再生医療研究開発2020

AMED's Programs on Regenerative Medicine

基礎研究の早期実用化を目指して

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

目　次

ご挨拶 …… 1
再生医療実現プロジェクト事業概要 …… 2
事業運営体制 …… 3
最新の研究成果 …… 4
適応部位からみた臨床研究・治験の状況 …… 7

◆再生医療実現拠点ネットワークプログラム …… 8
中核拠点　再生医療用 iPS 細胞ストック開発拠点 …… 10
拠点 A・B　疾患・組織別実用化研究拠点（拠点 A、拠点 B） …… 12
ハイウェイ　再生医療の実現化ハイウェイ …… 17
個別課題　技術開発個別課題 …… 20
イノベーション　幹細胞・再生医学イノベーション創出プログラム …… 38
疾患特異的 iPS　疾患特異的 iPS 細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム …… 50

◆再生医療実用化研究事業 …… 59
実用化事業　再生医療実用化研究事業 …… 60

◆再生医療臨床研究促進基盤整備事業 …… 89
基盤整備　再生医療臨床研究促進基盤整備事業 …… 90

◆再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業 …… 91
創薬支援基盤技術　再生医療技術を応用した創薬支援基盤技術の開発 …… 92
シーズ開発加速支援　再生医療シーズ開発加速支援 …… 101
安定供給モデル事業　国内医療機関からのヒト（同種）体性幹細胞原料の安定供給モデル事業 …… 108
産業化促進基盤整備　再生医療産業化促進基盤整備 …… 111

索引 …… 113

ご挨拶

再生医療は、怪我や病気で失われた体の細胞や機能を回復する医療です。傷害を受けた細胞・組織を、「幹細胞」と呼ばれる細胞から体外で作った新しい正常な細胞・組織で、置き換えることを目指します。この10年間に大きな進歩があり、我々の体の各組織にある組織幹細胞から作った皮膚、軟骨、心筋、間葉系幹細胞などを用いた再生医療が、火傷、軟骨損傷、心不全、骨髄移植の際の合併症、脊髄損傷などを対象として保険診療として認可されています。

また、我が国で発明された人工多能性幹細胞iPS細胞を用いた網膜疾患（加齢黄斑変性症）、角膜上皮幹細胞疲弊症、再生不良貧血、パーキンソン病の治療も臨床研究・治験として始まっています。将来の臨床応用が期待されるものとしては、脊椎損傷、心不全、軟骨損傷、代謝性肝疾患、頭頸部がんなどに対する再生医療があります。多くの患者さんに再生医療を届けるために、免疫拒絶反応が起こりにくい細胞の型（HLA型）をもつ健康なドナーから再生医療用iPS細胞を作り備蓄する計画も進んでいます。

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

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

令和2年1月
再生医療実現プロジェクト
プログラムディレクター（PD）
国立病院機構 名古屋医療センター　名誉院長
齋　藤　英　彦

再生医療実現プロジェクト　事業概要

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

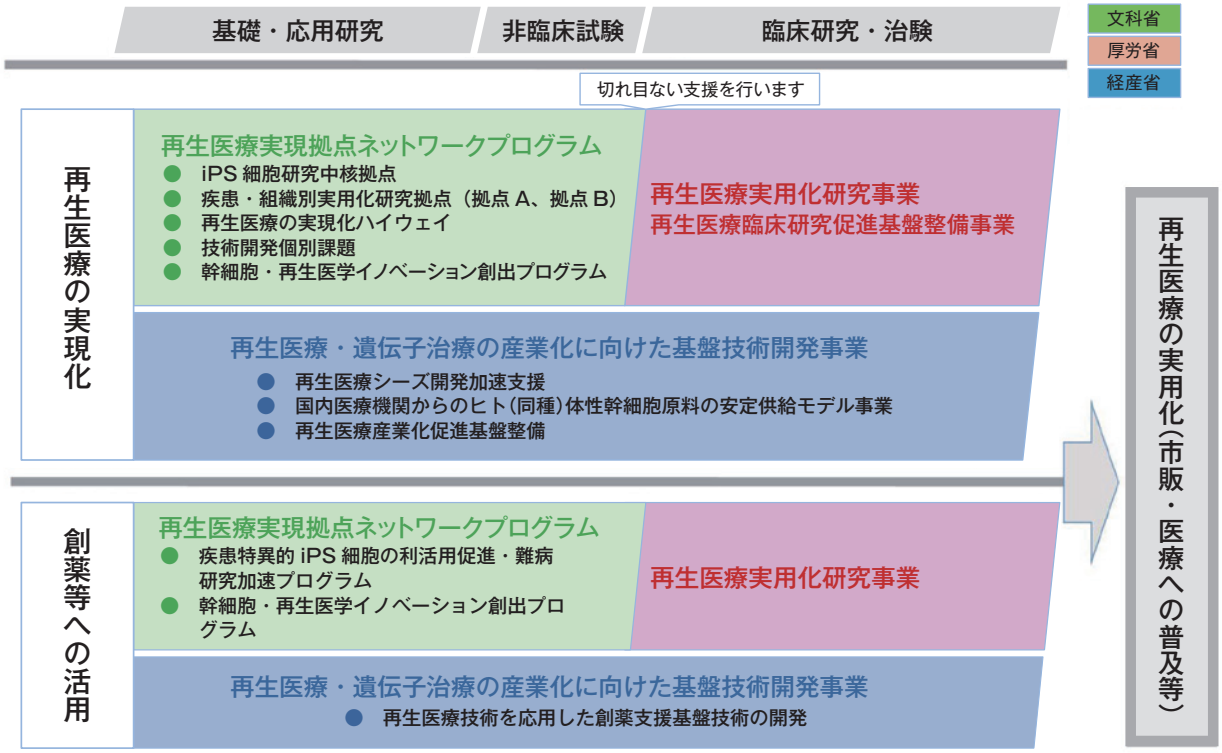
再生医療に対する期待は高く、国の「健康・医療戦略」（平成26年閣議決定）等において、重点化すべき研究分野として位置づけられています。

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

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

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

再生医療実現プロジェクト



事業運営体制

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

再生医療実現プロジェクト

PD 齋藤 英彦
国立病院機構名古屋医療センター
名誉院長

再生医療実現拠点ネットワークプログラム

中核・拠点A・拠点B

PS 赤澤 智宏
順天堂大学 大学院医学系研究科
教授

PO 片倉 健男
国立医薬品食品衛生研究所 薬品部
客員研究員

技術開発個別課題

PS 赤澤 智宏
順天堂大学 大学院医学系研究科
教授

PO 小澤 敬也
自治医科大学 免疫遺伝子細胞治療学(タカラバイオ)講座
名誉教授／客員教授

PO 久道 勝也
下北沢病院 理事長
先端医療センター長

再生医療の実現化ハイウェイ

PS 髙橋 良輔
京都大学 大学院医学研究科 脳病態生理学講座臨床神経学(神経内科)
教授

PO 青井 貴之
神戸大学 大学院科学技術イノベーション研究科 先端医療学分野
教授

幹細胞・再生医学イノベーション創出プログラム

PS 岩間 厚志
東京大学医科学研究所 幹細胞治療研究センター幹細胞分子医学
教授

PO 阿久津 英憲
国立成育医療研究センター 再生医療センター生殖医療研究部
部長

PO 豊島 文子
京都大学 ウイルス・再生医科学研究所 組織恒常性システム分野
教授

PO 藤井 輝夫
東京大学 生産技術研究所
大学執行役・副学長／教授

疾患特異的iPS細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム

PS 葛原 茂樹
鈴鹿医療科学大学 大学院医療科学研究科／看護学部
研究科長／教授

PO 吉松 賢太郎
日本薬学会／常任理事
凜研究所／代表取締役社長

再生医療実用化研究事業

PS 小澤 敬也
自治医科大学 免疫遺伝子細胞治療学(タカラバイオ)講座
名誉教授／客員教授

PO 片倉 健男
国立医薬品食品衛生研究所 薬品部
客員研究員

PO 畠 賢一郎
株式会社ジャパン・ティッシュエンジニアリング
代表取締役 会長執行役員

再生医療臨床研究促進基盤整備事業

PS 小澤 敬也
自治医科大学　免疫遺伝子細胞治療学(タカラバイオ)講座
名誉教授／客員教授

PO 片倉 健男
国立医薬品食品衛生研究所 薬品部
客員研究員

再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業

再生医療技術を応用した創薬支援基盤技術の開発

PS 梅澤 明弘
国立成育医療研究センター 副所長

PO 小島 肇
国立医薬品食品衛生研究所
安全性予測評価部 第二室 室長

再生医療シーズ開発加速支援

PS 中畑 龍俊
京都大学 iPS細胞研究所 顧問
特定拠点教授／創薬技術開発室室長

PO 中西 淳
武田薬品工業株式会社 T-CiRAディスカバリー
シニアリサーチアドバイザー

PO 白戸 崇
東北大学病院 臨床研究監理センター
特任准教授

国内医療機関からのヒト(同種)体性幹細胞原料の安定供給モデル事業

PS 中畑 龍俊
京都大学 iPS細胞研究所 顧問
特定拠点教授／創薬技術開発室室長

PO 中西 淳
武田薬品工業株式会社 T-CiRAディスカバリー
シニアリサーチアドバイザー

PO 白戸 崇
東北大学病院 臨床研究監理センター
特任准教授

再生医療産業化促進基盤整備

PS 森尾 友宏
東京医科歯科大学 大学院発生発達病態学分野
教授 / 創生医学コンソーシアム長

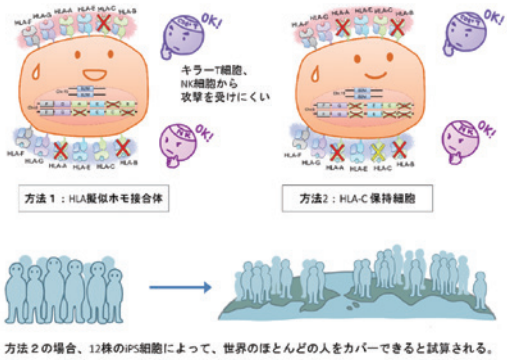
PO 伊藤 弓弦
産業技術総合研究所 創薬基盤研究部門 幹細胞工学研究グループ
研究グループ長

最新の研究成果

基礎研究・応用研究

●ゲノム編集でHLAホモiPS細胞を編集
～多くの人が安心して再生医療を受けられるように～

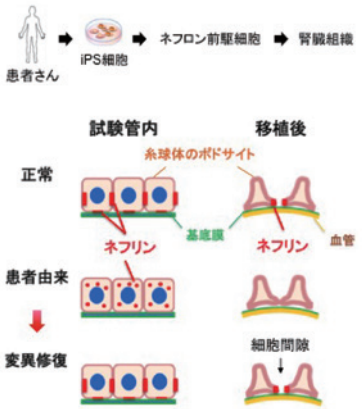
京都大学iPS細胞研究所の堀田秋津（特定拠点講師）らのグループは、CRISPR-Cas9ゲノム編集技術を用いて、他家移植の際に免疫拒絶のリスクが少ないiPS細胞を作る2つの方法を開発しました。一つ目の方法は、一般的なHLAヘテロ接合体ドナー由来iPS細胞において、染色体注12）の片側のHLA遺伝子部分を選択的に除去して、HLA擬似ホモ接合体を作るという方法です（方法1）。二つ目の方法は、NK細胞の反応を抑えるために、染色体片側のHLA-Cを残し、HLA-AとHLA-B遺伝子を壊すという方法です（方法2）。これらの手法で作製したiPS細胞由来細胞は、キラーT細胞とNK細胞の攻撃を受けにくくなることが確認されました。



発 表 日：2019年3月8日（報道解禁）　米国の科学雑誌「cell Stem Cell」に掲載
研究支援：再生医療実現拠点ネットワークプログラム

●小児腎臓病解明と治療に向けた大きな前進
～ヒトiPS細胞で病態を再現～

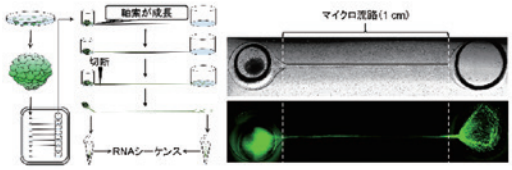
腎臓のろ過膜を構成するネフリンに変異をもつ先天性ネフローゼ症候群の患者さんの皮膚からiPS細胞を樹立しました。この患者さん由来のiPS細胞から分化誘導した腎臓組織において、ネフリンの細胞表面への移行と、ろ過膜の形成に異常がみられたことから、この先天性腎臓病の初期病態をiPS細胞から　再現することに成功しました。これらの異常は、ネフリンの遺伝子変異を修復することによって正常化したことから、この変異が病気を起こす原因であり、それを元に戻すと治療できる可能性を示しました。



発 表 日：2019年8月30日　米国の科学雑誌「Stem Cell Reports」に掲載。
研究支援：再生医療実現拠点ネットワークプログラム

●iPS細胞を用いてALSの新規病態を発見
～早期治療標的への応用に期待～

東北大学の青木正志教授らのグループは、筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者より樹立したiPS細胞から運動ニューロンを作製し、マイクロ流体デバイスを用いその運動ニューロンの軸索の形態が異常となることを発見しました。この研究によりALSの早期治療標的となり得る新たな病態が見出されました。



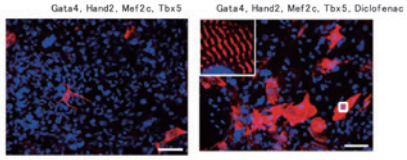
iPS細胞（左上）から運動ニューロンを作成し、デバイスで培養を行うとマイクロ流路の中を軸索だけが伸びるため、軸索だけを回収して解析できる。右図は、実際に培養した運動ニューロンを示す（上段は位相差画像。下段は運動ニューロンを緑色で標識した画像）

発 表 日：2019年6月29日　オープンアクセス学術誌「EBioMedicine」に掲載。
研究支援：再生医療実現拠点ネットワークプログラム

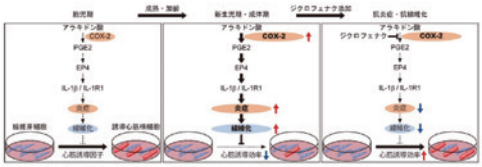
●心筋細胞の新たな再生法の発見
～非ステロイド性抗炎症薬ジクロフェナクが心筋誘導を促進～

国立大学法人筑波大学 医学医療系　家田真樹教授、ワシントン大学　村岡直人研究員らの研究グループは、新生児期及び成体期のマウス線維芽細胞から心筋細胞への直接誘導を促進する化合物として、日常臨床で汎用されている非ステロイド性抗炎症薬ジクロフェナクが効果的であることを発見しました。また、老化した繊維芽細胞で生じる炎症と線維化が心筋誘導を阻害することと、ジクロフェナクによる抗炎症・抗繊維化作用によって心筋誘導が促進することを明らかにしました。

本研究成果により、ジクロフェナクを用いた安全・安価・効率的な心筋誘導法が確立されました。小児や成人の心疾患に対する再生医療実現に大きく貢献することが期待されます。



線維芽細胞から誘導された心筋細胞
（左）心筋誘導遺伝子のみ導入、（右）心筋誘導遺伝子導入及びジクロフェナク添加



ジクロフェナクによる新生児期・成体期線維芽細胞からの心筋誘導促進
（左）胎児期線維芽細胞、（中）新生児期・成体期線維芽細胞、（右）ジクロフェナク添加後

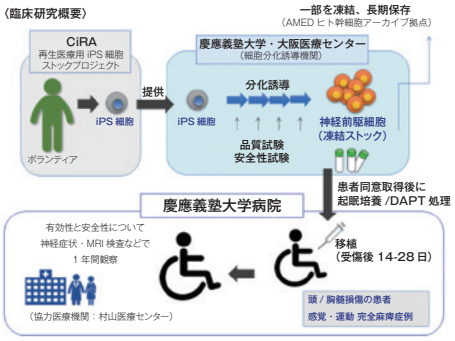
発 表 日：2019年2月20日　英国の科学雑誌「Nature Communications」に掲載。
研究支援：再生医療実現拠点ネットワークプログラム

臨床研究・治験

●亜急性期脊髄損傷に対する神経前駆細胞を用いた再生医療
iPS細胞由来神経前駆細胞の移植による臨床研究の開始

慶應義塾大学医学部生理学教室の岡野栄之教授、整形外科学教室の中村雅也教授らが研究を進めております「亜急性期脊髄損傷に対する iPS 細胞由来神経前駆細胞を用いた再生医療」の臨床研究について、同研究の内容を定めた第1種再生医療等提供計画が、慶應義塾特定認定再生医療等委員会により、再生医療等の安全性の確保等に関する法律（※注1）および同法施行規則（※注2）の規定する再生医療等提供基準に適合している旨の判定（いわゆる「承認」）を11月27日付けで受けました。また、本年3月に厚労省に提供計画が了承され、近く臨床研究を開始すると発表しました。

本臨床研究では、亜急性期脊髄損傷（「受傷後14～28日の脊髄損傷」をいいます）の患者さんを対象に、主な目的として移植細胞および移植方法の安全性を、また副次的目的としてそれらの脊髄損傷治療における有効性を確認します。移植後は、一定期間の免疫抑制剤の使用、および通常の保険診療の範囲内のリハビリテーション治療などを行い、約1年間の経過観察を詳しく行う計画です。本臨床研究で安全性が確認できた場合、将来の計画として、細胞数を増やすことによる有効性の検討や、「亜急性期脊髄損傷」だけでなく「慢性期脊髄損傷」における安全性や有効性の検討を行いたいと考えております。

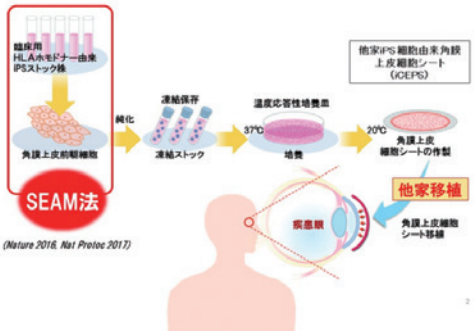


発 表 日：平成30年11月28日　慶應義塾大学ホームページ
研究支援：再生医療実用化研究事業、再生医療実現拠点ネットワークプログラム

●世界初、iPS細胞から作製した角膜上皮細胞シートの第1例目の移植の実施
iPS細胞由来角膜上皮細胞シートのfirst-in-human 臨床研究

大阪大学大学院医学系研究科の西田幸二教授（眼科学）らのグループは、2019年7月にヒトの人工多能性幹細胞（iPS細胞）から作製した角膜上皮細胞シートを角膜上皮幹細胞疲弊症の患者1名に移植しました。これは世界で初めてのiPS細胞を用いた角膜再生の臨床研究です。この臨床研究では、京都大学iPS細胞研究所より提供された他人のiPS細胞を用いて、独自に開発した方法で角膜上皮細胞を誘導し、さらに培養してシート状にした角膜上皮組織の安全性（主要）と効果を検討するものです。引き続き、移植後の経過観察を実施することとし、2019年8月23日に患者様は退院されたと発表しました。

本臨床研究において、ヒトiPS細胞由来の角膜上皮細胞シートを他家移植するFirst-in-Human臨床研究を世界で初めて実施し、その後、治験へつなげ、標準医療に発展させることを目指しています。本治療方法は、既存治療における問題点、特にドナー不足や拒絶反応などの課題を克服できることから、革新的な治療方法として世界中で角膜疾患のため失明状態にある多くの患者の視力回復に貢献することが期待されます。



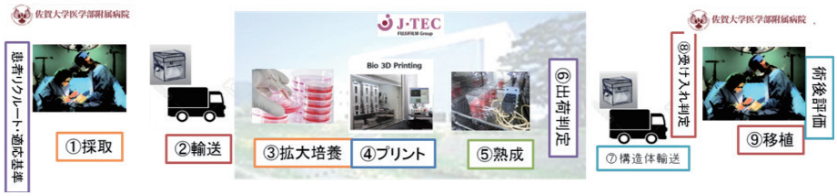
発 表 日：令和元年8月29日　AMEDホームページ「プレスリリース」
研究支援：再生医療実用化研究事業

●バイオ3Dプリンタで作製した「細胞製人工血管」を移植する再生医療の臨床研究を開始
バイオ3Dプリンタを用いて造形した小口径Scaffold free細胞人工血管の臨床研究

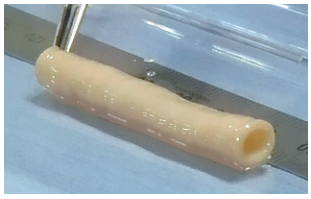
佐賀大学医学部附属病院（所在地:佐賀県佐賀市）では、株式会社サイフューズ（本社:東京都文京区、代表取締役:秋枝静香）と共同で「スキャフォールドフリー自家細胞製人工血管を用いたバスキュラーアクセスの再建」の臨床研究の開始に向け、準備を進めて参りました。この度、本件に係る再生医療等提供計画を2019年11月7日に厚生労働大臣へ提出し、臨床研究を開始する運びとなりました。佐賀大学医学部附属再生医学研究センター 中山功一教授、佐賀大学医学部胸部・心臓血管外科 伊藤学助教及び株式会社サイフューズは、独自に開発したバイオ3Dプリンタを用いて作製した「細胞製人工血管」を世界で初めてヒトへ移植する臨床研究を開始いたします。本細胞製人工血管は、人工材料を用いず患者様ご自身の細胞のみから作製されているため、従来の人工材料から作製された人工血管に比べ抗感染性や抗血栓性において有用性が期待されること、また、バスキュラーアクセスの開存性向上やバスキュラーアクセスで繰り返すトラブルによる患者様の苦痛が軽減されること等が期待されます。

発 表 日：令和元年11月12日　AMEDホームページ「プレスリリース」
研究支援：再生医療実用化研究事業

臨床研究の概要



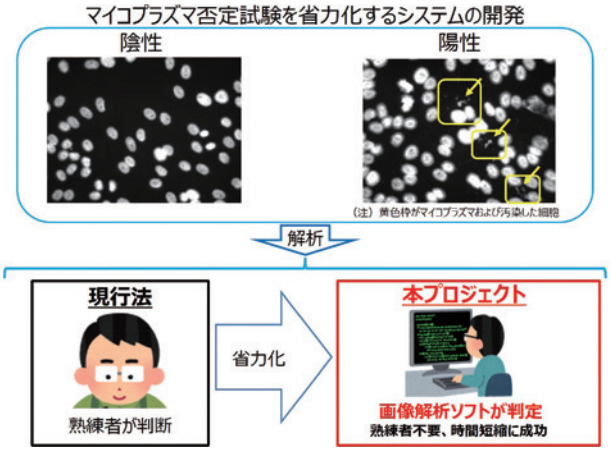
スキャフォールドフリー細胞製人工血管



基盤技術開発

●AI技術を用いてマイコプラズマ否定試験を省力化
～iPS細胞由来治験製品の品質試験に有効～

大阪大学の澤芳樹教授らと、大日本印刷株式会社は、人工知能(AI)技術を応用し、マイコプラズマ否定試験を自動で判定する細胞画像解析ソフトを開発しました。この解析ソフトは、大阪大学にて実施予定のヒト(同種)iPS細胞由来心筋細胞を用いる医師主導治験の治験製品に対する品質試験に導入予定です。この技術では、再生医療等製品の品質試験として必須であるマイコプラズマ否定試験の判定を、AI技術を応用したプログラムを用いて行うことにより、判定者の養成を不要とし、また試験ごとの判定時間を大幅に短縮することに成功しました。



出　展： 平成31年2月14日
大阪大学ホームページ「NEWS & TOPICS」
事業名： 再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業
再生医療等の産業化に向けた評価手法等の開発

●ヒト生体に近い機能を有した画期的な創薬支援小腸細胞が実用化

医薬品開発候補化合物のスクリーニングの高度化のために、デバイス上で化合物の安全性や薬物動態等を正確に評価するための細胞が求められています。公立大学法人名古屋市立大学の松永 民秀教授は、生体模倣小腸−肝臓チップの開発の一環として、腸管上皮細胞への分化誘導技術の開発に取り組み、富士フイルム株式会社が同技術を用いて、ヒトiPS細胞由来腸管上皮細胞「F-hiSIEC™(エフ−ハイシーク)」として実用化しました。同細胞は、ヒト生体に近い機能を有し、薬物の吸収性を高精度に評価でき、医薬品開発の効率化に大きく貢献することが期待されています。

出　展： 2019年9月11日　富士フイルム株式会社　プレスリリース
事業名： 再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業
再生医療技術を応用した創薬支援基盤技術の開発

●iPS細胞の大量自動培養装置を製品化、再生医療に活用

(株)日立製作所は、iPS細胞大量自動培養装置の第1号機を2019年3月に大日本住友製薬(株)の再生・細胞医薬製造プラントに納入しました。本機器は「再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」(GCTP省令)準拠に必要な機能を有した国内初の装置で、臨床に使用するiPS細胞を大量に自動で培養することができます。培養容器や培地の流路に完全閉鎖系の流路モジュールを用いており、無菌環境で細胞の播種、培養、観察ができ、品質の高い細胞を安定的に供給します。

出　展： 平成31年3月11日
(株)日立製作所ホームページ「ニュースリリース」
事業名： 再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業
再生医療等の産業化に向けた評価手法等の開発

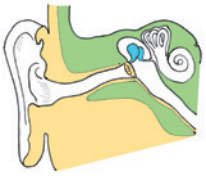
適応部位からみた臨床研究・治験の状況

令和元年12月現在、再生医療実用化研究事業のもとで研究開発支援中の臨床研究課題ならびに治験課題

脳・神経

脳梗塞
北海道大学　寳金 清博 教授
亜急性脊髄損傷
慶應義塾大学　中村 雅也 教授
低酸素性虚血性脳症
大阪市立大学　新宅 治夫 特任教授
パーキンソン病
京都大学　髙橋 淳 教授

耳

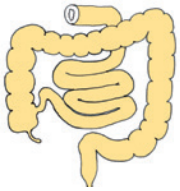


中耳鼓膜再生
東京慈恵会医科大学
小島 博己 教授

心臓

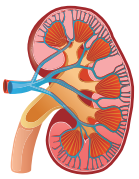
特発性拡張型心筋症
国立循環器病センター
藤田 知之 部長
重症心筋症
大阪大学　澤 芳樹 教授
重症心不全
慶應義塾大学　福田 恵一 教授
重症心不全
京都大学　吉田 善紀 准教授

消化管



先天性食道閉鎖症
国際医療福祉大学
渕本 康史 主任教授
潰瘍性大腸炎
東京医科歯科大学
渡辺 守 教授

泌尿器

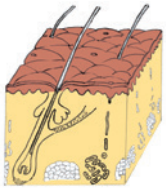


腎不全
慈恵医科大学　横尾 隆 教授

血管

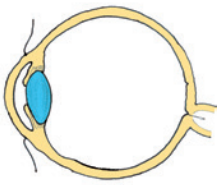
重症下肢虚血
日本大学　松本 太郎 教授
閉塞性動脈硬化症
京都府立医科大学
的場 聖明 教授
細胞製人工血管
佐賀大学　中山 功一 教授

皮膚



表皮融解性魚鱗症
名古屋大学　秋山 真志 教授

眼

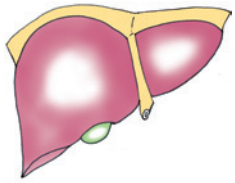


網膜変性疾患
神戸アイセンター
髙橋 政代 センター長
水疱性角膜症
京都府立医科大学　木下 茂 教授
角膜上皮幹細胞疲弊症
水疱性角膜症
大阪大学　西田 幸二 教授

口腔

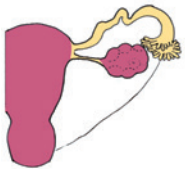
口唇口蓋裂（唇裂鼻変形）
東京大学　星 和人 准教授
難治性唾液腺萎縮症
長崎大学　朝比奈 泉 教授
歯周炎
東京女子医科大学
岩田 隆紀 准教授
慢性歯周炎
順天堂大学　飛田 護邦 准教授
顎骨再生
名古屋大学　岡部 一登 助教

肝臓



小児尿素サイクル異常症
国立成育医療研究センター
梅澤 明弘 副所長
肝硬変
金沢大学　金子 周一 教授

卵巣・子宮

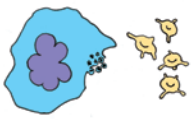


卵巣癌
大阪大学　金田 安史 教授
子宮頸癌
国際医療福祉大学
河上 裕 教授

関節・骨

関節軟骨損傷
京都大学　妻木 範行 教授
変形性膝関節症（軟骨・半月板）
東京医科歯科大学
関矢 一郎 教授
変形性膝関節症
東海大学　佐藤 正人 教授
軟骨損傷
九州大学　中島 康晴 教授
難治性骨折
神戸大学　黒田 良祐 教授
変形性膝関節症
広島大学　亀井　直輔 講師

血液・免疫系



再生不良性貧血
京都大学　江藤 浩之 教授
重症急性移植片対宿主病
東京大学　長村 登紀子 准教授
免疫寛容誘導
順天堂大学　内田 浩一郎 准教授
頭頸部がん
理化学研究所　古関 明彦 副センター長
難治性ウイルス感染症
東京医科歯科大学　森尾 友宏 教授

再生医療実現拠点ネットワークプログラム

～これまでの再生医療研究の歩みと再生医療実現拠点ネットワークプログラムの成果～

2006

2007

2006年、iPS細胞は京都大学の山中伸弥教授によって初めてマウスの線維芽細胞から作製されました。2007年には、ヒトの線維芽細胞からiPS細胞が作製され、再生医療にヒトiPS細胞を利用すれば、胚や中絶胎児を破壊することなく多能性幹細胞を入手でき、生命倫理の問題を回避できる可能性が生まれました。ヒトiPS細胞樹立から13年が経ち、iPS細胞を巡る様々な技術が普及するとともに、世界中の研究者を巻き込んだ競争が激化してきています。

2009

2009年、iPS細胞を再生医療へ臨床応用するプロジェクトが開始されました。さらに2011年、細胞移植・細胞治療等の再生医療に関して、基礎研究の成果を臨床における実用化に迅速に結びつけることを目的に、「再生医療の実現化ハイウェイ」が開始されました。この事業では、再生医療に幅広く活用される可能性のある画期的な研究成果を基にして、様々研究者および関係機関によるオールジャパン体制で戦略的に研究開発を推進しています。その後、2013年度には、「再生医療実現拠点ネットワークプログラム」が開始され、iPS細胞等を使った再生医療について、我が国のアドバンテージを活かし、世界に先駆けて臨床応用を実現するべく研究開発を加速しています。

2011

2013

これまでの事業の成果として、既にヒトに移植された再生医療技術としてiPS細胞由来網膜色素上皮細胞を用いた網膜変性疾患患者に対する臨床研究、iPS細胞由来ドパミン神経前駆細胞を用いたパーキンソン病治療に関する医師主導治験、iPS細胞由来巨核球から開発した血小板製剤を用いた臨床研究、iPS細胞由来角膜上皮細胞シートを用いた角膜上皮幹細胞疲弊症に対する臨床研究等があります。また、ヒトへの移植を準備中の再生医療として重症心不全、膝関節軟骨損傷、脊髄損傷、頭頸部腫瘍、および先天性尿素サイクル異常症等があります。さらに、体性幹細胞を用いた再生医療研究の成果として、肝硬変、膝半月板損傷、変形性膝関節症、水疱性角膜症、膝関節軟骨損傷および潰瘍性大腸炎等で臨床研究や治験の開始あるいは準備中であり、一部では治験を完遂して事業化に向けて進められています。

新しい医療技術の開発は基礎研究に始まり、有効性検証・安全性試験の応用研究を経て、臨床研究や治験などに進みます。将来の再生医療の実現や幹細胞を用いた創薬応用の可能性を広げるような基礎的研究を推進することは重要です。そこで初期段階の研究にも注目し、次世代の革新的な再生医療に関する基礎的研究を支援するため、「幹細胞・再生医学イノベーション創出プログラム」を実施し、若手研究者に対する研究支援の充実を図っています。

遺伝性疾患の患者体細胞から樹立したiPS細胞（疾患特異的iPS細胞）は、患者の遺伝情報を保持した細胞であることから、発症機序の解明、薬剤感受性の評価および治療薬スクリーニングの画期的なツールとして、新たな治療薬の創出に大きく役立つ可能性があります。「疾患特異的iPS細胞を活用した難病研究」、「疾患特異的iPS細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム」を実施し、これまでの成果として、ペンドレット症候群、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、進行性骨化性線維異形成症(FOP)の候補薬が治験の段階に到達しました。

2019

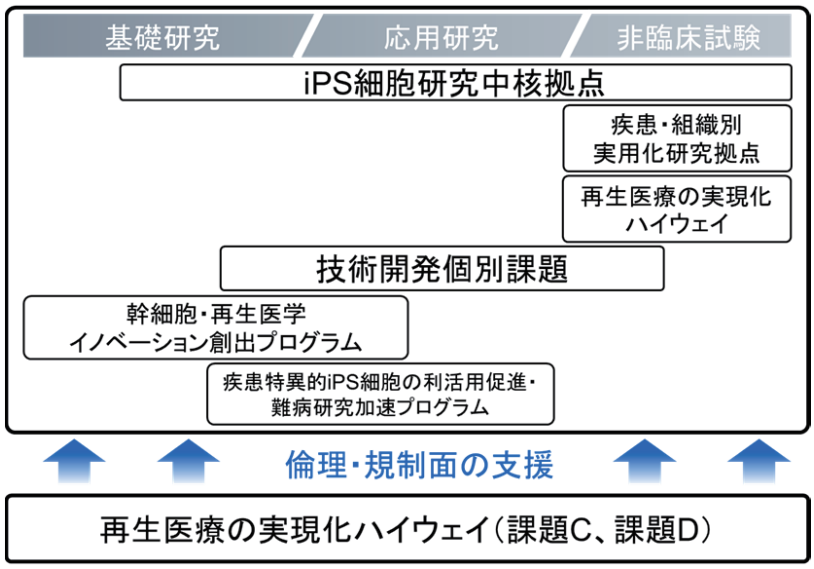
科学技術の進展や再生医療実現拠点ネットワークプログラム内の各課題の開発状況を踏まえ、iPS細胞等の技術を用いた再生医療を世界に先駆けて臨床応用するにあたって、特に加速すべき技術開発テーマを抽出し、戦略的に研究開発を推進するとともに、再生医療において臨床研究・治験を目指す研究開発、臨床研究・治験により明らかとなった課題を基礎に立ち戻って解明する研究開発を推進するため、「技術開発個別課題」を実施しています。

再生医療実現拠点ネットワークプログラム

Research Center Network for Regenerative Medicine

再生医療実現拠点ネットワークプログラムでは、iPS細胞等を使った再生医療について、オールジャパン体制で研究開発を推進し、日本発のiPS細胞技術を世界に先駆けて臨床応用することを目的としています。また、疾患発症機構の解明、創薬研究等を実施しています。再生医療の実現には、生命倫理や個人情報の保護等について社会のコンセンサスを得るとともに、様々な規制をクリアする必要がありますが、本事業では全体として、それらの倫理関係や規制関係に対する支援体制を構築します。

再生医療実現拠点ネットワークプログラムにおける事業一覧



①iPS 細胞研究中核拠点

iPS 細胞の臨床応用を見据え、iPS 細胞の初期化の分子機構や特性の解明、樹立や培養等の iPS 細胞技術の標準化、均一で高品質な iPS 細胞を効率良く作製する樹立法の確立など、iPS 細胞の安全性・標準化に関する必要な研究開発等を長期的に実施します。また、再生医療用 iPS 細胞ストックを構築し、iPS 細胞の提供を行います。

②疾患・組織別実用化研究拠点（拠点 A、拠点 B）

「iPS 細胞研究中核拠点」で作製される再生医療用 iPS 細胞等を用いて、疾患・組織別に再生医療の実現を目指し、分化細胞の安全性、品質評価システムの構築及び効果的・効率的に再生医療を実施するための技術開発研究を実施します。拠点Ａでは、臨床応用に向けた基本的技術開発が完了している分野で、いち早い臨床応用を目指します。拠点Ｂでは、臨床応用に向けた技術的課題が多く存在する分野で、問題点を克服しながら臨床応用を目指します。

③再生医療の実現化ハイウェイ

細胞移植・細胞治療等の再生医療をいち早く実現するべく、基礎研究における研究成果を臨床における実用化に迅速に結び付けるため、再生医療研究を実施します。再生医療研究を行う課題 A、B に加えて、規制対応に関する支援を行う課題 C、生命倫理上の問題解決と支援を担う課題 D が連携して研究開発を進めます。

④技術開発個別課題

科学技術の進展や再生医療実現拠点ネットワークプログラム内の各課題の開発状況を踏まえ、iPS 細胞等の技術を用いた再生医療を世界に先駆けて臨床応用するにあたって、特に加速すべき技術開発テーマを抽出し、戦略的に研究開発を推進するとともに、再生医療において臨床研究・治験を目指す研究開発、臨床研究・治験により明らかとなった課題を基礎に立ち戻って解明する研究開発も推進します。

⑤幹細胞・再生医学イノベーション創出プログラム

将来に渡り、幹細胞・再生医学分野において我が国が世界をリードし、難治性疾患等に対する革新的医療技術を創出するために、幹細胞・再生医学分野の発展および次世代の革新的な再生医療の実現や幹細胞を用いた創薬応用に資する目標達成型の基礎的研究の支援を行います。研究の継続的な発展には人材の育成が必要であることから、若手研究者に対する支援も併せて行います。

⑥疾患特異的 iPS 細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム

患者由来の疾患特異的 iPS 細胞を用いて、難病等の疾患発症機構及び病態の解明、創薬研究や予防・治療法の開発等をさらに加速します。疾患特異的 iPS 細胞を用いた研究に必要な技術を広く普及させ、iPS 細胞バンクの充実を図るとともに、より多くの研究者・企業が iPS 細胞を利活用できる環境を整備します。

再生医療用iPS細胞ストック開発拠点

山中 伸弥　京都大学　iPS細胞研究所　所長/教授

ヒトiPS 細胞(induced pluripotent stem cell/ 人工多能性幹細胞)は、病気やケガで機能不全になった組織、体細胞の回復を図る再生医療において、革命をもたらす技術として期待されています。iPS 細胞は、患者さん自身の体細胞から作製可能であり、このiPS 細胞から分化誘導した細胞や組織を患者さんへ移植した場合、免疫拒絶反応はほとんど起こらないと考えられます。しかしながら、患者さんご自身の細胞から臨床用のiPS 細胞を作るには、相当の時間と費用がかかります。

そこで免疫拒絶反応が起こりにくいと考えられる細胞の型(ホモHLA 型)を有した健康なボランティアドナーの血液等から、あらかじめ再生医療用iPS 細胞を作り、備蓄(ストック)する計画を進めてきました。

本プロジェクトでは、再生医療用iPS細胞ストック開発拠点として、高品質で安全な再生医療用iPS細胞ストックの製造を目指し、CiRAの約30名の教員や本学医学系研究科の研究者が研究開発分担者として参画し、①基礎的研究、②製造体制の強化、③新規知見・新技術の導入、④分化機関との情報共有を行っています。

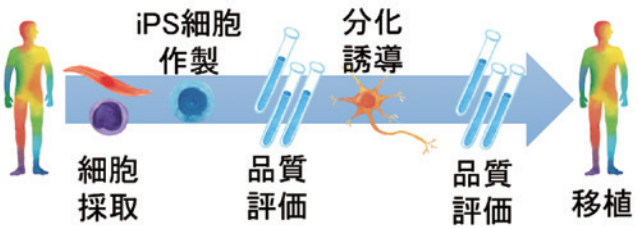
①基礎的研究

主に「初期化メカニズムの解明」、「iPS細胞の作製法・評価法の確立」、「免疫学的研究」を進めています。

iPS細胞は、分化した細胞に多能性誘導因子を導入して、未分化な状態に戻すこと(初期化といいます)で作製することができます。この初期化については未解明な部分が多く、初期化のメカニズムを明らかにすることで、より安全でより品質の良いiPS細胞を作ることが可能になると考えられます。そこで私たちは初期化に関わる様々な因子を同定し、その仕組みを明らかにする研究を行っています。また、ナイーブ型iPS細胞等の初期発生の研究を通して、iPS細胞の作製法の確立に役立てます。

iPS細胞を用いた再生医療では、未分化なiPS細胞の残存や細胞の性質の変化などにより、腫瘍化が引き起される可能性が懸念されています。このようなiPS細胞の腫瘍化リスクを事前に評価することができれば、安全な細胞の提供につながります。そこで、外部研究機関と共同で腫瘍化に関連する遺伝子変異についての情報を蓄

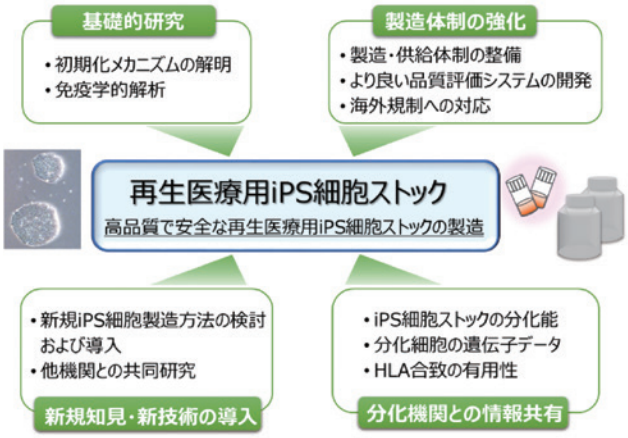
● 患者さん自身の細胞を使う再生医療



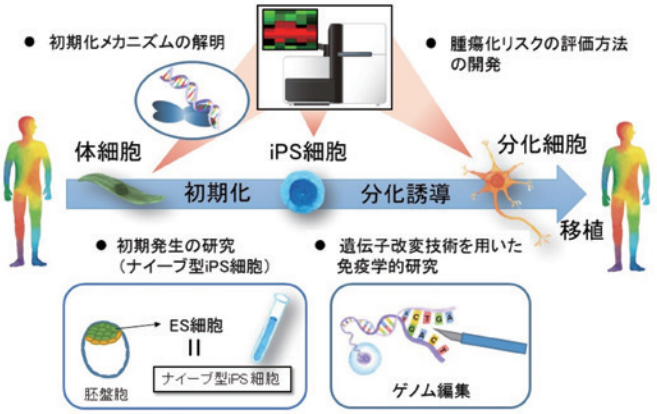
たくさんのお金と時間が必要

再生医療用iPS細胞ストック

● 計画の概要



● プロジェクトを支える基礎研究



積すると共に、より正確に品質を解析できる評価法の開発を目指します。

また、他人のiPS細胞から作製した分化細胞を移植する際には、移植細胞と細胞を移植される患者さんの拒絶反応が課題となります。そこで本プロジェクトでは、拒絶反応をより抑えるような免疫学的研究も必要であると考え、ゲノム編集などの遺伝子改変技術を用いながら免疫拒絶反応がより起こりにくくなるようなiPS細胞の開発にも取り組んでいます。

②製造体制の強化

再生医療用iPS細胞ストックは、専用の細胞調製施設、FiT(Facility for iPS cell therapy)において安全に製造しています。本プロジェクトでは、国際基準に基づく製造管理・品質管理を行えるようFiTの体制づくりに取り組むことで、iPS細胞ストックの国内外での普及を目指します。

また、iPS細胞ストックを臨床の現場で使用できるようにするために、国内外の規制への対応や知財の保護、特許対策など、様々な周辺の供給体制の整備に努めながら、積極的に情報発信を行っています。

③新規知見・新技術の導入

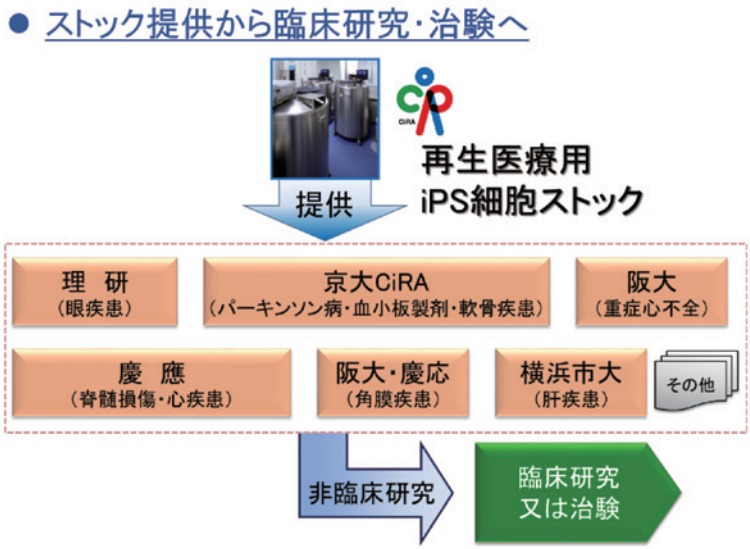
国内外の機関と連携しながら、新規iPS細胞製造方法などの新規知見・技術の導入を行い、より高品質なiPS細胞の製造方法の研究および開発を行っています。

④分化機関との情報共有

iPS細胞ストックの分化能、分化細胞の遺伝子データ、HLA合致の有用性などの情報を分化機関と共有し、よりニーズに合ったiPS細胞の提供につなげると共に、FiTにおいてiPS細胞ストック由来の分化細胞の製造を担うことで、様々な分化機関での再生医療実現化に貢献しています。

これらの取り組みを通して、安全で高品質、かつ安価な再生医療用iPS細胞の提供に努め、世界をリードする研究機関として再生医療の普及に貢献できるよう、本プロジェクトを一歩ずつ着実に前に進めます。

各大学・研究機関・企業等において、再生医療用iPS細胞由来の分化細胞や組織の製造が進めば、より多くの患者さんにいち早く、低廉な費用でiPS 細胞を用いた新しい治療を受けて頂くことが可能になります。平成27 年8 月以来、私たちは国内の様々な機関・プロジェクトに、臨床で使用可能な再生医療用iPS 細胞ストックを提供してきました。本プロジェクトでは、平成30 年度までに日本人の約40%をカバーするiPS 細胞ストックを製造しました。今後も引き続き、日本人の大半をカバーできる再生医療用iPS 細胞ストックの構築を計画しています。

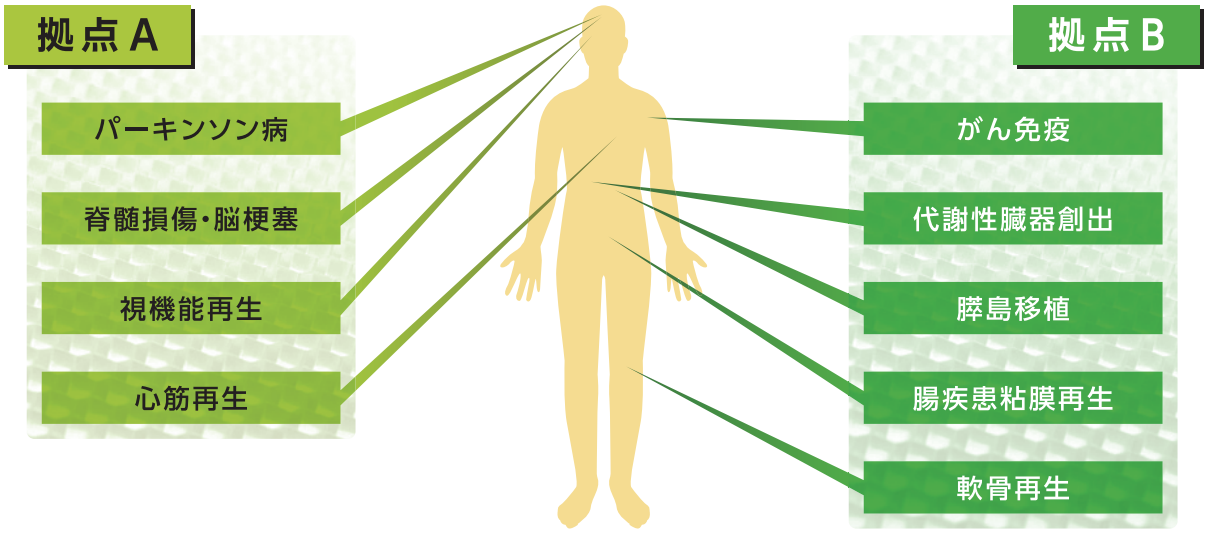


拠点A　拠点B

疾患・組織別実用化研究拠点（拠点A、拠点B）

「iPS細胞研究中核拠点」で作製される再生医療用iPS細胞等を用いて、疾患・組織別に再生医療の実現を目指し、分化細胞の安全性、品質評価システムの構築、および効果的・効率的に再生医療を実施するための研究開発を実施します。

拠点Aでは、臨床応用に向けた基本的技術開発が完了している分野で、いち早い臨床応用を目指し、拠点Bでは、臨床応用に向けた技術的課題が多く存在する分野で、問題点を克服しながら臨床応用を目指します。



拠点A

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

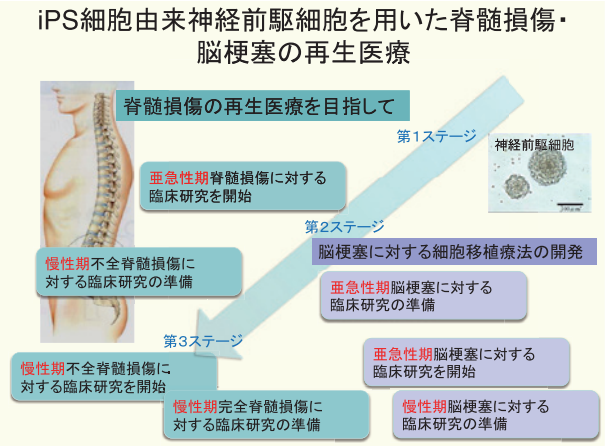
岡野 栄之　慶應義塾大学　医学部　教授／大学院医学研究科　委員長

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

第1ステージ：「亜急性期脊髄損傷」の臨床研究の準備が完了しました。来年度には臨床研究を開始します。

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

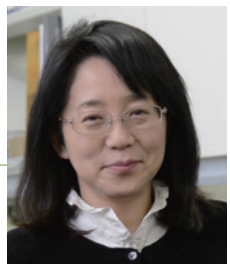
第3ステージ：慢性期不全脊髄損傷および亜急性期脳梗塞の臨床研究の開始を予定しています。また、最終目標である慢性期完全脊髄損傷および慢性期脳梗塞の臨床研究開始への道筋をつけたいと考えています。



URL　http://www.okano-lab.com

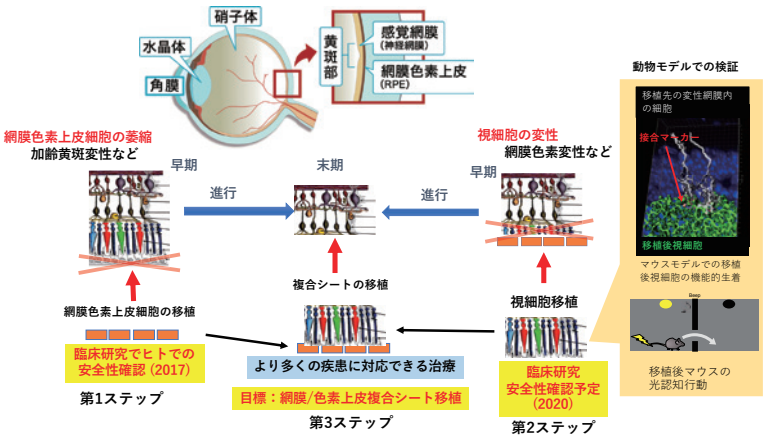
拠点A

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



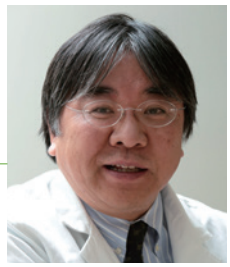
高橋 政代　理化学研究所　生命機能科学研究所センター
網膜再生医療研究開発プロジェクト　客員主管研究員

網膜は目の一番奥にある膜状の組織ですが、その中にある視細胞は光情報を電気シグナルに変換し、その情報は網膜内の他の細胞を経て脳へと伝えられてものを見ています。網膜は神経網膜とそれを維持するための網膜色素上皮細胞という薄いシート状の組織から成り立っています。網膜色素変性は視細胞が変性する疾患、加齢黄斑変性は網膜色素上皮細胞の機能低下により新生血管が生えて視細胞が2次的に変性し、視力が低下します。私たちはiPS細胞から移植用の視細胞や網膜色素上皮細胞を作りこれらの疾患に移植する治療を開発してきました。加齢黄斑変性に対して網膜色素上皮細胞の移植治療のヒトでの安全性を確認し、視細胞についても動物実験で光のわからないマウスが移植後に光がわかるようになることを示し、現在ヒトでの臨床研究を始めようとしています。視細胞と網膜色素上皮細胞はお互い支え合う関係にあり、これらの疾患は進行に伴い視細胞、網膜色素上皮細胞、両者変性することから、最終的にはより広い適応を目指して視細胞と網膜色素上皮細胞の複合シートの移植を目標に研究を進めています。



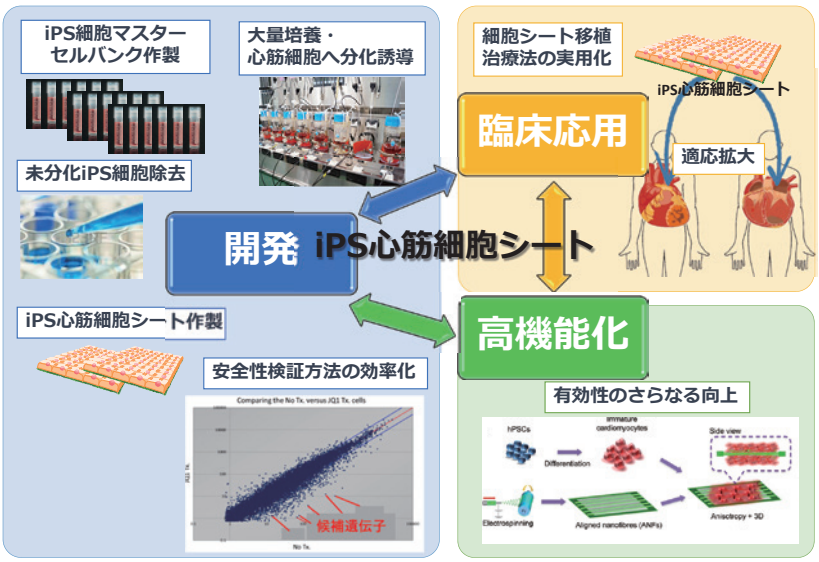
拠点A

iPS細胞を用いた心筋再生治療創成拠点



澤 芳樹　大阪大学　大学院医学系研究科　教授

当拠点では、重症心不全の新たな治療として、ヒトiPS 細胞から心筋細胞を分化誘導し、細胞シートを作製し、心筋梗塞部位に移植する心筋再生治療法を開発しました。動物の心筋梗塞モデルの心臓表面に移植して心機能の改善など有効性を示し、並行して造腫瘍性の否定など安全性を確保しました。2018年5月に虚血性心筋症に対する臨床研究が承認され、次いで2019年10月に医師主導治験の届出を行い、ヒトへの応用が始まっています。現在、さらなる有効性の改良と適応拡大を目指し、動物の疾患モデルを用いた有効性研究、機能性を高めた重厚なiPS心筋細胞グラフトの開発、さらにより効率的な安全性検証法の開発などを継続中です。

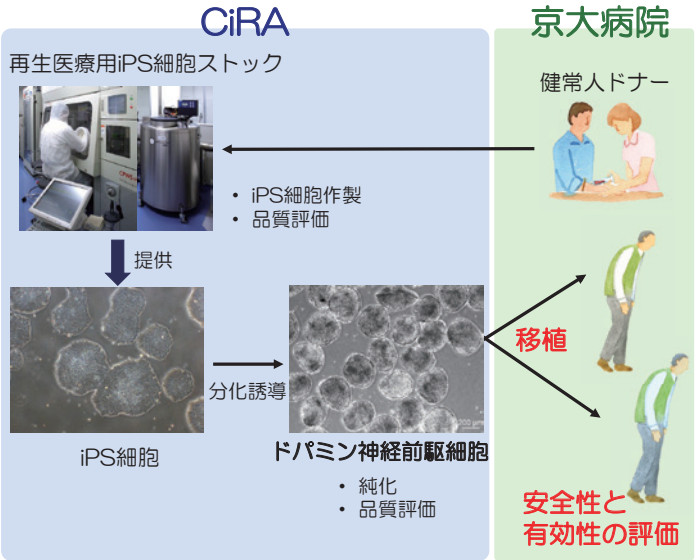


拠点A

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

髙橋 淳　京都大学　iPS細胞研究所　教授

パーキンソン病や脳血管障害は要介護原因の上位を占める神経疾患であり、治療法の開発が急務となっています。本拠点は、これらの疾患を対象に、iPS 細胞を用いた細胞移植治療法の確立を目指します。まず、パーキンソン病治療に必要なドパミン神経細胞をヒト iPS 細胞から作製し、その安全性と有効性を霊長類のパーキンソン病モデルも用いて厳密に検証しました。続いて、臨床用iPS細胞から誘導したドパミン神経細胞の安全性と有効性を確認し、2018年8月にパーキンソン病患者に対する細胞移植臨床試験（治験）を開始しました（右図）。現在、順調に症例数を増やしています。さらに、パーキンソン病治療の開発研究で得た知識と技術を生かして、大脳運動神経細胞の誘導や脳梗塞・脳損傷モデルへの細胞移植を行い、脳梗塞や脳損傷などによる手足の麻痺を回復させる治療法について、研究を進めています。



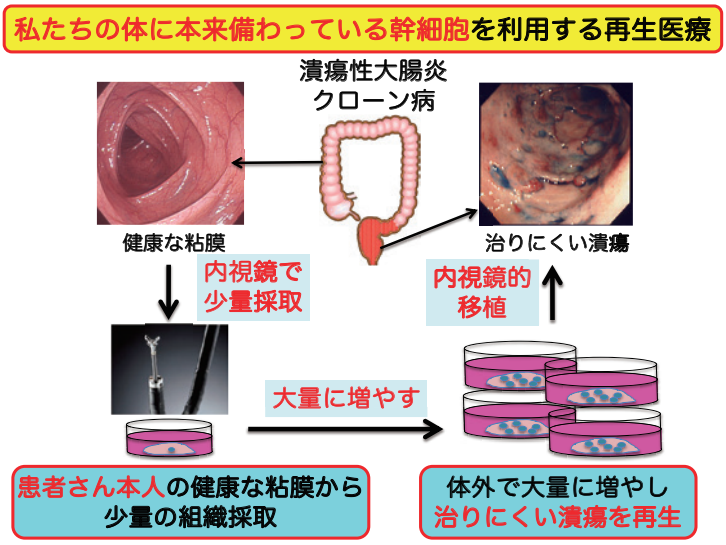
URL　http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/jtakahashi/

拠点B

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　理事・副学長
高等研究院　院長・特別栄誉教授

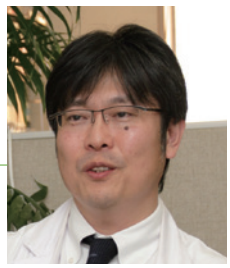
本拠点では、腸管の難病である炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎・クローン病）に対し、腸上皮幹細胞の培養・移植技術を用いた治療法の開発を行っています。私達はこれまでに①内視鏡を使って採取した僅かな患者組織を用い、効率よく腸上皮幹細胞を含む「自家腸上皮オルガノイド」の培養を可能とする技術の開発、②培養した「自家腸上皮オルガノイド」の安全性等を評価するための品質管理法の開発、③培養した「自家腸上皮オルガノイド」を内視鏡を使って効率よく腸粘膜に送達する技術の開発等に成功しています。これら技術を用い、従来の治療薬では「難治性」の潰瘍に対し体外で培養した自己の幹細胞を含む「自家腸上皮オルガノイド」を移植する治療について安全性・有効性の検証等を行います。また同治療の汎用性・有効性を高め、新たな治療として速やかな普及を図るための更なる研究開発を行います。



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

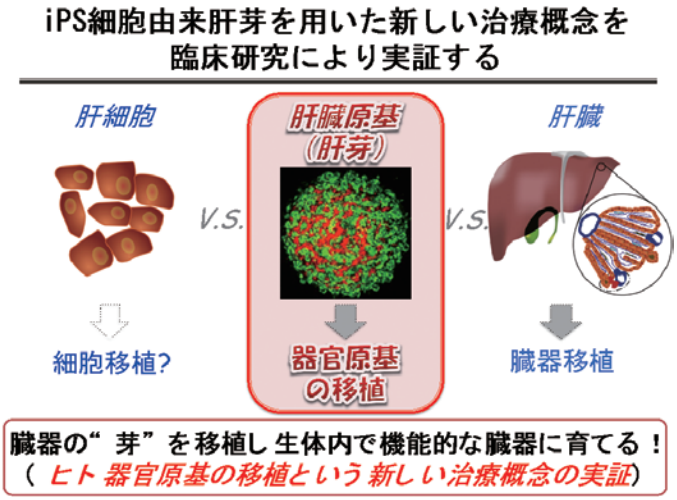
拠点B

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　大学院医学研究科　教授
東京大学　医科学研究所　教授

肝不全は致死的な病態で、肝臓移植のみが唯一の救命手段です。しかしながら、世界的にドナー臓器の不足が問題となっており、iPS 細胞から治療用ヒト臓器を人為的に創出するための技術開発が喫緊の課題となっています。私たちはこれまでに、臓器の原基(臓器の芽)が胎内で形成される過程を模倣する新規の細胞培養操作技術を開発しました。この特殊な培養方法により、試験管内においてヒト iPS 細胞から立体的な肝臓の原基(肝臓の芽、肝芽)が自律的に誘導できること、さらにこのヒト肝臓の原基を生体内へ移植するとヒト血管網を持つ機能的な肝臓へと成長し、最終的に治療効果が発揮されることを明らかにしました。本研究では、ヒトiPS細胞由来肝芽の移植による肝疾患の治療法開発を目指し、移植に適した肝芽誘導法の開発・大量製造法の構築・安全性の確認・非臨床POC(Proof of Concept)の取得を産学連携体制で進めています。本開発を進め、ヒトiPS細胞肝芽を用いた再生医療の早期実現化を目指します。



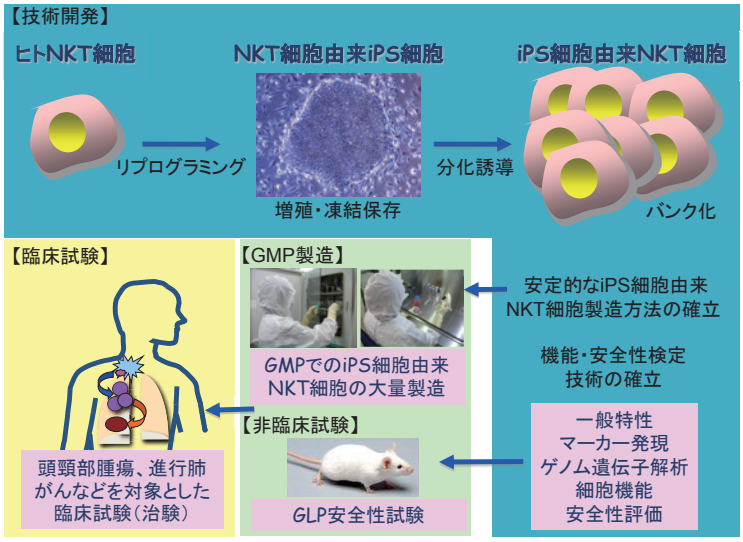
URL　http://www-user.yokohama-cu.ac.jp/~saisei/

拠点B

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　生命医科学研究センター　チームリーダー

ナチュラルキラーT細胞(NKT細胞)は強い抗がん活性を持つT細胞の一種です。このNKT細胞の働きを強める免疫療法は他の治療法と比べても有効であり、千葉大学病院で先進医療Bとして実施されています。しかし、がんに伴うNKT細胞の減少や機能不全により本治療法は希望者の約3割にしか適用できないため、NKT細胞の補充が出来ればより多くの患者さんがこの治療法を受けられます。そこで私たちは、NKT細胞からiPS細胞を作製し、そこから再度NKT細胞を大量に作り出す技術を開発しました。この技術を用いて治験用iPS株を作製し、各種試験により品質、安全性及び有効性を確認しました。現在は、治験を実施する千葉大学と、治験申請の準備を進めています。自己NKT細胞を活性化させるがん治療は、頭頸部がん(73%でがん縮小)と進行性肺がんで有効性が示されているため、まず頭頸部がんを対象とした治験を申請する予定です。



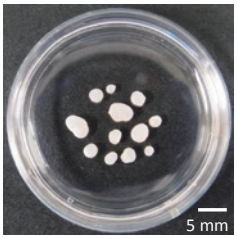
拠点B

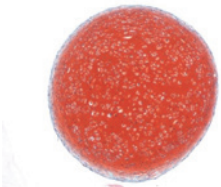
iPS細胞由来軟骨細胞を用いた軟骨疾患再生治療法の開発拠点

妻木 範行　京都大学　iPS細胞研究所　教授

本拠点は、iPS細胞から軟骨を製造し、その軟骨を軟骨疾患患者に移植して治療する再生医療の実現を目指して開発を進めています。損傷した軟骨は治癒能力に乏しく、軟骨移植による再生治療の開発が望まれています。我々はiPS細胞が持つ多能性と無限に増えるという性質を活用し、iPS細胞から良質な軟骨を大量に製造する技術の開発に成功しました。さらに、このiPS細胞由来軟骨の品質管理体制を構築するとともに、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実施する計画です。その後、より重症の関節軟骨損傷（変形性膝関節症の一部を含む）に対する臨床研究へと進み、iPS細胞由来軟骨移植による軟骨再生治療の実用化を目指します。

ヒトiPS細胞由来軟骨（particle）の開発





上図
iPS細胞由来軟骨は、直径数ミリのparticle状で、白色を呈する。

右図。 組織切片。下は上の拡大像。
軟骨の細胞外マトリックスをオレンジ色に染めるサフラニンO染色により、iPS細胞由来軟骨が正常関節軟骨と同様に、軟骨細胞が軟骨細胞外マトリックスに囲まれた構造をもつことを確認した。

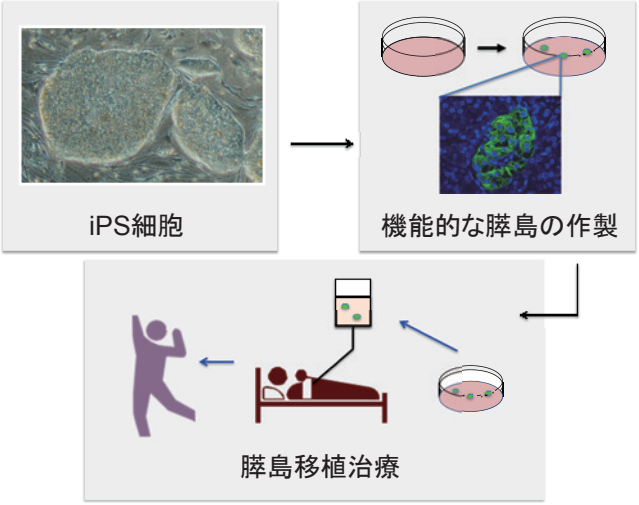
URL　https://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/research/tsumaki_results.html
https://tsumaki-web.wixsite.com/tsumaki-cira

拠点B

iPS細胞を基盤とする次世代型膵島移植療法の開発拠点

宮島 篤　東京大学　定量生命科学研究所　教授

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



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

再生医療の実現化ハイウェイ

再生医療の実現化ハイウェイは、再生医療に関する基礎研究の成果を早期に実用化に結びつけるため、平成23年度に開始された事業で、再生医療の実現を目指す課題A、課題B、さらに、これらの支援を担う課題Cおよび課題Dから構成されています。

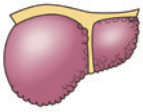
課題Aは短期間での臨床研究への到達を目指す、主として体性幹細胞を用いた研究。課題Bは中長期で臨床研究への到達を目指す、iPS細胞や胚性幹(ES)細胞を用いた研究。これに加えて、規制対応に関する支援を行う課題C、生命倫理上の問題解決と支援を担う課題Dが、連携して研究開発を進めています。

課題Aおよび課題Bの一部の研究開発課題については、臨床研究の段階に到達して、目標を達成したため順次終了し、令和元年2月時点では以下の体制となっています。

課題 B
事業開始後 5～7年以内に臨床研究に到達することを目指す、主としてiPS細胞、ES細胞を用いた再生医療の研究
平成29年度までに4課題のうち3課題は終了し、継続中は1課題 対象疾患： 角膜上皮・内皮疾患

課題C	再生医療の実現化を目指す研究の支援	支援対象は、再生医療実現拠点ネットワークプログラム 全体に拡大
課題D	再生医療の実現化に向けた研究開発における倫理上の問題に関する調査、検討および支援	

参考資料：これまでに臨床研究・治験に到達した課題

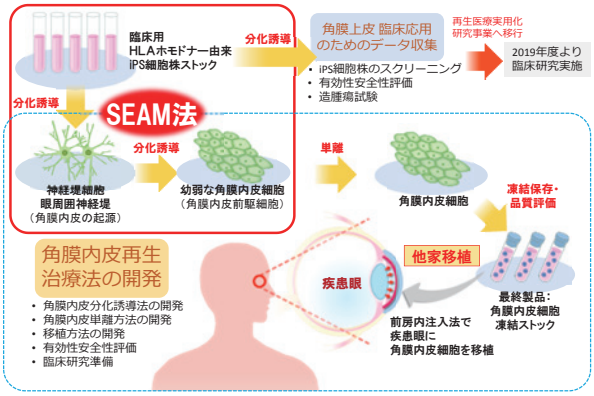
	対象臓器・疾患	終了年度
課題A	変形性膝関節症 水疱性角膜症  肝硬変 関節疾患・骨折	平成 28／29 年度
課題B	先天性代謝異常症 重症心不全 血小板減少症	平成 28／29 ／30 年度

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　大学院医学系研究科　教授

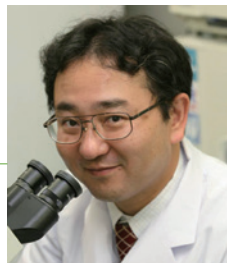
難治性の角膜上皮疾患や角膜内皮疾患に対しては、ドナー角膜を用いた角膜移植が行われてきましたが、全世界的なドナー不足や拒絶反応といった問題を抱えています。これらの問題を解決するために、本研究ではiPS細胞を用いた新しい角膜再生治療法の開発に取り組んでいます。これまでに角膜上皮について「角膜上皮幹細胞疲弊症」を治療することを目的として、iPS細胞から移植可能な「培養角膜上皮細胞シート」作製技術（SEAM法）の確立、品質安全性のデータ収集を経て、2019年7月には臨床研究として世界初の移植実施につなげることができました。さらに本事業では、角膜内皮疾患である「水疱性角膜症」を治療することを目的として、他家iPS細胞を用いた角膜内皮再生治療法についても開発を行なっています。こちらも臨床応用に向けて、iPS細胞からの角膜内皮の分化誘導、単離技術、移植法の開発および、その安全性有効性の評価を実施するとともに、臨床研究の体制整備、規制対応、製造施設準備を進めています。本事業では、これらの新規角膜再生医療技術の開発によって、既存の角膜移植の課題解決を目指します。

ヒトiPS細胞を用いた角膜再生治療法の開発



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

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

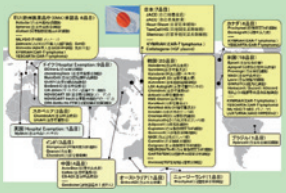


松山 晃文　藤田医科大学　医学部再生医療学講座　講座教授

細胞・組織加工医薬品等による再生医療は、ヒトの臓器や組織の確保が難しいわが国の医療状況下において、その実現が強く期待されています。研究の進歩に伴う技術的な実現可能性の高まりとともに、医療としての実用化を望む声がますます強くなっています。本課題は、再生医療実現拠点ネットワークプログラムの拠点・課題に対して、運営支援及び臨床展開支援を行うとともに、これらを有機的に統合、協調的競争環境を構築することで、我が国発の再生医療の早期実現化と、再生医療にかかる思想の国際展開に向けた支援を実施してきました。臨床応用に向けたデマンドプル型支援、オープンイノベーション活性化支援による再生医療研究全体の水準向上に寄与するとともにアカデミア発シンクタンクとして、プログラム全体の総合的推進に寄与しています。

拠点・課題運営支援

○運営委員会開催支援
○プロジェクトマネージャー会議の開催
○再生医療国際会議の開催・共催
等



PEST分析
（世界の再生医療等上市製品　2019 Mar.）

臨床展開支援

○品質・非臨床試験支援
○研究関連データ・ノウハウの共有・教育
○事業ポートフォリオマネジメント
等

再生医療細胞調製トレーニングコース（実習）

再生医療の早期実現化と国際展開

再生医療研究における倫理的課題の解決に関する研究

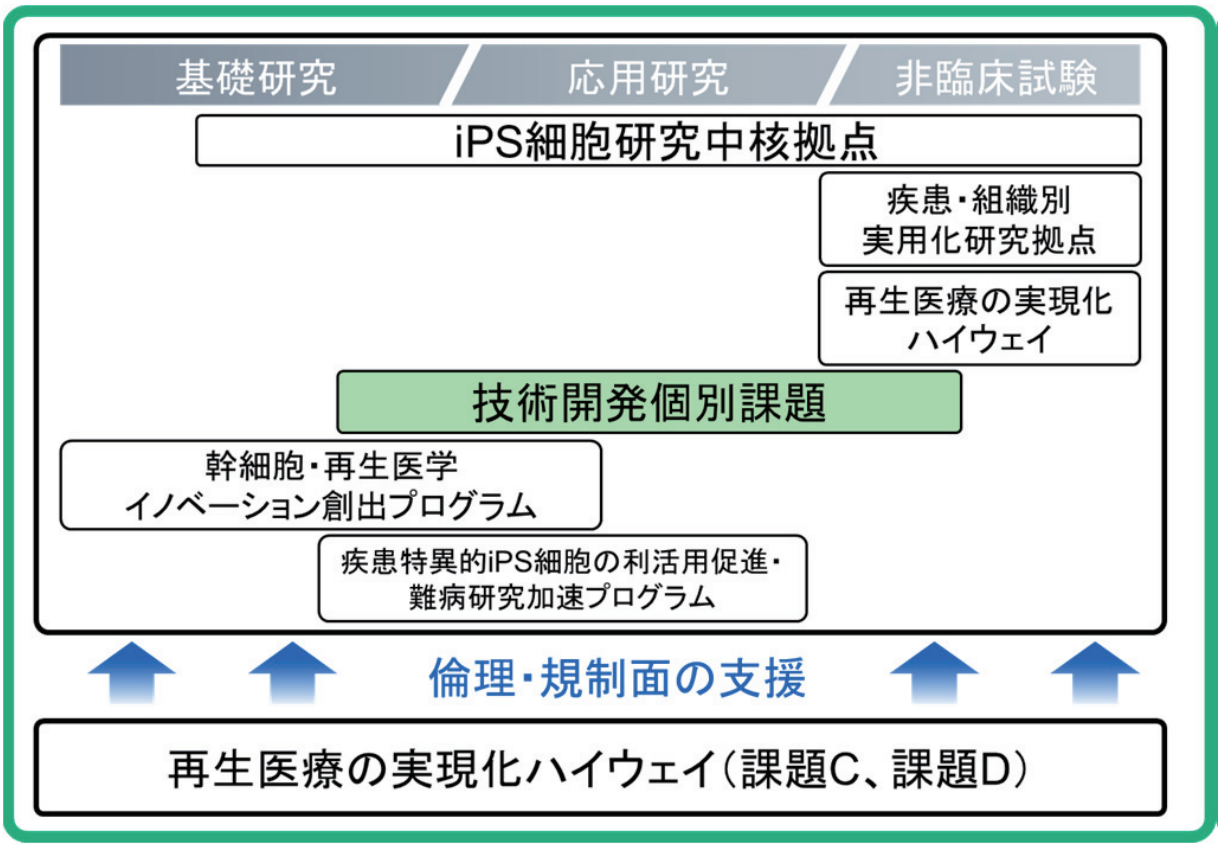
武藤 香織　東京大学　医科学研究所　教授

社会と調和して再生医療が実現していくためには、臨床応用を見据えた倫理的な支援や研究も不可欠です。しかし、各研究機関において倫理支援や倫理審査体制にはばらつきがあり、標準化されたシステムが確立されているとは言い難い状況です。また再生医療に特化した倫理支援や倫理審査のあり方は必ずしも明確ではありません。そこで本研究では、プログラム内の再生医療研究に携わる研究者、研究機関、施設の倫理委員に、具体的な(1)倫理支援や(2)倫理教育を提供します。それと同時に、(3)学際的な調査研究を通じて、再生医療の倫理的・法的・社会的課題に包括的に取り組みます(ELSI研究)。さらに、医学研究等における患者・市民参画の促進という近年の動向にも注目することにより、将来的に、患者・市民の方々にも身近で利便性のある再生医療研究のあり方を倫理的観点から提言することが期待できます。

URL　http://www.pubpoli-imsut.jp/

技術開発個別課題

技術開発個別課題では、科学技術の進展や再生医療実現拠点ネットワークプログラム内の各課題の開発状況を踏まえ、iPS細胞等の技術を用いた再生医療を世界に先駆けて臨床応用するにあたって、特に加速すべき技術開発テーマを抽出し、戦略的に研究開発を推進します。



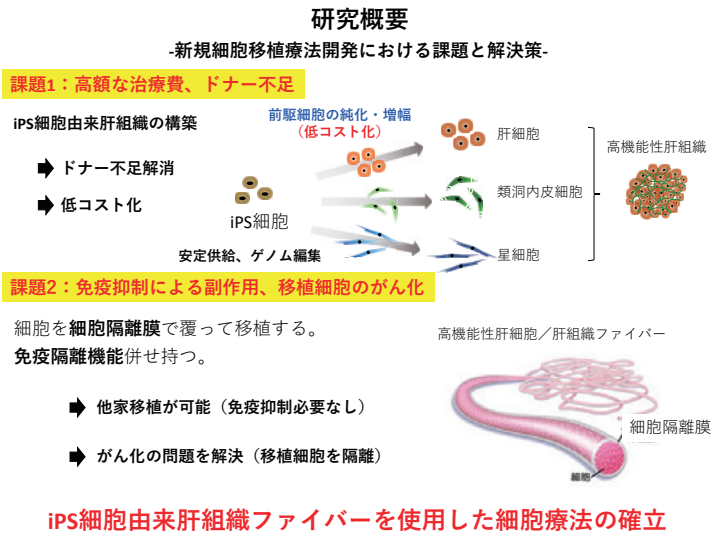
平成30年度から令和2年度は、
(1)多能性幹細胞の細胞特性を解明する研究開発
(2)細胞移植の拒絶反応を免疫学的見地から解決を目指す研究開発
(3)非臨床POCの取得を目指すトランスレーショナル・リサーチ、臨床研究/治験等で明らかになった新たな研究課題に取り組むリバース・トランスレーショナル・リサーチ
の3テーマについて重点的に研究開発を行っています。

令和元年度から令和3年度は、(3)について更に重点的に研究開発を行うことで、より広く再生医療の発展に資する技術開発を進めるとともに、再生医療の臨床応用を加速させていきます。

iPS細胞由来肝組織ファイバーの構築と新規肝疾患治療法開発への応用

木戸 丈友　東京大学　定量生命科学研究所　特任助教

肝臓は代謝の中心を担い、生体の恒常性維持に寄与する臓器であり、遺伝学的あるいは慢性肝障害によるその機能の破綻は、脂質代謝異常症、Wilson病、尿素サイクル異常症等の数多くの代謝異常症を引き起こします。その治療法は対象とする疾患によって様々で、血液透析、酵素補充療法、骨髄移植等が行われますが、最悪の場合、肝移植を必要とします。血液透析や酵素補充療法は、生涯に渡る定期的治療を必要とし、患者の大きな負担となるだけでなく、高額な医療費がかかります。また、肝移植は究極の治療法ですが、ドナー不足は深刻な問題となっています。しかし、現在、それらに代わる有効な治療法は確立されていません。そこで本研究では、iPS細胞から作製したヒト肝組織をファイバー化し、新規細胞療法を確立します。この技術の有効性が示されれば、肝疾患に限らず様々な疾患への応用が期待されます。

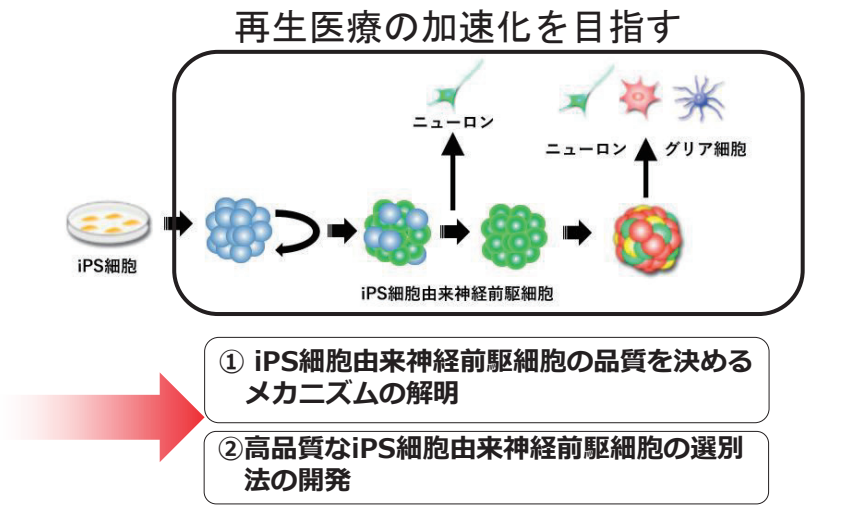


iPS細胞由来神経前駆細胞を『高品質化』する手法の開発

神山 淳　慶應義塾大学　医学部生理学教室　准教授

ヒトiPS細胞を用いた再生医療実現が期待されています。脳や脊髄は再生能力に乏しく、外傷などにより様々な機能障害が起こります。このような中枢神経系に対する再生医療に関してはiPS細胞由来から作成した神経前駆細胞が治療用の細胞として有力となります。本研究では「安全性」と「治療効果」の高い神経前駆細胞を作るための研究開発をしています。

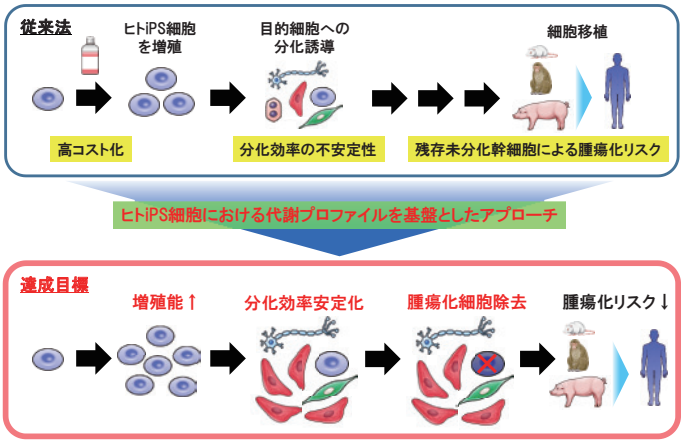
iPS細胞由来の神経前駆細胞の品質はどのように決められているのかということを私たちの研究では明らかとします。これにより「安全で治療効果の高い」神経前駆細胞の作り方や見分け方が開発でき、中枢神経系の再生医療実現の加速化が期待されます。



多能性幹細胞の代謝機構に基づく機能制御とその応用

遠山 周吾　慶應義塾大学　医学部循環器内科（臓器再生医学寄附講座）　特任講師

ヒトiPS細胞は体を構成する様々な細胞に分化する能力を有するため、ヒトiPSから分化した細胞を移植するにより患者の病気を治療する“再生医療”やヒトiPSから作製した細胞を用いて新たな薬を開発する“創薬”への応用が期待されています。一方で、ヒトiPS細胞を用いた再生医療あるいは創薬における臨床応用を実現化するためには多くの課題を克服する必要があり、特に高コスト化、腫瘍化リスク、品質の不安定性は今後の産業化におけるボトルネックといえます。これまでに研究代表者は、個々の細胞におけるグルコースやアミノ酸の代謝が大きく異なることを見出してきました。本課題では、個々の細胞におけるユニークな代謝機構に着目することにより、①ヒトiPS細胞の増殖能促進、②未分化幹細胞の選択的除去、③心筋細胞を含む分化効率の安定化、という3つの課題を達成することを目的としています。個々の細胞における代謝の違いに着目したアプローチは、簡便性、コスト、大量培養において多くの利点があるため、再生医療および創薬の両分野において臨床応用及び産業化を大きく推進させる可能性が高い点からも広く社会への波及効果が期待されます。

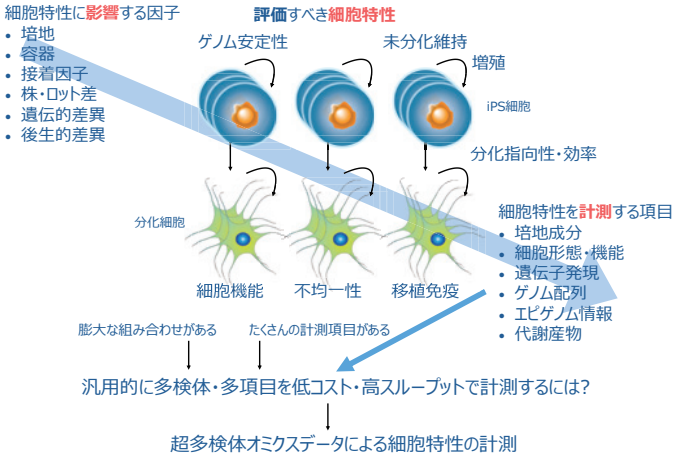


URL　http://www.cpnet.med.keio.ac.jp/research/basic/ips/

超多検体オミクスによる細胞特性の計測

二階堂 愛　理化学研究所　生命機能科学研究センター
バイオインフォマティクス研究開発チーム　チームリーダー

再生医療で用いられるiPS細胞やその分化細胞は、株や作製回ごとに細胞の様子（細胞特性）が異なる場合があります。そのため、細胞の機能が十分発揮されず、細胞移植の際に影響を与えます。これは、再生医療等製品の開発や製造を妨げる要因にもなります。このように細胞の様子を変えてしまう因子は、細胞の培養液や容器、培養期間、遺伝的背景などがあり、その組み合わせは膨大です。これらの組み合わせをすべて調べ尽すのは、手間やコストを考えると難しいです。一方で、調べなくてはならない細胞特性としては、分化のしやすさや、ゲノム情報の変化、エピゲノム、細胞機能など多岐に渡ります。しかし、これらを一挙に手間なく低コストで測る技術がありません。また、どのような細胞種類でも、簡便に細胞特性を測ることができる汎用的な技術が求められています。そこで、私達は、細胞特性を、一度の実験で多項目、かつ、たくさんの細胞検体を調べる計測技術と人工知能の開発を行います。

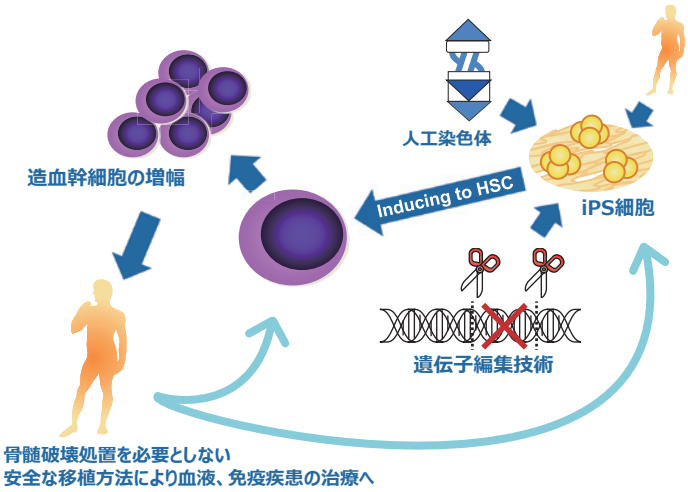


URL　https://bit.riken.jp/

生体外におけるヒトiPS細胞由来造血幹細胞増幅技術開発

山崎 聡　東京大学　医科学研究所　特任准教授

造血幹細胞(HSC)移植を必要とする疾患患者の治療には、ドナー細胞を提供する骨髄バンクなどの機関が必須ですが、その運営・維持に課題が多く、また少子高齢化に伴うドナー不足も顕在化しつつあります。臍帯血由来HSC移植も年々増加傾向にありますが、臍帯血に含まれるHSCの量が少ないという問題を抱えています。また血液、免疫系疾患などの難治性疾患への遺伝子治療にHSCの利用が有望視され、治療法が開発されつつあります。しかし、現在までにHSCの生体外増幅や骨髄破壊的処置を用いない安全なHSC移植の技術開発は発展途上にあり、HSCの本来の能力を臨床の現場へ十分に応用できていません。これらの問題を解決するために、私達はiPS細胞から機能的なHSCの分化誘導方法を確立し、iPS細胞由来のHSCを生体外で大幅に増幅する技術を開発します。この技術開発を通して、多くの血液疾患患者や骨髄ドナーへの負担を減少させる基盤技術を確立させることを目指します。

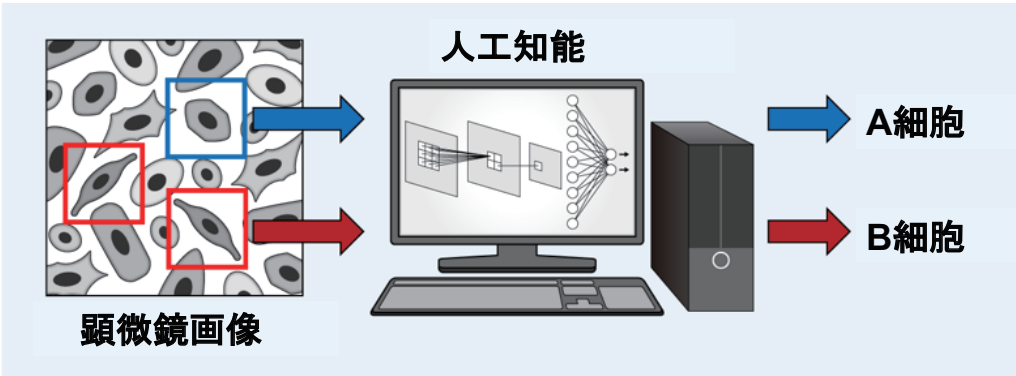


URL　http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/saisei/

多能性幹細胞由来細胞種の自動判別法の確立とその応用

湯浅 慎介　慶應義塾大学　医学部　専任講師

iPS細胞などの多能性幹細胞は、心筋細胞や血管内皮細胞などの様々な機能細胞へ分化誘導され、様々な研究や臨床応用が期待されています。一般的に、多能性幹細胞から得られる分化細胞は様々な種類の細胞が混在する状態で得られます。目的とする分化細胞は顕微鏡で観察しても人間が細胞種を判定することは難しく、特定の細胞種を同定するためには免疫染色などの分子生物学的手法が必須です。再生医療や創薬の実用化のためには目的の細胞を効率よく同定したり、分化効率を推定したりする基盤技術を開発することは重要で、特に分子生物学的処理をしない方法を開発することは有益です。本研究においては、近年進歩が著しい人工知能を用いて、顕微鏡画像から分化細胞を同定する方法を開発します。人工知能の研究課題の一つである機械学習による画像認識は顔認識や自動運転などに応用され、既に実社会に深く組み込まれており、機械学習を用いることにより幹細胞研究への応用を進めていきます。



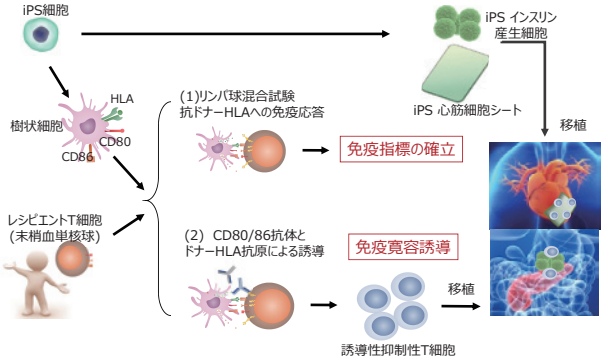
iPS再生組織・細胞移植における拒絶反応の免疫指標の確立と、誘導性抑制性T細胞を用いた再生組織の長期生着・免疫寛容の誘導

奥村 康　順天堂大学　アトピー疾患研究センター　センター長

再生医療用iPS細胞ストックプロジェクトにより、様々なHLA型のiPS細胞がバンク化され、アロ再生組織・細胞の移植を受ける宿主の免疫拒絶反応のリスクは軽減することが期待されます。このアロ再生医療のさらなる成績向上には、再生組織毎に、免疫アロ抗原性評価による拒絶反応リスク分類、拒絶反応をモニターする指標が必要です。研究代表者らが開発した誘導性抑制性T細胞は、iPS由来のアロ再生組織に対して選択的に免疫応答は抑制しながら、発癌や細菌ウィルス感染症など生体に必要な免疫反応は保つことを可能とします。iPS細胞からアロ抗原提示細胞を誘導することで、免疫拒絶の指標を作成するだけでなく、宿主リンパ球とCD80/86抗体*とで混合培養することで、誘導性抑制性T細胞による免疫寛容を利用した計画的な治療が可能となります。この技術はiPS/ES細胞から誘導されるどのアロ再生組織移植においても活用できる汎用性の高い技術基盤となります。

*CD80/86抗体:当研究室で発見・開発した抗体。T細胞のCD28分子へ共刺激を阻害し、T細胞を免疫不応答(アナジー)状態に誘導します。

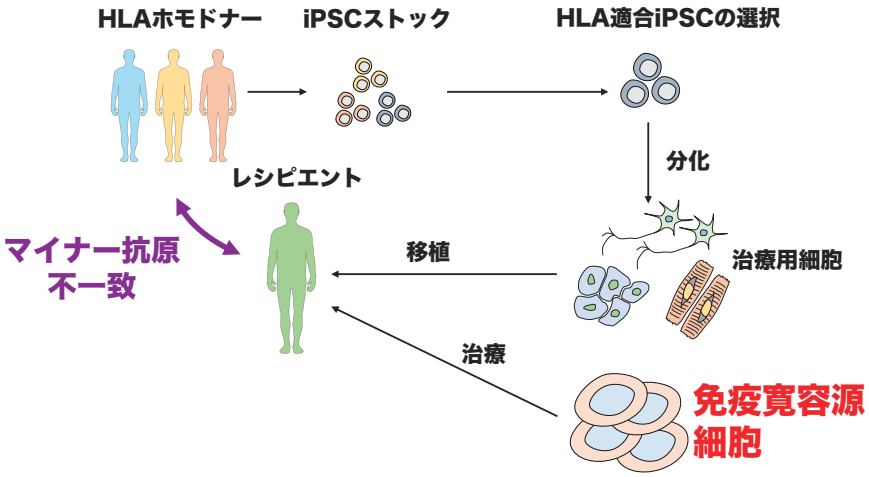
免疫指標の確立と免疫寛容誘導



他家iPS細胞由来組織・細胞移植における免疫寛容誘導に関する基盤的研究

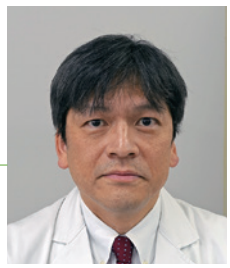
清野 研一郎　北海道大学　遺伝子病制御研究所　教授

他家(他人由来)のiPS細胞から治療用の細胞(神経や筋肉、肝臓の細胞など)を作製して患者さんに移植する場合、わずかな違いが原因で拒絶反応が起きる可能性があります。また、組織や細胞の移植は臓器移植に比べ生着させることが困難で、免疫抑制剤を超えた制御法が必要であると言われています。そこで私たちは「免疫寛容」を誘導できるような細胞を同じiPS細胞から作製し、これを用いて患者さんを「免疫学的に」治療することを目指しています。



URL　https://seinolab.wixsite.com/seinolab/home-1

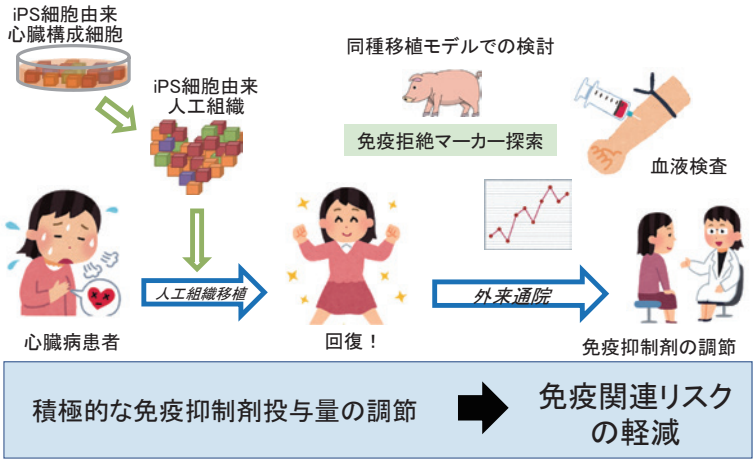
iPS細胞由来人工心臓組織移植による心臓再生医療における免疫拒絶に関する研究



湊谷 謙司　京都大学　大学院医学研究科　心臓血管外科 教授

iPS細胞から作製した細胞シートなどの人工心臓組織移植による心臓再生医療は、HLAホモ健常ヒトiPS細胞ストックを用いた同種他家移植として、臨床研究の段階に到達しつつあります。標準医療としての本治療の普及のためには安全性の確保が不可欠です。他家移植に伴う免疫抑制剤の投与は、周術期感染・発がんのリスクを増すとされているため、投与量および期間をコントロールできることが望ましいですが、現状ではiPS細胞からの人工心臓組織移植において、血液検査などで簡便に免疫拒絶を検出する方法は確立されていません。

本課題では、MHC特定動物モデルによる、ES/iPS細胞由来人工心臓組織を用いた同種他家移植実験を行い、免疫拒絶に対する評価を行うとともに、免疫拒絶関連バイオマーカーを同定することで、日常診療レベルでの免疫拒絶検出システムの確立を通じた、移植免疫に関する安全性の向上を目指します。

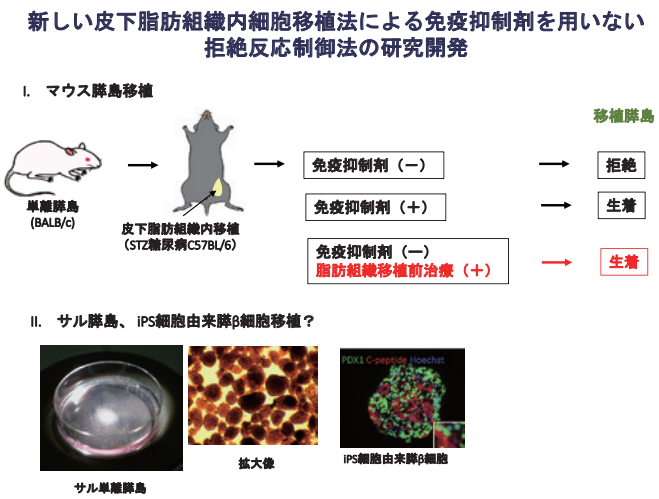


URL　http://kyoto-cvs.jp/

新しい皮下脂肪組織内細胞移植法による免疫抑制剤を用いない拒絶反応制御法に関する研究開発

安波 洋一　福岡大学　基盤研究機関膵島研究所　研究特任教授／名誉教授

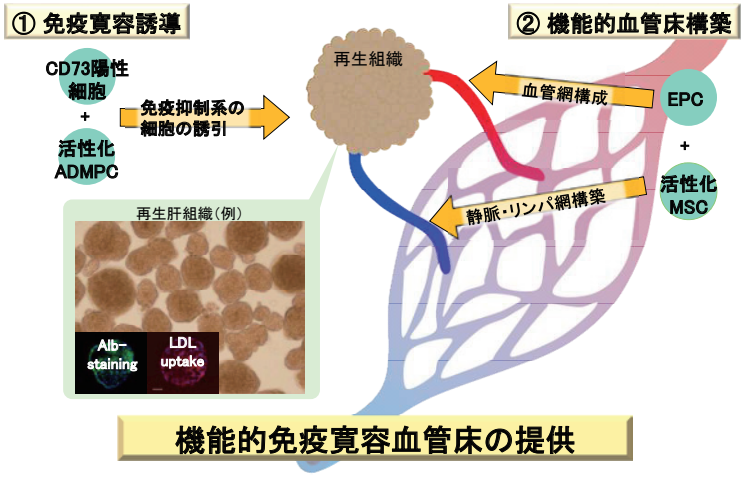
糖尿病の新しい再生医療としてiPS/ES細胞より分化誘導した膵β細胞を移植に用いる治療法の開発が進められています。私達はこの治療法を成功に導く研究を進めています。最も重要なのは再生細胞に適した新しい移植法と拒絶反応の制御法開発です。具体的には自分ではない他人のiPS/ES細胞から作り出した再生細胞を移植することになりますが、その場合拒絶反応が避けられません。その治療には免疫抑制剤が使われますが重い副作用があり、その為新しい再生細胞の移植には免疫抑制剤を用いない拒絶反応制御法が望まれます。今回私たちは皮下脂肪組織への新しい細胞移植法をマウス膵島移植の実験系で考按しました。驚くべきことにこの方法では皮下脂肪組織の移植前局所治療のみで免疫抑制剤なしに拒絶反応が制御できることを見出しました。本研究ではこの仕組み、加えてヒトでの効果を鑑み、サル膵島、サルiPS細胞由来膵β細胞を用いてこの方法の有効性を明らかにします。



機能再生医療の基盤となる機能的免疫寛容血管床の構築

山口 照英　日本薬科大学　客員教授

脳死移植法の制定により心臓移植などの臓器移植により救われる命が多くなってきているが、欧米に比べれば非常に少ないためにiPS細胞やES細胞を用いた膵島や肝臓、下垂体細胞の移植に期待が集まっています。これらの細胞を用いても、その臨床応用では免疫抑制剤の使用が必要と考えられています。臓器移植でも免疫抑制剤の長期に亘る服用により生体防御システムが抑制され、がんなどの副作用リスクが上がるとされています。それら課題克服のため、免疫隔離から免疫寛容誘導への転換と、動脈系・静脈系・リンパ系を含む機能的血管床の構築の2点を解決策として提案する研究です。第一に、免疫抑制作用のある特殊な環境系幹細胞(CD73陽性細胞)と活性化MSCによる免疫寛容誘導を目指すと共に移植した細胞の老廃物を輩出するための静脈系・リンパ系を含む機能的血管床の構築を目指します。本研究展開により、再生膵島・肝組織、再生下垂体細胞の免疫抑制剤不要の細胞移植基盤技術を確立します。

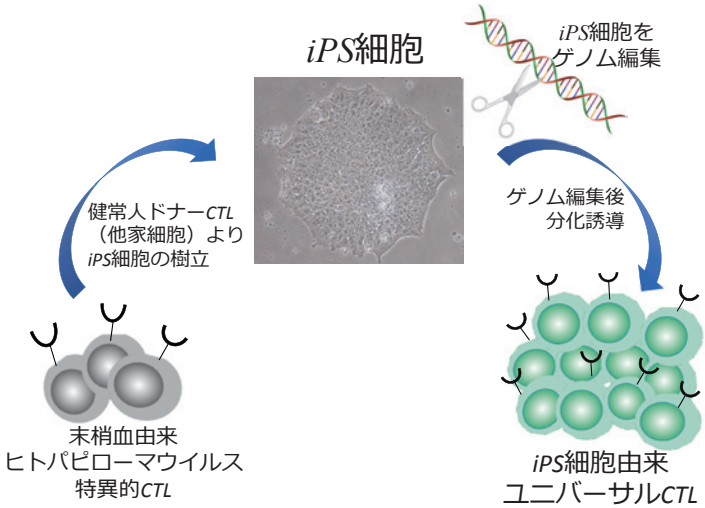


子宮頸がんに対するiPS細胞由来ユニバーサルCTL療法の開発

安藤 美樹　順天堂大学　医学部血液学講座　准教授

子宮頸がんはヒトパピローマウイルス感染が原因で発症します。我が国では現在ワクチン接種率が0.6%まで低迷しているので、今後子宮頸がん患者が急増することが懸念されています。子宮頸がんは妊娠、出産、子育てをする若い世代で罹患すると特に進行が早いため、マザーキラーとも呼ばれる病気です。そのため、大切な命を守るためには新たな対策が必要です。

体内でがんやウイルス感染細胞を発見して攻撃、破壊する細胞傷害性T細胞(CTL)は、免疫応答の重要な役割を担っています。私たちはヒトパピローマウイルス特異的CTLをiPS技術により若返らせ、増殖力と抗腫瘍効果を高めることに成功しました。このCTLを前癌状態の時に投与することにより頸がんへの進行を防ぐ計画を進めます。自己細胞からiPS細胞由来CTLを作成するには時間がかかるので、他家細胞から多くのHLA型の患者さんに投与可能なユニバーサルCTLを作製し、新たな治療法を開発することを目標としています。

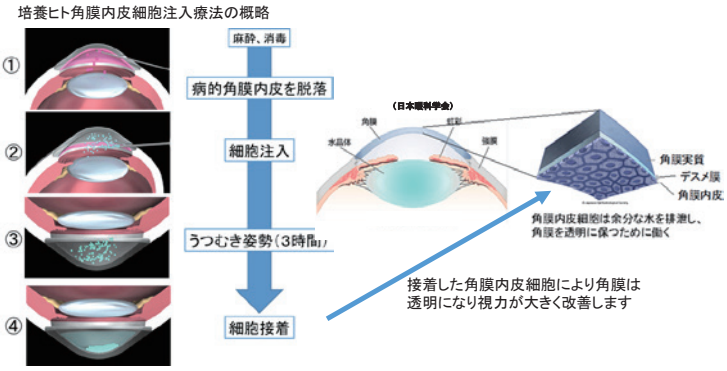


培養ヒト角膜内皮細胞注入再生医療の高度化

木下 茂　京都府立医科大学　感覚器未来医療学講座　特任教授

“培養ヒト角膜内皮細胞移入による再生医療”について、細胞品質特性、他家移植細胞への免疫特権応答など、基礎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32年度の薬事申請を目指し医師主導治験を実施中です。①移入細胞の品質により臨床効果が異なることをうけ設定規格と生体内作用特性との科学的対応づけ（作用機序）、②臨床効果と相関する移植巣の環境因子の解明、③角膜移植の拒絶患者でも細胞移入再生医療で効果が認められる免疫学的機序の解明などに取組見ます。成熟分化高品質細胞では嫌気的解糖活性が低く分岐鎖アミノ酸やセリン代謝が高進するという代謝特性を示します。本細胞特性が、水疱性角膜症患者の前房水中の環境因子の代謝産物特性と拮抗して臨床効果に繋がるのか、移植巣である前房水中の細胞老化関連サイトカイン、miRNA、代謝産物の網羅的解析、ミトコンドリア機能解析で、角膜内皮機能不全病態改善の作用機序解明に迫ります。

培養ヒト角膜内皮細胞の前房内注入で
視覚機能不全が大きく改善されることが判明しました。



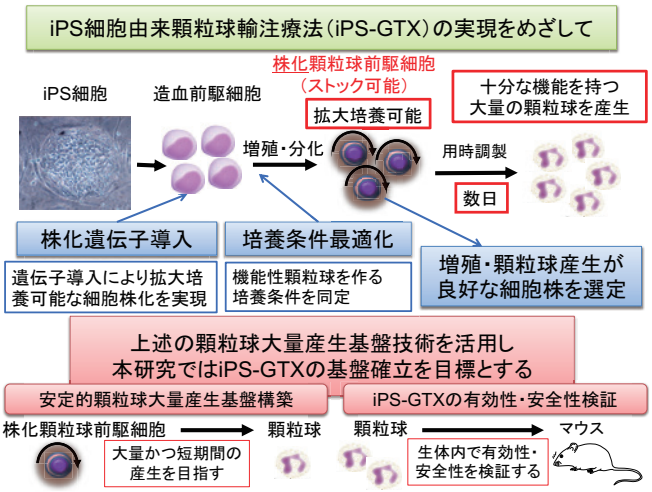
URL　http://shigerukinoshita.com/（木下先生）
http://www.f.kpu-m.ac.jp/k/fms/index.html（感覚器未来医療学）

人工多能性幹細胞由来顆粒球輸注療法の開発

黒川 峰夫　東京大学　医学部附属病院　教授

がんでは免疫能低下により感染症の発症リスクが高く、抗がん剤治療は顆粒球減少を来してそのリスクをさらに増加させるため、感染症ががん治療を行ううえで大きな障害となります。とくに高度に顆粒球が減少した症例の感染症は、抗生剤等による現在の治療では対応困難な場合も多く、新たな対策が必要です。顆粒球輸血（granulocyte transfusion;GTX）は十分な顆粒球を得られれば有力な治療選択肢となりえますが、細胞数の制約やドナーへの負担などから広く臨床応用されるには至っていません。

この問題を解決するため、本拠点ではiPS細胞から顆粒球を産生し、それを用いた細胞療法（iPS-GTX）の実現を目標としています。機能的な顆粒球を大量に産生するための基盤技術を発展させ、臨床応用に必要な安定供給系の構築、生体内での有効性・安全性の確認を行い、重症感染症からの早期回復と医療費削減に寄与することをめざします。



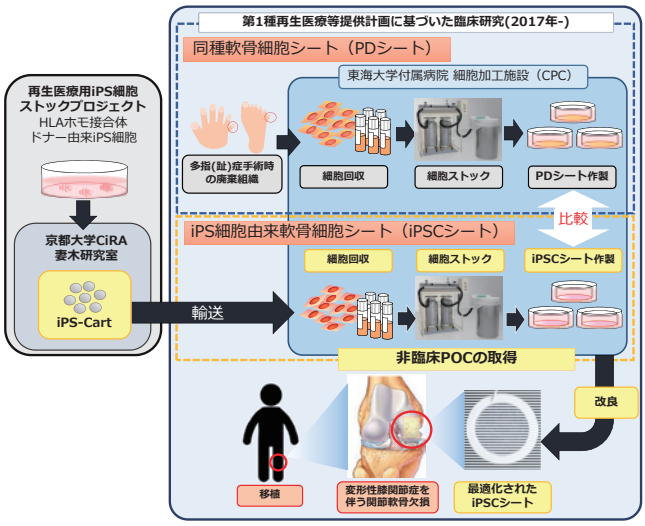
URL　http://www.u-tokyo-hemat.com

関節軟骨再生治療の普及を加速するiPS細胞由来軟骨細胞シートの研究開発

佐藤 正人　東海大学　医学部医学科外科学系整形外科学　教授

我々は、変形性膝関節症を伴う関節軟骨欠損の再生治療を目的として軟骨細胞シートの開発を進めています。これまでに、自己の細胞から作製した軟骨細胞シートを移植する臨床研究にて安全性を確認し、現在は、多指症手術時の廃棄組織から作製した同種軟骨細胞シート(PDシート)を移植する臨床研究を実施中です。しかし、現時点では多指症の1ドナーから作製できる有効性の高い同種軟骨細胞シートの枚数には限りがあり、国内の多指症ドナー数の制約等から製品化に向けての安定供給が課題となっています。

本課題では、京都大学iPS細胞研究所の妻木研究室にて「再生医療用iPS細胞ストックプロジェクト」より創出されたiPS細胞から作製された軟骨様組織を軟骨細胞シートの新規細胞ソースとして非臨床POCの確立を目指しています。さらには、iPS細胞由来軟骨細胞シート(iPSCシート)をPDシートと比較検討しながら最適化したiPSCシートで非臨床安全性試験を実施し、臨床研究への移行を目標に取り組んでいきます。

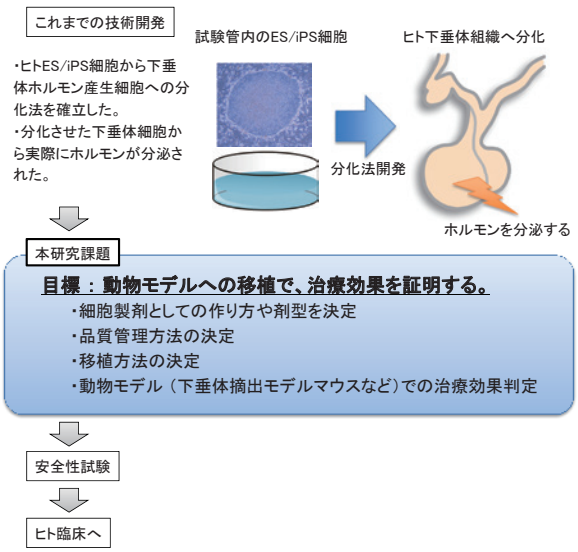


URL　http://cellsheet.med.u-tokai.ac.jp/

ヒト多能性幹細胞を用いた下垂体機能低下症に対する再生医療の技術開発

須賀 英隆　名古屋大学　大学院医学系研究科　糖尿病・内分泌内科学　准教授

下垂体はヒトのホルモン分泌を調節する司令塔の役割を果たしています。下垂体に問題が発生すると全身に重大な影響が現れます。現状では、不足するホルモンを外から補充する治療法を行っていますが、ホルモンの本来あるべき繊細な動きを再現することは困難です。体にとってきめ細やかなホルモン調節が重要であること、下垂体細胞は自然には再生してこないこと、下垂体が小さな組織であることなどの理由から、下垂体の機能低下症には多能性幹細胞を用いた再生医療が適していると考えます。再生医療実現拠点ネットワークプログラムにおけるこれまでの研究で、ヒトiPS細胞を含む多能性幹細胞から下垂体への分化を試験管内で再現する基本的な技術を確立してきました。本課題ではさらに技術開発を進め、ヒト臨床で使用することが出来る材料での分化法を確立することや、移植の具体的な方法を決定することに挑戦し、これまでに前例のない治療法を実現していきたいと考えています。

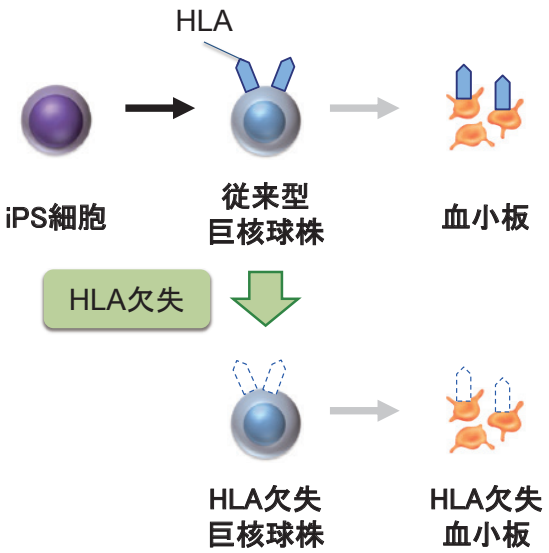


URL　https://www.med.nagoya-u.ac.jp/endodm/

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　iPS細胞研究所　特定拠点講師

日本では社会の高齢化に伴い、献血者人口が減少しており、将来的な血小板製剤の供給不安が懸念されます。中でも、自分と同じHLAクラスIを持つ血小板以外を受け付けない血小板輸血不応症の患者さんには、HLAクラスIが適合する血小板の輸血が必要ですが、稀なHLA型の場合、適合する血小板を直ちに供給できないことがありえます。我々の研究グループは先行研究（再生医療の実現化ハイウェイ）において、iPS細胞から血小板を作製することに成功し、臨床研究を開始しました。本研究では、先行研究をさらに発展させ、HLA適合が必要な血小板輸血不応症の患者さんにも輸血が可能なHLAクラスI分子を欠失した血小板を開発し、動物モデルで有効性を検証します。将来的には、ユニバーサルに輸血でき、かつ、安定供給が可能な血小板として産業化に繋がることを目指します。

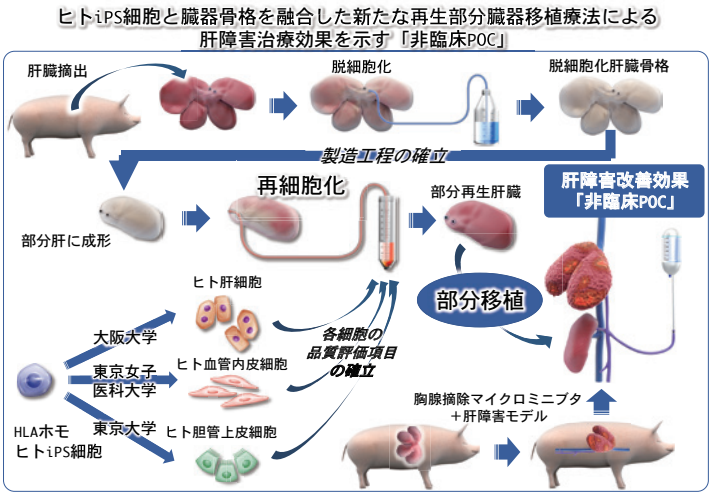


URL　http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/eto/

ヒトiPS細胞と生体臓器骨格の融合による新たな再生臓器移植療法の開発

八木 洋　慶應義塾大学　医学部外科学（一般・消化器）　専任講師

再生医療技術の臨床応用拡大に大きな障壁となっている「臓器再生」を実現する足がかりを作り、再生医療の治療対象となる疾患や年齢を飛躍的に拡大可能な基盤技術を確立するために、ブタの肝臓骨格にヒトiPS細胞由来の肝細胞・血管内皮細胞・胆管上皮細胞を充填して再生部分肝臓を作製し、胸腺摘除による免疫不全と独自技術で肝硬変類似の肝障害を併せたマイクロミニブタに対し、有効性を世界で初めて検証します。本研究成果によって、臓器を構成する複数の異なる大量の幹細胞由来細胞を一つの構造物にまとめ、血管を吻合することで体内の目的箇所へ移植する方法が確立されれば、本研究の対象症例だけでなく、腎不全、膵機能不全、心不全、短腸症候群など多様な臓器機能不全に対する治療戦略を根本的に覆す画期的な技術に発展し得ます。本研究によって「失われた臓器機能を回復し生活の質を改善する医療技術」の提供に繋がることを期待しています。

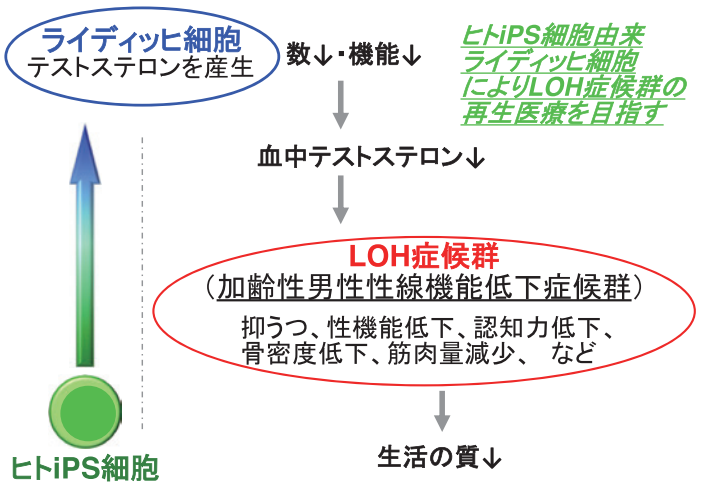


URL　https://www.keio-hpbts.jp/about/surgeons-DrYagi

ヒトiPS細胞由来ライディッヒ細胞の作製

青井 貴之　神戸大学　大学院科学技術イノベーション研究科　先端医療学分野　教授

加齢性男性性腺機能低下症候群（LOH症候群）は、男性ホルモンであるテストステロンの血中濃度が低下することによる諸症状が出現する病態で、多くの中高年男性の生活の質低下の原因となっています。テストステロンを産生する主な細胞であるライディッヒ細胞が加齢に伴って減少したりその機能が低下したりすることがLOH症候群の原因とされていますが、現時点ではライディッヒ細胞の再生医療はありません。本研究では、ヒトiPS細胞からライディッヒ細胞を作製する方法を確立することを目的とします。将来的には、作製したライディッヒ細胞を、テストステロンや栄養は通過するが細胞は通過しない"カゴ"、すなわち「免疫隔離デバイス」の中に入れて患者さんに移植することを目指しています。そうすることで、患者さんからみて他人である提供者の細胞に由来するライディッヒ細胞でも拒絶されることはなく、がん化などの心配もない治療になることが期待されます。

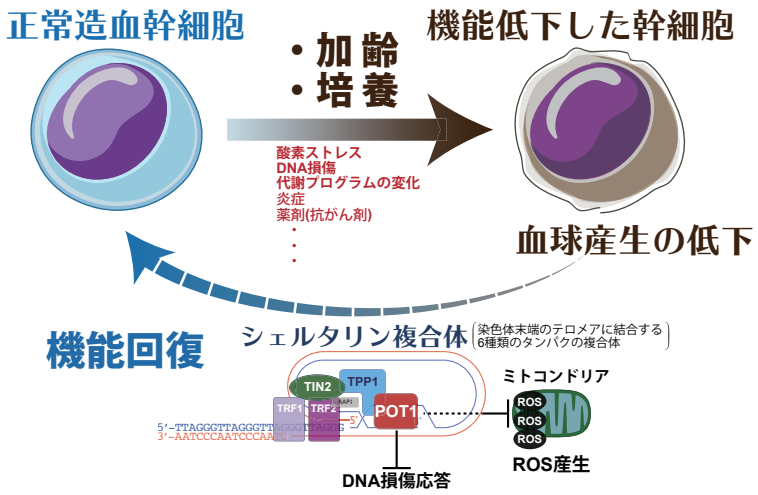


URL　http://www.lab.kobe-u.ac.jp/gmed-ipsc/

シェルタリン因子を用いた造血幹細胞の機能再生と増幅系の確立

新井 文用　九州大学　大学院医学研究院　教授

造血幹細胞の自己複製能と分化能は加齢の進行や体外に取り出して培養をすることで低下します。加齢や培養によって生じる機能低下の克服は、超高齢社会における移植治療の成績向上につながるものです。また、難治性血液疾患に対する遺伝子治療では、造血幹細胞の機能低下を抑制する技術の確立が遺伝子治療の成功率を高めるために重要となります。しかしながら、既存の培養法では、DNA損傷や酸化ストレスなどによって起こる幹細胞の機能低下を完全に回避することは難しいという問題があります。本研究では、染色体末端のテロメア構造の保護に働くシェルタリン因子群に注目し、造血幹細胞の維持における機能実体を解明します。さらに、造血幹細胞の機能回復を可能にするシェルタリン因子の組み合わせと培養法を確立することを目指して研究を進めます。



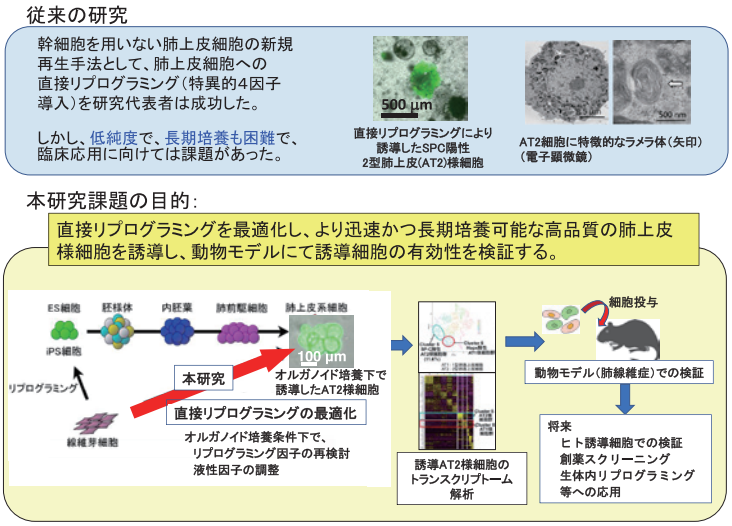
URL　http://www.scr.med.kyushu-u.ac.jp

最適化したダイレクトリプログラミングによる革新的肺再生

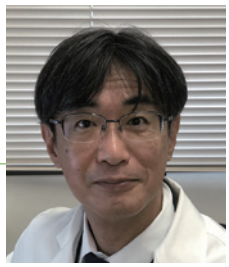
石井 誠　慶應義塾大学　医学部呼吸器内科　准教授

直接リプログラミングは、iPS細胞などの幹細胞を経ずに特異的な遺伝子導入により他の細胞から目的とする細胞を直接誘導する手法です。肺の主な機能である血液中の酸素交換の役割を担う肺胞を構成する肺上皮細胞について、代表者はこれまで報告がなかったマウスの肺上皮細胞への直接リプログラミングに成功しました。しかし、この誘導細胞は長期培養が困難であること、純度が低いことなどの課題がありました。

本研究では、誘導条件を調整して最適化し、より高品質の肺上皮細胞の誘導方法の開発を目指します。高品質の肺上皮細胞の誘導ができれば、現在根本的な治療法のない慢性閉塞性肺疾患／肺気腫や肺線維症などの難治性呼吸器疾患に対して新しい細胞治療法の開発ができます。また誘導細胞は新薬の開発のためのスクリーニング用の肺上皮細胞としての利用など、幅広い応用が可能となります。さらに将来は、損傷した肺を生体内で直接リプログラミングにより再生させる、全く新しい治療法を生み出すことができると考えています。



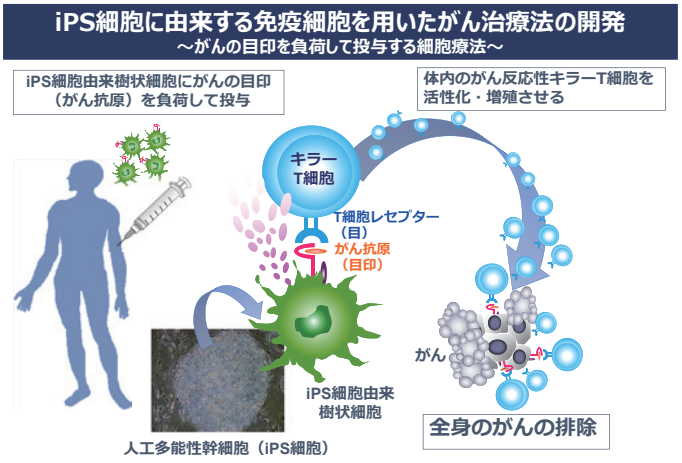
がん抗原を負荷する抗原提示細胞プラットフォームの開発



植村 靖史　国立がん研究センター・先端医療開発センター・免疫療法開発分野　ユニット長

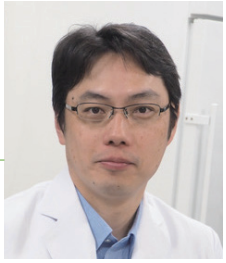
樹状細胞（DC）は、強力なTリンパ球刺激活性を有し、外来抗原に対する免疫応答を惹起する重要な役割を担っている抗原提示細胞です。このDCに「がんの目印＝がん抗原」を負荷して投与することにより、体内のがん反応性キラーT細胞を活性化する、いわゆる「DCワクチン」の手法は、優れた効果が期待される「がん免疫療法」の1つです。現在実施されているDC療法は、① DCを得るために患者から大量の採血を必要とする ② 患者毎にDC機能が異なって安定した効果を発揮できない ③ 極めて高額である…など多くの問題を抱え、効果に優れ、広く応用可能な細胞製剤プラットフォームを用いた治療法の開発が期待されています。

私達は、人工多能性幹細胞（iPSC）からDC様の細胞を構築する技術を開発しました。本システムを応用することにより、採血を必要とせずに安定した機能を発揮する「がん治療用」細胞製剤を広く提供することが可能になります。



URL　https://www.ncc.go.jp/jp/epoc/division/immunotherapy/kashiwa/index.html

iPS細胞を用いた機能的ヒト腸管グラフト構築・製造法の開発



岡本 隆一　東京医科歯科大学　再生医療研究センター
同　創生医学コンソーシアム　教授・ユニット長

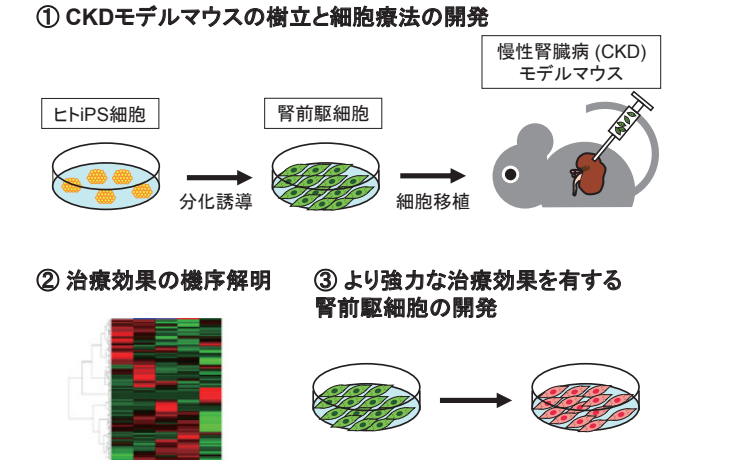
本研究ではヒトiPS細胞を用いて腸特有の機能を備えた管腔臓器としての「腸管グラフト」を体の外で構築・誘導する技術の開発を目的とします。このため、研究代表者らが開発した「腸スフェロイド」を均一かつ大量に作製する技術、及び同スフェロイドがもつ「融合しやすい性質」を利用します。作製した「腸スフェロイド」を必要な形・大きさの「腸管グラフト前駆体」に構築・融合させ、これを適切な基質の中で分化誘導することにより、最終的にヒト等への移植が可能な「腸管グラフト」を製造するための技術の開発を行います。作製した「腸管グラフト」は腸の働きが大きく損なわれた病態である「短腸症候群」のモデルへの移植等により、治療効果の実証などを計画しています。これらの開発を進めることにより、短腸症候群・腸管機能不全患者に対する全く新しい治療選択肢の提供を目指します。

URL　http://www.tmd.ac.jp/cmn/amr/neog/digestive.html

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　iPS細胞研究所　教授

本研究課題では、ヒトiPS細胞から作製した腎臓のもとになる胎児期の腎前駆細胞を慢性腎臓病(CKD)患者の腎臓に特殊な器具を用いて移植する新規の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、CKD患者の透析療法への導入を遅らせることを目指します。その目標の実現のために、糸球体の病気や腎尿細管間質の病気など複数種の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、ブタやサルなどの中大型動物のCKDモデルを用いた研究を経て、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。

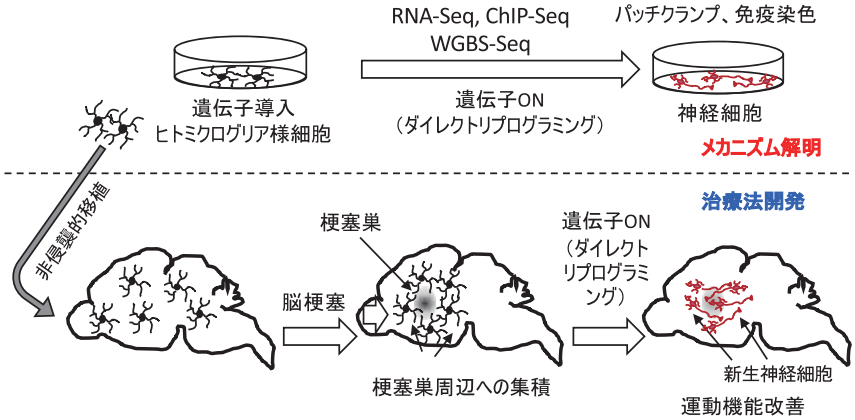


URL　https://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/research/osafune_summary.html

完全非侵襲的新生ニューロン補充による新規脳梗塞治療法の創出

中島 欽一　九州大学　大学院医学研究院　教授

脳梗塞治療に関しては現在、急性期の血栓溶解剤投与や慢性期の運動機能障害に対するリハビリテーションなどの対症療法しか存在せず、失われた神経細胞を補充するような根本的治療法は確立されていません。ミクログリアは脳・神経系組織内に存在し、損傷部位に集まり死細胞などを食べる性質を持った免疫担当細胞ですが、私達は最近、神経細胞への分化誘導能を持つ転写因子遺伝子を導入することで、マウスミクログリアを神経細胞へと変化させることに成功しました。そこで本研究では、ヒトiPS細胞より作製したミクログリア様細胞も同様に神経細胞へと変化させられるかどうかの検証とメカニズムの解明を行います。また、この転写因子スイッチのON/OFFを制御できるヒトミクログリア様細胞を作製し、モデル動物脳内へ非侵襲的に移植後、梗塞巣へ集まり神経細胞へと変化できることを確かめ、運動機能改善に寄与できるかどうかを評価したいと思っています。

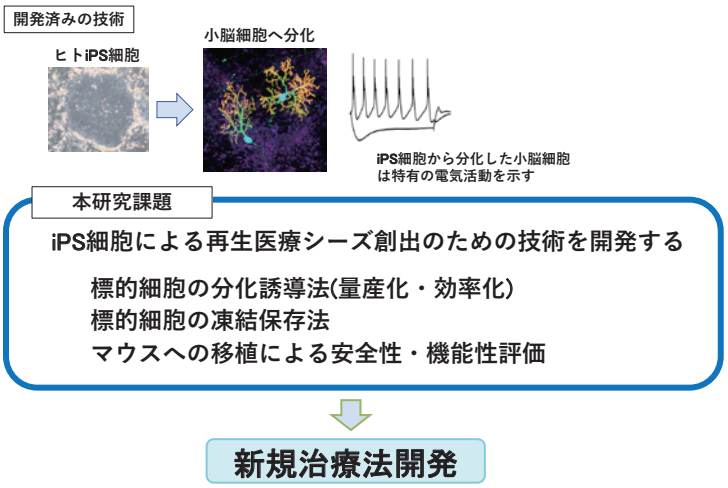


URL　https://www.lab.med.kyushu-u.ac.jp/scb/

ヒト多能性幹細胞を用いた小脳疾患に対する再生医療のための技術

六車 恵子　関西医科大学　医学部iPS・幹細胞応用医学講座　教授

小脳は手足のスムーズな動きや身体のバランスをとるための調節を行っています。お箸を使うとき、幼い頃に習った「人差し指と中指と親指をこういうふうに使う」という動作を、毎回意識しながらお箸を使う人はいません。これはお箸を使うという目的のために関わるたくさんの筋肉の働きを脳が学習して、そのプログラムが小脳に収納されているので、必要なときに無意識のうちにプログラムを取り出して指先が動いているから出来ることです。脳の神経細胞はほとんど再生しないので、小脳の神経細胞が少なくなった場合、日常生活の様々な動きに不便が現れ、元の状態に戻すことは困難です。私たちはこれまでにヒトES細胞やiPS細胞から小脳細胞を分化する技術を確立しました。本課題では、技術開発をさらに進め、治療法とするための細胞材料の分化方法、純化方法、保存方法、移植の方法を決定することを目指します。

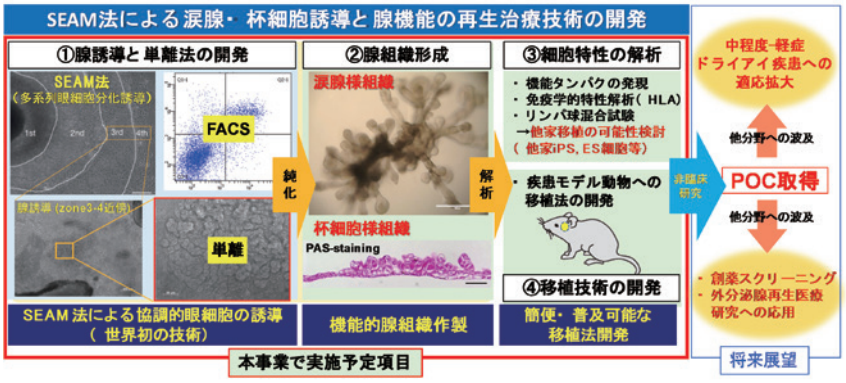


URL　http://www.kmu.ac.jp/faculty/medical/category2/unit12.html

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　大学院医学系研究科幹細胞応用医学　寄附講座教授

眼表面は涙液層によって保護されており、それにより角膜の光学的機能や外界からの防御機能が維持されています。涙液層は眼の外分泌腺組織である涙腺（涙液分泌）や単細胞腺の結膜杯細胞（ムチン分泌）等により維持されています。シェーグレン症候群、移植片対宿主病（GVHD）、角膜上皮幹細胞疲弊症などの疾患で生じる重症ドライアイは、これら眼外分泌腺の機能障害に起因する涙液層の破綻により視機能異常等が引き起こされると考えられています。その治療には人工涙液や涙液分泌を促す薬剤や自己血清の点眼、涙点プラグなどが行われるがいずれも対症療法で、特に重症例にはその効果は限定的であり、根治的な治療法は存在していないのが現状です。本課題では眼外分泌腺機能障害に対する根治的治療法を開発するため、ヒトiPS細胞からの眼腺組織（涙腺・杯細胞）の誘導、単離および移植技術の確立を目的とします。

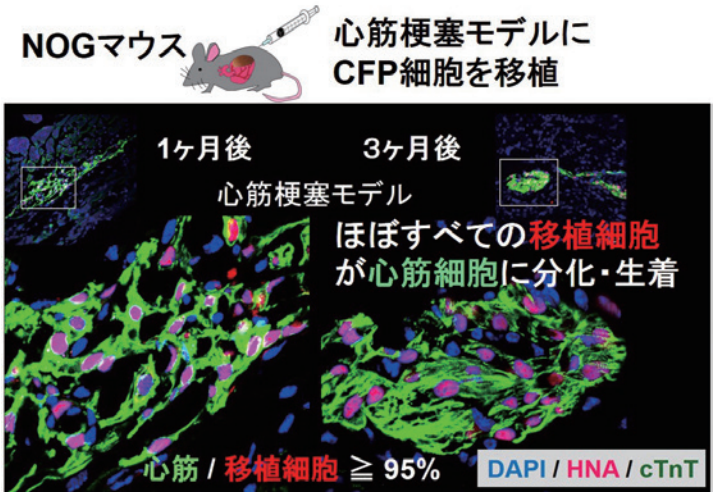


URL　http://www.med.osaka-u.ac.jp/introduction/research/endowed/stem

新しいiPS細胞由来心筋特異的前駆細胞による低侵襲心臓再生法

山下 潤　京都大学　iPS細胞研究所　教授

現在進められているiPS細胞を用いた心臓再生治療法の研究は、いずれも分化した心筋細胞を手術によって心臓に移植するものであり、大量の細胞が必要であることや繰り返し治療が困難であるなどの問題がありました。私たちは最近、ヒトiPS細胞が心筋細胞に分化する過程を解析し、心筋細胞に特異的に分化する新しい前駆細胞、すなわち心筋に運命付けられた細胞（CFP細胞）を発見しました。本研究は、CFP細胞が持つ1）移植後もほぼ心筋細胞に分化する、2）CFP細胞1個から何個かの心筋細胞ができる、という性質を利用し、カテーテルなどを用いた移植法と組み合わせ、低侵襲で繰り返し治療が可能な新しいモードの心臓再生治療法を開発することを目的としています。先行している心臓再生治療法と組み合わせることにより、例えば若年時から継続的な治療が必要な方にも対応可能な、多様な心不全治療のオプションを提供できるようになると期待されます。

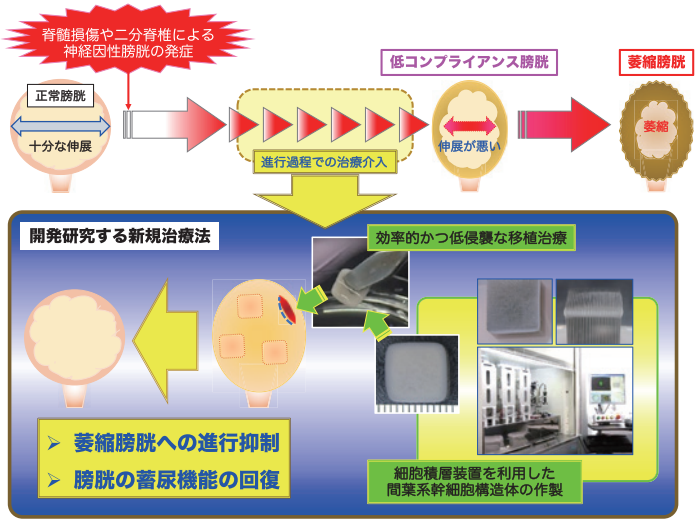


URL　https://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/research/yamashita_summary.html

三次元細胞積層技術による膀胱機能障害の改善に関する研究

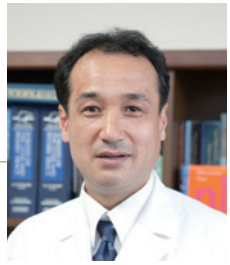
今村 哲也　信州大学　医学部泌尿器科学教室　助教

膀胱には、蓄尿とともに伸展する蓄尿機能があります。脊髄損傷や二分脊椎が原因で発症する神経因性膀胱では、膀胱が十分に伸展できなくなり（低コンプライアンス膀胱）、萎縮膀胱へと進行して蓄尿機能が低下します。重篤な萎縮膀胱では、腎機能障害が発症します。現在は、腸管を利用するという侵襲をともない、煩雑な排尿管理が必要となる外科治療のみです。われわれは、細胞積層装置で作製した間葉系幹細胞構造体を用いて低コンプライアンス膀胱から萎縮膀胱への進行を抑制させる、あるいは、正常に近い蓄尿機能を回復させる新規治療法の開発に取り組んでいます。間葉系幹細胞を立体的な構造体にすることで、効率的かつ低侵襲な移植治療を可能にするとともに、動物実験において機能的な膀胱の再生を誘導する可能性を報告しています。本研究の成果は、特に、若年層患者における煩雑な排尿管理の負担を軽減して、生活の質の改善に貢献できると期待されます。



URL　http://www.shinshu-u.ac.jp/faculty/medicine/chair/urology/index.htm

低分子化合物によるヒト肝前駆細胞を用いた肝硬変治療



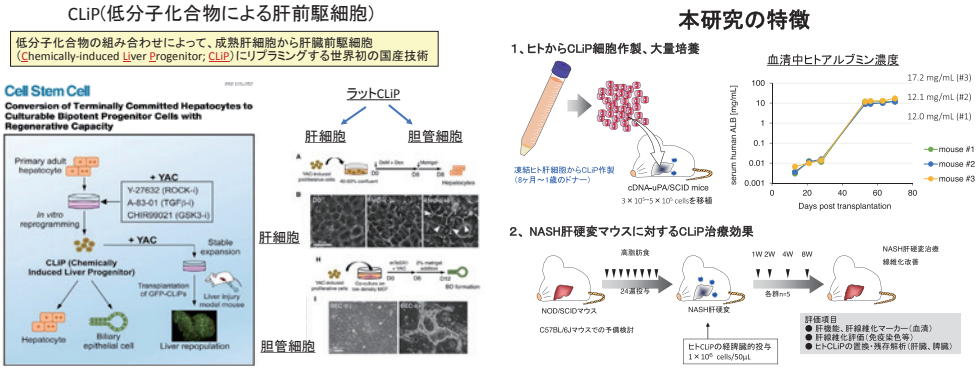
江口 晋　長崎大学　大学院医歯薬学総合研究科　移植・消化器外科　教授

本研究は、ヒトの成熟肝細胞を自己の肝組織から分離、低分子化合物を用いてリプログラミングした肝前駆細胞を用いることで、肝硬変を治療しようという研究です。ラットから分離した成熟肝細胞からリプログラミングされた肝前駆細胞は、再度、分化能を獲得し、肝細胞、胆管細胞へ分化していくことが確認されています。

今回の事業では、1.ヒトから採取した肝臓を用いて、安定的に肝前駆細胞を作製する技術の確立を行います。

2. ヒト肝組織から作製した肝前駆細胞を培養、治療に用いることが出来るように増殖させ、大量培養を行います。

3. 免疫不全マウス（SCIDマウス）を用いて作製したNASH肝硬変モデルに対して、リプログラミングした肝前駆細胞を用いて治療を行い、肝臓の線維化改善に効果があるか、検討を行う予定です。



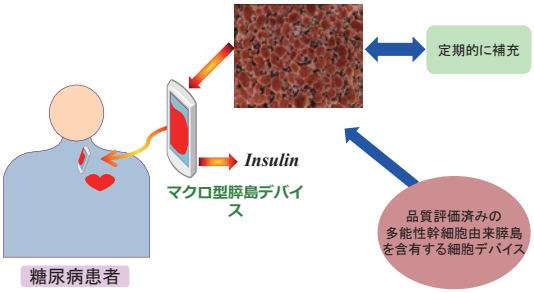
URL　http://www.med.nagasaki-u.ac.jp/surgery2/

安全な再生医療実現へ向けた革新的細胞デバイスの構築

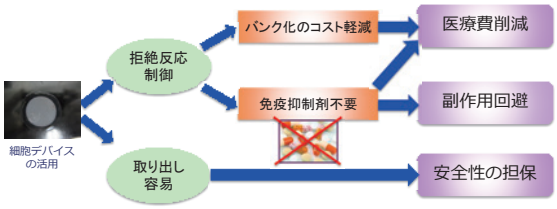
後藤 昌史　東北大学　大学院医学研究科移植再生医学分野　教授

iPS細胞を実用化する上での障壁として分化誘導技術に注視しがちですが、患者さんの視点に立つと癌化などの不具合が発生した際に摘出が容易であり、患者組織との隔離が可能である細胞デバイスの構築が重要と考えらます。さらに開発デバイスが免疫制御力を保持できれば、患者さんが副作用に晒されるリスクがなくなり、特殊なホモタイプのHLAドナーを確保する必要もなくなるため大幅なコスト低減が可能となります。

我々は高分子化合物の新規加工技術を導入し、補体や抗体等の拒絶反応物質を効果的に遮断する一方、酸素や栄養分を透過させる細胞デバイスの開発に取り組んでおり、既に小動物モデルでは免疫抑制剤非使用下においても1年以上糖尿病を治癒できる事を確認済みです。本研究では、大型動物モデルを活用し、免疫抑制剤による副作用の回避、医療費の軽減、安全性の担保といったメリットを糖尿病の患者さんへもたらす細胞デバイスの構築を目指します。



本課題の概念図



開発する細胞デバイスの意義

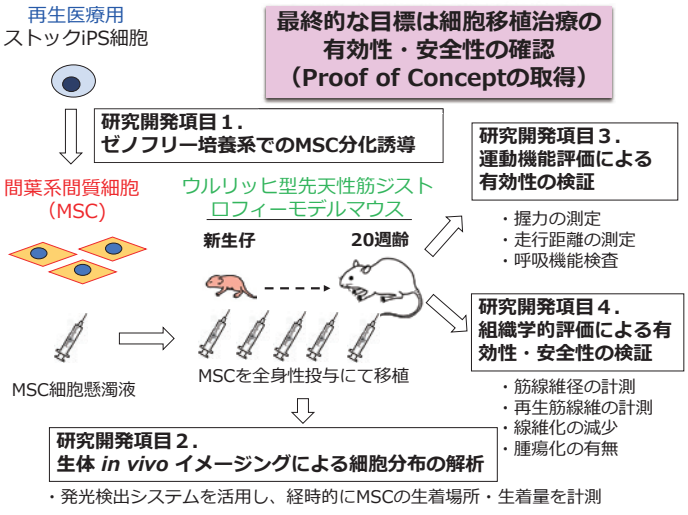
URL　http://www.med.tohoku.ac.jp/about/laboratory/094.html

6型コラーゲン欠損筋ジストロフィーに対する細胞治療法の開発

櫻井 英俊　京都大学　iPS細胞研究所　准教授

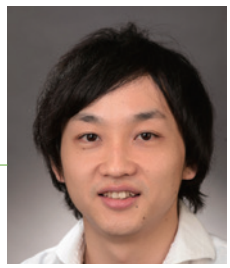
ウルリッヒ型先天性筋ジストロフィー（UCMD）は6型コラーゲンの欠損により発症する先天性の筋骨格系疾患であり、多くは歩行不能・人工呼吸器管理となる重篤な疾患です。骨格筋において6型コラーゲンは間葉系間質細胞（MSC）が主に産生しており、我々はUCMDモデルマウスへのiPS細胞由来MSCの移植により6型コラーゲンの発現が回復し、その周囲で再生筋線維が増加することを明らかにしました。

本研究では、再生医療用ストックiPS細胞由来MSCをUCMDモデルマウスに全身投与し、運動機能・呼吸機能の改善という有効性を証明し、かつ腫瘍化や肺塞栓症などの副作用の無いことを証明し、治療としてのPOCを取得する事を目指します。この成果はUCMDを含む6型コラーゲン欠損筋ジストロフィー患者への福音となるだけでなく、筋損傷時の治癒促進やサルコペニアへの再生リハビリテーション医療への応用としても期待されます。



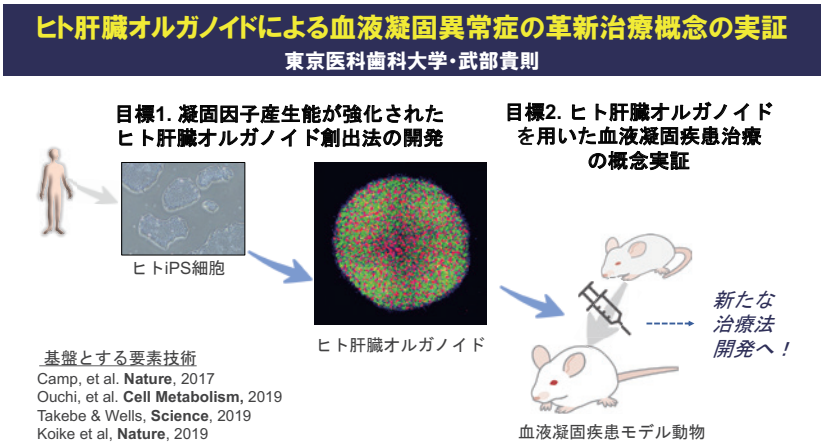
URL　http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/sakurai2/

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



武部 貴則　東京医科歯科大学　統合研究機構先端医歯工学創成研究部門　教授

血液凝固異常症は、出血を止めるために必須なタンパク質である凝固因子の活性が低下し、止血困難な症状を引き起こす疾患です。特に、肝臓で産生される第VIII因子の低下によって生じる血友病Aの患者さんは全世界に40万人以上存在しますが、現在の治療法は高額な費用がかかり、効果も限定的なために、長期的な治療効果が見込まれる再生医療によるアプローチが期待されています。本研究では、私たちが得意とするミニチュア肝臓（肝臓オルガノイド）を作製する手法を改良することで、さまざまな凝固因子の産生機能が強化された肝臓オルガノイドをヒトiPS細胞から創出し、これを血友病Aモデルマウスに移植することにより、凝固不全病態を改善するための治療技術を開発します。この技術開発を通じて、血液凝固異常症を対象とした画期的な再生医療製品の開発へと発展させること目指します。

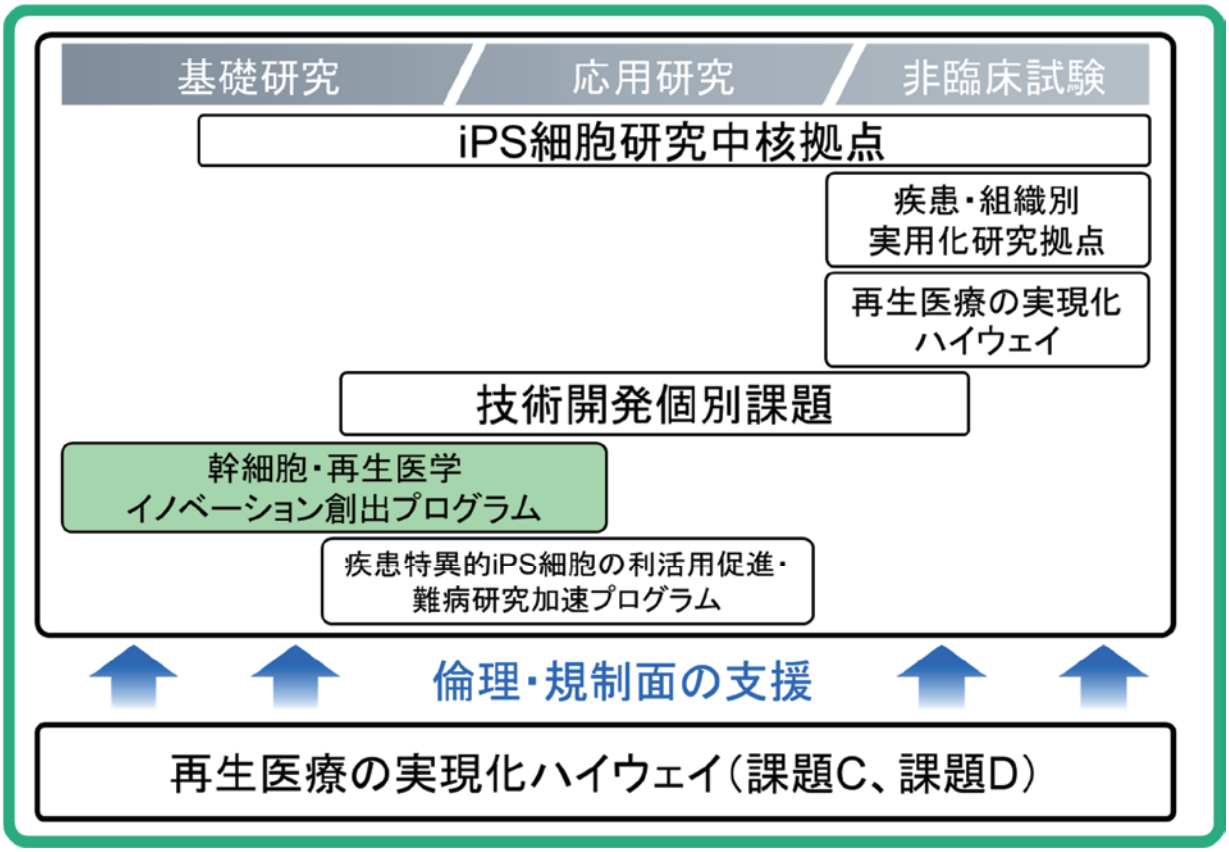


URL　http://takebelab.com/

幹細胞・再生医学イノベーション創出プログラム

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

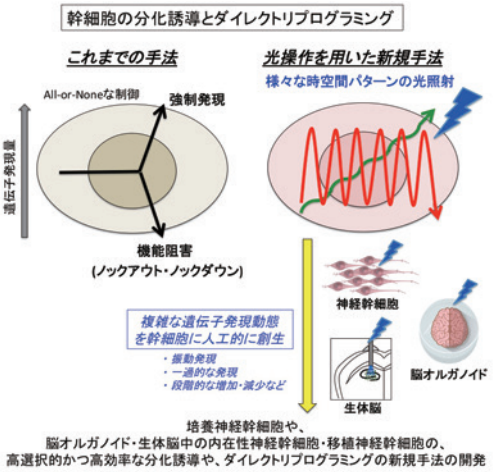
幹細胞・再生医学イノベーション創出プログラムにおいては、国際的競争力の高い優れた研究成果が期待できる研究および革新的・独創的な発想に基づく研究を重視し、また、イノベーション創出に資する異分野連携・国際性を有する研究も重視します。さらに、研究の継続的な発展には人材の育成が必要であることから、若手研究者に対する支援も併せて行います。



光操作技術を用いた神経幹細胞の新規分化制御法の開発

今吉 格　京都大学　大学院生命科学研究科　教授

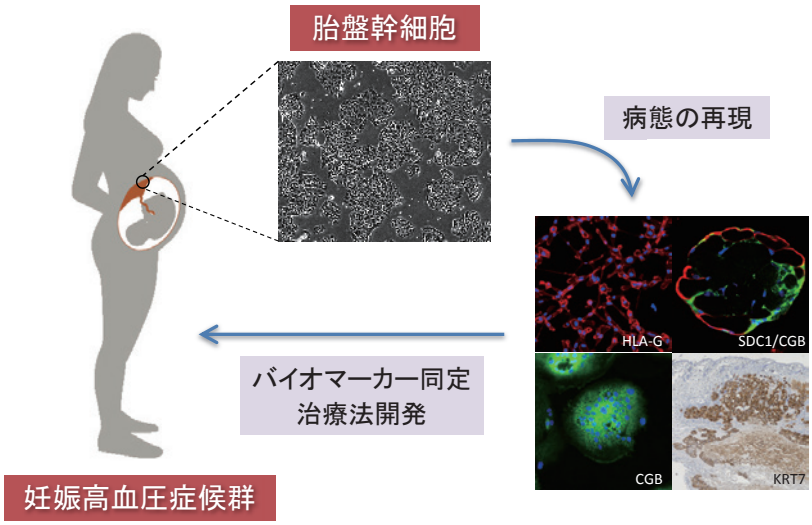
内在性の組織幹細胞や万能細胞の分化誘導時や、様々な細胞からのダイレクトリプログラミングの際に、特定の遺伝子を持続的に発現させる手法が主として使用されています。しかしながら、幹細胞や前駆細胞の細胞分化の際には、分化運命決定を制御する遺伝子群が、ダイナミックな発現動態の変化を示すことが知られており、それらが細胞分化の正確さやタイミングを制御する重要な機構であることが明らかになってきています。幹細胞からの分化誘導やダイレクトリプログラミングの、厳密性や効率の更なる改善のためには、優れた時空間分解能をもって、遺伝子発現ダイナミクスを人工的に制御できるようなツールを適用した、新規の方法論の確立が求められています。数分から数時間単位で変化する遺伝子発現の変化を人工的に制御する技術として、光を用いた遺伝子発現の操作法が有用です。本研究課題では、神経幹細胞の細胞増殖や分化を、光でコントロールする手法を開発します。また、培養神経幹細胞だけでなく、脳内に存在する神経幹細胞の光操作を通じて、病態脳、損傷脳、老化脳に残存する内在性の神経幹細胞や、移植神経幹細胞・ニューロンの賦活化や、神経ネットワーク再生につなげる新規方法論の開発につなげることを目標とします。



再生医療等に用いるヒト胎盤由来幹細胞の細胞特性の解明

岡江 寛明　東北大学　大学院医学系研究科　准教授

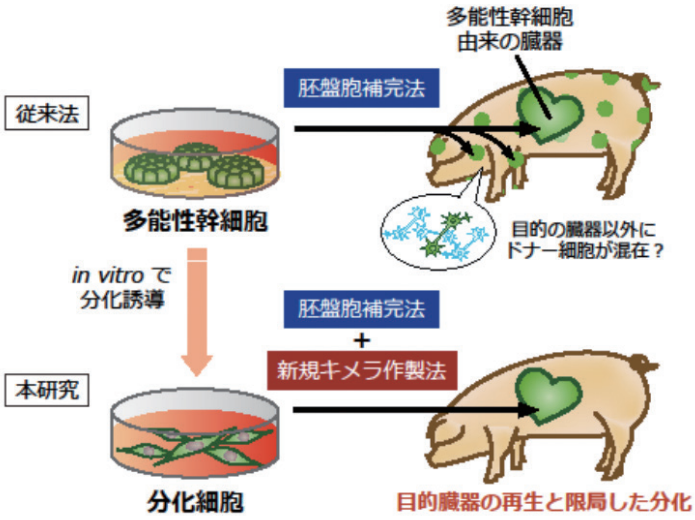
胎盤は母体と胎児をつなぐ大切な器官であり、その異常は流産・早産・妊娠高血圧症候群・胎児発育不全・妊娠糖尿病など、さまざまなヒト疾患を引き起こすことが知られています。最近、代表者は世界で初めてヒト胎盤幹（TS）細胞を培養することに成功しました。ヒトTS細胞は胎盤を構成する細胞へと容易に分化させることができるため、正常な胎盤の機能や胎盤異常に起因するヒト疾患を研究するうえで非常に有用です。本研究では、ヒトTS細胞の培養技術を活用し、周産期死亡の主な原因の一つである妊娠高血圧症候群の病因の解明を目指します。妊娠高血圧症候群は妊娠中期以降の高血圧を特徴とする疾患で、胎盤の機能の異常によって引き起こされると考えられてますが、その詳細は不明です。本研究の成果は、妊娠高血圧症候群の新規バイオマーカーの同定や治療法の開発につながると期待されます。



新規キメラ作製法を用いた目的臓器の再生

小林 俊寛　自然科学研究機構　生理学研究所 行動・代謝分子解析センター　助教

ヒトの臓器を持つ動物を作り出すことができれば、ヒトの疾患・病態を忠実に再現したモデル動物となるだけでなく、究極的にはヒト臓器の供給源として移植医療に利用することも可能になるかもしれません。ES 細胞やiPS細胞といった多能性幹細胞のキメラ形成能を利用した“胚盤胞補完法”は、動物の体内に多能性幹細胞由来の臓器を作り出すことが可能で、その実現の可能性を秘めています。しかし、現在の方法では目的臓器以外の全身にもドナー由来の細胞が混在する、あるいは可能な動物種が限られているなどの解決すべき課題があります。そこで本研究では、発生に特徴あるモデル動物を用いて、ドナー細胞の寄与を狙った組織・臓器に限局する新たなキメラ作製技術を開発します。これを胚盤胞補完法の原理と組み合わせることで、動物体内での目的臓器再生に応用することを目指します。

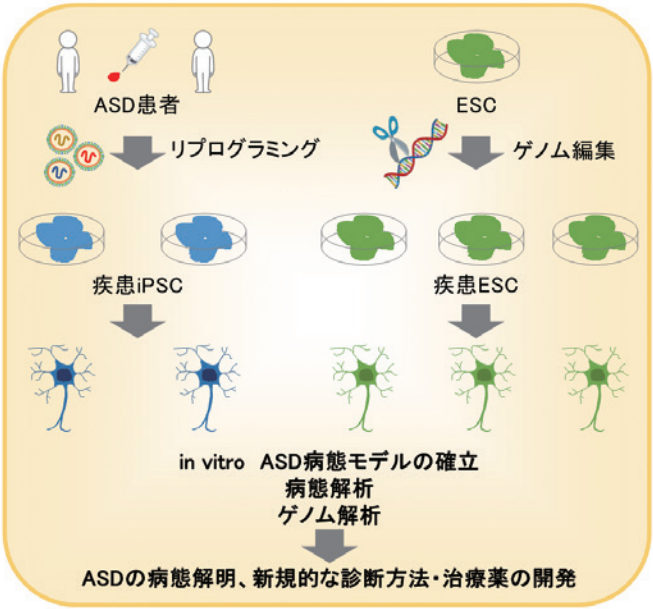


URL　http://www.nips.ac.jp/mamtg/

iPS細胞を用いた神経疾患・神経変性疾患診断システムの構築

菅原 亨　国立成育医療研究センター研究所　再生医療センター　研究員

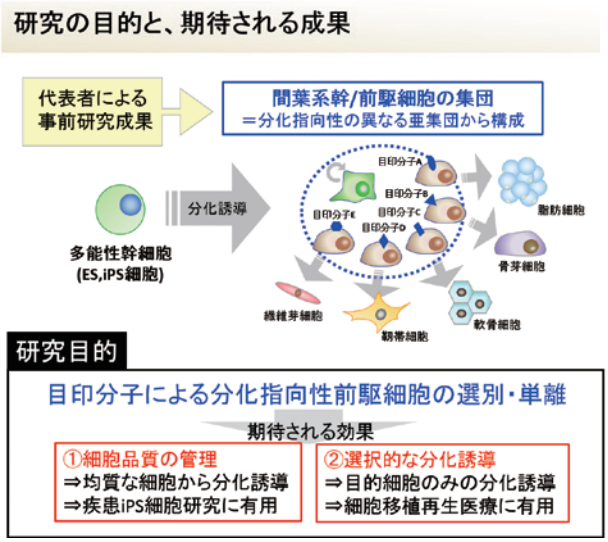
ジェノタイプ（遺伝情報）とフェノタイプ（疾患・病態）との因果関係を解明することは未だに大変困難です。神経疾患・神経変性疾患の多くに遺伝要因が挙げられますが、病態との関連は不明であり診断方法も確立されておりません。自閉スペクトラム症（Autism spectrum disorder、ASD）は、対人的相互反応の欠陥や繰り返しの行動、限定された範囲の興味などを特徴とした高頻度でみられる神経発達障害です。本課題では、ASD特異的疾患iPS細胞に加えてヒトES細胞にゲノム編集を施した遺伝子改変細胞に神経細胞・グリア細胞や三次元脳オルガノイドへの分化誘導法を応用しASDの疾患モデルを開発します。さらに、患者さんの遺伝情報を解析しASD疾患モデルをもちいて病態との相関をあきらかにします。本課題の成果は将来ASDの病態解明、新規的な診断方法、治療薬の開発に役立つと期待されます。



ヒト多能性幹細胞に由来する分化指向性間葉系前駆細胞集団の選別単離方法の開発

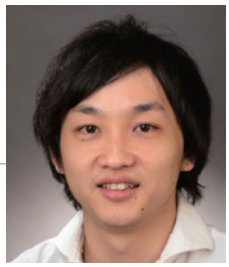
宝田 剛志　岡山大学　大学院医歯薬学総合研究科　准教授

多能性幹細胞からの各種間葉系組織を構成する細胞（骨芽細胞、軟骨細胞、脂肪細胞、腱・靭帯細胞、線維芽細胞など）への分化誘導方法の現状は、目的細胞に至る中間状態（=間葉系前駆細胞）の質を管理する術がなく、目的とする間葉系細胞への「安定的」「効率的」「選択的」な分化誘導技術開発がなされていません。本課題では、目的細胞に特化して分化していく細胞集団（『分化指向性間葉系前駆細胞』）に特異的な目印分子を同定し、その目印分子による分化指向性前駆細胞の選別や単離方法の開発を目指します。これにより、分化誘導中間段階での細胞品質の管理が可能となることで、均質な細胞からの「安定的」「効率的」な最終分化細胞への分化誘導が可能となります。また、目印分子を発現する細胞を単離することで、目的細胞のみへの「選択的」な分化誘導を達成し、移植再生医療や、疾患iPS細胞を使用した疾患病態解明/創薬への応用を目指します。



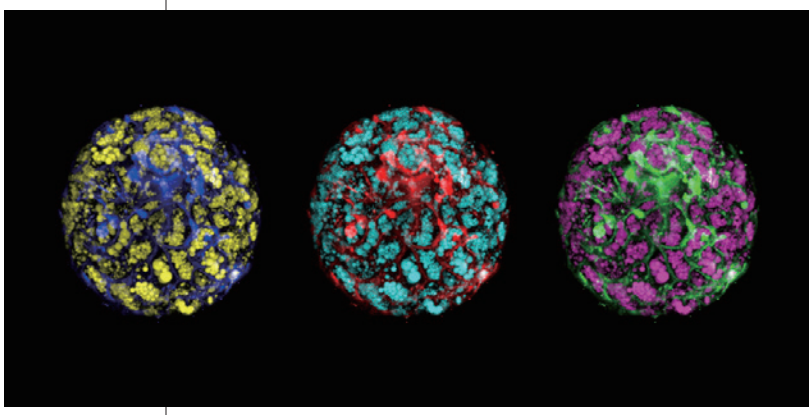
URL　https://www.okayama-u.ac.jp/user/syuufuku/

内胚葉オルガノイドの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　統合研究機構先端医歯工学創成研究部門　教授

超高齢化社会の進展により、肺、腸、肝臓など重要臓器に線維化をきたす疾病は今後ますます増加すると予測されており、予防のための戦略開発や、新規治療薬の登場が強く望まれています。しかし、従来研究の多くは、小動物や不死化細胞株などを対象としているものが多く、必ずしも人間（患者さん）の病態を反映した評価系とはいえず、特に、炎症や線維化などのような複雑な病態を再現することは困難でした。このような課題の解決へ向けて、本研究では、研究代表者らが得意とする独自の内胚葉に由来するミニチュア臓器（オルガノイド）を作製する手法を改良し、ヒトiPS細胞から内胚葉性臓器の炎症や線維化を模倣する疾患オルガノイドの創出を目指します。さらに、光工学など異分野の技術を駆使することにより、疾患オルガノイドの物理特性を解析する創薬研究用ツールを開発します。将来的に、有効な薬物治療が存在しない慢性線維化疾患に対する画期的な予防・治療探索系の確立が期待されます。



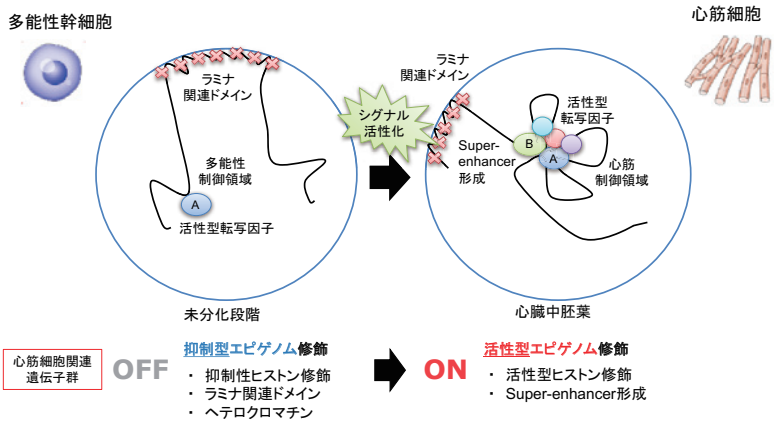
URL　http://takebelab.com/

心臓発生・心筋細胞分化におけるクロマチン高次構造の動態と制御

野村 征太郎　東京大学　医学部附属病院循環器内科　特任助教

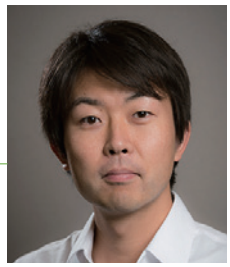
エピゲノムはゲノム上のどの遺伝子を活性化・不活化するかを制御しており、ヒトを含めた個体発生や疾患発症において細胞運命を制御しています。これまで発生過程におけるヒストン修飾を中心としたエピゲノム制御機構の理解は進みましたが、核内でクロマチンの高次構造がどのように調節されているか、その挙動がヒストン修飾とどのように関連しているか、その挙動が正常発生・疾患発症にどのように繋がるか、いまだ不明な点が多いです。そこで私たちは、多能性幹細胞が心筋細胞へと分化する過程、個体発生において心臓が形成される過程において、どのようにクロマチン高次構造の動態が調節されているかを解明し、それを制御することで発生・疾患をコントロールする方法の開発を目指します。

心筋細胞分化・心臓発生において
クロマチン高次構造の動態を解明し、その制御法の開発を目指す。



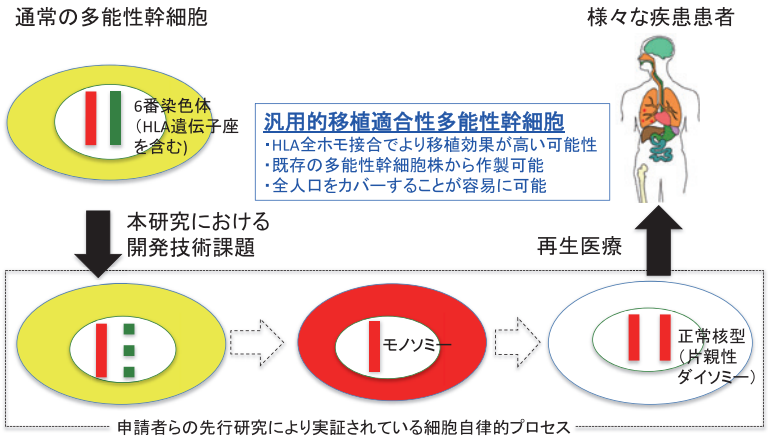
URL　https://cardiovasc.m.u-tokyo.ac.jp/study/system_cardiology/about

HLA全ホモ接合多能性幹細胞の開発と汎移植適合性の検証



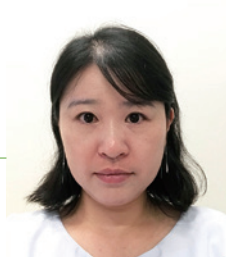
林 洋平　理化学研究所　バイオリソース研究センター　チームリーダー

多能性幹細胞を用いた再生医療において、他家由来株を用いて、(1)移植適合性を考慮せず、免疫抑制剤を併用することで生着を図る、(2)HLAホモ接合性ドナー由来のiPS細胞株を作製したバンクを構築し、移植細胞を供給する、という方法がそれぞれ実施されています。しかし、それぞれ、免疫抑制剤併用による課題、全てのHLA多型タイプがカバーできるかどうかが不明であるといった課題を抱えています。そこで本研究では、汎用的に使える他家移植用多能性幹細胞を作製する技術の開発を目指します。この技術開発は、申請者らが先行研究で偶発的に見出した現象を利用します。この先行研究では、環状染色体やモノソミーといった不安定な染色体が多能性幹細胞の培養時において正常核型へと自律的に修復されることを見出しました。この知見を、HLA遺伝子座を含むヒト6番染色体へと適用し、HLA全ホモ接合多能性幹細胞の開発を目指します。



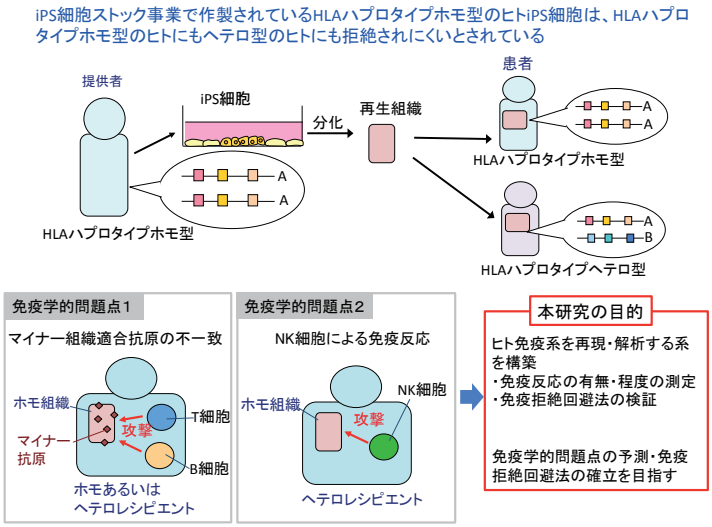
URL　http://www.riken.jp/research/labs/brc/ips_cell_adv_char_dev/

再生組織に対する拒絶反応の予測モデルの構築と拒絶反応抑制法の開発

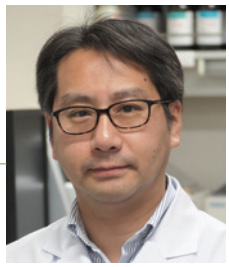


増田 喬子　京都大学　ウイルス・再生医科学研究所　助教

再生医療分野では、iPS細胞の登場によって、自分の細胞から必要な細胞を再生させて移植することが期待されていました。ただ、患者さんごとにiPS細胞を作るのは難しいため、現在は汎用性の高いHLAハプロタイプホモ型iPS細胞をあらかじめ作っておき、それらから必要な細胞を作って移植する他家移植が推進されています。それでは免疫拒絶という問題が生じますが、再生組織を移植したときに生じうる免疫反応についてはあまり調べられてきませんでした。本研究では、HLAハプロタイプホモ型iPS細胞から再生した組織を移植した場合に起こりうる免疫反応を長期的に測定するシステムを構築し、いつどのような程度の拒絶反応が起こるのかを予測する技術開発を目指しています。　今後より安全に再生医療を進めるために、移植後の免疫反応を予測するシステムとしてヒト免疫系を再現・解析し、さらに免疫拒絶を回避するための基盤技術の確立を行います。



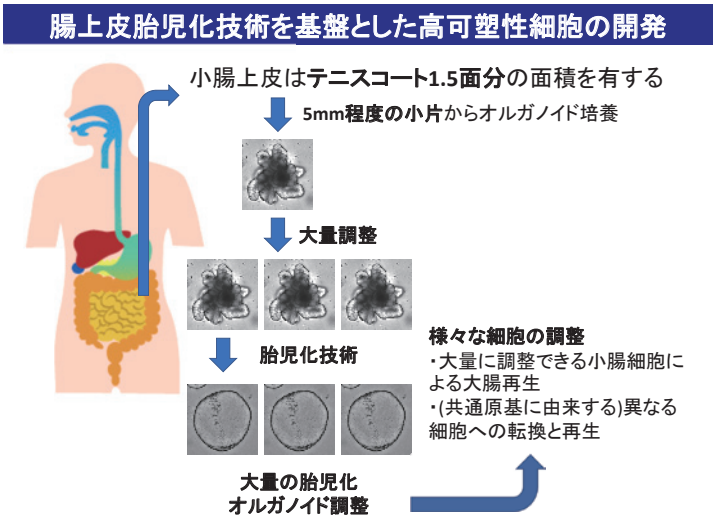
成体由来・高可塑性腸上皮オルガノイドのリプログラミング法開発



油井 史郎　東京医科歯科大学　再生医療研究センター　助教

我々は、精子と卵子が融合したのちに、複雑な過程を経て形成される体を授かり、生を受けています。損傷を受けても再生する能力は、その後に始まる生涯の中で私たちが健康を保つ上で大切なものの一つです。

私たちは、腸において、傷害された際の再生のメカニズムが、腸が受精卵から形成される発生の過程に類似していることを明らかにしてきました。そして再生の過程を模倣することで、胎児様の上皮細胞を成体腸から誘導できることを示しました。本研究では、実にテニスコート1.5面分におよぶ広大な小腸から作成できるこの胎児様の細胞の持つ、組織再生に関わる能力について、可塑性の観点から解析します。具体的には、小腸の細胞が、大腸や発生過程で共通の原基に由来する別の細胞へと柔軟に変化するかを検証し、小腸から採取できる少量の材料から、潰瘍性大腸炎などの多くの難治性疾患治療に利用可能な高可塑性細胞の大量調整技術の確立を目指します。



ダイレクトリプログラミングによる慢性心不全に対する革新的心臓再生

家田 真樹　筑波大学　医学医療系循環器内科　教授

慢性心不全患者は世界中で激増しており、新しい治療として再生医療が期待されています。幹細胞から心筋細胞を作製して細胞移植する心臓再生法がありますが、心筋分化誘導効率、腫瘍形成の可能性、組織への低生着など課題があります。さらに陳旧性心筋梗塞など慢性期の心不全では、線維化により移植心筋細胞がホスト心筋と機能的に結合することは難しく、心機能改善は困難と報告されています。我々はこれらの課題を一気に解決する方法として、線維芽細胞を心筋細胞にダイレクトリプログラミングする技術を開発しました。本研究では、慢性心不全マウスモデルでダイレクトリプログラミングにより心筋再生可能か検討し、さらに化合物により心不全線維化組織の心筋リプログラミングが改善するか検討します。本研究により、最終的には細胞移植を必要としないダイレクトリプログラミングによる慢性心不全に対する革新的心臓再生法の確立を目指します。

心筋リプログラミングによる新しい心臓再生法

iPS心筋移植
1. 工程が複雑・コスト高い
2. iPS混入による腫瘍形成のリスク
3. 移植心筋の長期生着困難

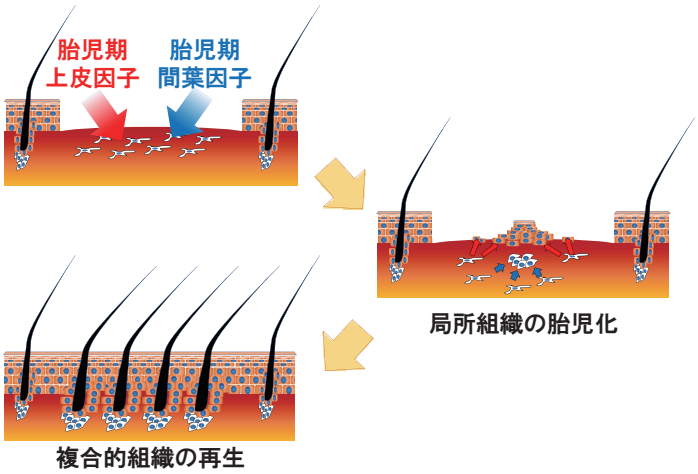
心筋リプログラミング
1. 工程が単純で時間も短縮
2. iPSを介さず腫瘍リスクない
3. 生体内で心筋作製し移植不要

URL　http://www.md.tsukuba.ac.jp/clinical-med/cardiology/

組織胎児化による新規皮膚潰瘍治療法の開発

栗田 昌和　東京大学　医学部附属病院 形成外科・美容外科　特任講師

皮膚潰瘍は、外傷、熱傷、悪性腫瘍切除や、褥瘡、糖尿病性潰瘍など、さまざまな外因、内因性要因で生じます。われわれは、アデノ随伴ウイルスベクター(AAV)を用いた遺伝子導入によって皮膚潰瘍に豊富に存在する間葉系細胞から上皮細胞への細胞系譜のリプログラミングを介して、潰瘍面から直接的に上皮組織を誘導し、面積によらず速やかに創傷の閉鎖をはかる、新しい皮膚潰瘍治療法の開発を進めてきました。本研究では、当該研究を発展し、組織を構成する上皮系細胞（外胚葉由来）、間葉系細胞（中胚葉由来）各々の胎生期の前駆細胞へリプログラミングし、局所組織の胎児化を図ることによって、付属器まで含めた皮膚軟部組織の再生をはかる治療法の開発を進めています。複数系統の細胞を胎児化する技術を確立することができれば、より広く一般的な組織・臓器に対して、高いレベルでの生体内組織再生を与える新しい治療的アプローチとなることが期待されます。

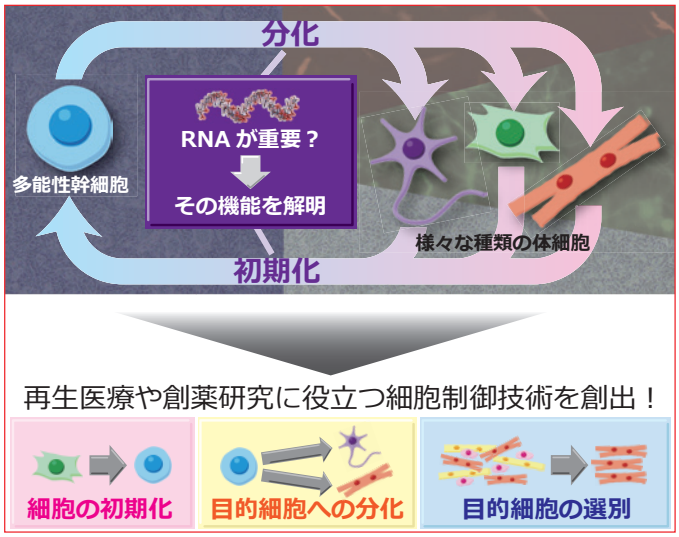


URL　https://www.h.u-tokyo.ac.jp/plastic/

RNA機能構造の制御に基づく多能性幹細胞維持機構の解明と細胞運命制御

齊藤 博英　京都大学　iPS細胞研究所　教授

幹細胞の運命を制御し、望みの標的細胞を創出する技術を確立することは、多能性幹細胞を用いた次世代の再生医療を実現する上で必要不可欠です。しかしそのためには、解決すべきいくつもの課題が存在しています。例えば、多能性幹細胞を安全かつ効率よく作製することや、幹細胞の不均一性に起因する分化誘導効率のばらつきをなくすことです。近年、マイクロRNAなどの機能性RNAによる転写後遺伝子発現制御機構と細胞運命制御の関連性が注目されており、機能性RNAが多能性の維持や制御において果たす重要な役割が明らかになりつつあります。そこで私たちは、ヒトの多能性幹細胞において重要な役割を果たすRNA機能構造を同定し、それらが幹細胞性に寄与するメカニズムを解明します。また、その理解に基づいて、細胞の誘導から純化までを安全かつ効率良く行える、RNAによる細胞プログラム技術を創出し、再生医療や創薬に貢献することを目指します。

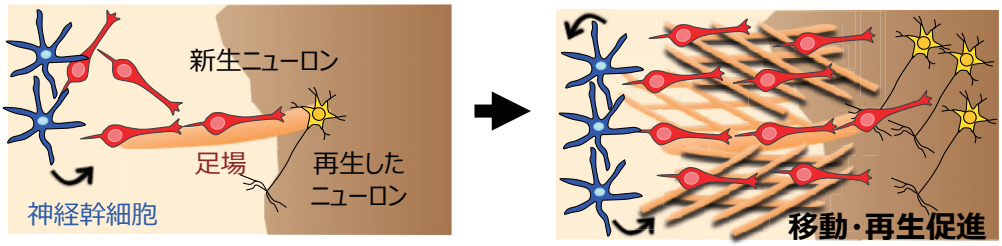


URL　https://sites.google.com/view/hirohidesaitolabjp

脳細胞の移動・再生促進技術の開発

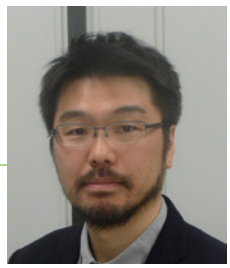
澤本 和延　名古屋市立大学　大学院医学研究科　教授

本研究では、代表研究者らが見出した内在性神経幹細胞が持つ再生誘導能力に着目し、死んだニューロンを再生させるメカニズムを解明するとともに、それを応用して脳疾患の治療方法の基盤技術を確立することを目標としています。具体的には、生後脳の「脳室下帯」に存在する幹細胞から作られるニューロンを観察し、それらが脳内の傷害部位に到達するしくみを明らかにします。これらの細胞の分化・成熟に関わる遺伝子を解析します。さらに、これらのメカニズムを操作してニューロンの移動・再生を促進する技術を開発します。動物の脳が持つ潜在的再生能力を活かした治療方法の開発は、基礎的な神経幹細胞生物学・再生医学の発展に貢献するとともに、次世代の脳再生医療の基盤となるイノベーション創出につながることが期待できます。



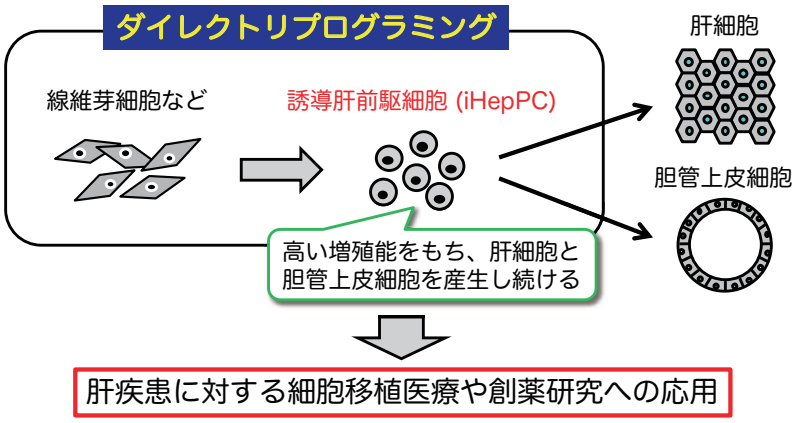
URL　http://k-sawamoto.com

肝前駆細胞直接誘導法を用いた革新的肝再生療法の開発



鈴木 淳史　九州大学　生体防御医学研究所　器官発生再生学分野　教授

重度の肝疾患では肝移植が必要なケースも少なくありませんが、ドナー臓器不足は深刻な問題です。そのため、肝細胞移植による肝再生療法の確立が強く望まれています。しかし、生体組織から採取できる肝細胞は限定的で、培養下での増殖や維持も難しいことから、肝細胞を用いた再生医療には大きな壁が存在します。こうした状況の中、我々は、線維芽細胞に2種類の転写因子を導入することで、肝細胞の性質をもった細胞(iHepC)を作製すること(ダイレクトリプログラミング)に成功しました。そこで本研究では、iHepCの誘導技術を発展させることで、高い増殖能と連続的な肝細胞・胆管上皮細胞産生能を有する、より臨床への応用性が高い「誘導肝前駆細胞(iHepPC)」を作製し、iHepPCの医療応用に向けた基盤技術の構築を目指します。将来、iHepPCから得られる大量の肝細胞を用いることで、重篤な肝疾患に対する新しい肝再生療法の実現が期待されます。

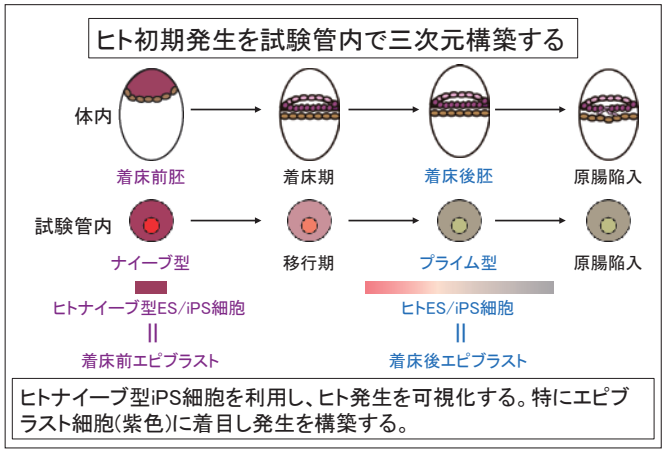


URL　http://www.bioreg.kyushu-u.ac.jp/labo/orgreg/top.html

三次元ガストロイドを用いて、試験管内でヒト着床期の発生原理を解明する

高島 康弘　京都大学　iPS細胞研究所　特定拠点講師

私たちの生命は、受精卵という一つの細胞から始まります。受精卵は分裂を続けて、最初に胎盤に向かう細胞に分かれ、続いて胎児を構成する細胞(胚体細胞)や羊膜、卵黄嚢といった胎児以外の細胞(胚体外細胞)へと運命決定していきます。iPS細胞の理想的な分化誘導方法は、ヒトの発生と同様の過程で分化させることです。しかしながら、基準であるヒトの初期発生は、不明な点が多いです。本課題では、ヒトiPS細胞を利用して、試験管内でヒト初期発生を構築し、着床期前後のヒト発生を明らかにします。この目的のために私たちは以前に報告したナイーブ型ヒトiPS細胞を利用します。ナイーブ型は受精卵が子宮に着床する前の特徴を持つiPS細胞です。この能力を利用し、着床前から始まる初期発生を試験管内で3次元構築します。構築したモデルを利用し、特に胚体細胞(エピブラスト)の発生分子メカニズムの解明を試みます。将来的には、これらの知見を利用し、より発生に基づいた生理的な方法で3次元の臓器や器官を作ることを目指します。

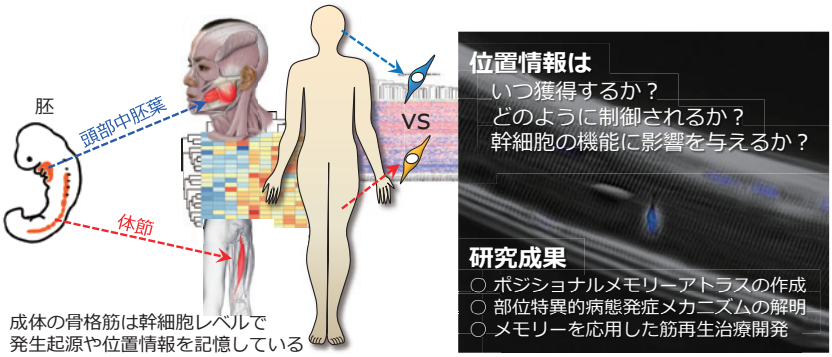


URL　http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/research/takashima_summary.html

骨格筋幹細胞のポジショナルメモリーに則した筋再生治療基盤の構築

小野 悠介　熊本大学　発生医学研究所　筋発生再生分野　独立准教授

iPS細胞等の多能性幹細胞から再生治療に適した前駆細胞を誘導する技術開発が進む一方，内在する組織幹細胞の性質の理解は十分ではありません。近年の研究により，全身に分布する骨格筋は部位によって性質が異なることが分かってきました。たとえば遺伝性筋疾患である筋ジストロフィーや加齢にともなう筋脆弱症は，全身の骨格筋が一様に萎縮するわけではなく，あまり影響が出ない部位が存在します。私たちは，筋再生に必須の役割を担う骨格筋幹細胞の部位による性質の違いが，筋疾患の病態部位特異性に関連すると考えています。本研究では，骨格筋幹細胞が保持する筋部位による固有の位置情報（ポジショナルメモリー）を時間空間的に可視化し，さらにその機能を解明することで，骨格筋幹細胞のポジショナルメモリーを応用した革新的な筋再生治療技術の創出につなげます。

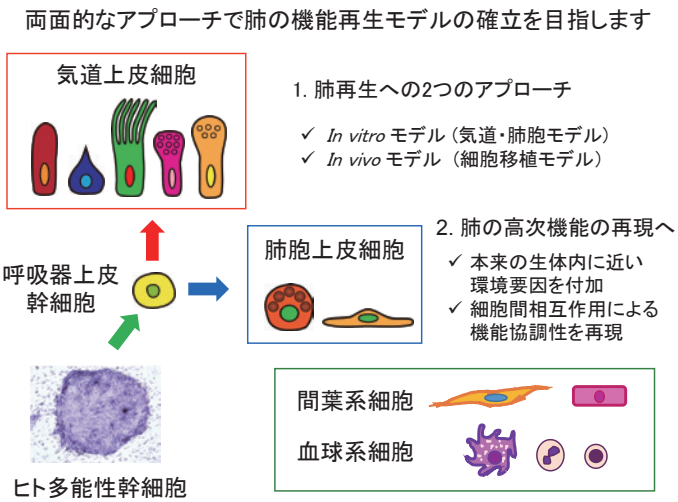


URL　http://www.imeg.kumamoto-u.ac.jp/bunya_top/muscle_development_and_regeneration/

多能性幹細胞を用いたヒト由来肺組織シミュレーターの創出

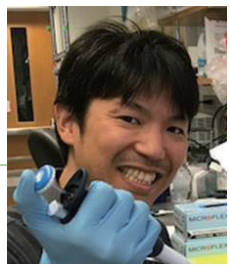
後藤 慎平　京都大学　大学院医学研究科　特定准教授

慢性閉塞性肺疾患(COPD)、肺線維症、気管支拡張症など多くの呼吸器疾患で不可逆的に傷ついた肺の機能をいかにして再生させるかは治療上の大きな課題です。肺は気道と肺胞の大きく2つの部分から構成され、前者は病原体や異物を除去しようとする粘液繊毛クリアランスを担い、後者は肺サーファクタントが分泌されることで大きな表面積を確保して空気と血液の間でのガス交換を行ないますが、これらの機能には複数種類の細胞が協調的に関わっています。私たちはヒト多能性幹細胞を用いることで、従来は入手が容易でなかったヒト由来の気道や肺胞の細胞を分化誘導によって得る方法を開発してきました。しかし、これらは細胞のレベルでは機能的ですが、肺としての機能につなげていくためには細胞間の協調性が必要です。そこで本課題ではこれらの細胞を協調させる革新的な方法を開発して、肺の機能的な再生につながる技術開発を目指しています。



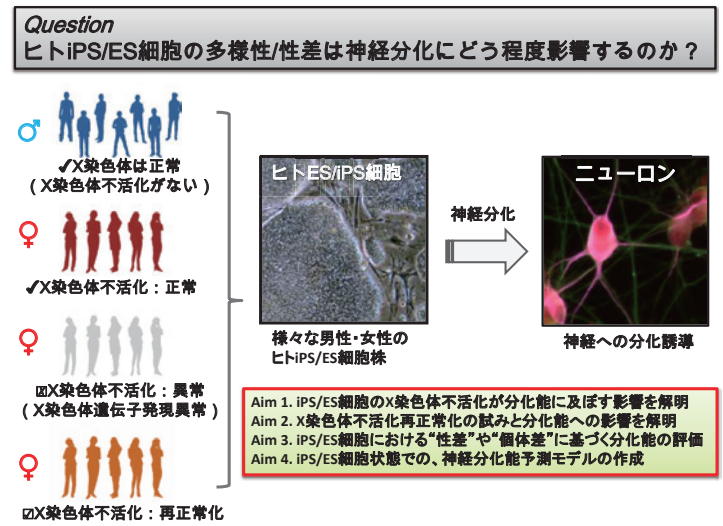
URL　http://www.med.kyoto-u.ac.jp/organization-staff/collaboration/#a4

ヒト多能性幹細胞を用いた転写/エピゲノム多様性・性差に基づく神経細胞分化能の制御機構解明と予測モデルの構築



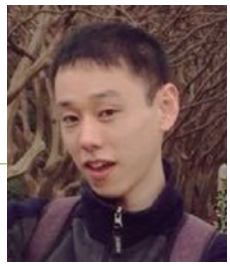
福田 篤　東海大学　創造科学技術研究機構医学部門　助教

ヒト多能性幹細胞(hPSC:iPS/ES細胞)は、体を構成するほぼ全ての細胞に変化する能力があります。しかし、多能性幹細胞の分化指向性や薬剤耐性などは、用いる細胞株によって大きく異なります。特に、女性のhPSCでは、性染色体のX染色体関連遺伝子の多くが発現異常し、分化能やX連鎖疾患の病態モデリングに影響することが報告されています。しかし、多くのhPSC研究では、女性におけるX染色体遺伝子の影響を考慮していないのが現状です。即ち、hPSCを男女で均等に活用するには、性差が及ぼす分化能の影響を明らかにする必要があります。私たちのグループでは、複数のhPSCを用いて神経分化をモデルに、ヒトの多様性、特に"性差"がどのように分化能に影響するかを明らかにします。本プロジェクトにより、目的の細胞への分化誘導において、至適hPSC株選抜システムの確立を目指し、再生医療や創薬スクリーニング研究を加速させことを目指します。



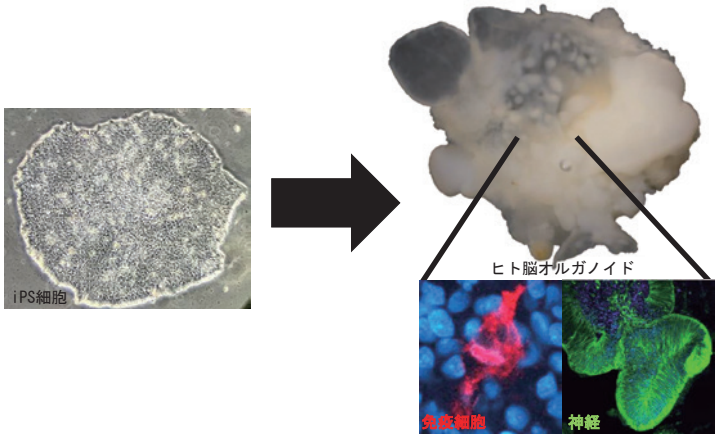
URL　http://www.pr.tokai.ac.jp/tuiist/tt/2018_fukuda.html

血管化ヒト脳オルガノイドを用いた脳組織再生技術の確立



松井 健　奈良県立医科大学　医学部　助教

ヒトの脳は損傷後の再生能力を持たないため、脳梗塞で神経細胞が失われた患者さんでは神経機能の回復が期待できず、日本でも多くの患者さんが麻痺や失語などの脳梗塞後遺症に苦しんでいます。この現状を改善するには、脳の再生を実現する必要があります。脳を再生するためには、脳内にある神経幹細胞の分裂や神経新生を促し、神経機能回復を図る手法が有効と考えられます。そこで、我々は培養下でヒト脳の構造・機能を再現した「ヒト脳オルガノイド」を用いて、ヒト脳を再生させる方法の開発を試みます。現在のヒト脳オルガノイドは生体脳の構成要素である血管を持たず、血流の途絶で生じる脳梗塞の病態再現は難しいので、我々はまず血管を有するヒト脳オルガノイドの樹立法を確立します。これを用いて、脳組織の再生を促す技術や薬剤を開発し、脳梗塞の後遺症に苦しむ患者さんたちを治療できる道を拓くことをめざします。



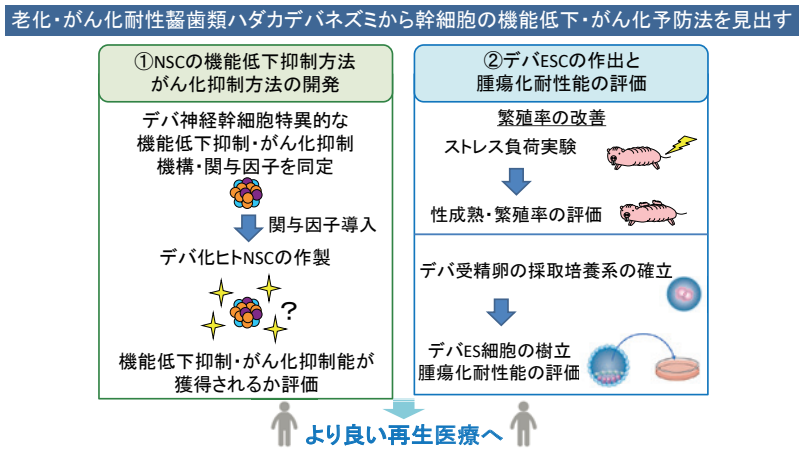
iPS細胞からヒト脳の構造を再現した脳オルガノイドを
分化誘導し、脳梗塞後に神経再生を実現する手法を開発

URL　http://www.naramed-u.ac.jp/~neu/staff.htm

最長寿齧歯類を利用した革新的な幹細胞の機能低下/がん化予防法の開発

三浦 恭子　熊本大学　大学院先導機構/大学院生命科学研究部　准教授

近年、神経幹細胞を用いた再生医療の実現に向けて活発に研究が推進されていますが、ヒト神経幹細胞には、生体へ移植後の機能低下・がん化リスクがあります。私たちはこれまでに、最長寿・がん化耐性齧歯類ハダカデバネズミ（デバ）を用いて、デバiPS細胞が他種と異なり生体内で腫瘍を作らないことや、分子機構を明らかにしてきました。本研究の目標は、デバの特徴を利用して神経幹細胞の機能低下・がん化抑制方法を開発し、治療効果や安全性をより向上させることです。具体的には、1.デバ神経幹細胞におけるDNA傷害耐性や腫瘍化耐性の有無の評価とその耐性機構の解明、2.デバES細胞の樹立と腫瘍化耐性の有無の評価を実施します。本解析により同定した因子をヒト神経幹細胞に導入することで、より安全な移植用ヒト神経幹細胞の作出を目指します。将来的には、神経幹細胞の加齢による機能低下・発がんの予防方法開発にもつながると期待されます。

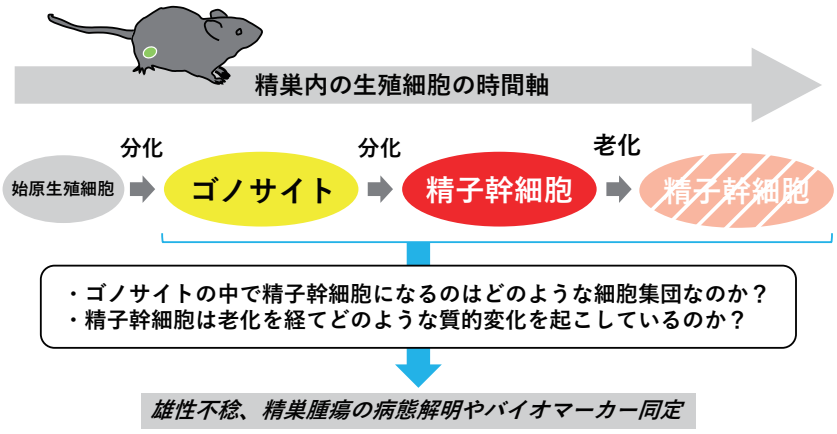


URL　https://debalab.org/

ゴノサイト分化と加齢に伴う精子幹細胞の質的変化の解析

山中 総一郎　東京大学大学院　理学系研究科　生物科学専攻　准教授

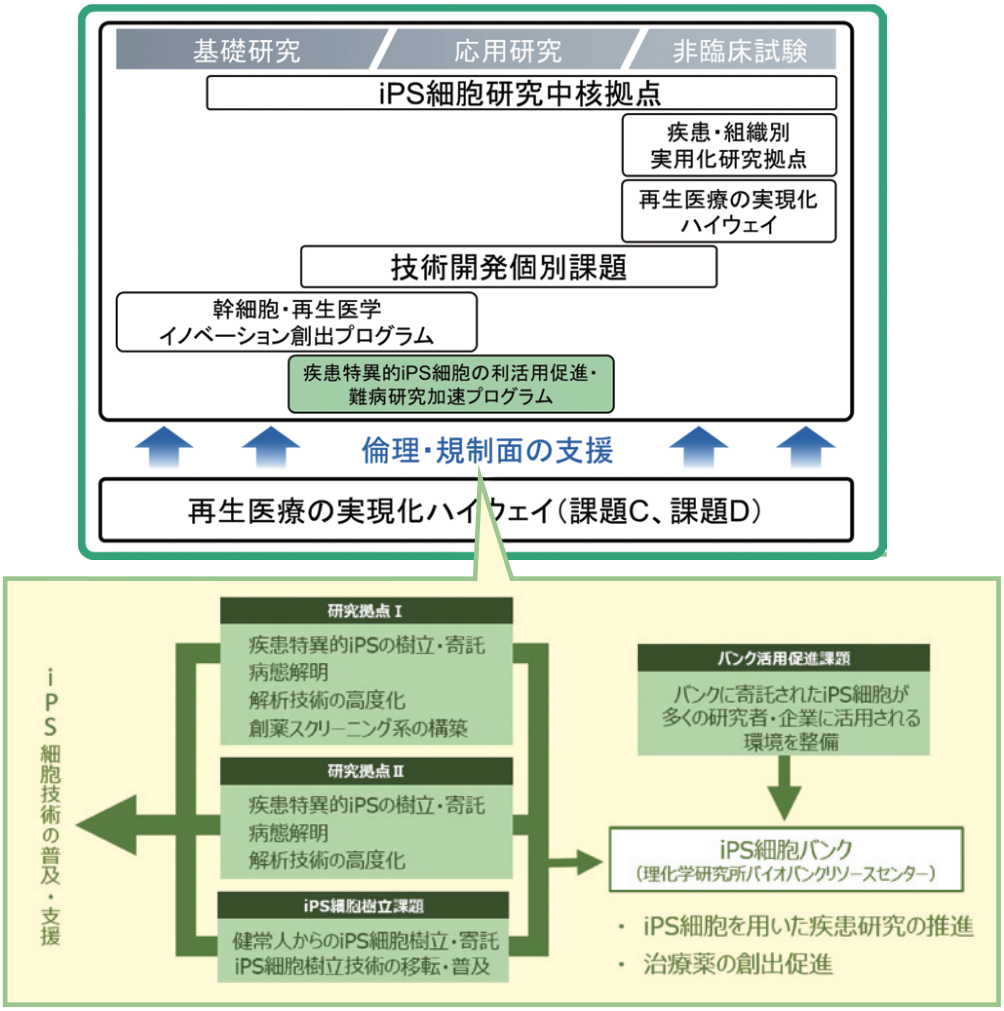
精子は、ヒトやマウスといった哺乳動物の雄の生涯の中で、極めて長期間産生され続けます。この精子産生は精子幹細胞の「自己複製能」と「分化能」に担保されており、精子幹細胞のクオリティの低下は、最終的には精子の機能不全を引き起こします。本研究では、精子幹細胞に分化する前段階の細胞（ゴノサイト）と、精子幹細胞になった後、老化した細胞とに着目し、そこで起こる質的変化の解明を目指します。精子幹細胞の質的低下は不稔として顕在化し、さらに、ゴノサイトの分化不全は、その後生体内で精巣腫瘍を引き起こすことが示されています。以上のことは、時間軸に沿った精子幹細胞の質的変化を研究することの重要性を端的に示しております。本研究の成果は、上述の病態解明、および精子幹細胞の質的変化を定量的に診断する手法開発につながることが期待されます。

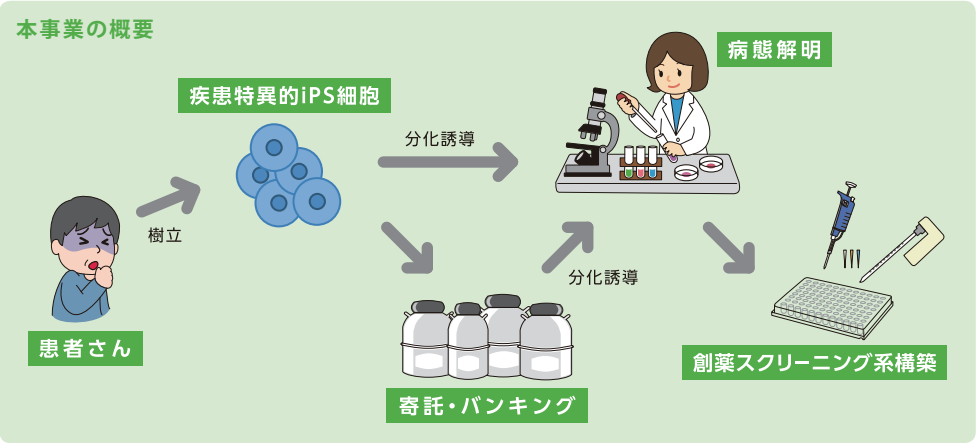


URL　http://www-siomilab.biochem.s.u-tokyo.ac.jp/index.html

疾患特異的iPS細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム

本事業では、疾患特異的iPS 細胞を用いた疾患発症機構の解明、創薬研究や予防・治療法の開発等をさらに加速させるとともにiPS細胞の利活用を促進することにより、iPS 細胞等を用いた研究の成果を速やかに社会に還元することを目指します。



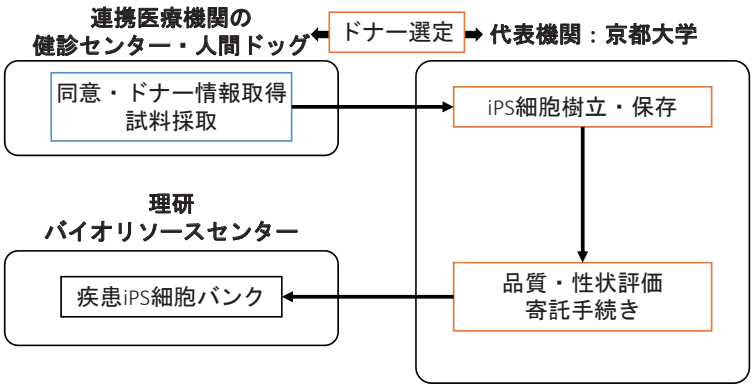


日本人健常人集団由来iPS細胞株の構築

山中 伸弥　京都大学　iPS細胞研究所　所長／教授

患者さん由来のiPS細胞（疾患iPS細胞）は、病気の解析や治療薬開発など、様々な研究に用いられています。現在までの研究の多くは少数の患者さんを対象にした研究ですが、疾患iPS細胞を用いた大規模な研究が進められると考えられます。このような場合、患者細胞との比較検討に必要な対照（正常）細胞を適切に設定することが重要です。そこで、本課題では、疾患研究の対照群を構築するため、医療機関等と連携し、日本人の健常ドナーさん100例程度からiPS細胞を樹立し、理研バイオリソースセンターへ寄託することを目標としています。寄託するiPS細胞にはドナーさんの健康情報や細胞の性状評価情報を付属させ、多くの研究者に有効に使って頂けるようにします。私たちの研究により、iPS細胞を用いた病気の研究が促進されることが期待されます。

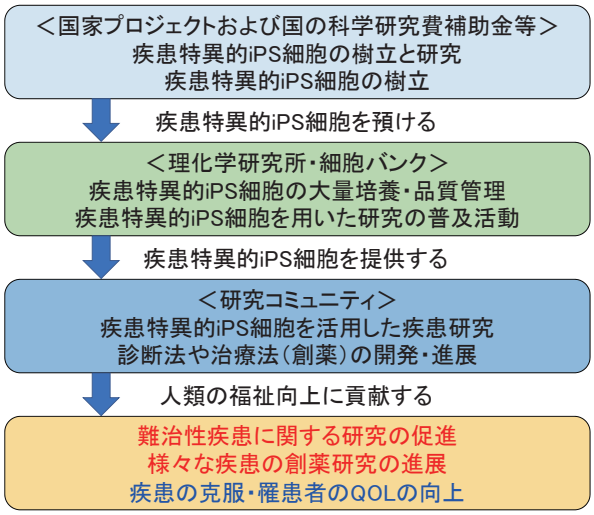
目標：日本人の健常人100名程度からiPS細胞を樹立



疾患特異的iPS細胞バンク事業

中村 幸夫　理化学研究所　バイオリソース研究センター
細胞材料開発室（理研細胞バンク）　室長

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



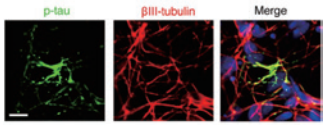
URL　http://cell.brc.riken.jp/ja/

神経疾患特異的iPS細胞を活用した病態解明と新規治療法の創出を目指した研究

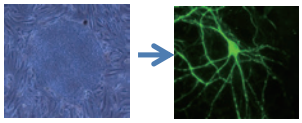
岡野 栄之　慶應義塾大学　医学部　教授／大学院医学研究科　委員長

本課題では、アルツハイマー病(Alzheimer's Disease: AD)、パーキンソン病(Parkinson's Disease: PD)、筋萎縮性硬化症(Amyotrophic Lateral Sclerosis: ALS)、紀伊ALS/PD complex (紀伊ALS/PDC) を対象に、すでに樹立されたiPS 細胞株を活用すると共に、未解析の遺伝子異常を示す疾患iPS細胞を樹立します。ドラベ症候群の細胞も、AD脳内において見られる現象(Nav1.1 の減少)を遺伝的に模した系としてAD研究に応用します。それらの細胞に、我々が開発してきた各種神経細胞への分化誘導法を駆使し、各疾患の共通及び特異的な病態メカニズムを解明すると共に、その病態メカニズムに基づいた、根治につながる薬剤のスクリーニング法の確立を目指します。さらには、in vitroでの前臨床研究を推進し、新規の医師主導治験や臨床研究への橋渡しも目指します。

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

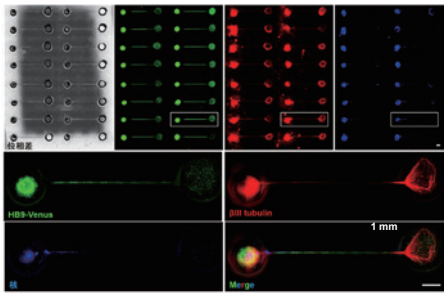


家族性パーキンソン病患者由来iPS細胞のドーパミン神経への分化誘導



ヒトiPS細胞　→　TH陽性神経

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



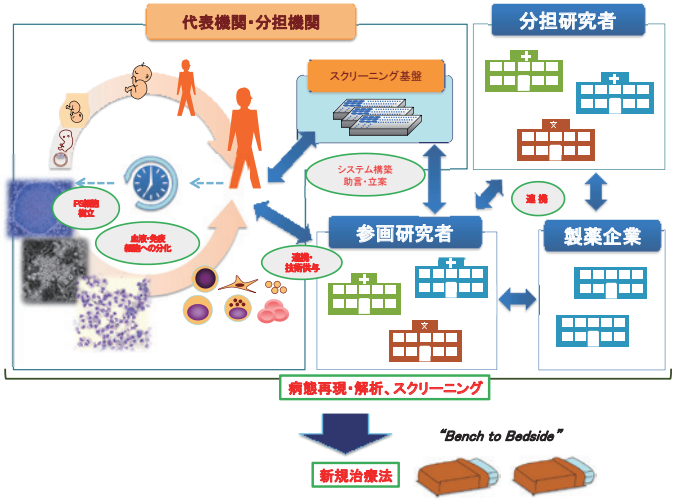
URL　http://www.okano-lab.com

疾患iPS細胞を活用した難治性血液・免疫疾患の病態解明と治療法開発

齋藤 潤　京都大学　iPS細胞研究所　准教授

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

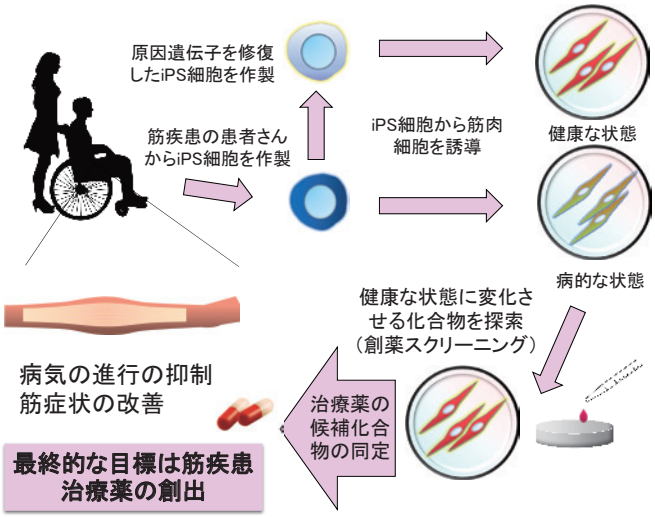
【目的】iPS細胞からの血球分化法を改良・発展させ、血液免疫疾患を対象としてスクリーニング系構築や病態解析を行い、特異的治療法につながる成果を得ること。



筋疾患に対する治療薬の創出を目指した研究

櫻井 英俊　京都大学　iPS細胞研究所　准教授

筋ジストロフィーなど筋疾患の多くは遺伝性疾患で、有効な治療法はほとんど確立されていません。そこで筋疾患研究を進めてきた国内の研究者が集まり、iPS細胞技術を用いて筋疾患に対する新規治療薬創出を目指します。対象疾患としてデュシェンヌ型筋ジストロフィー、筋強直性ジストロフィー、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー、先天性筋無力症候群、先天性ミオパチーの5疾患を選定し、患者さんの血液細胞からiPS細胞を作製し病態解析を進めます。精密な解析のため、遺伝子変異を修復したiPS 細胞も作製します。同時にiPS細胞からの成熟した筋管細胞の誘導法など新規技術開発も進め、他の筋疾患へ応用することも目指します。病態解析が進み、患者さんの筋肉の状態をiPS細胞を用いて再現できる状態になったら、創薬スクリーニングを実施し病態を抑える化合物を探索することで、治療薬の候補化合物を同定することを目指します。

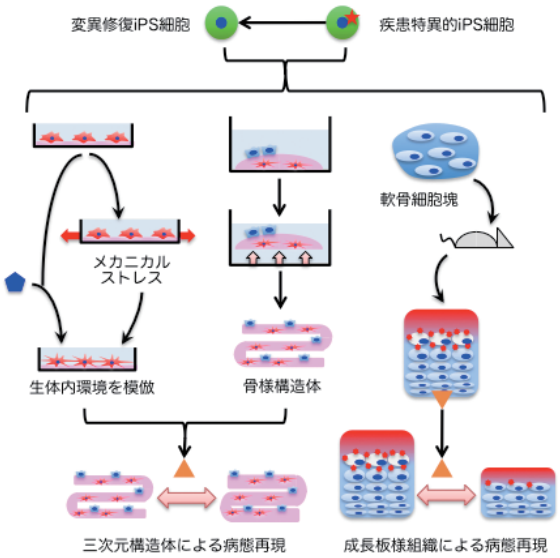


URL　http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/sakurai2/

難治性骨軟骨疾患に対する革新的iPS創薬技術の開発と応用

戸口田 淳也　京都大学　ウイルス・再生医科学研究所 教授／iPS細胞研究所　副所長

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

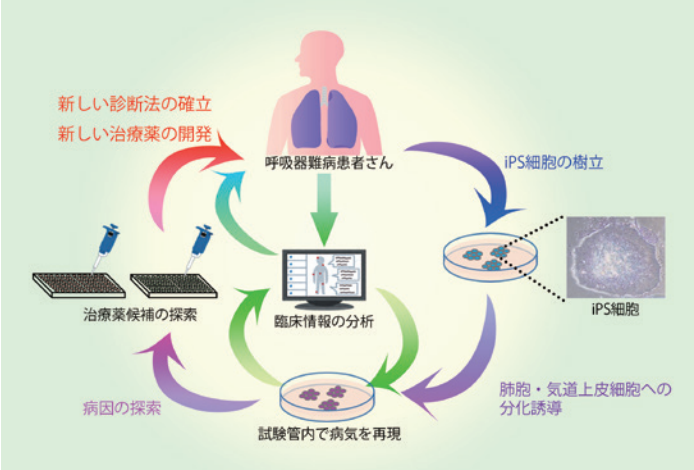


URL　http://www.frontier.kyoto-u.ac.jp/ca02/project/AMED_osteochondro/index.html

ヒトiPS細胞を用いた呼吸器難病の病態機序の解明と新規創薬基盤の確立

平井 豊博　京都大学　大学院医学研究科呼吸器内科学　教授

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

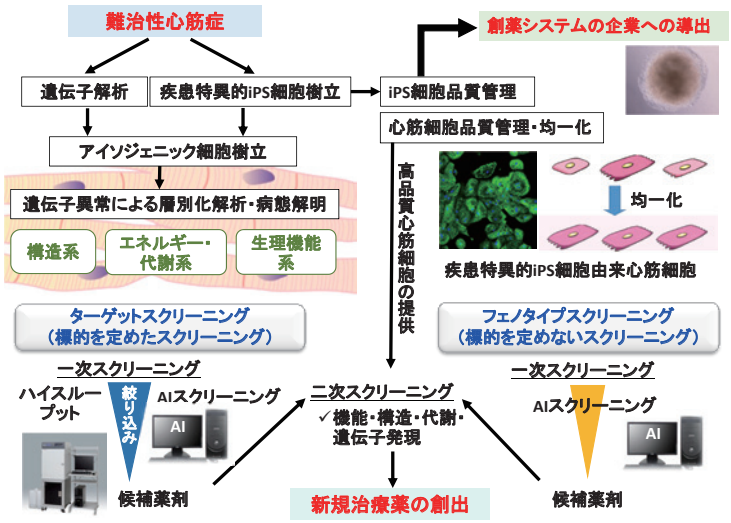


URL　http://kukonai.com/

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

宮川 繁　大阪大学　大学院医学系研究科最先端再生医療学共同研究講座　特任教授

特発性心筋症は若年で発症し、有効な薬剤が無いため多くが重症化します。本課題では、難治性心筋症の疾患特異的iPS細胞由来心筋細胞を用いて病態を解明し、その知見に基づいて、適切なモデル動物が得られない疾患も対象とした薬剤スクリーニング系を構築し、新たな治療法の開発を行います。大阪大学で蓄積している臨床情報・遺伝子情報を活用しつつ、これまで培ってきたiPS細胞技術を駆使し、より高品質で信頼性の高い細胞スクリーニング系を構築します。創薬開発を効率的に進めるため、新規の光学的細胞微細構造評価システムと人工知能によるデータ解析を応用し、新規化合物の探索や既に承認されている薬剤のドラッグリポジショニングを行うとともに、病態解析に基づいて疾患を根本から治癒できる候補化合物をスクリーニングし、有効性の高い新規薬剤の開発を目指します。

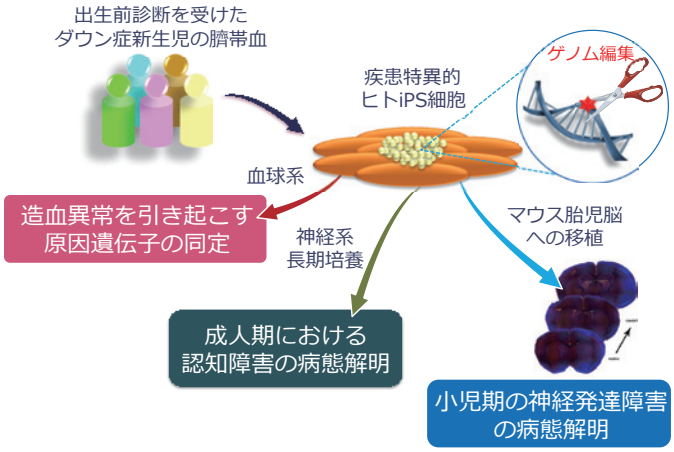


疾患特異的 iPS細胞をもちいた小児難治性疾患の統合的理解と創薬開発

北畠 康司　大阪大学　医学部附属病院　総合周産期母子医療センター　講師

小児の難病が成人と大きく異なるところは、その病態が個体の成長・発育とともに形成され、しかもさまざまな組織・臓器に現れる点にあります。それら多様な症状を個別に論じても、疾患の全貌は見えてきません。これまで私たちは、ダウン症候群に高頻度で発症する造血異常のメカニズムを明らかにするとともに、神経細胞が受けるストレス作用について新たな知見を得ました。本拠点では、複数の分化系列を時間軸に沿って解析できるiPS 細胞の特徴を十分に生かし、小児難治性疾患、とくにダウン症候群の合併症をさまざまな角度から解析することで、その病態を統合的に理解することを目指します。白血病などさらに重篤な造血異常をもたらす遺伝子を同定できる系を確立するとともに、細胞培養系とマウス胎児脳への移植系をもちいて、ダウン症の小児期に見られる神経発達障害、および成人期の認知障害の病態メカニズムを解明し、将来的に治療薬の開発につなげていきたいと考えています。

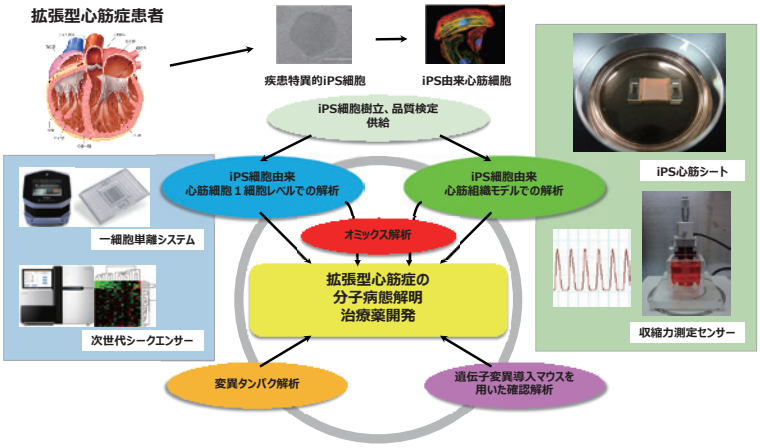
ダウン症候群を統合的に理解する



iPS細胞由来心筋細胞を活用した遺伝性拡張型心筋症の病態解明と治療薬開発

小室 一成　東京大学　大学院医学系研究科　教授

特発性拡張型心筋症は難治性の心不全や不整脈を来す予後不良の疾患で、病態の解明や治療法の開発はまだ進んでいません。私達はこれまで、複数の心疾患の患者さんからiPS細胞を作成し、心筋分化誘導して解析する研究を行ってきました。その結果、心疾患特異的iPS細胞由来心筋細胞は、患者さんの心臓で生じる異常の一部を再現していることが明らかになりつつあります。私たちは既に、心筋細胞の遺伝子発現の変化やエピゲノム変化を1細胞ごとのレベルで解析する「1 細胞トランスクリプトーム解析」、またiPS細胞から心筋細胞シートやチューブを作成して張力や内圧変化を測定する「三次元心筋組織モデル構築」などの高度な技術を習得しています。異なる遺伝子変異を有する疾患特異的iPS細胞をこれらの技術を用いて解析することで、拡張型心筋症発症過程に共通する病態を明らかにし、治療薬開発につなげることを目標としています。

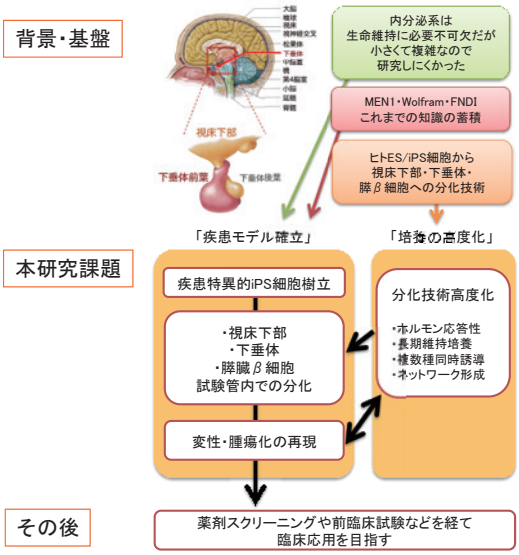


URL　https://cardiovasc.m.u-tokyo.ac.jp/

疾患モデル高度化による視床下部・下垂体難病研究

須賀 英隆　名古屋大学　医学部附属病院　講師

ホルモンという名前で知られる内分泌系は、全身状態を一定に保つのに重要な役割を果たしています。とても小さいのに、複雑で精密な働きをします。その機能に問題が発生すると、全身に重大な影響が現れます。本研究では、iPS技術を用いることで内分泌系の病気を試験管の中で再現し、それらの病気の仕組みを探ります。今回は、多発性内分泌腫瘍症1型・Wolfram症候群・家族性中枢性尿崩症の3疾患を対象に研究します。具体的には以下の3点を行います。・疾患特異的iPS細胞を樹立する。・試験管内でホルモン産生細胞（視床下部神経、下垂体細胞、膵臓β細胞）に分化させたうえで、病気を再現する。・そのために、試験管内での分化技術をより高度に改良する。本研究の先には、創薬などを通して、実際の医療に役立つものを作ることを見据えています。また、今回の3疾患には多くの類縁疾患があり、研究結果が幅広く応用できることを期待しています。

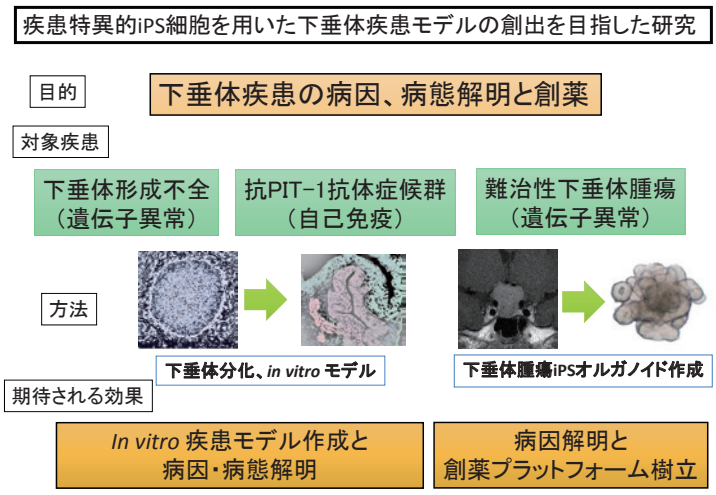


URL　https://www.med.nagoya-u.ac.jp/endodm/

疾患特異的 iPS細胞を用いた下垂体疾患モデルの創出を目指した研究

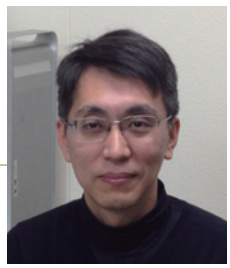
高橋 裕　神戸大学　大学院医学研究科糖尿病内分泌内科　准教授

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



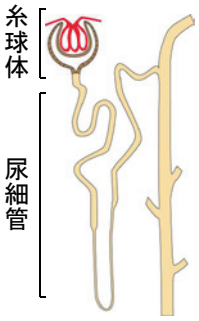
URL　http://www.med.kobe-u.ac.jp/im2/doctor/activity/acti-04.html

疾患特異的 iPS細胞を用いた遺伝性腎疾患の病態解明拠点

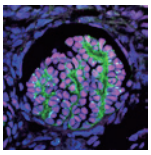


西中村 隆一　熊本大学　発生医学研究所　所長／教授

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



先天性ネフローゼ症候群 / 多発性嚢胞腎
↓
iPS細胞の樹立
↓
腎臓組織の誘導



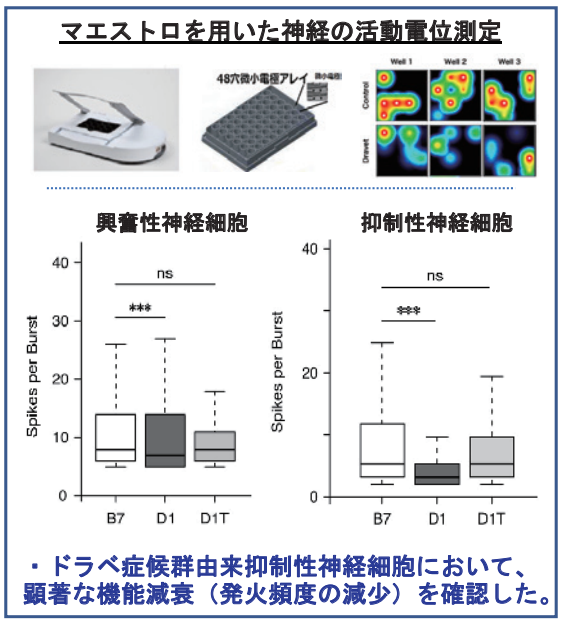
↓
病態再現・メカニズム解明
↓
分化誘導法の普及 / 創薬研究への貢献

URL　http://www.imeg.kumamoto-u.ac.jp/kidney_ips/

小児てんかん性脳症の革新的創薬を見据えた病態解析

廣瀬 伸一　福岡大学　医学部小児科　教授

てんかん性脳症は、頻回かつ持続するてんかん・けいれん発作により重大な精神運動発達遅滞を来す難病の総称です。いくつかで責任遺伝子異常が同定されているものの、その分子病態は未だ不明であり、病態に基づく創薬が悲願です。本研究を組織する5大学（福岡大学、慶應義塾大学、東京慈恵会医科大学、東京女子医科大学、京都府立医科大学）は、小児てんかん性脳症の代表的疾患でその原因遺伝子が異なる、ドラベ症候群、アンジェルマン症候群、PCDH19 関連てんかん、CDKL5 てんかん性脳症、STXBP1 てんかん脳症の患者よりiPS 細胞を樹立し、研究を続けてきました。本研究の目標は、この5大学の相互協力のもと、疾患特異的iPS細胞を活用した病態解析を行い、病態に基づく創薬スクリーニング系を確立することです。本研究の目覚ましい成果の一つとして、ドラベ症候群に対する新規創薬シリーズ候補化合物の同定に成功しております。今後も、てんかん性脳症の病態解明から創薬の進展が見込める研究をさらに加速させ、治療薬の創出を図ります。



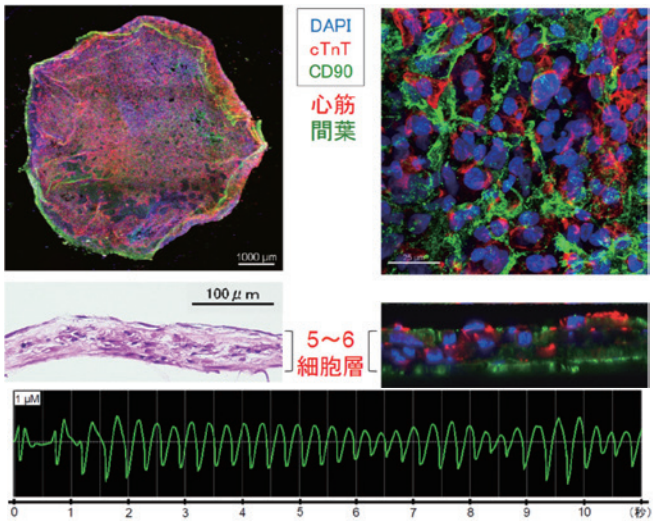
・ドラベ症候群由来抑制性神経細胞において、顕著な機能減衰（発火頻度の減少）を確認した。

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

山下 潤　京都大学　iPS細胞研究所　教授

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

ミニ３Ｄ心臓組織シートと TdP の再現

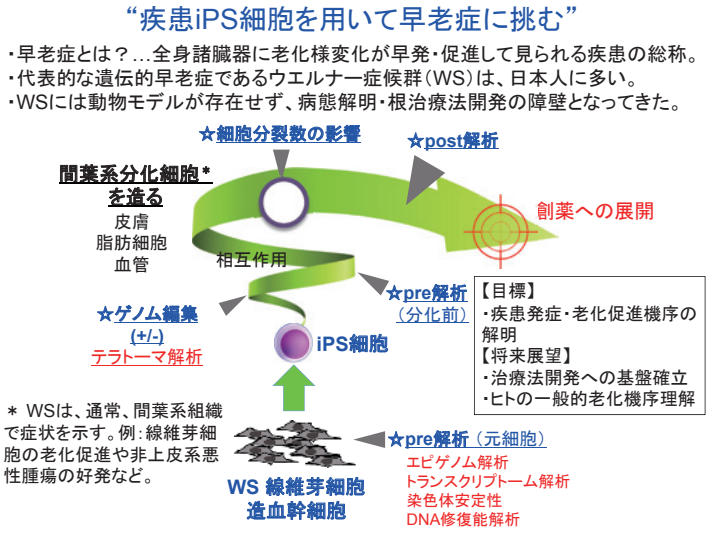


URL　http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/research/yamashita_summary.html

早老症疾患特異的 iPS細胞を用いた老化促進メカニズムの解明を目指す研究

横手 幸太郎　千葉大学　大学院医学研究院　教授

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



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

再生医療実用化研究事業

Research Project for Practical Application of Regenerative Medicine

●背景と重要課題

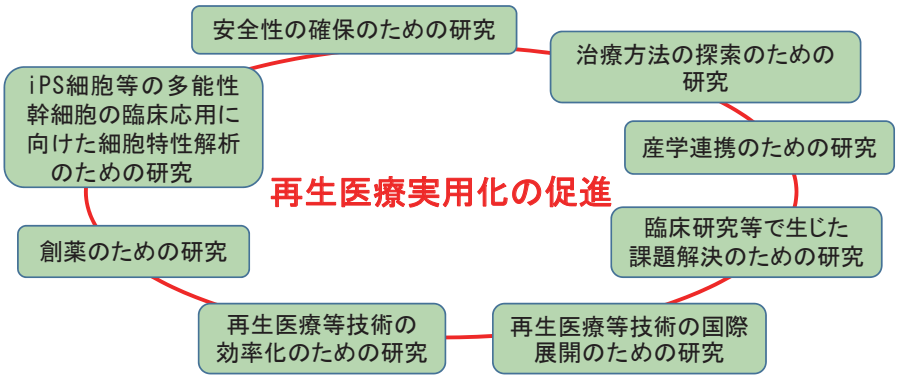
再生医療は、これまで有効な治療法のなかった疾患が治療できるようになるなど、国民の期待が高い一方、新しい医療技術であることから、安全面及び倫理面から十分な配慮が必要です。また、再生医療は政府の成長戦略にも位置づけられるなど、新たな産業の創出に寄与するものとして、早期の実用化が望まれています。

●再生医療の現状

再生医療は、機能不全になった組織、臓器を補助・再生させる医療で、今までの治療では対応困難であった疾患に対する新たな治療法となり得るものであり、その実用化は喫緊の課題です。このため、再生医療等技術のリスクに応じた適切な安全性の確保等に関する措置や再生医療等を提供しようとする者が講ずべき措置を明らかにした「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」及び再生医療等製品の特性を踏まえて早期の実用化に対応した承認審査や市販後安全対策等を内容とする「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」が平成25 年11 月に成立し、平成26 年11 月から施行されるなど体制整備が行われてきました。なお、再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則及び臨床研究法施行規則の一部を改正する省令（平成30年厚生労働省令第140号）が平成30年11月30日付けで公布され、平成31年4月1日から施行されました。

●再生医療に対する研究事業の方向性

平成26年6月に閣議決定された「「日本再興戦略」改訂2014－未来への挑戦－」や、同年7月に閣議決定された「健康・医療戦略」も踏まえ、再生医療に関する倫理性及び科学性が十分に担保され得る質の高い臨床研究計画に対して、基礎から臨床段階まで切れ目なく一貫した支援を行うとともに、再生医療関連事業のための基盤整備を進め、我が国において最新の再生医療を世界に先駆けて本格的に実用化することを目指します。また、iPS細胞等の創薬支援ツールとしての活用に向けた支援を行い、新薬開発の効率性の向上を図ります。



○多能性幹細胞（iPS/ES細胞）、体性幹細胞等を用いて、再生医療等安全性確保法に従って実施する臨床研究
再生医療等の安全性の確保等に関する法律に則った臨床研究に対する支援、臨床研究を経て実用化を目指す課題に対する支援等

○多能性幹細胞（iPS/ES細胞）、体性幹細胞等を用いて、企業の協力を得ながらプロトコールを組む医師主導治験
アカデミアと企業との共同研究を支援することにより、再生医療等製品としての薬事承認申請を目指した治験や非臨床試験を推進する

○多能性幹細胞（iPS/ES細胞）、体性幹細胞等を用いて、産学が連携して再生医療等製品の開発を目指す研究
バイオ医薬品又は再生医療等製品の開発経験がある企業担当者を「事業化提案者」として位置づけ、事業化提案者が開発の方向付け、実用化計画の策定を行うことにより、アカデミア発のシーズから速やかに再生医療等製品の開発につなげる研究を推進する

○iPS細胞を利用した創薬研究
患者由来のiPS細胞を利用し、当該疾患に対する創薬シーズを探索し、画期的な新薬を開発するための研究を推進する

臨床研究・治験の促進
- 再生医療の実用化の促進
- 再生医療等製品等の開発の加速

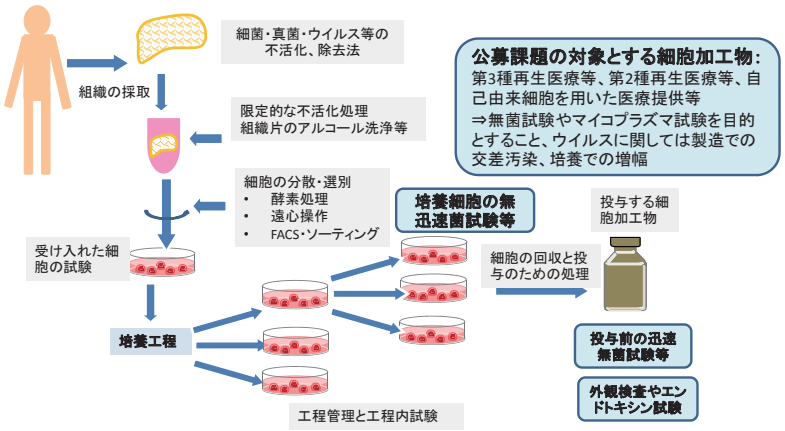
創薬研究の推進
- 新規治療薬の臨床応用の促進
- 画期的な新薬の開発

医療として提供されている再生医療等に用いられる細胞加工物の最適な微生物等検査方法に関する研究

山口 照英　日本薬科大学　客員教授

現在数多くの再生医療が大学や病院で行われていますが、その多くが医療として提供されています。一方でまれではありますが医療提供後に感染症を引き起こした事例も見受けられます。再生医療は生きた細胞を用いて治療を行うために通常の医薬品のように無菌化工程を設定することができないため、このような感染症防止には汚染の防止対策と製品の迅速な無菌試験の適用が重要となります。本研究では医療提供されている再生医療に用いられる細胞加工物における微生物汚染に対するリスクを回避するために、どのような無菌試験方法を適用するのが妥当なのか、さらに試験の実施に当たってどのような検体を用いて検査するべきかを明らかにし、さらに現在医療提供されている細胞加工物ごとに類別し、迅速無菌試験の在り方を先導的に明示するための研究を実施しています。

細胞加工物の微生物安全性



医療として提供される再生医療等の微生物安全性確保に関する研究

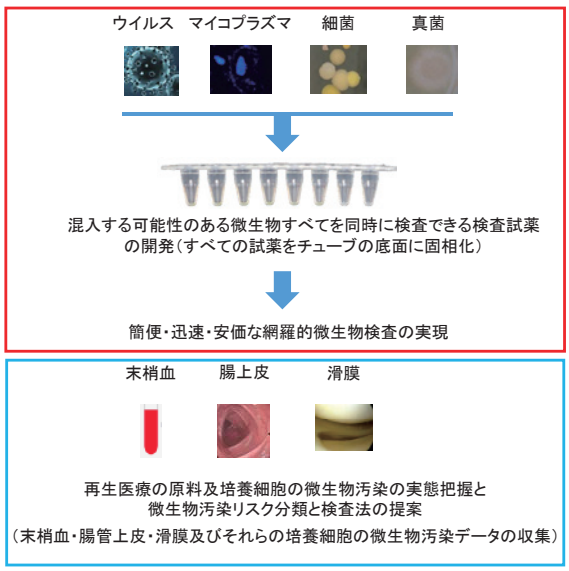
清水 則夫　東京医科歯科大学　再生医療研究センター　准教授

再生医療等安全性確保法などの法整備により医療として再生医療等を提供するための枠組みが整い、臨床研究や自由診療として多数の再生医療等の提供が行われています。

一方、ヒトには多くの持続感染微生物（ウイルス・細菌・真菌など）が存在しており、さらに細胞加工物は滅菌処理できない特質を持っているため、検査により細胞加工物の微生物安全性を確保することが極めて重要となります。

本研究では、これまでに開発したリアルタイムPCR法を応用した迅速ウイルス・マイコプラズマ検査法に加え、同様のプラットフォームを利用した迅速無菌試験法を開発し、それらを統合した迅速・簡便・安価な微生物検査法の確立を目指します。

また、がん免疫療法・膝半月板再生・腸粘膜再生を例に原料と細胞加工物に混入する微生物に関するデータを収集し、微生物等汚染リスクによる細胞加工物の類型化と細胞加工物タイプ別に最適な微生物検査法を提案することを目的とします。

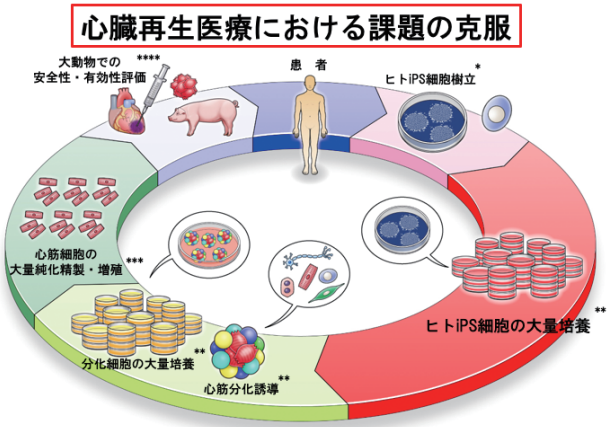


URL　http://www.tmd.ac.jp/med/arm/

iPS細胞を用いた再生心筋細胞移植による重症心不全治療法の実現

福田 恵一　慶應義塾大学　医学部　教授

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



*Seki T, et al. Cell Stem Cell 2010, ** Tohyama S, et al. Stem Cell Reports 2017,
*** Tohyama S, et al. Cell Stem Cell 2013, Tohyama S, et al. Cell Metabolism 2016,
**** Tabei R, et al. The Journal of Heart and Lung Transplantation 2019.*

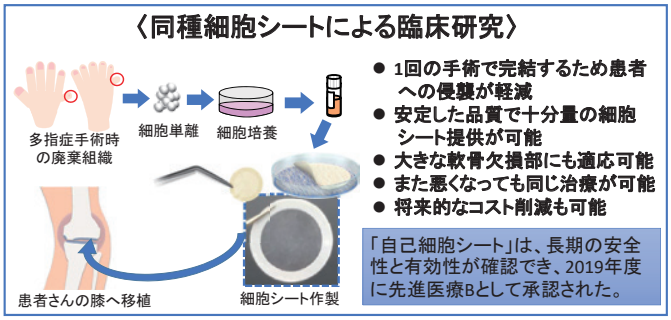
URL　http://www.cpnet.med.keio.ac.jp

同種細胞シートを用いた変形性膝関節症に対する再生医療の実現

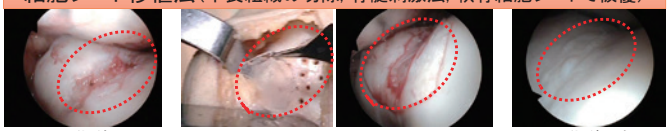
佐藤 正人　東海大学　医学部医学科外科学系整形外科学　教授

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

我々は、生体が本来もっている硝子軟骨（優れた粘弾性や滑らかさが特性）での修復再生を可能とする軟骨細胞シートによる治療法の研究を進めています。これまでに、患者さん本人の細胞から作製した自己細胞シートを移植する臨床研究を実施して安全性を確認しました（先進医療Bとして承認）。本課題では、多指症手術時の廃棄組織から得た細胞を利用して作製した同種細胞シートを移植する臨床研究を、現在第1種再生医療等提供計画に基づき実施しています。臨床研究の成果を企業治験に繋げ、早期実用化を目標に取組んでいきます。



細胞シート移植法（不良組織の切除，骨髄刺激法，軟骨細胞シートで被覆）



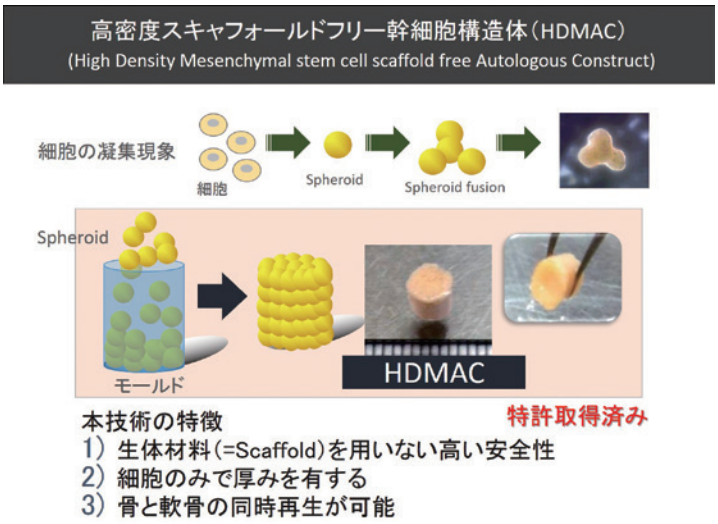
手術前　（自己細胞シートの臨床研究例）　手術後1年

URL　http://cellsheet.med.u-tokai.ac.jp/

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

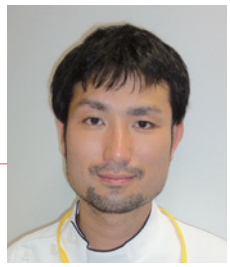
中島 康晴　九州大学　大学院医学研究院整形外科学　教授

我々が独自開発した「高密度スキャフォールドフリー幹細胞構造体」技術は、細胞のみを用いて、厚みを有した様々な形・大きさの立体組織を作成することができます。この技術は、ばらばらの細胞が集まって形成される細胞の塊（スフェロイド）をさらに成型することにより、生体にとってより安全で、組織再生効率の格段に優れた立体細胞製品を医療の現場に提供できると期待されます。すでに軟骨欠損の動物実験において、従来技術では不可能であった骨と軟骨を同時に再生することが確認されています。骨軟骨を同時に再生できる本法は短期的な正常軟骨再生のみならず、将来的な変形性関節症への進行を防止することが期待できます。現在、本技術の安全性と有効性を評価するための第1相臨床試験を進行中です。骨・軟骨の同時再生を実現する再生医療技術を臨床的に確立し、変形性膝関節症をはじめとした関節疾患に対する新たな治療法を実用化することを目指します。



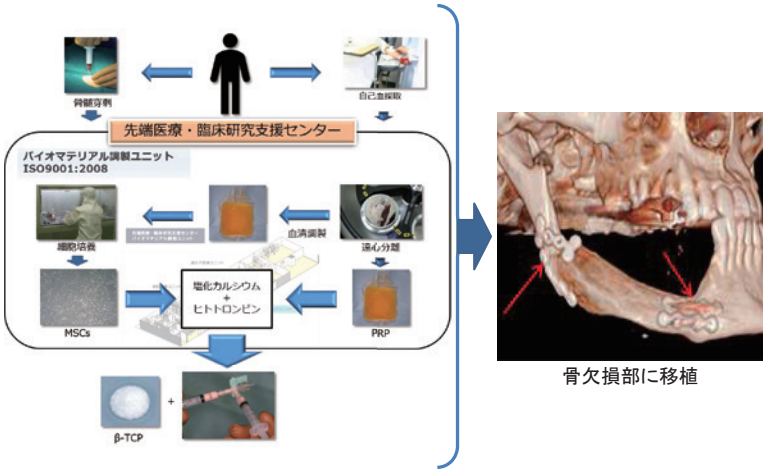
URL　https://www.ortho.med.kyushu-u.ac.jp/

骨髄由来間葉系細胞による顎骨再生療法の評価と臨床展開



岡部 一登　名古屋大学　医学部附属病院歯科口腔外科　助教

外傷や腫瘍等により顎骨欠損を生じた患者は、咀嚼・嚥下障害や審美障害によって、QOL が著しく下がります。そのため顎骨欠損に対する革新的な治療法の開発が待ち望まれています。本事業では名古屋大学のこれまでの実績を踏まえて、大規模な骨欠損に対して骨髄由来間葉系細胞（以下、BMSC）を使った組織工学的手法による顎骨再生医療を、先進医療B による臨床試験として実施しています。本臨床試験では、細胞移植をしない対照群をおくことにより、BMSC の添加の有無による有効性及び安全性を評価します。また、移植するBMSCや再生した骨の評価をすることで、本治療法に用いたBMSC の規格と効果との関係を模索していきます。これまで2 例の患者に細胞移植を行っていますが、骨再生が確認されており、また、安全性上の問題は認められていません。



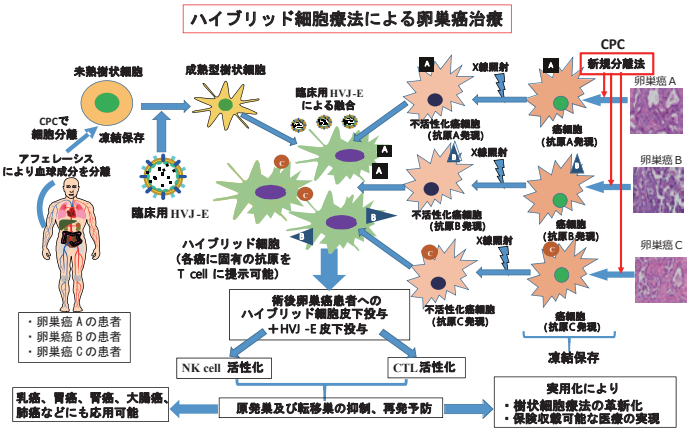
骨欠損部に移植

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

革新的ハイブリッド細胞療法の創出を目指した研究

金田 安史　大阪大学　大学院医学系研究科　教授

本研究は、革新的ハイブリッド細胞療法を開発し、保険収載可能な医療としての実用化を目指しています。対象患者は化学療法抵抗性の卵巣癌患者です。同意を得た患者の卵巣癌組織や腹水から癌細胞を分離しX線で不活性化し、さらに患者血液より樹状細胞を分離し成熟化させ、これらの細胞を不活性化センダイウイルス粒子(HVJ-E)で融合したハイブリッド細胞を作製します。臨床研究ではこのハイブリッド細胞とHVJ-Eの皮下投与を行います。HVJ-Eは多彩な抗腫瘍免疫活性を有し、すでに医師主導治験により安全性と免疫活性化が確認されています。このハイブリッド細胞では患者固有の癌抗原が提示され、HVJ-Eによる免疫活性化作用により癌に対するキラーT細胞が活性化され、またNK細胞の活性化、制御性T細胞の抑制など複合的な抗腫瘍免疫活性化が期待できます。再生医療等提供計画の届出を厚生労働省に行い平成30 年度より臨床研究を実施し、その成果をもとに先進医療、治験へと移行する予定です。

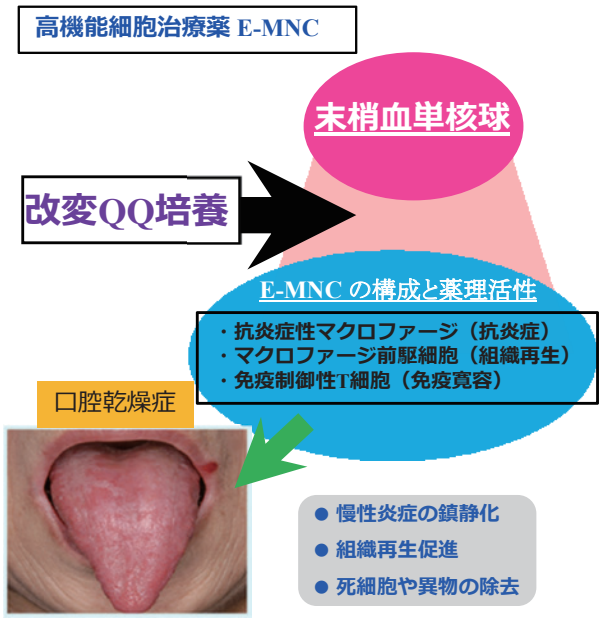


URL　https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr_his_list.cgi?recptno=R000035704

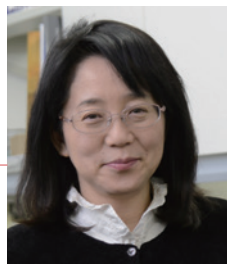
難治性唾液腺萎縮症に対する高機能細胞治療薬E-MNCに関する臨床研究

朝比奈 泉　長崎大学　生命医科学域　教授

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



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



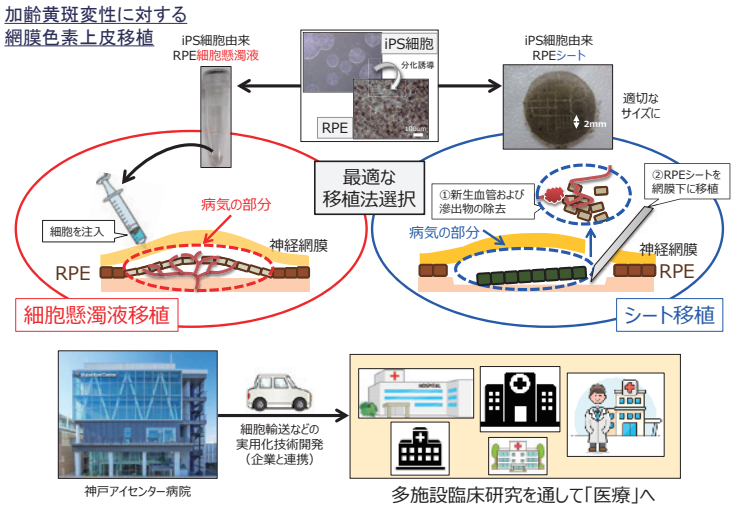
髙橋 政代　神戸市民病院機構　神戸市立神戸アイセンター病院
研究センター　センター長

加齢黄斑変性に対する網膜色素上皮（RPE）細胞移植

iPS細胞から作ったRPE細胞を患者さんに移植します。患者さんの眼の状態に合わせて、2種類の移植法、シートと細胞懸濁液を使用しています。シート移植では移植部位での神経網膜保護効果、細胞懸濁液移植では滲出性病変の鎮静効果が期待されます。

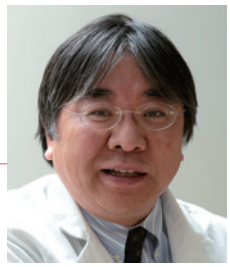
多施設臨床研究の実施

2017年に大阪大学医学部付属病院と共同で、RPE細胞移植を実施しました。今後は、企業とも連携し、細胞輸送などの実用化技術の開発を進め、より多くの医療機関で臨床研究を行う予定です。また、現在、RPE細胞移植の対象疾患を、加齢黄斑変性だけでなく、様々な原因によってRPE細胞の機能不全を伴った網膜変性に広げるために、これらの疾患に共通して使用できる新しい評価手法・評価基準作成の準備を進めています。



URL　http://kobe.eye.center.kcho.jp/

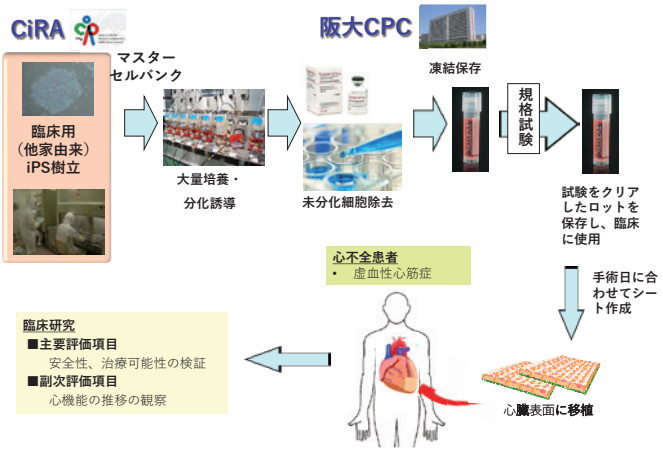
重症心筋症に対するヒトiPS細胞由来心筋細胞シート移植による治療法の開発



澤 芳樹　大阪大学　大学院医学系研究科　教授

重症心不全は高齢化とともに増加しつつあり、特に末期の一年死亡率は75% とされ、年間約4 万3 千人が死亡している重篤な病です。その根本的治療は、心臓移植と人工心臓などの置換型医療ですが、ドナーの不足や人工心臓の耐久性などの多くの課題があり、心筋の再生を目指す治療法の開発は急務です。当課題では、京都大学iPS細胞研究所で樹立された臨床使用が可能なグレードのiPS細胞を用いてマスターセルバンクを構築し、大量のiPS 心筋細胞を効率良く培養してiPS細胞由来心筋細胞シートを作成する方法を開発しました。虚血性心筋症を対象として臨床研究の申請を行い、2018年2月に大阪大学・再生医療等委員会、次いで5月に厚生労働省の評価部会で承認を受け、大阪大学医学部付属病院内の細胞製造施設で、移植用細胞の臨床グレードでの製造が開始されました。なお2019年12月、並行して準備を進めていた医師主導治験が実施を認められたことから、ヒト臨床の実施は医師主導治験に移行されることとなりました。

iPS心筋シートを用いた再生医療の概要

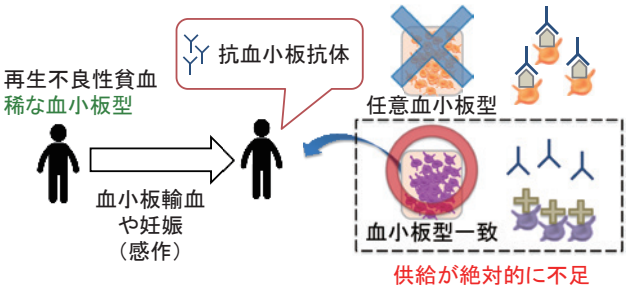


自家iPS細胞由来血小板製剤の安全性有効性検証臨床研究

江藤 浩之　京都大学　iPS細胞研究所　教授

血小板にはHLA(ヒト白血球抗原)クラスI やHPA(ヒト血小板特異抗原)といった型があります。赤血球のABO型と異なり、これらの型が合っていなくても通常は問題なく血小板の輸血ができます。しかし、時に自分と異なる型に対する拒絶反応が起こり、輸血しても血小板が増えない状態(血小板輸血不応症)になります。このような場合、型の適合する血小板が輸血に必要ですが、稀な型であると適合する献血ドナーを見つけることが難しいことがあります。そこで、再生不良性貧血という血小板が減少する病気を持ちながら適合する献血者が見つからない1名を対象に、ご本人のiPS細胞から血小板を製造し、実際に輸血して副作用が起こらないかを検証する臨床研究を行います。安全性の確認ができれば、大量の血小板輸血が実際に必要になった時に、自分のiPS細胞由来の血小板の輸血を安心して受けられることに繋がります。

臨床研究計画のコンセプト(自己輸血)



- 自己のiPS細胞から血小板を製造する(唯一の治療手段)
- 用量漸増 (初期投与量は輸血製剤の1/20)
- 主要評価項目は安全性、副次評価項目は有効性

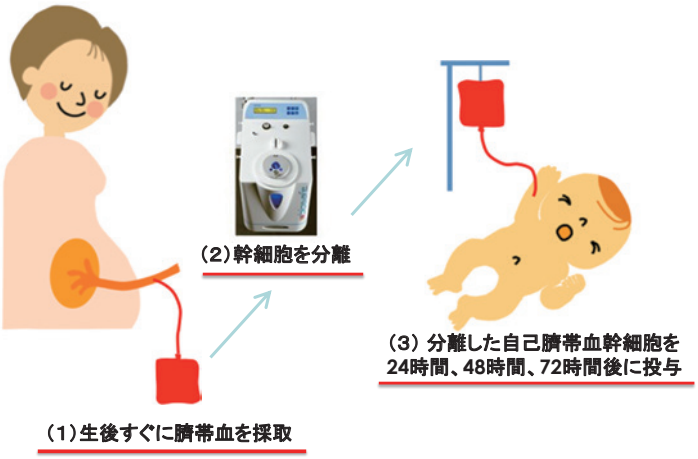
URL　http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/research/eto_summary.html
http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/eto/

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　大学院医学研究科　特任教授

重症仮死の主因である周産期の低酸素性虚血性脳症(HIE)は、出生時の脳への血流遮断により脳障害を引き起こします。周産期のHIEは脳性まひの主たる原因で、出生1,000人に対し1～3人の割合で生じています。いったん脳性まひになってしまうと現在の医学において有効な治療法はないため、新生児期の治療で脳性まひを未然に防ぐことが極めて重要です。本研究グループが取り組んでいる「自己臍帯血幹細胞治療」とは、HIEとなった新生児に自分の臍帯血から採取した幹細胞を出生後24時間ごとに3日間かけて点滴投与する治療法で、脳障害の回復を目的としています。自身の臍帯血を用いているので拒絶反応を防ぐことも可能となります。この研究はAMED 平成26～28年度「再生医療等実用化研究事業」の「低酸素性虚血性脳症に対する自己臍帯血幹細胞治療関する研究」として第Ⅰ相試験を終了し第Ⅱ相試験を実施しています。

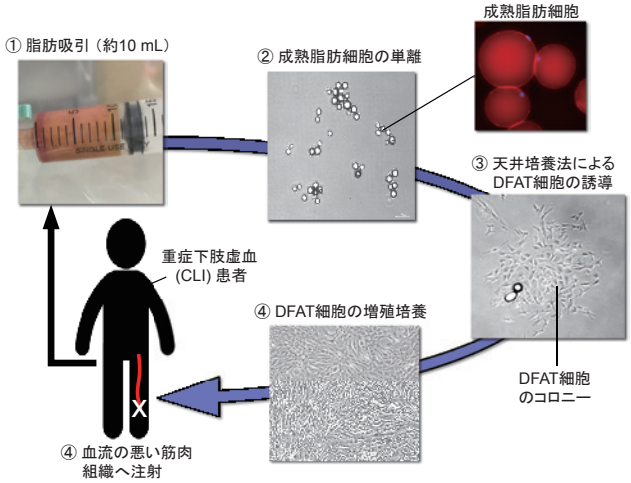
新生児低酸素性虚血性脳症に対する自己臍帯血幹細胞治療



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

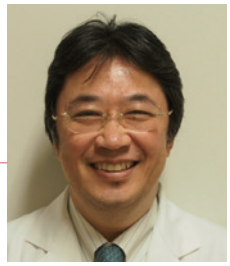
松本 太郎　日本大学　医学部機能形態学系細胞再生・移植医学分野　教授

間葉系幹細胞(MSC)は患者自身の組織から培養・増殖させることができるため、再生医療用材料として広く利用されています。一方、MSCの性能は採取する患者の年齢や基礎疾患に影響を受け低下するという欠点がありました。われわれは成熟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脱分化脂肪細胞(dedifferentiated fat cells: DFAT)が、MSCに類似した高い増殖能と多分化能を獲得することを明らかにしました。DFATは少量の脂肪組織から患者を選ばず均質なMSC様細胞を大量調製できるため、実用性の高い治療用細胞として期待できます。本研究事業ではDFATの高い血管新生能を利用して、重症下肢虚血(CLI)患者を対象に自家DFATを用いた血管再生細胞治療のFirst-in-Human臨床研究を実施します。そしてDFAT細胞治療の安全性と有効性を明らかにし、治験への移行を目指します。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細胞治療の普及に寄与することが予想されます。



URL　http://www.med.nihon-u.ac.jp/department/saisei/dfat/index.html

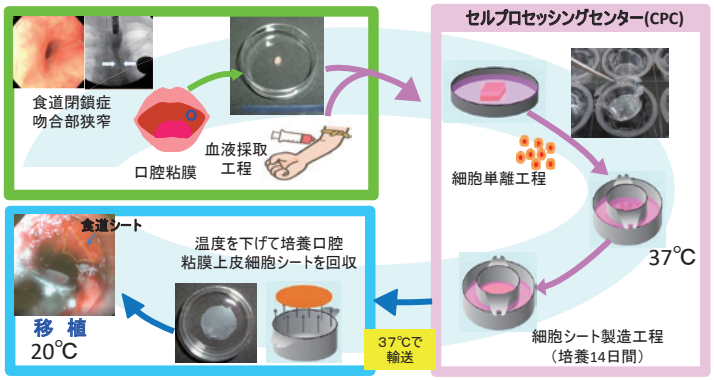
先天性食道閉鎖症術後の小児を対象とした自己上皮細胞シートによる再生治療のFIH臨床研究



渕本 康史　国際医療福祉大学　小児外科　主任教授

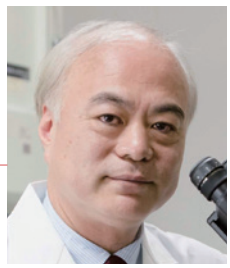
先天性食道閉鎖症は1/4000の割合で発症する先天的に食道が閉鎖する疾患です。治療は上下の食道の吻合ですが、約40%に術後吻合部狭窄を生ずるとされています。吻合部狭窄は内視鏡下バルーン拡張術による治療が必要で、長期に渡り拡張が必要となり生活の質(QOL)の著名な低下を示す患児も少なくありません。欧米では3回以上の拡張にて改善の乏しい症例には再吻合術やステント術が推奨されていますが、術後の再狭窄や合併症も問題となっています。自己口腔粘膜を培養して作成される食道シート移植術は成人表層食道癌に対してほぼ狭窄が必発の広範囲内視鏡的粘膜下層切除術後の症例に対して狭窄防止の有効性が示されてきました。我々はこの細胞シート移植の技術を生かして、先天性食道閉鎖症術後吻合部狭窄に対して自己口腔粘膜シートを移植する世界初の再生医療(First-in -human)を実用化することを目指しています。

口腔粘膜細胞シートを用いた先天性食道閉鎖症術後吻合部狭窄に対する再生医療



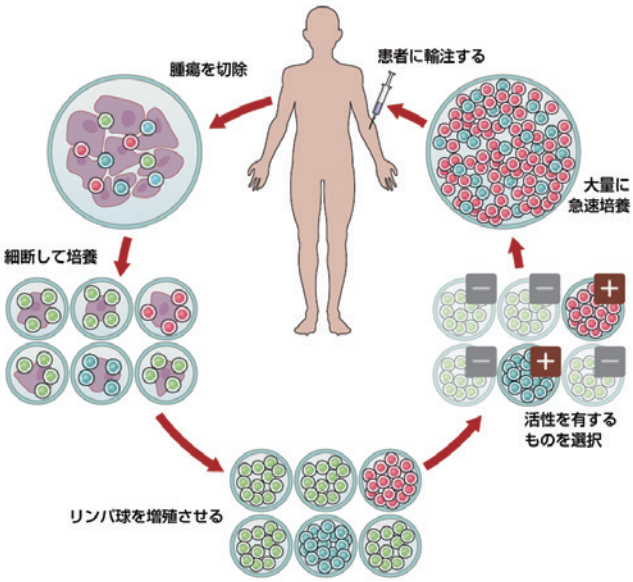
（成育医療研究センター）

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

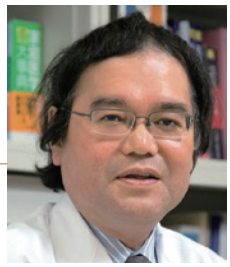


河上 裕　国際医療福祉大学　医学部医学部長　教授
慶應義塾大学　医学部先端医科学研究所細胞情報研究部門　特任教授

癌組織には癌を攻撃するTリンパ球(腫瘍浸潤Tリンパ球:TIL)が存在する場合があります。「腫瘍浸潤Tリンパ球(Tumor Infiltrating Lymphocyte; TIL)輸注療法　以下TIL療法」は、TILを取り出し、大量に培養して増やして、患者さんに戻す治療法です。我々はこれまでにAMED支援のもと、悪性黒色腫を対象にTIL療法を実施し、実現可能性を確認してきました。進行子宮頸癌に対しては、主に抗がん剤による治療が行われますが、多くは1年以内に薬剤耐性を獲得し極めて難治性です。米国では、TIL療法は進行子宮頸癌に対しても有効性が報告され、腫瘍消失例では再発が少ないことも示されており、我々はTIL療法が進行性子宮頸癌に対しても有効な治療法になり得ると考えています。本研究では、有効な治療法のない進行性子宮頸癌に対してTIL療法を先進医療として実施し、安全性と有効性を検討した上で、将来の治験実施を目指します。

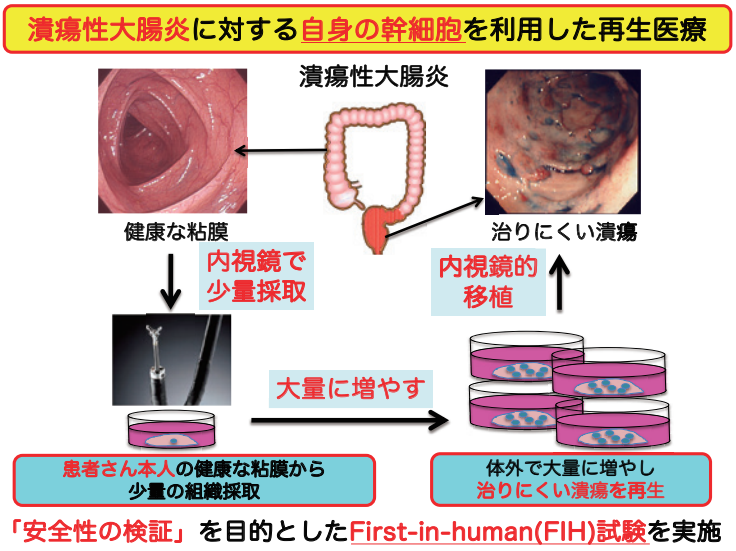


自家腸上皮幹細胞移植による炎症性腸疾患の粘膜再生治療に関する研究



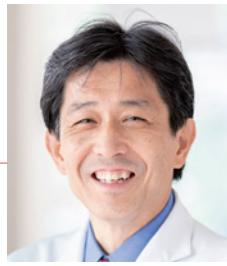
渡辺 守　東京医科歯科大学　理事・副学長
高等研究院　院長・特別栄誉教授

本研究では、腸管の難病である潰瘍性大腸炎に対し腸上皮幹細胞の培養・移植技術を用いた治療を行う際の安全性を検証するため、臨床研究を実施します。これまでに①内視鏡を使って採取した僅かな患者組織を用い、効率良く腸上皮幹細胞を含む「自家腸上皮オルガノイド」の培養を可能とする技術の開発、②培養した「自家腸上皮オルガノイド」の安全性等を評価するための品質管理法の開発、③培養した「自家腸上皮オルガノイド」を内視鏡を使って効率よく腸粘膜に送達する技術の開発等に成功しています。これら技術を用い、従来の治療薬では「難治性」の潰瘍に対し体外で培養した「自家腸上皮オルガノイド」を移植する治療について、安全性の検証を目的とした臨床研究を行います。本研究で安全性が確認された際には、有効性の評価を目的とした更なる研究を実施することにより、新たな治療として提供・普及させることを目指します。



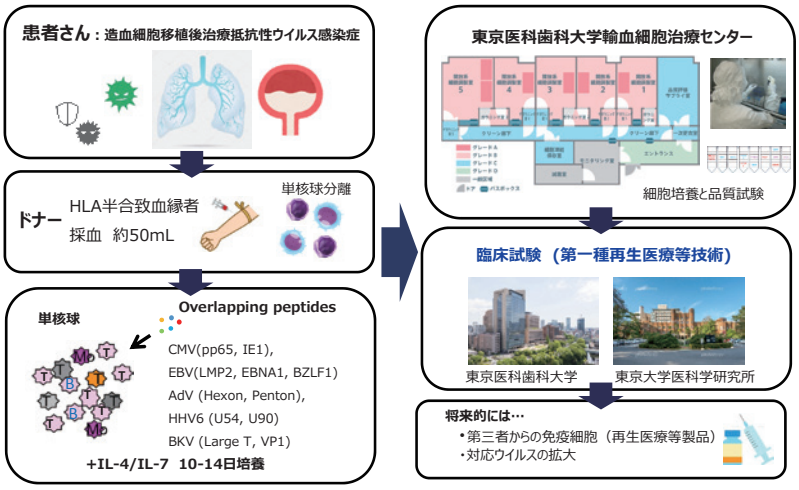
URL　http://www.tmd.ac.jp/grad/gast/index.html

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　大学院発生発達病態学分野　教授

この研究では造血細胞移植後の治療抵抗性日和見ウイルス感染症に対する免疫細胞治療を開発し、臨床研究を行います。造血細胞移植の後には、免疫の力が回復するまでの間、アデノウイルス、BKウイルス、EBウイルス、サイトメガロウイルス、ヒトヘルペスウイルス6型など様々なウイルス感染症に罹患します。有効な薬剤がないものや、薬剤抵抗性を獲得することもあり、治療に難渋する症例も多いことから、私たちはこれらの5ウイルスに対する「特異的T細胞」、免疫学的機序でウイルス排除に関与する細胞を2週間以内に調製できる方法を用いて、培養をより安全なものとして、臨床研究を開始しています。将来的には、抗がん剤治療や、様々な免疫抑制薬を用いている時に発症するウイルス感染症に対して、薬に頼らずに用いることができる、有効かつ安全な細胞治療の確立に至ることを願って研究を進めています。

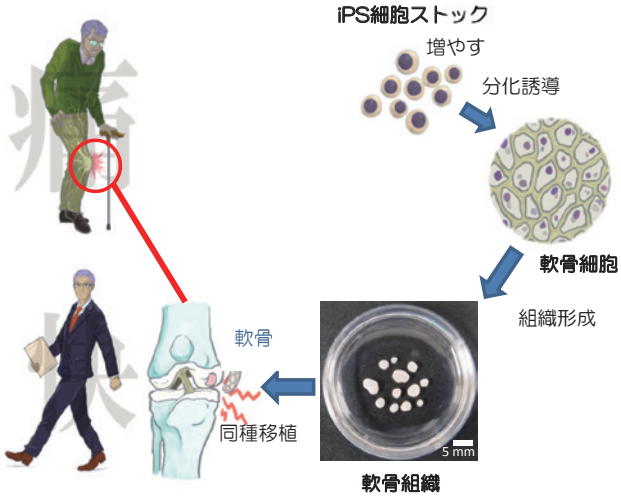


URL　http://www.tmd.ac.jp/cmn/amr/neog/immune.html

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　iPS細胞研究所　教授

損傷した軟骨は修復能力に乏しく、修復したとしても機能性が劣る線維性の軟骨で置換され、将来的には変形性関節症に移行する場合が多く見られます。このため、損傷軟骨は正常な軟骨を移植して修復する必要があります。これまでは、正常な軟骨を大量に用意することは不可能でしたが、我々はiPS 細胞から良質な軟骨を大量製造する技術の開発に成功しました。さらにこの軟骨の品質管理体制を構築するとともに、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臨床研究を実施する計画です。これまでの関節軟骨損傷に対する細胞移植治療法では、移植細胞自身は修復組織を形成せず、その修復機序は、移植細胞が一過性に産生する修復因子による効果であり、その効果も限定的でした。このような既存の治療法とは異なり、我々は移植軟骨自身が修復軟骨を構成する根治的な軟骨再生治療法の実現を目指します。

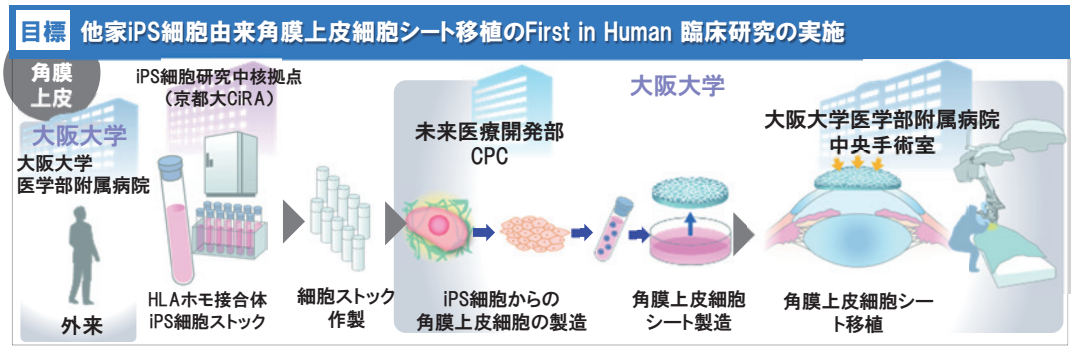


URL　https://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/research/tsumaki_summary.html
https://tsumaki-web.wixsite.com/tsumaki-cira

iPS細胞由来角膜上皮細胞シートのfirst-in-human臨床研究

西田 幸二　大阪大学　大学院医学系研究科　教授

本課題では、我々が世界で初めて開発した、iPS細胞から角膜上皮細胞シートを作製する新規再生医療技術のFirst-in-human臨床研究を実施しています。2018年度までに製品の品質安全性の検証、および適切な製造管理体制の構築、臨床研究の実施運営体制の確立を行い、厚生労働省より臨床研究実施の承認を得ました。2019年度からはFirst-in-human臨床研究を開始し、2019年7月には世界初の“iPS細胞由来角膜上皮細胞シート”の移植を実施しました。また、開発した製品の再生医療等製品としての保険収載を目標に、薬事に関する規制対応も促進しています。本研究事業では、本再生医療等製品の臨床研究を推し進め早期の実用化と普及につなげることで、既存の角膜移植治療におけるドナー不足と拒絶反応という課題の解決を目指します。



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

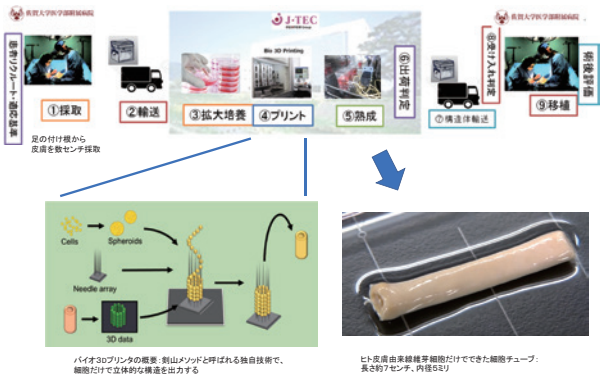
バイオ3Dプリンタを用いて造形した小口径Scaffold free細胞人工血管の臨床研究

中山 功一　佐賀大学　医学部附属再生医学研究センター　教授

私たちは、細胞団子を剣山に積層して立体構造物を作製する独自の“バイオ3Dプリンタ”を使い、細胞だけでできた新しい人工血管の開発を行っています。

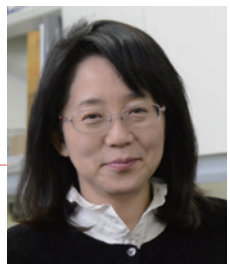
ケガや病気で血管が切れたり詰まったりしたときには、人工血管を使った血行再建手術が行われており、再建したい部位に合わせて様々な太さの人工血管が利用されています。しかし、従来の人工血管は、ポリウレタンやテフロン樹脂などの人工材料からできているため本物の血管に比べて細菌感染に弱い、詰まりやすい、針を刺すと針穴が塞がりにくいなどの課題があります。私たちが開発した人工血管は細胞だけでできており、本物の血管に近い性質をもつため、既存の人工血管のこうした課題を克服できることが期待できます。

本研究課題では、この細胞人工血管を実際の患者さんに血管として移植し、安全かどうか?血管として機能するか?を確認するための臨床研究を行います。人工透析を受ける末期腎不全患者さんのうち、透析を受けるためのバスキュラーアクセス（シャント）に詰まりや瘤などのトラブルを抱える方を対象とします。患者さんご自身の皮膚から採取した細胞から細胞人工血管を作製し、シャントのトラブル箇所を置き換えたり迂回したりする形で移植します。



URL　http://regeneration.med.saga-u.ac.jp/

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



髙橋 政代　神戸市民病院機構　神戸市立神戸アイセンター病院
研究センター　センター長

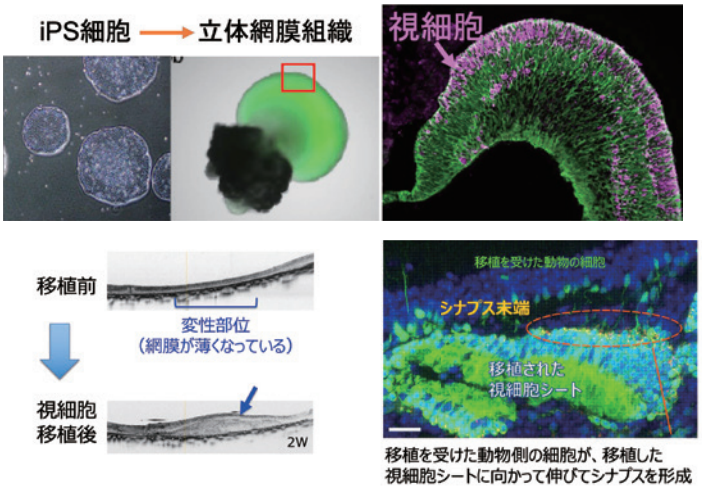
iPS細胞やES細胞から作製した網膜組織

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

モデル動物への視細胞移植

iPS細胞から作製した視細胞を網膜変性モデル動物に移植して、細胞が生着し、神経がつながっていること（シナプス形成）を確認しました。また、行動解析により、移植を受けた動物が光に反応することを確認しました。

網膜色素変性に対する
視細胞シート移植



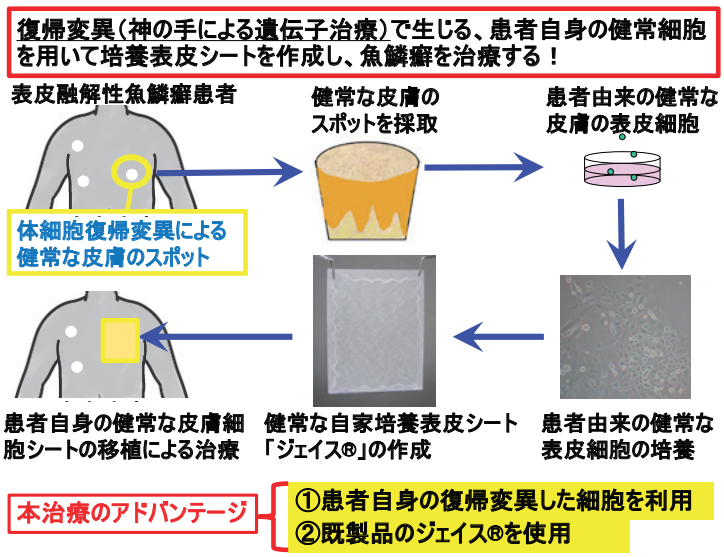
移植を受けた動物側の細胞が、移植した視細胞シートに向かって伸びてシナプスを形成

URL　http://kobe.eye.center.kcho.jp/

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　大学院医学系研究科・皮膚科学分野　教授

魚鱗癬は，全身の皮膚の表面がめくれて赤くなったり、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。重症の患者さんでは、手掌、足底が高度に硬くなり、関節の拘縮や皮膚の亀裂をきたします。病気の原因の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、線状の正常な皮膚を体のところどころに持つ患者さんがいることが最近解って来ました。その状態は「復帰変異によるモザイク状態」と称されます。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、魚鱗癬の根本的な治療を目指します。

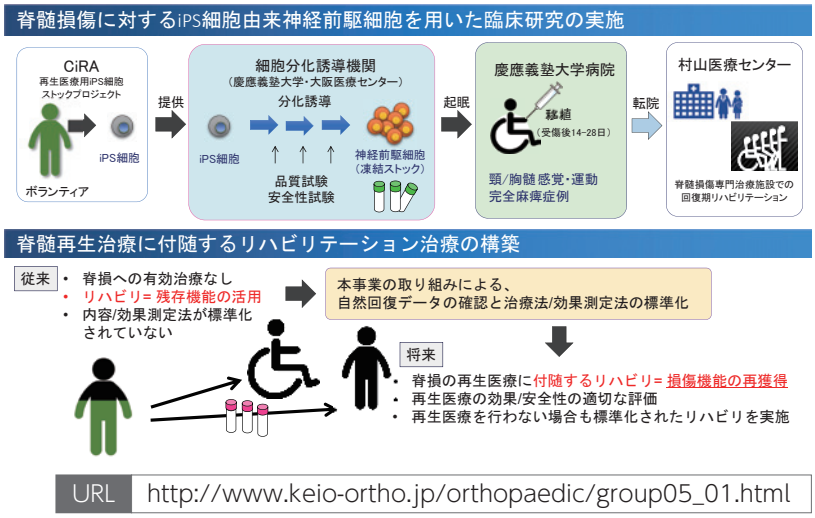


URL　http://www.med.nagoya-u.ac.jp/derma/

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

中村 雅也　慶應義塾大学　医学部整形外科　教授

近年、脊髄損傷に対する様々な再生医療の研究が進んでいます。私達はこれまで、ヒトiPS 細胞から神経前駆細胞を作製することに成功し、2019年度にはこの研究成果を用いた臨床研究計画が厚生労働省に承認されました。そこで本事業では、亜急性期の脊髄完全損傷患者さんを対象とするヒトiPS 細胞を用いた世界初の臨床研究を開始する準備を進めています。加えて、これまで脊髄損傷に対するリハビリテーション治療内容は施設ごとに異なることや、将来的に脊髄再生治療が広く行われるようになると「失われた機能の再生を目指す」リハビリテーション治療が必要となることが指摘されて来ました。そのため本事業の一環として、慶應義塾大学と複数の医療機関や脊髄障害医学会が協力しながら、リハビリテーション治療プロトコールのあり方の検討、さらにリハビリテーション治療の内容や効果測定方法の標準化を目指す取り組みも実施しています。



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

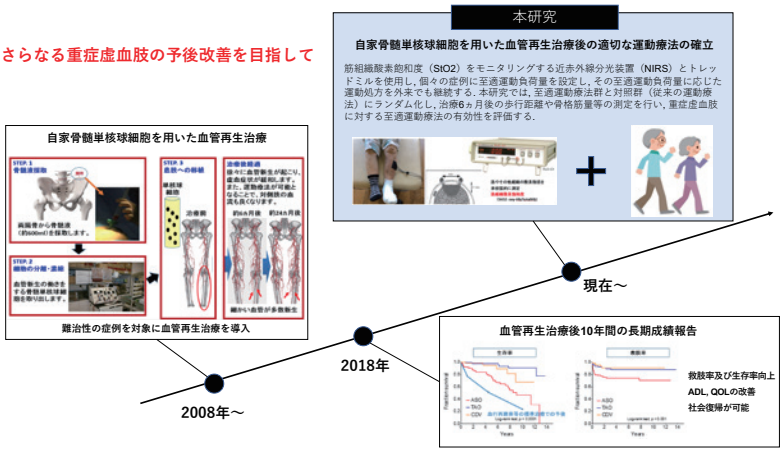
重症虚血肢に対し、筋組織酸素飽和度（StO2）をモニタリングする近赤外線分光装置（NIRS）を使用した至適運動療法を確立する研究

的場 聖明　京都府立医科大学　大学院医学研究科循環器内科学　教授

重症虚血肢はカテーテル治療等の血行再建術が発展してきましたが、未だに5年生存率は低く、肢切断に至ればADLやQOLに関わる予後の悪い疾患です。現在、難治性の症例に対して「自己骨髄単核球細胞を用いた血管再生治療」が臨床導入されており、長期予後調査の結果、従来の標準治療と比べ救肢率や生存率は向上し、良好な転帰を報告しています。

さらに、重症虚血肢患者においては歩行や運動が十分にできなくなることで、骨格筋量の低下や血管内皮機能の低下が進み、救肢率や生存率の低下に関わると報告されています。しかしながら、重症虚血肢患者に対しては運動療法の有効性や方法は確立されていません。

そこで、我々は自家骨髄単核球細胞を用いた血管再生治療を実施された重症虚血肢患者を対象に、適正な運動療法が虚血肢に与える有効性を明らかにする臨床研究を実施します。本研究の結果をもとに、さらに多くの患者を救肢し、生存率の向上を目指します。



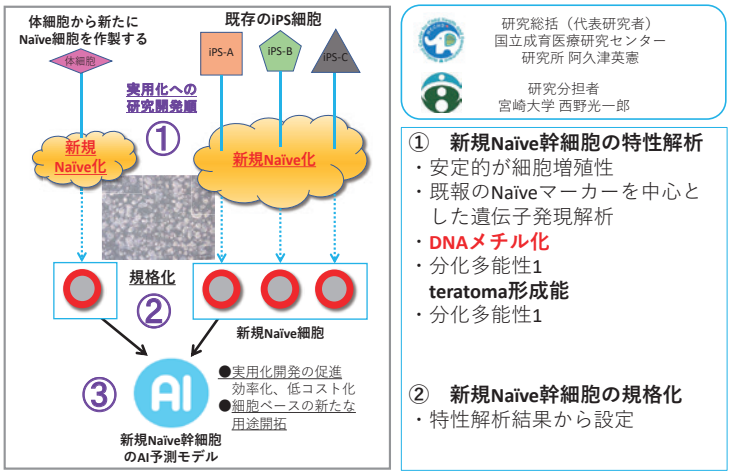
URL　http://www.f.kpu-m.ac.jp/k/med2/group/rinsho/r-04.html

新規Naïve型幹細胞の創出と品質評価システムの開発

阿久津 英憲　国立成育医療研究センター研究所　生殖医療研究部　部長

研究開発はNaïve型幹細胞の観点から、すでに再現性のあるLIF依存性ヒト幹細胞として確認した新規Naïve型幹細胞の培養システムを検証し汎用化させる基盤を構築します。この安定化したNaïve型幹細胞・培養システム・評価法の活用によりヒト多能性幹細胞の産業応用への発展を目指します。ヒト多能性幹細胞を用いた様々な実用化事業において細胞株間の差（選択性の課題）と強い分化傾向性（安定した製造工程構築の課題）などの課題克服に応えるものです。新たな幹細胞を構築するのみならず、細胞品質データ（DNAメチル化）から機械学習を行いAIモデルを構築します。ヒト多能性幹細胞が個々の応用へ純化しやすい培養システムと幹細胞特性を実用化開発の初期過程で事前に予測する評価法を開発し、AI-新規Naïve型幹細胞評価法を連動させ実用化開発促進のための新たな技術基盤を構築します。

新規Naïve型幹細胞の創出と品質評価システムの開発



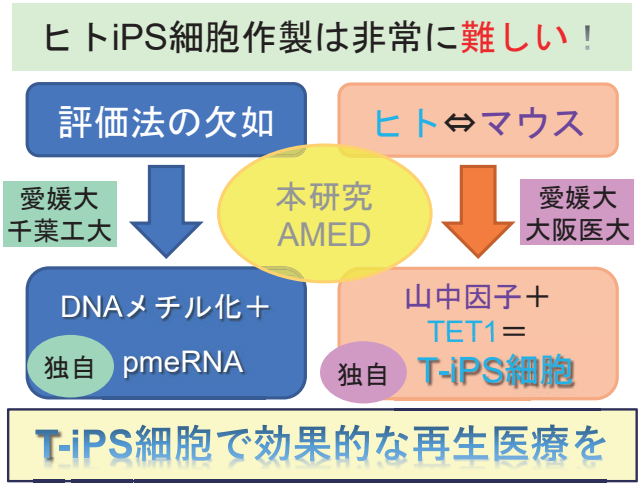
URL　https://www.ncchd.go.jp/sitemap-research.html

高分化能を保有する新型ヒトiPS細胞T-iPS細胞の有用性実証研究

加藤 英政　愛媛大学　医学部医学系研究科機能組織学講座　准教授

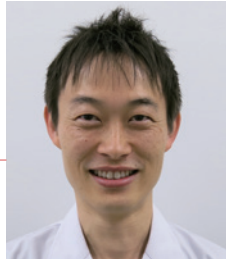
本研究事業は、ヒトiPS細胞の抱える株間、および、同一株内での分化能のばらつき・ゆらぎを制御することを目的としています。そのために愛媛大チームでは、従来の山中因子にDNA脱メチル化活性を有するTET1を加え作製した独自開発のiPS細胞、T-iPS細胞の有用性を示す研究を展開しています。

現行ヒトiPS細胞と胚由来のES細胞を比較した場合、一部のゲノム領域においてヒトiPS細胞のDNAメチル化が亢進していることが問題視されるようになっており、我々のチームは、これを是正することが期待されるT-iPS細胞を独自の研究開発にて作製してきました。T-iPS細胞株内の1株は、中でも抜きんでた分化効率を示すことが明らかになりました（1T47株）。本研究を通じて、1）1T47株の何が『特別』なのか、2）1T47標準株を用いて、本来のヒト分化多能性幹細胞のもつ様々な細胞種への分化効率はいかほどであるのか、を解明していきます。



URL　https://www.m.ehime-u.ac.jp/data/course/list_detail.php?id=201100000037

βcateninの翻訳後修飾に立脚した次世代ヒトNaïve型iPS細胞の開発

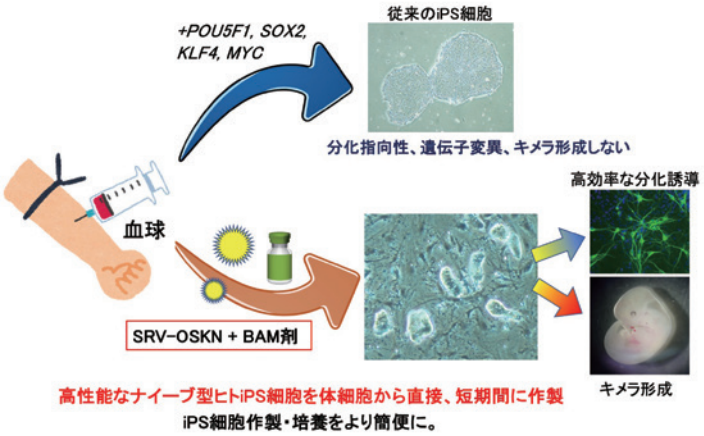


寺村 岳士　近畿大学　高度先端総合医療センター　再生医療部　講師

ヒトiPS細胞はあらゆる細胞に分化する能力をもっており、様々な難病治療への応用が期待されています。一方で、目的細胞への分化効率（分化指向性）や染色体の安定性、増殖効率に改善の余地がありました。最近の研究により、遺伝子導入や複数の薬剤で処理することでヒトiPS細胞をより能力の高い「Naïve（ナイーブ）型」幹細胞へと変化させられることが分かってきましたが、再現性や効率面などに課題が残っていました。

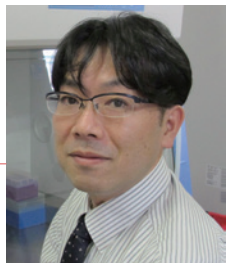
我々はβカテニンというタンパク質に注目し、合成薬を使って細胞内での修飾状態を変化させることで、極めて簡便かつ高効率にナイーブ型幹細胞が得られることを発見しました。

本課題では遺伝子治療技術として開発中のSRV（ステルスRNAベクター）技術と同知見を組み合わせることで、皮膚の細胞や血液の細胞から直接ナイーブ型iPS細胞を作り出す技術を開発します。また、この方法で作られたiPS細胞の可能性と安全性を詳細に評価し、実用可能な再生医療技術として確立することを目指します。



URL　https://www.med.kindai.ac.jp/stemcell/

ヒトiPS細胞株間差の要因となるエピジェネティック変動領域の同定と細胞特性評価法の創出



西野 光一郎　宮崎大学　農学部獣医学科/医学獣医学総合研究科　教授

ヒトiPS細胞は、それぞれの株に微妙な性質の差があることが報告されています。iPS細胞を用いた再生医療を進める上で、より高品質で安全・安心なiPS細胞の選別は重要です。そのためにはiPS細胞そのものの特性や品質を検定し選別する方法が必要になります。現在では解析技術の進歩によって、細胞内の情報を網羅的に取得することが可能となりました。本課題では、DNAメチル化というDNAのラベルの情報を基にiPS細胞の解析を行います。iPS細胞から得られる膨大なDNAメチル化情報の処理に人工知能（AI）技術を使用することで、これまで人の目では見分けがつかなかった微細なiPS細胞株間の差を見つけ出し、iPS細胞の性質に影響を与える原因を明らかにします。また、その解析結果を基盤として、iPS細胞の性質を判別し、使用目的に適したiPS細胞を選別できるシステムの構築を目指します。当該研究によってiPS細胞を用いた再生医療の促進が期待できます。

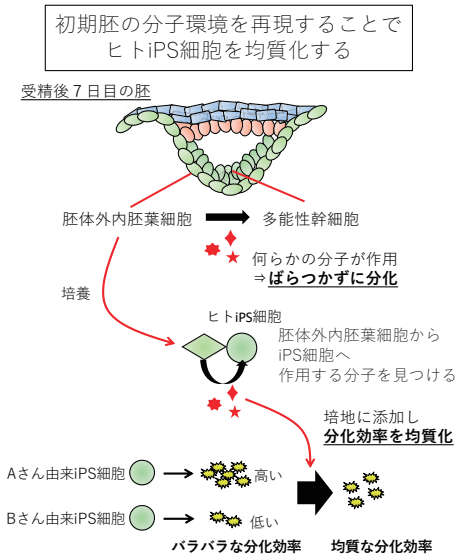
AI技術を活用してiPS細胞を評価する

URL　https://www.cc.miyazaki-u.ac.jp/vbiochem/

ヒト多能性幹細胞株を均質にするための培地添加物

升井 伸治　山梨大学　発生工学研究センター　特任准教授

ヒトiPS細胞技術は、自分の遺伝子をもつ多能性幹細胞を作ることを可能にします。しかし、ヒト多能性幹細胞はその株間で性質のばらつきがあり、例えば分化の効率が大きく異なることがわかってきました。このばらつきは、ヒト多能性幹細胞を再生医療等に用いるときに障害になるため、これを抑える技術が必要とされます。そこで私たちは、ヒト多能性幹細胞株間のばらつきを抑える分子を見つけます。ヒト多能性幹細胞は、初期胚ではばらつくことなく分化しますので、シャーレの中でも、初期胚の中と同じ分子を与えれば、ヒト多能性幹細胞はばらつきなく分化するだろうと考えています。そこで、ヒト多能性幹細胞と、初期胚で多能性幹細胞と隣り合っている胚体外内胚葉細胞を、一緒に培養し、ヒト多能性幹細胞に作用する分子を多数見つけます。それらの分子を培養液に加えることで、様々なヒト多能性幹細胞株の分化の効率が揃うと期待されます。



URL　http://nerdb-re.yamanashi.ac.jp/Profiles/348/0034719/profile.html

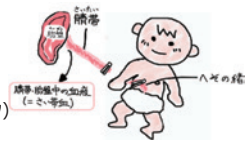
同種臍帯由来間葉系細胞を用いた重症急性移植片対宿主病に対する医師主導治験を目指した研究

長村 登紀子　東京大学　医科学研究所　准教授

重症急性移植片対宿主病（GVHD）は、造血幹細胞移植後にドナーのリンパ球が過剰に活性化し、極めて予後不良な病態です。一方、体のいたるところにある間葉系細胞には、免疫抑制・抗炎症効果と組織修復能があることが分かり、重症急性GVHDに対する輸入骨髄由来間葉系細胞製品が市販されています。本研究では、この間葉系細胞のソースを国内ドナー臍帯から得て、再生医療等製品として製品化し、重症急性GVHDに対する第一相医師主導治験を実施し、その安全性を検証することを目的としています。本製品は、お母さんから同意を得て、出産で廃棄される臍帯を採取し、東京大学医科学研究所（東大医科研）臍帯血・臍帯バンクにてバンキングされ、培養・製造されたものです。2018年7月から患者さんへの投与が始まり、2019年度末までの登録終了を目指しています。治験実施施設は東大医科研附属病院、都立駒込病院及び虎の門病院です。本製品は、HLA　classⅡの発現が炎症下でも誘導されず、低抗原性かつ抗炎症効果と高い増殖能を有しておりますので、他の疾患への応用も含めて同種MSC（間葉系幹細胞）ソースとして有用と考えています。

①出産・IC・臍帯採取
（産婦人科）

②臍帯凍結・バンキング
（東大医科研臍帯血・臍帯バンク）



③間葉系細胞の増幅培養・凍結・規格試験等

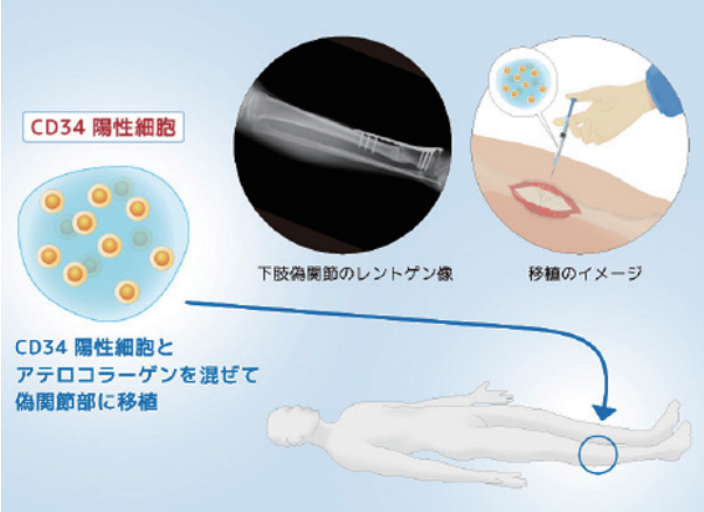
④造血幹細胞移植後の重症急性移植片対宿主病に対する医師主導治験第１相　実施
（治験実施施設：東京大学医科学研究所・都立駒込病院・虎の門病院）

URL　http://imsutcord.umin.jp

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　大学院医学研究科外科系講座　整形外科 教授

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



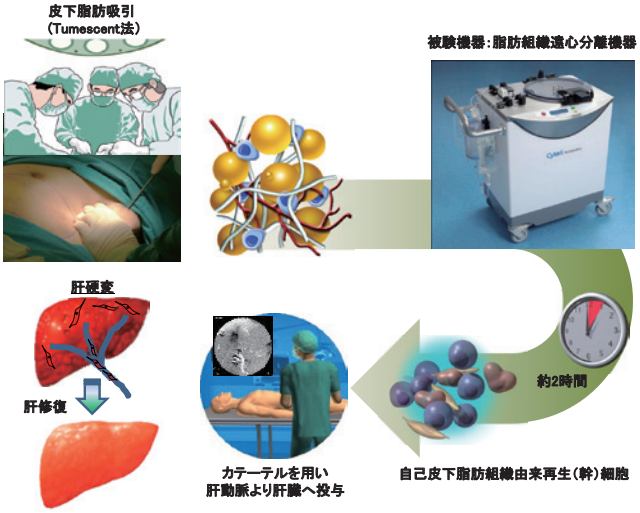
URL　http://www.kobe-seikei.com/
http://www.ibri-kobe.org/fracture/index.html

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

金子 周一　金沢大学　医薬保健研究域医学系　教授

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

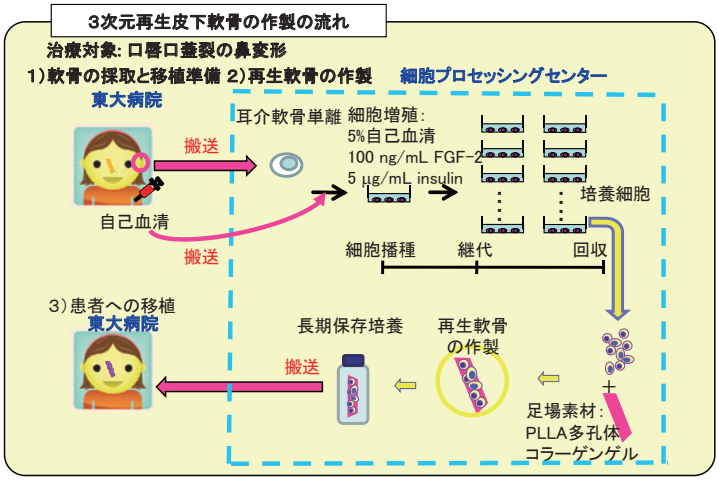
肝硬変に対する自己皮下脂肪組織由来再生（幹）細胞の経肝動脈投与による治療



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　医学部附属病院 口腔顎顔面外科・矯正歯科　教授

われわれは、ヒトの耳の軟骨組織から効率よく軟骨細胞を増殖する方法を確立し、ポリ乳酸の足場素材と組み合わせて、十分な強度と3 次元形態を具する3 次元再生軟骨を作製する技術を開発しました。世界に先駆けて東大病院において臨床導入を実施し、口唇口蓋裂を有する患者さん3名の鼻変形の修正術に応用しました。さらに作製法に改良を加えて保存期間を14 日間に延長させ、製造機関から遠隔地にある医療機関においても使用できるようにしました。この長期保存型の再生軟骨について医師主導治験を実施し、安全性や有効性の評価を行っています。平成28年に2 名の患者さんに長期保存型再生軟骨を移植し、移植後3 ヵ月で安全性が確認されました。移植した再生軟骨の経過観察を継続し、術後3 年となる平成31 年3 月までに安全性や有効性の評価を行いました。将来的に製品化することを目標としています。

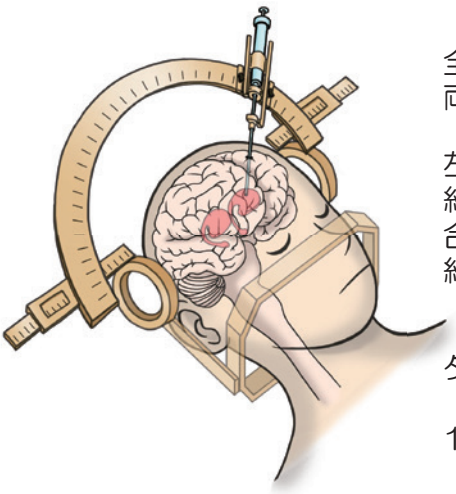


URL　http://square.umin.ac.jp/t-e/cartilage.html

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

髙橋 淳　京都大学　iPS細胞研究所　教授

パーキンソン病は脳内のドパミン神経細胞が徐々に減少する神経難病で、手足の震えやこわばりから始まり次第に動けなくなってしまいます。そこで細胞移植による治療では、失われた細胞を移植で補って症状の改善を目指します。我々はiPS細胞からドパミン神経細胞を作製する方法を開発し、その安全性と有効性を慎重に検証しました。その結果に基づき、2018年8月に細胞移植の臨床試験(治験)を開始し、同年10月に京都大学医学部附属病院において第1例目の手術を行いました(右図)。対象となるのは50歳から69歳の7名のパーキンソン病患者で、移植後2年間の経過観察を行い安全性と有効性を評価します。本治験で安全性と有効性が確認できれば、細胞移植によるパーキンソン病治療の道が開けるので、より多くの患者さんに症状改善の可能性が拡がります。



全身麻酔下に
両側穿頭術を行う

左右の被殻に、
約240万個ずつ
合計約500万個の
細胞を移植

タクロリムス
（免疫抑制剤）を
1年間投与

URL　http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/jtakahashi/

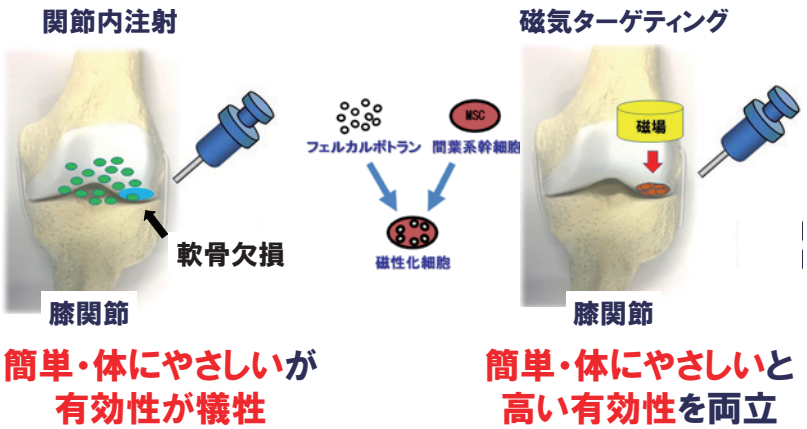
磁気ターゲティングによる関節軟骨再生の実用化に関する研究

亀井 直輔　広島大学病院　整形外科　准教授

「磁気ターゲティング」という独自の技術を用いた関節軟骨再生の実用化を目指します。

その対象となる疾患は変形性膝関節症です。変形性膝関節症では加齢などによって膝関節の骨の表面を覆っている軟骨が徐々に障害されて膝の痛みや関節の動きの制限が出ます。この疾患になる患者さんは非常に多く、日本全国に約3000万人いると推測されています。その中で約1000万人が膝の痛みや運動制限のために治療を受け、その経済損失は年間5兆円にのぼるとの試算もあります。

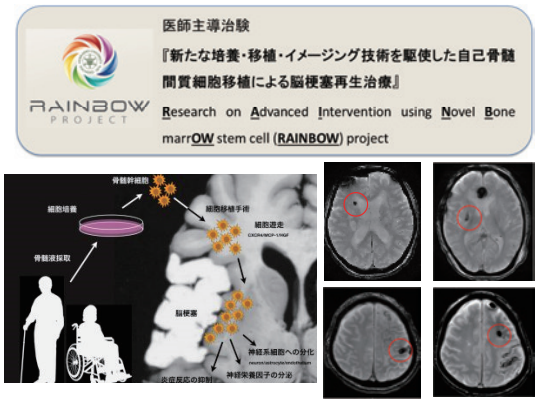
骨髄の間葉系幹細胞を、磁気ターゲティングを用いて膝関節へ投与することで、欠損してしまった軟骨を再生させる研究を行ってきました。磁気ターゲティングを用いると幹細胞を関節に注射するだけで、磁場による誘導で幹細胞を軟骨が欠損した部分へ集めて接着させることができるため、体にやさしく効果も高い軟骨再生治療を行うことができます。



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）

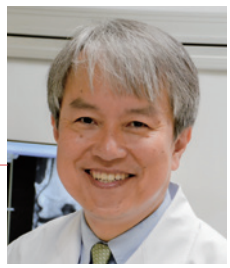
寳金 清博　北海道大学病院　脳神経外科　名誉教授

脳の血管が破れる、または詰まることで発症する脳卒中はわが国の主要疾病の一つであり、なかでも脳梗塞による後遺症は多くの国民の日常生活に重大な支障を及ぼしています。一方、幹細胞を利用した再生医療が新たな治療法として期待されています。とりわけ骨髄間質細胞（bone marrow stromal cell; BMSC:間葉系幹細胞）は患者自身から採取が可能であり、ES細胞やiPS 細胞などに比べ生命倫理や腫瘍形成などの問題がない点など、臨床応用の早期実現に有利です。我々は脳梗塞に対して、「患者さん本人」から取得したBMSCを脳内に直接移植することで運動機能などの改善を目指す研究を進めてきました。患者さん本人の幹細胞は免疫反応が他人の細胞に比較し低い可能性があるなど有利な点が存在すると考えています。我々は2017年4月より安全性を主要評価項目とした医師主導治験という実際の患者さんへの幹細胞投与研究を開始し、既に予定されていた7名の患者への投与を行っています。最終的な結果は全ての患者の1年後フォローアップが終了してから解析されますが、現在のところ重篤な合併症はなく経過し、良好な機能回復が得られていると考えています。本研究の成果により、脳梗塞治療に新しい道が切り拓かれるだけでなく、再生医療全体の進展にも大いに寄与するものと期待されます。



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

①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
②変形性膝関節症に対する滑膜幹細胞の関節内注射

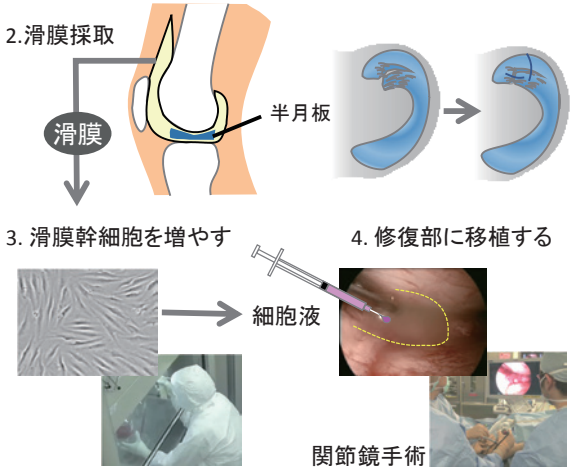


関矢 一郎　東京医科歯科大学　再生医療研究センター　センター長／教授

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。最近、変形性膝関節症の最大の要因が、膝関節の中にあってクッションの役割を果たしている半月板の機能低下であることがわかってきました。そこで、私たちは、2017年に半月板損傷を対象とする医師主導治験を開始しました。現在は治験を終了し、再生医療等製品として販売承認を得るための申請準備を進めています。同時に、滑膜幹細胞を関節内に注射する再生医療の実用化に取り組んでいます。低侵襲、低コストで実施できる変形性膝関節症の再生医療を普及させることが私たちの目標です。

自家滑膜幹細胞の半月板損傷を対象とする医師主導治験

1. 損傷半月板に対して形成的修復を行う（鏡視下手術）



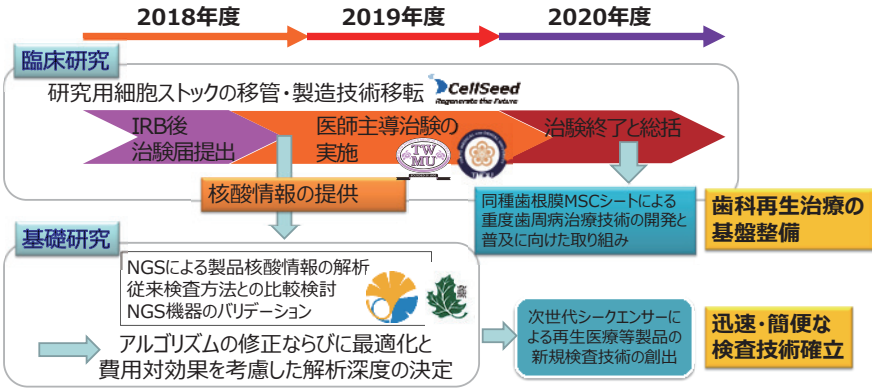
URL　http://www.tmd.ac.jp/med/arm/

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　大学院医歯学総合研究科歯周病学分野　准教授

我が国における歯周炎の罹患率は40歳以上で40%程度と非常に高く、様々な再生療法が古くから開発されてきているものの、大きな欠損に対する治療技術は存在しないのが現状です。私共は歯周組織再生担当細胞が存在する歯根膜組織に着目し、2011年より臨床研究課題名「自己培養歯根膜細胞シートによる歯周組織の再建」を10例に実施し、安全性ならびに高い有効性を確認していますが、自己細胞採取のためには患者本人の歯の抜歯が必要であることが問題となっています。そこで本事業においては本治療技術の一般普及を目指して、先のAMED事業において構築済の同種歯根膜由来間葉系幹細胞ストックを用いて、既存治療技術では治すことの出来ない広範な歯周欠損をターゲットとした医師主導治験を開始しています。また、次世代シークエンサーによる安全性・有効性評価試験を出荷する全製品に関して実施し、従来検査法との比較検討によりその有効性を評価していきます。

「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」



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

木下 茂　京都府立医科大学　特任講座感覚器未来医療学　特任教授

角膜の最内層を被覆する一層の角膜内皮細胞層は、角膜の透明性を維持するために必須の組織です。ヒトを含む霊長類では角膜内皮細胞が生体内で増殖しないために、広汎に障害されると角膜に浮腫と混濁が生じます。この病態を水疱性角膜症と呼び、角膜混濁による視覚障害の主要原因となっています（図1）。現在、水疱性角膜症に対する唯一の治療法はドナー角膜を用いた角膜移植です。当研究グループはRhoキナーゼ（ROCK）阻害剤が、霊長類角膜内皮細胞の培養を高効率化することを見出しました。さらにROCK阻害剤が生体内で角膜内皮細胞の接着を促進することを利用し、培養角膜内皮細胞を眼内への注射により移植する技術を発案し（図2）、非臨床研究・臨床研究を経て平成29年10～11月に探索的医師主導治験による細胞注入を実施し、二重盲検無作為化のもと最適な注入細胞量を決定しました。続いて、平成30年8月に検証的医師主導治験に関する治験計画届を提出し、3施設（京都府立医科大学、京都大学、国立長寿医療研究センター）にて順次当該再生医療を実施し、結果を取りまとめているところです。

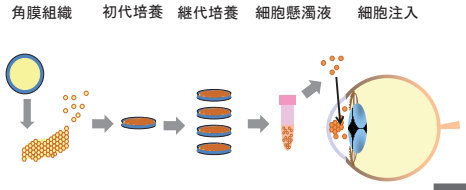


図1：培養角膜内皮細胞注入の概念図

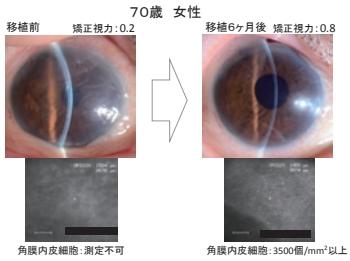


図2：注入前後の症例提示

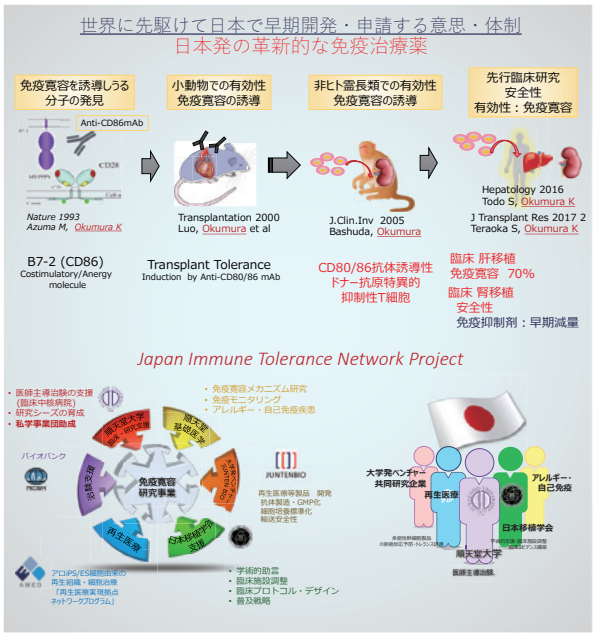
URL　http://www.ophth.kpu-m.ac.jp/research/kakumaku/cyunyu/

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　准教授

臓器移植は機能不全に陥った臓器を再生させる医療です。しかし移植臓器を拒絶反応から守るため、免疫抑制剤を生涯継続して内服する必要があり、生体の恒常性維持に重要な免疫機構までも抑制してしまいます。その結果、感染症・発癌・代謝性疾患などの副作用のリスクにさらされ続けることになっています。

順天堂大学が開発した誘導型抑制性T細胞は、移植臓器に対して選択的に免疫を抑制し、拒絶反応の発症を抑え、免疫寛容という免疫抑制剤を中断できる免疫状態を誘導することができます。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。



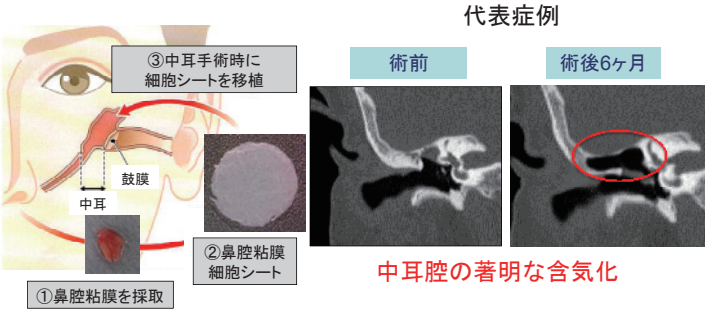
中耳真珠腫および癒着性中耳炎に対する自己由来鼻腔粘膜細胞シート移植による医師主導治験

小島 博己　東京慈恵会医科大学　医学部耳鼻咽喉科学教室　教授

中耳真珠腫や癒着性中耳炎は難聴をもたらし、めまい、顔面神経麻痺、髄膜炎などをきたす場合もあります。根本治療は鼓室形成術と呼ばれる手術であるが、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てしまうため、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、鼓室形成術後の術傷に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、15例の臨床研究に成功してきました。いずれの症例においても有害事象や合併症がなく、良好な経過が得られています。早期に中耳粘膜を再生させて含気をもたらすこの治療は、実用化させて多くの難治性中耳炎患者を救済したいと考えております。現在は、2021年1月に開始予定の医師主導治験のために非臨床安全性試験や治験実施体制整備を行っております。

鼻腔粘膜細胞シートを用いた中耳粘膜再生治療



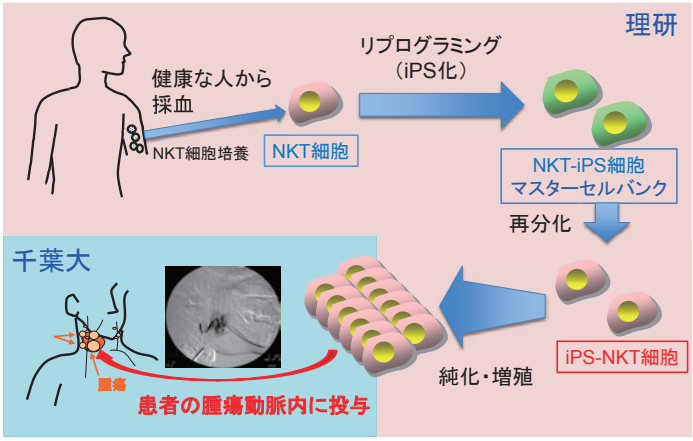
- 多施設を含む15例を実施、有害事象や合併症はなく良好な経過
- 本邦耳鼻咽喉科初の再生医療実用化研究、培養細胞を中耳へ移植する世界初の医療
- 2021年1月より、医師主導治験を開始予定

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

古関 明彦　理化学研究所　生命医科学研究センター　チームリーダー

ナチュラルキラーT細胞（NKT細胞）は強い抗がん活性を持つT細胞の一種です。このNKT細胞の働きを強める免疫療法は他の治療法と比べても有効であり、頭頸部がん（73%で腫瘍縮小）と進行性肺がんで有効性が示されており、千葉大学病院で先進医療Bとして実施されています。しかし、がんに伴うNKT細胞の減少や機能不全により本治療法は希望者の約3割にしか適用できないため、NKT細胞を補充出来ればより多くの患者さんがこの治療法を受けられます。そこで私たちは、NKT細胞からiPS細胞を作製し、そこから再度NKT細胞を大量に作り出す技術を開発し、この技術を用いて治験用iPS細胞及びNKT細胞（iPS-NKT細胞）を製造しました。現在は、頭頸部がんを対象としてがんの栄養動脈内にiPS-NKT細胞を投与して安全性及び有効性を確認する治験を本年度中に申請するべく、治験を実施する千葉大学と共同で準備を進めています。

iPS-NKT細胞動注療法の安全性・有効性の検証の概要



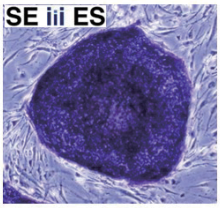
重症高アンモニア血症を生じる尿素サイクル異常症に対するヒト胚性幹(ES)細胞由来再生医療等製品に関する医師主導治験と承認申請に向けた取り組み

梅澤 明弘　国立成育医療研究センター　研究所再生医療センター　センター長

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

尿素サイクル異常症

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



アンモニア代謝能をもつES細胞
（医薬品として製造）

門脈を通じて投与し、肝臓へ

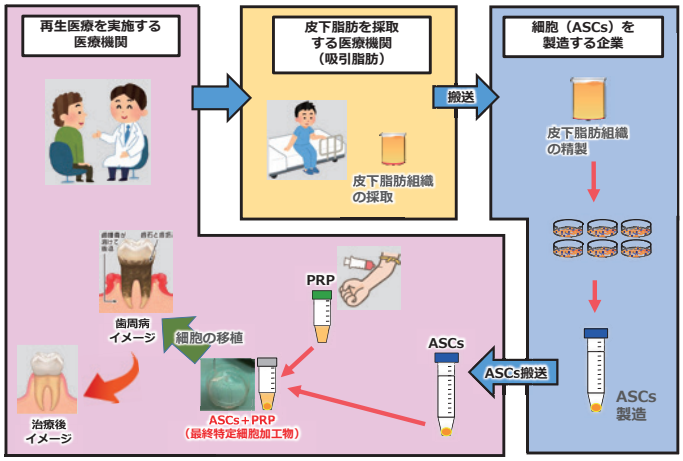
自己脂肪組織幹細胞及び多血小板血漿を用いた歯周組織再生医療技術の妥当性及び提供方法の検討

飛田 護邦　順天堂大学　革新的医療技術開発研究センター　准教授

歯周病は、歯牙周囲の歯槽骨、セメント質、歯根膜等から構成される歯周組織を破壊させることで、口腔衛生を著しく低下させるだけでなく、糖尿病、心臓病、肺炎等の全身疾患のリスク因子でもあります。近年、歯周組織を再生させる治療法の開発研究が進み、再生医療等安全性確保法下において、脂肪組織幹細胞(ASCs)や多血小板血漿(PRP)を用いた歯周組織再生医療が提供されていますが、まだ十分に、効果や妥当性等が明らかになっていない可能性があります。

そこで、我々は、ASCsとPRPの2種類を混合した細胞加工物を用いた歯周組織再生医療についての有効性、妥当性、及び提供方法の適切性を検討し、適切な再生医療を、再び、医療へとフィードバックさせることを目的とした研究を進めています。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。

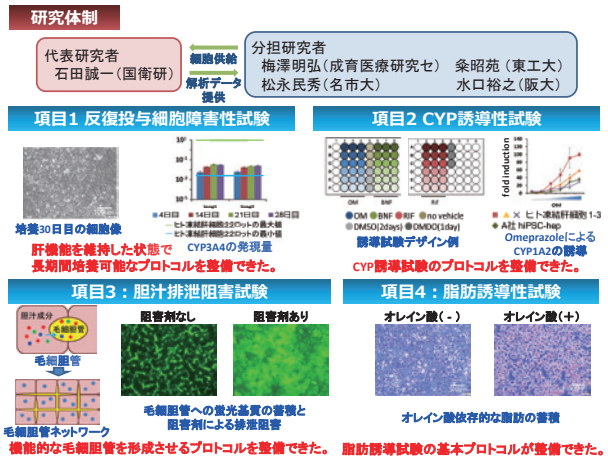
臨床研究の流れ



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

石田 誠一　国立医薬品食品衛生研究所　薬理部　第三室長

新規医薬品の開発コストの増加などにより、医薬品の開発効率の向上が求められている一方で、いまだに開発中止もしくは市場撤退の原因として肝障害が問題となる事例が報告されています。そのような中で、非臨床試験段階での肝障害リスクの早期把握のために、予測性の高いin vitro肝障害予測評価系の開発が望まれています。従来はヒト凍結肝細胞や動物実験による評価法が利用されてきましたが、再現性、供給量やヒトへの外挿性が必ずしも高くないなどの問題点を孕んでいました。そのような中、様々な臓器細胞に分化誘導可能なヒト iPS細胞由来肝細胞（hiPSC-hep）に期待が寄せられています。本研究課題では、産官学が協力し、参画する各グループが今までに得た知見をもとに、hiPSC-hep を用いる利点があるとされる薬物性肝障害予測に重要な1. 反復投与肝細胞障害性試験、2. CYP 誘導試験、3. 胆汁排泄阻害試験、4. 脂肪肝誘導性試験のin vitro 試験系の開発を進めてきました。3年間の研究期間の成果として、製薬業界からも開発への期待が大きい胆汁排泄阻害試験の基礎になる効率的な毛細胆管形成が可能な培養系などが整備されました。

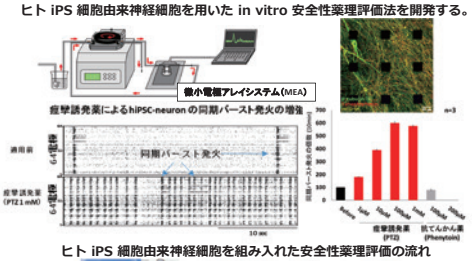


医薬品のヒトにおける痙攣誘発リスクを予測するヒトiPS細胞由来神経細胞を用いた in vitro 安全性薬理評価法開発に関する研究

佐藤 薫　国立医薬品食品衛生研究所　薬理部　第一室長

新薬開発において痙攣が副作用として現れると、重症化により死亡に至る例もあるため、直ちに開発が中止されます。従って、新薬の痙攣誘発リスクを開発初期に検出できる方法が産官学で求められています。これまで、非臨床段階で中枢神経系の副作用を予測することは非常に困難でした。しかし、ヒト iPS 細胞の登場により、倫理的な問題を解決したヒト神経細胞の入手が可能となりました。私たちはヒト iPS 細胞由来神経細胞の微小電極アレイ（MEA）記録を行い、痙攣誘発薬物の作用、抗てんかん薬の作用を検出することに成功しました。そこで、「医薬品のヒトにおける痙攣誘発リスクを予測するヒト iPS 細胞由来神経細胞を用いた in vitro 安全性薬理評価法」の開発を進めています。これまでの検討で、MEA 記録したデータの多変量解析、クラスタリング技術の応用により、標的化合物の有害反応とそのメカニズムを予測するプロトコルが完成に近づいています。このプロトコルが完成すれば、新薬の痙攣誘発リスクを非臨床段階で定量的に予測できるようになります。また、国内シンクタンク・国際シンクタンクとの共同研究を行い、公的試験法として皆様に使っていただくための準備も進めています。

ヒト iPS 細胞由来神経細胞を用いた in vitro 安全性薬理評価法を開発する。



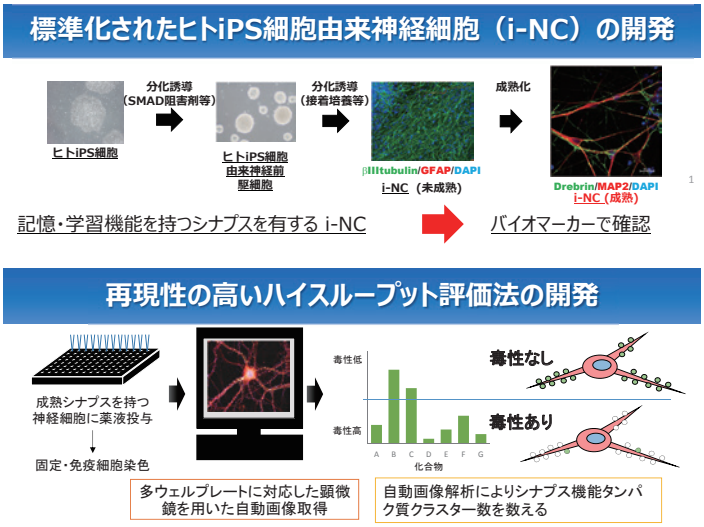
ヒト iPS 細胞由来神経細胞を組み入れた安全性薬理評価の流れ

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

創薬のためのインビトロ脳機能評価法の確立と標準化ヒト神経細胞の開発

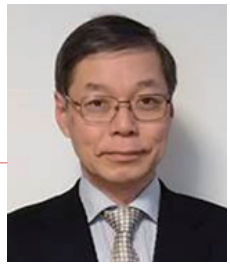
白尾 智明　群馬大学　大学院医学系研究科　教授

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



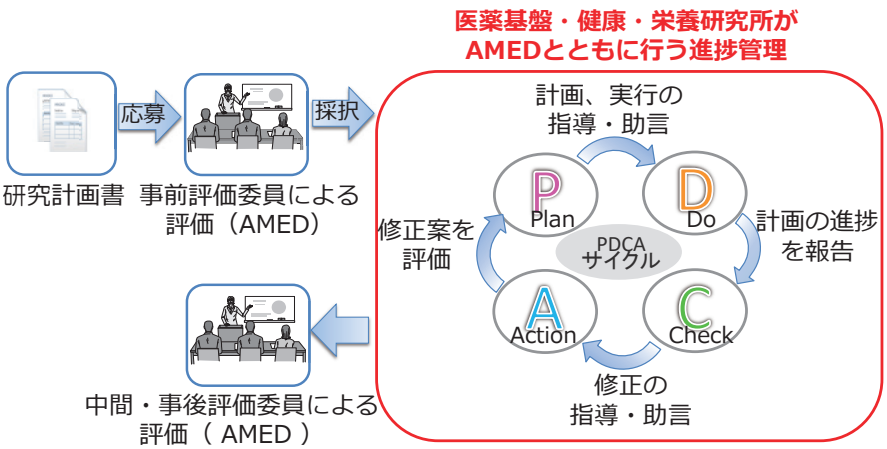
URL　http://www.bioforum.or.jp/synaptox/
http://neuro.dept.med.gunma-u.ac.jp/

効率的な再生医療の提供に資する課題解決のための研究

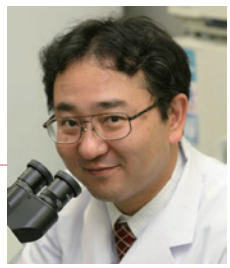


中谷 知右　医薬基盤・健康・栄養研究所　開発振興部　プログラムオフィサー

再生医療等製品の開発を目指した研究の実用化には、保健医療への寄与度、研究計画の妥当性、研究者の実績、実施体制、実用化の見込みなどに基づく包括的な事前評価に加えて、常に研究の進捗状況に応じた計画の修正が必要です。また、PMDAとの綿密な連携を図ることによる企業等への導出を見据えた一体的な工程管理も重要です。医薬基盤・健康・栄養研究所では、医薬品等開発研究PDCAマネジメント業務等を通して、医薬品等開発の導出を見据えた包括的な進捗管理並びに指導・助言を行ってきました。これまでの経験を踏まえ、本研究課題では、再生医療実用化研究事業における個別課題に対し、AMEDと連携して研究遂行上の問題点の整理、助言等を通じ、きめ細かな進捗管理の支援をPDCAサイクルにより行い、①研究成果を効率的に再生医療実用化へと導く、②その実用化までのコスト削減に繋げる、ことを目指します。



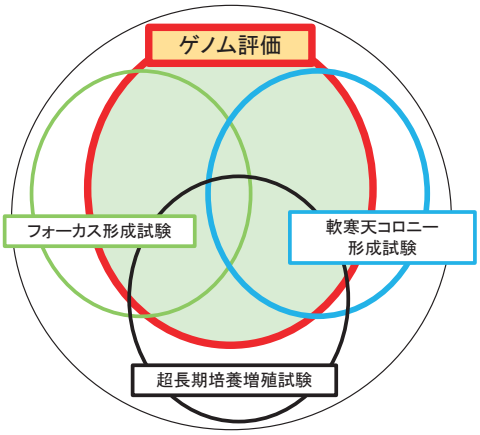
多能性幹細胞利用再生医療での造腫瘍性とがん関連ゲノム異常の関連にかかる規制科学的検討



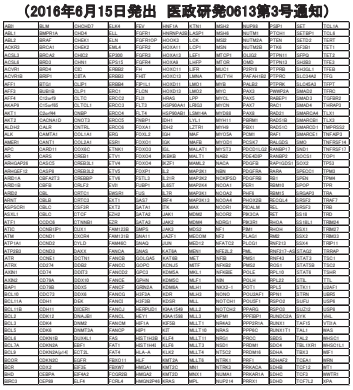
松山 晃文　藤田医科大学　医学部再生医療学講座　講座教授

多能性幹細胞にはgenomic instabilityがあり、造腫瘍性の懸念はつねに議論されてきました。がんゲノムにかかる知見が蓄積されつつある今日、被験者・患者保護の観点から、研究者のみならず社会からも、造腫瘍性に関する規制科学が求められ、大きなagendaとして残されています。本課題では、多能性幹細胞を用いる再生医療における原材料として多能性幹細胞およびヒトに投与する多能性幹細胞由来細胞に関し、ゲノム評価に寄与する科学的知見を得ます。具体的には、1)ヒト発がんに寄与する遺伝子のリスト化と意義付け、2)遺伝子変異・構造異常・epigenomeの意義付け、3)ゲノム評価にかかる技術の適切性評価および開発、4)細胞集団のごく一部に存在する異常の検出と意義付け、を行います。最終的に、in vivo造腫瘍性評価とゲノム評価が相互補完的に造腫瘍性評価に資する規制科学を目指します。

ゲノム評価による造腫瘍性ハザード検出の概念図



評価されるべきゲノムのリスト
（2016年6月15日発出　医政研発0613第3号通知）



科学的知見の蓄積に伴い改訂

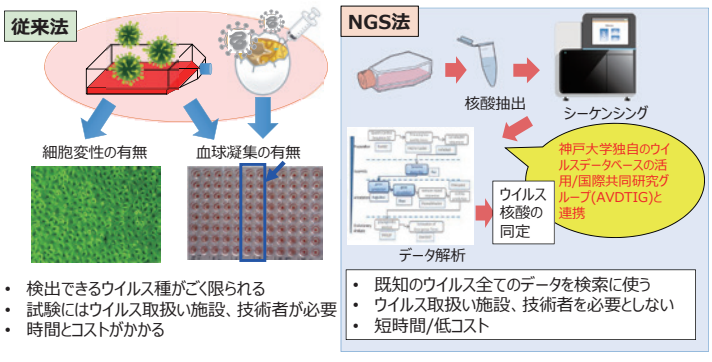
細胞加工製品における次世代シークエンサーを用いたウイルス安全性実現のための多施設国際共同研究

内田 和久　神戸大学　大学院科学技術イノベーション研究科　特命教授

細胞加工製品は、ドナーから得た細胞組織、培養時に使われる血清や培地への添加物など多様な生物由来原料を使って製造されるためウイルスによる汚染の可能性が否定できません。また最終製品に至るまで「細胞」を含む製品のため、ウイルスの不活化・除去が困難です。製品の安全性を確保するためには高いウイルス検出感度、網羅性、迅速性を備えた新規ウイルス試験法の開発が望まれています。

欧米ではワクチン関連の規制当局の研究者，アカデミア，ワクチン製造会社を中心に次世代シークエンサー(NGS)を利用してウイルス安全性を確保しようという国際共同研究グループ(AVDTIG)が組織されています。我々はAVDTIGが主催する国際的な多施設共同研究に参加・連携すると同時に、日本独自の取り組みとして「NGSを活用した細胞加工製品のウイルス安全性確保」の観点から研究を行い、ガイドライン化に向けた取り組みを行っています。

細胞加工製品の安全性確保のためNGSによるウイルス試験法を実用化する



- 検出できるウイルス種がごく限られる
- 試験にはウイルス取扱い施設、技術者が必要
- 時間とコストがかかる

- 既知のウイルス全てのデータを検索に使う
- ウイルス取扱い施設、技術者を必要としない
- 短時間/低コスト

NGSを用いることにより従来法では検出することができなかったウイルス種も検出可能になる

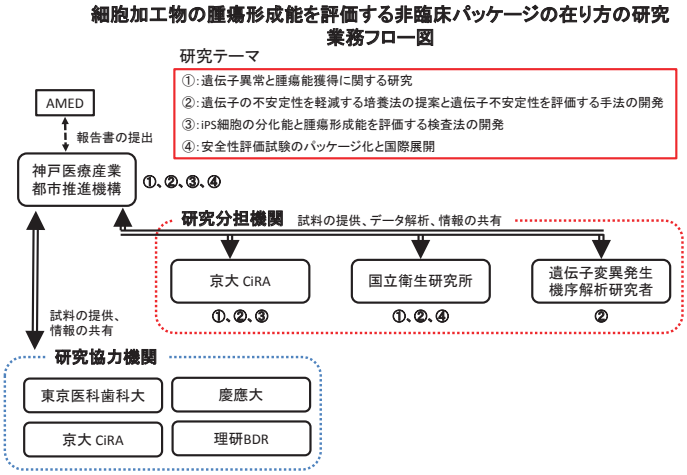
URL　http://www.egbrc.kobe-u.ac.jp/research_unit/biologics.html

細胞加工物の腫瘍形成能を評価する非臨床パッケージの在り方の研究

川真田 伸　神戸医療産業都市推進機構　細胞療法研究開発センター　センター長

本研究は、AMED RS事業「多能性幹細胞の安全性ガイドライン案策定(平成28年度～30年度)」を引継ぎ、一連の解析結果を纏めること、及び腫瘍形成に関連すると考えられる遺伝子の異常を抑える培養方法の提案や遺伝子異常を早期に発見し評価する検査方法を開発することを目的としております。また、本研究で得られた知見を国際関連学会で発表することで、世界の細胞治療の進展にも貢献でき、我が国の国際競争力の向上にも繋がると考えています。

本研究では、研究分担機関(iPS細胞研究所:CiRA、国立医薬品食品衛生研究所等)及び研究協力機関(東京医科歯科大学、慶應大学、京都大学、理研BDR)と連携し、試料の提供、データ解析及び情報の共有を行い、その成果と現在までの知見を合わせた合同討議の上で、リスク管理の考えた方に沿った培養方法・造腫瘍能検査法・評価法が明示され、多能性幹細胞を用いた細胞治療の安全性の向上に貢献できると考えております。



URL　https://www.fbri-kobe.org/rdc/

再生医療に資する細胞品質特性指標の探索法の開発

河合 純　理化学研究所　科技ハブ産連本部　予防医療・診断技術開発プログラム副プログラムディレクター

再生医療等製品としての培養ヒト間葉系幹細胞(MSC)は急速に実用化が進みつつある一方で、十分にその特性を評価する技術やエビデンスが整備されておらず、そのために標準化や国際化もされていないのが現状です。そこで先鋭的な技術と知識をもつ理化学研究所、国立医薬品食品衛生研究所、国立成育医療研究センターがタッグを組み、企業の動向やニーズも参考にし、細胞特性を理解する技術基盤の構築とその標準化をめざします。特性の評価手法のゴールデンスタンダードがない細胞医薬において、きわめて多様でありながら医療応用がすでに始まっているMSCを取り上げ、わが国が得意なRNA解析技術を強みとしてオミックス解析と機能解析によるエビデンスを創出し、特性理解の基本形を示し世界標準にすることをめざします。標準化した技術基盤を構築することは再生医療と関連産業を大きく推進することが期待されます。

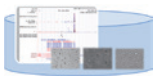
(目的)

間葉系幹細胞／間葉系間質細胞(MSC)について**品質・非臨床評価手法**を開発し、**エビデンスデータ**をもって、**国際標準化**を図る。

(目標・アウトプット)

品質特性指標の**探索パイプライン**の開発

多様性の**データ基盤**の構築



標準化団体へ発信

(意義・成果・波及効果)

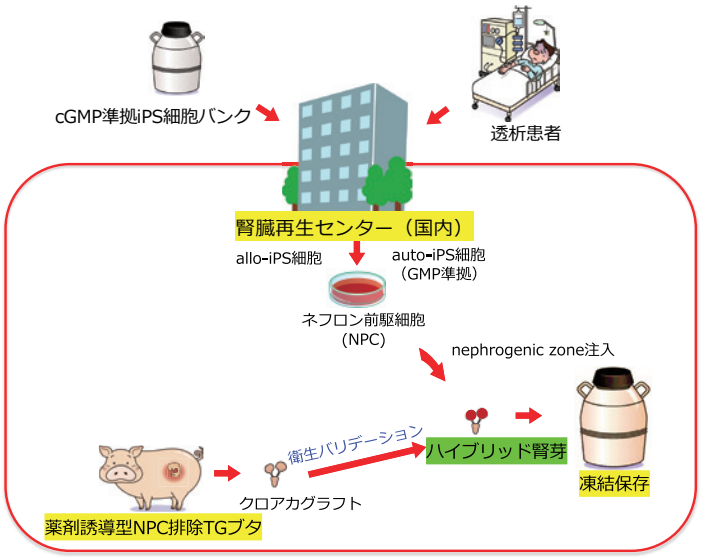
- 曖昧模糊としたMSCの細胞特性を**科学的に記述**し、議論の土台となる
- 国際標準化の主張点を構築し、議論の**主導権の確保**に貢献する
- さまざまな再生医療等製品の**迅速かつ経済的な開発**の推進に寄与するモデルを提供する

URL　http://www.pmi.riken.jp/

透析回避を目指したiPS細胞由来ハイブリッド腎芽による新世代腎不全治療法開発

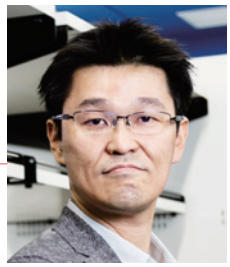
横尾 隆　東京慈恵会医科大学　腎臓･高血圧内科　教授

透析医療や移植医療の抱える患者負担や経済的問題が明らかになるにつれ、腎臓再生医療への期待は高まってきています。しかし腎臓はメサンギウム細胞や尿細管細胞など複数の細胞群からなるネフロンが約100万個集まってできている非常に複雑な構造を持ち、この構造を持たなければ尿生成などの腎機能が発揮できないため、最も再生が難しい臓器とされてきました。しかし我々は発生の過程で幹細胞から臓器まで分化誘導する環境（臓器発生ニッチ）を異種動物から借用して患者由来腎臓前駆細胞から腎臓を再生するという「再生臓器ニッチ法」を開発しました。新たに開発したネフロン前駆細胞置換システムを搭載させることより世界で初めて腎臓前駆細胞から尿生成能を獲得した再生腎臓の樹立に小動物で成功しました。そこで現在はヒトiPS細胞由来ネフロン前駆細胞を用いて大型動物で有効性評価を行なっています。



URL　http://www.jikei-kidneyht.jp

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

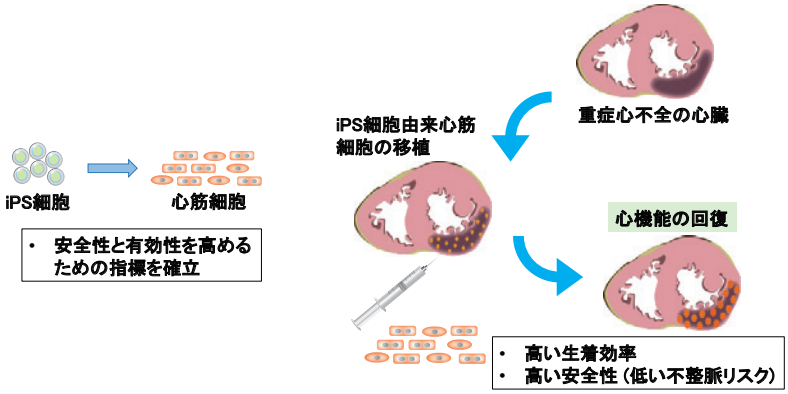


吉田 善紀　京都大学　iPS細胞研究所　准教授

重症心不全は死亡率が非常に高く、薬物治療に抵抗性の場合は心臓移植や埋め込み型補助人工心臓など有効な治療が限られていますが、これらの治療にかわ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、これらの問題点を解決できる、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、臨床での実用化を目標として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。

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

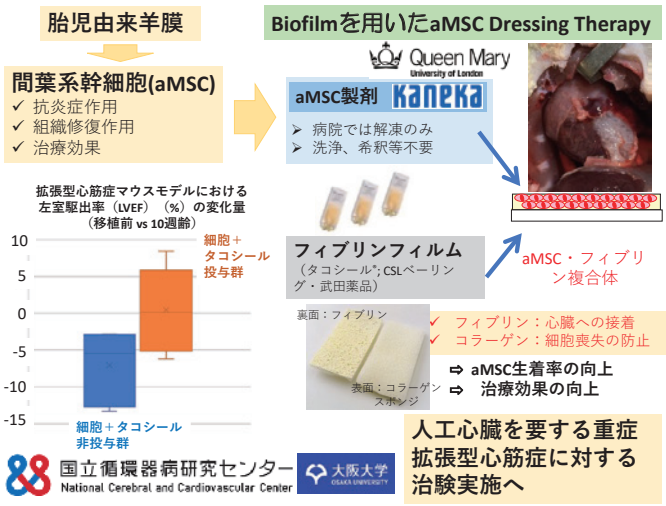


URL　http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/yoshida/

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　心臓外科　部長

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。心臓移植が根治的治療ですが、心臓移植を受けられない患者さんのために、病気の進行を遅らせる治療として細胞移植による再生治療が開発されてきました。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、もって医師主導治験のための基礎データとします。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。



URL　http://www.ncvc.go.jp/hospital/section/cvs/hcs/index.html

再生医療（細胞を用いたものに限る）に関するAMEDの支援について（R1.6現在）

再生医療の実用化に向けて各フェーズに沿った以下の支援を行っています

		アカデミア対象	民間企業等対象（ベンチャー含む）
基礎	対象疾患の想定、対象患者数、既存治療に対する位置づけ・優位性等の整理がなされていますか。	幹細胞・再生医学イノベーション創出プログラム ※若手課題は年齢制限あり	
応用・非臨床POC	想定する作用機序を説明できるデータが得られていますか。 モデル動物における結果等から、ヒトでの対象疾患に対する効果が、エビデンスに基づいて説明できますか。	再生医療実現拠点ネットワークプログラム 技術開発個別課題 シーズ開発 ・ 非臨床POC取得	CiCLE スタートアップ型（ViCLE）：ベンチャー対象。採択条件として、委託契約締結時に委託費総額の10%に相当する担保又は債務保証の設定を求める場合がある。委託費の返済は委託期間終了後、原則15年以内。国内法人格であれば応募可能。 一般型：採択条件として、委託契約締結時に委託費総額に相当する担保又は債務保証の設定を求める場合がある。委託費の返済は委託期間終了後、原則15年以内。国内法人格であれば応募可能。
非臨床安全性	非臨床安全性試験を開始するための準備が整っていますか。 ・非臨床安全性試験に用いる細胞加工物の確定 ・細胞加工物の品質評価 ・臨床に使用する細胞加工物との同等性の説明方法 臨床での投与、使用するデバイスなどを想定した非臨床安全性試験のプロトコールとなっていますか。	再生医療実用化研究事業 産学が連携して再生医療等製品の開発を目指す研究 ※事業化提案者の参画が必須。	再生医療シーズ開発加速支援（※企業に対する補助事業） 補助対象経費の3分の2の額を補助金として交付。補助対象経費の3分の1は研究開発代表機関（企業）が負担すること。
臨床研究・治験	臨床に移行するための準備が整っていますか。 ・非臨床安全性試験での安全性確認 ・臨床に用いる細胞加工物の品質評価、品質管理 ・必要なデバイスの安全性評価 臨床研究又は治験経験者のサポートを受ける体制が構築されていますか。 治験実施の場合、細胞の品質・非臨床安全性・臨床プロトコールについてPMDAと協議していますか。	再生医療実用化研究事業 再生医療等安全性確保法に従って実施する臨床研究 ※3年計画の3年目に臨床研究を実施する想定。 再生医療実用化研究事業 企業の協力を得ながらプロトコールを組む医師主導治験 ※3年計画の3年目に治験を実施する想定。	
企業治験 製造販売	実用化戦略に応じた次のステップが検討されていますか。（企業との協力体制の構築、企業治験の実施など）		

再生医療臨床研究促進基盤整備事業

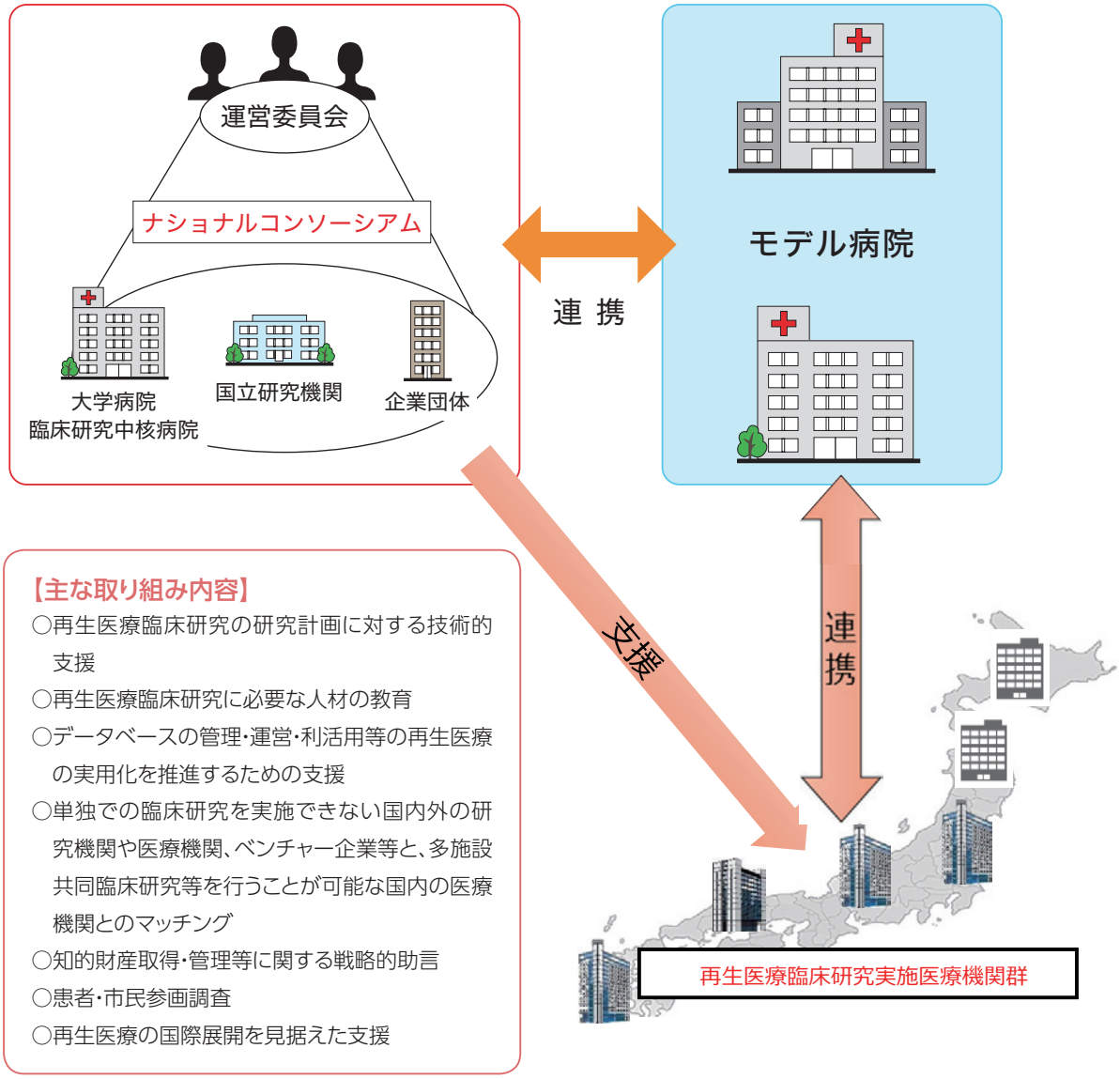
Project to Build Foundation for Promoting Clinical Research of Regenerative Medicine

再生医療に関する臨床研究では、平成26年9月に世界で初めてiPS 細胞から作製された網膜組織が患者に移植されるなど、令和元年9月現在156件が進められており、大きな成果を上げています。この分野において日本は最先端の技術を有していますが、他国との競争は熾烈であり、トップランナーに続くシーズを創出し円滑に臨床研究につなげるには基盤整備の取り組みが重要です。

●再生医療等臨床研究を支援する再生医療ナショナルコンソーシアムの実現

本事業は、日本再生医療学会を中心に大学病院や企業団体が参画する連合体（ナショナルコンソーシアム）を構築し、再生医療の知識・経験を有する再生医療臨床研究実施拠点機関といった医療機関等と連携して、再生医療の実用化を推進するための支援を行います。

これにより、再生医療臨床研究等の基盤を整備し、再生医療臨床研究の円滑な実施を支援するとともに、研究の効率化、標準化、コストの削減、臨床研究件数の増加等を図ります。



【主な取り組み内容】

- ○再生医療臨床研究の研究計画に対する技術的支援
- ○再生医療臨床研究に必要な人材の教育
- ○データベースの管理・運営・利活用等の再生医療の実用化を推進するための支援
- ○単独での臨床研究を実施できない国内外の研究機関や医療機関、ベンチャー企業等と、多施設共同臨床研究等を行うことが可能な国内の医療機関とのマッチング
- ○知的財産取得・管理等に関する戦略的助言
- ○患者・市民参画調査
- ○再生医療の国際展開を見据えた支援

再生医療等臨床研究を支援する再生医療ナショナルコンソーシアムの実現

岡田 潔　一般社団法人日本再生医療学会　常務理事

再生医療等臨床研究は、再生医療関連新法や医薬品医療機器等法の施行以降、ますますの増加が期待されていますが、これまで限られた機関でしか実施されて来なかったのには、再生医療等臨床研究に関して、その経験、ノウハウ、臨床データが共有されていない現状があります。日本再生医療学会では、オールジャパンでの臨床研究の実施支援、教育、臨床研究データの集積を可能とするコンソーシアムを形成し、再生医療実現拠点ネットワーク事業の成果と連携しつつ、iPS細胞等臨床研究推進モデル事業の対象機関を分担機関として組み入れ、緊密な協力体制の構築を目指しています。本コンソーシアムの支援により、全国の医療機関で再生医療等の実施がさらに推進されるとともに、提供計画や実施医療機関、細胞培養加工施設、認定再生医療等委員会の質の向上が期待されます。将来的には研究者と企業をマッチングすることで、再生医療等の実用化の促進も進めて参ります。

URL　https://nc.jsrm.jp/

再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業

●目的・概要

再生医療は、臨床現場の新たな治療の選択肢となるとともに、創薬ツールとしての応用が期待されており、市場の急速な拡大が予想されます。当該事業では、再生医療の産業化を促進するために、以下の取り組みを支援しています。

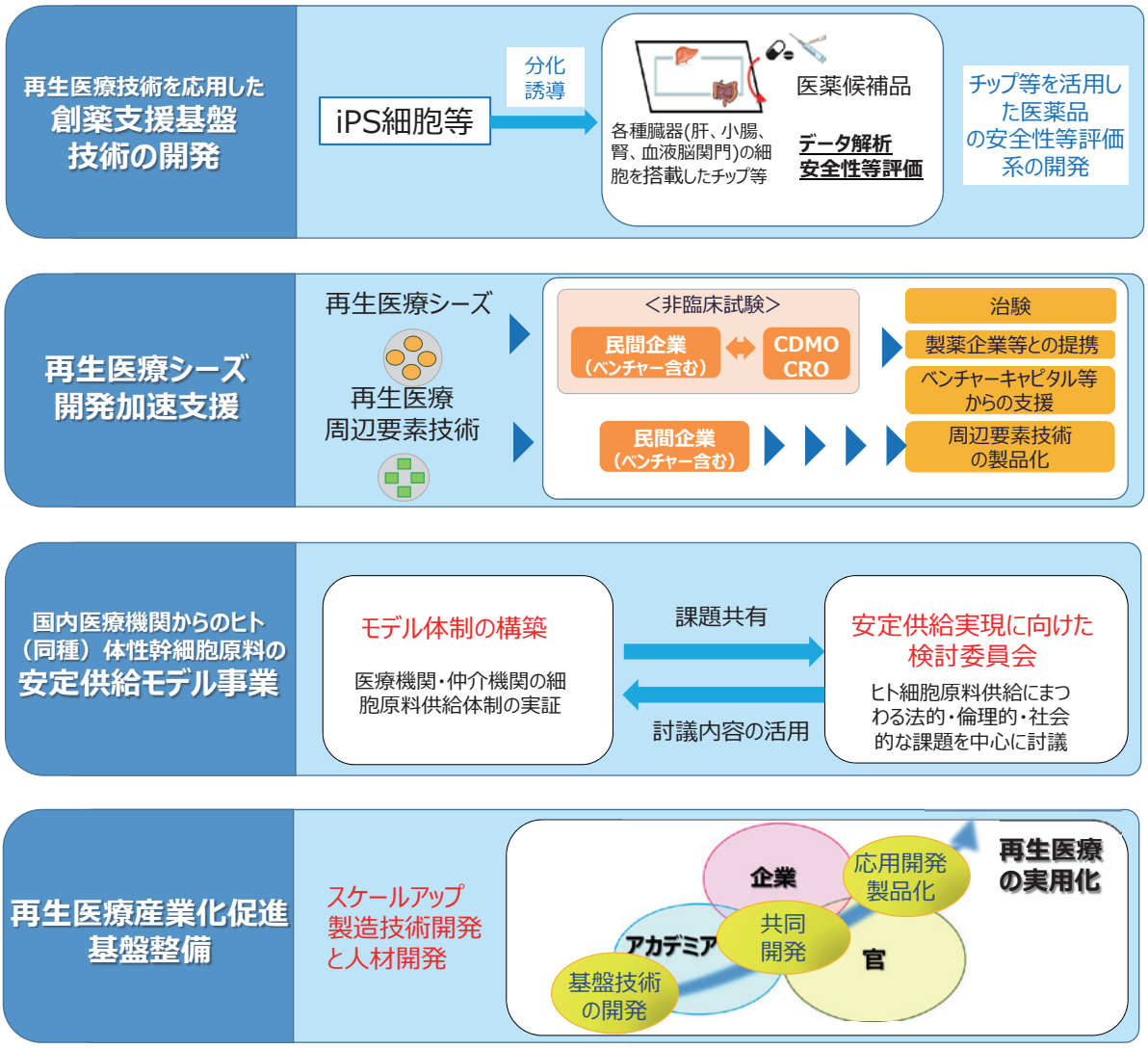
再生医療技術を応用した創薬支援基盤技術の開発事業では、iPS細胞等から分化誘導される各臓器細胞をチップ等のデバイス上に搭載することによって、医薬品候補化合物の安全性や薬物動態等を評価可能な新たな基盤技術を確立することを目指します。

再生医療シーズ開発加速支援では、市場性が期待できる再生医療等製品シーズや周辺要素技術シーズの産業化を加速することを目標とし、民間企業（ベンチャーを含む）を対象にした開発を支援します。

安定供給モデル事業では、国内医療機関からのヒト（同種）体性幹細胞原料の安定供給にかかる課題を克服し、自立的に持続可能な供給体制モデルの構築を目指します。

再生医療産業化促進基盤整備では、再生医療等製品のスケールアップ製造技術や品質管理、規制対応等の幅広い知見を持つ企業人材開発を行います。

※当該パンフレットには、「再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業」のうち、再生医療に関する取り組みを掲載しています。

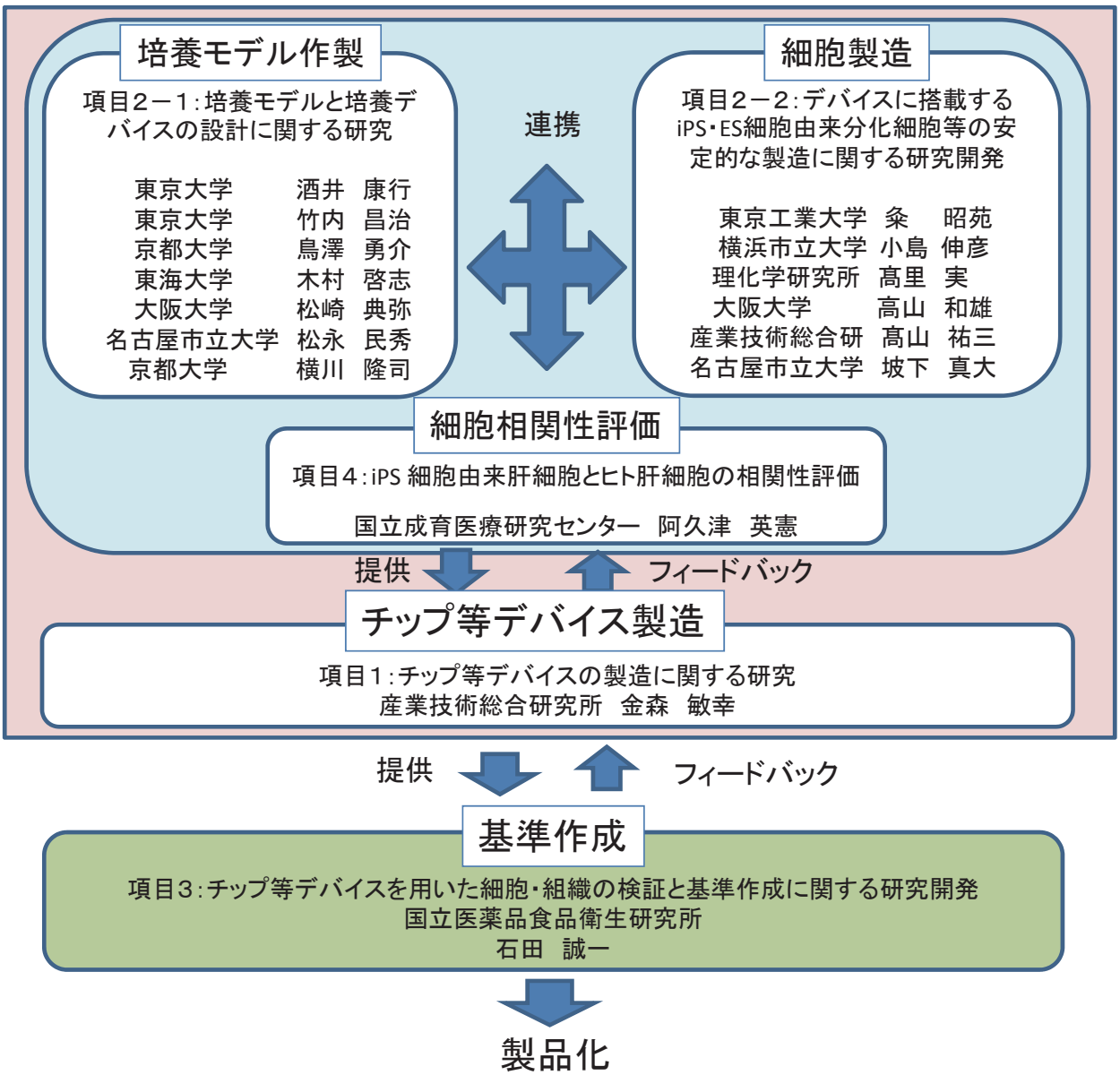


再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業（再生医療技術を応用した創薬支援基盤技術の開発）

●本事業の目的および実施体制

iPS細胞等から分化誘導される細胞をチップ等デバイス上に搭載することでOrgan-on-a-ChipをはじめとするMPS(Microphysiological System)を構築し、医薬品候補化合物の安全性や薬物動態等を評価する基盤技術を開発することにより、新薬創出を加速することを目的としています。チップ等デバイス上で各種臓器細胞を立体培養・共培養する高度な技術を駆使し、これまで成し得なかった培養モデルを構築します（項目2−1、2−2、項目4）。その新規培養技術を産業化可能なデバイス作製技術へと応用します（項目1）。構築されたデバイス上での細胞培養手法を検証し基準を設定し（項目3）、ユーザーのアンメットニーズを満たす創薬支援の基盤となる技術を構築します。

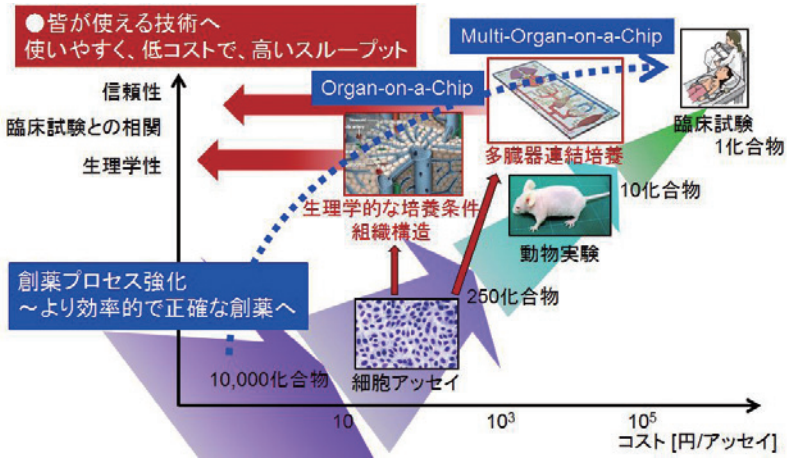
PS：国立成育医療研究センター　梅澤　明弘
PO：国立医薬品食品衛生研究所　小島　肇



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

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

医薬品開発にかかる費用の増加と期間の長期化は世界中で問題となっており、新薬開発の妨げになっています。これを解決するためには、臨床試験を反映する信頼性の高いin vitro評価技術が必要ですが、マイクロプロセスを利用して精密に制御した環境でヒト細胞を培養することにより、in vivoの機能を発現させようとする技術、microphysiological systemに世界中の期待が集まっています。その代表格が、マイクロチップ上で臓器機能を発現させ、さらに、発現させた複数の臓器機能を結合してより高次な生理機能を再現させる、organ/multi-organs-on-a-chipです。本研究開発課題では、医薬品メーカーの研究者、チップ製造メーカー、および研究機関の研究者、技術者が一カ所（集中研究拠点）に会し、ユーザーニーズに基づいた実用性の高いorgan/ multi-organs-on-a-chipを開発し、製品化を目指します。



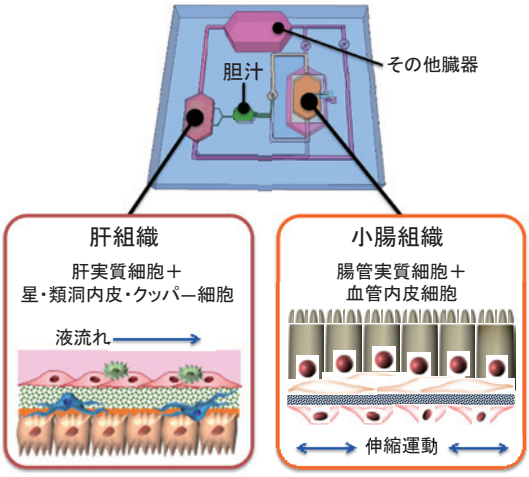
URL　https://unit.aist.go.jp/brd/jp/groups/dadg/dadg.html

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

酒井 康行　東京大学　大学院工学系研究科化学システム工学専攻　教授

薬効・安全性・薬物動態の評価など、創薬の非臨床試験の高効率化には、生理学性の高いヒト肝・腸管細胞培養系の利用が不可欠です。しかしながら、既存の培養系の生理学性は低く予測性は不十分です。特に、肝からの胆汁へと排泄された薬物が腸管に注がれた後，腸管で再吸収されて再び肝に戻る腸肝循環現象は、体内での薬物の持続性・蓄積の増大を通じて人体に大きな影響を及ぼしますが、既存の手法で予測することは極めて困難です。本研究では、肝や腸管の実質細胞と、それらをサポートする非実質細胞で構築した階層的共培養組織に、マイクロ流体デバイス技術を基盤とした培養フォーマットを用い、血流や蠕動運動を模倣した液流れ・伸縮刺激を組み込むことで、生体内の生理学的な環境と腸肝循環を再現した、新たな肝/ 腸管培養デバイスを開発します。このような新たな培養デバイスは、ヒトでの高度な評価が可能となるため、動物実験の削減にも繋がります。

Liver/Gut on-a-chip

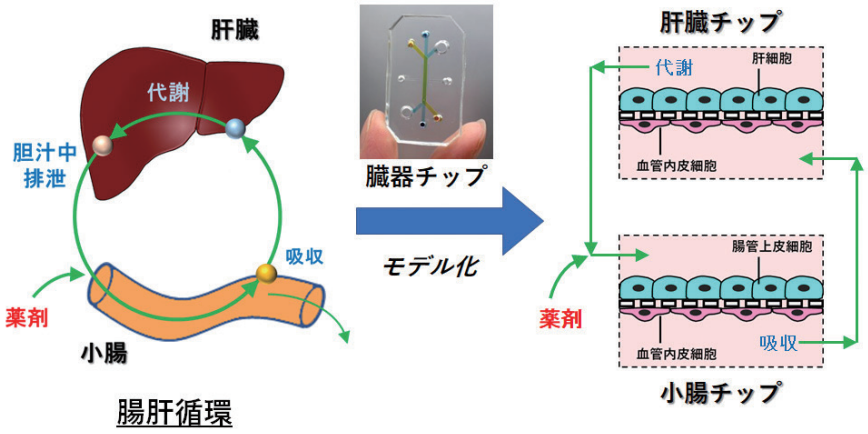


URL　http://orgbiosys.t.u-tokyo.ac.jp/sakai/index.php

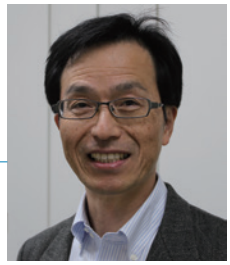
腸肝循環の薬物動態を再現可能なデバイスの開発

鳥澤 勇介　京都大学　白眉センター　特定准教授

ある種の薬剤は腸と肝臓を循環する形で体内に留まり、その効果や毒性を示します。そのため、腸肝循環の評価は薬物動態を予測する上で非常に重要ですが、現状では評価可能なシステムが存在しません。現存の評価手法は、正常な細胞とは応答の異なる癌細胞を利用したモデルがほとんどである上に、個別の臓器モデルしか存在せず、生体投与時の薬物代謝や毒性の予測が非常に困難となっています。そこで、本研究では腸肝循環の薬物動態を再現可能なデバイスの開発を目的とします。ヒト iPS 細胞から作製した臓器特異的な細胞を用い、マイクロ流体デバイス技術を駆使して生体内の環境を忠実に再現することで、小腸および肝臓の機能を保持可能なチップの開発を行います。これら両チップを連結して循環させることで、腸肝循環の機能再現を目指します。腸肝循環の機能が再現可能となれば、ヒト体内の薬物動態の予測や薬剤毒性の正確な予測が実現でき、薬剤試験の効率の飛躍的な向上が期待できます。

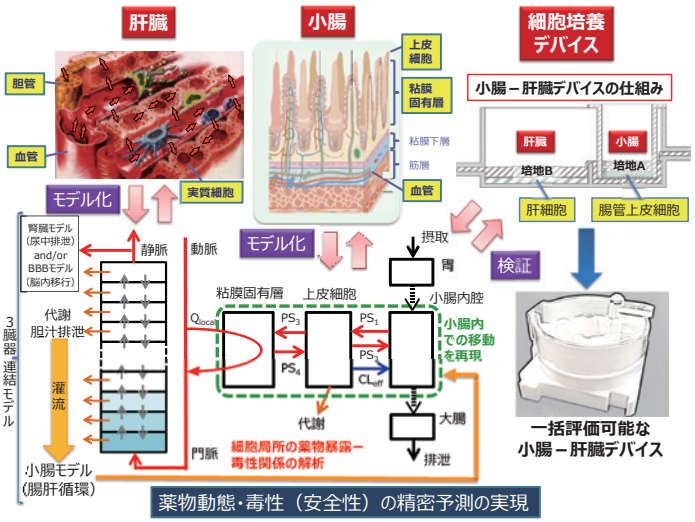


生体模倣小腸ー肝臓チップ:バイオアベイラビリティ予測と安全性評価in vitroモデルの開発



松永 民秀　名古屋市立大学　大学院薬学研究科　教授

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

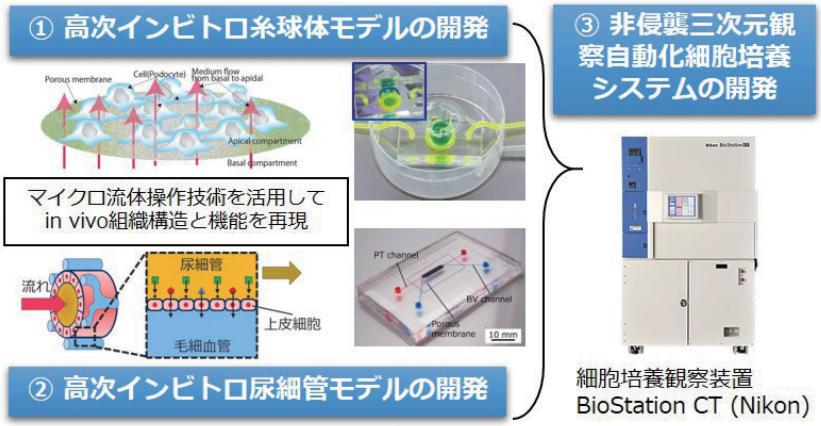


URL　http://www.phar.nagoya-cu.ac.jp/hp/ryc/index.html

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

木村 啓志　東海大学　工学部機械工学科　准教授

本研究開発課題では、創薬における腎臓の高次in vitro評価系として、糸球体および尿細管の生理学的三次元構造を有するKidney-on-a-chipの開発とその評価システムの構築を目的としています。具体論として、マイクロ流体デバイス技術を活用した微細構造形成と機械的・化学的刺激制御によってin vivoの微小環境を模擬することで、ヒト iPS細胞由来分化細胞や初代培養細胞を用いた生理学的組織構造の構築と維持を実現します。また、非侵襲三次元構造観察法を実装した細胞観察自動化システムも開発します。このシステムが実現すれば、現状では動物実験や臨床試験に頼らざるを得ない薬剤候補物質の腎毒性や腎代謝予測のためのin vitro評価系となり得ます。すなわち、本研究開発課題は、動物実験の削減だけではなく、動物実験で頻発するヒトとの種差問題を解決するため、開発コストロスの大幅な削減にも寄与するものです。

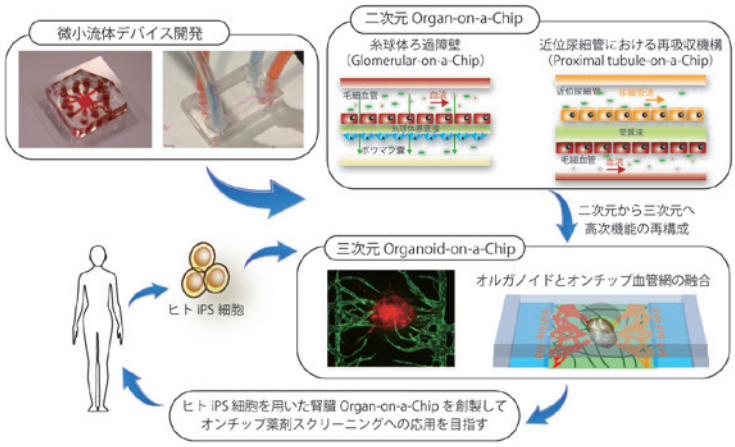


URL　http://www.microfluidics.iis.u-tokyo.ac.jp/

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

横川 隆司　京都大学　大学院工学研究科マイクロエンジニアリング専攻　教授

近年、前臨床試験で必要とされる創薬試験ツールが、ヒトiPS細胞を用いて開発されています。本研究課題では、腎臓を対象に微小流体デバイス内においてヒトの生体内に近い薬物動態評価や毒性試験を可能にするOrgan-on-a-Chip（MPS: Microphysiological Systems）を開発します。糸球体ろ過障壁や近位尿細管を二次元で再構成することにより、ろ過や再吸収機構を評価できるシステムを開発します。また、これまでに我々は血管新生を利用してチップ上でスフェロイド内部に血管網を導入することに成功しています。そこで、本課題ではオンチップ血管新生技術を腎オルガノイドに適用して、血管を導入し血流を模した灌流培養系の開発も目指します。このような三次元血管網を有する組織・臓器開発は、創薬試験ツールに限らず再生医療等においても重要であり、基盤技術となるよう研究開発を進めていきます。



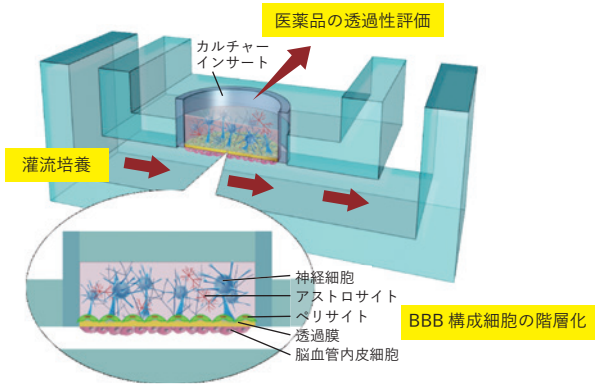
URL　http://www.ksys.me.kyoto-u.ac.jp/
http://www.ksys.me.kyoto-u.ac.jp/en/

医薬品の脳内移行性を評価可能な3次元血液脳関門(BBB)デバイスの開発

竹内 昌治　東京大学　大学院情報理工学系研究科　教授
大学院情報理工学系研究科　教授

私たちは、ヒト脳血管内皮細胞などの血液脳関門(BBB)構成細胞からなる3 次元BBB デバイスを構築し、薬剤の脳内移行性評価における有用性を示すことを目指します。認知症、統合失調症などの中枢神経系疾患の罹患者数の増加に伴い、治療薬の開発促進へのニーズは社会的に高まっています。中枢神経系の医薬品開発においては、血液と脳の物質交換を制限する機構であるBBBの透過性を正確に評価することが不可欠です。しかし、ヒト生体のBBBを正確に模倣する実験系は、製薬企業や基礎・臨床研究の現場から強く要請されているにもかかわらず、未だ確立されていません。そこで、私たちはこれまでに開発してきた長期灌流培養技術および3次元組織形成技術を駆使し、薬剤透過性試験が可能で、脳血管内皮細胞とその周辺細胞が階層的に共培養された生体模倣性の高いBBB灌流デバイス(3次元BBBデバイス)を世界に先駆けて開発します。これにより、医薬品候補化合物の開発途中での中止率の激減、開発効率の向上に繋がることが期待できます。

3 次元 BBB デバイス



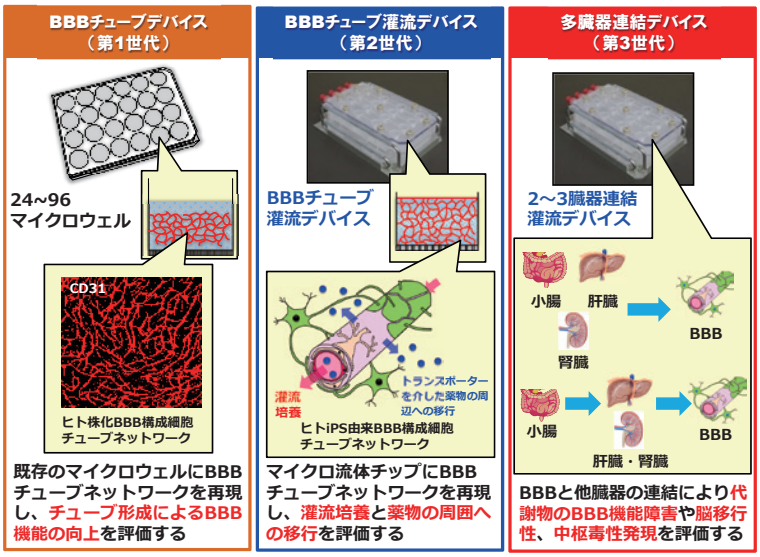
高いヒト生体模倣性を実証し、医薬品の脳内移行性を評価

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

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

松崎 典弥　大阪大学　大学院工学研究科　教授

中枢神経系疾患薬は、血液脳関門(Blood-BrainBarrier: BBB)のトランスポーターに輸送され、血液から脳へ移行します。ところが、ヒトBBBの機能を再現した評価モデルが無いため、中枢神経系薬の脳内移行性を高精度に予測することは困難です。そのため、中枢神経系疾患薬の開発成功率は、他の疾患領域と比べてとても低いのが問題となっています。我々は、血管チューブネットワークを有する様々なヒト組織モデルを構築する基盤技術を開発してきました。本研究では、これらの基盤技術をもとに、新規技術と融合することで、ヒトBBBのトランスポーター輸送活性を再現した灌流培養デバイスを開発します。本デバイスを用いることで、中枢神経系の薬物動態や安全性の高精度な予測が期待されます。



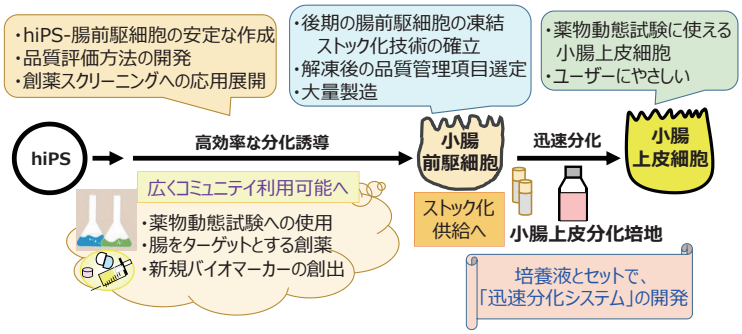
URL　http://www.chem.eng.osaka-u.ac.jp/~akashi-lab/

ヒトiPS由来腸細胞の安定供給培養システムと品質評価システムの構築

粂 昭苑　東京工業大学　生命理工学院　教授

経口投与後の薬物は、消化管を経由する時に、腸管上皮吸収細胞で発現されるトランスポーターによる吸収・代謝・排出を受けます。従って、消化管における薬物の吸収性、消化管の初回通過代謝・排泄がその薬物のバイオavailability の重要なパラメーターです。一方、適切に使えるヒトの腸細胞がない現状において、ヒト iPS 細胞から機能を持った成熟腸細胞を作製することが期待されています。ヒトiPS 細胞から分化して小腸上皮細胞を作製することができれば、今後種々のヒトサンプルをiPS細胞化することで、種々な遺伝的な背景を持った腸細胞を供給できます。私たちはこれまでに、ヒト iPS 細胞から小腸の分化細胞の作製方法を開発し、分化の高効率化、低コスト化に成功しました。本研究では、ユーザーが簡便に利用できるような、ヒト iPS 細胞由来の小腸細胞の開発を目指します。そのために、ヒトiPS 由来の腸前駆細胞の安定な凍結ストックの開発、hiPS- 腸前駆細胞を用いたヒト iPS 細胞由来小腸細胞の安定的な作製と、品質評価方法の開発、創薬スクリーニングへの応用展開を目指し、研究を進めて参ります。

ヒトiPS細胞由来の小腸機能を持った細胞を迅速に作成する系の構築

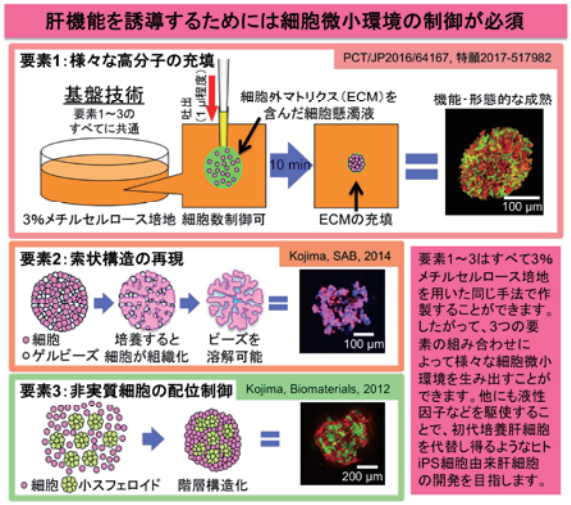


URL　http://www.stem.bio.titech.ac.jp/monograph.html

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

小島 伸彦　横浜市立大学　大学院生命ナノシステム科学研究科　准教授

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



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

高純度な国産ヒトES/iPS細胞由来肝細胞の安定的かつ安価な製造法の開発

高山 和雄　大阪大学　大学院薬学研究科　助教

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

目標

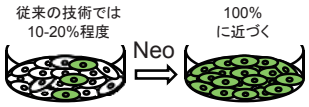
高機能かつ高純度なヒトES/iPS細胞由来肝細胞を安定的に供給できる体制を整え、創薬応用を試みる

本研究の概要

ヒトES/iPS細胞由来肝細胞の

- 純度向上
- 機能向上
- 低コスト化
- 安定性向上

1. CYP3A4-NeoRヒトES/iPS細胞の使用



高機能肝細胞の濃縮が可能

2. ラミニンフラグメントを用いた組成が明らかな肝細胞製造法の適用

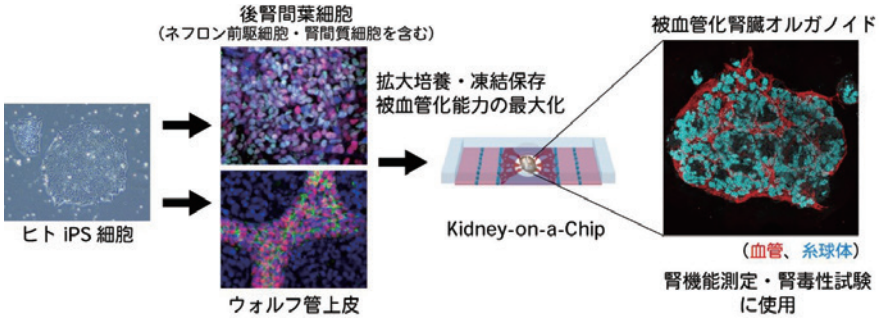
従来よりも高純度かつ高機能な肝細胞を作製し、ヒトES/iPS細胞由来肝細胞を用いた創薬試験の実現を目指す

URL　https://www.seika.site/

被血管化能を備えた腎臓細胞の安定作出

髙里 実　理化学研究所　生命機能科学研究センター　チームリーダー

腎毒性とは、腎臓が薬剤を代謝・排出する際に、腎臓細胞そのものに傷害を発生させる薬物特性のことで、フェーズ3臨床試験段階における新薬開発中止件数のうち、腎毒性が原因である割合は19%にも上ります。実験動物や腎臓初代培養細胞を用いる現在の前臨床試験が、人間の腎臓における薬物動態を十分に反映できていないのが主な原因です。こうした現状は結果として、開発スピードの後退、開発意欲の減退、新薬の市場価格の高騰に繋がっています。本研究開発では、この課題を解決し日本の創薬競争力の強化に資するため、ヒト iPS 細胞由来の腎臓オルガノイドを用いた腎毒性試験の現実化を目指します。三次元の糸球体や尿細管を備える腎臓オルガノイドをマイクロ流体デバイスの中で血管化した「Kidney-on-a-Chip」が実現すれば、腎臓の生理機能が再現され、臨床試験に近い水準での創薬スクリーニングが可能になります。本研究では、それに必要な、被血管化能力が最適化された腎臓前駆細胞群をヒト iPS 細胞から安定製作するための技術開発を行います。

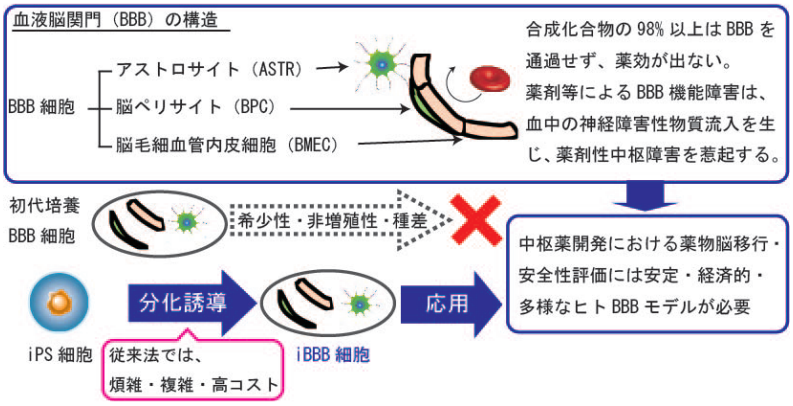


URL　https://www.bdr.riken.jp/jp/research/labs/takasato-m/index.html

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

坡下 真大　名古屋市立大学　大学院薬学研究科　講師

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

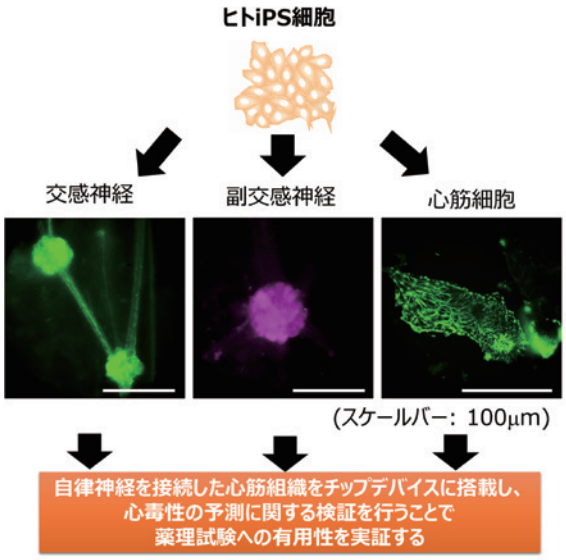


URL　http://www.phar.nagoya-cu.ac.jp/hp/ryc/index.html

デバイスに搭載するヒト自律神経細胞と標的臓器の安定的製造に関する研究開発

髙山 祐三　産業技術総合研究所　創薬基盤研究部門　主任研究員

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

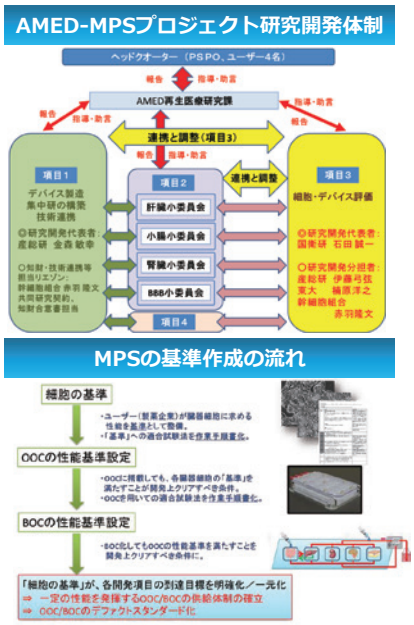


URL　https://unit.aist.go.jp/brd/jp/groups/scbrg/scbrg.html

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

石田 誠一　国立医薬品食品衛生研究所　薬理部　第三室長

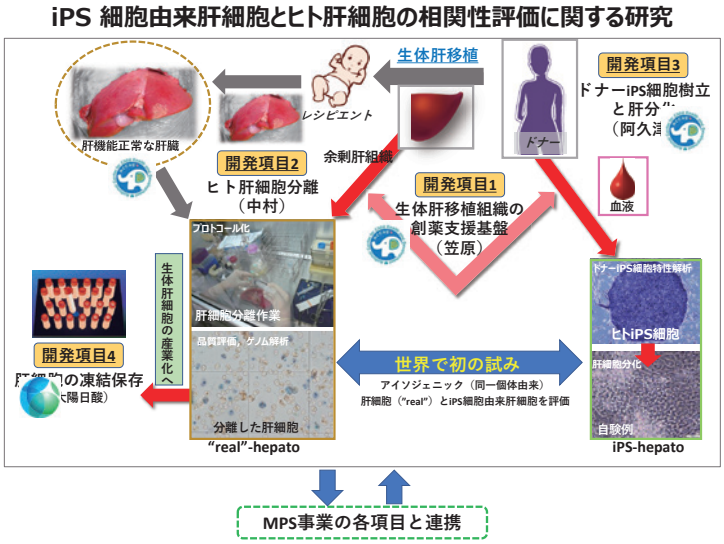
本研究課題では、AMED-MPSプロジェクトで開発される細胞培養デバイスの標準化のための基盤づくりを推進します。生体模倣システム(MPS:Microphysiological Systems)は、医薬品候補化合物の体内動態と薬効や毒性発現を同時に評価するin vitro 試験系として、創薬の非臨床試験段階での活用が期待されるものです。MPS が医薬品開発における有用な評価手法となるために、レギュラトリサイエンスの拠点である国立衛研とガイドライン策定/ 国際標準化の拠点である産総研の主導のもと、薬物動態研究をリードする東京大薬学部、国内製薬企業5社が参画して課題を推進します。創薬の現場でMPSに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



iPS細胞由来肝細胞とヒト肝細胞の相関性評価に関する研究

阿久津 英憲　国立成育医療研究センター研究所　生殖医療研究部　部長

生体に近づけ分析装置なども含め包括的に捉える生体模倣システム(Microphysiological System; MPS)の概念が確立されてきました。MPSの活用は、医薬候補品の安全性や薬物動態等を評価し、創薬過程において毒性等の副作用の早期検出や、動物試験結果のヒトへの外装性の懸念を軽減できるなど創薬の効率を向上させると期待されます。一方で、MPSに搭載する細胞ソースを如何に準備するかにより、評価結果の正確性、堅牢性、再現性が大きく影響を受けると考えられます。本研究では、生体肝移植のドナー肝組織の有用性に着目し、健常人ドナー肝細胞を基準として肝細胞と同一のドナーから作製したiPS細胞由来肝細胞の機能の相関性について明らかにするとともに、日本人ヒト肝細胞およびiPS 細胞由来肝細胞の流通基盤技術の開発を行い、MPS の構築し医薬候補品の安全性や薬物動態等を評価する基盤技術を構築します。



URL　https://www.ncchd.go.jp/sitemap-research.html

再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業（再生医療シーズ開発加速支援）

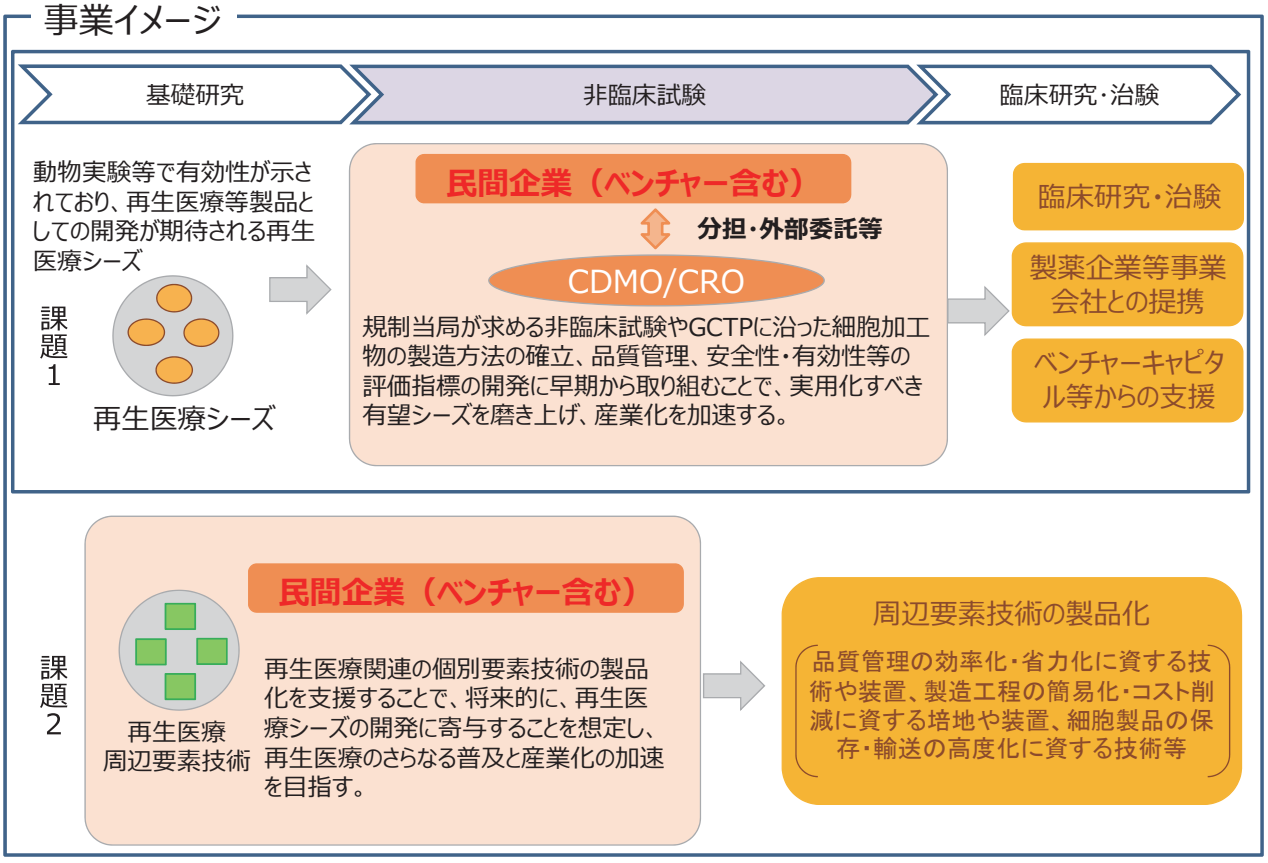
●本事業の目的および実施体制

再生医療シーズの開発を進める民間企業（アカデミア発のベンチャー企業を含む）においては、規制当局が求める非臨床試験やGCTPに沿った細胞加工物の製造や品質管理に対応できず、シーズ開発が中断し迅速な企業治験につながらないこと、あるいは、再生医療等製品は製品の製造工程、品質管理、安全性・有効性等の評価方法、規格の設定等が確立されておらず、既存の医薬品等の製造工程や評価項目をそのまま適用できないことが、再生医療等製品の産業化における大きな障壁の一つとなっています。

そこで本事業では、産業化を見据えた再生医療シーズに対し、開発の主体となる民間企業が、臨床開発に進むために必要な薬事規制に沿った非臨床試験の実施、製造方法の確立、評価指標等を開発するため、CMO/CDMOやCROと連携し薬事対応を意識した開発体制の構築等を通し、ベンチャー・キャピタル等からの支援や製薬企業への導出を可能にするための支援を行います。また、再生医療シーズ開発の産業化に資する個別要素技術の開発を支援することで、再生医療等製品のサプライチェーン（製造、品質管理、輸送等）の構築を目指すとともに周辺産業の裾野拡大を図ります。

PS：京都大学iPS細胞研究所　中畑　龍俊
PO：東北大学病院臨床研究監理センター　白戸　崇
PO：武田薬品工業株式会社T-CiRAディスカバリー　中西　淳

事業イメージ



ヒトiPS細胞由来心血管系細胞多層体の治験開始を目指す最終段階の研究開発

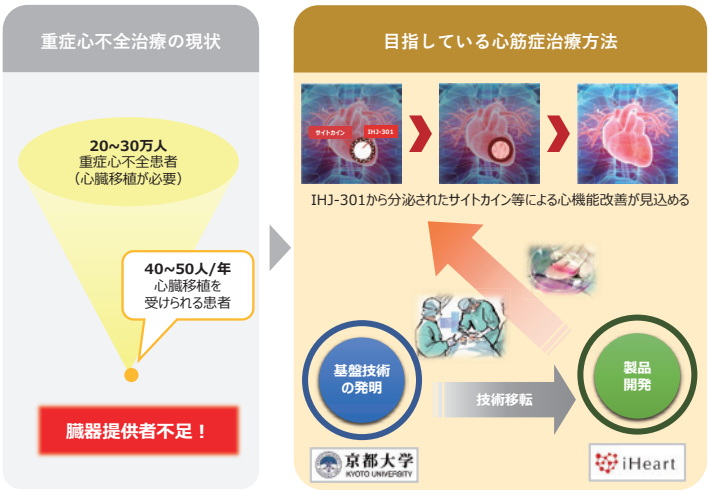
角田 健治　iHeart Japan株式会社　代表取締役社長

本研究開発課題では『ヒトiPS細胞由来心血管系細胞多層体(以下、「IHJ-301」)』の治験開始を目指し、製造体制構築や非臨床試験に取り組みます。

IHJ-301の治療対象である拡張型心筋症は、心臓移植以外に根治的な治療法が無く、難病に指定されており、厚生労働省によると日本には約28,000人(平成28年度)の患者がいるとされています。IHJ-301は拡張型心筋症による心不全の病態モデル動物に対して有効性を示しており、ヒトに対しても有効な治療法になるものとして期待されています。

IHJ-301の基盤技術は、国立大学法人京都大学(以下、「京大」)によって発明された後、2014年に京大から当社に移転されました。当社は、これまでに独立行政法人医薬品医療機器総合機構から受けた計3回の対面助言に従ってIHJ-301の製品開発を進めており、2021年初めの治験開始を目標としています。

ヒトiPS細胞由来心血管系多層体（IHJ-301)の治験開始を目指す



URL　http://www.iheartjapan.jp

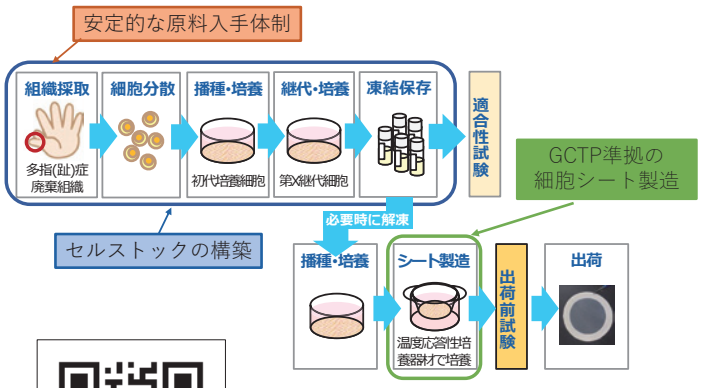
同種軟骨細胞シート(CLS2901C)の製品化に向けた製造方法の確立

橋本 せつ子　株式会社セルシード　代表取締役社長

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

株式会社セルシードはこれまでのAMED事業「自己軟骨細胞シートのための統合的評価手法の開発」や「同種軟骨細胞シートのための有効性品質評価手法の開発」を通じて、軟骨細胞シートの安全性評価方法及び品質評価方法の確立に向けた検討を行ってまいりました。

本課題では東海大学医学部で実施されている「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」で得られた研究成果を基として、同種再生医療等製品の事業化を目指して安定的な原料入手体制、GCTP 準拠での細胞シート製造、及び品質管理方法の確立に向けて、関連法令、ガイドライン等遵守の下、種々の開発に取組みます。本課題で得られた知見を基に、同種細胞シート製品の早期実用化を目指します。



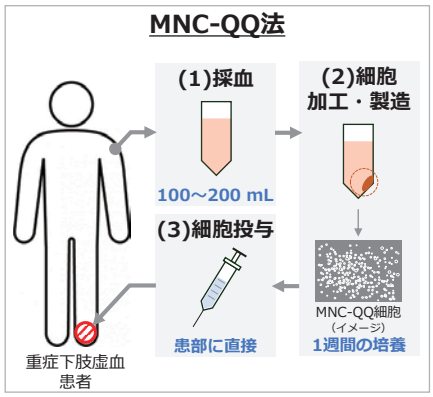
URL　https://www.cellseed.com

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　株式会社リィエイル　代表取締役CEO

重症下肢虚血における難治性潰瘍は治療に難渋し、未だに下腿切断を余儀なくされる症例が多く、日本のみならず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グローバルな再生医療等製品の展開を目指しています。この技術を再生医療等製品として展開することにより、重症下肢虚血患者に安全でリーズナブルな根治療法を提供することが可能になると考えています。



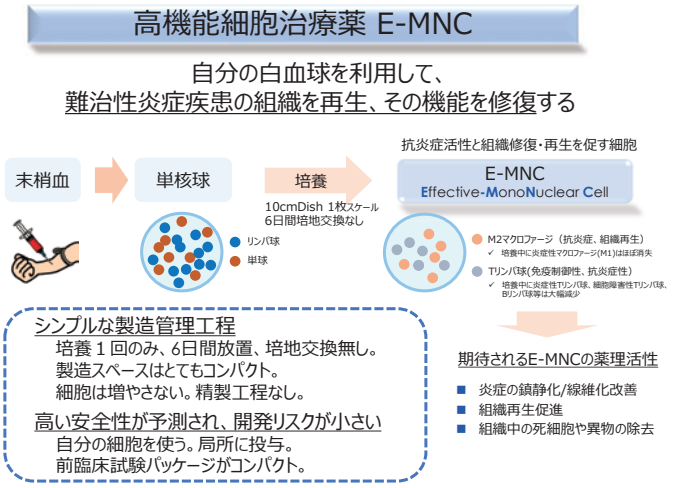
再生医療等製品として開発し、
安全でリーズナブルな
根治療法を提供

URL　http://www.re-eir.com/

高機能細胞 E-MNC(CA-702)の治験開始に向けた研究開発

関 誠　セルアクシア株式会社　代表取締役社長

私たちは、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による難病治療薬の実用化を進めています。末梢血由来単核球を原料としてワンステップ培養で得られるE-MNCは抗炎症作用と組織修復能を有するM2マクロファージを多く含み、これまでの研究から炎症などによる組織障害の病態モデル(唾液腺障害)において組織修復や組織再生を促す画期的な薬理活性が示されています。また、E-MNCの開発候補品CA-702は自己の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などの他家細胞移植と比して比較的高い安全性が期待できます。本研究開発課題では、唾液腺の機能障害により重度の口腔乾燥症を引き起こす自己免疫疾患のシェーグレン症候群に対する画期的な治療薬の薬事承認を目指し、E-MNCの特性解析、品質管理およびGLP試験などの前臨床研究を進めるとともに高品質の治験用細胞製剤を出荷すべくGCTP準拠の治験薬製造法の確立を進めています。



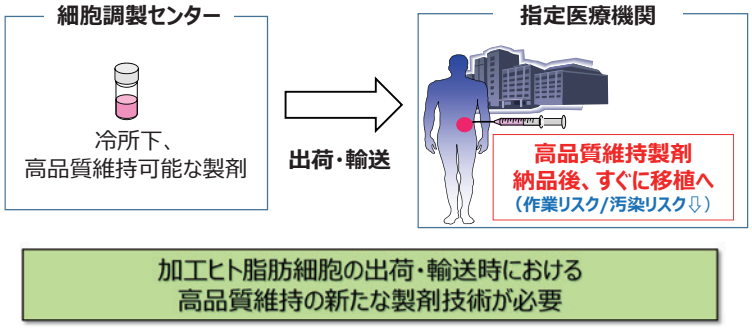
URL　http://www.cellaxia.co.jp/

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式会社　代表取締役社長

本事業では、『安全性、有効性を支える保存安定化製剤の技術開発』によるLCAT遺伝子導入ヒト加工脂肪細胞の高性能・品質製剤（i-MAPS）の確立を目指し、同時に『製造コスト効率化』を目指します。細胞製造施設から非凍結品として出荷し、病院へ輸送、そして患者様へ移植する『加工ヒト脂肪細胞の高性能・品質を保持する非凍結製剤』には高い医療ニーズがあります。既に試作品を作製しており、輸送時の安定性やバイアビリティの維持に加え、移植後の細胞生存率や代謝活性が高く維持される保存溶液とその輸送デバイス・システムを開発します。本事業では、高性能・品質を保持する細胞保存溶液を開発・検証し、輸送システムを含め、PMDAとのRS戦略相談を行います。本成果は再生医療等製品の細胞の保存や輸送へ汎用性の高い技術としても期待されます。

LCAT：レシチン・コレステロールアシルトランスフェラーゼ
i-MAPS：improved Modified Adipocyte Preservation Solution



加工ヒト脂肪細胞の出荷・輸送における課題

URL　http://www.cellgentech.com

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

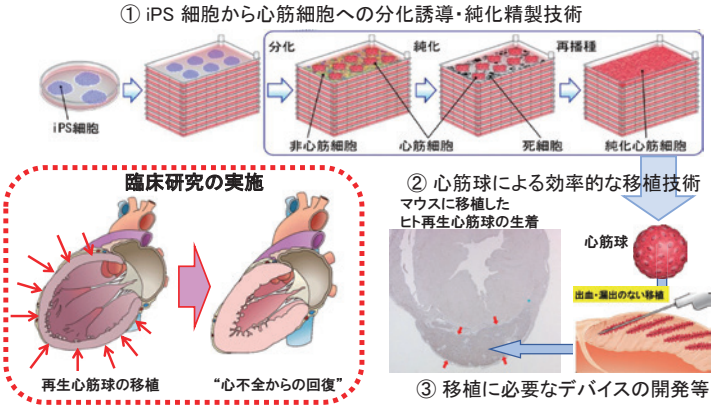
福田 恵一　Heartseed株式会社　代表取締役

本邦では人口高齢化に伴い、心不全患者数が増加の一途にあります。心臓移植以外には治療法がない重症心不全患者においては、残念ながらドナー不足から心臓移植数は一向に増えておりません。このような状況のもと、心臓移植に代わる治療を目指し、我々は世界に先駆け、様々な心臓再生医療の技術開発（下記）を行ってきました。

① iPS細胞から心筋細胞への分化誘導・純化精製技術
② 心筋細胞塊（スフェロイド）による効率的な移植技術
③ 移植に必要なデバイスの開発等

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の確立を目指し、心筋細胞製造の技術開発ならびに治験を実施いたします。

我々が開発した再生心筋細胞移植療法では、心臓組織内に移植心筋細胞が非常に効率よく生着し、心筋細胞から放出される様々な生理活性物質の作用も加わることで、「心不全の根本治療」の確立を目指しております。



URL　http://heartseed.jp/

piggyBacトランスポゾンベクターを用いた自家CD19 CAR-T療法の企業治験開始に向けた研究開発

井家 益和　株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング　執行役員　研究開発本部長

近年、キメラ抗原受容体遺伝子改変T細胞（CAR-T）療法の高い治療効果が注目を集めていますが、ウイルスを用いた製造法や高額な治療費が課題といわれています。われわれは、ウイルスベクターを用いない新技術による国産CAR-T細胞製剤の開発を目指しています。名古屋大学と信州大学から技術導入したpiggyBacトランスポゾン法を用いると（Mol Ther Methods Clin Dev, 2017, 8, 131-140）、通常の培養設備でも簡便な製造工程でCAR-T細胞を製造することができます。

本研究の目標は、CD19を標的とした自家CAR-T細胞製剤を用いた小児の急性リンパ性白血病に対する治験を開始することです。将来的には薬事承認を得て、高品質で低コストのCAR-T療法を国内で普及させるとともに、日本発のpiggyBacトランスポゾン法が、CAR-T細胞製造の国際的標準として利用可能であり、世界のCAR-T療法のプラットフォームとなり得ることを実証したいと考えています。

URL　http://www.jpte.co.jp

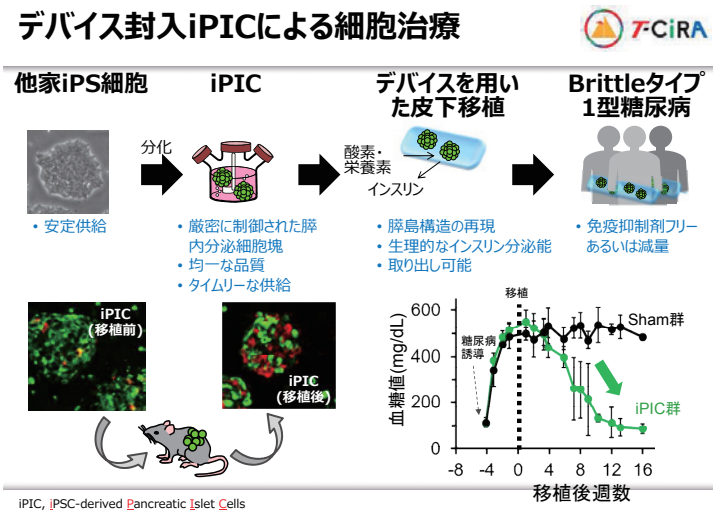
iPS細胞由来膵島細胞（iPIC）を用いた1型糖尿病に対する細胞治療の製造法開発及び非臨床試験の実施

伊藤 亮　武田薬品工業株式会社　T-CiRAディスカバリー　主席研究員

我々は、Brittle型1型糖尿病患者に対し、移植用デバイスに封入したヒトiPS細胞由来膵島細胞（iPIC）を用いた膵島移植の代替治療の実現を目指しています。

武田薬品と京都大学iPS細胞研究所との共同プログラム（T-CiRA）の中で、膵島と同程度の割合でβ細胞を有し、移植後生体内でα細胞を含む膵島構造へと成熟するiPICをヒトiPS細胞から安定的に作製する方法を確立しました。また、独自に開発した皮下移植デバイスに封入したiPICは、糖尿病マウスにおいて血糖値を正常化しました。

本課題では、iPICを早期実用化するため、腫瘍化に直結する残存iPS細胞を高感度に検出する系やデバイス製品特有のin vivo造腫瘍性試験系の構築、糖尿病ブタモデルを用いた臨床外挿性のある移植手法の確立、メーカーと共同開発中の培養装置を活用した治験規模のiPIC製造法及び試験法の開発を実施します。



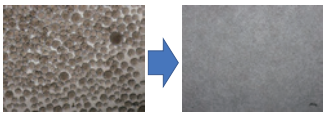
URL　https://www.takeda.com/jp/what-we-do/t-cira/

ヒトiPS細胞の大量生産培養における下流工程を支援するシステムの開発

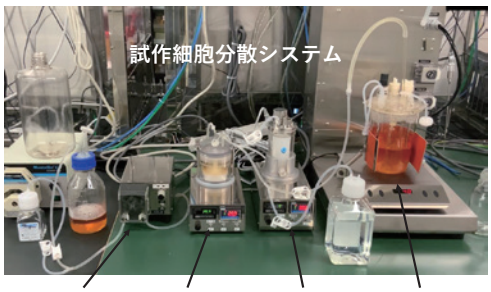
和田 昌憲　エイブル株式会社　開発部　専任課長

iPS細胞を浮遊攪拌で大量培養すると、直径0.2～0.3mm程度の球状の塊（凝集塊）になり、この状態のまま心筋や膵島などの各種細胞へ分化誘導されます。iPS細胞の浮遊攪拌培養で得られた大量の凝集塊は、そのままでは移植医療に使えないので、単細胞まで分散する必要があります。現状では研究室などの小規模スケールでは人の手作業によって単細胞に調整されていますが、大規模な細胞製造においては単細胞へ分散する工程は機械に頼ったほうが便利です。我々は、東京女子医科大学と早稲田大学と共同で細胞凝集塊から単細胞を分散するツールを開発しました。この細胞分散ツールを使用すると、誰でも一定品質の細胞を容易に調整することができます。本課題では、細胞分散ツールを大型化して将来の大量製造に備えること、人がなるべく介在せずに一定品質の細胞を調整できるように工程を自動化することの2点を開発目標としています。

細胞分散ツール
高速回転するシリンダで細胞分散



細胞凝集塊　単細胞



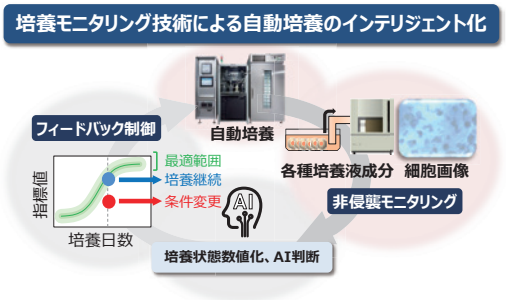
ポンプ　遠心分離機　細胞分散装置　培養装置

URL　http://able-biott.co.jp/

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　株式会社日立製作所　専門理事兼研究開発グループ技師長

再生医療はこれまで治療が困難であった疾病にも、根治の道をひらく革新的な医療です。一方で、治療に用いる細胞を安定的かつ合理的なコストで製造することが課題となっており、再生医療の普及にむけて、この課題を解決することが重要です。われわれは再生医療むけに安全な細胞を大量に製造するための閉鎖系自動培養技術を開発してきました。細胞培養の自動化により細胞品質の安定化と量産化が可能となりました。自動培養を実現したことにより、細胞状態をモニタリングし、その結果を即時にフィードバックして培養を常に最適化できるようになります。当事業では、リアルタイム培養最適化にむけて、非侵襲でモニタリング可能な指標を探索し、その適切範囲を決定します。これにより常に最適な条件での自動培養を実現し、高品質の細胞を合理的なコストで提供することで、再生医療の発展に貢献します。



URL
- iPS 細胞の研究成果をより多くの人に――再生医療普及のカギを握る「細胞量産化」への挑戦
  https://social-innovation.hitachi/ja-jp/case_studies/hitachi_kobe_labo/
- オープンイノベーションで「再生医療」の明日に挑戦する日立神戸ラボ
  https://www.hitachi.co.jp/rd/special/takeda.html
- すべての人に再生医療を
  https://www.youtube.com/watch?v=C8ynAb_OVQk

超高性能・汎用細胞リプログラミング技術の実用化

中西 真人　ときわバイオ株式会社・つくば研究所　取締役・つくば研究所長

私たちの体は、1個の受精卵に由来する神経・血液・筋肉など、さまざまな組織の細胞から成り立っています。これまでは、最終的に完成した組織の細胞の性質を変化させることは不可能だとされてきました。しかし、iPS細胞の発見で明らかになったように、いくつかの遺伝子を組み合わせて使うことで、細胞の性質を人工的に転換（リプログラミング）できるようになりました。こうして作製した細胞は、再生医療の素材として期待されています。

ときわバイオ株式会社では、細胞をリプログラミングするための理想的な技術「ステルス型RNAベクター（SRV）」を開発し、その実用化に取り組んでいます。これまでに、血液細胞から高品質のiPS細胞を世界一の効率で作ることに成功しましたが、高性能のSRVほど製造が難しく、大量生産に課題があることも明らかになりました。今回のプロジェクトでは、SRVの大量生産技術の開発を進めています。

ステルス型 RNA ベクターの構造と機能

© 日経サイエンス

ステルス型 RNA ベクターの直径 240nm の粒子の中には、最大 10 個の任意の遺伝子を搭載した人工 RNA が内封されている。これらの遺伝子を、ウイルス感染と同じ仕組みで細胞内に送り込み、同時に発現させることで、非常に高効率の細胞リプログラミングが可能になった

URL　https://tokiwa-bio.com

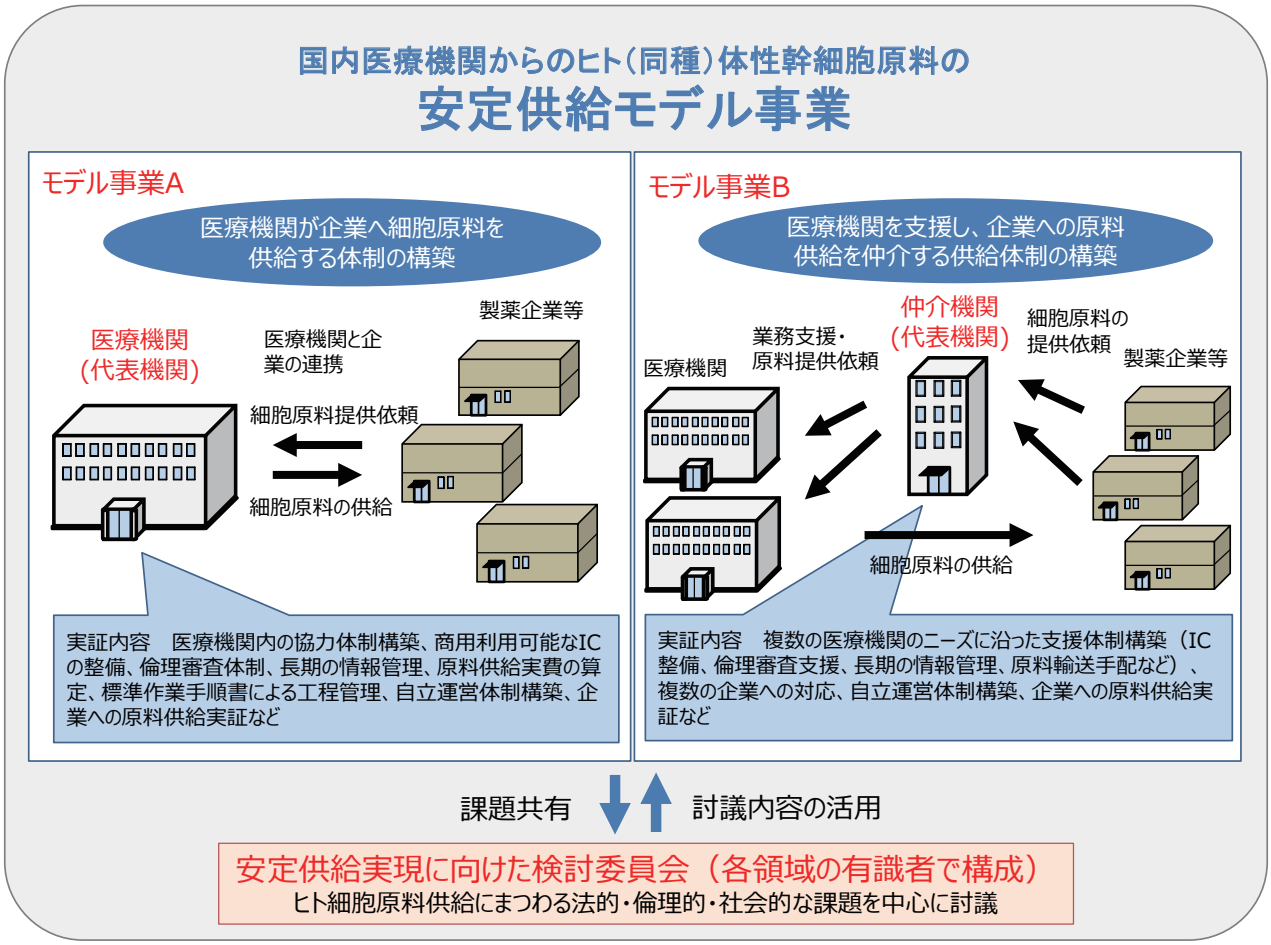
再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業（国内医療機関からのヒト（同種）体性幹細胞原料の安定供給モデル事業）

●本事業の目的および実施体制

本事業は、国内医療機関からヒト（同種）体性幹細胞原料を安定的に供給するための体制を整備するモデル構築事業です。本事業を通して研究開発担当者は、ヒト細胞原料の供給にかかる課題を克服し、自立的に持続可能な供給体制の構築を図ります。モデル事業Aでは、医療機関を代表機関として、製薬企業等へのヒト細胞原料を供給する体制を整備し、供給を実証します。モデル事業Bでは、仲介機関を代表機関として、医療機関から製薬企業等へのヒト細胞原料を供給する体制を整備し、供給を実証します。

ヒト他家細胞の再生医療等製品への利用は、ドナーからの同意に基づき寄託された細胞原料に由来することからも、法律を遵守し、倫理的な視点に配慮し、社会的な透明性や受容性が高い体制で行う必要があります。そのため、モデル事業に併走して、これら課題を有識者で討議する安定供給実現に向けた検討委員会を設置します。本委員会で、各事業者が直面する課題について議論し研究開発に役立てるとともに、既存や後続事業者に有用となる情報を社会に発信し、再生医療産業の発展につなげます。

PS：京都大学iPS細胞研究所　中畑　龍俊
PO：東北大学病院臨床研究監理センター　白戸　崇
PO：武田薬品工業株式会社T-CiRAディスカバリー　中西　淳

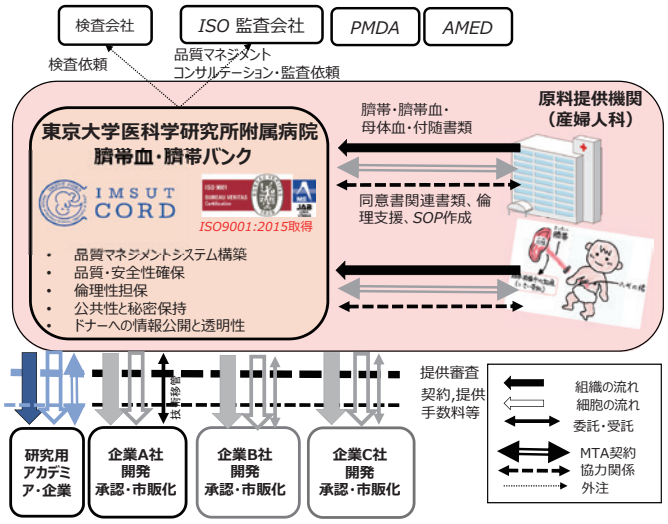


周産期付属物由来細胞の安定供給モデルの構築

長村 登紀子　東京大学　医科学研究所附属病院　臍帯血・臍帯バンク/セルプロセッシング・輸血部　准教授・部長

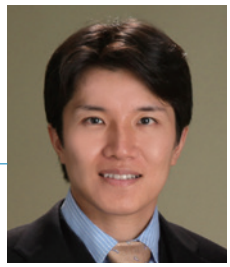
出産のときに赤ちゃんとお母さんを結ぶへその緒（臍帯）は、免疫療法や再生医療に用いる新しい医療の原料として期待されています。臍帯由来間葉系細胞（MSC）は、炎症や組織障害部位に集まり、炎症を抑えたり、組織を修復したりする作用を発揮します。海外では、血液疾患、膠原病や神経疾患等に対して臨床試験が進められ、国内でも、私どもが主導する造血幹細胞移植後の重症急性移植片対宿主病に対する臨床試験が始まっています。

本事業では、産婦人科にてお母さんから同意を得て、赤ちゃん出産後に臍帯血と臍帯を採取し、調製・保管機関である東京大学医科学研究所臍帯血・臍帯バンクにてバンキングし、再生医療等製品等を製造する企業へその原料を安定的に供給できる体制の構築を目指しています。供給にあたり、倫理性、品質や安全性を担保し、企業へ提供するための提供基準とその審査体制を確立し、多くの患者さんに有効かつ安全な細胞製品が提供できますよう願っております。



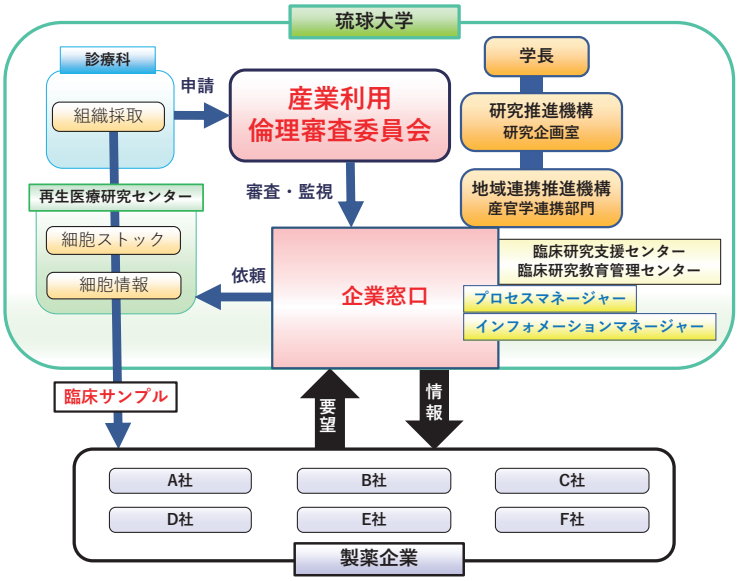
URL　http://imsutcord.umin.jp

琉球大学を起点としたヒト（同種）体性幹細胞原料の安定供給システムの構築

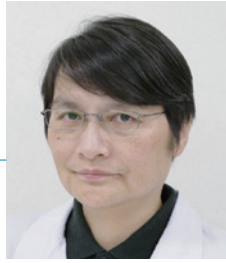


清水 雄介　琉球大学大学院　医学研究科形成外科学講座　教授

本事業では、琉球大学から複数の企業へヒト（同種）体性幹細胞原料を安定的に供給するシステムの構築を目指します。最も重要な点は倫理面・法律面の課題を適切な形で解決することです。琉球大学では新たに産業利用倫理審査委員会を設置し、インフォームド・コンセント実施体制・長期情報管理体制を整備し、企業窓口を設置することで、この課題の解決に取り組みます。同時に沖縄県の地理的特性を活かし、本州における地政学的リスク（地震、大規模停電等、原子力発電所トラブル等）を回避し、ヒト細胞原料の供給を継続できるバックアップ体制の構築を目指します。本事業を通してヒト細胞原料の産業利用についての社会受容性を向上させ、企業による積極的な再生医療等製品開発の素地をつくり、様々な疾患で悩まれている患者さんの元に一日でも早く新しい薬剤を届ける体制づくりを目指します。



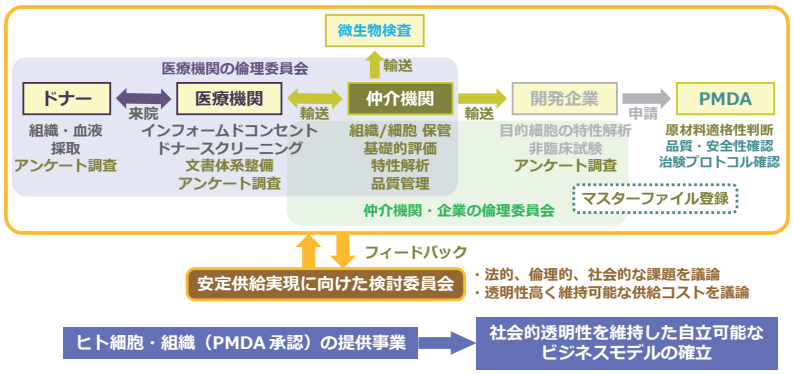
同種細胞を用いた再生医療のための産業利用を目的としたヒト細胞及び組織の安定供給の実証



井家 益和　株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング　執行役員　研究開発本部長

同種細胞を用いた再生医療等製品の開発には、原料となるヒト細胞/組織の国内供給システムの構築が重要です。しかし、産業利用を目的としたヒト細胞/組織の取扱いに関しては法的、倫理的、社会的な課題があり、安定供給に向けた検討委員会において議論しています。われわれは、それらの検討内容を踏まえた適切な取扱い手順を設定し、ドナー/医療機関と産業界を橋渡しする仲介機関の運営を目指しています。

これまでに、インフォームドコンセント、ドナースクリーニング、ヒト組織/細胞の取扱い手順、医療機関内の申請、輸送工程などを標準化しました。産業界から需要のある多様なヒト組織/細胞を供給するため、複数の医療機関に展開して実践的に検証するとともに、それらの運営工数を明確化することにより透明性の高い維持管理可能な安定供給モデルを構築します。大量生産が可能な同種細胞を用いた製品は、わが国の再生医療産業の発展に大きく寄与します。



URL　http://www.jpte.co.jp

商業利用に対応した再生医療の産業化に向けたヒト間葉系幹細胞の安定供給事業のモデル構築と事業化に向けた体制構築

梅澤 明弘　国立成育医療研究センター　再生医療センター　センター長

再生医療等製品の製造のためには、医療機関からのヒト体性幹細胞の原料を安定的に供給する体制が重要です。本課題では、国立成育医療研究センターが仲介機関となり、提供機関から使用機関へ再生医療等製品の原材料となるヒト検体の流通モデルの構築を行います。提供機関に対する提供者への同意取得や検体の取扱いの支援、使用機関における倫理計画承認の確認や検体搬送・受け入れ時の支援が想定されます。仲介機関の自立的で持続可能な事業体制のモデル構築を目指します。

URL　https://www.ncchd.go.jp/

再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業（再生医療産業化促進基盤整備）

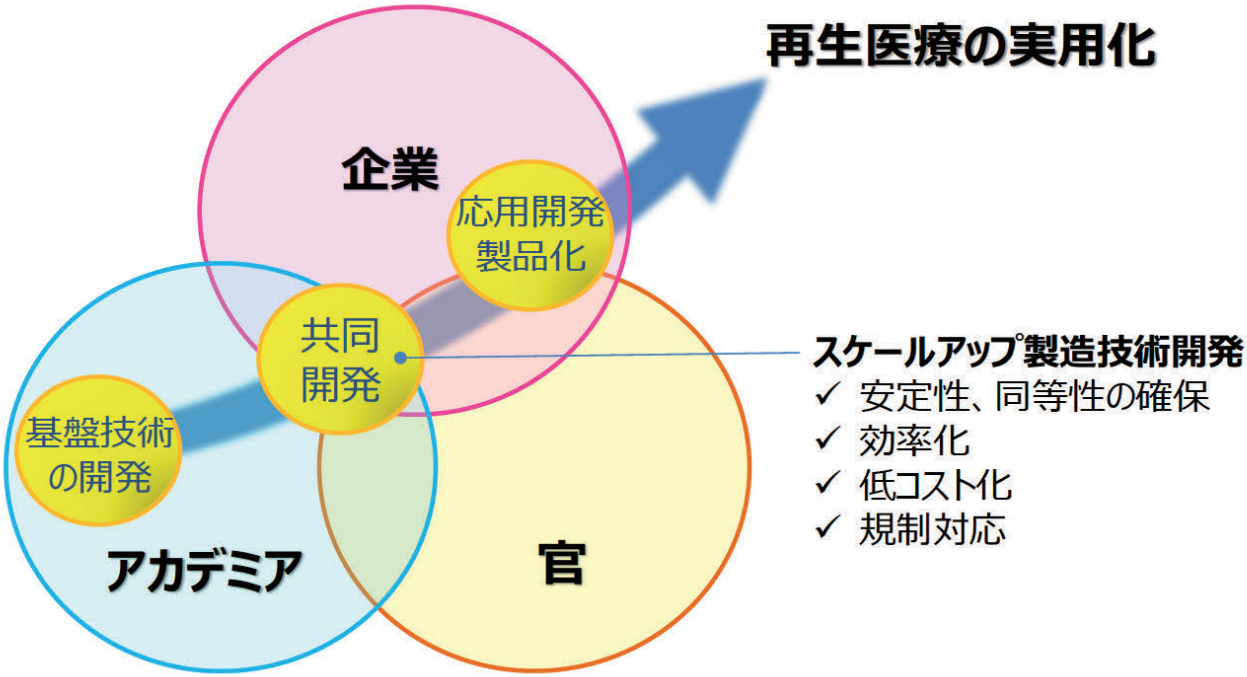
●本事業の目的および実施体制

近年、再生医療等製品の条件及び期限付承認制度や企業に細胞培養加工の委託が可能になる等、再生医療の産業化に向けた環境が整備されてきています。一方、再生医療等製品シーズを開発するアカデミア発ベンチャー等では、ラボスケールの製造工程をそのままスケールアップする場合も多く、再生医療等製品の品質は、原料や製造工程等の変更の影響を受けやすいため、開発時の小スケールの製造技術をそのまま実生産レベルにスケールアップすることは困難であるという技術的課題があります。

本事業の目的は、再生医療の産業化に資する再生医療等製品の実用化製造を目指し、製造の安定性や同等性の確保、機械化・自動化による製造の効率化、製造に関わる低コスト化等について十分に検討しながらスケールアップ製造技術を開発すると共に、製造方法の確立や品質管理、規制対応等の幅広い知見を持つ企業人材を産学官が連携して育成することで再生医療の産業化を促進することです。

本事業において開発された製造基盤技術は、種々の再生医療等製品の製造に応用され、かつ今後の再生医療分野を支える人材の開発に貢献することが期待されます。

PS：東京医科歯科大学 大学院発生発達病態学分野　森尾　友宏
PO：産業技術総合研究所 創薬基盤研究部門 幹細胞工学研究グループ　伊藤　弓弦



細胞製造性に基づくスケールアップ技術の研究開発と製造技能・技術の伝播を目指した人材育成システムの開発

紀ノ岡 正博　大阪大学　大学院工学研究科　教授

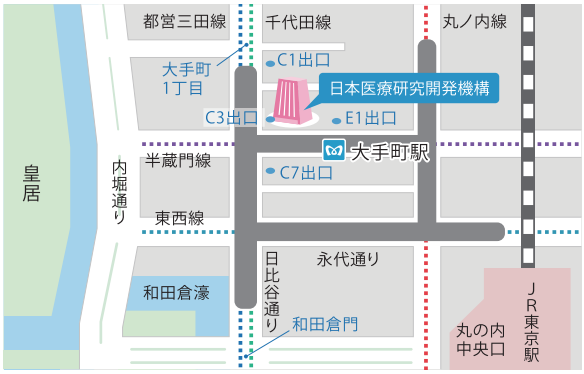
我々は，再生医療等製品などを製品とする細胞製造の重要な基本概念を「生物的見地と工学的見地を理解し橋渡された工程による細胞の製造に対する可能性（細胞製造性）」と定義し，工程の一貫性を加味した細胞製造プロセス（モノづくり）の構築を目指しています。並行して，再生医療に係る法令への適合を実現するための考え方を含む標準化活動（ルールづくり）ならびに再生医療技術産業の構築を横断的に理解し活用できる人材の育成活動（ヒトづくり）を行うことで，再生医療技術産業におけるパッケージ戦略を見据えた「コトづくり」を促進しています。

本事業では，細胞バンク化された同種iPS細胞を原料とした，特定の細胞（心筋細胞，網膜色素上皮細胞）の大量製造のため，細胞増幅培養技術，および簡便かつ再現性の高い分化誘導工程手順を構築します。また，大阪大学大学院工学研究科での細胞製造コトづくり拠点と連携することで，技術の社会実装に向けた考え方をまとめ，提言を行っていきます。

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

索　引

	研究者氏名	掲載ページ
あ	青井　貴之	30
	秋山　真志	70
	阿久津　英憲	72、100
	朝比奈　泉	63
	麻生　雅是	104
	新井　文明	30
	安藤　美樹	26
	家田　真樹	44
	石井　誠	31
	石田　誠一	82、100
	伊藤　亮	105
	井家　益和	105、110
	今村　哲也	35
	今吉　格	39
	岩田　隆紀	78
	植村　靖史	31
	内田　和久	84
	内田　浩一郎	79
	梅澤　明弘	81、110
	江口　晋	35
	江藤　浩之	65
	岡江　寛明	39
	岡田　潔	90
	岡野　栄之	12、52
	岡本　隆一	32
	岡部　一登	62
	奥村　康	24
	長船　健二	32
	小野　悠介	47
か	角田　健治	102
	加藤　英政	72
	金森　敏幸	93
	金子　周一	75
	金田　安史	63
	亀井　直輔	77
	河合　純	85
	河上　裕	67
	川真田　伸	85
	北畠　康司	55
	木戸　丈友	21
	紀ノ岡　正博	112
	木下　茂	27、79
	木村　啓志	95
	粂　昭苑	97
	栗田　昌和	44
	黒川　峰夫	27
	黒田　良祐	75
	神山　淳	21
	小島　博己	80
	小島　伸彦	97
	古関　明彦	15、80
	後藤　昌史	36
	後藤　慎平	47
	小林　俊寛	40
	小室　一成	55
さ	齊藤　博英	45
	齋藤　潤	52
	酒井　康行	93
	櫻井　英俊	36、53
	佐藤　薫	82
	佐藤　正人	28、61
	澤　芳樹	13、64
	澤本　和延	45
	清水　則夫	60
	清水　雄介	109
	白尾　智明	83
	新宅　治夫	65
	須賀　英隆	28、56
	菅原　亨	40
	杉本　直志	29
	鈴木　淳史	46
	清野　研一郎	24
	関　誠	103
	関矢　一郎	78
た	髙里　実	98
	高島　康弘	46
	髙橋　淳	14、76
	髙橋　政代	13、64、70
	髙橋　裕	56
	高山　和雄	98
	髙山　祐三	99
	宝田　剛志	41
	竹内　昌治	96
	武田　志津	106
	武部　貴則	37、41
	谷口　英樹	15
	妻木　範行	16、68
	寺村　岳士	73
	遠山　周吾	22
	戸口田　淳也	53
	飛田　護邦	81
	鳥澤　勇介	94
な	中島　康晴	62
	中島　欽一	33
	中谷　知右	83
	中西　真人	107
	長村　登紀子	74、109
	中村　雅也	71
	中村　幸夫	51
	中山　功一	69
	二階堂　愛	22
	西田　幸二	18、69
	西中村　隆一	57
	西野　光一郎	73
	野村　征太郎	42
は	坡下　真大	99
	橋本　せつ子	102
	林　洋平	42
	林　竜平	34
	平井　豊博	54
	廣瀬　伸一	57
	福田　篤	48
	福田　恵一	61、104
	藤田　知之	87
	渕本　康史	66
	寳金　清博	77
	星　和人	76
ま	升井　伸治	74
	増田　喬子	43
	松井　健	48
	松崎　典弥	96
	松永　民秀	94
	松本　太郎	66
	松山　晃文	18、84
	的場　聖明	71
	三浦　恭子	49
	湊谷　謙司	25
	宮川　繁	54
	宮島　篤	16
	六車　恵子	33
	武藤　香織	19
	森尾　友宏	68
や	八木　洋	29
	安波　洋一	25
	山口　照英	26、60
	山崎　聡	23
	山下　潤	34、58
	山中　伸弥	10、51
	山中　総一郎	49
	湯浅　慎介	23
	油井　史郎	43
	横尾　隆	86
	横川　隆司	95
	横手　幸太郎	58
	吉田　裕明	103
	吉田　善紀	86
わ	和田　昌憲	106
	渡辺　守	14、67



国立研究開発法人 日本医療研究開発機構

戦略推進部　再生医療研究課

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-7-1 読売新聞社ビル22F
Tel: 03-6870-2220　Fax: 03-6870-2243
E-mail: saisei@amed.go.jp
URL: http://www.amed.go.jp/

令和2年2月発行