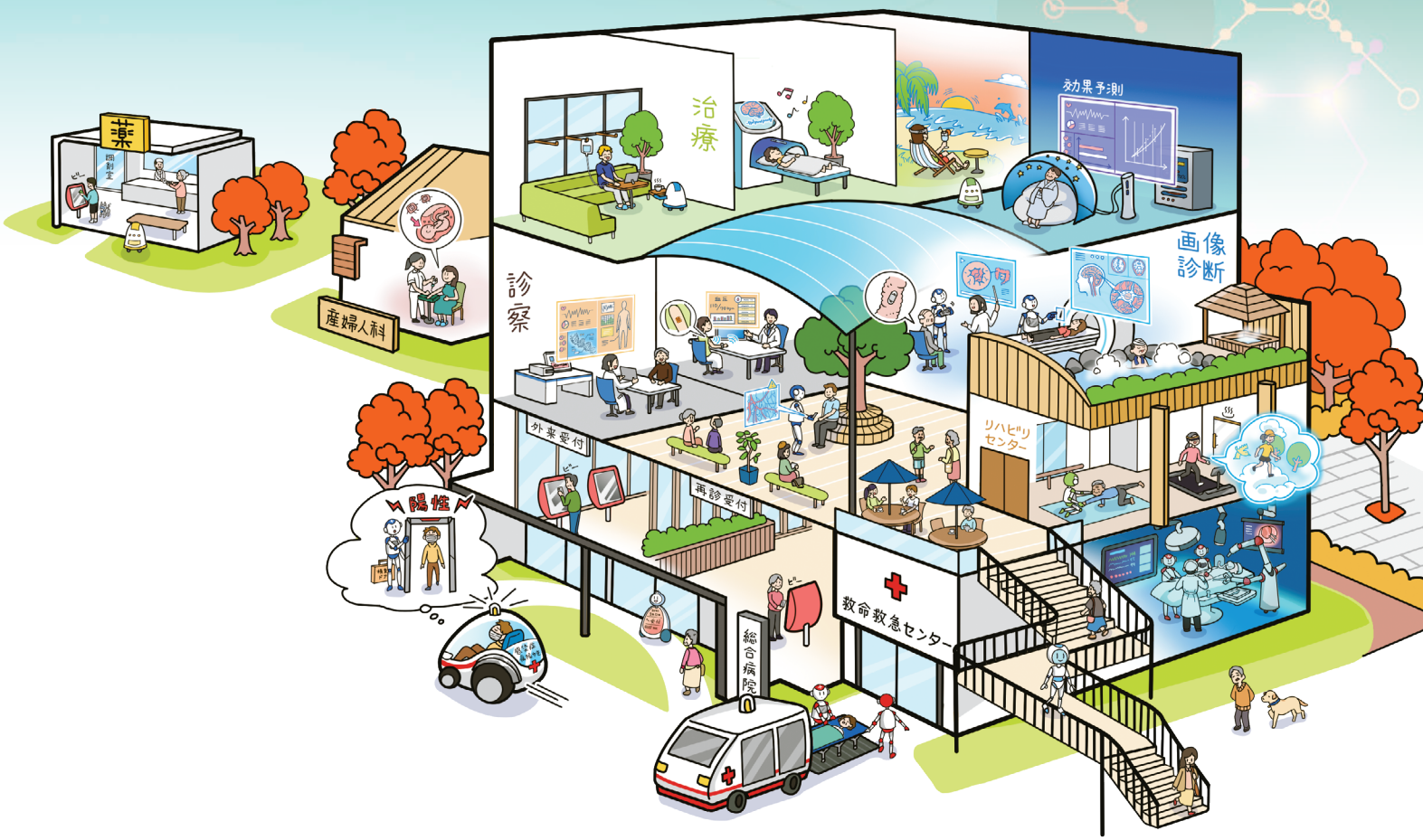
AMED's Programs on Regenerative Medicine and Cell and Gene Therapies

再生・細胞医療・遺伝子治療研究開発2024



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、遺伝子や細胞を使って怪我や病気で失われた体の組織や機能を再生・回復することを目的としており、これまで治せなかったがんや難治性疾患などに対する新たな治療法として世界的に大きく期待されています。過去10年間を振り返ると、骨髄間葉系幹細胞、骨格筋筋芽細胞、ドナー角膜由来培養角膜細胞、キメラ抗原受容体を遺伝子改変技術によって導入したT細胞やがん細胞でのみ増殖するよう遺伝子改変を施したヘルペスウイルスなどを用いた再生医療用製品が、がん・水疱性角膜症・重傷心不全・脊髄損傷などの治療を対象に承認されるなど大きな進歩がみられました。また患者さんの細胞からiPS細胞を経由してオルガノイド(ミニ臓器)等の作製が可能となり、これらは疾患メカニズムの解明や創薬開発の加速化・低コスト化に繋がる技術として活用されはじめています。

日本医療研究開発機構(AMED)では、研究開発を通じて一日でも早く信頼性の高い医療として実用化するために、文部科学省、厚生労働省、経済産業省と協力して、倫理と安全性に配慮しつつ、再生・細胞医療・遺伝子治療の基礎研究から臨床応用までの一貫した支援を行って参りました。再生・細胞医療の実用化に向けて平成25年度から再生医療実現拠点ネットワークプログラムが10年間の事業として立ち上げられ、iPS細胞を含む幹細胞等による再生医療をオールジャパン体制で大きく発展させました。その後継事業として今年度(令和5年度)から遺伝子治療分野も含めた再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プログラムが開始され、さらなる成果創出と社会実装が期待されています。またAMED発足から9年目を迎えますが、5年目までの第1期では基礎・応用研究が進み、現在の第2期では多くの研究が科学的にしっかりとした裏づけの下に臨床での有効性を実証し、社会実装に向けて研究開発を推進する段階に移行してきました。

大きな可能性を持つ再生・細胞医療・遺伝子治療の実用化に向けては未だ数多くの課題を抱えています。再生・細胞医療・遺伝子治療を発展させるため、他の研究・技術分野との融合、若手研究者の育成、国際連携等による研究の加速なども進めて、研究開発の裾野も拡大していかなければなりません。これからも科学的および倫理的課題に対応しつつ、安全性に加え、より有効性の高い再生・細胞医療・遺伝子治療の実現を目指し研究開発を推進していきます。

令和6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)

国立成育医療研究センター　理事長

五十嵐　隆



目　次

再生・細胞医療・遺伝子治療プロジェクト　事業概要			9
事業運営体制（PDPSPO紹介）			10
最新の研究成果			13
適応部位からみた再生医療等製品の研究開発の状況			17
再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プログラム　事業説明			18
再生・細胞医療・遺伝子治療研究中核拠点　事業説明			20
次世代医療を目指した再生・細胞医療・遺伝子治療研究開発拠点	京都大学	高橋 淳	21
再生・細胞医療・遺伝子治療研究開発課題　事業説明			23
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	24
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	24
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	25
難治性肝疾患に対する画期的な小児ゲノム編集治療の創出	自治医科大学	大森 司	25
iPS細胞を用いた脳梗塞治療実現のための応用研究	京都大学	高橋 淳	26
機能強化型肝臓オルガノイドを用いたUTOpiAシステムの開発	大阪大学	武部 貴則	26
MASH肝硬変を対象としたヒトiPSC肝臓オルガノイド移植治療法の開発	東京大学	谷口 英樹	27
ニューロリハビリテーション療法を併用した慢性期脊髄損傷に対する細胞移植治療の開発	慶應義塾大学	中村 雅也	27
CRISPR-Cas3 mRNA-LNPモダリティによる安全なin vivoゲノム編集治療基盤の構築	東京大学	真下 知士	28
遺伝性免疫異常症に対する新規遺伝子修正治療の研究開発	東京医科歯科大学	森尾 友宏	28
造血幹細胞増幅技術を基盤とした改変造血・免疫細胞の創出と応用	筑波大学	山崎 聡	29
肝移植患者の免疫抑制剤を最低用量化する個別化医療の実現にむけた新規制御性T細胞製剤開発研究	順天堂大学	内田 浩一郎	29
SOD1変異ALSに対する遺伝子編集治療法の開発	京都大学	井上 治久	30
iPS細胞由来髄核を用いた髄核replacementによる椎間板変性の再生治療開発	大阪大学	海渡 貴司	30
バイオ3Dプリンタで作製した三次元移植組織を用いる革新的歯周組織再生療法の開発	広島大学	加治屋 幹人	31
臨床試験を目指した福山型筋ジストロフィーの筋・脳病変を同時に治療するAAV遺伝子治療法の開発	東京大学	戸田 達史	31
多発性硬化症治療を目指したmiRNA分泌型遺伝子細胞治療薬の開発	京都大学	朝長 啓造	32
難治性がんに対する次世代ウイルス療法の研究開発	鳥取大学	中村 貴史	32
先天性GPI欠損症の遺伝子治療に関する研究開発	大阪大学	村上 良子	33
エリスロポエチン誘導性選択的制御遺伝子(SRG)搭載CAR-T療法の非臨床開発	自治医科大学	大嶺 謙	33
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	京都大学	長船 健二	34
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	34
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	35
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	35
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	36
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	36
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	東京大学	小林 俊寛	37
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	37
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	38

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	38
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	慶應義塾大学	家田 真樹	39
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	39
エピゲノム編集によるレット症候群の遺伝子治療の研究開発	国立精神・神経医療研究センター	伊藤 雅之	40
生体内でキメラ抗原受容体T細胞応答を制御する新たな医療技術の開発	国立がん研究センター	植村 靖史	40
分子特異的DNAアプタマー修飾で細胞特異性を改良した次世代型分子特異的アデノ随伴ウイルス(Apt-AAV)ベクター基盤の研究開発	自治医科大学	大庭 賢二	41
キメラ抗原受容体を樹状細胞に組み込んだ新規細胞療法に関する研究開発	名古屋大学	粕谷 英樹	41
光操作に基づくin vivo遺伝子治療技術の創出	東京大学	佐藤 守俊	42
老化細胞リプログラミング機構の解明による加齢組織再生法の創出	金沢大学	城村 由和	42
造血幹細胞に対する超高効率ゲノム編集プラットフォームの開発	自治医科大学	中原 史雄	43
難治性がんの根治を目指した腫瘍溶解性ワクシニアウイルスベクターによる次世代がん遺伝子治療法の研究開発	鳥取大学	中村 貴史	43
多様な反応性を持つヒトナイーブT細胞を再生する人工胸腺デバイスの開発	京都大学	濱崎 洋子	44
iPS細胞を用いた革新的ミトコンドリア置換技術の開発	大阪大学	林 克彦	44
ダイレクトリプログラミングにより網膜神経節細胞を再生させる新規緑内障治療法の開発	筑波大学	福田 慎一	45
iPS細胞由来抗CADM1-CAR-T細胞によるATL治療法開発に関する研究	国立感染症研究所	俣野 哲朗	45
低コスト及び有効性・安全性を高めた誘導型心臓遺伝子治療用ベクターの開発	大阪大学	松岡 研	46
GPC3 CAR発現iPS細胞由来ILC/NK細胞の患者体内生存延長と抗腫瘍エフェクター機能向上を目指したリバーストランスレーショナル研究	京都大学	金子 新	46
自家iPS細胞由来血小板製剤の臨床研究(iPLAT1)の事後検証と製剤改良	京都大学	杉本 直志	47
新規抗体医薬の設計およびCAR-T細胞療法との融合による革新的がん免疫療法の研究開発	慶應義塾大学	伊藤 雄介	47
人工遺伝子回路を用いた造血幹細胞に特異的な細胞運命制御技術の開発	京都大学	小野 紘貴	48
毛髪再生医療のためのヒト毛包オルガノイドの開発	神奈川県立産業技術総合研究所	景山 達斗	48
内在性間葉系幹細胞を用いた変形性関節症治療のための再生医療基盤の開発	筑波大学	木村 健一	49
未成熟器官との相互作用に基づく抗老化機構の理解とその応用技術開発	東京医科歯科大学	小池 博之	49
ヒト成熟心筋細胞、心臓線維芽細胞の細胞周期制御による虚血性心不全に対する新規心臓再生治療開発	京都大学	舟越 俊介	50
ヒトiPS細胞由来バイオ人工心臓の高機能化とスケールアップ	大阪大学	三木 健嗣	50
臓器再生早期実現に向けた誘導前駆細胞による胎仔キメラ作製とマルチキメラ腎臓の開発	東京慈恵会医科大学	山中 修一郎	51
遺伝子導入神経幹細胞を用いた脊髄機能再生に関する基礎研究	慶應義塾大学	岡野 栄之	51
ヒト人工染色体ベクターによるデザイナーiCAR-T細胞創出プラットフォーム開発	鳥取大学	香月 康宏	52
遺伝子発現制御機構の開発によるRett症候群及びMECP2重複症候群の遺伝子治療開発	自治医科大学	小島 華林	52
次世代mRNAテクノロジーを活用した細胞・遺伝子治療技術の開発	京都大学	齊藤 博英	53
移植用ヒト固形臓器作出を目的とした協調的ヒト→動物キメラ作出技術の開発	東京医科歯科大学	中内 啓光	53
固形がんの抗原不均一性の克服により治癒を目指す、多種類の共通がん抗原を標的とするカクテルCAR/TCR-T細胞療法の開発	国立がん研究センター	中面 哲也	54
遺伝子治療実現に向けたヒト黄斑オルガノイドの開発	大阪大学	西田 幸二	54
胎児丸ごとの体外培養法を用いた次世代オルガノイドの開発	熊本大学	西中村 隆一	55
難治性固形がんに対するPRIME CAR導入iPS細胞由来抗原提示細胞を用いたNKT細胞標的免疫療法の開発研究	千葉大学	本橋 新一郎	55
革新的RNA編集技術を用いた筋萎縮性側索硬化症の遺伝子治療開発	慶應義塾大学	森本 悟	56

疾患特異的iPS細胞を用いた病態解明・創薬研究課題　事業説明			57
ロングリードシーケンスとiPS細胞技術で解き明かす、リピート構造異常に起因する骨格筋疾患の発症機構	京都大学	櫻井 英俊	58
筋萎縮性側索硬化症における病態回避機構の解明と治療に資する層別化技術開発	慶應義塾大学	岡野 栄之	58
運動ニューロン疾患におけるシナプスを介した神経変性機構の解明	愛知医科大学	岡田 洋平	59
疾患特異的iPS細胞を用いた病態機序解析による特発性間質性肺炎の層別化と創薬システムの開発	京都大学	平井 豊博	59
不死化リンパ球遺伝子変異バンクを用いた、two-hit theoryによる不整脈原性右室心筋症の発症、病態悪化の分子機序の解明	東京女子医科大学	松浦 勝久	60
ヒト特異的RNA-タンパク質結合異常から迫る筋萎縮性側索硬化症の病態解明、治療法研究	名古屋大学	横井 聡	60
ヌーナン症候群における心筋細胞周期脱制御機構の解明と治療候補薬の探索	東京大学	伊藤 正道	61
認知症, 脳卒中の病態解明にむけた遺伝性脳小血管病の血液脳関門破綻機序解明	山口大学	西原 秀昭	61
患者iPS細胞由来視床下部-下垂体オルガノイドを用いたPrader-Willi症候群の病態解明およびエピゲノム編集を用いた治療戦略の構築	東京医科大学	奥野 博庸	62
疾患特異的iPS細胞の樹立・特性解析・加工の高度化・効率化・情報公開	理化学研究所	林 洋平	62
心臓の病理を統合的に再現する領域特異的心筋組織モデルの構築	京都大学	吉田 善紀	63
脳細胞ヒト化による神経病態と免疫応答解析の基盤技術開発	京都大学	井上 治久	63
超高効率1細胞RNA-seq解析技術開発に基づくALS患者由来iPS細胞バンクの疾患関連1細胞データベースの構築	東京理科大学	七野 成之	64
機能性オルガノイドを用いた運動ニューロン疾患遺伝子治療薬スクリーニング系の確立	京都大学	井上 治久	64
孤発性パーキンソン病iPS細胞ライブラリーを活用した治療薬探索	順天堂大学	赤松 和土	65
新・標的分子と新・神経機能解析法を用いた糖脂質代謝異常症の薬剤開発	熊本大学	江良 択実	65
疾患特異的iPS細胞バンク事業	理化学研究所	中村 幸夫	66
iPS細胞を用いた疾患研究推進のための共同研究支援事業	京都大学	齋藤 潤	66
疾患特異的iPS細胞を用いた周期性四肢麻痺の病態解明と創薬基盤確立に関する研究開発	京都大学	櫻井 英俊	67
非翻訳領域リピート病のiPS細胞を用いた病態解明研究	横浜市立大学	土井 宏	67
新規自己炎症症候群PSMB9異常症の病態解析	京都大学	齋藤 潤	68
疾患特異的iPS細胞を用いた中枢神経におけるSENDA/BPANの病態解明と治療法開発	京都大学	粟屋 智就	68
特殊な変異を持つ多発性嚢胞腎患者由来の腎臓オルガノイドを用いた早期発症嚢胞の再現	熊本大学	西中村 隆一	69
多系統蛋白質症に伴う封入体ミオパチーの病態解明と治療法の開発	京都大学	櫻井 英俊	69
患者由来iPS細胞を用いた胆道異常の病態モデリングと治療法開発	理化学研究所	林 洋平	70
核酸医薬を用いた、心筋症の予後を改善する新規抗不整脈治療法の開発	東京大学	稲住 英明	70
神経線維腫症1型患者のNF1遺伝子変異に基づく病態解明と個別化医療を目的とした疾患特異的iPS細胞の樹立	岡山大学	中田 英二	71
再生・細胞医療・遺伝子治療研究実用化支援課題　事業説明			72
アカデミア用GMP準拠ウイルスベクター製造・提供体制の基盤整備と人材育成	東京大学	岡田 尚巳	73
細胞治療及び遺伝子治療を含む広範な再生医療研究の社会実装加速化に資する伴走支援	京都大学	波多野 悦朗	73
研究者に伴走し出口視点で事業化戦略を支援する産学連携プラットフォームの構築	国立がん研究センター	土井 俊彦	74
再生・細胞医療・遺伝子治療開発における知財と事業化の支援課題	東京大学	長村 文孝	74
グローバル市場・規制を見据えた細胞・遺伝子治療の早期事業化戦略支援	大阪大学	名井 陽	75
細胞治療の社会実装につなげる非臨床POC獲得のための細胞製品製造支援	東京大学	長村 登紀子	75
遺伝子治療研究の実用化促進に向けた研究者製造施設マッチング整備	東京大学	岡田 尚巳	76

疾患特異的iPS細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム 事業説明			**77**
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	78
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	78
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	79
疾患特異的iPS細胞を用いた先天性中枢性低換気症候群における低CO_2感受性の分子機構	神戸大学	藤岡 一路	79
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	80
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	齋藤 潤	80
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	81
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	大阪大学	坂田 泰史	81
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	82
幹細胞・再生医学イノベーション創出プログラム　事業説明			**83**
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	84
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	84
上皮-間葉相互作用に依拠した、内胚葉組織高度化を実現する基盤的方法論の構築	理化学研究所	髙里 実	85
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	85
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	86
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	86
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	慶應義塾大学	籠谷 勇紀	87
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	87
ART（生殖補助医療）における胚着床率の劇的向上に向けた多階層幹細胞・着床ニッチ構築を目指すヒト胚発生オルガノイドモデル作製	東北大学	柴田 峻	88
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	88
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	89
ヒト骨発生におけるエンハンサーランドスケープの解明とエピゲノム編集による細胞運命制御法の開発	東京大学	北條 宏徳	89
iPS細胞由来腎集合管嚢胞モデルを用いたADPKDに対する新規治療薬の探索	京都大学	前 伸一	90
技術開発個別課題　事業説明			**91**
ヒト造血幹・前駆細胞増幅を目的としたヒトiPS細胞由来不死化造血支持細胞を用いた人工骨髄開発	千葉大学	髙山 直也	92
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	92
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	93
多発性骨髄腫に対する臍帯血由来CAR-NK細胞療法の開発	大阪大学	保仙 直毅	93
再生医療等実用化研究事業　事業説明			**94**
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	95
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	神戸市立神戸アイセンター病院	髙橋 政代	95
再発・進行頭頸部がん患者を対象とした他家iPS-NKT細胞および自家DC/Gal併用療法に関する臨床研究	理化学研究所	古関 明彦	96
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	96
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	97
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	97

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	榛村 重人	98
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	山梨大学	中島 歩	98
包括的高度慢性下肢虚血に対し、筋組織酸素飽和度(StO2)をモニタリングする近赤外線分光装置(NIRS)を使用した至適運動療法を確立する研究	京都府立医科大学	的場 聖明	99
パーキンソン病に対するヒトiPS細胞由来ドパミン神経前駆細胞の細胞移植による安全性及び有効性を検討する臨床試験(治験)に関する研究	京都大学	高橋 淳	99
自家心臓線維芽細胞による心不全患者に対する再生医療のfirst-in-human臨床試験	山梨大学	佐藤 明	100
ADR-001を用いたChild-Pugh Aの肝硬変患者を対象とした医師主導治験	新潟大学	寺井 崇二	100
培養自家骨膜細胞移植による広範囲顎骨再建の第I相医師主導治験	新潟大学	永田 昌毅	101
PRP等の非培養系細胞加工物に対する微生物等検査方法の網羅的検討	順天堂大学	飛田 護邦	101
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	102
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	102
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	103
脳出血慢性期患者に対する自家骨髄間葉系幹細胞とスキャフォールドからなる再生医療製品を用いた研究開発(RAINBOW-HX)	北海道大学	藤村 幹	103
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	104
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	104
iPS細胞由来靭帯前駆細胞を使った後縦靱帯骨化症の創薬スクリーニング系の開発	京都大学	池谷 真	105
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	国立国際医療研究センター	霜田雅之	105
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	106
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	106
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	107
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	107
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	108
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	信州大学	中沢 洋三	108
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	109
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	109
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	池本 哲也	110
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	110
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	111
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	111
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	112
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	東京医科歯科大学	岡本 隆一	112
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	113
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	113
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	114
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	114

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	115
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	115
頭頸部放射線治療で引き起こされる口腔乾燥症に対する自家唾液腺細胞移植法を用いた唾液腺機能再生治療の開発	千葉大学	笠松 厚志	116
慢性期脳梗塞に対するiPS細胞由来神経前駆細胞を用いた再生医療開発	国立病院機構大阪医療センター	金村 米博	116
PCL/PGA複合スキャフォールドと微細切軟骨組織を用いた新しい耳介再建法のFIH試験	東京大学	星 和人	117
自己脂肪組織由来幹細胞移植による歯周組織再生療法の先進医療制度下における臨床PoC取得	大阪大学	村上 伸也	117
拡張型心筋症に対するヒト(同種)iPS細胞由来心筋細胞シートを用いた臨床試験	大阪大学	宮川 繁	118
難治性てんかんに対する遺伝子治療開発	自治医科大学	村松 慎一	118
グルコーストランスポーター1欠損症に対する遺伝子治療開発	自治医科大学	小坂 仁	119
再生医療等実用化基盤整備促進事業　事業説明			120
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	121
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	121
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	122
難治性疾患実用化研究事業　事業説明			123
革新的がん医療実用化研究事業　事業説明			124
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			125
QbDに基づく再生医療等製品製造の基盤開発事業　事業説明			126
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	127
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			128
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	129
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	129
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	130
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	130
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	131
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			132
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	133
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	133
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	134
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	134
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	135
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	135
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	136
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	136
再生・細胞医療・遺伝子治療産業化促進事業　事業説明			137
パーキンソン病の新たな遺伝子治療に関する研究開発	株式会社遺伝子治療研究所	手嶋 剛	138
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	138

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	139
遺伝性網膜疾患に対する遺伝子治療薬の製造方法と臨床エンドポイントの研究開発	株式会社レストアビジョン	堅田 侑作	139
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	140
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	稲村 充	140
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	セルジェンテック株式会社	麻生 雅是	141
自家iPS細胞由来再生心室筋細胞移植による難治性重症心不全治療法の開発	Heartseed株式会社	福田 恵一	141
Niemann-Pick病C型の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	142
ヒトiPS細胞由来腎前駆細胞を用いた慢性腎臓病(CKD)に対する細胞療法の開発	リジェネフロ株式会社	森中 紹文	142
ヒト脂肪細胞由来血小板様細胞(ASCL-PLC)の輸血用血小板としての開発	株式会社AdipoSeeds	松原 由美子	143
遺伝子治療製造技術開発　事業説明			144
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	145
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	145
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	146
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	146
日本発の遺伝子改変T細胞の実用化を促進するための、霊長類モデルを用いた安全性評価系の基盤整備	信州大学	中沢 洋三	147
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	147
2040年の再生・細胞医療・遺伝子治療のイメージ			148
索引			153

再生・細胞医療・遺伝子治療プロジェクト 事業概要

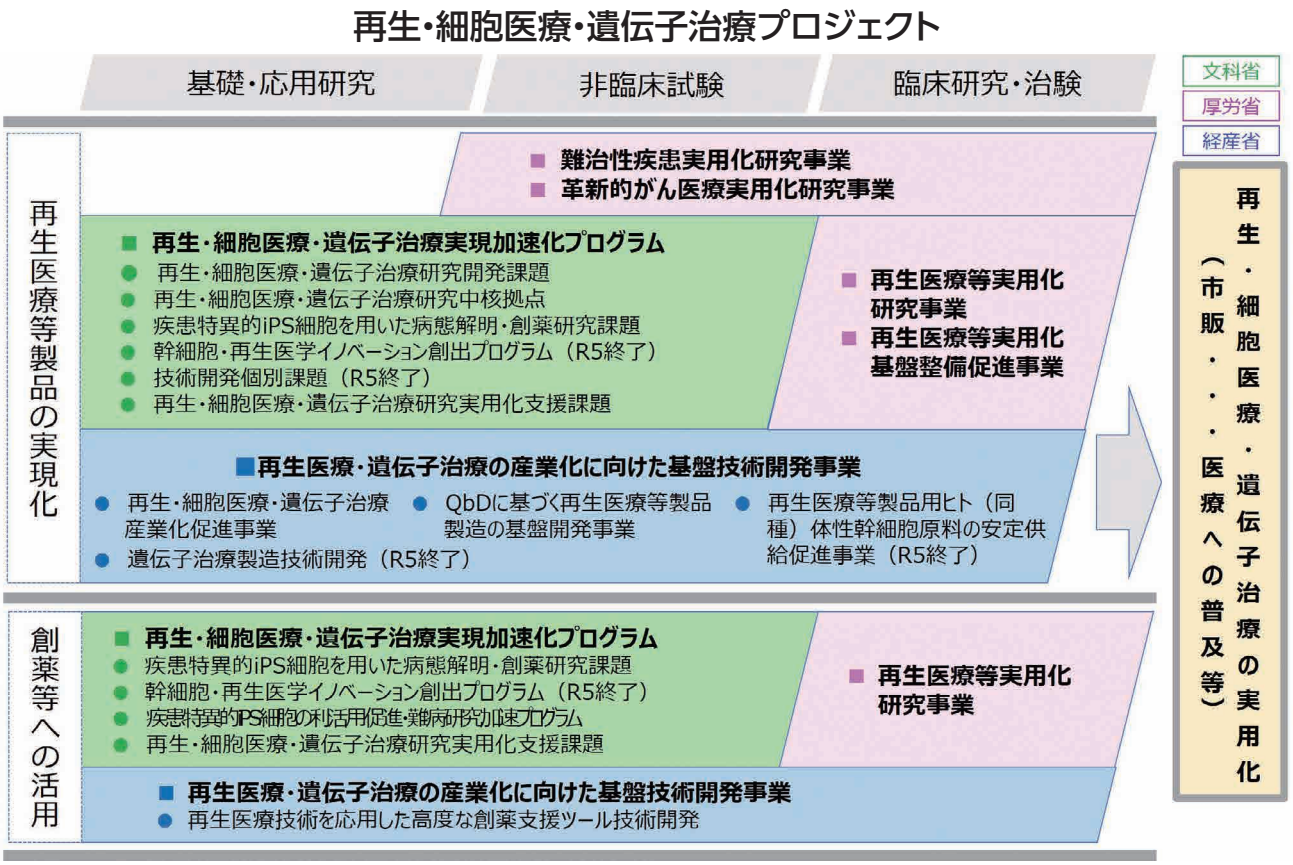
再生医療や遺伝子治療は、病気やけが等によって機能低下・不全になった組織や臓器を、遺伝子ベクター、体外で調製した細胞、組織等を用いて再生させることにより治療する医療です。これまで難しかった難治性疾患の根治が期待される革新的な医療技術として注目、期待されています。

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

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



PD　五十嵐 隆
国立成育医療研究センター
理事長

再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プログラム

再生・細胞医療・遺伝子治療研究中核拠点



PS 宮園 浩平
東京大学
大学院医学系研究科
応用病理学 卓越教授



PO 赤澤 智宏
順天堂大学
大学院医学研究科
難治性疾患診断治療学
教授



PO 稲垣 治



PO 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 髙橋 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

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
大学院医学研究科
難治性疾患診断治療学
教授



PO 小澤 敬也
自治医科大学
名誉教授／客員教授



PO 髙橋 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

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
再生医療センター長



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

疾患特異的iPS細胞を用いた病態解明・創薬研究課題



PS 髙坂 新一
国立精神・神経医療研究センター 神経研究所
名誉所長



PO 白戸 崇
東北大学病院
臨床研究監理センター
特任准教授



PO 中村 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

再生・細胞医療・遺伝子治療研究実用化支援課題



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 稲垣 治



PO 白戸 崇
東北大学病院
臨床研究監理センター
特任准教授



PO 菱山 豊
徳島大学
副学長



PO 藤本 利夫
アイパークインスティチュート
株式会社
代表取締役社長

疾患特異的iPS細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム



PS 髙坂 新一
国立精神・神経医療研究
センター 神経研究所
名誉所長



PO 白戸 崇
東北大学病院
臨床研究監理センター
特任准教授



PO 中村 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

幹細胞・再生医学イノベーション創出プログラム



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



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



PO 豊島 文子
京都大学／東京医科歯科大学
医生物学研究所／
難治疾患研究所 教授



PO 山本 雅哉
東北大学
大学院工学研究科
材料システム工学専攻
教授

技術開発個別課題



PS 赤澤 智宏
順天堂大学
大学院医学研究科
難治性疾患診断治療学
教授



PO 小澤 敬也
自治医科大学
名誉教授／客員教授

再生医療等実用化研究事業



PS 小澤 敬也
自治医科大学
名誉教授／客員教授



PO 大橋 十也
東京慈恵会医科大学
医学部看護学科
健康科学疾病治療学
教授



PO 片倉 健男
国立医薬品食品衛生研究所
医薬安全科学部
客員研究員



PO 弦巻 好恵
ノバルティスファーマ株式会社
メディカルアフェアーズ本部
血液腫瘍メディカルフランチャ
イズ部 シニアメディカルリード



PO 中西 淳
株式会社ケイファーマ
サイエンティフィック
アドバイザー

再生医療等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
医薬安全科学部
客員研究員



PO 竹原 有史
京都府立医科大学
大学院医学研究科
循環器内科学
特任准教授



PO 中西 淳
株式会社ケイファーマ
サイエンティフィック
アドバイザー



PO 松山 琴音
日本医科大学
医療管理学
特任教授

再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業

QbDに基づく再生医療等製品製造の基盤開発事業



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



PO 中江 裕樹
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
薬品部
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

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
シニアディレクター

再生・細胞医療・遺伝子治療産業化促進事業



PS 梅澤 明弘
国立成育医療研究センター
研究所
所長



PO 稲垣 治



PO 佐藤 陽治
国立医薬品食品衛生研究所
薬品部
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



PS 島田 隆
日本医科大学
名誉教授

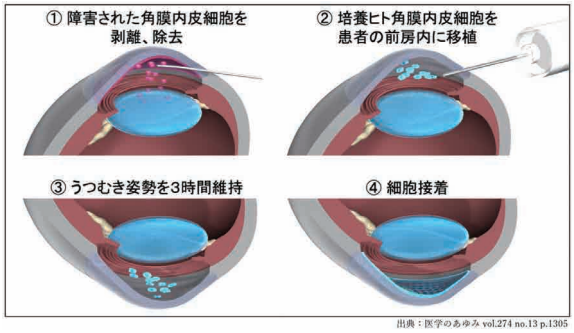
最新の研究成果

<臨床研究・治験>

●再生医療等製品「ビズノバ®」の製造販売承認取得について

合同会社オーリオンバイオテック・ジャパンは、2023年3月17日に再生医療等製品、培養ヒト角膜内皮細胞「ビズノバ®」の製造販売承認を取得しましたのでお知らせいたします。ビズノバ® (Vyznova®、一般的名称:ネルテペンドセル(neltependocel))は、「水疱性角膜症」を効能、効果又は性能とし世界で初めて製造販売承認を取得した、ドナー角膜組織由来の培養ヒト角膜内皮細胞を含む細胞懸濁液の再生医療等製品です。水疱性角膜症患者の前房内(角膜と虹彩と水晶体に囲まれた部分)に移植することで、障害された角膜内皮組織を再建し、角膜の透明性を回復させることを目的として使用されます。角膜内皮細胞は生体内では再生しないため、水疱性角膜症の治療としては従来ドナー角膜組織を用いた角膜移植術(角膜内皮移植等の部分移植を含む)が行われてきました。しかしながら、ドナー角膜の供給は慢性的に不足しています。1名分のドナー角膜から複数患者分のビズノバ®を製造できるため、ビズノバ®はドナー角膜不足に対する解決の糸口になることが期待されています。さらに角膜移植術自体にも課題が多く残されており、ビズノバ®はそれらを克服する新たな治療選択肢となり得ます。なお、ビズノバ®は、2022年2月28日に厚生労働省より水疱性角膜症を対象疾患とした希少疾病用再生医療等製品の指定を受けております。

本臨床研究(網膜シート移植)の概念図



出典:医学のあゆみ vol.274 no.13 p.1305

京都府公立大学法人京都府立医科大学は、角膜移植に代わる新規治療法としてドナー由来の角膜内皮細胞を生体外で培養拡大後、高機能な培養ヒト角膜内皮細胞の懸濁液を水疱性角膜症患者の前房内に移植する革新的な再生医療技術である培養ヒト角膜内皮細胞移植を開発してきました。2013年12月10日に京都府立医科大学附属病院で水疱性角膜症に対する培養ヒト角膜内皮細胞移植の臨床研究を世界で初めて開始し、2年間の観察期間を終了した最初の11例の成果をまとめた論文がThe New England Journal of Medicine(2018年3月15日版)にOriginal Articleとして掲載されました。

発 表 日: 令和5年3月23日合同会社オーリオンバイオテック・ジャパン NEWS RELEASE
https://www.smrj.go.jp/incubation/cckm/companylist/report/favgos000001jhqj-att/20230323_Aurion_bizboba.pdf
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

●重症心不全に対するHeartseedの他家iPS細胞由来心筋球(HS-001)第I/II相治験(LAPiS試験)において1例目26週で心不全の改善傾向を確認

Heartseed株式会社はこの度、当社のリードパイプラインであるHS-001の冠動脈バイパス術との併用による重症心不全を対象とした第I/II相治験(LAPiS試験)における2症例の症例報告が、2023年9月9日の第71回日本心臓病学会学術集会で治験施設より発表されたことをお知らせいたします。

第71回日本心臓病学会学術集会のセッション、「特別企画心筋補填療法は心不全治療を変えるか?」(9月9日開催)において、「重症虚血性心不全に対するiPS細胞を用いた心筋補填療法治験(LAPiS試験)2症例の経験」の演題でLAPiS試験の症例報告が東京女子医科大学心臓血管外科学講座市原有起先生によって発表されました。心筋移植はスムーズに行うことができ、免疫抑制剤のコントロールは大きな合併症なく経過し、心機能の改善等が認められたとのことです。

市原先生は、「左室駆出率(EF)が低下した虚血性心不全患者の中で、特に残存心筋が少ない重症例においては、冠動脈バイパス術後もEFの改善が認められないことを経験しています。本治験では、移植した心筋の生着を示唆する結果が得られており、生存心筋が少ない領域を中心に心筋細胞の移植・補填を行うことによって心機能の改善を目指すという新しい治療法になり得ると考えています。」とコメントされました。

発 表 日: 令和5年9月11日Heartseed株式会社 PRESS RELEASE
https://www.amed.go.jp/content/000116805.pdf
研究支援: 再生医療ネットワーク実現拠点プログラム、再生医療実用化研究事業、再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業

●同種軟骨細胞シート(CLS2901C)の治験届提出に関するお知らせ

当社は、本日、同種軟骨細胞シート(CLS2901C)、(以下「本製品」という)の第3相試験の治験計画届書を独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下PMDA)に提出いたしましたのでお知らせします。

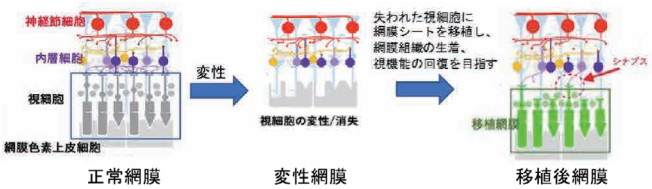
本試験は、すでに東海大学医学部医学科整形外科学の佐藤正人教授らが実施した同種軟骨細胞シートの臨床研究の結果を踏まえ、本製品の有効性及び安全性を検証することを目的としております。また、本製品の原材料には、国立研究開発法人国立成育医療研究センターから提供された組織を活用しています。

今後、PMDA による治験計画届書の30日調査を経て、本試験を開始する予定です。なお、被験者登録の開始は、治験実施施設での倫理審査も踏まえ来年早々の見通しです。現在は30日調査が終了し、治験実施施設での倫理審査等、被験者登録開始に向けた準備を進めております。

発 表 日: 令和5年9月20日　株式会社セルシード　お知らせ
https://ssl4.eir-parts.net/doc/7776/tdnet/2338508/00.pdf
研究支援: 再生医療実現拠点ネットワークプログラム、再生医療実用化研究事業、
再生医療等の産業化に向けた評価手法等の開発、再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業

●iPS 細胞由来網膜シート移植後2年の細胞生着および安全性を確認

神戸市立神戸アイセンター病院は、他人のiPS細胞から作製した網膜シートを、網膜色素変性患者の網膜下に移植する世界初の臨床研究「網膜色素変性に対する同種(ヒト)iPS細胞由来網膜シート移植に関する臨床研究」を計画し、2例の移植を行ってきました。この度、移植後2年間の経過において細胞の生着及び安全性が確認された旨をまとめた成果論文が、科学学術雑誌『Cell Stem Cell』オンライン版(日本時間:12月8日)に掲載されましたので、下記のとおりお知らせいたします。



発 表 日: 令和5年12月08日　神戸市立神戸アイセンター病院　お知らせ
https://kobe.eye.center.kcho.jp/files/20231208/20231208moumakusi-tosaitakuronnbunn.pdf
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

<基礎研究・応用研究>

●同種iPS細胞から作った軟骨により関節を再生 ～移植物が関節軟骨を構築する新技術～

大阪大学大学院医学系研究科／大学院生命機能研究科の阿部健吾 特任研究員（組織生化学、京都大学大学院医学研究科整形外科学）、妻木範行教授（組織生化学、大阪大学WPI-PRIMe、京都大学iPS細胞研究所CiRA 臨床応用研究部門）らの研究グループは、別の霊長類個体のiPS細胞から作った軟骨を、膝関節軟骨を欠損した霊長類動物モデルに移植することにより関節軟骨を再生できることを明らかにしました。

関節軟骨の損傷・変性は、関節痛の原因となります。傷んだ軟骨は自然には治らないため、再生治療が期待されていますが、移植して関節軟骨を置き換える、即ち移植物が生着して関節軟骨を直接構築することを示した治療方法はありませんでした。また、他人の軟骨を移植したときに免疫拒絶が起きるかについてもよくわかっていませんでした。

今回、研究グループは、サルのiPS細胞から作った軟骨を別のサルの膝関節軟骨の欠損部に移植することにより、同種iPS細胞由来軟骨が生着することを示し（図）、さらに移植物が関節軟骨を構築する機序を解明しました。これにより、関節軟骨損傷・変性に対して同種iPS細胞由来軟骨を移植することにより、関節機能の回復と痛みの軽減をもたらす新しい再生治療の開発に貢献することが期待されます。

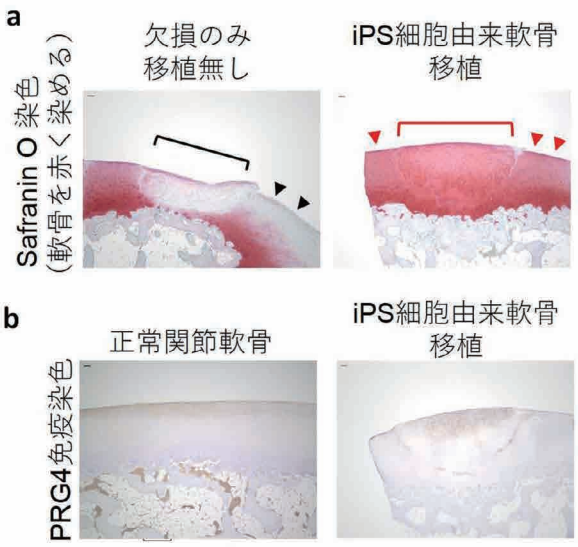


図. サル膝関節軟骨内欠損に同種iPS細胞由来軟骨を移植後4ヶ月
a) 左、移植しないと欠損部は線維組織で埋まり（黒角括弧）、周辺の軟骨は変性する（黒矢頭）
右、移植物は生着し（赤角括弧）、周囲の軟骨変性は起きない（赤矢頭）
b) 関節の滑らかな動きを担うPRG4は移植物の中で、正常関節軟骨と同様に表層に発現する

発 表 日：令和5年2月20日
大阪大学大学院医学系研究科　主要研究成果
https://www.med.osaka-u.ac.jp/activities/results/2023year/tsumaki2023-2-20
研究支援：再生医療実現拠点ネットワークプログラム

●生体外でのヒト造血幹細胞増幅技術を開発 ～血液疾患の細胞治療実現に向けて～

造血幹細胞は、赤血球・白血球・血小板といったさまざまな血液細胞へ分化する能力を持っており、難治性血液疾患に対して行われる造血幹細胞移植では、移植後の造血および免疫の再構築において重要な役割を担います。しかし、造血幹細胞は非常に数が少なく、特に臍帯血移植においては、移植のリスクが増したり、ドナー選択が制限される可能性があることから、生体外増幅技術の確立が求められています。

これまで、生体外での造血幹細胞の維持には、血清アルブミンとサイトカインを組み合わせた培地が不可欠とされてきましたが、実際には、短期間の造血幹細胞維持はできるものの、その増幅作用は限定的でした。

2019年に日米英独共同研究グループ（山﨑聡　筑波大学医学医療系　教授／東京大学医科学研究所　特任教授、櫻井政寿　慶應義塾大学医学部　専任講師　他）は、ポリビニルアルコール培地にサイトカインを加えると、血清アルブミンを用いずに、長期に安定してマウス造血幹細胞を増幅できることを報告しています。これに基づき、今回、アルブミンとサイトカインを、それぞれ高分子ポリマーと特定の化合物に置き換えた培地を用いて、ヒト造血幹細胞の生体外での長期増幅を可能とする新規の培養技術を開発しました。これにより、臍帯血に含まれるヒト造血幹細胞を1か月間にわたって増幅することができます。さらに、単一細胞RNAシークエンス解析により、既存の培養技術と比較しても、造血幹細胞が選択的に増幅されることが示唆されました。

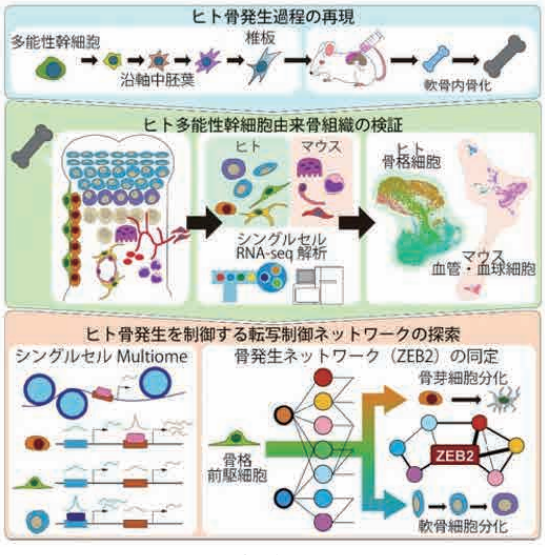
今後、この培養技術をヒト造血幹細胞の基礎研究ツールとして提供するとともに、より安全な造血幹細胞移植の実現とドナー不足の解消に向けた臨床応用を目指します。

発 表 日：令和5年2月23日　TSUKUBA JOURNAL
https://www.tsukuba.ac.jp/journal/medicine-health/20230223010000.html
研究支援：再生医療実現拠点ネットワークプログラム

●ヒト軟骨内骨化の再現とシングルマルチオーム解析を用いた転写制御ネットワークの探求
――ヒト骨発生機序の解明とその応用に向けて――

東京大学大学院医学系研究科の谷彰一郎日本学術振興会特別研究員、田中栄教授、北條宏徳准教授、東京大学大学院工学系研究科の鄭雄一教授、大阪大学大学院歯学研究科の大庭伸介教授（ 研究当時:東京大学大学院医学系研究科准教授、長崎大学生命医科学域（歯学系 ）教授）、米国コネチカットの David W. Rowe教授をはじめとする国際共同グループは、ヒト多能性幹細胞から作製した骨組織を用いて、骨形成に寄与する重要な転写因子群を解明しました。

骨発生における転写制御ネットワークの解析は、これまで主にマウスが用いられてきました。ヒト骨発生において、細胞種間の転写因子群の関係性を含む転写ネットワークの理解は十分ではありませんでした。本研究グループは、ヒト多能性幹細胞を用いた骨発生モデルにおいて、次世代シーケンサー（next-generation sequencer: NGS）を用いたシングルセル解析（scRNA-seq解析およびscATAC-seqを融合したscMultiome解析）を駆使することで、ヒト骨発生における各分化段階特異的な転写制御ネットワークの一端を明らかにしました。本結果は、ヒト骨発生のメカニズムや骨系統疾患の病態理解への寄与と新たな治療標的の発見や治療戦略の確立へと発展することが期待されます。



研究の概要図

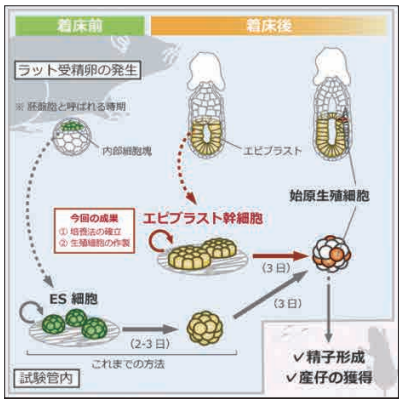
発 表 日：令和5年3月27日
https://www.t.u-tokyo.ac.jp/press/pr2023-03-27-002
研究支援：再生医療実現拠点ネットワークプログラム

●精子・卵子の元になる細胞を迅速に作れる ラット多能性幹細胞の培養方法を開発
――効率的な生殖細胞作製法として生殖医学研究や畜産業への応用に期待――

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の小林俊寛特任准教授、岩月研祐日本学術振興会特別研究員らの研究グループは、自然科学研究機構生理学研究所の平林真澄准教授、信州大学繊維学部の保地眞一教授、奈良県立医科大学、京都大学、ケンブリッジ大学の研究チームとの国際共同研究で、ラットを用いて、子宮へ着床後の受精卵からエピブラスト幹細胞と呼ばれる多能性幹細胞を効率的かつ安定的に作れる新たな培養方法を開発することに成功しました。この樹立されたエピブラスト幹細胞は精子・卵子の元となる始原生殖細胞をこれまでの方法に比べて短期間で作り出せること、そしてこの始原生殖細胞から作られた精子を受精させることで健康な産仔が得られることを明らかにしました。

これまでの研究でマウス・ラットにおいて着床前の受精卵から樹立されるES細胞 やそれに近い性質を持つiPS細胞から同様の受精能を持った始原生殖細胞を作り出した研究はありましたが、着床後の受精卵から作られるエピブラスト幹細胞からは世界初の成果になります。特にエピブラスト幹細胞はその性質がヒトやその他の動物において一般的に作られるES細胞、iPS細胞と非常に近い性質を持つことが知られています。そのためモデルとしてラットを用いた本研究成果は、ヒトを含む哺乳類の妊娠初期とくに着床前後における受精卵の発達に関わるメカニズムの解明や、多能性幹細胞からの生殖細胞作製を通じた生殖医学研究および畜産業への将来的な応用に貢献することが期待されます。

なお、本研究成果は2023年7月27日付(米国東部夏時間)、国際科学雑誌「Cell Reports Methods」オンライン版に掲載されました。



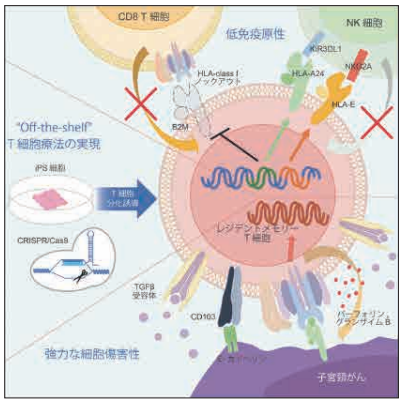
本成果の概要

発 表 日：令和5年7月28日　東京大学医科学研究所　プレスリリース
https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/imsut/jp/about/press/page_00256.html
研究支援：再生医療実現拠点ネットワークプログラム

●iPS細胞由来レジデントメモリーT細胞で子宮頸がん治療
――健常人由来 ゲノム編集技術で拒絶反応軽減――

順天堂大学大学院医学研究科 血液内科学の古川芳樹大学院生、石井翠助教、安藤美樹教授、細胞療法・輸血学の安藤純教授、産婦人科学の寺尾泰久教授、およびスタンフォード大学医学部幹細胞生物学・再生医療研究所の中内啓光教授らの共同研究グループは、健康な人から樹立したiPS細胞にゲノム編集を行うことで、そのiPS細胞から作製したヒトパピローマウイルス特異的細胞傷害性T細胞(CTL)が、患者の免疫細胞から拒絶されずに子宮頸がんを強力に抑制できることを明らかにしました。さらに、そのiPS細胞由来CTLが大量の組織レジデントメモリーT細胞を含むために高い細胞傷害活性を持つことを解明したことより、難治性子宮頸がんに対して、有望な新規治療法となりうる可能性を示しました。本成果は、来夏にも開始を予定している子宮頸がんを対象としたiPS細胞由来CTL療法の医師主導治験の基礎的データとなるものです。

本論文は、Cell系の学術雑誌「Cell Reports Medicine」のオンライン版で2023年12月12日付け(米国東部時間)で先行公開されました。



本研究で作製した健常人iPSC由来レジデントメモリーT細胞の特徴が明らかになった。

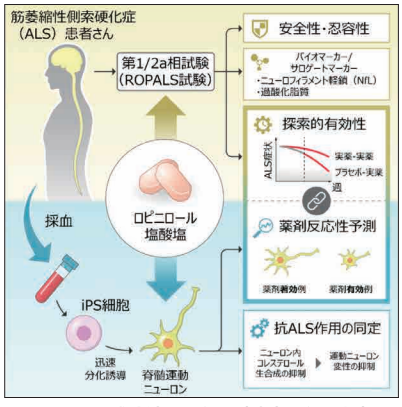
発 表 日：令和5年12月13日　順天堂大学　ニュース&イベント
https://www.juntendo.ac.jp/news/16776.html
研究支援：再生医療実現拠点ネットワークプログラム、再生医療実用化研究事業
再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業

<創薬研究>

●iPS細胞創薬と医療ビッグデータ が導くALSの新たな治療薬開発
――iPS細胞を用いたテーラーメイド医療実現への大きな一歩――

慶應義塾大学医学部生理学教室の岡野栄之教授、髙橋愼一特任教授、森本悟特任講師、および同大学病院神経内科診療科部長の中原仁教授らの研究グループは、筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者にロピニロール塩酸塩(ロピニロール)を投与する医師主導治験(トランスレーショナルリサーチ)のROPALS試験を行い、その安全性と有効性について明らかにしました。さらに、全治験参加患者さんよりiPS細胞を作製し、ロピニロールを患者分化細胞に投与することで、薬剤の効果予測を行う事に成功しました(リバース・トランスレーショナルリサーチ)。さらにはロピニロールが、神経細胞内のコレステロール合成を制御することによって抗ALS作用を発揮していることを見出しました。

同グループは2016年に、京都大学の山中伸弥教授が発明したiPS細胞を用いて、パーキンソン病の薬であるロピニロールがALSの病態に有効であることを見出しました。今回の臨床試験により、その薬の安全性と効果がALS患者さんでも確認され、iPS細胞創薬によって、既存薬以上の臨床的疾患進行抑制効果をもたらしうる薬剤の同定に世界で初めて成功し、この度、iPS細胞等幹細胞を用いた研究に関する著明な国際科学雑誌である Cell Stem Cell 誌(Cell Press)に、2023年6月2日(日本時間)に掲載されました。



ROPALS試験結果の概要(論文図解要旨)

具体的には、ロピニロールを最終的に16mg内服することで、1年間の試験期間で、病気の進行を27.9週間(約7か月)遅らせる可能性があります。この結果は、ALS治験に関する国際患者レジストリデータによる検証からも支持されました。

また、ロピニロールの効果を判定するためのサロゲートマーカーの候補も同定しました。このことは、今後の臨床試験を行っていく上でも重要な知見になります。

さらには、患者さんのiPS細胞モデルを用いることで、1人1人の患者さんに対する薬剤の有効性を評価できる可能性を見出し、適切な投薬治療に資するiPS細胞を用いたテーラーメイド医療の実現に一石を投じることとなりました。

今回の研究結果により、iPS細胞創薬の有用性が明らかとなり、有効な治療法に乏しいALSという神経難病に、新たな治療の選択肢がもたらされる可能性が示されました。

発 表 日：令和5年6月2日　慶應義塾大学　プレスリリース
https://www.keio.ac.jp/ja/press-releases/2023/6/2/28-138679/
研究支援：再生医療実現拠点ネットワークプログラム

●腎集合管オルガノイドを用いた多発性嚢胞腎モデルの作製 iPS創薬により治療薬候補を発見、治験開始へ

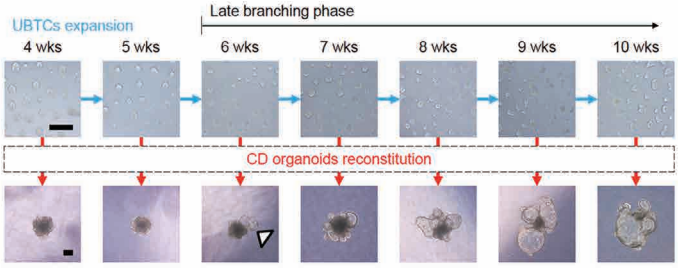
前伸一特定拠点講師(CiRA増殖分化機構研究部門)および長船健二教授(CiRA同部門)らの研究グループは、iPS細胞から集合管を作製し、難病である多発性嚢胞腎の病態モデルを作製することに成功しました。また、このモデルを活用して、治療薬候補の物質を見出しました。

多発性嚢胞腎は、腎臓に水が溜まった袋(嚢胞)が多数形成され、腎臓の機能が低下してしまう難病です。中でも、常染色体顕性(優性)多発性嚢胞腎(ADPKD)では、主に集合管から嚢胞ができます。しかし、ヒト細胞を用いて、この症状を再現したモデルはありませんでした。これまでの報告では、ヒトiPS細胞から作製した腎尿細管嚢胞モデルが作製されていましたが、ADPKDの治療薬候補は見つかっていませんでした。本研究では、集合管を形成する前駆体である尿管芽注4を利用しました。ヒトiPS細胞から作製した尿管芽細胞の拡大培養を行い、集合管オルガノイドの発生段階を進めることに成功しました。ゲノム編集によりPKD1遺伝子を働かない状態にしたヒトiPS細胞を作製し、そのiPS細胞由来の集合管オルガノイドがすべて自発的に多数の嚢胞を形成することを示し、嚢胞形成の開始メカニズムを明らかにしました。さらに、嚢胞形成を有意に抑制する薬剤の候補として、レチノイン酸受容体(RAR)作動薬を同定することに成功し、その治療効果をADPKDマウスモデルで確認しました。今回開発した、集合管嚢胞モデルは、ADPKDの疾患メカニズムの解明と創薬に貢献すると期待できます。

この研究成果は2023年12月1日(日本時間)に「Cell Reports」で公開されました。

発 表 日: 令和5年12月1日　京都大学 iPS研究所　ニュース
https://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/pressrelease/news/231201-010000.html

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・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プログラム



拡大培養したUTBCと各培養期間から誘導した集合管オルガノイドの顕微鏡観察像

<基盤研究>

●ヒト胚を14日以上培養する研究についての意識調査

国立大学法人東京大学医科学研究所 附属ヒトゲノム解析センター 公共政策研究分野の武藤香織教授、国立大学法人山梨大学大学院 総合研究部 医学域社会医学講座の山縣然太朗教授らの研究チーム(本研究主担当者:由井秀樹 山梨大学大学院特任助教)、東京都健康長寿医療センターの八代嘉美専門部長は、14日を超える期間ヒト胚を培養する研究についての意識調査を実施しました。

この研究では、2022年1月に日本の一般市民3,000人にアンケートを行うとともに、2022年3月に幹細胞や胚関連の研究を行う科学者(日本再生医療学会の会員及び日本医療研究開発機構(AMED)の支援を受けて関連する研究を行っている科学者)535人へもアンケートを実施しました。

その結果、ヒト胚の14日を超える期間の培養について、日本のルールでどのように取り扱うべきか「判断ができない」という回答が、一般市民で科学者よりも多く見られました。また、一般市民では設問内容の理解度が高いほど、「判断ができない」と比較し、日本のルールで「容認すべき」、あるいは、「禁止すべき」という回答が増える傾向にありました。

今後、ヒト胚の14日を超える期間の培養について、日本のルールをどうするかという議論が生じると予想されます。その際、一般市民を置き去りせず、議論の水準を高めるためにも情報提供が必要であることが本研究から示唆されました。

本研究成果は米国東部夏時間2023年3月23日午前11時(日本時間24日午前0時)、国際学術雑誌Stem Cell Reports(オンライン版)に掲載されました。

発 表 日: 令和5年3月27日　東京大学医科学研究所　プレスリリース
https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/imsut/jp/about/press/page_00224.html

研究支援: 再生医療実現拠点ネットワークプログラム

●BCRET東京拠点、本格始動開始　令和5年9月から新規モダリティ関連の教育プログラムを実施

一般社団法人バイオロジクス研究・トレーニングセンター(BCRET)は2023年5月18日、東京都江東区の「三井リンクラボ新木場1」内に新たに開設した東京拠点において今年4月から本格テクに業務を開始したとして、報道機関向けの内覧会を開催した。

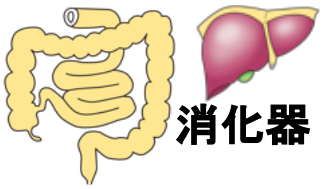
BCRETは、バイオ医薬品の開発・製造等に関わる人材の育成を目的として2017年に設立され、本部を置く神戸拠点において2018年から講習を開催してきた。受講者は製薬企業・ベンダー等が中心で、これまでに座学講習を1,159人、実習講習を296人(いずれも延べ人数)が受講した。新たに開設した東京拠点では、主に次世代抗体やmRNAワクチン、細胞治療といったいわゆる新規モダリティを対象とした教育プログラムを今年9月頃から行う予定で、3日間の実習(講義を含む)を、年間10回程度開催していくという。神戸拠点においても引き続き従来のバイオ医薬品に関する教育プログラムが実施されるため、BCRET全体としては年間20回程度の実習を開催できる体制を整えたことになる。

発 表 日: 令和5年5月25日　BCRETお知らせ
https://www.bcret.jp/news/_assets/77b6f53aea2a4c7c931b61fe5b1f86d3b9c75649.pdf

研究支援: 再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業

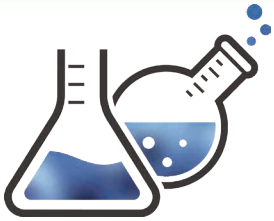
適応部位からみた再生医療等製品の研究開発の状況

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5年12月現在

	非臨床研究		臨床研究／治験		
 脳・神経	多発性硬化症	慢性期脊髄損傷	パーキンソン病	低酸素脳症	
			亜急性脊髄損傷		
	遺伝性難聴	筋萎縮性側索硬化症	筋萎縮性側索硬化症	脳梗塞	
 眼				加齢黄斑変性	
			水疱性角膜症	角膜上皮幹細胞疲弊症	水疱性角膜症 ビズノバ®
			網膜色素不全症	網膜色素変性症	
 循環器		末期腎不全(シャント再建)	心不全	下肢虚血	重症心不全 ハートシート®
	拡張型心筋症	閉塞性動脈硬化症			
		下肢虚血	心筋症	心筋症	全身性強皮症 先進医療
 血液・免疫	血液疾患		血小板減少症		
	高IgE症候群		移植片宿主病		移植片宿主病 テムセル®
	高IgM症候群		生体肝移植時免疫寛容		
 消化器	急性肝不全	肝線維症	代謝性肝疾患	肝硬変	
	プロテインC欠損症		潰瘍性大腸炎		
	OTC欠損症	糖尿病	クローン病		慢性膵炎等 先進医療
		腎臓病	食道狭窄		
 骨・軟骨・関節			腰部脊柱管狭窄症	軟骨欠損	膝軟骨損傷 ジャック®
	椎間板変性	骨折	低フォスファターゼ症	半月板損傷	特発性大腿骨頭壊死症 先進医療
			骨炎	骨折	
			変形性膝関節症	変形性膝関節症	
 その他		ﾆｰﾏﾝﾋﾟｯｸ病	歯周病	歯周病	
	先天性代謝異常	筋ｼﾞｽﾄｵﾛﾌｨｰ	唾液腺萎縮症	口唇口蓋裂	腹圧性尿失禁 ｾﾙｰｼｮﾝ ｾﾙｾﾗﾋﾟｰｷｯﾄ SUI
	慢性腎臓病		家族性高ｺﾚｽﾃﾛｰﾙ症	魚鱗癬	
				表皮水疱症	
	先天性GPI欠損症		下肢虚血性潰瘍	肺気漏	
				中耳炎	
 がん			卵巣がん		
		子宮頸がん	リンパ腫	成人T細胞白血病	悪性神経膠腫 デリタクト®注
	肝臓がん	悪性軟部腫瘍	十二指腸腫瘍		
			固形腫瘍	脊索腫瘍	子宮頸がん 先進医療
		悪性中皮腫	急性骨髄性白血病		

再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プログラム

～これまでの再生・細胞医療・遺伝子治療研究の歩みと成果～



再生・細胞医療・遺伝子治療研究は近年大きく発展しています。

細胞の初期化技術では1952年のカエルの卵への胚細胞核移植を嚆矢として、1975年には大人のカエルの皮膚細胞と除核した卵子からクローンカエル、1996年には哺乳類のクローン羊へ進展、卵子の中に体細胞を全能性胚細胞に初期化する能力があることが証明されました。また、受精卵の一部から作られる、高い増殖能力とさまざまな細胞に分化する能力をもつ胚性幹細胞（ES細胞）が、1981年にマウスで、1998年にヒトで樹立されました。2006年には、京都大学の山中伸弥教授によって、ES細胞や生殖細胞に特異的に発現する遺伝子が絞り込まれマウスの線維芽細胞に組み込むことで、ES細胞と同等に初期化された人工多能性幹細胞（iPS細胞）が初めて作製されました。2007年には、ヒトの線維芽細胞からiPS細胞が作製され、再生医療にヒトiPS細胞を利用すれば、胚や中絶胎児を破壊することなく多能性幹細胞を入手でき、生命倫理の問題を回避できる可能性が生まれました。ヒトiPS細胞樹立以降、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。

遺伝子治療については、1970年代の組換えDNA技術の発展から1990年代のADA欠損症への遺伝子治療の実施までの揺籃期、2000年前後の停滞期の後、2010年前後の再興期を迎え、2010年代には欧米で次々と遺伝子治療用製品が承認され、実用化が進んでいます。



2003年度、再生医療に必要な幹細胞利用技術等を世界に先駆け確立し、その実用化を目指す10か年プロジェクトである「再生医療の実現化プロジェクト」が開始されました。2011年度、細胞移植・細胞治療等の再生医療に関して、基礎研究の成果を臨床における実用化に迅速に結びつけることを目的に、「再生医療の実現化ハイウェイ」が開始され、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、オールジャパン体制で研究開発が推進されました。その後、2013年度には、「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が加速されました。



これまでに多能性幹細胞（iPS細胞やES細胞）から作製した細胞を用いた再生医療研究の成果として、網膜変性疾患、パーキンソン病、血小板製剤、角膜上皮幹細胞疲弊症、重症心不全、膝関節軟骨損傷、脊髄損傷、頭頸部腫瘍、先天性尿素サイクル異常症等の臨床研究や治験があります。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が進み、一部では治験を終了して事業化が進んでいます。



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、新たな治療薬の創出に大きく役立つ可能性があります。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の研究開発、活用を推進し、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）、アルツハイマー病の候補薬が治験の段階に到達しました。

2021年には日本発のがん治療用ウイルスG47Δ製品が承認され、国内での遺伝子治療用製品開発への期待も高まってきました。

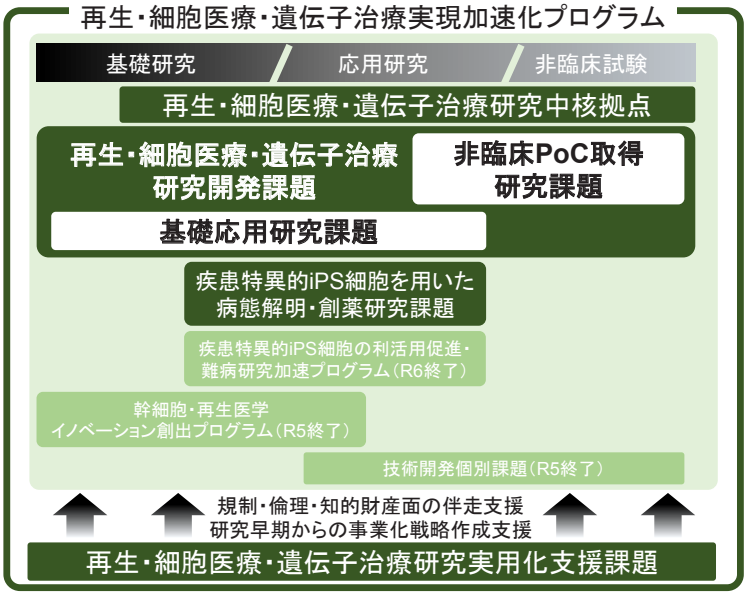
2023年度には「再生医療実現拠点ネットワークプログラム」の後継事業として「再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プログラム」を開始しました。再生・細胞医療・遺伝子治療の実用化、アンメットメディカルニーズへの対応及び我が国の本分野における国際競争力の維持・向上等に向けて、次世代医療につながる画期的なシーズの創出や臨床応用・企業への導出促進、「再生・細胞医療」および「遺伝子治療」の更なる融合研究の推進、本分野の研究開発及び基盤整備の推進並びに実用化に向けた支援を行うとともに、疾患発症機構の解明、創薬研究等を実施しています。

再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プログラム

Acceleration Program of R&D and implementation for Regenerative

再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プログラムでは、次世代iPS細胞やオルガノイド等の革新的な研究開発を進めると共に、実用化に向けて、再生・細胞医療と遺伝子治療の垣根を取り払い一体的な研究開発を推進することを目的としています。また、再生・細胞医療・遺伝子治療の融合研究の推進、若手研究者の育成促進と裾野の拡大、異分野・他機関との連携と人材育成機能を包括したチーム型研究の推進、リバーストランスレーショナルリサーチの実施、中核拠点をハブとした連携・相乗効果の創出、開発早期から出口を見据えた研究開発と戦略的伴走支援の充実、疾患特異的iPS細胞を用いた病態解明や創薬研究を推進します。

再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プログラムにおける事業一覧



①再生・細胞医療・遺伝子治療研究中核拠点

再生・細胞医療・遺伝子治療研究分野で世界を先導する革新的な研究を推進する拠点機関において、本分野全体の基盤的・横断的な研究となる次世代 iPS細胞の開発、リプログラミング機構の解明、革新的なゲノム編集技術開発等の研究を推進するとともに、本分野全体を見据えた異分野連携の促進と若手研究者の人材育成を促進するハブ機能を構築します。

②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、将来的な実用化につながるシーズを育成します。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。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も図ります。「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らに関係する技術の開発を目指す独創性、新規性、革新性の高い基礎研究・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。

③疾患特異的iPS細胞を用いた病態解明・創薬研究課題

「再生医療実現拠点ネットワークプログラム」での「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」の後継事業として、難病等の患者由来の疾患特異的iPS細胞等を用いた疾患発症機構の解明、病態解析技術の高度化、創薬研究を推進します。また、ゲノム医療研究への活用も念頭に置きつつ、疾患付随情報等が充実した疾患特異的iPS細胞バンクの整備とその利活用促進を行います。

④再生・細胞医療・遺伝子治療研究実用化支援課題

規制面・倫理面・知的財産面からの伴走支援、研究早期からの事業化戦略作成支援、細胞・ベクターの製造整備及びアカデミア等と研究に要する細胞・ベクターを製造する施設とのマッチング支援を実施し、実用化を見据えた切れ目のない支援を行います。

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（令和6年度終了）

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幹細胞・再生医学イノベーション創出プログラム（令和5年度終了）

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。

⑦技術開発個別課題（令和5年度終了）

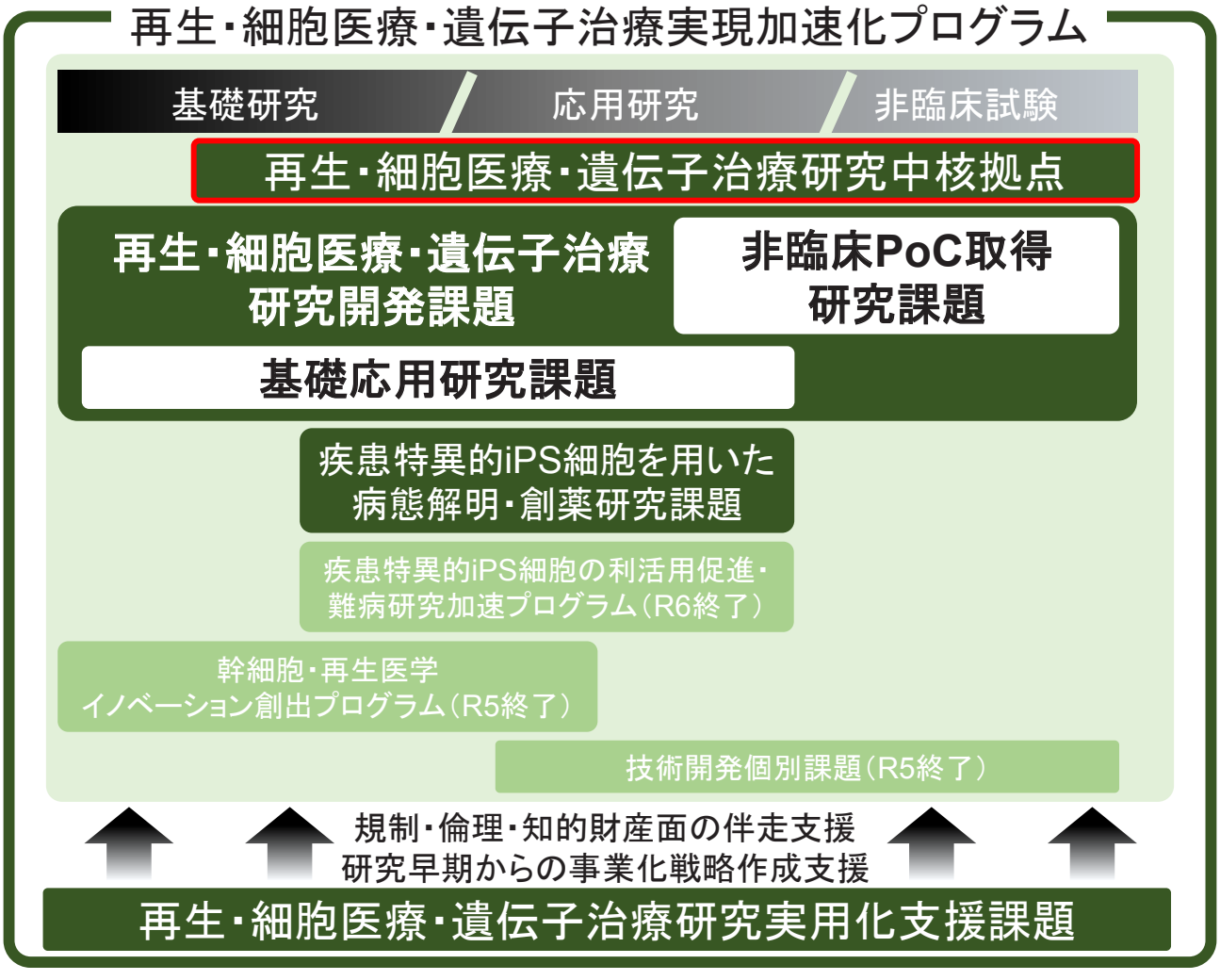
科学技術の進展や再生医療実現拠点ネットワークプログラム内の各課題の開発状況を踏まえ、iPS細胞等の技術を用いた再生医療等を世界に先駆けて臨床応用するにあたって、特に加速すべき技術開発テーマを抽出し、戦略的に研究開発を推進するとともに、再生医療等において臨床研究・治験を目指す研究開発、臨床研究・治験により明らかとなった課題を基礎に立ち戻って解明する研究開発も推進します。

再生・細胞医療・遺伝子治療研究中核拠点

再生・細胞医療・遺伝子治療研究分野で世界を先導する革新的な研究を推進する拠点機関において、本分野全体の基盤的・横断的な研究となる次世代 iPS 細胞の開発、リプログラミング機構の解明、革新的なゲノム編集技術開発等の研究を推進するとともに、本分野全体を見据えた異分野連携の促進と若手研究者の育成等を促進するハブ機能を構築します。

上記を踏まえて中核的な拠点機能を果たすことにより、世界を先導する次世代 iPS 細胞の研究開発を含む再生・細胞医療・遺伝子治療研究分野全体の革新的・基盤的・横断的な研究開発の推進、当該分野の研究者の裾野拡大と次世代を担う若手研究者の輩出、当該分野全体の実用化を促進する成果創出の拡大を目標とします。複数の研究機関が緊密な連携体制を構築し、再生・細胞医療・ 遺伝子治療研究分野全体の拠点機能を果たすことが求められます。

令和5年9月より、京都大学iPS細胞研究所を代表機関とする「次世代医療を目指した再生・細胞医療・遺伝子治療研究開発拠点」が開始しました。



次世代医療を目指した再生・細胞医療・遺伝子治療研究開発拠点



高橋　淳　京都大学　iPS細胞研究所　所長／教授

令和5年度～令和9年度

本拠点は京都大学iPS細胞研究所、京都大学iPS細胞研究財団、国立成育医療研究センター、自治医科大学で構成され、細胞治療および遺伝子治療各分野の研究成果を融合させ、産学官一体となって拡張的（横展開）・革新的（縦展開）に発展させることで実用化における課題を解決し、更に高次元の医療の創成に繋げることを目的とします。また、拠点内だけでなく、再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プログラムをはじめ、様々なプロジェクトとの連携を図ることで、本研究領域の一体的な研究開発を推進します。

本拠点の研究開発項目は以下A～Cの3項目です。

A. 再生・細胞医療・遺伝子治療分野の共通基盤研究の一体的推進

【次世代iPS細胞（iPS細胞2.0）開発をはじめとする多能性幹細胞の開発】

【初期化・発生メカニズムの解明研究】

ES/iPS細胞を用いた細胞治療の治験・臨床研究が本邦ですでに10件以上行われていますが、ここで使われる多能性幹細胞には、樹立効率が低い、分化誘導が不安定、そもそもヒト胚初期発生が不明という課題があり、まだまだ改善の余地があります。そのためにまずES細胞（可能であればヒト初期胚も）を用いてヒト胚初期発生でみられる現象をゲノム・エピゲノムレベルで詳細に解明します。ここで得られた情報により初期化因子や遺伝子導入法等の改良を行い、実際の初期胚により近いiPS細胞の樹立法を確立します。さらに、この次世代iPS細胞から様々な分化細胞への誘導を行い誘導効率の安定性を検証します。最終的な目標として、これまでのような細胞株のクローン化を必要とせず、樹立できたiPS細胞から直接分化誘導でき、必要とされる体細胞に安定して分化するレベルを目指します。その足掛かりとして、我々はヒトiPS細胞のナイーブ化に取り組んでいます。現在使用されているES/iPS細胞はプライムド型と呼ばれ、発生過程でいうと着床後の状態に相当します。これに対しナイーブ型は着床前の状態であり、より受精卵に近く、より初期化が進んだ状態です。いかにナイーブ型のES/iPS細胞を安定して樹立するかが目下の課題です。

【治療用物質高産生細胞の開発】

遺伝子治療は欧米で臨床応用が進んでおり、日本でもすでに実用化が進んでいます。しかし、組織特異性が低い、免疫応答のために単回投与しかできない、さらにはベクター産生効率が低いなどの課題があり、さらなる技術開発が必要です。そこでウイルスベクターにアプタマー（細胞の探知機）をつけ、組織特異性を高めることを目指します。ベクターの産生能力を高める方法はすでにアデノ随伴ウイルスで開発されており、さらにレンチウイルスやアデノウイルスへの適用を試みます。これらの技術開発によって、より効率的かつ安全な遺伝子治療を実現します。

【次世代ゲノム編集技術開発】

近年、細胞治療、遺伝子治療の課題を克服するために活用が期待されているのがゲノム編集技術や遺伝子送達技術です。CRISPR-Cas9というゲノム編集技術にノーベル賞が授与されたことは記憶に新しいのですが、我々はそれに代わる新しい技術として領域特異的に遺伝子を挿入したり大きなサイズの遺伝子を欠失させたりする技術を開発しています。また、細胞や体内に遺伝子を導入する方法として現在はウイルスベクターが主に使われていますが、我々はそれ以外の方法としてウイルス様粒子や細胞外小胞を用いた技術を開発しています。2023年のノーベル生理学・医学賞はmRNAワクチンの開発研究に贈られましたが、我々も人工RNAを用いた遺伝子発現に挑戦しています。これらの技術は次世代iPS細胞の樹立法開発や次に述べる細胞・遺伝子融合治療の基礎となる重要な技術です。

【再生・細胞医療・遺伝子治療の融合研究に資する技術開発】

先に述べたように、ES/iPS細胞を用いた細胞治療の治験・臨床研究はすでに行われていますが、細胞移植の効果はドナー細胞とホスト環境の相互作用で決まります。現在行われている細胞治療はすべてES/iPS細胞から体細胞を誘導し、それをそのまま患者さんに移植していますが、次世代の細胞治療として他の治療法との融合を進めることで、ドナー細胞の質を上げることや、ホスト環境の至適化を目指します。ドナー細胞の質を上げるためには、先に挙げたゲノム編集技術や遺伝子送達技術を用います。例えば、免疫応答を低減し生着率を向上させる

ためにHLA(Human Leukocyte Antigen:ヒト白血球抗原)遺伝子を欠失させる方法があります。また、ホスト環境の至適化には、遺伝子治療との融合や薬物治療、リハビリテーションの併用を検討しています。例えば、ドナー細胞の生着や機能を高めるために遺伝子治療を用いて栄養因子などをホストの臓器に発現させておきます。これらの組み合わせは臓器や疾患ごとに何通りも考えられるため、様々な疾患において開発を進めています。さらに進んだ技術として、小児希少疾患に対する胎生期での細胞・遺伝子治療(ex vivo in utero細胞移植)や遺伝子導入によって体内で細胞の性質を変化させる方法(in vivoリプログラミング)も検討しています。

【再生・細胞医療・遺伝子治療の実用化の促進に必要となる共通基盤的な開発研究】

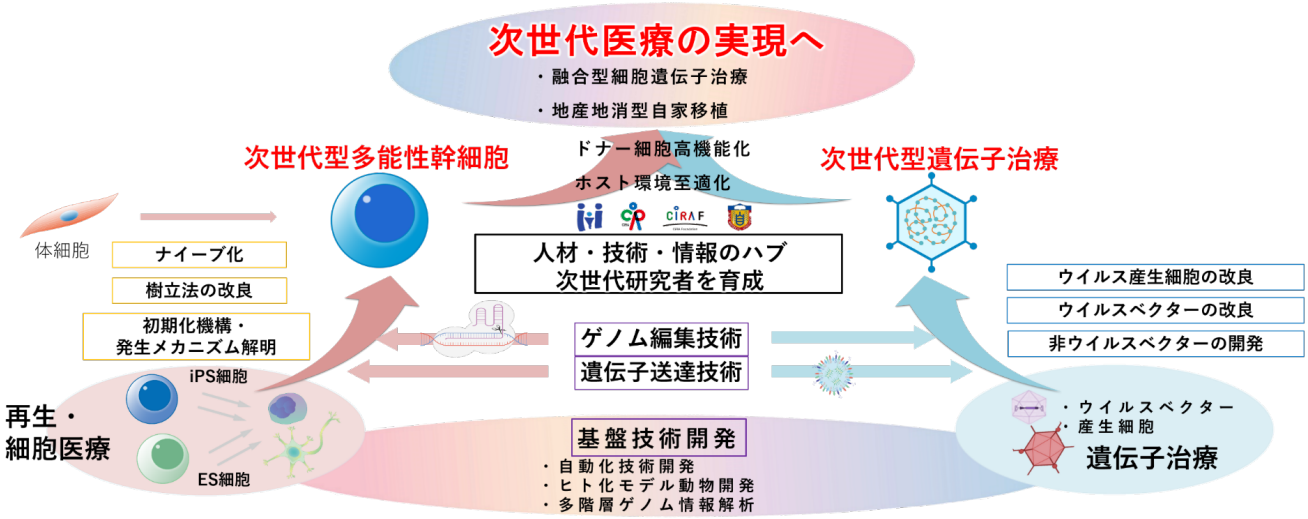
これまでに述べたような基盤的な研究開発を通して、再生・細胞医療・遺伝子治療の実用化をスムーズに進めるためには、効率的かつ安定した細胞製造や細胞評価の技術が必要です。そこで、本拠点ではiPS細胞製造と品質管理の完全自動化・DX化に取り組みます。さらにiPS細胞樹立からそのまま分化誘導に続く分化細胞の連続自動培養技術を開発し、将来の目標として自家移植への応用を考えています。

B. 多様な研究者・産業界・医療機関等との連携のためのハブ機能の構築および発揮

C. 再生・細胞医療・遺伝子治療研究全体を見据えた若手人材育成・裾野の拡大

本拠点は、人材・技術・情報を国内外の産学官と共有するハブ機能を果たします。この中には次世代を担う若手研究者の育成も含まれ、インターンシップ制度や特定研究員採用による研究機会の提供、多岐にわたるセミナーやトレーニングコースの開催、人材交流や情報共有のためのプラットフォーム構築を進めます。

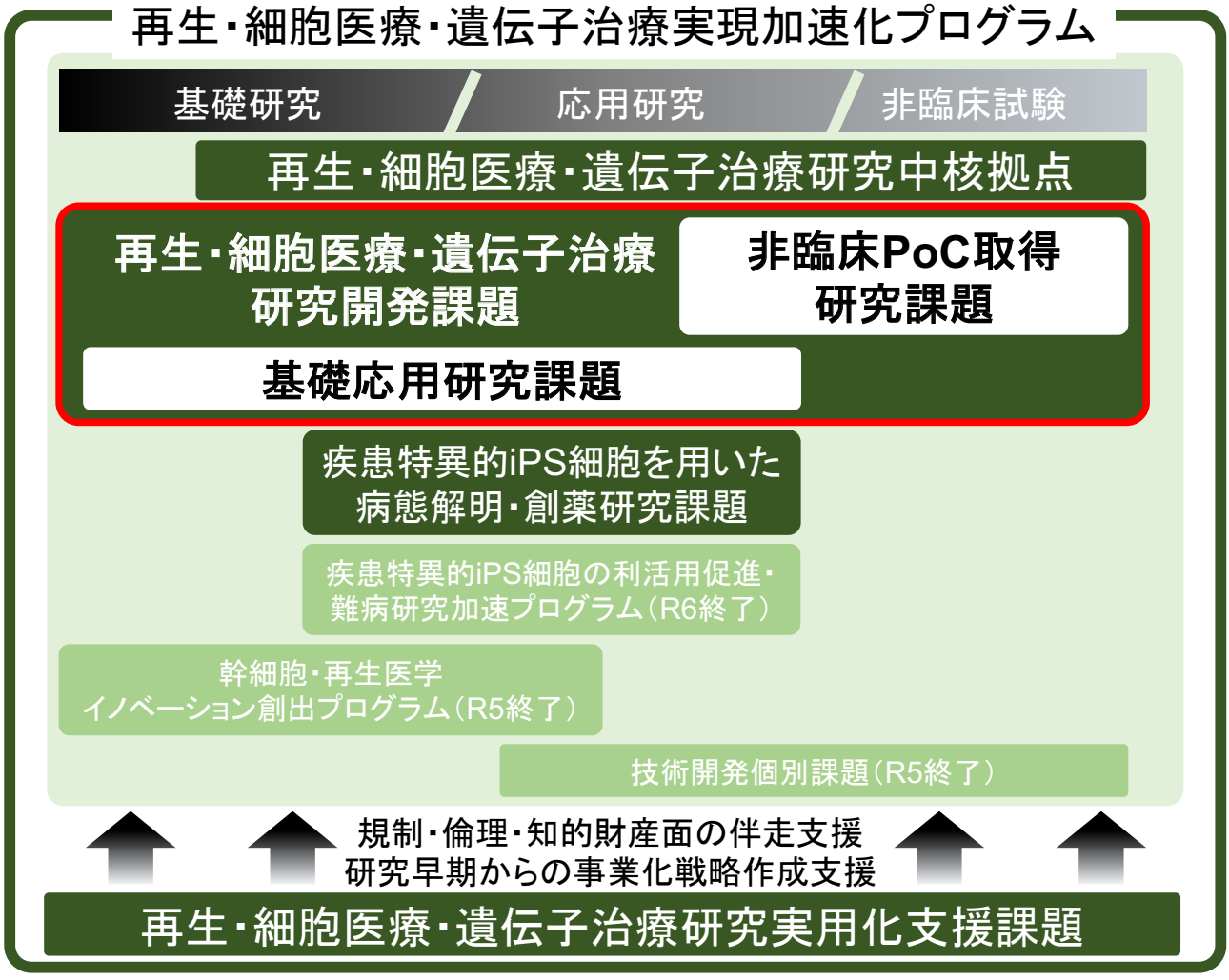
次世代医療としての**再生・細胞医療・遺伝子治療**の社会実装を見据えて、
4つの機関が集結し、**研究成果の融合・発展**や**共通基盤技術の開発**に取り組みます。
また、研究の**ハブとして拠点内外との連携**、**若手研究者の育成**を推進します。



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など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。



チーム

Pompe病の根治を目指した新規遺伝子治療の研究開発

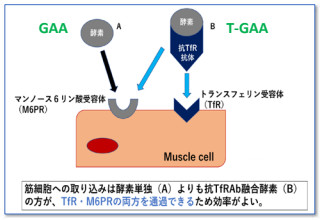


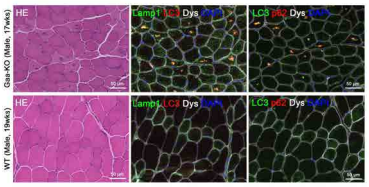
小林　博司　東京慈恵会医科大学　総合医科学研究センター
遺伝子治療研究部　教授

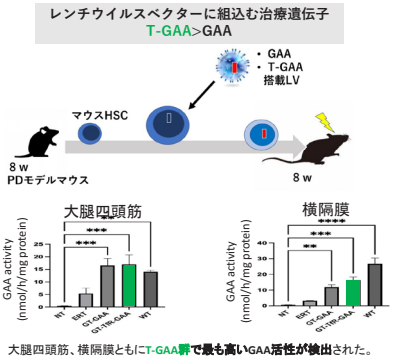
令和4年度～令和8年度

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関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。

現在、治療遺伝子の最適化、マウス筋病理評価基準の構築が完了しつつあります。







モデルマウスの筋組織評価（未治療）
WT（正常・下段）に比べ Gaa-KO （ポンペ病モデルマウス）でオートファゴソーム蓄積、ライソゾームの増加が見られた

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

チーム

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

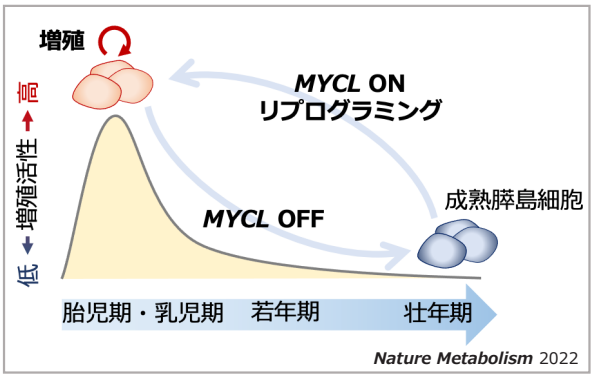


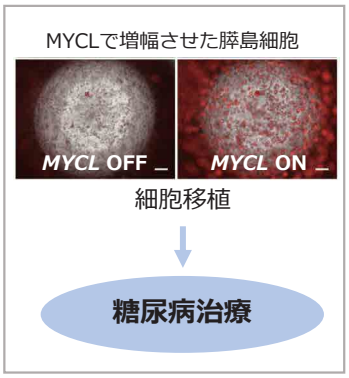
山田　泰広　東京大学　医科学研究所　教授

令和4年度～令和8年度

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していません。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





チーム

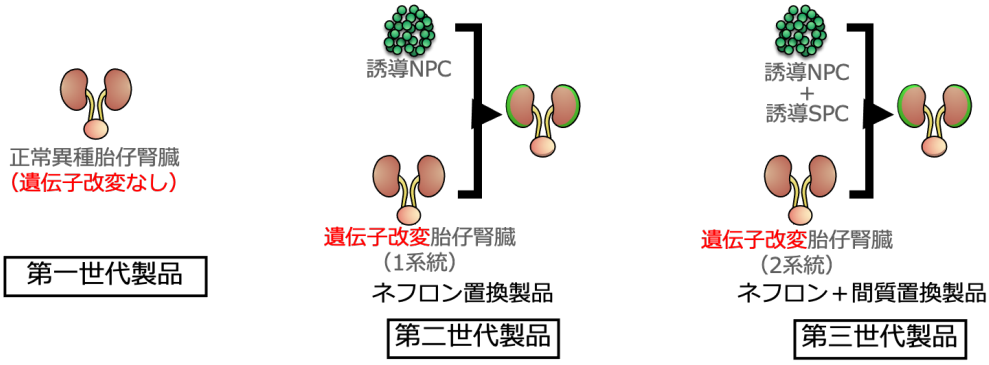
段階的胎生臓器補完による網羅的慢性腎不全の抜本的治療法の開発



横尾　隆　東京慈恵会医科大学　腎臓・高血圧内科　教授

令和4年度～令和8年度

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。異種胎仔臓器は低免疫原性であり、また一部を外来のヒトiPS細胞由来に変換することにより免疫拒絶を回避することが可能となります。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。つまり図に示すように段階的に“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。すでに齧歯類を用いて尿流出能を獲得した再生腎臓の樹立に成功しており、現在大型動物を用いて安全性と有効性の検証を行なっています。



URL http://www.jikei-kidneyht.jp

非臨床PoC

チーム

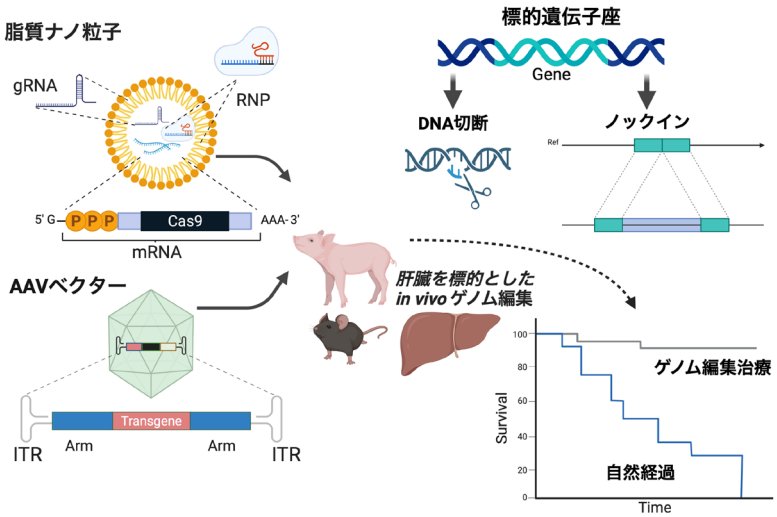
難治性肝疾患に対する画期的な小児ゲノム編集治療の創出



大森　司　自治医科大学　医学部生化学講座病態生化学部門　教授

令和5年度～令和9年度

肝臓は生体のホメオスタシスを維持する極めて重要な臓器です。肝臓の代謝を担うタンパク質の遺伝子異常は、時に致死的な先天性疾患を発症します。これらの疾患には、内科的治療は不十分であり、治癒のために肝移植が適応となることがあります。欧米では脳死移植が主体ですが、日本国内ではドナー不足もあり、生体肝移植が主流です。生体肝移植はドナーに対する負担が避けられないことが最大の要件です。本研究では、小児期に肝移植が適応となる先天性肝代謝疾患、特に尿素サイクル異常症であるOTC欠損症、重篤な血栓症を引き起こすプロテインC欠損症に対する*in vivo*ゲノム編集治療を開発します。マウス疾患モデルに加えて、大型動物としてブタの疾患モデルを用いて、AAVベクターや脂質ナノ粒子の投与による*in vivo*ゲノム編集治療の疾患PoCを得ます。本研究開発によって、肝代謝性疾患に対して、臓器移植に頼らない根治療法が期待できます。



URL https://jichi-biochem.jp

チーム

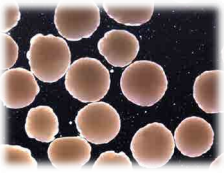
iPS細胞を用いた脳梗塞治療実現のための応用研究



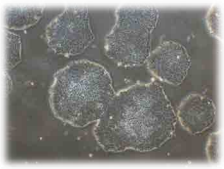
高橋　淳　京都大学　iPS細胞研究所　所長／教授

令和5年度～令和7年度

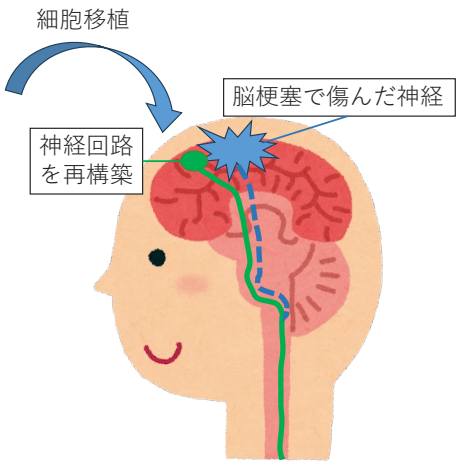
脳血管障害の患者数は174.2万人（2020年厚生労働省統計）で、要介護原因の上位を占める神経疾患であり、その治療法の開発が急務です。本課題では脳梗塞を対象に、iPS 細胞を用いた細胞移植治療法の確立を目指しています。
我々はこれまでにヒトiPS細胞から大脳神経細胞を誘導することに成功し、これらをマウス脳内に移植して脊髄まで神経突起を伸ばすことを確認しました。さらに大脳梗塞モデルマウスにヒトiPS細胞由来大脳神経細胞を移植し、マウスの神経機能を改善させることを明らかにしました。
本課題では、マウス、ラット、さらにはカニクイザルを用いて、どのようなタイプの脳梗塞に細胞移植治療が有効なのか、移植するタイミングや移植細胞数はどれくらいがよいのかや、適切な移植部位はどこなのかなど、より臨床に即した条件検討を行います。最終的には、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。



大脳神経細胞
（細胞の塊）



ヒトiPS細胞



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

チーム

機能強化型肝臓オルガノイドを用いたUTOpiAシステムの開発



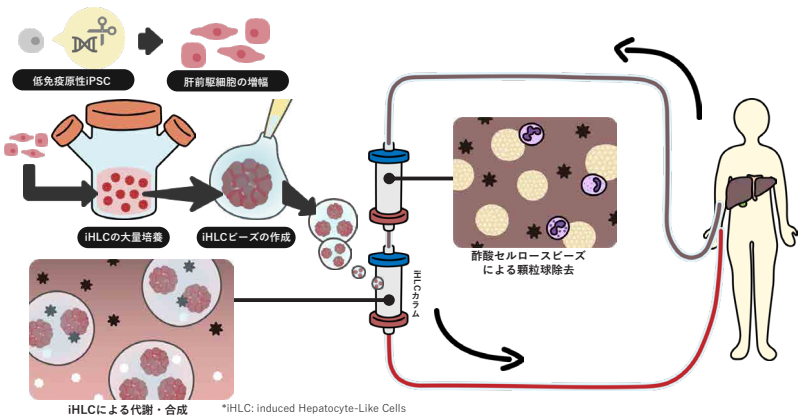
武部　貴則　大阪大学　大学院医学系研究科　教授

令和5年度～令和9年度

急性・慢性肝不全（ACLF）は、28日間死亡率がACLF-1で20%、ACLF-2で40-60%、ACLF-3で80%にも及ぶ、極めて重篤な臨床症状を呈します。したがって、ACLFによる死亡率を低下させ、現在の標準治療である集中治療期間を短縮し、肝機能回復を促進することができる新しい治療法は急務といえます。
本開発課題では、代謝・合成機能が強化された独自の肝臓オルガノイド技術をコアとして、遺伝子工学、医療材料工学、流体工学を融合させることで、新たな急性肝不全治療用の体外循環カラム（UTOpiAシステム）を開発します。抗炎症効果と肝機能補填の両立を可能とする本製品が開発されれば、ACLF病態を改善し、肝移植への橋渡しをすることにより死亡率を低下させる世界初の治療法となり得ます。将来的に本製品の上市が実現されれば、ゲノム改変オルガノイドを治療に用いる世界初の事例となる可能性があり、次世代の再生医療としての重要な先駆事例を我が国から発信できるものと期待されます。

<研究概要>

機能強化型肝臓オルガノイドを用いた UTOpiAシステムの開発



チーム

MASH肝硬変を対象としたヒトiPSC肝臓オルガノイド移植治療法の開発



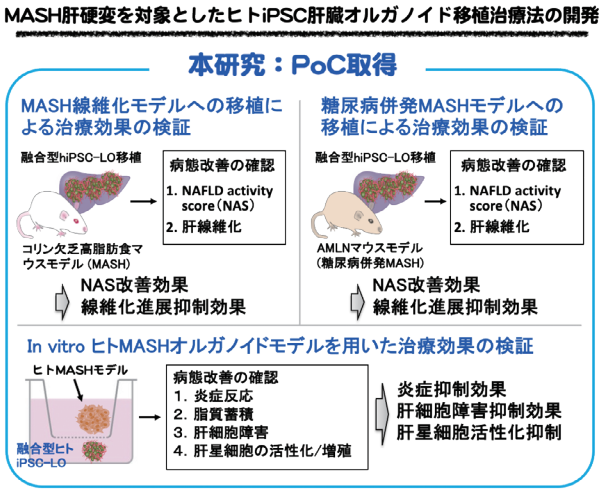
谷口　英樹　東京大学　医科学研究所　教授

令和5年度～令和7年度

Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH)（非アルコール性脂肪肝炎（NASH）より名称変更）に由来する肝硬変は、肝機能や肝予備能の低下を呈するMASH終末像であり、世界的規模で患者数が爆発的に増加することが予測されています。

本研究は、研究代表者らが開発したヒトiPS細胞由来肝臓オルガノイド（hiPSC-LO）の創出技術を基盤として、新たに開発に成功した融合型hiPSC-LOの移植による新規MASH肝硬変治療法の確立を目的としています。本研究では、融合型hiPSC-LOの安定的創出法を確立して、MASH肝硬変モデル動物への移植により有効性を確認します。また、移植プロトコルの安全性についても充分な検証を実施します。さらに、MASH病態に関するヒト患者と実験動物の乖離への対応として、ヒトiPS細胞を駆使したMASH病態モデルの新規構築と治療効果の検討も実施します。

以上により、融合型hiPSC-LO移植によるMASH肝硬変治療について概念実証（PoC）を試みます。



MASHモデルを用いてNAS改善効果および線維化進展抑制効果を確認し非臨床PoCを取得する

URL http://re-medicine.stemcell-imsut.org/

チーム

ニューロリハビリテーション療法を併用した慢性期脊髄損傷に対する細胞移植治療の開発



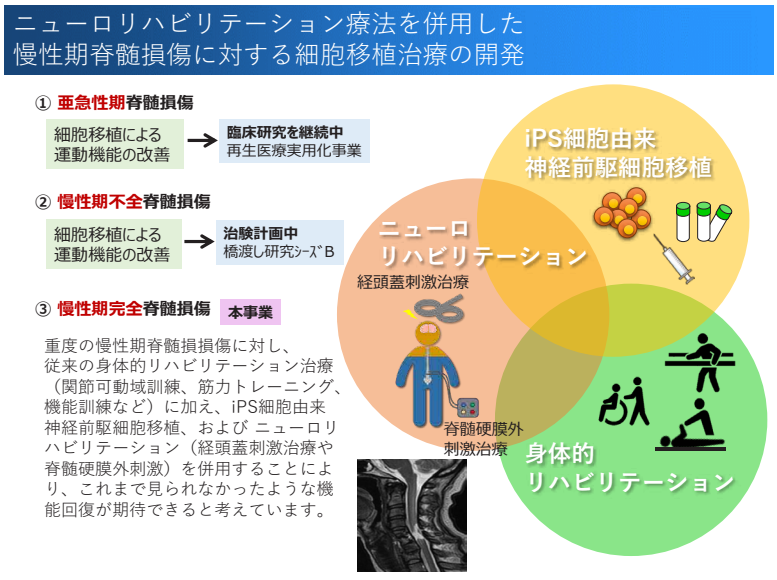
中村　雅也　慶應義塾大学　医学部　教授

令和5年度～令和8年度

脊髄損傷は、重篤な麻痺を生じる外傷性疾患です。近年では、iPS細胞由来神経前駆細胞など用いた細胞移植療法への期待が高まっています。しかしながら、重度の慢性期脊髄損傷においては、細胞移植単独の治療では有効な回復を得ることは困難であり、宿主組織の神経活性を促進する治療法の併用が必要と考えられます。

そのため本課題では、経頭蓋電気刺激療法や硬膜外刺激療法などのニューロリハビリテーション治療を、細胞移植療法に組み合わせる治療法を開発しています。ニューロリハビリテーション治療により効率よく脊髄伝導路を活性化することが、宿主の神経回路の予備能の上昇をもたらし、細胞移植治療の効果を高められると考えています。

慶應義塾大学整形外科学教室、慶應義塾大学生理学教室、および東北大学、理化学研究所が協力して、課題解決に取り組んでいます。



チーム

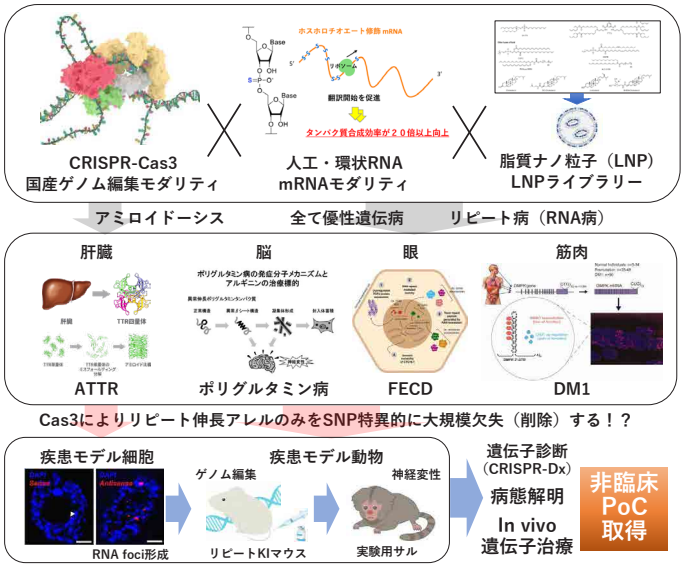
CRISPR-Cas3 mRNA-LNPモダリティによる安全なin vivoゲノム編集治療基盤の構築



真下　知士　東京大学　医科学研究所　教授

令和5年度～令和9年度

我々は、Cas9とは異なる特性を持つCRISPR-Cas3を利用して、真核細胞でのゲノム編集に初めて成功しました。本研究では、この国産技術CRISPR-Cas3モダリティを利用して、高品質、安定的なmRNAモダリティ、多臓器対応の脂質ナノ粒子モダリティを組み合わせることで、CRISPR-Cas3 mRNA-LNP in vivo遺伝子治療プラットフォームを構築します。
優性遺伝病トランスサイレチンアミロイドーシス、ポリグルタミン病、フックス角膜内皮ジストロフィー、筋強直性ジストロフィー1型などのリピート病を対象疾患として、Cas3の安全な大規模欠損ゲノム編集特性を活かした遺伝子治療を検証します。ヒト肝臓細胞、線維芽細胞、角膜内皮細胞、iPS細胞モデル、および伸長リピートをノックインした遺伝子改変マウスモデルでの有効性評価を行い、非臨床PoCの早期取得を目指します。



https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/animal-genetics/index.html

チーム

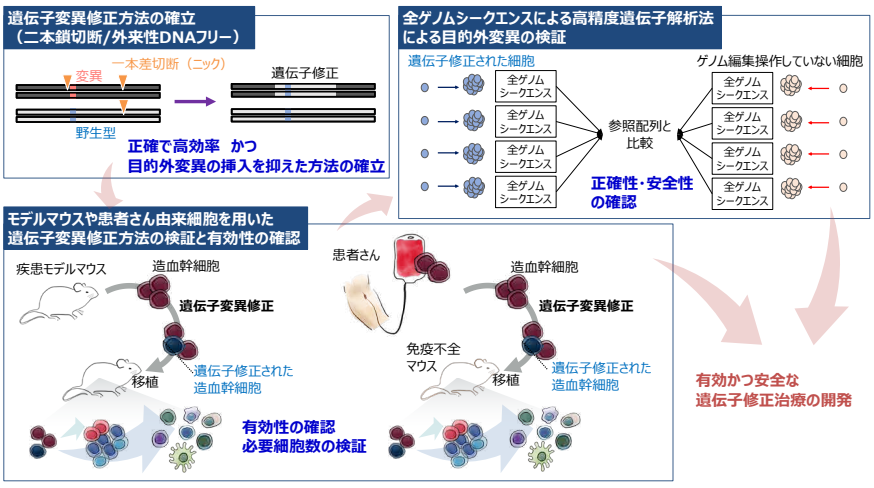
遺伝性免疫異常症に対する新規遺伝子修正治療の研究開発



森尾　友宏　東京医科歯科大学　大学院医歯学総合研究科　教授

令和5年度～令和7年度

重症の遺伝性免疫異常症に対して行われる造血細胞移植では、ドナー不足や合併症などさまざまな問題があります。これを解決すべく、我々の研究グループでは、病気の原因となる遺伝子の変異をゲノム編集技術で修正する、遺伝子修正治療法の開発を目指しています。本研究課題では、遺伝性免疫異常症の一つであるGATA2異常症について、原因となる遺伝子変異を修正し、その有効性を確認します。将来的な実用化にむけて、ゲノム編集医療で重要な課題となる目的としない部位への変異の挿入を抑制するため、DNAの2本鎖切断や外来性DNAを用いない遺伝子変異修正方法を確立して用います。さらに遺伝子修正前後の細胞については、全ゲノムシークエンスによる高精度遺伝子解析法により目的外の遺伝子変異挿入がないか、正確性・安全性の確認を行います。これらの検証により、有効かつ安全な遺伝子修正治療を開発することを目的としています。



チーム

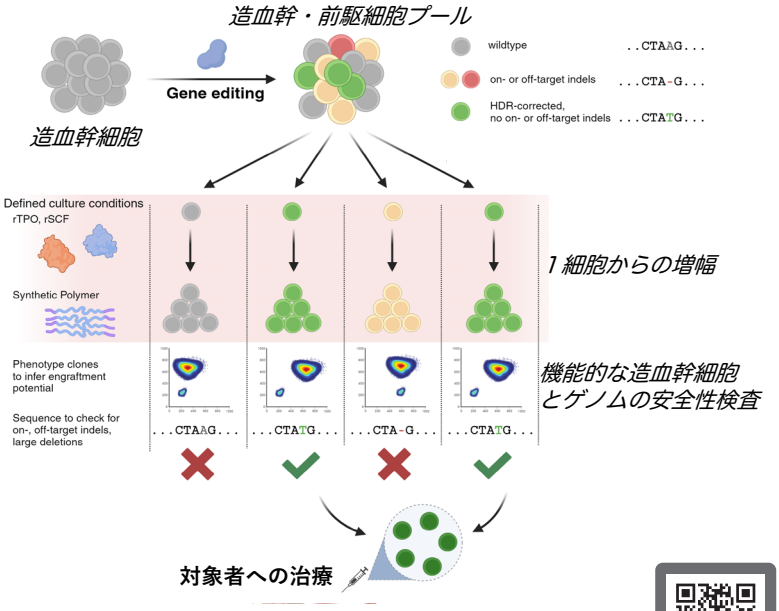
造血幹細胞増幅技術を基盤とした改変造血・免疫細胞の創出と応用



山崎　聡　筑波大学　医学医療系　教授

令和5年度～令和9年度

私たちはこれまでに、全ての血液や免疫細胞に分化可能なHSCの生体外増幅技術開発研究を行ってきました。その成果として、ヒトHSCの増幅培養システムの開発に成功しました。本研究開発課題は、この培養システムを活用することで、“造血幹細胞(HSC)増幅技術を基軸とした様々な血液疾患への多角的細胞治療プラットフォーム技術の開発”を通して、革新的細胞治療法の確立を目指します。具体的には、白血病などの造血器悪性腫瘍と遺伝性疾患を含む造血・免疫不全症候群の根治を可能にする細胞製剤を開発します。特に、小児の遺伝性疾患に関して欠損もしくは変異が確認された遺伝子を対象にゲノム編集技術を用いた遺伝子治療のスキームを確立します。これらの研究開発を通して、HSC増幅培養システムの有用性を示すとともに、ヒトHSCの能力を最大限に用いた画期的かつ独創的な非臨床PoCを確実に示します。



https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/saisei/

非臨床PoC

チーム

肝移植患者の免疫抑制剤を最低用量化する個別化医療の実現にむけた新規制御性T細胞製剤開発研究

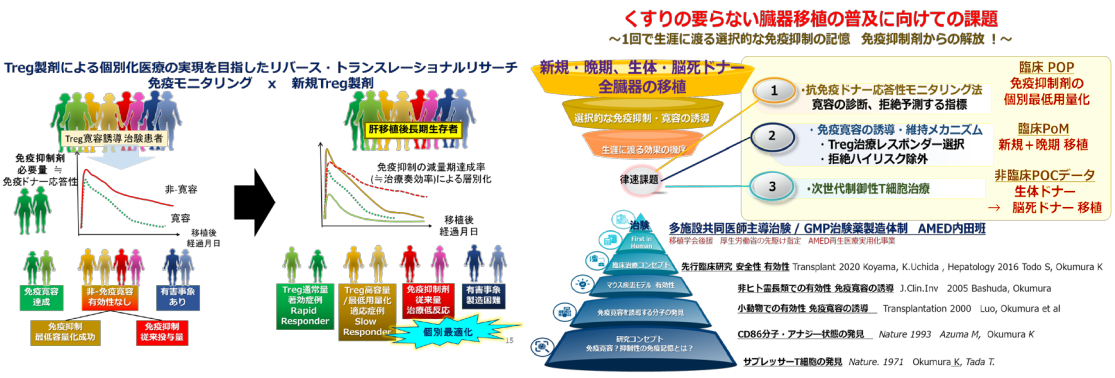


内田　浩一郎　順天堂大学　健康総合科学先端研究機構
免疫治療研究センター　副センター長

令和5年度～令和7年度

臓器移植後患者において、生涯内服する免疫抑制剤は致死的な副作用リスクを有することより、安全な免疫療法が求められています。現在、我々はドナー抗原に対する免疫寛容を誘導しうる細胞製剤(誘導型抑制性T細胞)を開発し、臨床試験を実施していますが、治療に対する適応性は患者毎に異なることが明らかになってきております。その臨床検体やマウス心移植免疫寛容モデルにおいて、移植免疫寛容の誘導維持に関わる、移植片に浸潤し持続的に機能するTreg細胞の存在を確認しました。このTreg細胞の免疫学的特徴を解明し、新規エンジニアリングTreg細胞製剤を開発し非臨床PoC取得を目指します。さらに、臨床的意義と信頼性の高い患者サンプルを用いて、拒絶・寛容を診断できる新たな免疫モニタリング指標を確立します。

新規Treg細胞製剤の開発と免疫モニタリングの確立により、移植患者の免疫抑制剤の最低用量化に向けた個別化医療を実現できる医療へとつなげていきます。



個別

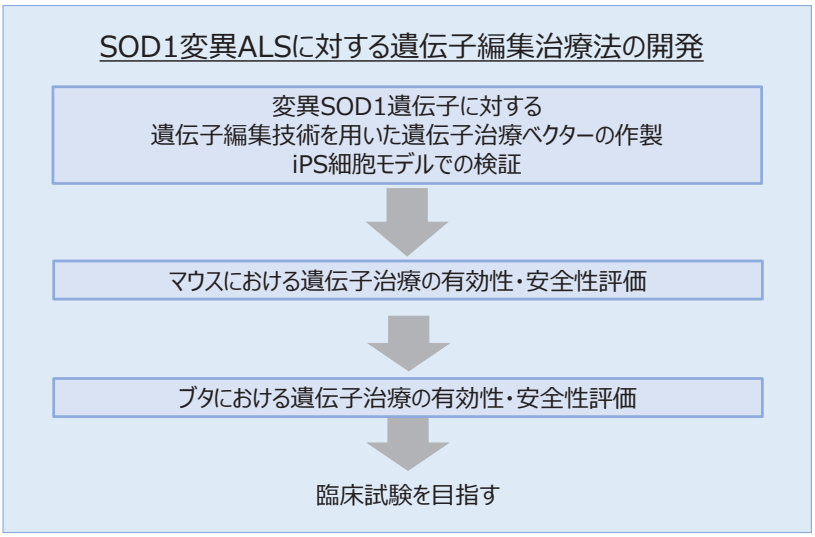
SOD1変異ALSに対する遺伝子編集治療法の開発



井上　治久　京都大学　iPS細胞研究所　教授

令和5年度～令和7年度

筋萎縮性側索硬化症（amyotrophic lateral sclerosis: ALS）は、我が国では患者数約10,000人の神経難病で、運動ニューロンの障害により進行性に筋力が低下し、呼吸機能を含む運動機能の低下を生じる難治性神経変性疾患で、治療薬の開発は重要な課題です。ALSは10%が遺伝子変異によって生じる家族性であり、そのうち最も患者数が多いのがCu/Zn superoxide dismutase（SOD1）の変異によって生じるALSです。本研究では、変異SOD1遺伝子の中で、特に日本に多い変異の遺伝子治療を行うことを目的としています。
近年、標的遺伝子の変異遺伝子を直接書き換える遺伝子編集が可能となりました。本研究では、変異SOD1遺伝子に対する遺伝子編集の技術を用いた遺伝子治療の研究を疾患モデルを用いて行います。



個別

iPS細胞由来髄核を用いた髄核replacementによる椎間板変性の再生治療開発

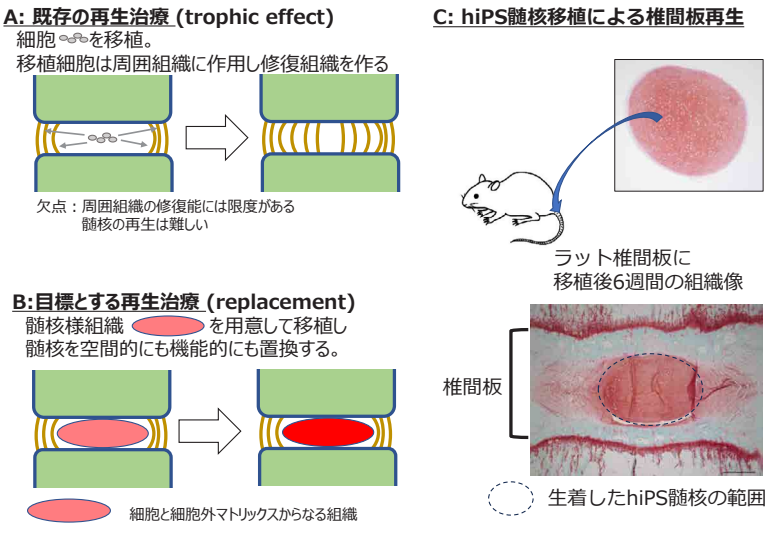


海渡　貴司　大阪大学　大学院医学系研究科　特任准教授

令和5年度～令和7年度

腰痛は全世界において最も有訴率が高く、その社会・経済的負荷は甚大です。治療としては、一般に投薬や運動療法などの対症療法が行われますが、腰痛の主因である椎間板の変性は自然治癒しないため、根本治療として椎間板再生治療の開発が期待されています。これまでの椎間板（髄核）に対する細胞移植治療法は、移植細胞した細胞が周囲の組織に作用して再生効果を発揮するものでしたが、移植細胞の生存期間が短いため修復効果は限定的でした（図1A）。我々は、ヒトiPS細胞から誘導した軟骨様髄核細胞と細胞外マトリックスを「hiPS髄核組織」として移植することで、髄核を"replace"し構造的・機能的に椎間板を再生する治療法の実現を目指しています（図1B,C）. 本研究で開発するhiPS髄核を用いる治療方法は、これまで治療法がなく、対処療法でしか対応できなかった重度の椎間板変性に対する新たな再生治療法となり得る可能性があると考えています。

図1



個別

バイオ 3D プリンタで作製した三次元移植組織を用いる革新的歯周組織再生療法の開発

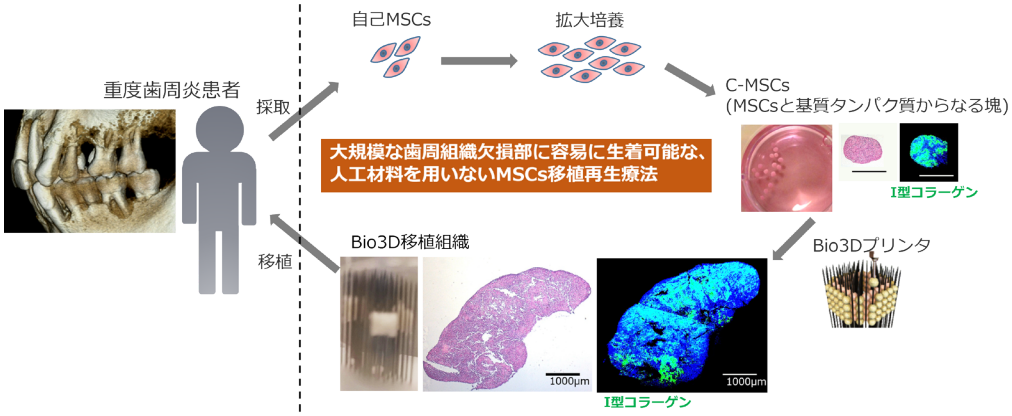


加治屋　幹人　広島大学　大学病院口腔先端治療開発学　教授

令和5年度～令和7年度

歯周炎は細菌感染に対する炎症応答の結果、歯を支える歯周組織が破壊され、歯の喪失にいたる病気です。現在の歯周病治療は主に、細菌感染の除去を行います。これによって、歯周組織の破壊を一旦止めることはできますが、失われた組織が再生することはありません。さらに、歯を失う寸前の歯周組織破壊患者さんに対して、効果的な歯周組織再生療法はありません。

そこで私たちは、重度歯周炎患者さんの間葉系幹細胞(MSCs)を取り出し、十分な数になるまで培養したものを歯周組織欠損部分に移植しなおす歯周組織再生療法の開発に取り組んできました。特に、MSCsと細胞が作るタンパク質から細胞の塊を作り、その細胞塊を原材料としてBio3Dプリンタによって複合化することで、患者さんごとの欠損形態に合致し、最適な治療効果を発揮できるBio3D移植体の開発を目指しています。



非臨床PoC

個別

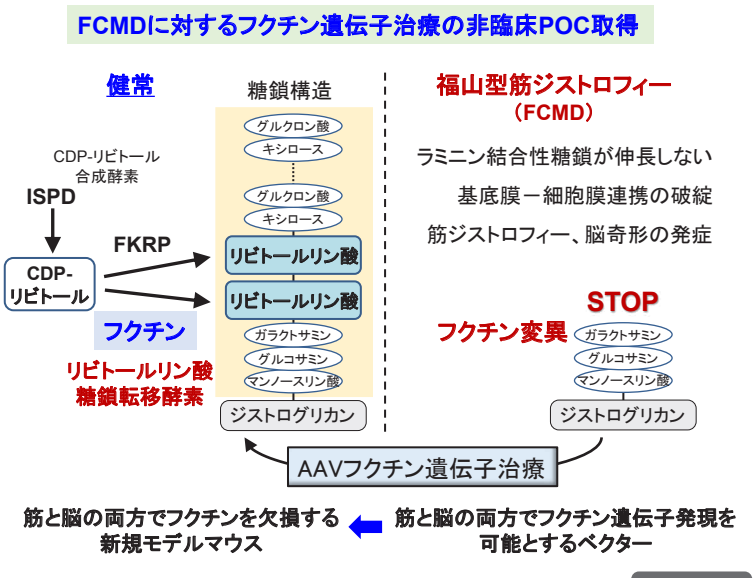
臨床試験を目指した福山型筋ジストロフィーの筋・脳病変を同時に治療するAAV遺伝子治療法の開発



戸田　達史　東京大学　医学部附属病院　教授

令和5年度～令和8年度

本計画では、AAV遺伝子治療によって福山型筋ジストロフィー(FCMD)における筋病変と脳病変を同時に治療可能であることの非臨床PoCを取得することを目指します。具体的には、筋と脳の両方の組織で遺伝子発現を可能とするフクチン遺伝子ベクターを開発します。次に、筋と脳の両方で病変を呈し病態を最も忠実に再現する新規モデルをはじめとする様々なFCMDモデルマウスを用い、AAV遺伝子治療によって筋病変と脳病変を同時に治療可能であることを示します(非臨床PoC取得)。更に、AAV遺伝子治療によって治療効果を発揮されるメカニズムを明らかにします。以上の研究から治療効果を最大に発揮する投与条件を明らかにし、治験原薬製造およびGLPグレード安全性試験に進む遺伝子治療用ベクターの詳細を決定するとともに、AAVフクチンベクターを用いた遺伝子治療法の特許出願と企業導出を行います。



https://www.utokyo-neurology.org/

個別

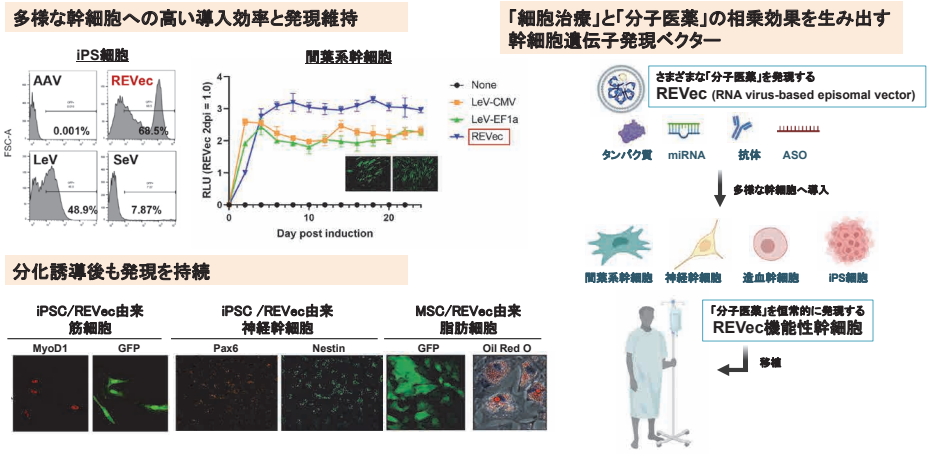
多発性硬化症治療を目指したmiRNA分泌型遺伝子細胞治療薬の開発



朝長　啓造　京都大学　医生物学研究所　教授

令和5年度～令和8年度

本研究では研究代表者が開発した新規ウイルスベクター「REVec」を用いて多発性硬化症の革新的な遺伝子細胞治療薬の開発を目指します。REVecは既存のウイルスベクターの弱点を完全に克服した遺伝子細胞治療薬開発に最適なRNAウイルスベクターです。REVecは分化増殖する幹細胞でも安全かつ持続的な遺伝子発現が可能であることから、機能性幹細胞樹立において優位性を示します。本研究課題では、自己免疫性炎症を抑制するmiRNAを発現するREVecを間葉系幹細胞に導入した細胞製剤を開発し、動物モデルへの投与によりPoC獲得を目指します。開発を目指す細胞製剤は、「細胞治療」と「核酸医薬」の効果を併せもつことから、従来の治療法を上回る薬効が期待できます。REVecは「細胞治療」と「分子医薬」の相乗効果を発揮する遺伝子細胞治療薬の新たなプラットフォーム技術を生み出します。



https://t.rnavirus.virus.kyoto-u.ac.jp/

個別

難治性がんに対する次世代ウイルス療法の研究開発



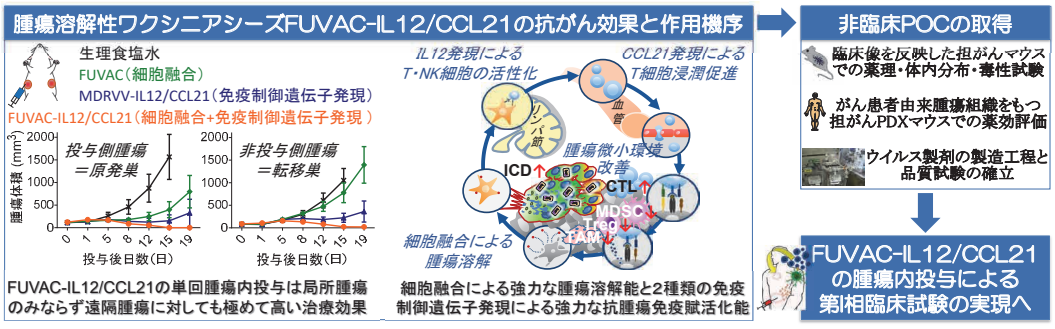
中村　貴史　鳥取大学　医学部医学科　教授

令和5年度～令和7年度

従来の手術、抗がん剤や放射線の標準療法に抵抗性を示す難治性がんに対して、新しい治療法の開発が望まれています。ウイルス療法は、第一にウイルスによる直接的な腫瘍溶解、第二にそれに伴う抗腫瘍免疫の賦活化など多様な作用機序を有し、がん患者にて局所療法が全身に治療効果を発揮する新しい概念が実証されています。

一方、がんは不均質で複雑な微小環境を形成するため、患者ごとにウイルスによる腫瘍溶解や抗腫瘍免疫の賦活化、即ち抗がん効果に差が生じます。我々はこの問題を克服すべく、両方の抗がん作用を増強した腫瘍溶解性ワクシニアウイルスのシーズ開発を進めてきました。

そこで本課題では、膵臓がんを筆頭に難治性がんに対して効果的かつ安全な次世代ウイルス療法実現の第一歩として、細胞融合による強力な腫瘍溶解能と2種類の免疫制御遺伝子搭載による強力な抗腫瘍免疫賦活化能を併せ持つ次世代シーズ(FUVAC-IL12/CCL21)の非臨床POC取得を目指します。



https://www.med.tottori-u.ac.jp/introduction/medicine/about/3318/3708/27470.html

個別

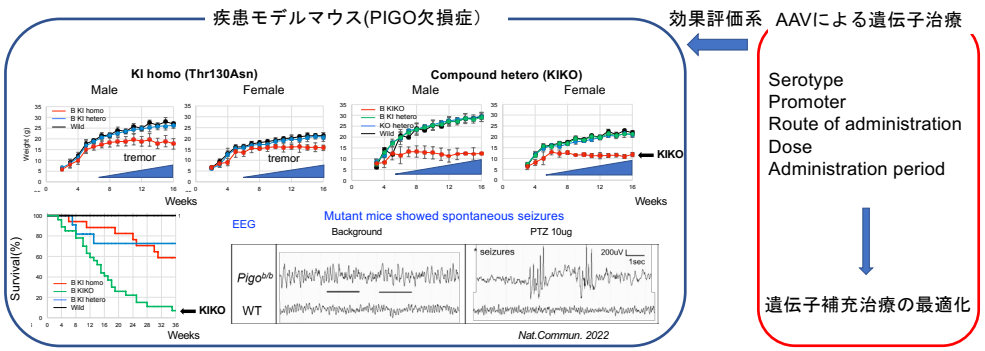
先天性 GPI 欠損症の遺伝子治療に関する研究開発



村上　良子　大阪大学　微生物病研究所　特任教授

令和5年度～令和7年度

哺乳細胞では糖脂質であるGPIアンカーで細胞膜につなぎ止められているGPIアンカー型タンパク質(GPI-AP)が、150種以上知られており、個体発生、神経発達などで重要な働きを担っています。GPI生合成遺伝子は30個あり、これらの遺伝子に変異が起こると、細胞表面の種々のGPI-APの発現が低下し、神経症状を主症状とする先天性グリコシルホスファチジルイノシトール(GPI)欠損症を発症します。国内で62例、海外を合わせても約600例の潜性遺伝性の希少疾患(指定難病)ですが、根本的な治療法はありません。国内で比較的多い、PIGO欠損症患者の変異を入れた疾患モデルマウスは、成長障害・筋力、協調運動の低下・易けいれん性など患者の症状をよく反映していました。このマウスにアデノ随伴ウイルスを使った遺伝子治療を試みたところほとんどの表現型が著明に改善し、早期に治療すれば多くの神経症状が可逆的であることがわかりました。今後プロモーターや投与量、投与ルートを最適化して実用化を目指します。



URL http://gpi.biken.osaka-u.ac.jp　URL http://www.biken.osaka-u.ac.jp/igd/index.html

個別-rTR

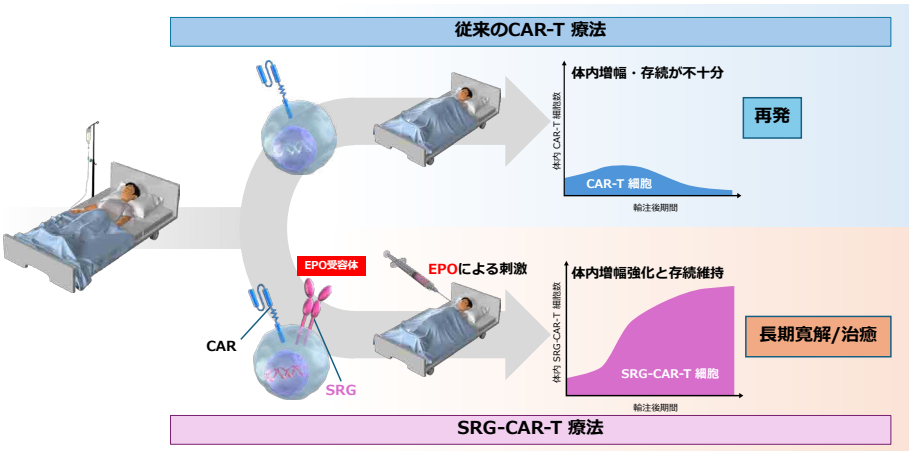
エリスロポエチン誘導性選択的制御遺伝子(SRG)搭載CAR-T 療法の非臨床開発



大嶺　謙　自治医科大学　医学部 内科学講座血液学部門　准教授

令和5年度～令和7年度

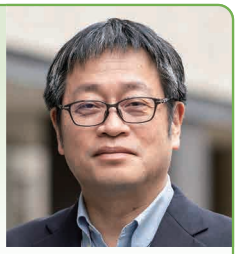
近年、臨床現場に登場したCAR-T療法は、難治性造血器腫瘍の治療に劇的な臨床的成功をもたらし、脚光を浴びています。しかし、寛解に至っても短期間で再発することが課題となっています。患者体内におけるCAR-Tの増幅効率および存続は、臨床効果を得るための重要な要素です。私たちは、生体内で選択的にCAR-Tの増幅・生存を制御することが可能な選択的制御遺伝子(selective regulatory gene: SRG)の開発を行いました。SRGは、エリスロポエチン(EPO)受容体の細胞外領域とT細胞の増殖・生存に関わるシグナル発生受容体の細胞内領域を連結した分子です。SRG搭載CAR-TはEPOの投与に反応し、患者の体内で効率よく増幅し、生存すると想定されます。本課題ではSRG搭載CAR-T療法の臨床試験の実施を目指して、非臨床試験の完結と細胞特性解析法を確立するための研究を行っています。



URL https://www.jichi.ac.jp/usr/hema/index.html

個別・一般

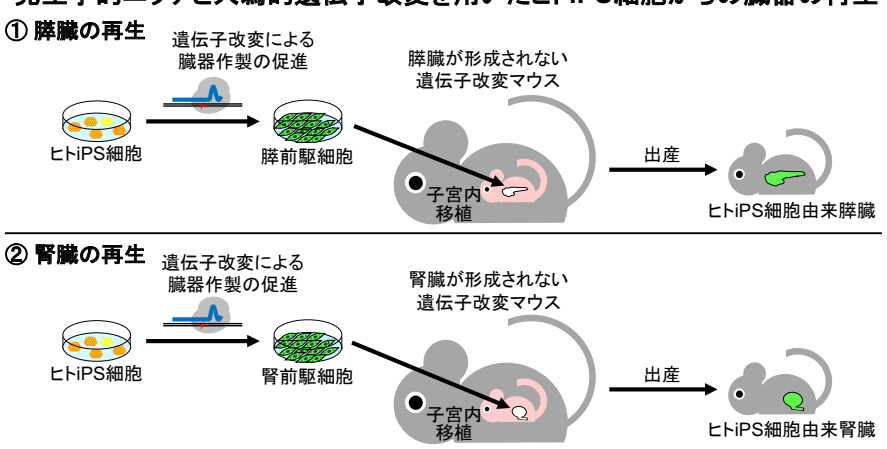
発生学的ニッチと人為的遺伝子改変を用いたヒトiPS細胞からの臓器の再生



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

令和4年度～令和6年度

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。



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

個別・一般

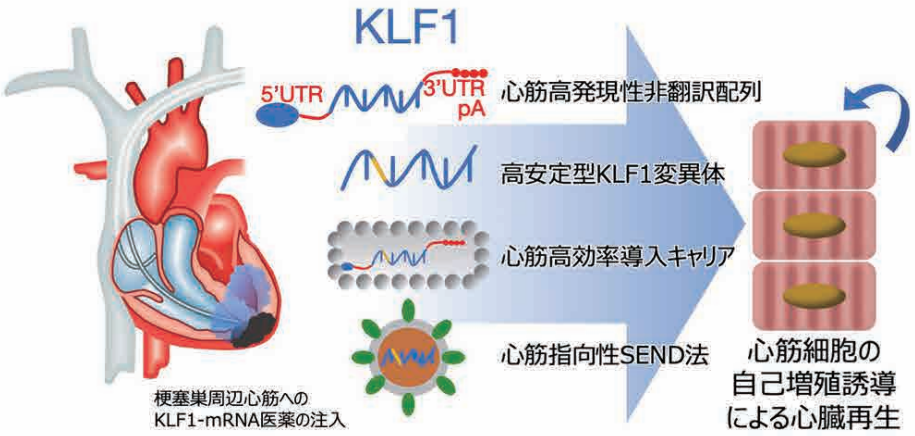
KLF1-mRNA医薬の開発による心筋再生誘導



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

令和4年度～令和6年度

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臓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。



https://www.ncvc.go.jp/res/divisions/cardiac_regeneration/

個別・一般

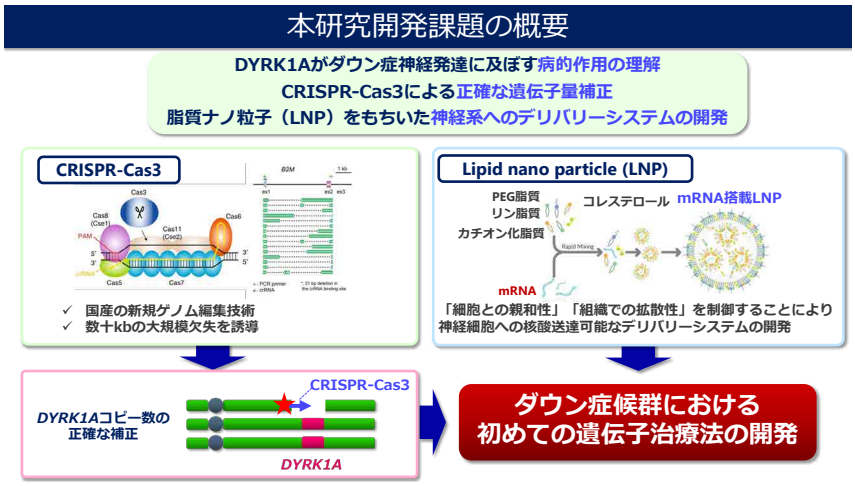
新規ゲノム編集技術とナノDDS探索によるダウン症候群の知的発達障害に対する遺伝子治療法の開発



北畠　康司　大阪大学　医学部附属病院　教授

令和4年度～令和6年度

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。



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

個別・一般

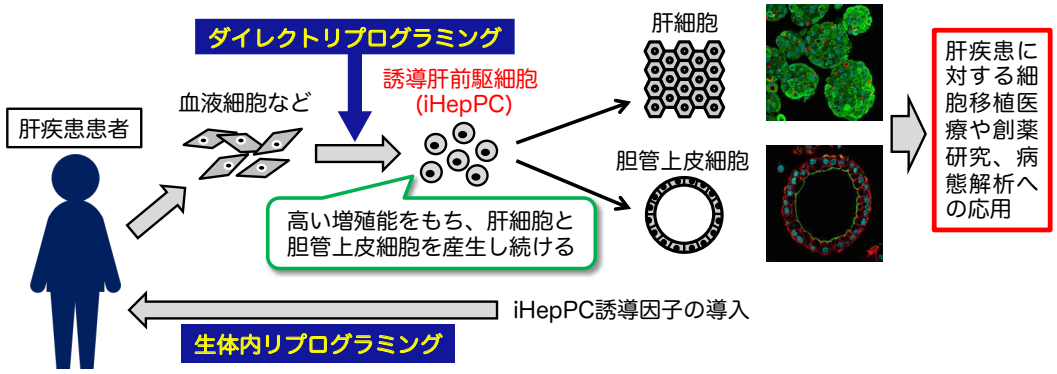
ダイレクトリプログラミングによる臨床応用可能なヒト肝前駆細胞の作製と革新的肝再生誘導法の開発



鈴木　淳史　九州大学　生体防御医学研究所　教授

令和4年度～令和6年度

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。



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

個別・一般

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

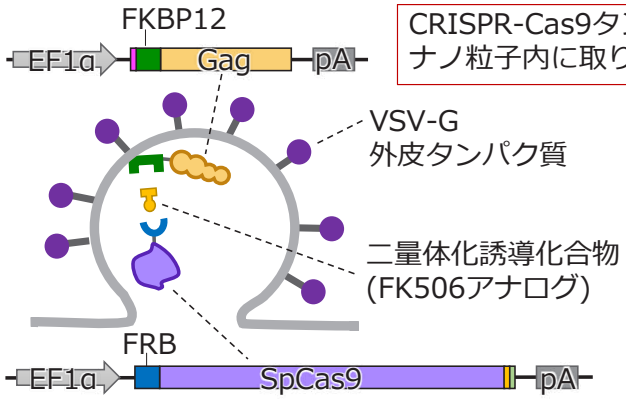


堀田　秋津　京都大学　iPS細胞研究所　臨床応用研究部門　准教授

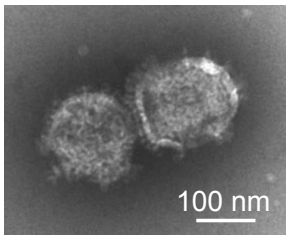
令和4年度～令和6年度

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。そこで本研究では、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、CRISPRCas9を内封した人工ナノ粒子(Engineered Extracellularnano-Vesicle: EEV)を組み合わせた、新しい治療法開発を目指します。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。

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

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

個別・一般

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

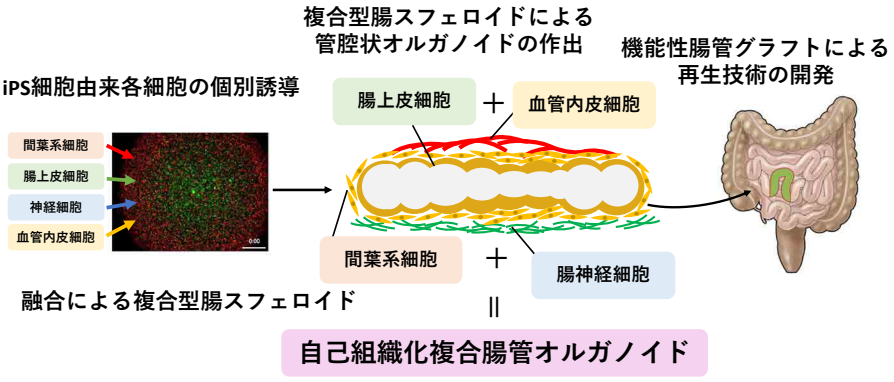


水谷　知裕　東京医科歯科大学　大学院医歯学総合研究科消化器病態学　講師

令和4年度～令和6年度

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。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。

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

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

個別・若手

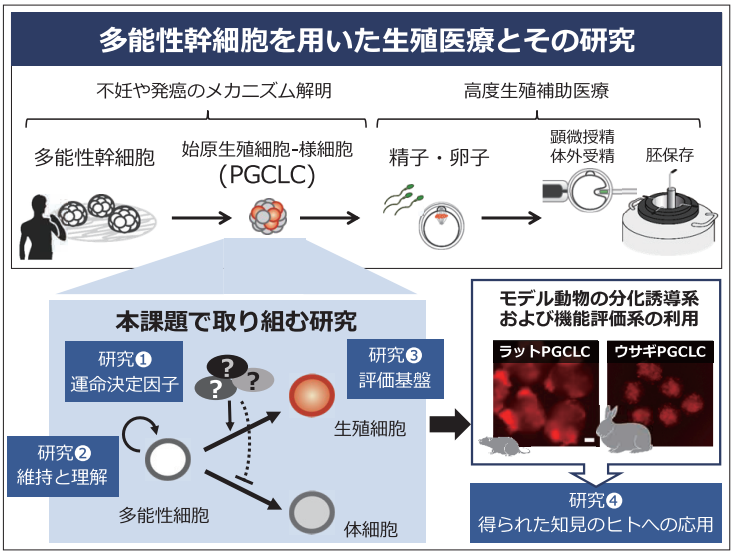
多能性幹細胞から生殖系列への種を越えた運命決定機構の解明



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

令和4年度～令和6年度

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。



https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/imsut/jp/lab/stemcell/page_00175.html

基礎応用

個別・若手

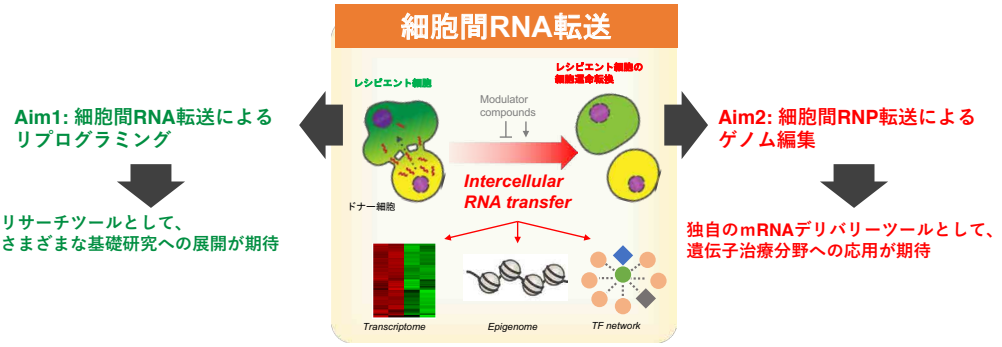
細胞間RNA転送によるゲノム・エピゲノム編集技術の創生



武部　貴則　東京医科歯科大学　統合研究機構　教授

令和4年度～令和6年度

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が双方向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。



https://takebelab.com/

個別・若手

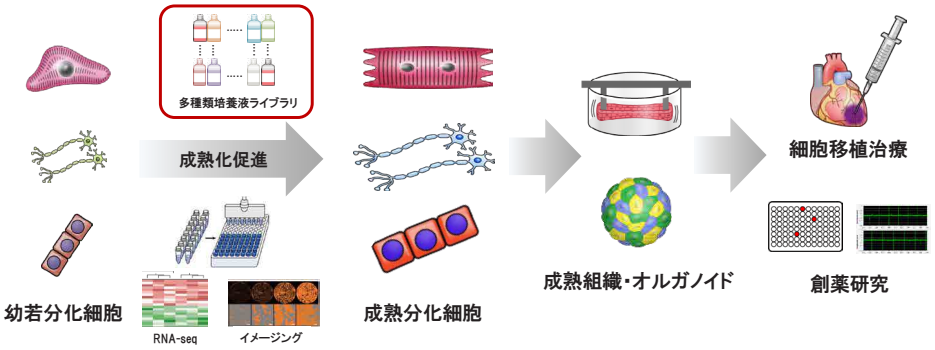
細胞外代謝環境スクリーニング系による高機能化オルガノイドの作製とその応用



遠山　周吾　慶應義塾大学　医学部循環器内科　専任講師

令和4年度～令和6年度

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、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用いた独自のスクリーニングシステムを開発することにより、幼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。



基盤技術
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, Tani, et al. ***Biomaterials*** 2023
Kurashina, et al. ***Advanced Science*** 2023, Sekine, et al. ***Stem Cell Reports*** 2023, Moriwaki, et al. ***Cell Reports Methods*** 2023

URL https://researchmap.jp/stohyama

個別・若手

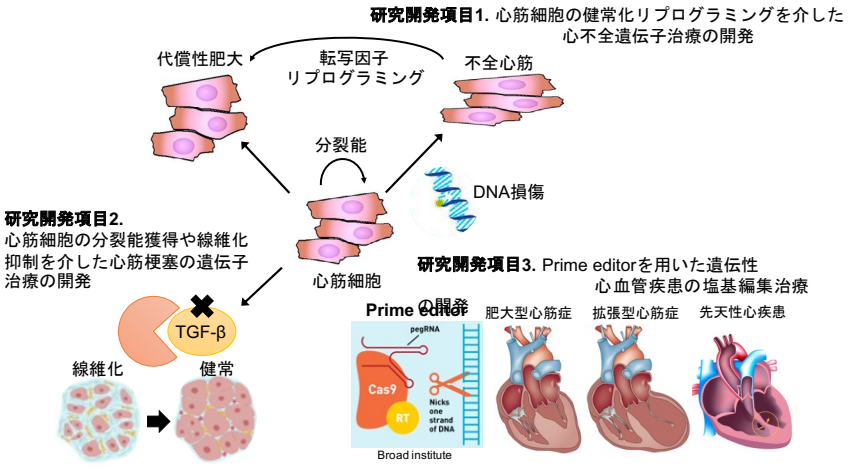
心筋細胞を標的とした遺伝子治療・変異修復治療による心臓疾患治療法の開発



野村　征太郎　東京大学　医学部附属病院　循環器内科　特任准教授

令和4年度～令和6年度

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。



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

URL https://researchmap.jp/seinomu

チーム

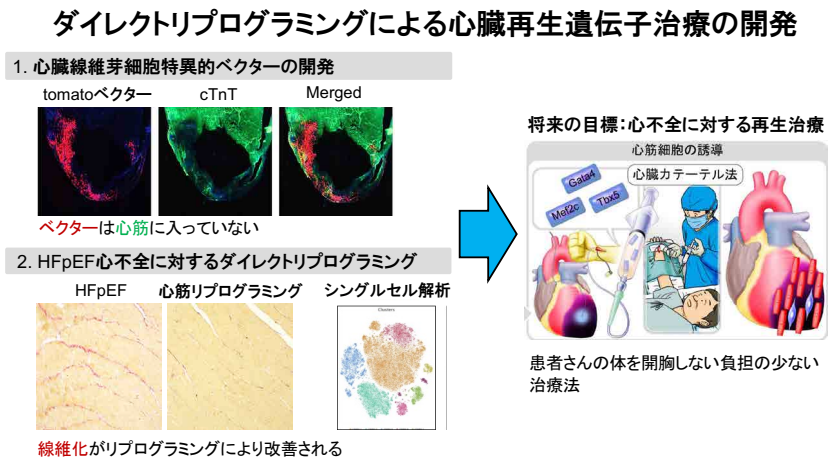
ダイレクトリプログラミングによる革新的心臓再生遺伝子治療の開発



家田　真樹　慶應義塾大学　医学部循環器内科　教授

令和4年度～令和6年度

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,HFpEF）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、HFpEF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HFpEFに対する心筋リプログラミング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HFpEF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。



https://www.cpnet.med.keio.ac.jp/

チーム

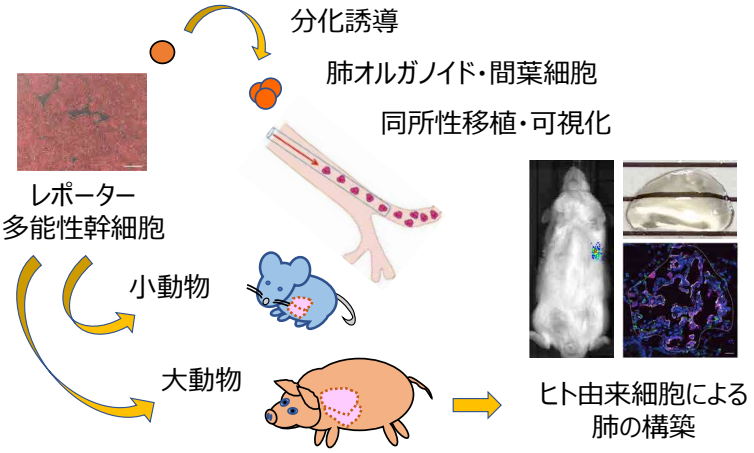
ヒト多能性幹細胞を用いた異種移植による肺の臓器再生モデルの開発



後藤　慎平　京都大学　iPS細胞研究所 臨床応用研究部門　教授

令和4年度～令和6年度

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。



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

個別

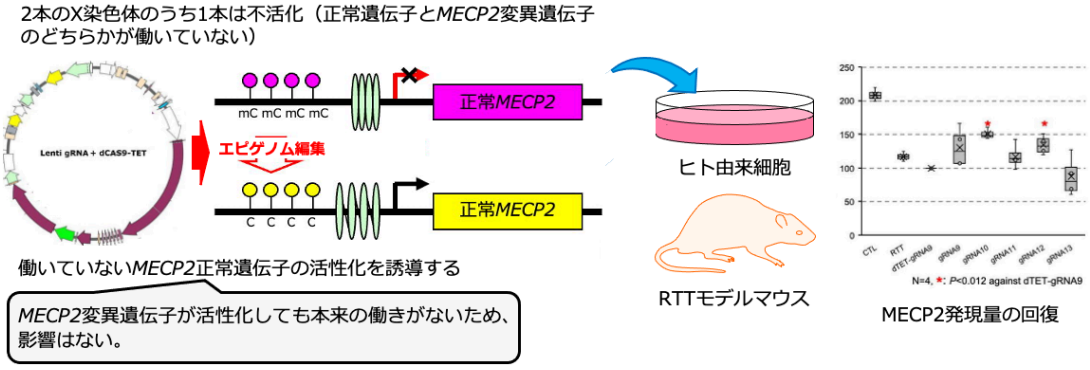
エピゲノム編集によるレット症候群の遺伝子治療の研究開発



伊藤　雅之　国立精神・神経医療研究センター　神経研究所
疾病研究第二部　研究員

令和5年度～令和7年度

本研究では、エピゲノム編集により生理的に不活化されているMECP2遺伝子を活性化して正常MECP2発現量の適正化により、レット症候群（RTT）の新しい治療法を開発します。RTTは乳幼児期に発症し進行する遺伝性神経発達症の代表的疾患で、有効な治療法がなく早期からの療育を必要とします。
RTTの原因遺伝子であるMECP2遺伝子のプロモーター領域にgRNAを設計し、dCas9-TET1-MECP2_gRNAプラスミドとnLVウイルスベクターが、HEK293T細胞などのヒト由来培養細胞で30-50%程度のMECP2発現量の増加を認めました。今後、マウス脳で機能することを検証します。この研究成果は、不活化されているX染色体上のMECP2遺伝子のみを活性化させることで、生理的な状態で量的、空間的、時間的にMECP2発現回復誘導し、MECP2の生物学的適量を再現するという新しい遺伝子治療を提唱することが期待できます。



https://www.ncnp.go.jp

個別

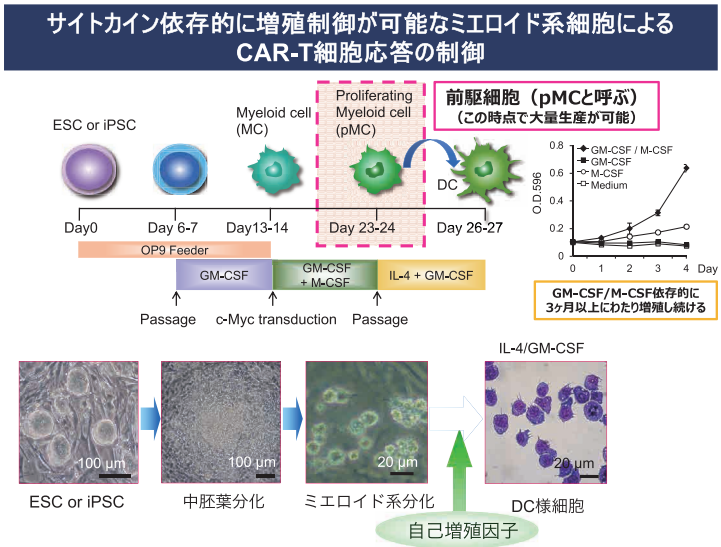
生体内でキメラ抗原受容体T細胞応答を制御する新たな医療技術の開発



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

令和5年度～令和7年度

キメラ抗原受容体（CAR）T細胞療法は、造血器腫瘍の患者で極めて高い奏効率を示すものの、「固形がん」に対しては、投与後のCAR-T細胞が持続的な効果を発揮できず、充分な治療成績に繋がっていないのが現状です。
樹状細胞（DC）を用いてCAR-T細胞応答を制御する手法は、持続的ながんの排除を誘導するために優れた効果が期待されます。
私達は、多能性幹細胞からサイトカインを用いて増殖制御が可能なミエロイド系抗原提示細胞（proliferating myeloid cell: pMC）を構築する技術を確立し、同細胞の有効性を明らかにしてきました。本システムは、機能的に安定したDC様の抗原提示細胞を3ヶ月以上にわたって増殖させる技術であり、患者採血の負担、機能不安定性、及び コストの問題を克服します。
本研究課題は、pMCを用いてCAR-T細胞応答を制御する新たな医療技術の開発に取り組んでいます。



https://www.ncc.go.jp/jp/epoc/division/immunotherapy/kashiwa/020/010/20170728103351.html

個別

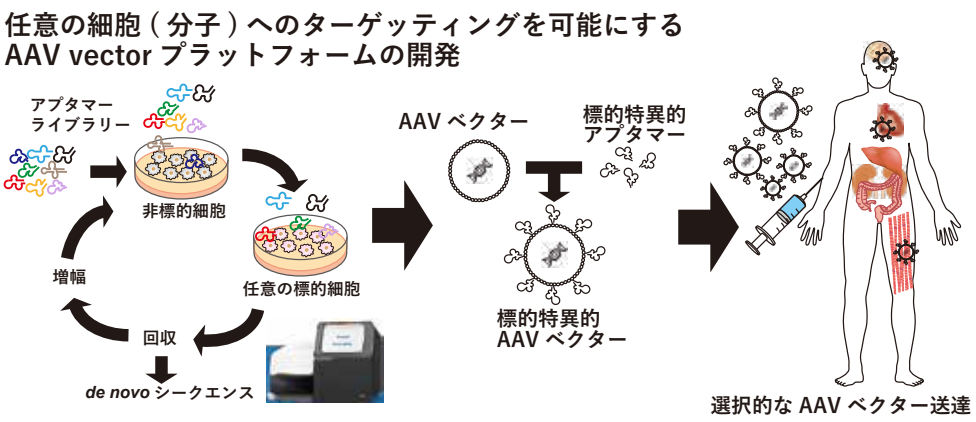
分子特異的DNAアプタマー修飾で細胞特異性を改良した次世代型分子特異的アデノ随伴ウイルス(Apt-AAV)ベクター基盤の研究開発



大庭　賢二　自治医科大学　分子病態治療研究センター
遺伝子治療研究部　講師

令和5年度～令和7年度

遺伝子治療において、アデノ随伴ウイルス(Adeno-associated virus; AAV)は有望な遺伝子や治療モジュールの運び屋(ベクター)として研究され、現在では世界各国でAAVベクターを用いた様々な臨床治験が進んでいます。一方で臨床治験から多くの課題も明らかになり、特に幅広い組織にAAVベクターが導入されてしまうことに起因する副作用が大きな問題となっています。そこで我々は、治療効果の向上や副作用の軽減に繋がるAAVベクターの特異性の向上を目指して、抗体と同じような特異性・多様性を持つDNAアプタマーを用いて、任意の標的細胞に選択的にAAVベクターを届けられるDNAアプタマー修飾AAVベクターという次世代AAVベクターシステムを開発します。さらに、この技術を臨床のニーズに合わせて様々な疾患に適用できる基盤技術へと発展させることを目指します。



https://www.jichi.ac.jp/genetherapy/

個別

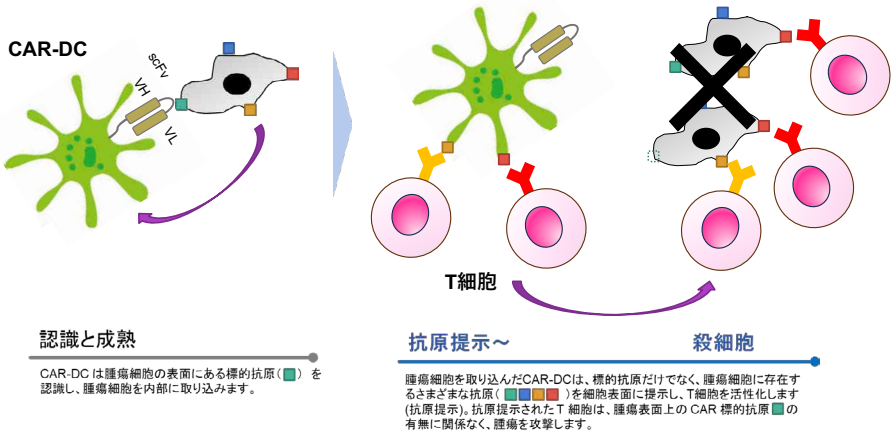
キメラ抗原受容体を樹状細胞に組み込んだ新規細胞療法に関する研究開発



粕谷　英樹　名古屋大学　大学院医学系研究科総合医学専攻　教授

令和5年度～令和7年度

CD19を標的とするCAR-T細胞は血液悪性腫瘍の患者に顕著な有効性を示していますが、固形腫瘍患者におけるCAR-T細胞療法に対する効果は散発的かつ一過性です。その理由として、支持組織によるCAR-T細胞の侵入抵抗性とともに、固形腫瘍は多様な細胞集団であることから腫瘍抗原の発現量は様々であり、単一の腫瘍抗原認識をするCAR-T細胞では限界があると考えられています。従って固形腫瘍に対して効果を発揮するように改良された新規細胞療法の開発は急務です。
我々は樹状細胞(DC)の抗原提示能に注目し、CAR-DCを開発しました。CAR-DCはCARを介して腫瘍抗原を認識後、成熟し様々な腫瘍抗原を貪食します。その後、CAR-DCは貪食した腫瘍抗原をT細胞に提示し、腫瘍を攻撃できるT細胞を誘導します。CAR-DCは従来のCAR細胞療法と異なり、2次的な腫瘍免疫を誘導する新規細胞療法です。



https://www.med.nagoya-u.ac.jp/intlexch/cancerimmuno/www/index.html

個別

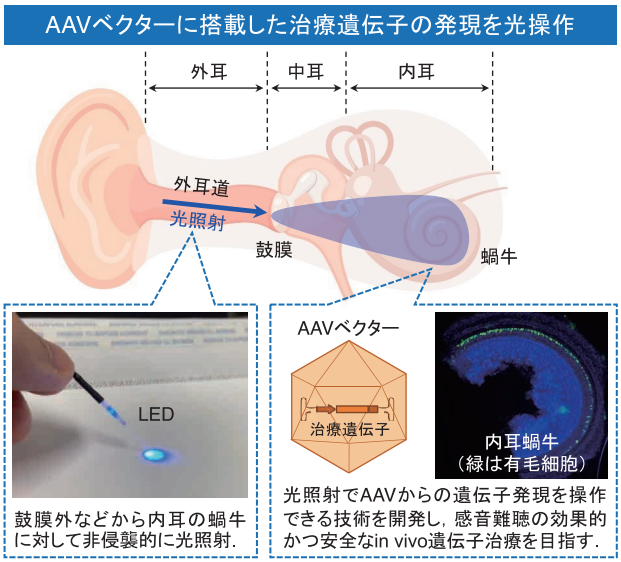
光操作に基づくin vivo遺伝子治療技術の創出



佐藤　守俊　東京大学　大学院総合文化研究科広域科学専攻　教授

令和5年度～令和7年度

長期にわたって生体内で遺伝子発現を維持できるアデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターに、治療の途中で介入し、これを操作できるようになれば、治療効果と安全性を大幅に高めることが可能になります。本研究では、耳のアンメットメディカルニーズである感音難聴の治療を目指して、光操作に基づく新たなコンセプトのin vivo遺伝子治療薬を開発します。本研究で実証するコンセプトは、内耳の有毛細胞に限らず、心筋細胞やベータ細胞、運動ニューロン等を含めた様々な細胞の機能再生やダイレクトリプログラミングに基づいて、様々な疾患のin vivo遺伝子治療に応用可能です。本技術の確立によって、持続的な遺伝子発現によるリスクを低減して治療効果と安全性を大幅に高めることが可能になるなど、今後のin vivo遺伝子治療に新たなプラットフォームテクノロジーを提供できる点は極めて意義深く、本研究の大きな優位性となると考えています。



URL http://satolab.c.u-tokyo.ac.jp/

個別

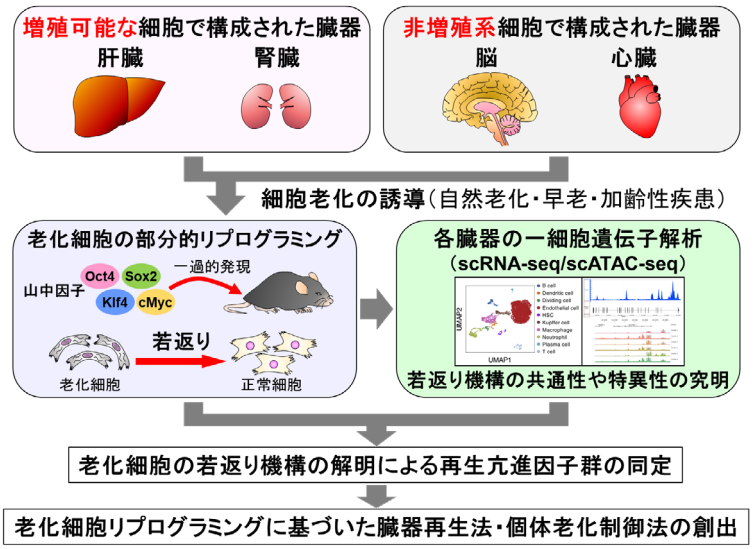
老化細胞リプログラミング機構の解明による加齢組織再生法の創出



城村　由和　金沢大学 がん進展制御研究所　教授

令和5年度～令和7年度

本研究開発では、最新の一細胞遺伝子発現・クロマチン解析技術と生物情報解析を組み合わせることで、各種病態や個体老化に伴って生じる老化細胞の部分的リプログラミング過程で起こる遺伝子発現・エピゲノム変化の解析を解析し、多様な老化細胞種におけるリプログラミング過程の分子メカニズムを明らかにします。情報の統合・AIの機械学習による情報抽出アルゴリズムを用いた『老化細胞リプログラミング』に共通した基本原理の解明による再生亢進因子群の同定を試みます。さらに、老化細胞特異的なアデノ随伴ウイルスベクター発現システムにより、同定された再生亢進因子群をマウスに発現させ、個体老化・加齢性疾患に及ぼす影響も解析することで、医療への展開も見据えた革新的な個体老化制御法『cellular rejuvenation therapy』を開発し、超高齢社会が抱える問題の解決を目指します。



URL https://www.csb-kucri.com/

個別

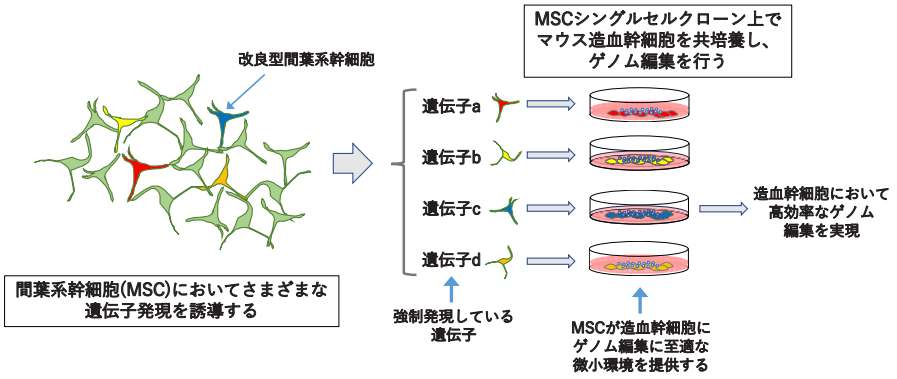
造血幹細胞に対する超高効率ゲノム編集プラットフォームの開発



中原　史雄　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

令和5年度～令和7年度

遺伝性血液疾患の治療において、造血幹細胞移植は最も有効な治療手段ですが、適合する骨髄・臍帯血の不足や、移植片対宿主病（GVHD）が大きな課題となっています。近年、CRISPR/Cas9システムを利用して患者自身の造血幹細胞に正常遺伝子をノックインして自家移植する研究が進みつつあります。このアプローチにより同種ドナー不足やGVHDの問題を回避できますが、造血幹細胞における“相同組換え”と呼ばれる正確な遺伝子ノックインの効率が低いことが課題となっています。



本研究課題では、「相同組換えに至適な微小環境を提供することで造血幹細胞における相同組換え効率を最大限に引き上げること」を可能にする“改良型骨髄間葉系幹細胞”の開発を目指します。改良型骨髄間葉系幹細胞により超高効率なゲノム編集を造血幹細胞で実現させ、これまで治療が困難であった多くの遺伝性造血器疾患のゲノム編集治療の実現を目指します。

https://www.jichi.ac.jp/saisei/index.html

個別

難治性がんの根治を目指した腫瘍溶解性ワクシニアウイルスベクターによる次世代がん遺伝子治療法の研究開発



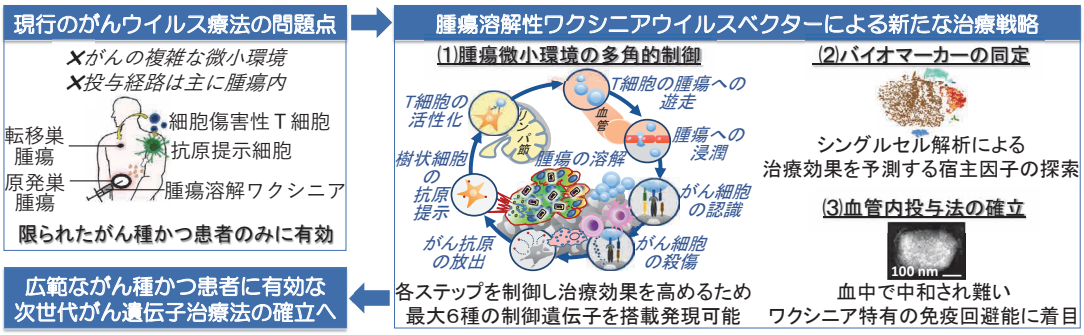
中村　貴史　鳥取大学　医学部医学科　教授

令和5年度～令和7年度

腫瘍溶解性ウイルスを利用したがん遺伝子治療（ウイルス療法）は、第一にウイルスによる直接的な腫瘍溶解、第二にそれに伴う抗腫瘍免疫の賦活化など多様な作用機序によって抗がん効果を発揮します。

既にウイルス療法による局所療法が全身に治療効果を発揮することが実証され、日米においてウイルス療法薬が誕生していますが、限られたがん種かつ患者のみに有効です。又、ウイルス製剤の投与経路は主に腫瘍内であるため、体表にあるがんや超音波・CTガイド下で投与可能ながんに限定されています。

そこで本課題では、これらの問題を克服すべく、1）がんの複雑な腫瘍微小環境に対抗できる、2）バイオマーカーによって抗がん効果を予想できる、3）腫瘍内投与、または血管内投与、もしくはその併用と最適な投与法を選択できる腫瘍溶解性ワクシニアウイルスベクターによる新たな治療戦略を提案し、広範ながん種かつ患者に有効な次世代がん遺伝子治療法の確立を目指します。



https://www.med.tottori-u.ac.jp/introduction/medicine/about/3318/3708/27470.html

個別

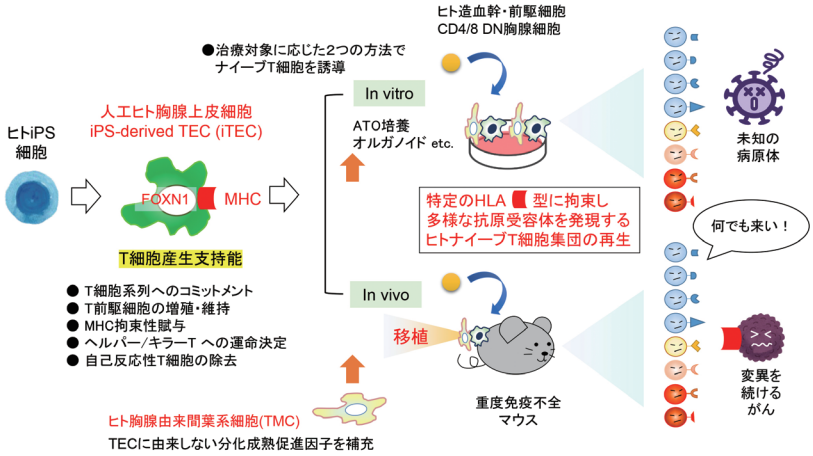
多様な反応性を持つヒトナイーブT細胞を再生する人工胸腺デバイスの開発



濱崎　洋子　京都大学　iPS細胞研究所　教授

令和5年度～令和7年度

T細胞はウイルスやがんに対する免疫応答の中心を担う免疫細胞です。抗原特異的T細胞を再生して生体内に戻す免疫再生療法の開発が、近年盛んに行われています。この方法は確かに効果がありますが、適切な標的抗原が少なく治療対象が限られ、標的抗原の突然変異による免疫逃避・再発の可能性が高いという課題があります。本研究はこうした課題を補完・克服するために、T細胞が本来有する「あらゆる抗原を認識しうる能力」を再生することを目的とします。具体的には、T細胞の分化選択を担う胸腺上皮細胞（TEC）をヒトiPS細胞から誘導し（iTEC）、iTECを支持細胞としてヒト造血幹・前駆細胞やT前駆細胞から、多様な抗原受容体を発現するナイーブT細胞集団を再生するデバイス（人工胸腺）を開発します。これにより、先天性免疫不全や加齢・各種治療によるT細胞減少など様々な医療ニーズに広く貢献する革新的技術の開発を目指します。



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

URL https://hmy.cira.kyoto-u.ac.jp/

個別

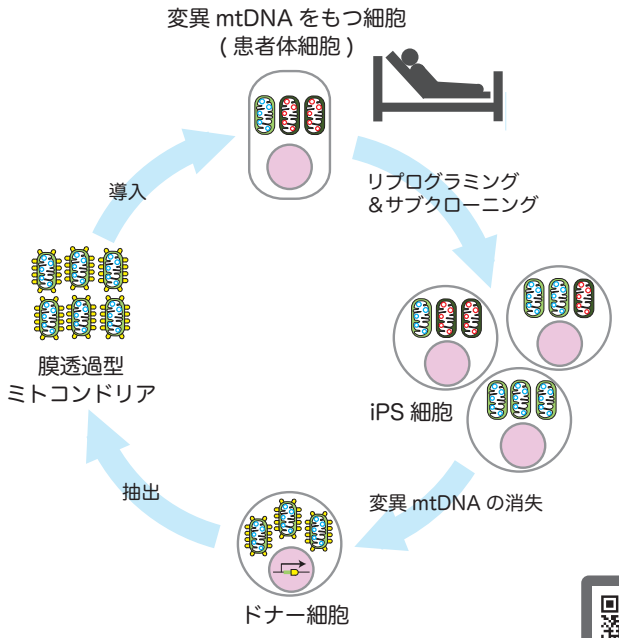
iPS細胞を用いた革新的ミトコンドリア置換技術の開発



林　克彦　大阪大学　大学院医学系研究科　教授

令和5年度～令和7年度

ミトコンドリアは独自の環状DNA（mtDNA）をもち、代謝や細胞死などの細胞機能を支える重要な細胞小器官です。mtDNAの変異はミトコンドリア病と総称される様々な疾患の原因となりますが、これらに対する根治療法はありません。細胞にmtDNAを簡便かつ効果的に導入する技術が開発されれば、mtDNAの変異の希釈や除去が可能となり、ミトコンドリア病などに対する治療法の開発に貢献するほか、老化や疾患メカニズムの解明にも貢献します。本研究では、変異mtDNAをもつ細胞に野生型のmtDNAを効率良く導入する方法を開発することを目的としています。この方法では、リプログラミングの過程で変異mtDNAが消失したiPS細胞をmtDNAの供給源として、変異mtDNAをもつ細胞に導入する自家移植を達成することを目指します。



URL https://www.med.osaka-u.ac.jp/introduction/research-2/genome/germline

個別

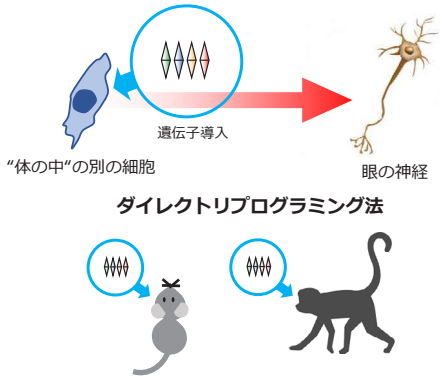
ダイレクトリプログラミングにより網膜神経節細胞を再生させる新規緑内障治療法の開発

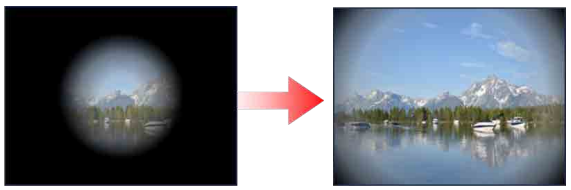


福田　慎一　筑波大学　医学医療系眼科　准教授

令和5年度～令和7年度

緑内障は、眼球と脳を繋ぐ視神経が障害を受け視野（見える範囲）が徐々に欠損する疾患です。日本では失明原因の第1位、世界の患者数は約7000万人以上に達すると言われています。一度死んだ神経は再生させる事が出来ないので、失われた視野を回復させることは出来ず、最終的には失明に至る場合もある重篤な疾患です。体の中で、別の細胞から直接神経細胞を作り出す「ダイレクトリプログラミング法」が近年注目されています。体の中で直接神経を作り出すので、外部から神経細胞を移植する手術を施す必要はありません。このダイレクトリプログラム法を用いて、緑内障で失われた神経の回復、真っ暗になってしまった視野の回復を目指します。これまで世界では、ダイレクトリプログラム法を用いた網膜神経の再生は若いマウスでしか成功しておりませんが、高齢なマウスはもちろんの事、高齢な霊長類・サルの網膜神経を再生させる事を目標としています。





緑内障により欠けてしまった視野の回復を目指します

https://fukudalab.wixsite.com/website

個別

iPS細胞由来抗CADM1-CAR-T細胞によるATL治療法開発に関する研究

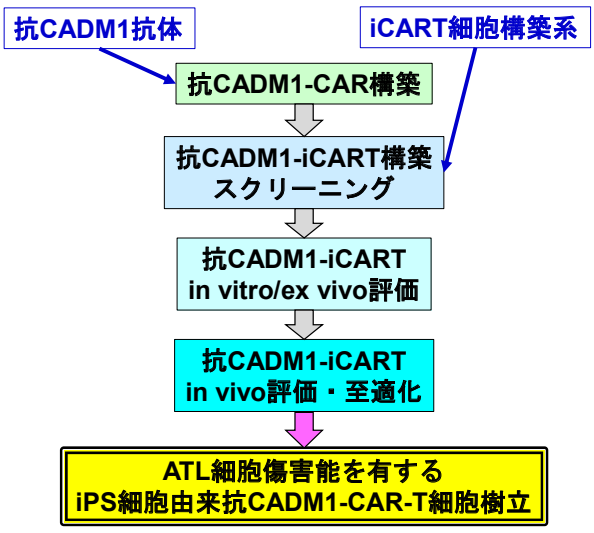


俣野　哲朗　国立感染症研究所　副所長

令和5年度～令和7年度

HTLV-1感染症では、一部ではあるものの長期の潜伏感染を経て予後不良の成人T細胞白血病（ATL）を発症することが知られており、ATL治療法開発は国内外の重要課題です。本研究では、新規ATL治療法として、ATL細胞に特異的に発現するCADM1を標的とするiPS細胞由来CAR-T（iCAR-T）細胞療法の開発に向けた研究を推進します。抗CADM1-CARを設計・構築し、抗CADM1-iCAR-T細胞クローンを複数樹立し、培養細胞および動物レベルでの評価に基づき、至適化も進め、有効な抗CADM1-iCAR-T細胞を樹立する計画です。本研究は、我々の分離した独自の抗CADM1抗体を用い、我々の独自のiPS-CAR-T構築系を活用して感染免疫学的解析を推進するものです。
本研究成果は、ATL患者に対する抗CADM1-iCAR-T細胞療法としての実用化に向け、治験進展に結びつくことが期待されます。

HTLV-1慢性潜伏感染で生じる
ATLに対するCAR-T療法開発



個別

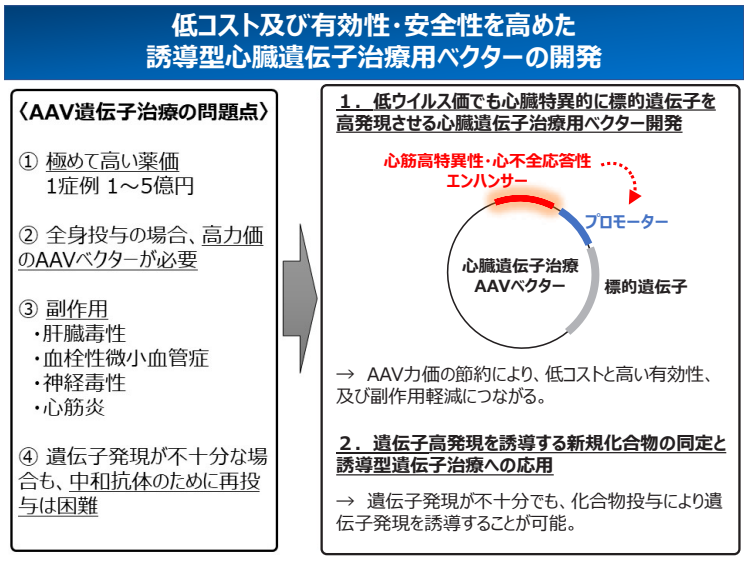
低コスト及び有効性・安全性を高めた誘導型心臓遺伝子治療用ベクターの開発



松岡　研　大阪大学　大学院医学系研究科　医化学　准教授

令和5年度～令和7年度

近年AAVベクターによる遺伝子治療開発が進んでいますが、心臓疾患においては心筋に対するAAVの感染力が低いため十分な遺伝子発現が確保できず成功していません。必要な遺伝子発現を確保するためにAAVの大量投与を行うことは高コストと副作用出現につながります。そこで我々が独自に新規同定した心臓特異的・心不全応答性エンハンサーを応用し、心臓特異的かつ心不全重症度に応じて標的遺伝子を高発現させる心臓遺伝子治療ベクターを開発しました。本事業では心筋症モデルマウスにおいて、本ベクターの非臨床POC取得を試みます。
またAAV遺伝子治療のもう一つの問題点として、不十分な遺伝子発現であっても、一度AAVを投与した患者には中和抗体が出現するため、AAVの再投与は難しいことが挙げられます。そこで本事業において、エンハンサーを介して遺伝子発現を誘導する新規化合物の同定し、誘導型心臓遺伝子治療の開発も試みます。



https://www.fbs.osaka-u.ac.jp/ja/research_group/detail/3

個別・rTR

GPC3 CAR発現iPS細胞由来ILC/NK細胞の患者体内生存延長と抗腫瘍エフェクター機能向上を目指したリバーストランスレーショナル研究

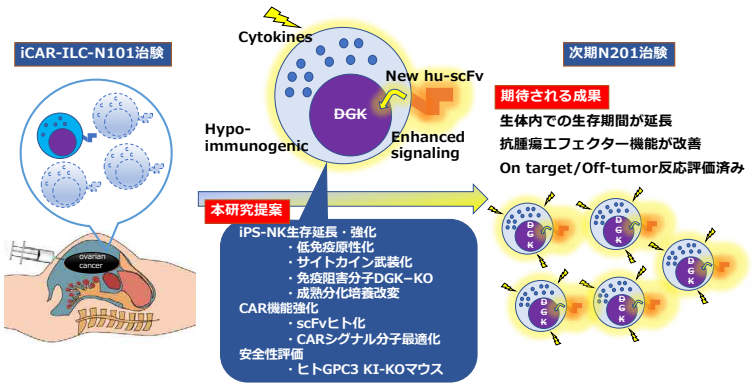


金子　新　京都大学　iPS細胞研究所　増殖分化機構研究部門　副所長／教授

令和5年度～令和7年度

iPS免疫細胞医療の実現化を目指し、臨床用HLAホモストックiPS細胞株由来のCAR-NK(iCAR-ILC-N101)細胞を用いた第I相臨床試験を革新的がん医療実用化研究事業で進めています。本研究課題は、その臨床研究に対するリバース・トランスレーショナル・リサーチとして、iCAR-ILC-N101細胞のさらなる機能強化を目的としています。
本研究課題では、これまでにiPS免疫細胞の機能強化研究で得られた知見を活かし、以下の項目の達成を目指します。

- 遺伝子編集による低免疫原性化やサイトカイン武装化などにより、投与細胞の生体内生存期間を延長させます。
- 免疫チェックポイント分子編集及び成熟NK細胞プロファイルを獲得させる分化誘導法の確立により、抗腫瘍エフェクター機能の高い細胞を取得します。
- CARの最適化により、抗腫瘍エフェクター機能を向上させます。
- 機能を強化した細胞のon-target off-tumor効果をより鋭敏かつ正確に評価できるマウスを作製し、安全性を確認します。



https://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/research/kaneko_summary.html（CiRA）

https://kaneko.cira.kyoto-u.ac.jp（金子研究室）

個別・rTR

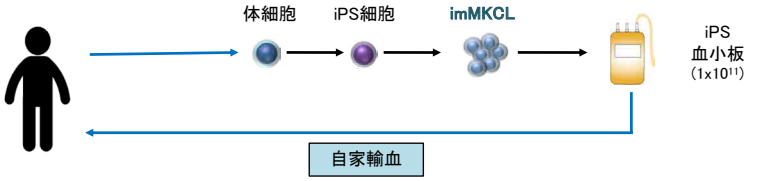
自家iPS細胞由来血小板製剤の臨床研究（iPLAT1）の事後検証と製剤改良



杉本　直志　京都大学　iPS細胞研究所　特定拠点准教授

令和5年度～令和7年度

iPS細胞から樹立される巨核球細胞株imMKCLから製造される血小板（iPS血小板）、その世界初の臨床試験であるiPLAT1試験は、製法を確立し、非臨床試験の実施を経て、製剤投与の安全性を確認する、という大きな目標を達成しました。一方で、測定・評価法や品質・有効性に関して課題があることが明らかになりました。本課題は、それらの原因究明と背景にある基礎医学的機構の解明を行い、改良製剤開発を行うために、①被験者の自家iPS血小板に対する抗体生成の検証、②免疫型ではない、血小板産生型の形質をもつimMKCLの選別、③血小板の循環能低下をもたらす、活性化・脱シアル化を防止する製造工程の開発、④自家iPS血小板に適した新規血小板数測定法の開発、⑤iPS血小板の循環評価に適した新規動物モデルの開発と改良製剤のインビボ検証、の5つの研究開発項目を定めています。



iPLAT1試験

1. 臨床スケール製造法の確立
2. 非臨床試験項目の設定と実施
3. 自家iPS血小板投与の安全性の確認

① 被験者自家iPS血小板に対する抗体生成の検証
② 血小板産生・非免疫型被験者imMKCLの選別
③ 活性化・脱シアル化防止被験者iPS血小板の作出
④ iPS血小板に適した新規血小板数測定法の開発
⑤ iPS血小板の循環評価に適した動物モデルの開発

https://etolab.cira.kyoto-u.ac.jp/

個別・若手

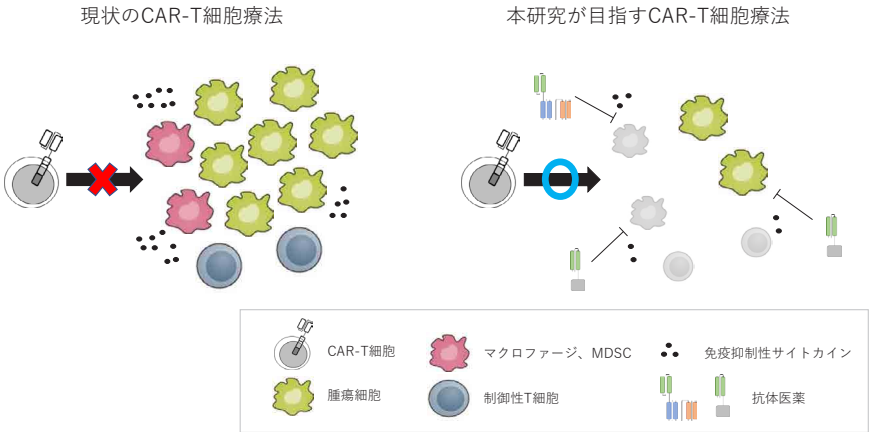
新規抗体医薬の設計およびCAR-T細胞療法との融合による革新的がん免疫療法の研究開発



伊藤　雄介　慶應義塾大学　医学部　専任講師

令和5年度～令和7年度

キメラ抗原受容体導入T細胞療法（CAR-T細胞療法）は、一部の造血器腫瘍に対して高い奏効率を示す一方、特に固形腫瘍に対する効果は未だ不十分です。そこで本研究は、CAR-T細胞療法の治療効果を改善させることを目的としています。固形腫瘍に対する奏功を阻む主な要因として、腫瘍細胞自体やマクロファージなどの様々な細胞が腫瘍周囲に形成する免疫抑制性の腫瘍微小環境の存在が挙げられます。これによってCAR-T細胞の腫瘍内での増殖能や長期生存能、抗腫瘍活性が減弱し、CAR-T細胞療法に対する抵抗性を獲得します。この研究では腫瘍微小環境に焦点を当て、免疫抑制性の環境を改変させるような抗体医薬を複数検討します。最終的にこれらの抗体医薬とCAR-T細胞療法を融合させることで、難治性固形腫瘍に対する優れた治療効果を引き出すことを目指します。



https://tumorimmunol.med.keio.ac.jp/

個別・若手

人工遺伝子回路を用いた造血幹細胞に特異的な細胞運命制御技術の開発

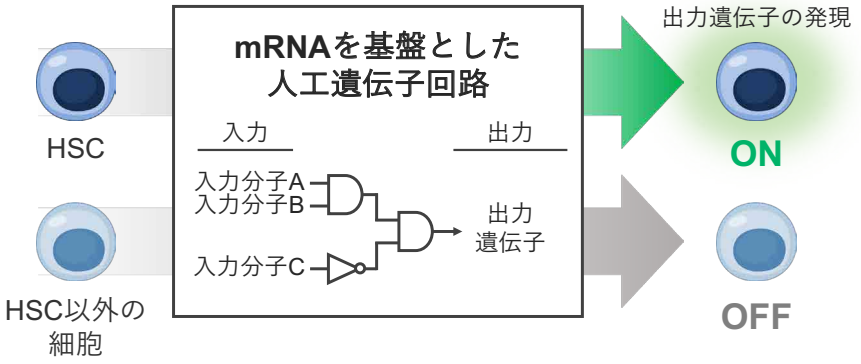


小野　紘貴　京都大学　iPS細胞研究所　未来生命科学開拓部門
齊藤博英研究室　特定研究員

令和5年度～令和7年度

造血幹細胞（HSC）は、赤血球や白血球などあらゆる血液細胞のもととなる血液幹細胞であり、HSCの異常は様々な血液疾患につながります。私たちの体の中にあるHSCにおいて、特異的に遺伝子発現や細胞運命を制御することができれば、他の臓器に影響を与えることなく異常なHSCを除去したり、HSCにおいて疾患の原因遺伝子を修復したりすることが可能になると考えられます。私の所属する研究グループでは、これまでに細胞内のRNAやタンパク質を検知し、mRNAからの遺伝子発現を制御する技術「mRNAスイッチ」を開発してきました。また、mRNAスイッチを組み合わせることで、入力分子のパターンに応じて出力をより精密に制御する人工遺伝子回路を構築してきました。本研究では、このような技術を活用して、HSC内の分子を検知し、HSCにおいて特異的に遺伝子発現や細胞運命を制御する技術の開発を目指します。

生体内の造血幹細胞 (HSC) において、
遺伝子発現や細胞運命を特異的に制御する技術の開発を目指す。



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

個別・若手

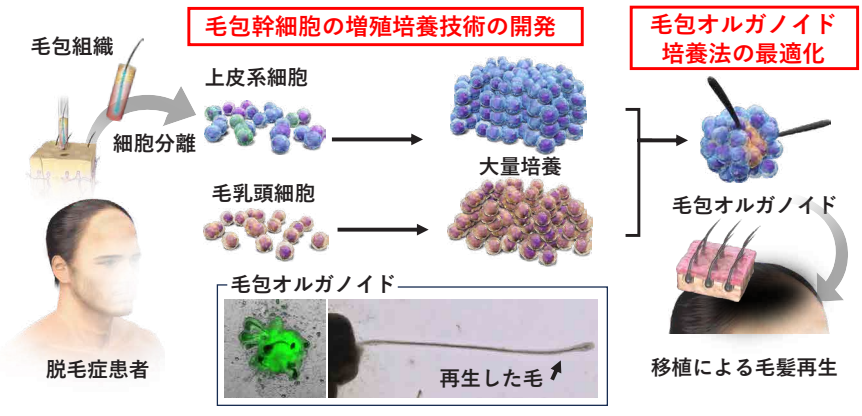
毛髪再生医療のためのヒト毛包オルガノイドの開発



景山　達斗　神奈川県立産業技術総合研究所
「再生毛髪の大量調整革新技術開発」プロジェクト　常勤研究員

令和5年度～令和7年度

脱毛症に対する新規治療法として、“毛髪本数の増加”を可能とする毛髪再生医療に期待が寄せられています。この治療法は、患者本人の髪の毛を2, 3本取り出し、その根元にある毛包組織から幹細胞を採取・増殖して、生体外で約100本分の毛包を再生したのち、移植するというものです。研究代表者の景山は、マウスの幹細胞からほぼ100%の効率で毛包オルガノイドを再生する技術を開発しました(T. Kageyama, et al., Science Advances, 8, eadd4603, 2022)。生体外で再生した毛包は、移植後に皮下に生着し、ヘアサイクルを繰り返します。今後、実用化を考えるとヒト細胞を用いて毛包オルガノイドを構築する手法の確立が必要です。本研究では、毛包幹細胞(毛包上皮系細胞と毛乳頭細胞）を大量に増殖させる技術を確立するとともに、毛包オルガノイドの作製方法をヒト細胞に最適化する技術開発に取り組みます。



https://researchmap.jp/kageyamatatsuto

https://www.kistec.jp/r_and_d/yubo-p/fukudamouhatsu/

個別・若手

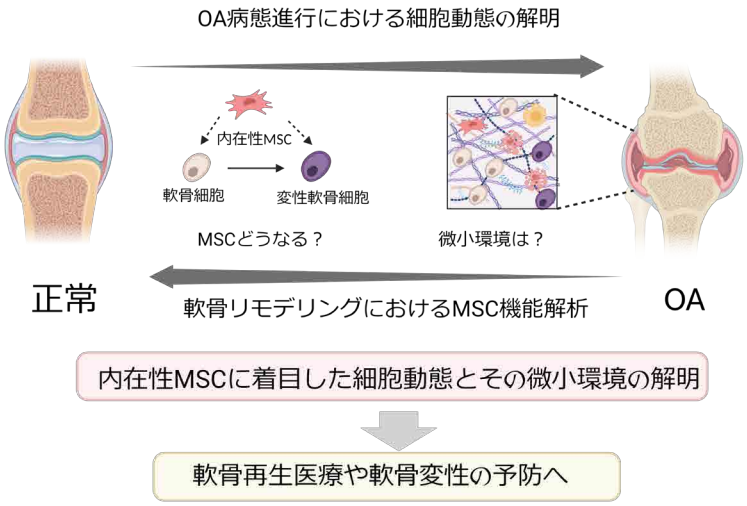
内在性間葉系幹細胞を用いた変形性関節症治療のための再生医療基盤の開発



木村　健一　筑波大学　生存ダイナミクス研究センター　助教

令和5年度～令和7年度

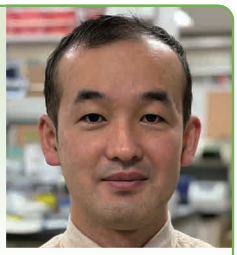
変形性関節症（OA）は、世界中で高い有病率を持ち、人口高齢化、肥満率の上昇、外傷性膝損傷の上昇に伴い、今後更なる増加が予想されています。その治療法として薬物療法、運動療法、人工膝関節置換術による外科的治療が行われていますが、病態進行を抑える根本的な治療法は確立されていません。一方、間葉系幹細胞（MSC）は骨・軟骨細胞へと分化する組織幹細胞であり、関節周囲にその存在が確認されていますが、OAにおける軟骨変性にどう関与するかについて多くの謎が残されています。本研究では、関節軟骨周囲に存在する内在性MSCの系譜解析により、病態進行に関わる幹細胞集団の動態を明らかにします。さらに、その幹細胞周囲の微小環境を解析することで、細胞と環境の両側面からアプローチし、軟骨変性の新たなメカニズムの解明を目指します。これにより、内在性MSCを利用した新たな治療戦略の基盤を創出します。



https://www.saggymousehkytsukuba.com/

個別・若手

未成熟器官との相互作用に基づく抗老化機構の理解とその応用技術開発



小池　博之　東京医科歯科大学　大学院医歯学総合研究科
病態代謝解析学分野　准教授

令和5年度～令和7年度

加齢は、がんや心疾患など、日本人の死因の上位を占める疾患の主要なリスクファクターであり、高齢社会を迎えたわが国において加齢性疾患の予防法・治療法を開発し健康長寿を実現することは喫緊の課題となっています。現在、国内外の研究機関で寿命の延伸や特定の老化表現型を改善する技術の開発が進行中ですが、多くの人々に抗老化効果を発揮させるためには、多角的なアプローチが求められます。そこで、本研究では、未熟な器官の利用という未開拓の領域に注目し、健康寿命の延伸や老化表現型を改善する新たな抗老化技術を開発し、その抗老化メカニズムを解明することを目指します。この研究成果は、加齢性疾患の予防法や治療法としての先進的な技術になると期待されます。



https://www.tmd.ac.jp/mbc/

個別・若手

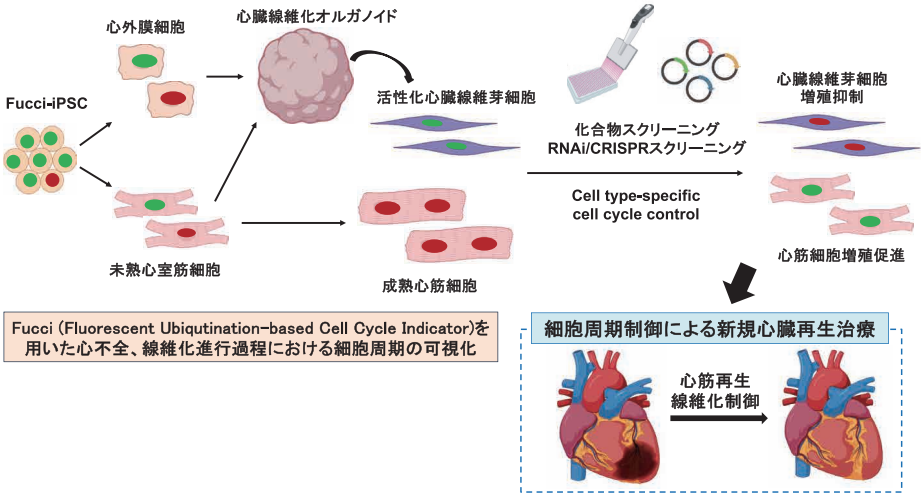
ヒト成熟心筋細胞、心臓線維芽細胞の細胞周期制御による虚血性心不全に対する新規心臓再生治療開発



舟越　俊介　京都大学　iPS細胞研究所増殖分化機構研究部門　特定助教

令和5年度～令和7年度

近年増加の一途を辿っている重症虚血性心不全に対する有効な治療法は現状存在しません。我々は、これまでヒトiPS細胞からの心臓関連細胞分化、成熟化、3次元心臓組織作製とそれを用いた虚血性心不全、心臓線維化モデル構築、また、細胞周期可視化技術であるFucci (Fluorescent Ubiqutination-based Cell Cycle Indicator)を用いて、分化細胞における細胞周期活性の解明を行ってきました。本研究ではこれらの技術を組み合わせることにより、ヒト成人成熟心筋に対する細胞周期活性因子探索と、心臓線維芽細胞の細胞周期制御による心臓線維化抑制因子探索を行います。このように、本研究では、心臓細胞種特異的細胞周期制御(cardiac cell type-specific cell cycle control)による、健常心筋細胞増殖と線維化抑制を組み合わせた新たな心不全治療法の開発を目指します。



基礎応用

個別・若手

ヒトiPS細胞由来バイオ人工心臓の高機能化とスケールアップ



三木　健嗣　大阪大学　ヒューマン・メタバース疾患研究拠点
特任講師(常勤)

令和5年度～令和7年度

ヒトES/iPS細胞由来心筋細胞を用いた三次元心筋組織の構築には、ハイドロゲルを混合した凝集塊や3D バイオプリンター、シートの積層化等が行われていますが、これらの組織は厚さに限界があり、数百μmの厚さになると組織内部が壊死してしまうという問題があります。また、3Dバイオプリンターを用いた心筋組織に関しては、使用するコラーゲン濃度等が非常に高く細胞間の相互作用が不十分であるなど、実際のヒトの心臓組織には程遠く、ポンプ機能を有する心臓組織の構築は未だできておりません。本研究では、心臓の脱細胞化マトリックスとヒトiPS細胞由来の複数の細胞種を用いることで、実際の心臓組織成分に類似したポンプ機能を有するバイオ人工心臓の作製法を確立します。更に、スケールアップとして新生児の心臓サイズのヒトiPS細胞由来バイオ人工心臓の作製を目指します。



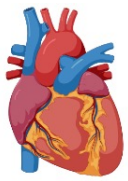
脱細胞化マトリックス



現在の再細胞化
心臓組織

- ラット心臓サイズ
- iPS細胞由来心筋細胞のみ

本研究が目指す
ヒトiPS細胞由来バイオ人工心臓



- 新生児心臓と同等の大きさ（ピグレットやウサギの心臓サイズ）
- 複数のiPS細胞由来心臓構成細胞種
- 血管網の内皮化
- 成熟化心筋細胞

個別・若手

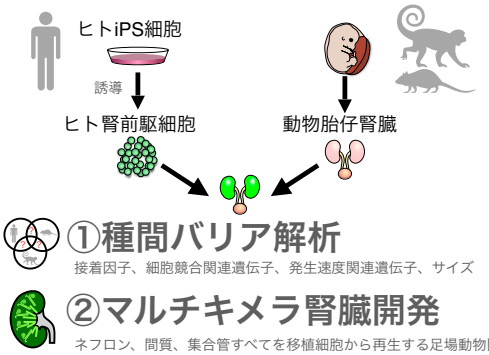
臓器再生早期実現に向けた誘導前駆細胞による胎仔キメラ作製とマルチキメラ腎臓の開発



山中　修一郎　東京慈恵会医科大学　内科学講座(腎臓・高血圧内科)　助教

令和5年度～令和7年度

日本成人8人に1人が慢性腎臓病(CKD)であり、進行すると透析に至ります。本研究では、末期のCKD患者に新たな治療法を提供することをめざし、ヒトiPS細胞と動物胎仔の腎臓を用いた"キメラ腎臓"の開発に取り組んでいます。動物胎仔腎臓を再生の足場として用いることで、iPS細胞から誘導された前駆細胞が成熟化し、細胞単体では難しい複雑な三次元構造を構築できると考えています。当初、マウス腎臓を足場に使用していましたが、種間の障壁の高さから、この障壁を十分に解明しないとより良いキメラ腎臓を得ることは難しいと考えました。そこで、ヒトと種がより近い動物胎仔腎臓を用いて解析し、ヒト細胞の成熟化を促進する因子を探索します。また、足場動物側の細胞を適切に取り除く技術を用いて、より多くのヒト細胞種で構成されたキメラ腎臓の新規開発にも同時に着手します。より実用化に即した臓器開発を実施するため本課題で再生研究を加速させたいと思います。





URL https://jikei-kidneyht.jp/（腎臓・高血圧内科）

URL https://www.jikei.ac.jp/academic/course/project_research_jinzo.html（腎臓応用再生医学研究室）

チーム

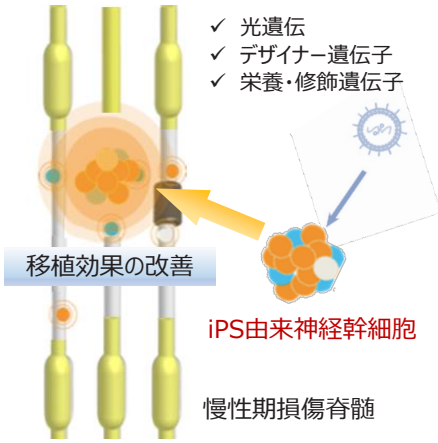
遺伝子導入神経幹細胞を用いた脊髄機能再生に関する基礎研究



岡野　栄之　慶應義塾大学　医学部　教授

令和5年度～令和7年度

わたしたちは、AEMDの再生医療実現プロジェクトの支援により、傷ついた脊髄に対してiPSから誘導した神経幹細胞を移植し、機能を再生させる研究を行って参りました。国からのサポートにより、その臨床試験の最初のステージを完了致しました。しかし損傷後比較的急性期の脊髄損傷に対する治療効果は確立致しましたが、臨床において桁違いに多い慢性期の脊髄損傷の患者様とその社会的ニーズに対して、その治療効果はいまだ限定的です。
そこでわたしたちは遺伝子治療に着目致しました。遺伝子治療はすでに各国で取り入れられており、例えば遺伝子治療を施した免疫細胞を癌に対して用いることで劇的な治療効果が得られます。また別の神経疾患に対しても、移植した幹細胞が目的の神経栄養因子を長期にわたって発現していたという報告が御座います。わたしたちはこの技術を応用し、慢性期脊髄損傷に対する神経幹細胞移植治療の効果を高めることを目指します。



光遺伝子
最新の光遺伝学手法による移植細胞の誘導

デザイナー遺伝子
Chemical Geneticsによる細胞刺激法の改良と軸索伸長の促進

栄養・修飾遺伝子
新規・既存物質遺伝子による移植効果増強

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

チーム

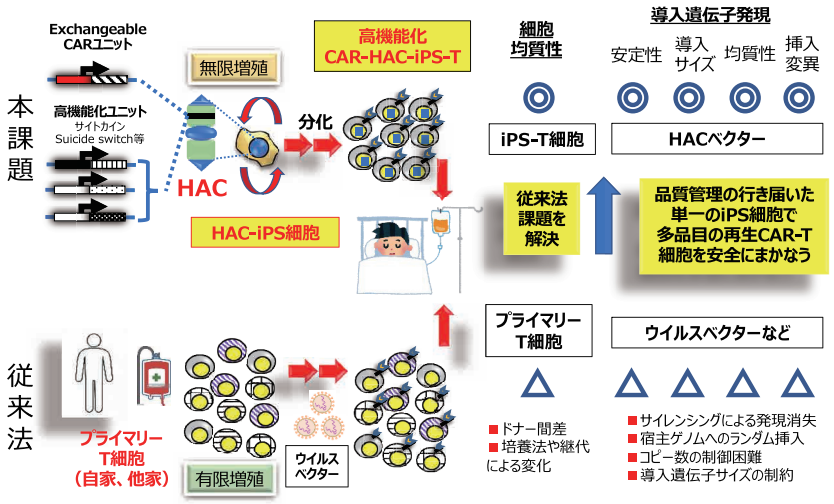
ヒト人工染色体ベクターによるデザイナーiCAR-T細胞創出プラットフォーム開発



香月　康宏　鳥取大学　染色体工学研究センター　教授

令和5年度～令和7年度

キメラ抗原受容体(CAR)-T細胞療法は近年急速に発展し、がん免疫療法のブレイクスルーとなりつつあります。これまでに、CAR-T細胞療法の有効性・安全性向上に寄与する様々な因子が同定されてきました。しかし、従来のウイルスベクター等による自家T細胞の改変では、複数の因子を導入し、それぞれを適切なタイミングで作動させることが困難な状況でした。本研究で創出するヒト人工染色体(HAC)ベクターによるデザイナーiCAR-T細胞プラットフォームでは、遺伝子導入サイズに制限がないHACベクターとiPS細胞由来Off the shelf型iCAR-T細胞を用いることで、安全で治療効果が高く、安価なCAR-T細胞療法を提供できると考えます。また、HACベクターによるデザイナー細胞創成技術は様々な疾患治療に向け、安価で安全なレディーメード型・再生医療等製品開発への事業展開・実用化が期待されます。



URL https://www.med.tottori-u.ac.jp/lifesciences/research/staff_kazuki.html

チーム

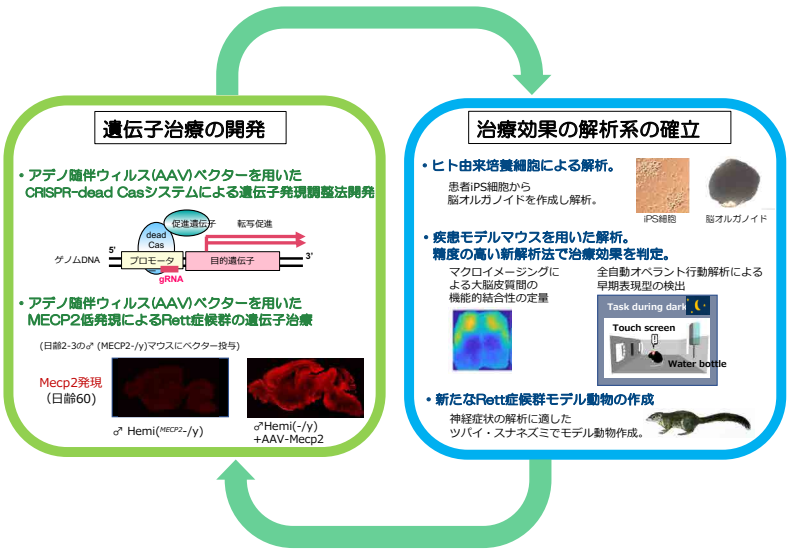
遺伝子発現制御機構の開発によるRett症候群及びMECP2重複症候群の遺伝子治療開発



小島　華林　自治医科大学　医学部　小児科学　准教授

令和5年度～令和7年度

*MECP2*遺伝子はX染色体に局在し、機能喪失変異により乳児期からの退行、知的障害、歩行困難などを呈するRett症候群を発症し、重複し過剰発現すると知的障害・てんかんを来すMECP2重複症候群を発症します。MECP2は発現量が厳密に調整されているため、MECP2が適正量発現する新たな遺伝子治療法の開発が必要です。私達は、アデノ随伴ウィルス(AAV)ベクターとCRISPR-deadCasシステムを用い、遺伝子発現量を調整する転写制御システムを開発し、これらの疾患の治療法樹立を目指します。更に、治療効果解析に、患者ヒトiPS細胞を神経細胞・脳オルガノイドに分化させ解析する方法、モデルマウスを用いた精度の高い解析法樹立、新たなRett症候群モデル動物の作製に取り組み、早く安全に臨床応用できる体制の構築を行なっています。



チーム

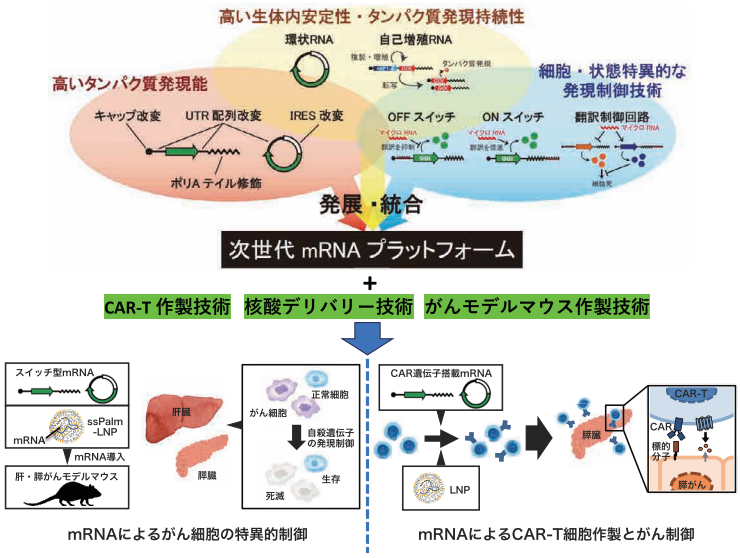
次世代mRNAテクノロジーを活用した細胞・遺伝子治療技術の開発



齊藤　博英　京都大学　iPS細胞研究所　教授

令和5年度～令和7年度

現在の細胞・遺伝子治療法では、ウイルスベクターやDNAを用いた方法が主流ですが、これらの手法では、安全性や精密性に関して課題があります。mRNAはゲノムに挿入されるリスクが低く、一過性で発現し製造も迅速であるため、多くの疾患での応用が期待されていますが、タンパク質の発現量や安定性、標的細胞特異的な翻訳などの点で課題があります。これらの課題に対し、本研究グループでは、「スイッチ型mRNA」技術、環状RNAなどのnon-canonical mRNAによる安定化、翻訳活性化人工RNAエレメントなどの研究開発を行うことで細胞遺伝子治療のためのmRNAプラットフォームの構築を行います。さらにこれらのmRNA技術を基盤に、核酸デリバリー技術、mRNAによるCAR-T細胞等の作製法、がん等疾患モデルマウス構築技術を組み合わせることで、がん特異的な細胞制御技術の開発を目指します。



URL https://sites.google.com/view/hirohidesaitolabjp/home_jp?authuser=0

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

チーム

移植用ヒト固形臓器作出を目的とした協調的ヒト→動物キメラ作出技術の開発



中内　啓光　東京医科歯科大学　高等研究院　特別栄誉教授

令和5年度～令和7年度

臓器移植を必要とする患者さんに対して移植用臓器の供給が圧倒的に不足している状況を解決するために、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。これまでにマウス-ラット間キメラ体内での異種臓器作出、病態モデル動物への当該臓器の移植による長期的な治療効果を確認しています。また、ヒト→マウスキメラ個体の出生と、同個体内での一部組織において統合的な組織形成を認めています(図1)。本研究課題では、ヒト細胞が統合的に形態形成に参加できる組織の種類を増やす技術の開発、ドナー細胞の分化段階やドナー細胞を動物胎仔に移植する発生段階の至適化によって（一例として図2)、培養下では困難な「多能性幹細胞からの移植用ヒト臓器作出」をヒト→動物キメラ体内で実現することを目標に研究を行います。

動物の発生環境を利用したiPS細胞からのヒト臓器作出

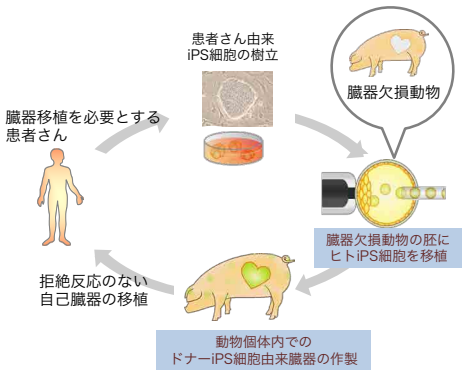


図1. マウス胎仔に形成されたヒト細胞を含む血管網

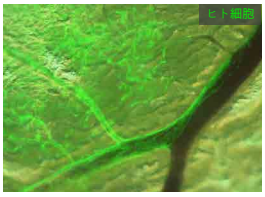
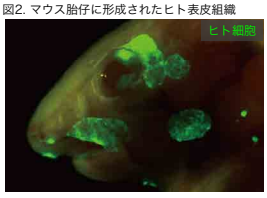


図2. マウス胎仔に形成されたヒト表皮組織



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

チーム

固形がんの抗原不均一性の克服により治癒を目指す、多種類の共通がん抗原を標的とするカクテルCAR/TCR-T細胞療法の開発

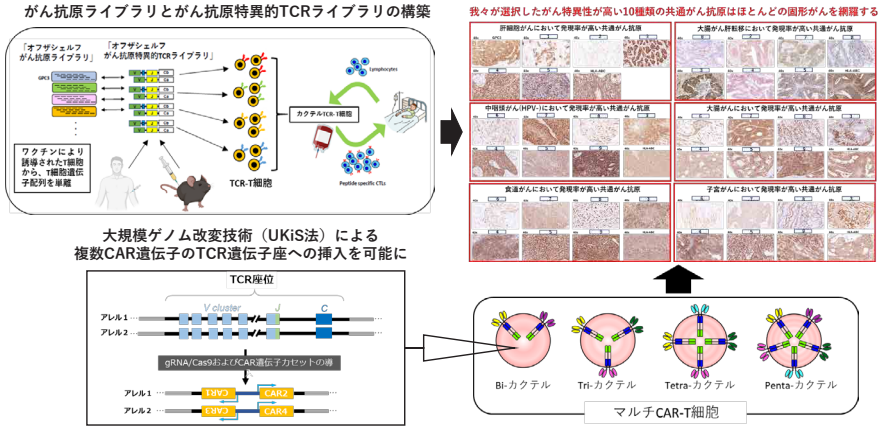


中面　哲也　国立がん研究センター　先端医療開発センター
免疫療法開発分野　分野長

令和5年度～令和7年度

CAR-T細胞療法は、近年、最も注目されているがん免疫治療法の1つでありますが、固形がんに対しての効果ははっきりとしません。その理由として、正常とがんを見分ける良いがん抗原を見つけることが困難で、また、がん抗原の発現が均一でない（がんの多様性）ことが上げられます。そこで私たちは、まず、がんで高発現し正常臓器での発現が低いもしくは限定的な10種類のがん抗原を同定しました。これらのがん抗原を複数組み合わせると、ほぼすべての固形がんを標的とすることができます。また、このうち5つは細胞膜に局在するため、CAR-T細胞の標的となりえます。私たちはがんの多様性を克服し、固形がんに奏効するT細胞療法を開発することを目的に、これらのがん抗原を認識、排除できる複数のCARやTCR遺伝子を発現させたT細胞を安全かつ効率的に作製する技術の開発を目指します。

複数のがん抗原を同時に標的とすることで、がんの多様性を克服しがんの根治を目指す。



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

チーム

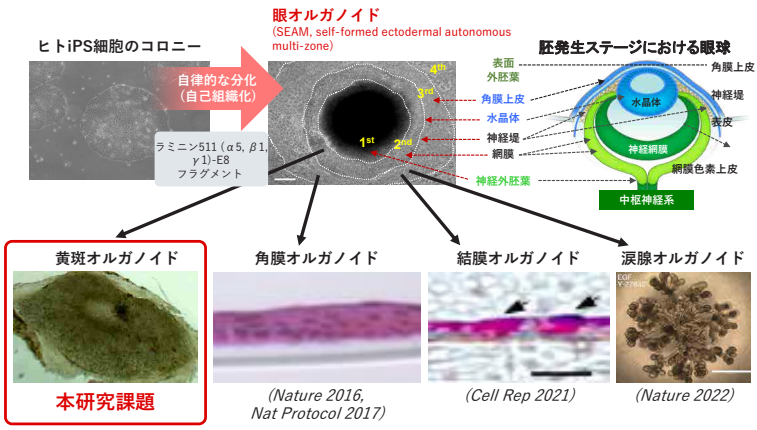
遺伝子治療実現に向けたヒト黄斑オルガノイドの開発



西田　幸二　大阪大学　大学院医学系研究科脳神経感覚器外科学講座（眼科学）
教授

令和5年度～令和7年度

黄斑ジストロフィーや網膜色素変性症に代表される遺伝性網膜疾患は、先進国における主要な失明原因の疾患です。これまでに、原因遺伝子の同定は進みましたが、一方で、根治的な治療法の開発は遅々としています。この理由として、げっ歯類などの汎用実験動物には黄斑が存在しないことや、ヒトの遺伝子構成とは異なることなど、動物を用いたProof of Concept（PoC）の検証には大きな限界があることがあげられます。さらに、これまでのヒト網膜オルガノイドでは黄斑部が存在しないことや網膜色素上皮細胞層が神経網膜を裏打ちする構造がないことなど、ヒト網膜とは大きな構造上の違いがあります。本研究課題では、我々が独自に開発した、世界初の眼全体を再現した眼オルガノイド（SEAM）を活用し、これらの問題点を解決したヒト黄斑オルガノイドの開発を目指すとともに、ヒト黄斑の形態形成の分子メカニズムを明らかにします。



黄斑オルガノイドの利活用
- 遺伝子治療への応用
- 細胞治療への応用
- 黄斑疾患の創薬研究
- ヒト黄斑発生研究

網膜の難病克服により健康長寿社会の実現に寄与

https://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/ophthal/www/index.html

チーム

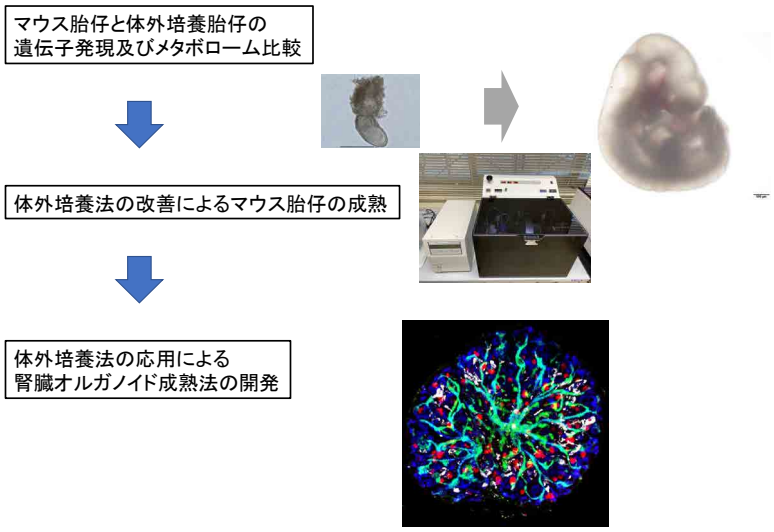
胎児丸ごとの体外培養法を用いた次世代オルガノイドの開発



西中村　隆一　熊本大学　発生医学研究所　教授

令和5年度～令和7年度

現行のオルガノイドは腎臓に限らず未成熟で胎生中期止まりであるため、早期に発症する疾患しか再現できません。この理由の一つは、誘導法の進歩に比べてオルガノイドを維持・成熟させる方法がこの数十年進歩していないことにあります。そこで本計画は、最近開発された胎児丸ごとの体外培養法を用いてより後期まで発生・成熟させること、それをオルガノイドの培養に応用することによって次世代のオルガノイド技術を開拓することを目的とします。具体的には、胎生中・後期のマウス胎仔と体外培養した胎仔を遺伝子発現解析及びメタボローム解析を用いて比較し、その違いを指標にして培養条件を改善します。その上で、回転培養及び酸素・栄養素の有効供給という体外培養法の利点を、胎児期臓器及びオルガノイドの培養法に適用して、既存法の限界を超えた発生・成熟を達成します。この研究の成果は腎臓以外の臓器オルガノイドにも波及すると期待されます。



https://www.imeg.kumamoto-u.ac.jp/bunya_top/kidney_development/

チーム

難治性固形がんに対するPRIME CAR導入iPS細胞由来抗原提示細胞を用いたNKT細胞標的免疫療法の開発研究

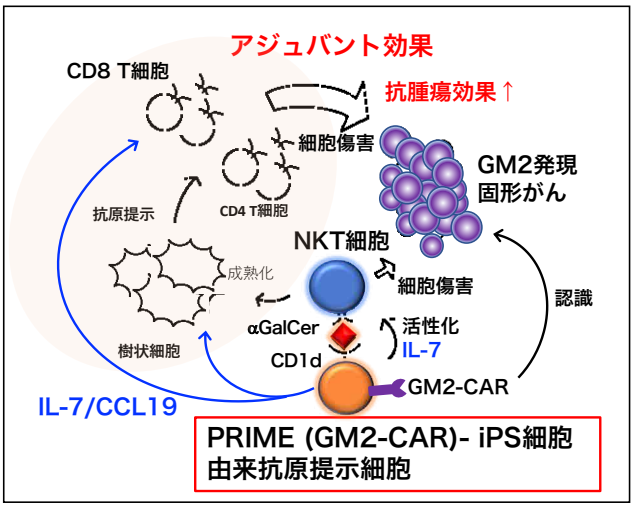


本橋　新一郎　千葉大学　大学院医学研究院　教授

令和5年度～令和7年度

NKT細胞は、特異的抗原を認識して活性化すると、自然免疫系及び獲得免疫系を共に活性化し、宿主の多様な抗腫瘍免疫応答を誘導することで、強い抗腫瘍活性を発揮します。我々は患者由来抗原提示細胞(APC)を用いて内在性NKT細胞を活性化する臨床研究を行い、その安全性や有効性を報告してきました。しかし患者由来自家APCを、品質を維持しつつ大量に製造することは困難でした。そこで本研究は、自家APCに替えて他家iPS細胞由来APC(iPS-APC)を作製するために、iPS細胞から抗原提示細胞までの分化段階の条件を検討し、安定したNKT細胞刺激能を発揮するiPS-APCを樹立することを目的とします。さらにT細胞の増殖誘導サイトカイン及びT細胞や樹状細胞の遊走誘導性ケモカインを導入して高機能化(PRIME化)したAPCが、NKT細胞のアジュバント効果を効率的に誘導し抗腫瘍効果を発揮するか検討します。

PRIME CAR導入iPS細胞由来抗原提示細胞の作用機序



https://www.m.chiba-u.ac.jp/dept/medical-immunology/

チーム・rTR

革新的RNA編集技術を用いた筋萎縮性側索硬化症の遺伝子治療開発

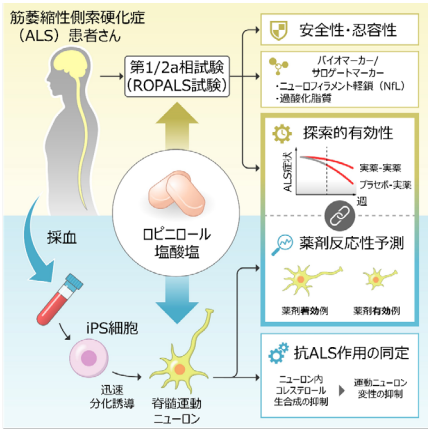


森本　悟　慶應義塾大学　医学部　専任講師

令和5年度～令和7年度

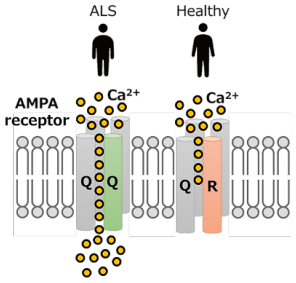
筋萎縮性側索硬化症（ALS）は、3-4年程度で死に至る運動ニューロン疾患で、根治療法は存在しません。本課題では、ROPALS試験におけるリバーストランスレーショナル・リサーチ（rTR）としてADAR2およびALSの核心的病態であるRNA編集異常に着目しました。RNA編集酵素であるADAR2の特異的かつ選択的な発現・活性低下、それに伴うGluR2 RNAのQ/R部位編集効率の低下から過剰なCa2+流入が生じ、運動ニューロン死を引き起こします。そこで、独創的な新規CRISPR-Cas機構による一塩基RNA編集技術およびiPS細胞由来運動ニューロンを用いて、直接GluR2の正常な編集を行います。具体的には、ヒト応用に重要となるオフターゲットや細胞導入効率問題を解決すべく、編集効率および特異性の高いRNA編集酵素、および一アミノ酸置換タンパク質検出法を用いたRNA編集効率の評価系を開発します。

ROPALS試験におけるALS患者生体試料の解析から、RNA編集異常に関する病態を同定 → rTR → **ヒト運動ニューロンモデルによるRNA編集異常病態の検証と治療法開発**



Morimoto S,..., Okano H et al. *Cell Stem Cell* 2023

ADAR2は筋萎縮性側索硬化症（ALS）の病態に重要な役割を果たす



ATG CAG CAA ⇨ ATG CI(G)G CAA

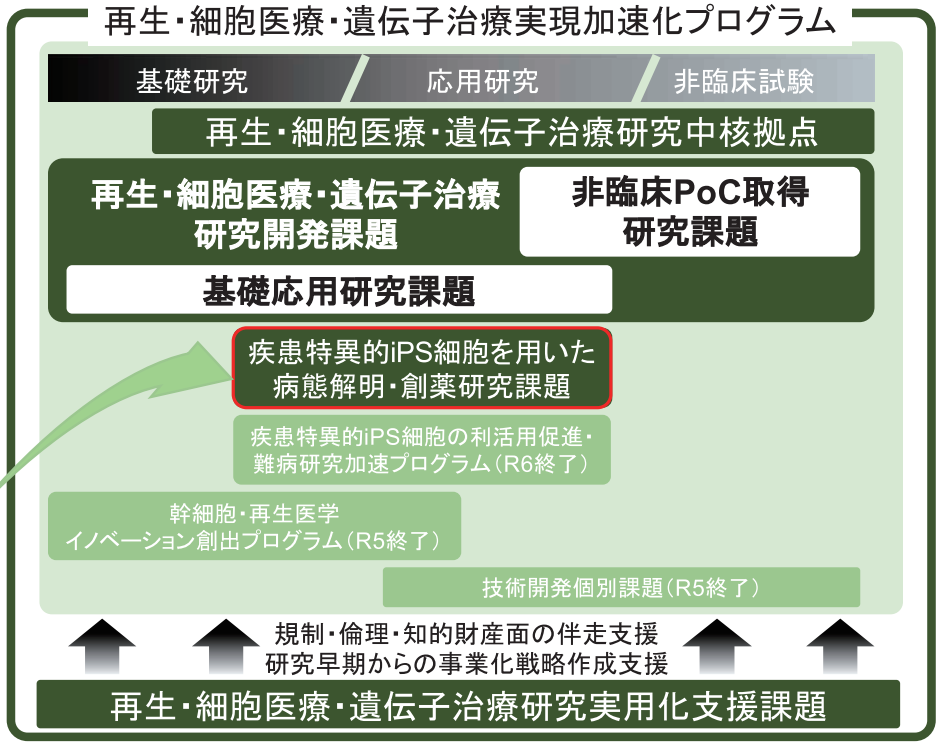
RNA editing (A to I)

独創的な新規CRISPR-Cas機構によるRNA編集技術を開発する

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

疾患特異的iPS細胞を用いた病態解明・創薬研究課題

難病等の患者由来の疾患特異的 iPS 細胞等を用いた疾患発症機構の解明、病態解析技術の高度化、創薬研究を推進します。また、ゲノム医療研究への活用も念頭に置きつつ、疾患付随情報等が充実した疾患特異的 iPS 細胞バンクの整備とその利活用促進を行います。



病態解明課題
- 疾患特異的iPS細胞を活用した難病等の病態解明
- チーム型、個別型（一般枠・若手枠）

技術開発課題
- 疾患特異的iPS細胞を活用した疾患研究や創薬の発展につながる病態解析技術の高度化を目指した技術開発
- 個別型（一般枠・若手枠）

創薬スクリーニング系確立課題
- 疾患特異的iPS細胞を用いた疾患研究の成果として見出した創薬標的候補分子を使った創薬研究

バンク利活用促進課題
- 寄託iPS細胞が多くの研究者や企業に活用される環境の整備

iPS細胞バンク
（理化学研究所バイオリソース研究センター：理研BRC）

疾患特異的iPS細胞利活用促進のための共同研究課題
- iPS細胞を活用したことのない疾患研究者とiPS細胞の活用実績が豊富な研究者との共同研究

疾患特異的iPS細胞利活用促進のための共同研究支援課題
- 疾患研究者とiPS細胞研究者との最適なマッチング
- 企業等のiPS創薬裾野拡大のためのニーズ調査

- 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

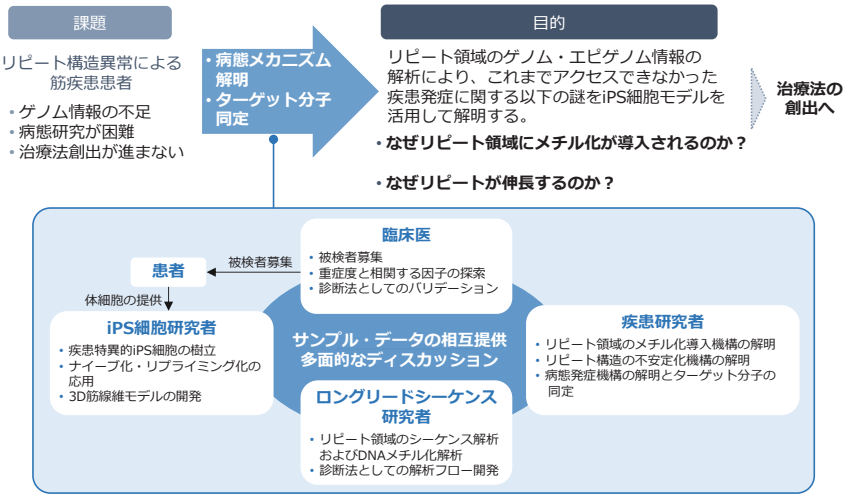
ロングリードシーケンスとiPS細胞技術で解き明かす、リピート構造異常に起因する骨格筋疾患の発症機構



櫻井　英俊　京都大学　iPS細胞研究所　准教授

令和5年度～令和7年度

ゲノムDNAのリピート配列の構造異常により発症する筋強直性ジストロフィー1型(DM1)および顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー(FSHD)には、いまだ有効な治療法はありません。DM1ではCTGリピートの伸長により巨大CUGリピートmRNAを生み出すことが、FSHDではD4Z4リピートの極度の短縮などにより、DUX4が異所性に発現することが原因です。しかし、なぜそのような病態に繋がるリピート配列の構造異常が起きるのかという部分は全くもって未解明です。リピート領域の研究が難航している理由の一つに、これまでの技術では正確な塩基配列解析が出来なかったことが挙げられます。そこで本研究では、患者由来iPS細胞モデルとロングリードシーケンス技術を用いて患者細胞におけるリピートの正確な塩基配列やDNAメチル化を解析し、三次元筋組織誘導法の開発も活用して、発症機構や病態悪化メカニズムを解明する事を目指します。



筋萎縮性側索硬化症における病態回避機構の解明と治療に資する層別化技術開発



岡野　栄之　慶應義塾大学　医学部　教授

令和5年度～令和7年度

筋萎縮性側索硬化症(ALS)は、上位(UMN)および/または下位運動ニューロン(LMN)の障害を特徴とする進行性かつ致死性の神経変性疾患です。本課題ではこれまでの知見をもとに(Okano and Morimoto. Cell Stem Cell 2022, Morimoto, et al. Cell Stem Cell 2023, Okano et al. J Neurochem 2023)、ニューロンの過剰興奮と軸索変性を可視化する系を用いたALS-MN変性に至るDying Forwardメカニズムと Dying Backメカニズムの一元的理解、アセンブロイドを用いたUMN･LMN･骨格筋の系統的解析、グリア細胞の関与、MN脆弱性克服の標的となるPHOX2Bの下流分子探索、ゲノム編集株を用いた神経オルガノイドシステム解析、ALS患者iPS細胞由来神経系細胞における標的遺伝子ネットワーク解析によるALSの層別化と病態解明を目指します。

【1】アセンブロイドおよびグリアに立脚したALS創薬モデリング

オルガノイド/アセンブロイド
(UMN + LMN + Muscle)

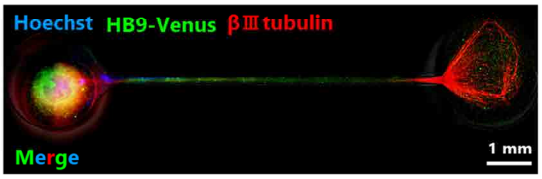


グリア細胞
(マイクログリア、アストロサイト)

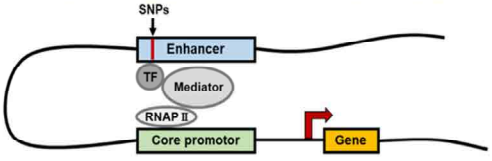


【2】神経オルガノイドを用いたALS病態デコード

神経軸索オルガノイド/PHOX2Bの分子メカニズム



【3】疾患特異的遺伝学的シグナチャー予想（疾患層別化）



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

運動ニューロン疾患におけるシナプスを介した神経変性機構の解明

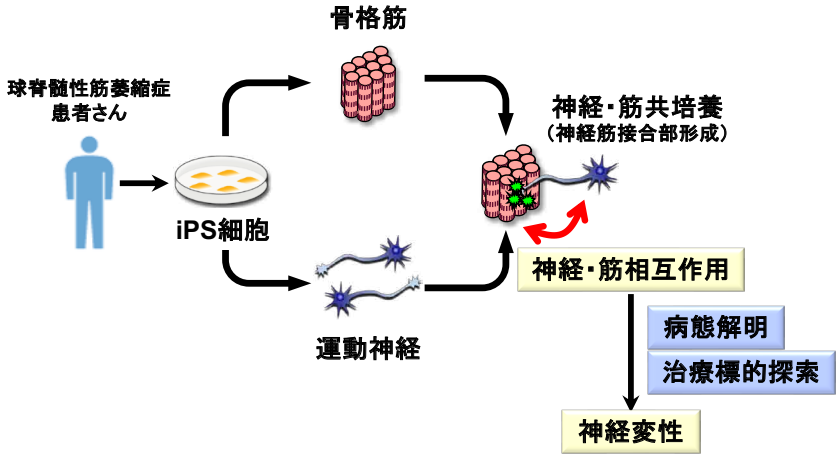


岡田　洋平　愛知医科大学　加齢医科学研究所　教授

令和5年度～令和7年度

球脊髄性筋萎縮症（SBMA）は、成人男性に発症する運動神経変性疾患です。従来、ポリグルタミン鎖（CAGリピート）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。

これまでの研究で、iPS細胞由来運動神経と骨格筋との共培養システムを用いて、SBMAにおける神経・筋相互作用による病態を再現する新たな疾患モデルを作成しました。本研究では、このモデルを用いて、SBMAにおいて神経変性をもたらす神経・筋相互作用を担う病態の解明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、今後の応用が期待されます。

https://okadalab-hp.com/

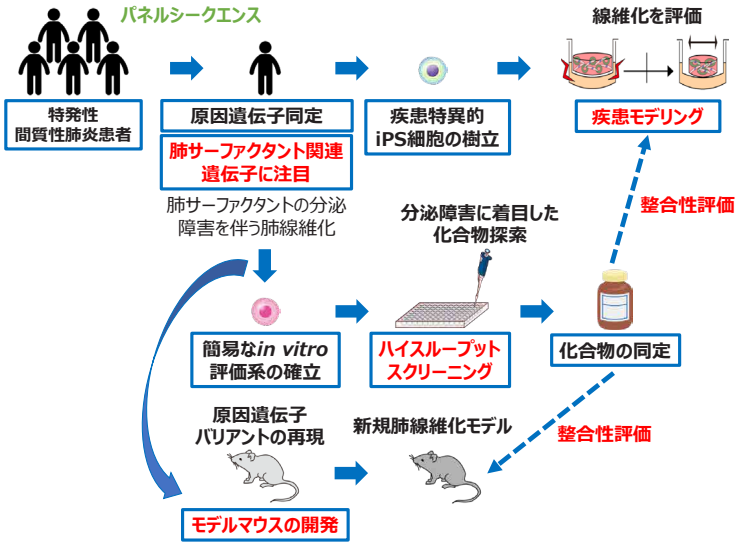
疾患特異的iPS細胞を用いた病態機序解析による特発性間質性肺炎の層別化と創薬システムの開発



平井　豊博　京都大学　大学院医学研究科　呼吸器内科学　教授

令和5年度～令和7年度

特発性間質性肺炎は複数の病型に分類されてきましたが、病態機序に基づいた分類にはなっておらず、診断や治療方針に難渋することの多い難治性呼吸器疾患です。治療薬も少なく効果が限られているため、新規治療薬の開発が期待されますが、病態を反映した疾患モデルに限界があったことが開発の進みにくい原因の一つでした。近年、ヒトiPS細胞による肺胞オルガノイドを用いて肺線維症の病態の一部については反映できるようになりました。本研究課題では、特発性間質性肺炎の中でも特に家族発症例にみられる肺サーファクタント遺伝子のバリアントについて、サーファクタントタンパク質の分泌能低下に着目し、疾患特異的iPS細胞を用いた肺線維症の疾患モデル・創薬基盤を確立することを目指します。さらに、臨床検体やマウスモデルとの整合性を見出しながら、統合的に解析を進めることで、病態機序に基づいた層別化から新しい治療標的の同定や創薬を目指します。



不死化リンパ球遺伝子変異バンクを用いた、two-hit theoryによる不整脈原性右室心筋症の発症、病態悪化の分子機序の解明



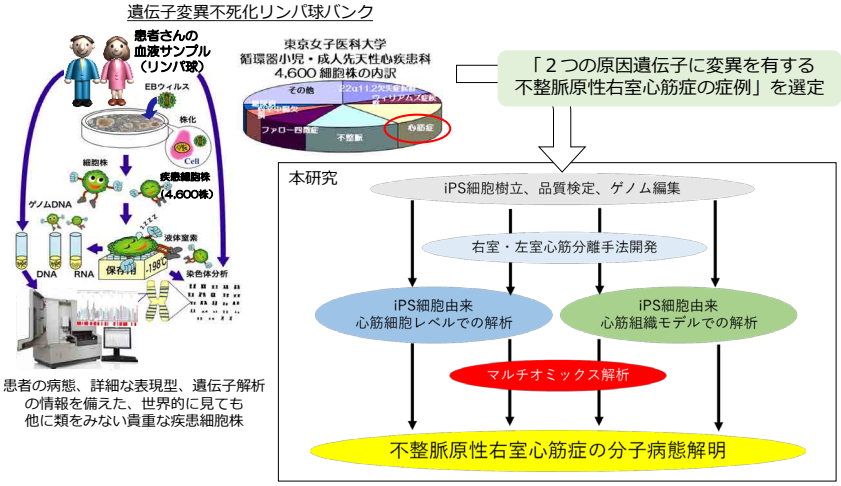
松浦　勝久　東京女子医科大学　先端生命医科学研究所　准教授

令和5年度～令和7年度

不整脈原性右室心筋症は右心室の拡大と収縮機能低下および致死的不整脈を特徴とし、左心室への病態進行例では難治性心不全をきたす予後不良の遺伝性心疾患です。原因遺伝子変異が分かっている症例でも、その遺伝子変異に起因する病態と、その分子機序の多くは未知であり、分子病態解明とそれに基づく特異的治療法開発が求められています。

東京女子医科大学では、過去30年にわたり遺伝性心疾患の患者様より血液の提供を受け、約4,600株の遺伝子変異不死化リンパ球を樹立しています。

本研究では、2つの原因遺伝子に変異を認め、小児期に発症し重症化した不整脈原性右室心筋症の症例とそのご家族の不死化リンパ球からiPS細胞を樹立し、心筋細胞・心筋組織の特性解析とマルチオミックス解析を通して、不整脈原性右室心筋症の発症・病態悪化の分子機序の解明に取り組みます。



https://www.twmu.ac.jp/ABMES/

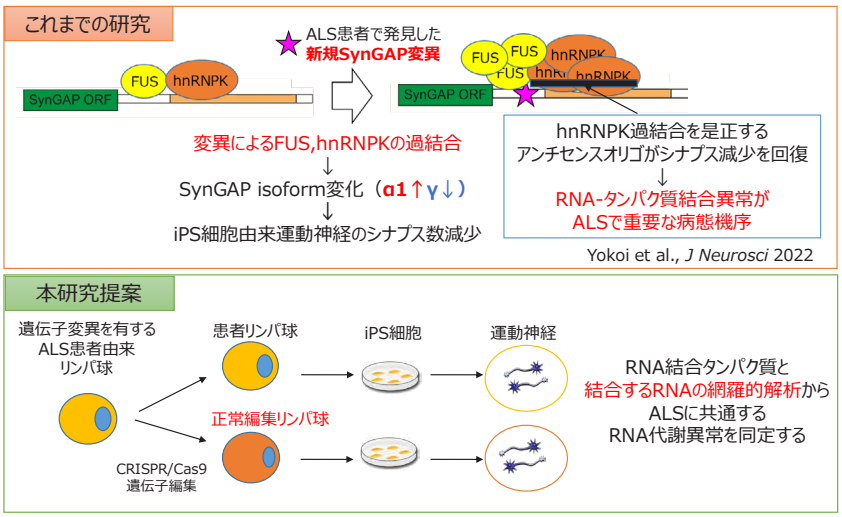
ヒト特異的RNA-タンパク質結合異常から迫る筋萎縮性側索硬化症の病態解明、治療法研究



横井　聡　名古屋大学　大学院医学系研究科神経内科学　特任助教

令和5年度～令和7年度

筋萎縮性側索硬化症（ALS）は運動神経が変性し全身の筋力が低下する疾患で、未だに根治する治療薬が存在しません。その理由の1つに、ALSの病態解明に適切なモデルが確立されていないことにあります。その問題を克服するために、ALSの原因であるRNA結合タンパク質に遺伝子変異を持つ患者さんのサンプルからiPS細胞由来運動神経を作成し、遺伝子編集技術を用いて遺伝子変異を正常化した対照群と比較して病態解明および治療薬開発を目指します。以前の研究から、RNA結合タンパク質と標的RNAとの結合異常からRNA代謝が障害されることで運動神経シナプス形成に異常が生じるということを発見しています。この結果に基づき、ALSを引き起こすRNA結合タンパク質の標的RNAを網羅的に解析することで、ALSに共通するRNA代謝異常を同定し、それを是正する化合物を開発することで治療薬の開発を目指します。



https://researchmap.jp/ssahy

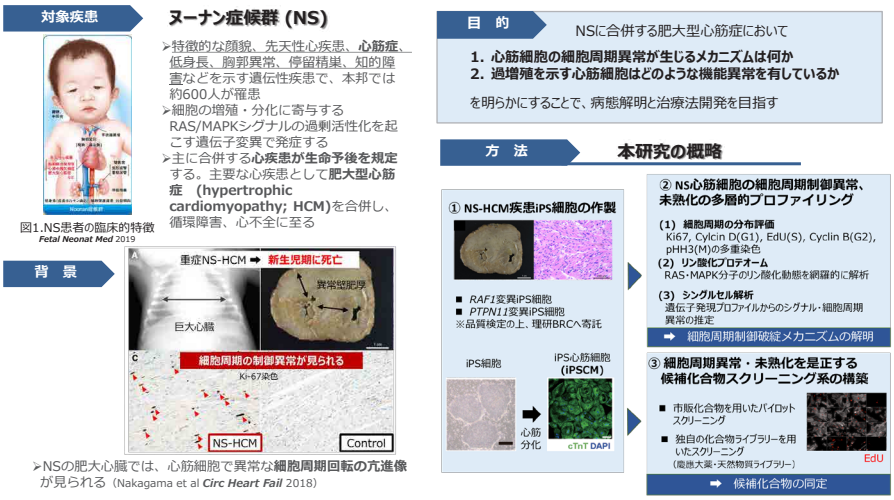
ヌーナン症候群における心筋細胞周期脱制御機構の解明と治療候補薬の探索



伊藤　正道　東京大学　大学院医学系研究科　先端臨床医学開発講座　特任助教

令和5年度～令和7年度

ヌーナン症候群（Noonan syndrome:NS）は、遺伝子の変異によってRAS/MAPKシグナルの過剰活性化を来す結果発症する先天性の症候群で、難治性の心臓肥大を合併しますが、特異的な肥大に対する治療法が存在しないことが臨床的な課題となっています。我々は、NS患者の心臓検体の病理解析によって、NSの心臓肥大では個々の心筋細胞の肥大ではなく心筋細胞の細胞周期の異常な亢進を認めることを見出しました。しかし遺伝子変異によってどのように細胞周期制御の逸脱を生じるのか、またNSの心筋細胞は機能的にどのような異常を有しているか、十分には明らかにされていません。そこで我々は、NSの患者から樹立した疾患特異的iPS細胞と分化させた心筋細胞を用い、NSの病態解明を試み、治療薬の開発につながる知見を得ることを目指します。



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

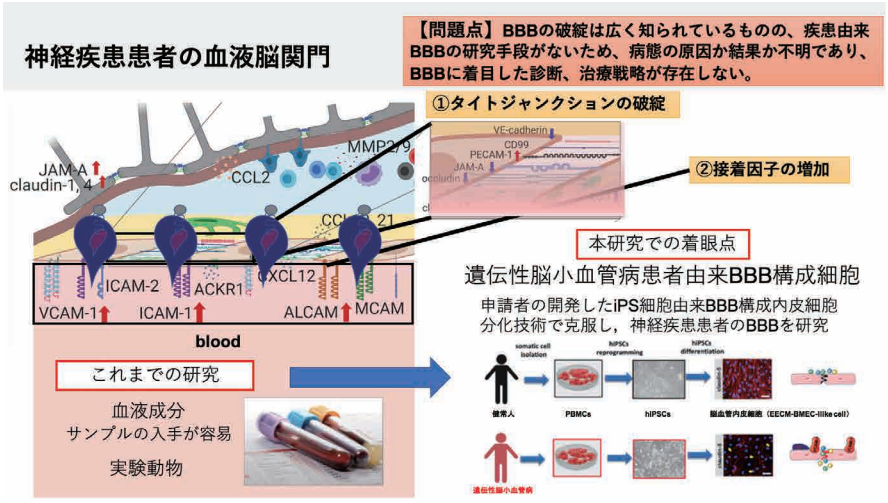
認知症，脳卒中の病態解明にむけた遺伝性脳小血管病の血液脳関門破綻機序解明



西原　秀昭　山口大学　大学院医学系研究科臨床神経学　助教

令和5年度～令和7年度

神経疾患では脳の恒常性を維持する血液脳関門(blood-brain barrier: BBB)の異常が病気の発症や進行と関与します。脳の小血管に病変主座が存在する遺伝性脳小血管病は、遺伝子異常を背景に若年性の脳梗塞、認知症をきたす難病であり、多くの中枢神経疾患に共通するBBB破綻機序を解明する手掛かりになりうる疾患です。ただし臨床を反映したモデルがないため、詳細は分かっていません。本研究課題では、独自に開発した「患者iPS細胞からBBB構成細胞を作製する技術」を用いてこの問題を克服し、患者BBBに着目して遺伝性脳小血管病の病態解明を行います。*NOTCH3/HTRA1/COL4A1*の3つの代表的な原因遺伝子に着目し、各遺伝子でどのBBB構成細胞に異常が局在するかを検討し、解明したBBB破綻機序を、BBBを標的とした革新的な診断技術と創薬につなげることを目指します。



https://ipscs-bbb.com

患者iPS細胞由来視床下部-下垂体オルガノイドを用いたPrader-Willi症候群の病態解明およびエピゲノム編集を用いた治療戦略の構築



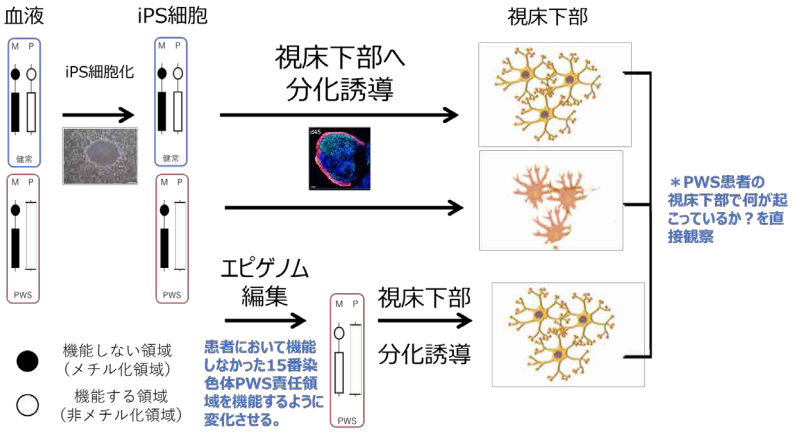
奥野　博庸　東京医科大学　小児科・思春期科学分野　講師

令和5年度～令和7年度

Prader-Willi症候群(PWS)は視床下部の機能障害で、過食、性腺機能低下、低身長、情動の不安定さを呈する遺伝性疾患です。とくに強い空腹感やそれによる過食、肥満のため、日々の生活に支障を来すことが多くありますが、病態が未解明であり、根本的な治療方法がありません。

症状の原因となっている視床下部は、脳にあり、直接観察することができず、病態研究が非常に困難です。そこで本課題では、患者さん由来のiPS細胞より視床下部をつくり、病気の解析や治療方法の開発を目指します。また患者さんでは15番染色体の一部が機能不全に陥っていることが症状の原因となっています。この部分の機能を制御する領域をゲノム編集技術により修正することにより、機能を再度もたらすことに我々は成功しています。この技術と視床下部作成技術を組み合わせて、多様な症状に苦しまれているPWS患者さんの病態を解明し、根本治療の開発につなげることができるように研究を進めていきます。

Prader-Willi症候群患者の病変部である視床下部を作り
病態メカニズムを解明する



疾患特異的iPS細胞の樹立・特性解析・加工の高度化・効率化・情報公開

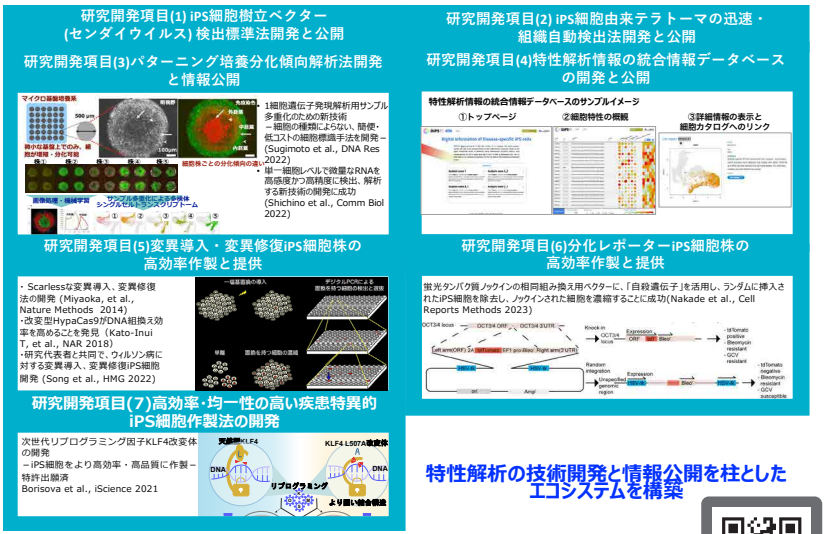


林　洋平　理化学研究所　バイオリソース研究センター
iPS細胞高次特性解析開発チーム　チームリーダー

令和5年度～令和7年度

疾患特異的 iPS 細胞を用いた研究を推進するため、以下の研究開発を行います。(1)iPS細胞樹立に用いられたベクターの残存コピー数を判別できる高精度な試験法を開発します。(2) iPS細胞由来の「テラトーマ」を迅速に作製評価でき、自動で組織を分類するシステムを開発します。(3)初期三胚葉分化を模倣させた培養システムを用いて、各iPS細胞株の分化傾向を定量的に評価するシステムを開発します。(4)特性解析結果をデジタル化(DX)された付随情報として、研究者が自由に閲覧できるオンラインデータベースとして公開します。(5)ゲノム編集技術で変異を導入・修復したiPS細胞株を作製します。(6)各細胞種のマーカーを蛍光タンパク質で可視化できるレポーターノックインiPS細胞株を作製します。(7)iPS細胞の均質化を図ることができるiPS細胞化技術を開発します。

1. 現在の疾患特異的iPS細胞に対する特性解析データを付随情報として取得
2. 疾患研究や創薬の発展につながる高度化された特性解析技術を開発
3. 特性解析の付随情報などを速やかに公開するデータベースを整備



URL https://acd.brc.riken.jp/ja/

心臓の病理を統合的に再現する領域特異的心筋組織モデルの構築

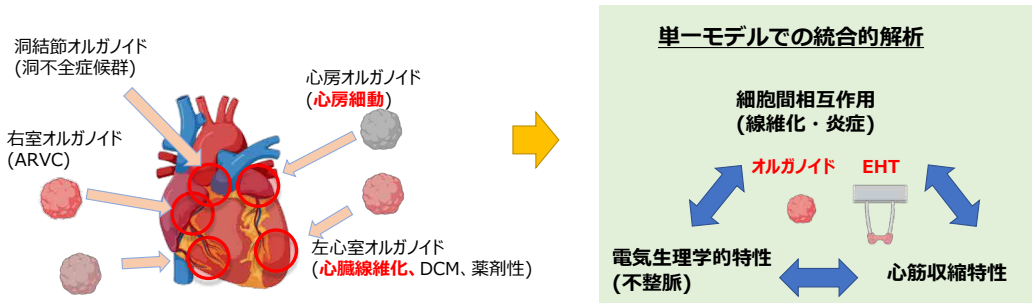


吉田　善紀　京都大学　iPS細胞研究所増殖分化機構研究部門　准教授

令和5年度～令和7年度

iPS細胞から作製した細胞を用いて構築する立体心筋組織は心疾患の病態モデル研究への応用が期待されていますが、心疾患の病態モデル研究においては実際の病態が進行する領域に特異的な組織を用いる必要があります。本研究においては、心臓のそれぞれの領域特異的な立体心臓組織を作製し、心筋-間質相互作用、心筋収縮能の変化、電気生理学的特性、炎症性変化などを同時に再現できる統合的心臓病態モデルの構築を行います。統合的心臓病態モデルを構築することにより、様々な変化が複雑に絡み合い病態が進展する心疾患に対する革新的な治療の開発につなげることを目指します。
本研究開発においては心室筋モデルを用いてHFpEFなどの原因となる心臓線維化の病態モデル及び心房筋モデルを用いた心房細動の病態モデルのなどの領域特異的な心疾患の病態モデル構築を実施します。

領域特異的病態モデルの構築



https://yoshida.cira.kyoto-u.ac.jp/

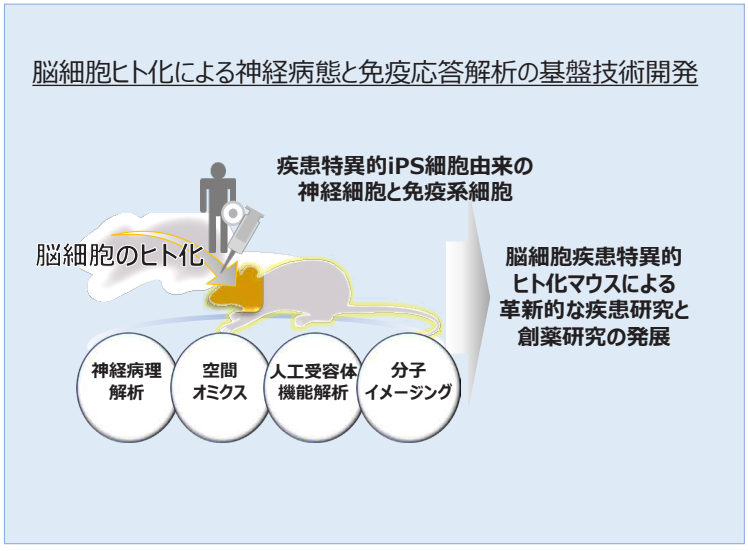
脳細胞ヒト化による神経病態と免疫応答解析の基盤技術開発



井上　治久　京都大学　iPS細胞研究所　教授

令和5年度～令和7年度

ヒト人工多能性幹細胞（iPS細胞）技術の誕生によって、ヒトのゲノム情報をそのまま維持したまま、多様な細胞種に分化誘導できるiPS細胞の特性を活用した病態モデル作製が可能になりました。一方で、疾患特異的iPS細胞から分化誘導した神経系細胞については、徐々に進行する病態を観察するために加齢を含めた経時的な長期経過のin vitroのモデル化には限界がありました。また、免疫系細胞については、脳内から単離し体外で培養を行うと、通常のin vitro環境と脳内環境は異なっているため、その免疫特性を含む細胞機能や表現型が失われてしまうことがあり、iPS細胞を病態解析に用いる課題となっています。
そこで、本研究では、疾患細胞の病因分子がもたらす脳環境への影響、病因物質の除去機構という役割を持つ免疫系細胞の応答など生体システムの中における疾患特異的な病態評価が可能なモデルとその作製・解析の基盤技術開発に取り組みます。



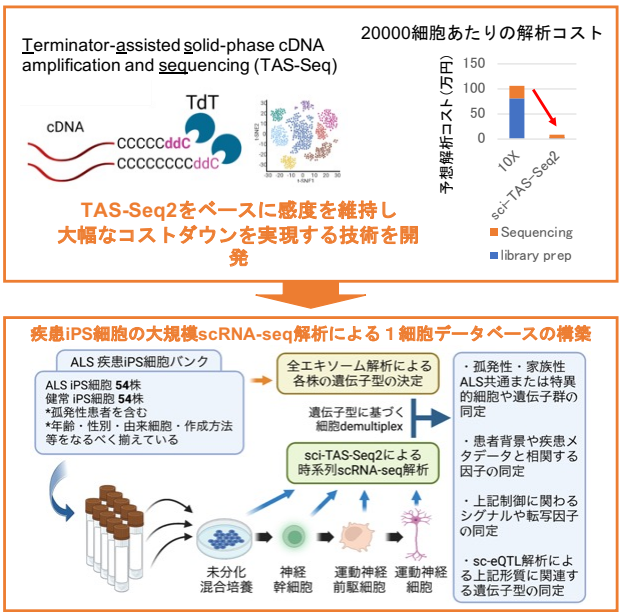
超高効率1細胞RNA-seq解析技術開発に基づくALS患者由来iPS細胞バンクの疾患関連1細胞データベースの構築



七野　成之　東京理科大学　生命医科学研究所　講師

令和5年度～令和7年度

本研究では独自の高感度1細胞RNA-seq解析(scRNA-seq)法TAS-Seq2をもとに、新規細胞固定法、combinatorial indexing等を組み合わせることで、従来の10-100倍の細胞スループットを有し、かつ高感度な解析が可能な新規scRNA-seq解析系を開発します。本技術と、iPS細胞混合培養分化誘導系、各iPS細胞株の遺伝子多型情報を組み合わせることで、培養・解析コストの両者を大きく抑えた大規模解析を可能とします。技術の実証対象として、54例の組筋萎縮性側索硬化症(ALS)の疾患iPS細胞バンク、および背景をなるべく揃えた健常人由来iPS細胞54株を解析し、分化誘導にともない生じる疾患関連1細胞データベースを構築します。本研究は、様々な疾患iPS細胞の1細胞データベースの構築や、効率的なscRNA-seq解析を行うための基盤となりえると考えています。



URL https://k-matsushimalab.org/

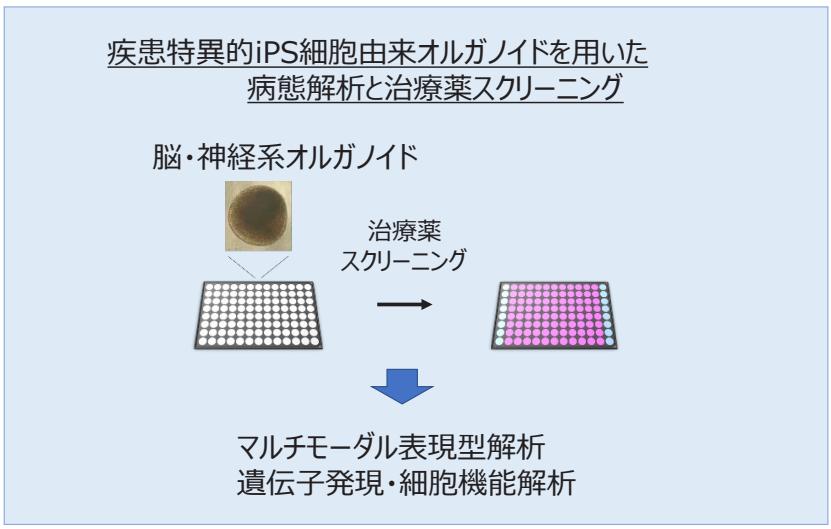
機能性オルガノイドを用いた運動ニューロン疾患遺伝子治療薬スクリーニング系の確立



井上　治久　京都大学　iPS細胞研究所　教授

令和5年度～令和7年度

筋萎縮性側索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis: ALS)は、我が国では患者数約10,000人の神経難病で、上位運動ニューロン及び下位運動ニューロンの障害により進行性に骨格筋力が低下する難治性神経変性疾患で、治療薬の開発は重要な課題です。私たちは、これまで疾患iPS細胞を用いて病態解析を実施してきました。本研究課題では、近年発展してきましたiPS細胞からオルガノイドを作製する技術を用いて、ALSの研究を行います。iPS細胞から作製した脊髄のオルガノイドは運動神経細胞のほか、介在性神経細胞やグリア細胞を含み、生体組織に近い構造を形成しており、また二次元培養よりも成熟した細胞の入手が可能であるため、詳細な病態の解析が可能であると考えています。さらに、脊髄オルガノイドを用いた創薬スクリーニング系を確立し、ALSの治療薬研究を進めていきます。本研究は、今後の創薬研究開発の促進に貢献することが期待できると考えています。



孤発性パーキンソン病iPS細胞ライブラリーを活用した治療薬探索



赤松　和土　順天堂大学　大学院医学研究科ゲノム・再生医療学　担当教授

令和5年度～令和7年度

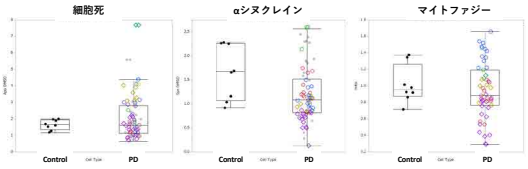
iPS細胞を用いたパーキンソン病患者に対する疾患修飾薬開発は、これまで原因遺伝子の明らかな家族性症例を用いて行われてきましたが、家族性症例はパーキンソン病全体の症例の10%以下であり、多くの症例に有用な薬剤を開発するためには、全体の症例の90%以上を占める孤発性症例での有効性を示すことが必要です。しかしながら孤発性症例は臨床症状が多彩で症例ごとに異なる発症機序を有する集団であると推測されるため、家族性症例で同定した候補薬剤がどの程度孤発性症例に有効かという点は全く未知です。本研究の目的は、申請者らがこれまで家族性パーキンソン病iPS細胞で確立・検証してきた創薬標的分子が、稀少な家族性PDだけでは無く症例の大部分を占める孤発性症例でも妥当な創薬標的分子であるかを、疾患iPS細胞を用いて検証する基盤システムを確立することです。

（研究項目1）
家族性パーキンソン病iPS細胞を用いたスクリーニング系の確立と改善効果のある薬剤の同定

	iPS設立症例数	原因遺伝子	頻度	発症年齢	Lewy小体	想定される発症機序	申請者らの発表論文・備考
PARK1	1	α-Synuclein(変異)	超稀少	20-60	あり	α-Synuclein凝集	ルクセンブルグから供与
PARK2	3	PARKIN	稀少	40歳以下	なし	マイトファジー異常	Mol Brain 2012など
PARK4	2	α-Synuclein(重複)	超稀少	20-60	あり	α-Synuclein凝集	Stem Cell Res, 2023
PARK8	2	PINK1	稀少	30-60	あり/なし	マイトファジー異常	HMG 2017など
PARK8	2	LRRK2	少	38-70	あり/なし	リソソーム・オートファジー機能低下	HMG 2015
PARK9	1	ATP13A2	超稀少	10-20	不明	オートファジー異常	J.Neurosci, 2020 など
PARK14	2	PLA2G6	稀少	10-28	あり	脂質異常	論文未発表
PARK17	1	VPS35	超稀少	30-70	なし	リソソーム機能低下	Stem Cell Res, 2022
PARK22	2	OHOHD2	稀少	40-67	あり	ミトコンドリア機能異常？	HMG 2019, isogenic controlあり
PARK23	1	VPS13C	稀少	25-46	あり	脂質異常・リソソーム機能低下	論文未発表
PARK24	3	PGAP	稀少	33-60	不明	リソソーム機能異常	Brain 2020, isogenic controlあり
孤発性	209	不明	PDの90%	50歳以上	あり	不明	Stem Cell Rep 2020, 正常対照28株あり

・多様な家族性パーキンソン病iPS細胞を用いて創薬標的の検索・スクリーニングシステム基盤整備を行う

（研究項目2）孤発性パーキンソン病iPS細胞ライブラリーの整備とそれを用いた薬剤スクリーニングシステムの確立



孤発性PDの細胞表現型は極めて多様性が高い

↓

層別化手法の開発がスクリーニング基盤構築の重要な要素

① 孤発性PD-iPSライブラリの表現型パネルの作成
② 孤発性PD-iPSライブラリのゲノム情報の整備

→ 孤発性PD-iPS細胞ライブラリーの適切な層別化手法の開発と創薬標的の検証方法の確立

・世界最大規模の孤発性パーキンソン病iPS細胞ライブラリーを用いて層別化・スクリーニングシステム基盤整備を行う

URL https://research-center.juntendo.ac.jp/genome/

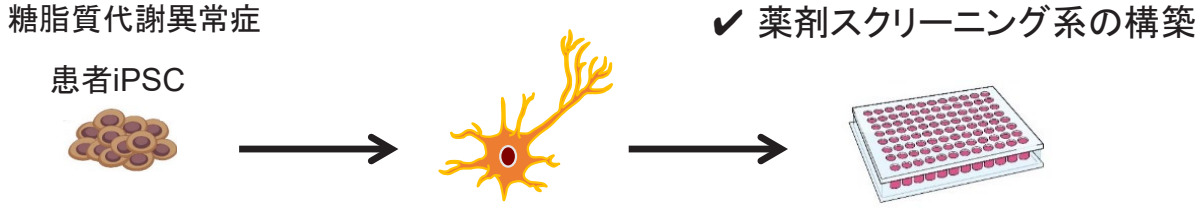
新・標的分子と新・神経機能解析法を用いた糖脂質代謝異常症の薬剤開発



江良　択実　熊本大学　発生医学研究所幹細胞誘導分野　教授

令和5年度～令和7年度

本研究では、先天性の糖脂質代謝異常症で見られる神経障害（精神発達遅延、退行、痙攣、運動失調、脳症）について、この障害に関与している分子を探索し、その分子を標的とした薬剤スクリーニング系を構築することを目的とします。先天性の糖脂質代謝異常症とは、糖質や脂質の代謝異常によって起こる、組織・臓器障害の総称です。多くが遺伝子変異による代謝酵素の働きが低下することが原因となり、神経障害を主症状にもちます。これまでのiPS細胞を用いた研究から、本疾患には神経細胞機能の異常があることが判明しました。本研究では、この機能異常に関与する分子について、薬剤標的としての妥当性を評価し、その分子を標的とした薬剤スクリーニング系を構築します。本研究の成果によって、先天性の糖脂質代謝異常症の治療薬の開発と患者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。



✔ 神経細胞の誘導

✔ 薬剤標的分子の探索と同定

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

疾患特異的iPS細胞バンク事業



中村　幸夫　理化学研究所　バイオリソース研究センター
細胞材料開発室　室長

令和5年度～令和9年度

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。

＜国家プロジェクトおよび国の科学研究費補助金等＞
疾患特異的iPS細胞の作製と研究
疾患特異的iPS細胞の作製

↓ 疾患特異的iPS細胞を預ける

＜理化学研究所・細胞バンク＞
疾患特異的iPS細胞の大量培養・品質管理
疾患特異的iPS細胞を用いた研究の普及活動

↓ 疾患特異的iPS細胞を提供する

＜研究コミュニティ＞
疾患特異的iPS細胞を活用した疾患研究
診断法や治療法（創薬等）の開発・進展

↓ 人類の福祉向上に貢献する

難治性疾患に関する研究の促進
様々な疾患の創薬研究等の進展
疾患の克服・罹患者のQOLの向上

URL https://cell.brc.riken.jp/ja/

iPS細胞を用いた疾患研究推進のための共同研究支援事業

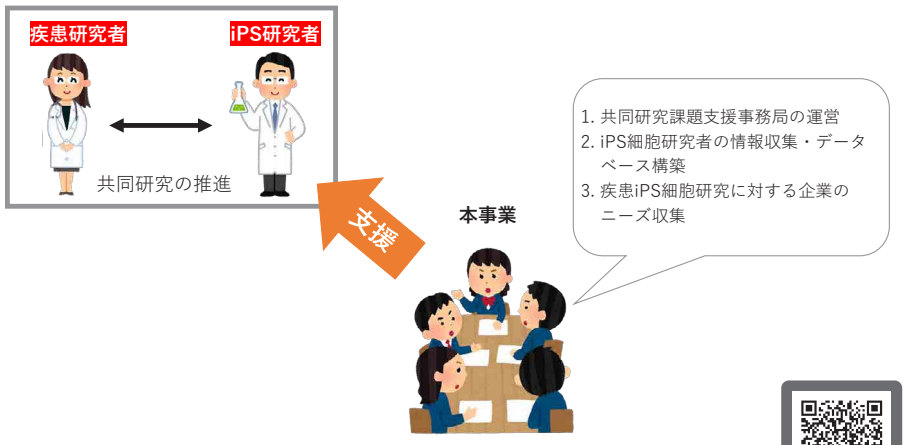


齋藤　潤　京都大学　京都大学iPS細胞研究所　教授

令和5年度～令和9年度

疾患特異的iPS細胞による病態解析は、希少難治性疾患研究に有用です。しかし、iPS細胞研究には未だに参入障壁があり、希少難治性疾患の研究者が独力で詳細な解析を行うことは困難です。そこでAMEDではiPS 細胞を用いた共同研究を推進し、疾患研究の裾野を拡大するために、「疾患特異的 iPS 細胞利活用促進のための共同研究課題（以下『共同研究課題』）」を実施しています。本事業は、共同研究課題の適切かつ円滑な実施のための支援業務を行います。また、企業等による iPS細胞を用いた創薬の裾野拡大のため、iPS細胞を用いた疾患研究のニーズを調査・集計します。共同研究課題を適切に支援することにより、様々な希少難治性疾患の研究が進むことが期待されます。また、疾患研究者とiPS細胞研究者との共同研究を推進することにより、希少難治性疾患患者さんの診療・診断につながる診療-研究ネットワークの構築が期待されます。

疾患特異的 iPS 細胞利活用促進のための
共同研究課題



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

疾患特異的iPS細胞を用いた周期性四肢麻痺の病態解明と創薬基盤確立に関する研究開発

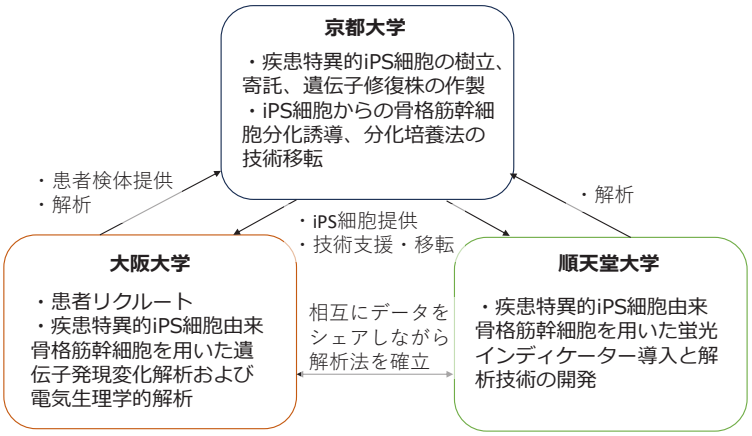


櫻井　英俊　京都大学　iPS細胞研究所　准教授

令和5年度～令和6年度

周期性四肢麻痺は、低カリウム血症を伴う反復性麻痺発作を主徴とする筋疾患で、小児・若年から発症します。さらに、恒久的な筋力低下を起こす症例が2／3にのぼり、20～30%はミオパチーを呈するという報告があり、その治療法開発は重要な課題です。遺伝性周期性四肢麻痺の原因遺伝子として、CACNA1S遺伝子、SCN4A遺伝子、KCNJ2遺伝子が知られていますが、その病態は解明されていません。本研究の目的は、疾患特異的iPS細胞の樹立により、周期性四肢麻痺の病態解明を進め、創薬開発基盤を構築することです。iPS細胞による筋疾患研究をリードする京都大学のチームと、周期性四肢麻痺の研究を進めてきた大阪大学のチーム、そして細胞内環境の光学的解析に長けた順天堂大学のチームが集まり、iPS細胞技術を各チームに伝えながら、疾患特異的iPS細胞由来の筋細胞を活用し、様々な角度から病態解析を進めます。

＜開発目標＞
- 周期性四肢麻痺患者由来iPS細胞の樹立、遺伝子修復株の作製
- iPS細胞技術の技術移転
- 病態解析および創薬スクリーニング系構築基盤となる解析法の確立



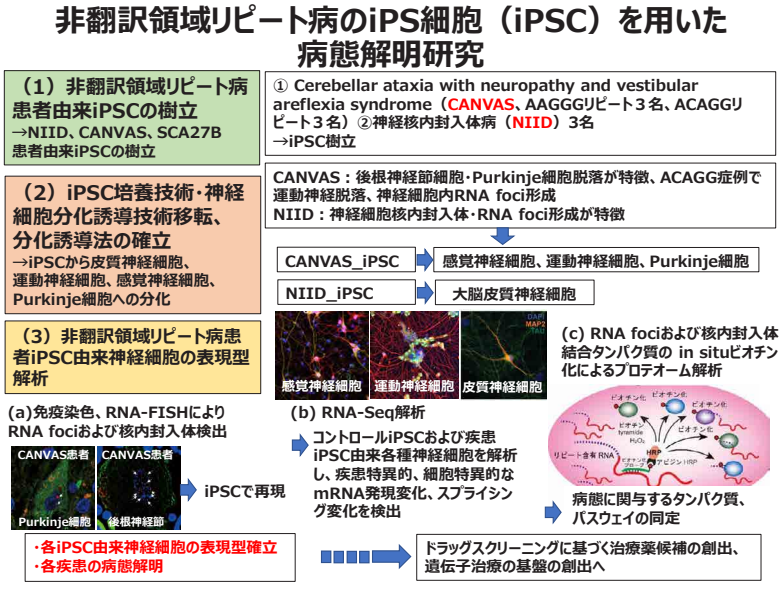
非翻訳領域リピート病のiPS細胞を用いた病態解明研究



土井　宏　横浜市立大学　医学部神経内科学・脳卒中医学　准教授

令和5年度～令和6年度

近年、非翻訳領域のリピート病が経変性疾患の重要な原因として注目されています。本研究では近年発見された非翻訳領域リピート病Cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome (CANVAS)、神経核内封入体病を研究対象としています。対象疾患の病態解析では、リピート部がどのような機序を介して神経毒性を発揮するのか評価するモデルを作成する必要がありますが、PCR法でリピート部を増幅・クローニングする方法では、伸長リピートを安定して発現する病態解析モデルを作成することが困難、という問題があります。そこで本研究では、異常リピート伸長が比較的安定に維持できると期待されるiPS細胞を、患者さんのご協力を得て疾患モデルとして作成し、iPS細胞由来神経細胞の表現型を行うことで、非翻訳領域リピート病の病態解明、治療法開発を目指します。



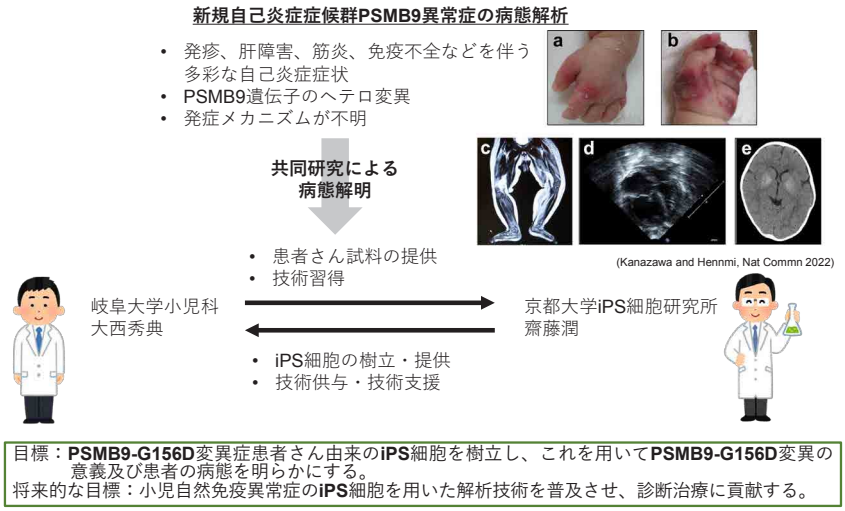
新規自己炎症症候群PSMB9異常症の病態解析



齋藤　潤　京都大学　iPS細胞研究所　教授

令和5年度～令和6年度

PSMB9異常症は、新生児期に多彩な症状で発症し、自己炎症と免疫不全を特徴とする疾患群です。国内に2症例の報告があり、同一の遺伝子変異(PSMB9-G156D変異)が同定されています。PSMB9-G156D変異によって病気が発症するメカニズムは不明であり、新たな治療法も求められています。本研究では、研究開発代表者の京都大学･齋藤潤が研究開発分担者の岐阜大学･大西秀典と共同研究を行い、PSMB9異常症のiPS細胞を用いた病態解析研究を進めます。また、この共同研究を嚆矢として、継続的な共同研究体制を確立し、iPS細胞を用いた病態解析技術を岐阜大学へ技術移転します。これによって、小児自然免疫異常症のiPS細胞を用いた解析技術を普及させ、iPS細胞技術が小児免疫学分野で診断治療に貢献するための基盤を構築します。



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

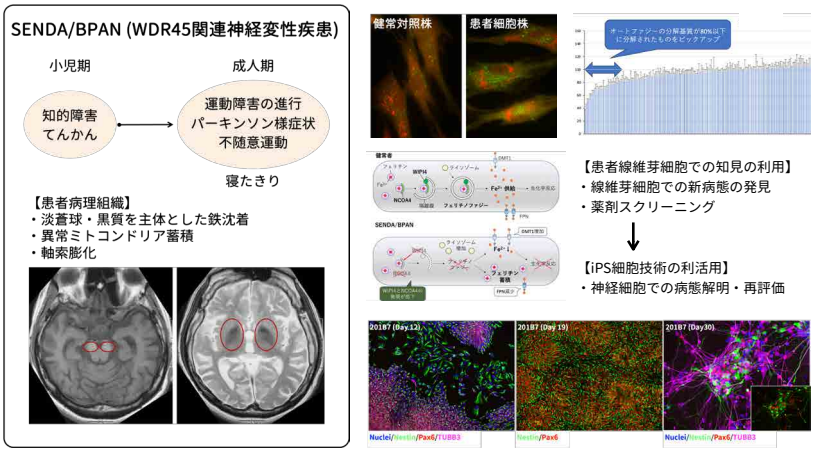
疾患特異的iPS細胞を用いた中枢神経におけるSENDA/BPANの病態解明と治療法開発



粟屋　智就　京都大学　大学院医学研究科　准教授

令和5年度～令和6年度

SENDA/BPAN（WDR45関連神経変性疾患）では、小児期の非進行性の重度知的障害、てんかんなどを経て、成人期以降に急激に運動機能障害や認知機能障害が進行しますが、その症状がなぜ中枢神経系に現れるのか、成人期に急速に進行するのかは全くわかっていませんでした。私たちは皮膚の線維芽細胞を用いてWDR45異常が細胞内での鉄の利用障害の原因となることを発見し、併せてその異常を改善する低分子化合物のスクリーニングを実施しています。私たちは次の段階として、中枢神経における病態解明と治療薬開発を目指し、iPS細胞から作成した中枢神経細胞を解析し、線維芽細胞で有効と考えられた低分子化合物の効果を検証したいと考えています。本研究課題では、CRISPR/Cas9遺伝子編集技術等によるレポーター細胞株作成や疾患モデル細胞株作成を通して、iPS細胞を創薬研究に最大限に活用し、ヒト中枢神経細胞にWDR45遺伝子異常の与える影響とその改善を期待出来る低分子化合物の探索を行います。



URL https://www.anat1dadb.med.kyoto-u.ac.jp/member/tomonari_awaya/

特殊な変異を持つ多発性嚢胞腎患者由来の腎臓オルガノイドを用いた早期発症嚢胞の再現



西中村　隆一　熊本大学　発生医学研究所　教授

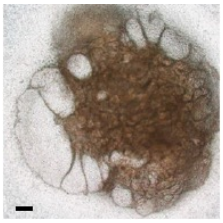
令和5年度～令和6年度

常染色体顕性多発性嚢胞腎は主にPKD1遺伝子のヘテロ変異によって成人期に腎臓の嚢胞を呈する疾患であり、腎不全に至る遺伝性疾患の中で最も頻度の高い病気です。ヒトiPS細胞にPKD1遺伝子のホモ変異を人為的に導入し、腎臓オルガノイドを誘導して嚢胞を再現できることは報告されていますが、ヘテロ変異を持つ患者様由来のオルガノイドでは嚢胞を高効率に再現できません。そうした中、私たちはPKD1遺伝子の複合ヘテロ変異によって胎児期から多数の腎嚢胞を呈する患者様に遭遇しました。そこで本計画ではこの特殊な変異を持った患者様由来のiPS細胞から腎臓オルガノイドを誘導し、嚢胞を高頻度で再現することを目的とします。具体的には患者様の血液からiPS細胞を樹立し、腎臓オルガイドを誘導します。そして変異をゲノム編集で修復して変異と嚢胞の相関及び嚢胞形成に関連する遺伝子群を同定します。

患者様由来iPS細胞の樹立

↓

腎臓オルガノイド誘導による嚢胞の再現



↓

変異の修復による嚢胞の改善

↓

嚢胞関連遺伝子群の同定

https://www.imeg.kumamoto-u.ac.jp/bunya_top/kidney_development/

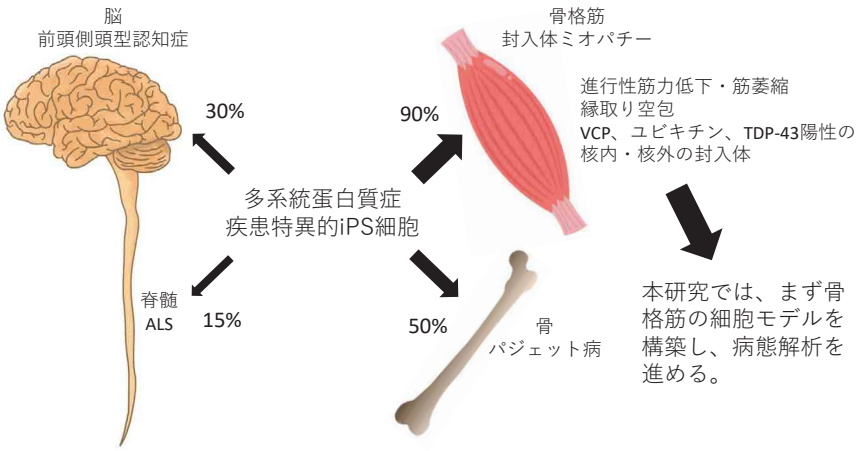
多系統蛋白質症に伴う封入体ミオパチーの病態解明と治療法の開発



櫻井　英俊　京都大学　iPS細胞研究所　准教授

令和5年度～令和6年度

多系統蛋白質症はValosin containing protein（VCP）の変異によって生じる常染色体優性遺伝の疾患で、中年期以降に緩徐に発症し多彩な症状、すなわち封入体ミオパチー、骨パジェット病、前頭側頭型認知症、筋萎縮性側索硬化症などを発症します。この中で最も頻度の高い封入体ミオパチーでは、骨格筋にVCPやユビキチン、TDP-43陽性の封入体が出現することが特徴であり、病態との関連が注目されています。しかしその変異によりどのような機序で病気が発症するかはほとんど理解されておらず、有効な治療法も存在しません。そこで本研究では疾患特異的iPS細胞の樹立により、多系統蛋白質症の病態解明を進めます。iPS細胞による筋疾患研究をリードする京都大学のチームと、多系統蛋白質症の研究を進めてきた帝京大学のチームがタッグを組み、iPS細胞技術を伝えながら、疾患特異的iPS細胞由来の筋細胞を活用し、様々な角度から病態解析を進めます。



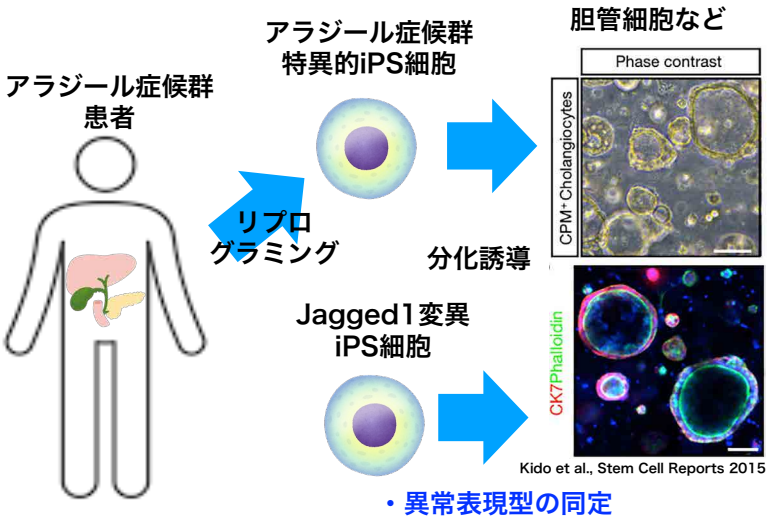
患者由来iPS細胞を用いた胆道異常の病態モデリングと治療法開発



林　洋平　理化学研究所　バイオリソース研究センター
iPS細胞高次特性解析開発チーム　チームリーダー

令和5年度～令和6年度

出生時に胆道に異常をきたしている難病として、アラジール症候群(指定難病297)に着目します。乳児期から始まる黄疸が主要症状であり、肝組織で小葉間胆管の減少がみられるものが典型例です。発生頻度の低い希少疾患であり、国内には、200～300人の患者がいます。約1/3の症例は1歳を過ぎても高度の胆汁うっ滞が持続して肝硬変に進行し、その場合には肝移植が行われています。以上から、アラジール症候群には外科的治療法以外の予防的、あるいは進行を食い止めることが可能な治療法が求められています。それを実現させるためには、それらの病態機序の解明と病態モデルの構築が不可欠です。そこで、本研究課題では患者由来iPS細胞を作製します。さらにその原因遺伝子であるJAGGED1などの遺伝子改変iPS細胞をゲノム編集技術で作出します。これらのiPS細胞株から胆管細胞などへと分化誘導し、その病態モデル構築を目指します。



https://acd.brc.riken.jp/ja/

核酸医薬を用いた、心筋症の予後を改善する新規抗不整脈治療法の開発

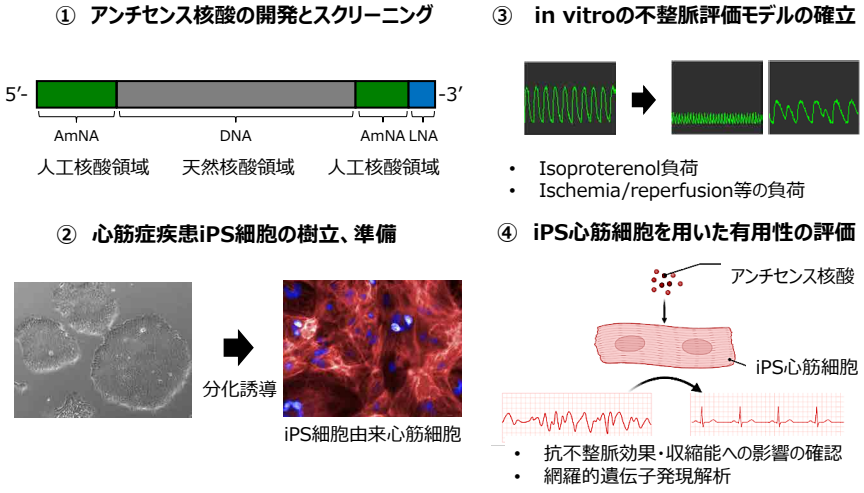


稲住　英明　東京大学　医学部附属病院　循環器内科　特任研究員

令和5年度～令和6年度

家族性の心筋症患者は高度の心機能低下と心室筋を起源とした致死性不整脈を合併することが多く特に予後不良です。現状イオンチャネルをターゲットとした様々な抗不整脈薬が利用可能ですが、心筋の収縮性の低下や、他の不整脈を誘発する可能性があることから心不全患者には使用しにくく、その病態解明に基づく新規予防・治療法開発が強く望まれています。

本研究では、心不全の進展や心室性不整脈の増加と関連する分子の発現を選択的に抑制する核酸医薬を開発し、その投与が疾患ヒトiPS細胞由来分化心筋細胞の不整脈やカルシウム動態、遺伝子発現等にあたえる影響を複数の遺伝子変異株において明らかにすることで、心筋症患者の予後を改善する新規不整脈治療法の作出を目指します。当戦略が特に有用な心筋症の遺伝子型や細胞の特性を同定することで、心不全・心筋症の精密医療の実現に資することが期待されます。



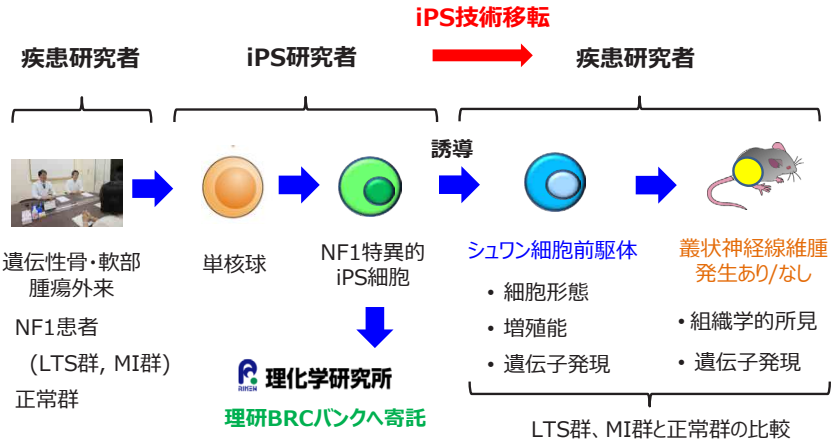
神経線維腫症1型患者のNF1遺伝子変異に基づく病態解明と個別化医療を目的とした疾患特異的iPS細胞の樹立



中田　英二　岡山大学　学術研究院医歯薬学域･運動器外傷学講座　准教授

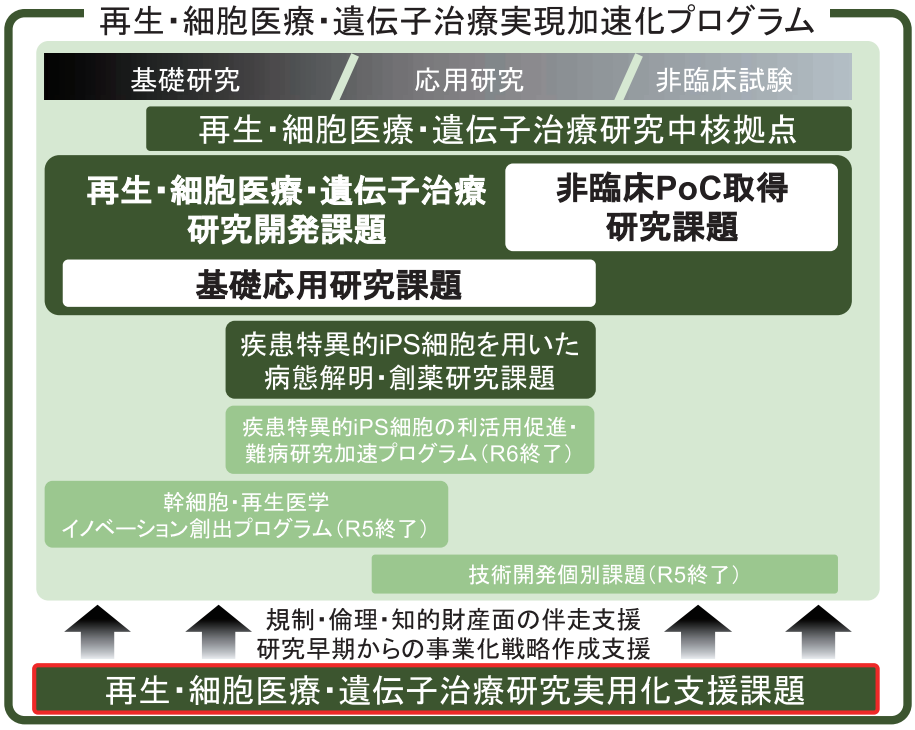
令和5年度～令和6年度

神経線維腫症1型(neurofibromatosis 1; NF1)は若年時より全身の器官に神経線維腫など様々な疾患が発生し、健常者に比べ悪性腫瘍の発生率が高く、予後不良です。特に神経線維腫が増大して叢状神経線維腫になると、痛みや機能障害を起こします。しかし、そのメカニズムは十分解明されていません。我々は、NF1の臨床症状はNF1の病的バリアントによって異なることに注目し、large deletionおよびtruncating/splicing mutations (LTS群)と、missense mutations / inflame deletion (MI群)の2群に分け疾患特異的iPS細胞を樹立し、NF1の疾患モデルを作製することにしました。現在、LTS群の患者さんから複数のiPS細胞を樹立することに成功し、シュワン細胞前駆体への分化に取り組んでいます。NF1の病的バリアントに基づいて疾患モデルを作製し、叢状神経線維腫の発生や悪性化のメカニズムを解明し、新規治療を開発することは、個別化医療(precision medicine) の促進に貢献でき、治療困難な疾患に苦しんでおられる患者さんにとって大きな福音となることが期待されます。

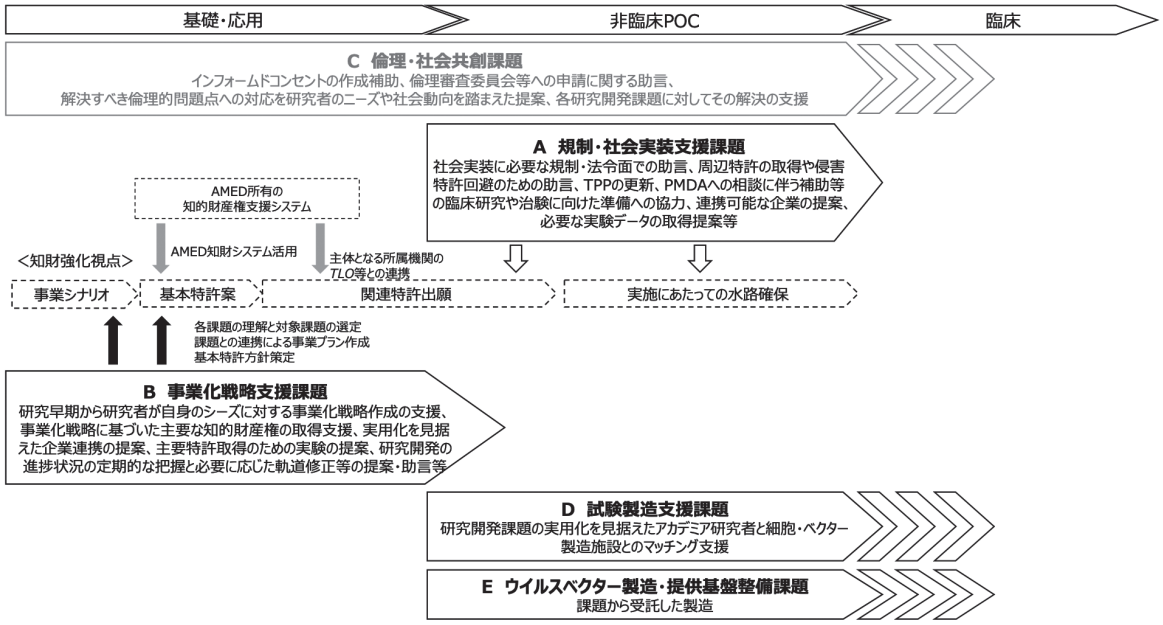


再生・細胞医療・遺伝子治療研究実用化支援課題

「再生・細胞医療・遺伝子治療研究実用化支援課題」（以下、「実用化支援課題」という。）は、規制面・倫理面・知的財産面からの伴走支援、研究早期からの事業化戦略作成支援、ウイルスベクタ ーの製造・提供の基盤整備及びアカデミア等と細胞・ウイルスベクター製造機関とのマッチング支援を実施し、実用化を見据えた切れ目のない支援を行います。また、「規制・社会実装支援課題」、「事業化戦略支援課題」、及び「倫理・社会共創課題」は連携を必須とし、その特徴を活かした相補的な支援体制を構築します。また、必要に応じて「試験製造支援課題」及び「ウイルスベクター製造・提供基盤整備課題」や、「再生医療実用化研究事業」、「再生医療実用化基盤整備促進事業」、厚生労働省事業の「遺伝子治療実用化基盤整備促進事業」と連携します。



各再生・細胞医療・遺伝子治療研究実用化支援課題の役割



ウイルスベクター製造・提供基盤整備課題

アカデミア用GMP準拠ウイルスベクター製造・提供体制の基盤整備と人材育成

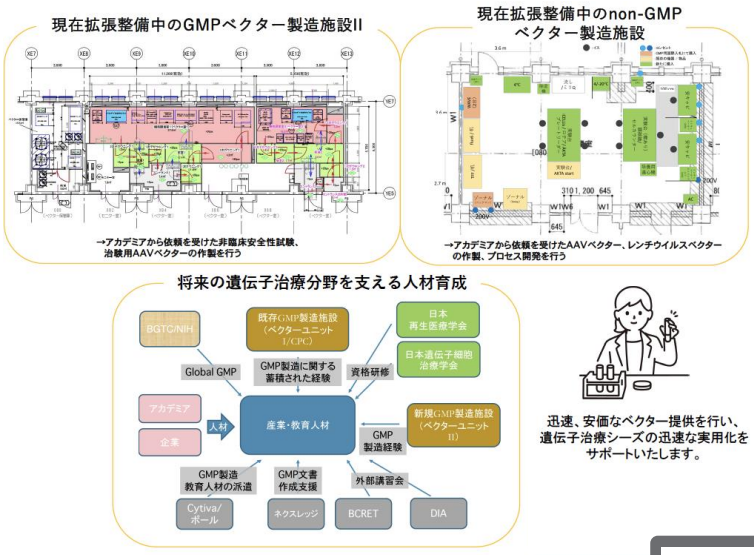


岡田　尚巳　東京大学　医科学研究所 遺伝子・細胞治療センター
分子遺伝医学分野　教授

令和5年度～令和9年度

本課題では、研究代表者らがAMED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おいて基盤を構築してきたAAVベクターおよびレンチウイルスベクター製造技術と、治療ベクター開発室 ベクターユニットIにおけるGMP準拠ベクター製造技術を基盤に、非臨床試験や第I相臨床試験に使用できる遺伝子治療用ベクターを低コストで迅速に提供できるアカデミア用ベクターGMP準拠製造施設を整備することを目的とします。既存のベクター製造施設、CPCの機能強化とともに、AAVベクターおよびレンチウイルスベクター用のGMP準拠製造施設「治療ベクター開発室 ベクターユニットII」を拡張整備することにより、迅速かつ低コストに、遺伝子治療法のベクター開発や治療用ウイルス製造プロセスの開発のアカデミア支援が可能となり、アカデミアによる遺伝子治療製品の製造プロセス開発や非臨床試験・早期探索的医師主導治験の加速が期待されます。

アカデミア用GMP準拠ウイルスベクター製造・提供体制の基盤整備と人材育成



URL https://www.dmmg-u-tokyo.org/

規制・社会実装支援課題

細胞治療及び遺伝子治療を含む広範な再生医療研究の社会実装加速化に資する伴走支援



波多野　悦朗　京都大学　医学部附属病院 先端医療研究開発機構
機構長／教授

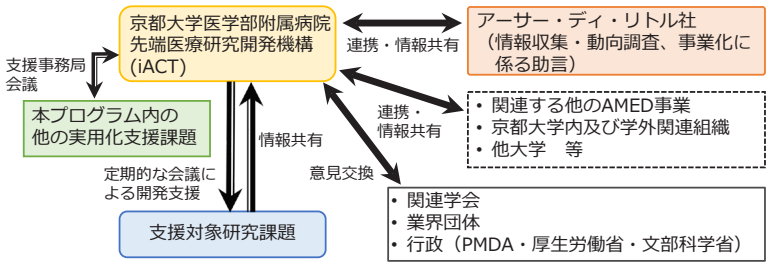
令和5年度～令和9年度

規制・社会実装支援課題では、京都大学医学部附属病院 先端医療研究開発機構（iACT）において非臨床開発支援を担当する医療開発部が事務局として伴走支援を行います。医療開発部に集約されている複数名のPMDA及び企業出身者等がプロジェクトマネージャーとして支援対象課題の進捗を管理し、品質・非臨床安全性・臨床試験デザイン等に関するPMDAとの面談等の薬事対応を支援するとともに、学内外の専門家と連携して知財や起業等の社会実装に向けた支援も行います。支援対象課題の進捗管理のために、研究代表者、AMED、支援課題担当者がアクセス可能な本課題専用のシステムを新規に構築します。また、俯瞰的な情報収集・動向調査として、研究者が開発を進める上で役立つ内容についてアーサー・ディ・リトル社が調査を実施し、成果物を本事業専用サイトに掲載し広く周知することで当該調査結果を研究者に自由に利活用頂きます。

➢ **支援内容**

- 社会実装に向けた規制・知財等の面での伴走支援
- 全課題の進捗管理
- 俯瞰的な情報収集・動向調査

➢ **実施体制**



URL https://iact.kuhp.kyoto-u.ac.jp/

事業化戦略支援課題

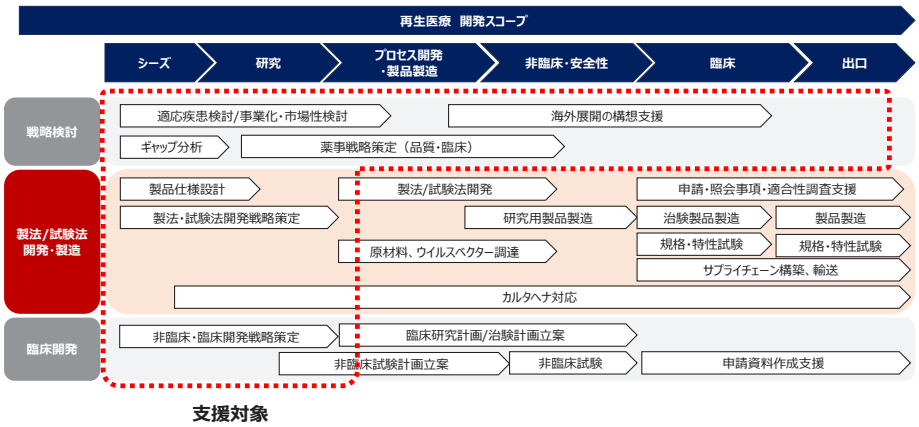
研究者に伴走し出口視点で事業化戦略を支援する産学連携プラットフォームの構築



土井　俊彦　国立がん研究センター　先端医療開発センター　センター長

令和5年度～令和9年度

国立がん研究センターは、製品製造・臨床開発のノウハウを持つ企業と連携することで、アカデミアの成果を産業化する経験豊富なメンバーと共に、出口を見すえた支援を実施します。多くのがん領域の医師主導治験の実施・支援経験を活かし、質の高い臨床試験に向けたノウハウ提供や効率的な支援を行います。特に、研究者とCDMO/製販企業との仲介役として、研究成果の最短ワンストップでの社会実装実現を伴走します。そのため、主要特許未取得の基礎・応用研究課題に注力し、事業化戦略立案、製法開発戦略、企業連携など幅広いサポートが可能です。がん領域に加え他疾患からがん領域への応用やプラットフォーム技術の実用化、製品コンセプトや臨床試験計画なども支援可能です。



国立がん研究センターでは、「柏の葉」地域を拠点とし、異業種連携を強化し、医薬品関連機器、診断薬、QA/QCソリューションの同時開発を進めています。

事業化戦略支援課題

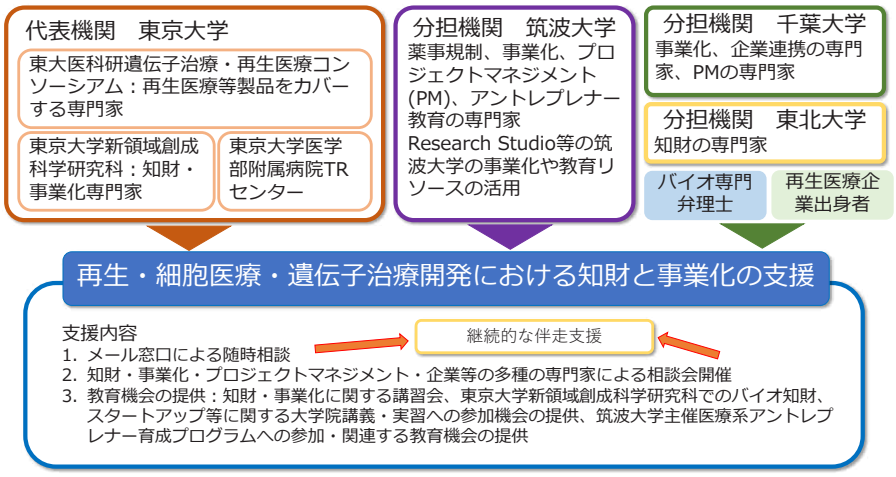
再生・細胞医療・遺伝子治療開発における知財と事業化の支援課題



長村　文孝　東京大学　医科学研究所　先端医療開発推進分野　教授

令和5年度～令和9年度

研究者の優れた基礎研究成果を再生医療等製品として上市するためには、克服する課題が多く存在します。製品にするためには、早期から特許取得などの知的財産権を確保し、より強力なものとする必要があります。また、大学などのアカデミアが承認申請を行ったり、販売することはできないため、どこかの段階で企業と連携したり導出する必要があります。ただ、どの企業に開発を委ねるのに適切か、ベンチャー企業を設立すべきなのか、また、それはどの段階ですべきなのか等々考慮すべき点が多いです。我々は、知的財産権の獲得から事業化までを見据え、多くの専門家が参加して支援を行います。メール相談窓口の設置、各種専門家が参加して助言を行う相談会の開催、などを行い継続的な支援を目指していきます。また、研究者等にも知財や事象化を理解していただけるよう、多種の教育や事業化に至るアントレプレナー機会の提供等を行っていきます。



事業化戦略支援課題

グローバル市場・規制を見据えた細胞・遺伝子治療の早期事業化戦略支援



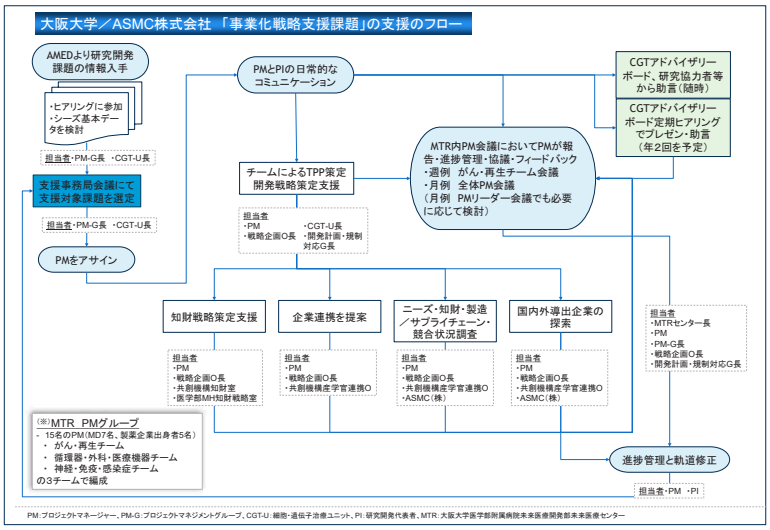
名井　陽　大阪大学　医学部附属病院　教授／未来医療センター　センター長

令和5年度～令和9年度

近年、細胞・再生医療・遺伝子治療等、新規創薬モダリティーの医薬品が登場し、これまで治療が困難であった疾患の新規治療法開発に大きなインパクトをもたらしています。これらを実用化するためには先端的科学技術が必要ですが、製薬企業等にとって、全てを内製化して開発を進めることは人材確保や投資採算性という点で容易ではなく、多くの場合、アカデミア等との連携、すなわちオープンイノベーションが重視されています。

一方で、アカデミアの研究者が最終製品のゴールイメージを持ち、単独で実用化研究を遂行することは困難であり、産学連携部署や橋渡し研究支援機関等による支援が不可欠です。

本課題では、当該分野におけるアカデミア発の研究シーズをいち早く製品化し医療の現場に届けるために、橋渡し研究支援機関としてこれまで構築してきた支援体制やノウハウを活用し、実用化を目指した総合的支援を行います。



http://www.hp-mctr.med.osaka-u.ac.jp/index.html

試験製造支援課題・細胞

細胞治療の社会実装につなげる非臨床POC獲得のための細胞製品製造支援

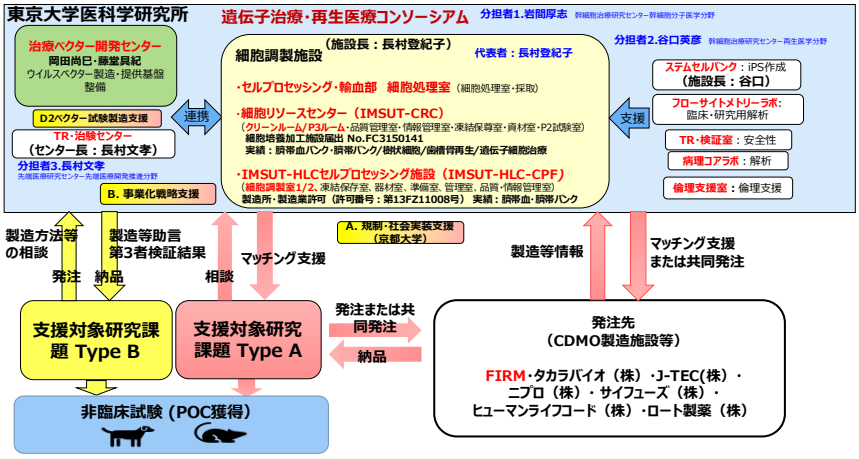


長村　登紀子　東京大学　医科学研究所　准教授

令和5年度～令和9年度

本支援課題は、遺伝子導入を含む再生・細胞治療の社会実装を想定したGMP/GCTP省令レベルの試験製造製品を用いて非臨床POCを取得することで、基礎的研究から臨床試験段階へ早期に橋渡しできるよう、その細胞製造支援を行うことを目的としています。支援対象は、基礎応用研究課題及び非臨床POC取得研究です。その目的を達成するために、支援対象課題を、企業の細胞調製施設（CDMO）とのマッチング支援を行う（Type A）場合と、東京大学医科学研究所が細胞調製を受託する場合（Type B）に分けています（図）。いずれの場合においても、製造・品質等に関する助言を行い、基礎研究レベルと社会実装しレベルの細胞調製のギャップを埋めていくことを目指します。なお、支援には、需要調査、細胞調製や品質試験を担当する人材の育成も含めており、同事業の支援課題とともに、研究開発の総合的な支援に努めます。

D１．遺伝子・細胞製品製造支援体制



https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/consortium/index.html

試験製造支援課題・ベクター

遺伝子治療研究の実用化促進に向けた研究者製造施設マッチング整備

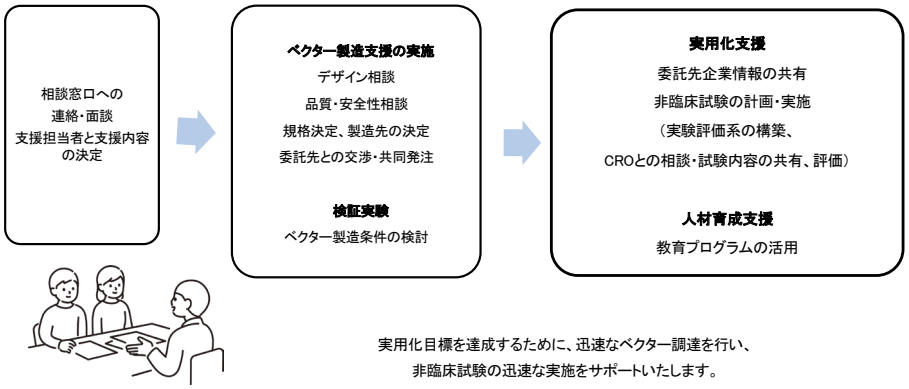


岡田　尚巳　東京大学　医科学研究所　遺伝子・細胞治療センター
分子遺伝医学分野　教授

令和5年度～令和9年度

遺伝子治療の実用化に向けた治療用ベクター製造においては、アカデミア研究者がベクター製造施設からの製造協力を得やすい環境が整備されていないことが課題とされており、これを解消するための環境整備を目指します。遺伝子治療研究者との連携のもと、国内外の様々な製造施設の中から各々の治療研究課題に最適な製造委託先を検索、共同で規格決定や品質管理を行うことにより、迅速なベクター調達をサポートします。これらのマッチング支援に加え、治療用ベクターを用いた非臨床PoC/前臨床試験を効率よく推進するため、各課題に対応可能な疾患ごとの専門家チームを立ち上げます。GMP準拠製造においては、必要とされるベクター設計や品質に関する専門家による伴走支援を行います。これらの支援を通じて、ベクター製造に関わる障壁を解消し、遺伝子治療実用化推進のための環境を提供できるように取り組んで参ります。

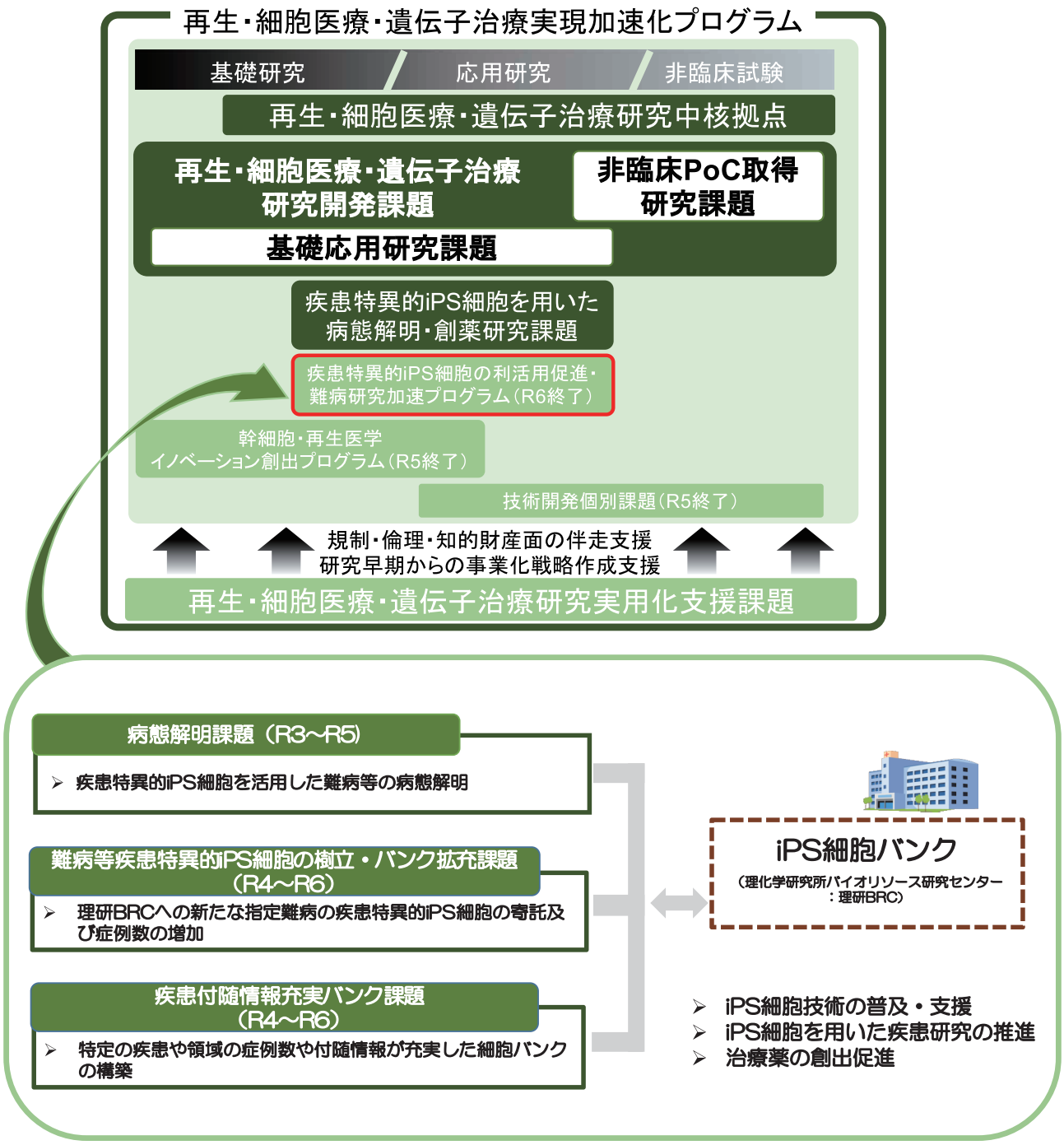
伴走支援の流れ



実用化目標を達成するために、迅速なベクター調達を行い、
非臨床試験の迅速な実施をサポートいたします。

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。



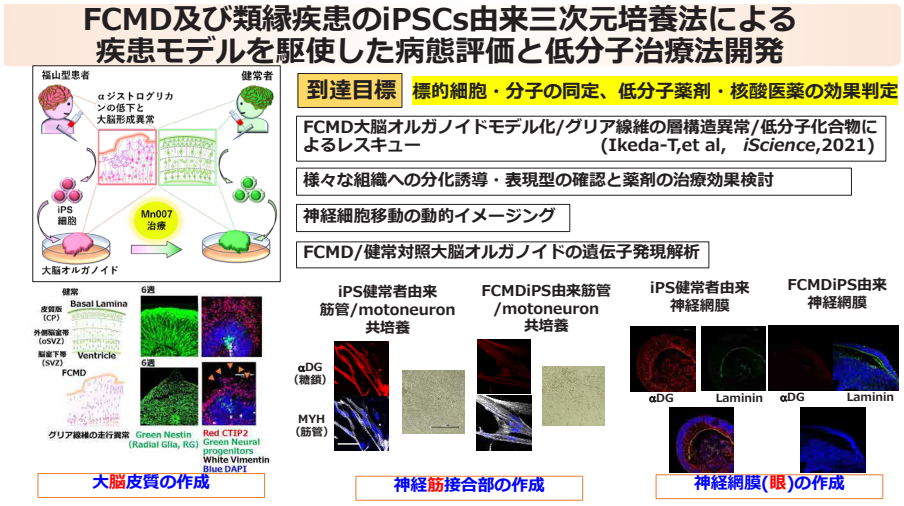
FCMD及び類縁疾患のiPSCs由来三次元培養法による疾患モデルを駆使した病態評価と低分子治療法開発



池田　真理子　藤田医科大学　臨床遺伝科　准教授

令和3年度～令和5年度

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



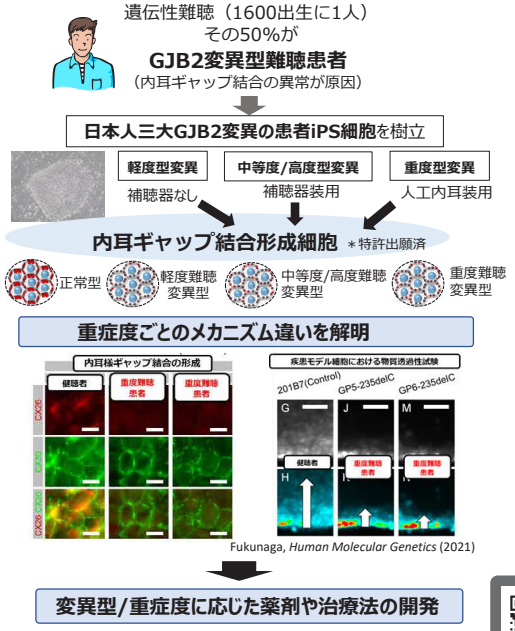
GJB2変異型難聴における軽度変異型および重度変異型の患者iPS細胞を用いた難聴重症化メカニズムの解明



神谷　和作　順天堂大学　大学院医学研究科耳鼻咽喉科学　准教授

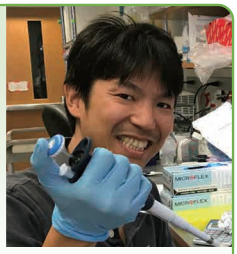
令和3年度～令和5年度

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



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

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



福田　篤　東海大学　医学部医学科基礎医学系分子生命科学　講師

令和3年度～令和5年度

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”を取り戻した女性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。本研究開発では、レット症候群、PCDH19関連症候群を対象とし、患者さん由来のiPS細胞を活用した神経発生病態モデリングを実施します。シングルセルゲノミクスや数理モデリングを用いて、様々な側面から病態メカニズム解明を目指します。



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

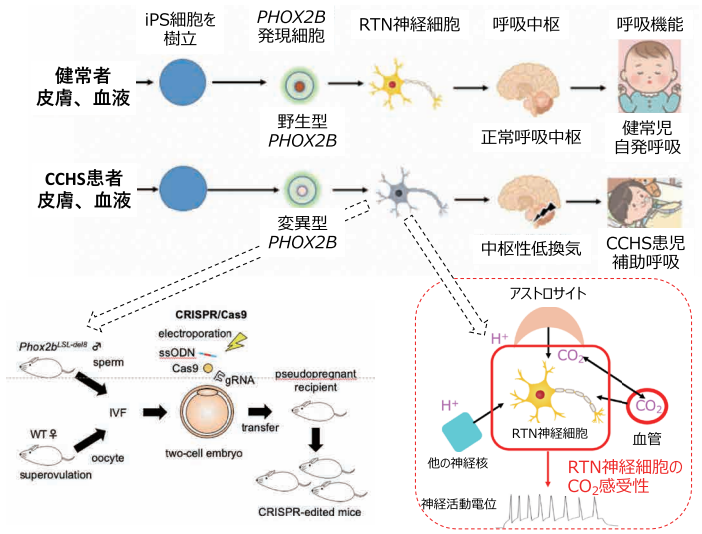
疾患特異的iPS細胞を用いた先天性中枢性低換気症候群における低CO_2感受性の分子機構



藤岡　一路　神戸大学　大学院医学研究科内科系講座小児科学分野
こども急性疾患学部門　特命教授

令和3年度～令和5年度

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呼吸中枢レトロトラペゾイド核（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、VGlut2、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、健常人由来iPS細胞、CCHS患者由来iPS細胞ともに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、新たにPHOX2B遺伝子改変CCHSモデルマウスの開発にも着手しています。



新規PHOX2B遺伝子改変CCHSモデルマウスの開発

呼吸中枢化学調節機構のin vitro再構成

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

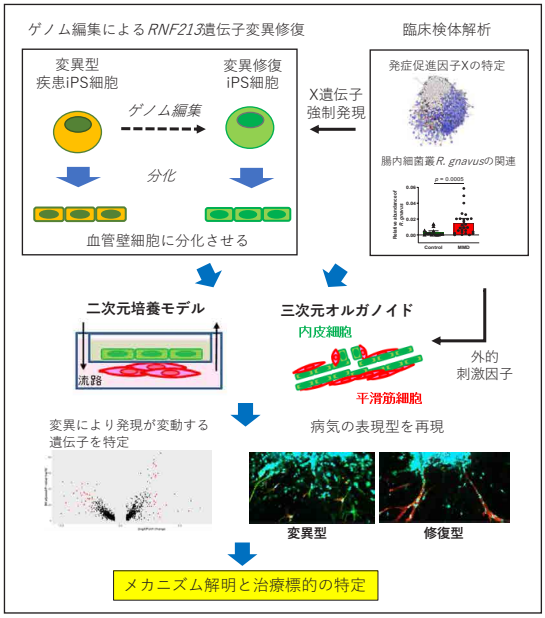
ゲノム編集疾患iPS細胞を用いた閉塞性血管疾患のモデル樹立と病態解明



峰晴　陽平　京都大学　大学院医学研究科　特定准教授

令和3年度～令和5年度

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。小児を中心として、高齢者まで幅広い年齢層の方が罹患します。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、病気を再現するモデルの作成が実現していませんでした。私たちはまず、RNF213 遺伝子変異の影響を正確に評価するため、患者さんのiPS細胞からゲノム編集で変異を修復した細胞株を作成しました。それらを血管内皮細胞と平滑筋細胞に分化させて血管オルガノイドを作成することに成功しました。変異株は修復株と異なる形態を示しており、今後は詳細な形態および遺伝学的特徴を分析することで病態生理を解明し、新しい診断と治療方法の開発につなげていきます。



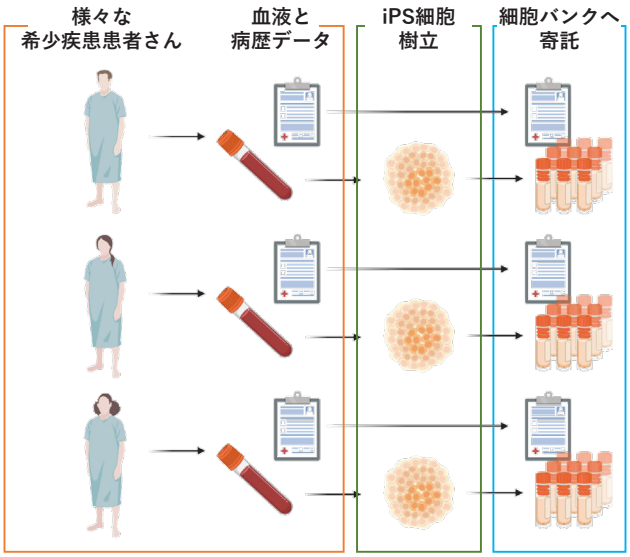
指定難病を中心とした希少疾患iPS細胞バンクの拡充に関する研究



齋藤　潤　京都大学　iPS細胞研究所　教授

令和4年度～令和6年度

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いう問題に直面します。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、本研究課題では、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を入手して、疾患研究に利用することできます。これ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。



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

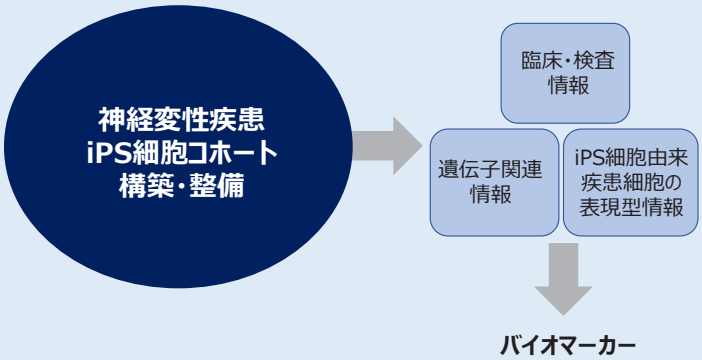


井上　治久　京都大学　iPS細胞研究所　教授

令和4年度～令和6年度

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しています。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、遺伝子改変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。

本研究開発における連携患者コホート・バイオバンク



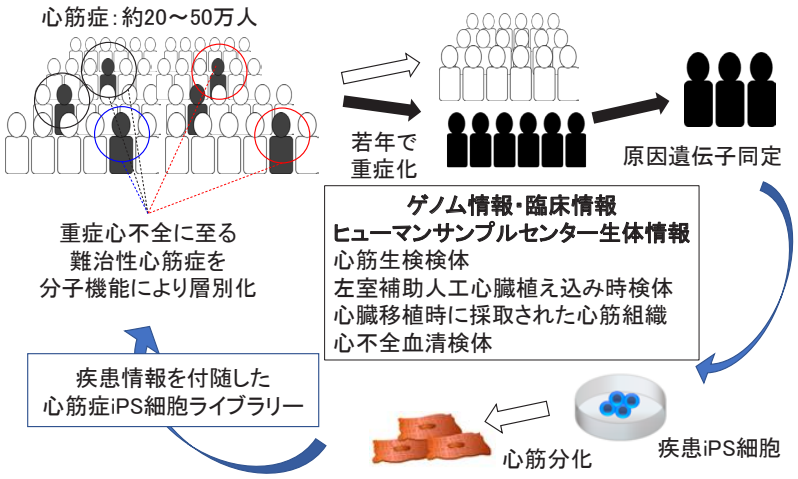
分子機能による層別化を目的とした心筋症疾患iPS細胞ライブラリーの構築



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

令和4年度～令和6年度

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。



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

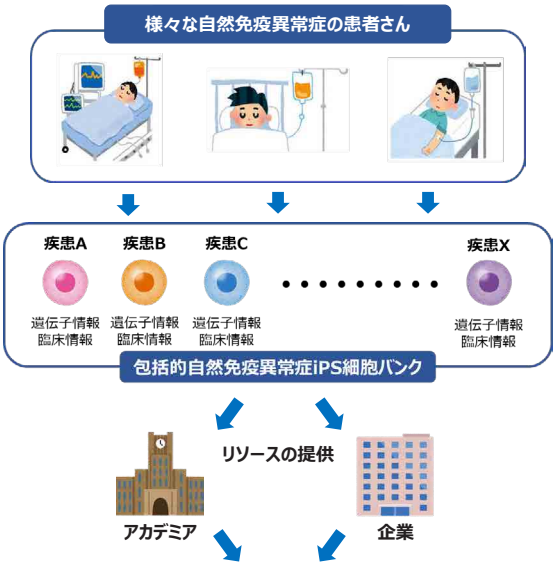
自然免疫異常症に対する包括的iPS細胞バンクの構築



八角　高裕　京都大学　大学院医学研究科　准教授

令和4年度～令和6年度

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て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おり、対象疾患の拡大と研究の促進により、新規治療法の開発や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。これまで様々な疾患のiPS細胞が順調に樹立されており、今後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することを期待しています。



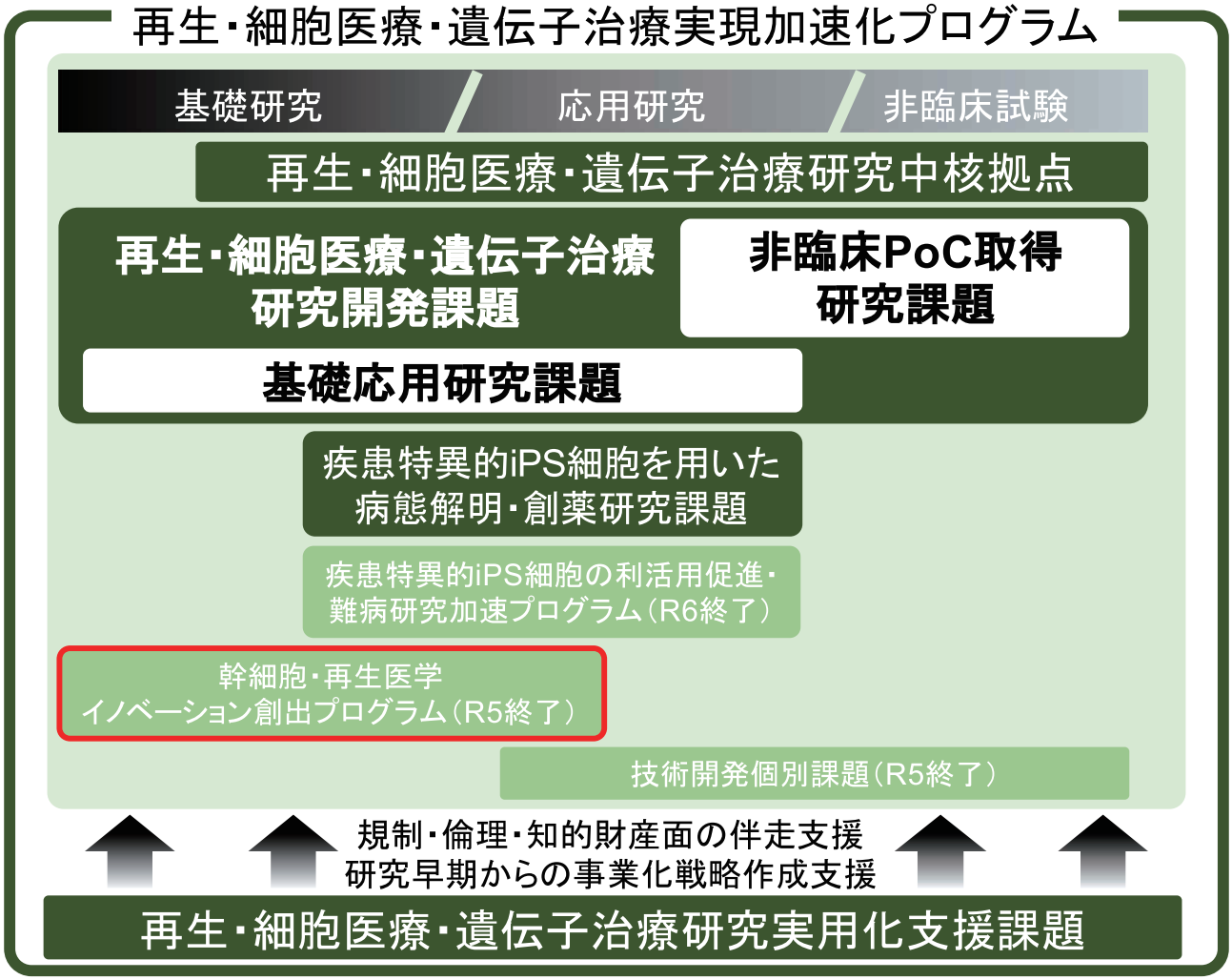
自然免疫応答機構・病態の解明と新規治療開発の促進

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

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及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。

なお、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研究成果が期待できる、革新的・独創的な発想に基づく優れた研究を重視します。また、幹細胞・再生医学分野における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。再生医療分野の裾野を広げ、幅広い研究シーズの発掘を目指します。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。（令和5年度終了）



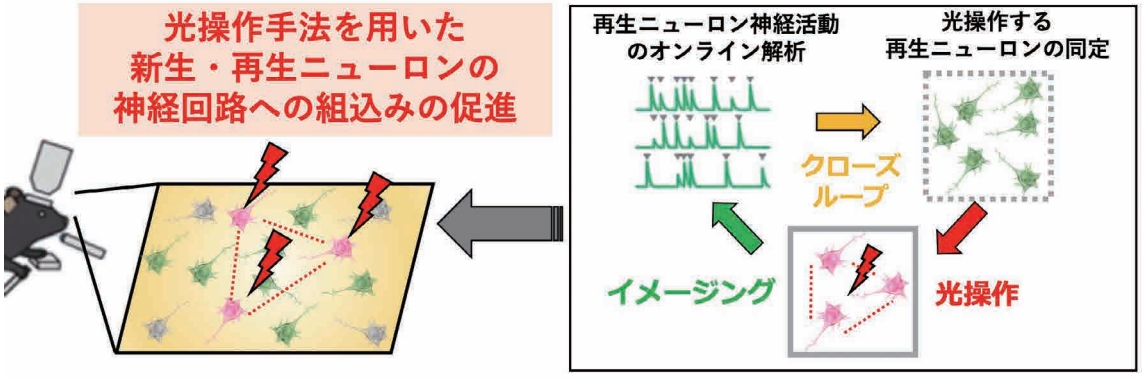
新生・再生ニューロンの光操作による脳機能再生に関する研究開発



今吉　格　京都大学　医生物学研究所　教授

令和3年度～令和5年度

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



https://brainnetworks.jimdofree.com

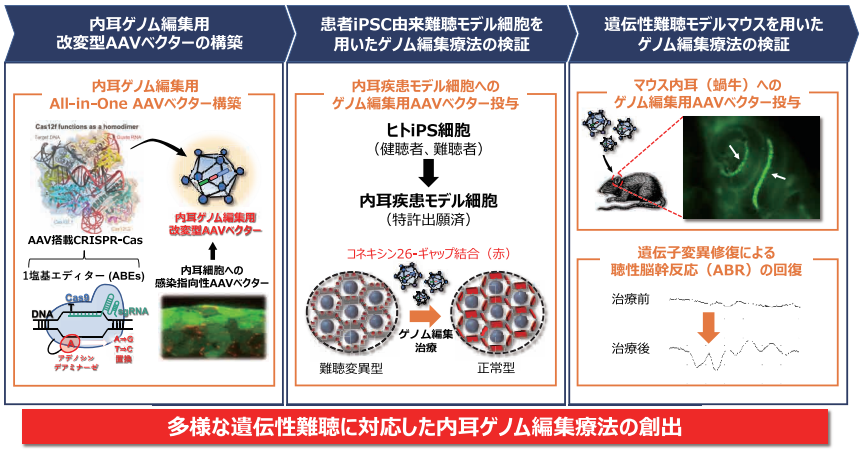
多様な難聴遺伝子変異に対応した遺伝性難聴患者iPS細胞によるAAVゲノム編集治療法の開発



神谷　和作　順天堂大学　大学院医学研究科耳鼻咽喉科学　准教授

令和3年度～令和5年度

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。



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

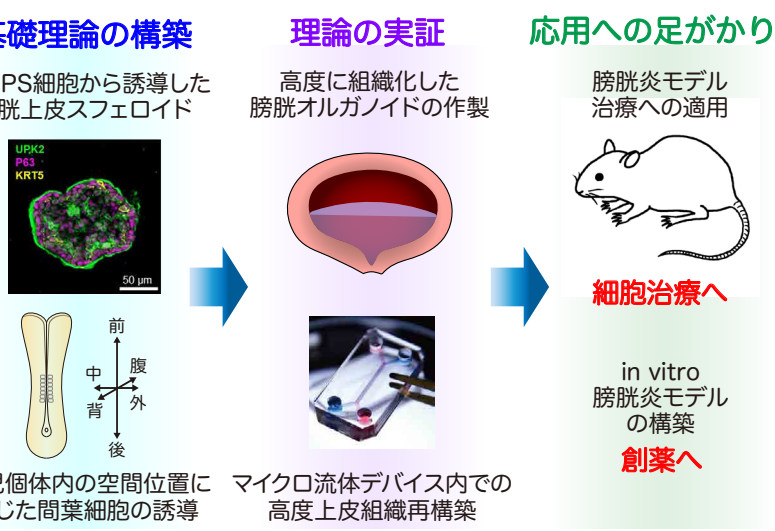
上皮ー間葉相互作用に依拠した、内胚葉組織高度化を実現する基盤的方法論の構築



髙里　実　理化学研究所　生命機能科学研究センター　チームリーダー

令和3年度～令和5年度

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



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

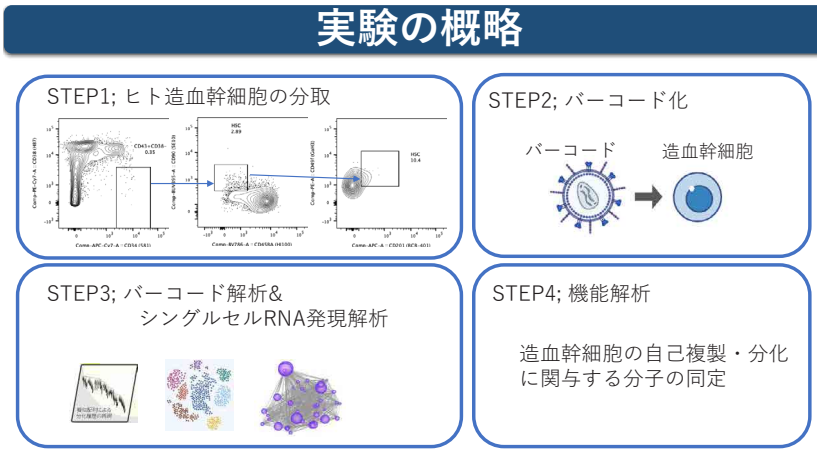
ヒト造血幹／前駆細胞の細胞系譜の理解による細胞分化制御基盤技術の開発



山本　玲　京都大学　高等研究院ヒト生物学高等研究拠点　特定拠点准教授

令和3年度～令和5年度

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き、移植医療の治療成績の向上の一助となります。また、造血幹細胞から赤血球・血小板を誘導する低分子化合物の同定も期待でき、輸血ソース不足の問題解決も可能となります。



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

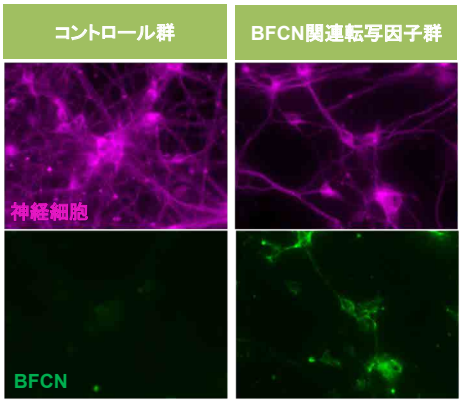
ヒト前脳型コリン作動性神経細胞の選択的誘導法の開発と、薬剤評価系への応用



石井　聖二　慶應義塾大学　医学部　助教

令和3年度～令和5年度

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。



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

https://www.nakajimalab.com/

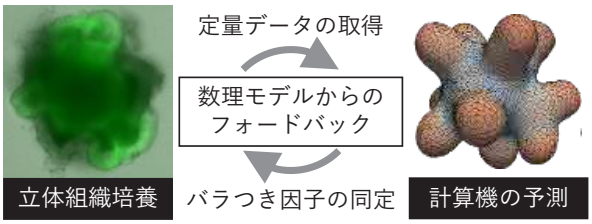
立体組織の形成過程を最適化するモデルベース培養法の開発

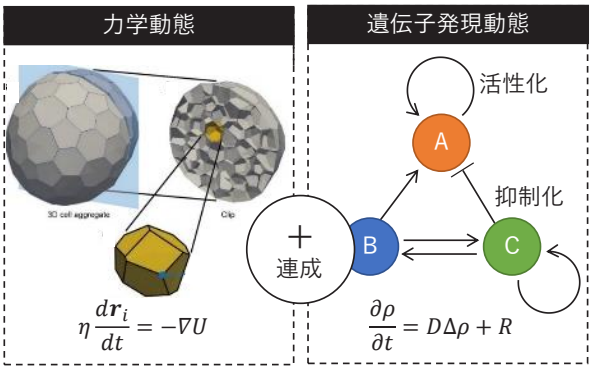


奥田　覚　金沢大学　ナノ生命科学研究所　准教授

令和3年度～令和5年度

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





http://mechgen.jp/

イノベーション

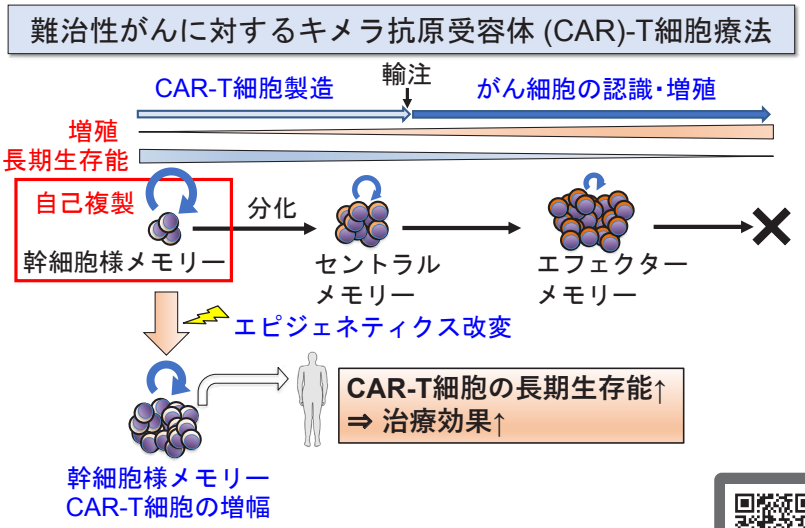
エピジェネティクス修飾によるキメラ抗原受容体導入幹細胞様メモリーT 細胞の自己複製増殖方法の開発



籠谷　勇紀　慶應義塾大学　医学部　先端医科学研究所がん免疫研究部門　教授

令和3年度～令和5年度

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細胞において様々に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。



https://tumorimmunol.med.keio.ac.jp/

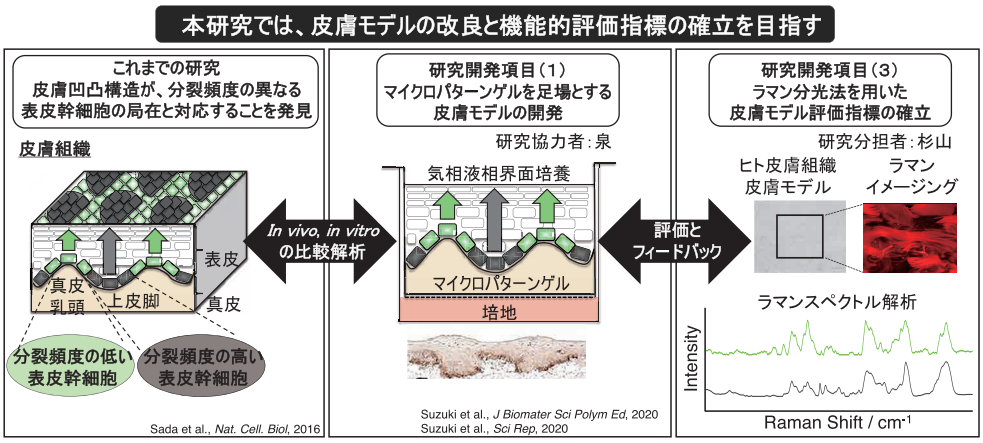
組織の凹凸を保持した三次元皮膚モデルの構築と評価指標の確立



佐田　亜衣子　熊本大学　国際先端医学研究機構　クロスアポイントメント教授

令和3年度～令和5年度

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



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

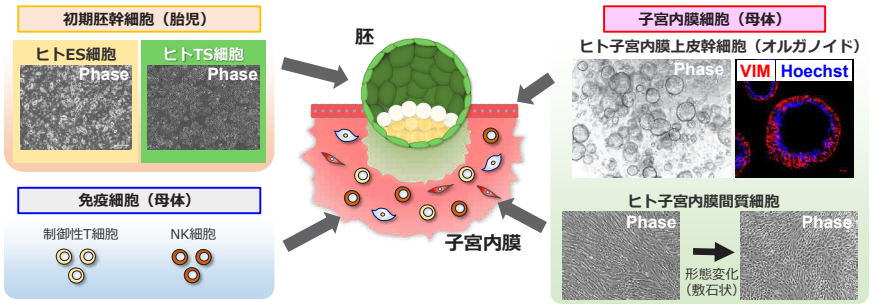


柴田　峻　東北大学　大学院医学系研究科　助教

令和3年度～令和5年度

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

母胎由来の複数の幹細胞を組み合わせた試験管内（*in vitro*）モデルの作製



「ブラックボックス」であったヒト初期胚発生過程の連続的な観察を可能にし、新規の不妊治療法の開発や診断に応用する

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

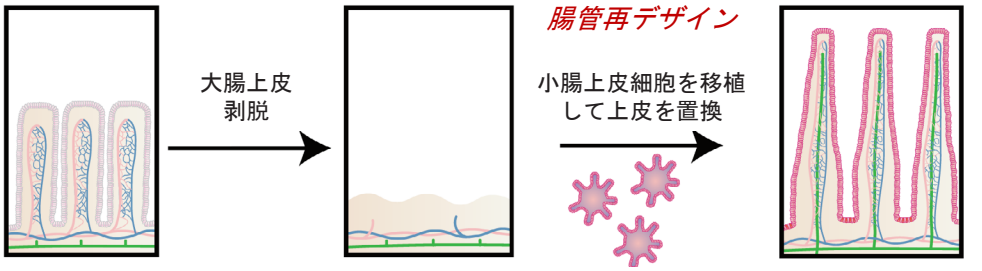
上皮細胞により腸管を再デザインする研究開発



杉本　真也　慶應義塾大学　医学部　助教

令和3年度～令和5年度

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。



これまでとは異なる新しい細胞移植治療の概念

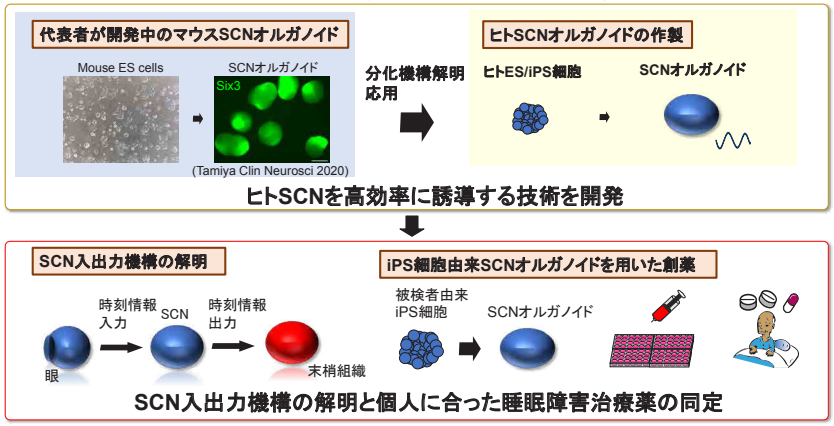
ヒト体内時計全身制御の解明と新規眠剤創薬のための時計中枢オルガノイドの研究開発



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

令和3年度～令和5年度

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



URL https://researchmap.jp/tamiyatky

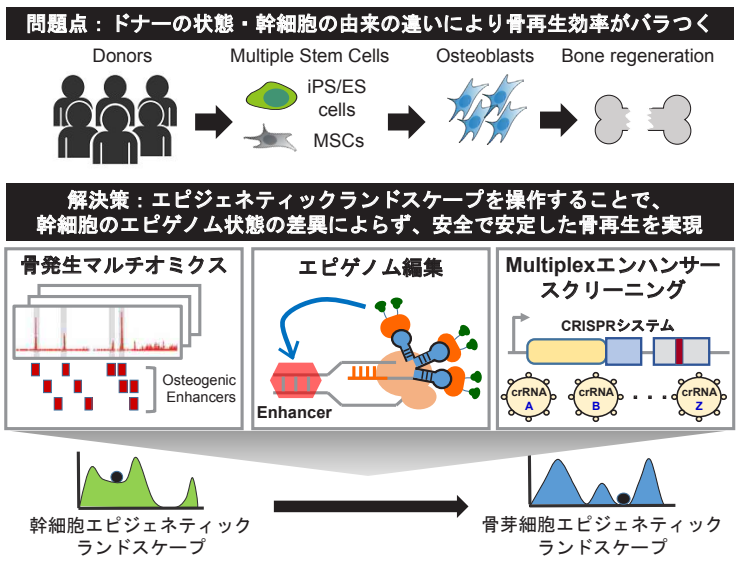
ヒト骨発生におけるエンハンサーランドスケープの解明とエピゲノム編集による細胞運命制御法の開発



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

令和3年度～令和5年度

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でした。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://grn.tokyo/med/

iPS細胞由来腎集合管嚢胞モデルを用いたADPKDに対する新規治療薬の探索

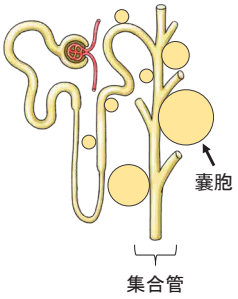


前　伸一　京都大学　iPS細胞研究所　増殖分化機構研究部門　特定拠点助教

令和3年度～令和5年度

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

常染色体優性多発性嚢胞腎
（ADPKD）

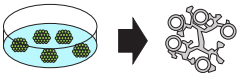


（本研究の達成目標）
高効率に腎嚢胞を形成するモデルの開発と新規治療薬の同定

① 自発的かつ高効率な腎嚢胞形成



② ADPKD患者iPS細胞からの腎嚢胞形成



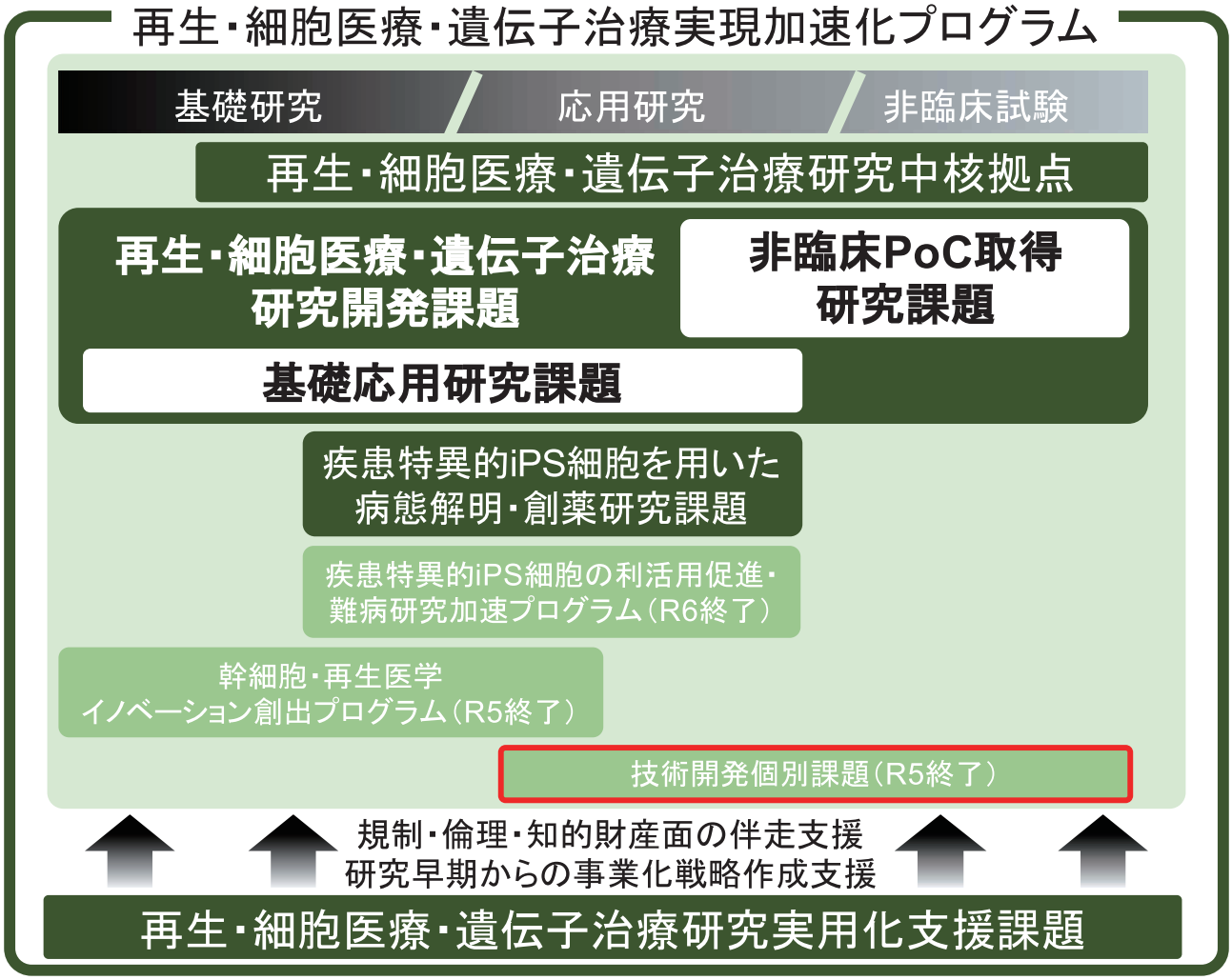
③ 腎嚢胞増大を抑制する化合物の探索



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

技術開発個別課題

技術開発個別課題では、科学技術の進展や再生医療実現拠点ネットワークプログラム内の各課題 の開発状況を踏まえ、iPS 細胞等の技術を用いた再生医療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。(令和5年度終了)



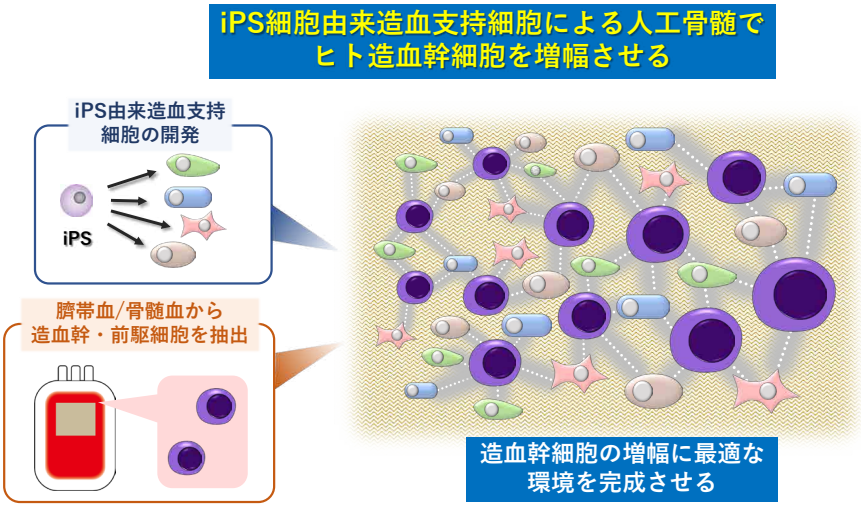
ヒト造血幹・前駆細胞増幅を目的としたヒトiPS細胞由来不死化造血支持細胞を用いた人工骨髄開発



髙山　直也　千葉大学　大学院医学研究院　准教授

令和3年度～令和5年度

造血幹細胞移植は、標準的な化学療法に対して抵抗性である白血病や多発性骨髄腫、悪性リンパ腫などの難治性血液疾患に対する唯一の根治的治療法です。
現在までに最も成功している再生医療の一つですが、他の移植医療同様、造血幹細胞を採取するドナーへの身体的、精神的な負担が大きく、造血幹細胞の供給が不安定です。
そこで本研究では、臍帯血や骨髄血由来ヒト造血幹・前駆細胞を培養して増幅することで、造血幹・前駆細胞の安定供給を目指します。
造血幹・前駆細胞をサポートしてくれる造血支持細胞もやはり体から採取するのは困難ですが、ヒトiPS細胞から分化させることで供給可能です。ヒトiPS細胞由来の造血支持細胞を使って、本来造血幹・前駆細胞が存在する骨髄環境を模倣した人工骨髄を構築し、生体に近い培養環境の開発に着手します。



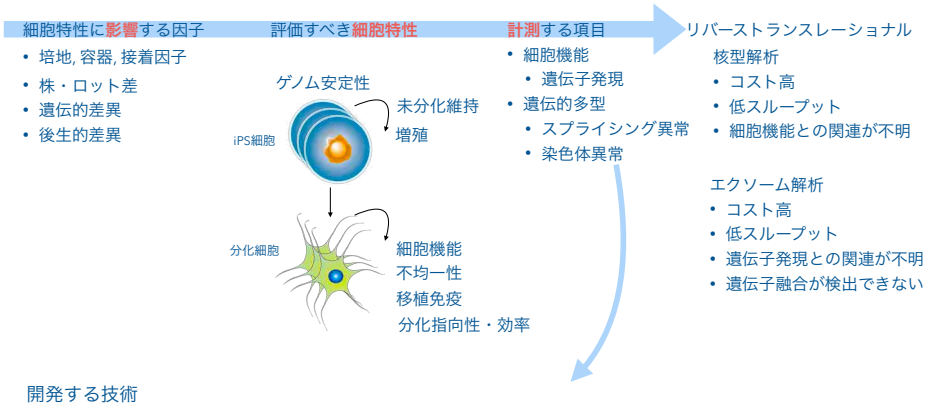
高出力マルチオミクスによる細胞特性計測の深化



二階堂　愛　東京医科歯科大学　難治疾患研究所
ゲノム機能情報分野　教授

令和3年度～令和5年度

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



https://nikaidolab.org/

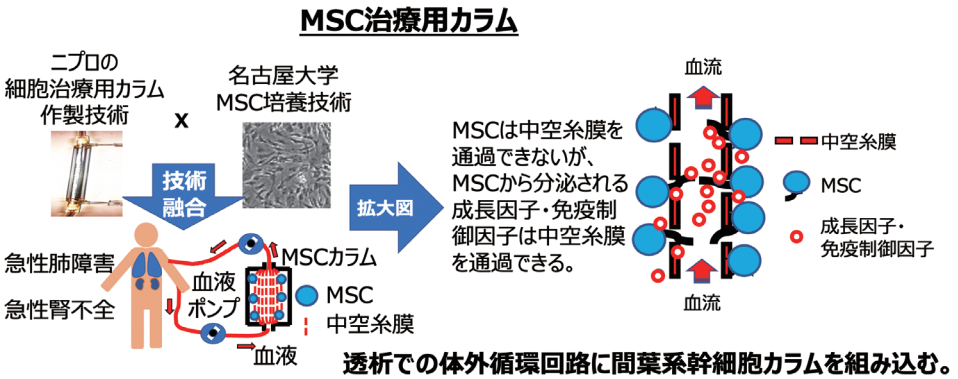
間葉系幹細胞治療用中空糸膜カラムの開発



古橋　和拡　名古屋大学　医学部附属病院　腎臓内科

令和3年度～令和5年度

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



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

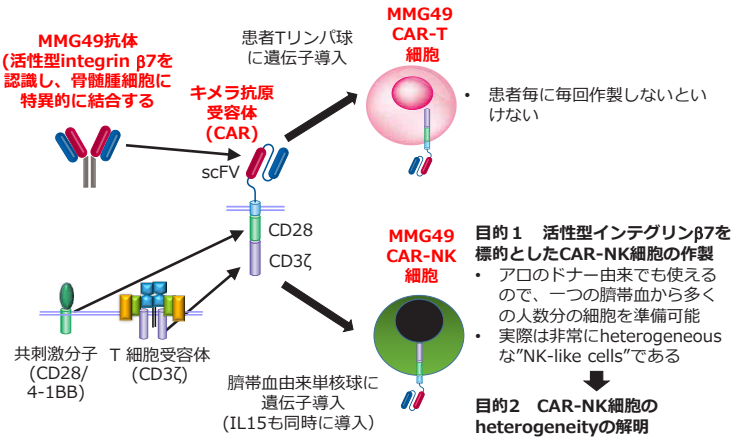
多発性骨髄腫に対する臍帯血由来CAR-NK細胞療法の開発



保仙　直毅　大阪大学　大学院医学系研究科　血液・腫瘍内科学　教授

令和3年度～令和5年度

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



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

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

再生医療等実用化研究事業

Research Project for Practical Application of Regenerative Medicine

●再生医療等への期待と現状

再生医療等（再生・細胞医療・遺伝子治療）は、これまで有効な治療法のなかった疾患が治療できるようになるなど国民の期待が高い一方、新しい医療技術であることから、安全面及び倫理面から十分な配慮が必要です。また、再生医療等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。

このような背景のもと、再生医療等のリスクに応じた適切な安全性の確保等に関する措置や再生医療等を提供しようとする者が講ずべき措置を明らかにした「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」や、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26 年11 月から施行されるなど、再生医療を取り巻く環境の整備が行われてきました。

●本事業の狙い

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、本事業では、再生医療等に関する倫理性及び科学性が十分に担保された質の高い再生医療等の臨床研究や医師主導治験を実施する研究課題や、再生医療等製品の品質・安全性評価基準の策定に向けた研究課題など、再生医療等における研究開発から実用化までの総合的な支援・推進を図り、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。

再生医療等の実用化研究の支援

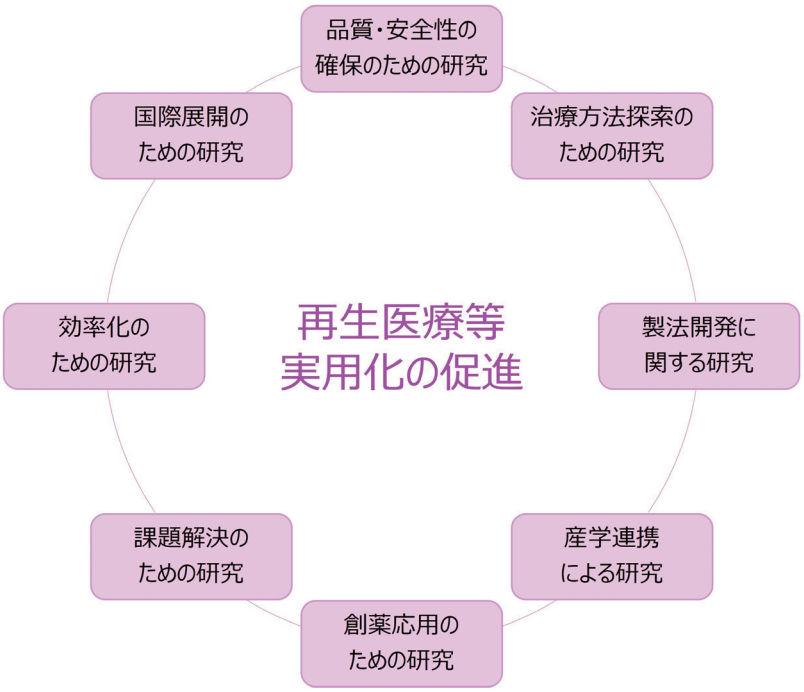
臨床研究・医師主導治験等の支援により、また製品の品質・安全性を確保する研究、製造・品質管理の一貫性を担保する製法開発研究の支援により、アカデミアのシーズを再生医療等製品や先進医療へつなぐことを目指します。

創薬研究の支援

多能性幹細胞・体性幹細胞等の分化誘導系を用いて、実用化段階の新薬開発を推進します。

基盤的支援

研究プロセスの刷新等を図る研究、国際展開を視野に品質・安全性評価方法の国際標準化を目指す研究の支援により、再生医療等研究の効率化を目指します。



治療方法探索

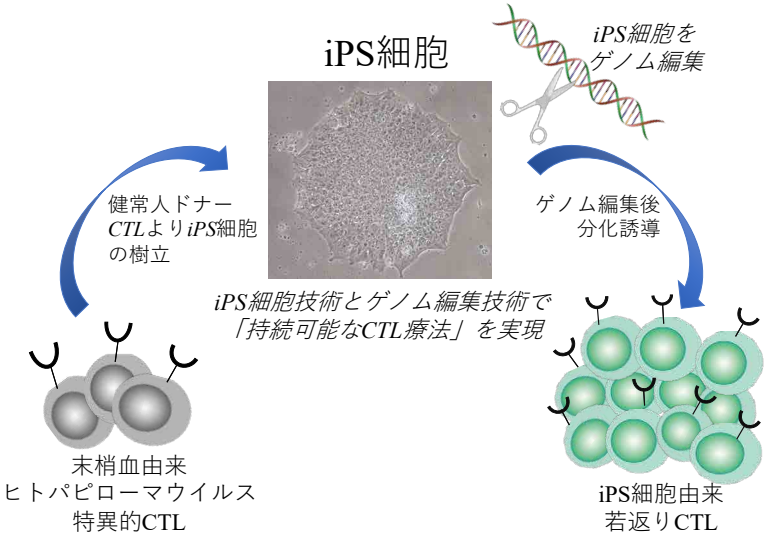
子宮頸がんに対する持続可能なiPSC由来CTL療法の臨床研究



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

令和3年度～令和5年度

子宮頸がんはヒトパピローマウイルス感染が原因で発症します。我が国ではワクチン接種率が0.6%まで低迷したので、今後子宮頸がん患者が急増することが懸念されます。子宮頸がんは妊娠、出産、子育てをする若い世代で罹患すると特に進行が早いため、マザーキラーとも呼ばれる病気です。大切な命を守るためには新たな治療開発が必要です。私たちはヒトパピローマウイルス特異的細胞傷害性T細胞(CTL)をiPS細胞技術により若返らせ、増殖力と抗腫瘍効果を高めることに成功しました。しかし患者さんからiPS細胞由来CTLを作製するには時間がかかります。そこで多くの患者さんに迅速に投与可能にするために、健常人由来iPS細胞のHLAをゲノム編集して、いつでもどこでも十分量のCTLを投与できる準備を進めています。今後は臨床試験を行うことで、子宮頸がんに対するiPS細胞由来CTLの安全性と有効性を確認することを計画しています。



URL https://www.andomlab.com

治療方法探索

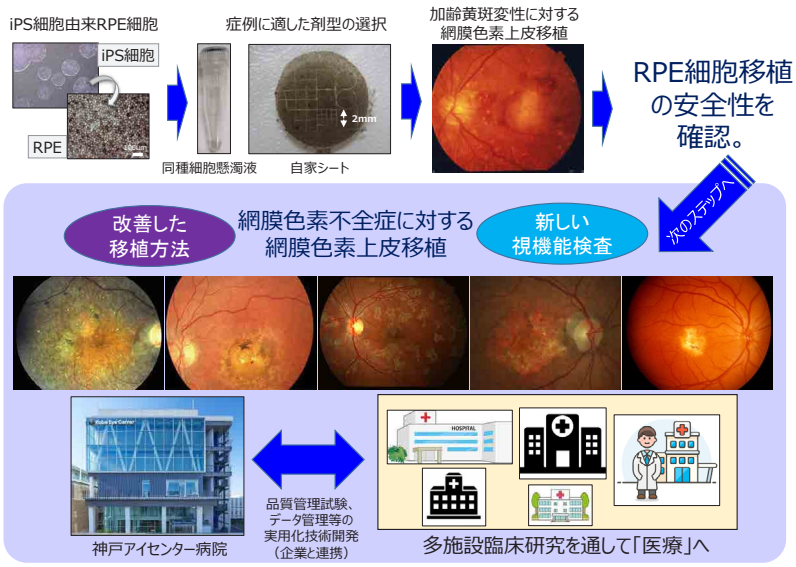
網膜色素不全症に対するiPS細胞由来網膜色素上皮(RPE)移植に関する臨床研究



髙橋　政代　神戸市民病院機構　神戸市立神戸アイセンター病院 研究センター顧問

令和3年度～令和5年度

現在私たちは、これまでに加齢黄斑変性症の患者さんに協力いただいて実施した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向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/

治療方法探索

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



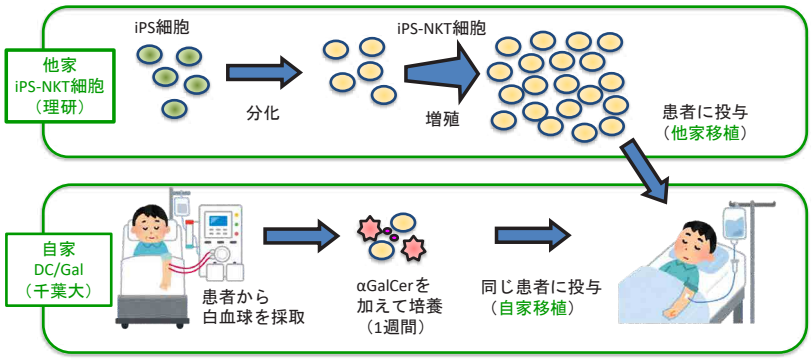
古関　明彦　理化学研究所　生命医科学研究センター
免疫器官形成研究チーム　チームリーダー

令和3年度～令和5年度

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α-ガラクトシルセラミド（Gal）を添加したDC/Galを併用投与することにより、安全性及び有効性を確認する臨床研究を計画しています。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。本臨床研究は現在実施中で被験者の募集を行っています。

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



治療方法探索

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

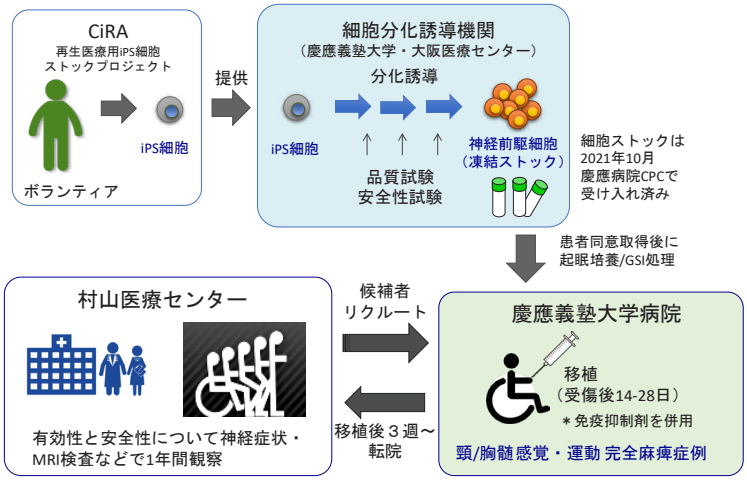


中村　雅也　慶應義塾大学　医学部　教授

令和3年度～令和5年度

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。具体的には、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iPS細胞由来神経前駆細胞を移植し、主要評価項目を安全性、副次評価項目を有効性として、リハビリテーション治療を併用しながら移植後約1年間の経過観察を行っています。すでに患者さんのリクルートは終了しましたが、引き続き移植済み症例に対する経過観察を継続しています。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しています。

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/

治療方法探索

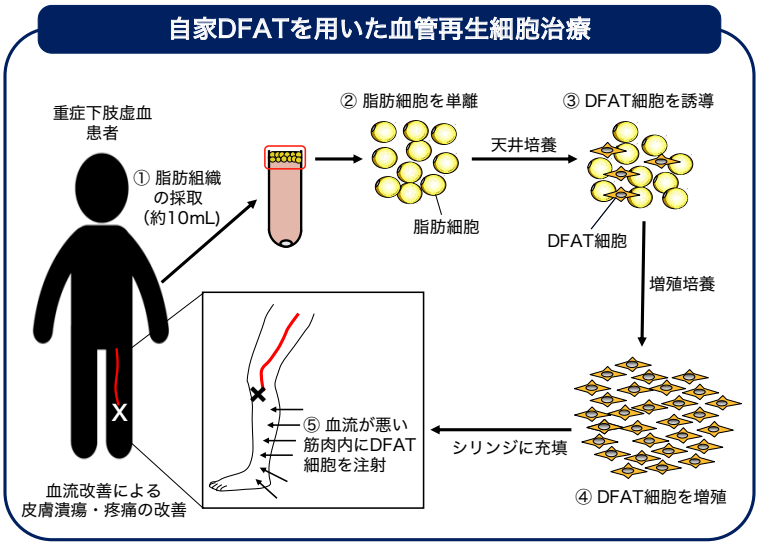
重症下肢虚血に対する脱分化脂肪細胞（DFAT）を用いた細胞治療の実用化



松本　太郎　日本大学　医学部　教授

令和3年度～令和5年度

間葉系幹細胞(MSC)は患者自身の組織から培養・増殖させることができるため、再生医療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す均質なMSC様細胞を大量調製できるため、実用性の高い治療用細胞として期待できます。本研究事業ではDFATの高い血管新生能を利用して、重症下肢虚血(CLI)患者を対象に自家DFATを用いた血管再生細胞治療のFirst-in-Human臨床研究を実施します。そしてDFAT細胞治療の安全性と有効性を明らかにし、治験への移行を目指します。本研究成果は、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。



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

治療方法探索

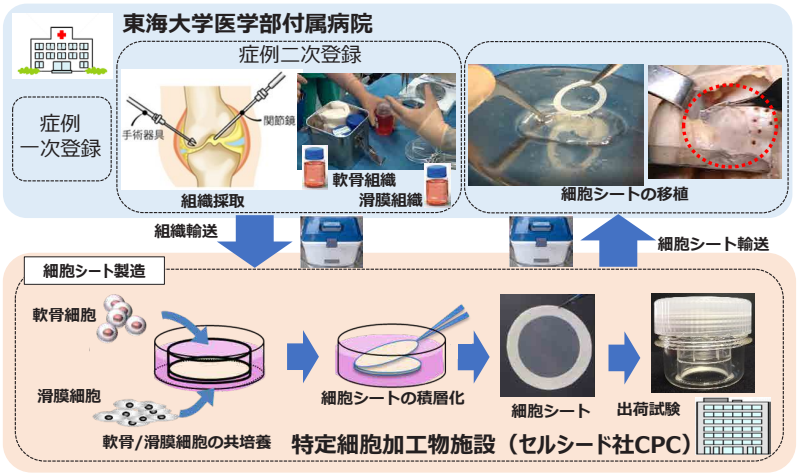
変形性膝関節症に対する自己細胞シート移植による先進医療の完遂



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

令和3年度～令和5年度

変形性膝関節症（OAK）は加齢・肥満・遺伝・外傷などの原因により膝関節の軟骨表面が摩耗・変性し、膝に痛みを感じ、曲げ伸ばしなどが困難になる罹患率の高い進行性かつ難治性の疾患です。関節軟骨の欠損部を再び正常な硝子軟骨として修復再生させることは極めて難しく、現状ではOAKに合併した軟骨欠損に対しての根本的な治療法がありません。私たちは、優れた粘弾性や滑らかさを特徴とする生体本来の硝子軟骨での修復再生を可能とする治療法の研究を進めています。これまでに、患者さんご自身の細胞を利用して作製した自己細胞シートを移植する臨床研究を終了し、安全性と有効性を十分に担保できる治療法として、厚生労働省に先進医療Bとして申請・承認され実施しています。本課題では、第2種再生医療等提供計画として先進医療Bの予定症例数20例への自己細胞シート移植完遂を目標に研究を進めており、2023年12月現在で18症例への移植が完了しております。



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

治療方法探索

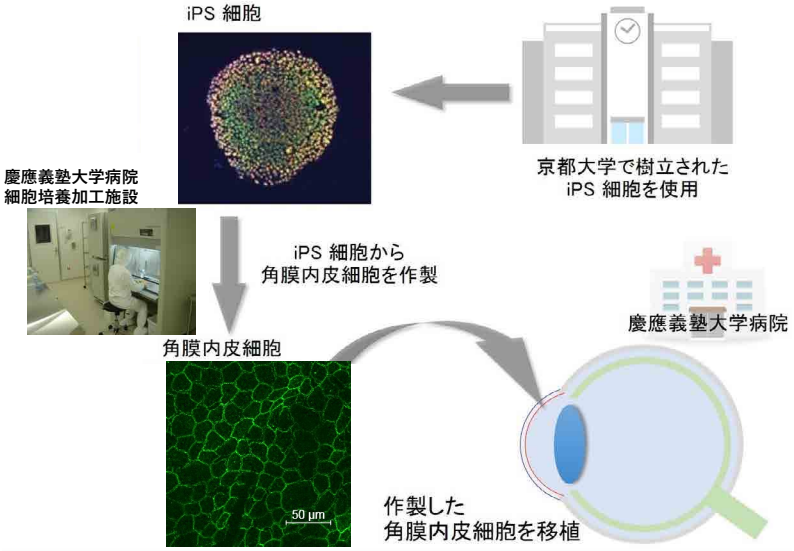
iPS 細胞由来角膜内皮代替細胞移植の First-in-human 臨床研究



榛村　重人　藤田医科大学　医学部臨床再生医学講座　教授

令和3年度～令和5年度

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

治療方法探索

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



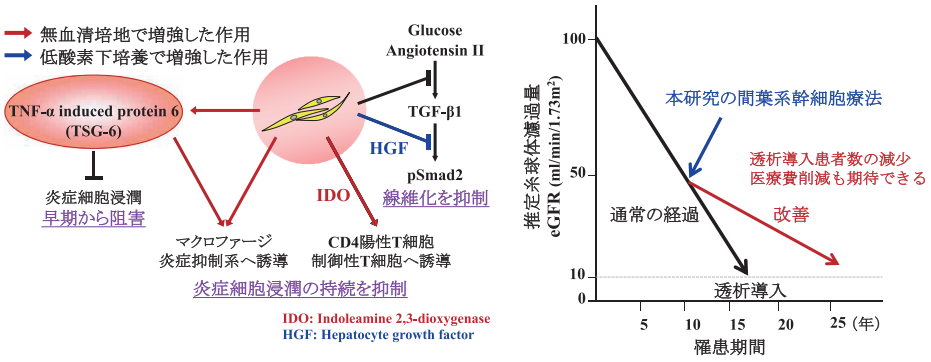
中島　歩　山梨大学　大学院総合研究部医学域腎臓内科学　教授

令和3年度～令和5年度

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。こ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次第に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、新規治療法の開発が望まれてきました。

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研究を行い、無血清培地を基礎培地として低酸素環境での培養を加えることで、間葉系幹細胞に本来備わっている抗炎症作用と抗線維化作用を増強することを見出しました。現在、再生医療等実用化研究事業のご支援をいただき、「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」の臨床試験を実施しています。本臨床試験で安全性を確認して、この治療法をできるだけ早く一般の慢性腎臓病患者さんに届けられたらと願っています。

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



URL https://www.hosp.yamanashi.ac.jp/departments/1442/

治療方法探索

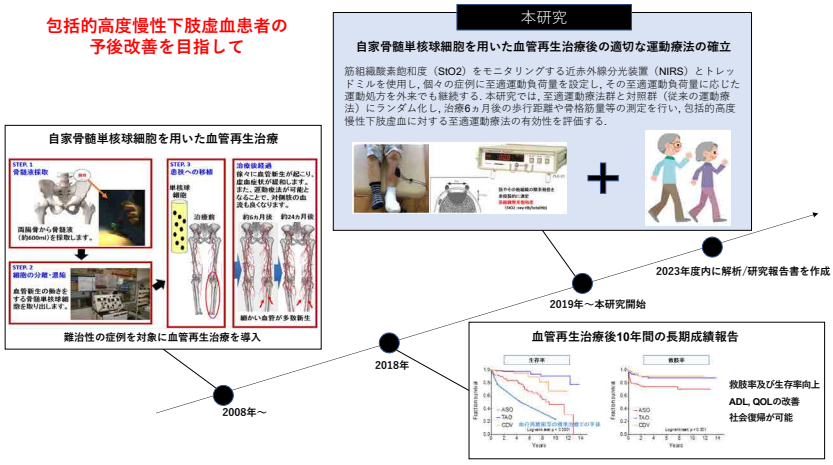
包括的高度慢性下肢虚血に対し、筋組織酸素飽和度(StO2)をモニタリングする近赤外線分光装置(NIRS)を使用した至適運動療法を確立する研究



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

令和3年度～令和5年度

包括的高度慢性下肢虚血(Chronic Limb-Threatening Ischemia; CLTI)は、肢切断率が高率で、ADLやQOLに大きく関わる予後の悪い疾患です。現在、標準治療に難治性の症例に対して「自己骨髄単核球細胞を用いた血管再生治療」が臨床導入されており、長期予後調査の結果、従来の標準治療と比べ良好な転帰を報告しています。さらに、CLTI患者は歩行や運動が十分にできなくなることでサルコペニアが進行し、また骨格筋量の低下や血管内皮機能の低下が進むことで、救肢率や生存率に大きく関わることが報告されています。しかしながら、CLTI患者に対しては運動療法の有効性や方法は確立されていません。そこで、我々は自家骨髄単核球細胞を用いた血管再生治療を実施した難治性CLTI患者を対象に、適正な運動療法が虚血肢に与える有効性を明らかにする臨床研究を実施します。本研究の結果をもとに、さらに多くのCLTI患者の運動機能を向上させ、サルコペニアの改善を目指します。



URL https://kpu-m-cardiovascular-and-nephrology.net/cardiology/ischemia/

産学連携

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

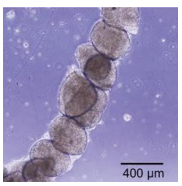


高橋　淳　京都大学　iPS細胞研究所　臨床応用研究部門　教授

令和3年度～令和5年度

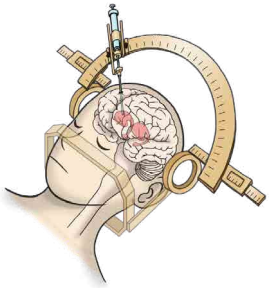
パーキンソン病は脳内のドパミン神経細胞が徐々に減少する神経難病で、手足の震えやこわばりから始まり次第に動けなくなってしまいます。そこで細胞移植による治療では、失われたドパミン神経細胞を移植で補って症状の改善を目指します。我々はiPS細胞からドパミン神経細胞を作製する方法を開発し、その安全性と有効性を慎重に検証しました。その結果に基づき、2018年8月に細胞移植の臨床試験(治験)を開始し、同10月に京都大学医学部附属病院において第1例目の手術を行いました。対象となるのは50歳から69歳の7名のパーキンソン病患者です。2021年12月に予定していた7例すべての手術を終え、2023年12月に経過観察期間を終了しました。2024年中に経過報告を行う予定です。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。

ヒトiPS細胞由来
ドパミン神経前駆細胞





定位脳手術：細い注射針を用いて細胞を注入





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

産学連携

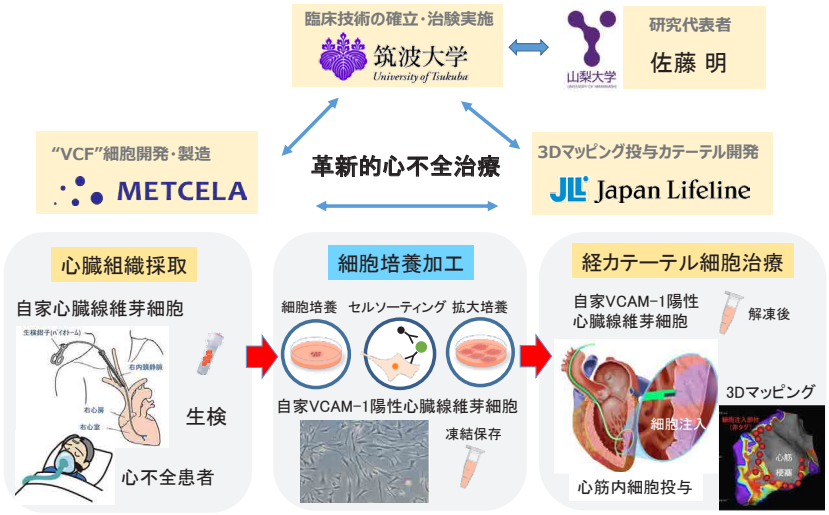
自家心臓線維芽細胞による心不全患者に対する再生医療の first-in-human 臨床試験



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

令和3年度～令和5年度

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。



産学連携

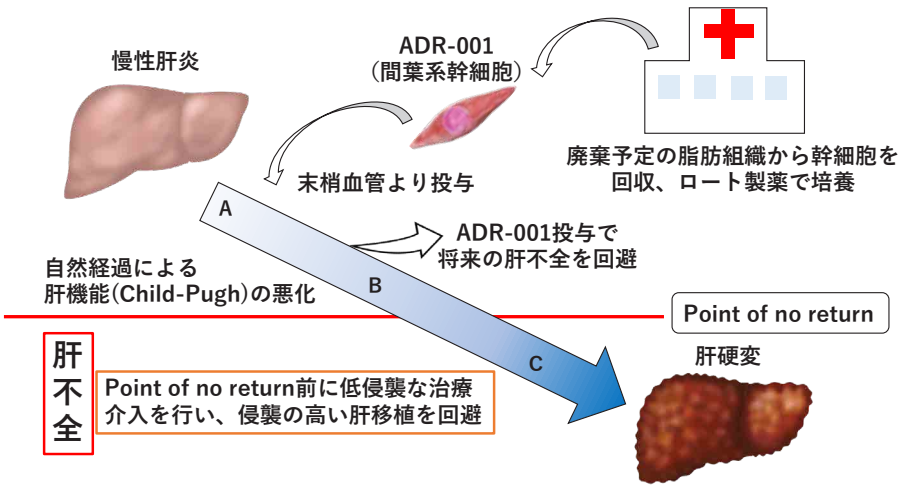
ADR-001を用いたChild-Pugh Aの肝硬変患者を対象とした医師主導治験



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

令和3年度～令和5年度

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の結果を基にして、本研究では代償性肝硬変の患者9名を対象にADR-001を投与する医師主導治験を計画しました。2022年1月から開始して全9名の患者様にADR-001の投与を完了し、安全性に問題がないことを確認しております。現在は統計解析と総括の準備をしており、今後の得られたデータからADR-001の有効性を見出し、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)

産学連携

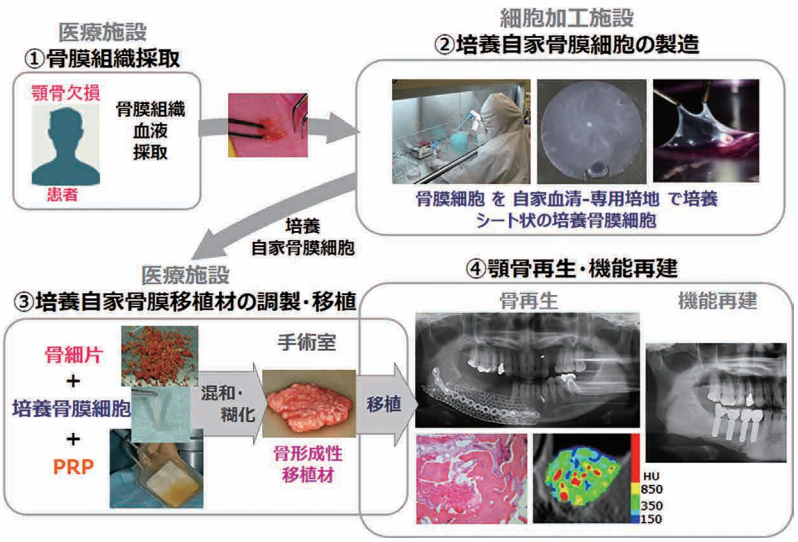
培養自家骨膜細胞移植による広範囲顎骨再建の第I相医師主導治験



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

令和3年度～令和5年度

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による製造と提供の体制を確立しました。培養骨膜細胞は自家顎骨骨膜を培養して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で形成し、失われた顎骨組織の形態に沿った再建によって、整容と機能の回復を図ります。本研究では、自由診療で臨床化済みの本再生療法を口腔癌や良性腫瘍切除後の広範囲顎骨再建の保険診療での実施を可能にし、患者の身体的・精神的負担の軽減、QOLの向上を目指しています。



https://remedic.jp/

品質・安全性

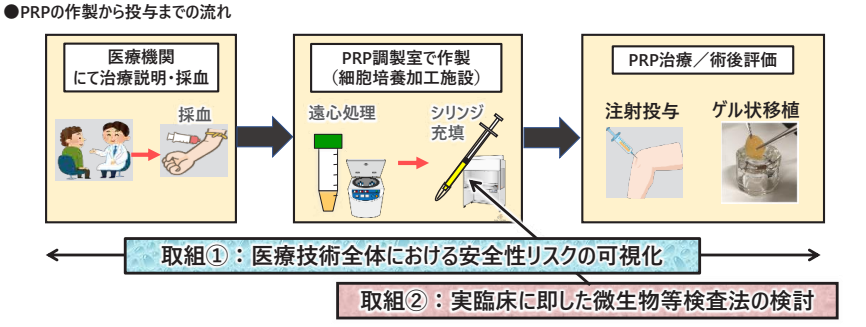
PRP等の非培養系細胞加工物に対する微生物等検査方法の網羅的検討



飛田　護邦　順天堂大学　革新的医療技術開発研究センター　先任准教授

令和3年度～令和5年度

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するとともに、PRPに適した微生物等検査方法を開発する研究を進めています。引き続き、実際のPRP治療において検出された微生物を用いて、短時間に微生物汚染の有無を知ることが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。



品質・安全性

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



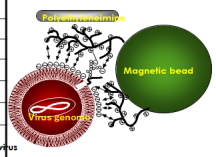
山口　照英　日本薬科大学　薬学部　客員教授

令和3年度～令和5年度

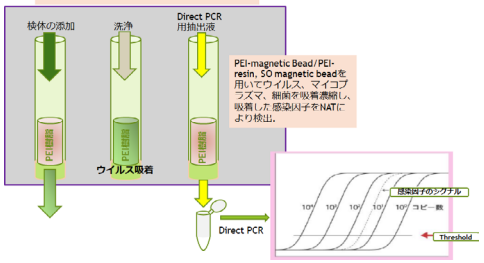
再生医療提供を行っている医療機関の安全性の向上を図るために、PEI/PLLカラム等を用いた微生物等感染性因子濃縮技術により検出を高感度化し、クリニック等で簡便・迅速な検査に用いられるようにすること、またこの技術に加えて検体・細胞加工材料、NAT試験器材をプロピジウムモノアジド+光照射等による死菌や検体・器材残存DNA分解原理を活用して特異度を向上させ、PEI/PLLビーズ・カラムを利用した微生物等感染性因子自動検査法の概念検証を行い、広く利用可能な迅速微生物等検出法として確立すべく研究開発を進めている。この微生物等検出法に、由来組織・投与部位・細胞加工技術・医療ツーリズムによる微生物等感染性因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	ウイルスゲノム	脂質膜	サイズ(nm)	PEI-磁気ビーズ濃縮
サイトメガロウイルス	DNA	+	180-200	+
ヘルペスウイルス2型	DNA	+	150-200	+
水疱性口内炎ウイルス	RNA	+	70-150	+
マウス白血病ウイルス	RNA	+	80-110	+
Sindbis ウイルス	RNA	+	60-70	+
アデノウイルス5型	DNA	−	70-90	+
SV-40ウイルス	DNA	−	40-50	+
ブタパルボウイルス	DNA	−	18-24	+*
ポリオウイルス Sabin 1	RNA	−	25-30	+/-**
ヒト免疫不全ウイルス	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	+*



検体のアプライから抽出までを自動化



産学連携

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

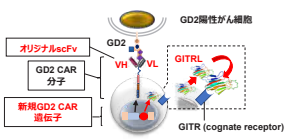
令和3年度～令和5年度

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に糖脂質GD2(disialoganglioside)の高発現が知られていることから、私達は、独自開発の細胞内・外ドメインを持つユニーな高機能型GD2特異的CAR遺伝子を導入したCAR-T細胞(MU-G2GL01)を新規開発しました。この細胞は、GD2を僅かに発現している正常中枢神経細胞を傷害せず、従来型に比べて腫瘍特異的抑制効果が増強されています。また、CAR-T細胞に導入した機能性分子により宿主リンパ球が活性化されin vivo抗腫瘍効果の増強に寄与しています。現在、GMP準拠ベクターが完成し大規模製造法も確定して、治療抵抗性トリプルネガティブ乳がんに対する医師主導治験のR6年度開始に向けて準備中です。さらに、他のGD2陽性腫瘍に対する適応拡大も視野に入れています。

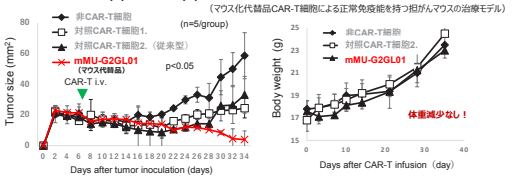
AYA世代の難治性固形がんに対する新規GD2特異的CAR-T療法の研究開発

- シーズ開発・非臨床試験が終わり臨床試験の段階へ（試験物名称：MU-G2GL01） -

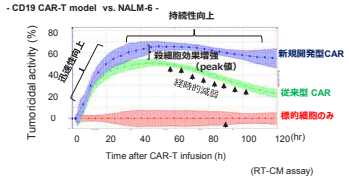
● MU-G2GL01のプロファイル



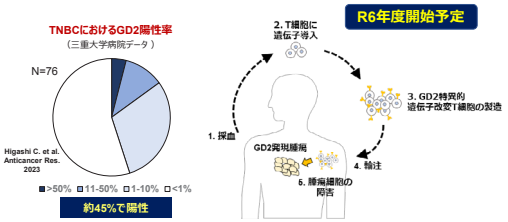
● 高い有効性(a)と安全性(b): *in vivo* POC



● より迅速な、より強い、より長期間の奏功を達成 : *in vitro* POC



● GD2陽性難治性トリプルネガティブ乳がんを対象としたP1医師主導治験を準備



産学連携

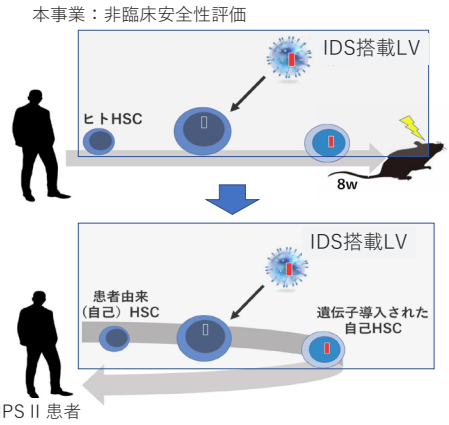
ムコ多糖症Ⅱ型に対する造血幹細胞を標的とした遺伝子治療の実用化に向けた研究開発

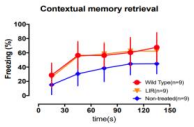


小林　博司　東京慈恵会医科大学
総合医科学研究センター遺伝子治療研究部　教授

令和3年度～令和5年度

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ン酸サルファターゼ(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体内分布、安全性試験を開始しています。





マウス由来HSCで*ex vivo*遺伝子治療したマウス群では情動記憶で正常と同レベルまで改善していた（Miwa, et al. Mol Genet. Metab. 2020）



CliniMACS Prodigy（ミルテニー社）

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(運転条件決定)**
➡ **非臨床試験 体内分布・安全性　完了**

https://www.jikei-gene.com/

産学連携

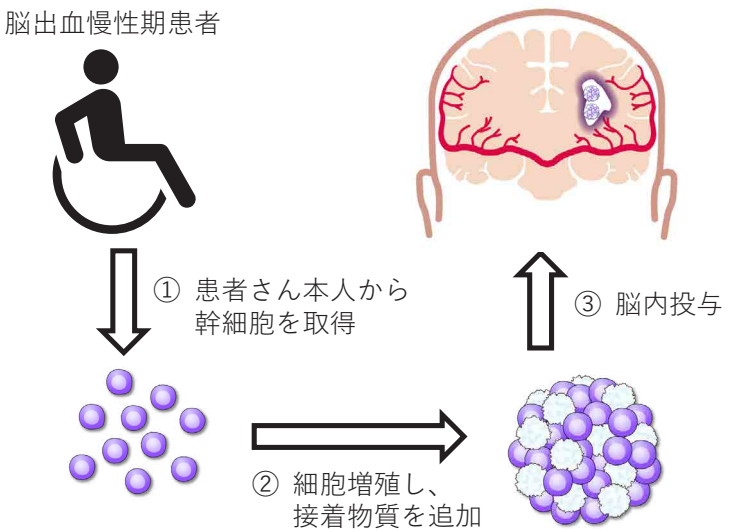
脳出血慢性期患者に対する自家骨髄間葉系幹細胞とスキャフォールドからなる再生医療製品を用いた研究開発(RAINBOW-HX)



藤村　幹　北海道大学　大学院医学研究院　脳神経外科学教室　教授

令和3年度～令和5年度

脳の血管が破れる、詰まることで生じる脳卒中はわが国の死亡原因第4位の重大な病気で、命が助かっても手足が動かなくなる麻痺などの後遺症を残し、日常生活で大変な苦労を強いられることになります。その様な中、幹細胞を利用した再生医療が新たな治療法として期待されています。我々は、患者さん本人から採取した骨髄由来間質細胞(MSC、間葉系幹細胞とも言います)を体外で培養し、MSCが効果を発揮しやすくする接着物質と混ぜ合わせた製品(MSC-CellSaic)を開発しました。この製品は、患者さん本人の細胞なので、免疫排除やアレルギー反応の危険性が他の幹細胞より低く、長期間の細胞生存と効果が期待できます。これを用いる事で脳出血になってから時間が経った患者(慢性期と言います)の後遺症を軽くすることが出来ると考え、2023年12月1日より治験(患者さんを対象とした研究)を開始し、被検者さんの募集が始まりました。今後3年間で8名の参加を予定しています。



https://neurosurgery-hokudai.jp/

創薬応用

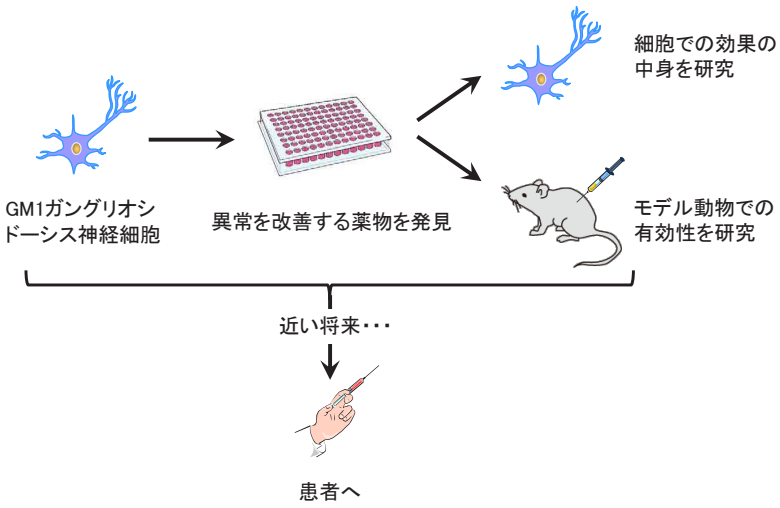
新技術と新治療コンセプトに基づく先天代謝異常症に対する治療薬開発



江良　択実　熊本大学　発生医学研究所幹細胞誘導分野　教授

令和3年度～令和5年度

GM1ガングリオシドーシスは、GM1ガングリオシド(GM1)という糖脂質を分解する酵素が無いためにGM1 ガングリオシドが神経に蓄積する代謝異常症の1つです。GM1は主に神経細胞などの細胞膜成分や機能を司っています。多くは、小児時に中枢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。



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

創薬応用

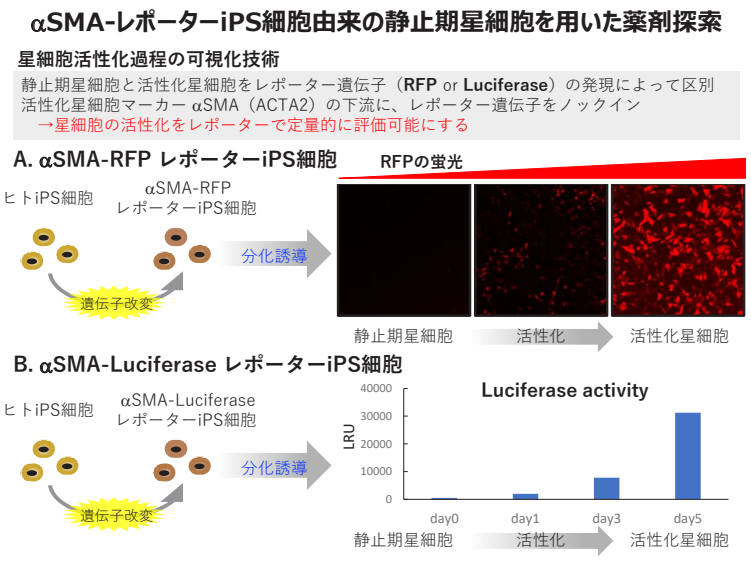
ヒトiPS細胞由来静止期肝星細胞を用いた肝疾患治療薬の開発



木戸　丈友　東京大学　定量生命科学研究所　特任講師

令和3年度～令和5年度

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。



https://www.iqb.u-tokyo.ac.jp/

創薬応用

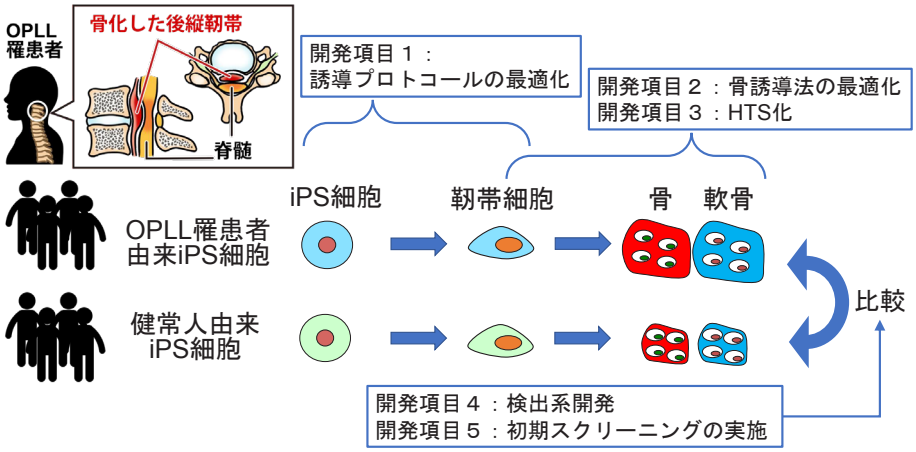
iPS細胞由来靭帯前駆細胞を使った後縦靱帯骨化症の創薬スクリーニング系の開発



池谷　真　京都大学　iPS細胞研究所　准教授

令和3年度～令和5年度

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



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

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

治療方法探索

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

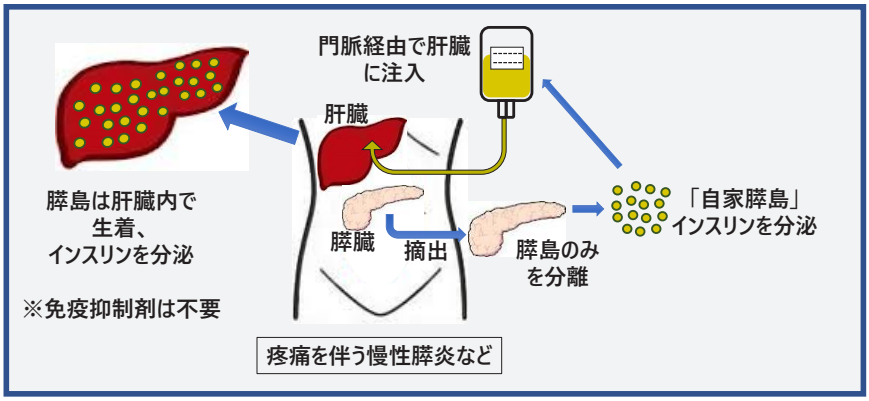


霜田　雅之　国立国際医療研究センター　研究所
膵島移植企業連携プロジェクト　プロジェクト長

令和4年度～令和6年度

重症慢性膵炎、膵動静脈奇形などに対する膵全摘術後には、膵島細胞が失われ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**」



現在までに臨床試験を開始しており、実施症例では自家膵島移植による膵島の機能を認めています。引き続き臨床試験を行っていきます。

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

治療方法探索

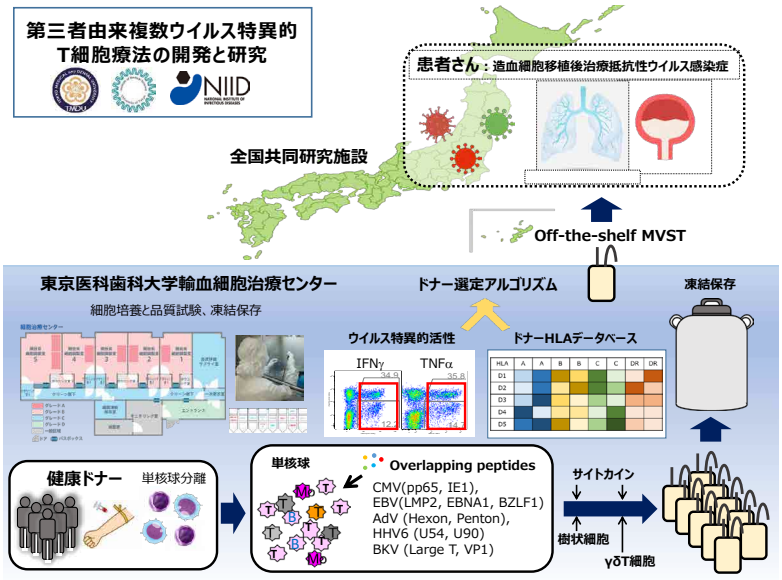
造血細胞移植後の治療抵抗性ウイルス感染症に対する第三者由来複数ウイルス特異的T細胞療法の開発と研究



森尾　友宏　東京医科歯科大学　大学院医歯学総合研究科　教授

令和4年度～令和6年度

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。



治療方法探索

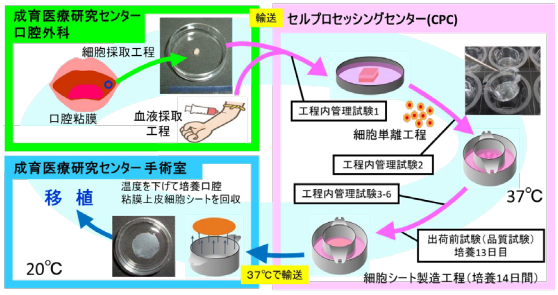
先天性食道閉鎖症および先天性食道狭窄症の術後吻合部狭窄への自己上皮細胞シートによる小児再生治療の研究

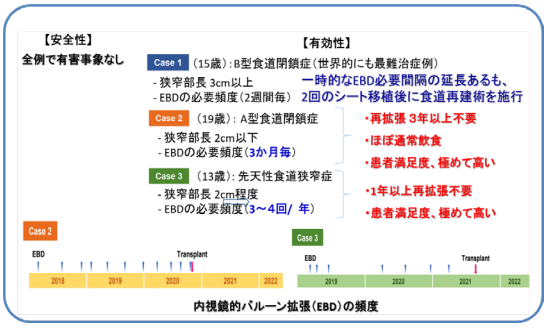


渕本　康史　国際医療福祉大学　医学部小児外科学　教授(代表)

令和4年度～令和6年度

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(AS)のうち、長期間に渡り内視鏡的バルーン拡張術(EBD)を繰り返しても奏効しない難治性ASに対する小児再生医療の研究開発に取り組んでいます。具体的には、患児から採取した口腔内の細胞から製造したシート状の組織(小児シート)をEBD直後の患部に内視鏡的に移植することで以降の再狭窄を予防します。これまでに臨床研究として6件(患者数5名)の症例を経験し、安全性に問題がないこと、有効性についても、ほとんどの症例でEBDが不要になり、通常食の摂取が可能になり、「初めて"とんかつ"や"友達との外食"を楽しめるようになった」といったQOLの向上も確認できており、開発者として自信を深めております。企業連携も構築済みであり早期の社会実装を目指します。また、小児シートの治療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。





治療方法探索

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



本間　康弘　順天堂大学　医学部　整形外科学講座　講師

令和4年度～令和6年度

本研究は、厚生労働省による指定難病の特発性大腿骨頭壊死症に対して、患者自身の腸骨骨髄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、自家濃縮骨髄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髄液を採取し、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。濃縮された骨髄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髄液の移植を行います。移植された濃縮骨髄液には血管・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。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。



産学連携

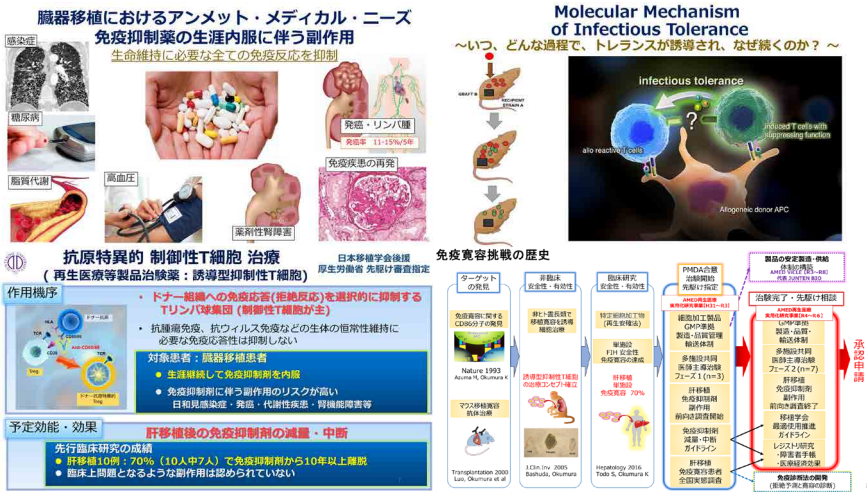
移植免疫寛容を誘導する再生医療等製品「誘導型抑制性T細胞」の医師主導治験と承認申請に向けた取り組み



内田　浩一郎　順天堂大学　健康総合科学先端研究機構
免疫治療研究センター　副センター長

令和4年度～令和6年度

臓器移植は機能不全に陥った臓器を再生させる医療です。しかし移植臓器を拒絶反応から守るため、免疫抑制剤を生涯内服することで感染症・発癌・代謝性疾患のリスクにさらされます。本製品「誘導型抑制性T細胞」は、ドナーHLA抗原特異的に免疫拒絶反応が継続的に減弱し、最終的には反応するT細胞自体が不応答化(Clonal Anergy)し、寛容が維持されることにより、患者さんが使用する免疫抑制剤の量を低減や離脱できることが期待されます。移植された肝臓への免疫拒絶反応を1回の投与で継続的に抑え、移植患者が生涯継続して内服する必要がある免疫抑制剤からの離脱(免疫寛容誘導)をサポートする治療戦略である点で画期的です。現在、薬事承認を目的とした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。製造・品質管理システムの構築、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。



産学連携

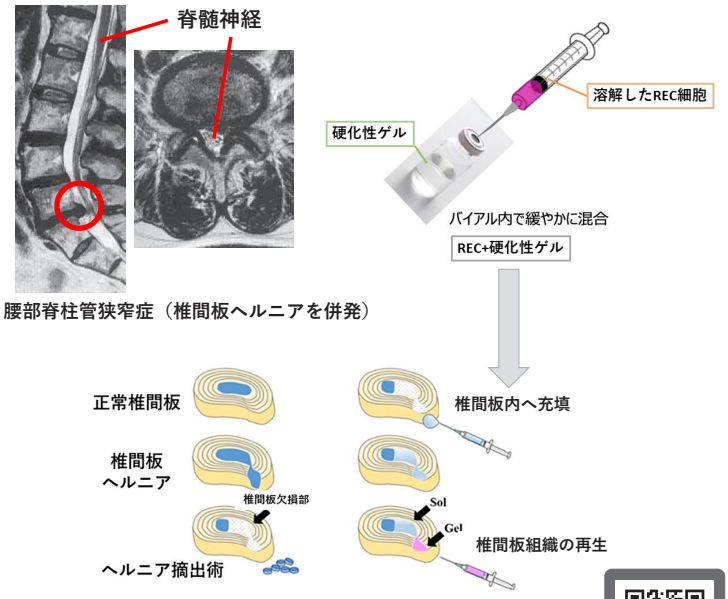
腰部脊柱管狭窄症に対するREC/dMD-001の安全性と有効性に係る探索的医師主導治験



須藤　英毅　北海道大学　大学院医学研究院　特任教授

令和4年度～令和6年度

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、骨髄由来間葉系幹細胞(REC)を組み合わせて使用することを目指しています。RECは骨髄から直接採取して製造される高品質かつ高純度な幹細胞であり、ゲルによる移植細胞の流出を防ぎながら椎間板細胞との相互作用によって組織再生を促進することで、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。



https://www.amed.go.jp/news/release_20220419-02.html

産学連携

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

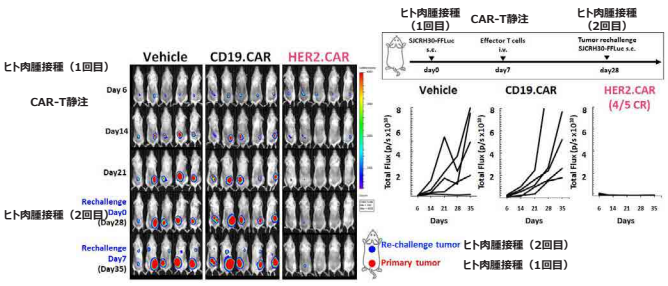


中沢　洋三　信州大学　学術研究院医学系(医学部小児医学教室)　教授

令和4年度～令和6年度

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、固形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、固形がんに対する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よって、固形がんに対するCAR-T細胞の薬事承認を目指します。

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



アフェレーシス（信州大学病院 輸血部）　製造（信州大学病院 CPC）　品質試験（信州大学CARS QCラボ）

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

産学連携

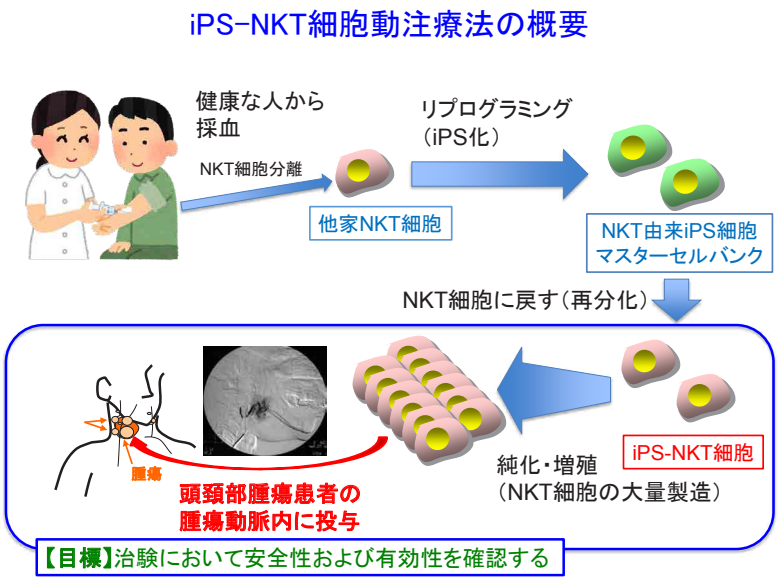
再発・進行頭頸部がん患者を対象としたiPS-NKT細胞動注療法に関する第I相試験の第2用量



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

令和4年度～令和5年度

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、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）を大量に製造して患者様に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いました。本治験では、頭頸部がんの患者様のがん栄養動脈にiPS-NKT細胞を投与し、安全性を確認すると共に有効性についても検証しました。低-高用量の2用量で安全性が確認され、また高用量では患者免疫系の活性化も観察されたため、今後は企業で開発を継続する予定です。



産学連携

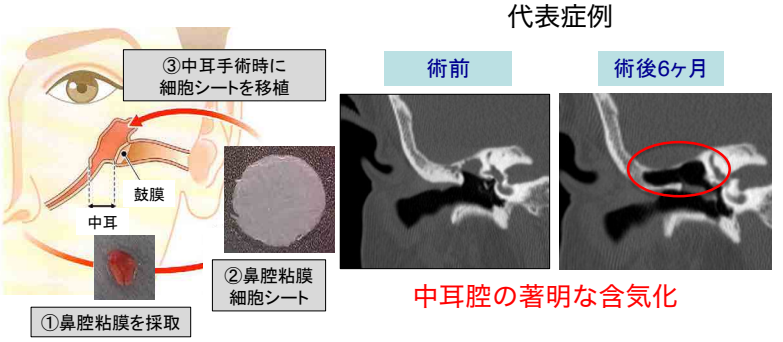
真珠腫性中耳炎に対する自己由来鼻腔粘膜細胞シート移植治療に関するフォローアップ治験



山本　和央　東京慈恵会医科大学　医学部　耳鼻咽喉科学講座　講師

令和4年度～令和6年度

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進め、この新規治療の実用化を着実に進めていきたいと考えております。



産学連携

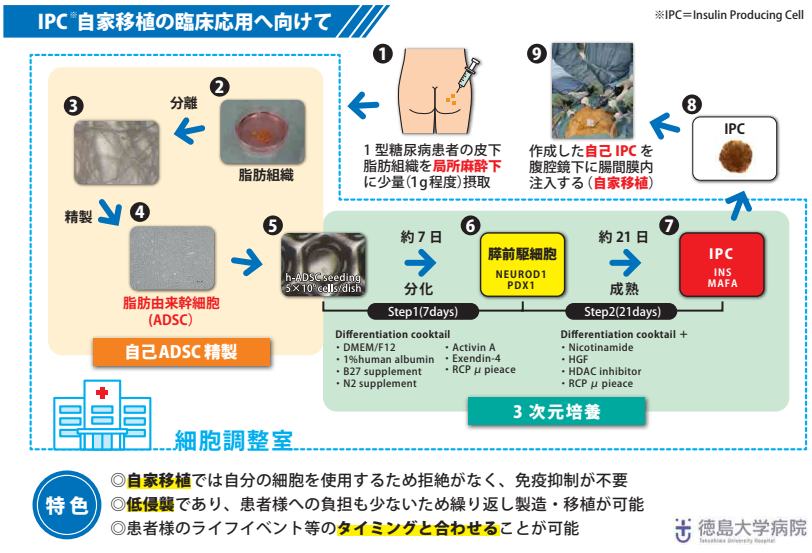
自己脂肪組織より精製した脂肪由来幹細胞から製造したinsulin producing cell自家移植による次世代の1型糖尿病治療法確立に対する医師主導治験



池本　哲也　徳島大学　病院　特任教授

令和4年度～令和6年度

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unmetmedical 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膵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/IIa相試験を確立します。



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

URL https://researchmap.jp/tikemoto0616?lang=ja（Research Map（池本 哲也））

産学連携

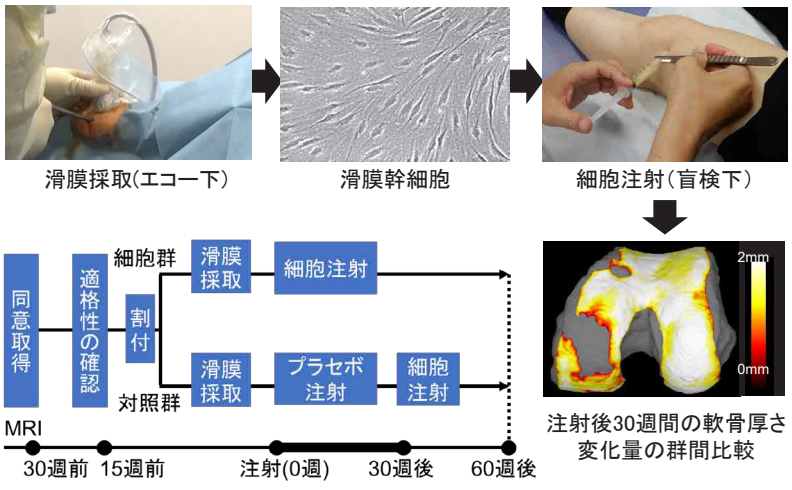
変形性膝関節症に対する滑膜幹細胞関節内注射の医師主導治験



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

令和4年度～令和6年度

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次元化して軟骨を定量評価する方法も開発しました。これらの技術を用いて、2017年に臨床研究「滑膜幹細胞の関節内注射」を実施しました。注射前15週間に軟骨厚さが減少している8人のうち5人は注射後30週間では厚みが増加し、8人の方全てで痛みは改善しました。その成果をもとに、2023年4月、医師主導治験「変形性膝関節症患者に対する自家滑膜幹細胞の膝関節内注射による有効性および安全性を検討する二重盲検比較試験」を開始しました。



URL https://www.tmd.ac.jp/med/arm/

産学連携

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



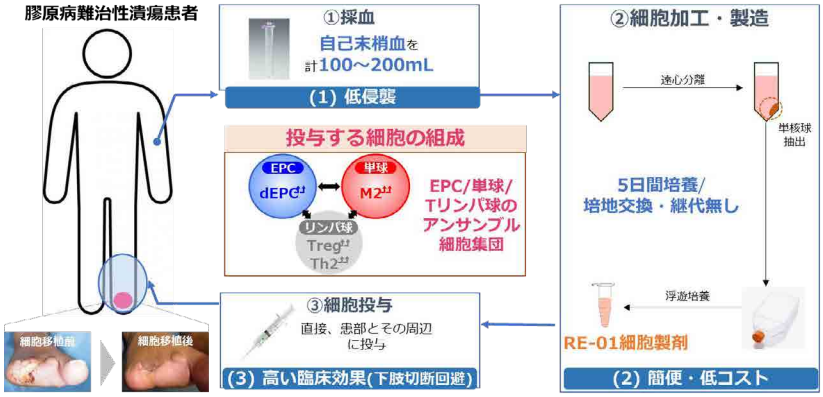
田中　里佳　順天堂大学　大学院医学研究科　再生医学　担当教授

令和4年度～令和6年度

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。治験製品「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RE-01の安全性を評価するのため、3名の対象患者へRE-01を3回投与する探索的医師主導治験の体制作りから治験の実施、次相検証的治験の準備などを行っています。本課題終了後には検証的治験を実施し、薬事申請・承認を経てRE-01が保険収載され保険診療が可能となることで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。

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・低コスト」で製造され、「(3) 高い臨床効果」を示す。



https://www.juntendo.ac.jp/graduate/laboratory/labo/saisei/research_funds.html

効率化

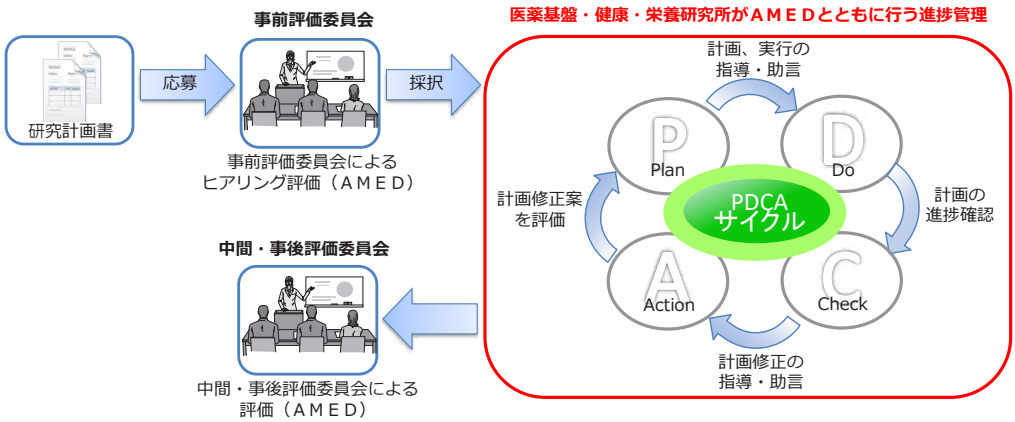
再生医療の早期実用化を図るための研究開発マネジメントに関する研究



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

令和4年度～令和8年度

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、再生医療等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。



治療方法探索

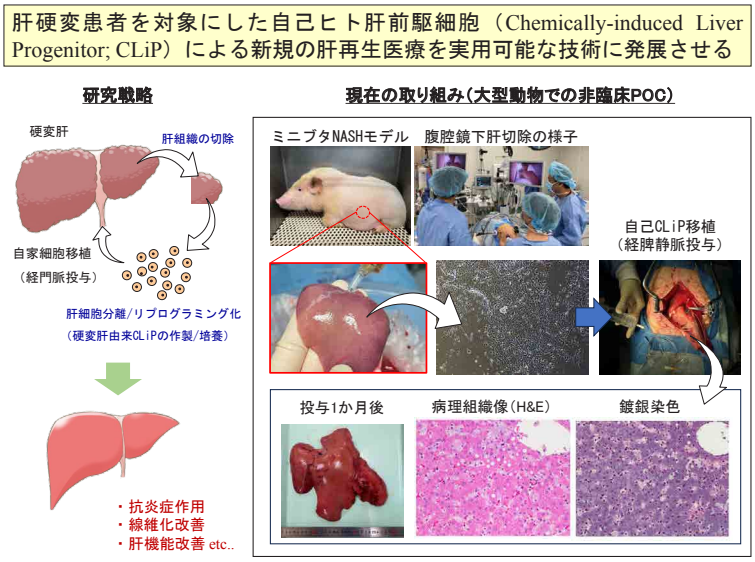
低分子化合物による自己肝前駆細胞を用いた革新的肝硬変治療



江口　晋　長崎大学　大学院
医歯薬学総合研究科・移植・消化器外科学　教授

令和4年度～令和6年度

非代償性肝硬変の根治を期待できる唯一の治療は現在は肝移植のみであるが、ドナー数不足などの問題があり、肝移植に代わる治療が求められています。我々は共同研究者落谷らが開発した3種類の低分子化合物を用いて成熟肝細胞から肝前駆細胞(Chemically-induced liver progenitor; CLiP)を作製する技術を用いた新規治療法の開発を行っております。これまでに小動物にてラット・ヒトCLiPを食餌誘発性NASHモデルに移植することで肝線維化抑制を認めること、様々な程度の肝硬変患者の硬変肝から分離した肝細胞からヒトCLiPを効率的に作製できることを報告してきました。これらの成果をもとに本研究開発課題ではミニブタNASHモデルを用いた自己CLiP移植による大動物実験(低侵襲手術・移植)や非臨床安全性試験、品質に関わるPMDA相談などを行い臨床研究のための準備を行っております。



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

治療方法探索

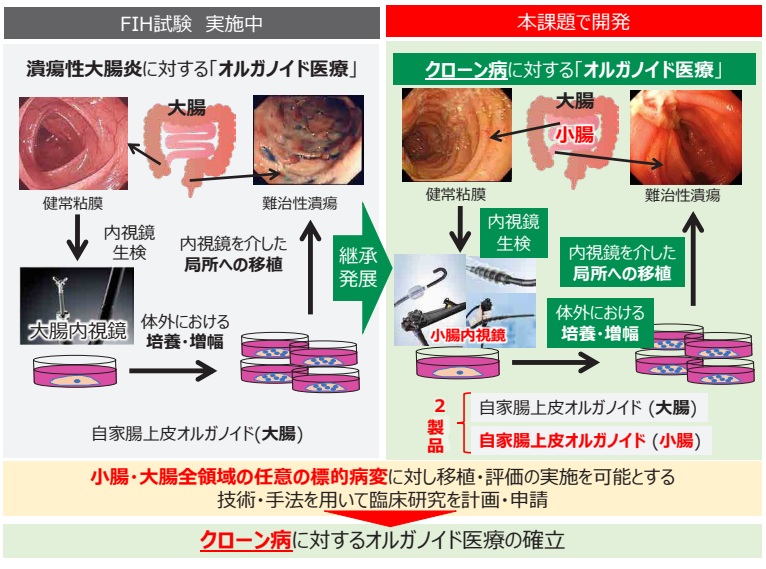
難治性クローン病に対する自家腸上皮オルガノイド移植の研究開発



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

令和4年度～令和6年度

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。



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

産学連携

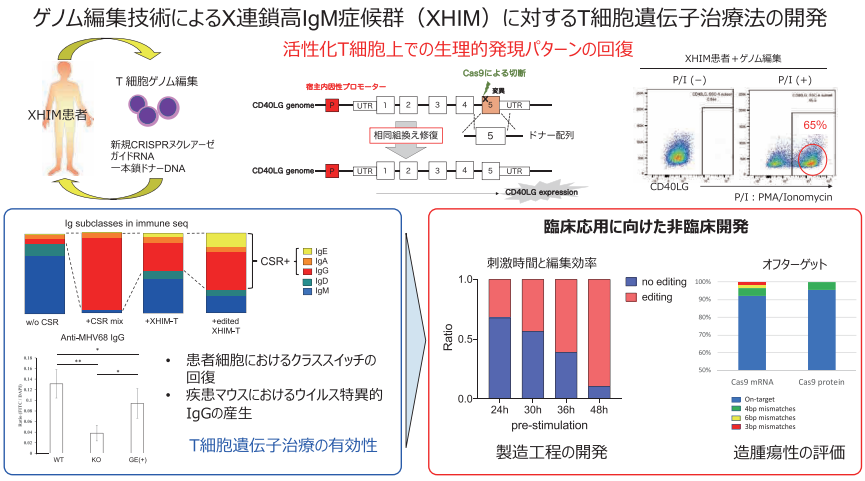
X連鎖高IgM症候群に対するゲノム編集によるT細胞遺伝子治療の治験実施に向けた準備と体制の構築



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

令和4年度～令和6年度

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から、完全な生理的発現パターンをとります。これまでの基礎開発においてXHIMに対するゲノム編集技術によるT細胞遺伝子治療法の有効性が示されたことから、本開発では臨床応用を目指した非臨床試験などの開発を行います。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も目指します。



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

産学連携

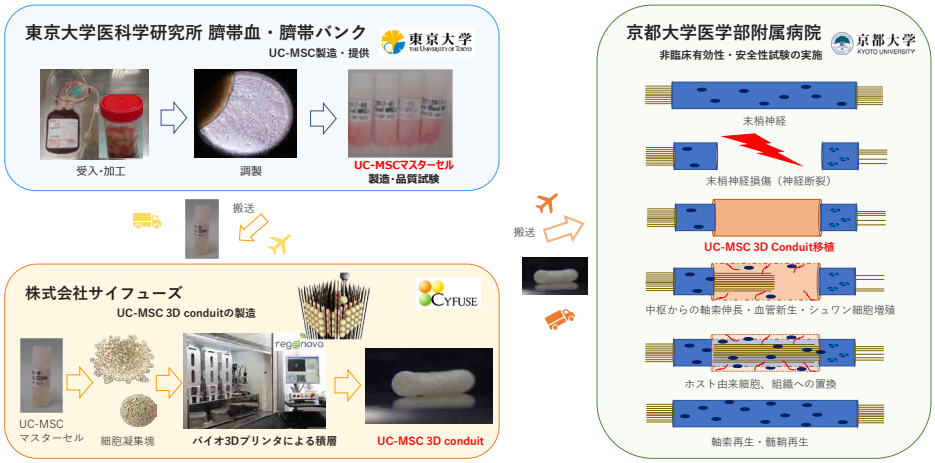
末梢神経損傷に対する同種臍帯由来間葉系細胞を用いた三次元神経導管移植治療法の開発



池口　良輔　京都大学　医学部附属病院　准教授

令和4年度～令和6年度

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。



課題解決

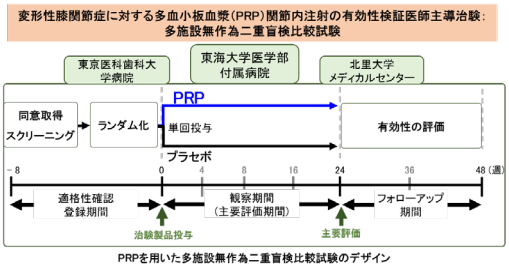
変形性膝関節症に対する多血小板血漿(PRP)関節内注射の有効性検証医師主導治験:多施設無作為二重盲検比較試験



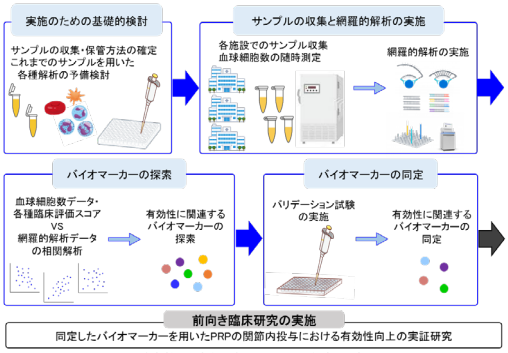
佐藤　正人　東海大学　医学部医学科外科学系整形外科学　教授

令和4年度～令和8年度

我が国において要支援･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(OAK)等の関節疾患です。OAK有症状者は約800万人とも言われており、そのうち進行期･末期の一部の方が手術を受けていますが、ほとんどの方は保存療法を受けています。近年OKAに対して、組織修復を促進する成分が含まれる血小板を高濃度に濃縮した多血小板血漿(PRP)を関節内に投与する「PRP療法」が注目されており、自由診療下でPRPの関節内投与の届出数は飛躍的な増加を遂げています。現在国内で入手可能なPRP分離機器は約14種類存在していますが、作製されるPRPの成分組成は分離機器ごとに異なり、PRP療法は治療効果が不明なまま自由診療で行われています。私たちは国産の医療機器から作製したPRPを用いて質の高い医師主導治験を実施し、同時に実施する付随研究によりバイオマーカーを同定します。有効性の担保された新たな保存療法の選択肢を提供できるよう研究に取り組んでいます。



PRPを用いた多施設無作為二重盲検比較試験のデザイン



有効性と関連するバイオマーカーの探索と同定

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

国際展開

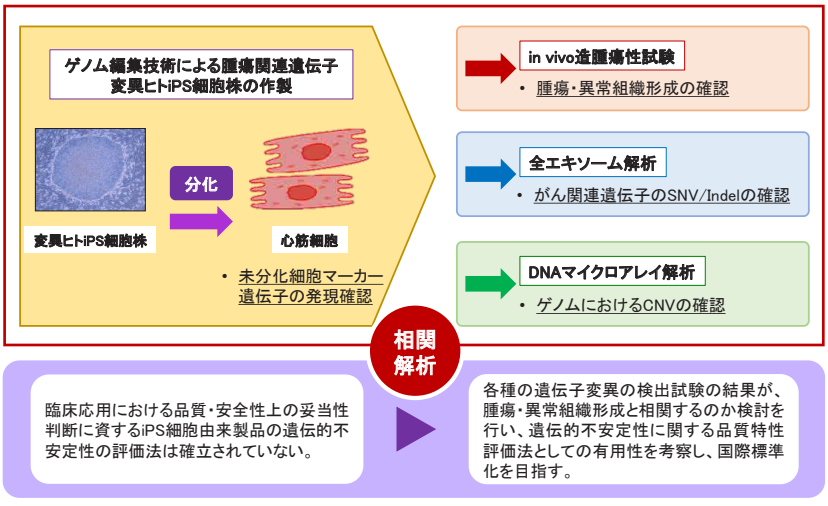
国際標準化に資する多能性幹細胞由来細胞加工製品の遺伝的不安定性評価法に関する研究



佐藤　陽治　国立医薬品食品衛生研究所　薬品部　部長

令和4年度～令和6年度

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/cbtp/home/index.html

国際展開

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

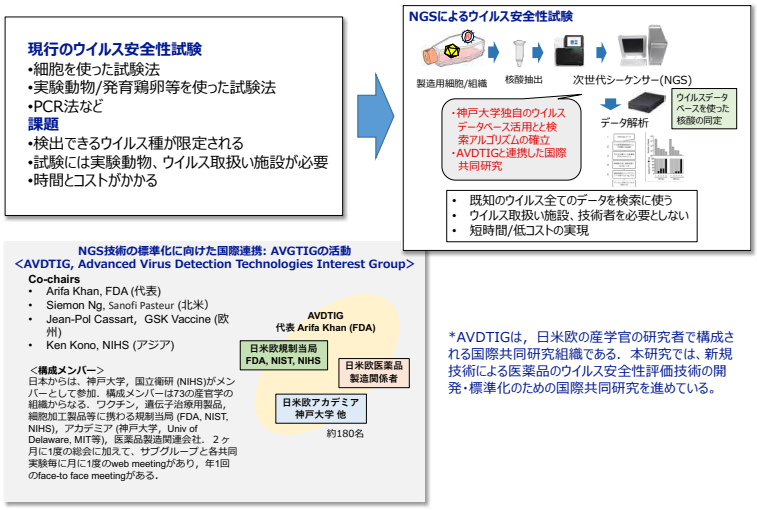


内田　和久　神戸大学　大学院科学技術イノベーション研究科　特命教授

令和4年度～令和6年度

再生医療等製品は,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の生物由来原料を使って製造されるためウイルス混入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。そのため次世代シークエンサー(NGS)による高感度で、網羅性、迅速性を備えた新規ウイルス試験法の開発・実用化が期待され、国際ガイドラインにも取り入れられようとしています。本研究では、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、ワクチンや再生医療等製品を対象とした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。また日本独自の取り組みとして、NGSによる「再生医療等製品の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進めています。

再生医療等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



*AVDTIGは，日米欧の産学官の研究者で構成される国際共同研究組織である．本研究では、新規技術による医薬品のウイルス安全性評価技術の開発・標準化のための国際共同研究を進めている。

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

国際展開

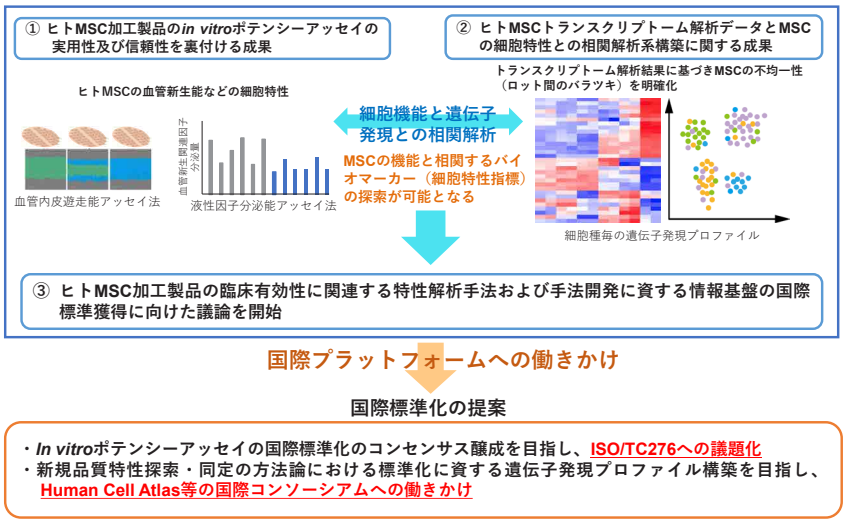
ヒト間葉系幹細胞を原材料とする再生医療等製品の臨床有効性に関連する品質特性の探索・解析手法の開発と国際標準化に資する研究



梅澤　明弘　国立成育医療研究センター　細胞医療研究部　部長

令和4年度～令和6年度

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。



治療方法探索

頭頸部放射線治療で引き起こされる口腔乾燥症に対する自家唾液腺細胞移植法を用いた唾液腺機能再生治療の開発

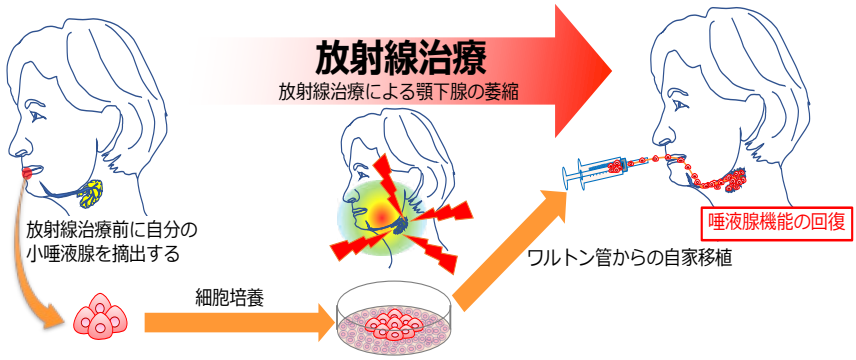


笠松　厚志　千葉大学　医学部附属病院　歯科・顎・口腔外科　診療准教授

令和5年度～令和7年度

唾液は摂食・嚥下などの機能に密接に関与しているため、唾液分泌量の低下は患者様のQOLに直結する因子となっております。様々な原因がありますが、そのなかで、頭頸部領域への放射線治療後の唾液分泌量の低下は著明です。しかし、口腔乾燥症の治療法は未だ確立されておらず、水分補給、保湿剤、人工唾液で対応しております。我々は、唾液腺細胞そのものの機能を維持したまま長期に培養する技術を開発しました。この手法を用いて、頭頸部癌放射線治療予定患者自身の唾液腺細胞を治療前に採取し、体外で培養・増殖させ、放射線治療後に再度体内に戻すことで、放射線の影響から避難させた唾液腺細胞を移植する治療コンセプトを考案しました。「自己唾液腺細胞を用いた細胞移植」を基本コンセプトとした本研究開発課題は、放射線治療後の口腔乾燥症に悩む患者様にとって朗報になると考え、安全性を第一としたFirst in Humanを早期に展開したいと考えています。

「自己唾液腺細胞を用いた細胞移植」を基本コンセプトとした本研究開発課題



治療方法探索

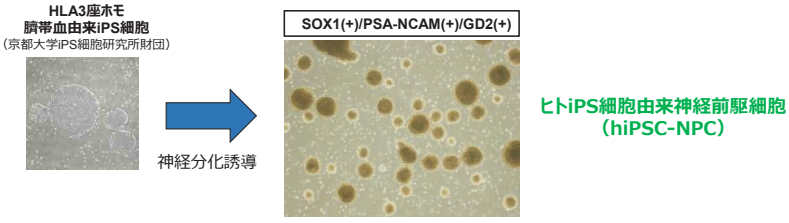
慢性期脳梗塞に対するiPS細胞由来神経前駆細胞を用いた再生医療開発



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　臨床研究センター長

令和5年度～令和7年度

本研究は、高齢化著しい本邦においてその対策が強く求められる慢性期脳梗塞の再生医療の実施を目指し、ヒトiPS細胞由来神経前駆細胞(hiPSC-NPC)を用いて、再生医療等安全性確保法下での第1種再生医療臨床研究として、慢性期脳梗塞に対する再生医療を開始するために必要な準備を完了することを目標とします。その実現のため、試験用製品(hiPSC-NPC)を用いた非臨床in vivo試験(有効性検証試験、造腫瘍性試験)を完了し、慢性期脳梗塞患者を対象とした後方視的観察研究を実施して、臨床研究実施計画書作成に必要な臨床データ収集を行い、これら成果を用いて臨床研究実施計画書を完成させて、特定認定再生医療等委員会への申請を完了します。並行して、臨床用製品(ONH-iPSNPC)の本製造を行い、非臨床in vivo試験を実施して、臨床研究で使用する細胞ロットを最終選定し、臨床研究開始の準備を完了します。



研究開発項目1：試験用製品（hiPSC-NPC)を用いた非臨床in vivo試験［慢性期脳梗塞モデル動物］

研究開発項目2：後方視的観察研究［慢性期脳梗塞］

研究開発項目3：臨床研究実施計画書作成および臨床研究開始準備 ［第１種再生医療臨床研究］

研究開発項目4：臨床用製品（ONH-iPSNPC）製造［大阪医療センター・セルプロセッシングセンター］

研究開発項目5：臨床用製品（ONH-iPSNPC）を用いた非臨床in vivo試験［慢性期脳梗塞モデル動物］

慢性期脳梗塞に対するhiPSC-NPCを用いた再生医療を開始するために必要な準備を完了

URL https://osaka.hosp.go.jp/department/senshiniryou/index.html

治療方法探索

PCL/PGA複合スキャフォールドと微細切軟骨組織を用いた新しい耳介再建法のFIH試験



星　和人　東京大学　医学部附属病院　教授

令和5年度～令和7年度

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とする増幅技術を開発しました。このプロジェクトでは、開発した人工耳介再生技術を用いて耳介形成の臨床試験を実施します。

バイオマテリアル ＋ 細胞・組織と成長因子 を組み合わせた独自の再生システム

（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・ゼラチンハイドロゲル（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）。



● 細胞培養を必要とせず、感染や軟骨細胞の変性、遺伝子変異などを最小限とする再生技術を開発した。

治療方法探索

自己脂肪組織由来幹細胞移植による歯周組織再生療法の先進医療制度下における臨床PoC取得

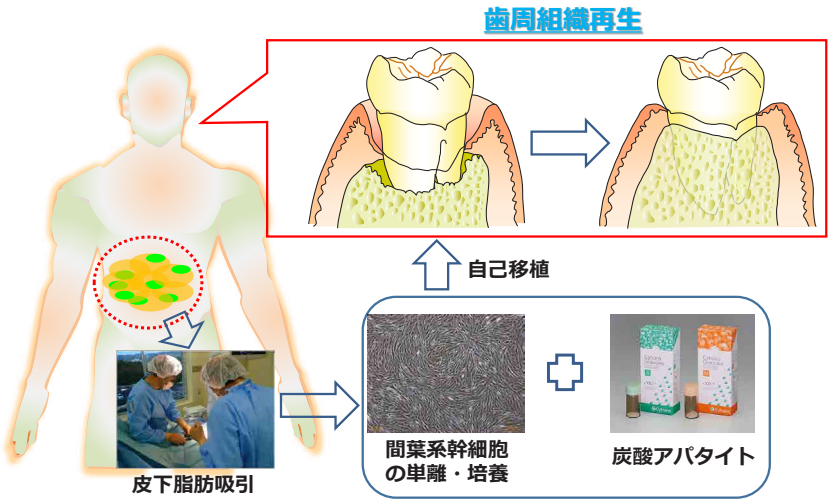


村上　伸也　大阪大学　大学院歯学研究科　教授

令和5年度～令和7年度

歯周病は、成人が歯を喪失する第一の原因となっている国民病です。歯周病は、歯の周りに付着したプラーク（口の細菌叢）が原因となり、歯を支える組織（歯周組織）が破壊される病気ですが、プラークを除去するだけでは失われた歯周組織は再生しません。また、現在臨床応用されている歯周組織を再生させる治療法は、軽度から中程度の歯周組織欠損に対して有効ですが、重度の歯周病に対応可能な治療方法はありません。

そこで、我々の研究では、重度の歯周病患者さんを対象とし、患者さんご自身の皮下脂肪組織から単離、培養した間葉系幹細胞を、歯周病によって失われた歯周組織の欠損部分に骨の組成である炭酸アパタイト（骨補填材）とともに移植することにより、歯周組織を再生させる治療法を開発しています。歯の早期喪失をもたらす重度歯周病に対応できる治療法の開発は「口と歯」が支えるQOLの維持・増進につながるものと考えています。



産学連携

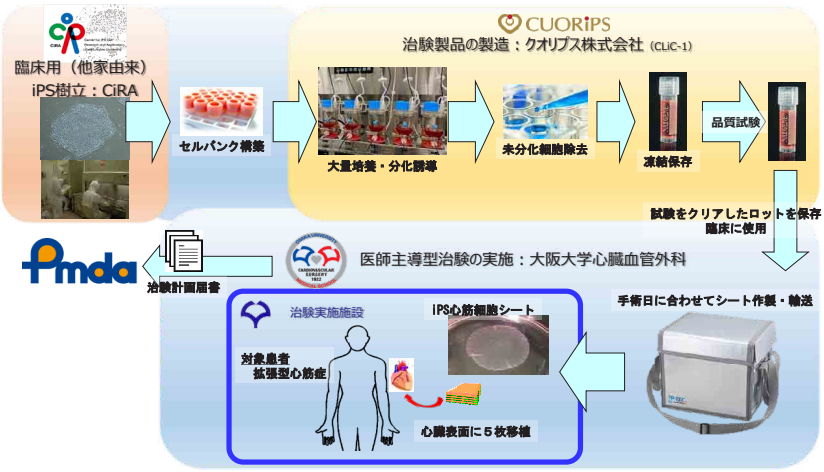
拡張型心筋症に対するヒト(同種)iPS細胞由来心筋細胞シートを用いた臨床試験



宮川　繁　大阪大学　大学院医学系研究科　心臓血管外科　教授

令和5年度～令和7年度

超高齢化社会である我が国において、心不全患者数が急増しているにもかかわらず、現在の置換型医療では限界があります。そこで、私たちは重症心不全に対する根本的治療の開発を目指し、心筋再生治療法の研究開発を行ってきました。これまでに、ヒトiPS細胞から心筋細胞へ分化誘導する製造方法の確立し、動物実験でヒトiPS細胞シート移植の基礎研究を行い、心機能改善効果を示しました。また、世界に先駆けてヒト(同種)iPS細胞由来心筋細胞シートを用いた虚血性心筋症に対する医師主導治験を実施しています。本研究開発では、**拡張型心筋症を対象にヒト(同種)iPS細胞由来心筋細胞シートを用いて、医師主導治験を実施**し、その安全性及び実施可能性並びに有効性の探索を行うことを目的としています。ヒトiPS細胞由来製品を用いて最前線で活動している関係者が一体となり、重症心不全としてより治療法の限定される**拡張型心筋症の治療法を開発**することを目指します。



https://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/surg1/index.html

産学連携

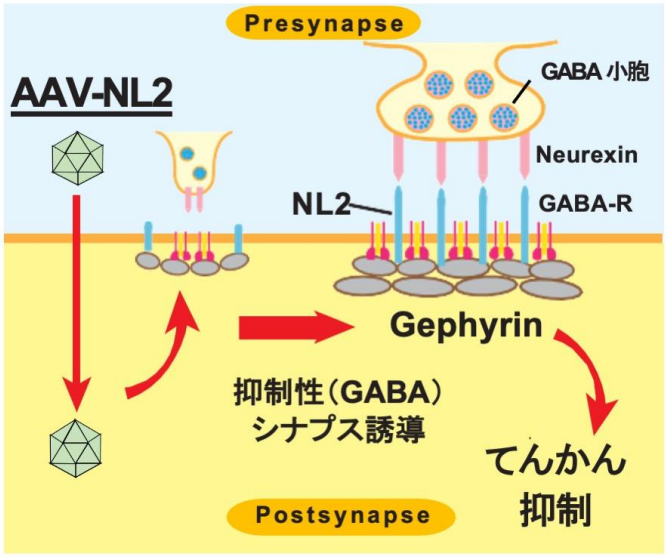
難治性てんかんに対する遺伝子治療開発



村松　慎一　自治医科大学
オープンイノベーションセンター　神経遺伝子治療部門　教授

令和5年度～令和7年度

てんかんは、人口1,000人に5-8人と高い有病率を示し、国内で60万～100万人が罹患しています。多くの新薬が開発されていますが、患者の約30%は多種類の抗てんかん薬を併用しても発作が抑制できず日常生活に支障を来しています。本研究では、薬剤抵抗性てんかんの新規治療として、アデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターを応用した遺伝子治療の実用化を目指します。抑制性シナプスの誘導因子であるNeuroligin 2 (NL2)を発現するAAVベクター(AAV-NL2)をてんかんの焦点周辺に投与する遺伝子治療を開発します。臨床応用では、てんかん焦点部位へAAV-NL2を局所投与します。導入したNL2は生涯にわたり発現することが期待できます。脳実質内投与では、免疫反応がほとんど生じないため反復投与が可能で、焦点が複数ある場合や、機能的に重要で切除不能な部位周辺にある場合でも対応可能となります。



https://www.jichi.ac.jp/medicine/department/aav/

産学連携

グルコーストランスポーター1欠損症に対する遺伝子治療開発

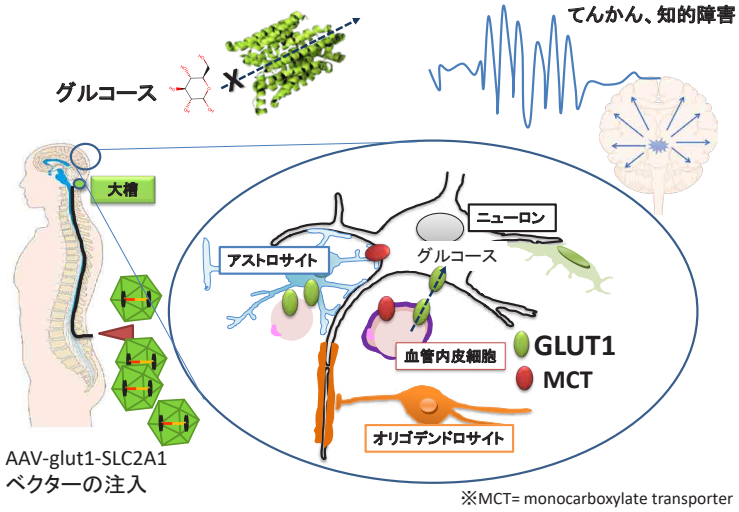


小坂　仁　自治医科大学　医学部　教授

令和5年度～令和7年度

グルコーストランスポーター1（GLUT1）欠損症は、GLUT1機能異常による脳組織への糖輸送障害が原因であり、GLUT1をコードするSLC2A1遺伝子の機能喪失型変異により発症します。難治性痙攣、知的障害、小脳失調などの症状を呈します。私達は、遺伝子治療によってこの病気の進行を止めるよう研究を進めてきました。まずSLC2A1遺伝子変異の機能解析系を確立し、次にSLC2A1遺伝子の内因性プロモーター領域を組み込んだAAVベクター（AAV-glut1-SLC2A1）を開発し、モデルマウスでの治療効果や、乳幼児体格相当のブタでは症状・生化学的指標である髄液糖の改善効果を確認しました。PMDAとのRS戦略相談を通じ、品質と安全性試験の充足性につき合意形成を得ています。今回の研究で私達は、遺伝子治療の医師主導治験を行い、新しい治療法として確立することを目指しています。

グルコーストランスポーター1（GLUT1）欠損症に対する遺伝子治療開発



※MCT= monocarboxylate transporter

https://plaza.umin.ac.jp/~glut1/introduction.html

再生医療等実用化基盤整備促進事業

Project to Promote the Foundation for Practical Application of Regenerative Medicine

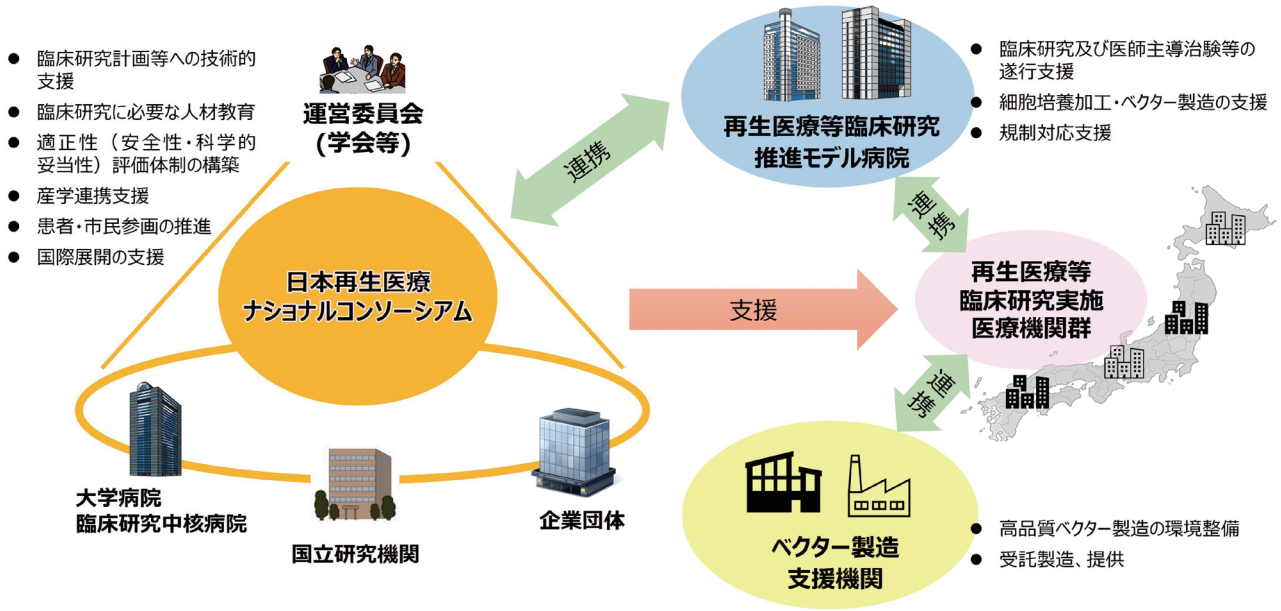
再生医療等（再生・細胞医療・遺伝子治療）は、これまで有効な治療法のなかった疾患が治療できるようになるなど国民の期待が高い一方、新しい医療技術であることから、安全面及び倫理面から十分な配慮が必要です。また、再生医療等は政府の成長戦略にも位置づけられるなど、新たな産業の創出に寄与するものとして、早期の実用化が望まれています。平成26年9月に世界で初めてiPS細胞から作製された網膜組織が患者に移植されるなど、再生医療等の分野において、我が国はこれまでに多くの成果を上げ、最先端の技術を有していますが、他国との競争は熾烈であり、継続的に有望なシーズを創出し、円滑に実用化に繋げるには、再生医療等研究の基盤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

本事業の前身である「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等の知識・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、また、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治験等の支援・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（以下、モデル病院）』を選定し、NCとモデル病院とが連携することで、我が国の再生医療等の実用化を推進するための支援を行ってきました。

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

本事業「再生医療等実用化基盤整備促進事業（令和3年度～）」では、前事業の連携体制基盤を継承しつつ、さらに第3期にあたる令和6年度からは遺伝子治療用ベクター製造機関も体制基盤に取り込むことで活動を発展させ、以下の実施内容を通して再生医療等研究の効率化、標準化、コストの削減等を図り、我が国の再生医療等の実用化を支援するための基盤整備を推進します。

- ✓臨床研究及び医師主導治験等の技術的支援
- ✓再生医療等研究に携わる人材の育成
- ✓安全性・有効性に関する科学的評価体制の構築
- ✓産学連携支援（マッチング・知的財産取得・管理等支援）
- ✓患者・市民への情報提供と患者・市民参画の推進
- ✓日本発の再生医療等の国際展開の強化
- ✓細胞培養加工・ベクター製造の支援とベクター製造環境の整備



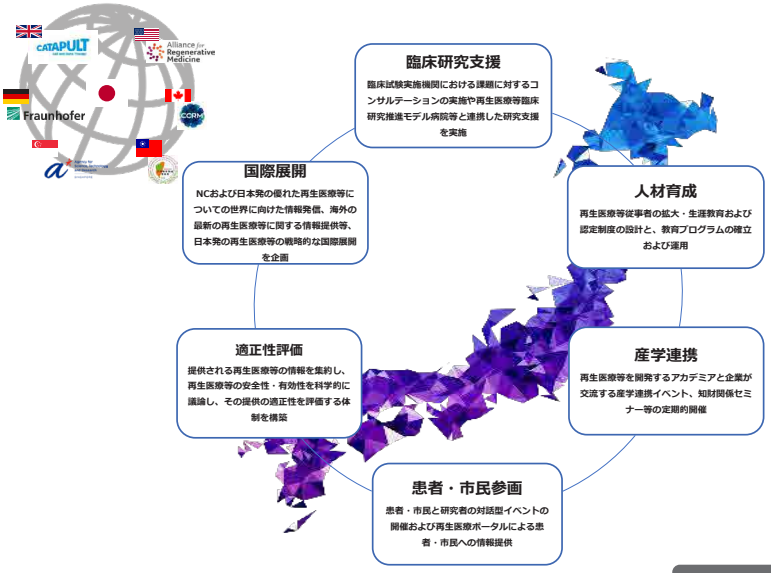
再生医療等安全性確保法に従い実施される再生医療等臨床研究および再生医療等製品等の開発を目指す医師主導治験等を支援する再生医療ナショナルコンソーシアムの実現



岡田　潔　日本再生医療学会　理事会　常務理事

令和3年度～令和5年度

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。



URL https://www.jsrm.jp/nc/

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

令和3年度～令和5年度

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

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



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

令和3年度～令和5年度

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、**First-in-Human試験を含む**再生医療等臨床研究の支援を実施してきました。これらのFIH試験では治験等次相に向けた重要な臨床データ取得に至っています。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するとともに、学内外への情報発信を行っています。

実施内容

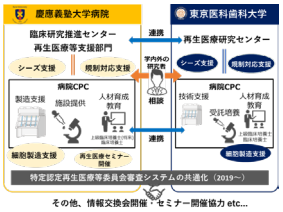
（1）臨床研究及び医師主導治験の実践
・再生医療等推進委員会や再生医療等支援部門を中心とした学内外シーズ支援

（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
細胞培養加工施設





提供機関（拠点病院以外）　研究等の支援・斡旋・受託業務等

（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
・PMDS相談資料ひな形の公開
・Q&A集の公開（準備中）



難治性疾患実用化研究事業

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

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

研究開発課題名	研究開発担当者
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　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・寄附講座　教授 長野　清一
遺伝的背景改善による発達障害に対する根治的治療法の基盤技術開発	大阪大学　大学院基礎工学研究科　教授 鈴木　啓一郎
人工 miRNA を搭載した遺伝子発現抑制 AAV による先天性大脳白質形成不全症の遺伝子治療法開発	国立精神・神経医療研究センター　神経研究所　疾病研究第二部　室長 井上　健
絨毛形成を標的とした腸管不全の治療開発	慶應義塾大学　医学部　助教 杉本　真也
ヒト多能性幹細胞を用いた下垂体前葉機能低下症への再生医療技術開発	名古屋大学　大学院医学系研究科糖尿病・内分泌内科学　准教授 須賀　英隆
オルニチントランスカルバミラーゼ (OTC) 欠損症の遺伝子治療開発	自治医科大学　医学部　小児科学　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　准教授 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　特任准教授 菊池　康
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　大学院医学系研究科脳神経感覚器外科学（眼科学）　教授 西田　幸二
デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する mRNA 医薬品の探索研究	国立精神・神経医療研究センター　神経研究所　遺伝子疾患治療研究部　部長 青木　吉嗣
網膜色素変性に対する革新的な cDNA 挿入型ゲノム編集遺伝子治療の開発	名古屋大学　大学院医学系研究科眼科学分野　教授 西口　康二
ヒト ES 細胞由来軟骨による気管狭窄症に対する治療法開発研究	東京大学　大学院医学系研究科　組織幹細胞・生命歯科学講座　特任教授 古村　眞
超高精度遺伝子修復法による原発性免疫不全症に対する新規遺伝子治療法の開発	国立成育医療研究センター　研究所　成育遺伝研究部 疾患遺伝子構造研究室　室長 内山　徹
低ホスファターゼ症に対する遺伝子治療薬による新規治療法の開発	日本医科大学　大学院医学研究科　遺伝子治療学　教授 三宅　弘一
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　医学部小児科　教授 竹谷　健

革新的がん医療実用化研究事業

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

研究開発課題名	研究開発担当者
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　医学系研究科　教授 **宮原　慶裕**
EPHB4 受容体高発現悪性固形腫瘍を対象とした非ウイルス遺伝子改変 CAR-T 細胞療法の第一相医師主導治験	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　大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 **小戝　健一郎**
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**
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**
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**
難治性固形がんに対する次世代 CAR-T 細胞療法の研究開発	山口大学　大学院医学系研究科　教授 **玉田　耕治**
成人 T 細胞性白血病 / リンパ腫に対する Tax 特異的 T 細胞受容体遺伝子導入免疫細胞療法の開発 (非臨床試験最終段階)	自治医科大学　医学部　教授 **神田　善伸**
GPC3 発現手術不能進行・腹膜播種卵巣明細胞腺癌を対象としたヒト同種 iPS 細胞由来 GPC3-CAR 再生自然キラーリンパ球（ILC/NK）の安全性、忍容性および薬物動態を検討する第 I 相臨床試験	京都大学　iPS 細胞研究所　増殖分化機構研究部門　教授 **金子　新**
成人 T 細胞白血病 / リンパ腫の治癒を目指した HTLV-1 ウイルス標的樹状細胞ワクチン療法の確立：薬事承認を目的とした第 II 相医師主導治験	九州がんセンター　血液・細胞治療科　部長 **末廣　陽子**
ゲノム編集 iPS 細胞由来神経幹細胞を用いた悪性神経膠腫に対する遺伝子幹細胞療法の実用化開発	慶應義塾大学　医学部　脳神経外科　教授 **戸田　正博**
同種造血幹細胞移植後再発急性骨髄性白血病患者に対する新規 CAR-T 細胞の開発	大阪大学　大学院医学系研究科　血液・腫瘍内科学　教授 **保仙　直毅**
再発・難治性悪性リンパ腫に対する piggyBac トランスポゾン法による CD19 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 1/2 相医師主導治験 GMR CAR-T 細胞の FIH 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**
CD116 陽性急性骨髄性白血病および若年性骨髄単球性白血病を対象とする非ウイルス遺伝子改変 GMR CAR-T 細胞の FIH 医師主導治験	信州大学　学術研究院医学系（医学部小児医学教室）　教授 **中沢　洋三**
T 細胞性腫瘍に対する CART 細胞療法の医師主導治験	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**

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。

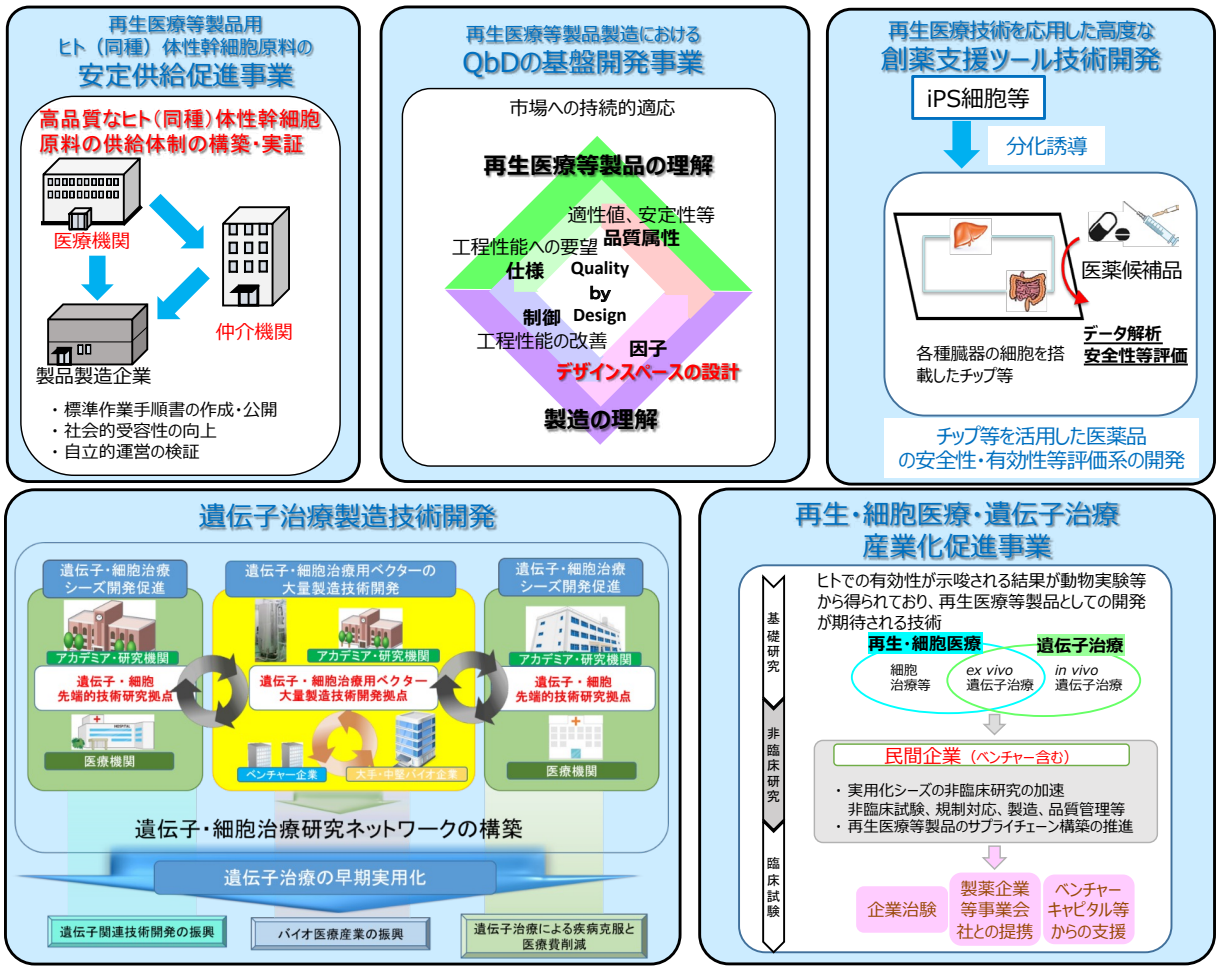
「再生医療等製品用ヒト(同種)体性幹細胞原料の安定供給促進事業」では、国内医療機関からのヒト(同種)体性幹細胞原料の安定供給にかかる課題を克服し、自立的に持続可能な供給体制モデルの構築を目指します。

「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
QbDに基づく再生医療等製品製造の基盤開発事業

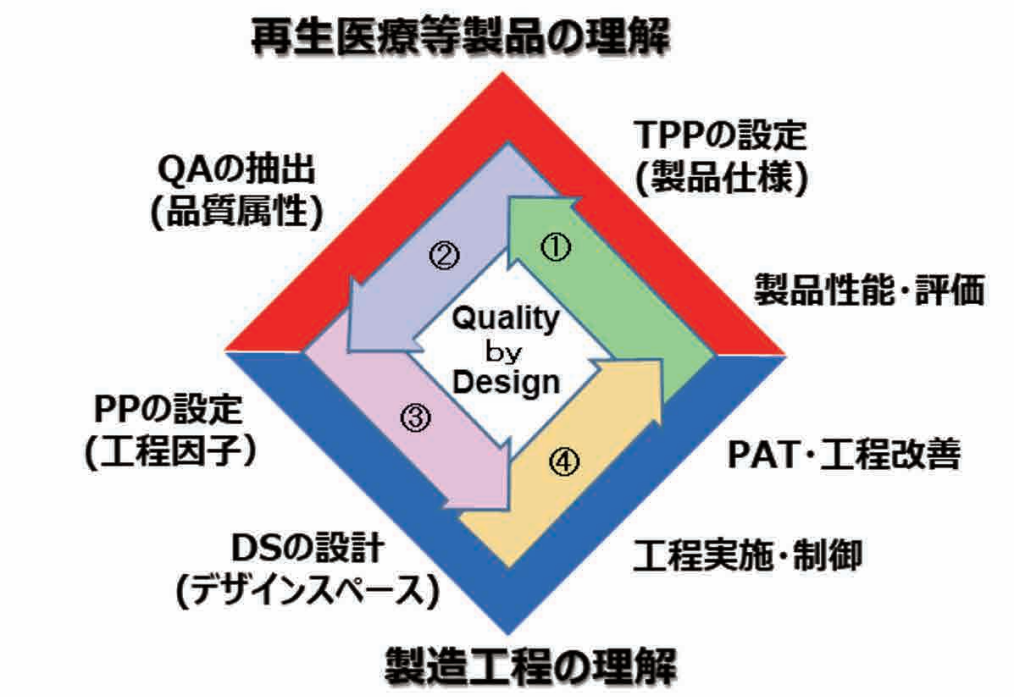
●本事業の目的および実施体制

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

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

PS：一般社団法人 再生医療イノベーションフォーラム 代表理事会長／
株式会社ジャパン・ティッシュエンジニアリング 代表取締役 社長執行役員　畠　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



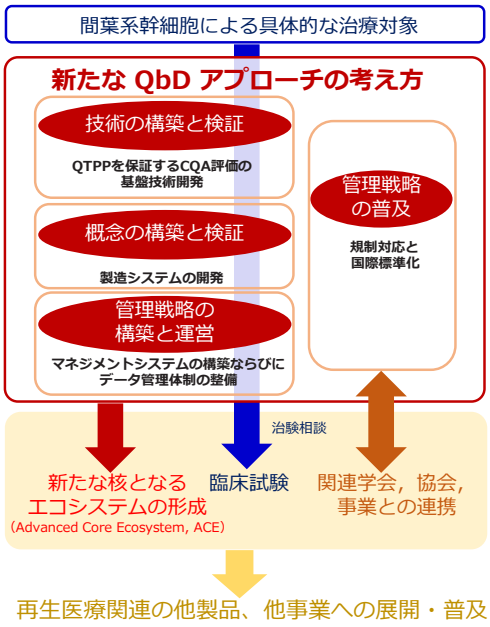
ヒト細胞加工製品の製造に向けたQbDに基づく管理戦略の構築と新たな核となるエコシステムの形成



紀ノ岡　正博　大阪大学　大学院工学研究科　教授

令和2年度～令和6年度

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。



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

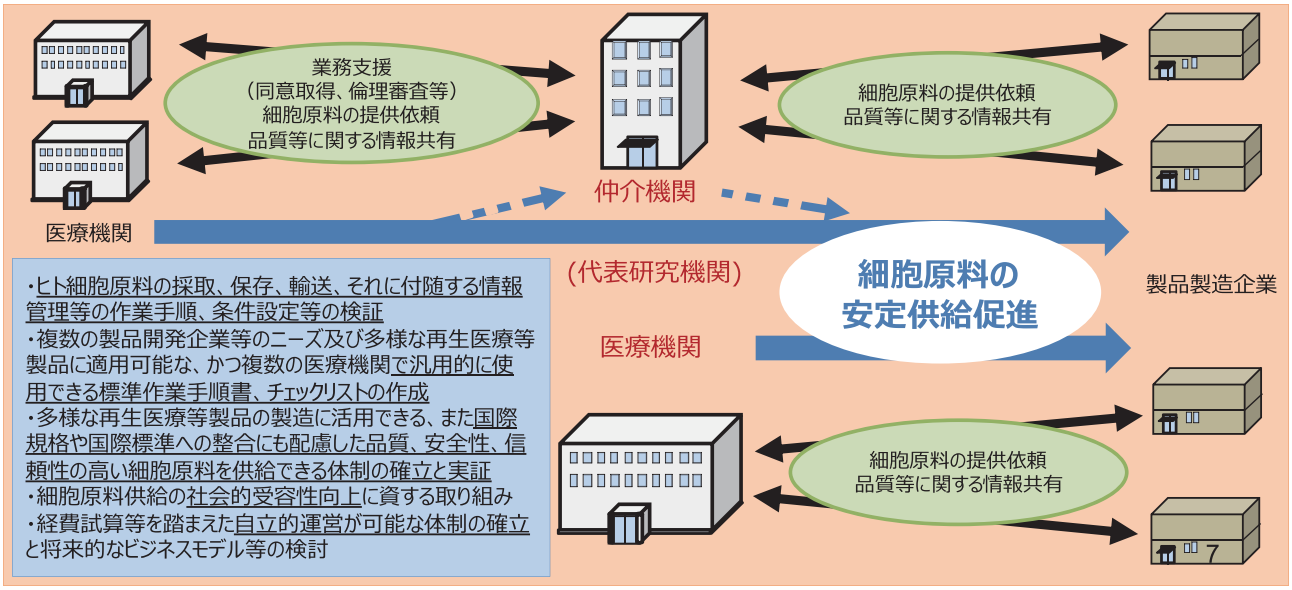
再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業
（再生医療等製品用ヒト（同種）体性幹細胞原料の安定供給促進事業）

●本事業の目的および実施体制

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

PS：東京医科歯科大学 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 薬品部 部長　佐藤　陽治
PO：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

令和3年度～令和5年度

本事業では、再生医療等製品の開発・製造を促進するため、再生医療等製品の原料として利用可能な高品質のヒト細胞原料を供給する体制の確立をめざし、安定的な運営モデルを構築・実証する研究を行っています。細胞原料を製薬企業等へ供給するまでの一連の作業に係る手順書、計画書、同意説明文書の雛形及び契約書モデル等を整備し、事業の円滑な運営を図っています。また、採取した細胞原料の情報管理体制の構築、細胞原料を製品製造に供給することを審議する倫理審査委員会の設置を行い、供給体制を整えています。一方で細胞原料としての供給を想定し、手術時の余剰物から得られた骨髄を用い、輸送条件の検証及び特性解析を実施し、高品質な細胞原料としての有用性を検証しています。さらに、十分な原料細胞の供給を目的として、一医療機関ではなく複数の医療機関から細胞原料を入手し、複数の製品製造企業に供給できる仲介機関体制の構築を進めています。



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

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



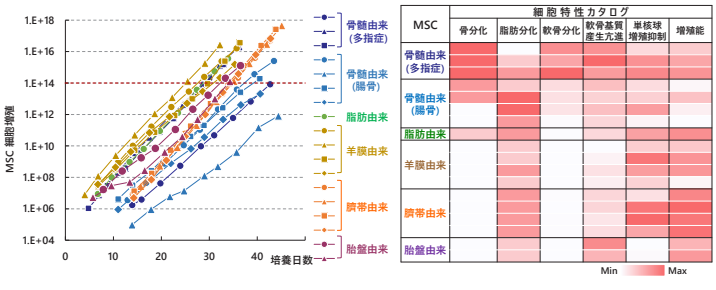
井家　益和　ジャパン・ティッシュエンジニアリング　研究開発部　執行役員

令和3年度～令和5年度

わが国の再生医療産業の発展には、同種細胞を用いた大量生産型の製品展開が必須であり、原材料となるヒト細胞原料の国産化が急務です。本研究では、対象疾患や製品展開、第三者への譲渡を制限しない包括的な産業利用が可能なヒト細胞/組織の安定供給体制を国内に構築し、京都大学形成外科、名古屋大学産婦人科、愛知学院大学歯学部から多種多様なヒト組織(骨髄/皮膚/脂肪/羊膜/臍帯/胎盤/歯髄)の採取を進めました。特に、各組織由来の間葉系幹細胞(MSC)に関して、拡大培養によって10^{14}個を超えるまで細胞増殖させる高い培養技術を基盤として、各MSCの品質特性(細胞増殖能、細胞マーカ、分化能、抗炎症能等)を比較評価した細胞特性カタログを作成しており、QbDによる品質管理戦略を提案することができます。
これらの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。

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 外科手術時余剰廃棄 皮膚/脂肪 骨形成術時の余剰廃棄 骨髄液	胎児附属物	乳歯 抜去歯/歯肉 外科手術時余剰廃棄 口腔内組織	外科手術時廃棄 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



URL https://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　細胞医療研究部　部長

令和3年度～令和5年度

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。



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

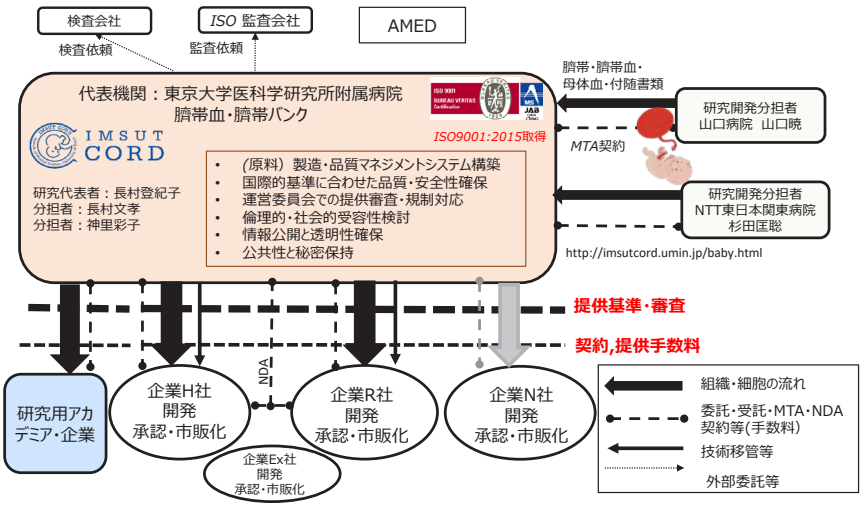
周産期付属物由来細胞原料の安定供給体制の構築と医療実装



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

令和3年度～令和5年度

出産のときに赤ちゃんとお母さんを結ぶ臍帯を培養して得られる臍帯由来間葉系細胞(MSC)は、炎症を抑えたり、組織を修復したりする能力があり、免疫療法や再生医療原料として期待されています。また臍帯血も免疫細胞の原料として役立つことも分かってきました。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し、医療実装につなげることを目指しています。細胞原料供給にあたり、これまでISO9001を取得し、2023年には製造所・製造業許可を取得しました。既に複数の治験用製品を企業に提供してきましたが、現時点では製品に起因する重篤な有害事象の報告はありません。引き続き、倫理性に配慮し、国産の品質・安全性の高い細胞製品・原料を継続的に提供できる体制を維持整備してまいります。



http://imsutcord.umin.jp

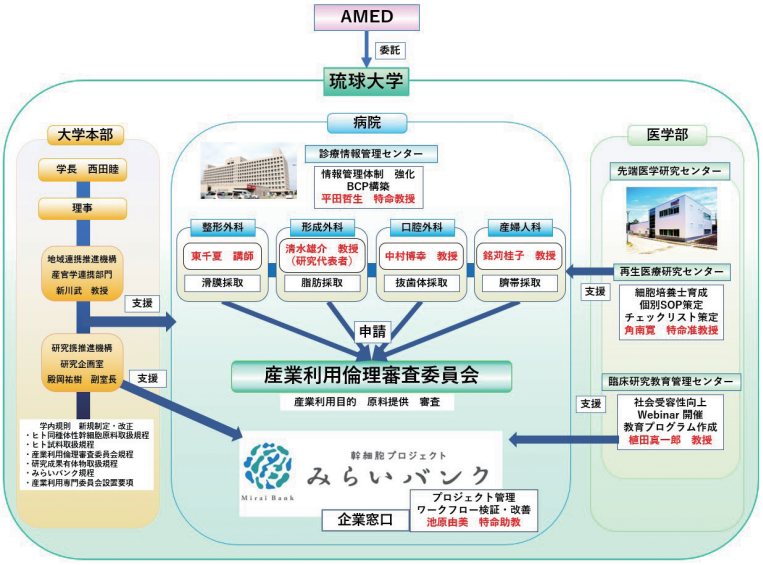
琉球大学を起点としたヒト細胞原料供給体制の実装



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

令和3年度～令和5年度

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企業に提供することの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、臍帯、臍帯血、骨髄、滑膜等の提供が可能となっており、これまでに9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きました。この体制を将来的にも維持することによって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）

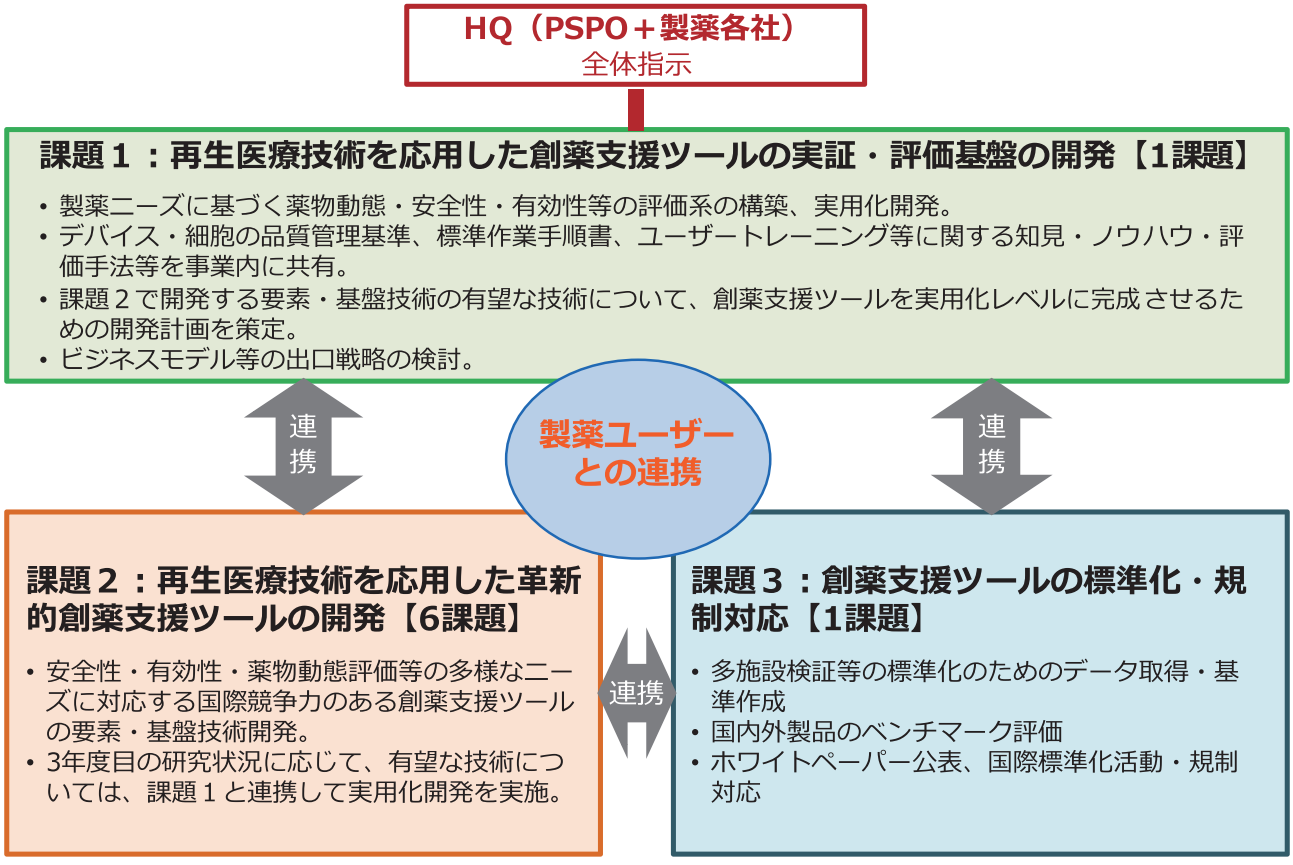
再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業
（再生医療技術を応用した高度な創薬支援ツール技術開発）

●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 シニアディレクター　平林　英樹



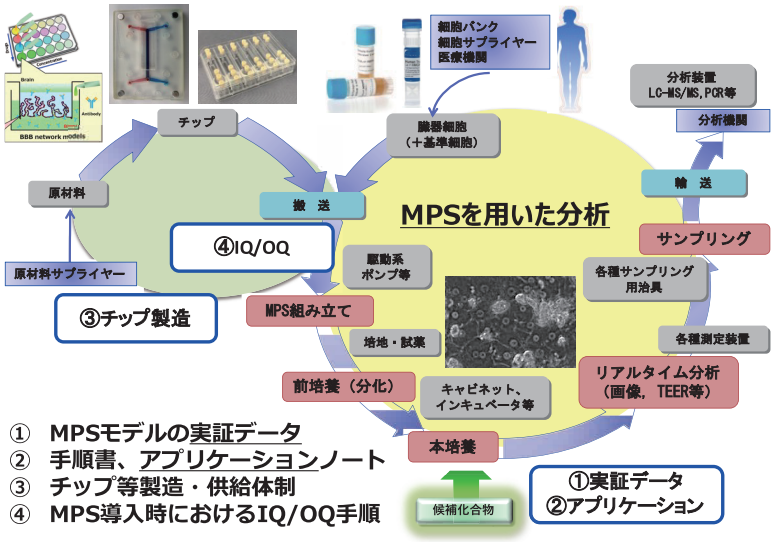
製品化戦略に基づいた、国産 MPS による創薬プラットフォームの実証研究



伊藤　弓弦　筑波大学　生命環境系　教授

令和4年度～令和8年度

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（Microphysiological system、以下MPS）を用いた評価系を開発、実証します。はじめに肝臓・小腸・BBBを用い、製薬企業等ユーザーからの強いニーズを反映して、「MPS評価系のロバストさ実証」「アプリケーション開発」「安定製造」「導入時の手順確立」を実施し、MPSによる評価基盤を確立します。特に、分析までのサプライチェーンを一気通貫に構築するだけで無く、ユーザーの多様なニーズに応えるアプリケーションデータを蓄積することで、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

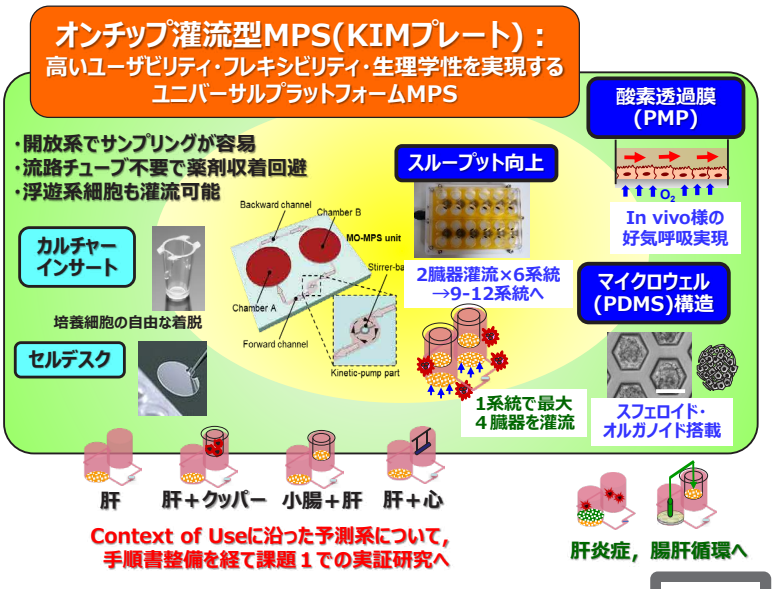
オンチップ灌流型MPSを基礎とした肝と他臓器が関与する薬物動態・毒性の予測系開発



酒井　康行　東京大学　工学系研究科　化学システム工学専攻　教授

令和4年度～令和6年度

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

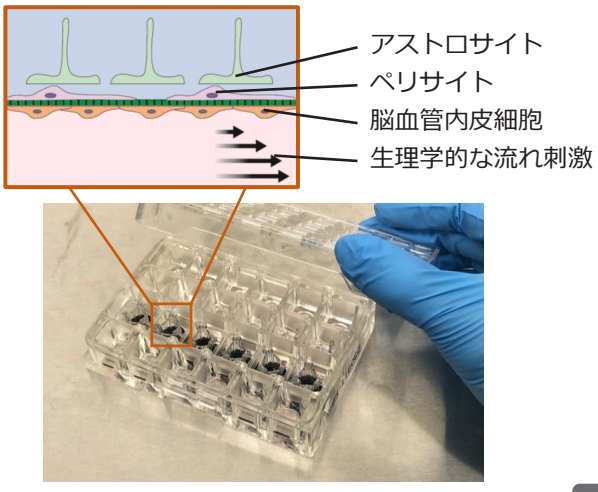


杉浦　慎治　産業技術総合研究所　細胞分子工学研究部門　副連携研究室長

令和4年度～令和6年度

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）

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

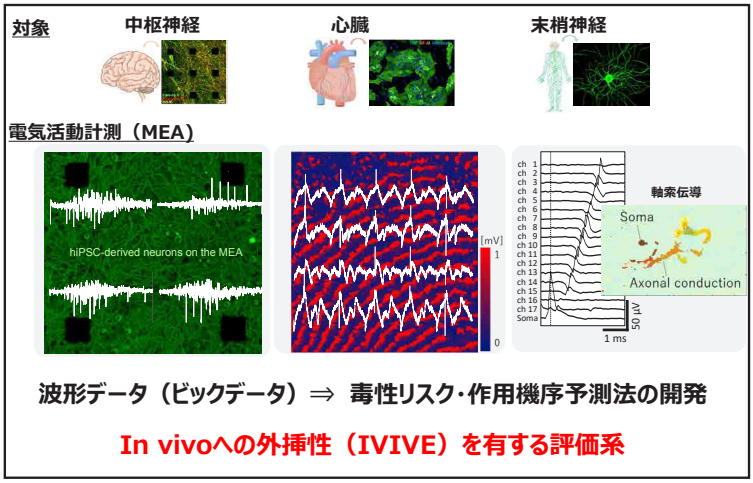


鈴木　郁郎　東北工業大学　大学院工学研究科　教授

令和4年度～令和6年度

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（microphysiologicalsystems）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



波形データ（ビックデータ）⇒ 毒性リスク・作用機序予測法の開発

In vivoへの外挿性（IVIVE）を有する評価系

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

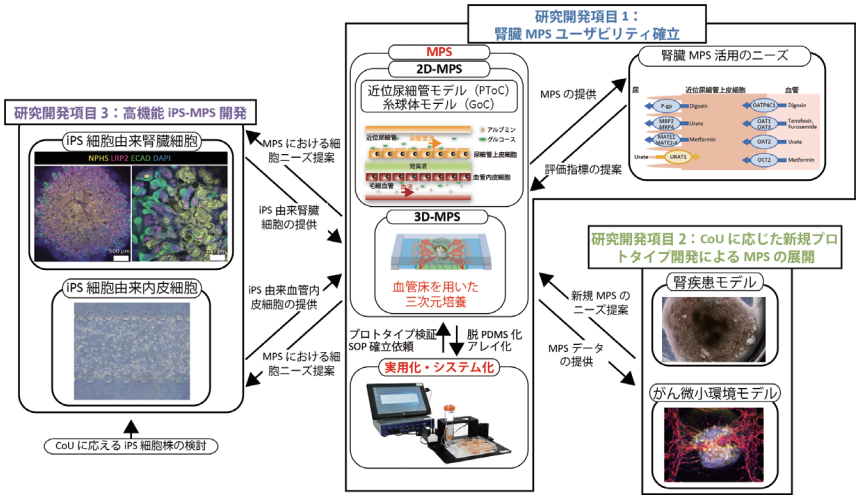
ヒト iPS 細胞を用いた腎臓 MPS の高機能化と疾患モデルへの展開



横川　隆司　京都大学　大学院工学研究科
マイクロエンジニアリング専攻　教授

令和4年度～令和6年度

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、オルガノイド由来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 https://www.mbsys.me.kyoto-u.ac.jp/

URL https://www.mbsys.me.kyoto-u.ac.jp/en/

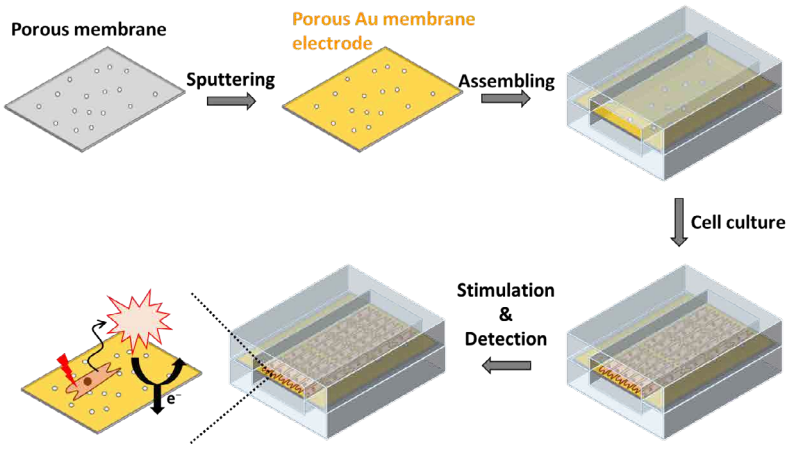
バイオセンサを配置した多孔膜デバイスの開発と生体模倣評価モデルへの応用



伊野　浩介　東北大学　大学院工学研究科　准教授

令和4年度～令和6年度

臓器界面を再現するために、多孔膜を用いた細胞培養が行われています。このin vitroモデルは、創薬開発における新しいスクリーニングツールとして大きな期待が寄せられています。このような生体摸倣モデルを評価する手法として、遺伝子解析や組織染色が用いられる一方、非侵襲でリアルタイム計測できるような評価法が求められています。そこで本研究では、そのよう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した。こ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。例えば、図で示したような電気化学多孔膜センサを組み込んだデバイスを開発し、血管内皮細胞から放出された分泌物質のリアルタイム計測を実現しました。今後、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。



Reprinted with permission from the reference (Anal. Chem. 2023, 95, 18158, 2023). Copyright 2023 American Chemical Society.

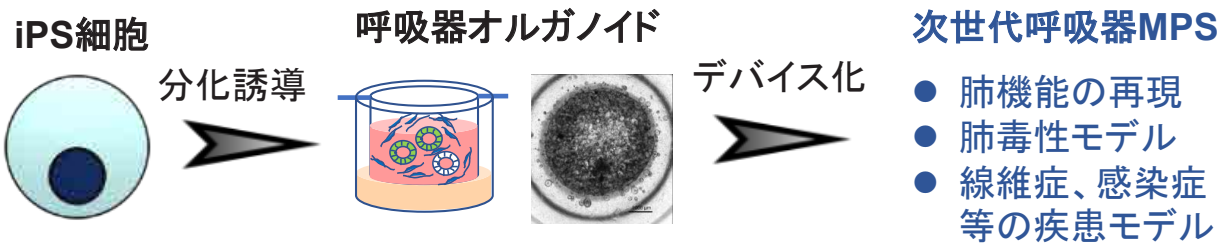
肺三次元構造機能を再現する高度並列デバイス化オルガノイドの開発



山本　佑樹　HiLung株式会社　代表取締役

令和4年度～令和6年度

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（microphysiologicalsystem, 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おります。



https://www.hilung.com/

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

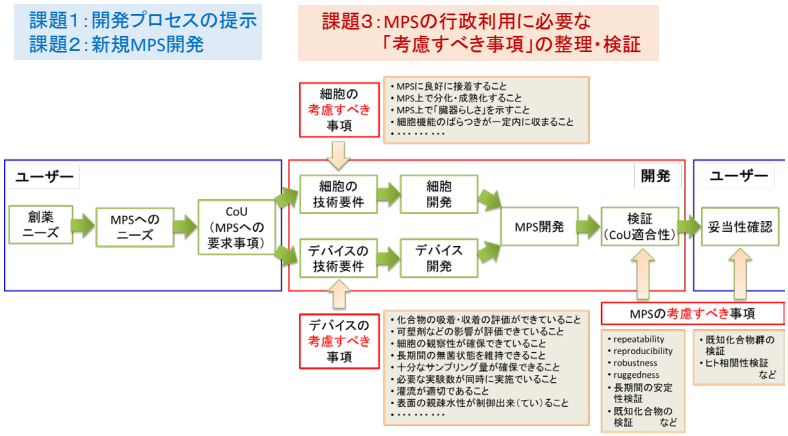


石田　誠一　君が淵学園 崇城大学　生物生命学部　教授

令和4年度～令和6年度

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、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細胞等由来のヒト臓器細胞を搭載したMPSについて、行政利用におけるContext of Use（CoU）を設定し、CoUから導かれる「要求事項」を整理、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



https://www.nihs.go.jp/phar/lab/MPS-kyogikai_HP/index1.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・細胞医療・遺伝子治療産業化促進事業）

●本事業の目的および実施体制

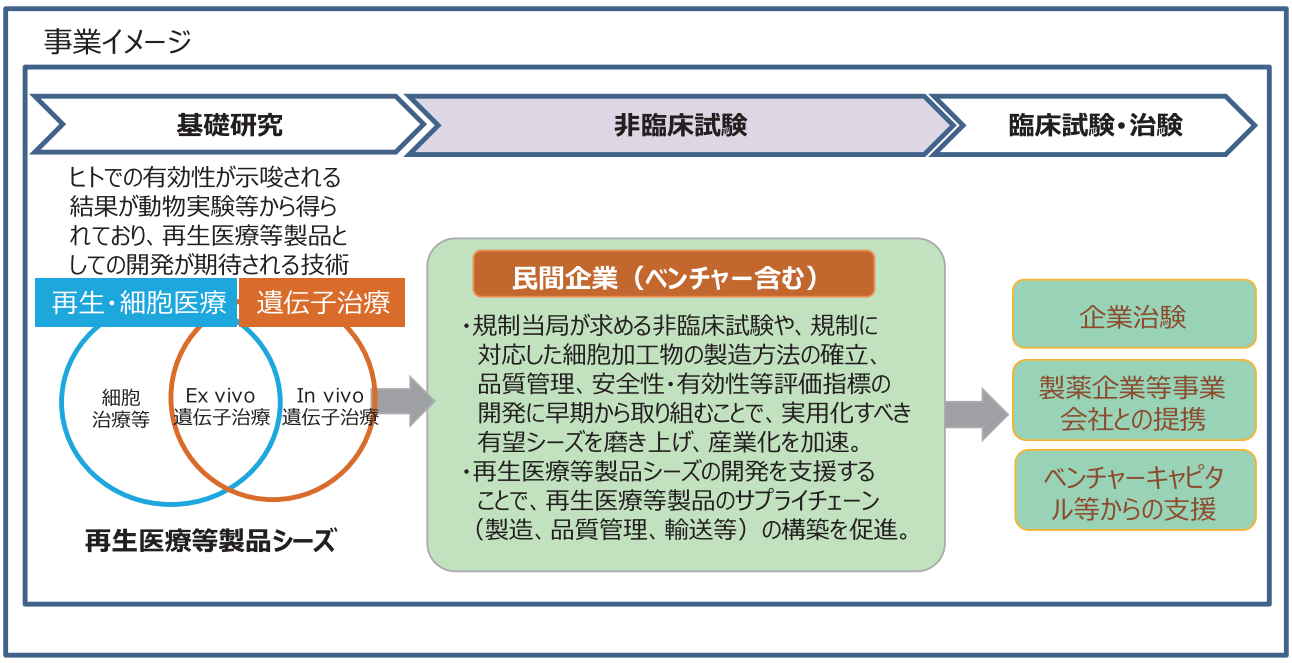
再生医療等製品のシーズの開発を進める民間企業（アカデミア発のベンチャー企業を含む）においては、規制当局が求める非臨床試験や、GCTPに沿った細胞加工物の製造や品質管理等に対応できずシーズ開発が中断し迅速な企業治験につながらないこと、あるいは再生医療等製品は製品の製造工程や品質管理、安全性・有効性等評価の方法や規格の設定が確立されておらず、既存の医薬品等の製造工程や評価項目をそのまま適用できないことが、再生医療等製品の産業化における大きな障壁の一つとなっています。

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

PS：国立成育医療研究センター 研究所 所長　梅澤　明弘

PO：稲垣　治
PO：国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 部長　佐藤　陽治

事業イメージ



パーキンソン病の新たな遺伝子治療に関する研究開発

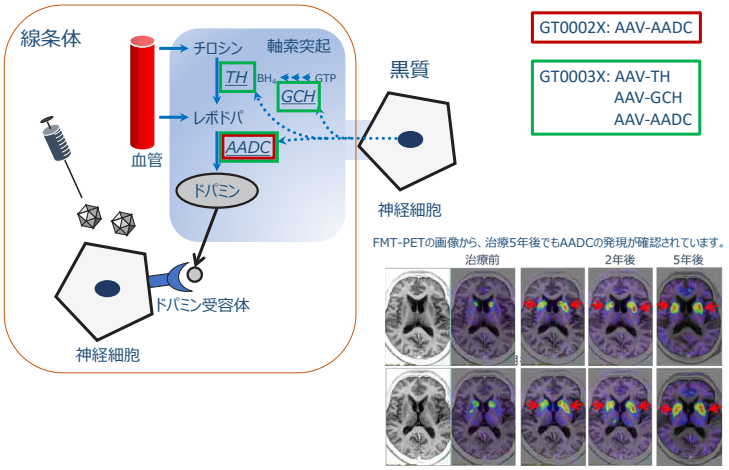


手嶋　剛　株式会社遺伝子治療研究所　取締役　研究開発部長

令和3年度～令和5年度

パーキンソン病は、黒質ドパミンニューロンが変性脱落する結果、線条体のドパミンが欠乏することで発症する進行性の神経変性疾患です。生命予後は決して悪くありませんが、QOLが著しく低下します。本課題では、ドパミン合成に必要な酵素(AADC、TH、GCH)の遺伝子をアデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターで線条体に導入することで、パーキンソン病の画期的な遺伝子治療を実現することを目的としています。2007年以降、自治医科大学・村松らは、パーキンソン病患者の線条体にAADC遺伝子を搭載したAAVベクターを投与し、有効性と安全性を確認しています。遺伝子治療研究所では、AADC遺伝子のみを搭載し、既に治験を実施中であったGT0002Xの海外企業への導出に成功しました。また、上記3種酵素の遺伝子を搭載したGT0003Xについては、GLP非臨床安全性・生体内分布試験を終え、治験製品製造準備中で、レボドパ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。

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)の導出に成功しました。レボドパ併用が不要となり、より臨床的メリットがあるGT0003X (AAV-AADC/TH/GCH)の開発を加速します。



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

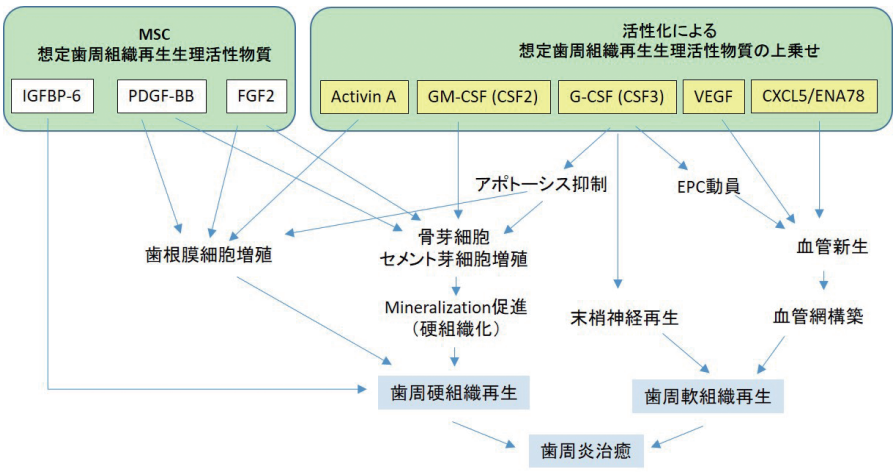
活性化MSCの歯周病適応再生医療等製品へのrepositioningに関する開発



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

令和3年度～令和5年度

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

令和3年度～令和5年度

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形腫瘍に向けた開発が進んでいます。現在信州大学では、我が国初の骨髄性腫瘍を標的としたCAR-T細胞である、急性骨髄性白血病、若年性骨髄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、安価かつ薬効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、並行して固形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標に取り組んでいます。



URL https://www.a-seeds-gct.com/

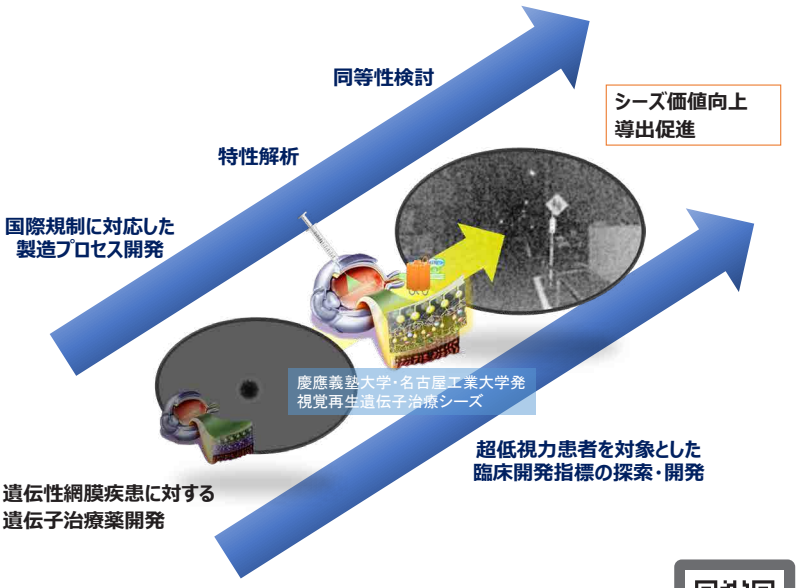
遺伝性網膜疾患に対する遺伝子治療薬の製造方法と臨床エンドポイントの研究開発



堅田　侑作　株式会社レストアビジョン　代表取締役

令和3年度～令和5年度

国内の創薬シーズを実用化するにあたり、グローバル市場を意識した開発を行うことは非常に重要でありますが、近年世界的に開発の機運が高まっている遺伝性網膜疾患に対する遺伝子治療薬開発に当たっては、大きく二つの障壁が存在します。一つはベクター製造及び品質の国際規制対応の課題、もう一つは治療効果の指標となるエンドポイントの未確立という課題です。本研究開発ではこれらの課題に対し、慶應義塾大学と名古屋工業大学発の視覚再生遺伝子治療薬シーズ開発を通じて、国際規制に対応した製造プロセスおよび品質試験法を開発するとともに、本剤に適切な臨床エンドポイントの探索を行います。これによってシーズの価値と導出可能性が高まり、さらにはこれを端緒として国内の開発基盤が構築され、様々な難治性眼疾患に対する日本発の治療薬開発が促進されることが期待されます。



URL http://restore-vis.com/

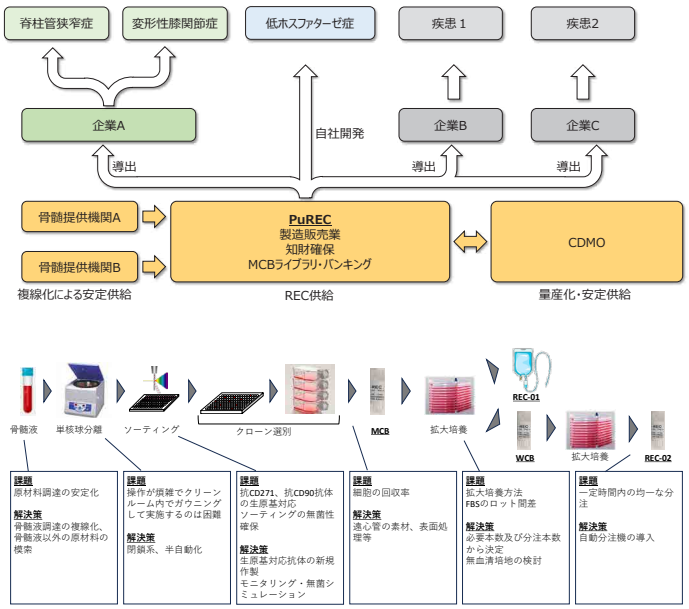
幹細胞治療のための高純度間葉系幹細胞（REC）製造工程のGCTP化及びGMP化並びに細胞供給拠点化による産業基盤構築に関する研究



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

令和4年度～令和6年度

PuREC社の創業者・松崎有未（島根大学医学部教授）が見出したヒト骨髄由来高純度間葉系幹細胞RECは、シングルセルから3か月で1×10^{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るためには、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。R5年度にはMCB作製のプロイセス開発の大半が完了しました。また、MCBからの拡大培養プロセスの構築も進んでいます。



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



稲村　充　株式会社リプロセル　メディカル部　シニアスペシャリスト

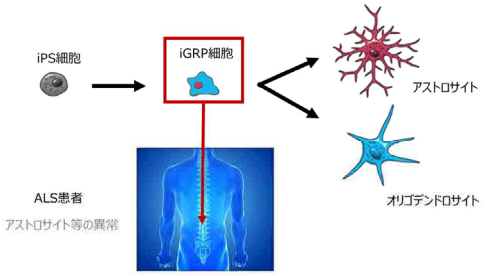
令和4年度～令和6年度

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経変性疾患です。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。

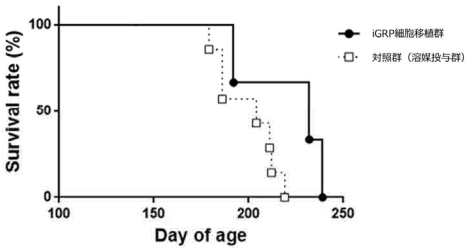
本疾患における運動ニューロン変性にはアストロサイト、オリゴデンドロサイトが深く関わっていることが知られており、グリア細胞が治療標的として注目されています。

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。

ALSに対するiGRP細胞移植による細胞治療



iGRP細胞の移植によるALSモデルラットの生存期間の延長



- ✓ iGRP細胞はアストロサイト、オリゴデンドロサイトへと分化する。
- ✓ iGRP細胞を製品として製造し、ALS患者へと移植し治療する。

URL https://reprocell.co.jp/

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　セルジェンテック株式会社　代表取締役社長

令和4年度～令和6年度

止血障害と重篤な関節症を引き起こす血友病Aの標準的治療法である第VIII因子(FVIII)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、血友病Aに対して長期に渡る治療効果を維持する新たな治療法の開発と医療への提供を目指し、患者さんの脂肪細胞にFVIII遺伝子を導入したFVIII-GMACの製造法と品質規格の確立、FVIII-GMAC投与後のFVIII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。FVIII-GMACは、動物試験において移植後、医療ニーズを満たす血中FVIII分泌をもたらし、さらに長期に渡る分泌を確認しました。現在、FVIII-GMACの品質規格の確立、動物モデルを用いた止血効果と安全性の検討を実施しています。また事業化の権利確保のため、本治療法に係る特許を出願(国際出願)しました。

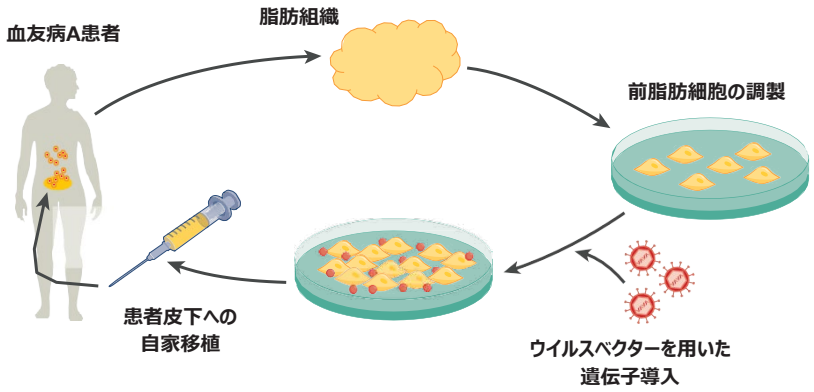


図1. FVIII-GMACを用いた血友病Aの治療
(Biopharm Deal , December 2023, B14-15)

https://www.cellgentech.com/

自家iPS細胞由来再生心室筋細胞移植による難治性重症心不全治療法の開発

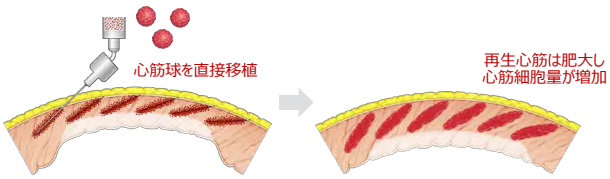


福田　恵一　Heartseed株式会社　代表取締役

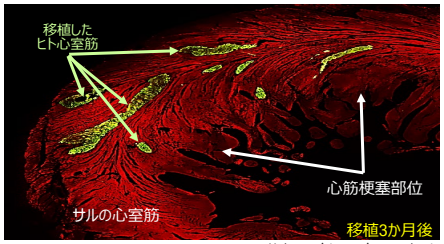
令和5年度～令和7年度

Heartseed株式会社で培ってきた他家iPS細胞単クローンからの再生心筋細胞の製造技術を応用し、複数のドナーから作出したバルク状態の自家iPS細胞から再生心筋細胞を分化誘導・純化精製、他家iPS細胞単クローン由来の再生心筋細胞の開発経験から得られた心筋再生医療に必要な細胞特性に関して、品質のバラツキがどの程度あるかを検討します。さらに、活動電位解析、移植後の表現型(心室筋の表現型を取るか)等を解析し、これらを他家iPS細胞単クローン由来の再生心筋細胞と比較検討を行います。それと同時並行で、自家iPS由来心筋細胞を効率よく産出できる製造培養技術や保存技術を開発し、CDMOへの技術移管およびGMP下での製造を開始できるようにします。また、治験届提出を目指して、非臨床薬理試験、安全性試験を実施します。





心筋梗塞モデルのサル心臓に移植し、生着を確認



Kobayashi, et al. re submission

https://heartseed.jp/

Niemann-Pick病C型の遺伝子治療に関する研究開発

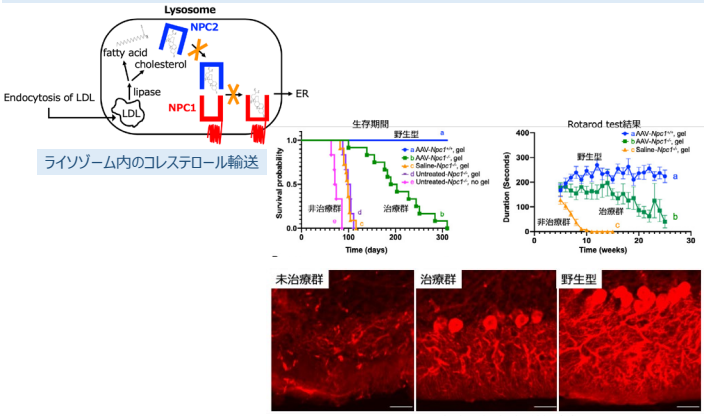


手嶋　剛　株式会社遺伝子治療研究所　取締役　研究開発部長

令和5年度～令和7年度

Niemann-Pick病C型は、NPC1またはNPC2の異常で、ライソゾーム内のコレステロール代謝が障害され、脂質の蓄積により、神経細胞を中心に肝、肺等の細胞障害を起こします。
自治医科大学で実施したモデルマウスを使用した実験ではNPC1遺伝子を搭載したAAVベクター（GT0009X）の投与により生存期間の延長、運動機能の著明な改善が確認されました。
遺伝子治療研究所では、GT0009Xを開発中であり、既に非臨床GLP試験まで完了していますが、当初構築したAAVベクターのゲノムサイズが約5.1 kbと大きく、不完全粒子が多かったため、ゲノムサイズを5 kb以下にして再構築し、完全長の目的遺伝子を含むベクターの実験室スケールでの製造に成功しました。次年度以降、スケールアップ製造、非臨床GLP試験の再実施、治験製品製造を行う予定です。

Niemann-Pick病C型の遺伝子治療としてGT0009X（AAV.GTX-NPC1）の開発を加速します。GT0009Xはモデルマウスでの効力が確認されており、不完全粒子率の少ないAAVベクターの製造開発を順調に進めています。



NPC1 KOマウスにおける効力を裏付ける試験

本課題で確立する不完全粒子の少ない製造方法とナノポアシークエンシングによる品質評価は、今後、他のベクター製剤の製造・品質評価における基盤技術を提供します。

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

ヒトiPS 細胞由来腎前駆細胞を用いた慢性腎臓病（CKD）に対する細胞療法の開発

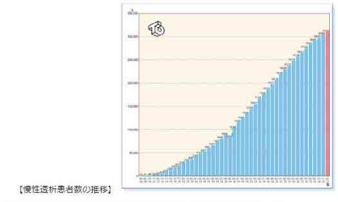


森中　紹文　リジェネフロ株式会社　代表取締役

令和5年度～令和6年度

末期腎不全の患者は透析療法に移行しますが、腎移植以外に根本的な治療法はありません。透析療法の患者は我が国だけで35万人、医療経済的な負担は1.5兆円以上に上ります。しかし腎移植の件数は年間2,000件と十分にはほど遠いのが実情です。私たちは他家iPS細胞から分化誘導したネフロン前駆細胞による慢性腎臓病の細胞療法を開発しています。ネフロン前駆細胞は腎臓の最小単位ネフロンの起源となる細胞で、腎被膜下に移植されると多様な腎栄養因子を分泌するパラクライン効果により、複数の急性腎障害マウスモデルや慢性腎臓病マウスモデルで腎機能を改善させることが報告されています。本事業では京都大学iPS細胞研究所や複数の提携企業と連携しながら、臨床試験に向けたネフロン前駆細胞の製造プロセスや投与デバイスを完成させるとともに非臨床試験で有効性と安全性を確認し、臨床試験に繋げることを目標にします。

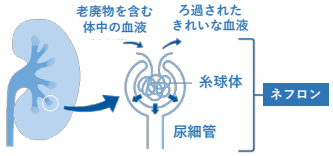
1. 末期腎不全の医療経済的な負担は莫大



末期腎不全の年間コスト
日: 1.5兆円以上
米: 5兆円以上

透析療法の年間コスト
日: 500万円/患者
米: 1,000万円/患者

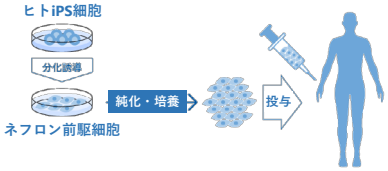
2. ネフロン前駆細胞は腎臓の起源となる細胞



3. ヒトiPS細胞からネフロン前駆細胞を分化誘導



4. iPS細胞由来ネフロン前駆細胞を腎被膜下に移植



https://www.regenephro.co.jp/

ヒト脂肪細胞由来血小板様細胞（ASCL-PLC）の輸血用血小板としての開発



松原　由美子　株式会社AdipoSeeds　取締役

令和5年度～令和7年度

AdipoSeedsは、慶應義塾大学医学部臨床研究センター松原由美子特任准教授らによる研究成果を基盤とし、既存の概念（造血幹細胞からのみ血小板は分化）を覆して、脂肪組織由来の多機能血小板、すなわち造血幹細胞由来の血小板機能プラス間葉系幹細胞の特性を有するASCL-PLC（ヒト脂肪細胞由来血小板様細胞）（2019 Blood）の再生医療等製品の事業化を目的として、2016年7月に設立されました。

今後の少子高齢化社会において、献血可能人口の大幅な減少に加え献血由来血小板製剤は、僅か4日の保存期間による不安定供給や潜伏期間を含むドナーのウイルス感染の検査不可能が問題視され、献血に100%依存では、血小板輸血という医療行為が維持できなくなる可能性があります。このため、本事業によりASCL-PLCの輸血用血小板としての開発を進め、持続可能な輸血医療の実現に貢献することを目指しております。

© 2023 AdipoSeeds, Inc.

基盤技術概要

Basic technology overview





POINT 01　**廃棄予定の脂肪組織の利用**
脂肪吸引術などで廃棄する組織を利用

POINT 02　**ASCLを精製・株化**
ASCの欠点を克服するため、独自技術により、ASCLを精製・株化
ASCLはセルストック化が可能

URL https://www.adiposeeds.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

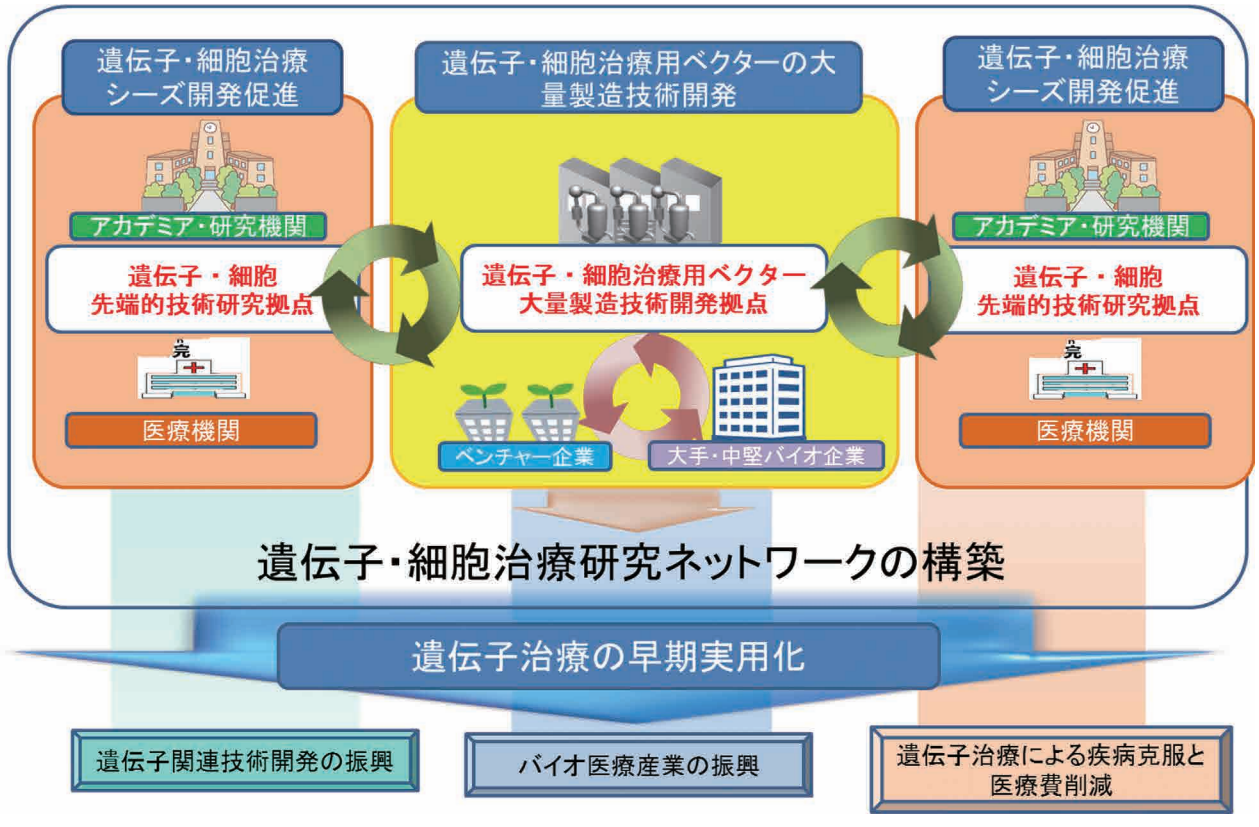
近年、ヒトの遺伝子レベルでの発症メカニズムが明らかになりつつあり、単一の原因遺伝子疾患として明確な疾患発症機序が同定される事例が数多く出てきています。その世界的な潮流から、明確な原因遺伝子に対して介入することで、奏功率が極めて高く、根本治療の可能性も期待される治療方法として、遺伝子・細胞治療技術の開発が進められており、2015年以降は欧米を中心として遺伝子治療の規制当局による承認、市場化が急速に進展しています。しかしながら、わが国においては、複数の企業・アカデミアが研究開発に取り組んでいるものの、競争力のある関連技術を結集した先端的技術研究拠点やスケールアップに係る技術的課題を克服するための大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

PO：日本医科大学　名誉教授／PMDA　再生医療等製品　専門委員　島田　隆
PO：国立成育医療研究センター　理事長　五十嵐　隆



遺伝子・細胞治療用ベクターのプラットフォーム製造技術開発



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

平成30年度～令和5年度

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、3大学、2研究機関が参画）と大阪大学、神戸大学、産総研、国衛研等において、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/

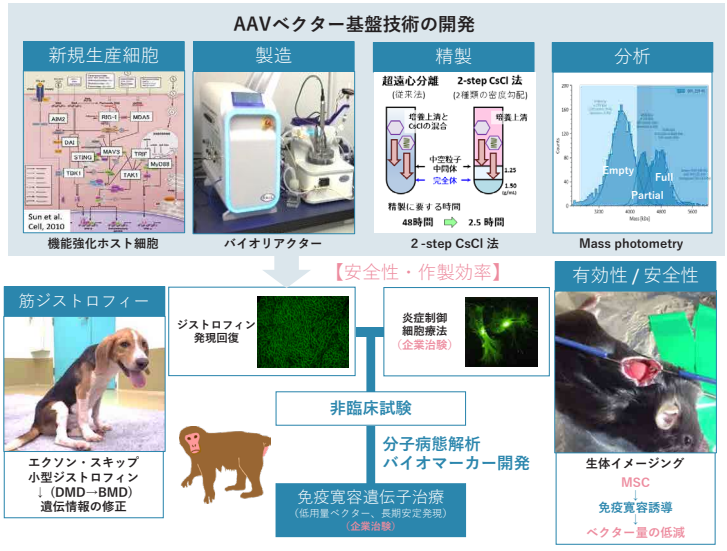
高品質遺伝子治療ベクター製造法の確立に向けた戦略的技術基盤



岡田　尚巳　東京大学　医科学研究所 遺伝子・細胞治療センター
分子遺伝医学分野　教授

平成30年度～令和5年度

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ることや、全身大量投与による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、ベクター高産生細胞株の樹立、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、2ステップ密度勾配超遠心による高精度な精製法の開発等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。また、再生・細胞医療・遺伝子治療研究実用化支援課題（支援D、E）と連携した小規模GMP製造施設整備を推進しています。



URL https://www.dmmg-u-tokyo.org/

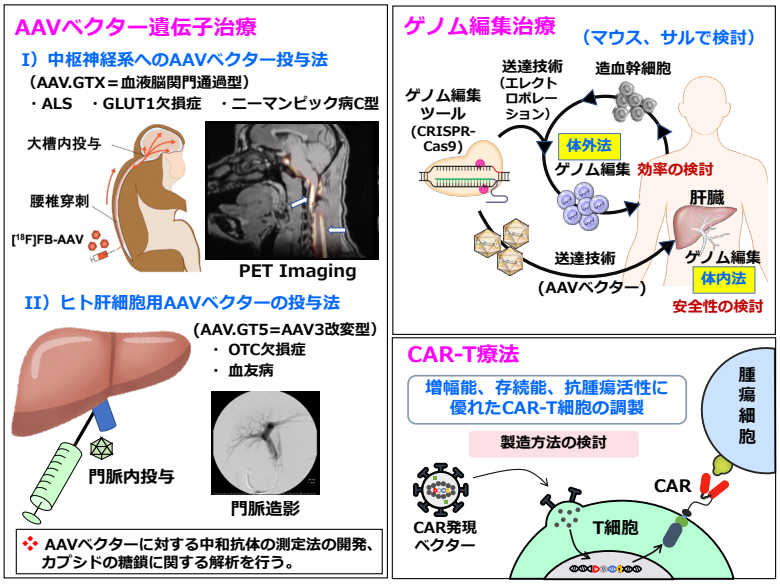
AAVベクター遺伝子治療／ゲノム編集治療／CAR-T療法に関する研究開発



小澤　敬也　自治医科大学　医学部　難治性疾患遺伝子細胞治療開発講座
客員教授

平成30年度～令和5年度

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）、門脈内投与（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。門脈内投与では、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）についても検討します。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送達法を検討し、さらにノックイン効率の改善を試みます。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細胞の製造法を検討します。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。



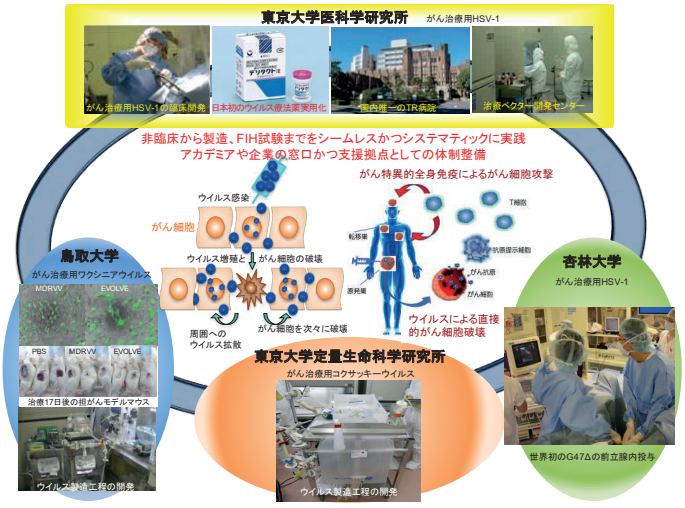
日本発がん治療用ウイルス開発の革新技術研究拠点



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

平成30年度～令和5年度

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マ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、コクサッキーウイルスやワクシニアウイルスの応用と実用化を推進します。我が国のがん治療用ウイルス開発の司令塔として、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とつなぐことを目指します。



URL https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/cancer/

URL https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/imsut/jp/about/press/page_00097.html

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_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　学術研究院医学系　小児医学教室　教授

平成30年度～令和5年度

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・開発品を用いた毒性試験など）の立案・実施　3. オープンラボ「CARS」（専用カニクイザル舎・実験室）の整備・運用　4. 非臨床試験のコンサルティング



Morokawa H, *et al.* Clin Transl Immunology 2020 / Yagyu S, *et al.* Clin Transl Immunology 2021

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

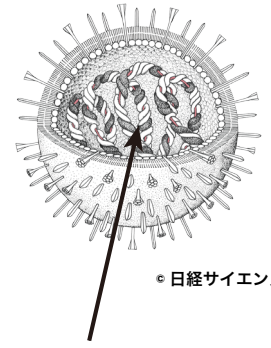


中西　真人　ときわバイオ株式会社　取締役　つくば研究所長

平成30年度～令和5年度

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



© 日経サイエンス

ステルス型 RNA ベクターの直径 240nm の粒子の中には、最大 10 個の任意の遺伝子を搭載した人工 RNA が内封されています。これらの遺伝子を、高効率で細胞内に送り込み、安定に発現させることで、安全性の高い遺伝子治療や細胞リプログラミング技術を実現します。

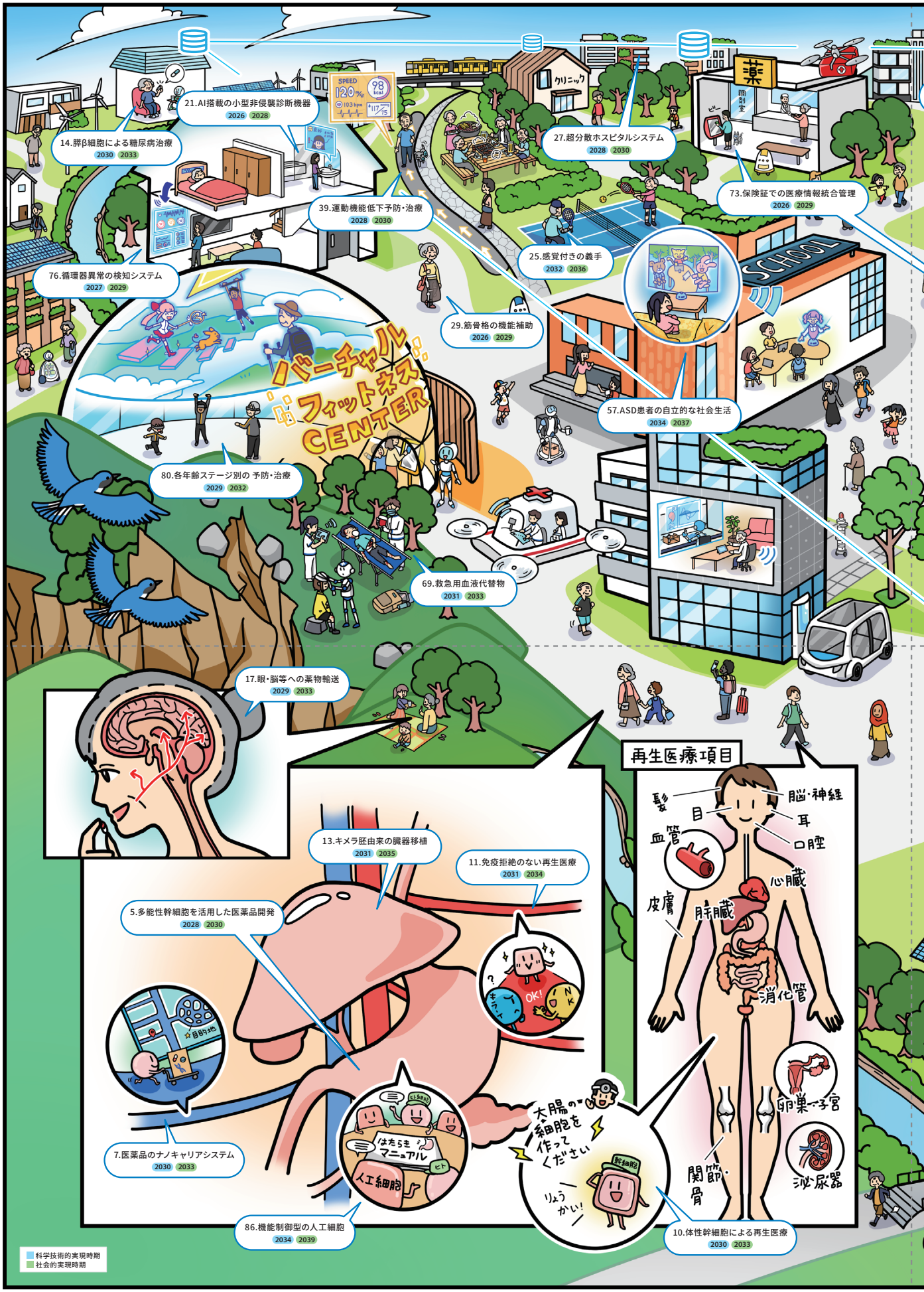


https://tokiwa-bio.com

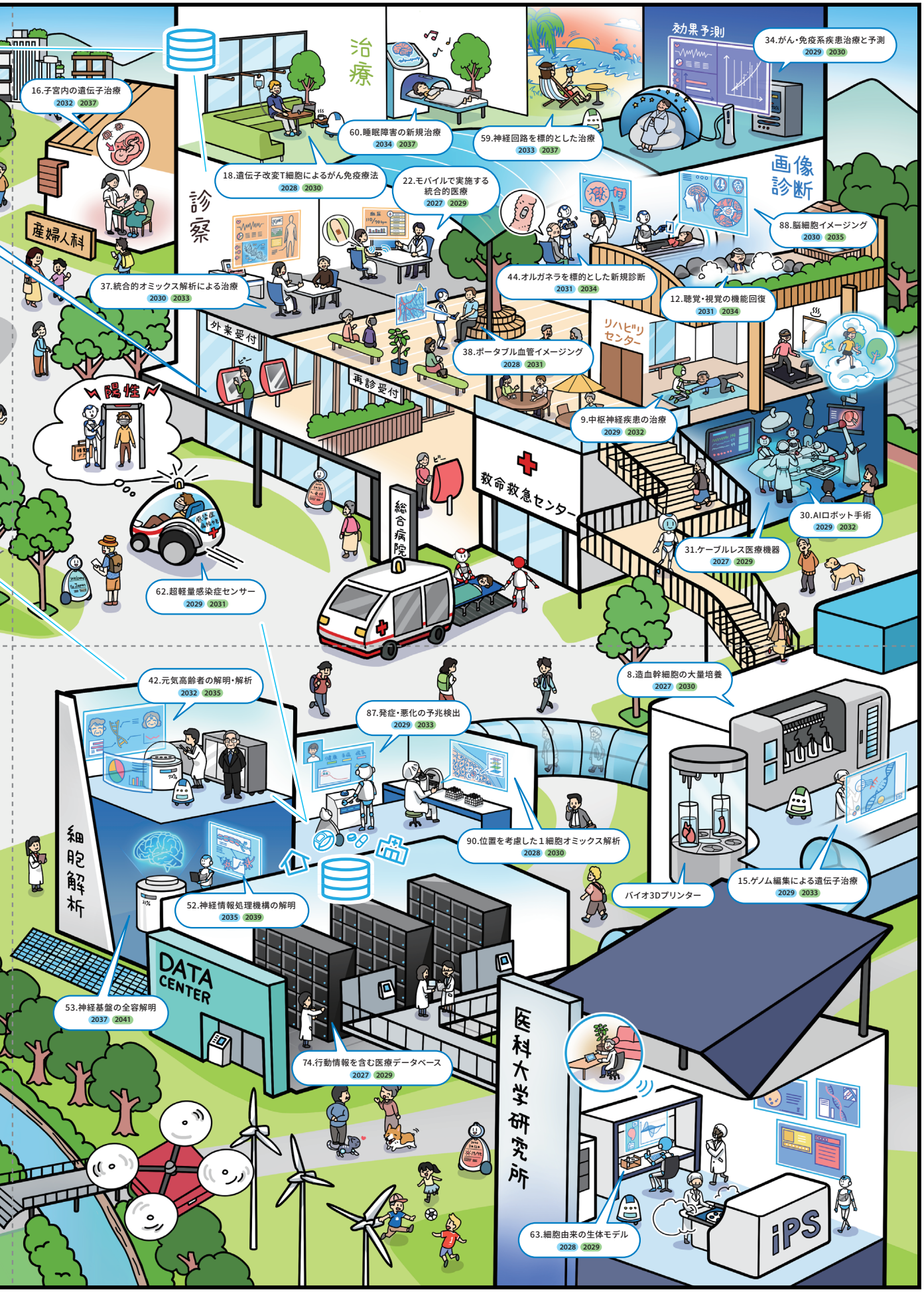
2040年の社会のイメージ（健康・医療編）

暮らし

身体



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



Manga Designers Lab.

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

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

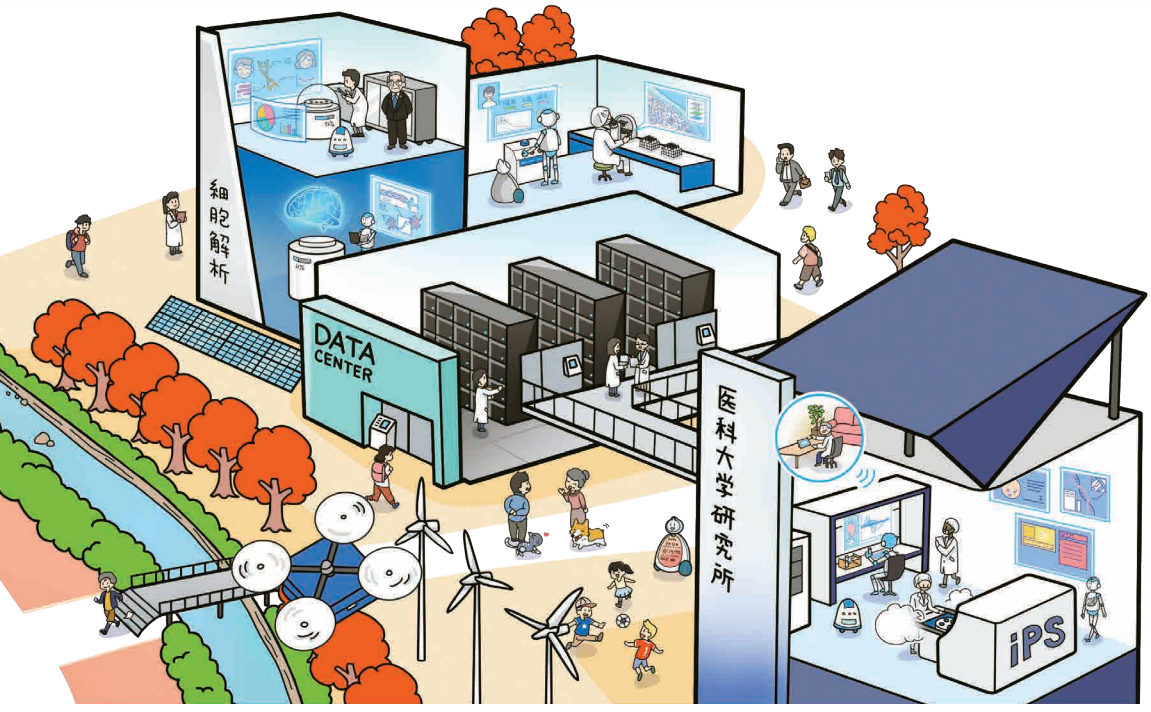
ID	図中の簡易名称	科学技術トピック	科学技術的実現時期	社会的実現時期
68	−	植物により病原体に対して迅速かつ安価に中和抗体を大量生産する技術	2029	2033
69	救急用血液代替物	緊急時(多臓器不全)及び大量出血時に対応可能な血液代替物	2031	2033
70	−	細胞内オルガネラ間移動を標的とした新規感染制御技術	2032	2035
71	−	マスギャザリング災害における、人工知能による重傷者搬送調整システム	2029	2031
72	−	日常生活(購買・飲食等)から集積されるライフスタイルビッグデータ(匿名加工情報)活用による健康政策	2025	2028
73	保険証での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

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

索　引

	研究者氏名	掲載ページ
あ	赤松 和土	65
	麻生 雅是	141
	粟屋 智就	68
	安藤 美樹	95
	家田 真樹	39
	池口 良輔	113
	池田 真理子	78
	池本 哲也	110
	池谷 真	105
	石井 聖二	86
	石田 誠一	136
	伊藤 正道	61
	伊藤 雅之	40
	伊藤 雄介	47
	伊藤 弓弦	133
	稲住 英明	70
	稲村 充	140
	伊野 浩介	135
	井家 益和	129
	井上 治久	30, 63, 64, 81
	今吉 格	84
	植村 靖史	40
	内田 和久	115
	内田 浩一郎	29, 107
	内山 徹	113
	梅澤 明弘	115, 130
	江口 晋	112
	江良 択実	65, 104
	大倉 華雪	138
	大庭 賢二	41
	大政 健史	145
	大嶺 謙	33
	大森 司	25
	岡田 潔	121
	岡田 尚巳	73, 76, 145
	岡田 洋平	59
	岡野 栄之	51, 58
	岡橋 正明	140
	岡本 隆一	112
	奥田 覚	86
	奥野 博庸	62
	長船 健二	34
	小澤 敬也	146
	小野 紘貴	48
か	海渡 貴司	30
	景山 達斗	48
	籠谷 勇紀	87
	笠松 厚志	116
	加治屋 幹人	31
	粕谷 英樹	41
	堅田 侑作	139
	香月 康宏	52
	金子 新	46
	金村 米博	116
	神谷 和作	78, 84
	菊地 和	34
	北畠 康司	35
	木戸 丈友	104
	紀ノ岡 正博	127
	木村 健一	49
	小池 博之	49
	小坂 仁	119
	小島 華林	52
	古関 明彦	96, 109
	後藤 慎平	39
	小林 俊寛	37
	小林 博司	24, 103
さ	齊藤 博英	53
	齋藤 潤	66, 68, 80
	酒井 康行	133
	坂田 泰史	81
	櫻井 英俊	58, 67, 69
	佐田 亜衣子	87
	佐藤 明	100
	佐藤 正人	97, 114
	佐藤 守俊	42
	佐藤 陽治	114
	七野 成之	64
	柴田 峻	88
	清水 雄介	131
	霜田雅之	105
	城村 由和	42
	榛村 重人	98
	杉浦 慎治	134
	杉本 真也	88
	杉本 直志	47
	鈴木 淳史	35
	鈴木 郁郎	134
	須藤 英毅	108
	関矢 一郎	110
た	髙里 実	85
	高橋 淳	21, 26, 99
	髙橋 政代	95
	髙山 直也	92
	竹原 徹郎	121
	武部 貴則	26, 37
	田中 里佳	111
	谷口 英樹	27
	田宮 寛之	89
	手嶋 剛	138, 142
	寺井 崇二	100
	土井 俊彦	74
	土井 宏	67
	藤堂 具紀	146
	遠山 周吾	38
	戸田 達史	31
	飛田 護邦	101
	朝長 啓造	32
な	中内 啓光	53
	中沢 洋三	108, 147
	中島 歩	98
	中田 英二	71
	永田 昌毅	101
	中谷 知右	111
	中面 哲也	54
	中西 真人	147
	中原 史雄	43
	中村 貴史	32, 43
	長村 登紀子	75, 130
	長村 文孝	74
	中村 雅也	27, 96, 122, 129
	中村 幸夫	66
	二階堂 愛	92
	西田 幸二	54
	西中村 隆一	55, 69
	西原 秀昭	61
	野村 征太郎	38
は	波多野 悦朗	73
	濱崎 洋子	44
	林 克彦	44
	林 洋平	62, 70
	平井 豊博	59
	福田 篤	79
	福田 恵一	141
	福田 慎一	45
	藤岡 一路	79
	藤村 幹	103
	藤原 弘	102
	渕本 康史	106
	舟越 俊介	50
	古橋 和拡	93
	北條 宏徳	89
	星 和人	117
	保仙 直毅	93
	堀田 秋津	36
	本間 康弘	107
ま	前 伸一	90
	真下 知士	28
	俣野 哲朗	45
	松浦 勝久	60
	松岡 研	46
	松原 由美子	143
	松本 太郎	97
	的場 聖明	99
	三木 健嗣	50
	水谷 知裕	36
	峰晴 陽平	80
	宮川 繁	118
	名井 陽	75
	村上 伸也	117
	村上 良子	33
	村松 慎一	118
	本橋 新一郎	55
	森尾 友宏	28, 106
	森中 紹文	142
	森本 悟	56
や	柳生 茂希	139
	八角 高裕	82
	山口 照英	102
	山崎 聡	29
	山田 泰広	24
	山中 修一郎	51
	山本 和央	109
	山本 佑樹	136
	山本 玲	85
	横井 聡	60
	横尾 隆	25
	横川 隆司	135
	吉田 善紀	63





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: 03-6870-2246
E-mail: saisei@amed.go.jp　URL: https://www.amed.go.jp/

令和6年3月発行