AMED's Programs on Regenerative Medicine and Cell and Gene Therapies

再生・細胞医療・遺伝子治療研究開発2022

AMED

Regenerative Medicine AMED

Cell and Gene Therapy AMED

国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
再生・細胞医療・遺伝子治療事業部

ご挨拶

再生医療・遺伝子治療は、細胞や遺伝子を用いて、怪我や病気で失われた体の組織や機能を回復する医療です。これらの治療は、傷害を受けた細胞・組織を、「幹細胞」と呼ばれる細胞を用いて体外で作った正常な細胞・組織で置き換えたり、「遺伝子」を体内または体外で細胞に導入することによって、細胞・組織の機能を強化することを目指しています。最近10年間に大きな進歩があり、組織中の細胞から作った皮膚、軟骨、間葉系幹細胞を用いた再生医療、さらに遺伝子を導入する遺伝子治療が、火傷、軟骨損傷、骨髄移植の際の合併症、がん、難病などに臨床応用され始めました。

日本医療研究開発機構（AMED）は、これらの治療を一日でも早く実用化するために、文部科学省、厚生労働省、経済産業省と連携・協働して、倫理と安全性に配慮しつつ再生医療と遺伝子治療の基礎研究から前臨床研究、臨床応用までを切れ目なく支援してきました。

再生医療の本格的なプログラム発足から9年、まもなくAMED発足から7年目を迎えます。基礎・応用研究が進み、多くの研究が臨床研究や治験へ移行しつつあります。AMED設立から5年目までの第1期で構築してきた基盤を土台に、現在の第2期では臨床実装へ向けて、研究開発をしっかりと推進しております。

しかし再生・細胞医療・遺伝子治療の実用化には、まだ数多くの課題を抱えています。これからも基礎研究を推進するとともに、研究現場における研究課題を踏まえたリバーストランスレーショナルリサーチや研究基盤の確保等に着実に取り組む必要があります。さらに、再生・細胞医療・遺伝子治療に限定せず、異なる分野の融合と若手研究者の育成、国際連携等による研究の加速なども進めて、研究開発の裾野も拡大しなければなりません。科学的および倫理的課題に対応しつつ、真に有効な再生・細胞医療・遺伝子治療の開発研究を進めていく所存です。

令和4年1月
再生・細胞医療・遺伝子治療プロジェクト
プログラムディレクター（PD）
自治医科大学　学長
永　井　良　三

目　次

再生・細胞医療・遺伝子治療実現プロジェクト　事業概要			9
事業運営体制			10
最新の研究成果			12
適応部位からみた再生医療等製品の研究開発の状況			15
再生医療実現拠点ネットワークプログラム　事業説明			16
再生医療用iPS細胞ストック開発拠点	京都大学	山中 伸弥	18
疾患・組織別実用化研究拠点（拠点A・B・C）　事業説明			20
iPS細胞由来神経前駆細胞を用いた脊髄損傷・脳梗塞の再生医療	慶応義塾大学	岡野 栄之	21
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	神戸アイセンター病院	髙橋 政代	21
iPS細胞を用いた心筋再生治療創生拠点	大阪大学	澤 芳樹	22
パーキンソン病、脳血管障害に対するiPS細胞由来神経細胞移植による機能再生治療法の開発	京都大学	髙橋 淳	22
培養腸上皮幹細胞を用いた炎症性腸疾患に対する粘膜再生治療の開発拠点	東京医科歯科大学	渡辺 守	23
iPS細胞を用いた代謝性臓器の創出技術開発拠点	横浜市立大学	谷口 英樹	23
NKT細胞再生によるがん免疫治療技術開発拠点	理化学研究所	古関 明彦	24
iPS細胞由来軟骨細胞を用いた軟骨疾患再生治療法の開発拠点	京都大学	妻木 範行	24
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	京都大学	金子 新	25
動物生体内環境を利用した移植用ヒト臓器の開発	東京大学	中内 啓光	25
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	慶応義塾大学	八木 洋	26
技術開発個別課題　事業説明			27
ヒトiPS細胞由来ライディッヒ細胞の作製	神戸大学	青井 貴之	28
シェルタリン因子を用いた造血幹細胞の機能再生と増幅系の確立	九州大学	新井 文用	28
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	慶応義塾大学	石井 誠	29
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	国立がん研究センター	植村 靖史	29
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	東京医科歯科大学	岡本 隆一	30
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	京都大学	長船 健二	30
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	九州大学	中島 欽一	31
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	大阪大学	林 竜平	31
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	関西医科大学	六車 恵子	32
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	京都大学	山下 潤	32
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	信州大学	今村 哲也	33
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	長崎大学	江口 晋	33
安全な細胞医療実現へ向けた革新的細胞デバイスの構築	東北大学	後藤 昌史	34
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	京都大学	櫻井 英俊	34
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	35

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	京都大学	穴澤 貴行	35
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	国立国際医療研究センター	石坂 幸人	36
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	大阪大学	関口 清俊	36
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	岡山大学	宝田 剛志	37
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	順天堂大学大学	松本 征仁	37
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	佐賀大学	村田 大紀	38
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	名古屋大学	佐藤 義朗	38
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	北海道大学	須藤 英毅	39
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	神戸医療産業都市推進機構	田口 明彦	39
AIを用いた重症心筋症に対する再生医療のPrecision medicineの実践	大阪大学	宮川 繁	40
ヒト造血幹・前駆細胞増幅を目的としたヒトiPS細胞由来不死化造血支持細胞を用いた人工骨髄開発	千葉大学	髙山 直也	40
高出力マルチオミクスによる細胞特性計測の深化	東京医科歯科大学	二階堂 愛	41
ムコリピドーシス（ICD）を対象としたCRISPR/Cas3系ゲノム編集技術により作製した胎児付属物由来造血幹細胞製剤の POC 取得	国立成育医療研究センター	福原 康之	41
間葉系幹細胞治療用中空糸膜カラムの開発	名古屋大学	古橋 和拡	42
多発性骨髄腫に対する臍帯血由来CAR-NK細胞療法の開発	大阪大学	保仙 直毅	42
機能予測と安全を担保したゲノム編集造血幹細胞による遺伝子治療技術の開発	筑波大学	山崎 聡	43
幹細胞・再生医学イノベーション創出プログラム　事業説明			44
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	筑波大学	家田 真樹	45
組織胎児化による新規皮膚潰瘍治療法の開発	東京大学	栗田 昌和	45
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	京都大学	齊藤 博英	46
脳細胞の移動・再生促進技術の開発	名古屋市立大学	澤本 和延	46
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	九州大学	鈴木 淳史	47
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	京都大学	高島 康弘	47
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	熊本大学	小野 悠介	48
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	京都大学	後藤 慎平	48
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	東海大学	福田 篤	49
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	島根大学	松井 健	49
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	熊本大学	三浦　恭子	50
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	東京大学	山中 総一郎	50
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	国立国際医療研究センター	田久保 圭誉	51
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	京都大学	濱崎 洋子	51
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	京都大学	山下 潤	52
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	日本医科大学	小池 博之	52
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	新潟大学	芝田 晋介	53
階層的血管構造を有する3次元臓器の構築	横浜市立大学	田所 友美	53
組織形成環境を制御するデザイナーニッチ細胞の開発	金沢大学	戸田 聡	54

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	東京慈恵会医科大学	山中 修一郎	54
In vitroにおける3次元ヒト胚体軸形成モデルの確立	京都大学	Alev Cantas	55
体外製造血小板の臨床実装に向けた巨核球の改造産生	京都大学	江藤 浩之	55
幹細胞とニッチの制御による血液幹細胞移植の効率化	熊本大学	滝澤 仁	56
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	京都大学	田畑 泰彦	56
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	神戸市立医療センター中央市民病院	森實 飛鳥	57
造血幹細胞の医学への最新技術強化	東京大学	山崎 聡	57
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	京都大学	遊佐 宏介	58
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	基礎生物学研究所	吉田 松生	58
新生・再生ニューロンの光操作による脳機能再生に関する研究開発	京都大学	今吉 格	59
多様な難聴遺伝子変異に対応した遺伝性難聴患者iPS細胞によるAAVゲノム編集治療法の開発	順天堂大学	神谷 和作	59
上皮-間葉相互作用に依拠した、内胚葉組織高度化を実現する基盤的方法論の構築	理化学研究所	髙里 実	60
ヒト造血幹/前駆細胞の細胞系譜の理解による細胞分化制御基盤技術の開発	京都大学	山本 玲	60
ヒト前脳型コリン作動性神経細胞の選択的誘導法の開発と、薬剤評価系への応用	慶應義塾大学	石井 聖二	61
立体組織の形成過程を最適化する モデルベース培養法の開発	金沢大学	奥田 覚	61
エピジェネティクス修飾によるキメラ抗原受容体導入幹細胞様メモリーT 細胞の自己複製増殖方法の開発	愛知県がんセンター	籠谷 勇紀	62
組織の凹凸を保持した三次元皮膚モデルの構築と評価指標の確立	熊本大学	佐田 亜衣子	62
ART(生殖補助医療)における胚着床率の劇的向上に向けた多階層幹細胞・着床ニッチ構築を目指すヒト胚発生オルガノイドモデル作製	東北大学	柴田 峻	63
上皮細胞により腸管を再デザインする研究開発	慶應義塾大学	杉本 真也	63
ヒト体内時計全身制御の解明と新規眠剤創薬のための時計中枢オルガノイドの研究開発	京都府立医科大学	田宮 寛之	64
ヒト骨発生におけるエンハンサーランドスケープの解明とエピゲノム編集による細胞運命制御法の開発	東京大学	北條 宏徳	64
iPS細胞由来腎集合管嚢胞モデルを用いたADPKDに対する新規治療薬の探索	京都大学	前 伸一	65
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 事業説明			66
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	慶応義塾大学	岡野 栄之	67
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	京都大学	齋藤 潤	67
筋疾患に対する治療薬の創出を目指した研究	京都大学	櫻井 英俊	68
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	京都大学	戸口田 淳也	68
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	京都大学	平井 豊博	69
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	大阪大学	宮川 繁	69
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	熊本大学	西中村 隆一	70
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	千葉大学	横手 幸太郎	70
成育期疾患iPS細胞樹立と新規病態モデルの開発	国立成育医療研究センター	阿久津 英憲	71
ミトコンドリア病iPS細胞の樹立と病態解析	自治医科大学	魚崎 英毅	71
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	熊本大学	江良 択実	72

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	愛知医科大学	岡田 洋平	72
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	大阪大学	西田 幸二	73
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	京都大学	吉田 善紀	73
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	慶応義塾大学	石川 充	74
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	大阪医療センター	金村 米博	74
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	大阪大学	関口 清俊	75
疾患特異的iPS細胞バンク事業	理化学研究所	中村 幸夫	75
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	京都大学	齋藤 潤	76
FCMD及び類縁疾患のiPSCs由来三次元培養法による疾患モデルを駆使した病態評価と低分子治療法開発	藤田医科大学	池田 真理子	76
GJB2変異型難聴における軽度変異型および重度変異型の患者iPS細胞を用いた難聴重症化メカニズムの解明	順天堂大学	神谷 和作	77
革新的遺伝子量補正法による性特異的X連鎖難治疾患iPS細胞を用いた脳神経病態モデリングに関する研究開発	東海大学	福田 篤	77
疾患特異的iPS細胞を用いた先天性中枢性低換気症候群における低CO_2感受性の分子機構	神戸大学	藤岡 一路	78
ゲノム編集疾患 iPS 細胞を用いた閉塞性血管疾患のモデル樹立と病態解明	京都大学	峰晴 陽平	78
再生医療の実現化支援課題 事業説明			79
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	大阪はびきの医療センター	松山 晃文	80
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	東京大学	武藤 香織	80
再生医療実用化研究事業　事業説明			81
造血細胞移植後難治性感染症に対する複数ウイルス特異的T細胞療法の臨床研究	東京医科歯科大学	森尾 友宏	82
同種iPS細胞由来軟骨移植による関節軟骨損傷の再生	京都大学	妻木 範行	82
iPS細胞由来角膜上皮細胞シートのfirst-in-human 臨床研究	大阪大学	西田 幸二	83
バイオ3Dプリンタを用いて造形した小口径Scaffold free細胞人工血管の臨床研究	佐賀大学	中山 功一	83
網膜色素変性に対する同種iPS細胞由来網膜シート移植に関する臨床研究	神戸アイセンター病院	髙橋 政代	84
体細胞復帰変異によるモザイク健常皮膚由来の培養表皮シートを用いた表皮融解性魚鱗癬の治療法開発	名古屋大学	秋山 真志	84
変形性膝関節症に対する同種細胞シート移植の臨床研究	東海大学	佐藤 正人	85
尿素サイクル異常症に対するヒト肝臓オルガノイド移植治療法の開発	東京大学	谷口 英樹	85
変形性膝関節症の構造改善のための滑膜幹細胞関節内注射:二重盲検比較試験に向けて	東京医科歯科大学	関矢 一郎	86
革新的ハイブリッド細胞療法による癌の個別化先進医療の研究開発	大阪大学	木村 正	86
自己脂肪組織由来幹細胞移植による歯周組織再生療法に関する有効性検証試験	大阪大学	村上 伸也	87
C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に対するG-CSF動員自家末梢血CD34陽性細胞の経肝動脈投与に関する臨床研究	久留米大学	鳥村 拓司	87
全身性強皮症に伴う皮膚潰瘍に対する自家骨髄単核球移植を用いた血管再生療法に関する研究開発	横浜市立大学	吉見 竜介	88
子宮頸がんに対する持続可能なiPSC由来CTL療法の臨床研究	順天堂大学	安藤 美樹	88
網膜色素不全症に対するiPS 細胞由来網膜色素上皮(RPE)移植に関する臨床研究	神戸アイセンター病院	髙橋 政代	89
再発・進行頭頸部がん患者を対象とした他家iPS-NKT細胞および自家DC/Gal併用療法に関する臨床研究	理化学研究所	古関 明彦	89

重症下肢虚血に対する脱分化脂肪細胞(DFAT)を用いた細胞治療の実用化	日本大学	松本 太郎	90
変形性膝関節症に対する自己細胞シート移植による先進医療の完遂	東海大学	佐藤 正人	90
iPS 細胞由来角膜内皮代替細胞移植のFirst-in-human 臨床研究	慶應義塾大学	榛村 重人	91
無血清培地で培養した間葉系幹細胞を用いた腎線維化抑制療法に関する研究開発	広島大学	中島 歩	91
包括的高度慢性下肢虚血に対し、筋組織酸素飽和度(StO2)をモニタリングする近赤外線分光装置(NIRS)を使用した至適運動療法を確立する研究	京都府立医科大学	的場 聖明	92
亜急性期脊髄損傷に対するiPS細胞由来神経前駆細胞移植の臨床研究	慶應義塾大学	中村 雅也	92
新規Naïve型幹細胞の創出と品質評価システムの開発	国立成育医療研究センター	阿久津 英憲	93
高分化能を保有する新型ヒトiPS細胞T-iPS細胞の有用性実証研究	愛媛大学	加藤 英政	93
βcateninの翻訳後修飾に立脚した次世代ヒトNaive型iPS細胞の開発	近畿大学	寺村 岳士	94
ヒトiPS細胞株間差の要因となるエピジェネティック変動領域の同定と細胞特性評価法の創出	宮崎大学	西野 光一郎	94
誘導型抑制性T細胞を用いた臓器移植における免疫寛容誘導を目指した第1/2相多施設共同医師主導治験	順天堂大学	内田 浩一郎	95
中耳真珠腫および癒着性中耳炎に対する自己由来鼻腔粘膜細胞シート移植による医師主導治験	東京慈恵会医科大学	小島 博己	95
再発・進行頭頸部がん患者を対象としたiPS-NKT細胞動注療法に関する第1相試験	理化学研究所	古関 明彦	96
重症高アンモニア血症を生じる尿素サイクル異常症に対するヒト胚性幹(ES)細胞由来再生医療等製品に関する医師主導治験と承認申請に向けた取り組み	国立成育医療研究センター	梅澤 明弘	96
自家末梢血CD34陽性細胞移植による骨・血管再生療法に関する医師主導治験	神戸大学	黒田 良祐	97
同種臍帯由来間葉系細胞を用いた重症急性移植片対宿主病に対する医師主導治験	東京大学	長村 登紀子	97
虚血性心筋症に対するヒト(同種)iPS細胞由来心筋細胞シートの臨床試験	大阪大学	澤 芳樹	98
重症低ホスファターゼ症小児患者を対象とした高純度間葉系幹細胞(REC-01)移植の安全性及び有効性を検討する臨床第I/IIa相医師主導治験(FIH試験)	島根大学	竹谷 健	98
表在性非乳頭部十二指腸腫瘍に対する内視鏡治療と腹腔鏡手術と再生医療を組み合わせた革新的な術式の開発	長崎大学	金高 賢悟	99
パーキンソン病に対するヒトiPS細胞由来ドパミン神経前駆細胞の細胞移植による安全性及び有効性を検討する臨床試験(治験)に関する研究	京都大学	髙橋 淳	99
自家心臓線維芽細胞による心不全患者に対する再生医療のfirst-in-human臨床試験	山梨大学	佐藤 明	100
ADR-001を用いたChild-Pugh Aの肝硬変患者を対象とした医師主導治験	新潟大学	寺井 崇二	100
培養自家骨膜細胞移植による広範囲顎骨再建の第I相医師主導治験	新潟大学	永田 昌毅	101
透析回避を目指したiPS細胞由来ハイブリッド腎芽による新世代腎不全治療法開発	東京慈恵会医科大学	横尾 隆	101
新規指標に基づき安全性と有効性を高めたiPS細胞由来心筋細胞移植治療の開発	京都大学	吉田 善紀	102
他家羊膜間葉系幹細胞を用いた重症特発性拡張型心筋症に対する新規治療の開発	国立循環器病研究センター	藤田 知之	102
iPS細胞由来腎前駆細胞を用いた慢性腎臓病に対する細胞療法の製造法開発と非臨床試験実施	京都大学	長船 健二	103
慢性期脊髄損傷に対するヒトiPS細胞由来神経前駆細胞を用いた再生医療	慶應義塾大学	中村 雅也	103
成人T細胞白血病/リンパ腫に対するHTLV-1 p40Tax特異的T細胞受容体遺伝子導入アロγδ-T細胞輸注療法の研究開発	三重大学	藤原 弘	104
PCL/PGA複合スキャホールドと微細切軟骨組織を用いた耳介再生医療の実用化	近畿大学	磯貝 典孝	104
AYA世代難治性固形がんに対する新規GD2特異的CAR-T療法の研究開発	三重大学	藤原 弘	105
ムコ多糖症II型に対する造血幹細胞を標的とした遺伝子治療の実用化に向けた研究開発	東京慈恵会医科大学	小林 博司	105
脳出血慢性期患者に対する自家骨髄間葉系幹細胞とスキャフォールドからなる再生医療製品を用いた研究開発(RAINBOW-HX)	北海道大学	藤村 幹	106

効率的な再生医療の提供に資する課題解決のための研究	医薬基盤・健康・栄養研究所	中谷 知右	106
多能性幹細胞利用再生医療での造腫瘍性とがん関連ゲノム異常の関連にかかる規制科学的検討	大阪はびきの医療センター	松山 晃文	107
細胞加工製品における次世代シークエンサーを用いたウイルス安全性実現のための多施設国際共同研究	神戸大学	内田 和久	107
細胞加工物の腫瘍形成能を評価する非臨床パッケージの在り方の研究	神戸医療産業都市推進機構	川真田 伸	108
再生医療に資する細胞品質特性指標の探索法の開発	理化学研究所	河合 純	108
PRP等の非培養系細胞加工物に対する微生物等検査方法の網羅的検討	順天堂大学	飛田 護邦	109
医療提供される再生医療等に用いる細胞加工物の実用的な微生物等検査方法の開発および最適化	日本薬科大学	山口 照英	109
新技術と新治療コンセプトに基づく先天代謝異常症に対する治療薬開発	熊本大学	江良 択実	110
ヒトiPS細胞由来静止期肝星細胞を用いた肝疾患治療薬の開発	東京大学	木戸 丈友	110
iPS細胞由来靭帯前駆細胞を使った後縦靱帯骨化症の創薬スクリーニング系の開発	京都大学	池谷 真	111
再生医療実用化基盤整備促進事業　事業説明			112
再生医療等安全性確保法に従い実施される再生医療等臨床研究および再生医療等製品等の開発を目指す医師主導治験等を支援する再生医療ナショナルコンソーシアムの実現	日本再生医療学会	岡田 潔	113
再生医療等臨床研究推進拠点病院の構築と運営	大阪大学	土岐 祐一郎	113
東日本におけるiPS細胞等臨床研究推進モデル病院の構築	慶應義塾大学	中村 雅也	114
難治性疾患実用化研究事業　課題リスト			115
革新的がん医療実用化研究事業　課題リスト			116
再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業　事業説明			117
再生医療等製品用ヒト(同種)体性幹細胞原料の安定供給促進事業　事業説明			118
周産期付属物由来細胞原料の安定供給体制の構築と医療実装	東京大学	長村 登紀子	119
琉球大学を起点としたヒト細胞原料供給体制の実装	琉球大学	清水 雄介	119
再生医療等製品用ヒト(同種)体性幹細胞原料となる高品質な細胞原料の安定供給体制の構築に関する研究開発	株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング	井家 益和	120
再生医療等製品の製造に利用可能なヒト(同種)体性幹細胞原料を継続的かつ安定した品質で提供する供給体制の成育モデル(産業界連携)の構築と実証	国立成育医療研究センター	梅澤 明弘	120
周術期由来組織・細胞を用いた産業化のための細胞原料の安定供給システムに関する研究開発	慶應義塾大学	中村 雅也	121
再生医療産業化促進基盤整備　事業説明			122
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	大阪大学	紀ノ岡 正博	123
再生医療統制品製造におけるQbDの基盤技術開発　事業説明			124
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	大阪大学	紀ノ岡 正博	125
インデックス:創薬支援基盤技術			
再生医療技術を応用した創薬支援基盤技術の開発　事業説明			126
In-vitro安全性試験・薬物動態試験の高度化を実現するorgan/ multi-organs-on-a-chipの開発とその製造技術基盤の確立	産業技術総合研究所	金森 敏幸	127
階層的共培養を基礎とするLiver/Gut on-a-chipの開発:インビトロ腸肝循環評価を目指した高度な代謝と極性輸送の再現	東京大学	酒井 康行	127
腸肝循環の薬物動態を再現可能なデバイスの開発	京都大学	高山 和雄	128
生体模倣小腸−肝臓チップ:バイオアベイラビリティ予測と安全性評価in vitroモデルの開発	名古屋市立大学	松永 民秀	128

創薬における高次in vitro評価系としてのKidney-on-a-chipの開発	東海大学	木村 啓志	129
創薬スクリーニングを可能にするヒトiPS細胞を用いた腎臓Organ-on-a-Chip	京都大学	横川 隆司	129
医薬品の脳内移行性を評価可能な3次元血液脳関門(BBB)デバイスの開発	東京大学	竹内 昌治	130
中枢神経系の薬物動態・安全性試験を可能にする血管脳関門チューブネットワークデバイスの開発	大阪大学	松崎 典弥	130
薬物動態・安全性試験用organ(s)-on-a-chipに搭載可能な臓器細胞／組織の基準作成	国立医薬品食品衛生研究所	石田 誠一	131
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	国立成育医療研究センター	阿久津 英憲	131
再生医療シーズ開発加速支援　事業説明			132
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	株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング	井家 益和	133
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	オリヅルセラピューティクス株式会社	伊藤 亮	133
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	エイブル株式会社	和田 昌憲	134
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	株式会社日立製作所	武田 志津	134
超高性能・汎用細胞リプログラミング技術の実用化	ときわバイオ株式会社	中西 真人	135
再生・細胞医療・遺伝子治療産業化促進事業　事業説明			136
活性化MSCの歯周病適応再生医療等製品へのrepositioningに関する開発	Adipo Medical Technology株式会社	大倉 華雪	137
非ウイルス遺伝子改変CAR-T細胞の薬事承認の実現に向けた産学連携製造拠点の整備と企業治験体制の構築	株式会社 A-SEEDS	眞鍋 幸子	137
パーキンソン病の新たな遺伝子治療に関する研究開発	株式会社遺伝子治療研究所	手嶋 剛	138
同種軟骨細胞シート(CLS2901C)の製品化に向けたセルバンク構築を含む企業治験開始のための研究開発	株式会社セルシード	橋本 せつ子	138
遺伝性網膜疾患に対する遺伝子治療薬の製造方法と臨床エンドポイントの研究開発	株式会社レストアビジョン	堅田 侑作	139
遺伝子治療製造技術開発　事業説明			140
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	次世代バイオ医薬品製造技術研究組合	大政 健史	141
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	ときわバイオ株式会社	中西 真人	141
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	東京大学	岡田 尚巳	142
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	信州大学	中沢 洋三	142
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	自治医科大学	小澤 敬也	143
日本発がん治療用ウイルス開発の革新技術研究拠点	東京大学	藤堂 具紀	143

再生・細胞医療・遺伝子治療実現プロジェクト 事業概要

再生医療や遺伝子治療は、病気やけが等によって機能低下・不全になった組織や臓器を、遺伝子ベクター、体外で調製した細胞、組織等を用いて再生させることにより治療する医療です。これまで難しかった難治性疾患の根治が期待される革新的な医療技術として注目、期待されています。

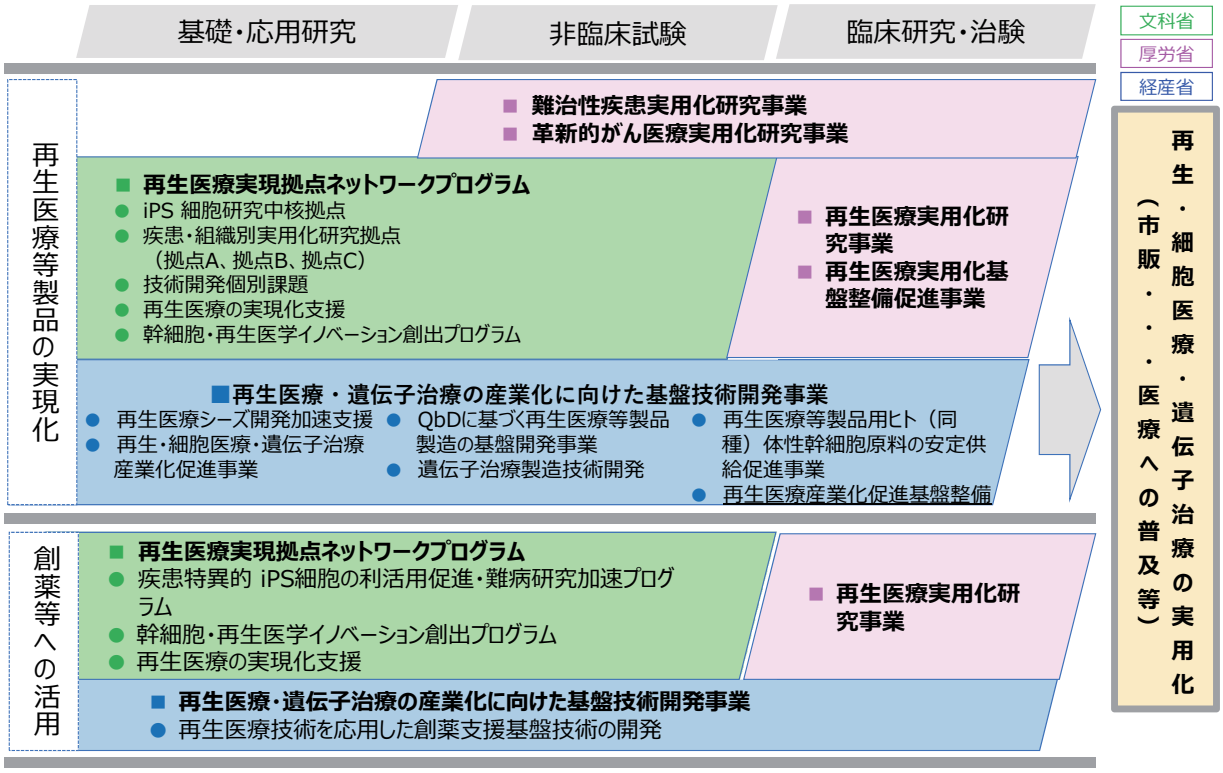
国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED、エーメド）は、健康・医療分野の研究開発を進める我が国の中核的な機関として、平成27年4月に設立されました。研究自体を直接は実施しないファンディングエージェンシーの形態です。文部科学省、厚生労働省、経済産業省や総務省、それぞれが所管する研究機関等によって、これまで実施してきた事業を一元的に進め、研究シーズをいち早く、効果的かつ効率的に実用化へつなげる役割を担っています。

AMEDでは、『3つのLIFE』（生命、生活、人生）を大切に、研究成果を一刻も早く実用化し、患者さんやご家族のもとに届けることを目標にしています。医療関連製品では安全性と効能を担保するため、基礎研究、応用研究、非臨床研究、臨床研究・治験、実用化・事業化とプロセスをおって進めることが重要です。これら一連の研究開発を進めるに当たっては、プログラム・ディレクター（PD）、プログラム・スーパーバイザー（PS）やプログラム・オフィサー（PO）等から専門的な知見や経験を得つつ進められています。

政府の健康・医療戦略や医療分野研究開発計画に基づく、令和2年度から5年間のAMED第2期中期長期目標・計画においては、開発目的である予防、診断、治療、予後・QOLごとの特性を活かしたモダリティ等に基づくプロジェクト（医薬品、医療機器・ヘルスケア、再生・細胞医療・遺伝子治療、ゲノム・データ基盤、生命・疾患基礎研究およびシーズ創出・研究基盤等）に再編されており、引き続き、再生医療や遺伝子治療の分野は主要な柱として進められることとなっています。

AMEDの再生医療および遺伝子治療の研究開発については、「再生・細胞医療・遺伝子治療プロジェクト」として、基礎から臨床段階まで切れ目なく一貫した支援、再生医療関連事業のための基盤整備、iPS細胞等の創薬支援ツールとしての活用に向けた支援による新薬開発の効率性の向上など、研究開発のステージごとに複数の事業を推進しています。

再生・細胞医療・遺伝子治療実現プロジェクト



再生・細胞医療・遺伝子治療実現プロジェクト運営体制

プログラム・ディレクター(PD)は再生・細胞医療・遺伝子治療プロジェクト全体の運営方針を策定するとともに、事業間の調整等に当たります。プログラム・スーパーバイザー(PS)とプログラム・オフィサー(PO)は、各事業を運営の実務を担います。

再生医療実現プロジェクト

PD 永井 良三
自治医科大学
学長

再生医療実現拠点ネットワークプログラム

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

PS 赤澤 智宏
順天堂大学
大学院医学研究科 難治性疾患診断治療学
教授

PO 青井 貴之
神戸大学
大学院科学技術イノベーション研究科
教授

PO 片倉 健男
国立医薬品食品衛生研究所
薬品部
客員研究員

技術開発個別課題

PS 赤澤 智宏
順天堂大学
大学院医学研究科 難治性疾患診断治療学
教授

PO 小澤 敬也
自治医科大学
名誉教授・客員教授

PO 久道 勝也
下北沢病院
理事長・先端医療センター長

幹細胞・再生医学イノベーション創出プログラム

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

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

PO 豊島 文子
京都大学
ウイルス・再生医科学研究所
教授

PO 山本 雅哉
東北大学
大学院工学研究科　材料システム工学専攻
教授

疾患特異的iPS細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム

PS 髙坂 新一
国立精神・神経医療研究センター
神経研究所
名誉所長

PO 中村 昭則
国立病院機構まつもと医療センター
臨床研究部
部長

PO 吉松 賢太郎
日本薬学会
常任理事

再生医療の実現化支援課題

PS 荒戸 照世
北海道大学
北海道大学病院 臨床研究開発センター
教授

PO 掛江 直子
国立成育医療研究センター
臨床研究センター 生命倫理研究室
生命倫理研究室長

再生医療実用化研究事業

PS 小澤 敬也
自治医科大学
名誉教授・客員教授

PO 片倉 健男
国立医薬品食品衛生研究所
薬品部
客員研究員

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

再生医療臨実用化基盤整備促進事業

PS 小澤 敬也
自治医科大学
名誉教授・客員教授

PO 片倉 健男
国立医薬品食品衛生研究所
薬品部
客員研究員

再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業

再生医療等製品用ヒト(同種)体性幹細胞原料の安定供給促進事業

PS 森尾 友宏
東京医科歯科大学
大学院医歯学総合研究科 発生発達病態
学分野
教授

PO 佐藤 陽治
国立医薬品食品衛生研究所
再生・細胞医療製品部
部長

PO 毛利 善一
(一社)日本再生医療学会
製品開発アドバイザー

再生医療産業化促進基盤整備

PS 森尾 友宏
東京医科歯科大学
大学院発生発達病態学分野
教授

PO 伊藤 弓弦
筑波大学
生命環境系
教授

QbDに基づく再生医療等製品製造の基盤開発事業

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

PO 中江 裕樹
特定非営利活動法人
バイオ計測技術コンソーシアム
事務局長　兼　研究部長

再生医療技術を応用した創薬支援基盤技術の開発

PS 梅澤 明弘
国立成育医療研究センター
研究所長／再生医療センター長

PO 小島 肇
国立医薬品食品衛生研究所
安全性予測評価部
主任研究官

再生医療シーズ開発加速支援

PS 中畑 龍俊
京都大学
iPS細胞研究所
名誉教授

PO 白戸 崇
東北大学病院 臨床研究監理センター
特任准教授

PO 中西 淳
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

再生・細胞医療・遺伝子治療産業化促進事業

PS 梅澤 明弘
国立成育医療研究センター
研究所長／再生医療センター長

PO 佐藤 陽治
国立医薬品食品衛生研究所
再生・細胞医療製品部
部長

PO 稲垣 治
元日本製薬工業協会
運営委員

遺伝子治療製造技術開発

PS 稲垣 治
元日本製薬工業協会
運営委員

PO 五十嵐 隆
国立成育医療研究センター
理事長

PO 島田 隆
日本医科大学
名誉教授

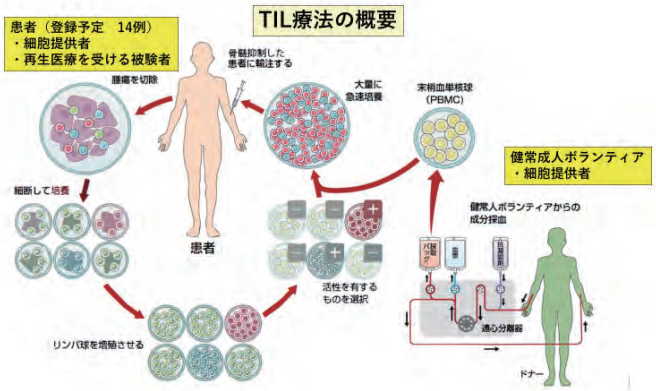
最新の研究成果

<臨床研究・治験>

●子宮頸がんを対象とした腫瘍浸潤リンパ球輸注療法（TIL療法）の先進医療実施について

慶應義塾大学医学部産婦人科学教室の青木大輔教授、岩田卓専任講師、ならびに国際医療福祉大学の河上裕医学部長（同免疫学教室教授、慶應義塾大学医学部先端医科学研究所細胞情報研究部門特任教授を兼任）らは、「子宮頸がんを対象とした腫瘍浸潤リンパ球輸注療法（TIL療法）」について、厚生労働省へ第3種再生医療等提供計画としての届け出を行い、2021年1月5日付で本臨床試験を開始いたしました。

進行・再発子宮頸がんは、極めて難治で、有効な薬剤は限られています。TIL療法は、患者本人のがん組織に含まれるリンパ球と呼ばれる免疫細胞を採取して体外で大量に培養し、患者に戻す養子免疫療法の一種です。TIL療法の注目すべき特徴は、期待される高い奏効率に加え、TIL療法でいったんがんが消滅した場合、その後の再発は少なく、完治する可能性もあると報告されていることであり、従来の治療が効かない患者に希望をもたらす治療法の1つといわれています。しかし、この治療には、高度なTILの培養技術が必要なため、実施可能な施設は世界で約10施設程度にとどまります。河上裕教授らは、このTILの培養技術を日本で確立し、既に2016年に3例の悪性黒色腫患者にTIL療法を実施しました。この結果を踏まえ、今回、最大14名の進行子宮頸がん患者を対象として、TIL療法を実施します。

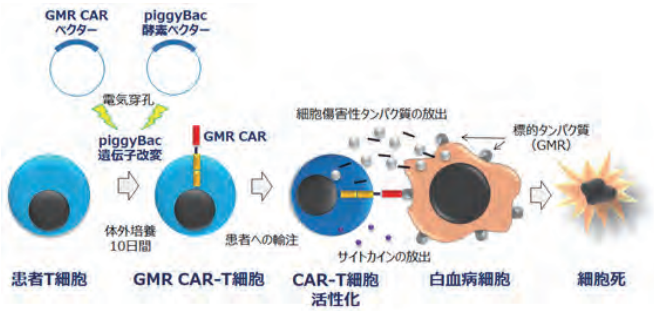


発 表 日：令和3年1月5日　AMEDホームページ　プレスリリース
研究支援：再生医療実用化研究事業

●世界初、非ウイルス遺伝子改変GMR CAR-T細胞を用いた医師主導治験（ヒト初回投与試験）開始

信州大学医学部附属病院（以下、信大病院）小児科 中沢洋三教授らの研究グループは、世界初のGM-CSF受容体（CD116／CD131複合体、以下、GMR）を標的とするキメラ抗原受容体（CAR）-T細胞の臨床開発を進めています。このたび、急性骨髄性白血病および若年性骨髄単球性白血病（CD116陽性骨髄系腫瘍）の患者を対象として、GMR CAR-T細胞療法の安全性と有効性の評価を目的とした第I/II相医師主導治験（ヒト初回投与試験）を開始します。

CAR-T細胞療法とは、がん患者の免疫細胞（T細胞）を体外に取り出し、この免疫細胞にがん細胞に対する特異性と攻撃力を高める遺伝子を組み込んで患者体内に戻す治療法です。がん免疫療法と遺伝子治療の長所を組み合わせているのが特徴で、腫瘍免疫回避機構を克服する最も有望な次世代がん治療法と考えられています。



発 表 日：令和3年4月7日　AMEDホームページ　成果情報
研究支援：革新的がん医療実用化研究事業、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

●脳梗塞に対する再生医療等製品の研究開発 ―医師主導治験 RAINBOW研究の結果報告―

突然脳の血管が詰まることで発症する脳梗塞では、患者さんに手足の麻痺や歩行障害などの機能障害を生じることが多いですが、機能を直接回復させる有効な治療法は現時点では存在しません。

北海道大学病院脳神経外科（藤村幹教授）の研究グループは、脳梗塞になり重度の麻痺が生じた患者さんに対して、患者さん自身の骨髄から製造した自家骨髄間質細胞（Bone Marrow Stromal Cell:BMSC）製品（HUNS001）を脳内に移植する医師主導治験を行い、その安全性や有効性を調べました。

安全性に関しては、HUNS001の脳内移植が原因と考えられる重大な合併症はありませんでした。有効性に関しては、個人差が大きいものの、患者さんが自力で歩行できるようになる例もあり、機能回復が推定される結果であったと考えています。

今後、本技術を応用し、「より効果が高く・低コスト」で治療を受けることができるように、北海道大学発ベンチャー（株式会社RAINBOW）が主体となって次の治験に進む予定です。

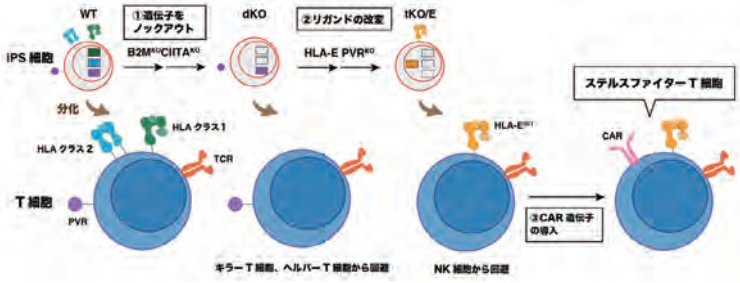
発 表 日：令和3年8月6日　AMEDホームページ　プレスリリース
研究支援：再生医療実用化研究事業

<基礎研究・応用研究>

●iPS細胞×ゲノム編集 がん免疫療法のための”ステルスファイターT細胞”を作製する

がんの治療法の1つとして、T細胞を移植する免疫療法が注目されていますが、患者さん自身の細胞ではなく、他人のT細胞を患者さんに移植する場合、レシピエントの免疫拒絶反応を制御する必要があります。王博研究員および金子新教授（京都大学CiRA増殖分化機構研究部門）らの研究グループは、iPS細胞にゲノム編集を施してT細胞に分化することで、レシピエントの免疫細胞から攻撃を受けず、尚且つがん細胞を攻撃する“ステルスファイターT細胞”を作製することに成功しました。

まず、レシピエントのキラーT細胞とヘルパーT細胞の反応をなくすため、iPS細胞においてHLA分子の存在に重要な遺伝子をノックアウトし、次にレシピエントのNK細胞の攻撃を回避するため、NK細胞の活性に関わるリガンドを改変しました。最後に、CAR遺伝子を導入し、ステルスファイターT細胞を作製しました。このT細胞を移植することにより、レシピエントの免疫拒絶反応を受けずに病態に反応して腫瘍を小さくしていることをマウスモデルで確認しました。本手法を用いることで、患者さんを選ばないユニバーサルなT細胞免疫療法として、広く活用できることが期待できます。



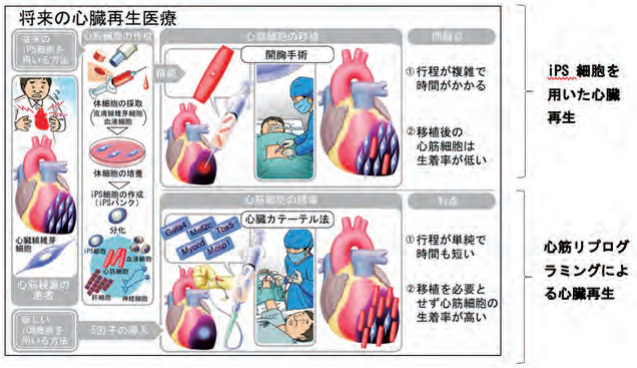
発 表 日：令和3年5月18日　AMEDホームページ　プレスリリース
研究支援：再生医療実現拠点ネットワークプログラム　革新的がん医療実用化研究事業

●マウスの心筋は心筋直接リプログラミングで心臓線維芽細胞から真に再生することを証明

心臓を構成する心筋細胞は、再生能力が乏しく、心機能が著しく低下した場合の根本的な治療法は、心臓移植しかありません。しかし、ドナー不足などの問題があり、十分な治療の提供は困難です。心臓移植に代わる方法として、ES細胞やiPS細胞などの多能性幹細胞を用いた再生医療が注目されていますが、これにも、腫瘍形成の可能性、組織生着率の低さ、工程の複雑さや高コストといった課題があります。

筑波大学医学医療系　家田真樹　教授らの研究グループは、これまでに、これらの課題を解決し得る別の方法として、幹細胞を用いずに心臓線維芽細胞から直接心筋細胞を誘導する「心筋直接リプログラミング法」を開発しています。しかしながら、生体内の心臓線維芽細胞に心筋リプログラミング遺伝子を導入して作製する心筋細胞が、真に心臓線維芽細胞由来の誘導された再生心筋細胞か、あるいは心臓線維芽細胞と周囲の心筋細胞が融合してできた見かけ上再生して見える心筋細胞かは不明でした。そこで本研究では、細胞の系譜と融合を明らかにする遺伝子改変マウスを用いて、生体内で新たに作製された心筋細胞が、心臓線維芽細胞由来の真の再生心筋細胞であることを、世界で初めて明らかにしました。

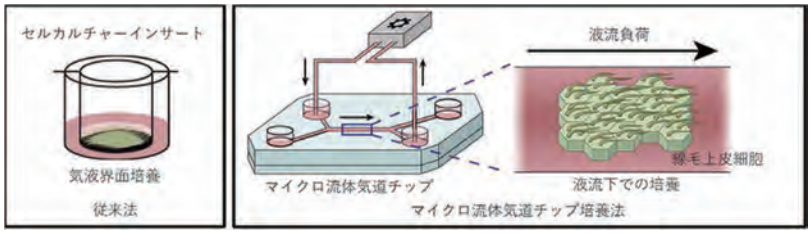
本研究により、マウス生体内に心筋リプログラミング遺伝子を導入することで、心臓線維芽細胞から直接心筋細胞を誘導できることが分かりました。本研究結果は心疾患に対する新しい心臓再生医療の実現を大きく前進させることが期待されます。



発 表 日：令和3年5月25日　AMEDホームページ　プレスリリース
研究支援：難治性疾患実用化研究事業、再生医療実現拠点ネットワークプログラム

●iPS細胞とマイクロ流体気道チップ技術を組み合わせて気道における線毛協調運動の構築と線毛機能不全症候群のモデル開発に成功―気道難治性疾患の原因究明の足がかりに―

線毛上皮細胞は、呼吸のための空気の通り道である気道に侵入した病原体や異物を粘液と共に一方向性に除去する肺の必須機能を担っていますが、そのための細胞間の線毛協調運動を培養皿内で生体内と同様に再現することは困難でした。京都大学大学院医学研究科　呼吸器疾患創薬講座　後藤慎平特定准教授、同医学部附属病院呼吸器内科　曽根尚之医員、小西聡史客員研究員（当時・現Duke大学）、同白眉センター・工学研究科　鳥澤勇介特定准教授（当時・現株式会社ヘリオス）、帝京大学先端総合研究機構・大阪大学大学院生命機能研究科　月田早智子教授らは、マイクロ流体気道チップとヒトiPS細胞から分化誘導した気道上皮シートを組み合わせて細胞間の線毛協調運動を生体内に近い形で再現して機能評価する技術の開発に成功しました。さらに、京都大学呼吸器内科、同呼吸器外科、三重大学耳鼻咽喉・頭頸部外科、富山大学小児科との共同研究で、線毛運動に関連する遺伝子変異によって引き起こされる難病である線毛機能不全症候群について、生体内に近い形でのモデル開発に成功しました。線毛機能不全症は非常に多彩な遺伝子変異によって引き起こされることが分かっており、そのことが診断を難しくしている原因の1つでしたが、今回の研究成果により、患者さんの末梢血からiPS細胞を樹立して、気道上皮細胞に分化させることで、診断に役立つ可能性が見出され、病態を詳しく解析する事が可能となりました。線毛機能不全症の原因かどうか分からない未知の遺伝子変異でも遺伝子修復をした細胞と比べれば、因果関係を証明することができ、治療につながる開発を進めることも可能になります。



発 表 日：令和3年7月8日　AMEDホームページ　プレスリリース
研究支援：再生医療実現拠点ネットワークプログラム、難治性疾患実用化研究事業

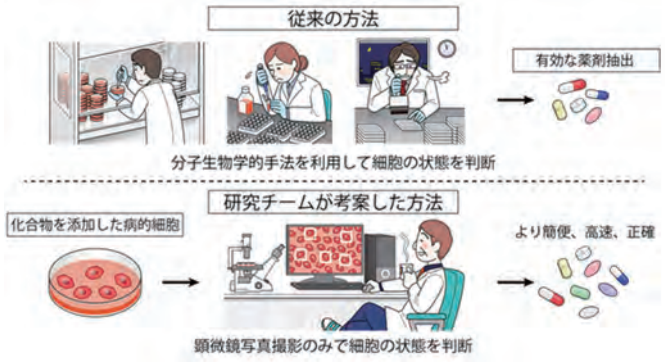
<創薬研究>

●AI画像認識により細胞の老化度をスコア化、血管老化を抑制する薬剤候補同定に成功
―高速で低コストな大規模創薬スクリーニングを実現―

慶應義塾大学医学部内科学(循環器)教室の湯浅慎介専任講師、同予防医療センターの楠本大助教らの研究グループは、人工知能(AI)を用いた新しい創薬スクリーニング手法(Deep-SeSMo:ディープセスモ)の開発を行い、血管内皮細胞の老化を抑制する薬剤候補を同定することに成功しました。

近年、AIの発展により様々な問題が新たに解決可能となり、AIは多くの分野で社会に組み込まれるようになりました。特に、画像解析の分野では人間を超える精度で認識・判定が可能となり、医学・生物学分野においても大きな発展が期待されています。本研究グループは、まずAIの中でも画像解析に特化した畳み込みニューラルネットワークを用いて、培養血管内皮細胞の顕微鏡写真のみから細胞の老化度合いを評価することができるシステム(Deep-SeSMo:ディープセスモ)の開発を行いました。さらに同システムを応用して化合物のスクリーニングを行い、老化抑制効果を有する薬剤候補の同定に成功しました。

従来、化合物スクリーニングを行うためには、細胞が病的状態にあることを評価するために複雑な分子生物学的手法を用いる必要があり、これに伴う膨大な手間と費用が大規模スクリーニングの障壁となっていました。今回研究グループが開発したDeep-SeSMoは画像1枚につきわずか0.1ミリ秒で評価可能であり、本システムの導入により従来よりもはるかに高速かつ簡便に、信頼性の高い創薬スクリーニングが可能となりました。本システムを応用することで、他の様々な病気に対する新規治療薬開発も加速することが期待されます。



発 表 日: 令和3年1月12日　AMEDホームページ　プレスリリース
研究支援: 再生医療実現拠点ネットワークプログラム、

<基盤研究>

●世界中で樹立されたiPS細胞の数や疾患の種類が明らかに

藤渕航教授(京都大学CiRA未来生命科学開拓部門)らの研究グループは、2019年に日米欧で樹立されたiPS細胞の検索一元化を目的として公開したウェブサイト「幹細胞バンクデータ統合コレクション」(Integrated Collection of Stem Cell Bank data by MIACARM(ICSCB))に登録されたデータを解析し、国際協力論文として報告しました。世界の主要な幹細胞バンク(HipSci、EBiSC、NYSCF、WiCell Research Institute、eagle-i、RIKEN BRC、Taiwan Human Disease IPSC Service Consortiumなど)からの39カ国16,000件以上のデータを統合し、患者さんから作製した6,000以上の幹細胞株の疾患の種類や数を解析した結果、登録された幹細胞のうち80%以上はiPS細胞、登録されている疾患の種類は1,000種類以上にのぼることが判明しました。

発 表 日: 令和3年3月19日　AMEDホームページ　プレスリリース
研究支援: 再生医療実現拠点ネットワークプログラム、再生医療臨床研究促進基盤整備事業

●ヒト細胞原料供給に向けた取り組みについての動画を公開

研究開発が進む再生医療。再生医療を実施するためには、「ヒトの細胞」が必要です。

国立研究開発法人 日本医療研究開発機構(AMED)では、2018年度から「ヒト細胞原料の安定供給実現に向けた検討委員会」という事業を進めており、ヒト細胞を再生医療等製品の原料として供給するための取り組みを進めてきました。

今回、2つの動画で、他家細胞を用いた再生医療等製品についてと、その原料となるヒト細胞供給を行うための取り組みについてご紹介しました。

①他家細胞による再生医療とは!(対談)
https://www.youtube.com/watch?v=eCiluxM3vhw
・他家細胞=他人の細胞を利用した再生医療等製品とは～どんなことが実現できる?～
・他家細胞による再生医療を実施するために必要なこととは～原料の細胞はどうやって入手?～
について、東京医科歯科大学大学院 発生発達病態学分野　森尾友宏　教授と一般社団法人 再生医療イノベーションフォーラム(FIRM)畠賢一郎　代表理事会長に対談形式でお話しいただいてます。

②再生医療の産業化に向けた経済産業省の取り組みについて再生医療をより身近なものにするための経済産業省の取り組みを　経済産業省　生物化学産業課　田中哲也　課長からご紹介しています。
https://youtu.be/IZ3U2bgoRhE

研究支援: 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

●調査報告書

①2019年度「再生医療・遺伝子治療の市場調査」の追加調査を実施し、「2020年度　国内における再生・細胞医薬関連クラスタの調査報告書」をAMEDホームページで公開しました。
https://www.amed.go.jp/content/000079815.pdf

②創薬ツールとして注目されている疾患特異的iPS細胞の活用に関する調査を実施し、「令和2年度 疾患特異的iPS細胞バンク事業の利活用に関する調査」をAMEDホームページで公開しました。
https://www.amed.go.jp/content/000079225.pdf

研究支援: 再生医療実現拠点ネットワークプログラム

適応部位からみた再生医療等製品の研究開発の状況

再生･細胞医療･遺伝子治療事業のもとで研究開発支援中の課題、令和3年10月現在

	非臨床研究		臨床研究／治験		
脳・神経	脊髄小脳変性症	慢性期脊髄損傷	パーキンソン病	低酸素脳症	
			亜急性脊髄損傷		
	遺伝性難聴	筋萎縮性側索硬化症	筋萎縮性側索硬化症	脳梗塞	
眼	ドライアイ		角膜上皮幹細胞疲弊症	加齢黄斑変性	
			網膜色素変性症	水泡性角膜症	
循環器	拡張型心筋症	閉塞性動脈硬化症	末期腎不全(シャント再建)		重症心不全 ハートシート®
			心不全		
		下肢虚血	心筋症		全身性強皮症 先進医療
血液・免疫	血液疾患		血小板減少症		
	高IgE症候群		移植片宿主病		移植片宿主病 テムセル®
	高IgM症候群		生体肝移植時免疫寛容		
消化器	肝線維症	クローン病	代謝性肝疾患	肝硬変	
			食道狭窄		
		糖尿病	がん術後消化管閉塞		
			潰瘍性大腸炎		
骨・軟骨・関節		骨折	変形性膝関節症	軟骨欠損	膝軟骨損傷 ジャック®
			低フォスファターゼ層	半月板損傷	
その他	表皮水疱症				
	LOH症候群	ﾆｰﾏﾝﾋﾞｯｸ病	歯周病		
	先天性代謝異常	筋ｼﾞｽﾄｵﾛﾌｨｰ			
	慢性腎臓病		唾液腺萎縮症		
	下垂体機能低下症		家族性高ｺﾚｽﾃﾛｰﾙ症		
	胸部脊柱管狭窄症				
	低ｺﾝﾌﾟﾗｲｱﾝｽ膀胱				
がん		子宮頸がん	卵巣がん		
			リンパ腫	成人T細胞白血病	悪性神経膠腫 デリタクト®注
		悪性軟部腫瘍	十二指腸腫瘍		
			固形腫瘍	脊索腫瘍	子宮頸がん 先進医療
		悪性中皮腫	急性骨髄性白血病		

再生医療実現拠点ネットワークプログラム

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

2006

2007

2006年、iPS細胞は京都大学の山中伸弥教授によって初めてマウスの線維芽細胞から作製されました。2007年には、ヒトの線維芽細胞からiPS細胞が作製され、再生医療にヒトiPS細胞を利用すれば、胚や中絶胎児を破壊することなく多能性幹細胞を入手でき、生命倫理の問題を回避できる可能性が生まれました。ヒトiPS細胞樹立から14年が経ち、iPS細胞を巡る様々な技術が普及するとともに、世界中の研究者を巻き込んだ競争が激化してきています。

2009

2009年、iPS細胞を再生医療へ臨床応用するプロジェクトが開始されました。さらに2011年、細胞移植・細胞治療等の再生医療に関して、基礎研究の成果を臨床における実用化に迅速に結びつけることを目的に、「再生医療の実現化ハイウェイ」が開始されました。この事業では、再生医療に幅広く活用される可能性のある画期的な研究成果を基にして、様々研究者および関係機関によるオールジャパン体制で戦略的に研究開発を推進しています。その後、2013年には、「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

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。

2018

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。

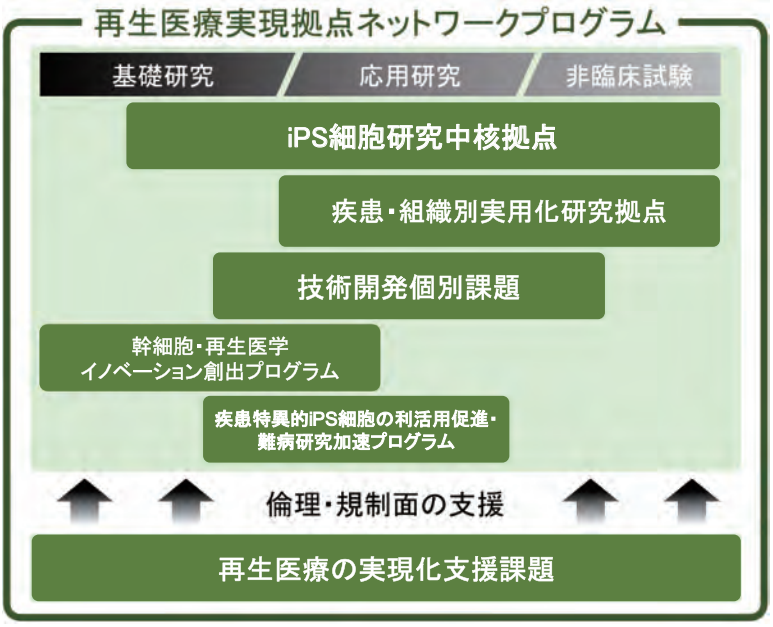
2021

再生医療実現拠点ネットワークプログラム

Research Center Network for Regenerative Medicine

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

再生医療実現拠点ネットワークプログラムにおける事業一覧



①iPS細胞研究中核拠点

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

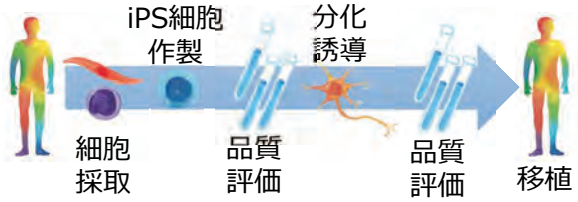
再生医療用iPS細胞ストック開発拠点

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

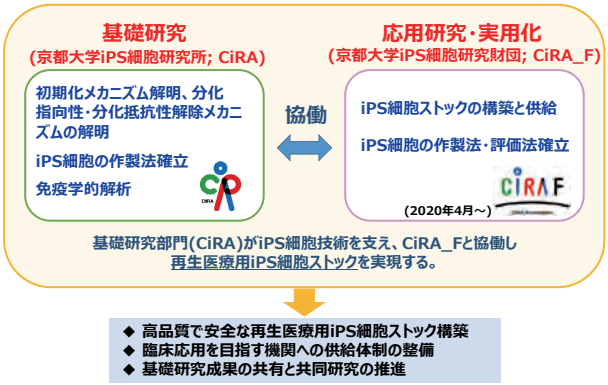


たくさんのお金と時間が必要

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。

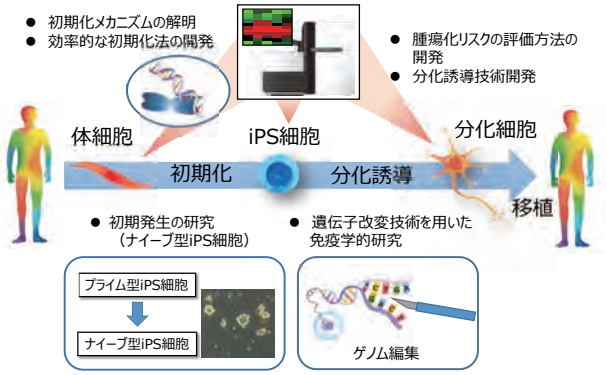
● 計画の概要と研究体制



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応用に活かし、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

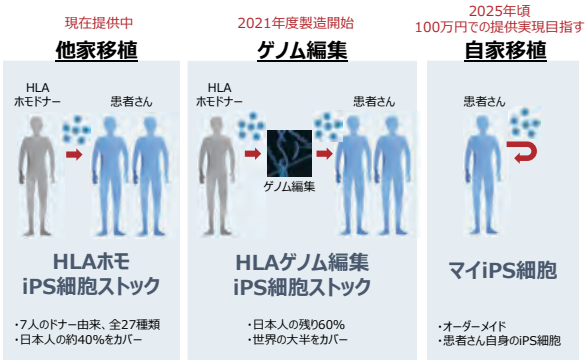
国内外の機関と連携しながら、新規iPS細胞製造方法などの新規知見・技術の導入を行い、より高品質なiPS細胞の製造方法の研究および開発を行っています。

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。

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。

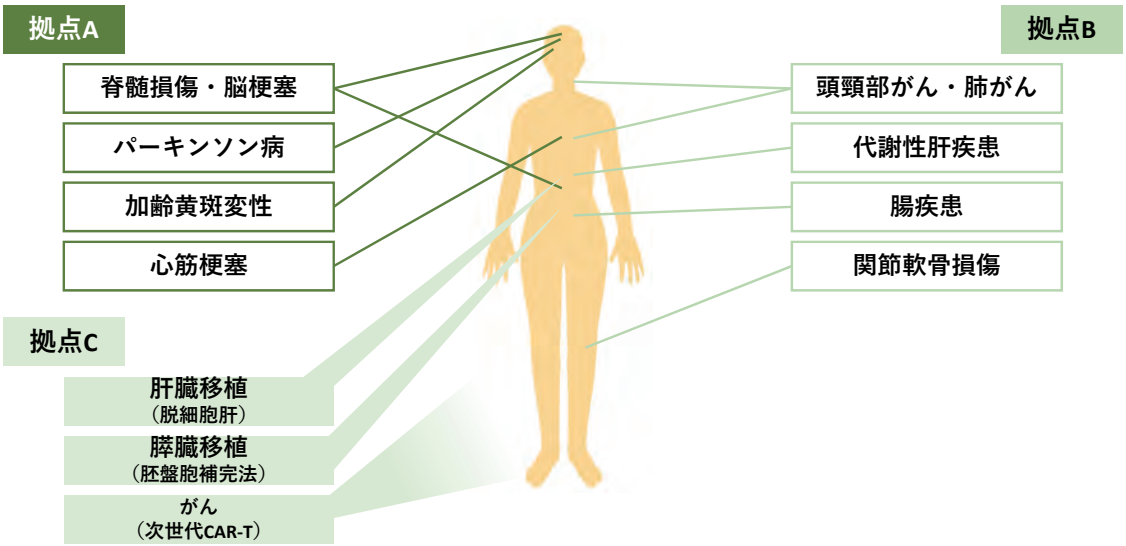
● プロジェクトの展望

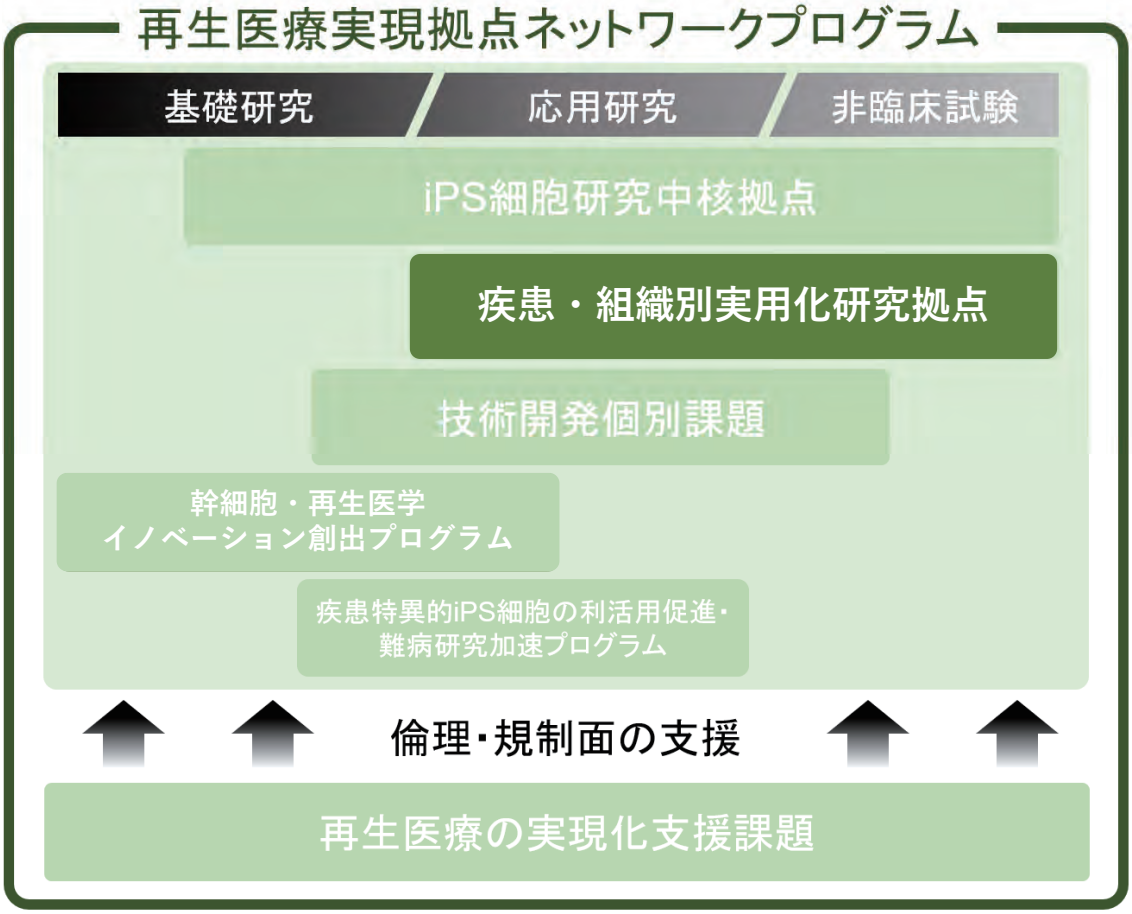


各大学・研究機関・企業等において、再生医療用iPS細胞由来の分化細胞や組織の製造が進めば、より多くの患者さんにいち早く、低廉な費用でiPS 細胞を用いた新しい治療を受けて頂くことが可能になります。2015年8月以来、私たちは日本人の約40%をカバーする、臨床で使用可能な再生医療用iPS 細胞ストックを製造し、国内の様々な機関・プロジェクトに提供してまいりました。これからも引き続き、日本人の大半をカバーできる再生医療用iPS 細胞ストックの構築を行うと共に、ゲノム編集などの新しい技術を導入しながら、より高品質のiPS細胞株の開発に努めます。 加えて、自家移植用の高品質なiPS細胞を小スケールかつ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





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

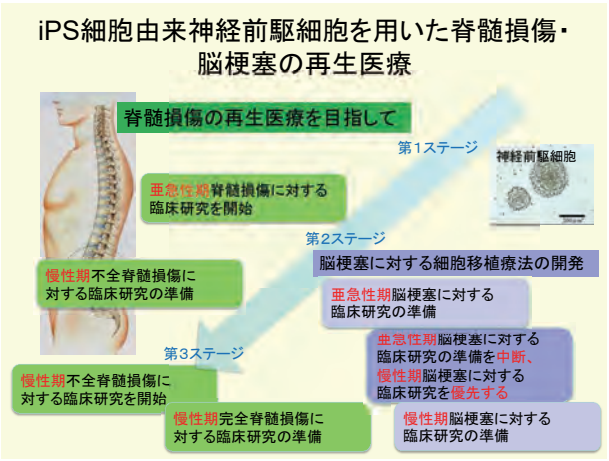
岡野 栄之　慶應義塾大学　医学部　教授

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

第1ステージ：「亜急性期脊髄損傷」の臨床研究の準備が完了しました。2020年12月に臨床研究を開始しました。コロナの影響もあり、2021年10月末現在で患者さんは未登録ですが、リクルート中です。

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した。しかし、脳梗塞については亜急性期に加え、慢性期でも有望な非臨床試験の結果がでたため、亜急性期脳梗塞試験の準備に替えて、慢性期脳梗塞試験の準備を優先することとしました。

第3ステージ：慢性期不全脊髄損傷および慢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、脊髄損傷においては最終目標である慢性期完全脊髄損傷の臨床研究開始への道筋をつけたいと考えています。

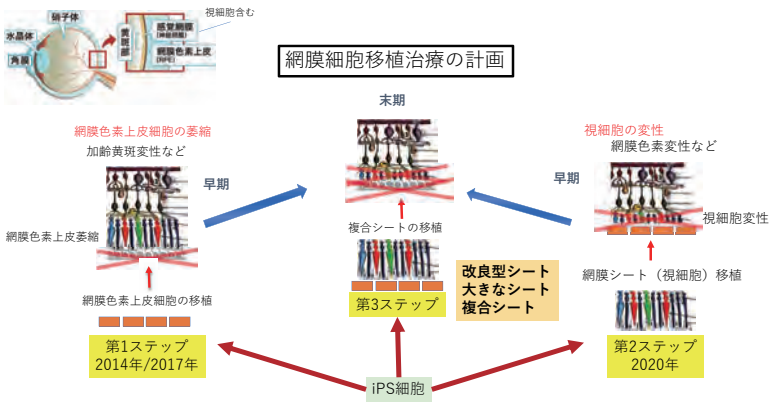


URL ▸ http://www.okano-lab.com

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（RPE）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RPE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細胞から作成した移植用の網膜シートやRPE細胞を用いてこれらの疾患に対する治療開発を行なっています。今年度は網膜シートを用いた臨床研究を開始しました。同時に次のステージとして、移植後により効率よく神経シナプスを形成し高い機能性が得られるような網膜シートの準備を進めると共に、より広範囲に移植できるような大きな網膜シートの開発や、治療の低コスト化を目指した効率の良い移植シートの作成方法、また網膜シートと網膜色素上皮細胞の複合シートの開発などより広い治療適応を目指した実用化研究を進めています。

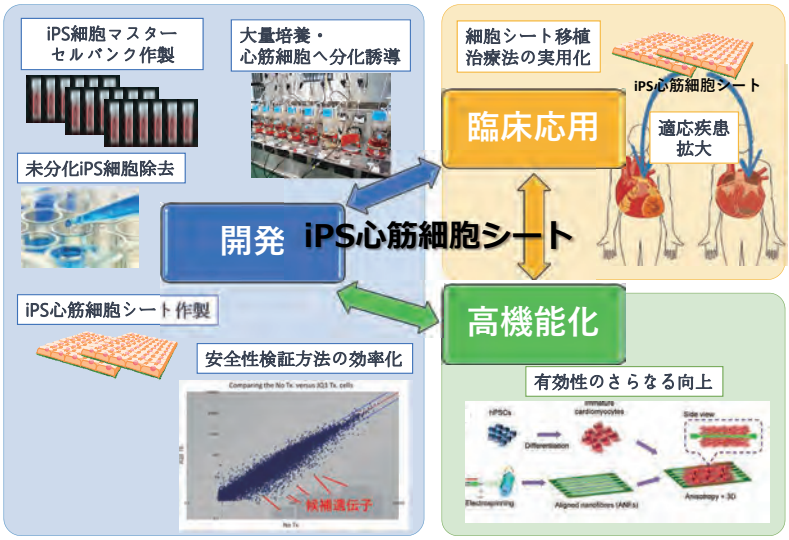


URL ▸ http://kobe.eye.center.kcho.jp/

iPS細胞を用いた心筋再生治療創生拠点

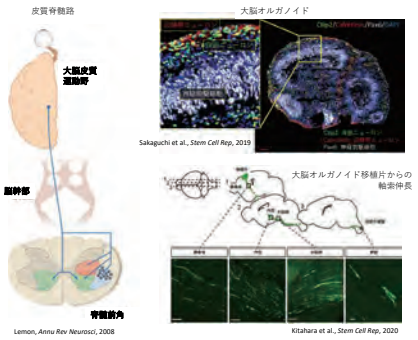
澤 芳樹　大阪大学　大学院医学系研究科　特任教授

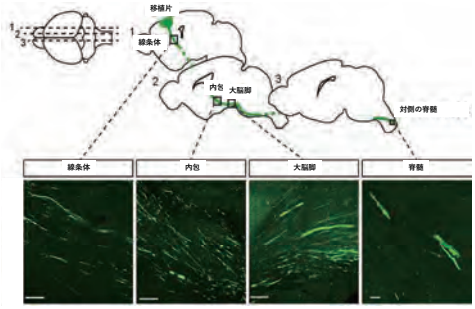
重症心不全に対する現在の治療法は、最終的には心臓移植や補助人工心臓などの置換型医療ですが、ドナー不足や耐久性など課題があり、普遍的な治療とは言い難いのが現状です。そこで当拠点では、重症心不全の新たな治療として、ヒトiPS 細胞から心筋細胞を分化誘導し、細胞シートを作製し、心筋梗塞部位に移植する心筋再生治療法を開発しました。各種動物の心筋梗塞モデルの心臓表面に移植して心機能の改善など有効性を示し、並行して造腫瘍性の否定など安全性を確保しました。2020年1月に医師主導治験として、世界で初めてヒトへのiPS心筋細胞シート移植が行われ、現在も治験継続中です。並行して、さらなる有効性の改良と適応疾患の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

髙橋 淳　京都大学　iPS細胞研究所　教授





パーキンソン病や脳血管障害は要介護原因の上位を占める神経疾患であり、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。

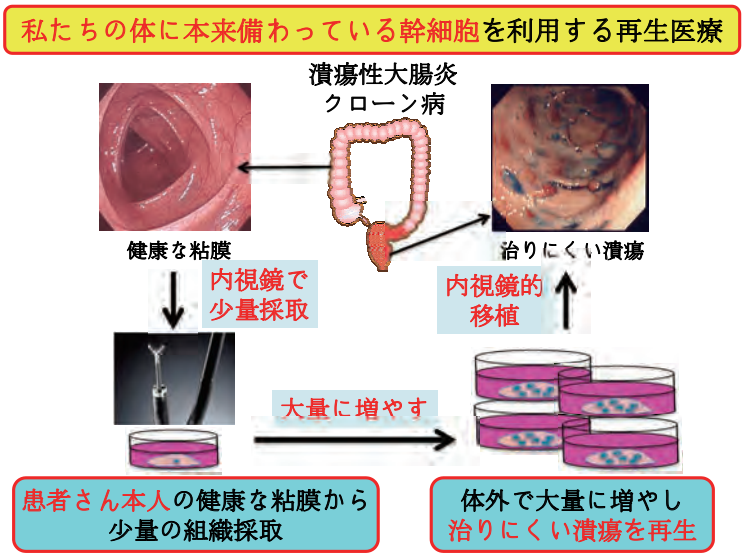
さらに、上記の開発研究で得た知識と技術を生かして、脳血管障害後遺症の治療を目指しています。ヒトiPS細胞から誘導した大脳神経細胞をマウス脳内に移植し、脊髄まで神経突起を伸ばすことを確認しました。今後は脳梗塞モデル動物で安全性と有効性を確認し、脳梗塞患者に対する臨床試験を行いたいと考えています。

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　副学長／高等研究院　特別栄誉教授

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

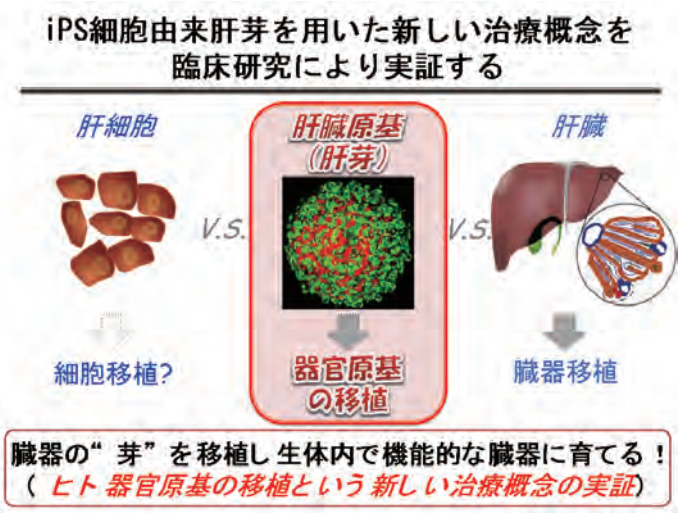


http://www.tmd.ac.jp/grad/gast/index.html

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　特別契約教授
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確立しています。本開発を進め、ヒトiPS細胞肝芽を用いた再生医療の早期実現化を目指します。

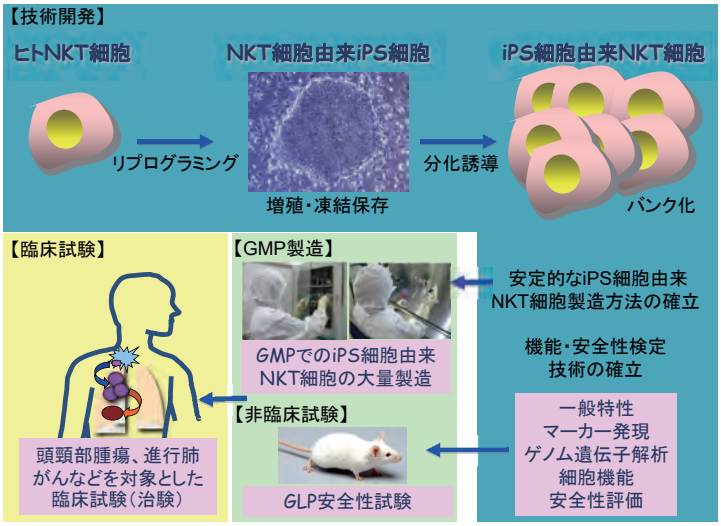


URL ▸ http://www-user.yokohama-cu.ac.jp/~saisei/

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　免疫器官形成研究チーム
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。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。この技術により作製したiPS-NKT細胞を用いて、千葉大学において頭頸部がんを対象とした治験を実施しています。今後の治験においては大量のiPS-NKT細胞が必要となりますので、現在は製造工程の改良による大量培養法の検討を行うと共に、より少量で効果を発揮する高機能化iPS-NKT細胞の開発も行っています。



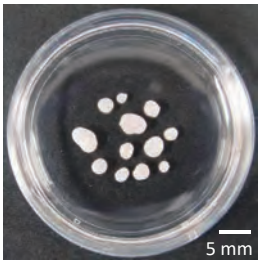
URL ▸ https://www.riken.jp/press/2010/20100602/

iPS細胞由来軟骨細胞を用いた軟骨疾患再生治療法の開発拠点

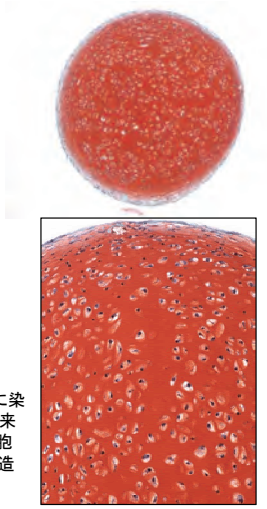
妻木 範行　京都大学　iPS細胞研究所／大阪大学　大学院医学系研究科　教授

本拠点では、iPS 細胞から軟骨を製造し、その軟骨を軟骨疾患患者に移植して治療する再生医療の実現を目指して開発を進めています。損傷した軟骨は治癒能力に乏しく、軟骨移植による再生治療の開発が望まれています。我々はiPS 細胞が持つ多能性と無限に増えるという性質を活用し、iPS 細胞から良質な軟骨を大量製造する技術を開発しました。さらに、このiPS細胞由来軟骨の臨床用の製造体制を構築し、その安全性と有効性を確認しました。そして、限局した関節軟骨損傷をもつ患者にiPS細胞由来軟骨を移植する臨床研究の実施計画が厚生労働省で承認され、現在 AMED再生医療実用化研究事業にて臨床研究を実施中です。今後は、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



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



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

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

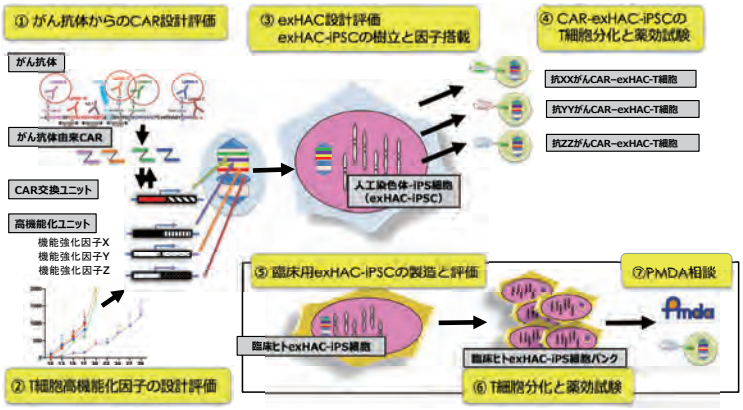
URL ▸ https://tsumaki-web.wixsite.com/tsumaki-cira

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　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立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。

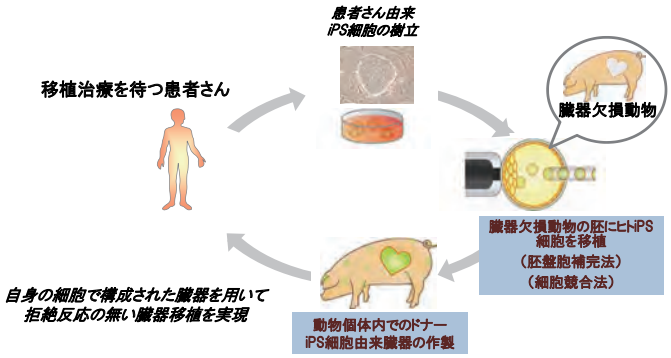
URL ▸ https://www.cira.kyoto-u.ac.jp/ (CiRA)　URL ▸ http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/kaneko/index.html（金子研究室）

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。過去に開発した手法(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。

動物の発生環境を利用してiPS細胞からヒト臓器を作る

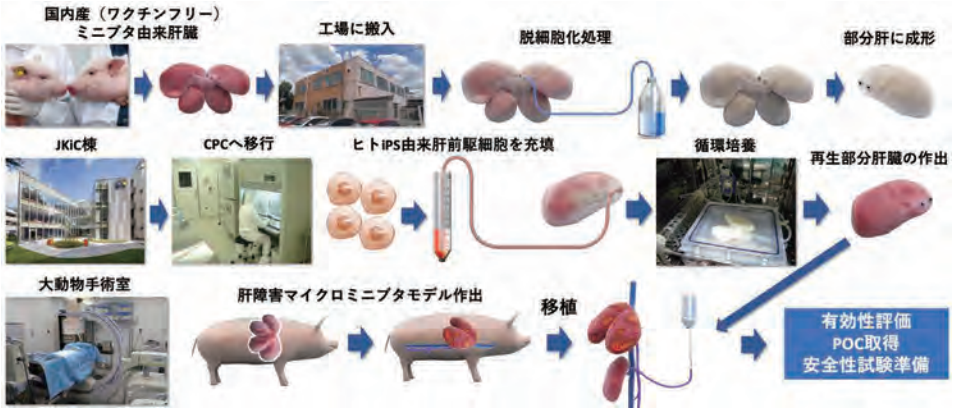


培養下では困難である「多能性幹細胞からの臓器作出」を実現するアプローチとして新しい手法(細胞競合法)も開発し、世界的にも注目されています。本研究課題では、動物生体内環境を利用したヒト臓器作出の実用化に向け、ヒト細胞を持つ動物を効率的に作出する技術の開発、ヒト臓器を有する動物の作出、動物体内に形成されるヒト臓器の機能性および安全性の評価に取り組みます。

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

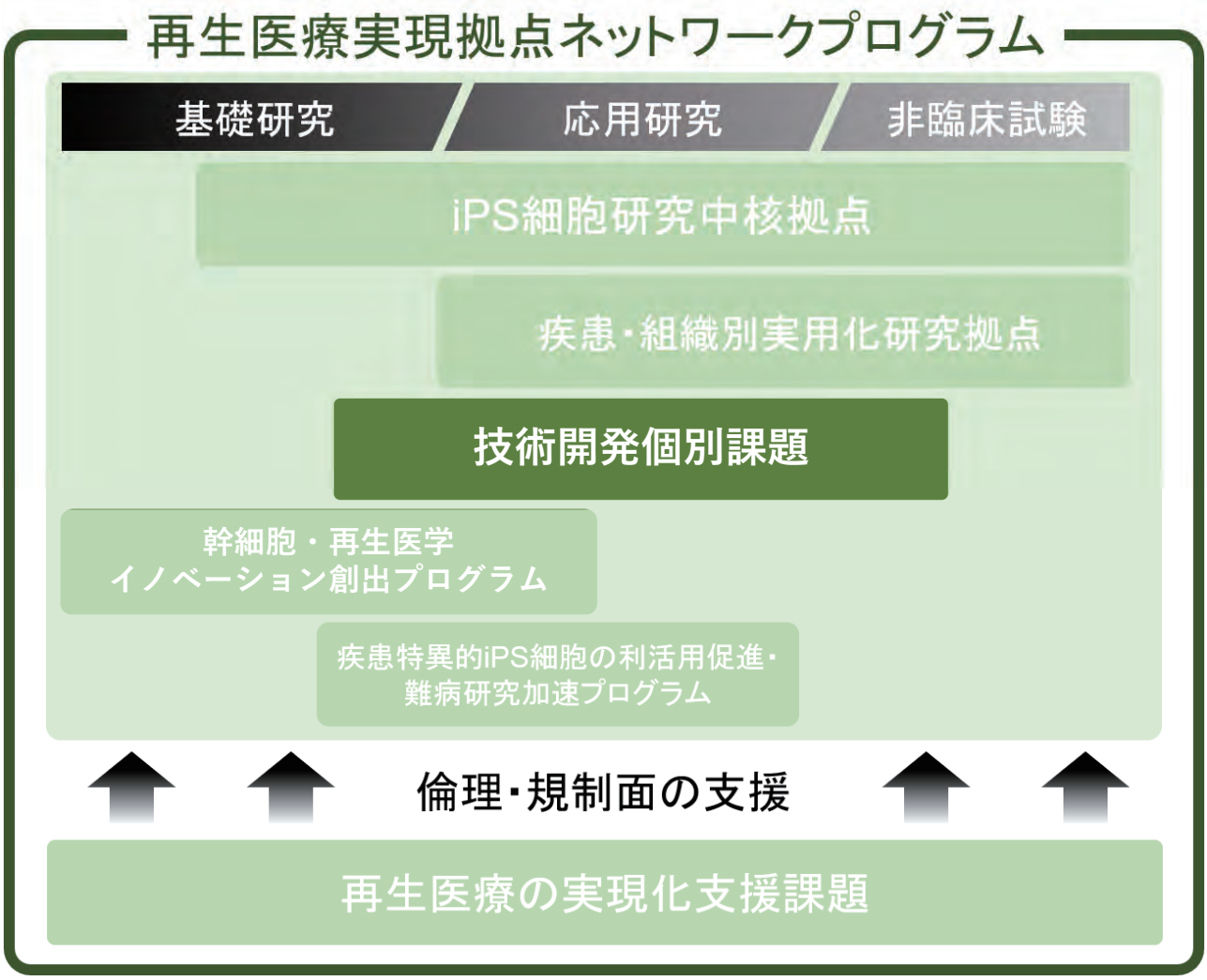


重症肝不全のような臓器移植を必要とする多くの患者に健康なiPS細胞を体内に届け、臓器レベルで機能を発現できる新しい技術を開発するために、我々は再生医療実現拠点ネットワークの拠点Bプログラムにおいて、東京大学の谷口らがすでに均質性の高い大量供給技術を実現化している「ヒトiPS細胞由来肝臓オルガノイド」技術と連携し、技術開発個別課題の成果によって動物細胞を使って有効性が確認されている「脱細胞化肝臓骨格」の内部に充填する細胞として、オルガノイドの構成細胞であり大量供給可能なヒトiPS細胞由来の前駆細胞を今回新たに使用することで、臓器再生医療実現化に必要な品質・安全性の問題を早期にクリアするとともに、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

技術開発個別課題

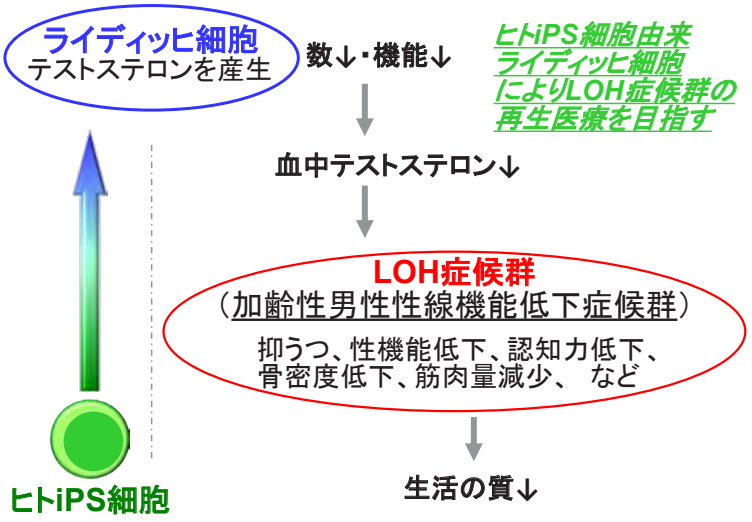
非臨床POCの取得を目指すトランスレーショナル・リサーチ、臨床研究/治験等で明らかになった新たな研究課題に取り組むリバース・トランスレーショナル・リサーチついて重点的に研究開発を行い、より広く再生・細胞医療の発展に資する技術開発を進めるとともに、再生・細胞医療の臨床応用を加速させていきます。



ヒトiPS細胞由来ライディッヒ細胞の作製

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

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

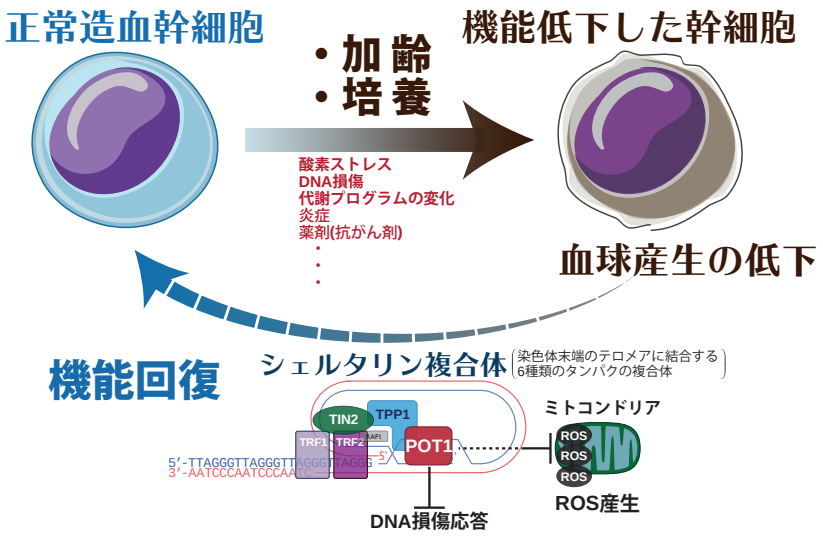


URL ▸ http://www.lab.kobe-u.ac.jp/gmed-ipsc/

シェルタリン因子を用いた造血幹細胞の機能再生と増幅系の確立

新井 文用　九州大学　大学院医学研究院　教授

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



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

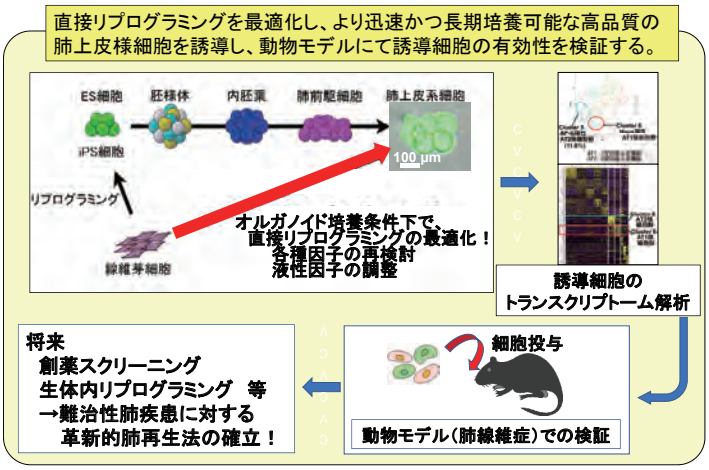
最適化したダイレクトリプログラミングによる革新的肺再生

石井 誠　慶應義塾大学　医学部　呼吸器内科　准教授

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

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

本研究課題の目的：



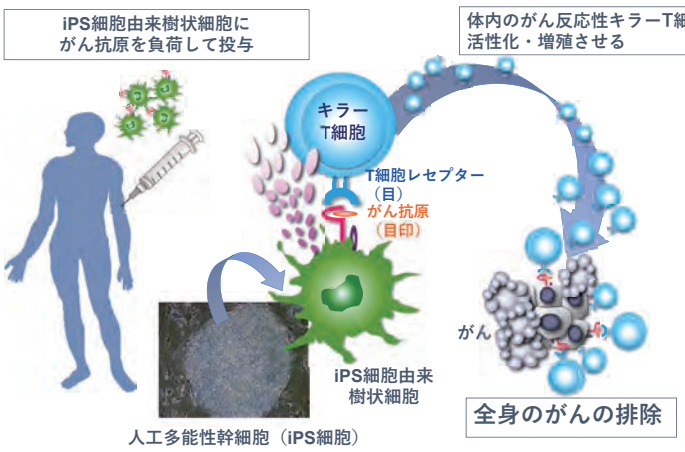
がん抗原を負荷する抗原提示細胞プラットフォームの開発

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

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

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

iPS細胞に由来する免疫細胞を用いたがん治療法の開発
～がん抗原を負荷して投与する細胞療法～

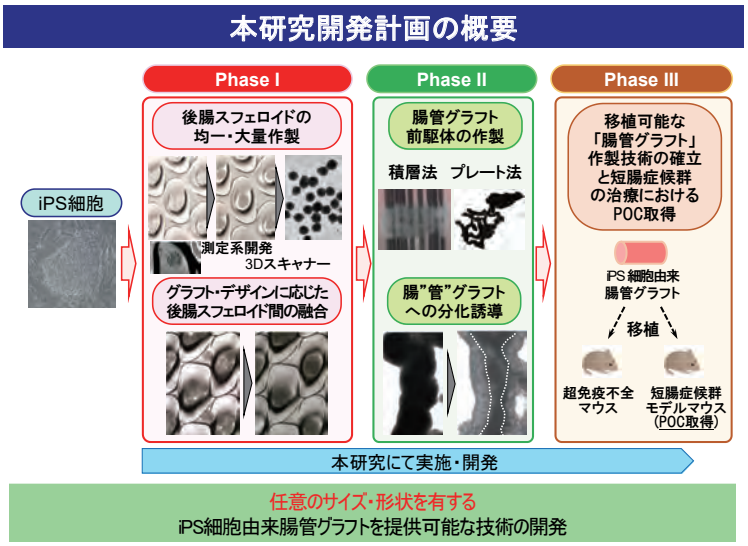


URL ▸ https://www.ncc.go.jp/jp/epoc/division/immunotherapy/kashiwa/index.html

iPS細胞を用いた機能的ヒト腸管グラフト構築・製造法の開発

岡本 隆一　東京医科歯科大学　大学院医歯学総合研究科　消化器病態学分野　教授

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成する技術、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。作成した「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。作成した「腸管グラフト」は腸の働きが大きく損なわれた病態である「短腸症候群」のモデルへの移植等により、治療効果の実証などを計画しています。これらの開発を進めることにより、短腸症候群・腸管機能不全患者に対する全く新しい治療選択肢の提供を目指します。

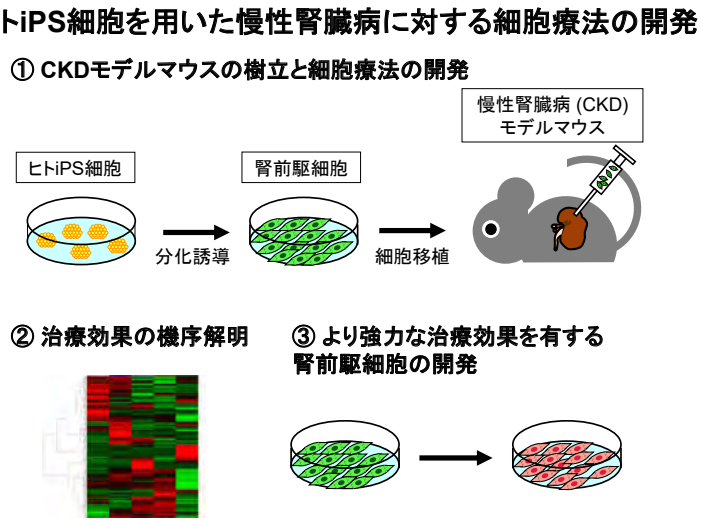


URL ▸ http://www.tmd.ac.jp/cmn/amr/neog/digestive.html

ヒトiPS細胞を用いた慢性腎臓病に対する細胞療法の開発

長船 健二　京都大学　iPS細胞研究所　増殖分化機構研究部門　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(細胞移植デバイス)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1年でも長く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血液検査や組織学的検査によって検討します。また、その治療効果が生じるメカニズムを解明することと、治療効果をより増強した腎前駆細胞の作製法開発も行います。本研究の成果をもとに、数年内におけるCKD患者への細胞移植の臨床試験開始を目指します。

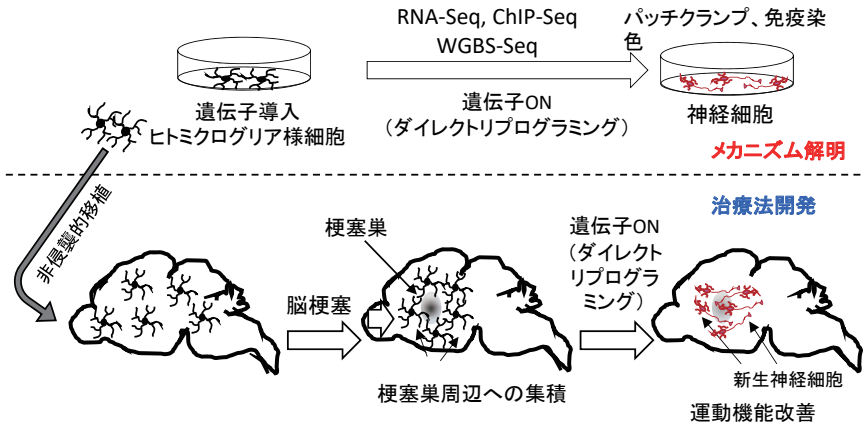


URL ▸ https://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/research/osafune_summary.html

完全非侵襲的新生ニューロン補充による新規脳梗塞治療法の創出

中島 欽一　九州大学　大学院医学研究院　教授

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

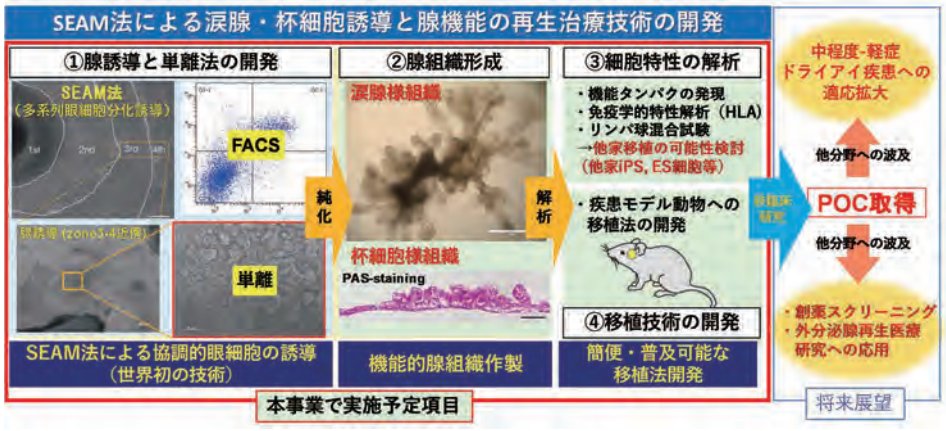


URL ▸ https://www.lab.med.kyushu-u.ac.jp/scb/

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　大学院医学研究科幹細胞応用医学　寄附講座教授

眼表面は涙液層によって保護されており、それにより角膜の光学的機能や外界からの防御機能が維持されています。涙液層は眼の外分泌腺組織である涙腺（涙液分泌）や単細胞腺の結膜杯細胞（ムチン分泌）等により維持されています。シェーグレン症候群、移植片対宿主病（GVHD）、角膜上皮幹細胞疲弊症などの疾患で生じる重症ドライアイは、これら眼外分泌腺の機能障害に起因する涙液層の破綻により視機能異常等が引き起こされると考えられています。その治療には人工涙液や涙液分泌を促す薬剤や自己血清の点眼、涙点プラグなどが行われ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。

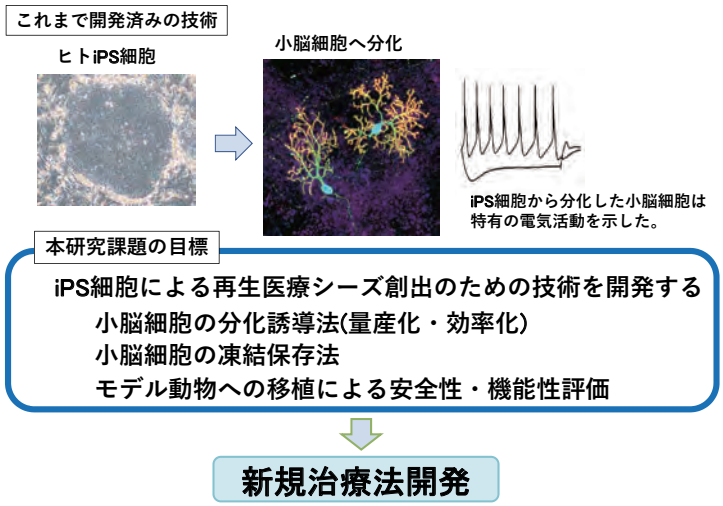


URL ▸ http://www.stemed.med.osaka-u.ac.jp/

ヒト多能性幹細胞を用いた小脳疾患に対する再生医療のための技術

六車 恵子　関西医科大学　医学部　iPS・幹細胞応用医学講座　教授

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

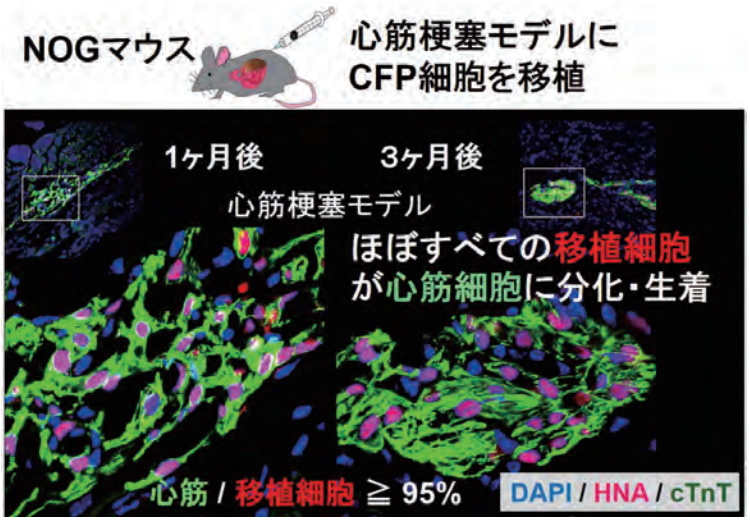


URL ▸ http://www.kmu.ac.jp/faculty/medical/category2/unit12.html

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、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、カテーテルなどによる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。先行する心臓再生治療法と組み合わせることにより、長期継続的な治療にも対応可能な、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。現在、カテーテル治療に適した細胞生着の改善と移植時安全性を兼ね備えた新しい移植法を開発しています。



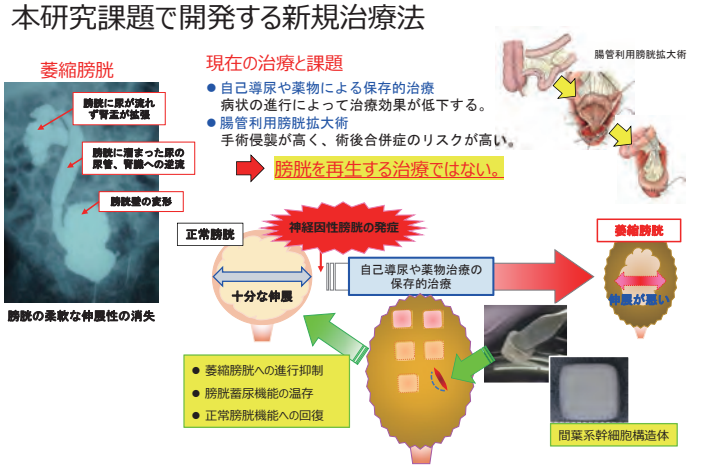
URL ▸ https://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/research/yamashita_summary.html

三次元細胞積層技術による膀胱機能障害の改善に関する研究

今村 哲也　信州大学　医学部　泌尿器科学教室　助教

膀胱は、腎臓で生成された尿をためる蓄尿機能があります。様々な原因で発症する神経因性膀胱によって、十分に尿をためられない蓄尿障害が生じて、進行すると膀胱の柔軟な伸展性が消失する萎縮膀胱となります。保存的治療を行いますが、尿路感染や腎不全などの合併症を発症した重篤な萎縮膀胱では、腸管を利用した膀胱拡大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萎縮膀胱への進行を抑制して、正常な膀胱の伸展性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、脊髄損傷に起因する萎縮膀胱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な蓄尿機能の回復が可能か検討を進めています。本研究の成果は、萎縮膀胱をはじめとした難治性の膀胱蓄尿障害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。

本研究課題で開発する新規治療法



間葉系幹細胞構造体による膀胱を再生する治療法

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

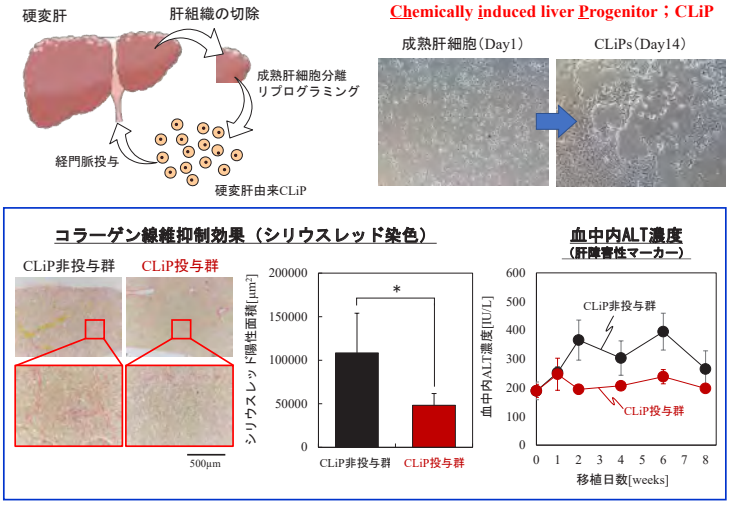
低分子化合物によるヒト肝前駆細胞を用いた肝硬変治療

江口 晋　長崎大学　大学院医歯薬学総合研究科　教授

非代償性肝硬変治療として肝移植の代替医療として、肝再生医療研究・開発が行われている。本研究では移植細胞として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ヒト肝前駆細胞（Human Chemically-induced Liver Progenitor; hCLiPs）に着目し、hCLiPs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いる。様々なサイトカインの分泌能ならびに肝細胞への分化能を有するCLiPsを非アルコール性脂肪肝炎（Non-alcoholic Steatohepatitis; NASH）モデルへ移植するとコラーゲン線維の減少ならびに血中内の肝障害性マーカーの低下を促すことを実証した。

現在は、肝硬変治療に向けて肝部分切除片より分離・作製したhCLiP大量培養化の確立とともに、移植製品としての品質等の評価を進めている。

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

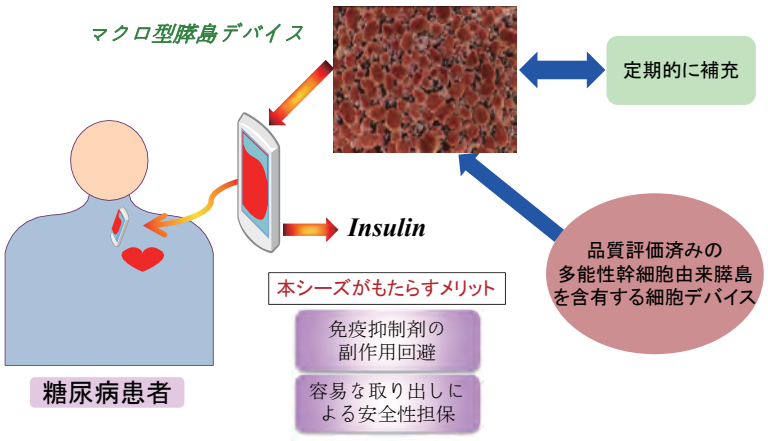


URL ▸ http://www.med.nagasaki-u.ac.jp/surgery2/

安全な再生医療実現へ向けた革新的細胞デバイスの構築

後藤 昌史　東北大学　大学院医学研究科　移植再生医学分野　教授

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



本課題の概念図

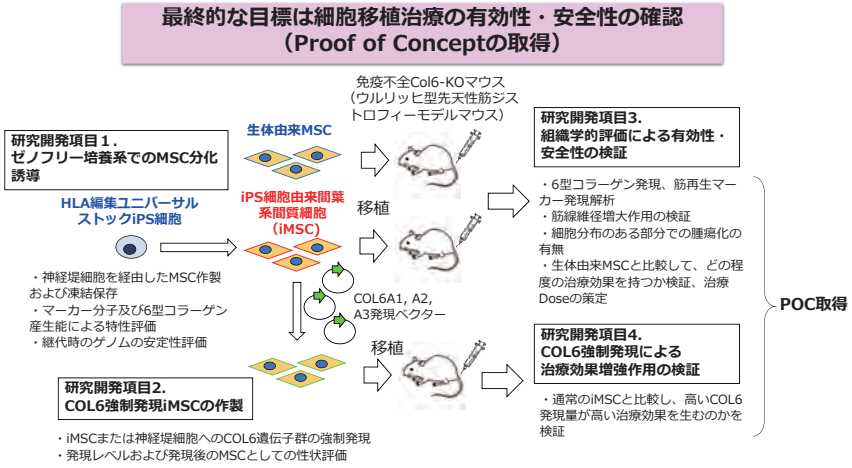
URL ▸ http://www.med.tohoku.ac.jp/about/laboratory/094.html

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と生体由来MSCである骨髄由来MSCおよび脂肪由来MSCをUCMDモデルマウスに、局所投与による筋再生促進効果が最も強いMSCを明らかにします。また6型コラーゲン遺伝子の強制発現MSCも作成し、治療の増強効果を解析します。最終的に治療効果を得るために必要な移植細胞数や効果持続期間を明らかにし、局所治療としてのPOCを取得する事を目指します。

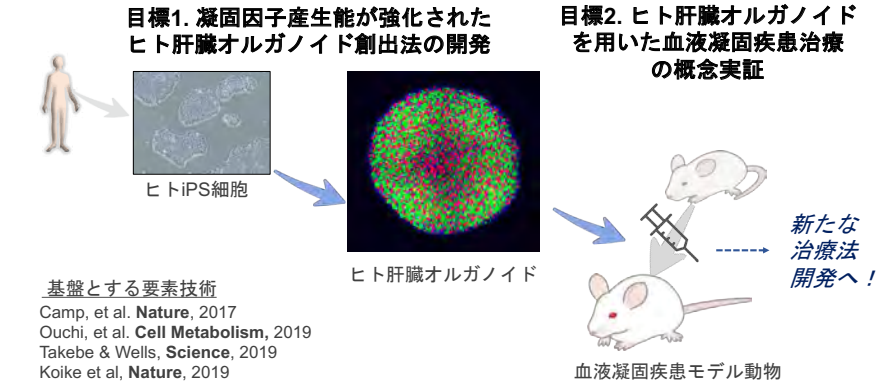


URL ▸ http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/sakurai2/

ヒト肝臓オルガノイドによる血液凝固異常症の革新治療概念の実証

武部 貴則　東京医科歯科大学　統合研究機構　先端医歯工学創成研究部門　教授

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

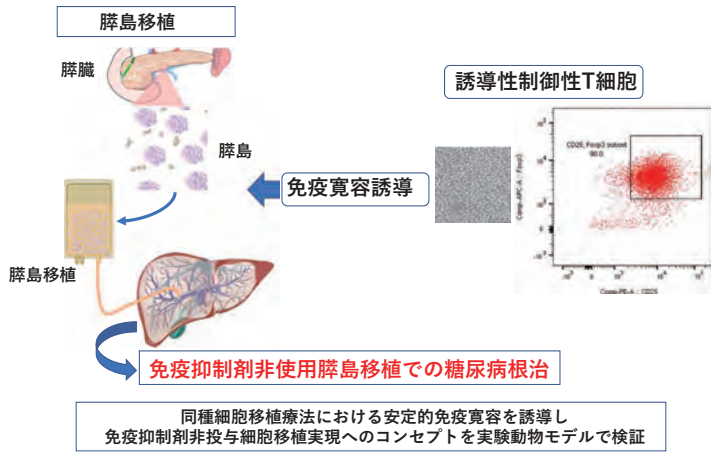


URL ▸ http://takebelab.com/

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

インスリン依存状態糖尿病に対する細胞移植治療である膵島細胞移植は、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が、移植後に免疫抑制剤の内服が必要である欠点があります。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、免疫抑制剤を用いずに移植後の拒絶反応を制御し、免疫抑制剤不要の膵島細胞移植を実現することを目指しています。現在、新しい細胞培養技術を導入することにより、機能的安定性を備えた制御性T細胞を高効率に誘導することに成功し、マウスの膵島移植モデルにおいて有効性を確認しつつあります。また、拒絶反応に関与するT細胞を、抗原特異性を有する誘導性制御性T細胞の変換する手法にも取り組んでおり、より有効で安全な免疫制御法の開発を目指しています。

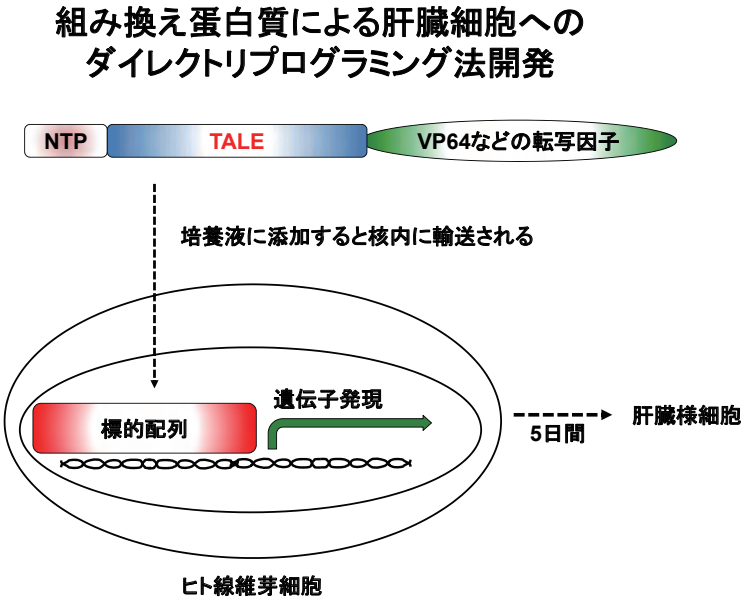


URL ▸ http://hbptsurgery.kuhp.kyoto-u.ac.jp

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。

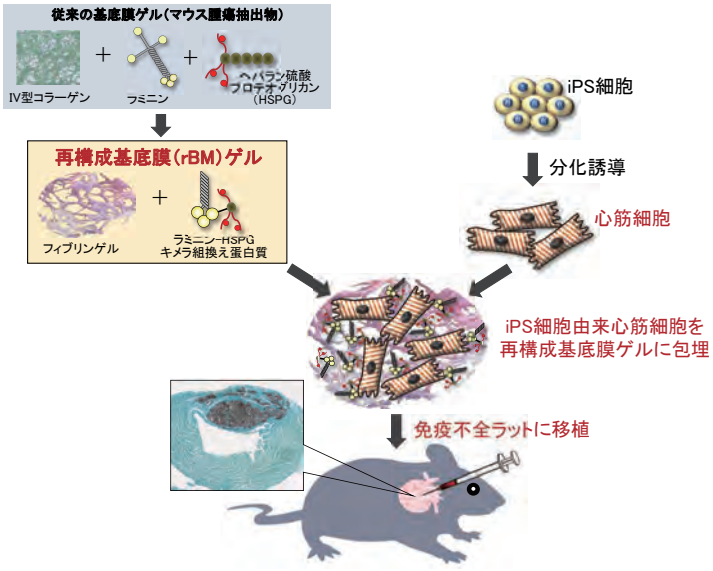


URL ▸ http://www.ri.ncgm.go.jp/department/lab/05/abstract.html

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　研究教授

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・大量に調整する技術（＝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を作出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体をその場で形状化し、移植することを考えています。

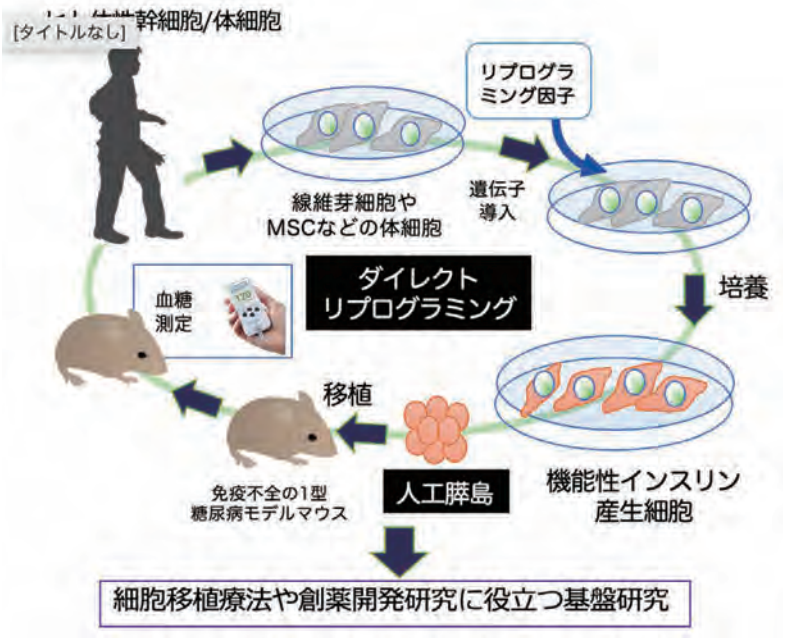
実用化のイメージ

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　順天堂大学　ダイレクトリプログラミング再生医療学講座　特任教授

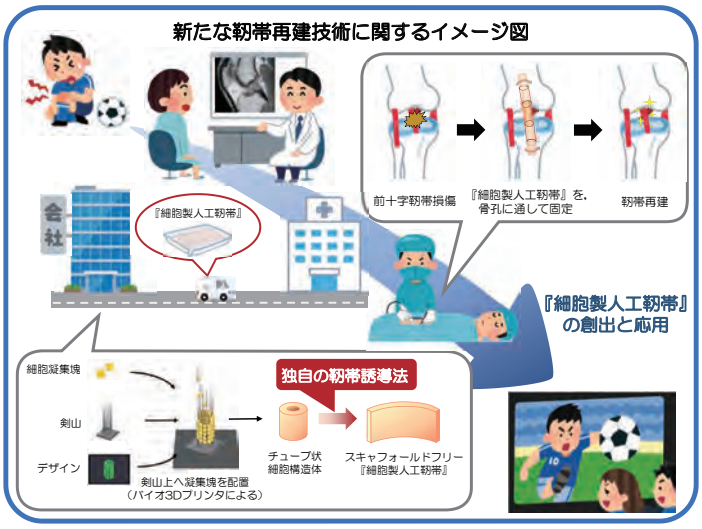
新たな糖尿病の再生医療法としてiPS/ES細胞から分化誘導した膵β細胞を用いた細胞治療の開発が進められている一方で、私たちは線維芽細胞などの体細胞に4種類の因子を導入すると、ダイレクトリプログラミング（直接変換または直接分化転換）により高効率でインスリン産生細胞を作製できることを見出しました。本研究では、ヒト体細胞から機能性インスリン産生細胞を作出し、1型糖尿病モデルマウスに移植し、血糖改善等の治療効果の検証を予定しています。造腫瘍性などのリスクを抑えた医療応用を目指して、モデルマウスを用いた技術開発と安全性の評価を行い、新たな細胞治療法の基盤技術の開発を目指します。将来、1型糖尿病やインスリ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　附属再生医学研究センター　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　URL ▶ https://researchmap.jp/daiki_net_official　URL ▶ https://research.dl.saga-u.ac.jp/profile/ja.a2db15634a4e7499.html

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

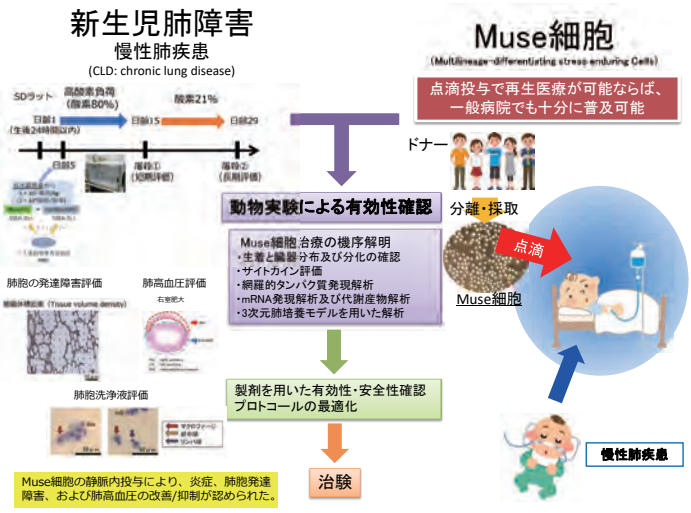
佐藤 義朗　名古屋大学　医学部附属病院　講師

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できます。

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、医師主導治験に繋げます。

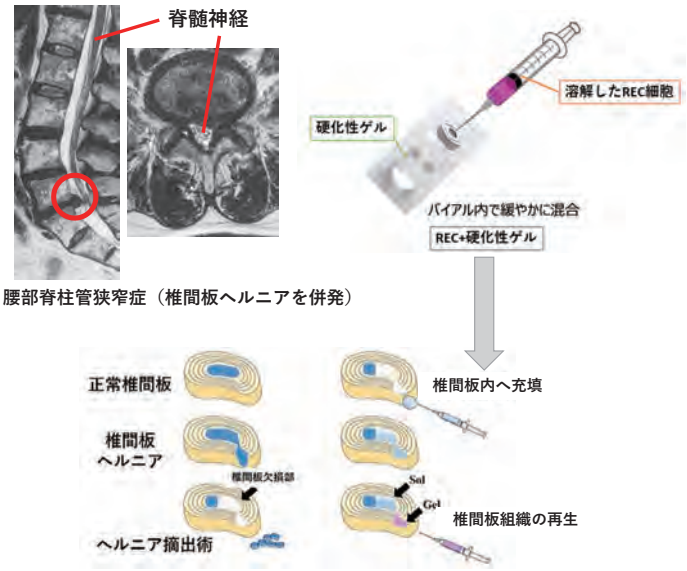


高純度同種間葉系幹細胞（REC）と硬化性ゲルを用いた腰部脊柱管狭窄症に対する細胞治療

須藤 英毅　北海道大学　大学院医学研究院　脊椎・脊髄先端医学分野　特任教授

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）を組み合わせて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。



URL ▸ https://www.hokudaiseikei.jp/pdf/20210924sudo.pdf

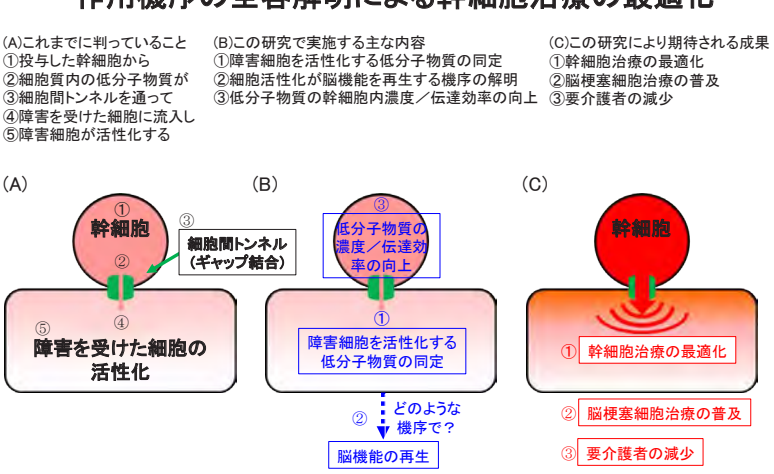
脳梗塞に対する造血幹細胞を使った細胞治療の作用機序に基づく最適化

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。



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　大学院医学研究科　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、一定の治療効果を示していますが、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。

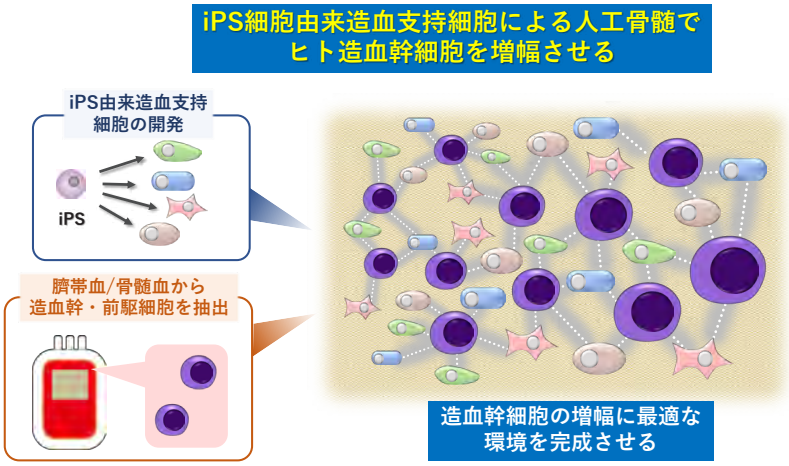
ヒト造血幹・前駆細胞増幅を目的としたヒトiPS細胞由来不死化造血支持細胞を用いた人工骨髄開発

髙山 直也　千葉大学　大学院医学研究院　イノベーション再生医学　准教授

造血幹細胞移植は、標準的な化学療法に対して抵抗性である白血病や多発性骨髄腫、悪性リンパ腫などの難治性血液疾患に対する唯一の根治的治療法です。

現在までに最も成功している再生医療の一つですが、他の移植医療同様、造血幹細胞を採取するドナーへの身体的、精神的な負担が大きく、造血幹細胞の供給が不安定です。

そこで本研究では、臍帯血や骨髄血由来ヒト造血幹・前駆細胞を培養して増幅することで、造血幹・前駆細胞の安定供給を目指します。

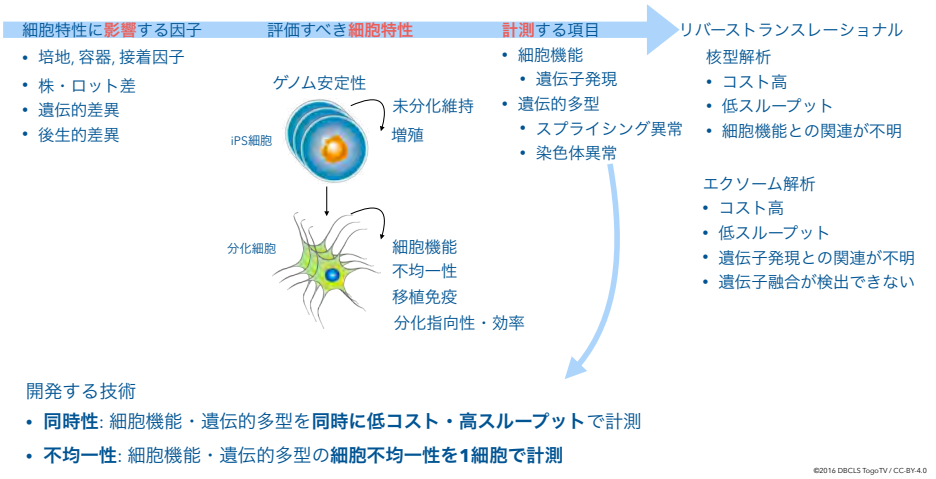


造血幹・前駆細胞をサポートしてくれる造血支持細胞もやはり体から採取するのは困難ですが、ヒトiPS細胞から分化させることで供給可能です。ヒトiPS細胞由来の造血支持細胞を使って、本来造血幹・前駆細胞が存在する骨髄環境を模倣した人工骨髄を構築し、生体に近い培養環境の開発に着手します。

高出力マルチオミクスによる細胞特性計測の深化

二階堂 愛　東京医科歯科大学　難治疾患研究所　ゲノム応用医学部門　ゲノム機能情報分野
教授

ヒト由来多能性幹細胞やその分化細胞は、ロットや株ごとに細胞特性が異なり、移植の安全性・有効性に大きな影響を与える可能性があります。またそのような違いが同じ細胞集団のなかに混合している可能性もあります。細胞特性に影響する因子は、培地や容器、継代数、接着因子、遺伝的背景、実験者などがあり、その組み合わせは膨大で調べ尽すことは困難です。一方、評価すべき細胞特性は、分化指向性や効率、ゲノム構造の安定性、遺伝子発現、エピゲノムなど多岐に渡りますが、これらを一挙に計測できません。そこで我々は細胞機能や機能に影響を与えるRNA配列変異を網羅的・大規模に1細胞計測する技術を開発し、1度の実験で様々細胞特性を評価することで、早期に有効で安全な再生医療実現を目指します。

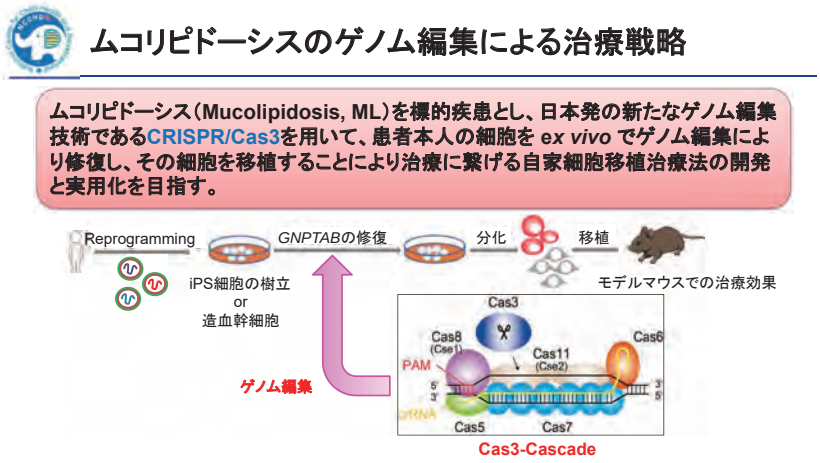


URL ▸ https://nikaidolab.org/

ムコリピドーシス(ICD)を対象としたCRISPR/Cas3系ゲノム編集技術により作製した胎児付属物由来造血幹細胞製剤の POC 取得

福原 康之　国立成育医療研究センター　小児内科系専門診療部遺伝診療科　医長

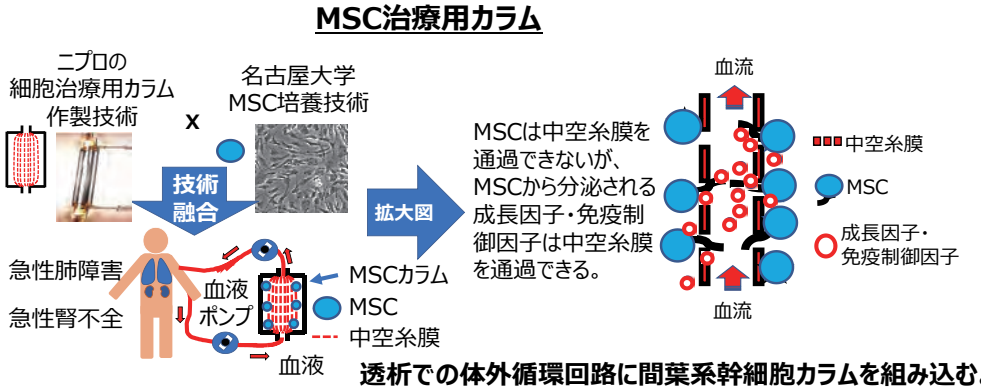
ムコリピドーシスは、難病指定されている31のライソゾーム病疾患の一つで、ライソゾーム酵素修飾障害に分類されます。30種類以上のライソゾーム酵素が機能欠損するため、酵素補充療法では治療が難しく、ゲノム編集での開発が求められています。近年、研究分担者の真下らによりCRISPR/Cas3ゲノム編集システムが開発され、CRISPR/Cas9に比べ、オフターゲット変異を起こしにくいなど、新しい国産ゲノム編集プラットフォームとして期待されています。本研究では、ムコリピドーシスを対象として、CRISPR/Cas3によるゲノム編集により、Ex vivo自家細胞移植治療法の開発と実用化を目指します。具体的には、1)患者由来の線維芽細胞およびiPS細胞を対象とした遺伝子修復方法の検討、2)修復造血前駆細胞の疾患モデルマウスへの移植による有効性・安全性等を検証します。更に、これら非臨床でのデータを踏まえ、一日も早く患者家族の皆様に治療を届けられるよう全力で研究を進めたいと思います。



間葉系幹細胞治療用中空糸膜カラムの開発

古橋 和拡　名古屋大学　医学部附属病院　腎臓内科　病院講師

集中治療室では、3-5割の患者が急性腎障害を呈し、いったん急性腎障害を発症すると生命予後が悪くなることが知られています。我々は、間葉系幹細胞(MSC)の治療特性として炎症が強ければ強いほど、強い治療効果を示すことを見出しており、MSCが集中治療室における急性腎障害の病態を改善させると考えています。しかしながら、MSCの副作用として肺塞栓が報告されており、集中治療室の患者は循環動態が悪く、細胞投与による肺塞栓のリスクがより高くなります。本研究では、MSCの作用機序に着目することで、肺塞栓の副作用を完全に予防しながら治療効果を維持できるまたは増強できる新たな治療システムの構築を目指し、再生医学と医療工学の融合による新たな間葉系幹細胞治療装置としてMSC治療用中空糸膜カラムを開発します。より安全で治療効果の高いMSC治療法につなげ、MSC以外の細胞治療にも応用可能な基盤技術へと発展させます。



透析での体外循環回路に間葉系幹細胞カラムを組み込む。

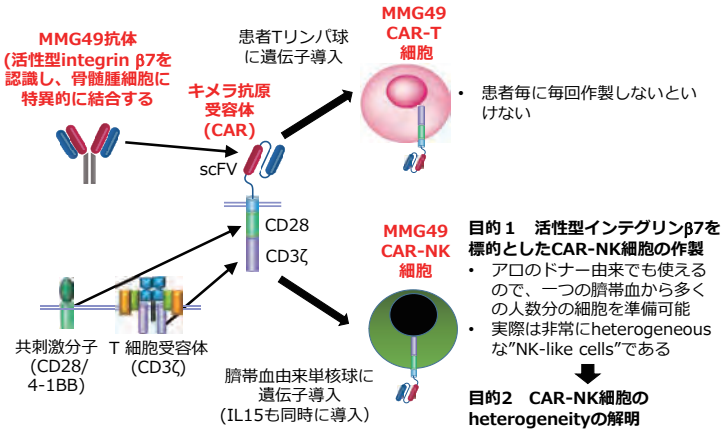
URL ▸ https://www.nagoya-kidney.jp/regeneration

多発性骨髄腫に対する臍帯血由来CAR-NK細胞療法の開発

保仙 直毅　大阪大学　大学院医学系研究科　血液・腫瘍内科学　教授

我々はすでに、多発性骨髄腫という血液がんにおいてインテグリンβ7が恒常的に活性化していることを発見し、活性型インテグリンβ7を特異的に認識するCAR-T細胞が高い抗骨髄腫活性を持つことを示しました (Hosen N et al. *Nat Med*, 2017)。CAR-T細胞の大きな問題は、患者毎に自己のT細胞から作るために必要な莫大なコストがかかることです。一方、細胞傷害活性を有する別の細胞であるNK細胞を用いれば、一人のドナーから多数の患者用の細胞が作れる可能性があります。そこで、本研究ではまず、活性型インテグリンβ7を標的としたCARを用いて臍帯血由来CAR-NK細胞を作製し、その抗骨髄腫活性、安全性を検討します。さらに非常に多様な細胞集団であるCAR-NK細胞の中から本当に抗腫瘍効果を担っている分画を同定し、臍帯血から当該細胞集団だけを選択的に誘導する方法を開発いたします。

多発性骨髄腫に対する臍帯血由来CAR-NK細胞療法の開発



- 患者毎に毎回作製しないといけない

目的１　活性型インテグリンβ7を標的としたCAR-NK細胞の作製
- アロのドナー由来でも使えるので、一つの臍帯血から多くの人数分の細胞を準備可能
- 実際は非常にheterogeneousな"NK-like cells"である

目的2　CAR-NK細胞のheterogeneityの解明

目的3　臍帯血由来新規CAR-NK細胞作製法の開発
真に抗腫瘍活性を持つ分画を同定し選択的に誘導する

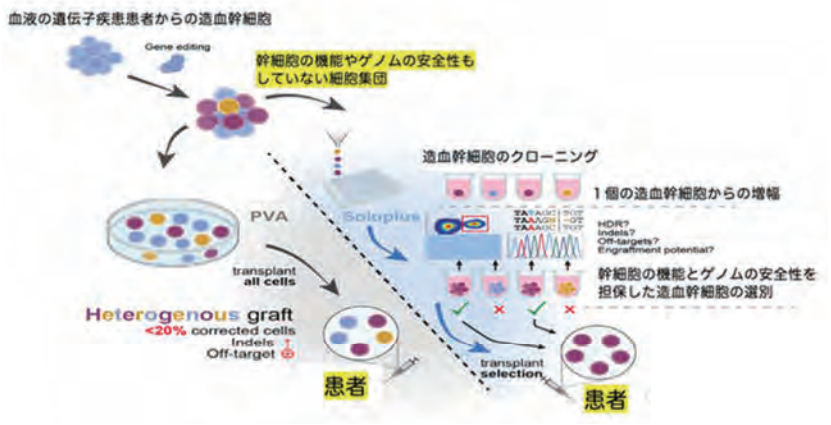
URL ▸ https://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/bldon/

URL ▸ http://www.ifrec.osaka-u.ac.jp/jpn/laboratory/naoki_hosen/

機能予測と安全を担保したゲノム編集造血幹細胞による遺伝子治療技術の開発

山崎 聡　筑波大学　医学医療系　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る組織幹細胞です。HSCを多能性幹細胞の様に長期的に培養増幅できれば、血液疾患を対象とした遺伝子治療の最新技術を生み出せる可能性があります。



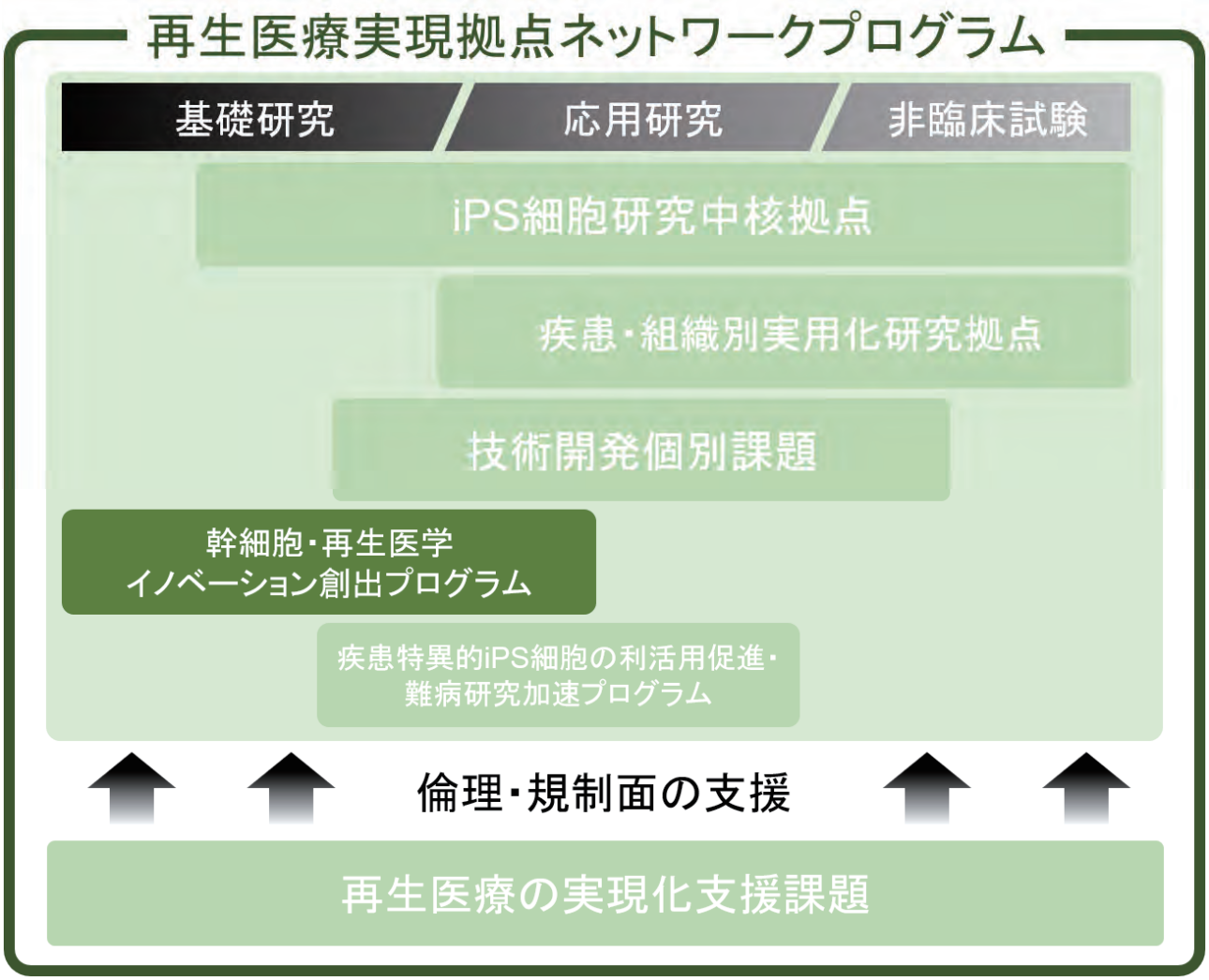
私たちはこれまでの研究から、HSCをポリヴィニルアルコール添加培養液により生体外で大幅に増幅させる技術開発に成功しました。このHSC増幅培養システムは、これまでの問題を解決すると期待しています。一方で、近年飛躍を見せているゲノム編集技術との融合により、私たちは“機能予測と安全を担保したゲノム編集造血幹細胞による遺伝子治療技術の開発”という次世代の遺伝子治療への研究を実施しています。本研究での技術開発は、これまでのHSCを対象とした遺伝子治療とも異なり、日本発の技術という観点からも独創的であることは間違いないと考えています。また、HSCを多能性幹細胞と同等に扱えることが実験に証明されつつあることから幅広い幹細胞を用いた遺伝子治療分野での期待は大きいと期待しています。

URL ▸ https://www.md.tsukuba.ac.jp/basic-med/sct/

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、将来の再生医療等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。



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

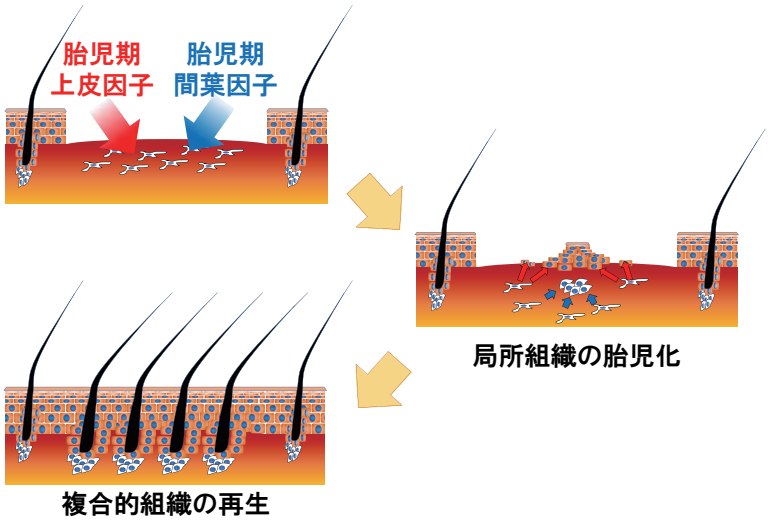
心筋リプログラミング
1. 工程が単純で時間も短縮
2. iPSを介さず腫瘍リスクない
3. 生体内で心筋作製し移植不要

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に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を用いることで、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を確立することができれば、より広く一般的な組織・臓器に対して、高いレベルでの生体内組織再生を与える新しい治療的アプローチとなることが期待されます。



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

RNA機能構造の制御に基づく多能性幹細胞維持機構の解明と細胞運命制御

齊藤 博英　京都大学　iPS細胞研究所　教授

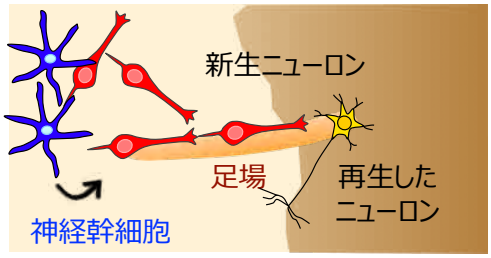
幹細胞の運命を制御し、望みの標的細胞を創出する技術を確立することは、多能性幹細胞を用いた次世代の再生医療を実現する上で必要不可欠です。しかしそのためには、解決すべきいくつもの課題が存在しています。例えば、多能性幹細胞を安全かつ効率よく作製することや、幹細胞の不均一性に起因する分化誘導効率のばらつきをなくすことです。近年、マイクロRNAなどの機能性RNAによる転写後遺伝子発現制御機構と細胞運命制御の関連性が注目されており、機能性RNAが多能性の維持や制御において果たす重要な役割が明らかになりつつあります。そこで私たちは、ヒトの多能性幹細胞において重要な役割を果たすRNA機能構造を同定し、それらが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

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

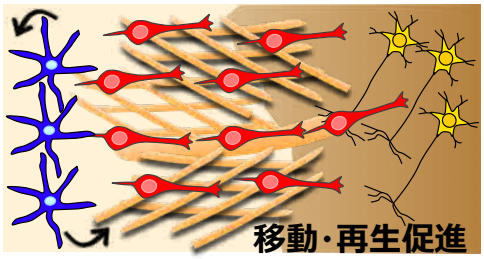
脳細胞の移動・再生促進技術の開発

澤本 和延　名古屋市立大学　医学系研究科　教授

神経再生機構の解明



細胞移動・再生促進技術の開発



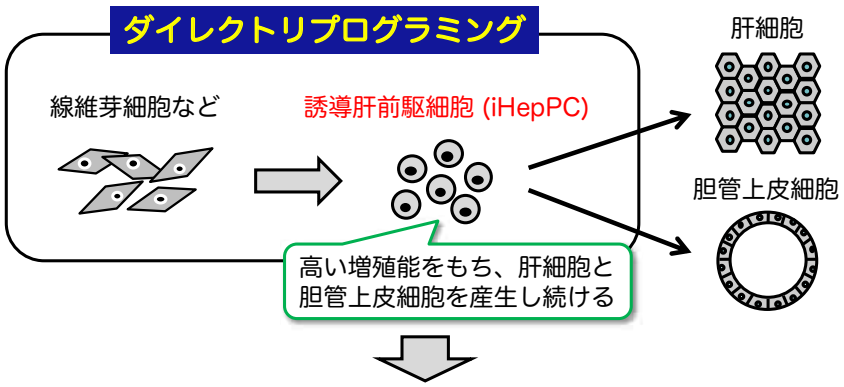
本研究では、代表研究者らが見出した内在性神経幹細胞が持つ再生誘導能力に着目し、それを応用して、低酸素性虚血性脳症や脳梗塞などで死んだニューロンを再生させる新しい治療方法の基盤技術を確立することを目標としています。生後脳の「脳室下帯」に存在する幹細胞から作られるニューロンを観察し、それらが脳内の傷害部位に到達し、ニューロンとして分化・成熟するしくみを解析しています。得られた知見を応用して、ニューロンの移動・再生促進技術を開発しており、マウスの脳機能を部分的に回復させるなど、その治療効果も明らかになりつつあります。動物の脳が持つ潜在的再生能力を活かした治療方法の開発は、基礎的な神経幹細胞生物学・再生医学の発展に貢献するとともに、次世代の脳再生医療の基盤となるイノベーション創出につながることが期待できます。

URL ▸ http://k-sawamoto.com

肝前駆細胞直接誘導法を用いた革新的肝再生療法の開発

鈴木 淳史　九州大学　生体防御医学研究所　器官発生再生学分野　教授

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

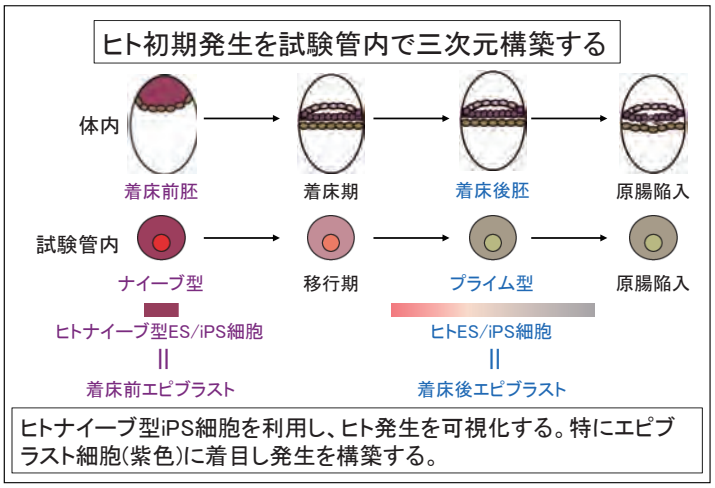


URL ▸ http://www.bioreg.kyushu-u.ac.jp/labo/orgreg/top.html

三次元ガストロイドを用いて、試験管内でヒト着床期の発生原理を解明する

高島 康弘　京都大学　iPS細胞研究所　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、ヒトの初期発生は、不明な点が多いため、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が報告したナイーブ型ヒトiPS細胞を利用します。ナイーブ型は受精卵が子宮に着床する前の特徴を持つiPS細胞です。この能力を利用し、着床前から始まる初期発生を試験管内で3次元構築します。構築したモデルを利用し、特に胚体細胞(エピブラスト)の発生分子メカニズムの解明を試みます。将来的には、これらの知見を利用し、より発生に基づいた生理的な方法で3次元の臓器や器官を作ることを目指します。

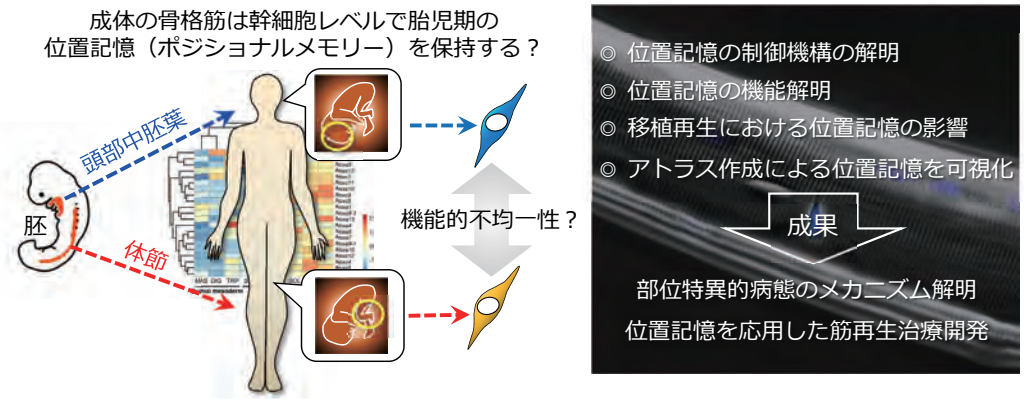


URL ▸ http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/research/takashima_summary.html

骨格筋幹細胞のポジショナルメモリーに則した筋再生治療基盤の構築

小野 悠介　熊本大学　発生医学研究所　筋発生再生分野　独立准教授

iPS細胞等の多能性幹細胞から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や発生起源に基づく固有の位置記憶（ポジショナルメモリー）を可視化し、さらにその機能を解明することで、骨格筋幹細胞のポジショナルメモリーを応用した革新的な筋再生治療基盤の創出につなげます。

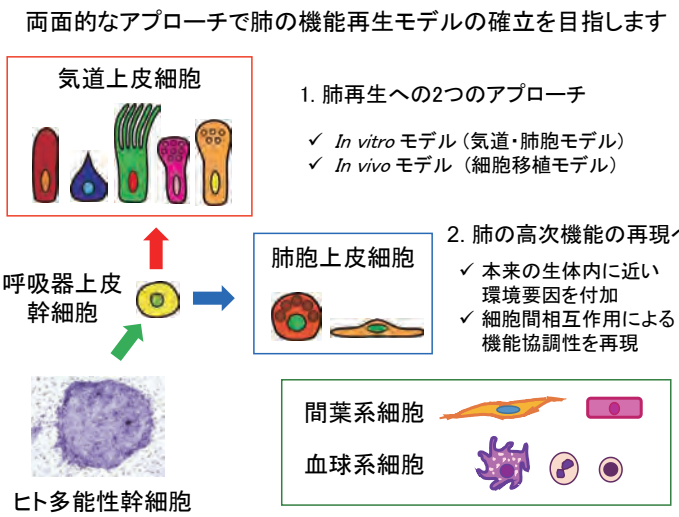


URL ▸ http://www.imeg.kumamoto-u.ac.jp/bunya_top/muscle_development_and_regeneration/

多能性幹細胞を用いたヒト由来肺組織シミュレーターの創出

後藤 慎平　京都大学　大学院医学研究科　特定准教授

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

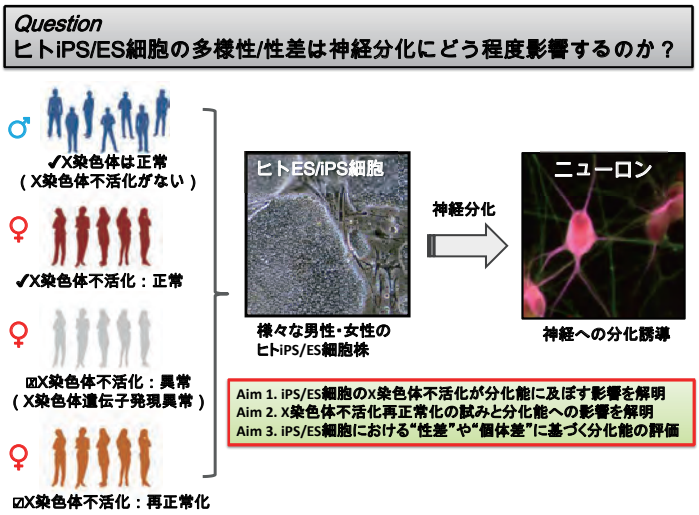


URL ▸ http://www.med.kyoto-u.ac.jp/organization-staff/collaboration/#a4

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

福田 篤　東海大学　医学部医学科基礎医学系分子生命科学　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異常発現し、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懸念されています。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、エピゲノム異常に起因するX染色体遺伝子群に着目し、多様性・性差が及ぼす神経分化への影響を解明します。また、不可逆的な女性hPSC特有のX染色体異常をレスキューすることで、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ることを目指します。

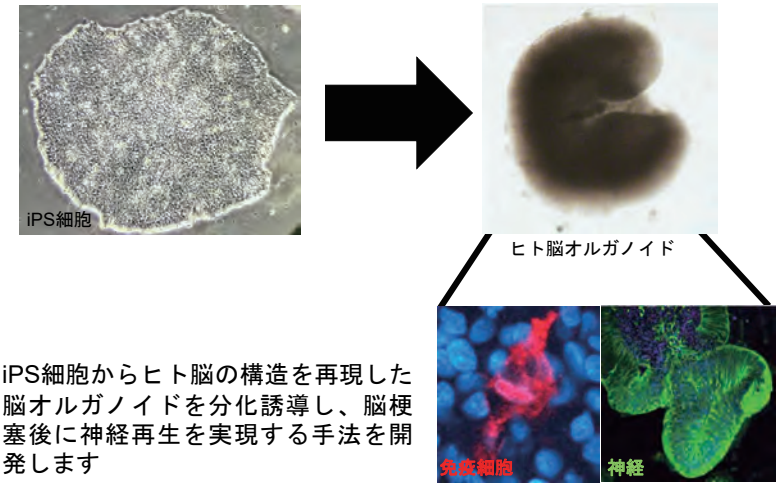


URL ▸ http://www.pr.tokai.ac.jp/tuiist/tt/2018_fukuda.html

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。



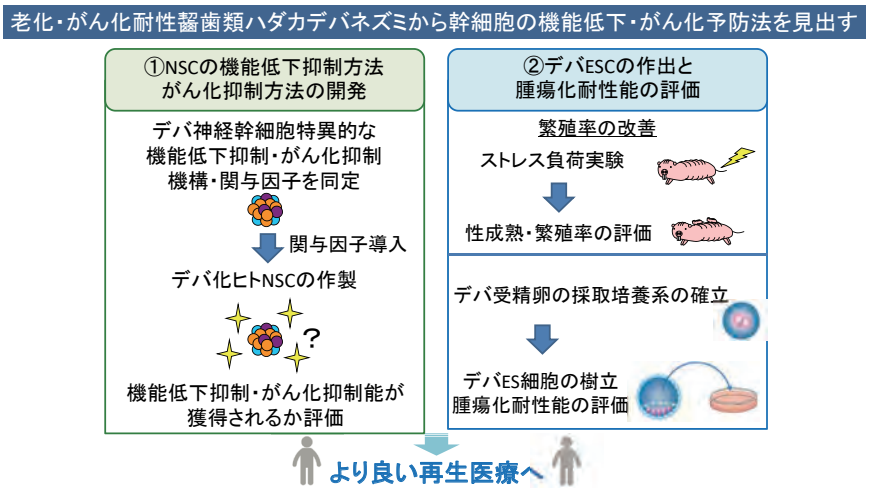
iPS細胞からヒト脳の構造を再現した脳オルガノイドを分化誘導し、脳梗塞後に神経再生を実現する手法を開発します

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

最長寿齧歯類を利用した革新的な幹細胞の機能低下/がん化予防法の開発

三浦 恭子　熊本大学　大学院先導機構・生命科学研究部　准教授

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

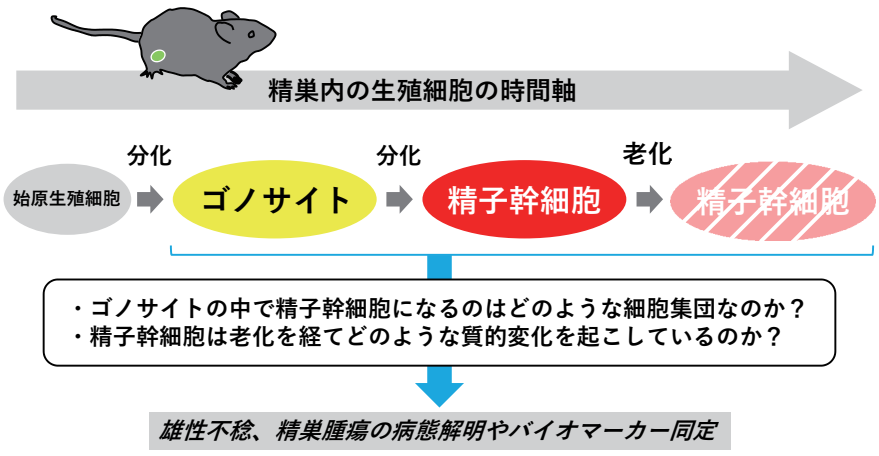


URL ▸ https://debalab.org/

ゴノサイト分化と加齢に伴う精子幹細胞の質的変化の解析

山中 総一郎　東京大学　大学院理学系研究科　生物科学専攻　准教授

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



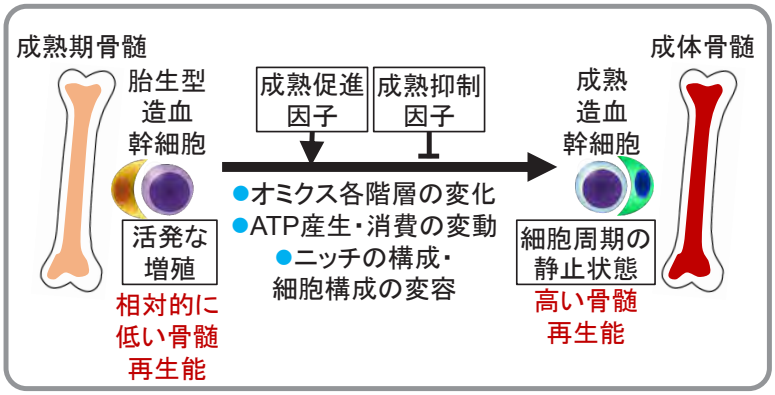
URL ▸ http://www-siomilab.biochem.s.u-tokyo.ac.jp/index.html

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立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。

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．



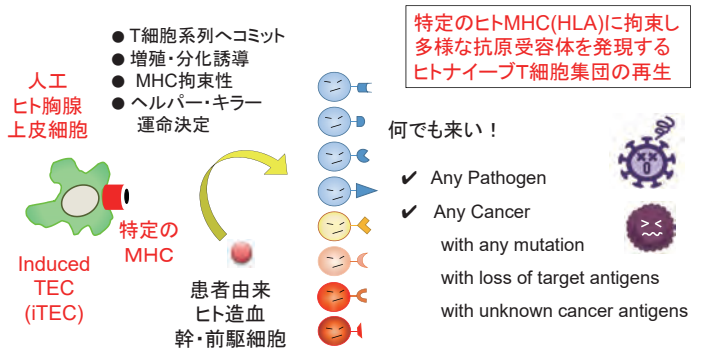
URL ▸ http://www.ri.ncgm.go.jp/department/pro/04/abstract.html

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

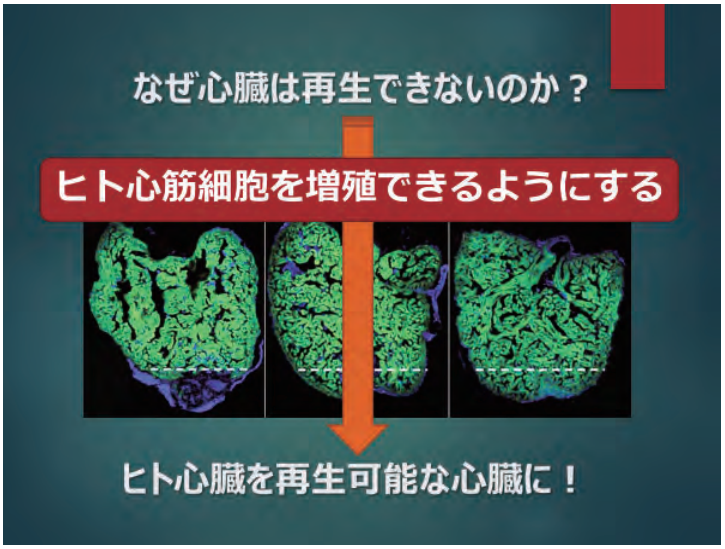
- ■ 突然変異を重ねたがんや未知のウイルスに対しても反応しうるT細胞集団を再生可能
- ■ レシピエント由来造血幹・前駆細胞を使用することで移植T細胞の拒絶リスクを回避

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。

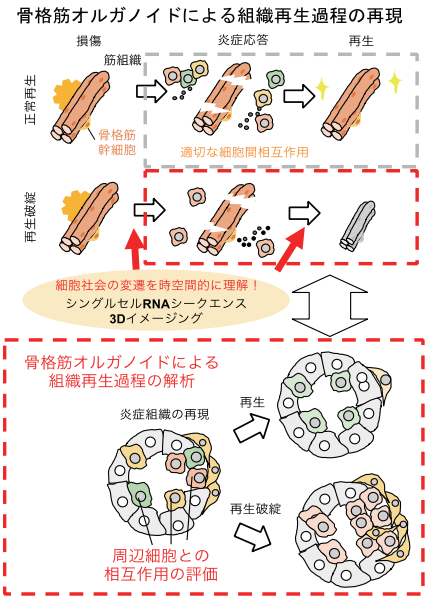


URL ▸ https://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/research/yamashita_summary.html

幹細胞ー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。

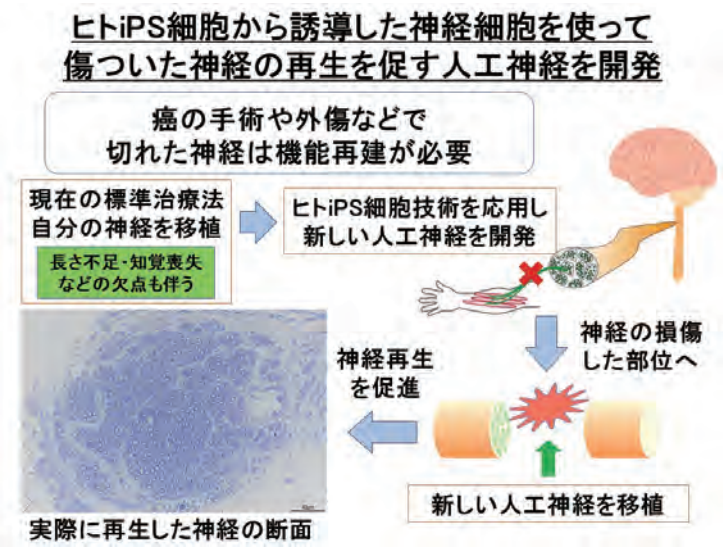


URL ▸ https://www.nms.ac.jp/college/schoolroom/kisoigaku/taisya-eiyougaku.html

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　新潟大学　医学部／大学院医歯学総合研究科　組織学分野　教授

癌の手術や事故、怪我などで神経が欠損してしまった時には、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ったりする欠点がありました。近年、人工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切れません。そこで私たちは、無限に増殖することが可能なヒトiPS細胞から最適な神経細胞を生み出し、特殊なデバイスで培養し、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、手術や怪我で神経が大きく欠損してしまっても、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。

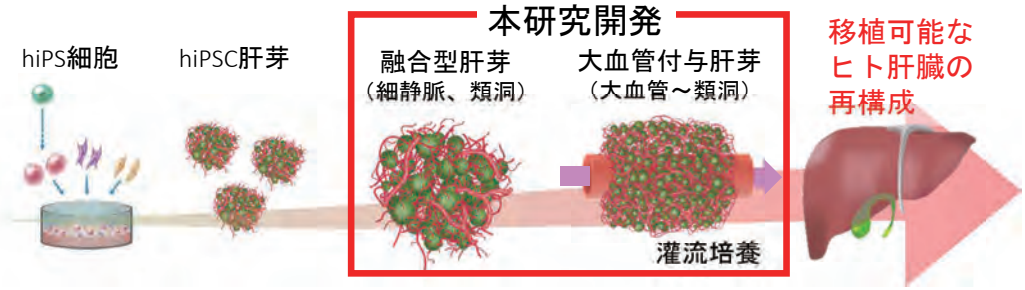


URL ▸ https://www.med.niigata-u.ac.jp/an3/welcome.html

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や機能を模倣したオルガノイドが作製され、病態の再現や治療薬の開発に活用されています。一方、オルガノイドを再生医療に活用する際には、患者さんの血管組織への早期アクセスが必要であり、また、肝不全のように多くの機能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ます。これらの問題を解決するため、本研究では微小血管オルガノイドにサイズの大きな血管を接続した大血管付与オルガノイドの創出を目指しており、大血管を通じた還流培養による組織の増大、機能向上が認められています。また、肝臓は門脈、類洞内皮、中心静脈など異なる性質を持った血管が存在しており、その血管階層性を再現したヒト臓器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。



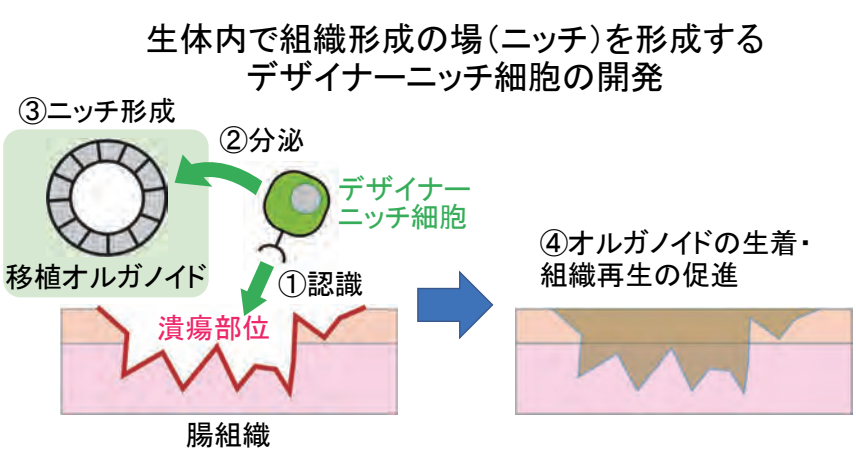
多様な階層性の血管を含む臓器創出技術の確立
Organoidから Organを創出し、移植医療へ応用

URL ▸ https://www-user.yokohama-cu.ac.jp/~saiseig/

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、再生医療への応用が期待されています。実際、炎症性腸疾患では、炎症を抑える薬剤療法に加えて、再生が進まない潰瘍部位において、腸オルガノイドを移植して上皮組織の再生を促す移植療法が検証されています。しかし、組織形成の場であるニッチが炎症により破壊された病変組織において、移植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、病変組織において設計通りにニッチを形成する細胞「デザイナーニッチ細胞」を開発し、デザイナーニッチ細胞とオルガノイドを同時に移植することで、オルガノイドの生着および組織再生を促進することを目指します。本研究では、腸炎誘導マウスに、腸内の潰瘍部位を認識して増殖因子や抗炎症因子を産生するデザイナーニッチ細胞を移植し、高効率な腸オルガノイドの生着および腸上皮再生を目指します。

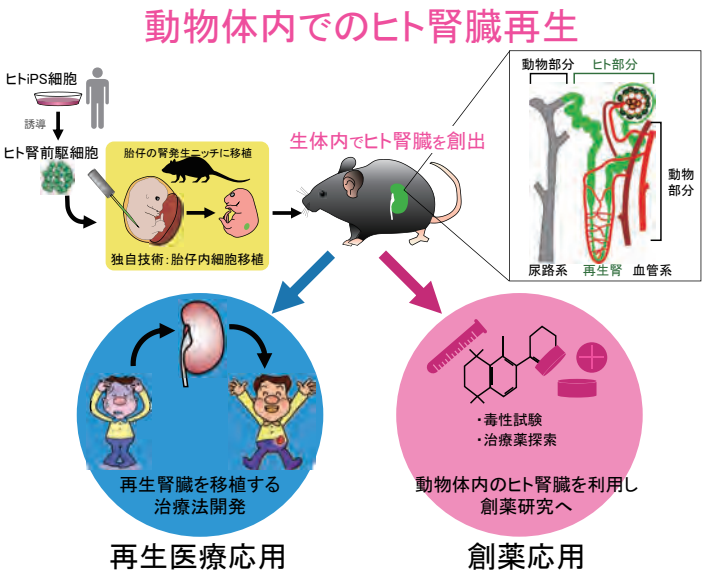


URL ▸ https://sites.google.com/view/satoshitodalab/home?authuser=0

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。動物胎仔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。



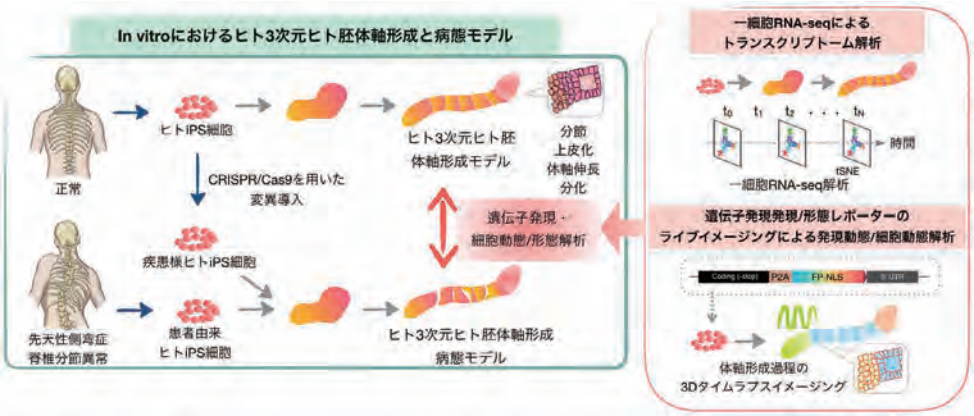
URL ▸ https://jikei-kidneyht.jp/movie

In vitroにおける3次元ヒト胚体軸形成モデルの確立

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。そこで私達は、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。



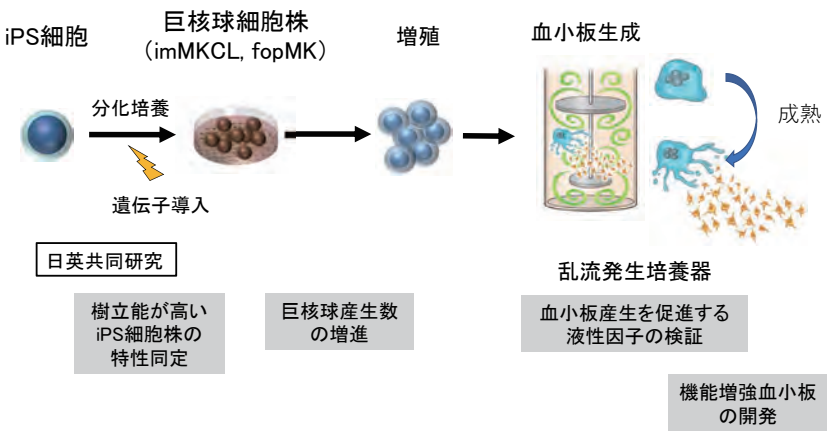
URL ▸ https://ashbi.kyoto-u.ac.jp/ja/groups/alev/

体外製造血小板の臨床実装に向けた巨核球の改造産生

江藤 浩之

京都大学　iPS細胞研究所　臨床応用研究部門　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、2021年度は双方グループの試薬、iPS細胞の交換、巨核球株樹立方法の改善に取り組みました。今後、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。



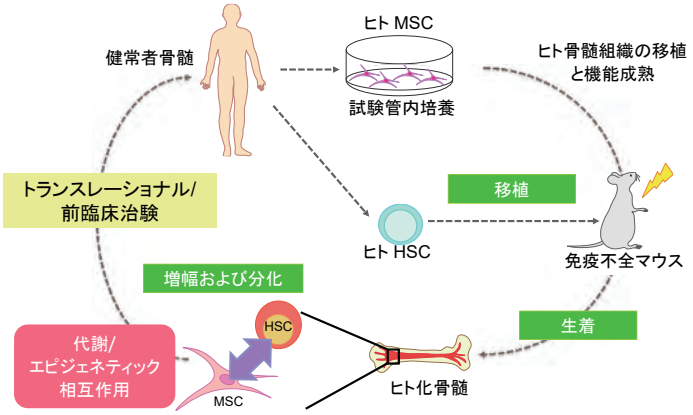
URL ▸ http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/eto/

幹細胞とニッチの制御による血液幹細胞移植の効率化

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

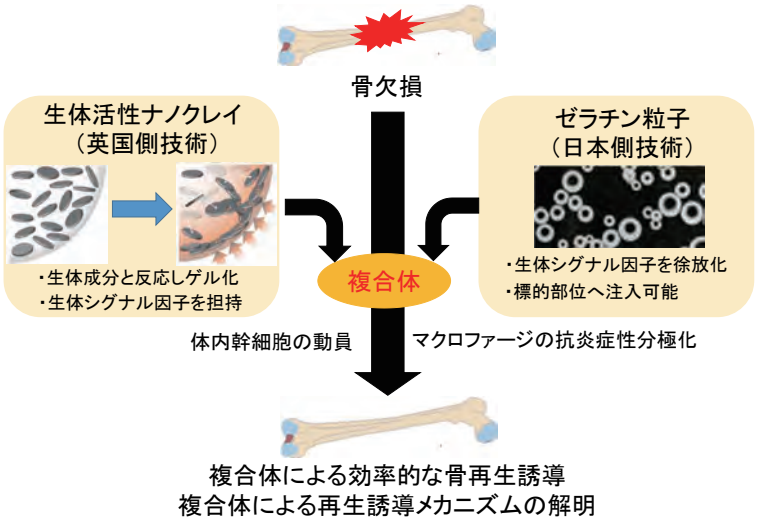


URL ▸ https://ircms.kumamoto-u.ac.jp/research/hitoshi_takizawa/

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

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となってきました。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。



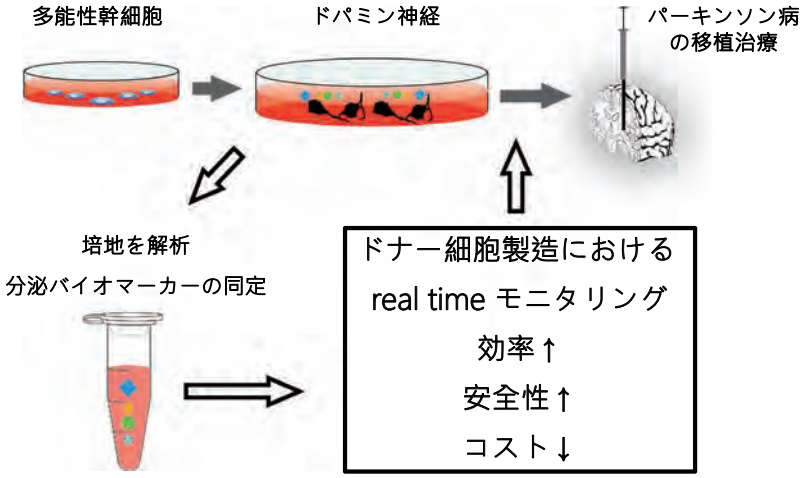
複合体による効率的な骨再生誘導
複合体による再生誘導メカニズムの解明

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

森實 飛鳥　神戸市立医療センター中央市民病院　臨床研究推進センター　再生医療研究部部長

パーキンソン病に対する細胞移植治療では、ドナーとしての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が、質のコントロールが難しいのが現状です。本研究は神戸市立医療センター、京都大学、エジンバラ大学、カーディフ大学との日英共同研究として行われ、分化過程のドパミン神経細胞から培地中に分泌される特異的なバイオマーカーを探索します。培地サンプルからこれらバイオマーカーをリアルタイムに調べ、細胞製造を効率化し、より安全で、より効果的なドナー細胞の製造を目指します。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。さらにドパミン神経分化誘導プロトコルも様々です。日本および英国で複数の細胞株、複数のプロトコル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。

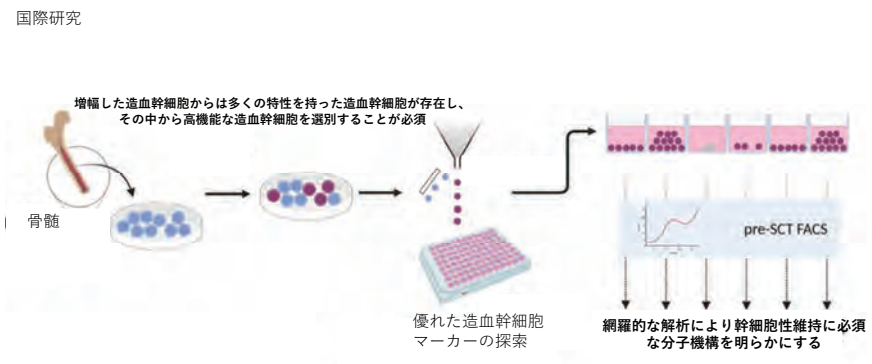


URL ▸ http://chuo.kcho.jp/department/clinicalresearch_index/clinical_research_center/regenerative_medicine

造血幹細胞の医学への最新技術強化

山崎 聡　東京大学　医科学研究所　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の特徴や機能に関しての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。

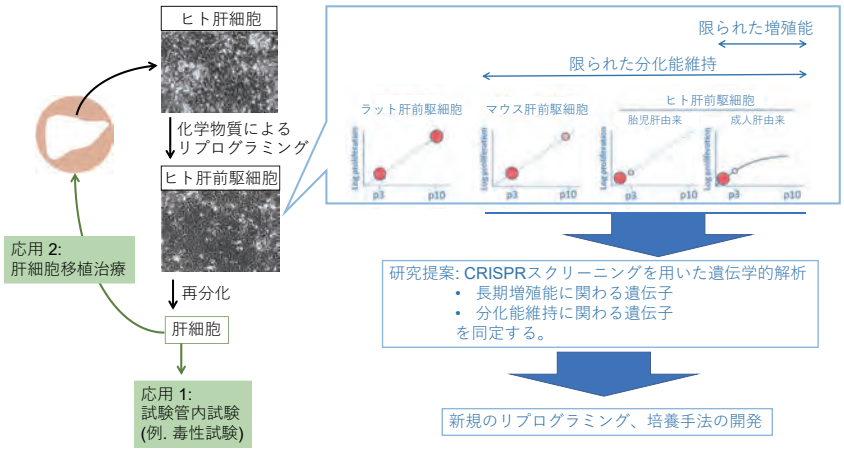


URL ▸ http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/saisei/

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

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。

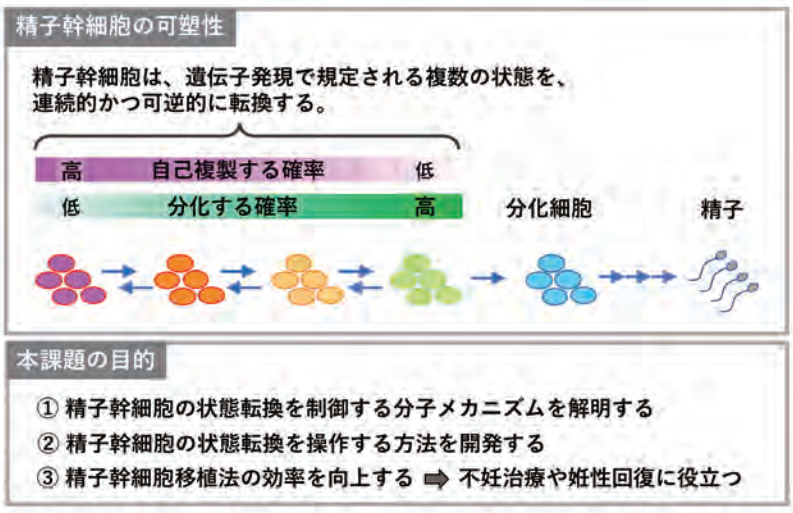


URL ▸ https://www.infront.kyoto-u.ac.jp/research/lab40/

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

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

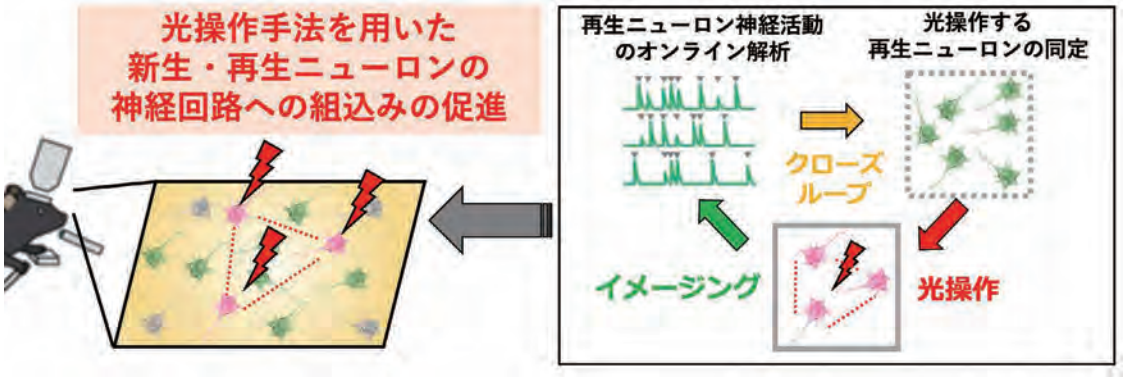
精巣では精子幹細胞の働きによって多数の精子が作られ、次の世代を作ります。生殖細胞を除去した宿主精巣に精子幹細胞を移植すると精子形成を再構成しますが、高い移植効率を得ることは容易ではありません。精子幹細胞の精巣内の挙動を丁寧に調べると、自己複製状態と分化状態は明確に区別できないことがわかりました。精子幹細胞は、ダイナミックかつ連続的に状態を変化させ、分化方向に向かったり未分化方向に戻ったりしながら精子形成を維持していたのです。本研究開発では、英国の研究者と共同して、このような精子幹細胞の状態変化を詳細に解析し、それを制御する分子メカニズムを明らかにします。その結果を利用して幹細胞の自己複製と分化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



URL ▸ http://www.nibb.ac.jp/germcell/

新生・再生ニューロンの光操作による脳機能再生に関する研究開発

今吉 格　京都大学　ウイルス・再生医科学研究所　教授



大脳皮質や海馬などの脳領域おいて、新生・再生したニューロンの活動イメージングと光を用いた人為的操作を可能にする技術開発を行います。新生・再生ニューロンにChR2などの光遺伝学ツールを発現させ、特定の認知課題を遂行中に、新生・再生ニューロンを人為的に活性化し、回復させたい脳機能ネットワークへの組み込みを人工的に促進することを試みます。特定の認知機能を担う神経ネットワークへの、新生・再生ニューロンの組み込みを亢進し、認知機能や行動表出を改善できるような新規技術を開発します。将来的なヒトへの臨床応用を目指し、老化・AD・脳梗塞などの病態脳や障害脳の脳機能再生を可能にするような再生医学の新規手法の実現につなげたいと考えています。

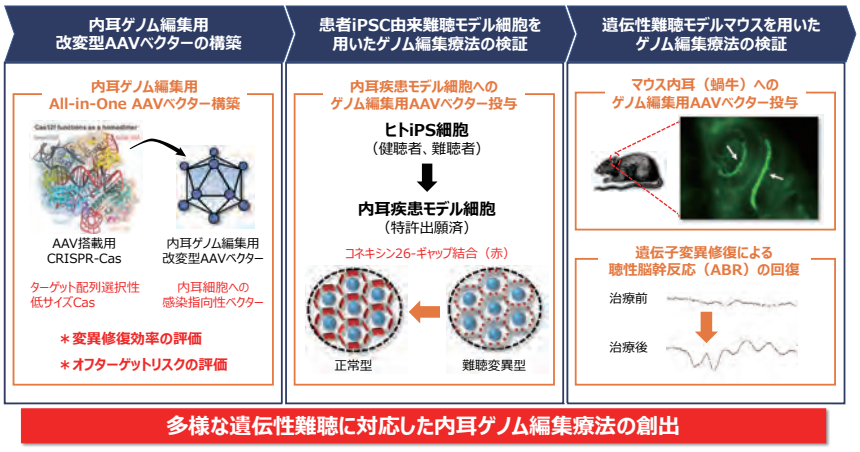
URL ▸ https://brainnetworks.jimdofree.com

多様な難聴遺伝子変異に対応した遺伝性難聴患者iPS細胞によるAAVゲノム編集治療法の開発

神谷 和作　順天堂大学　大学院医学研究科耳鼻咽喉科学講座　准教授

遺伝性難聴はおよそ1600人に1人程度の割合でみられる先天性の内耳疾患です。遺伝性難聴の関連遺伝子は140以上であり、根治療法は未だに存在しません。

これまで私たちは最も典型的な遺伝性難聴患者由来のiPS細胞から内耳の疾患モデル細胞を作製して体外での病態再現に成功し、さらには遺伝性難聴へのアデノ随伴ウィルス(AAV)を用いた遺伝子補充療法を開発してきました。



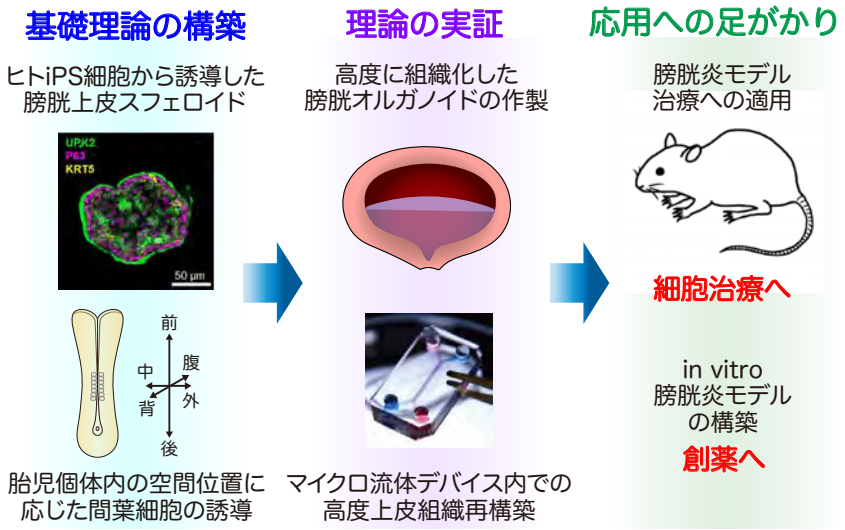
本研究課題では遺伝性難聴患者iPS細胞を用いて遺伝性難聴に対するAAVを用いたゲノム編集療法の確立を目指します。この方法は変異箇所のみを修復するため遺伝子サイズが制限されず、全ての遺伝子を対象とすることが可能です。さらに遺伝子補充療法では治療できない優性阻害型変異に対しても適用可能です。遺伝性難聴モデルマウスを用いて治療後の聴力回復の評価を行い、将来的な臨床応用を目指します。

URL ▸ https://www.juntendo.ac.jp/hospital/clinic/jibi/activity/research/research_group1.html

上皮-間葉相互作用に依拠した、内胚葉組織高度化を実現する基盤的方法論の構築

髙里 実　理化学研究所　生命機能科学研究センター　チームリーダー

近年急速に進展したオルガノイド研究は、ヒトiPS細胞から多くの内胚葉性（肝臓・胃腸・膵臓など）オルガノイドを産出しており、これらを疾患モデル開発や創薬に応用利用する期待が高まっています。しかし、その多くは内胚葉性上皮細胞を主眼に構成され、適切な間葉細胞との相互作用を欠くため、臓器としての解剖学的、生理学的な特徴を十分に獲得できていません。そこで本研究では、ヒトiPS細胞から内胚葉性上皮及び間葉細胞を作製し、両者を組み合わせる系を用いて、内胚葉組織が高度に発達するための基礎的方法論を構築します。特に、ターゲット臓器として膀胱を設定し、世界初のヒトiPS細胞からの膀胱オルガノイド作製を達成します。この研究成果は、内胚葉上皮と間葉細胞の組織的恒常性の破綻を原因とする難病（例:間質性膀胱炎、炎症性腸疾患）の疾患モデルを開発する際の基盤技術となります。



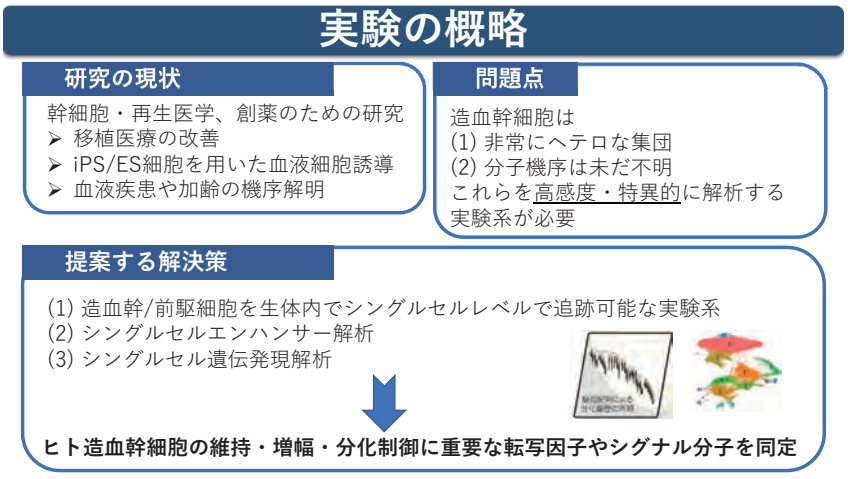
URL ▸ https://www.riken.jp/research/labs/bdr/hum_organogen/index.html

ヒト造血幹/前駆細胞の細胞系譜の理解による細胞分化制御基盤技術の開発

山本 玲　京都大学　高等研究院ヒト生物学高等研究拠点　特定拠点准教授

ヒト造血幹細胞は、研究テーマとしての歴史が長く、移植医療への応用も既に確立されている体性幹細胞です。しかし、移植ソースが不十分であり、また移植細胞数が少ないことによる生着不全など問題点は多く、さらに、血小板や赤血球などの輸血ソースも足りないことが大きな社会問題となっています。

本研究課題では、細胞系譜をシングルセルレベルで追跡可能となる実験系を構築し、ヒト造血幹細胞の維持・増幅・分化制御の機序を明らかにします。これにより、ある分子機序を標的とした低分子化合物・薬剤のスクリーニングなどが可能となり、造血幹細胞を増幅させる低分子化合物などを得られれば、造血幹細胞数の不足を解決でき、移植医療の治療成績の向上の一助となります。また、造血幹細胞から赤血球・血小板を誘導する低分子化合物の同定も期待でき、輸血ソース不足の問題解決も可能となります。

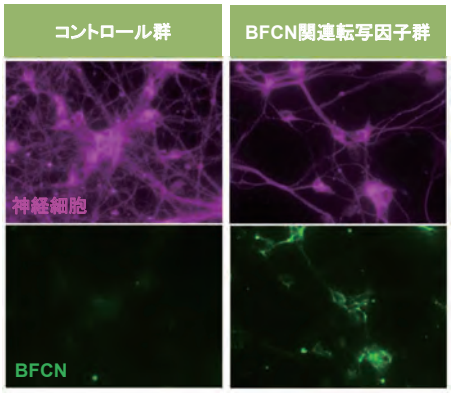


URL ▸ https://ashbi.kyoto-u.ac.jp/ja/groups/r-yamamoto/

ヒト前脳型コリン作動性神経細胞の選択的誘導法の開発と、薬剤評価系への応用

石井 聖二　慶應義塾大学　医学部　解剖学教室　助教

ヒトiPS細胞を用いた薬剤スクリーニング系の開発は盛んに行われていますが、アルツハイマー病や統合失調症などの認知機能障害の患者様から樹立したiPS細胞由来の神経細胞を利用して開発された薬剤はまだ存在しません。私は、認知機能において重要である前脳型コリン作動性神経細胞(BFCN)に着目し、BFCNの分化に関連した転写因子群を導入することにより、これまでに報告の無かった、選択的にヒトBFCNを作製する方法を確立しつつあります。認知機能障害は神経ネットワークの形成異常が一因であると考えられることから、この方法により得られたヒトBFCNをマウスの脳に移植し、マウスの脳内で形成されたヒトBFCNの神経ネットワークの評価系を確立します。そして、ヒトBFCNをターゲットとした認知機能障害に対する画期的な薬剤評価系への応用を目指します。



BFCN関連転写因子群をヒトiPS細胞に導入することにより、選択的にヒトBFCNを作製することに成功

この方法により、得られたヒトBFCNをマウスの脳に移植し、マウスの脳内で形成されたヒトBFCNの神経ネットワークの評価系を確立する

↓

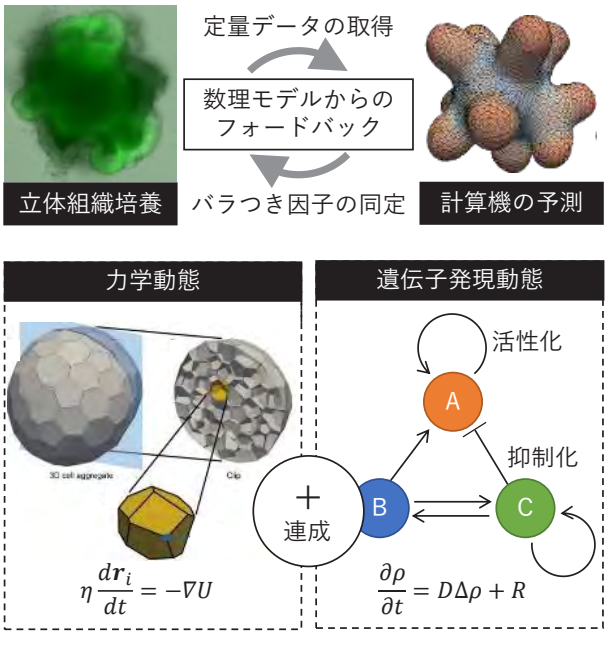
最終的には、ヒトBFCNをターゲットとした認知機能障害に対する画期的な薬剤評価系への応用を目指す

URL ▸ https://www.nakajimalab.com/

立体組織の形成過程を最適化するモデルベース培養法の開発

奥田 覚　金沢大学　ナノ生命科学研究所　准教授

幹細胞の培養技術の発展により様々な組織の作製が可能になりつつある一方で、現在の培養技術では作製された組織のサイズや各細胞の分化状態等が大きくバラつくため、培養組織の再現性が課題となっています。このような組織の動態を予測する手法として、近年、再生医学を含む広範な生物学・医学分野において、数理モデルを用いた計算機による予測技術が着目されています。特に、発生生物学分野では、力学を基礎とした計算機シミュレーションが援用され、臓器レベルにおける複雑な組織の形成過程を定量的に予測する技術が確立されつつあります。そこで本研究では、培養組織の立体構造の形成過程を対象とした新規の計算機シミュレーション技術を開発し、組織のバラつきの鍵となる因子や機構を定量的に予測することを目指します。これにより、これまでよりも均質な立体構造を有する組織を作製できると期待されます。

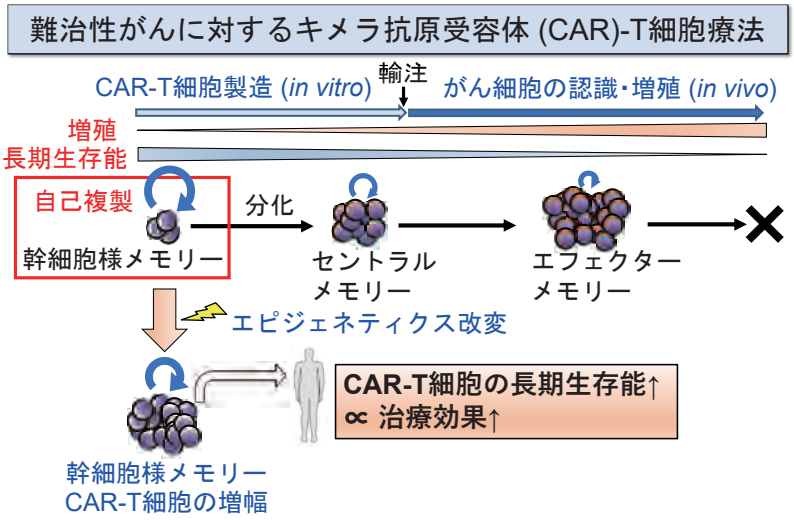


URL ▸ http://mechanogenesis.org/

エピジェネティクス修飾によるキメラ抗原受容体導入幹細胞様メモリーT 細胞の自己複製増殖方法の開発

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

本研究は、難治性のがん治療法として期待されている免疫細胞療法、特にキメラ抗原受容体(CAR)導入T細胞療法の改良に関する開発研究です。この治療法においては輸注されたCAR-T細胞が長期間体内に生存し、持続的にがん細胞を攻撃し続けることが治療効果の成否を握ります。T細胞の中でも幹細胞様メモリーと呼ばれる種類のT細胞が特に長期生存する能力を持つことが知られていますが、通常は細胞増殖とともに分化が進み、同じ状態を維持することはできません。この研究ではT細胞の遺伝子レベルでの性質決定に関わるエピジェネティック因子をCAR-T細胞において様々に修飾することにより、長期生存能力を有する幹細胞様メモリーの状態を維持しながら細胞を増幅させ、長期的な治療効果を高めることを目指します。臨床部門、バイオ企業との協力体制を築きながら、臨床への早期応用を意識して研究開発を推進します。

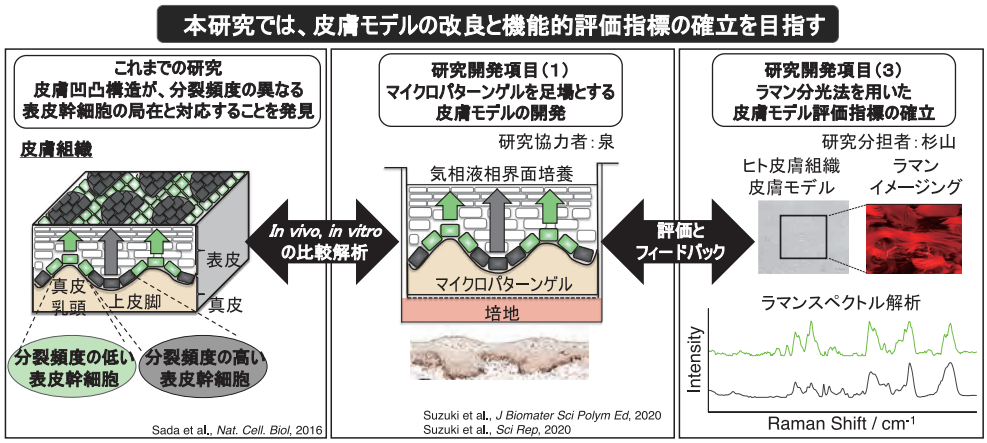


URL ▸ https://www.pref.aichi.jp/cancer-center/ri/01bumon/05shuyo_meneki/index.html

組織の凹凸を保持した三次元皮膚モデルの構築と評価指標の確立

佐田 亜衣子　熊本大学　国際先端医学研究機構　特任准教授

皮膚は高い再生能力を持つ臓器であり、自家培養表皮を用いた熱傷治療は、再生医療の先駆けとなりました。しかし、臨床的な有用性が示されているのは、皮膚の表層にある「表皮」の再建にとどまり、複雑な皮膚の構造や機能を再生することは未だ困難です。代表者・佐田はこれまでに、不均一な表皮幹細胞集団が皮膚の凹凸構造と対応し、高度に領域化して局在することを見出しました。本研究では、皮膚構造—幹細胞局在を三次元的に捉える独自の視点から、凹凸構造を保持した皮膚モデルを構築し、その評価指標を確立することで、次世代皮膚再生医療へ向けた基盤を創出します。本研究の成果は、より生体に近い環境を模した皮膚培養系の確立へとつながり、臓器移植や創薬プラットフォームとしての利用が期待されます。

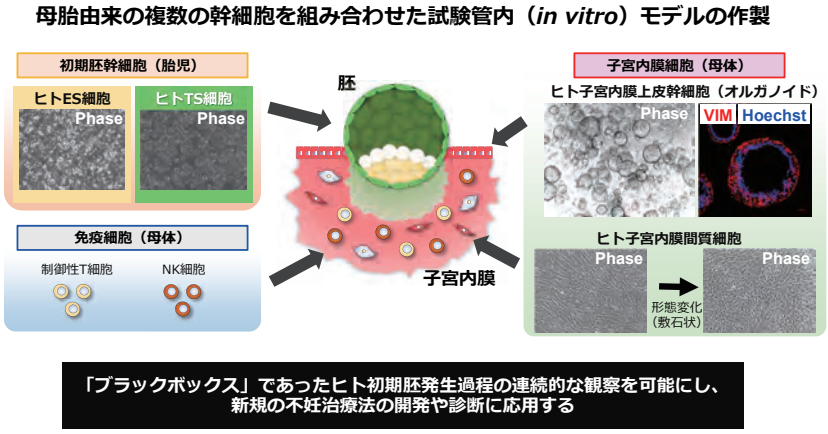


URL ▸ https://www.aikosada.com

ART(生殖補助医療)における胚着床率の劇的向上に向けた多階層幹細胞・着床ニッチ構築を目指すヒト胚発生オルガノイドモデル作製

柴田 峻　東北大学　大学院医学系研究科　助教

少子高齢化の進む我が国において、不妊症対策は重要な課題です。ヒト生殖補助医療(ART)の技術向上は目覚しいものの、胚の着床率は依然として低く、不妊治療の長期化は、妊娠を望む人々にとって、経済面や精神面で大きな負担となります。妊娠成立には、胎児および母体双方の細胞が協調して相互作用する必要があり、その不適性化は着床不全や流産に繋がります。その改善には、着床機構の解析が不可欠で、母胎の相互作用を観察可能なモデルの創出が有効と考えられます。本研究では、ヒト多能性幹(ES/iPS)細胞、栄養膜幹(TS)細胞、子宮内膜細胞などの、胎児や母体に相当する複数の幹細胞を三次元にて混合培養し、ヒト胚着床機構を再現する試験管内(*in vitro*)モデルを確立することを目標としています。本モデルにより、ヒト胚初期発生過程を再現し、着床機構の分子機序や着床不全の病態解明および新たな不妊治療法の開発へ繋げることを目指します。

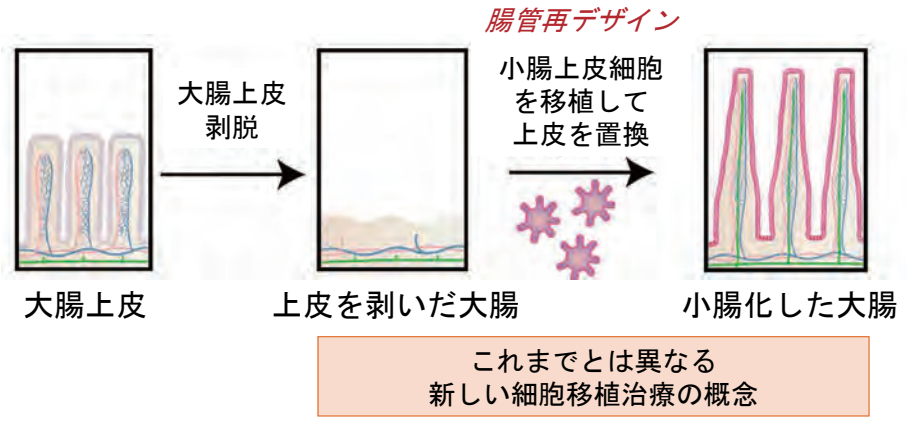


URL ▸ http://www.info-genet.med.tohoku.ac.jp

上皮細胞により腸管を再デザインする研究開発

杉本 真也　慶應義塾大学　医学部　助教

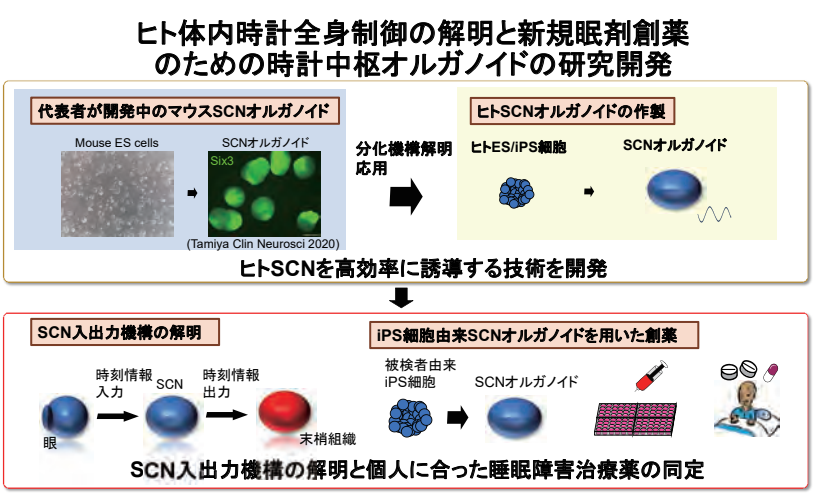
腸管組織の表面を構成する上皮細胞を生み出す組織幹細胞を体外で培養することが可能となり、腸管上皮細胞に関する研究は大きく進展しています。上皮細胞は、由来する臓器によって異なる固有の性質をもつことが分かってきました。再生医療における移植細胞としての可能性も期待されていますが、上皮細胞だけではヒトのようにサイズの大きな腸管を創り出すことはできません。私たちは、大腸の上皮を剥がし、その部位に小腸の上皮細胞を移植することによって、大腸の組織に小腸特有の構造や機能を付与できることを小動物実験で示してきました。この上皮細胞の特性に着目し、上皮細胞の置換によって腸管を再デザインするコンセプトでの研究開発をすすめています。移植細胞側および移植される側の組織への理解を深め、これまでの手法とは異なったアプローチから、短腸症候群や腸管不全患者に対する新しい移植治療の開発を目指します。



ヒト体内時計全身制御の解明と新規眠剤創薬のための時計中枢オルガノイドの研究開発

田宮 寛之　京都府立医科大学　大学院医学研究科統合生理学　プロジェクト研究員

私たちは朝自然に目がさめ、夜自然に眠くなるように、いわゆる体内時計を持っています。この体内時計においては、脳の視床下部の視交叉上核（Suprachiasmatic Nucleus: SCN）という場所が時計中枢として機能しています。体内時計は現代の眠らない社会に適応できなくなってきておりますが、既存の睡眠薬は転倒骨折リスクがあるものや、時間調節幅が弱いものしかなく、交替勤務等の急激な環境変化への適応は困難です。私は最近、マウスES細胞から機能的な成熟三次元SCNを試験管内で誘導することに成功しました。この研究ではこの実験系をヒトiPS細胞に応用することでヒトSCNを試験管内で作製し、体内時計時刻を劇的に変化させる新規睡眠薬の創薬を目指します。この治療薬は、海外渡航の時差ぼけ、交替勤務の方の睡眠障害や、せん妄高齢者の昼夜逆転、週末夜更かし寝だめによる健康障害（社会的ジェットラグ）などに適用可能と考えられます。

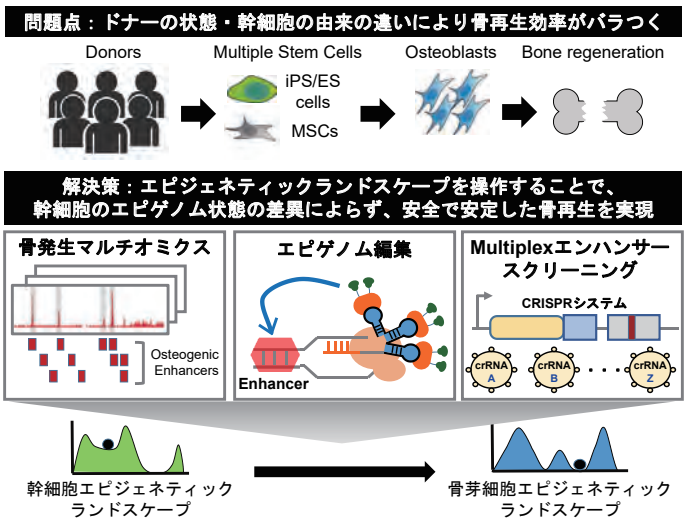


URL ▸ https://researchmap.jp/tamiyatky

ヒト骨発生におけるエンハンサーランドスケープの解明とエピゲノム編集による細胞運命制御法の開発

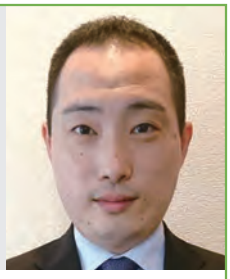
北條 宏徳　東京大学　大学院医学系研究科附属疾患生命工学センター臨床医工学部門　准教授

不可逆的な骨喪失性疾患は生活の質を大きく損なうため、骨再生法の確立は健康寿命の延伸に寄与する喫緊の課題です。これまで様々な幹細胞から、骨を形成する骨芽細胞の誘導法の開発が進められてきましたが、ドナーの年齢や疾患・幹細胞の由来の違いに起因する誘導効率のバラつきが問題になっています。本研究では、遺伝子発現を規定するエピゲノム機構の全貌「エピジェネティックランドスケープ」の違いが、細胞の誘導効率の違いを生み出すという仮説のもと、ヒト骨芽細胞エピジェネティックランドスケープの解明と、そのランドスケープ操作法の確立に取り組みます。ヒト多能性幹細胞を用いた骨組織誘導法をモデルに、マルチオミクス解析やエピゲノム編集技術、さらには遺伝子発現を制御するエンハンサー群の網羅的スクリーニングを駆使することで、分化誘導前の幹細胞のエピゲノム状態の差異によらず、安全で安定した骨再生法の実現を目指します。



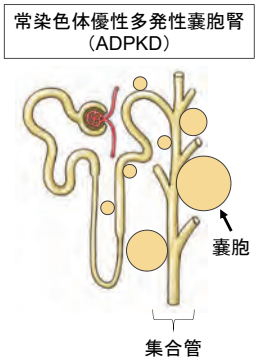
URL ▸ https://gel.tokyo/med/

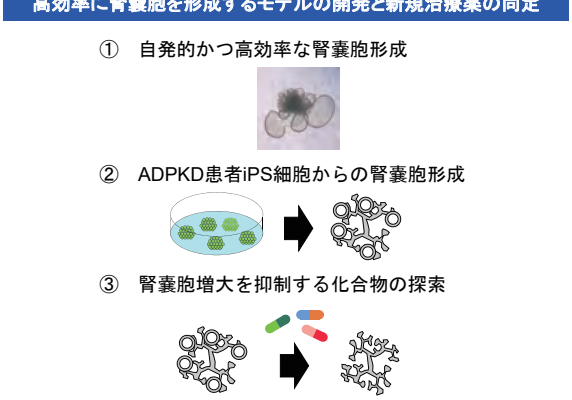
iPS細胞由来腎集合管嚢胞モデルを用いたADPKDに対する新規治療薬の探索



前 伸一　京都大学　iPS細胞研究所　増殖分化機構研究部門　特定拠点助教

常染色体優性多発性嚢胞腎（ADPKD）は、尿細管や集合管から進行性に嚢胞が形成される難治遺伝性疾患です。ADPKDの原因遺伝子は同定されているものの、マウスなどのモデル動物を用いた研究ではヒトでの病態を十分に再現できていません。近年、私たちはヒトiPS細胞から集合管の基となる尿管芽組織を大量に作製する方法を開発しました。そこで本研究課題では、ADPKD特異的iPS細胞に由来する尿管芽から集合管を作製する方法を開発し、自発的に起こる嚢胞形成を再現する病態モデルを確立します。そして、生体外および生体内で嚢胞細胞を増殖させる方法を開発し、嚢胞増大を抑える新規治療薬候補をハイスループットスクリーニングにより同定することを目指します。本研究の成果はiPS細胞技術が腎疾患モデル作製研究に有用であることを証明し、腎疾患に対する創薬研究の進展に貢献すると期待されます。



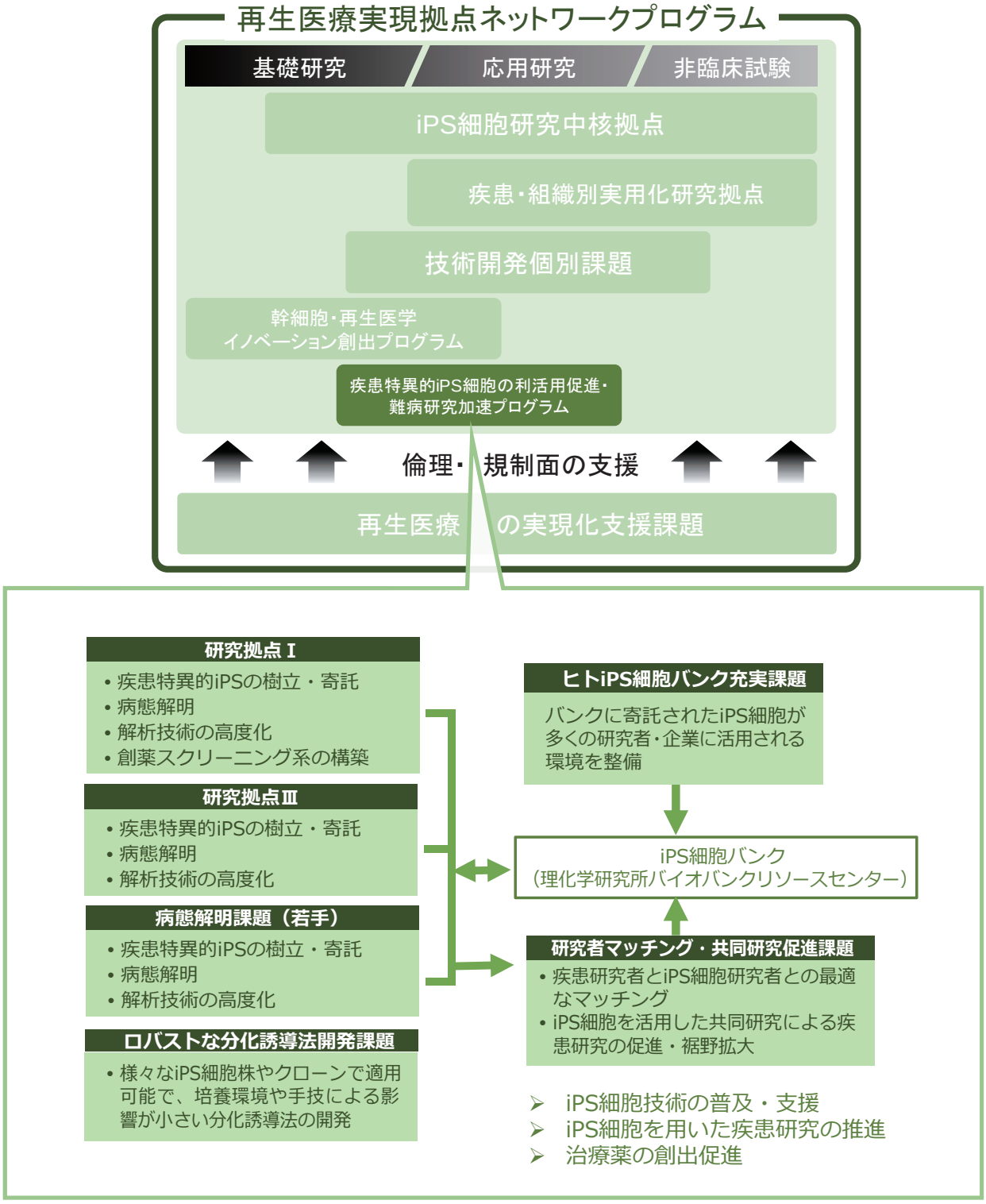


URL ▸ https://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/research/osafune_summary.html

疾患特異的iPS細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム

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。

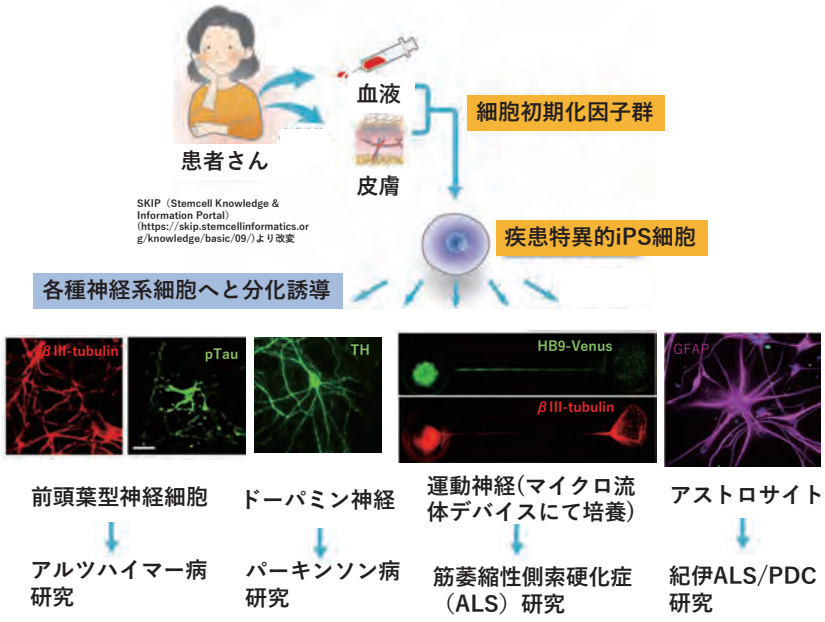
疾患特異的iPS細胞を用いることで、病態解明、創薬や予防・治療法の開発等の進展が見込める研究をさらに加速させます。分化誘導法に関する開発や検証を進めることで、より多くの研究者・企業がiPS細胞を利活用できる環境を整備します。



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　教授

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、新たな家族性、孤発性患者由来iPS細胞を樹立します。それらのiPS細胞に、我々が開発してきた各種神経系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、企業への橋渡しも目指します。



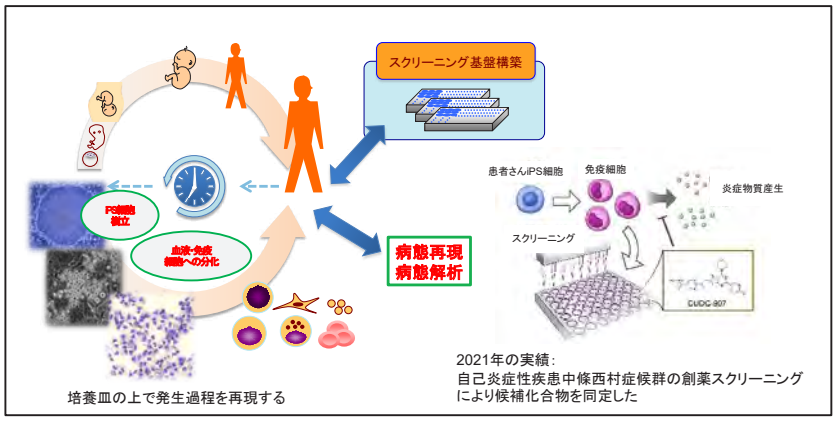
URL ▸ http://www.okano-lab.com

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。

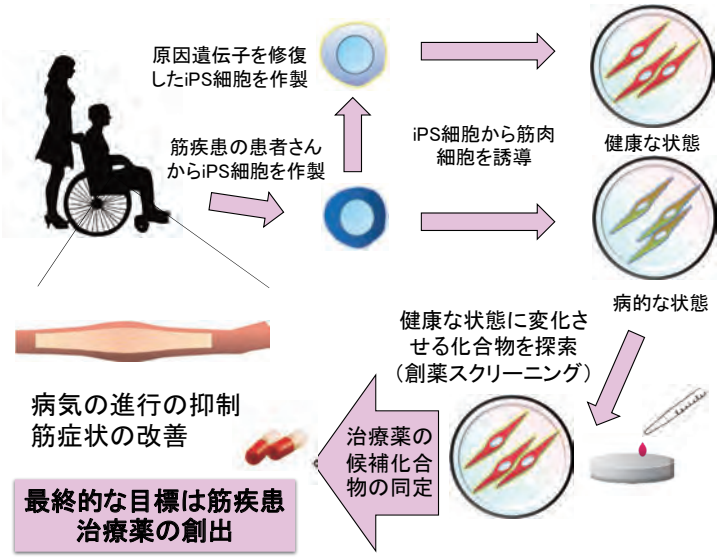
【目的】iPS細胞からの血球分化法を改良・発展させ、血液免疫疾患を対象としてスクリーニング系構築や病態解析を行い、特異的治療法につながる成果を得ること。



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。

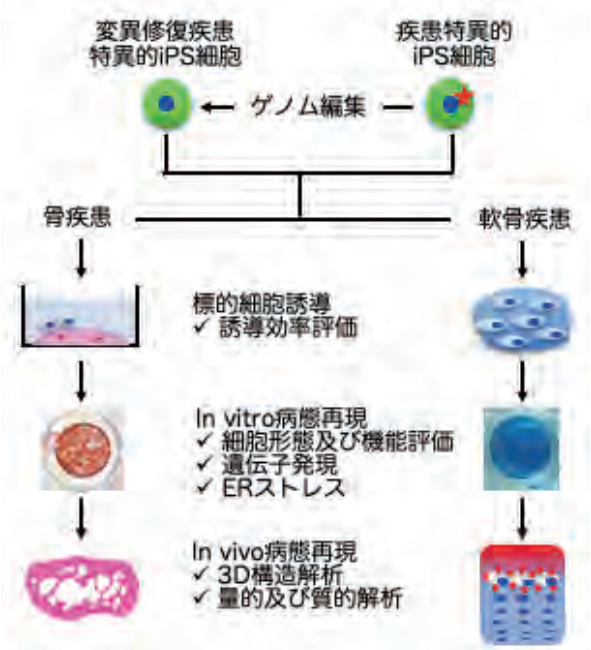


URL ▸ http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/sakurai2/

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。

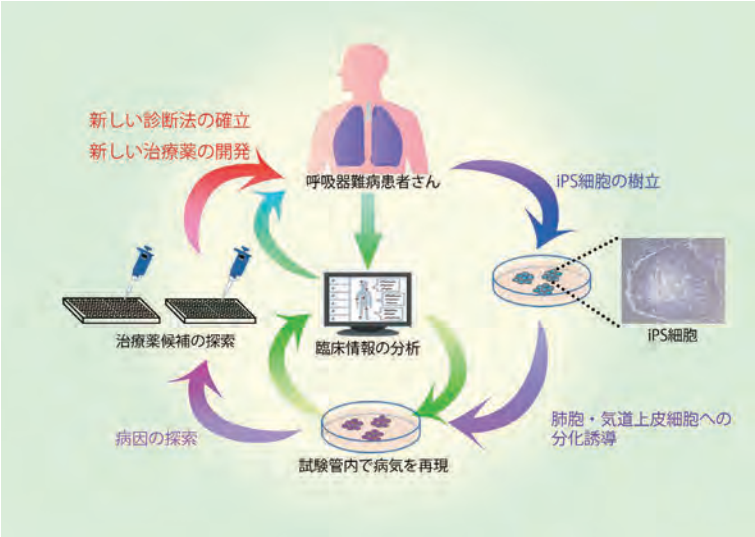


URL ▸ https://www2.infront.kyoto-u.ac.jp/ca02/disclosure/AMED 情報公開文書 180308.pdf

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、嚢胞性線維症等を対象に、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。

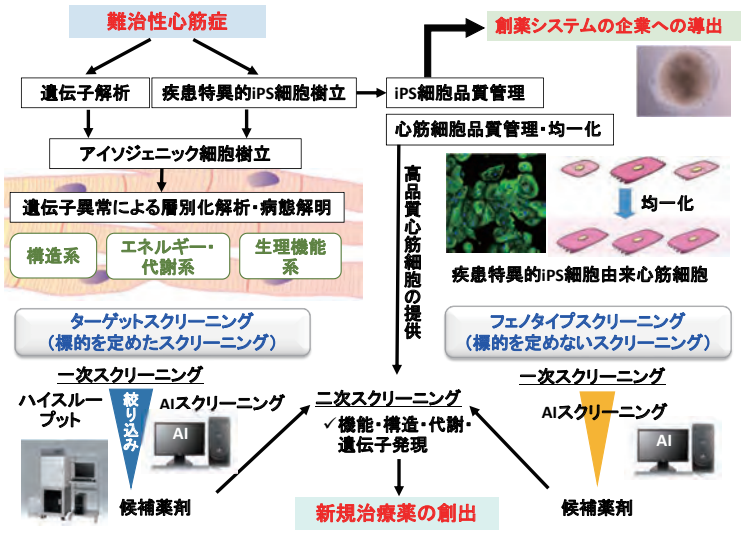


URL ▸ http://kukonai.com/

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　教授

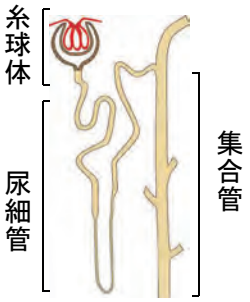
特発性心筋症は若年で発症し、有効な薬剤が無いため多くが重症化します。本課題では、難治性心筋症の疾患特異的iPS 細胞由来心筋細胞を用いて病態を解明し、その知見に基づいて、適切なモデル動物が得られない疾患も対象とした薬剤スクリーニング系を構築し、新たな治療法の開発を目指します。これまでに、デスモグレイン欠失による心筋症発症の機序についての解明をしてきました。大阪大学で蓄積している臨床情報・遺伝子情報を活用しつつ、これまで培ってきた iPS 細胞技術を駆使し、より高品質で信頼性の高い細胞スクリーニング系を構築します。創薬開発を効率的に進めるため、新規の光学的細胞微細構造評価システムと人工知能による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

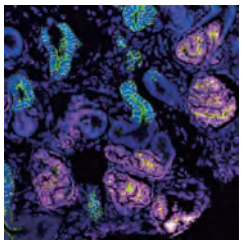


疾患特異的iPS細胞を用いた遺伝性腎疾患の病態解明拠点

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、尿細管、集合管）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て疾患のメカニズムを解明します。さらに、効果的な薬剤を探すツールとしてスクリーニング系の確立を目指します。また、樹立したiPS細胞株は公的な細胞バンクに寄託して他の研究者も使用できるようにします。これらによって腎臓領域の疾患・創薬研究に貢献します。





iPS細胞由来の腎臓組織

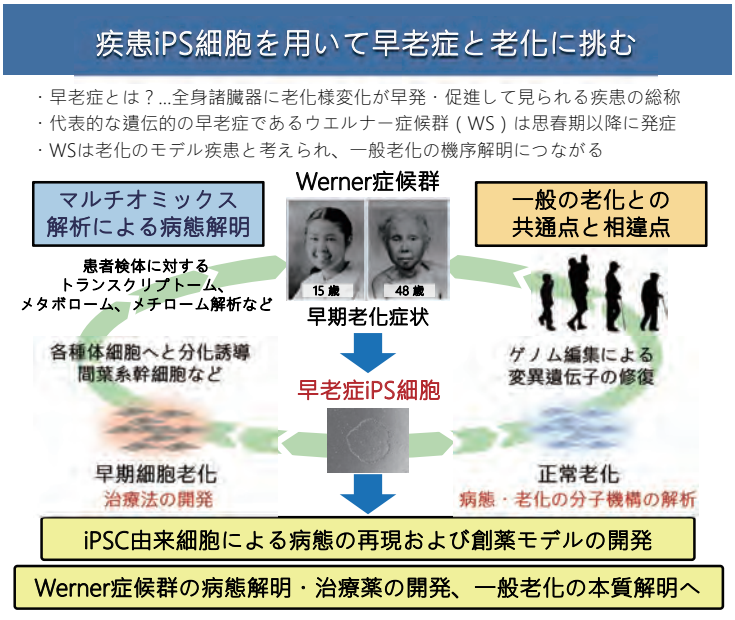
遺伝性腎疾患
↓
iPS細胞の樹立
↓
腎臓組織の誘導
↓
病態再現・メカニズム解明
↓
薬剤スクリーニング系の構築

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

代表的な遺伝性の早老症であるウェルナー症候群（WS）は、老化様症状が早発・促進する希少難病です。白内障、糖尿病、動脈硬化性疾患、悪性腫瘍など、本来は比較的高齢になってから発症する諸症状が思春期以降に出現することから、老化のモデル疾患と考えられています。これまでに我々は、複数のWS 患者さんに由来する疾患特異的iPS 細胞を樹立し、CRISPR/Cas9を用いたゲノム編集により、変異遺伝子の修復を行いました。それらの解析を通して、従来未解明だった早期老化症状の発症メカニズムが徐々に明らかになりつつあります。現在までに得られた知見を基に、一般老化と共通する新規の老化バイオマーカーや医薬品の創出に取り組んでおり、WSに対する革新的な治療法の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や治療開発につなげることを目指しています。

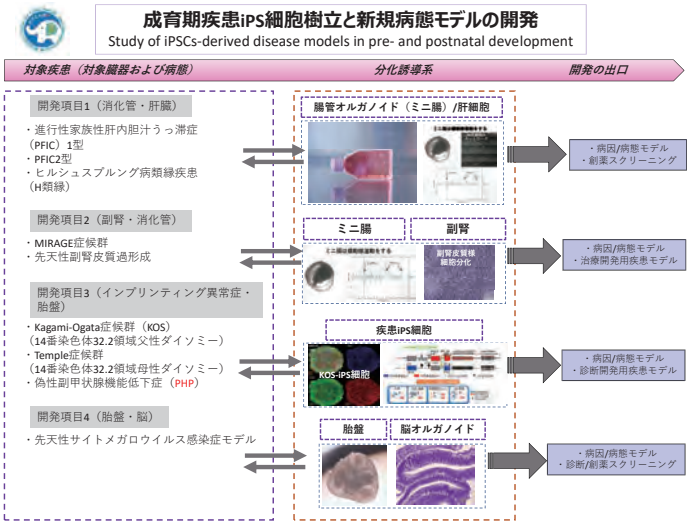


URL ▸ http://www.m.chiba-u.jp/class/clin-cellbiol/

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稀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きます。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。

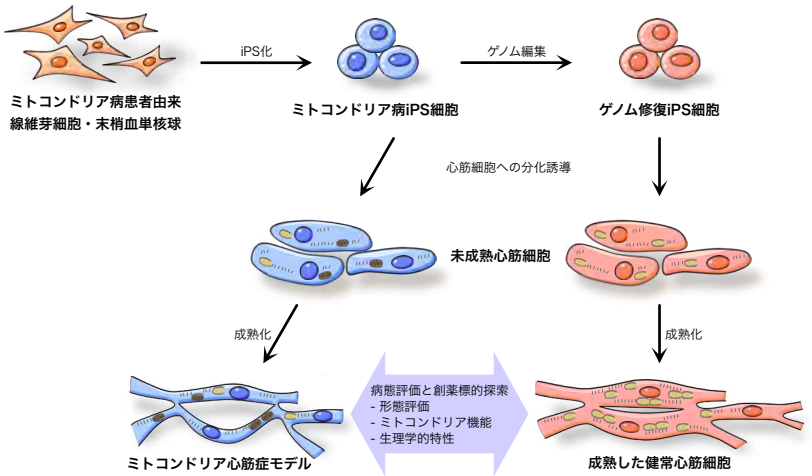


URL ▸ https://www.ncchd.go.jp/

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し、新しい治療法の開発に繋げたいと考えています。

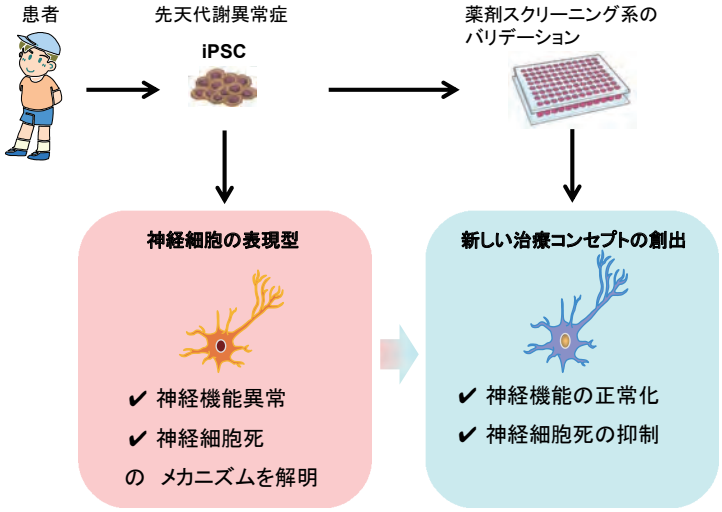


URL ▸ https://www.jichi.ac.jp/saisei/uosaki.html

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、病気のiPS細胞から神経細胞を作り、その原因を探ります。また、治療薬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、脂質やアミノ酸の代謝の先天性異常によって起こる、組織・臓器障害の総称です。多くは遺伝子変異による酵素の働きが低下することが原因となります。多くが神経障害を主症状にもちます。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、新しい知見が他の神経疾患の理解を助けることにもつながっていきます。

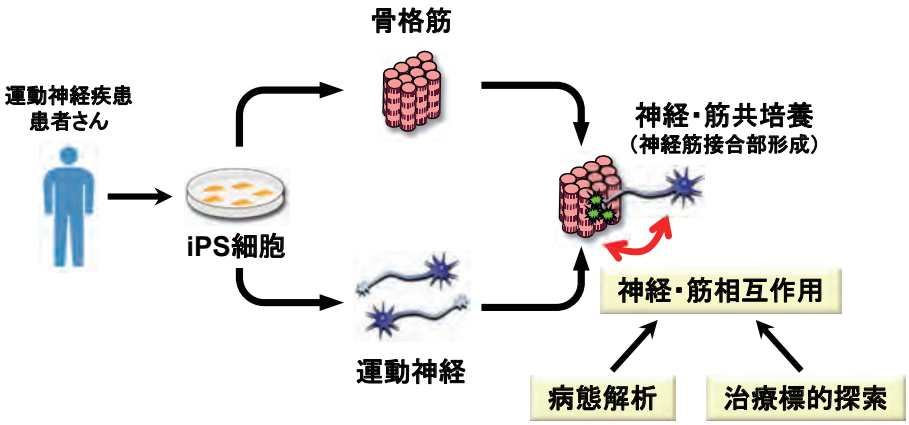


URL ▸ http://www.imeg.kumamoto-u.ac.jp/bunya_top/cell_modulation/

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。

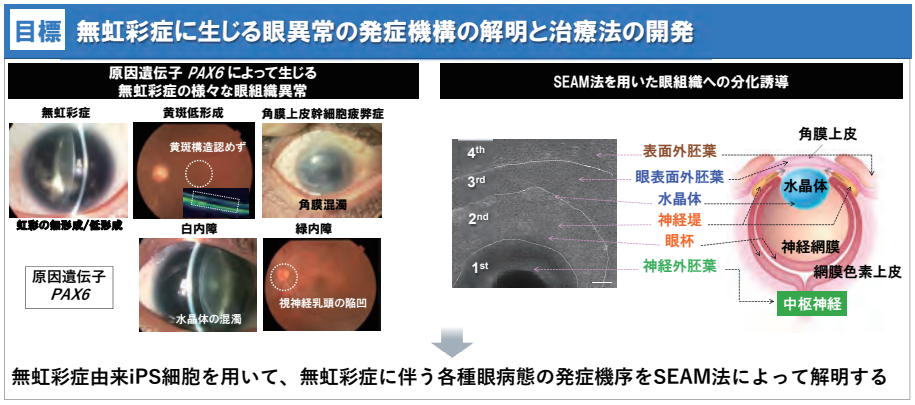


本研究では、iPS細胞から分化誘導した運動神経と骨格筋とを用いて培養皿の上で神経筋接合部（NMJs）を形成させ、その動態や機能性、神経・筋相互作用を解析し得る共培養システムを開発します。また、運動神経疾患の一つであるSBMAの患者さん由来iPS細胞（疾患iPS細胞）を用いて、神経・筋相互作用による病態を再現する新たな疾患モデルを作成し、病態解析と治療標的の探索を行います。このような疾患モデルは、様々な神経筋疾患における疾患解析への応用が期待されます。

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

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

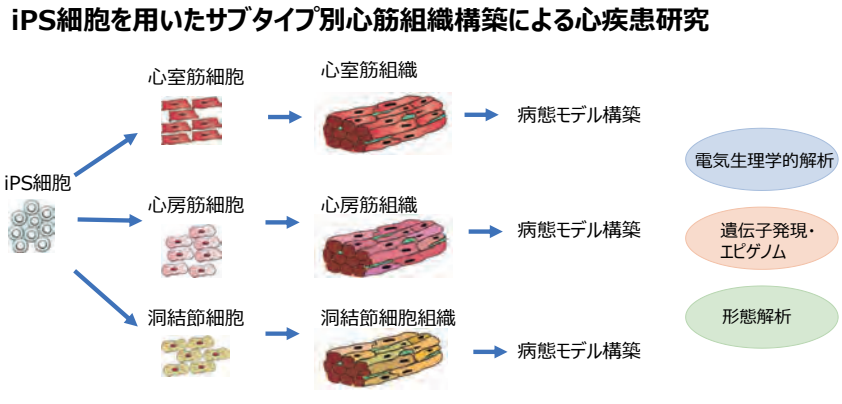


無虹彩症は10万人に1人程度の有病率の常染色体優性遺伝形式の疾患で、原因遺伝子は転写因子PAX6で、片アレルの機能消失によるハプロ不全によって発症します。出生時に虹彩の無形成・低形成、小眼球症、黄斑低形成を認めますが、生後に角膜上皮幹細胞疲弊症による角膜混濁、白内障、緑内障が徐々に進行して視力が低下することが多いです。しかしながらPAX6遺伝子の異常がどのように無虹彩症の様々な表現型を起こすのかはいまだ不明です。我々が開発したヒトiPS細胞を用いて眼組織全体を自律的に分化誘導できるSEAM法はiPS細胞を用いた角膜再生医療の基盤技術だけでなく、根本的な発生学の研究や眼疾患の理解にも強力なツール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

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

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。

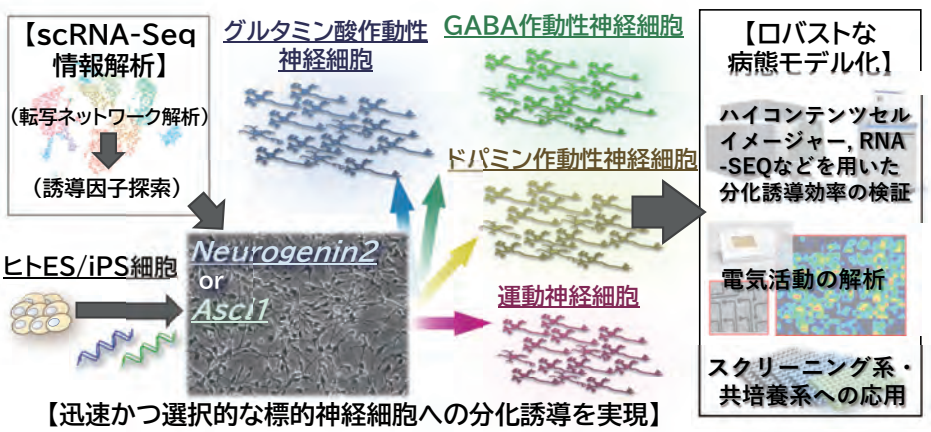
URL ▸ http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/yoshida/

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　特任講師

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与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与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。それによってサブタイプ特異的なグルタミン酸／GABA／ドパミン／運動神経細胞などへ効率的に作出することを目指します。さらにグリア細胞などとの共培養系と組み合わせ、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。



【迅速かつ選択的な標的神経細胞への分化誘導を実現】

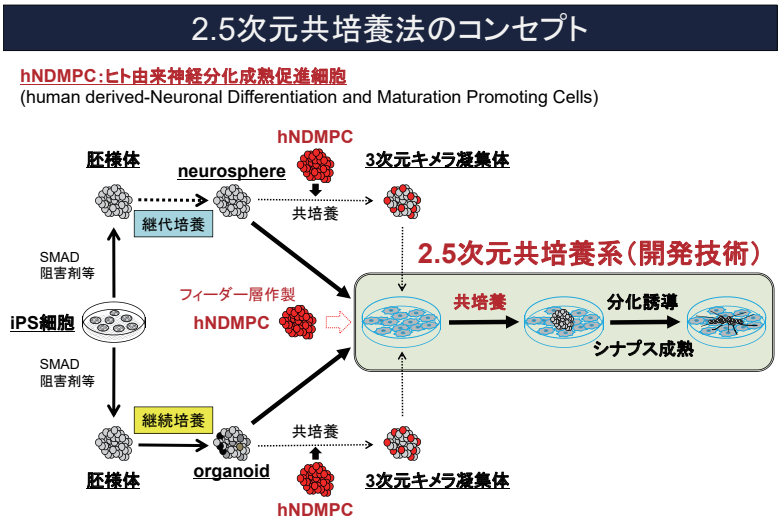
URL ▸ http://www.okano-lab.com/okanolab/direct

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。



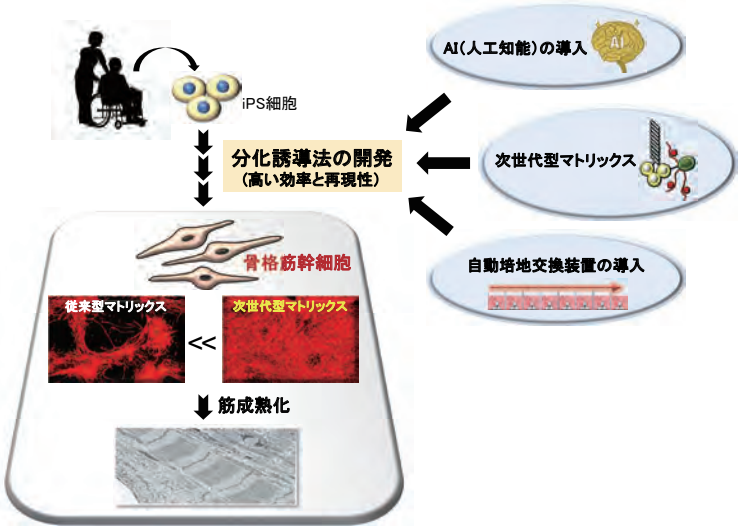
URL ▸ https://osaka.hosp.go.jp/department/senshiniryou/

URL ▸ https://dxneuron.com/

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法がなく、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ールを策定します。



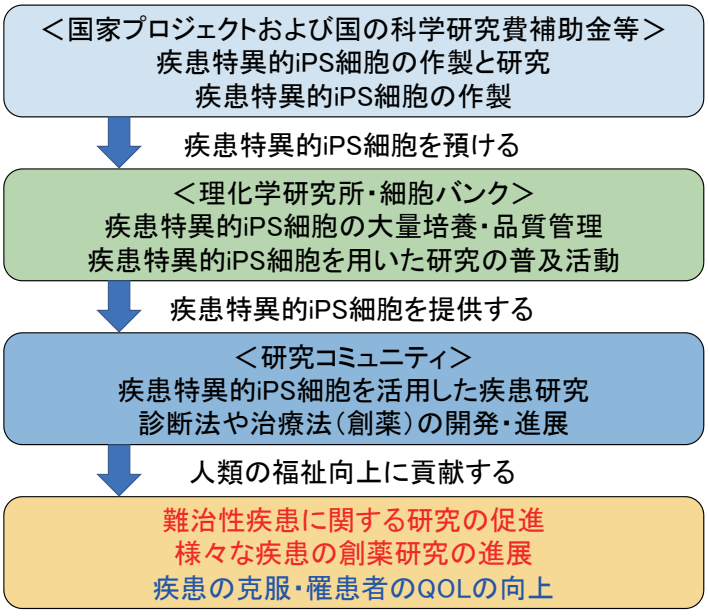
URL ▸ http://www.protein.osaka-u.ac.jp/matrixome/

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

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。

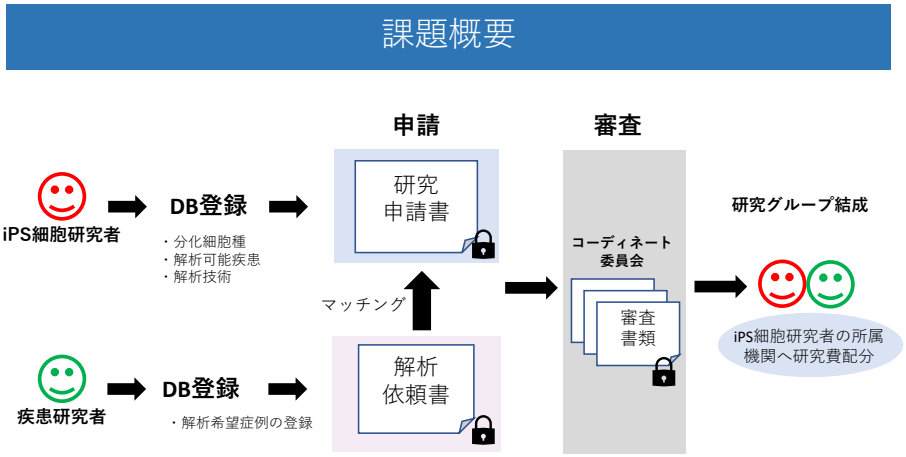


URL ▸ https://cell.brc.riken.jp/ja/?doing_wp_cron=1601536200.4907870292663574218750

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ート委員会で審査を行い、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。

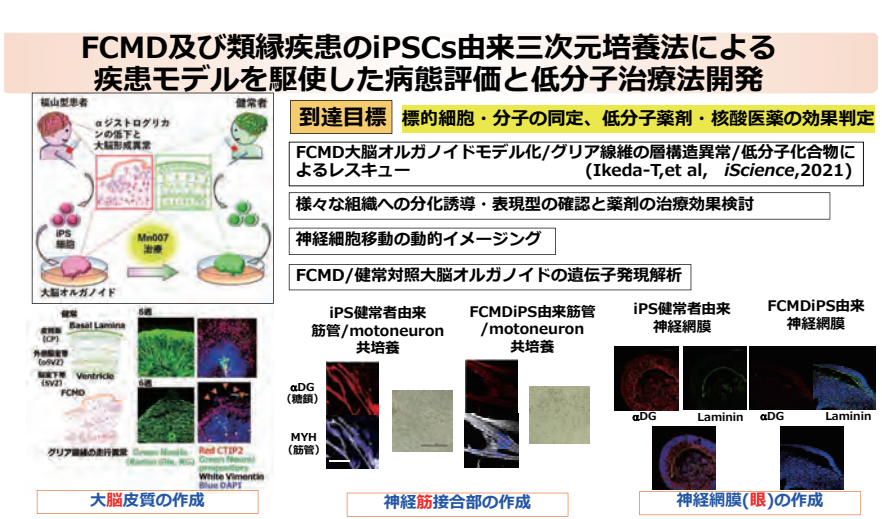


URL ▸ https://www.ips-disease-matching.org/

FCMD及び類縁疾患のiPSCs由来三次元培養法による疾患モデルを駆使した病態評価と低分子治療法開発

池田 真理子　藤田医科大学　臨床遺伝科　准教授

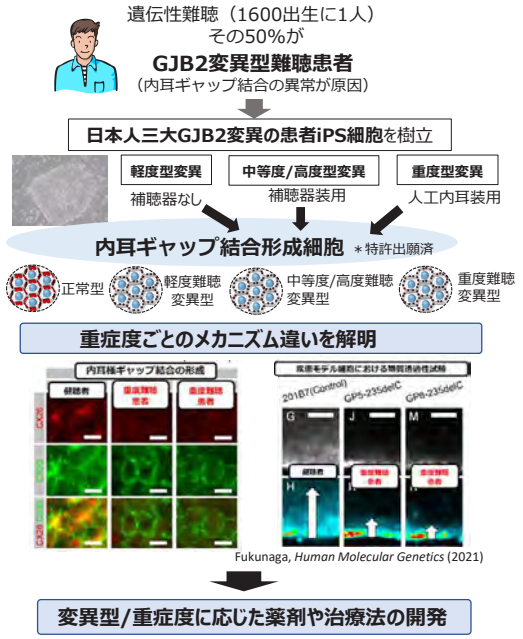
福山型筋ジストロフィーは、フクチン遺伝子の機能喪失により、αジストログリカン糖鎖構造が破綻し、重度の筋ジストロフィーや脳、目等に症状を来たす難病です。本疾患は患者さんのフクチン遺伝子内へのトランスポゾン挿入変異がもたらすスプライシング異常症であり、アンチセンス核酸による骨格筋を標的とした臨床治験がごく最近臨床治験が開始されました。一方で中枢神経系の治療法開発は課題ですが、現時点ではヒトの中枢を評価する適切な評価系がありません。そこで本課題ではFCMD患者様由来のiPS細胞を活用し、大脳皮質の組織や神経網膜、神経筋接合部等を試験管内で作成し、低分子化合物の治療法開発や核酸薬剤の治療効果を見ることを目標としています。これにより将来的な中枢神経系を標的とした治療法開発に必要な重要な知見が得られると考えています。



GJB2変異型難聴における軽度変異型および重度変異型の患者iPS細胞を用いた難聴重症化メカニズムの解明

神谷 和作　順天堂大学　大学院医学研究科耳鼻咽喉科学　准教授

遺伝性難聴は1,600出生に1人と高い頻度で発症し、その50%以上が内耳のギャップ結合を形成するConnexin 26遺伝子(GJB2)の変異を原因とします。当グループはこれまでにGJB2変異型難聴の発症メカニズムとして「ギャップ結合複合体崩壊」という分子病態を発見し、同病態が有効な創薬指標となることを見出してきました。GJB2変異型難聴は軽度、中等度、高度、重度難聴のように変異タイプによって聴力レベルが大きく異なり、それぞれの患者さんに最適な治療を提供するためには重症度に応じた病態の解明が必要です。本課題では重症度の異なる日本人の三大GJB2変異に着目し、当グループが樹立した患者さん由来の疾患特異的iPS細胞と独自に開発した内耳細胞への分化誘導技術を用いて変異タイプごとの詳細な病態解明を目指します。



URL ▸ https://www.juntendo.ac.jp/hospital/clinic/jibi/activity/research/research_group1.html

革新的遺伝子量補正法による性特異的X連鎖難治疾患iPS細胞を用いた脳神経病態モデリングに関する研究開発

福田 篤　東海大学　医学部医学科基礎医学系分子生命科学　講師

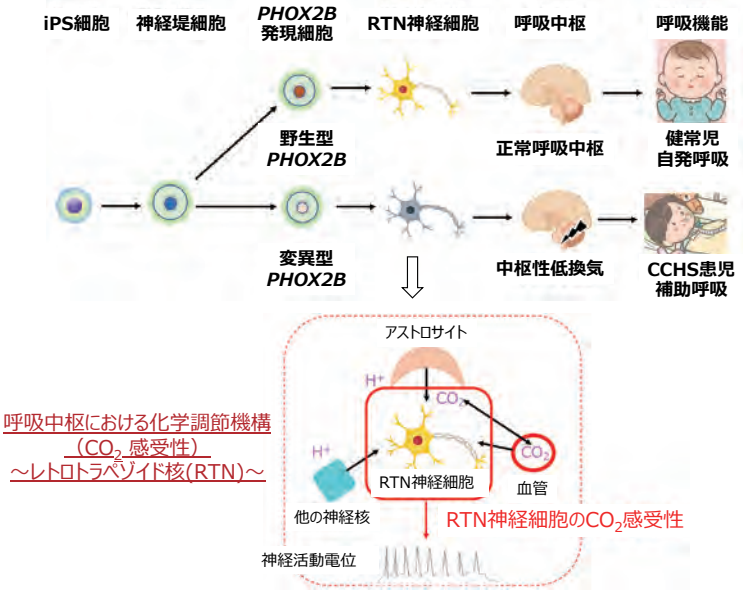
性染色体上の遺伝子変異を原因とする、性特異的な疾患では希少・難病などが複数報告されています。患者さん由来の疾患iPS細胞は、ゲノムレベルに基づいた病態モデリングを可能にする創薬開発の強力なツールである一方で、問題も報告されています。通常、女性の2本あるX染色体のうち1つは、不活化されています(X染色体不活化)。しかし、女性iPS/ES細胞では、培養によってX染色体不活化が不可逆的に消失します。つまり、女性のX連鎖疾患iPS細胞では、X染色体遺伝子群が過剰に働いている異常状態となります。本研究では、X連鎖疾患iPS細胞におけるX染色体不活化異常を修復し、"本来の姿"を取り戻した疾患iPS細胞を用いた正確な病態モデリングを実施します。疾患iPS細胞由来の脳神経を作製することで、神経疾患の病態を分子レベルでの同定を目指します。また、本プロジェクトを通じて、女性iPS細胞を用いた全ての疾患研究への新たなプラットフォームを提供します。

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

疾患特異的iPS細胞を用いた先天性中枢性低換気症候群における低CO_2感受性の分子機構

藤岡 一路　神戸大学　医学部附属病院 総合周産期母子医療センター　講師

先天性中枢性低換気症候群(Congenital central hypoventilation syndrome; CCHS)は、*PHOX2B*遺伝子変異を病因とする神経堤関連疾患で、睡眠時の無呼吸発作を特徴とする希少難治性疾患です。一方、変異型*PHOX2B*遺伝子が中枢性低換気を引き起こすメカニズムは未だ明らかではありません。従来、呼吸中枢の化学調節機構(CO_2受容体)は、レトロトラペゾイド核(RTN)の細胞自律性制御に加え、アストロサイトからのATP放出、CO_2上昇に伴う血管収縮、その他の神経核からの刺激、の四要素からなる複雑な制御機構を介するため、in vitro再構成は難しいと考えられてきました。本研究では、1. ヒトiPS細胞からRTNを作製する方法を確立し、2. 正常および患者由来iPS細胞から作製したRTNのCO_2感受性を電気生理学的に評価することで、CCHSの病態解明を目指しています。

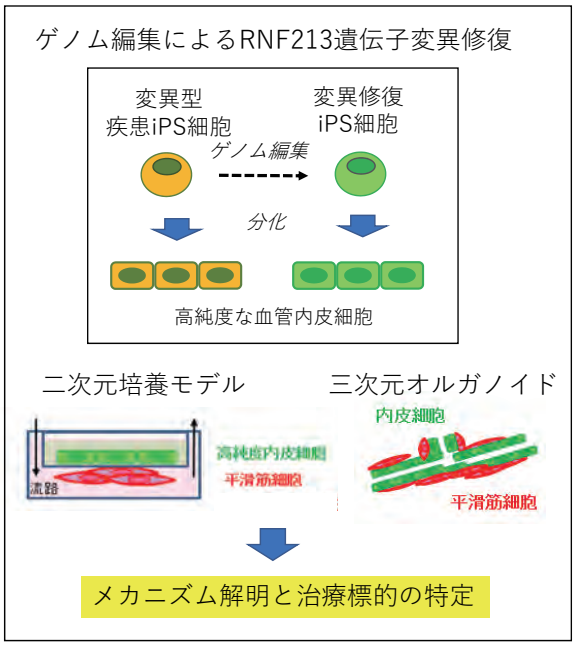


URL ▸ https://www.med.kobe-u.ac.jp/pediat/

ゲノム編集疾患 iPS 細胞を用いた閉塞性血管疾患のモデル樹立と病態解明

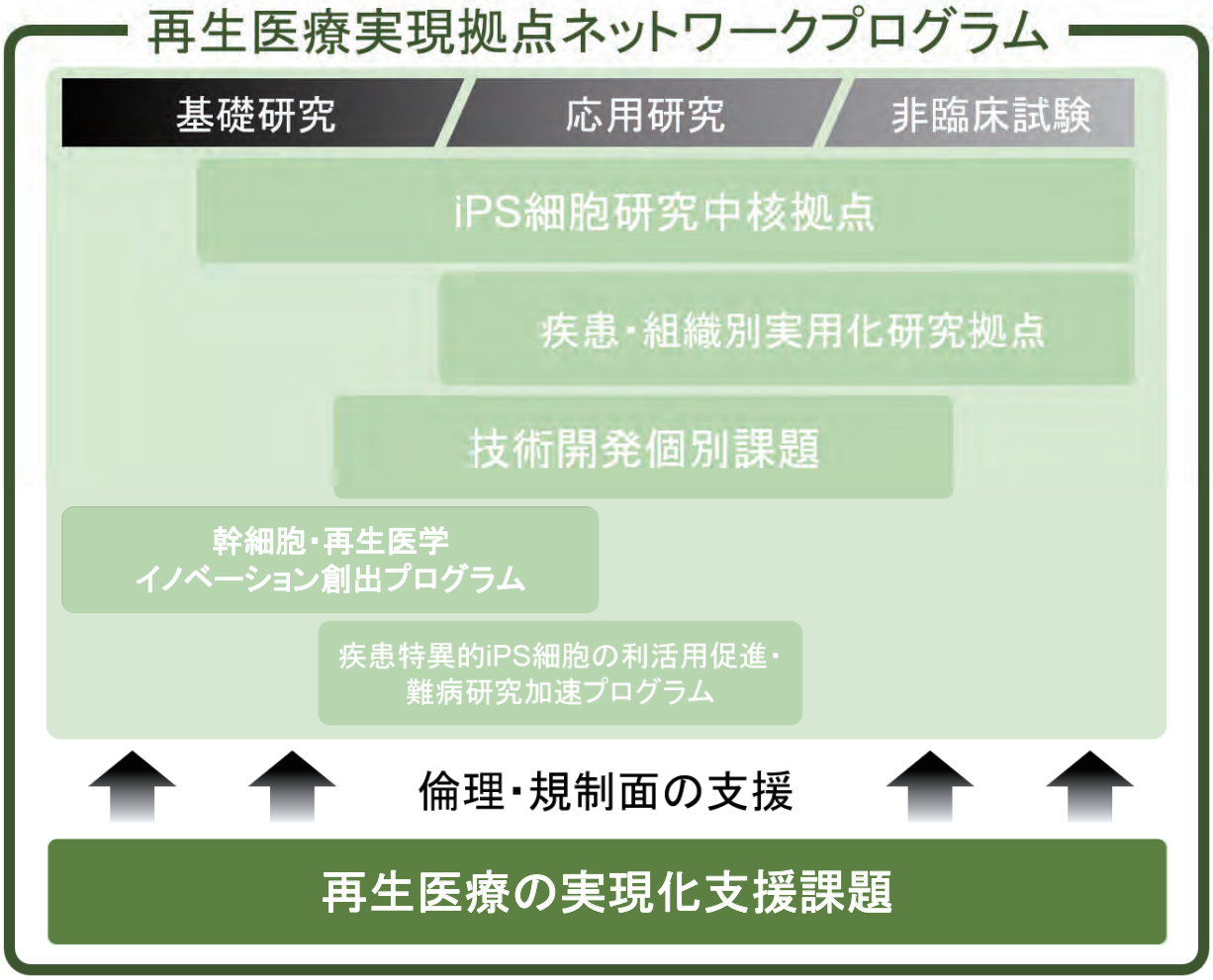
峰晴 陽平　京都大学　大学院医学研究科　特定准教授

もやもや病は脳の血管が進行性に狭くなり、それとともに異常な血管網(もやもや血管)が発達する病気で、難病に指定されています。血管の狭窄により脳梗塞を来し、異常な血管網が破綻して脳出血を起こし、小児から高齢者まで幅広い年齢層において、麻痺などの後遺障害の原因となっています。我々はRNF213遺伝子の変異が病気の一因となっていることを突き止めましたが、その他にも複数の要因が関係していて、病気を再現するモデルの作成が実現していません。まず、RNF213遺伝子変異の影響を正確に評価するため、ゲノム編集で変異を修復したiPS細胞株を樹立しました。これにより、RNF213遺伝子の影響とそれ以外の影響を区別できるようになり、病気のメカニズム解明に近づきました。iPS細胞を血管壁に分化させ、2次元、3次元のもやもや病血管モデルを樹立して、治療の標的を明らかにできるよう取り組んでいます。



再生医療の実現化支援課題

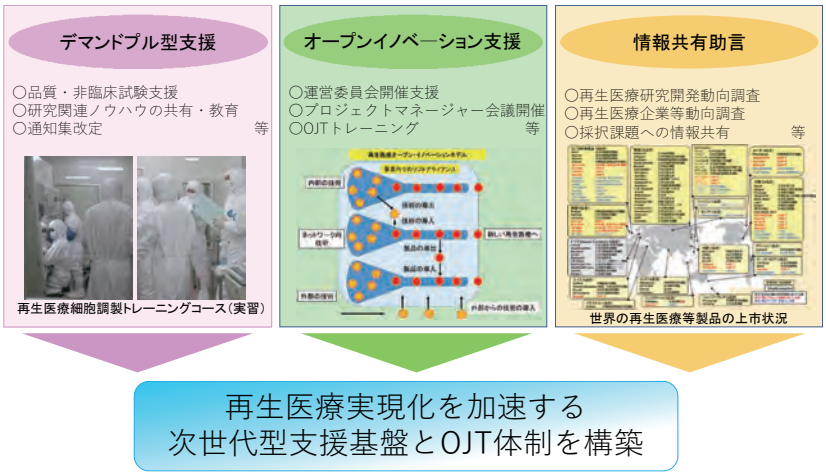
再生医療等およびiPS創薬等の研究開発に伴う「規制・知財・臨床展開等の問題」あるいは「生命倫理上の問題」に関して調査・検討し、「再生医療実現拠点ネットワークプログラム」実施機関が研究開発を円滑に行えるように支援します。その際、各大学等の支援機関とも連携しつつ、必要に応じて、実施機関内外に情報提供を行います。



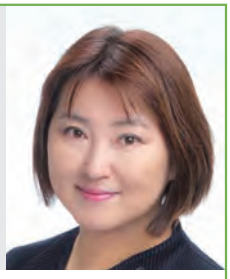
再生医療実現化を加速する次世代型支援基盤とOJT体制の構築

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、ヒトの臓器や組織の確保が難しいわが国の医療状況下において、その実現が強く期待されています。研究の進歩に伴う技術的な実現可能性の高まりとともに、医療としての実用化を望む声がますます強くなっています。本課題は、再生医療実現拠点ネットワークプログラムの拠点・課題に対して、臨床研究・治験（ゴール）に必要な枠組みを提示して拠点・課題を牽引することを目的とし、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います。臨床応用に向けたデマンドプル型支援、オープンイノベーション活性化支援による再生医療研究全体の水準向上に寄与するとともにアカデミア発シンクタンクとして、プログラム全体の総合的推進に寄与しています。



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、再生医療実現拠点ネットワークプログラムに携わる研究者、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

再生医療実用化研究事業

Research Project for Practical Application of Regenerative Medicine

●背景と重要課題

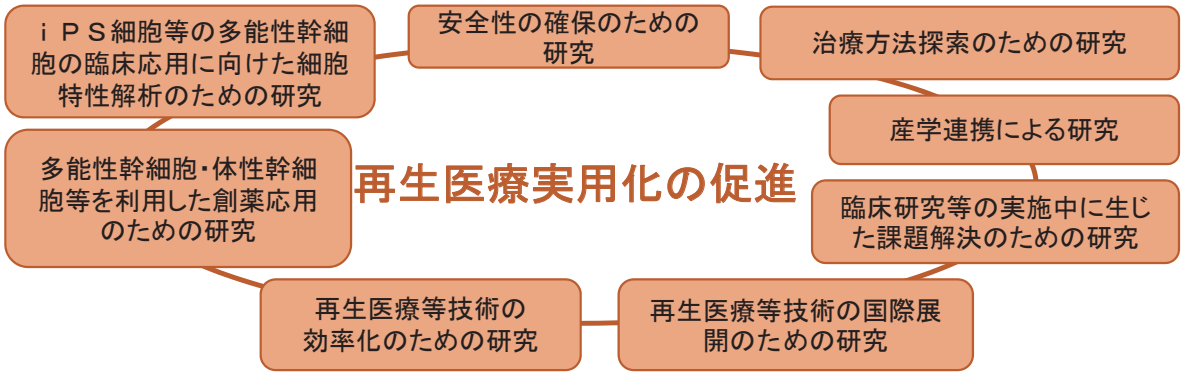
再生医療は、これまで有効な治療法のなかった疾患が治療できるようになるなど、国民の期待が高い一方、新しい医療技術であることから、安全面及び倫理面から十分な配慮が必要です。また、再生医療は政府の成長戦略にも位置づけられるなど、新たな産業の創出に寄与するものとして、早期の実用化が望まれています。

●再生医療の現状

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

●再生医療に対する研究事業の方向性

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



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

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

○多能性幹細胞（iPS/ES細胞）、体性幹細胞等を用いて、産学が連携して再生医療等製品の開発を目指す研究
再生医療等製品、またはバイオ医薬品の開発経験がある企業担当者を「開発戦略コンサルタント」として位置づけ、開発の方向付け、実用化計画の策定を行うことによる、アカデミア発のシーズを速やかに再生医療等製品等への開発につなげる研究の推進

○多能性幹細胞、体性幹細胞等を利用した創薬研究
多能性幹細胞、体性幹細胞等を用いた、医薬品候補化合物のための効果的・効率的な有効性・安全性評価等に関する研究開発を支援

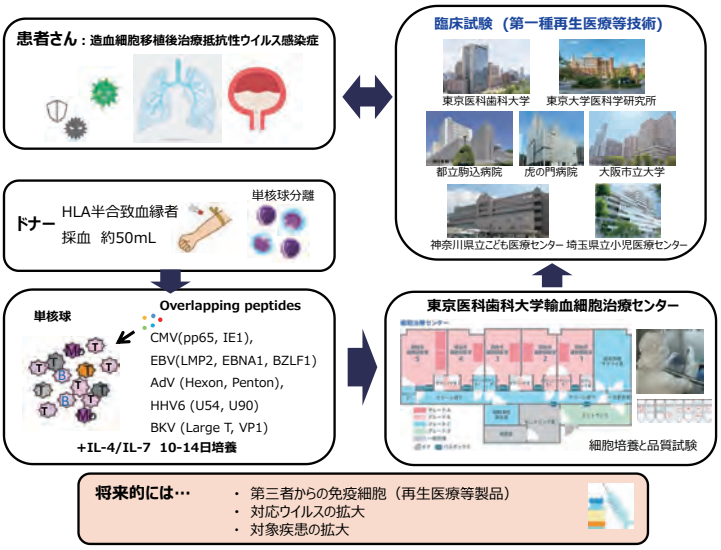
臨床研究・治験の促進
- 再生医療等の実用化の促進
- 再生医療等製品等の開発の加速

創薬研究の推進
- 新規治療薬の臨床応用の促進
- 画期的な新薬の効率的開発

造血細胞移植後難治性感染症に対する複数ウイルス特異的T細胞療法の臨床研究

森尾 友宏　東京医科歯科大学　大学院発生発達病態学分野　教授

この研究では造血細胞移植後の治療抵抗性日和見ウイルス感染症に対する免疫細胞治療を開発し、臨床研究を行います。造血細胞移植の後には、免疫の力が回復するまでの間、アデノウイルス、BKウイルス、EBウイルス、サイトメガロウイルス、ヒトヘルペスウイルス6型など様々なウイルス感染症に罹患します。有効な薬剤がないものや、薬剤抵抗性を獲得することもあり、治療に難渋する症例も多いことから、私たちはこれらの5ウイルスに対する「特異的T細胞」、免疫学的機序でウイルス排除に関与する細胞、を2週間以内に調製できる方法を用いて、培養をより安全なものとして、臨床研究を開始しています。将来的には、第三者からの免疫細胞を用いて調製、凍結保存された「特異的T細胞」を用いた方法を確立し、治療に難渋する様々なウイルス感染症症例に対して有効かつ安全な治療を迅速に届けることを目標に研究を進めています。

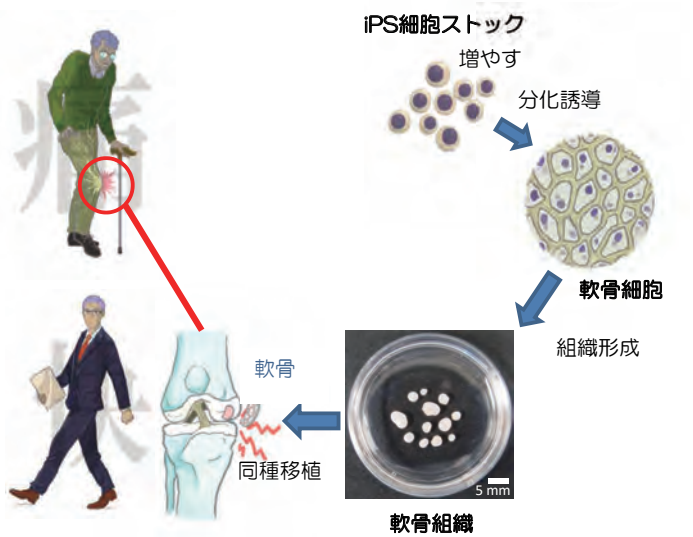


URL ▸ http://www.tmd.ac.jp/cmn/amr/neog/immune.html

同種iPS細胞由来軟骨移植による関節軟骨損傷の再生

妻木 範行　京都大学　iPS細胞研究所／大阪大学　大学院医学系研究科　教授

損傷した軟骨は修復能力に乏しく、修復しても機能が劣る線維性軟骨で置換され、将来的には変形性関節症に移行する場合が多く見られます。このため、損傷軟骨は正常な軟骨を移植して修復する必要があります。これまでは、正常な軟骨を大量に用意することは不可能でしたが、我々はiPS 細胞から良質な軟骨を大量製造する技術開発に成功しました。さらに臨床応用に向けた製造体制を確立し、その安全性と有効性を確認しました。そして、関節軟骨損傷患者にiPS細胞由来軟骨を移植する実施計画が厚生労働省で承認され、現在臨床研究を実施中です。これまでの関節軟骨損傷に対する細胞移植治療法では、移植細胞自身は修復組織を形成せず、その修復機序は、移植細胞が一過性に産生する修復因子による効果であり、その効果も限定的でした。このような既存の治療法とは異なり、我々は移植軟骨自身が修復軟骨を構成する根治的な軟骨再生治療法の実現を目指します。

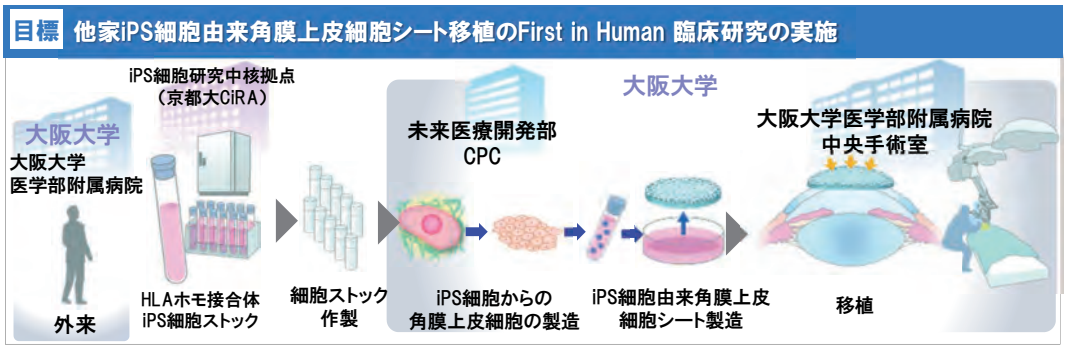


URL ▸ https://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/research/tsumaki_summary.html

URL ▸ https://tsumaki-web.wixsite.com/tsumaki-cira

iPS細胞由来角膜上皮細胞シートのfirst-in-human臨床研究

西田 幸二　大阪大学　大学院医学系研究科　教授



本課題では、我々が世界で初めて開発した、iPS細胞から角膜上皮細胞シートを作製する新規再生医療技術のFirst-in-human臨床研究を実施しています。2018年度までに製品の品質安全性の検証、および適切な製造管理体制の構築、臨床研究の実施運営体制の確立を行い、厚生労働省より臨床研究実施の承認を得ました。2019年度からはFirst-in-human臨床研究を開始し、2019年7月には世界初の“iPS細胞由来角膜上皮細胞シート”の移植を実施しました。これまでに全4例の被検者に対し移植手術を行い、現在、術後経過を観察しています。また、開発した製品の再生医療等製品としての保険収載を目標に、薬事に関する規制対応も促進しています。本研究事業では、本再生医療等製品の臨床研究を推し進め早期の実用化と普及につなげることで、既存の角膜移植治療におけるドナー不足と拒絶反応という課題の解決を目指します。

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

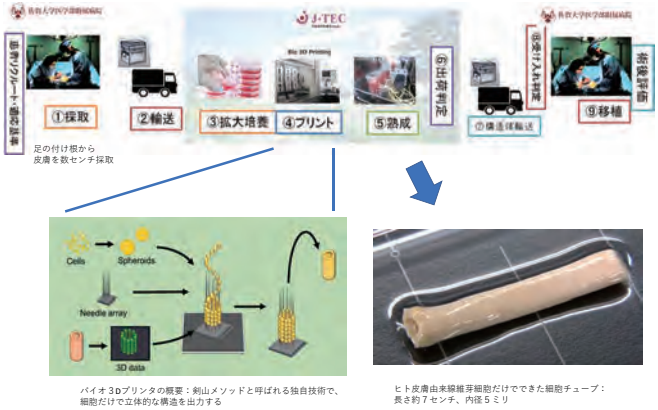
バイオ3Dプリンタを用いて造形した小口径Scaffold free細胞人工血管の臨床研究

中山 功一　佐賀大学　医学部附属再生医学研究センター　教授

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

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

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



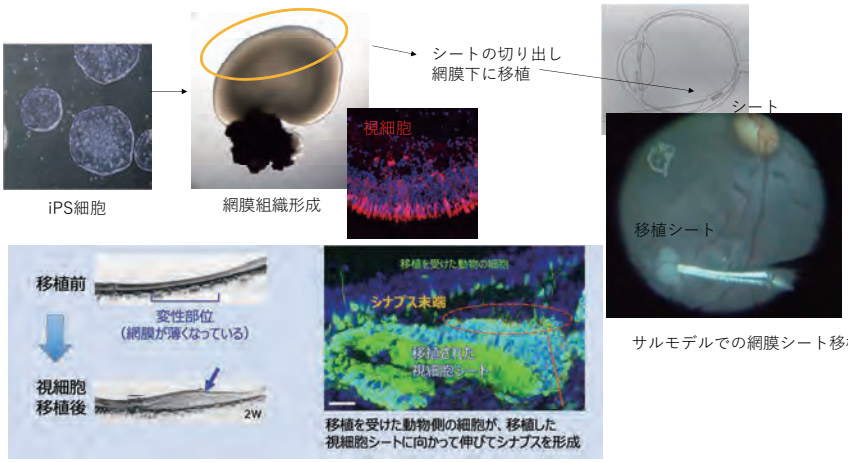
URL ▸ http://regeneration.med.saga-u.ac.jp/

網膜色素変性に対する同種iPS細胞由来網膜シート移植に関する臨床研究

髙橋 政代　神戸市立神戸アイセンター病院　研究センター　センター長

iPS細胞やES細胞から作製した網膜組織

網膜の中でも視細胞は、外界からの光を最初に受け取って情報に変換する重要な役目を担っています。我々の研究により、iPS細胞から視細胞を含む立体的な構造の網膜シートを作製し、移植に用いることができるようになりました。



サルモデルでの網膜シート移植

モデル動物への視細胞移植

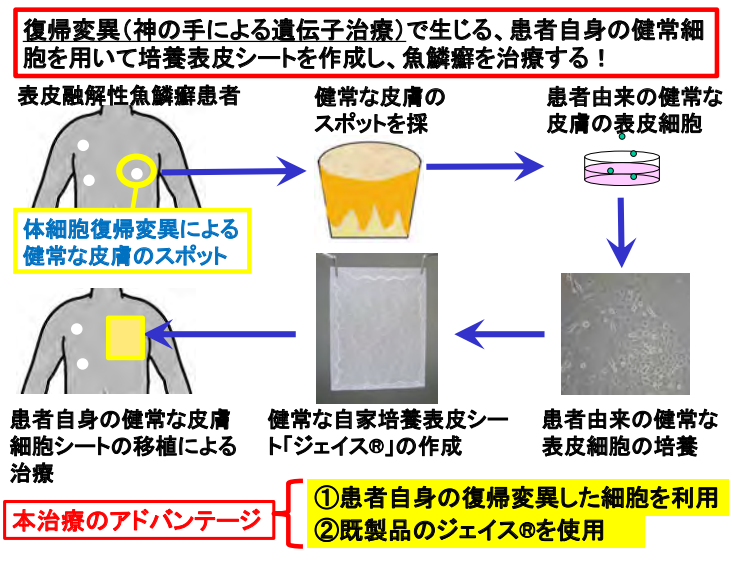
これまでに網膜変性モデル動物にES細胞やiPS細胞由来の網膜シートを移植して、細胞が生着し、神経がつながること（シナプス形成）、移植を受けた変性網膜が光に反応するようになることを確認しました。2020年度にiPS由来網膜シートを用いた臨床研究をアイセンター病院で始め、網膜色素変性症（2名）の患者さんへの移植が無事に終了し、現在経過観察を行っています。引き続き、企業治験やより良い機能回復を目指した次世代移植治療の研究も進めています。

URL ▸ http://kobe.eye.center.kcho.jp/

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

秋山 真志　名古屋大学　大学院医学系研究科・皮膚科学分野　教授

魚鱗癬は、全身の皮膚の表面がめくれて赤くなったり、厚く、硬くなったりする病気ですが、その一型である表皮融解性魚鱗癬は、ケラチン1または10の遺伝子変異により生じます。重症の患者さんでは、手掌、足底が高度に硬くなり、関節の拘縮や皮膚の亀裂をきたします。病気の原因の変異を持つ遺伝子に、さらに変異が起こり、遺伝子変異が消失する現象は、「復帰変異」と呼ばれ、まさに「神の手による遺伝子治療」と言えます。表皮融解性魚鱗癬には、この「復帰変異」によるスポット状、線状の正常な皮膚を体のところどころに持つ患者さんがいることが最近解って来ました。その状態は「復帰変異によるモザイク状態」と称されます。私たちは、この健常な皮膚から正常な表皮細胞を採取し、培養表皮細胞シートを作成、それを患者さん自身の魚鱗癬の部位に移植することで、遺伝子操作や他人の細胞を用いることなく、魚鱗癬の根本的な治療を目指します。

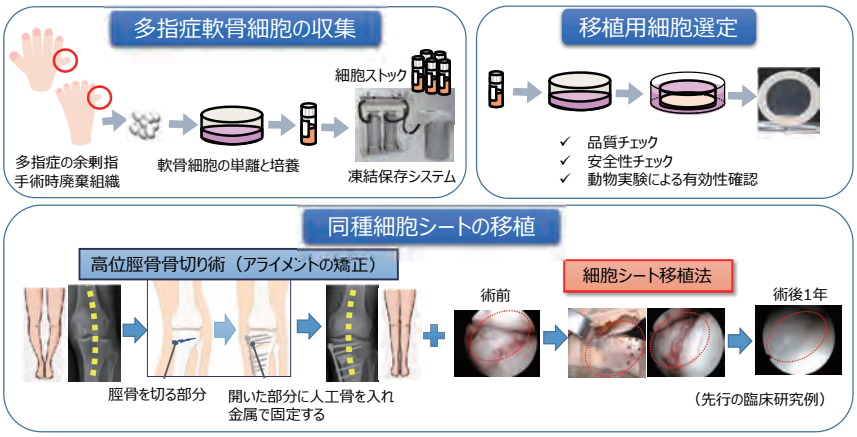


URL ▸ https://www.med.nagoya-u.ac.jp/derma/

変形性膝関節症に対する同種細胞シート移植の臨床研究

佐藤 正人　東海大学　医学部医学科外科学系整形外科学　教授

変形性膝関節症(OA)は加齢・肥満・遺伝・外傷などの原因により膝関節の軟骨表面が摩耗・変性し、膝に痛みを感じ、曲げ伸ばしなどが困難になる罹患率の高い進行性かつ難治性の疾患です。関節軟骨の欠損部を再び正常な硝子軟骨として修復再生させることは極めて難しく、現状ではOAに合併した軟骨欠損に対しての根本的な治療法がありません。



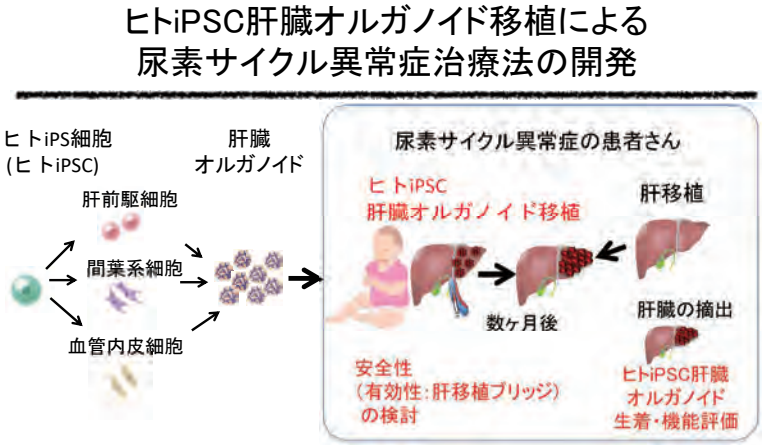
私たちは、優れた粘弾性や滑らかさを特徴とする生体本来の硝子軟骨での修復再生を可能とする治療法の研究を進めています。本研究では、第1種再生医療等提供計画として多指症の細胞を利用して作製した同種細胞シートを移植する臨床研究を実施した10症例の安全性と有効性を評価しています。症例は、術後最長で約5年経過していますが、重篤な有害事象の発生はなく、臨床症状の改善と硝子様軟骨による修復再生を確認しています。臨床研究の成果を企業治験に繋げ、早期実用化を目標に取組んでいます。

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

尿素サイクル異常症に対するヒト肝臓オルガノイド移植治療法の開発

谷口 英樹　東京大学　医科学研究所　教授

私たちはヒトiPS細胞から分化誘導した肝前駆細胞、間葉系幹細胞、血管内皮細胞の3種類を混合培養して、肝臓の代謝機能を有したヒトiPSC肝臓オルガノイドを開発しています。本研究開発では尿素サイクル異常症を対象としたヒトiPSC肝臓オルガノイド移植の臨床試験を行います。尿素サイクル異常症は先天代謝異常症の一つでOTC欠損症やCPS1欠損症などが知られていますが、アンモニアを代謝する酵素が欠損している以外の肝機能は正常に保たれているのが特徴です。高アンモニア血症を発症すると非可逆的な中枢神経障害を起こすことから、早期治療が必須の疾患です。現在のところ根治療法は肝移植のみですが、体重6kg程度に成長しないと移植が安全に行えないため、肝移植までのブリッジ治療法の確立が求められています。私たちはヒトiPSC肝臓オルガノイド移植によるブリッジ治療法の確立と、将来的には肝移植に代わる新しい尿素サイクル異常症の治療法の開発を目指します。



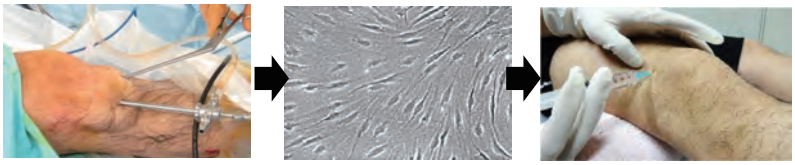
URL ▸ https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/imsut/jp/lab/stemcell/section01.html

変形性膝関節症の構造改善のための滑膜幹細胞関節内注射:二重盲検比較試験に向けて

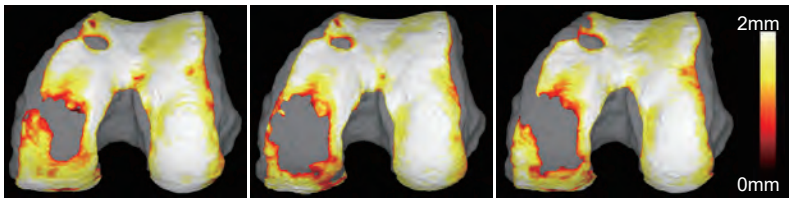
関矢 一郎　東京医科歯科大学　統合研究機構　再生医療研究センター・教授

変形性膝関節症は関節軟骨が摩耗し、膝の痛みを生じる疾患で、国内の膝痛患者は850万人と推定されています。痛みを抑えるための飲み薬や注射はありますが、変形性膝関節症の進行を抑えるための保存治療はありません。私たちは基礎研究で、滑膜由来の幹細胞を定期的に膝関節内に注射することで、軟骨の摩耗が抑えられることを明らかにしました。また、わずかな軟骨の変化をとらえるために、MRI画像を3次元化して軟骨を細かく定量評価する方法も開発しました。この技術により、2017年から2020年に実施した臨床研究「滑膜幹細胞の関節内注射」では、注射の30週前、1週前、30週後のMRI3次元解析画像を比較し、注射後に軟骨構造が改善したことを確認しました。現在、再生医療等製品の製造販売承認申請に向けた次のステップである二重盲検比較試験の準備を進めています。

[臨床研究]変形性膝関節症に対する滑膜幹細胞の関節内注射



滑膜採取　滑膜幹細胞　関節内注射



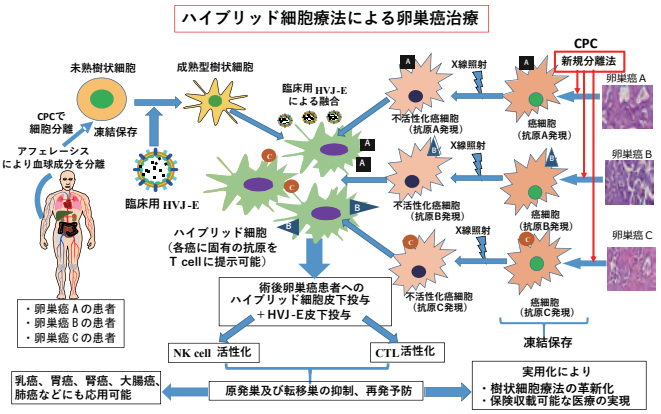
注射30週前　注射1週前　注射30週後

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

革新的ハイブリッド細胞療法による癌の個別化先進医療の研究開発

木村 正　大阪大学　大学院医学系研究科　教授

本研究は、革新的ハイブリッド細胞療法を開発し、保険収載可能な医療としての実用化を目指しています。対象患者は化学療法抵抗性の卵巣癌患者です。同意を得た患者の卵巣癌組織や腹水から癌細胞を分離しX線で不活性化し、さらに患者血液より樹状細胞を分離し成熟化させ、これらの細胞を不活性化センダイウイルス粒子(HVJ-E)で融合したハイブリッド細胞を作製します。臨床研究ではこのハイブリッド細胞とHVJ-E の皮下投与を行います。HVJ-E は多彩な抗腫瘍免疫活性を有し、すでに医師主導治験により安全性と免疫活性化が確認されています。このハイブリッド細胞では患者固有の癌抗原が提示され、HVJ-E による免疫活性化作用により癌に対するキラーT 細胞が活性化され、またNK 細胞の活性化、制御性T 細胞の抑制など複合的な抗腫瘍免疫活性化が期待できます。再生医療等提供計画の届出を厚生労働省に行い平成30年度より臨床研究を実施しており、10症例の進行卵巣癌患者のハイブリッド細胞を作製・凍結保存し、うち8症例の方の経過を観察、3症例にハイブリッド細胞療法を行っています。これまでに本治療法に特有の重篤な有害事象は認めておらず、治療効果については経過観察中です。今後、残りの症例の治療成績を加えた成果をもとに先進医療、治験へと移行する予定です。

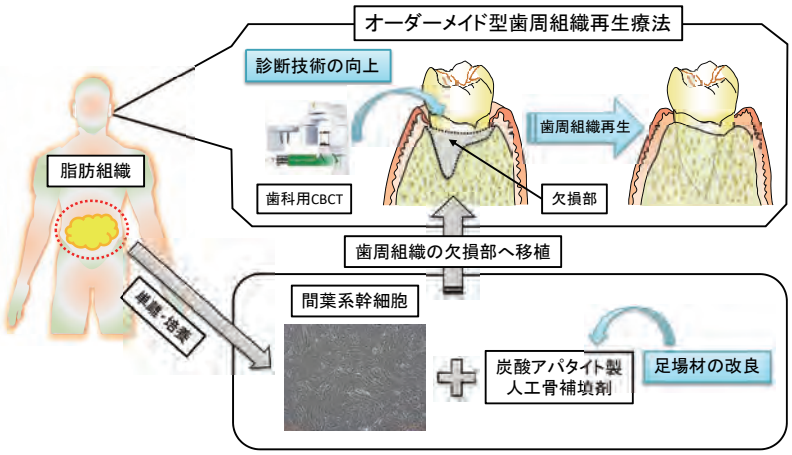


URL ▸ https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr_his_list.cgi?recptno=R000035704

自己脂肪組織由来幹細胞移植による歯周組織再生療法に関する有効性検証試験

村上 伸也　大阪大学　大学院歯学研究科　教授

歯周病は成人の約8割が罹患し、歯を喪失する第一の原因となっている国民病です。歯周病は、歯と歯肉の境界部に付着したバイオフィルム（プラーク）が原因となり、歯を支える組織（歯周組織）が破壊される病気ですが、プラークの除去だけでは失われた歯周組織は再生しません。また、現在臨床応用されている歯周組織再生療法では、重度の歯周病に対応できません。



そこで我々は、重度歯周病患者さんの皮下脂肪組織から単離・培養した間葉系幹細胞を、歯周病によって失われた歯周組織欠損部分に自己移植することにより、歯周組織を再生させる治療法の開発に取り組んでいます。現在は、歯周組織欠損部の診断技術の向上および幹細胞の足場となる材料の改良により、患者様一人一人の状態に合わせたオーダーメイド型の歯周組織再生療法の開発を目指しています。

この治療法は、「口と歯」が支えるQOLの維持・増進につながるものと考えています。

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

鳥村 拓司　久留米大学　医学部医学科　内科学講座消化器内科部門　教授

現在日本には約40万人の肝硬変患者がいると推定されています。その成因はウイルス性肝炎が多く、約半数がC型肝炎によるものです。現在は非代償性肝硬変の患者に対しても抗ウイルス治療が可能となりましたが、ウイルスが排除できたとしても肝予備能の改善が得られない症例が半数以上いることが分かっており、これらの患者に対して適切な対策をとることが急務です。我々が考案する治療法は、患者自身の血液中にある血管を作りだす細胞（自家末梢血CD34陽性細胞）を取り出し、肝臓に移植することで血管を再生し、肝硬変を治療することを目標としております。

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

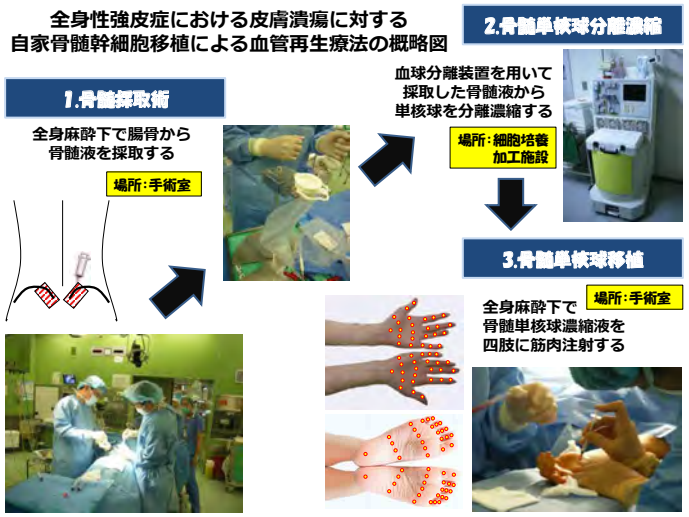
本研究はC型肝炎ウイルスに起因する非代償性肝硬変の患者様を対象としています。この治療法による肝硬変の改善についてはいくつかの研究が行われており、肝臓内で新たな血管が作られることにより肝硬変の進行を抑え、肝機能の改善、腹水や浮腫の改善が報告されています。我々は「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」の下で、臨床研究として自家末梢血CD34陽性細胞移植を実施し、安全性と有効性を検討した上で、将来の治験実施を目指します。

URL ▸ https://www.kurume-u.ac.jp/site/aro/saiseiiryou.html

全身性強皮症に伴う皮膚潰瘍に対する自家骨髄単核球移植を用いた血管再生療法に関する研究開発

吉見 竜介　横浜市立大学医学部　血液・免疫・感染症内科学　講師

全身性強皮症は慢性的に過剰な線維化を生じ皮膚や内臓が硬化する原因不明の希少疾患であり、国の指定難病のひとつになっています。この疾患では血管障害によってしばしば手指や足趾に皮膚潰瘍が生じますが、重症の場合には既存治療での治癒が困難になることがあります。私たちはこのアンメットニーズに応える新規治療法として、自家骨髄液中から血管内皮への分化能をもつ血管内皮前駆細胞を含んだ単核球細胞分画を採取し、それを四肢へ移植して血管を新生させる血管再生療法を全身性強皮症の難治性皮膚潰瘍に対して試み、先行研究では高い有効性と安全性を認めました。本研究は、この「全身性強皮症に伴う難治性皮膚潰瘍に対する自家骨髄単核球移植」の保険収載を実現するために、承認申請に足る規格と品質を担保した臨床試験を先進医療Bとして行い、安全性と有効性を多施設で前向きに検証することを目的としており、現在試験の準備を進めています。



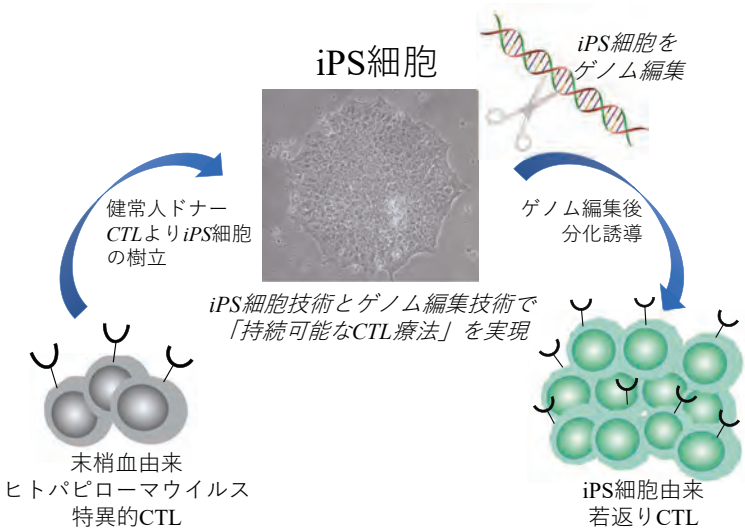
URL ▸ http://www.ycuhri.com/examine/rheumatology.html

子宮頸がんに対する持続可能なiPSC由来CTL療法の臨床研究

安藤 美樹　順天堂大学　大学院医学研究科血液内科学　主任教授

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。我が国ではワクチン接種率が0.6%まで低迷したので、今後子宮頸がん患者が急増することが懸念されます。子宮頸がんは妊娠、出産、子育てをする若い世代で罹患すると特に進行が早いため、マザーキラーとも呼ばれる病気です。大切な命を守るためには新たな治療開発が必要です。

私たちはヒトパピローマウイルス特異的細胞傷害性T細胞（CTL）をiPS細胞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。しかし患者さんからiPS細胞由来CTLを作製するには時間がかかります。そこで多くの患者さんに迅速に投与可能にするために、健常人由来iPS細胞のHLAをゲノム編集して、いつでもどこでも十分量のCTLを投与できる準備を進めています。今後は臨床試験を行うことで、子宮頸がんに対するiPS細胞由来CTLの安全性と有効性を確認することを計画しています。



URL ▸ https://www.andomlab.com

網膜色素不全症に対するiPS細胞由来網膜色素上皮（RPE）移植に関する臨床研究

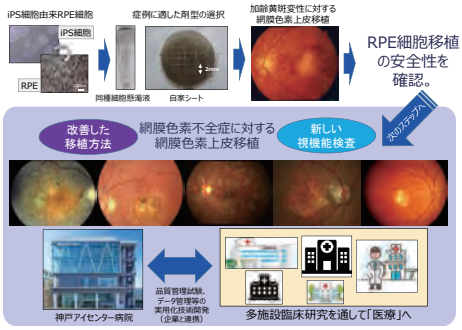
髙橋 政代　神戸市立神戸アイセンター病院　研究センター　センター長

加齢黄斑変性に対するiPS細胞由来網膜色素上皮（RPE）細胞移植

これまで、iPS細胞から作ったRPE細胞を、患者さんの眼の状態に合わせて2種類の移植方法、自家iPS細胞由来RPEシートと同種（他家）iPS細胞由来RPE細胞懸濁液を使用して、主にその安全性を調べることを目的に加齢黄斑変性の患者さんに移植しました。その成果として、移植したRPE細胞からの腫瘍の発生や異常な増殖はみられず、他人の細胞である同種iPS細胞から作ったRPE細胞移植の免疫拒絶反応（移植された細胞に対して患者自身の細胞が排除しようとする仕組み）に対しても、おなじHLAを持つ患者さんに移植することで、免疫拒絶反応を抑えることができることが確認されました。また、移植は患者さんの視力も維持されたことから、次のステップであるiPS細胞由来RPE細胞移植の実用化に向けた準備が整いました。

色素上皮不全症多施設臨床研究の実施

現在、この治療を次の段階に進めるために、加齢黄斑変性だけではなく、RPE細胞の異常が原因となる様々な病気をひとくくりにした網膜色素上皮不全症に含まれる患者さんを対象とし、有効性を調べる臨床研究を進めています。また、この研究では、移植細胞の広い範囲での均一な生着が期待され、移植方法の改善と新しい高感度の視機能検査を取り入れることで、有効性評価に向けての準備をかため、加えて、企業とも連携し、品質管理試験や臨床データ管理などの実用化技術の開発を進め、より多くの医療機関で臨床研究を行う予定です。



URL ▸ http://kobe.eye.center.kcho.jp/

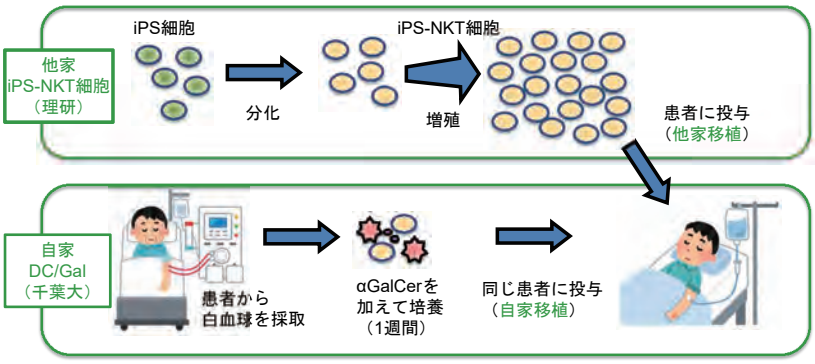
再発・進行頭頸部がん患者を対象とした他家iPS-NKT細胞および自家DC/Gal併用療法に関する臨床研究

古関 明彦　理化学研究所　生命医科学研究センター　免疫器官形成研究チーム　チームリーダー

ナチュラルキラーT細胞（NKT細胞）は直接的な強い抗がん活性を持つT細胞の一種ですが、樹状細胞（DC）を介して間接的にNK細胞や細胞傷害性T細胞を活性化する「アジュバント効果」も併せ持っており、直接的および間接的効果を活性化させることにより抗がん作用を更に増強することが可能です。そこで、理研で作製したiPS細胞由来NKT細胞（iPS-NKT細胞）に加えて、千葉大学においてがん患者から採取したDCにNKT細胞を活性化させるα-ガラクトシルセラミド（Gal）を添加したDC/Galを併用投与することにより安全性及び有効性を確認する臨床研究を企画しました。非臨床試験は既に実施済で、現在は来年度の投与開始に向けてDC/Gal調製法の検討および書類整備を行っています。対象疾患はiPS-NKT単独投与と同じく頭頸部がんとなる予定です。

他家iPS-NKT細胞および自家樹状細胞(DC/Gal)併用療法

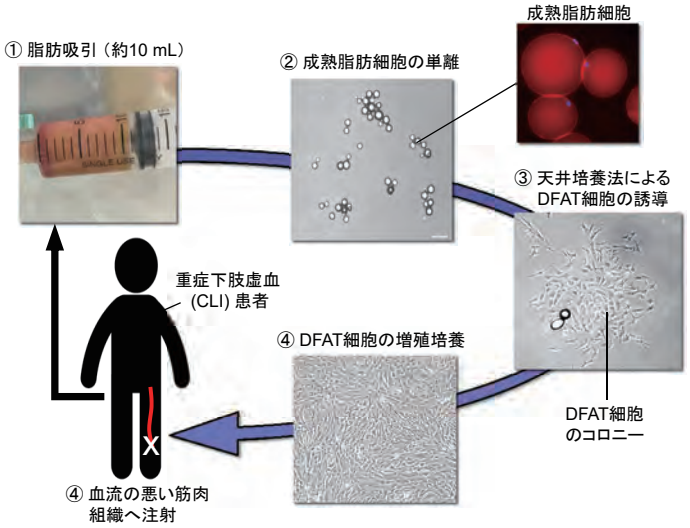
- iPS-NKT細胞の直接的抗腫瘍活性及びアジュバント効果の双方を確認出来る
- DC/Gal調製法は千葉大学において確立されており、技術開発の必要がない
- 自家NKTとDC/Gal併用療法の臨床研究実績があるため、結果を比較しやすい



重症下肢虚血に対する脱分化脂肪細胞（DFAT）を用いた細胞治療の実用化

松本 太郎　日本大学　医学部機能形態学系細胞再生・移植医学分野　教授

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



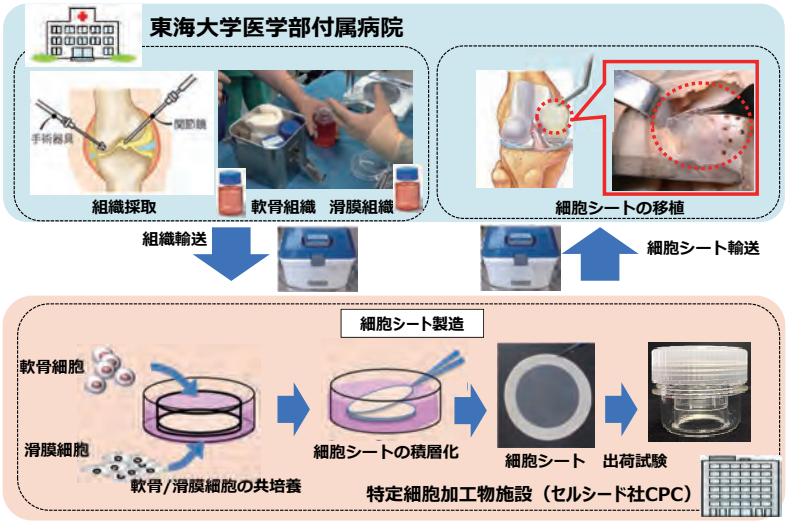
URL ▸ http://www.med.nihon-u.ac.jp/department/saisei/dfat/index.html

変形性膝関節症に対する自己細胞シート移植による先進医療の完遂

佐藤 正人　東海大学　医学部医学科　外科学系整形外科学　教授

変形性膝関節症（OA）は加齢・肥満・遺伝・外傷などの原因により膝関節の軟骨表面が摩耗・変性し、膝に痛みを感じ、曲げ伸ばしなどが困難になる罹患率の高い進行性かつ難治性の疾患です。関節軟骨の欠損部を再び正常な硝子軟骨として修復再生させることは極めて難しく、現状ではOAに合併した軟骨欠損に対しての根本的な治療法がありません。

私たちは、優れた粘弾性や滑らかさを特徴とする生体本来の硝子軟骨での修復再生を可能とする治療法の研究を進めています。これまでに、患者さんご自身の細胞を利用して作製した自己細胞シートを移植する臨床研究を終了し、安全性と有効性を十分に担保できる治療法として、厚生労働省に先進医療Bとして申請・承認され実施しています。本課題では、第2種再生医療等提供計画として先進医療Bの予定症例数20例への自己細胞シート移植完遂を目標に研究を進めています。

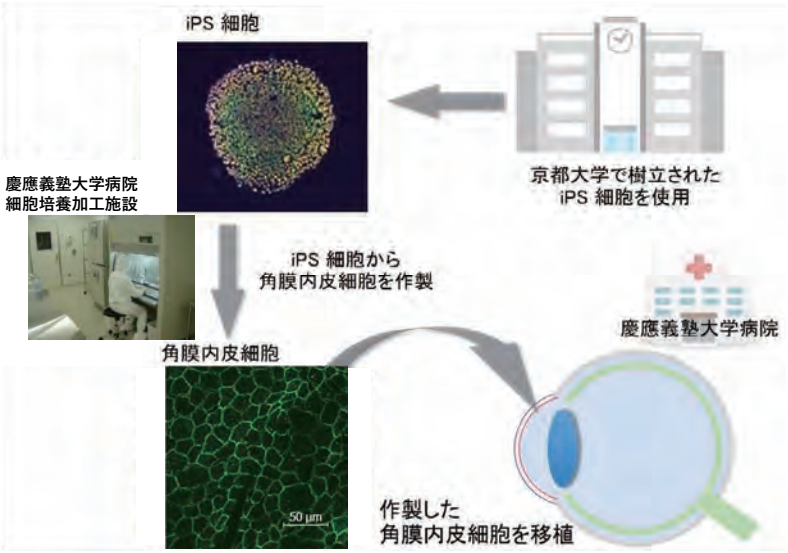


URL ▸ http://cellsheet.med.u-tokai.ac.jp/

iPS 細胞由来角膜内皮代替細胞移植の First-in-human 臨床研究

榛村 重人　慶應義塾大学　医学部　眼科学教室　准教授

水疱性角膜症は、角膜内皮細胞が減少することで角膜に過剰な水分が流入し、浮腫による混濁を生じる病気です。これまで、水疱性角膜症に対しては角膜移植が行われてきました。しかし、傷口が大きいことによる手術後の感染や乱視、眼圧の上昇、移植片の接着不良などさまざまな課題が残っていました。また、慢性的なドナー不足により、患者が角膜移植を希望しても、順番を待たなければならない状況が続いていました。榛村准教授らの研究により、iPS細胞から角膜内皮細胞と同等の機能をもつ「角膜内皮代替細胞」が開発されました。その細胞を眼内に移植すれば、水疱性角膜症に対する有効な治療となる可能性が高いことがわかってきました。本臨床研究では、水疱性角膜症の重症例の患者を対象に、主な目的として移植細胞および移植方法の安全性を、また副次的目的としてそれらの水疱性角膜症治療における有効性を確認します。

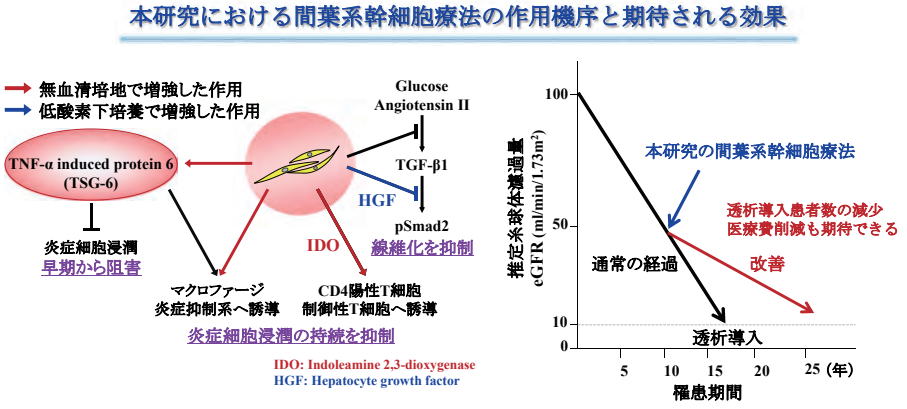


URL ▸ http://lab.ophthal.med.keio.ac.jp/program/ccb

無血清培地で培養した間葉系幹細胞を用いた腎線維化抑制療法に関する研究開発

中島 歩　広島大学　大学院医系科学研究科幹細胞応用医科学　共同研究講座教授

日本の透析患者数は34万人を超え、年間1.5兆円を超える医療費を要しています。透析患者の予備群である慢性腎臓病患者は1300万人と推定されており、なかでも、蛋白尿の多い慢性腎臓病患者は、尿細管間質に遷延する炎症細胞浸潤が線維化を拡大して、早期に腎機能が低下します。しかし、現在の治療法には限界があり、新規の治療法開発が望まれています。



私たちは、間葉系幹細胞を用いて腎不全への進行を抑制する治療法の開発を行ってきました。この度、株式会社ツーセルとの共同研究で、無血清培地を基礎培地として低酸素環境での培養を加える間葉系幹細胞の培養法を確立しました。この間葉系幹細胞は、投与直後から強い炎症抑制効果と線維化抑制効果を発揮できるため、慢性腎臓病患者に対する有効な治療法になると考えられます。臨床試験で安全性を確認して、この治療法をできるだけ早く一般の慢性腎臓病患者さんに届けられたらと願っています。

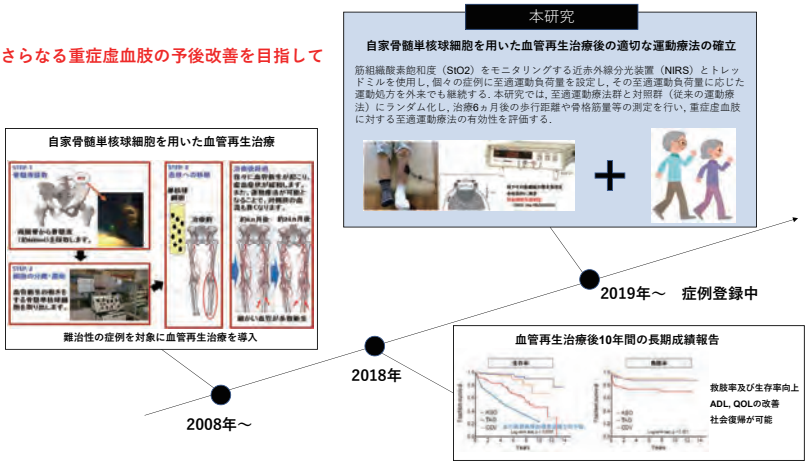
URL ▸ https://www.hiroshima-u.ac.jp/bhs/research/lab/other/stem_cell_biology_and_medicine

包括的高度慢性下肢虚血に対し、筋組織酸素飽和度(StO2)をモニタリングする近赤外線分光装置(NIRS)を使用した至適運動療法を確立する研究

的場 聖明　京都府立医科大学　大学院医学研究科　循環器内科学　教授

包括的高度慢性下肢虚血(Chronic Limb-Threatening Ischemia; CLTI)は、肢切断率が高率で、ADLやQOLに大きく関わる予後の悪い疾患です。現在、標準治療に難治性の症例に対して「自己骨髄単核球細胞を用いた血管再生治療」が臨床導入されており、長期予後調査の結果、従来の標準治療と比べ良好な転帰を報告しています。さらに、CLTI患者は歩行や運動が十分にできなくなることでサルコペニアが進行し、また骨格筋量の低下や血管内皮機能の低下が進むことで、救肢率や生存率に大きく関わることが報告されています。しかしながら、CLTI患者に対しては運動療法の有効性や方法は確立されていません。

そこで、我々は自家骨髄単核球細胞を用いた血管再生治療を実施した難治性CLTI患者を対象に、適正な運動療法が虚血肢に与える有効性を明らかにする臨床研究を実施します。本研究の結果をもとに、さらに多くのCLTI患者の運動機能を向上させ、サルコペニアの改善を目指します。



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

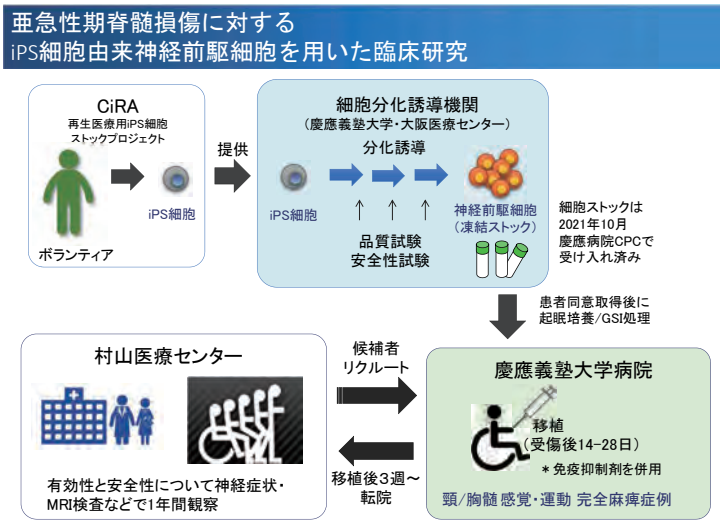
亜急性期脊髄損傷に対するiPS細胞由来神経前駆細胞移植の臨床研究

中村 雅也　慶應義塾大学　医学部　教授

私達はこれまで、ヒトiPS 細胞から神経前駆細胞を作製することに成功し、亜急性期脊髄損傷モデル動物に対する有効性を報告してきました。2019年度にはこの研究成果を用いて、ヒトiPS 細胞由来神経前駆細胞を亜急性期の脊髄完全損傷患者さんの脊髄損傷部に移植する世界初の臨床研究計画が厚生科学審議会で承認され、2021年度から患者募集を開始いたしました。

本事業では、品質評価ずみのiPS細胞由来神経前駆細胞ストックを用いて、最大4名の頸胸髄完全損傷患者さんに対して受傷後14~28日目に細胞移植を実施します。主要評価項目を安全性、副次評価項目を有効性とし、移植後約1年間の経過観察を実施する計画です。

また臨床研究と並行して、iPS細胞由来神経前駆細胞ストックの凍結後60ヶ月までの長期安定性に関する検証も実施する計画です。



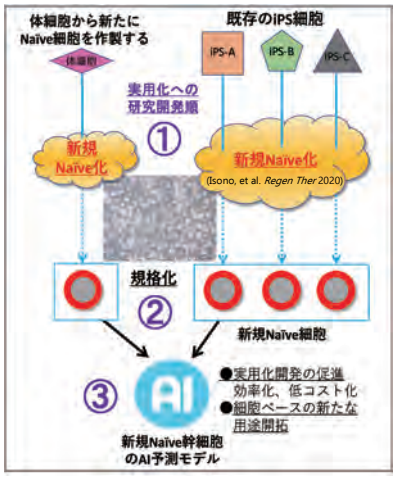
URL ▸ http://spinalcord.keio-ortho.com/

新規Naïve型幹細胞の創出と品質評価システムの開発

阿久津 英憲　国立成育医療研究センター研究所　生殖医療研究部　部長

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

新規Naïve型幹細胞の創出と品質評価システムの開発



研究総括（代表研究者）
国立成育医療研究センター
研究所 阿久津英憲

研究分担者
宮崎大学 西野光一郎

① 新規Naïve幹細胞の特性解析
- 安定的が細胞増殖性
- 既報のNaïveマーカーを中心とした遺伝子発現解析
- DNAメチル化
- 分化多能性1

teratoma形成能
- 分化多能性1

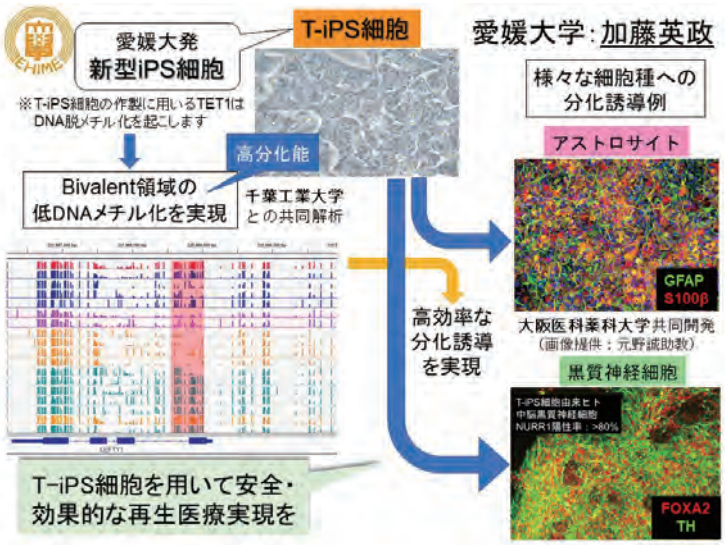
② 新規Naïve幹細胞の規格化
- 特性解析結果から設定

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

高分化能を保有する新型ヒトiPS細胞T-iPS細胞の有用性実証研究

加藤 英政　愛媛大学　大学院医学系研究科　生体構造医学講座　組織学分野　准教授

本研究ではヒトiPS細胞に見られる株間の分化能のばらつき・ゆらぎを評価し、これらを制御することを目的としました。多能性の分子メカニズムが未解明である中、我々は、細胞分化に関わるゲノムの特定領域における低いDNAメチル化状態が多能性賦与の前提となると仮定し、これらの領域におけるメチル化を調べることで、iPS細胞が特徴づけられると想定しました。この特定領域がbivalent領域です。この研究の結果、bivalencyの獲得こそ多能性の本質であり、それにはTET活性が主要な役割を発揮していることを明らかにしました。発生過程において多能状態は一時的ですが、これが幹細胞にて半永久的に維持されるには、細胞分裂の度にTET1活性によりbivalencyが再獲得されることが必要であると考えられます。本研究により、bivalent領域のメチル化を評価することで、iPS細胞株の序列化が出来るようになりました。今後、iPS細胞の分化能を事前に評価できるシステム開発に繋げていきたいと考えています。

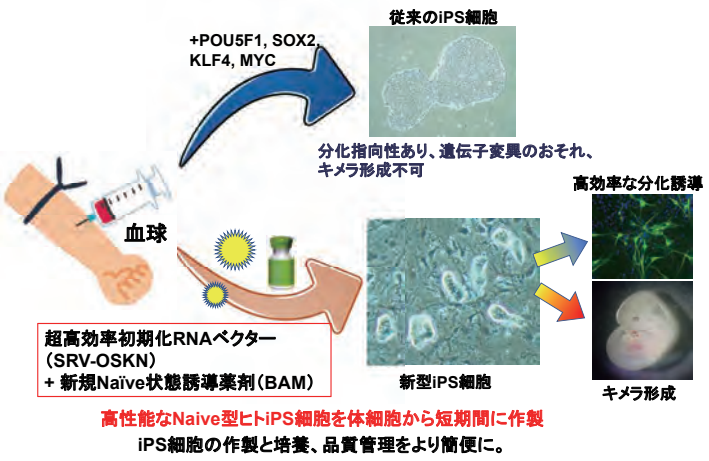


URL ▸ https://www.m.ehime-u.ac.jp/course/%e6%a9%9f%e8%83%bd%e7%b5%84%e7%b9%94%e5%ad%a6/

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

寺村 岳士　近畿大学　高度先端総合医療センター　再生医療部　講師

ヒトiPS細胞はあらゆる細胞に分化する能力をもっており、様々な難病治療への応用が期待されています。一方で、細胞によって目的の組織の作りやすさ（分化効率）が大きく異なっており、さらに染色体、塩基配列、修飾レベルでの遺伝子変異が発生するおそれがあるなど改良の余地がありました。最近の研究により、遺伝子導入や複数の薬剤で処理することで、従来よりも能力の高い「Naïve（ナイーブ）型」幹細胞へと変化させられることが分かってきましたが、再現性や変換効率の低さ、品質が不安定であるという課題がありました。



我々はβカテニンというタンパク質に注目し、低分子化合物を使って細胞内での翻訳後修飾状態を変化させることで、極めて簡便かつ高効率にナイーブ型幹細胞を作製する方法を開発しました。

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

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

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

西野 光一郎　宮崎大学　農学部獣医学科／医学獣医学総合研究科　教授

ヒトiPS細胞は、それぞれの株に微妙な性質の差があることが報告されています。iPS細胞を用いた再生医療を発展させる上で、より高品質で安全・安心なiPS細胞の選別は重要です。そのためにはiPS細胞株間に生じる性質の差が何に起因するのか、良いiPS細胞をどの様に検定し選別するのか、を明らかにする必要があります。本課題では、DNAメチル化というDNAに付けられるラベルの情報を網羅的に取得し、iPS細胞の解析を行います。iPS細胞から得られる膨大なDNAメチル化情報の処理や解析に人工知能（AI）技術を導入し、これまで人の目では見分けられなかった微細な違いを見つけ出し、iPS細胞の性質に影響を与える原因を明らかにします。また、その解析結果を基盤として、iPS細胞の特性を判別し、使用目的に適したiPS細胞を判別できるシステムを構築します。本研究によって、iPS細胞の科学的理解と再生医療への貢献が期待できます。

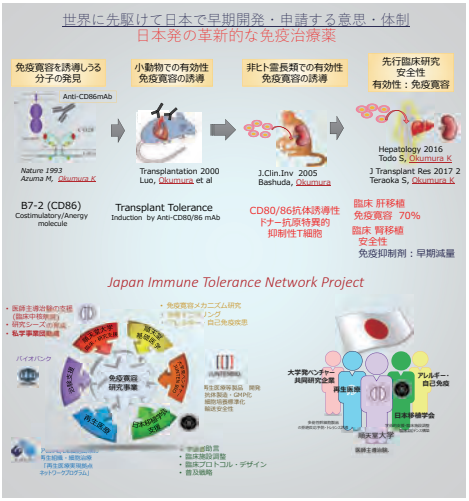
URL ▸ https://www.cc.miyazaki-u.ac.jp/vbiochem/

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

内田 浩一郎　順天堂大学　健康総合科学先端研究機構　准教授

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

順天堂大学が開発した誘導型抑制性T細胞は、移植臓器に対して選択的に免疫を抑制し、拒絶反応の発症を抑え、免疫寛容という免疫抑制剤を中断できる免疫状態を誘導することができます。生体肝移植患者さん10人に臨床試験され、7人で免疫抑制剤からの完全離脱（免疫寛容）が実現しました。この世界的に先駆する有効性を得た事から、誘導型抑制性T細胞を再生医療等製品としての承認を目指し、日本移植学会の後援の下、医師主導治験を順天堂大学主管のもと、肝移植の実績が豊富で、免疫寛容研究に詳しい広島大学、長崎大学、東京女子医科大学にて実施します。また、誘導型抑制性T細胞は令和



2年度の厚生労働省の先駆け審査指定制度対象品目に指定されました。日本発の再生医療研究シーズを日本で育てあげ世界に発信していく体制で進めています。

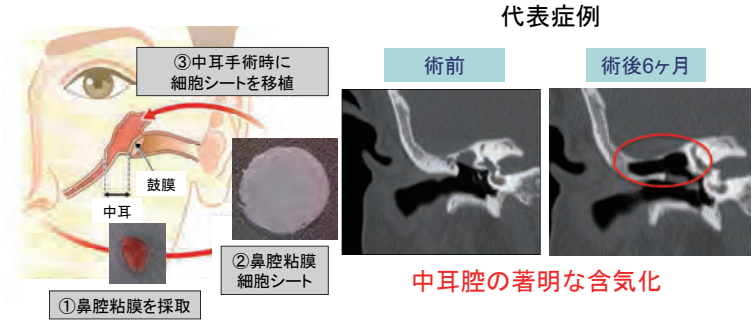
中耳真珠腫および癒着性中耳炎に対する自己由来鼻腔粘膜細胞シート移植による医師主導治験

小島 博己　東京慈恵会医科大学　耳鼻咽喉科学講座　主任教授

中耳真珠腫や癒着性中耳炎は手術で完治の難しい難治性の病気であり、耳漏や難聴をもたらし、めまい、顔面神経麻痺、髄膜炎などをきたす場合もあります。治療は手術ですが、病変の除去に伴い中耳粘膜が欠損してしまうため、病態の再発および難聴やその他手術による後遺症が発生するケースが少なくありません。

我々は、中耳粘膜を早期に再生させて術後経過を改善することを目的として、中耳手術後の露出した骨面に自己鼻腔粘膜細胞シートを移植する再生治療を考案し、15例の臨床研究に成功してきました。いずれの症例においても有害事象や合併症がなく、中耳の含気による生理的な耳の形態の再建、再発予防、聴力改善に良好な経過が得られています。この新規治療を実用化させて多くの難治性中耳炎患者を救済したいと考えております。治験製品の品質検査、非臨床試験を終え、医師主導治験を今年度より開始します。

鼻腔粘膜細胞シートを用いた中耳粘膜再生治療

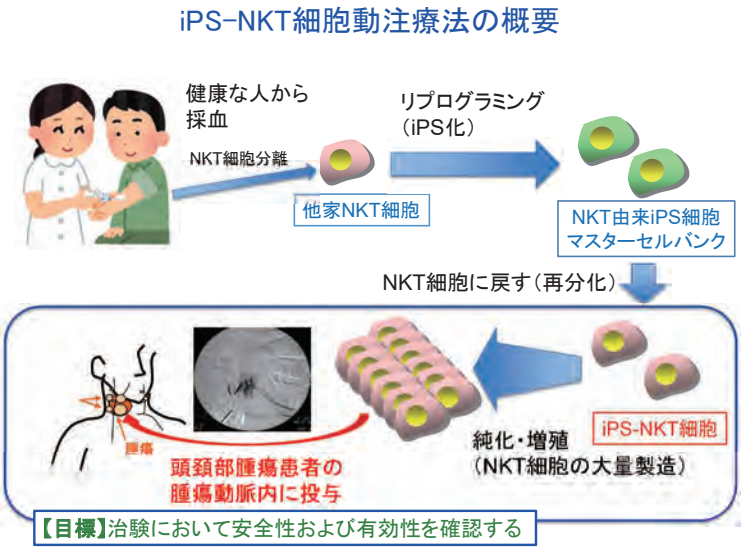


- 多施設を含む15例の臨床研究を実施、有害事象や合併症はなく含気化などに良好な経過
- 本邦耳鼻咽喉科初の再生医療実用化研究、培養細胞を中耳へ移植する世界初の医療
- 医師主導治験の準備中

再発・進行頭頸部がん患者を対象としたiPS-NKT細胞動注療法に関する第1相試験

古関 明彦　理化学研究所　生命医科学研究センター　免疫器官形成研究チーム　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すが、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。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。この技術により作製した治験用iPS-NKT細胞を用いて千葉大学において頭頸部がんを対象とした第一相医師主導治験を開始しました。本治験では、頭頸部がんの患者様のがん栄養動脈にiPS-NKT細胞を投与し、安全性を確認すると共に有効性についても検証します。現在までに第1用量3名の投与を終了しましたが、毒性は観察されませんでしたので、投与量を3倍に増加させた第2用量を開始しています。

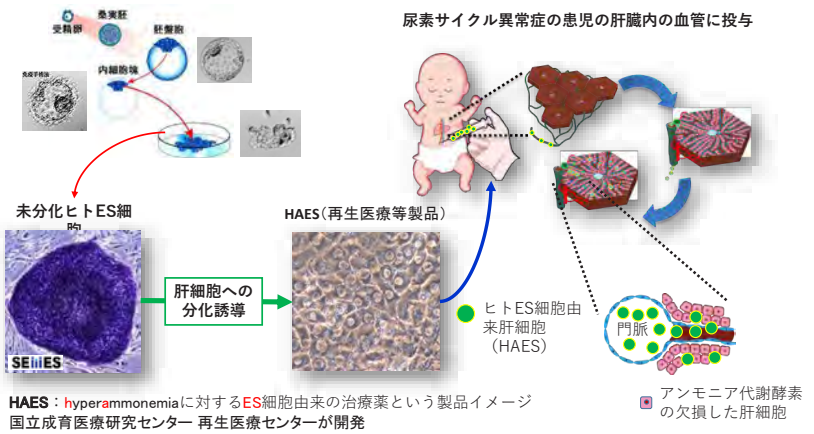


URL ▸ https://www.riken.jp/pr/news/2020/20201217_2/index.html

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

梅澤 明弘　国立成育医療研究センター　研究所長／再生医療センター長

重症高アンモニア血症は、体内で出来た尿素を代謝する酵素の遺伝的な欠損により生じる先天代謝異常症です。アンモニアによる神経障害が起きて、死亡率も高い病気です。低体重の新生児では、移植可能となるまでの橋渡しの手段が必要です。国立成育医療研究センターでは、ヒト胚性幹（ES）細胞から肝細胞を製造し、新生児に移植することを目指した医師主導治験を行っており、2019年10月21日に1例目の治験を行いました。これは、国立成育医療研究センターで作製したヒトES細胞由来の肝細胞（HAES）を使い、ヒトに対して行った臨床試験で、治療の成功は世界初の快挙です。これまでの肝細胞移植治療では、肝細胞の安定供給が得られないことが最大の課題でしたが、ES細胞から肝細胞を安定して作製することができ、その安全性と効果を検証する今回の医師主導治験=「橋渡しの治療」が成功したことにより、今後は、肝移植までたどり着けなかった小さな命を、より安全に肝移植までつなげることが期待されます。薬事承認に向け、あと一歩です。誠実に修身して参ります。



HAES：hyperammonemiaに対するES細胞由来の治療薬という製品イメージ
国立成育医療研究センター 再生医療センターが開発

自家末梢血CD34陽性細胞移植による骨・血管再生療法に関する医師主導治験

黒田 良祐　神戸大学　大学院医学研究科外科系講座　整形外科学　教授

骨折患者の5-10%は治療を行っても骨が治癒せず、生活の質が著しく低下してしまいます。このような難治性骨折（偽関節）の治療法は限られています。手術を繰り返しても治癒しない例もあり、治癒したとしても治癒までに長期間を要してしまうことが問題です。私達はこれらの問題を解消する新しい治療法を開発すべく、CD34陽性細胞という幹細胞について研究してきました。まず前臨床研究において、CD34陽性細胞が血管形成・骨形成の両面から骨折治癒を促進する知見を得ました。この成果を踏まえ臨床応用へと進み、第I/II相臨床試験を行いました。難治性骨折患者7名を対象に、患者自身のCD34陽性細胞を骨折部に移植して、この細胞治療の有効性・安全性を示唆する結果を得ました。これらの成果を根拠としさらに歩を進め、実用可能な再生医療として開発するため、検証的医師主導治験を実施しました。難治性骨折患者25名に細胞移植を行いました。CD34陽性細胞を行うと難治性骨折が全例治癒し、さらには既存治療よりも早く治癒するという非常に夢のある結果を得て、CD34陽性細胞移植の有効性を実証できました。安全性に問題ないことも確認できました。臨床での実用に手の届くところまで研究・開発は進んでおり、難治性骨折で苦しむ多くの人々がその恩恵を受けることを確信しています。

URL ▸ http://www.kobe-seikei.com/

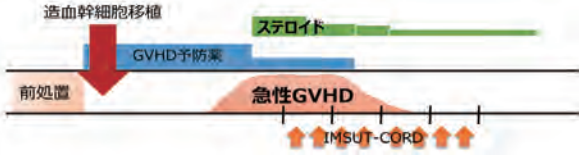
URL ▸ http://www.ibri-kobe.org/fracture/index.html

同種臍帯由来間葉系細胞を用いた重症急性移植片対宿主病に対する医師主導治験

長村 登紀子　東京大学　医科学研究所　准教授

重症急性移植片対宿主病（GVHD）は、造血幹細胞移植後にドナーの免疫細胞が過剰に活性化し、標準治療抵抗性の場合には、極めて予後不良となります。近年、間葉系細胞（MSC）に抗炎症等の免疫調整能や組織修復能があることが分かり、様々な疾患治療に応用されています。本研究では、MSCのソースとして低抗原性かつ高い増殖能を有す臍帯に注目し、再生医療等製品を目指し、東京大学医科学研究所病院臍帯血・臍帯バンクにて製造し、造血幹細胞移植後の予後不良の重症急性GVHDに対する多施設共同、非盲検、単群試験として医師主導治験（第1相）を実施し、安全性や有効性を検証することを目的としています。2018年7月から2020年10月にかけて7名の患者さんへの投与し、投与による重篤な有害事象を認めず、安全性を確認しました。現在、有効性の検証、投与に伴う免疫学的変化や有効性の指標となるバイオマーカーの探索を精力的に行うとともに、細胞製品の品質や製造方法の改良にも取り組んでおります。また、本製品と同じ細胞製品を用いて、新型コロナウイルス感染合併症のARDSや脳性麻痺への企業治験も進められており、同種MSCソースとして有用と考えています。

①出産・IC・臍帯採取（産婦人科）
②東大医科研臍帯血・臍帯バンクにて
臍帯由来間葉系細胞（IMSUT-CORD）の製造
③造血幹細胞移植後の重症急性移植片対宿主病に対する
医師主導治験第１相　実施
(治験実施施設：東京大学医科学研究所・都立駒込病院・虎の門病院)



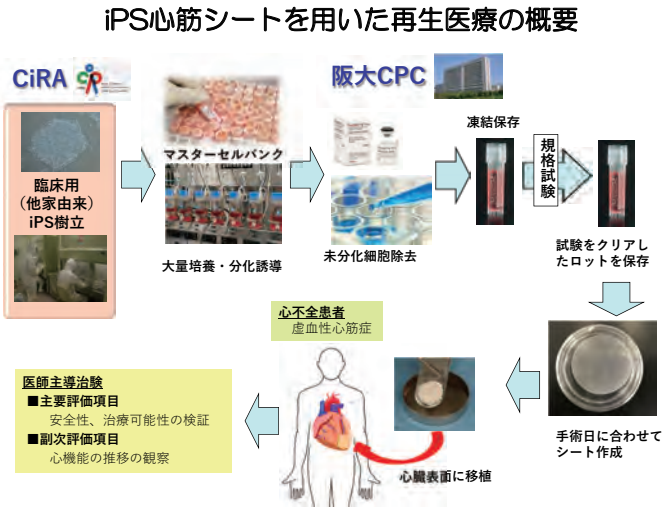
④免疫解析・有効性のバイオマーカーの探索

URL ▸ http://imsutcord.umin.jp

虚血性心筋症に対するヒト(同種)iPS細胞由来心筋細胞シートの臨床試験

澤 芳樹　大阪大学　大学院医学系研究科　特任教授

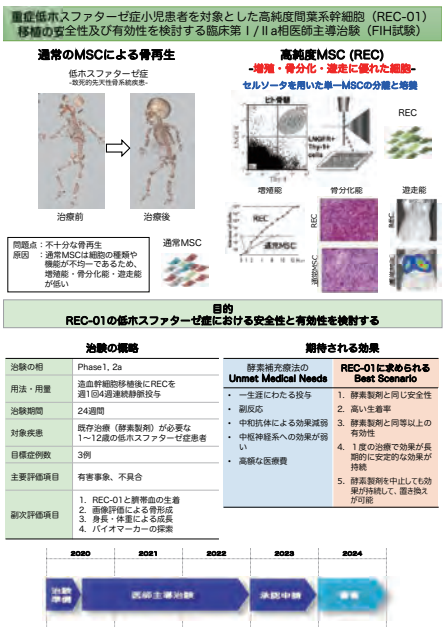
近年重症心不全は高齢化とともに加速度的に増加しつつあり、年間約4 万3 千人が死亡している重篤な病です。その根本的治療は、心臓移植と人工心臓などの置換型医療ですが、ドナーの不足や人工心臓の耐久性などの多くの課題があり、心筋の再生を目指す治療法の開発が急務とされています。当課題では、京都大学iPS細胞研究所で樹立された臨床使用が可能なグレードのiPS細胞から心筋細胞を大量に効率良く培養し、iPS細胞由来心筋細胞シートの作製法を開発しました。更に、各種動物モデル等を用いてiPS細胞由来心筋細胞シート移植が重症心不全に対し改善効果があることを示し、有効性と安全性を確立しました。2019年11月より虚血性心筋症を対象として医師主導治験を開始し、2020年1月に世界で初めて、iPS心筋細胞シートのヒトへの移植が行われました。2021年8月時点で治験前半の3例の移植および6か月のフォローアップが終了し、医師主導治験後半のコホートが開始されました。



重症低ホスファターゼ症小児患者を対象とした高純度間葉系幹細胞(REC_01)移植の安全性及び有効性を検討する臨床第I/IIa相医師主導治験(FIH試験)

竹谷 健　島根大学　医学部小児科　教授

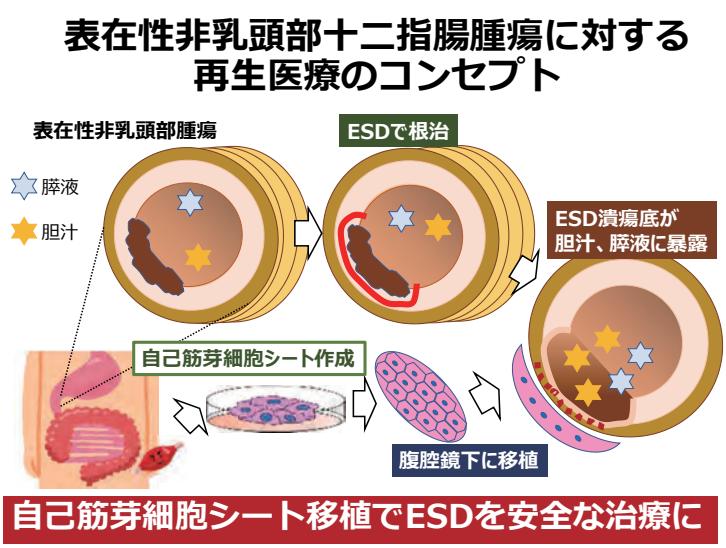
先天性骨系統疾患(CSD)は生まれつき骨が十分にできないため、日常生活が著しく障害されるだけでなく命に関わることもある病気ですが、根治療法はありません。我々はこれまでCSDの1つである低ホスファターゼ症(HPP)に対して同種間葉系幹細胞移植を行うことにより世界で初めて全身骨の再生に成功しましたが、正常な骨の再生に至りませんでした。そこで、増殖分化能が極めて高い高純度ヒト間葉系幹細胞(REC)を用いて、重症HPPの小児患者さんを対象とした安全性と有効性を検討する医師主導治験を行います。RECは高い増殖能、遊走能、分化能を特長とする国内外を含めて唯一の超高純度ヒト骨髄間葉系幹細胞で、その有効性と安全性を動物実験で示すことができています。したがって、我々はRECを用いた同種移植治療がHPPだけでなく多くのCSDの根治療法として適応されることを目指してこの治験を成功させたいと思っています。



表在性非乳頭部十二指腸腫瘍に対する内視鏡治療と腹腔鏡手術と再生医療を組み合わせた革新的な術式の開発

金高 賢悟　長崎大学　大学院医歯薬学総合研究科　教授

表在型非乳頭部十二指腸腫瘍は全消化管腫瘍の1-2%という低頻度ゆえに、まだ標準治療が確立されていません。最近では開腹手術に代わり内視鏡粘膜下層剥離術(ESD)や腹腔鏡内視鏡合同切除(LECS)を選択する施設も増えてきました。しかし腫瘍が大きい場合はESD術後に穿孔が発生することがあり、クリップや人工素材を用いた穿孔予防が試みられていますが完全な予防は難しいのが現状です。またLECSは高度な技術が必要なことや腹腔内に腫瘍が散布する危険があるときは実施できないため標準治療とはなっていません。私達はこれまでの研究で、十二指腸ESD後の筋芽細胞シート貼付が遅発性穿孔の予防に有効であることを明らかにしました。本研究では、あらかじめ大腿筋から採取して培養・調製した自家筋芽細胞シートを腹腔鏡を用いて十二指腸ESD後の潰瘍部に漿膜側から貼付するという穿孔予防の新たな術式を確立し2021年4月より長崎大学病院において医師主導治験を開始しています。

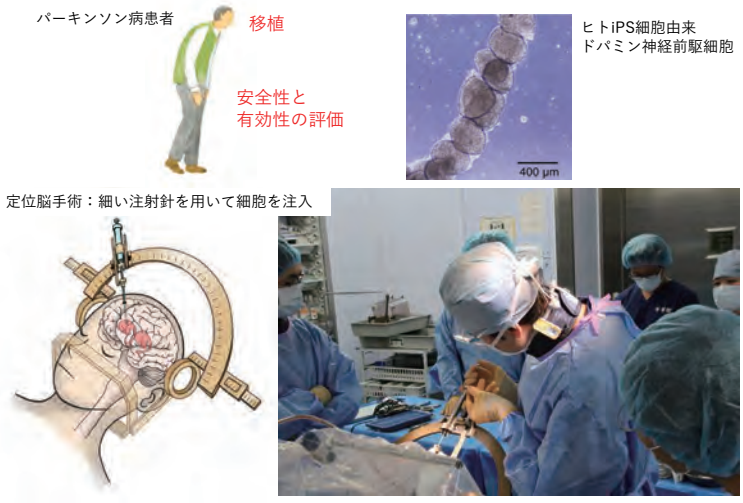


URL ▸ http://www.mdp.nagasaki-u.ac.jp/research/juten_kenkyu/index.html

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

髙橋 淳　京都大学　iPS細胞研究所　教授

パーキンソン病は脳内のドパミン神経細胞が徐々に減少する神経難病で、手足の震えやこわばりから始まり次第に動けなくなってしまいます。そこで細胞移植による治療では、失われたドパミン神経細胞を移植で補って症状の改善を目指します。我々はiPS細胞からドパミン神経細胞を作製する方法を開発し、その安全性と有効性を慎重に検証しました。その結果に基づき、2018年8月に細胞移植の臨床試験(治験)を開始し、同10月に京都大学医学部附属病院において第1例目の手術を行いました。対象となるのは50歳から69歳の7名のパーキンソン病患者で、移植後2年間の経過観察を行い安全性と有効性を評価します。コロナ禍で様々な困難がありましたが、2020年度には5例目までの手術を終え、治験は順調に進んでいます。本治験で安全性と有効性を確認し、細胞移植治療をパーキンソン病に対する標準治療のひとつとすることによって、より多くのパーキンソン病患者を救うことが我々の目標です。



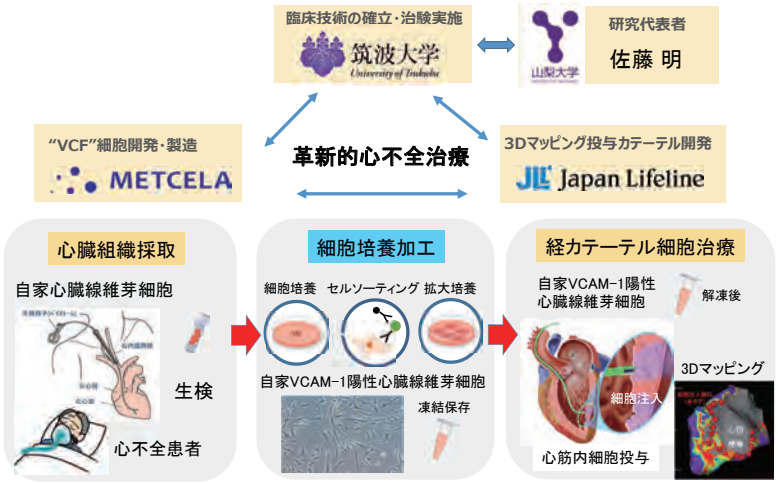
URL ▸ http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/jtakahashi/

自家心臓線維芽細胞による心不全患者に対する再生医療の first-in-human 臨床試験

佐藤 明　山梨大学　大学院総合研究部　内科学講座循環器科学　教授

心不全をはじめとする心疾患は現行の主たる治療法である対症療法では患者の予後は極めて不良であることが問題となっています。虚血性慢性心不全向けに新たな治療法を開発するべく、筑波大学は、筑波大学発ベンチャーである株式会社メトセラ(メトセラ)及び株式会社日本ライフライン(JLL)と共同研究契約を締結し、自家心臓線維芽細胞と専用投与カテーテルによって構成される再生医療等製品(以下、「MTC001」)の開発を行っています。

MTC001は、メトセラが特許を保有する「VCAM1タンパク質を発現する心臓由来の線維芽細胞」の技術と、JLLの電極カテーテルの技術、筑波大学のカテーテルと細胞投与方法に関する知見を元に開発された製品です。佐藤明(前 筑波大学)は研究開発代表者として参画し、令和3年から筑波大学附属病院において医師主導の first-in-human(FIH)試験を行うことにより、MTC001の安全性と有効性に関する検討を行い、製品の早期実用化を実現することを目的としております。



URL ▸ https://www.amed.go.jp/news/release_20210714-02.html (AMED　プレスリリース)

URL ▸ https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2033210078 (jRCT)

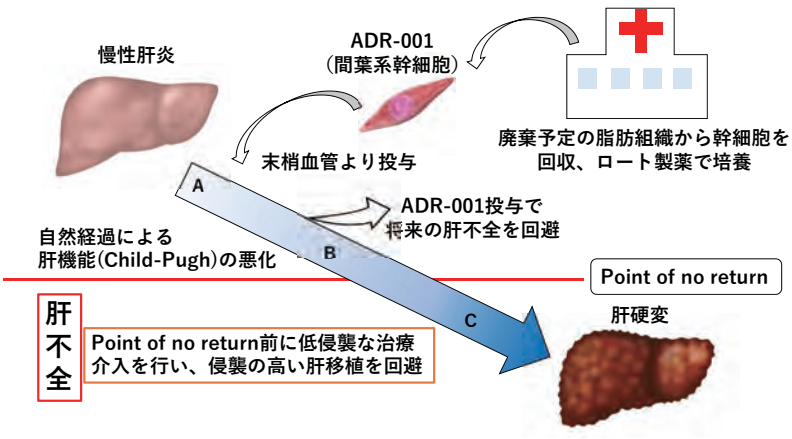
ADR-001を用いたChild-Pugh Aの肝硬変患者を対象とした医師主導治験

寺井 崇二　新潟大学　大学院医歯学総合研究科　消化器内科学分野　教授

肝炎ウイルス・アルコール・肥満等により肝臓が障害を受けると肝炎・肝硬変を発症し、進行すると、肝発癌や肝機能の低下を招きます。現在、肝硬変の根治治療は肝移植しか適応がなく、より低侵襲で汎用性の高い、新たな治療法が求められています。そこで我々は、間葉系幹細胞であるADR-001を用いた再生医療の確立を目指しています。

これまでの基礎研究で間葉系幹細胞には、肝硬変で硬くなった肝臓の線維を軽減し、障害を受けた肝組織をマクロファージなどの血球細胞を介して、修復・再生させる効能が確認されています。

2017年より、当科でADR-001を用いてChild-Pugh B分類(中等症肝硬変)の患者様を対象にすでに臨床試験を行っており、安全性が確認されてきています。本研究では、軽症肝硬変に当たるA分類の患者様9名を対象に、ADR-001の安全性と有効性を確認する医師主導治験を行います。ADR-001による治療が、肝移植に代わる新たな肝硬変の根治治療になることを期待しております。



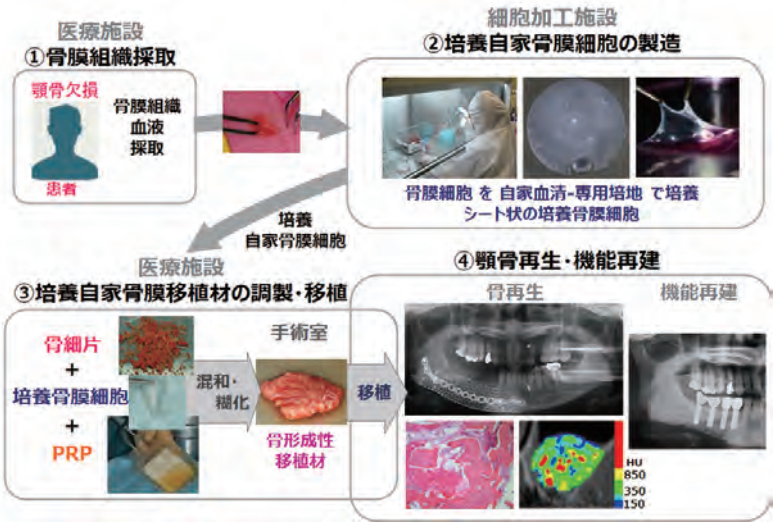
治療開始に伴い開設します。

培養自家骨膜細胞移植による広範囲顎骨再建の第I相医師主導治験

永田 昌毅　新潟大学　医歯学総合病院　高度医療開発センター　先進医療開拓部門
特任教授

私たちは2007年より培養自家骨膜細胞移植材による低侵襲で良質な顎骨再生療法の開発を行ってきました。培養骨膜細胞は患者の顎骨骨膜組織を培養することによって製造されるシート状の細胞加工物であり、患者の自家骨細片および多血小板血漿と混和して移植されます。移植床は顎骨の欠損形態を再現したチタンメッシュトレーで形成され、失われた顎骨組織の形態に沿った良好な整容が得られるのも特徴です。

小範囲の歯槽骨再生については、新潟大学医歯学総合病院において2016年より自由診療第2種再生医療として実用化されており、既に120例の投与実績を有しています。2021年からは民間細胞加工施設での製造と提供を開始しています。本研究では、口腔癌や良性腫瘍切除後の顎骨再建の第I相医師主導治験を実施し、広範囲顎骨欠損への応用によって、患者の身体的・精神的負担の軽減、QOLの向上を目指します。



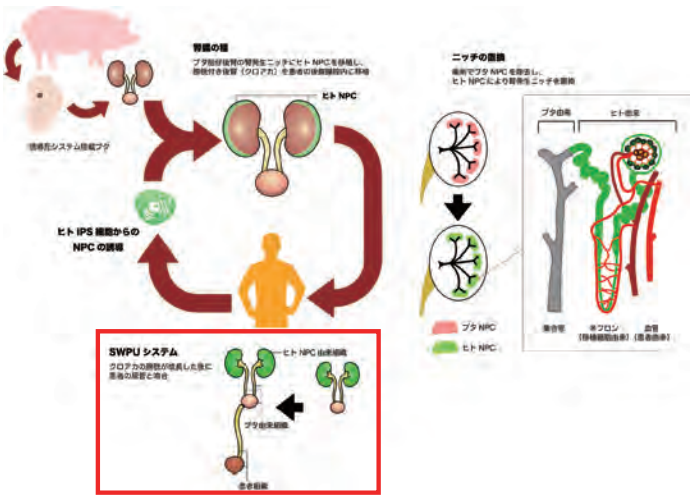
URL ▸ https://remedic.jp/

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

横尾 隆　東京慈恵会医科大学　腎臓・高血圧内科　教授

我々は腎臓再生による末期腎不全患者に対する新規治療法開発にチャレンジしています。我々が開発した「胎生臓器補完法」とは、発生の過程で幹細胞から臓器まで分化誘導する環境（臓器発生ニッチ）を異種動物から借用して、患者由来腎臓前駆細胞から腎臓を再生するというものです。新たに開発したネフロン前駆細胞置換システムを搭載させることより、世界で初めて尿生成能を獲得した再生腎臓の樹立に成功しました。現在、この結果をヒト臨床に昇華させるために、腹腔鏡を用いた低侵襲移植用デバイスを開発し、実際に大動物で有用性を確認しました。また、尿生成後に自己尿管と端側吻合するための多機能ステントも開発し、長期間リークなく開存し尿流を維持できていることも確認されています。現在、ヒトに使用可能な規格のネフロン前駆細胞を後腎ニッチ内に埋め込んだkidney seedを作り、ヒト移植可能な規格にして配布可能とする事などに取り組んでいます。

<胎生臓器補完法>



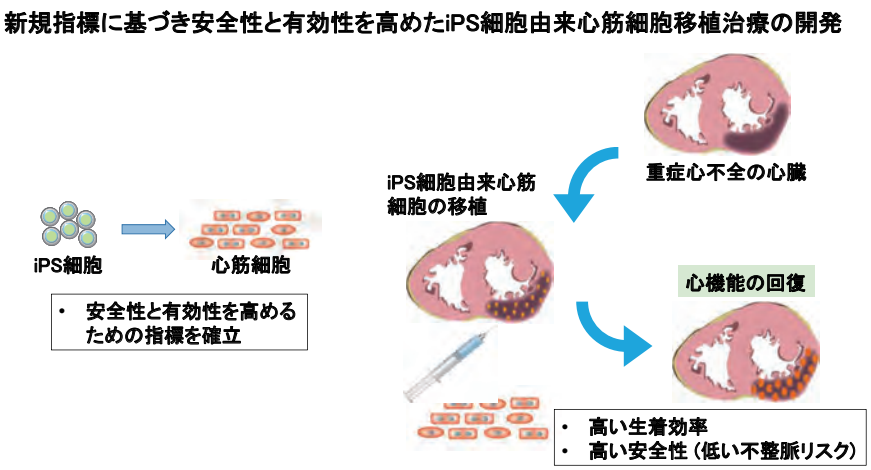
URL ▸ https://jikei-kidneyht.jp/

新規指標に基づき安全性と有効性を高めたiPS細胞由来心筋細胞移植治療の開発

吉田 善紀　京都大学　iPS細胞研究所　准教授

重症心不全は死亡率が非常に高く、薬物治療に抵抗性の場合は心臓移植や埋め込み型補助人工心臓など有効な治療が限られていますが、これらの治療にかわる新たな治療としてヒトiPS細胞由来心筋細胞の移植による再生医療の開発が期待されています。しかし、心臓への細胞移植治療は移植した心筋細胞の長期生着効率の低さや細胞移植後に生じる不整脈などの問題点が指摘されています。

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

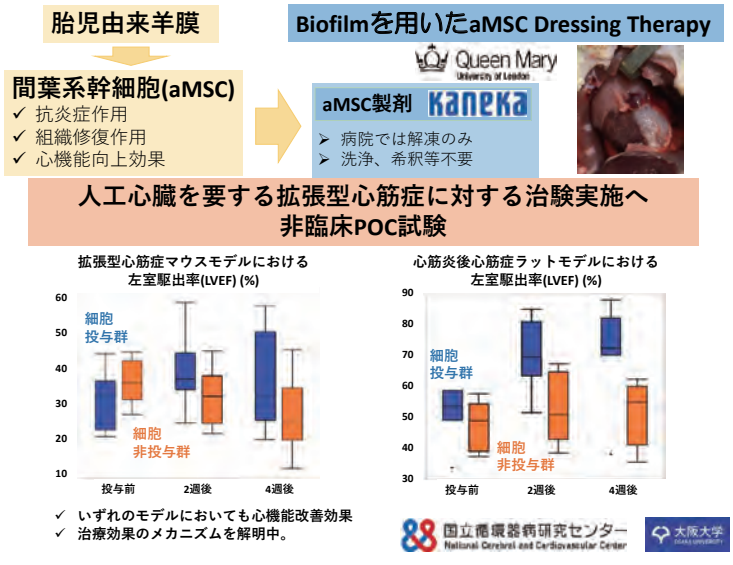


URL ▸ http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/yoshida/

他家羊膜間葉系幹細胞を用いた重症特発性拡張型心筋症に対する新規治療の開発

藤田 知之　国立循環器病研究センター　心臓血管外科　部門長

拡張型心筋症は難病指定を受けている進行性の致死的心臓病です。心臓移植が根治的治療ですが、心臓移植を受けられない患者さんのために、病気の進行を遅らせる治療として細胞移植による再生治療が開発されてきました。本研究では、まだ世界的にも臨床応用されていない胎児由来細胞である羊膜間葉系幹細胞を用いた拡張型心筋症に対する再生治療を開発し、その安全性と治療効果を検証しました。拡張型心筋症モデルマウス、ラットにおいて、この治療法による有意な心機能改善効果と、安全性が明らかになりました。この細胞は、実証された高い治療効果に加え、胎児由来の細胞であるが故にポテンシャルが高く、また免疫炎症反応を惹起しないという特徴があります。難病に苦しむ患者さんに良い治療を一刻も早く届けるべく、本研究で得られた結果をもとにして、医師主導治験開始を目指します。

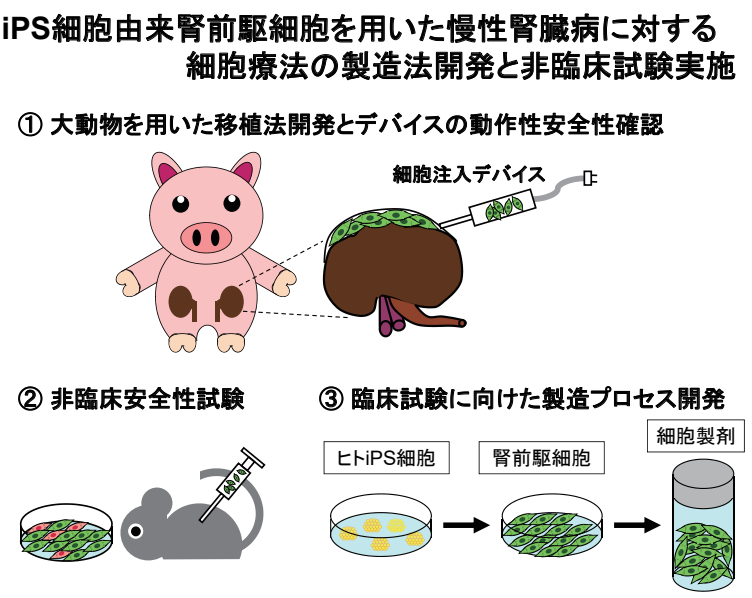


URL ▸ http://www.ncvc.go.jp/hospital/section/cvs/hcs/index.html

iPS細胞由来腎前駆細胞を用いた慢性腎臓病に対する細胞療法の製造法開発と非臨床試験実施

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（細胞移植デバイス）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。その実現のために、本事業においては、①ブタなどの大動物を用いた細胞移植デバイスの動作性と安全性の確認、移植方法の確立、②機器を用いた拡大培養を含む腎前駆細胞の製造プロセス開発とスケールアップ、③非臨床安全性試験、を実施します。本事業の終了後に、移植腎に発症するCKDを対象疾患として細胞移植の臨床試験開始を目指します。そして、臨床POC取得後に、より患者数の多い一般のCKD患者に対する臨床試験へと展開を行います。



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

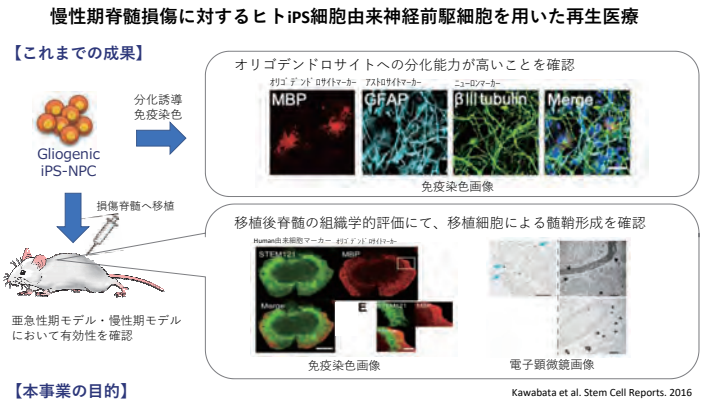
慢性期脊髄損傷に対するヒトiPS細胞由来神経前駆細胞を用いた再生医療

中村 雅也　慶應義塾大学　医学部　教授

これまでの研究成果から、重度の慢性期脊髄不全損傷患者さんの場合、リハビリテーション治療単独では大幅な機能改善は期待しづらいと考えられています。私達はヒトiPS細胞から誘導したオリゴデンドロサイトへの分化指向性が高い神経前駆細胞（Gliogenic iPS-NPCs）を慢性期の損傷脊髄に移植すると治療効果が期待できることを見出しました。

そこで本研究事業では、大日本住友製薬株式会社、および村山医療センターと連携し、リハビリテーション治療単独では機能改善が期待しづらい重度の慢性期脊髄不全損傷患者を対象とする新規治療法として、Gliogenic iPS-NPC移植治療の開発を開始いたしました。

2021年度には細胞の製造方法や品質評価法の確立、移植用デバイスの開発、治験計画の策定などを開始しました。今後、必要な非臨床試験データを取得して2023年度に治験届を提出することを目標としています。



【本事業の目的】

これまでの研究成果をもとに、大日本住友製薬株式会社、村山医療センターと協力して

・治験プロトコールの策定
・治験用細胞の製造法・品質評価法の策定
・移植用デバイスの開発

を行い、慢性期脊髄損傷患者に対する医師主導治験の開始を目指す。

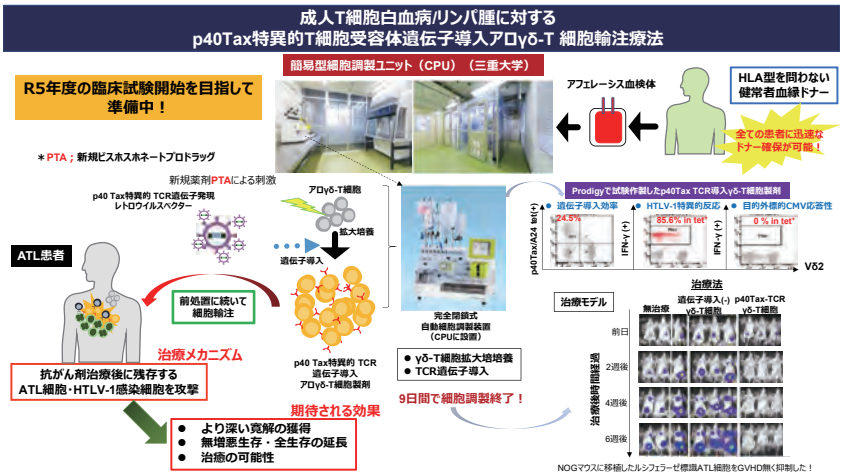
URL ▸ https://www.keio-ortho.jp/orthopaedic/group05_01.html

成人T細胞白血病／リンパ腫に対するHTLV-1 p40Tax特異的T細胞受容体遺伝子導入アロγδ-T細胞輸注療法の研究開発

藤原 弘　三重大学　大学院医学系研究科　個別化がん免疫治療学　特任教授

成人T細胞白血病／リンパ腫（ATL）は、HTLV-1ウイルス感染Tリンパ球のがんで60歳以上に好発します。現状では、同種（アロ）骨髄移植だけが治癒できる可能性があります。しかし、アロ骨髄移植は、移植片対宿主病（GVHD）など強い治療関連毒性を伴うため、大部分のATL患者では年齢的に実施が困難です。

そこで、私たちは、全く新しいアロ細胞免疫療法を開発しました。ここでは、健常人ドナー末梢血中のアロγδ-T細胞を1週間程度の培養で効率よく増やすと同時に、ATL細胞を識別して攻撃するためのセンサーとして、HTLV-1ウイルスが作るp40Taxタンパクを認識するT細胞受容体遺伝子を導入して治療に使います。動物モデルの検討でも、この細胞は、ATL細胞を識別して強く攻撃する一方で、正常組織に対するGVHDは全く認めません。私たちは、この細胞を使ったATLに対する新しい治療法の臨床試験を準備しています。



URL ▸ http://www.shikuken.jp

PCL/PGA 複合スキャホールドと微細切軟骨組織を用いた耳介再生医療の実用化

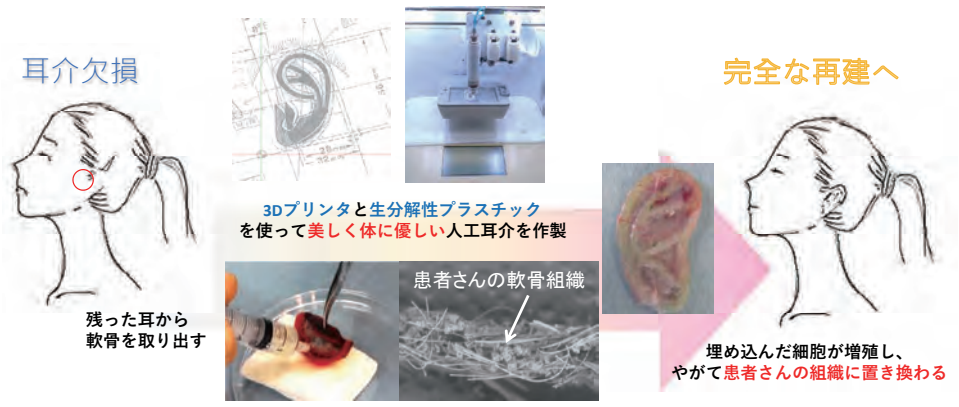
磯貝 典孝　近畿大学　医学部　形成外科　教授

外耳が欠損してする小耳症、あるいは怪我など後天的な耳介欠損では、聴覚が低下するのみでなく、見た目上の深刻な問題が生じ多くの患者さんの心を苦しめています。

今までは、患者さんの肋軟骨から手作業で作製した擬似耳介、あるいはプラスチック製の耳介を移植する方法がありましたが、前者は患者さんの負担が大きく、後者には感染の恐れと異物性が課題でした。

私たちは、医学、生物学、人間工学など様々な知識と技術を集約し、全く新しい人工耳介フレームの開発を行ってきました。また同時に、患者さんの負担を最小限にするため、わずかな軟骨から安全かつ最大の増幅効率を得るための技術開発を進め、臨床応用が可能なレベルの人工耳介を開発しました。

このプロジェクトでは、より多くの患者さんに一日も早く安全な人工耳介を届けられるよう、治験を目指した非臨床安全性試験の実施と、実用化に向けた製造プロトコルの開発を行います。

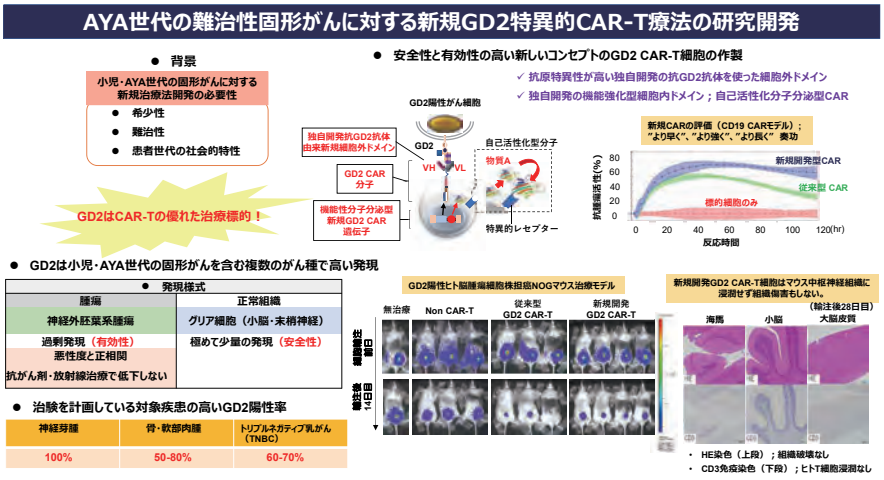


URL ▸ https://www.med.kindai.ac.jp/stemcell/

AYA世代難治性固形がんに対する新規GD2特異的CAR-T療法の研究開発

藤原 弘　三重大学　大学院医学系研究科　個別化がん免疫治療学　特任教授

AYA世代の固形がんは何れも希少難治性で、より有効な新規治療法の開発が求められています。また、AYA世代の多くのがん種が、糖脂質GD2(disialoganglioside)を高発現していることが知られています。現代のがん免疫療法を支えている有望な新規治療戦略の一つが、がん抗原特異的なモノクローナル抗体(細胞外ドメイン)とT細胞活性化遺伝子構造(細胞内ドメイン)を組み合わせたキメラ型受容体遺伝子を患者自身のT細胞に導入した遺伝子改変T細胞(CAR-T)です。私達は、独自開発のGD2特異的モノクローナル抗体を細胞外ドメインに、同じく独自開発の細胞内ドメインを持つ、全く新しい機能強化型GD2特異的CAR-Tを新たに開発しました。現在、AYA世代の難治性固形がんの中で、トリプルネガティブ乳がん、神経芽腫、骨肉腫を治療対象としてR6年度の医師主導治験開始を目指して研究を進めています。

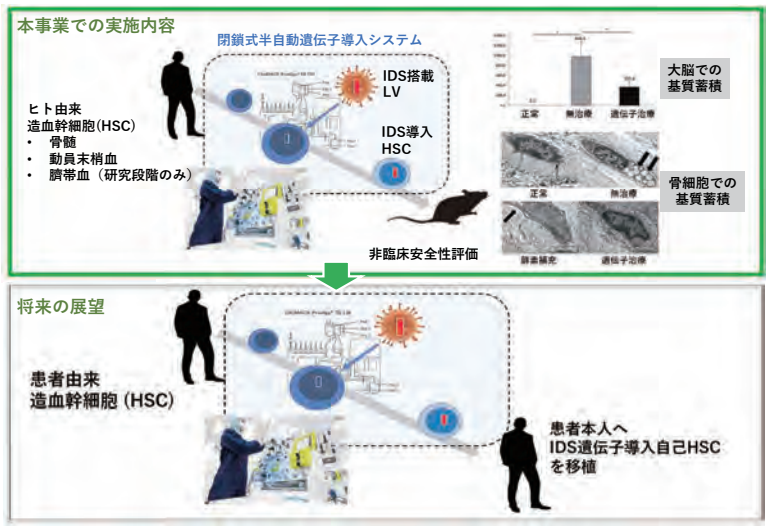


URL ▸ http://www.shikuken.jp

ムコ多糖症Ⅱ型に対する造血幹細胞を標的とした遺伝子治療の実用化に向けた研究開発

小林 博司　東京慈恵会医科大学　総合医科学研究センター・遺伝子治療研究部　教授

ムコ多糖症Ⅱ型(ハンター病)は先天代謝異常症の一種で、体内の酵素イズロン酸サルファターゼ(IDS)の機能不全により全身にムコ多糖(グリコサミノグリカン)が蓄積し、低身長、肝脾腫、骨形成不全、心弁膜症、重症型では精神発達遅滞を来します。 酵素補充療法、造血幹細胞移植が認可されていますが、中枢神経・心臓・骨系統合併症への効果には限界があります。 我々はIDS発現遺伝子を組込んだレンチウイルスベクター(LV)を造血幹細胞に感染導入しそれを移植する遺伝子治療法を開発し、マウスでは中枢神経・骨系統を含め病理・生化学的に著しい改善が得られています。次段階として臨床実装を目指して動員末梢血、骨髄等の単核球から造血幹細胞を分離し、LVで遺伝子導入するまでを閉鎖式半自動化システム(細胞調整機器)で行うことで、遺伝子導入幹細胞製剤の質・量の安定供給体制を構築します。現在このシステムによる遺伝子治療の非臨床試験に向けて準備を進めています。

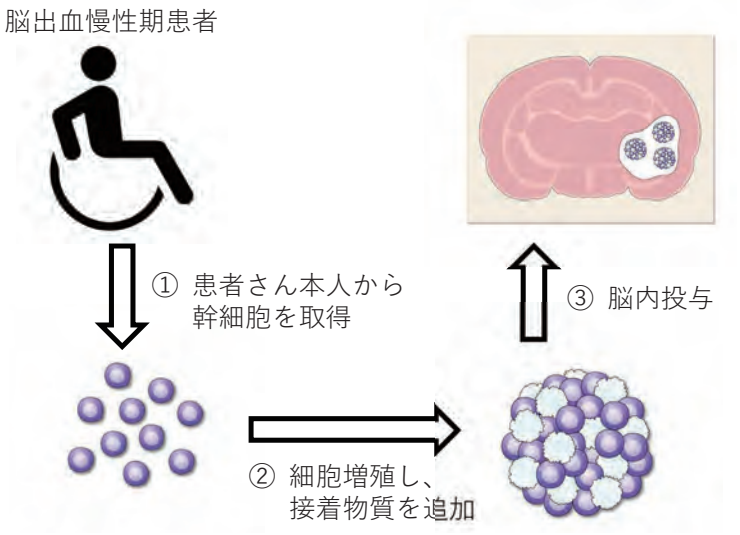


URL ▸ http://www.jikei-gene.com/

脳出血慢性期患者に対する自家骨髄間葉系幹細胞とスキャフォールドからなる再生医療製品を用いた研究開発(RAINBOW-HX)

藤村 幹　北海道大学　大学院医学研究院　脳神経外科学教室･教授

脳の血管が破れる、詰まることで生じる脳卒中はわが国の死亡原因第4位の重大な病気で、命が助かっても手足が動かなくなる麻痺などの後遺症を残し、日常生活で大変な苦労を強いられることになります。その様な中、幹細胞を利用した再生医療が新たな治療法として期待されています。我々は、患者さん本人から採取した骨髄由来間質細胞(MSC、間葉系幹細胞とも言います)を体外で培養し、MSCが効果を発揮しやすくする接着物質と混ぜ合わせた製品(MSC-CellSaic)を開発しました。この製品は、患者さん本人の細胞なので、免疫排除やアレルギー反応の危険性が他の幹細胞より低く、長期間の細胞生存と効果が期待できます。これを用いる事で脳出血になってから時間が経った患者(慢性期と言います)の後遺症を軽くすることが出来ると考え、治験(患者さんを対象とした研究)に向けた準備を進めています。治療法のなかった脳出血の患者さんを改善させる製品を作りたいと考えています。

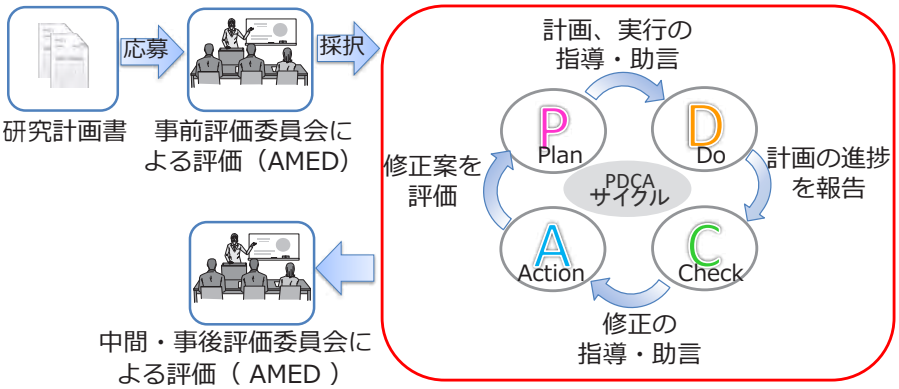


URL ▸ https://neurosurgery-hokudai.jp/

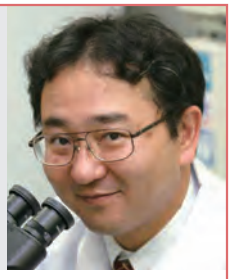
効率的な再生医療の提供に資する課題解決のための研究

中谷 知右　医薬基盤･健康･栄養研究所　開発振興部　プログラムオフィサー

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



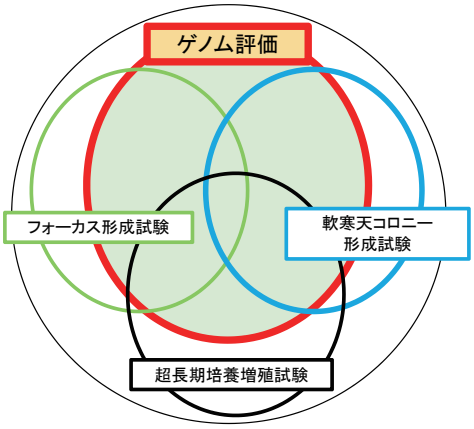
多能性幹細胞利用再生医療での造腫瘍性とがん関連ゲノム異常の関連にかかる規制科学的検討



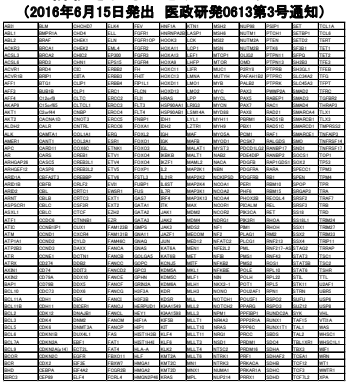
松山 晃文　大阪府立病院機構　大阪はびきの医療センター　次世代創薬創生センター　センター長

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

ゲノム評価による造腫瘍性ハザード検出の概念図



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



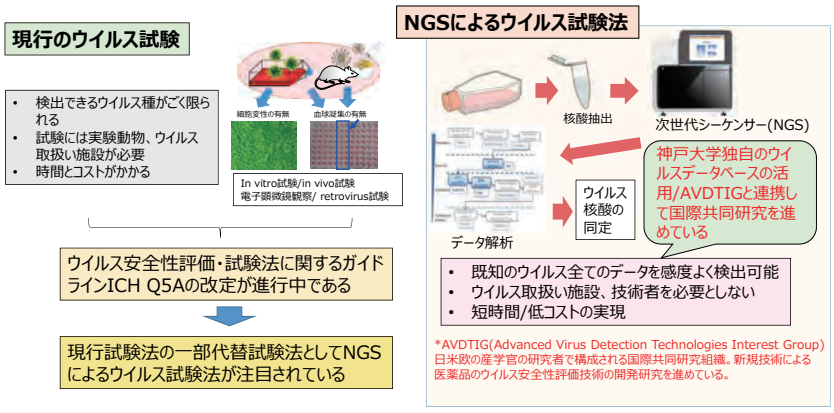
改定版Shibata Listとして提示

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

内田 和久　神戸大学　大学院科学技術イノベーション研究科　特命教授

ヒトの細胞を用いた細胞加工製品の生産には、ドナーから得た細胞や培養のための血清や添加物など多様な生物由来原料を用いるため、外来性のウイルスによる汚染の可能性があります。また、「細胞」を含む製品ですので、原理的にウイルスの不活化・除去が困難です。そのため、製品の安全性を確保のために優れたウイルス検出感度、網羅性、迅速性を備えた新規のウイルス試験法の開発が望まれています。欧米の規制当局、アカデミア、民間企業のワクチン開発研究者を中心に次世代シークエンサー(NGS)を利用してウイルス安全性を確保しようという国際共同研究グループ(AVDTIG)が組織されています。我々はAVDTIGが主催する国際的な多施設共同研究に参加すると同時に、日本独自の取り組みとして「NGSを活用した細胞加工製品のウイルス安全性確保」の観点から研究を行い、ICH Q5Aの改定などのガイドライン化に向けた取り組みを行っています。

細胞加工製品の安全性確保のためNGSによるウイルス試験法を実用化する



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

細胞加工物の腫瘍形成能を評価する非臨床パッケージの在り方の研究

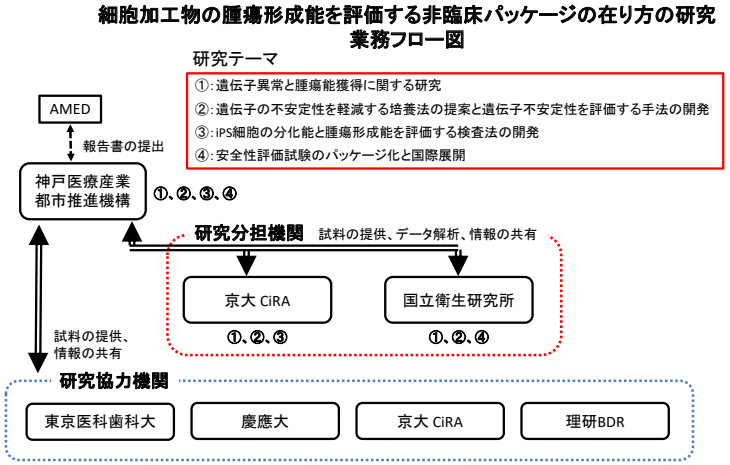
川真田 伸　神戸医療産業都市推進機構　細胞療法研究開発センター　センター長

本研究は、AMED RS事業「多能性幹細胞の安全性ガイドライン案策定（平成28年度～30年度）」を引継ぎ、iPS細胞由来細胞加工物を用いた臨床研究を支援する体制の構築の為、特に課題と考えられる下記のテーマの研究を行うことを目標としています。

1. 遺伝子異常と腫瘍能獲得に関する研究
2. 遺伝子の不安定性を軽減する培養法の提案と遺伝子不安定性を評価する手法の開発
3. iPS細胞の分化能と腫瘍形成能を評価する検査法の開発

これらの研究開発を行うことで、非臨床安全性試験をパッケージ化し、安全性試験の標準化及び規格化を図り、我が国で行われている再生医療の実施を加速化することを考えております。

また、構築した安全性試験パッケージを海外に向けて発信する（4. 安全性評価試験のpackage化と国際展開）ことで、iPS細胞を用いた世界の細胞治療の進展にも貢献でき、再生医療分野においての我が国の国際的立場の向上に繋げることが可能であると考えております。



URL ▸ https://www.fbri-kobe.org/rdc/

再生医療に資する細胞品質特性指標の探索法の開発

河合 純　理化学研究所　予防医療・診断技術開発プログラム　副プログラムディレクター

再生医療等製品としての培養ヒト間葉系幹細胞（MSC）は急速に実用化が進みつつある一方で、十分にその特性を評価する技術やエビデンスが整備されておらず、そのために標準化や国際化もされていないのが現状です。そこで先鋭的な技術と知識をもつ理化学研究所、国立医薬品食品衛生研究所、国立成育医療研究センターがタッグを組み、企業の動向やニーズも参考にし、細胞特性を理解する技術基盤の構築とその標準化をめざします。特性の評価手法のゴールデンスタンダードがない細胞医薬において、医療応用がすでに始まっているMSCを取り上げ、わが国が得意なRNA解析技術、とくに1細胞レベルの遺伝子発現解析技術を活用し、細胞集団としてのMSCの特性や、機能と相関する特性を解析する基本形を示し世界標準のプロトタイプとすることをめざします。標準化した技術基盤を構築することは再生医療と関連産業を大きく推進することが期待されます。

（目的）

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

（目標・アウトプット）

（意義・成果・波及効果）

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

URL ▸ http://www.pmi.riken.jp/

PRP等の非培養系細胞加工物に対する微生物等検査方法の網羅的検討

飛田 護邦　順天堂大学　革新的医療技術開発研究センター　先任准教授

多血小板血漿(PRP)は、患者さんの血液を遠心分離して回収される血漿部分であり、創傷治癒促進や疼痛緩和等を目的に国内で多く提供されている治療です。

PRPは簡便かつ廉価に作成できる利点がありますが、一方でPRPを作成してから投与するまでの短い間に、迅速かつ低価格に品質試験を行う必要があるため、PRP等の非培養系細胞加工物用に最適化された迅速かつ廉価に測定できる微生物等検査方法の確立が急がれます。

そこで、我々は、PRPの原料となる血液採取時から細胞培養加工施設での製造時、出荷時における製造工程全体にわたる微生物汚染リスクの実態を可視化しつつ、PRPの品質試験に適した微生物等検査方法の網羅的な検討を進めています。これらの検討を通して、実臨床に即した微生物等検査方法を開発するとともに、非培養系の再生医療等技術の安全性確保の考え方を提示することを目指しています。

本研究の目的

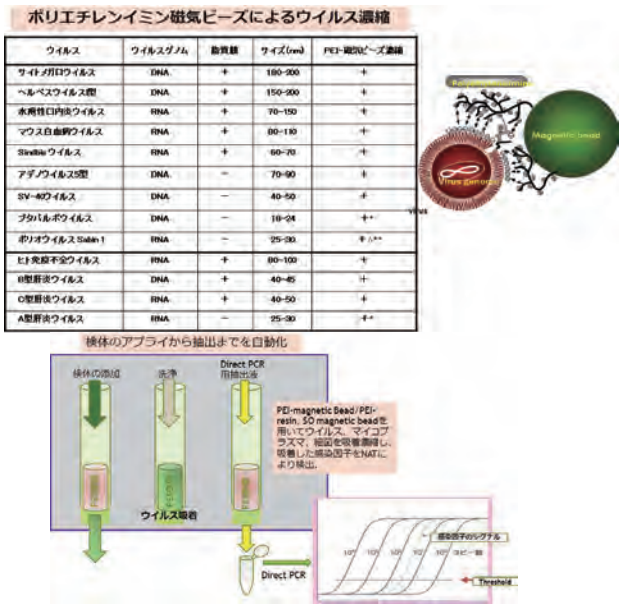
① 血液採取、製造、出荷にわたるPRP等の製造工程全体の微生物汚染のリスクを可視化する
② 微生物等検査方法について網羅的に検討し、実臨床に即した微生物等検査方法を提示するとともに安全性確保の考え方を構築する

医療提供される再生医療等に用いる細胞加工物の実用的な微生物等検査方法の開発および最適化

山口 照英　日本薬科大学　薬学部　客員教授

再生医療提供を行っている医療機関の安全性の向上を図るために、PEIカラム等を用いた微生物等感染性因子濃縮技術により検出を高感度化し、クリニック等で簡便・迅速な検査に用いられるようにすること、またこの技術に加えて検体・細胞加工材料を用いてプロピジウムモノアジド+光照射等による死菌や残存DNA分解原理を活用して特異度を向上させ、PEIビーズ・カラムを利用した微生物等感染性因子自動検査法の概念検証を行い、広く利用可能な迅速微生物等検出法として確立する。

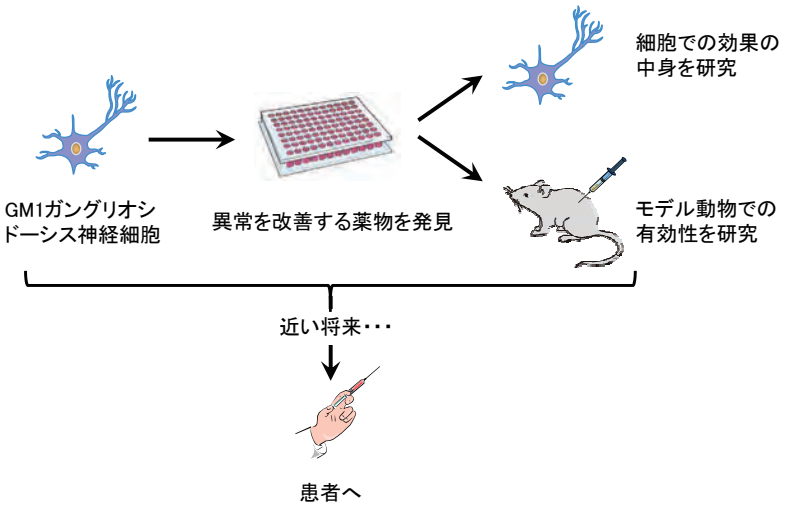
この微生物等検出法に、由来組織・投与部位・細胞加工技術・医療ツーリズムによる微生物等感染性因子持ち込みのリスク分類を反映させ、微生物等検出の判定アルゴリズムを構築する。この判定アルゴリズムに基づいて、クリニック等の現状も考慮した迅速検査方法の適用の考え方を提示する。得られた成果を適宜、関連学会や学会が開催する講習会等で発表し、周知することによりクリニック等での実装化を目指す。



新技術と新治療コンセプトに基づく先天代謝異常症に対する治療薬開発

江良 択実　熊本大学　発生医学研究所　幹細胞誘導分野　教授

GM1ガングリオシドーシスは、GM1ガングリオシド(GM1)という糖脂質を分解する酵素が無いためにGM1 ガングリオシドが神経に蓄積する代謝異常症の1つです。GM1は主に神経細胞などの細胞膜成分や機能を司っています。多くは、小児時に神経症状にて発症します。治療薬や治療法が乏しい病気です。私たちは、この病気の神経細胞を使って、GM1の蓄積と細胞の機能異常があることを見つけました。そこで、この蓄積と異常を改善する薬物を探したところ、いくつかの薬物候補を見つけることに成功しました。その中の1つは、神経細胞のGM1蓄積を抑えて、細胞機能を改善させました。さらに、ヒトの病気によく似た症状をもつモデル動物への投与では、症状を改善させました。この研究では、これらの結果をもとに、候補薬物の詳細な効果の中身とモデル動物での有効性についてさらに深く研究します。将来的には、候補薬物の臨床応用を目指します。



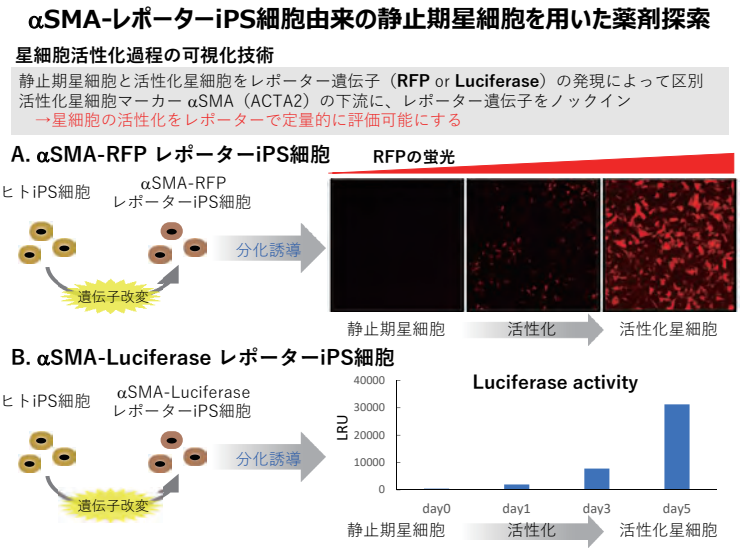
URL ▸ http://www.imeg.kumamoto-u.ac.jp/bunya_top/cell_modulation

ヒトiPS細胞由来静止期肝星細胞を用いた肝疾患治療薬の開発

木戸 丈友　東京大学　定量生命科学研究所　特任講師

肝臓は、実質細胞である肝細胞と非実質細胞である類洞内皮細胞や星細胞などから構成されます。星細胞は、アルコールの過剰摂取や肝炎ウイルス感染等による肝障害に応答して、静止状態から活性化状態に移行してコラーゲンなどを産生し、肝線維症・肝硬変を引き起こす細胞です。現在開発中の肝疾患治療薬の多くは主に肝細胞を標的としており、星細胞を対象としていないため、線維化改善効果は限定的です。そこで、星細胞を標的とした薬剤の開発が望まれますが、静止期のヒト星細胞を安定的に得られないことが線維症治療薬開発の妨げとなっていました。

この課題に対して、私たちはヒトiPS細胞から静止期の星細胞を作製する技術を開発し、遺伝子編集技術を用いて、その活性化プロセスを可視化して高感度で定量的に観察することを可能にしました。本研究では、この星細胞を用いた創薬プラットフォームにより肝線維症を改善する薬剤の開発を目指します。

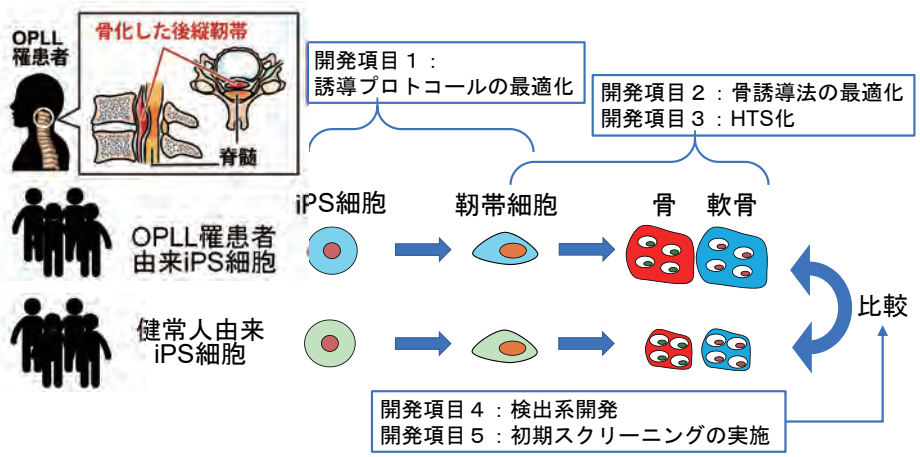


URL ▸ https://www.iqb.u-tokyo.ac.jp/

iPS細胞由来靭帯前駆細胞を使った後縦靱帯骨化症の創薬スクリーニング系の開発

池谷 真　京都大学　iPS細胞研究所　准教授

後縦靱帯骨化症(Ossification of Posterior Longitudinal Ligament、OPLL)とは、背骨の中を縦に走り椎体骨の後部を上下に連結する「後縦靭帯」が骨化する、厚生労働省の指定難病の1つです。骨化した後縦靱帯は脊髄や脊髄から分枝する神経根を圧迫しますので、感覚障害や運動障害等の神経症状を引き起こし、重症化すると一人での日常生活が困難になります。よって、深刻な状況になる前に「進行を止める薬」が必要です。本課題では、我々が独自に開発した靱帯前駆細胞を活用して、後縦靱帯骨化症の進行阻害薬の創薬スクリーニング系を開発します。また、iPS細胞研究所が保有する機能既知のアノテーションライブラリーを使った小規模スクリーニングを行います。これらの研究を通じ、後縦靱帯骨化症克服のための足がかりを得ることが本課題の目的です。



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

URL ▸ https://mikeya8.wixsite.com/ikeya-lab

再生医療実用化基盤整備促進事業

Project to Promote the Foundation for Practical Application of Regenerative Medicine

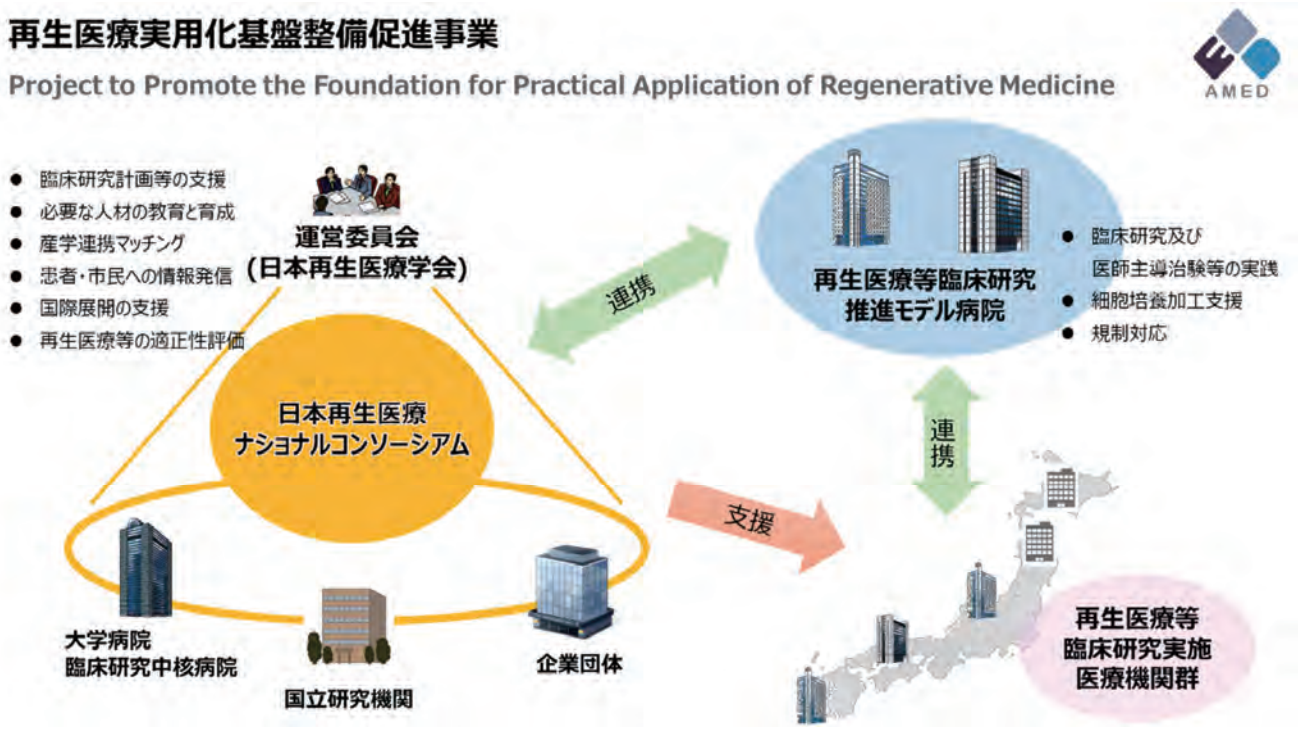
再生医療は、これまで有効な治療法のなかった疾患が治療できるようになるなど、国民の期待が高い一方、新しい医療技術であることから、安全面及び倫理面から十分な配慮が必要です。また、再生医療は政府の成長戦略にも位置づけられるなど、新たな産業の創出に寄与するものとして、早期の実用化が望まれています。平成26年9月に世界で初めてiPS細胞から作製された網膜組織が患者に移植されるなど、再生医療の分野において、我が国はこれまでに多くの成果を上げ、最先端の技術を有していますが、他国との競争は熾烈であり、継続的に有望なシーズを創出し、円滑に実用化に繋げるには、再生医療等研究の基盤整備への取り組みが重要です。

AMEDでは、前事業「再生医療臨床研究促進基盤整備事業（平成28年度～令和2年度）※」において、日本再生医療学会を中心に再生医療の知識・経験を有する大学、医療機関、企業団体が参画する連合体『日本再生医療ナショナルコンソーシアム（以下、NC）』を構築し、高度な技術を要する再生医療等の臨床研究及び医師主導試験等の支援・受け入れに対応可能な『再生医療等臨床研究推進モデル病院』とNCが連携することで、我が国の再生医療等の実用化を推進する支援を行ってきました。

（※前事業HP https://www.amed.go.jp/program/list/13/01/003.html）

再生医療実用化基盤整備促進事業（本事業）では、前事業の連携体制を継承しつつ、さらに活動を発展させ、以下を主な目的として我が国の再生医療等の実用化に向けて支援を実践します。

「再生医療等の臨床研究及び医師主導治験等の円滑化」
「再生医療等の研究の効率化、標準化、コストの削減等」
「再生医療等研究に携わる人材の育成」
「日本発の再生医療等の国際展開の強化」
「新たに再生医療等の安全性・有効性に関する科学的評価体制の構築」

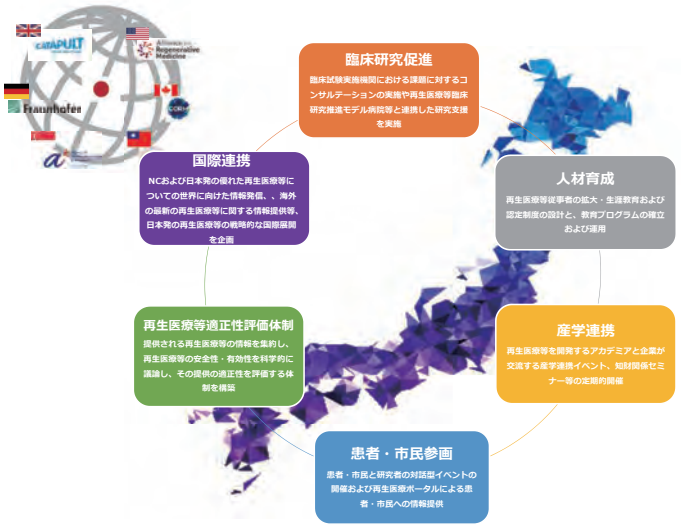


再生医療等安全性確保法に従い実施される再生医療等臨床研究および再生医療等製品等の開発を目指す医師主導治験等を支援する再生医療ナショナルコンソーシアムの実現

岡田 潔　日本再生医療学会　常務理事

再生医療ナショナルコンソーシアムは、前「再生医療臨床研究促進基盤整備事業」にて、再生医療研究の支援ネットワークの構築、人材育成の教育コンテンツ作成、再生医療の臨床研究や市販後調査のデータ登録システムNational Regenerative Medicine Database（NRMD）の開発、産学連携活動として、再生医療テクノオークションといった産学マッチングイベントを開催するとともに、患者・市民との交流イベントの実施や患者向けポータルサイトを設置し、社会とアカデミアの交流を促進してきました。

今回、「再生医療実用化基盤整備促進事業」では、国際連携、再生医療等適正性評価体制の構築を加え、前事業で構築した、ネットワーク、システム、ノウハウを活かし、更に発展させ、再生医療の実用化に向けたコンソーシアムの実現を目指します。今後の日本の再生医療臨床研究の発展を支援し、再生医療の実用化を加速する「再生医療者のためのエコシステム」となるよう活動しています。

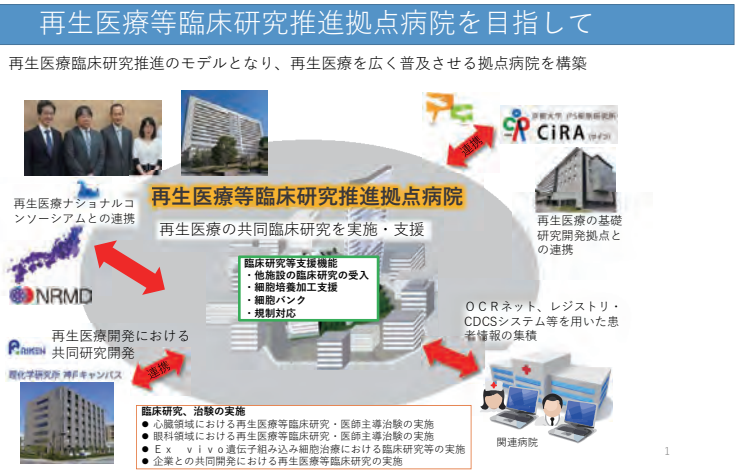


URL ▸ https://www.jsrm.jp/

再生医療等臨床研究推進拠点病院の構築と運営

土岐 祐一郎　大阪大学　医学部附属病院　病院長

大阪大学医学部附属病院では、京都大学iPS細胞研究所や理化学研究所の協力の下、iPS細胞を含む再生医療技術の実用化に取り組んできており、すでに多くの再生医療にかかわる臨床研究、治験を実施中です。本事業では、これまで再生医療等臨床研究の率先的な受け入れや共同での臨床研究の実施に必要な病院の施設・体制整備を行ない、iPS細胞を含む再生医療等臨床研究を推進するためのモデル病院となることを目指してきました。本課題の成果を通じてこれまで3件のiPS細胞等を用いた再生医療等提供計画が厚生労働省にて了承され、1件のiPS細胞を用いた再生医療等製品の治験が開始されました。また、他施設からの細胞培養の受け入れ体制も整備、維持しており、細胞バンクにおける間葉系幹細胞の提供も継続的に実施しています。これらの業務、成果を通じて、今後も再生医療臨床研究実践の拠点として、科学の発展とともに継続的に活動して行きます。



URL ▸ http://www.hp-mctr.med.osaka-u.ac.jp/regenerative-medicine.html

東日本におけるiPS細胞等臨床研究推進モデル病院の構築

中村 雅也　慶應義塾大学　医学部　教授

再生医療等を適切に開発し提供していくための法制度等が新たに整備されてから5年以上が経過していますが、高度な技術を要する再生医療等を提供する仕組みを構築することは、現時点でも課題の一つになっています。この課題の解決のためには、再生医療等を提供するモデル病院を設け、これらの病院を中心として再生医療等臨床研究・医師主導治験を推進していくことが重要になります。これまでに築いたモデル病院としての体制を更に整備し、再生医療等臨床研究・医師主導治験等をより促進できるよう日本再生医療学会の再生医療ナショナルコンソーシアムや再生医療イノベーションフォーラム（FIRM）と連携し、さらに東京医科歯科大学との連携も強化していきます。そして、大学・病院間の連携を基盤として、川崎殿町地区のライフイノベーション国家戦略特区における各種企業等と再生医療等のバリューチェーンを展開していくことを将来の展望としています。

実施内容

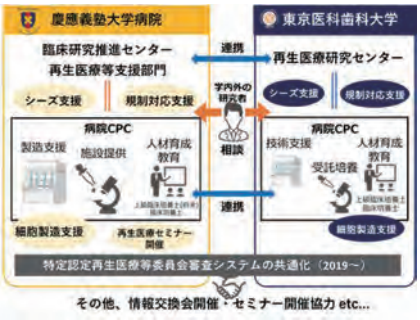
（1）臨床研究及び医師主導治験の実践
- 再生医療等推進委員会や再生医療等支援部門を中心として、学内外シーズを支援

（2）細胞培養加工支援
- 細胞培養加工施設での製造支援や、臨床培養士の雇用・教育を実施

（3）規制対応
- 再生医療等臨床研究計画書、治験届、各種基準書等の作成支援
- 医薬品医療機器総合機構（PMDA）との相談等の対応支援

（4）その他
- セミナー等の開催

▲ 慶應義塾大学病院
細胞培養加工施設



難治性疾患実用化研究事業

「希少性」「原因不明」「効果的な治療方法未確立」「生活面への長期にわたる支障」の4要件を満たす希少難治性疾患を克服しようとする機運が近年、全世界的に高まっているなか、次世代シークエンス技術の開発と研究・臨床領域への導入により、従来特定が困難であった単一遺伝子疾患の原因遺伝子がこの十年余の間、次々と同定されてきている。これは家系情報を元に遺伝性疾患の原因遺伝子の同定ひいては遺伝子自体の同定につながった1990年代の遺伝子同定ラッシュに次ぐ大きなブレークスルーであり、遺伝性疾患が多い難病において、従来は特定が困難であった原因の一端が解明されつつある。これにより核酸医薬品に代表される新規治療法の開発と臨床応用が一部の難病で始まった。再生・細胞医療・遺伝子治療の領域でも、近年の遺伝子治療技術の進展や、各種体性幹細胞、iPS細胞などを用いた再生医療技術の向上により、これを応用した病態解明や有効な治療法の開発が難病でも可能となりつつある。

本事業は、希少難治性疾患を対象として、実用化を目指した病因・病態の解明、画期的な診断・治療・予防法の開発を推進することでその克服を目指している。再生・細胞医療・遺伝子治療プロジェクトでも再生医療等製品の研究開発およびその実用化を主眼とし、基礎から臨床段階まで切れ目無く一貫した支援を行い、アカデミア等の有望なシーズや汎用技術などの育成を通じて、画期的な診断・治療・予防法につながる技術の開発を推進している。

研究開発課題名	研究開発担当者【氏名】
神経保護因子 Necdin の発現上昇による筋萎縮性側索硬化症の新規治療法の創出	大阪大学 大学院医学系研究科神経内科学 教授 望月 秀樹
分子病態に基づく筋萎縮性側索硬化症の遺伝子治療開発	自治医科大学 医学部 内科学講座 神経内科学部門 教授 村松 慎一
網膜色素変性に対する視細胞保護遺伝子治療の医師主導治験	宮崎大学 医学部 教授 池田 康博
STAT3 変異により発症する高 IgE 症候群に対する改良型 Cas9 を用いた造血幹細胞遺伝子治療の開発	国立成育医療研究センター 遺伝子細胞治療推進センター　センター長 小野寺 雅史
機能的に安定な自己誘導型制御性 T 細胞による尋常性天疱瘡に対する細胞療法の開発	慶應義塾大学 医学部 教授 天谷 雅行
筋萎縮性側索硬化症（ALS）に対する遺伝子治療法の開発	京都大学 iPS 細胞研究所 教授 井上 治久
Niemann-Pick 病 C 型に対する遺伝子治療開発	自治医科大学 医学部 小児科 教授 山形 崇倫
家族性 LCAT 欠損症を対象とした LCAT-GMAC 治療実用化に向けた医師主導治験	千葉大学 医学部附属病院 糖尿病・代謝・内分泌内科 教授 横手 幸太郎
オートファジー病 SENDA/BPAN に対する遺伝子治療開発	自治医科大学 医学部 小児科 准教授 村松 一洋
リボソームの機能改善を目指した筋萎縮性側索硬化症（ALS）の新規治療法の開発	大阪大学 大学院医学系研究科 教授 長野 清一
遺伝的背景改善による発達障害に対する根治的治療法の基盤技術開発	大阪大学 大学院基礎工学研究科 教授 鈴木 啓一郎
人工 miRNA を搭載した遺伝子発現抑制 AAV による先天性大脳白質形成不全症の遺伝子治療法開発	国立精神・神経医療研究センター　神経研究所 疾病研究第二部 室長 井上 健
絨毛形成を標的とした腸管不全の治療開発	慶應義塾大学 医学部 助教 杉本 真也
ヒト多能性幹細胞を用いた下垂体前葉機能低下症への再生医療技術開発	名古屋大学 大学院医学系研究科糖尿病・内分泌内科学 准教授 須賀 英隆
オルニチントランスカルバミラーゼ（OTC）欠損症の遺伝子治療開発	自治医科大学 医学部 小児科学 准教授 村松 一洋
視覚再生遺伝子治療薬の非臨床 POC 取得および治験準備	慶應義塾大学 医学部 専任講師 栗原 俊英
分子病態に基づく脊髄小脳失調症 1 型遺伝子治療の医師主導治験	北海道大学 大学院医学研究院神経病態学分野神経内科学教室 教授 矢部 一郎

革新的がん医療実用化研究事業

がんは1981年から2020年までの40年間我が国の死亡原因の第1位であり、国民の生命及び健康にとって重大な問題である。本事業では、2007年策定の「がん対策推進基本計画」(第2期2012年度～、第3期2017年度～)に基づき2014年に策定された「がん研究10か年戦略」に掲げられている6領域を研究事項とし、がんの予防・早期発見手法の開発、新規薬剤・医療機器開発、各治療法を組み合わせた標準治療の開発、ライフステージに応じた治療法の開発等を行う。再生・細胞医療・遺伝子治療プロジェクトでは、領域3「アンメットメディカルニーズに応える新規薬剤開発に関する研究」のうち再生医療等製品の研究開発を支援している。がんに対する再生医療等製品は、CAR-T細胞治療製品や腫瘍溶解性ウイルス療法製品が最近相次いで上市されるなど注目が集まっており、それに伴い各国での開発競争が激化している。このため本事業では、ex vivo遺伝子治療や腫瘍溶解性ウイルス療法をはじめとする再生医療等製品の研究開発をより一層推進していく。また、これらの研究を継続的に推進すべく、幅広い分野の柔軟な発想を持った若手の人材をがん研究領域に取り込み積極的に育成するため、若手に対する研究支援も2021年度より開始した。

研究開発課題名	研究開発担当者【氏名】
悪性胸膜中皮腫に対する AdSOCS3 を用いた新規遺伝子治療の医師主導治験に関する研究	高知大学 教育研究部医療学系臨床医学部門 教授 仲 哲治
固形がんに対する IL-7/CCL19 産生型 CAR-T 細胞療法の研究開発	山口大学 大学院医学系研究科 教授 玉田 耕治
成人 T 細胞性白血病 / リンパ腫に対する Tax 特異的 T 細胞受容 体遺伝子導入免疫細胞療法の開発	自治医科大学 医学部 教授 神田 善伸
GPC3 発現手術不能進行・腹膜播種卵巣明細胞腺癌を対象としたヒト同種 iPS 細胞由来 GPC3-CAR 再生自然キラーリンパ球（ILC/NK）の安全性、忍容性および薬物動態を検討する第I相臨床試験	京都大学 iPS 細胞研究所 増殖分化機構研究部門 教授 金子 新
成人 T 細胞白血病 / リンパ腫の治癒を目指した HTLV-1 ウイルス標的樹状細胞ワクチン療法の確立： 薬事承認を目的とした第 II 相医師主導治験	九州がんセンター 細胞治療科 科長／血液内科 部長 末廣 陽子
難治がんに対する p53 がん抑制遺伝子搭載武装化アデノウイルス製剤の実用化のための非臨床試験	岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科 教授 藤原 俊義
CCR4 を標的としたキメラ抗原受容体遺伝子改変 T 細胞療法の非臨床試験	国立がん研究センター 研究所腫瘍免疫研究分野 主任研究員 渡邊 慶介
遺伝子組換え麻疹ウイルスを用いた抗がんウイルス療法の臨床研究	東京大学 生産技術研究所 特任教授 甲斐 知恵子
CD19 陽性悪性リンパ腫に対する piggyBac トランスポゾン法によるキメラ抗原受容体遺伝子改変自己 T 細胞の安全性及び有効性に関する第I / II相医師主導治験	名古屋大学 大学院医学系研究科 小児科学 教授 高橋 義行
がん認識抗体と CAR-T 細胞による難治性 B 細胞性悪性リンパ腫を対象とした第I相医師主導臨床試験	山口大学 大学院医学系研究科 教授 玉田 耕治
CD116 陽性急性骨髄性白血病および若年性骨髄単球性白血病を対象とする非ウイルス遺伝子改変 GMR CAR-T 細胞の FIH 医師主導治験	信州大学 医学部医学科 小児医学 教授 中沢 洋三
GD2 陽性固形腫瘍に対する非ウイルスベクターを用いたキメラ抗原受容体 T 細胞製剤の開発	名古屋大学 大学院医学系研究科 小児科学 教授 高橋 義行
MAGE-A4 抗原を発現する切除不能進行・再発腫瘍に対する CAR-T 細胞療法の医師主導第 I 相治験	三重大学 大学院医学系研究科 准教授 宮原 慶裕
EPHB4 受容体高発現悪性固形腫瘍を対象とした非ウイルス遺伝子改変 CAR-T 細胞療法の第一相医師主導治験	京都府立医科大学 大学院医学研究科 小児科学 講師 柳生 茂希
独自開発・革新性能の増殖制御型アデノウイルスの骨腫瘍（希少・難治性がん）承認への第II相医師主導治験	鹿児島大学　大学院医歯学総合研究科 教授／ 大学病院 探索的医療開発センター センター長 小戝 健一郎
局所進行直腸癌に対する術前 ctDNA 検査をコンパニオン診断薬とする術前治療　至適化技術の開発に関する研究	札幌医科大学 医学部 消化器・総合／乳腺・内分泌外科学講座 助教 浜部 敦史
固形癌に対する GPC-1 CAR-T 療法の実用化に向けた ex vivo 安全性 / 有効性評価法の確立	京都大学 大学院医学研究科 早期医療開発学 特定講師 澤田 武志
同種 CD19- キメラ抗原受容体（CAR）iPS-NKT 細胞療法の開発	理化学研究所 生命医科学研究センター 特別研究員 青木 孝浩

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。

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

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

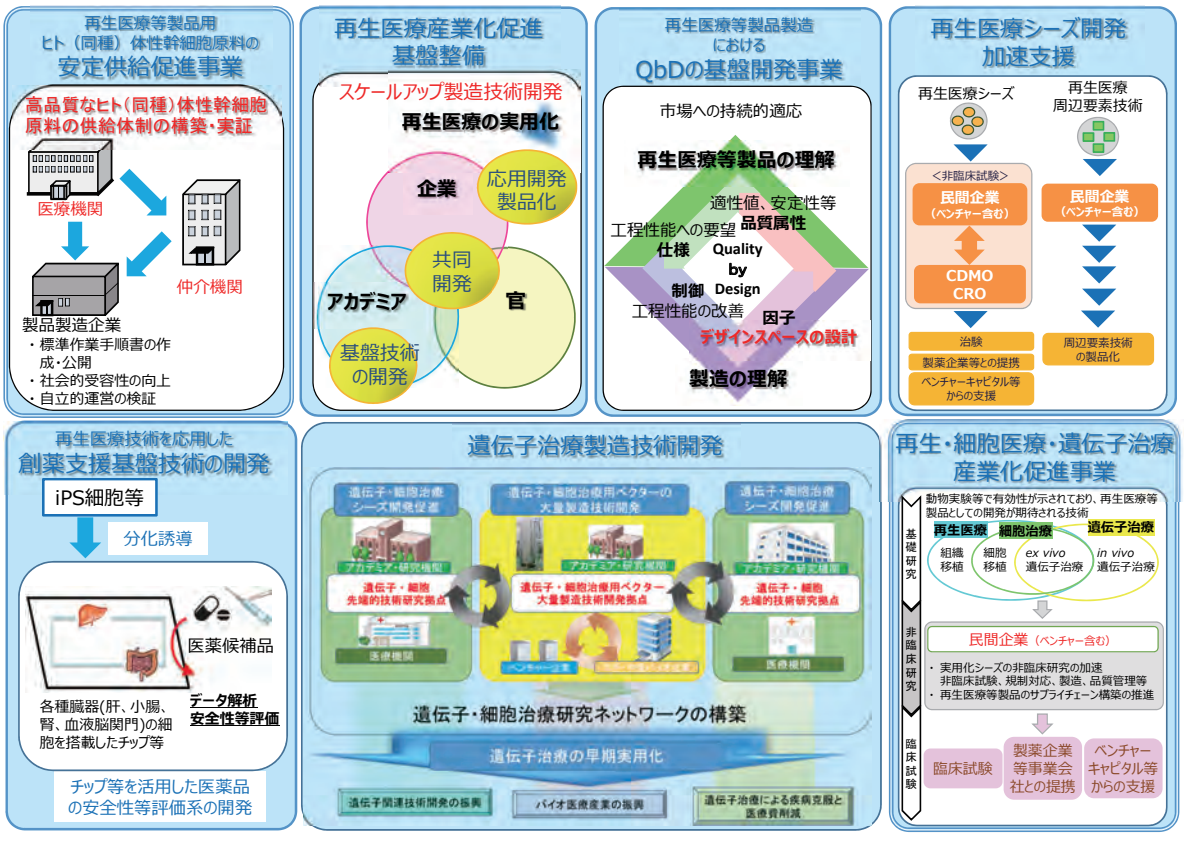
「再生医療等製品製造におけるQbDの基盤開発事業」では、再生医療等製品におけるQbDの考えに基づく製造の実現可能性と具体的アプローチ方法を提示し、様々な再生医療等製品への水平展開可能性を示すとともに、規制や国際化にも対応した国内産業基盤の確立を目指します。

「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・細胞医療・遺伝子治療産業化促進事業」では、再生医療シーズ開発加速支援をリニューアルし、in vivo遺伝子治療を対象に加えて、民間企業(ベンチャーを含む)を対象にした再生医療等製品の実用化開発を支援します。

「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を確立を目指します。

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

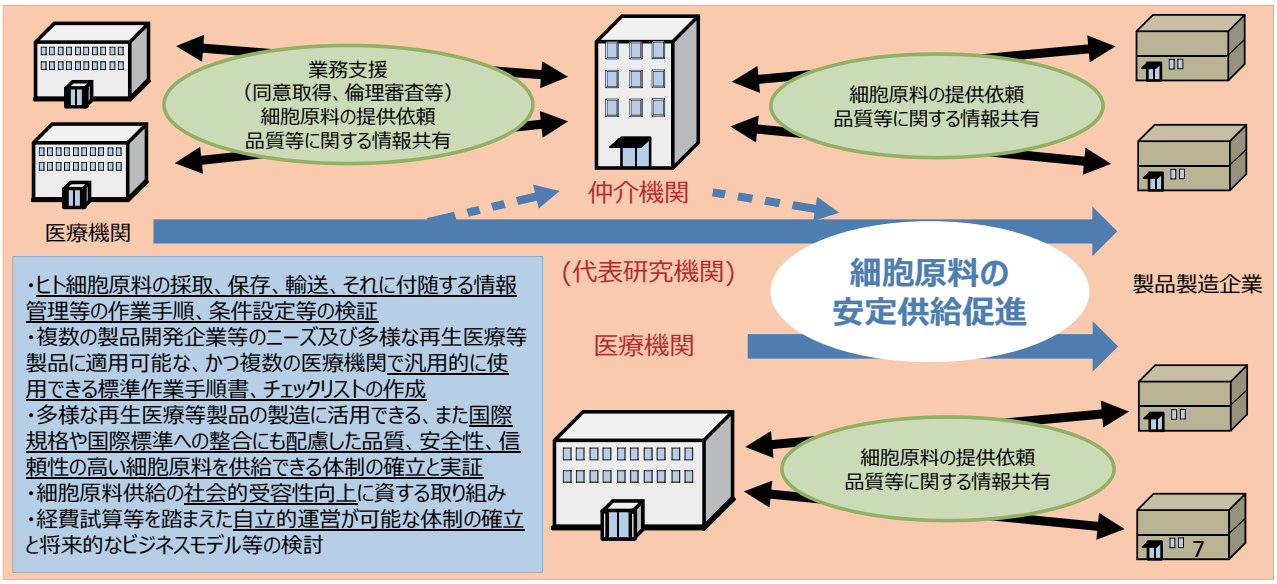


再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業
（再生医療等製品用ヒト（同種）体性幹細胞原料の安定供給促進事業）

●本事業の目的および実施体制

本事業では、国内のヒト（同種）体性幹細胞原料を用いた再生医療等製品の開発、製造を促進するため、高品質な細胞原料を安定的に供給する体制の構築を目指します。再生医療等製品の製造販売事業者が求める安全性や品質が担保された細胞原料を提供するために、製品開発企業等のニーズに対応した汎用的に使用できる標準作業手順書、チェックリストを作成し、それらを活用して実証を重ねることで、再生医療等製品の製造に利用可能なヒト細胞原料を継続的かつ安定した品質で提供できるような供給体制を構築、実証します。細胞原料の採取、保存、輸送、それに付随する情報管理等の方法について、基本的な作業手順等を共通化すると共に、それらを広く公開することで、新たな採取機関の参画や製品製造企業への展開を促進します。また、本事業の取り組みやヒト細胞原料の採取、供給の必要性、意義等について積極的に情報公開することで透明性を確保すると共に、採取機関（医療機関）、仲介機関、製造販売事業者および関係各所等と有機的に連携しながら、社会に信頼される体制構築、事業運営の実現を目指します。

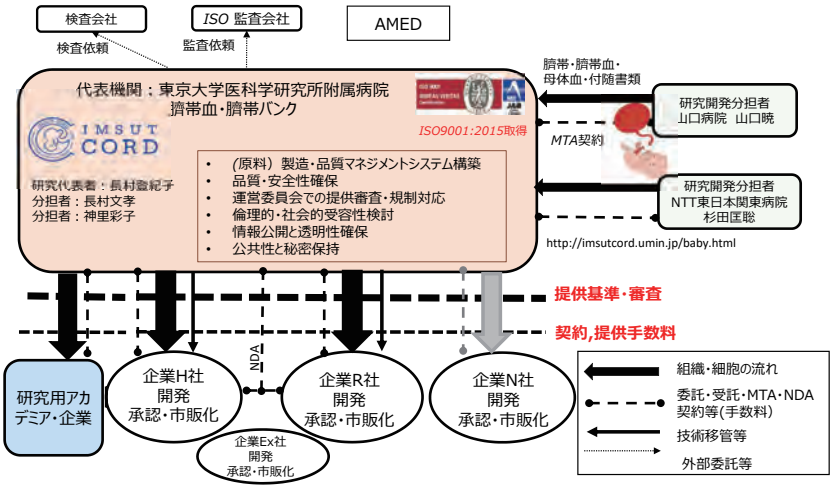
PS：東京医科歯科大学 大学院発生発達病態学分野 教授　森尾 友宏
PO：国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部 部長　佐藤 陽治
PO：（一社）日本再生医療学会 製品開発アドバイザー　毛利 善一



周産期付属物由来細胞原料の安定供給体制の構築と医療実装

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

出産のときに赤ちゃんとお母さんを結ぶへその緒（臍帯）を培養して得られる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、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。臍帯血も免疫細胞の原料として注目されています。本事業では、産婦人科にてお母さんから同意を得て、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として安定的に供給できる体制を構築し、医療実装につなげることを目指しています。現在、複数の企業治験用に、最終製品を提供していますが、将来的にはマスター細胞等を企業に提供し最終製品化していく予定です。



供給にあたり倫理性、品質や安全性を担保し、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細胞原料供給体制の実装

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

本事業では前AMED事業で構築した「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」を実際に稼働させることを目指します。琉球大学では「琉球大学病院みらいバンク」が窓口となって脂肪、抜歯体、周産期附属物、骨髄、滑膜、筋肉等の提供が可能となっており、現在は6つの企業と共同研究契約を締結して事業を進めています。

琉球大学は2020年7月に日本初の「産業利用倫理審査委員会」を設置し、商用利用目的でヒト細胞原料を提供する倫理面の課題をクリアできる体制を整えました。また沖縄県の地理的特性を活かし、本州の地政学的リスクを回避してヒト細胞原料を継続的に供給できる体制を整えました。本事業を通してヒト細胞原料の商用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たいと考えています。

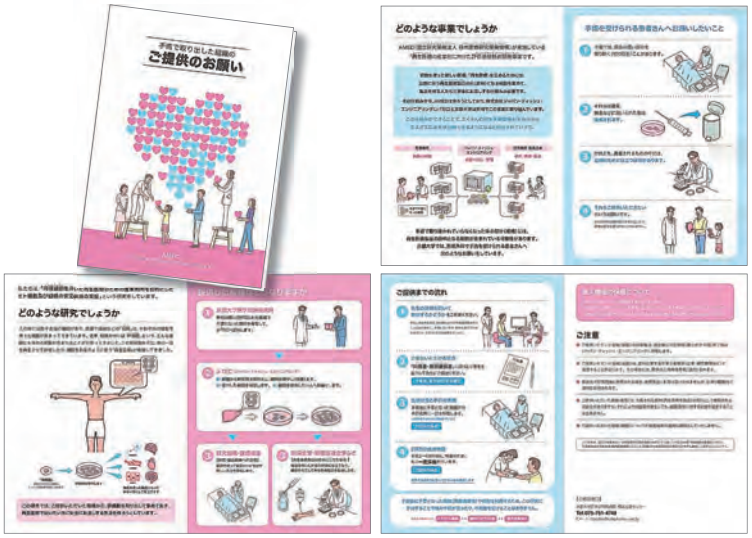
URL ▸ https://mirai.skr.u-ryukyu.ac.jp/

再生医療等製品用ヒト(同種)体性幹細胞原料となる高品質な細胞原料の安定供給体制の構築に関する研究開発

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 研究開発部長

わが国の再生医療産業の発展には、再生医療等製品の開発、特に大量生産を前提としたヒト(同種/他家)細胞を用いた製品開発が必須です。しかし、原料となるヒト細胞/組織の入手は海外に依存しているのが現状であり、細胞原料の国産化が急務です。本研究では、高品質な細胞原料の安定的な国内供給体制を構築し、多くの企業にヒト細胞/組織を提供する仲介機関が円滑に運営できることを実証します。

既に京都大学と名古屋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。更に医療機関を追加し、骨髄/脂肪/羊膜/臍帯/胎盤/歯髄/滑膜等に由来する間葉系幹細胞や、血管内皮細胞、表皮細胞、線維芽細胞、口腔粘膜上皮細胞等の体性幹細胞を取り扱います。高品質なヒト細胞原料がオープンアクセスできる国内体制が整うことにより、ヒト細胞を用いた製品開発が加速されます。



URL ▸ http://www.jpte.co.jp

再生医療等製品の製造に利用可能なヒト(同種)体性幹細胞原料を継続的かつ安定した品質で提供する供給体制の成育モデル(産業界連携)の構築と実証

梅澤 明弘　国立成育医療研究センター　研究所長／再生医療センター長

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、トレーサビリティーに関しても最適な方法を提示します。前事業で構築した体制に基づき、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、これまでの取り組みで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。

再生医療にかかわる方々に、「気持ちを届ける」事業を行っています。

スマホにて
私たちの取組みを
ご覧ください。

YouTube　TikTok

気持ちを届ける
事業です。

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

周術期由来組織・細胞を用いた産業化のための細胞原料の安定供給システムに関する研究開発

中村 雅也　慶應義塾大学　医学部　教授

本事業では、再生医療等製品の開発・製造を促進するために利用可能な高品質なヒト細胞原料を安定供給する体制を確立し、さらにその体制の円滑な運営を行うことを目標に研究を行っています。そのため、再生医療等製品の原料として手術時の余剰物から得られる細胞・組織を選定し、採取から製品製造企業への提供までの一連の作業に係る手順書、ドナーへの同意説明文書、採取した細胞原料の情報管理方法などについて、作成・検討等しています。また、製品製造のための原料供給に関する倫理審査委員会を設置し、手術時の余剰物等の提供について審議を行い、倫理的課題等を解決しながら供給可能な体制を整備していきます。さらに、一医療機関だけが採取機関となる体制では、十分な原料細胞を提供できないことが予想されるため、複数の医療機関からの様々な原料を一か所に集約し、これを複数の製品製造企業に供給できる体制を構築するための準備を開始しています。

本事業では、再生医療等製品の開発・製造を促進するために利用可能な高品質なヒト細胞原料を安定供給する体制を確立し、さらにその体制の円滑な運営を行うことを目標としています。

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

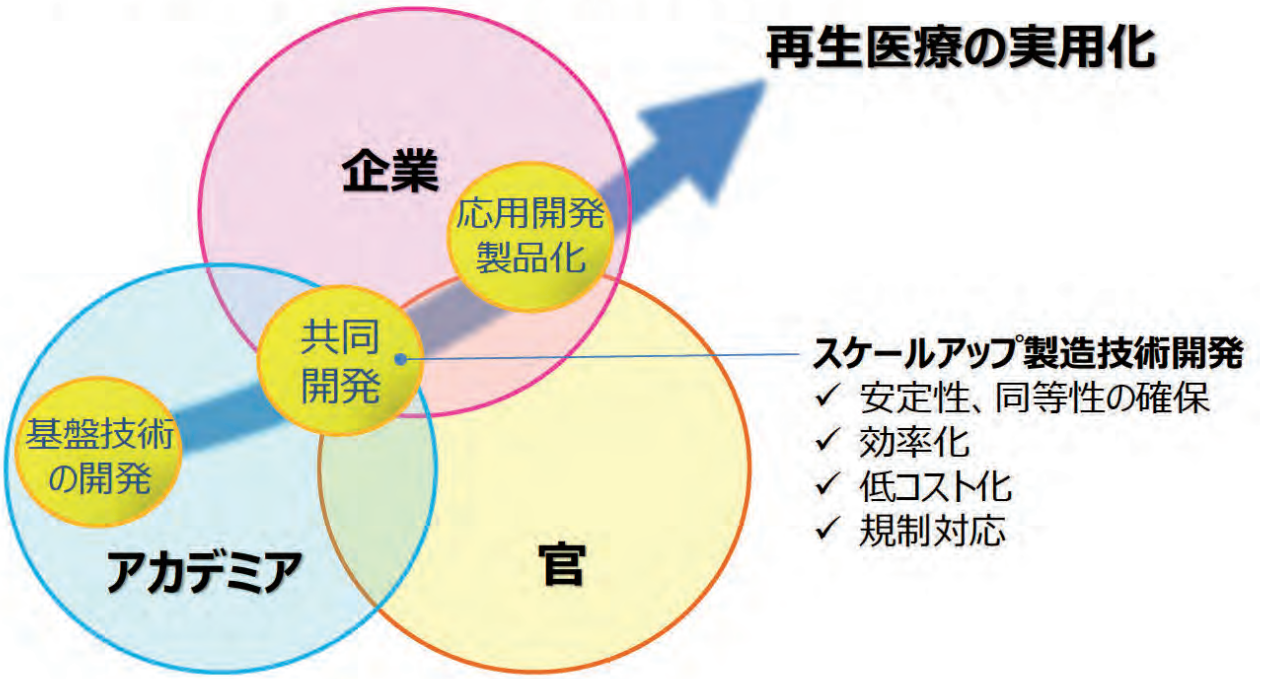
●本事業の目的および実施体制

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。

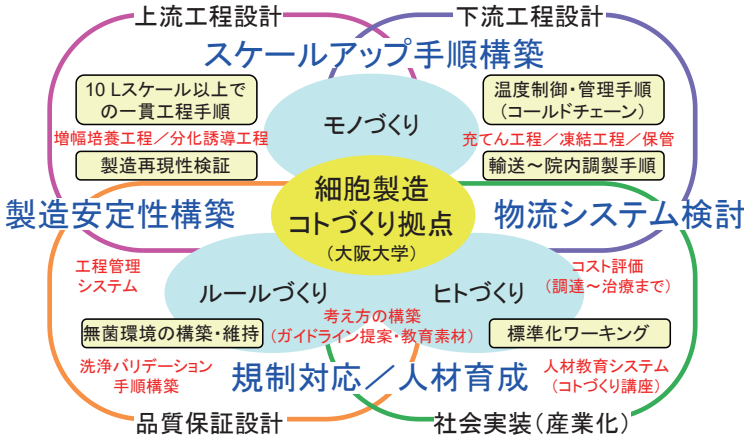
PS：東京医科歯科大学 大学院発生発達病態学分野　教授　森尾　友宏
PO：筑波大学　生命環境系　教授　伊藤　弓弦



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

紀ノ岡 正博　大阪大学大学院　工学研究科　教授

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



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

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

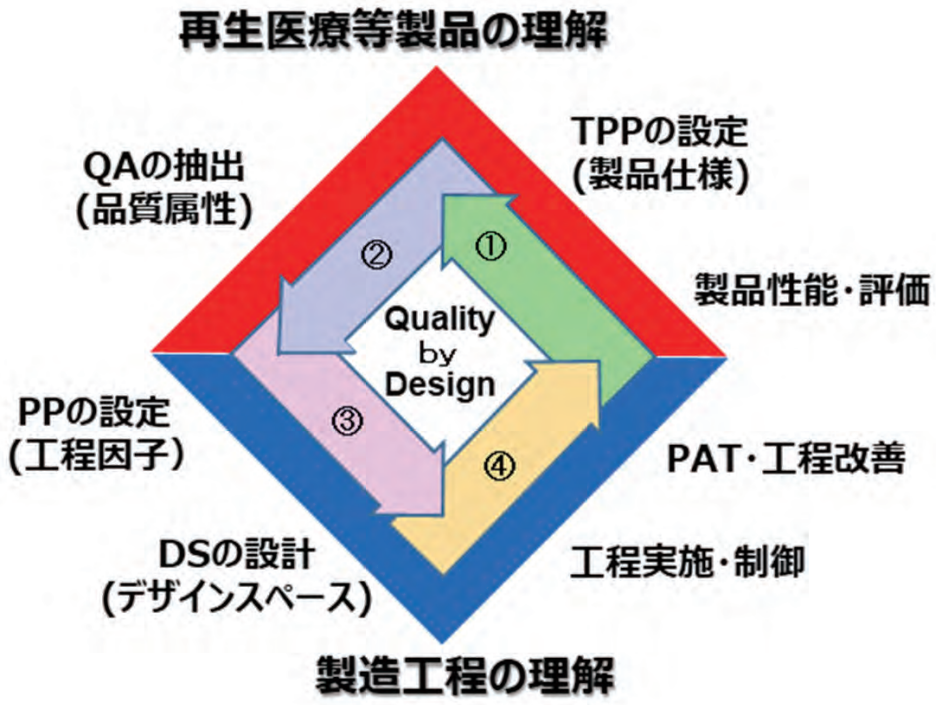
再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業（QbDに基づく再生医療等製品製造の基盤開発事業）

●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 代表理事会長 / 株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング
代表取締役 社長執行役員　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 事務局長（兼研究部長）　中江　裕樹

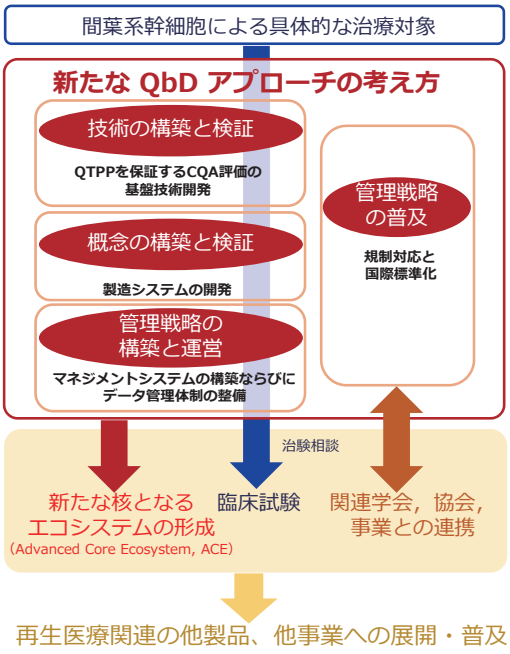


ヒト細胞加工製品の製造に向けたQbDに基づく管理戦略の構築と新たな核となるエコシステムの形成

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QbDの考え方とその管理戦略を構築し、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います。そして、大阪大学細胞製造コトづくり拠点と連携し、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。



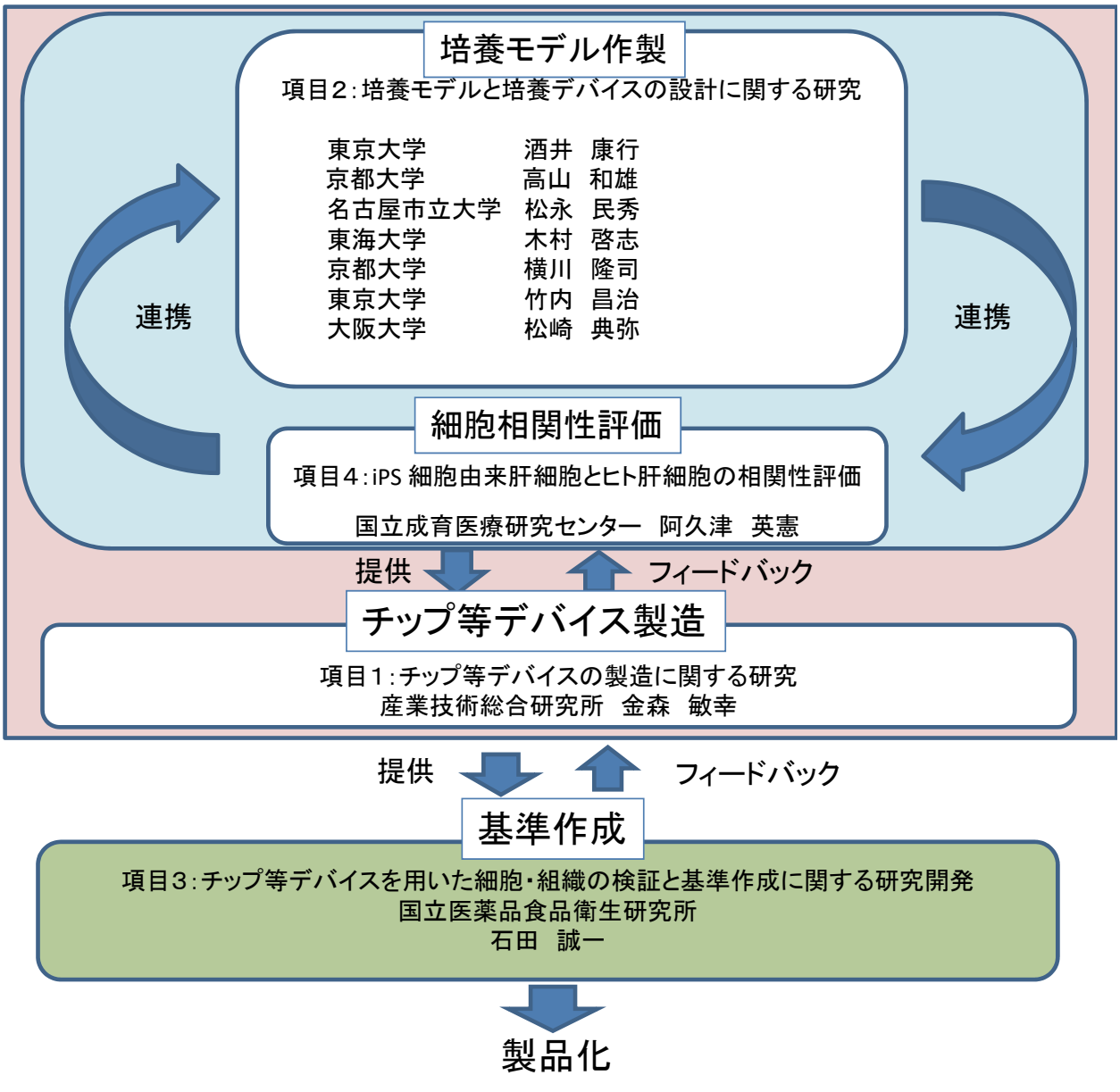
URL ▸ http://www.bio.eng.osaka-u.ac.jp/ps/indexj.html

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）

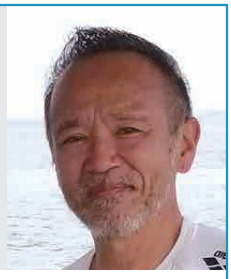
●本事業の目的および実施体制

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　研究所長／再生医療センター長　梅澤　明弘
PO：国立医薬品食品衛生研究所　安全性予測評価部　主任研究官　小島　肇

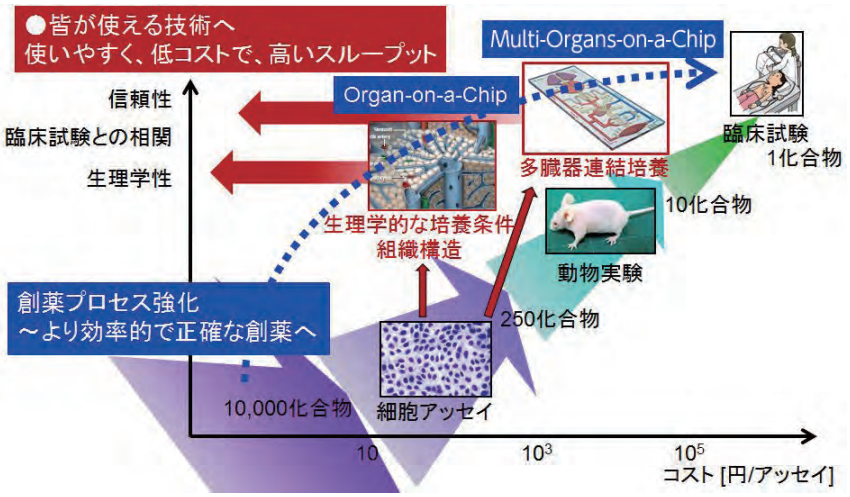


In-vitro 安全性試験・薬物動態試験の高度化を実現するorgan/multi-organs-on-a-chipの開発とその製造技術基盤の確立



金森 敏幸　産業技術総合研究所　細胞分子工学研究部門　招聘主任研究員

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、MPS (microphysiological system) に世界中の期待が集まっています。その代表格が、マイクロチップ上で臓器機能を発現させ、さらに、発現させた複数の臓器機能を結合してより高次な生理機能を再現させる、organ/multi-organs-on-a-chipです。本研究開発課題では、医薬品メーカーの研究者、チップ製造メーカー、および研究機関の研究者、技術者が一カ所(集中研究拠点)に会し、ユーザーニーズに基づいた実用性の高いorgan/ multi-organs-on-a-chipを開発し、製品化を目指します。

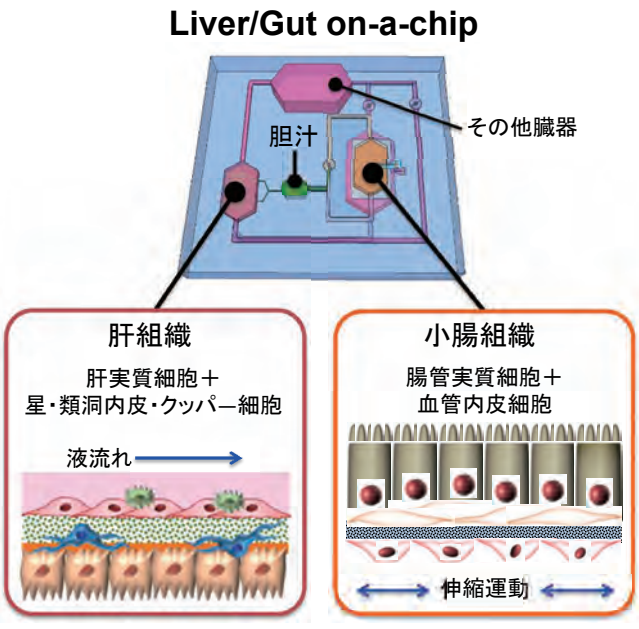


URL ▸ http://www.scetra.or.jp/business/

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

酒井 康行　東京大学　大学院工学系研究科　化学システム工学専攻　教授

薬効・安全性・薬物動態の評価など、創薬の非臨床試験の高効率化には、生理学性の高いヒト肝・腸管細胞培養系の利用が不可欠です。しかしながら、既存の培養系の生理学性は低く予測性は不十分です。特に、肝から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。

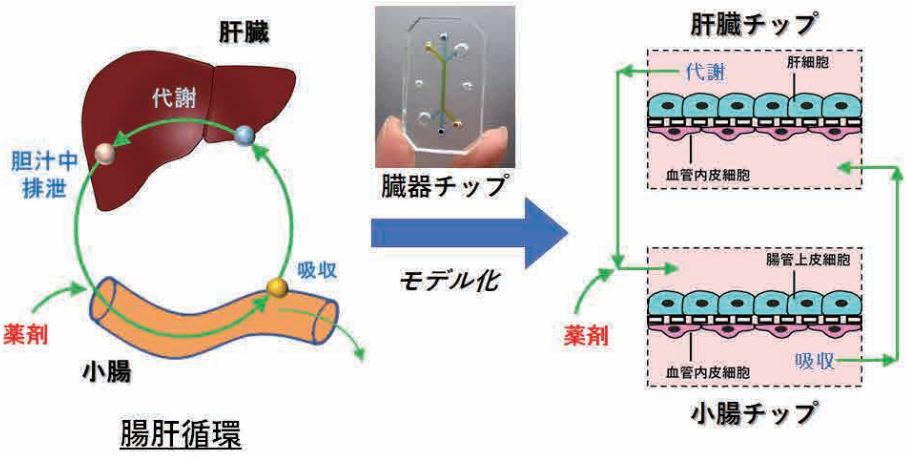


URL ▸ http://orgbiosys.t.u-tokyo.ac.jp/sakai/index.php

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

ある種の薬物は腸と肝臓を循環する形で体内に留まり、長期的に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重要ですが、現状では評価可能なモデルが存在しません。現存の評価手法は、正常細胞とは性質の異なる癌細胞を用い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、薬物の生体投与時の代謝や毒性の予測が困難です。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指します。初代培養細胞やヒト iPS 細胞由来体細胞を用い、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を開発します。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できれば、ヒト体内の薬物動態の予測や薬物毒性の正確な予測が可能になり、創薬プロセスの効率の向上が期待できます。

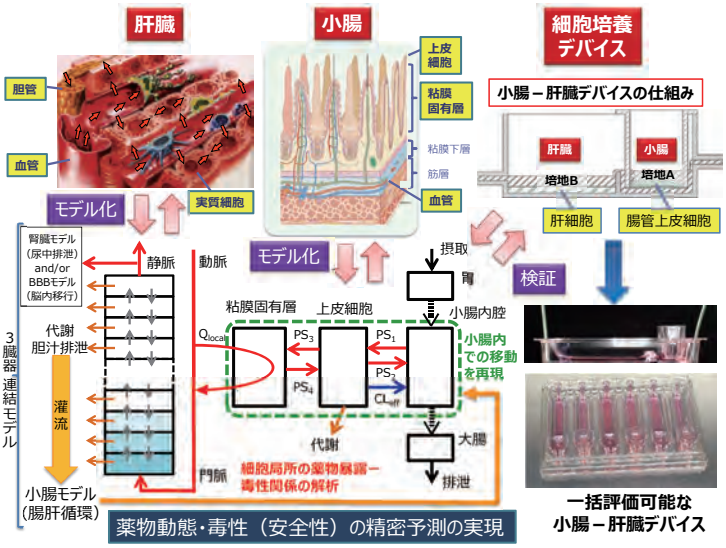


URL ▸ https://sites.google.com/view/takayama-jp/

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

松永 民秀　名古屋市立大学　大学院薬学研究科　教授

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

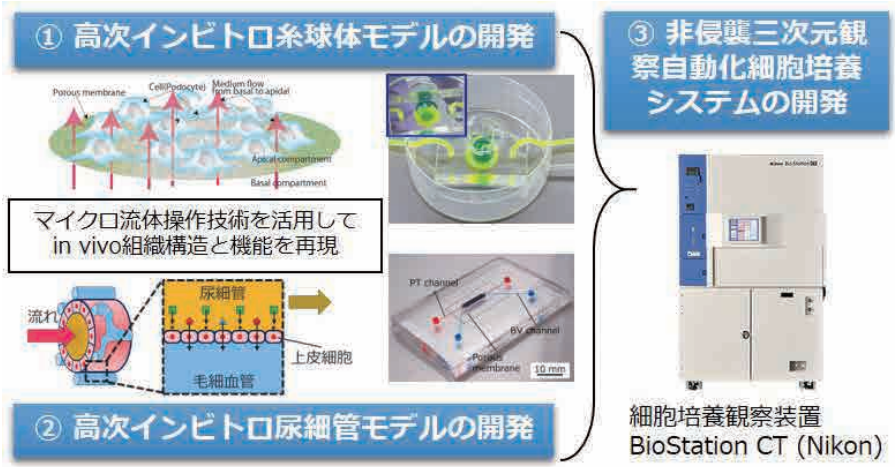


URL ▸ http://www.phar.nagoya-cu.ac.jp/hp/ryc/index.html

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

木村 啓志　東海大学　工学部機械工学科　准教授

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

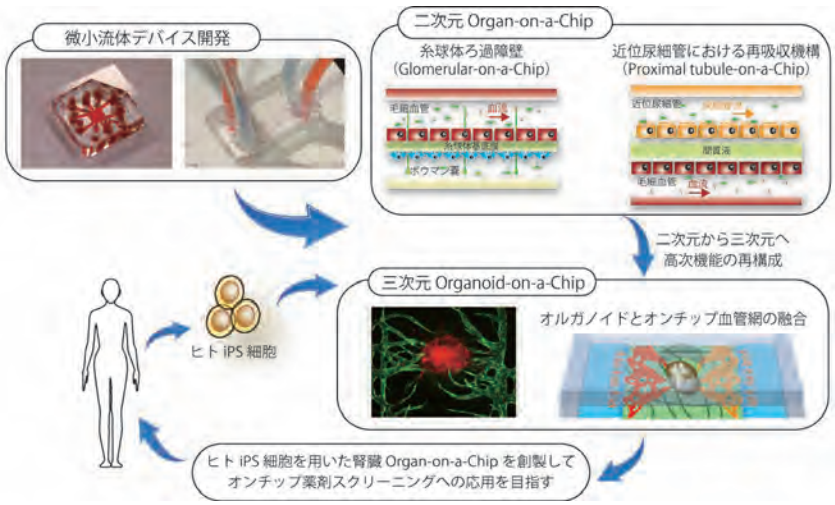


URL ▸ http://www.kimura-lab.info/

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　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）を開発してきました。本研究課題を通して、近位尿細管と血管構造を二次元で再構成することにより、腎毒性や再吸収機構を評価できるシステムを開発しました。また、血管内皮細胞からなる血管網を活用して、腎臓オルガノイドと共培養する技術も確立しました。今後は、これらのチップとヒト iPS 細胞を活用してより高機能なMPSに展開し、腎臓の各種機能計測への適用を目指します。このような血管構造を有する組織・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。



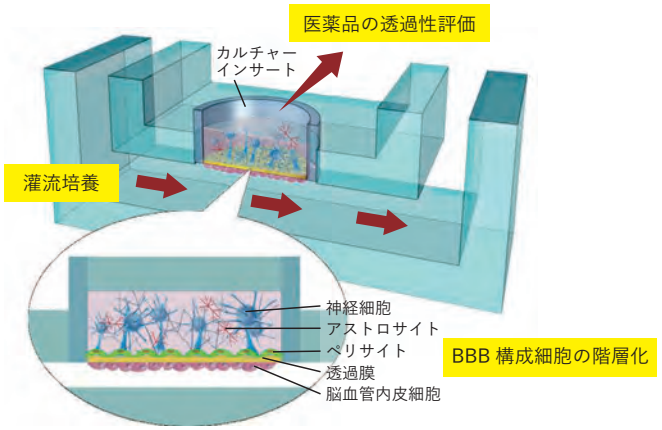
URL ▸ http://www.ksys.me.kyoto-u.ac.jp/　URL ▸ http://www.ksys.me.kyoto-u.ac.jp/en/

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
東京大学　生産技術研究所　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



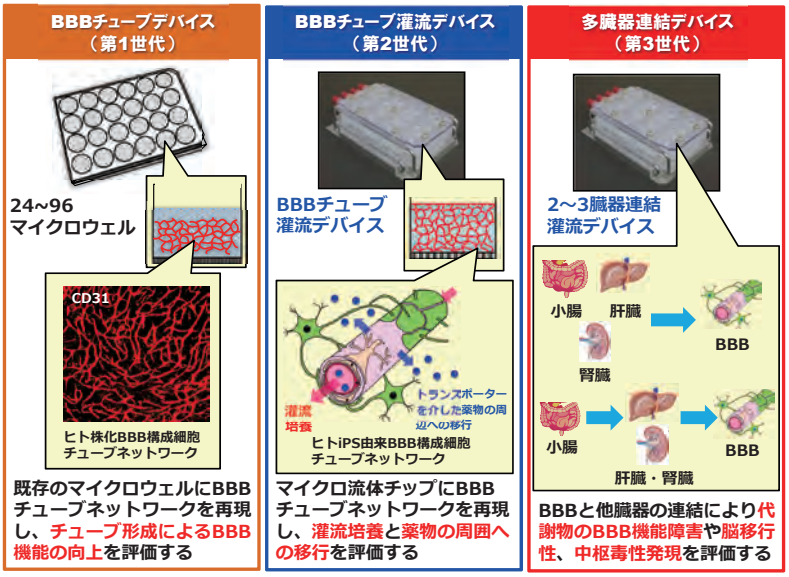
高いヒト生体模倣性を実証し、医薬品の脳内移行性を評価

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

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

松崎 典弥　大阪大学　大学院工学研究科　教授

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



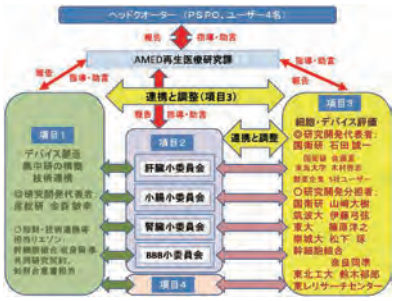
URL ▸ http://www.chem.eng.osaka-u.ac.jp/~akashi-lab/

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

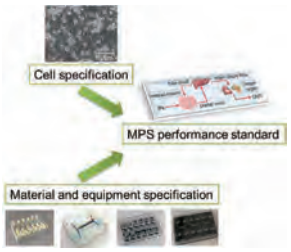
石田 誠一　国立医薬品食品衛生研究所　安全性生物試験研究センター　客員研究員

本研究課題では、AMED-MPSプロジェクトで開発される生体模倣システム(MPS:Microphysiological Systems)の社会実装に向けた基盤づくりを推進します。医薬品候補の体内動態や薬効、安全性を評価する新規ヒト型*in vitro*試験系としてMPSの創薬現場での利活用が始まっています。MPSが医薬品開発における有用な評価手法となるため、レギュラトリサイエンスの拠点である国立衛研がガイドライン策定/国際標準化を東京大、筑波大、東北工大、崇城大と連携して、国内製薬企業5社とともに課題を推進します。創薬現場でMPSに期待される性能を製薬企業と協議し、それを実現するために必要な各臓器ユニットとそれに搭載される細胞の性能基準の作成と検証を進めます。統一された性能規格と試験法を定め共通手順書化することで、ユーザービリティが高い再現性のある医薬品評価系の開発を目指します。

AMED-MPSプロジェクト研究開発体制



MPSの基準作成の流れ



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　再生医療センター生殖医療研究部　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挿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ています。一方で、MPSに搭載する細胞ソースを如何に準備するかにより、評価結果の正確性、堅牢性、再現性が大きく影響を受けると考えられます。本研究では、生体肝移植のドナー肝組織の有用性に着目し、健常人ドナー肝細胞を基準として肝細胞と同一のドナーから作製したiPS 細胞由来肝細胞の機能の相関性について明らかにするとともに、日本人ヒト肝細胞およびiPS 細胞由来肝細胞の流通基盤技術の開発を行い、MPS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ていきます。

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

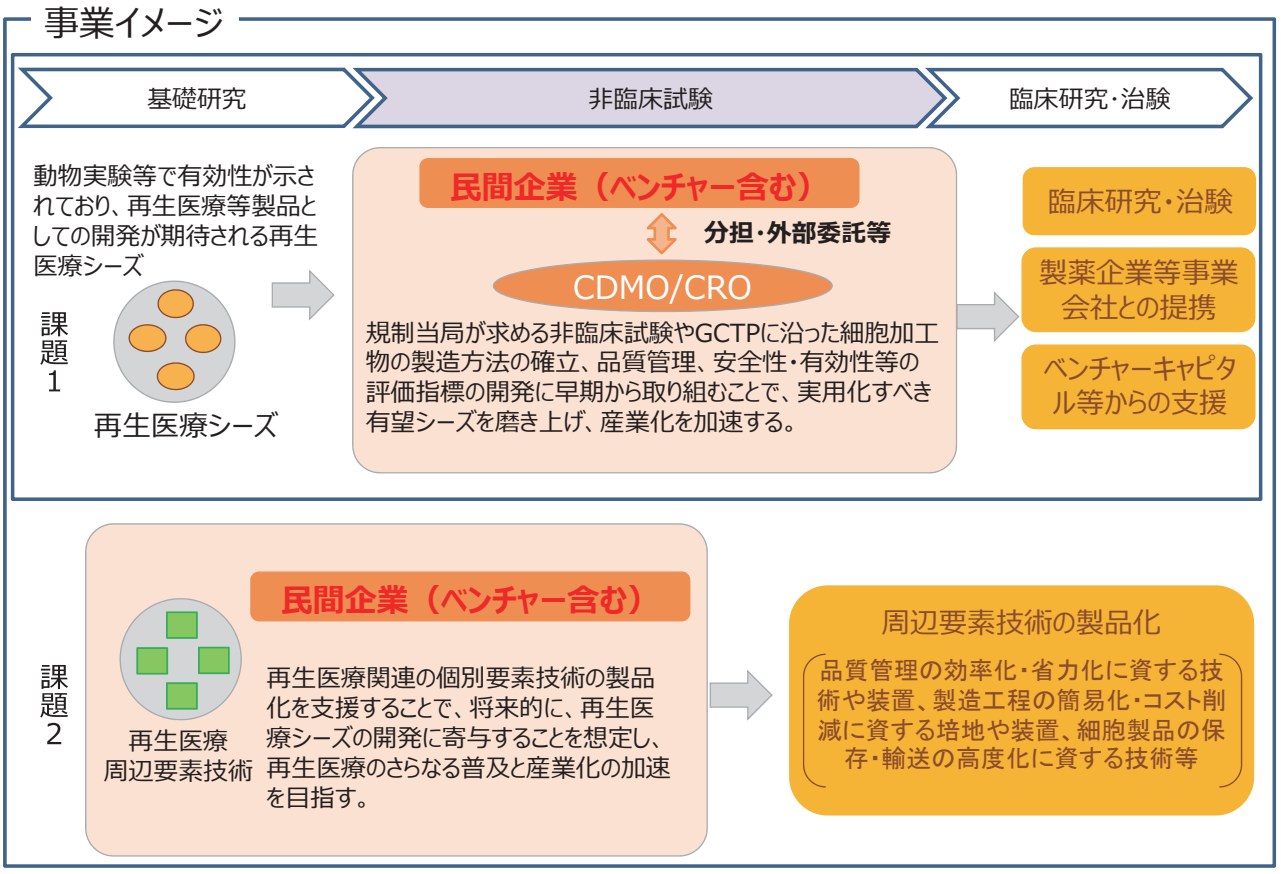
再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業（再生医療シーズ開発加速支援）

●本事業の目的および実施体制

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

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

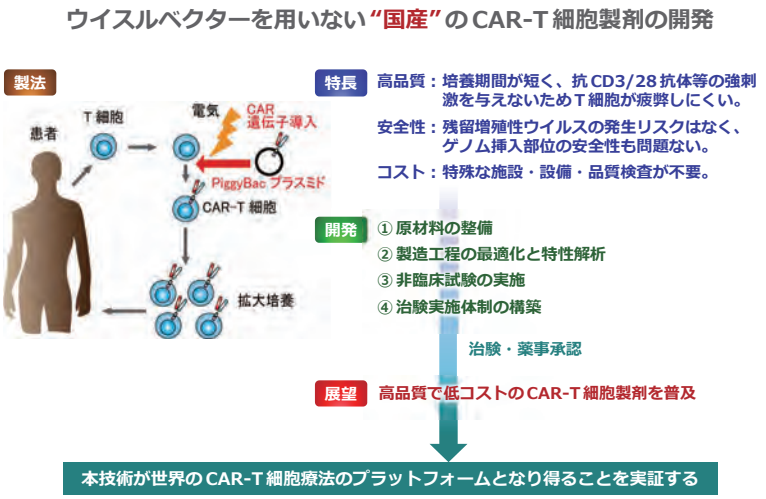
PS：京都大学iPS細胞研究所　名誉教授　中畑　龍俊
PO：東北大学病院臨床研究監理センター　特任准教授　白戸　崇
PO：株式会社ケイファーマ　サイエンティフィックアドバイザー　中西　淳



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　研究開発部長

近年、キメラ抗原受容体遺伝子改変T(CAR-T)細胞療法が世界で注目を集めています。わが国でも海外から導入された製品が複数承認されていますが、遺伝子導入にウイルスを用いるため、特殊な施設やウイルス安全性対策が必要であり、高い製造コスト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たな技術による国産のCAR-T細胞製剤の製品化を目指しています。piggyBacトランスポゾンベクターを用いると、通常の培養設備において簡便な製造工程でCAR-T細胞を製造することができます。



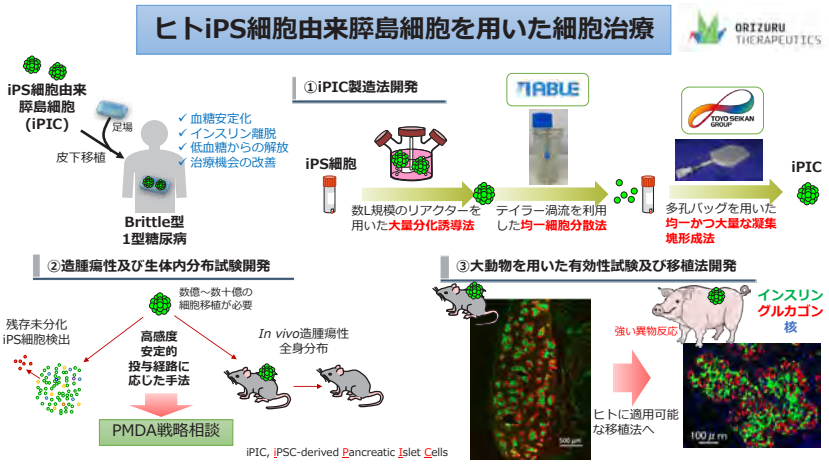
本研究の目標であるCD19を標的とした自家CAR-T細胞製剤を用いた急性リンパ性白血病に対する治験に向け、当局との合意を進めて非臨床試験を完了しました。今後、薬事承認を得て、高品質で低コストのCAR-T細胞療法を国内で普及させるとともに、ウイルスを用いない本技術が、世界のCAR-T細胞療法のプラットフォームとなる得ることを実証したいと考えています。

URL ▸ http://www.jpte.co.jp

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

伊藤 亮　オリヅルセラピューティクス株式会社　膵島細胞治療事業部・部長

我々は、ヒトiPS細胞由来膵島細胞(iPIC)を用いて、血糖コントロール不良なBrittle型の1型糖尿病患者に対する根本治療を開発しています。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、膵島と同程度にβ細胞を有し、かつ移植後生体内でα細胞を含む膵島構造へと成熟するiPICを確立し、糖尿病マウスへの皮下移植で血糖値を正常化することを確認しました。シングルセル解析を駆使し、目的外細胞を選択的に除去する手法を組込むことで、高純度な細胞精製に成功しました。本年より事業をオリヅルセラピューティクス株式会社に継承し、新たにスタートしました。



本課題では、iPICの早期実用化を目指して、①メーカーと共同で開発中の培養装置を活用した大量かつ均一なiPIC製造法の開発、②残存未分化iPS細胞の高感度検出や製品の特性に応じた*in vivo*造腫瘍性試験系の構築、②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を実施します。

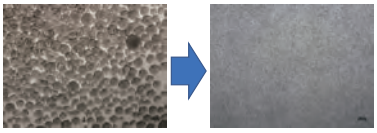
URL ▸ https://orizuru-therapeutics.com/

ヒトiPS細胞の大量生産培養における下流工程を支援するシステムの開発

和田 昌憲　エイブル株式会社　開発部　専任課長

iPS細胞を浮遊攪拌で大量培養すると、直径0.2～0.3mm程度の球状の塊（凝集塊）になり、この状態で心筋や膵島などの各種細胞へ分化誘導されます。得られた大量の凝集塊は、そのままでは移植医療に使えないので、単細胞まで分散する必要があります。細胞分散は個人差が出やすい作業であり、装置化によって誰でも一定品質の細胞を容易に調整できるようになります。私達は昨年度までに10億個の細胞に対応した細胞分散ツールを東京女子医科大学と共同で開発しました。現在、ヒト移植用の細胞製造を目指す企業で細胞分散ツールの有効性を評価していただいております。本事業では、今後の本格的な細胞の大量製造に対応するため、処理液量をさらに大型化して、これまでの10倍の処理能力がある細胞分散ツールを開発します。同時に細胞の洗浄から分散処理までの工程を閉鎖系で安全確実に行う自動化装置の開発も進めます。

細胞分散ツール
高速回転するシリンダで細胞分散



細胞凝集塊　　単細胞

酵素液・緩衝液　コントローラ　傾斜装置　細胞分散ツール

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

再生医療は革新的医療として期待を集める一方、高い治療費が普及を阻む一因になっています。治療に用いる細胞を合理的なコストで安定的に提供するため、われわれは閉鎖系自動培養技術を開発してきました。本事業では、培養中の細胞の状態を非侵襲にモニタリングする技術を開発し、将来的には、モニタリングデータに基づいて自動フィードバックし最適な培養状態を実現するシステムへ繋げます。非侵襲に計測可能な細胞状態を反映するデータとして、培養中の細胞画像や培養上清中の各種成分を解析しています。特に細胞が放出する小胞（エクソソーム）のモニタリングにより、細胞の状態を推定可能であることを明らかにしました（文献）。当研究成果をもとに、合理的なコストでの高品質な細胞の提供を可能とし、再生医療の発展に貢献します。

インテリジェント自動培養技術

1. 文献

Saito H, Kato M, Hirai K, Kiyama M, Ohyama K, Hanzawa H, Nakane A, Sekiya S, Yoshida K, Kishino A, Tsuchida A, Kimura T, Takahashi J, and Takeda S., "Analysis of extracellular vesicles as a potential index for monitoring differentiation of neural lineage cells from induced pluripotent stem cells.", J Biosci Bioeng, 2021, 132(4), 381-389.

2. 関連情報

iPS細胞の研究成果をより多くの人に―再生医療普及のカギを握る「細胞量産化」への挑戦
https://social-innovation.hitachi/ja-jp/case_studies/hitachi_kobe_labo/

オープンイノベーションで「再生医療」の明日に挑戦する日立神戸ラボ
https://www.hitachi.co.jp/rd/special/takeda.html

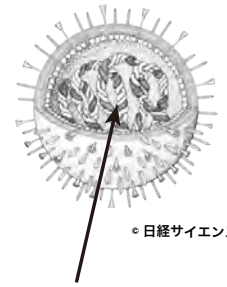
超高性能・汎用細胞リプログラミング技術の実用化

中西 真人　ときわバイオ株式会社・つくば研究所　取締役・つくば研究所長

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

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

ステルス型 RNA ベクターの構造と機能



© 日経サイエンス

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

URL ▸ https://tokiwa-bio.com

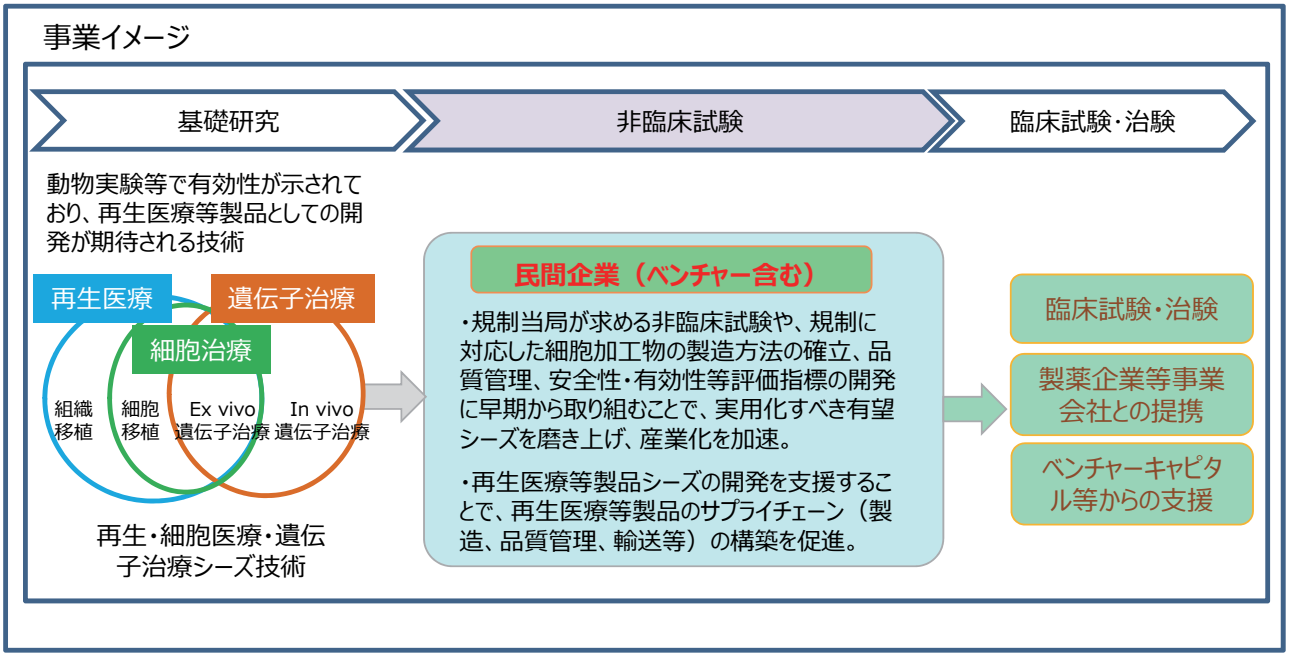
再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業（再生・細胞医療・遺伝子治療産業化促進事業）

●本事業の目的および実施体制

再生医療等製品のシーズの開発を進める民間企業（アカデミア発のベンチャー企業を含む）においては、規制当局が求める非臨床試験や、GCTPに沿った細胞加工物の製造や品質管理等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や品質管理、安全性・有効性等評価の方法や規格の設定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。

本事業は、「再生医療シーズ開発加速支援」をリニューアルし、in vivo 遺伝子治療も対象に加え、産業化を見据えた再生医療等製品シーズに対し、開発の主体となるベンチャー等を含む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や製造方法の確立、評価指標を開発するため、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等への導出を可能にするための支援を行います。また、再生医療等製品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）の構築を目指すと共に周辺産業の裾野拡大を図ります。

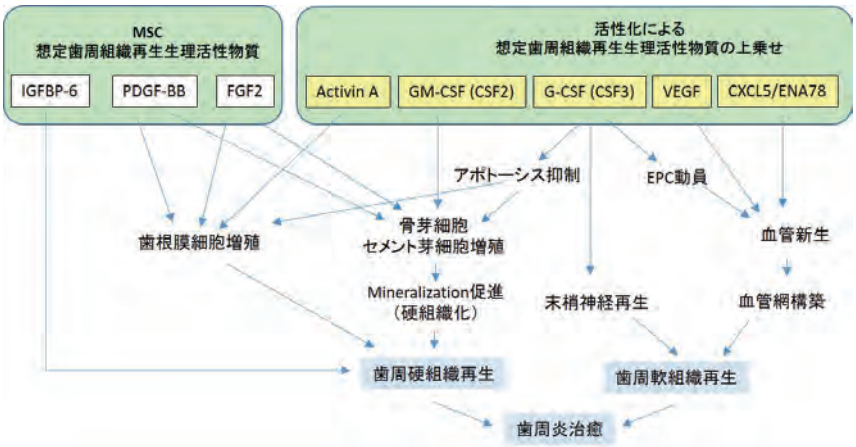
PS：国立成育医療研究センター　研究所長／再生医療センター長　梅澤　明弘
PO：元日本製薬工業協会　運営委員　稲垣　治
PO：国立医薬品食品衛生研究所　再生・細胞医療製品部　部長　佐藤　陽治



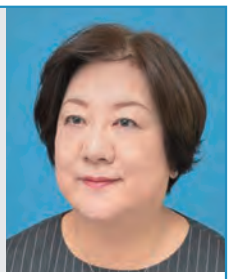
活性化MSCの歯周病適応再生医療等製品へのrepositioningに関する開発

大倉 華雪　Adipo Medical Technology 株式会社　代表取締役

歯周病とは歯周組織が慢性炎症的かつ進行性に破壊されていく疾患です。歯周基本治療のみで元通りになることはありません。これまでの歯周組織再生医療でも治療効果は十分とは言えないため、大阪大学大学院歯学研究科との共同研究にてnaive MSC移植の有用性を示してまいりました。加えて、私どもは体性幹細胞(MSC)を活性化することで組織修復が促進されることを見出しており、治験にむけて当局と協議を進めています。そこで、大阪大学大学院歯学研究科のノウハウとこれら活性化MSCにかかる非臨床品質・安全性のパッケージを活かし、活性化MSCを「repositioning/reprofiling」することにより、重度歯周病への再生医療等製品として開発することを目指しています。本事業中に製剤形状を選定、RS戦略相談・対面助言を受け、いくつかの追加非臨床試験を行うこととしています。速やかに治験実施体制等を整え、患者さんのもとにお届けしたいと考えております。



非ウイルス遺伝子改変CAR-T細胞の薬事承認の実現に向けた産学連携製造拠点の整備と企業治験体制の構築



眞鍋 幸子　株式会社 A-SEEDS　代表取締役

CAR-T細胞などの再生医療等製品は、特定の疾患に対する画期的な効果が期待され、世界中で開発が進んでいます。CAR-T細胞が再生医療等製品として承認されるまでには、さまざまな過程や審査など数多くの道のりを辿る必要があります。現在、信州大学において、急性骨髄性白血病(AML)と若年性骨髄単球性白血病(JMML)を対象とした、GMR CAR-T細胞療法の第I/II相 医師主導治験が行われています。本研究事業では、このGMR CAR-T細胞の企業治験の開始を目指します。工業化に対応した製造方法と品質試験法の確立、サプライチェーン体制の構築、企業治験プロトコルの策定を計画し、実施します。また、並行して信州大学の固形腫瘍を対象とする新規CAR-T細胞シーズもその応用で事業化を進めていく予定です。

今後のCAR-T細胞の、効率的かつ安全で安価な臨床開発のプラットフォームを確立し、一日も早い実用化を目標に取り組んでいます。

URL ▸ https://www.a-seeds-gct.com/

パーキンソン病の新たな遺伝子治療に関する研究開発

手嶋 剛　株式会社遺伝子治療研究所　取締役　研究開発部長

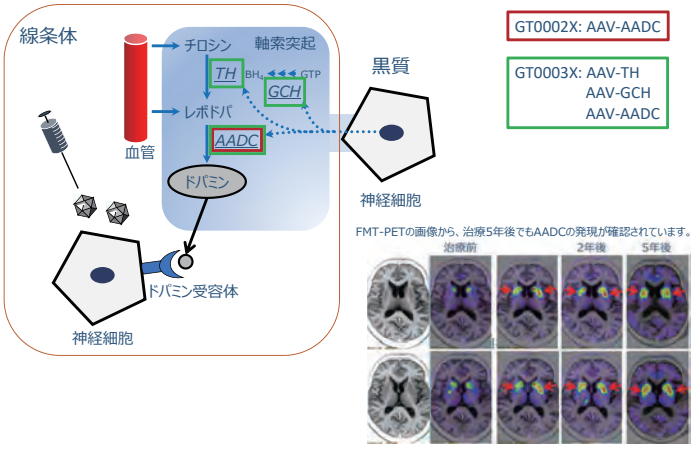
パーキンソン病は、黒質ドパミンニューロンが変性脱落する結果、線条体のドパミンが欠乏することで発症する進行性の神経変性疾患です。生命予後は決して悪くありませんが、QOLが著しく低下します。

本課題では、ドパミン合成に必要な酵素（AADC、TH、GCH）の遺伝子をアデノ随伴ウイルス（AAV）ベクターで線条体に導入することで、パーキンソン病の画期的な遺伝子治療を実現することを目的としています。

2007年以降、自治医科大学・村松らは、パーキンソン病患者の線条体にAADC遺伝子を搭載したAAVベクターを投与し、有効性と安全性を確認しています。

㈱遺伝子治療研究所では、AADC遺伝子のみを搭載したGT0002Xと上記3種酵素の遺伝子を搭載したGT0003Xを開発しています。

パーキンソン病の遺伝子治療として、既に臨床研究で有効性・安全性が確認されており、実用化の確実性が高いGT0002X（AAV-AADC）の開発を先行させつつ、レボドパ併用が不要となり、より臨床的メリットがあるGT0003X（AAV-AADC/TH/GCH）の開発を加速します。



まずは、臨床で有効性と安全性が確認されているGT0002Xの治験を間もなく実施するとともに、本課題では、レボドパ製剤の併用が不要になるGT0003Xの開発を加速します。

URL ▸ https://www.genetherapy-ri.com/research

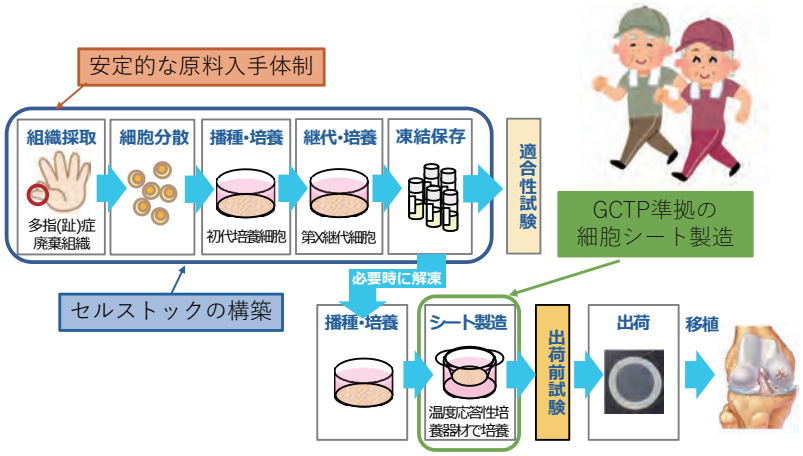
同種軟骨細胞シート（CLS2901C）の製品化に向けたセルバンク構築を含む企業治験開始のための研究開発

橋本 せつ子　株式会社セルシード　代表取締役

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佐藤正人教授らが開発した軟骨細胞シート治療法の実用化を目指しています。患者さん自身の軟骨細胞を用いた自己軟骨の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に用いられています。

より多くの患者さんに細胞シート治療を提供するため東海大学で多指症患者の細胞から作成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、国立成育医療研究センターの梅澤明弘所長らと協同し多指症患者の細胞を安定的に商用目的で提供できる体制を確立し、GCTP準拠のもとセルバンク製造、同種軟骨細胞シート製造、品質管理方法の確立を行い、早期実用化のために治験開始を目指しています。



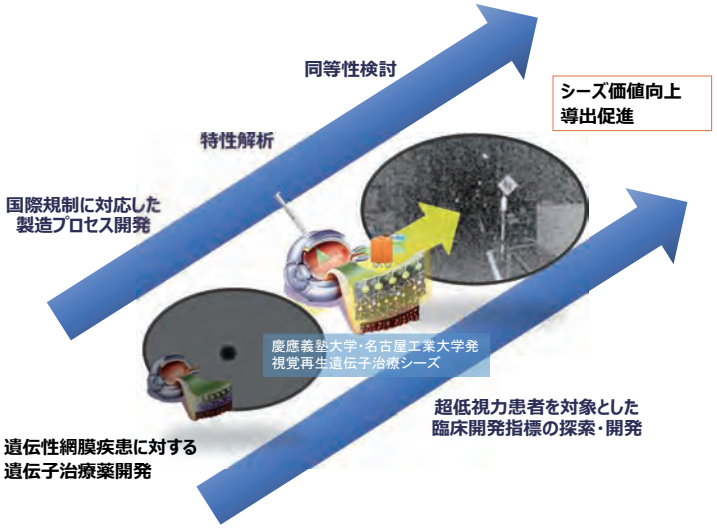
URL ▸ https://www.cellseed.com

遺伝性網膜疾患に対する遺伝子治療薬の製造方法と臨床エンドポイントの研究開発

堅田 侑作　株式会社レストアビジョン　代表取締役

国内の創薬シーズを実用化するにあたり、グローバル市場を意識した開発を行うことは非常に重要でありますが、近年世界的に開発の機運が高まっている遺伝性網膜疾患に対する遺伝子治療薬開発に当たっては、大きく二つの障壁が存在します。一つはベクター製造及び品質の国際規制対応の課題、もう一つは治療効果の指標となるエンドポイントの未確立という課題です。

本研究開発ではこれらの課題に対し、慶應義塾大学と名古屋工業大学発の視覚再生遺伝子治療薬シーズ開発を通じて、国際規制に対応した製造プロセスおよび品質試験法を開発するとともに、本剤に適切な臨床エンドポイントの探索を行います。これによってシーズの価値と導出可能性が高まり、さらにはこれを端緒として国内の開発基盤が構築され、様々な難治性眼疾患に対する日本発の治療薬開発が促進されることが期待されます。



URL ▸ http://restore-vis.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（遺伝子治療製造技術開発）

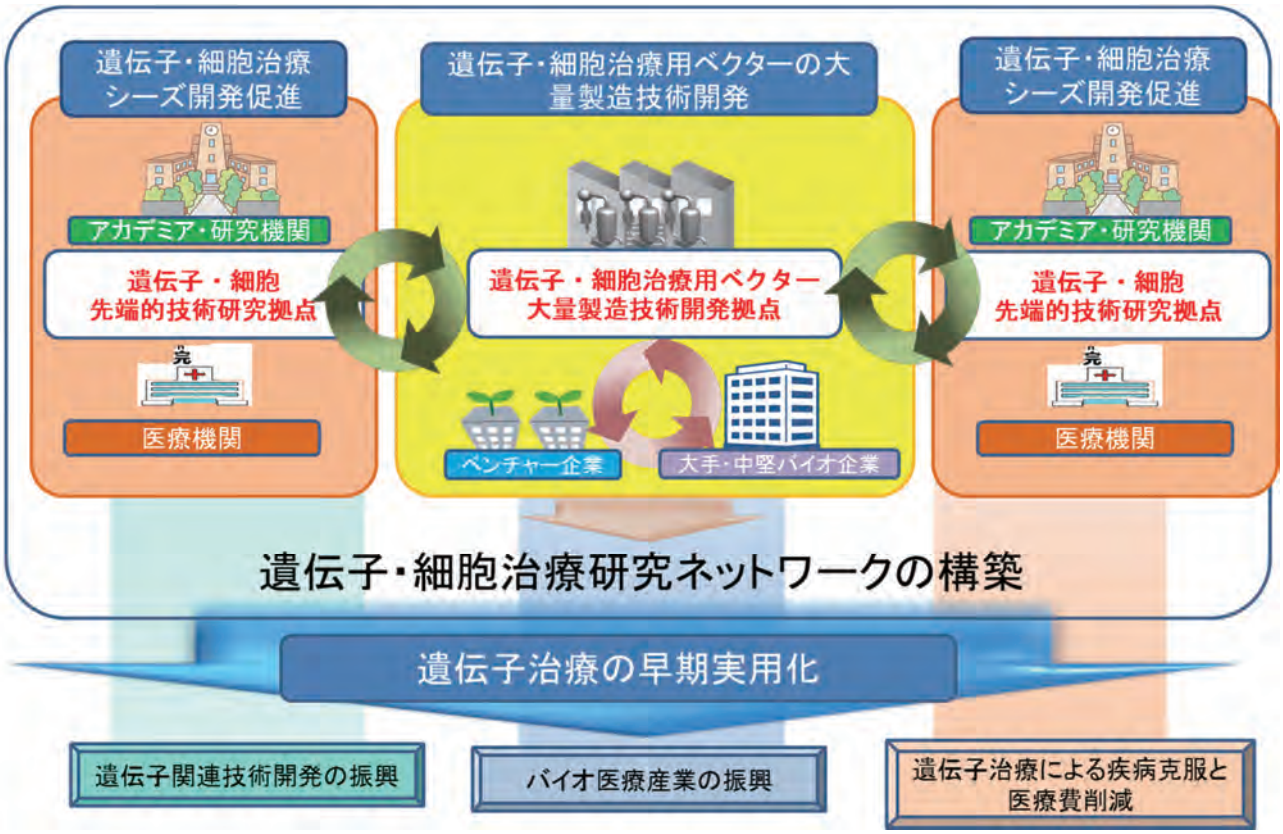
(1)研究事業の背景

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、奏功率が極めて高く、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：元日本製薬工業協会　運営委員　稲垣　治
PO：日本医科大学　名誉教授・PMDA　再生医療等製品　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（14社、6大学、2研究機関が参画）と大阪大学、神戸大学、産総研、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/

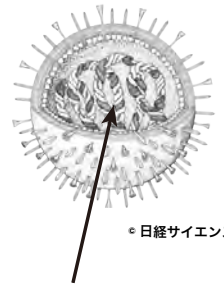
安全性の高い遺伝子・細胞治療を実現するステルス型RNAベクター技術の確立

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



© 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

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。しかし、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重篤な有害事象が報告されており、安全で効率的なベクター製造法、完全体粒子の製造・精製法、分析技術の高度化、安全性評価モデルの作製、必要量の低減化が重要な技術となっています。本研究課題では、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

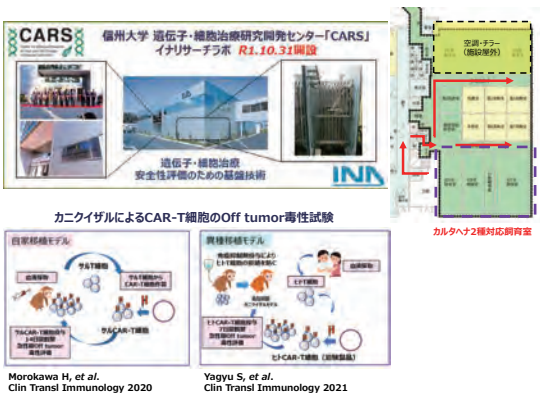
URL ▸ https://www.dmmg-u-tokyo.org

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

遺伝性疾患やがんに対する新しい“薬”として、再生医療等製品（遺伝子治療用ベクター、CAR-T細胞、腫瘍溶解性ウイルスなど）が登場し、治療法のない様々な難病への応用が期待されています。今後1つでも多くの再生医療等製品が承認されるためには、“基礎研究の成果”をヒトに投与できる“治験製品”までに橋渡しする非臨床開発プロセスを加速させる必要があります。

本事業では、再生医療等製品の国内開発を促進するために、大学・研究機関や企業の開発品の非臨床試験基盤を整備しています。具体的には、開発品のヒトへの初回投与（first-in-human臨床試験）の前にサルを用いて開発品の安全性を調べたり（非臨床試験）、非臨床試験を実施するための専用の施設（オープンラボ）を整備したりしています。オープンラボは、CAR-T細胞などの細胞加工製品の非臨床試験向けには既に運用が始まっていて、R4年度からはウイルスベクターの非臨床試験も受託する予定です。



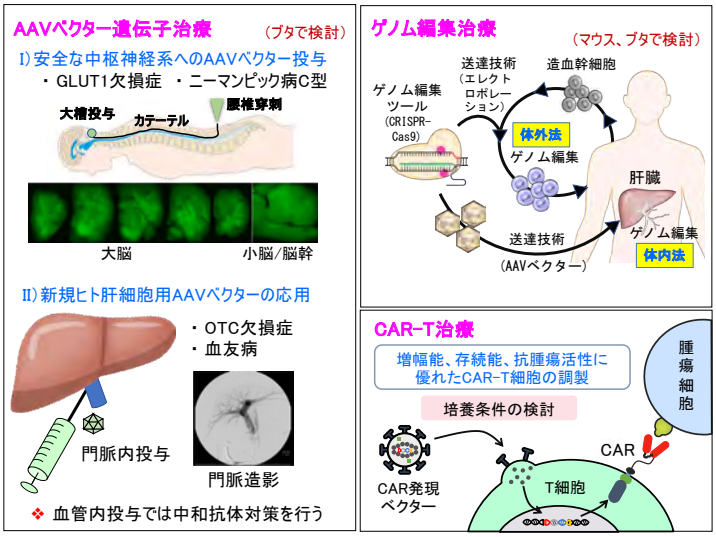
1.霊長類由来遺伝子改変細胞の作製
2.霊長類モデル非臨床試験（サロゲート・開発品を用いた毒性試験など）の立案・実施
3.オープンラボ「CARS」（専用カニクイザル舎・実験室）の整備・運用
4.非臨床試験のコンサルティング

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。

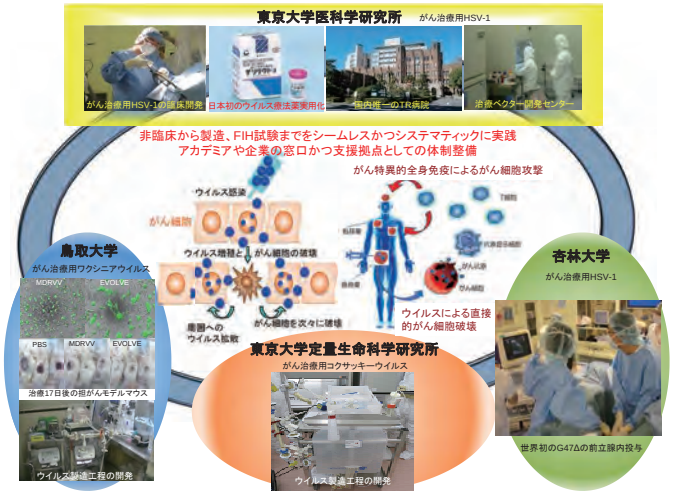
その他、規制の専門家が円滑な臨床開発のための助言を行います。



日本発がん治療用ウイルス開発の革新技術研究拠点

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術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マティックに非臨床から製造、FIH試験まで実践します。本拠点で開発を進めてきた第三世代のがん治療用単純ヘルペスウイルス1型（G47Δ）は、世界初の悪性脳腫瘍に対するウイルス療法薬として令和3年6月11日に製造販売が承認され、さらに幅広い固形がんへの適応拡大を目指します。また、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。

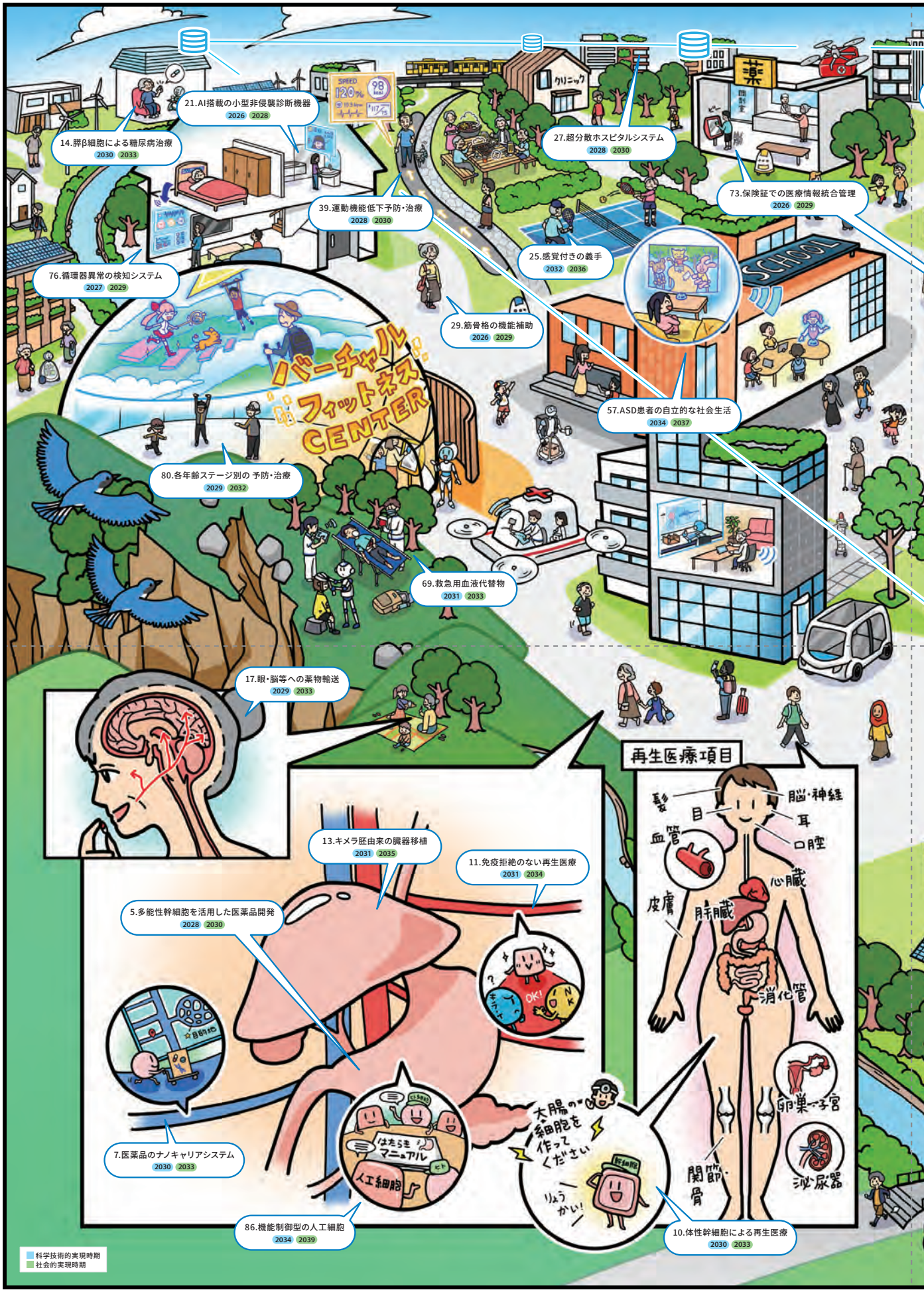


URL ▸ https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/cancer/　URL ▸ https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/glioma/treatment/virus.html　URL ▸ https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/imsut/jp/about/press/page_00097.html

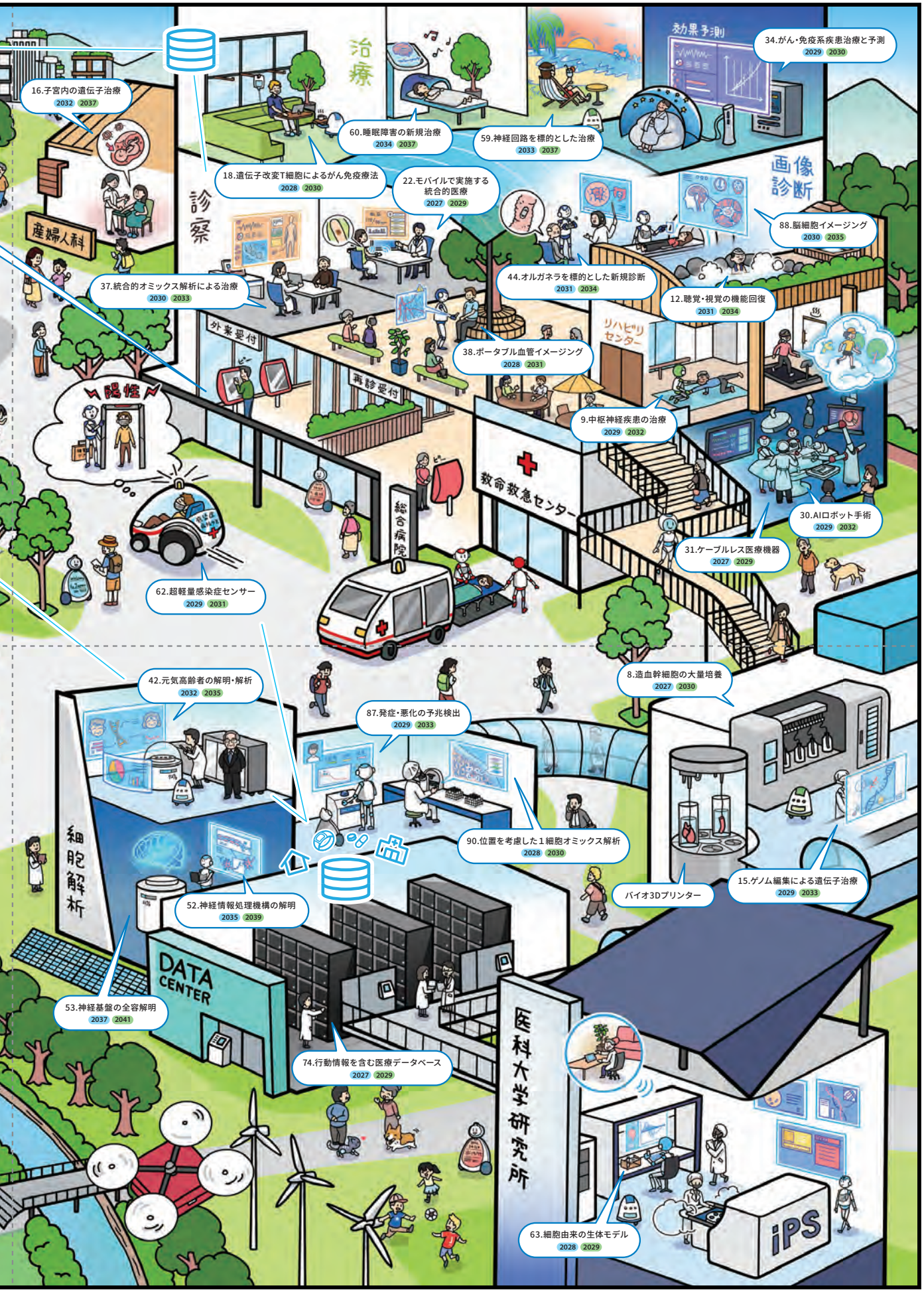
2040年の社会のイメージ（健康・医療編）

暮らし

身体



令和2年度版科学技術白書を参考とし、科学技術・学術政策研究所（NISTEP）
第11回科学技術予測調査を元に、AMEDにて広報・イベント用素材として作成



Manga Designers Lab.

ID	図中の簡易名称	科学技術トピック	科学技術的実現時期	社会的実現時期
1	–	慢性疾患の病態のシステム的把握(遺伝子ネットワーク把握)に基づく薬物療法	2028	2032
2	–	細胞内標的に作用するペプチド・抗体医薬の新規技術	2027	2029
3	–	低分子化合物・ペプチド・抗体・核酸に次ぐ新規機能分子の医薬	2029	2032
4	–	タンパク質高次構造解析に基づき、タンパク質間相互作用(Protein-Protein Interaction: PPI)を阻害する化合物を設計する技術	2029	2031
5	多能性幹細胞を活用した医薬品開発	生体中での機能を再現可能な多能性幹細胞由来の人工臓器やオルガノイドを使った、薬効・安全性評価技術	2028	2030
6	–	目的とする組織・器官への送達と細胞内ドラッグデリバリーシステム(DDS)技術を実現させる核酸医薬品	2028	2030
7	医薬品のナノキャリアシステム	(核酸以外の)薬や遺伝子を標的細胞内部の特定部位に運ぶナノキャリアシステム	2030	2033
8	造血幹細胞の大量培養	造血幹細胞移植のドナー不足を解決する造血系幹細胞の大量培養技術	2027	2030
9	中枢神経疾患の治療	細胞移植や遺伝子治療による、中枢神経回路網の機能不全[パーキンソン病、筋委縮性側索硬化症(ALS)、脊髄損傷等]に対する治療法	2029	2032
10	体性幹細胞による再生医療	生体内に内在する幹細胞、あるいは移植された幹細胞の機能を制御することによる再生医療技術	2030	2033
11	免疫拒絶のない再生医療	免疫拒絶回避を完全にできる同種由来再生医療技術・製品	2031	2034
12	聴覚・視覚の機能回復	細胞医療・遺伝子治療などによる、聴覚や視覚の機能を再生させる医療技術	2031	2034
13	キメラ胚由来の臓器移植	動物の胚とヒト幹細胞由来細胞のキメラ胚(動物性集合胚)から作出されるヒト移植用臓器	2031	2035
14	膵β細胞による糖尿病治療	膵β細胞を再生・増加させる技術に基づく、糖尿病を治癒させる薬剤	2030	2033
15	ゲノム編集による遺伝子治療	次世代ゲノム編集技術による、遺伝子修復治療や単一遺伝病の治療を広汎に実現する遺伝子治療法	2029	2033
16	子宮内の遺伝子治療	先天性遺伝子疾患を対象とした安全性の高い子宮内遺伝子治療法	2032	2037
17	眼・脳等への薬物輸送	眼、脳等(到達困難な組織)への薬剤輸送を可能とする技術	2029	2033
18	遺伝子改変T細胞によるがん免疫療法	固形がんを標的とする遺伝子改変T細胞を用いた、細胞性免疫を制御することによる免疫療法	2028	2030
19	–	食べるワクチン等、経口投与を可能とする次世代ワクチン技術	2029	2032
20	–	医薬品開発の成功確率を現在比で2倍にする、化合物生成・最適化(有効性・安全性・動態予測を含む)のための人工知能・シミュレーション技術	2028	2031
21	AI搭載の小型非侵襲診断機器	病変部位の迅速識別能力の向上と早期発見が可能となる、非侵襲診断機器(画像など)のコンパクト化とAI導入	2026	2028
22	モバイルで実施する統合的医療	ノートPCレベルで、体内の脳動脈瘤など疾患シミュレーション、インプラント機器による治療効果、有効性の予測、術前シミュレーションが可能になるような統合的医療ソフトウェア	2027	2029
23	–	患者への負担や医療費を軽減できる簡便なウェアラブル透析装置	2028	2030
24	–	がん細胞を包み込んだり、がん細胞特異的に吸収したりする材料(ポリマーなど)により、がん細胞を物理的に孤立させて死滅させる治療法	2031	2034
25	感覚付きの義手	全ての皮膚感覚の脳へのフィードバック機能を備えた義手	2032	2036
26	–	筋委縮性側索硬化症(ALS)患者等の重度な運動機能障害者の日常生活動作を支援するための、脳活動を直接反映させるニューロリハビリ機器	2032	2036
27	超分散ホスピタルシステム	遠隔で、認知症などの治療や介護が可能になる超分散ホスピタルシステム(自宅、クリニック、拠点病院との地域ネットワーク)	2028	2030
28	–	がん末期での腸瘻や介護現場において利用可能な、人手が不要の排泄補助機器	2028	2030
29	筋骨格の機能補助	疾患や加齢により衰えた筋骨格系の簡便で安価な機能補助技術	2026	2029
30	AIロボット手術	次世代手術ロボットとAIによる、外科医の熟練によらない標準化された手技	2029	2032
31	ケーブルレス医療機器	手術室やベッドサイドの全てのケーブルが消失可能となる、次世代半導体によるモニター機器のミニチュア化と無線化	2027	2029
32	–	ナノテクノロジーによる生体人工物界面制御の精密化に基づく、高機能インプラント機器やドラッグデリバリーシステム(DDS)技術を可能とする高度な生体適合性材料	2029	2032
33	–	血液による、がんや認知症の早期診断・病態モニタリング	2027	2029
34	がん・免疫系疾患治療と予測	がん、自己免疫疾患、アレルギー疾患に対する免疫系を基盤とした治療およびその効果予測	2029	2030

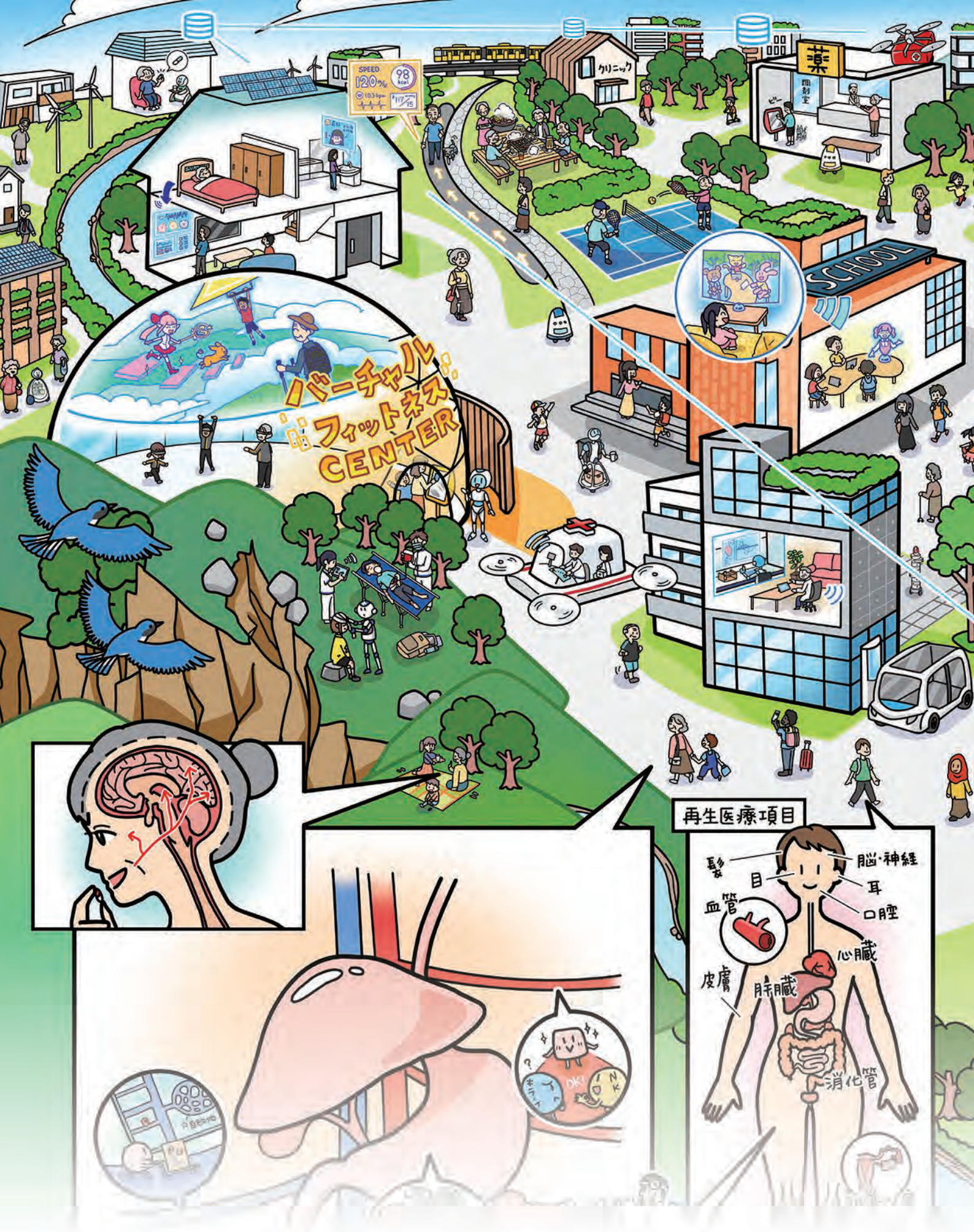
ID	図中の簡易名称	科学技術トピック	科学技術的実現時期	社会的実現時期
35	–	自律神経系・精神的ストレス・うつ病と生活習慣病の相互作用の解明による、悪循環をたちきる方法	2030	2034
36	–	胎生期から乳幼児期の環境因子に起因する生活習慣病の予防・治療薬	2032	2036
37	統合的オミックス解析による治療	非感染性疾患に対する、統合的オミックス解析による病因・病態分類に基づく治療法	2030	2033
38	ポータブル血管イメージング	非侵襲性ポータブル血管イメージングによる定量的血管障害の診断	2028	2031
39	運動機能低下予防・治療	老化に伴う運動機能低下の予防・治療法	2028	2030
40	–	疼痛、疲労の定量的診断法と新規治療法	2029	2031
41	–	メタゲノム解析・制御による生体恒常性の維持	2030	2034
42	元気高齢者の解明・解析	元気高齢者の遺伝子解析と環境要因の分析による、疾患抑制機構・老化機構の解明	2032	2035
43	–	生殖細胞劣化予防による不妊回避	2032	2035
44	オルガネラを標的とした新規診断	ライブイメージングと生化学的解析等の融合による、オルガネラを標的とした非感染性疾患の新規診断法4	2031	2034
45	–	発症頻度に性差のある疾患の病因解明	2032	2035
46	–	退行性骨粗しょう症の骨折リスクのメカニズム解明による集学的予防法	2030	2032
47	–	代謝臓器連関を標的とした、生活習慣病、神経変性疾患の予防・治療法	2031	2035
48	–	生体のエネルギー収支を非侵襲的に定量化する技術に基づく、生活習慣病の治療法	2030	2033
49	–	薬理遺伝学的検査による薬剤投与の最適化	2029	2030
50	–	非感染性疾患(NCD)に対する、運動の効用の科学的裏付けによる新規治療法	2029	2032
51	–	ゲノム医療に対する保健医療政策の立案に向けた医療経済学的評価法	2027	2030
52	神経情報処理機構の解明	ニューロン-グリア回路網の発達・維持・老化機構および情報処理機構の全容解明	2035	2039
53	神経基盤の全容解明	記憶・学習、認知・情動等の脳機能および意識、社会性、創造性等の高次精神機能における神経基盤の全容解明	2037	2041
54	–	統合失調症の脳病態解明に基づく、社会復帰を可能にする新規治療薬	2035	2039
55	–	うつ病・双極性障害の細胞レベルの脳病態分類に基づく、即効性で再発のない新規治療法	2036	2039
56	–	依存症(薬物、アルコール等)に共通な脳病態の解明に基づく、予防法・再発防止法	2034	2037
57	ASD患者の自立的な社会生活	自閉スペクトラム症の脳病態に基づく、自律的な社会生活を可能とする治療・介入法	2034	2037
58	–	アルツハイマー病等の神経変性疾患の発症前バイオマーカーに基づく、発症予防および治療に有効な疾患修飾療法	2032	2035
59	神経回路を標的とした治療	精神・神経疾患に対する深部脳刺激療法、ニューロフィードバック、ウイルスベクター等を用いた神経回路を標的とした治療法	2033	2037
60	睡眠障害の新規治療	神経疾患患者にみられる精神症状や睡眠障害の発症機構の解明による、新規治療法	2034	2037
61	–	情動等の脳機能解明に基づく、いじめや不登校への対処法	2034	2038
62	超軽量感染症センサー	特定の感染症への感染の有無や感染者の他者への感染性、未感染者の感受性を迅速に検知・判定する、汚染区域や航空機内等でも使用可能な超軽量センサー	2029	2031
63	細胞由来の生体モデル	iPS細胞等の幹細胞から樹立された細胞等を活用した、動物モデルに代替する、感染症治療薬を開発するための効果・副作用試験法	2028	2029
64	–	電子カルテシステム、検査・処方等医療データや様々なウェブデータを活用した網羅的感染症サーベイランスシステムによる感染症流行予測・警報発出システム	2027	2029
65	–	病原体データベースを用いた未知の病原体の分離・同定技術 ※病原体データベース:ヒトおよびヒト以外の動物等の病原体の網羅的な遺伝子・タンパク情報データベース	2028	2030
66	–	新興感染症が及ぼすヒトへの影響(世界的流行を引き起こす可能性、病原性)について、環境・病原体・宿主等因子を総合的に勘案し定量的に予測・評価するシステム	2030	2031
67	–	薬剤耐性感染症の発生・まん延を制御するシステム[科学(医薬品等)・社会技術(感染対策の新規アプローチ等)]	2029	2032

ID	図中の簡易名称	科学技術トピック	科学技術的実現時期	社会的実現時期
68	−	植物により病原体に対して迅速かつ安価に中和抗体を大量生産する技術	2029	2033
69	救急用血液代替物	緊急時(多臓器不全)及び大量出血時に対応可能な血液代替物	2031	2033
70	−	細胞内オルガネラ間移動を標的とした新規感染制御技術	2032	2035
71	−	マスギャザリング災害における、人工知能による重傷者搬送調整システム	2029	2031
72	−	日常生活(購買・飲食等)から集積されるライフスタイルビッグデータ(匿名加工情報)活用による健康政策	2025	2028
73	保険証での医療情報統合管理	プレシジョン医療の実現や医療の質向上に資する、ICチップが組み込まれた保険証等による病歴、薬歴、個人ゲノム情報の管理システム	2026	2029
74	−	ゲノム・診療情報、およびウェアラブルセンサーやスマートデバイスにより得られる生体・行動情報を継続的に収集した健康医療 データベース(大規模コホート研究の推進に資する)	2027	2029
75	−	医療・介護施設及び在宅における安全を保障する行動識別センサーを活用したモニタリングシステム	2025	2028
76	循環器異常の検知システム	生活環境のセンシングやライフログセンシングによる、脳血管障害・心筋梗塞・致死的不整脈などの血管イベントの検知に基づいた救急医療情報システム	2027	2029
77	−	医療機器・システムの誤操作や患者状態に合わない設定などに起因する医療過誤の解消に向けた、知的アラート・意思決定支援の人工知能を搭載した医療情報システム	2026	2029
78	−	分子薬理知識や生体分子相互作用および患者ゲノムに関する情報に基づく、医薬品の個人別副作用リスクの知的推論アルゴリズムを実装した情報システム	2029	2031
79	−	ゲノムに加え、オミックスデータ(エピゲノム・プロテオーム・メタボローム)を数時間以内に1万円以下で体液サンプルからモニタリングする検査技術	2028	2031
80	各年齢ステージ別の予防・治療	Developmental Origins of Health and Disease(DOHaD)の解明などに基づく、ライフコース・ヘルスケアの視点からの各年齢ステージでの適切な予防・治療	2029	2032
81	−	ライフコース・ヘルスケアのための大規模コホート	2027	2029
82	−	生命科学・社会学を融合した包括的な要因分析に基づく、健康格差を是正する方法	2028	2031
83	−	気候変動に起因する感染症、熱中症など健康課題に資する情報システム	2028	2030
84	−	新生児期からのゲノム情報の活用のためのELSI(倫理的・法的・社会的課題)の解決策	2028	2032
85	−	多種多体分子システムとしての生体機能を記述する定量的関係式の構築	2031	2035
86	機能制御型の人工細胞	多数で多種類の生体分子が協働して生命システムを作り上げる作動原理を理解した上での人工細胞	2034	2039
87	発症・悪化の予兆検出	予防医療・先制医療に資する、動的ネットワークバイオマーカーを用いた疾病発症・病態悪化の予兆検出技術 ※動的ネットワークバイオマーカー:個々の単一のバイオマーカーとしての性能は高くなくても、それらのネットワークとしては極めて高機能な、複雑系数理モデル学に基づく新しい概念のバイオマーカー	2029	2033
88	脳細胞イメージング	脳機能を細胞レベルで非侵襲的に測定できるイメージング技術	2030	2035
89	−	循環体液中の生体高分子や低分子の低侵襲リアルタイムモニタリングシステム	2030	2033
90	位置を考慮した1細胞オミックス解析	細胞の位置情報を保持した上での1細胞オミックス解析技術	2028	2030
91	−	ヒトが接することのできる全生物のゲノム情報の取得(植物・単細胞真核生物・原核生物も含む)・データベース化	2029	2030
92	−	タンパク質の一次配列情報およびそのタンパク質に作用する物質の立体構造情報から、活性状態のタンパク質の動的立体構造を推定する技術	2029	2033
93	−	ゲノムの非コード領域の50%以上の領域の機能解明	2029	2033
94	−	研究成果の真正を証明するための、研究により生じた全計測データ・全画像データを記録・保存し、原データとして認証・保証するシステム	2027	2029
95	−	多くの一般的な実験室で利用可能なラボラトリーオートメーション・実験ロボット	2028	2031
96	−	タンパク質の機能において、量子(力学)レベルでの作動メカニズムを理解する上で必要なパラメータを得るための量子計測技術	2032	2035

科学技術・学術政策研究所(NISTEP)第11回科学技術予測調査 S&Tデルファイ調査結果速報<健康・医療・生命科学分野> より

索　引

	研究者氏名	掲載ページ
	Alev Cantas	55
あ	青井 貴之	28
	秋山 真志	84
	阿久津 英憲	71、93、131
	穴澤 貴行	35
	新井 文用	28
	安藤 美樹	88
	家田 真樹	45
	池田 真理子	76
	池谷 真	111
	石井 聖二	61
	石井 誠	29
	石川 充	74
	石坂 幸人	36
	石田 誠一	131
	磯貝 典孝	104
	伊藤 亮	133
	稲田 洋一	137
	井家 益和	120、133
	今吉 格	59
	今村 哲也	33
	植村 靖史	29
	魚崎 英毅	71
	遊佐 宏介	58
	内田 和久	107
	内田 浩一郎	95
	梅澤 明弘	96、120
	江口 晋	33
	江藤 浩之	55
	江良 択実	72、110
	大倉 華雪	137
	大政 健史	141
	岡田 潔	113
	岡田 尚巳	142
	岡田 洋平	72
	岡野 栄之	21、67
	岡本 隆一	30
	奥田 覚	61
	長船 健二	30、103
	小澤 敬也	143
か	小野 悠介	48
	籠谷 勇紀	62
	堅田 侑作	139
	加藤 英政	93
	金森 敏幸	127
	金子 新	25
	金高 賢悟	99
	金村 米博	74
	神谷 和作	59，77
	河合 純	108
	川真田 伸	108
	木戸 竹友	110
	紀ノ岡 正博	123、125
	木村 正	86
	木村 啓志	129
	栗田 昌和	45
	黒田 良祐	97
	小池 博之	52
	小島 博己	95
	古関 明彦	24、89、96
	後藤 慎平	48
	後藤 昌史	34
	小林 博司	105
さ	齊藤 博英	46
	齋藤 潤	67、76
	酒井 康行	127
	櫻井 英俊	34、68
	佐田 亜衣子	62
	佐藤 明	100
	佐藤 正人	85、90
	佐藤 義朗	38
	澤 芳樹	22、98
	澤本 和延	46
	柴田 峻	63
	芝田 晋介	53
	鳥村 拓司	87
	清水 雄介	119
	榛村 重人	91
	杉本 真也	63
	鈴木 淳史	47
	須藤 英毅	39
	関口 清俊	36，75
	関矢 一郎	86
た	髙里 実	60
	高島 康弘	47
	髙橋 淳	22、99
	髙橋 政代	21、84、89
	高山 和雄	128
	髙山 直也	40
	宝田 剛志	37
	滝澤 仁	56
	田口 明彦	39
	田久保 圭誉	51
	竹内 昌治	130
	武田 志津	134
	竹谷 健	98
	武部 貴則	35
	田所 友美	53
	谷口 英樹	23、85
	田宮 寛之	64
	田畑 泰彦	56
	妻木 範行	24、82
	手嶋 剛	138
	寺井 崇二	100
	寺村 岳士	94
	土岐 祐一郎	113
	戸口田 淳也	68
	戸田 聡	54
	飛田 護邦	109
な	中内 啓光	25
	中沢 洋三	142
	中島 歩	91
	中島 欽一	31
	永田 昌毅	101
	中谷 知右	106
	中西 真人	135、141
	長村 登紀子	97、119
	中村 雅也	92、103、114、121
	中村 幸夫	75
	中山 功一	83
	二階堂 愛	41
	西田 幸二	73、83
	西中村 隆一	70
	西野 光一郎	94
は	濱崎 洋子	51
	林 竜平	31
	平井 豊博	69
	福田 篤	49、77
	福原 康之	41
	藤岡 一路	78
	藤田 和之	102
	藤原 弘	104、105
	藤村 幹	106
	古橋 和拡	42
	北條 宏徳	64
	保仙 直毅	42
ま	前 伸一	65
	松井 健	49
	松崎 典弥	130
	松永 民秀	128
	松本 太郎	90
	松本 征二	37
	松山 晃文	80、107
	的場 聖明	92
	三浦 恭子	50
	峰晴 陽平	78
	宮川 繁	40、69
	宮沢 道秀	138
	六車 恵子	32
	武藤 香織	80
	村上 伸也	87
	村田 大紀	38
	森尾 友宏	82
	森實 飛鳥	57
や	八木 洋	26
	山口 照英	109
	山崎 聡	43、57
	山下 潤	32、52
	山中 修一郎	54
	山中 伸弥	18
	山中 総一郎	50
	山本 玲	60
	横尾 隆	101
	横川 隆司	129
	横手 幸太郎	70
	吉田 松生	58
	吉田 善紀	73、102
	吉見 竜介	88
わ	和田 昌徳	134
	渡辺 守	23



国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
再生・細胞医療・遺伝子治療事業部

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

令和4年1月発行