# 平成29年度

# AMED再生医療

公開シンポジウム



# ポスター集

平成30年2月6日開催





# ポスター集

# ポスター集 目次

# 全般

● 再生医療用iPS細胞ストック開発拠点~iPS細胞研究中核拠点~	山中 伸弥 京都大学	60
<ul><li>■ 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</li></ul>	岡田 潔 再生医療ナショナルコンソーシアム・・・	61
<ul><li>再生医療の早期実現化と国際展開に向けた研究開発支援 ~再生医療の実現化ハイウェイ(課題C)~</li></ul>	松山 晃文 医薬基盤·健康·栄養研究所 ·····	62
<ul><li>再生医療における倫理的課題の解決に関する研究 ~再生医療の実現化ハイウェイ(課題D)~</li></ul>	武藤 香織 東京大学 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	63
<ul><li>● 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</li><li>● 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</li></ul>	梅澤 明弘 国立成育医療研究センター・・・・・	64

# 創薬

●オーガン・オン・チップ〜新しい薬の見つけ方〜	金森 敏幸   産業技術総合研究所 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	65
● 疾患特異的 iPS 細胞を活用した筋骨格系難病研究	戸口田 淳也 京都大学	66
● 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	松永 民秀 名古屋市立大学 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	67

# 基礎·技術

● 発生フィールドの再起動による器官レベルの再生	佐藤 伸 岡山大学 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	68
● 臍帯由来間葉系細胞の大量培養技術(浮遊培養)の開発と同等性評価	湯本 真代 □一ト製薬 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	69
● 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	西野 光一郎 宮﨑大学 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	70

# 心臓

<ul><li>● iPS 細胞を用いた心筋再生治療創成拠点</li><li>● 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療を目指した心筋再生治療の実用化研究事業</li><li>● 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</li></ul>	74 73 123	大阪大学 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	7
● 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	家田 真樹	慶應義塾大学 · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	7

# 肝臓

● iPS細胞を用いた代謝性臓器の創出技術開発拠点	谷口 英樹	横浜市立大学	• • • • • • • • • • • • • • • • • • • •	73

● 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 ● 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	髙橋 政代	理化学研究所 ••••••	74
● iPS細胞を用いた角膜再生治療法の開発 ● iPS細胞由来角膜上皮細胞シートのFirst-in-human 臨床研究	西田 幸二	大阪大学 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	7!

# がん

● NKT 細胞再生によるがん免疫治療技術開発拠点 	古関 明彦	理化学研究所 ••••••	76
腎臓•尿路			
● 男性腹圧性尿失禁に対する低侵襲再生治療のための、 自己ヒト皮下脂肪組織由来再生(幹)細胞分離用医療機器の開発研究	後藤 百万	名古屋大学 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	77
●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	長船 健二	京都大学 •••••	78
<b>按</b>			
<ul><li>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</li></ul>	村上 伸也	大阪大学 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	79
運動器			
<ul><li>● 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</li></ul>	小野 悠介	長崎大学・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	80
<ul><li>● 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</li><li>● 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</li><li>・品質管理項目の検証と非侵襲評価法の開発</li></ul>	関矢 一郎	東京医科歯科大学 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	8
皮膚			
●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	玉井 克人	大阪大学 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	82
小児			
● 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	梅澤 明弘	国立成育医療研究センター・・・・・・	83
血液			
● IPS細胞技術を基盤とする血小板製剤の開発と臨床試験 ● 同種血小板輸血製剤の上市に向けた開発	江藤 浩之	京都大学 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	84
<b>脳•神経</b>			
●疾患特異的iPS細胞技術を用いた 神経難病研究精神・神経疾患特異的iPS細胞を用いた創薬研究	岡野 栄之	慶應義塾大学 · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	85
<ul><li>新たな培養・移植・イメージング技術を駆使した 自己骨髄間質細胞移植による脳梗塞再生治療</li></ul>	寳金 清博	北海道大学 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	86
● 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	髙橋 淳	京都大学 •••••	87
● 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	中村 雅也		88

事業名: 再生医療実現拠点ネットワークプログラム

再生医療用iPS細胞ストック開発拠点 ~iPS細胞研究中核拠点 ~



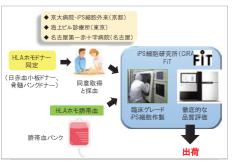


【代表研究者】 京都大学 iPS細胞研究所(CiRA) 所長/教授 山中 伸弥

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

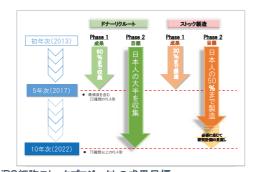
再生医療用iPS細胞ストックプロジェクトは、HLA型を、拒絶反応が起きにくい 組み合わせ(HLAホモ接合体)で持つ健康ボランティアの方に細胞を提供して頂き、 医療用のiPS細胞を作製し、保存する事業です。

臨床の現場にiPS細胞ストックを速やかに提供するための供給体制を整えると共に、 実用化を支える基礎研究を進めます。



iPS細胞ストックプロジェクト

患者さん一人ひとりから移植用のiPS細胞を作製するには、多 くの費用と時間がかかります。免疫拒絶反応が小さいと考えら れるHLA型を複数種類そろえることで、日本人の大半を力 バーできる再生医療用iPS細胞のストック構築を進めます。



## iPS細胞ストックプロジェクトの成果目標

事業開始から5年、本年度末までに30%をカバーするiPS細胞ス トックを製造する予定です。今後5年間で、日本人の大半(80~ 90%)をカバーするホモHLA型ドナーの確保と、日本人の半数を カバーするiPS細胞ストックの製造を行います。

# 成果と今後の展望について

これまでに製造した末梢血および臍帯血由来iPS細胞ストックを、11機関、10プロジェクトに提供してま いりました。そのうち1プロジェクトでは、既に患者さんへの移植が行われています。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てまいります。また、より高品質のiPS細胞を効率よく 作製するための基礎研究・技術開発を行うと共に、製造のGMP化や海外規制対応に取り組みます。 さらには、今までに培った技術を生かし、iPS細胞ストックを用いた臨床研究や治験についての支援も 行ってまいります。



### iPS細胞ストック実用化のための基礎研究

より品質の高いiPS細胞ストックを製造するため、製法および 評価方法の改良や新技術の導入等、基礎研究も積極的に 行い、iPS細胞を用いた再生医療の実現化につなげます。



### iPS細胞ストックを使った臨床研究

昨年春、神戸中央市民病院において、世界初となるiPS 細胞ストックを使った分化細胞(RPE細胞)の移植手術が 行われました。

平成29年度AMED再生医療公開シンポジウム

# 事業名: 再生医療臨床研究促進基盤整備事業 再生医療等臨床研究を支援する 再生医療ナショナルコンソーシアムの実現





【代表研究者】 一般社団法人 日本再牛医療学会 幹事 岡田 潔

## 概要

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

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



5. 社学連携·患者参画 >産業界との連携 3. 再生医療等データ整備 ペイシェントオリエンテッドな





### 臨床研究促進

医療・先制医療への応用

再生医療臨床研究等に対する技術的支援 体制の構築を行います。



□ 臨床研究等のプロトコールに対する助言 □ 再生医療等提供計画書類の作成支援
□ 細胞培養加工施設の製造管理、品質管理等の運用に関する助言 □ 大学等の臨床研究支援部門に対する助言 ■ 臨床研究等の実施医療機関や細胞接着加工施設に関する情報提供

## 人材育成 再生医療に携わる人材の教育と育成体制





### 産学連携・マッチング/知的財産アドバイザリー

探索的段階の研究者と製薬メーカー・ベンチャーキャピタルとの資金的 協力体制を促進するとともに、この連携に必要な知財戦略に関する 助言を行います。



# 10 知的財産アドバイザリー Medical Too

## 社学連携

患者団体等に対するフォーカスグループインタビュー や、これを基に設計された質問紙調査により、患者視 点での再生医療等における課題を 抽出・共有するとともに、再生医療等 に関する患者(市民)からの 相談窓口を開設いたします。

得られた結果はプロトコール作成や研究者・医療者 教育にフィードバックし、社会とともに創る再生医療 社会の実現を目指します。



# 成果と今後の展望について



本課題で構築される再生医療ナショナルコンソーシアムは、今後の 日本の再生医療臨床研究の発展を支援し、再生医療の実用化を 加速する「再生医療者のためのエコシステム」となることが期待され ます。国民の皆様の期待に応える再生医療の実現、普及に少しでも 寄与していける様、AMEDの御支援の下、課題の推進に注力して参 りたいと存じます。

事業名: 再生医療実現拠点ネットワークプログラム

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





【代表研究者】 国立研究開発法人 難治性疾患研究開発、支援センター センター長 松山 晃文 を支援しています。

オールジャパン体制で世界に先駆けて再生医療を実現するため、

- 1) 再生医療実現拠点ネットワークプログラム(PS細胞中核拠点、疾患・組織別実用化拠点、技術個別課題) 2) 再生医療の実現化ハイウエイ
- 3)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 の3プログラムを、プログラムディレクター・プログラムスーパーバイザー・プログラ ムオフィサー、AMEDの指示の下、各拠点、各課題の進捗を把握し、成果の取りま とめ及び事業の運営に必要な支援・連絡調整を行っています。また、拠点機能強 医薬基盤・健康・栄養研究所 化及びネットワーク化をオールジャパン体制で推進し、本事業全体の総合的推進



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



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

# 成果と今後の展望について

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

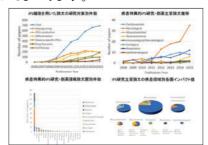
再生医療シーズについては、iPS細胞等を用いる再生医療等製品を臨床現場に届けるために、研究 課題から選りすぐりの若手研究者とともに、再生医療オープン・イノベーションモデルを構築、個々のシー ズの推進・連携支援と、共通の課題とその解決法を他課題に生かすよう努めています。創薬シーズにつ いては、疾病の病態生理の理解を出発点として、「Disease Repositioning」という概念を提唱し、新規治 療法の開発・スクリーニングからシード・リード化合物への展開を支援しています。

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



### 世界の再生医療の状況

各国の法律によって承認された再生医療等製品の国際状況 です。軟骨再生や皮膚再生は、実用化されています。日本で はまだ4品目ですが、心臓病のように重篤な病気を対象とした 製品が承認されているのに着目です。



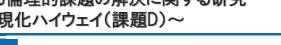
### iPS細胞研究の国際競争

日本で産声をあげたiPS細胞は、世界中の研究者に用いられ、創 薬研究にも活用されています。日本は、米国に次いで研究の成果 を挙げていることがわかります。課題Cでは、研究者の支援により、 国際競争力強化に寄与しています。

平成29年度AMED再生医療公開シンポジウム

事業名: 再生医療実現拠点ネットワークプログラム

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





【代表研究者】 東京大学 医科学研究所 教授 武藤 香織

再生医療研究が適切に実施され、社会と共に歩みを進めていくには、それにまつ わる倫理的・法的・社会的諸問題(ELSI)の解決を図る必要があります。また、再生 医療 研究が臨床研究や治験の段階へと進んだ際、研究に参加する患者さんや一 般の方々を守るには、研究に対する倫理審査が十分になされなければなりません。 そこで私たち課題Dは、再生医療実現拠点ネットワークプログラム内において、研 究者が倫理的な問題を抱えたまま研究を進めることのないよう「倫理支援」を行うと ともに、「倫理教育」として倫理審査体制の改善や再生医療に関する一般の方々へ の知識の普及に尽力しております。そして、それらの支援や教育をより充実化させる ために、また再生医療の倫理的課題を解決するために必要な「調査研究」に日々 取り組んでいます。



私たち課題Dについて(体制図)

東京大学が代表機関を、国立がん研究センターが分担機関 を務め、国内外の研究者と協働しながら活動に従事していま す。医学のみならず、社会学・倫理学・哲学・教育学など、さ まざまバックグラウンドを持つ専門家を含むチームです。



倫理支援 (一部ご紹介)

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

# 成果と今後の展望について

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

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



倫理教育(一部ご紹介)

(1)適切な倫理審査のためのフローシート (2)インフォームド・コンセント用の数材 ③未成年の研究参加者向けの説明資料

④倫理審査の研修会、一般の立場の倫理委員養成講座 等

### これまで取り組んできた・今取り組んでいる主な調査研究

1. First-in-human試験の適切な審査

2. iPS細胞臨床試験の報道・情報提供

3. 近接領域を含む倫理的課題の抽出

4. 市民・専門家の意識調査

. 関連法令・指針の動向の把握・検討

### 調査研究の成果(一部ご紹介)

iPS細胞を使用した臨床試験に関して、各施設と国の委員 会での議論を分析し、審査やインフォームド・コンセントのあり 方を検討しています。また、iPS細胞を使用した臨床試験が行 われる際の報道や情報公開について問題提起をしています。

### 事業名: 再生医療実用化研究事業

- 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
- 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



# 概要

国立成育医療研究センター 再生医療センター

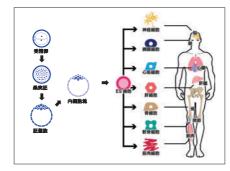
ES細胞はからだの中のすべての細胞になれる能力を持っています。海外では、再 生医療の臨床利用が始まっており、本邦においても、医学的・倫理的に十分な議論 がなされ、臨床利用に向けて「ヒトES細胞の樹立に関する指針」、「再生医療等安全 性確保法」、「医薬品医療機器等法」等の法整備が行われ、ES細胞の臨床利用に 関する周辺環境が整備されました。本研究では、ES細胞の臨床利用の実現にむけ て、最新の国際動向もふまえた上で、ES細胞の樹立、ストック作製を行います。

ヒトES細胞から肝臓の働きを持つ細胞を作り出し、患者さんの治療を行うことを計 画しました。対象は高アンモニア血症を生じる小児先天性代謝異常症です。この病 センター長 梅澤 明弘 気の赤ちゃんは、肝臓移植によって治療がなされます。しかし、肝臓移植手術を行 うことが困難な場合があります。そうした場合の橋渡し的治療法として、ES細胞から 作製した肝臓の働きを持つ細胞の移植治療に着目しました。



### 臨床研究へのあゆみ

ES細胞の樹立に関して、現在までに国内で2施設(京都大学、 国立成育医療研究センター)がその樹立機関として認定され ており、京都大学では5株、国立成育医療研究センターでは7 株のヒトES細胞が樹立されています。



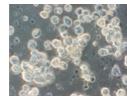
ヒトES細胞は、からだのすべての臓器や組織の細胞になりうる 能力を持っています。この力を利用して、現在、世界中で新し い治療法「再生医療」を進めようとしています。

# 成果と今後の展望について



http://www.procomu.ip/esct2016/

本研究の遂行により国立成育医療研究センター、京都大学ともに、 指針の要件をクリアし、厚生労働大臣、文部科学大臣による大臣確 認を新たに受けることができました。臨床利用可能なES細胞ストック の作製が可能となりました。



移植した肝細胞

肝細胞移植:小さな赤ちゃんに対しても低侵襲で 安全に施行できます。

### 高アンモニア血症を生じる先天代謝異常症に対する細胞治療

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

本年3月26日、日本および世界におけるヒトES細胞研究の現状と、今後の臨床応用 についてご紹介するシンポジウムを開催いたします。事前申込なしでもご参加いただ けます。専門・一般を問わず、ご興味をお持ちの皆様はぜひご来場ください。

平成29年度AMED再生医療公開シンポジウム

事業名: 再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業

# オーガン・オン・チップ~新しい薬の見つけ方~







【講演者】 産業技術総合研究所 創薬基盤研究部門 研究グループ長 金森 敏幸

新しい薬を見つけ、製品化するまでには、おおむね図1のようなプロセスが必要です。 医薬品の研究開発費の高騰と、製品化されるまでの期間の長期化は、世界中で問題 となっていて、2010年には、上市された1剤当たりに要した平均的な研究開発費は18 億ドル、研究開発期間は13年であったと報告されています。図1のプロセスは、生化学 分析や培養細胞、あるいは実験動物を用いる非臨床研究と、ボランティアの健常人や 患者様を対象として実施される臨床試験とに大別されます。臨床試験において、対象 となった方々に好ましくない影響が生じたり、あるいは、期待していた効果が得られな かった場合には、一般的には研究開発は中止となり、それまでに費やされた費用と年 月は水泡に帰します。また、ボランティアの方々に重大な障害が生じては、取り返しがつ

臨床試験に入るためには、様々な評価・試験が重ねられ、最終的には実験動物で確 認しますが、試験管やシャーレの実験ではヒトの体内現象を完全には再現できず、実験 動物とヒトの間では種の違いの問題があります。これは化学物質評価のジレンマと呼ば れています(図2)。近年、再生医療の研究開発が世界中で盛んになったお陰で、ヒト細 胞についての理解が格段と深まり、生体内を模倣した環境でヒト細胞を培養することに より、ヒトの体内現象を実験室で再現する研究に注目が集まっています。

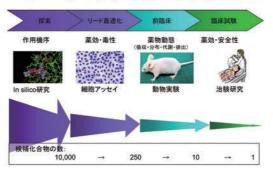




図1 新しい医薬品の研究開発プロセス

図2 化学物質評価のジレンマ

# オーガン・オン・チップの概要

Lhの組織や臓器は、様々な種類の細胞が緻密に空間配置されて構築さ れています。組織・臓器によっては、細胞は血流や水圧の影響を受けたり、 伸縮の刺激を受けることによって、特有な機能が発現したり、維持されるこ とが分かっています。ヒトの細胞の大きさはおおむね数十µmであり、細胞の 培養環境を精密に制御するためにはマイクロプロセスが最適です。そこで、 切手から葉書程度の面積の中に、マイクロプロセスで細胞を培養、操作す るプロセスを構築したオーガン・オン・チップに、世界中の注目が集まってい ます。さらに、そうやってヒトの体内と同様の機能を引き出した複数の組織・ 臓器をヒト体内を模倣して連結し、ヒト体内の高次機能の再現することにより、 化学物質評価のジレンマを克服しようとする研究も開始されています(図3)。 それら一連の技術はMPS (microphysiological system)と呼ばれており、我 が国でも数多くの研究グループが世界の先頭集団として活躍しています。

AMEDが2017年度から開始した「再生医療技術を応用した創薬支援基 盤技術の開発」では、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オーガン・オン・チップシステムを構築し、医薬品候補 化合物の安全性や体内動態等を評価する基盤技術を開発していますが、 我々は、本事業においてデバイスの製造に関する研究を担っています。



図3 人体模倣チップの概要

事業名: 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細胞を活用した筋骨格系難病研究

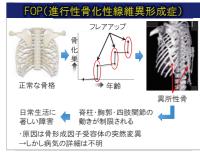




【代表研究者】 医科学研究所/ iPS細胞研究所 教授 戸口田 淳也

概要

iPS細胞の医療応用の一つが、何らかの遺伝子の変異を受け継いだことで発症す る遺伝性の疾患に対する創薬への応用です。私達は日本医療研究開発機構の支 援を受けて、厚生労働省難病研究班の研究者との共同研究として、様々な遺伝性 疾患の患者さんからiPS細胞を樹立して、培養皿の中で患者さんの身体の中で起き ていることを再現し、それを指標として多くの化合物から治療薬の候補を探すことを 進めてきました。最近、その一つである、進行性骨化性線維異形成症という疾患に 京都大学ウイルス·再生 おいて、治療薬候補を同定して、候補薬の効果を実際に患者さんで確かめる治験 を開始することができましたので、その内容を紹介します。



### 進行骨化性線維異形成症(FOP)とは

FOPは患者数が国内で約80名という非常に稀な遺伝性疾患 です。幼少期から、筋、筋膜、腱などの中に徐々に骨が形成 される病気で、外傷等を起点として急速に悪化すること(フレ アアップと呼ばれます)が特徴です。現在有効な治療法はあり

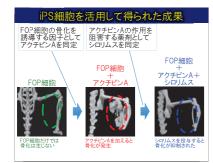
# //ム編集技術を 別いて原因遺伝子 = FOP患者由来PS細胞 変異を修復 「FOP…iPS細胞」 **●** ★ 用い 骨化の起源細胞 💿 ← 病態再現 ⇒ 🐺 ドラッグ・スクリーニング **•••** = **•••**

### 患者さん由来iPS細胞を活用した創薬

FOP患者さんからiPS細胞を樹立し、樹立した細胞からゲノム 編集技術を用いて原因遺伝子を正常に戻した修復細胞を作 製しました。そして両方の細胞を骨化の起源となる細胞に誘 導して比較して、更に異所性骨形成能を比較しました。

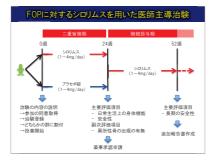
# 成果と今後の展望について

私達はまずFOP-iPS細胞と変異を修復したFOP-iPS細胞を、それぞれ骨化の起源細胞に分化誘導し て、培養皿での軟骨への分化を指標にFOP-iPS細胞にだけ作用する増殖因子を探索し、アクチビンAを 同定しました。そしてアクチビンAが実際に異所性骨を誘導することをマウス移植モデルで確認しました。 次に約7,000種類の化合物から、アクチビンAの作用を阻害する薬剤としてシロリムスを同定し、シロリム スを用いたFOPに対する医師主導治験を計画、申請、承認を受けて、2017年7月より治験を開始しまし た。二重盲検期(24週)における有効性を確認して、薬事承認へと進む予定です。



患者さん由来iPS細胞を活用して得られた研究成果

細胞移植による異所性骨形成実験を示します。FOP細胞の みを移植しても、異所性骨は形成されませんが、アクチビンA を作用させると異所性骨が形成されます。ここにシロリムスを 投与するとアクチビンAによる異所性骨形成は阻害されます。



### FOPに対するシロリムスを用いた医師主導治験

治験は24週間の二重盲検期とその後の継続投与期から構 成されています。二重盲検期では、参加者はシロリムス群かプ ラセボ群に割付られます。評価項目は身体機能評価表により 有効性を評価し、同時に異所性骨の発生を確認します。継続 投与期では全員にシロリムスが投与されます。

平成29年度AMED再生医療公開シンポジウム

事業名: 再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業

# 生体模倣小腸ー肝臓チップ:

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





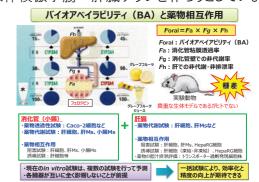
平成26年度 医薬品剂型分類別生産金額 構成割合

**同牛坐衛省 平成26年 蒸車工業牛产動能給計年報** 



【代表研究者】 名古屋市立大学 大学院薬学研究科 教授 松永 民秀

薬を口から飲む投与法は、非侵襲的かつ利便性に優れており、医薬品の投与とし て最も多く用いられている方法です(図1)。経口バイオアベイラビリティ(生物学的 利用率)とは、投与された薬物が全身循環血中に到達し作用する指標として用いら れ、医薬品の効果を予測する上で非常に重要な因子です(図2)。したがって、医薬 品開発候補化合物のヒトにおける体内での動き(薬物動態)を予測する際には、これ ら腸管および肝臓における吸収や分解を受ける薬物の割合を正確に予測すること が重要です。現在は、これらの予測を腸管と肝臓に分けて行われています。我々は、 一度により精度よく評価できる人体模倣小腸ー肝臓チップを作ろうとしています。



### 図2 バイオアベイラビリティと薬物相互作用

血圧を下げるニフェジピンの場合、水で薬を飲んだ場合には、70%が腸で、 残り30%の半分が肝で分解され、残り15%で効果を発揮します。一方、グ レープフルーツジュースと一緒に飲むと90%が分解されずに体内に入って いくことから、肝臓で半分分解されたとすると45%、即ち、薬を3倍飲んだ のと同じようになります。現在は、腸管と肝臓を別々に評価しています。

# 成果と今後の展望について

図1 日本国内で使われている医薬品の剤型とその割合

平成26年度の調査では、内服薬(経口薬)が約64%を占

めており、最も多い投与法です。その主な剤型は、錠剤

(77.1%)、カプセル剤(9.7%)、散剤(粉薬、8.8%)です。

我々は、小腸と肝臓が連結したデバイスの設計を行い、その試作品を作成しました(図3A)。その試作 品を用いて、生体と同じような評価ができるかを検討した結果、小腸での薬物の吸収と分解を見ることが でき、肝臓では多くの分解物を検出できました(図3B)。これは、小腸が薬物の吸収、肝臓が分解にお いて主要な役割を持っていることをよく反映しています。予測ができることが分かったので、金型を作成し ました。これで、成形品を大量に作成できるめどが立ちましたので、製薬企業の研究者に実際に使って いただき、これら研究者の意見を取り入れ、今後の改良に反映したいと思っています。また、生体で小腸 は蠕動運動をしていますし、臓器は多くの細胞からなり、互いに密接に連携しています。今後は、生体に 近い環境をつくることで、より高い機能を持たせ、安全性の評価にも利用可能か検討を行う予定です。

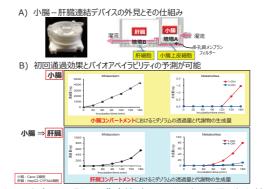


図3 開発中の小腸一肝臓連結デバイスとそれより得られた結果 開発中の小腸一肝臓連結デバイスを設計し、試作品にてその機 能を確認しました。その結果、腸管での薬物の吸収と分解、さらに 肝臓での分解を見ることが可能でした。

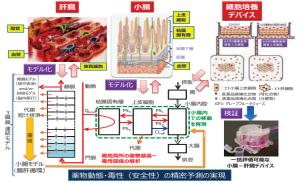


図4 今後の展望

金型にて形成品を作成しましたので、製薬企業の研究者に検討 していただき、その意見を聞いて改良を行います。また、薬物の 動きだけでなく、安全性の評価についても行う予定です。

事業名: 再生医療実現拠点ネットワークプログラム

# 発生フィールドの再起動による器官レベルの再生





【代表研究者】 岡山大学 異分野融合先端研究コア 准教授 佐藤 伸

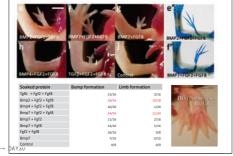
# 概要

器官レベルの再生はまだ非常に高いハードルとして人類に残されて課題となって います。しかし、地球上には器官レベルの再牛をできる動物が数多く存在します。 ウーパールーパーは器官レベルの再生が可能な動物として長く研究されてきまし た。これまでの研究において当研究グループはウーパールーパーの再生のカギと なる物質を同定しました。同時にこの物質は様々な動物にとっても再生を誘導でき る普遍的な「再生誘導薬」として機能することが分かりました。本課題においては再 生誘導薬がヒトを含む他の脊椎動物にも応用可能であるかどうかという観点からい くつかの方向性を持って研究を展開させます。



ウーパールーパの再生能力

→ウーパールーパーは個体全体に渡って非常に高い再生能 力を持ちます。個体全体が一つの統一的な「再生システム」 によって支えられている事を示唆しているものと考えていま す。その再生システムを四肢を代表に研究しています。



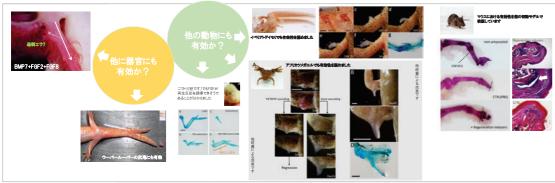
### FGFとBMPの組み合わせが

### ウーパールーパーにとっての再生開始の合図

→FGF2,FGF8,BMP7というヒトも持つ遺伝子(タンパク質)を ウーパールーパーの傷口に添加すると「傷修復反応」→「器 官再生反応」へと転換させることができます。 ちなみに、この 実験で使用したタンパク質は「ヒト・マウス」のものです。

# 成果と今後の展望について

ウーパールーパーで同定した再生誘導物質が他動物において有効性を示せるかどうかがカギです。 おそらくは、ヒトが進化の過程で何らかの必要性があって「眠らせた」メカニズムだと思われます。した がって潜在的には再生に関する遺伝的な背景はヒトも持っているものと考えています。現在は部分的 にではありますがその有効性がマウスなどの動物でも認められつつあります。また、本研究では再生の 分子メカニズムについても探求しており、どのような遺伝子の働きが進化の過程で抑制されることに なったのかも追及してゆきます。ヒトと何が違うかが分かればウーパールーパー型の再生が実現できる かもしれないというSF的なイノベーションを本気で目指しています。



本課題における研究成果とその周辺結果の紹介:FGFとBMPによる幅広い再生誘導効果

→BMPとFGFの効果によって動物・器官普遍的な効果を検証しています。ここでは紹介しきれませんが培養細胞を使用し た分子ネットワークも研究の視野に入れています

平成29年度AMED再生医療公開シンポジウム

事業名: 再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業 臍帯由来間葉系細胞の

# 大量培養技術(浮遊培養)の開発と同等性評価





【代表研究者】 ロート製薬株式会社 再牛医療研究企画部 グループリーダー 湯本 真代

間葉系細胞は、様々な難治性疾患の治療薬として臨床応用が期待される細胞 です。間葉系細胞を培養する際に一般的に使用される平面培養容器による培養 では、広いスペースが必要であり、作業者の負担も大きく、必要培地量が多いこと による製造コストの増加も問題となっています。本研究では、これら産業化のボトル ネックとなっている課題の解決を目的とし、東大医科学研究所で開発の進んでいる 臍帯由来間葉系細胞(IMSUT-CORD)と同等の細胞を浮遊培養技術により安価且 つ大量に製造する工程を確立します。また、様々な細胞への応用を通じて再生医 療全般に広く応用できる技術開発を目指します。



コスト削減につながる

### 間葉系細胞の大量製造に係る問題

間葉系細胞の製造は平面培養用の培養容器を用いて行われるこ とが多い。平面培養は浮遊培養法と比較して、多量の培地と広い培養 スペース(培養装置)、多くのマンパワーを要する。これらは間葉系細胞 の製造コストや一度に扱える細胞の限界量にも直結する要素であり、大 量製造時の課題となっている。

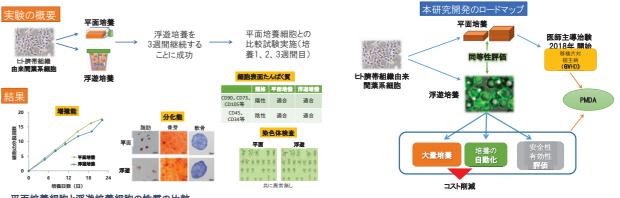
### 浮游培養と平面培養の違いと同等性評価

IMSUT-CORD製造時に使用する平面培養容器と同じ表面加工が施 されたマイクロキャリアに細胞を付着させ、浮遊培養槽中で攪拌しながら 培養すると、面積当たりの培地消費量と培養スペースが節約できる。ま た、少ない人数で細胞培養が実施可能となる。この浮遊培養法により得 た細胞を、IMSUT-CORDと比較し、同等性の評価を行う。

# 成果と今後の展望について

マイクロキャリアを用いた浮遊培養法によって、平面培養と同程度に間葉系細胞を増殖させ られる条件を見出しました。また、浮遊培養で得られた細胞は、平面培養で得た細胞と性質 が同等である可能性が示されました。

現在、得られた細胞の性質をより詳しく調べる為、遺伝子や分泌たんぱく質の網羅解析や各 種評価試験を実施しています。また、培養過程での培地交換や最終産物の分注等の工程で は自動化を通じ、マンパワー削減による製造コスト低下を目指します。



### 平面培養細胞と浮遊培養細胞の性質の比較

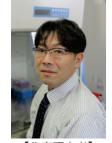
3週間以上に渡り、増殖可能な浮遊培養条件を見出す事が出来ました。 得られた浮遊培養細胞(培養開始1, 2, 3週間目)は、同日数培養した平面 培養細胞と比較し、増殖能、細胞表面たんぱく質の特徴、分化能、免疫原 性の低さが同等であることが分りました。また、浮游培養細胞も平面細胞同 様、3週間の培養後も染色体異常が起きていないことを確認しました。

今後はさらに大きな培養サイズの浮遊培養槽を用い、安価 で効率的な大量培養工程の確立と細胞の製剤化に注力します。 PMDAとの面談を通じ、IMSUT-CORDとの同等性担保、難治性疾 患に対する承認の取得に向けたアクションを加速します。

事業名: 再生医療実現拠点ネットワークプログラム

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

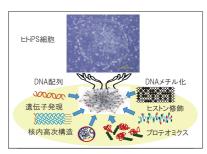




【代表研究者】 宮崎大学 医学獣医学総合研究科 農学部獣医学科 准教授 西野 光一郎

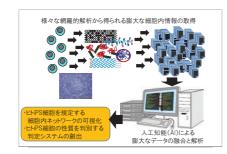
# 概要

ENIPS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。本課題ではさまざまなiPS細胞の網羅的解析によって得られる非常に膨大なデータの解析に人工知能(AI)技術を用います。AI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ています。



### 図1. 細胞の性質を規定する細胞内ネットワーク

細胞の性質を規定するのは、細胞の持つ様々な因子間の相互作用を含む複雑で膨大な細胞内ネットワークです。iPS細胞の持つ細胞内ネットワークを明らかにすることで、iPS細胞の性質を正確に理解し、評価・判別が可能となると考えられます。



### 図2. 膨大なバイオデータとAl技術の融合

多数のLHIPS細胞から様々な網羅的解析により、細胞内の膨大な情報を取得します。得られた膨大な情報を

人工知能(AI)に入力、学習させ、ヒトiPS細胞の性質を決める 細胞内因子とそのネットワークを明らかにし、さらにヒトiPS細胞 の性質を評価、判別するシステムを構築します。

# 成果と今後の展望について

まず膨大なデータの学習によって細胞の種類を正確に判断できるか否かを検討しました。 胚性幹細胞(ES細胞)、iPS細胞、胚性がん細胞(EC細胞)と体細胞の網羅的データを取得し、Allにデータに対応する細胞種を学習させました。十分に学習を行ったところで、新たな細胞のデータをAllに入力し、細胞種の判別を行わせました。その結果、Allは、4種類の細胞種を正確に判別できました(図3)。

今後は、iPS細胞の詳細な性質を学習対象としてAlに学ばせ、再生医療に有用なiPS細胞を判別できるシステムの構築を目指します。

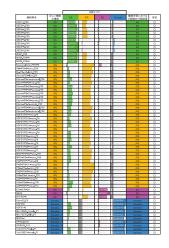


図3. Alによる学習モデルを 用いた細胞種分類試験の結果

ES細胞、iPS細胞、 EC細胞(がん細胞) 体細胞を正確に分類することができました。 特に、分類の難しいES細胞と iPS細胞の判別を行うことができました。

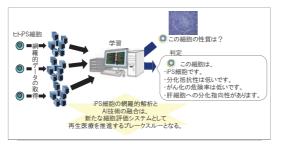


図4. iPS細胞の事前特性評価システム

平成29年度AMED再生医療公開シンポジウム

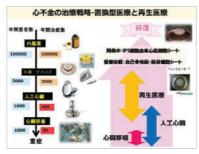
- 事業名: 再生医療実現拠点ネットワークプログラム/再生医療実用化研究事業
- iPS細胞を用いた心筋再生治療創成拠点
- 重症心不全に対するiPS細胞由来心筋細胞シート移植の治療を目指した 心筋再生治療の実用化研究事業
- 保険収載を目指した骨格筋筋芽細胞シート移植による心筋再生治療の実用化研究



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

当拠点では、重症心不全の新たな治療として、再生医療の開発に取り組み、これまでに、自己骨格筋の筋芽細胞シート移植治療の治験を行い、保険収載を実現しました。

さらに効果の高い治療法を目指し、iPS細胞を用いた心筋再生治療を開発しています。すでに動物モデルにおいて、iPS心筋細胞シート移植で心機能が改善することを示し、大量のiPS心筋細胞を効率良く培養するシステムを構築し、また、腫瘍の原因となる未分化なiPS細胞を取り除く方法を確立しました。iPS由来心筋細胞シートの有効性と安全性が確保できたことから、昨年夏に臨床研究の申請を行い、応用に向けた具体的な道筋が見えてきています。



### 心不全の治療戦略

【代表研究者】

大阪大学

医学系研究科

教授 澤 芳樹

重症心不全では補助人工心臓や、心臓移植といった置換型 医療が行われます。しかし心臓移植はドナー数が十分でなく、 また補助人工心臓は耐久性に課題があります。

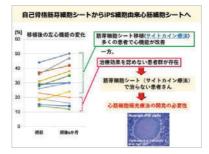


### 自己骨格筋・筋芽細胞シートの治療概略

患者さん自身の足の筋肉から、筋芽細胞を分離し、培養して 増やしたのち、特殊な培養皿で細胞シートを作成し、心臓に移 殖します。筋芽細胞シートはサイトカインという物質を産生して、 心臓の細胞を保護し、血管新生により組織の修復を促します。

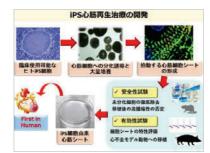
# 成果と今後の展望について

筋芽細胞シートでは、多くの患者さんの心機能が改善しましたが、心筋細胞が大量に失われた患者さんでは改善が見られない場合があります。そこで、心筋細胞そのものを補充することができるiPS細胞由来心筋細胞シート移植に期待が寄せられています。



### 筋芽細胞シート移植の臨床研究の結果

心機能が大きく低下した患者さんの中には、回復が見られない例があります。心筋細胞が大量に失われると、サイトカインが遊離されても、収縮力の維持につながりません。iPS細胞は心筋細胞に分化できるので、心筋組織そのものの補充・修復が可能です。



## iPS細胞を用いた心筋再生治療

当拠点では臨床で使用可能なグレードのiPS細胞を大量に分化培養し、iPS由来心筋細胞シートを作成する技術を確立しました。すでに動物実験等で有効性と安全性を確認しており、臨床研究計画を学内の委員会に提出中です。

概要

事業名: 再生医療実現拠点ネットワークプログラム

# 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





【代表研究者】 慶應義塾大学 医学部

医学部 專任講師 家田 真樹

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るが、心筋分化 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は目的細胞をその場で作り、移植を必要としない次世代 の再生法です。我々は体細胞を心筋にリプログラミングする因子としてGata4, Mef2c, Tbx5を発見し、さらに同遺伝子で生体内心筋リプログラミングに成功しました。本研究では、1. 心筋リプログラミングの安全・効率化やメカニズム解明、2. 心臓 前駆細胞にリプログラミングする因子の同定、3. 成体心筋を胎児型増殖心筋に転 換する新規遺伝子同定を目的とします。これにより革新的な心臓再生法を創出しま す。



### 目的

心筋リプログラミングの改善や、新規リプログラ ミング因子を同定し、ダイレクトリプログラミング による包括的な心臓再生を目指す

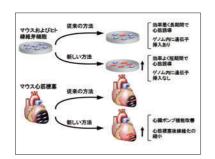


### 本研究の概要

- 1. 心筋リプログラミングの効率化とメカニズム解明
- 2. 新規心臓前駆細胞リプログラミング因子の同定3. 新規心筋増殖誘導因子の同定と心臓再生応用

# 成果と今後の展望について

我々は心筋リプログラミングに必要な3つの心筋誘導遺伝子を同時に発現するセンダイウイルスベクターを開発しました。この心筋誘導センダイウイルスベクターを用いて、培養皿上で、効率よく短期間でマウスおよびヒト線維芽細胞から心筋細胞をゲノムの損傷なく、直接的に作製することに成功しました。さらに心筋誘導センダイウイルスベクターをマウス心筋梗塞モデルの心臓に導入すると、1週間で心筋再生が始まり、1か月後には心機能が改善することを確認し、2017年12月に国際科学雑誌『Cell Stem Cell』に発表しました。本研究成果は細胞移植を必要としない新しい心筋再生法であり、将来、心筋梗塞や拡張型心筋症をはじめとするさまざまな心臓疾患に対する再生医療への応用が期待されます。



センダイウイルスベクターによる心筋リプログラミング 従来法のレトロウイルスベクターと新しい心筋誘導 センダイウイルスベクターによる心筋誘導の比較 (上段)マウスおよびビト線維芽細胞から心筋誘導 (下段)マウス心筋梗塞モデルで生体内心筋誘導



### 将来の心臓再生医療

上段 iPS細胞由来心筋細胞移植による心臓再生 下段 ダイレクトリプログラミングによる革新的な心臓再生 平成29年度AMED再生医療公開シンポジウム

事業名: 再生医療実現拠点ネットワークプログラム

# iPS細胞を用いた代謝性臓器の創出技術開発拠点



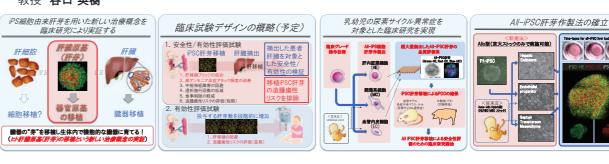
【代表研究者】 横浜市立大学大学院 医学研究科 教授 谷口 英樹

# 概要

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

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

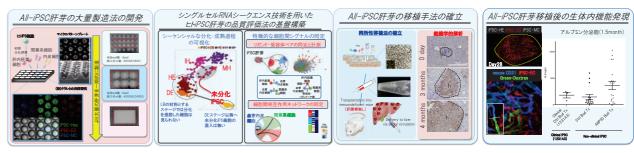
本拠点では、肝疾患を対象とした臨床応用を目指し、臨床研究へ向けた臨床グレードの移植用ヒトiPS細胞由来肝芽の大量調製法の構築、最適な移植操作技術の確立、POC(Proof of Concept)の確認、中型動物での機能性評価等を進めています。



# 成果

マイクロパターンプレートを用いることにより、小型で均質なヒト肝芽を一期的に大量製造することに成功しました。一方、移植操作技術の最適化を目指し、免疫不全動物へのさまざまな移植操作を検討しています (*Nature Protocols*, 9, 396-409, 2014; *Cell Stem Cell*, 16, 556-65, 2015)。また、シングルセルRNAシークエンス技術を用いたヒト肝芽の品質評価法の基盤技術を構築しました (*Nature*, 546, 533-538, 2017)。

さらに、肝芽作製に必要な3種類の細胞材料の品質の標準化を目指し、すべてをヒトiPS細胞から調製した All-iPS細胞由来肝芽(All-iPSC肝芽)の作製基礎プロトコルを確立しました(*Cell Rep.* 21:2661-2670, 2017)



# 今後の展望について

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



- 事業名: 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
- 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
- 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

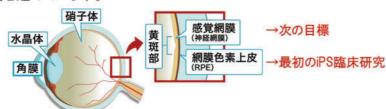




【代表研究者】 理化学研究所 網膜再生医療 研究開発プロジェクト プロジェクトリーダー 高橋 政代

失われた網膜機能の再生。これが我々の目標です。その最初の一歩として、 iPS細胞から作った網膜色素上皮(RPE)細胞を加齢黄斑変性の患者さんに 移植する臨床研究を開始しました。

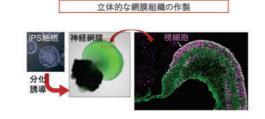
さらに次の目標として、網膜色素変性の患者さんを対象とした、網膜視細胞 移植の準備を進めています。





眼底写真(網膜の状態の検査)

網膜の中心部は黄斑と呼ばれ、物を見るためにとても重要で す。加齢黄斑変性はこの部分が障害される病気です。 一方、網膜色素変性は、周辺部の視細胞から悪くなるため、 視野(見える範囲)が中心に向かって狭くなって行きます。



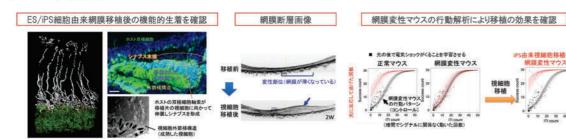
### ES細胞やiPS細胞から作製した網膜組織

網膜は0.2ミリほどの薄さの中に、何種類かの細胞が層状に重 なった組織です。そのうち視細胞は、外界からの光を受け取る 重要な役割を担っています。我々の研究により、ES細胞やiPS 細胞から視細胞を含む立体的な構造の網膜組織を作製し 移植に用いることができるようになりました。

# 成果と今後の展望について

2017年には、京都大学iPS細胞研究所(CiRA)で樹立された、免疫拒絶反応を起こしにくい、特殊な タイプのiPS細胞から作製したRPE細胞を、5人の加齢黄斑変性の患者さんに移植しました。

また、同じくCiRAのiPS細胞から作製した視細胞を動物に移植し、安全性と効果について調べてい ます。今後は、ヒトに移植するための細胞の品質管理方法についてさらに検討を進め、臨床研究開始 に向けて準備を進めていきます。



### モデル動物への視細的移植

iPS細胞から作製した視細胞を網膜変性モデル動物に移植し て、細胞が生着し、神経がつながっていること(シナプス形成) を確認しました。

### 視細胞移植後の行動解析

網膜変性マウスに視細胞を移植すると、正常マウスと同様の 行動パターン(光に反応して逃げる)をとるようになりました。

平成29年度AMED再生医療公開シンポジウム

- 事業名: 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細胞を用いた角膜再生治療法の開発
- iPS細胞由来角膜上皮細胞シートのFirst-in-human 臨床研究



難治性の角膜疾患には、現行の治療法としてドナー角膜を用いた角膜移植が行わ れていますが、全世界的なドナー不足や移植後の拒絶反応などの問題を抱えてい ます。我々は、これらの問題を解決するために、iPS細胞を用いた新しい角膜再生治 療法の開発と実用化に取り組んでいます。

(目的) LhiPS細胞から角膜上皮細胞シートおよび角膜内皮細胞を作製します。 (研究概要) ヒトiPS細胞から移植可能なヒト培養角膜上皮細胞シートの作製、また 【代表研究者】 同時に培養角膜内皮細胞への分化誘導法の開発を行います。 大阪大学大学院

(成果) 新たに開発した分化誘導法を応用することで、ヒトiPS細胞から移植可能な 高品質の角膜上皮細胞シートの作製、および角膜内皮細胞の誘導に成功しました。

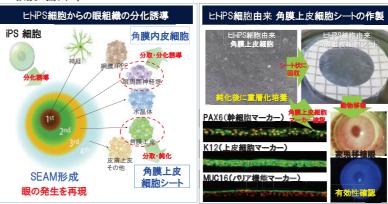


図1. ヒトiPS細胞からの眼部構成細胞の作製 図2. ヒトiPS細胞由来 角膜上皮細胞シート 我々が開発した分化誘導法:SEAM法(Nature SEAM法でヒトiPS細胞から作製した角膜上 する再生医療技術の開発を進めています。 在は、安全性や品質の検証を進めています。細胞と非常に性質が近いことが確認できました。

医学系研究科眼科学

教授 西田幸二

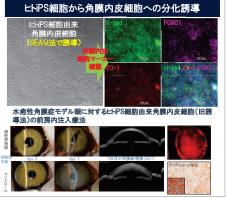
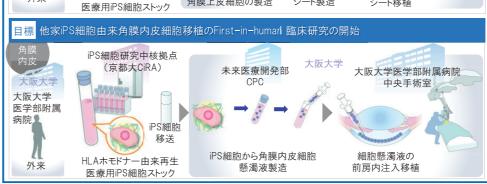


図3. ヒトiPS細胞由来 角膜内皮細胞

SEAM法を応用することで、従来法に比べて高い 2016)を用いることで、ヒトiPS細胞から眼の組 皮細胞を分取して細胞シートを作製しました。細胞密度を示す角膜内皮細胞を誘導することに 織全体の細胞を作製することに成功しました。角膜上皮に必要な機能的マーカーを発現し、成功しました。機能的な角膜内皮関連タンパク質 これらの細胞を使い、角膜上皮・内皮を治療 動物実験でも有効性が認められました。現 を発現し、細胞生物学的にも生体内の角膜内皮

# 成果と今後の展望について





### 図4. 角膜上皮再生治療

角膜上皮疾患に対しては、他家 HI Aホモドナー由来医療用iPS細 胞ストックを用いた角膜上皮再生 治療法を開発します。まず、HLA ホモのiPS細胞より角膜上皮細胞 を誘導します。さらに角膜上皮細 胞シートを製造し、HLAの適合す る患者さんに移植することで免疫 拒絶を少なく出来ると考えていま す。H30年度からの臨床研究の 開始を目指しています。

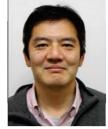
# 図5. 角膜内皮再生治療

角膜内皮疾患に対しては、他家 HLAホモドナー由来医療用iPS細 胞ストックを用いた角膜内皮再生 治療法を開発します。HLAホモの iPS細胞から大量の角膜内皮細 胞を製造することで、多くの患者 さんに対して安全な治療ができる と考えています。H31年度からの 臨床研究の開始を目指していま

事業名: 再生医療実現拠点ネットワークプログラム

# NKT細胞再生によるがん免疫治療技術開発拠点





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

# 概要

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

古関 明彦

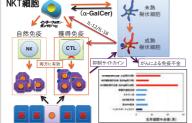


図1. NKT細胞の抗腫瘍作用

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

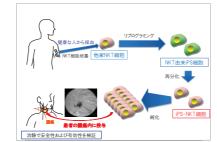


図2. iPS-NKT細胞を用いたがん免疫治療

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

# 成果と今後の展望について

健康な人由来のNKT細胞からiPS細胞を作製し、このiPS細胞から再分化させたNKT細胞(iPS-NKT細 胞)を治験での投与方法に合わせて頭頸部腫瘍に直接投与する事によって強い効果があることを、マウ ス生体内での試験により確認しました(図3)。また、iPS-NKT細胞の安全性及び有効性を確認する治験 を平成31年度に実施するべく、対象疾患をこれまで有効性が確認されている頭頸部腫瘍に定め、投与 量、投与回数および評価項目に関して策定中です(図4)。

現在は、治験用iPS-NKT細胞を調製する施設(CPC)において、治験に使用する高品質なiPS-NKT細 胞を安定して大量生産する工程開発を進めています。また、治験実施前にiPS-NKT細胞の安全性を確 認するために、動態試験、非臨床安全性試験および造腫瘍性試験等の前臨床試験を実施しています。

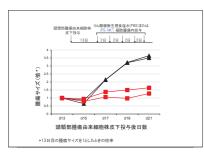


図3. iPS-NKT細胞の抗腫瘍作用

ヒトの頭頸部腫瘍由来の細胞株をマウス皮下に移植し、腫瘍 を形成させた後、この腫瘍内にiPS-NKT細胞を投与した結果、 強い抗腫瘍活性が確認された。

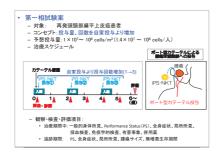


図4. iPS-NKT細胞を用いた頭頸部がんに対する治験案

頭頚部癌患者の腫瘍の栄養動脈にポート型カテーテルを設 置し、これを経由して腫瘍内に直接iPS-NKT細胞を投与する 治験を計画している。

平成29年度AMED再生医療公開シンポジウム

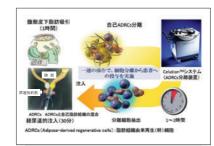
### 事業名: 再生医療実用化研究事業

男性腹圧性尿失禁に対する低侵襲再生治療のための、自己とト 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



【代表研究者】 名古屋大学 医学部 教授 後藤 百万

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



自己脂肪組織由来再生(幹)細胞の傍尿道注入

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

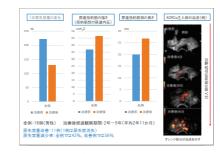


低侵襲な手技:脂肪組織の吸引とADRCsの投与

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

# 成果と今後の展望について

本治療は、脂肪由来再生(幹)細胞を用いた腹圧性尿失禁に対する世界初の再生治療です。先行臨 床研究では男性16例(前立腺癌や前立腺肥大症の手術後)、女性4例の腹圧性尿失禁患者に本治療 を行いました。尿道括約筋機能が改善することにより尿失禁量が減少し、3例(男性1例、女性2例)では 尿失禁が消失しています。また、重篤な有害事象は全例で認められませんでした。先行臨床研究で本 治療の安全性と有効性が確認されたため、PMDA(医薬品医療機器総合機構)に治験届を提出し、平 成27年11月より男性の腹圧性尿失禁患者を対象とした医師主導治験を開始しています。45例を目標 とする治験で、平成29年11月の時点で38例の登録を終了しており、今年度に治験を完遂し、可及的早 期に本機器の薬事承認と本治療の保険医療化を目指しています。



### 先行臨床研究での男性患者16例の治療成績

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



### 医師主導治験と今後の展望

平成27年から開始した医師主導治験では、平成29年11月 時点で38例が登録されていますが、平成29年までに45例 の登録を完了し、平成30年までに治験を完遂して、世界初 の本再生治療を保険医療化することを目指しています。



事業名: 再生医療実現拠点ネットワークプログラム

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

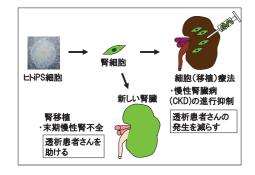




京都大学 iPS細胞研究所 教授 長船 健二

# 概要

慢性腎臓病(CKD)は、我が国の成人の8人に1人が患っていると推定されるほど 頻度が高い病気です。また、深刻なドナー不足の問題を有する腎移植を除いて根 本的な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 ら腎細胞や腎組織を作製する方法は世界的にも確立されておりません。そこで本 研究課題では、ヒトiPS細胞から腎臓や尿管・膀胱のもとになる細胞の作製法を開 発し、それらの細胞から血管と連結した機能的な腎組織の作製を目指してます。 さらに、腎臓病動物モデルを用いてLFiPS細胞から作製した腎細胞の移植による 再生医療の開発も行います。



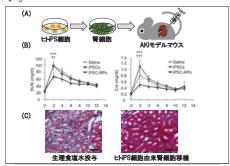
### 図1. LhiPS細胞を用いた腎臓病に対する再生医療開発

ヒトiPS細胞から作製した腎細胞から新しい腎臓を作製し将来 的に腎移植のドナー不足の問題の解決を目指します。また、腎 細胞の移植により慢性腎臓病(CKD)の進行抑制を目指しま

# 成果と今後の展望について

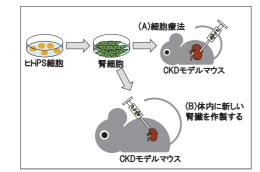
図2. LhiPS細胞から腎細胞と腎組織の作製 ヒトiPS細胞から作製した糸球体と尿細管を含む腎組織(A)と 尿管・膀胱などのもとになる細胞(B)。(C, D)ヒトiPS細胞から作 製した腎組織をマウス体内に移植することによって、ヒトiPS細 胞由来の糸球体(赤)はホストマウス血管(緑)と連結しまし

本研究課題において、我々はヒトiPS細胞から腎臓と尿管・膀胱のもとになる細胞を作製する方法を開発 しました。そして、それらの細胞から糸球体と尿細管を含む腎組織を作製することと、マウス体内に移植す ることによってホストの血管と結びついた腎組織を作製できました。また、ヒトiPS細胞から作製した腎細胞を 1種の腎臓病(急性腎障害)のモデルマウスに移植することで腎臓病が軽減する治療効果を示しました。 今後、iPS細胞から作製した腎細胞の細胞療法にてCKDの進行を遅らせ透析患者の発生を減らすことと、 ヒトiPS細胞から完全な腎臓を作製する方法を開発し、将来的に透析患者さんに移植を行う治療の実現を 目指します。



### 図3. 急性腎障害 (AKI) に対する細胞療法の開発

1種の腎臓病である急性腎障害(AKI)のモデルマウスにヒトiPS 細胞から作製した腎細胞を移植することによって(A)、腎機能 の増悪(B)と腎組織の障害(C)を軽減させる治療効果を得 ることに成功しました



### 図4. 今後の方針

ヒトiPS細胞から作製した腎細胞の移植によるCKDの進行抑制 (A) とCKD患者体内に新しい腎臓の作製(B)を目指す研究を 進めてまいります。

平成29年度AMED再生医療公開シンポジウム

### 事業名: 再生医療実用化研究事業

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

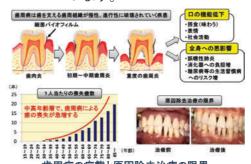






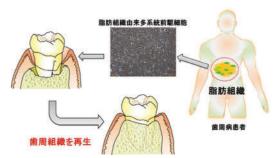
【代表研究者】 大阪大学 大学院歯学研究科 教授 村上 伸也

歯周病は、成人が歯を失う第一の原因です。 ブラッシングや、歯石除去といった原 因除去治療により歯周病の進行を止めることはできますが、それだけでは歯周病に よって失われた歯周組織の再生は期待できません。すでに臨床応用されている歯周 組織再生療法も存在しますが、その適応症は軽度から中等度の症例に限られていま す。そのため、歯の早期喪失につながる重度歯周病にも対応できる新たな歯周組織 再生療法の開発が望まれます。そこで私たちは、脂肪組織に存在する間葉系幹細胞 (ADMPC)に着目し、ADMPCの自己移植による歯周組織再生療法の開発を目指して います。現在私たちは、臨床研究にて本治療法の安全性と有効性について評価して います。



歯周病の病態と原因除去治療の限界

歯周病は歯の表面に付着した細菌バイオフィルムが原因とな り、歯周組織(歯を支える組織)が破壊される病気です。原因 の除去により歯周病の進行を抑えることができますが、失われ た歯周組織は再生しません。

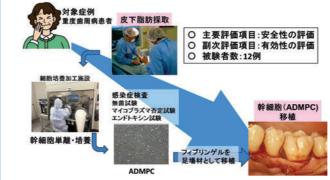


おなかの脂肪組織に存在する幹細胞を使った治療法の開発 おなかの皮下脂肪に存在する間葉系幹細胞(脂肪組織由来 多系統前駆細胞)を単離、培養して、歯周組織欠損部に自 己移植することにより、失われた歯周組織を再生させる治療 方法の開発を目指しています。

# 成果と今後の展望について

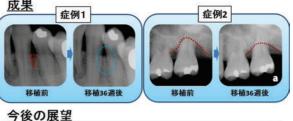
これまでに、10名の歯周病患者様を対象に、大阪大学歯学部附属病院近未来歯科医療センター てADMPCの単離・培養を行い、歯周組織欠損部への自己移植を実施しました。いずれの患者様におい ても移植に関連したと考えられる有害事象は認められていません。また、多くの患者様の歯周組織は、 移植前と比較して顕著に再生していることが分かってきました。この結果は、この治療方法がこれまで対 応が困難であった重度の歯周病症例に対する新たな歯周組織再生療法として期待できるものと考えら

平成30年後期には、全12名の被験者の観察期間を終え総合評価を実施するとともに、先進医療とし て開発を継続する準備を完了する予定です。



### 臨床研究の流れ

12名の重度歯周病患者様を対象として大阪大学歯学部附属 病院近未来歯科医療センターにて臨床研究を実施しています。



12症例の移植完了(平成30年2月) 安全性・有効性の評価(平成30年12月)



### 治療成績と今後の展望

ADMPCの自己移植により、歯周病で失われた歯周組織の再生 が認められました。予定されている12症例の安全性と有効性を 評価し、今後は先進医療として開発を継続する予定です。

事業名: 再生医療実現拠点ネットワークプログラム

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







【代表研究者】 長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 准教授 小野 悠介

# 概要

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す。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。

# 図1

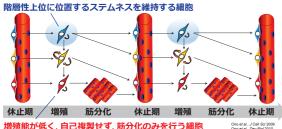


図1. サテライト細胞の階層性・不均一性モデル

サテライト細胞はそれぞれに個性(不均一性)があり、一部の細胞の みがステムネスを維持していると考えられています。本研究ではサ テライト細胞の再生医療応用を見据え, ステムネスを維持する細胞 の分子特性を明らかにします。

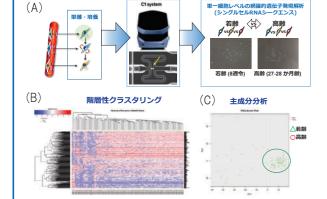
# 図2 骨格筋間の不均一性 頭部筋 . VS 体幹筋 -

### 図2. さまざまな骨格筋部位におけるHox遺伝子発現パターン

骨格筋の質は全身を通して均一ではなく、筋ジストロフィーなどの筋 疾患の病態表出には部位特異性が存在します。本研究では発生起 源に応じた部位特異的遺伝子としてHox遺伝子群に着目し, その機 能を解明します。

# 成果と今後の展望について

# 図3

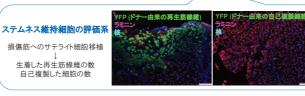


### 図3. 成果の一部:シングルセルの網羅的遺伝子発現プロファイル (A) 若齢および加齢マウス下肢筋からサテライト細胞を単離し、シ

- ングルセルRNAシークエンスを行うことで個々の細胞の遺伝子 発現プロファイルを得ました。
- (B) 階層性クラスタリングを示します。
- (C) 主成分分析を示します。若齢マウスに比べ高齢マウス由来の 細胞は遺伝子発現パターンに大きな幅が観察されました。

# 図4





### 図4. 今後の展望

部位依存的遺伝子の機能解析およびステムネス維持細胞の分子特 性を調べ、サテライト細胞の階層性・不均一性の分子基盤を包括的に 解明します。将来的に本成果を応用して、筋ジストロフィーなどの難治 性筋疾患に対する効果的な筋再生治療法の開発基盤にします。

平成29年度AMED再生医療公開シンポジウム

- 事業名: 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
- ・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 ·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







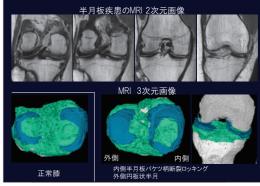


【代表研究者】 東京医科歯科大学 再生医療研究センター 教授 関矢 一郎

変形性膝関節症は主に加齢が原因で、関節軟骨が摩耗し、痛みにより歩行能力 が低下する病態です。超高齢化社会を迎えた日本には2,500万人の有病者がいま す。関節軟骨は細胞密度が低く血管がないため再生しにくい組織であり、再生させ るには、細胞を移植することが戦略のひとつになります。私たちは、関節空間を裏打 ちする滑膜に由来する幹細胞が軟骨になりやすいことを見出し、この滑膜幹細胞を 軟骨・半月板損傷部に移植する臨床研究において、患者さんの症状が改善するこ とを確認しました。これらの成果をもとにして、現在、医師主導治験を進めています。



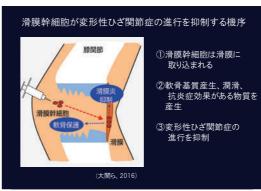
自家滑膜幹細胞の半月板損傷を対象とする医師主導治験 この治験では、患者さん自身の膝の滑膜から採った滑膜幹細 胞を増やし、半月板を緩く縫った部分に移植します。移植に よって治癒が促進し、症状が改善することを期待しています。



再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発 MRIの断面像から立体を思い描くことは容易ではありません。 私たちは、企業とMRIの断面像から3次元の立体像を作成す るソフトウェアを開発し、軟骨・半月板の状態を評価しています。

# 成果と今後の展望について

滑膜幹細胞は培養期間が2週間と短く、高価な試薬を使わないため、培養のコストを低く抑えられます さらに、この滑膜幹細胞を手術ではなく、注射によって関節内に移植して、変形性膝関節症の進行を予 防することができれば、この治療法を急速に広めることができます。私たちは、動物を使った研究を行い、 幹細胞を定期的に投与する関節内注射が変形性膝関節症の進行を抑えるのに有効であることが明ら かにしました。これらの成果をもとにして、平成29年12月に関節内注射の臨床研究を開始しました。



変形性膝関節症に対する滑膜幹細胞関節注射の作用機序 滑膜幹細胞を移植することで、軟骨を保護する多数の栄養因 子が産生され、臨床症状の改善と変形性膝関節症の進行予 防が期待されます。



変形性膝関節症に対する滑膜幹細胞の関節内注射 この臨床研究では、患者さん自身の滑膜から滑膜幹細胞を 製造し、関節内に2回注射して、その安全性および効果を調 べます。対象は変形性膝関節症の方10名です。



# 表定 再生医療実用化研究事業 表皮水疱症患者を対象とした 他家骨髄間葉系幹細胞製品開発





【代表研究者】 大阪大学 医学系研究科 教授 **玉井 克人** 

## 概要

表皮水疱症は、皮膚の接着に必要なたんぱく質の遺伝的欠損ないし機能低下により、日常生活で皮膚に加わる外力によって皮膚に水疱や潰瘍を形成する遺伝性皮膚難病です。現在有効な治療法は無く、新しい治療法の開発が望まれています。私たちは、骨髄の中に存在する間葉系幹細胞を表皮水疱症に苦しむ患者さんの皮膚に移植することで、難治な潰瘍の閉鎖が促進されることを見出しました。本研究では、表皮水疱症患者の1年以上閉鎖しない難治な皮膚潰瘍を対象として、他人の骨髄から得られた他家間葉系幹細胞製剤JR-031を、難治性潰瘍周囲の皮膚に移植し、その有効性と安全性を確認することにより、表皮水疱症治療のための再生医療製品として承認を受けることを目的としています。



表皮水疱症新生児の臨床像

出生時、産道通過時に生じる皮膚への外力によって、手指 の表皮剥離が生じています。同様の表皮剥離症状は、体や 足にも生じています。



表皮水疱症皮膚潰瘍への骨髄間葉系幹細胞移植臨床研究

先行臨床研究では、健常家族骨髄由来間葉系幹細胞を、表皮水疱症の難治性皮膚潰瘍周囲に1か所あたり50万個ずつ皮下移植し、有効性と安全性を確認しました。

# 成果と今後の展望について

現在私たちは、表皮水疱症患者に対する他科骨髄間葉系幹細胞製剤JR-031医師主導治験を実施しています。既に予定した6名の表皮水疱症患者のエントリーを終了し、それぞれの患者さんから最大3か所まで難治性皮膚潰瘍を選択し、その周囲に骨髄間葉系幹細胞製剤JR-031を2cm間隔で1か所あたり50万個ずつ皮下移植し、以後潰瘍縮小効果と異常の有無を観察しています。移植4か月後、8か月後の時点で潰瘍が閉鎖していなければ、それぞれのタイミングで再度JR-031の移植し、潰瘍が閉鎖しなければ最大3回の移植を実施します。

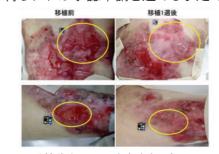
現時点で、1名は3回の移植を終了し、4名は2回移植、1名は1回移植で経過を観察しています。これまで、JR-031移植と因果関係が明瞭な副作用を生じておりません。

本年10月までにすべての観察を終了し、良好な結果が得られれば承認申請を進める予定です。



他家骨髓間葉系幹細胞製剤JR-031

JR-031は、健常人ボランティア骨髄由来培養間葉系幹細胞を、ヒト血清アルブミン入り生理食塩水で凍結保存したものです。移植数日前に液体窒素入り容器を用いて大阪大学まで搬送され、移植当日に解凍して使用します。



JR-031移植前後における皮膚潰瘍の変化

既に当初予定した6例の栄養障害型表皮水疱症患者に対し、 難治性皮膚潰瘍周囲にJR-031の移植を実施しました。図に、 1例の移植前後の臨床像を示します。移植1週後に著明な潰瘍の縮小効果が認められました。 平成29年度AMED再生医療公開シンポジウム

### 事業名: 再生医療実用化研究事業

# 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



# 概要

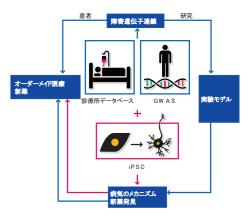
【代表研究者】 国立成育医療研究センター 再生医療センター センター長 梅澤 明弘

国立研究開発法人国立成育医療研究センターの特色を生かし、稀少疾患である「遺伝子修復に係る遺伝子に変異を伴う疾患」についてのiPS細胞を樹立し、創薬シーズを探索します。また、iPS細胞を肝細胞等に分化させて、その細胞を利用した薬剤候補物質の安全性スクリーニング体制を整備します。特に、治療法のない小児難病疾患および成育疾患に対する治療法の開発に向けたiPS細胞の有用性を提示します。



成育疾患に由来するiPS細胞の樹立

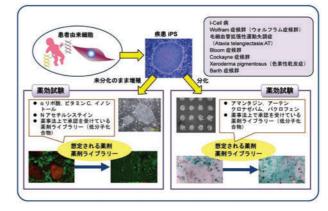
国立成育医療研究センターでは、成育疾患に由来するiPS細胞を多く樹立しています。



### 小児難病iPS細胞を用いた治療法の開発

未だ遺伝要因が明らかでない疾患も多く存在します。これらの疾患は、従来の遺伝学的手法では責任遺伝子の同定が困難であり、iPS細胞を用いた発生学的検討、遺伝子発現の網羅的解析、エピゲノム解析、糖鎖プロファイリングが必須かつ極めて有効と期待されています。

# 成果と今後の展望について



小児難病患者及び成育疾患患者由来iPS細胞を用いた創薬 シーズの探索

毛細血管拡張性運動失調症(Ataxia telangiectasia:AT)を始め、Bloom症候群、Cockayne症候群、Xeroderma pigmentosus等の疾患iPS細胞の樹立および解析を進め、創薬シーズ探索の体制を構築しました。疾患iPS細胞の表現型を解析し、難治疾患の病態解明が可能になると共に、ハイスループットスクリーニング(HTS)へと拡張可能なアッセイ系を構築しました。これらのアッセイ系を用いて低分子化合物から構成されるライブラリーをもちいた薬剤スクリーニングを行うことで、難治疾患に対する治療薬のシーズとなる化合物が同定できるようになります。

83

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





【代表研究者】 京都大学 iPS細胞研究所 教授 **江藤 浩之** 

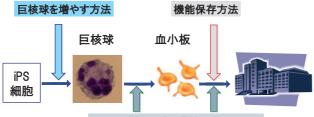
# 概要

- 少子高齢化に伴い血小板輸血を必要とする人が増える一方、将来的なドナー不足が懸念されます。そこで私たちは、iPS細胞を用いた血小板製剤を開発して問題の解消を目指しています。この方法には次のような利点があります。
  - 1)ドナーに左右されない血小板の安定供給が可能。
  - 2) まれな血小板型にも対応できる。
  - 3) 病原体が混入するリスクが小さい。
- 本プログラムでは、iPS細胞から作製した血小板を用いて、適合する血小板が得られない患者さんの自家輸血および全ての患者さんに向けた同種輸血の臨床試験の実施を目標に研究と準備を行っています。



### 大量にしかも繰り返し使用する血小板輸血製剤

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



血小板産生・分離・濃縮システム開発

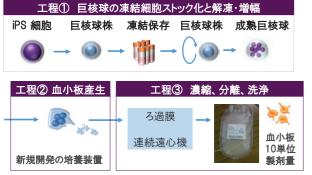
### 私たちが取り組んでいる課題

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

# 成果と今後の展望について

研究課題の成果から、血小板を製造する工程を決定しました。「巨核球の増幅」では、無限近く増殖する巨核球株をiPS細胞から作りました。凍結保存した巨核球株は、必要に応じて解凍して増殖させ、次いで成熟して血小板を放出させられます。「血小板の産生・分離・濃縮」では、高い効率で血小板を産生する新規培養装置、中空糸膜と連続遠心機を併用して分離・濃縮・洗浄を行うシステムを開発しました。「血小板の機能保持」では、血小板の機能を落とす酵素を阻害する薬剤を発見しました。

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



### 血小板の製造工程

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

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

### iPS細胞血小板の臨床試験計画

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

平成29年度AMED再生医療公開シンポジウム

事業名: 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

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





# 概要

【代表研究者】

慶應義塾大学

医学部

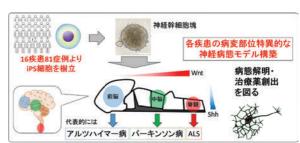
教授 岡野 栄之

脳の病気(中枢神経系疾患)は、主にマウスを用いて病態再現、薬剤開発が試みられていますが、未だに治療法がない"難病"が多くあります。この原因の一つはマウス細胞とヒト細胞の違いだとも言われており、今までは越えられない壁でした。しかし、iPS細胞技術により、ヒト細胞を用いて病態を再現し、そのまま有効な薬剤の探索も行えるようになりました。そこで我々は、ヒトiPS細胞から様々な神経系細胞を誘導する技術を開発し、これまで困難であった中枢神経系疾患の①病態発症メカニズムをヒト細胞を用いて明らかにすること、②作成したヒト細胞モデルを用いて新たな治療方法の開発につなげることを本研究の目的としています。



### (図1)"疾患特異的iPS細胞技術を用いた神経難病研究"における 産学連携体制

慶應義塾大学と東京大学で拠点を形成し、難病研究班や製薬企業と共同研究することにより、それぞれの得意分野を活かしたiPS細胞研究・病態研究・医薬品開発を円滑かつ確実に実現化しています。



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

# 成果と今後の展望について

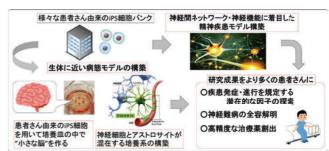
これまでに16疾患のiPS細胞を樹立し、病態解析、治療薬創出への展開を実施しております。本研究期間における成果は計30報以上の学術論文として報告しており、治療薬候補の選別を実施している疾患はペンドレッド症候群、筋萎縮性側索硬化症、アンジェルマン症候群、パーキンソン病の5疾患です。今後は、昨年の夏に新たに採択された事業において、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症の3病態に絞って、更に病態解明、細胞モデルの構築を進めていく予定です。

ヒトiPS細胞を活かして学術的成果を挙げつつ、患者さんに、そして社会に成果を還元する為の薬剤探索も積極的に推進して参ります。



### (図3)多症例iPS細胞解析システムを用いた孤発性ALS治療薬 創出

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



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

### 事業名: 再生医療実用化研究事業

# 新たな培養・移植・イメージング技術を駆使した 自己骨髄間質細胞移植による脳梗塞再生治療







【代表研究者】 北海道大学 医学部

教授 竇金 清博

- 脳梗塞は脳の血管が詰まることで起こる病気で、年間30万人が発症し、寝たきり (原因1位)、死亡(原因4位)だけでなく、麻痺などの後遺症を生じる大変恐ろしい 病気です。
- 今の医学では一旦障害を受けた神経細胞を回復させる方法は確立していません。
- しかし近年、幹細胞を投与することによって脳梗塞の障害を軽くすることが出来る ということが動物実験から証明されてきました。
- そこで我々は脳梗塞の患者さんに骨髄間質細胞(幹細胞の一種)を脳内に投与 することで麻痺などが回復出来ないかという研究(医師主導治験)をしています。
- 本研究はいくつかの新しい方法を用いて、より安全で効果のある治療法を検討し ています。



### 脳梗塞治療の現状

脳梗塞に対して多くの予防・治療・リハ ビリによるアプローチがなされています が、十分ではありません。我々は幹細 胞による回復支援という新しい治療方 法の確立を目指しています。



骨髄間質細胞の作用機序

幹細胞の効果のメカニズムとして、 投与した細胞が神経細胞に分化し て失われた機能を補うという「分化」 だけではなく、痛んだ神経を保護す る「保護効果」も考えられています。



本研究の新たな試み

細胞培養に動物由来のものを使用 しないこと、脳ナビゲーションを使用 して安全な細胞投与を行うこと、投 与した細胞の追跡を行えるようにし たことなど、本治験ではいくつかの新 たな試みを行っています。

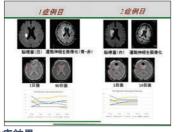
# 成果と今後の展望について

- 厚牛労働省(PMDA)の承認を受けて、2017年5月から実際の治験を開始しています。
- 2例の患者さんに対して、患者さん本人から採取した骨髄間質細胞を脳内に安全に投与出来ていま す。現在まである程度の麻痺の回復が得られてきており、安全性だけでなく有効性も示されつつありま
- 2020年度末までに予定している6人の患者さん全ての治療および効果判定が終了する予定です。
- 効果が確認された後には、より多くの患者さんに本治療法を提供できるように、他の脳疾患への応 用・幹細胞自動培養装置の開発・より安全な器具の開発・治療コスト削減方法などの新たな検討が 必要になると考えています。



### 治験デザイン

脳梗塞になった患者さんから骨髄液 を取り、その中に含まれる微量の幹 細胞を分離・培養して、脳内に直接 投与します。MRIやPET検査など最 新の機器を用いて効果を判定します。



### 治療結果

脳梗塞(左上)を確認後、運動神経の走行(右 上)を確認して細胞を投与する場所を決定して います。移植した細胞はMRIで黒い点で移るよ うな処理をしてありますが(中)、徐々に細胞が 移動していっていることがわかります。麻痺の改 善も認めています(下段)



### 神経再生治療の未来

最適な細胞の種類や投与方法など 未解決の問題がありますが、それら をクリアし、後遺症に苦しむ人を少し でも減らせるように研究を進めてい ます。

平成29年度AMED再生医療公開シンポジウム

事業名: 再生医療実現拠点ネットワークプログラム

# パーキンソン病、脳血管障害に対するiPS細胞由来 SP 4 神経細胞移植による機能再生治療法の開発



# 概要



【代表研究者】

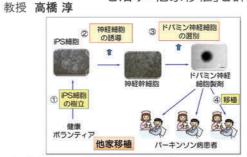
京都大学

iPS細胞研究所

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

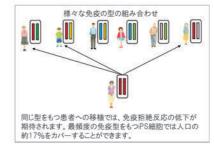
パーキンソン病とは、ドパミンを産生・分泌する神経細胞(ドパミン神経細胞)が進 行性に減少する神経難病です。病気が軽いうちは薬がよく効くのですが、病気が進 行すると薬での症状のコントロールが難しくなります。薬が効果を発揮するためにもど パミン神経細胞が必要だからです。

ドパミン神経細胞を移植することによって、脳内のドパミンの量を増やすことができ、 根本的な治療となりえます。健康な人から作製したiPS細胞ストックを使って多くの人 を治す「他家移植」を計画しています。



### iPS細胞由来ドパミン神経細胞の他家移植

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



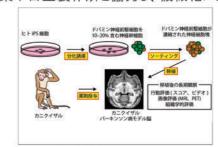
### iPS細胞ストック

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

# 成果と今後の展望について

これまで、ヒトES細胞やヒトiPS細胞を用いて、①ドパミン神経細胞が分化誘導できること、②ドパミン神経 がパーキンソン病モデル動物の脳に生着して行動改善をきたしうること、③ドパミン神経細胞を高度に濃 縮できること、を明らかにしてきました。現在の製法では、移植後に増殖する可能性のある細胞は濃縮過 程で除去され、高い有効性と安全性が期待されています。

このドパミン神経前駆細胞を臨床試験と同様のプロトコルでカニクイザルのパーキンソン病モデルに移植 し、2年間観察しました。これにより、サル用行動評価では十分な病態改善効果を、画像診断や組織学的 評価により高い安全性を実証しました。これまでの成果に基づき、平成30年度中にはパーキンソン病に対 する細胞移植の治験を開始したいと考えています。また、早期に事業化し幅広く普及させるため、大日本 住友製薬や日立製作所と協力し、機械化による大量生産技術や凍結保存法の開発も行っています。



### サルを用いた有効性、安全性評価

複数のドナーからヒトiPS細胞を作製し、これを分化誘導することで 移植用細胞を作ります。パーキンソン病モデルカニクイザルに対し、 ヒト臨床で想定している脳部位、移植細胞数にてドパミン神経細胞 を移植し、長期の観察を実施しました。



### iPS細胞を用いた再生医療等製品製造の本質的課題の解決

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

# AMED再生医療 公開シンポジウム

平成29年度AMED再生医療公開シンポジウム

# 事業名: 再生医療実用化研究事業 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





【代表研究者】 慶應義塾大学 医学部 教授 中村 雅也

# 概要

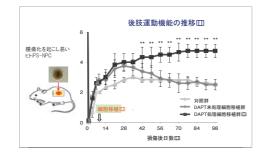
中枢神経である脊髄は、一度傷害を受けると再生しないと言われてきました。 事実、医療が進歩した現在でも、傷害された脊髄そのものを治療する方法は未だ確立されていません。そこで私たちは、iPS細胞由来神経前駆細胞 (iPS-NPC)の移植による脊髄再生医療の実用化を目指して基礎研究を行ってきました(図1)。

iPS-NPCは、移植後の脊髄内で様々な細胞に分化し、損傷後の機能回復に役立ちます。この過程で一部の細胞が腫瘍のように増殖してしまうことが問題となっていましたが、アセクレターゼ阻害剤(DAPT)を使用することで細胞の腫瘍化リスクを下げられることが明らかとなりました(図2)。今回はさらに安全な細胞を製造するための我々の取り組みについてご紹介します。



### 図1:iPS細胞を用いた脊髄再生研究の経緯

iPS-NPCを脊髄損傷モデル動物に移植したところ、運動機能が改善しました。ただし、移植には安全な細胞を用いることが重要であり、慢性期損傷では運動療法の併用が必須ということがわかりました。



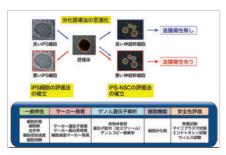
# 図2:DAPT処理による腫瘍化リスクの抑制

脊髄損傷後のマウスに腫瘍化しやすいiPS-NPCを移植しました。DAPT処理せず移植した場合は細胞増殖により後肢運動機能が低下しましたが、移植前にDAPT処理することで運動機能の回復が維持されました(\*\*:p<0.01)。

# 成果と今後の展望について

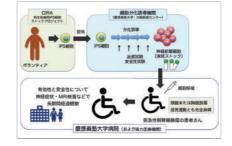
iPS-NPCの腫瘍形成リスクが高くなるときには、OCT3/4遺伝子の活性化・遺伝子の不安定性などが生じていることがわかりました。この過程には分化誘導法や、誘導後の細胞分裂回数の増加などが関与していました。そこで、iPS細胞を分化誘導する方法や使用する細胞の増殖回数などを至適化し、移植前にはDAPTも併用することで、腫瘍化リスクの低い細胞を製造できる工程を確立しました。さらに、腫瘍化リスクを伴うiPS-NPCを高感度に検出し、誘導した細胞の純度や安全性も確認できるような、細胞の品質評価系も確立しました(図3)。

今後はこれらの成果を応用し、亜急性期脊髄損傷患者さんに対するiPS-NPC移植の臨床研究を行う計画です。一日も早く臨床研究を開始することを目標に、具体的な体制作りをすすめています。



### 図3:iPS細胞及び iPS-NPCの評価系の確立

造腫瘍性のある細胞と無い細胞を比較検討することで、細胞が腫瘍化する原因を特定しました。さらに、この結果を応用し、細胞の安全性を確認するための品質評価系を確立しました。



### 図4:今後の臨床試験計画

CiRAから提供される再生医療用iPS細胞を活用し、 一日も早く、亜急性期脊髄損傷患者さんを対象とした 臨床試験を開始したいと考えています。



### 国立研究開発法人日本医療研究開発機構

Japan Agency for Medical Research and Development

平成29年度 AMED再生医療公開シンポジウム 講演録・ポスター集

平成30年3月発行

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 読売新聞ビル 22階 URL: https://www.amed.go.jp/

※内容、テキスト、画像等の無断転載・無断使用を禁じます。



戦略推進部 再生医療研究課

https://www.amed.go.jp/program/list/01/02/