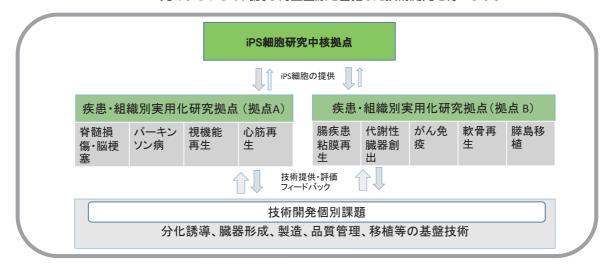
iPS 細胞研究中核拠点・・・・・・・iPS 細胞の臨床応用を見据えた標準化、安全性の確保を行い、再生医療用 iPS 細胞ストックの構築を目指して長期的に研究を行います。

疾患・組織別実用化研究拠点…iPS 細胞中核拠点で作製される再生医療用 iPS 細胞等を用いて、臨床研究・治験を実施するために必要な研究開発を行い、再生医療の実現を目指します。

拠点 A は、5 年以内の臨床応用が見込まれる分野。

拠点 B は、技術的ブレークスルーが必要な分野。

技術開発個別課題……中核拠点や拠点 A・拠点 B と連携しつつ、iPS 細胞等の臨床応用の幅を広げる技術開発および、より高度な再生医療を目指した技術開発を行います。



再生医療用 iPS細胞ストック開発拠点

S1

ヒト iPS 細胞 (induced pluripotent stem cell/人工多能性幹細胞) は、病気やケガで機能不全になった組織、体細胞の回復を図る再生医療において、革命をもたらす技術として期待されています。

iPS 細胞は、患者さん自身の体細胞から作製可能であり、この iPS 細胞から分化誘導した細胞や組織を患者さんへ移植した場合、免疫拒絶反応はほとんど起こらないと考えられます。

しかしながら、患者さんご自身の細胞から臨床用のiPS 細胞を作るには、相当の時間と費用がかかります。そこで、私たちは免疫拒絶反応が起こりにくいと考えられる細胞の型(ホモ HLA 型)を有した健康なドナー血液等から、あらかじめ再生医療用 iPS 細胞を作り、備蓄(ストック) する計画(再生医療用 iPS 細胞ストックプロジェクト)を進めています。

各大学・研究機関・企業等において、再生医療用 iPS 細胞由来の分化細胞や組織の製造が進めば、より多くの患者さんにいち早く、低廉な費用で iPS 細胞を用いた新しい治療を受けて頂くことが可能になります。

平成27年8月以来、私たちは国内の様々な機関・プロジェクトに、臨床で使用可能な再生医療用iPS細胞ストックを提供してまいりました。

本プロジェクトでは、29年度末までに日本人の約30%をカバーする iPS 細胞ストックを製造する予定です。

その後も引き続き、日本人の大半をカバーできるホモ HLA 型ドナーの確保と、日本人の約半数をカバーする再 生医療用 iPS 細胞ストックを構築することを目指します。

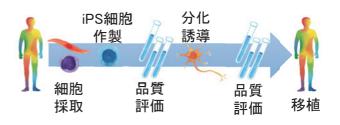
今後もより多くの機関と連携しつつ、引き続き iPS 細胞ストックの製造を続けると共に、より安全かつ高品質な iPS 細胞を提供するため、樹立・維持培養技術および品質評価方法の開発などを進めます。また、日本国外で広く普及されることを目指し、国際基準に基づく製造管理・品質管理をめざした体制づくりに取り組みます。

世界をリードし、再生医療の普及に貢献できるよう、引き続き本プロジェクトを一歩ずつ着実に前に進めます。

京都大学 iPS細胞研究所 所長/教授 山中 伸弥



● 患者さん自身の細胞を使う再生医療



たくさんのお金と時間が必要



再生医療用iPS細胞ストック

● ストック提供から臨床研究・治験へ



ション アンション トゥ

iPS細胞ストック

理 研 (眼疾患)

京大CiRA パーキンソン病・血小板製剤・軟骨疾患

阪大 (重症心不全)

慶 應 (脊髄損傷·心疾患) 阪大·慶応 (角膜疾患) 横浜市大 (肝疾患)



その他

非臨床研究

臨床研究 又は治験

● iPS細胞ストック構築にむけて

ドナーリクルート ストック製造 Phase 1 Phase 2 Phase 1 Phase 2 初年次(2013) 成果 目標 成果 目標 5年次(2017) 最頻度を含む 22種類のHI A型 10年次(2022) ● 75種類以上のHLA型

URL http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/research/stock.html

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

A1

慶應義塾大学 医学部 教授/大学院医学研究科委員長

岡野 栄之

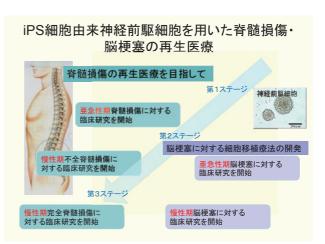


中枢神経である脳と脊髄は、一度障害を受けると再生しないと言われてきました。事実、医療が進歩した現在でも、障害された脳や脊髄そのものを治療する方法はいまだ確立されていません。そこで、iPS 細胞から誘導した神経前駆細胞を用いた脊髄と脳の再生医療を実現するために、基礎研究が行われてきました。本プログラムにおいては、次のように研究を進めて行きます。

第1ステージ:細胞移植の安全性検証をしっかり行ったうえで、亜 急性期脊髄損傷の臨床研究を開始します。それと 同時に、慢性期不全脊髄損傷に対する臨床研究を 見据えた基礎研究を継続します。

第2ステージ:慢性期不全脊髄損傷の臨床研究を目指します。さらに、これら脊髄損傷の治療法開発で得られた知見を脳梗塞にも応用して、亜急性期の脳梗塞患者さんへの臨床研究を行う予定です。

第3ステージ: 最終目標である慢性期完全脊髄損傷の臨床研究 を目指します。さらに、慢性期脳梗塞患者さんへ の臨床研究を行う予定です。



URL http://

http://www.okano-lab.com

視機能再生のための複合組織形成技術開発および 臨床応用推進拠点

A2

理化学研究所 多細胞システム形成研究センター 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





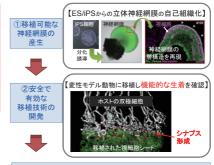
網膜は光を受けて信号を脳に伝える神経網膜とその機能維持や生存に必須の色素上皮からなりますが、それらのいずれの機能が低下しても重篤な視力障害が起こります。神経網膜の視細胞が変性する病気の典型が網膜色素変性ですが、視細胞は再生能力がほとんどなく、これまで治療方法はありませんでした。本拠点では、独自に開発したヒト多能性幹細胞(ES細胞、iPS細胞)からの自己組織化技術により立体網膜を作製、視細胞を大量に

産生することが可能になりました。この成果を元に、視細胞シートを用いた移植治療法の確立を目指します。理化学研究所と神戸市立医療センター中央市民病院、先端医療センター病院は、これまでにヒト iPS 細胞由来の網膜色素上皮(RPE)移植による加齢黄斑変性の臨床研究を世界に先駆けて実施しています。こうした経験やノウハウを最大限に活用して、視機能再生にかかわる移植治療を加速して参ります。

<網膜視細胞移植の臨床応用に向けて>







③臨床応用

iPS細胞を用いた心筋再生治療創生拠点

А3

大阪大学 大学院医学系研究科 教授 **澤 芳樹**

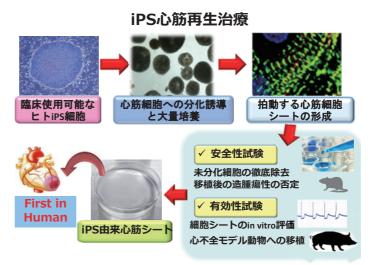


重症心不全は高齢化とともに増加しつつあり、特に末期の一年死亡率は75%とされ、年間約4万3千人が死亡している事業なたです。その根本的治療は、心壁投稿として

る重篤な病です。その根本的治療は、心臓移植と人工 心臓などの置換型医療ですが、ドナーの不足や人工心 臓の耐久性などの問題があり、心筋の再生を目指す治 療法の開発は急務です。

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おり、これまでに動物モデルを用いてiPS 心筋細胞シート移植により心機能が改善することを示しました。さらに大量のiPS 心筋細胞を効率良く培養するシステムを構築し、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おり、2017年には大阪大学・第一特

定認定再生医療等委員会に臨床研究の申請を行いました。今 後審査を経て、ヒト臨床の実現を目指します。



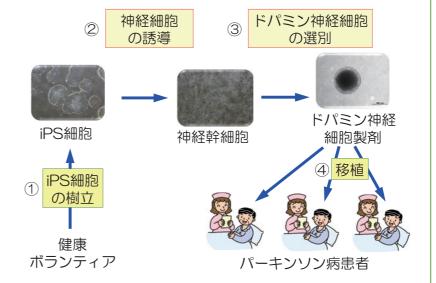
パーキンソン病、脳血管障害に対するiPS細胞由来神経細胞移植による機能再生治療法の開発

A4

パーキンソン病や脳血管障害は要介護原 因の上位を占める神経疾患であり、治療法 の開発が急務となっています。本拠点は、こ れらの疾患を対象に、iPS 細胞を用いた細胞 移植治療の実現化を目指します。ヒト iPS 細 胞から誘導したドパミン神経細胞について、 安全性と有効性を厳密に検証したうえで、ま ずはパーキンソン病患者さんを対象に iPS 細 胞から作製したドパミン神経細胞を移植する 治療の研究を行います。さらに、パーキンソ ン病治療の開発研究で得た知識と技術を生 かして、大脳運動神経細胞の誘導や脳梗塞 モデルへの細胞移植を行い、脳梗塞や脳出 血などの脳血管障害による手足の麻痺を回 復させる治療法について、研究を進めていき ます。

京都大学 iPS細胞研究所 教授 高橋 淳





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拠点

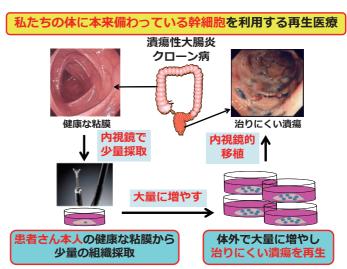
B1

東京医科歯科大学 理事·副学長 大学院医歯学総合研究科消化器病態学分野 教授

渡辺 守



本拠点では、腸管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・移植技術を用いた治療法の開発を行っています。私達はこれまでに①僅か数ミリの組織から腸上皮幹細胞を増やす技術、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、の開発に成功しています。今後は①内視鏡を使って採取した僅かな組織を用い、効率良く、安全な腸上皮幹細胞培養を可能とする技術の開発、②培養した腸上皮幹細胞を内視鏡を使って移植する技術の開発、を行います。これら技術の開発に成功した際には、十分な品質管理と安全性の確保を行い、臨床研究の実施を目指します。



URI

http://www.tmd.ac.jp/grad/gast/index.html

iPS細胞を用いた代謝性臓器の創出技術開発拠点

B2

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。私たちはこれまでに、臓器の原基(臓器の芽)が胎内で形成される過程を模倣する新規の細胞培養操作技術を開発しました。この特殊な培養方法により、試験管内においてヒト iPS 細胞から立体的な肝臓の原基 (肝臓の芽、肝芽) が自律的に誘導できること、さらにこのヒト肝臓の原基を生体内へ移植するとヒト血管網を持つ機能的な肝臓へと成長し、最終的に治療効果が発揮されることを明らかにしました。本研究では、前臨床研究のためのヒト iPS 細胞由来肝芽を大量に、かつ、低コストで、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、動物を対象として iPS 肝芽の最適な移植操作技術を検討するとともに、肝疾患治療における安全性および有

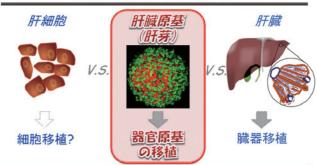
横浜市立大学 大学院医学研究科 教授

谷口 英樹



効性の評価を実施します。最終的に、製造されたヒト iPS 肝芽を用いた再生医療の早期実現化を目指します。

iPS細胞由来肝芽を用いた新しい治療概念を 臨床研究により実証する



臓器の" 芽"を移植し生体内で機能的な臓器に育てる! (*ヒト 器官原基の移植という新しい治療概念の実証*)

URL http://www-user.yokohama-cu.ac.jp/~saisei/

NKT細胞再生によるがん免疫治療技術開発拠点

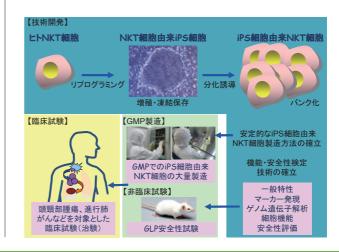
В3

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



ナチュラルキラー T 細胞 (NKT 細胞) は強い抗腫瘍活性を 持つ T 細胞の一種です。この NKT 細胞の働きを強めるがん 免疫治療法は他の治療法と比べても有効であり、既に千葉大 学病院で先進医療 Bとして承認されています。しかし、がんの 進行に伴う NKT 細胞の減少や機能不全により、この治療を受 けることのできる患者さんの数は、希望者の約3割しかいませ ん。そのため、NKT 細胞を補充する技術の開発が、この治療 法をより多くの患者さんに届けるために重要になります。そこ で私たちは、iPS 細胞技術により NKT 細胞を再生し、治療に 必要な細胞をいつでも必要なだけ作り出せる技術を開発してい ます。これまでに、NKT細胞から iPS 細胞を作製し、そこから 再度機能的な NKT 細胞を大量に作り出す方法を開発しました。 現在は、臨床使用可能な品質の NKT 細胞を生産する方法の 開発を進めるとともに、モデル動物を用いた有効性の検証や、 NKT 細胞の安全性を確認するための非臨床試験を実施してい ます。自己の NKT 細胞を活性化させるがん治療は、進行性

肺がん(平均生存期間を13ヶ月延長)と上顎がん(73%で顕著な腫瘍縮小)で有効性が示されているため、これらのがんを対象として2~3年後に治験を開始することを目標に進めています。



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

B4

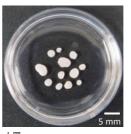
本拠点は、iPS 細胞から軟骨を製造し、軟骨疾患患者に iPS 細胞由来軟骨を移植して治療する再生医療の実現を目指して開発を進めています。

損傷した軟骨は治癒能力に乏しく、軟骨移植による再生治療の開発が望まれています。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、治療用の軟骨を製造するための品質管理体制を構築するとともに、実験動物に移植し、腫瘍を形成しないこと(安全性)、関節内で軟骨として機能すること(治療効果)等の確認を行っています。これらの確認を終えた後に、関節軟骨損傷患者への移植(臨床研究)を始める計画です。その後、より重症の関節軟骨損傷や小耳症の臨床研究へと進み、iPS 細胞由来軟骨移植による軟骨再生治療の実用化を目指します。

京都大学 iPS細胞研究所 教授 **妻木 範行**



ヒトiPS細胞由来軟骨(particle)の開発



上図 iPS細胞由来軟骨は、直径数ミリの 白色を呈する。

右図 軟骨の細胞外マトリックスを特異的にオレンジ色に染めるサフラニンO染色により、 iPS細胞由来軟骨が正常関節軟骨と同様 に、豊富な軟骨マトリックスに囲まれていることを確認した。





iPS細胞を基盤とする次世代型膵島移植療法の 開発拠点

B5

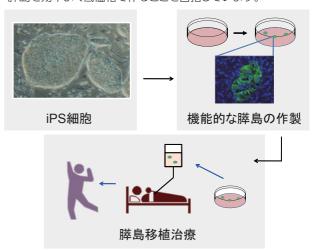
膵臓の中にある膵島は、インスリンを作る組織として血糖値をコントロールする役割を担っています。インスリン依存性の糖尿病では、根治を目指した治療法として膵島移植が行われていますが、ドナー不足や移植後に必要な免疫抑制剤による重い副作用、高額な医療費などの大きな課題をかかえています。そこで私たちは、iPS 細胞から作った膵島を利用して重症インスリン依存性糖尿病を治療する方法を研究しています。まず、iPS 細胞から効率よく膵島を作るシステム、次に、臨床応用に必要な大量の膵島の調製、そして、人工の免疫隔離膜で膵島を包むことにより免疫抑制剤を必要としない移植法、と段階的に開発を進めています。既に、ヒトの iPS 細胞から作った膵島を移植することで、高血糖モデルマウスの血糖値を正常にすることに私たちは成功しています。現在、

もっと大きなモデル動物を用いて、私たちの作った膵島の有

東京大学分子細胞生物学研究所教授 宮島 篤



効性や安全性を検討しつつ、ヒトの臨床応用に必要な大量の 膵島を効率よく低価格で作ることを目指しています。



URL

http://www.iam.u-tokyo.ac.jp/cytokine/research/ips.html

難治性筋疾患に対する細胞移植治療法の開発

K1

国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 遺伝子疾患治療研究部 所長/部長

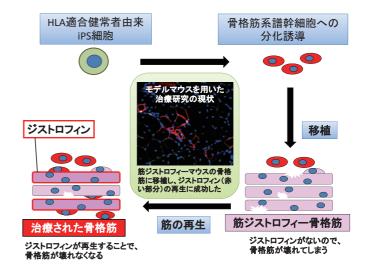




フィーでは、様々な治療研究が進められていますが、いまだ 普遍的な治療法はありません。モデル動物を用いた 先行研究により、筋再生能を持つ骨格筋系譜幹細胞 移植は有効な治療法になりうると期待されています が、ヒトにおいては治療に十分な質と量の骨格筋系 譜幹細胞を調製することが困難でした。本研究では、 ヒト iPS 細胞からの骨格筋系譜幹細胞の誘導法、純 化法、移植法の開発研究を進め、有効な幹細胞移植 再生治療法の確立を目指します。この4年半の成果 で、再生医療用ヒト iPS 細胞ストックからも筋再生能 をもつ骨格筋系譜幹細胞の誘導・純化に成功しまし た。また筋ジストロフィー動物モデルへの移植により、 骨格筋線維を再生しジストロフィンという重要なたん ぱく質の発現が回復し、治療効果を持つことが明ら

代表的な遺伝性筋疾患であるデュシェンヌ型筋ジストロ

かになりました。今後も我々の研究成果を患者様に一日でも 早く届けられるよう、努力していきたいと考えています。



iPS細胞を用いた新規糖尿病治療法開発

K2

京都大学 iPS細胞研究所 教授 川口 義弥



インスリン不足によって生じる1型糖尿病の根本的治療には、膵島移植が最も有効であるとされています。しかし、移植に用いる臓器の提供者(ドナー)が慢性的に不足しているという問題があります。そこでiPS 細胞からインスリンを分泌する膵島細胞を分化誘導し、糖尿病治療の新たな方法を開発することを目的として研究を行います。発生学とこれまでの移植医療の成績を踏まえて、膵島細胞だけでなく、"膵臓を丸ごと作る"技術を開発します。そこで私たちは、iPS 細胞から分化誘導により立体構築をもった原腸組織を培養皿の中で誘導し、さらに膵島と外分泌組織を含む膵臓組織を作ります。これらを大量に作製する方法を確立し、併せて移植方法の検討を行い、早期に臨床応用につなげることを目指しています。

発生過程に忠実に "まず腸をつくり、そこから膵臓を丸ごとつくる方法" 内胚葉 内分泌細胞と 発生過程での 発生過程での現象 原腸から発芽 外分泌細胞が 最初の立体構築 同時にできる 内分泌細胞塊 外分泌細胞塊 膵臓誘道 シグナル 原腸段階で立体構築 「原腸オルガノイド"をつくる 原腸オルガノイド (三次元培養) から発芽

幹細胞パッケージングを用いた 臓器再生技術と新規移植医療の開発

K4

世界的な移植臓器のドナー不足のため、今もなお多くの患者さんが亡くなっていく現状を打破するため、本研究では、医療現場で実際に必要とされる臓器レベルでの再生医療実現化を目標としています。具体的には、これまでの組織/細胞再生技術を進化させた新しい移植可能な臓器再生技術、つまり細胞を除去し骨格のみを再生利用する手法「脱細胞化」を基盤とし、これまで培ったヒトスケールでの臓器骨格の構造維持と、大動物への移植技術を元に、iPS 細胞を用いた肝臓移植

慶應義塾大学 医学部 教授 北川 雄光



の臨床応用を目指しています。本開発では、各研究拠点によって創出される再生組織/細胞を臨床現場へ届ける最終段階として汎用性の高い技術を提供するため、脱細胞化から移植に至るすべての工程を規格化し、製品化が可能な無菌的パッケージング法を確立していきます。本開発によって、再生臓器の作製と移植までの工程を確立し、再生医療実現化を加速する基盤技術へ発展させることを目指します。



URL http://www.keio-hpbts.jp/topics/organ-bioengineering-and-regenerative-medicine.html

幹細胞培養用基材の開発

K5

大阪大学 蛋白質研究所 教授 関口 清俊



iPS 細胞等のヒト多能性幹細胞を医療応用するためには、こ れらの細胞を安全かつ安定的に培養・増幅し、特定の細胞に 効率よく分化させる培養技術の開発が必要です。本研究では、 そのために必要となる幹細胞培養用基材の開発を行います。

生体内では、細胞が足場とする蛋白質は細胞ごとに異なっ ており、培養基材として使用する蛋白質も細胞ごとに最適化 する必要があります。本研究では、細胞ごとに最適な足場を

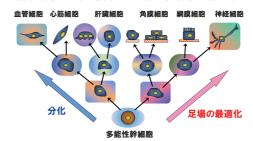
構成する蛋白質を探索し、iPS 細胞の未分化性維持に適した 培養基材、特定の細胞への分化誘導に適した培養基材、さら には分化誘導した細胞を上皮様細胞シートに加工する際に有 用な培養基材の開発を行います。また、これら基材を用いて 培養した (あるいは分化誘導した) 細胞の安全性が担保され るよう、生物由来原料基準に適合した GMP 規格での製品化 を目指します。

iPS細胞用培養基材の開発



初期胚の多能性幹細胞が足場としているラミニン 511 とその活性(E8) フラグメントの構造 (左)。ラミニン 511 の活性フラグメントは iPS 細胞用培養基材として製品化されています(商品名 iMatrix-511、右図)。

細胞分化に伴う細胞の足場の多様化・最適化



http://www.protein.osaka-u.ac.jp/matrixome/

慢性腎臓病に対する再生医療開発に向けた ヒト iPS細胞から機能的な腎細胞と腎組織の作製

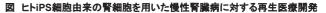
京都大学 iPS細胞研究所 教授

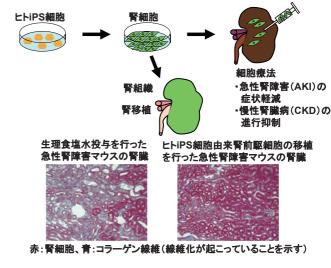




慢性腎臓病は、我が国の成人の8人に1人が罹患して いると推定されるほど頻度が高い疾患です。また、根治 的治療法が少ないため再生医療の開発も期待されていま すが、iPS 細胞から腎細胞の作製法は未だ世界的にも十 分に確立されておりません。本課題では、これまでにヒ ト iPS 細胞から胎児期の腎前駆細胞(ネフロン前駆細胞 と尿管芽細胞)を作る方法を開発し、それらの細胞から 血管とつながった糸球体や尿細管を含む三次元の腎組織 を作りました。また、慢性腎臓病に進行しうる急性腎障害 (急性腎不全) のマウスモデルにヒト iPS 細胞から作製 した腎前駆細胞を移植することで腎障害を軽減させる治 療効果を得ることに成功し、ヒト iPS 細胞由来の腎細胞 を用いた再生医療の可能性を初めて示しました。

今後、本課題ではヒト iPS 細胞から腎細胞の作製法の 確立を行い、慢性腎臓病動物モデルを用いてヒト iPS 細 胞由来の腎細胞や腎組織の移植による慢性腎臓病に対す る再生医療開発の基盤研究を行います。





http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/osafune/index.html

移植免疫寛容カニクイザルコロニーの確立と 再生医療への応用

K7

滋賀医科大学 動物生命科学研究センター 副学長・理事/センター長

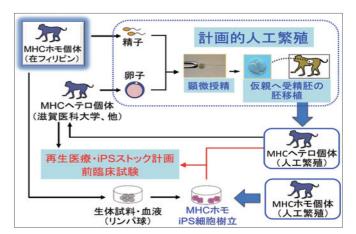
小笠原 一誠



臓器移植では免疫拒絶反応を低減させる為に、移植臓器と移植を受ける人とのMHC遺伝子型を合わせます。同様に、MHC遺伝子ペアの両方が同一型であるMHCホモ個体より作製したiPS細胞由来分化細胞を、ペアの片方のみがiPS細胞と同じ型であるMHCヘテロ個体へ移植する場合、免疫拒絶反応は大幅に抑制されると予想されます。iPS細胞ストック計画はこの考えを基にしていますが、臨床応用するためには前臨床試験として動物モデルでの検証が必要です。

本課題では、人工繁殖またはフィリピンにいるカニクイザル MHC ホモ個体から iPS 細胞を樹立し、蛍光蛋白(GFP)の細胞への遺伝子導入により iPS 由来細胞を生体内で追跡可能となりました。 iPS 細胞を用いる再生医療の前臨床試験モデル動物として、レシピエント用移植免疫寛容 MHC ヘテロサルを再生医療実現拠点ネットワーク内外の研究者に提供しています。

(右図:カニクイザル MHC 個体人工繁殖から MHC ホモ iPS 細胞由来細胞の移植に至るまでの見取り図)



LIRI

http://www.shiga-med.ac.jp/~hqpatho2/

iPS細胞分化・がん化の量子スイッチング *in vivo* Theranostics

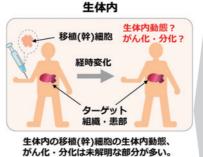
K8

iPS 細胞を医療現場で使用するためには、iPS 細胞の体 内での動きに加えて、がん細胞や目的の細胞への変化(が ん化・分化)を診断し、がん細胞になった場合は死滅させ る技術の確立が切望されています。 私たちは iPS 細胞に 対して安全な量子ドット、磁性ナノ粒子、生体適合性材料 による量子・磁気ナノハイブリッド材料を開発することで、 量子スイッチング・磁気効果による iPS 細胞のがん化・分 化 in vivo Theranostics (生体内診断・治療融合) の実現 を目指しています。既に、iPS 細胞検出用超低毒性量子ドッ トや新規磁性ナノ粒子を開発し、iPS 細胞の高感度検出に 成功しました。また、がん化診断に向けた量子スイッチン グの要素技術を開発しました。さらに、肝障害治療のため に移植した幹細胞の体内挙動と肝臓内における幹細胞の 単一細胞レベル in vivo リアルタイムイメージングに成功し ました。本成果は、疾患・組織別実用化研究拠点と協力 し、脳、肝臓、軟骨、角膜および、ホルモン産生細胞等 の iPS 細胞治療研究に応用しています。

名古屋大学 大学院工学研究科 教授

馬場 嘉信





幹細胞移植治療の治療効果向上、発展には、 移植幹細胞の生体内動態、がん化・分化の 診所が必要不可欠。

ヒトiPS細胞検出用量子ドット・ 量子・磁気ナノハイブリッド粒子





ヒトiPS細胞の蛍光検出





蔵器(肝臓)に導入した幹細胞検出





http://www.apchem.nagoya-u.ac.jp/III-2/baba-ken/index.html

iPS·分化細胞集団の不均質性を1細胞・全遺伝子 解像度で高速に測定する技術の開発

理化学研究所 情報基盤センター バイオインフォマティクス研究開発ユニット ユニットリーダー

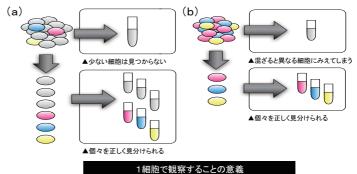


階堂 愛

再生医療に用いられる細胞集団には、安全で治療効果を高 める細胞だけが含まれていなければなりません。しかし、細 胞はひとつひとつ「個性」をもつため、細胞集団をまるごと

調べていては、その「個性」を知りえません。そこ で、細胞集団の中にあるひとつひとつの細胞のすべ ての遺伝子の働きを計測します。この計測データと 生命情報科学を用いると、安全で治療効果の高い 有効な細胞だけを選択できます。また、安全で有 効な細胞を作出・純化する実験法、適切な培地や 容器の開発にも利用できます。私たちは、世界最 高精度の1細胞・全遺伝子測定法の開発に成功し、 数千から数万個の 1 細胞の個性を低コストに高速に 計測できるようになりました。さらに、このような巨 大なデータを瞬時に解析するソフトウェアを開発し、

クラウドで解析できるシステムを開発しました。今後は、国内 外の再生医療をめざす研究者と連携し、有効で安全な再生医 療の実現に貢献していきます。



1細胞を観察すれば、(a)希少な細胞の混入や(b)相反する細胞の混合を明らかにできます。

http://bit.riken.jp/

再生医療に用いるiPS細胞大量培養 プラットフォームの開発

K10

旭硝子株式会社 先端技術研究所 特別研究員

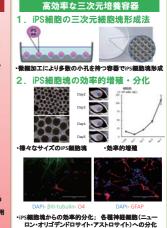




本研究開発は、iPS 細胞の大量培養・安定供給に必要な プラットフォーム技術を構築し、再生医療の早期実現と国際 展開に貢献する事を目的としています。 iPS 細胞等を用いた 再生医療の実現にあたっては、iPS 細胞等を大量培養し、分 化させる工程が大変重要になります。その際、適切な培養 容器の選択と、増殖・分化を促す液性因子(タンパク質)が 必要です。

私達は「安全性」と「堅牢性」の観点で、これら製品の 製造・供給を目指しています。液性因子の製造にあたっては、 各種規制に対応する事が大切ですが、私達は厳密な医薬品 製造管理に適合したタンパク質医薬品製造経験を多数保有し ています。また、細胞塊 (胚様体) 形成用の三次元培養容 器を開発し、iPS 細胞の効率的な増殖・分化法を構築してい ます。これらの研究開発を通じて、再生医療実用化において 大切な iPS 細胞培養技術の基盤構築を行い、早期実現をサ ポートしていきます。





hTF:ヒト・トランスフェリン

http://www.agc.com/

多能性幹細胞から多種類の分化細胞を、最短時間、高効率、 高品質、大量、自在に生産するための基盤技術開発と産業化応用

K12

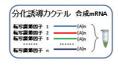
慶應義塾大学 医学部 教授 洪実



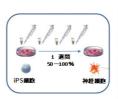
本格的な再生医療の早期実現のためには、ヒト ES/iPS 細胞 から多種類の分化細胞を短期間で高効率に作製する基盤技術

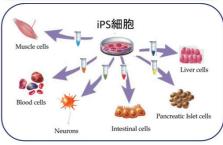
が必要不可欠です。本研究では、ヒトES/iPS 細胞に 転写因子をコードする遺伝子を用いて、導入した遺伝 子が宿主ゲノムに取り込まれないフットプリントフリー な遺伝子導入技術として、合成 mRNA や RNA ウイ ルスベクターを用いて遺伝子を導入することで、細胞 を短期間目つ高効率に分化させる技術開発に成功し ました。その結果、複数種の神経細胞や骨格筋細胞、 肝細胞などを一週間程度で分化させることができる技 術が開発されました。この技術に関して、複数の特許 出願を行うとともに、米国のベンチャー企業 Elixirgen Scientific 社 (elixirgenscientific.com) に技術導出を 行い、細胞分化キットとして日本を含む全世界に向け て発売しています。私たちの研究グループでは、研究開始時 の目標である基盤技術開発と産業化に成功しました。

ヒト体組織中のほとんどの分化細胞を、 最短時間で、高効率に、高品質、大量に産生する方法を完成させ、 その技術をキット化して産業化を目指す。









iPS細胞・体性幹細胞由来再生医療製剤の 新規品質評価技術法の開発

K13

本研究は、再生医療用調製細胞の次世代品質保証技 術として、「体系的迅速微生物検出系」と「遺伝的安定 性検証系」を立ち上げ検証することを目的としています。 臨床投与用細胞では、微生物の混在・増幅を高感度かつ 調製当日に検査することが大切です。ウイルス、マイコ プラズマ、細菌・真菌を1つの条件で検出できるキットを 作り、半・全自動化します。それにより、安全で安価な 再生医療が提供できるようになります。また、iPS 細胞 由来の調製細胞では、少数の細胞において、腫瘍化に関 係する遺伝子に変化がおきていないか、変異が蓄積して いないかを高感度に捕まえる最先端技術を開発していま す。長期的に腫瘍となる危険性について、将来的に解釈 できるような科学的データを収集することが目的です。

東京医科歯科大学 大学院 教授 森尾 友宏



培養・分化後細胞を評価する新規技術の開発

1)微生物 (ウイルス、細菌(+マイコプラズマ)、真菌)を捕まえる技術

すべての微生物の同時測定:迅速・安定的・安価

2) 腫瘍化の元になる細胞の存在を高感度に測定する技術



http://www.tmd.ac.jp/med/ped/medical/research/life_theme.html#02

http://www.tmd.ac.jp/grad/cct1/info/laboratory.html

ブタ等大型動物を利用するiPS細胞技術の開発

K14

自治医科大学 先端医療技術開発センター センター長/教授 **花**園 豊



本開発では、ブタ等大型動物を用いて、ヒト iPS 細胞由来の造血幹細胞の作製を目指します。造血幹細胞は、ヒトの血液の元になる細胞で、骨髄移植に使われています。ヒト iPS 細胞から造血幹細胞を作り出す研究は、現在のところ試験管内における分化誘導実験が中

心です。しかしながら、試験管内の分化誘導効率は必ずしも高くなく、試験管内では臓器発生や体内分化を完全には再現できておりません。そこで本開発では、ヒト iPS 細胞由来の造血幹細胞を大型動物の体内で作製することを目指します。



IRL http://www.jichi.ac.jp/saisei/

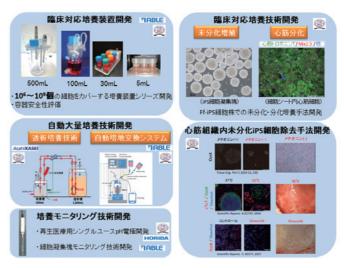
再生医療用製品の大量生産に向けた ヒト iPS細胞用培養装置開発

K15

東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 准教授 松浦 勝久



iPS 細胞を用いた再生医療の実現のためには、安定・安全かつ安価な大量培養を可能にする技術開発が必要ですが、現行の手作業による培養では、時間(労務)、場所(培養スペース)、経済(培養コスト)的なハードルが高く、その実現の大きな隘路となっています。これまでに、ヒトiPS 細胞を大量増幅する3次元浮遊培養懸濁攪拌培養技術、さらには、ヒトiPS 細胞を高効率・高収量で心筋に分化誘導する技術、細胞シートを心筋組織の構築に応用する技術を開発しました。本研究開発では、培地を自動で交換するシステム、透析技術を用いた培地再利用・培養環境維持システム、培養環境制御モニタリング技術の開発を行い、国内外の再生医療において使用されるiPS細胞の、安定・安全かつ安価な供給を可能にする未分化培養及び分化誘導培養システムの開発を目指します。



JRL http://www.twmu.ac.jp/ABMES/

歯・外分泌腺などの頭部外胚葉器官の 上皮・間葉相互作用制御による立体形成技術の開発

K16

理化学研究所 多細胞システム形成研究センター 器官誘導研究チーム チームリーダー

计 孝

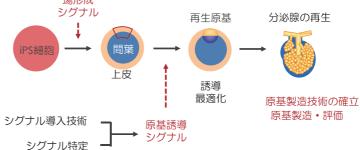


高齢化や疾患による口腔や角膜乾燥症は唾液腺や涙腺の機 能低下により発症し、人工代替物による対症療法による治療し かない。そのため、機能不全に陥ったこれらの器官を本質的

に回復する次世代器官再生医療の開発が期待され ています。

本研究プロジェクトでは、iPS 細胞から、発生過 程の上皮・間葉相互作用によって誘導される頭部器 官である唾液腺・涙腺の器官再生を目指していま す。私たちは、多能性幹細胞からの頭部器官誘導の 「器官形成場」の一体形成技術の研究開発を進め、 昭和大学との共同研究により、マウス ES 細胞から □腔領域を誘導し、唾液腺の誘導に成功しました。 現在、ヒト iPS 細胞からの機能的な唾液腺再生に取 り組んでいます。この技術開発により、生物の発生 原理に基づく、多能性幹細胞から器官形成場の誘 導による頭部外胚葉器官である外分泌腺の三次元器官再生の 技術開発に大きなブレークスルーを果たしました。この技術 開発の推進により、次世代の機能的な器官再生を実現します。

●iPS細胞からの頭部器官誘導の 「器官形成場」の一体形成技術の開発 場形成 シグナル 再牛原基



●上皮性幹細胞と間葉性幹細胞の 三次元的な組織からの 頭部器官誘導技術の開発

再生医療のための細胞システム 制御遺伝子発現リソースの構築

K17

産業技術総合研究所 創薬分子プロファイリング研究センター チーム長

五鳥 直樹



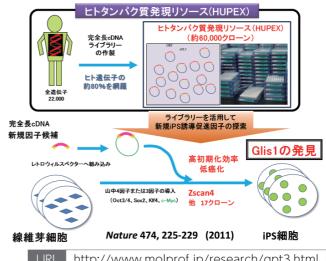
再生医療研究において、iPS 細胞の誘導、分化誘導、体細 胞のダイレクトリプログラミングなどの遺伝子導入による細胞 システムの制御は極めて重要です。

私達は今までに、ヒト全遺伝子の80%以上をカバーす るヒトタンパク質発現リソース (HUPEX) を構築してきま

本課題では、細胞の初期化・分化・リプログラミングや 疾患に関連する遺伝子の拡充を行い、再生医療研究機関 のリクエストに応じて供給しております。

また、私達はこのリソースからハイスループットにタンパ ク質を合成する技術、タンパク質の活性を維持したままア レイ化する技術を持っており、1枚の基板に13,824個の タンパク質が乗った高密度化アクティブ・アレイの作製を 実現しました。このアレイを用いて、細胞移植における細 胞の品質管理および移植患者の免疫モニタリングと、細

胞移植の安全性を移植前から移植後まで、全般に渡って支援 する技術の開発も進めております。



http://www.molprof.jp/research/qpt3.html

ヒト iPS細胞を用いた視床下部-下垂体ホルモン 産生細胞の分化誘導法と移植方法の開発

K18

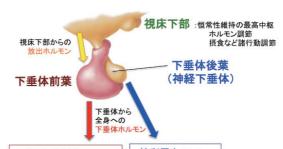
ホルモンという名前で知られる内分泌系は、全身状態を一定に保つのに役立っています。なかでも重要なのが「視床下部 - 下垂体」であり、種々のホルモン分泌を調節する、いわば「内分泌系の司令塔」です。その機能に問題が発生すると、全身に重大な影響が現れます。本研究では、この視床下部 - 下垂体の再生医療に向けた基盤技術確立を目指しています。

下垂体前葉に関しては、ヒトES細胞から副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 産生細胞と成長ホルモン産生細胞など全ての下垂体前葉ホルモン細胞を分化させることに成功し、マウスの疾患モデルを用いて ACTH 細胞による治療効果を示しました。ヒト iPS 細胞でも同様の分化誘導が可能です。視床下部に関しては、抗利尿ホルモン (バゾプレシン) 産生細胞への分化を達成し、実際にバゾプレシンが分泌されることを確認しました。

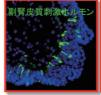
今後、効率や安全性などを改良し、ヒトでの新たな再生医療実現に向けた開発を進めて参ります。

名古屋大学 医学部 講師 須賀 英隆





- 副腎皮質刺激ホルモン成長ホルモン
- ・成長ホルモン
- 性腺刺激ホルモン
- 乳汁分泌ホルモン・甲状腺刺激ホルモン
- 抗利尿ホルモンオキシトシン







肝細胞移植に向けたヒト iPS細胞由来 肝幹前駆細胞の維持・増殖技術の開発

K19

大阪大学 大学院薬学研究科 教授

水口 裕之



本課題では、ほぼ無限の増殖能を有するとトiPS細胞から移植可能な肝細胞の作製を目指します。肝硬変などの各種肝疾患の根治的治療法として肝細胞移植が効果的でありますが、1人の患者に対して大量の細胞を必要とするため、ドナー不足が問題となっています。本研究では、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」に則した培養方法を用いて、ヒトiPS細胞由来肝幹前駆細胞の純化・維持・増幅、さらには高機能な肝細胞を分化誘導する技術を開発します。また、iPS細胞ストック株を用いて肝線維化モデルマウスにおける治療実験を行うとともに、その治療効果メカニズムの解明を目指した研究を行います。

【現在の分化誘導プロトコールと改善すべき点】



組成が明らかな試薬を用いた肝細胞分化誘導法を開発

従来の我々の分化誘導プロトコールは、再生医療への応用はできない技術や材料を用いていた。そこで、再生医療への応用に向けて、これらの問題点を克服するための基本技術開発を 行っています。

JRL http://www.phs.osaka-u.ac.jp/homepage/b004/index.htm

再生医療における血管形成制御技術の開発

K20

血管形成は臓器再生において必須のイベントであり、臓器ごとに特有の血管網をもっています。その血管網が形成されなければ、真に機能する臓器の再生は困難です。我々は既存の血管内に内皮幹細胞がごくわずか含まれ、この細胞を用いると、臓器に特有な血管網を形成できることを見いだしました。

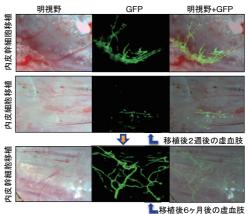
本研究では、臓器再生に必要とされる血管形成を効率よく行えるシステムを開発します。そのため、内皮幹細胞を組織から細胞表面マーカーを用いて単離できる方法を確立し、体内では僅かしか存在しないこの幹細胞を、試験管内で増殖させて、細胞数を確保する方法を確立します。内皮幹細胞は、分散させた細胞を虚血領域に移植すると、半年の期間を経ても消失せず、成熟血管となって血流の改善を誘導できることが判明しております。今後、方向性を制御した血管の再構築の方法を確立します。また、将来的には肝臓や腎臓などの複雑な血管網の再生を目指します。

大阪大学 微生物病研究所 教授 高倉 伸幸



内皮幹細胞により再生された血管は長期に維持される

緑色蛍光色素(GFP)全身発現マウス由来の血管内皮幹細胞および血管内皮細胞の下肢虚血モデルマウスへの移植



■ 移性後8ヶ月後の虚皿版 (通常の内皮細胞移植では移植6ヶ月後には移植された血管内皮細胞は消失)

LIRI

http://st.biken.osaka-u.ac.jp/index.html

再生医療の実現化ハイウェイ

再生医療の実現化ハイウェイは、細胞移植・細胞治療等の再生医療をいち早く実現するべく、基礎研究における研究成果を臨床における実用化に迅速に結びつけるため、再生医療研究を連続的に支援することを目的に平成 23 年度に開始されました。この事業は、iPS 細胞のような再生医療に幅広く活用される可能性のある画期的な研究成果を基にして、オールジャパン体制で戦略的に研究開発を推進します。

文部科学省、厚生労働省、経済産業省の緊密な連携により、基礎研究から臨床研究・治験へのシームレスな 移行を図ります。また、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) の薬事相談を活用して開発を促進します。

本事業は、短期間に臨床研究への到達を目指す課題(課題 A)、中長期で臨床研究への到達を目指す課題(課題 B)、規制面から支援する課題(課題 C)、および生命倫理の面から支援する課題(課題 D)から構成されています。

課題A

事業開始後1~3年目以内に臨床研究に到達することを目指す主として体性幹細胞を用いた研究

骨·軟骨再生

(膝半月板再生)

(角膜内皮再生)

(肝臓再生)

課題 B

事業開始後5~7年以内に臨床研究に到達することを目指す主としてiPS細胞、ES細胞を用いた研究

血小板製剤の開発

心不全治療

(角膜再生)

(先天性代謝異常症 の治療)

課題C

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を行う

課題D

再生医療における倫理上の問題に関する調査・教育・支援を行う

括弧は平成29年度末までに終了した課題名

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

H5

課題A

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」や「骨折」が挙げられます。これら2つの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。これまで、膝関節軟骨欠損の動物モデルを使った実験で、細胞を移植しない場合や、膝関節内に細胞を注射するだけの場合に比べて、細胞移植と磁気ターゲティングを行った場合に良好な軟骨修復がみられています。さらに、



広島大学 学長 **越智 光夫**

MRI 用造影剤を取り込ませた細胞の安全性や品質に一定の信頼が得られ、厚生労働大臣に承認されたため、平成 27 年1月に臨床研究を開始しました。

膝関節軟骨欠損モデル(組織染色)



難治性骨折モデル(レントゲン写真)



URL

http://home.hiroshima-u.ac.jp/seikei/

iPS細胞を用いた角膜再生治療法の開発

H6

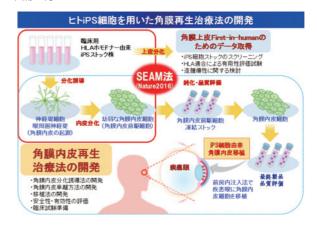
課題B

難治性の角膜上皮疾患や角膜内皮疾患に対しては、ドナー角膜を用いた角膜移植法が行われてきましたが、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、本研究では 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。これまでに、角膜上皮については、「角膜上皮幹細胞疲弊症」を治療することを目的として、iPS 細胞から移植可能な「培養角膜上皮細胞シート」作製技術(SEAM法)の確立に成功しました。本事業では、本技術を臨床応用につなげるため、HLA ホモiPS 細胞ストックの利用可能性や造腫瘍性を検証し、データの取得を行います。さらに本事業においては、角膜内皮疾患である「水疱性角膜症」を治療することを目的として、他家 iPS 細胞を用いた角膜内皮再生治療法の開発を行います。この実現化のために、iPS 細胞からの角膜内皮の誘導、単離技術、



細胞+磁場

移植法の開発およびその安全性・有効性の評価を行うとともに、臨床研究開始に向けた体制整備、規制対応、製造施設 準備を行います。



JRL http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/ophthal/www/

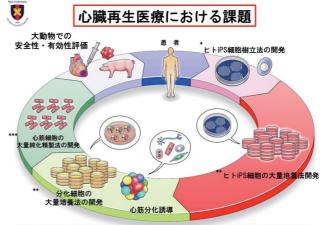
iPS細胞を用いた再生心筋細胞移植による 重症心不全治療法の確立

課題B

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。 iPS 細胞を 用いた心臓の再生医療にはいくつかの課題があります(右 図)。これらの課題を解決するために、我々はまず安全な iPS 細胞の樹立法を確立しました。さらに、慢性重症心不 全患者さんの心機能を回復するために必要な再生心筋細 胞を獲得するため、未分化 iPS 細胞と心筋細胞の大量培 養法を開発しました。さらに、無グルコース無グルタミン 乳酸添加培地を用いて大量培養された再生心筋細胞の純 化精製に成功しました。ラットとブタの心不全モデルに純 度の高い再生心筋細胞を移植することで治療法の有効性 を確認しており、今後の臨床応用を目指します。







http://www.cpnet.med.keio.ac.jp

iPS細胞技術を基盤とする血小板製剤の開発と 臨床試験

課題B

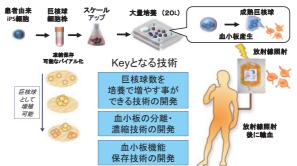
日本の人口の高齢化に伴い献血者の数が近年次第に減少し ており、平成39年(2027年)には献血者数が約20%不足 すると予想されています。また、血液型に加えて血小板の型 (HLAや HPA)を一致させて輸血することが必要になること がありますが、稀な型の場合、適合する血小板を直ちに供給 できないこともあります。これらの課題の解決のために、私た ちは iPS 細胞から血小板を作り、安定的に供給することを目指 してきました。これまでにヒトの iPS 細胞から血小板を作るこ とに既に成功し、さらに血小板を産生する巨核球をほぼ無限に 増殖させる方法を発見しました。平成30年度に、稀な血小 板の型を持つ慢性血小板減少症の患者さんを対象とした臨床 研究の開始を目指しています。そして臨床試験(治験)として、

京都大学 iPS細胞研究所 教授 江藤 浩之



さまざまな血小板の型の巨核球をあらかじめ蓄えておき、血 小板が安定して供給される仕組み作りにも着手しています。

新しい血小板輸血治療方法 の実現化を目指す



http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/research/eto_summary.html

http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/eto/

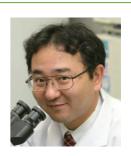
再生医療の早期実現化と国際展開に向けた 研究開発支援

H10

課題C

医薬基盤・健康・栄養研究所 難治性疾患研究開発・支援センター センター長(兼)研究リーダー

松山 晃文



細胞・組織加工医薬品等による再生医療は、ヒトの臓器や組織の確保が難しいわが国の医療状況下において、その実現が強く期待されています。研究の進歩に伴う技術的な実現可能性の高まりとともに、医療としての実用化を望む声がますます強くなっています。本課題は、再生医療実現拠点ネットワークプログラムの拠点・課題に対して、運営支援及び臨床展開支援を行うとともに、これらを有機的に統合することで、再生医療の早期実現化と国際展開に向けた支援を実施します。また、研究成果を取りまとめ、発信及び必要な連絡調整を行い、プログラム全体の総合的推進の支援を行います。







再生医療細胞調製トレーニングコース(実習)

再生医療の早期実現化と国際展開

再生医療研究における倫理的課題の 解決に関する研究

H11

課題D

東京大学 医科学研究所 教授 武藤 香織



社会と調和して再生医療が実現していくためには、倫理的な支援や研究も不可欠です。課題Dは、プログラム内の再生医療研究に携わる研究者、研究機関、施設の倫理委員に、具体的な(1)倫理支援や(2)倫理教育を提供しています。それと同時に、(3)学際的な調査研究を通じて、再生医療の倫理的・法的・社会的課題に包括的に取り組み、再生医療が社会と調和して進む手助けをしています。



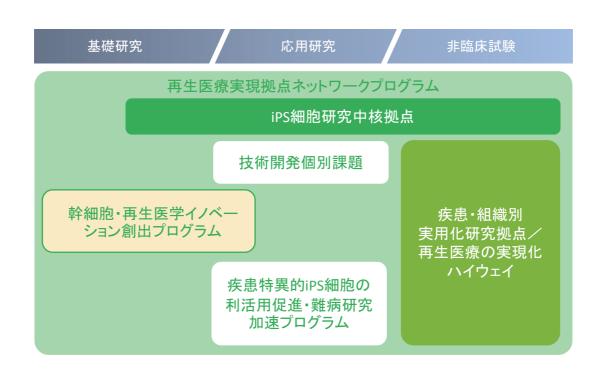
URL

http://www.pubpoli-imsut.jp/

幹細胞・再生医学イノベーション創出プログラム

将来に渡り、幹細胞・再生医学分野において我が国が世界をリードし、これまで治療法が無かった難治性疾患に対する革新的医療技術を創出するためには、中長期的な観点から、将来の再生医療の実現や幹細胞を用いた創薬応用の可能性を広げるような基礎的研究を推進することが重要です。このため、幹細胞・再生医学分野の発展および次世代の革新的な再生医療の実現や幹細胞を用いた創薬応用に資する目標達成型の基礎的研究の支援を行うことになりました。そこで、「再生医療実現拠点ネットワークプログラム」のサブプログラムのひとつとして、平成28年度より「幹細胞・再生医学イノベーション創出プログラム」を開始しました。

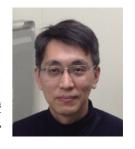
幹細胞・再生医学イノベーション創出プログラムにおいては、国際的競争力の高い優れた研究成果が期待できる研究および革新的・独創的な発想に基づく研究を重視し、また、イノベーション創出に資する異分野連携・国際性を有する研究も重視します。さらに、研究の継続的な発展には人材の育成が必要であることから、若手研究者に対する支援も併せて行います。

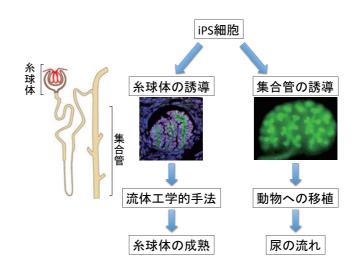


分化・成熟過程の人為的制御による 再構築腎臓組織への機能賦与

11

腎不全によって人工透析を受ける方は増加の一途で32万人となり、医療費は年間1.5兆円に上ります。一方で腎移植のドナーは不足しており、腎臓を作ることも夢物語とされてきました。腎臓には尿を作る糸球体と呼ばれる装置が多数あり、そこで作られた尿は、集合管を通って一つに集められ、腎臓から出ていきます。私たちは以前にヒトiPS細胞から糸球体を含む腎臓組織を作製する方法を報告しました。しかし誘導できる糸球体は未熟であり、集合管も形成されていないので尿が流れませんでした。そこで流体工学の手法を取り入れ、より成熟した糸球体を試験管内で作製して、薬剤開発の基盤技術とします。一方、集合管を作ることに最近成功したので、今後動物に移植して尿を流す方法を開発することで、再生医療に向けて前進したいと考えています。





RL http://www.imeg.kumamoto-u.ac.jp/bunya_top/kidney_development/

ダイレクトリプログラミングによる 心臓再生と分子基盤解明

12

幹細胞から心筋細胞を作製して移植する心臓再生が期待されていますが、心筋の分化誘導効率、腫瘍形成の可能性、細胞の組織生着などの課題があります。これに対して、ダイレクトリプログラミング法は、目的細胞を生体内のその場で作り細胞移植を必要としない次世代の再生法であり、これらの課題を一気に解決できる可能性があります。わたしたちは、体細胞を心筋にリプログラミングする遺伝子として Gata4, Mef2c, Tbx5を世界で初めて発見し、さらに同遺伝子を用いて生体内心筋リプログラミングに成功しました。しかしながら、再生医療実現には心筋リプログラミングの効率化・安全性やメカニズム解明が必要です。また、心臓前駆細胞リプログラミング遺伝子や、胎児型増殖心筋リプログラミング遺伝子を発見できれば、革新的な心臓再生法を創出できます。そこで、

慶應義塾大学 医学部 専任講師家田 真樹



本研究では包括的なダイレクトリプログラミングによる新しい 心臓再生法の確立と分子基盤解明を目指します。

心臓再生法の催立と分子基盤解明を目指します。



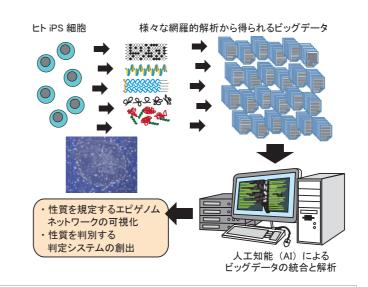
http://www.cpnet.med.keio.ac.jp/research/basic/ips/

Primed 型ヒト iPS細胞のNaïve 化/腫瘍化/ 分化指向性を規定するエピゲノムネットワークの解析

宮崎大学 農学部獣医学科/医学獣医学総合研究科 准教授

西野 光一郎

ヒト iPS 細胞を用いた研究では、それぞれの細胞株 において微妙に性質が異なることが報告されています。 iPS 細胞を用いた再生医療を進める上で、より安全・安 心な iPS 細胞の選別と利用のために、iPS 細胞の性質を 正確に理解し評価することはとても重要です。現在では 解析技術の進歩によって、iPS 細胞の DNA メチル化、 ヒストン修飾や遺伝子発現などの様々な細胞内情報が網 羅的に得られるようになってきました。本課題では解析に より得られる膨大なデータの解析に人工知能(AI)技術 を用います。最新の IT 技術と iPS 細胞研究から得られる バイオビッグデータの融合を図り、それぞれの iPS 細胞 の持つ性質を規定する細胞内ネットワークを明らかにし、 iPS 細胞の性質を評価、判別するシステムの創出を目指 します。



http://www.agr.miyazaki-u.ac.jp/~vet/Vet_biochem/top.html

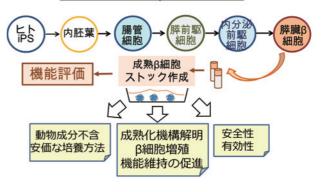
多能性幹細胞を用いた 膵β細胞の成熟化機構解明

重篤なインスリン依存性の糖尿病を根治するためには移植 医療が行われていますが、ドナー不足が問題となっています。 私たちは、ドナー不足を解決するため、移植医療に使えるよう、 成体膵島と同様な機能を持った成熟度の高い膵β細胞をヒト iPS細胞より創り出す技術を開発します。正常膵島の形成過程・ 細胞性状と比較解析することにより、膵島細胞の成熟化を促 進する因子、増殖を制御する因子、機能を長く維持する培養 条件を探索し、より機能の高い膵島細胞を分化誘導する技術 を構築します。すでに、膵島に近い分泌能を示す細胞をヒト iPS 細胞より作成することに成功しています。さらに、成熟度 の向上、安全に配慮した分化誘導方法、安価に分化細胞を創 る技術、途中の分化細胞を保存して必要に応じて使えるよう にする技術、動物成分を含まない培養方法の開発を進めてい ます。定量性の優れたモデル動物を作成して、私たちの作っ 東京工業大学 生命理工学院 教授 粂 昭苑



た膵島細胞の有効性や安全性を検討し、臨床応用に適した膵 島の作成を目指しています。

iPS細胞から膵β細胞を作る



http://www.stem.bio.titech.ac.jp/monograph.html

アセンブラーとしての癌/非癌幹細胞の 機能解明とその制御技術の開発

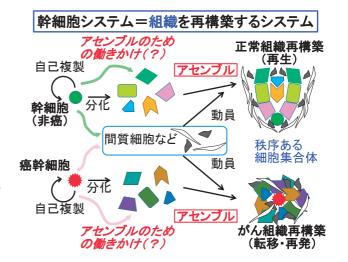
15

神戸大学 大学院 科学技術イノベーション研究科 教授 **青井 貴之**



私たちの体は、たくさんの数の、そして様々な種類の細胞からできています。これらの細胞は、単なるかたまりではなく、「秩序ある構造を持った細胞集合体」すなわち「組織」を作っています。正常な組織でも癌組織でも、その中に「幹細胞」という「組織を作り出すことができる細胞」があります。幹細胞は、自己複製に分化により産み出した細胞のみならず、周辺の細胞をも動員し、「アセンブル(組み立て)」することで組織を作ります。本研究では、アセンブルの主体すなわち「アセンブラー」としての幹細胞の働きの仕組みを明らかにし、それを制御する技術を開発します。

これまでの研究で、大腸癌幹細胞と肺癌幹細胞のそれぞれが組織をアセンブルするために重要な仕組みと、それを制御する方法についての興味深い知見を得ることができました。これらの成果を、「少しの幹細胞で大きな組織を安全に治す=次世代再生医療」の実現に繋げることを目指しています。



URL http://www.lab.kobe-u.ac.jp/gmed-ipsc/

発生フィールドの再起動による器官レベルの再生

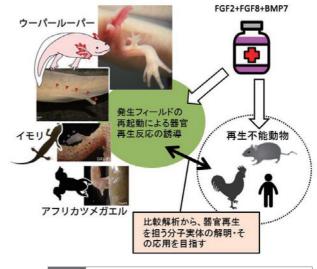
16

岡山大学 異分野融合先端研究コア 准教授

佐藤 伸



現在の医療では四肢、脳、心臓といった器官レベルの再生は困難です。しかし、脊椎動物には人間では困難な器官レベルの再生を行える動物がいます。そのような動物として、イモリ・ウーパールーパーなどの有尾両生類が知られています。近年我々は有尾両生類において器官レベルの再生を可能にする因子の同定に成功しました。この因子(線維芽細胞成長因子:FGFと骨形成タンパク質:BMP)によって、有尾両生類では局所的に胎児期に器官を作るフィールドに類似の、つまり発生フィールドを成体の体で誘導し人為的に器官再生をコントロールすることができるようになりました。この因子を再生不能動物に応用してその効果を検証します。また、この因子によって支配される分子実体を再生可能動物(イモリ)と再生不能動物(マウス・ニワトリ)で比較解析し、器官レベルの再生を支える分子実体に迫ります。これらの研究によって別次元の再生医療へのイノベーション創出を目指します。



RL http://organregeneration.jimdo.com/

ヒト iPS細胞由来肝構成細胞による 肝線維化モデルの樹立と応用

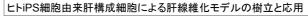
17

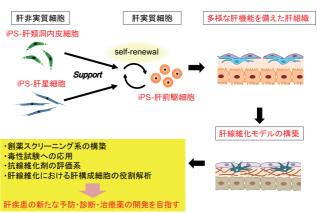
アルコール性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎、ウイルス性肝炎など肝疾患は慢性化すると、肝線維化から肝硬変の経過をたどり、最悪の場合、肝がんへと至ります。このため、肝線維化は多くの慢性肝疾患がたどる道であり、その予防や出来てしまった線維の溶解が肝疾患治療のターゲットとなります。

私たちはこれまでに、iPS 細胞から肝実質細胞、肝非実質細胞(類洞内皮細胞や星細胞など)の分化誘導に成功しています。さらに、ヒト iPS 細胞由来の肝非実質細胞は肝成熟化に関与する分泌因子や細胞外マトリクス等を高発現し、iPS 細胞由来肝前駆細胞との共培養系(ヒト肝臓モデル)において、肝前駆細胞の増殖や肝細胞への分化を支持することを明らかにしました。今後は、構築したヒト肝臓モデルを in vitro 肝線維化モデルへ応用し、肝疾患の新たな予防・診断・治療薬の開発を目指します。

東京大学 分子細胞生物学研究所 助教 木戸 丈友







URL

http://www.iam.u-tokyo.ac.jp/cytokine/

ヒト iPS細胞を用いた呼吸器上皮細胞の 量産化と疾患モデリングへの応用

18

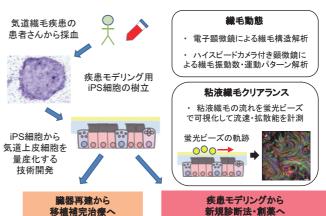
呼吸器疾患は高齢化社会を迎えて患者さんも増え、その内訳は肺がん、呼吸器感染症、肺線維症、喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、気管支拡張症など多岐にわたります。難治性の患者さんも多く、治療標的にも未解明の問題が多く存在します。気道や肺胞を覆っている上皮細胞は空気と接し、外界から体を守るための重要な機能を持っています。特に気道では、異物や病原体を除去しようとする粘液繊毛クリアランスが重要な役割を果たしています。私たちは、ヒトiPS細胞から気道上皮細胞を分化させ、細胞生物学で培われたイメージング技術を用いることで、ヒトの粘液繊毛クリアランスの機能を試験管内で再現することが可能になりました。本課題では、iPS細胞の長所を活かしてこれらの技術を発展させ、将来の肺の再生医療に向けた培養技術の革新に加え、診断が難

京都大学 大学院医学研究科 特定准教授



しい繊毛の疾患の新しい診断法と治療にもつながる技術の開発を目指します。

ヒトiPS細胞を用いて呼吸器疾患の問題解決に挑戦します



移植補完治

http://www.med.kyoto-u.ac.jp/organigation-staff/collaboration/#a4

URL

ヒト脳傷害誘導性神経幹細胞を用いた神経再生療法

19

脳梗塞は現在でも高率に後遺症を来す疾患であり、幹細胞を用いた再生医療に大きな期待が寄せられています。しかし、複雑な神経ネットワークを形成する中枢神経系において、細胞移植による神経機能再生は容易ではありません。これは脳傷害後の自己修復化機構の解明が未だ十分でないことに一因があります。したがって今後、脳傷害後の自己神経再生機構の解明と、そこに関与する内因性幹細胞に関する知見が必要です。

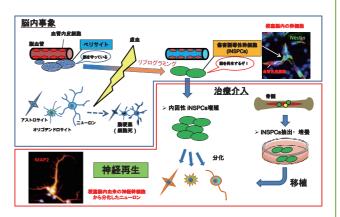
我々は、脳梗塞後に傷害誘導性神経幹細胞 (Injury-induced Neural Stem / Progenitor Cells: iNSPCs) / 傷害誘導性多能性幹細胞 (Injury-induced multipotent stem cells: iSCs) が誘導されることを確認しており、本研究ではこの iNSPCs / iSCs による脳傷害後の神経再生機構の解明、ならびに神経再生療法の実現を目指します。またこの iNSPCs/iSCs は脳組織以外にも存在する可能性があり、骨

兵庫医科大学 医学部脳神経外科 助教 高木 俊範



髄からより簡便に採取できるか検討を行います。

本研究により、内因性幹細胞を用いた神経再生療法を樹立 し、現状では治療法の限られる脳梗塞に対する新たな治療法 を提示できると信じ、研究を進めて参ります。



骨格筋幹細胞の不均一性・階層性原理を 応用した筋再生治療法の開発

110

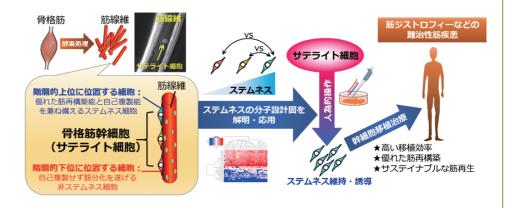
長崎大学 大学院医歯薬学総合研究科 准教授 小野 悠介



骨格筋の再生には筋線維の周囲に存在する「サテライト細胞」とよばれる骨格筋幹細胞が欠かせません。サテライト細胞は優れた再生能をもつため、筋ジストロフィーなどの難治性筋疾患に対する再生医療への応用が期待されています。し

かし、現段階ではサテライト細胞の性質の理解は十分ではありません。私たちは、サテライト細胞は質的に不均一な集団であり階層性上位に位置する一部の集団のみが幹細胞としての性質(ステムネス)をもつと考えています。本研究により、シングルセルレベルでの網羅的遺伝子発現解析(scRNA-seq)を行い、サテラ

イト細胞の不均一性や階層性の分子基盤を明らかにしました。 今後、不均一性・階層性の仕組みを応用することで、筋再生 治療に資するステムネスをもつサテライト細胞の維持・誘導 方法の技術開発を行います。



造血幹細胞の代謝制御メカニズム解明と 機能増強法の探索

111

国立国際医療研究センター 研究所 生体恒常性プロジェクト長

田久保 丰誉

すべての血液細胞を作り出す能力がある造血幹細胞は、造血 器腫瘍などの根治的治療法である造血幹細胞移植に用いられて います。現状では造血幹細胞のドナー数が限られていることや、

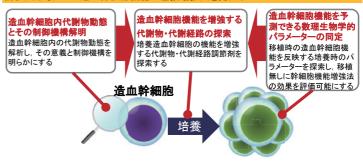
移植ソースの1つである臍帯血の細胞数が限られて いることから、限られた造血幹細胞リソースを数的 あるいは質的に増幅する技術が望まれています。近 年私たちは造血幹細胞がその機能を発揮するため には、特有の代謝物の制御メカニズム(幹細胞代 謝プログラム)が不可欠であることを見出しました。 すなわち、造血幹細胞の代謝プログラムとその変 容の解明を行うことで、造血幹細胞の機能増強法に つながる知見を得ることができると考えられます。

そこで本課題では、造血幹細胞の幹細胞代謝 プログラムを解き明かして、その人為的な制御に

基づいた造血幹細胞の機能増強法を探索します。また、培養 後の造血幹細胞の機能評価のための数理生物学的な手法の 研究開発も行います。

★造血幹細胞の代謝制御メカニズム解明と機能増強法の探索

造血幹細胞内の代謝プログラムを明らかにし、その知見に基づいて数の増加以外の評価法も導入して造血幹細胞機能の包括増強法を見出す.



http://www.rincgm.jp/department/pro/04/

未成熟心筋細胞の成熟心筋細胞への リプログラミングとその分子メカニズムの解明

112

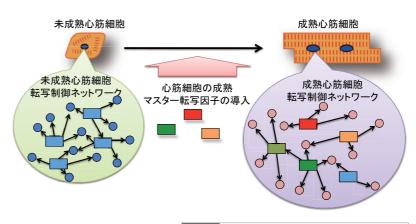
自治医科大学 分子病態治療研究センター再生医学研究部 准教授 魚崎 英毅



心臓が血液を全身に送り出す力を生み出している心筋細胞 は、多能性幹細胞から効率よく分化誘導することが可能になっ てきました。このような心筋細胞は再生医療、心臓病の原

因解明や治療法の開発、新しい薬剤の開発 過程などで利用が期待されています。しか し、誘導した心筋細胞は胎児期相当であり、 成体の心筋細胞とは様々な特徴が大きく異 なっています。そこで、本研究では未成熟 な心筋細胞を成熟した心筋細胞へと転換す る手法の開発を行い、成熟した心筋細胞 を用いた応用研究基盤の確立を目指してい

私たちはこれまでの研究から成熟した心筋 細胞で特異的に活性化している転写因子を 同定しており、これらの組み合わせにより未成熟な心筋細胞 を成熟した心筋細胞へと転換できるのではないかと考え、研 究を進めています。



http://www.jichi.ac.jp/saisei/

ヒト多能性幹細胞を用いた 局所的細胞運命制御技術の開発

113

京都大学 ウイルス・再生医科学研究所 准教授

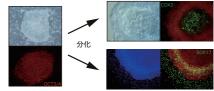
大串 雅俊

ES 細胞や iPS 細胞などの多能性幹細胞は、あらゆる細胞に分化する能力をもっています。現在では、どのようなシグナルをどのタイミングで与えるかを調節することによって、神経や筋肉など目的とする細胞へと導くことができるようになってきました。しかしながら、多くの場合、指示を与えた全ての細胞が必ずしも思ったように応答するわけではなく、従うもの、無視するもの、予想外の方向へ向かうもの、と多様な細胞が混在しています。最近の研究により、個々の細胞の応答が「場の状況」に基づく細胞社会性に影響を受けることがわかってきましたが、細胞同士がどのようなコミュニケーションをとり、均一なはずの培養環境下で局所的な社会性が生じてくるのかは、大きな謎となっています。

本課題では、ヒトES細胞の運命選択を「局所的」に制御するための技術開発に取り組み、未分化維持の培養条件下での分化細胞の挙動、分化細胞と未分化細胞のコミュニケーション、培養場全体に及ぼす影響などを観察・解析するためのプラットフォームの確立を目指しています。

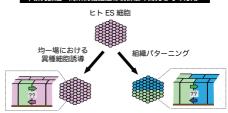


「均一な」未分化細胞集団 細胞応答の「局所性」



細胞操作における細胞応答の局所性 → 細胞操作効率や目的細胞純度、再現性に影響大 → 均一場の中に局所性が生じるのはなぜ?

本研究課題:局所的細胞運命制御法の開発とその応用



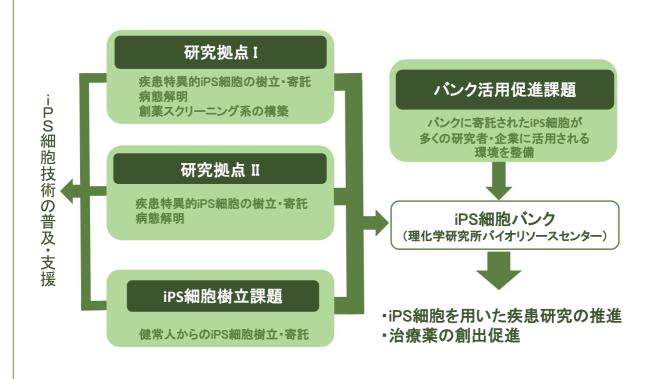
形質の異なる細胞間のコミュニケーションを観察・操作

- → 細胞間相互作用による運命決定原理、多細胞システム形成過程の理解
- → より精緻な細胞運命制御、多細胞組織作成技術への応用

疾患特異的 iPS細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム

平成 24 年度~ 28 年度の間、再生医療実現拠点ネットワークプログラム「疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究」が実施され、構築された研究基盤やそこで樹立された iPS 細胞を用いた研究により、疾患・創薬研究への道筋が示されました。本事業では、これらの成果を最大限に活用し、疾患特異的 iPS 細胞を用いた疾患発症機構の解明、創薬研究や予防・治療法の開発等をさらに加速させるとともに iPS 細胞の利活用を促進することにより、iPS 細胞等研究の成果を速やかに社会に還元することを目指し、「再生医療実現拠点ネットワークプログラム」の新たなサブプログラムとして、平成29 年度に「疾患特異的 iPS 細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム」を開始しました。

- ●研究拠点 I では、疾患特異的 iPS 細胞を用いて疾患メカニズムを解明し、表現型解析や疾患モデリングなど解析技術の高度化を行います。その成果を基に、創薬のためのスクリーニング系の確立を行います。
- ●研究拠点 II では、疾患特異的 iPS 細胞を用いて疾患メカニズムを解明し、表現型解析や疾患モデリングなど解析技術の高度化を行います。
- iPS 細胞樹立課題では、健常人や我が国特有の疾患の iPS 細胞株を樹立し、多型情報や、分化効率の情報等を付随させます。また、iPS 細胞樹立技術の移転・普及を行います。
- ●研究拠点 I・研究拠点 II・iPS 細胞樹立課題は、樹立した iPS 細胞株を理化学研究所バイオリソースセンターに寄託します。
- ●バンク活用促進課題では、理化学研究所バイオリソースセンターに寄託された細胞の利活用促進のため、付随する 情報や品質管理、分譲の加速等を行います。



日本人健常人集団由来 iPS細胞株の構築

E1

京都大学 iPS細胞研究所 所長/教授 山中 伸弥

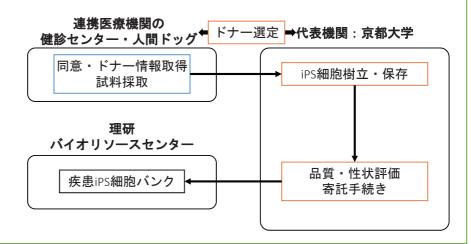


患者さん由来の iPS 細胞 (疾患 iPS 細胞) は、病気の解析や治療薬開発など、様々な研究に用いられています。現在

までの研究の多くは少数の患者さんを対象にした研究ですが、疾患 iPS 細胞を用いた大規模な研究が進められると考えられます。このような場合、患者細胞との比較検討に必要な対照(正常)細胞を適切に設定することが重要です。そこで、本課題では、疾患研究の対照群を構築するため、医療機関等と連携し、日本人の健常ドナーさん100例程度からiPS細胞を樹立し、理研バイオリソースセンターへ寄託することを目標としています。寄託するiPS細胞にはドナーさんの健康情報や細胞の

性状評価情報を付属させ、多くの研究者に有効に使って頂けるようにします。

目標:日本人の健常人100名程度からiPS細胞を樹立



疾患特異的 iPS細胞バンク事業

E2

理化学研究所 バイオリソースセンター細胞材料開発室(理研細胞バンク) 室長

中村 幸夫



iPS 細胞技術は患者由来 iPS 細胞(疾患特異的 iPS 細胞)を用いた疾患研究を可能とし、同研究の促進を目的として疾患特異的 iPS 細胞の樹立を含む大型プロジェクトが世界各地で実施されています。iPS 細胞技術発祥の地である日本でも多数の疾患特異的 iPS 細胞が樹立されています。日本国内で樹立された疾患特異的 iPS 細胞の大部分は、理化学研究所の細胞バンクに移管されています。これまでに移管された疾患特異的 iPS 細胞は既に膨大な数に達していますが、その多くは研究者に迅速に提供できる状態には整備できていません。本課題は、迅速に提供可能な疾患特異的 iPS 細胞の数を早急に増やすことが大きな目的です。本課題の実施によって、疾患特異的 iPS 細胞を活用した疾患研究を早急に進展させ、様々な疾患、特に診断・治療等の技術開発が遅れている難治性疾患に関して、その基礎研究及び診断・治療・創薬等の開発研究を加速します。

<国家プロジェクトおよび国の科学研究費補助金等> 疾患特異的iPS細胞の樹立と研究 疾患特異的iPS細胞の樹立

疾患特異的iPS細胞を預ける

<理化学研究所・細胞バンク> 疾患特異的iPS細胞の大量培養・品質管理 疾患特異的iPS細胞を用いた研究の普及活動

疾患特異的iPS細胞を提供する

<研究コミュニティ> 集異的iPS細胞を活用した疾患研究

疾患特異的iPS細胞を活用した疾患研究 診断法や治療法(創薬)の開発・進展

人類の福祉向上に貢献する

難治性疾患に関する研究の促進 様々な疾患の創薬研究の進展 疾患の克服・罹患者のQOLの向上

URL

http://cell.brc.riken.jp/ja/

神経疾患特異的 iPS細胞を活用した病態解明と 新規治療法の創出を目指した研究

E3

慶應義塾大学 医学部 教授/大学院医学研究科 委員長 岡野 栄之

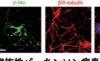


本課題では、アルツハイマー病 (Alzheimer's Disease: AD)、パーキンソン病 (Parkinson's Disease: PD)、筋

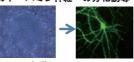
萎縮性硬化症(Amyotrophic Lateral Sclerosis: ALS), ALS/PD complex (ALS/ PDC) を対象に、すでに樹立された iPS 細胞株 を活用すると共に、未解析の遺伝子異常を示す 疾患 iPS 細胞を樹立します。ドラベ症候群の細 胞も、アルツハイマー病脳内において見られる 現象 (Nav1.1 の減少) を遺伝的に模した系と してアルツハイマー病研究に応用します。それ らの細胞に、我々が開発してきた各種神経細胞 への分化誘導法を駆使し、各疾患の共通及び特 異的な病態メカニズムを解明すると共に、その 病態メカニズムに基づいた、根治につながる薬 剤のスクリーニング法の確立を目指します。さ

らには、in vitro での前臨床研究を推進し、新規の医師主導 治験や臨床研究への橋渡しも目指します。

家族性アルツハイマー病患者由来 iPS細胞を前頭葉型神経細胞へ分化 させた際のリン酸化タウの蓄積

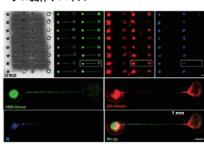


家族性パーキンソン病患者由来iPS細 -パミン神経への分化誘導 胸のド



ヒトiPS細胞 TH陽性神経

ALS関連研究の為に開発された、神経細胞の 軸索と細胞体/樹状突起を分離可能なマイ クロ流体デバイス



実用化事業:精神・神経疾患特異的 iPS 細胞を用いた創薬研究

http://www.okano-lab.com

疾患 iPS細胞を活用した難治性血液・免疫疾患の 病態解明と治療法開発

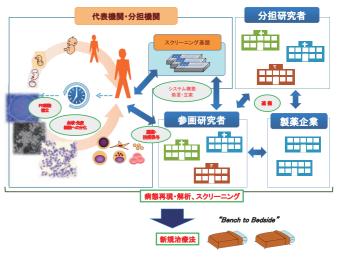
E4

血液は全身を循環しており、血球細胞の病気は全 身の様々な症状を引き起こし、しばしば強い苦痛や 消耗を伴います。また血液難病の多くでは、より負 担の少ない特異的な治療法の開発が強く望まれてい ます。一方、先天性の血液疾患などでは、血球細胞 のもととなる細胞(前駆細胞)の異常によって発症す る疾患もありますが、このような細胞を入手すること は困難です。そこで本課題では、血液・免疫疾患患 者さん由来の iPS 細胞 (疾患 iPS 細胞) を樹立して 血球細胞や血球前駆細胞を作り、これらの細胞を詳 細に解析することにより、病気の解析や治療薬開発 などに役立てることを目指します。対象疾患は免疫 不全症、自己炎症症候群、自己免疫疾患、血液系の 悪性疾患、骨髄不全症などとしています。

京都大学 iPS細胞研究所 准教授 齋藤 潤



【目的】iPS細胞からの血球分化法を改良・発展させ、血液免疫疾患を対象として スクリーニング系構築や病態解析を行い、特異的治療法につながる成果を得ること。



筋疾患に対する治療薬の創出を目指した研究

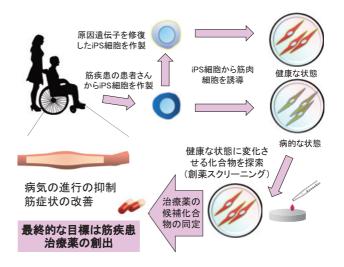
E5

京都大学 iPS細胞研究所 准教授 櫻井 英俊



筋ジストロフィーなど筋疾患の多くは遺伝性疾患で、有効な治療法はほとんど確立されていません。そこで筋疾患研究を進めてきた国内の研究者が集まり、iPS 細胞技術を用いて筋疾患に対する新規治療薬創出を目指します。

対象疾患としてデュシェンヌ型筋ジストロフィー、筋強 直性ジストロフィー、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー、 先天性筋無力症候群、先天性ミオパチーの5疾患を選定 し、患者さんの血液細胞から iPS 細胞を作製し病態解析 を進めます。精密な解析のため、遺伝子変異を修復した iPS 細胞も作製します。同時に iPS 細胞からの成熟した筋 管細胞の誘導法など新規技術開発も進め、他の筋疾患へ 応用することも目指します。病態解析が進み、患者さん の筋肉の状態を iPS 細胞を用いて再現できる状態になっ たら、創薬スクリーニングを実施し病態を抑える化合物を 探索することで、治療薬の候補化合物を同定することを 目指します。



URL

http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/sakurai2/

難治性骨軟骨疾患に対する 革新的 iPS創薬技術の開発と応用

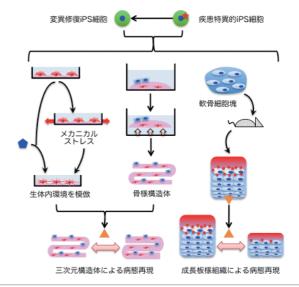
E6

京都大学 ウイルス・再生医科学研究所/iPS細胞研究所 教授/副所長

戸口田 淳也



骨や軟骨に異常を来す遺伝性の疾患には様々な種類のものが存在していますが、そのほとんどには根治的な治療法がなく、また症状の軽減や進行の抑制も困難なのが現状です。私たちは以前の研究で異常な骨化を来す難病、進行性骨化性線維異形成症に対して新たな治療薬を見つけ、2017年9月には医師主導治験にまで至りましたが、骨・軟骨に対する治療研究を様々な疾患に広げるためには、革新的な方法の開発が必要になります。この新しい課題では、骨・軟骨疾患の診療にたずさわる臨床医、革新的な解析手法や新しいスクリーニング方法の構築を担当する工学系研究者、骨軟骨系疾患のゲノム研究の専門家、さらには治療薬の実用化のスペシャリストである製薬企業がタッグを組み、これまで積み上げてきたiPS 創薬研究のノウハウを活かして骨軟骨難病に対するiPS 細胞を用いた創薬研究の実用化を推し進めます。



http://www.frontier.kyoto-u.ac.jp/ca02/project/AMED_osteochondro

ヒト iPS細胞を用いた呼吸器難病の病態機序の 解明と新規創薬基盤の確立

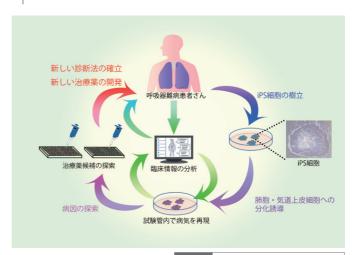
E7

京都大学 大学院医学研究科 呼吸器内科学 教授 平井 豊博



呼吸器疾患は多種多様で、複数の疾患や病態が合併することもあるなど複雑な側面があるため、診断に苦慮したり、治療が困難で難治性であったりします。肺は常に外界と接する臓器であるために、遺伝的素因だけでなく、環境の影響を強く受けやすい特性を持ち、さらに呼吸運動により臓器の形も大きな変化を伴うために、疾患を研究したり新規治療薬を開発したりするための適切なモデルを作成することが難しいことも課題となっています。私共は、基礎研究としてヒトiPS細胞から肺胞や気道上皮細胞を効率よく分化させる方法を世界に先駆けて開発し、疾患特異的iPS細胞を樹立することにも取り組んできました。本研究では、これらの技術を応用し、代表的な呼吸器難病である特発性間質性肺炎、嚢胞性線維症を対象に、疾患特異的iPS細胞を樹立して疾患モデルを作成し、臨床に有用な疾患

の新しい分類法や病態機序の解明、新規治療薬の開発につな がる基盤の確立を目指します。



URL http://kukonai.com/

難治性心筋症疾患特異的 iPS細胞を用いた 集学的創薬スクリーニングシステムの開発と実践

E8

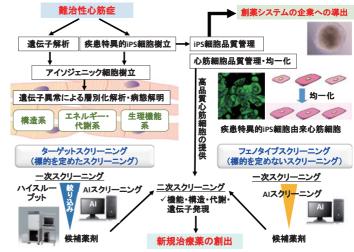
大阪大学 大学院医学系研究科 先進幹細胞治療学共同研究講座 特任教授



特発性心筋症は若年で発症し、有効な薬剤が無いため多くが重症化します。本課題では、難治性心筋症の疾患特異的 iPS 細胞由来心筋細胞を用いて病態を解明し、その知見に基づいて、適切なモデル動物が得られない疾患も対象とした薬剤スクリーニング系

その知見に基づいて、適切なモデル動物が得られない疾患も対象とした薬剤スクリーニング系を構築し、新たな治療法の開発を行います。大阪大学で蓄積している臨床情報・遺伝子情報を活用しつつ、これまで培ってきた iPS 細胞技術を駆使し、より高品質で信頼性の高い細胞スクリーニング系を構築します。創薬開発を効率的に進めるため、新規の光学的細胞微細構造評価システムと人工知能によるデータ解析を応用し、新規化合物の探索や既に承認されている薬剤のドラッグリポジショニングを行うとともに、病態解析に基づいて疾患を根本から治癒できる候補

化合物をスクリーニングし、有効性の高い新規薬剤の開発を 目指します。

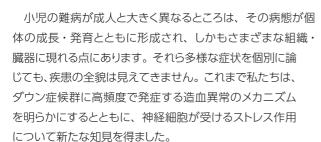


疾患特異的 iPS細胞をもちいた 小児難治性疾患の統合的理解と創薬開発

E9

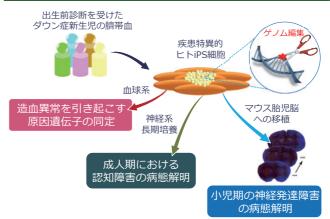
大阪大学 医学部附属病院 総合周産期母子医療センター

北畠 康司



本拠点では、複数の分化系列を時間軸に沿って解析で きる iPS 細胞の特徴を十分に生かし、小児難治性疾患、 とくにダウン症候群の合併症をさまざまな角度から解析す ることで、その病態を統合的に理解することを目指します。 白血病などさらに重篤な造血異常をもたらす遺伝子を同 定できる系を確立するとともに、細胞培養系とマウス胎児 脳への移植系をもちいて、ダウン症の小児期に見られる 神経発達障害、および成人期の認知障害の病態メカニズ ムを解明し、将来的に治療薬の開発につなげていきたいと考 えています。

ダウン症候群を統合的に理解する



iPS細胞由来心筋細胞を活用した 遺伝性拡張型心筋症の病態解明と治療薬開発

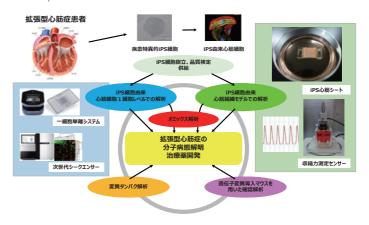
E10

特発性拡張型心筋症は難治性の心不全や不整脈を来す予 後不良の疾患で、病態の解明や治療法の開発はまだ進んでい ません。私達はこれまで、複数の心疾患の患者さんから iPS

細胞を作成し、心筋分化誘導して解析する研究を 行ってきました。その結果、心疾患特異的 iPS 細 胞由来心筋細胞は、患者さんの心臓で生じる異常 の一部を再現していることが明らかになりつつあり ます。私たちは既に、心筋細胞の遺伝子発現の変 化やエピゲノム変化を1細胞ごとのレベルで解析す る「1細胞トランスクリプトーム解析」、また iPS 細 胞から心筋細胞シートやチューブを作成して張力や 内圧変化を測定する「三次元心筋組織モデル構築」 などの高度な技術を習得しています。異なる遺伝 子変異を有する疾患特異的 iPS 細胞をこれらの技 東京大学 大学院医学系研究科 教授 小室 一成



術を用いて解析することで、拡張型心筋症発症過程に共通す る病態を明らかにし、治療薬開発につなげることを目標として います。



https://cardiovasc.m.u-tokyo.ac.jp/

疾患モデル高度化による視床下部・下垂体難病研究

E11

名古屋大学 医学部附属病院 講師 須賀 英隆

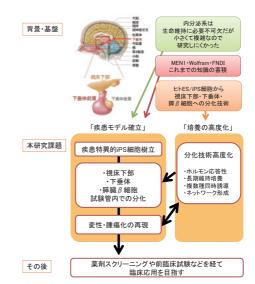


ホルモンという名前で知られる内分泌系は、全身状態を一定に保つのに重要な役割を果たしています。とても小さいのに、複雑で精密な働きをします。その機能に問題が発生すると、全身に重大な影響が現れます。本研究では、iPS 技術を用いることで内分泌系の病気を試験管の中で再現し、それらの病気の仕組みを探ります。今回は、多発性内分泌腫瘍症1型・Wolfram 症候群・家族性中枢性尿崩症の3疾患を対象に研究します。

具体的には以下の3点を行います。

- ・疾患特異的 iPS 細胞を樹立する。
- ・試験管内でホルモン産生細胞(視床下部神経、下垂体細胞、膵臓β細胞) に分化させたうえで、病気を再現する。
- ・そのために、試験管内での分化技術をより高度に改良する。

本研究の先には、創薬などを通して、実際の医療に役立つものを作ることを見据えています。また、今回の3疾患には多くの類縁疾患があり、研究結果が幅広く応用できることを期待しています。



URI

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/endodm/

疾患特異的 iPS細胞を用いた下垂体疾患モデルの 創出を目指した研究

E12

神戸大学 大学院医学研究科 糖尿病内分泌内科 准教授

高橋 裕



下垂体疾患には遺伝性、自己免疫、腫瘍など未だ成因不明で難治性のものがたくさんあります。本研究では、下垂体疾患特異的 iPS 細胞を活用し、指定難病になっている下垂体疾患の病因、病態解明および創薬を目指すことを目的としています。これまでに私たちは、先天性下垂体形成不全症例の疾患特異的 iPS 細胞の解析を進め、in vitro において下垂体分化の障害が再現された疾患モデルを樹立するとともに、その発症機序についても明らかにしてきました。また私たちが発見し提唱した新規疾患概念「抗 PIT-1 抗体症候群」は下垂体特異的転写因子 PIT-1 に対する自己免疫によって発症しますが、患者由来の細胞傷害性 T 細胞と iPS 細胞を用いた疾患モデルの確立を目指しています。さらに有効な薬剤が乏しい難治性下垂体腫瘍からの iPS 細胞オルガノイドを用いた発症機序の解明、創薬にも取り組んで参ります。

疾患特異的iPS細胞を用いた下垂体疾患モデルの創出を目指した研究

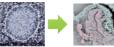
目的

下垂体疾患の病因、病態解明と創薬

対象疾患

下垂体形成不全 (遺伝子異常) 抗PIT-1抗体症候群 (自己免疫) 難治性下垂体腫瘍 (遺伝子異常)

方法



下垂体分化、in vitro モデル

下垂体腫瘍iPSオルガノイド作成

期待される効果

In vitro 疾患モデル作成と 病因・病態解明 病因解明と 創薬プラットフォーム樹立

RL http://www.med.kobe-u.ac.jp/im2/doctor/activity/acti-04.html

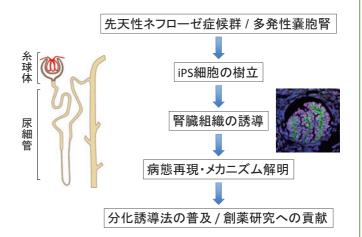
疾患特異的 iPS細胞を用いた 遺伝性腎疾患の病態解明拠点

E13

フィンランド型先天性ネフローゼ症候群は、出生時から激しい蛋白尿を呈する遺伝性糸球体疾患であり、常染色体優性多発性嚢胞腎は尿細管・集合管が拡張して嚢胞を形成する遺伝性疾患です。これらの原因遺伝子は同定されているものの、これまでの研究ではヒトでの病態解明は不十分でした。私たちはヒトiPS細胞から腎臓組織(糸球体と尿細管)を作成することに成功しました。そこで上記2疾患の患者様の血液からiPS細胞を樹立し、腎臓組織を誘導することによって、発症初期の病態を再現し、疾患のメカニズムを解明します。さらに、樹立したiPS細胞株、細胞の維持条件、分化誘導法などを広く研究者コミュニティに普及させ、腎臓領域の疾患・創薬研究に貢献することを目指します。

熊本大学 発生医学研究所 所長/教授 西中村 隆一





IRI

http://www.imeg.kumamoto-u.ac.jp/bunya_top/kidney_development/

小児てんかん性脳症の革新的創薬を見据えた 病態解析

E14

てんかん性脳症は、頻回かつ持続するてんかん・けいれん 発作により重大な精神運動発達遅滞を来す難病の総称です。 いくつかで責任遺伝子異常が同定されているものの、その 分子病態は未だ不明であり、病態に基づく創薬が叶っていま せん。

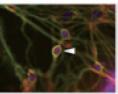
本研究を組織する5つのグループは、小児てんかん性脳症の代表的疾患でその原因遺伝子が異なる、ドラベ症候群、アンジェルマン症候群、PCDH19関連てんかん、CDKL5てんかん性脳症、STXBP1てんかん脳症の患者よりiPS細胞を樹立し、研究を続けてきました。

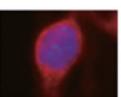
本研究ではこの5つのグループがiPS細胞を用いて今まで実施してきたそれぞれの疾患の病態研究を、相互技術協力と新手法により飛躍的に高度化し加速するものです。これにより不明であったてんかん性脳症の分子病態が、少なくとも創薬に応用できる部分での解明が可能となることが期待されま



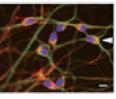
す。用いる技術は薬物ハイスループットスクリーニングに応用 可能で、病態に基づく創薬が期待されます。

対照





患者



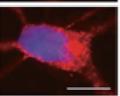


図:iPS 細胞より神経細胞にしたもの。患者からの神経細胞には蓄積物が見える。

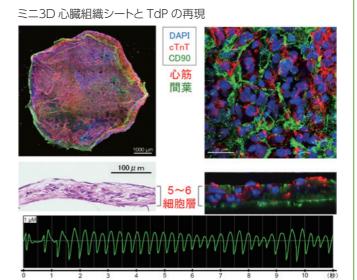
疾患 iPS細胞由来3D心臓組織による新しい不整脈 モデルを用いた遺伝性心疾患の病態解析と治療応用

E15

京都大学 iPS細胞研究所 教授 山下 潤



拡張型心筋症などの遺伝性心疾患では、心不全とともに 重篤な不整脈が主要な死因となりますが、これまでに不整 脈の発生を培養下に再現し、病態解析をすることはできま せんでした。 私たちは、ヒト iPS 細胞から心臓を形作る様々 な細胞を誘導することに成功し、心筋細胞及び間葉細胞か らなるミニ3D 構造を持つ心臓組織シートを作製し、トル サード・ド・ポアント (Torsade de Pointes (TdP)) と呼 ばれる致死性不整脈を培養下に再現することに成功しまし た。本研究では、この世界初 TdP 再現モデルを遺伝性心 疾患患者さん由来 iPS 細胞研究に応用し、遺伝性心疾患 の主たる死因となる不整脈の病態を解析し、新しい治療戦 略を開拓することを目的としています。不整脈そのものを 評価し解析することにより、様々な形で社会・国民生活に 利益をもたらすことを目指します。



http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/research/yamashita_summary.html

早老症疾患特異的 iPS細胞を用いた 老化促進メカニズムの解明を目指す研究

E16

早老症は、全身に加齢性変化が早発・促進して生命 や生活の質が脅かされる希少難病であり、その根本治 療法は未だ開発されていません。中でも、代表的な遺 伝的早老症であるウエルナー症候群(WS)は、世界 の症例の6割が日本人というわが国に多い疾患であり、 皮膚の老化や動脈硬化性疾患、間葉系悪性腫瘍が好発 します。早老症 WS には優れた動物モデルの存在しな いことが、これまで研究の大きな障害となってきました。 そこで、WS を中心として早老症の患者さんに由来す る疾患特異的 iPS 細胞を樹立・解析し、その発症メカ ニズムに迫り、ブレイクスルーをもたらしたいと考えて います。そして、将来的には、早老症の新規治療法開 発へ結び付けるとともに、一般の老化および糖尿病・ 動脈硬化・がんなど加齢関連疾患の病態解明につなが る知見を得ることを目指しています。

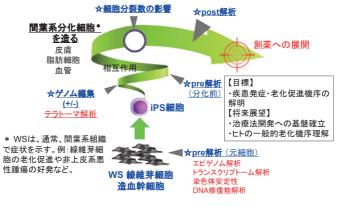
千葉大学 大学院医学研究院 教授 横手 幸太郎



"疾患iPS細胞を用いて早老症に挑む"

・早老症とは?...全身諸臓器に老化様変化が早発・促進して見られる疾患の総称。 ・代表的な遺伝的早老症であるウエルナー症候群(WS)は、日本人に多い。

・WSには動物モデルが存在せず、病態解明・根治療法開発の障壁となってきた。



http://www.m.chiba-u.jp/class/clin-cellbiol/

再生医療実用化研究事業

Research Project for Practical Application of Regenerative Medicine

●背景と重要課題

再生医療は、これまで有効な治療法のなかった疾患が治療できるようになるなど、国民の期待が高い一方、新しい医療技術であることから、安全面及び倫理面から十分な配慮が必要です。また、再生医療は政府の成長戦略にも位置づけられるなど、新たな産業の創出に寄与するものとして、早期の実用化が望まれています。

●再生医療の現状

再生医療は、機能不全になった組織、臓器を補助・再生させる医療で、今までの治療では対応困難であった疾患に対する新たな治療法となり得るものであり、その実用化は喫緊の課題です。このため、再生医療のリスクに応じた適切な安全性の確保や細胞加工について、医療機関から外部への委託を可能とする「再生医療等の安全性の確保に関する法律」(以下「再生医療等安全性確保法」という)、及び再生医療等製品の特性を踏まえて早期の実用化に対応した承認審査や市販後安全性対策等を内容とする「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」(以下「医薬品医療機器法」という)が平成25年11月に成立し、平成26年11月から施行されるなど体制整備が行われてきました。

●本事業の方向性

平成 26 年 6 月に閣議決定された「「日本再興戦略」改訂 2014 -未来への挑戦ー」や、同年 7 月に閣議決定された「健康・ 医療戦略」も踏まえ、ヒト幹細胞を用いる臨床研究のうち、倫理性及び科学性が十分に担保され得る質の高い臨床研究 を推進し、我が国において最新の再生医療を世界に先駆けて本格的に実用化することを目指します。

- 各分野(心臓、皮膚、眼、口腔等)において実施する臨床研究・治験 ・再生医療等の安全性の確保等に関する法律に従って実施する再生医療等 提供計画に基づいた臨床研究に対する支援
- 企業の協力を得ながらプロトコールを組む治験又は非臨床試験 ・アカデミアと企業との共同研究を支援することにより、再生医療等製品としての 薬事承認申請を目指した治験や非臨床試験を推進する
- iPS細胞を利用した創薬研究
 - ・患者由来の iPS細胞を利用し、当該疾患に対する創薬シーズを探索し、画期的な新薬を開発するための研究を推進する
- 再生医療及び関連事業の基準設定のための研究
- ・ヒトに用いる iPS細胞の品質等の基準をいち早く定め、それを国際的な基準とするための研究を支援

臨床研究・治験の促進

・再生医療の実用化の促進・再生医療等製品等の開発の加速

創薬研究の推進

- ・新規治療薬の臨床応用の促進
- ・画期的な新薬の開発

再生医療等の基準の策定

- ・細胞の品質確保に関する基準作成
- ・細胞培養加工等を行う人材の育成

再生医療実用化研究事業 平成25年採択課題一覧

研究開発課題名	代表機関	所属・役職	代表研究者	番号
滲出型加齢黄斑変性に対する自家 iPS 細胞由来網膜色素上皮シート移植に関する臨床研究	理化学研究所	多細胞システム形成研究センター 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	髙橋 政代	J2
iPS 細胞を用いた再生医療における組織 不適合の解決	熊本大学	大学院生命科学研究部 准教授	千住 覚	J3
iPS 細胞等を用いた移植細胞の安全性 データパッケージ構築に関する研究	(公財)先端医療振興財団	細胞療法研究開発センター 事業統括	川真田 伸	J4
ヒト成体間葉系幹細胞の再生医療実現の ためのゲノム科学に基づく品質管理と体 内動態研究	国立がん研究センター	分子細胞治療研究分野 主任分野長	落谷 孝広	J5
ヒト幹細胞の造腫瘍性における病態解明 とその克服に関する研究	近畿大学	薬学総合研究所 顧問/客員教授	早川・堯夫	J6
iPS 細胞等の安定供給と臨床利用のため の基盤整備	大阪大学	大学院医学系研究科 教授	西田幸二	J7
臨床研究に活用する iPS 細胞の安定性・安全性を保持した保存体制の確立	熊本大学	発生医学研究所 教授	江良 択実	J8
有害事象発生時の科学的な細胞検証を通じて細胞治療の安全性向上を目指す臨床 用細胞保管・検査拠点の構築	(公財)先端医療振興財団	細胞療法研究開発センター 事業統括	川真田 伸	J9
iPS 細胞の品質変動と実用化を目指した 培養技術の標準化に関する研究	医薬基盤・健康・栄養研究所	ヒト幹細胞応用開発室 招へいプロジェクトリーダー	古江 美保	J11
疾患特異的 iPS 細胞を用いた創薬スク リーニングシステムの開発	大阪大学	大学院医学系研究科 教授	澤芳樹	J12
iPS 細胞を活用した血液・免疫系難病に対する革新的治療薬の開発	東京大学	医科学研究所 特任教授	谷 憲三朗	J13
難治性疾患創薬シーズの探索と薬剤安全 性評価法開発	京都大学	iPS 細胞研究所 教授	井上 治久	J14
外来因子フリー難病由来 iPS 細胞のライ ブラリー構築とそれを使った疾患モデルと 薬剤開発	熊本大学	発生医学研究所 教授	江良 択実	J15
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	医学部 大学院医学研究科 委員長/教授	岡野 栄之	J16
小児難病患者及び成育疾患患者由来 iPS 細胞の樹立と薬剤スクリーニング系の確立	国立成育医療研究センター	研究所 副所長 再生医療センター センター長	梅澤明弘	J17
疾患由来 iPS 細胞を利用した難治性疾患 の創薬研究	東京大学	医学部 教授	門脇孝	J18

1 保険収載を目指した骨格筋筋芽細胞シート移植による心筋再生治療の実用化研究

②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

1

J35

臨床研究

治験

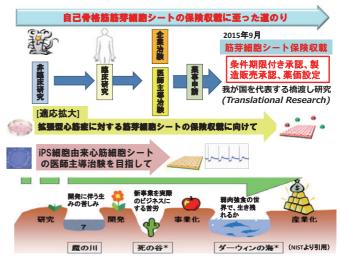
2 J44

当科では、2000年代初頭から重症心不全に対する再生医療として、自己骨格筋筋芽細胞シートを開発し、心筋梗塞動物モデルを用いた研究でサイトカインのパラクライン効果による有効性と安全性を検証しました。2007年に重症心

よる有効性と安全性を検証しました。2007年に重症心不全の患者さんに初めて移植を行い、補助人工心臓からの離脱に成功し、テルモ社による多施設企業治験を経て、2015年9月、世界初の再生医療製品「ハートシート」として厚生労働省から薬事承認されました。現在進行中の研究①は、対象患者を虚血性心筋症から、わが国で割合の高い拡張型心筋症に広げ、より多くの重症心不全の患者さんに有効な医療を届けるための実用化研究です。

並行して、さらに重症度の高い心不全に対しては、 iPS 細胞由来心筋細胞を用いた細胞補充療法が有効であると考えられ、②では基礎研究の成果をより速やかに 大阪大学 大学院医学系研究科 教授 **澤 芳樹**

治験に移行させるため、安全性・有効性についてさらに詳細で厳密な検討を行い、実用化までの年数を短縮させるための 集中的な研究開発を行っています。



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

J55

大阪大学 大学院医学系研究科 再生誘導医学寄附講座 教授

玉井 克人



臨床研究

表皮水疱症は、皮膚基底膜領域接着分子の先天欠損ないし機能異常により、生直後から生涯、全身熱傷様表皮剥離を繰り返す遺伝性水疱性皮膚難病で、全く有効な治療法は無いのが現状です。我々は、表皮水疱症モデルマウス(VII型コラーゲン欠損マウス)を利用して、表皮水疱症剥離表皮の再生メカニズムに骨髄由来間葉系幹細胞の集積が寄与していることを見出しました。その基礎研究成果を基に、表皮水疱症患者に対する健常家族由来骨髄間葉系幹細胞移植による臨床研究を実施し、有効性、安全性を確認しました。本研究において、現在我々は非家族性他家骨髄間葉系幹細胞の凍結製剤 JR-031 を表皮水疱症患者の難治性皮膚潰瘍周囲に皮下移植する医師主導治験を実施中です。今後、有効性と安全性を確認して薬事承認申請を目指します。



(図の説明:他家骨髄間葉系幹細胞凍結製剤JR-031)

URL

https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&type=summary&recptno=R000007940&language=J

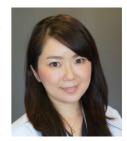
難治性四肢潰瘍患者を対象とした自己末梢血単核球 生体外増幅培養細胞移植による血管・組織再生治療

J37

臨床研究.

難治性四肢潰瘍患者さんは傷が治らないと四肢の切断を招き、生活の質が低下するだけでなく、生命の危険に脅かされます。多くの場合は創傷の血流不良が原因です。私たちの血液中にはごく少量の血管を作る幹細胞(血管幹細胞)が存在し、この細胞を用いて血流を改善するための血管再生治療(血管幹細胞移植)が行われるようになりました。しかし、現在の血管再生治療では侵襲(身体へのダメージ)が高く、治療効果に限界があるため、低侵襲で高効果な治療の開発が望まれています。私たちは、少量の血液から質の高い血管幹細胞をより多く移植できる血管再生治療法(MNC-QQ法)を開発し、難治性四肢潰瘍患者さんへ新しい治療法として提供する事を目指して、現在臨床研究で8症例を実施し、安全性を確認しています(計10例を予定)。本法が確立されれば、低侵襲・低コスト・高効

順天堂大学 医学部 先任准教授 田中 里佳



果な次世代型の血管再生治療で多くの患者さんの四肢救済が可能になります。



演瘍部(左第一足趾)の術後経過 治療前 (3か月間治らない演傷)

移植绕約6カ月

潰瘍部が治癒し、血流、冷感などが改善し、歩行を維持した

URL http://www.juntendo.ac.jp/hospital/clinic/keisei/kenkyu/grp03/

①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

②変形性膝関節症に対する滑膜幹細胞の関節内注射

1 J38

臨床研究

東京医科歯科大学 再生医療研究センター センター長/教授

センター長/教授 **関矢 一郎**

授 B

2 J65 臨床研究

変形性膝関節症は関節軟骨の摩耗を特徴とする疾患で、国内に2,500万人いると推定されています。変形性膝関節症を発症すると、現状では対症療法、骨切り術、人工関節置換術以外の治療法は望めません。私たちは、低侵襲かつ低コストで実施できる変形性膝関節症の再生医療を普及させることを目標として、平成20年に関節鏡視下で滑膜幹細胞を膝関節の軟骨欠損部に移植するという手法を確立し、26年には半月板損傷を対象とした滑膜幹細胞移植の臨床研究でその安全性を確認しました。次いで、29年には滑膜幹細胞による半月板再生の医師主導治験を開始しました。さらに、構造改善を目的として滑膜幹細胞を関節内に注射する臨床研究も開始する予定です。

自家滑膜幹細胞の半月板損傷を対象とする医師主導治験

1. 損傷半月板に対して形成的修復を行う(鏡視下手術)



3. 消膜幹細胞を増やす 4. 修復部に移植する 細胞液 関節鏡手術

URL http:/

http://www.tmd.ac.jp/med/arm/

自己皮膚由来培養線維芽細胞シートを用いた 肺気漏閉鎖

J42

東京女子医科大学 第一外科学 兼 先端生命医科学研究所 教授

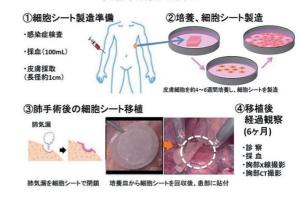


臨床研究

肺の手術では、合併症として肺から空気が漏れる肺気漏が あります。従来、術中には直接縫合閉鎖、自己組織による補填、 フィブリン糊などの組織修復接着剤による対策、術後は薬剤 による胸膜癒着術など様々な手技が行われてきました。しか し、これらの方法では、術中に十分に空気漏れを閉鎖しても、 術直後から再度空気漏れが出現し、治りづらく長引く肺気漏 になることが知られています。呼吸により伸縮する肺の理想 的な気漏閉鎖を実現するには、肺の伸縮に耐えられる強力な 接着力と柔軟性が要求されます。温度応答性培養皿で培養し た細胞は、シート状の組織として回収でき、細胞シートといい ます。細胞シートは、患部に無縫合かつ短時間で生着します。 そのため、効率良く細胞が患部に保持され、早期の治癒が期 待できます。我々はこの技術を用いて、肺気漏に対し、フィ ブリン製剤等の献血由来の血漿分画製剤を使用せず、自己血 清を用いて作製した自己皮膚由来の培養皮膚由来細胞シート を利用した新規気漏閉鎖、胸膜再生治療を試みる臨床研究を 実施しました。5名への移植を終え、概ね良好な経過が得られており、安全性も示されております。今後、PMDAとの薬事戦略相談を行い、品質および安全性が担保された新たな治療法として、実用化を目指します。

神崎 下人

本臨床研究の流れ



iPS細胞由来角膜上皮細胞シートの first-in-human 臨床研究

J48

臨床研究

本事業では、我々が世界で初めて開発した、iPS 細胞から 角膜上皮細胞シートを作製する新規再生医療技術を臨床応用 し、First-in-human 臨床研究を実施することを目的としてい ます。この "iPS 細胞由来角膜上皮細胞シート" の臨床研究に

向けて、製品の品質安全性の検証、および適切な製造管理体制の構築を実施しています。 さらに本製品の他家移植治療に適合する被験者リクルートを円滑に行うため患者レジストリーを整備し、臨床研究の実施運営体制の確立を進めています。ま



た、開発した製品の再生医療製品としての保険収載を目標に、 薬事に関する規制対応も促進しています。本研究事業ではこれらの多面的な環境整備を推し進め、本再生医療製品の臨床研究実施、さらには早期の実用化と普及を目指しています。



JRL http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/ophthal/www/

iPS細胞由来治療用角膜内皮代替細胞に 関する臨床研究

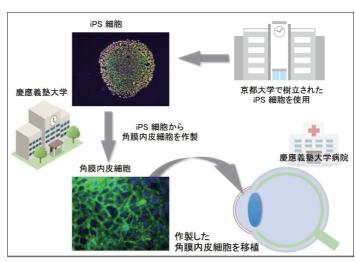
J49

臨床研究.

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。今までにiPS 細胞から角膜内皮細胞を作製し、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。今年はさらに凍結保存法の確立と、製造工程時間を短くすることに成功しました。非臨床試験にて安全性を確認した後に臨床研究を実施する予定です。

慶應義塾大学 医学部 眼科学教室 准教授 **榛村 重人**





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

J50

臨床研究

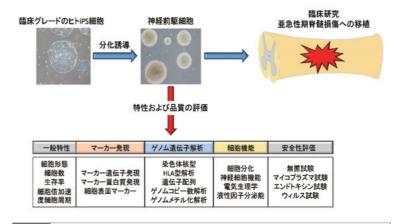
脊髄は一度損傷すると再生は困難であると考えられてきました。しかし近年の基礎研究の発展により、神経前駆細胞を移植すると運動機能の回復が得られることが分かってきまし

た。そして私達は、ヒト iPS 細胞から神経前駆細胞を作製することに成功し、動物モデルの損傷脊髄に移植を行い、その有効性を世界で初めて明らかにしました。この成果に基づき、臨床用 iPS 細胞から神経前駆細胞を誘導し、その安全性や品質の評価を行ってきました。平成 29年度には学内の委員会などに申請をおこない臨床研究の開始準備を進めており、平成 30年度に亜急性期脊髄損傷の患者さん(受傷後1ヶ月以内)を対象として、ヒト iPS 細胞を用いた世界初の臨床研究を開始することを目指していま

慶應義塾大学 医学部 整形外科 教授 中村 雅七



す。有効性と安全性が証明できれば、その後には慢性期脊髄 損傷、脳血管障害、脱髄性疾患など、他の病気に対しても移 植治療の適応を拡大していきたいと考えています。



http://www.keio-ortho.jp/orthopaedic/group05_01.html

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

J51

東京慈恵会医科大学 医学部 耳鼻咽喉科学教室 教授



臨床研究.

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、中耳粘膜が術中に削られてしまうことが一因となり、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を早期に再生させることを目的として、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。現在までに8例の移植手術が成功しており、いずれも経過は良好であるとともに、合併症ならびに有害事象は認められておりません。今後、難治性中耳疾患に対して、この細胞シートを移植することで再発が抑えられ、治療効果の向上が期待できます。

本邦耳鼻咽喉科初のヒト幹細胞臨床研究であるとともに、

培養細胞を中耳へ移植する世界初の医療 (First-in-human study) として新たな治療の実用化を目指しています。

小鳥 博己

鼻腔粘膜細胞シートを用いた中耳粘膜再生治療



- ・「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に基づき、臨床研究として2014年1月〜2015年5月の間に5例の移植手術に成功した ・「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」に基づき、2017年7月より探索的臨床研究
- ・「再生医療等の女宝性の確保等に関する法律」に基づざ、2017年7月より探系的臨床研を開始し、3例の移植手術に成功した。いずれも経過は良好で、合併症や有害事象はない
- ・本邦耳鼻咽喉科初のヒト幹細胞臨床研究
- ・培養細胞を中耳へ移植する世界初の医療(First-in-human study

心臓内幹細胞移植による小児拡張型心筋症に 対する再生医療の臨床研究

J52

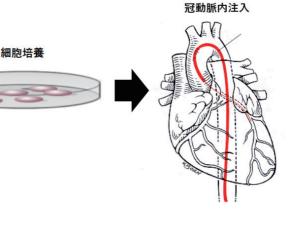
臨床研究

2011 ~ 2015 年まで岡山大学病院にて、合計 41 症例の小児機能的単心室症に対する心臓内幹細胞自家移植療法の第 1/2 相臨床研究 (TICAP 試験及びPERSEUS 試験)を実施報告してきました。2 つの世界を先行する臨床研究により、心臓内幹細胞移植療法による小児心不全治療における安全性ならびに治療有効性が示唆されております。一方、重症の拡張型心筋症を含む小児心筋症疾患に対する心臓移植以外の有効な治療法は現時点でなく、慢性的な臓器提供者不足に加え、ブリッジ医療として開発中である補助人工心臓の装着期間に制限があることから、革新的な開発研究の推進が急務であります。本研究により、小児拡張型心筋症に対する新たなブリッジ医療として用いることができる安全で有効な心筋再生医療法を開発します。

岡山大学病院 新医療研究開発センター 教授





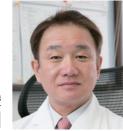


http://shin-iryo.hospital.okayamau.ac.jp/center/index3.html

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

J53

久留米大学 医学部 内科学講座消化器内科部門 教授



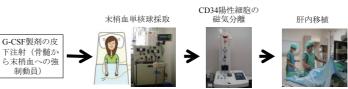
臨床研究

現在日本には約40万人の肝硬変患者がいると推定されています。その成因は肝炎ウイルスによるものが多く、約60%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。私たちが考案した治療法は、患者自身の血液中にある血管を作りだす細胞(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。

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。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。全実施医療機関において当該研究の実施に際し必要な書類作成を完了し、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」に基づき、特定認定再生医療等委員会および各実施医療機関内倫理委員会による審査・承認を得て、厚生労働省へ届出・受理されました。現在、非代償性肝硬変の患者様 24 名の参加を目標に、臨床研究を行っております。

鳥村 拓司



肝硬変の患者様に対しG-CSF製剤を5日間皮下注射し、末梢血単核球を採取します。その後CD34陽性細胞のみを磁気を用いて分離し、肝臓近くまでカテーテルの先端を進め、肝臓へ細胞を移植します。

URI

https://www.hosp.kurume-u.ac.jp/

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実現

J62

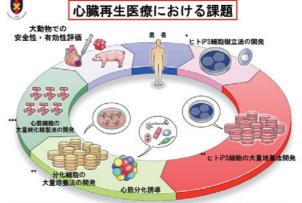
臨床研究

本課題は、これまで慶應義塾大学で再生医療の実現化ハイウェイの支援により培った iPS 細胞と心筋細胞の大量培養技術と純化精製法、前臨床試験の成果を技術基盤として、iPS 細胞由来再生心筋細胞移植療法の First in human(FIH) 試験(臨床研究)を行うものです。慶應義塾大学医学部・心臓再生医療センター(KCRM)内で、京都大学 iPS 細胞研究所(CiRA)から供与された臨床用 iPS 細胞から心筋細胞へと分化誘導し、代謝的純化法を用いて純化精製します。品質管理、非臨床安全性試験について PMDA との対面助言を行うことで安全性を確認し、将来的な医師主導治験のロードマップを確立します。無菌試験、ウイルス試験、FACS や免疫染色等を実施し、CPC 内で培養された臨床グレードの再生心筋細胞の品質を評価し、非臨床安全性試験(一般毒性試験、造腫瘍試験、不整脈試験)により心筋細胞移植療法の安全性を確認します。慶應義塾大学の心臓血管外科、臨床研究推進センター

慶應義塾大学 医学部 教授 福田 恵一



と連携し、世界初の iPS 細胞由来心筋細胞移植療法の実現化を目指します。



* Seki et al. Cell Stem Cell 2010, Kunitomi et al. Stem Cell Reports 2016 ** Tohyama, et al. Stem Cell Reports 2017 *** Tohyama et al. Cell Stem Cell 2013, Tohyama et al. Cell Metabolism 2016

URL

http://www.cpnet.med.keio.ac.jp

同種細胞シートを用いた変形性膝関節症に対する 再生医療の実現

J63

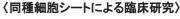
臨床研究



変形性膝関節症 (OA) は、緩徐に進行する難治性の関節 軟骨の変性による疾患です。変性が進むと膝の関節機能が失 われ、歩行などの日常的な動作が困難となります。罹患率が 高く、高齢化に伴い今後さらに患者数の増加が懸念されてい ます。現状では OA の根本的な治療法(変性の主体である軟 骨欠損の修復再生)がないため、長期的な対症療法の後に、

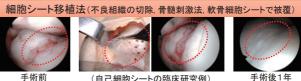
終末期には人工関節への置換が必要となります。

我々は、生体が本来もっている硝子軟骨(優れた粘弾性や滑らかさが特性)での修復再生を可能とする軟骨細胞シートによる治療法の研究を進めています。これまでに、患者さん本人の細胞から作製した自己細胞シートを移植する臨床研究を実施して安全性を確認しました。本課題では、多指症手術時の廃棄組織から得た細胞を利用して作製した同種細胞シートを移植する臨床研究を実施します。臨床研究の成果を企業治験に繋げ、早期実用化を目標に取組んでいきます。





- 1回の手術で完結するため患者 への侵襲が軽減
- 安定した品質で十分量の細胞 シート提供が可能
- ◆ 大きな軟骨欠損部にも適応可能◆ 再手術時も同じ治療が可能
- 将来的なコスト削減も可能
- 自己細胞シートによる臨床研究」では、関節機能の改善と硝子軟骨



URL

http://cellsheet.med.u-tokai.ac.jp/index.html

歯科再生医療拠点を活用した自己脂肪組織由来 幹細胞移植による歯周組織再生医療の確立

J64

臨床研究

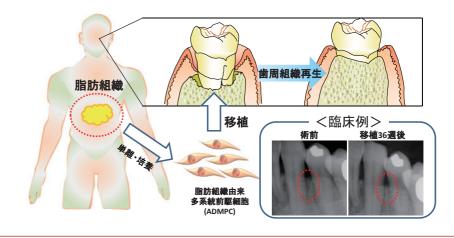
大阪大学 大学院歯学研究科 教授 村上 伸也

歯周病は成人の約8割が罹患し、歯を喪失する第一の原因となっている国民病です。歯周病は、歯の周りに付着したプラーク(細菌バイオフィルム)が原因となり、歯を支える組織(歯周組織)が破壊される病気ですが、プラークを除去するだけ

では失われた歯周組織は再生しません。 また、現在臨床応用されている歯周組 織を再生させる治療法は、軽度から中 程度の歯周組織破壊に対して有効です が、重度の歯周病に対応可能な治療方 法はありません。

そこで、我々の研究では、重度歯周病患者さんを対象とし、患者さんご自身の皮下脂肪組織から単離、培養した多系統前駆細胞(ADMPC)という間葉系幹細胞を、歯周病によって失われ

た歯周組織の欠損部分に自己移植することにより、歯周組織を再生させる治療法を開発しています。歯の早期喪失をもたらす重度歯周病に対応できる治療法の開発は「口と歯」が支える QOL の維持・増進につながるものと考えています。



高密度スキャフォールドフリー脂肪由来幹細胞構造体を 用いた骨軟骨組織再生の実用化推進臨床研究

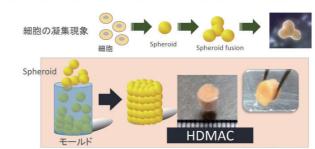
J66

臨床研究

九州大学 大学院医学研究院 整形外科学 教授中島 康晴



高密度スキャフォールドフリー幹細胞構造体 (HDMAC) (High Density Mesenchymal stem cell scaffold free Autologous Construct)



本技術の特徴

特許取得済み

- 1) 生体材料(=Scaffold)を用いない高い安全性
- 2)細胞のみで厚みを有する
- 3) 骨と軟骨の同時再生が可能

URL

https://www.ortho.med.kyushu-u.ac.jp/

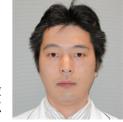
骨髄由来間葉系細胞による顎骨再生療法の評価と 臨床展開

J67

臨床研究

名古屋大学医学部附属病院 歯科口腔外科 助教





外傷や腫瘍等により顎骨欠損を生じた患者は、咀嚼・嚥下障害や審美障害によって、QOLが著しく下がります。そのため顎骨欠損に対する革新的な治療法の開発が待ち望まれています。本事業では名古屋大学のこれまでの実績を踏まえて、大規模な骨欠損に対して骨髄由来間葉系細胞(以下、BMSC)を使った組織工学的手法による顎骨再生医療を、先進医療 B による臨床試験として実施しています。本臨床試験では、細胞移植をしない対照群をおくことにより、BMSC の添加の有無による有効性及び安全性を評価します。また、移植する BMSC や再生した骨の評価をすることで、本治療法に用いた BMSC の規格と効果との関係を模索していきます。

我々が独自開発した「高密度スキャフォールドフリー幹

細胞構造体」技術は、細胞のみを用いて、厚みを有した

様々な形・大きさの立体組織を作成することができます。 この技術は、ばらばらの細胞が集まって形成される細胞

の塊(スフェロイド)をさらに成型することにより、生体

にとってより安全で、組織再生効率の格段に優れた立体

細胞製品を医療の現場に提供できると期待されます。すでに軟骨欠損の動物実験において、従来技術では不可能であった骨と軟骨を同時に再生することが確認されてい

ます。骨軟骨を同時に再生できる本法は短期的な正常軟

骨再生のみならず、将来的な変形性関節症への進行を

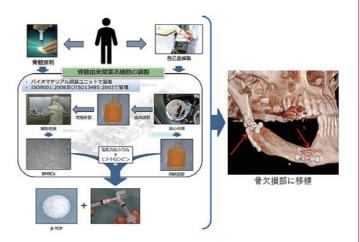
防止することが期待できます。現在、本技術の安全性と

有効性を評価するための第 1 相臨床試験を進行中です。 骨・軟骨の同時再生を実現する再生医療技術を臨床的に 確立し、変形性膝関節症をはじめとした関節疾患に対す

る新たな治療法を実用化することを目指します。

これまで1例の患者に細胞移植を行っていますが、骨

再生が確認されており、また、安全性上の問題は認められて いません。



URL

 $https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_J/laboratory/clinical-med/head-neck/maxillofacial-surgery/laboratory/clinical-med/head-neck/maxillofacial-surgery/laboratory/clinical-med/head-neck/maxillofacial-surgery/laboratory/clinical-med/head-neck/maxillofacial-surgery/laboratory/clinical-med/head-neck/maxillofacial-surgery/laboratory/clinical-med/head-neck/maxillofacial-surgery/laboratory/clinical-med/head-neck/maxillofacial-surgery/laboratory/clinical-med/head-neck/maxillofacial-surgery/laboratory/clinical-med/head-neck/maxillofacial-surgery/laboratory/clinical-med/head-neck/maxillofacial-surgery/laboratory/clinical-med/head-neck/maxillofacial-surgery/laboratory/clinical-med/head-neck/maxillofacial-surgery/laboratory/laboratory/clinical-med/head-neck/maxillofacial-surgery/laboratory$

革新的ハイブリッド細胞療法の創出を目指した研究

J68

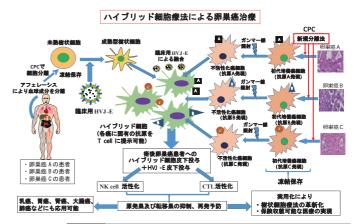
臨床研究

本研究は、革新的ハイブリッド細胞療法を開発し、保険収載可能な医療としての実用化を目指しています。対象患者は化学療法抵抗性の卵巣癌患者です。同意を得た患者の卵巣癌組織や腹水から癌細胞を分離しX線で不活性化し、さらに患者血液より樹状細胞を分離し成熟化させ、これらの細胞を不活性化センダイウイルス粒子(HVJ-E)で融合したハイブリッド細胞を作製します。臨床研究ではこのハイブリッド細胞とHVJ-Eの皮下投与を行います。HVJ-Eは多彩な抗腫瘍免疫活性を有し、すでに医師主導治験により安全性と免疫活性化が確認されています。このハイブリッド細胞では患者固有の癌抗原が提示され、HVJ-Eによる免疫活性化作用により癌に対するキラーT細胞が活性化され、またNK細胞の活性化、制御性T細胞の抑制など複合的な抗腫瘍免疫活性化が期

大阪大学 大学院医学系研究科 教授 金田 安史



待できます。再生医療等提供計画の届出を厚生労働省に行い平成30年度より臨床研究を実施し、その成果をもとに先進医療、治験へと移行する予定です。



URL http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/gts/

難治性唾液腺萎縮症に対する高機能細胞治療薬 E-MNCに関する臨床研究

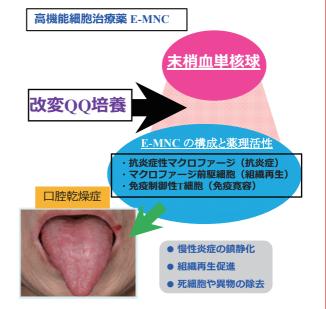
J69

臨床研究

頭頸部癌に対する放射線治療は有効な治療法で、手術療法に比べ機能や審美性の温存という点で優れていますが、口腔領域に存在する唾液腺への障害で口腔乾燥症という重篤な副作用を引き起こします。口腔乾燥症が生じると、食べにくい、喋りにくい、虫歯になりやすいなど生活の質が著しく低下しますが、効果的な治療法が無いのが現状です。一方、私たちは末梢血中に存在する単核球細胞を特殊な方法で培養することによって、抗炎症作用、組織再生促進作用、免疫寛容作用を持つ細胞へと誘導できることを見いだしました。そしてこの細胞が、マウスの放射線傷害唾液腺の再生を促進することを確認しました。そこで今回の研究では、実際に唾液腺機能障害を発症してしまった患者さんを対象に、この細胞の安全性と有効性を確認することを目的としています。そして将来的には、加齢によって機能の落ちてしまった唾液腺の機能同復も図れる細胞治療薬の開発を目指しています。。

長崎大学 生命医科学域 教授 朝比奈 泉





同種血小板輸血製剤の上市に向けた開発

J39

治験

献血制度に支えられた血小板輸血製剤は多くの命を救ってきましたが、完全に安全な製剤を、将来に亘って安定的に供給するのは困難です。この問題解決のため我々は、iPS 細胞からの血小板製剤の開発に取り組んでいます。そこで、①自分に合った血小板の型が得られない患者さんの臨床研究のために作っている方法を基にして、この課題では輸血感染症の心配のない健常で、また多くの人に提供可能な特殊な HLA 型をもったドナーから御提供いただいた iPS 細胞を使って、②自分に合った型が得られにくい患者さんに、予めその型の血小板を準備しておく医師主導治験の準備をしています。そして、③全ての人向けに提供する企業治験への橋渡しを想定しています。本課題では、PMDA との薬事戦略相談を通して製造・品質管理の開発と安全性・有効性を検証します。このようにして、何れは世界中の全ての人々が、安心していつでも血

小板の輸血が受けられることを目指しています。

京都大学 iPS細胞研究所 教授 江藤 浩之



iPS細胞血小板の実用化のための治験実施に向けて

	輸血形態	患者	iPS細胞	特徴	技術目標
①臨床研究		血小板型の適合 が必要 (非常に稀な型)		唯一の治療手段	早急に確立

	輸血形態	患者	iPS細胞	特徴	技術目標
②医師主導 治験	同種輸血	HLA型の適合 が必要 (需要の多い型)	多くの人にマッチす る特殊なHLA型 (HLAホモ)	不足がちな型に 安定的に供給	安全で より効率良く
③企業治験	同種輸血	全て	上に同じ	全ての人に 安定的に	低コスト化

①は、再生医療の実現化ハイウェイで実施予定

本研究課題では、②③の実施に向けて、PMDAとの薬事戦略相談をベースとした製造方法の開発、および安全性試験を推進しています。

URL

http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/research/eto_summary.html

URL

http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/eto/

新規培養法による自己骨髄間質細胞による 脳梗塞の再生医療

J45

治験

北海道大学病院 脳神経外科 病院長/教授

寶金 清博



脳卒中はわが国の主要疾病の一つであり、なかでも脳梗塞による後遺症は多くの国民の日常生活に重大な支障を及ぼしています。一方、幹細胞を利用した再生医療が新たな治療法として期待されています。とりわけ骨髄間質細胞 (bone marrow stromal cell; BMSC:間葉系幹細胞) は患者自身から採取が可能であり、ES 細胞や iPS 細胞などに比べ生命倫理や腫瘍形成などの問題がない点など、臨床応用に有利です。

実際、BMSC 移植による脳梗塞再生医療は、国内外で臨床試験が開始されていますが、現時点では安全で効率的な細胞培養法が確立しているとは言えません。我々は、ヒト血小板溶解物を用いる新規細胞培養法をプロトコールに組み入れた、脳梗塞に対する自己 BMSC 脳内移植治療を研究してきました。今後、PMDA との対面助言の結果を踏まえて準備を整え、脳梗塞患者を対象に安全性を主要評価項目とした医師主導治験(6~10 例程度を予定)を開始します。

本研究の成果により、脳梗塞治療に新しい道が切り拓かれるだけでなく、再生医療全体の進展にも大いに寄与するものと期待されます。



URL

http://www.neurosurgery-hokudai.jp/

重症高アンモニア血症を生じる尿素サイクル異常症に対する ヒト胚性幹(ES)細胞由来再生医療等製品に関する医師主導治験

J54

治験

センター長 国立成育医療研究センター 研究所再生医療センター

梅澤 明弘



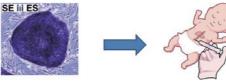
重症高アンモニア血症は、体内で出来た尿素を代 謝する酵素の遺伝的な欠損により生じる先天代謝異 常症です。出生8万人あたり1人の頻度で発症し、ア ンモニアによる神経障害が起きて、死亡率も高い病 気です。肝臓移植がこの病気の根本的な治療法とさ れていますが、低体重の新生児では手術に耐えられ ないこと、またドナーも不足していることから、移植 可能となるまでの橋渡しの手段が必要です。ヒト胚 性幹 (ES) 細胞は、体の全ての細胞に分化する能力 を有する細胞です。この細胞から目的細胞を製造し、 新生児に移植することを目指した医師主導治験を行 います。はじめに、この病気の病態モデル動物を用 いて有効性を確認し、さらに、品質、安全性の確認、 移植方法の検討などは終了しており、臨床試験の開

始に向けて確実な歩みを進めているところです。

小児難病に対するES細胞を用いた再生医療

尿素サイクル異常症

- ・体内の窒素から生じるアンモニアが肝臓で代謝できない
 - → 高アンモニア血症による死亡、重度の脳神経障害
- ・肝臓移植による治療~新生児では困難



アンモニア代謝能をもつES細胞 (医薬品として製造)

門脈を通じて投与し、肝臓へ

培養角膜内皮細胞を用いた水疱性角膜症に対する 革新的再生医療の早期薬事承認による社会還元

J56

京都府立医科大学 特任講座 感覚器未来医療学 教授

木下 茂

生体内で角膜内皮細胞の接着を促進することを利用し、培養

角膜内皮細胞を眼内への注射により移植する技術を発案し(図

2)、非臨床研究・臨床研究を経て平成29年3月に探索的

医師主導治験に関する治験計画届を提出しました。注射する 細胞量を3用量設定し、二重盲検無作為化比較試験にて最

適な用量を検討します。6ヶ月間の症例登録期間のうちに予

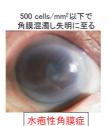


治験

角膜の最内層を被覆する一層の角膜内皮細胞層は、角膜 の透明性を維持するために必須の組織です。ヒトを含む霊長 類では角膜内皮細胞が生体内で増殖しないために、広汎に障 害されると角膜に浮腫と混濁が生じます。この病態を水疱性 角膜症と呼び、角膜混濁による視覚障害の主要原因となって います (図1)。現在、水疱性角膜症に対する唯一の治療法は ドナー角膜を用いた角膜移植です。 当研究グループは Rho キナーゼ (ROCK) 阻害剤が、霊長類角膜内皮細胞の培養 を高効率化することを見出しました。さらに ROCK 阻害剤が

角膜内皮細胞密度 2500-3000 cells/mm クス角膜内皮ジストロフィ 眼科手術、外傷 など 角膜の透明性維持に必須 正常角膜

図1:水疱性角膜症とは



定していた 15 例の登録を完了し、3 施設(京都府立医科大学、 京都大学、国立長寿医療研究センター)にて順次当該再生医 療を実施しております。 角膜組織 初代培養 継代培養 細胞縣濁液 細胞注入

図2. 培養角膜内皮細胞移植の概念図

http://www.ophth.kpu-m.ac.jp/research/kakumaku/cyunyu/

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

J57

治験

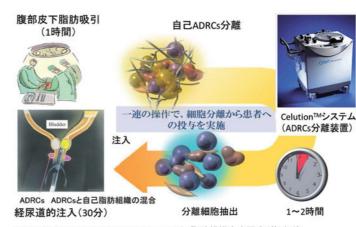
名古屋大学 医学部 教授 後藤 百万



腹圧性尿失禁とは、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。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。現在 男性尿失禁患者を対象とした医師主導治験を実施中 で、2017年10月までに35例の患者さん(目標

45 例) に治療を行い、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。



ADRCs(Adipose-derived regenerative cells):脂肪組織由来再生(幹)細胞

http://www.med.nagoya-u.ac.jp/uro08/

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

J58 治験

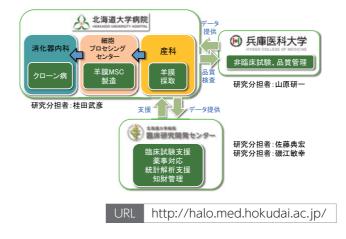
北海道大学 大学院医学研究院 内科学分野消化器内科学教室 准教授



大西 俊介

間葉系幹細胞 (MSC) は骨髄など多の組織に存在し、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。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、世界初の臨床試験を行うべく準備を進 めています。

すでに 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) との合意形成が得 られ、北海道大学病院の治験審査委員会の承認を経て、治 験届を提出いたしました。平成29年11月より医師主導治 験として登録を開始する予定です。



同種臍帯由来間葉系細胞を用いた重症急性移植片対 宿主病に対する医師主導治験を目指した研究

J70

治験

重症急性移植片対宿主病(GVHD)は、造血幹細胞移植後にドナーのリンパ球が過剰に活性化し、極めて予後不良な病態です。近年、間葉系細胞に、免疫抑制・抗炎症効果と組織修復能があることが分かり、GVHDへの応用が始まっています。本研究では、臍帯由来間葉系細胞を再生医療等製品として製品化し、造血幹細胞移植後のGrade II~IVの重症急性GVHDに対する第一相医師主導治験を実施し、その安全性を検証することを目的としています。本製品は、お母さんから同意を得て、出産された赤ちゃんの臍帯をソースとし、無血清培地(ロート製薬社製)で増幅培養し、私共が開発した無血清凍害保護液により凍結することで、採取から凍結まで無血清で製造されます。また、本製品は、HLA class IIの発現が炎症下でも誘導されず、低抗原性かつ抗炎症効果と高い増殖能を有しており、同種 MSC(間葉系幹細胞)ソースとして有用と考えています。

東京大学 医科学研究所 准教授 長村 登紀子





③間葉系細胞の増幅培養・凍結・規格試験等



④再生医療等製品として医療へ応用 造血幹細胞移植後の重症急性移植片対宿主病 (医師主導治験第1相)

URL

http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/dcpt/

自家末梢血CD34陽性細胞移植による骨・血管再生療法に関する医師主導治験

J71

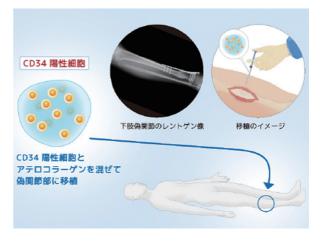
治験

神戸大学 大学院医学研究科外科系講座 整形外科 教授





骨折患者では保存的治療(ギプス等による外固定)や観血的骨接合術による骨折部の解剖学的整復と強固な固定で治癒しますが、全体の骨折の5-10%は治療後6ヶ月を経過しても骨癒合が得られず、血行不全を病態とする偽関節(nonunion, pseudoarthrosis)に陥り著しいQOLの低下を招きます。現行の治療では骨癒合に至るまで長期間を要し、最悪のケースでは骨癒合が得られず患肢切断に至ることもあります。私たちは前臨床研究において、末梢血CD34陽性細胞が血管の幹細胞としてだけでなく骨の幹細胞としても機能しており、血管再生だけでなく骨再生も通じて骨折治癒に貢献することを確認しました。この基礎研究成果を踏まえ、難治性骨折(偽関節)患者を対象に臨床研究を行い、難治性骨折患者に対する本治療の有効性・安全性が示唆されました。医療技術としての定着・普及を目指すため、現在多施設共同医師主導治験を実施中であり、難治性骨折に対する新しい細胞治療の早期実現を目指します。



URL http://www.kobe-seikei.com/

URL http://www.ibri-kobe.org/fracture/index.html

医師主導治験による肝硬変に対する自己皮下脂肪組 織由来再生(幹)細胞を用いる治療開発

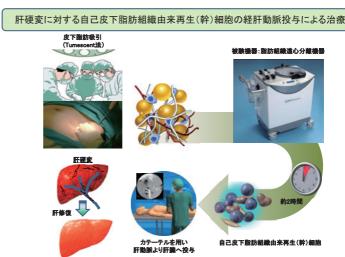
J72

治験

慢性の肝臓病が進行すると肝硬変状態になります。肝硬変は、黄疸、腹水、肝性脳症、食道胃静脈瘤発生および破裂、肝細胞癌、肝性脳症、肝不全への進展など、生活の質の低下、予後を悪化させるさまざまな合併症が生じてくる重篤な状態です。成人の体の脂肪組織の間質細胞には、間葉系幹細胞とよばれるさまざまな細胞へ分化し、かつ炎症をおさえる細胞が豊富に存在することがわかってきました。本研究では、被験機器を脂肪組織遠心分離機器とし、非アルコール性脂肪性肝炎あるいは脂肪性肝障害による肝硬変患者の脂肪組織からの間葉系幹細胞を豊富に含む間質細胞を採取して、肝臓へ投与する治療の、安全性および有効性を探索する医師主導治験を実施します。

金沢大学 医薬保健研究域医学系 教授 金子 周一





長期保存型3次元再生皮下軟骨の 医師主導治験の実施

J73

東京大学医学部附属病院 口腔顎顔面外科·矯正歯科 准教授

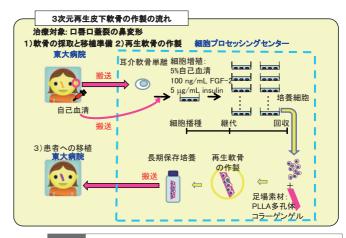
星 和人



治験

われわれは、ヒトの耳の軟骨組織から効率よく軟骨細胞を増殖する方法を確立し、ポリ乳酸の足場素材と組み合わせて、十分な強度と3次元形態を具する3次元再生軟骨を作製する技術を開発しました。世界に先駆けて東大病院において臨床導入を実施し、口唇口蓋裂を有する患者さん2名の鼻変形の修正術に応用しました。さらに作製法に改良を加えて保存期間を14日間に延長させ、製造機関から遠隔地にある医療機関においても使用できるようにしました。この長期保存型の再生軟骨について医師主導治験を実施し、安全性や有効性の評価を行っています。平成28年に2名の患者さんに長期保存型再生軟骨を移植し、移植後3ヵ月で安全性が確認されました。現在、移植した再生軟骨の経過観察を継続していますが、

術後3年となる平成31年3月まで安全性や有効性の評価を 行っていく予定です。将来的に製品化することを目標としてい ます。



URL http://square.umin.ac.jp/t-e/cartilage.html

臨床利用のための新規ES細胞の樹立と ストック作製に関する研究

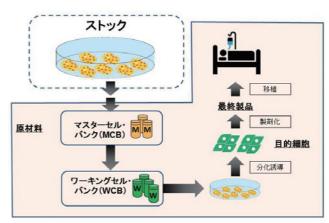
J43

ES樹立

ヒトES細胞は多能性幹細胞であり、海外では再生医療の臨床利用が始まっています。本邦においても、医学的・倫理的に十分な議論がなされ、臨床利用に向けて、「ヒトES細胞の樹立に関する指針」、「再生医療等安全性確保法」、「医薬品医療機器等法」等の法整備が行われ、ES細胞の臨床利用に関する周辺環境が整備されました。本研究では、一刻も早いES細胞の臨床利用の実現にむけて、最新の国際動向もふまえた上で、ES細胞の樹立、ストック作製、バンク作製等に関する検討を行ってまいります。さらにES細胞の臨床利用に向けたガイドライン案をまとめると共に、新規にES細胞の樹立及びストック作製を行うことを目的とします。ES細胞をはじめとする多能性幹細胞を用いた薬事的な世界的トレンドを把握し、日本発の技術が海外においても利用可能な体制づくりに貢献することを目指します。

国立成育医療研究センター 研究所再生医療センター センター長 **梅澤 明弘**





ES 細胞の樹立、ストック作製および臨床利用までの一連の流れ

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

J59

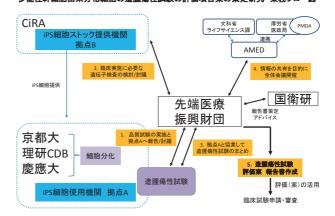
(公財)先端医療振興財団 細胞療法研究開発センター センター長



安全性

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の異常やどのような遺伝子の異常が腫瘍形成に繋がるかについては、議論の方向性がまだ定まっておりません。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はなく、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ます。

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、本研究の結果を基に造腫瘍能評価(案)を作成し、安全 性評価基準の策定を目指します。 多能性幹細胞由来分化細胞の治腫瘍性試験の評価項目室の管定研究。業務フロー図



URL

http://www.okano-lab.com/okanolab/okano

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

J60

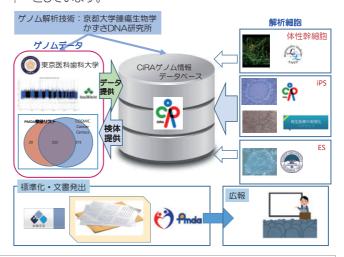
東京医科歯科大学 大学院発生発達病態学分野 教授

る町九 ^{病態学分野} 教授 森尾 友宏

安全性

iPS 細胞等を用いた臨床研究を実施する際には、移植細胞の安全性評価が重要です。その中の1つとして腫瘍化検出技術の開発が期待されています。新しい検出技術として、ゲノム解析に期待が寄せられていますが、遺伝子変化を精度高く検出する手法の確立やその標準化、確立された造腫瘍性試験との対比についてはこれからの課題です。この研究では、多能性幹細胞由来の培養・分化細胞、最終培養加工物を用いて造腫瘍性に関連する遺伝子の情報を蓄積します。既にCiRAで作成したiPS 細胞などを用いてデータを収集し、体性幹細胞の参照データも蓄積しつつありますが、今後ES 細胞やiPS 細胞由来分化細胞の検討に入る予定です。デジタル染色体検査を経済的・短時間判定技術として確立し、造腫瘍性関連遺伝子の変異を精度高く捕まえる分子バーコーディング法を確立します。ゲノム解析について論点整理が行える質

の高い情報を集め、解析標準手法などを提示することを目的としています。



http://www.tmd.ac.jp/med/ped/medical/research/life_theme.html#02

効率的な再生医療の提供に資する 課題解決のための研究

J74

課題解決

医薬基盤・健康・栄養研究所 開発振興部 プログラムオフィサー





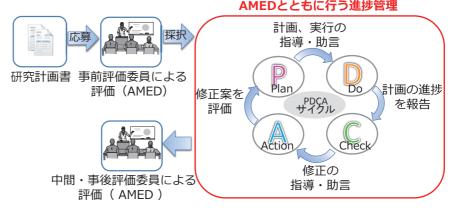
再生医療等製品の開発を目指した研究の実用化には、保健 医療への寄与度、研究計画の妥当性、研究者の実績、実施 体制、実用化の見込みなどに基づく包括的な事前評価に加え て、常に研究の進捗状況に応じた計画の修正が必要です。ま

た、PMDAとの綿密な連携を図る ことによる企業等への導出を見据え た一体的な工程管理も重要です。

医薬基盤・健康・栄養研究所では、医薬品等開発研究PDCAマネジメント業務等を通して、医薬品等開発の導出を見据えた包括的な進捗管理並びに指導・助言を行ってきました。これまでの経験を踏まえ、本研究課題では、再生医療実用化研究事業における個別課題に対し、

AMED と連携して研究遂行上の問題点の整理、助言等を通じ、きめ細かな進捗管理の支援を PDCA サイクルにより行い、①研究成果を効率的に再生医療実用化へと導く、②その実用化までのコスト削減に繋げる、ことを目指します。

スト削減に繋げる、ことを目指します。 **医薬基盤・健康・栄養研究所が**



ヒト iPS細胞由来褐色脂肪細胞を用いた 新規糖尿病治療薬の開発

J40 創薬

国立国際医療研究センター研究所 疾患制御研究部 室長

佐伯 久美子



肥満は癌・脳梗塞・心筋梗塞・肺炎・糖尿病の発症リ スクを高めます。このため健康寿命の延長には肥満の予 防・治療法の開発は重要です。しかし痩せることは簡単 ではありません。近年「瘦せる脂肪」や「燃える脂肪」 として知られる『褐色脂肪』が世界的に注目されています。 これまでの研究から褐色脂肪は肥満を防止するだけでな く、糖や脂質の代謝を改善する作用があることが示され ています。しかし、どのようにしてその作用が発揮される のかは解っていません。褐色脂肪は頸部などの限られた 部位にあり、その量は少なく、これを採取すると肥満が 助長されることも危惧されます。このためヒト検体を入手 することはできず創薬研究は遅れていました。しかし私ど もは、ヒト iPS 細胞から高純度の褐色脂肪を作製する技 術の開発に成功しました。本研究ではこの技術を応用し て、肥満の予防・治療を目指した新しい創薬研究を展開 します。

図1 ヒト多能性幹細胞からの褐色脂肪細胞の作製

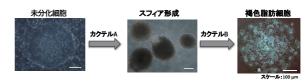


図2 褐色脂肪による熱産生

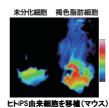
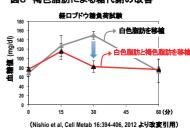


図3 褐色脂肪による糖代謝の改善



URL

http://www.rincgm.jp/individual/lab04/

ヒト iPS細胞由来肝細胞を用いた医薬品の肝毒性を 予測・評価する*in vitro*試験法の開発研究

J75

創薬

国立医薬品食品衛生研究所 薬理部第三室長

石田 誠一



新規医薬品の開発コストの増加などにより、医薬品の開発効率の向上が求められている一方で、いまだに開発中止もしくは市場撤退の原因として肝障害が問題となる事例が報告されています。そのような中で、非臨床試験段階での肝障害リスクの早期把握のために、予測性の高い in vitro 肝障害予測評価系の開発が望まれています。

従来はヒト凍結肝細胞や動物実験による評価法が利用されてきましたが、再現性、供給量やヒトへの外挿性が必ずしも高くないなどの問題点を孕んでいました。そのような中、様々な臓器細胞に分化誘導可能なヒト iPS 細胞由来肝細胞(hiPSC-hep)に期待が寄せられています。

本研究課題では、産官学が協力し、参画する各グループが今までに得た知見をもとに、hiPSC-hepを用いる利点が期待され薬物性肝障害予測に重要な 1. 反復投

与肝細胞障害性試験、2. CYP 誘導試験、3. 胆汁排泄阻害 試験、4. 脂肪肝誘導性試験の in vitro 試験系の開発を進めて 参ります。



研究班の体制図と開発項目

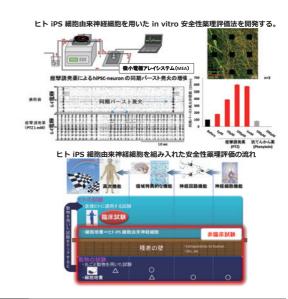
医薬品のヒトにおける痙攣誘発リスクを予測するヒト iPS細胞由来 神経細胞を用いた in vitro 安全性薬理評価法開発に関する研究

J76 創薬

国立医薬品食品衛生研究所 薬理部第一室長

佐藤 薫

新薬開発において、痙攣は重症化による死亡事例があるほど重篤な 副作用であり、新薬の痙攣誘発リスクを開発初期に検出する方法が求 められています。これまで、非臨床段階で中枢神経系の副作用を予測 することは非常に困難でしたが、ヒト iPS 細胞の登場により、倫理的な 問題を解決したヒト神経細胞の入手が可能となりました。私たちは、ヒ ト iPS 細胞由来神経細胞で痙攣誘発薬物の作用、抗てんかん薬の作 用を確認することに成功しました。そこで、この技術を応用して、「医 薬品のヒトにおける痙攣誘発リスクを予測するヒト iPS 細胞由来神経細 胞を用いた in vitro 安全性薬理評価法」の開発を進めています。さらに、 私たちの確立した評価法について国内・国際協調を進め、公的試験法 として提案し、皆様に使っていただけるようになることを目指していま す。



http://www.nihs.go.jp/phar/lab/lab1.html

創薬のためのインビトロ脳機能評価法の確立と 標準化ヒト神経細胞の開発

J77

創薬

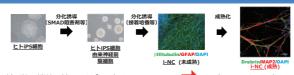
医薬品の非臨床試験では、中枢神経系への安全性を実験 動物の行動観察により評価しています。そのため、ヒトの認 知機能などへの影響は、臨床試験に入って初めて明らかに なる場合があります。そこで、記憶・学習の分子メカニズム を基盤としたインビトロ試験法の確立と標準化ヒト神経細胞 の開発が求められています。私たちは、医薬品のシナプス 機能に対する毒性を、タンパク分子の局在の変化として検 出できることを発見し、ハイスループットインビトロ脳機能 アッセイ法 (HIBA) を開発しました。従来の神経細胞死やて んかん波の発生を指標にするインビトロ試験法とは異なり、 ヒトの認知機能への毒性を定量的に評価することができま す。本研究課題では、HIBA を標準化するための検証実験や、 HIBA のためのヒト iPS 細胞由来標準化ヒト神経細胞を開発 して、シナプス機能への毒性 (Synaptotoxicity) 評価法 の確立を目指します。

群馬大学 大学院医学系研究科 教授



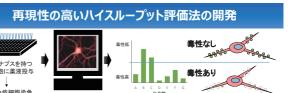


標準化されたヒトiPS細胞由来神経細胞(i-NC)の開発



多ウェルプレートに対応した顕微

鏡を用いた自動画像取得



http://www.bioforum.or.jp/synaptox/ http://neuro.dept.med.gunma-u.ac.jp/

自動画像解析によりシナプス機能タンパ

再生医療臨床研究促進基盤整備事業

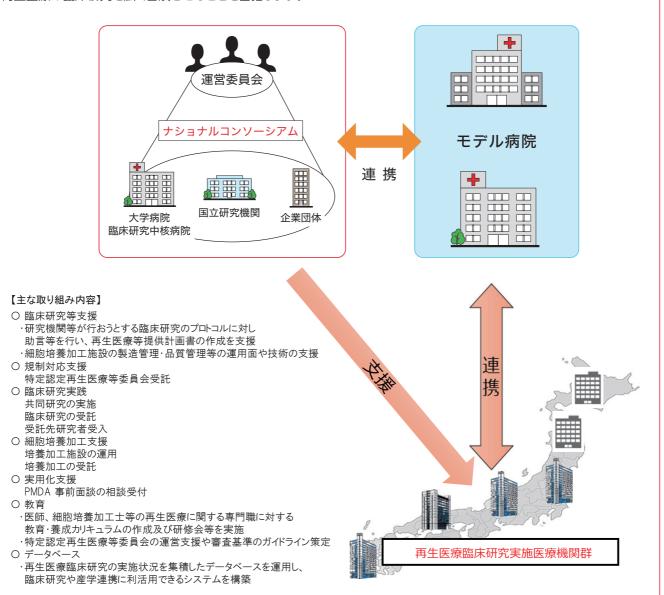
再生医療に関する臨床研究では、平成 26 年 9 月に世界で初めて iPS 細胞から作製された網膜組織が患者に移植されるなど、平成 29 年 8 月現在 126 件が進められており、大きな成果を上げています。この分野において日本は最先端の技術を有していますが、他国との競争は熾烈であり、トップランナーに続くシーズを創出し円滑に臨床研究につなげるには基盤整備の取り組みが重要です。

●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

再生医療の知識と経験を有する大学と医療機関等および再生医療等の開発を目指す企業団体等が連合体(ナショナルコンソーシアム)を形成して、① 研究計画に対する技術的支援、② 臨床研究に必要な人材の教育、③ データベースの整備等を行います。

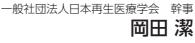
これにより、再生医療に係わる臨床研究の基盤を整備し、研究の効率化、標準化およびコスト削減等を図ります。 (事業実施年度: 平成 28 年度~平成 30 年度)

また、平成 28 年度に整備を行った、「iPS 細胞等臨床研究推進モデル病院」と連携して、臨床研究の支援、細胞培養と加工技術の支援、規制対応等への各種サポートや、整備された体制や設備を、他の医療機関に提供することにより、再生医療の臨床研究を広く普及させることを目指します。



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

N1





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が、これまで限られた機関でしか実施されて来なかったのには、

再生医療等臨床研究に関して、その経験、ノウ ハウ、臨床データが共有されていない現状があ ります。

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、緊密な協力体制の構築を目指しています。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ます。 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進めて参ります。



再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業

Project Focused on Developing Key Evaluation Technology

●目的・概要

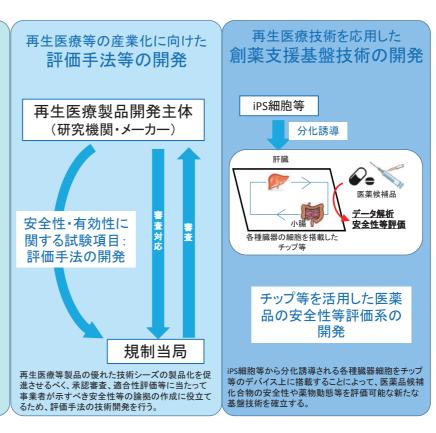
細胞製造・加工システムの開発事業では、再生医療用製品およびその原料となるヒト幹細胞を製造・加工する上で必要となる拡大培養、分化誘導、品質管理、加工、保存等の各プロセスを開発します。プロセスの正確性・確実性を担保するための工程管理技術に基づき、個別要素技術の自動化装置や培地・基材等の周辺製品を開発します。

評価手法等の開発事業では、再生医療等製品の優れた技術シーズの製品化を促進させるべく、承認審査、 適合性評価等に当たって事業者が示すべき安全性等の論拠の作成に役立てるため、評価手法の技術開発を行い ます。

創薬支援基盤技術の開発事業では、iPS 細胞等から分化誘導される各臓器細胞をチップ等のデバイス上に搭載することによって、医薬品候補化合物の安全性や薬物動態等を評価可能な新たな基盤技術を確立することを目指します。

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 再生医療製品(自動培養 装置・培地等)開発主体 多能性(心筋・神経) グループ 多能性(網膜色素上皮・ 肝細胞)グループ

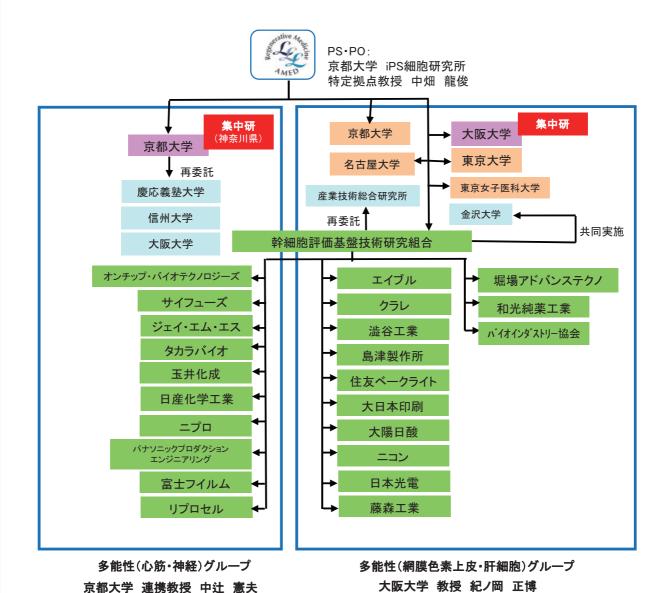
規制対応等のノウハウ ヒト幹細胞を製造・加工する上で必要となる、拡大培養、分化誘導、品質管理、加工、保存等の各プロセス及びプロセスの正確性・確実性を担保するための工程管理技術に基づき、個別要素技術の自動化装置や培地・基材等の周辺製品を開発する。



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

●本事業の目的および実施体制

医療の場に供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および再生医療周辺製品の国際競争力の強化を図ります。



ヒト多能性幹細胞由来の再生医療製品製造システム の開発(心筋・神経)

T1

中辻 グループ 京都大学 ウイルス・再生医科学研究所 連携教授 中辻 憲夫

> 生医療製品の製造・加工システムの構築を目指します。具体 的には、拡大培養、分化誘導、品質管理、加工、保存等に 係わる自動化装置や周辺製品を開発します。

再生医療分野での製造装置や製造システムの開発では、世 界市場におけるニーズにマッチするとともに国際競争力(品 質、コスト、信頼性)を有することが求められています。本

課題では、対象としている心筋梗塞、神経疾患 および適用する術式に対応する細胞製剤や再

- ○超低コストの培地開発
- ○新規・無撹拌大量培養バイオリアクター開発
- ○簡便な分化細胞精製法の開発
- ○臨床応用に適した革新的細胞加工技術開発
- ○簡便な品質評価用試薬キットの開発
- ○細胞製品搬送システムの開発
- ○次世代製造工程システムの開発







ヒト多能性幹細胞由来の再生医療製品製造システム の開発(網膜色素上皮・肝細胞)

T2

紀ノ岡 グループ

再生医療の周辺産業においては、「モノづくり」に資する要 素技術の更新だけでなく、要素間での技術統合並びに培養操 作や製造管理に対するサービスとの一体化(統合システムの

確立:「コト作り」)が不可欠です。さらに、 再生医療に従事する人材のキャリアパス構 築や育成などを含めた「ヒトづくり」、知財・ 経済戦略に基づく国際標準化や規制改革に よる「ルールづくり」が不可欠となります。

「モノ・ヒト・ルールづくり」の一体 化によりGCTP省令(Good Gene, Cellular, and Tissue-based Products Manufacturing Practice 省令: 薬機法) に準拠可能な製造システムの構築を目的と して、再生医療分野の「コト作り」を行い ます。グループ内の各機関では、製造工 大阪大学 大学院工学研究科 教授 紀ノ岡 正博



程から品質評価までの各プロセスをモジュール化し、将来的 に拡張可能なシステムを開発するとともに、産業パッケージ 戦略を見据えて研究開発を行います。



http://www.bio.eng.osaka-u.ac.jp/ps/indexj.html

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

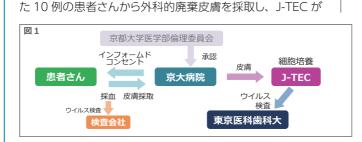
T8

評価手法

株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング[J-TEC] 執行役員 研究開発部長

井家 益和 細胞培養を、東京医科歯科大学がウイルス検査を行いました (図1)。皮膚から表皮細胞と線維芽細胞を分離し、最適な条件で培養することによって大量の細胞を得た結果 (図2)、年間 100 万個の製品を半世紀にわたって製造できる大規模な原材料セルバンクを構築することができました。また皮膚欠損の再建に用いるために製品設計も完了しており、医師主導

治験を経て、同種培養皮膚の製品化を実現します。



これまで国内では、主に患者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

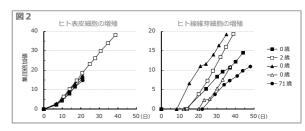
重症の患者さまに限られてきました。そこで他人の皮膚の細

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。すでに医薬品医療機器

総合機構と相談して国内指針を遵守した同種細胞ソースを確

保する手順を整え、京都大学がインフォームドコンセントを得



URL http://www.jpte.co.jp

移植に用いる間葉系幹細胞の評価ならびに製品開発

T9

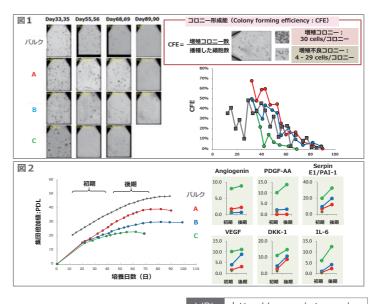
評価手法

株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング[J-TEC] 代表取締役 社長執行役員

畠 賢一郎



間葉系幹細胞(MSC)は、多くの臨床使用例を有しているにもかかわらず、細胞生物学的には必ずしも明確な特性解析がなされているとは言えません。我々は、さまざまな形状のコロニーをピックアップした後、連続継代を行う(クローン培養)とともにコロニー形成率(CFE)を確認し(図 1)、クローン別に産生するサイトカイン量を比較しました(図 2)。その結果、MSC は細胞形態及び分裂寿命、CFE、サイトカインの観点から、種々の異なる特性を有した細胞集団であり、分裂寿命の短いクローンにおいてサイトカイン産生能が高値を示す傾向を見出しました。今後、MSC の多様性を明らかにするとともに、クローン解析方法に準じて、MSC の詳細な特性解析手法を提案していきます。



JRL http://www.jpte.co.jp

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

T11

評価手法

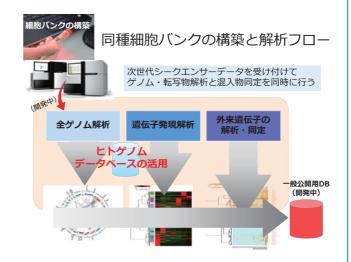
東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 准教授





日本における歯周炎の罹患率は 40 歳以上で 40%以上と非常に高いものの、広汎な歯周欠損を再生しうる治療法は存在しません。そこで我々は、青年の抜去歯(親知らず等の医療廃棄物)から歯根膜細胞を採取して増殖させた後に凍結保存し、使用時に細胞を融解、培養、シート化し、同種移植を実施する「同種歯根膜幹細胞シート製品」の開発を進めています。同種細胞を用いることのメリットは、複数の検体から治療効果向上に最適な検体を選択することが可能な点で、これにより不働歯(親知らず等)を持たない患者さんも歯根膜細胞シート移植を享受することが可能となり、多くの患者さんの QOL(生活の質)の向上が想定されます。

現在、次世代シークエンサーを用いて安全性と有効性を一括・迅速・高感度に評価するアルゴリズムを立案するとともに、2018年度以降に開始予定である医師主導治験に向けた同種細胞の品質保証の方法及び製品デザインを検討しています。



URL http://www.twmu.ac.jp/ABMES/

体性幹細胞シート製品における迅速品質管理法 の開発

T12

評価手法

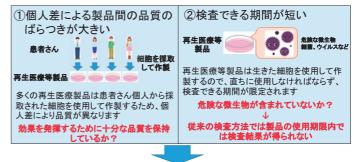
東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 特任講師





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、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、再生医療等製品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、私たちは上皮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、再生医療等製品を安定的に供給するための基盤整備のための研究に取り組んでいます。具体的には、①製品の作用機序を考慮した重要品質管理項目の評価方法の設定、②上皮細胞シート製品に適した迅速微生物限度試験法の研究開発を行っています。

体性幹細胞シート製品の品質管理における課題



これらの課題を解決するために以下の研究開発を進めます

①製品の作用機序を考慮した重要品質管理項目の設定 ②上皮細胞シート製品に適した微生物限度試験法の開発

URL

http://www.twmu.ac.jp/ABMES/ja/project

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

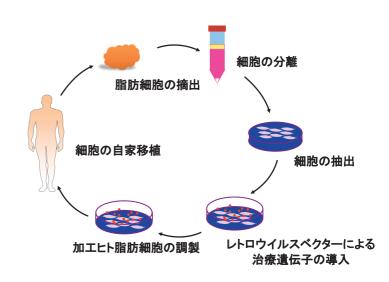
T15

評価手法

治療困難な病気として体内で蛋白質が不足また は欠損するために起こる病気の症状改善を目的と する治療方法のひとつとして、酵素補充療法があ ります。当社は、脂肪細胞に治療用の蛋白質を作 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、新規難病治療や QOL 向 上を目指しています。本課題は、免疫による拒絶 と細胞の長期生存の問題を解決し、加工ヒト脂肪 細胞の実験動物での長期に亘る効果や安全性を 評価するため、評価基盤技術の開発と応用を目標 としています。今迄に、免疫拒絶を受けないよう 加工ヒト脂肪細胞を包み込み、実験動物への移植 試験で本細胞の効果を直接確認しており、長期の 効果や安全性評価技術として有望な手法と考えて います。

セルジェンテック株式会社 代表取締役社長 麻生 雅是





http://www.cellgentech.com/

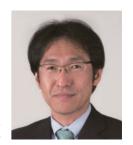
パーキンソン病に対する機能再生療法に用いる iPS細胞由来神経細胞製剤の開発

T16

評価手法

大日本住友製薬株式会社 取締役執行役員

木村 徹



パーキンソン病 (PD) は、ドパミン神経細胞の移植に治療 効果があることが確認されており、再生医療の実現化が最も

期待されている疾患です。京都大学において iPS 細 胞からのドパミン神経前駆細胞の製造方法が確立さ れ、ヒトへの移植を目指して準備中で、有効性や安 全性を確認した上で再生医療等製品としての承認取 得、事業化を目指しています。移植用細胞は、熟練 した研究員による高度な手作業によって生産されま す。個々の製品は高品質ですが、製造スケールや GMP の観点から求められる安定性の担保の仕方な どには課題があり、本治療法の広い普及を達成する ためには、工業的な大量製造プロセスの構築が必要 です。これまでに、生産コスト低減と高い品質安定 性確保に寄与する製造プロセスの機械化や細胞凍結 方法の開発に目途を付けました。現在は、改良製法 の GMP 化を進めると同時に既存の手作業による培養方法と の同等性を証明すべく研究を進めています。

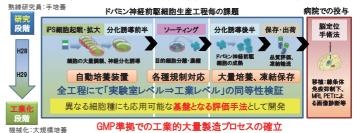
iPS細胞を用いたパーキンソン病の細胞移植治療

- ◆ 運動障害をきたす神経変性疾患で最多 患者数 米国150万人/日本16.3万人(要介護5:7.3%(5位))
- 中核症状は運動機能障害, 黒質/線条体ドパミン神経の変性に伴って出現
- ◆ドパミン神経細胞の移植による根治的回復が期待

胎児脳を用いる従来法:安全性、倫理面の課題

iPS細胞からのドパミン神経前駆細胞の作製方法を確立し、課題を解決

事業化に潜む本質的課題の解決に挑戦



同種軟骨細胞シートのための有効性品質評価手法の 開発

T17

評価手法

本邦の変形性膝関節症患者数は 2,500 万人以上と推定され、国民健康寿命や医療・介護費の観点から根治的な治療法の確立が切望されています。

東海大学の臨床研究では、現在までに8例の自己軟骨細

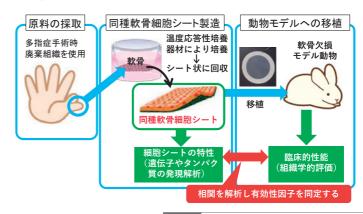
胞シート移植を実施し、全症例で安全性と有効性が確認されています。自己軟骨細胞シートについて申請者らは前 AMED 事業において「品質評価用遺伝子パネルの開発・臨床情報も含めたデータベースの構築・有効性遺伝子マーカー候補の同定」を行いました。

自己軟骨細胞シートは患者自身の細胞で治療できる利点がありますが、産業化のためには同種軟骨細胞シートの開発が望まれます。しかし同種の場合、ドナーの違いによる品質の差が大きく移植後の有効性

橋本 せつ子

を予測する方法が確立されておりません。

本課題では前事業で開発した遺伝子パネルやデータベース を応用し、同種軟骨細胞シートの特性解析結果から有効性を 予測する評価手法の開発を行います。



URL http://www.cellseed.com

半月板再生製品としての滑膜幹細胞の製造・販売承認に向けた検討:品質管理項目の検証と非侵襲評価法の開発

T18

評価手法

東京医科歯科大学 再生医療研究センター 教授/センター長

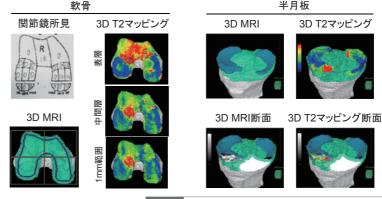
関矢 一郎

日本で年間約3万件実施される半月板手術の8割は半月板切除術で変形性膝関節症の高リスク群になっています。私たちは半月板を温存する手術成績を高めるため、半月板損傷

に対する滑膜幹細胞移植の医師主導治験を開始しましたが、再生医療等製品としての製造販売承認に向けては、製品の作用機序に関連する性能を評価するための試験系構築および品質管理項目の設定や、関節鏡に代わる半月板の評価手法の開発が必要です。そこで、滑膜幹細胞の品質管理項目の設定を行う評価技術研究、半月板の質的・非侵襲的評価法であるMRIT2マッピングの3次元解析ソフトウェアの

開発研究、治験症例における品質管理項目の妥当性を非侵襲 評価法で実施する検証の研究を行い、早期の製品化を目指し ます。

開発中のMRI T2マッピングの3次元解析による軟骨・半月板の非侵襲評価法



URL http://www.tmd.ac.jp/med/arm/

臍帯由来間葉系細胞の大量培養技術(浮遊培養法)の 開発と同等性評価

T19

ロート製薬株式会社 再生医療研究企画部 グループリーダー

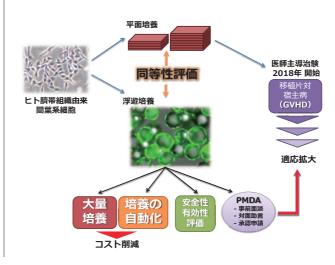
ブループリーダー 湯本 真代

評価手法

間葉系細胞(Mesenchymal Stromal Cells,以下MSC)は我々の体の様々な部位(脂肪組織・臍帯・骨髄等)に存在する細胞です。また、増殖因子やサイトカインの分泌、細胞間相互作用等を通じて、過剰な免疫反応を調節したり、組織の炎症や線維化を抑制するなど多様な薬理作用を持つことが知られています。臍帯組織から得られるMSCは抗原性の低さと増殖力の高さが特徴であり、また、臍帯組織は出産時に非侵襲的に採取可能であることから、高品質な細胞製剤を安定的に供給可能なソースとして、その活用に期待が向けられています。

本研究では、臍帯由来 MSC の高い増殖能を最大限に生かし、効率的かつ低コストに細胞製剤を大量調製する培養法の確立を目指します。具体的には浮遊培養法にて細胞を調製後、平面培養法にて東京大学医科学研究所で開発中の臍帯由来 MSC 製剤 (IMSUT-CORD) との同等性を検証します。また、

浮遊培養法により得られる細胞の適切な評価手法確立と自動 化によるコスト削減も目指します。



再生医療技術を応用した創薬支援基盤技術の開発

●本事業の目的および実施体制

iPS 細胞等から分化誘導される細胞をチップ等デバイス上に搭載することで Organ-on-a-Chip システムを構築し、医薬品候補化合物の安全性や薬物動態等を評価する基盤技術を開発することにより、新薬創出を加速することを目的としています。チップ等デバイス上で各種臓器細胞を立体培養・共培養する高度な技術を駆使し、これまで成し得なかった培養モデルを構築します(項目2-1、2-2)。その新規培養技術を産業化可能なデバイス作製技術へと応用します(項目1)。構築されたデバイス上での細胞培養手法を検証して基準を設定し(項目3)、ユーザーのアンメットニーズを満たす創薬支援の基盤となる技術を構築します。

PS: 国立成育医療研究センター 研究所再生医療センター センター長 梅澤 明弘

PO: 国立医薬品食品衛生研究所 安全性予測評価部 室長 小島 肇

培養モデル作製

項目2-1 培養モデルと培養 デバイスの設計に関する研究

東京大学 教授 酒井 康行東京大学 教授 竹内 昌治京都大学 特定准教授鳥澤 勇介東京大学 教授 藤井 輝夫大阪大学 准教授 松崎 典弥名古屋市立大学教授 松永民秀京都大学 准教授 横川 隆司

連携



細胞製造

項目2-2 デバイスに搭載する iPS・ES細胞由来分化細胞等の安 定的な製造に関する研究開発

東京工業大学 教授 粂 昭苑 横浜市立大学 准教授 小島伸彦 理化学研究所チームリーダー 高里実 大阪大学 特任助教 高山 和雄 産業技術総合研究所研究員 高山祐三 名古屋市立大学講師 坡下 真大

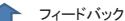
提供 🕕 👚 フィードバック

チップ等デバイス製造

項目1 チップ等デバイスの製造に関する研究 産業技術総合研究所 研究グループ長 金森 敏幸

提供





基準作成

項目3 チップ等デバイスを用いた細胞・組織の検証と基準作成に関する研究開発 国立医薬品食品衛生研究所 室長 石田 誠一



In-vitro安全性試験・薬物動態試験の高度化を実現するorgan/ multi-organs-on-a-chipの開発とその製造技術基盤の確立

01

産業技術総合研究所 創薬基盤研究部門医薬品アッセイデバイス研究グループ 研究グループ長



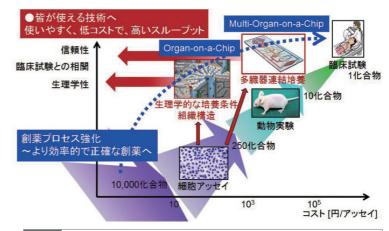
金森 敏幸

医薬品開発にかかる費用の増加と期間の長期化は世界中 で問題となっており、新薬開発の妨げになっています。これ を解決するためには、臨床試験を反映する信頼性の高い in

vitro 評価技術が必要ですが、マイクロプロセスを 利用して精密に制御した環境でヒト細胞を培養す ることにより、in vivo の機能を発現させようとす る技術、microphysiological system に世界中 の期待が集まっています。その代表格が、マイク ロチップ上で臓器機能を発現させ、さらに、発現 させた複数の臓器機能を結合してより高次な生理 機能を再現させる、organ/ multi-organs-on-achip です。

本研究開発課題では、医薬品メーカーの研究 者、チップ製造メーカー、および研究機関の研究

者、技術者が一カ所(集中研究拠点)に会し、ユーザー ズに基づいた実用性の高い organ/ multi-organs-on-achip を開発し、製品化を目指します。



https://unit.aist.go.jp/brd/jp/groups/dadg/dadg.html

階層的共培養を基礎とするLiver/Gut on-a-chipの開発: インビトロ腸肝循環評価を目指した高度な代謝と極性輸送の再現

02

東京大学 大学院工学系研究科 化学システム工学専攻 教授

酒井 康行



薬効・安全性・薬物動態の評価など、創薬の非臨床試験の高効 率化には、生理学性の高いヒト肝・腸管細胞培養系の利用が不可 欠です。しかしながら、既存の培養系では生理学性が低いために、 予測性は不十分です。さらに、肝で胆汁中に排泄された薬物が、 腸管に注がれた後、腸管で再吸収されて再び肝に戻る腸肝循環現 象は、体内での薬物の蓄積や持続性向上により人体に大きな影響 を及ぼすことが知られているものの、既存の手法で予測することは 極めて困難となります。

本研究では、肝や腸管の実質細胞と、それらをサポートする非 実質細胞で構築した階層的共培養組織に、マイクロ流体デバイス 技術を基盤とした培養フォーマットを用い、血流や蠕動運動を模倣 した液流れ・伸縮刺激を組み込むことで、生体内の生理学的な環 境と腸肝循環を再現した、新たな肝/腸管培養デバイスを開発し ます。

その他臓器 肝組織 小腸組織 肝室質細胞+ 陽管実質細胞+ 星・類洞内皮・クッパー細胞 血管内皮細胞

Liver/Gut on-a-chip

http://orgbiosys.t.u-tokyo.ac.jp/sakai/index.php

腸肝循環の薬物動態を再現可能なデバイスの開発

03

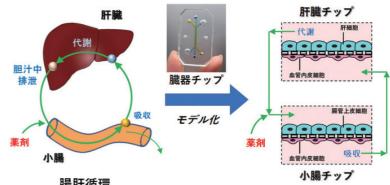
京都大学 白眉センター 特定准教授 鳥澤 勇介



ある種の薬剤は腸と肝臓を循環する形で体内に留まり、そ の効果や毒性を示します。そのため、腸肝循環の評価は薬物 動態を予測する上で非常に重要ですが、現状では評価可能な システムが存在しません。現存の評価手法は、正常な細胞と

は応答の異なる癌細胞を利用したモデルがほ とんどである上に、個別の臓器モデルしか存 在せず、生体投与時の薬物代謝や毒性の予測 が非常に困難となっています。そこで、本研 究では腸肝循環の薬物動態を再現可能なデバ イスの開発を目的とします。ヒト iPS 細胞から 作製した臓器特異的な細胞を用い、マイクロ 流体デバイス技術を駆使して生体内の環境を 忠実に再現することで、小腸および肝臓の機 能を保持可能なチップの開発を行います。こ

れら両チップを連結して循環させることで、腸肝循環の機能 再現を目指します。腸肝循環の機能が再現可能となれば、ヒ ト体内の薬物動態の予測や薬剤毒性の正確な予測が実現で き、薬剤試験の効率の飛躍的な向上が期待できます。



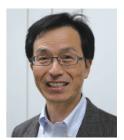
腸肝循環

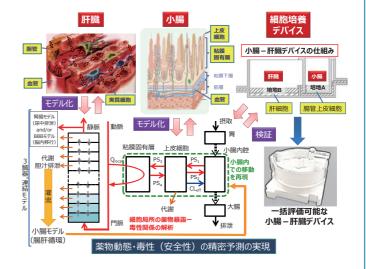
生体模倣小腸-肝臓チップ:バイオアベイラビリティ 予測と安全性評価 in vitroモデルの開発

04

バイオアベイラビリティ(BA)とは、人に投与された薬 物のうち、どれだけの量が全身に循環するのかを示す指標 であり、医薬品の効果を予測するうえで重要です。その ため、経口投与される医薬品の開発では、小腸及び肝臓 において代謝や排泄によって失われる薬物量を正確に評価 することが必要です。また、従来の BA の予測では、小 腸と肝臓に関する各々の要因が互いに全く干渉しないと仮 定しています。さらに、薬物性肝障害は複数要因が重なっ て発症するとされていますが、複数要因を同時に評価する 試験管内での評価系は確立されていません。そこで私た ちは、BA 予測と安全性評価のために、生体を模倣した環 境で細胞を培養することで、生体に近い機能を持った小腸 と肝臓を作り、それらを連結した灌流培養系の開発を目指 します。また、現在用いられている薬物動態及び胆汁うつ 滞型肝障害評価系を大幅に上回る、予測精度と高い安定 性を有する系の開発も目指します。

名古屋市立大学 大学院薬学研究科 教授 松永 民秀





http://www.phar.nagoya-cu.ac.jp/hp/ryc/index.html

創薬における高次 *in vitro*評価系としての Kidney-on-a-chipの開発

05

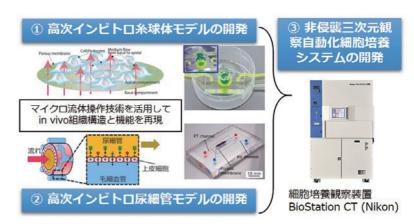
東京大学 生産技術研究所 教授 藤井 輝夫



本研究開発課題では、創薬における腎臓の高次 in vitro 評価系として、糸球体および尿細管の生理学的三次元構造を有する Kidney-on-a-chip の開発とその評価システムの構築を

目的としています。具体論として、マイクロ流体デバイス技術を活用した微細構造形成と機械的・化学的刺激制御によって in vivo の微小環境を模擬することで、ヒト iPS 細胞由来分化細胞や初代培養細胞を用いた生理学的組織構造の構築と維持を実現します。また、非侵襲三次元構造観察法を実装した細胞観察自動化システムも開発します。このシステムが実現すれば、現状では動物実験や臨床試験に頼らざるを得ない薬剤候補物質の腎毒性や腎代謝予測のための in vitro 評価系とな

り得ます。すなわち、本研究開発課題は、動物実験の削減だけではなく、動物実験で頻発するヒトとの種差問題を解決するため、開発コストロスの大幅な削減にも寄与するものです。



URI

http://www.microfluidics.iis.u-tokyo.ac.jp/

創薬スクリーニングを可能にするヒト iPS細胞を用いた腎臓Organ-on-a-Chip

06

京都大学 大学院工学研究科 マイクロエンジニアリング専攻 准教授

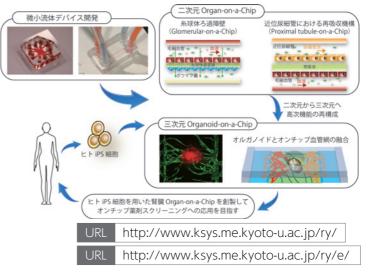
横川 隆司



近年、前臨床試験で必要とされる創薬試験ツールが、ヒト iPS 細胞を用いて開発されています。本研究課題では、腎

臓を対象に微小流体デバイス内においてヒトの生体内に近い薬物動態評価や毒性試験を可能にするOrgan-on-a-Chipを開発します。糸球体ろ過障壁や近位尿細管を二次元再構成するとともに、ろ過や再吸収機構を評価できるシステムを開発します。また、これまでに我々は血管新生を利用してチップ上でスフェロイド内部に血管網を導入することに成功しています。本研究課題では、このオンチップ血管新生技術を腎オルガノイドに適用して、血管を導入し血流を模した灌流培養系の開発も目指します。このような三次元血管網を有する組織・臓器開発

- は、創薬試験ツールに限らず再生医療等においても重要であ
- り、基盤技術となるよう研究開発を進めていきます。



医薬品の脳内移行性を評価可能な 3次元血液脳関門(BBB)デバイスの開発

07

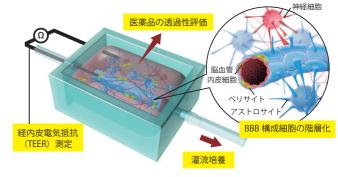
私たちは、ヒト脳血管内皮細胞などの血液脳関門 (BBB) 構成細胞からなる3次元BBBデバイスを構築し、薬剤の脳 内移行性評価における有用性を示すことを目指します。認知 症、統合失調症などの中枢神経系疾患の罹患者数の増加に 伴い、治療薬の開発促進へのニーズは社会的に高まってい ます。中枢神経系の医薬品開発においては、血液と脳の物 質交換を制限する機構である BBB の透過性を正確に評価す ることが不可欠です。しかし、ヒト生体の BBB を正確に模 倣する実験系は、製薬企業や基礎・臨床研究の現場から強 く要請されているにもかかわらず、未だ確立されていませ ん。そこで、私たちはこれまでに開発してきた長期間灌流 して薬剤透過性試験が可能な、血管構造を有する3次元組 織形成技術を用いて、脳血管内皮細胞から成る血管構造と、 周辺細胞が共培養された灌流可能なデバイス(3次元 BBB

東京大学 生産技術研究所 教授 竹内 昌治



デバイス)を世界に先駆けて開発します。これにより、 医薬 品候補化合物の開発途中での中止率の激減、開発効率の向 上に繋がることが期待できます。

3 次元 BBB デバイス



高いヒト生体模倣性を実証し、医薬品の脳内移行性を評価

http://www.hybrid.iis.u-tokyo.ac.jp/

中枢神経系の薬物動態・安全性試験を可能にする 血液脳関門チューブネットワークデバイスの開発

08

中枢神経系疾患薬は、血液脳関門 (Blood-Brain Barrier: BBB) のトランスポーターに輸送され、血 液から脳へ移行します。ところが、ヒト BBB の機能 を再現した評価モデルが無いため、中枢神経系薬 の脳内移行性を高精度に予測することは困難です。 そのため、中枢神経系疾患薬の開発成功率は、他

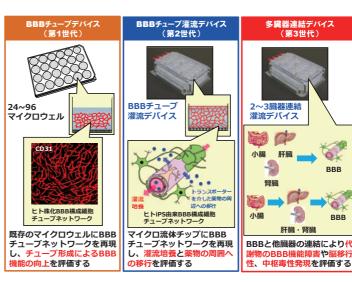
の疾患領域と比べてとても低いのが問題となってい ます。

我々は、血管チューブネットワークを有する様々 なヒト組織モデルを構築する基盤技術を開発してき ました。本研究では、これらの基盤技術をもとに、 新規技術と融合することで、ヒトBBBのトランスポー ター輸送活性を再現した灌流培養デバイスを開発し ます。本デバイスを用いることで、中枢神経系の 薬物動態や安全性の高精度な予測が期待されます。

大阪大学 大学院工学研究科 准教授 松崎 典弥



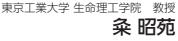
BBB



http://www.chem.eng.osaka-u.ac.jp/~akashi-lab/

ヒト iPS由来腸細胞の安定供給培養システムと 品質評価システムの構築

09

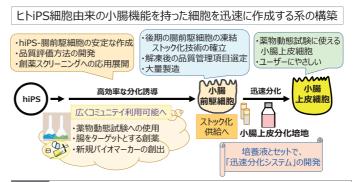




経口投与後の薬物は、消化管を経由する時に、腸管上皮吸収細胞で発現されるトランスポーターによる吸収・代謝・排出を受けます。従って、消化管における薬物の吸収性、消化管の初回通過代謝・排泄がその薬物のバイオ availability の重要なパラメーターです。一方、適切に使えるヒトの腸細胞

がない現状において、ヒト iPS 細胞から機能を持った成熟腸細胞を作製することが期待されています。ヒト iPS 細胞から分化して小腸上皮細胞を作製することができれば、今後種々のヒトサンプルを iPS 細胞化することで、種々な遺伝的な背景を持った腸細胞を供給できます。

私たちはこれまでに、ヒト iPS 細胞から小腸の分化 細胞の作製方法を開発し、分化の高効率化、低コスト 化に成功しました。本研究では、ユーザーが簡便に利 用できるような、ヒト iPS 細胞由来の小腸細胞の開発を目指します。そのために、ヒト iPS 由来の腸前駆細胞の安定な凍結ストックの開発、hiPS- 腸前駆細胞を用いたヒト iPS 細胞由来小腸細胞の安定的な作製と、品質評価方法の開発、創薬スクリーニングへの応用展開を目指し、研究を進めて参ります。



RL http://www.stem.bio.titech.ac.jp/monograph.html

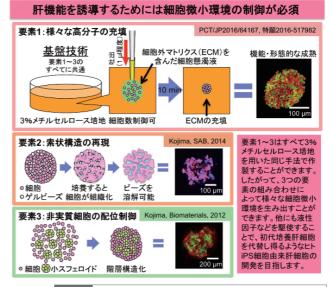
Organ-on-a-chip等のデバイスに応用可能な創薬スクリーニングに適した ヒト iPS細胞由来三次元肝スフェロイドの安定的な製造

010

横浜市立大学 大学院生命ナノシステム科学研究科 准教授 小鳥 伸彦



新しい医薬品候補化合物を開発する際には、毒性の有無などについてヒト肝細胞を用いた評価が求められます。現在製薬企業では、亡くなった方から採取したヒト初代培養肝細胞を用いており、供給の不安定さやロット間のバラツキといった課題を抱えています。ヒトiPS細胞から分化誘導されたヒト肝細胞は、これらの問題を解決できると期待されていますが、初代培養肝細胞と同等の代謝機能をもつ肝細胞を、試験管内で作製する方法はまだ確立されていません。本研究開発では、創薬スクリーニングに使用できるような、高機能なヒトiPS細胞由来肝細胞を製造することを目的とします。具体的には、細胞からなる三次元スフェロイドの内部に、生体の肝臓に類似した細胞微細環境をつくり込むことによって、ヒトiPS細胞由来肝細胞の代謝機能の発現を促します。加えて、このようなスフェロイドを大量に作製する技術や、凍結保存して輸送する技術についても開発を行います。



URL http://regenbio.sci.yokohama-cu.ac.jp

高純度な国産ヒトES/iPS細胞由来肝細胞の 安定的かつ安価な製造法の開発

011

大阪大学 大学院薬学研究科 特任助教





これまでにヒト ES/iPS 細胞由来肝細胞の作製技術が 開発されてきましたが、従来のヒト ES/iPS 細胞由来肝 細胞の純度は低いレベルに留まっており、薬物代謝酵素 cytochrome P450 (CYP) を強発現する細胞の割合 は 10 - 20% 程度です。本細胞の創薬応用を実現する ためには、純度を向上させる技術が不可欠です。本研 究では、高純度なヒト ES/iPS 細胞由来肝細胞を安価か つ安定的に供給する技術を開発し、創薬スクリーニング への応用を目指します。代表研究者らがこれまでに開発 した、遺伝子改変ヒト ES/iPS 細胞 (CYP3A4 遺伝子下 流にネオマイシン耐性遺伝子を挿入した細胞)を用いる ことにより、薬剤選択のみで高機能な肝細胞を純化する ことが可能になります。CYP3A4を高発現した肝細胞を 濃縮することによって、従来よりも高純度かつ高機能な 肝細胞を調製でき、生体を忠実に反映した創薬スクリー ニングが行えると期待されます。

目標

高機能かつ高純度なヒトES/iPS細胞由来肝細胞を安定的に 供給できる体制を整え、創薬応用を試みる

本研究の概要

ヒトES/iPS細胞由 来肝細胞の

純度向上 → 1. CYP3A従来の技術では

1. CYP3A4-NeoRヒトES/iPS細胞の使用

10-20%程

100% に近づく Neo

高機能肝細胞の濃縮が可能

● 低コスト化

● 機能向上

● 安定性向上

2. ラミニンフラグメントを用いた組成が明らかな 肝細胞製造法の適用

従来よりも高純度かつ高機能な肝細胞を作製し、 ヒトES/iPS細胞由来肝細胞を用いた創薬試験の実現を目指す

URL

https://sites.google.com/site/bunshiseibutugaku/

被血管化能を備えた腎臓細胞の安定作出

012

理化学研究所 多細胞システム形成研究センター チームリーダー





腎毒性とは、腎臓が薬剤を代謝・排出する際に、腎臓細胞そのものに傷害を発生させる薬物特性のことで、フェーズ3臨床試験段階における新薬開発中止件数のうち、腎毒性が原因である割合は19%にも上ります。実験動物や腎臓初代培養細胞を用いる現在の前臨床試験が、人間の腎臓における薬物動態を十分に反映できていないのが主な原因です。こうした

現状は結果として、開発スピードの後退、開発意欲の減退、新薬の市場価格の高騰に繋がっています。本研究開発では、この課題を解決し日本の創薬競争力の強化に資するため、ヒト iPS 細胞由来の腎臓オルガノイドを用いた腎毒性試験の現実化を目指します。

三次元の糸球体や尿細管を備える腎臓オルガノイドをマイクロ流体デバイスの中で血管化した「Kidney-on-a-Chip」が実現すれば、腎臓の生理機能が再現され、臨床試験に近い水準での創薬スクリーニングが可能になります。本研究では、それに必要な、被血管化能力が最適化された腎臓前駆細胞群をヒトiPS細胞から安定製作するための技術開発を行います。

後腎間薬細胞
(ネフロン前駆細胞・腎間質細胞を含む)
拡大培養・凍結保存
被血管化能力の最大化

・・

Kidney-on-a-Chip

「血管、糸球体)
腎機能測定・腎毒性試験
に使用

分化制御培養法による iPS細胞由来血液脳関門 モデル細胞の安定的な製造・供給体制の構築

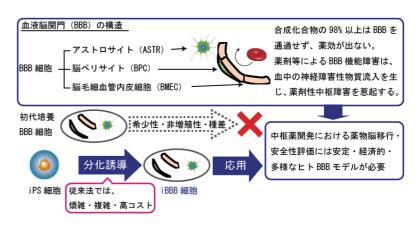
013

名古屋市立大学 大学院薬学研究科 講師 坡下 真大



血液脳関門は脳毛細血管内皮細胞とその周囲を覆うペリサイト、さらにその周りを取り巻くアストロサイトから成る特殊な構造をしています。この血液脳関門が、血液中に含まれる

物質や医薬品などの脳内移行を制御しており、 簡単に脳内へ移行しない仕組みを作っています。これまで、げっ歯類など様々な動物の細胞を用いて血液脳関門モデルが開発されてきましたが、ヒト生体内と同様の機能をもったモデルの開発には至っていません。一方で、iPS細胞から作製した脳毛細血管内皮細胞が生体内と同様の機能を持っていることが報告され、現在注目を浴びています。本研究では、私たちが開発した iPS 細胞由来血管内皮前駆細胞から脳毛細血管内皮細胞を作製し、iPS 細胞 由来脳ペリサイト、不死化アストロサイトの3種類の細胞を 用いて生体内と同様の機能をもったモデルを開発し、これら の細胞を安定的に供給することを目指します。



URL http://www.phar.nagoya-cu.ac.jp/hp/ryc/index.html

デバイスに搭載するヒト自律神経細胞と 標的臓器の安定的製造に関する研究開発

014

産業技術総合研究所 創薬基盤研究部門 主任研究員

髙山 祐三



ヒト iPS 細胞を用いた細胞誘導技術の発展により、様々な臓器の創薬にヒト iPS 由来の細胞の使用が広まりつつあります。しかしながら、生体内では血管系や自律神経系を通じて臓器間の相互作用や機能制御が行われているのに対し、培養細胞ではこうした系とは独立しており、生体内の機能をうまく再現できていないことが課題となっています。本研究では、私たちの独自技術である自律神経細胞誘導技術を用いて、ヒト iPS 由来心筋細胞をヒト自律神経細胞と共培養・接続させることで、機能制御系を組み込んだ心筋組織の安定作製を行うことを目的とします。更にはチップデバイス上へ搭載し、自律神経包含心筋組織による薬理試験の有用性実証を目指します。本研究の遂行により、末梢神経シグナルによる臓器モデル機能の制御を通じて、様々な生体状態を再現することが可能となり医薬品スクリーニングの汎用性を高めることが期待できます。

とトiPS細胞

交感神経

副交感神経

(スケールバー: 100μm)

自律神経を接続した心筋組織をチップデバイスに搭載し、心毒性の予測に関する検証を行うことで薬理試験への有用性を実証する

https://unit.aist.go.jp/brd/jp/groups/scbrg/scbrg.html

薬物動態・安全性試験用organ(s)-on-a-chipに 搭載可能な臓器細胞/組織の基準作成

015

国立医薬品食品衛生研究所



本研究課題では、organ(s)-on-a-chip プロジェクトで 開発される細胞培養デバイスの標準化のための基盤づく りを推進します。organ(s)-on-a-chip は、医薬品候補 化合物の体内動態と薬効や毒性発現を同時に評価する in vitro 試験系として、創薬の初期段階での活用が期待 されるものです。organ(s)-on-a-chip が医薬品開発に おける有用な評価手法となるために、レギュラトリサイエ ンスの拠点である国立衛研とガイドライン策定 / 国際標 準化の拠点である産総研の主導のもと、薬物動態研究を リードする大学研究室、国内製薬企業5社が参画して課 題を推進します。 創薬の現場で organ(s)-on-a-chip に 期待される性能を製薬企業と協議し、それを実現するた めに必要な各臓器ユニットとそれに搭載される細胞の性 能基準の作成を進めます。統一された性能規格を定める ことで、再現性のある医薬品評価系の開発を目指します。



← 製薬企業等のニーズに即した機能の設定 organ(s)-on-a-chip

各臓器ユニット ← organ(s)-on-a-chip system に組み込んだ際に 望ましい機能を発揮するように性能を設定



← 臓器ユニットに搭載した際に十分な機能を 発現できる性能基準を設定

細胞の基準がorgan(s)-on-a-chipの 構成要素の性能を規定する

「細胞の基準」を作成することで各開発項目の到達目標を明確化/一元化

- 一定の性能を発揮するorgan(s)-on-a-chipの供給体制の確立
- ⇒ organ(s)-on-a-chipのデファクトスタンダード化

< organ(s)-on-a-chip プロジェクトにおける本課題の位置づけ >

厚生労働省のホームページから、再生医療等提供機関の名称や再生医療等の名称が確認できるようになりました

平成 29 年 10 月4日に開催された再生医療等評価部会において、厚生労働省がこれまで運用で行ってきた再生医療等提供機関に関する情報の公表のあり方を見直し、法令の根拠に基づき、再生医療等の提供を受けようとする患者の選択に資する情報を広く公表していくこととされたことに伴い、再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則の一部を改正しました。

施行規則において、厚生労働大臣は、再生医療等提供機関が提供する再生医療等に係る次の事項(変更の届出があった場合には、当該事項の変更後のもの)をインターネットを利用して公衆の閲覧に供する方法により公表するものとする規定を新設いたしました。

- ①再生医療等提供機関の名称及び住所並びに管理者の氏名
- ②提供する再生医療等(研究として行われる場合にあっては、その旨を含む。)及び再生医療等の区分
- ③再生医療等提供計画に記載された認定再生医療等委員会の名称
- ④再生医療等を受ける者に対する説明文書及び同意文書の様式
- ⑤法第 22 条又は第 23 条の規定による命令(提供機関管理者が法第4条第1項の規定による提出を行うことなく他の再生医療等を提供した場合に行うものを含む。)をした場合にあっては、その内容

再生医療等を受けようとする際には、厚生労働省のホームページから、再生医療等提供機関の名称や受けようとする再 生医療等の名称を確認するとともに、医師からの十分な説明を受け、理解・納得した上で検討してください。

【ホームページアドレス】厚生労働省ホームページ(3-4. 再生医療等提供機関の一覧)

http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000186471.html











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

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-7-1 読売新聞社ビル22F

Tel: 03-6870-2220 Fax: 03-6870-2243

E-mail: saisei@amed.go.jp URL: http://www.amed.go.jp/

平成30年2月発行