

# 再生医療研究開発 2019

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



# 目 次

ご挨拶	1
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
<b>再生医療実現拠点ネットワークプログラム</b>	8
<b>中核拠点</b> iPS細胞研究中核拠点	10
<b>拠点A・B</b> 疾患・組織別実用化研究拠点(拠点A、拠点B)	12
<b>個別課題</b> 技術開発個別課題	17
<b>ハイウェイ</b> 再生医療の実現化ハイウェイ	27
<b>イノベーション</b> 幹細胞・再生医学イノベーション創出プログラム	30
<b>疾患特異的iPS</b> 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	43
<b>再生医療実用化研究事業</b>	52
<b>実用化事業</b> 再生医療実用化研究事業	53
<b>再生医療臨床研究促進基盤整備事業</b>	77
<b>基盤整備事業</b> 再生医療臨床研究促進基盤整備事業	78
<b>再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業</b>	79
<b>細胞製造・加工システム</b> 再生医療の産業化に向けた細胞製造・加工システムの開発	80
<b>評価手法</b> 再生医療等の産業化に向けた評価手法等の開発	82
<b>創薬支援基盤技術</b> 再生医療技術を応用した創薬支援基盤技術の開発	86
<b>シーズ開発加速支援</b> 再生医療シーズ開発加速支援	95
<b>安定供給モデル事業</b> 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	99

# 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）、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、角膜疾患、脊椎損傷、心不全、炎症性腸疾患などに対する再生医療があります。多くの患者さんに再生医療を届けるために、免疫拒絶反応が起こりにくい細胞の型（HLA型）をもつ健康なドナーから再生医療用iPS細胞を作り備蓄する計画も進んでいます。

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

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

平成31年1月

再生医療実現プロジェクト

プログラムディレクター（PD）

国立病院機構 名古屋医療センター 名誉院長

齋藤英彦

# 再生医療実現プロジェクト 事業概要

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

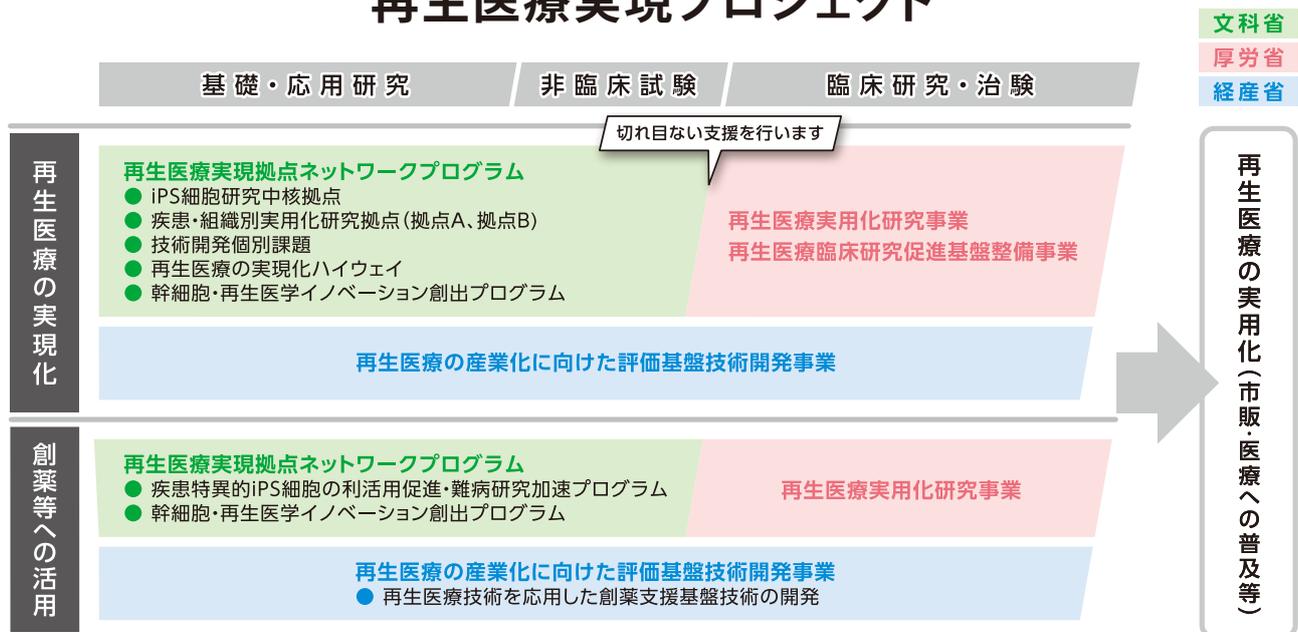
再生医療に対する期待は高く、国の「健康・医療戦略」(平成26年閣議決定)等において、重点化すべき研究分野として位置づけられています。

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

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

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

## 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

### iPS細胞研究中核拠点 / 疾患・組織別実用化研究拠点 (拠点A、拠点B)



PS 赤澤 智宏  
東京医科歯科大学  
大学院医歯学総合研究科  
教授 / 学長補佐



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  
東京医科歯科大学  
大学院医歯学総合研究科  
教授 / 学長補佐



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  
ロート製薬株式会社  
最高医学責任者 (CMO)

### 再生医療の実現化ハイウェイ



PS 高橋 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  
幹細胞分子医学分野 教授



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



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  
凍研究所 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 社長執行役員

### 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

### 再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業

#### 再生医療の産業化に向けた細胞製造・加工システムの開発



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

#### 再生医療等の産業化に向けた評価手法等の開発



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



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



PO 白戸 崇  
東北大学病院  
臨床研究推進センター  
情報政策部門長 / 特任准教授

#### 再生医療技術を活用した創業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  
研究所  
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 / 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  
PO 京都大学 iPS細胞研究所  
顧問 / 特定拠点教授  
創業技術開発室室長



PO 中西 淳  
武田薬品工業株式会社  
再生医療ユニット (T-CIRA)  
リサーチマネージャー



PO 白戸 崇  
東北大学病院  
臨床研究推進センター  
情報政策部門長 / 特任准教授

# 最新の研究成果

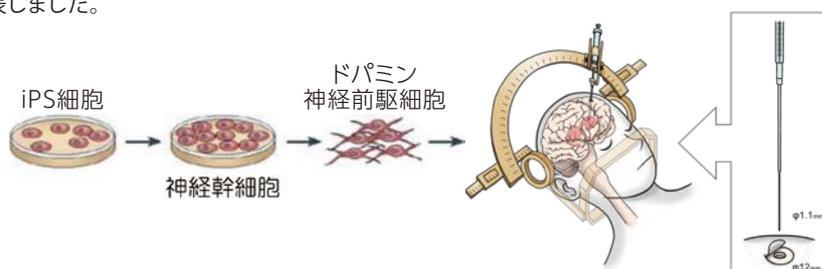
## 臨床研究・治験

### ●パーキンソン病に対するドパミン神経前駆細胞を用いた医師主導治験を開始 iPS細胞由来ドパミン神経前駆細胞の脳内移植による治験

パーキンソン病は、脳のドパミン神経細胞が減少することにより発症し、手足のこわばり、ふるえなどが生じる難病です。この治療として薬物治療や脳外科治療等が行われているものの、根本治療はまだありません。京都大学iPS細胞研究所の高橋淳教授と京都大学病院の高橋良輔教授らの研究グループは、パーキンソン病に対してiPS細胞から分化誘導したドパミン神経前駆細胞を用いて、脳内への細胞移植による再生医療について研究を進展させてきました。この度、医薬品医療機器総合機構(PMDA)により医師主導治験の計画届が承認されたので、近く治験を開始すると発表しました。

**発表日** 平成30年7月30日 AMED  
ホームページ「プレスリリース」

**研究支援** 再生医療実現拠点ネットワークプログラム、再生医療実用化研究事業、再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業

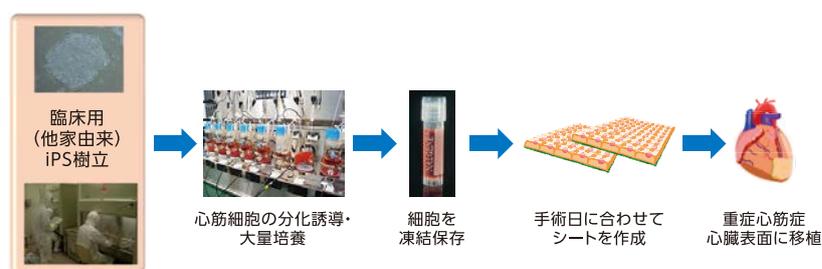


### ●心不全に対するiPS細胞から作製した心筋細胞による臨床研究を開始 iPS細胞由来心筋細胞を用いた重症心不全の再生医療

重症心不全は、末期における死亡率が高く重篤な疾患です。この治療では、心臓移植ないし人工心臓などの置換型医療が行われていますが、ドナー不足や機器の耐久性に問題があり、根本的な治療法は確立していません。大阪大学医学部の澤芳樹教授らの研究グループは、iPS細胞から分化誘導して作製した心筋細胞シートを用いて、重症心不全に対する再生医療の開発を進めてきました。この度、その安全性を検証するための臨床研究の計画について、厚労省の再生医療等評価部会により了承されたと発表しました。

**発表日** 平成30年5月28日 AMED  
ホームページ「成果情報」

**研究支援** 再生医療実現拠点ネットワークプログラム、再生医療実用化研究事業

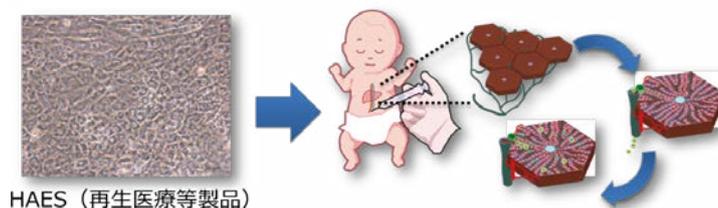


### ●先天性代謝異常症に対するヒト胚性幹(ES)細胞由来肝細胞の医師主導治験を開始 先天性尿素サイクル異常症に対する橋渡し治療を目指して

国立成育医療研究センターの梅澤明弘再生医療センター長らの研究グループは、先天性代謝異常症の赤ちゃんを対象に、ヒト胚性幹(ES)細胞由来の肝細胞を移植する医師主導治験の計画について、医薬品医療機器総合機構(PMDA)により承認されたと発表しました。この疾患では、生まれつき肝臓で有毒なアンモニアを分解できないため、重症高アンモニア血症を発症し、神経障害を伴い死亡率も高いことから、生体肝移植が根本治療とされています。しかし、新生児や低体重児では手術が難しいため、それが可能になるまでの橋渡し手段が必要です。この治験は橋渡し治療を開発するための研究で、主として安全性を調べることを目的として実施します。

**発表日** 平成30年5月1日 新聞報道

**研究支援** 再生医療実用化研究事業



## 基礎研究・応用研究

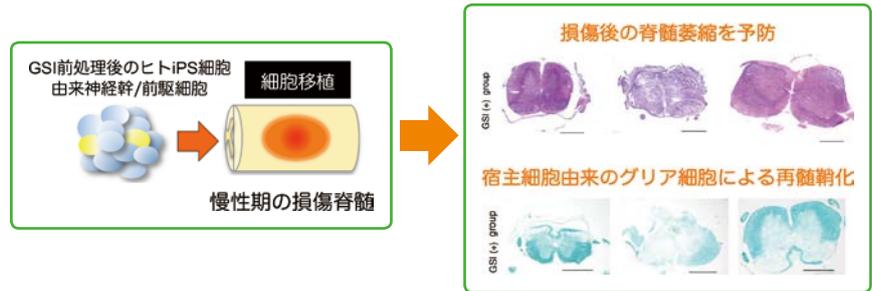
### ●治療が困難とされてきた慢性期脊髄損傷治療に新たな光

#### 細胞移植単独で脊髄損傷モデル動物の運動機能が回復

慶應義塾大学医学部の岡野栄之教授と中村雅也教授らの研究グループは、脊髄損傷の再生医療について研究を行っています。これまでの研究では、慢性期脊髄損傷のモデルマウスの損傷部位に細胞移植だけを行った場合、十分な治療効果が得られませんでした。今回、Notchシグナル（遺伝子調節の仕組みのひとつ）阻害剤GSIで前処理したヒトiPS細胞から樹立した神経幹／前駆細胞を用いることにより、損傷部位への細胞移植だけで、運動機能を回復・維持させることに成功しました。この結果は、受傷後に長時間が経過した慢性期脊髄損傷においても、神経幹／前駆細胞の移植によって運動機能を改善できる可能性を示すものです。

**発表日** 平成30年11月29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



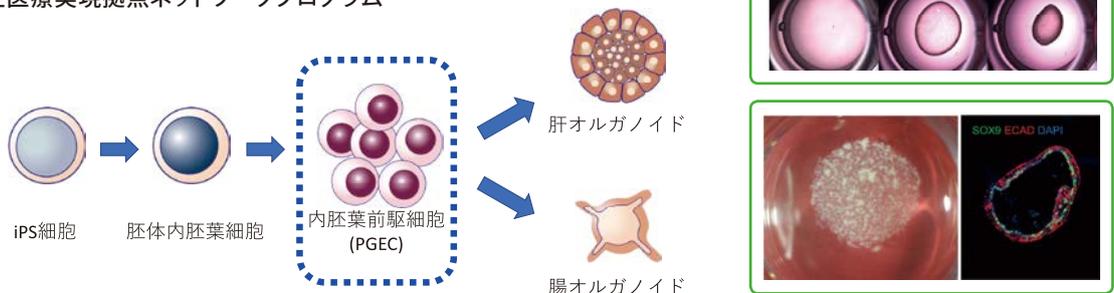
### ●ヒト内胚葉前駆細胞の新たな誘導・増幅方法を発見

#### 肝臓や腸オルガノイドの大量創出に道

iPS細胞から分化誘導した肝臓や腸の細胞を利用して、それらの臓器不全に対する再生医療の研究が進んでいます。横浜市立大学医学部の谷口英樹教授および武部貴則教授らの研究グループは、いくつかの化合物や成長因子を組み合わせることにより、iPS細胞から肝細胞や腸細胞の前段階の細胞である内胚葉前駆細胞 (Posterior Gut Endoderm Cells: PGECS) を効率良く作ることに成功しました。PGECSは凍結保存が可能で、増幅できることから、これを使うと肝臓や腸のオルガノイド (人工的な組織構造体) を容易に作るすることができます。

**発表日** 平成30年2月9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



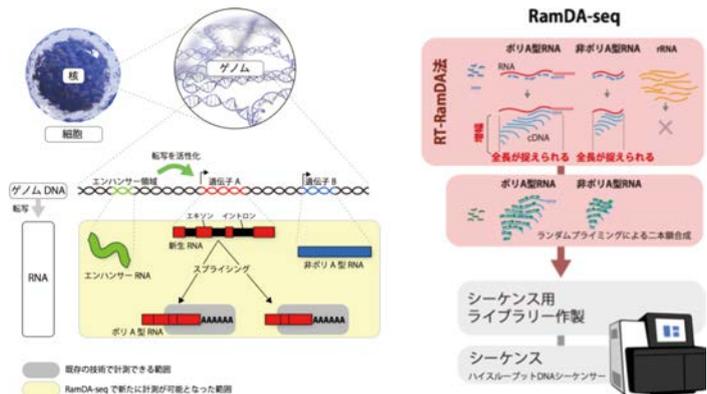
### ●1細胞から多種多様なRNAのふるまいを計測

#### 1細胞完全長トータルRNAシーケンス法の開発に成功

個体を構成する細胞は、同一ゲノムを持つのに多様な形態と機能を示します。この多様性は、各細胞における遺伝子の発現状態、つまり転写されるRNAの種類や量の違いに基づくと考えられており、RNAの解析は重要です。理化学研究所生命機能科学研究センターの二階堂愛ユニットリーダーらの研究グループは、単一細胞に含まれるRNAの全長配列を調べる新たな方法として、「1細胞完全長トータルRNAシーケンス法 (RamDA-seq法)」の開発に成功しました。この技術は、再生医療研究における移植細胞の特性解析にも活用されると考えられます。

**発表日** 平成30年2月12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



## 基盤技術開発

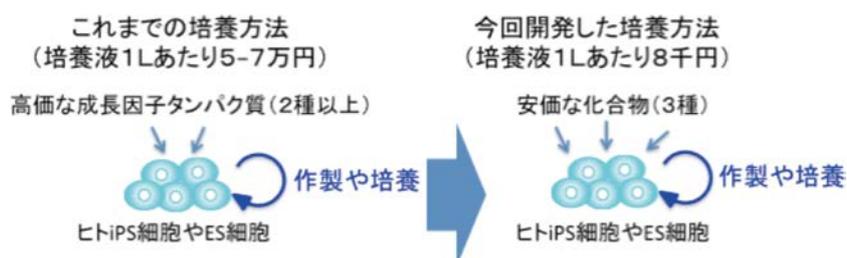
### ●低価格のiPS細胞／ES細胞の培養方法の開発に成功

#### 低分子化合物を用いた合成培地を開発

iPS細胞やES細胞などの多能性幹細胞の培養では、成長因子という特殊なタンパク質を溶かし込んだ培養液(培地)が必要なため、そのコストが高いことが再生医療の研究や実用化におけるネックのひとつとなっています。京都大学高等研究院物質-細胞統合システム拠点(iCeMS)の長谷川光一講師らの研究グループは、必須とされる2種類の成長因子に注目し、その代わりとなる低分子化合物を発見し、これを用いた新しい培地の開発に成功しました。この技術により培地の低コスト化が可能になると期待されます。

**発表日** 平成30年3月6日 英国の科学雑誌『Nature Biomedical Engineering』に掲載

**研究支援** 再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業



### ●再生医療向け培養液の発売

#### ヒトiPS細胞用培養液「ReproMed™ iPSC Medium」を発売

株式会社リプロセルは、iPS細胞の培養に用いる新たな培養液の開発に成功し、2018年4月に発売すると発表しました。培養液には、高い安全性と品質が求められます。本培養液の成分は生物由来原料基準をクリアしており、フィーダー(iPS細胞の培養・維持を支持する働きをする細胞)を用いない拡大培養および分化誘導にも使えることが確認されています。

**発表日** 平成30年3月19日 株式会社リプロセルのプレスリリース

**研究支援** 再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業

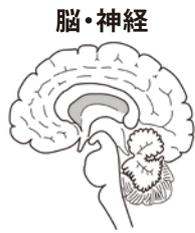


# 適応部位からみた臨床研究・治験の状況

平成31年1月現在、再生医療実用化研究事業のもとで実施中の臨床研究課題ならびに治験課題

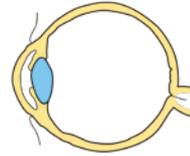
## 脳・神経

**脳梗塞**  
北海道大学 實金 清博 教授  
**亜急性性脊髄損傷**  
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 高橋 淳 教授



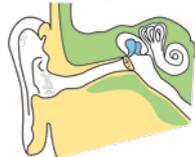
## 眼

**加齢黄斑変性**  
理化学研究所 高橋 政代 プロジェクトリーダー  
**水疱性角膜症**  
京都府立医科大学 木下 茂 教授  
**角膜上皮幹細胞疲弊症**  
**水疱性角膜症**  
大阪大学 西田 幸二 教授  
**水疱性角膜症**  
慶應義塾大学 榛村 重人 准教授



## 耳

**中耳鼓膜再生**  
東京慈恵会医科大学  
小島 博己 教授



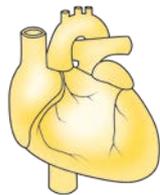
## 口腔

**口唇口蓋裂(唇裂鼻変形)**  
東京大学 星 和人 教授  
**難治性唾液腺萎縮症**  
長崎大学 朝比奈 泉 教授  
**歯周炎**  
大阪大学 村上 伸也 教授  
**歯周炎**  
東京医科歯科大学 岩田 隆紀 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 土屋 周平 助教



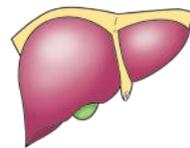
## 心臓

**虚血性心疾患、拡張型心筋症、重症心不全**  
大阪大学 澤 芳樹 教授  
**小児拡張型心筋症**  
岡山大学 王 英正 教授  
**重症心不全**  
慶應義塾大学 福田 恵一 教授



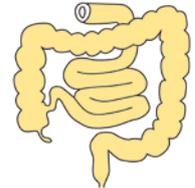
## 肝臓

**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  
**C型肝炎由来肝硬変**  
久留米大学 鳥村 拓司 教授  
**肝硬変**  
金沢大学 金子 周一 教授



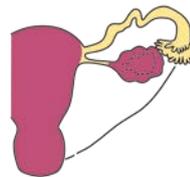
## 消化管

**先天性食道閉鎖症**  
国際医療福祉大学  
淵本 康史 主任教授  
**クローン病**  
北海道大学 大西 俊介 准教授  
**潰瘍性大腸炎**  
東京医科歯科大学 渡辺 守 教授



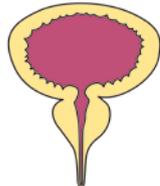
## 卵巣・子宮

**卵巣癌**  
大阪大学 金田 安史 教授  
**子宮頸癌**  
慶應義塾大学 河上 裕 教授



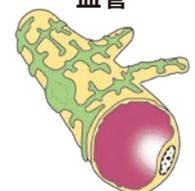
## 尿道

**腹圧性尿失禁**  
名古屋大学 後藤 百万 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



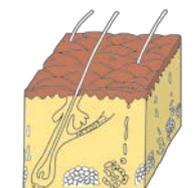
## 関節・骨

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



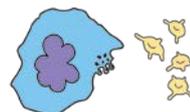
## 皮膚

**表皮水疱症**  
大阪大学 玉井 克人 教授  
**重症急性移植片対宿主病**  
東京大学 長村 登紀子 准教授



## 血小板

**再生不良性貧血**  
京都大学 江藤 浩之 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10年、これからの10年に向けて～

2006

iPS

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12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。

2007

2009年、山中教授のiPS細胞再生医療応用プロジェクトが開始され、iPS細胞を用いた再生医療の臨床応用に向けて、大規模な研究が開始されました。さらに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、様々な研究者および関係機関によるオールジャパン体制で戦略的に研究開発を推進しています。その後、2013年には、「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



これまでの事業の成果として、理化学研究所多細胞システム形成研究センターの高橋政代プロジェクトリーダーらによる他人のiPS細胞から作製した網膜細胞の渗出型(しんしゅつがた)加齢黄斑変性患者への移植手術(2017年3月)、京都大学の高橋淳教授らによる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(2018年11月)があります。iPS細胞を用いた再生医療の実用化に向けて、大きな一歩が踏み出されました。その他、血小板、角膜、心不全、および脊髄損傷等のFirst in Human試験も目前となってきています。また、体性幹細胞を用いた再生医療研究の成果として、角膜疾患、膝半月板損傷、肝硬変および軟骨欠損の再生医療について、2015年までに臨床研究の段階に到達しました。

2013

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2016年に開始し、若手研究者に対する研究支援の充実を図っています。



2016



患者の体細胞から樹立したiPS細胞(疾患特異的iPS細胞)は、患者の遺伝情報を保持した細胞であることから、発症機序の解明、薬剤感受性の評価および治療薬スクリーニングの画期的なツールとして、新たな治療薬の創出に大きく役立つ可能性があります。2017年に疾患特異的iPS細胞を用いた研究開発等を加速させるため、「疾患特異的iPS細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム」が開始されました。

2017

2018

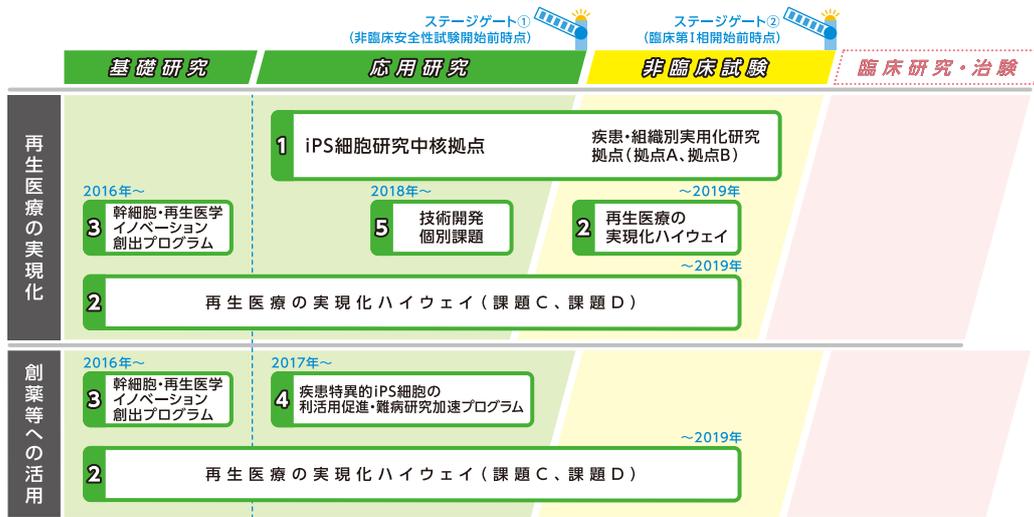
iPS細胞について、作製した細胞株ごとに性質が異なること、他家細胞移植による拒絶反応に関する免疫学的見地からの検討が重要になってきたことを踏まえ、2018年、「技術開発個別課題」の基盤技術として、「細胞特性」、「移植免疫」の領域で研究が開始されました。「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」下での臨床研究、または多能性幹細胞(iPS/ES細胞)、体性幹細胞等を用いた医師主導治験の実施に向けて非臨床POCを確立することを目的とした「トランスレーショナル・リサーチ」、臨床研究/治験の実施により明らかになった有効性または安全性に関する新たな研究課題について、次世代の臨床研究/治験、製造販売承認に向けて課題を解決することを目的とする「リバーズ・トランスレーショナル・リサーチ」においても研究が開始されました。

# 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は、日本発のiPS細胞技術を世界に先駆けて臨床応用に繋げるため、安全性・標準化に関する研究、再生医療用iPS細胞ストックの構築、疾患・組織別に再生医療の実現を目指す研究体制を構築し、オールジャパン体制で研究開発を推進します。

## 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



### ① iPS細胞研究中核拠点／疾患・組織別実用化研究拠点(拠点A、拠点B)

iPS細胞の臨床応用を見据えた標準化、安全性の確保を行い、再生医療用iPS細胞ストックの構築を目指して長期的に研究を行います。そして、iPS細胞研究中核拠点で作製される再生医療用iPS細胞を用いて、臨床研究・治験を実施するために必要な研究開発を行います。

### ② 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、再生医療研究を連続的に支援します。

### ③ 幹細胞・再生医学イノベーション創出プログラム

これまで治療法がなかった難治性疾患に対して、中長期的な観点から、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的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のため、若手研究者に対する支援も行います。

### ④ 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および病態の解明、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・企業のiPS細胞が利活用できる環境を整備します。

### ⑤ 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します。

再生医療研究において、研究開発支援の成果を一層高めるとともに、研究費の効果的な配分・使用に資することを目的として、適切な時点(ステージゲート)までに達成しておくべき必要最低限の要求事項を整理したチェック項目を作成しました。

有望なシーズが見つかった際には、まずステージゲート①のチェック項目を確認することで、臨床に移行するために必要な準備項目がわかるようになっていきます。また、実際に臨床研究・治験フェーズに入ろうとする研究については、ステージゲート②のチェック項目を確認することで、臨床に移行する準備が整っているかを確認できるようになっています。



## 再生医療用iPS細胞ストック開発拠点

京都大学 iPS細胞研究所  
所長/教授 山中 伸弥

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、患者さんで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、iPS細胞研究所(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。

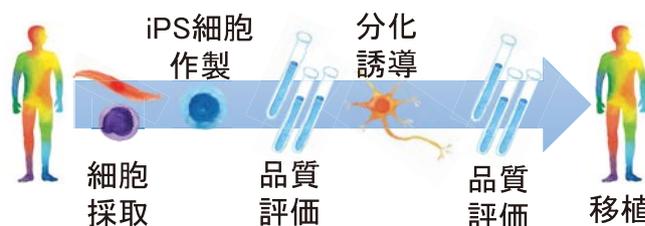
### ①基礎的研究

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

### ● 患者さん自身の細胞を使う再生医療



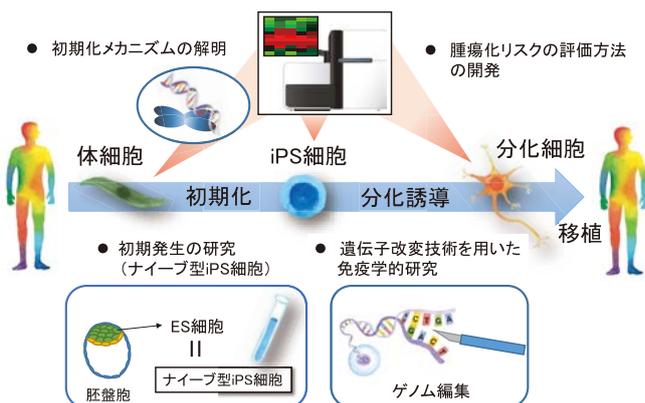
たくさんのお金と時間が必要

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



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(フィット; 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。

## ● 製造施設(FiT; Facility for iPS Cell Therapy)

1期棟 FiT

3期棟 FiT (FIT2)

- 2010年2月竣工
  - 2011年 月、再生医療等安全性確保法に基づく細胞の製造施設としての許可取得
- 2017年 月竣工
  - 2017年1月、再生医療等安全性確保法に基づく細胞の製造施設としての許可取得

## 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。

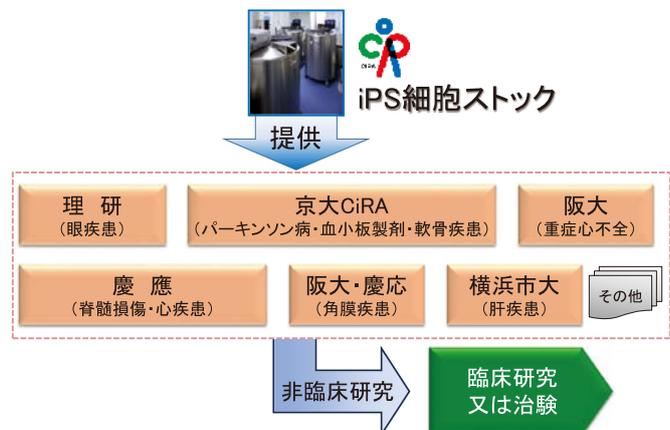
## ④ 分化機関との情報共有

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、分化機関での再生医療実現化に貢献します。

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步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年度末までに日本人の約40%をカバーするiPS細胞ストックを製造する予定です。その後も引き続き、日本人の大半をカバーできる再生医療用iPS細胞ストックの構築を計画しています。

## ● ストック提供から臨床研究・治験へ

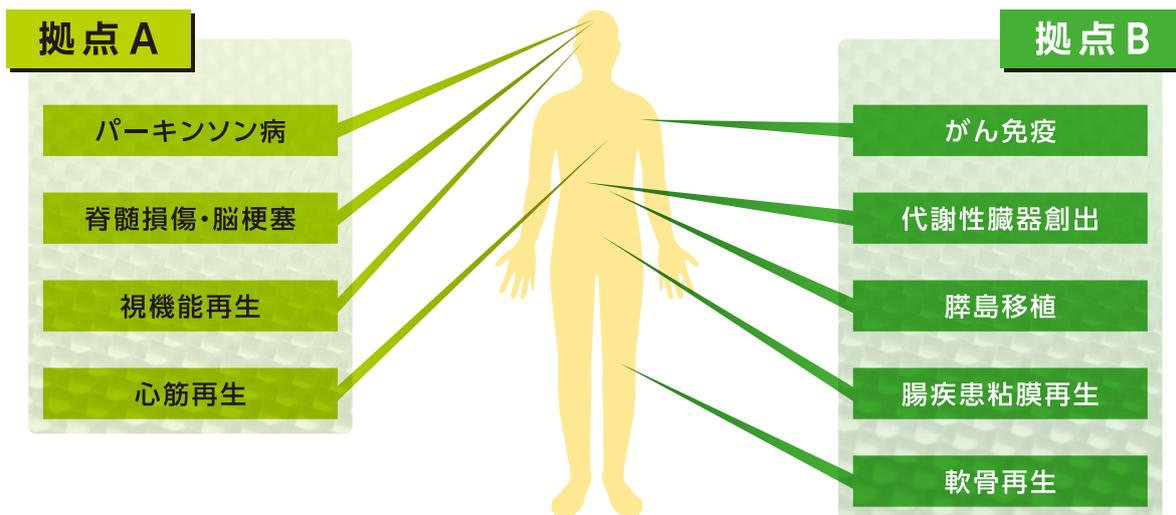


<http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/research/stock.html>

## 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。



### 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

慶應義塾大学 医学部  
教授／大学院医学研究科委員長 **岡野 栄之**

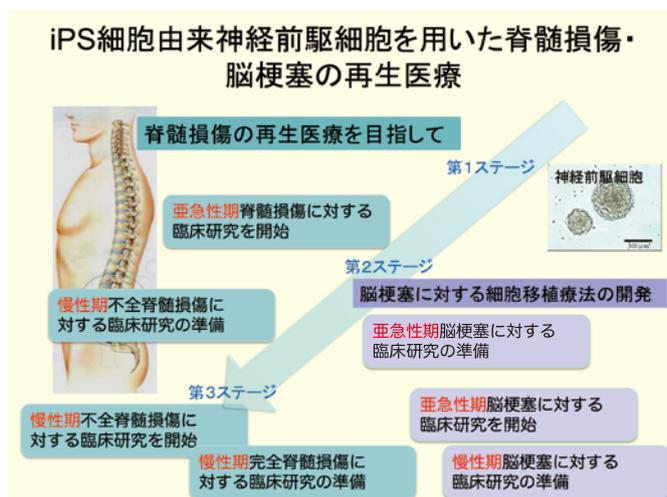
中枢神経である脳と脊髄は、一度障害を受けると再生しないと言われてきました。事実、医療が進歩した現在でも、障害された脳や脊髄そのものを治療する方法ははまだ確立されていません。そこで、iPS細胞から誘導した神経前駆細胞を用いた脊髄と脳の再生医療を実現するために、基礎研究が行われてきました。本プログラムにおいては、次のように研究を進めていきます。

**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の臨床研究を目指します。さらに、慢性期脳梗塞患者さんへの臨床研究を目指します。

<http://www.okano-lab.com>

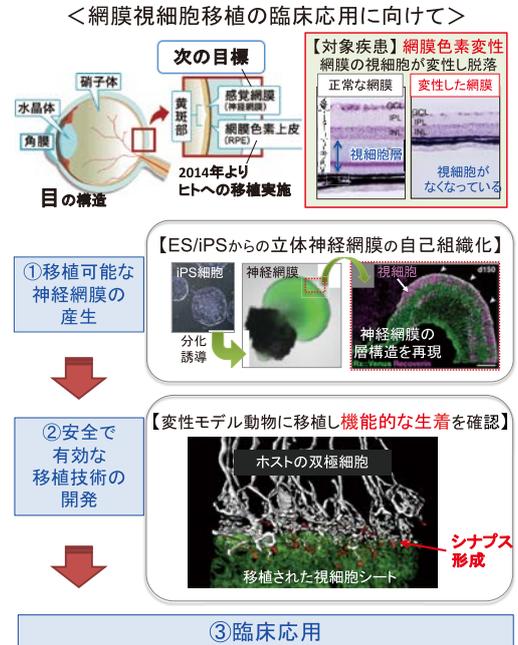




## 視機能再生のための複合組織形成技術開発および臨床応用推進拠点

理化学研究所 生命機能科学研究センター 網膜再生医療研究開発プロジェクト  
プロジェクトリーダー **高橋 政代**

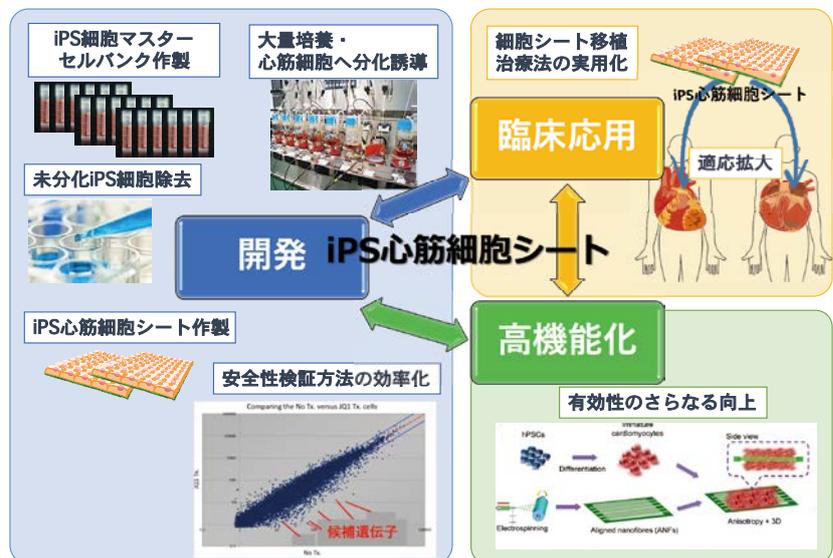
網膜は光を受けて信号を脳に伝える神経網膜とその機能維持や生存に必須の色素上皮からなりますが、それらのいずれの機能が低下しても重篤な視力障害が起こります。神経網膜の視細胞が変性する病気の典型が網膜色素変性ですが、視細胞は再生能力がほとんどなく、これまで治療方法はありませんでした。本拠点が独自に開発したヒト多能性幹細胞 (ES細胞、iPS細胞) からの自己組織化技術により、立体網膜を作製し、視細胞を大量に産生することが可能になりました。この成果を元に、視細胞を主成分とする「網膜シート」を用いた移植治療法の確立を目指します。理化学研究所と神戸市立医療センター中央市民病院、神戸アイセンター病院、先端医療センター病院は、これまでにヒトiPS細胞由来の網膜色素上皮 (RPE) 移植による加齢黄斑変性治療のための臨床研究を世界に先駆けて実施しています。こうした経験やノウハウを最大限に活用して、視機能再生にかかわる移植治療を加速して参ります。

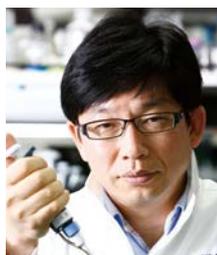


## iPS細胞を用いた心筋再生治療創生拠点

大阪大学 大学院医学系研究科  
教授 **澤 芳樹**

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て、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できたことから、2018年5月に虚血性心筋症に対する臨床研究が厚生労働省評価部会にて承認され、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。

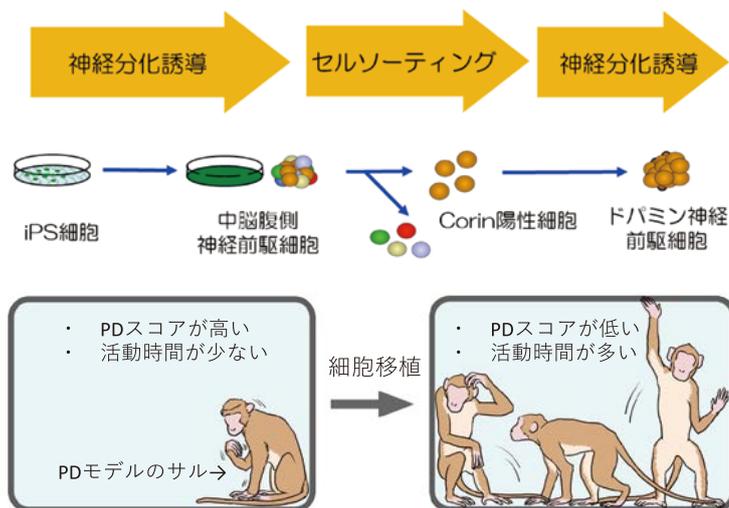




## パーキンソン病、脳血管障害に対するiPS細胞由来神経細胞移植による機能再生治療法の開発

京都大学 iPS細胞研究所  
教授 高橋 淳

パーキンソン病や脳血管障害は要介護原因の上位を占める神経疾患であり、治療法の開発が急務となっています。本拠点は、これらの疾患を対象に、iPS細胞を用いた細胞移植治療の実現化を目指します。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(右図)。続いて、その結果に基づき、臨床用iPS細胞から臨床基準のドパミン神経細胞を作製してその安全性と有効性を確認し、パーキンソン病患者に対する細胞移植臨床試験(治験)の実施に繋がりました。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、研究を進めていきます。



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

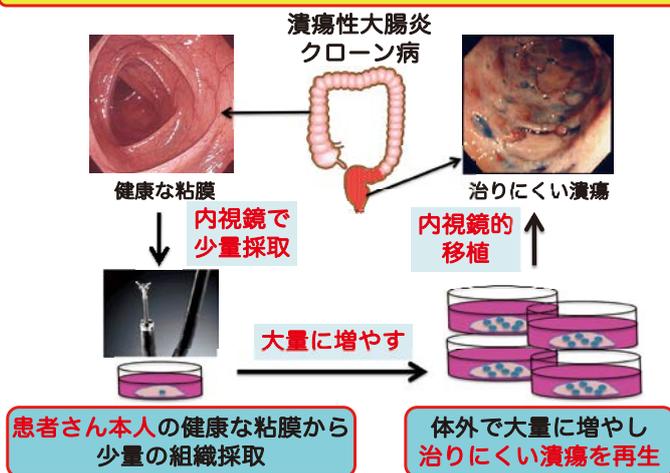


## 培養腸上皮幹細胞を用いた炎症性腸疾患に対する粘膜再生治療の開発拠点

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

本拠点では、腸管の難病である炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎・クローン病)に対し、腸上皮幹細胞の培養・移植技術を用いた治療法の開発を行っています。私達はこれまでに①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、速やかな普及を図るための更なる研究開発を行います。

### 私たちの体に本来備わっている幹細胞を利用する再生医療



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

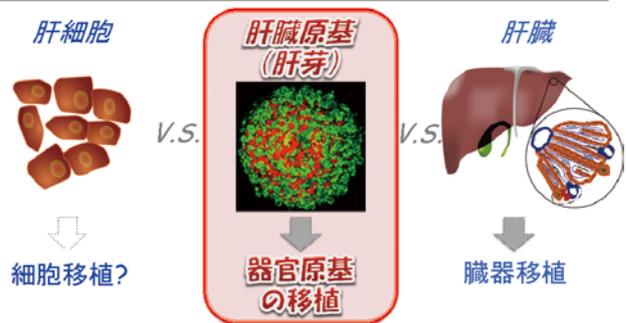


## iPS細胞を用いた代謝性臓器の創出技術開発拠点

横浜市立大学 大学院医学研究科  
教授 谷口 英樹

肝不全は致命的な病態で、肝臓移植のみが唯一の救命手段です。しかしながら、世界的にドナー臓器の不足が問題となっており、iPS細胞から治療用ヒト臓器を人為的に創出するための技術開発が喫緊の課題となっています。私たちはこれまでに、臓器の原基（臓器の芽）が胎内で形成される過程を模倣する新規の細胞培養操作技術を開発しました。この特殊な培養方法により、試験管内においてヒトiPS細胞から立体的な肝臓の原基（肝臓の芽、肝芽）が自律的に誘導できること、さらにこのヒト肝臓の原基を生体内へ移植するとヒト血管網を持つ機能的な肝臓へと成長し、最終的に治療効果が発揮されることを明らかにしました。本研究では、前臨床研究のためのヒトiPS細胞由来肝芽を大量に、かつ、低コストで、創出可能な製造工程を産学連携体制で構築することを目標とします。さらに、動物を対象としてiPS肝芽の最適な移植操作技術を検討するとともに、肝疾患治療における安全性および有効性の評価を実施します。最終的に、製造されたヒトiPS肝芽を用いた再生医療の早期実現化を目指します。

### iPS細胞由来肝芽を用いた新しい治療概念を臨床研究により実証する



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

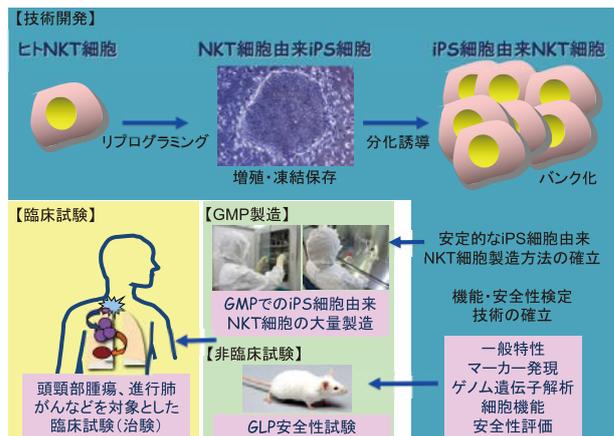
<http://www-user.yokohama-cu.ac.jp/~saisei/>



## NKT細胞再生によるがん免疫治療技術開発拠点

理化学研究所 生命医科学研究センター  
チームリーダー 古関 明彦

ナチュラルキラーT細胞（NKT細胞）は強い抗腫瘍活性を持つT細胞の一種です。このNKT細胞の働きを強めるがん免疫治療法は他の治療法と比べても有効であり、既に千葉大学病院で先進医療Bとして承認されています。しかし、がんの進行に伴うNKT細胞の減少や機能不全により、この治療を受けることのできる患者さんの数は、希望者の約3割しかいません。そのため、NKT細胞を補充する技術の開発が、この治療法をより多くの患者さんに届けるために重要になります。そこで私たちは、iPS細胞技術によりNKT細胞を再生し、治療に必要な細胞をいつでも必要なだけ作り出せる技術を開発しています。これまでに、NKT細胞からiPS細胞を作製し、そこから再度機能的なNKT細胞を大量に作り出す方法を開発しました。また、モデル動物を用いた有効性の検証や、NKT細胞の安全性を確認するための非臨床試験を実施し、有効性や安全性も確認しました。現在は、治験に用いるNKT細胞の原料となるiPS細胞株を新たに作製しています。自己のNKT細胞を活性化させるがん治療は、進行性肺がん（平均生存期間を13ヶ月延長）と上顎がん（73%で顕著な腫瘍縮小）で有効性が示されているため、これらのがんを対象とした治験を早期に開始する準備を進めています。





## iPS細胞由来軟骨細胞を用いた 軟骨疾患再生治療法の開発拠点

京都大学 iPS細胞研究所  
教授 **妻木 範行**

本拠点は、iPS細胞から軟骨を製造し、軟骨疾患患者にiPS細胞由来軟骨を移植して治療する再生医療の実現を目指して開発を進めています。損傷した軟骨は治癒能力に乏しく、軟骨移植による再生治療の開発が望まれています。我々はiPS細胞が持つ多能性と無限に増えるという性質を活用し、iPS細胞から良質な軟骨を大量に製造する技術の開発に成功しました。現在、治療用の軟骨を製造するための品質管理体制を構築するとともに、実験動物に移植し、腫瘍を形成しないこと(安全性)、関節内で軟骨として機能すること(治療効果)等の確認を行っています。これらの確認を終えた後に、関節軟骨損傷患者への移植(臨床研究)を始める計画です。その後、より重症の関節軟骨損傷や小耳症の臨床研究へと進み、iPS細胞由来軟骨移植による軟骨再生治療の実用化を目指します。

### ヒトiPS細胞由来軟骨(particle)の開発



上図  
iPS細胞由来軟骨は、直径数ミリの白色を呈する。



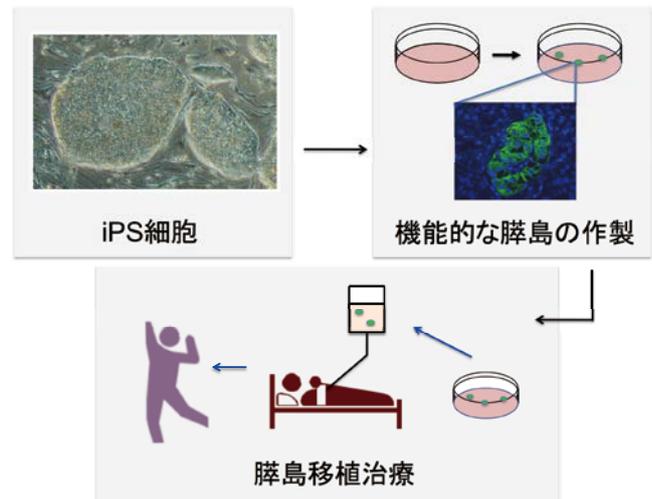
右図  
軟骨の細胞外マトリックスを特異的にオレンジ色に染めるサフランO染色により、iPS細胞由来軟骨が正常関節軟骨と同様に、豊富な軟骨マトリックスに囲まれていることを確認した。



## iPS細胞を基盤とする次世代型膵島移植療法の開発拠点

東京大学 定量生命科学研究所  
教授 **宮島 篤**

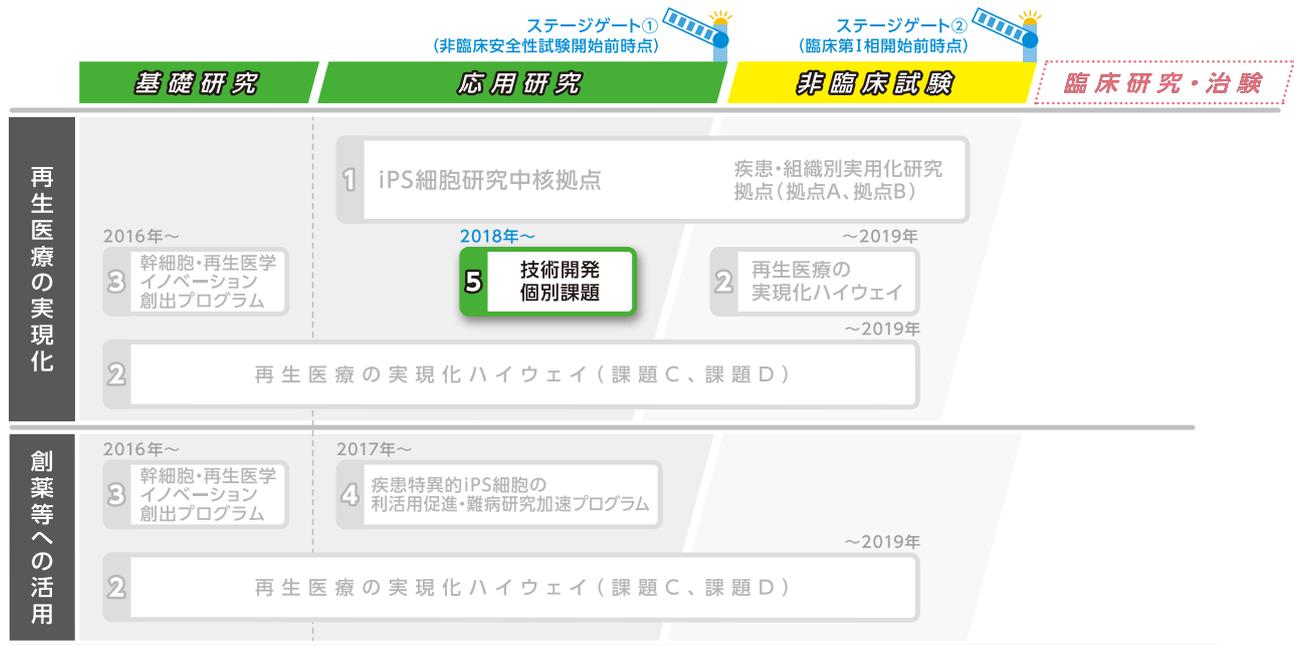
膵臓の中にある膵島は、インスリンを作る組織として血糖値をコントロールする役割を担っています。インスリン依存性の糖尿病では、根治を目指した治療法として膵島移植が行われていますが、ドナー不足や移植後に必要な免疫抑制剤による重い副作用、高額な医療費などの大きな課題をかかえています。そこで私たちは、iPS細胞から作った膵島を利用して重症インスリン依存性糖尿病を治療する方法を研究しています。まず、iPS細胞から効率よく膵島を作るシステム、次に、臨床応用に必要な大量の膵島の調製、そして、人工の細胞隔離膜で膵島を包むことにより免疫抑制剤を必要としない移植法、と段階的に開発を進めています。既に、ヒトのiPS細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



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

## 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、

これら3テーマについて重点的に研究開発を行い、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

東京大学 定量生命科学研究所  
特任助教 **木戸 丈友**

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。

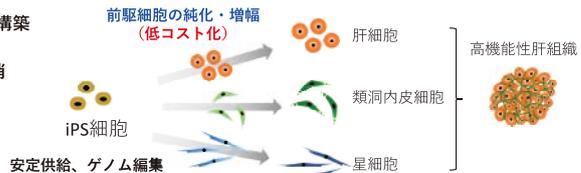
### 研究概要

-新規細胞移植療法開発における課題と解決策-

#### 課題1：高額な治療費、ドナー不足

iPS細胞由来肝組織の構築

- ▶ ドナー不足解消
- ▶ 低コスト化



#### 課題2：免疫抑制による副作用、移植細胞のがん化

細胞を細胞隔離膜で覆って移植する。  
免疫隔離機能併せ持つ。

- ▶ 他家移植が可能（免疫抑制必要なし）
- ▶ がん化の問題を解決（移植細胞を隔離）

高機能性肝細胞/肝組織ファイバー



**iPS細胞由来肝組織ファイバーを使用した細胞療法の確立**



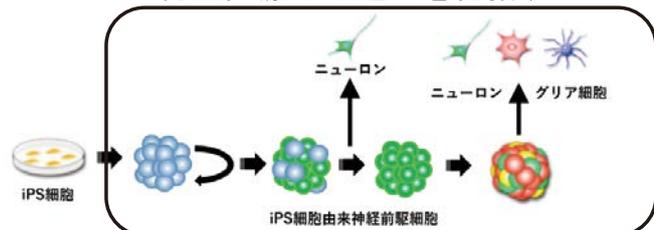
## iPS細胞由来神経前駆細胞を『高品質化』する手法の開発

慶應義塾大学 医学部 生理学教室  
准教授 **神山 淳**

iPS細胞を用いた再生医療実現に向けて期待が高まりつつあります。そして脊髄損傷や脳梗塞などの中枢神経系障害や損傷に対してはiPS細胞由来の神経前駆細胞を用いた研究が進んでいます。しかし、中枢神経系に対するiPS細胞を用いた再生医療の実現に向けては「腫瘍化」リスクが低く、治療効果の高い神経前駆細胞を細胞製剤として調製する必要があります。

本研究プロジェクトでは、iPS細胞由来神経前駆細胞の品質を制御するメカニズムを明らかにすることを目指しています。そのために、神経前駆細胞の品質と相関する因子の同定を目指します。また、高品質な神経前駆細胞を標識可能な細胞表面マーカーの同定を達成いたします。さらに、高品質で治療効果の高い細胞製剤を大量作成するための手法を開発し、中枢神経系の再生医療実現の加速化や再生医療の一般化に向けた取り組みを実施いたします。

### iPS細胞由来神経前駆細胞の「高品質化」による再生医療の加速化を目指す



- ① iPS細胞由来神経前駆細胞の品質を決めるメカニズムの解明
- ② 高品質なiPS細胞由来神経前駆細胞の選別法の開発

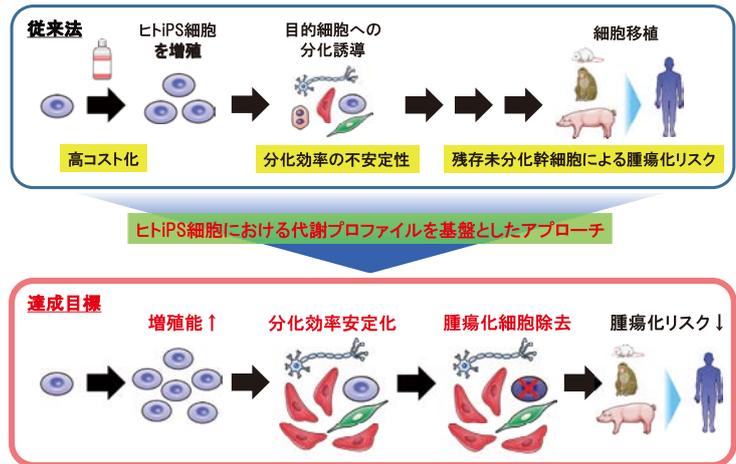
<http://www.okano-lab.com/>



## 多能性幹細胞の代謝機構に基づく機能制御とその応用

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 遠山 周吾

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、再生医療や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するためには多くの課題を克服する必要があります。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。本課題では、ヒトiPS細胞における細胞内代謝機構を基盤として、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。代謝制御によるアプローチは、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。



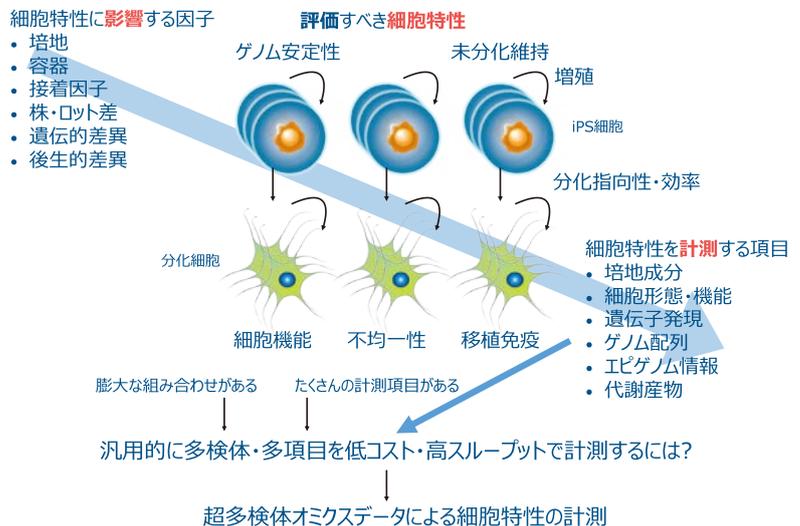
<http://www.cpnet.med.keio.ac.jp/research/basic/ips/>



## 超多検体オミクスによる細胞特性の計測

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ユニット  
ユニットリーダー 二階堂 愛

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。



<https://bit.riken.jp/>

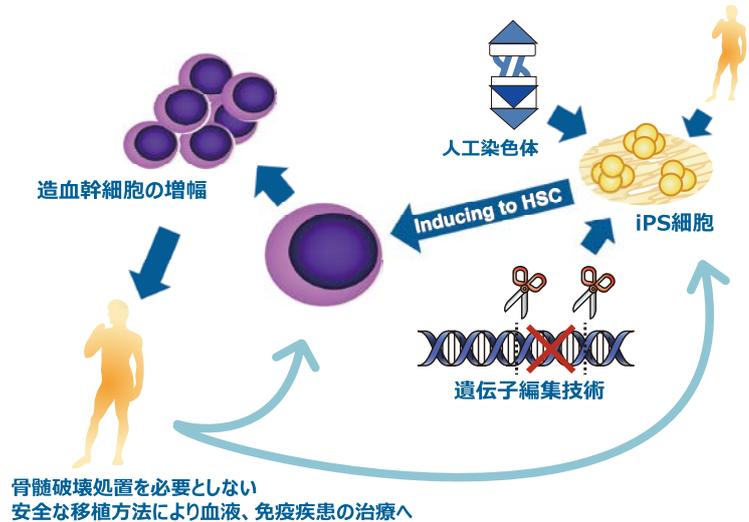


## 生体外におけるヒトiPS細胞由来造血幹細胞 増幅技術開発

東京大学 医科学研究所  
特任准教授 **山崎 聡**

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るが、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も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認することを目指します。

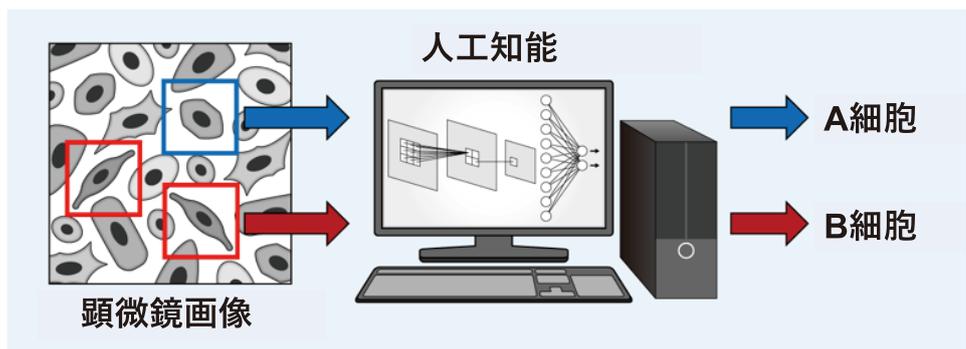
<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/saisei/>



## 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

慶應義塾大学 医学部  
専任講師 **湯浅 慎介**

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。しかし、一般的にどのような分化誘導方法を用いても、どのような細胞種であっても、得られる細胞種は分化した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、顕微鏡で画像を観察しても人間が細胞種を判定することは難しく、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、この方法の幹細胞研究への応用を進めていきます。





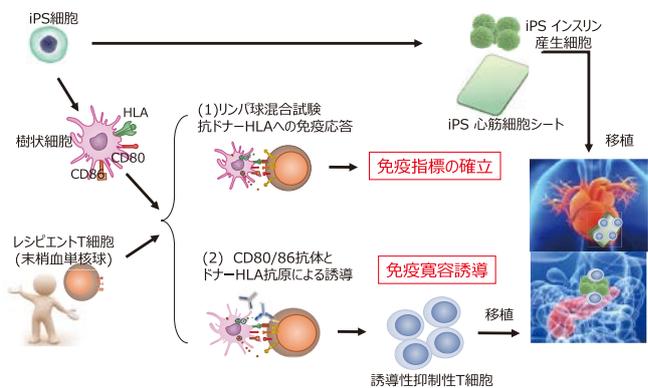
## iPS再生組織・細胞移植における拒絶反応の免疫指標の確立と、誘導性抑制性T細胞を用いた再生組織の長期生着・免疫寛容の誘導

順天堂大学 アトピー疾患研究センター  
センター長 **奥村 康**

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細胞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、発癌や細菌ウイ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)状態に誘導する。

### 免疫指標の確立と免疫寛容誘導



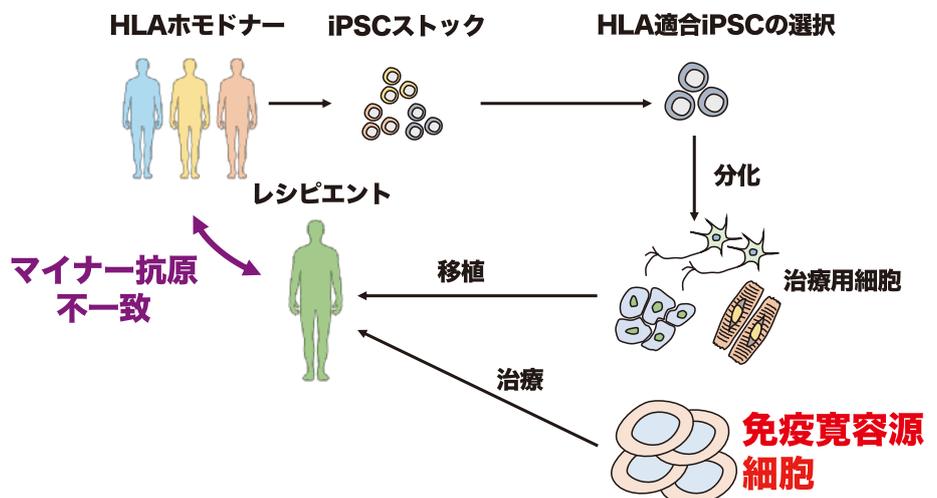
個別課題



## 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

北海道大学 遺伝子病制御研究所  
教授 **清野 研一郎**

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、抗原の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の投与は必須ですが、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(免疫寛容源細胞)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。



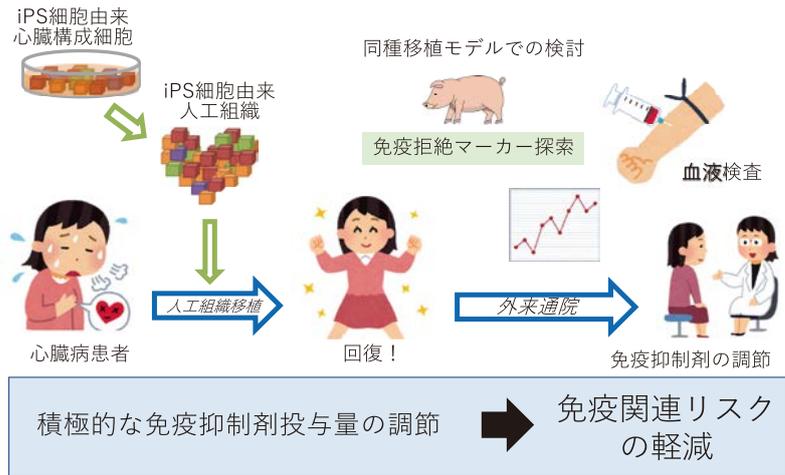


## iPS細胞由来人工心臓組織移植による 心臓再生医療における免疫拒絶に関する研究

京都大学 大学院医学研究科 心臓血管外科  
教授 湊谷 謙司

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、ストックHLAホモ健常ヒトiPS細胞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のですが、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、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。



<http://kyoto-cvs.jp/>

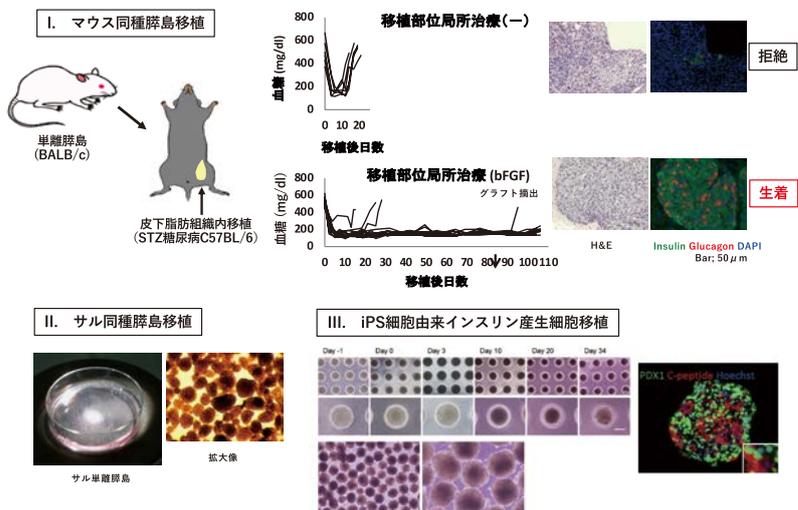


## 新しい皮下脂肪組織内細胞移植法による免疫抑制剤 を用いない拒絶反応制御法に関する研究開発

福岡大学 医学部総合医学研究センター  
教授 安波 洋一

糖尿病の再生医療として、iPS/ES細胞よりインスリン産生細胞を創生し移植に用いる治療法の開発が進められ、欧米ではES細胞由来インスリン産生細胞を1型糖尿病患者に移植する臨床試験が行われていますが、未だ成功例はありません。その理由は、創生した細胞の移植法に加え拒絶反応制御法が確立されていないことにあります。今回私たちは、新しい皮下脂肪組織内細胞移植法を開発し、移植部位に対する移植前局所治療のみで、免疫抑制剤なしにマウス同種膵島移植拒絶反応が制御でき、移植細胞の長期生着が得られることを見出しました。本研究ではこの免疫学的機序を明らかにするとともに、この手法の臨床応用を視野に、大動物実験としてサル膵島、更にはサルiPS細胞由来インスリン産生細胞移植後の同種移植拒絶反応に対し、免疫抑制剤を用いない拒絶反応制御法の開発を目指します。本研究の成果は、糖尿病に対する再生医療の実現に大きく寄与することが期待されます。

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の研究開発



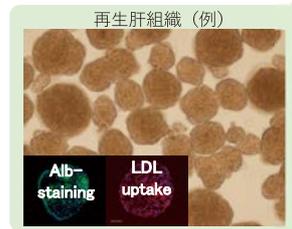


## 機能再生医療の基盤となる 機能的免疫寛容血管床の構築

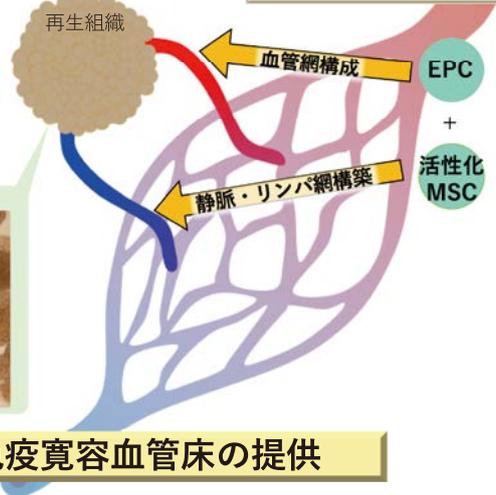
日本薬科大学  
客員教授 山口 照英

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、欧米に比べれば実施例数は非常に少ないため、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します。第二に、移植した細胞の老廃物を排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。本研究の展開により、再生膵島・肝組織、再生下垂体細胞について免疫抑制剤不要の細胞移植基盤技術を確立します。

### ① 免疫寛容誘導



### ② 機能的血管床構築



### 機能的免疫寛容血管床の提供

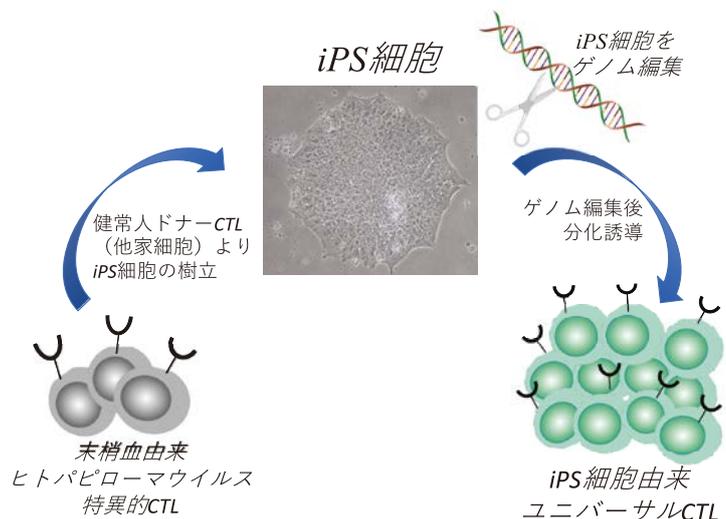


## 子宮頸がんに対する iPS細胞由来ユニバーサルCTL療法の開発

順天堂大学 医学部血液学講座  
准教授 安藤 美樹

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%と低迷しているため、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速いため、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子宮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を作製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。





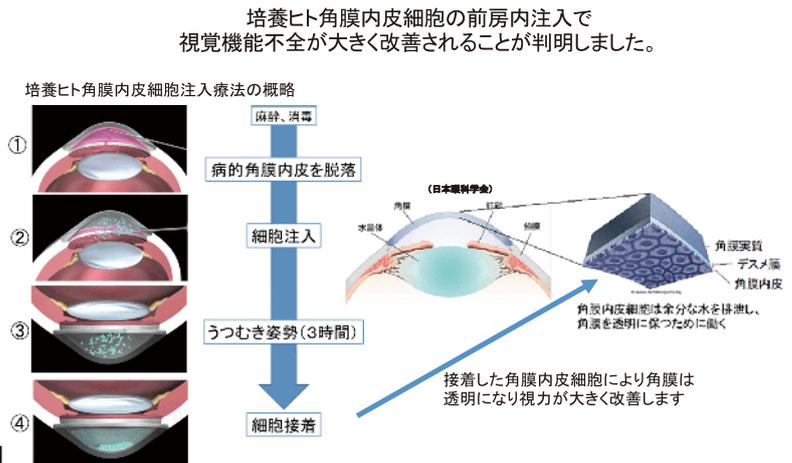
## 培養ヒト角膜内皮細胞注入再生医療の高度化

京都府立医科大学 感覚器未来医療学講座  
特任教授 **木下 茂**

“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2020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みます。成熟分化高品質細胞では、嫌氣的解糖活性が低く分岐鎖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の拮抗して臨床効果に繋がるのか調べるとともに、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。

<http://shigerukinoshita.com/>  
<http://www.f.kpu-m.ac.jp/k/fms/index.html>



個別課題



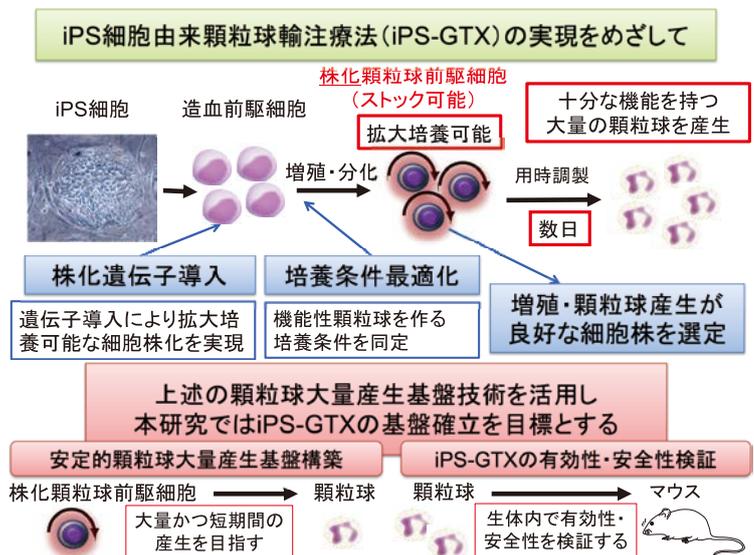
## 人工多能性幹細胞由来顆粒球輸注療法の開発

東京大学 医学部附属病院  
教授 **黒川 峰夫**

がんは免疫能低下により感染症の発症リスクが高く、がんの治療を目的として行う化学療法は血球減少により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上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、現在の治療では対応が困難な場合も多く、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になりえますが、細胞数の制約やドナーの負担の大きさなどから、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、本課題ではiPS細胞から顆粒球を産生し、それをを用いた細胞療法（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開発させ、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、早期の臨床応用をめざします。

<http://www.u-tokyo-hemat.com>





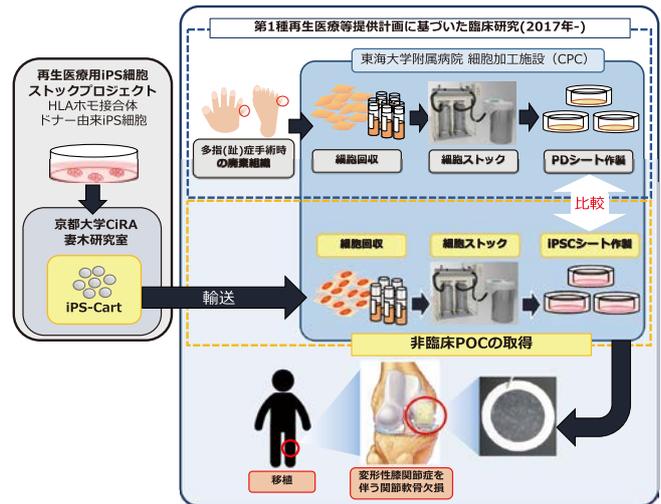
## 関節軟骨再生治療の普及を加速する iPS細胞由来軟骨細胞シートの研究開発

東海大学 医学部医学科外科学系整形外科学  
教授 佐藤 正人

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。

<http://cellsheet.med.u-tokai.ac.jp/>



個別課題

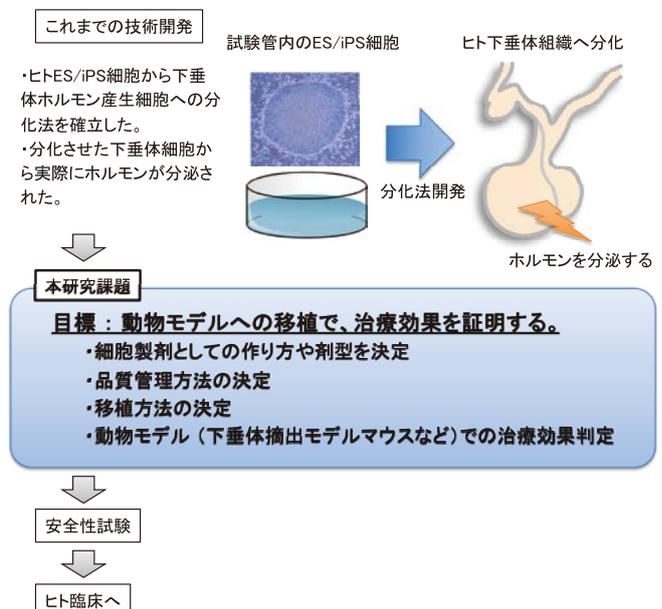


## ヒト多能性幹細胞を用いた 下垂体機能低下症に対する再生医療の技術開発

名古屋大学 大学院医学系研究科 糖尿病・内分泌内科学  
講師 須賀 英隆

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認してきました。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。

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

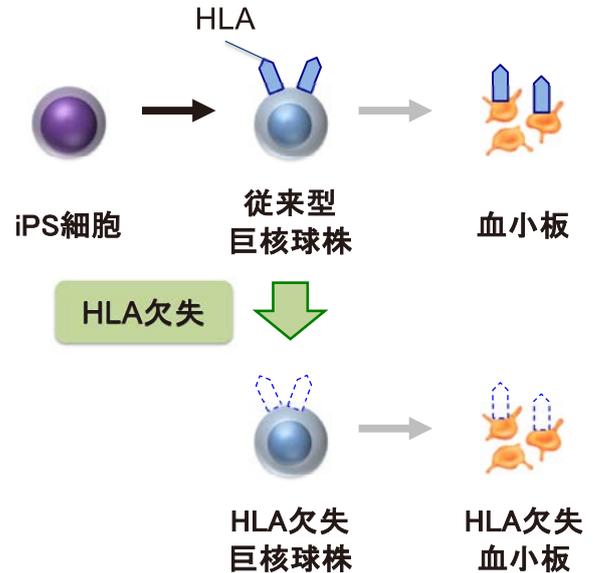




## HLAクラスI欠失ユニバーサル血小板の産業化導出に向けた研究開発

京都大学 iPS細胞研究所  
特定拠点助教 **杉本 直志**

日本では高齢化に伴って献血者数が減少しており、2027年には献血者数が約20%不足すると予測されています。また、血液型に加えて血小板の型（HLAやHPA）を一致させた輸血が必要になりますが、稀な型の場合、適合する血小板を直ちに供給できないことがあります。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、課題B）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し、自分と異なるHLAの血小板を受け付けない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げることを目指します。



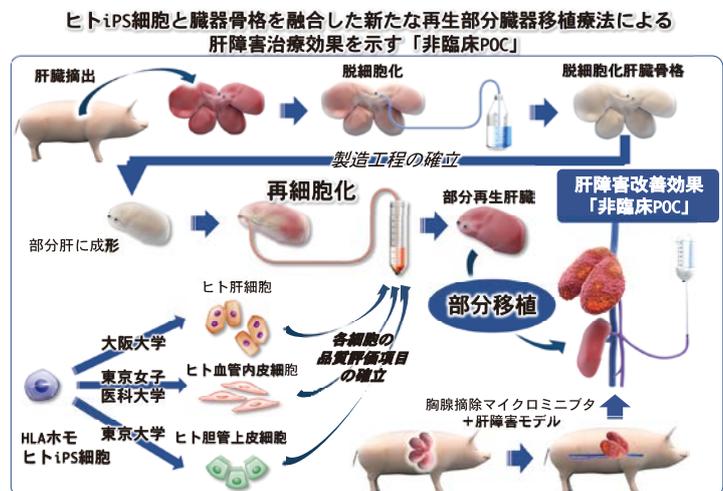
<http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/eto/>



## 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

慶應義塾大学 医学部外科学（一般・消化器）  
専任講師 **八木 洋**

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臓器を作製し、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、複数の異なる種類の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、本研究の対象疾患だけでなく、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る。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が期待されます。



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

## 再生医療の実現化ハイウェイ

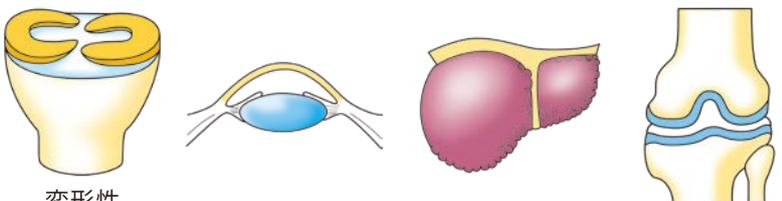
再生医療の実現化ハイウェイは、再生医療に関する基礎研究の成果を早期に実用化に結びつけるため、平成23年度に開始された事業で、再生医療の実現を目指す課題A、課題B、さらに、これらの支援を担う課題Cおよび課題Dから構成されています。

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・治験の段階に到達して、目標を達成したため順次終了し、平成31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2課題は終了し、継続中は2課題 [対象疾患] 角膜上皮・内皮疾患 血小板減少症	
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
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

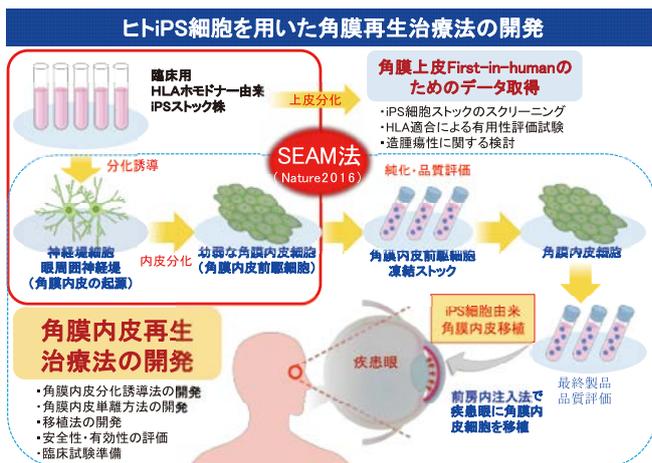
	対象臓器・疾患	終了年度
課題A	 変形性膝関節症    水疱性角膜症    肝硬変    関節疾患・骨折	平成28/29年度
課題B	 先天性代謝異常症    重症心不全	平成28/29年度



## iPS細胞を用いた角膜再生治療法の開発

大阪大学 大学院医学系研究科  
教授 西田 幸二

難治性の角膜上皮疾患や角膜内皮疾患に対しては、ドナー角膜を用いた角膜移植法が行われてきましたが、全世界的なドナー不足の問題や拒絶反応の問題を抱えています。これらの問題を解決するために、本研究ではiPS細胞を用いた新しい角膜再生治療法の開発に取り組んでいます。これまでに、角膜上皮については、「角膜上皮幹細胞疲弊症」を治療することを目的として、iPS細胞から移植可能な「培養角膜上皮細胞シート」作製技術 (SEAM法) の確立に成功しました。本事業では、本技術を臨床応用につなげるため、HLAホモ iPS細胞ストックの利用可能性や造腫瘍性を検証し、データの取得を行います。さらに本事業においては、角膜内皮疾患である「水疱性角膜症」を治療することを目的として、他家iPS細胞を用いた角膜内皮再生治療法の開発を行います。この実現化のために、iPS細胞からの角膜内皮の誘導、単離技術、移植法の開発およびその安全性・有効性の評価を行うとともに、臨床研究開始に向けた体制整備、規制対応、製造施設準備を行います。



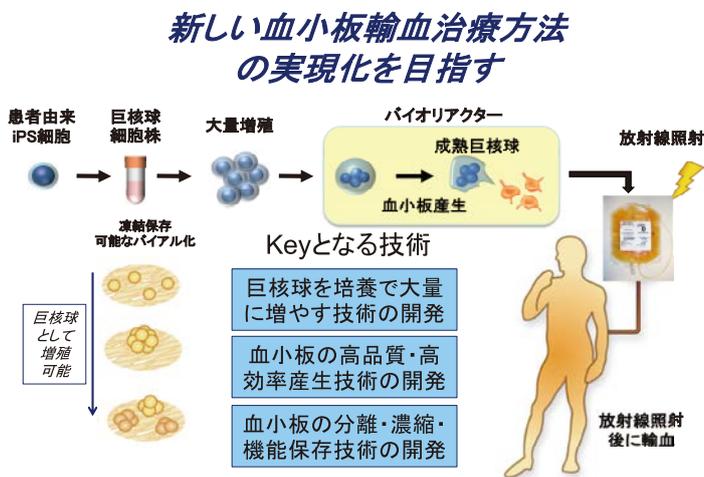
<http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/ophthal/www/>



## iPS細胞技術を基盤とする血小板製剤の開発と臨床試験

京都大学 iPS細胞研究所  
教授 江藤 浩之

日本の人口の高齢化に伴い献血者の数が近年次第に減少しており、2027年には献血者数が約20%不足すると予想されています。また、血液型に加えて血小板の型 (HLAやHPA) を一致させて輸血することが必要になることがあります。稀な型の場合、適合する血小板を直ちに供給できないこともあります。これらの課題の解決のために、私たちはiPS細胞から血小板を作り、安定的に供給することを目指してきました。これまでにヒトのiPS細胞から巨核球をほぼ無限に増殖させる方法を発見し、さらに巨核球から“健康な”血小板を効率よく産生する方法・機械を開発しました。その成果は、稀な血小板の型を持つ慢性血小板減少症の患者さんを対象とした臨床研究につながり、また臨床試験 (治験) として、さまざまな血小板の型の巨核球をあらかじめ蓄えておき、血小板が安定して供給される仕組み作りにも着手しています。



[http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/research/eto\\_summary.html](http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/research/eto_summary.html)  
<http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/eto/>



## 再生医療の早期実現化と国際展開に向けた研究開発支援

藤田医科大学 医学部 再生医療学講座  
主任教授 **松山 晃文**

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

### 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

世界の再生医療等製品の上市状況(2018 Sep)

PEST分析

### 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

東京大学 医科学研究所  
教授 **武藤 香織**

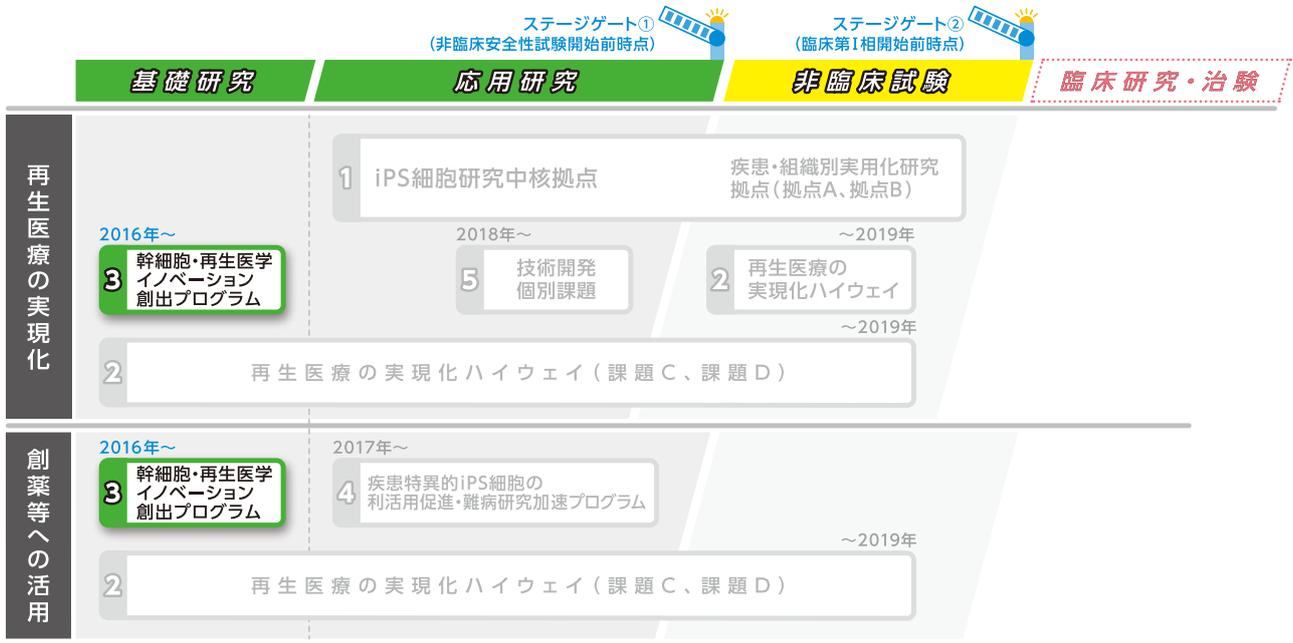
社会と調和して再生医療が実現していくためには、倫理的な支援や研究も不可欠です。課題Dは、プログラム内の再生医療研究に携わる研究者、研究機関、施設の倫理委員に、具体的な(1)倫理支援や(2)倫理教育を提供しています。それと同時に、(3)学際的な調査研究を通じて、再生医療の倫理的・法的・社会的課題に包括的に取り組み、再生医療が社会と調和して進む手助けをしています。



# 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。



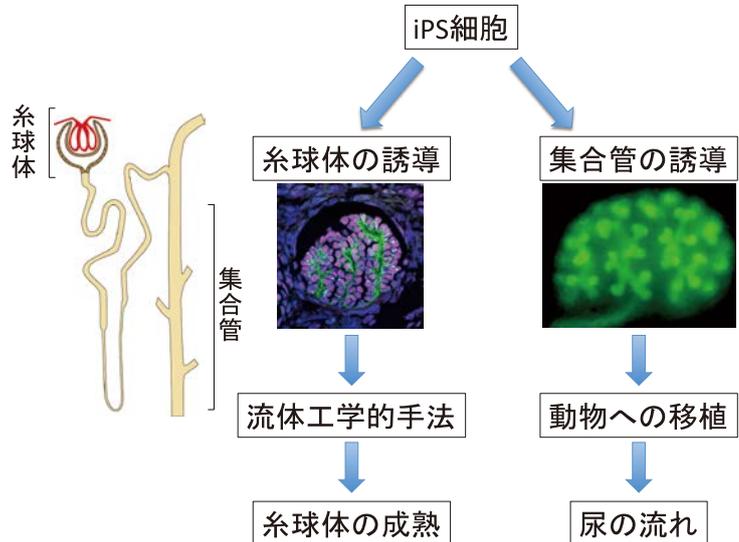
イノベーション



## 分化・成熟過程の人為的制御による 再構築腎臓組織への機能賦与

熊本大学 発生医学研究所  
所長／教授 **西中村 隆一**

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



[http://www.imeg.kumamoto-u.ac.jp/bunya\\_top/kidney\\_development/](http://www.imeg.kumamoto-u.ac.jp/bunya_top/kidney_development/)



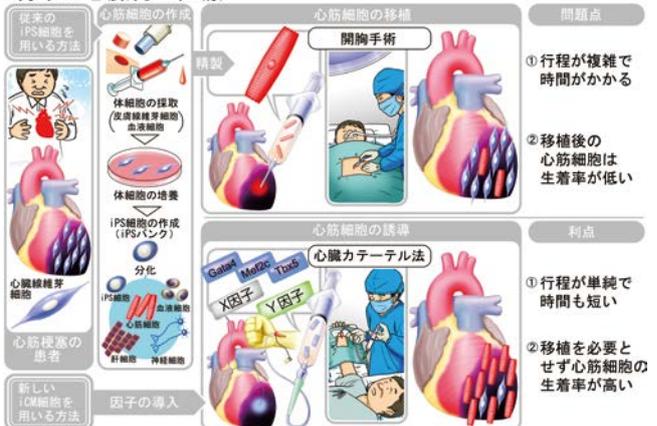
## ダイレクトリプログラミングによる心臓再生と 分子基盤解明

筑波大学 医学医療系 循環器内科  
教授 **家田 真樹**

幹細胞から心筋細胞を作製して移植する心臓再生が期待されていますが、心筋の分化誘導効率、腫瘍形成の可能性、細胞の組織生着などの課題があります。これに対して、ダイレクトリプログラミング法は、目的細胞を生体内のその場で作り細胞移植を必要としない次世代の再生法であり、これらの課題を一気に解決できる可能性があります。わたしたちは、体細胞を心筋にリプログラミングする遺伝子として Gata4、Mef2c、Tbx5 を世界で初めて発見し、さらに同遺伝子を用いて生体内心筋リプログラミングに成功しました。しかしながら、再生医療実現には心筋リプログラミングの効率化・安全性やメカニズム解明が必要です。また、心臓前駆細胞リプログラミング遺伝子や、胎児型増殖心筋リプログラミング遺伝子を発見できれば、革新的な心臓再生法を創出できます。本研究では包括的なダイレクトリプログラミングによる新しい心臓再生法の確立と分子基盤解明を目指します。2018年度は本領域で大きな研究成果を達成することができました (Miyamoto et al. Cell Stem Cell 2018, Sadahiro et al., Cell Stem Cell 2018)。

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

### 将来の心臓再生医療

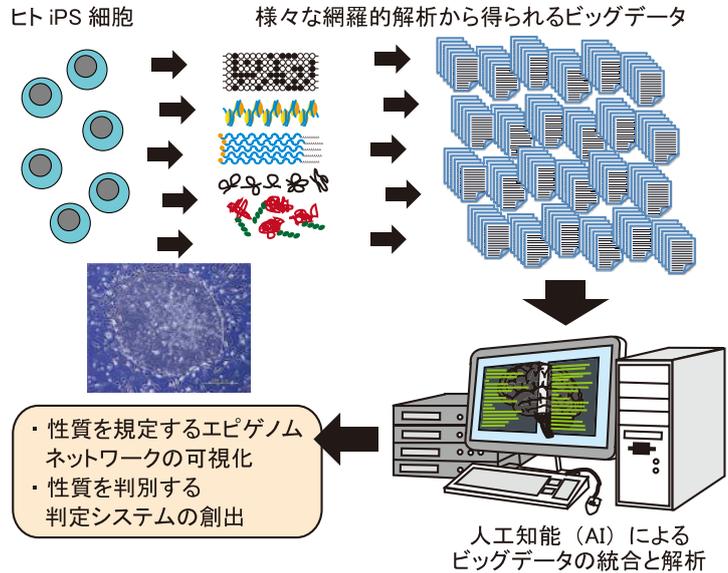




## Primed型ヒトiPS細胞のNaïve化／腫瘍化／分化指向性を規定するエピゲノムネットワークの解析

宮崎大学 農学部獣医学科／医学獣医学総合研究科  
准教授 **西野 光一郎**

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



[http://www.agr.miyazaki-u.ac.jp/~vet/Vet\\_biochem/top.html](http://www.agr.miyazaki-u.ac.jp/~vet/Vet_biochem/top.html)

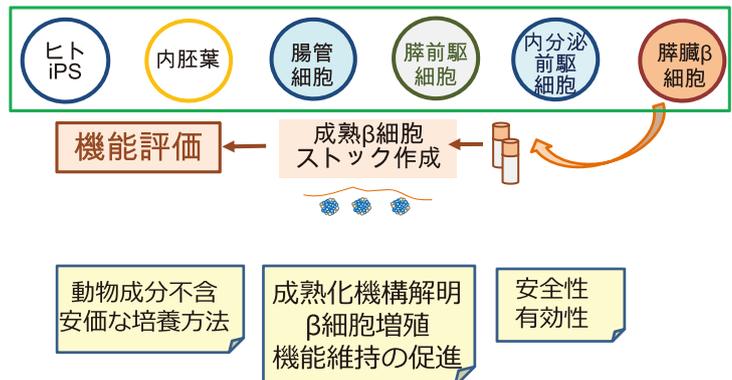


## 多能性幹細胞を用いた膵β細胞の成熟化機構解明

東京工業大学 生命理工学院  
教授 **糸 昭苑**

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

### iPS細胞から膵β細胞を作る



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



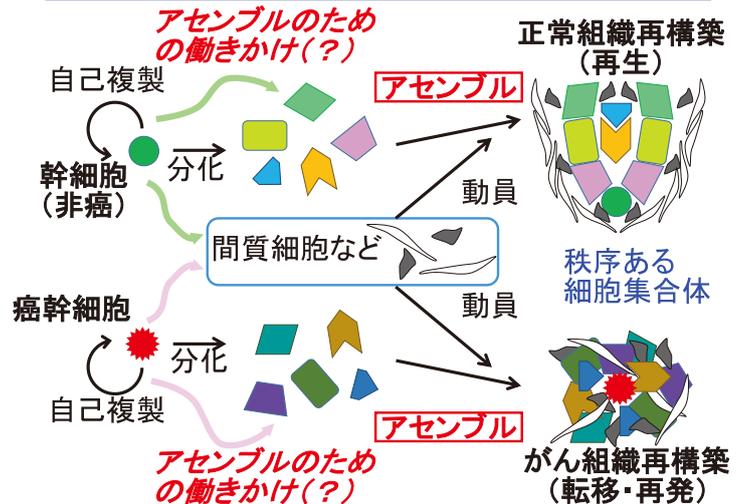
## アSEMBラーとしての癌/非癌幹細胞の機能解明とその制御技術の開発

神戸大学大学院 科学技術イノベーション研究科  
教授 青井 貴之

私たちの体は、たくさんの数の、そして様々な種類の細胞からできています。これらの細胞は、単なるかたまりではなく、「秩序ある構造を持った細胞集合体」すなわち「組織」を作っています。正常な組織でも癌組織でも、その中に「幹細胞」という「組織を作り出すことができる細胞」があります。幹細胞は、自己複製に分化により産み出した細胞のみならず、周辺の細胞をも動員し、「アSEMBル(組み立て)」することで組織を作ります。本研究では、アSEMBルの主体すなわち「アSEMBラー」としての幹細胞の働きの仕組みを明らかにし、それを制御する技術を開発します。これまでの研究で、大腸癌幹細胞と肺癌幹細胞のそれぞれが組織をアSEMBルするために重要な仕組みと、それを制御する方法についての興味深い知見を得ることができました。これらの成果を、「少しの幹細胞で大きな組織を安全に治す=次世代再生医療」の実現に繋げることを目指しています。

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

### 幹細胞システム=組織を再構築するシステム

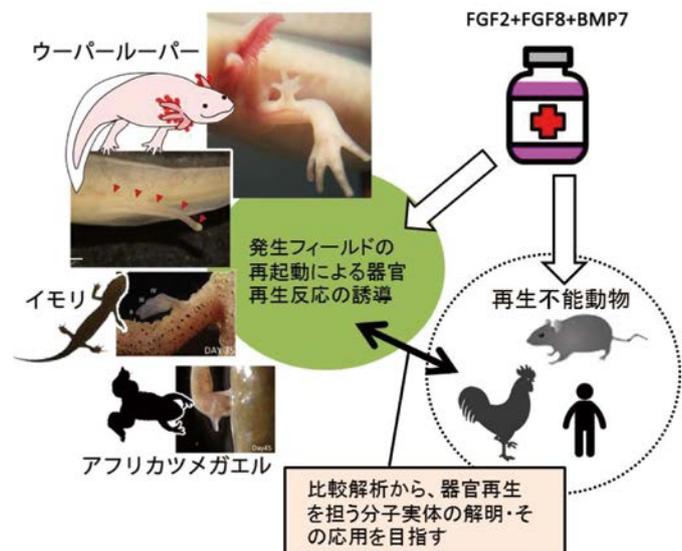


## 発生フィールドの再起動による器官レベルの再生

岡山大学 異分野融合先端研究コア  
准教授 佐藤 伸

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

<http://organregeneration.jimdo.com/>

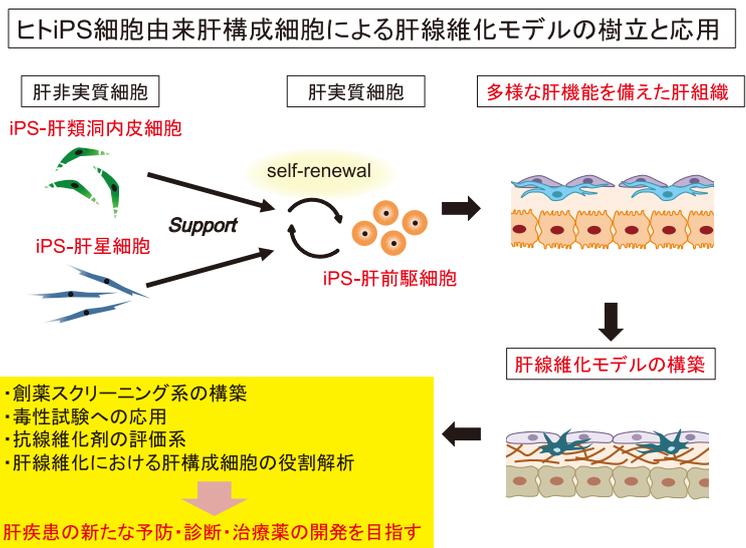




## ヒトiPS細胞由来肝構成細胞による肝線維化モデルの樹立と応用

東京大学 定量生命科学研究所  
特任助教 **木戸 丈友**

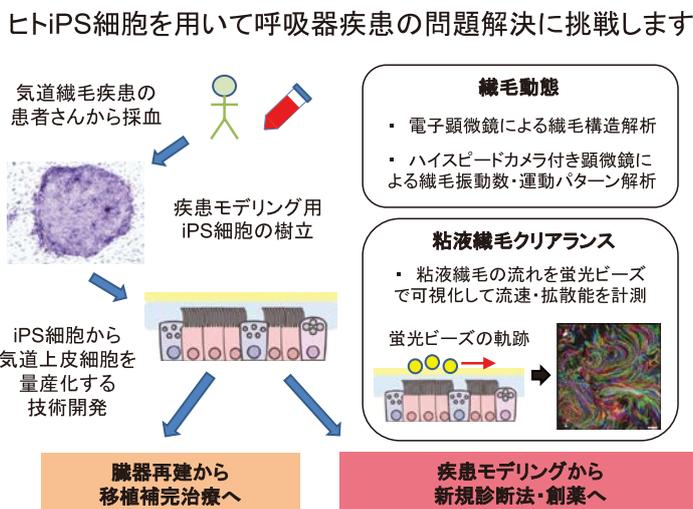
アルコール性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎、ウイルス性肝炎など肝疾患は慢性化すると、肝線維化から肝硬変の経過をたどり、最悪の場合、肝がんへと至ります。このため、肝線維化は多くの慢性肝疾患がたどる道であり、その予防や出来てしまった線維の溶解が肝疾患治療のターゲットとなります。私たちはこれまでに、iPS細胞から肝実質細胞、肝非実質細胞（類洞内皮細胞や星細胞など）の分化誘導に成功しています。さらに、ヒトiPS細胞由来の肝非実質細胞は肝成熟化に関与する分泌因子や細胞外マトリクス等を高発現し、iPS細胞由来肝前駆細胞との共培養系（ヒト肝臓モデル）において、肝前駆細胞の増殖や肝細胞への分化を支持することを明らかにしました。今後は、構築したヒト肝臓モデルを*in vitro*肝線維化モデルへ応用し、肝疾患の新たな予防・診断・治療薬の開発を目指します。



## ヒトiPS細胞を用いた呼吸器上皮細胞の量産化と疾患モデリングへの応用

京都大学 大学院医学研究科  
特定准教授 **後藤 慎平**

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



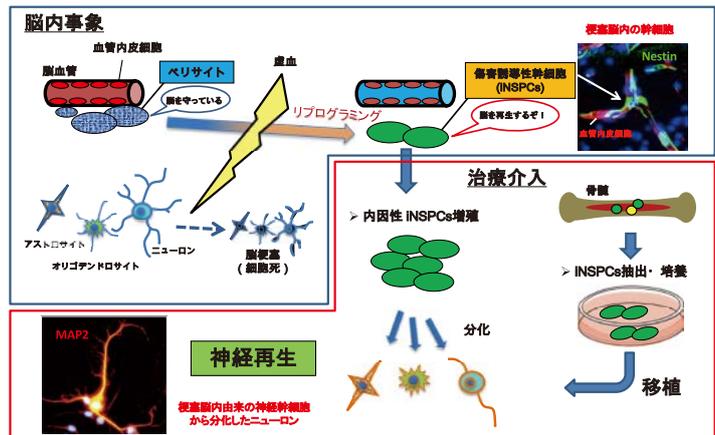
<http://www.med.kyoto-u.ac.jp/organization-staff/collaboration/#a4>



## ヒト脳傷害誘導性神経幹細胞を用いた神経再生療法

兵庫医科大学 医学部脳神経外科  
助教 高木 俊範

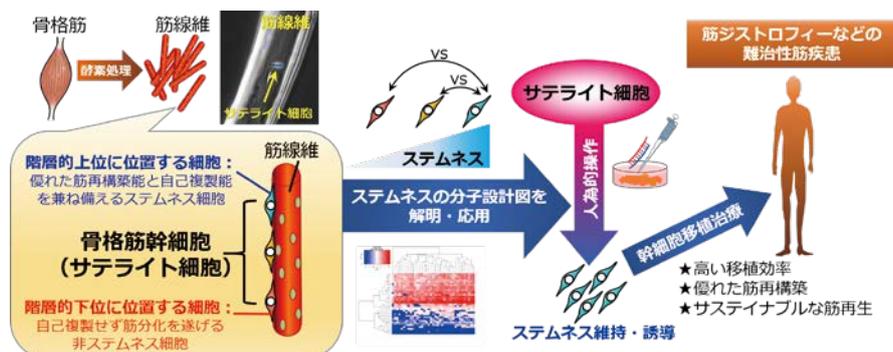
脳梗塞は現在でも高率に後遺症を来す疾患であり、幹細胞を用いた再生医療に大きな期待が寄せられています。しかし、複雑な神経ネットワークを形成する中枢神経系において、細胞移植による神経機能再生は容易ではありません。これは脳傷害後の自己修復機構の解明が未だ十分でないことに一因があります。したがって今後、脳傷害後の自己神経再生機構の解明と、そこに関与する内因性幹細胞に関する知見が必要です。我々は、脳梗塞後に傷害誘導性神経幹細胞 (Injury-induced Neural Stem /Progenitor Cells: iNSPCs) /傷害誘導性多能性幹細胞 (Injury-induced multipotent Stem Cells: iSCs) が誘導されることを確認しており、本研究ではこの iNSPCs/iSCs による脳傷害後の神経再生機構の解明、ならびに神経再生療法の実現を目指します。またこの iNSPCs/iSCs は脳組織以外にも存在する可能性があり、骨髄からより簡便に採取できるか検討を行います。本研究により、内因性幹細胞を用いた神経再生療法を樹立し、現状では治療法の限られる脳梗塞に対する新たな治療法を提示できると信じ、研究を進めて参ります。



## 骨格筋幹細胞の不均一性・階層性原理を応用した筋再生治療法の開発

熊本大学 発生医学研究所 筋発生再生分野  
准教授 小野 悠介

骨格筋の再生には筋線維の周囲に存在する「サテライト細胞」とよばれる骨格筋幹細胞が欠かせません。サテライト細胞は優れた再生能をもつため、筋ジストロフィーなどの難治性筋疾患に対する再生医療への応用が期待されています。しかし、現段階ではサテライト細胞の性質の理解は十分ではありません。私たちは、サテライト細胞は質的に不均一な集団であり階層性上位に位置する一部の集団のみが幹細胞としての性質(ステムネス)をもつと考えています。本研究により、シングルセルレベルでの網羅的遺伝子発現解析(scRNA-seq)を行い、サテライト細胞の不均一性や階層性の分子基盤を明らかにしました。今後、不均一性・階層性の仕組みを応用することで、筋再生治療に資するステムネスをもつサテライト細胞の維持・誘導方法の技術開発を行います。





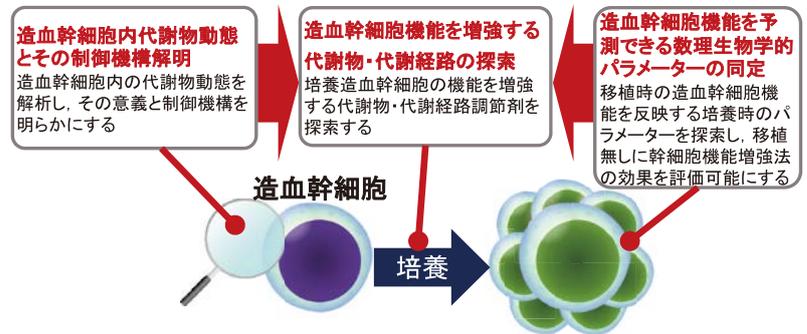
## 造血幹細胞の代謝制御メカニズム解明と機能増強法の探索

国立国際医療研究センター 研究所  
生体恒常性プロジェクト長 **田久保 圭誉**

すべての血液細胞を作り出す能力がある造血幹細胞は、造血器腫瘍などの根治的治療法である造血幹細胞移植に用いられています。現状では造血幹細胞のドナー数が限られていることや、移植ソースの1つである臍帯血の細胞数が限られていることから、限られた造血幹細胞リソースを数的あるいは質的に増幅する技術が望まれています。近年私たちは造血幹細胞がその機能を発揮するためには、特有の代謝物の制御メカニズム(幹細胞代謝プログラム)が不可欠であることを見出しました。すなわち、造血幹細胞の代謝プログラムとその変容の解明を行うことで、造血幹細胞の機能増強法につながる知見を得ることができると考えられます。そこで本課題では、造血幹細胞の幹細胞代謝プログラムを解き明かして、その人為的な制御に基づいた造血幹細胞の機能増強法を探索します。また、培養後の造血幹細胞の機能評価のための数理生物学的な手法の研究開発も行います。

### ★造血幹細胞の代謝制御メカニズム解明と機能増強法の探索

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



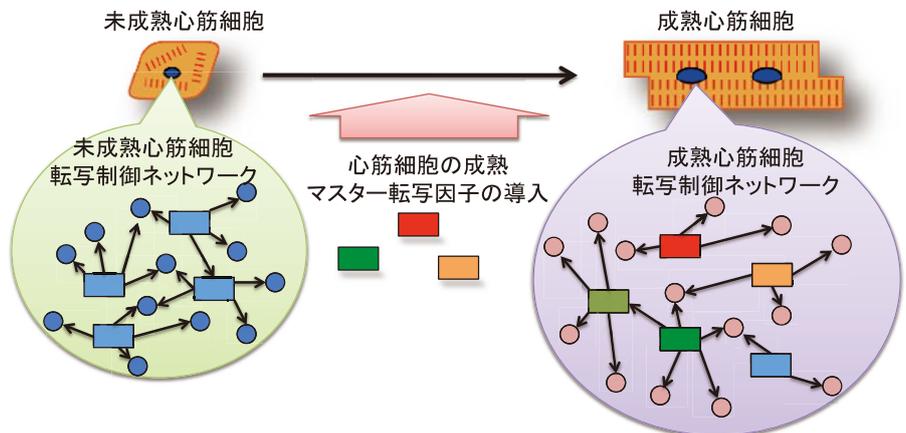
<https://takubolab.com>



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

自治医科大学 分子病態治療研究センター再生医学研究部  
准教授 **魚崎 英毅**

心臓が血液を全身に送り出す力を生み出している心筋細胞は、多能性幹細胞から効率よく分化誘導することが可能になってきました。このような心筋細胞は再生医療、心臓病の原因解明や治療法の開発、新しい薬剤の開発過程などで利用が期待されています。しかし、誘導した心筋細胞は胎児期相当であり、成体の心筋細胞とは様々な特徴が大きく異なります。そこで、本研究では未成熟な心筋細胞を成熟した心筋細胞へと転換する手法の開発を行い、成熟した心筋細胞を用いた応用研究基盤の確立を目指しています。私たちはこれまでの研究から成熟した心筋細胞で特異的に活性化している転写因子を同定しており、これらの組み合わせにより未成熟な心筋細胞を成熟した心筋細胞へと転換できるのではないかと考え、研究を進めています。



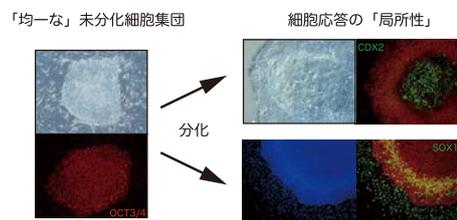
<http://www.jichi.ac.jp/saisei/>



## ヒト多能性幹細胞を用いた 局所的細胞運命制御技術の開発

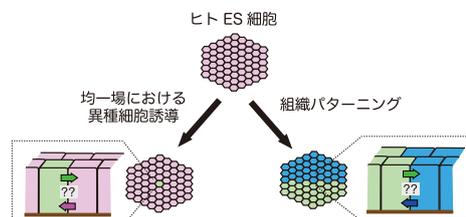
京都大学 ウイルス・再生医科学研究所  
准教授 **大串 雅俊**

ES細胞やiPS細胞などの多能性幹細胞は、あらゆる細胞に分化する能力を持っています。現在では、どのようなシグナルをどのタイミングで与えるかを調節することによって、神経や筋肉など目的とする細胞へと導くことができるようになってきました。しかしながら、多くの場合、指示を与えた全ての細胞が必ずしも思ったように応答するわけではなく、従うもの、無視するもの、予想外の方向へ向かうもの、と多様な細胞が混在しています。最近の研究により、個々の細胞の応答が「場の状況」に基づく細胞社会性に影響を受けることがわかってきましたが、細胞同士がどのようなコミュニケーションをとり、均一なはずの培養環境下で局所的な社会性が生じてくるのかは、大きな謎となっています。本課題では、ヒトES細胞の運命選択を「局所的」に制御するための技術開発に取り組み、未分化維持の培養条件下での分化細胞の挙動、分化細胞と未分化細胞のコミュニケーション、培養場全体に及ぼす影響などを観察・解析するためのプラットフォームの確立を目指しています。



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

本研究課題：局所的細胞運命制御法の開発とその応用



形質の異なる細胞間のコミュニケーションを観察・操作  
→ 細胞間相互作用による運命決定原理、多細胞システム形成過程の理解  
→ より精緻な細胞運命制御、多細胞組織作成技術への応用

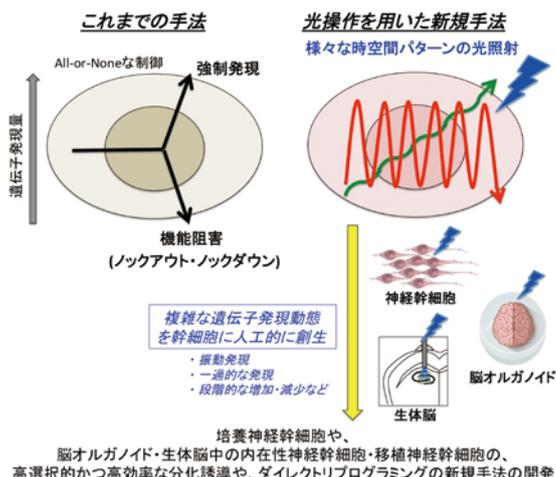


## 光操作技術を用いた神経幹細胞の 新規分化制御法の開発

京都大学 大学院生命科学研究科  
教授 **今吉 格**

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。

### 幹細胞の分化誘導とダイレクトリプログラミング

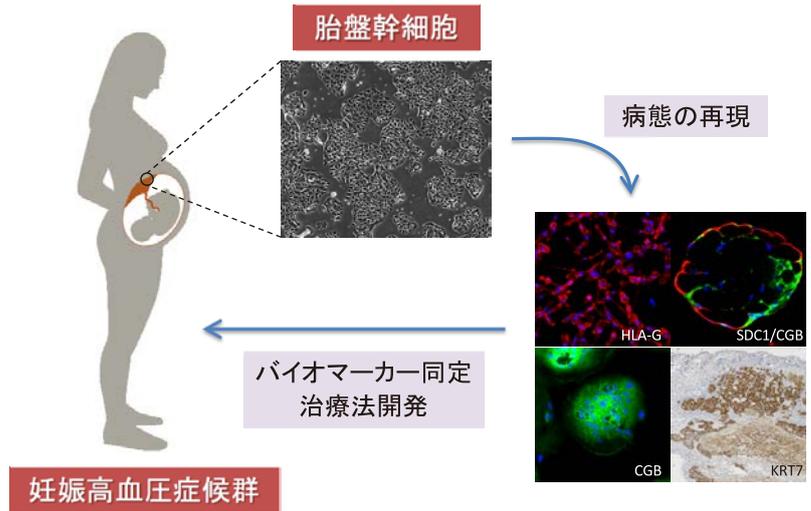




## 再生医療等に用いるヒト胎盤由来幹細胞の細胞特性の解明

東北大学 大学院医学系研究科  
助教 **岡江 寛明**

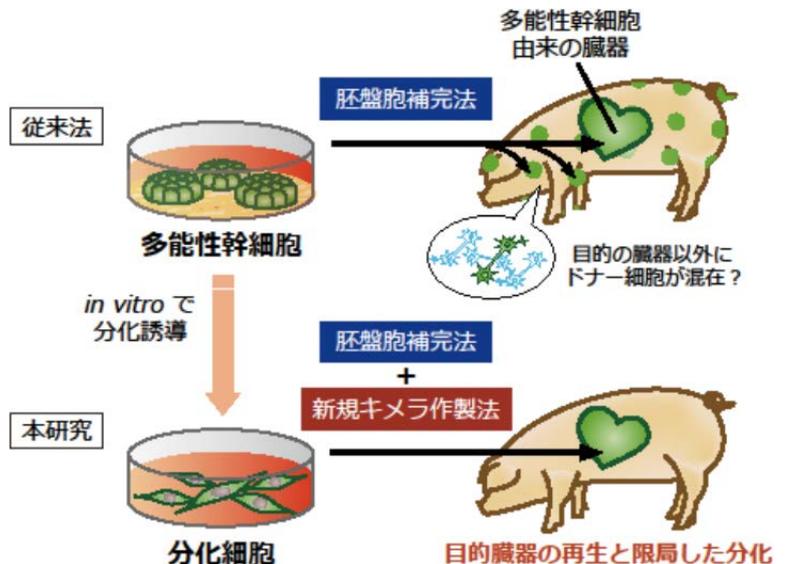
胎盤は母体と胎児をつなぐ大切な器官であり、その異常は流産・早産・妊娠高血圧症候群・胎児発育不全・妊娠糖尿病など、さまざまなヒト疾患を引き起こすことが知られています。最近、代表者は世界で初めてヒト胎盤幹(TS)細胞を培養することに成功しました。ヒトTS細胞は胎盤を構成する細胞へと容易に分化させることができるため、正常な胎盤の機能や胎盤異常に起因するヒト疾患を研究するうえで非常に有用です。本研究では、ヒトTS細胞の培養技術を活用し、周産期死亡の主な原因の一つである妊娠高血圧症候群の病因の解明を目指します。妊娠高血圧症候群は妊娠中期以降の高血圧を特徴とする疾患で、胎盤の機能の異常によって引き起こされ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

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 **小林 俊寛**

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、その実現は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、発生に特徴の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・臓器に局限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。



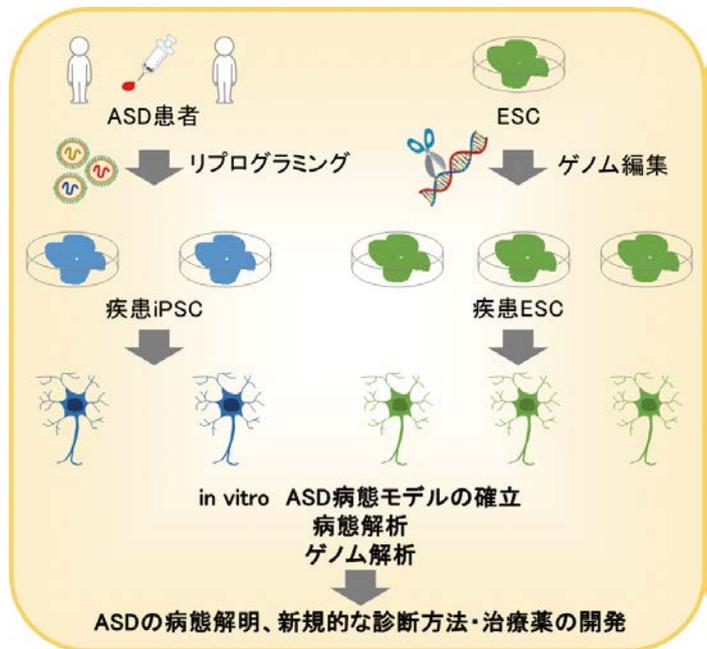
http://www.nips.ac.jp/mamtg/



## 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

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 **菅原 亨**

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、画期的な診断方法、治療薬の開発に役立つと期待されます。

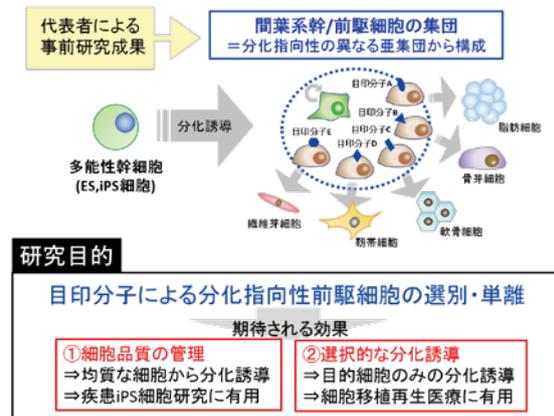


## ヒト多能性幹細胞に由来する分化指向性間葉系前駆細胞集団の選別単離方法の開発

岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科  
准教授 **宝田 剛志**

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。

### 研究の目的と、期待される成果



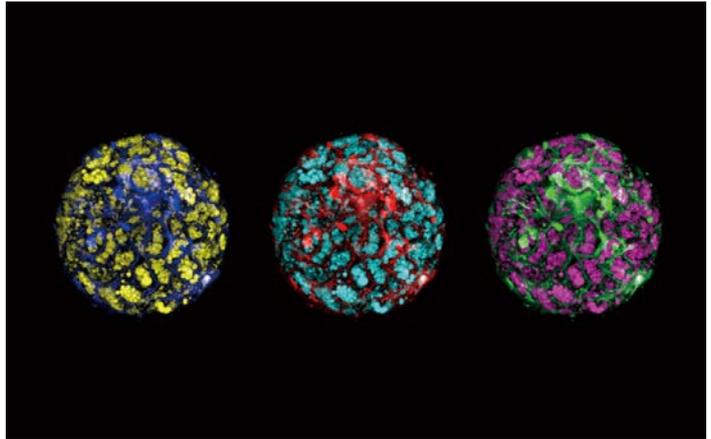
<https://www.okayama-u.ac.jp/user/syuufuku/>



## 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

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 **武部 貴則**

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おり、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、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由来ミニチュア臓器（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。



<http://takebelab.com/>

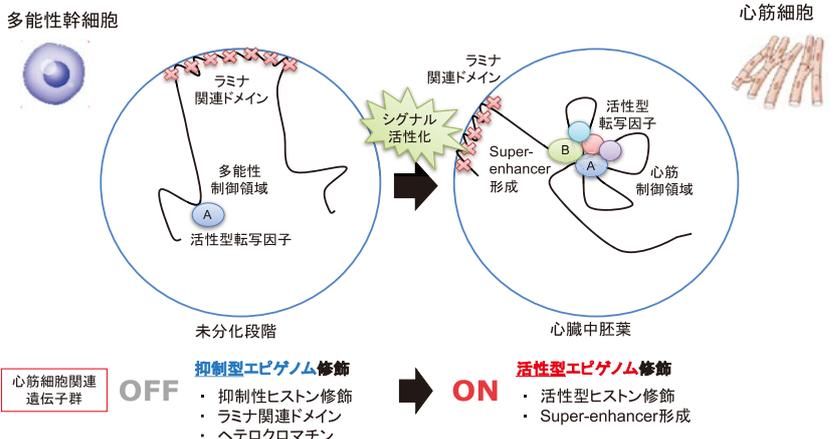


## 心臓発生・心筋細胞分化におけるクロマチン高次構造の動態と制御

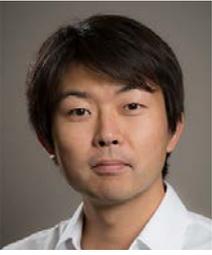
東京大学 医学部附属病院 循環器内科  
特任助教 **野村 征太郎**

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。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、その制御法を開発を目指す。



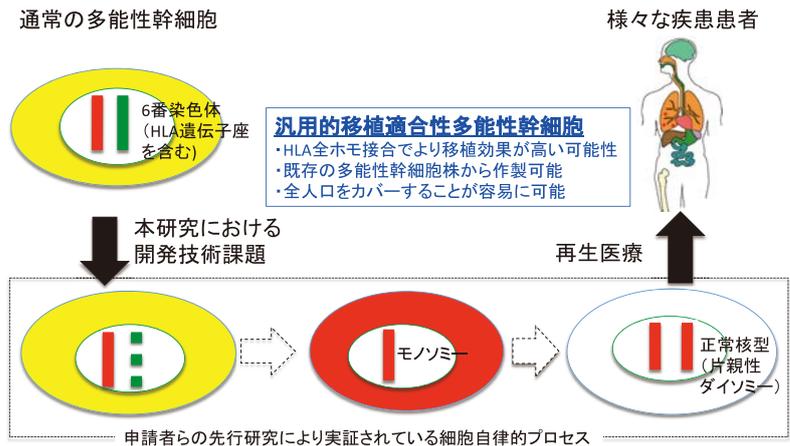
[https://cardiovasc.m.u-tokyo.ac.jp/study/system\\_cardiology/about](https://cardiovasc.m.u-tokyo.ac.jp/study/system_cardiology/about)



## 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

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 林 洋平

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、代表研究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。



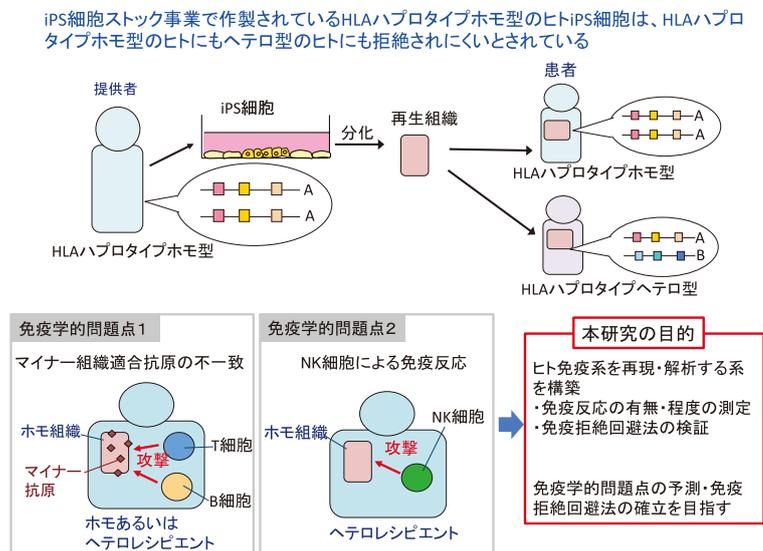
[http://www.riken.jp/research/labs/brc/ips\\_cell\\_adv\\_char\\_dev/](http://www.riken.jp/research/labs/brc/ips_cell_adv_char_dev/)

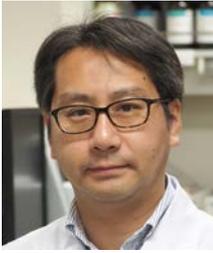


## 再生組織に対する拒絶反応の予測モデルの構築と 拒絶反応抑制法の開発

京都大学 ウイルス・再生医科学研究所  
助教 増田 喬子

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す。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。



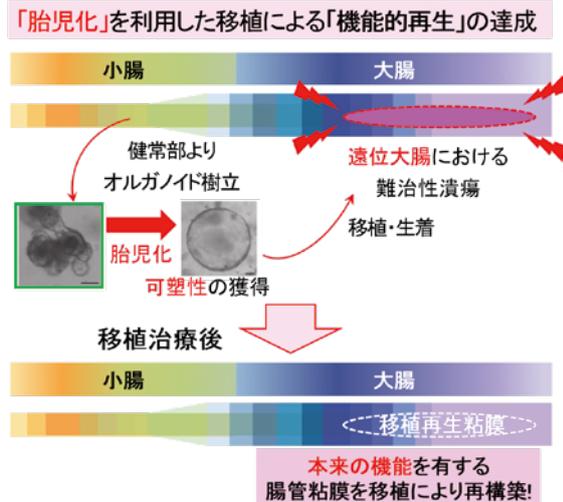


## 成体由来・高可塑性腸上皮オルガノイドの リプログラミング法開発

東京医科歯科大学 再生医療研究センター  
助教 **油井 史郎**

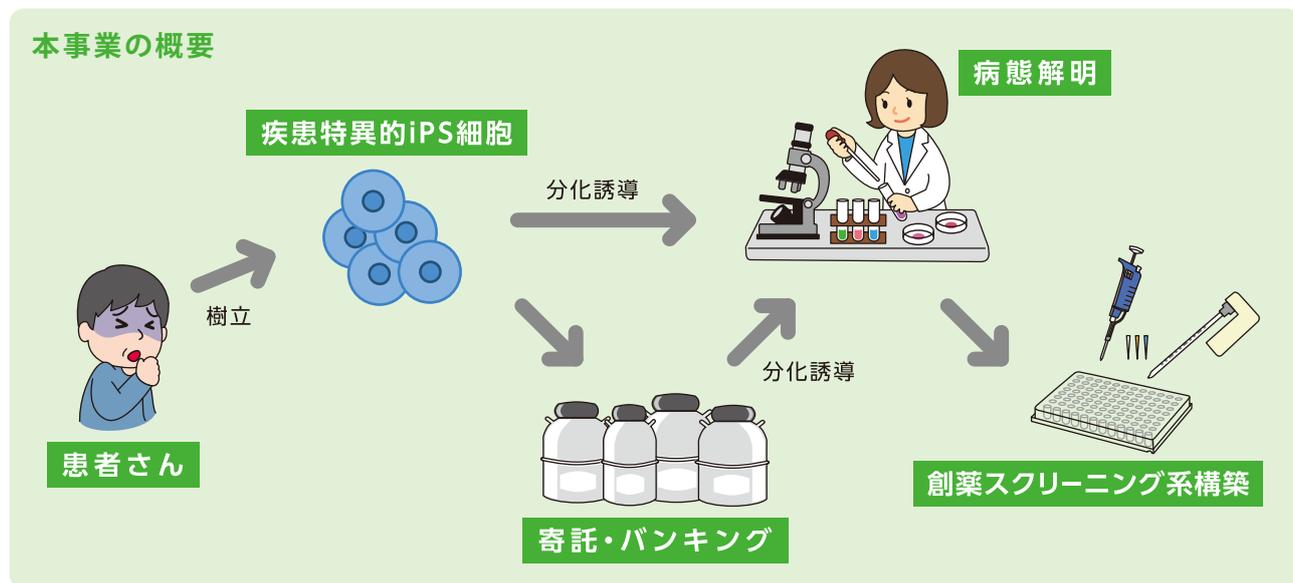
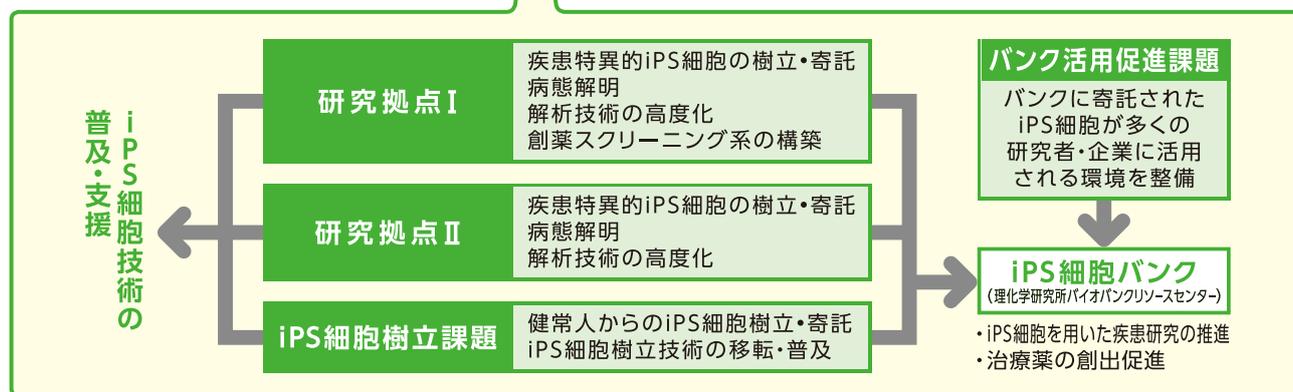
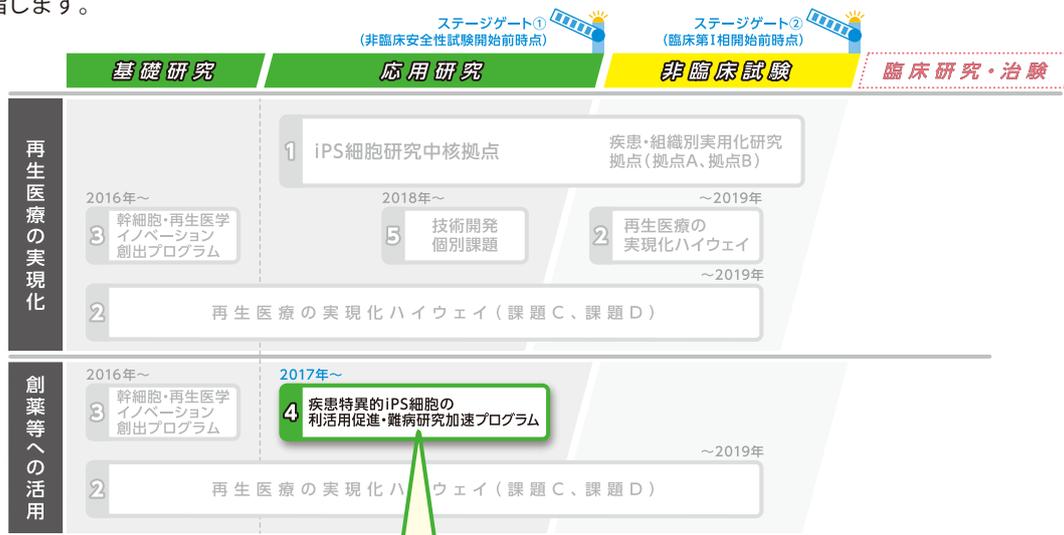
東京医科歯科大学消化器内科・再生医療研究センターでは、潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患に対し、私たちの体に本来備わっている健常な幹細胞を利用する安全な再生医療の開発を行ってきました。その中で、潰瘍性大腸炎の中でも全大腸炎型などの重症例においては正常な大腸組織がなく、健常な大腸幹細胞の調達が困難となるケースが想定されることがわかってきました。このような場合、大腸に近い小腸から幹細胞を採取する方法が考えられますが、我々の研究で、小腸の幹細胞は大腸内に小腸に類似した組織しか作らないことが明らかになっています。本研究では、我々が開発したTMDU細胞が、部分的に胎児性を獲得していることに着目し、その胎児性を一層促進することで、性質を周囲の環境に合わせて柔軟に変化させる可塑性を誘導する方法を開発し、正常な小腸上皮を利用した大腸の機能的再生が効率よく行える技術の確立を目指しています。

### 柔軟に性質を変化させる細胞を利用する再生医療



# 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細胞を用いた難病等の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。



疾患特異的iPS



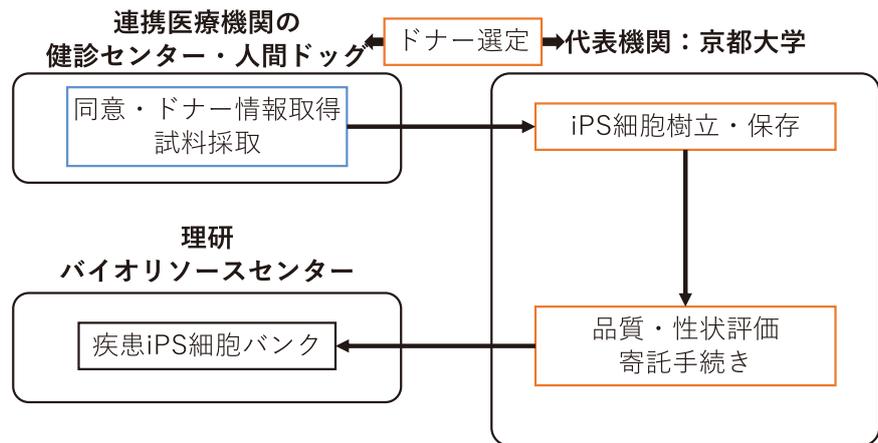
## 日本人健常人集団由来iPS細胞株の構築

iPS細胞樹立課題

京都大学 iPS細胞研究所  
所長／教授 **山中 伸弥**

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

目標：日本人の健常人100名程度からiPS細胞を樹立

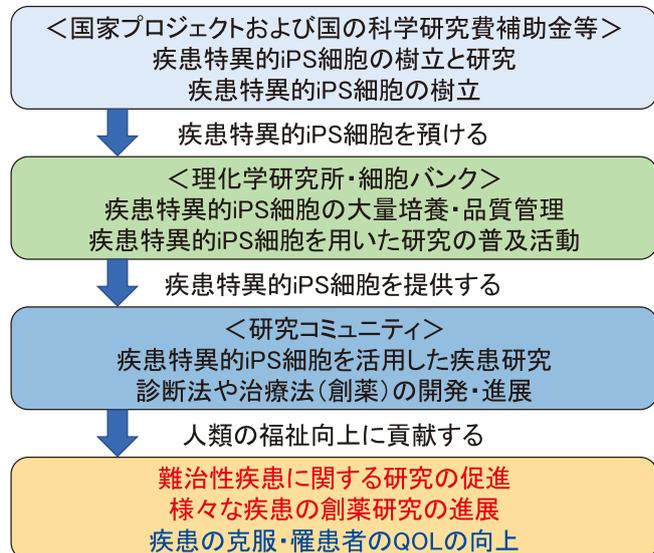


## 疾患特異的iPS細胞バンク事業

バンク活用促進課題

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 **中村 幸夫**

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



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



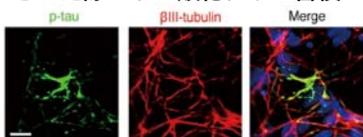
## 神経疾患特異的iPS細胞を活用した病態解明と新規治療法の創出を目指した研究

研究拠点I

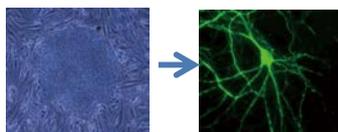
慶應義塾大学 医学部/大学院医学研究科  
教授/医学研究科委員長 **岡野 栄之**

本課題では、アルツハイマー病 (Alzheimer's Disease: AD)、パーキンソン病 (Parkinson's Disease: PD)、筋萎縮性硬化症 (Amyotrophic Lateral Sclerosis: ALS)、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

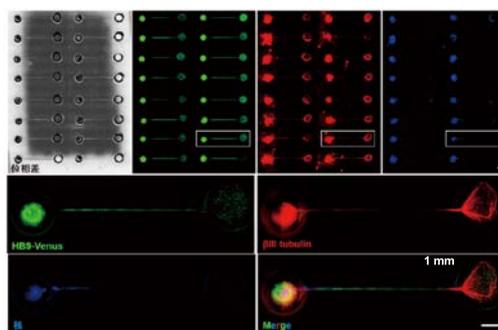


家族性パーキンソン病患者由来iPS細胞のドーパミン神経への分化誘導



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



<http://www.okano-lab.com>



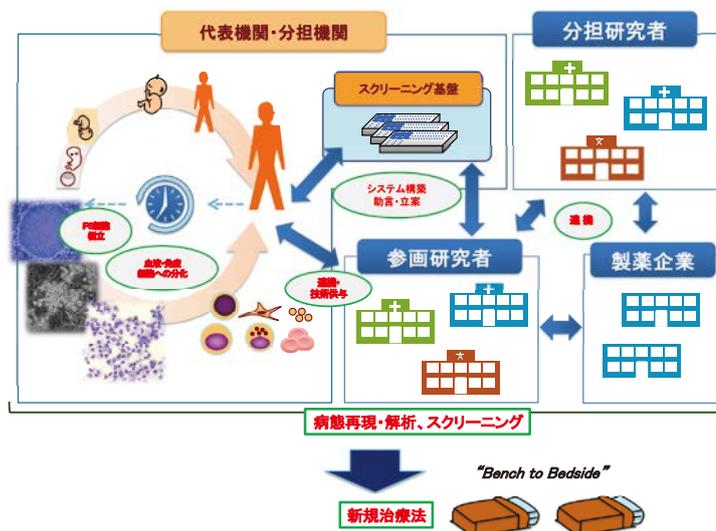
## 疾患iPS細胞を活用した難治性血液・免疫疾患の病態解明と治療法開発

研究拠点I

京都大学 iPS細胞研究所  
准教授 **齋藤 潤**

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。

【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、特異的な治療法につながる成果を得ること。



疾患特異的iPS

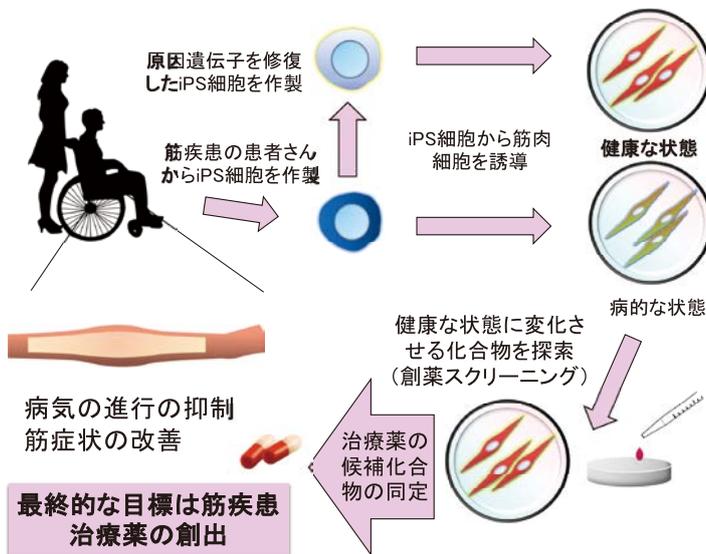


## 筋疾患に対する治療薬の創出を目指した研究

研究拠点 I

京都大学 iPS細胞研究所  
准教授 **櫻井 英俊**

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



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

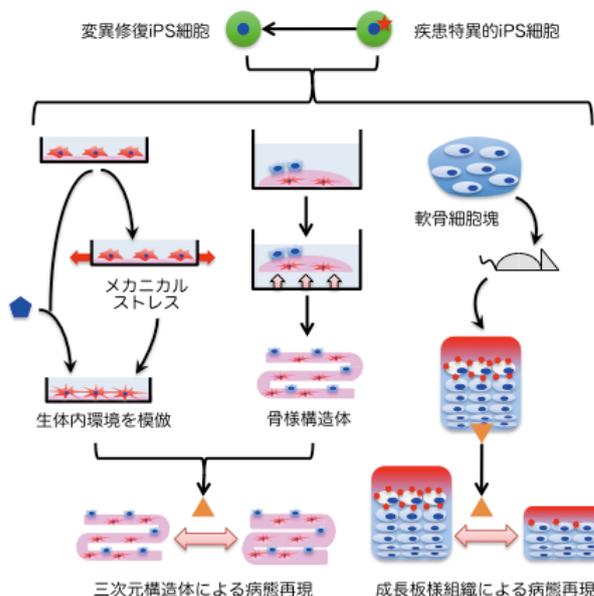


## 難治性骨軟骨疾患に対する革新的iPS創薬技術の開発と応用

研究拠点 I

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

骨や軟骨に異常を来す遺伝性の疾患には様々な種類のものがありますが、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。



[https://www2.infront.kyoto-u.ac.jp/ca02/project/AMED\\_osteocondro/index.html](https://www2.infront.kyoto-u.ac.jp/ca02/project/AMED_osteocondro/index.html)

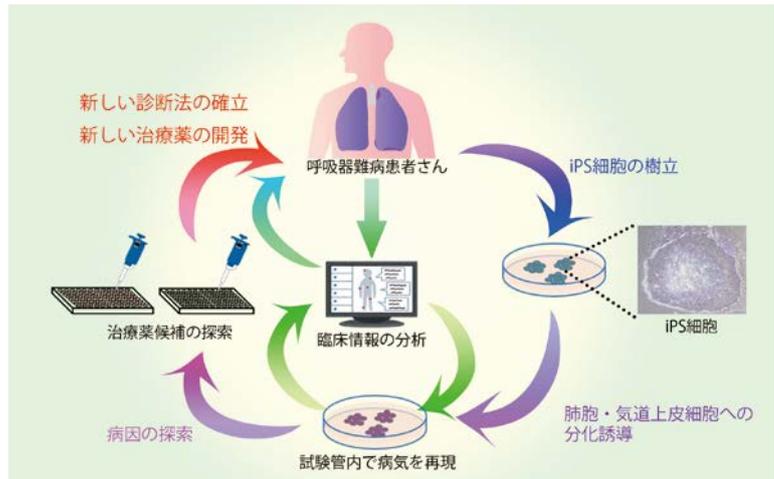


## ヒトiPS細胞を用いた呼吸器難病の病態機序の解明と新規創薬基盤の確立

研究拠点I

京都大学 大学院医学研究科 呼吸器内科学  
教授 平井 豊博

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



<http://kukonai.com/>

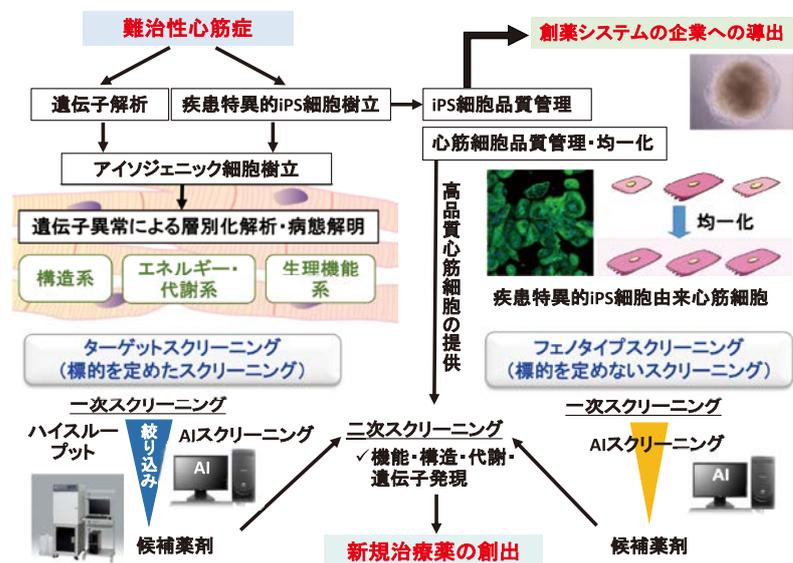


## 難治性心筋症疾患特異的iPS細胞を用いた集学的創薬スクリーニングシステムの開発と実践

研究拠点I

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 宮川 繁

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療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



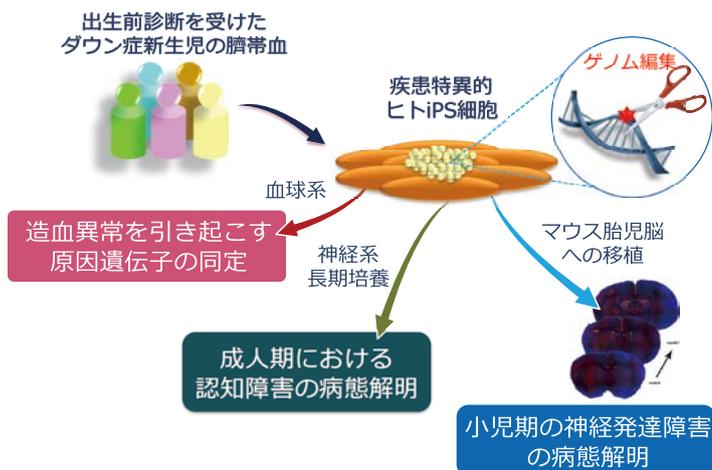
## 疾患特異的iPS細胞をもちいた 小児難治性疾患の統合的理解と創薬開発

研究拠点II

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 北島 康司

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、疾患の全貌は見えません。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

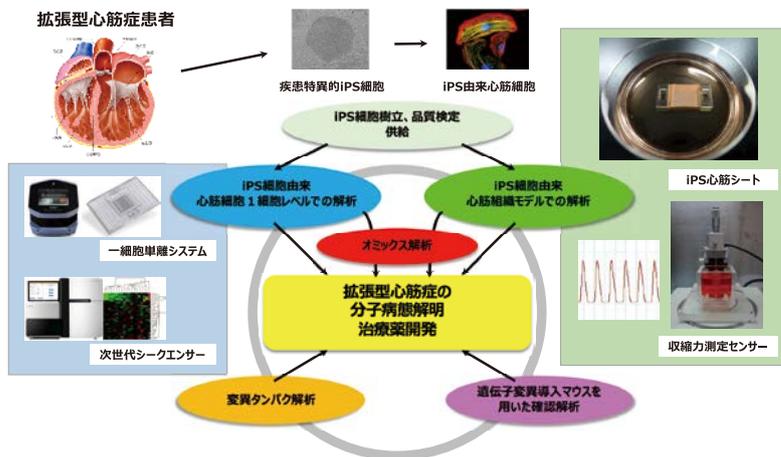


## iPS細胞由来心筋細胞を活用した 遺伝性拡張型心筋症の病態解明と治療薬開発

研究拠点II

東京大学 大学院医学系研究科  
教授 小室 一成

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、心筋に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。



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



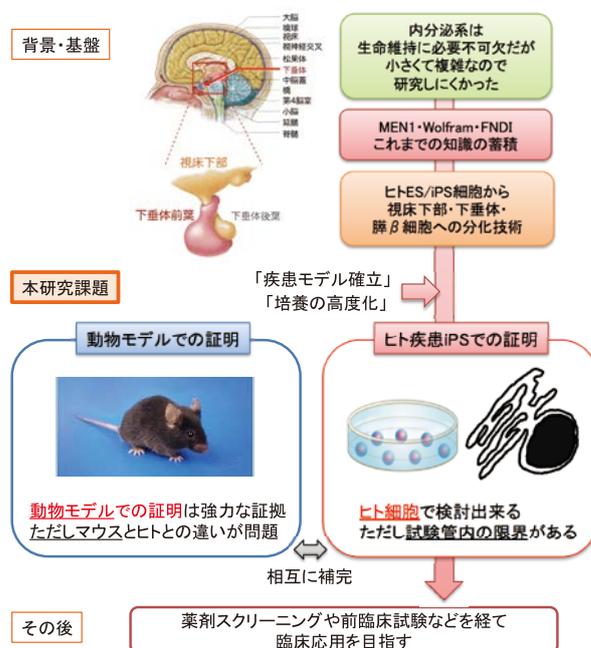
## 疾患モデル高度化による 視床下部・下垂体難病研究

名古屋大学 大学院医学系研究科 糖尿病・内分泌内科学  
講師 須賀 英隆

研究拠点II

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。とても小さい臓器ですが、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細胞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ってきました。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疾患を対象に研究を進めており、それぞれの疾患特異的iPS細胞を樹立しつつ、試験管の中で内分泌細胞に分化させて研究中です。特に家族性中枢性尿崩症では、病気の仕組みと進行の防止方法とを明らかにしました。今後、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ように工夫していきたいと考えています。

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



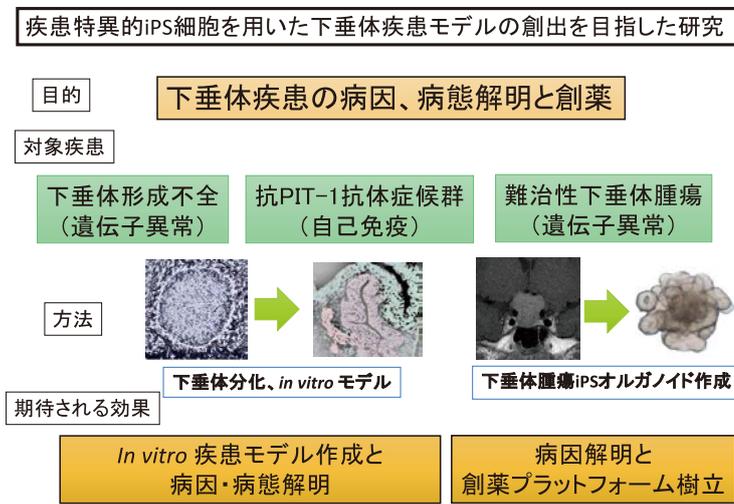
## 疾患特異的iPS細胞を用いた 下垂体疾患モデルの創出を目指した研究

神戸大学 大学院医学研究科 糖尿病内分泌内科  
准教授 高橋 裕

研究拠点II

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。

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



疾患特異的iPS

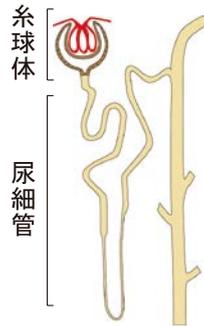


## 疾患特異的iPS細胞を用いた 遺伝性腎疾患の病態解明拠点

研究拠点II

熊本大学 発生医学研究所  
所長／教授 **西中村 隆一**

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。



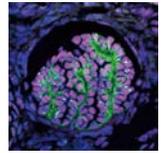
先天性ネフローゼ症候群 / 多発性嚢胞腎

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



[http://www.imeg.kumamoto-u.ac.jp/kidney\\_ips/](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

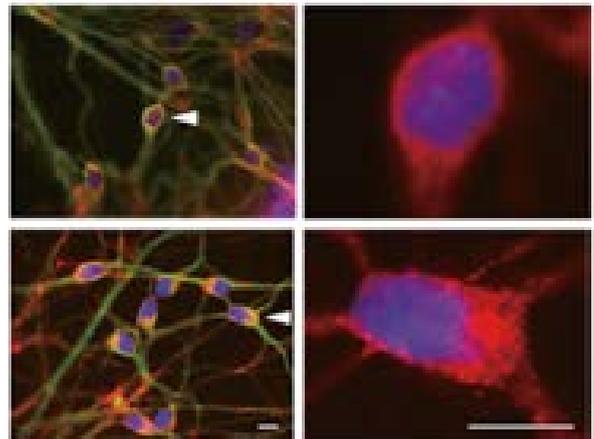
研究拠点II

福岡大学 医学部  
教授 **廣瀬 伸一**

てんかん性脳症は、頻回かつ持続するてんかん・けいれん発作により重大な精神運動発達遅滞を来す難病の総称です。いくつかで責任遺伝子異常が同定されているものの、その分子病態は未だ不明であり、病態に基づく創薬が叶っていません。本研究を組織する5つのグループは、小児てんかん性脳症の代表的疾患でその原因遺伝子が異なる、ドラベ症候群、アンジェルマン症候群、PCDH19関連てんかん、CDKL5てんかん性脳症、STXBP1てんかん性脳症の患者よりiPS細胞を樹立し、研究を続けてきました。本研究では、この5つのグループがiPS細胞を用いて今まで実施してきたそれぞれの疾患の病態研究を、相互技術協力と新手法により飛躍的に高度化し加速するものです。これにより不明であったてんかん性脳症の分子病態が、少なくとも創薬に応用できる部分での解明が可能となることが期待されます。用いる技術は薬物ハイスループットスクリーニングに応用可能で、病態に基づく創薬が期待されます。

対照

患者





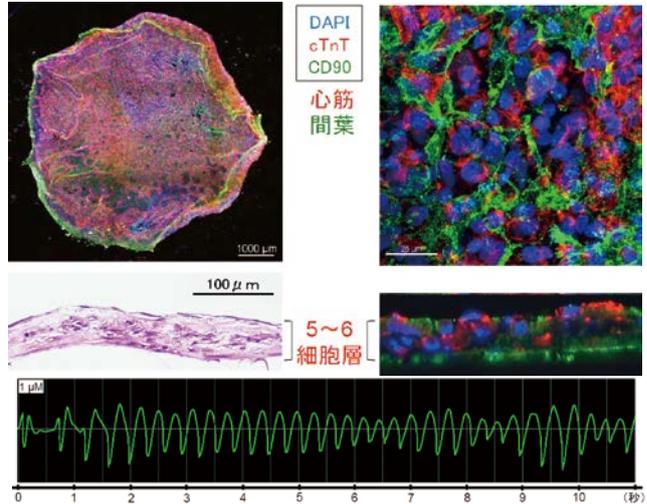
## 疾患iPS細胞由来3D心臓組織による新しい不整脈モデルを用いた遺伝性心疾患の病態解析と治療応用

研究拠点II

京都大学 iPS細胞研究所  
教授 山下 潤

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

ミニ3D心臓組織シートとTdPの再現



[http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/research/yamashita\\_summary.html](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

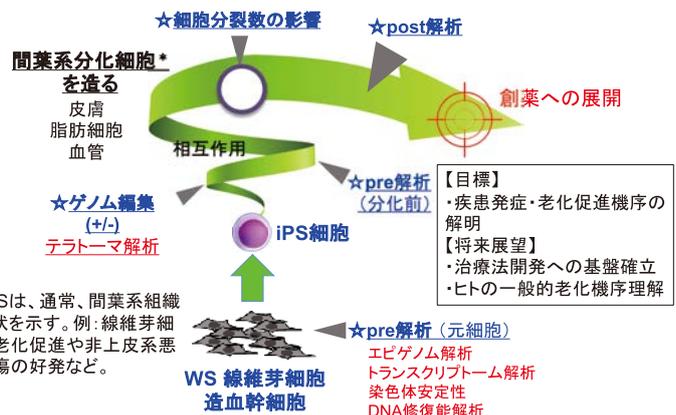
研究拠点II

千葉大学 大学院医学研究院  
教授 横手 幸太郎

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、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。

### “疾患iPS細胞を用いて早老症に挑む”

- ・早老症とは?...全身諸臓器に老化様変化が早発・促進して見られる疾患の総称。
- ・代表的な遺伝的早老症であるウエルナー症候群 (WS) は、日本人に多い。
- ・WSには動物モデルが存在せず、病態解明・根治療法開発の障壁となってきた。



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

# 再生医療実用化研究事業

Research Project for Practical Application of Regenerative Medicine

## 背景と重要課題

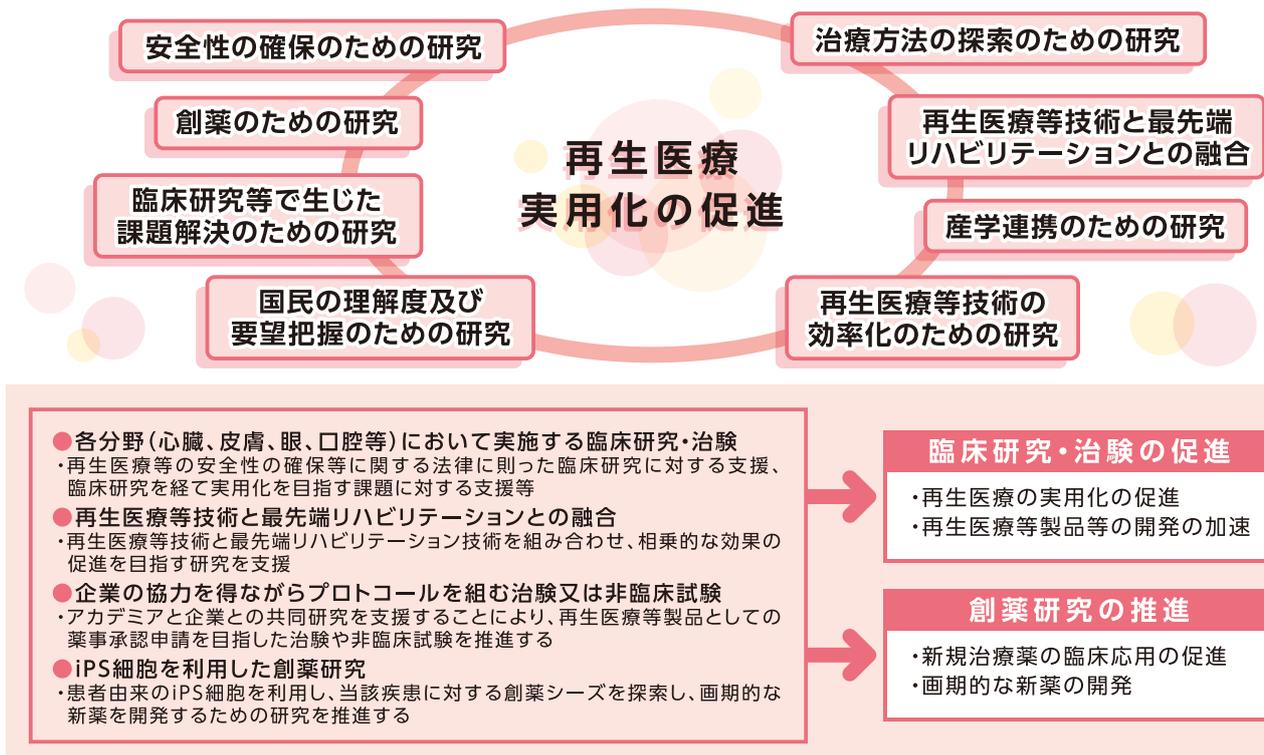
再生医療は、これまで有効な治療法がなかった疾患が治療できるようになるなど、国民の期待が高い一方、新しい医療技術であることから、安全面及び倫理面から十分な配慮が必要です。また、再生医療は政府の成長戦略にも位置づけられるなど、新たな産業の創出に寄与するものとして、早期の実用化が望まれています。

## 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。

## 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。

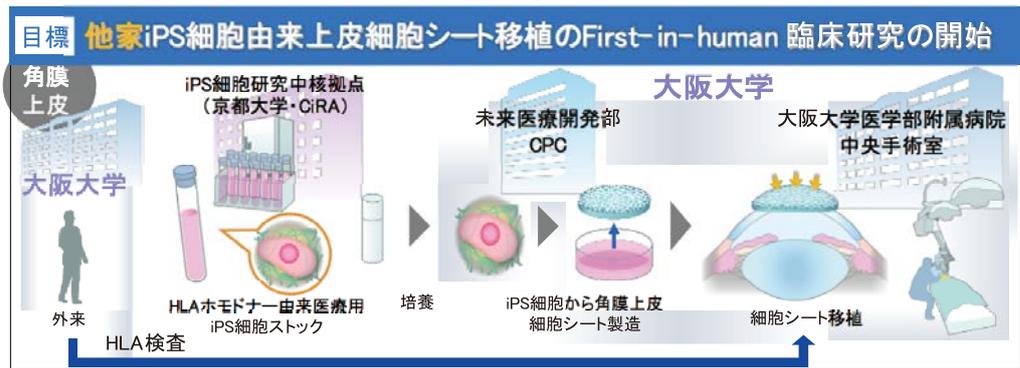




## iPS細胞由来角膜上皮細胞シートの first-in-human臨床研究

大阪大学 大学院医学系研究科  
教授 **西田 幸二**

本事業では、我々が世界で初めて開発した、iPS細胞から角膜上皮細胞シートを作製する新規再生医療技術を臨床応用し、First-in-human臨床研究を実施することを目的としています。この“iPS細胞由来角膜上皮細胞シート”の臨床研究に向けて、製品の品質安全性の検証、および適切な製造管理体制の構築を実施しています。さらに本製品の他家移植治療に適合する被験者リクルートを円滑に行うため患者レジストリーを整備し、臨床研究の実施運営体制の確立を進めています。また、開発した製品の再生医療製品としての保険収載を目標に、薬事に関する規制対応も促進しています。本研究事業ではこれらの多面的な環境整備を推し進め、本再生医療製品の臨床研究実施、さらには早期の実用化と普及を目指しています。



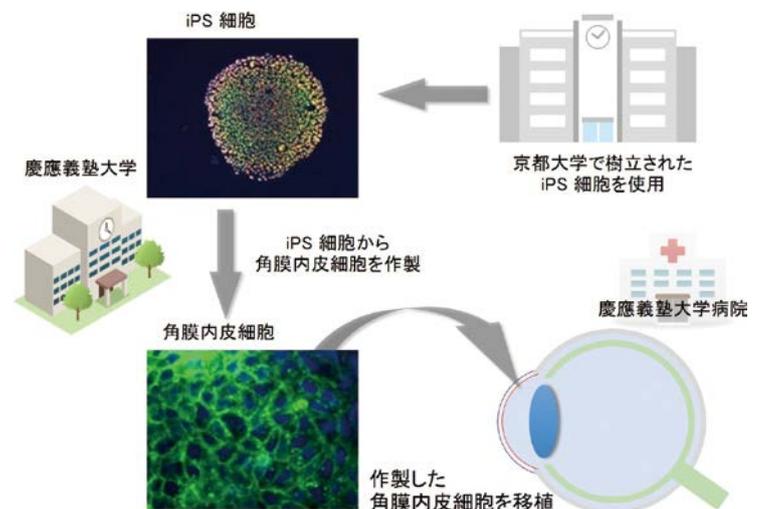
<http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/ophthal/www/>



## iPS細胞由来治療用角膜内皮代替細胞に関する 臨床研究

慶應義塾大学 医学部眼科学教室  
准教授 **榛村 重人**

我々は、iPS細胞を用いた角膜内皮機能の再生を目指して研究を進めています。角膜内皮細胞には角膜から余剰の水を汲み出す働きがあり、この機能が十分に働かないと角膜がむくんで白く濁る水疱性角膜症になってしまいます。現状ではドナー角膜移植による治療が行われていますが、ドナーは慢性的に不足しています。iPS細胞から角膜内皮細胞を作製できれば、均質な細胞を大量生産可能になるため、iPS細胞を活用してドナーに依存した既存の角膜移植に取って代わる、新たな治療法を確立することを目標としています。今までにiPS細胞から角膜内皮細胞を作製し、小さな細胞の塊(スフェロイド)として注入する移植方法を開発して、凍結保存法の確立と、製造工程時間を短くすることに成功しました。2018年は非臨床試験にて安全性の確認と動物実験での有効性を示す研究を進め、近年中には臨床研究を実施する予定です。



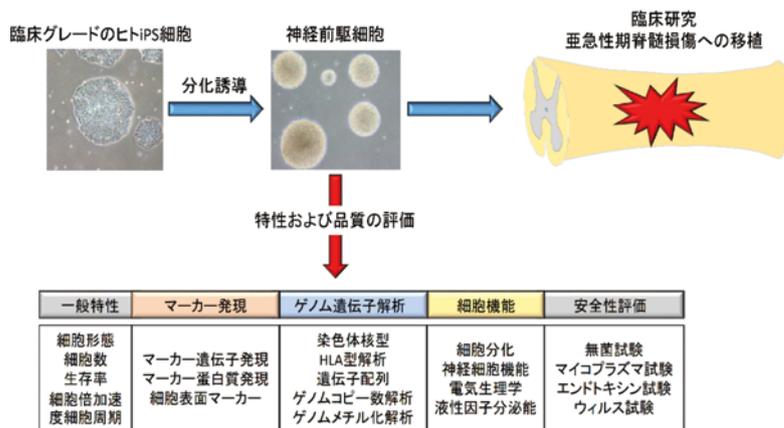
<http://lab.ophthal.med.keio.ac.jp/program/ccb>



## 亜急性期脊髄損傷に対するiPS細胞由来神経前駆細胞を用いた再生医療

慶應義塾大学 医学部整形外科  
教授 **中村 雅也**

脊髄は一度損傷すると再生は困難であると考えられてきました。しかし近年の基礎研究の発展により、神経前駆細胞を移植すると運動機能の回復が得られることが分かってきました。そして私たちは、ヒトiPS細胞から神経前駆細胞を作製することに成功し、動物モデルの損傷脊髄に移植を行い、その有効性を世界で初めて明らかにしました。この成果に基づき、臨床用iPS細胞から神経前駆細胞を誘導し、その安全性や品質の評価を行ってきました。平成29年度には学内の委員会などに申請をおこない臨床研究の開始準備を進めており、平成30年度に亜急性期脊髄損傷の患者さん(受傷後1ヶ月以内)を対象として、ヒトiPS細胞を用いた世界初の臨床研究を開始することを目指しています。有効性と安全性が証明できれば、その後には慢性期脊髄損傷、脳血管障害、脱髄性疾患など、他の病気に対しても移植治療の適応を拡大していきたいと考えています。



[http://www.keio-ortho.jp/orthopaedic/group05\\_01.html](http://www.keio-ortho.jp/orthopaedic/group05_01.html)



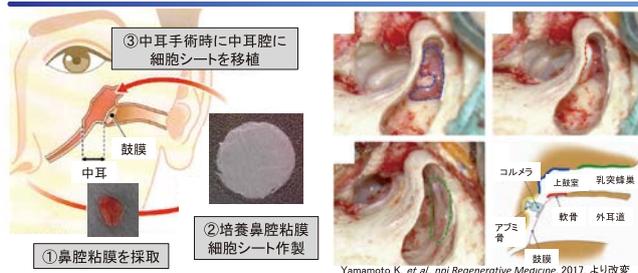
## 培養鼻腔粘膜上皮細胞シート移植による中耳粘膜再生治療の実現

東京慈恵会医科大学 医学部 耳鼻咽喉科学教室  
教授 **小島 博己**

難治性中耳疾患の代表である癒着性中耳炎や真珠腫性中耳炎は、難聴、めまい、顔面神経麻痺、髄膜炎などをきたし生活の質を低下させます。根本治療は手術ですが、中耳粘膜が術中に削られてしまうことが一因となり、これまでの手術法では再発を確実に予防することは困難であり、確立された治療法はありません。そこで我々は中耳粘膜を早期に再生させることを目的として、自分の鼻から採取した粘膜で細胞シートを作製し、中耳粘膜の欠損部位へ移植する方法を開発しました。現在までに12例の移植手術が成功しており、いずれも経過は良好であるとともに、合併症ならびに有害事象は認められておりません。今後、難治性中耳疾患に対して、この細胞シートを移植することで再発が抑えられ、治療効果の向上が期待できます。

現在、PMDAと再生医療等製品等の品質及び安全性に係る相談で了承を得た治験製品製造規格の決定及び非臨床安全性試験を実施し、医師主導治験に向けた準備を行っております。本邦発世界初の本細胞治療の実用化により、多くの患者が難治性中耳疾患から解放され、活力ある生活を取り戻せると考えています。

### 鼻腔粘膜細胞シートを用いた中耳粘膜再生治療



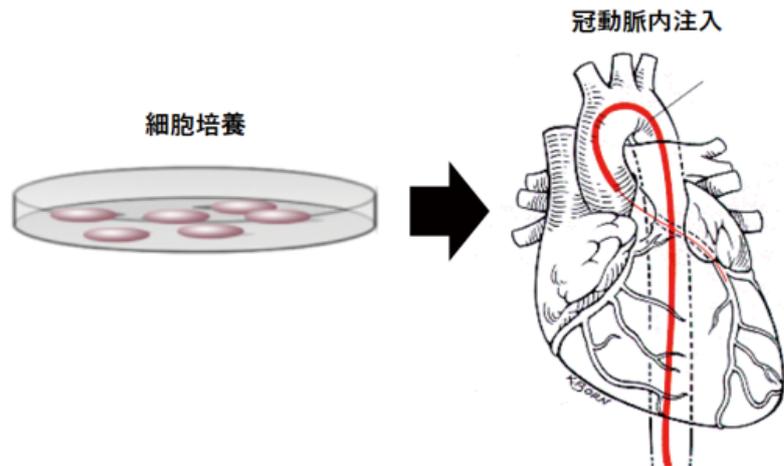
- ・多施設を含む12例を実施、有害事象や合併症はない
- ・いずれも経過は良好で、合併症や有害事象はない
- ・本邦耳鼻咽喉科初の再生医療実用化研究、培養細胞を中耳へ移植する世界初の医療
- ・企業のコンサルティングを活用し、PMDAとのRS戦略相談で合意が得られた(品質・安全性)



## 心臓内幹細胞移植による小児拡張型心筋症に対する再生医療の臨床研究

岡山大学病院 新医療研究開発センター  
教授 **王 英正**

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



<http://shin-iryo.hospital.okayama-u.ac.jp/center/index3.html>

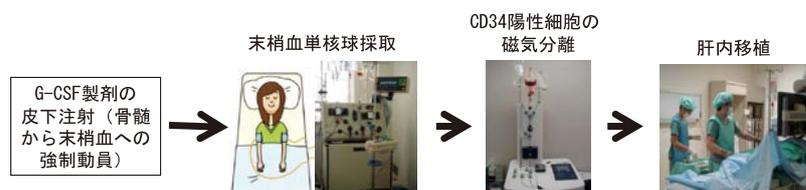


## C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に対するG-CSF動員自家末梢血CD34陽性細胞の経肝動脈投与に関する臨床研究

久留米大学 医学部内科学講座消化器内科部門  
教授 **鳥村 拓司**

現在日本には、約40万人の肝硬変患者がいると推定されています。その成因は肝炎ウイルスによるものが多く、約60%がC型肝炎ウイルス感染によるものです。現在、飲み薬による抗ウイルス治療が積極的に行われていますが、治療対象の患者は代償性肝硬変までの患者であり、すべての患者が対象ではありません。私たちが考案した治療法は、患者自身の血液にある血管を作りだす細胞(自家末梢血CD34陽性細胞)をとりだし、肝臓に移植することで血管を再生し、肝硬変を治療することを目標としています。

本研究は、C型肝炎ウイルスに起因する非代償性肝硬変の患者様を対象としています。この治療法による肝硬変の改善についてはいくつかの研究が行われており、動物実験や患者様を対象とした研究で、新たな血管が作られることにより肝硬変の進行を抑え、肝機能の改善、腹水や浮腫が改善する可能性が報告されています。全実施医療機関において当該研究の実施に際し必要な書類作成を完了し、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」に基づき、特定認定再生医療等委員会および各実施医療機関内倫理委員会による審査・承認を得て、厚生労働省へ届出・受理されました。現在、非代償性肝硬変の患者様24名の参加を目標に、臨床研究を行っております。



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

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



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

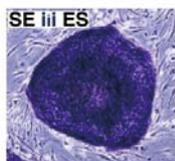
国立成育医療研究センター 研究所再生医療センター  
センター長 **梅澤 明弘**

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

### 小児難病に対するES細胞を用いた再生医療

#### 尿素サイクル異常症

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



アンモニア代謝能をもつES細胞  
(医薬品として製造)



門脈を通じて投与し、肝臓へ



## 表皮水疱症患者を対象とした 他家骨髄間葉系幹細胞製品開発

大阪大学 大学院医学系研究科 再生誘導医学寄附講座  
教授 **玉井 克人**

表皮水疱症は、皮膚基底膜領域接着分子の先天欠損ないし機能異常により、生直後から生涯、全身熱傷様表皮剥離を繰り返す遺伝性水疱性皮膚難病で、全く有効な治療法が無いのが現状です。我々は、表皮水疱症モデルマウス (VII型コラーゲン欠損マウス) を利用して、表皮水疱症剥離表皮の再生メカニズムに骨髄由来間葉系幹細胞の集積が寄与していることを見出しました。その基礎研究成果を基に、表皮水疱症患者に対する健常家族由来骨髄間葉系幹細胞移植による臨床研究を実施し、有効性、安全性を確認しました。本研究において、我々は非家族性他家骨髄間葉系幹細胞の凍結製剤 JR-031 を表皮水疱症患者の難治性皮膚潰瘍周囲に皮下移植する医師主導治験を実施し、JR-031 の有効性と安全性を確認しましたので、平成30年度末の薬事承認申請を予定しています。



他家骨髄間葉系幹細胞凍結製剤JR-031



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

京都府立医科大学 特任講座 感覚器未来医療学  
特任教授 **木下 茂**

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開発し(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ています。

<http://www.opth.kpu-m.ac.jp/research/kakumaku/cyunyu/>

角膜組織 初代培養 継代培養 細胞懸濁液 細胞注入

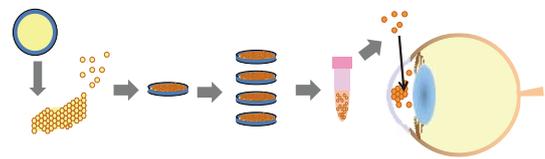


図1: 培養角膜内皮細胞注入の概念図

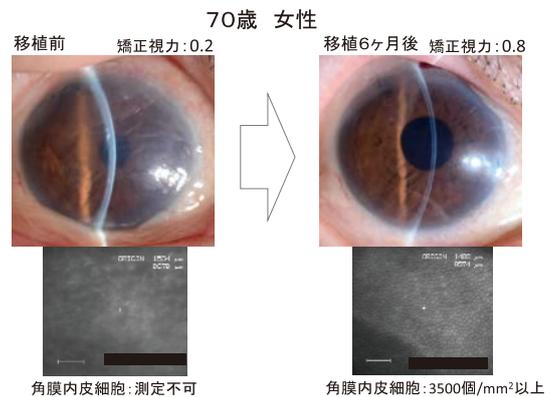


図2: 注入前後の症例提示



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

名古屋大学 医学部  
教授 **後藤 百万**

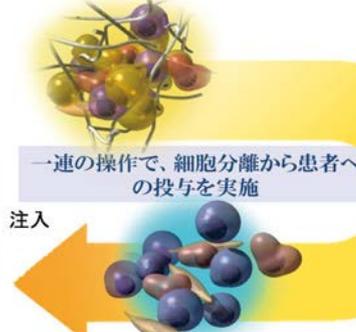
腹圧性尿失禁とは、尿道括約筋が障害され、笑ったり、くしゃみをした時など腹圧がかかると尿が漏れる病気です。女性で600万人、男性でも80万人の患者さんが罹患しています。尿失禁は生命に直接かわることはまれですが、日常生活の大きな支障となり低侵襲の治療開発が喫緊の課題です。私達は自己の腹部皮下脂肪を吸引し、脂肪から体外培養することなく分離装置(Celution system)により脂肪由来再生(幹)細胞を分離して、尿道から内視鏡で括約筋と尿道粘膜下に注入することにより括約筋を再生する治療を行っています。本治療は脂肪由来幹細胞を用いた腹圧性尿失禁に対する世界初の再生治療です。現在男性尿失禁患者を対象とした医師主導治験を実施中で、2018年3月に目標45例の登録を完了しました。2019年3月に症例固定後、総括報告書を作成し、本機器の薬事承認と本治療の保険医療化を目指します。

腹部皮下脂肪吸引 (1時間)



ADRCs ADRCsと自己脂肪組織の混合 経尿道的注入 (30分)

自己ADRCs分離



分離細胞抽出



Celution™システム (ADRCs分離装置)



1~2時間

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

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

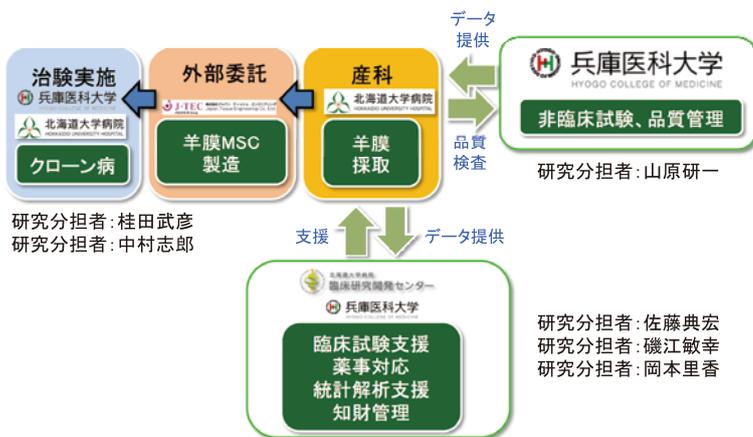


## クローン病に対する羊膜由来間葉系幹細胞の first-in-human 臨床試験

北海道大学 大学院医学研究院 内科学分野消化器内科学教室  
准教授 **大西 俊介**

間葉系幹細胞 (MSC) は骨髄など多くの組織に存在し、新しい再生医療材料として注目されています。最近、MSCの抗炎症作用が明らかとなり、骨髄移植後などに発症する移植片対宿主病 (GVHD) に対して、健常人ドナーからの骨髄由来MSCが国内でも臨床応用されています。本研究では、出産時に廃棄される羊膜に着目して、羊膜からMSCの分離・培養に成功し、炎症性腸疾患モデルの症状や大腸の炎症所見が、ヒト羊膜由来MSCの静注によって改善することを確認できたことから、クローン病の患者さんに対し、羊膜由来MSCの静脈内投与による安全性および忍容性の評価を行うことを目的としています。動物実験でヒト羊膜由来MSCの効果が明らかになったことから、世界初の臨床試験を行うべく準備を進めてきました。すでにGMP下での細胞製造体制は確立し、細胞の品質や非臨床安全性試験、臨床試験プロトコールについても独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) との合意形成が得られ、北海道大学病院の治験審査委員会の承認を経て、治験届を提出いたしました。平成29年11月より医師主導治験として開始されています。

http://halo.med.hokudai.ac.jp/

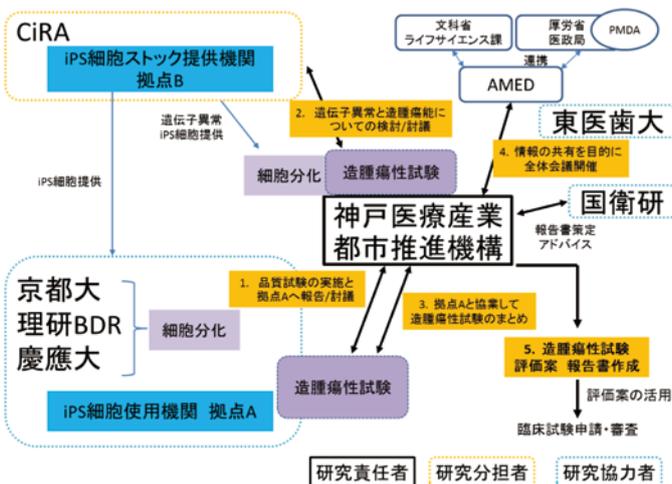


## 多能性幹細胞由来分化細胞の造腫瘍性試験の評価項目案の策定研究

(公財) 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 **川真田 伸**

平成27年度厚生労働科学特別研究事業「iPS細胞等を用いた臨床研究を実施する際の移植細胞の安全性評価の在り方に係る研究」(福井班の研究)の成果等を踏まえ、多能性幹細胞由来の移植細胞における遺伝子情報と造腫瘍性の関連性に係る科学的知見を蓄積するとともに、特定認定再生医療等委員会における審議・評価に資する基準案等を提示することを目的とします。具体的には、研究分担機関 (iPS細胞研究中核拠点、拠点BのCiRA) 及び研究協力機関 (拠点Aの理研BDR、慶應義塾大学、京都大学と国立医薬品食品衛生研究所)と連携し、遺伝子情報のついた種々の分化細胞の造腫瘍性試験を実施し、その成果と現在までの知見を合わせた合同討議を行い、福井班で結論が保留された“Whole Gene SequenceによるCensus/Shibata listの遺伝子異常照合作業の科学的根拠”の有無に実質的な結論を与え、特定認定再生医療等委員会での造腫瘍性安全性試験として討議すべき評価項目 (案) の策定を行います。

多能性幹細胞由来分化細胞の造腫瘍性試験の評価項目案の策定研究 業務フロー図



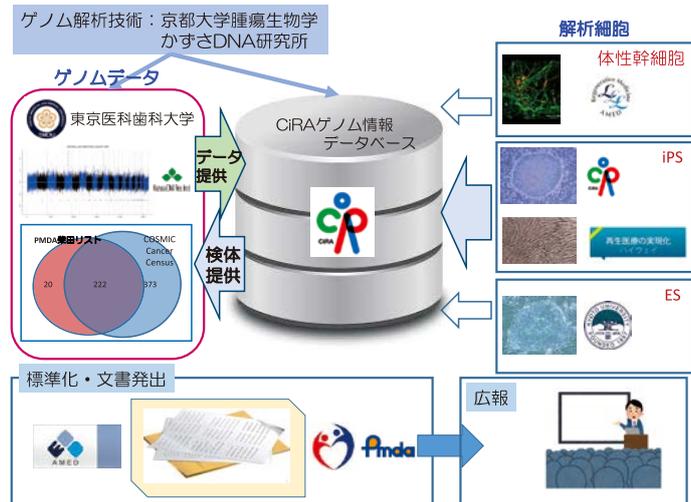
https://www.fbri-kobe.org/rdc/



## 染色体構造異常、造腫瘍性関連遺伝子解析の効率的なパイプラインの構築と、社会実装に向けたゲノム解析標準手法及びゲノム評価基準案の策定に関する研究

東京医科歯科大学 大学院発生発達病態学分野  
教授 **森尾 友宏**

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



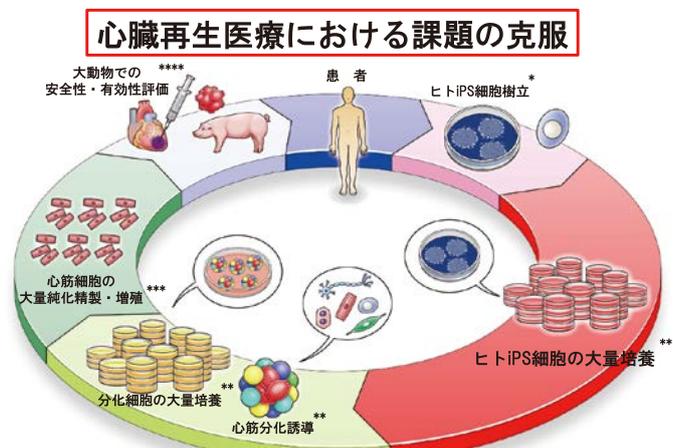
[http://www.tmd.ac.jp/med/ped/medical/research/life\\_theme.html#02](http://www.tmd.ac.jp/med/ped/medical/research/life_theme.html#02)



## 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

慶應義塾大学 医学部  
教授 **福田 恵一**

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(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 2018 in press.

<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

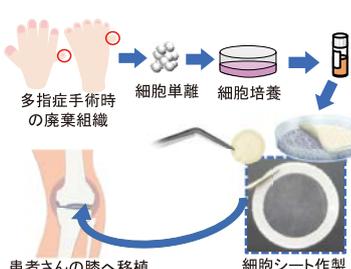
東海大学 医学部医学科外科学系整形外科学  
教授 佐藤 正人

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

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

<http://cellsheets.med.u-tokai.ac.jp/>

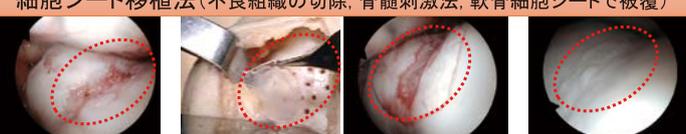
### 〈同種細胞シートによる臨床研究〉



- 1回の手術で完結するため患者への侵襲が軽減
- 安定した品質で十分量の細胞シート提供が可能
- 大きな軟骨欠損部にも適応可能
- 再手術時と同じ治療が可能
- 将来的なコスト削減も可能

「自己細胞シートによる臨床研究」では、関節機能の改善と硝子軟骨による修復再生を確認

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)

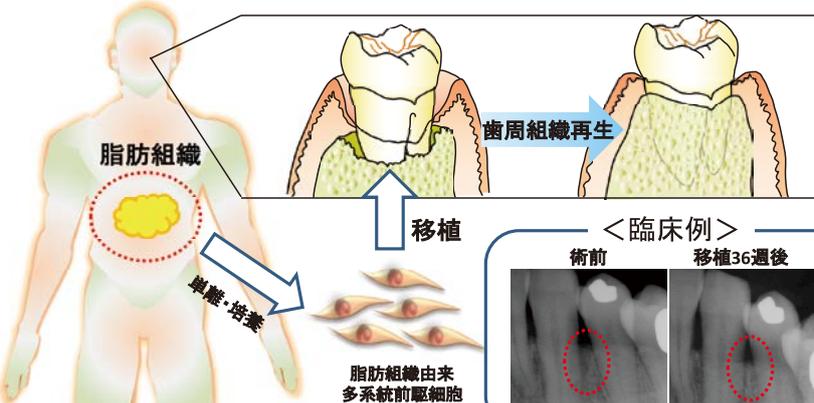




## 歯科再生医療拠点を活用した自己脂肪組織由来幹細胞移植による歯周組織再生医療の確立

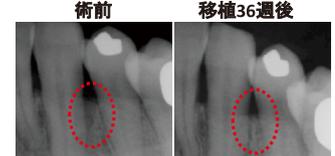
大阪大学 大学院歯学研究科  
教授 村上 伸也

歯周病は成人の約8割が罹患し、歯を喪失する第一の原因となっている国民病です。歯周病は、歯の周りに付着したプラーク(細菌バイオフィルム)が原因となり、歯を支える組織(歯周組織)が破壊される病気ですが、プラークを除去するだけでは失われた歯周組織は再生しません。また、現在臨床応用されている歯周組織を再生させる治療法は、軽度から中程度の歯周組織破壊に対して有効ですが、重度の歯周病に対応可能な治療法はありません。そこで、我々の研究では、重度歯周病患者さんを対象とし、患者さんご自身の皮下脂肪組織から単離、培養した多系統前駆細胞(ADMPC)という間葉系幹細胞を、歯周病によって失われた歯周組織の欠損部分に自己移植することにより、歯周組織を再生させる治療法を開発しています。歯の早期喪失をもたらす重度歯周病に対応できる治療法の開発は「口と歯」が支えるQOLの維持・増進につながるものと考えています。



〈臨床例〉

術前      移植36週後





## 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

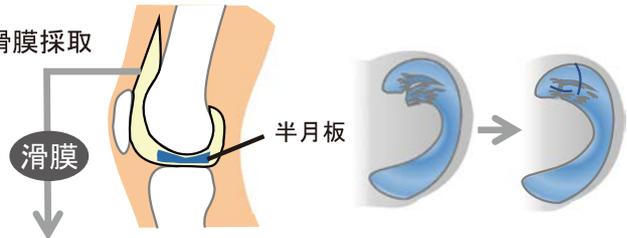
東京医科歯科大学 再生医療研究センター  
センター長／教授 **関矢 一郎**

変形性膝関節症は関節軟骨の摩耗を特徴とする疾患で、国内に2,500万人いると推定されています。変形性膝関節症を発症すると、現状では対症療法、骨切り術、人工関節置換術以外の治療法は望めません。私たちは、低侵襲かつ低コストで実施できる変形性膝関節症の再生医療を普及させることを目標として、2008年に関節鏡視下で滑膜幹細胞を膝関節の軟骨欠損部に移植するという手法を確立し、2014年には半月板損傷を対象とした滑膜幹細胞移植の臨床研究でその安全性を確認しました。次いで、2017年には滑膜幹細胞による半月板再生の医師主導治験を開始しました。さらに、構造改善を目的として滑膜幹細胞を関節内に注射する臨床研究も開始しました。

### 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

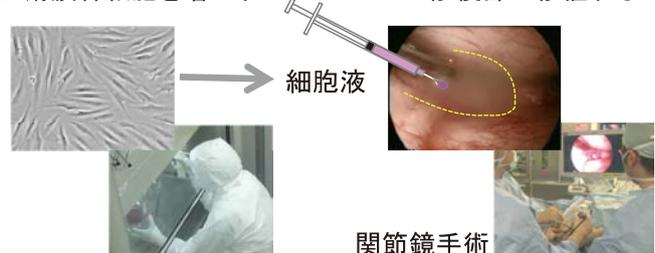
1. 損傷半月板に対して形成的修復を行う(鏡視下手術)

2. 滑膜採取



3. 滑膜幹細胞を増やす

4. 修復部に移植する



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

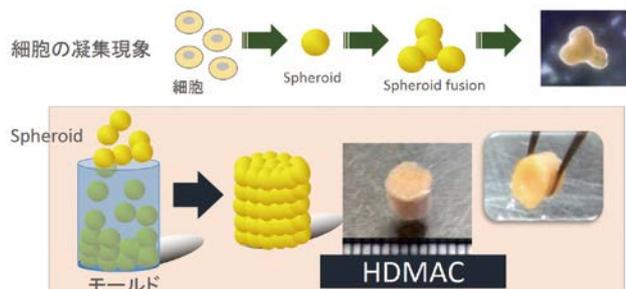


## 高密度スキャフォールドフリー脂肪由来幹細胞構造体を用いた骨軟骨組織再生の実用化推進臨床研究

九州大学 大学院医学研究院 整形外科学  
教授 **中島 康晴**

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、将来的な変形性膝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。

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



本技術の特徴

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

特許取得済み

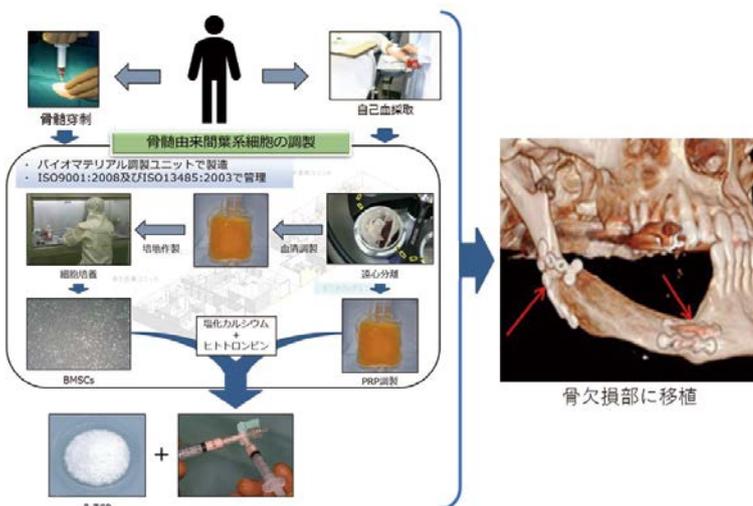
<https://www.ortho.med.kyushu-u.ac.jp/>



## 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

名古屋大学 医学部附属病院 歯科口腔外科  
助教 **土屋 周平**

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。



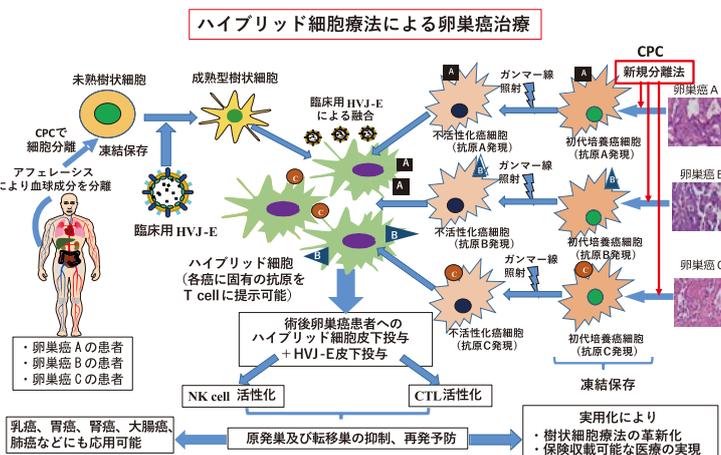
[https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical\\_J/laboratory/clinical-med/head-neck/maxillofacial-surgery/](https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_J/laboratory/clinical-med/head-neck/maxillofacial-surgery/)



## 革新的ハイブリッド細胞療法の創出を目指した研究

大阪大学 大学院医学系研究科  
教授 **金田 安史**

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。



[https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr\\_his\\_list.cgi?recptno=R000035704](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

長崎大学 生命医科学域  
教授 **朝比奈 泉**

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だけ患者さんを対象に、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、加齢によって機能が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。

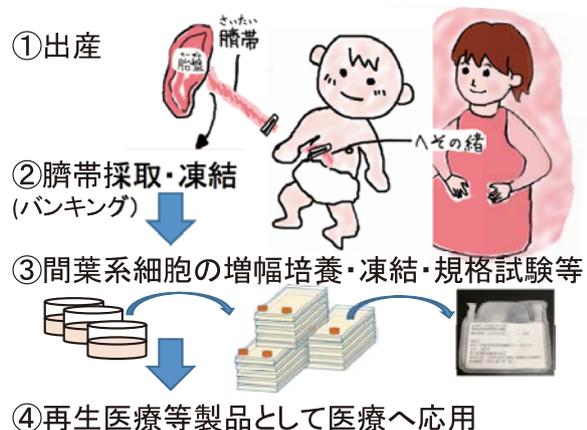


## 同種臍帯由来間葉系細胞を用いた重症急性移植片対宿主病に対する医師主導治験を目指した研究

東京大学 医科学研究所  
准教授 **長村 登紀子**

重症急性移植片対宿主病 (GVHD) は、造血幹細胞移植後にドナーのリンパ球が過剰に活性化し、極めて予後不良な病態です。近年、間葉系細胞に、免疫抑制・抗炎症効果と組織修復能があることが分かり、GVHDへの応用が始まっています。本研究では、臍帯由来間葉系細胞を再生医療等製品として製品化し、造血幹細胞移植後のGrade II~IVの重症急性GVHDに対する第1相医師主導治験を実施し、その安全性を検証することを目的としています。本製品は、お母さんから同意を得て、出産された赤ちゃんの臍帯をソースとし、東京大学医科学研究所附属病院にて無血清培地 (ロート製薬社製) で増幅培養したのち、私共が開発した無血清凍害保護液により凍結保管され、規格試験後に治験実施施設である東京大学医科学研究所附属病院、都立駒込病院及び虎の門病院に提供されます。本製品は、HLA class II の発現が炎症下でも誘導されず、低抗原性かつ抗炎症効果と高い増殖能を有しており、同種MSC (間葉系幹細胞) ソースとして有用と考えています。2018年7月より治験が開始されました。

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



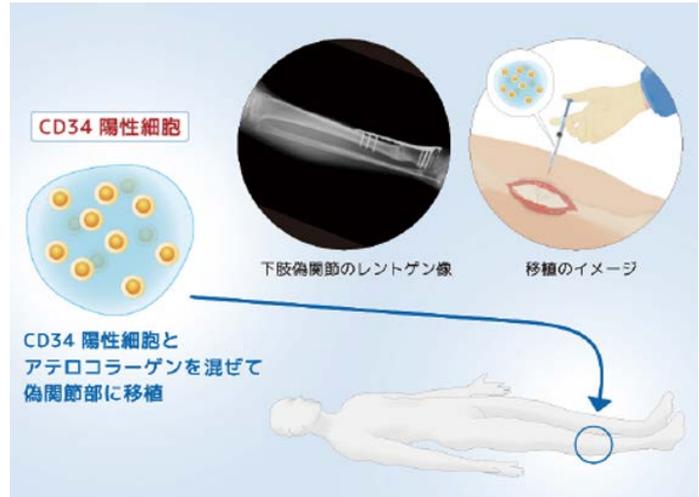
造血幹細胞移植後の重症急性移植片対宿主病 (医師主導治験第1相)



## 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

神戸大学 大学院医学研究科外科系講座 整形外科  
教授 黒田 良祐

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



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

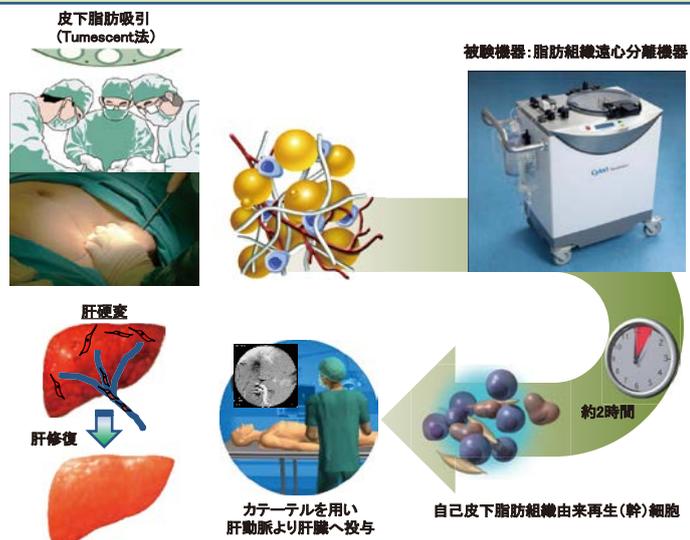


## 医師主導治験による肝硬変に対する自己皮下脂肪組織由来再生（幹）細胞を用いる治療開発

金沢大学 医薬保健研究域医学系  
教授 金子 周一

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

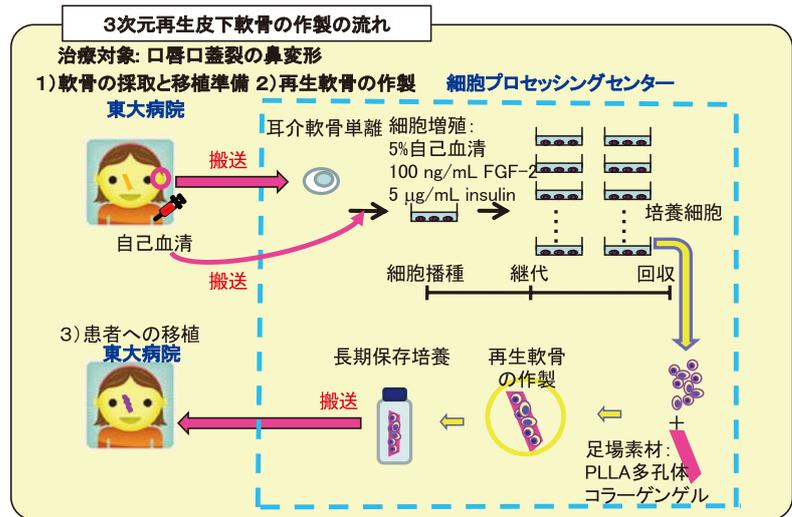




## 長期保存型3次元再生皮下軟骨の 医師主導治験の実施

東京大学 医学部附属病院 口腔顎顔面外科・矯正歯科  
教授 **星 和人**

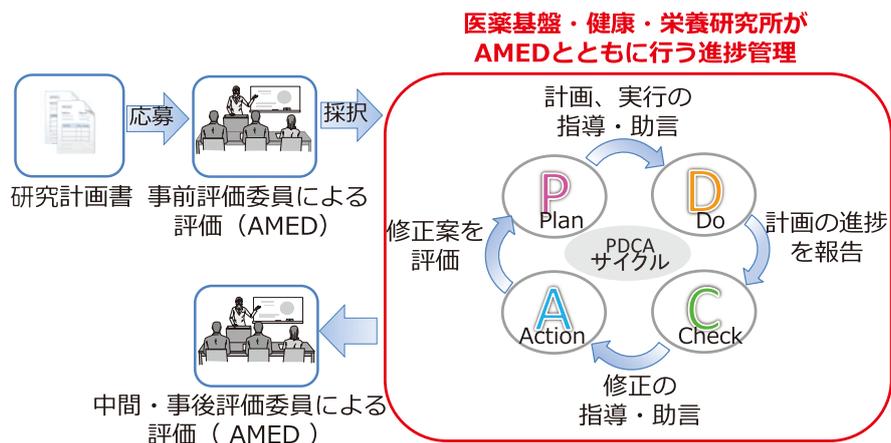
われわれは、ヒトの耳の軟骨組織から効率よく軟骨細胞を増殖する方法を確立し、ポリ乳酸の足場素材と組み合わせ、十分な強度と3次元形態を具する3次元再生軟骨を作製する技術を開発しました。世界に先駆けて東大病院において臨床導入を実施し、口唇口蓋裂を有する患者さん3名の鼻変形の修正術に応用しました。さらに作製法に改良を加えて保存期間を14日間に延長させ、製造機関から遠隔地にある医療機関においても使用できるようにしました。この長期保存型の再生軟骨について医師主導治験を実施し、安全性や有効性の評価を行っています。平成28年に2名の患者さんに長期保存型再生軟骨を移植し、移植後3ヵ月で安全性が確認されました。現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



## 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

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 **中谷 知右**

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。

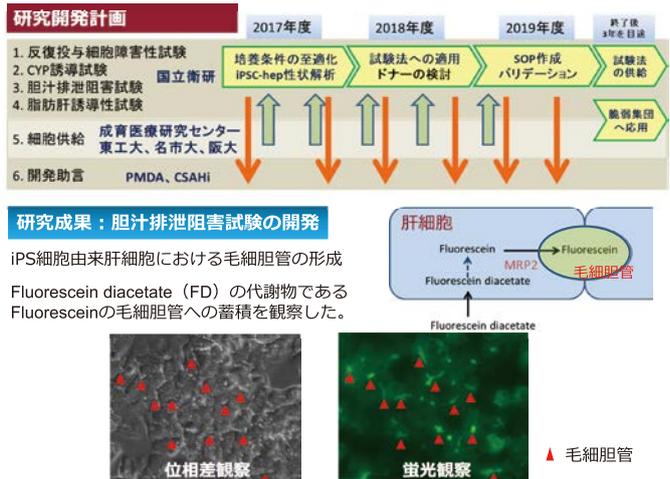




## ヒトiPS細胞由来肝細胞を用いた医薬品の肝毒性を予測・評価する*in vitro*試験法の開発研究

国立医薬品食品衛生研究所 薬理部  
第三室長 石田 誠一

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



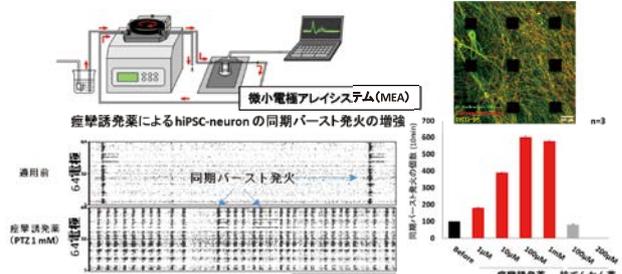
## 医薬品のヒトにおける痙攣誘発リスクを予測するヒトiPS細胞由来神経細胞を用いた*in vitro*安全性薬理評価法開発に関する研究

国立医薬品食品衛生研究所 薬理部  
第一室長 佐藤 薫

新薬開発において、痙攣は重症化による死亡事例があるほど重篤な副作用であり、新薬の痙攣誘発リスクを開発初期に検出する方法が求められています。これまで、非臨床段階で中枢神経系の副作用を予測することは非常に困難でしたが、ヒトiPS細胞の登場により、倫理的な問題を解決したヒト神経細胞の入手が可能となりました。私たちは、ヒトiPS細胞由来神経細胞で痙攣誘発薬物の作用、抗てんかん薬の作用を確認することに成功しました。そこで、この技術を応用して、「医薬品のヒトにおける痙攣誘発リスクを予測するヒトiPS細胞由来神経細胞を用いた*in vitro*安全性薬理評価法」の開発を進めています。これまでに、客観的な痙攣誘発リスク評価プロトコルのアウトラインができつつあります。これらの評価法について、国内・国際共同研究を進めており、最終的には公的試験法として皆様に使っていただけるようになることを目指しています。

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

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



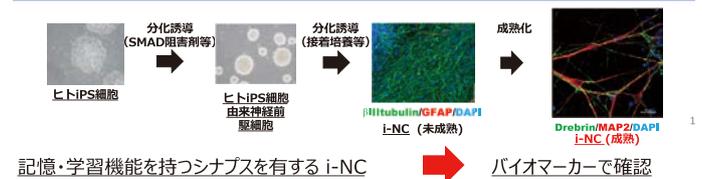


## 創薬のためのインビトロ脳機能評価法の確立と標準化ヒト神経細胞の開発

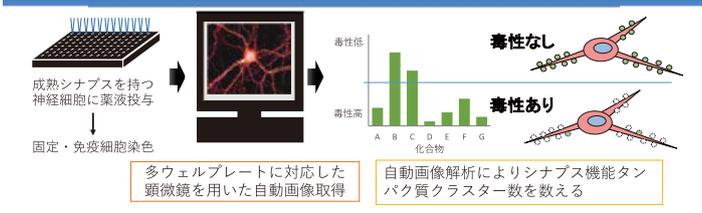
群馬大学 大学院医学系研究科  
教授 白尾 智明

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、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。

### 標準化されたヒトiPS細胞由来神経細胞 (i-NC) の開発



### 再現性の高いハイスループット評価法の開発



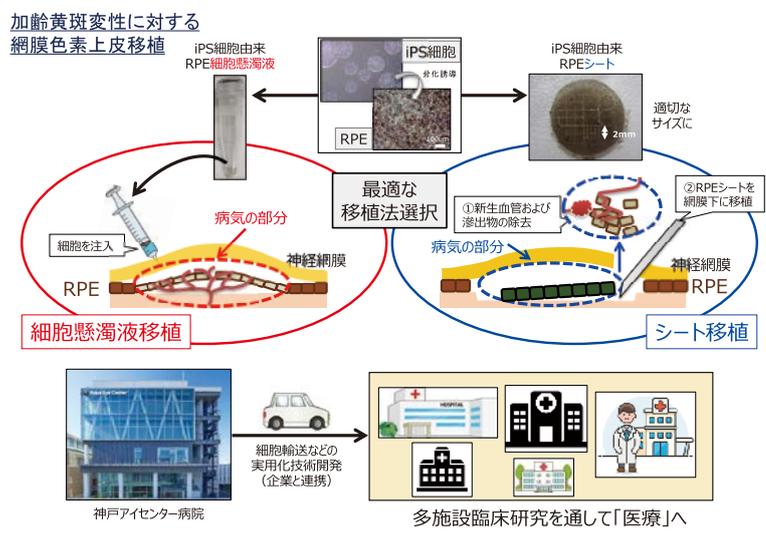
<http://www.bioforum.or.jp/synaptox/>  
<http://neuro.dept.med.gunma-u.ac.jp/>



## 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

地方独立行政法人神戸市民病院機構 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 高橋 政代

AMD(加齢黄斑変性)は加齢に伴って発症する、網膜の黄斑部の萎縮または変性で、高齢者における中心視力悪化の一般的な原因です。黄斑は直径2mm程度の視細胞が集中する領域で、最も解像度が高く、良好な視力が得られる部分です。RPE(網膜色素上皮)は生体内において網膜の視細胞を維持するために重要な役割を果たしています。神戸市立医療センター中央市民病院、先端医療センター病院、理化学研究所は、滲出型AMDの患者の網膜下(黄斑部)にRPEを移植することにより、網膜組織の修復、再生を促し、視機能を改善する新しい治療法の開発を進めて参りました。これまでにヒトiPS細胞由来のRPEシートおよび細胞懸濁液を用いた臨床研究を実施しています。本課題では、神戸市立医療センター中央市民病院、先端医療センター病院の眼科機能を集約・拡充した神戸アイセンター病院を中心として、他施設とも連携して治療を提供する環境づくりも進めて参ります。



<http://kobe.eye.center.kcho.jp/>

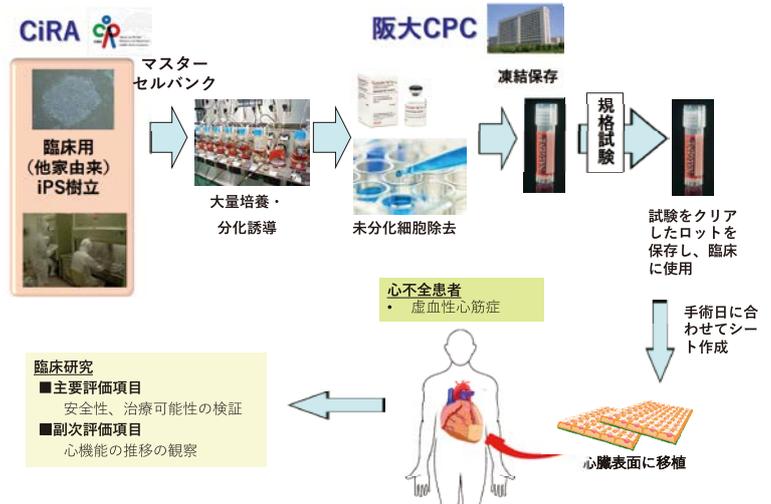


## 重症心筋症に対するヒトiPS細胞由来 心筋細胞シート移植による治療法の開発

大阪大学 大学院医学系研究科  
教授 澤 芳樹

重症心不全は高齢化とともに増加しつつあり、特に末期の一年死亡率は75%とされ、年間約4万3千人が死亡している重篤な病です。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ました。大阪大学医学部附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、ヒトへの応用プロセスが始まっています。

### iPS心筋シートを用いた再生医療の概要

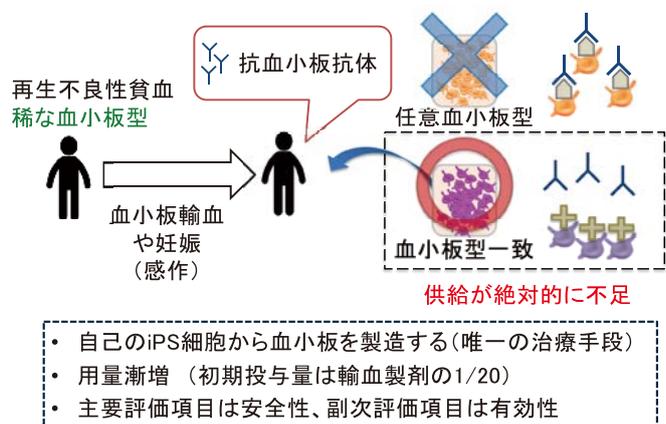


## 自家iPS細胞由来血小板製剤の 安全性有効性検証臨床研究

京都大学 iPS細胞研究所  
教授 江藤 浩之

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いと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も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)



[http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/research/eto\\_summary.html](http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/research/eto_summary.html)  
<http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/eto/>

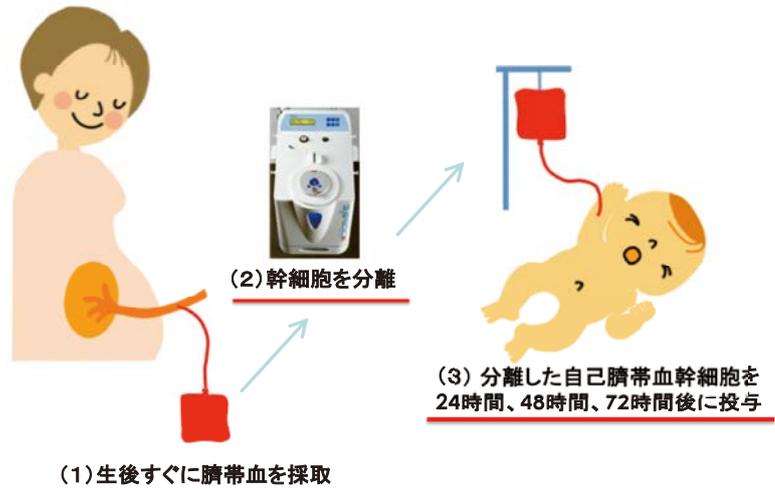


## 低酸素性虚血性脳症に対する自己臍帯血幹細胞治療に関する研究

大阪市立大学 大学院医学研究科  
特任教授 **新宅 治夫**

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に関する研究」として第I相試験を終了し第II相試験の準備をしています。

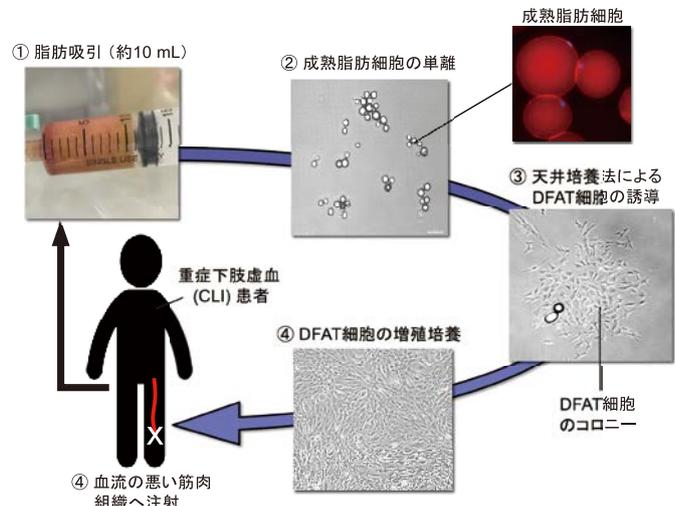
### 新生児低酸素性虚血性脳症に対する自己臍帯血幹細胞治療



## 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

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 **松本 太郎**

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。



<http://www.med.nihon-u.ac.jp/department/saisei/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

国際医療福祉大学 小児外科  
主任教授 **瀧本 康史**

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。

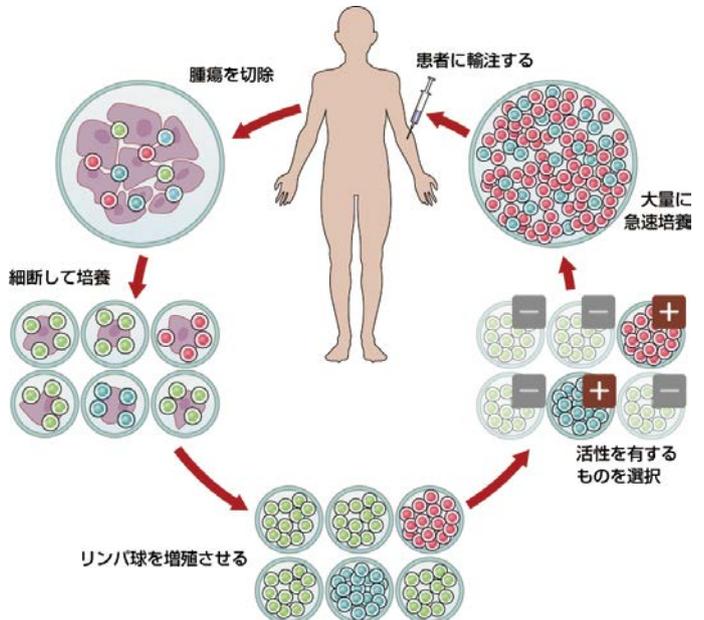
### 口腔粘膜細胞シートを用いた先天性食道閉鎖症術後吻合部狭窄に対する再生医療



## 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

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  
所長/教授 **河上 裕**

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。





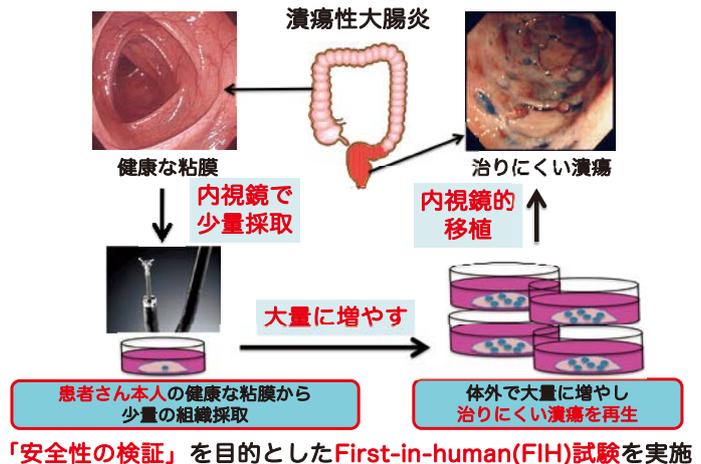
## 自家腸上皮幹細胞移植による炎症性腸疾患の 粘膜再生治療に関する研究

東京医科歯科大学 理事・副学長

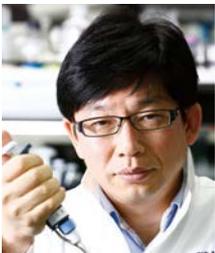
大学院医歯学総合研究科消化器病態学分野 教授 **渡辺 守**

本研究では、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。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、安全性の検証を主目的とした臨床研究を行います。本研究で潰瘍性大腸炎に対する同治療の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を目指します。

### 潰瘍性大腸炎に対する自身の幹細胞を利用した再生医療



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



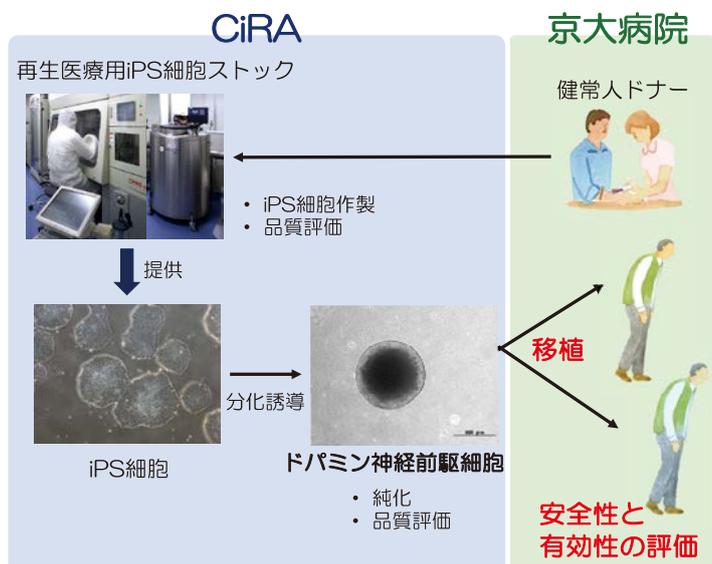
## パーキンソン病に対するヒトiPS細胞由来ドパミン神経前駆細胞の細胞移植による安全性及び有効性を検討する臨床試験(治験)に関する研究

京都大学 iPS細胞研究所

教授 **高橋 淳**

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。薬や電気刺激による治療が行われていますが、病気が進行すると症状のコントロールが難しくなります。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、霊長類を含むパーキンソン病モデルで検証しました。その結果に基づき、2018年8月に京都大学医学部附属病院において細胞移植の臨床試験(治験)を開始しました。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(右図)。本治験によって細胞移植の安全性と有効性が確認できれば、より多くのパーキンソン病患者に治療を受けていただけるよう保険診療としての承認を目指します。

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





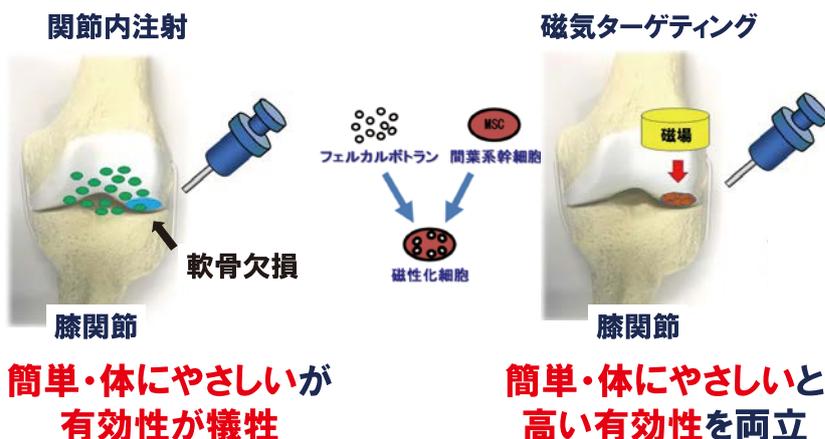
## 磁気ターゲティングによる 関節軟骨再生の実用化に関する研究

広島大学病院 未来医療センター  
講師 亀井 直輔

「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。

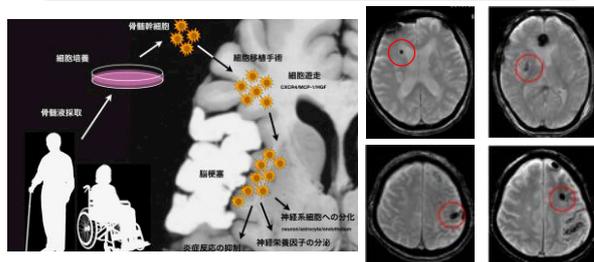
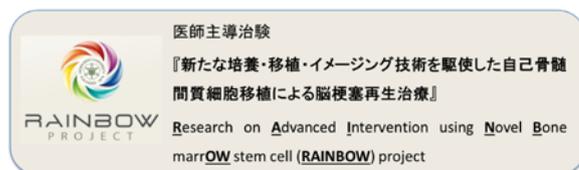


## 脳梗塞急性期患者を対象とした自家BMSC脳内投与による再生治療の第1相試験 (RAINBOW研究)

北海道大学病院 脳神経外科  
病院長／教授 寶金 清博

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5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 (6-10例) 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。

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

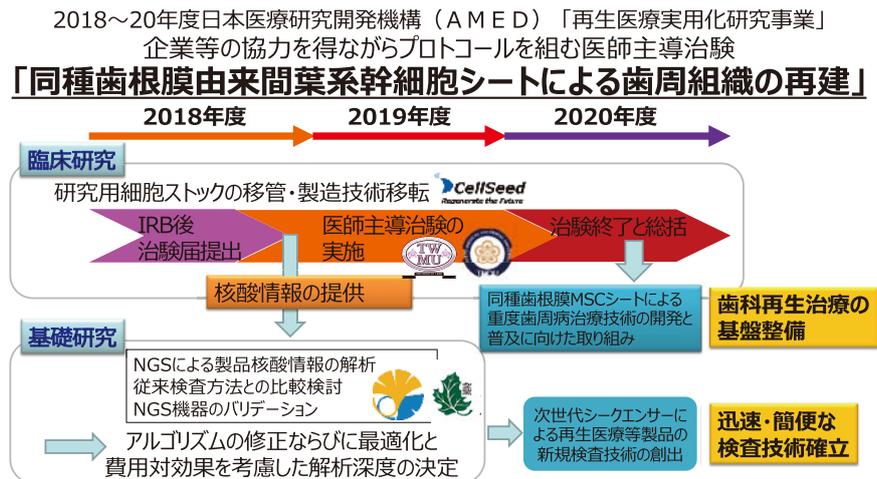




## 同種歯根膜由来間葉系幹細胞シートによる 歯周組織の再建

東京医科歯科大学 歯学部  
教授 岩田 隆紀

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「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りました。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、次世代シーケ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。



## 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

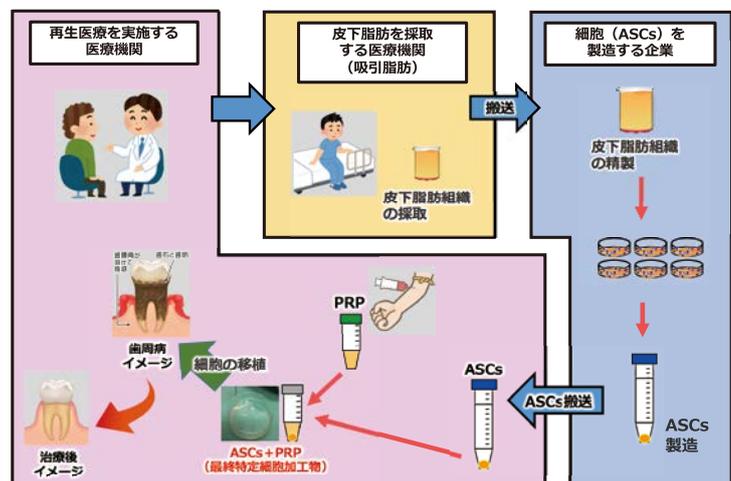
順天堂大学 革新的医療技術開発研究センター  
准教授 飛田 護邦

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（以下、「ASCs」）や多血小板血漿（以下、「PRP」）を用いた歯周組織再生医療が提供されています。

しかし、これらの医療技術については、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、どのような患者さんに有効か、有効でないかなど、検証しなくてはならない課題が数多く存在します。

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。

### 臨床研究の流れ





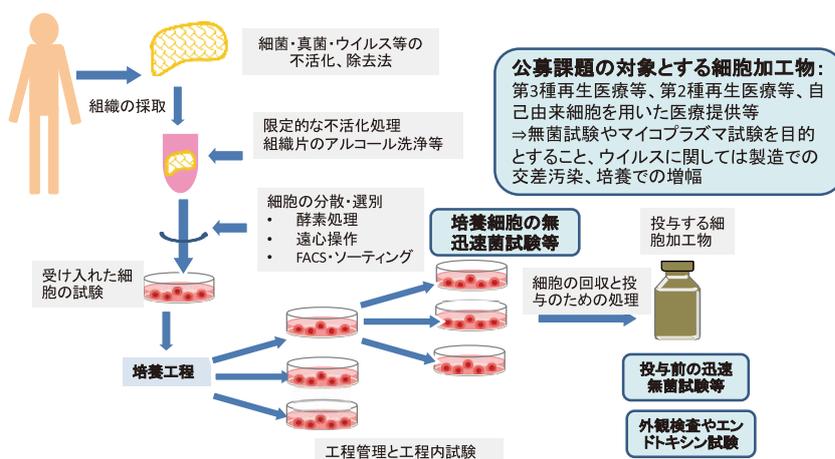
## 医療として提供されている再生医療等に用いられる細胞加工物の最適な微生物等検査方法に関する研究

日本薬科大学  
客員教授 **山口 照英**

現在数多くの再生医療が大学や病院で行われており、その多くが医療として提供されています。一方でまれではあるが、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です。

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

東京医科歯科大学 再生医療研究センター  
准教授 **清水 則夫**

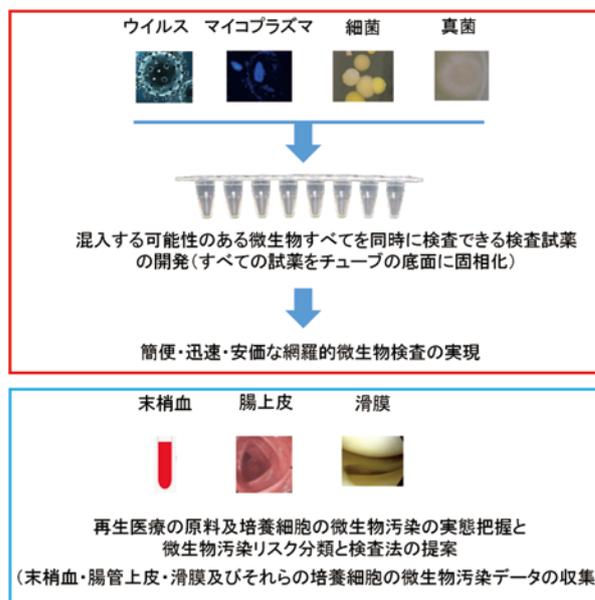
再生医療等安全性確保法などの法整備により医療として再生医療等を提供するための枠組みが整い、臨床研究や自由診療として多数の再生医療等の提供が行われています。

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徴を持っているため、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。

🌐 <http://www.tmd.ac.jp/med/arm/>



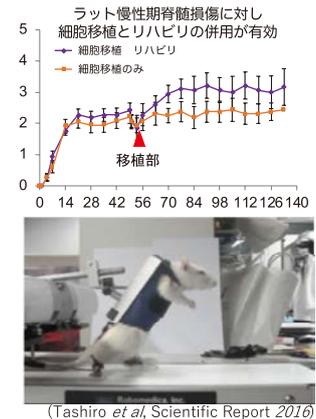
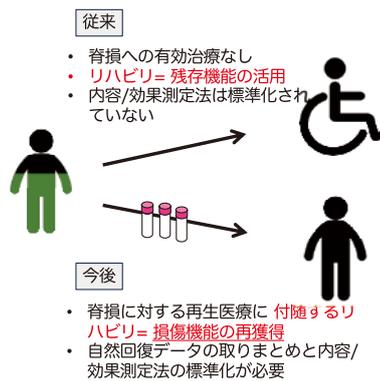


## 脊髄再生治療に付随するリハビリテーション治療の構築に関する研究

慶應義塾大学 医学部整形外科  
教授 **中村 雅也**

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。従来の脊髄損傷に対するリハビリテーション治療は「残存機能を最大限まで高める」ことを目標としてきましたが、脊髄再生治療を行なった場合には「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になります。そのため、本事業は、慶應義塾大学病院と国立障害者リハビリテーションセンターが、脊髄損傷治療の専門施設である独立行政法人労働者安全機構北海道せき損センター、同 総合せき損センター、国立病院機構村山医療センター、さらに脊髄損傷患者へのリハビリテーション治療介入の研究実績がある和歌山県立医科大学、秋田大学、筑波大学と協力しながら、慶應病院における脊髄損傷に対する再生医療の臨床研究と並行して、リハビリテーション治療プロトコルのあり方の検討、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していきます。

### 脊髄再生医療に付随するリハビリ研究の必要性



[http://www.keio-ortho.jp/orthopaedic/group05\\_01.html](http://www.keio-ortho.jp/orthopaedic/group05_01.html)

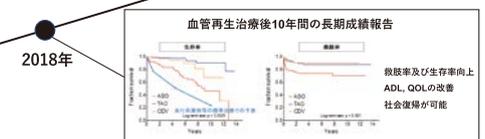
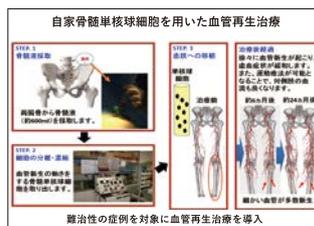


## 重症虚血肢に対し、筋組織酸素飽和度(StO2)をモニタリングする近赤外線分光装置(NIRS)を使用した至適運動療法を確立する研究

京都府立医科大学 大学院医学研究科 循環器内科学  
教授 **的場 聖明**

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。

さらなる重症虚血肢の予後改善を目指して



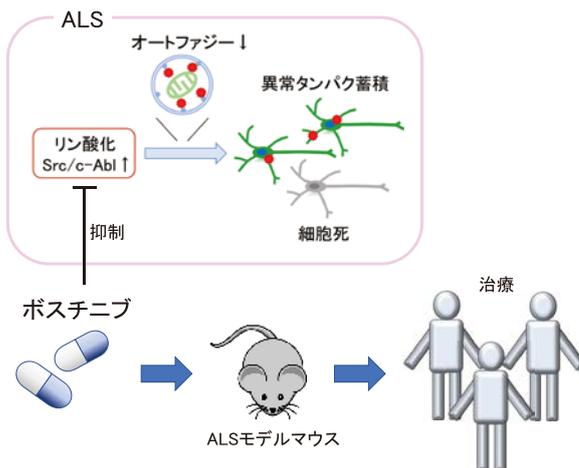
<http://www.f.kpu-m.ac.jp/k/med2/group/rinsho/r-04.html>



## ドラッグリポジショニングによる ALS治療薬開発のための薬物動態評価

京都大学 iPS細胞研究所  
教授 井上 治久

筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis: ALS) は、運動神経細胞死により筋力低下・筋萎縮を生じる致死性の神経難病で、現在のところ十分な治療法がない。我が国の患者数は約9,000人で、遺伝性がその10%、孤発性が90%であり、遺伝性ALSの約25%はsuperoxide dismutase-1 (SOD1) 遺伝子変異によります。我々は、SOD1変異ALS患者iPS細胞由来運動神経細胞を用いたドラッグリポジショニングによる化合物スクリーニングを行い、既存薬ボスチニブが運動神経細胞死抑制作用・病因タンパク質蓄積抑制効果を示すことを同定しました。SOD1変異に加えて、他の遺伝性ALS、孤発性ALS患者など多様な遺伝学的背景の運動神経細胞においても同様の効果を示しました。ボスチニブをALSモデルマウスに腹腔内投与したところ、脊髄運動神経細胞死抑制作用・異常タンパク蓄積抑制効果及びマウスの生存期間延長を認め、iPS細胞で同定した既存薬が *in vivo* でも有効性を発揮することを証明しました。これまでの研究結果等から、ヒトALSに対するボスチニブの推定有効用量を算出しており、本研究開発では非臨床薬物動態をさらに詳細に評価し、ヒトALSに対するボスチニブの経口投与量を確認します。



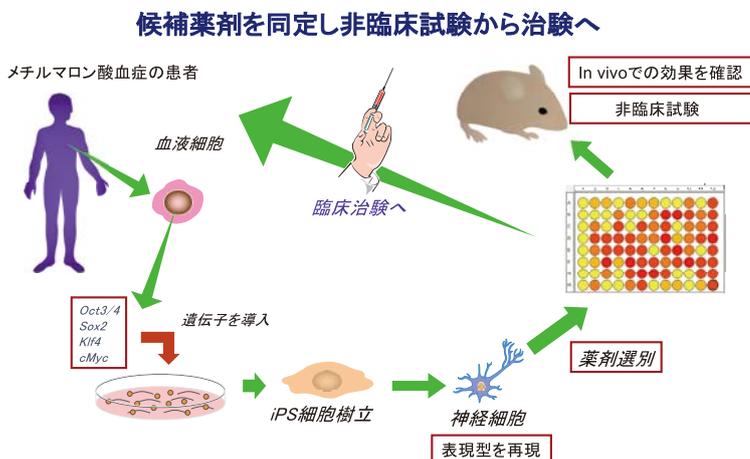
[http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/research/inoue\\_summary.html](http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/research/inoue_summary.html)



## メチルマロン酸血症での急性期救命と慢性神経障害の治療薬開発

熊本大学 発生医学研究所 幹細胞誘導分野  
教授 江良 択実

先天代謝異常症の1つであるメチルマロン酸血症は、有機酸血症に分類されています。スクシニルCoAをメチルマロニルCoAから合成する酵素:メチルマロニル-CoA-mutaseの欠損・機能不全が原因であり、産生される大量の有機酸(メチルマロン酸と代謝物)による細胞機能障害が起こることから様々な神経障害が起こります。典型的には幼少期に重度のアシドーシス発作で発症し、多臓器不全、急性脳症を引き起こして、しばしば死亡に至る難病です。慢性期には、アシドーシス発作を繰り返し、重度の神経学的後遺症を残します。現時点で有効な治療法はなく、本研究では患者様由来のiPS細胞を使って神経細胞を作り、その神経細胞を用いて治療候補薬を同定しました。そして候補薬を使った急性期と慢性期の病気モデルマウスでの治療を行い、その効果を調べています。患者様の治療に必要な安全性の試験を行いヒトへの応用を最終目標としています。



[http://www.imeg.kumamoto-u.ac.jp/bunya\\_top/cell\\_modulation/](http://www.imeg.kumamoto-u.ac.jp/bunya_top/cell_modulation/)

## 再生医療臨床研究促進基盤整備事業

再生医療に関する臨床研究では、平成26年9月に世界で初めてiPS細胞から作製された網膜組織が患者に移植されるなど、平成30年9月現在149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

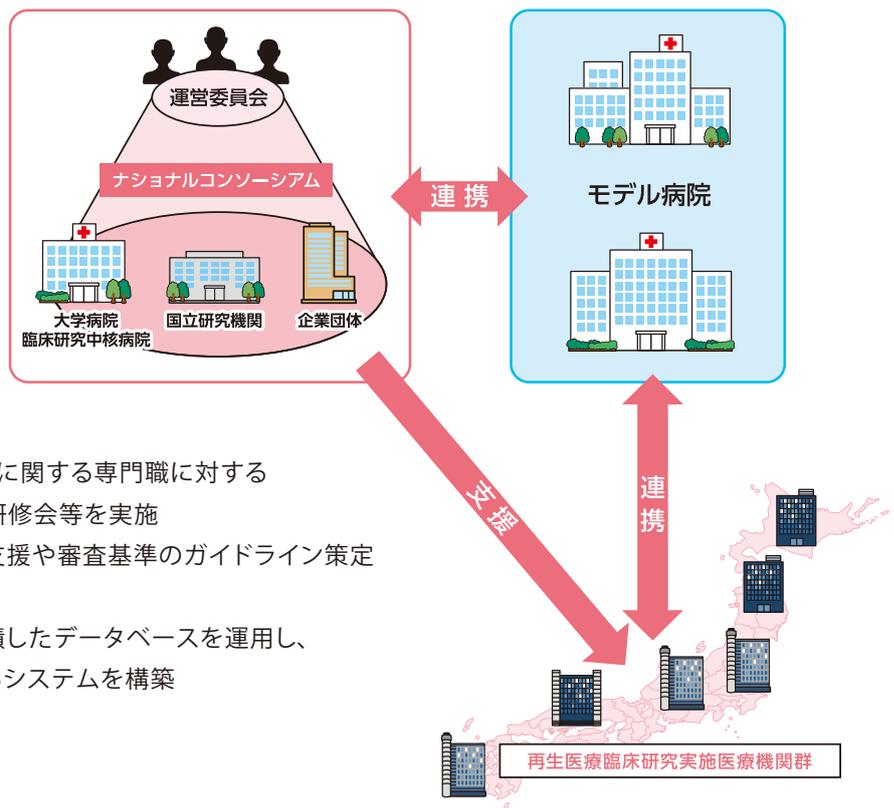
本課題は、再生医療の知識と経験を有する大学と医療機関等および再生医療等の開発を目指す企業団体等が連合体（ナショナルコンソーシアム）を形成して、① 研究計画に対する技術的支援、② 臨床研究に必要な人材の教育、③ データベースの整備等を行います。

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

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

### 主な取り組み内容

- 臨床研究等支援
  - ・研究機関等が行おうとする臨床研究のプロトコルに対し助言等を行い、再生医療等提供計画書の作成を支援
  - ・細胞培養加工施設の製造管理・品質管理等の運用面や技術の支援
- 規制対応支援
  - 特定認定再生医療等委員会受託
- 臨床研究実践
  - 共同研究の実施
  - 臨床研究の受託
  - 受託先研究者受入
- 細胞培養加工支援
  - 培養加工施設の運用
  - 培養加工の受託
- 実用化支援
  - PMDA事前面談の相談受付
- 教育
  - ・医師、細胞培養加工士等の再生医療に関する専門職に対する教育・養成カリキュラムの作成及び研修会等を実施
  - ・特定認定再生医療等委員会の運営支援や審査基準のガイドライン策定
- データベース
  - ・再生医療臨床研究の実施状況を集積したデータベースを運用し、臨床研究や産学連携に利活用できるシステムを構築

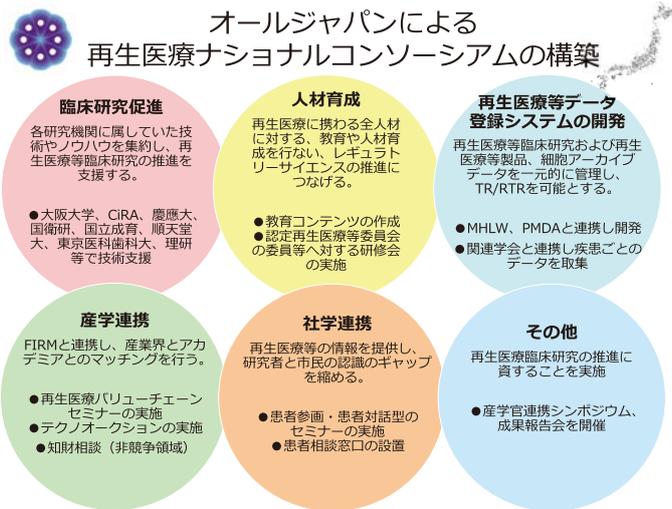




## 再生医療等臨床研究を支援する 再生医療ナショナルコンソーシアムの実現

一般社団法人日本再生医療学会  
幹事 **岡田 潔**

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プログラムと連携しつつ、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。



<https://nc.jsrm.jp/>

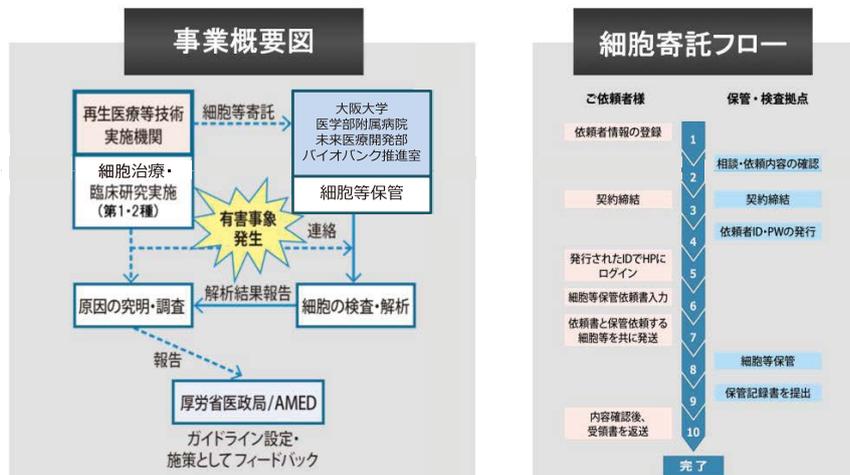


## 有害事象発生時の科学的な細胞検証を通じて細胞治療の安全性向上を目指す臨床用細胞保管・検査拠点構築

大阪大学 大学院医学系研究科眼科学  
教授 **西田 幸二**

細胞を用いた臨床研究において有害事象が発生したときは、その原因が移植した細胞にあるのか、それ以外の理由によるものなのかを迅速かつ適切に判断し、被験者の健康被害を回復させ、同じような有害事象が発生しないよう再発防止に努める必要があります。そのためには、臨床に使った細胞の一部を各移植実施機関で保管するだけでなく、移植実施機関から独立した第三者の細胞保管機関でもバックアップとして細胞を保管し、有害事象発生時に提供することで、原因究明の客観性を担保することができます。

本事業は、再生医療等安全性確保法で承認された臨床研究を対象に、ヒトに投与された細胞の一部を保管することを目的としております。また、実施機関での原因究明において必要であれば技術的なコンサルトも行い、再生医療の安全性向上のために速やかな原因究明につなげます。



<http://www.dmi.med.osaka-u.ac.jp/dmi/ahsc/about.html>

# 再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業

Project Focused on Developing Key Evaluation Technology

## 目的・概要

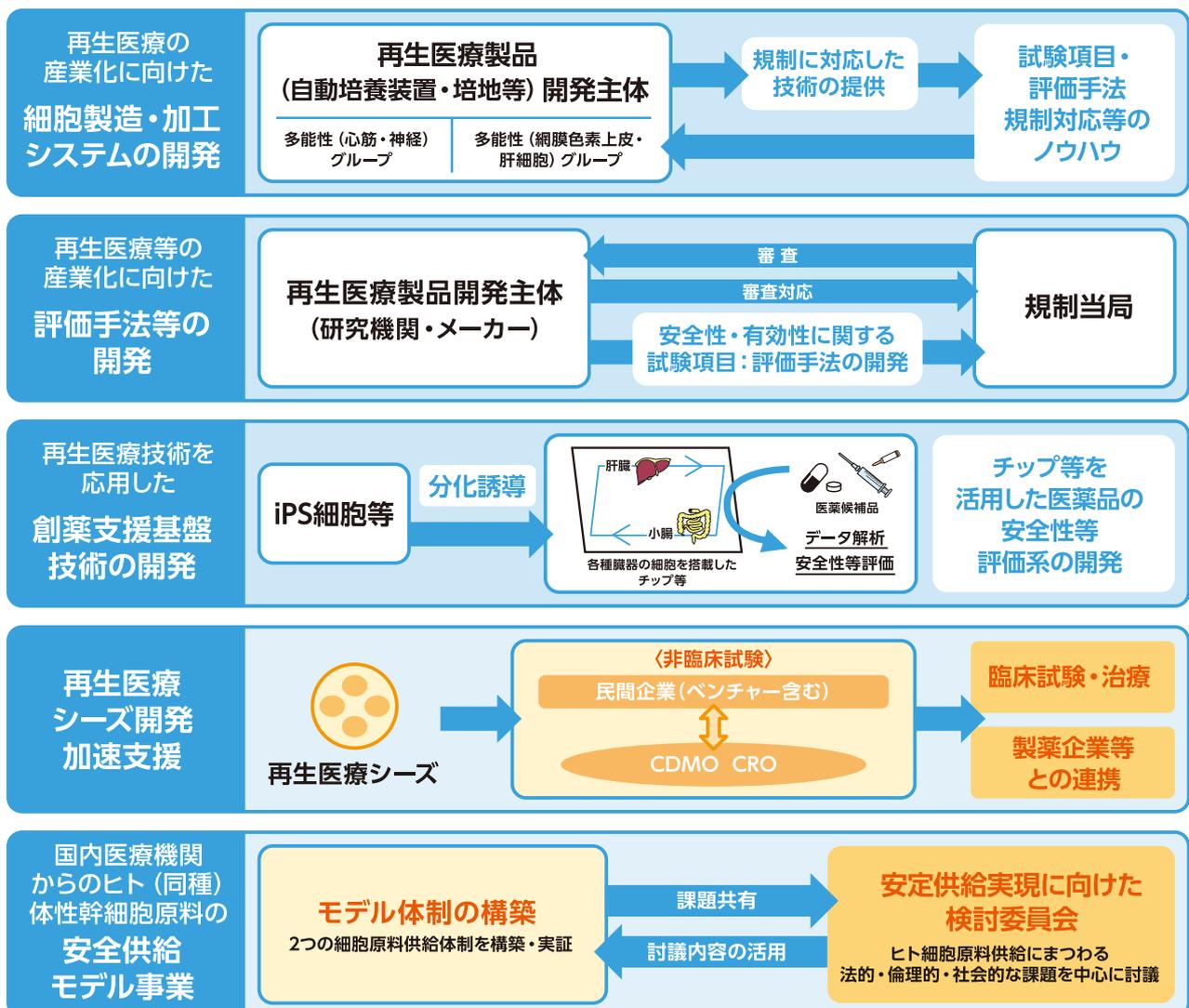
細胞製造・加工システムの開発事業では、再生医療用製品およびその原料となるヒト幹細胞を製造・加工する上で必要となる拡大培養、分化誘導、品質管理、加工、保存等の各プロセスを開発します。プロセスの正確性・確実性を担保するための工程管理技術に基づき、個別要素技術の自動化装置や培地・基材等の周辺製品を開発します。

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

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

再生医療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）を対象に非臨床の段階からCDMOやCROなどの薬事コンサルティングを受けるなど早期から戦略的な薬事対応を意識した開発を支援し、シーズの価値を高めます。

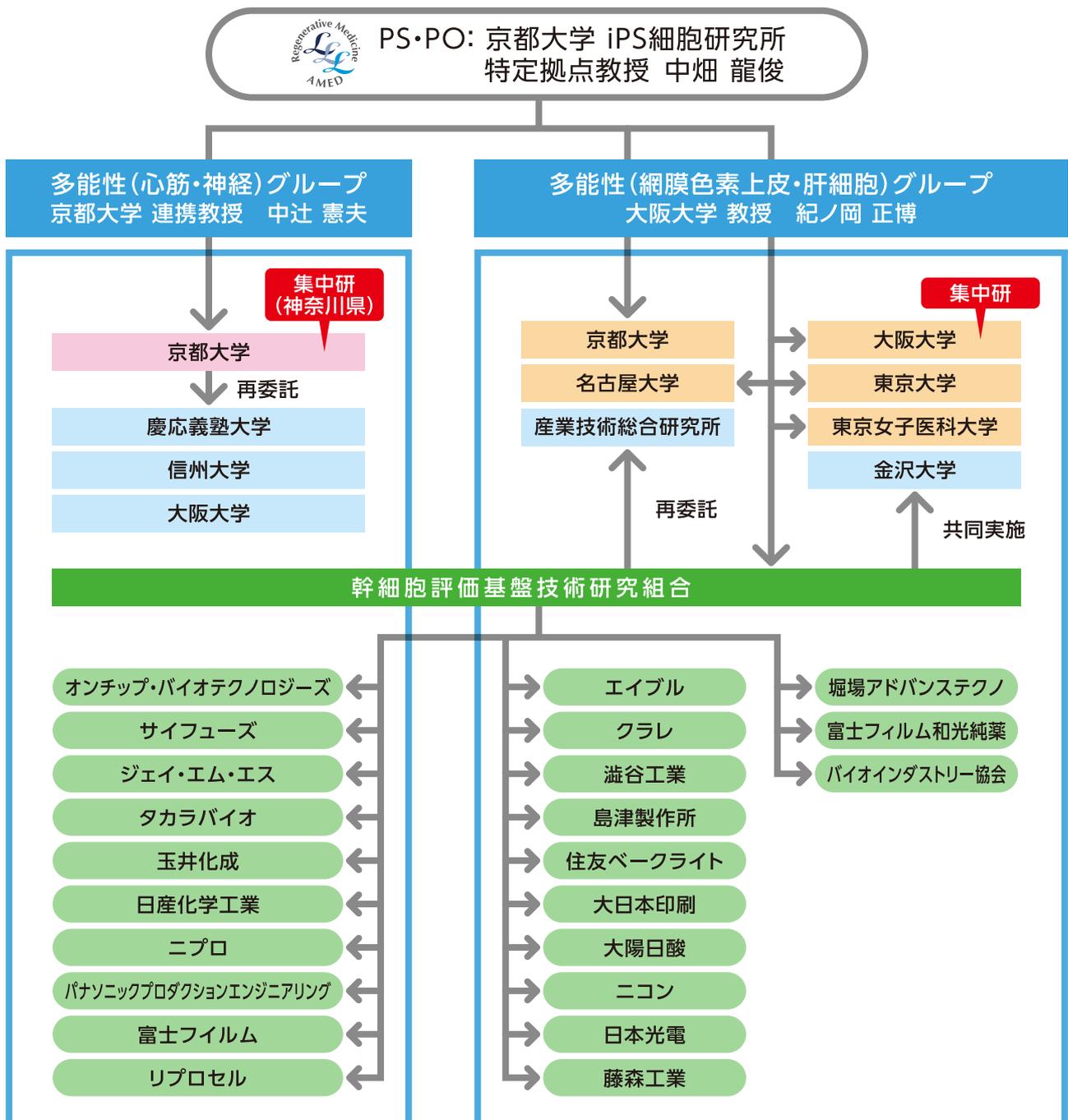
安定供給モデル事業では、国内医療機関からのヒト（同種）体性幹細胞原料の安定供給にかかる課題を克服し、自立的に持続可能な供給体制モデルの構築を目指します。



# 再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業 再生医療の産業化に向けた細胞製造・加工システムの開発

## 本事業の目的および実施体制

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



細胞製造・加工システム



## ヒト多能性幹細胞由来の再生医療製品製造システムの開発(心筋・神経)

京都大学 ウイルス・再生医科学研究所  
連携教授 **中辻 憲夫**

再生医療分野での製造装置や製造システムの開発では、世界市場におけるニーズにマッチするとともに国際競争力(品質、コスト、信頼性)を有することが求められています。本課題では、対象としている心筋梗塞、神経疾患および適用する術式に対応する細胞製剤や再生医療製品の製造・加工システムの構築を目指します。具体的には、拡大培養、分化誘導、品質管理、加工、保存等に係わる自動化装置や周辺製品を開発します。

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



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

大阪大学 大学院工学研究科  
教授 **紀ノ岡 正博**

再生医療の周辺産業においては、「モノづくり」に資する要素技術の更新だけでなく、要素間での技術統合並びに培養操作や製造管理に対するサービスとの一体化(統合システムの確立:「コト作り」)が不可欠です。さらに、再生医療に従事する人材のキャリアパス構築や育成などを含めた「ヒトづくり」、知財・経済戦略に基づく国際標準化や規制改革による「ルールづくり」が不可欠となります。「モノ・ヒト・ルールづくり」の一体化によりGCTP省令(Good Gene, Cellular, and Tissue-based Products Manufacturing Practice 省令:薬機法)に準拠可能な製造システムの構築を目的として、再生医療分野の「コト作り」を行います。グループ内の各機関では、製造工程から品質評価までの各プロセスをモジュール化し、将来的に拡張可能なシステムを開発するとともに、産業パッケージ戦略を見据えて研究開発を行います。



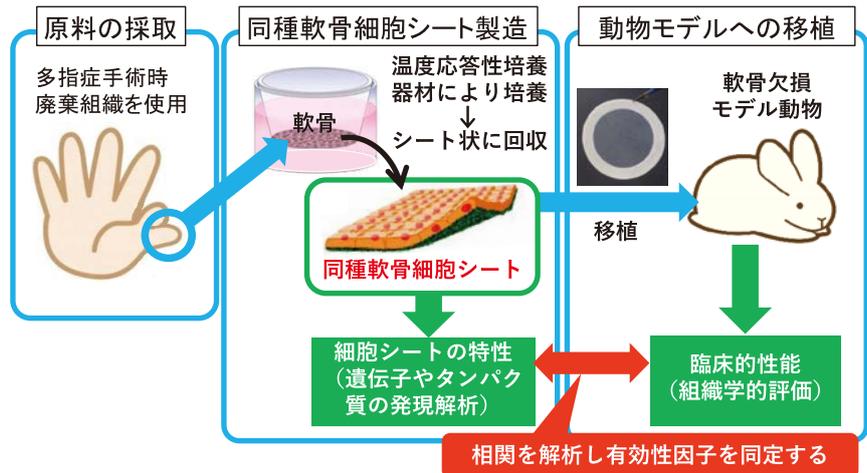
<http://www.bio.eng.osaka-u.ac.jp/ps/indexj.html>



## 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

株式会社セルシード  
代表取締役社長 **橋本 せつ子**

本邦の変形性膝関節症患者数は2,500万人以上と推定され、国民健康寿命や医療・介護費の観点から根治的な治療法の確立が切望されています。東海大学の臨床研究では、現在までに8例の自己軟骨細胞シート移植を実施し、全症例で安全性と有効性が確認されています。自己軟骨細胞シートについて申請者らは、前AMED事業において「品質評価用遺伝子パネルの開発・臨床情報も含めたデータベースの構築・有効性遺伝子マーカー候補の同定」を行いました。自己軟骨細胞シートは患者自身の細胞で治療できる利点がありますが、産業化のためには同種軟骨細胞シートの開発が望まれます。しかし同種の場合、ドナーの違いによる品質の差が大きく移植後の有効性を予測する方法が確立されておられません。本課題では前事業で開発した遺伝子パネルやデータベースを応用し、同種軟骨細胞シートの特性解析結果から有効性を予測する評価手法の開発を行います。



<http://www.cellseed.com>



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

東京医科歯科大学 再生医療研究センター  
教授／センター長 **関矢 一郎**

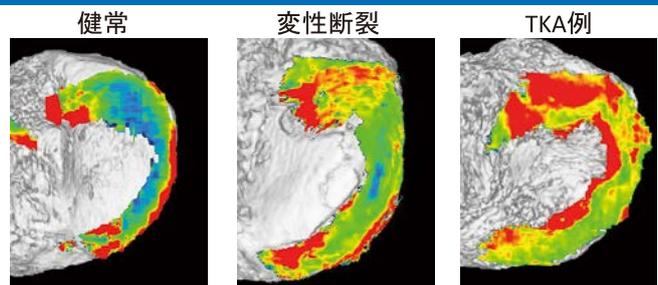
日本で年間約3万件実施される半月板手術の8割は半月板切除術で変形性膝関節症の高リスク群になっています。私たちは半月板を温存する手術成績を高めるため、半月板損傷に対する滑膜幹細胞移植の医師主導治験を開始しましたが、再生医療等製品としての製造販売承認に向けては、製品の作用機序に関連する性能を評価するための試験系構築および品質管理項目の設定や、関節鏡に代わる半月板の評価手法の開発が必要です。そこで、滑膜幹細胞の品質管理項目の設定を行う評価技術研究、半月板の質的・非侵襲的評価法であるMRIT2マッピングの3次元解析ソフトウェアの開発研究、治験症例における品質管理項目の妥当性を非侵襲評価法で実施する検証の研究を行い、早期の製品化を目指します。

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

### 3次元T2マッピング 軟骨での比較



### 3次元T2マッピング 半月板の病態ごとの比較



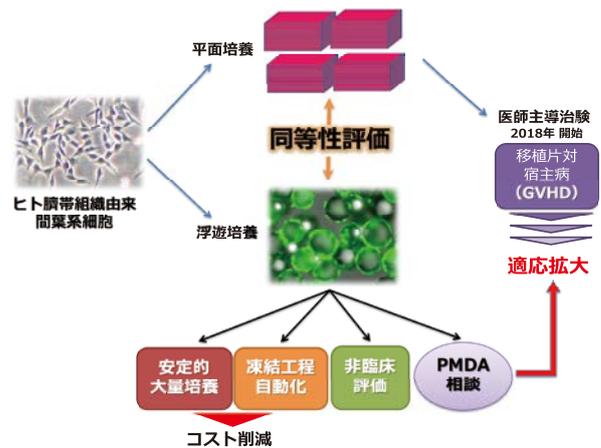


## 臍帯由来間葉系細胞の大量培養技術（浮遊培養法）の開発と同等性評価

ロート製薬株式会社 再生医療研究企画部  
グループリーダー **湯本 真代**

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

本研究では、臍帯組織由来MSCの高い増殖能を最大限に生かすと共に、将来の適応拡大を視野に入れて、効率的かつ低コストに細胞製剤を大量調製する培養法の確立を目指します。具体的には浮遊培養法にて細胞を調製後、東京大学医科学研究所で開発中の臍帯組織由来MSC製剤 (IMSUT-CORD、平面培養法にて調製) との同等性を検証し、平面培養で得られるMSCの性質を維持可能な浮遊培養条件を見出します。また、大量調製された細胞の速やかな凍結保管は細胞の性質維持に不可欠であるため、並行して、自動充填技術の開発も進めます。工業化レベルでの細胞製造の基礎となるこれらの技術を通じ、低コストかつ高品質な細胞医薬品の提供を目指します。



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

大日本住友製薬株式会社  
取締役執行役員 **木村 徹**

パーキンソン病は、ドパミン神経細胞の移植に治療効果があることが確認されており、再生医療の実現化が最も期待されている疾患です。京都大学においてiPS細胞から高純度・高効率なドパミン神経前駆細胞の製造方法が確立され、2018年には再生医療等製品としての早期承認取得および事業化を目指し医師主導治験が始まりました。現在のところ、移植用細胞は、熟練した研究員による高度な手作業によって生産されています。個々の製品は高品質ですが、製造スケールやGMPの観点から求められる安定性の担保の仕方などには課題があり、本治療法の広い普及を達成するためには、工業的な大量製造プロセスの構築が必要です。これまでに、生産コスト低減と高い品質安定性確保に寄与する製造プロセスの機械化や細胞凍結方法を開発しました。現在は、改良製法のGMP化を進めると同時に既存の手作業による培養方法との同等性を証明すべく研究を進めています。

### iPS細胞を用いたパーキンソン病の細胞移植治療

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

胎児脳を用いる従来法: 安全性、倫理面の課題

⇒ iPS細胞からのドパミン神経前駆細胞の作製方法を確立し、課題を解決

### 事業化に潜む生産上の課題に挑戦





## 自家培養軟骨製品の製造法合理化のための 基盤技術開発

株式会社 ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング  
再生医療事業（軟骨領域）首席 **菅原 桂**

自家培養軟骨ジャックは、技術導入元の培養法をもとに製造販売承認を取得し、2013年の保険収載・上市から安定した製造体制を維持してきましたが、6年が経過した現在、製造法や品質管理の改善が必要な状況を迎えています。特に、高いスキルが必要な製造工程や経験を要する細胞の観察などは、熟練した製造要員への依存度が高いため、人材の確保や育成に膨大な時間と労力を要し、それが高コストの一因にもなっています。

本課題では、ジャックの製造工程における「軟骨組織から軟骨細胞を分離する工程の自動化」、「原材料のなかでも製品品質やコストに大きく影響する血清含有培地の分析とコスト削減」、「培養経過の観察・出荷予測の自動判定システムの導入と品質管理体系の見直し」に取り組み、その成果が、自家培養製品の生産法合理化のモデルケースとなることを目指しています。

<http://www.jppte.co.jp/>

### 自家培養軟骨ジャック 製造工程の合理化とコスト低減



## 再生医療等製品（脂肪細胞医薬品）の糖鎖プロファイリングを用いた品質管理システムの構築

株式会社 グライコテクニカ  
副社長（技師長）、執行役員（海外事業） **山田 雅雄**

ロート製薬が開発を進めている「ADR-001」は、他家脂肪組織由来幹細胞を構成細胞とする肝硬変の治療を目的とする細胞製剤です。肝硬変では、肝線維化が特徴ですが、肝線維化の改善にはコラーゲンをはじめとした細胞外基質の溶解、肝星細胞（かんせいさいぼう）の活性化抑制、炎症反応の抑制が重要で、これらは肝障害の抑制に有効と考えられています。間葉系幹細胞を用いた治療では、細胞が産生するサイトカインや成長因子等の液性因子を介して治療効果を発揮すると考えられており、ロート製薬にて2020年度の承認を目指して治験を推進しています。

間葉系幹細胞（MSC）を用いた再生医療等製品の開発において、その「品質管理」方法には、時間や費用等の面で改善の余地が残されています。糖鎖プロファイリングは、糖タンパク質を試料としレクチンマイクロアレイにより糖鎖を解析する技術であり、分化能や細胞老化など、細胞の特性を安価・短時間に評価する事が可能であることが既に他の研究で実証されています。

本事業では、再生医療等製品の品質管理項目の一つとして糖鎖プロファイリングが有用であることを示し、レクチンマイクロアレイを用いた糖鎖プロファイリングをADR-001の品質管理および有効性評価（特性評価）の規格項目として追加することを目的としています。将来的には、更に対象製品を拡大し、再生医療等製品の品質管理に関するガイドラインに本手法が採用されることを目標に研究を進めています。

### 再委託先情報

ロート製薬株式会社 再生医療研究企画部 野中秀紀  
（脂肪由来間葉系幹細胞を用いた再生医療等製品の開発と製造）

国立成育医療研究センター 梅澤明弘  
（脂肪由来間葉系幹細胞の品質評価手法の妥当性の検討）

<http://www.glycotechnica.com/>

エバネッセント液  
蛍光励起法を用いた  
糖鎖プロファイラー



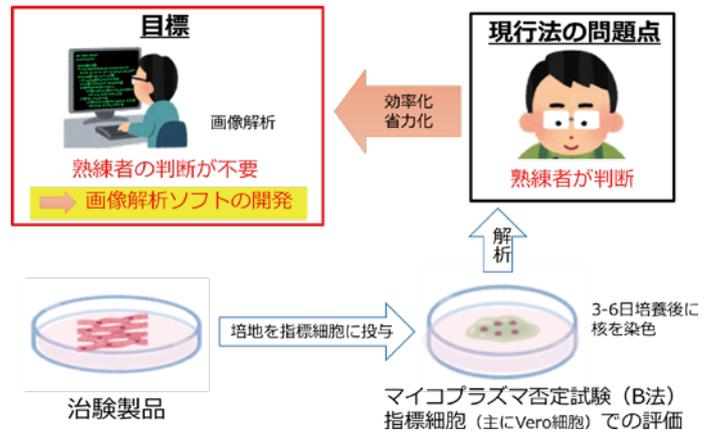


## iPS心筋等をモデルとした再生医療等製品の製造管理及び品質管理として実施する日局マイコプラズマ否定試験の効率化・省力化システムに関する研究開発

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 **宮川 繁**

再生医療等製品・バイオ医薬品のような培養技術を応用した製品の品質管理戦略の構築において、汚染検査（無菌試験、マイコプラズマ否定試験、エンドトキシン試験）の設定は製品の安全性を担保する上で非常に重要であります。特に、我々が開発しているiPS細胞由来製品は、セルバンク化し大量培養を行う製造方法であり、利用する生物由来材料も多く汚染リスクが高いことから、汚染を迅速かつ的確に工程内で検出することが望まれています。また現在、日本薬局方に収載されているマイコプラズマ否定試験（DNA染色法）は比較的短時間で試験結果が得るものの、染色画像を人の目で判断するため、正確な判断を行うには多くの経験が必要であり、その判定にかなりの労力を消費することが問題となっております。このような現状があることから、製造工程において迅速かつ簡便、検体の大量消費なく実施でき、信頼性が高いシステムを本事業で開発することを目指します。

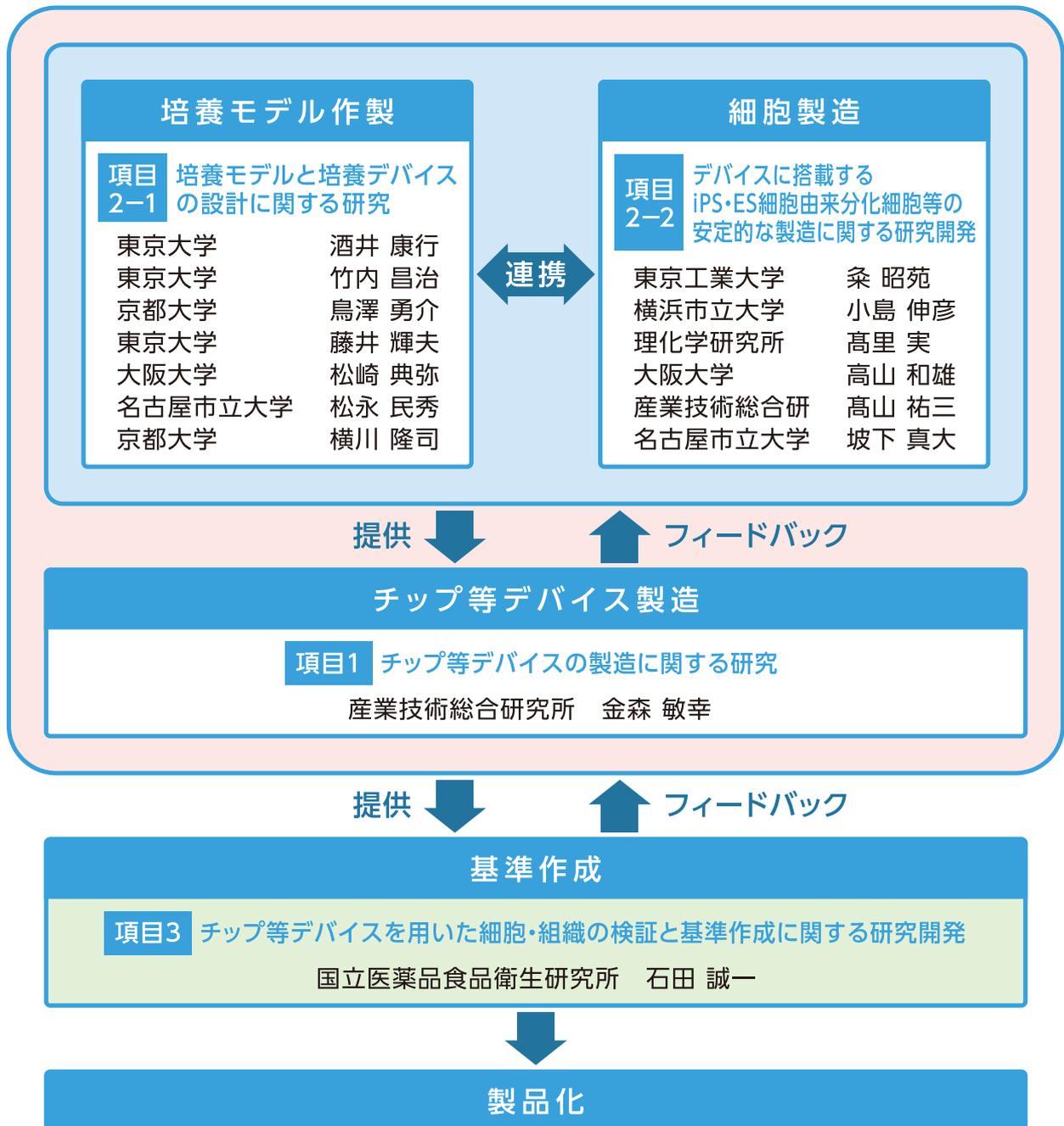
### 本事業終了時の達成目標



## 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)。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。

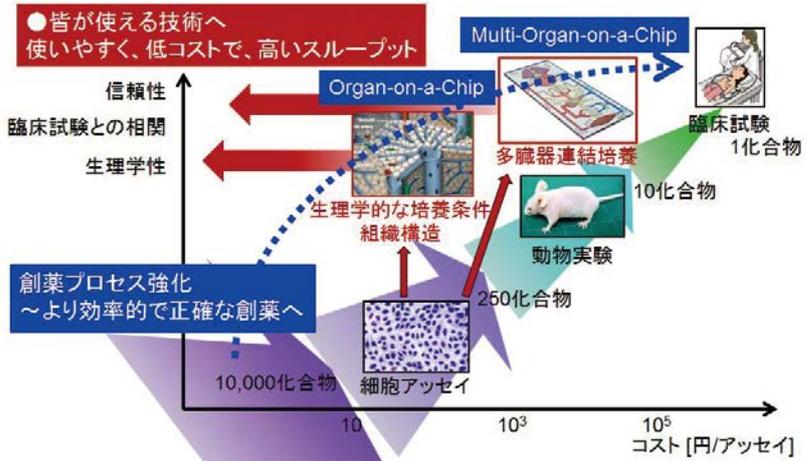




## In-vitro安全性試験・薬物動態試験の高度化を実現するorgan/multi-organs-on-a-chipの開発とその製造技術基盤の確立

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

医薬品開発にかかる費用の増加と期間の長期化は世界中で問題となっており、新薬開発の妨げになっています。これを解決するためには、臨床試験を反映する信頼性の高いin vitro評価技術が必要ですが、マイクロプロセスを利用して精密に制御した環境でヒト細胞を培養することにより、in vivoの機能を発現させようとする技術、microphysiological systemに世界中の期待が集まっています。その代表格が、マイクロチップ上で臓器機能を発現させ、さらに、発現させた複数の臓器機能を結合してより高次の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。



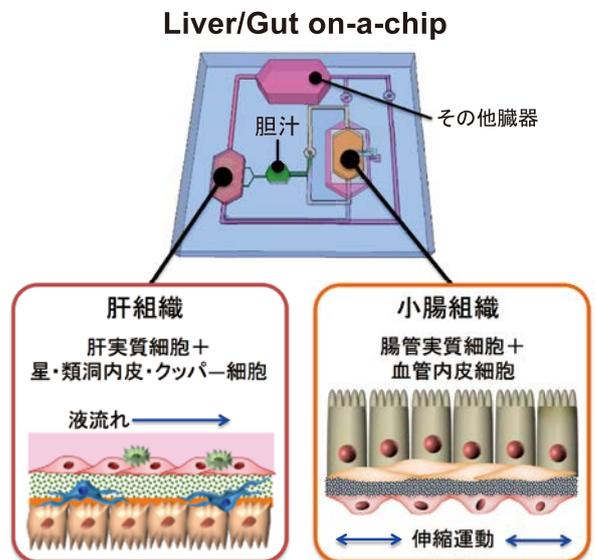
<https://unit.aist.go.jp/brd/jp/groups/dadg/dadg.html>



## 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

東京大学 大学院工学系研究科 化学システム工学専攻  
教授 **酒井 康行**

薬効・安全性・薬物動態の評価など、創薬の非臨床試験の高効率化には、生理学性の高いヒト肝・腸管細胞培養系の利用が不可欠です。しかしながら、既存の培養系では生理学性が低いために、予測性は不十分です。さらに、肝で胆汁中に排泄された薬物が、腸管に注がれた後、腸管で再吸収されて再び肝に戻る腸肝循環現象は、体内での薬物の蓄積や持続性向上により人体に大きな影響を及ぼすことが知られているものの、既存の手法で予測することは極めて困難となります。本研究では、肝や腸管の実質細胞と、それらをサポートする非実質細胞で構築した階層的共培養組織に、マイクロ流体デバイス技術を基盤とした培養フォーマットを用い、血流や蠕動運動を模倣した液流れ・伸縮刺激を組み込むことで、生体内の生理学的な環境と腸肝循環を再現した、新たな肝/腸管培養デバイスを開発します。



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

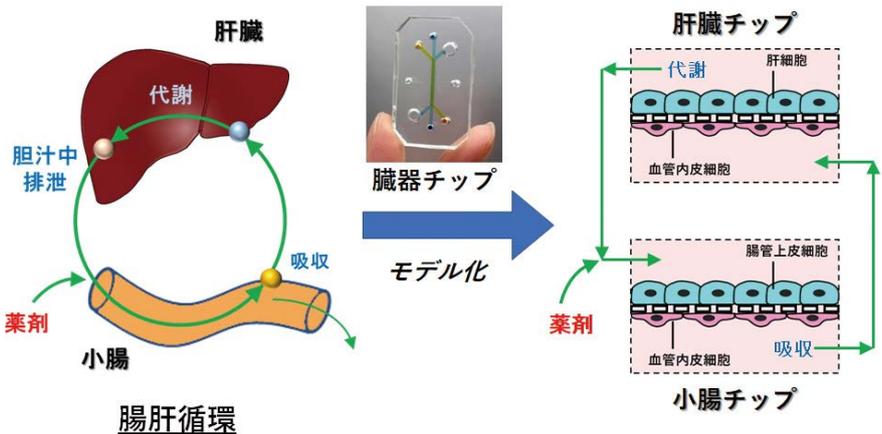
創薬支援基盤技術



## 腸肝循環の薬物動態を再現可能なデバイスの開発

京都大学 白眉センター  
 特定准教授 鳥澤 勇介

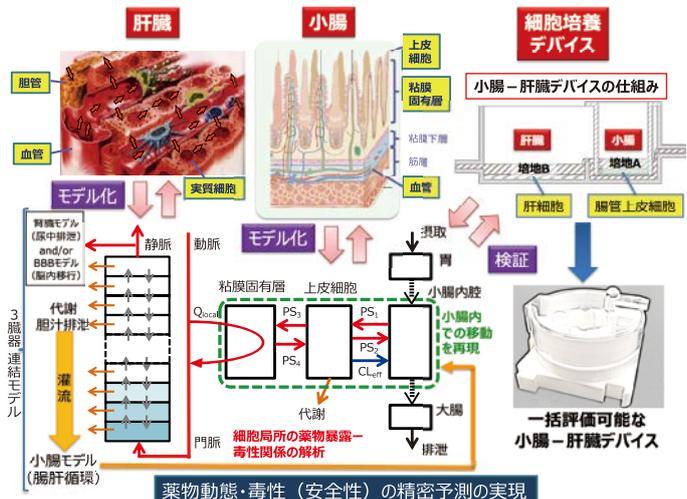
ある種の薬剤は腸と肝臓を循環する形で体内に留まり、その効果や毒性を示します。そのため、腸肝循環の評価は薬物動態を予測する上で非常に重要ですが、現状では評価可能なシステムが存在しません。現存の評価手法は、正常な細胞とは応答の異なる癌細胞を利用したモデルがほとんどである上に、個別の臓器モデルしか存在せず、生体投与時の薬物代謝や毒性の予測が非常に困難となっています。そこで、本研究では腸肝循環の薬物動態を再現可能なデバイスの開発を目的とします。ヒトiPS細胞から作製した臓器特異的な細胞を用い、マイクロ流体デバイス技術を駆使して生体内の環境を忠実に再現することで、小腸および肝臓の機能を保持可能なチップの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



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

名古屋市立大学 大学院薬学研究科  
 教授 松永 民秀

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。



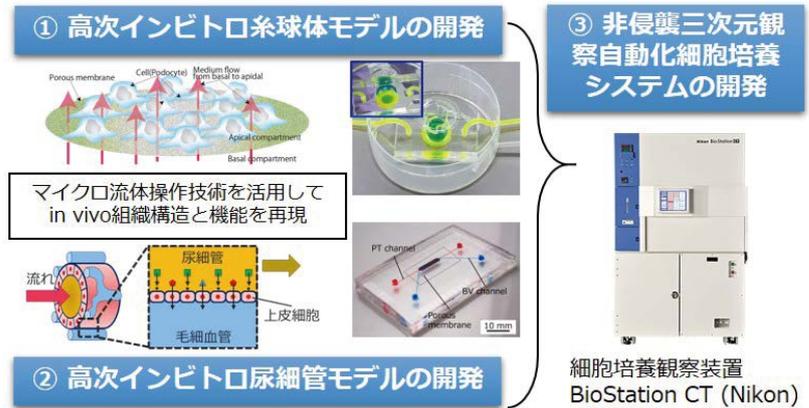
<http://www.phar.nagoya-cu.ac.jp/hp/ryc/index.html>



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

東京大学 生産技術研究所  
教授 藤井 輝夫

本研究開発課題では、創薬における腎臓の高次 *in vitro* 評価系として、糸球体および尿細管の生理学的三次元構造を有するKidney-on-a-chipの開発とその評価システムの構築を目的としています。具体論として、マイクロ流体デバイス技術を活用した微細構造形成と機械的・化学的的刺激制御によって *in vitro* 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、開発コストの大幅な削減にも寄与するものです。



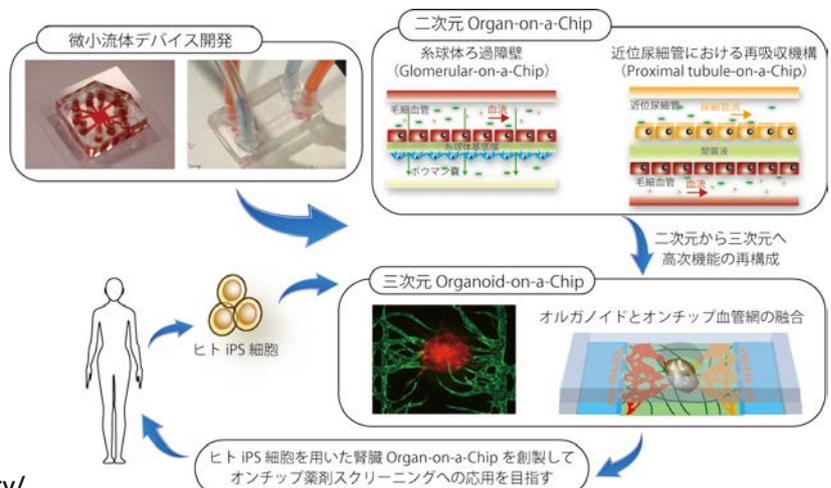
<http://www.microfluidics.iis.u-tokyo.ac.jp/>



## 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

京都大学 大学院工学研究科 マイクロエンジニアリング専攻  
准教授 横川 隆司

近年、前臨床試験で必要とされる創薬試験ツールが、ヒトiPS細胞を用いて開発されています。本研究課題では、腎臓を対象に微小流体デバイス内においてヒトの生体内に近い薬物動態評価や毒性試験を可能にするOrgan-on-a-Chipを開発します。糸球体ろ過障壁や近位尿細管を二次元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臓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。



<http://www.ksys.me.kyoto-u.ac.jp/ry/>  
<http://www.ksys.me.kyoto-u.ac.jp/ry/e/>

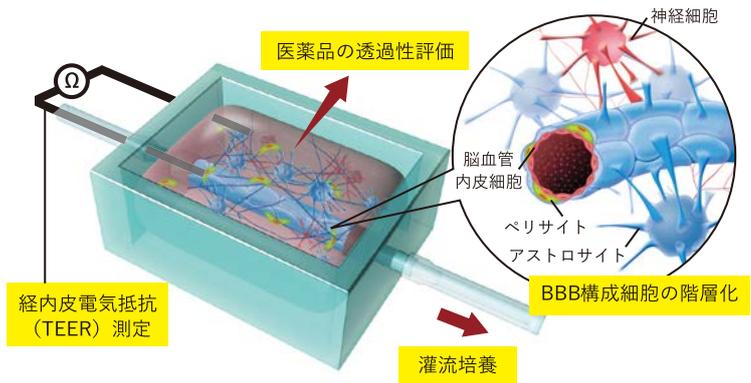


## 医薬品の脳内移行性を評価可能な 3次元血液脳関門(BBB)デバイスの開発

東京大学 生産技術研究所  
教授 竹内 昌治

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患者数の増加に伴い、治療薬の開発促進へのニーズは社会的に高まっています。中枢神経系の医薬品開発においては、血液と脳の物質交換を制限する機構であるBBBの透過性を正確に評価することが不可欠です。しかし、ヒト生体のBBBを正確に模倣する実験系は、製薬企業や基礎・臨床研究の現場から強く要請されているにもかかわらず、未だ確立されていません。そこで、私たちはこれまでに開発してきた長期間灌流して薬剤透過性試験が可能な、血管構造を有する3次元組織形成技術を用いて、脳血管内皮細胞から成る血管構造と、周辺細胞が共培養された灌流可能なデバイス(3次元BBB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のが期待できます。

### 3次元 BBBデバイス



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

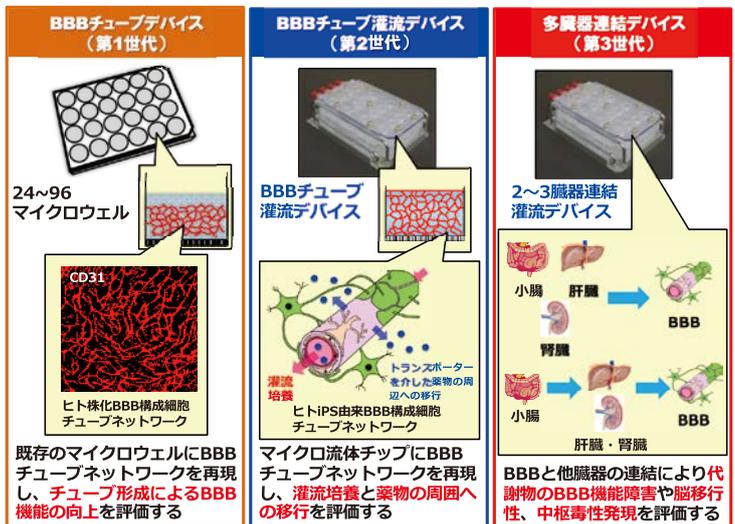
高いヒト生体模倣性を実証し、医薬品の脳内移行性を評価



## 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

大阪大学 大学院工学研究科  
准教授 松崎 典弥

中枢神経系疾患薬は、血液脳関門 (Blood-Brain Barrier: BBB) のトランスポーターに輸送され、血液から脳へ移行します。ところが、ヒトBBBの機能を再現した評価モデルが無いと、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。



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

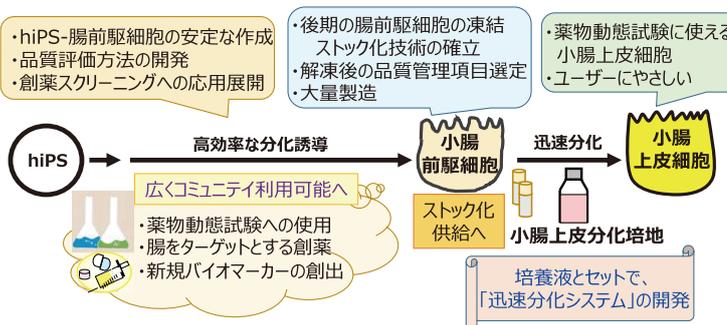


## ヒトiPS由来腸細胞の安定供給培養システムと品質評価システムの構築

東京工業大学 生命理工学院  
教授 桑 昭苑

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、ユーザーが簡単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細胞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



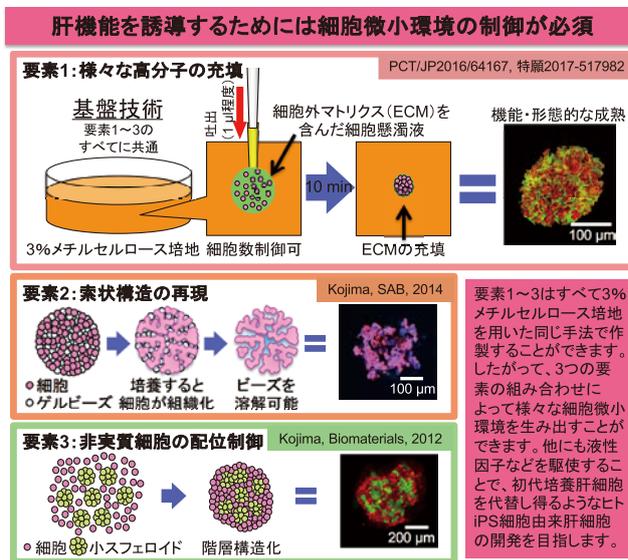
<http://www.stem.bio.titech.ac.jp/monograph.html>



## Organ-on-a-chip等のデバイスに应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

横浜市立大学 大学院生命ナノシステム科学研究科  
准教授 小島 伸彦

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



<http://regenbio.sci.yokohama-cu.ac.jp>

創薬支援基盤技術



## 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

大阪大学 大学院薬学研究科  
助教 **高山 和雄**

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。

<https://www.seika.site/>

### 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  
従来の技術では10-20%程度 → 100%に近づく  
高機能肝細胞の濃縮が可能
2. ラミネンフラグメントを用いた組成が不明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

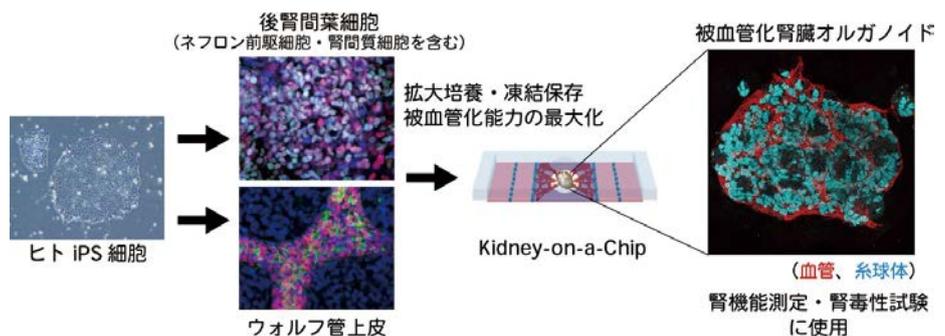


## 被血管化能を備えた腎臓細胞の安定作出

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 **高里 実**

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。

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

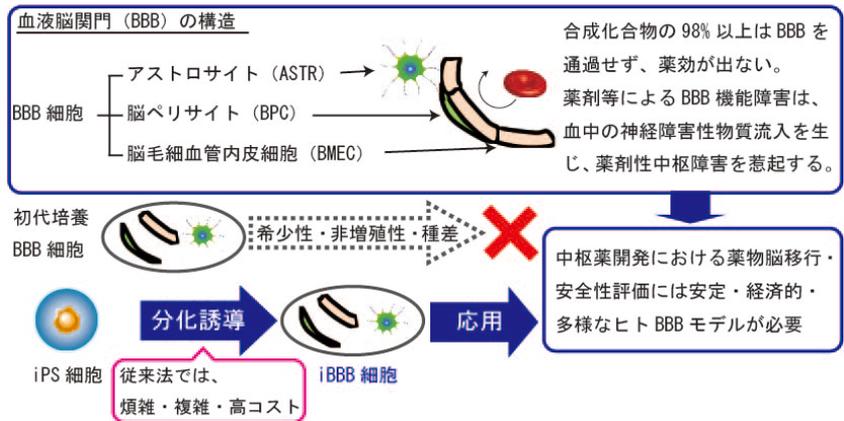




## 分化制御培養法によるiPS細胞由来血液脳関門モデル細胞の安定的な製造・供給体制の構築

名古屋市立大学 大学院薬学研究科  
講師 坂下 真大

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



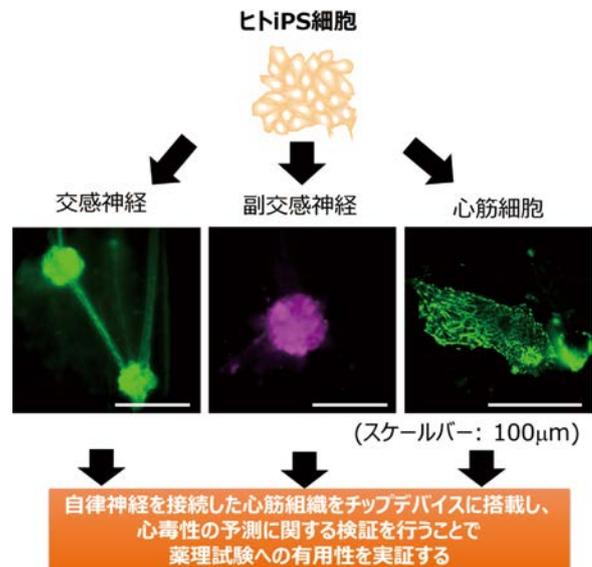
<http://www.phar.nagoya-cu.ac.jp/hp/ryc/index.html>



## 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

産業技術総合研究所 創薬基盤研究部門  
主任研究員 高山 祐三

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



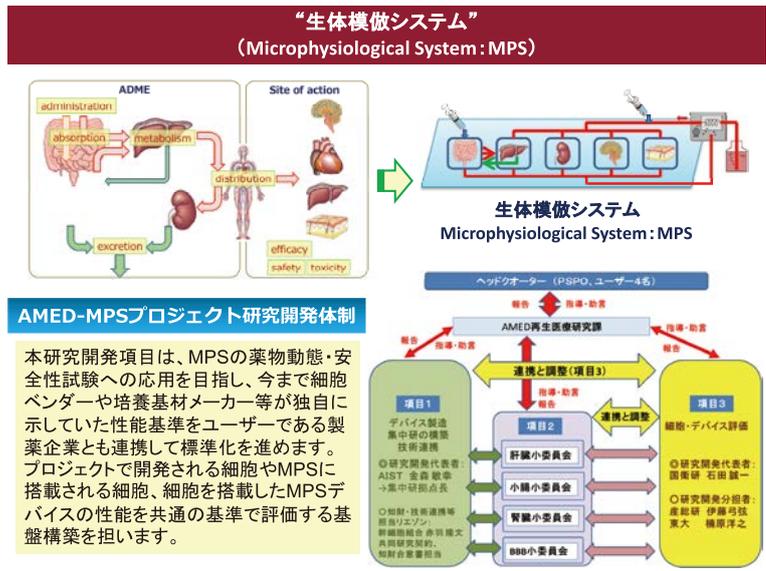
<https://unit.aist.go.jp/brd/jp/groups/scbrg/scbrg.html>



## 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

国立医薬品食品衛生研究所 薬理部  
第三室長 石田 誠一

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学薬学部、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。



## 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において、GLP対応の非臨床試験や、GCTPに沿った細胞加工物の製造方法の確立にはまとまった資金や高い専門的知識が必要なことから、産業化を進める上で大きな障害の一つとなっています。本事業では、民間企業（ベンチャーを含む）が主体となって進めている再生医療シーズ開発において、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や製造工程の整備を支援することで、ベンチャー・キャピタル（VC）等からの支援や製薬企業等への導出を加速し、再生医療等製品の迅速な産業化を促進することを目指します。具体的には、開発・製造受託会社（CDMO）や開発業務受託会社（CRO）などの薬事コンサルティングを早期段階より受け、戦略的な薬事対応を見据えた製造方法の確立や非臨床試験を実施する再生医療シーズ開発を支援します。





## 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

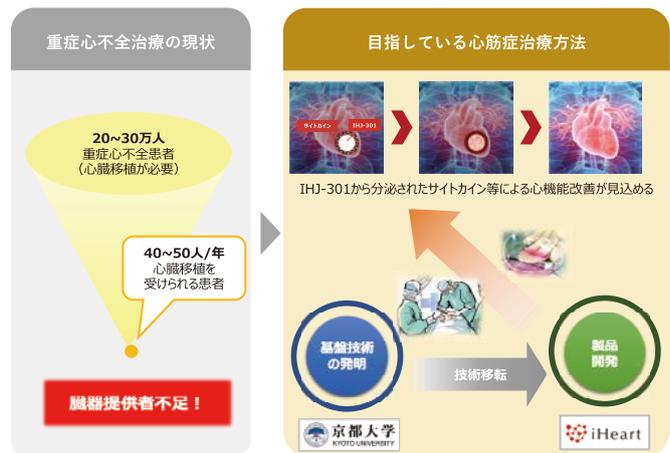
iHeart Japan株式会社  
代表取締役社長 **角田 健治**

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、難病に指定されています。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。拡張型心筋症で心筋細胞が減ってしまった心臓に、iPS細胞から作った心筋細胞を含む心血管系細胞を補充するIHJ-301は、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もので、当社は2014年に京大から当該技術の移転を受け、開発に着手しました。当社は、2014年から2017年までの4年間に独立行政法人医薬品医療機器総合機構から受けた計三回の対面助言の内容に沿って製品開発を進めており、2020年中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



<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

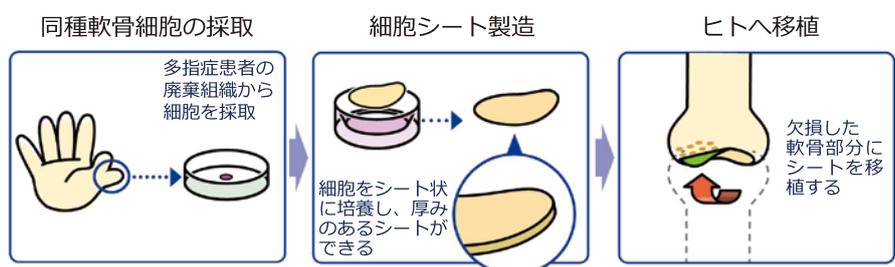
株式会社セルシード  
代表取締役社長 **橋本 せつ子**

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

東海大学で実施された自己軟骨細胞シートを用いた臨床研究では、全8症例で安全性と有効性が確認され、今後は先進医療として平成31年度の治療開始を予定しています。代表研究者らはこれまでの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を行ってまいりました。

産業化のためには、より多くの患者様に利用していただける同種軟骨細胞シートの開発が望まれています。本事業では前事業で開発した安全性評価法や品質評価法を元に、安全かつ効率的な同種細胞シートの製造方法を確立します。さらに企業治験を行い同種軟骨細胞シートの製品としての承認取得を目指します。

### 同種軟骨細胞シート移植



<http://www.cellseed.com>

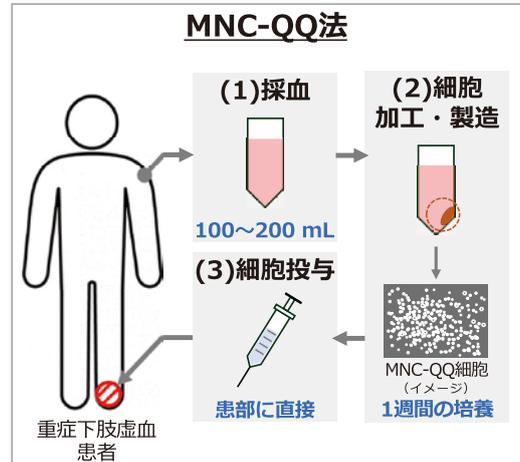


## MNC-QQ細胞を用いた重症下肢虚血に対するグローバルな再生医療等製品の研究開発

株式会社リエイル  
代表取締役CEO **吉田 裕明**

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、社会復帰におい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「無血清体外培養増幅法; MNC-QQ法」を開発し、これを用いて重症下肢虚血に対する再生医療等製品のグローバルな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

<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

セルアクシア株式会社  
代表取締役社長 **関 誠**

私たちは、自己の白血球を原料としてシンプルな閉鎖系培養で得られる高機能細胞治療薬E-MNCを用いた難病治療薬の実用化を進めています。E-MNCは抗炎症作用や組織修復能を有するM2マクロファージを多く含み、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べ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。

<http://www.cellaxia.co.jp/>

### 高機能細胞治療薬 E-MNC

自分の白血球を利用して、  
難治性炎症疾患の組織を再生、その機能を修復する

末梢血

単核球

培養

10cmDish 1枚スケール  
6日間培地交換なし

抗炎症活性と組織修復・再生を促す細胞

**E-MNC**  
Effective-MonoNuclear Cell

**期待されるE-MNCの薬理活性**

- 炎症の鎮静化/線維化改善
- 組織再生促進
- 組織中の死細胞や異物の除去

**シンプルな製造管理工程**  
培養1回のみ、6日間放置、培地交換無し。  
製造スペースはとてもコンパクト。  
細胞は増やさない。精製工程なし。

**高い安全性が予測され、開発リスクが小さい**  
自分の細胞を使う。局所に投与。  
前臨床試験パッケージがコンパクト。

**特徴:**

- M2マクロファージ (抗炎症、組織再生)  
✓ 培養中に炎症性マクロファージ(M1)はほぼ消失
- Tリンパ球(免疫抑制性、抗炎症性)  
✓ 培養中に炎症性Tリンパ球、組織障害性Tリンパ球、Bリンパ球等は大幅減少

シーズ開発加速支援



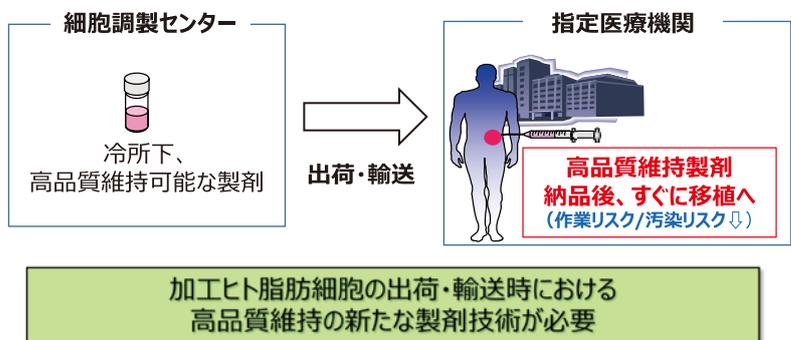
## 加工ヒト脂肪細胞の代謝・機能を保持・安定化させる移植用製剤と輸送システムの確立

セルジェンテック株式会社  
代表取締役 社長 **麻生 雅是**

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。細胞製造施設からの出荷から患者様がいる病院での移植までを円滑に行うため、凍結不要で輸送可能な『加工ヒト脂肪細胞の高性能・品質を保持する製剤』には高い医療ニーズがあります。既に数種の試作品を作製しており、これに更なる改良を加え、最終的に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システムを確立します。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、輸送システムを設定し、RS戦略相談を行いPMDAとの合意を得ることを目指します。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



加工ヒト脂肪細胞の出荷・輸送時における  
高品質維持の新たな製剤技術が必要

<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

Heartseed株式会社  
代表取締役 **福田 恵一**

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。

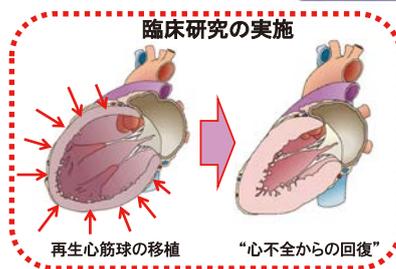
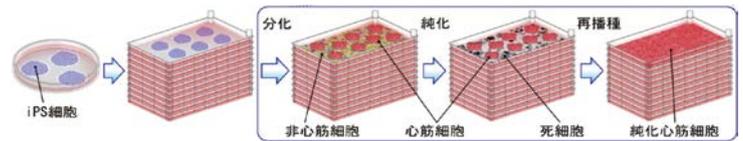
- ① iPS細胞から心筋細胞への分化誘導・純化精製技術
- ② 心筋細胞塊(オルガノイド)による効率的な移植技術
- ③ 移植に必要なデバイスの開発等

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臨床研究を実施いたします。

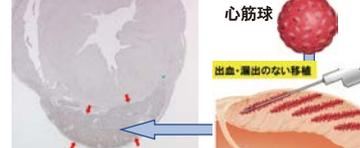
我々が開発した再生心筋細胞移植療法では、心臓組織内に移植心筋細胞が非常に効率よく生着し、心筋細胞から放出される様々な生理活性物質の作用も加わることで、「心不全の根本治療」の確立を目指しております。

<http://heartseed.jp/>

### ① iPS細胞から心筋細胞への分化誘導・純化精製技術



### ② 心筋球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

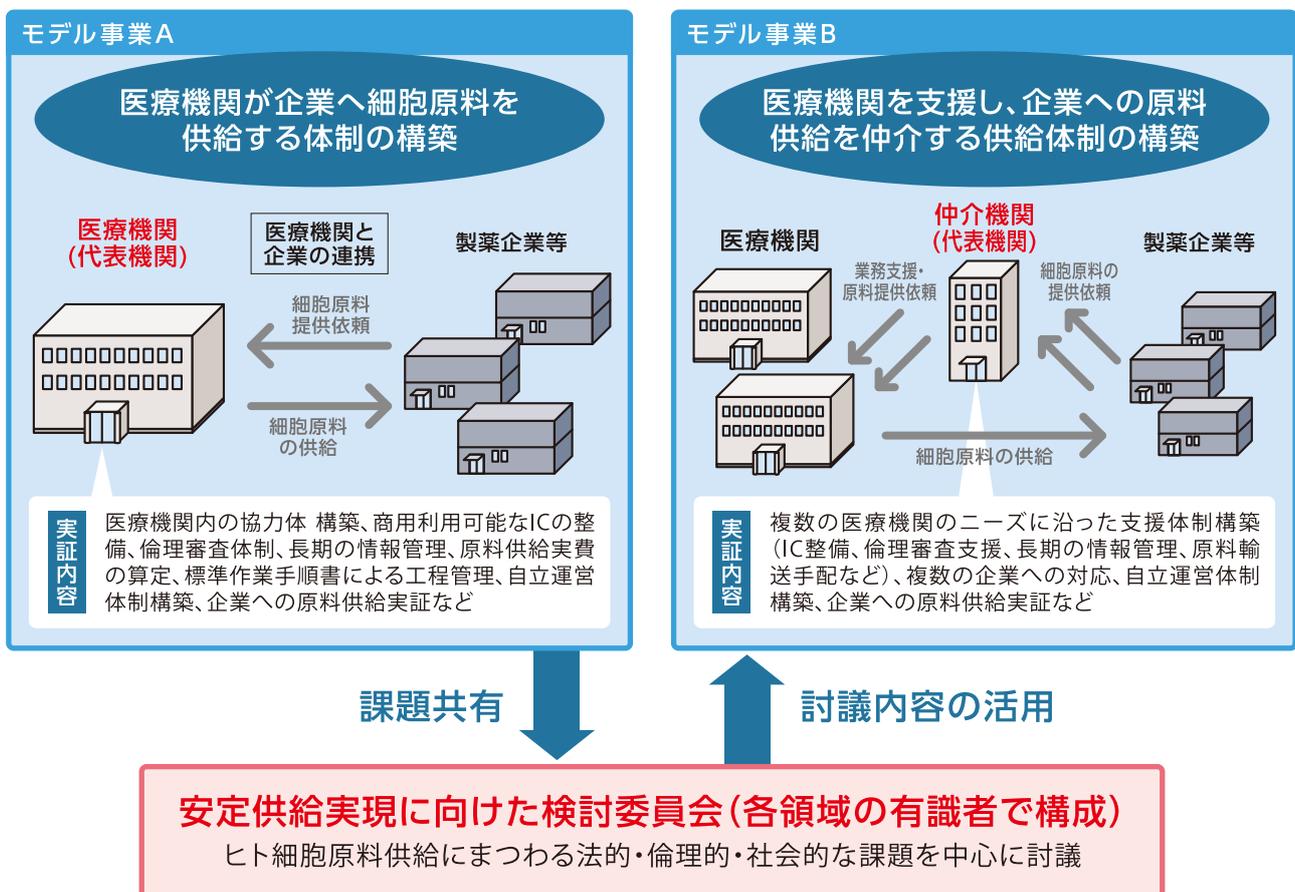
## 再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業 国内医療機関からのヒト(同種)体性幹細胞原料の 安定供給モデル事業

### 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。本委員会では、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。

### 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



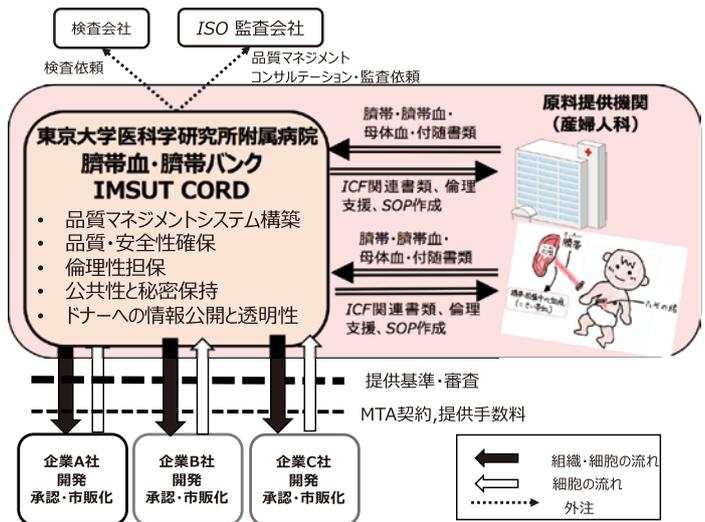


## 周産期付属物由来細胞の安定供給モデルの構築

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 **長村 登紀子**

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。

私たちは、国内ドナー臍帯または臍帯由来MSCを、採取医療機関である産婦人科と調製・保管機関である東京大学医科学研究所臍帯血・臍帯バンクが連携して、企業へ安定的に供給できる体制を構築していきます。供給にあたり、倫理性や品質・安全性を担保し、公共性を維持しながら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、利用状況の情報公開による透明性を担保していきます。



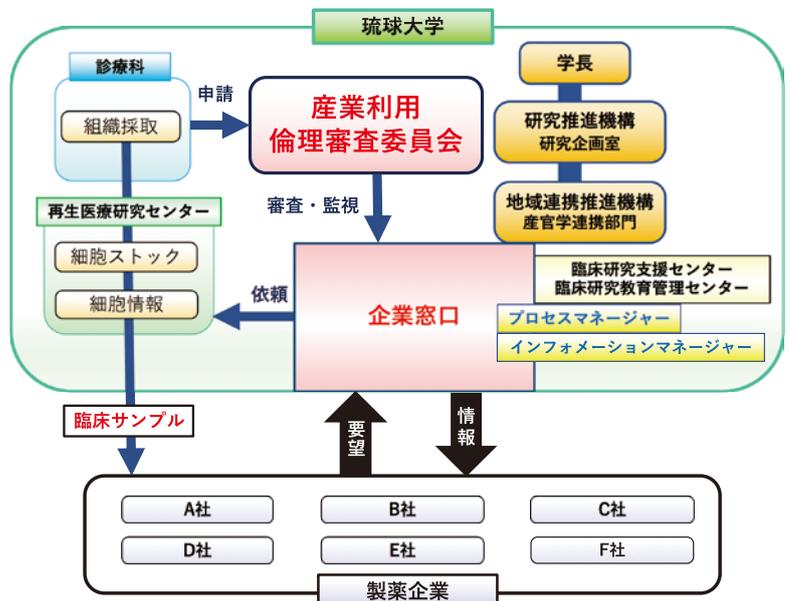
<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/dcpt/bank.html>



## 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

琉球大学 大学院医学研究科 形成外科学講座  
教授 **清水 雄介**

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めます。同時に沖縄県の地理的特性を利用し、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下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。



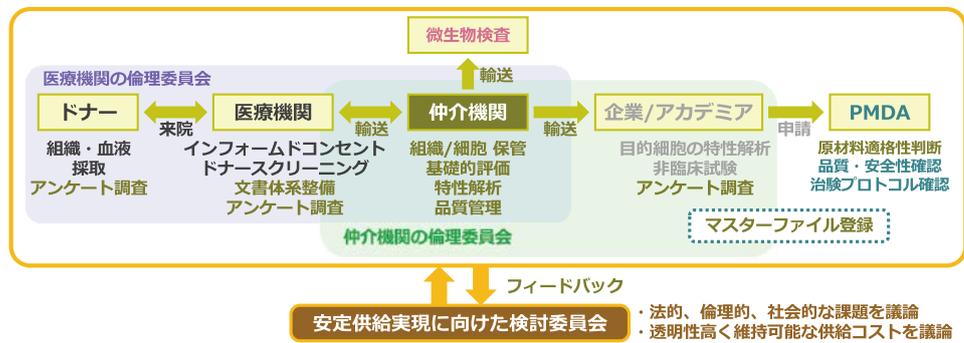


## 同種細胞を用いた再生医療のための産業利用を目的としたヒト細胞及び組織の安定供給の実証

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 **井家 益和**

わが国の再生医療産業の発展には、大量生産を前提とした同種細胞を用いた製品開発を推進することが重要です。そのためには原料となるヒト細胞/組織の供給システムの構築が急務ですが、産業利用を目的としたヒト組織/細胞の取扱いに関しては、法的、倫理的、社会的な課題があります。そこで、それらの課題について検討委員会で議論し、その内容を踏まえた適正な取扱い手順を設定した上で、ドナー/医療機関と企業/アカデミアを橋渡しする仲介機関の運営要件を探索します。

具体的には、インフォームドコンセント、ドナースクリーニング及びヒト組織/細胞の取扱いに関する手順書、医療機関内の申請書、組織採取及び組織/細胞の輸送工程などを標準化し、多様なヒト組織/細胞、複数の医療機関、企業/アカデミアに展開して実践的に検証するとともに、すべて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の構築を目指します。



<http://www.jppte.co.jp>

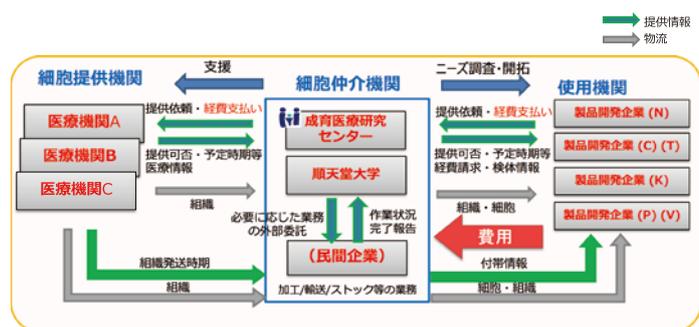


## 商業利用に対応した再生医療の産業化に向けたヒト間葉系幹細胞の安定供給事業のモデル構築と事業化に向けた体制構築

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

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。そのため、医療機関（提供機関）を支援し、再生医療等製品製造者（使用機関）に原料となるヒト組織の提供を仲介する事業者（仲介機関）の存在が有用だと考えられます。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。仲介機関は、提供から使用機関に至る原材料の流過程における様々な場面での役割を行うことが考えられます。この中には、提供機関に対する提供者への同意取得や検体の取扱い等の支援、使用機関における倫理計画承認の確認や検体搬送・受け入れ時の支援等が想定され、かつ仲介機関の自立的運営を考慮した場合、受益者負担による運営費の自立的確保などの役割が想定されます。このような課題を整理し、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。

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  
国立研究開発法人国立成育医療研究センター



<https://www.ncchd.go.jp/>



国立研究開発法人 日本医療研究開発機構  
戦略推進部 再生医療研究課

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-7-1 読売新聞ビル22F

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

E-mail: saisei@amed.go.jp URL: <https://www.amed.go.jp/>

平成 31 年 2 月 発行

