

再生医療実現拠点ネットワークプログラム

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

2006

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13年が経ち、iPS細胞を巡る様々な技術が普及するとともに、世界中の研究者を巻き込んだ競争が激化してきています。

2007

2009

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



2011

2013



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

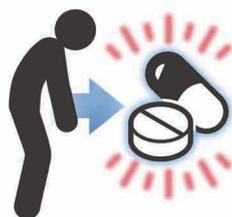
2016

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



2017

2018



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

2020

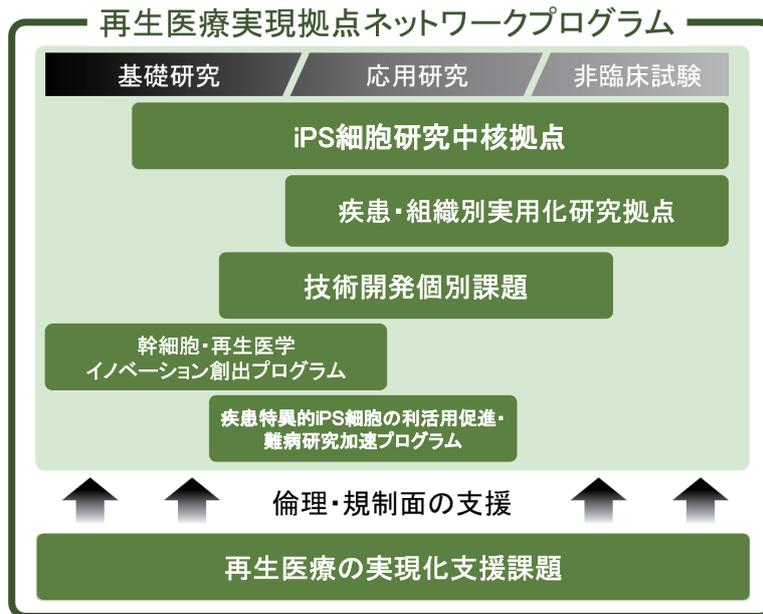
科学技術の進展や再生医療実現拠点ネットワークプログラム内の各課題の開発状況を踏まえ、iPS細胞等の技術を用いた再生医療を世界に先駆けて臨床応用するにあたって、特に加速すべき技術開発テーマを抽出し、戦略的に研究開発を推進するとともに、再生医療において臨床研究・治験を目指す研究開発、臨床研究・治験により明らかとなった課題を基礎に立ち戻って解明する研究開発を推進するため、「技術開発個別課題」を実施しています。

再生医療実現拠点ネットワークプログラム

Research Center Network for Regenerative Medicine

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

再生医療実現拠点ネットワークプログラムにおける事業一覧



① iPS細胞研究中核拠点

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

② 疾患・組織別実用化研究拠点(拠点A、拠点B、拠点C)

「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・組織別に再生医療等の実現を目指し、分化細胞の安全性、品質評価システムの構築及び効果的・効率的に再生医療等を実施するための技術開発研究を実施します。拠点Aでは、臨床応用に向けた基本的技術開発が完了している分野で、いち早い臨床応用を目指します。拠点Bでは、臨床応用に向けた技術的課題が多く存在する分野で、問題点を克服しながら臨床応用を目指します。拠点Cでは、次世代の再生医療等を担う革新的な技術等による再生医療等の実現を目指します。

③ 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等を世界に先駆けて臨床応用するにあたって、特に加速すべき技術開発テーマを抽出し、戦略的に研究開発を推進するとともに、再生医療等において臨床研究・治験を目指す研究開発、臨床研究・治験により明らかとなった課題を基礎に立ち戻って解明する研究開発も推進します。

④ 幹細胞・再生医学イノベーション創出プログラム

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

⑤ 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・企業がiPS細胞を利活用できる環境を整備します。

⑥ 再生医療の実現化支援課題

再生医療等およびiPS創薬等の研究開発に伴う「規制・知財・臨床展開等の問題」あるいは「生命倫理上の問題」に関して調査・検討し、「再生医療実現拠点ネットワークプログラム」実施機関が研究開発を円滑に行えるように支援します。その際、各大学等の支援機関とも連携しつつ、必要に応じて、実施機関内外に情報提供を行います。

再生医療用iPS細胞ストック開発拠点

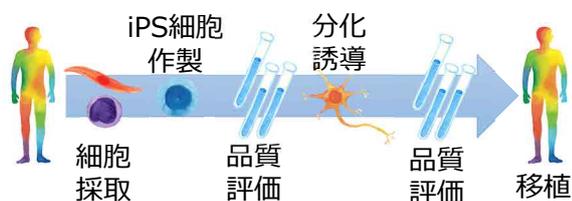
山中 伸弥 京都大学 iPS細胞研究所 所長/教授



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

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

● 患者さん自身の細胞を使う再生医療

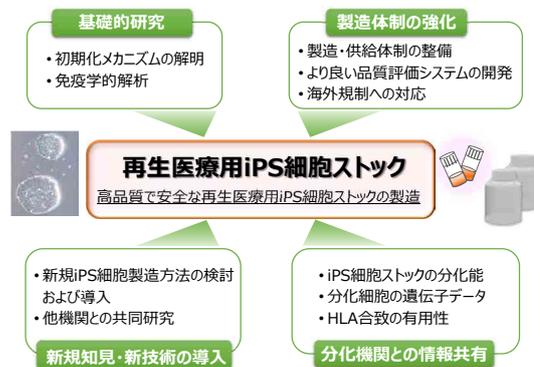


たくさんのお金と時間が必要

再生医療用iPS細胞ストック

本プロジェクトでは、再生医療用iPS細胞ストック開発拠点として、高品質で安全な再生医療用iPS細胞ストックの製造を目指し、CiRAの約30名の教員や本学医学系研究科の研究者と共に、公益財団法人京都大学iPS細胞研究財団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。

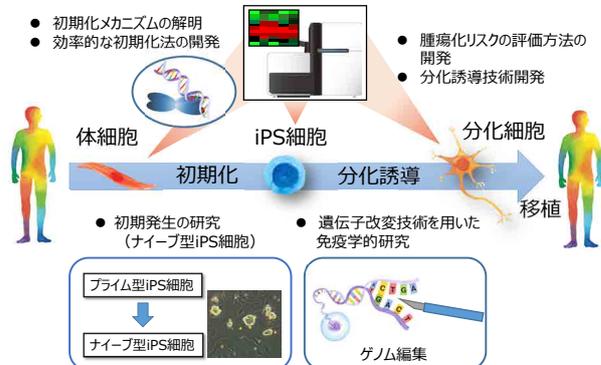
● 計画の概要



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。

● プロジェクトを支える基礎研究



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、機能的に優れていると考えられるナイーブ型iPS細胞等の初期発生の研究を通して、iPS細胞の作製法の確立に役立てます。

iPS細胞を用いた再生医療では、未分化なiPS細胞の残存や細胞の性質の変化などにより、腫瘍化が引き起こ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。

このように、基礎研究で得られた知見を臨床应用到に活かし、また臨床応用で得られた知見を基礎研究にフィードバックすることで、より良いiPS細胞を用いた再生医療を実現すべく、多角的に研究を積み重ねています。今後もiPS細胞に関わる中核機関として、日本および世界のiPS細胞研究とiPS細胞を用いた再生医療に貢献する取り組みを継続します。

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。

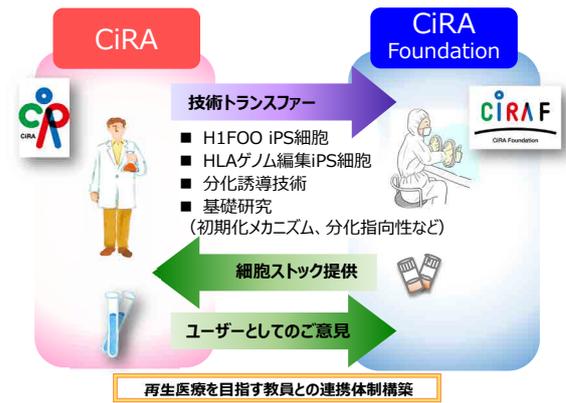
③ 新規知見・新技術の導入

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

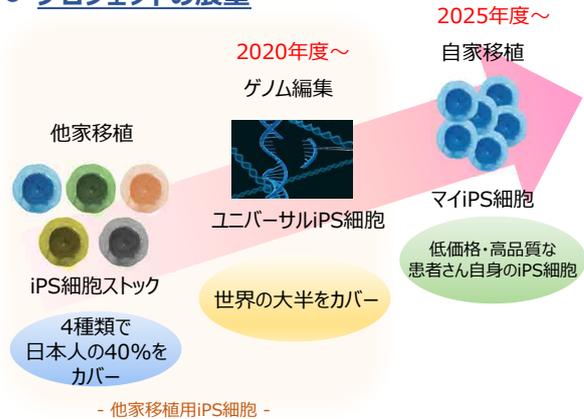
iPS細胞ストックの分化能、分化細胞の遺伝子データ、HLA合致の有有用性などの情報を分化機関と共有し、よりニーズに合ったiPS細胞の提供につなげると共に、FiTにおいてiPS細胞ストック由来の分化細胞の製造を担うことで、様々な分化機関での再生医療実現化に貢献しています。

● CiRAとCiRA Foundationの連携体制



2020年4月、京都大学iPS細胞研究財団が設立され、CiRAがこれまで担ってきたiPS細胞の製造や品質評価などの情報や技術を集約して産業界へ「橋渡し」する機能を分離すると共に、本プロジェクトが当財団へと移管されました。今後、新財団ではCiRAの研究グループから臨床用iPS細胞の製造に係る様々な技術についてご支援頂きながら、安全で高品質かつ安価な再生医療用iPS細胞の提供に努めます。

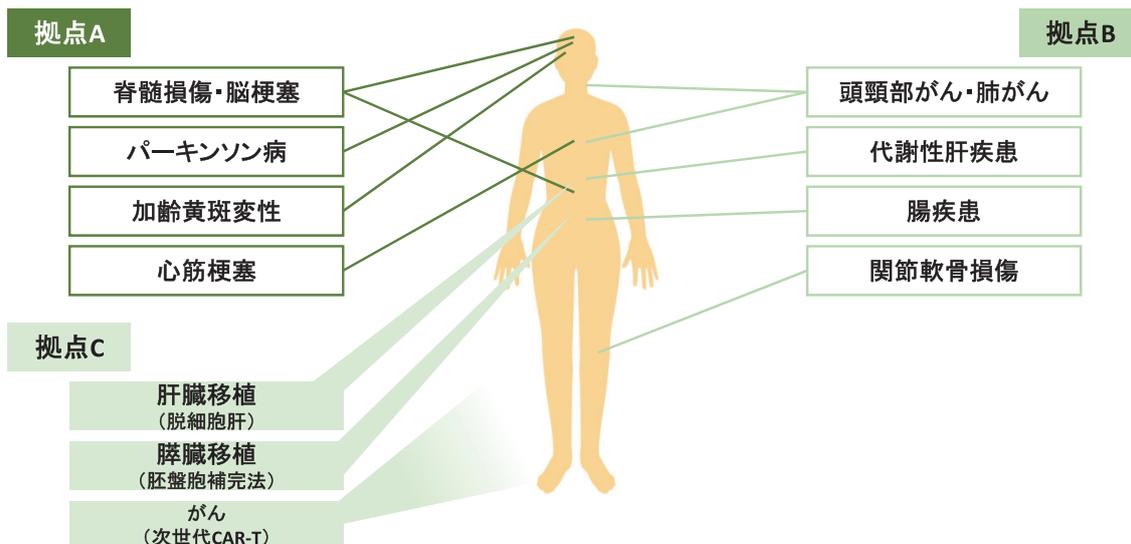
● プロジェクトの展望



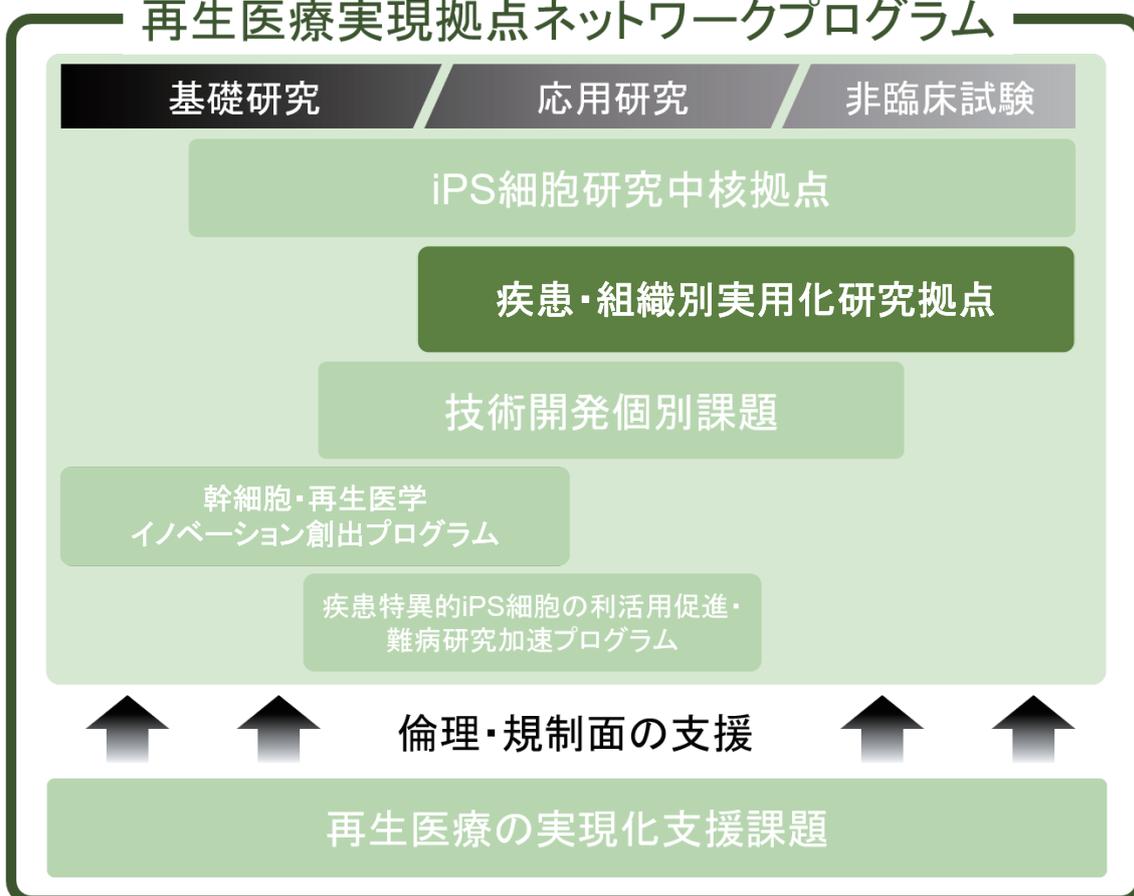
各大学・研究機関・企業等において、再生医療用iPS細胞由来の分化細胞や組織の製造が進めば、より多くの患者さんにいち早く、低廉な費用でiPS細胞を用いた新しい治療を受けて頂くことが可能になります。2015年8月以来、私たちは日本人の約40%をカバーする、臨床で使用可能な再生医療用iPS細胞ストックを製造し、国内の様々な機関・プロジェクトに提供してまいりました。これからも引き続き、日本人の大半をカバーできる再生医療用iPS細胞ストックの構築を行うと共に、ゲノム編集などの新しい技術を導入しながら、より高品質のiPS細胞株の開発に努めます。加えて、自家移植用の高品質なiPS細胞を小スケールかつ低価格で生産するシステムの開発にも取り組みます。今後も、再生医療の普及に貢献できるよう、本プロジェクトを一歩ずつ着実に前に進めます。

疾患・組織別実用化研究拠点 (拠点A、拠点B、拠点C)

「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・組織別に再生医療等の実現を目指し、分化細胞の安全性、品質評価システムの構築及び効果的・効率的に再生医療等を実施するための技術開発研究を実施します。拠点Aでは、臨床応用に向けた基本的技術開発が完了している分野で、いち早い臨床応用を目指します。拠点Bでは、臨床応用に向けた技術的課題が多く存在する分野で、問題点を克服しながら臨床応用を目指します。拠点Cでは、次世代の再生医療等を担う革新的な技術等による再生医療等の実現を目指します。



再生医療実現拠点ネットワークプログラム



iPS細胞由来神経前駆細胞を用いた脊髄損傷・脳梗塞の再生医療

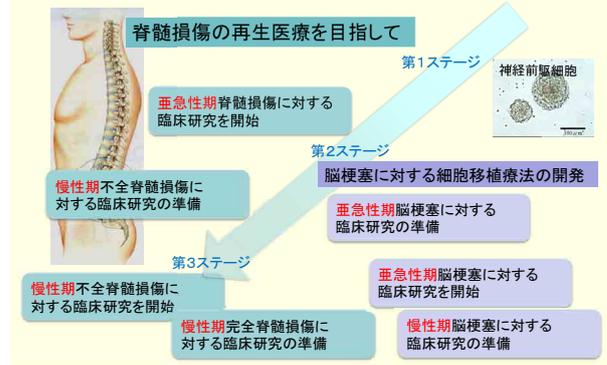
岡野 栄之 慶應義塾大学 医学部 教授/大学院医学研究科委員長



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

- 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。本年度中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それぞれに適した細胞を選定し、各課題の臨床研究の開始を予定しています。また、最終目標である慢性期完全脊髄損傷お

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

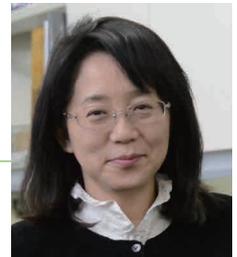


よび慢性期脳梗塞の臨床研究開始への道筋をつけたいと考えています。

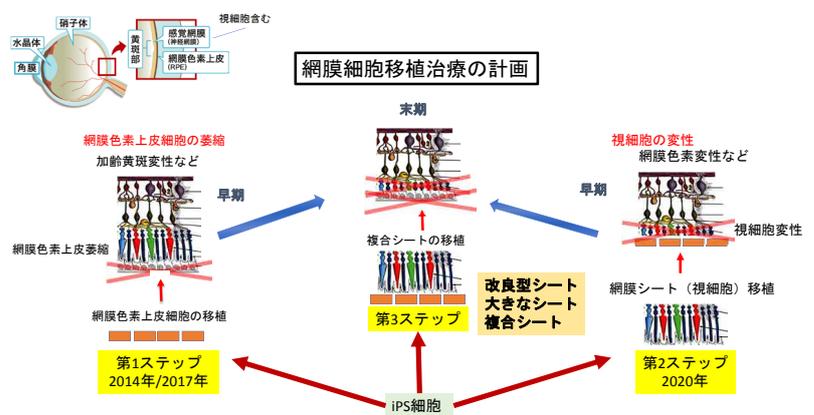
URL <http://www.okano-lab.com>

視機能再生のための複合組織形成技術開発および臨床応用推進拠点

高橋 政代 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 研究センター長



網膜は目の一番奥にある膜状の組織ですが、その中にある視細胞は光情報を電気シグナルに変換し、その情報は網膜内の他の細胞を経て脳へと伝えられてものを見ています。網膜は神経網膜とそれを維持するための網膜色素上皮細胞という薄いシート状の組織から成り立っています。網膜色素変性は視細胞が変性する疾患、加齢黄斑変性は網膜色素上皮細胞の機能低下により新生血管が生えて視細胞が2次的に変性し、視力が低下します。私たちはiPS細胞から作製した移植用の網膜シートや網膜色素上皮細胞を用いてこれらの疾患に対する治療開発を目指しています。加齢黄斑変性に対しては既に網膜色素上皮細胞の移植治療のヒトでの安全性を確認し、今年度は網膜シートを用いた臨床研究を進めています。今後はより安定的に、より効率よく効果が得られるように、また適応が拡大できるように、よ



り機能の期待できるシート、より大きな網膜シート、そして網膜シートと網膜色素上皮細胞の複合シートの開発研究を進めています。

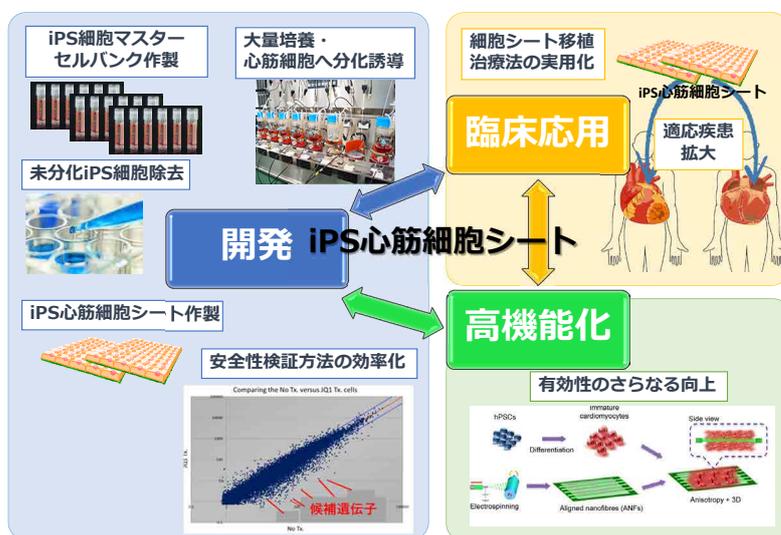
URL <http://kobe.eye.center.kcho.jp/>

iPS細胞を用いた心筋再生治療創生拠点

澤 芳樹 大阪大学 大学院医学系研究科 教授



重症心不全に対する現在の治療法は、最終的には心臓移植や補助人工心臓などの置換型医療ですが、ドナー不足や耐久性など課題があり、普遍的な治療とは言い難いのが現状です。そこで当拠点では、重症心不全の新たな治療として、ヒトiPS細胞から心筋細胞を分化誘導し、細胞シートを作製し、心筋梗塞部位に移植する心筋再生治療法を開発しました。各種動物の心筋梗塞モデルの心臓表面に移植して心機能の改善など有効性を示し、並行して造腫瘍性の否定など安全性を確保しました。2019年10月に医師主導治験の届出を行い、2020年1月に世界で初めてヒトへのiPS心筋細胞シート移植が行われました。現在、さらなる有効性の改良と適応疾患の拡大を目指し、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、より効率的な安全性検証法の開発などを行っています。

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

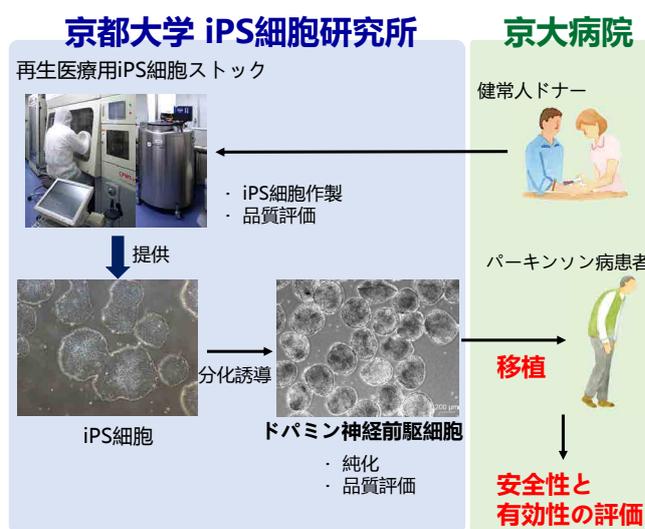
高橋 淳 京都大学 iPS細胞研究所 教授



パーキンソン病や脳血管障害は要介護原因の上位を占める神経疾患であり、その治療法の開発が急務です。本拠点はこれらの疾患を対象に、iPS細胞を用いた細胞移植治療法の確立を目指しています。

まず、パーキンソン病治療に必要なドーパミン神経細胞をヒトiPS細胞から効率よく作製する方法を開発しました。さらに、そのドーパミン神経細胞の安全性と有効性を動物モデルを用いて慎重に検証し、2018年8月にパーキンソン病患者に対する臨床試験(治験)を開始しました。現在、順調に症例数を増やしています。

さらに、上記の開発研究で得た知識と技術を生かして、脳血管障害後遺症の治療を目指しています。ヒトiPS細胞から誘導した大脳神経細胞をマウス脳内に移植し、脊髄まで神経突起を伸ばすことを確認しました。今後は脳梗塞モデル動物で安全性と有効性を確認し、脳梗塞患者に対する臨床試験を行いたいと考えています。



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

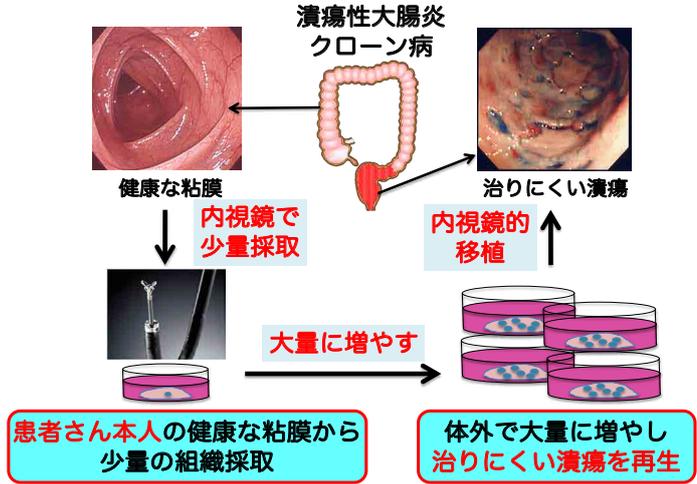
培養腸上皮幹細胞を用いた炎症性腸疾患に対する粘膜再生治療の開発拠点

渡辺 守 東京医科歯科大学 理事・副学長
高等研究院 院長・特別栄誉教授



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

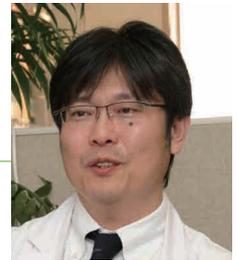
私たちの体に本来備わっている幹細胞を利用する再生医療



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

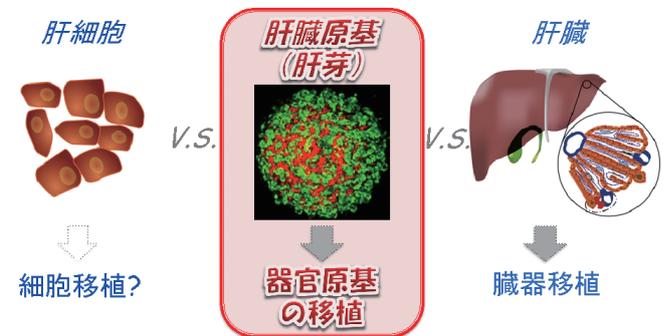
iPS細胞を用いた代謝性臓器の創出技術開発拠点

谷口 英樹 横浜市立大学 大学院医学研究科 教授
東京大学 医科学研究所 教授



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

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！
(ヒト臓器原基の移植という新しい治療概念の実証)

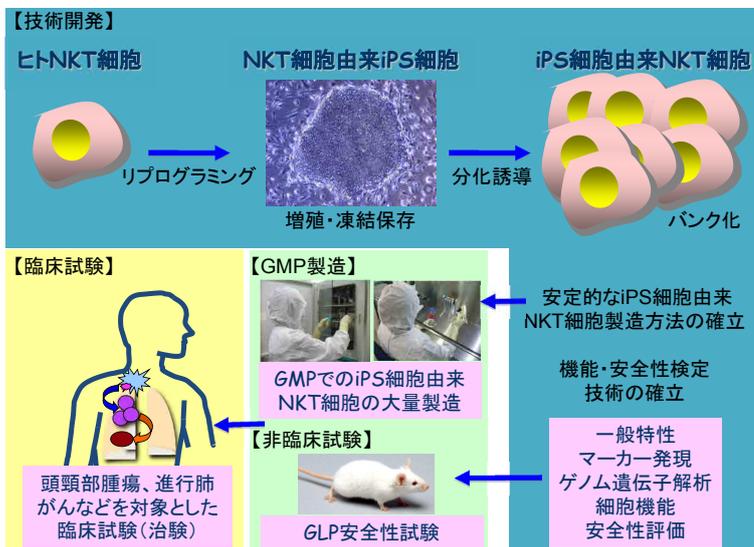
URL <http://www-user.yokohama-cu.ac.jp/~saisei/>

NKT細胞再生によるがん免疫治療技術開発拠点

古関 明彦 理化学研究所 生命医科学研究センター チームリーダー



ナチュラルキラーT細胞(NKT細胞)は強い抗がん活性を持つT細胞の一種です。このNKT細胞の働きを強める免疫療法は他の治療法と比べても有効であり、千葉大学病院で先進医療Bとして実施されています。しかし、がんに伴うNKT細胞の減少や機能不全により本治療法は希望者の約3割にしか適用できませんので、NKT細胞の補充が可能になればより多くの患者様がこの治療法を受けられます。そこで私たちは、NKT細胞からiPS細胞を作製し、そこから再度NKT細胞(iPS-NKT細胞)を大量に作り出す技術を開発しました。この技術を用いて作製した治験用iPS-NKT細胞の品質、安全性及び有効性が確認できましたので、千葉大学において頭頸部がんを対象とした治験を開始しました。今後は治験の結果を得ながらiPS-NKT細胞の改良(高活性化、長寿命化)を行っていく予定です。



URL https://www.riken.jp/pr/news/2020/20200629_2/index.html

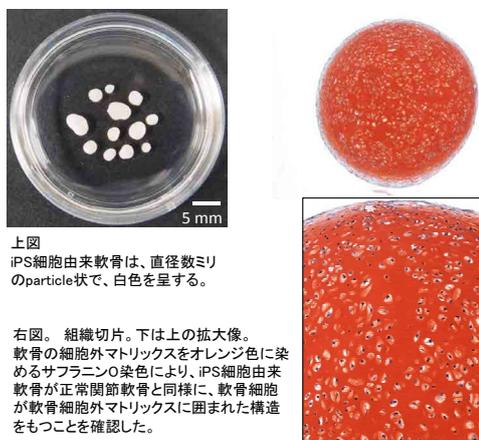
iPS細胞由来軟骨細胞を用いた軟骨疾患再生治療法の開発拠点

妻木 範行 京都大学 iPS細胞研究 教授



本拠点は、iPS細胞から軟骨を製造し、その軟骨を軟骨疾患患者に移植して治療する再生医療の実現を目指して開発を進めています。損傷した軟骨は治療能力に乏しく、軟骨移植による再生治療の開発が望まれています。我々はiPS細胞が持つ多能性と無限に増えるという性質を活用し、iPS細胞から良質な軟骨を大量に製造する技術の開発に成功しました。さらに、このiPS細胞由来軟骨の品質管理体制を構築するとともに、軟骨が免疫反応を起こしにくいことを含め、その安全性・有効性の確認を行いました。これらのデータをもとに、iPS細胞由来軟骨を限局した関節軟骨損傷をもつ患者に移植する臨床研究を実施する計画です。その後、iPS細胞由来軟骨の製造方法を改変することにより、より重症の関節軟骨損傷(変形性膝関節症の一部を含む)に対する臨床研究へと進み、iPS細胞由来軟骨移植による軟骨再生治療の実用化を目指します。

ヒトiPS細胞由来軟骨(particle)の開発



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

次世代型ヒト人工染色体ベクターによるCAR交換型高機能再生T細胞治療の開発拠点

金子 新 京都大学 iPS研究所 准教授

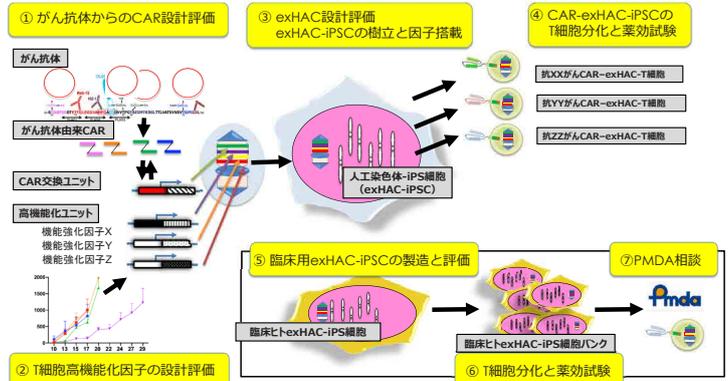


KO SASAKI

ヒト人工染色体 (HAC) ベクターとiPS-T技術を融合し次世代高機能化CAR-T創出のためのプラットフォーム技術を確認することを目的としています。具体的には参加研究機関で開発された以下の3つの国産技術、すなわち「再生CAR-T細胞」「HACベクター」「CasMab」を融合した成果物として、がん抗原特異性の高いCARを安全かつ迅速に載せ替え可能な人工染色体を搭載したiPS細胞 (exHAC-iPS細胞) と、そこから迅速かつ効率よくCAR発現高機能化再生T細胞を得るシステム (exchangeable CAR HAC-iPS-T) を開発します。

具体的には以下の項目の達成を目指します。

- ・ HACベクター技術の臨床応用への材料適合性を明らかにします。
- ・ HAC搭載iPS細胞から、安全かつ迅速に複数のCAR発現高機能化再生T細胞ができることを示します。
- ・ 複数の腫瘍モデル/exchangeable CARを用いて、HAC



搭載再生T細胞の薬効POCを取得します。

- ・ HAC搭載再生T細胞の非臨床安全性試験のパッケージを決めます。

URL <https://www.cira.kyoto-u.ac.jp/> (CIRA)

<http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/kaneko/index.html> (金子研究室)

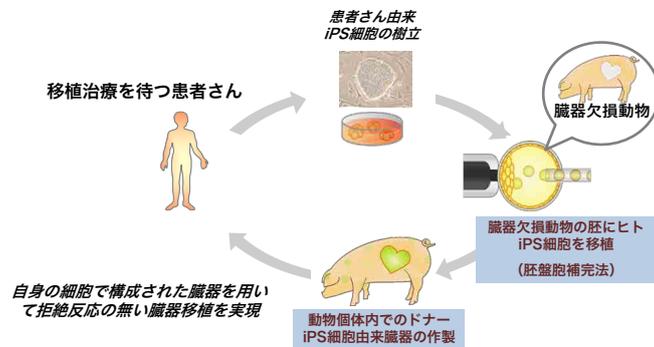
動物生体内環境を利用した移植用ヒト臓器の開発

中内 啓光 東京大学 医科学研究所 特任教授



移植は臓器不全症に対する唯一の治療法ですが、圧倒的な移植用臓器の不足のため、毎日多くの人が移植を受けられずに亡くなっています。この問題を解決するために我々の研究グループは動物の個体発生のプロセスを利用し、特定の臓器を発生できないように遺伝子改変した動物の体内でiPS細胞から臓器を作出する研究に取り組んできました。この手法(胚盤胞補完法)を用いてこれまでにマウス-ラット間での異種臓器の作出、病態モデル動物への当該臓器の移植による長期的な治療効果を確認しています。培養下では困難である「多能性幹細胞からの臓器作出」を実現するアプローチとして世界的にも注目されており、様々な臓器・組織を作出できることが他の研究グループからも次々と報告されています。本研究課題では、胚盤胞補完法の実用化に向け、ヒト細胞を持つ動物を効率的に作出す

動物の発生環境を利用してiPS細胞からヒト臓器を作る



る技術の開発、ヒト臓器を有する動物の作出、動物体内に形成されるヒト臓器の機能性および安全性の評価に取り組まします。

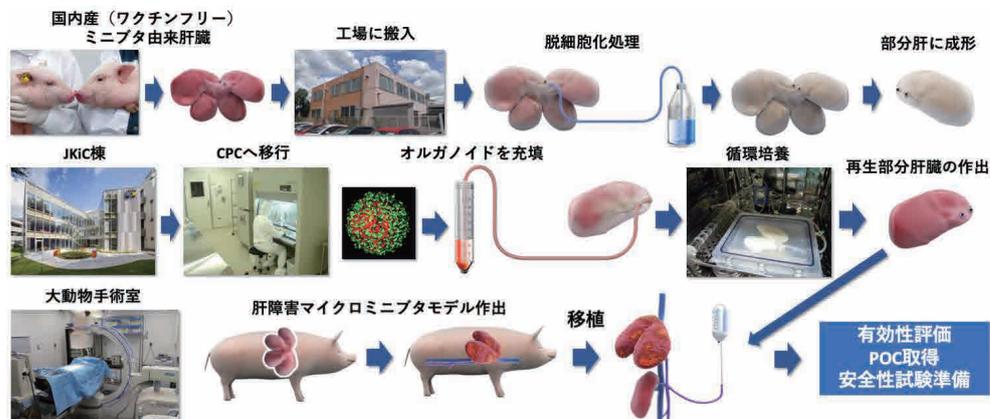
URL <https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/sct/>

iPSオルガノイドと臓器骨格の融合による再生部分 肝臓の開発

八木 洋 慶応義塾大学 医学部 専任講師



重症肝不全のような臓器移植を必要とする多くの患者に健康なiPS細胞を体内に届け、臓器レベルで機能を発現できる新しい技術を開発するために、我々は再生医療実現拠点ネットワークの拠点Bプログラムにおいて、東京大学の谷口らがすでに均質性の高い大量供給技術を実現している「ヒトiPS細胞由来肝臓オルガノイド」技術と連携し、技術開発個別課題の成果によって動物細胞を使って有効性が確認されている「脱細胞化肝臓骨格」の内部に充填する細胞として、今回新たに前駆細胞を含んだオルガノイドを使用することで、臓器再生医療実現化に必要な品質・安全性の問題を早期にクリアし、臨



床応用への工程を飛躍的に短縮することを目指します。本事業終了時には、脱細胞化骨格+オルガノイドによる臓器再生医療の「Proof of Concept」取得を実現します。

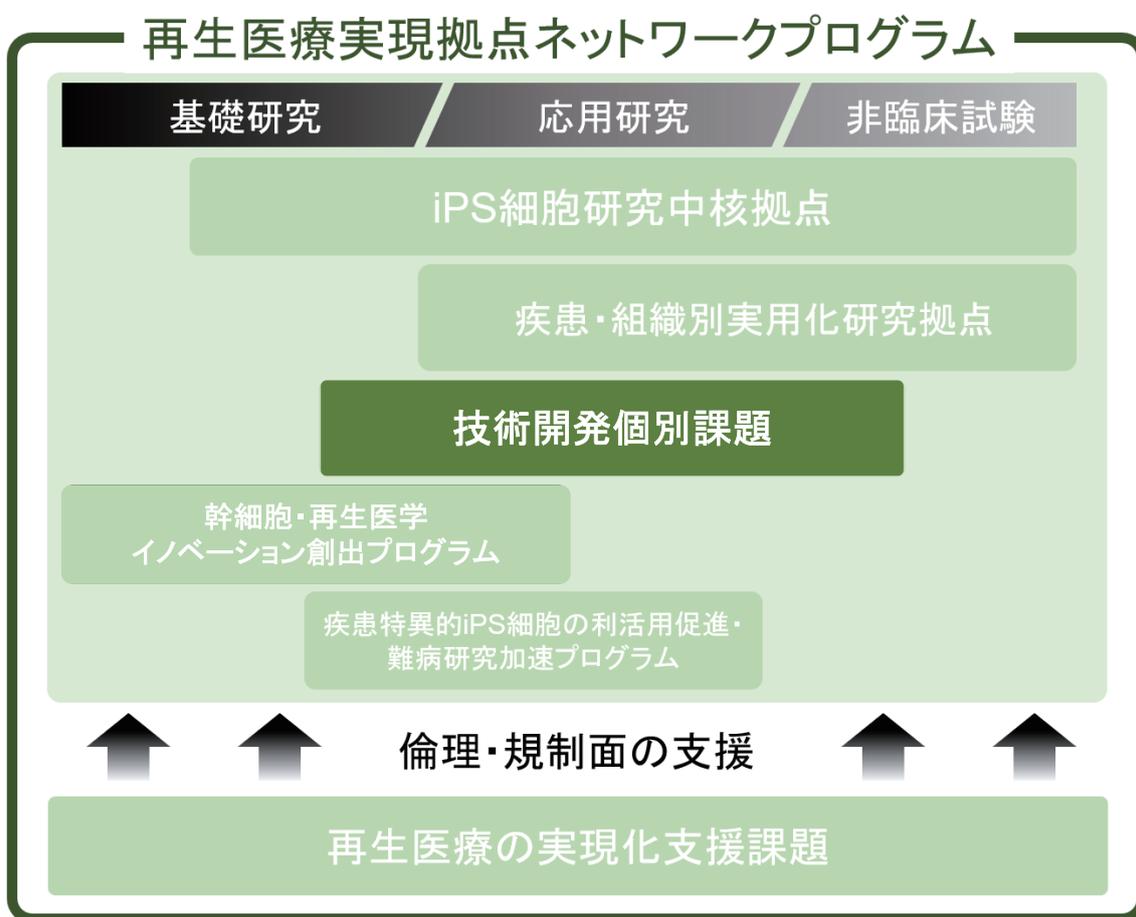
URL <https://www.keio-hppts.jp/about/surgeons-DrYagi>

技術開発個別課題

平成30年度から令和2年度は、

- (1) 多能性幹細胞の細胞特性を解明する研究開発、
- (2) 細胞移植の拒絶反応を免疫学的見地から解決を目指す研究開発、
- (3) 非臨床POCの取得を目指すトランスレーショナル・リサーチ、臨床研究/治験等で明らかになった新たな研究課題に取り組む
リバース・トランスレーショナル・リサーチ

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



iPS細胞由来肝組織ファイバーの構築と新規肝疾患治療法開発への応用

木戸 丈友 東京大学 定量生命科学研究所 特任助教

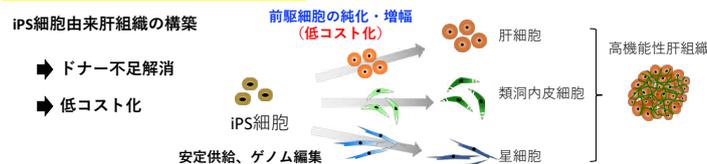


肝臓は代謝の中心を担い、生体の恒常性維持に寄与する臓器であり、遺伝学的あるいは慢性肝障害によるその機能の破綻は、脂質代謝異常症、Wilson病、尿素サイクル異常症等の数多くの代謝異常症を引き起こします。その治療法は対象とする疾患によって様々で、血液透析、酵素補充療法、骨髄移植等が行われますが、最悪の場合、肝移植を必要とします。血液透析や酵素補充療法は、生涯に渡る定期的治療を必要とし、患者の大きな負担となるだけでなく、高額な医療費がかかります。また、肝移植は究極の治療法ですが、ドナー不足は深刻な問題となっています。しかし、現在、それらに代わる有効な治療法は確立されていません。そこで本研究では、iPS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

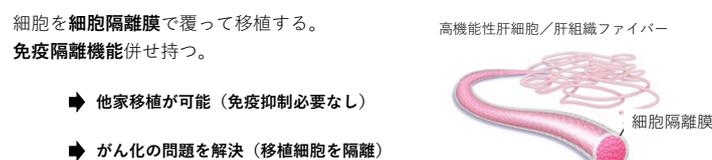
研究概要

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



課題2：免疫抑制による副作用、移植細胞のがん化



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

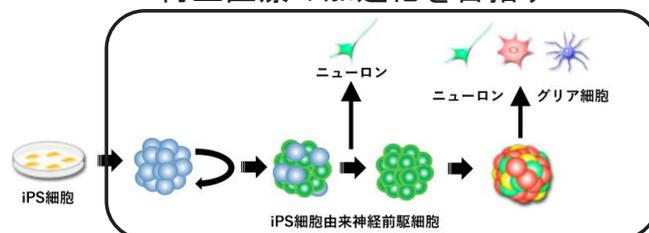
神山 淳 慶應義塾大学 医学部 生理学教室 准教授



ヒトiPS細胞を用いた再生医療実現が期待されています。脳や脊髄は再生能力に乏しく、外傷などにより様々な機能障害が起こります。このような中枢神経系に対する再生医療に関してはiPS細胞由来から作成した神経前駆細胞が治療用の細胞として有力となります。本研究では「治療効果」の高い神経前駆細胞を作るための研究開発をしています。そのために、試験管内の検討と並行して齧歯類脊髄損傷モデルを利用した検討を行っています。

現在までに確立した手法により作成したiPS細胞由来神経前駆細胞では齧歯類脊髄損傷モデルに対し、亜急性期から慢性期まで広く治療効果を発揮することがわかってきました。この成果を踏まえ、慶應義塾大学医学部整形外科学教室が中心となり、「再生医療実用化事業」において医師主導治験に向けた検討を開始しております。

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

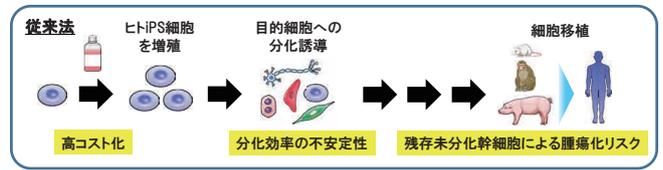
本研究課題では引き続き、「治療効果」や「安全性」という観点から再生医療に実用可能な分化誘導法を確立するための基礎研究を推進していきます。

多能性幹細胞の代謝機構に基づく機能制御とその応用

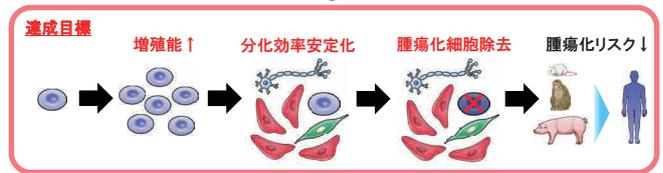
遠山 周吾 慶應義塾大学 医学部循環器内科(臓器再生医学寄附講座) 特任講師



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



ヒトiPS細胞における代謝プロファイルを基盤としたアプローチ



るため、再生医療および創薬の両分野において臨床応用及び産業化を大きく推進させる可能性が高い点からも広く社会への波及効果が期待されます。

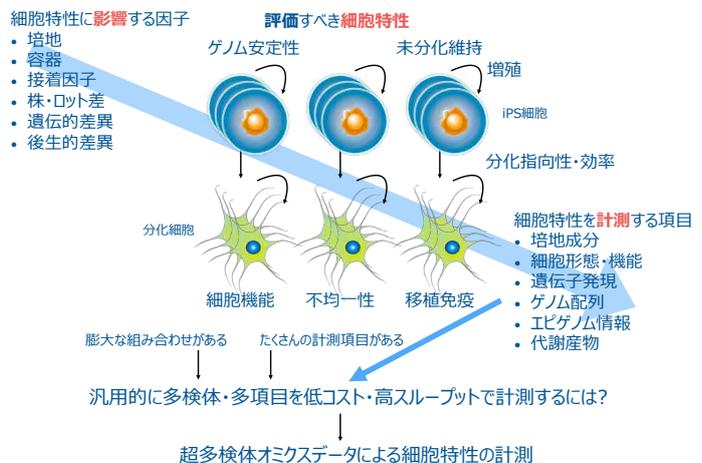
URL <http://www.cpnet.med.keio.ac.jp/research/basic/ips/>

超多検体オミクスによる細胞特性の計測

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



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



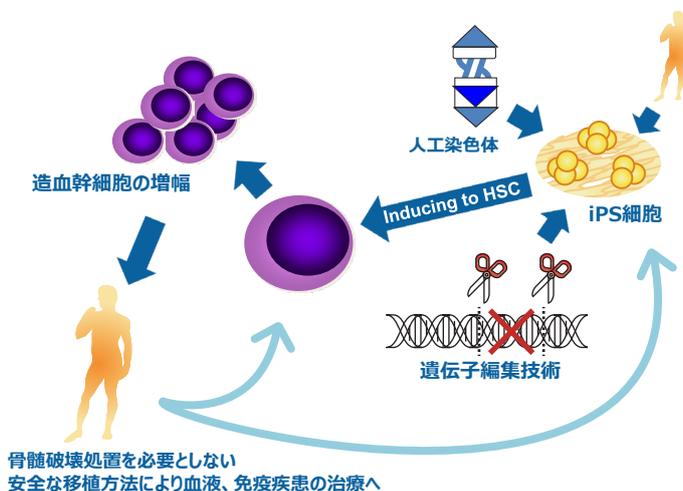
URL <https://bit.riken.jp/>

生体外におけるヒトiPS細胞由来造血幹細胞増幅技術開発

山崎 聡 東京大学 医科学研究所 特任准教授



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



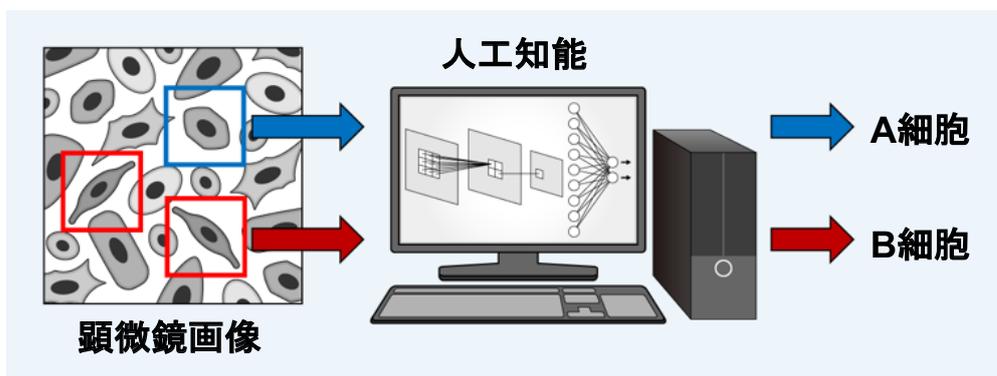
URL <http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/saisei/>

多能性幹細胞由来細胞種の自動判別法の確立とその応用

湯浅 慎介 慶應義塾大学 医学部 専任講師



iPS細胞などの多能性幹細胞は、心筋細胞や血管内皮細胞などの様々な機能細胞へ分化誘導され、様々な研究や臨床応用が期待されています。一般的に、位相差顕微鏡で細胞を観察しても人の目では細胞の種類や状態を判別することは困難



なので、細胞の種類や状態は免疫染色などの分子生物学的手法で判断されます。一方、多くの細胞を扱うためには全ての細胞を分子生物学的手法で判別することは現実的には難しいです。本研究においては、近年進歩が著しい人工知能を用いて、顕微鏡画像から細胞の種類や状態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、本研究においても機械学習を用いて研究を進めていきます。機械学習により細胞の種類や状態を自動判別するシステムを構築し、薬剤スクリーニング系の構築と実施を行っていきます。

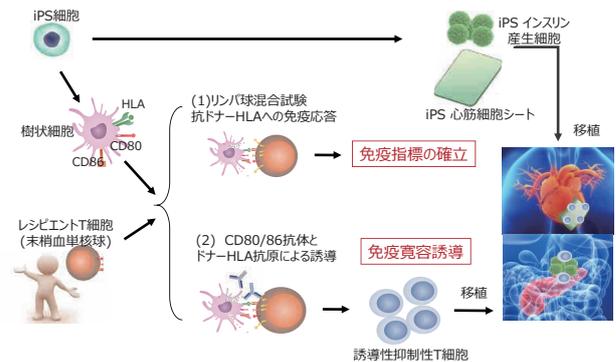
iPS再生組織・細胞移植における拒絶反応の免疫指標の確立と、誘導性抑制性T細胞を用いた再生組織の長期生着・免疫寛容の誘導



奥村 康 順天堂大学 アトピー疾患研究センター センター長

再生医療用iPS細胞ストックプロジェクトにより、様々なHLA型のiPS細胞がバンク化され、アロ再生組織・細胞の移植を受ける宿主の免疫拒絶反応のリスクは軽減することが期待されます。このアロ再生医療のさらなる成績向上には、再生組織毎に、免疫アロ抗原性評価による拒絶反応リスク分類、拒絶反応をモニターする指標が必要です。研究代表者らが開発した誘導性抑制性T細胞は、iPS由来のアロ再生組織に対して選択的に免疫応答は抑制しながら、発癌や細菌ウ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。

免疫指標の確立と免疫寛容誘導



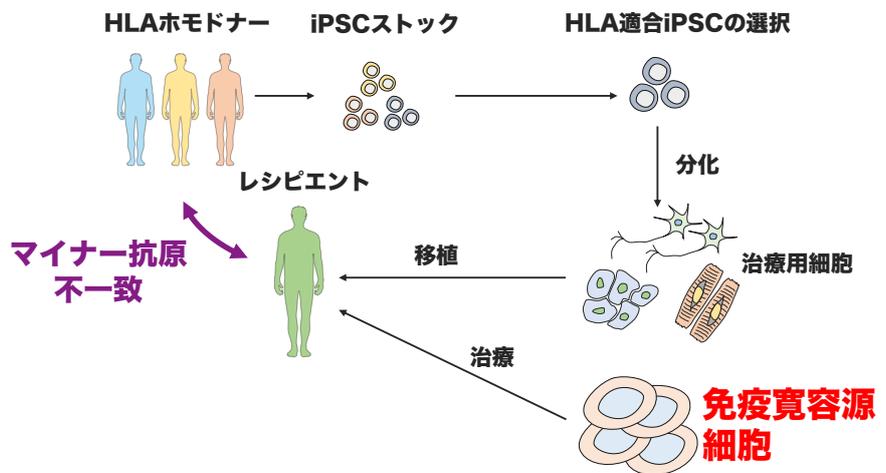
*CD80/86抗体:当研究室で発見・開発した抗体。T細胞のCD28分子へ共刺激を阻害し、T細胞を免疫不応答(アナジー)状態に誘導します。

他家iPS細胞由来組織・細胞移植における免疫寛容誘導に関する基盤的研究



清野 研一郎 北海道大学 遺伝子病制御研究所 教授

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



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

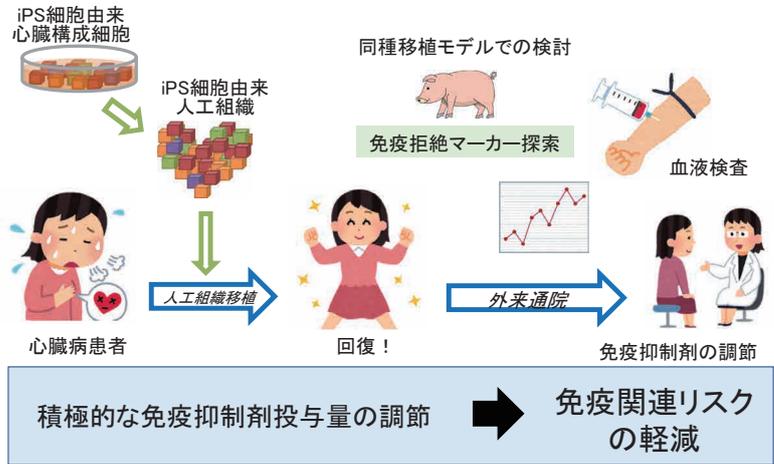
iPS細胞由来人工心臓組織移植による心臓再生医療における免疫拒絶に関する研究

湊谷 謙司 京都大学 大学院医学研究科 心臓血管外科 教授



iPS細胞から作製した細胞シートなどの人工心臓組織移植による心臓再生医療は、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ですが、現状ではiPS細胞からの人工心臓組織移植において、血液検査などで簡便に免疫拒絶を検出する方法は確立されていません。

本課題では、MHC特定動物モデルによる、ES/iPS細胞由来人工心臓組織を用いた同種他家移植実験を行い、免疫拒絶に対する評価を行うとともに、免疫拒絶関連バイオマーカーを同定することで、日常診療レベルでの免疫拒絶検出シ



ステムの確立を通じた、移植免疫に関する安全性の向上を目指します。

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

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

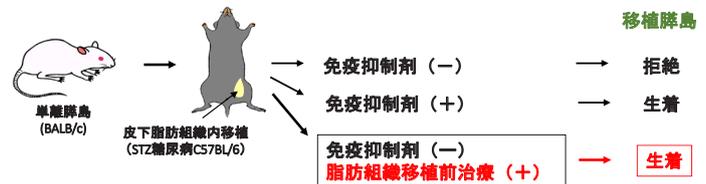
安波 洋一 福岡大学 基盤研究機関隣島研究所 研究特任教授・名誉教授



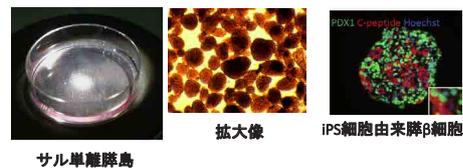
糖尿病の新しい再生医療としてiPS/ES細胞より分化誘導した膵β細胞を移植に用いる治療法の開発が進められています。私達はこの治療法を成功に導く研究を進めています。最も重要なのは再生細胞に適した新しい移植法確立と拒絶反応の制御法開発です。特に自分ではない他人のiPS/ES細胞から作り出した再生細胞の移植には拒絶反応が避けられません。通常その治療には免疫抑制剤が使われますが重い副作用があり、その為新しい再生細胞の移植医療には免疫抑制剤を用いない新規拒絶反応制御法の開発が望まれます。今回私たちは皮下脂肪組織への新しい細胞移植法をマウス隣島移植の実験系で考案しました。驚くべきことにこの方法を用いると皮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

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

I. マウス同種隣島移植



II. サル隣島、iPS細胞由来膵β細胞移植？



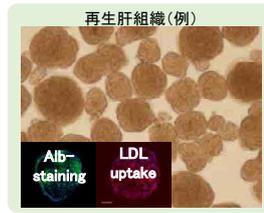
機能再生医療の基盤となる機能的免疫寛容血管床の構築

山口 照英 日本薬科大学 客員教授

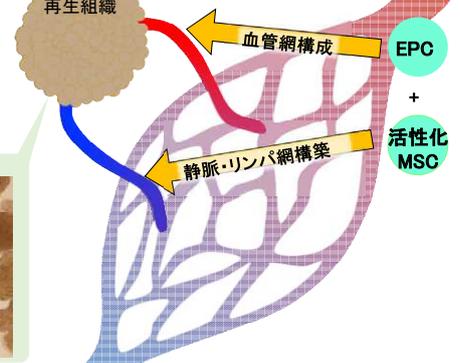


脳死移植法の制定により心臓移植などの臓器移植により救われる命が多くなってきているが、欧米に比べれば非常に少ないためにiPS細胞やES細胞を用いた膵島や肝臓、下垂体細胞の移植に期待が集まっています。これらの細胞を用いても、その臨床応用では免疫抑制剤の使用が必要と考えられています。臓器移植でも免疫抑制剤の長期に亘る服用により生体防御システムが抑制され、がんなどの副作用リスクが上がるとされています。それら課題克服のため、免疫隔離から免疫寛容誘導への転換と、動脈系・静脈系・リンパ系を含む機能的血管床の構築の2点を解決策として提案する研究です。第一に、免疫抑制作用のある特殊な環境系幹細胞(CD73陽性細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

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

を目指します。本研究展開により、再生下垂体細胞、再生膵島・肝組織の免疫抑制剤不要の細胞移植基盤技術を確立します。

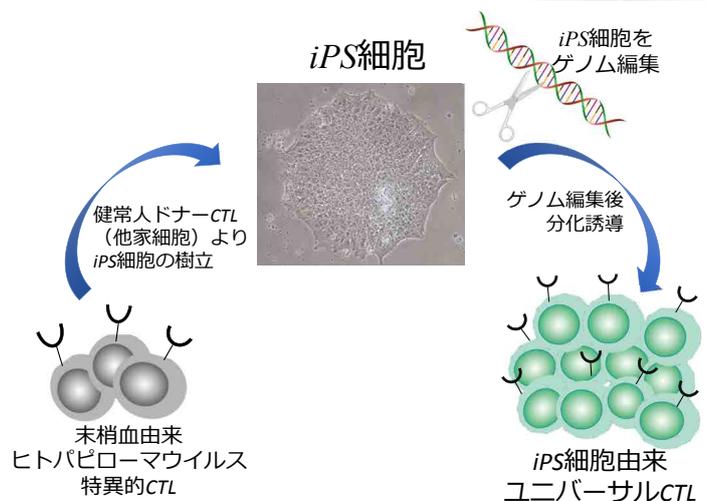
子宮頸がんに対するiPS細胞由来ユニバーサルCTL療法の開発

安藤 美樹 順天堂大学 医学部血液学講座 准教授



子宮頸がんはヒトパピローマウイルス感染が原因で発症します。我が国では現在ワクチン接種率が0.6%まで低迷しているため、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早いので、マザーキラーとも呼ばれる病気です。そのため、大切な命を守るためには新たな対策が必要です。

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



に投与可能なユニバーサルCTLを作製しました。臨床試験を目指して更に安全性と有効性を確認していくことを目標としています。

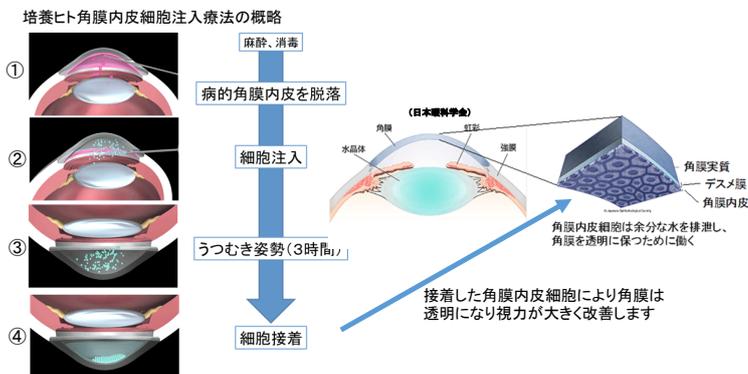
培養ヒト角膜内皮細胞注入再生医療の高度化

木下 茂 京都府立医科大学 感覚器未来医療学講座 特任教授



“培養ヒト角膜内皮細胞移入による再生医療”について、細胞品質特性、他家移植細胞への免疫特権応答など、基礎知見を積み重ね高い評価を頂いています。臨床研究に続き令和2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り組めます。成熟分化高品質細胞では嫌氣的解糖活性が低く分岐鎖アミノ酸やセリン代謝が高進するという代謝特性を示します。本細胞特性が、水疱性角膜症患者の前房水中の環境因子の代謝産物特性と拮抗して臨床効果に繋がるのか、移植巣である前房水中の細胞老化関連サイトカイン、miRNA、代謝産物の網羅的解析、

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



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。

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

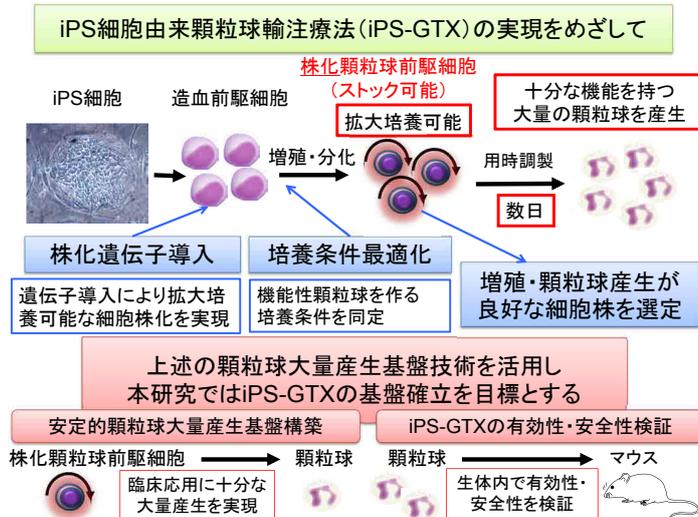
人工多能性幹細胞由来顆粒球輸注療法の開発

黒川 峰夫 東京大学 医学部附属病院 教授



担がん患者は免疫能低下により感染症のリスクが高く、抗がん剤治療は顆粒球減少を来してそのリスクをさらに増加させるため、感染症ががん治療を行う上で大きな障害となります。高度に顆粒球が減少した症例の感染症は、抗生剤等による現在の治療では対応できない場合もあり、新たな対策が必要です。顆粒球輸血(GTX: granulocyte transfusion)は十分な細胞数を得られれば有力な治療法となりますが、細胞数の制約やドナーの負担などから広く臨床応用されるには至っていません。

この問題を解決するため、本拠点ではiPS細胞から顆粒球を産生し、それをを用いた細胞療法(iPS-GTX)の実現を目標としています。これまでに機能的な顆粒球を大量産生する技術を確認し、臨床応用に十分な量の供給を行う基盤を作りました。生体内での有効性・安全性を検証し、重症感染症からの早期回復と医療費削減に寄与することをめざします。



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

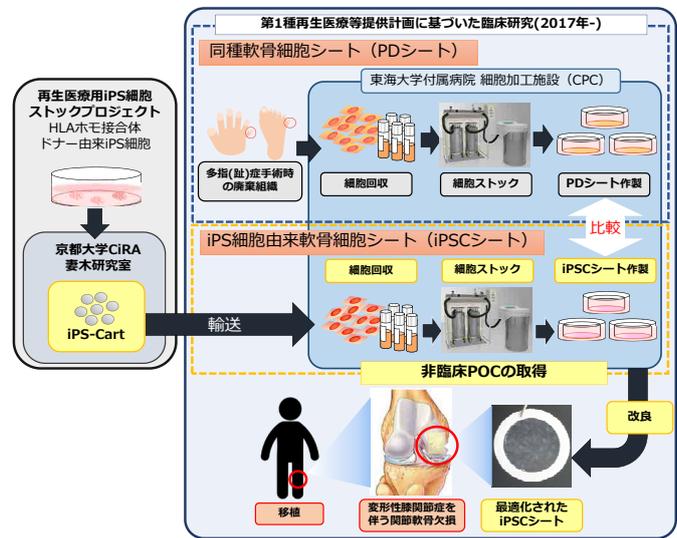
関節軟骨再生治療の普及を加速するiPS細胞由来軟骨細胞シートの研究開発

佐藤 正人 東海大学 医学部医学科外科学系整形外科 教授



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



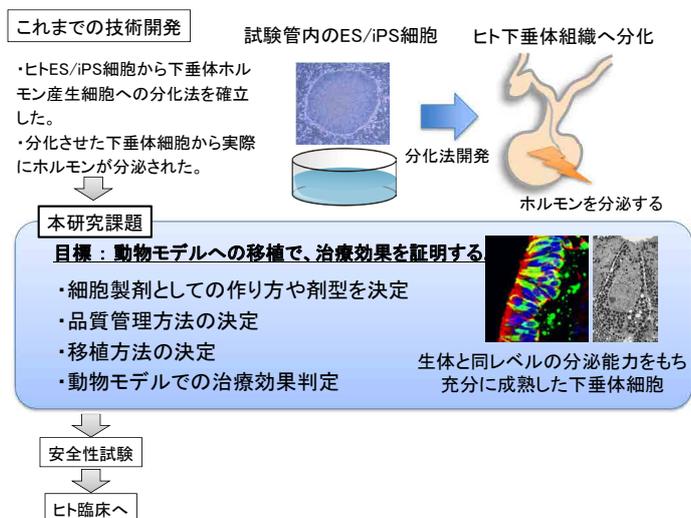
URL <http://cellsheet.med.u-tokai.ac.jp/>

ヒト多能性幹細胞を用いた下垂体機能低下症に対する再生医療の技術開発

須賀 英隆 名古屋大学大学院 医学系研究科 糖尿病・内分泌内科学 准教授



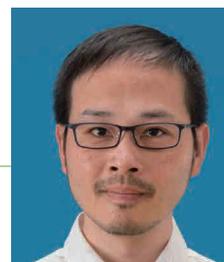
下垂体はヒトのホルモン分泌を調節する司令塔の役割を果たしています。下垂体に問題が発生すると全身に重大な影響が現れます。現状では、不足するホルモンを外から補充する治療法を行っていますが、ホルモンの本来あるべき繊細な動きを再現することは困難です。体にとってきめ細やかなホルモン調節が重要であること、下垂体細胞は自然には再生してこないこと、下垂体が小さな組織であることなどの理由から、下垂体の機能低下症には多能性幹細胞を用いた再生医療が適していると考えます。再生医療実現拠点ネットワークプログラムにおけるこれまでの研究で、ヒトiPS細胞を含む多能性幹細胞から下垂体への分化を試験管内で再現する基本的な技術を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



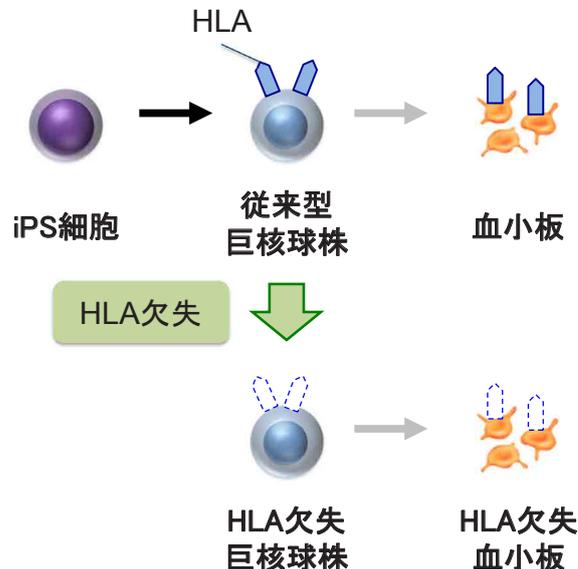
URL <https://www.med.nagoya-u.ac.jp/endodm/>

HLAクラスI欠失ユニバーサル血小板の産業化導出に向けた研究開発

杉本 直志 京都大学 iPS細胞研究所 特定拠点講師



日本では社会の高齢化に伴い、献血者人口が減少しており、将来的な血小板製剤の供給不安が懸念されます。中でも、自分と同じHLAクラスIを持つ血小板以外を受け付けられない血小板輸血不応症の患者さんには、HLAクラスIが適合する血小板の輸血が必要ですが、稀なHLA型や緊急に必要な場合、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、再生医療実用化研究事業)において、iPS細胞から血小板を作製することに成功し、臨床研究を実施しました。本研究では、先行研究をさらに発展させ、HLA適合が必要な血小板輸血不応症の患者さんにも輸血が可能なHLAクラスI分子を欠失した血小板を開発し、動物モデルで有効性を検証します。将来的には、ユニバーサルに輸血でき、かつ、安定供給が可能な血小板として産業化に繋がることを目指します。



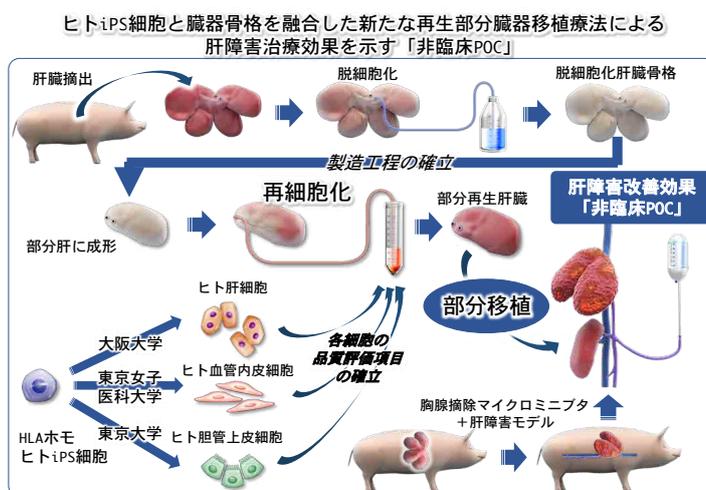
URL <http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/eto/>

ヒトiPS細胞と生体臓器骨格の融合による新たな再生臓器移植療法の開発

八木 洋 慶應義塾大学 医学部外科学(一般・消化器) 専任講師



再生医療技術の臨床応用拡大の障壁となっている「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を飛躍的に拡大可能な基盤技術を確認するために、ブタの臓器骨格にヒト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、臓器を構成する複数の異なる大量の幹細胞由来細胞を一つの構造物にまとめ、血管を吻合することで体内の目的箇所へ移植する方法が確立できれば、本研究の対象症例だけでなく、腎不全、脾機能不全、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することが期待されます。本研究によって「失われた臓器機能を回復し生活の質を改善する医療技術」の提供に繋がることを目標としています。



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

最適化したダイレクトリプログラミングによる革新的肺再生

石井 誠 慶應義塾大学 医学部呼吸器内科 准教授

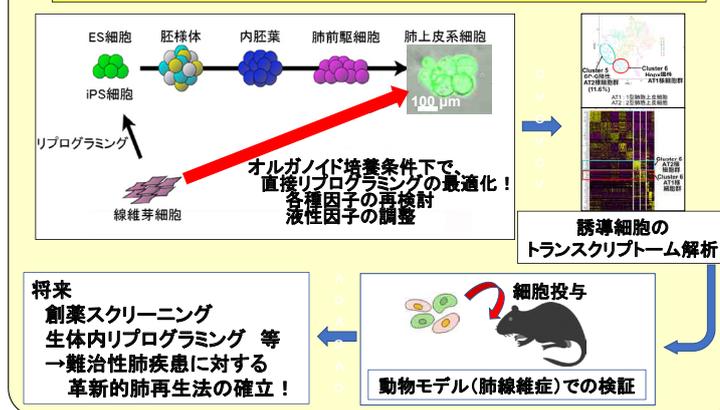


直接リプログラミングは、iPS細胞などの幹細胞を経ずに特異的な遺伝子導入により他の細胞から目的とする細胞を直接誘導する手法です。肺の主な機能である血液中の酸素交換の役割を担う肺泡を構成する肺上皮細胞について、代表者はこれまで報告がなかったマウスの肺上皮細胞への直接リプログラミングに成功しました。しかし、この誘導細胞は長期培養が困難であること、純度が低いことなどの課題がありました。

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

本研究課題の目的:

直接リプログラミングを最適化し、より迅速かつ長期培養可能な高品質の肺上皮様細胞を誘導し、動物モデルにて誘導細胞の有効性を検証する。



リプログラミングにより再生させる、全く新しい治療法を生み出すことができると考えています。

がん抗原を負荷する抗原提示細胞プラットフォームの開発

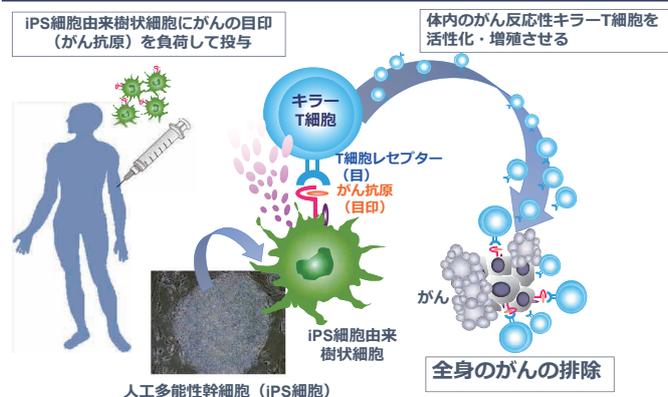
植村 靖史 国立がん研究センター・先端医療開発センター・免疫療法開発分野 ユニット長



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

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

iPS細胞由来免疫細胞を用いたがん治療法の開発 ~がんの目印を負荷して投与する細胞療法~



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

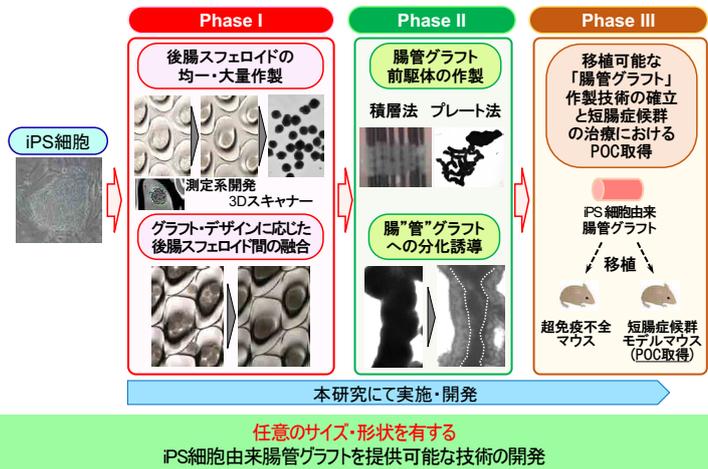
iPS細胞を用いた機能的ヒト腸管グラフト構築・製造法の開発

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



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

本研究開発計画の概要



URL <http://www.tmd.ac.jp/cmnm/amr/neog/digestive.html>

ヒトiPS細胞を用いた慢性腎臓病に対する細胞療法の開発

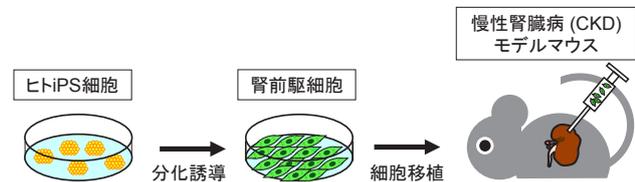
長船 健二 京都大学 iPS細胞研究所 教授



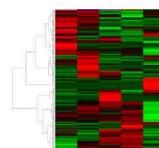
本研究課題では、ヒトiPS細胞から作製した腎臓のもとになる胎児期の腎前駆細胞を慢性腎臓病(CKD)患者の腎臓に特殊な器具を用いて移植する新規の再生医療の開発を行います。そして、腎臓の障害を治療しCKDの進行を抑制することで、CKD患者の透析療法への導入を遅らせることを目指します。その目標の実現のために、糸球体の病気や腎尿細管間質の病気など複数種のCKDモデルマウスを開発し、そのマウスにヒトiPS細胞から作製した腎前駆細胞を移植することで治療効果と副作用の有無を検討します。また、その治療効果が生じるメカニズムを解明すること、治療効果をより増強した腎前駆細胞の作製法開発も行います。本研究の成果をもとに、ブタやサルなどの中大型動物のCKDモデルを用いた研究を経て、数年内のCKD患者への細胞移植の臨床試験開始を目指します。

ヒトiPS細胞を用いた慢性腎臓病に対する細胞療法の開発

① CKDモデルマウスの樹立と細胞療法の開発



② 治療効果の機序解明



③ より強力な治療効果を有する腎前駆細胞の開発



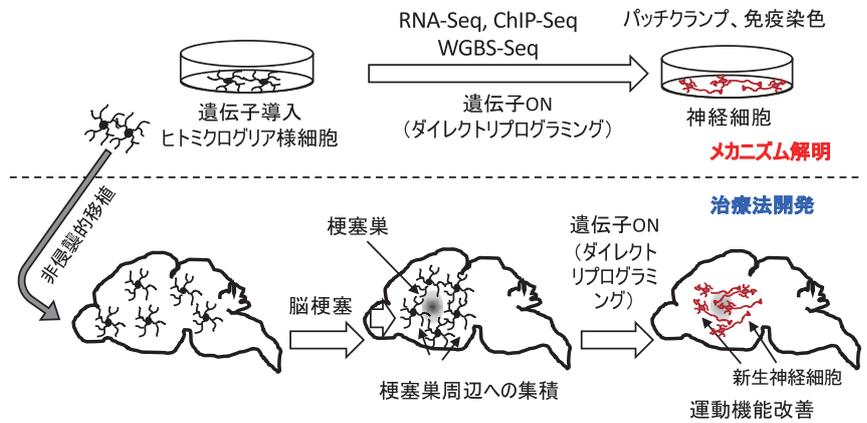
URL https://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/research/osafune_summary.html

完全非侵襲的新生ニューロン補充による新規脳梗塞治療法の創出

中島 欽一 九州大学 大学院医学研究院 教授



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



襲的に移植後、梗塞巣へ集まり神経細胞へと変化できることを確かめ、運動機能改善に寄与できるかどうかを評価したいと思っています。

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

協調的眼細胞誘導法による眼腺組織作製と再生治療法開発

林 竜平 大阪大学 大学院医学系研究科幹細胞応用医学 寄附講座教授



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

SEAM法による涙腺・杯細胞誘導と腺機能の再生治療技術の開発		
①腺誘導と単離法の開発 SEAM法 (多系眼細胞分化誘導) FACS 単離 SEAM法による協調的眼細胞の誘導 (世界初の技術)	②腺組織形成 涙腺様組織 杯細胞様組織 PAS-staining 機能的腺組織作製	③細胞特性の解析 ・機能タンパクの発現 ・免疫学的特性解析 (HLA) ・リンパ球混合試験 →他家移植の可能性検討 (他家iPS, ES細胞等) ・疾患モデル動物への移植法の開発 ④移植技術の開発 簡便・普及可能な移植法開発
本事業で実施予定項目		
		中程度-軽症ドライアイ疾患への適応拡大 他分野への波及 POC取得 他分野への波及 創薬スクリーニング・外分泌腺再生医療研究への応用 将来展望

業では眼外分泌腺機能障害に対する根治的治療法を開発するため、ヒトiPS細胞からの眼腺組織(涙腺オルガノイド・結膜杯細胞)の誘導、単離および移植技術の確立を目的とします。

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

ヒト多能性幹細胞を用いた小脳疾患に対する再生医療のための技術

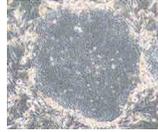
六車 恵子 関西医科大学 医学部iPS・幹細胞応用医学講座 教授



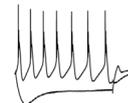
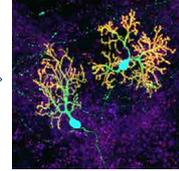
小脳は手足のスムーズな動きや身体のバランスをとるための調節を行っています。お箸を使うとき、幼い頃に習った「人差し指と中指と親指をこういうふうにする」という動作を、毎回意識しながらお箸を使う人はいません。これはお箸を使うという目的のために関わるたくさんの筋肉の動きを脳が学習して、そのプログラムが小脳に収納されているので、必要なときに無意識のうちにプログラムを取り出して指先が動いているから出来ることです。脳の神経細胞はほとんど再生しないので、小脳の神経細胞が少なくなった場合、日常生活の様々な動きに不便が現れ、元の状態に戻すことは困難です。私たちはこれまでにヒトES細胞やiPS細胞から小脳細胞を分化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

これまで開発済みの技術

ヒトiPS細胞



小脳細胞へ分化



iPS細胞から分化した小脳細胞は特有の電気活動を示した。

本研究課題の目標

- iPS細胞による再生医療シーズ創出のための技術を開発する
- 小脳細胞の分化誘導法(量産化・効率化)
- 小脳細胞の凍結保存法
- モデル動物への移植による安全性・機能性評価



新規治療法開発

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

新しいiPS細胞由来心筋特異的前駆細胞による低侵襲心臓再生法

山下 潤 京都大学 iPS細胞研究所 教授

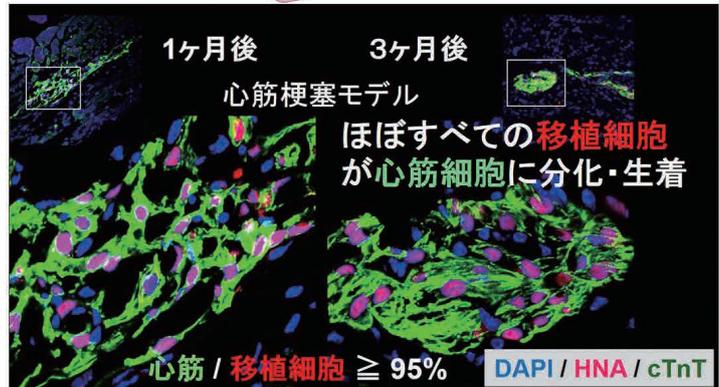


現在進められているiPS細胞を用いた心臓再生治療法の研究は、いずれも分化した心筋細胞を手術によって心臓に移植するものであり、大量の細胞が必要であることや繰り返し治療が困難であるなどの問題がありました。私たちは最近、ヒトiPS細胞が心筋細胞に分化する過程を解析し、心筋細胞に特異的に分化する新しい前駆細胞、すなわち心筋に運命付けられた細胞(CFP細胞)を発見しました。本研究は、CFP細胞が持つ1)移植後もほぼ心筋細胞に分化する、2)CFP細胞1個から何個かの心筋細胞ができる、という性質を利用し、カテーテルなどを用いた移植法と組み合わせ、低侵襲で繰り返し治療が可能な新しいモードの心臓再生治療法を開発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

NOGマウス



心筋梗塞モデルにCFP細胞を移植



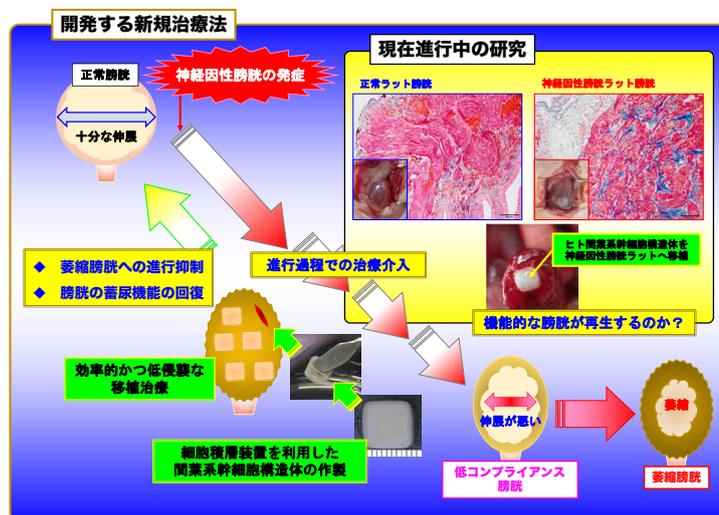
URL https://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/research/yamashita_summary.html

三次元細胞積層技術による膀胱機能障害の改善に関する研究

今村 哲也 信州大学 医学部 泌尿器科学教室 助教



膀胱は、腎臓で生成された尿を柔軟に伸展してためる蓄尿機能があります。脊髄損傷や二分脊椎が原因で発症する神経因性膀胱では、膀胱が十分に伸展できない低コンプライアンスとなり蓄尿機能が低下します。やがて、薬物療法が困難となり萎縮膀胱へと進行します。尿路感染や腎不全などを併発した場合、尿路変向術など侵襲の高い外科治療の適応となります。われわれは、細胞積層装置で作製した立体的な間葉系幹細胞構造体を用いて低コンプライアンス膀胱から萎縮膀胱への進行を抑制して、正常な蓄尿機能を回復させる新規治療法の開発に取り組んでいます。現在、脊髄損傷モデルラットを用いて、間葉系幹細胞構造体移植によって効率的かつ低侵襲な膀胱機能の再生が可能か検討を進めています。本研究の成果は、脊髄損傷や二分脊椎が原因で発症する神経因性膀胱に対する新規治療法の開発に繋がることが期待されます。



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

低分子化合物によるヒト肝前駆細胞を用いた肝硬変治療

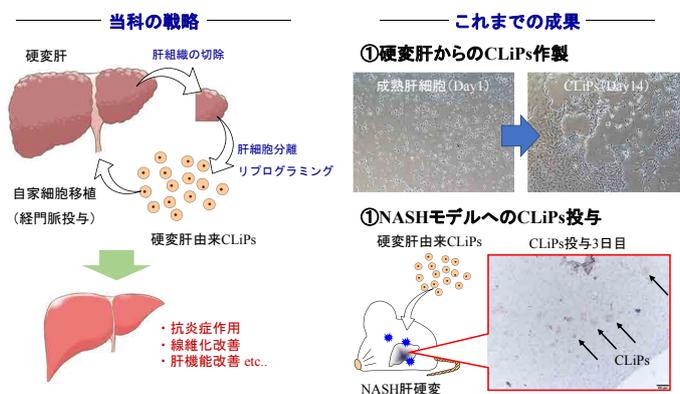
江口 晋 長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 移植・消化器外科 教授



末期肝硬変の治療法は肝移植以外確立されておらず、ドナー不足の折、新たな技術の開発が求められています。本研究では硬変肝片より分離した成熟肝細胞を、小分子化合物によりリプログラミング化させて作製する肝前駆細胞 (Chemically-induced Liver Progenitor; CLiPs) の門脈内移植による新たな肝硬変治療法の開発を行っております。CLiPsは線維化改善のためのマトリクス分解酵素や抗炎症性サイトカイン産生能を有し、さらに自己肝細胞そのものを複製・代替し得ることから有効な治療法として期待できます。我々はこれまでに多様な肝疾患患者から分離した成熟肝細胞からCLiPsを作製するとともに、作製したCLiPsが肝細胞への分化能を有することを実証してきました。現在は作製したCLiPsを非アルコール性脂肪肝炎 (Non-alcoholic Steatohepatitis; NASH) モデルへ移植しNASH肝臓内でのCLiPsの挙動やその治療効果の評価を行っております。

低分子化合物によるヒト肝前駆細胞を用いた肝硬変治療

低分子化合物によるヒト肝前駆細胞 (Chemically-induced Liver Progenitor; CLiP) の自家移植による肝硬変の治療技術の開発を目指す



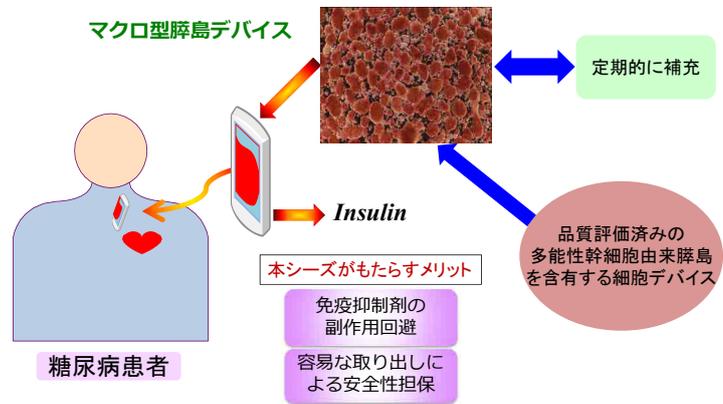
URL <http://www.med.nagasaki-u.ac.jp/surgery2/>

安全な再生医療実現に向けた革新的細胞デバイスの構築

後藤 昌史 東北大学大学院 医学研究科 移植再生医学分野 教授



iPS細胞などの多能性幹細胞を実用化する上での障壁として分化誘導技術に注視しがちですが、患者さんの視点に立つと癌化などの不具合が発生した際に摘出が容易であり、患者組織との隔離が可能である細胞デバイスの構築が重要と考えられます。さらに開発デバイスが免疫制御力を保持できれば、患者さんが副作用に晒されるリスクがなくなり、特殊なホモタイプのHLAドナーを確保する必要なくなるため大幅なコスト低減が可能となります。我々は高分子化合物の新規加工技術を導入し、補体や抗体等の拒絶反応物質を効果的に遮断する一方、酸素や栄養分を透過させる細胞デバイスの開発に取り組んでおり、既に小動物モデルでは免疫抑制剤非使用下においても1年以上糖尿病を治癒できる事を確認済みです。本研究では、大型動物モデルを活用し、免疫抑制剤による副作用の回避、医療費の軽減、安全性の担保といったメ



本課題の概念図

リットを糖尿病の患者さんへもたらす細胞デバイスの構築を目指します。

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

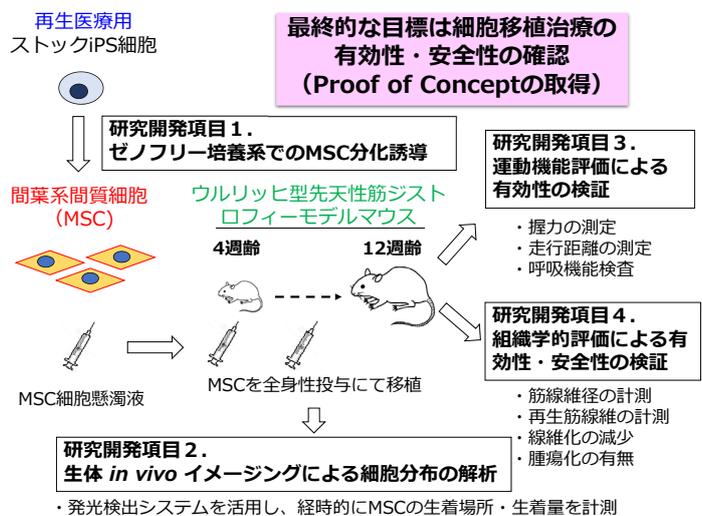
6型コラーゲン欠損筋ジストロフィーに対する細胞治療法の開発

櫻井 英俊 京都大学 iPS細胞研究所 准教授



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

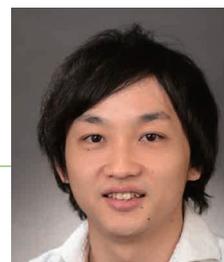
本研究では、再生医療用ストックiPS細胞由来MSCをUCMDモデルマウスに全身投与し、運動機能・呼吸機能の改善という有効性を証明し、かつ腫瘍化や肺塞栓症などの副作用の無いことを証明し、治療としてのPOCを取得する事を目指します。この成果はUCMDを含む6型コラーゲン欠損筋ジストロフィー患者への福音となるだけでなく、筋損傷時の治療促進やサルコペニアへの再生リハビリテーション医療への応用としても期待されます。



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

ヒト肝臓オルガノイドによる血液凝固異常症の革新治療概念の実証

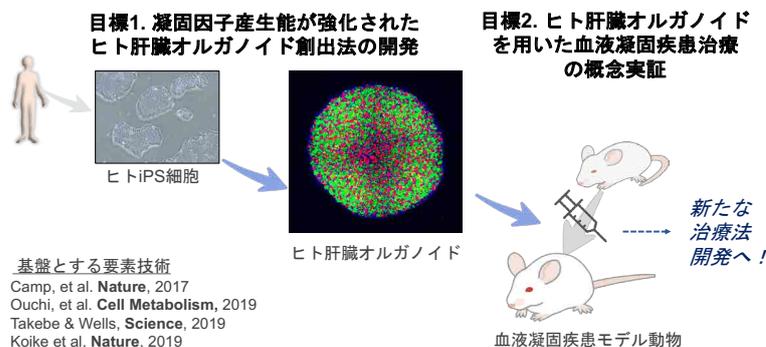
武部 貴則 東京医科歯科大学 統合研究機構先端医歯工学創成研究部門 教授



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

ヒト肝臓オルガノイドによる血液凝固異常症の革新治療概念の実証

東京医科歯科大学・武部貴則



とした画期的な再生医療製品の開発へと発展させることを目指します。

URL <http://takebelab.com/>

膵島細胞移植免疫応答制御を実現する誘導性制御性T細胞療法開発

穴澤 貴行 京都大学大学院 医学研究科 肝胆膵・移植外科 助教

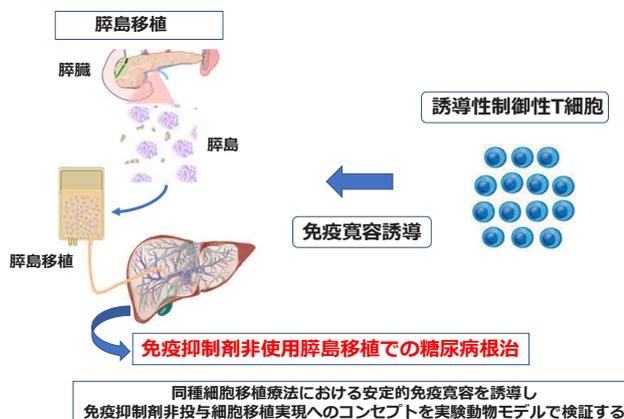


膵島細胞移植はインスリン依存状態糖尿病に対する細胞移植治療で、低侵襲な治療でありながら血糖コントロールの著明な改善が得られる治療です。移植後に免疫抑制剤の内服が必要ですが、免疫抑制剤には、易感染性、膵島細胞障害、あるいは血管新生抑制作用といった副作用があるとされます。免疫抑制剤を用いずに移植後の拒絶反応を制御することができれば、この細胞移植の安全性や治療成績の改善に繋がります。

本研究では、過剰な免疫応答を抑制し、免疫自己寛容や免疫恒常性の維持に不可欠とされる制御性T細胞に着目し、膵島細胞移植に免疫細胞療法を融合させる新規治療法を開発します。新しい細胞培養技術を導入することにより、制御性T細胞の高効率な誘導と、機能的安定性を実現することで、これまで困難とされた免疫抑制剤非投与細胞移植が可能であることを検証し、臨床応用に繋げることを目指しています。

制御性T細胞による免疫細胞療法と膵島細胞移植の融合

第1種再生医療である同種膵島移植に
新しい細胞培養技術を活用して誘導/増幅した自家制御性T細胞療法を追加



URL <http://hbptsurgery.kuhp.kyoto-u.ac.jp/>

組み換え蛋白質による肝臓細胞へのダイレクトリプログラミング法開発

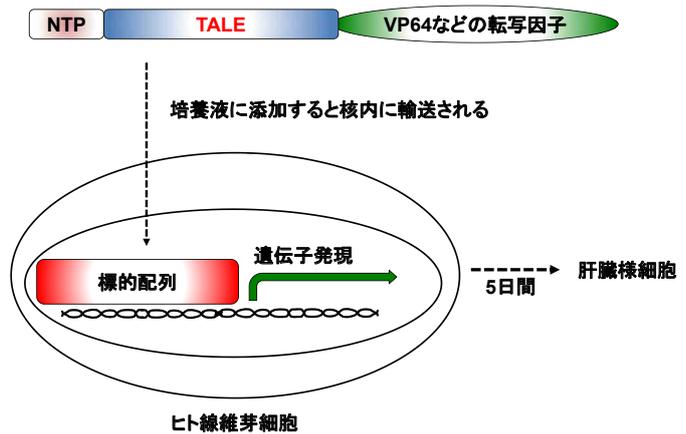
石坂 幸人

国立国際医療研究センター 難治性疾患研究部・部長
研究所・副所長



安全なリプログラミング法は、研究成果を臨床応用するための重要な要素の一つですが、これまでの研究では主に遺伝子発現ベクターが使用され、安全性の高いシステムが必要です。研究代表者は培養液に添加すると細胞の核にまで輸送されるペプチド(NTP:Nuclear trafficking peptide)を発明し、第二世代のゲノム編集技術で開発されたTALE(Transcription activator-like effector)と転写モジュールとを組み合わせた人工転写因子システムを開発しました。そして、このシステムを僅か5日間だけ、ヒト線維芽細胞に作用することで、肝臓様細胞を作製できることが分かりました。本課題では、異なる複数のドナーに由来する線維芽細胞を用いて本システムの有効性を証明するとともに、得られた細胞の安全性を評価することで、臨床応用の可能性を明らかにします。

組み換え蛋白質による肝臓細胞へのダイレクトリプログラミング法開発



URL <http://www.ri.ncgm.go.jp/department/lab/05/abstract.html>

再構成基底膜ゲルを用いる移植心筋細胞の生着・成熟促進技術の開発

関口 清俊

大阪大学 蛋白質研究所 寄附研究部門教授



iPS細胞由来心筋細胞を用いる再生医療を実現させるためには、iPS細胞から心筋細胞を分化誘導する方法の確立とともに、移植心筋細胞を効率よく梗塞部位に生着させる移植方法の確立が不可欠です。本研究課題では、心筋細胞の機能維持に必要な細胞外マトリックス(特に基底膜)に着目し、その生理活性を保持した再構成基底膜ゲル[以下、rBM(reconstituted basement membrane)ゲル]を作製して、移植心筋細胞の生着と成熟を促進する新たな細胞移植技術の開発を行います。具体的には、基底膜の骨格を担うIV型コラーゲンをフィブリンゲルで代替し、その中に基底膜のラミニンの足場活性とヘパラン硫酸プロテオグリカンの増殖因子捕捉活性を組み込んだrBMゲルを作製します。このrBMゲルに心筋細胞を包埋して免疫不全ラットに移植し、移植細胞の生着と成熟度から細胞移植基材としてのrBMゲルの有用性を検証します。



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

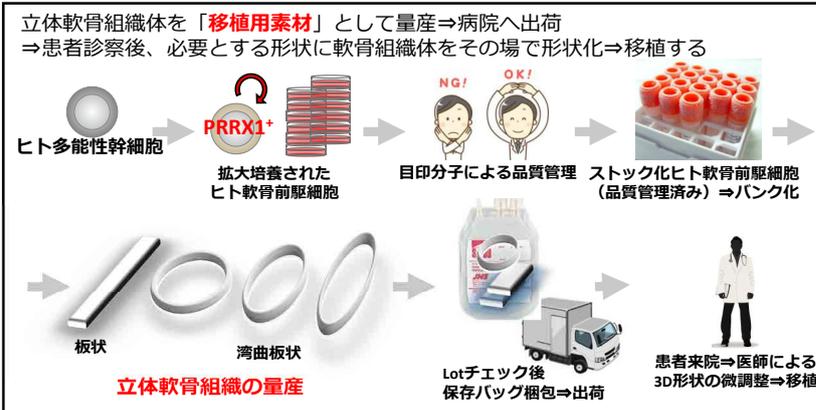
自己凝集化技術によるヒトiPS/ES細胞からの立体軟骨組織の創出

宝田 剛志 岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 教授



本研究では、「iPS細胞等のヒト多能性幹細胞に由来するヒト軟骨前駆細胞を、均一・大量に調製する技術(=良質で均一で安全性が高い品質管理可能な大量の細胞源)」と、「細胞源を使用して、足場材料なしに、任意の形状の組織体を形成する技術(=組織のサイズと形状を自在に操る方法)」を利用することで、再生組織部位に即した任意の3次元形態が付与された軟骨組織体を作成する方法論を開発します。同組織体の形状、性状、強度、形状安定性、安全性を確認し、将来的な耳鼻再生医療の実現イメージに即した非臨床POC取得/臨床研究へとつなげることを目指します。将来実現イメージとしては、各パーツの軟骨組織体を「移植用素材」として量産後、各病院に出荷し、医師が患者診察後、必要とする形状に軟骨組織

実用化のイメージ



体をその場で形状化し、移植することを考えています。

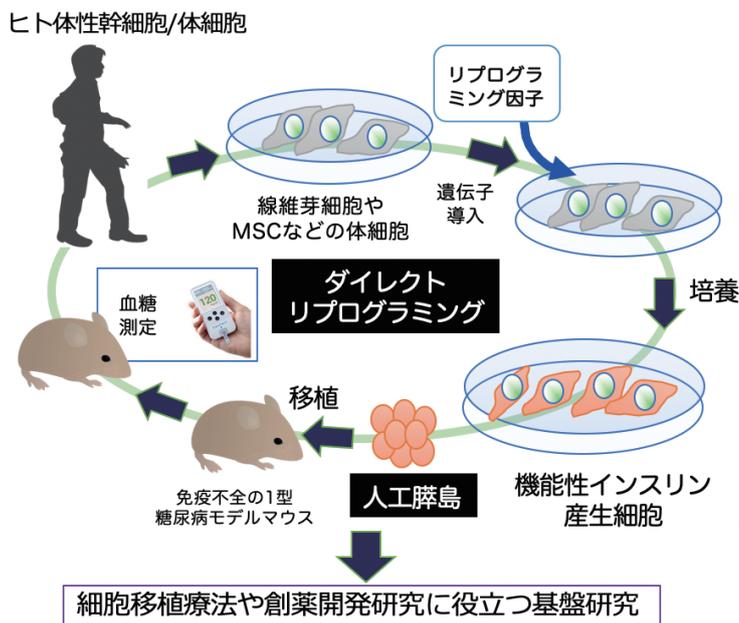
URL <https://www.okayama-u.ac.jp/user/syuufuku/>

体性幹細胞からの直接変換法による人工膵島作成の革新的技術開発

松本 征仁 東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 准教授



新たな糖尿病の再生医療法としてiPS/ES細胞から分化誘導した膵β細胞を用いた細胞治療の開発が進められている一方で、私たちは線維芽細胞などの体細胞に4種類の因子を導入すると、ダイレクトリプログラミング(直接変換または直接分化転換)により高効率でインスリン産生細胞を作製できることを見出しました。本研究では、ヒト体細胞から機能性インスリン産生細胞を作成し、1型糖尿病モデルマウスに移植し、血糖改善等の治療効果の検証を予定しています。造腫瘍性などのリスクを抑えた医療応用を目指して、モデルマウスを用いた技術開発と安全性の評価を行い、新たな細胞治療法の基盤技術の開発を目指します。将来、1型糖尿病やインスリン依存性糖尿病の根治の実現に寄与することが期待されます。

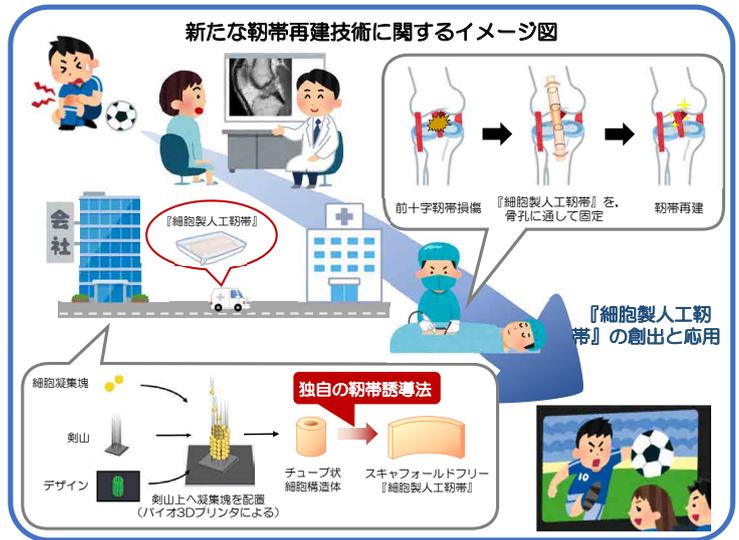


iPS細胞とバイオ3Dプリンタによる新たな靭帯再建技術の開発

村田 大紀 佐賀大学 医学部 助教



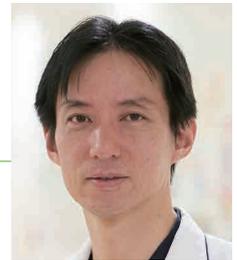
スポーツ人口が増加している昨今、靭帯組織の損傷は、発生頻度が非常に高い整形外科疾患の1つです。特に前十字靭帯 (ACL) の損傷は、サッカーなど運動負荷の比較的大きいスポーツで、高頻度に認められることが知られております。現在、ACL損傷に対する治療法として、「自家腱移植による靭帯再建術」が施されておりますが、無傷な組織が犠牲になることなどが問題となっております。そこで近年、ACL損傷に対する再生医療の応用として、「靭帯様構造物を移植する再建術」が、実験的に試されております。しかし、靭帯様構造物には細胞足場 (スキャフォールド) として人工材料が用いられており、長期にわたる異物反応や細菌感染によるバイオフィルム形成など、多くの課題も残されております。本研究では、iPS細胞とバイオ3Dプリンタにより、スキャフォールドフリーの『細胞製人工靭帯』を創出し、靭帯損傷に対する新たな再建技術の開発を目指します。



URL <https://research-er.jp/projects/view/1116989>

新生児の肺障害を修復する多能性幹細胞 (Muse細胞) を用いた再生治療の開発

佐藤 義朗 名古屋大学 医学部附属病院 総合周産期母子医療センター 新生児部門 講師



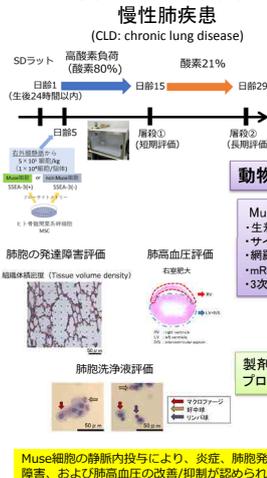
新生児医療の進歩に伴い、出生体重1,500g未満の児 (極低出生体重児) の生存率は80%以上へ上昇していますが、慢性肺疾患 (CLD) は、依然として極低出生体重児の重大な合併症です。十分な治療法はなく、CLDに対する新規治療法の開発は急務の課題です。

Muse細胞は、生体に内在する腫瘍性の無い多能性幹細胞であり、修復幹細胞としての機能を有します。傷害部位に集積・生着し、組織を構成する細胞に分化し、傷害細胞を置き換えることで組織を修復します。このような特性により「点滴での再生医療」を可能にすることが出来ます。

私達は、これまでのモデルラットによる検討で、Muse細胞の静脈内投与により、炎症、肺胞発達障害、および肺高血圧が改善/抑制されることを明らかにしてきました。

本研究では、製品化されたMuse細胞製品による治療効果

新生児肺障害



Muse細胞

(Multilineage-differentiating stress enduring Cells)

点滴投与で再生医療が可能ならば、一般病院でも十分に普及可能



を評価し、また、治療機序メカニズムの解明を行い、医師主導治験に繋がります。

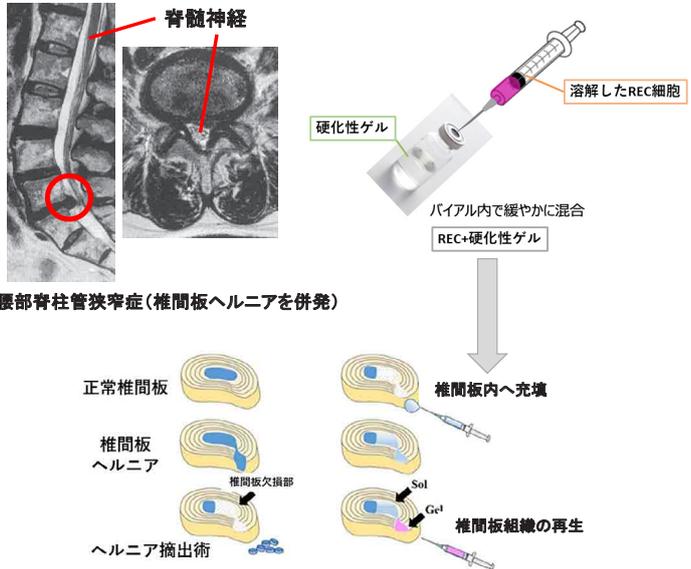
高純度同種間葉系幹細胞(REC)と硬化性ゲルを用いた腰部脊柱管狭窄症に対する細胞治療

須藤 英毅 北海道大学 医学研究院 特任准教授



中高年期に多くみられる腰部脊柱管狭窄症は、強い腰痛や下肢痛が生じます。特に椎間板ヘルニアを併発した症例に対する手術治療では脊髄神経を圧迫している椎間板も摘出します。一方、椎間板は自然再生しないといわれており、手術による椎間板の摘出によって変性がさらに進み、再発や変形による再手術のリスクが指摘されています。

これまで、若年者に多い腰椎椎間板ヘルニアを対象に、ヘルニア摘出後の椎間板変性を予防する目的にアルギン酸を基盤とした硬化性ゲルを開発してきました。本研究開発では、椎間板障害がさらに進んだ腰部脊柱管狭窄症に対して、骨髄由来間葉系幹細胞(REC)を組み合わせ使用することを目指しています。RECは骨髄から直接採取して製造される高品質かつ高純度な幹細胞であり、ゲルによる移植細胞の流出を防ぎながら椎間板細胞との相互作用によって組織再生を促進することで将来の椎間板変性を予防する再生医療研究を実施しています。



脳梗塞に対する造血幹細胞を使った細胞治療の作用機序に基づく最適化

田口 明彦 神戸医療産業都市推進機構 先端医療研究センター 脳循環代謝研究部 部長



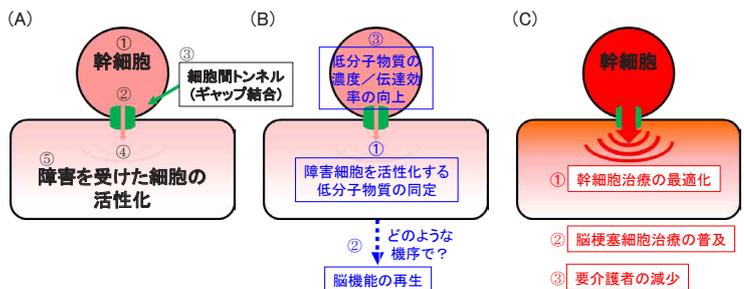
世界的に社会の高齢化に伴い脳梗塞や認知症など、脳障害による要介護者は激増しています。特に高齢化が著しい日本においては、現状のままでは、社会構造の崩壊に繋がる可能性が高いと指摘されており、障害された脳神経機能の再生を可能とする新規治療法の開発が切望されています。

本研究では、血管再生や脳神経機能再生に広く臨床応用されている造血幹細胞移植に関して、①作用メカニズムの全容解明、②脳血管再生と脳神経機能再生の関連の解明、③投与細胞の機能向上、に関する研究・開発を行ないます。

本研究の成果により、脳梗塞に対する造血幹細胞を用いた再生医療の有効性及び確実性が高まり、本研究終了後には、本研究成果を基にした脳梗塞患者に対する治験を実施し、その有効性を証明することにより、標準治療化を目指します。

造血幹細胞を使った再生医療作用機序の全容解明による幹細胞治療の最適化

- (A)これまでに判っていること
 - ①投与した幹細胞から
 - ②細胞質内の低分子物質が
 - ③細胞間トンネルを通して
 - ④障害を受けた細胞に流入し
 - ⑤障害細胞が活性化する
- (B)この研究で実施する主な内容
 - ①障害細胞を活性化する低分子物質の同定
 - ②細胞活性化が脳機能を再生する機序の解明
 - ③低分子物質の幹細胞内濃度/伝達効率の向上
- (C)この研究により期待される成果
 - ①幹細胞治療の最適化
 - ②脳梗塞細胞治療の普及
 - ③要介護者の減少



URL <https://www.fbri-kobe.org/laboratory/research4/>

AIを用いた重症心筋症に対する再生医療の Precision medicineの実践

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



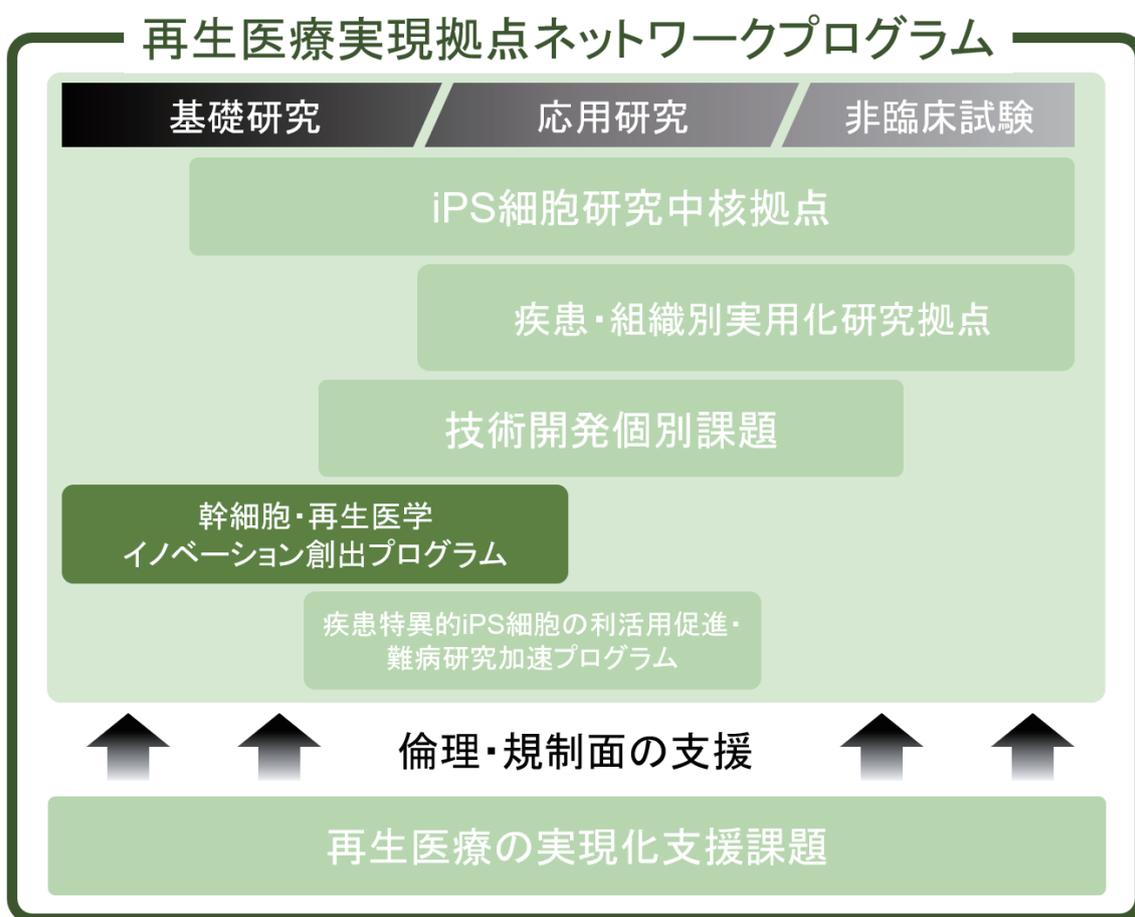
私たちがこれまで開発してきた虚血性心筋症に対する筋芽細胞シート移植療法は、約7割の患者に左室収縮能の改善又は維持が得られ、一定の治療効果を示しています。その一方で、本治療法を拡張型心筋症患者に応用して行った第I相臨床試験においては、必ずしもすべての患者で治療効果が認められないことが分かりました。治療効果を示す患者とそうでない患者を術前に予測することが可能となれば、個々の患者に最適な治療を選択することが可能となります。本課題では、患者の術前生体情報、分子生物学的情報、移植される細胞シートの特性などのパラメータと、術後の治療効果について、人工知能による機械学習により本治療法に効果が高い患者を予め予測できるモデルを作成することで、拡張型心筋症に対する Precision medicine、すなわち個々の患者に合わせた治療法の最適化を目指します。



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。

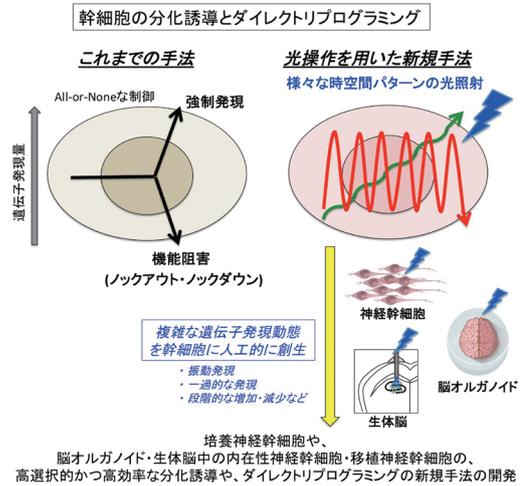


光操作技術を用いた神経幹細胞の新規分化制御法の開発

今吉 格 京都大学 大学院生命科学研究所 教授



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



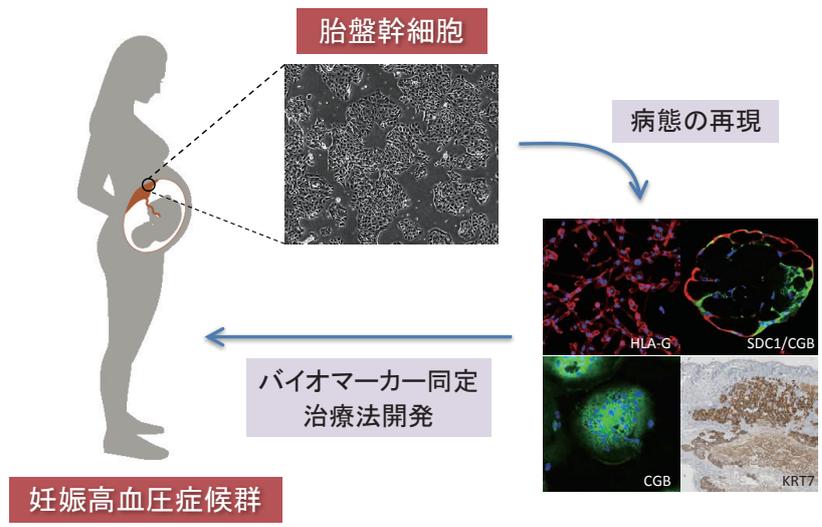
脳、損傷脳、老化脳に残存する内在性の神経幹細胞や、移植神経幹細胞・ニューロンの賦活化や、神経ネットワーク再生につながる新規方法論の開発につなげることを目標とします。

再生医療等に用いるヒト胎盤由来幹細胞の細胞特性の解明

岡江 寛明 東北大学 大学院医学系研究科 准教授



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



です。本研究の成果は、妊娠高血圧症候群の新規バイオマーカーの同定や治療法の開発につながると期待されます。

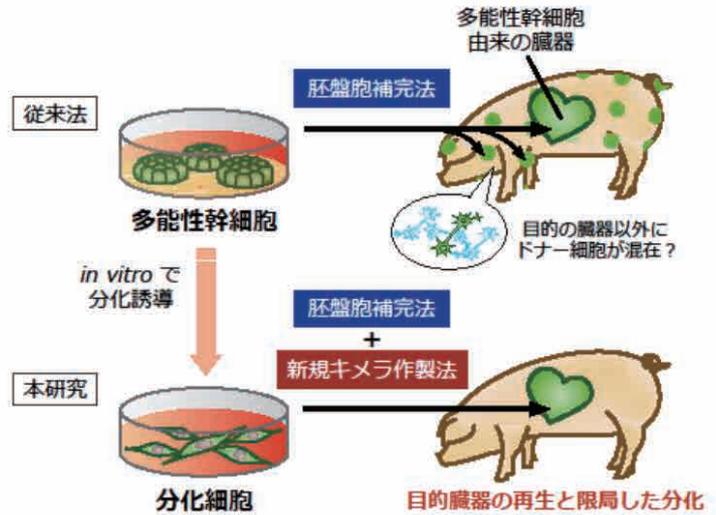
新規キメラ作製法を用いた目的臓器の再生

小林 俊寛

自然科学研究機構 生理学研究所 行動・代謝分子解析センター 助教



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



URL <http://www.nips.ac.jp/mamtg/>

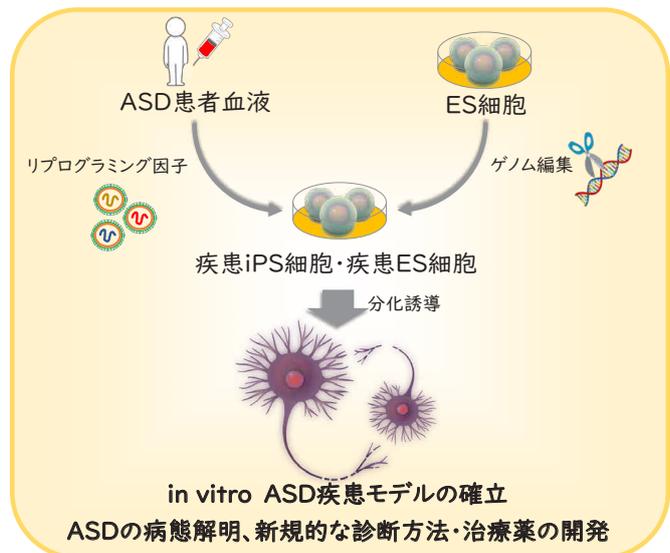
iPS細胞を用いた神経疾患・神経変性疾患診断システムの構築

菅原 亨

国立成育医療研究センター研究所 再生医療センター 研究員



ジェノタイプ(遺伝情報)とフェノタイプ(疾患・病態)との因果関係を解明することは未だに大変困難です。神経疾患・神経変性疾患の多くに遺伝要因が挙げられますが、遺伝子変異と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見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、ゲノム編集を施した遺伝子改変ヒトES細胞を神経細胞・グリア細胞や三次元脳オルガノイドへ分化誘導したASDの疾患モデルを用いて病態解析をおこないます。さらに、患者さんの遺伝情報を解析し、遺伝子変異と病態との因果関係を明らかにします。本課題の成果はASDの発症原因の究明、新規的な診断法・治療薬の開発に役立つと期待されます。



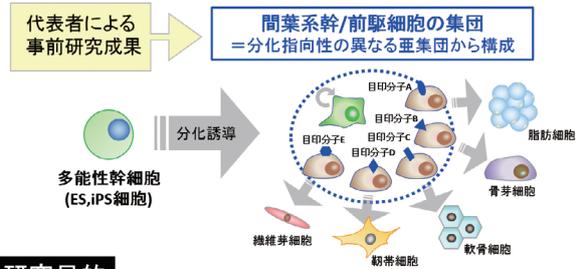
ヒト多能性幹細胞に由来する分化指向性間葉系前駆細胞集団の選別単離方法の開発

宝田 剛志 岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科 教授



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

研究の目的と、期待される成果



研究目的

目印分子による分化指向性前駆細胞の選別・単離

期待される効果

- ①細胞品質の管理
⇒均質な細胞から分化誘導
⇒疾患iPS細胞研究に有用
- ②選択的な分化誘導
⇒目的細胞のみの分化誘導
⇒細胞移植再生医療に有用

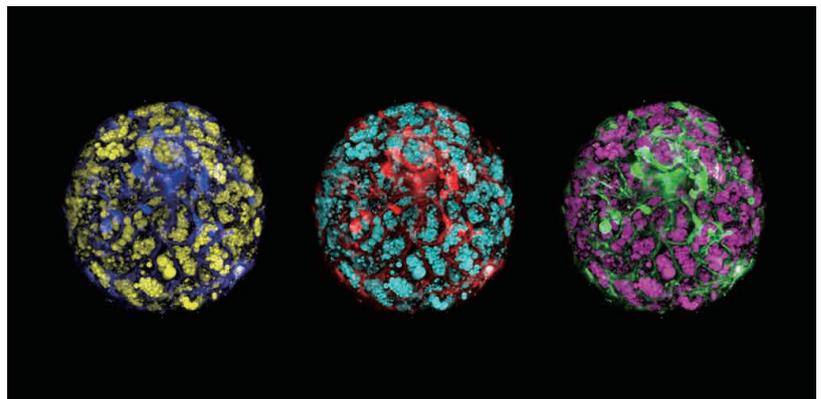
URL <https://www.okayama-u.ac.jp/user/syuufuku/>

内胚葉オルガノイドの線維化誘導とメカノスクリーン体系の創生

武部 貴則 東京医科歯科大学 統合研究機構先端医歯工学創成研究部門 教授



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



ツールを開発します。将来的に、有効な薬物治療が存在しない慢性線維化疾患に対する画期的な予防・治療探索系の確立が期待されます。

URL <http://takebelab.com/>

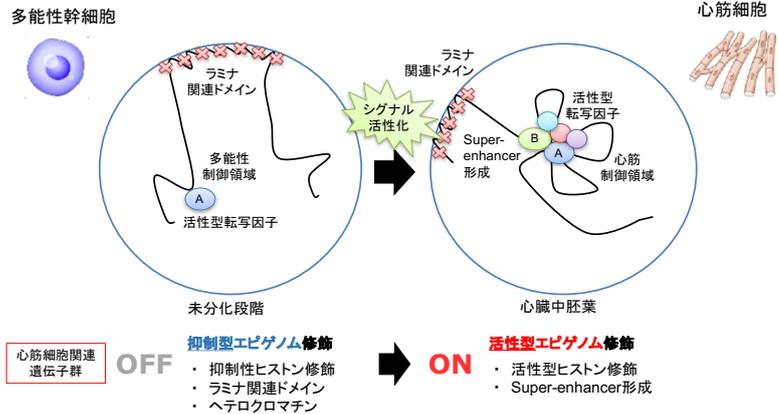
心臓発生・心筋細胞分化におけるクロマチン高次構造の動態と制御



野村 征太郎 東京大学 医学部附属病院 循環器内科 特任助教

エピゲノムはゲノム上な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いて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や核の裏打ちタンパクである核ラミナがいかに細胞・個体の発生・疾患を制御しているか、いまだ不明な点が多いです。そこで私たちは、多能性幹細胞が心筋細胞へと分化する過程、個体発生において心臓が形成される過程において、どのようにクロマチン高次構造・核ラミナが機能しているかを解明し、それを制御することで発生・疾患をコントロールする方法の開発を目指します。

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



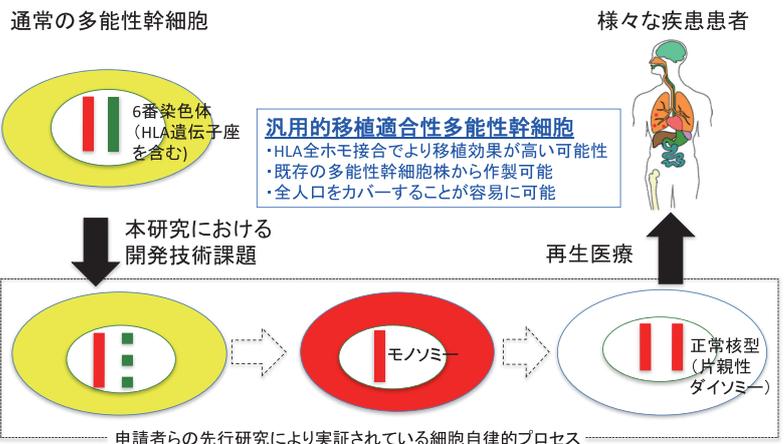
URL https://cardiovasc.m.u-tokyo.ac.jp/study/system_cardiology/about

HLA全ホモ接合多能性幹細胞の開発と汎移植適合性の検証



林 洋平 理化学研究所 バイオリソース研究センター チームリーダー

多能性幹細胞を用いた再生医療において、他家由来株を用いて、(1)移植適合性を考慮せず、免疫抑制剤を併用することで生着を図る、(2)HLA全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、申請者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



体へと適用し、HLA全ホモ接合多能性幹細胞の開発を目指します。

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

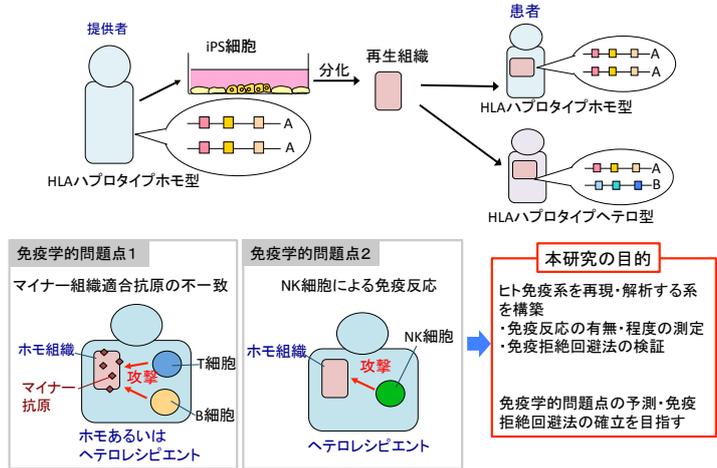
再生組織に対する拒絶反応の予測モデルの構築と拒絶反応抑制法の開発

増田 喬子 京都大学 ウイルス・再生医科学研究所 助教



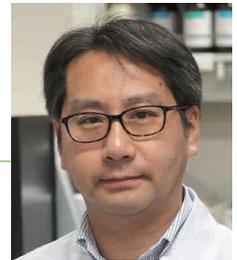
再生医療分野では、iPS細胞の登場によって、自分の細胞から必要な細胞を再生させて移植することが期待されていました。ただ、患者さんごとにiPS細胞を作るのは難しいため、現在は汎用性の高いHLAハプロタイプホモ型iPS細胞をあらかじめ作っておき、それらから必要な細胞を作って移植する他家移植が推進されています。それでは免疫拒絶という問題が生じますが、再生組織を移植したときに生じる免疫反応についてはあまり調べられてきませんでした。本研究では、HLAハプロタイプホモ型iPS細胞から再生した組織を移植した場合に起こりうる免疫反応を長期的に測定するシステムを構築し、いつどのような程度の拒絶反応が起こるのかを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

iPS細胞ストック事業で作製されているHLAハプロタイプホモ型のヒトiPS細胞は、HLAハプロタイプホモ型のヒトにもヘテロ型のヒトにも拒絶されにくいとされている



成体由来・高可塑性腸上皮オルガノイドのリプログラミング法開発

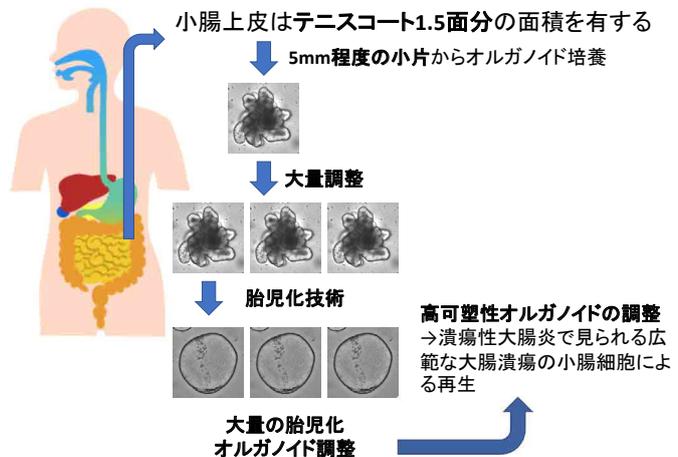
油井 史郎 東京医科歯科大学 再生医療研究センター 助教



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

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

腸上皮胎児化技術を基盤とした高可塑性細胞の開発



患の治療に利用可能な高可塑性細胞の大量調整技術の確立を目指します。

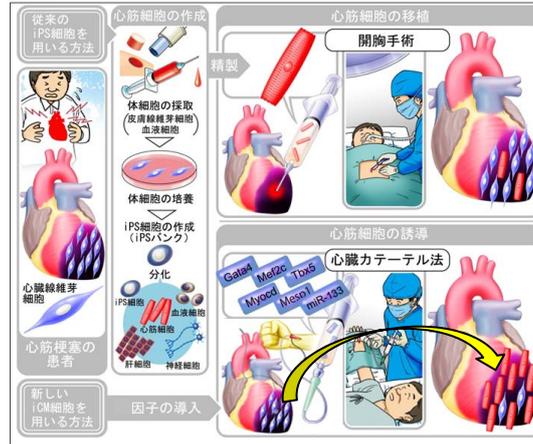
ダイレクトリプログラミングによる慢性心不全に対する革新的心臓再生

家田 真樹 筑波大学 医学医療系循環器内科 教授



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

心筋リプログラミングによる新しい心臓再生法



- iPS心筋移植**
1. 工程が複雑・コスト高い
 2. iPS混入による腫瘍形成のリスク
 3. 移植心筋の長期生着困難
- 心筋リプログラミング**
1. 工程が単純で時間も短縮
 2. iPSを介さず腫瘍リスクない
 3. 生体内で心筋作製し移植不要

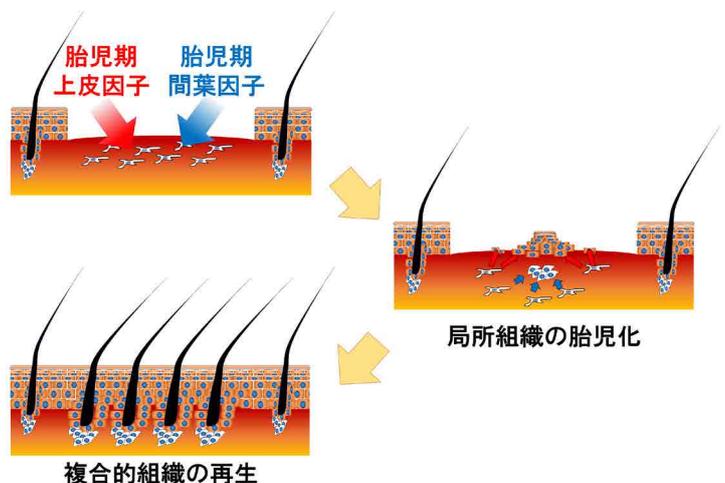
URL <http://www.md.tsukuba.ac.jp/clinical-med/cardiology/>

組織胎児化による新規皮膚潰瘍治療法の開発

栗田 昌和 東京大学 医学部附属病院 形成外科・美容外科 特任講師



皮膚潰瘍は、外傷、熱傷、悪性腫瘍切除や、褥瘡、糖尿病性潰瘍など、さまざまな外因、内因性要因で生じます。本研究では、皮膚潰瘍に豊富に存在する間葉系細胞と言われる細胞から、皮膚組織を構成する上皮系細胞(外胚葉由来)、間葉系細胞(中胚葉由来)各々の胎生期の前駆細胞へリプログラミングし、「局所組織の胎児化」を図ることによって、皮膚付属器(毛髪や脂腺)を含めた皮膚軟部組織の新生をはかる治療法の開発を進めています。本研究の遂行によって、皮膚潰瘍治療に用いる新しい遺伝子導入用アデノ随伴ウイルスベクターで、現存する技術ではなし得ない高いレベルでの皮膚軟部組織再生法を確立することを期待しています。また、複数系統の細胞を胎児化する技術が確立することができれば、より広く一般的な組織・臓器に対して、高いレベルでの生体内組織再生を与える新しい治療的アプローチとなることが期待されます。



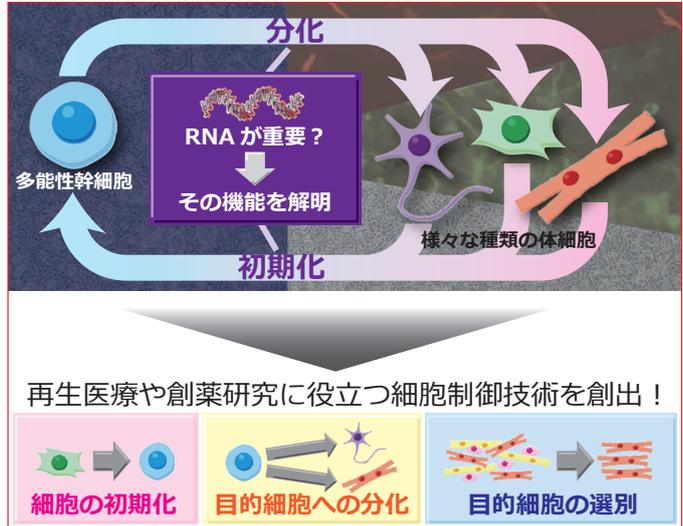
URL <https://www.h.u-tokyo.ac.jp/plastic/>

RNA機能構造の制御に基づく多能性幹細胞維持機構の解明と細胞運命制御

齊藤 博英 京都大学 iPS細胞研究所 教授



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



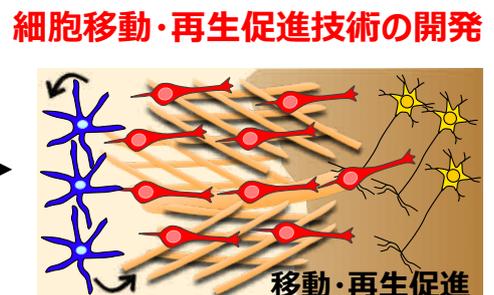
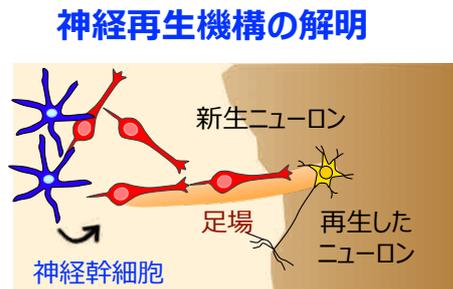
URL <https://sites.google.com/view/hirohidesaitolabjp>

脳細胞の移動・再生促進技術の開発

澤本 和延 名古屋市立大学 大学院医学研究科 教授



本研究では、代表研究者らが見出した内在性神経幹細胞が持つ再生誘導能力に着目し、死んだニューロンを再生させるメカニズムを解明するとともに、それを応用して脳疾患の治療方法の基盤技術を確認することを目指しています。具体的には、生後脳の「脳室下帯」に存在する幹細胞から作られるニューロンを観察し、それらが脳内の傷害部位に到達するしくみを明らかにします。これらの細胞の分化・成熟に関わる遺伝子を解析します。さらに、これらのメカニズムを操作してニューロンの移動・再生を促進する技術を開発します。動物の脳が持つ潜在的再生能力を活かした治療方



法の開発は、基礎的な神経幹細胞生物学・再生医学の発展に貢献するとともに、次世代の脳再生医療の基盤となるイノベーション創出につながることを期待できます。

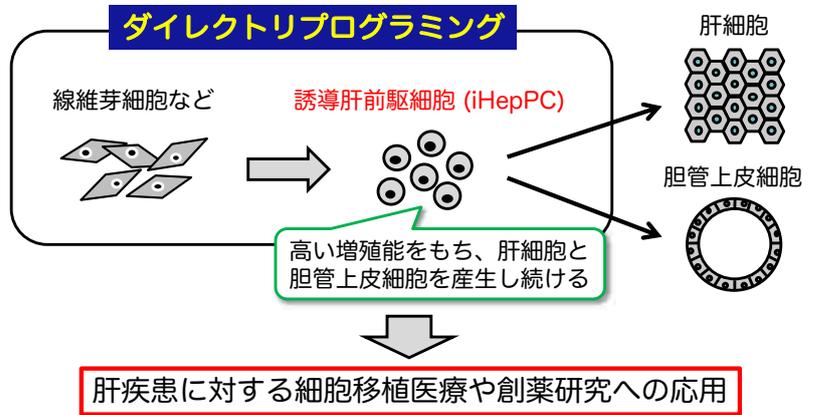
URL <http://k-sawamoto.com>

肝前駆細胞直接誘導法を用いた革新的肝再生療法の開発

鈴木 淳史 九州大学 生体防御医学研究所 器官発生再生学分野 教授



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



iHepPCから得られる大量の肝細胞を用いることで、重篤な肝疾患に対する新しい肝再生療法の実現が期待されます。

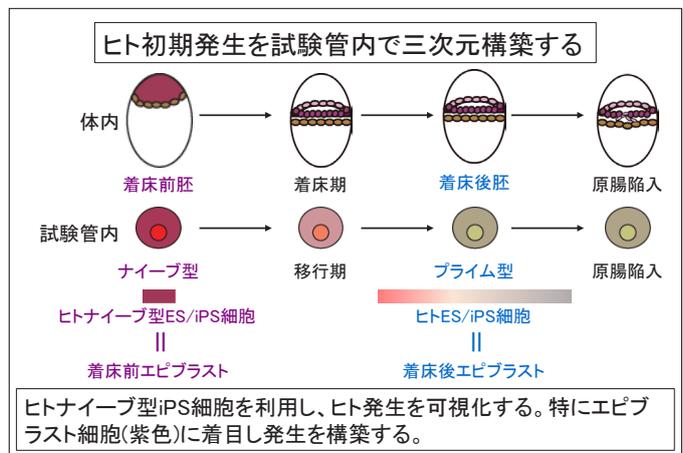
URL <http://www.bioreg.kyushu-u.ac.jp/labo/orgreg/top.html>

三次元ガストロイドを用いて、試験管内でヒト着床期の発生原理を解明する

高島 康弘 京都大学 iPS細胞研究所 講師



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



器や器官を作ることを目指します。

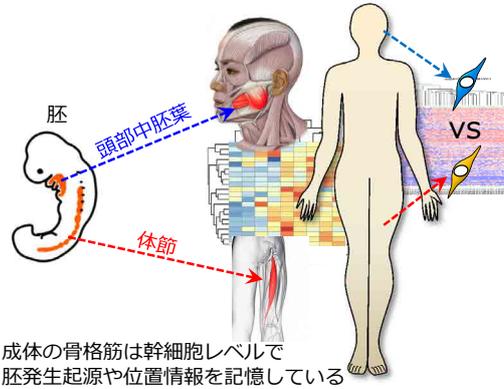
URL http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/research/takahima_summary.html

骨格筋幹細胞のポジショナルメモリーに則した筋再生治療基盤の構築

小野 悠介 熊本大学 発生医学研究所 筋発生再生分野 独立准教授



iPS細胞等の多能性幹細胞から前駆細胞等を誘導する技術開発が進む一方、内在する組織幹細胞の性質の理解は十分ではありません。近年の研究により、全身に分布する骨格筋は部位によって性質が異なることが分かってきました。たとえば難治性筋疾患である筋ジストロフィーや加齢にともなう筋脆弱症は、全身の骨格筋が一様に萎縮するわけではなく、あまり影響が出ない部位が存在します。私たちは、骨格筋の成長や再生に重要な役割を担う骨格筋幹細胞の部位固有の性質の違いが、骨格筋の病態部位特異性に関連すると考えています。本研究では、骨格筋幹細胞が保持する筋部位による固有の位置情報(ポジショナルメモリー)を時間空間的に可



位置情報はいつ獲得するか？
どのように制御されるか？
幹細胞の機能に影響を与えるか？

研究成果

- ポジショナルメモリーアトラスの作成
- 部位特異的病態のメカニズム解明
- メモリーを応用した筋再生治療開発

視化し、さらにその機能を解明することで、骨格筋幹細胞のポジショナルメモリーを応用した革新的な筋再生治療技術の創出につなげます。

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

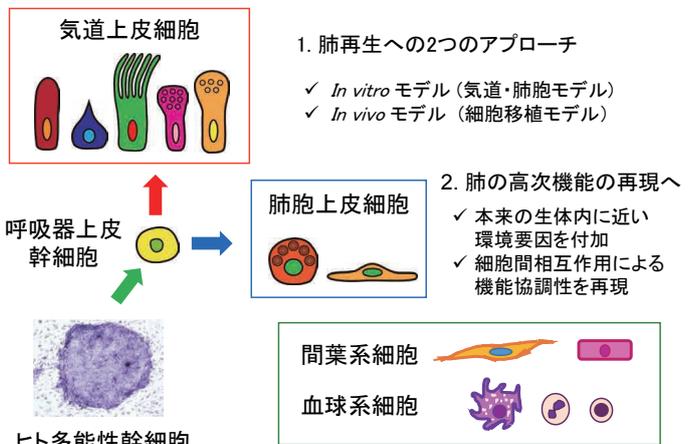
多能性幹細胞を用いたヒト由来肺組織シミュレーターの創出

後藤 慎平 京都大学 大学院医学研究科 特定准教授



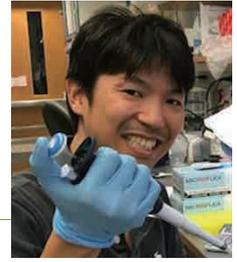
慢性閉塞性肺疾患(COPD)、肺線維症、気管支拡張症など多くの呼吸器疾患で不可逆的に傷ついた肺の機能をいかにして再生させるかは治療上の大きな課題です。肺は気道と肺胞の大きく2つの部分から構成され、前者は病原体や異物を除去しようとする粘液纖毛クリアランスを担い、後者は肺サーファクタントが分泌されることで大きな表面積を確保して空気と血液の間でのガス交換を行いますが、これらの機能には複数種類の細胞が協調的に関わっています。私たちはヒト多能性幹細胞を用いることで、従来は入手が容易でなかったヒト由来の気道や肺胞の細胞を分化誘導によって得る方法を開発してきました。しかし、これらは細胞のレベルでは機能的です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

両面的なアプローチで肺の機能再生モデルの確立を目指します



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

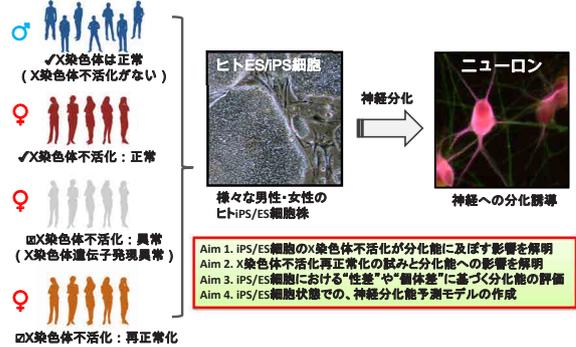
ヒト多能性幹細胞を用いた転写/エピゲノム多様性・性差に基づく神経細胞分化能の制御機構解明と予測モデルの構築



福田 篤 東海大学 総合医学研究所 講師

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

Question
ヒトiPS/ES細胞の多様性/性差は神経分化にどう程度影響するのか？



Genotype-Phenotypeに基づく再生医療や創薬スクリーニング研究を加速させことを目指します。

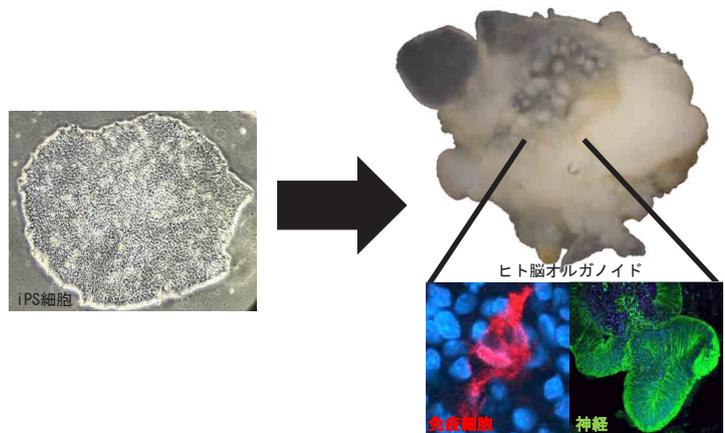
URL http://www.pr.tokai.ac.jp/tuiist/tt/2018_fukuda.html

血管化ヒト脳オルガノイドを用いた脳組織再生技術の確立



松井 健 島根大学 医学部 特任講師

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



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

URL <https://kuwako-lab.net/%e3%83%a1%e3%83%b3%e3%83%90%e3%83%bc/>

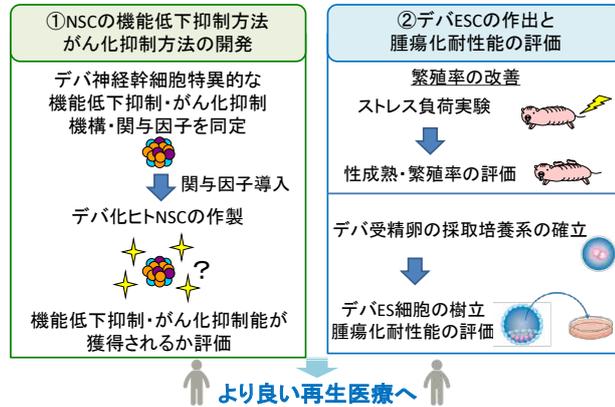
最長寿齧歯類を利用した革新的な幹細胞の機能低下/がん化予防法の開発

三浦 恭子 熊本大学 大学院先導機構/大学院生命科学研究部 准教授



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

老化・がん化耐性齧歯類ハダカデバネズミから幹細胞の機能低下・がん化予防法を見出す



神経幹細胞の加齢による機能低下・発がんの予防方法開発にもつながると期待されます。

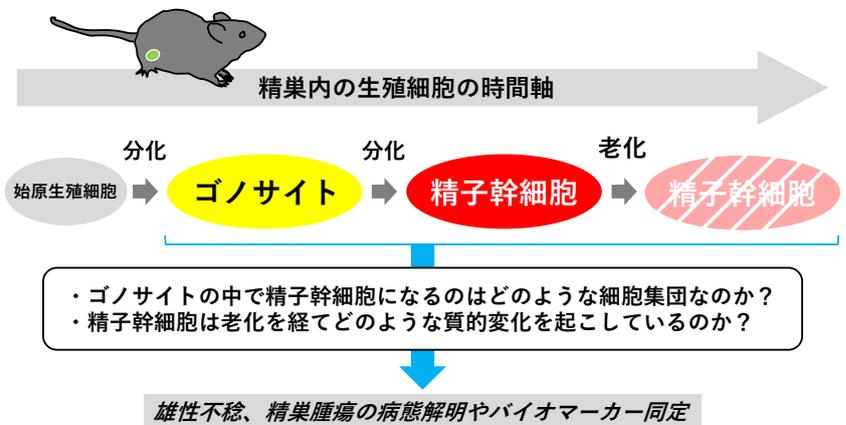
URL <https://debalab.org/>

ゴノサイト分化と加齢に伴う精子幹細胞の質的変化の解析

山中 総一郎 東京大学大学院 理学系研究科 生物科学専攻 准教授



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



的に診断する手法開発につながることを期待されます。

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

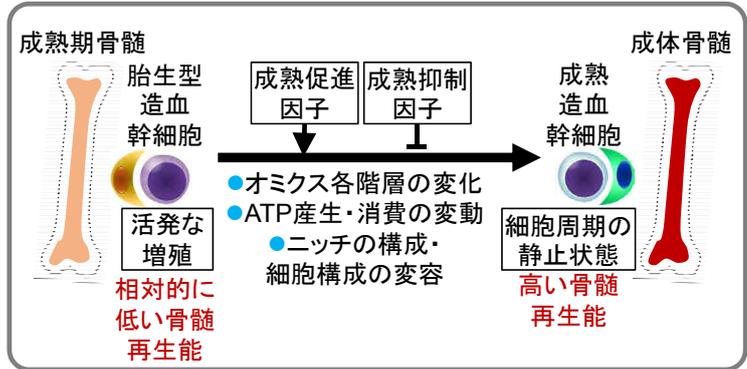
造血幹細胞成熟プログラムの理解と成熟誘導技術の創出



田久保 圭誉 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

全ての血液細胞へと分化する能力を有する造血幹細胞は、出生後に活発に増殖する胎児型から細胞周期が静止期にある成体型へと成熟します。しかし、成熟過程で静止期性を獲得するために必要な外因性・内因性の誘導機構は、既存の解析では不明なままです。そこで、本研究ではこの課題に「周囲の環境変化に伴い造血幹細胞の代謝プログラムが変化することで胎児型から成体型造血幹細胞へ成熟が進む」という仮説の検証からアプローチします。最終的には造血幹細胞成熟の分子機構を明らかにして体外で再現する技術を確認することを目的として、「造血幹細胞成熟過程の理解と試験管内誘導」と「造血幹細胞成熟過程の幹細胞-ニッチ相互作用の生体内解析」という2つのアプローチから研究を進めます。これらの研究開発を通じて人為的に造血幹細胞の成熟を誘導する方策を見出して、骨髄再生医療であ

造血幹細胞成熟の分子機構を理解して、成熟過程を体外で再現するための技術基盤を得る。



る、造血器腫瘍に対する造血幹細胞移植などに繋がる基盤を得ます。

URL <http://www.ri.ncgm.go.jp/department/pro/04/abstract.html>

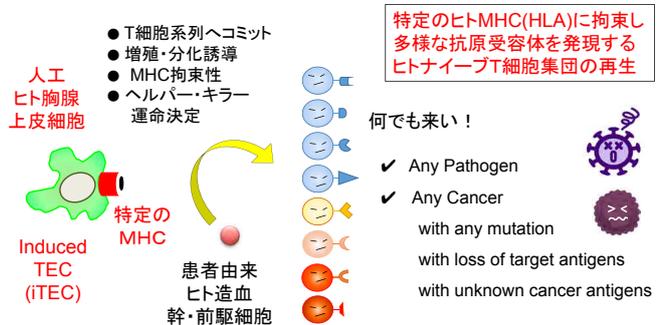
胸腺機能の再構成による多様な反応性を持つヒトT細胞の再生



濱崎 洋子 京都大学 iPS細胞研究所 教授

近年、がんや感染微生物が発現する特定の抗原に特異的なT細胞を再生して生体内に戻す免疫再生療法の開発が進んでいます。この方法は既に一定の効果を上げていますが、標的抗原の発現を失ったがん細胞の出現による高い再発率が問題となっています。他方、生体には各々異なる抗原特異性を有するリンパ球が一定数存在することによって、理論上無限に存在する抗原に反応する能力が保証されています。本研究では、胸腺組織におけるT細胞の発生過程を再現することでT細胞が元来有する“多様な抗原に反応しうるT細胞集団”を再生することを目的とします。このために、MHC拘束性を賦与する胸腺上皮細胞をiPS細胞等から誘導し、この細胞を支持細胞として、ヒト造血幹・前駆細胞から特定のヒトMHCに拘束したT細胞を誘導する培養系を確立します。これにより、現状のT細胞再生療法が抱える課題を克服する新たなオプションを提示することを目指します。

胸腺機能の再構築による多様な反応性を有するT細胞の再生



メリット

- 突然変異を重ねたがんや未知のウイルスに対しても反応しうるT細胞集団を再生可能
- レシピエント由来造血幹・前駆細胞を使用することで移植T細胞の拒絶リスクを回避

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

心臓再生のカギとなるヒト心筋細胞増殖制御機構の解析と増殖の実現

山下 潤 京都大学 iPS細胞研究所 教授



ヒト心臓は再生できない臓器とされていますが、ゼブラフィッシュや生後1週間以内の新生仔マウスの心臓は損傷後も再生できます。その原因として、ヒト心筋細胞は増殖できないが、ゼブラフィッシュや新生仔マウスの心筋細胞は増殖できる、ということが注目されています。成熟マウスの心筋細胞も増殖が停止していますが、ヒト細胞とは停止様式が異なります。したがって、「ヒトにだけ特別な心筋細胞増殖制御機構」を見つけて操作することが、ヒト心臓再生を実現するカギと考えられます。私たちはヒトiPS細胞から心筋細胞を誘導し、ある程度増殖を誘導することに成功しています。これらを単一細胞レベルで遺伝子発現を網羅的に解析することにより、増殖する心筋細胞と増殖しない細胞を比較検討し、ヒト心筋細胞を増殖させる(またはさせない)機構を明らかにし、それにより将来的にはヒト心臓を「再生できる」臓器に改変することを目指しています。

なぜ心臓は再生できないのか？

ヒト心筋細胞を増殖できるようにする

ヒト心臓を再生可能な心臓に！

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

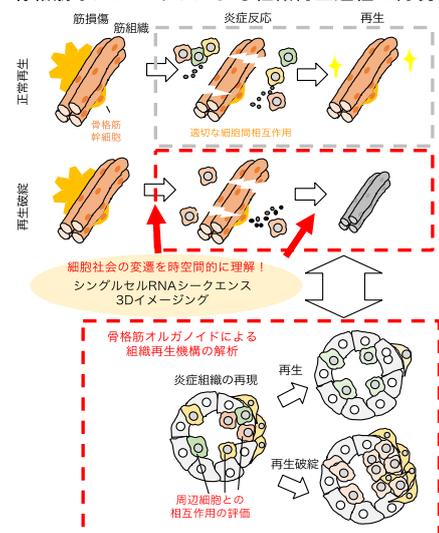
幹細胞-免疫細胞間の相互作用を軸としたヒト骨格筋再生機構のモデル化

小池 博之 日本医科大学 医学部 生化学・分子生物学(代謝・栄養学) 助教



加齢に伴う筋量の低下をサルコペニアと呼び、高齢化を迎えたわが国においてその病態の解明と治療・予防策の開発が課題となっています。サルコペニアは、損傷後の筋再生不全を主体とした病態であり、再生過程の分子機構の全容解明が予防法の開発に重要な知見となることが期待できます。しかしながら、従来の研究の多くは遺伝子改変動物を対象とした解析に留まり、また、筋再生の進展とともに変動する複雑な相互作用を解き明かすことは困難であったため、ヒト骨格筋組織中の複雑な分子機構を簡便に解析可能な試験管内での評価系の確立が望まれてきました。本研究では、研究代表者が培ってきたヒトiPS細胞から機能的な小型立体組織(オルガノイド)を構築する手法を応用し、損傷後の筋再生不全を主体とした病態である二次性サルコペニアに焦点を当て、生体内で起こる現象を模倣した評価系を確立することを目指します。

骨格筋オルガノイドによる組織再生過程の再現



URL <https://www.nms.ac.jp/college/schoolroom/kisoigaku/taisya-eiyougaku.html>

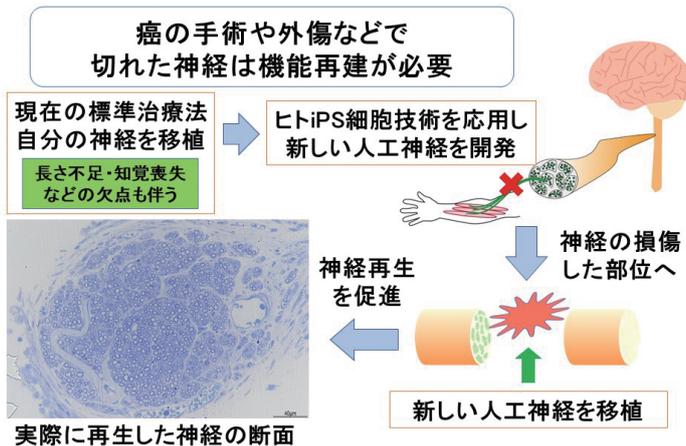
ヒトiPS由来神経と生体吸収性素材による損傷神経の再生を促進する安全な医療材料開発

芝田 晋介 慶應義塾大学 医学部 電子顕微鏡研究室 専任講師



癌の手術や事故で神経が切れてしまった時には、手術をして治さなくてはなりません。現在の最も一般的な治療法は自分の末梢の神経を一部犠牲にして移植する方法ですが、神経を取り出した影響で触った感覚が分からなくなったり、切れた神経の長さによっては治療できなかつたりする欠点がありました。近年、人工的な材料による移植用の神経が開発されていますが、まだ治療効果としては十分とは言いきれません。そこで私たちは、無限に増殖することが可能なヒト由来のiPS細胞から最適な神経細胞を生み出し、その神経細胞を培養して新しい移植用の人工神経を開発しようと取り組んでいます。将来、怪我をして神経が切れてしまっても、冷蔵庫に用意された新しい人工神経を移植すれば、自分の神経を犠牲にして取り出さなくても、自分の神経を移植したのと同じような機能の回復が得られる安全な新しい医療材料を開発できる可能性を秘めたプロジェクトです。

ヒトiPS細胞から誘導した神経細胞を使って傷ついた神経の再生を促す人工神経を開発



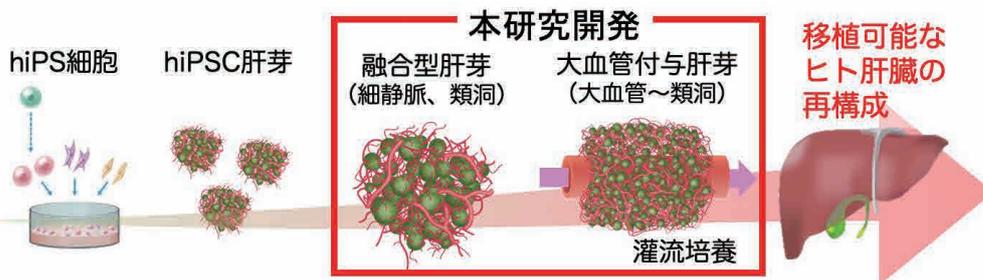
URL <https://www.med.niigata-u.ac.jp/an3/welcome.html>

階層的血管構造を有する3次元臓器の構築

田所 友美 横浜市立大学大学院 医学研究科 臓器再生医学 助教



近年、iPS細胞やES細胞から体の多様な組織構造を模倣したオルガノイドが作製され、病態のシャーレ上での再現や治療薬の開発に活用されています。一方、組織機能を模倣可能なオルガノイドを再生医療に活用するには、患者さんの血管組織への早期アクセスが重要となってきます。これまで、オルガノイドへの微小血管付与技術により血管へのアクセスまでの時間を短縮していますが、血管を吻合する臓器移植と比較するとタイムラグが生じているのが現状です。また、肝不全のように多くの機能的な細胞を必要とする疾患に対しては、大型組織の一期的な移植が求められ



多様な階層性の血管を含む臓器創出技術の確立 OrganoidからOrganを創出し、移植医療へ応用

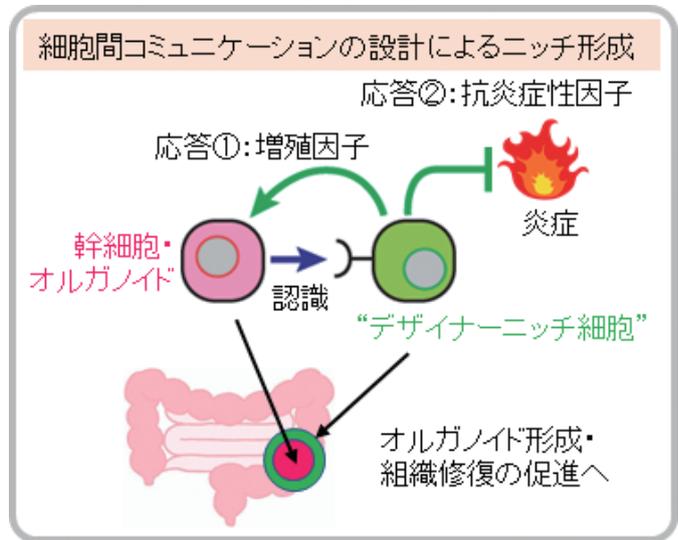
ます。この問題を解決するために、本研究では微小血管オルガノイドにさらにサイズの大きな血管を連続的に接続させるための技術開発を行い、大血管付与オルガノイドの創出を目指します。将来的に、大型臓器作製への発展、創薬研究への応用や移植組織の生着率・機能向上などが期待されます。

組織形成環境を制御するデザイナーニッチ細胞の開発

戸田 聡 金沢大学 ナノ生命科学研究所 助教



最近の幹細胞研究の発展により、生体外で臓器の一部を再現したオルガノイド培養が開発され、ドナー不足が深刻な臓器移植に代わる移植治療への応用が期待されています。しかし、疾患・炎症により組織形成の場であるニッチが破壊された臓器において、移植したオルガノイドが生着して機能できるかは不明です。そこで、本研究では、近年開発された人工受容体技術を応用することにより、移植したオルガノイドを認識して、ニッチ環境に必要な増殖因子を設計通りに供給する細胞「デザイナーニッチ細胞」を開発することを目指します。デザイナーニッチ細胞とオルガノイドを共移植することで、生体内で局所的なニッチ環境を形成し、移植細胞による組織再生を特異的に促進します。さらに、増殖因子に加えて抗炎症性因子を分泌するデザイナーニッチ細胞を設計することで、組織再生と炎症抑制を同時に誘導し、より効果的な細胞移植療法の開発を目指します。



URL <https://sites.google.com/view/satoshitodalab/home>

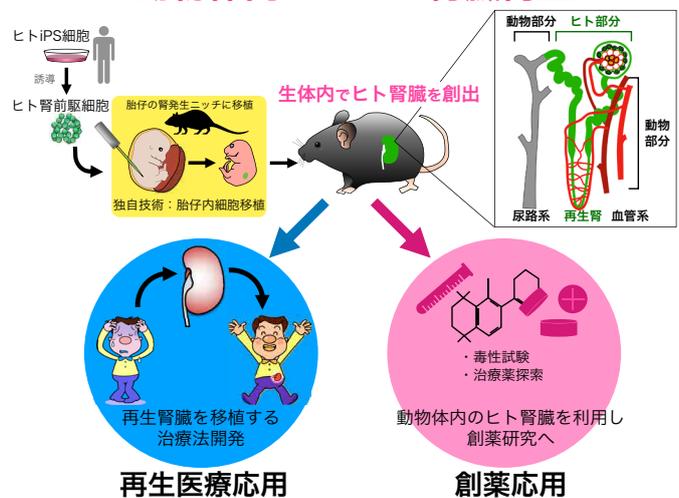
マウス胎内を利用したiPS細胞由来腎前駆細胞からのヒト腎臓再生技術の開発

山中 修一郎 東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科 助教



日本では8人に1人が慢性腎臓病と考えられ、新たな国民病ともいわれています。その中で30万人以上が1日3～5時間、週3回の血液透析を行わなければなりません。身体的・精神的な負担も大きく新たな治療法として再生医療の開発が望まれています。しかし腎臓は尿から老廃物を出すだけでなく、貧血や骨などを調節するたくさんの役割を担っています。そのため構造が複雑で再生が難しい臓器です。そこで我々は腎前駆細胞と呼ばれる腎臓固有の幹細胞に着目し、実際に機能を持った腎臓を再生するため、まったく新たなコンセプトのもと、技術開発を行っています。動物胎子の腎臓をベースにして前駆細胞を移植し、その移植細胞から機能を持った腎臓を再生する手法です。ヒトiPS細胞を利用することで腎不全治療だけでなく創薬研究にも応用を進めています。一刻も早く腎不全患者さんに届けられるよう本開発で腎臓再生の早期実現化を目指します。

動物体内でのヒト腎臓再生



URL <https://jikei-kidneyht.jp/movie>

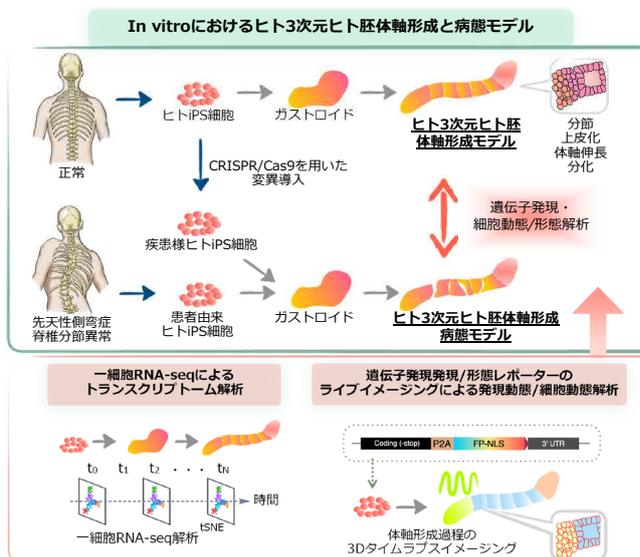
In vitroにおける3次元ヒト胚体軸形成モデルの確立

国際共同研究

Alev Cantas 京都大学 高等研究院 ヒト生物学高等研究拠点 (ASHBi) 特定拠点准教授



先天性側弯症や脊椎体節異常は脊椎や肋骨の異形成を伴う疾患であり、胚発生における体節や体軸形成時の異常に起因すると考えられます。ヒトの正常な発生や病態を正しく理解するために、体節形成過程を研究することは重要ですが、ヒト胚の解析は倫理的・技術的観点から制限されます。そこで私たちは、人工多能性幹細胞(iPS細胞)を用いたヒト3次元体軸形成及び疾患のin vitroモデルを開発し、これを用いて、ヒト体節形成の分子機構を解析し、脊椎・体幹骨格異常の発生機序を調べます。患者由来のiPS細胞又は疾患様遺伝変異をもつiPS細胞株を体軸形成in vitroモデルと組み合わせ、一細胞RNA-seq、蛍光レポーターを用いたイメージング等により正常及び病態モデルのヒト3次元体軸・体節形成における遺伝子発現動態、形態変化を比較・解析します。本共同研究の完遂は、ヒトの胚発生及び疾患の理解へ繋がると考えられます。



URL <https://ashbi.kyoto-u.ac.jp/ja/groups/alev/>

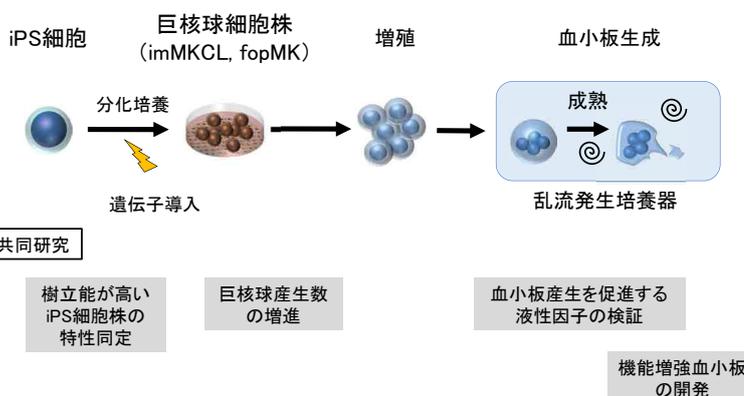
体外製造血小板の臨床実装に向けた巨核球の改造産生

国際共同研究

江藤 浩之 京都大学 iPS細胞研究所 教授



血小板減少に伴う出血の予防・治療のために毎年多量の血小板製剤が輸血されていますが、献血のみに依存した現行制度では、不安定な供給や感染リスクが避けられず、免疫的に合致させる難しさもあります。そこで我々および英国のGhevaertは、血小板の母細胞である巨核球の増幅可能な細胞株を、imMKCLあるいはfopMKとしてiPS細胞から樹立しました。しかし、まだ共通する問題があり、本課題では双方のグループが試薬や細胞を交換し、まず血小板大量製造に適したiPS細胞株の選択法を確立します。次いで巨核球の前駆細胞の誘導メカニズムを解明し、有用な細胞マーカーを同定して培養法を改善します。さらに英国側が特定した血小板産生を促進する低分子物質を、我々が開発した“乱流型”バイオリアクターに用いて、血小板産生効率を改善します。また、特定



の機能を増強した血小板を作成し、出血や骨折、感染での有効性を追求します。

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

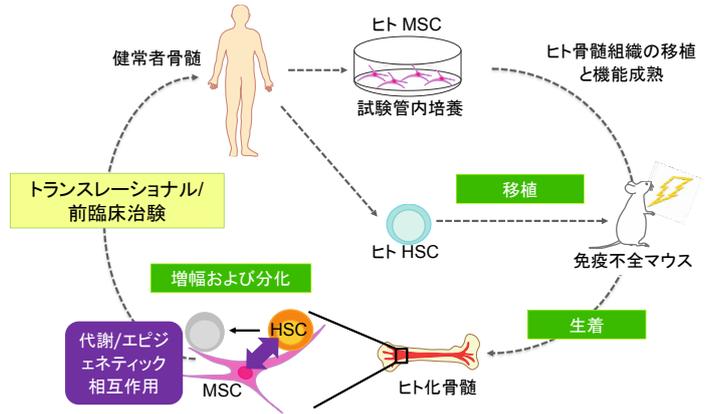
幹細胞とニッチの制御による血液幹細胞移植の効率化 国際共同研究



滝澤 仁 熊本大学 国際先端医学研究機構 特別招聘教授

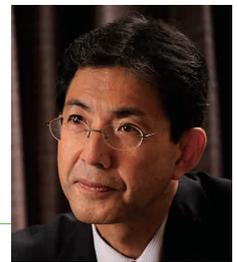
造血幹細胞移植は造血器腫瘍や代謝異常の患者の命を救うための治療法の一つとなっています。化学療法や放射線後の骨髄再建には、1) 移植に十分な数のドナー造血幹細胞、2) 移植したドナー造血幹細胞のレシピエント骨髄へのホーミングと生着、3) 生着したドナー造血幹細胞の増幅と分化、全ての要素が必要です。しかしながら、造血幹細胞の生着効率化は老化とともに顕著に減少し、治療効果を妨げる一因となっています。そこで本研究では、英国・日本の研究者が一丸となって、造血幹細胞移植後の生着及び骨髄再建プロセスを骨髄ヒト化マウスで再構築し、造血幹細胞の増殖と血液分化における細胞自律的かつニッチ依存的メカニズムを理解します。本研究成果は、細胞代謝やエピゲノム修飾(インプリンティング)によるドナー細胞またはレシピエント骨髄の条件化により、迅速かつ効率的・効果的な骨髄再建を可能にする新たな骨髄移植法の確立につながると期待されます。

間葉系幹細胞(MSC) に生着する造血幹細胞(HSC) による骨髄再建の効率化



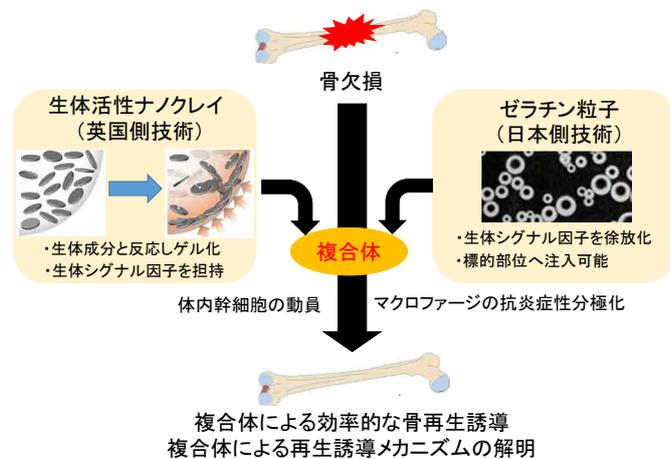
URL https://ircms.kumamoto-u.ac.jp/research/hitoshi_takizawa/

マクロファージと幹細胞の動態制御メカニズムに基づく生体活性ナノクレイ-抗炎症性分極化誘導ゼラチン粒子複合体による骨再生誘導技術の開発 国際共同研究



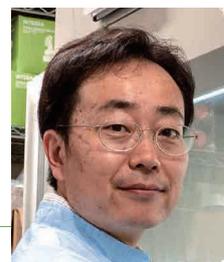
田畑 泰彦 京都大学 ウイルス・再生医科学研究所 教授

近年、生体組織の再生修復に炎症過程が密接に関わっていることが明らかになってきました。すなわち、再生修復の開始には炎症が必要であるが、炎症の持続は、しばしば生体組織の再生修復を阻害することがわかってきました。このことから、生体組織の再生修復を効率的に誘導するためには、再生誘導部位に再生に関わる幹細胞を動員することに加えて、再生誘導部位の炎症環境を沈静化し、再生修復へ向かう環境に誘導していくことが必要であると考えられます。マクロファージは、炎症の全過程で関与し、「炎症性」と「抗炎症性」という、相反した2つの表現型で炎症をコントロールする細胞です。本研究では、日英のもつ独自のバイオマテリアル技術(ゼラチン粒子および生体活性ナノクレイ)を有機的に融合することによって、体内幹細胞の動員とマクロファージの抗炎症性分極化の誘導を同時に実現するバイオマテリアルを創製し、効率の高い骨再生誘導を目指します。



URL <http://www2.infront.kyoto-u.ac.jp/te02/index-j.php3>

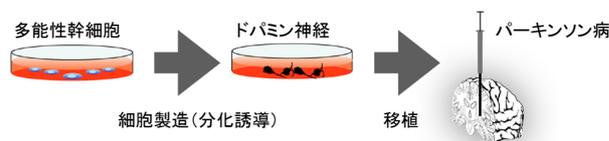
パーキンソン病細胞移植治療でのヒト多能性幹細胞からのドパミン神経分化誘導時における非侵襲モニタリングシステムの構築 国際共同研究



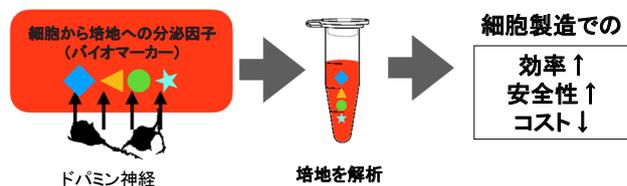
森實 飛鳥 京都大学 特定拠点講師

パーキンソン病に対するiPS細胞を用いた細胞移植治療が2018年から医師主導治験として始まっています。患者へ移植するiPS細胞由来ドパミン神経細胞の質が治療の成否を決めます。現状では細胞製造には不確定要素が多く、繊細な質の管理が必要で、大きなコストがかかっています。本研究はエジンバラ大学Dr. Tilo Kunathと共同で行われます。分化過程のドパミン神経細胞から特異的に培養液中に分泌されるバイオマーカーをリアルタイムに調べることで、細胞製造を低コストでより安全で効果的なものにする技術開発を目指します。多能性幹細胞は、細胞株ごとに分化のしやすさ等の個性がありますが、日本および英国で複数の細胞株を用いて実験することで、より汎用性と信頼性の高い研究成果が得られると期待されます。本研究によりパーキンソン病に対する再生医療の進化と普及を目指します。

パーキンソン病に対する再生医療



ドパミン神経分化が適切な場合の分泌因子群の同定 → 細胞製造での非侵襲モニタリングシステムの構築



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

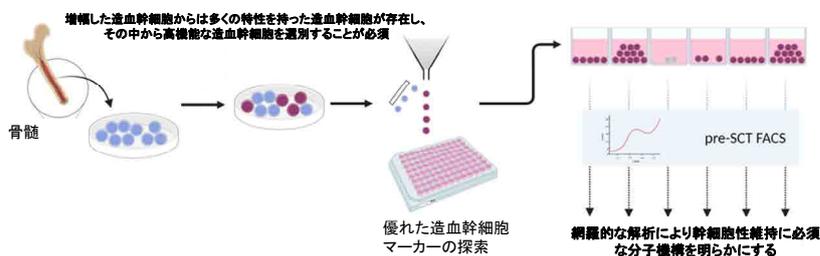
造血幹細胞の医学への最新技術強化 国際共同研究



山崎 聡 東京大学 医学研究所 特任准教授

造血幹細胞(HSC)は、生体内に存在する全血液と免疫系細胞を供給することが可能であり再生医療を牽引する組織幹細胞の1つです。また、今現在でも造血幹細胞移植として臨床応用されており多くの方に知られています。しかし、未だHSCの特徴や機能に関する詳細が不明瞭であると共に、臨床現場では幾つかの問題が残っています。その問題の原因としてHSCは生体内から極少数の細胞しか分取できないと事が原因であります。このような状況から、遺伝子治療、十分な数のHSCによる移植方法の確立、生体外で十分な成熟細胞の産生、HSCにおける生化学的解析が遅れており、臨床への技術にも多くの制限が課されています。私たちは昨年マウスHSCの生体外での大幅な増幅技術の開発にAMEDのプロジェクト支援により成功しました。この新しい細胞培養システムは、これまでの問

国際研究



題を解決する“ブレークスルー”になり得ると考えています。本プロジェクトは、この技術を確実にヒトへの臨床へ応用するために、日英における各研究者の専門知識を活用することで、マウスおよびヒトHSCの分子的小および機能的特性化を明らかにすることを目的としています。

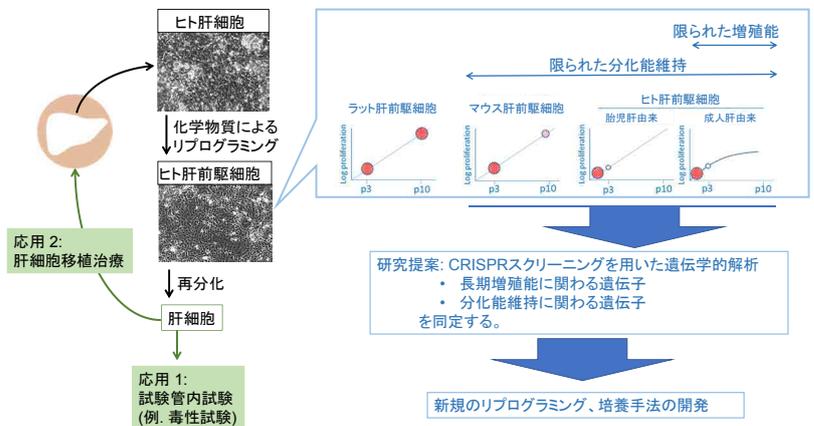
URL <http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/saisei>

ヒト肝細胞の自己複製、分化、移植能力を有する前駆細胞へのリプログラミング法の確立 国際共同研究



遊佐 宏介 京都大学 ウイルス・再生医科学研究所 教授

肝疾患では肝臓移植のみが根本治療法となるケースがありますが、ドナー不足が原因で治療が進まないことが多々あります。これに代わる治療法として近年、細胞療法、つまり培養増殖した肝細胞を移植し治療する方法の検討が進んでいます。しかし、この方法では多量の高品質肝細胞が必要であり、その供給方法の解決が求められています。我々の研究チームでは、近年報告されたラット肝細胞を増殖可能な前駆細胞にリプログラムする方法に着目しました。成人ヒト肝細胞でも同様に増殖可能かつ再分化能を持つ前駆細胞にリプログラムできましたが、培養を続けると急速にこれらの能力は失われました。本研究では、網羅的遺伝子探索法CRISPRスクリーニングを用いて増殖分化能に関わる遺伝子を同定し、リプログラムした細胞の最適な培養方法の確立を目指します。



高品質肝細胞の供給が可能となれば細胞療法の実現に近づき、また毒性試験等の薬剤開発への応用も期待されます。

URL <https://www.infront.kyoto-u.ac.jp/research/lab40/>

精子幹細胞の運命可塑性を利用した移植効率向上の試み 国際共同研究



吉田 松生 自然科学研究機構 基礎生物学研究所 生殖細胞研究部門 教授

精巣では精子幹細胞の動きによって多数の精子が作られ、次の世代を作ります。生殖細胞を除去した宿主精巣に精子幹細胞を移植すると精子形成を再構成しますが、高い移植効率を得ることは容易ではありません。精子幹細胞の精巣内の挙動を丁寧に調べると、自己複製状態と分化状態は明確に区別できないことがわかりました。精子幹細胞は、ダイナミックかつ連続的に状態を変化させ、分化方向に向かったり未分化方向に戻ったりしながら精子形成を維持していたのです。本研究開発では、英国の研究者と共同して、このような精子幹細胞の状態変化を詳細に解析し、それを制御する分子メカニズムを明らかにします。その結果を利用して幹細胞の自己複製と分化のバランスを操作して、精子幹細胞移植の効率を飛躍的に向上させることを目指します。その成果は、不妊治療や疾患治療後の妊性の回復に

精子幹細胞の可塑性

精子幹細胞は、遺伝子発現で規定される複数の状態を、連続的かつ可逆的に転換する。

高 自己複製する確率

低 分化する確率

低 自己複製する確率

高 分化する確率

分化細胞

精子

本課題の目的

- ① 精子幹細胞の状態転換を制御する分子メカニズムを解明する
- ② 精子幹細胞の状態転換を操作する方法を開発する
- ③ 精子幹細胞移植法の効率を向上する ⇒ 不妊治療や妊性回復に役立つ

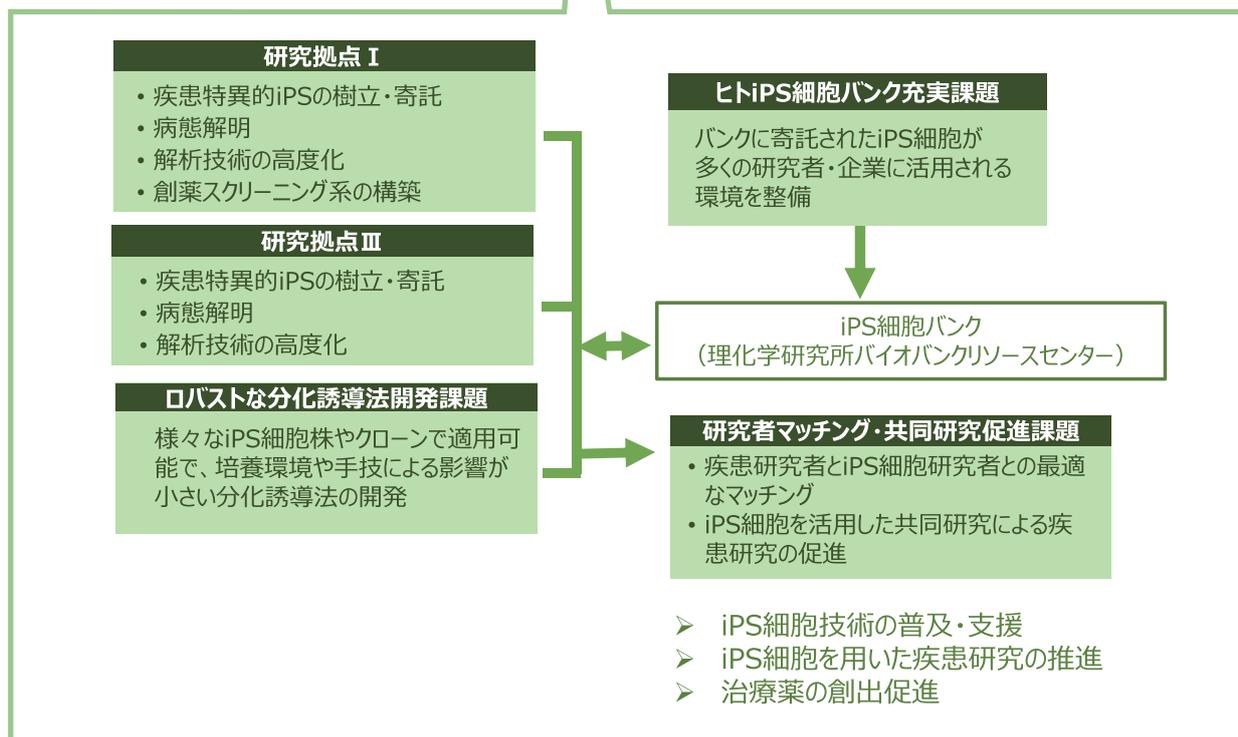
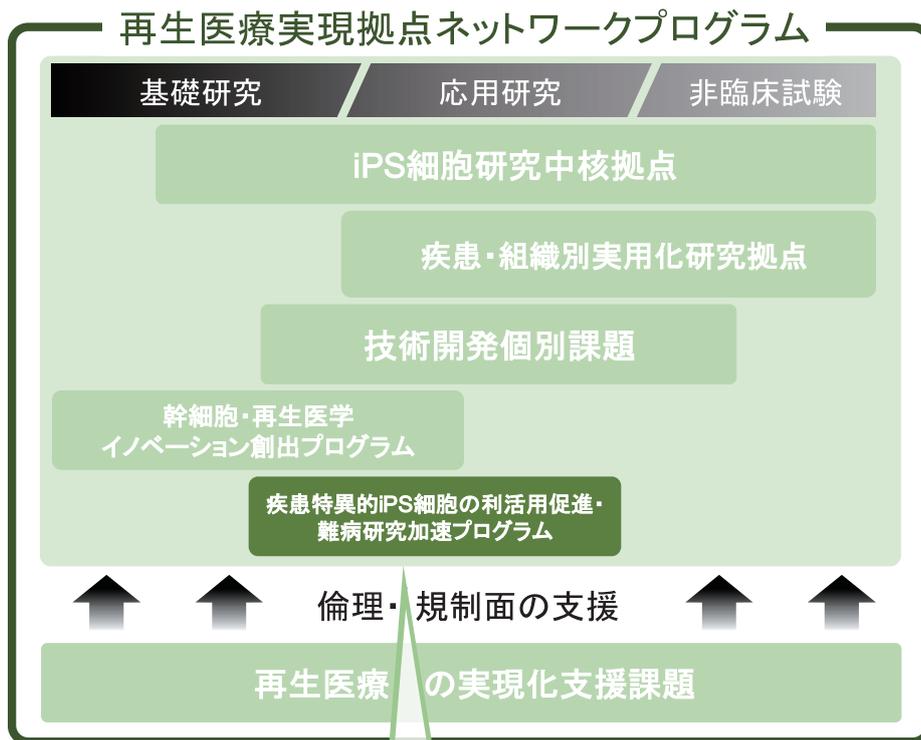
役立つと期待されます。

URL <http://www.nibb.ac.jp/germcell/>

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

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

疾患特異的iPS細胞を用いることで、病態解明、創薬や予防・治療法の開発等の進展が見込める研究をさらに加速させます。分化誘導法に関する開発や検証を進めることで、より多くの研究者・企業がiPS細胞を利活用できる環境を整備します。

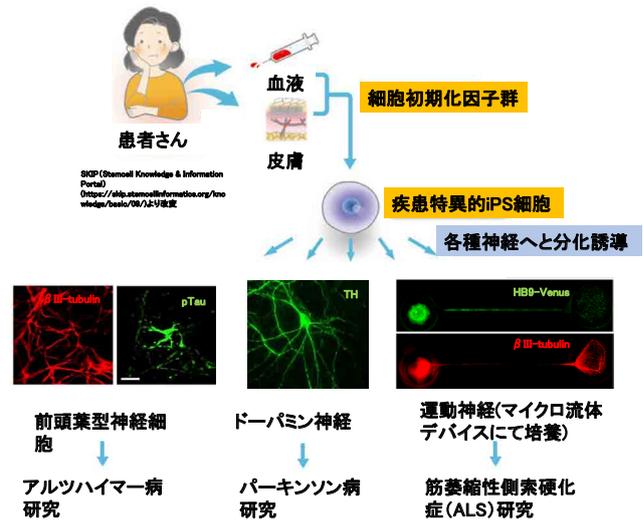


神経疾患特異的iPS細胞を活用した病態解明と新規治療法の創出を目指した研究

岡野 栄之 慶應義塾大学 医学部/大学院医学研究科 教授/医学研究科委員長



本課題では、アルツハイマー病(Alzheimer's Disease: AD)、パーキンソン病(Parkinson's Disease: PD)、筋萎縮性硬化症(Amyotrophic Lateral Sclerosis: ALS)、紀伊ALS/PD complex (紀伊ALS/PDC) を対象に、すでに樹立されたiPS細胞株を活用すると共に、未解析の遺伝子異常を示す疾患iPS細胞や、孤発性患者由来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iPS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。



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

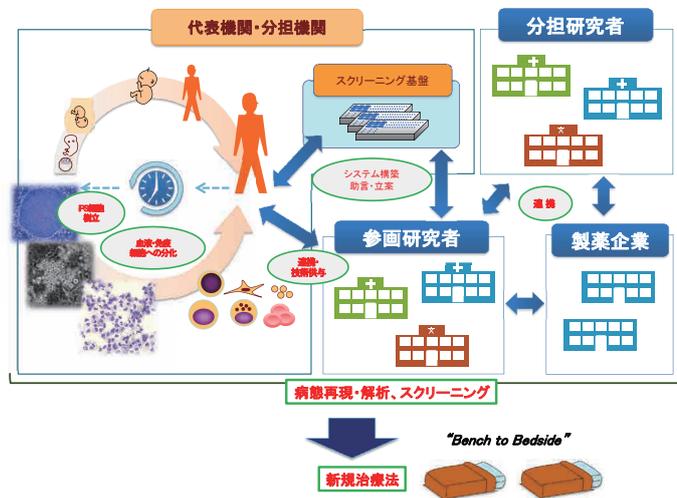
疾患iPS細胞を活用した難治性血液・免疫疾患の病態解明と治療法開発

齋藤 潤 京都大学 iPS細胞研究所 准教授



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

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

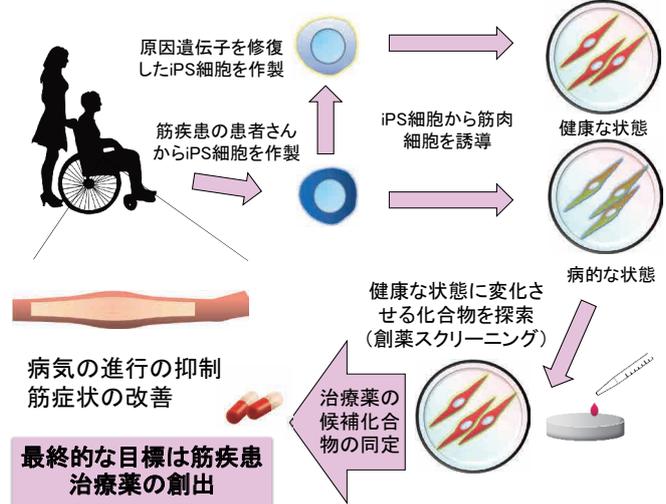


筋疾患に対する治療薬の創出を目指した研究

櫻井 英俊 京都大学 iPS細胞研究所 准教授



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



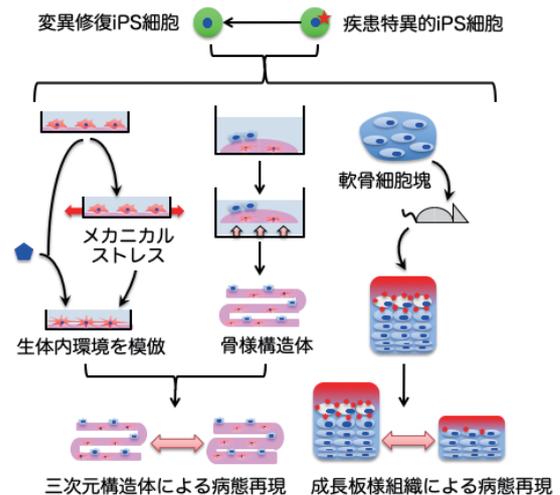
URL <http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/sakurai2/>

難治性骨軟骨疾患に対する革新的iPS創薬技術の開発と応用

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



骨や軟骨に異常を来す遺伝性の疾患には様々な種類のものが存在しています。近年のゲノム解析技術の進歩により、多くの疾患の原因遺伝子は判明してきましたが、病態発生の分子機構は不明なものが多く、更に根治的な治療法が樹立されているものは殆どなく、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、そのような疾患の患者さんの体細胞からiPS細胞を樹立して、病態を培養皿の中で再現することで、分子機構を解明し、治療法の開発を目指しています。骨組織や軟骨組織の病態には、コラーゲンなどの細胞外基質や体重負荷による物理的因子など細胞以外の様々な因子が関与しているものがあり、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、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。



胞を用いた創薬研究の実用化を推し進めます。

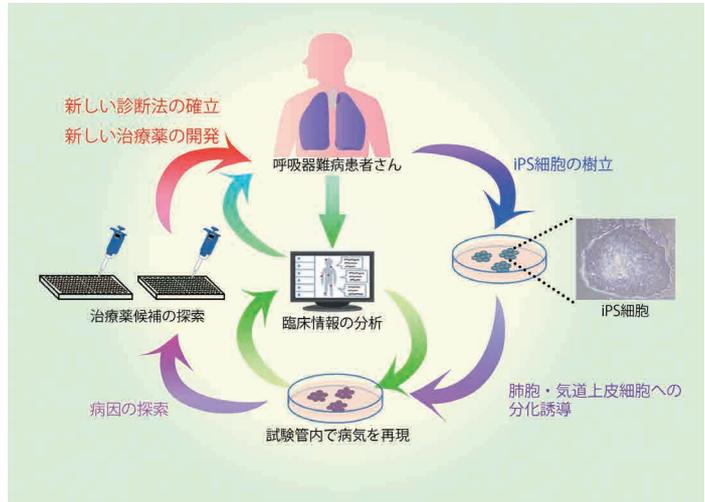
URL https://www2.infront.kyoto-u.ac.jp/ca02/disclosure/AMED_情報公開文書180308.pdf

ヒトiPS細胞を用いた呼吸器難病の病態機序の解明と新規創薬基盤の確立

平井 豊博 京都大学大学院 医学研究科呼吸器内科学 教授



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



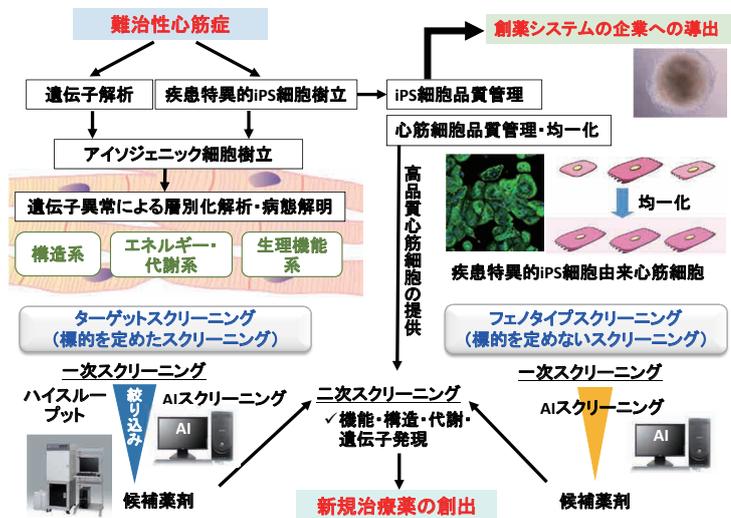
URL <http://kukonai.com/>

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

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



特発性心筋症は若年で発症し、有効な薬剤が無い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。

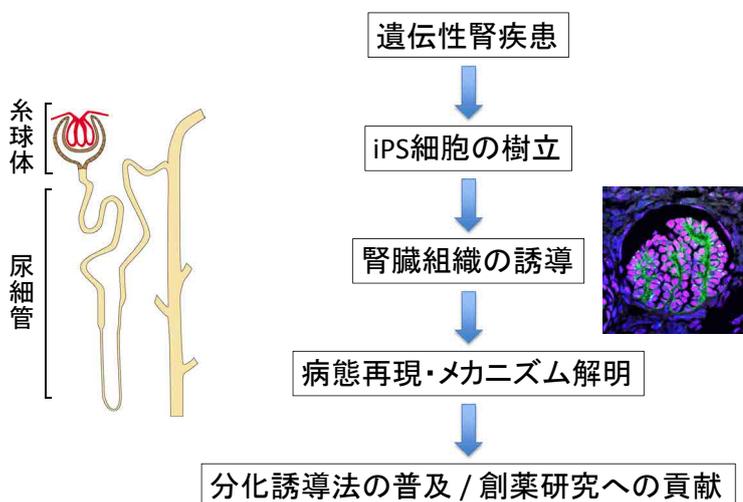


疾患特異的 iPS細胞を用いた遺伝性腎疾患の病態解明拠点

西中村 隆一 熊本大学 発生医学研究所 教授



フィンランド型先天性ネフローゼ症候群及びアルポート症候群は、蛋白尿あるいは血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3 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。



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

早老症疾患特異的 iPS細胞を用いた老化促進メカニズムの解明を目指す研究

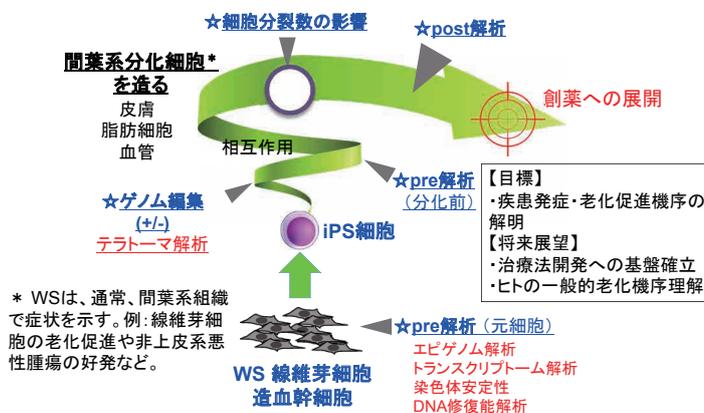
横手 幸太郎 千葉大学 大学院医学研究院 教授



早老症は、全身に加齢性変化が早発・促進して生命や生活の質が脅かされる希少難病であり、その根本治療法は未だ開発されていません。中でも、代表的な遺伝的早老症であるウエルナー症候群(Ws)は、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。そこで我々は、Wsなど早老症の患者さんに由来する疾患特異的iPS細胞を樹立しました。その解析を通じて発症メカニズムに迫り、ブレイクスルーをもたらしたいと考えています。そして、将来的には、創薬スクリーニング系の構築を通じて早老症の新規治療法開発へ結び付けるとともに、一般の老化および糖尿病・動脈硬化・がんなど加齢関連疾患の病態解明につながる知見を得ることを目指しています。

“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。



* Wsは、通常、間葉系組織で症状を示す。例：線維芽細胞の老化促進や非上皮系悪性腫瘍の好発など。

- 【目標】
- ・疾患発症・老化促進機序の解明
 - 【将来展望】
 - ・治療法開発への基盤確立
 - ・ヒトの一般的な老化機序理解

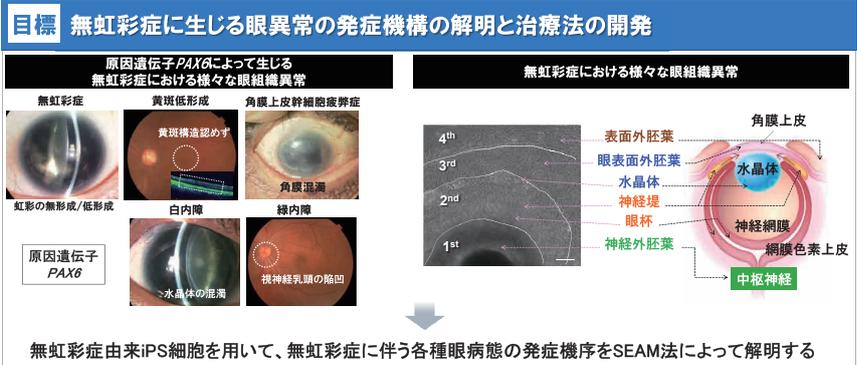
URL <http://www.m.chiba-u.jp/class/clin-cellbiol/>

無虹彩症に生じる眼異常の発症機構の解明と治療法の開発

西田 幸二 大阪大学大学院 医学系研究科 教授



無虹彩症は10万人に1人程度の有病率の常染色体優性遺伝形式の疾患で、原因遺伝子は転写因子PAX6で、片アレルの機能消失によるハプロ不全によって発症します。出生時に虹彩の無形成・低形成、小眼球症、黄斑低形成を認めますが、生後に角膜上皮幹細胞疲弊症による角膜混濁、白内障、緑内障が徐々に進行して視力が低下することが多いです。しかしながらPAX6遺伝子の異常がどのように無虹彩症の様々な表現型を起こすのかはいまだ不明です。我々が開発したヒトiPS細胞を用いて眼組織全体を自律的に分化誘導できるSEAM法はiPS細胞を用いた角膜再生医療の基盤技術だけでなく、根本的な発生学の研究や眼疾患の理解にも強力なツールです。我々は無虹彩症由来iPS細胞を用いて、眼の大きさ、角膜上皮幹細胞疲弊症、白内障、



緑内障、黄斑低形成の無虹彩症に伴う各種眼病態の発症機序をSEAM法を用いて解析を実施し、PAX6を中心とした転写因子ネットワーク不全による無虹彩症に伴う各種眼病態の発症機序の解明を試みます。

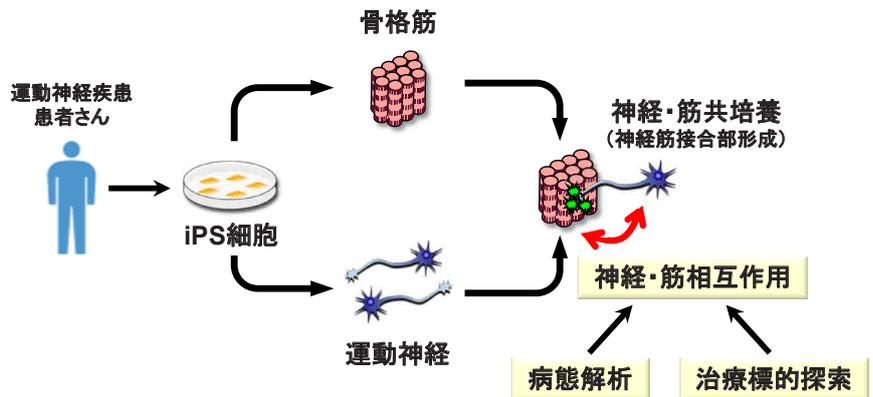
URL <http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/ophthal/www/>

神経・筋相互作用を標的とした運動神経疾患の病態解明と治療開発

岡田 洋平 愛知医科大学 准教授



運動神経が選択的に変性する筋萎縮性側索硬化症(ALS)、脊髄性筋萎縮症(SMA)、球脊髄性筋萎縮症(SBMA)などの運動神経疾患では、神経細胞自身の病態により神経変性が誘導されると考えられてきましたが、近年、運動神経と骨格筋の相互作用による病態が重要な役割を果たすことが示唆されており、病態解明や治療開発における重要な標的として注目されています。本研究では、iPS細胞から分化誘導した運動神経と骨格筋とを用いて培養皿の上で神経筋接合部(NMJs)を形成させ、その動態や機能性、神経・筋相互作用を解析し得る共培養システムを開発します。また、運動神経疾患の一つであるSBMAの患者さん由来iPS細胞(疾患iPS細胞)を用いて、神経・筋相互作用による病態を再現する新たな疾患モデルを作成



し、病態解析と治療標的の探索を行います。このような疾患モデルは、様々な神経筋疾患における疾患解析への応用が期待されます。

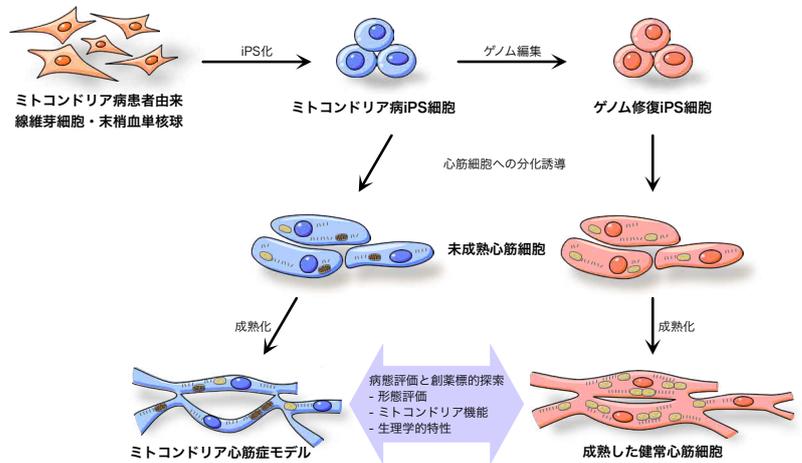
URL <https://www.aichi-med-u.ac.jp/su06/su0607/su060703/02.html>

ミトコンドリア病iPS細胞の樹立と病態解析

魚崎 英毅 自治医科大学 准教授



ミトコンドリアは細胞内のエネルギー生産の中心として機能しています。そのため、エネルギー工場とも呼ばれています。遺伝子変異などでミトコンドリアの機能が障害されると、特に心臓や脳、肝臓など代謝が活発な臓器を中心に機能障害を起こします。これをミトコンドリア病と呼びます。遺伝子変異によって、機能障害を起こす臓器が異なりますが、心臓に障害が起こる心筋症となると、生存率が大きく下がることが知られています。しかし、ミトコンドリアの障害により心筋症を起こすのか、あるいはなぜ一律に同じように心筋症を起こさないのか、よく判っていません。そこで、私達はミトコンドリア心筋症の患者さん達からiPS細胞を作成します。そこから心臓の細胞(心筋細胞)を作り出し、なぜミトコンドリアの障害が心筋症となるのか調べます。ミトコンドリア心



筋症の病態が明らかになり、新しい治療法の開発に繋がりたいと考えています。

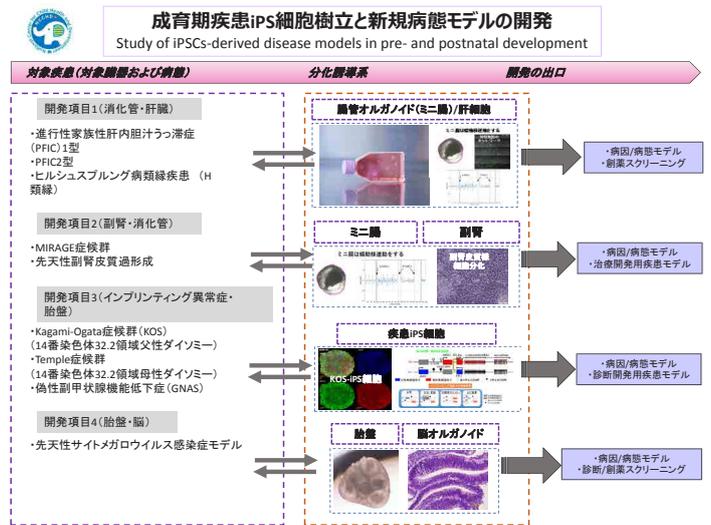
URL <http://jichi.ac.jp/saisei/uosaki.html>

成育期疾患iPS細胞樹立と新規病態モデルの開発

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



妊娠から成人までの成育期を対象とする成育医療では、疾患や病態は多岐にわたり遺伝学的特性を持つ先天性疾患や発生・分化に起因する病態が対象となります。本研究開発では、成育期希少疾患を対象に、疾患iPS細胞を樹立しオルガノイド分化誘導技術を応用することで疾患の発症、病態解明、創薬応用を目指していきます。研究開発は、対象臓器や病態の特性から4つのグループ(腸・肝疾患、副腎皮質疾患、インプリンティング異常症、先天性サイトメガロウイルス感染症)に分け、疾患iPS細胞を活用し成育期希少疾患の研究を発展させるとともにスムーズにスクリーニング系等の産業基盤へ発展するよう研究を行っています。成育期希少疾患の病因・病態解明へアプローチするバイオモデルが構築され、疾患分子機構が解明していくことが期待されます。樹立した貴重な疾患iPS細胞は公的細胞バンクへ寄託し、成育期希少疾患がさらに発展することに貢献していきます。



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

iPS細胞を用いたサブタイプ別心筋組織構築による心疾患研究

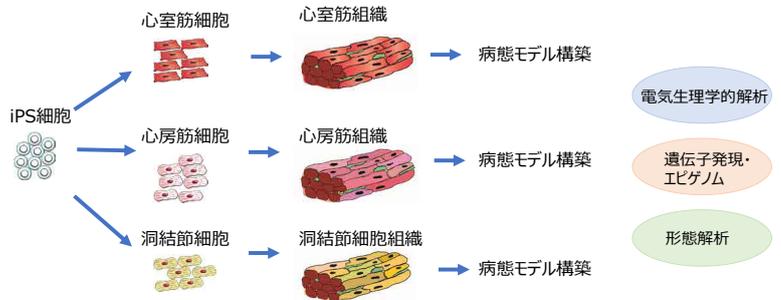
吉田 善紀 京都大学 iPS細胞研究所 准教授



ヒトiPS細胞から作製した心筋細胞は心疾患に対する創薬研究などにその活用が期待されています。しかし、iPS細胞から分化誘導した心筋細胞は心室筋・心房筋・洞結節細胞など様々なサブタイプの細胞の混在した集団です。また心筋細胞の成熟度も胎児心筋に近い未熟な細胞です。それぞれのサブタイプの心筋細胞を作製し、成熟心筋組織の構築を行うことにより実際の病態に近いモデルを構築することが可能となります。

本研究課題ではカテコラミン誘発多形性心室頻拍、不整脈源性右室心筋症、若年性心房細動、家族性洞不全症候群の4つの疾患を対象として、患者由来iPS細胞を用いた研究を行います。iPS細胞からそれぞれの疾患に応じたサブタイプ心筋を作製し成熟化させて細胞・組織レベルでの

iPS細胞を用いたサブタイプ別心筋組織構築による心疾患研究



対象疾患:
カテコラミン誘発多形性心室頻拍、不整脈源性右室心筋症、若年性心房細動、家族性洞不全症候群

病態モデルを構築し、疾患メカニズムの解析研究及び新しい治療の開発のための標的分子の探索を行います。

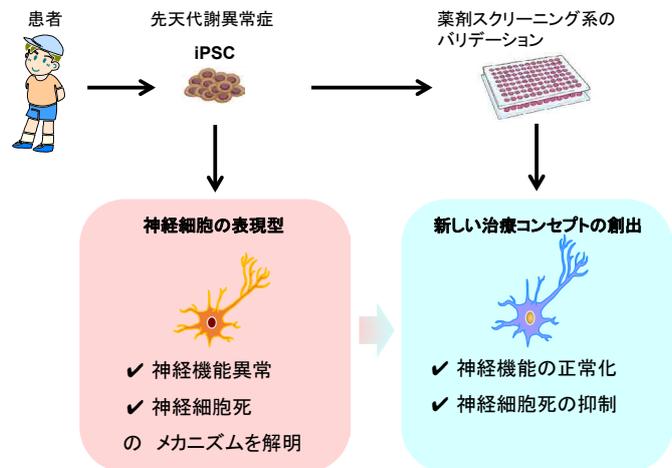
URL <http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/yoshida/>

先天代謝異常症の新規表現型の解析と薬剤開発の拠点研究

江良 択実 熊本大学 発生医学研究所 教授



本研究では、先天代謝異常症で共通して見られる神経障害(精神発達遅延、退行、痙攣、運動失調、脳症)について、iPS細胞を使ってその原因を探ります。また、異常な表現型を使った薬剤のスクリーニング系を作り、実際に使用可能かどうかを検定いたします。先天代謝異常症とは、糖質代謝、脂質代謝、アミノ酸代謝の経路のどこかの先天性異常によって起こる、組織・臓器障害の総称です。主に代謝酵素の遺伝子変異による活性低下が原因です。多くが神経障害を症状にもちます。本研究ではそのメカニズムを解明し、新しい治療コンセプトを創出します。計画では、疾患由来iPS細胞から神経細胞を誘導し、神経細胞の機能異常や細胞死の分子機構を明らかとし、治療標的分子を同定いたします。本研究の成果によって、先天代謝異常症の治療と患者QOLが進むだけでなく、得られた知見は、他の神経疾患の理解を助けることにつながっていきます。



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

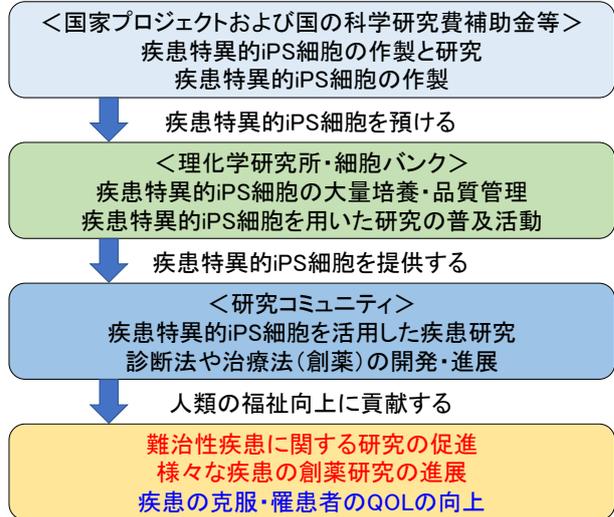
疾患特異的iPS細胞バンク事業

中村 幸夫

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



iPS 細胞技術は患者由来 iPS 細胞(疾患特異的 iPS 細胞)を用いた疾患研究を可能とし、同研究の促進を目的として疾患特異的iPS 細胞の作製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 細胞が作製されています。日本国内で作製された疾患特異的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、すぐに利用可能な疾患特異的iPS 細胞の数を迅速に増やすことが大きな目的です。本課題の実施によって、疾患特異的iPS 細胞を活用した疾患研究を早急に進展させ、様々な疾患、特に診断・治療等の技術開発が遅れている難治性疾患に関して、その基礎研究及び診断・治療・創薬等の開発研究を加速します。



URL https://cell.brc.riken.jp/ja/?doing_wp_cron=1601536200.4907870292663574218750

興奮／抑制均衡と神経変性疾患解析のための神経サブタイプ純化

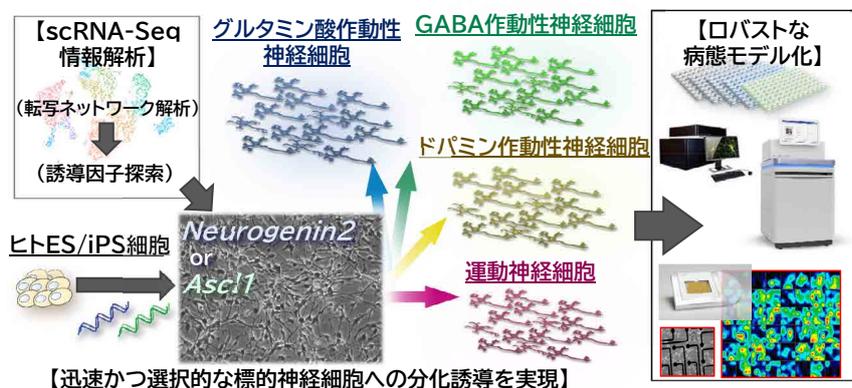
石川 充

慶應義塾大学 医学部 特任助教



ヒトiPS細胞からの中枢神経系細胞、とりわけ神経疾患に関する対象細胞を正確に分化誘導することは技術力を要する手法のひとつです。

当課題では、まず神経細胞分化に必須と考えられるプロニューラル因子(Neurogenin2遺伝子:興奮性細胞指向性、およびAscl1遺伝子:抑制性細胞指向性)をiPS細胞に導入して確実な神経細胞分化を促します。さらに多種多様な神経細胞の中から標的細胞を正確に分化誘導させます。ここではscRNA-Seqデータから神経分化に関する転写ネットワークを抽出し、追加遺伝子を導入します。それによってグルタミン酸作動性神経細胞、サブタイプ特異的なGABA作動性神経細胞、ドパミン作動性神経細胞、領域特異的な運動神経細胞などが効率的に作出されると



予想されます。これはアルツハイマー病・パーキンソン病・ALS・てんかん性脳症、その他多くの病態のモデル化と治療戦略に結び付きます。

URL <http://www.okano-lab.com/okanolab/direct>

2.5次元共培養系を用いたヒト神経細胞シナプス成熟法の開発

金村 米博

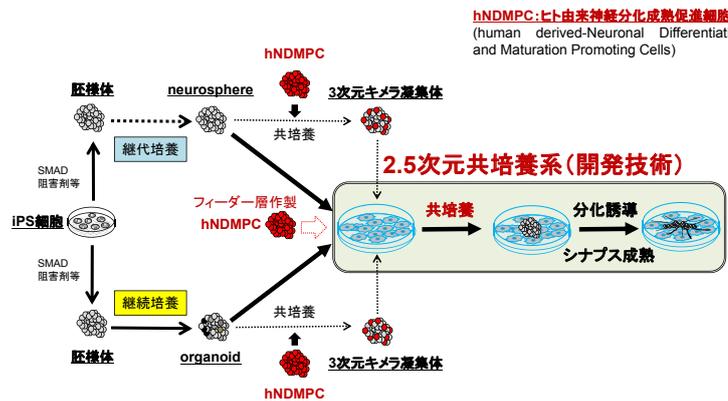
国立病院機構 大阪医療センター 臨床研究センター
先進医療研究開発部 部長



ヒトiPS細胞由来神経細胞では、従来の2次元単層培養法や3次元培養法によって十分に成熟したシナプス構造を形成させることが困難で、バンク化された神経疾患特異的iPS細胞を、神経疾患研究、特にシナプス機能障害が推定される病態の解析では活用し難いと考えられています。

本研究では、ヒトiPS細胞由来神経細胞のシナプス成熟度の向上を目的として、ヒト由来神経分化成熟促進細胞(hNDMPC)の開発を目指します。hNDMPCは、フィーダー層としての利用や、iPS細胞由来神経前駆細胞との共培養で形成される3次元キメラ凝集体を経由して、3次元培養から単層培養に移行させることで、シナプス形成を促進する細胞間相互作用を提供する細胞で、hNDMPCを利用した2.5次元共培養系による神経誘導法の開発を進めていきます。本開発技術は、神経疾患特異的iPS細胞

2.5次元共培養法のコンセプト



hNDMPC:ヒト由来神経分化成熟促進細胞
(human derived-Neuronal Differentiation and Maturation Promoting Cells)

を用いた神経疾患の病態解析研究の発展に寄与すると考えています。

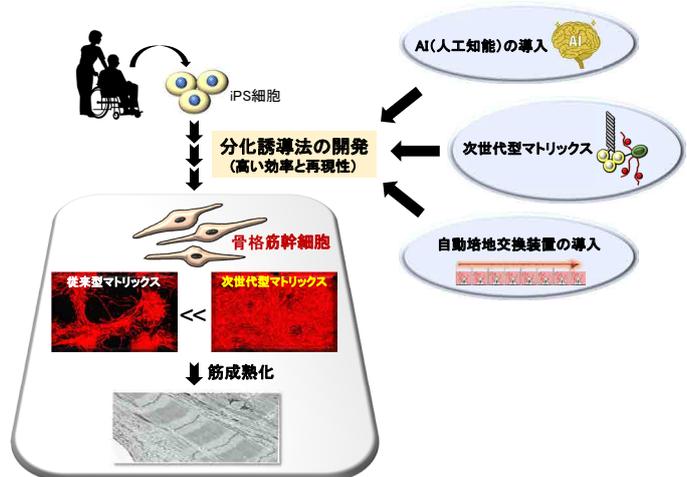
次世代型マトリックスによる高効率骨格筋幹細胞分化誘導法の開発

関口 清俊

大阪大学 蛋白質研究所 寄附研究部門教授



筋疾患の多くは遺伝子の異常に基づいて発症しますが、そのほとんどについて有効な治療がなく、治療薬のスクリーニングに利用可能な筋疾患モデル細胞の開発が喫緊の課題となっています。本研究課題では、筋疾患の患者さんの血液細胞から作製したiPS細胞を利用し、そこからスクリーニングに利用可能な骨格筋幹細胞を高効率で作製する分化誘導法の開発を行います。具体的には、骨格筋細胞が生体内で足場としている微小環境を模倣した次世代型マトリックスを作製し、疾患特異的iPS細胞から骨格筋幹細胞を再現性よく分化誘導する培養法を確立します。また、分化誘導の段階に応じて足場となるマトリックスを至適化するとともに、自動培地交換装置やAI(人工知能)を導入して分化誘導の再現性・安定性を高め、治療薬のスクリーニングに利用可能な骨格筋幹細胞の高効率な分化誘導プロトコルを策定します。



URL <http://www.protein.osaka-u.ac.jp/matrixome/>
<http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/sakurai2/>

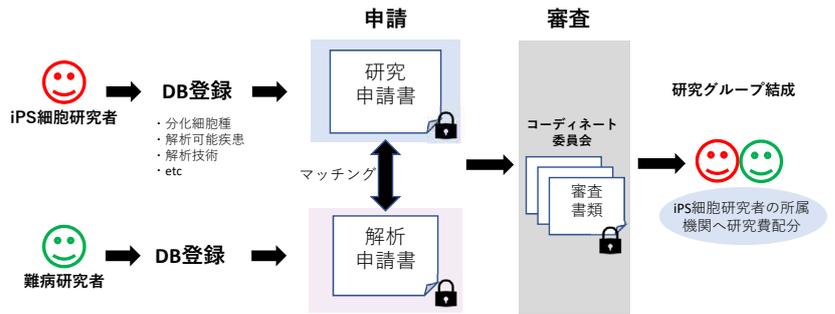
iPS細胞を用いた希少疾患の研究促進のための研究者マッチング

齋藤 潤 京都大学 iPS細胞研究所 准教授



ヒトiPS細胞技術の発明と改良により、希少難治性疾患の病態理解や治療法開発が加速度的に進んでいます。最近では、病態解析や治療法開発のほか、新規原因遺伝子の同定にも疾患特異的iPS細胞が活用されており、疾患特異的iPS細胞は希少難治性疾患研究に必須のツールとなっています。しかし、他のモデル生物等と比較して、iPS細胞を用いた疾患研究を行っている研究者はまだ少ないのが現状です。そこで、本課題では、1) 難治性疾患研究者にiPS細胞を用いた研究の場を提供すること
2) iPS細胞研究者に難治性疾患研究へのアクセスを提供すること、を目的に、難治性疾患研究者とiPS細胞の活用実績が豊富な研究者との共同研究を目標としたマッチング事業を行います。マッチングされた課題ごとにコーディネイト委員会で審

課題概要

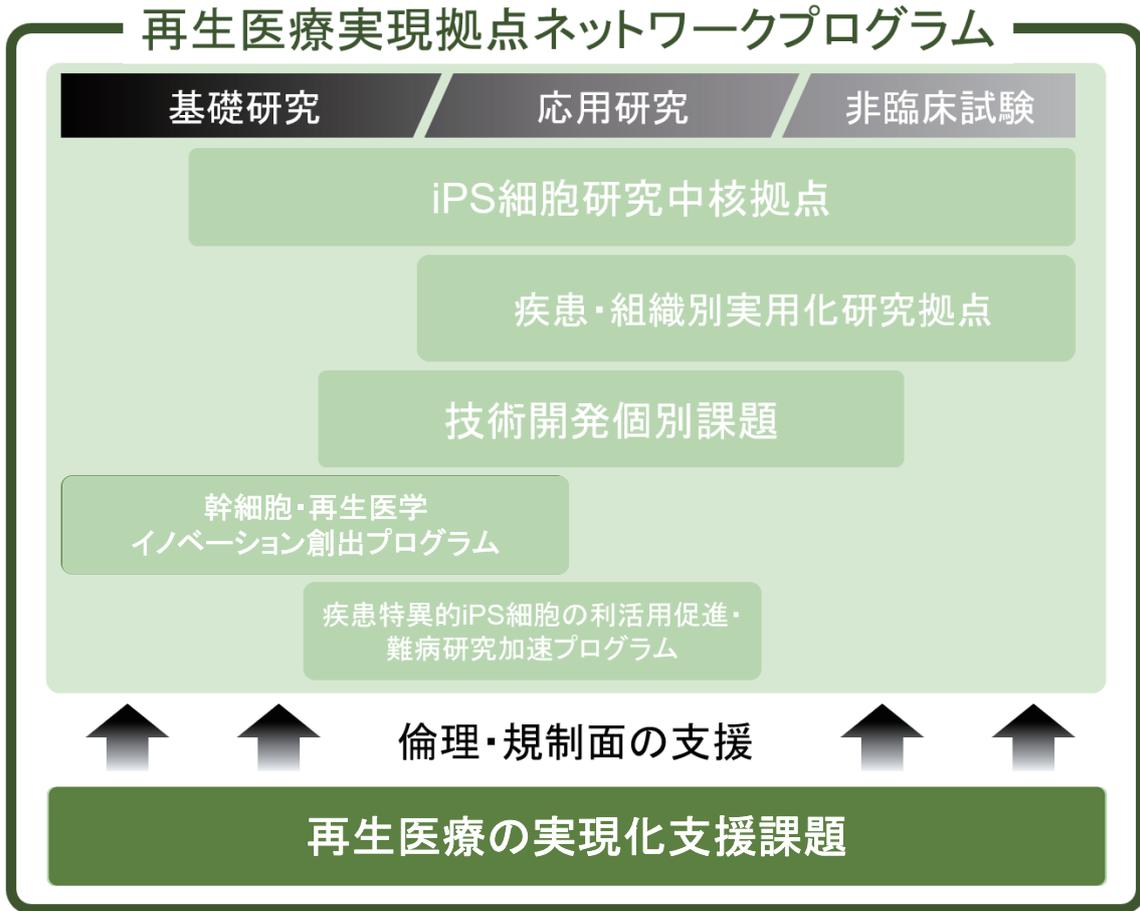


査を行い、採択された課題について研究費の配分を行い、共同研究を進めていただきます。

URL <http://www.> 後送

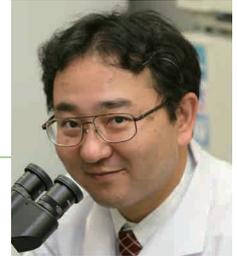
再生医療の実現化支援課題

再生医療等およびiPS創薬等の研究開発に伴う「規制・知財・臨床展開等の問題」あるいは「生命倫理上の問題」に関して調査・検討し、「再生医療実現拠点ネットワークプログラム」実施機関が研究開発を円滑に行えるように支援します。その際、各大学等の支援機関とも連携しつつ、必要に応じて、実施機関内外に情報提供を行います。

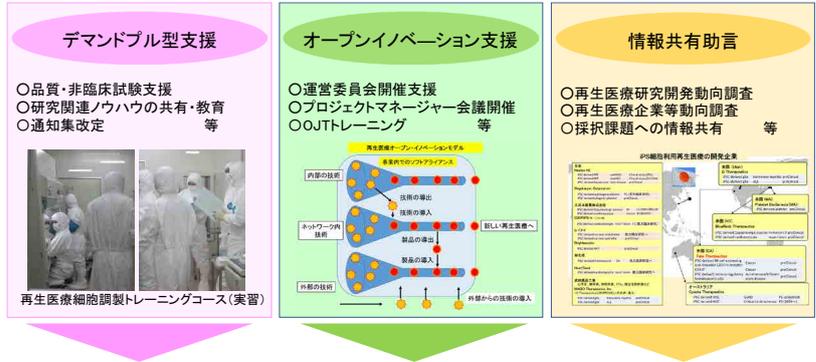


再生医療実現化を加速する次世代型支援基盤とOJT体制の構築

松山 晃文 大阪府立病院機構 大阪はびきの医療センター
次世代創薬創生センター センター長



細胞・組織加工医薬品等による再生医療は、その実現が強く期待されています。これまでの再生医療実現拠点ネットワーク事業の研究成果等の進歩により、その実現可能性は高まり、医療としての実用化を望む声が一層強くなっています。私たちは、再生医療実現拠点ネットワークプログラムの拠点・課題に対して、運営支援及び臨床展開支援を行うとともに、これらを有機的に統合、協調的競争環境を構築することで、我が国発の再生医療の早期実現化と、再生医療にかかる思想の国際展開に向けた支援を実施してきました。新たな役割の一つとしてより対応が難しい事例等に関する高度な助言・支援行い、手引きを作成、次世代の再生医療人材の育成に資することとし、臨床応用に向けたデマンドプル型支援、オープンイノベーション活性化



再生医療実現化を加速する次世代型支援基盤とOJT体制を構築

支援による再生医療研究全体の水準向上に寄与するとともにアカデミア発シンクタンクとして、プログラム全体の総合的推進に寄与しています。

再生医療研究とその成果の応用に関する倫理的課題の解決支援

武藤 香織 東京大学 医科学研究所 教授



社会と調和して再生医療が実現していくためには、倫理的な支援や研究も不可欠です。近年は再生医療研究分野に新規参入する研究者への倫理面の支援、社会と科学技術の関係性における倫理的・法的・社会的課題(ELSI)に関する支援の必要性に加え、基礎・基盤研究及び産学連携の推進のための倫理面での支援も求められています。そこで本事業では、研究現場および社会的ニーズを将来まで見据えて的確に捉えたうえで、(1)倫理的な支援、(2)倫理面の教育・研修機会の提供、(3)倫理面の調査研究の実施という3つの柱を好循環させ、再生NWPに携わる研究者、倫理審査委員会、患者・市民等とともに倫理的課題の解決に取り組んでいます。本事業では基礎研究及び産学連携等の促進といった再生医療研究の更なる発展とその普及を見据



え、再生医療が社会と調和して進む手助けをしています。

URL https://www.amed.go.jp/program/list/13/01/RM_ethics.html