



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 | 山中 伸弥 | 京都大学 | 70 |
|--------------------|-------|------|----|

心臓

| | | | |
|---|-------|--------------|----|
| iPS細胞を用いた心筋再生治療創成拠点 | 澤 芳樹 | 大阪大学 | 71 |
| 重症心筋症に対するヒトiPS細胞由来心筋細胞シート移植による治療法の開発 | | | |
| 新規指標に基づき安全性と有効性を高めたiPS細胞由来心筋細胞移植治療の開発 | 吉田 義紀 | 京都大学 | 72 |
| 他家羊膜間葉系幹細胞を用いた重症特発性拡張型心筋症に対する新規治療の開発 | 藤田 知之 | 国立循環器病研究センター | 73 |
| iPS細胞を用いた再生心筋細胞移植による重症心不全治療法の確立 | | 慶應義塾大学 | |
| iPS細胞由来再生心筋細胞移植療法の産業化を見据えた臨床試験(治験)移行のための品質・安全性の検討ならびに当局対応 | 福田 恵一 | Heartseed(株) | 74 |

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 | 75 |
| 再発・進行頭頸部がん患者を対象としたiPS-NKT細胞動注療法に関する第1相試験 | | | |
| 進行性の子宮頸癌に対する腫瘍浸潤Tリンパ球輸注療法 | 河上 裕 | 国際医療福祉大学／ 慶應義塾大学 | 76 |

血液・免疫

| | | | |
|--|--------|----------|----|
| 誘導型抑制性T細胞を用いた臓器移植における免疫寛容誘導を目指した第1/2相多施設共同医師主導治験 | 内田 浩一郎 | 順天堂大学 | 77 |
| 造血細胞移植後難治性感染症に対する複数ウイルス特異的T細胞療法の臨床研究 | 森尾 友宏 | 東京医科歯科大学 | 78 |

血液

| | | | |
|---|--------|------|----|
| 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 | 長村 登紀子 | 東京大学 | 79 |
| 自家iPS細胞由来血小板製剤の安全性有効性検証臨床研究 | 江藤 浩之 | 京都大学 | 80 |
| HLAクラスI欠失ユニバーサル血小板の産業化導出に向けた研究開発 | 杉本 直志 | 京都大学 | 80 |

肝臓

| | | | |
|---|-------|-------------|----|
| 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 | 金子 周一 | 金沢大学 | 81 |
| 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／東京大学 | 82 |
| 内胚葉オルガノイドの炎症・線維化誘導とメカノスクリーン体系の創生 | 武部 貴則 | 東京医科歯科大学 | 83 |
| ヒト肝臓オルガノイドによる血液凝固異常症の革新治療概念の実証 | | | |

腸

| | | | |
|-----------------------------------|------|----------|----|
| 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 | 渡辺 守 | 東京医科歯科大学 | 84 |
| 自家腸上皮幹細胞移植による炎症性腸疾患の粘膜再生治療に関する研究 | | | |

腎臓

| | | | |
|-----------------------------|-------|------|----|
| ヒトiPS細胞を用いた慢性腎臓病に対する細胞療法の開発 | 長船 健二 | 京都大学 | 85 |
|-----------------------------|-------|------|----|

小児

| | | | |
|---|-------|----------|----|
| 先天性食道閉鎖症術後的小児を対象とした自己上皮細胞シートによる再生治療のFIH臨床研究 | 渕本 康史 | 国際医療福祉大学 | 86 |
| 低酸素性虚血性脳症に対する自己臍帯血幹細胞治療に関する研究 | 新宅 治夫 | 大阪市立大学 | 87 |

皮膚

| | | | |
|--|-------|-------|----|
| 体細胞復帰変異によるモザイク健常皮膚由来の培養表皮シートを用いた表皮融解性魚鱗癬の治療法開発 | 秋山 真志 | 名古屋大学 | 88 |
|--|-------|-------|----|

軟骨(鼻)

| | | | |
|--------------------------|------|------|----|
| 長期保存型3次元再生皮下軟骨の医師主導治験の実施 | 星 和人 | 東京大学 | 89 |
|--------------------------|------|------|----|

耳

| | | | |
|--|-------|-----------|----|
| 中耳真珠腫および癒着性中耳炎に対する自己由来鼻腔粘膜細胞シート移植による医師主導治験 | 小島 博己 | 東京慈恵会医科大学 | 90 |
|--|-------|-----------|----|

下肢

| | | | |
|--|-------|----------|----|
| MNC-QQ細胞を用いた重症下肢虚血に対するグローバルな再生医療等製品の研究開発 | 吉田 裕明 | (株)リイエイル | 91 |
| 重症下肢虚血に対する脱分化脂肪細胞(DFAT)を用いた細胞治療の実用化 | 松本 太郎 | 日本大学 | 92 |

脳・神経

| | | | |
|--|-------|--------|----|
| 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 | 高橋 淳 | 京都大学 | 93 |
| パーキンソン病に対するヒトiPS細胞由来ドーパミン神経前駆細胞の細胞移植による安全性及び有効性を検討する臨床試験(治験)に関する研究 | 岡野 栄之 | 慶應義塾大学 | 94 |
| 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 | 中村 雅也 | 慶應義塾大学 | 94 |
| 脊髄再生治療に付随するリハビリテーション治療の構築に関する研究 | 寶金 清博 | 北海道大学 | 95 |
| 脳梗塞急性期患者を対象とした自家BMSC脳内投与による再生治療の第1相試験(RAINBOW研究) | | | |

血液

| | | | |
|------------------------------|------|------|----|
| 生体外におけるヒトiPS細胞由来造血幹細胞の増幅技術開発 | 山崎 聰 | 東京大学 | 96 |
|------------------------------|------|------|----|

代謝

| | | | |
|---|-------|-------------|----|
| 加工ヒト脂肪細胞の代謝・機能を保持・安定化させる移植用製剤と輸送システムの確立 | 麻生 雅是 | セルジェンテック(株) | 97 |
|---|-------|-------------|----|

目

| | | | |
|--------------------------------------|-------|------------|-----|
| 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 | | 理化学研究所 | |
| iPS細胞由来網膜色素上皮(RPE)を用いた網膜変性疾患に対する臨床研究 | 高橋 政代 | 神戸アイセンター病院 | 98 |
| 網膜色素変性に対する同種iPS細胞由来網膜シート移植に関する臨床研究 | | | |
| iPS細胞を用いた角膜再生治療法の開発 | 西田 幸二 | 大阪大学 | 99 |
| iPS細胞由来角膜上皮細胞シートのFirst-in-human 臨床研究 | | | |
| 協調的眼細胞誘導法による眼腺組織作製と再生治療法開発 | 林 竜平 | 大阪大学 | 99 |
| 培養ヒト角膜内皮細胞注入再生医療の高度化 | 木下 茂 | 京都府立医科大学 | 100 |
| 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社会還元 | | | |

歯

| | | | |
|--|-------|----------|-----|
| 同種歯根膜由来間葉系幹細胞シートによる歯周組織の再建 | 岩田 隆紀 | 東京医科歯科大学 | 101 |
| 自己脂肪組織幹細胞及び多血小板血漿を用いた歯周組織再生医療技術の妥当性及び提供方法の検討 | 飛田 譲邦 | 順天堂大学 | 102 |

唾液腺

| | | | |
|------------------------------------|-------|-----------|-----|
| 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 | 朝比奈 泉 | 長崎大学 | 103 |
| 高機能細胞E-MNC(CA-702)の治験開始に向けた研究開発 | 関 誠 | セルアクシア(株) | 103 |

骨

| | | | |
|--------------------------------------|-------|------|-----|
| 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 | 黒田 良祐 | 神戸大学 | 104 |
|--------------------------------------|-------|------|-----|

運動器

| | | | |
|------------------------------------|--------|----------|-----|
| 変形性膝関節症に対する滑膜幹細胞の関節内注射 | 関矢 一郎 | 東京医科歯科大学 | 105 |
| 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 | | | |
| 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 | 佐藤 正人 | 東海大学 | 106 |
| 同種軟骨細胞シート(CLS2901C)の製品化に向けた製造方法の確立 | 橋本 せつ子 | (株)セルシード | 106 |
| 同種iPS細胞由来軟骨移植による関節軟骨損傷の再生 | 妻木 範行 | 京都大学 | 107 |
| 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 | | | |

特

| | | | |
|---------------------------|-------|-------------|-----|
| 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 | 松山 晃文 | 藤田医科大学 | 108 |
| 安全で高効率な細胞製造を実現する自動培養技術の開発 | 武田 志津 | (株)日立製作所 | 109 |
| バイオ3Dプリンタによる細胞製人工血管の開発 | 中山 功一 | 佐賀大学 | 110 |
| PPI(患者・市民参画)と再生医療 | 八代 嘉美 | 神奈川県立保健福祉大学 | 111 |

1

令和元年度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～

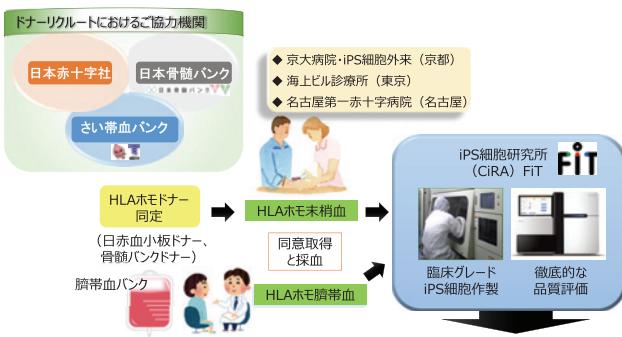


【代表研究者】
京都大学
iPS細胞研究所(CIRA)
所長/教授 山中 伸弥

概要

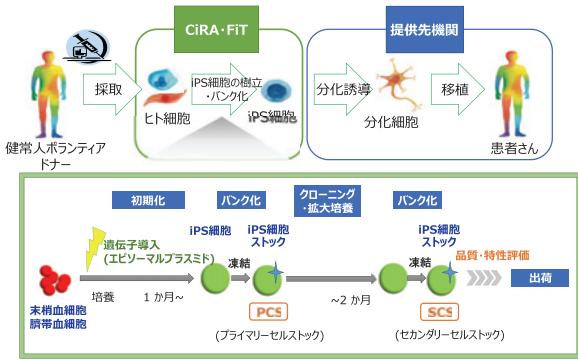
iPS細胞は、“人体を構成する様々な細胞や組織になることができる”といった特別な能力を持った細胞です。iPS細胞を活用した再生医療は、新しい治療法となる可能性を秘めています。

再生医療用iPS細胞ストックプロジェクトは、免疫反応に関わるHLAの型を、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。



中核拠点・iPS細胞ストック事業の概要

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。日本赤十字社をはじめ様々な機関にご協力頂き、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、日本人の大半をカ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。



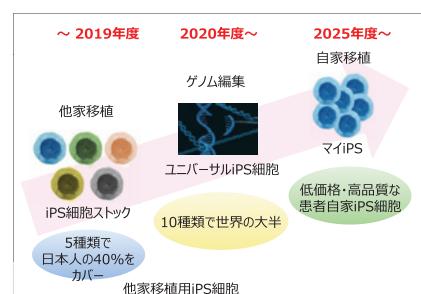
iPS細胞ストックの製造

HLAホモ接合型iPS細胞ストックはFiT(CIRA細胞調製施設)で製造されています。GCTP省令に準じた製造体制で、健康なドナーの末梢血細胞と臍帯血細胞から約3ヶ月でiPS細胞を樹立し、その後約6ヶ月で安全性と品質を評価します。

成果と今後の展望について

これまでに、末梢血および臍帯血由来の臨床用iPS細胞ストックを、18機関、18プロジェクトに提供してまいりました。近年、いくつかのプロジェクトにおいて、本ストック由来の分化細胞が患者さんに移植されています。

本プロジェクトでは、引き続きより多くの機関と連携しつつ、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・技術開発を行います。本事業が京都大学から外部機関に移管された後も、変わらぬ理念で本ストックを適正な価格で提供し、多くの患者さんが細胞治療を受けられるようになります。



iPS細胞ストックの臨床への適用

2017年に、iPS細胞ストック由来のRPE細胞の移植手術がおこなわれたのを皮切りに、昨年度は大阪大学で心筋シートを用いた臨床研究、京都大学で神経前駆細胞を用いた医師主導治験が開始されました。今年度は、大阪大学で角膜上皮シートを用いた臨床研究が開始され、慶應大学で神経前駆細胞を用いた臨床研究が承認されました。

プロジェクトの展望

今後は、ドナーリクルートを進めながらHLAホモiPS細胞株の製造を継続すると共に、ゲノム編集などの新しい技術を導入しながら、より高品質のiPS細胞株の開発に努めます。

加えて、自家移植用の高品質なiPS細胞を小スケールかつ低価格で生産するシステムを開発したいと考えています。

2

令和元年度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

- 重症心筋症に対するヒトiPS細胞由来心筋細胞シート移植による治療法の開発



概要



【代表研究者】

大阪大学
大学院医学系研究科
教授 澤 芳樹

重症心不全で唯一の根本治療である心臓移植はドナー不足が深刻です。また、補助人工心臓は耐久性に課題があります。我々はこの状況を打破すべく、細胞シートを用いる再生医療の開発に取り組んできました。これまでに、自家骨格筋由来の筋芽細胞シートを用いる世界初の心筋の再生を目的とした再生医療等製品を開発しました(2014年条件付き承認、2016年保険収載)。

本研究課題では、さらに有効性の見込める治療法として、ヒトiPS細胞から分化誘導した大量の心筋細胞をシート化した、iPS細胞由来心筋細胞シートを開発しました。本心筋シート移植の臨床試験は、2019年9月に大阪大学の倫理委員会で承認され、11月に医師主導治験の実施が国に認められ、現在1例目の実施に向け準備しています。



重症心不全治療に対する再生医療への期待

重症心不全において、薬物療法の効果が不十分な場合、唯一の根本治療は心臓移植です。しかしながらドナー不足等の課題から、汎用性がある治療法とは言いがたく、新たな治療法の開発が望まれています。



本課題のiPS研究の成果

ヒトiPS細胞から大量の心筋細胞を製造する方法を確立し、心筋細胞シートを重症心不全動物モデルへの移植によって、有効性が確認されました。また未分化細胞除去法と安全性評価方法を組み合わせ、安全性を確立しました。

成果と今後の展望について

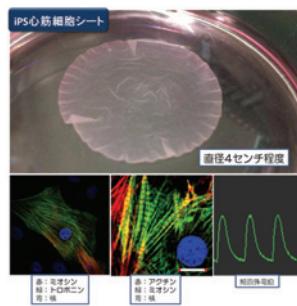
京都大学iPS細胞研究所で樹立された臨床用のiPS細胞を、高品質を保ったまま増殖させてマスター・セルバンクを構築しました。マスターセルバンクの細胞を使い、大阪大学医学部附属病院未来医療センターの細胞製造施設における厳密な管理のもと、医師主導治験用のiPS由来心筋細胞シートを製造しました。厳しい品質試験をパスした後、重症心不全の患者さんへ移植される予定です。

並行して、虚血性心疾患以外の重症心不全(拡張型心筋症など)に対しても、iPS細胞由来心筋細胞シートの移植が有効かどうか検討を行っています。近い将来、有効性および安全性が臨床試験で確認されれば、新たな治療の選択肢となることが期待されます。



重症心不全に対するiPS細胞由来心筋シート治療

虚血性心筋症を対象とするヒトiPS細胞由来心筋シートの医師主導治験の実施が国に認められました。大阪大学医学部附属病院内の細胞製造施設で、高品質な臨床用心筋シートの製造が開始されました。



iPS細胞由来心筋細胞シートの特徴

ヒトiPS細胞から作製した心筋細胞シート(上図)は、ヒトの心臓組織とよく似た構造で(下図左、中)、ヒト心臓組織と同様に安定した拍動が測定されました(下右図)。動物モデルで有効性の認められた虚血性心筋症のみならず、拡張型心筋症への応用も期待されています。

3

令和元年度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

新規指標に基づき安全性と有効性を高めたiPS細胞由来心筋細胞移植治療の開発



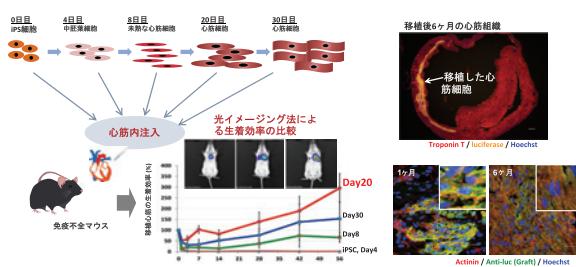
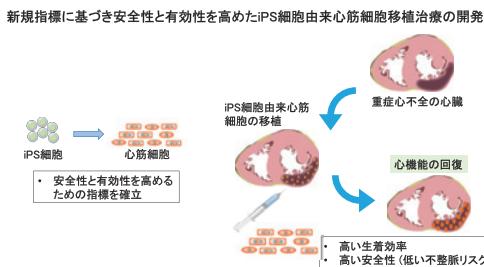
概要



【代表研究者】
京都大学
iPS細胞研究所
准教授 吉田 善紀

重症心不全に対する新たな治療としてヒトiPS細胞由来心筋細胞の移植による再生医療の開発が期待されています。しかし、心臓への細胞移植治療は移植した心筋細胞の長期生着効率の低さや細胞移植後に生じる不整脈などの問題点が指摘されています。

本研究プロジェクトではこれまでに開発した心筋細胞の特性を評価する技術や細胞移植効率を最適化する技術を用いることによって、生着効率が高くかつ催不整脈性の低い、有効かつ安全なヒトiPS細胞由来心筋細胞の作製法の開発を行います。さらに、品質評価指標を確立し、サル・ブタなどの中型動物で安全性及び有効性を実証するための試験を実施します。



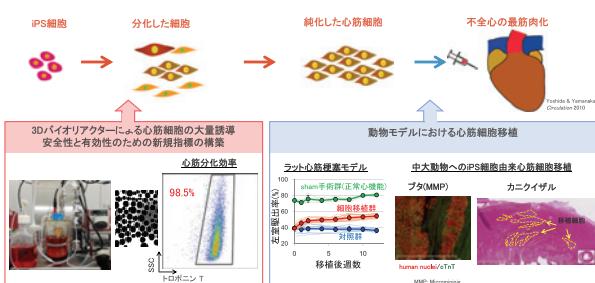
ヒトiPS細胞由来心筋細胞を重症心不全患者の心臓の心筋内に移植することにより、不全心の再筋肉化を誘導して心臓の機能を改善させる細胞移植治療の確立を目指します。そのためには、移植細胞の生着効率を高め有効性を高めることと、不整脈リスク低下など安全性を高める必要があります。

ヒトiPS細胞から分化した心筋細胞の比較検討により心筋細胞の成熟度などの状態の違いにより移植後の細胞の生着効率に差があることが明らかになりました。細胞を移植に適した状態にすることにより長期間生着させることができること、さらに移植した心筋細胞は移植後に心臓内で成熟化が進むことを確認しました。

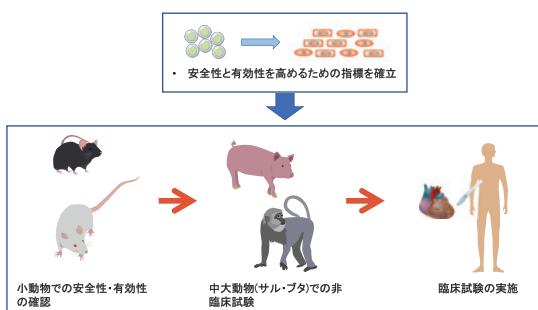
成果と今後の展望について

高純度心筋細胞作製のためのバイオリアクターを用いた大量培養・分化誘導系の構築を行いました。また、げっ歯類(マウス・ラット)の心筋梗塞モデルにおいてヒトiPS細胞由来心筋細胞の細胞移植が心機能を有意に改善させること、中大動物(サルおよびブタ)の細胞移植モデルにおいて移植した心筋細胞がそれぞれ3, 4週間以上生着することを確認しており、今後治療有効性(心機能の改善)および安全性の評価を進めていきます。また、生着効率の高い心筋細胞、不整脈を起こしにくい心筋細胞を安定して作製する為の細胞の品質評価指標の構築のためのデータ収集を進めています。

げっ歯類および中大動物での非臨床データにより、本治療の有効性・安全性を確認し、実際の患者さんに対する臨床試験に向けて準備を進めていきたいと思います。



バイオリアクターを用いることにより高純度で心筋細胞を大量に作製する方法を確立しました。また、ラットモデルで心筋細胞移植により心機能が有意に改善することを確認し、ブタ・サルにおいても移植した心筋細胞が生着することを確認しました。



本研究開発事業において安全性と有効性と高めるための新しい指標の確立を目指します。さらに、中大動物(ブタ・サル)で有効性・安全性を示し、ヒトでの臨床試験の実施を目標として準備を進めています。

4

令和元年度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

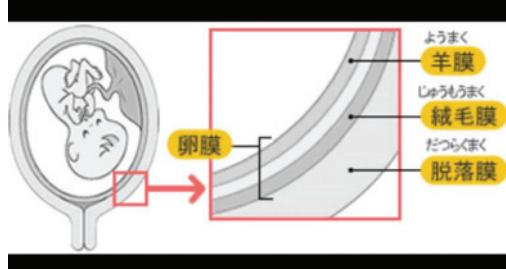
他家羊膜間葉系幹細胞を用いた 重症特発性拡張型心筋症に対する新規治療の開発



【代表研究者】
国立循環器病研究センター
心臓血管外科
部門長 藤田知之

概要

拡張型心筋症は難病指定を受けている進行性の致死的心臓病です。本研究では、胎児由来細胞である羊膜間葉系幹細胞を用いた拡張型心筋症に対する再生治療を推進するために、治療の安全性及び効果をマウスを用いて検証します。遺伝子変異により拡張型心筋症を発症するマウスに、ヒト由来の羊膜間葉系幹細胞を移植します。治療前後の心機能の推移、心臓組織の変化に加えて、マウスの生存率や細胞の生着率を見ることで、本治療の効果を解明します。この細胞は胎児由来の細胞であるが故にポテンシャルが高く、また免疫炎症反応を惹起しないという特徴があります。一刻も早く、よい治療を難病に苦しむ患者さんに届けるべく研究を行います。



胎児由来の羊膜から幹細胞を抽出・培養します。
出産後に排出される胎盤から、清潔な条件で羊膜を採取し、その中から幹細胞を抽出・培養します。この細胞は、胎児由来の細胞ですので、増殖力が強く、治療効果が高く、また安全性が高いことが分かっています。



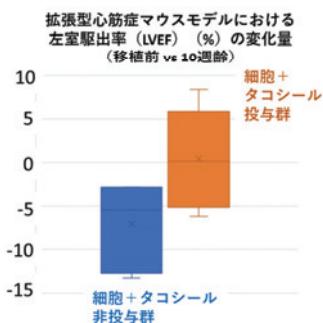
羊膜由来の幹細胞(aMSC)を心臓に移植する方法を開発します。止血剤として一般心臓手術に用いられているタコシールに、凍結した羊膜由来の幹細胞を浸漬し、これを心臓表面に貼付します。この方法をマウスを用いて開発します。これは、ロンドン大学クイーンメリーフ校、(株)カネカとの共同研究です。

成果と今後の展望について

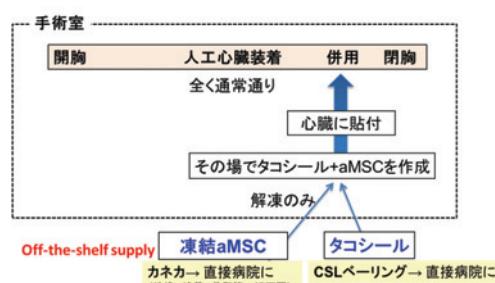
遺伝子改変により生後徐々に左心室機能が低下し、拡張型心筋症を自然に発症するマウスがいます。ヒト羊膜間葉系幹細胞を浸漬させたタコシールをこのマウスの左心室表面に貼付しました。

結果、羊膜の細胞を投与した群は、細胞を投与しなかった群よりも、左心室機能低下の進行が抑制されました(下左図)。また、生存率も羊膜の細胞投与により改善しました。今後、さらに研究を進めて、なぜ治療効果を発揮するのか、どれくらいの細胞量を移植するのが適切か、治療効果はどれくらい持続するのか、臨床応用した場合の安全性はどうか、など解明していきます。

この方法を用いると、凍結細胞は手術室へと直接搬送され、人工心臓装着手術の終了直前に簡便に移植することができます(下右図)。国内外の多くの施設でこの治療を届けるべく研究を続けます。



羊膜の細胞をマウスに移植すると、左心室の機能が向上します。拡張型心筋症を自然発症するマウスの心臓表面に、ヒト羊膜由来の幹細胞を浸漬させたタコシールを移植したところ、左室駆出率の向上効果が得られました。



手術室にて完結する細胞移植法を開発します。この治療は、凍結細胞を企業から手術室へと直接搬送することで、多くの手間を減らし、多くの患者さん、緊急の患者さんにも対応します。

5

令和元年度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・遺伝子治療の产业化に向けた基盤技術開発事業

課題1 : 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2 : iPS細胞由来再生心筋細胞移植療法の産業化を見据えた

臨床試験（治験）移行のための品質・安全性の検討ならびに当局対応



概要

課題1:難治性重症心不全に対しては心臓移植が行われていますが、ドナー不足は本邦だけでなく、世界共通の問題です。再生心筋細胞移植を行うことにより、心臓移植に替わる新規治療法を開発することが本研究の目的です。iPS細胞由来の心筋細胞を安全に臨床応用に用いるためには、iPS細胞を大量の心筋細胞に分化培養した後に未分化幹細胞と非心筋細胞を除去して効率良く純化精製する必要があります。これまで前臨床試験として小動物、大動物を用いて再生心筋細胞の安全性、有効性を確認してきました。本年、再生心筋細胞移植療法の臨床研究を開始する予定です。

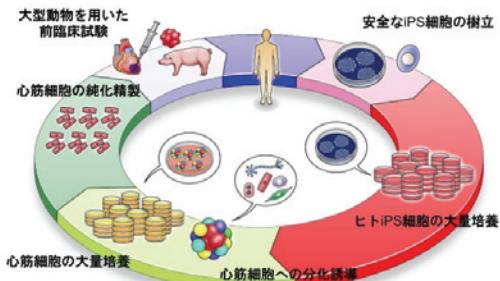


【代表研究者】
慶應義塾大学
医学部
教授 福田 恵一

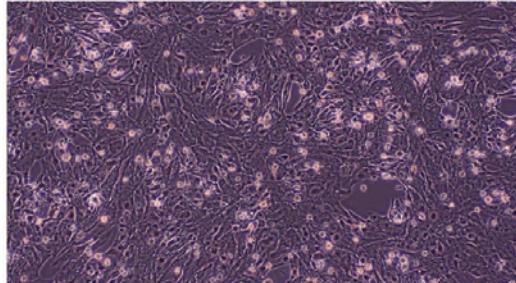
再生心筋細胞の臨床応用のためには解決すべき課題である、“安全なiPS細胞の樹立”、“大量培養”、“心筋細胞への分化培養＆純化精製”、“大型動物を用いた非臨床試験”の必須ステップをへて、臨床応用に向けた準備をすすめてきました。



iPS細胞を用いた心臓再生医療における課題



純化精製後に再播種した心筋細胞



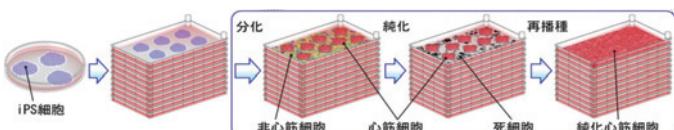
純化心筋細胞 98%以上 残りは死細胞・非心筋細胞
未分化iPS細胞は 0.001%以下

課題2:本研究では、iPS細胞から誘導した再生心筋細胞を用いた心不全治療法を普遍的治療法へと確立し、産業化を見据えた臨床試験（治験）移行のための品質・安全性の検討を行います。

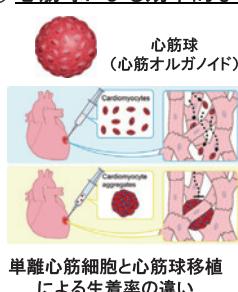


① iPS細胞から心筋細胞への大量製造

慶應義塾大学医学部循環器内科で世界で初めて確立されたiPSC細胞から心筋細胞への分化ならびに純化精製方法を用いて、臨床応用が可能な非常に高い純度の心筋細胞（心室筋細胞）を大量に製造することが可能となった。



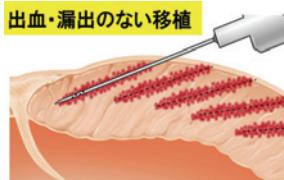
② 心筋球による効率的な移植技術



これまでES細胞由来心筋細胞をバラバラな状態で移植する方法では思わしい結果は得られておりません。物理的な要因で心臓組織での生着率が低いことが考えられており（左図）。そこで、我々は均一な大きさの心筋球を作成方法を確立することで、心臓組織での移植心筋細胞の生着率向上を動物試験において確認しております。

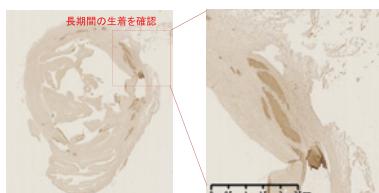
③ 移植に必要な医療機器の開発等

心筋球移植に際しては、心筋組織内に均一かつ心臓の外に漏れないように移植することが非常に大事になります。そこで、我々は心筋球移植用の特別なデバイス開発も独自で行っております。



④ サルを用いた試験結果

免疫抑制下のサルへの投与で生着を確認しています。移植心筋への炎症性細胞の浸潤もなく、不整脈も非常に軽微なものが観察されているのみです。



成果と今後の展望について

課題1：拡張型心筋症患者を対象とした臨床研究計画が慶應義塾大学の特定認定再生医療等委員会で審議中で、本年中に臨床研究が開始され、患者さんへの投与がなされる予定です。

課題2：規制当局であるPMDAと、臨床試験（治験）の対象患者の選定や医療機器の開発について協議を実施しております。本年中に治験実施に向けた準備を完了することを目指しております。

6

令和元年度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
NKT細胞再生によるがん免疫治療技術開発拠点/
再発・進行頭頸部がん患者を対象としたiPS-NKT細胞動注療法
に関する第1相試験



【代表研究者】
理化学研究所
生命医科学研究センター
チームリーダー
古関 明彦

概要

免疫にかかわる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)。この治療法は有効性が示されたことから頭頸部扁平上皮がんおよび肺がんを対象とした先進医療Bとして承認、患者へ投与されており、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、がん進行に伴うNKT細胞減少や機能不全のために、治療可能な患者は希望者の約3割に過ぎません。

そこで必要量のNKT細胞をいつでも患者に補充できる治療法を開発するために、NKT細胞を健康な人由来のiPS細胞から作り出し、患者に投与して安全性と有効性を確認する「治験」の実施を目指しています(図2)。

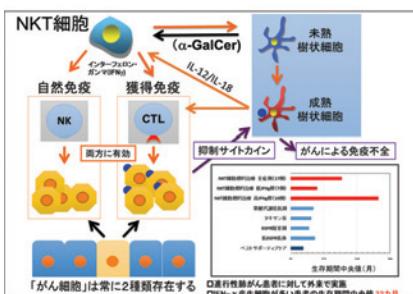


図1. NKT細胞の抗腫瘍作用
NKT細胞は活性化により産生されるインターフェロンガンマ(IFN γ)の作用により自然免疫系および獲得免疫系の細胞と共に活性化し、強い抗腫瘍活性を發揮する。NKT細胞標的がん治療は、進行性肺がんにおいて高い延命効果を示した。

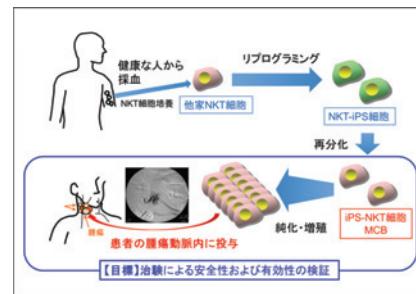


図2. iPSC-NKT細胞を用いたがん免疫治療
健康人の血液からNKT細胞を採取しiPS細胞(NKT-iPS細胞)化した後、再度NKT細胞に分化させることにより、iPS由来のNKT細胞(iPS-NKT細胞)を大量に得ることが出来る。iPS-NKT細胞治療の安全性及び有効性を治験で検証する。

成果と今後の展望について

治験に使用する細胞は何より安全であることが求められるため、新たに健康なボランティアから採血し、血液検査、細菌／ウイルス検査等を行い、安全性が確認された細胞から治験用iPS-NKT細胞を調製する施設(CPC)において、治験に使用可能な原材料を用いてNKT-iPS細胞を作製しました。このNKT-iPS細胞をiPS-NKT細胞の製造しやすさや抗腫瘍効果等により選別し、最も優秀な細胞に対して更に種々のウイルス試験を行い、合格したものをNKT-iPS細胞マスターセルバンクとしました(図3)。

現在は、この新規NKT-iPS株に対する追加の非臨床試験を実施しており、これらが終了した後、治験用iPS株からiPS-NKT細胞製剤を製造し、頭頸部腫瘍を対象として腫瘍内栄養動脈投与による安全性と有効性を確認する医師主導治験の実施を目指しています。(図4)。

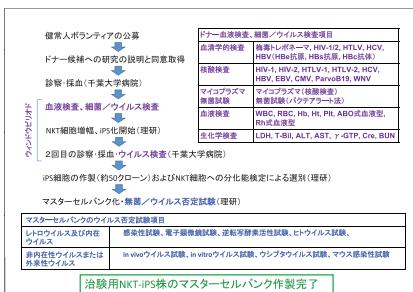


図3. 治験用NKT-iPSマスターセルバンク(MCB)製造
千葉大学において健常人ボランティアを募集し、血液検査等で健康が確認できたドナーのNKT細胞からNKT-iPS細胞を樹立した。これらの細胞のNKT細胞への再分化能、抗腫瘍活性等により治験用NKT-iPS株を選択し、MCB化を行った。

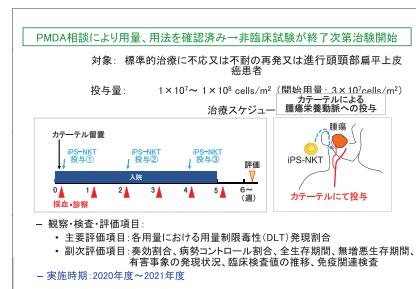
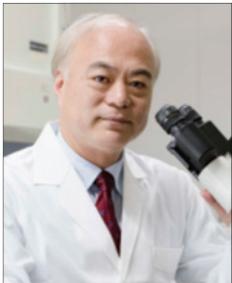


図4. iPSC-NKT細胞を用いたがん治療法開発
治験用NKT-iPS株の追加非臨床試験を実施した後、頭頸部腫瘍の栄養動脈にiPS-NKT細胞を直接投与する治験を行い、安全性および有効性を確認する。

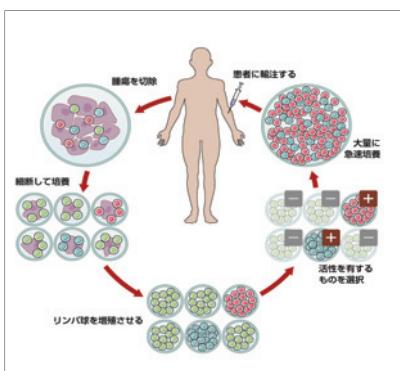
進行性の子宮頸癌に対する腫瘍浸潤Tリンパ球輸注療法



概要

子宮頸癌は35才以下の女性において最も罹患率の高い癌で、年間約3,000人が死亡しています。子宮頸癌の再発症例に対する治療は極めて限られ新規治療の提供が急務となっています。本研究で実施する腫瘍浸潤リンパ球(TIL)療法は、子宮頸癌の腫瘍部に浸潤している免疫細胞の一一種である

Tリンパ球を腫瘍組織から抽出し、急速拡大培養して患者に輸注する養子免疫療法です。海外での報告では9例の進行子宮頸癌患者にTIL療法を実施し、2例で癌が消失したと報告されています。本試験の目的は再発子宮頸癌患者に対してTIL療法を実施し、有効性を評価するとともに治療技術を確立して本治療法を広く保険適応となるように治験を目指すことです。



| 再発子宮頸癌に対するTIL療法の効果 | | | | | |
|--------------------|-------|------------------|-------|-----------------------|----|
| 症例 | 組織型 | 転移/再発部位 | 放射線既往 | 既往の化学療法 | 効果 |
| 1 | 腺癌 | 骨盤リンパ節・肺・後腹膜・腫瘍 | あり | CDDP | PD |
| 2 | 扁平上皮癌 | 骨・肝・肺・肺門部・骨盤 | あり | CDDP,CBDCA,PTX,Topo他 | PR |
| 3 | 扁平上皮癌 | 骨盤リンパ節・肺・肺門部・後腹膜 | あり | CDDP,BLM,GEM,PTX,Topo | CR |
| 4 | 扁平上皮癌 | 腋窩・胸骨・肝・大網・肋膜 | あり | CDDP,CBDCA,PTX5-FU他 | PD |
| 5 | 扁平上皮癌 | 脳・肺門部・上咽頭 | あり | CDDP | PD |
| 6 | 腺癌 | 腹壁・肝・骨盤内・後腹膜 | あり | CDDP | CR |
| 7 | 腺癌 | 腹壁・肺 | あり | CDDP,CBDCA,PTX,BevA | PD |
| 8 | 腺癌 | 骨盤内・肝 | なし | CDDP,PTX | PD |
| 9 | 腺癌 | 骨・肺・肺門部・骨盤内・後腹膜 | あり | CDDP,CBDCA,PTX,Ipili | PD |

Stevanović S et al. J Clin Oncol. 2015 より改変

TIL療法の概要図

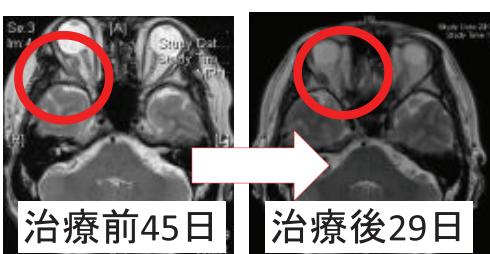
TIL療法は患者より腫瘍を摘出し、浸潤するTILを体外で培養増殖させ、骨髄非破壊的処置によって末梢血中の白血球数を減少させた上で、TILを患者に輸注します。TIL輸注後は、リンパ球の増殖因子であるIL-2を投与し、TILの増殖を促します。

海外で実施されたTIL療法の成績

米国国立がん研究所(NCI)のRosenbergらは、子宮頸癌患者9例に対してTIL療法を実施し、2例の完全奏効(CR:消失)と1例の部分奏効(PR:縮小)効果を得ました。さらに、消失した2例ではともに治療後5年以上、再発を認めていません。

成果と今後の展望について

私たちは本研究に先立ち、2016年より、3例の悪性黒色腫に対してTIL療法を実施しました。その結果、安全性に問題ではなく、1例の腫瘍縮小(PR)、1例の不变(SD)、1例の無効(PD)の結果を得ています。さらに本研究において子宮頸癌でも悪性黒色腫と同様にTILを培養できることを実証し、慶應義塾大学の特定認定再生医療等委員会で第3種再生医療として適とされました。現在、厚生労働省に先進医療として申請中であり、2020年夏ごろから1年半かけてTIL療法を実施し、有効性と安全性を評価する予定です。



悪性黒色腫患者の奏効例(自験例)

我々のTIL療法が奏効した1例では、転位巣の縮小を認めました。この症例は、既にNivolumabやPembrolizumab, Ipilimumabなどの免疫療法を実施し、無効とされた症例でした。このことからTIL療法は既存の免疫療法で効果がなかった症例でも有効であると考えられます。



子宮頸癌に対するTIL療法実用化への道筋

今年の夏より先進医療として子宮頸癌にTIL療法を実施することを目指しています。有効性や安全性を確認したうえで、保険適応に向け医師主導治験を目指します。

8

令和元年度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

誘導型抑制性T細胞を用いた臓器移植における 免疫寛容誘導を目指した第1/2相多施設共同医師主導治験



概要



【代表研究者】
順天堂大学

健康総合科学先端研究機構
准教授 内田 浩一郎

臓器移植

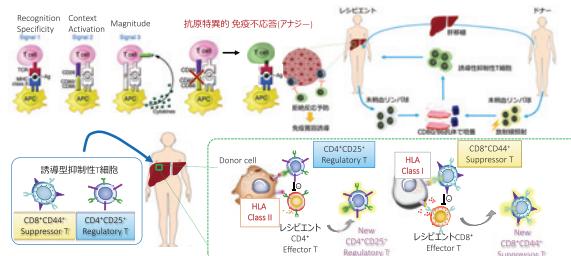
New Organ, a New Life !



移植後免疫抑制への解決策

抗原特異的な免疫抑制治療・免疫寛容の誘導と維持により薬を使わずに免疫を下げる事ができ、患者生存、QOL、感染症・発癌リスクの低減、服薬コンプライアンス、医療経済効果、高齢ドナーの拡大適応、移植後腎炎の再発予防が期待できます。

抗原選択性免疫抑制作用による特異的免疫寛容の誘導と維持

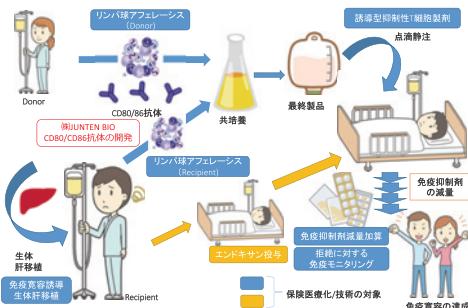


治療薬の画期性

レシピエント患者のリンパ球と放射線照射したドナーの末梢血単核球を抗CD80抗体及びCD86抗体の存在下で共培養し、制御性T細胞とされるCD4+CD25+FOXP3+細胞とともにCD8+CD44+細胞を患者に戻すことで、抑制性T細胞の単独投与より高い効果が期待できます。

成果と今後の展望について

誘導型抑制性T細胞は、生体肝移植患者さん10人に臨床試験され、7人で免疫抑制剤からの完全離脱(免疫寛容)が実現しました。この世界的に先駆する有効性を得た事から、誘導型抑制性T細胞を再生医療等製品としての承認を目指し、日本移植学会の後援の下、医師主導治験を準備しております。日本発の再生医療研究シーズを日本で育てあげ世界に発信していく体制で進めています。



治療薬による治療の概略

アフェレーシスによりレシピエント患者とドナーから末梢血単核球を採取し、細胞加工施設にて共培養され作成された誘導型抑制性T細胞をレシピエントへ輸注し、生体内でドナーHLA抗原に対する免疫拒絶反応を選択的に抑制し、免疫寛容状態へと導きます。

| | 2019 | 2020 |
|-----------------------|-----------|------------|
| 品質・非臨床対面助言 | | |
| 治験対面助言 | 2020/1/14 | |
| 順天堂IRB 治験届 治験開始 | | 2020/02/06 |
| 効果安全性評価委員会 (安全性判定) | | 2020/03 |
| 治験 | | 2020/04 |
| | 2020/07 | 2020/12 |



今後のスケジュール

本研究は治験開始までの非臨床安全性については妥当な結果を得ており、今後規制対応(IRB申請・治験届・PMDA対応)、医師主導治験の実施準備計画と治験の実施を行い、あわせて治験製品作製の費用削減・効率化の検証を行います。

9

令和元年度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

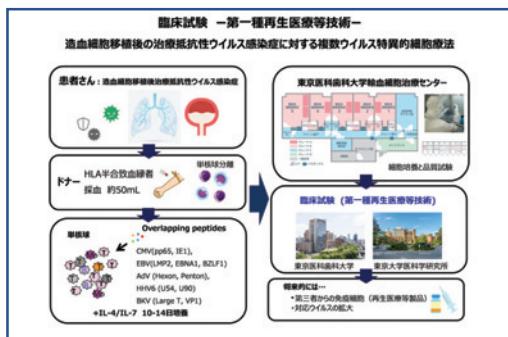
造血細胞移植後難治性感染症に対する複数ウイルス特異的T細胞療法の臨床研究



概要

造血細胞移植後には長期間に亘って、様々な重篤なウイルス感染症に罹患しますが、有効な薬剤がなかったり、長期間に亘っての投与が必要だったりと、様々な問題を抱えています。私たちの身体の中には、色々なウイルスに特異的なT細胞が記憶T細胞として残っていますので、簡単にかつ短時間にその特異的T細胞を増幅して、難治性感染症に用いる臨床研究を計画しました。安全かつ有効な細胞調製法を確立すること、有効性の指標を確立することが重要です。この特異的T細胞療法は、将来的には様々なウイルス感染症、細菌や真菌感染症にも用いられるようになることが期待されています。

【代表研究者】
東京医科歯科大学大学院
発生発達病態学分野
教授 森尾 友宏



ウイルス特異的T細胞療法臨床試験:全体像

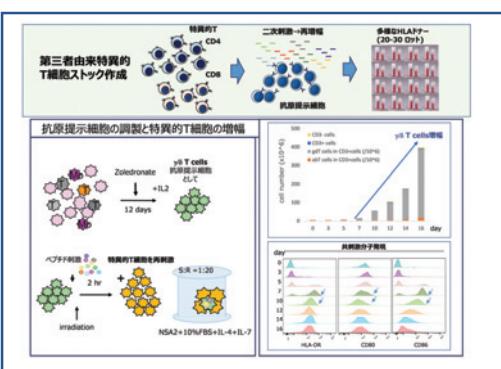
臨床試験では、標準治療に抵抗性のウイルス感染症(5種類のうちいずれか)を対象に、複数ウイルス特異的T細胞を短期間に用意して輸注し、その安全性と有効性を検討します。



ウイルス特異的T細胞療法臨床試験:細胞調製と実投与
オーバーラッピングペプチドとサイトカインにより無血清培地内で細胞は5000倍程度までに増幅します。CMV感染症や、BKウイルス出血性膀胱炎に対する投与が始まっています。

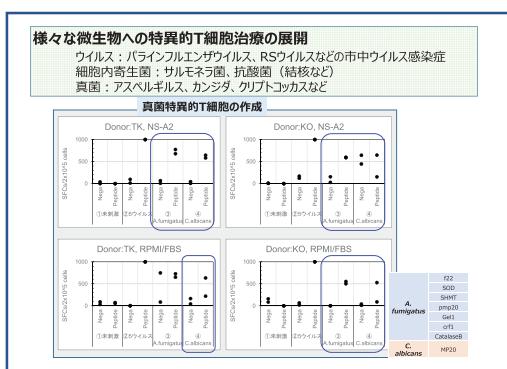
成果と今後の展望について

現在、より安全な臨床試験実施に向けたプロトコル改訂を終了し、本試験に参加する症例数の増加を目指した活動を展開しているところです。HLA半合致以上血縁ドナーから用意した特異的T細胞の臨床試験を終了したら、より多くの患者さんに、適時に投与できるように、第三者由来特異的T細胞による臨床試験を開始したいと考えています。この研究の中では、第三者由来複数ウイルス特異的T細胞の効率のよい調製に向けた基礎検討を行います。またこのペプチドとサイトカインを用いた特異的T細胞調製は、数多くのウイルス、細胞内寄生菌、真菌に対しても用意が可能で、将来的に様々な難治性感染症に用いることができる可能性を秘めています。



今後の展開: 第三者由来T細胞調製基礎検討

第三者からの特異的T細胞を効率良く作成するためには、抗原提示細胞と呼ばれる細胞を用意して、そこにペプチドを添付して、用意した特異的T細胞をさらに増幅させる必要があります。ここでは抗原提示細胞に $\gamma\delta$ T細胞を用いています。



今後の展開: その他の微生物に対する特異的T細胞調製

今回対象とする5ウイルス以外にも、抗原となる場所がわかっていないれば、ペプチドを用意して様々なウイルスに対するT細胞を用意可能です。ここでは真菌に対する特異的T細胞が調製可能であることを示しています。

10

令和元年度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

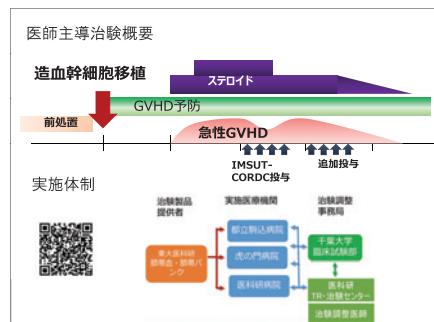
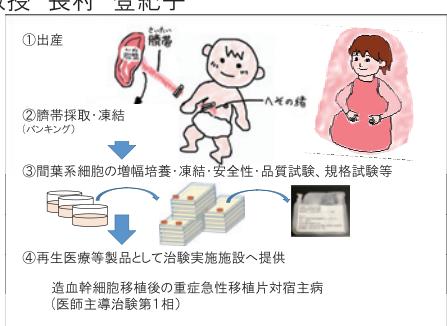
同種臍帯由来間葉系細胞を用いた重症急性移植片対宿主病に対する医師主導治験を目指した研究



【代表研究者】
東京大学
医科学研究所
准教授 長村 登紀子

概要

重症急性移植片対宿主病(GVHD)は、造血幹細胞移植ドナーのリンパ球が患者同種抗原に反応して増殖し、患者臓器を攻撃する過剰な免疫反応であり、造血幹細胞移植後の予後を左右する重要な因子です。新規薬剤が開発されているものの、未だ標準治療法はステロイドであり、ステロイド治療抵抗性の重症急性GVHDの長期生存率は10%程度と極めて不良です。本研究は、国内で採取し、製品化した臍帯由来間葉系細胞(Mesenchymal stromal cells; MSCs)を造血幹細胞移植後のステロイド抵抗性重症急性GVHDの患者さんに投与する第一相医師主導治験(多施設共同、非盲検、単群試験)を実施するものです。

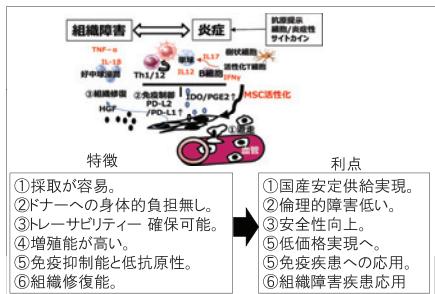


臍帯の採取から細胞製品化まで

通常、「へその緒」は赤ちゃんのへそに残っている側の臍帯を指しますが、私どもは、その残りの臍帯を用いた細胞治療を目指しています。臍帯から細胞を無血清培地(ロート製薬)で培養増幅して凍結した製品(IMSUT-CORD)を、患者さんに提供します。製品化には、多くの安全性試験や品質試験を行います。

成果と今後の展望について

私たちの研究グループでは、臍帯の同意、採取等を行う産婦人科、臍帯由来MSC製品(IMSUT-CORD)の製造と品質・安全性試験を行う東大医科研臍帯血・臍帯バンクとそれを用いて治療抵抗性GVHDに対する医師主導治験を行う移植施設と調整事務局、支援するAMEDとそれらを引き継ぐ企業という学・官・産が一体となって事業を進めてきました。2018年7月より、医師主導治験が開始され、現在、コホート1(1×10^6 /kg/回)の3例の投与が終了し、効果安全性評価委員会が終了し、現在、コホート2(想定予定量: 2×10^6 /kg/回)の投与を行っています。現時点では、用量制限毒性を認めておらず、次の症例登録待ちの状況です。一方で、本治験の橋渡し先として、ヒューマンライフコード株式会社に技術移管契約締結し、製品化のノウハウ、GVHDなど炎症性疾患に対する品質、開発、治験方法等について移管し、最終的には、より多くの患者さんに製品を提供できる体制にしていきます。また、他の研究機関や企業とも共同研究を進め、GVHD以外の疾患(脳性麻痺など)への適応拡大を目指しています。



臍帯由来MSCの特徴と利点
臍帯由来MSCは、炎症や組織障害部位へ遊走して、抗炎症効果や組織修復能を発揮する病態に応じた多角的機能を持っています。また、左記①から⑥に掲げるような利点があります。



今後の展望

臍帯由来MSCの特徴を活かして、GVHD以外にも血球貪食症候群、新生児脳症、肺疾患、膠原病等への臨床応用を目指して研究を進めています。

11

令和元年度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

● 自家iPS細胞由来血小板製剤の安全性有効性検証臨床研究

● HLAクラスI欠失ユニバーサル血小板の産業化導出に向けた研究開発

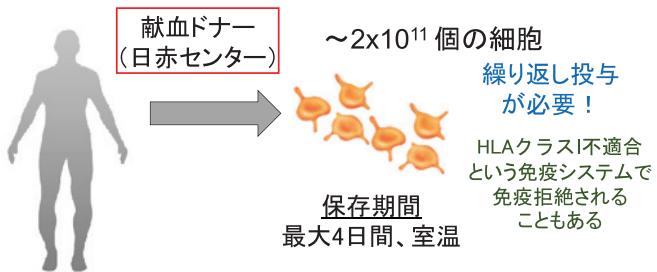
(代表研究者：京都大学iPS細胞研究所 特定拠点講師 杉本直志)



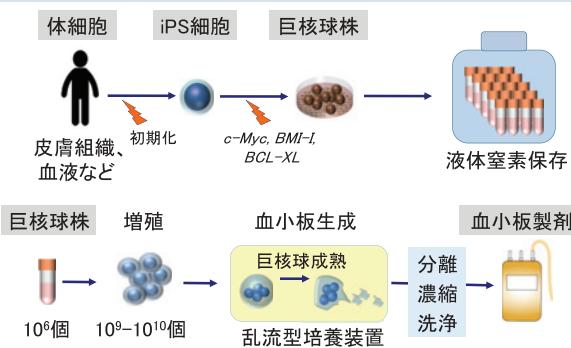
概要

iPS細胞を用いた血小板製剤を開発して、血小板輸血の課題の解消を目指しています。この方法は、少子高齢化に伴うドナー不足に対応して血小板の安定供給が可能で、まれな血小板型が必要な場合にも対応できます。またウイルスや細菌などの病原体が混入するリスクも小さくできます。現在、iPS細胞を介した自家血小板を開発し、適合する血小板の得られない患者さんへの自家輸血の臨床研究を進めています。また、iPS細胞ストックをもとにHLA（ヒト白血球抗原）を欠失させ、全てのHLA型の患者さんに輸血可能なユニバーサル血小板を開発し、治験実施を目標に研究と準備を行っています。

【代表研究者】
京都大学
iPS細胞研究所
教授 江藤浩之



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いため、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(HLAクラスIなど)しか受け付けない場合もあります。



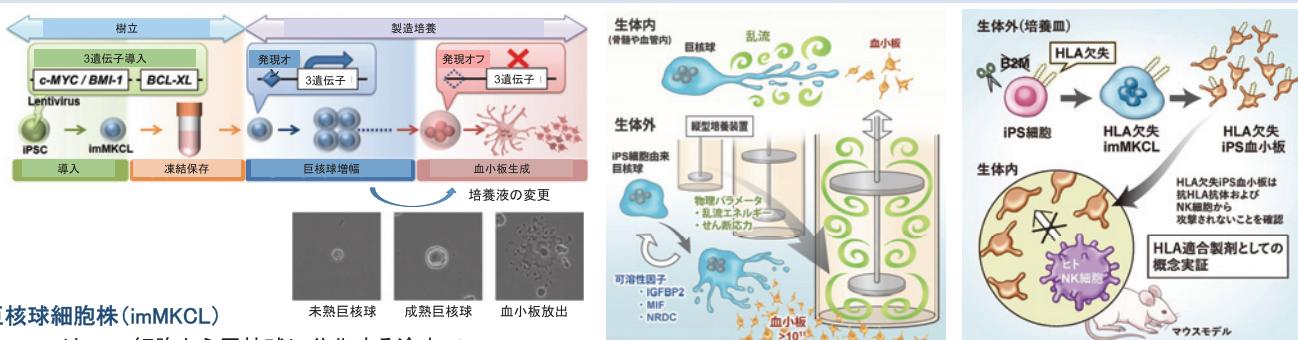
iPS血小板の製造工程

iPS細胞から作製した巨核球株は凍結保存されます。必要に応じて巨核球株を解凍し、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。

成果と今後の展望について

- 成果 ①iPS細胞から巨核球株(凍結保存、解凍して増殖、培養液を切替えて成熟が可能)を樹立。
②製造の合理化に資するフィーダー細胞を用いない液体培養を可能とする薬剤、血小板の機能を保持する薬剤を発見。
③高い効率で成熟巨核球から血小板を產生する“乱流型”培養装置を開発。
④中空糸膜と連続遠心機を併用して分離・濃縮・洗浄を行う一連の製造システムを開発。
⑤遺伝子編集によりHLA欠失巨核球株を作製し、HLA欠失血小板は拒絶されないことを実証。

展望 安全を第一に臨床試験を実施し、全ての人がいつでも安心して輸血を受けられることを目指します。



巨核球細胞株(imMKCL)

imMKCLは、iPS細胞から巨核球に分化する途中で、c-MYC、BMI-1、BCL-XLの3遺伝子を導入することで樹立され、凍結保存されます。3遺伝子の作用でimMKCLは旺盛な増殖能を持ちますが、培養液を変更することで3遺伝子の発現をオフにすると、増殖を止めて成熟を始め、血小板を放出するようになります。

血小板の生成には乱流が重要なことを発見し、乱流型の培養装置を開発したところ、良質な血小板を効率良く产生することに成功しました。またHLA欠失血小板の作製に成功し、免疫システムから攻撃されないことを確認しました。

12

令和元年度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

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



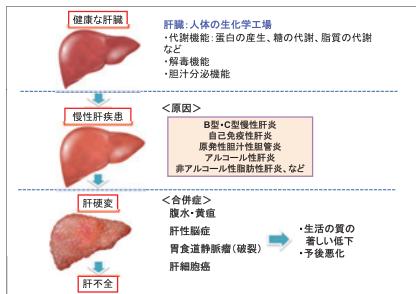
概要



【代表研究者】

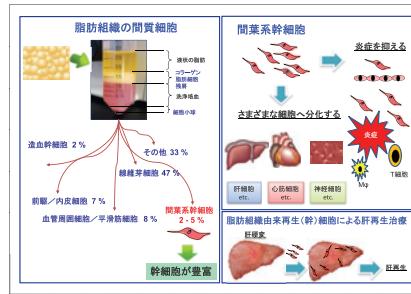
金沢大学
医薬保健研究域医学系
教授 金子 周一

肝硬変は、ウイルス性慢性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎など、慢性の肝臓病によって、肝臓が硬くなつた状態です。肝硬変になると、さまざまな合併症が起きてきます。黄疸が生じたり、おなかの中に水がたまつたり、脳が働かなくなる、胃と食道の静脈がはれて(静脈瘤)破裂する、肝臓に癌ができる、などです。肝臓が機能しなくなると、肝不全になり、肝移植しか治療法がありません。成人の体の脂肪組織には、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ことができる細胞が豊富に存在することがわかつてきました。これまで、肝硬変の患者様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、肝臓へ投与する肝臓の再生療法の臨床開発研究を実施してきました。



慢性肝疾患・肝硬変について

ウイルス性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎などの慢性の肝疾患があると、肝臓は徐々に硬くなり、肝硬変とよばれる状態になります。肝硬変は、様々な重い合併症を生じます。肝不全になると、肝移植しか治療方法がありません。

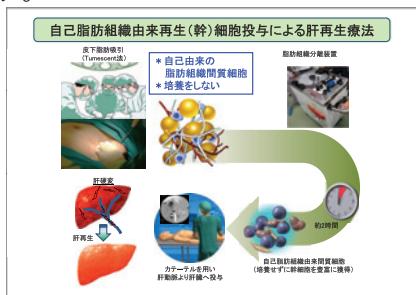


脂肪組織由来再生(幹)細胞と再生療法開発

間葉系幹細胞は、さまざまな細胞に分化します。炎症を抑える能力ももっています。脂肪組織には、この間葉系幹細胞が豊富に含まれています。炎症が続く肝硬変に間葉系幹細胞を投与すると、治療効果があることが動物実験で示されています。

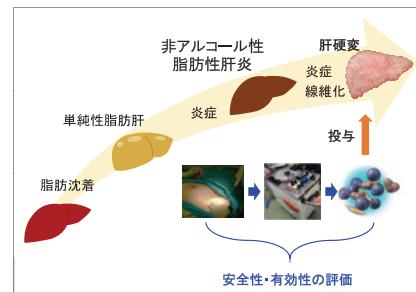
成果と今後の展望について

「肝硬変に対する自己脂肪組織由来間質細胞の経肝動脈投与による肝再生療法の臨床研究」では、4人の肝硬変の患者さんより御同意いただき、患者さん自身の脂肪組織から細胞を採取し、肝臓へ投与する治療を実施、安全性を確認いたしました。近年、ウイルス性慢性肝炎は、効果の極めて高い薬が開発されて、コントロールされるようになってきました。現在実施している医師主導治験は、増えてきている非アルコール性脂肪性肝炎・脂肪性肝障害による肝硬変に対して、この治療法が安全で、有効であるか検討する治験です。肝臓に脂肪がたまるだけでなく、肝臓に炎症が生じ、肝硬変になる病気です。詳しい原因もわかつておらず、治療方法も確立されていません。肝硬変になった場合も有効な治療法がありません。今後の肝臓病の重要な原因の一つになると予想され、その治療法の開発は極めて重要です。



自己脂肪組織由来再生(幹)細胞の経肝動脈投与による肝再生療法

肝硬変の患者さんの腹部あるいは臀部から皮下脂肪組織を採取します。採取した脂肪組織に含まれる間質細胞を機械で自動分離します。その細胞を肝臓へ流れる動脈から肝臓へ直接投与し、治療します。



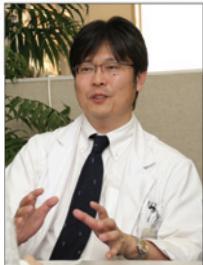
非アルコール性脂肪性肝炎・脂肪性肝障害の肝硬変に対する治療法開発

肝臓に脂肪がたまり、原因が不明な炎症がおきて、肝硬変になった患者さんに治療を実施します。安全性と有効性を評価します。

13

令和元年度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



概要

肝不全は致死的な病態で肝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、治療用ヒト臓器を人為的に創出する技術開発が吃緊の課題となっています。我々はこれまでにヒト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、代謝性肝疾患・肝硬変を対象とした臨床応用を目指し、移植用ヒトiPS細胞由来肝芽(ヒトiPSC肝芽)の大量調製法の構築・最適な移植操作技術の確立・非臨床POC(Proof of Concept)の取得を進めています。

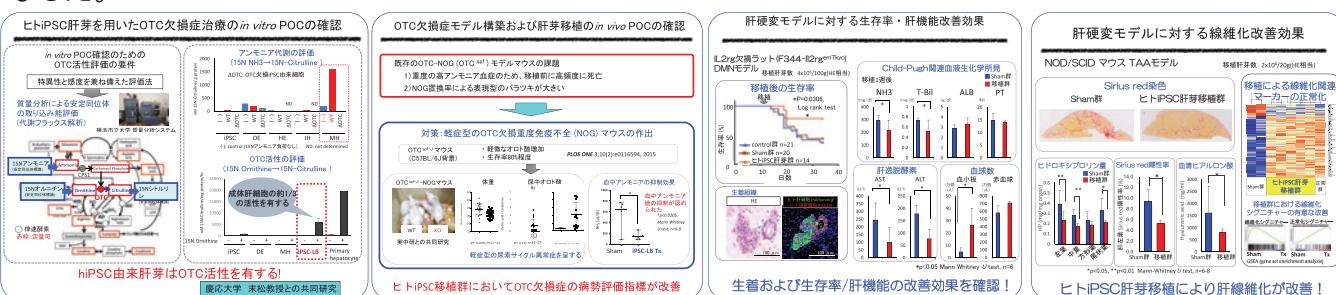
※POC：対象疾患に対して治療効果を有することを示す実証実験のこと。



成果と今後の展望について

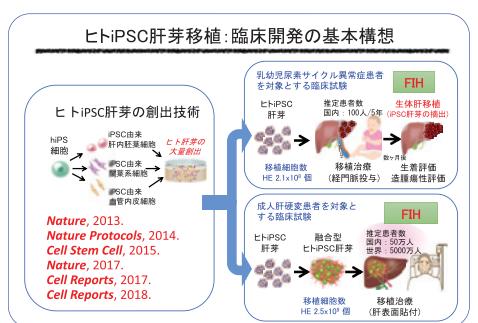
全ての細胞がヒトiPS細胞由来であるAll-iPSC肝芽の作製プロトコルを検討し、均質なヒト肝芽を一時期的に大量製造することに成功しました。作製したAll-iPSC肝芽は高い生体内機能を発現しました(*Cell Reports*, 21, 2661–2670, (2017))。

作製したAll-iPSC肝芽を用いて尿素サイクル異常症(OTC欠損症)に対するPOCを確認しました。更に、免疫不全肝線維化モデル動物にヒトiPSC肝芽を移植し、生存率・肝機能・線維化の改善などを認めました。



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、低成本で、iPS細胞からヒトiPSC肝芽を創出可能な製造工程を産学連携体制で構築します。臨床試験を早期に開始するため肝芽作製に必要な細胞材料等についても検討を重ねています。

乳幼児の代謝性肝疾患(OTC欠損症・CPS1欠損症等)ならびに成人の肝硬変症を対象としたヒトiPSC肝芽移植の臨床試験の早期実現を目指します。



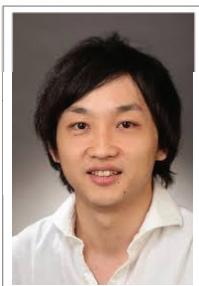
14

令和元年度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

1. 内胚葉オルガノイドの炎症・線維化誘導とメカノスクリーン体系の創生

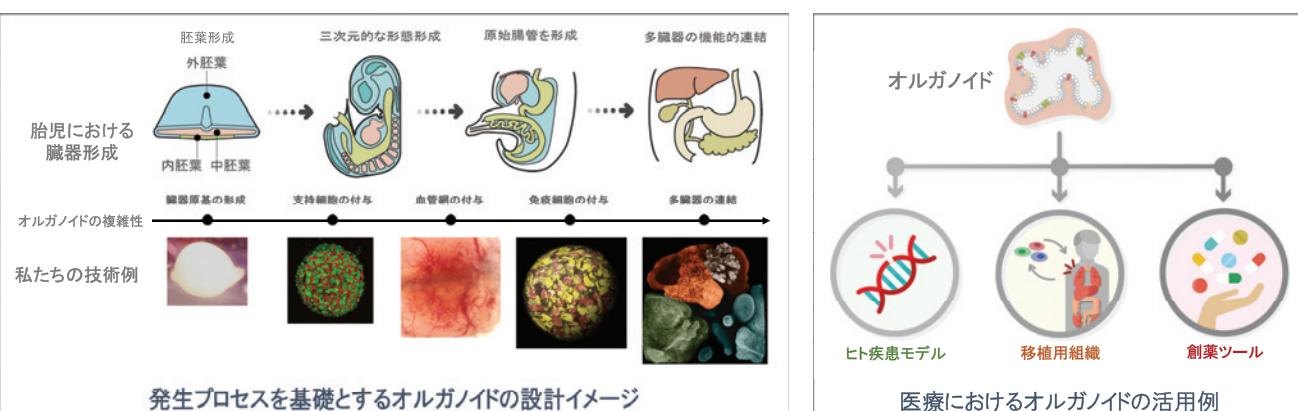
2. ヒト肝臓オルガノイドによる血液凝固異常症の革新治療概念の実証



【代表研究者】
東京医科歯科大学
統合研究機構
教授 武部 貴則

概要

私たちは、オルガノイドとよばれるミニ臓器の医療応用を目指して研究を行なっています。オルガノイドとは、身体の中に存在する臓器に類似した組織のことをいいます。受精卵から臓器が形成されるまでの発生過程を模倣することで、ヒトiPS細胞からも作成することができます。当研究グループでは、主に肝臓を対象に、世界に先駆けて複雑なオルガノイド形成のための基盤技術を次々と確立してきました。私たちは、ヒト幹細胞に由来するヒューマン・オルガノイド技術を活用することで、まだ治療薬がない疾患に対する薬の開発や、移植による臓器の機能置換などを通じて新しい治療概念の実証を目指した研究を進めています。



成果と今後の展望について

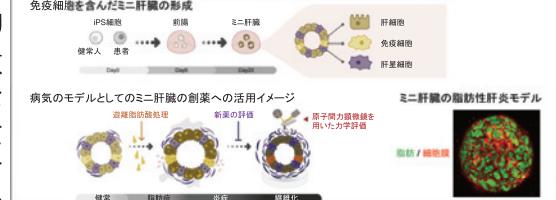
肝臓は、代謝を担う肝細胞に加え、血管や免疫の細胞など、さまざまな種類の細胞が秩序を保ち存在することで、正常に機能します。このような機能や構造を再現するべく、私たちは、ヒトiPS細胞から複雑な肝臓のオルガノイド(ミニ肝臓)の創出を実現するための技術開発を推進してきました。

2013年にはミニ肝臓中に血管や支持細胞を取り入れ、血管網を作り出すことに成功しています。2017年にはヒトミニ肝臓を疾患モデル動物に移植することで、肝臓病の治療が可能であることを示しました。2019年には免疫細胞を取り入れた新たなヒトミニ肝臓を創出し、炎症や線維化を模倣する病気のモデルを樹立しました。有効な薬剤が存在しない脂肪性肝炎などの薬剤開発に役立つと期待されます。また、血液凝固因子の分泌能を向上させたミニ肝臓を移植することで血液凝固異常症の治療を目指す研究もスタートさせています。さらにごく最近、肝臓、脾臓、胆管、腸のオルガノイドを一体発生させる「多臓器発生」という画期的な技術を生み出すことに、世界で初めて成功しました。今後、これらヒューマン・オルガノイドを用いた薬剤開発、さらには再生医療の早期実現を目指し、研究開発を本格化させていきます。

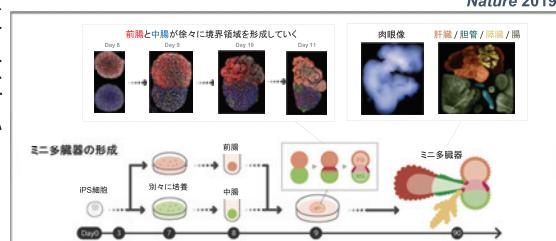
①血管網が組み込まれたミニ肝臓

Nature 2013, Cell Reports 2017

②免疫細胞が組み込まれたミニ肝臓

Cell Metabolism 2019

③肝臓・脾臓・胆管・腸が一体化したミニ多臓器

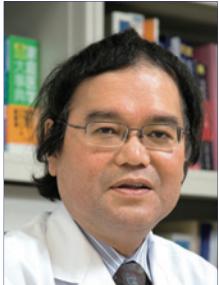
Nature 2019

15

令和元年度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

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/
自家腸上皮幹細胞移植による炎症性腸疾患の粘膜再生治療に関する研究



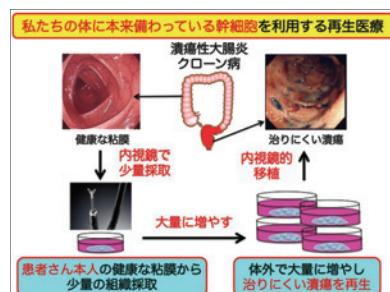
概要

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hn病)に対し、腸上皮幹細胞の培養・移植技術、並びに消化管内視鏡による治療技術を統合した腸上皮再生治療の開発を目指します。

炎症性腸疾患は国内に22万人を超える患者があり、今なお増加・難治化の一途を辿っています。この病気の治療には腸上皮の再生が極めて重要であり、腸上皮を速やかに再生できる治療法の開発が重要な課題となっています。

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

【代表研究者】
東京医科歯科大学 大学院
医歯学総合研究科
教授 渡辺 守



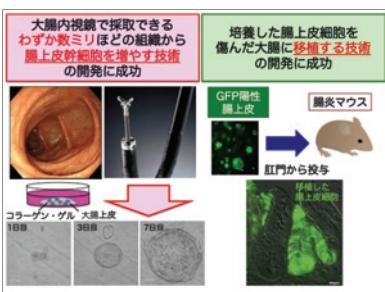
「治りにくい」炎症性腸疾患の治療には「上皮の再生」が重要
治りにくい炎症性腸疾患の患者さんでは腸の上皮が治りきらずに「潰瘍」が残ります。このような潰瘍が残っていると、一度病状が良くなつても直ぐにまた悪くなってしまうことが世界的に示されています。

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

成果と今後の展望について

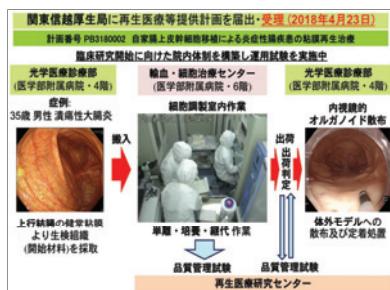
本拠点ではこれまでに 1)内視鏡で得られた僅かな腸組織から腸上皮幹細胞を増やす技術の開発、2)培養した腸上皮を傷んだ大腸に移植する技術の開発に成功しています。これら技術を基に患者さん自身の健康な腸粘膜から僅かな組織を採取し、腸上皮幹細胞を体外で大量に増やし移植する事で、潰瘍を治すだけでなく病気がすぐ悪化してしまう事を防げるのではないかと考えています。

この為1)効率良く安全な腸上皮幹細胞を培養する技術、2)内視鏡を使って腸上皮幹細胞を移植する技術について、より良い技術となるよう開発を進めています。またこれまで得られた技術を活用し、潰瘍性大腸炎を対象とした臨床研究の開始を予定しています。



僅か数ミリの腸組織から腸上皮幹細胞を増やし、傷んだ大腸に移植する技術の開発に成功

腸の上皮は体外に取り出して増やすことは不可能とされてきました。本拠点では腸上皮幹細胞を体外で増やすだけでなく、これを傷んだ大腸に移植して定着させる技術の開発に世界で初めて成功しました。



安全性を確保した、内視鏡による腸上皮幹細胞移植法の実現に向けた研究開発及び臨床研究開始に向けた取り組み
安全性の高い移植用腸上皮幹細胞を十分な量まで増やす、必要な場所まで効率良く安全に送り届けるため、培養法の工夫や新しい内視鏡技術の開発を行い、これを活用した臨床研究の開始を予定しています。

16

令和元年度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

ヒトiPS細胞を用いた慢性腎臓病に対する細胞療法の開発



概要



【代表研究者】
京都大学
iPS細胞研究所
教授 長船 健二

本研究課題では、ヒトiPS細胞から作製した腎臓のもととなる胎児期の腎前駆細胞を慢性腎臓病(CKD)患者に特殊な器具を用いて移植する再生医療の開発を行います。そして、腎臓の障害を治療しCKDの進行を抑制することで、透析療法への導入を遅らせることを目指します。その目標のために、複数種のCKDモデルマウスを開発し、そのマウスにヒトiPS細胞から作製した腎前駆細胞を移植することで治療効果と副作用の有無を検討します。また、その治療効果が生じるメカニズムを解明することと、治療効果をより増強した腎前駆細胞の作製法開発も行います。本研究の成果をもとに数年内のCKD患者への細胞移植の臨床試験開始を目指します。

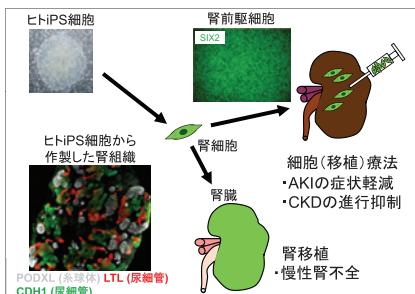


図1. 腎疾患に対する再生医療開発の2つのストラテジー
当研究室では、透析患者さんを助けるためにiPS細胞から移植用の腎臓を作製する研究とCKD患者さんにiPS細胞から作製した腎細胞を移植することによって透析導入を遅らせる細胞療法の開発を研究しています。

成果と今後の展望について

薬剤誘発性に腎尿細管間質が障害されるCKDモデルマウスの作製に一部成功し、現在、そのマウスに対するヒトiPS細胞から作製した腎前駆細胞の移植の治療効果を検討しています。また、糸球体が障害される別のタイプのCKDモデルマウスの開発も併せて進めており、その完成後に複数種のCKDモデルマウスを用いて細胞療法の治療効果を確認します。また、ヒトiPS細胞由来の腎前駆細胞が発揮する治療効果のメカニズムを解明するために、遺伝子発現解析を行っています。今後、腎前駆細胞が產生し治療効果の元になっている因子を同定し、その因子をより多く产生する腎前駆細胞の作製法開発とCKDモデルマウスへの移植を進める予定です。

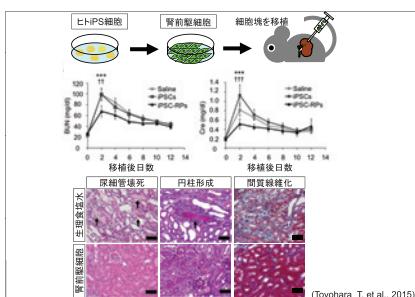


図3. ヒトiPS細胞由来腎前駆細胞の移植は急性腎障害(AKI)において腎障害を軽減する

我々は、以前の研究にてヒトiPS細胞から作製した腎前駆細胞の急性腎障害(AKI)モデルマウスへの移植が血液腎機能検査値と腎組織所見の両者において腎障害を軽減する治療効果があることを見出しました。

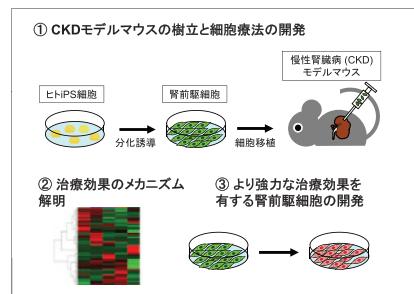


図2. (本研究課題の概要) ヒトiPS細胞を用いた慢性腎臓病(CKD)に対する細胞療法の開発

本研究では、複数のCKDモデルマウスを開発し、ヒトiPS細胞由来腎前駆細胞の細胞療法の治療効果を確認します。また、その治療効果のメカニズムの解明とより強力な治療効果を有する腎前駆細胞を開発します。

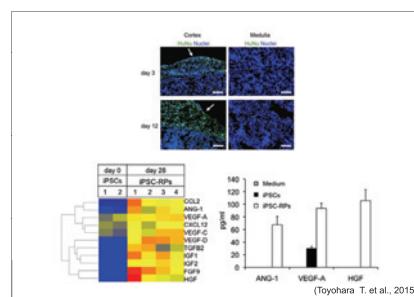


図4. ヒトiPS細胞由来の腎前駆細胞は腎栄養因子を分泌することによって治療効果を発揮する

我々は、以前にヒトiPS細胞由来の腎前駆細胞が腎栄養因子を産生・分泌することで腎疾患に対して治療効果を示すことを見出しました。本研究では、その主体となる因子の同定と作用のメカニズムを明らかにします。

17

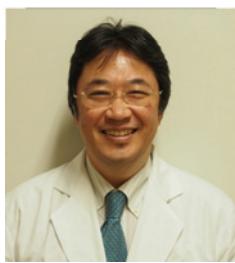
令和元年度AMED再生医療公開シンポジウム

事業名:再生医療実用化研究事業

先天性食道閉鎖症術後的小児を対象とした 自己上皮細胞シートによる再生治療のFIH臨床研究

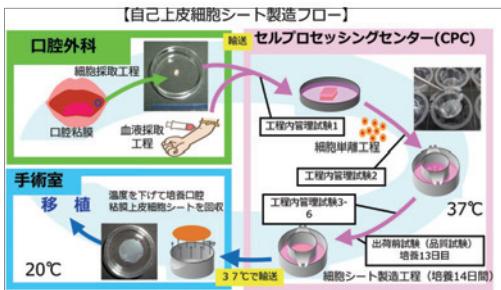
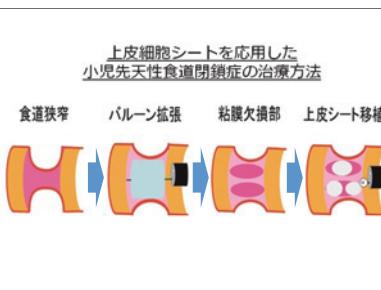
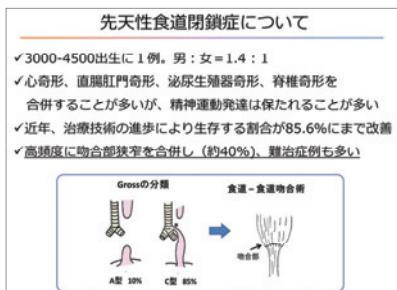


概要



【代表研究者】
国際医療福祉大学
医学部小児外科学
主任教授 渕本 康史

先天性食道閉鎖症は1/3000～4500例の発生頻度で食道が盲端となり閉鎖してしまう疾患です。近年、治療技術の進歩により生存率は飛躍的に改善しましたが、あらたに閉鎖症術後の難治性吻合部食道狭窄が大きな問題となっています。難治性食道狭窄に移行すると頻回のバルーン拡張術が必要となり生活の質が大きく損なわれますので、これを防止するためにステロイド療法などが行われていますが、より効果的で副作用の少ない治療法が求められています。我々は患者様自身の口腔粘膜組織から作製した上皮細胞シートによる術後の難治性食道狭窄を防止する治療法の開発を行っています。



先天性食道閉塞症について
先天性食道閉塞症は食道が盲端となり閉鎖してしまう疾患で、適切な時期に食道の上下を吻合する手術を行いますが、術後に高頻度に吻合部狭窄を合併します

自己上皮細胞シートによる治療法
バルーン拡張術により欠損した部位に培養した上皮細胞シートを移植することにより、欠損した粘膜組織の再生を促進します

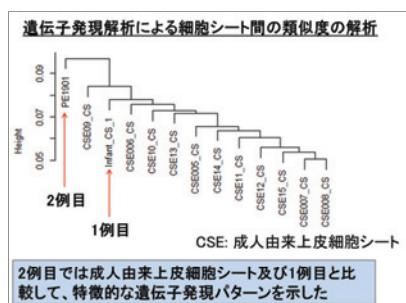
自己上皮細胞シートの製造方法
患者様から予め口腔粘膜組織を採取して CPCで細胞シートを作製します。作製した細胞シートは様々な試験を経て品質をチェックした後に出荷され、患者様に移植されます

成果と今後の展望について

これまでに再生医療安全性確保法に則って、先天性食道閉鎖症術後食道吻合部狭窄への自己由来口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床研究を実施し、2例の患者様への移植を行いました。その中で、今後の医師主導治験に向けた製造法・品質管理法の検討を行いました。また、小児に移植するために適した移植デバイスの開発や、品質管理上重要となる項目の検証を行っております。今後は引き続き臨床研究を実施していくとともに、得られた成果を基にして、医師主導治験を実施するための評価項目、試験デザインなどの治験プロトコールの策定をおこなっていきます。



小児への移植に適した移植デバイスの開発
細胞シート移植する際に使用するデバイスの改良を行い、小児への移植に適した形状・サイズへの変更とそれに付随する試験方法の検討を行っています



小児細胞シートに特徴的な遺伝子の探索
遺伝子発現解析を行い、成人由来と比較して小児由来細胞シートで特徴的な遺伝子を探索しました。さらに解析を進め、品質管理上重要となる遺伝子の探索をすすめています

18

令和元年度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

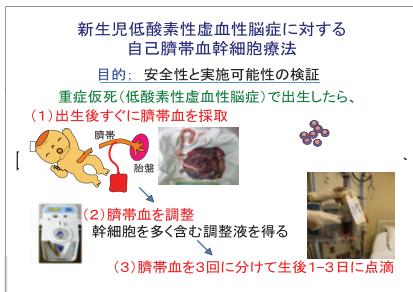
低酸素性虚血性脳症に対する自己臍帯血幹細胞治療に関する研究



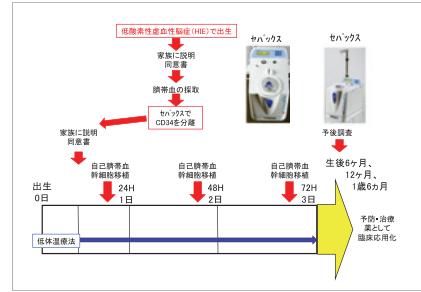
【代表研究者】
大阪市立大学
大学院医学研究科
特任教授 新宅 治夫

概要

脳性麻痺の予防に自己臍帯血幹細胞を用いた再生医療が導入されています。脳性麻痺の主たる原因である新生児低酸素性虚血性脳症(HIE)の治療に低体温療法と同時に自己臍帯血幹細胞を投与し後遺症としての脳性麻痺を予防しようというものです。米国で始められたこの治療法により、HIEが原因で脳性麻痺になる患児が半減したと報告されています。私たちは平成26年度より同様のHIEに対する自己臍帯血幹細胞治療を始め、平成29年度に第1相試験を終了しその安全性を確認しています。令和1年度はこの治療法の実現可能性と効果について、多くの施設に参加を求める企業と協力して自己臍帯血幹細胞治療を実施する計画をすすめています。



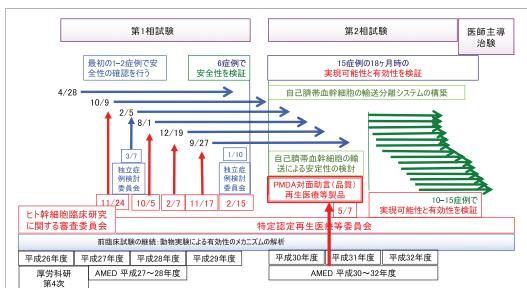
低酸素性虚血性脳症に対する低体温療法の指針に基づき、家族に説明と同意を得て臍帯血を採取します。臍帯血は通常分娩後捨てられてしまう胎盤と臍帯に残った胎児血液で、臍帯を穿刺して無菌的に採取することができます。



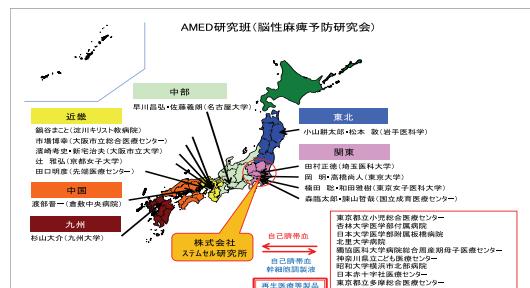
臍帯血(40ml～200ml)は、分離剤の入ったパックで採取しセパレックスを用いて無菌的に臍帯血幹細胞を分離することができます。分離した臍帯血幹細胞を3回に分け低体温療法をしながら3日間経静脈的に投与します。

成果と今後の展望について

仮死で生まれた赤ちゃんの胎盤は産後すぐに捨てられてしまいますが、その本人の胎盤から臍帯血を採取し再生能力のある幹細胞を取り出し濃縮してその赤ちゃんに戻すこの治療法は、これまで効果が充分でなかった脳障害の予防を目的に開発された新しい治療法です。直前まで赤ちゃんの体内を流れていたこれらの細胞は取り出して赤ちゃんに投与しても安全に治療できるため、実際にどれくらい効果があるのか、また日本中いつでもどこでもこの治療が受けられるようになるのかを確認する必要があります。そのため仮死で生まれた赤ちゃんの臍帯血が採れた時に企業(株式会社システムセル研究所)に連絡するだけで臍帯血を輸送し臍帯血幹細胞を取り出し濃縮して再生医療等製品として元の病院に届けてくれるシステムを整備し、24時間以内に治療を開始できるよう関東圏の主な病院と協力して臨床研究を始めています。今後空輸システムを整備して全国で実施できるようにする予定です。



第1相試験で自己臍帯血幹細胞治療の安全性が確認されましたので、第2相試験では協力病院を増やし企業(システムセル研究所)と協力してその実現可能性と有効性を検証します。



赤ちゃんが仮死で生まれると臍帯血を採取し、株式会社システムセル研究所で再生医療等製品として元の病院に輸送し、24時間以内に自己臍帯血幹細胞治療を開始できるように、関東圏の主な病院と協力して臨床研究を始めます。

19

令和元年度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

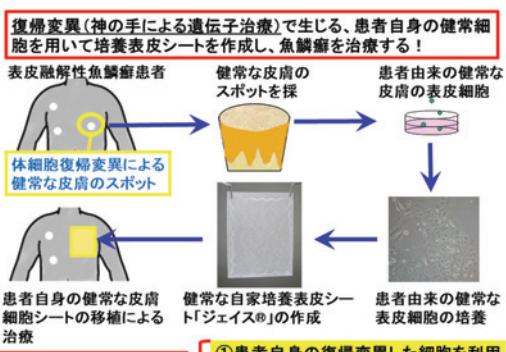
体細胞復帰変異によるモザイク健常皮膚由来の 培養表皮シートを用いた表皮融解性魚鱗癬の治療法開発



【代表研究者】
名古屋大学
大学院医学系研究科
教授 秋山 真志

概要

魚鱗癬は、全身の皮膚が赤くなったり、厚く、硬くなったりする病気ですが、その一型である表皮融解性魚鱗癬は、ケラチン1または10の遺伝子変異により生じます。病因変異を持つ遺伝子に、さらに変異が起こり、遺伝子変異が消失する現象は、「復帰変異」と呼ばれ、まさに「神の手による遺伝子治療」と言えます。表皮融解性魚鱗癬には、この「復帰変異」によるスポット状、線状の健常皮膚を沢山持つ患者さんがいます。私たちは、この健常な皮膚から正常な表皮細胞を採取し、培養表皮細胞シートを作成、それを患者さん自身の魚鱗癬の部位に移植することで、遺伝子操作や他人の細胞を用いることなく、表皮融解性魚鱗癬の根本的な治療を目指します。



表皮融解性魚鱗癬の病因と臨床像

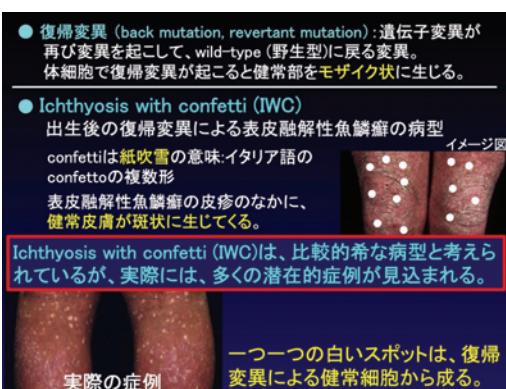
本研究計画の概要

復帰変異によって患者さんに生じた、健常皮膚のスポットから正常細胞を採取し、培養表皮細胞シートを作成、それを患者さん自身の魚鱗癬の部位に移植することで、魚鱗癬を治療します。

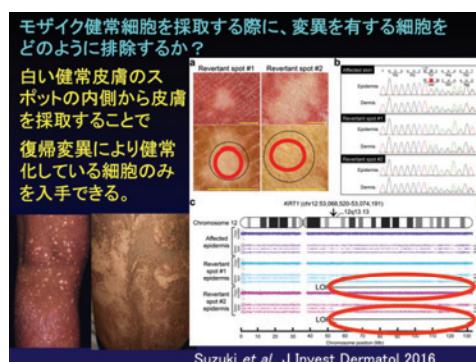
成果と今後の展望について

私たちは、これまで150家系以上の先天性魚鱗癬、魚鱗癬症候群の患者さんを拝見させて頂いてきました。それらの患者さんの中から、今回の研究の対象となる可能性のある患者さんをピックアップし、その中の何人かで、復帰変異による健常皮膚の存在を確認することができました。

今後は、それらの患者さんを対象として、健常皮膚からの細胞を用いた培養表皮シートによる魚鱗癬の臨床治療研究を実施します。今回の研究で治療法が確立すれば、これまで根本的治療法がなかった表皮融解性魚鱗癬の患者さんにとって大きな福音となるばかりでなく、他のタイプの皮膚の遺伝病にもこの治療法の応用が期待できます。



復帰変異と復帰変異による表皮融解性魚鱗癬の病型、
ichthyosis with confettiでは復帰変異により病因変異が消失した
皮膚の細胞から紙吹雪状に健常皮膚が生じます。



白い健常皮膚のスポットは健常な細胞からできています。
患者さんに生じた白い健常皮膚は、復帰変異により病因遺伝子変異を持たなくなった細胞からできています。右下の二つの赤い楕円は健常スポットの細胞では遺伝子変異が消失していることを示しています。

20

令和元年度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

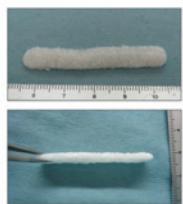
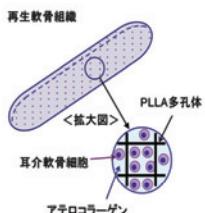


長期保存型3次元再生皮下軟骨の医師主導治験の実施



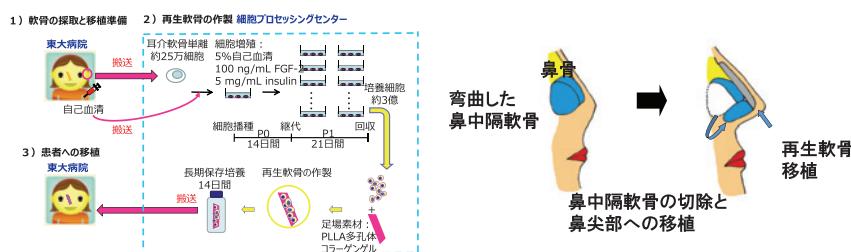
【代表研究者】

【代表研究者】
東京大学
医学部附属病院
教授 星 和人



概要

われわれは、耳の軟骨組織から効率よく細胞を増殖する方法を確立し、足場素材と組み合わせて、十分な強度と3次元形態を有する3次元再生軟骨を作製する技術を開発しました。東大病院で臨床導入を行い、口唇口蓋裂を有する患者さん3名の鼻変形の修正に応用しました。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でも使用できるようにしました。本研究では、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ています。平成28年に2名の患者さんに移植し、術後3年の平成31年3月まで安全性や有効性の評価を行いました。今後は製品化を目指していきます。



インプラント型再生軟骨

インプラント型再生軟骨は、培養耳介軟骨細胞をPLLA多孔体に投与して作製します。細胞が多孔体から漏れ出さないように、アテロコラーゲンを粘剤として使用します。長さ5cm、幅6mm、高さ3mmのドーム状をしています。

インプラント型再生軟骨の作製手順

患者さんから約0.1gの耳介軟骨を採取し、細胞プロセッシングセンターに搬送します。軟骨細胞を単離した後、自己血清、FGF-2、インスリンを添加して培養します。増殖させた細胞を回収し、足場素材に投与して再生軟骨を作製します。

インプラント型再生軟骨の移植

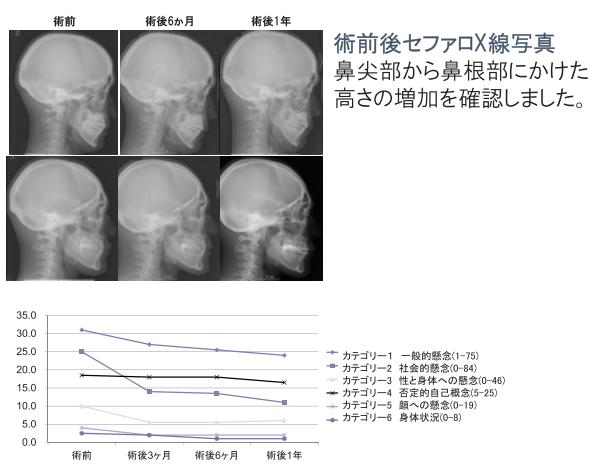
インプラント型再生軟骨を、口唇口蓋裂の患者さんの鼻変形の治療に応用しました。いずれの症例も軟骨細胞の増殖は良好で、規定どおりの再生軟骨が作製できました。

成果と今後の展望について

長期保存型再生軟骨の安全性と有効性を確認することを目的に、治験プロトコールに基づき、移植後の評価を行いました。有効性評価項目の頭部X線規格写真計測での鼻尖部から鼻根部にかけた高さは、2名の患者とも術前と比べて術後3ヶ月で増加し、術後3年まで増加している状態が維持されていました。2019年3月で術後3年の経過観察が終了し、治験データの確認、データクリーニング、統計解析などを行い、総括報告書を作成しました。平成28年度から企業治験も開始されており、製品化を目指しています。

治験プロトコール

治験プロトコルに則り術後3年まで経過観察を行い、安全性と有効性に関するデータを蓄積しました。



DAS59による顔面の整容的満足度
患者さんにアンケート調査を行い、整容的な満足度を評価しました。

21

令和元年度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

中耳真珠腫および癒着性中耳炎に対する自己由来 鼻腔粘膜細胞シート移植による医師主導治験



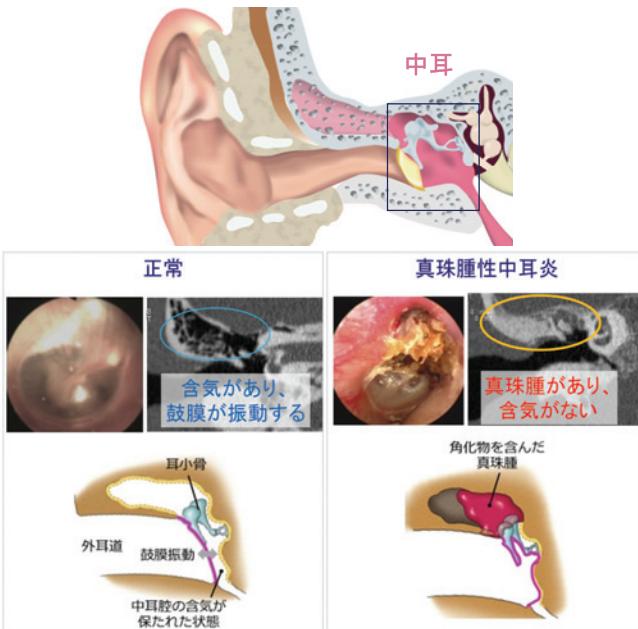
【代表研究者】
東京慈恵会医科大学
医学部
教授 小島 博己

概要

癒着性中耳炎や真珠腫性中耳炎は、難聴をもたらし、めまい、顔面神経麻痺、髄膜炎などを引き起こす場合もあります。根本治療は鼓室形成術と呼ばれる手術ですが、病変の除去に伴って中耳の生理的作用に重要な中耳粘膜にも損傷を与えるため、再発を繰り返す場合が少なくありません。

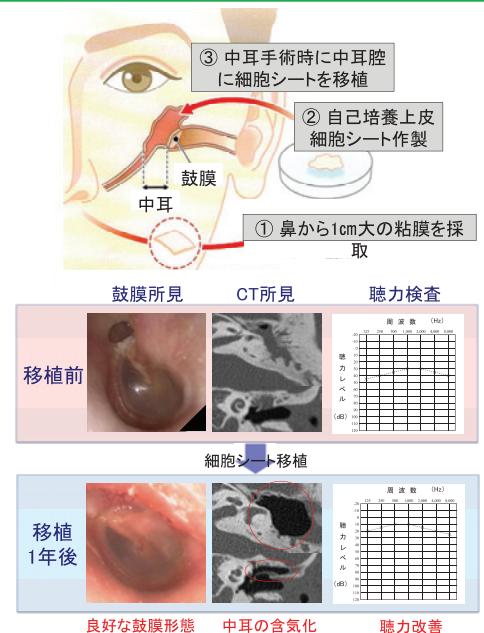
我々は、中耳粘膜を再生させて術後経過を改善することを目的として、自己鼻腔粘膜上皮細胞シートを移植する再生治療を考案し、癒着性中耳炎や真珠腫性中耳炎の手術において高い効果を示すことを確認してきました。

正常の耳の構造と中耳疾患の概略図



ポスター集

本プロジェクトの概略図



中耳粘膜は含気を促して鼓膜が振動できる状態を維持しますが、癒着性中耳炎や真珠腫性中耳炎は鼓室形成術を行っても、中耳粘膜が早期に再生されず、再発が少なくなったため難治性中耳炎と位置づけられています。

鼻腔粘膜を培養して細胞シートを作製し、鼓室形成術の際に移植する臨床研究を15例実施しました。中耳の含気が再生し、聴力が改善される結果が得られています(Yamamoto K, et al. 2017より改変)。

成果と今後の展望について

本研究では、2021年1月から医師主導治験を開始させるために、非臨床安全性試験および治験体制整備を進めています。耳鼻咽喉科初の再生医療等製品を早期に実用化させて、多くの難治性中耳炎患者の救済を目指しています。

2021年1月～ 医師主導治験（東京慈恵会医科大学 耳鼻咽喉科）



22

令和元年度AMED再生医療公開シンポジウム

事業名:再生医療・遺伝子治療の产业化に向けた基盤技術開発事業

MNC-QQ細胞を用いた重症下肢虚血に対するグローバルな再生医療等製品の研究開発

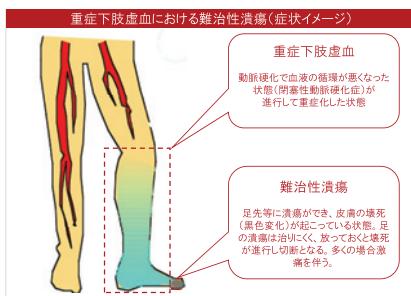


【代表研究者】
株式会社リイエル
代表取締役CEO
吉田 裕明

概要

重症下肢虚血における難治性潰瘍は治療に難渋し、世界中の糖尿病患者の一定数が足における潰瘍を発症し、重症化すると下腿切断に至ります。この重症下肢虚血に対する根治療法は未だに無く、患者のQOL、医療費負担、社会復帰にとって下肢切断の有無は大きな分岐点であるため、潰瘍を改善する確実かつ有効な治療法の確立が急務となっています。

我々は、世界で初めて「少量の血液」から「強力な血管再生作用および創傷治癒作用を有する細胞集団」を1週間で治療に十分な量を製造し移植できる技術である「無血清生体外培養増幅法; MNC-QQ法」を用いて重症下肢虚血に対する再生医療等製品の展開を目指しています。



重症下肢虚血における難治性潰瘍

重症下肢虚血における難治性潰瘍は既存の治療では治癒困難であり、多くの場合下肢切断となり、日本ではおよそ50万人から100万人存在すると推定



再生医療等製品として開発し、
安全でリーズナブルな根治療法を提供

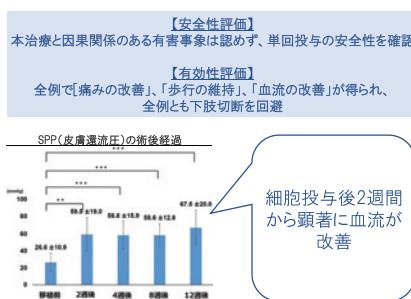
無血清生体外培養増幅法; MNC-QQ法

患者から100~200mLの血液を採血し、その血液の中に存在する強力な血管再生作用および創傷治癒作用を有する細胞集団1週間で治療に十分な量を製造し、移植する技術

成果と今後の展望について

2015年度から2017年度にAMED再生医療実用化研究事業の下、順天堂大学(形成外科学講座 血管組織再生医療研究室/田中里佳准教授)で実施されたMNC-QQ細胞を用いた難治性四肢潰瘍患者を対象とした臨床研究では、MNC-QQ細胞をヒトに投与することの安全性を立証し、一定の有効性を確認しました。

現在はこの技術・治療方法を重症下肢虚血に対する再生医療等製品として日本のみならずグローバルで展開するために、治験で必要となる細胞集団の規格化、動物での試験等を行い、2020年度中に「重症下肢虚血に対する再生医療等製品」の治験届を日本で提出することを目指して活動しています。



難治性四肢潰瘍患者を対象とした臨床研究結果
難治性四肢潰瘍患者を対象とした臨床研究として10症例への投与を行い、MNC-QQ細胞投与との因果関係のある有害事象は認めず、単回投与の安全性を確認し、血流の改善等の有効性も確認

| 開発項目 | 2018年度 (2018年10月~2019年3月) | 2019年度 (2019年4月~2020年3月) | 2020年度 (2020年4月~2021年3月) |
|---------------------|------------------------------|---|-----------------------------|
| 細胞製造 (細胞集団の規格化等) | 細胞集団規格最終化 | 安全性確認 治験薬製造準備 | |
| 非臨床試験 (動物実験、等) | 薬理試験(投与方法検討) | 一般毒性試験(GLP) 造腫瘍性試験(GLP) | |
| 治験準備 | 臨床研究(投与方法等検討) | 治験プロトコール作成 | |
| 規制対応 (日本、米国) | | ▲米国FDAとのミーティング ▲日本PMDAとのミーティング ▲日本での治験届提出 | |

日本での治験届提出までのスケジュール
細胞製造の準備、非臨床試験、治験準備、及び規制対応を行い、2020年度末までに「重症下肢虚血に対する再生医療等製品」の治験届を日本で提出予定

23

令和元年度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

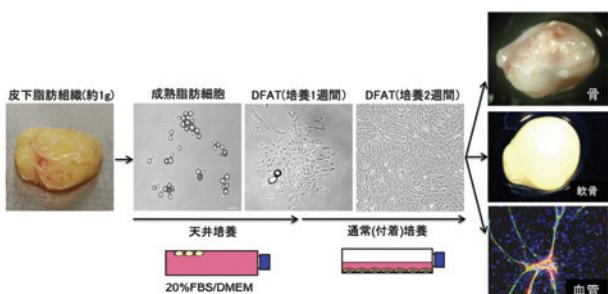
重症下肢虚血に対する脱分化脂肪細胞(DFAT) を用いた細胞治療の実用化



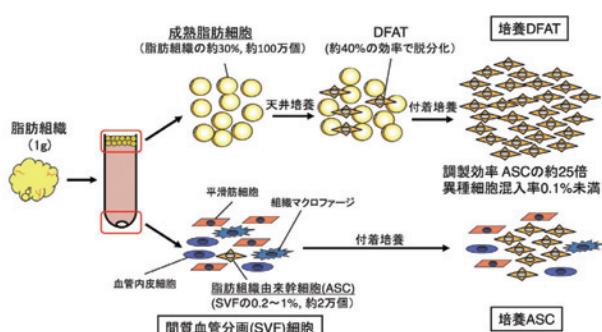
【代表研究者】
日本大学
医学部
教授 松本 太郎

概要

間葉系幹細胞(MSC)は患者の体から採取・培養後、安全に移植できるため、様々な疾患に対して臨床試験が行われています。一方、MSCは不均一な細胞集団で、その品質は個体差が大きいことが指摘されています。このため患者を選ばず均質で安定した品質のMSCを製造する技術が望まれています。「脱分化脂肪細胞(DFAT, ディーファット)」は、脂肪細胞を天井培養という方法で培養することにより得られるMSCと同等の多能性をもつ細胞です。DFATは少量の脂肪組織から均質なMSC様細胞を大量に作れることから、実用性の高い治療用細胞として期待できます。本事業では、足の血流が悪くしばしば足切断に至る「重症下肢虚血」に対するDFAT細胞治療の臨床応用を目指します。



脱分化脂肪細胞 (dedifferentiated fat cells: DFAT)
脂肪組織から単離した成熟脂肪細胞を天井培養という方法で約1週間培養することにより、脂肪滴をもたない間葉系幹細胞(MSC)に類似した多分化能をもつ細胞を誘導できる

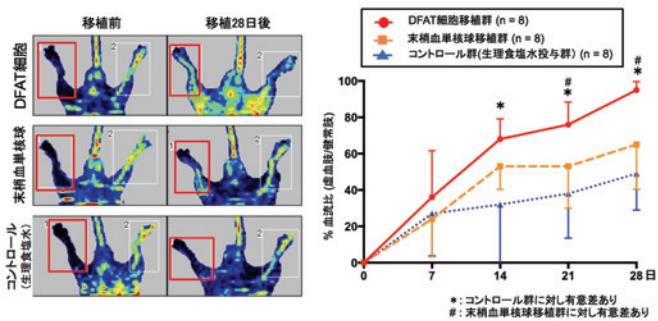


治療用細胞としてのDFATの利点

脂肪組織の間葉系幹細胞(ASC)に比べ、DFATは①少量(約1g)の脂肪組織から高い効率で調製できる、②培養早期から均質な細胞が得られる、③患者の年齢や基礎疾患に影響されず大量に作成できるといった利点がある

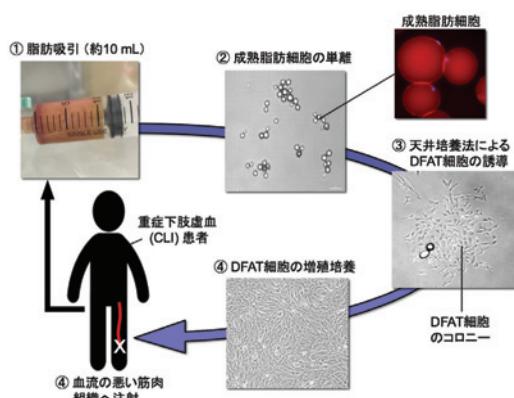
成果と今後の展望について

DFATは血管を作り出す作用をもつ液性因子を豊富に分泌するとともに血管構成細胞へ直接分化することにより、安定した高い血管新生能を示します。本事業では、重症下肢虚血患者を対象として自家DFATを用いた血管再生細胞治療の世界初の臨床研究を開始します。本研究成果は患者の年齢や基礎疾患に影響されず、低コストで実用性の高い血管再生細胞治療の普及に寄与することが予想されます。さらに現在先行しているMSCを用いた細胞治療の大部分をより安全・安価なものとして普遍的に発展させることができると考えています。



DFATの血流改善作用

下肢の血流を遮断したマウスを用いた実験では、DFATを移植したマウスは、末梢血単核球や生理食塩水を投与したマウスに比べ、有意に血流を改善することが明らかになった



DFATを用いた細胞治療の概要

閉塞性動脈硬化症(ASO)に起因する重症下肢虚血患者から約10 mLの吸引脂肪組織を採取し、これを原料にDFATを誘導し、培養して増やした後、患者の血流の悪い足の筋肉内に注射する

24

令和元年度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

- 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
- パーキンソン病に対するヒトiPS細胞由来ドパミン神経前駆細胞の細胞移植による安全性及び有効性を検討する臨床試験(治験)に関する研究

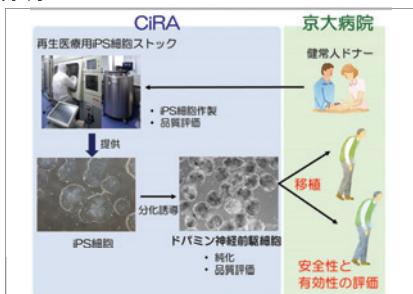


概要

本課題では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。病気が軽い場合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ドパミン神経細胞が必要だからです。

ドパミン神経細胞を移植することによって、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ます。実用化に向けて、健康な人から作製したiPS細胞ストックを使って臨床試験(治験)を行い、移植細胞の安全性と有効性を検証します。



対象疾患：パーキンソン病

主な選択基準：

- 1) パーキンソン病である
- 2) 薬物での症状コントロールが不良である
- 3) 同意取得時の年齢が50歳以上70歳未満である
- 4) 罹病期間が5年以上である
- 5) オン時のHoehn&Yale重症度分類がstage I～III
- 6) オフ時のHoehn&Yale重症度分類がstage III～V
- 7) 投薬中止後のL-Dopa反応性が30%以上である



主な除外基準：

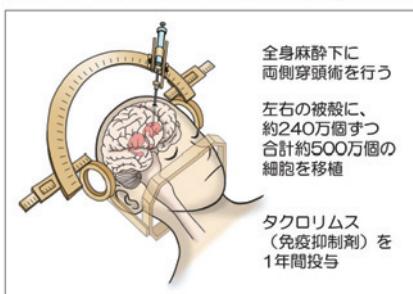
- 1) 精神疾患や認知症、重篤な合併症がある
- 2) パーキンソン病に対する外科治療を受けている

治験対象となる患者の主な適格基準

病気の初期は薬物治療が良く奏功するので細胞移植の対象にはなりません。逆に重症すぎても移植細胞から產生されるドパミンに反応しにくいので効果が期待できません。薬物での症状コントロールが悪くなってきた患者さんを主な対象にしています。

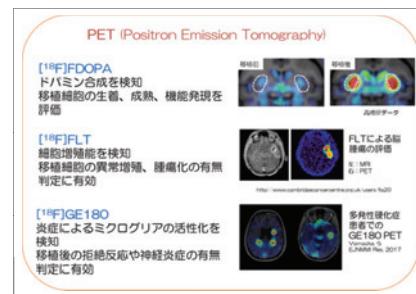
成果と今後の展望について

これまで、ヒトES細胞やヒトiPS細胞を用いて、ドパミン神経前駆細胞を高純度で作製する方法を開発しました。さらに、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年間の観察で、十分な病態改善効果と画像診断や組織学的評価による安全性を確認しました。さらに、実際に患者さんに移植する臨床用iPS細胞を用いて、ドパミン神経前駆細胞の安全性と有効性を実証し、規制当局および京都大学から治験開始の承諾を得ました(再生医療実現拠点ネットワークプログラム)。これらの成果に基づき、平成30年8月に京大病院で医師主導治験を開始し、10月に第1例目の細胞移植手術を行いました。1例目は片側のみに移植し、半年間の経過観測で腫瘍形成など重篤な有害事象がみとめられなかったので、令和元年6月に対側の手術を実施しました。令和元年度中に3例目までの手術(2例目以降は両側)を無事に行うことができました(再生医療実用化研究事業)。



定位的脳手術による細胞移植

細胞はドパミンを必要とする「被殻」という部位に、細い針を通して注入します。その際、CT, MRI画像を参考にして刺入経路を正確に計算します。免疫反応による拒絶反応が起こりえるので、免疫抑制剤を1年間投与し、その後漸減、中止します。



PETによる移植細胞・免疫反応の評価

ドパミン神経としての機能を客観的に評価するためにFDOPA-PETを行います。また、移植細胞の増殖、ホスト脳の免疫反応の評価のために、それぞれFLT, GE180を用いたPETも行います。

25

令和元年度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細胞由来神経前駆細胞を用いた脊髄損傷・脳梗塞の再生医療

事業名:再生医療実用化研究事業

脊髄再生治療に付随するリハビリテーション治療の構築に関する研究



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。これまで私たちは、iPS細胞由来神経前駆細胞 (iPS-NSPC) の移植による脊髄再生医療の実用化を目指して基礎および橋渡し研究を行ってきました。

再生医療実現拠点ネットワークプログラムでは、亜急性期(受傷後2~4週)脊髄損傷の基礎研究を完了後、慢性期不全脊髄損傷や亜急性期脳梗塞に対する臨床研究の開始に向けて研究を継続しています(図1)。

再生医療実用化研究事業では、亜急性期脊髄損傷患者さんを対象とした臨床研究を実施予定です。また、慢性期損傷においては、細胞移植単独では、十分な機能回復が得られないことから(図2)、移植後の先進的リハビリテーション治療プロトコール案の作成に取り組んでいます。



【代表研究者】
慶應義塾大学
医学部
教授 岡野 栄之

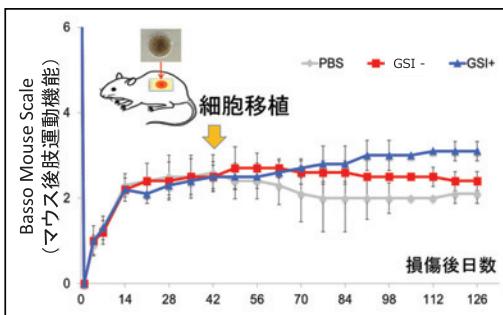


図1. マウス慢性期モデルへのヒトiPS-NSPC移植
ヒトiPS-NSPCを慢性期損傷脊髄に移植したところ、ガンマセクレターゼ阻害薬処理群(GSI+)で後肢運動機能の改善を認めました。(Okubo T, et al. 2018)

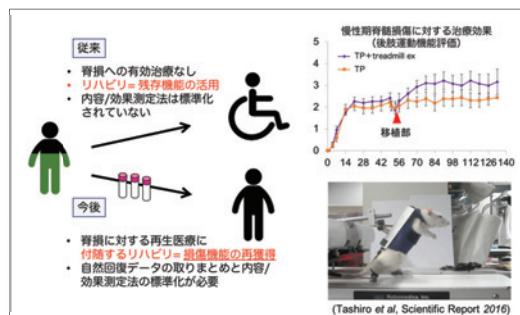


図2. 脊髄再生医療におけるリハビリテーション

治療の必要性

慢性期脊髄損傷モデルにおける検討においては、細胞移植と並行してリハビリテーション治療も実施予定です。

成果と今後の展望について

再生医療実用化研究事業では、亜急性期脊髄損傷に対する臨床研究に向けて、CiRAから提供を受けたiPS細胞から移植用iPS-NSPCを製造し、最終品質評価を行っています(図3)。また、先進的リハビリテーション治療の効果に関する情報収集も行なっています(図4)。これらの成果と拠点ネットワークにおける基礎検討の結果を総合することで、次のステージとして、慢性期損傷患者さんに対して最適なヒトiPS-NPC移植を実現化することを目指しています。

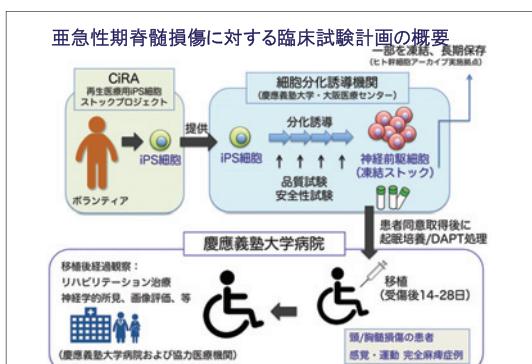


図3. 臨床研究計画の概要
ヒトにおける初めての臨床試験である為、安全性を主要評価項目、有効性を副次評価項目として、移植後1年間の経過観察を行う計画である。

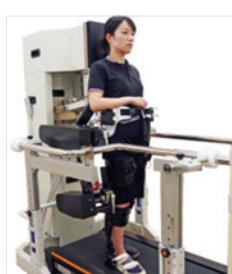


図4. 脊髄損傷リハビリテーションの先進機器

複数の大学・脊髄損傷専門治療機関と協力し、脊髄損傷に対するリハビリテーション治療内容や評価方法に関する標準的プロトコール案の検討を行うと同時に、それらの治療の効果に関するデータ収集も実施しています。
(左)Akita Trainer、(右)ロボットスーツHAL

26

令和元年度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

脳梗塞急性期患者を対象とした自家BMSC脳内投与による再生治療の第1相試験(RAINBOW研究)



【代表研究者】

北海道大学
医学部
名誉教授
寶金清博

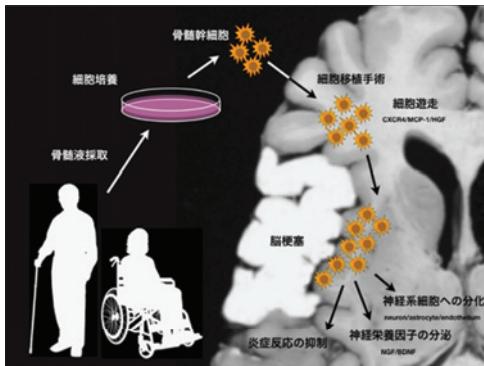


【QRコード】

治験責任医師 川嶋ホームページ
脳・脊髄の再生医療に関する
最新情報を載せています

概要

- 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、死亡(原因4位)だけでなく、寝たきり(原因1位)、麻痺などの後遺症を生じる恐ろしい病気です。
- 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本人から採取・培養した骨髓間質細胞(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、臨床研究番号 UMIN000026130)をしています。



骨髓間質細胞の作用機序

幹細胞の効果のメカニズムとして、2つが考えられます
 「細胞分化」：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
 「保護効果」栄養因子分泌や炎症反応を抑えて、痛んだ神経を保護する



医師主導治験

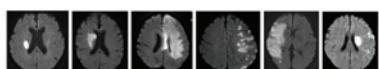
脳梗塞急性期の患者さんから骨髓幹細胞(自家)を取り出し、体外で培養して、手術で脳の損傷部位周囲に戻す方法の安全性を検討する治験(第1相治験)を開始しています。

成果と今後の展望について

- 予定していた7例の患者さん全員に対して、ご本人さんから取得して培養した幹細胞を脳内に投与しました。試験途中ですが、現在まで安全性に問題なく、歩行機能の回復などの麻痺の改善が得られています。2021年末までにすべての効果判定が終了する予定です。
- 本治験(第1相)で安全性が確認された後、早期に第2相(患者数を増やして効果を検証)を開始する予定です。その際には、低コスト化(自動培養装置の開発)・低侵襲(より安全な器具の開発)などの新たな方法を導入する予定です。2023年度から治験、2026年に厚労省による保険承認を目指しています。

治験の成績(解析途中)

亜急性期に対して第1相試験が進行中(安全性に問題なし)

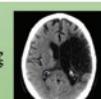


6例目までの途中経過

治療後半年以上経過した重症脳梗塞患者6名のうち、5名が自力での歩行が回復しています。麻痺や日常生活のスコアも改善しています。

他の中枢神経疾患への応用

脳梗塞



第1相試験中
2023年より第2相(慢性期)を予定



第1相試験の非臨床試験進行中
(細胞足場材)

脊髄損傷(慢性期)



第1相試験に向けた基礎研究進行中
(細胞シート)



認知症
低酸素脳症

基礎研究が進行中



神経再生治療の未来

慢性期に着目しています。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。

27

令和元年度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

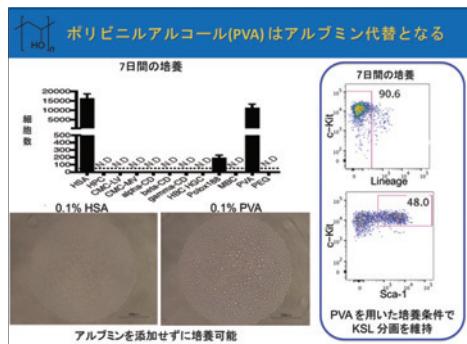
生体外におけるヒトiPS細胞由来造血幹細胞の 増幅技術開発



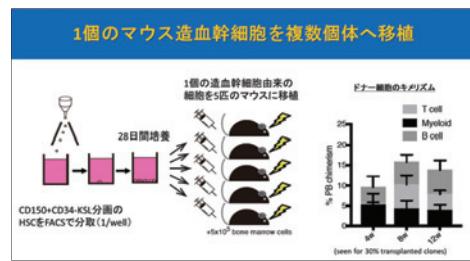
【代表研究者】
東京大学
医科学研究所
特任准教授
山崎 聰

概要

造血幹細胞は、全血液細胞を一生涯にわたり供給することができる組織幹細胞の1つです。この造血幹細胞は、血液疾患を根治する際の骨髄移植(造血幹細胞移植)には欠かせない細胞であり、ドナーからの供給が非常に重要だと考えられています。しかし、高齢化社会によるドナーの減少により、骨髄バンクや臍帯血バンクの補助的なシステムの構築が課題となっています。我々の研究チームでは、白血病を含む血液/免疫疾患患者へ応用を目指して、造血幹細胞を生体外で増やす技術開発を進めています。



通常の培養で使用する高価なウシ血清成分やアルブミンの代わりに液体のりの主成分であるポリビニルアルコール(PVA)を用いることで、細胞老化を抑制した造血幹細胞の増幅が可能になりました。



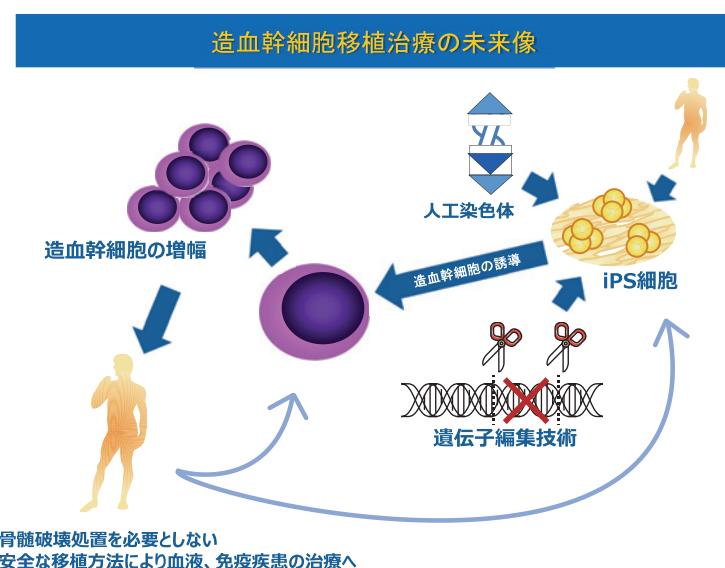
マウス造血幹細胞を用いた実験により、1個の造血幹細胞を得ることができれば複数の個体へ造血幹細胞移植が可能であることがわかりました。

成果と今後の展望について

本研究チームは、マウスの造血幹細胞を用いた研究から液体のりの主成分であるPVAを用いることで、造血幹細胞の長期培養系における増幅に成功しました。また、これらの培養系はヒト造血幹細胞においても応用できる可能性が示されました。本発見は、ヒト造血幹細胞にも応用可能であると期待され、主に小児の血液疾患に対する移植処置の合併症リスクを軽減した安全な造血幹細胞移植の提供、幹細胞治療や再生医療への応用や医療コストの軽減が期待されます。

以上の成果は、白血病を含む血液疾患への次世代幹細胞治療の道を開くとともに、幹細胞分野の基礎研究にも大いに貢献するものと期待されます。

PVAは日常的に用いられている安価な化学物質であり、かつ医薬品製造グレードの製品が容易に入手できることから、幹細胞治療へのコスト削減にも大いに貢献するものと期待されます。



28

令和元年度AMED再生医療公開シンポジウム

事業名:再生医療・遺伝子治療の产业化に向けた基盤技術開発事業

加工ヒト脂肪細胞の代謝・機能を保持・安定化させる移植用製剤と輸送システムの確立



【代表研究者】
セルジェンテック(株)
代表取締役社長
麻生 雅是

概要

GMAC(ジーマック)とは?

治療困難な病気に、体内でタンパク質が不足または欠損するために起こる病気、例えば糖尿病や血友病などがあり、それらの症状改善を目的としてインスリンや血を固めるタンパク質や酵素を補充する酵素・タンパク質補充療法があります。GMACとは、患者さんの脂肪細胞に治療用のタンパク質を作る遺伝子を入れます。GMACは、体内に移植後、そのタンパク質を長期に亘り補充する“くすりいらず”的のくすりを実現し、患者さんのQOL(生活の質)を向上させます。GMACは、加工した脂肪細胞で、冷所保存で、高品質を長期に保つことが望まれます。本研究開発では、GMACを製造してから数日間にわたり品質が保たれ、患者さんへの移植の便宜性を高めた、医療現場の立場に立った、GMAC製剤の開発を目指します。

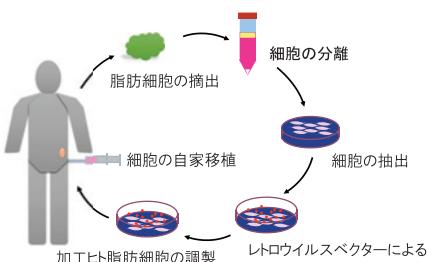


図1 GMACの製造

患者さんから脂肪組織を取りだし、特殊な培養法(天井培養)で脂肪細胞を分離、培養します。治療用タンパク質を作る遺伝子をのせたレトロウイルスベクターを用いて、当該細胞へこの遺伝子を導入し、治療用のタンパク質を発現する細胞を作ります。得られた細胞を必要数まで培養し、患者さんへ移植します。

成果と今後の展望について

当社は、現在、善玉コレステロール(HDL)の働きに必要な酵素(LCAT)が欠損した家族性LCAT欠損症(FLD)を治療するための、LCAT分泌する加工ヒト脂肪細胞医薬品の実用化に向けた研究開発を行っています。再生医療等の安全性の確保等に関する法律の下、FLD患者さんを対象とした第一種再生医療等臨床研究が進められており、本細胞の安全性と効果がみられています。現在、細胞医薬品としての早期承認を目指し、FLD患者さんを対象とする臨床試験(医師主導治験)の準備を進めています。今後、新規GMACとその開発過程で得られた技術を現行のGMACへ適用すべく規制当局と検討する予定です。新規GMACは、GMACの利便性を高め、製造費を含む医療費を抑えるのみでなく、他の難治性希少疾患の治療に向けた再生医療等製品へ広く応用できます。また、再生医療等製品の保存や輸送における汎用性の高い技術としても期待できます。

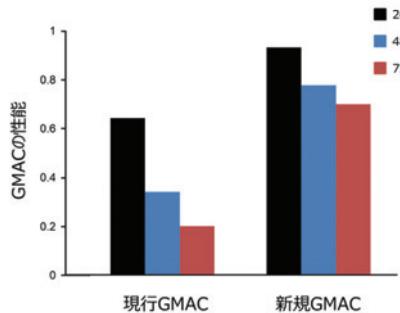


図3 GMAC保存製剤:現行と新規技術の比較

現行GMACと比較して、新規GMACの性能が向上しました。(製造直後のGMACの性能を1としています。)

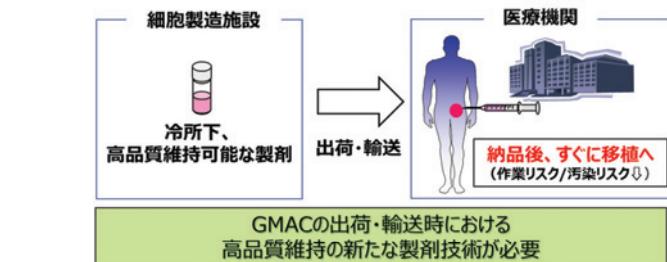


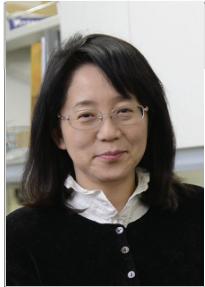
図2 GMACの出荷・輸送における課題

既存の細胞製剤は短時間は性能を確保できるものの、長時間輸送には適しません。細胞製剤を凍結する場合、即使用できず、汚染などの解凍作業リスクが高まります。また細胞の損失分を見込んで製造しなくてはなりません。このため新たな製剤技術が必要となります。



図4 GMACを世界の多くの難病の患者様へ

新規GMACはいつでもすぐに移植できる細胞医薬品として機能することが示されました。本成果は、その他の様々な疾患に対する治療に適用できます。



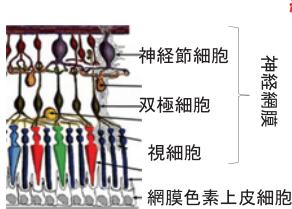
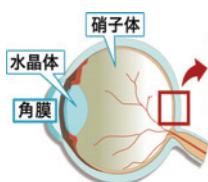
【代表研究者】
理化学研究所
網膜再生医療研究開発プロジェクト
+

神戸アイセンター病院
高橋 政代

概要

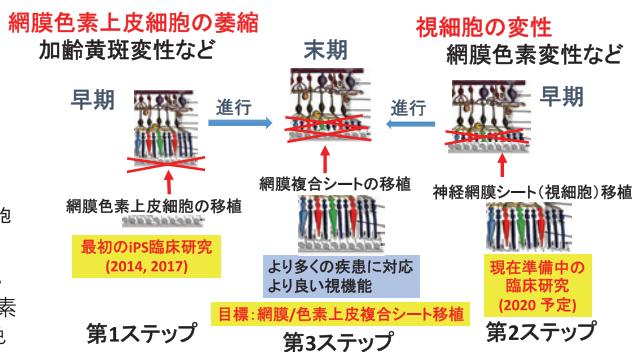
失われた網膜機能の再生。それが我々の目標です。

神経網膜(視細胞)と網膜色素上皮細胞は、視機能を司る重要な組織であり、しばしば視力障害の原因となる部分であり、十分に視機能が働くためには両方が必要です。私達はiPS細胞から網膜色素上皮(RPE)細胞や神経網膜シート(視細胞)を作成し、まずは網膜色素上皮(RPE)細胞の移植治療から臨床研究を開始、現在は神経網膜シートの臨床研究を始めようとしています。将来はより多くの疾患に対応していくために、これらの複合網膜シートや、形や大きさを変えた移植片の用意を可能にして、より良い視機能改善を目指していきます。



網膜の構造

網膜は眼の底にある組織で、詳しく見ると、神経細胞が重層して並んでいる神経網膜とその裏打ちをするように網膜色素上皮細胞があり、網膜色素上皮細胞は神經網膜の視細胞の機能を支える大切な組織です。網膜色素変性は視細胞がなくなっていく病気ですが、加齢黄斑変性では網膜色素上皮細胞の萎縮が視細胞の機能障害につながります。またいずれの病気でも、進行していくと、視細胞、網膜色素上皮細胞、両方が変性てきて、視機能の改善には両方再建することが大切になってきます。

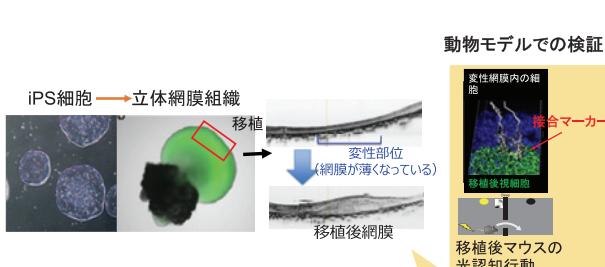


網膜疾患の治療選択

私たちは、まずは加齢黄斑変性を代表とする、網膜色素上皮の病気にまずiPS細胞由來の網膜色素上皮細胞移植を行い、現在は視細胞が変性する網膜色素変性に対し、視細胞を主体とする神経網膜シートの移植を2020年に実施予定です。次にはそれぞれを改良しつつ複合シートを用いてより良い視機能回復を目指します。

成果と今後の展望について

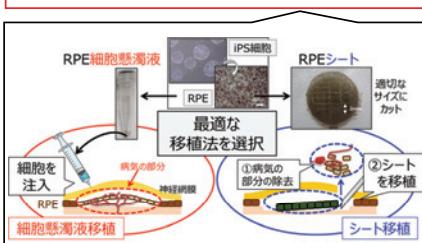
網膜色素上皮細胞の移植はこれまでの2つの臨床研究からほぼ安全性は確認され、今後はどのような病気で効果が得られるか、対象とする病気の範囲を広げて、多施設臨床研究で検討していく予定です。移植の形も、病状に応じて、シートであったり懸濁液であったり、適した形に調整していく予定です。神経網膜シートの移植についてはこれまでに動物モデルを用いて移植後の光に対する神経の反応や移植後動物の行動パターンで有効性を検証してきましたが、ヒトでの臨床研究で安全性を確認しつつ、より効果の高い移植用シートの開発も進めています。



iPS由来網膜シートの移植と機能検証

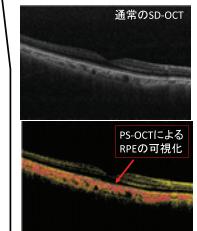
これまでにESやiPS細胞由來の網膜シートを網膜変性モデルの動物に移植し、移植した視細胞の生着と成熟、ホストの神経細胞との接合、移植後の光に対する反応などを調べています。

どのような病気で効果が得られるか？



新しい評価方法

偏光感受型OCT (PS-OCT)



iPS由来色素上皮細胞の移植

次の臨床研究では、どのような病気で効果が得られるか？を対象とする病気の範囲を広げて、多施設臨床研究で検討していく予定です。移植の形も、病状に応じて、シートであったり懸濁液であったり、適した形に調整し、画像等を用いた新しい評価方法の準備も進めています。

30

令和元年度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



概要

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。

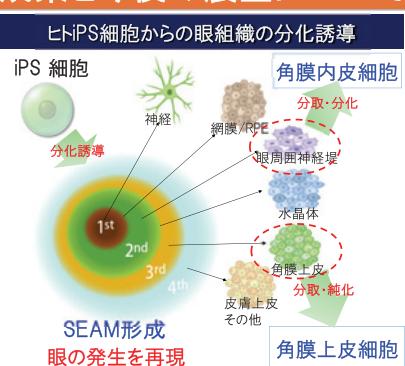
(目的) ヒトiPS細胞から角膜上皮細胞シートおよび角膜内皮細胞を作製します。

(研究概要) ヒトiPS細胞から移植可能なヒト培養角膜上皮細胞シートの作製、また同時に培養角膜内皮細胞への分化誘導法の開発を行います。

(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。

成果と今後の展望について

目標 他家iPS細胞由来角膜上皮細胞シート/角膜内皮細胞移植のFirst-in-human の開始



他家HLAホモドナー由来医療用iPS細胞ストックを元に製造した角膜上皮細胞シートを、HLA適合・不適合の患者への移植を計画しています。これまでに2症例の移植を行い、経過観察を進めています。3年間の臨床研究で全4症例の移植と評価を実施します。角膜内皮についても、R2年度内の申請に向けて非臨床試験データ収集を進めており、早期の臨床研究開始を目指しています。

事業名：再生医療実現拠点ネットワークプログラム

●協調的眼細胞誘導法による眼腺組織作製と再生治療法開発



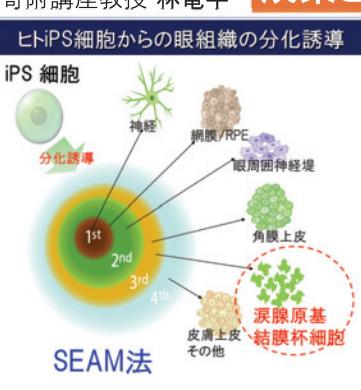
概要

シェーグレン症候群、移植片対宿主病、角膜上皮幹細胞疲弊症などの重症ドライアイ疾患では、涙腺や杯細胞の機能障害に起因した、目の乾燥、視機能異常などが引き起こされるQOL不良な疾患ですが、根治的治療法はありません。本事業では、iPS細胞を用いて腺機能(涙液、ムチン産生能)再生のための技術開発に取り組んでいます。

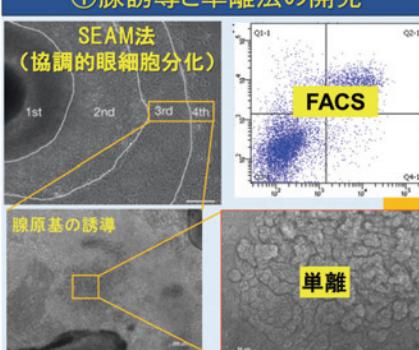
(目的) ヒトiPS細胞から機能的な涙腺、杯細胞を作製および移植技術を開発します。

(成果) ヒトiPS細胞より涙腺原基の誘導、さらに単離した原基を用いて3次元涙腺組織の作製に成功しました。同じく、杯細胞を含む結膜上皮の分化誘導に成功しました。

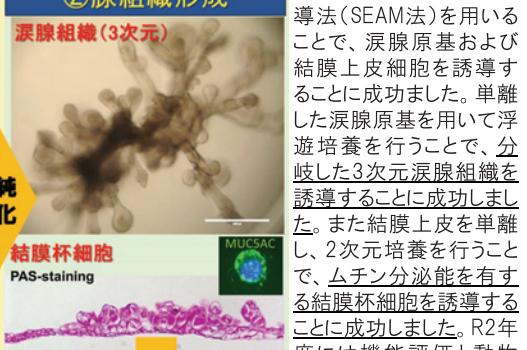
成果と今後の展望について



①腺誘導と単離法の開発



②腺組織形成



SEAM法を用いたヒトiPS細胞からの涙腺原基と結膜杯細胞の分化誘導とその単離

ヒトiPS細胞から眼細胞誘導法(SEAM法)を用いることで、涙腺原基および結膜上皮細胞を誘導することに成功ました。単離した涙腺原基を用いて浮遊培養を行うことで、分岐した3次元涙腺組織を誘導することに成功しました。また結膜上皮を単離し、2次元培養を行うことで、ムチン分泌能を有する結膜杯細胞を誘導することに成功しました。R2年度には機能評価と動物移植実験を行う予定です。

31

令和元年度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

●培養ヒト角膜内皮細胞注入再生医療の高度化

●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社会還元



概要

“培養ヒト角膜内皮細胞移入による再生医療”について、細胞がどのような品質か、免疫学的に拒絶されないかなどの知見を積み重ね、高い評価を頂いています。臨床研究に続き、医師主導治験を終了し、関係当局の御指導の下、一日も早い実用化を目指し、薬事承認に向け努力しております。臨床研究を通じ、水疱性角膜症に対する標準的な医療とするための多くの課題が抽出され、①移入細胞の品質により臨床効果が異なることの科学的裏付け/移入細胞の品質と生体内作用特性との科学的対応付け(作用機序)、②臨床効果と細胞が移入される部位の環境因子が一部相関する可能性、③角膜移植拒絶反応の既往のある患者さんにも本細胞移入医療が有効であることなどの科学的根拠の解明が進み角膜移植と比べても優れた臨床効果が得られることが明らかになりつつあります。

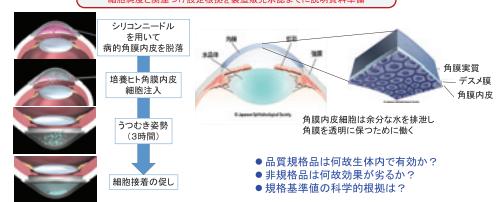
【代表研究者】
京都府立医科大学
医学部
教授 木下 茂



| 内容 | 探索の試験 | 検証の試験 |
|------------------|---------------------------------|------------------|
| 症例数(京都府医大) | 15例(13例) | 12例(10例) |
| 移植後の観察期間 | 5ヶ月 | 24週 |
| デザイン | シングル化 二重盲検 | 単盲、オープン |
| 中間解析 | なし | なし |
| 注入細胞量 | $2 \times 10^5 - 5 \times 10^5$ | 10×10^5 |
| NEI VFQ-25 | あり | なし |
| 推奨レジメン(薬剤の商品名指定) | あり | なし |

移入細胞の生体内作用特性の解明と
設定規格項目、基準値との整合性の科学的論述

細胞密度と開拓づけ設定規格を製造発売承認までに説明資料準備



- 品質規格品は何故生体内で有効か？
- 非規格品はなぜ効果が劣るか？
- 規格基準値の科学的根拠は？

薬事承認申請に要求される作用機序

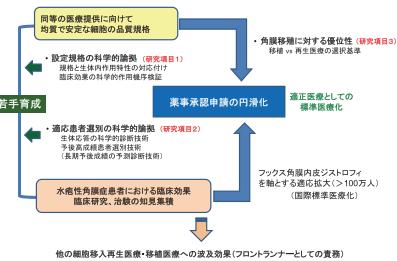
技術開発個別課題では移入細胞の品質と薬理効果の対応を臨床効果に直結する角膜実質の浮腫・混濁の改善、角膜内皮細胞高密度化の視点から科学的に裏付けし、薬事承認申請に反映することを目的としています。

医師主導治験(検証的試験と探索的試験)

25年から臨床研究(38例)を実施し安全性情報を収集しています。29年に探索的試験(15例)としてランダム化比較試験を行い、適切な注入細胞量を 1×10^6 個としました。PMDAの御指導の下、検証的治験を終了しデータを取りまとめております。

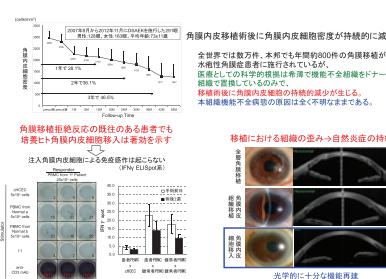
成果と今後の展望について

本研究は国際標準医療への展開が期待されています。再生医療のフロントランナーとしての薬事承認への展開を図りつつ、角膜内皮細胞機能の障害の原因が細胞の代謝経路の異常にあるのではないかという視点は、眼科領域を超えて、汎く細胞医療に斬新な意義を有します。細胞の代謝経路を切り替えることで、機能を持った成熟細胞に効率的に分化させる技術を提供します。水疱性角膜症の病態・移入細胞の作用機序の解明は、本研究の有用性と本研究が目指す医療の適用にふさわしい患者さんの選別を可能にします。品質の優れた細胞を現在の方法よりも効率よく生産する方法についても成果が得られつつあります。移植する細胞の品質を出来るだけ均一に、かつ安定的に生産できることでどの患者さんにも、いつも、同じ質の細胞注入医療が提供できるという目標を達成できました。早期に薬事承認申請に繋げるべく努力を続けております。



技術開発個別課題事業の研究目的と構図

- ① 細胞品質と臨床効果の対応を細胞分化と代謝リプログラミングの視点で解明し、薬事承認申請に反映します。
- ② 角膜移植拒絶例でも本再生医療が有効であることを説明できる免疫学的論拠を明らかにします。
- ③ 臨床効果を阻害する移植巣有害環境因子を解明します。



角膜移植に対する細胞移入医療の優位性

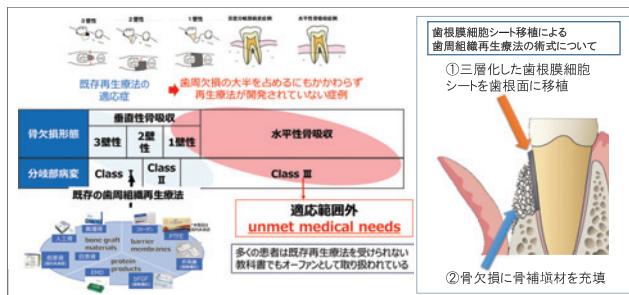
角膜移植拒絶反応後の角膜再移植では高率に拒絶応答が生じますが本再生医療では拒絶反応は確認されておりません。安全性の高い医療として国際的に大きな注目を浴びております。この科学的論拠は何かであるか明らかにします。

32

令和元年度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同種歯根膜由来間葉系幹細胞シートによる
歯周組織の再建【代表研究者】
東京医科歯科大学
歯周病学分野
教授 岩田 隆紀

概要

日本における歯周炎の罹患率は40歳以上で40%以上と非常に高く、広汎な歯周欠損を再生しうる治療法は未だ確立していない。私共はこれまでに臨床研究「自己培養歯根膜シートによる歯周組織の再建」にて10例の細胞シート移植を完了し、その有効性と安全性を確認しているが、細胞ソースとして患者自身の歯を抜かなければいけないことが問題となった。そこで日々廃棄されている青年の親知らずに着目し、同種歯根膜幹細胞シート製品の開発に取り掛かり2018年度より医師主導治験を開始している。さらに次世代シーケンサー(NGS)を用いた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確立しており、本医師主導治験の有効性・安全性評価に用いるとともにアルゴリズムの最適化し、社会実装を目指している。



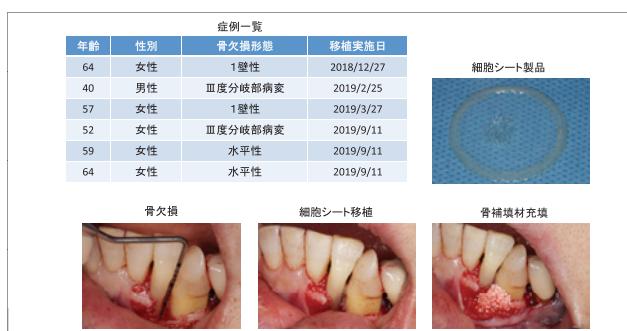
同種歯根膜由来間葉系幹細胞シート(TWP-0001)を用いた
医師主導治験

本治験では、既存の歯周組織再生療法の適応範囲外となる重度の歯周炎を対象としている。自己歯根膜細胞シート移植で培った経験を活かし、同様の術式で同種歯根膜細胞シートの移植を実施する。

成果と今後の展望について

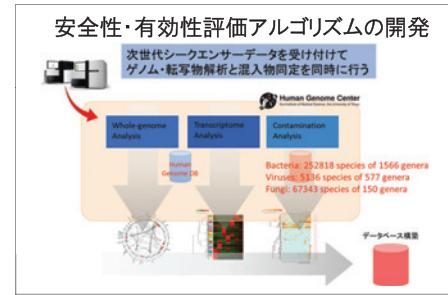
これまでに予定症例数である6例の治験を東京医科歯科大学と東京女子医科大学の2施設で実施・完了している。全被験者において、今まで移植後に大きな問題なく経過しているが、今後も注意深く経過を診ていく必要がある。本事業により本治療法の安全性・有効性が示されれば、不動歯(親知らず等)を持たない患者も歯根膜細胞シート移植を享受することが可能となり、多くの患者のQOLの向上に寄与できるものと考えている。

また移植に用いた細胞シート製品に関して、NGSによる安全性・有効性の評価手法により評価し、既存の試験法と比較・検証することで新たな試験法の一つとして提案できると考えている。



TWP-0001治験の症例一覧および移植手術の一例

本事業では全6例の治験を実施済みである(女子医大2例、医科歯科4例)。手術は写真のように歯肉を剥離搔爬した後に、トリミングしたTWP-0001と支持体を歯根面に留置し、骨欠損部には骨補填材を充填し、緊密に縫合する(写真は64歳女性、水平性骨吸収の症例である)。



NGSを用いた評価指標のデータベース構築

ヒト細胞に混入した微生物の検知、及び有効性を確認するための遺伝子発現について、様々なソフトウェアを用いて評価する。平成28、29年度の事業でこのようなアルゴリズムを確立し、製品の安全性、および有効性の評価を一括に行うことができるシステムを構築した。



安全性・有効性評価アルゴリズムの検証

本事業で用いたTWP-0001の安全性・有効性評価については、既存の試験法と並行して、NGSを用いた評価アルゴリズムの検証を行っており、現在データ解析中である。なお、NGSの評価手法についてはWebサイトに公開済みとなっている。[OpenContami](https://openlooper.hgc.jp/opencontami) <https://openlooper.hgc.jp/opencontami>

33

令和元年度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



自己脂肪組織幹細胞及び多血小板血漿を用いた歯周組織再生医療技術の妥当性及び提供方法の検討



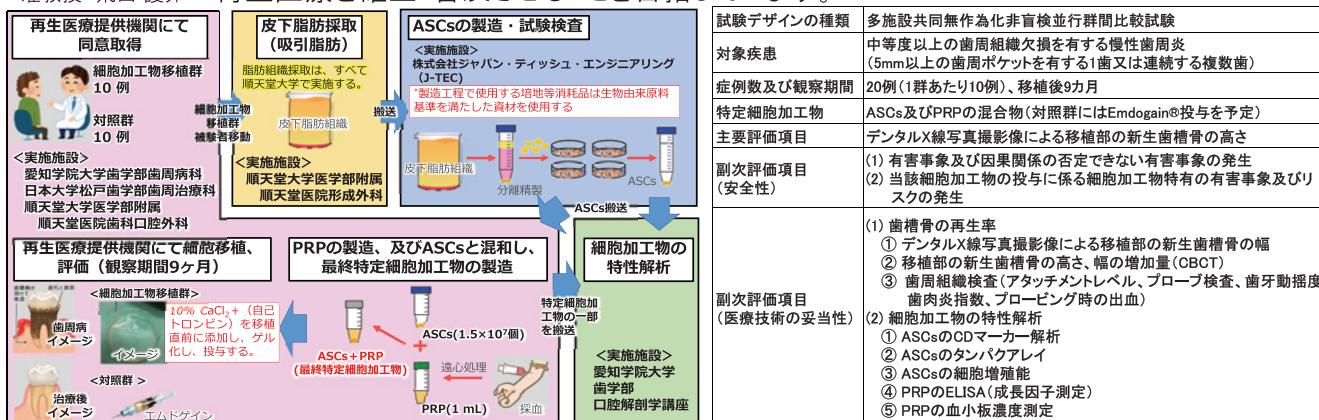
【代表研究者】
順天堂大学
革新的医療技術
開発研究センター
准教授 飛田 譲邦

概要

歯周病により、歯牙周囲の破壊された歯周組織を再生させるために、近年、幹細胞などを用いた再生医療が、再生医療等安全性確保法下において治療として提供されていますが、再生医療は新しい技術であるため、本当に効き目があるのか、細胞培養の方法は適切かなどについて、より詳細な検討が必要と考えられています。

そこで、本研究は、既に医療として提供されている細胞加工物（自己脂肪組織由来間葉系幹細胞（以下、「ASCs」）及び自己多血小板血漿（以下、「PRP」））を用いた歯周組織再生医療の妥当性を検証することを目的として実施しています。

さらに、本研究結果を治療へとフィードバックすることで、科学的妥当性のある、より適切な再生医療を確立・普及させることを目指しています。

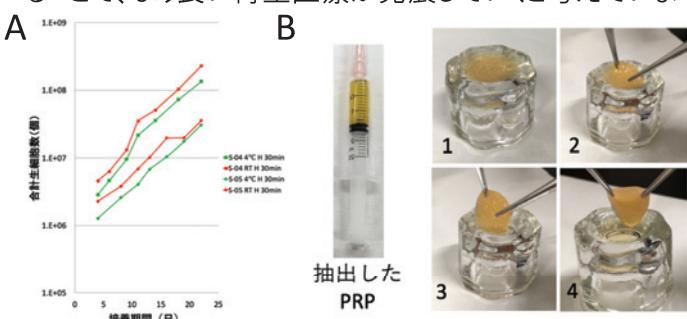


ポスター集

成果と今後の展望について

本研究で使用するASCsを安定して目標の細胞数まで培養する方法を確立しました。また、医療機関内において、ASCsとPRPの混合物をゲル化する再現性のある製造方法を確立しました。現在、患者リクルートを開始し、細胞加工物移植治療の患者さん1名と対照群としてのエムドゲイン移植治療の患者さん1名の治療を行なっています。

本研究終了後には、研究成果を再生医療等安全性確保法下の治療として、普及していくことを目指します。既に提供されている治療の課題を臨床研究で検証し、再び、改善された治療として普及する流れを作ることで、より良い再生医療が発展していくと考えています。



＜細胞増殖曲線と最終特定細胞加工物のゲル化＞

A:目標の細胞数まで約2-3週間で培養が完了します。
B:採血した血液を遠心分離操作によりPRPを抽出し、ASCsと混合し、最終特定細胞加工物とします。最終特定細胞加工物に塩化カルシウム及び自己トロンビンを添加し、ゲル化して移植します。

再生医療等の適切な普及を目指して



＜再生医療の発展の在り方＞

科学的妥当性のある再生医療を普及させるためには、治療と臨床研究が密接に連携し、より効果の高い適切な再生医療へと発展させていくことが重要と考えています。

本臨床研究は、リバーストランスレーショナルリサーチとして、将来的には、様々な再生医療が、再生医療等安全性確保法下で適切な治療として普及していくためのロールモデル研究となることを目指しています。

34

令和元年度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

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

事業名:再生医療・遺伝子治療の产业化に向けた基盤技術開発事業

高機能細胞E-MNC(CA-702)の治験開始に向けた研究開発



【代表研究者】

長崎大学

教授 朝比奈泉



概要

唾液腺の萎縮性疾患では、唾液の分泌機能が障害されるため、重度口腔乾燥症を伴うことが多く、虫歯や歯周病の重症化、摂食嚥下困難などを誘発します。私どもは血液の細胞(単球やリンパ球など)を原料として得られるM2型マクロファージを主体とする抗炎症性細胞群(Effective-Mononuclear Cells; E-MNC)を病院内CPCで製造することで、萎縮組織の慢性炎症除去と組織再生を促し、唾液腺機能の回復に機能する細胞治療の有効性を基礎研究で明らかにしました。その成果をもとに再生医療等安全確保法の下、重度口腔乾燥症を対象とした臨床研究を進めています。

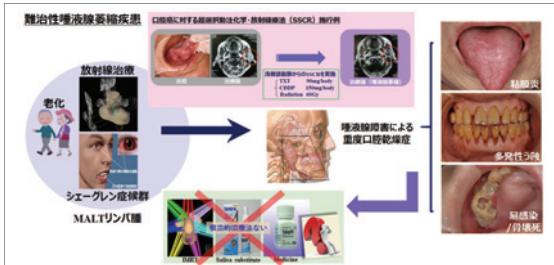


図1:唾液腺萎縮症による重度口腔乾燥症

現在、萎縮した唾液腺の機能を回復させる有効な治療法はありません。そのため、萎縮消失した腺組織の再生を目的とした根治的治療法の開発が強く望まれます。

成果と今後の展望について

E-MNCをマウスの唾液腺萎縮組織へ投与すると、免疫の適正化や線維化抑制による病態改善に強く機能することが示唆されました。これらの結果をもとに、現在、頭頸部癌の放射線治療後の重度口腔乾燥症の患者さんを対象に、E-MNC治療の第I相安全性試験(First-In-Human Study)を実施しています。

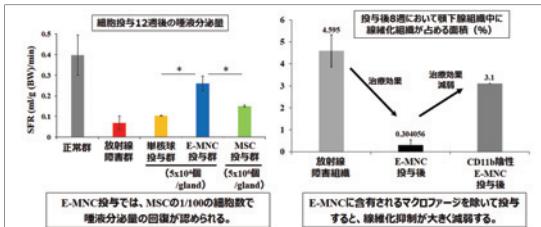


図3:マウスの放射線性萎縮唾液腺に対するE-MNC治療の効果

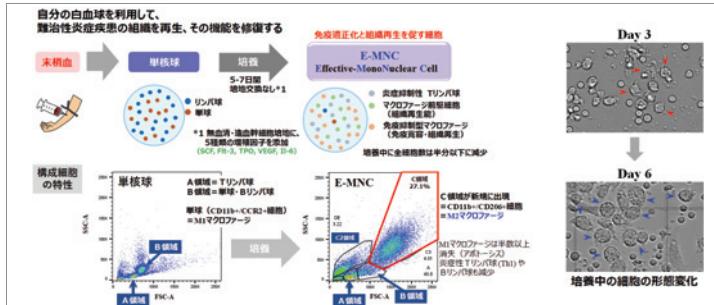
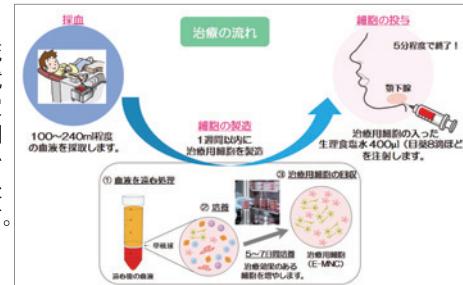


図2:末梢血の細胞(単核球)から高機能細胞E-MNCの誘導

E-MNCは、自己血液の細胞を5-7日間培養するだけで得られ、安全性と簡便性に優れた治療細胞です。培養で増幅したCD11b/CD206陽性のM2型マクロファージが、炎症寛解と組織修復に働くと考えられます。

成果と今後の展望について

臨床研究での治療の流れです。第I相安全性試験として、全6症例を予定しています。現在、4例に細胞を投与し、5例目を開始する段階です。6例終了後は、治験開始を目指します。



【代表研究者】

セルアクシア(株)

代表取締役 関 誠

CellAxia Inc.

E-MNCの開発候補品CA-702は自家体細胞の局所投与用製剤であることから、iPS細胞や間葉系幹細胞(MSC)などの他家細胞移植と比較して比較的高い安全性が期待できます。私どもは自己免疫疾患のシェーグレン症候群に対する画期的治療薬の薬事承認を目指し、CA-702の特性解析、品質管理および毒性試験(GLP)など非臨床試験を進めるとともに、品質管理のしやすさと、製造管理工程の単純化を追求し、高品質な治験薬製造法の確立を進めています。

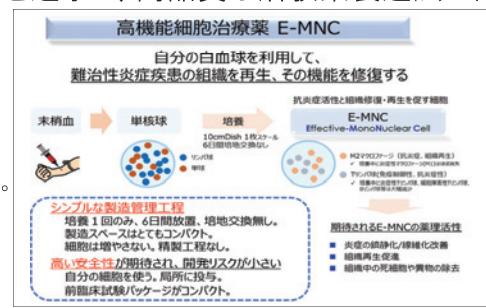
概要、成果と今後の展望について

CA-702の治験薬としての特徴

(薬機法に合致した品質管理と製造管理工程)

末梢血由来単核球を原料にしてシンプルな閉鎖系培養で得られる高機能細胞治療薬E-MNCは、抗炎症作用や組織修復能を有するM2マクロファージを多く含んでいます。

我々は、炎症などで障害を受けた組織の機能再生能を持つE-MNCを、治療法のない難治性疾患に対する新規治療法として患者さんにお届けするため、薬事承認の取得を目指しています。



35

令和元年度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

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



概要

骨折は通常、ギプスなどの外固定や手術による内固定によって骨癒合に至りますが、骨折の5-10%は骨癒合が得られず偽関節となります。難治性骨折(偽関節)に対する治療法は少なく、骨癒合が得られたとしても治療に長期間を要することが多く、生活の質の低下や社会的損失も甚大となるため、新しい骨折治癒促進法の開発は重要となります。

代表研究者のグループでは、これまで動物試験(図1)やヒト幹細胞臨床研究(図2)を実施し、「自家末梢血CD34陽性細胞移植による骨・血管再生療法」の安全性および有効性を検討してきました。本課題では、当該再生医療技術の有効性と安全性を検証するため、多施設共同の医師主導治験を計画しました。

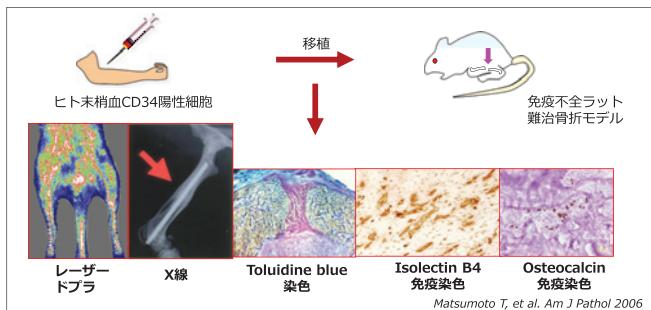


図1:動物試験の概要

健康成人より得られた末梢血CD34陽性細胞の免疫不全ラット難治性骨折モデルへの移植を行い、CD34陽性細胞が血管内皮細胞に分化するだけでなく、骨芽細胞にも分化することを確認しました。

| Case 1: 42歳男性 | |
|----------------|----------------|
| 症例数 | 7名 |
| 性別(男/女) | 6/1 |
| 年齢(平均) | 34歳(20~45歳) |
| 骨折部位(大腿骨/脛骨) | 2/5 |
| 細胞移植後12週での骨癒合率 | 71.4%(5/7) |
| 細胞移植後骨癒合までの期間 | 平均16.1週(8~38週) |

Kuroda R, et al. Stem Cells Transl Med 2014
移植前 移植後

図2:ヒト幹細胞臨床研究の概要

平均16.1週で骨癒合が得られ、術後12週での骨癒合率は既存の治療成績と比べて骨癒合(71.4%)が高く、その有効性が示唆されました。

成果と今後の展望について

本治験治療は、患者さんの血液から採取・分離したCD34陽性細胞を、手術時に偽関節部に移植するものです(図3)。本治験は神戸大学を代表研究機関とする多施設共同医師主導治験として2016年4月から開始し、2019年11月をもって目標症例数である脛骨15例、大腿骨10例に治験治療を行いました。本治験の主目的は、治験治療を行った脛骨偽関節15例と既存治療を行った脛骨偽関節での治療成績の比較であり、今後は第三者委員による画像およびデータ評価が行われる予定です(図4)。

本治療の有効性と安全性が証明できれば、治験機器の薬事承認を目指します。現在、全例において治験機器に関する有害事象は生じておりません。

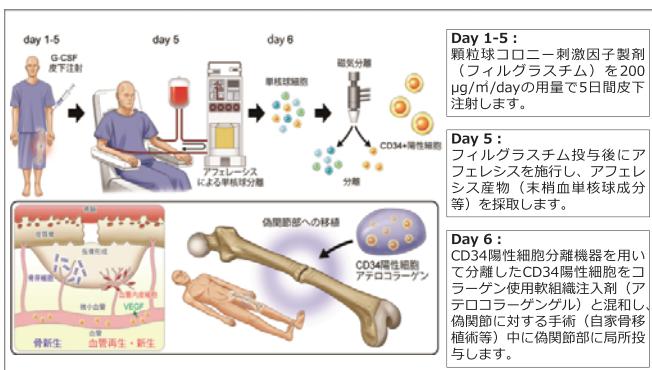


図3:治験治療法の概要

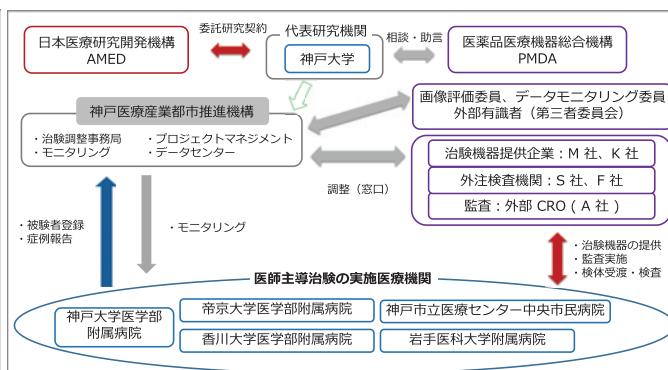


図4:医師主導治験体制

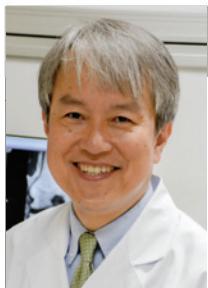
36

令和元年度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

・変形性膝関節症に対する滑膜幹細胞の関節内注射

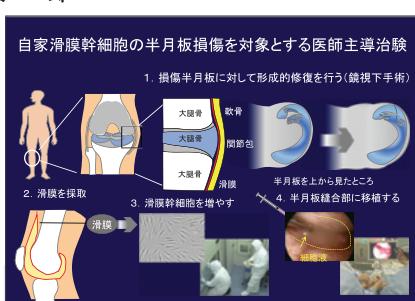
・自家滑膜幹細胞の半月板損傷を対象とする医師主導治験



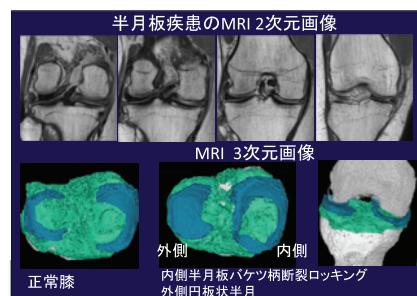
【代表研究者】
東京医科歯科大学
再生医療研究センター
教授 関矢 一郎

概要

変形性膝関節症は主に加齢が原因で、関節軟骨が摩耗し、痛みにより歩行能力が低下する病態です。超高齢化社会を迎えた日本には2,500万人の有病者がいます。関節軟骨は細胞密度が低く血管がないため再生しにくい組織であり、再生させるには、細胞を移植することが戦略のひとつになります。私たちは、関節空間を裏打ちする滑膜に由来する幹細胞が軟骨になりやすいことを見出し、この滑膜幹細胞を軟骨・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、2017年に医師主導治験を開始しました。現在、1年間の観察期間を終えて解析を行っています。



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取し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ました。

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ので、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なりました。これらの成果をもとにして、2017年12月に関節内注射の臨床研究を開始しました。研究対象者の観察期間終了は2020年3月の予定です。



変形性膝関節症に対する滑膜幹細胞関節内注射の作用機序
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。

37

令和元年度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・遺伝子治療の产业化に向けた基盤技術開発事業
・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¹
・同種軟骨細胞シート(CLS2901C)の製品化に向けた製造方法の確立²



CellSeed
Regenerate the Future



Regenerative Medicine
AMED



【代表研究者¹】
東海大学
医学部 教授
佐藤 正人

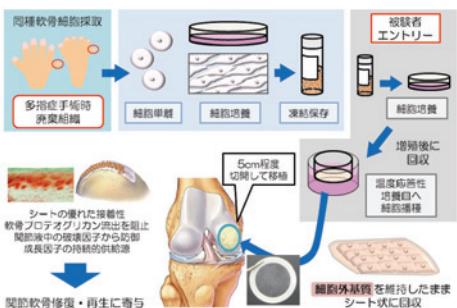


【代表研究者²】
(株)セルシード
代表取締役社長
橋本 せつ子

概要

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。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)がありません。私たちは、優れた粘弾性や滑らかさを特性とする生体本来の硝子軟骨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。

私たちは、第1種再生医療等提供計画に基づき、多指症の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、安全性と有効性を確認しています。また、臨床研究の成果を企業治験に繋げ、早期実用化を目指して取り組んでいます。



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

変形性膝関節症の患者さん10名を対象に、多指症の細胞から作製した同種細胞シートを患者さんの膝へ移植します。2019年12月に10例の同種細胞シート移植が終わり、重篤な有害事象は無く、安全性が確認されつつあります。

ヒト細胞原料入手及び同種製品開発に向けた企業の取り組み



仲介機関を介した医療機関との連携手続き

- ・原料供給に関する契約
- ・倫理審査、同意書作成、医師との協議
- ・原料の一次保管、輸送体制の構築など

製品の品質・安全性に関する検討課題

- ・ウイルス等安全性試験系の構築
- ・製造工程・品質試験方法の最適化
- ・原料同士性に関する品質特性の評価

同種軟骨細胞シートの製品化に向けた製造方法の確立

ヒト細胞原料入手体制の構築や製品のウイルス等安全性試験系の確立に向けた検討を行っています。産業化に向けて、より多くの患者さんに利用していただける安全かつ効率的な同種細胞シートの製造方法の確立を目指します。

成果と今後の展望について

同種細胞シートは東海大学で製造方法が確立され、臨床研究でヒトへの移植の安全性が確認されつつあります。今後は、これまでの事業から得られたデータをもとに、安全性や有効性について一定の品質を担保できる製品の製造方法や品質管理方法を確立し、企業治験を実施して再生医療等製品としての承認取得を目指します。将来的には同種細胞シートによる治療を広く普及させ、変形性膝関節症の根本治療を実現し、国民健康寿命・介護費・医療費の問題の改善に寄与したいと考えています。

研究開発目的: 変形性膝関節症の根治的治療



（自己細胞シートによる臨床研究）

（欠損部）

（細胞シート移植）

（移植1年後）

膝関節機能の改善・硝子軟骨による再生確認

先進医療Bとして実施中

（同種細胞シートによる臨床研究）

免疫容容な関節軟骨は同種細胞移植が可能

- ・1回の手術で完結。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
- ・自己細胞シートよりも低コスト

臨床研究実施中。企業治験予定

OAの軟骨欠損の治療の可能性を見極め、その実現・普及を目指す

将来期待される成果

- ・ロコモティブシンドromeの軽減・進行遅延
- ・医療・介護費の将来的な削減、国民健康寿命の延長と高齢者の社会参加促進

同種細胞シートによる変形性膝関節症治療の実現と期待される成果

東海大学では、変形性膝関節症の患者さんに自己細胞シートを移植し、安全性が確認され、先進医療Bとして開始しました。同種細胞シートは、患者さんへの負担や細胞シートの安定供給など、これまでの課題を解決できることが期待されます。今後は同種細胞シートの臨床研究(フォローアップ)を進め、軟骨欠損治療の可能性を検討します。



同種細胞シートの製品化と期待される成果

東海大学臨床研究の製造方法をもとに、企業における製造方法の最適化を行います。またこれまでの事業で見つけた有効性を示すと考えられる特性を企業治験を通して検証します。これらを実施することで、安全性や有効性について一定の品質を担保した製品を作ることができます。

38

令和元年度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

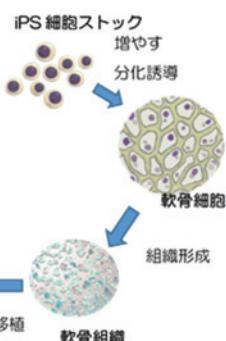
同種iPS細胞由来軟骨移植による関節軟骨損傷の再生 iPS細胞由来軟骨細胞を用いた軟骨疾患再生治療法の開発拠点



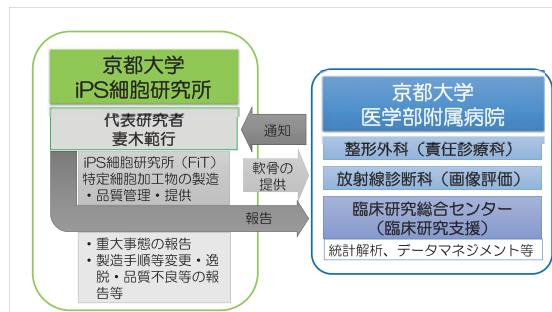
【代表研究者】
京都大学
iPS細胞研究所
教授 妻木 範行

概要

これまでの軟骨疾患に対する細胞移植再生治療では、良質な軟骨を製造する技術がなかったため、移植部に正常な軟骨を再生することができませんでした。そこで本拠点では、iPS細胞から軟骨を製造し、患者さんに移植して治療する再生医療の実現を目指します。我々はiPS細胞が持つ多能性と自己複製能を活用し、iPS細胞から良質な軟骨を大量に製造することに成功しました。iPS細胞由来軟骨が移植後に修復組織を直接構成することで、正常な軟骨を再生することが期待できます。iPS細胞由来軟骨の有効性と安全性を十分に確認した後に、患者さんへの移植(臨床研究)を行います。その治療効果と安全性を確認した後、より重症の関節軟骨損傷(変形性膝関節症を含む)の臨床研究へと進み、iPS細胞由来軟骨移植治療の実用化を目指します。



本研究計画
iPS細胞を増
やし、そこから
軟骨細胞、さ
らに軟骨組織
を十分な量だ
け作って、関
節軟骨の損傷
部へ移植しま
す。



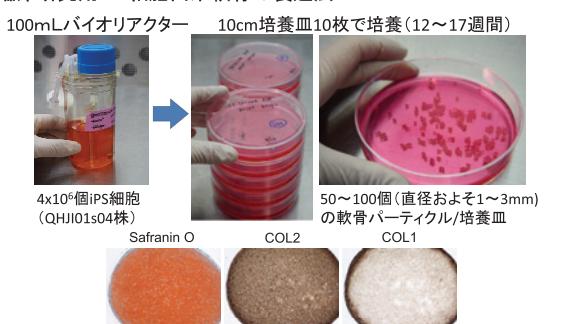
臨床研究の実施体制

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

成果と今後の展望について

品質管理されたiPS細胞株から良質な軟骨を安全且つ再現性良く製造する体制を構築しました。免疫不全動物への移植実験等によりiPS細胞由来軟骨の安全性を確認しました。ブタの膝関節軟骨欠損部への移植実験により、荷重をかけた状態において、移植したiPS細胞由来軟骨が機能していること(治療効果)を明らかにしました。さらに移植したiPS細胞由来軟骨が免疫反応を起こしにくいことを含め、その安全性・有効性の確認を行いました。これらのデータをもとに、iPS細胞由来軟骨を限局した関節軟骨損傷を発症した患者に移植する臨床研究を進める予定です。さらに現在、より重症の関節軟骨損傷(変形性膝関節症を含む)への適用が可能となるように軟骨の製造方法を改良しております。この改良法についても、安全性と有効性を十分に確認後、臨床研究を進める予定です。

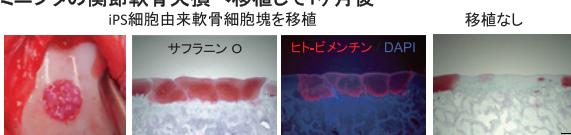
臨床研究用iPS細胞由来軟骨の製造法



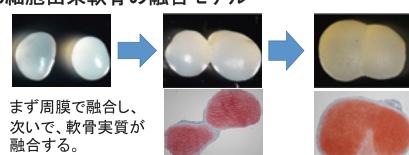
iPS細胞由来軟骨の製造方法

iPS細胞を攪拌培養した後、ディッシュに播種して12~17週間培養すると良質な軟骨パーティクルが製造できます。ヒトには最大で培養皿1枚~2枚分の軟骨パーティクルを移植する予定です。

ミニブタの関節軟骨欠損へ移植して1ヶ月後



iPS細胞由来軟骨の融合モデル



まず周膜で融合し、
次いで、軟骨実質が
融合する。

iPS細胞から作製した軟骨の治療効果

ミニブタの膝関節(荷重のかかる部位)に欠損を作製し、iPS細胞由来軟骨を移植しました。1ヶ月後、移植した軟骨が良好な状態で欠損部に修復組織を構成していました。試験管内の培養により、軟骨同士は融合する能力があることを確認しました。

特1

令和元年度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

再生医療の早期実現化と国際展開に向けた研究開発支援



【代表研究者】
藤田医科大学
医学部
講座教授 松山 晃文

概要

オールジャパン体制で世界に先駆けて再生医療を実現するため、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、再生医療実現拠点ネットワークプログラムの各拠点、各課題の進捗を把握し、成果の取りまとめ及び事業の運営に必要な支援・連絡調整を行っています。また、拠点機能強化及びネットワーク化をオールジャパン体制で推進し、本事業全体の総合的推進を支援しています。



再生医療規制関連テキストの作成

再生医療は医薬品と異なる枠組みの中で規制されます。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。



再生医療の実現に向けた細胞培養技術トレーニング

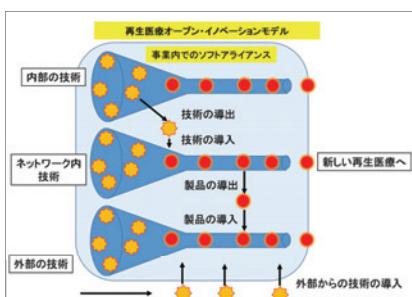
再生医療に特化した細胞培養トレーニングコースを我が国で初めて実施しました。世界でも類を見ない試みで、本事業から、再生医療の実用化に向けた基盤を提供しています。

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。

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



再生医療オープン・イノベーションモデル

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



国際動向調査の実施

本事業では、国際的な研究・開発トレンドの動向を調査し、提供しております。一例として、製造販売承認をうけた世界の再生医療等製品をお示します。

特2

令和元年度AMED再生医療公開シンポジウム
事業名:再生医療・遺伝子治療の产业化に向けた基盤技術開発事業

安全で高効率な細胞製造を実現する自動培養技術の開発



Center for iPSC Research and Application, Kyushu University



【代表研究者】
株式会社日立製作所
専門理事 研究開発グループ
技師長 武田 志津

概要

再生医療の普及には、治療に用いる細胞を高品質かつ合理的なコストで製造することが重要です。私たちはこれまで「閉鎖系自動培養技術」を開発してきました。これは、菌が入り込まない閉鎖された容器の中で、細胞を装置で安全に培養する技術です。これにより高品質の細胞を製造するのみならず、人手では成し得ないほど大量の細胞が製造できるようになります。本事業では、安全で高効率な細胞製造を実現するため、培養中の細胞に影響を与えない方法で細胞の状態を知る、「非侵襲モニタリング技術」を開発します。培養液の成分変化、ならびに、細胞画像を分析することで、培養中の細胞の状態を判断可能な技術を開発します。

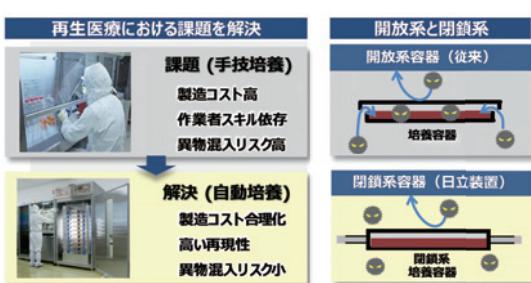


図1 独自の閉鎖系自動培養技術

従来人手で行っていた細胞培養を装置で自動化することにより、再生医療普及の課題を解決します。当装置は、閉鎖系容器を使用することで外部からの菌の混入を防ぎ、医療向けに安全な細胞を大量製造できます。

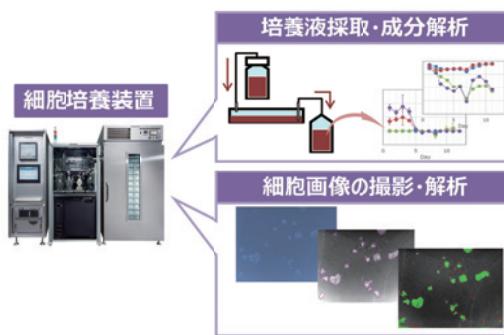


図2 自動培養装置に搭載可能な非侵襲モニタリング技術
本事業では細胞培養に影響を与えずに培養状態を計測する、非侵襲モニタリング技術を開発します。閉鎖系を破らない計測手段として、培養液交換時に排出される培養液成分の分析、細胞画像の解析を行います。

成果と今後の展望について

私たちは、従来法で人手により培養した細胞と、同等の品質を有する細胞を、自動培養装置により大量に製造できることを示してきました。大量製造によるコスト削減と、閉鎖系による安全な製造が望めます。医療用の細胞には高い安全性と有効性が求められるため、品質管理が重要です。そのため、数週間におよぶ細胞の培養期間に、常に細胞の状態をモニタリングして品質を保つ技術が求められます。本事業で、細胞の状態を非侵襲に評価する手法を開発し、将来的には評価した細胞状態に基づき培養条件にフィードバックすることで、常に最適な条件での培養を自動的に行う装置を目指していきます。これにより高品質な細胞の合理的なコストでの提供を実現し、再生医療の普及に貢献します。



図3 iPS細胞大量自動培養装置(iACE)

iACEは日立が開発した閉鎖系で大量の細胞を培養できる装置です。大量製造により製造コスト合理化が望めます。細胞培養に応じて成分の変化する培養液の採取が可能であり、かつ、細胞の形態を観察する小型CCDカメラを搭載しています。



図4 培養モニタリング技術による自動培養のインテリジェント化
本事業では細胞培養に影響を与えずに培養状態を計測する、非侵襲モニタリング技術を開発します。将来的に、培養状態をリアルタイムにフィードバックさせ、常に安定な細胞培養を実現する自動培養装置を目指します。

特3

令和元年度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



バイオ3Dプリンタによる細胞製人工血管の開発

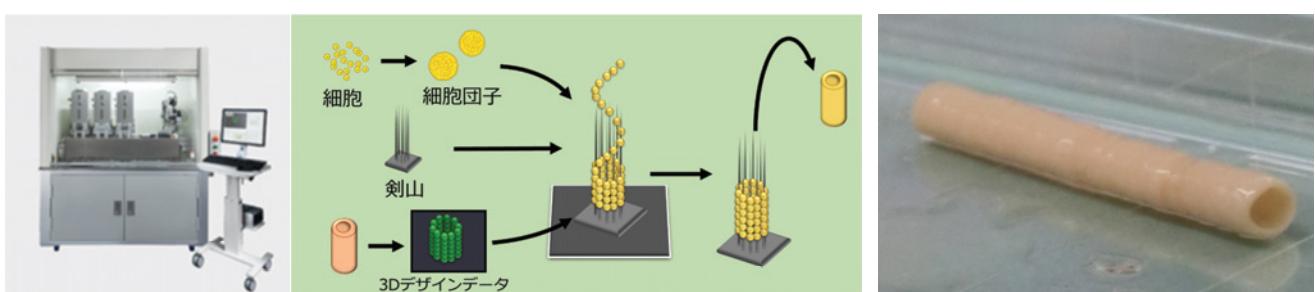


【代表研究者】
佐賀大学 医学部
再生医学研究センター
教授 中山 功一

概要

事故で血管が切れてしまったり、病気で血管が破裂したり詰まつたりした場合に、人工血管を使い血行再建手術が行われます。しかし、人工血管は人工材料からできているために、患者さんご自身の血管に比べて、体に馴染みにくい、ばい菌感染に弱い、血の塊ができやすく詰まりやすいなどの課題があります。

私たちは、独自に開発した、細胞だけで立体物をプリントできるバイオ3Dプリンタを使い、こうした課題を克服した、本物の血管により近い人工血管の開発を目指して研究を開始しました。そしてこれまでに、患者さんの細胞だけでできた細胞製人工血管の開発に成功しました。



バイオ3Dプリンタ(左)と 細胞製人工血管のプリント方法(右)
数万個の細胞が集まってできる細胞の団子、針が並んだ「剣山」と呼ばれる部品、デザインデータを準備します。プリンタのロボットが、デザインデータどおりに細胞団子を剣山上に配置していきます。数日間培養すると細胞団子同士が融合するので、剣山からはずすと、細胞だけでできた立体物を得ることができます。

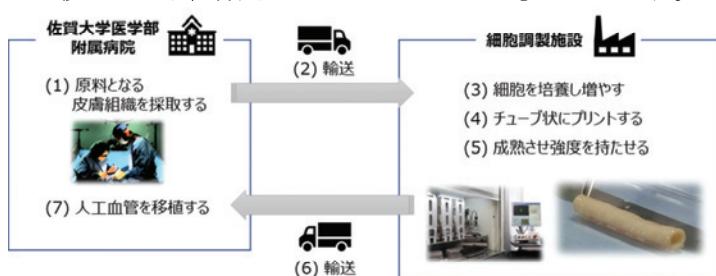
ヒトの細胞だけでできた細胞製人工血管
患者さんの同意を得たうえで提供していただき
た余剰の組織から細胞を取り出し、
バイオ3Dプリンタを用いてチューブ状にプリントし、細胞製人工血管を作りました。

成果と今後の展望について

この事業では、末期腎不全の維持透析患者さんを対象に臨床研究を行います。人工透析治療を受けるために患者さんの腕に作られる「シャント」の、詰まつたり瘤ができたりした箇所に細胞製人工血管をつなぎ、血流を再建する治療を行います。

臨床研究の結果、この細胞製人工血管がヒトにとって安全であることが確認された場合には、次に血管として十分に機能するかを調べる治験を実施します。そして、安全性・有効性が確認できた場合には、国の保険医療として認められる「薬事承認」の取得を目指します。

さらに、人工透析用の人工血管だけでなく、動脈硬化などにより詰まつてしまいそうな心臓や脚の治療にも使えるよう、研究を進めていきたいと考えています。



臨床研究の概要

病院で患者さんご自身から、細胞製人工血管の原料となる皮膚組織を採取します。その後、細胞調製施設に輸送し、皮膚組織から目的の細胞を取り出して増やします。これらの細胞をバイオ3Dプリンタでプリントし、細胞製人工血管を作ります。出来上がった細胞製人工血管を病院に輸送し、患者さんのシャントに移植します。



細胞製人工血管の用途拡大(例)

今後さらに研究開発を進め、細胞製人工血管を人工透析シャントだけでなく、心臓の冠動脈バイパス手術や脚の動脈のバイパス手術など、体の様々な部位の治療にも使えるようにしたいと考えています。

特4

令和元年度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

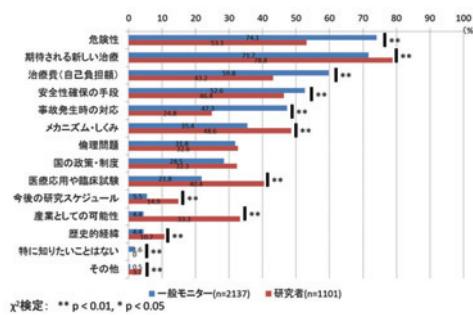
「PPI(患者・市民参画)と再生医療」



【代表研究者】
神奈川県立保健福祉大学
イノベーション政策研究センター
教授 八代 嘉美

概要

再生医療は社会から高い注目を集め、大きな病気や怪我からの社会復帰の可能性を高めたり、健康寿命の延長したりと、その成果は未来の社会のすがたに大きな影響を与える可能性があります。その一方で、新しい医療への大きな期待を利用して、科学的に未成熟な段階にある技術が「再生医療」として提供する行為が報告されるなど、患者さんが不利益にさらされる可能性が指摘されています。そのため、日本再生医療学会が中心となり、再生医療の本格的な普及が始まる以前の段階から、患者や一般社会に有用性とリスクを提供することで、患者・社会のニーズを研究の方向性にも反映できるような知識・意識の基盤構築を目指しています。



社会が「知りたいこと」と研究者が「伝えたいこと」との差
日本再生医療学会が、ニーズを把握するために実施した意識調査によって、再生医療の専門家(学会の会員)と非専門家(一般社会の方)の間には「知りたいこと」と「伝えたいこと」に差があるということがわかっています。



患者・市民と研究者で実施するワークショップの様子
患者・市民に情報を伝えるといつても、研究者の価値観のみでは独りよがりなものになります。そこで、一般的な社会の方々と研究者が対話をするワークショップを開催し、受け入れやすい情報発信のあり方を探っています。

成果と今後の展望について

これまでの日本再生医療学会のホームページに加え、新たに再生医療ポータル(<https://saiseiiryo.jp/>)というサイトを設置しました。また、学会内に直接患者・社会からの声をお聞きする窓口として、患者相談窓口を設置しました。本事業を開始してから、患者相談窓口数 144件、再生医療ポータル 13,000アクセス、イベント 2019年度 東京45名 愛知19名(累計169名)となっています。相談・質問の内容としては、整形外科領域で行われることが多い自己多血小板血漿注入療法や膝関節疾患などは多いほか、メディアで取り上げられた話題に関する問い合わせが多くなっています。また研究進捗に関する問合せも多く、国外からも難病の問合せあり、日本の再生医療に対する注目は大きいと言えるでしょう。本事業を通じて、新しい時代のあたらしい医療づくりが社会とともに行えるよう、知識の普及やコミュニケーションの拡充を目指していきます。



再生医療ポータルのトップページ

再生医療に関する用語集や診療科別の再生医療の現状を解説する記事のほか、厚生労働省に提供計画の届け出がなされている再生医療の実施状況について検索ができる機能を備えています。本日、会場でデモが体験できます。

患者相談窓口

03-6262-3120

※祝日・年末年始を除く

月水金曜日

10:00-13:00

14:00-16:00

日本再生医療学会患者相談窓口の開設スケジュール

窓口は看護師の有資格者が担当しています。病気の診断や直接病院を相談するといったことはできませんが、再生医療について知りたいこと、困っていることについてお答えできるよう、体制を整えています。



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

令和元年度 AMED再生医療公開シンポジウム 講演録＆ポスター集

令和2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。