

# 再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた 基盤技術開発事業

## ●目的・概要

再生医療は、臨床現場の新たな治療の選択肢となるとともに、創薬ツールとしての応用が期待されており、市場の急速な拡大が予想されます。また、遺伝子治療については、競争力のある関連技術を結集した先端的技術研究拠点やスケールアップに係る技術的課題を克服するための大量製造技術開発拠点が存在しないため、遺伝子・細胞治療に関する実用化を前提とした製造技術の開発・技術基盤の整備が停滞しており、橋渡し研究の障害となっています。

当該事業では、再生医療・遺伝子治療の産業化を促進するために、以下の取り組みを支援しています。

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

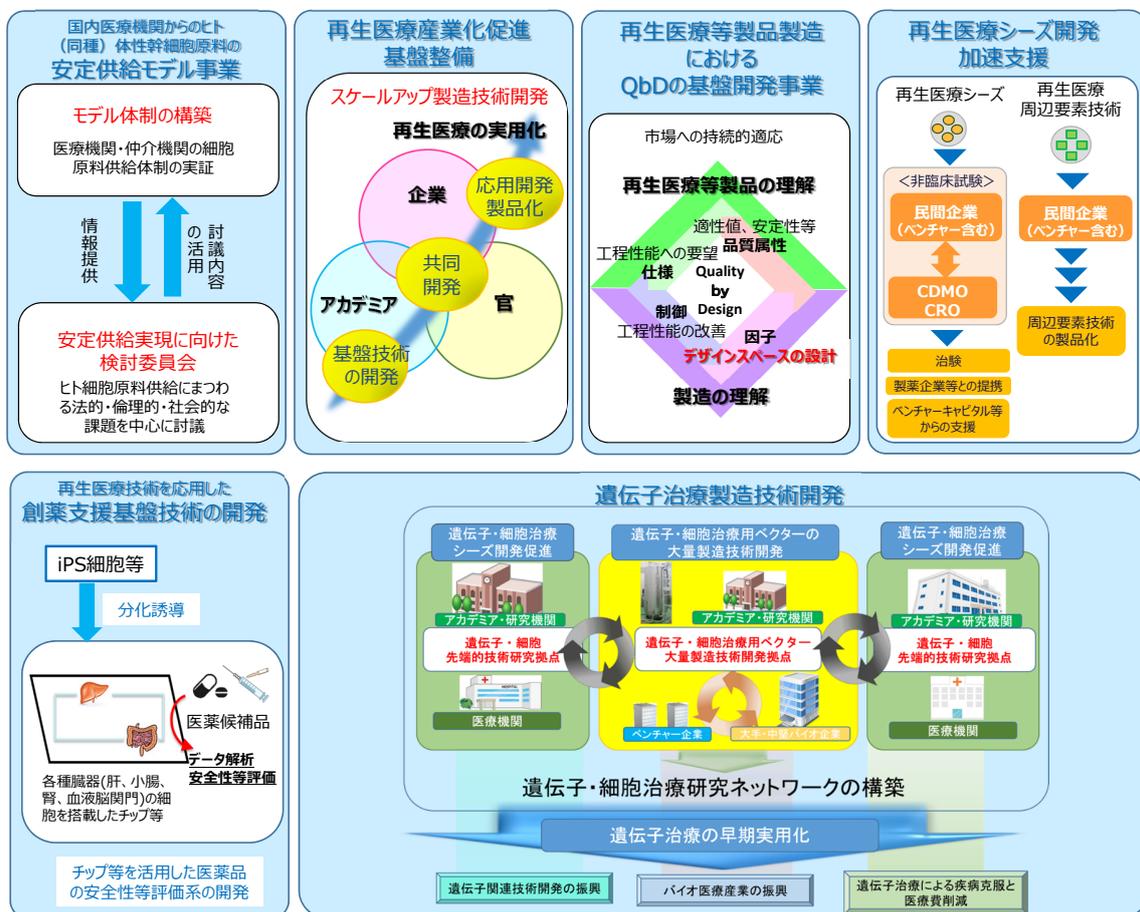
再生医療シーズ開発加速支援では、市場性が期待できる再生医療等製品シーズや周辺要素技術シーズの産業化を加速することを目標とし、民間企業(ベンチャーを含む)を対象にした開発を支援します。

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

再生医療等製品製造におけるQbDの基盤開発事業では、再生医療等製品におけるQbDの考えに基づく製造の実現可能性と具体的アプローチ方法を提示し、様々な再生医療等製品への水平展開可能性を示すとともに、規制や国際化にも対応した国内産業基盤の確立を目指します。

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

遺伝子治療製造技術開発においては遺伝子治療に関する高品質で安全性の高い治療用ベクターの培養・製造技術等を開発し、国際競争力のある大量製造技術のx確立を目指します。



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

## ●本事業の目的および実施体制

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

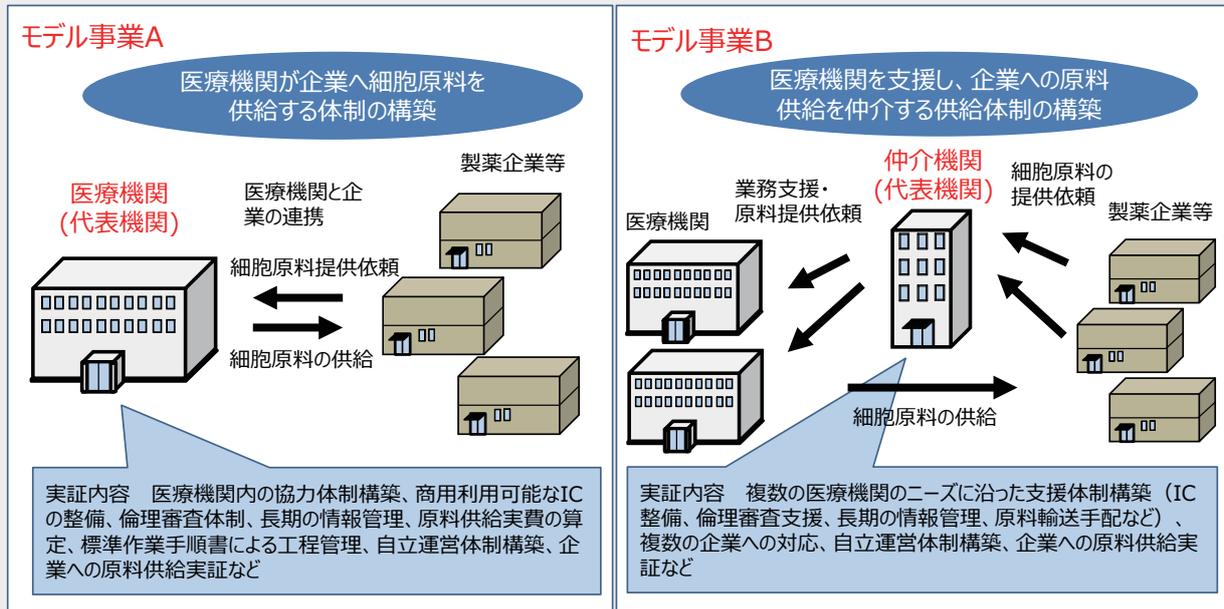
ヒト他家細胞の再生医療等製品への利用は、ドナーからの同意に基づき寄託された細胞原料に由来することからも、法律を遵守し、倫理的な視点に配慮し、社会的な透明性や受容性が高い体制で行う必要があります。そのため、モデル事業に併走して、これら課題を有識者で討議する安定供給実現に向けた検討委員会を設置します。本委員会で、各事業者が直面する課題について議論し研究開発に役立てるとともに、既存や後続事業者に有用となる情報を社会に発信し、再生医療産業の発展につなげます。

PS：京都大学iPS細胞研究所 中畑 龍俊

PO：東北大学病院臨床研究監理センター 白戸 崇

PO：株式会社ケイファーマ サイエンティフィックアドバイザー 中西 淳

## 国内医療機関からのヒト(同種)体性幹細胞原料の 安定供給モデル事業



課題共有 ↓ ↑ 討議内容の活用

**安定供給実現に向けた検討委員会 (各領域の有識者で構成)**  
ヒト細胞原料供給にまつわる法的・倫理的・社会的な課題を中心に討議

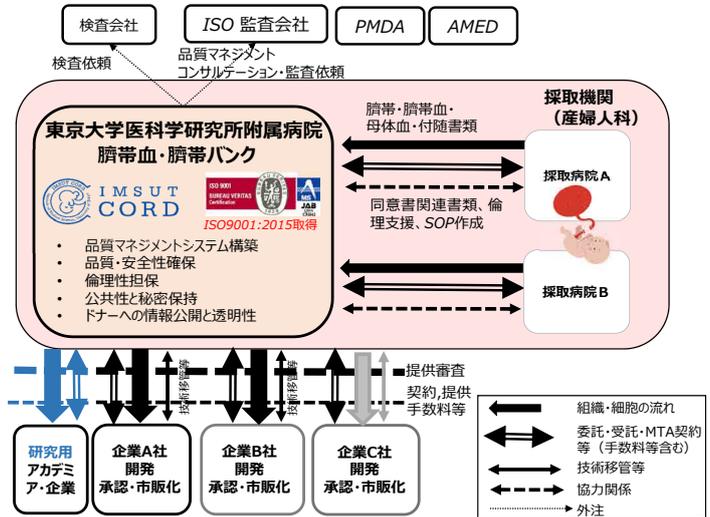
## 周産期付属物由来細胞の安定供給モデルの構築

長村 登紀子

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



出産のときに赤ちゃんとお母さんを結びへその緒(臍帯)は、免疫療法や再生医療に用いる新しい医療の原料として期待されています。臍帯由来間葉系細胞(MSC)は、炎症や組織障害部位に集まり、炎症を抑えたり、組織を修復したりする作用を発揮します。本事業では、産婦人科にてお母さんから同意を得て、出産時に臍帯血と臍帯を採取し、東大医科研臍帯血・臍帯バンクにて調製・保存し、企業へ再生医療等製品の原料を安定的に供給できる体制の構築を目指しています。現在、私どもが製造した臍帯由来MSCを、造血幹細胞移植後の重症急性性移植片対宿主病に対する医師主導治験(2020年終了)、脳性麻痺や新型コロナウイルス感染症の合併症である急性呼吸窮迫症候群の企業治験用として提供を進めています。供給にあたり、倫理性、品質や安全性を担保し、提供基準や審査体制を確立して、多くの患者さんに国産の細胞製品が安定的に提供できますよう努めていきます。



URL <http://imsutcord.umin.jp>

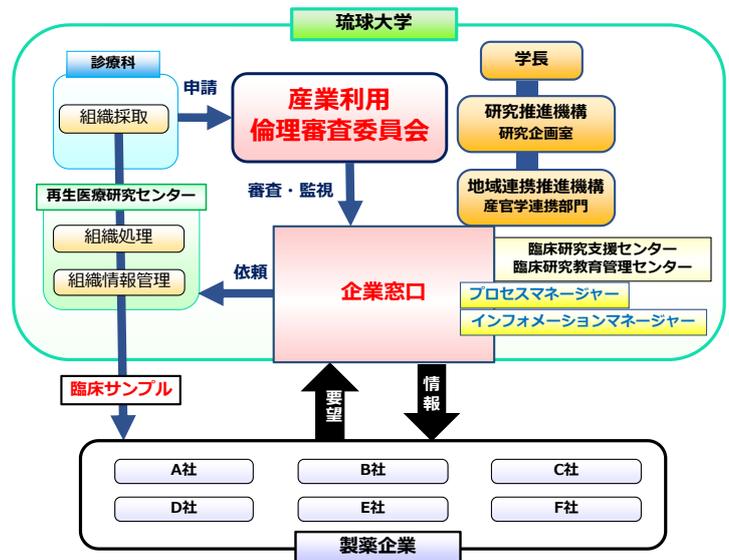
## 琉球大学を起点としたヒト(同種)体性幹細胞原料の安定供給システムの構築

清水 雄介

琉球大学大学院 医学研究科 形成外科学講座 教授



本事業では、琉球大学から複数の企業へヒト(同種)体性幹細胞原料を安定的に供給するシステムの構築を目指します。最も重要な点は倫理面の課題を適切な形で解決することです。琉球大学では2020年7月に日本初の「産業利用倫理審査委員会」を設置しました。この産業利用倫理審査委員会での適切な審査を通して、企業に対してヒト細胞原料を提供する倫理面の課題をクリアする予定です。琉球大学では沖縄県の地理的特性を活かし、本州における地政学的リスク(地震、大規模停電等、原子力発電所トラブル等)を回避し、ヒト細胞原料を継続的に供給できる体制の構築を目指します。本事業を通してヒト細胞原料の産業利用についての社会受容性を向上させ、企業による積極的な再生医療等製品開発の素地をつくり、様々な疾患で悩まれている患者さんの下に一日でも早く新しい薬剤を届ける体制づくりを目指します。



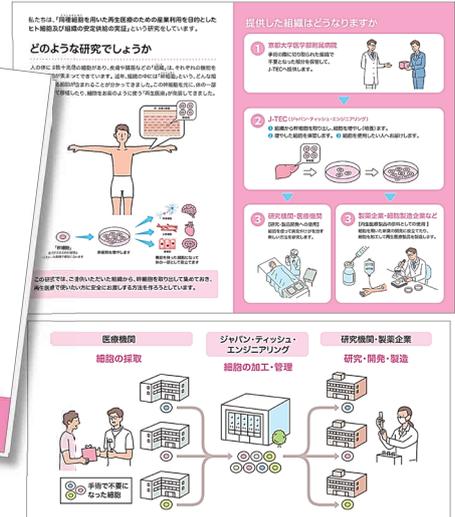
## 同種細胞を用いた再生医療のための産業利用を 目的としたヒト細胞及び組織の安定供給の実証

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



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

すでに京都大学の倫理委員会の承認を得て、対象疾患や製品展開、第三者への譲渡を制限しない産業利用可能な包括同意の取得と組織採取を進めています。産業界から需要のある多様なヒト組織/細胞を供給するため、複数の医療機関に展開するとともに、透明性の高い安定供給モデルを構築します。大量生産が可能な同種細胞を用いた製品は、わが国の再生医療産業の発展に大きく寄与します。



URL <http://www.jp-te.co.jp>

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

梅澤 明弘 国立成育医療研究センター 再生医療センター センター長



再生医療等製品の製造のためには、医療機関からのヒト体性幹細胞の原料を安定的に供給する体制が重要です。国立成育医療研究センターが仲介機関となり、提供機関から使用機関へ再生医療等製品の原材料となるヒト検体の流通モデルを構築します。仲介機関として、他の複数の医療機関と契約し、ヒト細胞原料の供給元を拡充していきます。

また、ヒト細胞原料の供給に必要な倫理的手続きやインフォームドコンセントの取得について、実施あるいは支援を致します。さらに、複数の細胞製造企業への原料供給を行い、企業が求めるニーズを集約し、ヒト細胞原料の供給に係るノウハウを蓄積し、情報の管理、トレーサビリティに関しても最適な方法を提示します。モデル事業に基づき、供給元として国公立総合病院、大学附属病院、クリニックを支援し、モデル事業にて培ったノウハウの蓄積により、10社の製販企業に再生医療等製品の原料を安定的に供給します。



URL <https://www.ncchd.go.jp/center/activity/tissues/index.html>

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

## ●本事業の目的および実施体制

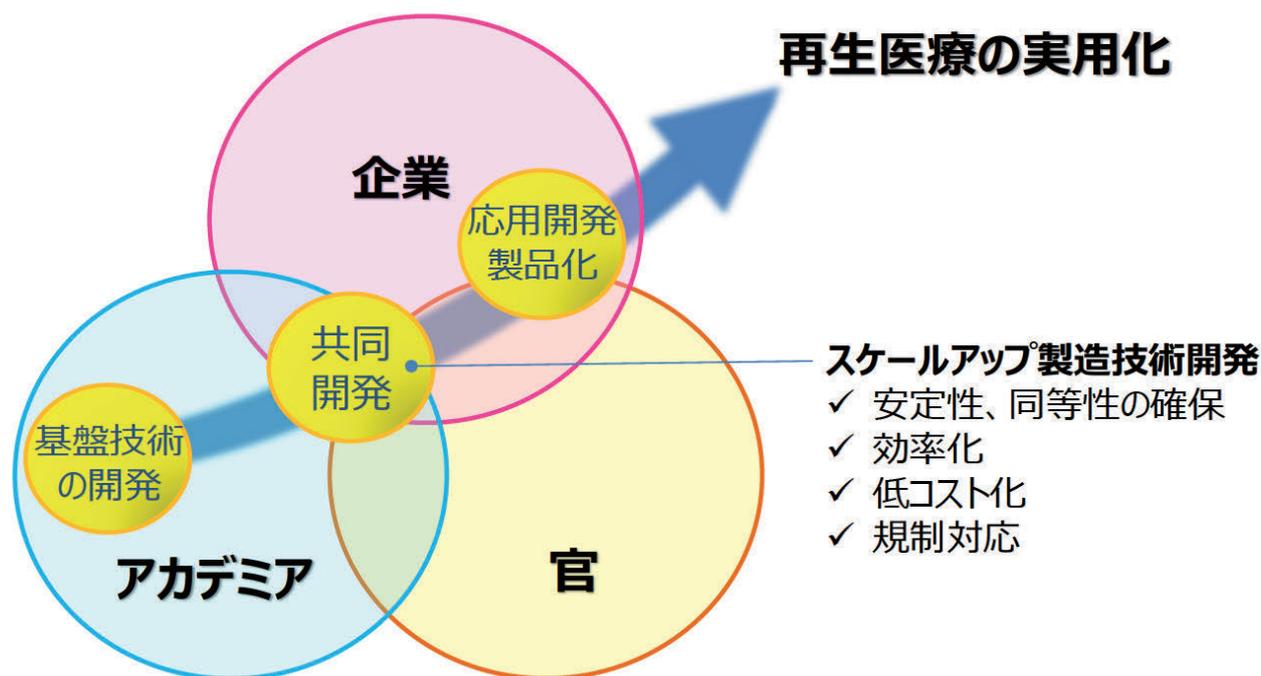
近年、再生医療等製品の条件及び期限付承認制度や企業に細胞培養加工の委託が可能になる等、再生医療の産業化に向けた環境が整備されてきています。一方、再生医療等製品シーズを開発するアカデミア発ベンチャー等では、ラボスケールの製造工程をそのままスケールアップする場合も多く、再生医療等製品の品質は、原料や製造工程等の変更の影響を受けやすいため、開発時の小スケールの製造技術をそのまま実生産レベルにスケールアップすることは困難であるという技術的課題があります。

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

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

PS：東京医科歯科大学 大学院発生発達病態学分野 森尾 友宏

PO：筑波大学 生命環境系 伊藤 弓弦



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

紀ノ岡 正博 大阪大学大学院 工学研究科 教授



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

本事業では、細胞バンク化された同種iPS細胞を原料とした、特定の細胞(心筋細胞、網膜色素上皮細胞)の大量製造のため、細胞増幅培養技術、および簡便かつ再現性の高い分化誘導工程手順を構築します。また、大阪大学大学院工学研究科で



の細胞製造コトづくり拠点と連携することで、技術の社会実装に向けた考え方をまとめ、提言を行っていきます。

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

# 再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業 (QbDに基づく再生医療等製品製造の基盤開発事業)

## ●本事業の目的および実施体制

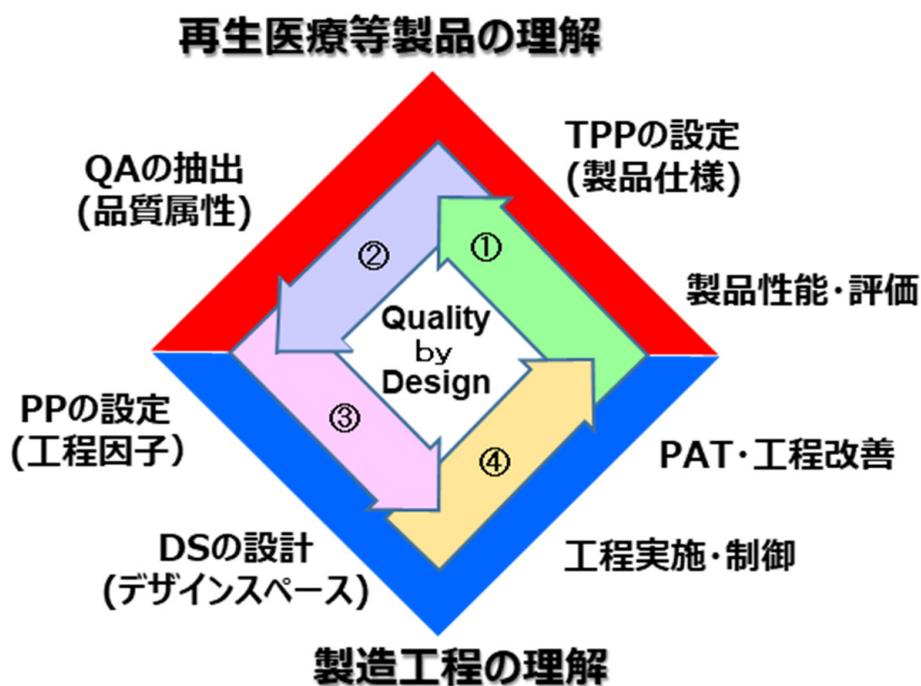
近年、再生医療等製品の製造システムにおける研究開発が、グローバルで加速しています。我が国においても、限られた労働資源の中で世界をリードし、有効性、安全性、再現性の高い再生医療等製品を安定的に製造するために、機械化・自動化による効率化、製造技術のパッケージ化を行うことが必須となります。その際、低分子医薬品や抗体医薬品などの分野で取り入れられているQuality by Design (QbD)の考え方を再生医療等製品の分野にも取り入れることにより、再現性の高い製品製造の開発を加速化することが有効と考えられます。

本課題では、再生医療等製品における再現性の高い細胞製造の効率化・製造技術のパッケージ化を加速するにあたり、具体的な再生医療等製品をモックアップに設定した上で、製品製造に関わるステークホルダーがコンソーシアムを形成し、QbDの考えに基づく製品スケールでの製造の実現可能性と具体的なアプローチ方法を提示し、様々な再生医療等製品への水平展開可能性を示すとともに、規制や国際化にも対応した国内産業基盤の確立を目指します。

PS：一般社団法人 再生医療イノベーションフォーラム/

株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング 畠 健一郎

PO：特定非営利活動法人 バイオ計測技術コンソーシアム 中江 裕樹



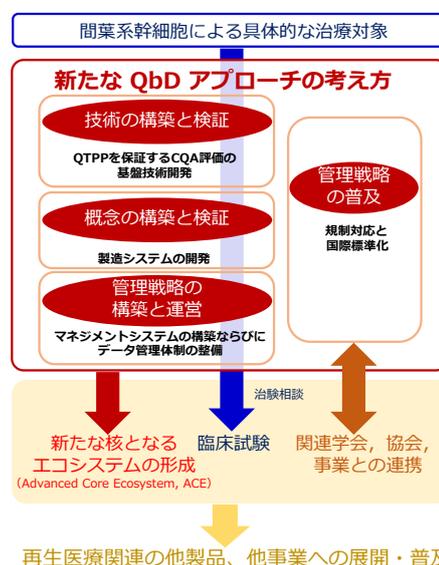
# ヒト細胞加工製品の製造に向けたQbDに基づく管理戦略の構築と新たな核となるエコシステムの形成

紀ノ岡 正博 大阪大学大学院 工学研究科 教授



ヒト細胞加工製品の製造は、出発原料である細胞や原料となる生物由来原材料の品質が不均一・不安定であること、製品である細胞の品質特性が不明確で、同等性・同質性の証明が困難であること、工程中に細胞が自発的に特性変化を引き起こすことなどから、工程のプロセスバリデーションの実施が困難で、従来の医薬品に対するQuality by Design (QbD) 手順での工程設計が達成できていないのが現状です。

本事業では、ヒト細胞加工製品の製造における新たな管理戦略の周知を目指し、新たなQbDの考え方を構築し、具体的な疾患治療のための製造モックアップによる実証を行います。QbDの検証としては、具体的な治療対象と細胞原料を設定することで、治療設計、製品設計、工程設計の連携した製造設計を行うことで、管理戦略の構築と新たな核となるエコシステム(Advanced Core Ecosystem, ACE)の形成を目指します。



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

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

## ●本事業の目的および実施体制

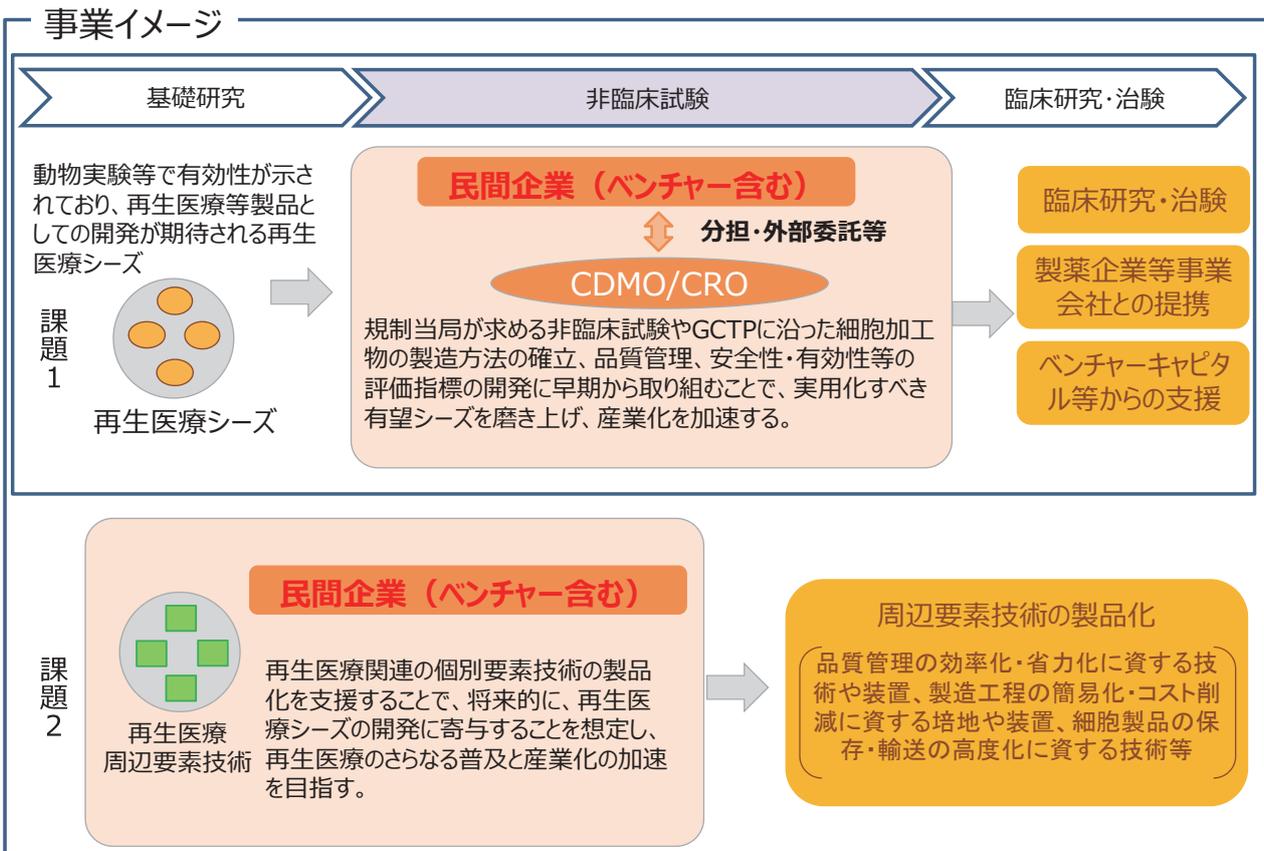
再生医療シーズの開発を進める民間企業(アカデミア発のベンチャー企業を含む)においては、規制当局が求める非臨床試験やGCTPIに沿った細胞加工物の製造や品質管理に対応できず、シーズ開発が中断し迅速な企業治験につながらないこと、あるいは、再生医療等製品は製品の製造工程、品質管理、安全性・有効性等の評価方法、規格の設定等が確立されておらず、既存の医薬品等の製造工程や評価項目をそのまま適用できないことが、再生医療等製品の産業化における大きな障壁の一つとなっています。

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

PS：京都大学iPS細胞研究所 中畑 龍俊

PO：東北大学病院臨床研究監理センター 白戸 崇

PO：株式会社ケイファーマ サイエントフィックアドバイザー 中西 淳



## ヒトiPS細胞由来心血管系細胞多層体の治験開始を目指す最終段階の研究開発

角田 健治 iHeart Japan株式会社 代表取締役社長

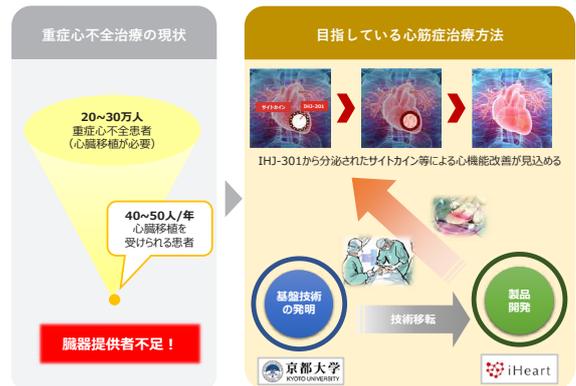


本研究開発課題では『ヒトiPS細胞由来心血管系細胞多層体(以下、「IHJ-301」)』の治験開始を目指し、製造体制構築や非臨床試験に取り組みます。

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

IHJ-301の基盤技術は、国立大学法人京都大学(以下、「京大」)によって発明された後、2014年に京大から当社に移転されました。当社は、これまでに独立行政法人医薬品医療機器総合機構から受けた計4回の対面助言に従ってIHJ-301の製品開発を進めており、2020年度末までに治験開始に必要な非臨床試験の主要な部分を終えることを目標としています。

### ヒトiPS細胞由来心血管系多層体 (IHJ-301)の治験開始を目指す



URL <http://www.iheartjapan.jp>

## 同種軟骨細胞シート(CLS2901C)の製品化に向けた製造方法の確立

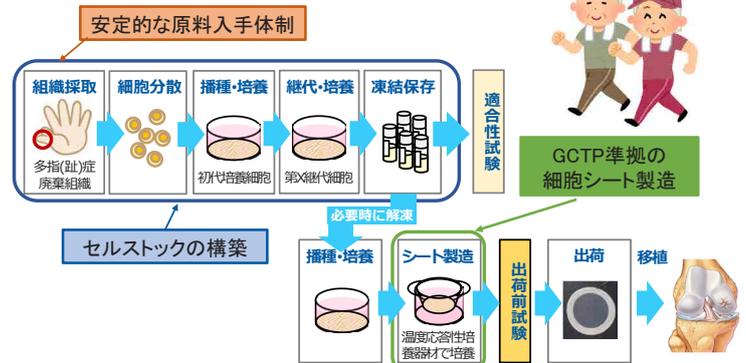
橋本 せつ子 株式会社セルシード 代表取締役社長



本邦の変形性膝関節症(OA)の患者数は3,000万人以上と推定され、国民健康寿命や医療・介護費の観点から根治的な治療法の確立が切望されています。

株式会社セルシードは東海大学医学部佐藤正人教授が開発した軟骨細胞シートによる治療法の実用化を目指しています。自己軟骨細胞シートは先進医療Bとして2020年から患者さんの治療が始まりました。

より多くの患者さんに細胞シートによる治療を提供するために東海大学で多指症の細胞から作製した細胞ストックを用いた同種軟骨細胞シートの臨床研究が実施されました。本事業ではこの臨床研究の成果を基に関連法令、ガイドライン等遵守の下、同種軟骨細胞シートの製品化に必要な安定的な原料入身体制の構築、細胞ストックの構築、GCTP準拠での細胞シート製造、及び品質管理方法の確立を行って



います。当社では本事業で得られた知見を基に、同種軟骨細胞シートの早期実用化を目指します。

URL <https://www.cellseed.com>



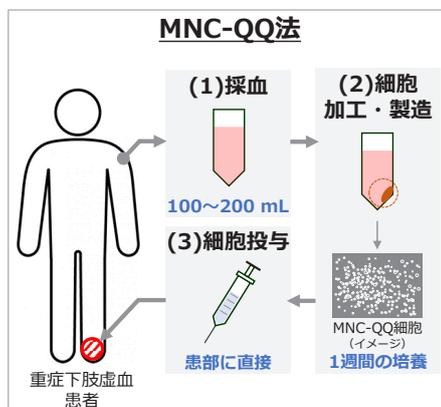
## MNC-QQ細胞を用いた重症下肢虚血に対する グローバルな再生医療等製品の研究開発

吉田 裕明 株式会社リエイル 代表取締役CEO



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

我々は、世界で初めて「少量の血液」から「強力な血管再生作用および創傷治癒作用を有する細胞集団」を1週間で治療に十分な量を製造し移植できる技術である「無血清生体外培養増幅法:MNC-QQ法」を用いて重症下肢虚血に対するグローバルな再生医療等製品の展開を目指しています。この技術を再生医療等製品として展開することにより、重症下肢虚血患者に安全でリーズナブルな根治療法を提供することが可能になると考えています。

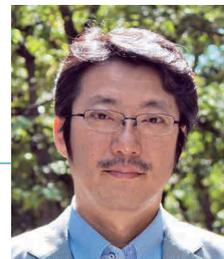


再生医療等製品として開発し、  
安全でリーズナブルな  
根治療法を提供

URL <http://www.re-eir.com/>

## 高機能細胞 E-MNC (CA-702) の治験開始に 向けた研究開発

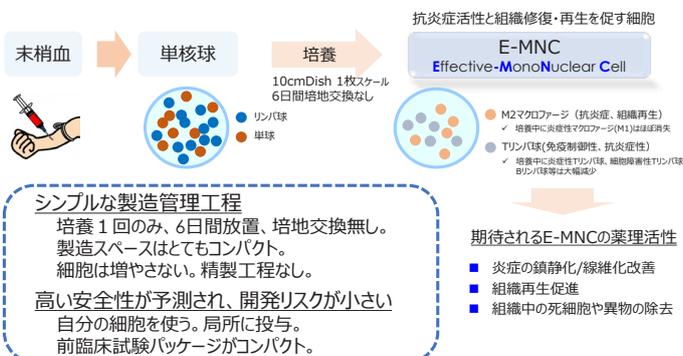
関 誠 セルアクシア株式会社 代表取締役社長



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

### 高機能細胞治療薬 E-MNC

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



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

## iPS細胞由来再生心筋細胞移植療法の産業化を見据えた臨床試験(治験)移行のための品質・安全性の検討ならびに当局対応



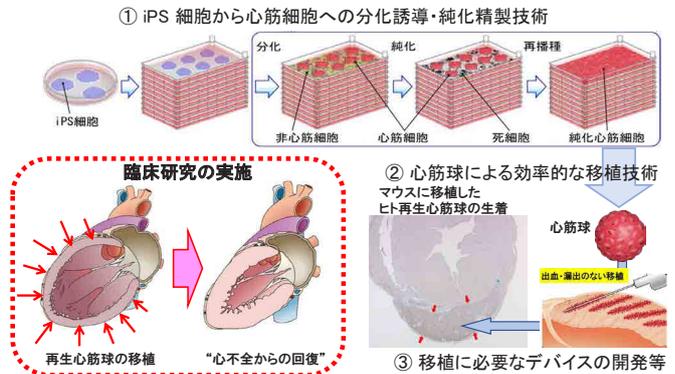
福田 恵一 Heartseed株式会社 代表取締役

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

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

本研究では、iPS 細胞から誘導した再生心筋細胞を用いた心不全治療法の確立を目指し、心筋細胞製造の技術開発ならびに臨床研究を実施いたします。

我々が開発した再生心筋細胞移植療法では、心臓組織内に移植心筋細胞が非常に効率よく生着し、心筋細胞から放出さ



れる様々な生理活性物質の作用も加わることで、「心不全の根本治療」の確立を目指しており来年には治験を開始する予定です。

URL <http://heartseed.jp/>

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



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

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

本研究の目標であるCD19を標的とした自家CAR-T細胞製剤を用いた急性リンパ性白血病に対する治験を開始するため、当局との合意を進めて非臨床試験を実施しています。将来的には薬事承認を得て、高品質で低コストのCAR-T細胞療法を国内で普及させるとともに、日本発のpiggyBacトランスポゾン法を用いた本技術が国



際標準となり、世界のCAR-T細胞療法のプラットフォームとなる得ることを実証したいと考えています。

URL <http://www.jp-te.co.jp>

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

**伊藤 亮** 武田薬品工業株式会社 T-CiRAディスカバリー 主席研究員

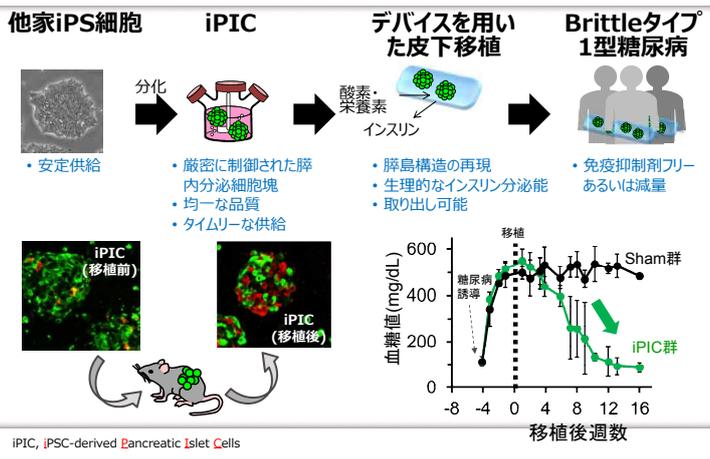


我々は、Brittle型1型糖尿病患者に対し、移植用デバイスに封入したヒトiPS細胞由来膵島細胞 (iPIC) を用いた膵島移植の代替治療の実現を目指しています。

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

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

## デバイス封入iPICによる細胞治療



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

# ヒトiPS細胞の大量生産培養における下流工程を支援するシステムの開発

**和田 昌憲** エイブル株式会社 開発部 専任課長



iPS細胞を浮遊攪拌で大量培養すると、直径0.2~0.3mm程度の球状の塊 (凝集塊) になります。ヒト移植に必要な細胞数は、例えば心筋細胞では一人の患者さんに数億~10億個程度といわれています。最初は少量の細胞から、移植に必要な数まで細胞を増やすことを拡大培養と呼びます。iPS細胞を浮遊攪拌で拡大培養するには、育った細胞凝集塊を単細胞にまで分散する工程が欠かせません。当社が東京女子医科大学と共同で開発した細胞分散ツールは、iPS細胞を拡大培養することにも活用できます。我々は、浮遊攪拌培養で育ったiPS細胞を単細胞にまで分散するのに細胞分散ツールを使用し、より大きな培養槽に摂取することで細胞数を徐々に増やす手法を開発しました。この方法によれば、1000万個から30億個まで12日間で300倍に増殖させることができます。我々は、さらに100億細胞まで処理できる細胞分散ツールを開発しており、これによって細胞の安定な大量製造が可能となります。



URL <http://able-biott.co.jp/>

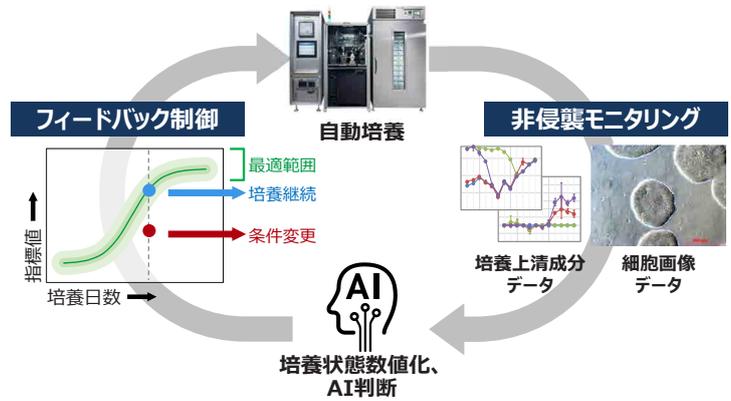
## 安全で高効率な細胞製造を実現する自動培養技術の開発

武田 志津

株式会社日立製作所  
専門理事 兼 研究開発グループ技師長 兼 基礎研究センタ日立神戸ラボ長



再生医療は、これまで治療が困難であった疾病にも根治の道をひらく革新的な医療です。この医療の普及には、治療に用いる細胞を安定的かつ合理的なコストで製造することが必要です。われわれは、この課題の解決のために、再生医療むけの細胞を安全かつ大量に製造することのできる閉鎖系自動培養技術を開発してきました。再生医療用の細胞の培養においては、細胞の状態を常に最適に保つことが重要です。当事業では、製造中の培養状態を自動的に判断するために、培養中の細胞の画像や培養上清の成分など細胞に対して非侵襲に測定できるものから、培養状態の指標となるものを選定し、その最適範囲を決定することに取り組みます。細胞の状態を培養条件にフィードバックし、常に最適な培養を自動で実現できるシステムを目指します。これらの技術により、高品質の細胞を合理的なコストで提供し、再生医療の発展に貢献します。



URL iPS細胞の研究成果をより多くの人に  
——再生医療普及のカギを握る「細胞量産化」への挑戦  
[https://social-innovation.hitachi/ja-jp/case\\_studies/hitachi\\_kobe\\_lab/](https://social-innovation.hitachi/ja-jp/case_studies/hitachi_kobe_lab/)  
オープンイノベーションで「再生医療」の明日に挑戦する日立神戸ラボ  
<https://www.hitachi.co.jp/rd/special/takeda.html>  
すべての人に再生医療を  
[https://www.youtube.com/watch?v=C8ynAb\\_0VQk](https://www.youtube.com/watch?v=C8ynAb_0VQk)

## 超高性能・汎用細胞リプログラミング技術の実用化

中西 真人

ときわバイオ株式会社・つくば研究所 取締役・つくば研究所長



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

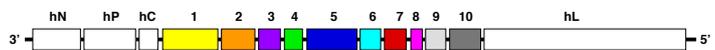
ときわバイオ株式会社では、細胞をリプログラミングするための理想的な技術「ステルス型RNAベクター(SRV)」を開発し、その実用化に取り組んでいます。これまでに、血液細胞から高品質のiPS細胞を世界一の効率で作ることに成功しましたが、高性能のSRVほど製造が難しく、大量生産に課題があることも明らかになりました。今回のプロジェクトでは、SRVの大量生産技術の開発を進めています。

### ステルス型 RNA ベクターの構造と機能



© 日経サイエンス

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



URL <https://tokiwa-bio.com>

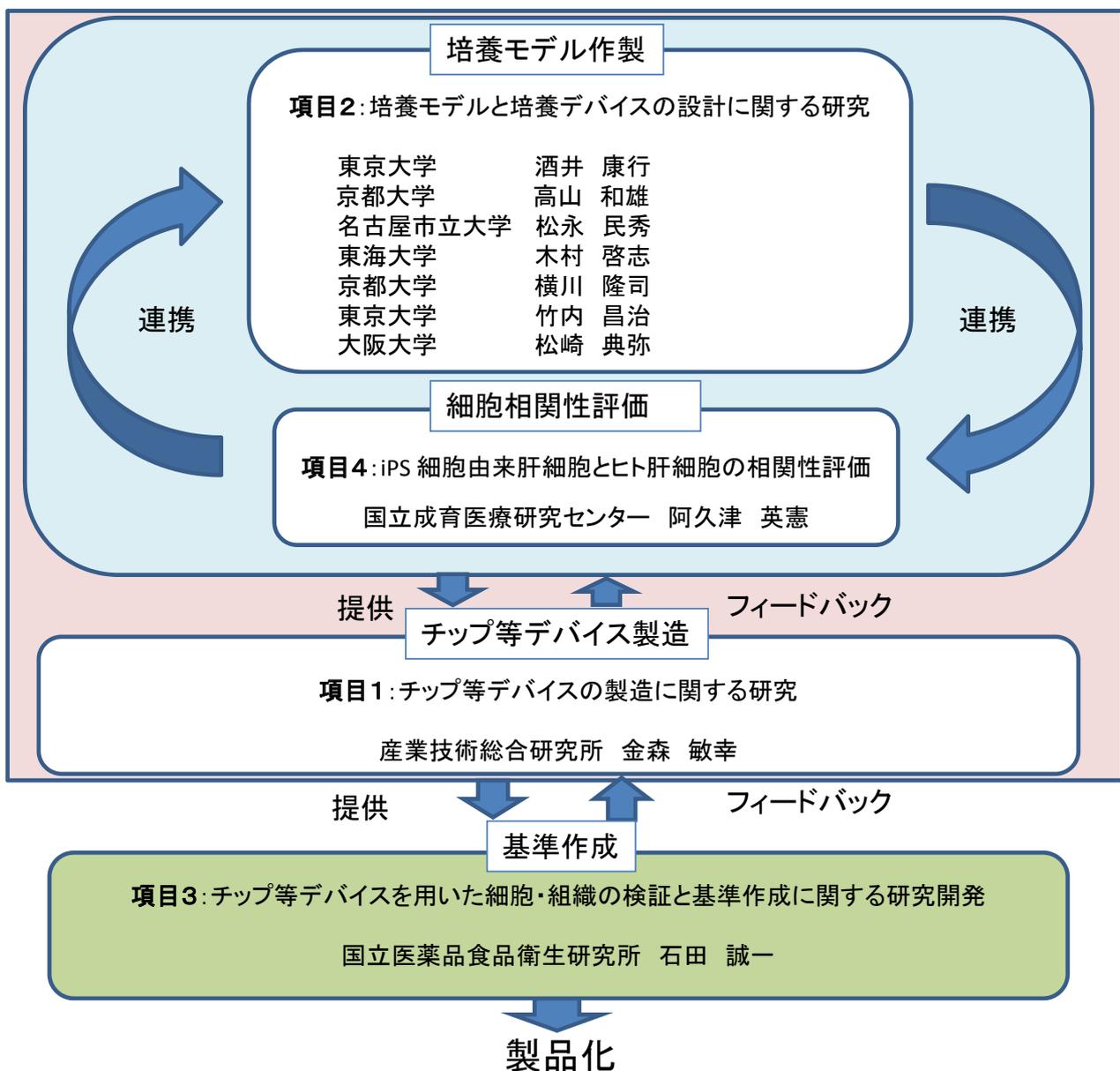
# 再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業 (再生医療技術を応用した創薬支援基盤技術の開発)

## ●本事業の目的および実施体制

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

PS：国立成育医療研究センター 梅澤 明弘

PO：国立医薬品食品衛生研究所 小島 肇



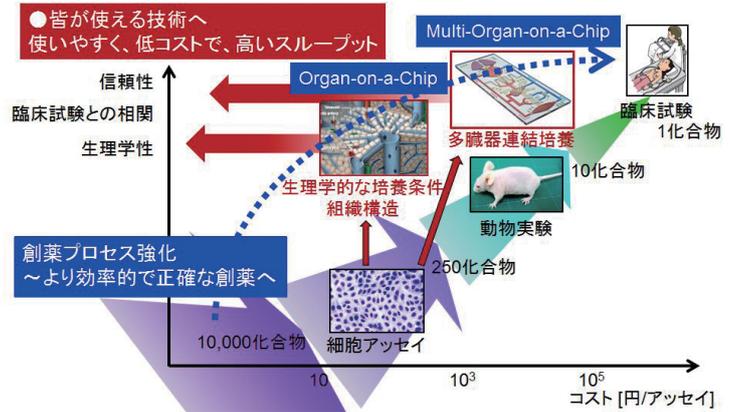
## In-vitro 安全性試験・薬物動態試験の高度化を実現するorgan/multi-organs-on-a-chipの開発とその製造技術基盤の確立

金森 敏幸

産業技術総合研究所 細胞分子工学研究部門ステムセルバイオテクノロジー研究グループ 上級主任研究員



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



基づいた実用性の高いorgan/ multi-organs-on-a-chipを開発し、製品化を目指します。

URL <https://unit.aist.go.jp/cmb5/group/3-9Group.html>

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

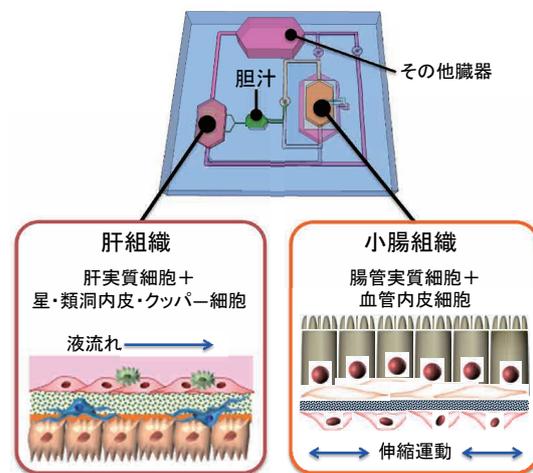
酒井 康行

東京大学大学院 工学系研究科化学システム工学専攻 教授



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

### Liver/Gut on-a-chip



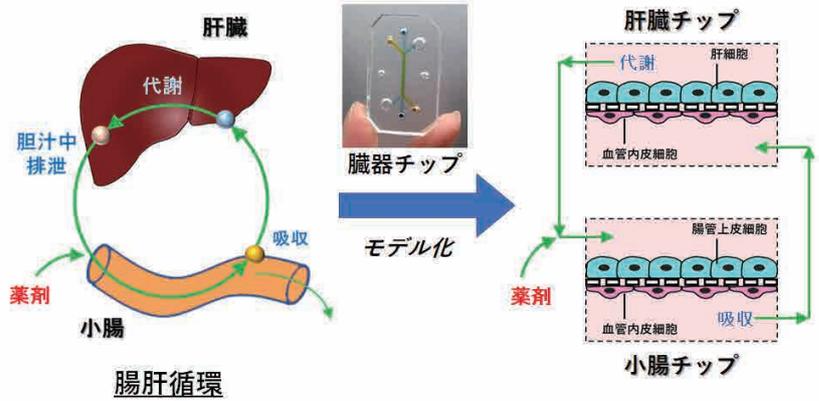
URL <http://orgbiosys.t.u-tokyo.ac.jp/sakai/index.php>

## 腸肝循環の薬物動態を再現可能なデバイスの開発

高山 和雄 京都大学 iPS細胞研究所 講師



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



現可能となれば、ヒト体内の薬物動態の予測や薬剤毒性の正確な予測が実現でき、薬剤試験の効率の飛躍的な向上が期待できます。

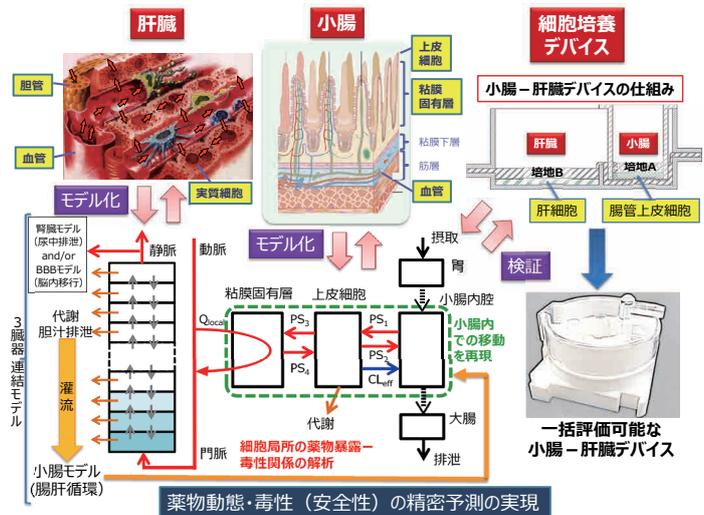
URL <https://sites.google.com/view/takayama-jp/>

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

松永 民秀 名古屋市立大学大学院 薬学研究科 教授



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



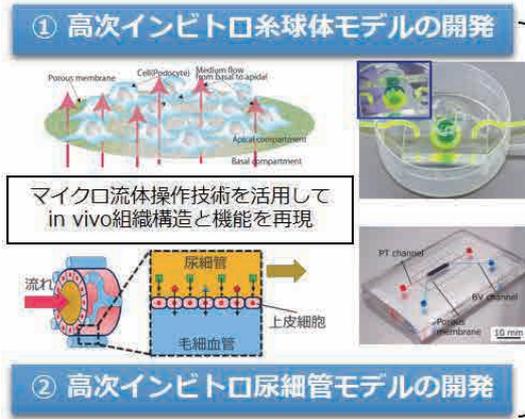
URL <http://www.phar.nagoya-cu.ac.jp/hp/ryc/index.html>

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

木村 啓志 東海大学 工学部機械工学科 准教授



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



験で頻発するヒトとの種差問題を解決するため、開発コストの大幅な削減にも寄与するものです。

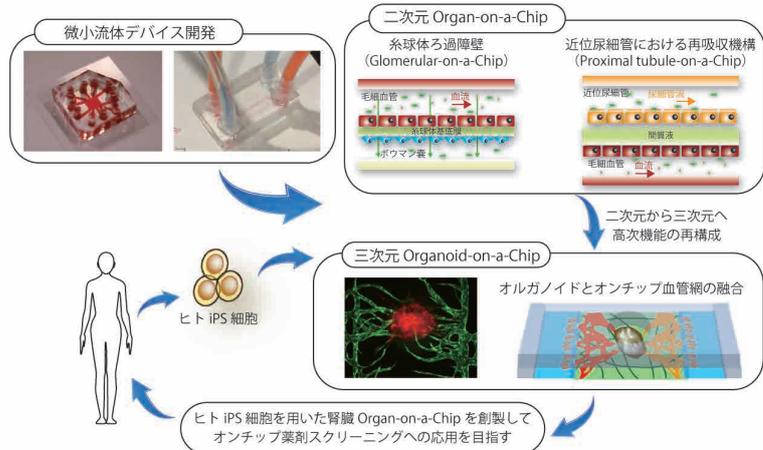
URL <http://www.kimura-lab.info/>

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

横川 隆司 京都大学 大学院工学研究科マイクロエンジニアリング専攻 教授



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



なるよう研究開発を進めていきます。

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

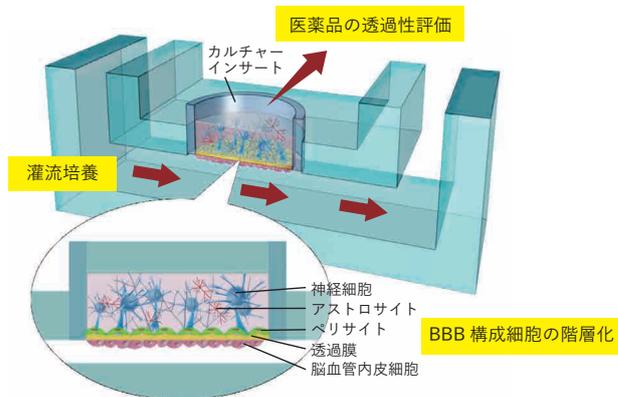
## 医薬品の脳内移行性を評価可能な3次元血液脳関門 (BBB) デバイスの開発

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



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

### 3次元 BBB デバイス



高いヒト生体模倣性を実証し、医薬品の脳内移行性を評価

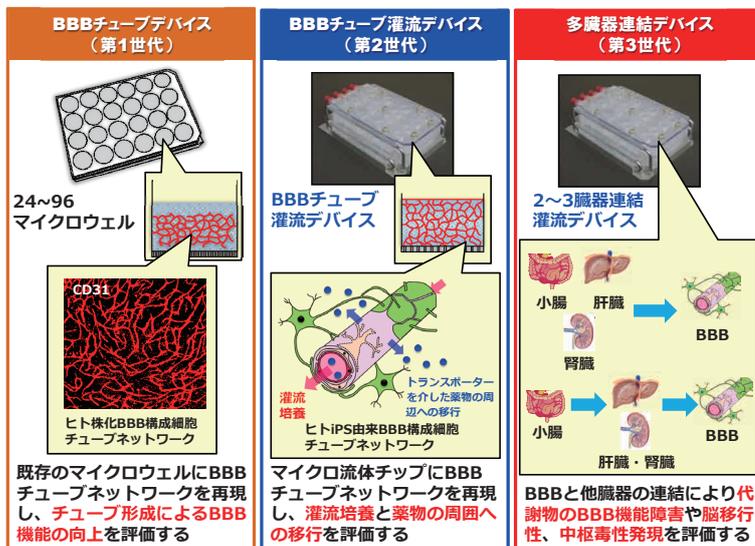
URL <http://www.hybrid.iis.u-tokyo.ac.jp/>

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

松崎 典弥 大阪大学大学院 工学研究科 教授



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



URL <http://www.chem.eng.osaka-u.ac.jp/~matsuzaki-lab/index.html>

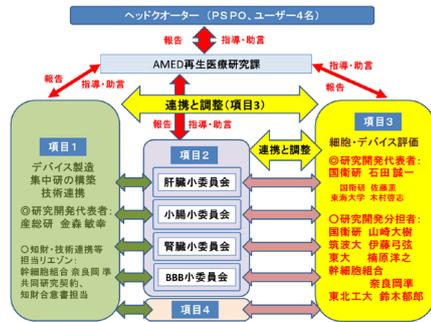
# 薬物動態・安全性試験用organ(s)-on-a-chipに搭載可能な臓器細胞／組織の基準作成

石田 誠一 国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 客員研究員

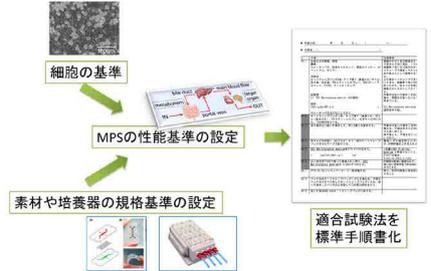


本研究課題では、AMED-MPSプロジェクトで開発される細胞培養デバイスの標準化のための基盤づくりを推進します。生体模倣システム(MPS:Microphysiological Systems)は、医薬品候補化合物の体内動態と薬効や毒性発現を同時に評価するin vitro 試験系として、創薬の非臨床試験段階での活用が期待されるものです。MPS が医薬品開発における有用な評価手法となるために、レギュラトリアクティビティの拠点である国立衛研がガイドライン策定/ 国際標準化や薬物動態研究をリードする東京大、筑波大、東北工大と連携して、国内製薬企業5 社とともに課題を推進します。創薬の現場でMPS に期待される性能を製薬企業

## AMED-MPSプロジェクト研究開発体制



## MPSの基準作成の流れ



と協議し、それを実現するために必要な各臓器ユニットとそれに搭載される細胞の性能基準の作成と検証を進めます。統一された性能規格と試験法を定め標準手順書化することで、再現性のある医薬品評価系の開発を目指します。

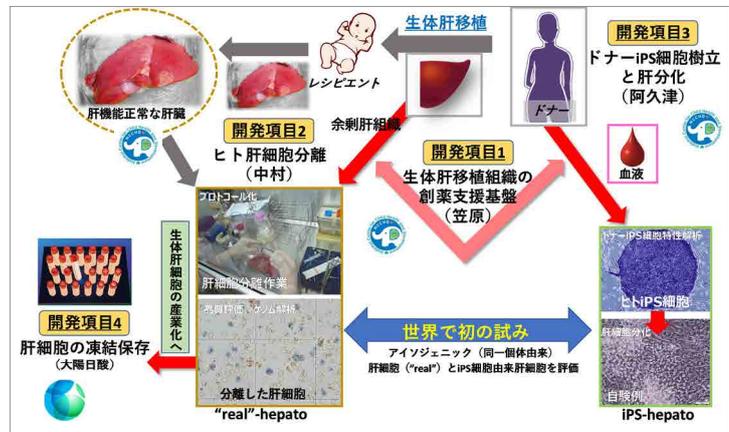
# iPS細胞由来肝細胞とヒト肝細胞の相関性評価に関する研究

阿久津 英憲 国立成育医療研究センター研究所 生殖医療研究部 部長



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

## iPS 細胞由来肝細胞とヒト肝細胞の相関性評価に関する研究



MPS事業の各項目と連携

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

# 再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業 (遺伝子治療製造技術開発)

## (1) 研究事業の背景

近年、ヒトの遺伝子レベルでの発症メカニズムが明らかになりつつあり、単一の原因遺伝子疾患として明確な疾患発症機序が同定される事例が数多く出てきています。その世界的な潮流から、明確な原因遺伝子に対して介入することで、奏効果が極めて高く、根本治療の可能性も期待される治療方法として、遺伝子・細胞治療技術の開発が進められており、2015年以降は欧米を中心として遺伝子治療の規制当局による承認、市場化が急速に進展しています。しかしながら、わが国においては、複数の企業・アカデミアが研究開発に取り組んでいるものの、競争力のある関連技術を結集した先端的技術研究拠点やスケールアップに係る技術的課題を克服するための大量製造技術開発拠点が存在しないため、遺伝子・細胞治療に関する実用化を前提とした製造技術の開発・技術基盤の整備が停滞しており、橋渡し研究の障害となっています。

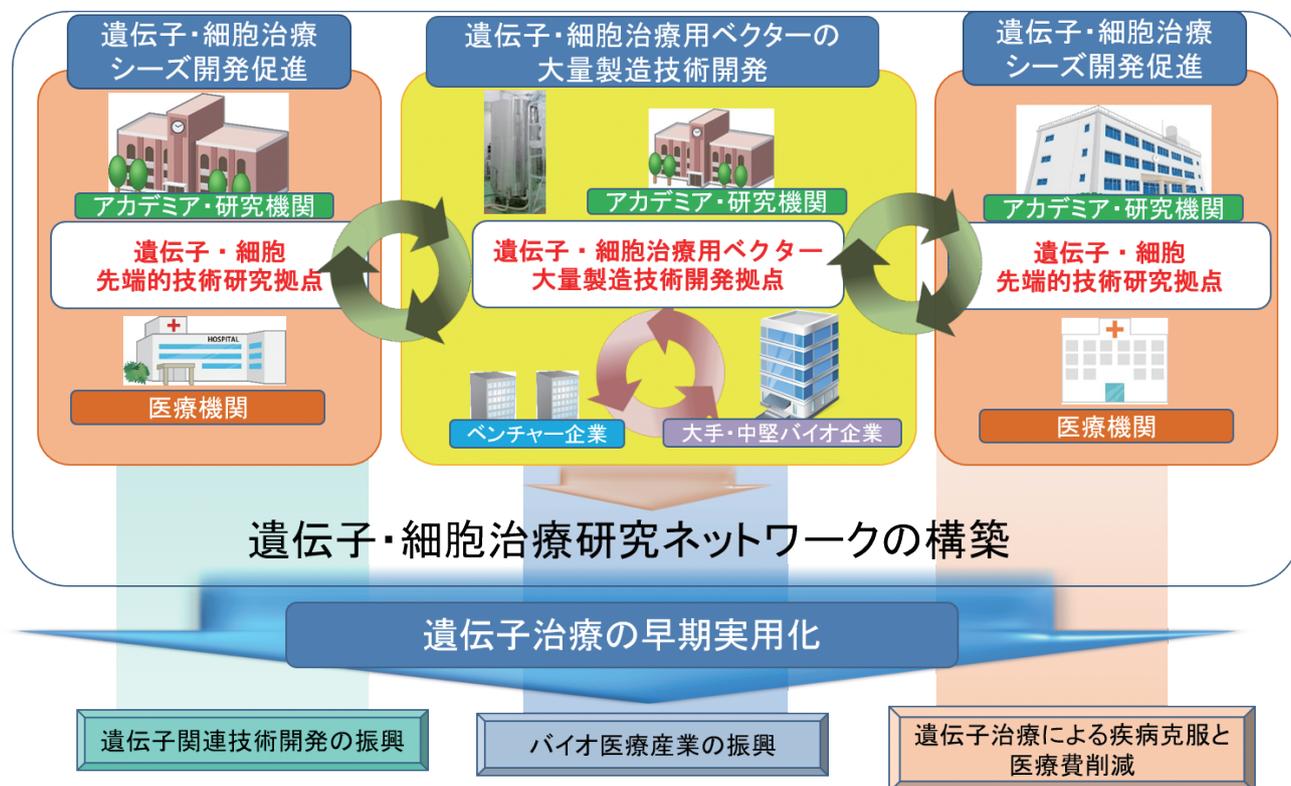
## (2) 研究事業の方向性

遺伝子・細胞治療の実用化のためのベクター製造技術の開発・技術基盤の整備のため、わが国に点在する多様な要素技術を可及的速やかに結集させ、実用化を視野に入れた中核となる遺伝子・細胞治療用ベクター大量製造技術の開発拠点を確立します。さらに、これら先端的技術研究拠点と大量製造技術開発拠点を連携させ、遺伝子・細胞治療研究ネットワークを構築することにより、わが国の高度な技術力とネットワーク力を生かして、医療現場に革新的な治療法を提供する基盤を整備することを目指します。また、先端的な遺伝子・細胞治療のために必要な高度な製造技術、安全性向上技術等の研究開発の加速化も目指します。

PS：日本製薬工業協会 運営委員 稲垣 治

PO：日本医科大学 名誉教授・医薬品医療機器総合機構 専門委員 島田 隆

PO：国立成育医療研究センター 理事長 五十嵐 隆



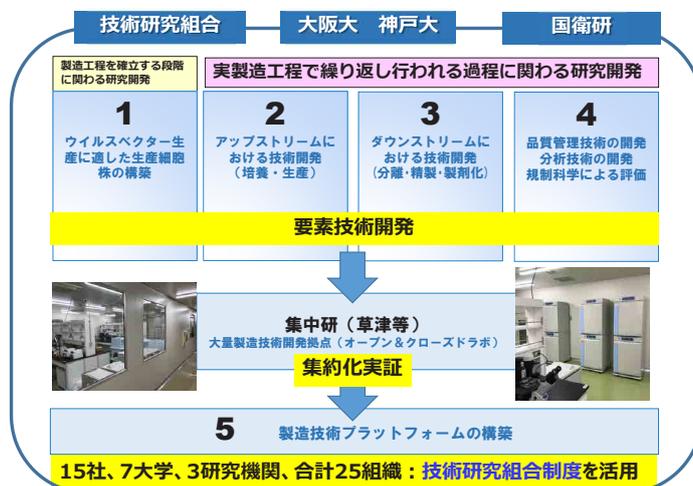
## 遺伝子・細胞治療用ベクターのプラットフォーム製造技術開発

大政 健史

次世代バイオ医薬品製造技術研究組合 プロジェクトリーダー  
大阪大学大学院 工学研究科 教授



近年、遺伝子・細胞治療技術の開発が進み、急速に承認・市場化が進んできています。一方、医薬品として市場に多数の患者さんにきちんと供給されるためには、製造技術の開発が急務となっています。本研究プロジェクトでは、我が国発の技術を取り入れた遺伝子・細胞治療用ベクターの国内製造のための基盤としてのプラットフォームを構築することを目指した研究開発を、次世代バイオ医薬品製造技術研究組合（15社、6大学、1研究機関が参画）と大阪大学、神戸大学、国衛研において、行っております。技術研究組合とは、企業とアカデミアが組合員となった共同研究を行う相互扶助組織（非営利公益法人）で、共通の知財協定のもと、共通の材料・設備を用いることにより、一丸となってプラットフォームを目指した製造技術開発を行うことで、安全で、より早く、かつ効率的に安定供給を行える製造基盤を国内に導けることを目指しています。



URL <http://cho-mab.or.jp/business/gene/>

## 安全性の高い遺伝子・細胞治療を実現するステルス型RNAベクター技術の確立

中西 真人

ときわバイオ株式会社 つくば研究所 取締役・つくば研究所長



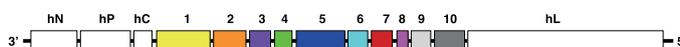
遺伝子を生体組織に導入して医学的効果を得ようとする遺伝子治療は、世界初の臨床試験から30年を経て実用化の時代を迎えています。遺伝子治療に使われる遺伝子導入・発現ベクターは、ゲノム編集や細胞リプログラミングなど最新の研究を応用した先端医療の基盤としても期待されています。一方で、既存のベクターの基本設計は20年以上前に作られたもので、最新の技術動向に対応した新しい技術が求められています。

ときわバイオ株式会社では、ヒト細胞で複数の遺伝情報を安定に発現できる「ステルス型RNAベクター（SRV）」の開発に成功しました。SRVは染色体に取り込まれないため安全性が高く、搭載できる遺伝子の数（最大10個）やサイズ（13kbp以上）でレンチウイルスベクターやAAVベクターの限界を超える新しい技術です。本プロジェクトでは、臨床現場と協力して、SRVの特徴を活かした遺伝子治療の開発を進めています。

### ステルス型 RNA ベクターの構造と機能



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



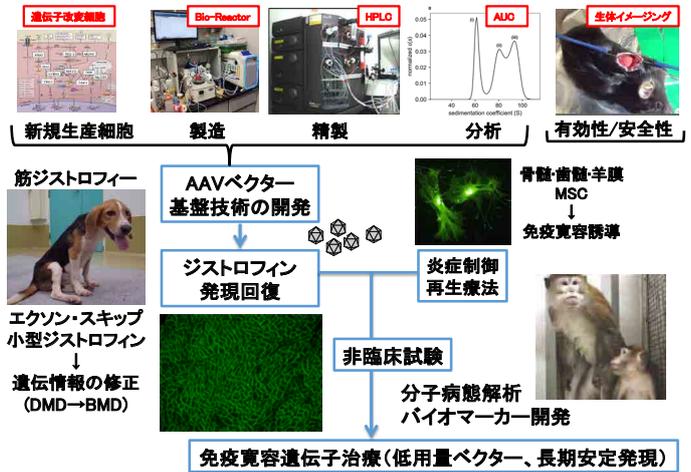
URL <https://tokiwa-bio.com>

# 高品質遺伝子治療ベクター製造法の確立に向けた 戦略的技術基盤

岡田 尚巳 東京大学 医科学研究所 教授



遺伝性疾患の病態解明とその知見を応用した遺伝子治療用製品の開発は、分子病態に基づく明確な作用機序と臨床的効果から高い注目を集めている研究領域です。アデノ随伴ウイルスベクターを中心としたウイルスベクターや遺伝子導入細胞を利用した遺伝子治療用製品が欧米を中心に開発され、既に様々な製品が国内外で上市されています。ただし、欧米諸国においても遺伝子治療用製品の製造過程は未確立であり、市場化の律速となっています。また、ベクターの全身大量投与による臨床試験では様々な有害事象が報告されており、製造・分析技術の高度化や必要量の低減化が今後ますます重要な技術となります。本研究課題では、MSCを活用した免疫寛容遺伝子治療の非臨床試験を進める過程において、遺伝子治療用製品の製造技術基盤を確立し、筋ジストロフィーをはじめとする様々な難治性遺伝性疾患に対する遺伝子治療の本格的普及を実現することを目標としています。



URL <https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/imsut/jp/index.html>  
<https://www.dmmg-u-tokyo.org>

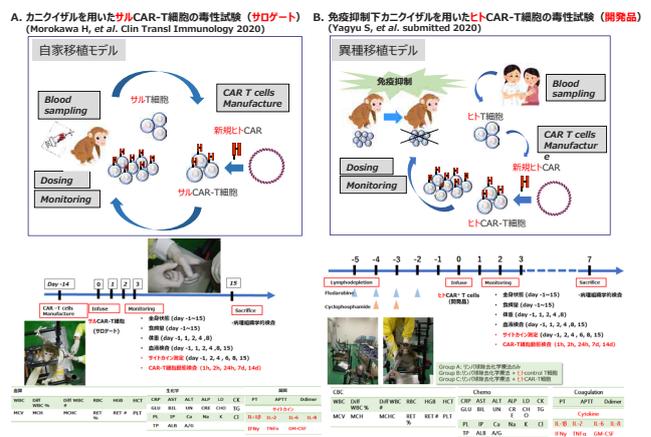
# 日本発の遺伝子改変T細胞の実用化を促進するため の、霊長類モデルを用いた安全性評価系の基盤整備

中沢 洋三 信州大学 医学部 教授



細胞加工製品・遺伝子治療用製品(再生医療等製品)の開発が国内外で活発化しています。今後、国産の再生医療等製品の開発・承認を加速させるためには、開発品の安全性を担保するための非臨床試験基盤を国内に整備することが重要です。本事業では、国際的競争力の高い再生医療等製品の国内開発を推進するために、カニクイザルを用いた非臨床試験の開発と、その試験を実施するためのオープンラボの整備を行っています。本基盤を用いて、非臨床試験からFIH試験までのシームレスな研究開発体制を構築し、AMED事業や国内企業のシーズ・開発品をFIH試験まで最速・低コストで橋渡すことにより、革新的な国産再生医療等製品の創出を支援します。

選択可能な試験系 ~ガイドンズで求められている2つのアプローチ~



1. 霊長類由来遺伝子改変細胞の作製
2. 霊長類モデル非臨床試験(サロゲート・開発品を用いた毒性試験など)の立案・実施

3. オープンラボ「CARS」(専用カニクイザル舎・実験室)の整備・運用
4. FIH試験に向けた非臨床試験のコンサルティング

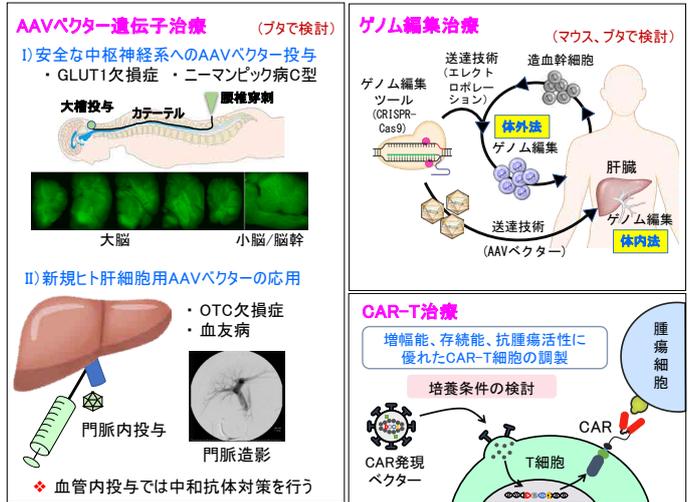
# AAVベクター遺伝子治療／ゲノム編集治療／CAR-T療法に関する研究開発

小澤 敬也 自治医科大学 名誉教授、客員教授



AAVベクター遺伝子治療では、対象疾患の拡大を見据え、ベクター髄注法(中枢神経疾患)、門脈投与(OTC欠損症、血友病など)の検討を行います。脳全体への遺伝子導入には、中枢神経に適したAAV.GTXを用います。門脈投与では、ヒト肝細胞への遺伝子導入効率に優れたAAV.GT5を用います。AAVベクターの血管内投与では中和抗体陽性例の対策として、高感度の中和抗体測定系を確立します。AAVベクターのカプシド修飾(特に糖鎖)の問題についても製造法の観点から検討します。ゲノム編集治療の基盤技術開発では、体外法として、造血幹細胞へのゲノム編集ツールの送達法を確立します。体内法では、ゲノム編集ツールを搭載したAAVベクター投与の安全性を検討します。CAR-T療法に関しては、有効性を高めるため、CAR-T細胞の培養条件の最適化を試みます。

その他、規制の専門家が円滑な臨床開発のための助言を行います。

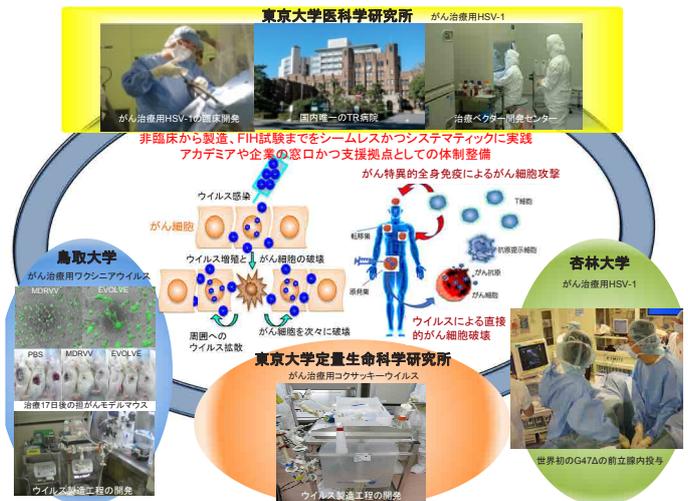


# 日本発がん治療用ウイルス開発の革新技术研究拠点

藤堂 具紀 東京大学 医科学研究所 先端医療研究センター 先端がん治療分野 教授



がんによる死亡率が増加の一途を辿る中、ウイルスゲノムを遺伝子工学的に改変し、がん細胞で選択的に複製するウイルスを作製して治療に応用するウイルス療法は、新しい治療モダリティとしてがん治療に革新をもたらすと期待されます。本研究は、独自の革新的技術を用いてがん治療用ウイルス開発を実践している日本のトップリーダーが結集し、日本発のがん治療用ウイルス開発の革新技术研究拠点を形成して、多岐に亘る開発過程をシームレスかつシステムティックに非臨床から製造、FIH試験まで実践します。国内で臨床開発が進む単純ヘルペスウイルスI型をはじめ、コクサッキーウイルスやワクシニアウイルスの応用と実用化を推進します。我が国のがん治療用ウイルス開発の司令塔として、またアカデミアや企業の開発窓口および支援拠点として機能し、世界の抗がんウイルス創薬をリードして、成果を効率的に日本の新しい産業へとつなぐことを目指します。



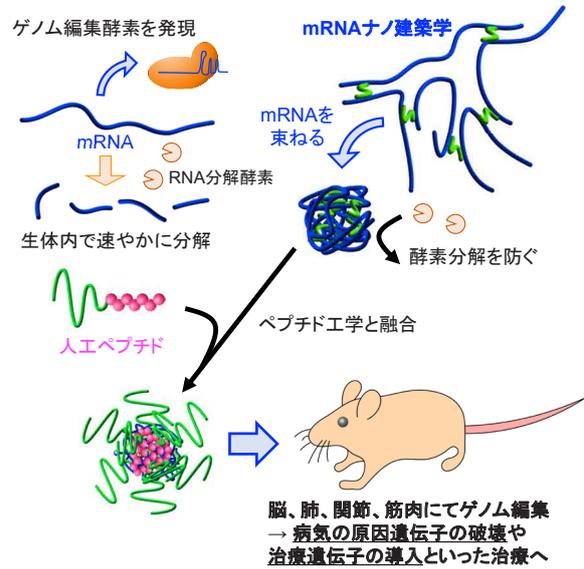
URL <https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/cancer/>  
<https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/glioma/treatment/virus.html>

# RNA工学とペプチド工学の融合による生体内ゲノム編集治療のための技術基盤の開発

内田 智士 京都府立医科大学大学院 研究部共同研究施設分子解析研究室 准教授



ゲノム編集は、病気の原因となる遺伝子を破壊したり、治療遺伝子を加えたりすることで、病気を遺伝子レベルで治す次世代の治療法として期待されています。しかし、体の中でゲノム編集酵素を発現させるための安全な方法が、まだありません。私たちは、メッセンジャーRNA (mRNA) 医薬を用いて、ゲノム編集酵素を体を送り届ける方法を開発しています。mRNAは、体の中で速やかに酵素により分解されてしまうのですが、mRNA同士を束ねることで酵素分解を防ぐmRNAナノ建築学という手法を開発しました。更に、人工ペプチドを加えることで、mRNAが体の中でゲノム編集酵素を作るプロセスを促進しました。この方法を用いることで、マウスの脳、肺、関節、筋肉といった組織で、安全かつ効率的にゲノム編集を行うことに成功しました。今後、疾患モデル動物を用いた治療研究を行い、様々な病気の治療に応用できることを実証し、臨床応用を目指します。



URL [http://www.f.kpu-m.ac.jp/ly/medchem/satoshi\\_uchida.html](http://www.f.kpu-m.ac.jp/ly/medchem/satoshi_uchida.html)

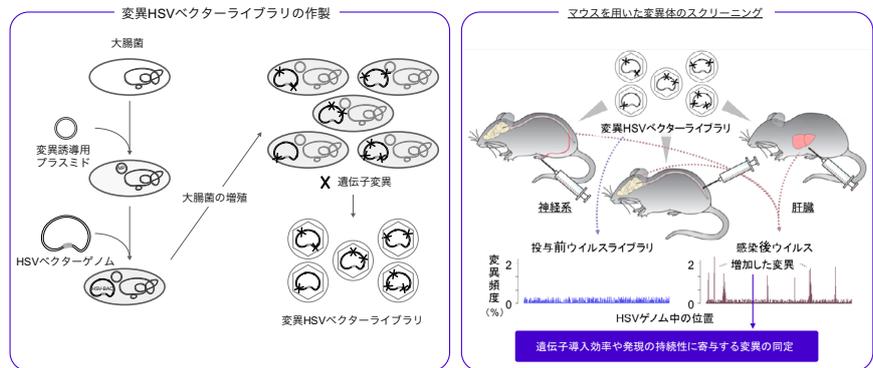
# 大腸菌内でのゲノム進化を利用したヘルペスウイルスベクターの新規変異体作製

塩澤 裕介 日本医科大学 研究部共同研究施設分子解析研究室 助教



近年、遺伝性疾患を始めとする難治性疾患に対する新しい治療法として、遺伝子治療の開発が進められています。これは、病気を治療するための遺伝子を、ベクターという乗り物を使って臓器まで届けるという治療です。これまでのベクターには、サイズが大きい遺伝子を組み込めないという問題がありました。ヘルペスウイルス (HSV) スベクターは大きなゲノムを持っているため、この問題を克服できる可能性があります。

また、ヘルペスウイルスは神経系に持続感染するため、神経疾患の治療用ベクターとしても有望です。本研究では、遺伝子変異を起こしやすい大腸菌を用いてヘルペスウイルスベクターに変異を導入し、その中から治療に適した変異体を同定することを目指しています。現時点で、ヘルペスウイルスベクターの



ゲノムの中の遺伝子を組み込む部位について、持続的な発現に適した部位と、短期的ですが高い発現量が得られる部位を同定しています。

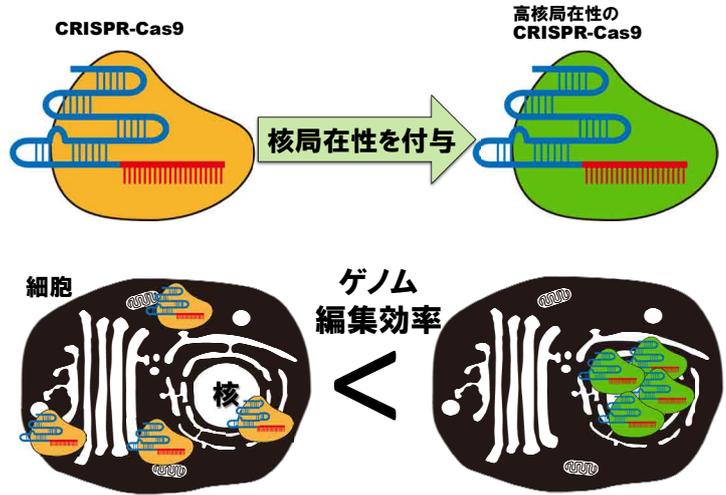
URL <https://www.nms.ac.jp/college/schoolroom/kisoigaku/bunshiidengaku/member.html>

## 新規高核局在性Cas9による高効率in vivoゲノム編集法の開発

水野 聖哉 筑波大学 医学医療系 准教授



ゲノム編集技術を使うことで疾患の原因となる遺伝子を消すことが可能となりました。現在最もよく使用されるゲノム編集ツールがCRISPR-Cas9です。CRISPR-Cas9ではCas9と言われるタンパク質が染色体DNAを切断します。このCas9はそのままでは染色体DNAが存在する核に存在できません。我々は新たに高度に核に存在するCas9を開発しました(図)。現在、このCas9が成体内において高効率にゲノム編集を起こすことができるのかを研究しています。また、成体でのゲノム編集の安全性評価にも取り組んでいます。ゲノム編集では標的とする遺伝子を消すことができますが、その隣の遺伝子にも編集が起きてしまう危険性が示唆されています。そこで、我々の新規Cas9を用いた成体でのゲノム編集時に、どの程度の規模の編集が生じてしまうのかを評価するシステムを構築しています。



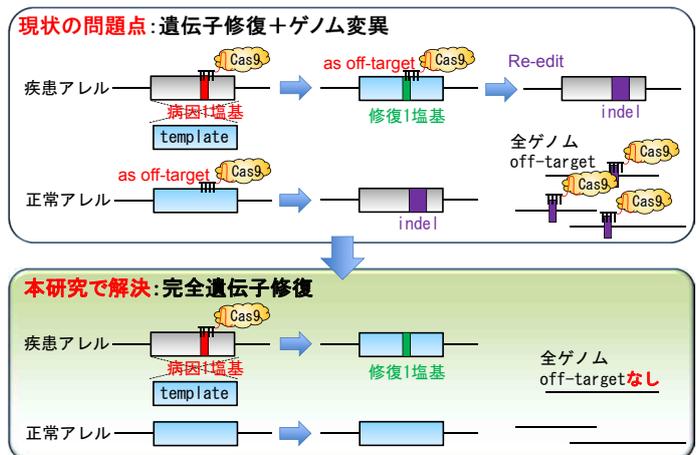
URL <http://www.md.tsukuba.ac.jp/basic-med/lab-animal/>

## 活性調節型CRISPR/Cas9による完全遺伝子修復治療法の開発

川又 理樹 九州大学 生体防御医学研究所 助教



CRISPR/Cas9によるゲノム編集が2013年に初めて哺乳類細胞で確立されて以来、現在まで凄まじいスピードで技術改良がなされ、高い活性のもとで効率的に自在なゲノムの編集が行えるようになってきました。希少難病とされる多くの遺伝性疾患は1塩基のゲノム変異で発症するものが多く、未だ根本的な治療法がないものがほとんどですが、CRISPR/Cas9はこれらの疾患を治療できる技術として期待されています。しかし、実際はこの病因1塩基のみを精密に通常の塩基に修復する「完全遺伝子修復」は技術的に極めて難易度が高く現状のCRISPR/Cas9システムではほとんど実現することができません。この原因はCRISPR/Cas9活性が強過ぎて標的以外のゲノム部位にどうしても変異が誘導されてしまうためです。そこで本研究では時代の流れとは逆行したアプローチ、つまり、CRISPR/Cas9活性を弱めることでゲノムの変異を回避し、目的の病因1塩基のみを修復する「完全遺伝子修復」の技術を開



発し、安全性を重視した遺伝子治療法の確立を目指します。

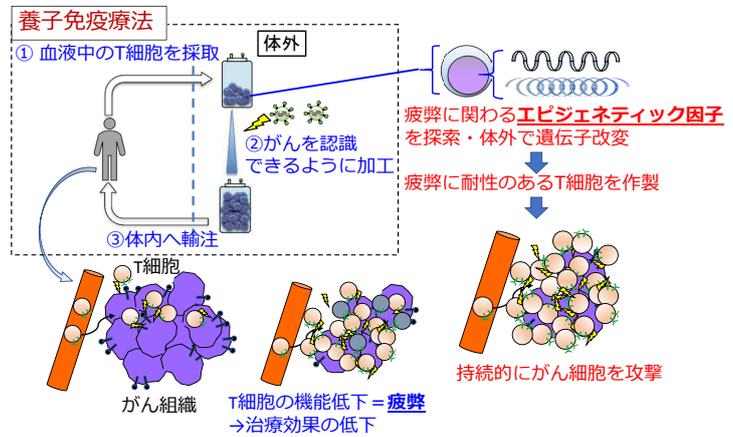
URL <https://www.bioreg.kyushu-u.ac.jp/labo/orgreg/top.html>

## エピジェネティクス改変による持続的に疲弊を起こさない抗腫瘍T細胞の開発と養子免疫療法への応用

籠谷 勇紀 愛知県がんセンター研究所 腫瘍免疫応答研究分野・分野長



養子免疫療法は、免疫細胞の1つであるT細胞を患者さん自身の血液から採取し、体外で増やす過程でがん細胞を攻撃できるように加工してから体内に戻す治療法です。一部の白血病、悪性リンパ腫に対してごく最近になり保険承認されたキメラ抗原受容体 (CAR) 導入T細胞療法など、これまで治療が難しかったがんを根治し得る方法として期待されています。しかし今のところ有効性が示されているがんの種類は限られており、その原因の1つとして輸注したT細胞ががん細胞の攻撃を続けるうちに徐々に機能低下を起こす、「T細胞疲弊」という現象に関わることがわかっています。この研究では、細胞の設計図である遺伝子の発現調節に関わるタンパク質「エピジェネティック因子」をT細胞の培養中に遺伝子レベルで改変することで疲弊が起こりにくい状態を作り出し、養子免疫療法の治療効果改善に応用することを目指しています。



URL [https://www.pref.aichi.jp/cancer-center/ri/01bumon/05shuyo\\_meneki/index.html](https://www.pref.aichi.jp/cancer-center/ri/01bumon/05shuyo_meneki/index.html)

## 革新的幹細胞培養技術に基づいた造血幹細胞遺伝子編集の開発研究

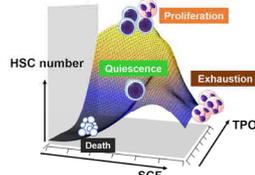
田久保 圭誉 国立国際医療研究センター 研究所 生体恒常性プロジェクト長



造血幹細胞は全ての血液細胞へ分化する能力を有しており、血液細胞システムの恒常性を生涯にわたって維持します。造血幹細胞を対象とした遺伝子治療技術は、単一遺伝子疾患に対する新たな医療技術として成果をあげています。そのベクター導入過程ではサイトカイン存在下の造血幹細胞培養が行われ、細胞周期の促進と数・活性の低下が生じるとされています。本研究では、こうした造血幹細胞の遺伝子操作の際に生じる課題を解決することをねらいとした研究を進めています。まず骨髄の代謝物環境を模した化学的に定義された造血幹細胞の培地組成を考案し、ヒト造血幹細胞への最適化を行います。さらに、この新規造血幹細胞培養法に基づいて幹細胞数・活性の喪失を予防した造血幹細胞遺伝子操作技術の開発を実施します。これらの研究開発を通じて次世代の造血幹細胞を用いた遺伝子・細胞

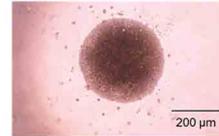
### 造血幹細胞の静止期培養法

Landscape of HSC's fate choice

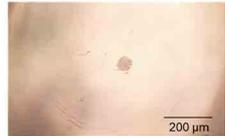


- ✓ High fatty acid
- ✓ Low O<sub>2</sub>
- ✓ Low cytokine

既存法



本法



- 造血幹細胞を体内と同じ状態(細胞周期静止状態・高移植活性)で保つことを可能にする新規培養条件を同定し、培養条件のヒト造血幹細胞への最適化を実施する。
- 新規培養法を用いた幹細胞数・活性の喪失を予防した造血幹細胞遺伝子操作技術の開発を行う。

治療技術の礎がもたらされることが期待されます。

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