

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2023



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・細胞医療・遺伝子治療は、怪我や病気で失われた体の細胞や機能を回復する医療です。傷害を受けた細胞・組織を、「幹細胞」と呼ばれる細胞から体外で作った新しい正常な細胞・組織で置き換えたり、「遺伝子」を体内あるいは体外で細胞に導入し細胞・組織の機能を強化することを目指します。この10年間に大きな進歩があり、我々の体の各組織にある組織幹細胞から作った皮膚、軟骨、心筋、間葉系幹細胞、遺伝子導入した細胞、ウイルスなどを用いた再生医療等製品が、火傷、軟骨損傷、心不全、骨髄移植の際の合併症、がん、難病などを対象として、保険診療として認可されつつあります。また、再生・細胞医療で培われたiPS細胞の技術や体外での臓器様の構造体を作製する技術は、疾患メカニズムの解明や創薬研究に役立っています。

日本医療研究開発機構（AMED）は文部科学省、厚生労働省、経済産業省と連携・協働して、一日でも早く実用化を達成するために倫理と安全性に配慮しつつ再生・細胞医療および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一貫して支援して参りました。

再生・細胞医療の実用化に向けては、iPS細胞を含む幹細胞・再生医学研究を加速するため、平成25年度から10か年の事業として再生医療実現拠点ネットワークプログラムが開始され、本年度で最終年度を迎える。来年度からはin vivo遺伝子治療も新たに範疇に加えた5か年の再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プログラムが開始されます。また、AMED発足から8年目を迎えるが、5年目までのAMED第1期では基礎・応用研究が進み、多くの研究が臨床研究や治験へ移行してきました。現在の第2期では、臨床での有効性を強固な科学的裏づけの下で実証することで、社会実装へ向けて研究開発を推進する段階に移行してきました。

再生・細胞医療・遺伝子治療は、有効性の検証や臨床的な適応など、これから解決すべき多くの課題もあります。このことを踏まえ、リバーストランスレーショナルリサーチなども含め、基礎研究の推進、臨床的な意義の確立、研究基盤の確保等に着実に取り組みます。さらに、再生・細胞医療・遺伝子治療に限定しない分野の融合、若手研究者の参画、国際連携等による研究の加速と裾野の拡大を推進します。さらに、生命倫理面を含め再生・細胞医療・遺伝子治療の可能性と選択肢を広げ、社会に展開していく、新たなフェーズを目指しています。

令和5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	慶應義塾大学 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 高橋 政代 21
iPS細胞を用いた心筋再生治療創成拠点	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 高橋 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	大阪大学 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	東京医科歯科大学 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	慶應義塾大学 八木 洋 26
技術開発個別課題 事業説明	27
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 28
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 28
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 29
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髓開発	千葉大学 高山 直也 29
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 30
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 30
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 31
多発性骨髓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 31
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 聰 32

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 圭吾	34
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	34
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	東京大学 山下 潤	35
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	35
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	36
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	36
組織形成環境を制御するデザイナーニッヂ細胞の開発	金沢大学 戸田 聰	37
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	37
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	38
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	38
幹細胞とニッヂの制御による血液幹細胞移植の効率化	熊本大学 滝澤 仁	39
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 田畠 泰彦	39
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バ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	40
造血幹細胞の医学への最新技術強化	東京大学 山崎 聰	40
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	41
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	41
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	42
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	42
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 高里 実	43
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	43
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	44
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	44
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	45
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	45
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・着床ニッヂ構築を目指す ヒト胚発生オルガノイドモデル作製	東北大学 柴田 峻	46
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	46
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	47
ヒト骨発生におけるエンハンサー-ラング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	47
iPS細胞由来腎集合管囊胞モデルを用いたADPKDに対する新規治療薬の探索	京都大学 前 伸一	48

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	慶應義塾大学 岡野 栄之	50
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 斎藤 潤	50
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	51
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	51
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	52
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	52
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	53
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	53
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	54
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	54
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	55
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	55
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	56
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	56
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	慶應義塾大学 石川 充	57
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	57
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	58
疾患特異的iPS細胞バンク事業	理化学研究所 中村 幸夫	58
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 斎藤 潤	59
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	59
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	60
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	60
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 <sub>2</sub> 感受性の分子機構	神戸大学 藤岡 一路	61
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	61
指定難病を中心とした希少疾患iPS 細胞バンクの拡充に関する研究	京都大学 斎藤 潤	62
レジストリ連携による神経変性疾患iPS細胞コホートの構築と整備	京都大学 井上 治久	62
分子機能による層別化を目的とした心筋症疾患 iPS 細胞ライプラリーの構築	大阪大学 坂田 泰史	63
自然免疫異常症に対する包括的iPS細胞バンクの構築	京都大学 八角 高裕	63

再生医療の実現化支援課題 事業説明		64
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	65
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	65
再生・細胞医療・遺伝子治療研究開発課題 事業説明		66
Pompe病の根治を目指した新規遺伝子治療の研究開発	東京慈恵会医科大学 小林 博司	67
糖尿病根治を目指したMYCLによるリプログラミングを介した膵島再生医療の開発	東京大学 山田 泰広	67
段階的胎生臓器補完による網羅的慢性腎不全の抜本的治療法の開発	東京慈恵会医科大学 横尾 隆	68
特異的デリバリーシステムを使用した造血幹細胞のin vivo遺伝子治療	東京大学 内田 直也	69
発生学的ニッチと人為的遺伝子変換を用いたヒトiPS細胞からの臓器の再生	京都大学 長船 健二	69
KLF1-mRNA 医薬の開発による心筋再生誘導	国立循環器病研究センター 菊地 和	70
新規ゲノム編集技術とナノDDS探索によるダウン症候群の知的発達障害に対する遺伝子治療法の開発	大阪大学 北畠 康司	70
ダイレクトリプログラミングによる臨床応用可能なヒト肝前駆細胞の作製と革新的肝再生誘導法の開発	九州大学 鈴木 淳史	71
人工ナノ粒子放出型細胞による次世代の細胞遺伝子治療プラットフォーム開発	京都大学 堀田 秋津	71
iPS細胞を用いた自己組織化による複合型機能性ヒト腸管グラフト製造法の開発	東京医科歯科大学 水谷 知裕	72
多能性幹細胞から生殖系列への種を超えた運命決定機構の解明	東京大学 小林 俊寛	72
細胞間RNA 転送によるゲノム・エピゲノム編集技術の創生	東京医科歯科大学 武部 貴則	73
細胞外代謝環境スクリーニング系による高機能化オルガノイドの作製とその応用	慶應義塾大学 遠山 周吾	73
心筋細胞を標的とした遺伝子治療・変異修復治療による心臓疾患治療法の開発	東京大学 野村 征太郎	74
ダイレクトリプログラミングによる革新的心臓再生遺伝子治療の開発	筑波大学 家田 真樹	74
ヒト多能性幹細胞を用いた異種移植による肺の臓器再生モデルの開発	京都大学 後藤 慎平	75
再生医療実用化研究事業 事業説明		76
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	77
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	77
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 中村 徹	78
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	78
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	79
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	79
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 古閑 明彦	80
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	80

IPS 細胞由来角膜内皮代替細胞移植のFirst-in-human 臨床研究	藤田医科大学 棚村 重人	81
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	神戸市民病院機構神戸市立 神戸アイセンター病院 高橋 政代	81
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	82
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	82
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	83
包括的高度慢性下肢虚血に対し、筋組織酸素飽和度(StO <sub>2</sub> )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	83
慢性膀胱炎等に対する膀胱全摘術に伴う自家膀胱移植術の先進医療制度下多施設共同試験	国立国際医療研究センター 霜田 雅之	84
先天性食道閉鎖症および先天性食道狭窄症の術後吻合部狭窄への自己上皮細胞シートによる 小児再生治療の研究	国際医療福祉大学 渕本 康史	84
特発性大腿骨頭壊死症に対する自家濃縮骨髄液移植法の臨床研究	順天堂大学 本間 康弘	85
造血細胞移植後の治療抵抗性ウイルス感染症に対する第三者由来複数ウイルス特異的T細胞療法の 開発と研究	東京医科歯科大学 森尾 友宏	85
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	86
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	86
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	87
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	87
パーキンソン病に対するヒトiPS細胞由来ドー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 高橋 淳	88
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	88
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	89
自己脂肪組織より精製した脂肪由来幹細胞から製造したinsulin producing cell自家移植による 次世代の1型糖尿病治療法確立に対する医師主導治験	徳島大学病院 池本 哲也	89
移植免疫寛容を誘導する再生医療等製品「誘導型抑制性T細胞」の医師主導治験と 承認申請に向けた取り組み	順天堂大学 内田 浩一郎	90
「重症高アンモニア血症を生じる先天性尿素サイクル異常症に対するヒトES細胞由来肝細胞(HAES) 移植治療の医師主導治験」の完遂及び長期安全性・有効性にかかる臨床研究	国立成育医療研究センター 梅澤 明弘	90
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I相試験の第2用量	理化学研究所 古関 明彦	91
腰部脊柱管狭窄症に対するREC/dMD-001の安全性と有効性に係る探索的医師主導治験	北海道大学 須藤 英毅	91
変形性膝関節症に対する滑膜幹細胞関節内注射の医師主導治験	東京医科歯科大学 関矢 一郎	92
膠原病に起因する難治性下肢潰瘍を対象とするRE01細胞治療法の開発	順天堂大学 田中 里佳	92
HER2陽性の再発・進行骨・軟部肉腫及び婦人科悪性腫瘍を対象とする 非ウイルス遺伝子変換HER2 CAR-T細胞の臨床第I相医師主導試験	信州大学 中沢 洋三	93
真珠腫性中耳炎に対する自己由来鼻腔粘膜細胞シート移植治療に関するフォローアップ治験	東京慈恵会医科大学 山本 和央	93
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	94
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	94
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	95
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 導入アプローチ細胞輸注療法の研究開発	三重大学 藤原 弘	95

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	96
脳出血慢性期患者に対する自家骨髓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	96
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	97
低分子化合物による自己肝前駆細胞を用いた革新的肝硬変治療	長崎大学 江口 晋	97
難治性クローニング病に対する自家腸上皮オルガノイド移植の研究開発	東京医科歯科大学 岡本 隆一	98
末梢神経損傷に対する同種臍帯由来間葉系細胞を用いた三次元神経導管移植治療法の開発	京都大学 池口 良輔	98
X連鎖高IgM症候群に対するゲノム編集によるT細胞遺伝子治療の治験実施に向けた準備と体制の構築	国立成育医療研究センター 内山 徹	99
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 譲邦	99
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	100
iPS細胞由来鞘帯前駆細胞を使った後縦鞘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	100
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	101
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	101
再生医療の早期実用化を図るための研究開発マネジメントに関する研究	医薬基盤・健康・栄養研究所 中谷 知右	102
変形性膝関節症に対する多血小板血漿(PRP)関節内注射の有効性検証医師主導治験: 多施設無作為二重盲検比較試験	東海大学 佐藤 正人	102
再生医療等製品に関するウイルス安全性評価の国際標準化研究	神戸大学 内田 和久	103
ヒト間葉系幹細胞を原材料とする再生医療等製品の臨床有効性に関連する品質特性の探索・解析手法の開発と国際標準化に資する研究	国立成育医療研究センター 梅澤 明弘	103
国際標準化に資する多能性幹細胞由来細胞加工製品の遺伝的不安定性評価法に関する研究	国立医薬品食品衛生研究所 佐藤 陽治	104
<b>再生医療実用化基盤整備促進事業 事業説明</b>		<b>105</b>
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	106
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 竹原 徹郎	106
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	107
<b>難治性疾患実用化研究事業 事業説明</b>		<b>108</b>
<b>革新的がん医療実用化研究事業 事業説明</b>		<b>109</b>
<b>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</b>		<b>110</b>
<b>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</b>		<b>111</b>
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	112
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	112
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	113
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	113
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	114

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 116

## 再生医療技術を応用した高度な創薬支援ツール技術開発 事業説明

117

製品化戦略に基づいた、国産 MPS による創薬プラットフォームの実証研究

筑波大学 伊藤 弓弦 118

バイオセンサを配置した多孔膜デバイスの開発と生体模倣評価モデルへの応用

東北大学 伊野 浩介 118

オンチップ灌流型MPSを基礎とした肝と他臓器が関与する薬物動態・毒性の予測系開発

東京大学 酒井 康行 119

圧力駆動型生体模倣システムを活用した血液脳関門培養モデルの確立と  
薬剤中枢移行性評価試験法の開発

産業技術総合研究所 杉浦慎治 119

神経・心臓における機能を指標とした医薬品の安全性評価MPSの開発

東北工業大学 鈴木 郁郎 120

肺三次元構造機能を再現する高度並列デバイス化オルガノイドの開発

HiLung株式会社 山本 佑樹 120

ヒト iPS 細胞を用いた腎臓 MPS の高機能化と疾患モデルへの展開

京都大学 横川 隆司 121

MPSの標準化・基準作成による産業界への導入と規制当局受け入れとの橋渡し研究

君が淵学園 崇城大学 石田 誠一 121

## 再生・細胞医療・遺伝子治療産業化促進事業 事業説明

122

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 123

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 柳生 茂希 123

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 124

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 124

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 125

血液凝固第VIII因子遺伝子導入前脂肪細胞(FVIII-GMAC)を用いた血友病A治療の治験に向けた  
非臨床試験

セルジエンテック株式会社 麻生 雅是 125

幹細胞治療のための高純度間葉系幹細胞(REC) 製造工程のGCTP化及び GMP化並びに  
細胞供給拠点化による産業基盤構築に関する研究

PuREC株式会社 岡橋 正明 126

筋萎縮性側索硬化症(ALS)に対するヒトiPS細胞由来グリア前駆細胞(iGRP)の細胞移植による  
細胞治療の企業治験開始のための研究開発

株式会社リプロセル 奥田 雄一 126

## 遺伝子治療製造技術開発 事業説明

127

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 128

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 128

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 129

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 129

日本発の遺伝子改変T細胞の実用化を促進するための、豊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 130

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 130

# 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。

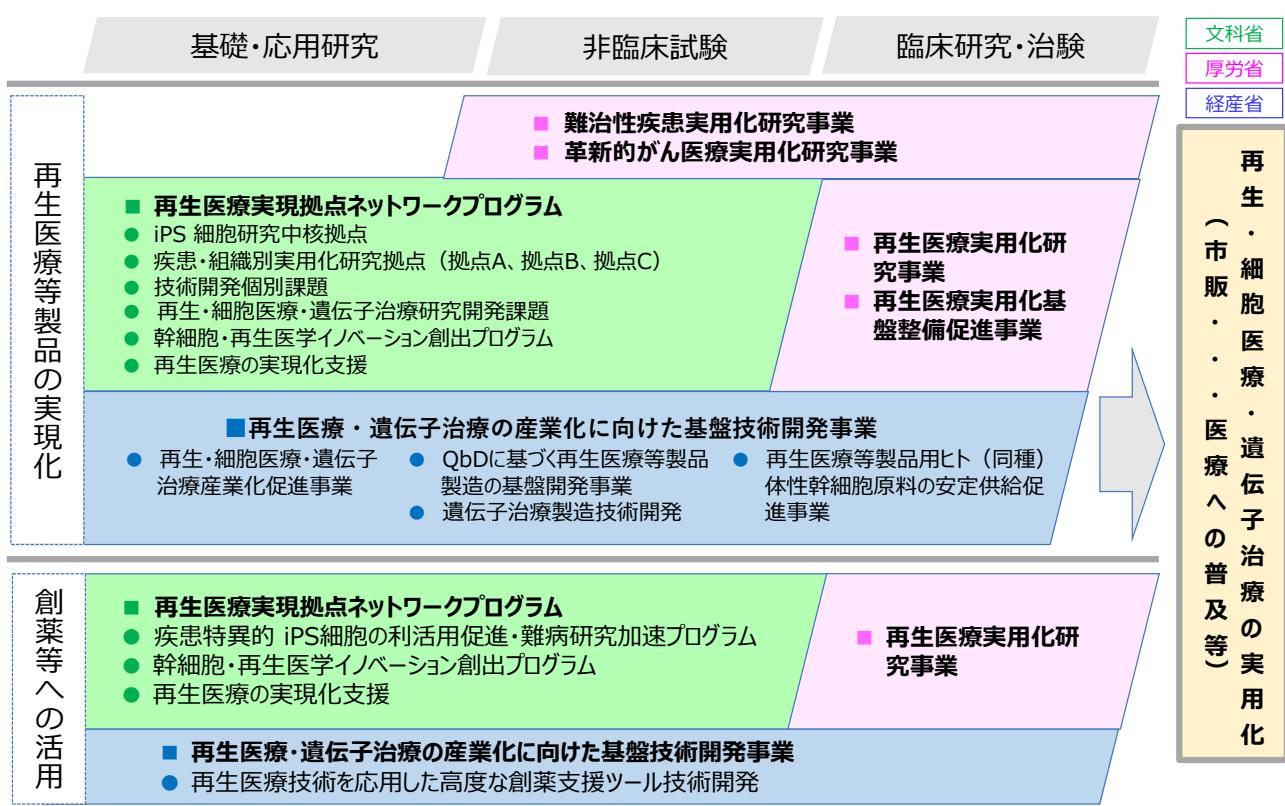
国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED、エーメド）は、健康・医療分野の研究開発を進める我が国の中核的な機関として、平成27年4月に設立されました。研究自体を直接は実施しないファンディングエージェンシーの形態です。文部科学省、厚生労働省、経済産業省や総務省、それぞれが所管する研究機関等によって、これまで実施してきた事業を一元的に進め、研究シーズをいち早く、効果的かつ効率的に実用化へつなげる役割を担っています。

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オホテ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 大学院医学研究科難治性疾患  
診断治療学 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 青井 貴之**  
神戸大学 大学院医学研究科  
未来医学講座 幹細胞医学分野  
教授

#### 技術開発個別課題



**PS 赤澤 智宏**  
順天堂 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  
名譽教授・客員教授



**PO 久道 勝也**  
青泉会 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 豊島 文子**  
京都大学  
医生物学研究所 教授



**PO 山本 雅哉**  
東北大  
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 高坂 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  
生命倫理研究室  
生命倫理研究室長

#### 再生・細胞医療・遺伝子治療研究開発課題(非臨床PoC取得研究課題)



**PS 五十嵐 隆**  
国立成育医療研究センター  
理事長



**PO 赤澤 智宏**  
順天堂 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  
名譽教授・客員教授



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



**PO 久道 勝也**  
青泉会 下北沢病院  
理事長・先端医療センター長

## 再生・細胞医療・遺伝子治療研究開発課題(基礎応用研究課題)



**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 稲垣 治**



**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

## 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 中西 淳**

ケイファーマ  
サイエンティフィック  
アドバイザー



**PO 富 賢一郎**

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



**PO 中西 淳**

ケイファーマ  
サイエンティフィック  
アドバイザー

## 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**

日本再生医療学会  
製品開発アドバイザー

### QbDIに基づく再生医療等製品製造の基盤開発事業



**PS 富 賢一郎**

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**

バイオ計測技術コンソーシアム  
事務局 研究部  
事務局長／研究部長

### 再生医療技術を応用した高度な創薬支援ツール技術開発



**PS 梅澤 明弘**

国立成育医療研究センター  
研究所 所長



**PO 小島 肇**

国立医薬品食品衛生研究所  
食品添加物部 特別研究員



**PO 田端 健司**

アステラス製薬株式会社  
開発研究部門 ディスカバリー  
インテリジェンス 所長



**PO 平林 英樹**

武田薬品工業株式会社  
リサーチ 薬物動態研究所  
所長

### 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 所長



**PO 稲垣 治**



**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

### 遺伝子治療製造技術開発



**PS 稲垣 治**



**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>

### ●男性腹圧性尿失禁治療に関する医療機器の国内承認取得のお知らせ

サイトリ・セラピューティクス株式会社(以下「サイトリ」)は、2022年2月8日、サイトリが開発した高度管理医療機器であるセルーション セルセラピーキット SUIについて、男性腹圧性尿失禁治療のための医療機器として、国内製造販売承認を取得しましたのでお知らせいたします。今後、保険診療下で治療を提供できるよう保険適用に向けた手続きを行います。

2015年9月より、国立大学法人東海国立大学機構名古屋大学医学部附属病院泌尿器科の後藤百万教授(治験当時、現在:独立行政法人地域医療機能推進機構 中京病院 病院長)が治験調整医師となり、男性腹圧性尿失禁の患者に対する日本で初めて脂肪組織由来再生(幹)細胞(Adipose Derived Regenerative Cells、以下「ADRCs」)を用いた再生医療の医師主導治験(以下「本治験」)を実施しました。この治験は、金沢大学附属病院、信州大学医学部附属病院、獨協医科大学病院との多施設共同治験で、2019年11月に終了しました。本治験では、尿失禁量が中等度以下で、行動療法および薬物療法が無効または効果不十分、あるいは薬物療法が実施困難で、尿失禁が術後1年以上継続する男性腹圧性尿失禁患者において、ADRCs、並びに脂肪組織とADRCsを混和したものを経尿道的内視鏡下で単回傍尿道周囲へ投与した時の有効性および安全性を確認しました。その結果、安全性が確認され、有効性については、予め設定していた基準を達成致しました。その結果に基づき2019年12月に厚生労働省に製造販売承認申請を行いました。日本は、ADRCsを用いた男性腹圧性尿失禁治療に対し、「セルーション セルセラピーキット SUI」の製造販売承認を取得した初めての国となります。

発表日: 令和4年2月10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、悪性骨腫瘍に対する承認(実用化)を目指した、腫瘍溶解性ウイルスの第II相医師主導治験(多施設共同)を開始

鹿児島大学の小賀健一郎教授(大学院医歯学総合研究 遺伝子治療・再生医学分野 教授、附属南九州先端医療開発センター長、鹿児島大学病院 探索的医療開発センター長)を研究開発代表者(総括責任者)、永野聰教授(医学部保健学科 理学療法学専攻 臨床理学療法学 教授/大学病院 探索的医療開発センター 副センター長)を治験調整/責任医師とする研究グループは、独自開発した腫瘍溶解性アデノウイルスのSurv.m-CRA-1(サバイビン反応性・多因子増殖抑制型アデノウイルス)<sup>\*1</sup>の第I相試験を実施・完了し、安全性と治療効果の両面で良好な結果を得ました。今回、この成果を踏まえ、世界初の悪性骨腫瘍への承認(実用化)を目指した多施設共同(鹿児島大学、国立がん研究センター中央病院、久留米大学)の第II相試験を開始します。

発表日: 令和4年2月18日 AMEDホームページ プレスリリース

研究支援: 革新的がん医療実用化研究事業

### ●iPS細胞から作製した角膜上皮を4人の患者に移植する世界初の臨床研究が完了

大阪大学大学院医学系研究科の西田幸二教授(眼科学)らの研究グループは、ヒトの人工多能性幹細胞(iPS細胞:induced pluripotent stem cell)から角膜上皮を作製し、4例の角膜疾患患者に移植して再生する臨床研究を2019年4月に開始した。2019年7月に1例目の患者に移植を行い、続いて、2019年11月、2020年7月、12月に2、3、4例目の移植を行いました。これまでに予定していた術後1年の経過観察を全例で完了しました。いずれの症例においても拒絶反応や腫瘍形成といった重篤な有害事象は認めず、安全性を示す結果が得られました。また、有効性を示す所見も得られました。

発表日: 令和4年4月22日 AMEDホームページ 成果情報

研究支援: 再生医療実現拠点ネットワークプログラム、再生医療実用化研究事業

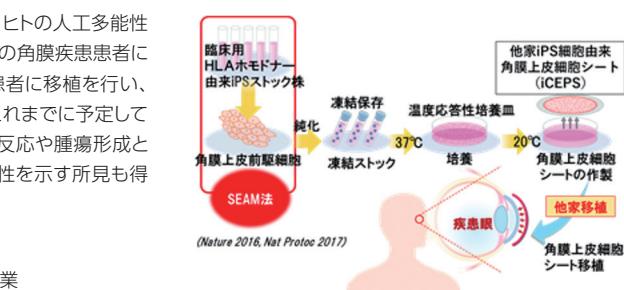
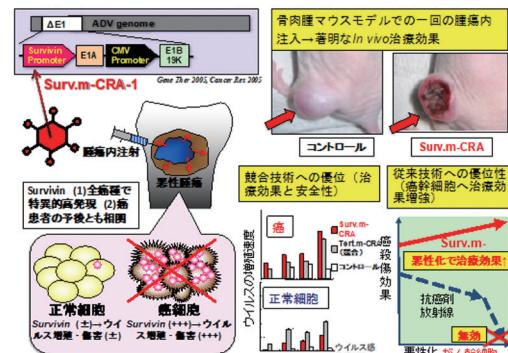
### ●HER2陽性の再発・進行骨・軟部肉腫と婦人科悪性腫瘍を対象とする非ウイルス遺伝子変換HER2 CAR-T細胞の医師主導治験開始

信州大学 医学部小児医学教室 中沢洋三教授、学術研究・産学官連携推進機構 遺伝子・細胞治療センター 柳生茂希教授らの研究グループは、2019年よりリブライタパス・バイオ株式会社と共に、HER2を標的とするキメラ抗原受容体(CAR)-T細胞の研究・開発を進めてきました。このたび、日本医療研究開発機構(AMED)再生医療実用化研究事業において、HER2陽性の再発・進行骨・軟部肉腫および婦人科悪性腫瘍の患者を対象に、HER2 CAR-T細胞療法の安全性の評価を目的とした第I相医師主導治験を信州大学医学部附属病院で開始します。治験製品の製造および品質試験も信大病院で実施する予定です。

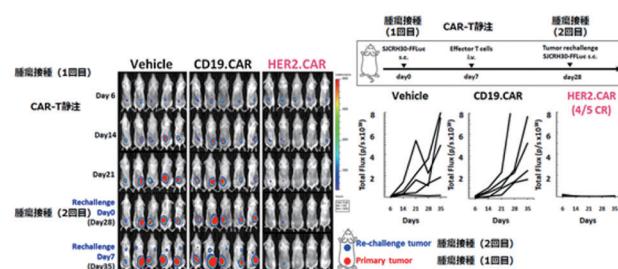
発表日: 令和4年5月9日 AMEDホームページ 成果情報

研究支援: 再再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業、再生医療実用化研究事業

本剤Surv.m-CRA-1の特性(治療作用・効果、優位性など)



担癌(肉腫)マウスモデルにおける持続的な抗腫瘍効果



## <基礎研究・応用研究>

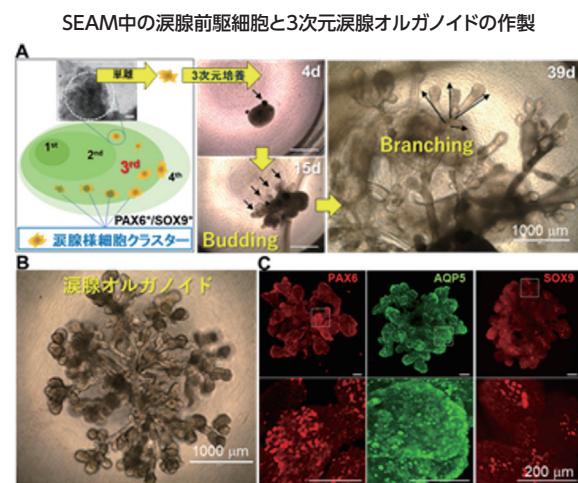
### ●iPS細胞から涙腺オルガノイドの作製法を確立

#### —重症ドライアイなどへの再生医療・創薬研究を加速させる新技術—

大阪大学大学院医学系研究科の林 竜平寄附講座教授(幹細胞応用医学)、西田 幸二教授(眼科学)らの研究グループは日本医療研究開発機構(AMED)の支援を受け、ヒトiPS細胞から機能的な3次元涙腺オルガノイドを作製する方法を新たに確立しました。角膜と結膜に覆われる眼の表面(眼表面)の恒常性維持には涙液層の存在が必須です。涙液層は主に涙腺からの涙液やムチン分泌により維持されていますが、シェーブレン症候群などの自己免疫疾患などにより涙腺に障害が起きると、眼表面が乾燥し、重篤なドライアイとなります。研究グループではヒトiPS細胞から角膜や結膜を作製することに成功していました。一方、涙腺の作製はこれまでに報告があれませんでした。そこで研究グループは、角膜、結膜、涙腺は同じ発生起源であることに着目し、以前に角膜、結膜の誘導に用いた2次元眼オルガノイド(SEAMと命名)の誘導法を応用し、新たに涙腺原基の分化誘導を試みました。まず、SEAM法で誘導した2次元眼オルガノイド内に涙腺様細胞クラスターの出現を見出し、さらにセルソーターを用いてiPS細胞由来涙腺前駆細胞を単離し、基底膜細胞外基質を豊富に含むマトリゲル内で3次元培養を行うことで、導管の出芽(budding)と分岐(branching)を生じる、3次元涙腺組織(オルガノイド)の作製に成功しました。

**発表日:**令和4年4月21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



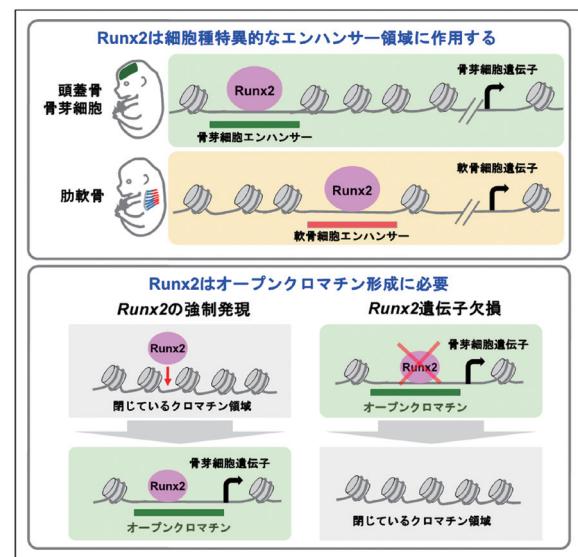
### ●骨形成に必須の転写因子Runx2によるゲノムDNAの制御機構が明らかに

#### —DNA設計図に基づく骨の発生機構の理解に向けて—

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の北條宏徳准教授、鄭雄一教授、大阪大学大学院歯学研究科口腔分化発育情報学講座の大庭伸介教授(研究当時: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准教授)、長崎大学生命医科学域(歯学系)教授)、米国南カリフォルニア大学のアンドリュー・マクマホン教授はじめとする国際共同研究グループは、骨組織を構成する主要な細胞である骨芽細胞と軟骨細胞の発生機構の一端を解明しました。骨の発生には遺伝子発現を制御するタンパク質 Runx2 が必要であることが以前から分かっていましたが、Runx2 がゲノム DNA のどこにどのように作用するのか、その制御機構は十分に分かっていませんでした。本研究グループは、次世代シーケンサー解析、マウス遺伝学に加えて、ゲノム編集技術と一緒に細胞解析を融合した最新の解析技術を駆使することで、Runx2 を介する骨芽細胞と軟骨細胞の遺伝子発現機構の一端を明らかにしました。本結果は、骨発生メカニズムの理解と新たな骨再生戦略の確立へと発展することが期待されます。

**発表日:**令和4年9月7日 AMEDホームページ 成果情報

**研究支援:**再生医療実現拠点ネットワークプログラム



### ●「集団オルガノイドの一括スクリーニングによる複雑なNASH遺伝構造の解明」

#### —オルガノイドを駆使したマイ・メディシン構想の実現へ道—

東京医科歯科大学統合研究機構の武部貴則教授の研究グループは、シンシナティ小児病院の同グループ 木村昌樹リサーチアソシエイトらとの共同研究で、個々の人間の状態を模倣した集団オルガノイドパネルを構築し、NASHにおける個体差を規定する複雑な遺伝的多型の役割を解明しました。当研究グループが掲げているビジョンであるMy Medicine(マイ・メディシン:個人毎の素因に最適化された系統的医療を提供すること)の実現に向けて、大きな一歩となることが期待されます。

**発表日:**令和4年10月12日

AMEDホームページ

成果情報

**研究支援:**再生医療実現拠点  
ネットワークプログラム

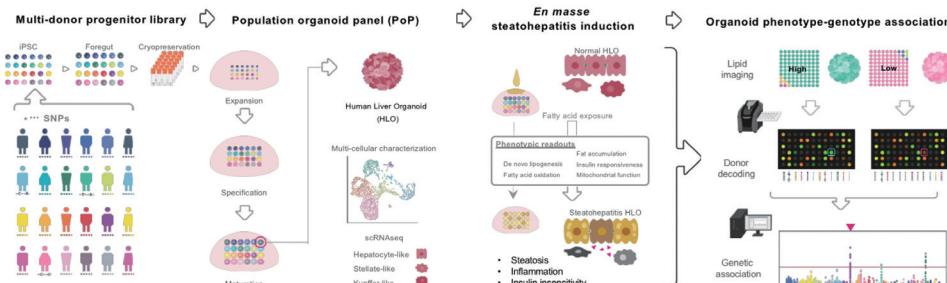


図1. 研究方法の概要 24名の集団由来肝臓オルガノイドパネルを作成し、脂肪肝の表現型に関連する遺伝的多型を一括抽出

## <創薬研究>

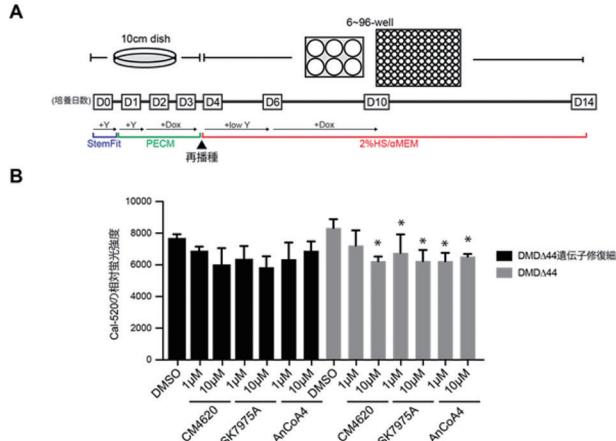
### ●デュシェンヌ型筋ジストロフィーにおける筋収縮力低下のメカニズムの一端を解明

内村智也研究員(京都大学CiRA臨床応用研究部門、T-CiRA)、櫻井英俊准教授(京都大学CiRA臨床応用研究部門、T-CiRA)らの研究グループは、デュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)患者さん由来iPS細胞を用いて、ストア依存性Ca<sup>2+</sup>チャネルの一つであるOrai1-STIM1複合体が、DMDの病態の一つとされている骨格筋細胞へのカルシウム過剰流入を制御していることを見出しました。また、同グループが以前報告した収縮力低下モデルを用いて、Orai1-STIM1複合体阻害剤による筋収縮の抑制評価を行いました。結果、複数の阻害剤に収縮力低下を抑制する効果が見られました。これにより、既存薬とは異なる効能を持つ創薬開発の実現やカルシウム過剰流入による筋収縮力低下のメカニズム解明に貢献できると期待されます。

発表日：令和4年2月21日 AMEDホームページ 成果情報

研究支援：再生医療実現拠点ネットワークプログラム

DMD患者さん由来ヒトiPS細胞から骨格筋細胞への分化誘導とカルシウム過剰流入解析



A. ヒトiPS細胞からの骨格筋細胞分化誘導方法の図。iPS細胞播種4日目に再播種を行い、14日目まで分化培養を行う。

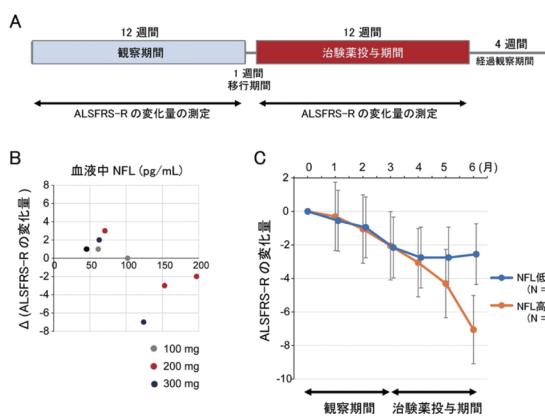
B. 分化後14日目におけるカルシウム過剰流入に対する、Orai1-STIM1複合体阻害剤の効果検証実験。

### ●筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者さんを対象としたボスチニブ第1相試験:iDReAM試験の成果報

京都大学iPS細胞研究所(CiRA)の井上治久教授、徳島大学病院脳神経内科 和泉唯信教授、京都大学医学部附属病院脳神経内科 高橋良輔教授、北里大学病院脳神経内科 永井真貴子診療准教授、鳥取大学医学部附属病院脳神経内科 渡辺保裕准教授らの研究チームは、医師主導治験「筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者さんを対象としたボスチニブ第1相試験」(iDReAM試験:iPSC-based Drug Repurposing for ALS Medicine Study)を行い、ボスチニブの安全性と忍容性を評価し、探索的に有効性評価を行いました。

発表日：令和4年10月26日 AMEDホームページ 成果情報

研究支援：再生医療実現拠点ネットワークプログラム



A: 治験スケジュール。

B: 血液中NFLの値とALSFDRS-Rスコアの変化の関係。

△(ALSFDRS-Rの変化量)は、治験薬投与期間のALSFDRS-R変化量と観察期間のALSFDRS-R変化量の差を示す。ALSFDRS-Rの低下が観察期間よりも治験薬投与期間で抑えられた患者さんは、血液中NFL値が低い傾向を示した。

C: ALSFRS-Rの変化量。血液中NFL低値の患者さん群では、治験薬投与期間中のALSFDRS-R低下抑制が認められた(エラーバーは95%信頼区間を示す)。

## <基盤研究>

### ●製薬企業へのヒト組織提供—日本初の「琉球大学産業利用倫理審査委員会」による承認—難病に対する再生医療等製品の開発加速へ

近年、我が国では再生医療等製品の開発やその周辺産業が活発化していますが、さらなる発展のためには国内におけるヒト細胞原料の安定的な供給もひとつの重要な要素であると考えられます。しかしながら、ヒト細胞原料の採取・供給やその活用においては、法律や手続き、倫理的観点や社会の理解など様々な課題が存在することから、経済産業省や日本医療研究開発機構(AMED)ではそれらの課題を整理、検討し、その解決に向けた取り組みを進めています。琉球大学は2018年度～2020年度にかけて日本医療研究開発機構(AMED)から委託を受け、全学をあげて上記の課題の解決に取組みました\*1。特筆すべきことは2020年7月に大学規則の改正と新規則の制定を行い、日本初の「産業利用倫理審査委員会」を設置したことです。この委員会は既存の倫理審査委員会とは別に、従来は難しかった「ヒト組織を産業目的で使用」することについて専門的に審査する役割を持った委員会です。再生医療や生命倫理、産学連携に識見を有する委員から組織され、かつ外部委員を過半数以上含み、中立性・公平性を保つ体制としました。また同年10月には「琉球大学病院みらいパンク」を設立し、琉球大学病院と企業が協働してプロジェクトを推進できる体制を整えました。これらの取組みにより琉球大学からヒト組織を製薬企業に適切な形で提供できる体制を構築しました。これにより製薬企業はヒト組織入手し易くなり、再生医療等製品の開発が加速することになります。

発表日：令和4年1月14日 AMEDホームページ 成果情報

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

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

# 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



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15年が経ち、iPS細胞を巡る様々な技術が普及するとともに、世界中の研究者を巻き込んだ競争が激化してきています。

2007

2009

2011

2013



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する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」が開始し、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ました。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ました。



2016

2017

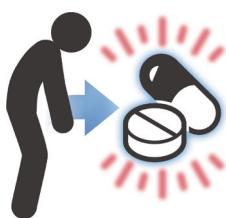
2018

2022

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細胞由来ドー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の他、重症心不全、膝関節軟骨損傷、脊髄損傷、頭頸部腫瘍等の臨床研究や治験があります。また、ヒトへの移植を準備中の再生医療として先天性尿素サイクル異常症等があります。さらに、体性幹細胞を用いた再生医療研究の成果として、肝硬変、膝半月板損傷、変形性膝関節症、水疱性角膜症、膝関節軟骨損傷および潰瘍性大腸炎等で臨床研究や治験の開始あるいは準備中であり、一部では治験を完遂して事業化に向けて進められています。



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



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

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。

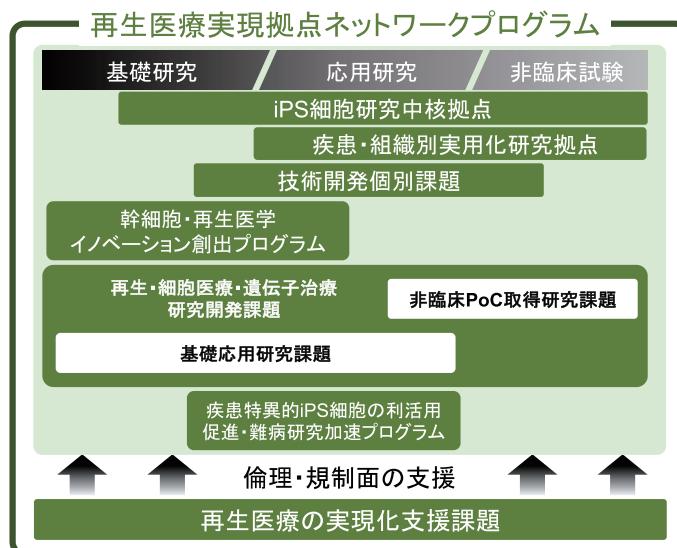
昨今、遺伝子治療研究の飛躍的な進歩が再生・細胞医療・遺伝子治療分野に与える影響が大きいことから、2022年より、再生・細胞医療・遺伝子治療分野の融合研究、異分野研究者や企業等との総合力を活かしたチーム型研究を推進する、「再生・細胞医療・遺伝子治療研究開発課題」を開始しました。

# 再生医療実現拠点ネットワークプログラム

Research Center Network for Regenerative Medicine

再生医療実現拠点ネットワークプログラムでは、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等、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。

### ⑦再生・細胞医療・遺伝子治療研究開発課題

再生・細胞医療・遺伝子治療の基礎・応用から非臨床PoC(Proof of Concept)取得段階までを対象として、将来的に実用化につながるシーズを育成します。特に、再生・細胞医療・遺伝子治療分野の融合研究、異分野研究者や企業等との総合力を活かしたチーム型研究、臨床段階の研究で見出された知見の基礎的理解を深めるとともに新たに認識された課題の解決や治療法の改良等に取り組むためのリバーストランスレーショナルリサーチ(rTR)等を推進します。

# 再生医療用iPS細胞ストック開発拠点

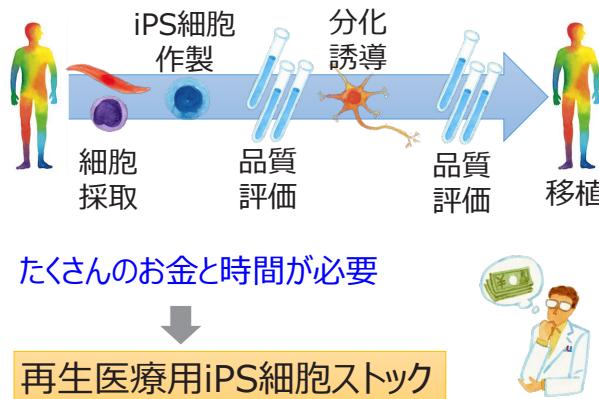
中山 伸弥 京都大学 iPS細胞研究所 名誉所長/教授



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。

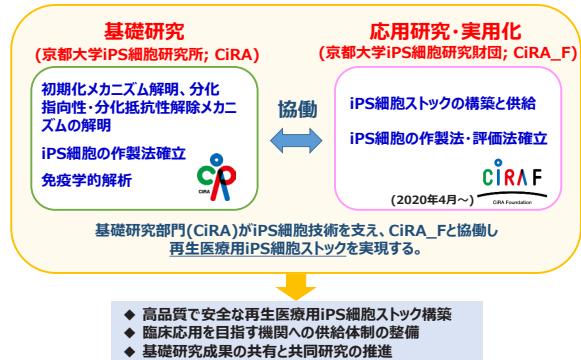
そこで免疫拒絶反応が起こりにくいと考えられる細胞の型(ホモHLA 型)を有した健康なボランティアドナーの血液等から、あらかじめ再生医療用iPS 細胞を作り、備蓄(ストック)する計画を進めてきました。

## ●患者さん自信の細胞を使う再生医療



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。

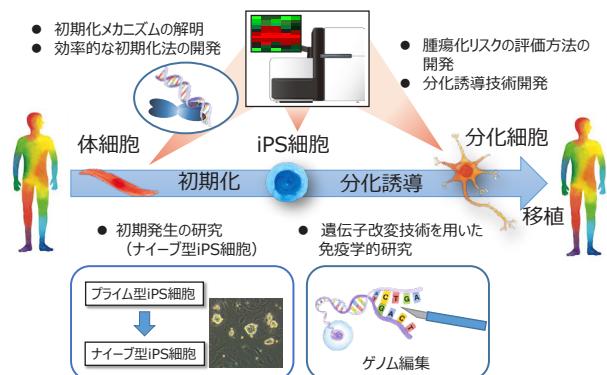
## ●計画の概要と研究体制



### 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ーブル型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変異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・供給体制の強化

再生医療用iPS細胞ストックは、専用の細胞調製施設、FiT(Facility for iPS cell therapy)において、GMP及びGCTPに準拠した適切な管理のもと安全に製造・保管しております。

2020年4月、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、産業界へ「橋渡し」する機能を担うため、京都大学iPS細胞研究財団が設立されました。本プロジェクトも当財団へ移管されて2年目となり、国内のみならず海外の施設からの問い合わせや提供依頼が増え、世界的にiPS細胞ストックが認識されつつあります。

本プロジェクトでは、国内のみならず海外の規制に沿った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と共に、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、iPS細胞ストックの国内外での普及を目指します。

## ③新規知見・新技術の導入

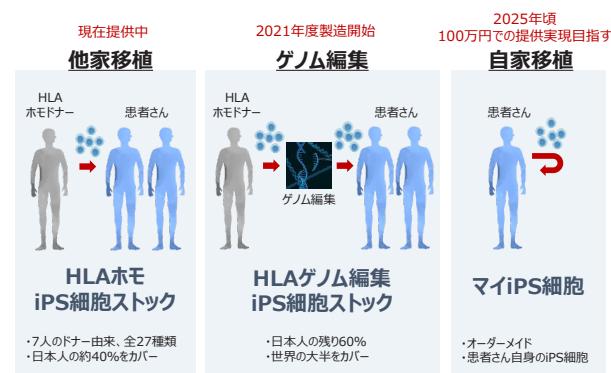
CiRAを含め、国内外の機関と連携しながら、新規iPS細胞製造方法などの新規知見・技術の導入を行い、より高品質なiPS細胞の製造方法の研究および開発を行っています。

## ④分化機関との情報共有

iPS細胞ストックの分化能、分化細胞の遺伝子解析データ、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。

今後も、当財団では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協力いただきながら、安全で高品質かつ安価な再生医療用iPS細胞の提供に努めます。

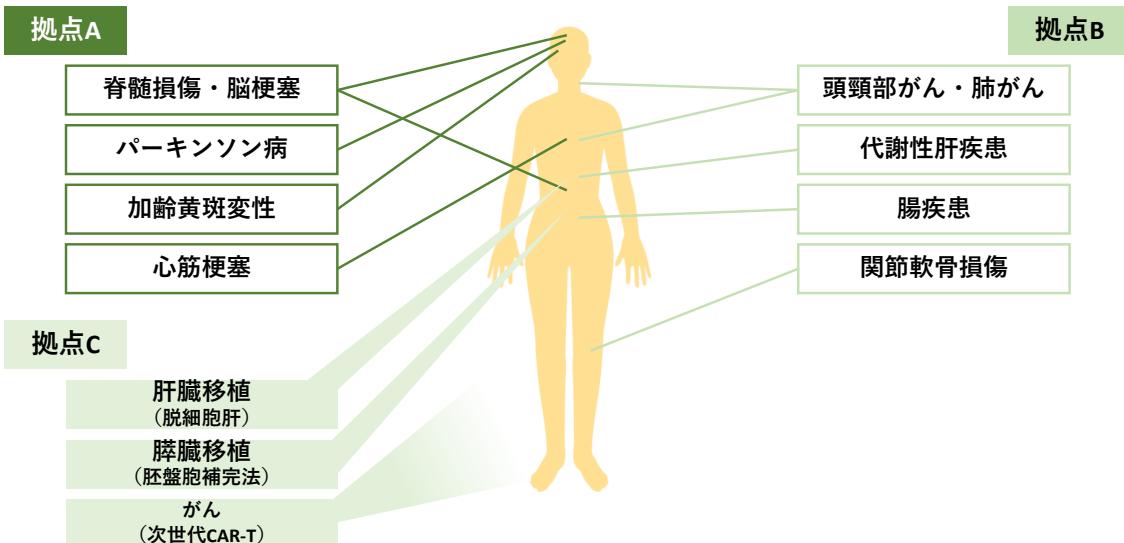
## •プロジェクトの展望



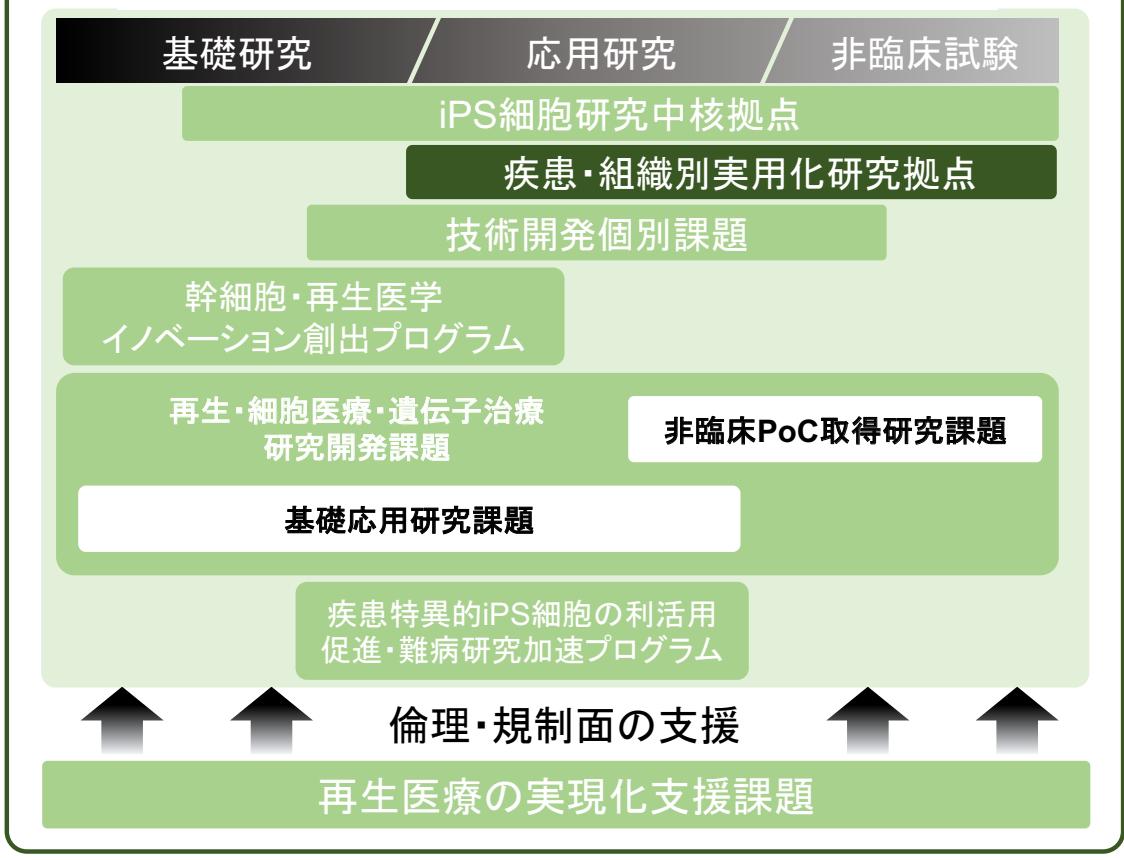
各大学・研究機関・企業等において、再生医療用iPS細胞由来の分化細胞や組織の製造が進めば、より多くの患者さんにいち早く、低廉な費用でiPS細胞を用いた新しい治療を受けて頂くことが可能になります。2015年8月以来、私たちは日本人の約40%をカバーする、臨床で使用可能な再生医療用iPS細胞ストックを製造し、国内の様々な機関・プロジェクトに提供してまいりました。これからも引き続き、日本人の大半をカバーできる再生医療用iPS細胞ストックの構築を行うと共に、ゲノム編集などの新しい技術を導入しながら、より高品質のiPS細胞株の開発に努めます。加えて、自家移植用の高品質なiPS細胞を小スケールかつ低価格で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

# 疾患・組織別実用化研究拠点 (拠点A、拠点B、拠点C)

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



## 再生医療実現拠点ネットワークプログラム



## 拠点A

# iPS細胞由来神経前駆細胞を用いた脊髄損傷・脳梗塞の再生医療

岡野 栄之

慶應義塾大学 医学部 教授

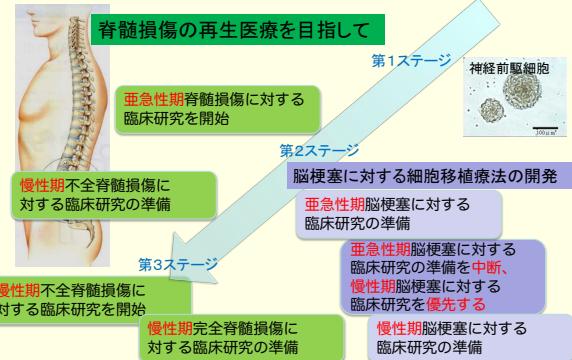


中枢神経である脳と脊髄は、一度障害を受けると再生しないと言われてきました。事実、医療が進歩した現在でも、障害された脳や脊髄そのものを治療する方法はいまだ確立されていません。そこで、iPS細胞から誘導した神経前駆細胞を用いた脊髄と脳の再生医療を実現するために、基礎研究が行われてきました。本プログラムにおいては、次のように研究を進めて行きます。

**第1ステージ：**「亜急性期脊髄損傷」の臨床研究を2020年12月に開始しました。コロナの影響により登録が遅れましたが、2021年12月に1例目の投与を完了しました。現在リクルートを継続中です。

**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。

## 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



**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>

## 拠点A

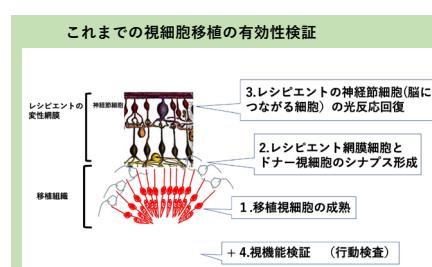
# 視機能再生のための複合組織形成技術開発および臨床応用推進拠点

高橋 政代

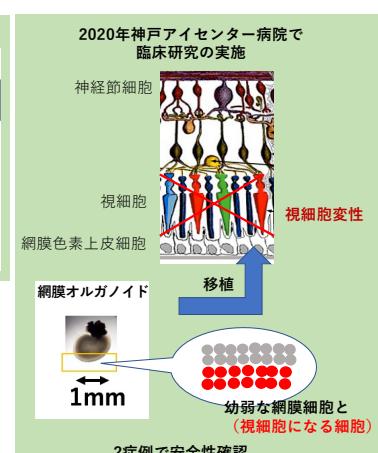
神戸市立神戸アイセンター病院 研究センター顧問



網膜は目の奥にある神経細胞の集まつた膜状の組織ですが、その中にある視細胞は光を最初に受けとる細胞です。また、網膜は視細胞の働き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で裏打ちされています。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細胞から移植用の網膜シートやRPE細胞を分化培養し、これらの疾患に対する治療応用を目指しています。2020年からは網膜色素変性の患者さん2名に対し、iPS細胞より分化した網膜シートを用いた移植治療の臨床研究を行い、これまでに移植シートが特に拒絶などを受けずに安定して生着していることを確認しました。次のステージでは、より高い機能が得



次の取り組みとして  
・機能性を高めたゲノム編集株由来網膜組織で  
・より広い範囲を覆うことにより  
有効性を調べる臨床研究を計画中



られるように開発してきた網膜シートを、より広い範囲に移植することにより、有効性を評価していくことを目指しています。

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

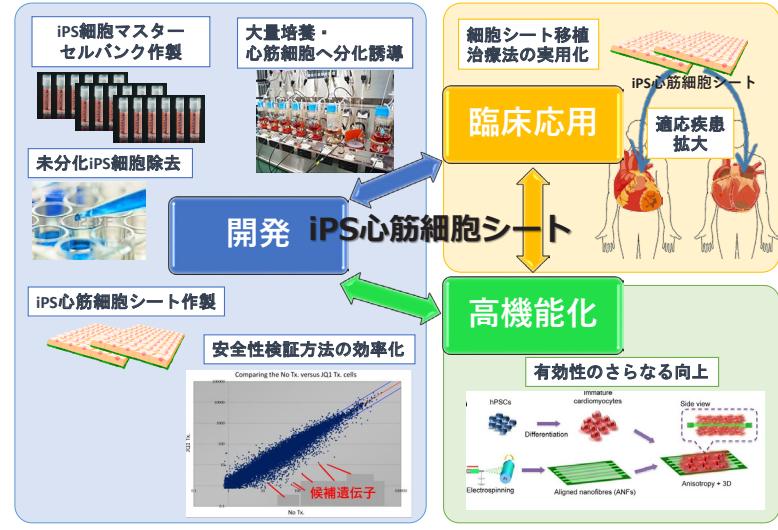
## 拠点A

## iPS細胞を用いた心筋再生治療創生拠点



**澤 芳樹** 大阪大学 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、ドナー不足や機器の耐久性などの課題があります。当拠点では、重症心不全の新たな治療として、ヒトiPS細胞から分化誘導したiPS心筋細胞シートを、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を有効性を示しつつ、造腫瘍性の否定など安全性を確保しました。これらの結果に基づき、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。細胞移植による再生医療の普及には、適応疾患の拡大や、製造・品質管理のコスト低減化が重要です。当拠点では、動物の疾患モデル開発を含む有効性検証や、機能性を高めた重厚なiPS心筋細胞グラフト



の開発、iPS心筋細胞のより効率的な安全性検証法の探索などを行っています。

## 拠点A

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

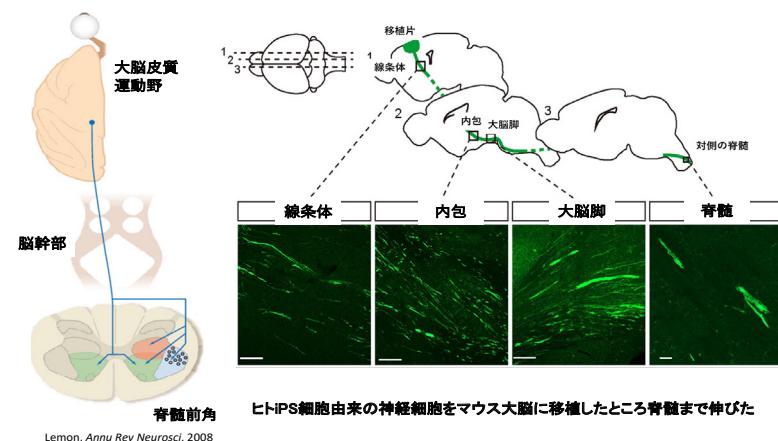


**高橋 淳** 京都大学 iPS細胞研究所 所長／教授

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、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。2021年には予定していた7例の患者さんに対する手術をすべて完了し、現在術後2年間の経過観察を行っているところです。2024年には経過報告ができると考えています。

次の対象疾患として脳梗塞の治療を目指しています。これまでにヒト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。現在は脳梗塞モデル動物を用いて細胞移植による症状改善の有無を検討しています。また安全かつ有効な臨床に使



える細胞を作るための細胞製造方法を開発しています。これらの成果に基づいて、脳梗塞患者に対する臨床試験を行いたいと考えています。



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

## 拠点B

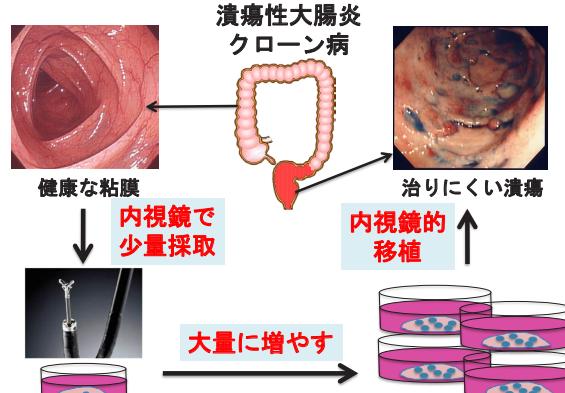
## 培養腸上皮幹細胞を用いた炎症性腸疾患に対する 粘膜再生治療の開発拠点

**渡辺 守** 東京医科歯科大学 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に更なる研究開発を行います。

### 私たちの体に本来備わっている幹細胞を利用する再生医療



患者さん本人の健康な粘膜から  
少量の組織採取

体外で大量に増やす  
治りにくい潰瘍を再生



URL [https://www.tmd.ac.jp/tmd-research/arlis/69\\_5fe2aa3d06209/69\\_5fe2aa9fe3921/](https://www.tmd.ac.jp/tmd-research/arlis/69_5fe2aa3d06209/69_5fe2aa9fe3921/)

## 拠点B

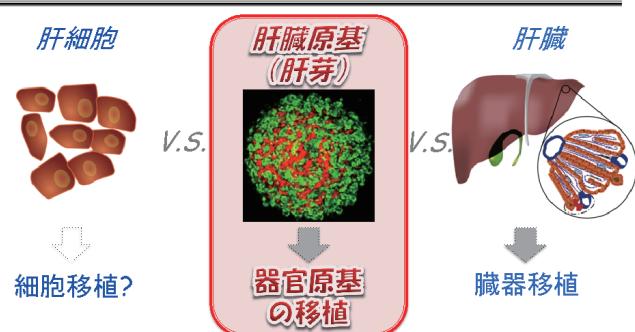
## iPS細胞を用いた代謝性臓器の創出技術開発拠点



**谷口 英樹** 横浜市立大学 特別契約教授

肝不全は致死的な病態で、肝臓移植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)の発生過程を再現する新たな細胞培養操作技術を開発しました。この独自性の高い培養法を駆使することにより、試験管内でヒトiPS細胞から立体的な肝臓の原基(肝臓の芽、肝芽)が自律的に誘導されること、さらにこのヒトiPS細胞由来肝芽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細胞由来肝芽を用いた臨床試験の早期実現化を目指します。

### iPS細胞由来肝芽を用いた新しい治療概念を 臨床研究により実証する



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



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



## 拠点B

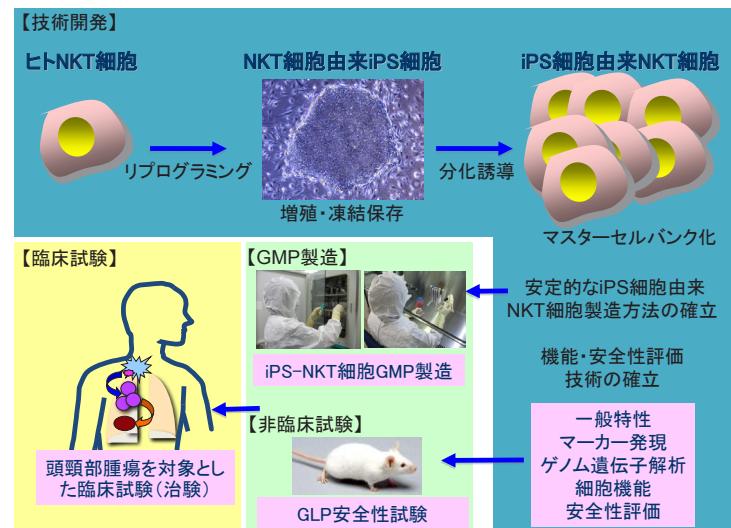
## NKT細胞再生によるがん免疫治療技術開発拠点



古関 明彦

理化学研究所 生命医科学研究センター 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、NKT細胞の働きを強めるがん免疫療法は他の治療法と比べても有効であることが、千葉大学での臨床研究により明らかになっています。しかし、がんに伴うNKT細胞の減少や機能低下により、本治療法は対象者の約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)を大量に作り出すことによって、足りなくなったNKT細胞を補充する技術を開発しました。現在、この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。最初の投与量では特に副作用は観察されませんでしたので、現在は投与量を3倍にして治験を継続しています。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、製造工程の改良による大量培養法の検討を行っています。

URL ▶ [https://www.riken.jp/pr/news/2020/20201217\\_2/index.html](https://www.riken.jp/pr/news/2020/20201217_2/index.html)

## 拠点B

## iPS細胞由来軟骨細胞を用いた軟骨疾患再生治療法の開発拠点



妻木 範行

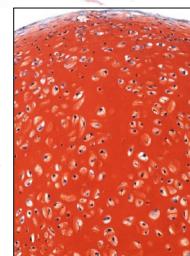
大阪大学 大学院医学系研究科 教授

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細胞の軟骨誘導方法を改変することにより、重症の関節軟骨損傷(変形性膝関節症の一部を含む)を再生しうる形状の軟骨を製造する方法を開発します。そしてその臨床研究へと進むことを目指します。

## 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://tissuebiochemistry.wixsite.com/website>URL ▶ [https://www.med.osaka-u.ac.jp/introduction/research/biochemistry/tissue\\_biochemistry](https://www.med.osaka-u.ac.jp/introduction/research/biochemistry/tissue_biochemistry)

## 拠点C

# 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

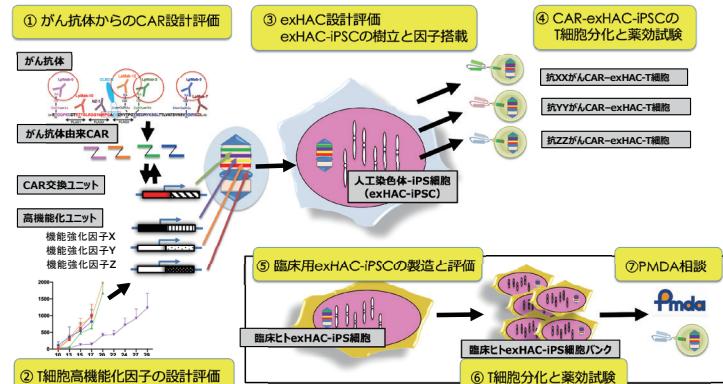
**金子 新** 京都大学 iPS研究所 教授



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細胞ができる事を示します。



- ・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)

## 拠点C

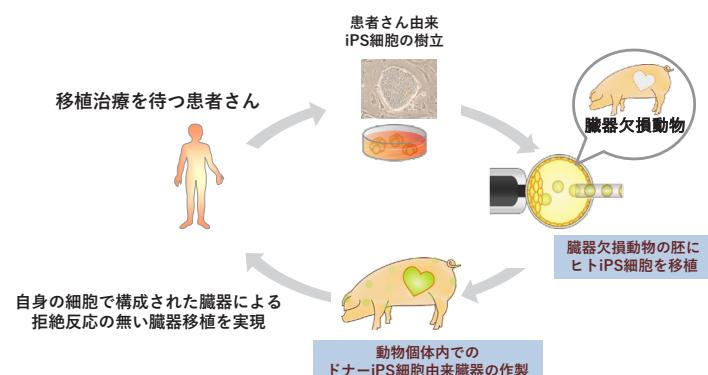
# 動物生体内環境を利用した移植用ヒト臓器の開発

**中内 啓光** 東京医科歯科大学 高等研究院 特別栄誉教授



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

## 動物の発生環境を利用してiPS細胞からヒト臓器を作る



完法の実用化に向け、ヒト細胞を持つ動物を効率的に作出す技術の開発、ヒト臓器を有する動物の作成、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んでいます。



URL <https://www.tmd.ac.jp/sct/>

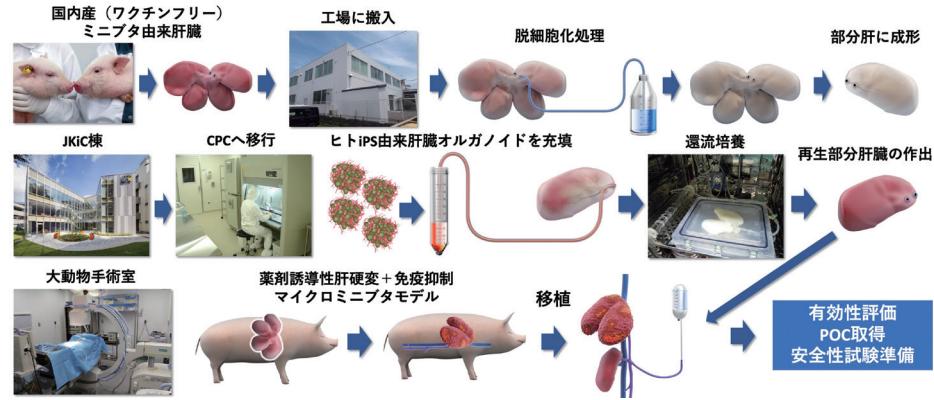
## 拠点C

# 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 慶應義塾大学 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足場材としての「脱細胞化肝臓骨格」の内部に充填する細胞として、大量供給可能なヒトiPS細胞由来の肝臓オルガノイドとその3種類の構成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。本年は終了年度であり、薬剤誘導性肝硬変ブタへの移植を成功させ「Proof of Concept」を取得いたしました。今後よいよ足場材+肝臓オルガノイドのコンビネーション再生医療等製品としてFirst in Human試験実施を目指します。



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・リサーチに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。

## 再生医療実現拠点ネットワークプログラム

基礎研究

応用研究

非臨床試験

iPS細胞研究中核拠点

疾患・組織別実用化研究拠点

技術開発個別課題

幹細胞・再生医学  
イノベーション創出プログラム

再生・細胞医療・遺伝子治療  
研究開発課題

非臨床PoC取得研究課題

基礎応用研究課題

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

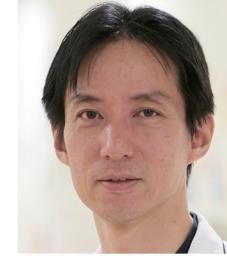
倫理・規制面の支援

再生医療の実現化支援課題

TR2

## 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 病院准教授

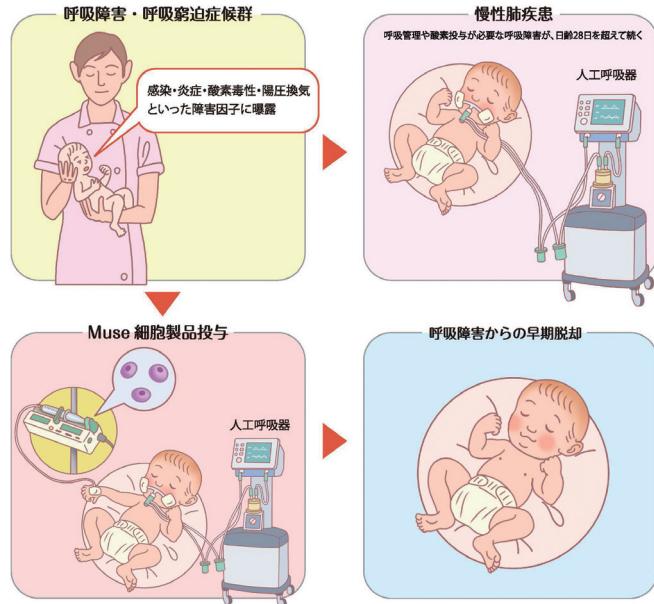


新生児医療の進歩に伴い、出生体重1,500g未満の児(極低出生体重児)の生存率は80%以上へ上昇していますが、慢性肺疾患(CLD)は、依然として極低出生体重児の重大な合併症です。十分な治療法はなく、CLDに対する新規治療法の開発は急務の課題です。

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、Muse細胞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ます。



TR3

## 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



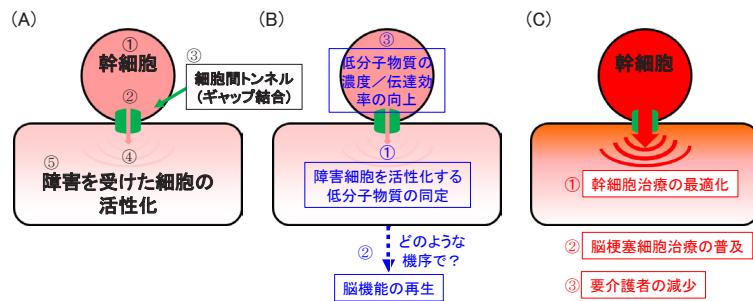
世界的に社会の高齢化に伴い脳梗塞や認知症など、脳障害による要介護者は激増しています。特に高齢化が著しい日本においては、現状のままででは、社会構造の崩壊に繋がる可能性が高いと指摘されており、障害された脳神経機能の再生を可能とする新規治療法の開発が切望されています。

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や間葉系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・開発を行なっており、移植幹細胞が脳機能に与える作用についても、今まで全く想定されていなかったような作用メカニズムが解明されています。

本研究の成果により、脳障害患者さんに対する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、

### 造血幹細胞を使った再生医療 作用機序の全容解明による幹細胞治療の最適化

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



本研究成果を基にした臨床試験において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/>

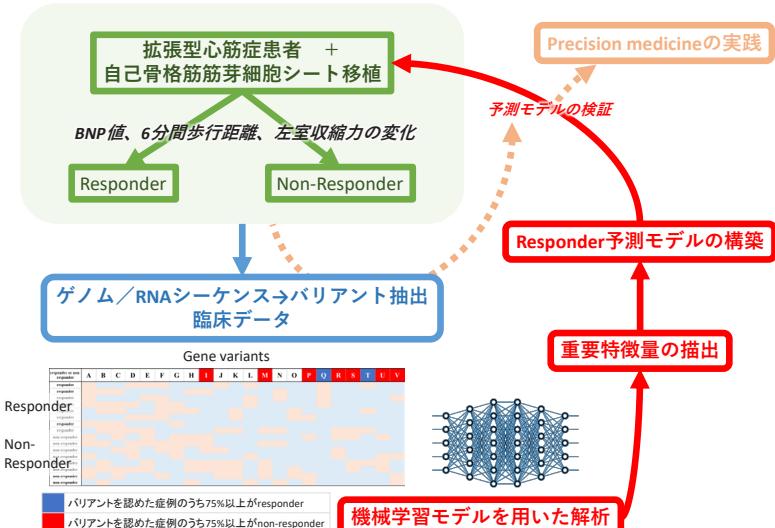
TR3

## 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。



TR1

## 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

高山 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



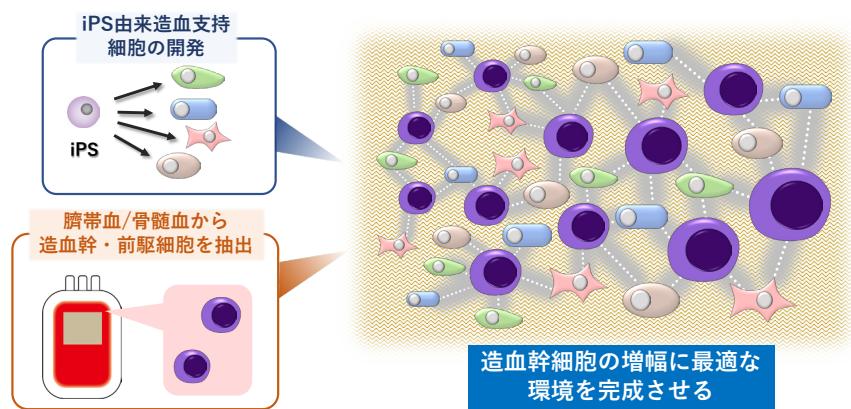
造血幹細胞移植は、標準的な化学療法に対して抵抗性である白血病や多発性骨髓腫、悪性リンパ腫などの難治性血液疾患に対する唯一の根治的治療法です。

今まで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細胞由來の造血支持細胞を

iPS細胞由來造血支持細胞による人工骨髄で  
ヒト造血幹細胞を増幅させる

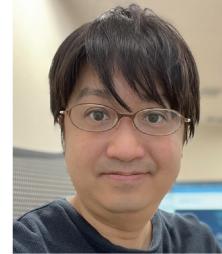


使って、本来造血幹・前駆細胞が存在する骨髄環境を模倣した人工骨髄を構築し、生体に近い培養環境の開発に着手します。

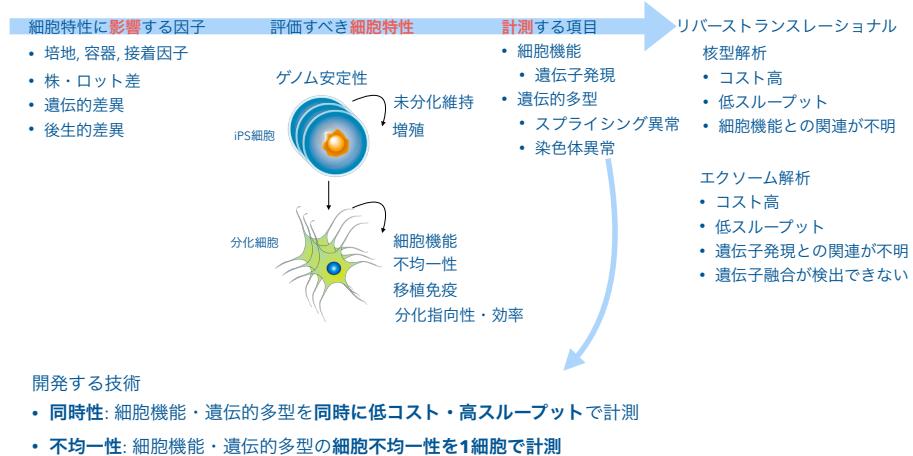
TR1

## 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には困難です。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



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/>

TR1

## 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

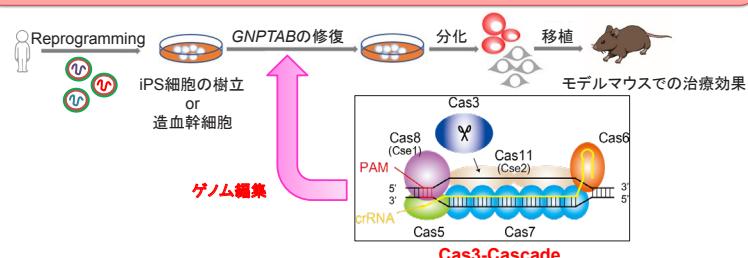
国立成育医療研究センター 遺伝診療センター 遺伝診療科 医長

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



### ムコリピドーシスのゲノム編集による治療戦略

ムコリピドーシス(Mucolipidosis, ML)を標的疾患とし、日本発の新たなゲノム編集技術であるCRISPR/Cas3を用いて、患者本人の細胞を *ex vivo* でゲノム編集により修復し、その細胞を移植することにより治療に繋げる自家細胞移植治療法の開発と実用化を目指す。



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。

TR1

## 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



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。

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。



URL <https://www.nagoya-kidney.jp/regeneration>

TR1

## 多発性骨髓腫に対する臍帯血由来CAR-NK細胞療法の開発

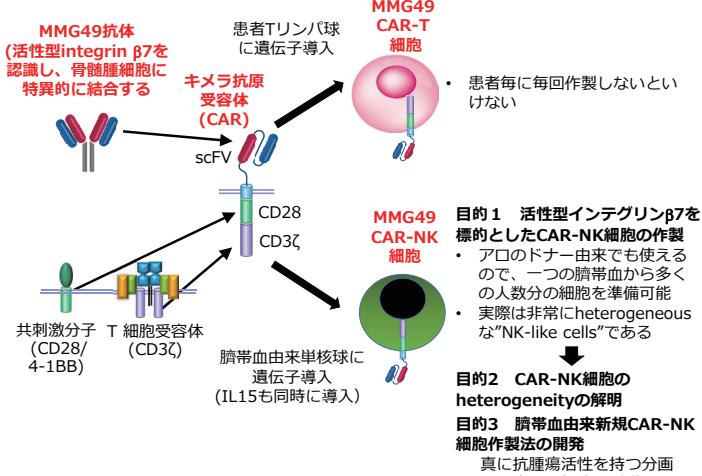
保仙 直毅

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、多発性骨髓腫という血液がんにおいてインテグリン $\beta 7$ が恒常に活性化していることを発見し、活性型インテグリン $\beta 7$ を特異的に認識するCAR-T細胞が高い抗骨髓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 $\beta 7$ を標的としたCARを用いて臍帯血由来CAR-NK細胞を作製し、その抗骨髓腫活性、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。

### 多発性骨髓腫に対する臍帯血由来CAR-NK細胞療法の開発



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

URL [http://www.ifrec.osaka-u.ac.jp/jpn/laboratory/naoki\\_hosen/](http://www.ifrec.osaka-u.ac.jp/jpn/laboratory/naoki_hosen/)

TR1

# 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

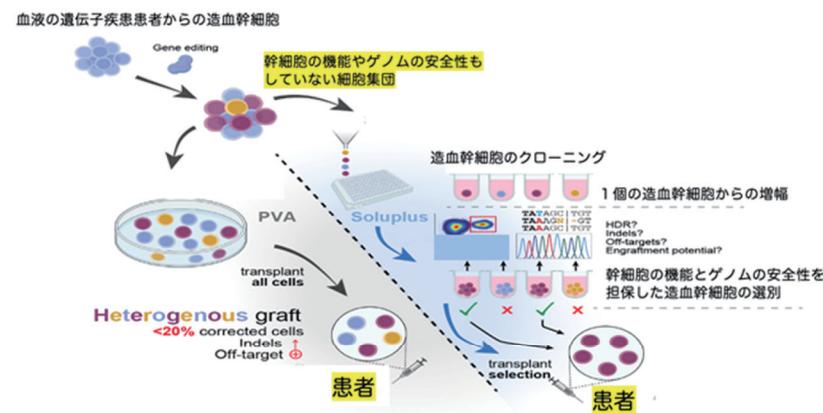
山崎 聰 筑波大学 医学医療系 教授



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をポリビ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。

## 再生医療実現拠点ネットワークプログラム

基礎研究

応用研究

非臨床試験

iPS細胞研究中核拠点

疾患・組織別実用化研究拠点

技術開発個別課題

幹細胞・再生医学  
イノベーション創出プログラム

再生・細胞医療・遺伝子治療  
研究開発課題

非臨床PoC取得研究課題

基礎応用研究課題

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

倫理・規制面の支援

再生医療の実現化支援課題

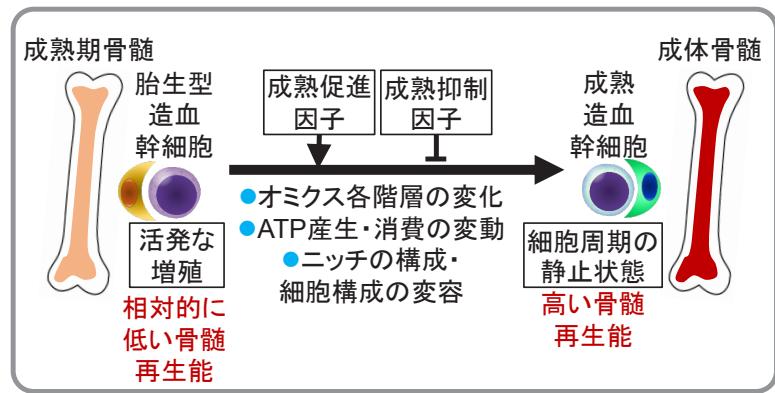
# 造血幹細胞成熟プログラムの理解と成熟誘導技術の創出

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あります。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

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。



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。



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

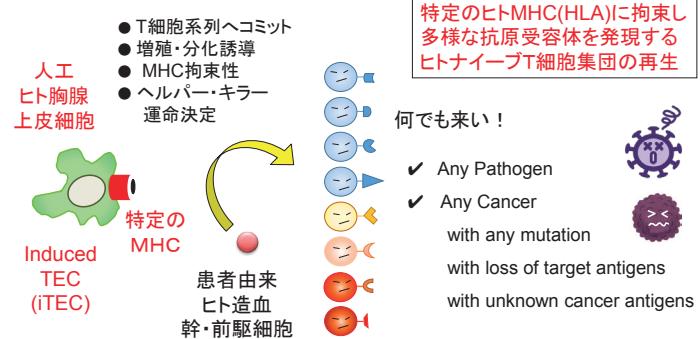
# 胸腺機能の再構成による多様な反応性を持つヒトT細胞の再生

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

## 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

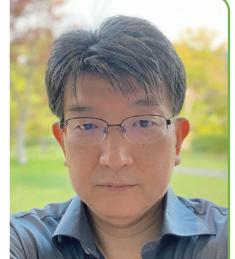
抱える課題を克服する新たなオプションを提示することを目指します。



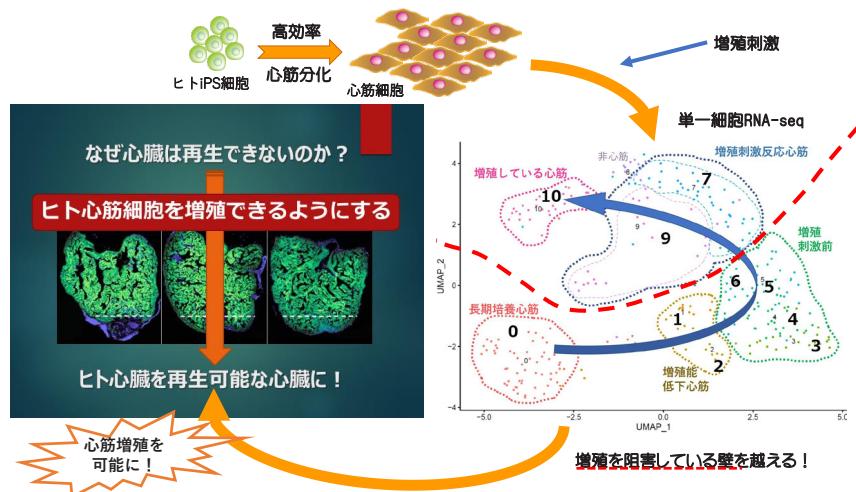
URL [https://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/research/hamazaki\\_summary.html](https://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/research/hamazaki_summary.html)

# 心臓再生の力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 東京大学 大学院医学研究科/医学部附属病院 特任教授



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力ギと考えられます。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、ヒト心筋細胞の増殖を阻んでいる分子



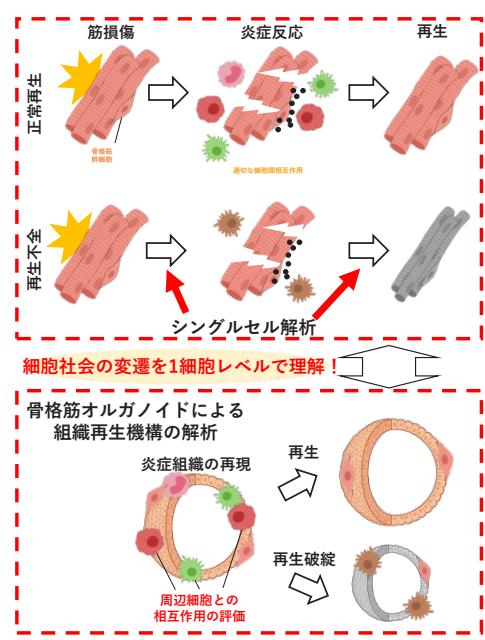
機構を明らかにします。ヒト心筋細胞を増殖可能とする方法を見出すことにより、将来的にはヒト心臓を「再生できる」臓器に変えることを目指しています。

# 幹細胞-免疫細胞間の相互作用を軸としたヒト骨格筋再生機構のモデル化

小池 博之 日本医科大学 生化学・分子生物学(代謝・栄養学) 講師



加齢に伴う筋量の減少はサルコペニアと呼ばれ、高齢化が進む日本では、その病態解明と治療・予防法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する病態であり、その再生過程の分子メカニズムを十分に理解することは、予防策を開発する上で重要な知見となると期待されます。しかし、これまでの研究の多くは遺伝子改変動物を対象としたものであり、筋再生の進展に伴って変化する複雑な相互作用の解明が困難であることから、ヒト骨格筋組織における複雑な分子メカニズムを簡便に解析できる試験管内の評価系の確立が望まれていました。そこで本研究では、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)を構築する方法を応用し、生体内の現象を模倣した評価系の確立を目指します。



URL ▶ <https://www.nms.ac.jp/college/schoolroom/kisoigaku/taisya-eiyogaku.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

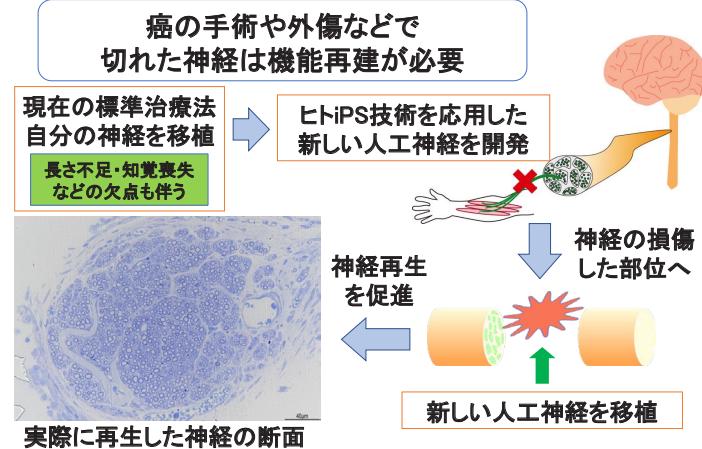
芝田 晋介

新潟大学 大学院医歯学総合研究科組織学分野 医学部顕微解剖学 教授



事故や手術で末梢神経が大きく欠損した際に手術治療が必須となります。現在最も一般的な治療法は自分の神経を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不能だったりする欠点があります。近年移植用の人工神経が販売されていますが、自分の神経に比べるとまだ治療効果は十分ではありません。そこで私達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、特殊な培養装置を使って新しい移植用の人工神経を作製する研究を動物で実施し極めて良好な治療効果を得ています。将来、怪我や手術で末梢神経が欠損しても、冷蔵庫にあらかじめ用意された新しい人工神経を移植すれば、自分の生きた神経を犠牲にすることなく、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ような安全で治療効果の高い新しい医療材料を開発できる可能性がある研究プロジェクトです。

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



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



# 階層的血管構造を有する3次元臓器の構築

田所 友美

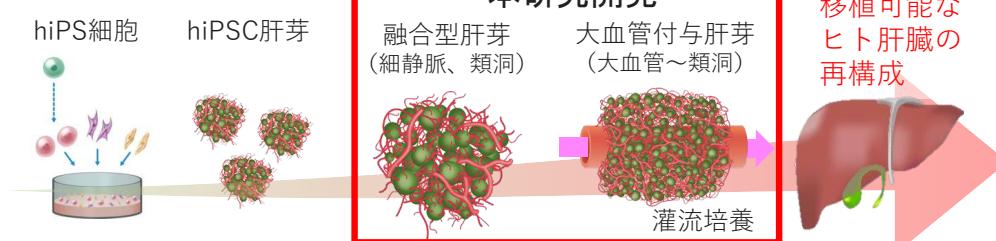
横浜市立大学 大学院医学研究科 臨器再生医学 助教



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も大型組織の一時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/>

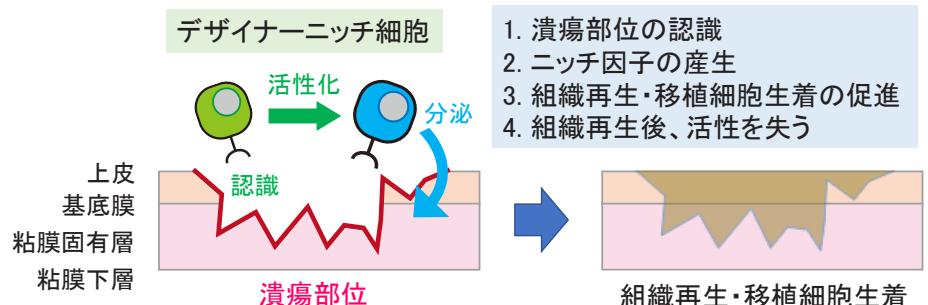
# 組織形成環境を制御する デザイナーニッチ細胞の開発

戸田 聰 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。実際に、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腸オルガノイドを移植し、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崩壊している病変部位において、組織の再生は容易ではありません。そこで、病変部位を認識して活性化し、ニッチ因子を産生する細胞「デザイナーニッチ細胞」を開発します。このデザイナーニッチ細胞の移植により、病変部位でニッチを再建し、体内の細胞による組織再生および移植オルガノイドの生着の促進を目指します。

## 生体内で組織形成の場(ニッチ)を形成する デザイナーニッチ細胞の開発



1. 潰瘍部位の認識
2. ニッチ因子の産生
3. 組織再生・移植細胞生着の促進
4. 組織再生後、活性を失う

します。本研究では、腸炎モデルマウスに、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>

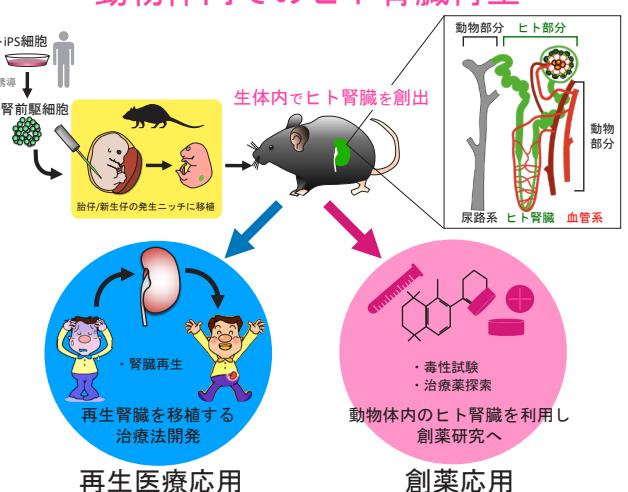
# マウス胎内を利用したiPS細胞由来腎前駆細胞からの ヒト腎臓再生技術の開発

中山 修一郎 東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科 助教



日本では成人の約8人に1人が慢性腎臓病といわれています。そして30万人以上が透析を行っています。透析療法は身体的・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はなく、貧血や骨などを調節するなどの多く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、機能を持った腎臓を動物の体内で構築させる、まったく新たなアプローチによる臓器再生技術の開発を行っています。これまでにマウスの胎仔腎臓を足場に異種のラット前駆細胞から機能を持った腎臓の再生を示しました。この技術を基盤に、次の段階としてヒトiPS細胞から腎臓再生をめざしています。ヒトiPS細胞と動物を利用した腎臓再生技術で新たな腎不全治療を開発し一刻も早く患者さんに届けられるよう本課題に取り組んでいます。

## 動物体内でのヒト腎臓再生



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

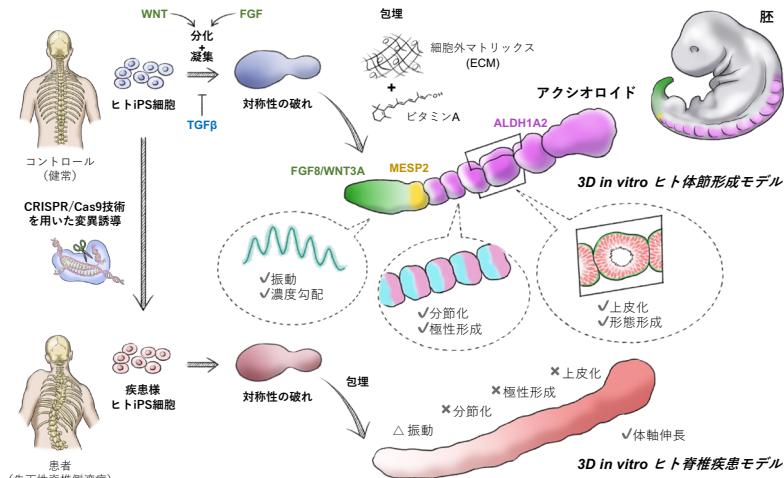


# In vitroにおける3次元ヒト胚体軸形成モデルの確立

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



先天性脊椎疾患は、胚発生時期の体軸伸長や体節形成に異常が起こることが原因で生じると言われています。しかし、詳細なメカニズムは未解明で、根本的な治療法も存在しません。病態メカニズムの解明には、ヒトの初期発生メカニズムを理解する必要がありますが、そのような体節形成時期のヒト胚研究は倫理的・技術的に制限されています。その問題を解決するため、イギリス並びにスペインのグループと共同で、ヒトiPS細胞を利用し、in vitroで3次元的にヒトの体節形成モデルを確立しました。そしてこのモデルがヒト胚と分子的・形態的に類似していることを示しました。さらに、このヒト体節形成モデルと、先天性脊椎疾患の原因遺伝子(例:HES7、MESP2)に変異を持つ疾患様iPS細胞とを組み合わせ、先天性脊椎疾患モデルを作製しました。この疾患モデル



は先天性脊椎疾患のいくつかの特徴を再現しており、今後、病因の解明や治療法の確立に貢献することが期待されます。

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

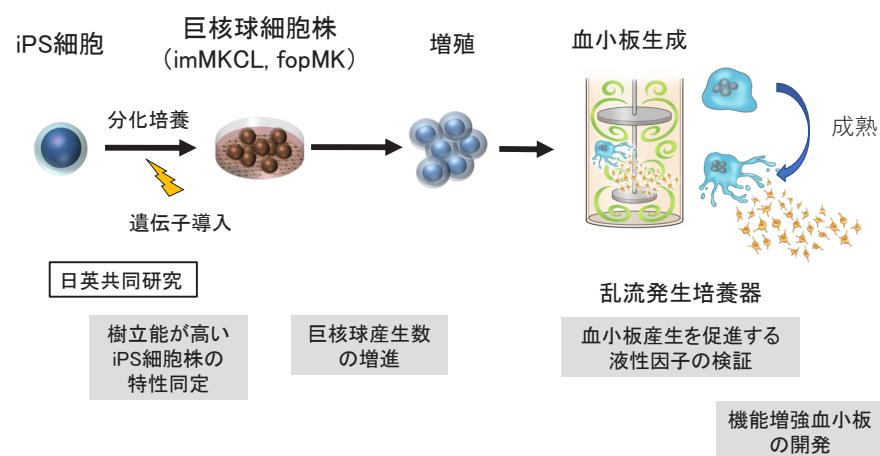


# 体外製造血小板の臨床実装に向けた巨核球の改造産生

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年度から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。まずc-MYCおよびp21/p53遺伝子の発現調節により長期増殖型imMKCL製造法が見出せました。一方、細胞骨格の機能を調整する薬剤に効果あることも発見ましたが、英国で効果



のあった甲状腺ホルモンは本邦側では無効でした。また、特定の機能を増強した血小板を作製し、出血や骨折、感染での有効性を追求しています。

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



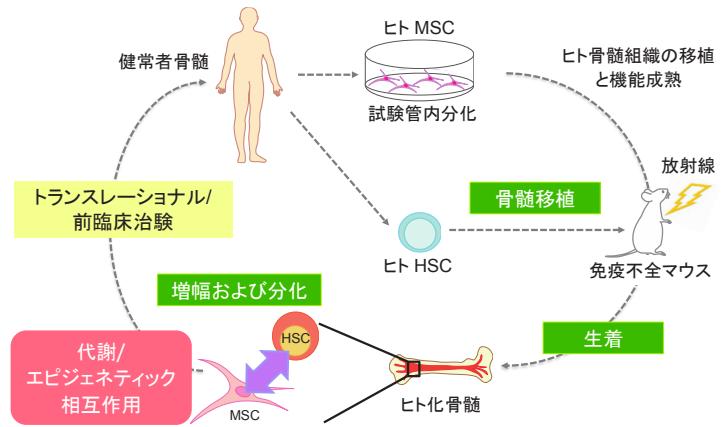
# 幹細胞とニッチの制御による 血液幹細胞移植の効率化

滝澤 仁 熊本大学 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。化学療法や放射線治療後の骨髄再建には、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、が必要です。しかしながら、老化に伴い造血幹細胞の生着効率は顕著に減少し、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の理解を目指します。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



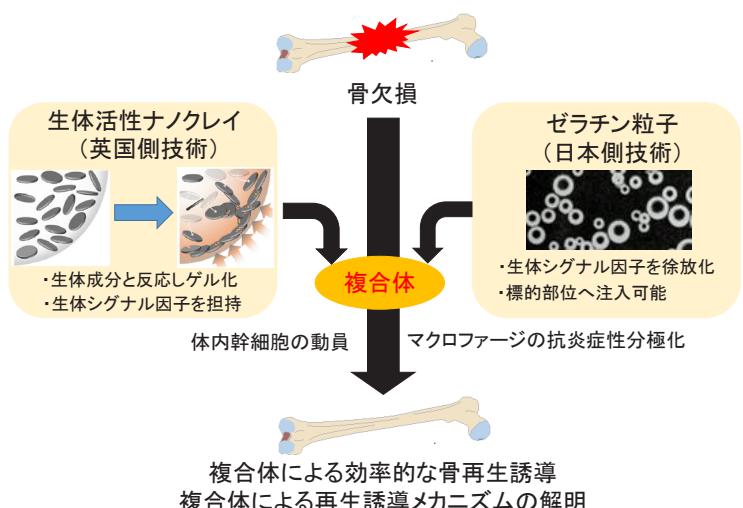
URL [https://ircms.kumamoto-u.ac.jp/research/hitoshi\\_takizawa/](https://ircms.kumamoto-u.ac.jp/research/hitoshi_takizawa/)

# 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



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



に実現するバイオマテリアルを創製し、効率の高い骨再生誘導を目指します。



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

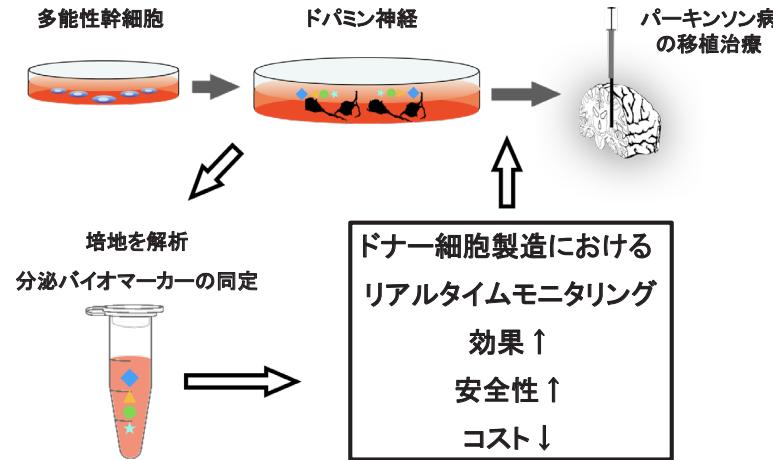
## パーキンソン病細胞移植治療でのヒト多能性幹細胞からのドパミン神経分化誘導時における非侵襲モニタリングシステムの構築

**森實 飛鳥**

神戸市民病院機構 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、ドナーとして用いるiPS細胞由来ドパミン神経細胞の質が治療の成否を決める要因の1つです。ただし、細胞の質をコントロールするのは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共同研究により、分化培養中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査します。これらマーカーをリアルタイムに調べることで、細胞製造を効率化し、より安全で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や分化の方向性に個性があります。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ます。本研究の目標は、パーキンソン病に対する再生医療をこれまで以上に有効性と安全性にすぐれたものに進化させ、普及されることです。



URL [http://chuo.kcho.jp/department/clinicalresearch\\_index/clinical\\_research\\_center/regenerative\\_medicine](http://chuo.kcho.jp/department/clinicalresearch_index/clinical_research_center/regenerative_medicine)



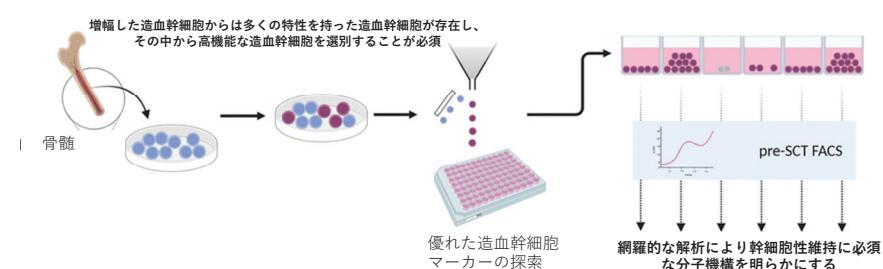
## 造血幹細胞の医学への最新技術強化

**山崎 聰**

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。



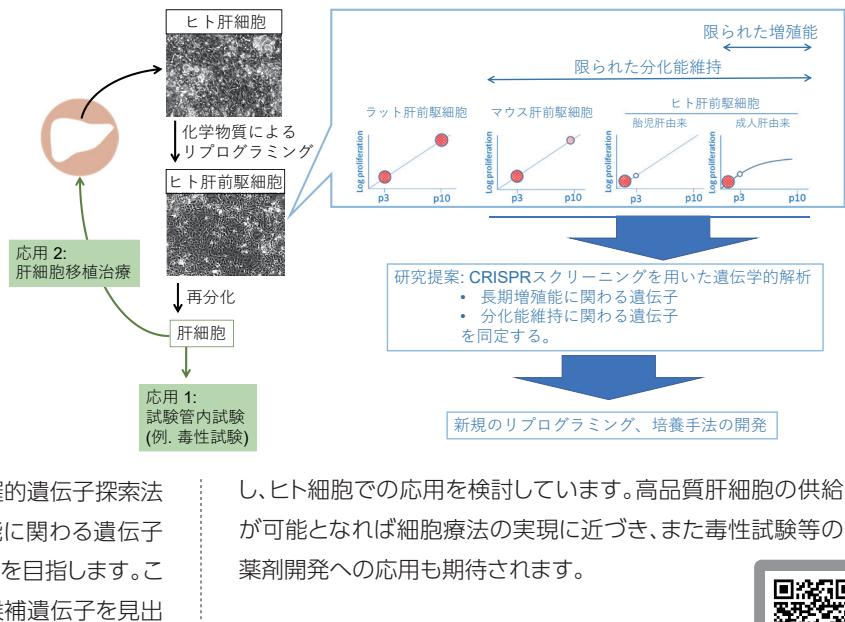
URL <http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/saisei/>

# 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 医生物学研究所 教授

肝疾患には肝移植のみが根本治療法となる疾患がありますが、ドナー不足が問題となっています。近年、代替治療法として、細胞療法つまり培養した肝細胞を移植する方法の検討が進んでいます。しかし、多量の高品質肝細胞が必要であり、その供給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。同様の方法でヒト肝細胞も前駆細胞にリプログラムできましたが、急速に増殖能分化能は失われます。そこで、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、前駆細胞の最適な培養方法の確立を目指します。これまでにマウス肝前駆細胞を用いた研究で候補遺伝子を見出



し、ヒト細胞での応用を検討しています。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。



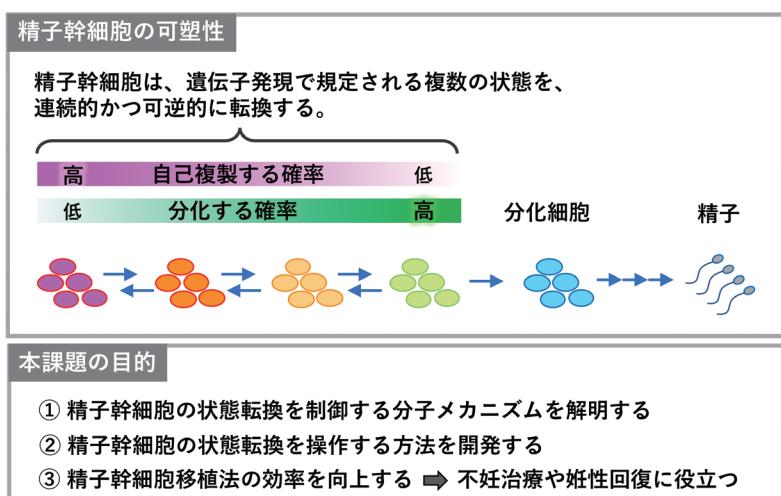
URL <https://www.infront.kyoto-u.ac.jp/laboratory/lab40/>

# 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日々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、移植効率が低いことが応用に向けての課題となっています。私たちは、精子幹細胞の精巣内の挙動を丁寧に調べ、精子幹細胞がダイナミックかつ連続的に状態を変化させ、分化方向に向かって未分化方向に戻ったりしながら精子形成を維持していることを明らかにしました。本課題では、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、さらに、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方法論を開発しています。その成果は、



不妊治療や疾患治療後の姪性の回復に役立つと期待されます。



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

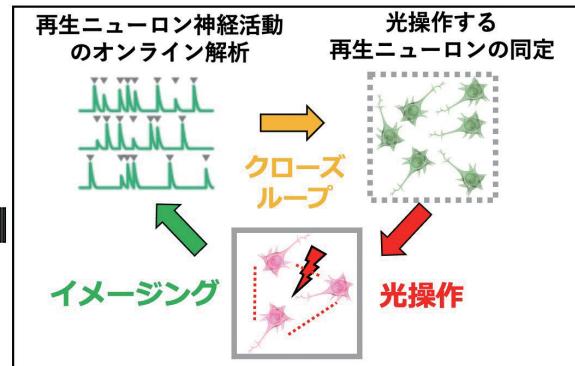
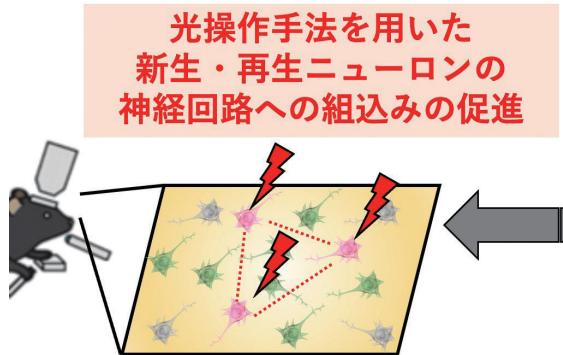
# 新生・再生ニューロンの光操作による 脳機能再生に関する研究開発

今吉 格 京都大学 医生物学研究所 教授



大脑皮質や海馬などの脳領域において、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

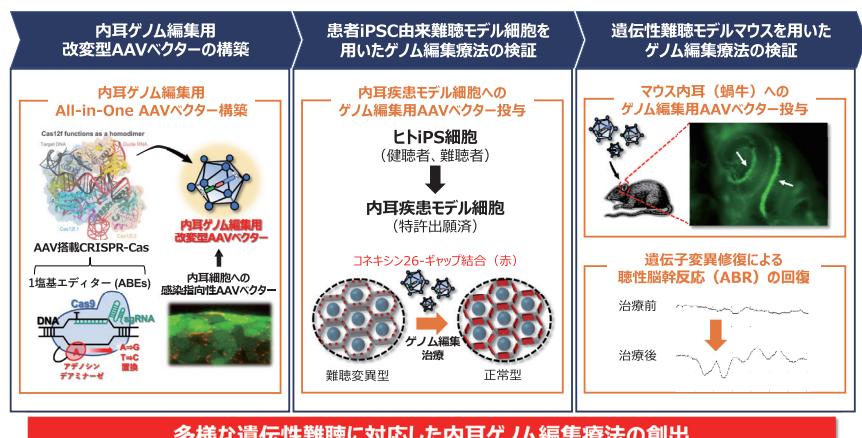
神谷 和作 順天堂大学 大学院医学研究科耳鼻咽喉科学講座 准教授



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以上もあり、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



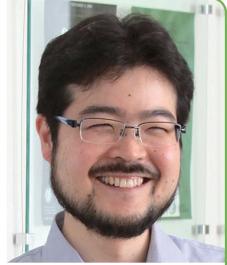
性阻害型変異に対しても適用可能です。我々は内耳細胞へ感染指向性の高いAAVにゲノム編集に必要な全ての要素を搭載した内耳ゲノム編集ベクターを作出し、遺伝性難聴の根治療法の開発を目指します。



URL [https://www.juntendo.ac.jp/hospital/clinic/jibi/activity/research/research\\_group1.html](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

高里 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

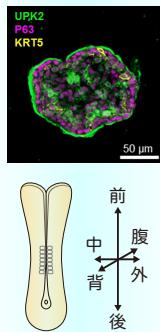


近年急速に進展したオルガノイド研究は、ヒトiPS細胞から多くの内胚葉性(肝臓・胃腸・脾臓など)オルガノイドを産出しており、これらを疾患モデル開発や創薬に応用利用する期待が高まっています。しかし、その多くは内胚葉性上皮細胞を主眼に構成され、適切な間葉細胞との相互作用を欠くため、臓器としての解剖学的、生理学的な特徴を十分に獲得できていません。そこで本研究では、ヒトiPS細胞から内胚葉性上皮及び間葉細胞を作製し、両者を組み合わせる系を用いて、内胚葉組織が高度に発達するための基礎的方法論を構築します。特に、ターゲット臓器として膀胱を設定し、世界初のヒ

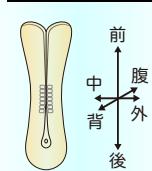
トiPS細胞からの膀胱オルガノイド作製を達成します。この研究成果は、内胚葉上皮と間葉細胞の組織的恒常性の破綻を原

## 基礎理論の構築

ヒトiPS細胞から誘導した膀胱上皮スフェロイド

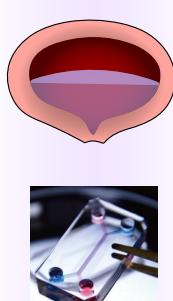


胎児個体内の空間位置に応じた間葉細胞の誘導



## 理論の実証

高度に組織化した膀胱オルガノイドの作製



## 応用への足がかり

膀胱炎モデル治療への適用



細胞治療へ

*in vitro*  
膀胱炎モデル  
の構築  
創薬へ



URL [https://www.riken.jp/research/labs/bdr/hum\\_organogen/index.html](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 瑎 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

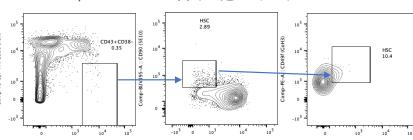


ヒト造血幹細胞は、移植医療への応用も確立されている体性幹細胞です。しかし、移植ソースが不十分であり、また移植細胞数が少ないことによる生着不全など問題点は多く、さらに、血小板や赤血球などの輸血ソースも足りないことが大きな社会問題となっています。

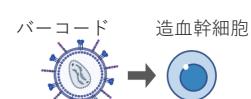
本研究課題では、造血幹細胞から産生される各種前駆細胞・成熟血液細胞に至る細胞系譜をシングルセルレベルで追跡可能となる実験系を構築し、各々の細胞のシングルセルRNA発現を解析し、ヒト造血幹細胞の維持・増幅・分化制御の機序を明らかにします。これにより、ある分子機序を標的とした低分子化合物・薬剤のスクリーニングなどが可能となり、造血幹細胞を増幅させる低分子化合物などを得られれば、造血幹細胞数の不足を解決で

## 実験の概略

### STEP1; ヒト造血幹細胞の分取



### STEP2; バーコード化



### STEP3; バーコード解析& シングルセルRNA発現解析



### STEP4; 機能解析

造血幹細胞の自己複製・分化に関与する分子の同定

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也可能となります。



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

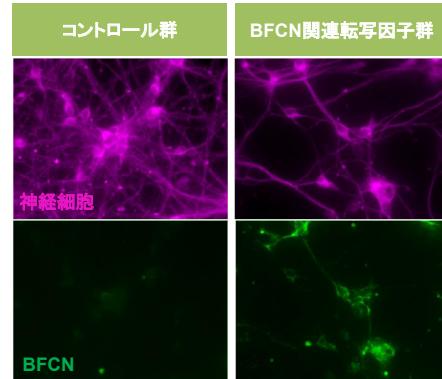
# ヒト前脳型コリン作動性神経細胞の選択的誘導法の開発と、薬剤評価系への応用

石井 聖二 慶應義塾大学 医学部 解剖学教室 助教



## 前脳型コリン作動性神経細胞(BFCN)

は、記憶・学習など様々な高次認知機能に関与することが知られています。アルツハイマー病や統合失調症などの精神神経疾患は、BFCNが正常に機能しないことが報告されています。従って、これらの疾患で見られる認知機能障害を克服する為にも、BFCNを標的とした薬剤評価系の開発が望まれています。しかし、ヒトiPS細胞からは選択的にヒトBFCNに誘導できないこと、また、BFCNの分化・成熟が開始する時期は、他の神経細胞と比較し、遅いことが問題点として挙げられます。そこで、この問題点に対する解決策として、転写因子の強制発現による、選択的ヒトBFCN分化誘導法の開発と、マウス脳への移植による、ヒトBFCNの分化・成熟促進法の開発



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

を計画しています。これらの手法により、ヒトBFCN/マウス大脳皮質間の神経ネットワークを形成する技術を開発し、薬剤評価系への応用を目指します。



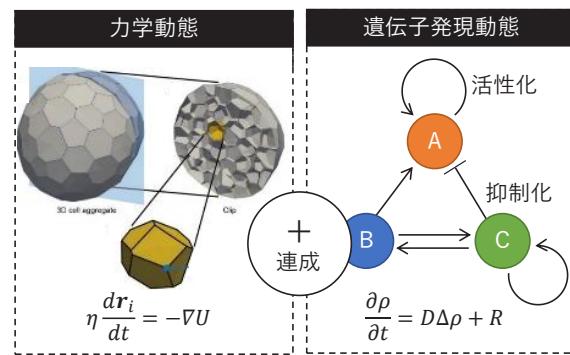
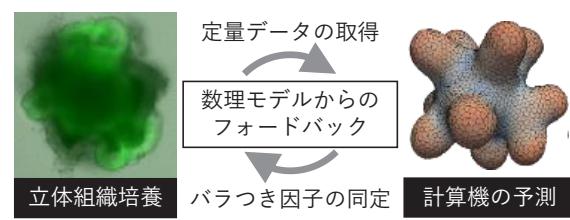
URL <https://www.nakajimalab.com/>

# 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いたため、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。



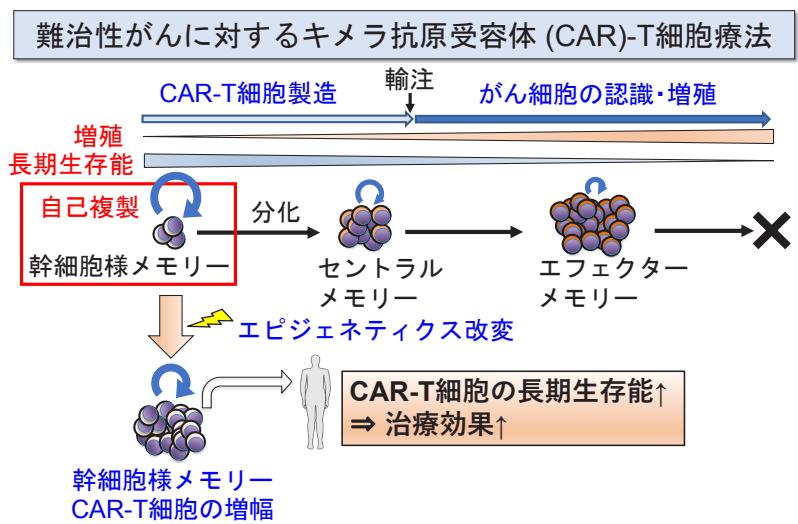
URL <http://mechgen.jp/>

# 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に優れていますが、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細胞において様々な修飾することにより、長期生存能力を持つ幹細胞様メモリーの状態を維持しながらT細胞を増幅させ、持続的な治療効果を引き出すことを目指します。臨床部門、バイオ企業との協力体制のもと、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](https://www.pref.aichi.jp/cancer-center/ri/01bumon/05shuyo_meneki/index.html)

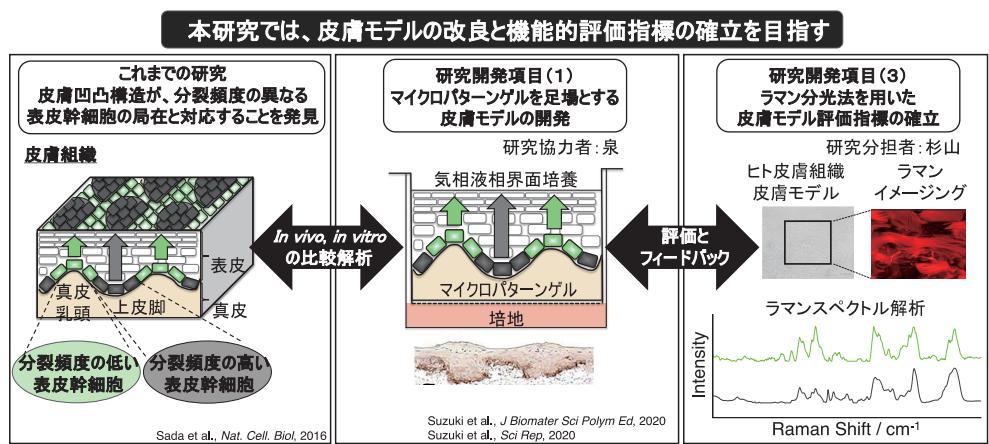


# 組織の凹凸を保持した三次元皮膚モデルの構築と評価指標の確立



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まだ困難です。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



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>

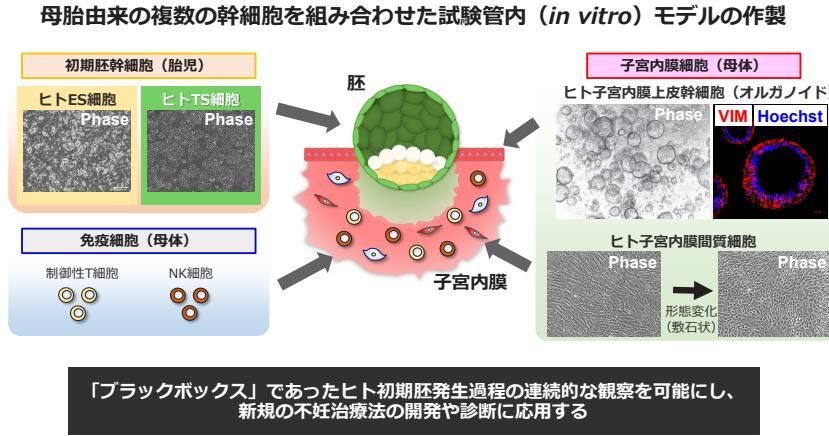


# ART(生殖補助医療)における胚着床率の劇的向上に向けた多階層幹細胞・着床ニッチ構築を目指すヒト胚発生オルガノイドモデル作製

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ます、その不適性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。



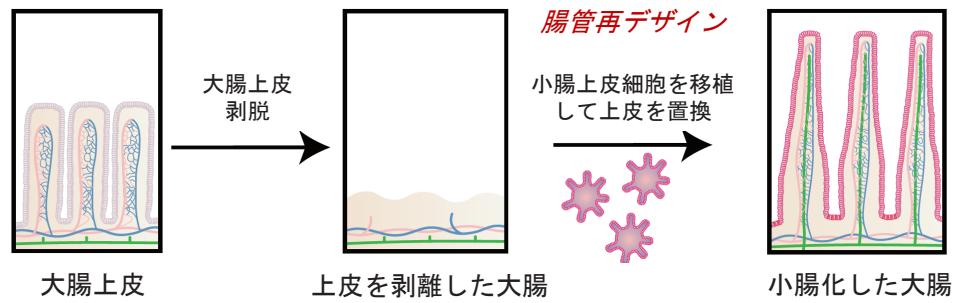
URL <http://www.info-genet.med.tohoku.ac.jp>

## 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、大腸の上皮を剥離し、その部位に小腸由来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。

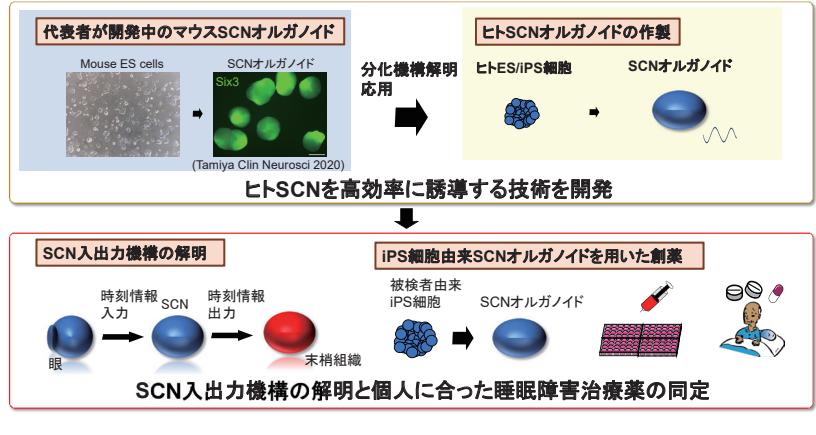
# ヒト体内時計全身制御の解明と新規眠剤創薬のための時計中枢オルガノイドの研究開発

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たおりますが、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

## 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



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（社会的ジエットラグ）などに適用可能と考えられます。



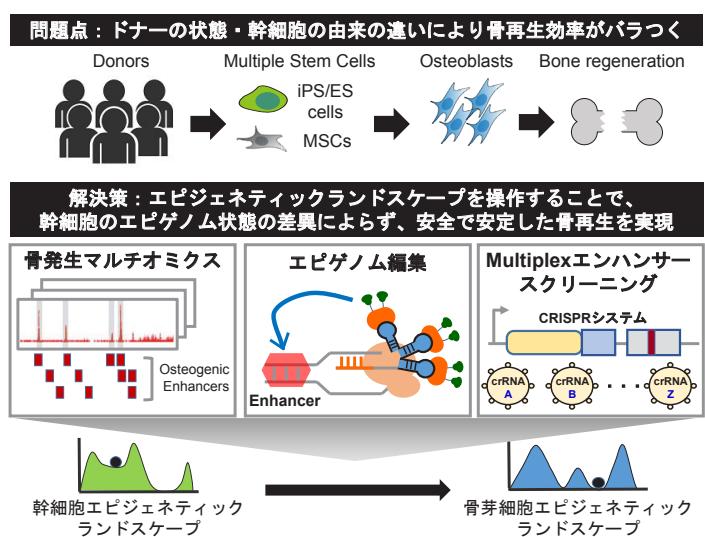
URL <https://researchmap.jp/tamiyatky>

# 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、健康寿命の延伸に関わる喫緊の課題です。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、疾患、および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となっていました。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、新たな骨再生法の確立に取り組みます。ヒト多能性幹細胞を用いた骨発生モデルにおいて、オミクス解析を行い、重要なエンハンサー群を同定します。さらにCRISPR法を応用したエピゲノム編集技術とスクリーニング法を駆使することで、重要なエンハンサー群を見つけ出し、その活性を自由に操作する方法を開発します。これにより、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細胞由来腎集合管囊胞モデルを用いたADPKDに対する新規治療薬の探索

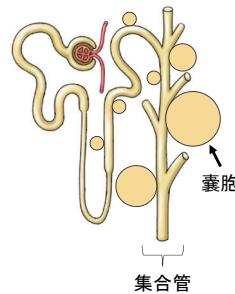
**前 伸一** 京都大学 iPS細胞研究所 増殖分化機構研究部門 特定拠点助教



## 常染色体優性多発性囊胞腎(ADPKD)

は、尿細管や集合管から進行性に囊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、自発的に起くる囊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囊胞細胞を増殖させる方法を開発し、囊胞増大を抑える新規治療薬候補をハイスク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。

常染色体優性多発性囊胞腎  
(ADPKD)

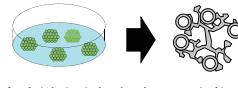


**(本研究の達成目標)**  
高効率に腎囊胞を形成するモデルの開発と新規治療薬の同定

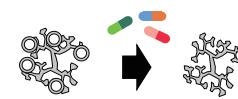
① 自発的かつ高効率な腎囊胞形成



② ADPKD患者iPS細胞からの腎囊胞形成



③ 腎囊胞増大を抑制する化合物の探索



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](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。

## 再生医療実現拠点ネットワークプログラム

基礎研究 / 応用研究 / 非臨床試験

iPS細胞研究中核拠点

疾患・組織別実用化研究拠点

技術開発個別課題

幹細胞・再生医学  
イノベーション創出プログラム

再生・細胞医療・遺伝子治療  
研究開発課題

非臨床PoC取得研究課題

基礎応用研究課題

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



倫理・  
規制面の支援



再生医療  
の実現化支援課題

### 研究拠点 I

- ・疾患特異的iPSの樹立・寄託
- ・病態解明
- ・解析技術の高度化
- ・創薬スクリーニング系の構築

### 研究拠点 III

- ・疾患特異的iPSの樹立・寄託
- ・病態解明
- ・解析技術の高度化

### 病態解明課題（若手）

- ・疾患特異的iPSの樹立・寄託
- ・病態解明
- ・解析技術の高度化

### ロバストな分化誘導法開発課題

- ・様々なiPS細胞株やクローンで適用可能で、培養環境や手技による影響が小さい分化誘導法の開発

### ヒトiPS細胞バンク充実課題

バンクに寄託されたiPS細胞が  
多くの研究者・企業に活用される  
環境を整備

iPS細胞バンク  
(理化学研究所バイオバンクリソースセンター)

### 研究者マッチング・共同研究促進課題

- ・疾患研究者とiPS細胞研究者との最適なマッチング
- ・iPS細胞を活用した共同研究による疾患研究の促進・裾野拡大

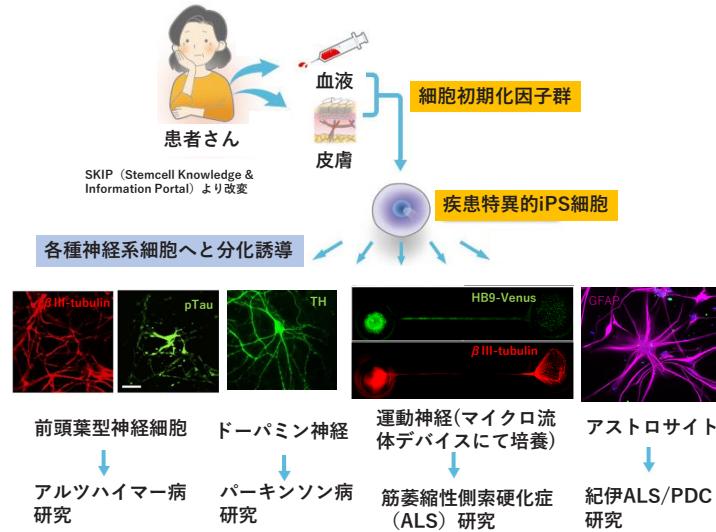
- iPS細胞技術の普及・支援
- iPS細胞を用いた疾患研究の推進
- 治療薬の創出促進

# 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/PDC複合症(紀伊ALS/PDC)を対象に、既に樹立された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、我々が開発した分化誘導法を用いて各種神経細胞、グリア細胞などを誘導し、単独、もしくは共培養系での解析を行います。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、企業への橋渡しもを目指します。



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



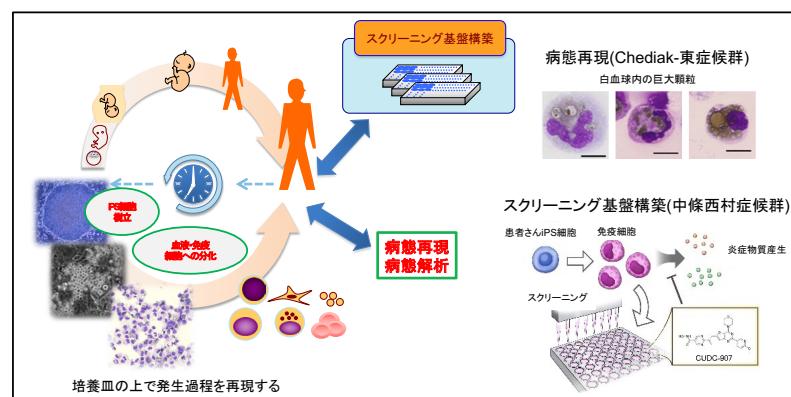
# 疾患iPS細胞を活用した難治性血液・免疫疾患の病態解明と治療法開発

斎藤 潤 京都大学 iPS細胞研究所 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來の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

【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。



断治療法をお届けする能够に研究を進めています。

URL [https://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/research/msaito\\_summary.html](https://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/research/msaito_summary.html)

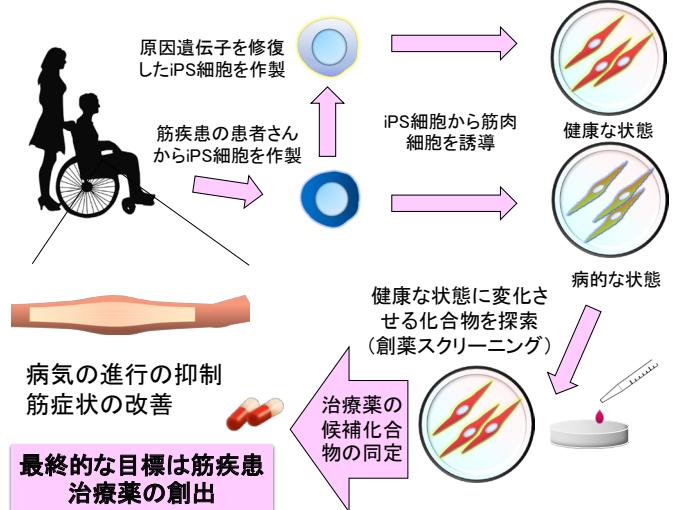


## 筋疾患に対する治療薬の創出を目指した研究

**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すこと、治療薬の候補化合物を同定することを目指します。



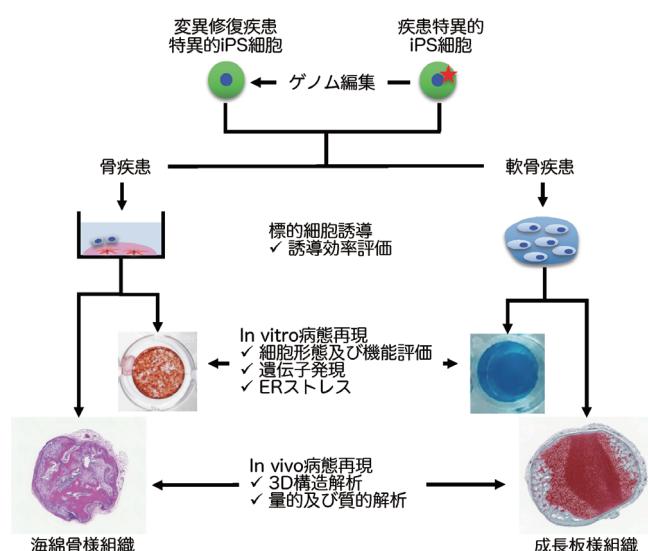
URL ▶ <http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/sakurai2/>

## 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 iPS細胞研究所 特定拠点教授／顧問



骨や軟骨に異常を来す遺伝性の疾患には様々な種類のものが存在していますが、その多くは病態発生の分子機構が不明で、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。この課題では、iPS細胞の研究者と臨床医、工学系研究者、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てきました。その成果として培養皿においてERストレスなどの病態の原因を証明し、更に細胞移植によって海綿骨様組織あるいは成長板様組織を作製し、病態再現に成功しています。これらの成果に基づいて治療薬の探索を進めています。



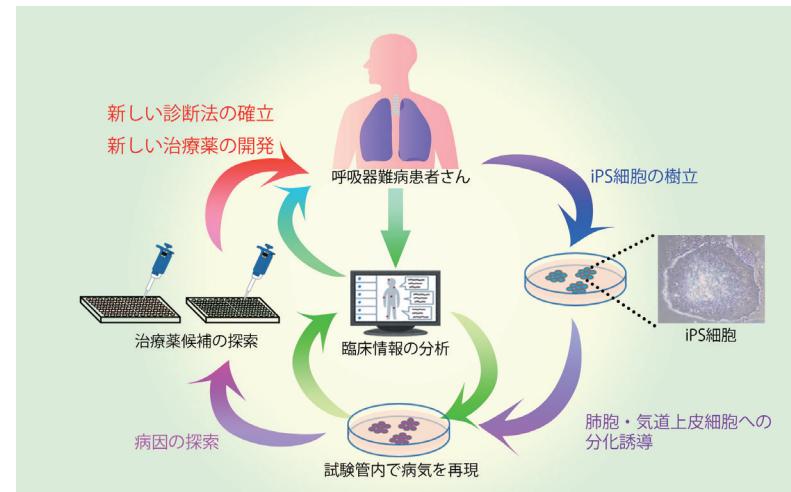
URL ▶ [https://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/research/toguchida\\_summary.html](https://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/research/toguchida_summary.html)

# ヒトiPS細胞を用いた呼吸器難病の病態機序の解明と新規創薬基盤の確立

平井 豊博 京都大学 大学院医学研究科 呼吸器内科学 教授



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



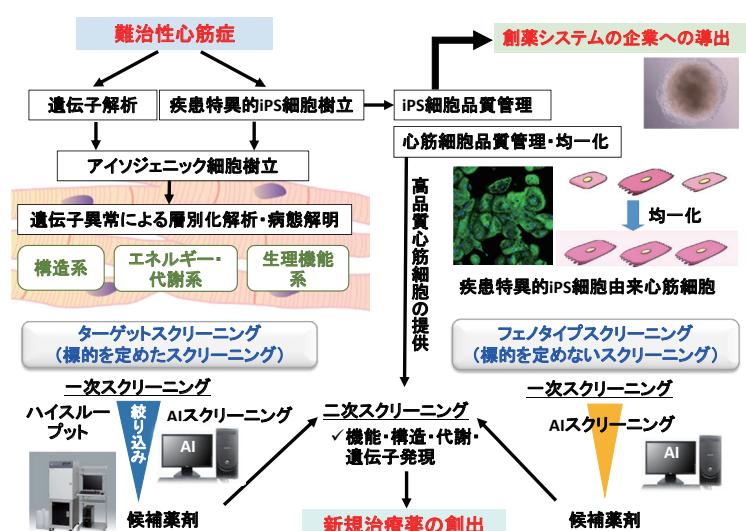
URL > <https://kukonai.com/>

# 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、デスマ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



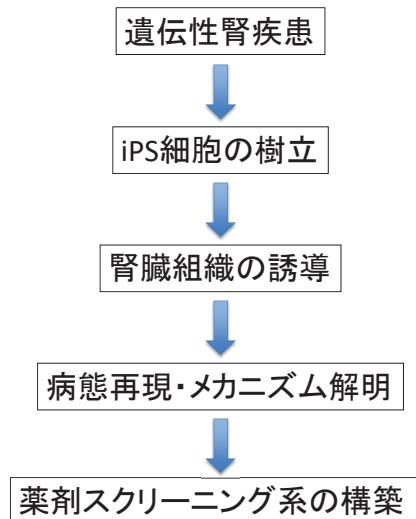
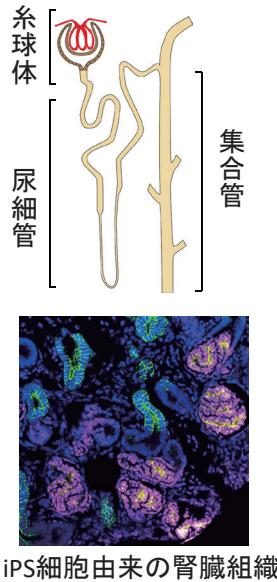
化合物をスクリーニングし、有効性の高い新規薬剤の開発を目指します。

# 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囊胞腎は尿細管・集合管が拡張して囊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。



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

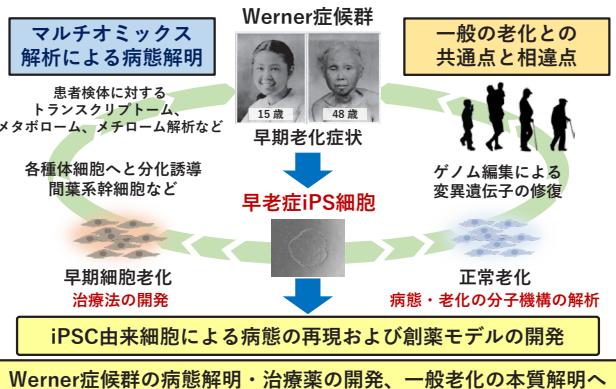
横手 幸太郎 千葉大学 大学院 医学研究院 教授



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、新規に発見した老化バイオマーカーや、原因遺伝子に対するエクソンスキッピングにより治療を行う画期的な核酸医薬品の開発に取り組んでおり、将来的にはヒトの一般的な老化および糖尿病・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。

## 疾患iPS細胞を用いて早老症と老化に挑む

- ・早老症とは？…全身諸臓器に老化様変化が早発・促進して見られる疾患の総称
- ・代表的な遺伝的の早老症であるウェルナー症候群(WS)は思春期以降に発症
- ・WSは老化のモデル疾患と考えられ、一般老化の機序解明につながる



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

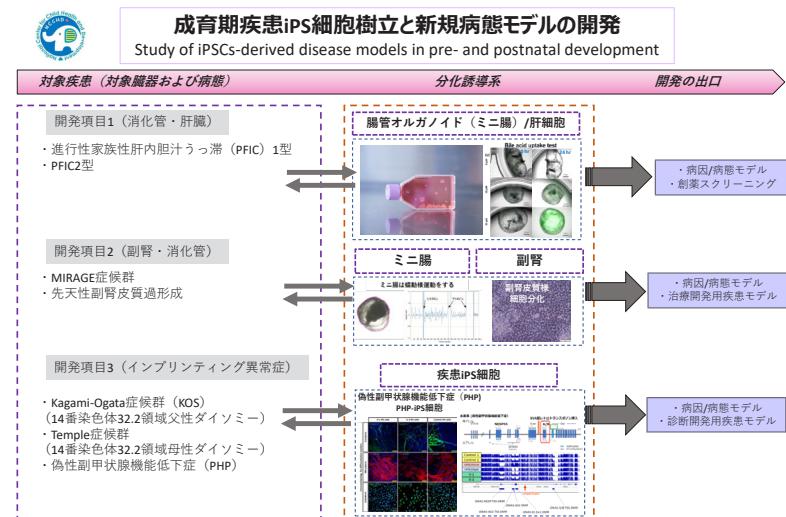
# 成育期疾患iPS細胞樹立と新規病態モデルの開発

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3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)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いくことが期待されます。樹立した貴重な疾患iPS細胞は公的細胞バンク



へ寄託し、成育期希少疾患がさらに発展することに貢献していきます。

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



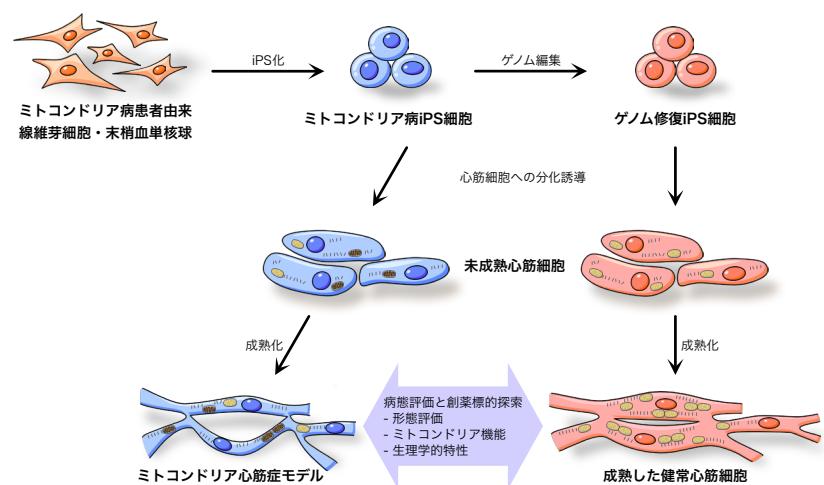
# ミトコンドリア病iPS細胞の樹立と病態解析

魚崎 英毅

自治医科大学 分子病態治療研究センター 再生医学研究部 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働きが悪くなると、特に心臓や脳、肝臓などエネルギー消費の多い臓器を中心に機能が障害されます。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ります。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細胞を作成しています。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を調べています。ミト



コンドリア心筋症の病気の成り立ちを明らかにし、新しい治療法の開発に繋げたいと考えています。



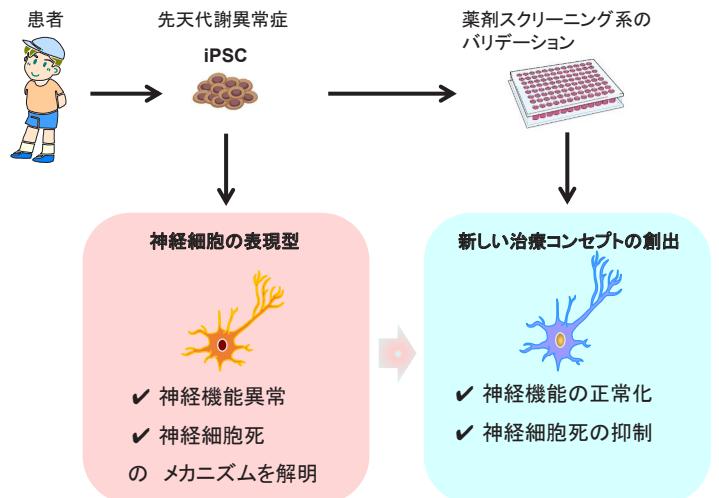
URL <http://jichi.ac.jp/saisei/uosaki.html>

# 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/](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 加齢医科学研究所 教授

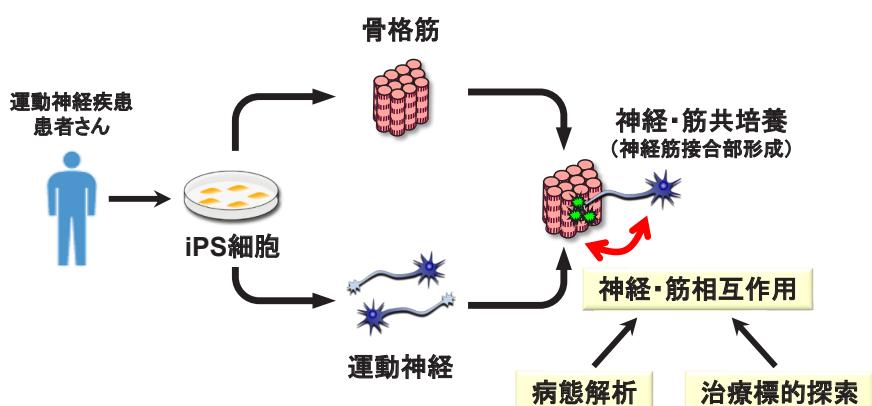


球脊髄性筋萎縮症(SBMA)は、成人男性に発症する下位運動神経変性疾患です。従来、ポリグルタミン鎖(CAGUピート)の異常伸長した変異アンドロゲン受容体(AR)が凝集体を形成し、神経変性を引き起こすと考えられてきました。しかし、近年、骨格筋病態の重要性が示唆され、神経・筋相互作用が病態解析や創薬の重要な標的となっています。

本研究では、iPS細胞由来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、SBMAの患者由来iPS細胞を用いて神經・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。

このような神経・筋相互作用は、筋萎縮性側索硬化症(ALS)や脊髄性筋萎縮症(SMA)などの様々な神経筋疾患において重要と考えられ、本研究の応用が期待されます。

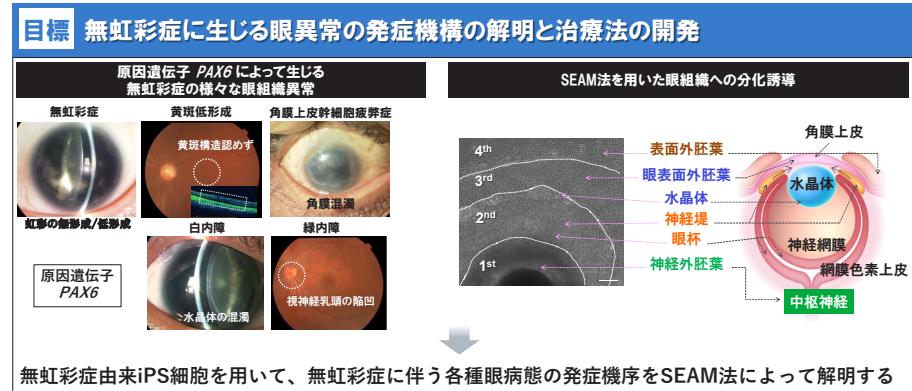


# 無虹彩症に生じる眼異常の発症機構の解明と治療法の開発

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、根本的な発生学的研究や眼疾患の理解にも強力なツールです。



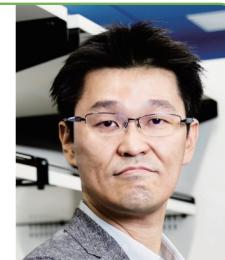
我々は無虹彩症由来iPS細胞を用いて、小眼球症、角膜混濁、白内障、緑内障、黄斑低形成といった無虹彩症に伴う各種眼病態の発症機序をSEAM法を用いて解析を実施します。PAX6を中心とした転写因子ネットワーク不全による各種眼病態の発症機序の解明を目指します。



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

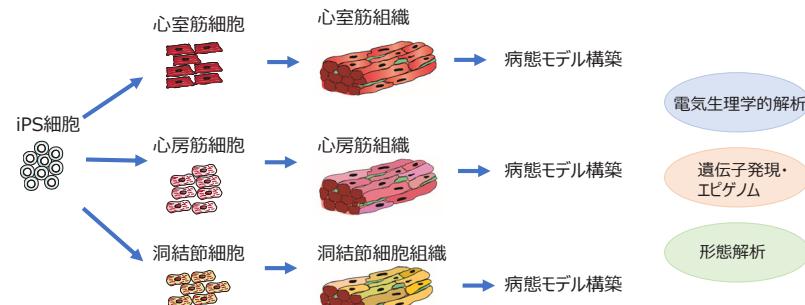
吉田 善紀 京都大学 iPS細胞研究所 准教授



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、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。これまでにサブタイプごとの成熟組織の構築に向けて、各サブタイプ心筋細胞の分化誘導法の確立・成熟化・立体組織構築の技術開発を行ってきました。さらに、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

## iPS細胞を用いたサブタイプ別心筋組織構築による心疾患研究



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

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

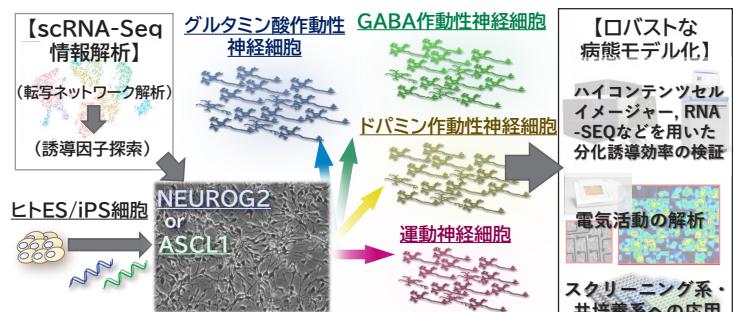
石川 充 慶應義塾大学 医学部 特任講師



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、神経細胞分化に必須と考えられるプロニューラル因子(NEUROG2遺伝子あるいはASCL1遺伝子)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特異的に分化誘導させます。ここではsc/nRNA-Seqデータをもとに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ています。これによってサブタイプ特異的なグルタミン酸/GABA/ドーパミン/運動神経細胞などへ効率的に作出させています。この技術を基盤に疾患iPS細胞(アルツハイマー病・パーキンソン病・ALS・てんかん性脳症など)から、細胞種特異的な病態モデル化を行い治療戦略へ結び付ける研究を行っています。

【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

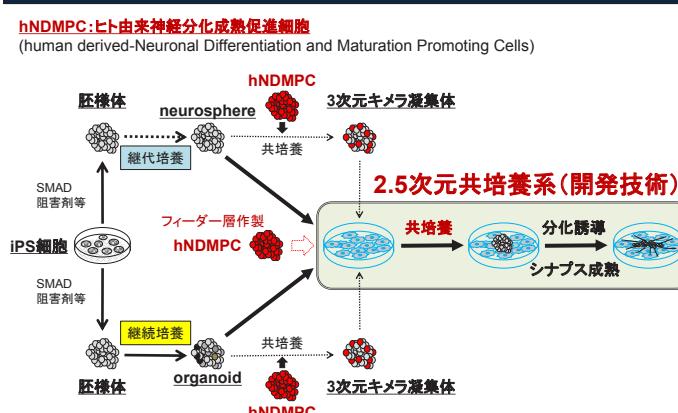
金村 米博 国立病院機構 大阪医療センター  
臨床研究センター 先進医療研究開発部 部長



ヒトiPS細胞由来神経細胞は、従来の2次元単層培養法や3次元培養法を用いた場合には十分に成熟したシナプス構造を形成することが困難であることが知られています。そのため、バンク化された神経疾患特異的iPS細胞を用いた神経疾患研究、特にシナプス機能障害が推定される疾患の病態解明研究に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)を用いた2.5次元共培養系を開発しています。hNDMPCは、フィーダー細胞としての役割に加えて、シナプス形成を促すための細胞間相互作用を提供する細胞ですので、ヒトiPS細胞由来神経前駆細胞をhNDMPCと2.5次元共培養することにより、成熟したシナプスを有するヒトiPS細胞由来神経細胞を簡便に作製することが可能となります。本開発技術は、神経疾患特異的iPS細胞を用

### 2.5次元共培養法のコンセプト



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/>



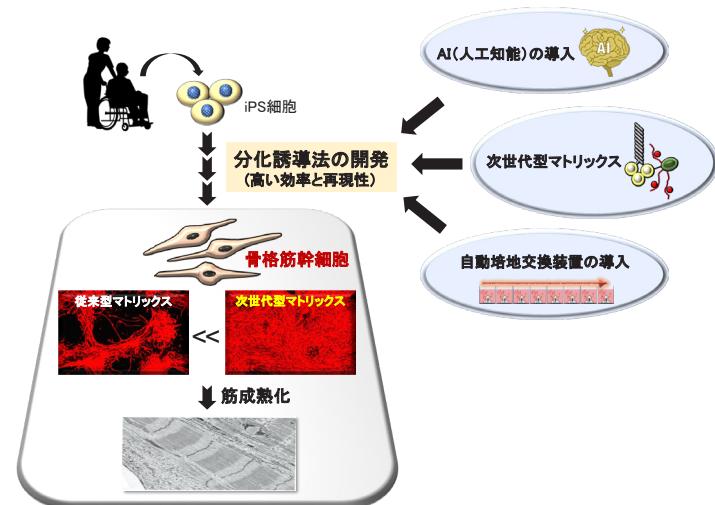
URL <https://dxneuron.com/>

# 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、AI(人工知能)、プロテオミクス解析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/>

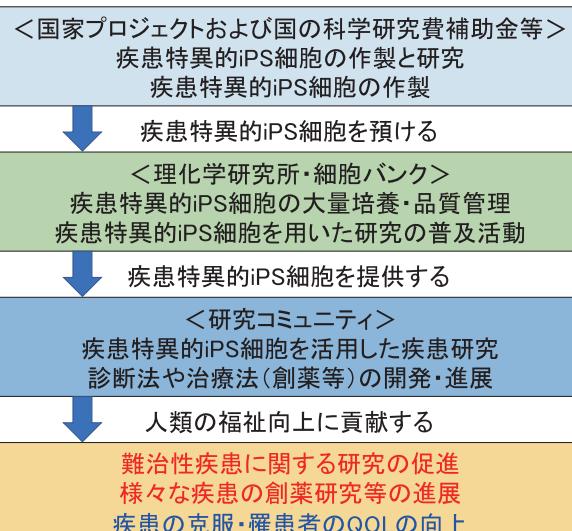


# 疾患特異的iPS細胞バンク事業

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](https://cell.brc.riken.jp/ja/?doing_wp_cron=1601536200.4907870292663574218750)

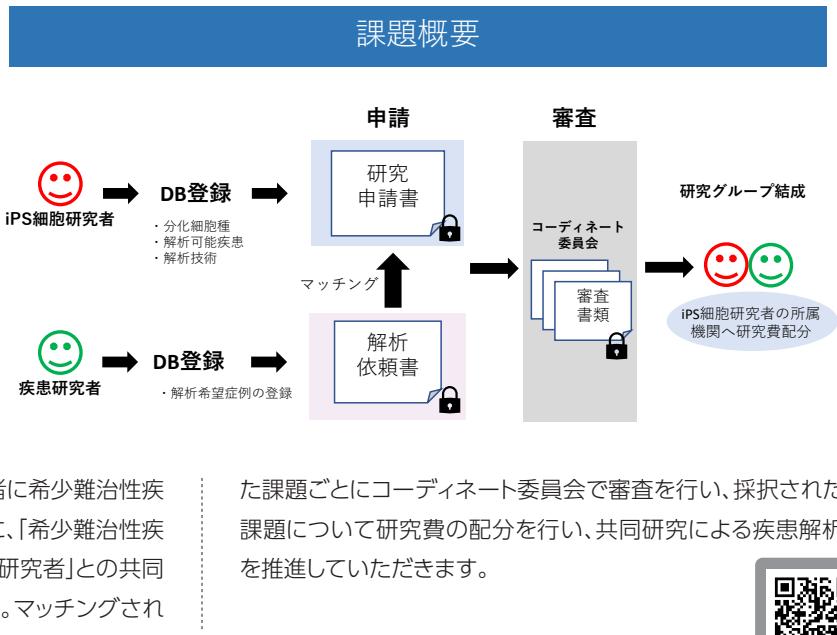


# iPS細胞を用いた希少疾患の研究促進のための研究者マッチング

齋藤 潤 京都大学 iPS細胞研究所 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) 希少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細胞研究者に希少難治性疾患研究へのアクセスを提供すること、を目的に、「希少難治性疾患の研究者」と「iPS細胞の活用実績が豊富な研究者」との共同研究を目指としたマッチング事業を行います。マッチングされ



URL <https://www.ips-disease-matching.org/>

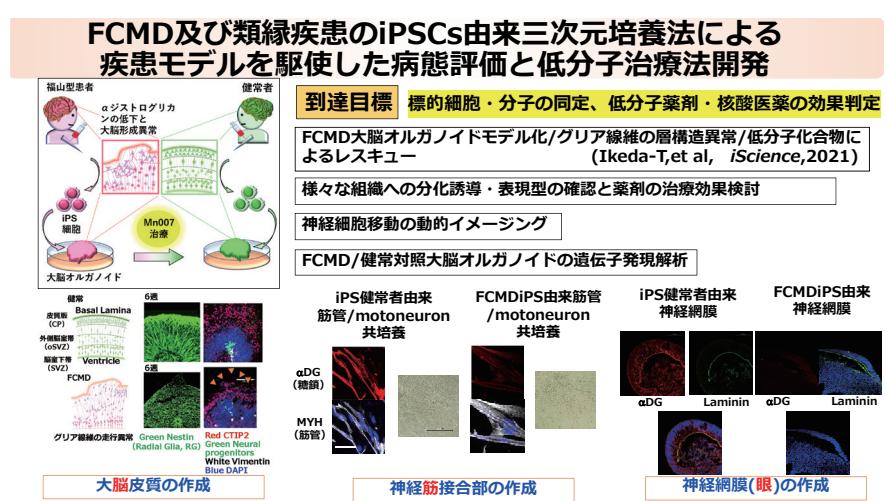


# FCMD及び類縁疾患のiPSCs由来三次元培養法による疾患モデルを駆使した病態評価と低分子治療法開発

池田 真理子 藤田医科大学 臨床遺伝科 准教授



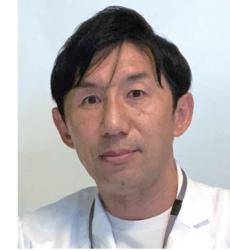
福山型筋ジストロフィーは、フクチン遺伝子の機能喪失により、αジストログリカン糖鎖構造が破綻し、重度の筋ジストロフィーや脳、目等に症状を来たす難病です。本疾患は患者さんのフクチン遺伝子内へのトランスポゾン挿入変異がもたらすスプライシング異常症であり、アンチセンス核酸による骨格筋を標的とした臨床治験がごく最近臨床治験が開始されました。一方で中枢神経系の治療法開発は課題ですが、現時点ではヒトの中脳を評価する適切な評価系がありません。そこで本課題ではFCMD患者様由來のiPS細胞を活用し、大脳皮質の組織や神経網膜、神経筋接合部等を試験管内で作成し、低分子化合物の治療法開発や核酸薬剤の治療効果を見



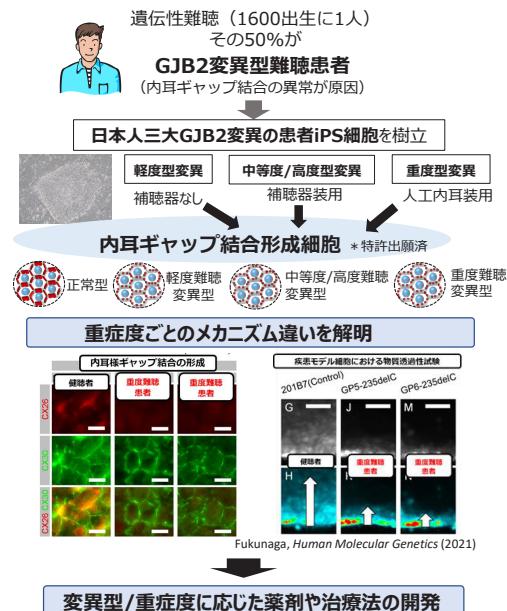
ることを目指しています。これにより将来的な中枢神経系を標的とした治療法開発に必要な重要な知見が得られると考えています。

## 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



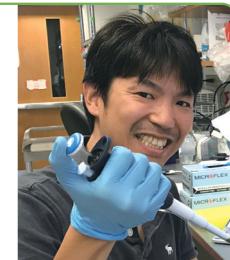
遺伝性難聴は1,600出生に1人と高い頻度で発症し、その50%以上が内耳のギャップ結合を形成するConnexin 26遺伝子(GJB2)の変異を原因とします。当グループはこれまでにGJB2変異型難聴の発症メカニズムとして「ギャップ結合複合体崩壊」という分子病態を発見し、同病態が有効な創薬指標となることを見出していました。GJB2変異型難聴は軽度、中等度、高度、重度難聴のように変異タイプによって聽力レベルが大きく異なり、それぞれの患者さんに最適な治療を提供するためにには重症度に応じた病態の解明が必要です。本課題では重症度の異なる日本人の三大GJB2変異に着目し、当グループが樹立した患者さん由来の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

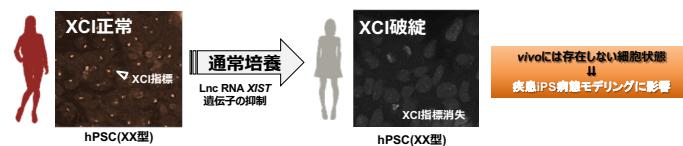
福田 篤 東海大学 医学部医学科基礎医学系分子生命科学 讲師



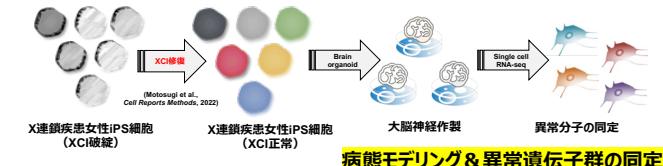
ヒトiPS/ES細胞は、試験管内でほぼすべての細胞に分化できるため、再生医療や創薬の有効な化合物の探索などに最適なツールとして活用されています。しかし、女性由来のiPS/ES細胞は、培養によって2つのX染色体の一方の働きを抑える機構「X染色体不活化」が破綻し、生体の細胞状態とは異なることが報告されています。私たちのグループでは、ゲノム編集技術を駆使してX染色体不活化異常の修復方法を開発し、“本来の姿”を取り戻し女性iPS・ES細胞を作製しました。これらの技術を用いて女性特異的なX連鎖性神経疾患由来iPS細胞から脳神経を作製し、既存とは異なるより正確な病態モデリングを実施します。本研究の結果から、患者さん特有のゲノム情報に基づく疾患メカニズムの解明が期待でき、適切な薬効試験など、正確な病態モデリングが可能となります。さらには本成果により、女性iPS/ES細胞の活用の幅を大きく向上させることが期待出来ます。

### 本プロジェクト： XCI正常化によるX連鎖女性特異的疾患iPS細胞を用いた病態モデリング

**背景と課題：**X染色体不活化(XCI)の不可逆的破綻が必ず生じる  
→X連鎖遺伝子が過剰発現する→X連鎖疾患モデリングに影響する



### <本研究概要>



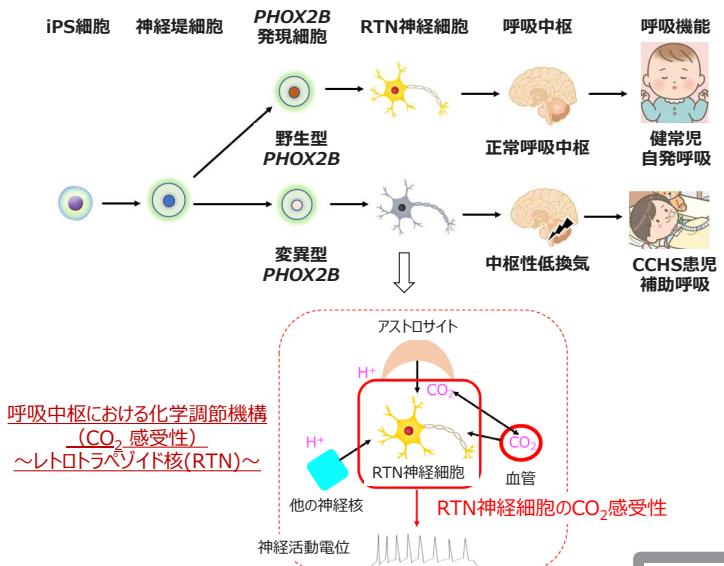
URL [http://www.pr.tokai.ac.jp/tuiist/tt/2018\\_fukuda.html](http://www.pr.tokai.ac.jp/tuiist/tt/2018_fukuda.html)

# 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<sub>2</sub>感受性の分子機構

藤岡 一路 神戸大学 大学院医学研究科内科学系講座小児科学分野 准教授



本研究開発の目的は、先天性中枢性低換気症候群(Congenital central hypoventilation syndrome; CCHS)の病態解明を目指し、疾患特異的iPS細胞を用いて呼吸中枢化学調節機構のin vitro再構成を試みることです。現在までに、iPS細胞から呼吸中枢であるRTN神経細胞へ直接分化誘導する方法を試し、3種のRTNマーカー(Phox2B、VGAT2、TACR1)を共発現する細胞を得ることに成功しました。また本法を用いて、健常由来iPS、CCHS患者由来iPSとともに3マーカー共陽性細胞を得られることを確認しており、現在は誘導効率向上のための条件調整を進めています。また、CCHSにおいてRTN神経が減少する病態誘導機構およびどの段階でRTN神経細胞に異常が生ずるのかを明らかにする目的で、新規PHOX2B遺伝子変異CCHSモデルマウスの開発にも着手しています。



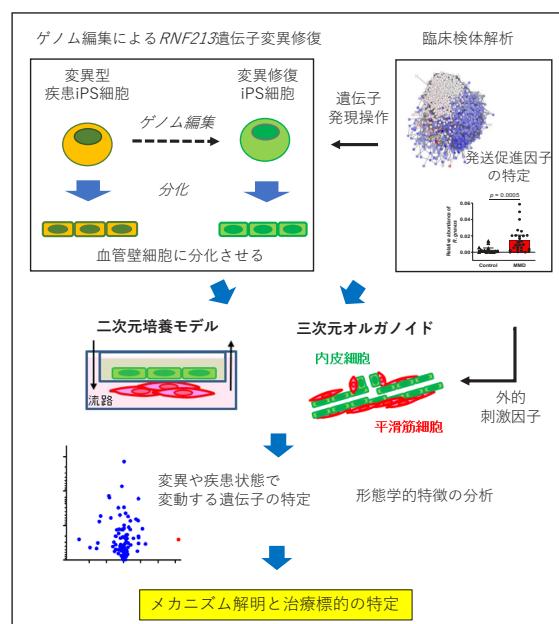
URL ▶ <https://www.med.kobe-u.ac.jp/pediat/>

# 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



もやもや病は脳の主幹動脈が狭くなり、それを補うための血管網(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。血管が狭窄して脳梗塞を、血管網が破れて脳出血を起こします。小児から高齢者まで幅広い年齢層の方が罹ります。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、血管内皮細胞において変異が原因で発現が変動する遺伝子群を特定することに成功しました。RNF213以外の発症促進に関わる分子や環境因子(腸内細菌)も特定できましたので、今後はiPS細胞から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すべく取り組みを進めて参ります。

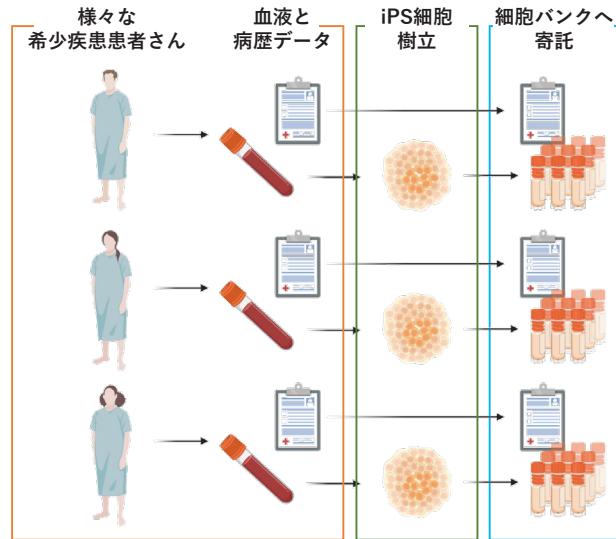


# 指定難病を中心とした希少疾患iPS細胞バンクの拡充に関する研究

齋藤 潤 京都大学 iPS細胞研究所 教授



希少疾患では、しばしば、疾患の発症メカニズムが不明なために、患者さんが適切な診断や十分な治療を受けられないと問題に直面します。このような問題を解決するための手段として、iPS細胞を用いた病態モデル構築は有力です。しかし、希少疾患は膨大な種類があるため、個々の研究者が各々iPS細胞を樹立して研究するのは困難です。そこで、本研究では、厚生労働省が指定する指定難病を中心とした希少疾患を対象として、国内の医療機関と連携し、患者さんの同意を得たのちに血液細胞からiPS細胞を樹立します。これらのiPS細胞は、品質評価の後、理研バイオリソースセンターに寄託します。国内外の研究者は、理研バイオリソースセンターから細胞入手して、疾患研究に利用することができます。このような細胞リソースの充実によって、iPS細胞を用いた希少疾患の診断や治療法開発、病態解明が進展することが期待できます。



URL [https://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/research/msaito\\_summary.html](https://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/research/msaito_summary.html)

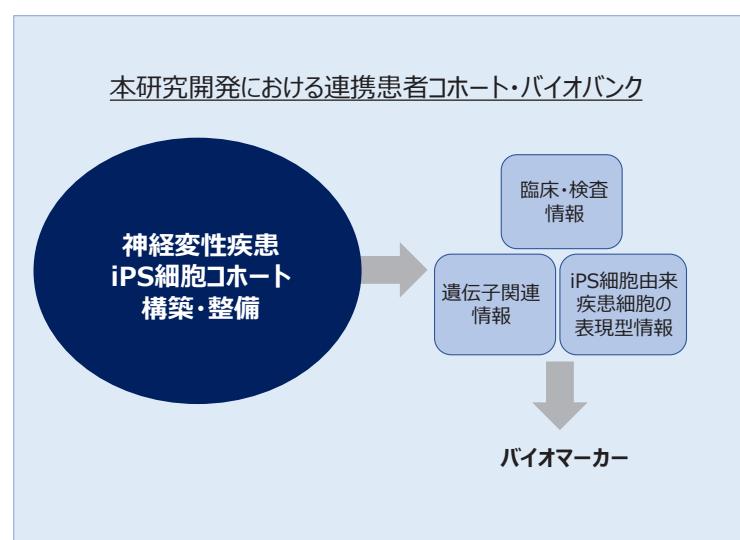


# レジストリ連携による神経変性疾患iPS細胞コホートの構築と整備

井上 治久 京都大学 iPS細胞研究所 教授



本研究開発では、神経変性疾患・健常者のレジストリ・バイオバンクと連携して、iPS細胞コホートの構築と整備を実施致します。近年、問題となっております超少子高齢社会の脅威である認知症や老化による神経変性について、その病態解明や治療法の開発は社会的に極めて重要であると考えられます。原因となる遺伝子がわからない神経変性疾患の大多数を占める孤発性神経変性疾患では、遺伝子変異モデル動物の作製は難しいですが、iPS細胞モデルを用いた研究を行うことは可能です。遺伝子変異の不明な疾患にもiPS細胞を用いた病態解明や創薬研究は有用であると考えられます。また、近年、海外のいくつかのグループが患者コホートのiPS細胞のデータベース作成を進められており、日本でも我が国の独自性の高い、日本特有のiPS細胞コホートの構築が必要であると考えています。

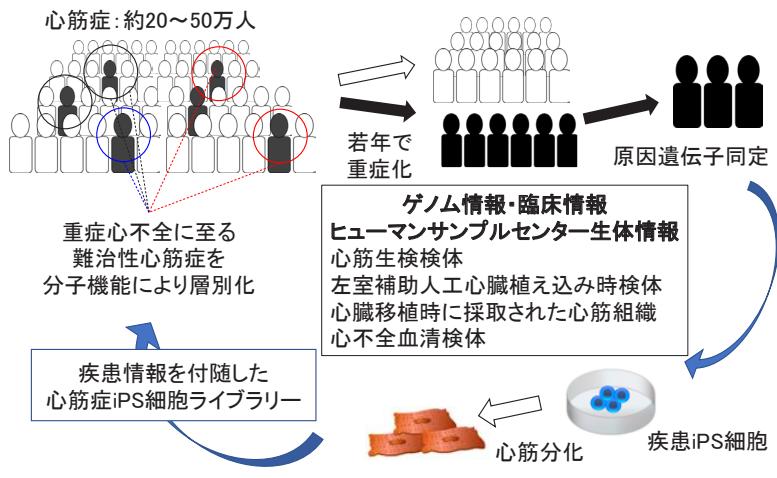


# 分子機能による層別化を目的とした心筋症疾患iPS細胞ライブラリーの構築

坂田 泰史 大阪大学 大学院医学系研究科 循環器内科学 教授



心筋症は、心筋そのものに病変の首座があり、心室の肥大や拡張を示し、機械的、電気生理学的機能異常を伴う一群の疾患です。遺伝子解析の進歩により、多くの心筋症原因遺伝子が同定されてきましたが、これら同定された遺伝子群と「拡張型」や「肥大型」といった既存の形態・病態分類は必ずしも1対1で結びつかず、心筋症の統一的な定義、分類診断が困難である一因となっています。また、予後が良好な症例が存在する一方で、若くして左室補助人工心臓や心臓移植が必要な重症心不全に至る難治性心筋症症例が存在し、本疾患が難病と認識される一因となっています。本研究開発では、多様な疾患である心筋症のなかから、遺伝的寄与度が高く早期に重症化した症例群を抽出し、症例数・付随情報が充実した難治性心筋症疾患iPS細胞ライブラ



リーを構築することを目的とします。大阪大学の臨床、基礎研究を融合させ、重症心不全に至る難治性心筋症の克服を目指します。



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

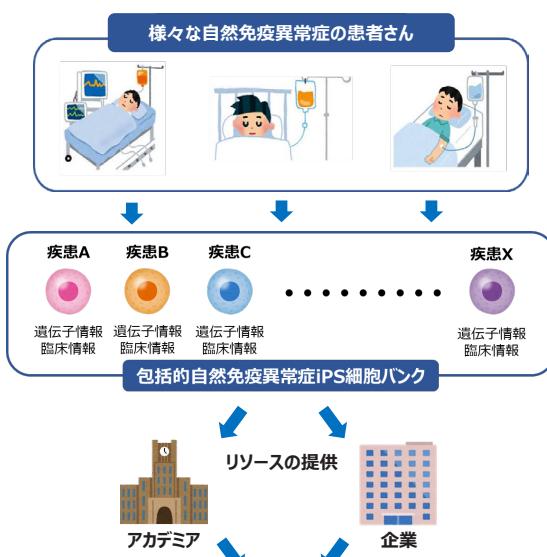
# 自然免疫異常症に対する包括的iPS細胞バンクの構築

八角 高裕 京都大学 大学院医学研究科 発生発達医学講座発達小児科学 准教授



自然免疫系は病原体の侵入に対して最初に応答する免疫システムであり、病原体の特徴を認識して適切な炎症を誘導する役割を担いますが、生活習慣病に於ける慢性炎症やCOVID-19感染の重篤化などにも関与することが知られています。「自然免疫異常症」はこのシステムに関わる遺伝子の異常を原因とし、過剰な炎症や感染の重篤化を引き起こす希少疾患です。一部の疾患で患者iPS細胞を用いた疾患病態の解明が進んでいますが、対象疾患を拡大して病態解明を加速させ、新規治療法の開発と同時に広く生活習慣病分野への応用が期待されています。

本研究では、遺伝情報や治療反応性を含めた詳細な病歴を附随した自然免疫異常症患者由来の包括的なiPS細胞バンクを構築します。このバンクを通じて多くのアカデミアや製薬企業がiPS細胞を用いた研究に参画し、自然免疫分野の研究が加速されることを期待しています。



自然免疫応答機構・病態の解明と新規治療開発の促進



URL <https://pediatrics.kuhp.kyoto-u.ac.jp/>

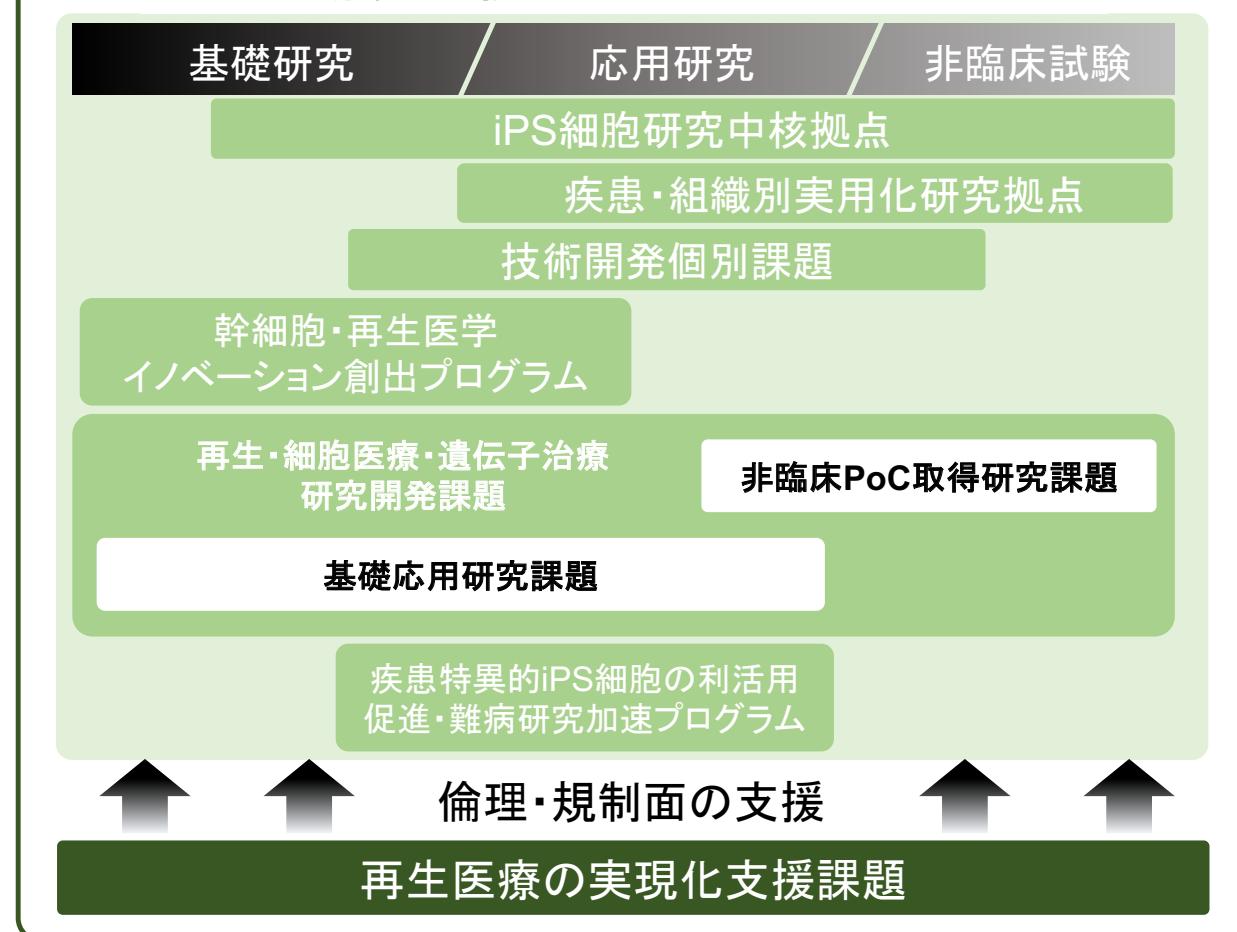
# 再生医療の実現化支援課題

「再生医療の実現化ハイウェイ」からの後継として、令和2年度から開始しました。

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。各支援での知見を集積し、次回に活かす形で最新の情報に基づいた支援を進めています。

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。

## 再生医療実現拠点ネットワークプログラム



# 再生医療実現化を加速する次世代型支援基盤とOJT体制の構築

松山 晃文

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



細胞・組織加工医薬品等による再生医療は、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、知財発掘・出願・権利化支援、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、



## 再生医療実現化を加速する 次世代型支援基盤とOJT体制を構築

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独立系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



## 再生医療研究に関する倫理支援・教育・調査研究

- 【倫理面に関する支援】  
新規参入研究者への総合的な支援、産学連携の推進、倫理担当者会議の開催、患者・市民参画の促進など
- 【倫理面に関する教育】  
国際的な観点及び法令・指針(改正)の動向を踏まえた、再生NWP採択課題研究者に向けた研修会など
- 【倫理面に関する調査研究】  
今後生じうる新たな問題の抽出及び対応等、ELSIについての調査研究など

倫理支援

倫理教育

調査研究

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。



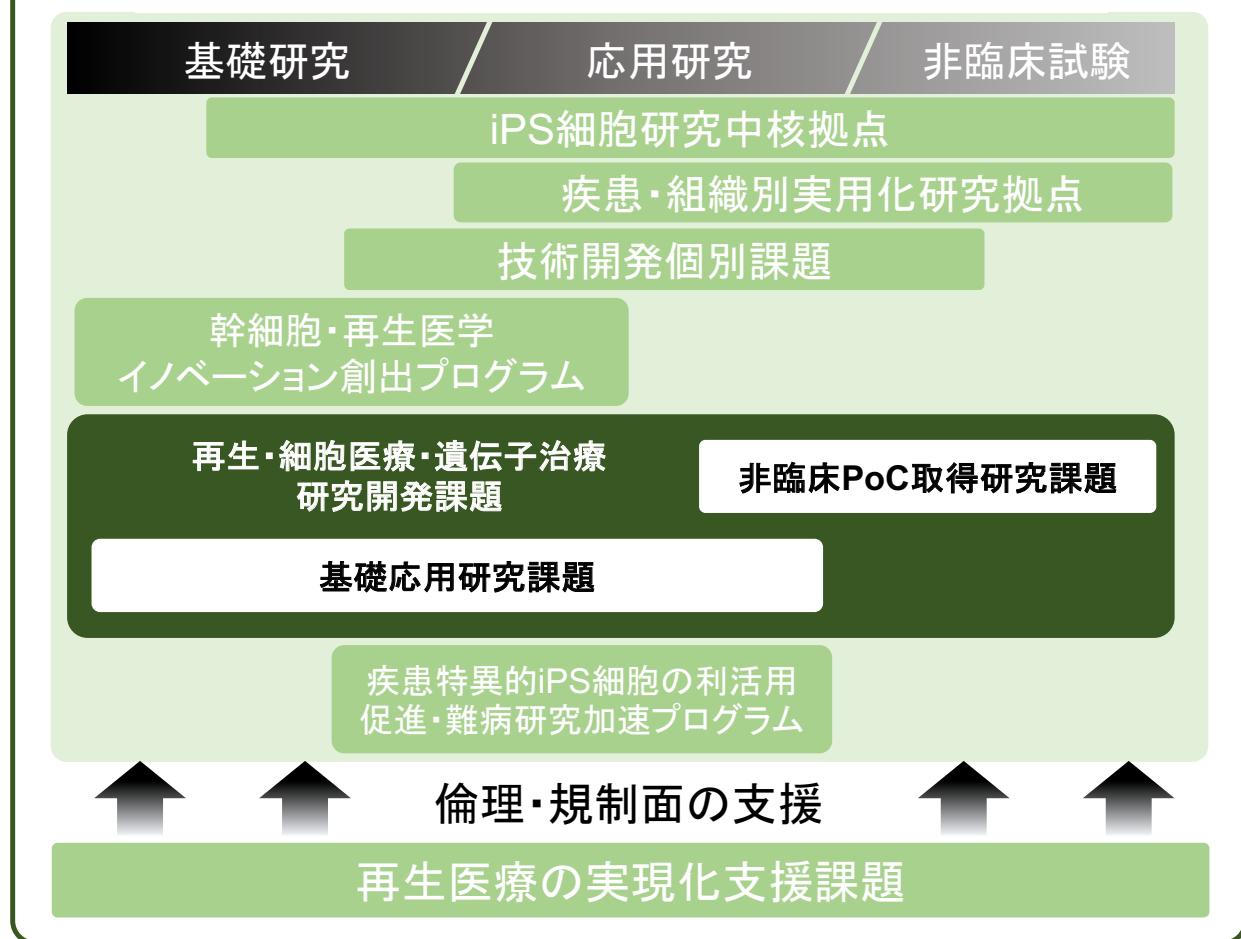
URL > [https://wwwAMED.go.jp/program/list/13/01/RM\\_ethics.html](https://wwwAMED.go.jp/program/list/13/01/RM_ethics.html)

# 再生・細胞医療・遺伝子治療研究開発課題

再生・細胞医療・遺伝子治療の基礎・応用から非臨床 PoC(Proof of Concept)取得段階までを対象として、将来的に実用化につながるシーズを育成します。特に、再生・細胞医療・遺伝子治療分野の融合研究、異分野研究者や企業等との総合力を活かしたチーム型研究、臨床段階の研究で見出された知見の基礎的理 解を深めるとともに新たに認識された課題の解決や治療法の改良等に取り組むためのリバーストランスレーショナルリサーチ(rTR)等を推進します。加えて、充実した若手枠設置による研究支援やチーム型研究を通じた若手研究者の育成促進と裾野の拡大を図ります。

「基礎応用研究課題」では将来的な再生・細胞医療・遺伝子治療の実現及びそれに資する技術の開発を目指す革新性、独創性、新規性の高い基礎研究・応用研究を、「非臨床 PoC 取得研究課題」では既に基礎的な研究実績があるシーズの非臨床PoC の確立を行います。

## —再生医療実現拠点ネットワークプログラム—



非臨床PoC取得研究課題

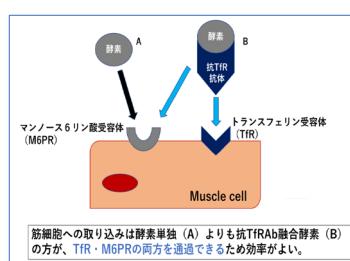
# Pompe病の根治を目指した新規遺伝子治療の開発研究

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

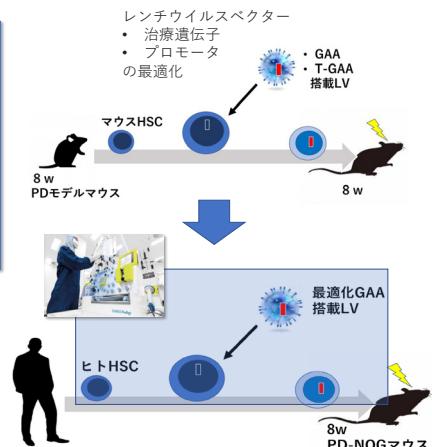


Pompe病は糖原病II型に分類され、体内の各細胞にあるライソゾームという小器官に局在する酵素、酸性グルコシダーゼα(GAA)の欠損・酵素不全により、主に筋組織にグリコーゲンが蓄積する疾患です。発症時期により乳児型(古典型)・遅発型に分類され、筋力低下・呼吸不全などを来し、乳児型では肥大型心筋症も見られます。現在酵素補充療法が開発されていますが、長期的効果に限界が報告されている一方、トランスフェリン受容体(TfR)に対する抗体(TfRAb)を融合した酵素が同受容体を通して脳血液閥門を通過すると共に筋組織への移行性も格段に改善しているという報告があります。今回我々はTfRAbを融合したGAAを発現するレンチウイルスベクターを構築することで、現状の酵素補充療法の限界を克服し、更に通常のGAA



マウス由来HSCでベクターの最適化などを  
行った後、ヒト由来HSCにて非臨床安全性  
評価の準備をする

- HSC: 造血幹細胞
- PD: ポンペ病
- NOG: 免疫不全モデルマウス



搭載レンチウイルスベクターによる遺伝子治療を上回る効果  
を期待できる造血幹細胞を標的とした遺伝子治療  
の開発につながる基礎研究を提案しています。



URL: <https://www.jikei-gene.com/>

非臨床PoC取得研究課題

# 糖尿病根治を目指したMYCLによるリプログラミングを介した膵島再生医療の開発

山田 泰広

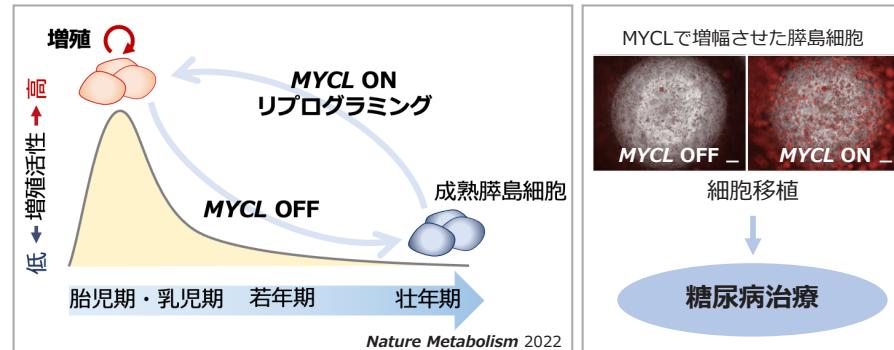
東京大学 大学院医学系研究科 分子病理学分野 教授



世界の糖尿病患者数は生活習慣や社会環境の変化により急速に増え続けています。糖尿病患者さんの中には現行の治療法では血糖コントロールが困難で、膵臓移植、膵島移植を要することがあります。しかし、膵島移植はドナー不足などにより一般的な治療として普及ていません。糖尿病の根治を目指して革新的な再生医療の開発が望まれています。成熟膵島細胞は活発な自己複製能を持たないことから、膵島再生医療開発の大きな障壁となっています。現在、自己複製能を持つ多能性幹細胞から分化させたインスリン産生細胞を使った細胞移植医療の開発が進められていますが、機能性が低いことが問題となっています。私たちは世界に先駆け

て、MYCL単独遺伝子の一過性発現誘導により機能的な成熟膵島細胞の増幅が可能であることを示しました。本研究では、MYCLによるヒト膵島細胞の増幅技術を開発し、細胞移植による膵島再生医療の非臨床PoC獲得を目指します。

## 糖尿病の根治を目指したMYCLによる膵島再生医療の開発

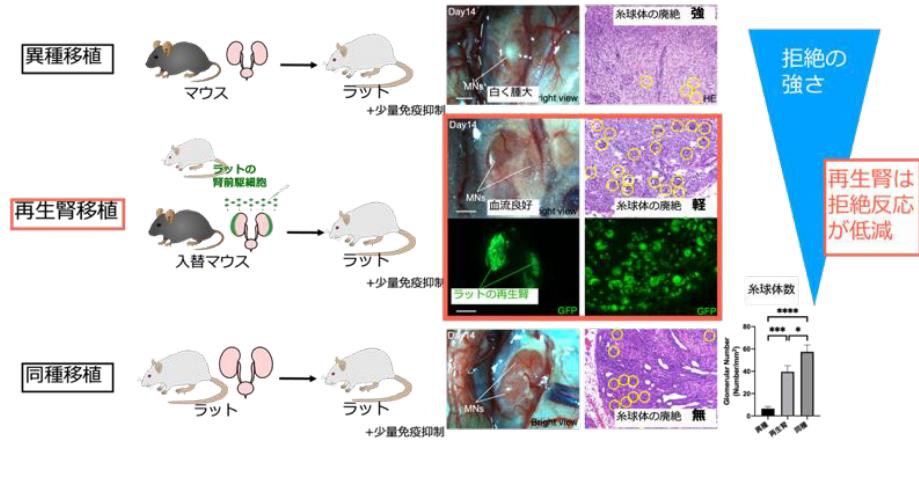


# 段階的胎生臓器補完による網羅的慢性腎不全の 抜本的治療法の開発



横尾 隆 東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科 教授

我々はこれまで異種移植と再生医療の相互の欠点を補完しヒト臨床に対応できる成熟固形臓器を作出する異種再生医療という新しい概念を提唱し、これまで研究を進めてきました。その中で、図に示すように血管付き成熟臓器の移植と比較し、胎仔臓器は著明に低免疫原性であり、かつ成長する際に血管系はホスト側から侵入するため免疫拒絶に對し寛容となり、一部をiPS細胞由来にすることによりさらに拒絶反応はさらに抑えられることを証明しています。そこでこの特性を最大限に活用し、段階的にヒト部分を増加させることにより、より生体適合性のある複雑な腎臓の三次元構造を再現し尿排泄能などの腎機能を獲得



した腎臓を再生します。段階的に“異種体制臓器移植(第一世代)”→“ネフロン前駆細胞置換(第二世代)”→“ネフロン前駆細胞+間質前駆細胞置換(第三世代)”の順番でヒト部分を増やしていきます。

URL ▶ <http://www.jikei-kidneyht.jp>



## 基礎応用研究課題

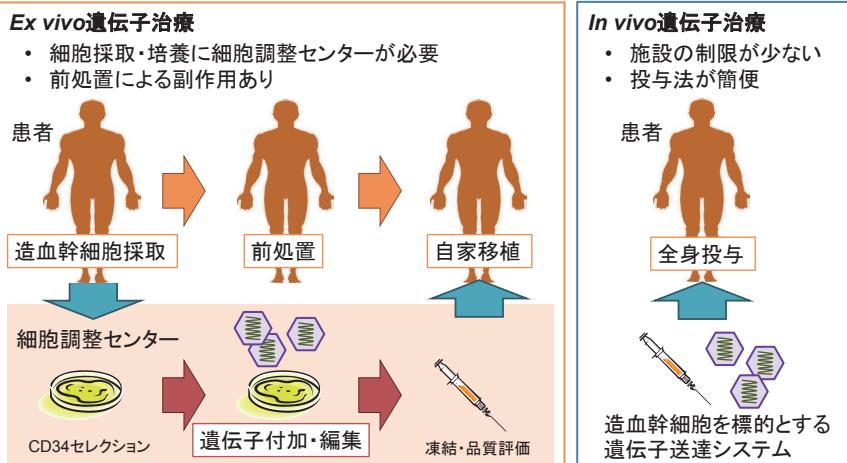
# 特異的デリバリーシステムを使用した造血幹細胞の *in vivo* 遺伝子治療

内田 直也

東京大学 医科学研究所 特任研究員



造血幹細胞に対する遺伝子治療の有効性が証明され、様々な遺伝性血液・代謝性疾患を治癒することが可能となっています。しかし、患者造血幹細胞を体外で培養して遺伝子導入する必要があるため、限られた施設でしか施行できません。近年、脂質ナノ粒子の全身投与による遺伝子編集治療が報告されていますが、遺伝子送達の特異性が低く、造血幹細胞を標的とする送達法の開発が望まれています。そこで本研究では、造血幹細胞・前駆細胞を標的とするレンチウイルスベクターや脂質ナノ粒子を作製し、全身投与により骨髄造血幹細胞に直接遺伝子導入可能な*in vivo*造血幹細胞遺伝子治療の開発を目指します。これにより、遺伝子レベルで様々な疾



患を治療することが可能となり、治療の簡素化や治療費の低減化により、飛躍的な遺伝子治療の適応拡大が期待されます。

## 基礎応用研究課題

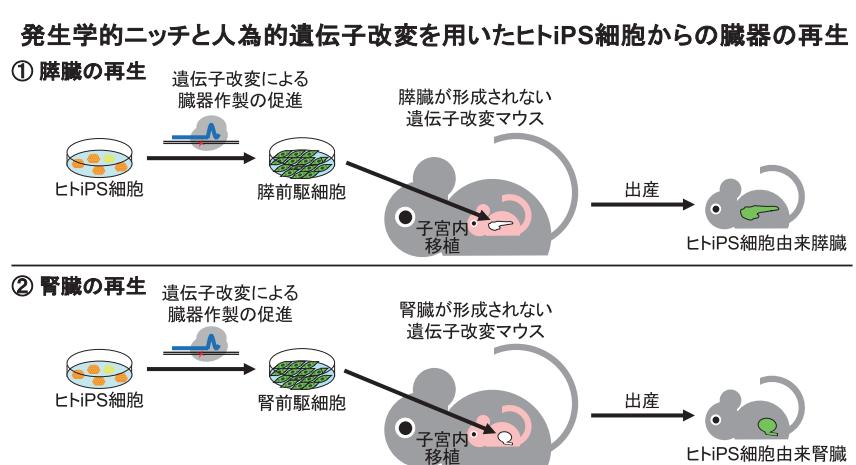
# 発生学的ニッチと人為的遺伝子改変を用いた ヒトiPS細胞からの臓器の再生

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



1型糖尿病に対する膵臓・膵島移植や慢性腎不全に対する腎移植にはドナー臓器不足の問題が依然として存在し、iPS細胞を用いた再生医療による解決が期待されています。本研究課題では、ヒトiPS細胞から作製した膵臓と腎臓のもとになる胎児期の膵前駆細胞と腎前駆細胞を用いて臓器としての膵臓と腎臓を作製する方法の開発を行います。具体的には、膵臓や腎臓が形成されない遺伝子改変マウスに、臓器形成を促進する遺伝子改変を行ったヒトiPS細胞由来の膵および腎前駆細胞を移植することで、マウスの体内でヒトの膵臓と腎臓を作製する方法を開発します。本研究の成果をもとに、次の段階では、よりヒトに近い大きさの臓器を有するブタなどの大型動物を用いて、ヒトiPS細胞からヒトサ



イズの膵臓と腎臓を作製する方法を開発し、1型糖尿病患者さんへの膵臓・膵島移植や慢性腎不全患者さんへの腎移植に使用する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](https://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/research/osafune_summary.html)



## 基礎応用研究課題

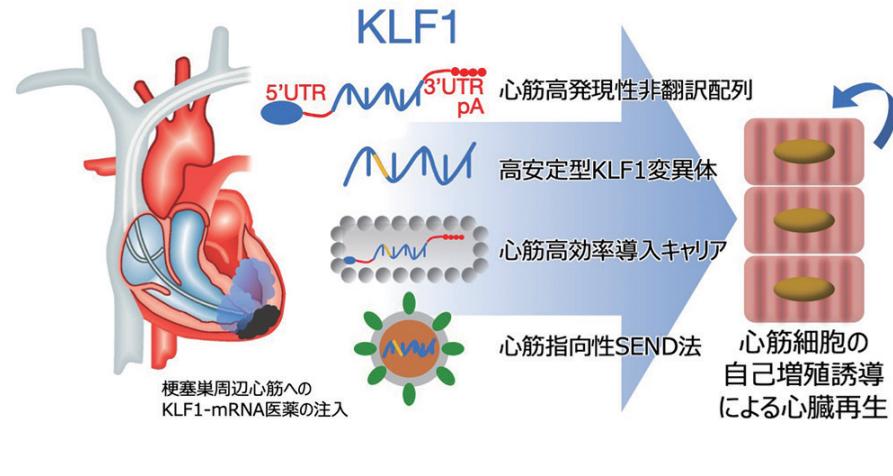
## KLF1-mRNA医薬の開発による心筋再生誘導

菊地 和

国立循環器病研究センター 研究所 心臓再生制御部 部長



これまでの心筋再生療法の研究開発は分化した心筋細胞などを移植する細胞移植療法の研究を中心に進められてきました。このような既存のアプローチとは異なる自己の心筋から直接新たな心筋を作り出す新規再生療法の開発が本研究の目標です。代表者は先行研究により転写因子KLF1がそれ単独の発現で心筋再生を強力に誘導することを見出しています。本研究ではコロナウイルスワクチンの開発でも注目されたmRNAを発現誘導法として使用し、心筋再生効果を有するKLF1-mRNA医薬の開発に取り組みます。ウイルスベクターなどと比較してmRNAは製造が簡便で安全性も高く、再生療法の創薬開発においてもその有用性が大いに期待されています。またmRNA医薬はカテーテルによる心筋周辺心筋へのKLF1-mRNA医薬の注入



による心筋投与が可能であることから、本研究が進展し、KLF1-mRNA医薬の開発が進むことで開胸手術を必要としない低負担の心筋再生医療の実現が期待されます。



URL [https://www.ncvc.go.jp/res/divisions/cardiac\\_regeneration/](https://www.ncvc.go.jp/res/divisions/cardiac_regeneration/)

## 基礎応用研究課題

## 新規ゲノム編集技術とナノDDS探索によるダウン症候群の知的発達障害に対する遺伝子治療法の開発

北畠 康司

大阪大学 医学部附属病院 准教授



ダウン症候群は700人に1人と高い頻度で発症します。知的障害を伴いますがその治療法はまだありません。

私たちはこれまで疾患特異的iPS細胞とゲノム編集技術を組み合わせることで、ダウン症候群の病態解明と治療法開発に取り組んできました。そしてダウン症候群の脳ではアストロサイトの異常増加と神経炎症の活性化が起きていることを見出し、その原因遺伝子としてDYRK1Aを同定しました。このDYRK1Aは神経発達の重要な制御因子であり、ダウン症の治療法開発の鍵を握ると考えられます。一方でDYRK1A活性の過剰な抑制は自閉症スペクトラムや小頭症などの発症につながる可能性が高いことから、その発現量を精密に制御することのできる技術の開発が必要です。

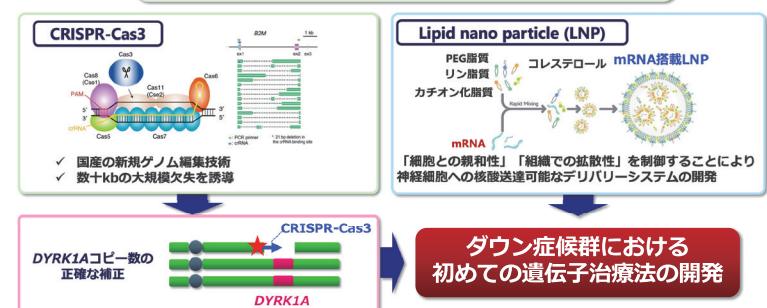
本研究課題では、新規のゲノム編集技術CRISPR-Cas3を用

## 本研究開発課題の概要

DYRK1Aがダウン症神経発達に及ぼす病的作用の理解

CRISPR-Cas3による正確な遺伝子量補正

脂質ナノ粒子（LNP）をもちいた神経系へのデリバリーシステムの開発



いることで、DYRK1Aの正確なコピー数補正を目指すとともに、神経系へ導入可能なドラッグデリバリーシステムの開発を行い、ダウン症候群における初めての遺伝子治療法の開発を目指します。



URL <https://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/ped/www/intro/groupInfo02.html>

## 基礎応用研究課題

# ダイレクトリプログラミングによる臨床応用可能なヒト肝前駆細胞の作製と革新的肝再生誘導法の開発

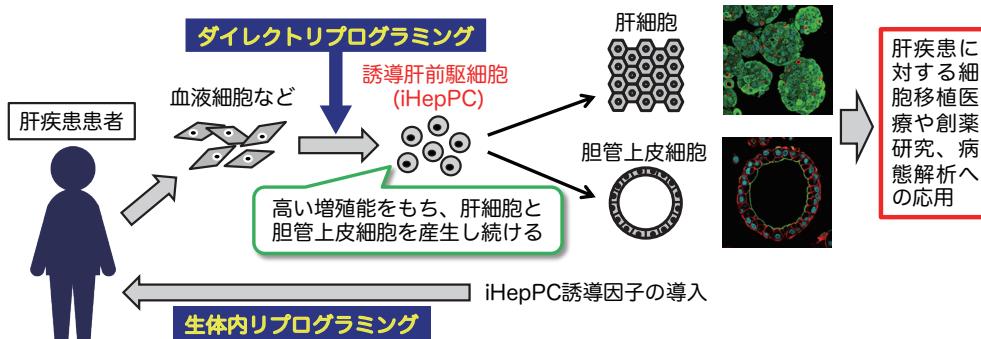
鈴木 淳史

九州大学 生体防御医学研究所 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、ヒト血管内皮細胞に3種類の転写因子を導入することで、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「誘導肝前駆細胞(iHepPC)」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、ヒトiHepPCの作製基盤を改良し、安全性と利便性を有する、臨床への応用性が高いヒトiHepPCの作製法を開発します。また、重度の肝疾患に対し、「生体内リプログラミング」を用いた革新的な肝再生誘導法の開発も目指します。

URL ▶ <https://www.bioreg.kyushu-u.ac.jp/lab/oorgreg/top.html>

## 基礎応用研究課題

# 人工ナノ粒子放出型細胞による次世代の細胞遺伝子治療プラットフォーム開発

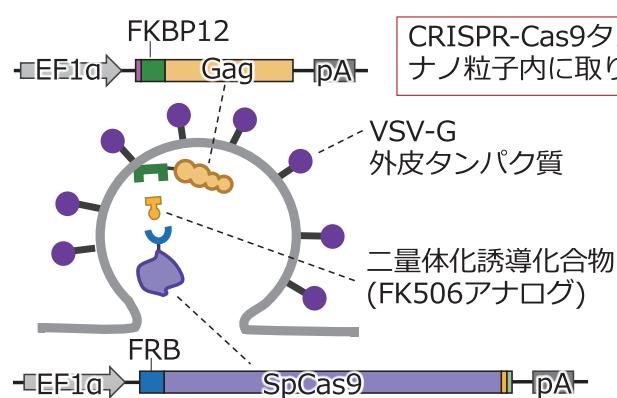
堀田 秋津

京都大学 iPS細胞研究所 准教授

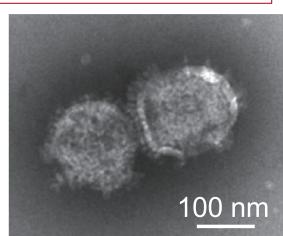


これまで、失われた細胞を補充する細胞治療、そして遺伝子機能を補充する遺伝子治療や遺伝子変異を修復するゲノム編集治療は別々に研究されてきました。細胞治療は失われた細胞を補填することが出来ますが、根本原因の遺伝子変異を修復することはできません。一方、ゲノム編集による遺伝子治療は、変異遺伝子の修復はできますが、失われた細胞を補うことは出来ず、生体内への送達方法にもまだまだ課題があります。そこで本課題では、筋組織に移植可能なiPS細胞由来間葉系幹細胞(iMSC)を用いた細胞移植と、CRISPR-Cas9を内封した人工ナノ粒子(Engineered Extracellular nano-Vesicle: EEV)を組み合わせた、新しい治療法開発を目指します。

## 人工細胞外ナノ粒子EEVシステム "NanoMEDIC"



CRISPR-Cas9タンパク質を能動的に  
ナノ粒子内に取り込む技術



NanoMEDIC粒子  
電子顕微鏡画像

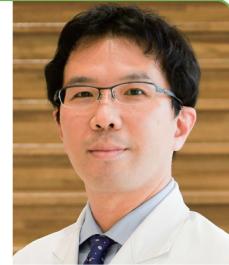
指します。将来的には、他の多くの遺伝子変異疾患に対し、細胞補充と遺伝子修復の両立を可能とする拡張性の高い基盤技術の確立を目指します。

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

## 基礎応用研究課題

# iPS細胞を用いた自己組織化による複合型機能性ヒト腸管グラフト製造法の開発

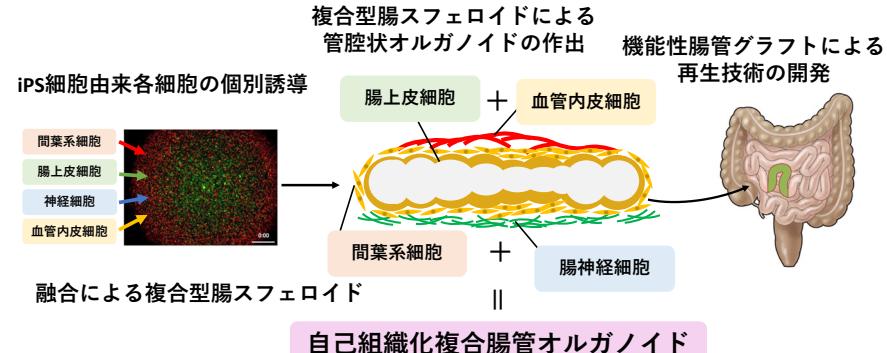
水谷 知裕 東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科消化器病態学 講師



潰瘍性大腸炎やCrohn病などの炎症性腸疾患や先天性小児疾患によって広範な腸切除を余儀なくされる例では、短腸症候群と呼ばれる腸管機能不全によって患者さんのQOLは大きく損なわれます。現行の小腸移植に代わる抜本的な解決手段として、高い生着能と腸特異的機能を備えた腸管グラフトを体外で構築するという新たな再生医療の開発が期待されています。私達は、独自に開発してきたヒトiPS細胞由来の自己組織化能を持つ腸スフェロイドの浮遊培養技術と、個別誘導

導された複数の細胞を自律的に融合させ、組織化を図ることで、複合型腸管オルガノイドを作成し、より複雑で成熟した組織構築を有する「機能性ヒト腸管グラフト」の樹立を目指します。

## iPS細胞による自己組織化を利用してヒト腸管グラフト製造を目指す



短腸症候群など、腸管機能不全に対する新たな腸管再生医療の基盤技術を生み出す

体外で完全な腸管組織を創出することで、腸管機能不全に対する新たな再生医療の基盤技術となることを期待しています。



URL <https://www.tmd.ac.jp/grad/gast/>

## 基礎応用研究課題

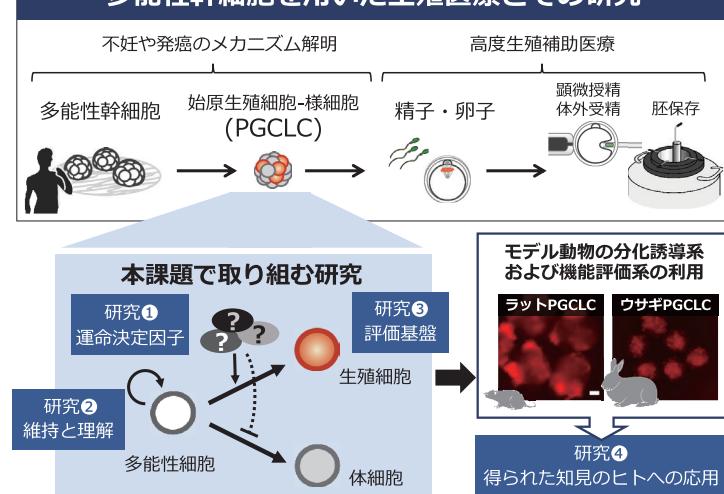
# 多能性幹細胞から生殖系列への種を越えた運命決定機構の解明

小林 俊寛 東京大学 医科学研究所 幹細胞治療研究センター  
再生発生学分野 特任准教授



多能性幹細胞から精子・卵子を作り出すことは生殖医療に大きく貢献します。近年マウスでは初期胚から配偶子形成までを試験管内で再構築可能になるなど目覚ましい発展を遂げてきました。ヒトでも発生初期の始原生殖細胞(PGC)に近いPGC様細胞(PGCLC)の誘導が可能になりましたが、倫理的に受精能を評価するには時期尚早で、モデル動物を用いた慎重な研究が求められます。また一方でマウスとヒトの種差が鮮明になり、2つの種のみでは共通するメカニズムの解明や技術開発に限界があります。そこで本事業ではマウス-ヒト間を埋めるモデル動物であるラットとウサギを用い、多能性幹細胞からの生殖細胞作出に不可欠な分化メカニズムの解明と評価系の整備を行います。特に、生殖細胞への分化過程で最も重要な岐路である生殖系列への運命決定に焦点を当て、それを担う決定因子の同定および、PGC分化能を有する多能性状態の実体解明に挑みます。

## 多能性幹細胞を用いた生殖医療とその研究



URL [https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/imsut/jp/lab/stemcell/page\\_00175.html](https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/imsut/jp/lab/stemcell/page_00175.html)

## 基礎応用研究課題

# 細胞間RNA転送によるゲノム・エピゲノム編集技術の創生

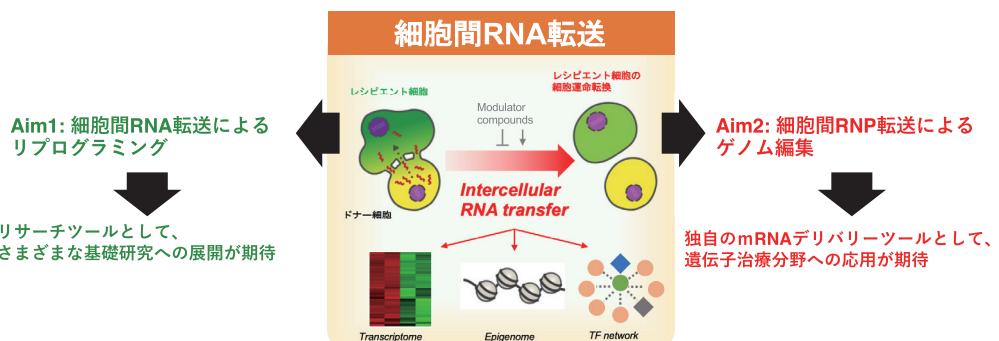
武部 貴則

東京医科歯科大学 統合研究機構 教授



細胞間における分子輸送機構はさまざまな生命現象の要であり、多細胞の協調的動態を担保するうえで重要な基盤システムと考えられています。最近、私たちは、ヒト細胞とマウス細胞の間で細胞質内のRNAが双方的に転送されること、転送先の細胞で翻訳されること、さらに転送されたRNAによって細胞運命の転換が生じていることを発見しました。本研究では、異なる細胞種間のRNA転送機構を駆使してRNAを目的細胞へ

と転送することを通じて、細胞をリプログラミングするための技術基盤の確立を目指します。また、本概念を応用することで、ゲノム編集を実現するための新たな細胞操作体系を構築し、次世代の再生・細胞医療・遺伝子治療を担保するための概念実証を目指します。これらを通じて、哺乳類細胞間のRNA転送という情報伝達手段が、生命現象を理解する上で全く新規の原理基盤の一端を明らかにできることが期待されます。

URL ▶ <https://takebelab.com/>

## 基礎応用研究課題

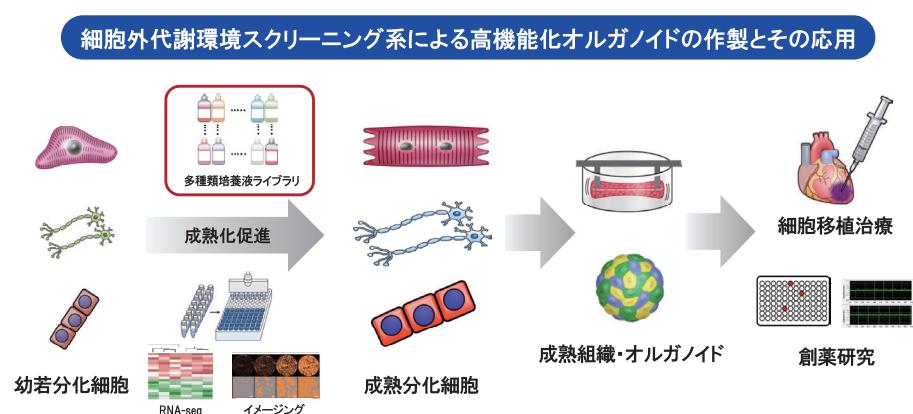
# 細胞外代謝環境スクリーニング系による高機能化オルガノイドの作製とその応用

遠山 周吾

慶應義塾大学 医学部循環器内科 専任講師



さまざまな疾患領域においてヒトiPS細胞を用いた細胞移植治療が既に開始されていますが、今後ヒトiPS細胞を用いた再生医療が標準的治療法として発展するためには、“安全かつ高機能な分化細胞あるいはオルガノイドを簡便に作製する”という共通の課題を克服する必要があります。領域の垣根を越えたアプローチにより問題解決に取り組む必要があります。これまで我々は、培養環境が細胞の生存や分化、増殖に重要な役割を担っていることを明らかにしてきました。そこで本研究では、グルコース、アミノ酸、脂肪酸濃度を調整した多種類の培養液ライブラリを開発することにより、幼



基礎技術  
Tohyama, et al. *Cell Stem Cell* 2013, Tohyama, et al. *Cell Metab.* 2016, Tohyama, et al. *Stem Cell Reports* 2017  
Tanosaki, et al. *iScience* 2020, Tanosaki, et al. *STAR Protoc.* 2022a, Someya, et al. *iScience* 2021, Kameda, et al. *STAR Protoc.* 2022b

若な目的外細胞を成熟させると同時に移植する分化細胞あるいはオルガノイドの機能を高める培養条件を同定し、領域を超えて、再生医療の実用化を促進することを目的としています。

## 基礎応用研究課題

# 心筋細胞を標的とした遺伝子治療・変異修復治療による心臓疾患治療法の開発

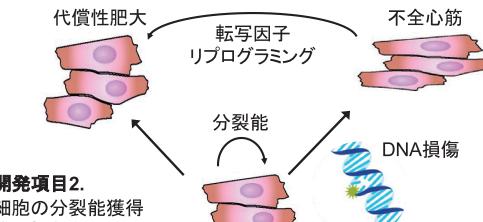
野村 征太郎 東京大学 医学部附属病院 特任助教



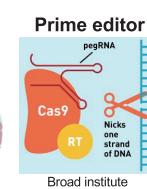
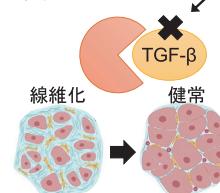
心不全(国内約100万人)や心筋梗塞(国内約80万人)といった心臓疾患は多くの細胞が絡む複雑な病態を呈しており、これまで細胞レベルの疾患発症機序を解析する技術が存在しませんでした。これに対して我々は、心臓に存在する全ての種類の細胞の働きを一括で明らかにするシングルセル解析技術を世界で初めて確立して心不全・心筋梗塞の病態を明らかにし、これらの疾患で生じる細胞を遺伝子治療で治す基盤技術を開発してきました。さらに、遺伝子の変異によって発症する遺伝性心血管疾患(心筋症や先天性心疾患)に対して、ゲノムDNAを書き換えることで病的な変異を修復する技術を開発してきました。そこで本研究では、心不全・心筋梗塞に対する遺伝子治療法を確立してその分子機序を明らかにするとともに、遺伝性心血管疾患に対する変異修復治療法を確立することを目指しています。

## 心筋細胞を標的とした遺伝子治療・変異修復による心臓疾患治療法の開発

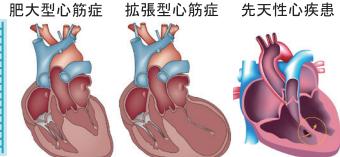
### 研究開発項目1. 心筋細胞の健常化リプログラミングを介した心不全遺伝子治療の開発



### 研究開発項目2. 心筋細胞の分裂能獲得や線維化抑制を介した心筋梗塞の遺伝子治療の開発



### 研究開発項目3. Prime editorを用いた遺伝性心血管疾患の塩基編集治療の開発



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

URL <https://researchmap.jp/seinomu>

## 基礎応用研究課題

# ダイレクトリプログラミングによる革新的心臓再生遺伝子治療の開発

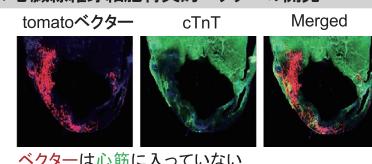
家田 真樹 筑波大学 医学医療系 教授



心不全に対する再生医療が期待されています。一方、近年の研究で心不全の半数は、左室拡張障害や線維化による左室収縮能の保たれた心不全(heart failure with preserved ejection fraction, HFrEF)であると報告されていますが、有効な治療がなく新しい治療が求められています。これまでに幹細胞から心筋細胞を作製して移植する心臓再生法がありますが、腫瘍形成の可能性、組織への低生着、HFrEFに無効などの課題があります。我々はこれに対して線維芽細胞を心筋にダイレクトリプログラミングする技術を開発し、心臓再生と同時に線維化改善が可能になりました。しかしながら、臨床応用には生体に安全に使用できる心筋リプログラミングベクターが必要であり、またHFrEFに対する心筋リプログラミング

## ダイレクトリプログラミングによる心臓再生遺伝子治療の開発

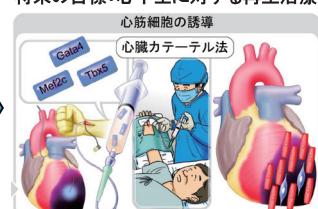
### 1. 心臓線維芽細胞特異的ベクターの開発



### 2. HFrEF心不全に対するダイレクトリプログラミング



### 将来の目標:心不全に対する再生治療



患者さんの体を開胸しない負担の少ない治療法

の有効性は不明です。そこで本研究では、心筋リプログラミングに最適な新規ベクターを開発します。さらにHFrEFに対して心筋リプログラミングの有効性と分子機構を解明します。

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



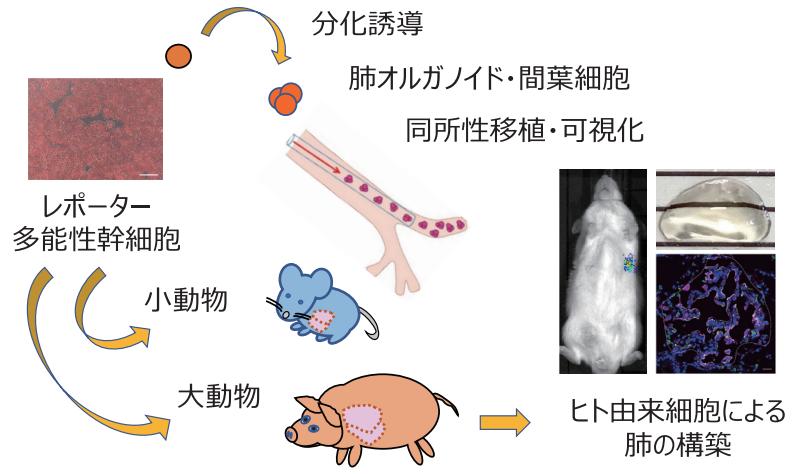
# ヒト多能性幹細胞を用いた異種移植による肺の臓器再生モデルの開発

後藤 慎平 京都大学 iPS細胞研究所 教授



肺線維症などの難治性呼吸器疾患では病状が悪化すると、肺は自力で再生することが困難となり、肺移植のみが唯一の治療手段となる場合があります。しかしながら、深刻なドナー不足や術後長期間にわたって免疫抑制剤が必要になる問題を伴うことから、新しい再生医療の技術開発が必要とされてきました。私たちは呼吸器細胞の供給源として多能性幹細胞に注目しています。多能性幹細胞を適切な条件で分化誘導すれば、肺を構成する気道や肺胞、さらにはそれを支える間葉細胞も入手可能になりました。私たちはこれらの細胞を移植することによって、傷んだ肺を機能的に再生させる治療につなげたいと考えています。本研究課題では専門技術をもつチームが参画し、将来のヒトへの応用を目指して小動物から大動物まで、障害の起きた肺に多能性幹細胞由来の呼吸器細胞を異種移植する方法の開発

## 細胞移植による呼吸器再生技術の開発



に取り組み、呼吸器を再生するための基盤技術を開発します。

URL [https://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/research/gotoh\\_summary.html](https://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/research/gotoh_summary.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

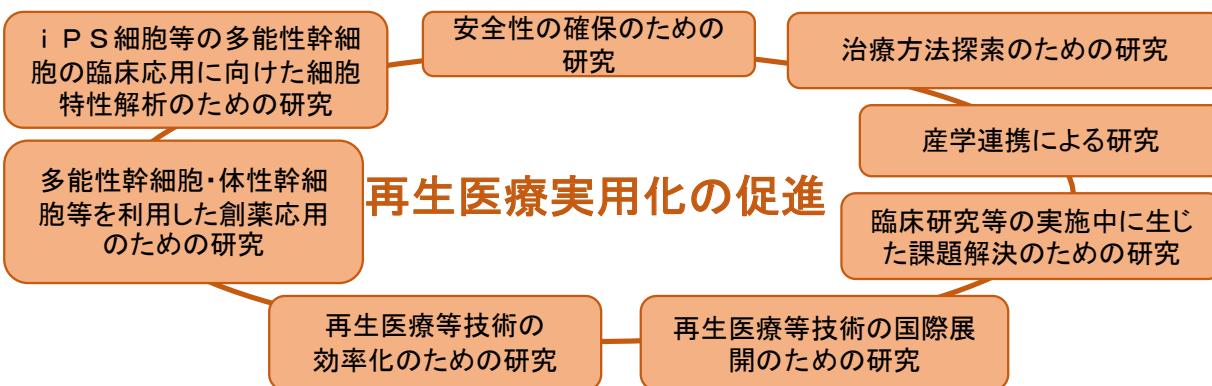
再生医療(細胞治療等を含む)は、これまで有効な治療法のなかった疾患が治療できるようになるなど、国民の期待が高い一方、新しい医療技術であることから、安全面及び倫理面から十分な配慮が必要です。また、再生医療は政府の成長戦略にも位置づけられるなど、新たな産業の創出に寄与するものとして、早期の実用化が望まれています。

## ●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す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て創薬研究

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

# 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

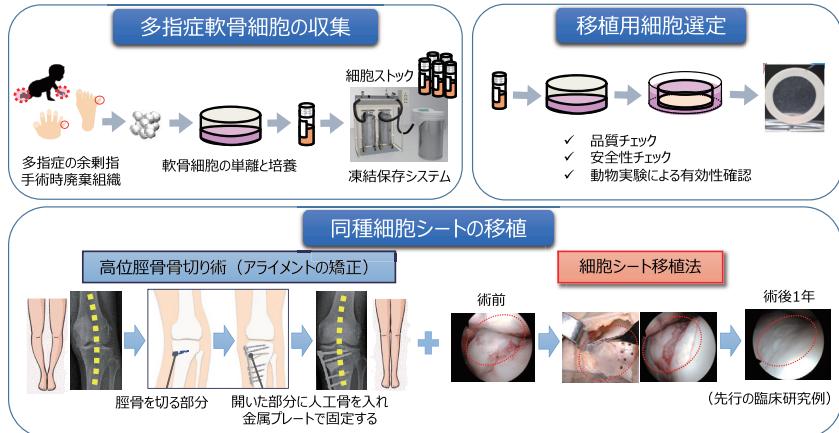
佐藤 正人 東海大学 医学部医学科外科学系整形外科学 教授



高齢化社会を迎えて運動器の障害、特に変形性膝関節症(OA)等の関節疾患における罹患率はさらに増加することが懸念されています。OAは膝関節の軟骨表面が摩耗・変性する疾患であり、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困難となっています。現在OAに合併した軟骨欠損に対しての根本的な治療法がないため、私たちは従来の治療法では困難であった、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から作製した同種細胞シートを移植する臨床研究で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6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、早期実用化を目指して取り組んでいます。



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



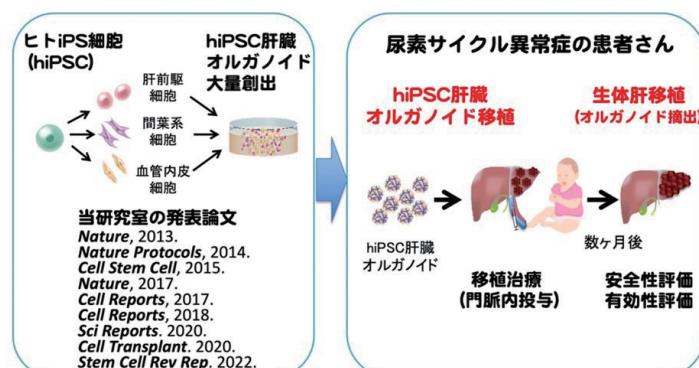
# 尿素サイクル異常症に対するヒト肝臓オルガノイド移植治療法の開発

谷口 英樹 東京大学 医科学研究所 幹細胞治療研究センター  
再生医学分野 センター長 教授



私たちはヒトiPS細胞から肝前駆細胞・間葉系細胞・血管内皮細胞を分化誘導し、これら3種類の細胞から、肝臓の代謝機能を有したヒトiPSC肝臓オルガノイドを製造する技術を開発しています。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性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、アンモニア代謝以外の肝機能は正常に保たれているのが特徴です。本疾患は高アンモニア血症の発症により非可逆的な中枢神経障害が生じるため早期治療が必要ですが、体重6kg程度以下では肝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尿素サイクル異常症のブリッジ治療法を確立するとともに、将来的には肝移植に代わる新しい治療法の開発を目指し、研究開発に取り組んでいます。

## ヒトiPSC肝臓オルガノイド移植による尿素サイクル異常症治療法の開発



ヒトiPSC肝臓オルガノイド移植による  
新しい尿素サイクル異常症の治療法開発を目指す

URL <https://stemcell-imsut.org/>



# 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

中村 徹 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指しております。

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



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。

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>

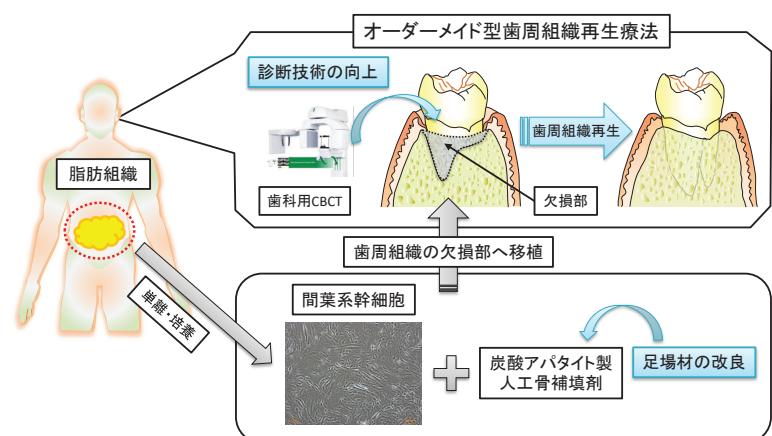
# 自己脂肪組織由来幹細胞移植による歯周組織再生療法に関する有効性検証試験

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(プラーグ)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、プラーグ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。

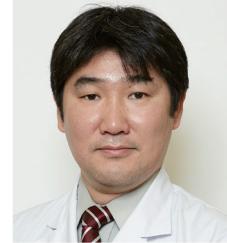
そこで我々は、重度歯周病患者さんの皮下脂肪組織から単離・培養した間葉系幹細胞を、歯周病によって失われた歯周組織欠損部分に自己移植することにより、歯周組織を再生させる治療法の開発に取り組んでいます。現在は、歯周組織欠損の診断技術の向上および幹細胞の足場となる材料の改良により、患者様一人一人の状態に合わせたオーダーメイド型の歯周組織再生療法の開発を目指しています。



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。

# 全身性強皮症に伴う皮膚潰瘍に対する自家骨髓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。私たちはこのアソメットニーズに応える新規治療法として、自家骨髓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が有用であると考え、全身性強皮症に伴う難治性皮膚潰瘍に対して試みています。本研究は、「全身性強皮症に伴う難治性皮膚潰瘍に対する自家骨髓単核球移植」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による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、すでに先進医療Bの承認を受けて患者さんの登録と治療を開始しています。

## 全身性強皮症における皮膚潰瘍に対する自家骨髓幹細胞移植による血管再生療法の概略図



URL <http://www.ycuhri.com/examine/rheumatology.html>

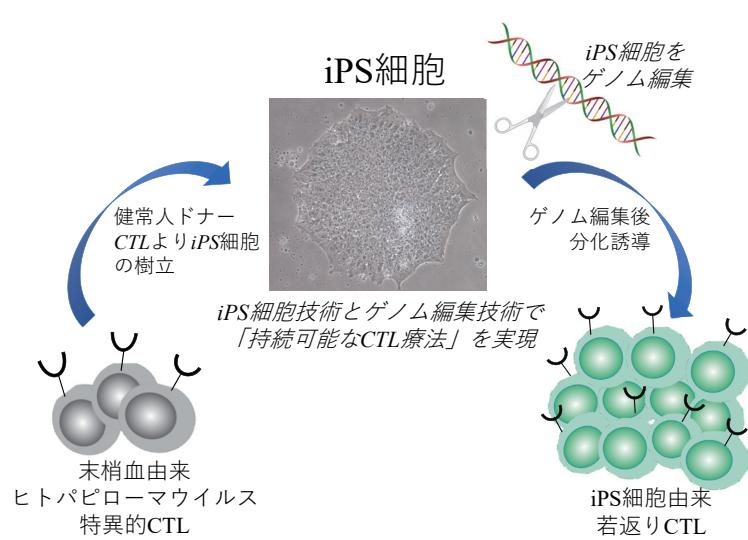
# 子宮頸がんに対する持続可能なiPSC由来CTL療法の臨床研究

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、健常人由來



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>

# 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

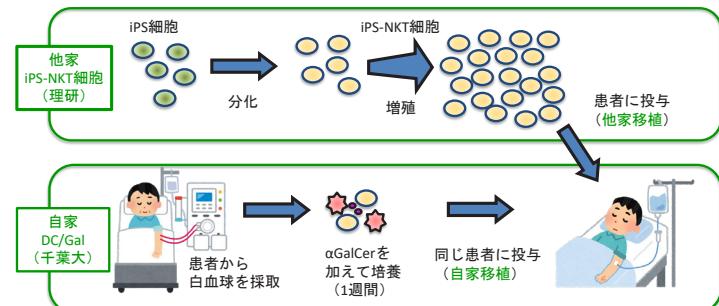
古関 明彦

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の双方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 $\alpha$ -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計画しています。対象疾患は現在実施しているiPS-NKT細胞単独投与の治験と同じく頭頸部がんで、DC/Galを鼻粘膜下に注射した後、iPS-NKTをがんに繋がる動脈中に注射します。本臨床研究は現在厚生労働省で審議されており、まもなく開始される予定です。

## 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



# 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

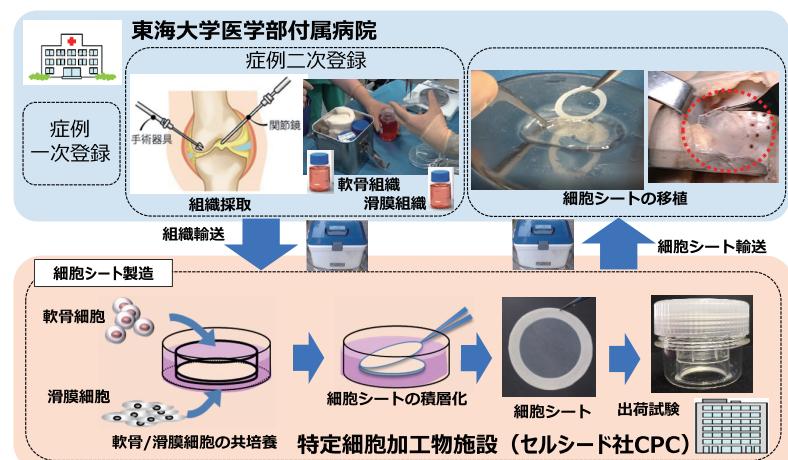
佐藤 正人

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、曲げ伸ばしだ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指し研究を進めています。



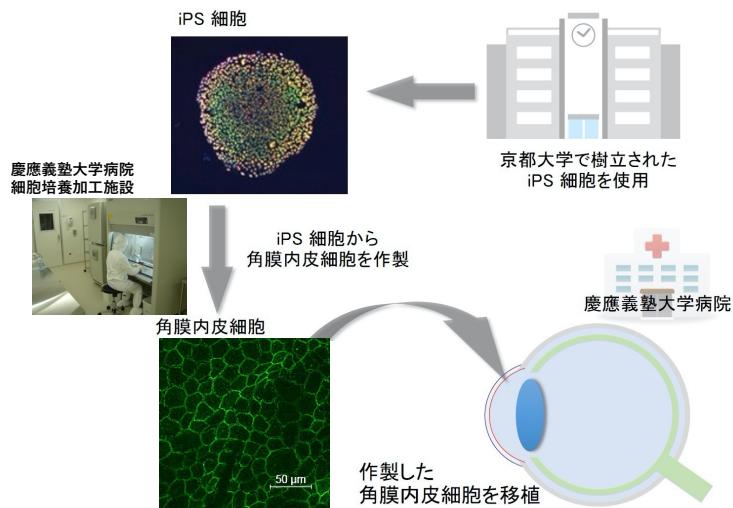
URL ▶ <http://cellsheets.med.u-tokai.ac.jp/>

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

**権村 重人** 藤田医科大学 藤田医科大学東京 先端医療研究センター 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。権村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つてきました。本臨床研究では、水疱性角膜症の重症例の患者3例を対象に、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>

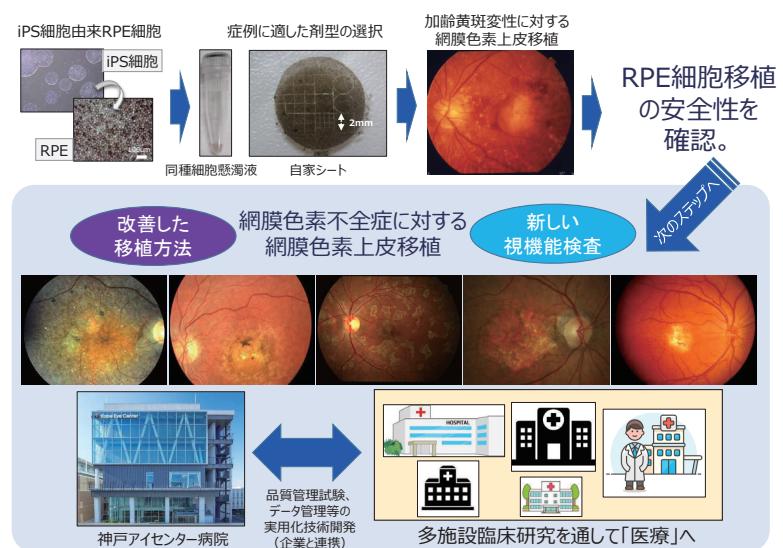


# 網膜色素不全症に対するiPS細胞由来網膜色素上皮(RPE)移植に関する臨床研究

**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 研究センター顧問



現在私たちは、これまで実施した加齢黄斑変性症の患者さんに協力いただいたiPS細胞由来RPE細胞移植の臨床研究で得られた安全性に関する成果を基に、この治療の実用化にむけて新しい臨床研究を進めています。この研究では、加齢黄斑変性等の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の患者さんを対象とし、RPE細胞移植の有効性を調べることを目的としています。今後は企業との連携のもと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も進めながら、この治療をより多くの患者さんに届けられるように他の医療機関での臨床研究を行う予定です。



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



# 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

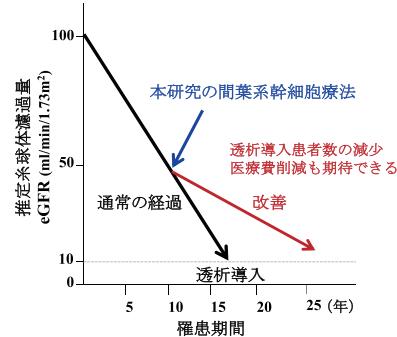
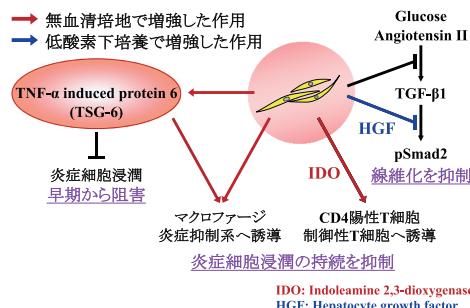
中島 歩 広島大学 大学院医系科学研究科幹細胞応用医科学 共同研究講座教授



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、尿管間質に遷延する炎症細胞浸潤が線維化を拡大して、腎機能が失われていきます。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、再生医療実用化研究事業のご支援をいただき、臨床研究「慢性腎臓病患者の腎不全への進行抑制を目的とする無血清培地で培養した自家脂肪由来間葉系幹細胞の移入療法」を実施できる段階

## 本研究における間葉系幹細胞療法の作用機序と期待される効果



となりました。本臨床研究で安全性を確認して、この治療法が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](https://www.hiroshima-u.ac.jp/bhs/research/lab/other/stem_cell_biology_and_medicine)

# 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

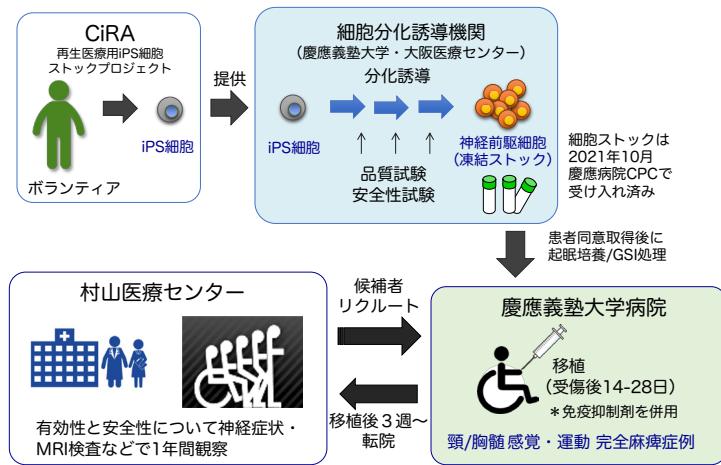
中村 雅也 慶應義塾大学 医学部 教授



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。この研究成果を用いて、ヒトiPS細胞由来神経前駆細胞を用いた世界初の臨床研究を計画し、2021年度から患者さんの募集を開始しました。この臨床研究では、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日目に脊髄の損傷中心部へ細胞を移植します。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研究計画であり、2021年に1症例目の患者さんへ細胞移植を行いました。

本事業においては移植済み患者さんの経過観察および2症例目以降の患者さんへの移植を実施しています。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。

## 亜急性期脊髄損傷に対するiPS細胞由来神経前駆細胞を用いた臨床研究



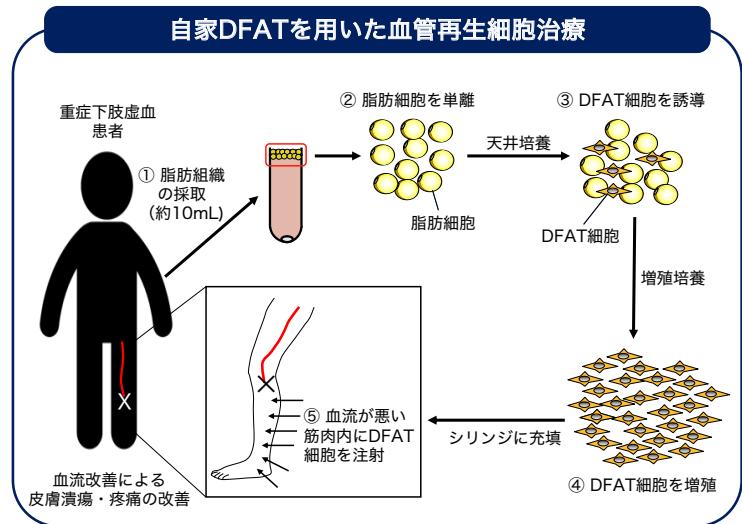
URL <http://spinalcord.keio-ortho.com/>

# 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に、再生医療に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。私達は成熟脂肪細胞を天井培養という方法で培養することにより得られる脱分化脂肪細胞(dedifferentiated fat cells: DFAT)が、MSCに類似した高い増殖能と多分化能を獲得することを明らかにしました。DFATは少量の脂肪組織から患者を選ばず均質なMSC様細胞を大量調製できるため、実用性の高い治療用細胞として期待できます。本研究事業ではDFATの高い血管新生能を利用して、重症下肢虚血(CLI)患者を対象に自家DFATを用いた血管再生細胞治療のFirst-in-Human臨床研究を実施します。そしてDFAT細胞治療の安全性と有効性を明らかにし、治験への移行を目指します。本研究



成果は、高品質で安価な細胞治療の普及に寄与することが予想されます。



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

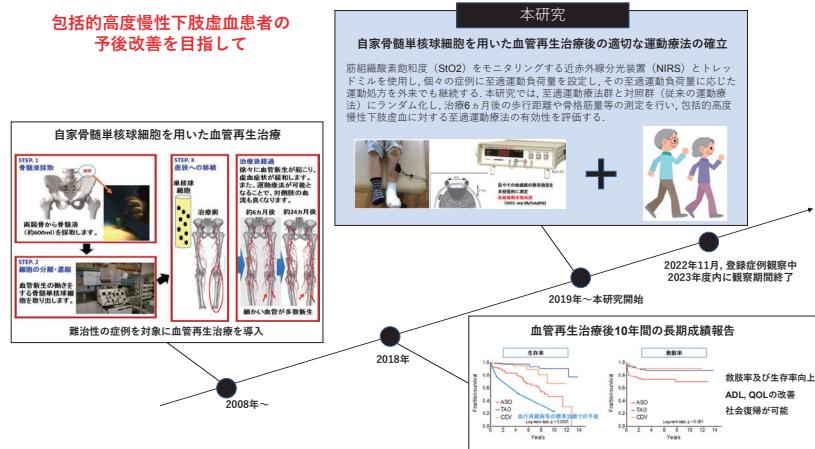
# 包括的高度慢性下肢虚血に対し、筋組織酸素飽和度(StO2)をモニタリングする近赤外線分光装置(NIRS)を使用した至適運動療法を確立する研究

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「自己骨髓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、我々は自家骨髓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>

# 慢性膵炎等に対する膵全摘術に伴う自家膵島移植術の先進医療制度下多施設共同試験

霜田 雅之

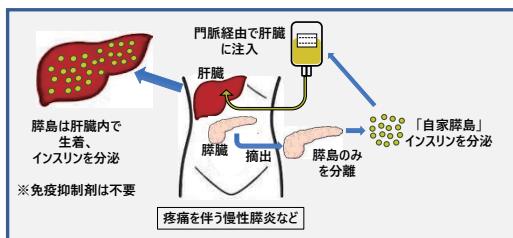
国立国際医療研究センター 研究所 脳島移植プロジェクト プロジェクト長



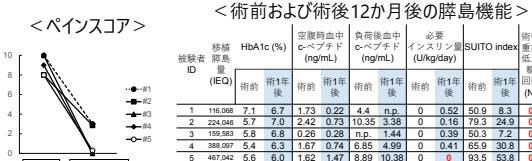
膵切除の対象となる良性疾患として、慢性膵炎、膵動脈奇形などがありますが、これらに対する膵全摘術後には、膵島細胞が失われることによりインスリン依存性糖尿病を発症します。この場合、通常の糖尿病と比較してもコントロールが不良とされていますが、膵全摘術に加えて自家膵島移植を実施することにより、糖尿病の予防もしくは軽減すなわち良好な血糖コントロール、重症低血糖発作の抑制などが見込まれ、患者の

QOLの改善が期待されます。そこで本研究では、慢性膵炎等に対し膵全摘術を行う際に同時に第三種再生医療である自家膵島移植を行い、その有効性および安全性を検証します。保険収載を目指して先進医療B制度下に多施設共同臨床試験として行います。加えて、必要な場合は技術の訓練・維持のためにヒト膵島分離とほぼ同様の方法であるブタ膵臓を用いた膵島分離を行います。

## 「慢性膵炎等に対する膵全摘術に伴う自家膵島移植」



### 先行研究5症例における有効性評価



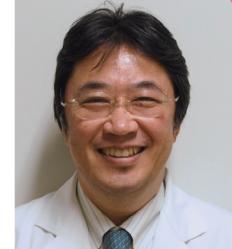
- 本来、膵全摘後は内因性インスリン分泌は無いが、自家膵島移植によって全例でインスリン分泌を維持。
- 全例重症低血糖なし
- 1年後全例HbA1c 7%以下
- 1例はインスリン注射不能に



URL <https://www.ri.ncgm.go.jp/department/pro/03/project01.html>

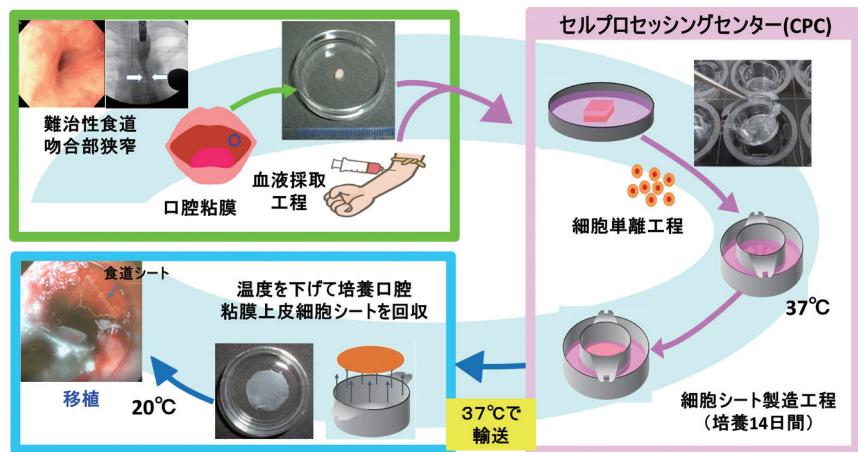
# 先天性食道閉鎖症および先天性食道狭窄症の術後吻合部狭窄への自己上皮細胞シートによる小児再生治療の研究

渕本 康史 国際医療福祉大学 医学部 小児外科 主任教授



先天性食道閉鎖症(CEA)および先天性食道狭窄症(CES)の術後吻合部狭窄(AS)は約40%の症例で発生します。ASの主な症状は嚥下障害であり、唾液も飲みこめず持続的な唾液吸引が必要な患児もいます。ASに対しては内視鏡的バルーン拡張術(EBD)が行われますが、EBDを長期にわたって繰り返し必要とする難治性ASの症例も少なくありません。本研究では、患児の口腔粘膜由来上皮細胞シート移植による体性幹細胞を利用した再生治療を、CEAおよびCESの難治性ASに対して考案しました。現在までに5例の症例で移植を実施し、細胞シート移植療法の安全性と有効性の検討を進めています。特に顕著な効果を示す症例も確認されており、今治療法への手ごたえを感じております。

ります。今後は細胞シート移植の最適なタイミングの検討や、細胞シートが狭窄を改善するメカニズムの解明など、さらなる課題解決に向けて症例の蓄積と研究の深化を進めたいと考えております。



# 特発性大腿骨頭壞死症に対する自家濃縮骨髓液移植法の臨床研究

本間 康弘 順天堂大学 整形外科学講座 講師



本研究は、厚生労働省による指定難病の特発性大腿骨頭壞死症に対して、患者自身の腸骨骨髓液を用いた低侵襲な骨の再生医療で、先進医療として実施します。先進医療上の技術名は、自家濃縮骨髓液局所注入療法と称されています。本再生医療では、手術室において腸骨から数ミリの皮膚切開により骨髓液を採取し、専用キットを用いて遠心分離により幹細胞を含む必要な細胞層のみに濃縮します。濃縮された骨髓液を直ちに手術室に搬送し、数ミリの皮膚切開により大腿骨頭の壊死範囲に専用針を挿入し濃縮骨髓液の移植を行います。移植された濃縮骨髓液には血管・骨新生を持つ細胞群が含まれていることより移植部位で血管・骨新生が生じ、壊死領域の縮小(骨再生)が生じることを期待するものです。

**自家濃縮骨髓液**

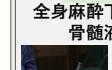
対象：特発性大腿骨頭壞死症  
局所的な虚血により大

非圧漬

**1. 骨髄液 採集**

場所：手術室  
全身麻酔下で腸骨  
骨髓液を採取

専用キット  
骨髓液を



本研究では、両側罹患患者のうち、対側の大腿骨頭が圧潰し人工関節挿入予定患者に対し、反対側の非圧潰の大腿骨頭に濃縮骨髄液を移植し、本再生医療の有効性を評価します。

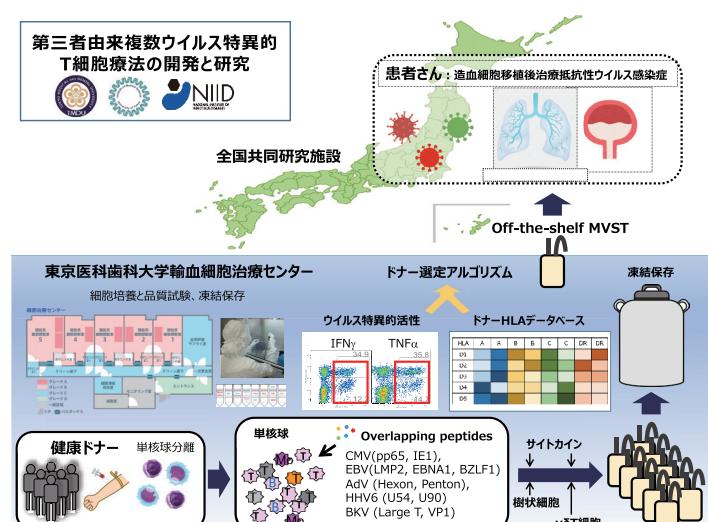


# 造血細胞移植後の治療抵抗性ウイルス感染症に対する 第三者由来複数ウイルス特異的T細胞療法の開発と研究

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



造血細胞移植後には様々なウイルス感染症に罹患する危険性があり、重症化したり、長びいたりすることも稀ではありません。新しい治療手段が求められています。私たちは、治療が必要な際に、すぐ投与できる「第三者由来複数ウイルス特異的T細胞療法」(以下MVSTと略します)を開発しています。この研究では特異的T細胞を多く含む細胞を調製できるよう培養方法を最適化し、健常者から必要なロット数を培養、調製、品質評価し、凍結保存します。また患者さんのHLA及び罹患ウイルスに最適なMVSTを選択するシステムも構築します。この技術を下に、アデノウイルス、サイトメガロウイルス、EBウイルス、BKウイルス、JCウイルス、ヒトヘルペス6型ウイルスのいずれかの再活性化・感染症を呈する、造血細胞移植後患者さんを対象とした臨床試験を計画しています。第一相試験では推奨細胞数を決定し、第二相試験では安全性と有効性を確認します。



URL ▶ [https://www.tmd.ac.jp/med/ped/medical/research/life\\_theme.html](https://www.tmd.ac.jp/med/ped/medical/research/life_theme.html)

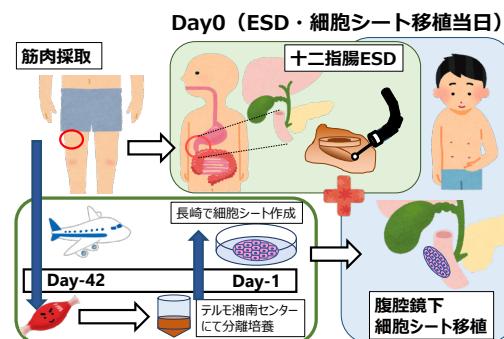


# 表在性非乳頭部十二指腸腫瘍に対する内視鏡治療と腹腔鏡手術と再生医療を組み合わせた革新的な術式の開発

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。また近年保険収載されたLECSは高度な技術が必要なことなど解決できていない課題もあり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することを目的に、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おり、徐々に症例集積が進んでいる状況です。



URL [http://www.mdp.nagasaki-u.ac.jp/research/juten\\_kenkyu/index.html](http://www.mdp.nagasaki-u.ac.jp/research/juten_kenkyu/index.html)

# 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



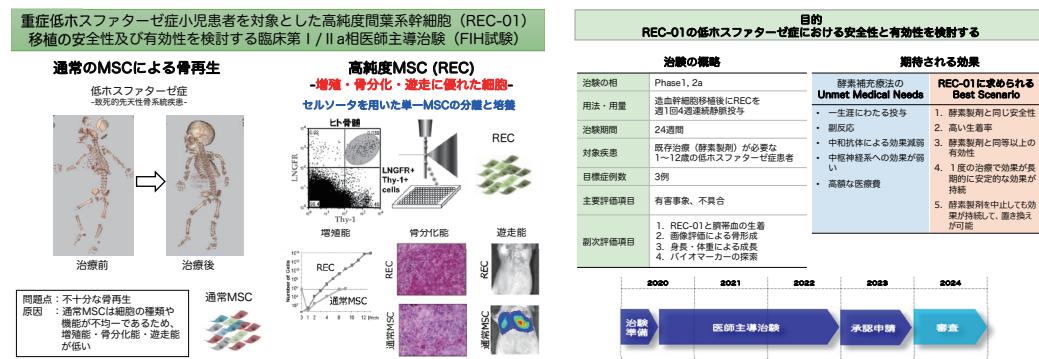
重症心不全は高齢化とともに加速度的に増加しつつある重篤な病です。その根本的治療は、心臓移植や人工心臓などの置換型医療ですが、ドナー不足や人工心臓の耐久性などの課題があり、心筋の再生を目指す治療法の開発が急務とされています。当課題では、京都大学iPS細胞研究所で樹立されたiPS細胞から心筋細胞を大量に効率良く培養し、iPS細胞由来心筋細胞シートの作製法を開発しました。更に、各種動物モデル等を用いてiPS細胞由来心筋細胞シート移植が重症心不全に対し改善効果があることを示し、有効性と安全性を確立しました。2019年11月より虚血性心筋症を対象として医師主導治験を開始し、2020年1月に世界で初めて、iPS心筋細胞シートのヒトへの移植が行われました。2022年10月時点で治験前半の3例の移植が大阪大学で実施され、さらに多施設治験として遠隔地である順天堂大学において1例の移植が実施されました。



## 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

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。



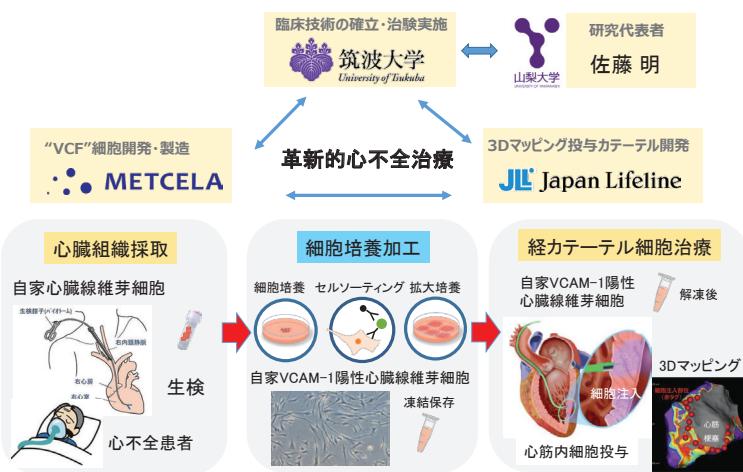
# 自家心臓線維芽細胞による心不全患者に対する 再生医療の first-in-human 臨床試験

佐藤 明 山梨大学 大学院総合研究部 内科学講座循環器内科学 教授

A portrait photograph of Dr. K. S. Yiu, a middle-aged man with dark hair and glasses, wearing a suit and tie.

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。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) 試験を開始し、令和4年7月



に第1例目の治験を行いました。本治験で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。

## パーキンソン病に対するヒトiPS細胞由来ドー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

高橋 淳 京都大学 iPS細胞研究所 所長・教授



パーキンソン病は脳内のドー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きなくなってしまいます。そこで細胞移植による治療では、失われたドー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細胞からドー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す。2021年末までに予定していた7例すべての手術を終えました。現在、術後2年間の経過観察を行っており、2024年に経過報告ができると考えています。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/>

## 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

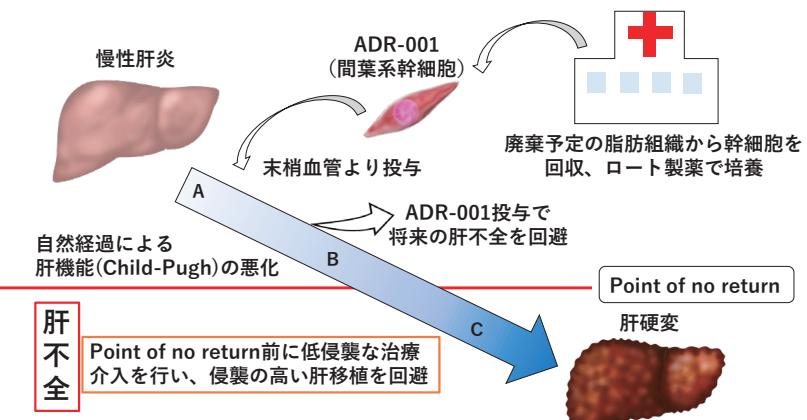
寺井 崇二 新潟大学 大学院医歯学総合研究科 消化器内科学分野 教授



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。

本研究では、軽症肝硬変の患者様9名を対象に医師主導治験を行います。2022年1月から開始して7名の患者様にADR-001の投与を完了し、現在まで安全性に問題がないことを確認



しております。今後の得られたデータからADR-001の有効性を解析し、最終的に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。



URL [https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2033210425\(jRCT\)](https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2033210425(jRCT))

# 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

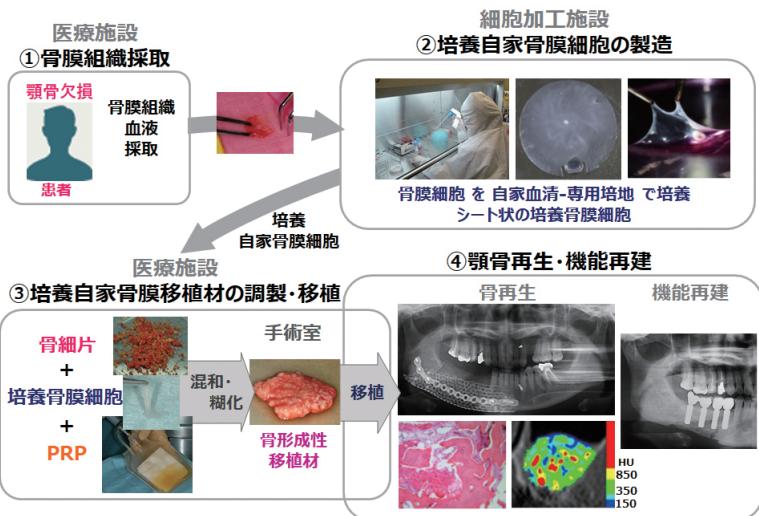
新潟大学 医歯学総合病院 高度医療開発センター  
先進医療開拓部門 特任教授



私たちは2007年よりインプラント治療において培養自家骨膜細胞による歯槽骨再生の臨床試験開始し、2016年から新潟大学医歯学総合病院の自由診療再生医療として患者さんに提供しています。臨床試験を含め、既に120例の投与実績を有し、2021年からは技術移転を経て、企業CPCによる製造と提供を開始しています。

培養骨膜細胞は自家顎骨骨膜を培養し、製造するシート状の細胞加工物であり、これを自家骨細片および糊化多血小板血漿(2:3)の基材に封入し、移植します。移植床は顎骨の欠損形態を再現したチタンメッシュ、等で形成し、失われた顎骨組織の形態に沿った整容の回復も特徴です。

本研究では、自由診療で臨床化済みの本再生療法について、口腔癌や良性腫瘍切除後の広範囲顎骨再建の第I相医師主導治験を実施し、保険診療による実施を可能に



し、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/>



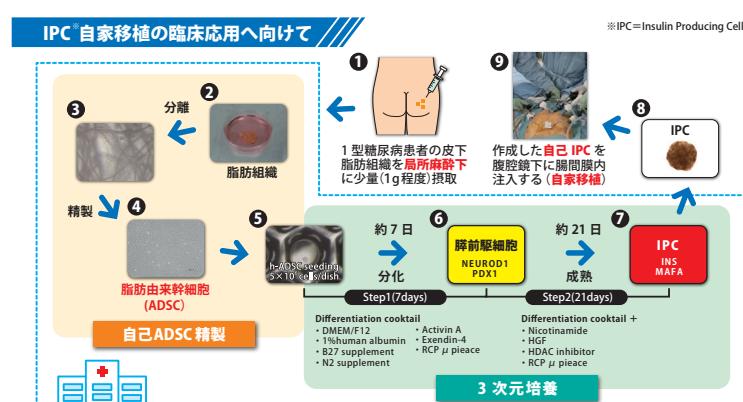
## 自己脂肪組織より精製した脂肪由来幹細胞から製造したinsulin producing cell 自家移植による次世代の1型糖尿病治療法確立に対する医師主導治験

池本 哲也

徳島大学病院 消化器・移植外科 特任教授



重症1型糖尿病患者さん治療の最後の砦は移植ですが、本邦の深刻なドナー不足によって、移植を必要とする重症1型糖尿病患者さんには重大なunmet medical needsが生じていると言えます。我々は、これまで基礎的検討を重ねた結果、脂肪由来幹細胞から、糖濃度に応じて自律的にinsulinを分泌するinsulin producing cell(IPC)の効果的分化誘導法を確立しました。その後、「GCTP基準の細胞調整室内で、1型糖尿病患者自身の脂肪組織から脂肪由来幹細胞を分離し、これを原料として我々の開発した製造方法で分化・誘導したIPCを腹腔鏡手術で自家移植する」という戦略(下図)を樹立しました。本研究開発では、当戦略が少なくとも既存のアロームβ細胞移植と同等の「インスリン要求量低下」を達成し、「体内代謝動態の改善が図れる」かを実証するための医師主導治験・臨床第I/Ila相試験を確立します。



徳島大学病院



URL <http://www.tokugeka.com/surg1/> (徳島大学 消化器・移植外科 HP)

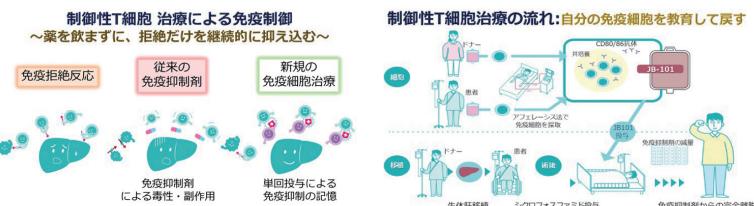
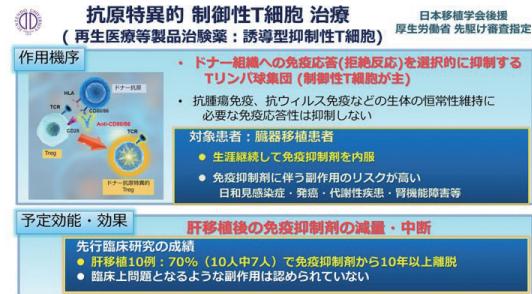
URL <https://researchmap.jp/tikimoto0616?lang=ja> (Research Map (池本哲也))

# 移植免疫寛容を誘導する再生医療等製品「誘導型抑制性T細胞」の医師主導治験と承認申請に向けた取り組み

内田 浩一郎 順天堂大学 免疫治療研究センター 副センター長



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に、移植患者さんは免疫抑制剤を生涯必要であり、感染症・発癌・代謝性疾患のリスクにさらされ続けます。我々の開発した誘導型抑制性T細胞は、移植臓器に対する免疫拒絶反応を選択的に制御し、免疫抑制剤を中断することができます。これまで、肝移植患者さん10人に臨床研究され、7人で免疫抑制剤からの完全離脱を実現しました。この世界的に先駆する有効性を確認できることから、誘導型抑制性T細胞を再生医療等製品として承認されることを目指し、医師主導治験を順天堂大学主管のもと、広島大学、長崎大学、東京女子医科大学、京都大学で実施中です。また、厚生労働省の先駆け審査指定制度対象品目の指定を受け、製造・品質管理システムの構築と、適正使用基準の検討や患者レジストリ策定など、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。



URL ▶ <https://citr.juntendo.ac.jp/>

# 「重症高アンモニア血症を生じる先天性尿素サイクル異常症に対するヒトES細胞由来肝細胞(HAES)移植治療の医師主導治験」の完遂

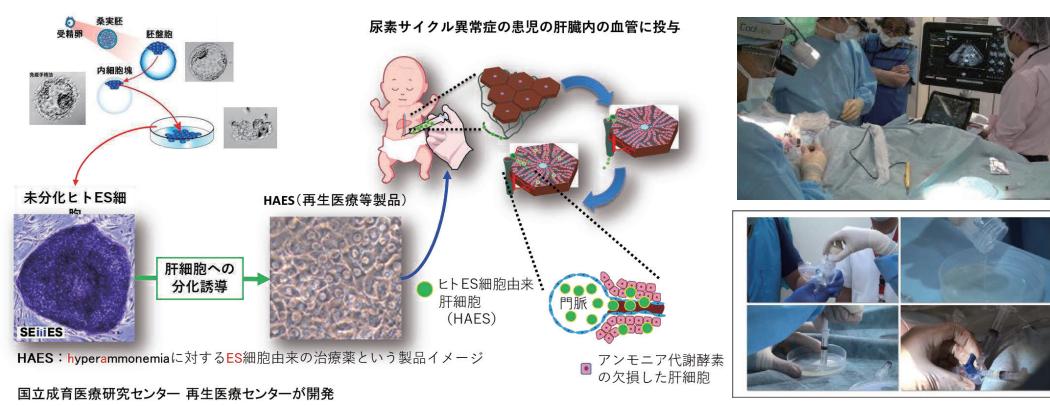
梅澤 明弘 国立成育医療研究センター 研究所 所長



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經障害が起きて、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。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

主導治験は、2019年10月21日に1例目の治験を行い、2022年4月までに、臨床試験計画書で予定していた5例すべてのHAES移植を終了いたしました。治験の完遂に向けて臨床情報、

統計情報、品質情報、製造情報の整理を行っているところでございます。今後は、HAES移植を行った全ての患者に対するフォローアップ追跡を行ってまいります。こうした手続きを経ることで、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ための橋渡しが実現いたします。



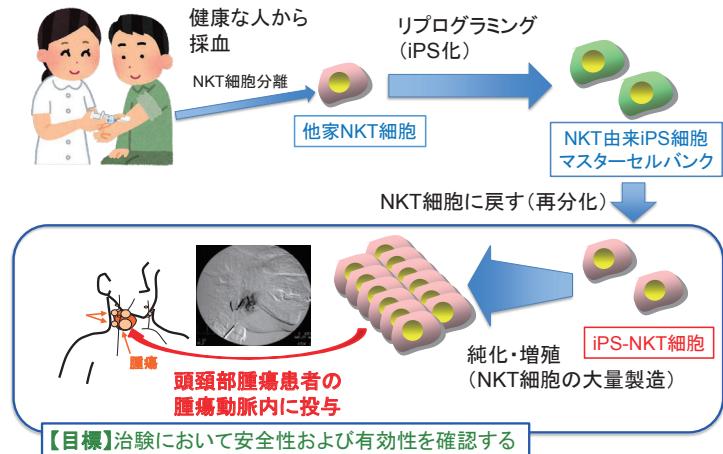
# 再発・進行頭頸部がん患者を対象としたiPS-NKT細胞動注療法に関する第I相試験の第2用量

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、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ることが、千葉大学での臨床研究により明らかになっています。しかし、がんに伴うNKT細胞の減少や機能低下により、本治療法は対象者の約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)を大量に作り出すことによって、足りなくなったNKT細胞を補充する技術を開発しました。この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行っています。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ています。開始時の投与量での安全性が確認出来た

## iPS-NKT細胞動注療法の概要



ため、現在は投与量を3倍にして治験を継続しています。



URL [https://www.riken.jp/pr/news/2020/20201217\\_2/index.html](https://www.riken.jp/pr/news/2020/20201217_2/index.html)

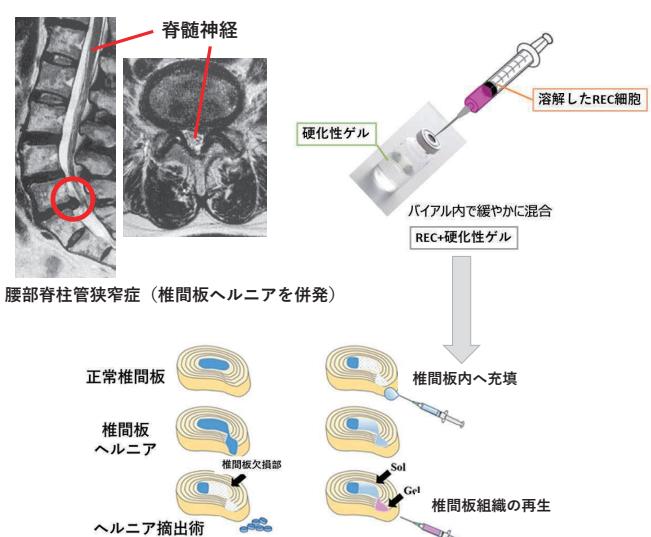
# 腰部脊柱管狭窄症に対するREC/dMD-001の安全性と有効性に係る探索的医師主導治験

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。

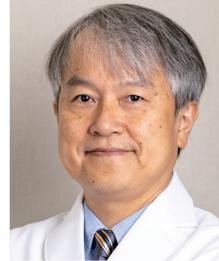
これまで、若年者に多い腰椎椎間板ヘルニアを対象に、ヘルニア摘出後の椎間板変性を予防する目的にアルギン酸を基盤とした硬化性ゲルを開発してきました。本研究開発では、椎間板障害がさらに進んだ腰部脊柱管狭窄症に対して、骨髓由来間葉系幹細胞(REC)を組み合わせて使用することを目指しています。RECは骨髓から直接採取して製造される高品質かつ高純度な幹細胞であり、ゲルによる移植細胞の流出を防ぎながら椎間板細胞との相互作用によって組織再生を促進することで、術後の痛みや将来の椎間板変性を予防する再生医療研究を実施しています。



URL [https://www.amed.go.jp/news/release\\_20220419-02.html](https://www.amed.go.jp/news/release_20220419-02.html)

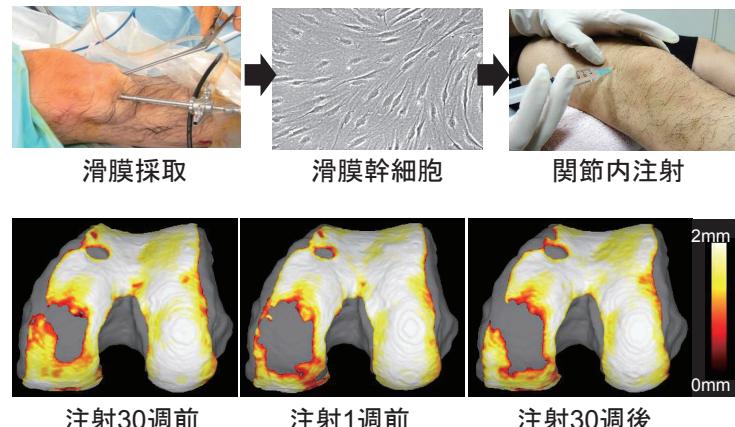
# 変形性膝関節症に対する滑膜幹細胞関節内注射の医師主導治験

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次元化して軟骨を精密に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おり、まもなく開始予定です。

## [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



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



# 膠原病に起因する難治性下肢潰瘍を対象とするRE01細胞治療法の開発

田中 里佳 順天堂大学 大学院医学研究科 再生医学 教授



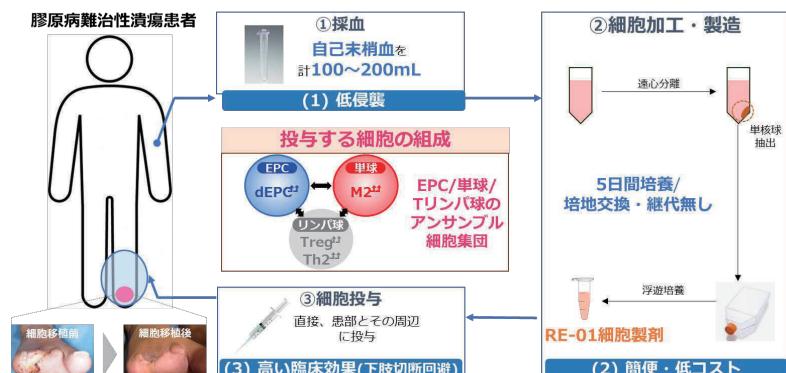
©諸方一貴

微小な末梢血管障害や血管炎を伴うバージャー病や膠原病による潰瘍は、末梢血行再建術の適応がないことが多く、有効な治療法が確立されていません。治療製品「RE-01」は患者末梢血に含まれる細胞を培養することで得られる血管・組織再生能の高い細胞群で、我々はRE-01をバージャー病及び膠原病による難治性潰瘍治療へ用いることで血管・組織再生により下肢切断を回避し、患者さんのQOL向上、医療費削減、社会復帰促進を図ることを目指し、実用化研究を進めています。

本課題では、探索的治験としてRE-01を対象患者3名へ3回投与し、RE-01の安全性を確認する医師主導治験のため、体制作りから治験の実施、次相治験の準備などを実施します。本課題終了後に検証的治験を実施し、薬事申

## RE-01細胞の製造/投与方法:

自己末梢血から「(1) 低侵襲」、「(2) 簡便・低成本」で製造され、「(3) 高い臨床効果」を示す。



請・承認を経て保険収載されることで、RE-01を用いる保険診療により、患者さんの経済的負担を削減し本治療法の幅広い提供を可能とします。

URL [https://www.juntendo.ac.jp/graduate/laboratory/labosaissei/research\\_funds.html](https://www.juntendo.ac.jp/graduate/laboratory/labosaissei/research_funds.html)



# HER2陽性の再発・進行骨・軟部肉腫及び婦人科悪性腫瘍を対象とする非ウイルス遺伝子改変HER2 CAR-T細胞の臨床第I相医師主導治験

中沢 洋三

信州大学 医学部小児医学教室 教授

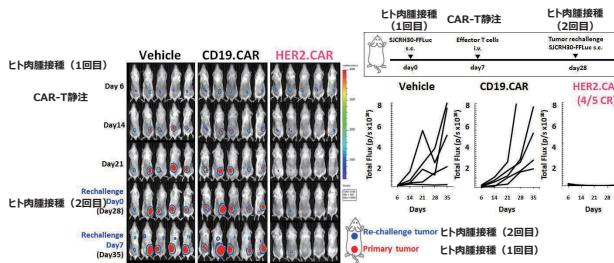


CAR-T細胞と呼ばれる、がん患者のリンパ球を遺伝子改変し、効果を増強させたがん治療薬が、難治性血液がんに対する有望な治療選択肢の1つになっています。CAR-T細胞は、固体がんに対しては十分な効果と安全性を示せていないため、未だ薬としての承認が得られていません。

本事業では、信州大学で開発した非ウイルス遺伝子改変技術(piggyBac法)を活用した、固体がんに対するHER2タンパク質を標的とするCAR-T細胞の医師主導治験を信州大学病院で実施しています。対象は、難治性の骨・軟部肉腫または婦人科悪性腫瘍(子宮体癌、子宮頸癌、卵巣癌など)です。治験用のHER2 CAR-T細胞の製造・品質試験も信州大学で実施されます。

この第I相臨床試験で非ウイルスHER2 CAR-T細胞の安全性を評価し、後継の第II相試験(企業治験)に橋渡しすることに

ヒト肉腫化マウスに対するHER2 CAR-T細胞の腫瘍抗腫瘍効果



Nakamura K, et al. Mol Ther Methods Clin Dev 2021

信州大学におけるHER2 CAR-T細胞の製造と品質試験



# 真珠腫性中耳炎に対する自己由来鼻腔粘膜細胞シート移植治療に関するフォローアップ治験

山本 和央

東京慈恵会医科大学 耳鼻咽喉科学教室 講師



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。

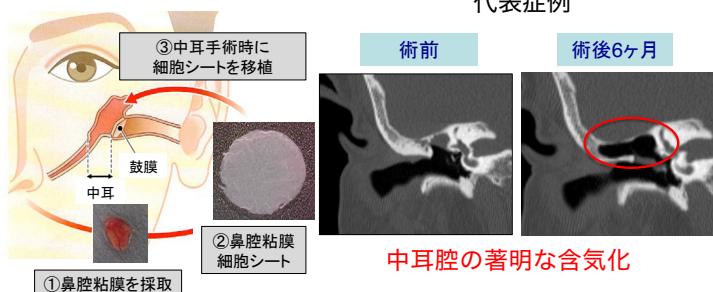
我々は、中耳粘膜を早期に再生させて術後経過を改善することを目的として、中耳手術後の露出した骨面に自己鼻腔粘膜細胞シートを移植する再生治療を考案し、2021年度より医師主導治験を実施しております。2022年度には移植した細胞シートの安全性の確認や経過観察を目的としたフォローアップ治験を開始する予定です。フォローアップ治験も実施することで安全性の検証をさらに

よって、固体がんに対するCAR-T細胞の薬事承認を目指します。

URL <http://www.shinshu-u.ac.jp/faculty/medicine/chair/i-shoni/info/ae2d669d46a08d8418a44a9bea8e135c.pdf>

## 鼻腔粘膜細胞シートを用いた中耳粘膜再生治療

代表症例



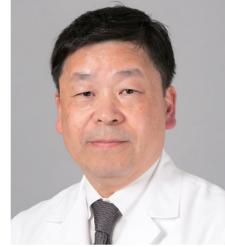
中耳腔の著明な含気化

- 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
- 2021年度より医師主導治験を開始し、現在実施中
- 2022年度からは安全性の評価のためのフォローアップ治験を開始予定

# 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



外耳が生まれつき欠損する小耳症あるいは腫瘍や外傷などで生ずる後天的な耳介欠損では、聴覚が低下するのみでなく、耳介がないことに対する精神的苦痛が生じ、数多くの患者さんが苦しんでいます。現状では、患者さんの肋軟骨を採取し、手作業で作製した擬似耳介フレームあるいはプラスチック製の耳介フレームを皮下移植する方法が選択されます。前者は患者さんの胸郭部の負担が著しく大きく、後者では感染の恐れと異物性が課題となっています。私たちは、医学、生物学、工学など様々な知識と技術を集約し、全く新しい生体吸収性の人工耳介フレームを開発しました。また同時に、患者さんの手術時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軟骨再生を可能

## ハイブリッド人工耳介の製造工程

- (1) 自家耳介軟骨を少量採取した後に微細加工し、コラゲナーゼ表面処理（20分間）を行なう（組織加工）。
- (2) 次に、PCL/PGA人工耳介（医療機器）に微細切軟骨を播種する（再生医療等製品）。
- (3) 移植時に、bFGF・ゼラチン（医薬品）を添加する。
- (4) 生体内で3次元耳介形状軟骨を再生する（生体内再生誘導）。



とする增幅技術の開発を進めました。このプロジェクトでは、より多くの患者さんに、一日でも早く安全な人工耳介が届けられるよう、現在、人工耳介再生技術の臨床試験を準備しています。



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

# 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

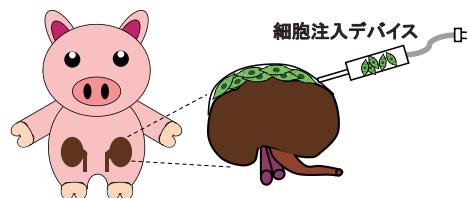
京都大学 iPS細胞研究所 教授



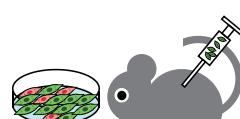
本研究課題では、ヒトiPS細胞から作製した腎臓のもとになる胎児期の腎前駆細胞を慢性腎臓病(CKD)患者の腎臓に特殊な器具(細胞移植デバイス)を用いて移植する新規の再生医療の開発を行います。そして、腎臓の障害を治療しCKDの進行を抑制することで、CKD患者の透析療法への導入を遅らせることを目指します。その実現のために、本事業においては、①ブタなどの大動物を用いた細胞移植デバイスの動作性と安全性の確認、移植方法の確立、②機器を用いた拡大培養を含む腎前駆細胞の製造プロセス開発とスケールアップ、③非臨床安全性試験、を実施します。本事業の終了後に、移植腎に発症するCKDを対象疾患として細胞移植の臨床試験開始を目指します。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。

## 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

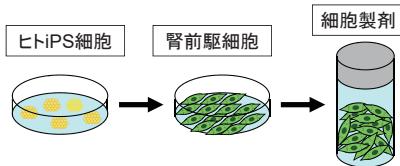
### ① 大動物を用いた移植法開発とデバイスの動作性安全性確認



### ② 非臨床安全性試験



### ③ 臨床試験に向けた製造プロセス開発



URL [https://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/research/osafune\\_summary.html](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



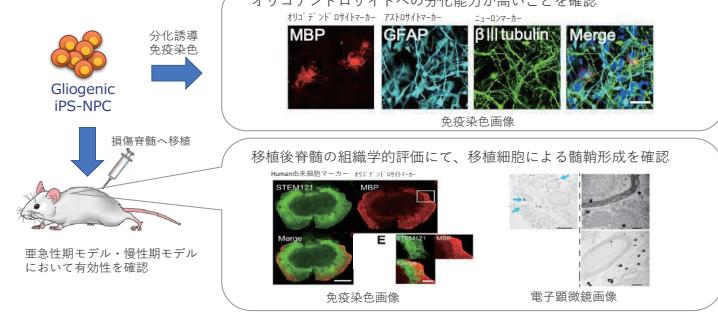
これまでの研究成果から、重度の慢性期脊髄不全損傷患者さんの場合、リハビリテーション治療単独では大幅な機能改善は期待しづらいと考えられています。私達はヒトiPS細胞から誘導したオリゴデンドロサイトへの分化指向性が高い神経前駆細胞(Gliogenic iPS-NPCs)を慢性期の損傷脊髄に移植すると治療効果が期待できることを見出しました。

そこで本研究事業では、住友ファーマ株式会社、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しました。

2022年度までに細胞の製造方法を確定し、PMDA 対面助言を実施して、機構と合意した非臨床安全性試験を開始しました。また並行して、移植の際に必要なデバイスの開発も進めています。今後は、得られた非臨床試験データを

## 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

### 【これまでの成果】



Kawabata et al. Stem Cell Reports. 2016

### 【本事業の目的】

- これまでの研究成果をもとに、住友ファーマ株式会社および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、早期に「慢性期脊髄損傷患者に対する医師主導治験」の治験届提出を目指す。

参考に医師主導治験プロトコールを策定し、早期に治験届を提出することを目指しています。



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

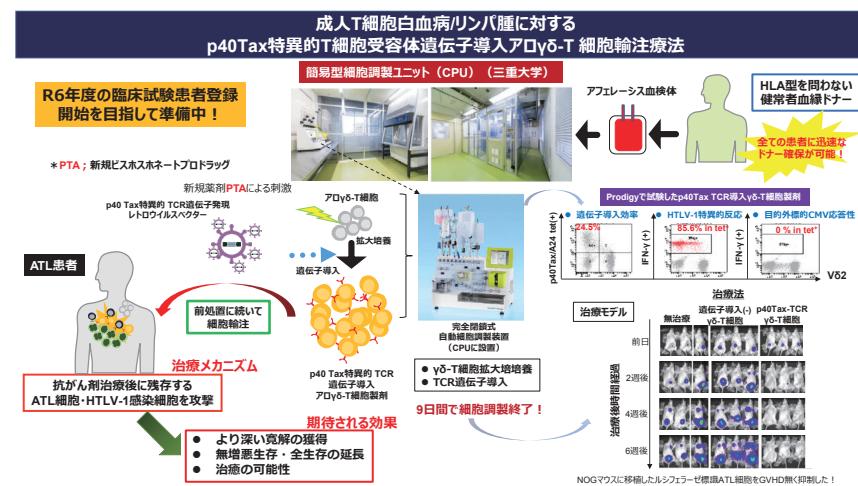
# 成人T細胞白血病／リンパ腫に対するHTLV-1 p40Tax特異的T細胞受容体遺伝子導入アロ $\gamma\delta$ -T細胞輸注療法の研究開発

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 教授



HTLV-1ウイルス感染Tリンパ球ががん化した成人T細胞白血病／リンパ腫(ATL)は、70歳近くで発症します。現状では、同種(アロ)造血幹細胞移植(HSCT)だけが治癒させる可能性がありますが、高齢のために移植片対宿主病(GVHD)など治療関連毒性が重篤化し易く、殆どの患者は受けられることができません。

そこで、私たちは、アロHSCTの利点を活かす全く新しい細胞免疫療法を開発しました。血縁健常人ドナー末梢血中の $\gamma\delta$ -T細胞を短期間で効率よく高純度で増やすとともに、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ATL治療に使います。動物モデルでも、この細胞はATL細胞を識別して強く攻撃する一方



で、正常組織に対して傷害活性を全く認めません。私たちは、この遺伝子改変同種 $\gamma\delta$ -T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.shikugen.jp>

# ムコ多糖症II型に対する遺伝子治療の実用化に向けた研究開発

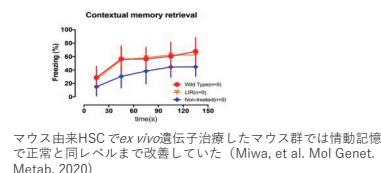
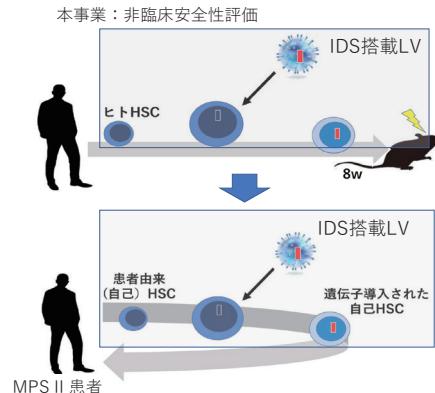
小林 博司

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(Hunter病)は先天代謝異常症のうちのライソゾーム病に分類され、体内の細胞におけるライソゾームという細胞内小器官に分布する酵素イズロニ酸サルファターゼ(IDS)の欠損・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、肝脾腫・骨形成不全、心弁膜症、重症型では精神発達遅滞を発症します。我々はレンチウイルスベクター(LV)を用いてIDS遺伝子を造血幹細胞に遺伝子導入し、これを移植する遺伝子治療法を開発、モデルマウスで中枢神経・骨系統を含めて病理・生化学的に著しい改善が得られています。

今後の臨床応用に向けて、患者さん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)で行うことで製剤の質



CliniMACS Prodigy  
(ミルテニ社)

- 一定した清潔環境で
  - ① ヒト単核球からHSCを分離
  - ② 濃縮
  - ③ 遺伝子導入
- 安定供給体制の構築準備
- 非臨床試験準備

と量の安定供給体制を構築していきます。今回その準備が整い、このシステムによる遺伝子治療の非臨床安全性試験を開始します。

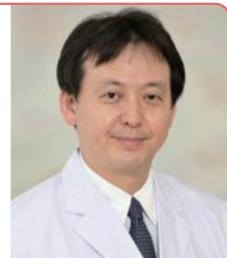


URL <https://www.jikei-gene.com/>

# 脳出血慢性期患者に対する自家骨髓間葉系幹細胞とスキヤ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)

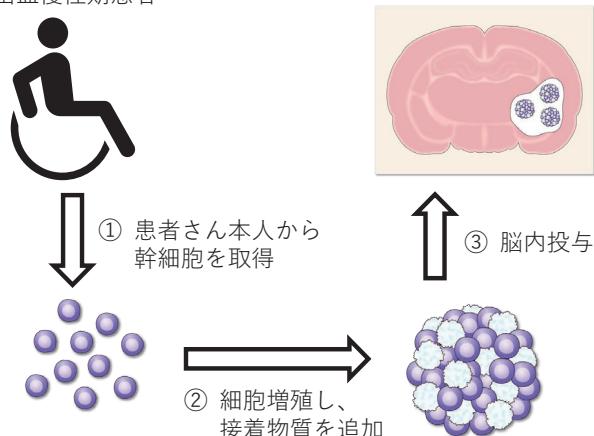
藤村 幹

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、詰まるなど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な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。これを用いることで脳出血になってから時間が経つた患者(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。現在、治験に向けて国基準を満たすための試験を

脳出血慢性期患者



進めており、早ければ2023年度中に治験を開始したいと考えています。



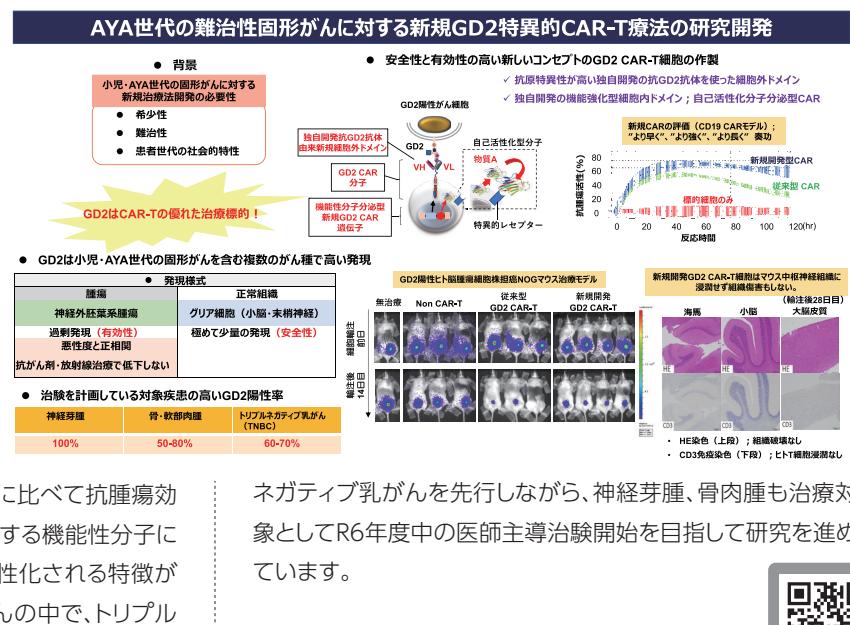
URL <https://neurosurgery-hokudai.jp/>

# 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 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。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ることから、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)を新規開発に成功しました。この細胞は、従来型に比べて抗腫瘍効果が長く続きます。また、CAR-T細胞が分泌する機能性分子によりCAR-T細胞以外のホストリンパ球も活性化される特徴があります。現在、AYA世代の難治性固形がんの中で、トリプル



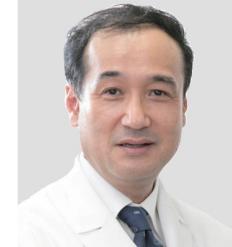
ネガティブ乳がんを先行しながら、神経芽腫、骨肉腫も治療対象としてR6年度中の医師主導治験開始を目指して研究を進めています。

URL ▶ <http://www.shikuken.jp>

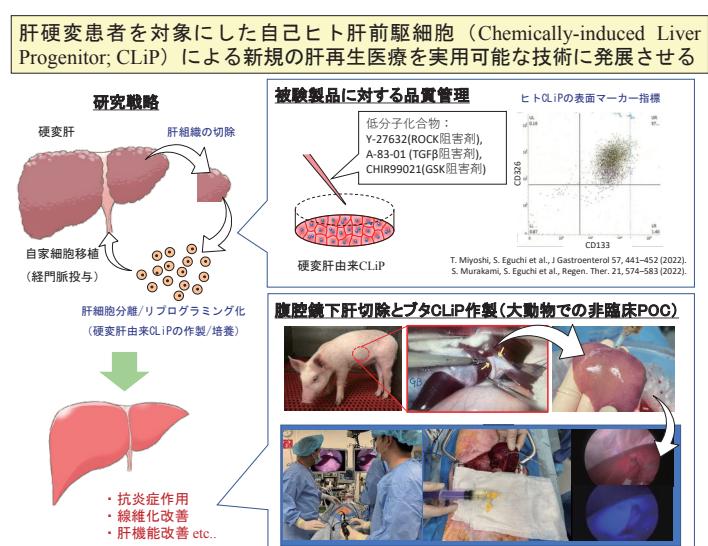


# 低分子化合物による自己肝前駆細胞を用いた 革新的肝硬変治療

江口 晋 長崎大学 大学院 移植・消化器外科 教授



非代償性肝硬変の根治を期待できる唯一の治療は肝移植ですが、生体ドナーへの安全性の問題や脳死ドナーの絶対数不足の問題があり肝移植に代わる根治治療の開発が求められています。我々はこれまでも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; hCLiP)を作製しマウスにてその性能を評価してきました。本研究課題では肝硬変患者を対象にした自己hCLiPによる新規の肝再生医療を実用可能な技術に発展させるため、これまでに実施した非臨床POCに加えて大動物よりCLiPを新たに作製するとともにモデルを用いて同種他家による治療効果の評価を行ってます。さらに、非験製品の品質と安全性を担保するため品質管理SOPを確立し、GLP対応の非臨床安全性試験を実施しています。



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

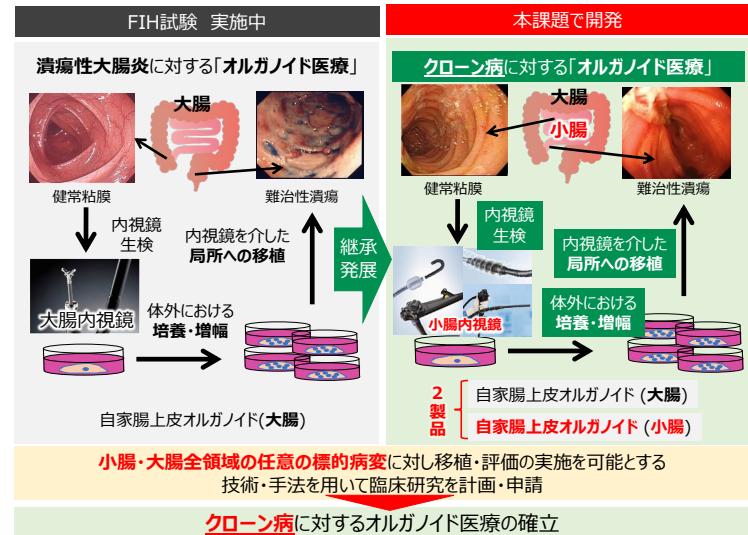


# 難治性クローン病に対する自家腸上皮オルガノイド移植の研究開発

岡本 隆一 東京医科歯科大学 大学院消化器病態学 教授



本課題では、腸管の難病であるクローン病に対し、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。私達はこれまでに潰瘍性大腸炎を対象とした①大腸の「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培養した大腸の「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培養した大腸の「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、これを用いた安全性・有効性の検証等を進めるための臨床研究を実施しています。本課題ではこれら技術を応用し、更に小腸の「自家腸上皮オルガノイド」培養技術や小腸内視鏡を用いた内視鏡的オルガノイド移植術の開発等を行うことで、クローン病への治療対象の拡大を図ります。このため、開発した技術を用いて新たにクローン病を対象とした安全性・有効性の検証等を進めるための更なる研究開発を行います。



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



# 末梢神経損傷に対する同種臍帯由来間葉系細胞を用いた三次元神経導管移植治療法の開発

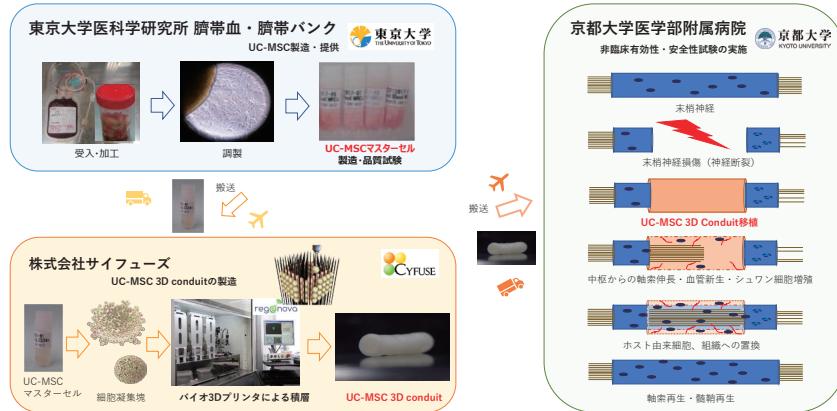
池口 良輔 京都大学 大学院医学部附属病院リハビリテーション科 准教授



本研究は京都大学、東京大学医科学研究所、株式会社サイフューズが連携して、末梢神経損傷に対する臍帯由来間葉系細胞を用いた三次元神経導管移植治療の非臨床有効性、安全性試験を実施し、医師主導治験を開始することを目的としてお

ります。この三次元神経導管の製造においては株式会社サイフューズの開発したバイオ3Dプリンタを用いて、世界初の同種三次元神経導管移植治療を行う事を目指しております。

## 末梢神経損傷に対する同種臍帯由来間葉系細胞を用いた三次元神経導管移植治療法の開発



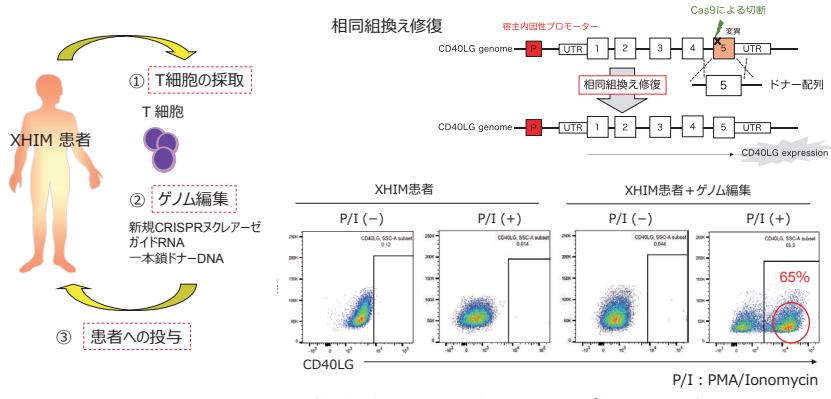


# X連鎖高IgM症候群に対するゲノム編集によるT細胞遺伝子治療の治験実施に向けた準備と体制の構築

内山 徹 国立成育医療研究センター 成育遺伝研究部 疾患遺伝子構造研究室 室長

X連鎖高IgM症候群(XHIM)はT細胞に発現するCD40Lの欠損によって、T細胞の機能とB細胞における免疫グロブリンクラススイッチが障害される疾患です。CD40Lは感染などにより活性化したT細胞でのみ発現することから生理的発現制御が重要であり、ウイルスベクターによる遺伝子治療では、外因性プロモーターによる恒常的発現がリンパ腫を引き起こすことが動物実験でわかっています。近年発展の著しいゲノム編集技術は、変異遺伝子の直接修復が可能であり、修復後の遺伝子はゲノム上の内因性制御領域により発現することがわかったり、完全な生理的発現パターンをとります。本研究では、新規のCRISPRヌクレアーゼによるゲノム編集技術を用いることで、XHIMに対して生理的遺伝子発現制御が可能な新規の遺伝子

ゲノム編集技術によるX連鎖高IgM症候群(XHIM)に対するT細胞遺伝子治療法の開発



活性化T細胞上で生理的発現パターンの回復

治療法の確立を行います。また、同時に国内におけるゲノム編集によるex vivo遺伝子治療の体制の構築を目指します。



URL <https://www.ncchd.go.jp/scholar/research/section/genetics/index.html>

# 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 譲邦 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(Platelet-Rich Plasma:PRP)は、患者さんの血液から分離精製される血小板成分を多く含む血漿部分であり、PRPを患部に投与することで創傷治癒を促進させる効果があると考えられています。またPRPの製造方法は簡便かつ廉価であるため、歯科や整形外科領域などで多く提供されています。

一方で、PRP治療は短時間で製造できる利点がありますが、PRP治療の安全性リスクの考え方や、投与までの短時間にPRPの無菌性を検査できる適切な微生物検査法がないことが課題といわれています。

そこで我々は、PRPの製造過程に潜在する微生物汚染リスクを可視化しつつ、PRPに適した微生物等検査方法を開発する研究を開始し、これまでに、製造過程で混入するリスクの高い微生物を同定しまし

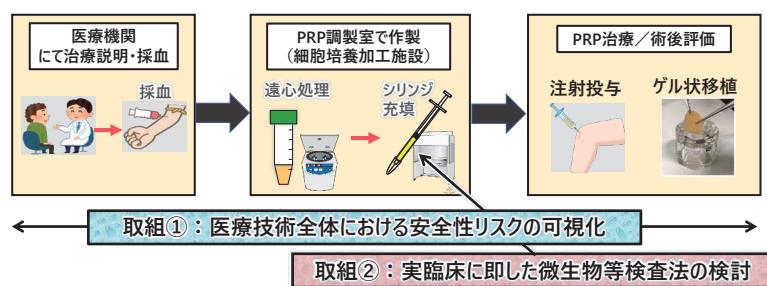
た。今後は、検出菌を用いて短時間に検査できる微生物迅速試験法の開発に取り組み、安心・安全なPRP治療の確立を目指します。

## 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

### ●研究の目的

- ① 血液採取、作製、投与にわたる多血小板血漿(PRIP)等の治療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

### ●PRPの作製から投与までの流れ



# 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

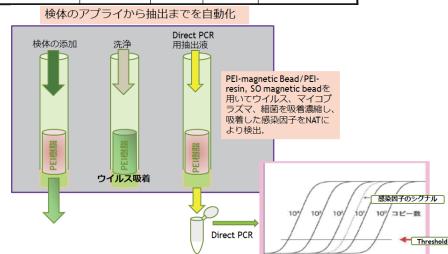
山口 照英 日本薬科大学 薬学部 客員教授



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/PLL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なると、またこの技術に加えて検体・細胞加工材料、NAT試験器材をプロジェクターモノアジド+光照射等による死菌や検体・器材残存DNA分解原理を活用して特異度を向上させ、PEI/PLL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べく研究開発を進めている。

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、投与経路、技術やクリニック等の現状に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したい。

ポリエチレンイミン磁気ビーズによるウイルス濃縮					
ウイルス	ウイルスグノム	既販賣	サイズ(㎚)	PEI-結合ビーズ濃縮	
サ인ガードウイルス	DNA	+	180-200	+	
ヘルペスウイルス型	DNA	+	150-200	+	
水痘性帯状疱疹ウイルス	RNA	+	70-150	+	
マウスの細胞ウイルス	RNA	+	80-110	+	
Sir2Bウイルス	RNA	+	60-70	+	
アデノウイルス型	DNA	-	70-90	+	
SV-40ウイルス	DNA	-	40-50	+	
ブタの乳ポリオウイルス	DNA	-	18-24	++	
ボルネオウイルスSabin1	RNA	-	25-30	++	
ヒト肝炎B型ウイルス	RNA	+	80-100	+	
B型肝炎ウイルス	DNA	+	40-45	+	
C型肝炎ウイルス	RNA	+	40-50	+	
A型肝炎ウイルス	RNA	-	25-30	++	



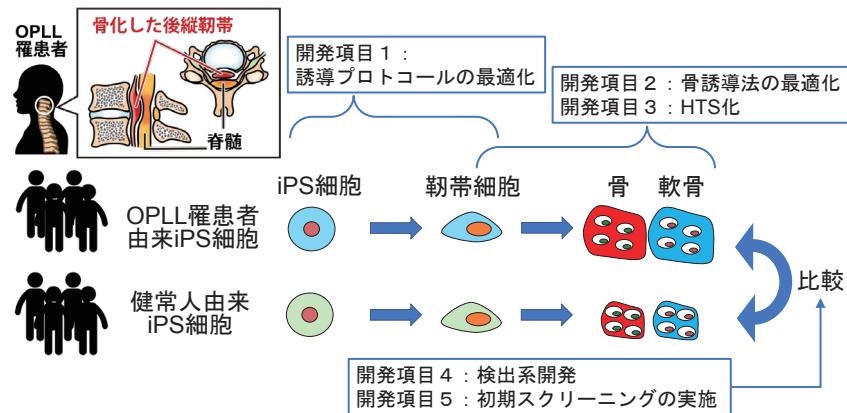
# iPS細胞由来靭帯前駆細胞を使った後縦靭帯骨化症の創薬スクリーニング系の開発

池谷 真 京都大学 iPS細胞研究所 准教授



後縦靭帯骨化症(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。骨化した後縦靭帯は脊髓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

自に開発した靭帯前駆細胞を活用して、後縦靭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、



後縦靭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](https://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/research/ikeya_summary.html)



URL ▶ <https://mikeya8.wixsite.com/ikeya-lab>

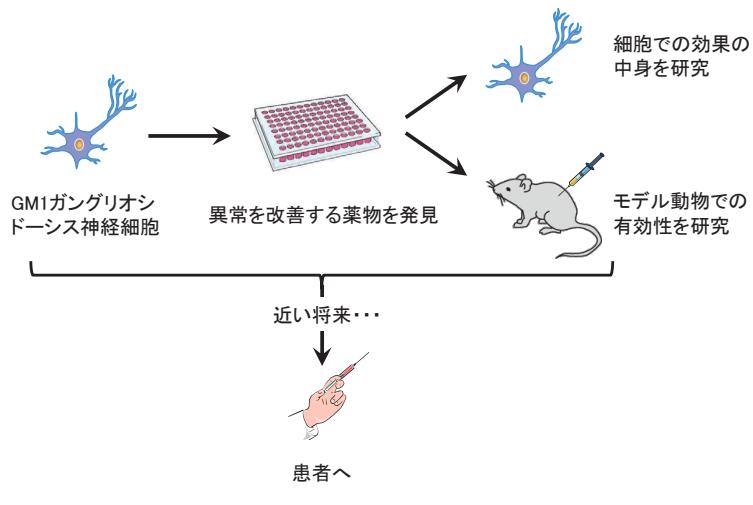


# 新技術と新治療コンセプトに基づく先天代謝異常症に対する治療薬開発

江良 択実 熊本大学 発生医学研究所 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一つです。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 [www.imeg.kumamoto-u.ac.jp/bunya\\_top/cell\\_modulation](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



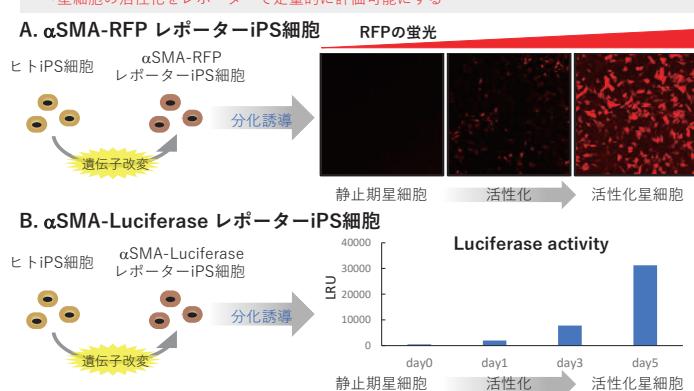
肝臓は、実質細胞である肝細胞と非実質細胞である類洞内皮細胞や星細胞などから構成されます。星細胞は、アルコールの過剰摂取や肝炎ウイルス感染等による肝障害に応答して、静止状態から活性化状態に移行してコラーゲンなどを産生し、肝線維症・肝硬変を引き起こす細胞です。現在開発中の肝疾患治療薬の多くは主に肝細胞を標的としており、星細胞を対象としていないため、線維化改善効果は限定的です。そこで、星細胞を標的とした薬剤の開発が望まれますが、静止期のヒト星細胞を安定的に得られないことが線維症治療薬開発の妨げとなっていました。

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。

## αSMA-レポーターiPS細胞由来の静止期星細胞を用いた薬剤探索

### 星細胞活性化過程の可視化技術

静止期星細胞と活性化星細胞をレポーター遺伝子(RFP or Luciferase)の発現によって区別  
活性化星細胞マークター αSMA (ACTA2) の下流に、レポーター遺伝子をノックイン  
→ 星細胞の活性化をレポーターで定量的に評価可能にする



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

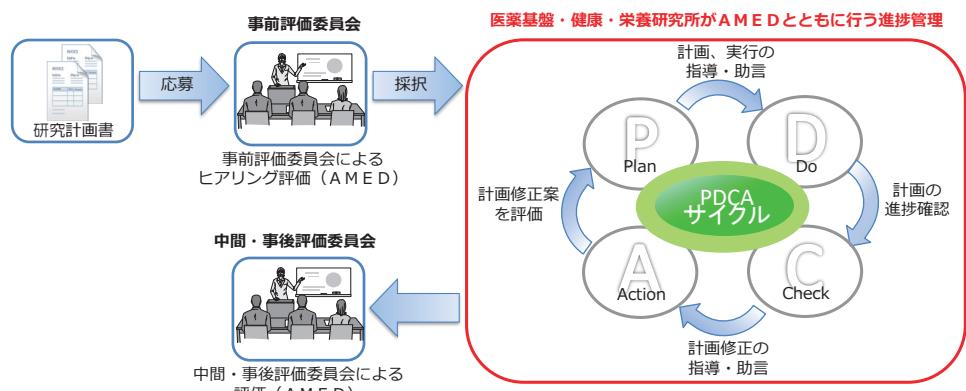
# 再生医療の早期実用化を図るために研究開発マネジメントに関する研究

中谷 知右 医薬基盤・健康・栄養研究所 研究支援部 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。



# 変形性膝関節症に対する多血小板血漿(PRIP)関節内注射の有効性検証医師主導治験:多施設無作為二重盲検比較試験

佐藤 正人 東海大学 医学部医学科外科学系整形外科学 教授

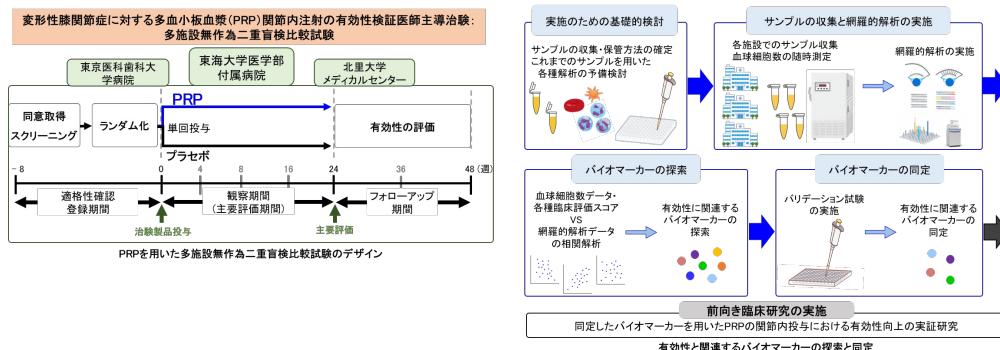


我が国における要支援・要介護となる原因の多くは運動器障害で、うち約半数が変形性膝関節症(OA)等の関節疾患です。疾患を持つ多くの方が保存療法を希望し、進行期・末期の一部が手術を受けている中、現在、組織の修復を促進する成分が含まれる血小板を高濃度に凝縮した多血小板血漿(PRIP)を関節内に投与する「PRIP療法」が注目されています。

PRIPの関節内投与の届出数は飛躍的な増加を遂げており、

国内で入手可能なPRIP分離機器は約10種類存在しています。しかし作製されるPRIPの成分組成は分離機それぞれ異なっており、治療効果が不明なまま自由診療が行われている実態です。

私たちは国産の医療機器から作製したPRIPを用いて、エビデンスレベルの高い医師主導治験を行うことによってPRIP療法の有効性を検証し、成分分析により有効性の担保された新たな保存療法の選択肢が増えるよう研究に取り組んでいます。



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

# 再生医療等製品に関するウイルス安全性評価の国際標準化研究

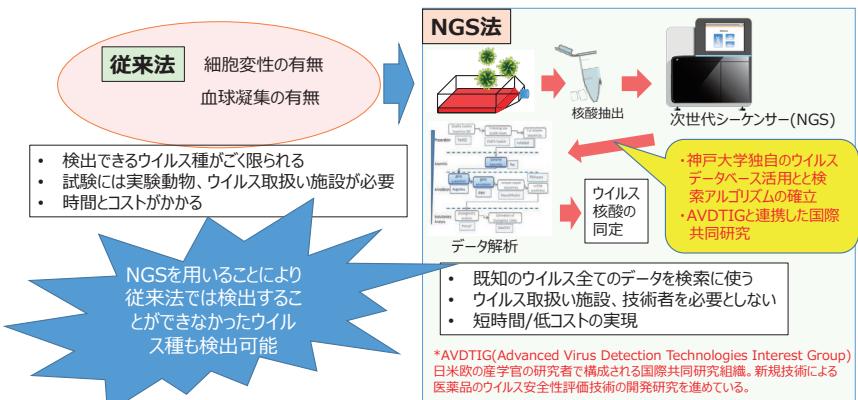
内田 和久 神戸大学 大学院科博技術イノベーション研究科 特命教授



細胞加工製品は、ドナーから得た細胞組織、培養時に使われる血清や培地への添加物など多様な生物由来原料を使って製造されるためウイルス汚染の可能性があります。また最終製品に至るまで「細胞」を含む製品のため、ウイルスの不活化・除去が困難です。そのため、製品の安全性を確保するためには、従来の細胞による感染性を見る試験に換えて、次世代シーケンサー(NGS)による高感度なウイルス検出能、網羅性、迅速性を備えた新規ウイルス試験法の開発が期待されています。

国際研究グループAVDTIGと連携し、国際多施設共同研究を推し進め、ワクチンや細胞加工製品を対象としてNGSによるウイルス安全性評価法の標準化を目指しています。日本独自

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



の取り組みとして、NGSによる「細胞加工製品のin vitroウイルス安全性試験」の普及を目指し、ガイドライン化に向けた準備も始めています。



URL ▶ [http://www.ebrc.kobe-u.ac.jp/research\\_unit/biologics.html](http://www.ebrc.kobe-u.ac.jp/research_unit/biologics.html)

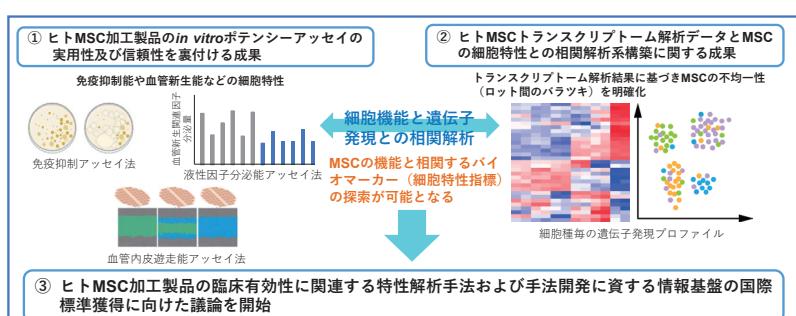
# ヒト間葉系幹細胞を原材料とする再生医療等製品の臨床有効性に関連する品質特性の探索・解析手法の開発と国際標準化に資する研究

梅澤 明弘 国立成育医療研究センター 研究所 所長



ヒト間葉系幹細胞(MSC)を利用した細胞加工製品の開発が進む一方で、ヒトMSC加工製品の各種評価系の中でも、特に臨床有効性に関連する細胞特性指標のin vitro評価系の妥当性を保証するためのバリデーションは必ずしも十分になされていません。そのため、ヒトMSC加工製品の開発を迅速に世界展開するためには、国際標準となり得る有効性関連in vitro特性解析手法を開発し、関連国際プラットフォームに積極的に発信していくことが必要です。本研究事業では、①ヒトMSC加工製品の有効性関連品質特性のin vitroアッセイについて科学的に妥当な標準プロトコールを確立するとともに、②個別製品の臨床有効性の確保に追加的に必要な新規品質特性を探索・解析する手法を開発するための方法論と情報基盤を

整備し、③得られた成果をもとに、これら有効性関連品質特性の解析・探索手法の国際標準化を図ることを目指します。



国際プラットフォームへの働きかけ

国際標準化の提案

- ・In vitroポテンシーアッセイの国際標準化のコンセンサス醸成を目指し、ISO/TC276への議題化
- ・新規品質特性探索・同定の方法論における標準化に資する遺伝子発現プロファイル構築を目指し、Human Cell Atlas等の国際コンソーシアムへの働きかけ

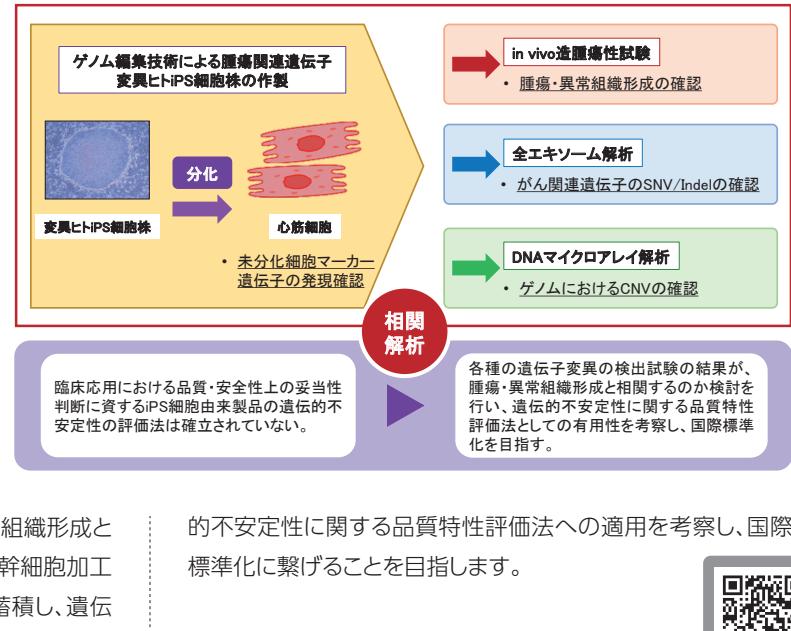
# 国際標準化に資する多能性幹細胞由来細胞加工製品の遺伝的不安定性評価法に関する研究

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



細胞加工製品の安全性評価の留意点の一つとして、製品中の細胞の形質転換および投与後の腫瘍形成を惹起する要因となる「遺伝的不安定性」が挙げられます。特にiPS細胞に由来する製品は長期培養を経て製造されるため、遺伝的不安定性が高くなる(=遺伝子変異が発生しやすくなる)可能性が高いと想定されます。ただし、細胞加工製品の遺伝子変異については、品質・安全性上の予測性における科学的エビデンスが不足しており、関連した国際ガイドラインも未だありません。本研究では、ゲノム編集技術でiPS細胞に導入した腫瘍関連遺伝子の変異が、最終製品であるiPS細胞由来細胞加工

製品を動物モデルに投与した際の腫瘍形成や異常組織形成と相関するのか検討を行います。これにより、多能性幹細胞加工製品の適格性を評価するための科学的データを蓄積し、遺伝



的不安定性に関する品質特性評価法への適用を考察し、国際標準化に繋げることを目指します。

URL ▶ <http://www.nihs.go.jp/cntp/home/index.html>



# 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(細胞治療等を含む)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://wwwAMED.go.jp/program/list/13/01/003.html>)

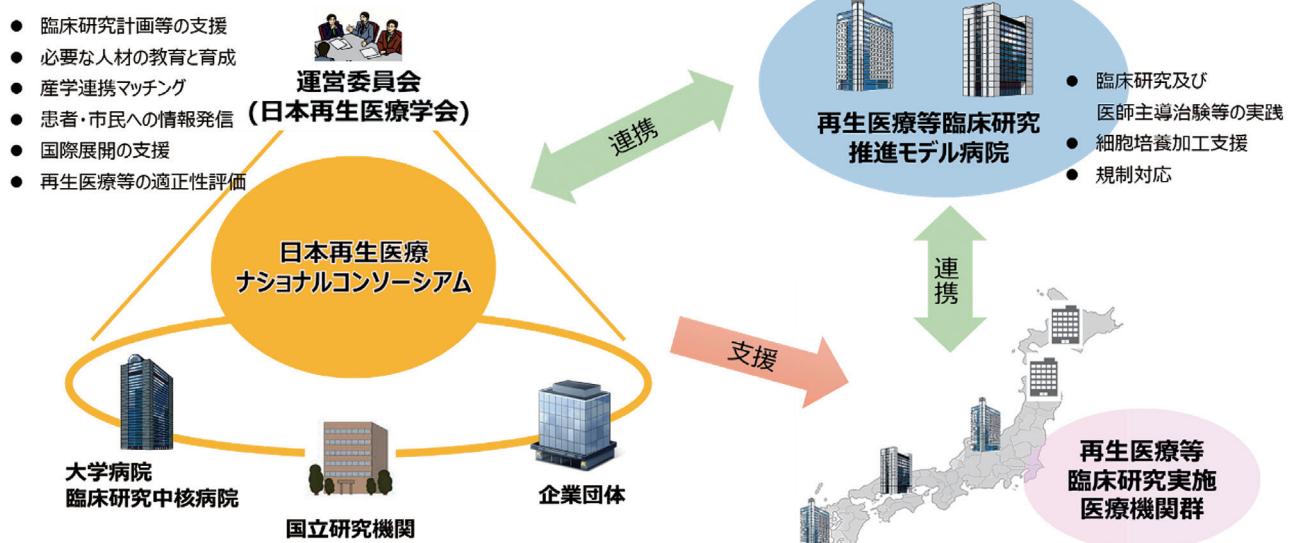


再生医療実用化基盤整備促進事業(本事業)では、前事業の連携体制を継承しつつ、さらに活動を発展させ、以下を主な目的として我が国の再生医療等の実用化に向けて支援を実践します。

- 「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

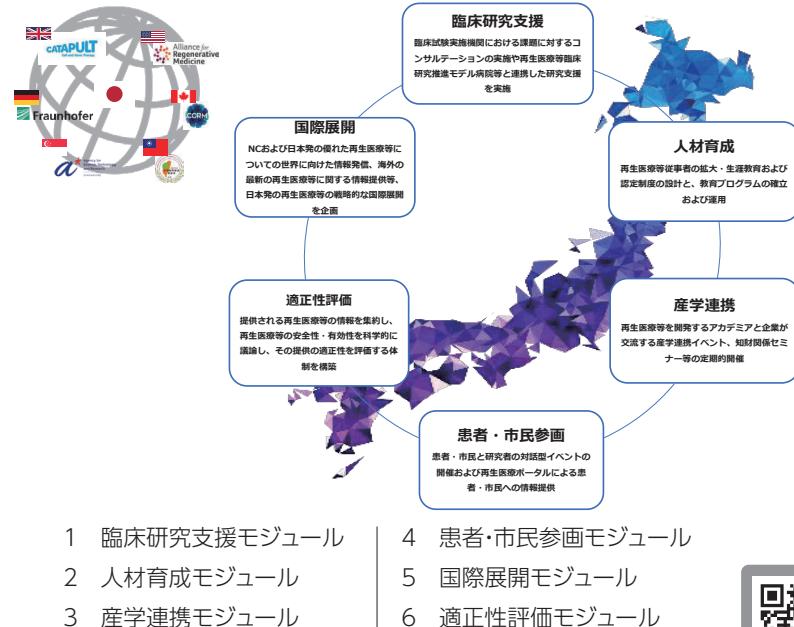


## 再生医療等安全性確保法に従い実施される再生医療等臨床研究および再生医療等製品等の開発を目指す医師主導治験等を支援する再生医療ナショナルコンソーシアムの実現

**岡田 潔** 日本再生医療学会 理事会 常務理事



再生医療ナショナルコンソーシアムは、日本国内の先導的な各研究機関で培われた再生医療の臨床研究・治験に関する知識や経験を、あらゆる研究機関・企業が活用できる共有知識として構造化することにより、再生医療の社会実装におけるオープンイノベーションの環境を実現することを目的としています。産学官のそれぞれ異なる課題を持つ領域を有機的に連携させ、現時点ではまだ浸透の過程にある再生医療の研究開発への参入障壁を軽減することにより、患者の新規治療法へのアクセスを加速させます。再生医療ナショナルコンソーシアムは以下の6つのモジュールにより構成されており、その成果は国内外の研究機関・企業が利用可能です。



## 再生医療等臨床研究推進拠点病院の構築と運営

**竹原 徹郎** 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

### 再生医療等臨床研究推進拠点病院を目指して

再生医療臨床研究推進のモデルとなり、再生医療を広く普及させる拠点病院を構築



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するための法制度等が新たに整備されてから間もなく10年が経とうとしており、高度な技術を要する再生医療等を安定提供する枠組みの構築が望まれています。このためには、再生医療等を提供するモデル病院を設け、これらを中心に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です。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)との連携を強化します。また、東京医科歯科大学の細胞培養加工施設及び認定再生医療等委員会との業務連携を行います。さらに、大学・病院間の連携を基盤とし、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、再生医療エコシステムを形成することを目標としています。

## 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

本事業では、これまでに構築された体制を基盤に、iPS細胞等臨床研究推進モデル病院としてナショナルコンソーシアム・FIRMとの連携だけでなく、東京医科歯科大学との連携をさらに強化し、東日本において施行が予定されている再生医療等臨床研究及び医師主導治験等の実践のため、臨床試験だけでなく細胞培養加工、規制対応等も含めて受け入れ支援が行える基盤を更に整備します。

### 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た学内外シーズ支援
- (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

### ▲ 慶應義塾大学病院



▲ 慶應義塾大学病院  
細胞培養加工施設



### 提供機関（拠点病院以外）



### (3) 規制対応

- ・再生医療等臨床研究計画書、治験届、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

### 再生医療セミナー -2022-

日時 10/26(木) 13:30~20:00

会場 東京医科歯科大学

主催 東京医科歯科大学

共催 慶應義塾大学

# 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
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 小児科学 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 小児科学 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 神經研究所 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
低侵襲かつ高効率な栄養障害型表皮水疱症遺伝子治療法開発	大阪大学 大学院医学系研究科・寄附講座教授 玉井 克人
HLA ノックアウト iPS 細胞由来角膜上皮細胞シート移植の治験に向けた非臨床試験	大阪大学 医学系研究科脳神経感覚器外科学（眼科学）・教授 西田 幸二

# 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「アソシエイ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
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 医学部 特任教授 仲 哲治
固形がんに対する IL-7/CCL19 產生型 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 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 ウィ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 血液・細胞治療科 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 学術研究院 医歯薬学域 消化器外科学・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 陽性急性骨髓性白血病および若年性骨髓单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 学術研究院医学系（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 個別化がん免疫治療学 教授 宮原 寿裕
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	信州大学 学術研究・産学官連携推進機構 教授（特定雇用） 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 学院医歯学総合研究科 遺伝子治療・再生医学分野／大学病院 探索的医療開発センター・教授／センター長 小賊 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 訪問研究員 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	千葉大学 大学院医学研究院 免疫細胞医学 助教 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。

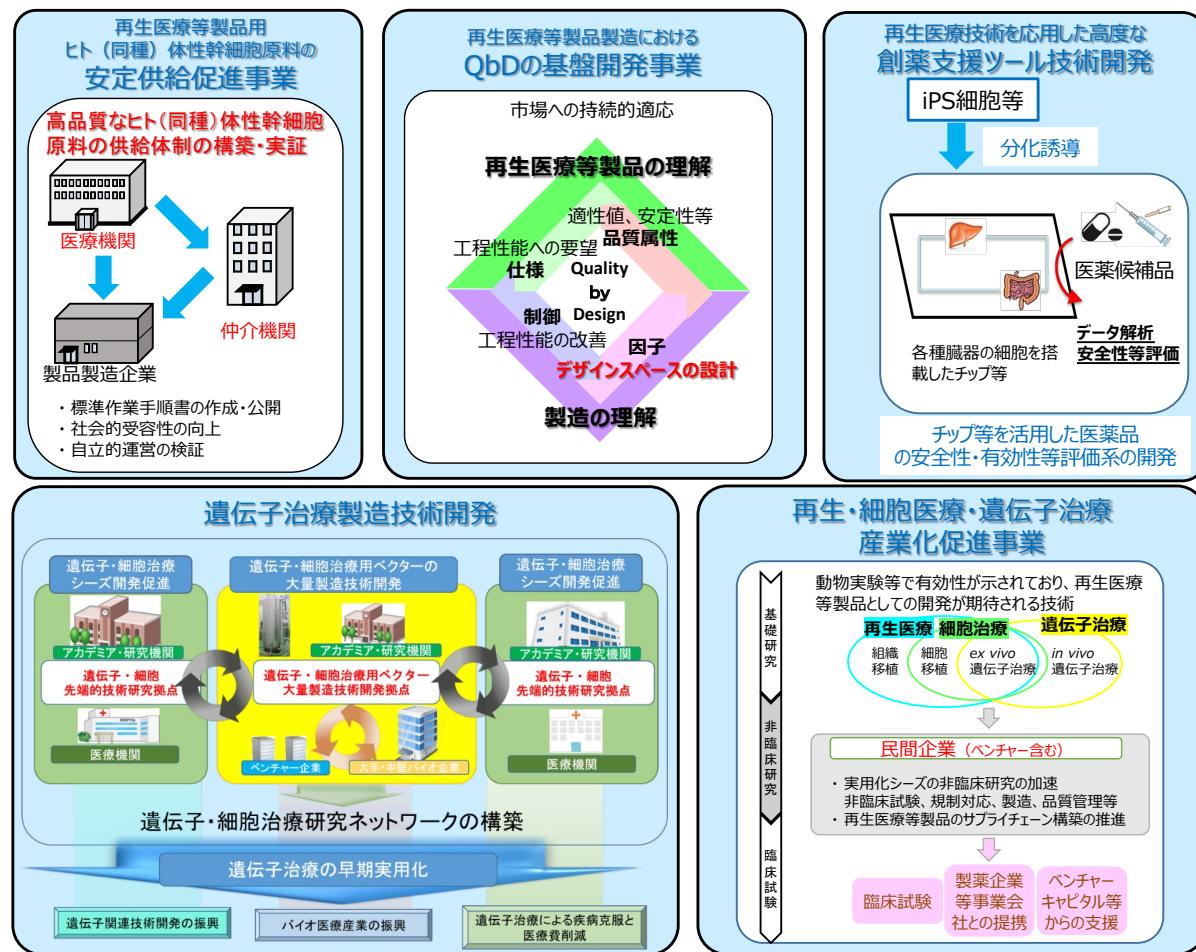
「再生医療等製品用ヒト(同種)体性幹細胞原料の安定供給促進事業」では、国内医療機関からのヒト(同種)体性幹細胞原料の安定供給にかかる課題を克服し、自立的に持続可能な供給体制モデルの構築を目指します。

「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なアプローチ方法を提示し、様々な再生医療等製品への水平展開可能性を示すとともに、規制や国際化にも対応した国内産業基盤の確立を目指します。

「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高度な創薬支援ツール技術開発」では、iPS細胞由来臓器細胞やオルガノイド等を応用し、生体模倣システム(Microphysiological System, MPS)により医薬候補品の安全性・有効性・薬物動態等を評価する創薬支援ツールを開発し、MPSの実用化・社会実装を推進します。

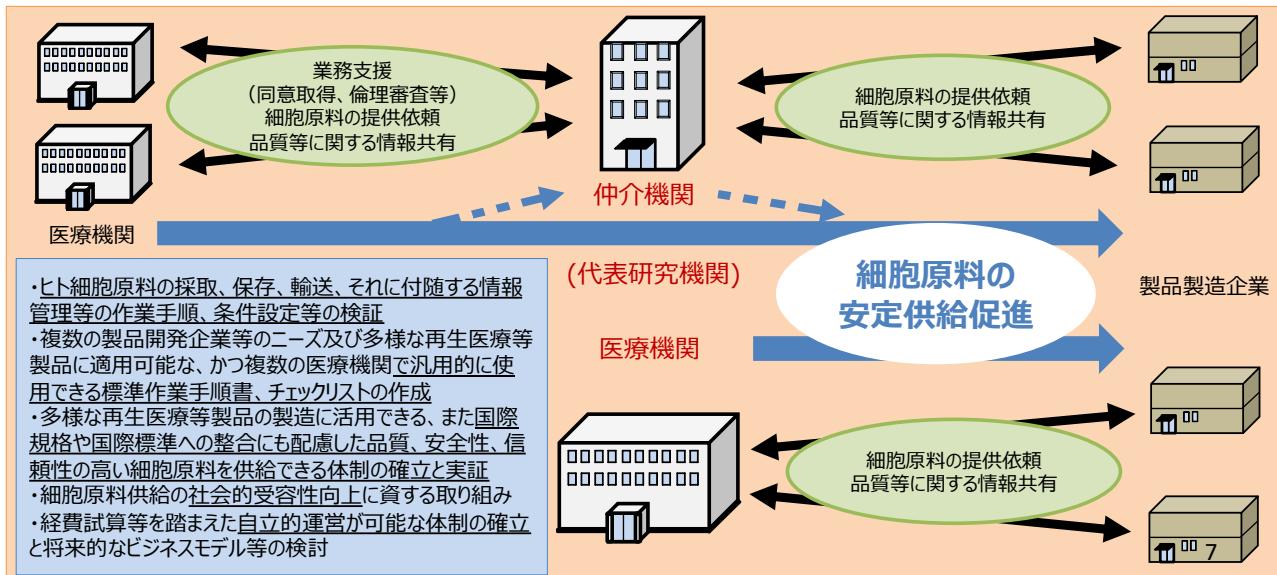


# 再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業 (再生医療等製品用ヒト(同種)体性幹細胞原料の安定供給促進事業)

## ●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 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の確立及び円滑な運営を目指とした研究を行っています。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骨髄、脂肪組織を用い、製品製造企業等へ提供するまでの一連の作業に係る手順書及びドナーへの同意説明文書等を作成し、採取した細胞原料の情報管理体制を構築しています。採取した骨髄組織については特性解析を行い、高品質の細胞が得られることを確認しています。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ます。さらに、十分な原料細胞の提供を目的として、一医療機関ではなく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

## 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

(Stage 1 1~2年目)

### 慶應義塾大学病院（採取機関）

- 臨床研究中核病院
- iPS細胞等臨床研究モデル病院



### 拠点病院の機能を活用して体制・手順を整備

- 倫理審査委員会の組成
- 手術余剰サンプルの調達手順整備
- 産業利用可能なICUの取得手順整備

### 再生医療等製品製造販売業者



### 協力企業

- 原料細胞受け入れ、品質評価、記録
- 匿名化された品質情報の共有
- 試験製造等による原料の評価

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。

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。



URL <https://tissue-procurement.hosp.keio.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 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、特に大量製造が可能なヒト(同種/他家)細胞を用いた製品開発が重要です。しかし、原材料となるヒト細胞は海外からの供給に依存しているため、ヒト細胞/組織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、多くの国内企業に細胞原料を供給する仲介機関が円滑に運営できることを実証します。

すで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ヒト組織(骨髄/皮膚/脂肪/羊膜/臍帯/胎盤)の採取を進め、各組織由来間葉系幹細胞、血管内皮細胞、表皮細胞、線維芽細胞等を取り扱いました。更に愛知学院大学歯学部から歯髄/口腔粘膜の入手を進めています。

## 再生医療等製品の原材料となるヒト組織/細胞を国内の医療機関から適切に入手します

ヒト組織仲介	形成外科	産婦人科	歯科	整形外科	バイオバンク
産業利用可能なヒト組織	多指症切断指趾 外科手術時余剰皮膚/脂肪 骨形成術時の余剰皮膚 骨髄液	胎児附属物	乳歯 抜去歯/歯肉 外科手術時余剰皮膚 口腔内組織	外科手術時皮膚 関節組織	採血
対象組織	骨 骨髄 脂肪 皮膚	羊膜 臍帯 胎盤	歯髄 口腔粘膜/歯肉	骨 軟骨 滑膜 膝蓋下脂肪体	末梢血
対象細胞	骨髄由来MSC 脂肪由来MSC 表皮細胞 線維芽細胞 メラノサイト	羊膜由来MSC 臍帯由来MSC 胎盤由来MSC 血管内皮細胞	歯髄由来MSC 口腔粘膜上皮細胞	軟骨細胞 滑膜由来MSC 膝蓋下脂肪体由来MSC	白血球

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、再生医療等製品の開発が加速することが期待されます。



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・実証します。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。



気持ちを届ける  
事業です。

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

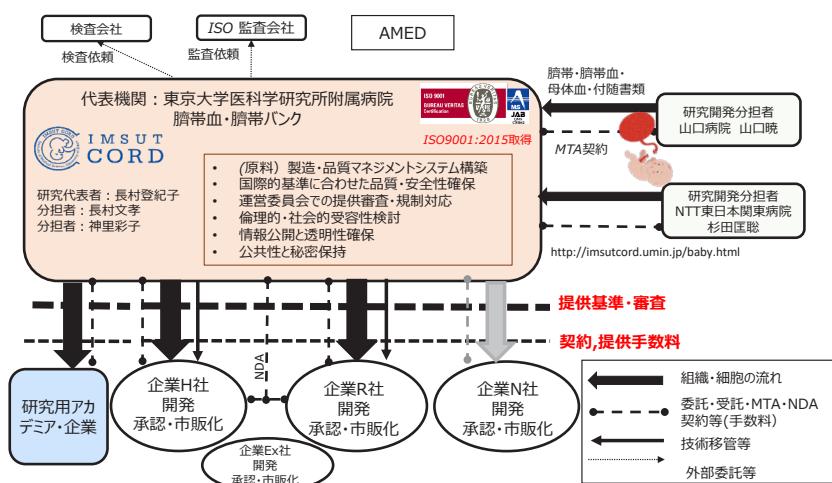


# 周産期付属物由来細胞原料の安定供給体制の 構築と医療実装

**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  
來間葉系細胞(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、再生医療  
等製品の原料として企業へ安定的に供給で  
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  
終製品化され、患者さんへ届けられるようにしていく予定です。



供給にあたり倫理性、国際的基準にも適合しうる品質や安全性  
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まいります。

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



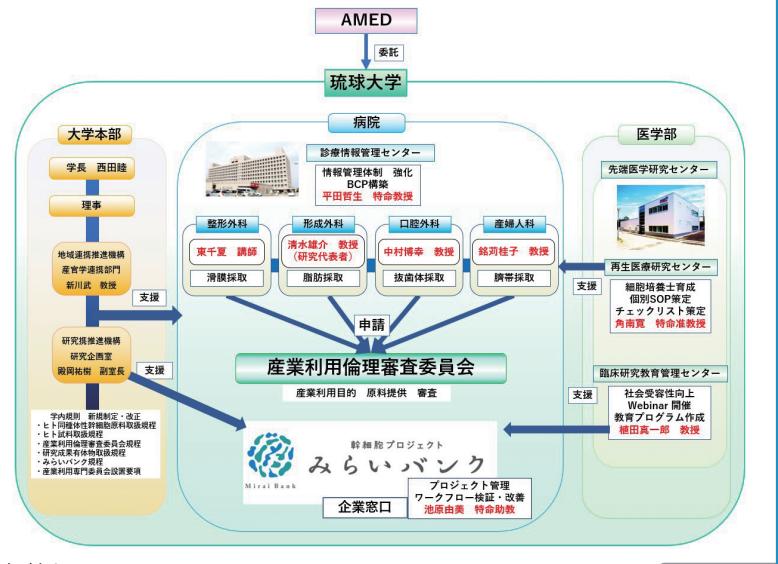
# 琉球大学を起点としたヒト細胞原料供給体制の実装

**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」の実装を目指します。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。現在は「琉球大学病院みらいバンク」が窓口となってヒト組織として脂肪、抜歯体、周産期附属物、骨髓、滑膜等の提供が可能となっており、これまでに8つの企業と共同研究契約を締結して実際に上記のヒト組織の提供を進めています。この体制が確立されれば本州の地政学的リスクを回避してヒト細胞原料を安定的に企業へ供給することが可能となります。

本事業を通して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/> (みらいバンク 幹細胞プロジェクト)

# 再生医療・遺伝子治療の产业化に向けた基盤技術開発事業

## QbDに基づく再生医療等製品製造の基盤開発事業

### ●本事業の目的および実施体制

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

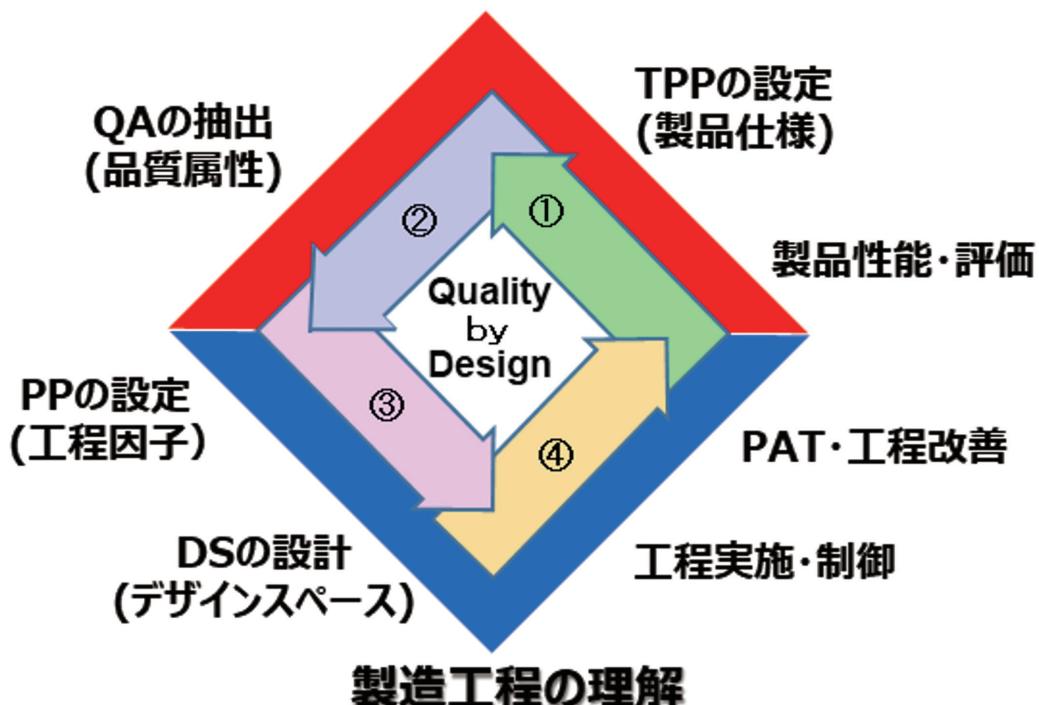
本課題では、再生医療等製品における再現性の高い細胞製造の効率化・製造技術のパッケージ化を加速するにあたり、具体的な再生医療等製品をモックアップに設定した上で、製品製造に関わるステークホルダーがコンソーシアムを形成し、QbDの考えに基づく製品スケールでの製造の実現可能性と具体的なアプローチ方法を提示し、様々な再生医療等製品への水平展開可能性を示すとともに、規制や国際化にも対応した国内産業基盤の確立を目指します。

PS：一般社団法人 再生医療イノベーションフォーラム 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 賢一郎

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

### 再生医療等製品の理解



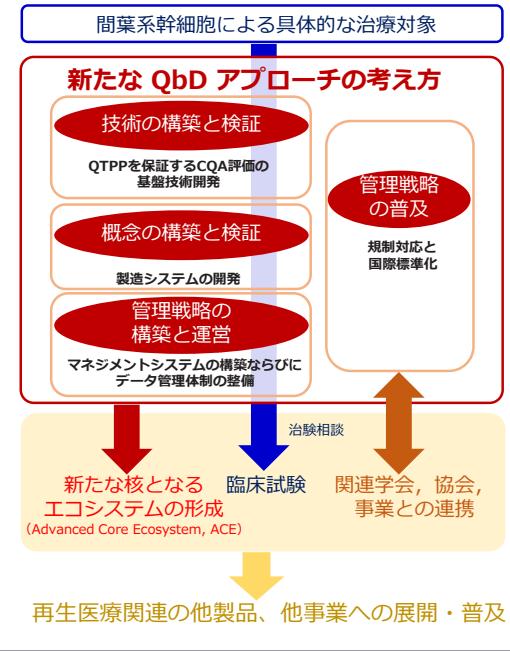
# ヒト細胞加工製品の製造に向けたQbDに基づく管理戦略の構築と新たな核となるエコシステムの形成

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、出発原材料である組織・細胞の品質が不均一・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アプローチの検証は、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高度な創薬支援ツール技術開発)

## ●本事業の目的および実施体制

iPS細胞等からの分化誘導やオルガノイド等の再生医療技術を応用して作製したヒト臓器細胞等を用いて、生体模倣システム(Microphysiological System, MPS)による医薬候補品の安全性や有効性、薬物動態等を評価する創薬支援ツールを開発します。チップ等のデバイス上に、生体内の組織構造や微小環境を模した臓器モデルを作製し、創薬研究における多様なニーズに応える評価系を構築します。製薬企業によるMPSの創薬研究への活用を促進するとともに、標準化・規制対応に向けた取り組みを行い、MPSの実用化・社会実装を推進します。

PS：国立成育医療研究センター 研究所 所長 梅澤 明弘

PO：国立医薬品食品衛生研究所 食品添加物部 特別研究員 小島 肇

PO：アステラス製薬株式会社 開発研究部門 ディスカバリーインテリジェンス 所長 田端 健司

PO：武田薬品工業株式会社 薬物動態研究所 所長 平林 英樹

## HQ (PSPO + 製薬各社) 全体指示

### 課題 1：再生医療技術を応用した創薬支援ツールの実証・評価基盤の開発【1課題】

- ・製薬ニーズに基づく薬物動態・安全性・有効性等の評価系の構築、実用化開発。
- ・デバイス・細胞の品質管理基準、標準作業手順書、ユーザートレーニング等に関する知見・ノウハウ・評価手法等を事業内に共有。
- ・課題 2で開発する要素・基盤技術の有望な技術について、創薬支援ツールを実用化レベルに完成させるための開発計画を策定。
- ・ビジネスモデル等の出口戦略の検討。

## 連携 製薬ユーザーとの連携

### 課題 2：再生医療技術を応用した革新的創薬支援ツールの開発【6課題】

- ・安全性・有効性・薬物動態評価等の多様なニーズに対応する国際競争力のある創薬支援ツールの要素・基盤技術開発。
- ・3年度目の研究状況に応じて、有望な技術については、課題 1と連携して実用化開発を実施。

### 課題 3：創薬支援ツールの標準化・規制対応【1課題】

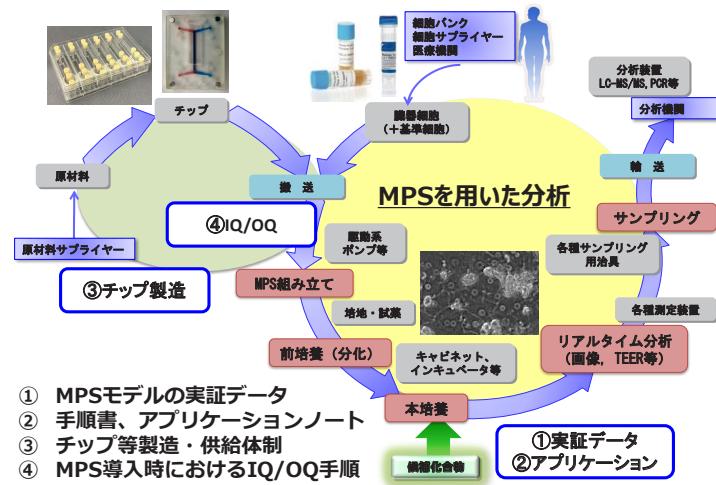
- ・多施設検証等の標準化のためのデータ取得・基準作成
- ・国内外製品のベンチマーク評価
- ・ホワイトペーパー公表、国際標準化活動・規制対応

# 製品化戦略に基づいた、国産MPSによる創薬プラットフォームの実証研究

伊藤 弓弦 筑波大学 生命環境系 教授



医薬品開発の現場において、従来の試験法(動物実験含む)では難しい、安全性・有効性・薬物動態等を高い精度で予測可能な「ヒト臓器細胞を搭載した創薬支援ツール」が求められています。そこで私たちは再生医療基盤技術も活用したヒト臓器細胞と、灌流可能な流路をもつデバイスを組み合わせたヒト生体模倣システム(Micropysiological system、以下MPS)を用いた評価系を開発、実証します。具体的には、製薬企業等ユーザーからの強いニーズを反映し、「MPS評価系に関する口バストさの実証」「ユーザーによりそったMPSアプリケーション開発」「MPS安定製造」「技術移転を実現するIQ/OQ手順確立」を中心に、創薬支援ツールであるMPSの実証・評価基盤確立を進めます。さらに本研究を進める上で、サプライチェーンを念頭におき、原料入手からデバイス製造、細胞入手、MPS導入、MPSによる分析までの管理戦略を一気通貫に構築すること



とで、国産MPSの海外競合品に対する強い競争優位性を実現します。



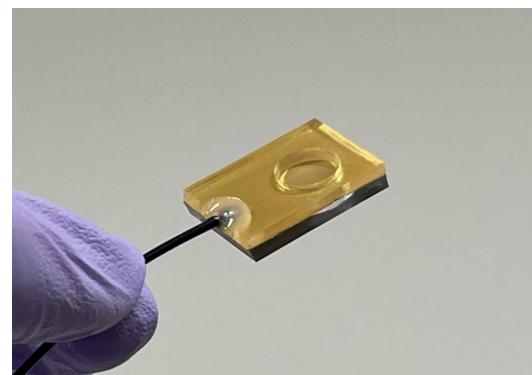
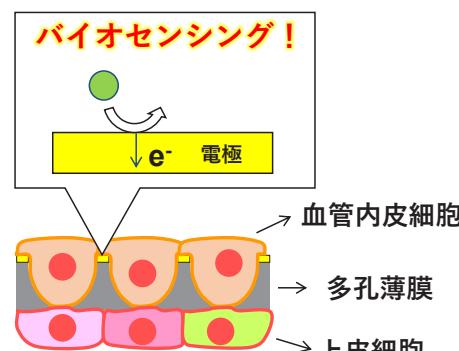
URL <https://trios.tsukuba.ac.jp/researcher/0000004473>

# バイオセンサを配置した多孔膜デバイスの開発と生体模倣評価モデルへの応用

伊野 浩介 東北大学 工学研究科 准教授



本研究では材料配合や孔径などを制御することで細胞接触を改善した孔の形状に特徴を持つ多孔薄膜を開発し、さらにその多孔薄膜にin situリアルタイム計測を実現するバイオセンサを組み込むことで、高機能化した多孔薄膜MPSを開発します。本研究では、非侵襲的でin situリアルタイム計測な特徴を有する電気化学バイオセンサを多孔薄膜上に搭載します。そのデバイスを用いて医薬品の薬物動態・細胞毒性効能評価を実施し、ヒト生体に近い定量評価となることを目指します。具体的には図で示したような血管モデルや腸モデルを構築し、pHや細胞分泌物、細胞呼吸量などの細胞活性



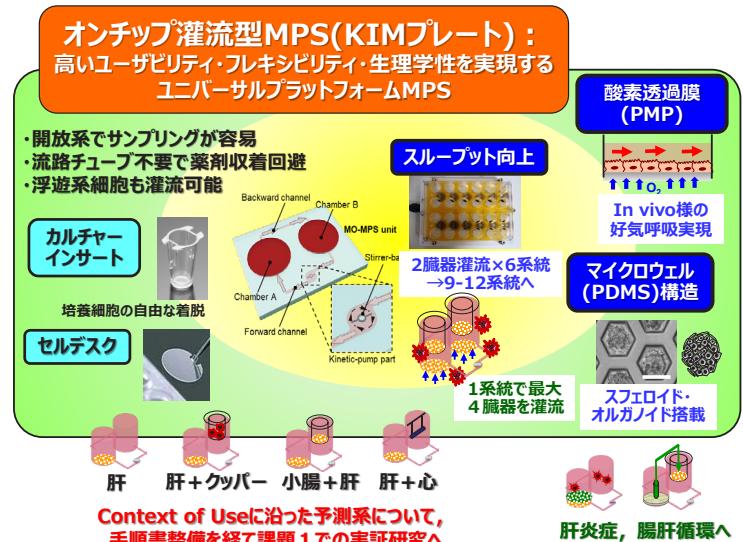
性を電気化学的な評価を行います。今回、細胞と細胞の直接相互作用によるiPS細胞由来の各種細胞の機能を生体に模倣させること、そして、その2層培養モデルにおける医薬品のバイオセンシングでの定量法を確立し、これまでにない生体模倣定量評価キットを完成させます。

# オンチップ灌流型MPSを基礎とした肝と他臓器が関与する薬物動態・毒性の予測系開発

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



本研究開発の目的は、第1にオンチップ灌流型MPSの更なるユーザビリティと機能性・スループットの向上を行い、製品化を図ること、第2に製薬会社からのContext of Useに応えるために、ヒト肝や肝と他臓器が関与する薬物動態・毒性の予測系の開発を進め手順書を作成、課題1での実証研究へとスムーズに移行させることです。開発する評価系は、長期反復投与による薬物性肝障害、自然免疫系が関与する薬物性肝障害、肝・小腸の相互作用を考慮した高次初回通過効果の予測系、肝代謝物を考慮した心筋毒性予測系の4つで、協力製薬会社との議論を経つつ開発に取り組みます。本MPSは、酸素直接供給とインサートを用いることで高い生理学性を実現するとともに、高いユーザビリティとフレキシビリティを持っており、ユニバーサルプラットフォームMPSとなり得ます。



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

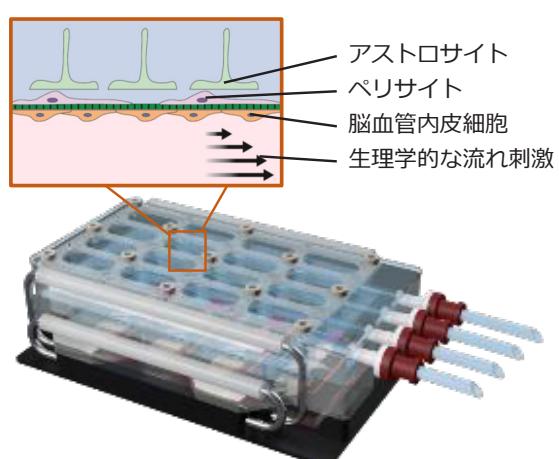
# 圧力駆動型生体模倣システムを活用した血液脳関門培養モデルの確立と薬剤中枢移行性評価試験法の開発

杉浦 慎治 産業技術総合研究所 細胞分子工学研究部門  
AIST-INDIA機能性資源連携研究室 副連携室長



ヒトにおける薬剤の中枢移行性、つまり血液脳関門(BBB)の透過性や受容体を介した輸送を動物実験や従来の培養モデルで予測することは困難であり、ヒト由来細胞を用いた生理学的な培養モデルによる臨床予測性の高い評価方法の開発が期待されています。本研究では、我々がこれまでに開発してきた圧力駆動型生体模倣システムをプラットフォームとし、脳血管内皮細胞に対して適切な流れ刺激を負荷することで BBB の微小環境を再構成した培養モデル「生理学的 BBB モデル」を構築します。培養モデルを構築する際に、ヒト人工多能性幹細胞由来の脳血管内皮細胞と、脳ペリサイト、アストロサイトの三種類の細胞を使用し、BBB の生理学的機能の発現を目指します。構築した培養モデルの臓器としての機能を評価するとともに、化合物透過性試験の試験法を確立し、細胞、デバイス、培養モデル、制御システムの製品化を目指します。

iPS細胞由来の細胞によって構成され、流れ刺激を負荷できる「生理学的BBBモデル」



圧力駆動型生体模倣システム (PD-MPS)

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



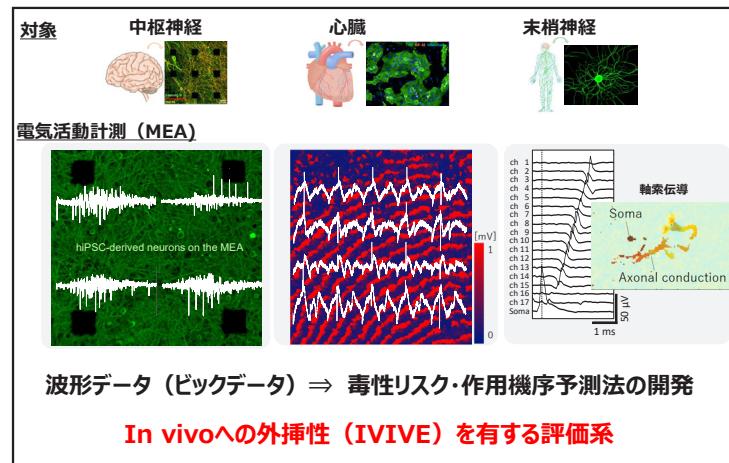
## 神経・心臓における機能を指標とした医薬品の安全性評価MPSの開発

鈴木 郁郎 東北工業大学 大学院工学研究科 教授



本研究では、神経、心臓における機能を指標とした医薬品の安全性評価MPS(microphysiological systems)の開発を行います。具体的には、中枢神経、心臓、末梢神経の3臓器/器官を対象とし、微小電極アレイ(MEA:microelectrode array)基板上にマイクロ構造体を形成したチップを臓器/器官毎に開発します。細胞は、ヒトiPS由来各種中枢神経系細胞、心筋細胞、末梢神経細胞を使用し、MEAから得られた詳細な電気活動(ビッグデータ)から、評価に有効なパラメータの構築および機械学習や多変量解析法を用いて医薬品の毒性リスクと作用機序予測が可能な解析法を開発します。製薬会社が求める細胞の成熟化、およびin vivoへの外挿性を有した一連の神経・心臓MPSの開発を目指し、得られた成果に基づき、国際協調を進めていきます。

### ヒトiPS細胞由来中枢神経、心筋、末梢神経における機能(電気活動)を指標とした医薬品の安全性評価MPSの開発



URL <https://www.tohtech.ac.jp/dept/teacher/elc/elc2/i-suzuki/>

## 肺三次元構造機能を再現する高度並列デバイス化オルガノイドの開発

山本 佑樹 HiLung株式会社 代表取締役

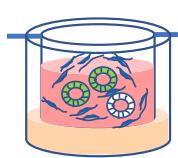


### iPS細胞



分化誘導

### 呼吸器オルガノイド



デバイス化

### 次世代呼吸器MPS

- 肺機能の再現
- 肺毒性モデル
- 線維症、感染症等の疾患モデル

呼吸器領域では、肺線維症などの難治性疾患や抗腫瘍薬を中心とした肺毒性などについて、前臨床の動物モデルでの臨床予測性が十分ではなく、医薬品開発における大きな問題になっております。この中で、ヒト肺の生理機能や呼吸器疾患病態を再現した生体模倣システム(microphysiological system, MPS)へのニーズが高まっています。私たちは、iPS細胞から肺を構成する細胞を分化誘導する技術を応用して作成した呼吸器オルガノイドを様々な呼吸器疾患の創薬モデル

として提供して参りました。本研究では、幹細胞技術、生体工学および臨床の連携チームを形成し、現在のオルガノイド系をさらに進化させ機能再現性を高めた、「次世代呼吸器MPS」を開発して参ります。また、製薬企業のニーズ等を適切に反映しながら、グローバル展開に資する製品を意識した取り組みを進めています。



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

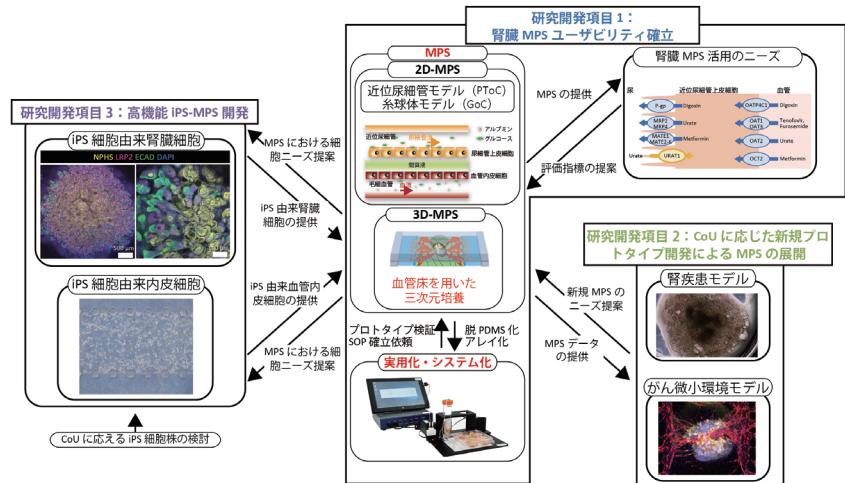
# ヒトiPS細胞を用いた腎臓MPSの高機能化と疾患モデルへの展開

横川 隆司 京都大学 工学研究科マイクロエンジニアリング専攻 教授



**Microphysiological Systems (MPS)**は、前臨床試験で活用されている創薬支援ツールであり、MPSを用いることによって、より生体機能を模倣した細胞培養環境において薬物動態や安全性評価を実施することが可能になります。本研究課題では、マイクロ流体デバイスの開発を通してユーザビリティの高いMPSを確立すること、オルガノイド由來の細胞を活用することで腎臓MPSを高機能化すること、さらにContext of Use (CoU)に応じた疾患MPSプロトタイプの開発に展開することに取り組みます。

学術的には、ヒトiPS細胞を活用してMPSへの搭載に適した細胞を開発します。これにより、ユーザーニーズを反映したMPSの社会実装を実現し、医薬品候補化合物の



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

開発における成功率を向上させ、医薬品開発におけるコストや開発時間の削減に寄与します。



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

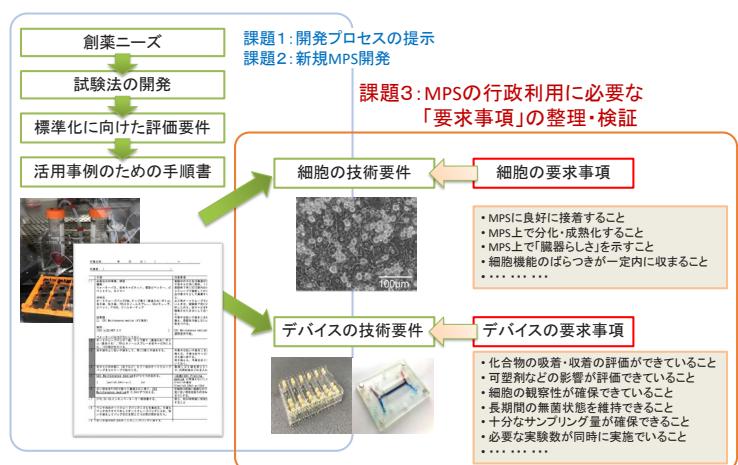
# MPSの標準化・基準作成による産業界への導入と規制当局受け入れとの橋渡し研究

石田 誠一 崇城大学 生物生命学部 教授



生体模倣システム(MPS)という革新的創薬支援ツールを社会実装し、さらに、薬事申請の資料作成に資する試験系として行政利用のための規制への橋渡しを行うため、MPSの評価系としての妥当性をレギュラトリーサイエンスの専門的見地から検討することを目的とします。崇城大学、国立医薬品食品衛生研究所、東レリサーチセンターが課題1、2と連携し、創薬研究における多様なニーズを踏まえながら、医薬候補品のヒトでの安全性・有効性・薬物動態等を高い精度で予測可能なiPS細胞等由來のヒト臓器細胞を搭載したMPSについて、MPSの行政利用に必要な「要求事項」を整理し、検証することで、国際展開を見据えた規格化・標準化を進め、国際的な行政機関に認められるMPSの開発を目指します。さらに、東大MPSオープンラボを中心に実施する市販MPS(ベンチマーク)と比較し、同等性、優位性などの検証を進めます。

## MPSの行政利用のための基準作成の流れと課題3の役割



URL <https://btls.bio.sjou-u.ac.jp/lifescience-lab/ishida.html>

# 再生医療・遺伝子治療の产业化に向けた基盤技術開発事業 (再生・細胞医療・遺伝子治療产业化促進事業)

## ●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、再生医療等製品の产业化における大きな障壁の一つとなっています。

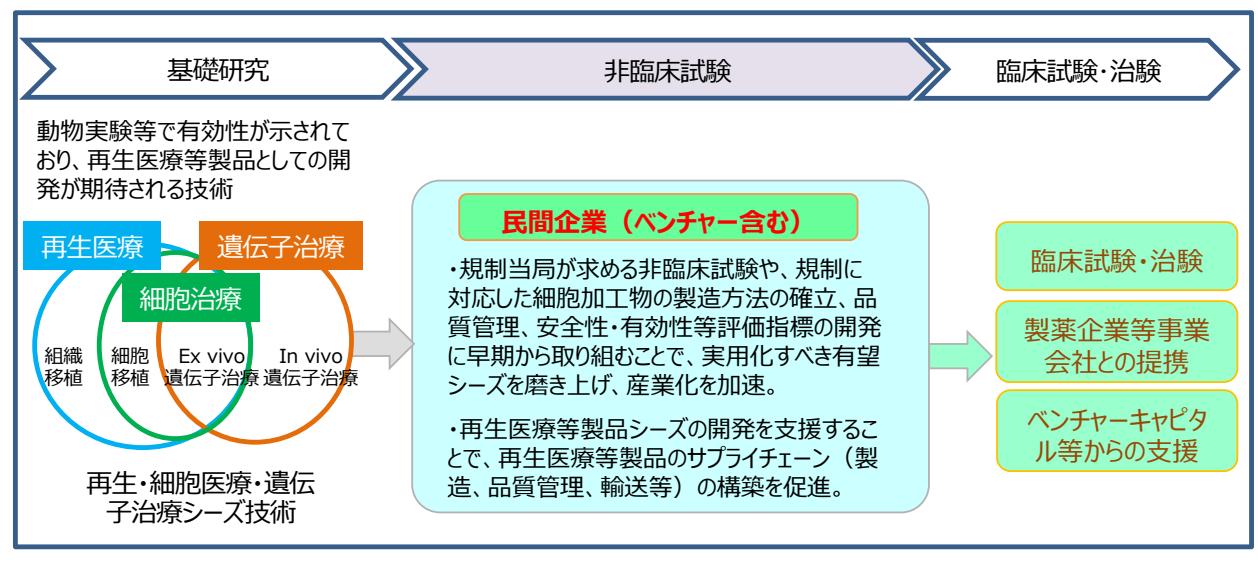
本事業は、「再生医療シーズ開発加速支援」をリニューアルし、in vivo遺伝子治療も対象に加え、产业化を見据えた再生医療等製品シーズに対し、開発の主体となるベンチャー等を含む企業が臨床開発に進むために必要な薬事規制に沿った非臨床試験の実施や製造方法の確立、評価指標を開発するため、CMO/CDMOやCROと連携し薬事対応を意識した開発体制の構築等を通して、ベンチャー・キャピタル等からの支援や製薬企業等への導出を可能にするための支援を行います。また、再生医療等製品シーズ開発の产业化に資する個別要素技術の開発を支援することで、再生医療等製品のサプライチェーン(製造、品質管理、輸送等)の構築を目指すと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 所長 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

## 事業イメージ

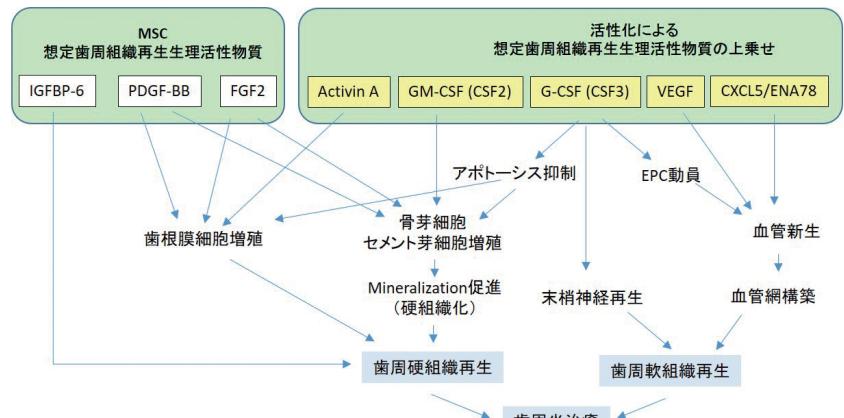


# 活性化MSCの歯周病適応再生医療等製品への repositioningに関する開発

**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にかかるこれまで構築した非臨床品質・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Mode of Actionを検証、RS戦略相談・対面助言を受け、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

**柳生 茂希** 株式会社 A-SEEDS 代表取締役社長



遺伝子改変キメラ抗原受容体T細胞(CAR-T細胞)は、B細胞性腫瘍に対する画期的な効果が報告され、現在、その他の血液腫瘍や固体腫瘍に向けた開発が進んでいます。

現在信州大学では、我が国初の骨髓性腫瘍を標的としたCAR-T細胞である、急性骨髓性白血病、若年性骨髓性単球白血病に対するCAR-T細胞製剤(GMR)の第1/2相医師主導治験が実施されています。本製剤の特徴として、遺伝子改変にピギーバックトランスポゾンを用いており、従来の製剤と比較して、安価かつ効果が高い製剤の開発が可能となります。

わたしたち(株)A-SEEDSは、非ウイルス遺伝子改変CAR-T細胞の産業製造と企業治験を目指しています。再生医療等製品の産業製造を実現するためには、アカデミアとバイオテック企業が密に連携することが必須ですが、GMR CAR-T細胞では、信州大学発ベンチャーである(株)A-SEEDSは、信州大学との密な連携のもと、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、実施しています。また、並行して固体腫瘍を対象とする新規CAR-T細胞についても事業化を進めしていく予定です。



今後の非ウイルス遺伝子改変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指し取り組んでいます。

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 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、黒質ドーパミンニューロンが変性脱落する結果、線条体のドー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。

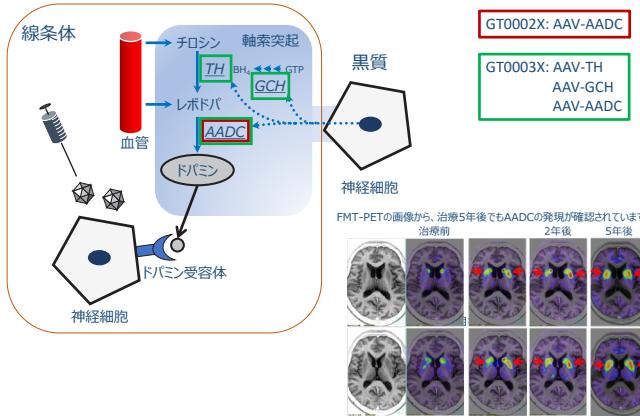
本課題では、ドーパミン合成に必要な酵素(AADC、TH、GCH)の遺伝子をアデノ伴随ウイルス-AAVベクターで線条体に導入することで、パーキンソン病の画期的な遺伝子治療を実現することを目的としています。

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。

既にGT0002Xの治験は開始されており、本課題では、間もなく開始されるGT0003XのGLP非臨床安全性・生体内

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、薬事申請に向けた治験が開始されたGT0002X (AAV-AADC)の開発を先行させつつ、レボドバ併用が不要となり、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。



分布試験成績を踏まえ、レボドバ製剤の併用が不要になるGT0003Xの治験を速やかに開始し、一刻も早い実用化を目指します。

URL <https://www.genetherapy-ri.com/research>



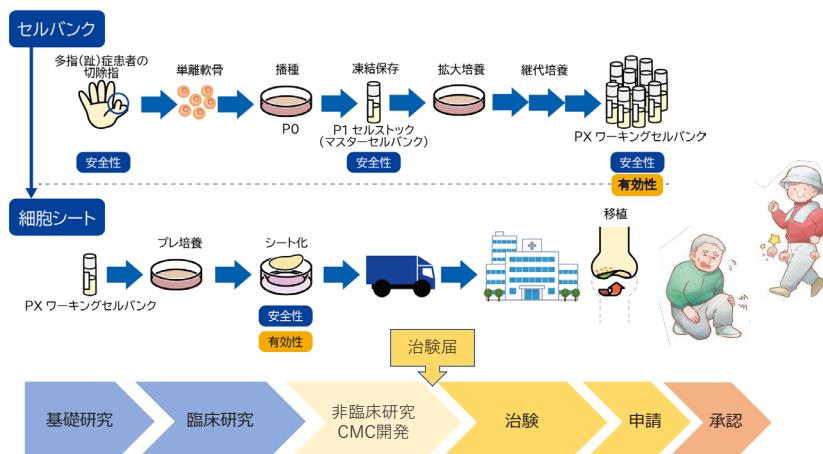
## 同種軟骨細胞シート(CLS2901C)の製品化に向けたセルバンク構築を含む企業治験開始のための研究開発

橋本 せつ子 セルシード 代表取締役社長



本邦の変形性膝関節症(OA)の潜在患者は約3,000万人と推定され、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。東海大学佐藤正人教授らは、OAの根治治療を目指して同種軟骨細胞シートを開発し、臨床研究を実施しました。

株式会社セルシードは、この東海大学での臨床研究の成果を基に同種軟骨細胞シートの製品化を目指しています。本事業では、国立成育医療研究センターと協同し、企業が産業利用できる多指(趾)症患者の細胞を安定的に提供できる体制を確立しました。得られた細胞を用いてセルバンク製造、軟骨細胞シート製造、品質管理方法を確立しました。セルバンクから作製した細胞シートの有効性をモデル動物による試験で確認し、ド



ナー間差の有無、継代数による有効性の変化などのデータを蓄積し、有効性因子の探索を行っています。治験開始のためにPMDAと協議を重ね、早期の治験開始を目指しています。



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

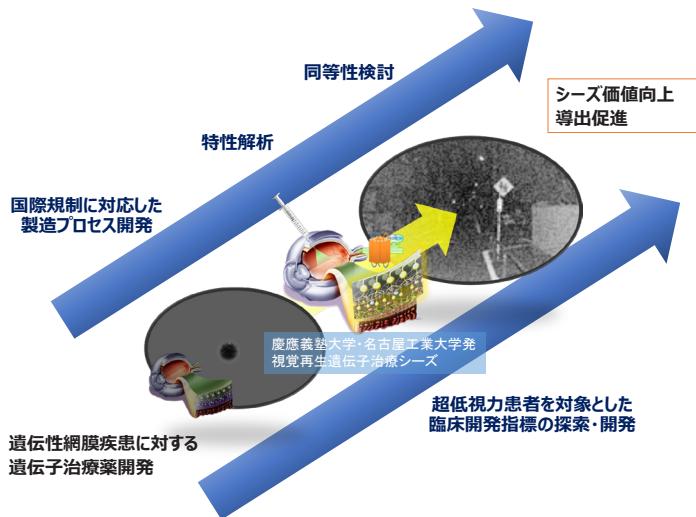
# 遺伝性網膜疾患に対する遺伝子治療薬の 製造方法と臨床エンドポイントの研究開発

**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。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/>

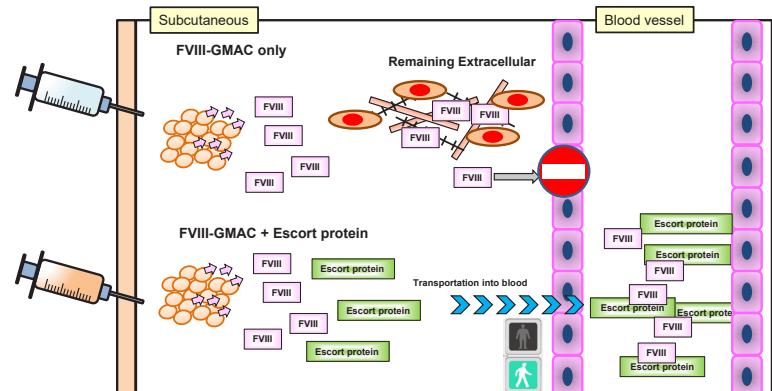


# 血液凝固第VIII因子遺伝子導入前脂肪細胞(FVIII-GMAC)を 用いた血友病A治療の治験に向けた非臨床試験

**麻生 雅是** セルジエンテック株式会社 代表取締役社長



セルジエンテックは千葉大学と共同で遺伝性希少疾患の家族性LCAT欠損症(FLD)の治療薬として、患者さんの脂肪細胞にLCAT遺伝子を導入したLCAT-GMACを開発し、FLD患者さんを対象とした世界初の遺伝子治療臨床研究を2017年に開始しました。今まで病態の改善が示唆され、問題となる有害事象は報告されておりません。この成果を受け、止血障害と重篤な関節症を引き起こす血友病Aの治療法の開発に着手しました。血友病Aの標準的治療法である、第VIII因子の遺伝子組換え製剤を用いた酵素補充療法は、一生涯にわたる投与が必要で、患者さんの身体的負担が大きいのが現状です。本研究開発では、第VIII因子遺伝子を導入したFVIII-GMACの製造法と品質規格の確立と、FVIII-GMAC投与後の第VIII因子の長期にわたる分泌や臨床ニーズに合致した分泌レベルを維持す



## エスコートタンパクによるFVIIIの血中移行促進

るための移植製剤の開発、そして止血効果と安全性を確認します。これらを通じて、血友病Aに対する新たな治療法の開発と医療への提供を目指します。

URL ▶ <https://www.cellgentech.com/>



# 幹細胞治療のための高純度間葉系幹細胞(REC)製造工程のGCTP化及びGMP化並びに細胞供給拠点化による産業基盤構築に関する研究

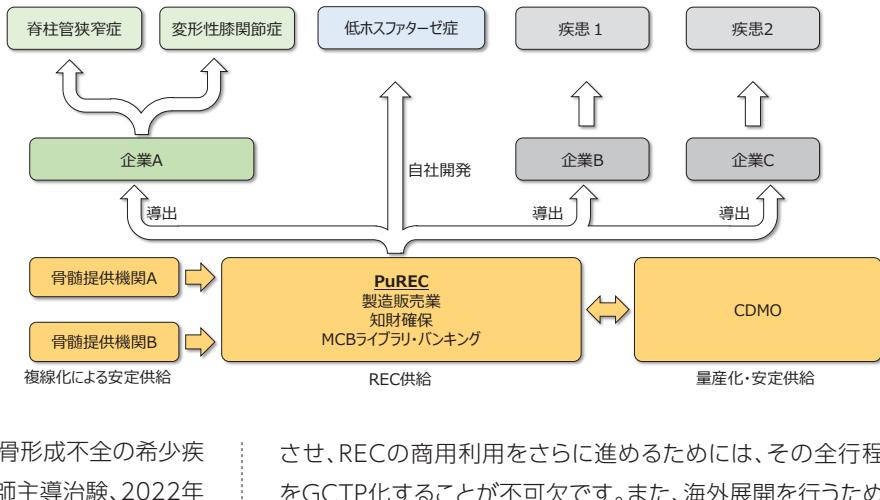
**岡橋 正明** PuREC株式会社 執行役員(開発部門担当)兼 臨床開発マネジャー



PuREC社の創業者・松崎有未(島根大学医学部教授)は、ヒト骨髓液由来の間葉系幹細胞を極めて高い純度で増殖させる手法を開発することに成功しました。RECと名付けられたこの細胞は、シングルセルから3か月で $1 \times 10^{12}$ 個にまで増殖する驚異的な増殖能を示し、幹細胞として明確な分化能も示します。さらに、RECは静脈注射によっても肺塞栓を引き起こさず、極めて高い遊走能を示します。

RECは2021年から島根大学において骨形成不全の希少疾病である低ホスファターゼ症に対する医師主導治験、2022年から北海道大学において脊柱管狭窄症を対象とした医師主導治験が開始されています。

これらの医師主導治験を、製薬会社による企業治験に接続



させ、RECの商用利用をさらに進めためには、その全行程をGCTP化することが不可欠です。また、海外展開を行うためにはPIC/S-GMPへの対応も求められます。そこで、本研究では、REC製造のGCTP化、PIC/S-GMP対応を行い、RECの供給拠点構築を目指します。

URL <https://www.purec.jp>



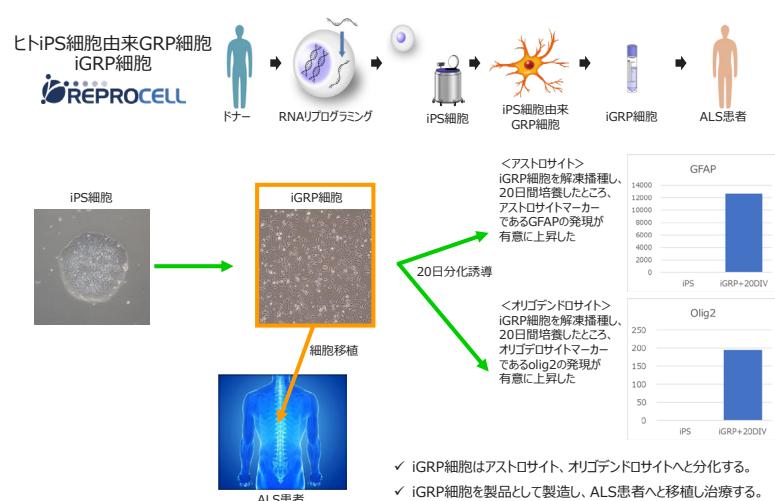
# 筋萎縮性側索硬化症(ALS)に対するヒトiPS細胞由来グリア前駆細胞(iGRP)の細胞移植による細胞治療の企業治験開始のための研究開発



**奥田 雄一** リプロセル 技術部 主席研究員

筋萎縮性側索硬化症(ALS)は運動ニューロンが進行性に変性脱落する神經変性疾患です。日本における患者数は約1万人、毎年1,000~2,000人が新たに診断される難治性の病気です。現在のところ根治療法はなく、発症後、死亡ないし人工呼吸器装着までの期間は2~5年とされており、さらなる治療法の開発が求められています。本疾患における運動ニューロン変性にはアストロサイト、オリゴデンドロサイトが深く関わっていることが知られており、グリア細胞が治療標的として注目されています。

本研究開発において、①iPS細胞のマスターセルバンク／ワーキングセルバンクの作製と品質管理、②iGRP細胞の作製と品質管理、③iGRP細胞の非臨床POCの取得、④iGRP細胞の非臨床安全性試験を実施し、本研究開



発期間終了後に速やかに企業主導第I相臨床試験の治験届をPMDAに提出する計画としています。

URL <https://reprocell.co.jp/>



# 再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業 (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。

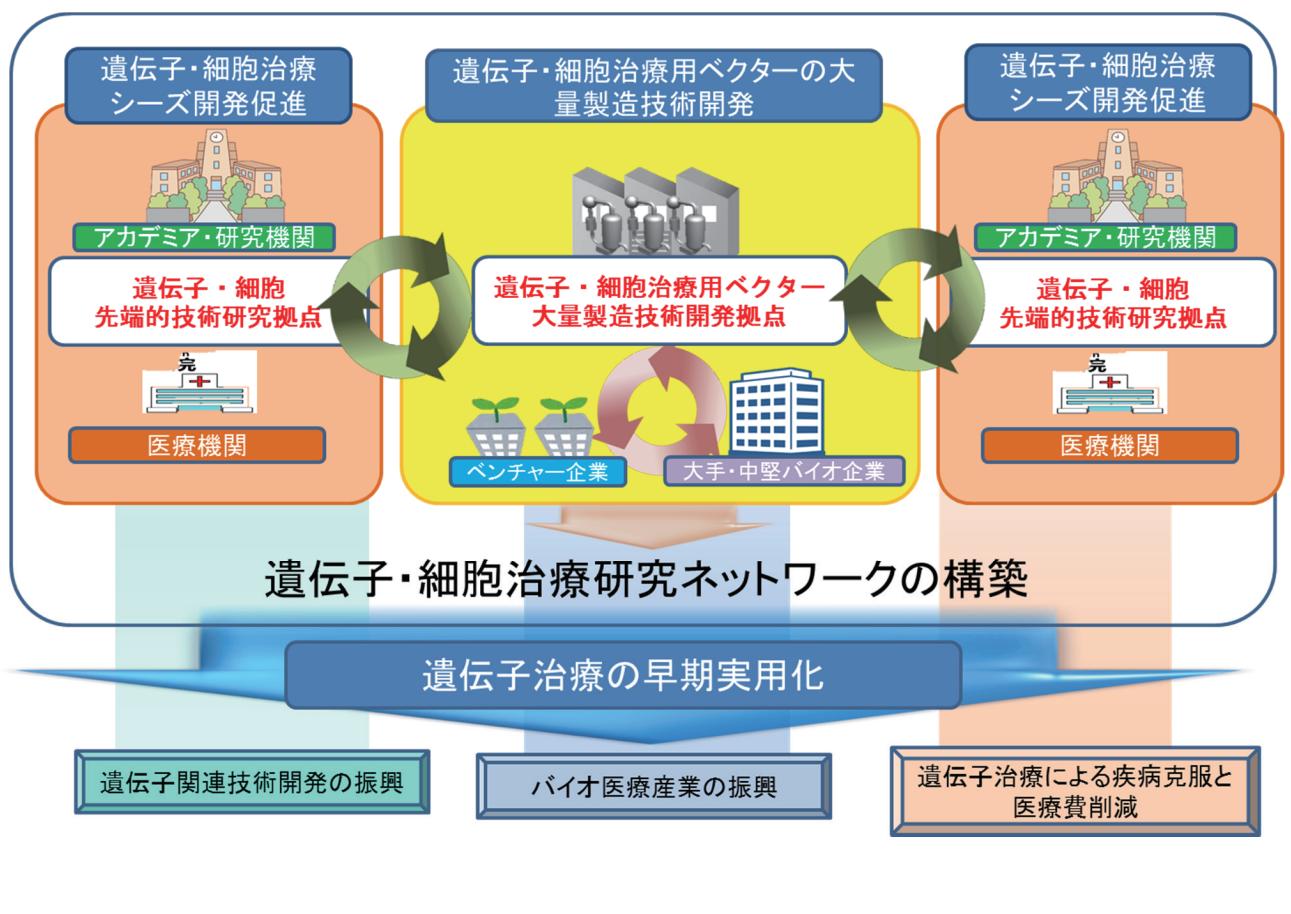
## (2) 研究事業の方向性

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度やかに結集させ、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  
大阪大学 大学院工学研究科 教授 プロジェクトリーダー

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/>

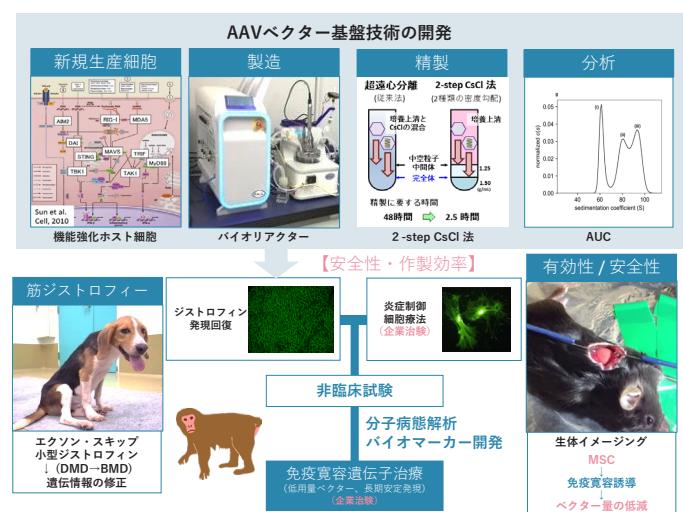
# 高品質遺伝子治療ベクター製造法の確立に向けた 戦略的技術基盤

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および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ます。アデノ随伴ウイルスベクター等のウイルスベクターや、遺伝子導入細胞を利用した製品が欧米を中心に上市されていますが、製造工程が未確立であり、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では重篤な有害事象が報告されており、完全体粒子の効率的な製造・精製法、分析技術の向上が求められています。その実現に向け本研究課題では、ベクター高生産細胞株の樹立、バイオリアクターと不織布担体を用いた高生産培養法の確立、前処理による凝集体の低減および2ステップ密度勾配遠心による高精度な精製法の開発、小規模GMP製造を目指した発現培養法構築の成果が得られており、引き続き製造技術基盤の確立と、筋ジストロフィーやがん等の難治性疾患に対する遺伝子治療の本格的普及を目指しています。

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

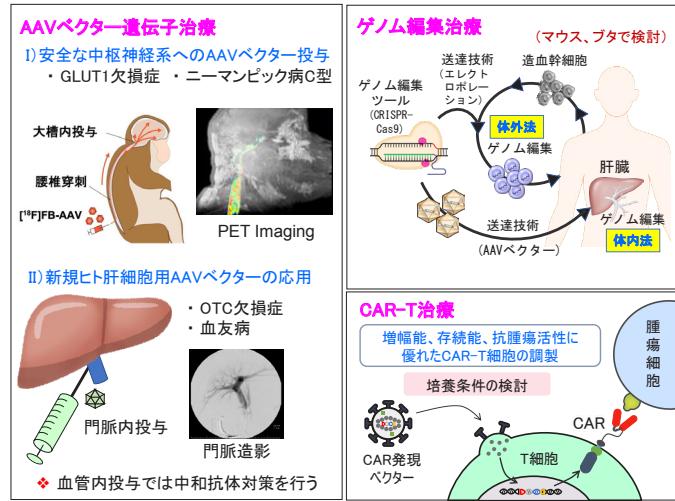
# AAVベクター遺伝子治療／ゲノム編集治療／CAR-T療法に関する研究開発

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。

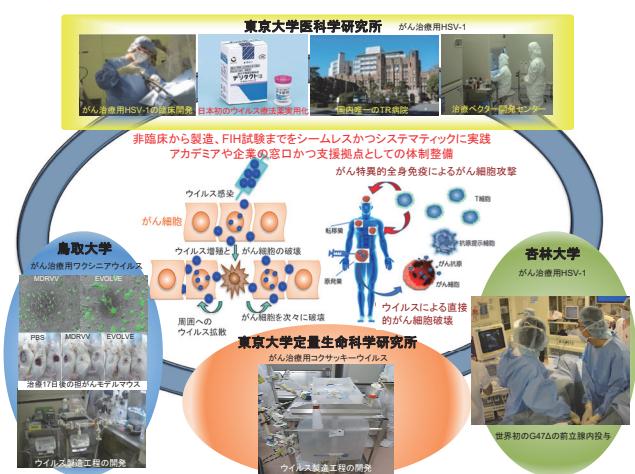


## 日本発がん治療用ウイルス開発の革新技術研究拠点

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、革新的がん治療モダリティとして期待されます。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す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、非臨床から製造、FIH試験までをシームレスかつシステムティックに実践します。令和3年6月に世界初の悪性脳腫瘍に対するウイルス療法薬として実用化された第三世代のがん治療用単純ヘルペスウイルス1型(G47Δ)の幅広い固形がんへの適応拡大、コクサッキーウィ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、アカデミアや企業のウイルス創薬を支援し、成果を効率的に日本の新しい産業へ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](https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/imsut/jp/about/press/page_00097.html)



URL [https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/imsut/jp/about/press/page\\_00181.html](https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/imsut/jp/about/press/page_00181.html)



# 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

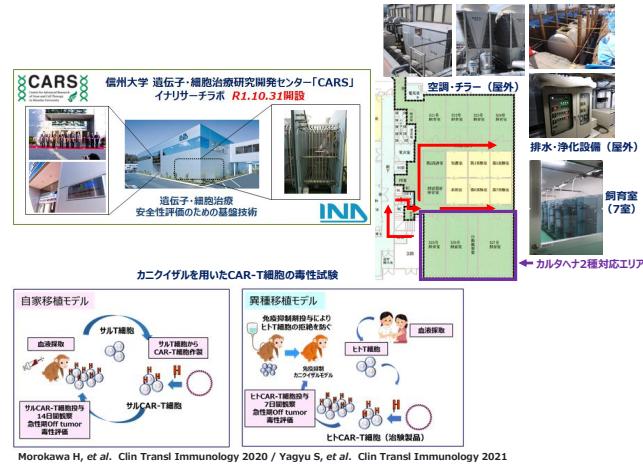
中沢 洋三 信州大学 医学部 教授



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（CAR-T細胞、遺伝子治療用ベクター、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。オープンラボでは、CAR-T細胞などの細胞加工製品やAAVなどの遺伝子治療用ウイルスベクターの非臨床試験の受託を開始しています。

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



URL <https://www.shinshu-u.ac.jp/institution/suirlo/topics/cars.html>



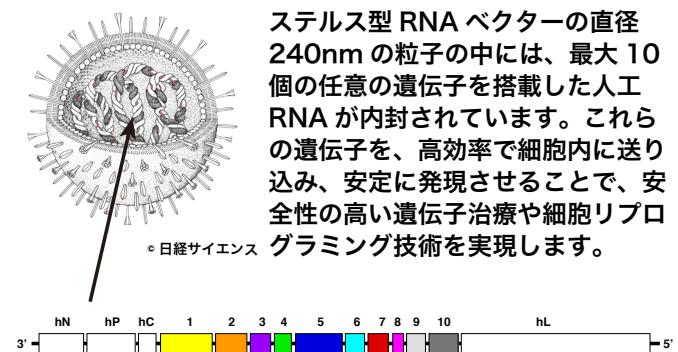
# 安全性の高い遺伝子・細胞治療を実現する ステルス型RNAベクター技術の確立

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



遺伝情報をヒト細胞に導入し発現する技術は、1990年代までに主な原理が確立し、現在では遺伝子治療や再生医療などの開発に広く使用されています。一方、DNAをプラットフォームとした従来の技術では、ゲノムDNAへのランダムな遺伝子挿入による発がんの可能性があり、安全性における大きな課題となっています。私たちは、ゲノムDNAへの影響を完全に排除できるRNAをプラットフォームとして、ヒト細胞で持続的な遺伝子発現を可能にする純国産技術「ステルス型RNAベクター（SRV）」を開発しています。SRVは、最大10個（合計で14kbp以上）の遺伝子を安定に発現できるだけでなく、さまざまな手法を使って細胞から完全に除去できるというユニークな特徴を備えています。本プロジェクトでは、多数の遺伝子を使った遺伝子治療技術や、安全で超高効率な細胞リプログラミング技術を早期に実用化すべく、研究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



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

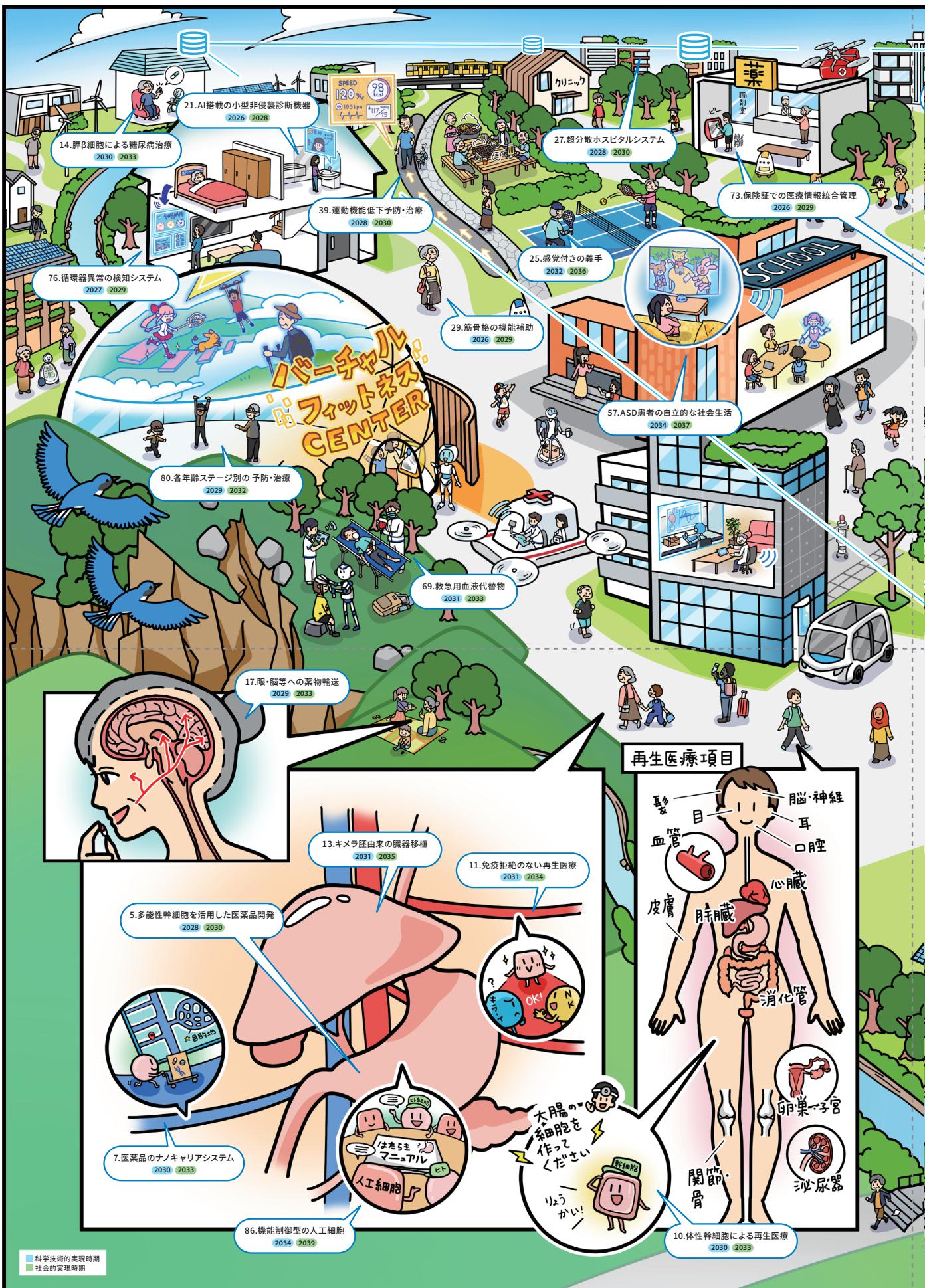


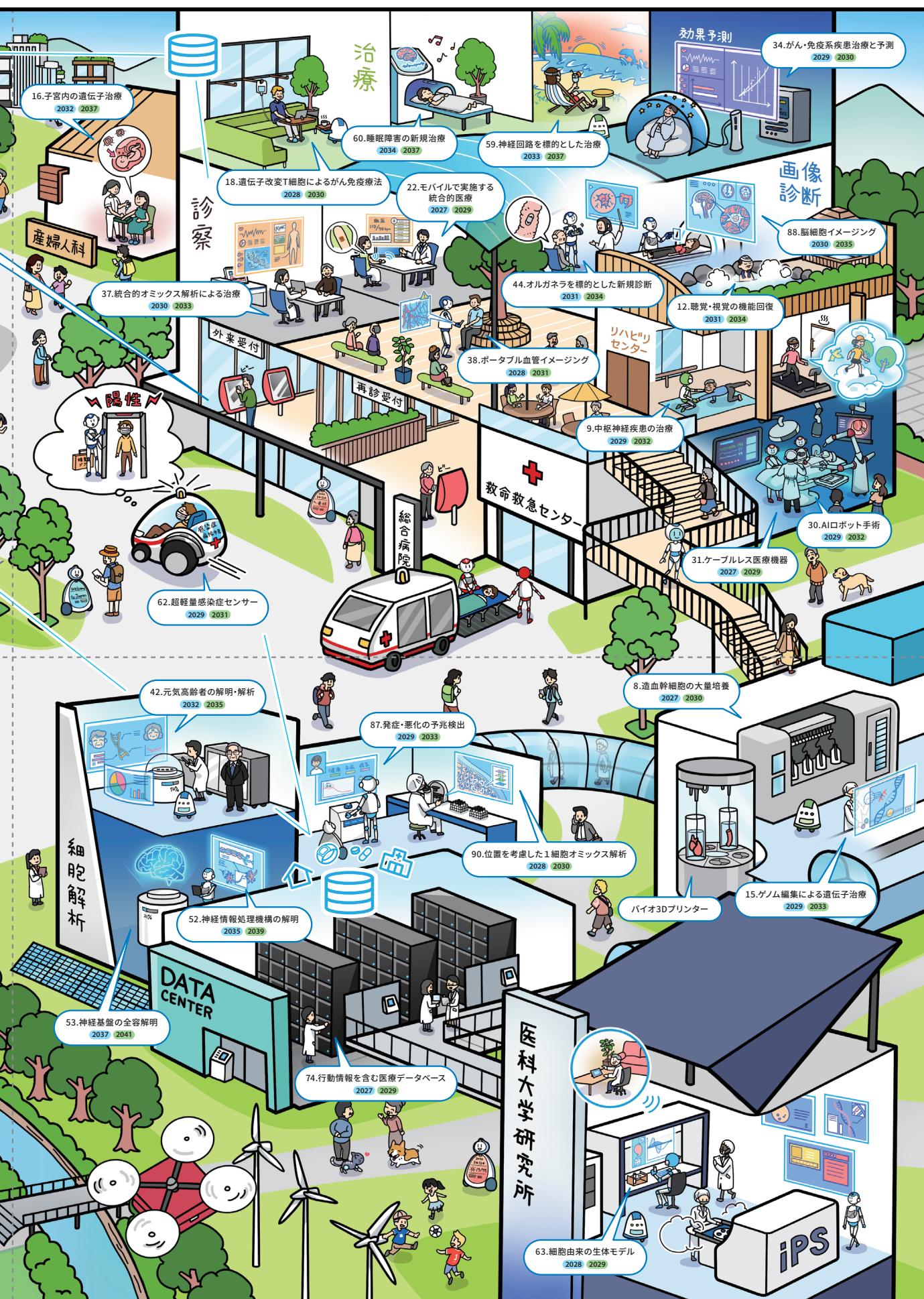


# 2040年の社会のイメージ（健康・医療編）

暮らし

身体





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、筋萎縮性側索硬化症(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	脾β細胞による糖尿病治療	脾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	病变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、体内的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単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	—	筋萎縮性側索硬化症(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	—	多種多様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患発症・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	研究者氏名	掲載ページ	研究者氏名	掲載ページ
あ 阿久津 英憲	54	さ 斎藤 潤	67, 96 50, 59, 62	中村 徹	78
麻生 雅是	125	酒井 康行	119	中村 雅也	82, 95, 107, 112
Alev Cantas	38	坂田 泰史	63	長村 登紀子	113
安藤 美樹	79	櫻井 英俊	51	二階堂 愛	30
家田 真樹	74	佐田 亜衣子	45	西田 幸二	56
池口 良輔	98	佐藤 明	87	西中村 隆一	53
池田 真理子	59	佐藤 正人	77, 80, 102	野村 征太郎	74
池谷 真	100	佐藤 陽治	104	橋本 せつ子	124
池本 哲也	89	佐藤 義朗	28	濱崎 洋子	34
石井 聖二	44	澤 芳樹	22, 86	平井 豊博	52
石川 充	57	芝田 晋介	36	福田 篤	60
石田 誠一	121	柴田 峻	46	福原 康之	30
磯貝 典孝	94	清水 雄介	114	藤岡 一路	61
伊藤 弓弦	118	霜田 雅之	84	藤村 幹	96
伊野 浩介	118	樺村 重人	81	藤原 弘	95, 97
井家 益和	112	杉浦 慎治	119	渕本 康史	84
井上 治久	62	杉本 真也	46	古橋 和拡	31
今吉 格	42	鈴木 淳史	71	北條 宏徳	47
魚崎 英毅	54	鈴木 郁郎	120	保仙 直毅	31
内田 直也	69	須藤 英毅	91	堀田 秋津	71
内田 浩一郎	90	関口 清俊	58	本間 康弘	85
内田 和久	103	関矢 一郎	92	ま 前 伸一	48
内山 徹	99	た 高里 実	43	松本 太郎	83
梅澤 明弘	90, 103, 113	高橋 淳	22, 88	松山 晃文	65
江口 晋	97	高橋 政代	21, 81	的場 聖明	83
江藤 浩之	38	高山 直也	29	水谷 知裕	72
江良 択実	55, 101	滝澤 仁	39	峰晴 陽平	61
大倉 華雪	123	田口 明彦	28	宮川 繁	29, 52
大政 健史	128	田久保 圭誉	34	武藤 香織	65
岡田 洋平	55	竹原 徹郎	106	村上 伸也	78
岡田 潔	106	武部 貴則	73	森尾 友宏	85
岡田 尚巳	128	竹谷 健	87	森實 飛鳥	40
岡野 栄之	21, 50	田所 友美	36	や 八木 洋	26
岡橋 正明	126	田中 里佳	92	柳生 茂希	123
岡本 隆一	98	谷口 英樹	23, 77	八角 高裕	63
奥田 覚	44	田畠 泰彦	39	山口 照英	100
奥田 雄一	126	田宮 寛之	47	山崎 聰	32, 40
長船 健二	69, 94	妻木 範行	24	山下 潤	35
小澤 敬也	129	手嶋 剛	124	山田 泰広	67
か 籠谷 勇紀	45	寺井 崇二	88	山中 伸弥	18
堅田 侑作	125	藤堂 具紀	129	山中 修一郎	37
金子 新	25	遠山 周吾	73	山本 玲	43
金高 賢悟	86	戸口田 淳也	51	山本 和央	93
金村 米博	57	戸田 聰	37	山本 佑樹	120
神谷 和作	42, 60	飛田 譲邦	99	遊佐 宏介	41
菊地 和	70	な 中内 啓光	25	横尾 隆	68
北畠 康司	70	中沢 洋三	93, 130	横川 隆司	121
木戸 丈友	101	中島 歩	82	横手 幸太郎	53
紀ノ岡 正博	116	永田 昌毅	89	吉田 松生	41
小池 博之	35	中谷 知右	102	吉田 善紀	56
古関 明彦	24, 80, 91	中西 真人	130	吉見 竜介	79
後藤 慎平	75	中村 幸夫	58	わ 渡辺 守	23
小林 俊寛	72				



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5年2月発行