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2021




国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
再生・細胞医療・遺伝子治療事業部

# ご挨拶

再生医療・遺伝子治療は、怪我や病気で失われた体の細胞や機能を回復する医療です。傷害を受けた細胞・組織を、「幹細胞」と呼ばれる細胞から体外で作った新しい正常な細胞・組織で置き換えることや「遺伝子」を体内あるいは体外で細胞に導入し細胞・組織の機能を強化することを目指します。この10年間に大きな進歩があり、我々の体の各組織にある組織幹細胞から作った皮膚、軟骨、心筋、間葉系幹細胞などを用いた再生医療が、火傷、軟骨損傷、心不全、骨髄移植の際の合併症などを対象として保険診療として認可されています。また、2019年には国内初の遺伝子治療薬ががんや難病の治療を対象として承認されました。

日本医療研究開発機構（AMED）は文部科学省、厚生労働省、経済産業省と連携・協働して、一日でも早く実用化を達成するために倫理と安全性に配慮しつつ再生医療および遺伝子治療の基礎研究から前臨床研究、臨床応用までを切れ目なく一貫して支援しています。

再生医療の本格的なプログラム発足から7年、AMED発足から5年を経て、基礎・応用研究が進み、多くの研究が臨床研究や治験へ移行しました。第1期で構築してきた基盤を土台に、臨床実装へ向けて、研究開発をしっかりと推進します。また、再生・細胞医療・遺伝子治療の研究現場における研究課題は多数存在することを踏まえ、リバーストランスレーショナルリサーチなども含め、基礎研究の推進、研究基盤の確保等に着実に取り組みます。さらに、再生・細胞医療・遺伝子治療に限定しない分野の融合、若手研究者の参画、国際連携等による研究の加速と裾野の拡大を推進します。そして、生命倫理面を含め再生・細胞医療・遺伝子治療の可能性と選択肢を拡げ、社会に展開していく、新たなフェーズを目指します。

令和3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）
国立病院機構 名古屋医療センター 名誉院長
齋　藤　英　彦



# 目　次


| | | | |
|---|---|---|---|
| 再生・細胞医療・遺伝子治療プロジェクト　事業概要 | | | 7 |
| 事業運営体制 | | | 8 |
| 最新の研究成果 | | | 10 |
| 適応部位からみた再生医療等製品の研究開発の状況 | | | 13 |
| 再生・細胞医療・遺伝子治療に関する開発フェーズに沿ったAMEDの支援 | | | 14 |
| **再生医療実現拠点ネットワークプログラム　事業説明** | | | **15** |
| 再生医療用iPS細胞ストック開発拠点 | 京都大学 | 山中 伸弥 | 17 |
| **疾患・組織別実用化研究拠点（拠点A・B・C）　事業説明** | | | **19** |
| iPS細胞由来神経前駆細胞を用いた脊髄損傷・脳梗塞の再生医療 | 慶応義塾大学 | 岡野 栄之 | 20 |
| 視機能再生のための複合組織形成技術開発および臨床応用推進拠点 | 神戸アイセンター病院 | 髙橋 政代 | 20 |
| iPS細胞を用いた心筋再生治療創生拠点 | 大阪大学 | 澤 芳樹 | 21 |
| パーキンソン病、脳血管障害に対するiPS細胞由来神経細胞移植による機能再生治療法の開発 | 京都大学 | 髙橋 淳 | 21 |
| 培養腸上皮幹細胞を用いた炎症性腸疾患に対する粘膜再生治療の開発拠点 | 東京医科歯科大学 | 渡辺 守 | 22 |
| iPS細胞を用いた代謝性臓器の創出技術開発拠点 | 横浜市立大学／東京大学 | 谷口 英樹 | 22 |
| NKT細胞再生によるがん免疫治療技術開発拠点 | 理化学研究所 | 古関 明彦 | 23 |
| iPS細胞由来軟骨細胞を用いた軟骨疾患再生治療法の開発拠点 | 京都大学 | 妻木 範行 | 23 |
| 次世代型ヒト人工染色体ベクターによるCAR交換型高機能再生T細胞治療の開発拠点 | 京都大学 | 金子 新 | 24 |
| 動物生体内環境を利用した移植用ヒト臓器の開発 | 東京大学 | 中内 啓光 | 24 |
| iPSオルガノイドと臓器骨格の融合による再生部分肝臓の開発 | 慶応義塾大学 | 八木 洋 | 25 |
| **技術開発個別課題　事業説明** | | | **26** |
| iPS細胞由来肝組織ファイバーの構築と新規肝疾患治療法開発への応用 | 東京大学 | 木戸 丈友 | 27 |
| iPS細胞由来神経前駆細胞を『高品質化』する手法の開発 | 慶応義塾大学 | 神山 淳 | 27 |
| 多能性幹細胞の代謝機構に基づく機能制御とその応用 | 慶応義塾大学 | 遠山 周吾 | 28 |
| 超多検体オミクスによる細胞特性の計測 | 理化学研究所 | 二階堂 愛 | 28 |
| 生体外におけるヒトiPS細胞由来造血幹細胞増幅技術開発 | 東京大学 | 山崎 聡 | 29 |
| 多能性幹細胞由来細胞種の自動判別法の確立とその応用 | 慶応義塾大学 | 湯浅 慎介 | 29 |
| iPS再生組織・細胞移植における拒絶反応の免疫指標の確立と、誘導性抑制性T細胞を用いた再生組織の長期生着・免疫寛容の誘導 | 順天堂大学 | 奥村 康 | 30 |
| 他家iPS細胞由来組織・細胞移植における免疫寛容誘導に関する基盤的研究 | 北海道大学 | 清野 研一郎 | 30 |
| iPS細胞由来人工心臓組織移植による心臓再生医療における免疫拒絶に関する研究 | 京都大学 | 湊谷 謙司 | 31 |
| 新しい皮下脂肪組織内細胞移植法による免疫抑制剤を用いない拒絶反応制御法に関する研究開発 | 福岡大学 | 安波 洋一 | 31 |
| 機能再生医療の基盤となる機能的免疫寛容血管床の構築 | 日本薬科大学 | 山口 照英 | 32 |
| 子宮頸がんに対するiPS細胞由来ユニバーサルCTL療法の開発 | 順天堂大学 | 安藤 美樹 | 32 |
| 培養ヒト角膜内皮細胞注入再生医療の高度化 | 京都府立医科大学 | 木下 茂 | 33 |
| 人工多能性幹細胞由来顆粒球輸注療法の開発 | 東京大学 | 黒川 峰夫 | 33 |
| 関節軟骨再生治療の普及を加速するiPS細胞由来軟骨細胞シートの研究開発 | 東海大学 | 佐藤 正人 | 34 |
| ヒト多能性幹細胞を用いた下垂体機能低下症に対する再生医療の技術開発 | 名古屋大学 | 須賀 英隆 | 34 |
| HLAクラスI欠失ユニバーサル血小板の産業化導出に向けた研究開発 | 京都大学 | 杉本 直志 | 35 |
| ヒトiPS細胞と生体臓器骨格の融合による新たな再生臓器移植療法の開発 | 慶応義塾大学 | 八木 洋 | 35 |
| ヒトiPS細胞由来ライディッヒ細胞の作製 | 神戸大学 | 青井 貴之 | 36 |
| シェルタリン因子を用いた造血幹細胞の機能再生と増幅系の確立 | 九州大学 | 新井 文用 | 36 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 最適化したダイレクトリプログラミングによる革新的肺再生 | 慶応義塾大学 | 石井 誠 | 37 |
| がん抗原を負荷する抗原提示細胞プラットフォームの開発 | 国立がん研究センター | 植村 靖史 | 37 |
| iPS細胞を用いた機能的ヒト腸管グラフト構築・製造法の開発 | 東京医科歯科大学 | 岡本 隆一 | 38 |
| ヒトiPS細胞を用いた慢性腎臓病に対する細胞療法の開発 | 京都大学 | 長船 健二 | 38 |
| 完全非侵襲的新生ニューロン補充による新規脳梗塞治療法の創出 | 九州大学 | 中島 欽一 | 39 |
| 協調的眼細胞誘導法による眼腺組織作製と再生治療法開発 | 大阪大学 | 林 竜平 | 39 |
| ヒト多能性幹細胞を用いた小脳疾患に対する再生医療のための技術 | 関西医科大学 | 六車 恵子 | 40 |
| 新しいiPS細胞由来心筋特異的前駆細胞による低侵襲心臓再生法 | 京都大学 | 山下 潤 | 40 |
| 三次元細胞積層技術による膀胱機能障害の改善に関する研究 | 信州大学 | 今村 哲也 | 41 |
| 低分子化合物によるヒト肝前駆細胞を用いた肝硬変治療 | 長崎大学 | 江口 晋 | 41 |
| 安全な細胞医療実現へ向けた革新的細胞デバイスの構築 | 東北大学 | 後藤 昌史 | 42 |
| 6型コラーゲン欠損筋ジストロフィーに対する細胞治療法の開発 | 京都大学 | 櫻井 英俊 | 42 |
| ヒト肝臓オルガノイドによる血液凝固異常症の革新治療概念の実証 | 東京医科歯科大学 | 武部 貴則 | 43 |
| 膵島細胞移植免疫応答制御を実現する誘導性制御性T細胞療法開発 | 京都大学 | 穴澤 貴行 | 43 |
| 組み換え蛋白質による肝臓細胞へのダイレクトリプログラミング法開発 | 国立国際医療研究センター | 石坂 幸人 | 44 |
| 再構成基底膜ゲルを用いる移植心筋細胞の生着・成熟促進技術の開発 | 大阪大学 | 関口 清俊 | 44 |
| 自己凝集化技術によるヒトiPS/ES細胞からの立体軟骨組織の創出 | 岡山大学 | 宝田 剛志 | 45 |
| 体性幹細胞からの直接変換法による人工膵島作成の革新的技術開発 | 東京医科歯科大学 | 松本 征仁 | 45 |
| iPS細胞とバイオ3Dプリンタによる新たな靭帯再建技術の開発 | 佐賀大学 | 村田 大紀 | 46 |
| 新生児の肺障害を修復する多能性幹細胞（Muse細胞）を用いた再生治療の開発 | 名古屋大学 | 佐藤 義朗 | 46 |
| 高純度同種間葉系幹細胞(REC)と硬化性ゲルを用いた腰部脊柱管狭窄症に対する細胞治療 | 北海道大学 | 須藤 英毅 | 47 |
| 脳梗塞に対する造血幹細胞を使った細胞治療の作用機序に基づく最適化 | 神戸医療産業都市推進機構 | 田口 明彦 | 47 |
| AIを用いた重症心筋症に対する再生医療のPrecision medicineの実践 | 大阪大学 | 宮川 繁 | 48 |
| **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** | | | 49 |
| 光操作技術を用いた神経幹細胞の新規分化制御法の開発 | 京都大学 | 今吉 格 | 50 |
| 再生医療等に用いるヒト胎盤由来幹細胞の細胞特性の解明 | 東北大学 | 岡江 寛明 | 50 |
| 新規キメラ作製法を用いた目的臓器の再生 | 生理学研究所 | 小林 俊寛 | 51 |
| iPS細胞を用いた神経疾患・神経変性疾患診断システムの構築 | 国立成育医療研究センター | 菅原 亨 | 51 |
| ヒト多能性幹細胞に由来する分化指向性間葉系前駆細胞集団の選別単離方法の開発 | 岡山大学 | 宝田 剛志 | 52 |
| 内胚葉オルガノイドの線維化誘導とメカノスクリーン体系の創生 | 東京医科歯科大学 | 武部 貴則 | 52 |
| 心臓発生・心筋細胞分化におけるクロマチン高次構造の動態と制御 | 東京大学 | 野村 征太郎 | 53 |
| HLA全ホモ接合多能性幹細胞の開発と汎移植適合性の検証 | 理化学研究所 | 林 洋平 | 53 |
| 再生組織に対する拒絶反応の予測モデルの構築と拒絶反応抑制法の開発 | 京都大学 | 増田 喬子 | 54 |
| 成体由来・高可塑性腸上皮オルガノイドのリプログラミング法開発 | 東京医科歯科大学 | 油井 史郎 | 54 |
| ダイレクトリプログラミングによる慢性心不全に対する革新的心臓再生 | 筑波大学 | 家田 真樹 | 55 |
| 組織胎児化による新規皮膚潰瘍治療法の開発 | 東京大学 | 栗田 昌和 | 55 |
| RNA機能構造の制御に基づく多能性幹細胞維持機構の解明と細胞運命制御 | 京都大学 | 齊藤 博英 | 56 |
| 脳細胞の移動・再生促進技術の開発 | 名古屋市立大学 | 澤本 和延 | 56 |
| 肝前駆細胞直接誘導法を用いた革新的肝再生療法の開発 | 九州大学 | 鈴木 淳史 | 57 |
| 三次元ガストロイドを用いて、試験管内でヒト着床期の発生原理を解明する | 京都大学 | 高島 康弘 | 57 |
| 骨格筋幹細胞のポジショナルメモリーに則した筋再生治療基盤の構築 | 熊本大学 | 小野 悠介 | 58 |
| 多能性幹細胞を用いたヒト由来肺組織シミュレーターの創出 | 京都大学 | 後藤 慎平 | 58 |
| ヒト多能性幹細胞を用いた転写/エピゲノム多様性・性差に基づく神経細胞分化能の制御機構解明と予測モデルの構築 | 東海大学 | 福田 篤 | 59 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 血管化ヒト脳オルガノイドを用いた脳組織再生技術の確立 | 島根大学 | 松井 健 | 59 |
| 最長寿齧歯類を利用した革新的な幹細胞の機能低下/がん化予防法の開発 | 熊本大学 | 三浦 恭子 | 60 |
| ゴノサイト分化と加齢に伴う精子幹細胞の質的変化の解析 | 東京大学 | 山中 総一郎 | 60 |
| 造血幹細胞成熟プログラムの理解と成熟誘導技術の創出 | 国立国際医療研究センター | 田久保 圭誉 | 61 |
| 胸腺機能の再構成による多様な反応性を持つヒトT細胞の再生 | 京都大学 | 濱崎 洋子 | 61 |
| 心臓再生のカギとなるヒト心筋細胞増殖制御機構の解析と増殖の実現 | 京都大学 | 山下 潤 | 62 |
| 幹細胞−免疫細胞間の相互作用を軸としたヒト骨格筋再生機構のモデル化 | 日本医科大学 | 小池 博之 | 62 |
| ヒトiPS 由来神経と生体吸収性素材による損傷神経の再生を促進する安全な医療材料開発 | 慶應義塾大学 | 芝田 晋介 | 63 |
| 階層的血管構造を有する3次元臓器の構築 | 横浜市立大学 | 田所 友美 | 63 |
| 組織形成環境を制御するデザイナーニッチ細胞の開発 | 金沢大学 | 戸田 聡 | 64 |
| マウス胎内を利用したiPS細胞由来腎前駆細胞からのヒト腎臓再生技術の開発 | 東京慈恵会医科大学 | 山中 修一郎 | 64 |
| In vitroにおける3次元ヒト胚体軸形成モデルの確立 | 京都大学 | Alev Cantas | 65 |
| 体外製造血小板の臨床実装に向けた巨核球の改造産生 | 京都大学 | 江藤 浩之 | 65 |
| 幹細胞とニッチの制御による血液幹細胞移植の効率化 | 熊本大学 | 滝澤 仁 | 66 |
| マクロファージと幹細胞の動態制御メカニズムに基づく生体活性ナノクレイ-抗炎症性分極化誘導ゼラチン粒子複合体による骨再生誘導技術の開発 | 京都大学 | 田畑 泰彦 | 66 |
| パーキンソン病細胞移植治療でのヒト多能性幹細胞からのドパミン神経分化誘導時における非侵襲モニタリングシステムの構築 | 京都大学 | 森實 飛鳥 | 67 |
| 造血幹細胞の医学への最新技術強化 | 東京大学 | 山崎 聡 | 67 |
| ヒト肝細胞の自己複製、分化、移植能力を有する前駆細胞へのリプログラミング法の確立 | 京都大学 | 遊佐 宏介 | 68 |
| 精子幹細胞の運命可塑性を利用した移植効率向上の試み | 基礎生物学研究所 | 吉田 松生 | 68 |
| **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** | | | 69 |
| 神経疾患特異的iPS細胞を活用した病態解明と新規治療法の創出を目指した研究 | 慶応義塾大学 | 岡野 栄之 | 70 |
| 疾患iPS細胞を活用した難治性血液・免疫疾患の病態解明と治療法開発 | 京都大学 | 齋藤 潤 | 70 |
| 筋疾患に対する治療薬の創出を目指した研究 | 京都大学 | 櫻井 英俊 | 71 |
| 難治性骨軟骨疾患に対する革新的iPS創薬技術の開発と応用 | 京都大学 | 戸口田 淳也 | 71 |
| ヒトiPS細胞を用いた呼吸器難病の病態機序の解明と新規創薬基盤の確立 | 京都大学 | 平井 豊博 | 72 |
| 難治性心筋症疾患特異的iPS細胞を用いた集学的創薬スクリーニングシステムの開発と実践 | 大阪大学 | 宮川 繁 | 72 |
| 疾患特異的iPS細胞を用いた遺伝性腎疾患の病態解明拠点 | 熊本大学 | 西中村 隆一 | 73 |
| 早老症疾患特異的iPS細胞を用いた老化促進メカニズムの解明を目指す研究 | 千葉大学 | 横手 幸太郎 | 73 |
| 無虹彩症に生じる眼異常の発症機構の解明と治療法の開発 | 大阪大学 | 西田 幸二 | 74 |
| 神経・筋相互作用を標的とした運動神経疾患の病態解明と治療開発 | 愛知医科大学 | 岡田 洋平 | 74 |
| ミトコンドリア病iPS細胞の樹立と病態解析 | 自治医科大学 | 魚崎 英毅 | 75 |
| 成育期疾患iPS細胞樹立と新規病態モデルの開発 | 国立成育医療研究センター | 阿久津 英憲 | 75 |
| iPS細胞を用いたサブタイプ別心筋組織構築による心疾患研究 | 京都大学 | 吉田 善紀 | 76 |
| 先天代謝異常症の新規表現型の解析と薬剤開発の拠点研究 | 熊本大学 | 江良 択実 | 76 |
| 疾患特異的iPS細胞バンク事業 | 理化学研究所 | 中村 幸夫 | 77 |
| 興奮／抑制均衡と神経変性疾患解析のための神経サブタイプ純化 | 慶応義塾大学 | 石川 充 | 77 |
| 2.5次元共培養系を用いたヒト神経細胞シナプス成熟法の開発 | 大阪医療センター | 金村 米博 | 78 |
| 次世代型マトリックスによる高効率骨格筋幹細胞分化誘導法の開発 | 大阪大学 | 関口 清俊 | 78 |
| iPS細胞を用いた希少疾患の研究促進のための研究者マッチング | 京都大学 | 齋藤 潤 | 79 |
| **再生医療の実現化支援課題 事業説明** | | | 80 |
| 再生医療実現化を加速する次世代型支援基盤とOJT体制の構築 | 大阪はびきの医療センター | 松山 晃文 | 81 |
| 再生医療研究とその成果の応用に関する倫理的課題の解決支援 | 東京大学 | 武藤 香織 | 81 |

| 再生医療実用化研究事業　事業説明 | | | 82 |
|---|---|---|---|
| 医療として提供されている再生医療等に用いられる細胞加工物の最適な微生物等検査方法に関する研究 | 日本薬科大学 | 山口 照英 | 83 |
| 医療として提供される再生医療等の微生物安全性確保に関する研究 | 東京医科歯科大学 | 清水 則夫 | 83 |
| iPS細胞由来網膜色素上皮(RPE)を用いた網膜変性疾患に対する臨床研究 | 神戸アイセンター病院 | 髙橋 政代 | 84 |
| 自家iPS細胞由来血小板製剤の安全性有効性検証臨床研究 | 京都大学 | 江藤 浩之 | 84 |
| 低酸素性虚血性脳症に対する自己臍帯血幹細胞治療に関する研究 | 大阪市立大学 | 新宅 治夫 | 85 |
| 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 | 85 |
| 先天性食道閉鎖症術後の小児を対象とした自己上皮細胞シートによる再生治療のFIH臨床研究 | 国際医療福祉大学 | 渕本 康史 | 86 |
| 進行性の子宮頸癌に対する腫瘍浸潤Tリンパ球輸注療法 | 国際医療福祉大学／慶應義塾大学 | 河上 裕 | 86 |
| 自家腸上皮幹細胞移植による炎症性腸疾患の粘膜再生治療に関する研究 | 東京医科歯科大学 | 渡辺 守 | 87 |
| 造血細胞移植後難治性感染症に対する複数ウイルス特異的T細胞療法の臨床研究 | 東京医科歯科大学 | 森尾 友宏 | 87 |
| 同種iPS細胞由来軟骨移植による関節軟骨損傷の再生 | 京都大学 | 妻木 範行 | 88 |
| iPS細胞由来角膜上皮細胞シートのfirst-in-human 臨床研究 | 大阪大学 | 西田 幸二 | 88 |
| バイオ3Dプリンタを用いて造形した小口径Scaffold free細胞人工血管の臨床研究 | 佐賀大学 | 中山 功一 | 89 |
| 網膜色素変性に対する同種iPS細胞由来網膜シート移植に関する臨床研究 | 神戸アイセンター病院 | 髙橋 政代 | 89 |
| 体細胞復帰変異によるモザイク健常皮膚由来の培養表皮シートを用いた表皮融解性魚鱗癬の治療法開発 | 名古屋大学 | 秋山 真志 | 90 |
| 変形性膝関節症に対する同種細胞シート移植の臨床研究 | 東海大学 | 佐藤 正人 | 90 |
| 尿素サイクル異常症に対するヒト肝臓オルガノイド移植治療法の開発 | 東京大学 | 谷口 英樹 | 91 |
| 変形性膝関節症の構造改善のための滑膜幹細胞関節内注射:二重盲検比較試験に向けて | 東京医科歯科大学 | 関矢 一郎 | 91 |
| 革新的ハイブリッド細胞療法による癌の個別化先進医療の研究開発 | 大阪大学 | 木村 正 | 92 |
| 自己脂肪組織由来幹細胞移植による歯周組織再生療法に関する有効性検証試験 | 大阪大学 | 村上 伸也 | 92 |
| C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に対するG-CSF動員自家末梢血CD34陽性細胞の経肝動脈投与に関する臨床研究 | 久留米大学 | 鳥村 拓司 | 93 |
| 全身性強皮症に伴う皮膚潰瘍に対する自家骨髄単核球移植を用いた血管再生療法に関する研究開発 | 横浜市立大学 | 吉見 竜介 | 93 |
| 脊髄再生治療に付随するリハビリテーション治療の構築に関する研究 | 慶應義塾大学 | 中村 雅也 | 94 |
| 重症虚血肢に対し、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 | 94 |
| 新規Naïve型幹細胞の創出と品質評価システムの開発 | 国立成育医療研究センター | 阿久津 英憲 | 95 |
| 高分化能を保有する新型ヒトiPS細胞T-iPS細胞の有用性実証研究 | 愛媛大学 | 加藤 英政 | 95 |
| βcateninの翻訳後修飾に立脚した次世代ヒトNaïve型iPS細胞の開発 | 近畿大学 | 寺村 岳士 | 96 |
| ヒトiPS細胞株間差の要因となるエピジェネティック変動領域の同定と細胞特性評価法の創出 | 宮崎大学 | 西野 光一郎 | 96 |
| ヒト多能性幹細胞株を均質にするための培地添加物 | 山梨大学 | 升井 伸治 | 97 |
| パーキンソン病に対するヒトiPS細胞由来ドパミン神経前駆細胞の細胞移植による安全性及び有効性を検討する臨床試験(治験)に関する研究 | 京都大学 | 髙橋 淳 | 97 |
| 磁気ターゲティングによる関節軟骨再生の実用化に関する研究 | 広島大学 | 亀井 直輔 | 98 |
| 脳梗塞急性期患者を対象とした自家BMSC脳内投与による再生治療の第1相試験(RAINBOW研究) | 北海道大学 | 寶金 清博 | 98 |
| 同種歯根膜由来間葉系幹細胞シートによる歯周組織の再建 | 東京医科歯科大学 | 岩田 隆紀 | 99 |
| 誘導型抑制性T細胞を用いた臓器移植における免疫寛容誘導を目指した第1/2相多施設共同医師主導治験 | 順天堂大学 | 内田 浩一郎 | 99 |
| 中耳真珠腫および癒着性中耳炎に対する自己由来鼻腔粘膜細胞シート移植による医師主導治験 | 東京慈恵会医科大学 | 小島 博己 | 100 |
| 再発・進行頭頸部がん患者を対象としたiPS-NKT細胞動注療法に関する第1相試験 | 理化学研究所 | 古関 明彦 | 100 |
| 重症高アンモニア血症を生じる尿素サイクル異常症に対するヒト胚性幹(ES)細胞由来再生医療等製品に関する医師主導治験と承認申請に向けた取り組み | 国立成育医療研究センター | 梅澤 明弘 | 101 |
| 自家末梢血CD34陽性細胞移植による骨・血管再生療法に関する医師主導治験 | 神戸大学 | 黒田 良祐 | 101 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 同種臍帯由来間葉系細胞を用いた重症急性移植片対宿主病に対する医師主導治験 | 東京大学 | 長村 登紀子 | 102 |
| 虚血性心筋症に対するヒト(同種)iPS細胞由来心筋細胞シートの臨床試験 | 大阪大学 | 澤 芳樹 | 102 |
| 重症低ホスファターゼ症小児患者を対象とした高純度間葉系幹細胞(REC_01)移植の安全性及び有効性を検討する臨床第I/IIa相医師主導治験(FIH試験) | 島根大学 | 竹谷 健 | 103 |
| 表在性非乳頭部十二指腸腫瘍に対する内視鏡治療と腹腔鏡手術と再生医療を組み合わせた革新的な術式の開発 | 長崎大学 | 金高 賢悟 | 103 |
| 透析回避を目指したiPS細胞由来ハイブリッド腎芽による新世代腎不全治療法開発 | 東京慈恵会医科大学 | 横尾 隆 | 104 |
| 新規指標に基づき安全性と有効性を高めたiPS細胞由来心筋細胞移植治療の開発 | 京都大学 | 吉田 善紀 | 104 |
| 他家羊膜間葉系幹細胞を用いた重症特発性拡張型心筋症に対する新規治療の開発 | 国立循環器病研究センター | 藤田 知之 | 105 |
| iPS細胞由来腎前駆細胞を用いた慢性腎臓病に対する細胞療法の製造法開発と非臨床試験実施 | 京都大学 | 長船 健二 | 105 |
| 慢性期脊髄損傷に対するヒトiPS細胞由来神経前駆細胞を用いた再生医療 | 慶應義塾大学 | 中村 雅也 | 106 |
| 成人T細胞白血病/リンパ腫に対するHTLV-1 p40Tax特異的T細胞受容体遺伝子導入アロγδ-T細胞輸注療法の研究開発 | 三重大学 | 藤原 弘 | 106 |
| PCL/PGA複合スキャホールドと微細切軟骨組織を用いた耳介再生医療の実用化 | 近畿大学 | 磯貝 典孝 | 107 |
| 自己脂肪組織幹細胞及び多血小板血漿を用いた歯周組織再生医療技術の妥当性及び提供方法の検討 | 順天堂大学 | 飛田 護邦 | 107 |
| 効率的な再生医療の提供に資する課題解決のための研究 | 医薬基盤・健康・栄養研究所 | 中谷 知右 | 108 |
| 多能性幹細胞利用再生医療での造腫瘍性とがん関連ゲノム異常の関連にかかる規制科学的検討 | 大阪はびきの医療センター | 松山 晃文 | 108 |
| 細胞加工製品における次世代シークエンサーを用いたウイルス安全性実現のための多施設国際共同研究 | 神戸大学 | 内田 和久 | 109 |
| 細胞加工物の腫瘍形成能を評価する非臨床パッケージの在り方の研究 | 神戸医療産業都市推進機構 | 川真田 伸 | 109 |
| 再生医療に資する細胞品質特性指標の探索法の開発 | 理化学研究所 | 河合 純 | 110 |
| **再生医療臨床研究促進基盤整備事業　事業説明** | | | 111 |
| 再生医療等臨床研究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 | 112 |
| **難治性疾患実用化研究事業　課題リスト** | | | 113 |
| **革新的がん医療実用化研究事業　課題リスト** | | | 114 |
| **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** | | | 115 |
| **国内医療機関からのヒト(同種)体性幹細胞原料の安定供給モデル事業　事業説明** | | | 116 |
| 周産期付属物由来細胞の安定供給モデルの構築 | 東京大学 | 長村 登紀子 | 117 |
| 琉球大学を起点としたヒト(同種)体性幹細胞原料の安定供給システムの構築 | 琉球大学 | 清水 雄介 | 117 |
| 同種細胞を用いた再生医療のための産業利用を目的としたヒト細胞及び組織の安定供給の実証 | 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 | 118 |
| 商業利用に対応した再生医療の産業化に向けたヒト間葉系幹細胞の安定供給事業のモデル構築と事業化に向けた体制構築 | 国立成育医療研究センター | 梅澤 明弘 | 118 |
| **再生医療産業化促進基盤整備　事業説明** | | | 119 |
| 細胞製造性に基づくスケールアップ技術の研究開発と製造技能・技術の伝播を目指した人材育成システムの開発 | 大阪大学 | 紀ノ岡 正博 | 120 |
| **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** | | | 121 |
| 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 | 122 |
| **再生医療シーズ開発加速支援　事業説明** | | | 123 |
| ヒトiPS細胞由来心血管系細胞多層体の治験開始を目指す最終段階の研究開発 | iHeart Japan株式会社 | 角田 健治 | 124 |
| 同種軟骨細胞シート(CLS2901C)の製品化に向けた製造方法の確立 | 株式会社セルシード | 橋本 せつ子 | 124 |
| MNC-QQ細胞を用いた重症下肢虚血に対するグローバルな再生医療等製品の研究開発 | 株式会社リィエイル | 吉田 裕明 | 125 |
| 高機能細胞E-MNC(CA-702)の治験開始に向けた研究開発 | セルアクシア株式会社 | 関 誠 | 125 |
| iPS細胞由来再生心筋細胞移植療法の産業化を見据えた臨床試験(治験)移行のための品質・安全性の検討ならびに当局対応 | Heartseed株式会社 | 福田 恵一 | 126 |
| piggyBacトランスポゾンベクターを用いた自家CD19 CAR-T療法の企業治験開始に向けた研究開発 | 株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング | 井家 益和 | 126 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| iPS細胞由来膵島細胞（iPIC）を用いた1型糖尿病に対する細胞治療の製造法開発及び非臨床試験の実施 | 武田薬品工業株式会社 | 伊藤 亮 | 127 |
| ヒトiPS細胞の大量生産培養における下流工程を支援するシステムの開発 | エイブル株式会社 | 和田 昌憲 | 127 |
| 安全で高効率な細胞製造を実現する自動培養技術の開発 | 株式会社日立製作所 | 武田 志津 | 128 |
| 超高性能・汎用細胞リプログラミング技術の実用化 | ときわバイオ株式会社 | 中西 真人 | 128 |
| **再生医療技術を応用した創薬支援基盤技術の開発　事業説明** | | | 129 |
| In-vitro安全性試験・薬物動態試験の高度化を実現するorgan/ multi-organs-on-a-chipの開発とその製造技術基盤の確立 | 産業技術総合研究所 | 金森 敏幸 | 130 |
| 階層的共培養を基礎とするLiver/Gut on-a-chipの開発:インビトロ腸肝循環評価を目指した高度な代謝と極性輸送の再現 | 東京大学 | 酒井 康行 | 130 |
| 腸肝循環の薬物動態を再現可能なデバイスの開発 | 京都大学 | 高山 和雄 | 131 |
| 生体模倣小腸ー肝臓チップ:バイオアベイラビリティ予測と安全性評価in vitroモデルの開発 | 名古屋市立大学 | 松永 民秀 | 131 |
| 創薬における高次in vitro評価系としてのKidney-on-a-chipの開発 | 東海大学 | 木村 啓志 | 132 |
| 創薬スクリーニングを可能にするヒトiPS細胞を用いた腎臓Organ-on-a-Chip | 京都大学 | 横川 隆司 | 132 |
| 医薬品の脳内移行性を評価可能な3次元血液脳関門(BBB)デバイスの開発 | 東京大学 | 竹内 昌治 | 133 |
| 中枢神経系の薬物動態・安全性試験を可能にする血液脳関門チューブネットワークデバイスの開発 | 大阪大学 | 松崎 典弥 | 133 |
| 薬物動態・安全性試験用organ(s)-on-a-chipに搭載可能な臓器細胞／組織の基準作成 | 国立医薬品食品衛生研究所 | 石田 誠一 | 134 |
| iPS細胞由来肝細胞とヒト肝細胞の相関性評価に関する研究 | 国立成育医療研究センター | 阿久津 英憲 | 134 |
| **遺伝子治療製造技術開発　事業説明** | | | 135 |
| 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技術研究組合／大阪大学 | 大政 健史 | 136 |
| 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 | 136 |
| 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 | 137 |
| 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 | 137 |
| 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 | 138 |
| 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 | 138 |
| RNA工学とペプチド工学の融合による生体内ゲノム編集治療のための技術基盤の開発 | 京都府立医科大学 | 内田 智士 | 139 |
| 大腸菌内でのゲノム進化を利用したヘルペスウイルスベクターの新規変異体作製 | 日本医科大学 | 塩澤 裕介 | 139 |
| 新規高核局在性Cas9による高効率in vivoゲノム編集法の開発 | 筑波大学 | 水野 聖哉 | 140 |
| 活性調節型CRISPR/Cas9による完全遺伝子修復治療法の開発 | 九州大学 | 川又 理樹 | 140 |
| エピジェネティクス改変による持続的に疲弊を起こさない抗腫瘍T細胞の開発と養子免疫療法への応用 | 愛知県がんセンター | 籠谷 勇紀 | 141 |
| 革新的幹細胞培養技術に基づいた造血幹細胞遺伝子編集の開発研究 | 国立国際医療研究センター | 田久保 圭誉 | 141 |
| 2040年の社会のイメージ（健康・医療編） | | | 142 |

# 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。

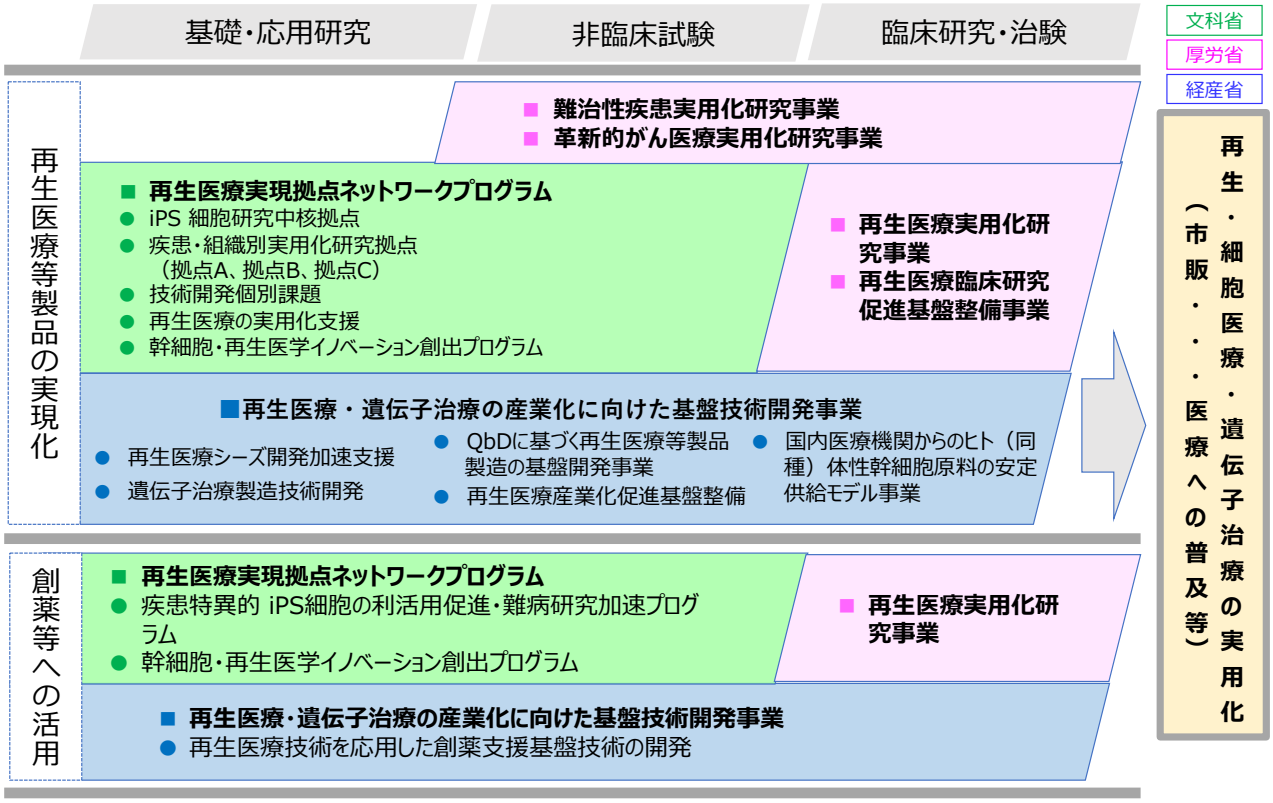
国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED、エーメド）は、健康・医療分野の研究開発を進める我が国の中核的な機関として、平成27年4月に設立されました。研究自体を直接は実施しないファンディングエージェンシーの形態です。文部科学省、厚生労働省、経済産業省や総務省、それぞれが所管する研究機関等によって、これまで実施してきた事業を一元的に進め、研究シーズをいち早く、効果的かつ効率的に実用化へつなげる役割を担っています。

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得つつ進められています。

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

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

## 再生・細胞医療・遺伝子治療プロジェクト



# 事業運営体制

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

## 再生医療実現プロジェクト



**PD 齋藤 英彦**
国立病院機構名古屋医療センター
名誉院長

## 再生医療実現拠点ネットワークプログラム

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



**PS 赤澤 智宏**
順天堂大学
大学院医学研究科難治性疾患診断治療学
教授



**PO 片倉 健男**
国立医薬品食品衛生研究所
薬品科
客員研究員



**PO 青井 貴之**
神戸大学
大学院科学技術イノベーション研究科
教授

### 技術開発個別課題



**PS 赤澤 智宏**
順天堂大学
大学院医学研究科難治性疾患診断治療学
教授



**PO 小澤 敬也**
自治医科大学
名誉教授・客員教授



**PO 久道 勝也**
下北沢病院
理事長・先端医療センター長

### 幹細胞・再生医学イノベーション創出プログラム



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



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



**PO 藤井 輝夫**
東京大学
生産技術研究所
教授



**PO 豊島 文子**
京都大学
ウイルス・再生医科学研究所
教授

### 疾患特異的iPS細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム



**PS 髙坂 新一**
国立精神・神経医療研究センター
神経研究所
名誉所長



**PO 吉松 賢太郎**
日本薬学会
常任理事



**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

### 再生医療の実現化支援課題



**PS 荒戸 照世**
北海道大学
北海道大学病院 臨床研究開発センター
教授

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

## 再生医療実用化研究事業



**PS 小澤 敬也**
自治医科大学
名誉教授・客員教授



**PO 片倉 健男**
国立医薬品食品衛生研究所
薬品部
客員研究員



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

## 再生医療臨床研究促進基盤整備事業



**PS 小澤 敬也**
自治医科大学
名誉教授・客員教授



**PO 片倉 健男**
国立医薬品食品衛生研究所
薬品部
客員研究員

## 再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業

### 国内医療機関からのヒト(同種)体性幹細胞原料の安定供給モデル事業



**PS 中畑 龍俊**
京都大学
iPS細胞研究所
名誉教授



**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

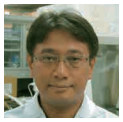


**PO 白戸 崇**
東北大学
東北大学病院 臨床研究監理センター
特任准教授

### 再生医療産業化促進基盤整備



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



**PO 伊藤 弓弦**
筑波大学
生命環境系
教授

### QbDに基づく再生医療等製品製造の基盤開発事業



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



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

### 再生医療シーズ開発加速支援



**PS 中畑 龍俊**
京都大学
iPS細胞研究所
名誉教授



**PO 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 白戸 崇**
東北大学
東北大学病院 臨床研究監理センター
特任准教授

### 再生医療技術を応用した創薬支援基盤技術の開発



**PS 梅澤 明弘**
国立成育医療研究センター
研究所
副所長

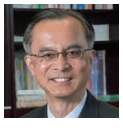


**PO 小島 肇**
国立医薬品食品衛生研究所
安全性予測評価部 第二室
室長

### 遺伝子治療製造技術開発



**PS 稲垣 治**
日本製薬工業協会
医薬品評価委員会
運営委員会幹事



**PO 五十嵐 隆**
国立成育医療研究センター
理事長



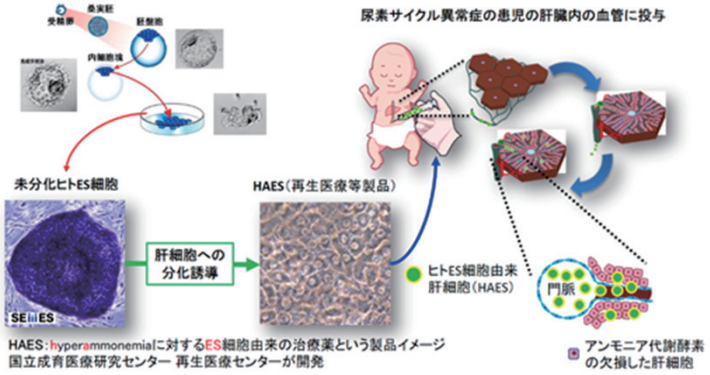
**PO 島田 隆**
日本医科大学
名誉教授

# 最新の研究成果

## 臨床研究・治験

### ●先天性尿素サイクル異常症でヒトES細胞を用いた治験を実施 ～ヒトES細胞由来の肝細胞のヒトへの移植は、世界初! ～

国立成育医療研究センター（所在地:東京都世田谷区大蔵、理事長:五十嵐隆）臓器移植センターの笠原群生センター長、福田晃也診療部長、阪本靖介副センター長、堀川玲子内分泌代謝科部長、研究所の再生医療センター梅澤明弘センター長らのグループは、2019年10月21日より「先天性尿素サイクル異常症に対するHAES移植治療の医師主導治験―新生児期発症型患者を対象とした探索的試験―」という医師主導治験を行いました。本医師主導治験の患者は、有毒なアンモニアを体内で分解できない尿素サイクル異常症を患った生後6日の新生児です。国立成育医療研究センターで作製したヒト胚性幹細胞（ヒトES細胞）由来の肝細胞（HAES）を使い、患者が根治療法として肝移植を行える生後3～5カ月（体重約6キログラム）に成長するまでの「橋渡しの治療」として、HAES を肝臓の血管内に注射する肝細胞移植（図1）を行いました。今回、HAES移植をヒトに対して行った臨床試験として世界で初めて成功し、次の治療である肝移植も無事に終えることができました。これは、HAESの移植により、患者の血中アンモニア濃度の上昇が抑えることができたためと考えます。



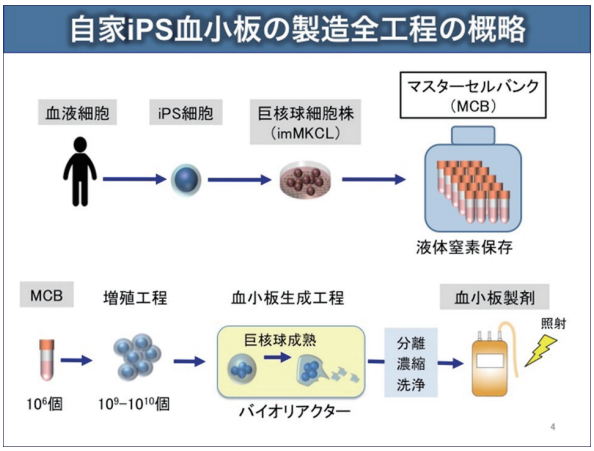

**発 表 日：**令和2年5月21日AMEDホームページプレスリリース
**研究支援：**再生医療実現拠点ネットワークプログラム、再生医療実用化研究事業

### ●「血小板減少症に対するiPS細胞由来血小板の自己輸血に関する臨床研究」の実施について

京都大学医学部附属病院は、京都大学iPS細胞研究所と連携し、血小板輸血不応症注[1]を合併した再生不良性貧血注[2]の患者さんを対象とするiPS細胞由来血小板の自己輸血に関する臨床研究を実施しています。本研究において予定していた投与を終了したことを報告します。なお、被験者保護の観点から、経過中の詳細な情報は差し控えさせていただきます。

注1）血小板輸血不応症
血小板を輸血しても、血小板数が想定よりも増えない状態。原因には非自己の血小板に対する免疫学的機序がある。

注2）再生不良性貧血
何らかの原因で造血機能が傷害され、血液中の白血球、赤血球、血小板のすべてが減少する疾患。罹患率は8.2（/100万人年）。

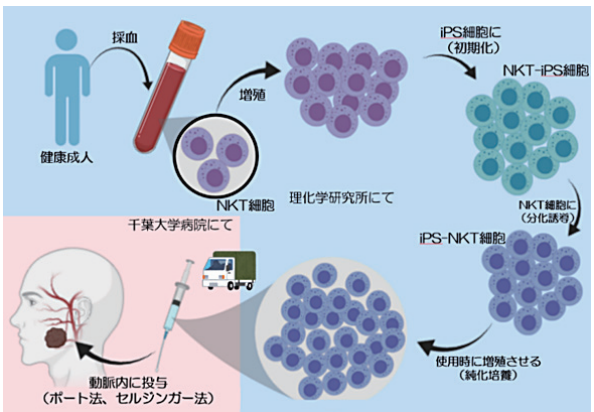



**発 表 日：**令和2年3月25日AMEDホームページプレスリリース
**研究支援：**再生医療実現拠点ネットワークプログラム、再生医療実用化研究事業

### ●世界初、iPS-NKT細胞を血管内に直接投与 ～免疫細胞療法で治験を開始～

2020年6月25日に医薬品医療機器総合機構（PMDA）の30日調査を終え、千葉大学病院（病院長 横手幸太郎）では、頭頸部がんの新たな治療法として、がんに対して強い攻撃力を持つ免疫細胞「NKT細胞」を用いた治療法の開発を進めてきましたが、このたび、さらなる生存率の改善に向けて、理化学研究所と連携し、iPS細胞からNKT細胞を作製した「iPS-NKT細胞」をヒトに投与する、世界初の治療法を医師主導治験として行うこととなりました。

これまでに「iPS-NKT細胞」が人の血管内に直接投与されたことはなく、本治験で忍容性（副作用などの発現状況を評価して適切な投与量を検討）、安全性、有効性が確認されれば、頭頸部がん（鼻、口、喉、上顎、下顎、耳などにできるがん）と闘っている患者さんにとって大きな希望となります。



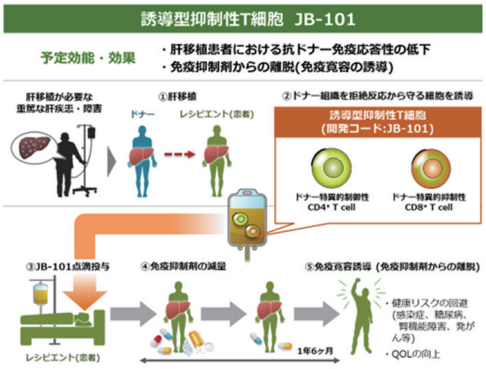

**発 表 日：**令和2年6月29日AMEDホームページプレスリリース
**研究支援：**再生医療実現拠点ネットワークプログラム、再生医療実用化研究事業

## ●免疫抑制剤の要らない肝移植を普及させるための医師主導治験を開始
## ～世界に先駆けた本邦発の画期的な再生医療「誘導型抑制性T細胞」を用いた新たな治療法の実現へ～

順天堂大学奥村康特任教授・内田浩一郎准教授を中心とした研究グループは、日本移植学会の後援のもと、大学発ベンチャーの株式会社JUNTEN BIOと産学連携し、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の支援を受け、「生体肝移植における誘導型抑制性T細胞（JB-101）による免疫寛容誘導能及び安全性を評価するI／II相臨床試験」の治験届*1を独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）に提出し、医師主導治験を開始することとなりました。

誘導型抑制性T細胞（以下、JB-101）は、移植された肝臓への免疫拒絶反応を完全に抑え、移植患者さん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）をサポートする画期的な再生医療等製品の候補として、令和2年度の厚生労働省の先駆け審査指定制度*2対象品目に指定されました。

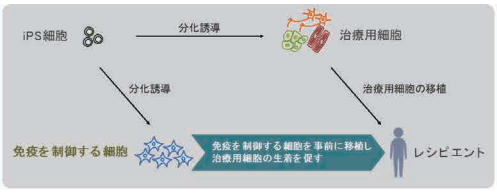
本治験は、肝移植において免疫抑制剤からの離脱（免疫寛容誘導）を実現する可能性を持ったJB-101の有効性と安全性の評価を目的とし、順天堂大学主管のもと、肝移植の実績が豊富で、免疫寛容研究に詳しい広島大学、長崎大学、東京女子医科大学にて実施されます。




**発 表 日：**令和2年9月4日AMEDホームページプレスリリース
**研究支援：**再生医療実用化研究事業

# 基礎研究・応用研究

## ●iPS細胞を用いた新たな免疫制御法を提案
## ～iPS細胞を活用した移植医療への貢献に期待～



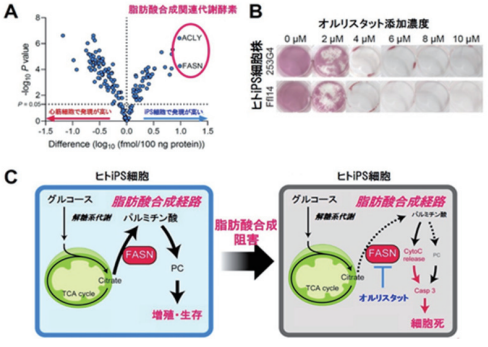

北海道大学遺伝子病制御研究所の清野研一郎教授らの研究グループは、マウスiPS細胞から作製した胸腺上皮様細胞を用いて、免疫系が正常なマウスに移植することで、皮膚移植片の生着期間（移植片が拒絶されずに体内に留まる期間）を延長し、移植免疫応答を制御することに初めて成功しました。

ES細胞やiPS細胞等の多能性幹細胞は、さまざまな種類の細胞に分化することができる細胞であり、再生医療への応用が期待されています。他人の臓器や細胞を移植すると、免疫系の働きにより拒絶反応が起こり体内から排除されてしまうため、免疫系の制御が非常に重要です。同じことが多能性幹細胞から作り出した細胞や組織を移植する場合にも当てはまります。本研究グループは、多能性幹細胞から作り出した細胞や組織を移植医療に用いる等、これからの再生医療時代に必要とされる免疫制御法を新たに考案し、その有効性を検証しました。同研究グループは、マウスiPS細胞から「免疫系を制御する細胞」を作り、他者間移植における拒絶反応を抑制する方法を考案しました（参考図）。その「免疫系を制御する細胞」として胸腺上皮細胞に着目しました。胸腺上皮細胞とは、拒絶反応の主体となるT細胞が作られる「胸腺」という臓器に存在する細胞であり、自分の免疫細胞であるT細胞が自分の体を攻撃しない仕組み（免疫寛容）に大きく関わっています。しかし、過去の研究からiPS細胞から胸腺上皮細胞を作り出すことは難しく、作製の効率が低いことが問題になっていました。

清野教授らの研究グループは、体の中で胸腺が作られるときに重要な遺伝子であるFoxn1に着目し、この遺伝子をマウスiPS細胞に導入することで、従来よりも効率よくマウスiPS細胞から胸腺上皮様の細胞を作ることができることを発見しました。また、他者の関係にあたるマウスの皮膚移植に際してこの胸腺上皮様細胞を事前に移植しておくことで、マウスiPS細胞と同じドナーに由来する皮膚の生着期間を延長することに成功しました。

**発 表 日：**令和2年1月14日AMEDホームページプレスリリース
**研究支援：**再生医療実現拠点ネットワークプログラム

## ●肥満治療薬を用いて未分化iPS細胞を選択的に除去する手法を開発
## ～再生医療で腫瘍が発生するリスクを低減し実現化を加速～




慶應義塾大学医学部循環器内科学教室の遠山周吾特任講師、同救急医学教室の田野崎翔助教らの研究グループは、同医化学教室の末松誠教授らの研究グループ、同システム医学講座の洪実教授らの研究グループ、株式会社リピドームラボとの共同研究により、ヒトiPS細胞由来の分化細胞集団から、臨床応用の課題であった腫瘍化の原因となる未分化iPS細胞を高効率に除去し、より安全性を高めた移植用細胞を作製することに成功しました。

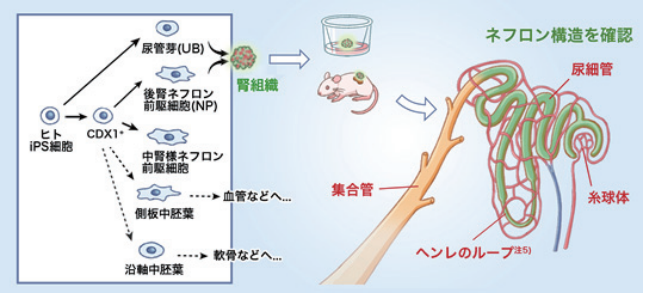
ヒト人工多能性幹細胞（ヒトiPS細胞）は、理論的に体を構成するすべての細胞種へと分化できる多能性を持つことから、体外で作製した治療細胞を体内に移入することによる「再生医療」の実現が期待されています。しかし、すべてのヒトiPS細胞を目的とする細胞へ分化誘導することは困難であり、分化できなかった細胞の中に腫瘍形成の原因となる細胞が残存してしまうことがさまざまな領域における再生医療実現化の大きな課題になっていました。

今回、共同研究グループは、ヒトiPS細胞において脂肪酸の合成が活発に行われていることを見出し、ヒトiPS細胞の増殖および生存に重要な役割を担っていることを明らかにしました。その性質を利用し、肥満治療薬としてFDA（米国食品医薬品局）に認可されているオルリスタットという薬を用いて脂肪酸合成を阻害することにより、腫瘍形成の原因となる未分化iPS細胞だけを選択的に死滅させ、ヒトiPS細胞から分化した心筋細胞や神経細胞等の分化した細胞だけを生きたまま選別する手法を確立することに成功しました。これによって、極めて単純な工程によって、臨床応用を視野に入れた高純度の心筋細胞を作製することが可能となりました。この研究成果は、安全性の高い移植用細胞を作製するという大きな課題を解決し、さまざまな領域の再生医療の実現化を大きく加速するものと考えます。

**発 表 日：**令和2年9月8日AMEDホームページプレスリリース
**研究支援：**再生医療実現拠点ネットワークプログラム

## 創薬研究

### ●ヒトiPS細胞から別個に分化させた複数の腎前駆細胞から腎組織を再生する




腎臓の主な働きは、血液をろ過し尿を作ることですが、その機能を担うのは腎臓の中のネフロンと呼ばれる組織です。ネフロンは、糸球体という毛細血管の塊から血液をろ過する構造とそこに繋がる尿細管で構成され、集合管と連結します(図1)。これまでの研究で、腎臓は主に2種類の腎前駆細胞である後腎ネフロン前駆細胞(NP)と尿管芽(UB)の相互作用により形成されることが分かっていましたが、ヒトiPS細胞から別個に分化誘導されたそれぞれの腎前駆細胞から腎組織を作製することは難しく、分化培養システムを構築する必要がありました。

今回、辻本 啓 大学院生(CiRA増殖分化機構研究部門 別ウィンドウで開きます)、笠原 朋子元大学院生(元CiRA同部門)、末田 伸一元大学院生(元CiRA同部門)、および長船 健二教授(CiRA同部門) 別ウィンドウで開きますらの研究グループは、ヒトiPS細胞から後腎ネフロン前駆細胞(NP)と尿管芽(UB)それぞれに分化する培養システムを構築することに成功しました。その後、培養皿上で糸球体、尿細管などのネフロンの特徴を持った組織と集合管を連結させたヒトの腎組織を作製することに初めて成功しました。更に、生体内において移植した腎組織が血管と繋がることを確認しました。ヒトiPS細胞から選択的に分化させた複数の腎前駆細胞から腎組織を作製することに成功した本成果は、ヒト腎臓の発生生物学の新たな知見と腎臓疾患の仕組みの解明に繋がり、今後、腎臓の再生医療に向けた研究に大きく貢献できることが期待されます。

**発 表 日:** 令和2年4月8日AMEDホームページプレスリリース
**研究支援:** 再生医療実現拠点ネットワークプログラム、難治性疾患実用化研究事業

## 基盤研究

### ●再生医療等製品の原料となるヒト細胞の供給に係るガイダンスをとりまとめました

わが国では近年、再生医療等製品の開発及びその周辺産業が活発化していますが、さらなる発展のためには、国内におけるヒト細胞原料の安定的な供給の促進が必要となっています。しかし、産業利用目的でドナーから企業がヒト細胞原料の寄託を受けるためには、採取の場となる医療機関や採取した細胞を仲介する仲介機関との連携体制の他、ヒト細胞の所有権、無償提供の考え方、連携機関における役割の整理など、法的・倫理的・社会的な課題整理が必要であることが明らかとなっています。

経済産業省及び国立研究開発法人 日本医療研究開発機構(AMED)では、平成30年度から「国内医療機関からのヒト(同種)体性幹細胞原料の安定供給モデル事業」および「ヒト(同種)体性幹細胞原料の安定供給実現に向けた検討委員会」を実施しています。

今年度までのモデル事業での知見等に基づいて委員会において検討した結果を広く周知し、ヒト細胞原料の供給を目指す医療機関等及び、これを利用して再生医療等製品の製造を目指す企業等に広く活用されるよう、「ヒト(同種)細胞原料供給に係るガイダンス(初版)」をとりまとめました。さらに、ドナーに対する説明文書及び同意文書(IC)の参考例文と解説を附属資料として策定しました。

**発 表 日:** 令和2年3月3日経済産業省ニュースリリース
**研究支援:** 再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業

### ●2019年度再生医療・遺伝子治療の市場調査報告書

再生医療・遺伝子治療の産業化発展に向けた我が国の必要な施策・支援のあり方について、国内外の開発動向、産業化の時間軸・市場規模予測、産業化の将来像予測と我が国の市場獲得シナリオなどを検討した「再生医療・遺伝子治療の市場調査」を実施し、報告書をAMEDホームページで公開しました。

https://www.amed.go.jp/content/000066035.pdf

**研究支援:** 再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業

### ●遺伝子治療用ウイルスベクターの共同利用施設が稼働

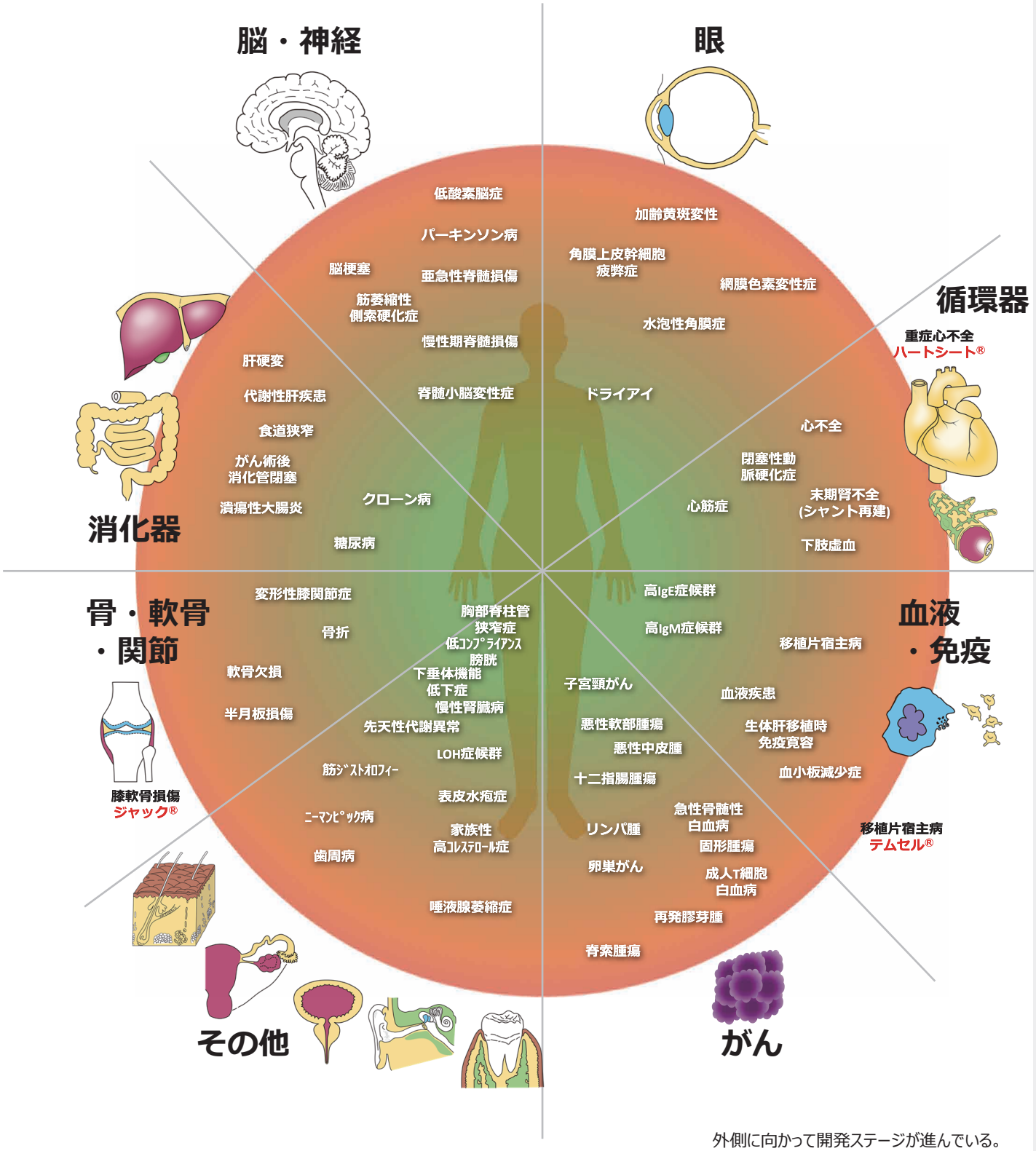
次世代バイオ医薬品製造技術研究組合は草津集中研に共同利用施設を設置しました。本施設は、遺伝子治療用ウイルスベクターについて、複数のベクターの製造法を並列で開発可能な大量製造技術開発拠点として整備しています。本組合が研究開発事業を推進する集中研拠点としての機能に加え、組合外のアカデミア/製薬企業等が製造法を検証するための共同利用施設としての機能を有しています。本組合は、本施設を利用した共同研究を推進することで、国内の遺伝子・細胞治療研究を支援します。なお、次世代バイオ医薬品製造技術研究組合の組合員、賛助会員、本組合と共同研究契約を締結した機関が対象です。



**研究支援:** 再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業

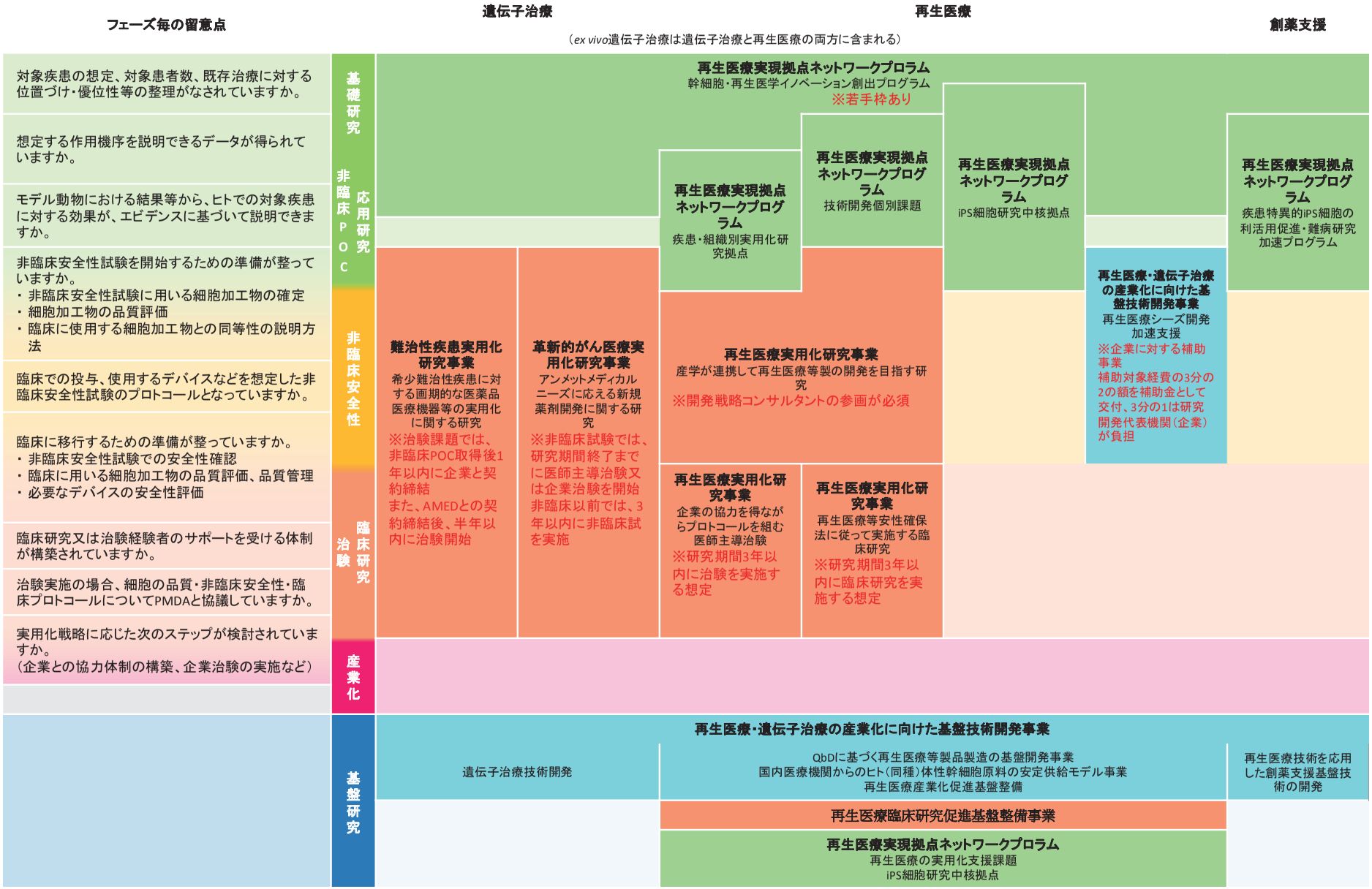
# 適応部位からみた再生医療等製品の研究開発の状況

再生・細胞医療・遺伝子治療事業のもとで研究開発支援中の課題、令和2年10月現在




外側に向かって開発ステージが進んでいる。
円の外は研究開発を支援し、実用化された製品

# 再生・細胞医療・遺伝子治療に関する開発フェーズに沿ったAMEDの支援



# 再生医療実現拠点ネットワークプログラム

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

**2006**

**2007**

2006年、iPS細胞は京都大学の山中伸弥教授によって初めてマウスの線維芽細胞から作製されました。2007年には、ヒトの線維芽細胞からiPS細胞が作製され、再生医療にヒトiPS細胞を利用すれば、胚や中絶胎児を破壊することなく多能性幹細胞を入手でき、生命倫理の問題を回避できる可能性が生まれました。ヒトiPS細胞樹立から13年が経ち、iPS細胞を巡る様々な技術が普及するとともに、世界中の研究者を巻き込んだ競争が激化してきています。

**2009**

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




**2011**

**2013**



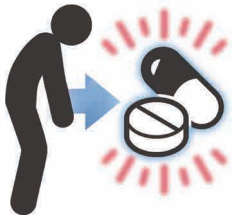
これまでの事業の成果として、既にヒトに移植された再生医療技術としてiPS細胞由来網膜色素上皮細胞を用いた網膜変性疾患患者に対する臨床研究、iPS細胞由来ドパミン神経前駆細胞を用いたパーキンソン病治療に関する医師主導治験、iPS細胞由来巨核球から開発した血小板製剤を用いた臨床研究、iPS細胞由来角膜上皮細胞シートを用いた角膜上皮幹細胞疲弊症に対する臨床研究等があります。また、ヒトへの移植を準備中の再生医療として重症心不全、膝関節軟骨損傷、脊髄損傷、頭頸部腫瘍、および先天性尿素サイクル異常症等があります。 さらに、体性幹細胞を用いた再生医療研究の成果として、肝硬変、膝半月板損傷、変形性膝関節症、水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

**2016**

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



**2017**



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

**2018**

**2020**

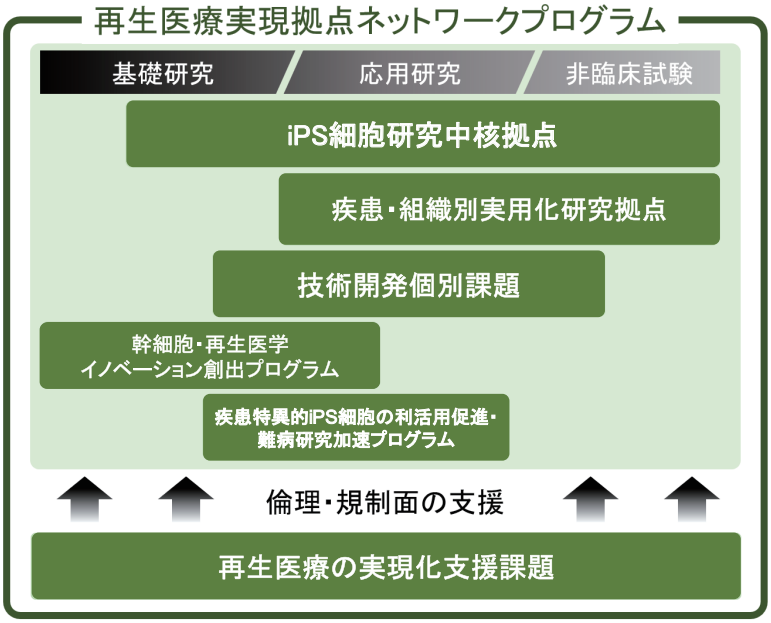
科学技術の進展や再生医療実現拠点ネットワークプログラム内の各課題の開発状況を踏まえ、iPS細胞等の技術を用いた再生医療を世界に先駆けて臨床応用するにあたって、特に加速すべき技術開発テーマを抽出し、戦略的に研究開発を推進するとともに、再生医療において臨床研究・治験を目指す研究開発、臨床研究・治験により明らかとなった課題を基礎に立ち戻って解明する研究開発を推進するため、「技術開発個別課題」を実施しています。

# 再生医療実現拠点ネットワークプログラム

Research Center Network for Regenerative Medicine

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

## 再生医療実現拠点ネットワークプログラムにおける事業一覧




**①iPS細胞研究中核拠点**
iPS細胞の臨床応用を見据え、iPS細胞の初期化の分子機構や特性の解明、樹立や培養等のiPS細胞技術の標準化、均一で高品質なiPS細胞を効率良く作製する樹立法の確立など、iPS細胞の安全性・標準化に関する必要な研究開発等を長期的に実施しています。また、再生医療用iPS細胞ストックを構築し、iPS細胞の提供を行います。

**②疾患・組織別実用化研究拠点（拠点A、拠点B、拠点C）**
「iPS細胞研究中核拠点」で作製される再生医療用iPS細胞等を用いて、疾患・組織別に再生医療等の実現を目指し、分化細胞の安全性、品質評価システムの構築及び効果的・効率的に再生医療等を実施するための技術開発研究を実施します。拠点Aでは、臨床応用に向けた基本的技術開発が完了している分野で、いち早い臨床応用を目指します。拠点Bでは、臨床応用に向けた技術的課題が多く存在する分野で、問題点を克服しながら臨床応用を目指します。拠点Cでは、次世代の再生医療等を担う革新的な技術等による再生医療等の実現を目指します。

**③技術開発個別課題**
科学技術の進展や再生医療実現拠点ネットワークプログラム内の各課題の開発状況を踏まえ、iPS細胞等の技術を用いた再生医療等を世界に先駆けて臨床応用するにあたって、特に加速すべき技術開発テーマを抽出し、戦略的に研究開発を推進するとともに、再生医療等において臨床研究・治験を目指す研究開発、臨床研究・治験により明らかとなった課題を基礎に立ち戻って解明する研究開発も推進します。

**④幹細胞・再生医学イノベーション創出プログラム**
将来に渡り、幹細胞・再生医学分野において我が国が世界をリードし、難治性疾患等に対する革新的医療技術を創出するために、幹細胞・再生医学分野の発展および次世代の革新的な再生医療等の実現や幹細胞を用いた創薬応用に資する目標達成型の基礎的研究の支援を行います。研究の継続的な発展には人材の育成が必要であることから、若手研究者に対する支援も併せて行います。

**⑤疾患特異的iPS細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム**
患者由来の疾患特異的iPS細胞を用いて、難病等の疾患発症機構および病態の解明、創薬研究や予防・治療法の開発等をさらに加速します。疾患特異的iPS細胞を用いた研究に必要な技術を広く普及させ、iPS細胞バンクの充実を図るとともに、より多くの研究者・企業がiPS細胞を利活用できる環境を整備します。

**⑥再生医療の実現化支援課題**
再生医療等およびiPS創薬等の研究開発に伴う「規制・知財・臨床展開等の問題」あるいは「生命倫理上の問題」に関して調査・検討し、「再生医療実現拠点ネットワークプログラム」実施機関が研究開発を円滑に行えるように支援します。その際、各大学等の支援機関とも連携しつつ、必要に応じて、実施機関内外に情報提供を行います。

# 再生医療用iPS細胞ストック開発拠点

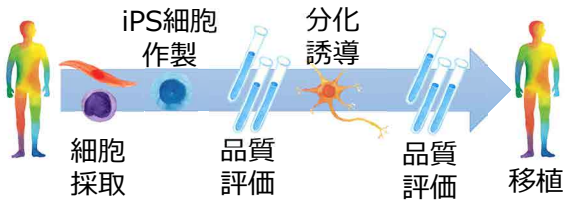


**山中 伸弥**　京都大学　iPS細胞研究所　所長/教授

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

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

## ● 患者さん自身の細胞を使う再生医療



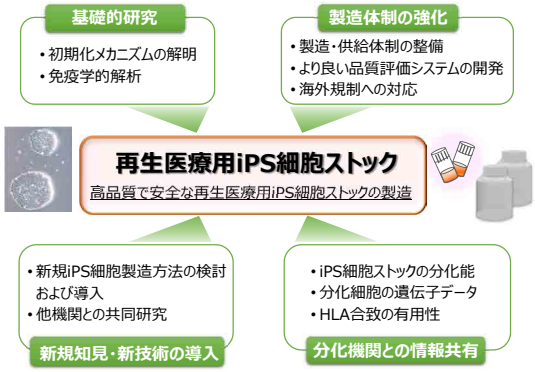

たくさんのお金と時間が必要



再生医療用iPS細胞ストック

本プロジェクトでは、再生医療用iPS細胞ストック開発拠点として、高品質で安全な再生医療用iPS細胞ストックの製造を目指し、CiRAの約30名の教員や本学医学系研究科の研究者と共に、公益財団法人京都大学iPS細胞研究財団が研究開発分担者として参画し、①基礎的研究、②製造体制の強化、③新規知見・新技術の導入、④分化機関との情報共有を行っています。

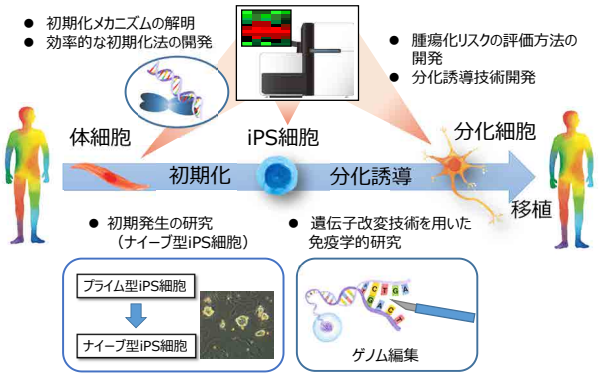
## ● 計画の概要




### ①基礎的研究

主に「初期化メカニズムの解明」、「iPS細胞の作製法・評価法の確立」、「免疫学的研究」を進めています。

## ● プロジェクトを支える基礎研究




iPS細胞は、分化した細胞に多能性誘導因子を導入して、未分化な状態に戻すこと(初期化といいます)で作製することができます。この初期化については未解明な部分が多く、初期化のメカニズムを明らかにすることで、より安全でより品質の良いiPS細胞を作ることが可能になると考えられます。そこで私たちは初期化に関わる様々な因子を同定し、その仕組みを明らかにする研究を行っています。また、機能的に優れていると考えられるナイーブ型iPS細胞等の初期発生の研究を通して、iPS細胞の作製法の確立に役立てます。

iPS細胞を用いた再生医療では、未分化なiPS細胞の残存や細胞の性質の変化などにより、腫瘍化が引き起される可能性が懸念されています。このようなiPS細胞の腫瘍化リスクを事前に評価することができれば、安全な細胞の提供につながります。そこで、外部研究機関と共同で腫瘍化に関連する遺伝子変異についての情報を蓄積すると共に、より正確に品質を解析できる評価法の開発を目指します。

また、他人のiPS細胞から作製した分化細胞を移植する際には、移植細胞と細胞を移植される患者さんの拒絶反応が課題となります。そこで本プロジェクトでは、拒絶反応をより抑えるような免疫学的研究も必要であると考え、ゲノム編集などの遺伝子改変技術を用いながら免疫拒絶反応がより起こりにくくなるようなiPS細胞の開発にも取り組んでいます。

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

### ②製造体制の強化

再生医療用iPS細胞ストックは、専用の細胞調製施設、FiT(フィット)(Facility for iPS cell therapy)において安全に製造しています。本プロジェクトでは、国際基準に基づく製造管理・品質管理を行えるようFiTの体制づくりに取り組むことで、iPS細胞ストックの国内外での普及を目指します。

また、iPS細胞ストックを臨床の現場で使用できるようにするために、国内外の規制への対応や知財の保護、特許対策など、様々な周辺の供給体制の整備に努めながら、積極的に情報発信を行っています。

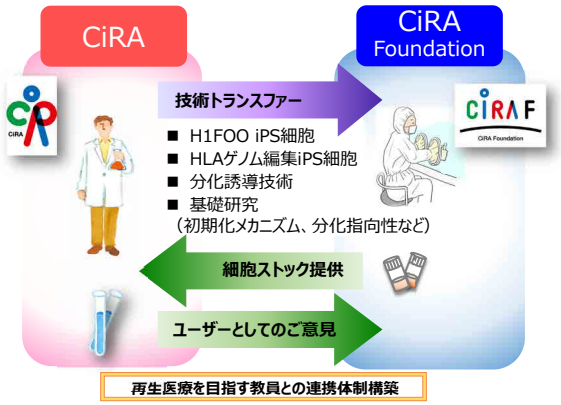
### ③新規知見・新技術の導入

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

### ④分化機関との情報共有

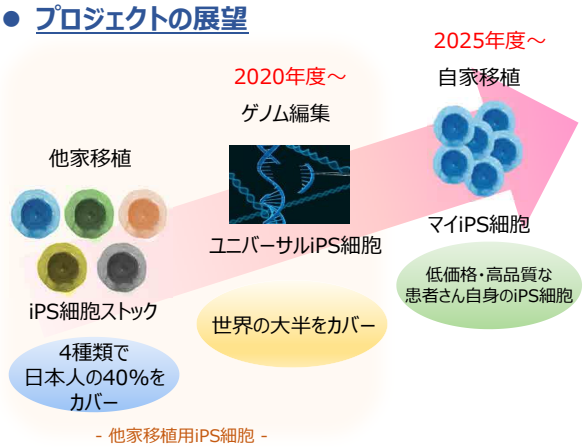
iPS細胞ストックの分化能、分化細胞の遺伝子データ、HLA合致の有用性などの情報を分化機関と共有し、よりニーズに合ったiPS細胞の提供につなげると共に、FiTにおいてiPS細胞ストック由来の分化細胞の製造を担うことで、様々な分化機関での再生医療実現化に貢献しています。

## ● CiRAとCiRA Foundationの連携体制




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

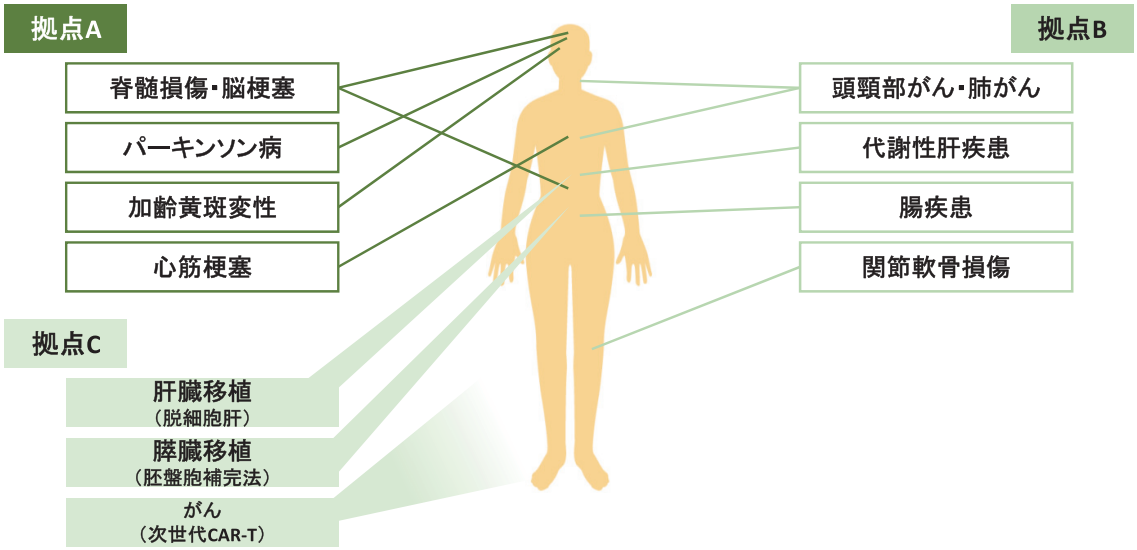
## ● プロジェクトの展望

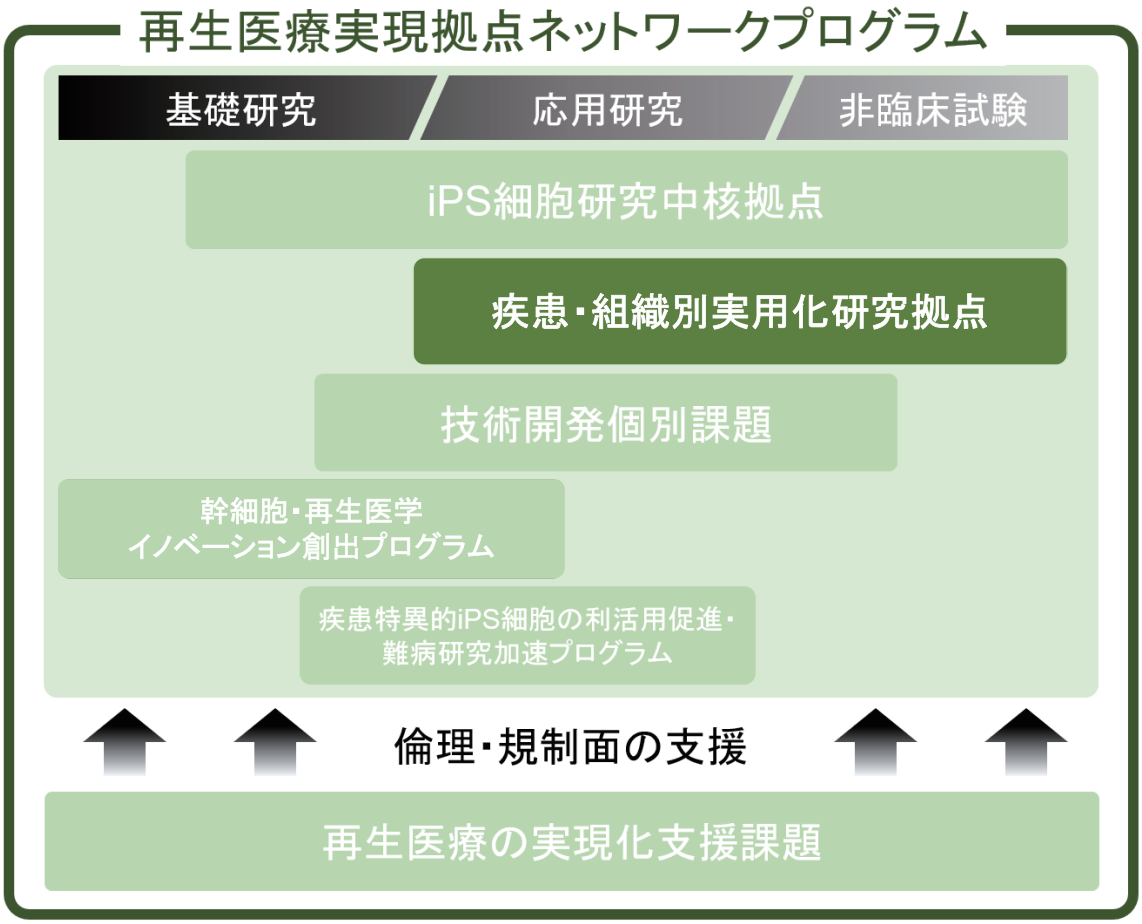



各大学・研究機関・企業等において、再生医療用iPS細胞由来の分化細胞や組織の製造が進めば、より多くの患者さんにいち早く、低廉な費用でiPS 細胞を用いた新しい治療を受けて頂くことが可能になります。2015年8 月以来、私たちは日本人の約40%をカバーする、臨床で使用可能な再生医療用iPS 細胞ストックを製造し、国内の様々な機関・プロジェクトに提供してまいりました。これからも引き続き、日本人の大半をカバーできる再生医療用iPS 細胞ストックの構築を行うと共に、ゲノム編集などの新しい技術を導入しながら、より高品質のiPS細胞株の開発に努めます。 加えて、自家移植用の高品質なiPS細胞を小スケールか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

# 疾患・組織別実用化研究拠点（拠点A、拠点B、拠点C）

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



# iPS細胞由来神経前駆細胞を用いた脊髄損傷・脳梗塞の再生医療



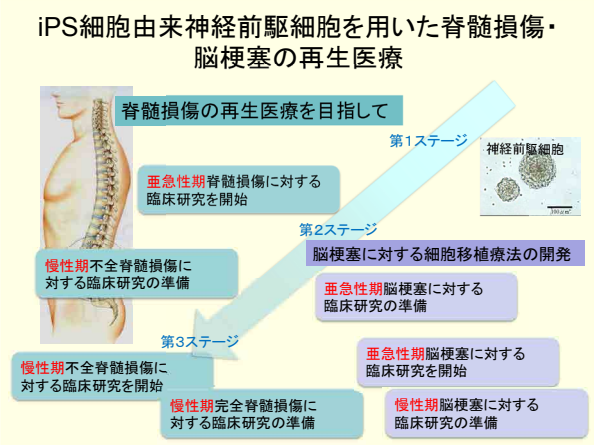
**岡野 栄之**　慶應義塾大学　医学部　教授／大学院医学研究科委員長

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

**第1ステージ：**「亜急性期脊髄損傷」の臨床研究の準備が完了しました。本年度中には臨床研究を開始します。

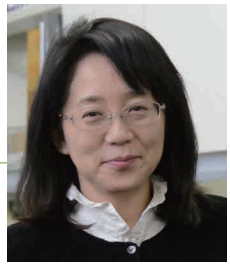
**第2ステージ：** 慢性期不全脊髄損傷の臨床研究を目指します。さらに、これら脊髄損傷の治療法開発で得られた知見を脳梗塞にも応用して、亜急性期の脳梗塞患者さんへの臨床研究を目指します。

**第3ステージ：**慢性期不全脊髄損傷および亜急性期脳梗塞のそれぞれに適した細胞を選定し、各課題の臨床研究の開始を予定しています。また、最終目標である慢性期完全脊髄損傷および慢性期脳梗塞の臨床研究開始への道筋をつけたいと考えています。



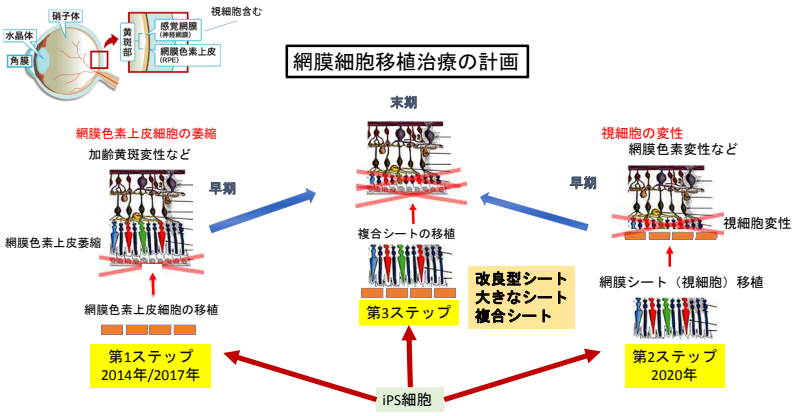

URL http://www.okano-lab.com

# 視機能再生のための複合組織形成技術開発および臨床応用推進拠点



**高橋 政代**　神戸市民病院機構　神戸市立神戸アイセンター病院　研究センター研究センター長

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



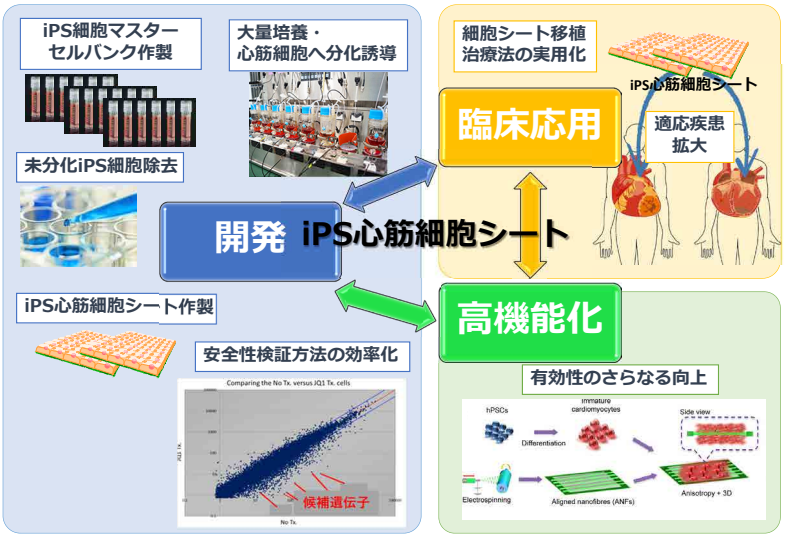

URL http://kobe.eye.center.kcho.jp/

# iPS細胞を用いた心筋再生治療創生拠点



**澤 芳樹**　大阪大学　大学院医学系研究科　教授

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




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

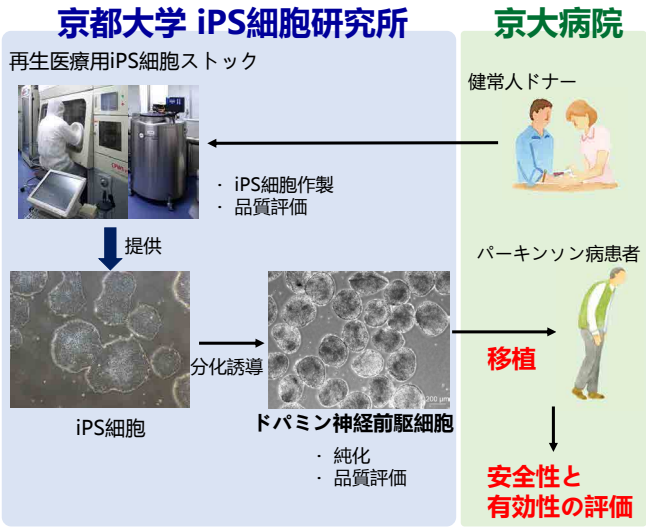


**髙橋 淳**　京都大学　iPS細胞研究所　教授

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

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

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



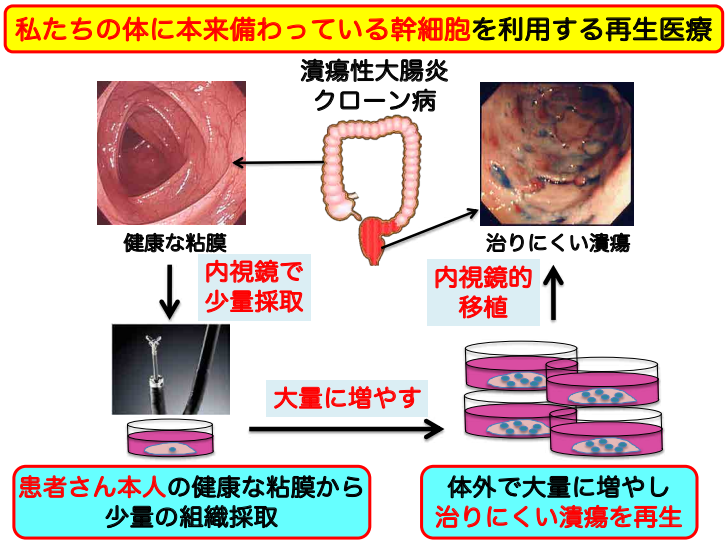

URL http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/jtakahashi/

# 培養腸上皮幹細胞を用いた炎症性腸疾患に対する粘膜再生治療の開発拠点



渡辺 守　東京医科歯科大学　理事・副学長
高等研究院　院長・特別栄誉教授

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



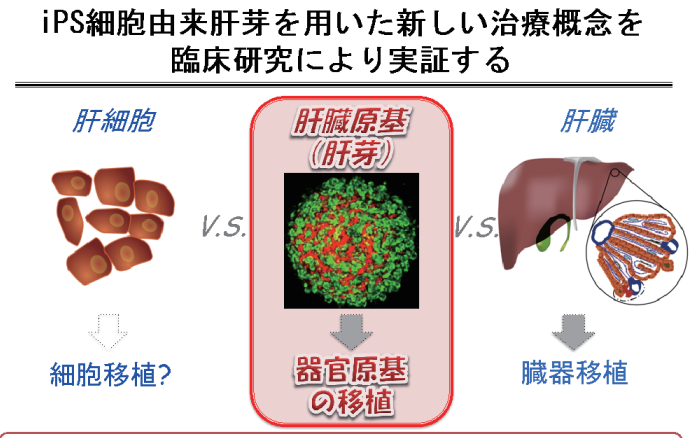

URL http://www.tmd.ac.jp/grad/gast/index.html

# iPS細胞を用いた代謝性臓器の創出技術開発拠点



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

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



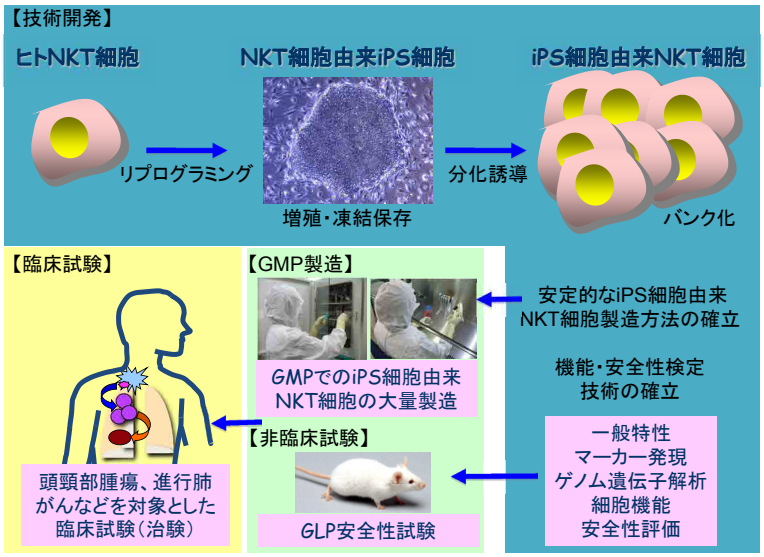

URL http://www-user.yokohama-cu.ac.jp/~saisei/

# NKT細胞再生によるがん免疫治療技術開発拠点



古関 明彦　理化学研究所　生命医科学研究センター チームリーダー

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




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

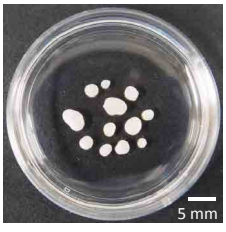
# iPS細胞由来軟骨細胞を用いた軟骨疾患再生治療法の開発拠点



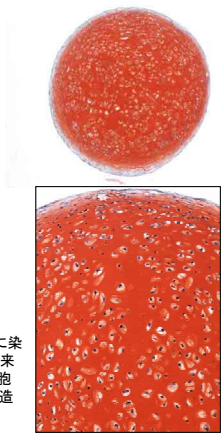
妻木 範行　京都大学　iPS細胞研究　教授

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

## ヒトiPS細胞由来軟骨(particle)の開発




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

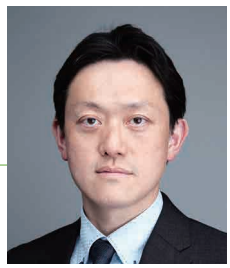


右図。 組織切片。下は上の拡大像。
軟骨の細胞外マトリックスをオレンジ色に染めるサフラニンO染色により、iPS細胞由来軟骨が正常関節軟骨と同様に、軟骨細胞が軟骨細胞外マトリックスに囲まれた構造をもつことを確認した。

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

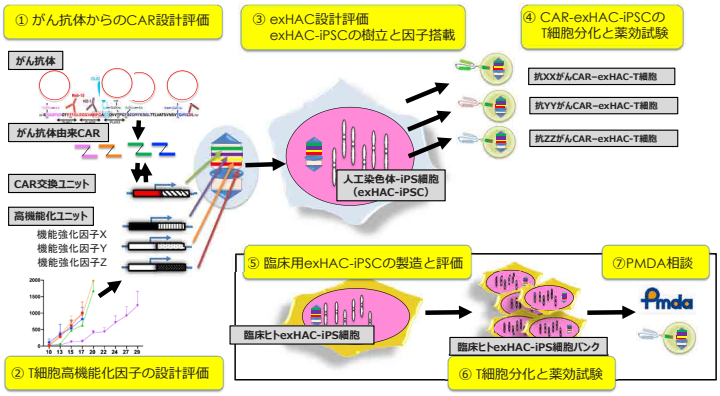
# 次世代型ヒト人工染色体ベクターによるCAR交換型高機能再生T細胞治療の開発拠点

**金子 新**　京都大学　iPS研究所　准教授



KO SASAKI

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




具体的には以下の項目の達成を目指します。

・HACベクター技術の臨床応用への材料適合性を明らかにします。

・HAC搭載iPS細胞から、安全かつ迅速に複数のCAR発現高機能化再生T細胞ができることを示します。

・複数の腫瘍モデル／exchangeable CARを用いて、HAC搭載再生T細胞の薬効POCを取得します。

・HAC搭載再生T細胞の非臨床安全性試験のパッケージを決めます。

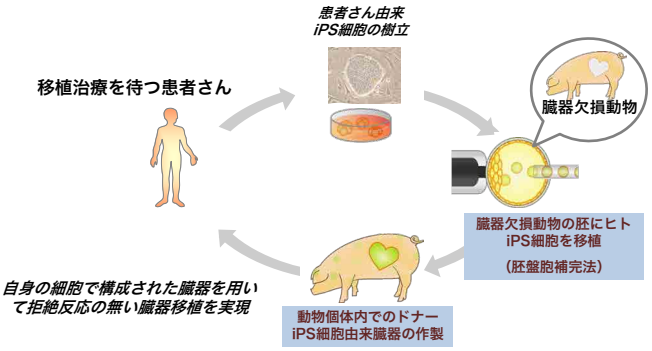
URL https://www.cira.kyoto-u.ac.jp/ (CiRA)
http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/kaneko/index.html (金子研究室)

# 動物生体内環境を利用した移植用ヒト臓器の開発

**中内 啓光**　東京大学　医科学研究所　特任教授



## 動物の発生環境を利用してiPS細胞からヒト臓器を作る




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

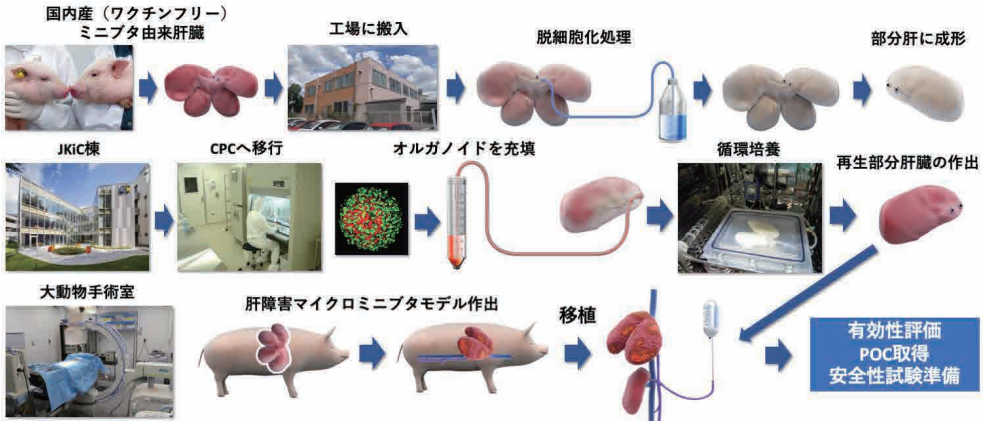
URL https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/sct/

# iPSオルガノイドと臓器骨格の融合による再生部分肝臓の開発



八木 洋　慶応義塾大学　医学部　専任講師

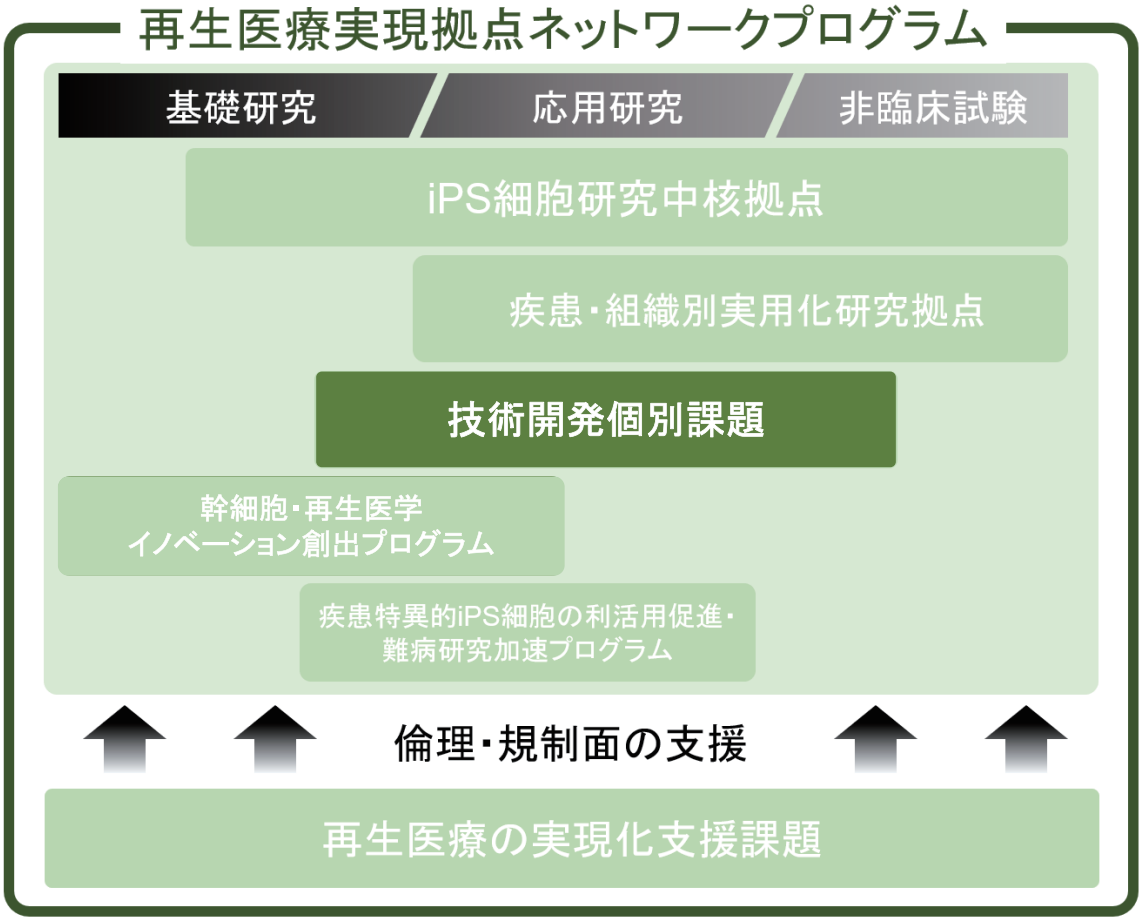
重症肝不全のような臓器移植を必要とする多くの患者に健康なiPS細胞を体内に届け、臓器レベルで機能を発現できる新しい技術を開発するために、我々は再生医療実現拠点ネットワークの拠点Bプログラムにおいて、東京大学の谷口らがすでに均質性の高い大量供給技術を実現化している「ヒトiPS細胞由来肝臓オルガノイド」技術と連携し、技術開発個別課題の成果によって動物細胞を使って有効性が確認されている「脱細胞化肝臓骨格」の内部に充填する細胞として、今回新たに前駆細胞を含んだオルガノイドを使用することで、臓器再生医療実現化に必要な品質・安全性の問題を早期にクリアし、臨床応用への工程を飛躍的に短縮することを目指します。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




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

# 技術開発個別課題

平成30年度から令和2年度は、
(1) 多能性幹細胞の細胞特性を解明する研究開発、
(2) 細胞移植の拒絶反応を免疫学的見地から解決を目指す研究開発、
(3) 非臨床POCの取得を目指すトランスレーショナル・リサーチ、臨床研究/治験等で明らかになった新たな研究課題に取り組むリバース・トランスレーショナル・リサーチ
の3テーマについて重点的に研究開発を行い、令和元年度からは、(3)について更に重点的に研究開発を行うことで、より広く再生・細胞医療の発展に資する技術開発を進めるとともに、再生・細胞医療の臨床応用を加速させていきます。

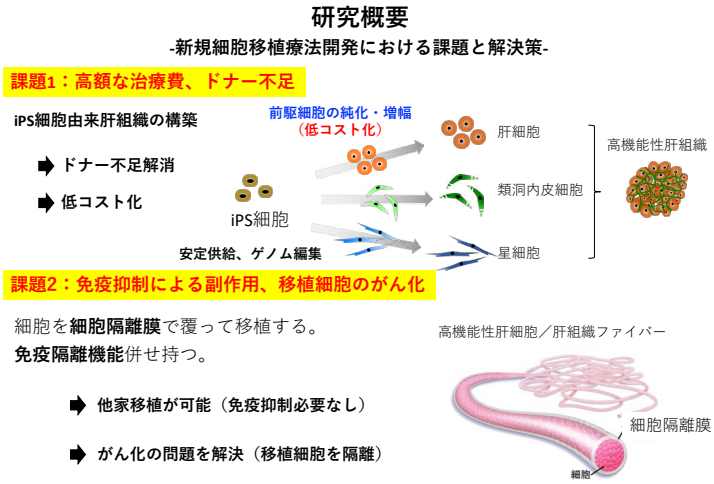


# iPS細胞由来肝組織ファイバーの構築と新規肝疾患治療法開発への応用



木戸 丈友　東京大学　定量生命科学研究所　特任助教

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



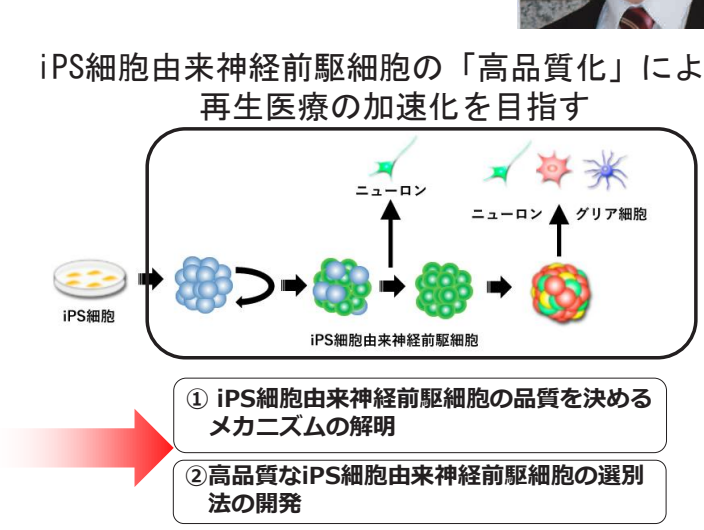

# iPS細胞由来神経前駆細胞を『高品質化』する手法の開発



神山 淳　慶應義塾大学　医学部　生理学教室　准教授

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

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



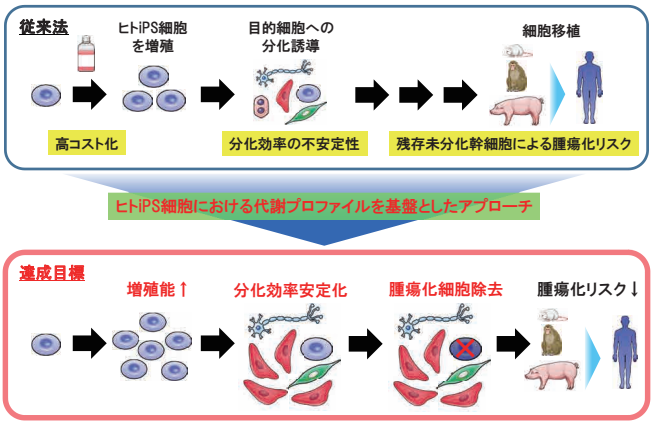

本研究課題では引き続き、「治療効果」や「安全性」という観点から再生医療に実用可能な分化誘導法を確立するための基礎研究を推進していきます。

# 多能性幹細胞の代謝機構に基づく機能制御とその応用



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

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




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

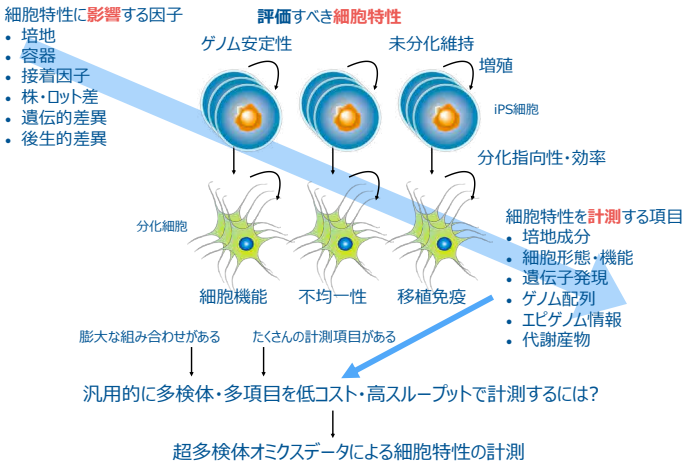


# 超多検体オミクスによる細胞特性の計測



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

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



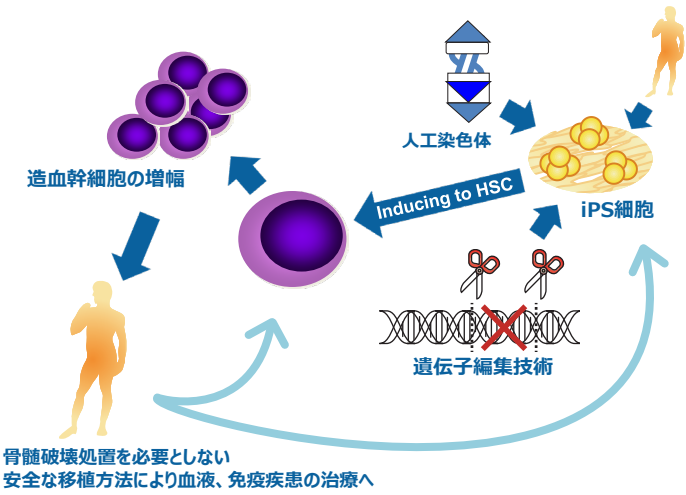

URL https://bit.riken.jp/

# 生体外におけるヒトiPS細胞由来造血幹細胞増幅技術開発



**山崎 聡**　東京大学　医科学研究所　特任准教授

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



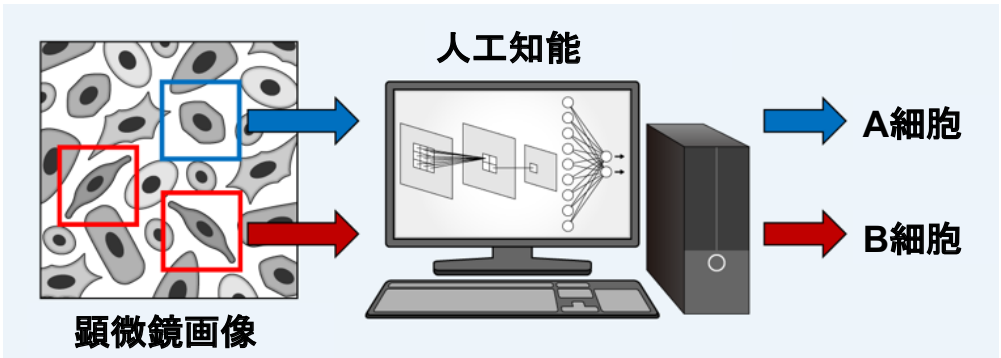

URL http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/saisei/

# 多能性幹細胞由来細胞種の自動判別法の確立とその応用



**湯浅 慎介**　慶應義塾大学　医学部　専任講師

iPS細胞などの多能性幹細胞は、心筋細胞や血管内皮細胞などの様々な機能細胞へ分化誘導され、様々な研究や臨床応用が期待されています。一般的に、位相差顕微鏡で細胞を観察しても人の目では細胞の種類や状態を判別することは困難なので、細胞の種類や状態は免疫染色などの分子生物学的手法で判断されます。一方、多くの細胞を扱うためには全ての細胞を分子生物学的手法で判別することは現実的には難しいです。本研究においては、近年進歩が著しい人工知能を用いて、顕微鏡画像から細胞の種類や状態を同定する方法を開発します。人工知能の研究課題の一つである機械学習による画像認識は顔認識や自動運転などに応用され、既に実社会に深く組み込まれており、本研究においても機械学習を用いて研究を進めていきます。機械学習により細胞の種類や状態を自動判別するシステムを構築し、薬剤スクリーニング系の構築と実施を行っていきます。



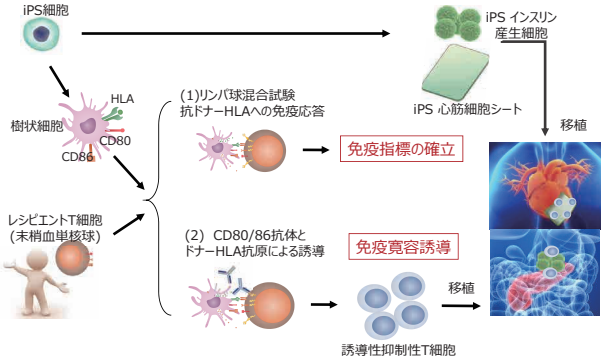
# iPS再生組織・細胞移植における拒絶反応の免疫指標の確立と、誘導性抑制性T細胞を用いた再生組織の長期生着・免疫寛容の誘導



**奥村 康**　順天堂大学　アトピー疾患研究センター　センター長

再生医療用iPS細胞ストックプロジェクトにより、様々なHLA型のiPS細胞がバンク化され、アロ再生組織・細胞の移植を受ける宿主の免疫拒絶反応のリスクは軽減することが期待されます。このアロ再生医療のさらなる成績向上には、再生組織毎に、免疫アロ抗原性評価による拒絶反応リスク分類、拒絶反応をモニターする指標が必要です。研究代表者らが開発した誘導性抑制性T細胞は、iPS由来のアロ再生組織に対して選択的に免疫応答は抑制しながら、発癌や細菌ウィルス感染症など生体に必要な免疫反応は保つことを可能とします。iPS細胞からアロ抗原提示細胞を誘導することで、免疫拒絶の指標を作成するだけでなく、宿主リンパ球とCD80/86抗体*とで混合培養することで、誘導性抑制性T細胞による免疫寛容を利用した計画的な治療が可能となります。この技術はiPS/ES細胞から誘導されるどのアロ再生組織移植においても活用できる汎用性の高い技術基盤となります。

免疫指標の確立と免疫寛容誘導




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

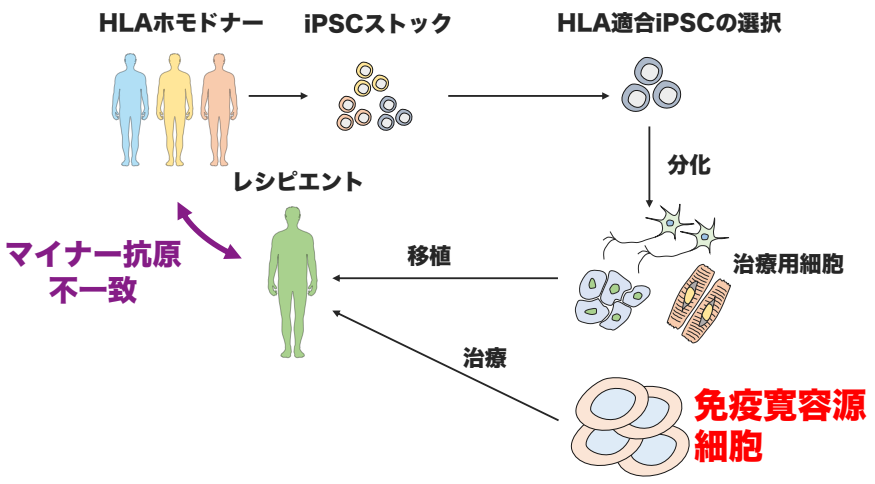


# 他家iPS細胞由来組織・細胞移植における免疫寛容誘導に関する基盤的研究



**清野 研一郎**　北海道大学　遺伝子病制御研究所　教授

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



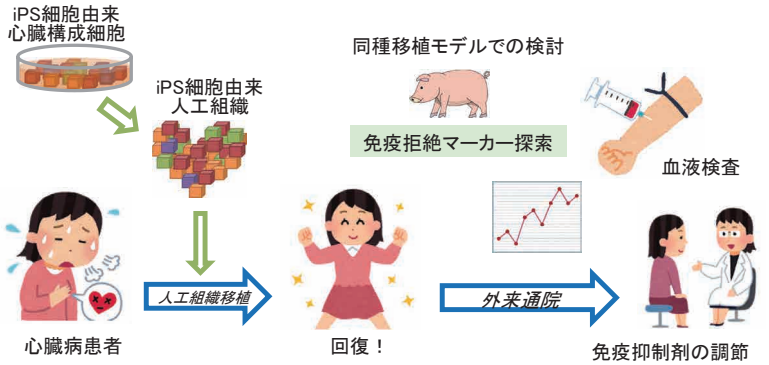

URL https://seinolab.wixsite.com/seinolab/home-1

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



**湊谷 謙司**　京都大学　大学院医学研究科　心臓血管外科　教授

iPS細胞から作製した細胞シートなどの人工心臓組織移植による心臓再生医療は、ストックHLAホモ健常ヒトiPS細胞を用いた同種他家移植として、臨床研究の段階に到達しつつあります。標準医療としての本治療の普及のためには安全性の確保が不可欠です。他家移植に伴う免疫抑制剤の投与は、周術期感染・発がんのリスクを増すとされているため、投与量および期間をコントロールできることが望ましいですが、現状ではiPS細胞からの人工心臓組織移植において、血液検査などで簡便に免疫拒絶を検出する方法は確立されていません。




本課題では、MHC特定動物モデルによる、ES/iPS細胞由来人工心臓組織を用いた同種他家移植実験を行い、免疫拒絶に対する評価を行うとともに、免疫拒絶関連バイオマーカーを同定することで、日常診療レベルでの免疫拒絶検出システムの確立を通じた、移植免疫に関する安全性の向上を目指します。

URL　http://kyoto-cvs.jp/

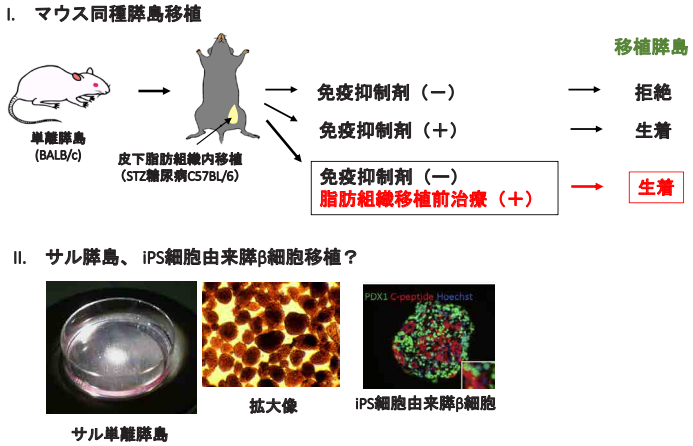
# 新しい皮下脂肪組織内細胞移植法による免疫抑制剤を用いない拒絶反応制御法に関する研究開発



**安波 洋一**　福岡大学　基盤研究機関膵島研究所　研究特任教授・名誉教授

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

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

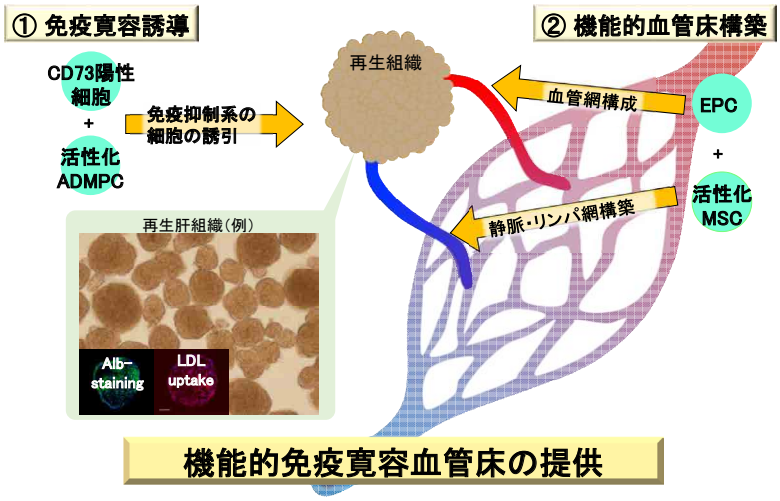


# 機能再生医療の基盤となる機能的免疫寛容血管床の構築



山口 照英　日本薬科大学　客員教授

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





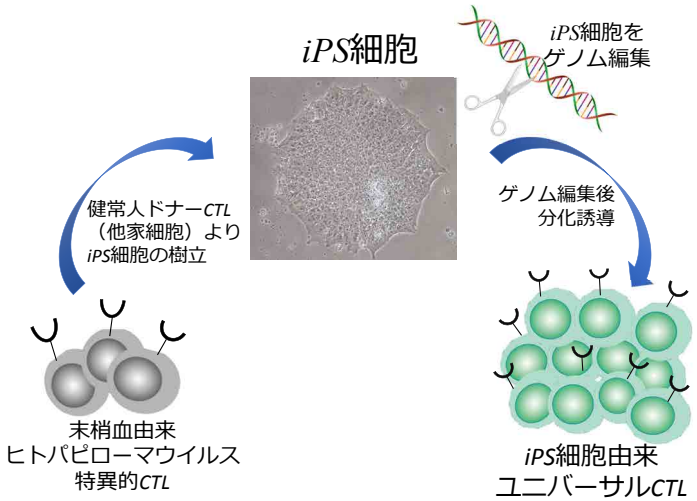

# 子宮頸がんに対するiPS細胞由来ユニバーサルCTL療法の開発



安藤 美樹　順天堂大学　医学部血液学講座　准教授

子宮頸がんはヒトパピローマウイルス感染が原因で発症します。我が国では現在ワクチン接種率が0.6%まで低迷しているので、今後子宮頸がん患者が急増することが懸念されています。子宮頸がんは妊娠、出産、子育てをする若い世代で罹患すると特に進行が早いため、マザーキラーとも呼ばれる病気です。そのため、大切な命を守るためには新たな対策が必要です。

体内でがんやウイルス感染細胞を発見して攻撃、破壊する細胞傷害性T細胞(CTL)は、免疫応答の重要な役割を担っています。私たちはヒトパピローマウイルス特異的CTLをiPS技術により若返らせ、増殖力と抗腫瘍効果を高めることに成功しました。このCTLを前癌状態の時に投与することにより頸がんへの進行を防ぐ計画を進めています。自己細胞からiPS細胞由来CTLを作成するには時間がかかるので、他家細胞から多くのHLA型の患者さんに投与可能なユニバーサルCTLを作製しました。臨床試験を目指して更に安全性と有効性を確認していくことを目標としています。

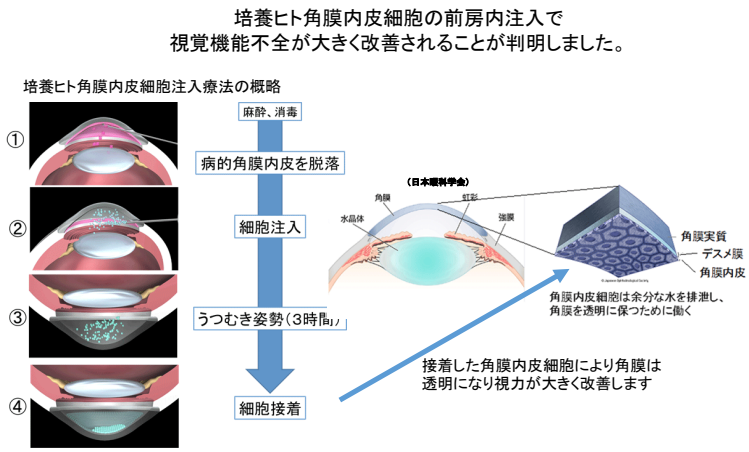


# 培養ヒト角膜内皮細胞注入再生医療の高度化



**木下 茂**　京都府立医科大学　感覚器未来医療学講座　特任教授

“培養ヒト角膜内皮細胞移入による再生医療”について、細胞品質特性、他家移植細胞への免疫特権応答など、基礎知見を積み重ね高い評価を頂いています。臨床研究に続き令和2年度の薬事申請を目指し医師主導治験を実施中です。①移入細胞の品質により臨床効果が異なることをうけ、設定規格と生体内作用特性との科学的対応づけ（作用機序）、②臨床効果と相関する移植巣の環境因子の解明、③角膜移植の拒絶患者でも細胞移入再生医療で効果が認められる免疫学的機序の解明などに取り組みます。成熟分化高品質細胞では嫌気的解糖活性が低く分岐鎖アミノ酸やセリン代謝が高進するという代謝特性を示します。本細胞特性が、水疱性角膜症患者の前房水中の環境因子の代謝産物特性と拮抗して臨床効果に繋がるのか、移植巣である前房水中の細胞老化関連サイトカイン、miRNA、代謝産物の網羅的解析、ミトコンドリア機能解析で、角膜内皮機能不全病態改善の作用機序解明に迫ります。




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

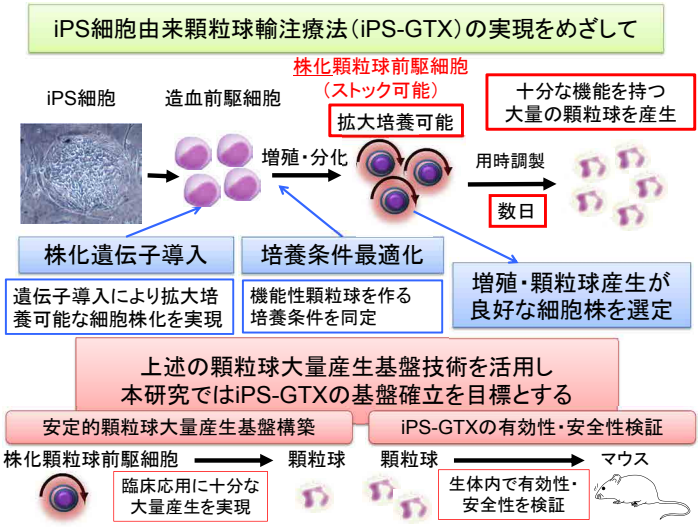
# 人工多能性幹細胞由来顆粒球輸注療法の開発



**黒川 峰夫**　東京大学　医学部附属病院　教授

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

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




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

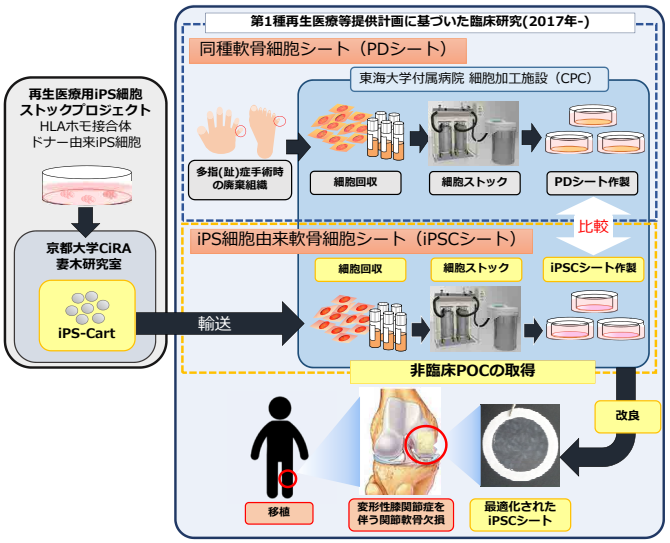
# 関節軟骨再生治療の普及を加速するiPS細胞由来軟骨細胞シートの研究開発



**佐藤 正人**　東海大学　医学部医学科外科学系整形外科学　教授

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

本課題では、京都大学iPS細胞研究所の妻木研究室にて「再生医療用iPS細胞ストックプロジェクト」より創出されたiPS細胞由来軟骨様組織を軟骨細胞シートの新規細胞ソースとして非臨床POCの確立を目指しています。さらには、iPS細胞由来軟骨細胞シートをPDシートと比較検討しながら非臨床安全性試験を実施し、臨床研究への移行を目標に取り組んでいきます。




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

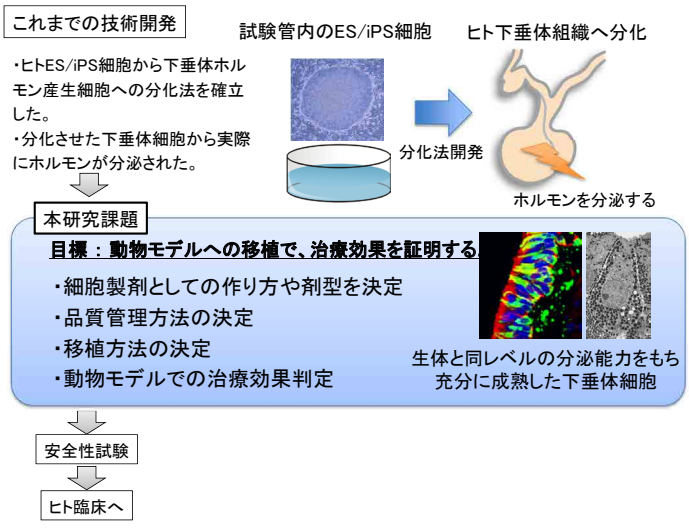


# ヒト多能性幹細胞を用いた下垂体機能低下症に対する再生医療の技術開発



**須賀 英隆**　名古屋大学大学院　医学系研究科 糖尿病・内分泌内科学　准教授

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



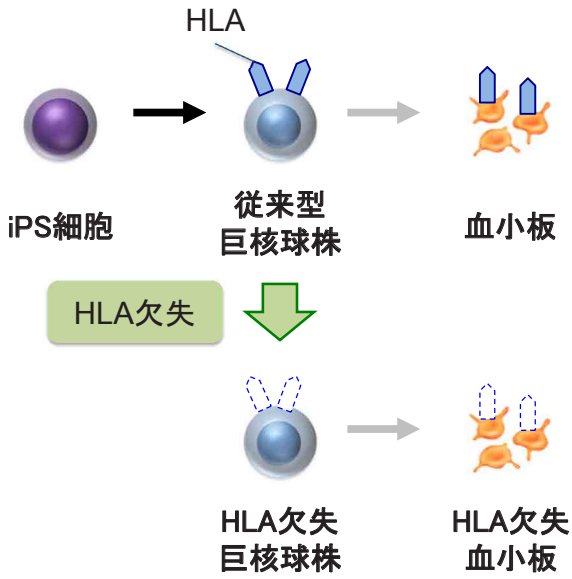

URL https://www.med.nagoya-u.ac.jp/endodm/

# HLAクラスI欠失ユニバーサル血小板の産業化導出に向けた研究開発



杉本 直志　京都大学　iPS細胞研究所　特定拠点講師

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




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

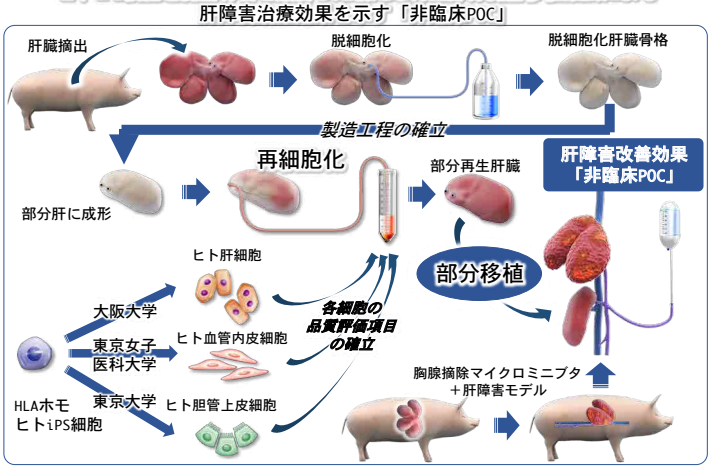
# ヒトiPS細胞と生体臓器骨格の融合による新たな再生臓器移植療法の開発



八木 洋　慶應義塾大学　医学部外科学(一般・消化器)　専任講師

再生医療技術の臨床応用拡大の障壁となっている「臓器再生」を実現する足がかりを作り、再生医療の治療対象を飛躍的に拡大可能な基盤技術を確立するために、ブタの肝臓骨格にヒトiPS細胞由来の肝細胞・血管内皮細胞・胆管上皮細胞を充填して再生部分肝臓を作製し、胸腺摘除による免疫不全と独自技術で肝硬変類似の肝障害を併せたマイクロミニブタに対し、有効性を世界で初めて検証します。本研究成果によって、臓器を構成する複数の異なる大量の幹細胞由来細胞を一つの構造物にまとめ、血管を吻合することで体内の目的箇所へ移植する方法が確立されれば、本研究の対象症例だけでなく、腎不全、膵機能不全、心不全、短腸症候群など多様な臓器機能不全に対する治療戦略を根本的に覆す画期的な技術に発展することが期待されます。本研究によって「失われた臓器機能を回復し生活の質を改善する医療技術」の提供に繋がることを目標としています。

ヒトiPS細胞と臓器骨格を融合した新たな再生部分臓器移植療法による肝障害治療効果を示す「非臨床POC」



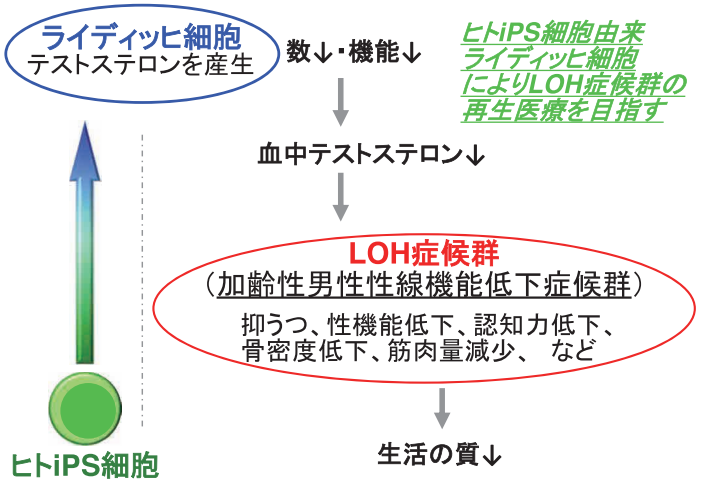

URL https://www.keio-hpbts.jp/about/surgeons-DrYagi

# ヒトiPS細胞由来ライディッヒ細胞の作製



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

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




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

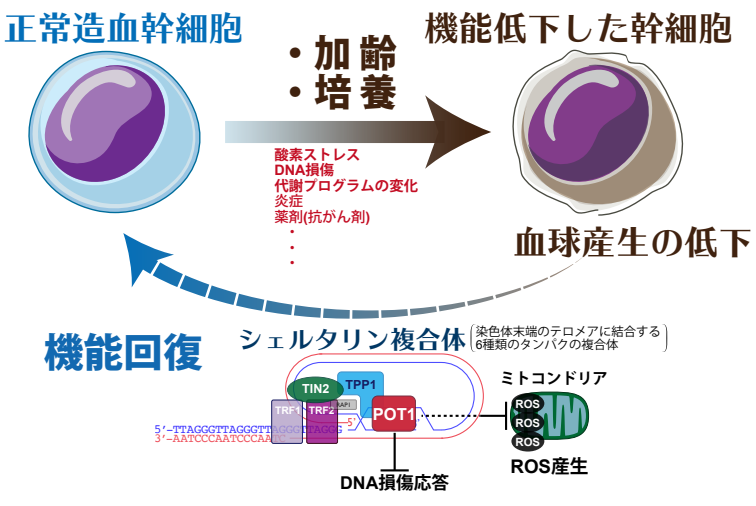


# シェルタリン因子を用いた造血幹細胞の機能再生と増幅系の確立



**新井 文用**　九州大学　大学院医学研究院　教授

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




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

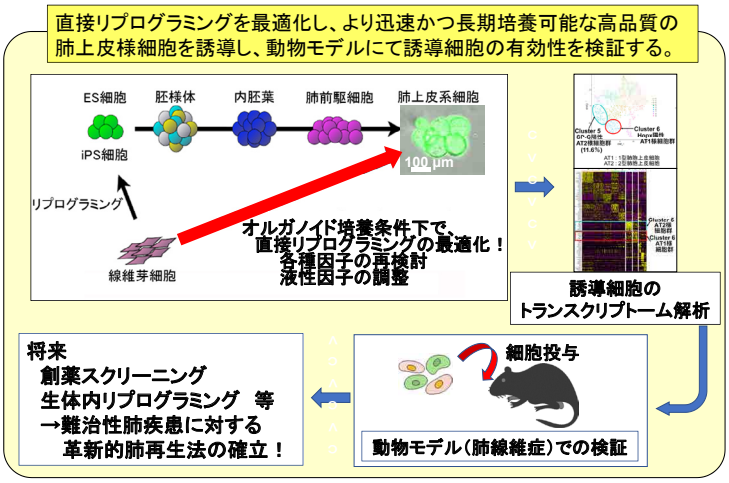
# 最適化したダイレクトリプログラミングによる革新的肺再生



石井 誠　慶應義塾大学　医学部呼吸器内科　准教授

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

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



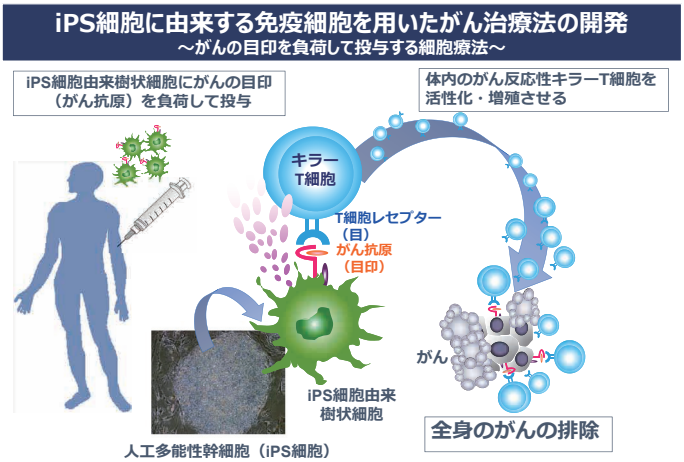

# がん抗原を負荷する抗原提示細胞プラットフォームの開発



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

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

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




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

# iPS細胞を用いた機能的ヒト腸管グラフト構築・製造法の開発



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

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




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

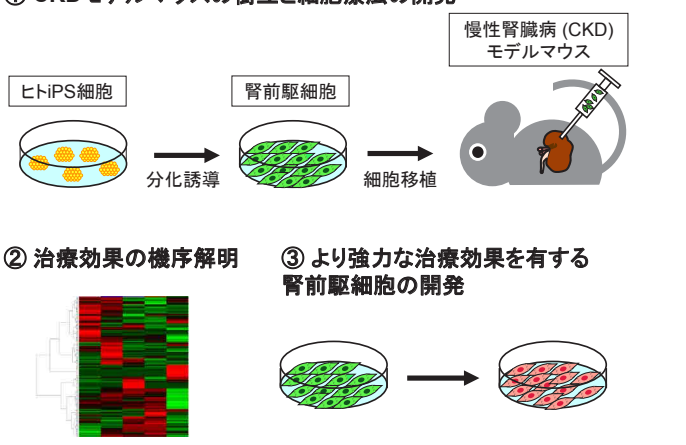


# ヒトiPS細胞を用いた慢性腎臓病に対する細胞療法の開発



**長船 健二**　京都大学　iPS細胞研究所　教授

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



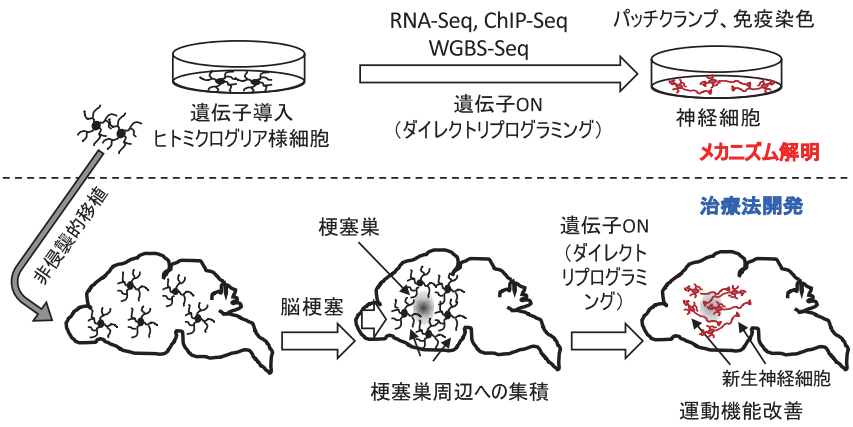

URL https://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/research/osafune_summary.html

# 完全非侵襲的新生ニューロン補充による新規脳梗塞治療法の創出



**中島 欽一**　九州大学　大学院医学研究院　教授

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



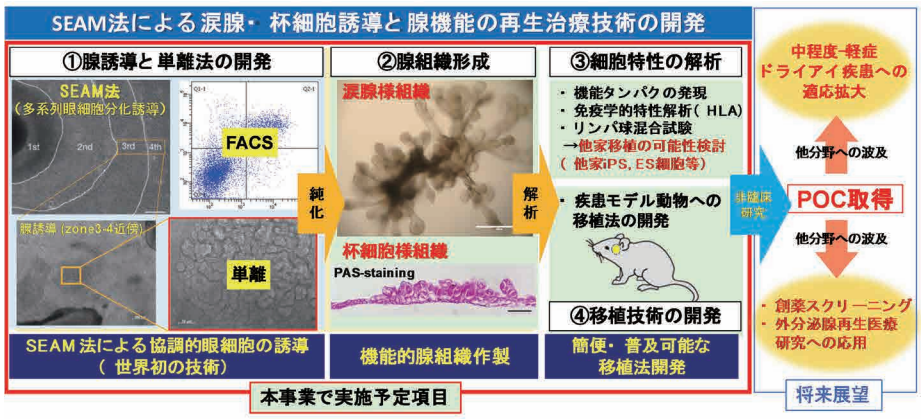

URL https://www.lab.med.kyushu-u.ac.jp/scb/

# 協調的眼細胞誘導法による眼腺組織作製と再生治療法開発



**林 竜平**　大阪大学　大学院医学系研究科幹細胞応用医学　寄附講座教授

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



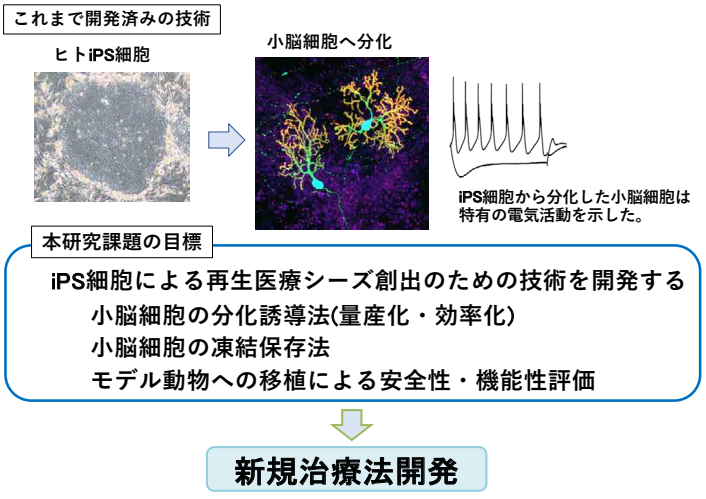

URL http://www.med.osaka-u.ac.jp/introduction/research/endowed/stem

# ヒト多能性幹細胞を用いた小脳疾患に対する再生医療のための技術



六車 恵子　関西医科大学　医学部iPS･幹細胞応用医学講座　教授

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



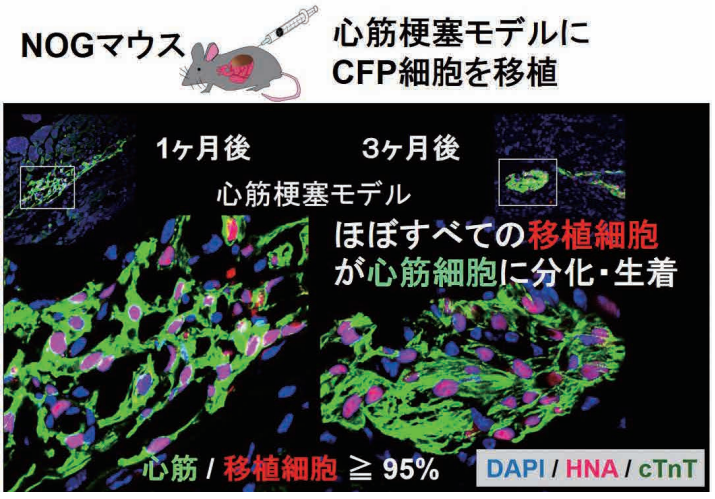

URL http://www.kmu.ac.jp/faculty/medical/category2/unit12.html

# 新しいiPS細胞由来心筋特異的前駆細胞による低侵襲心臓再生法



山下 潤　京都大学　iPS細胞研究所　教授

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



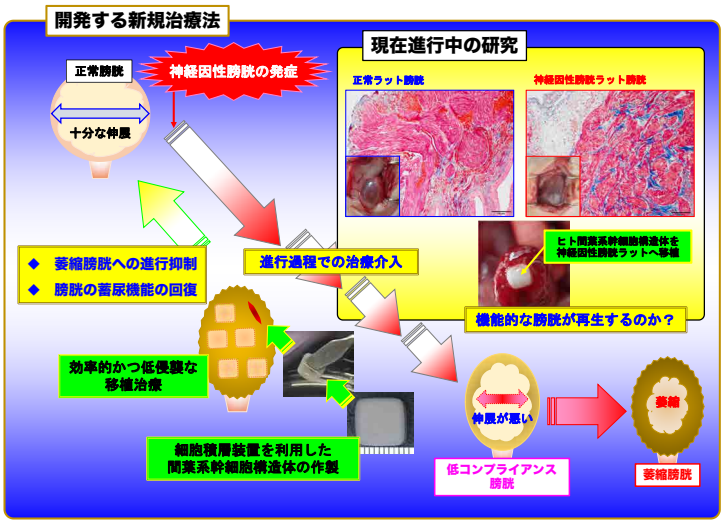

URL https://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/research/yamashita_summary.html

# 三次元細胞積層技術による膀胱機能障害の改善に関する研究



**今村 哲也**　信州大学　医学部　泌尿器科学教室　助教

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



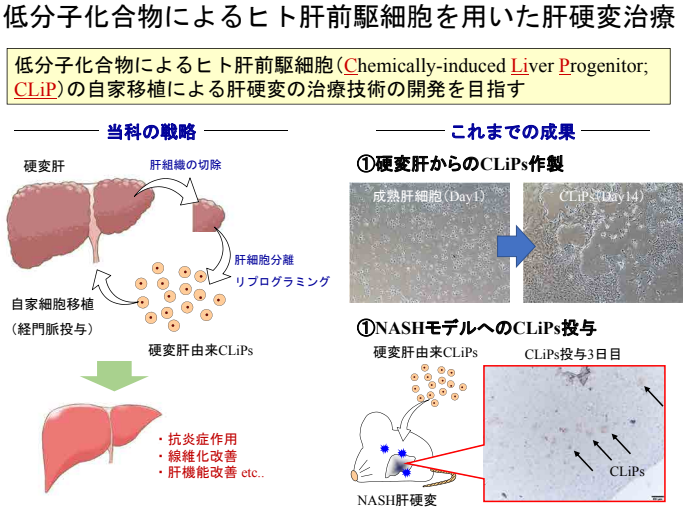

URL http://www.shinshu-u.ac.jp/faculty/medicine/chair/urology/index.htm

# 低分子化合物によるヒト肝前駆細胞を用いた肝硬変治療



**江口 晋**　長崎大学大学院　医歯薬学総合研究科　移植・消化器外科　教授

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



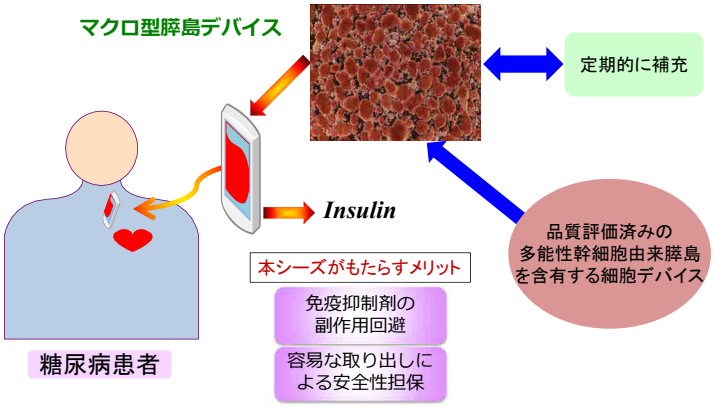

URL http://www.med.nagasaki-u.ac.jp/surgery2/

# 安全な再生医療実現へ向けた革新的細胞デバイスの構築



**後藤 昌史**　東北大学大学院　医学研究科　移植再生医学分野　教授

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




本課題の概念図

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



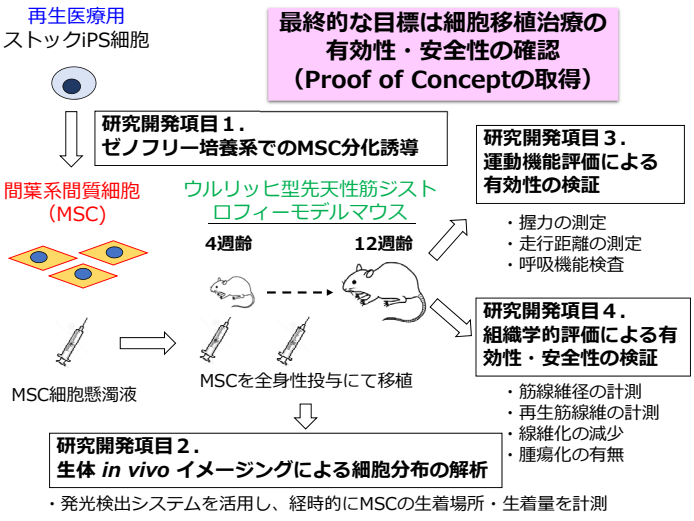
# 6型コラーゲン欠損筋ジストロフィーに対する細胞治療法の開発



**櫻井 英俊**　京都大学　iPS細胞研究所　准教授

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

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



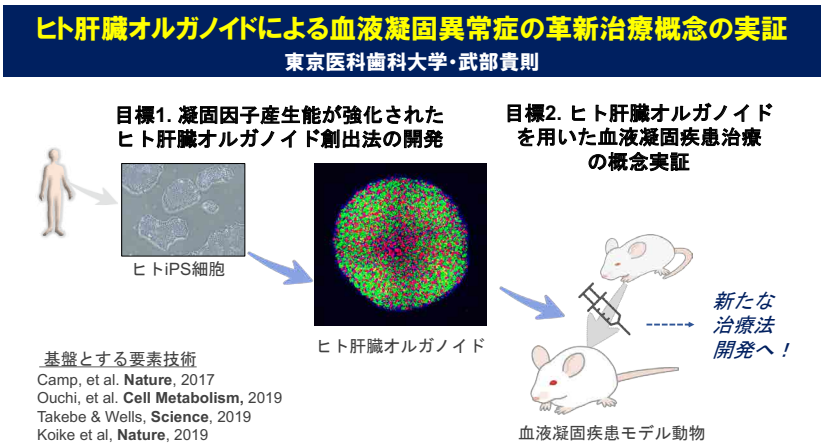

URL http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/sakurai2/

# ヒト肝臓オルガノイドによる血液凝固異常症の革新治療概念の実証



**武部 貴則**　東京医科歯科大学　統合研究機構先端医歯工学創成研究部門　教授

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




URL http://takebelab.com/



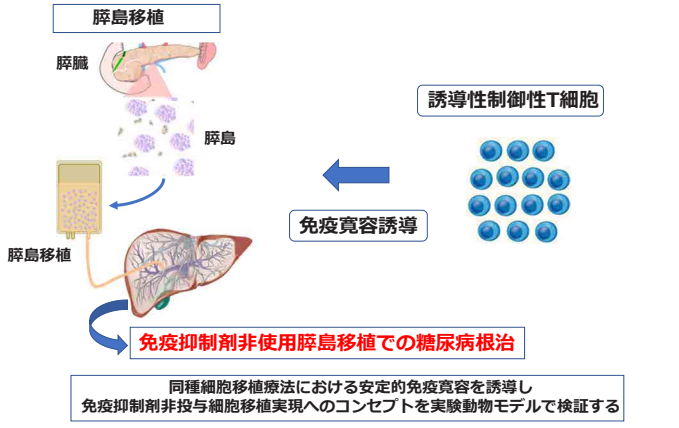
# 膵島細胞移植免疫応答制御を実現する誘導性制御性T細胞療法開発



**穴澤 貴行**　京都大学大学院　医学研究科　肝胆膵・移植外科　助教

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

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



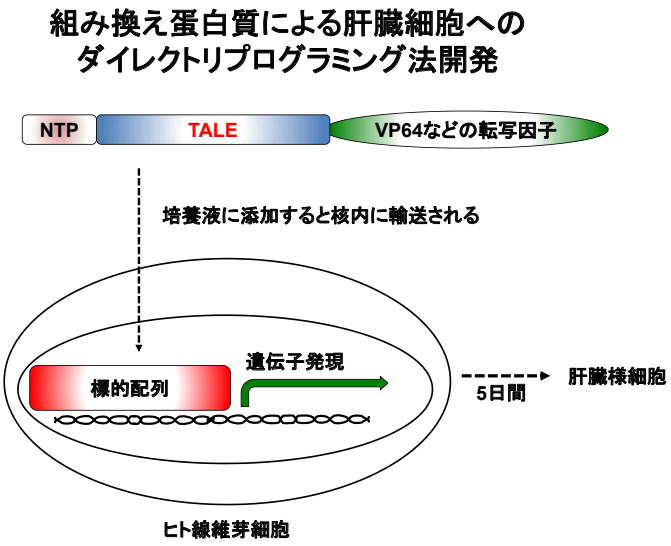

URL http://hbptsurgery.kuhp.kyoto-u.ac.jp/

# 組み換え蛋白質による肝臓細胞へのダイレクトリプログラミング法開発



**石坂 幸人**　国立国際医療研究センター　難治性疾患研究部・部長
研究所・副所長

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



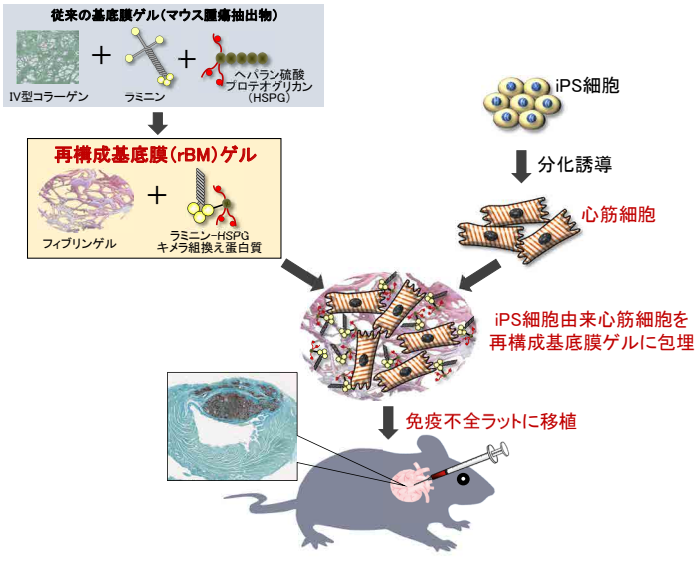

URL http://www.ri.ncgm.go.jp/department/lab/05/abstract.html

# 再構成基底膜ゲルを用いる移植心筋細胞の生着・成熟促進技術の開発



**関口 清俊**　大阪大学　蛋白質研究所　寄附研究部門教授

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




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

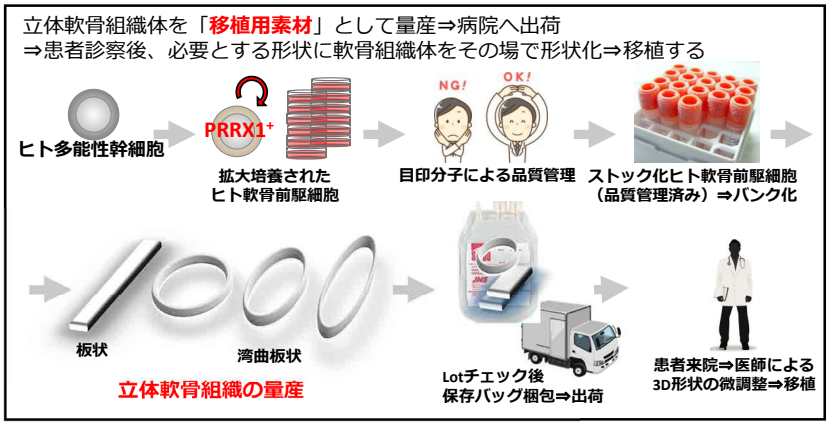
# 自己凝集化技術によるヒトiPS/ES細胞からの立体軟骨組織の創出



**宝田 剛志**　岡山大学大学院　医歯薬学総合研究科　教授

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

**実用化のイメージ**



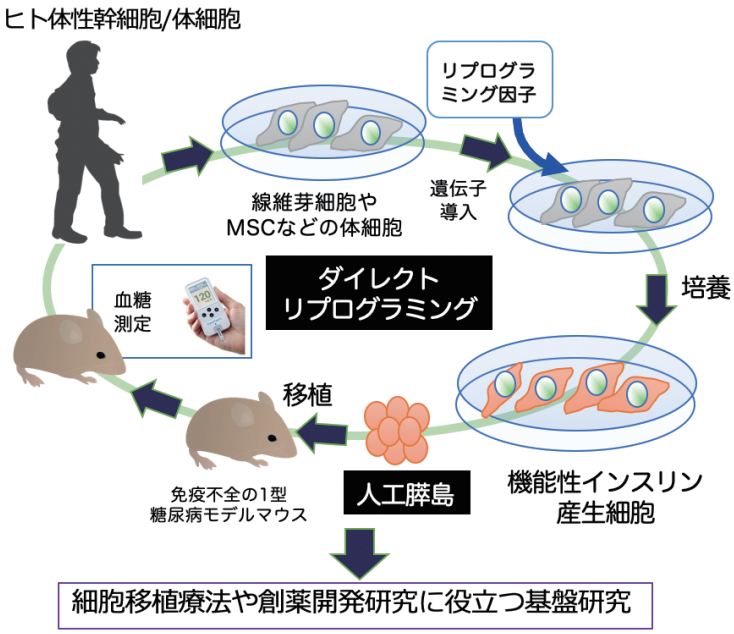

URL https://www.okayama-u.ac.jp/user/syuufuku/

# 体性幹細胞からの直接変換法による人工膵島作成の革新的技術開発



**松本 征仁**　東京医科歯科大学　生体材料工学研究所　准教授

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

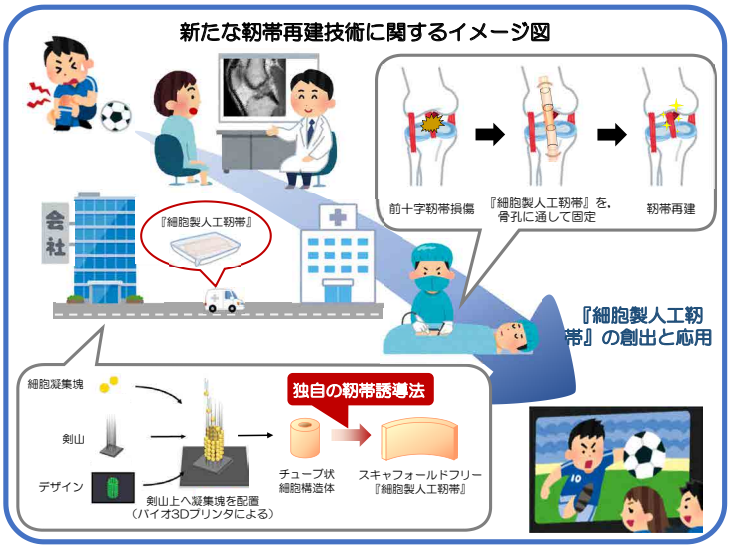


# iPS細胞とバイオ3Dプリンタによる新たな靭帯再建技術の開発



**村田 大紀**　佐賀大学　医学部　助教

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




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



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



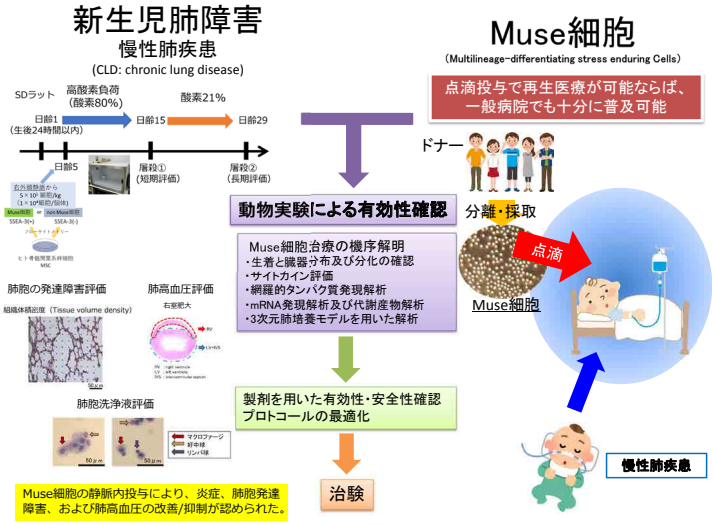
**佐藤 義朗**　名古屋大学　医学部附属病院　総合周産期母子医療センター　新生児部門　講師

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

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

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

本研究では、製品化されたMuse細胞製品による治療効果を評価し、また、治療機序メカニズムの解明を行い、医師主導治験に繋げます。



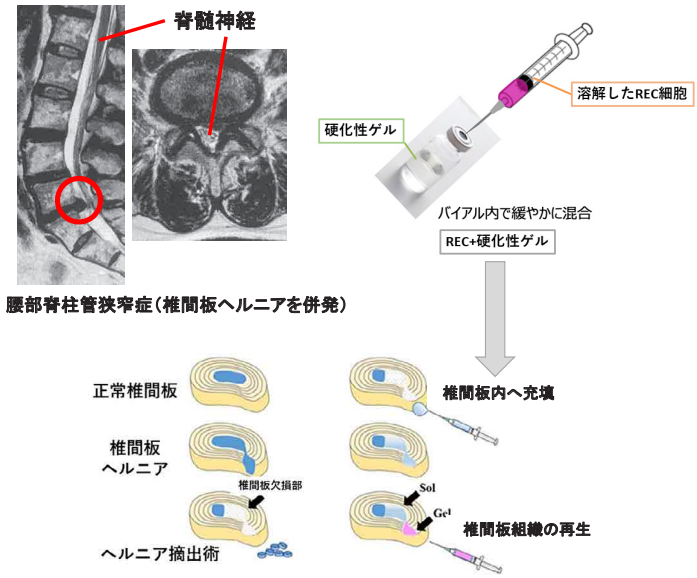
# 高純度同種間葉系幹細胞(REC)と硬化性ゲルを用いた腰部脊柱管狭窄症に対する細胞治療



**須藤 英毅**　北海道大学　医学研究院　特任准教授

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

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




# 脳梗塞に対する造血幹細胞を使った細胞治療の作用機序に基づく最適化

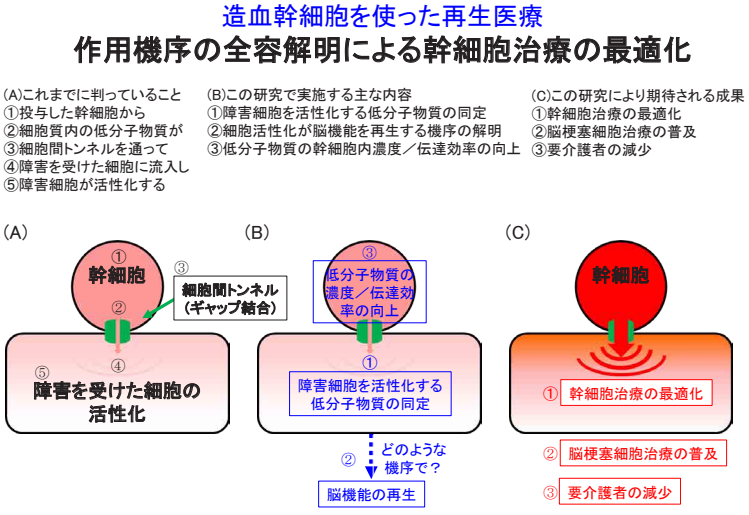


**田口 明彦**　神戸医療産業都市推進機構　先端医療研究センター　脳循環代謝研究部　部長

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

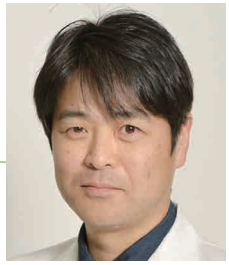
本研究では、血管再生や脳神経機能再生に広く臨床応用されている造血幹細胞移植に関して、①作用メカニズムの全容解明、②脳血管再生と脳神経機能再生の関連の解明、③投与細胞の機能向上、に関する研究・開発を行ないます。

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




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

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



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

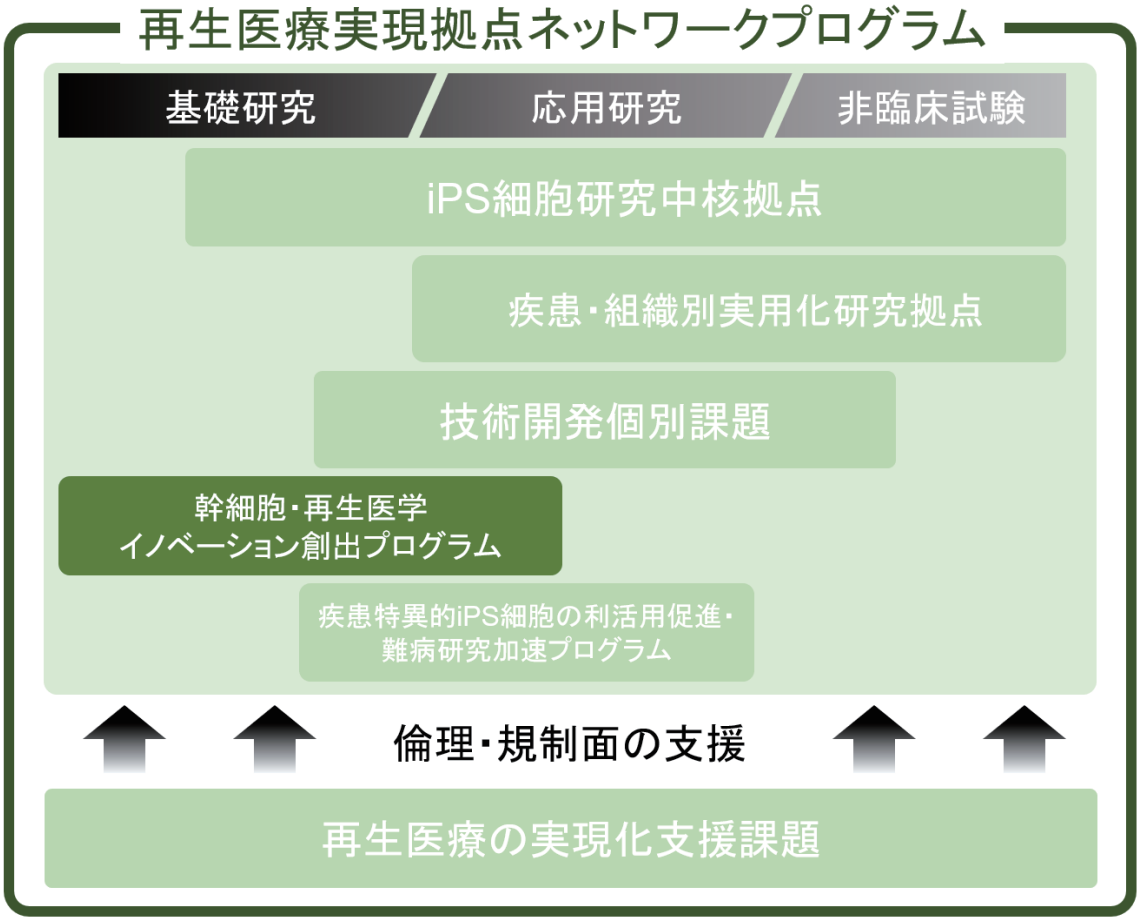
私たちがこれまで開発してきた虚血性心筋症に対する筋芽細胞シート移植療法は、約7割の患者に左室収縮能の改善又は維持が得られ、一定の治療効果を示しています。その一方で、本治療法を拡張型心筋症患者に応用して行った第I相臨床試験においては、必ずしもすべての患者で治療効果が認められないことが分かりました。治療効果を示す患者とそうでない患者を術前に予測することが可能となれば、個々の患者に最適な治療を選択することが可能となります。本課題では、患者の術前生体情報、分子生物学的情報、移植される細胞シートの特性などのパラメータと、術後の治療効果について、人工知能による機械学習により本治療法に効果が高い患者を予め予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



# 幹細胞・再生医学イノベーション創出プログラム

将来に渡り、幹細胞・再生医学分野において我が国が世界をリードし、難治性疾患等に対する革新的医療技術を創出するためには、中長期的な観点から、将来の再生医療の実現や幹細胞を用いた創薬応用の可能性を広げるような基礎的研究を推進することが重要です。このため、幹細胞・再生医学分野の発展および次世代の革新的な再生医療の実現や幹細胞を用いた創薬応用に資する目標達成型の基礎的研究の支援を行うことになりました。そこで、「再生医療実現拠点ネットワークプログラム」のサブプログラムのひとつとして、平成28 年度より「幹細胞・再生医学イノベーション創出プログラム」を開始しました。

幹細胞・再生医学イノベーション創出プログラムにおいては、国際的競争力の高い優れた研究成果が期待できる研究および革新的・独創的な発想に基づく研究を重視し、また、イノベーション創出に資する異分野連携・国際性を有する研究も重視します。さらに、研究の継続的な発展には人材の育成が必要であることから、若手研究者に対する支援も併せて行います。

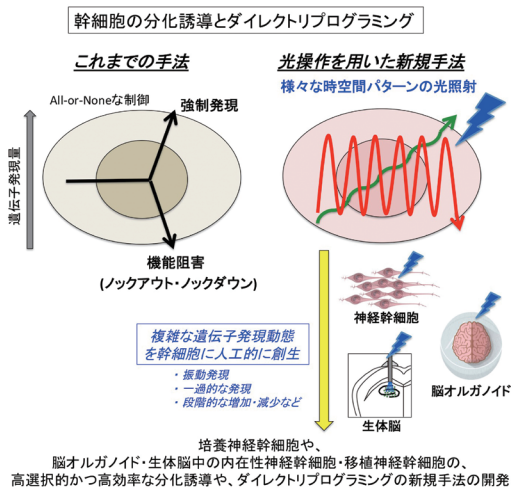


# 光操作技術を用いた神経幹細胞の新規分化制御法の開発



**今吉 格**　京都大学　大学院生命科学研究科　教授

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

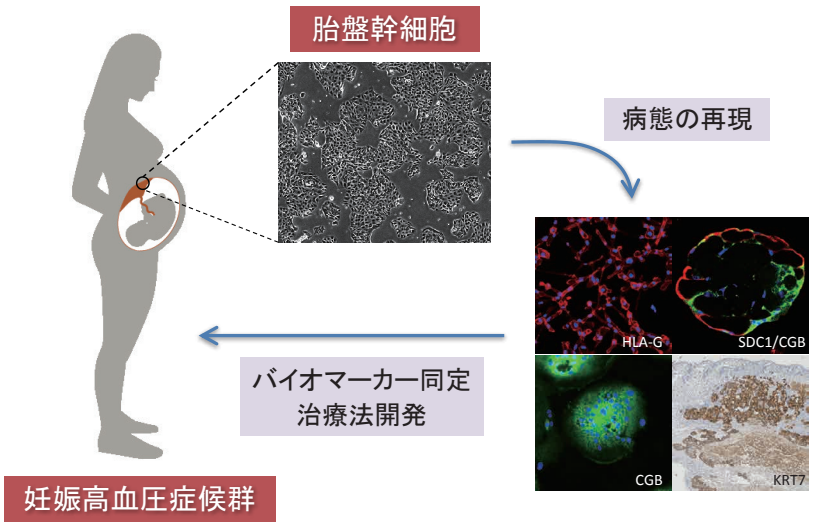



# 再生医療等に用いるヒト胎盤由来幹細胞の細胞特性の解明



**岡江 寛明**　東北大学　大学院医学系研究科　准教授

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

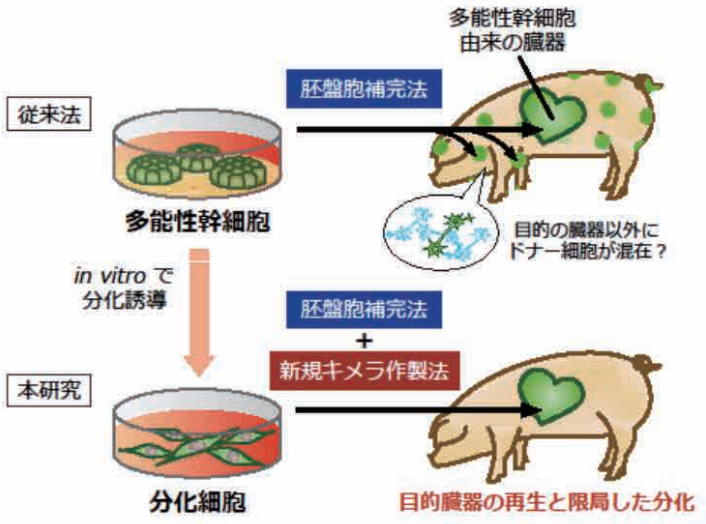


# 新規キメラ作製法を用いた目的臓器の再生



**小林 俊寛**　自然科学研究機構　生理学研究所 行動・代謝分子解析センター　助教

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



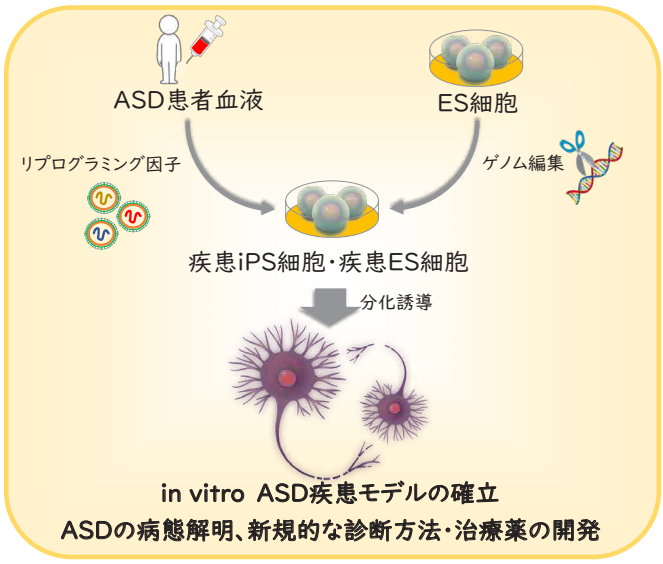

URL http://www.nips.ac.jp/mamtg/

# iPS細胞を用いた神経疾患・神経変性疾患診断システムの構築



**菅原 亨**　国立成育医療研究センター研究所　再生医療センター　研究員

ジェノタイプ（遺伝情報）とフェノタイプ（疾患・病態）との因果関係を解明することは未だに大変困難です。神経疾患・神経変性疾患の多くに遺伝要因が挙げられますが、遺伝子変異と病態との関連は不明であり診断方法も確立されておりません。自閉スペクトラム症（Autism spectrum disorder、ASD）は、対人的相互反応の欠陥や繰り返しの行動、限定された範囲の興味などを特徴とした高頻度でみられる神経発達障害です。本課題では、ASD特異的疾患iPS細胞に加えて、ゲノム編集を施した遺伝子改変ヒトES細胞を神経細胞・グリア細胞や三次元脳オルガノイドへ分化誘導したASDの疾患モデルを用いて病態解析をおこないます。さらに、患者さんの遺伝情報を解析し、遺伝子変異と病態との因果関係を明らかにします。本課題の成果はASDの発症原因の究明、新規的な診断法・治療薬の開発に役立つと期待されます。



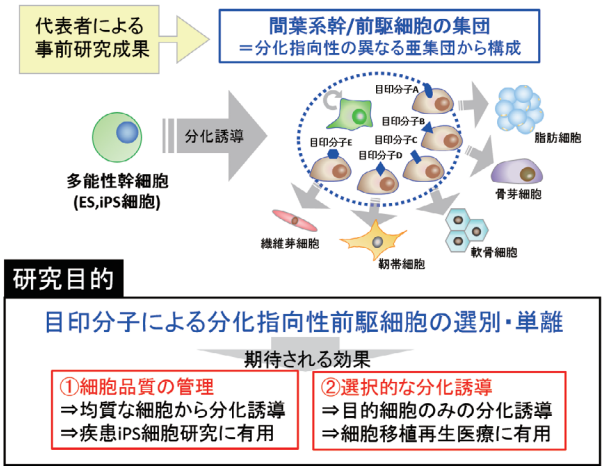
# ヒト多能性幹細胞に由来する分化指向性間葉系前駆細胞集団の選別単離方法の開発



**宝田 剛志**　岡山大学　大学院医歯薬学総合研究科　教授

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

**研究の目的と、期待される成果**



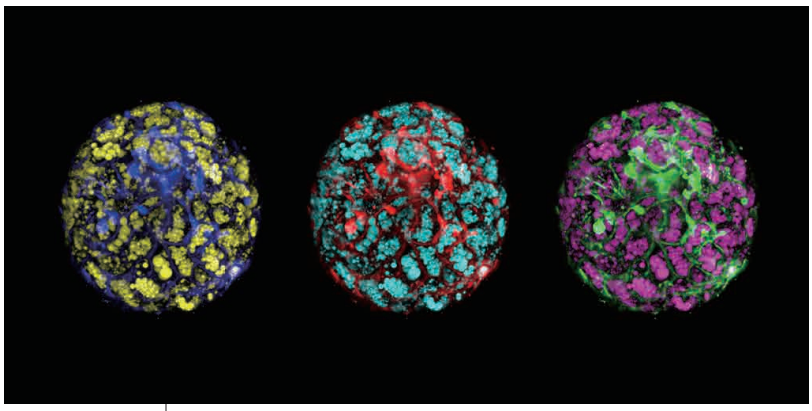

URL https://www.okayama-u.ac.jp/user/syuufuku/

# 内胚葉オルガノイドの線維化誘導とメカノスクリーン体系の創生



**武部 貴則**　東京医科歯科大学　統合研究機構先端医歯工学創成研究部門　教授

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



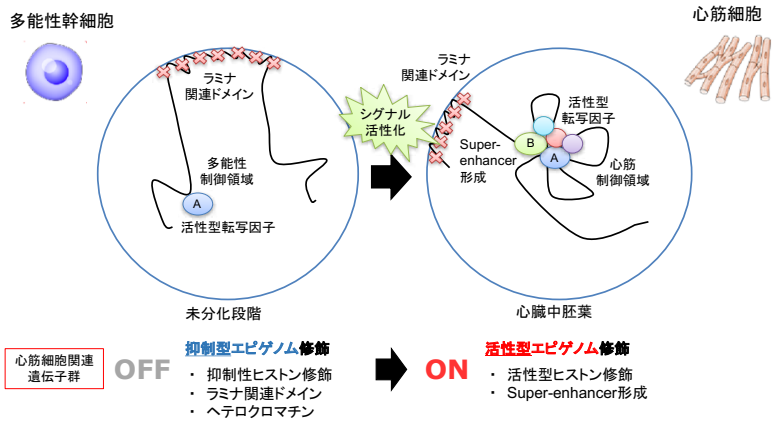
URL http://takebelab.com/

# 心臓発生・心筋細胞分化におけるクロマチン高次構造の動態と制御



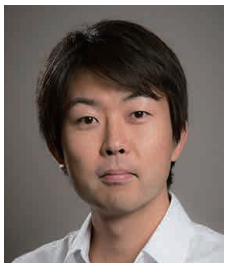
**野村 征太郎**　東京大学　医学部附属病院　循環器内科　特任助教

エピゲノムはゲノム上のどの遺伝子を活性化・不活化するかを制御しており、ヒトを含めた個体発生や疾患発症において細胞運命を制御しています。これまで発生過程においてヒストン修飾を中心としたエピゲノム制御機構の理解は進みましたが、核内でクロマチンの高次構造や核の裏打ちタンパクである核ラミナがいかに細胞・個体の発生・疾患を制御しているか、いまだ不明な点が多いです。そこで私たちは、多能性幹細胞が心筋細胞へと分化する過程、個体発生において心臓が形成される過程において、どのようにクロマチン高次構造・核ラミナが機能しているかを解明し、それを制御することで発生・疾患をコントロールする方法の開発を目指します。



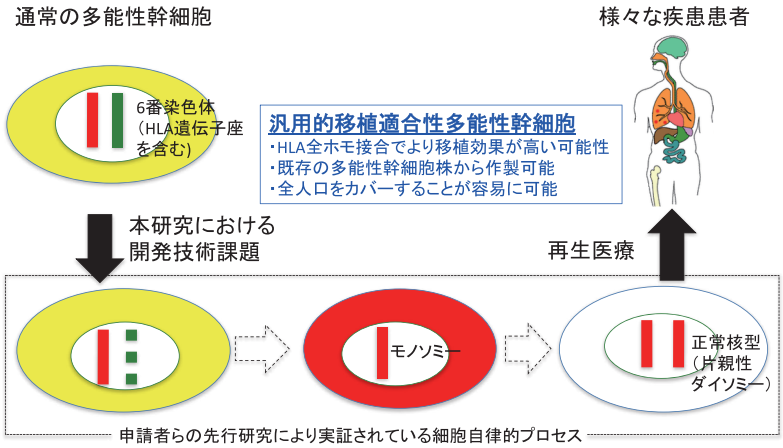

URL https://cardiovasc.m.u-tokyo.ac.jp/study/system_cardiology/about

# HLA全ホモ接合多能性幹細胞の開発と汎移植適合性の検証



**林 洋平**　理化学研究所　バイオリソース研究センター　チームリーダー

多能性幹細胞を用いた再生医療において、他家由来株を用いて、(1)移植適合性を考慮せず、免疫抑制剤を併用することで生着を図る、(2)HLAホモ接合性ドナー由来のiPS細胞株を作製したバンクを構築し、移植細胞を供給する、という方法がそれぞれ実施されています。しかし、それぞれ、免疫抑制剤併用による課題、全てのHLA多型タイプがカバーできるかどうかが不明であるといった課題を抱えています。そこで本研究では、汎用的に使える他家移植用多能性幹細胞を作製する技術の開発を目指します。この技術開発は、申請者らが先行研究で偶発的に見出した現象を利用します。この先行研究では、環状染色体やモノソミーといった不安定な染色体が多能性幹細胞の培養時において正常核型へと自律的に修復されることを見出しました。この知見を、HLA遺伝子座を含むヒト6番染色体へと適用し、HLA全ホモ接合多能性幹細胞の開発を目指します。



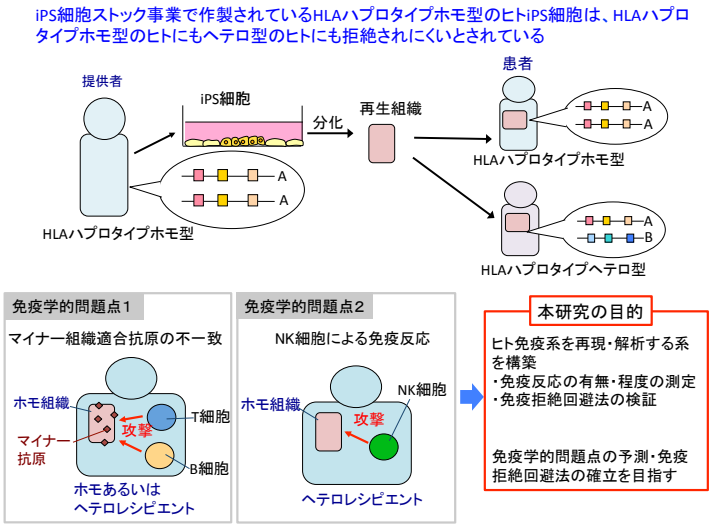

URL http://www.riken.jp/research/labs/brc/ips_cell_adv_char_dev/

# 再生組織に対する拒絶反応の予測モデルの構築と拒絶反応抑制法の開発

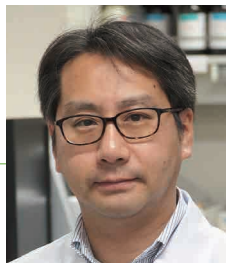


増田 喬子　京都大学　ウイルス・再生医科学研究所　助教

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



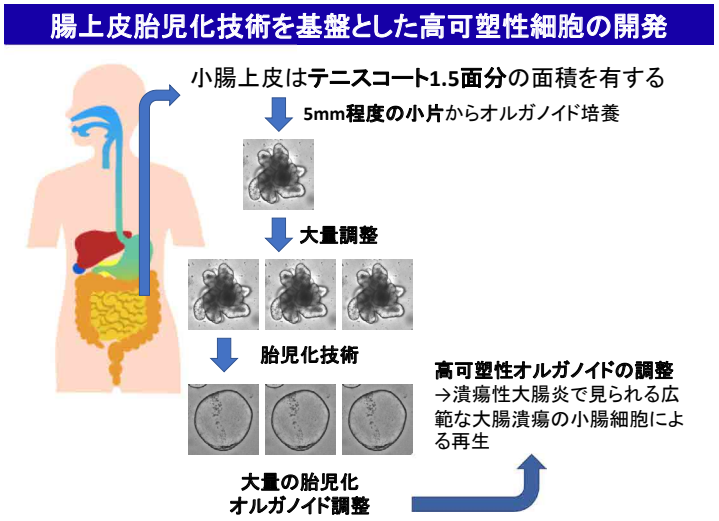

# 成体由来・高可塑性腸上皮オルガノイドのリプログラミング法開発



油井 史郎　東京医科歯科大学　再生医療研究センター　助教

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

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



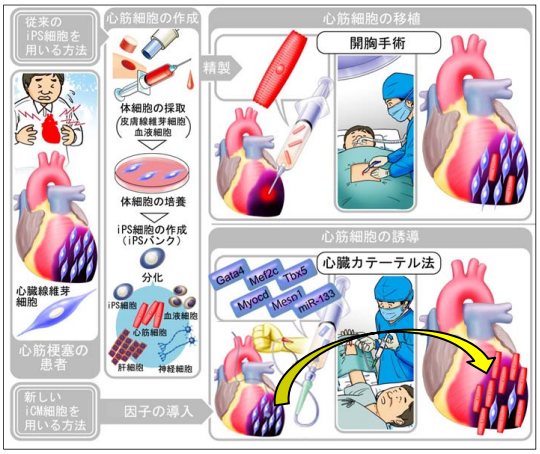
# ダイレクトリプログラミングによる慢性心不全に対する革新的心臓再生



家田 真樹　筑波大学　医学医療系循環器内科　教授

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

**心筋リプログラミングによる新しい心臓再生法**




**iPS心筋移植**
1. 工程が複雑・コスト高い
2. iPS混入による腫瘍形成のリスク
3. 移植心筋の長期生着困難

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

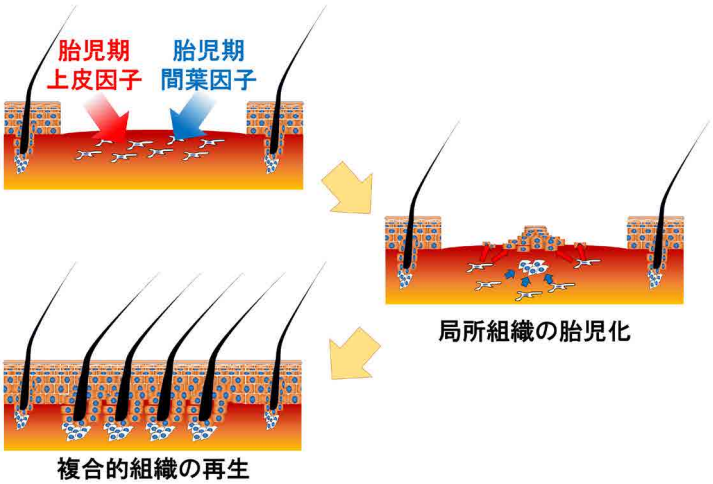
URL http://www.md.tsukuba.ac.jp/clinical-med/cardiology/

# 組織胎児化による新規皮膚潰瘍治療法の開発



栗田 昌和　東京大学　医学部附属病院　形成外科・美容外科　特任講師

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




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

# RNA機能構造の制御に基づく多能性幹細胞維持機構の解明と細胞運命制御



**齊藤 博英**　京都大学　iPS細胞研究所　教授

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



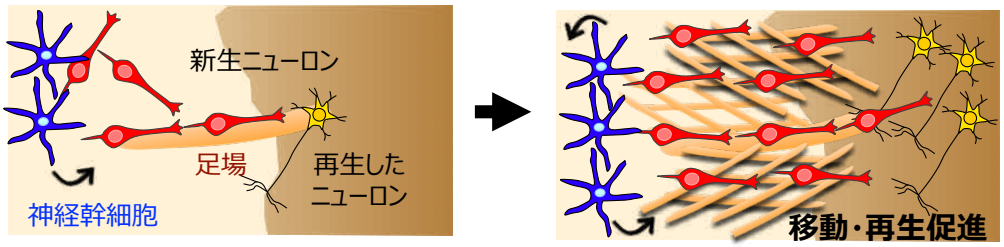

URL https://sites.google.com/view/hirohidesaitolabjp

# 脳細胞の移動・再生促進技術の開発



**澤本 和延**　名古屋市立大学　大学院医学研究科　教授

本研究では、代表研究者らが見出した内在性神経幹細胞が持つ再生誘導能力に着目し、死んだニューロンを再生させるメカニズムを解明するとともに、それを応用して脳疾患の治療方法の基盤技術を確立することを目標としています。具体的には、生後脳の「脳室下帯」に存在する幹細胞から作られるニューロンを観察し、それらが脳内の傷害部位に到達するしくみを明らかにします。これらの細胞の分化・成熟に関わる遺伝子を解析します。さらに、これらのメカニズムを操作してニューロンの移動・再生を促進する技術を開発します。動物の脳が持つ潜在的再生能力を活かした治療方法の開発は、基礎的な神経幹細胞生物学・再生医学の発展に貢献するとともに、次世代の脳再生医療の基盤となるイノベーション創出につながることが期待できます。



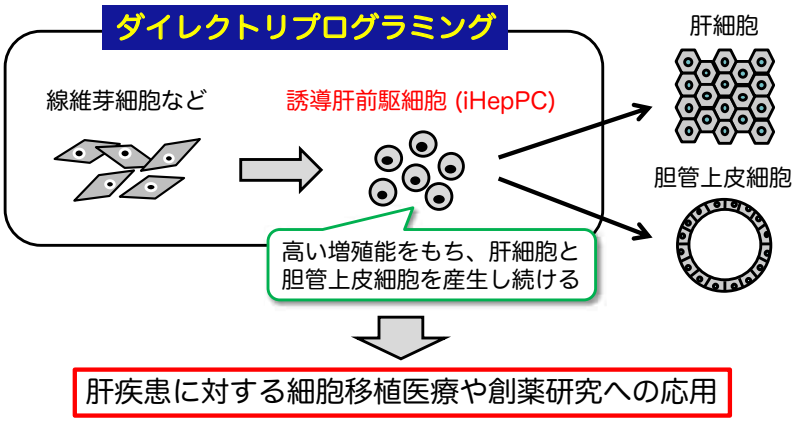

URL http://k-sawamoto.com

# 肝前駆細胞直接誘導法を用いた革新的肝再生療法の開発



**鈴木 淳史**　九州大学　生体防御医学研究所　器官発生再生学分野　教授

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



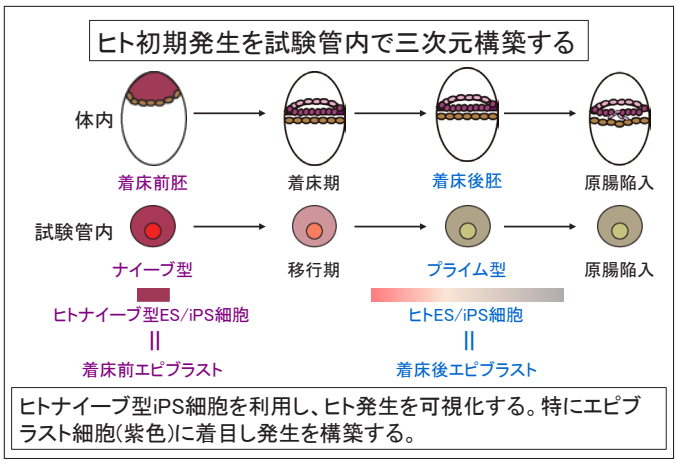

URL http://www.bioreg.kyushu-u.ac.jp/labo/orgreg/top.html

# 三次元ガストロイドを用いて、試験管内でヒト着床期の発生原理を解明する



**高島 康弘**　京都大学　iPS細胞研究所　講師

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



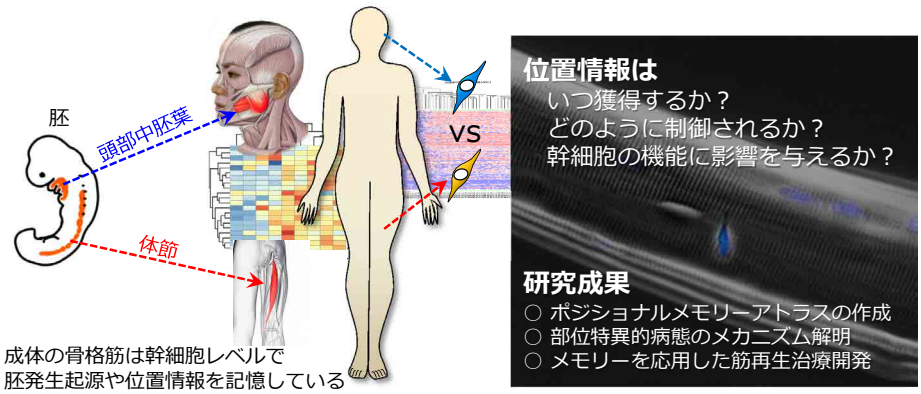

URL http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/research/takashima_summary.html

# 骨格筋幹細胞のポジショナルメモリーに則した筋再生治療基盤の構築



**小野 悠介**　熊本大学　発生医学研究所　筋発生再生分野　独立准教授

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



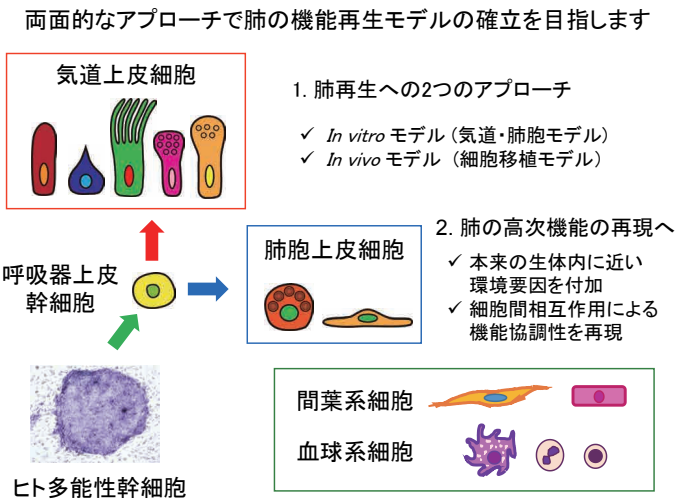

URL http://www.imeg.kumamoto-u.ac.jp/bunya_top/muscle_development_and_regeneration/

# 多能性幹細胞を用いたヒト由来肺組織シミュレーターの創出



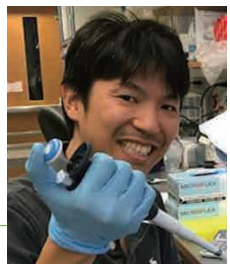
**後藤 慎平**　京都大学　大学院医学研究科　特定准教授

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



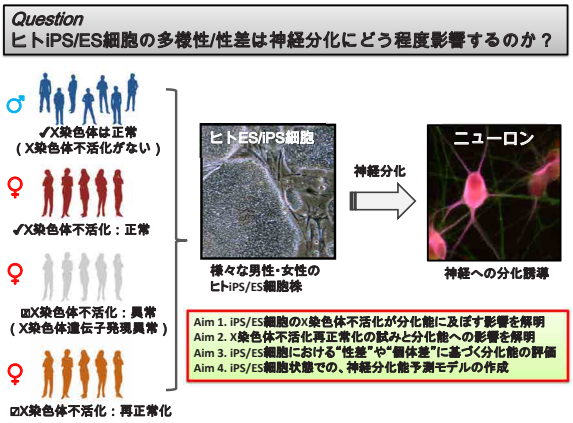

URL http://www.med.kyoto-u.ac.jp/organization-staff/collaboration/#a4

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



**福田 篤**　東海大学　総合医学研究所　講師

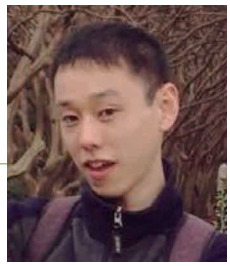
ヒト多能性幹細胞(hPSC:iPS/ES細胞)は、体を構成するほぼ全ての細胞に変化する能力があります。しかし、多能性幹細胞の分化指向性や薬剤耐性などは、用いる細胞株によって大きく異なります。特に、女性のhPSCでは、性染色体のX染色体関連遺伝子の多くが発現異常し、分化能やX連鎖疾患の病態モデリングに影響することが報告されています。しかし、多くのhPSC研究では、女性におけるX染色体遺伝子の影響を考慮していないのが現状です。即ち、hPSCを男女で均等に活用するには、性差が及ぼす分化能の影響を明らかにする必要があります。私たちのグループでは、複数のhPSCを用いて神経分化をモデルに、ヒトの多様性、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




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

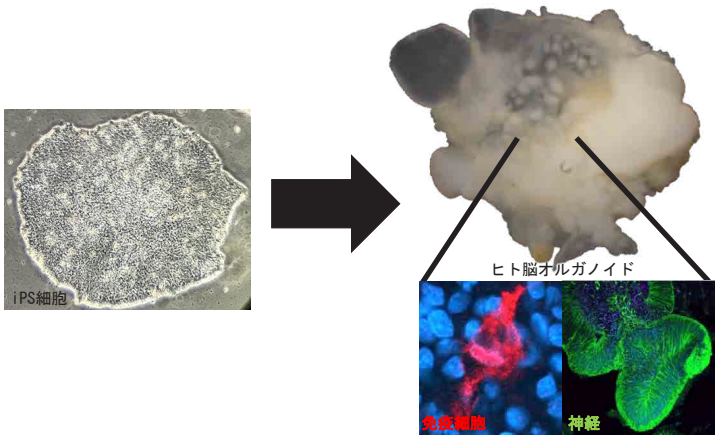
URL http://www.pr.tokai.ac.jp/tuiist/tt/2018_fukuda.html

# 血管化ヒト脳オルガノイドを用いた脳組織再生技術の確立



**松井 健**　島根大学　医学部　特任講師

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




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

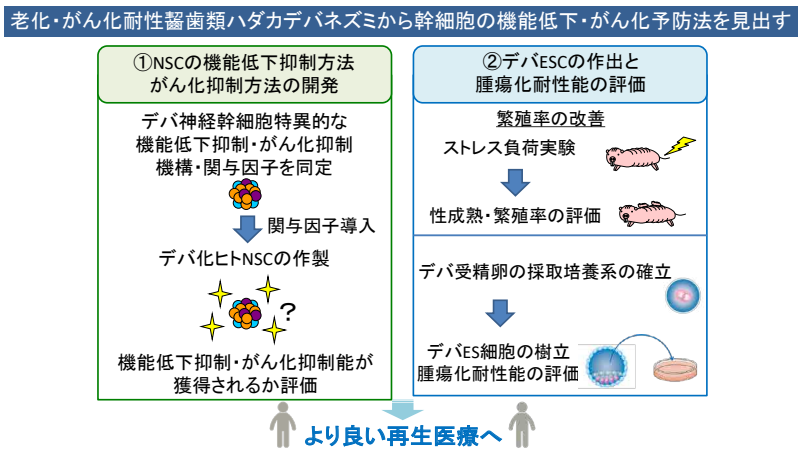
URL https://kuwako-lab.net/%e3%83%a1%e3%83%b3%e3%83%90%e3%83%bc/

# 最長寿齧歯類を利用した革新的な幹細胞の機能低下/がん化予防法の開発



三浦 恭子　熊本大学　大学院先導機構/大学院生命科学研究部　准教授

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



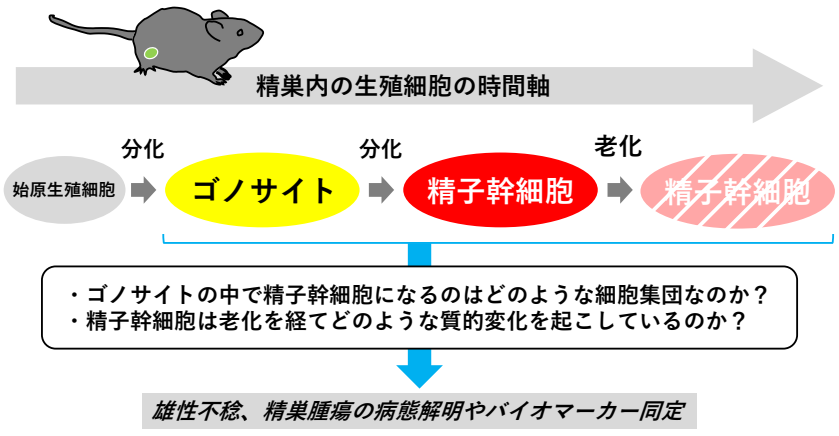

URL https://debalab.org/

# ゴノサイト分化と加齢に伴う精子幹細胞の質的変化の解析



山中 総一郎　東京大学大学院　理学系研究科　生物科学専攻　准教授

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




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

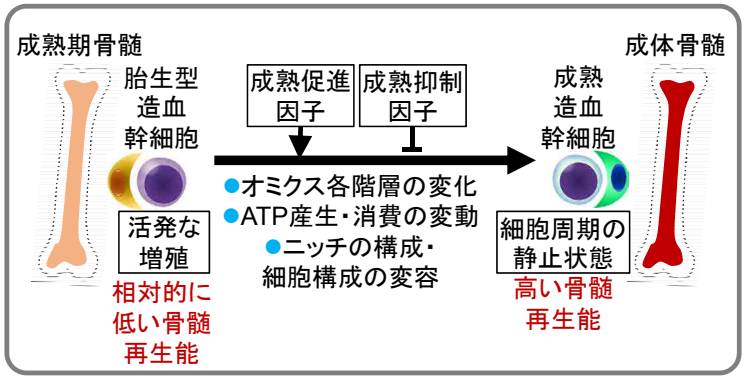
# 造血幹細胞成熟プログラムの理解と成熟誘導技術の創出



田久保 圭誉　国立国際医療研究センター　研究所　生体恒常性プロジェクト長

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

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




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

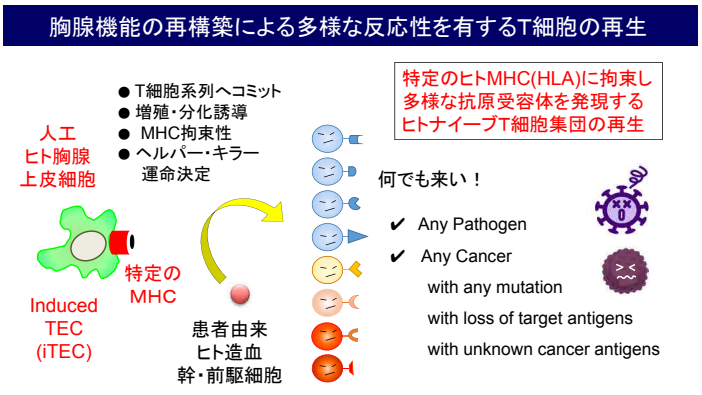
# 胸腺機能の再構成による多様な反応性を持つヒトT細胞の再生



濱崎 洋子　京都大学　iPS細胞研究所　教授

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

胸腺機能の再構築による多様な反応性を有するT細胞の再生




メリット

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

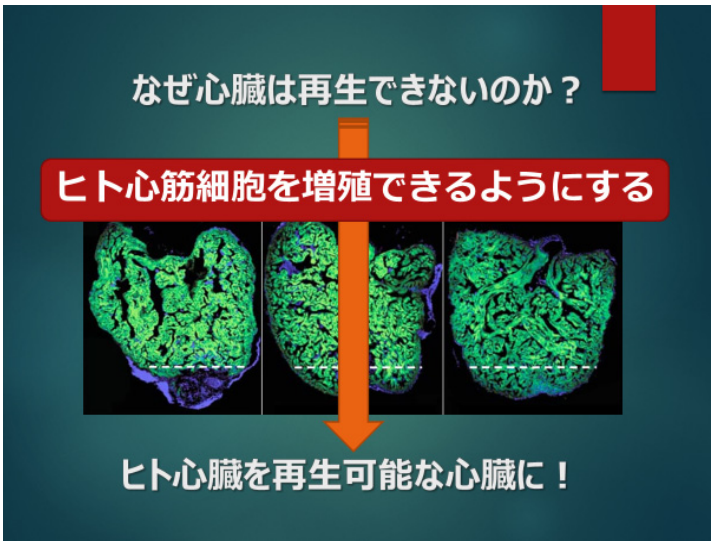
URL https://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/research/hamazaki_summary.html

# 心臓再生のカギとなるヒト心筋細胞増殖制御機構の解析と増殖の実現



**山下 潤**　京都大学　iPS細胞研究所　教授

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




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

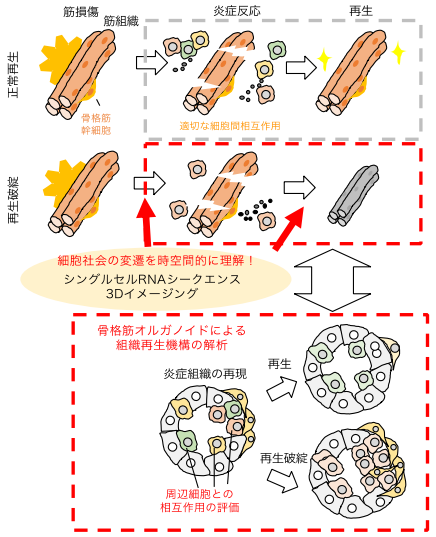
# 幹細胞ー免疫細胞間の相互作用を軸としたヒト骨格筋再生機構のモデル化



**小池 博之**　日本医科大学　医学部　生化学・分子生物学(代謝・栄養学)　助教

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

骨格筋オルガノイドによる組織再生過程の再現



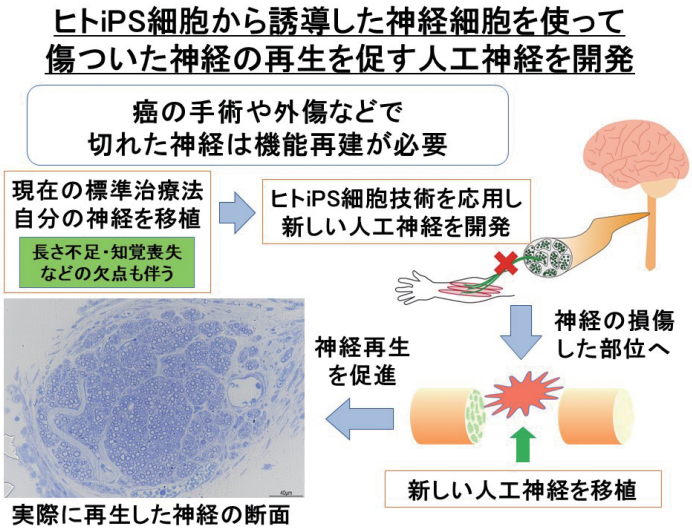

URL https://www.nms.ac.jp/college/schoolroom/kisoigaku/taisya-eiyougaku.html

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



芝田 晋介　慶應義塾大学　医学部　電子顕微鏡研究室　専任講師

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



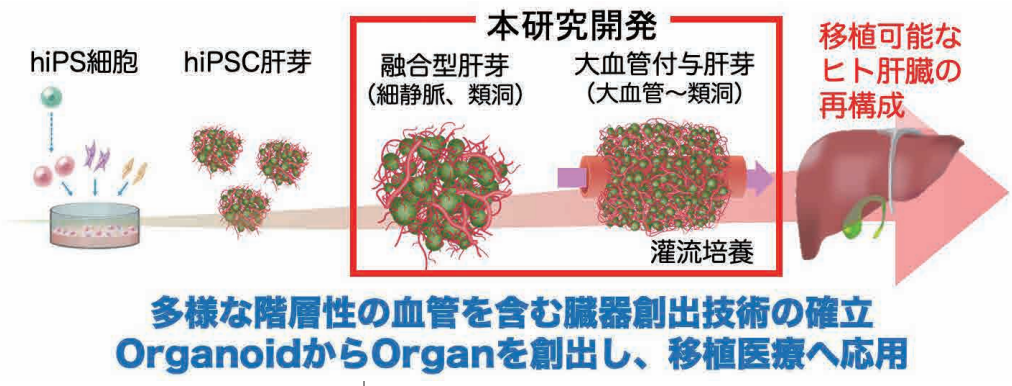

URL https://www.med.niigata-u.ac.jp/an3/welcome.html

# 階層的血管構造を有する3次元臓器の構築



田所 友美　横浜市立大学大学院　医学研究科　臓器再生医学　助教

近年、iPS細胞やES細胞から体の多様な組織構造を模倣したオルガノイドが作製され、病態のシャーレ上での再現や治療薬の開発に活用されています。一方、組織機能を模倣可能なオルガノイドを再生医療に活用する際には、患者さんの血管組織への早期アクセスが重要となってきます。これまで、オルガノイドへの微小血管付与技術により血管へのアクセスまでの時間を短縮していますが、血管を吻合する臓器移植と比較するとタイムラグが生じているのが現状です。また、肝不全のように多くの機能的な細胞を必要とする疾患に対しては、大型組織の一期的な移植が求められます。この問題を解決するために、本研究では微小血管オルガノイドにさらにサイズの大きな血管を連続的に接続させるための技術開発を行い、大血管付与オルガノイドの創出を目指します。将来的に、大型臓器作製への発展、創薬研究への応用や移植組織の生着率・機能向上などが期待されます。

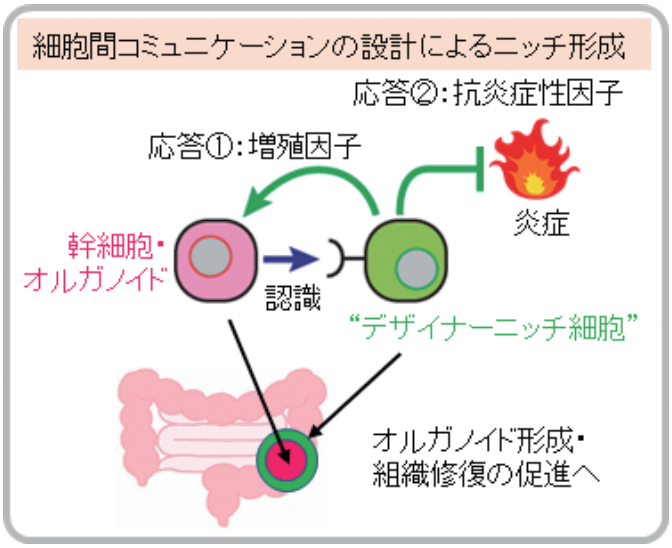


# 組織形成環境を制御するデザイナーニッチ細胞の開発



**戸田 聡**　金沢大学　ナノ生命科学研究所　助教

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



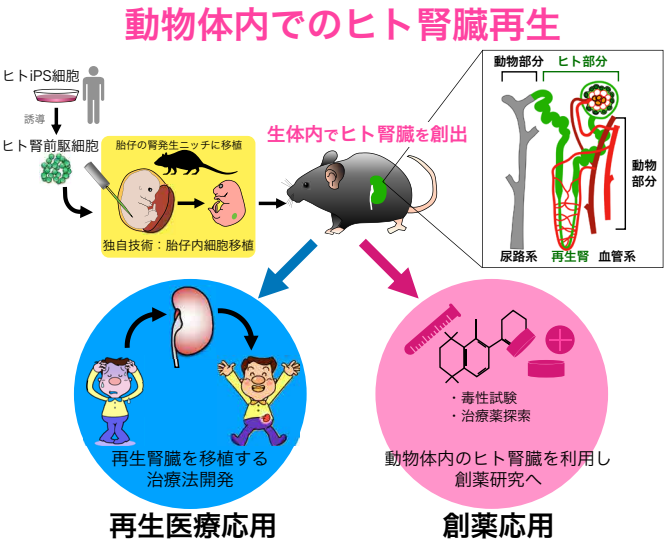

URL https://sites.google.com/view/satoshitodalab/home

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



**山中 修一郎**　東京慈恵会医科大学　腎臓・高血圧内科　助教

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




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

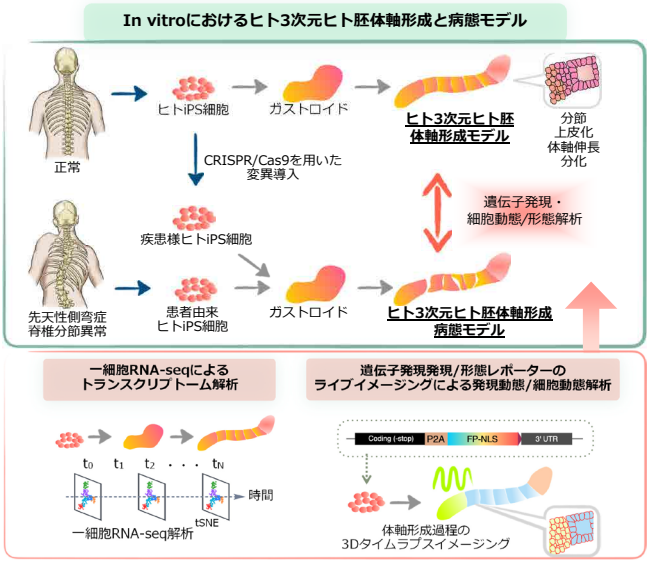
# In vitroにおける3次元ヒト胚体軸形成モデルの確立

国際共同研究



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

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




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

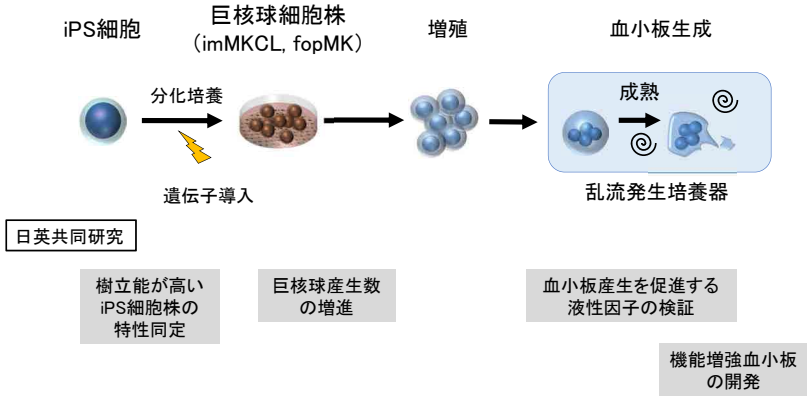
# 体外製造血小板の臨床実装に向けた巨核球の改造産生

国際共同研究



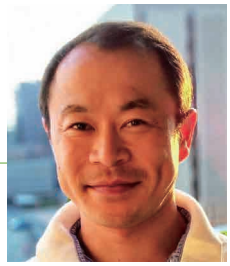
**江藤 浩之**　京都大学　iPS細胞研究所　教授

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




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

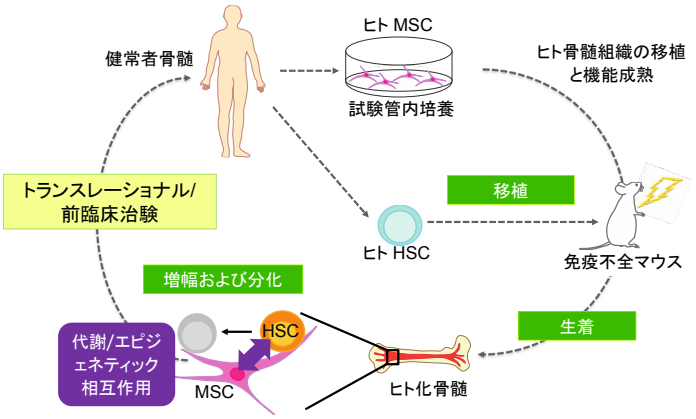
# 幹細胞とニッチの制御による血液幹細胞移植の効率化 国際共同研究



滝澤 仁　熊本大学　国際先端医学研究機構　特別招聘教授

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

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



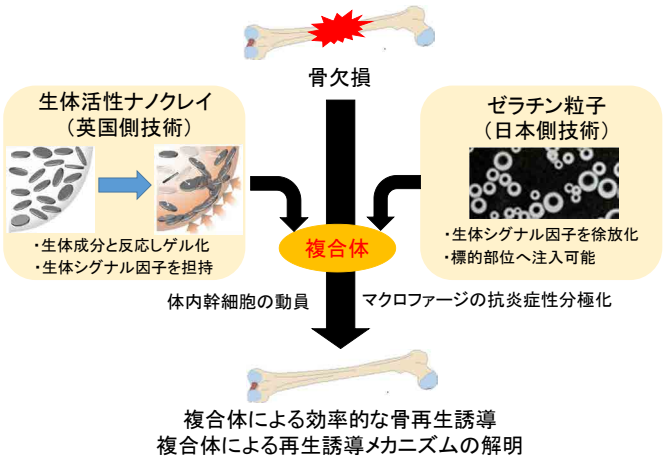

URL https://ircms.kumamoto-u.ac.jp/research/hitoshi_takizawa/

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



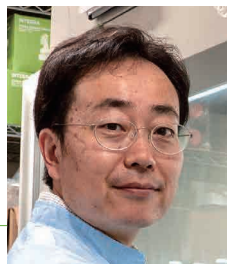
田畑 泰彦　京都大学　ウイルス・再生医科学研究所　教授

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



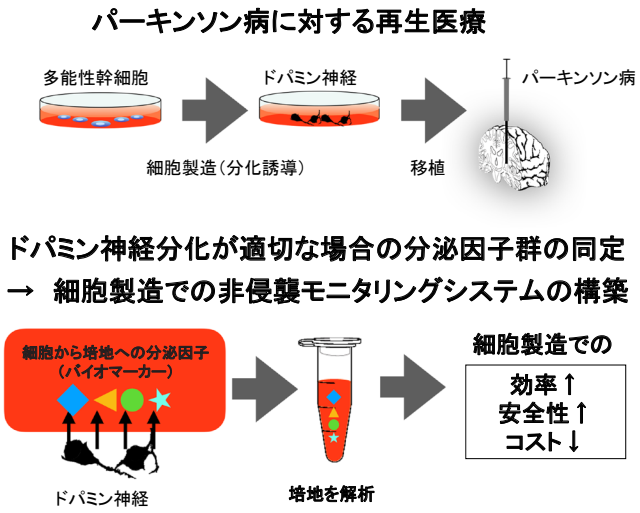

URL http://www2.infront.kyoto-u.ac.jp/te02/index-j.php3

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



**森實 飛鳥**　京都大学　特定拠点講師

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



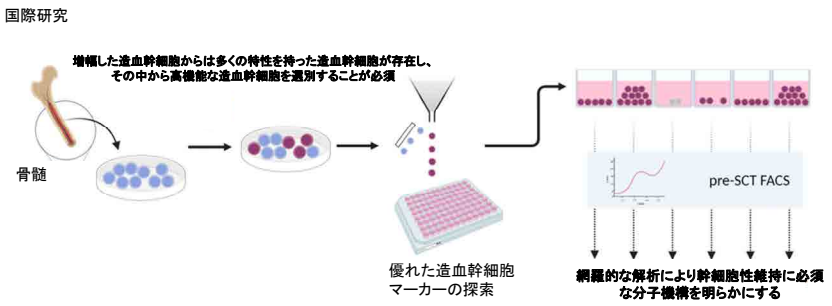

URL http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/jtakahashi/

# 造血幹細胞の医学への最新技術強化 国際共同研究



**山崎 聡**　東京大学　医科学研究所　特任准教授

造血幹細胞（HSC）は、生体内に存在する全血液と免疫系細胞を供給することが可能であり再生医療を牽引する組織幹細胞の1つです。また、今現在でも造血幹細胞移植として臨床応用されており多くの方に知られています。しかし、未だHSCの特徴や機能に関しての詳細が不明瞭であると共に、臨床現場では幾つかの問題が残っています。その問題の原因としてHSC は生体内から極少数の細胞しか分取できないと事が原因であります。このような状況から、遺伝子治療、十分な数のHSCによる移植方法の確立、生体外で十分な成熟細胞の産生、HSC における生化学的解析が遅れており、臨床への技術にも多くの制限が課されています。私たちは昨年マウスHSCの生体外での大幅な増幅技術の開発にAMEDのプロジェクト支援により成功しました。この新しい細胞培養システムは、これまでの問題を解決する“ブレークスルー”になり得ると考えています。本プロジェクトは、この技術を確実にヒトへの臨床へ応用するために、日英における各研究者の専門知識を活用することで、マウスおよびヒトHSCの分子的および機能的特性化を明らかにすることを目的としています。



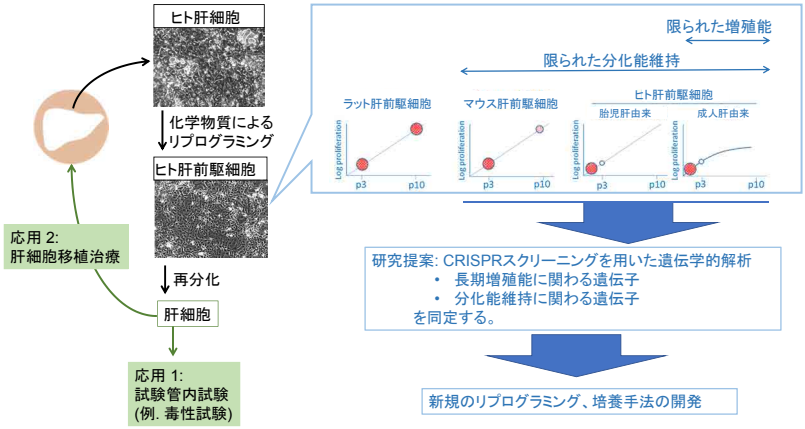

URL http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/saisei

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



遊佐 宏介　京都大学　ウイルス・再生医科学研究所　教授

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




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

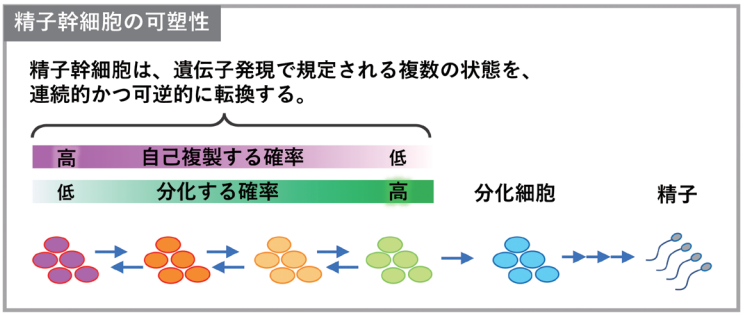
URL https://www.infront.kyoto-u.ac.jp/research/lab40/

# 精子幹細胞の運命可塑性を利用した移植効率向上の試み 国際共同研究



吉田 松生　自然科学研究機構　基礎生物学研究所　生殖細胞研究部門　教授

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

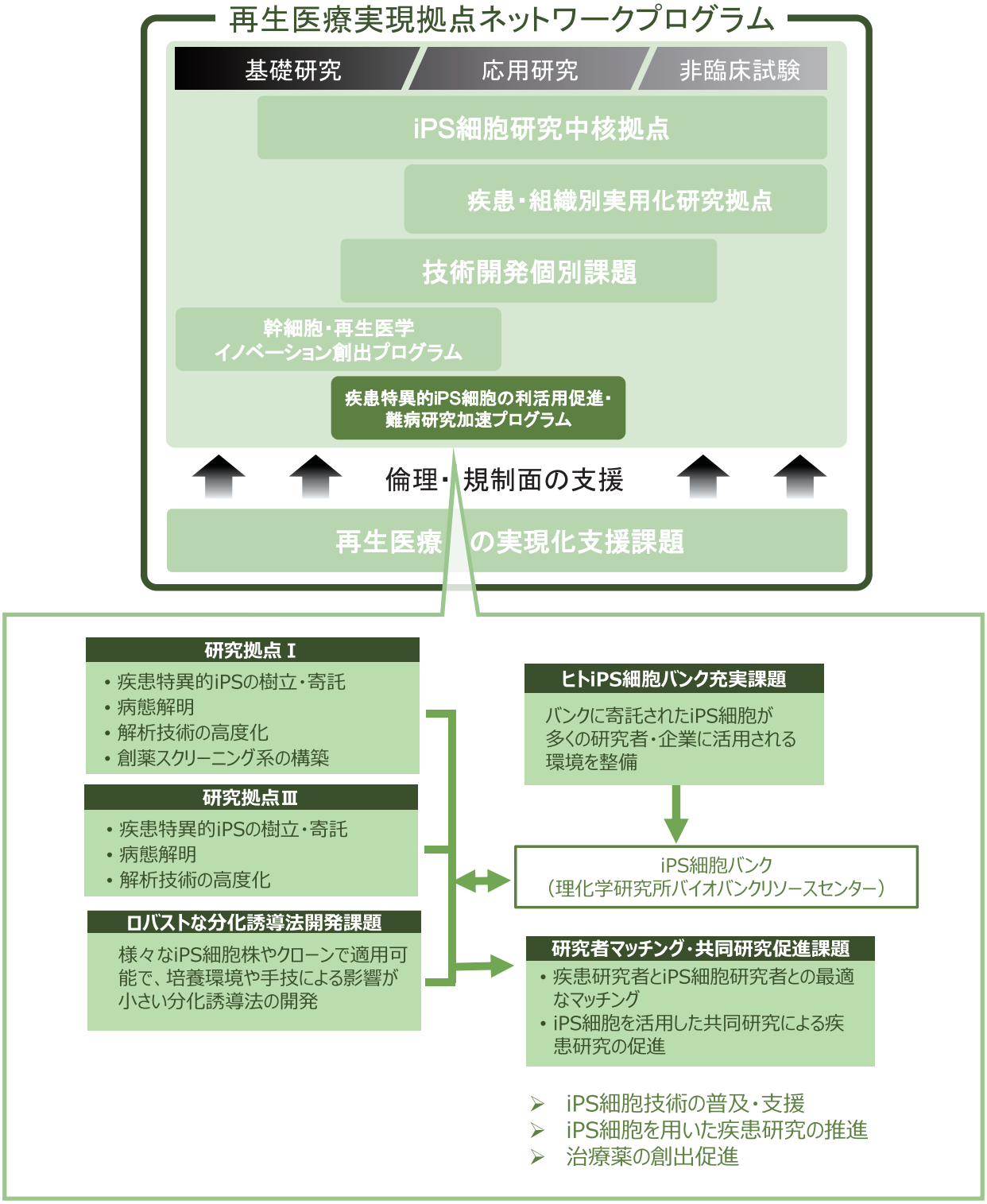



URL http://www.nibb.ac.jp/germcell/

# 疾患特異的iPS細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム

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

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

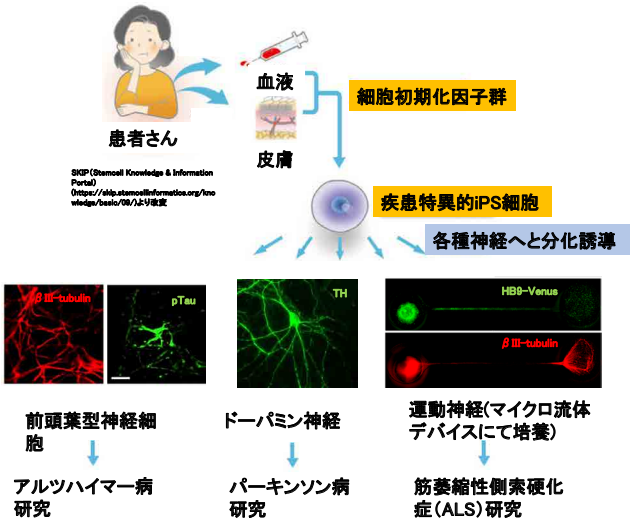


# 神経疾患特異的iPS細胞を活用した病態解明と新規治療法の創出を目指した研究



**岡野 栄之**　慶應義塾大学　医学部／大学院医学研究科　教授／医学研究科委員長

本課題では、アルツハイマー病(Alzheimer's Disease: AD)、パーキンソン病(Parkinson's Disease: PD)、筋萎縮性硬化症(Amyotrophic Lateral Sclerosis: ALS)、紀伊ALS/PD complex (紀伊ALS/PDC) を対象に、すでに樹立されたiPS 細胞株を活用すると共に、未解析の遺伝子異常を示す疾患iPS 細胞や、孤発性患者由来iPS細胞を樹立します。ドラベ症候群の細胞も、AD脳内において見られる現象(Nav1.1 の減少)を遺伝的に模した系としてAD研究に応用します。それらのiPS細胞に、我々が開発してきた各種神経細胞への分化誘導法を駆使し、各疾患の共通及び特異的な病態メカニズムを解明すると共に、その病態メカニズムに基づいた、根治につながる薬剤のスクリーニング法の確立を目指します。さらには、in vitro での前臨床研究を推進し、新規の医師主導治験や臨床研究への橋渡しも目指します。




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

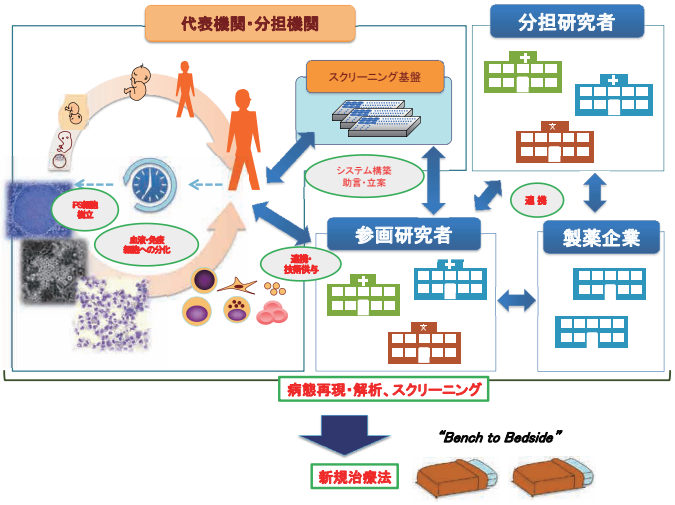
# 疾患iPS細胞を活用した難治性血液・免疫疾患の病態解明と治療法開発



**齋藤 潤**　京都大学　iPS細胞研究所　准教授

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

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

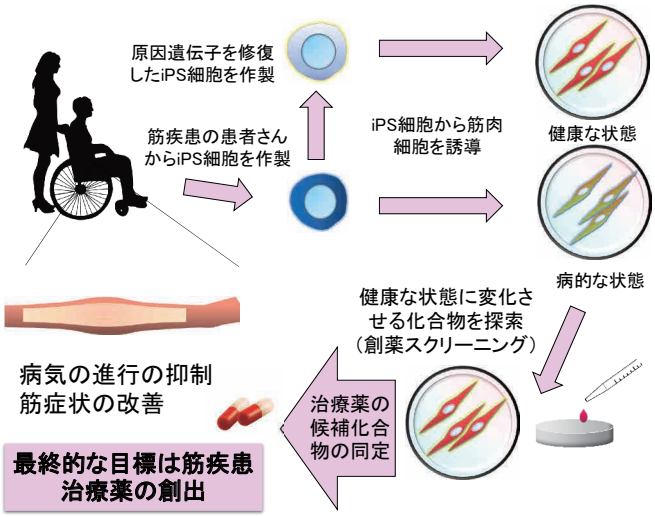


# 筋疾患に対する治療薬の創出を目指した研究



**櫻井 英俊**　京都大学　iPS細胞研究所　准教授

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



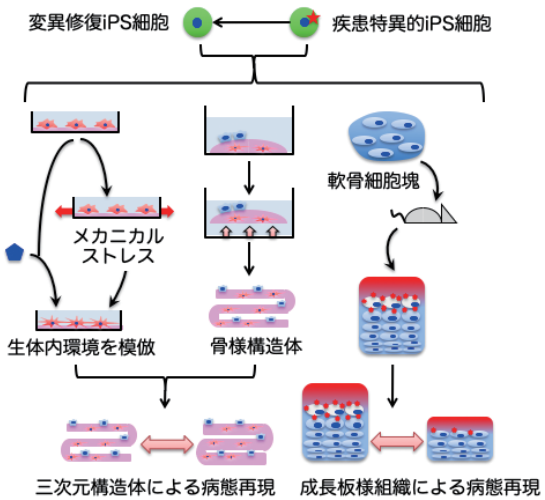

URL http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/sakurai2/

# 難治性骨軟骨疾患に対する革新的iPS創薬技術の開発と応用



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

骨や軟骨に異常を来す遺伝性の疾患には様々な種類のものが存在しています。近年のゲノム解析技術の進歩により、多くの疾患の原因遺伝子は判明してきましたが、病態発生の分子機構は不明なものが多く、更に根治的な治療法が樹立されているものは殆どなく、症状の軽減や進行の抑制も困難なのが現状です。私たちは、そのような疾患の患者さんの体細胞からiPS細胞を樹立して、病態を培養皿の中で再現することで、分子機構を解明し、治療法の開発を目指しています。骨組織や軟骨組織の病態には、コラーゲンなどの細胞外基質や体重負荷による物理的因子など細胞以外の様々な因子が関与しているものがあり、治療研究を様々な疾患に広げるためには、革新的な方法の開発が必要になります。この課題では、骨・軟骨疾患の診療にたずさわる臨床医、革新的な解析手法や新しいスクリーニング方法の構築を担当する工学系研究者、骨軟骨系疾患のゲノム研究の専門家、さらには治療薬の実用化のスペシャリストである製薬企業がタッグを組み、骨軟骨難病に対するiPS細胞を用いた創薬研究の実用化を推し進めます。



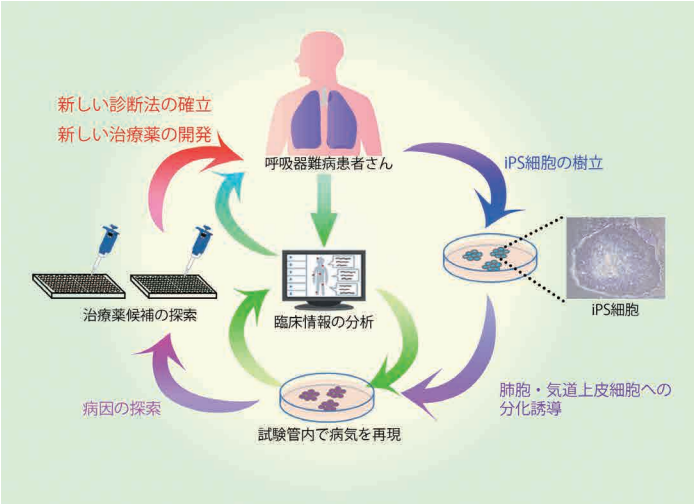

URL https://www2.infront.kyoto-u.ac.jp/ca02/disclosure/AMED 情報公開文書180308.pdf

# ヒトiPS細胞を用いた呼吸器難病の病態機序の解明と新規創薬基盤の確立



**平井 豊博**　京都大学大学院　医学研究科呼吸器内科学　教授

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



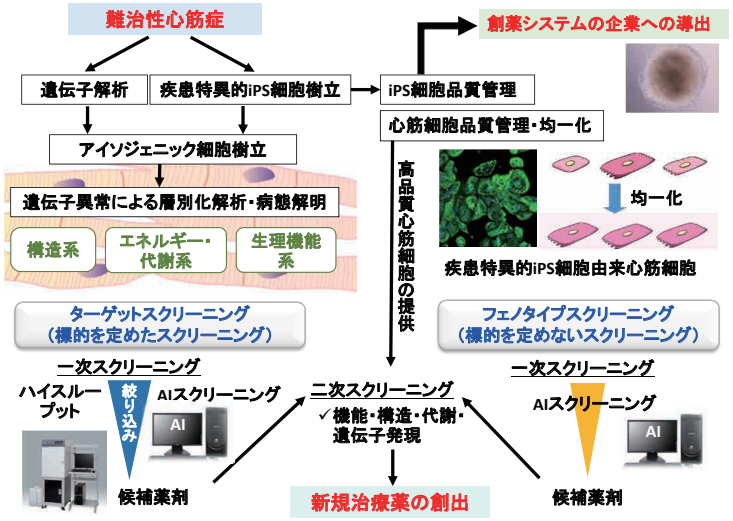

URL http://kukonai.com/

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



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

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



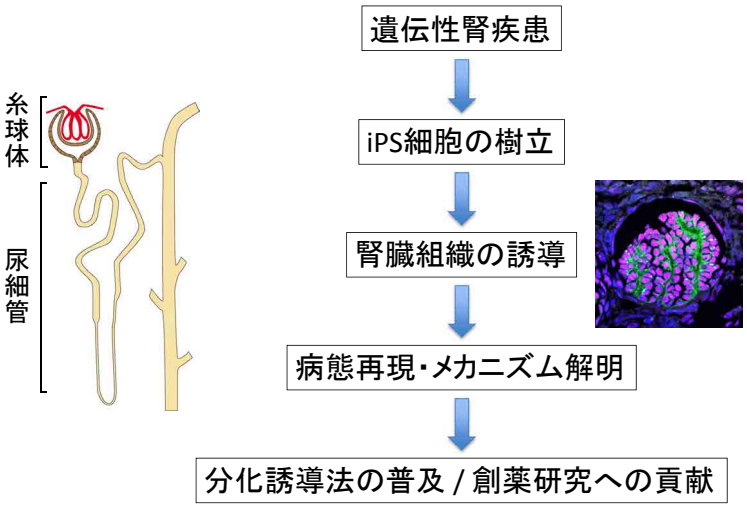
# 疾患特異的 iPS細胞を用いた遺伝性腎疾患の病態解明拠点



西中村 隆一　熊本大学　発生医学研究所　教授

フィンランド型先天性ネフローゼ症候群及びアルポート症候群は、蛋白尿あるいは血尿を呈する遺伝性糸球体疾患であり、常染色体優性多発性嚢胞腎は尿細管・集合管が拡張して嚢胞を形成する遺伝性疾患です。これらの原因遺伝子は同定されているものの、これまでの研究ではヒトでの病態解明は不十分でした。私たちはヒト iPS 細胞から腎臓組織（糸球体と尿細管）を作成することに成功しました。そこで上記3 疾患の患者様の血液からiPS 細胞を樹立し、腎臓組織を誘導することによって、発症初期の病態を再現し、疾患のメカニズムを解明します。さらに、樹立したiPS 細胞株、細胞の維持条件、分化誘導法などを広く研究者コミュニティに普及させ、腎臓領域の疾患・創薬研究に貢献することを目指します。



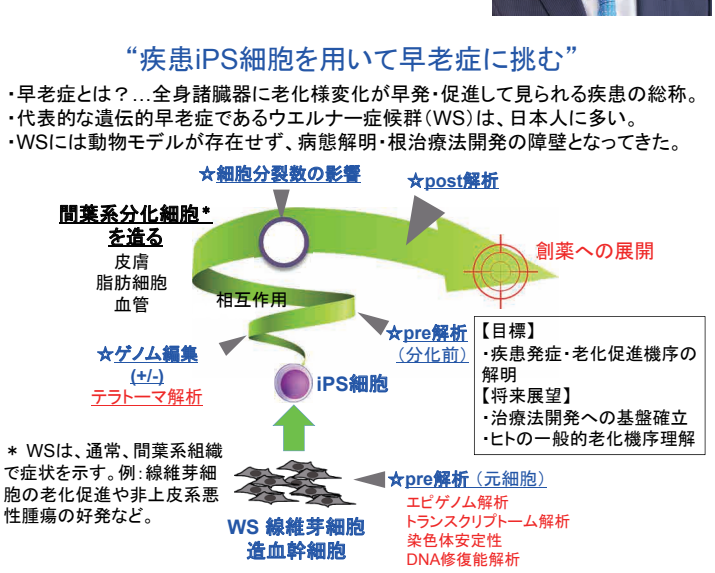

URL http://www.imeg.kumamoto-u.ac.jp/kidney_ips/

# 早老症疾患特異的 iPS細胞を用いた老化促進メカニズムの解明を目指す研究



横手 幸太郎　千葉大学　大学院医学研究院　教授

早老症は、全身に加齢性変化が早発・促進して生命や生活の質が脅かされる希少難病であり、その根本治療法は未だ開発されていません。中でも、代表的な遺伝的早老症であるウエルナー症候群（WS）は、世界の症例の6割が日本人というわが国に多い疾患であり、皮膚の老化や動脈硬化性疾患、間葉系悪性腫瘍が好発します。早老症WSには優れた動物モデルの存在しないことが、これまで研究の大きな障害となってきました。そこで我々は、WSなど早老症の患者さんに由来する疾患特異的iPS細胞を樹立しました。その解析を通じて発症メカニズムに迫り、ブレイクスルーをもたらしたいと考えています。そして、将来的には、創薬スクリーニング系の構築を通じて早老症の新規治療法開発へ結び付けるとともに、一般の老化および糖尿病・動脈硬化・がんなど加齢関連疾患の病態解明につながる知見を得ることを目指しています。

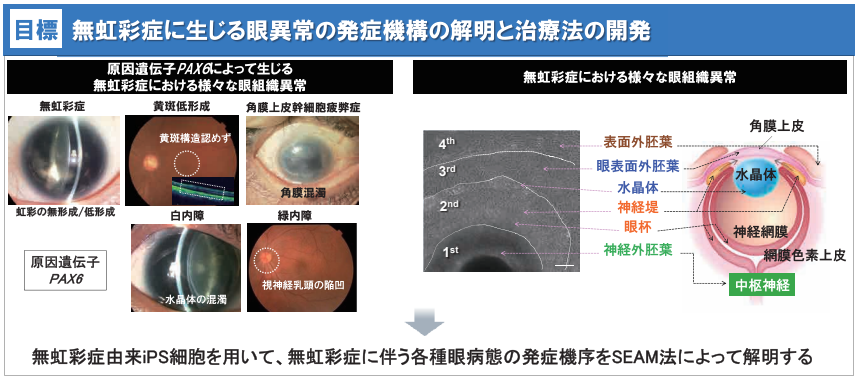



URL http://www.m.chiba-u.jp/class/clin-cellbiol/

# 無虹彩症に生じる眼異常の発症機構の解明と治療法の開発



西田 幸二　大阪大学大学院　医学系研究科　教授



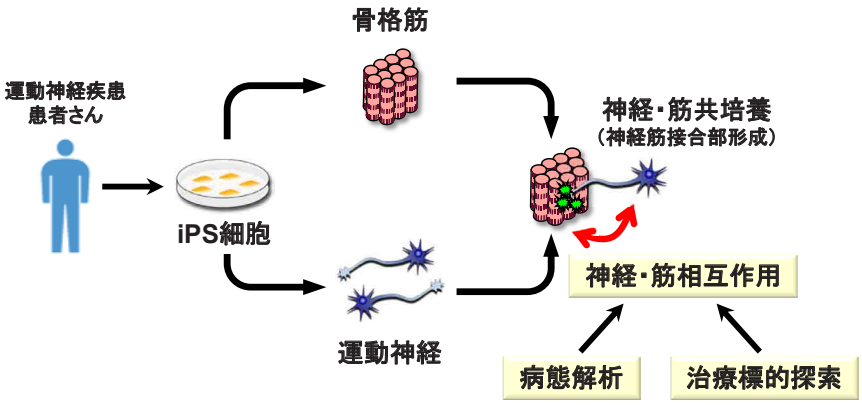

無虹彩症は10万人に1人程度の有病率の常染色体優性遺伝形式の疾患で、原因遺伝子は転写因子PAX6で、片アレルの機能消失によるハプロ不全によって発症します。出生時に虹彩の無形成・低形成、小眼球症、黄斑低形成を認めますが、生後に角膜上皮幹細胞疲弊症による角膜混濁、白内障、緑内障が徐々に進行して視力が低下することが多いです。しかしながらPAX6遺伝子の異常がどのように無虹彩症の様々な表現型を起こすのかはいまだ不明です。我々が開発したヒトiPS細胞を用いて眼組織全体を自律的に分化誘導できるSEAM法はiPS細胞を用いた角膜再生医療の基盤技術だけでなく、根本的な発生学の研究や眼疾患の理解にも強力なツール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

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

# 神経・筋相互作用を標的とした運動神経疾患の病態解明と治療開発



岡田 洋平　愛知医科大学　准教授




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

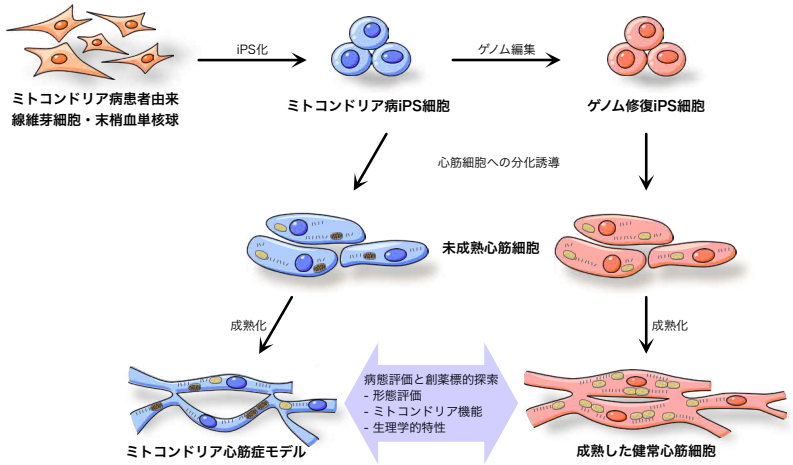
URL https://www.aichi-med-u.ac.jp/su06/su0607/su060703/02.html

# ミトコンドリア病iPS細胞の樹立と病態解析



**魚崎 英毅**　自治医科大学　准教授

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



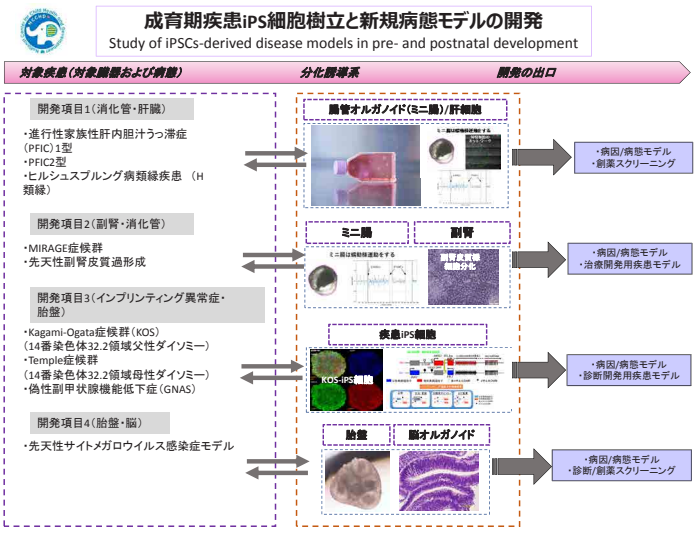

URL http://jichi.ac.jp/saisei/uosaki.html

# 成育期疾患iPS 細胞樹立と新規病態モデルの開発



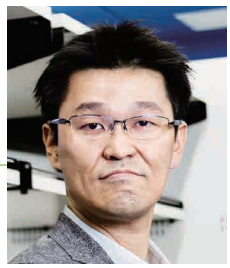
**阿久津 英憲**　国立成育医療研究センター　研究所再生医療センター生殖医療研究部　部長

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



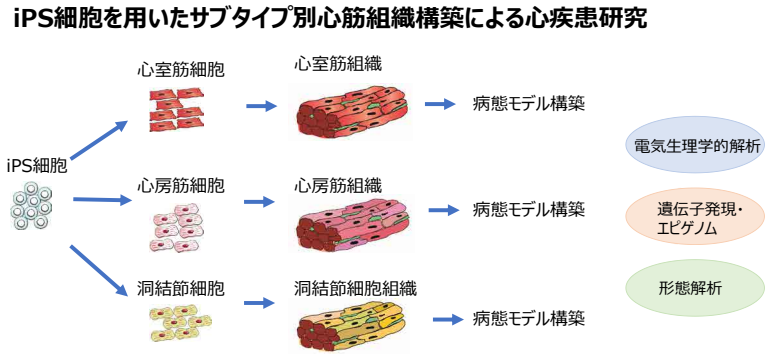

URL https://www.ncchd.go.jp/

# iPS細胞を用いたサブタイプ別心筋組織構築による心疾患研究



吉田 善紀　京都大学　iPS細胞研究所　准教授

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




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

本研究課題ではカテコラミン誘発多形性心室頻拍、不整脈源性右室心筋症、若年性心房細動、家族性洞不全症候群の4つの疾患を対象として、患者由来iPS細胞を用いた研究を行います。iPS細胞からそれぞれの疾患に応じたサブタイプ心筋を作製し成熟化させて細胞・組織レベルでの病態モデルを構築し、疾患メカニズムの解析研究及び新しい治療の開発のための標的分子の探索を行います。

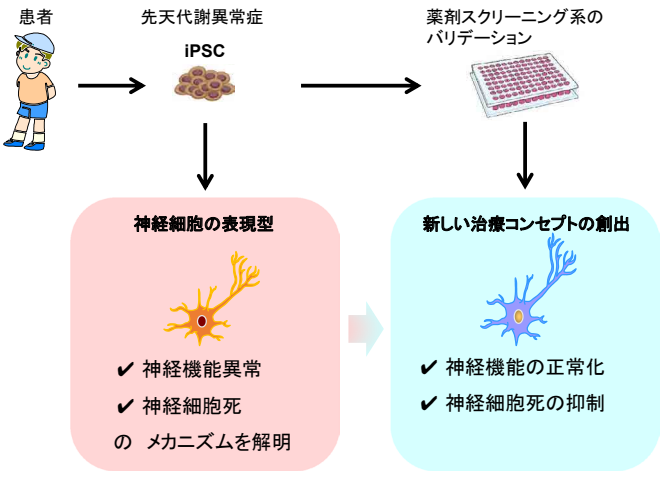
URL http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/yoshida/

# 先天代謝異常症の新規表現型の解析と薬剤開発の拠点研究



江良 択実　熊本大学　発生医学研究所　教授

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




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

# 疾患特異的iPS細胞バンク事業



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

iPS 細胞技術は患者由来 iPS 細胞(疾患特異的 iPS 細胞)を用いた疾患研究を可能とし、同研究の促進を目的として疾患特異的iPS 細胞の作製を含む大型プロジェクトが世界各地で実施されています。iPS 細胞技術発祥の地である日本でも多数の疾患特異的iPS 細胞が作製されています。日本国内で作製された疾患特異的iPS 細胞の大部分は、理化学研究所の細胞バンクに移管されています。これまでに移管された疾患特異的iPS 細胞は既に膨大な数に達していますが、その多くは研究者に迅速に提供できる状態には整備できていません。本課題は、すぐに利用可能な疾患特異的iPS 細胞の数を迅速に増やすことが大きな目的です。本課題の実施によって、疾患特異的iPS 細胞を活用した疾患研究を早急に進展させ、様々な疾患、特に診断・治療等の技術開発が遅れている難治性疾患に関して、その基礎研究及び診断・治療・創薬等の開発研究を加速します。

＜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)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の進展
疾患の克服・罹患者のQOLの向上

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

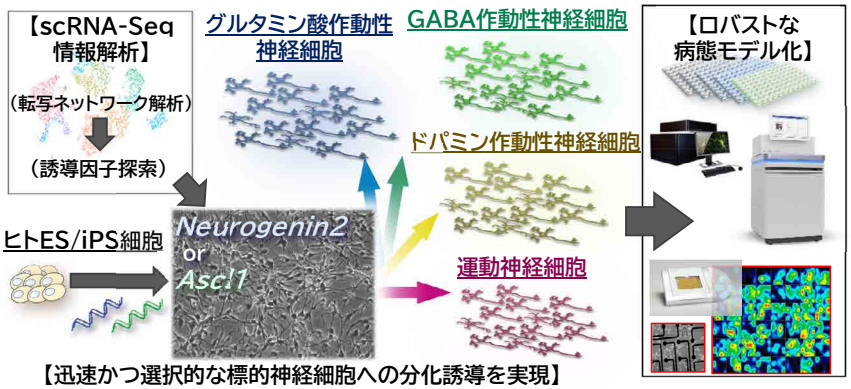
# 興奮／抑制均衡と神経変性疾患解析のための神経サブタイプ純化



**石川 充**　慶應義塾大学　医学部　特任助教

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

当課題では、まず神経細胞分化に必須と考えられるプロニューラル因子(Neurogenin2遺伝子:興奮性細胞指向性、およびAscl1遺伝子:抑制性細胞指向性)をiPS細胞に導入して確実な神経細胞分化を促します。さらに多種多様な神経細胞の中から標的細胞を正確に分化誘導させます。ここではscRNA-Seqデータから神経分化に関与する転写ネットワークを抽出し、追加遺伝子を導入します。それによってグルタミン酸作動性神経細胞、サブタイプ特異的なGABA作動性神経細胞、ドパミン作動性神経細胞、領域特異的な運動神経細胞などが効率的に作出されると予想されます。これはアルツハイマー病・パーキンソン病・ALS・てんかん性脳症、その他多くの病態のモデル化と治療戦略に結び付きます。




【迅速かつ選択的な標的神経細胞への分化誘導を実現】

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

# 2.5次元共培養系を用いたヒト神経細胞シナプス成熟法の開発

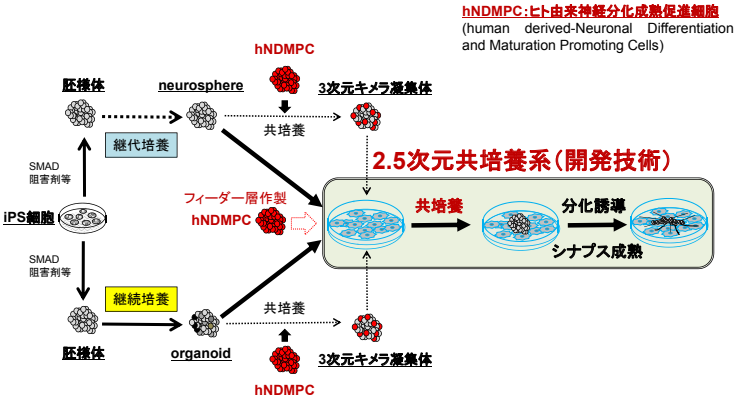


**金村 米博**　国立病院機構　大阪医療センター　臨床研究センター
先進医療研究開発部　部長

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

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

## 2.5次元共培養法のコンセプト

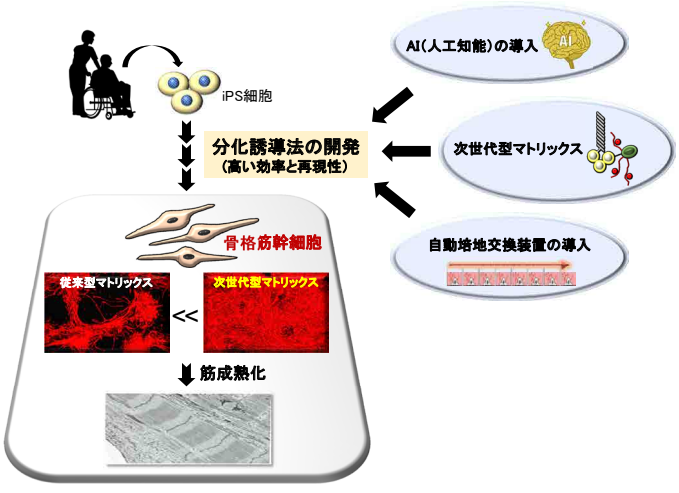



# 次世代型マトリックスによる高効率骨格筋幹細胞分化誘導法の開発



**関口 清俊**　大阪大学　蛋白質研究所　寄附研究部門教授

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



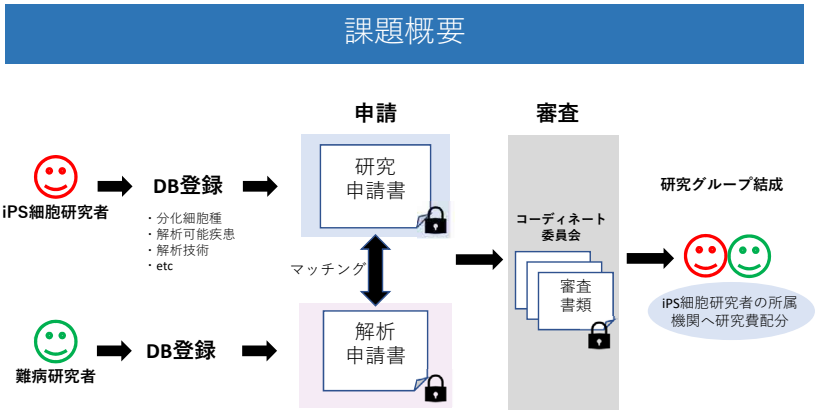

URL http://www.protein.osaka-u.ac.jp/matrixome/
http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/sakurai2/

# iPS細胞を用いた希少疾患の研究促進のための研究者マッチング



**齋藤 潤**　京都大学　iPS細胞研究所　准教授

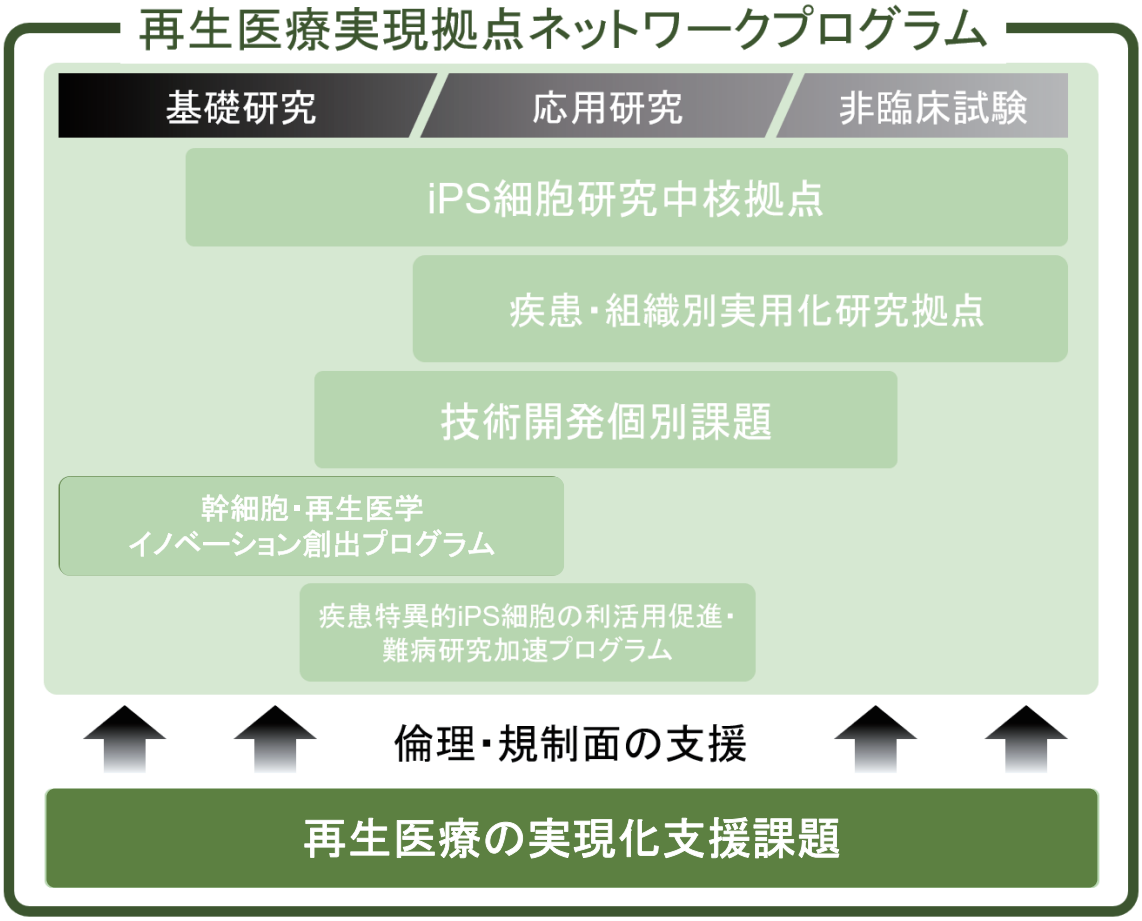
ヒトiPS細胞技術の発明と改良により、希少難治性疾患の病態理解や治療法開発が加速度的に進んでいます。最近では、病態解析や治療法開発のほか、新規原因遺伝子の同定にも疾患特異的iPS細胞が活用されており、疾患特異的iPS細胞は希少難治性疾患研究に必須のツールとなっています。しかし、他のモデル生物等と比較して、iPS細胞を用いた疾患研究を行っている研究者はまだまだ少ないのが現状です。そこで、本課題では、1）難治性疾患研究者にiPS細胞を用いた研究の場を提供すること2）iPS細胞研究者に難治性疾患研究へのアクセスを提供すること、を目的に、難治性疾患研究者とiPS細胞の活用実績が豊富な研究者との共同研究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



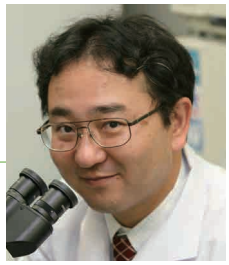

URL http://www.　後送

# 再生医療の実現化支援課題

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

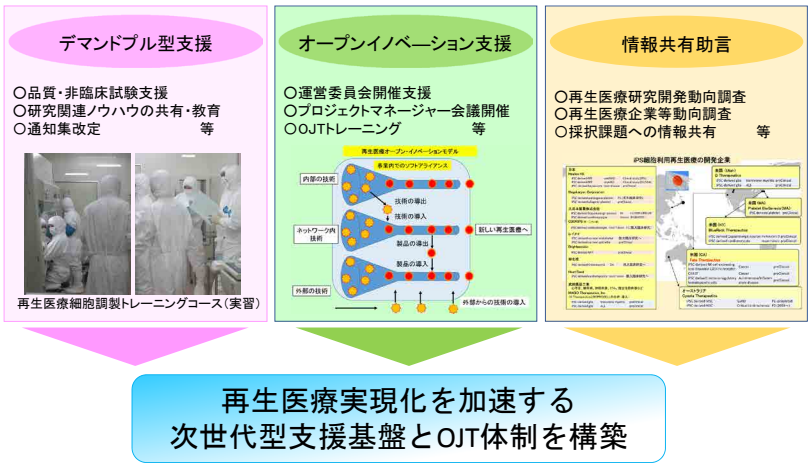


# 再生医療実現化を加速する次世代型支援基盤とOJT体制の構築



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

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




# 再生医療研究とその成果の応用に関する倫理的課題の解決支援



**武藤 香織**　東京大学　医科学研究所　教授

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




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

# 再生医療実用化研究事業

Research Project for Practical Application of Regenerative Medicine

## ●背景と重要課題

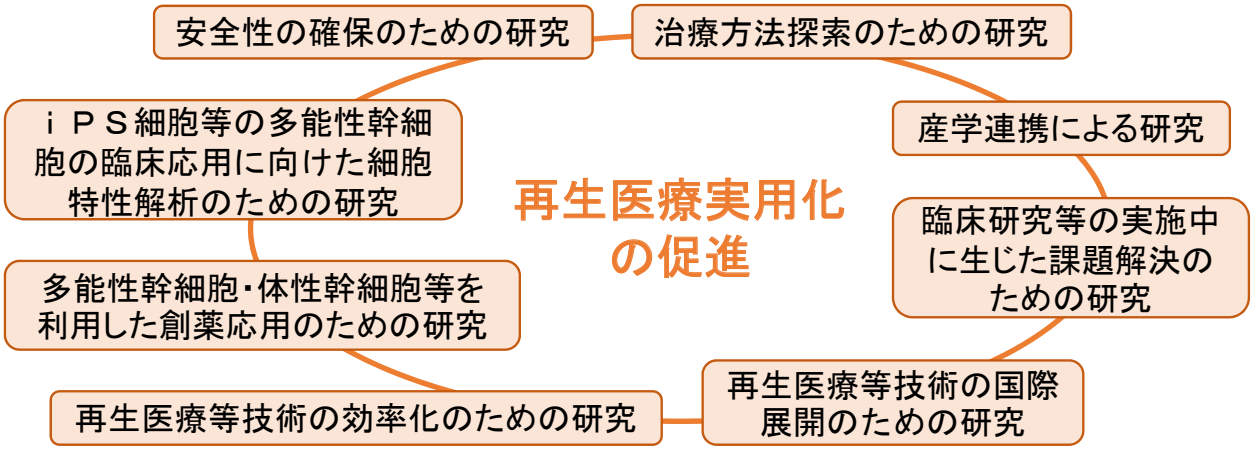
再生医療は、これまで有効な治療法のなかった疾患が治療できるようになるなど、国民の期待が高い一方、新しい医療技術であることから、安全面及び倫理面から十分な配慮が必要です。また、再生医療は政府の成長戦略にも位置づけられるなど、新たな産業の創出に寄与するものとして、早期の実用化が望まれています。

## ●再生医療の現状

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

## ●再生医療に対する研究事業の方向性

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




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

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

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

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

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

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

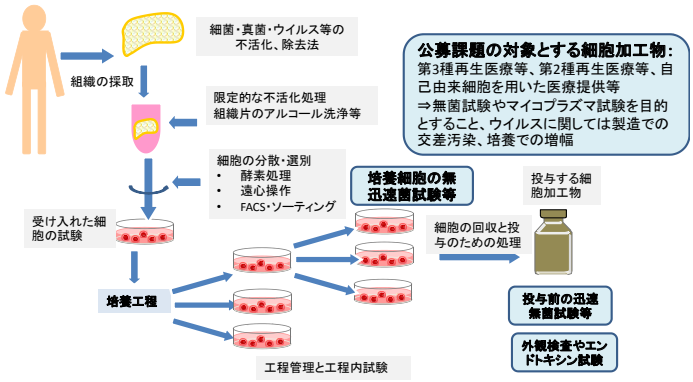
# 医療として提供されている再生医療等に用いられる細胞加工物の最適な微生物等検査方法に関する研究



山口 照英　日本薬科大学　客員教授

現在数多くの再生医療が大学や病院で行われていますが、その多くが医療として提供されています。一方でまれではありますが医療提供後に感染症を引き起こした事例も見受けられます。再生医療は生きた細胞を用いて治療を行うために通常の医薬品のように無菌化工程を設定することができないため、このような感染症防止には汚染の防止対策と細胞加工物の迅速な無菌試験の適用が重要です。本研究では医療提供されている再生医療に用いられる細胞加工物における微生物汚染に対するリスクを回避するために、どのような無菌試験方法を適用するのが妥当なのか、さらに試験の実施に当たってどのような検体を用いて検査するべきかの要件を明らかにすること、さらに現在医療提供されている細胞加工物ごとに類別し、迅速無菌試験の在り方を先導的に明示するための研究を実施しています。

細胞加工物の微生物安全性




# 医療として提供される再生医療等の微生物安全性確保に関する研究



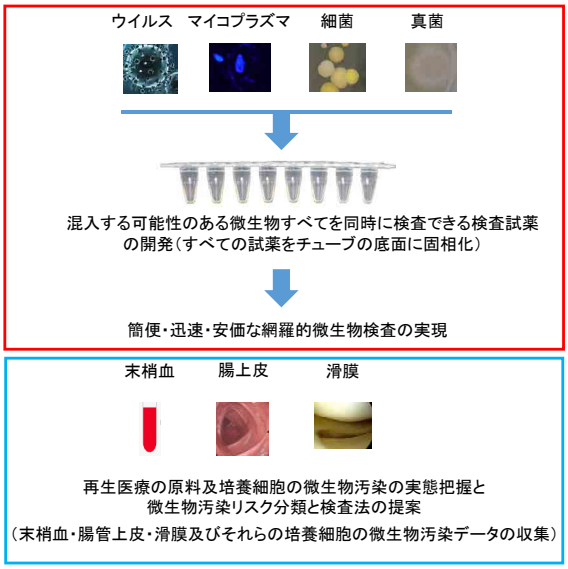
清水 則夫　東京医科歯科大学　再生医療研究センター　准教授

再生医療等安全性確保法などの法整備により医療として再生医療等を提供するための枠組みが整い、臨床研究や自由診療として多数の再生医療等の提供が行われています。

一方、ヒトには多くの持続感染微生物（ウイルス・細菌・真菌など）が存在しており、さらに細胞加工物は滅菌処理できない特質を持っているため、検査により細胞加工物の微生物安全性を確保することが極めて重要となります。

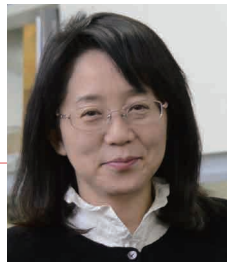
本研究では、これまでに開発したリアルタイムPCR法を応用した迅速ウイルス・マイコプラズマ検査法に加え、同様のプラットフォームを利用した迅速無菌試験法を開発し、それらを統合した迅速・簡便・安価な微生物検査法の確立を目指します。

また、がん免疫療法・膝半月板再生・腸粘膜再生を例に原料と細胞加工物に混入する微生物に関するデータを収集し、微生物等汚染リスクによる細胞加工物の類型化と細胞加工物タイプ別に最適な微生物検査法を提案することを目的とします。




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

# iPS細胞由来網膜色素上皮（RPE）を用いた網膜変性疾患に対する臨床研究



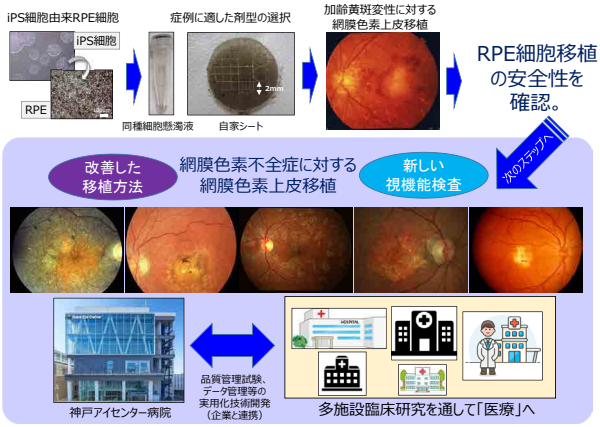
髙橋 政代　神戸市民病院機構　神戸市立神戸アイセンター病院　研究センター　センター長

### 加齢黄斑変性に対するiPS細胞由来網膜色素上皮（RPE）細胞移植

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

### 色素上皮不全症多施設臨床研究の実施

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



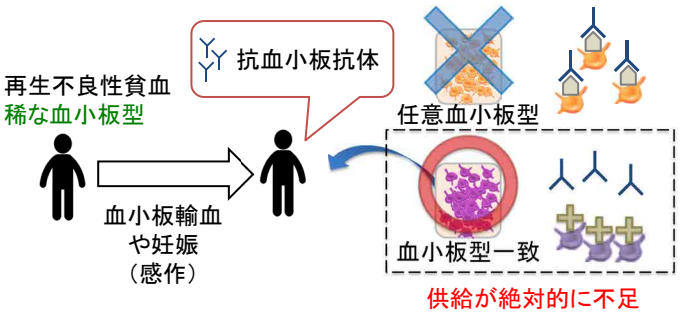

URL http://kobe.eye.center.kcho.jp/

# 自家iPS細胞由来血小板製剤の安全性有効性検証臨床研究



江藤 浩之　京都大学 iPS細胞研究所　教授

血小板にはHLA（ヒト白血球抗原）クラスI やHPA（ヒト血小板特異抗原）といった型があります。赤血球のABO型と異なり、これらの型が合っていなくても通常は問題なく血小板の輸血ができます。しかし、時に自分と異なる型に対する拒絶反応が起こり、輸血しても血小板が増えない状態（血小板輸血不応症）になります。このような場合、型の適合する血小板が輸血に必要ですが、稀な型であると適合する献血ドナーを見つけることが難しいことがあります。そこで、再生不良性貧血という血小板が減少する病気を持ちながら適合する献血者が見つからない1名を対象に、ご本人のiPS細胞から血小板を製造し、実際に輸血して副作用が起こらないかを検証する臨床研究を行いました。安全性の確認ができれば、大量の血小板輸血が実際に必要になった時に、自分のiPS細胞由来の血小板の輸血を安心して受けられることに繋がります。



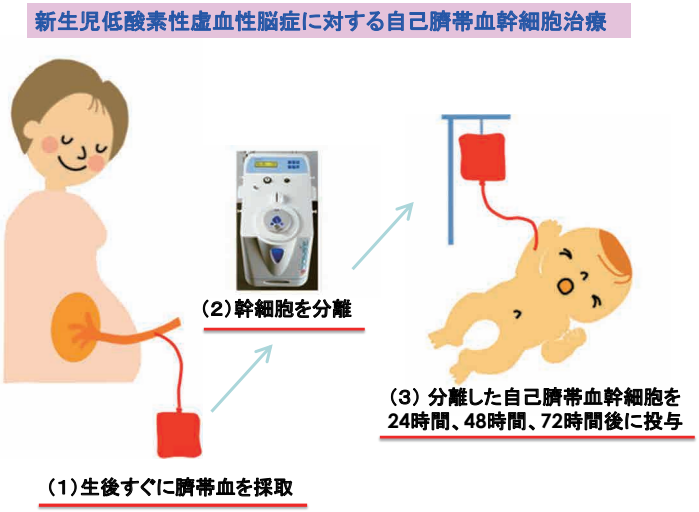

URL http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/research/eto_summary.html
http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/eto/

# 低酸素性虚血性脳症に対する自己臍帯血幹細胞治療に関する研究



**新宅 治夫**　大阪市立大学大学院　医学研究科　特任教授

重症仮死の主因である周産期の低酸素性虚血性脳症(HIE)は、出生時の脳への血流遮断により脳障害を引き起こします。周産期のHIEは脳性まひの主たる原因で、出生1,000人に対し1～3人の割合で生じています。いったん脳性まひになってしまうと現在の医学において有効な治療法はないため、新生児期の治療で脳性まひを未然に防ぐことが極めて重要です。本研究グループが取り組んでいる「自己臍帯血幹細胞治療」とは、HIEとなった新生児に自分の臍帯血から採取した幹細胞を出生後24時間ごとに3日間かけて点滴投与する治療法で、脳障害の回復を目的としています。自身の臍帯血を用いているので拒絶反応を防ぐことも可能となります。この研究はAMED 平成26～28年度「再生医療等実用化研究事業」の「低酸素性虚血性脳症に対する自己臍帯血幹細胞治療関する研究」として第Ⅰ相試験を終了し第Ⅱ相試験を実施しています。

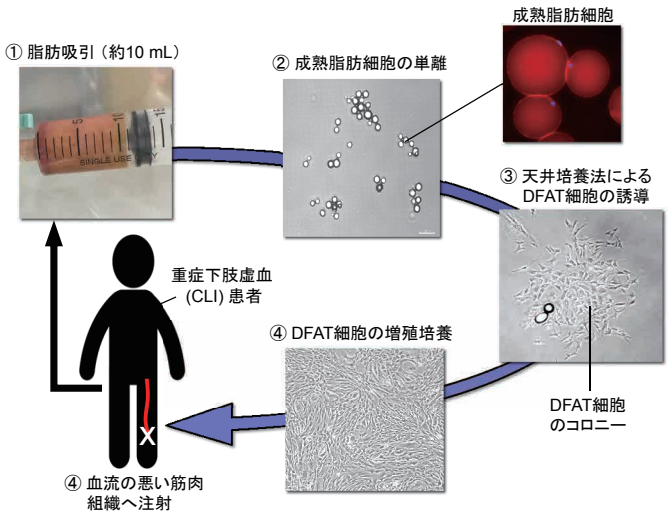



# 重症下肢虚血に対する脱分化脂肪細胞(DFAT)を用いた細胞治療の実用化



**松本 太郎**　日本大学　医学部　機能形態学系細胞再生・移植医学分野　教授

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




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

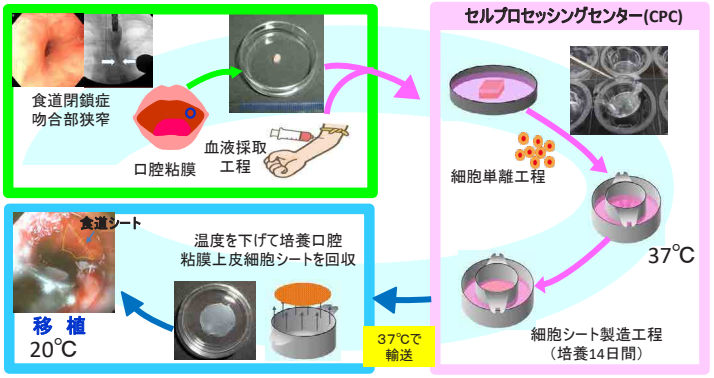
# 先天性食道閉鎖症術後の小児を対象とした自己上皮細胞シートによる再生治療のFIH臨床研究



**渕本 康史**　国際医療福祉大学　小児外科　主任教授

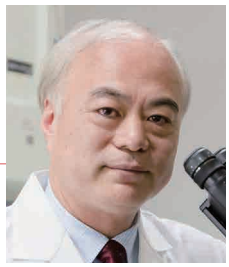
先天性食道閉鎖症は1/4000の割合で発症する先天的に食道が閉鎖する疾患です。治療は上下の食道の吻合ですが、約40%に術後吻合部狭窄を生ずるとされています。吻合部狭窄は内視鏡下バルーン拡張術による治療が必要で、長期に渡り拡張が必要となり生活の質（QOL）の著名な低下を示す患児も少なくありません。欧米では3回以上の拡張にて改善の乏しい症例には再吻合術やステント術が推奨されていますが、術後の再狭窄や合併症も問題となっています。自己口腔粘膜を培養して作成される食道シート移植術は成人表層食道癌に対してほぼ狭窄が必発の広範囲内視鏡的粘膜下層切除術後の症例に対して狭窄防止の有効性が示されてきました。我々はこの細胞シート移植の技術を生かして、先天性食道閉鎖症術後吻合部狭窄に対して自己口腔粘膜シートを移植する世界初の再生医療（First-in-human）を実用化することを目指しています。

**口腔粘膜細胞シートを用いた先天性食道閉鎖症術後吻合部狭窄に対する再生医療**



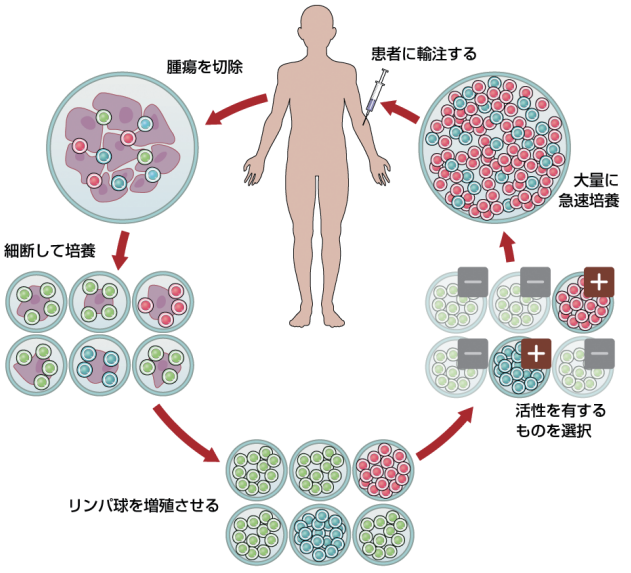

（成育医療研究センター）

# 進行性の子宮頸癌に対する腫瘍浸潤Tリンパ球輸注療法



**河上 裕**　国際医療福祉大学　医学部　免疫学　医学部長　教授
慶應義塾大学　医学部　先端医科学研究所　細胞情報研究部門　特任教授

癌組織には癌を攻撃するTリンパ球（腫瘍浸潤Tリンパ球：TIL）が存在する場合があります。「腫瘍浸潤Tリンパ球(Tumor Infiltrating Lymphocyte; TIL)輸注療法　以下TIL療法」は、TILを取り出し、大量に培養して増やして、患者さんに戻す治療法です。我々はこれまでにAMED支援のもと、悪性黒色腫を対象にTIL療法を実施し、実現可能性を確認してきました。進行子宮頸癌に対しては、主に抗がん剤による治療が行われますが、多くは1年以内に薬剤耐性を獲得し極めて難治性です。米国では、TIL療法は進行子宮頸癌に対しても有効性が報告され、腫瘍消失例では再発が少ないことも示されており、第II相臨床試験も実施されています。我々はTIL療法が進行性子宮頸癌に対して有効な治療法になり得ると考えています。本研究では、有効な治療法のない進行性子宮頸癌に対してTIL療法を先進医療として実施し、安全性と有効性を検討した上で、将来の治験実施を目指します。

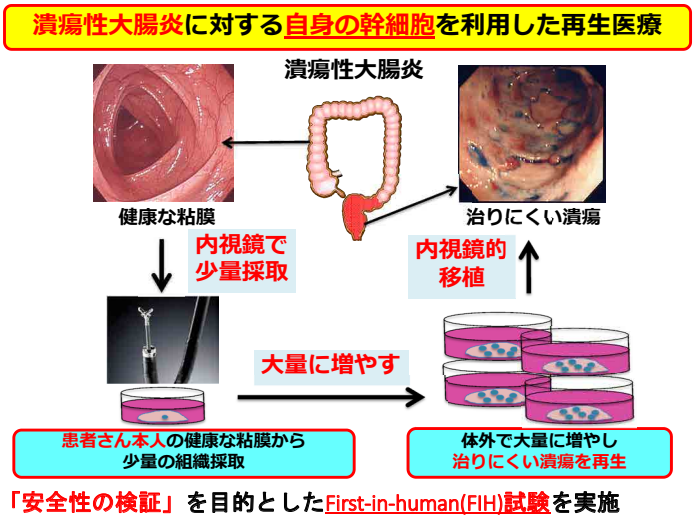


# 自家腸上皮幹細胞移植による炎症性腸疾患の粘膜再生治療に関する研究



**渡辺 守**　東京医科歯科大学　理事･副学長
高等研究院　院長･特別栄誉教授

本研究では、腸管の難病である潰瘍性大腸炎に対し腸上皮幹細胞の培養･移植技術を用いた治療を行う際の安全性を検証するため、臨床研究を実施します。これまでに①内視鏡を使って採取した僅かな患者組織を用い、効率良く腸上皮幹細胞を含む「自家腸上皮オルガノイド」の培養を可能とする技術の開発、②培養した「自家腸上皮オルガノイド」の安全性等を評価するための品質管理法の開発、③培養した「自家腸上皮オルガノイド」を内視鏡を使って効率よく腸粘膜に送達する技術の開発等に成功しています。これら技術を用い、従来の治療薬では「難治性」の潰瘍に対し体外で培養した「自家腸上皮オルガノイド」を移植する治療について、安全性の検証を目的とした臨床研究を行います。本研究で安全性が確認された際には、有効性の評価を目的とした更なる研究を実施することにより、新たな治療として提供･普及させることを目指します。



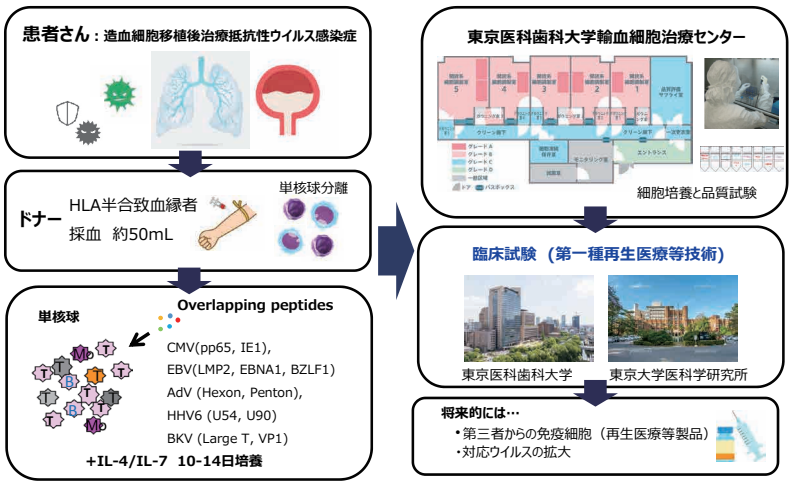

URL http://www.tmd.ac.jp/grad/gast/index.html

# 造血細胞移植後難治性感染症に対する複数ウイルス特異的T細胞療法の臨床研究



**森尾 友宏**　東京医科歯科大学　大学院発生発達病態学分野　教授

この研究では造血細胞移植後の治療抵抗性日和見ウイルス感染症に対する免疫細胞治療を開発し、臨床研究を行います。造血細胞移植の後には、免疫の力が回復するまでの間、アデノウイルス、BKウイルス、EBウイルス、サイトメガロウイルス、ヒトヘルペスウイルス6型など様々なウイルス感染症に罹患します。有効な薬剤がないものや、薬剤抵抗性を獲得することもあり、治療に難渋する症例も多いことから、私たちはこれらの5ウイルスに対する「特異的T細胞」、免疫学的機序でウイルス排除に関与する細胞を2週間以内に調製できる方法を用いて、培養をより安全なものとして、臨床研究を開始しています。将来的には、抗がん剤治療や、様々な免疫抑制薬を用いている時に発症するウイルス感染症に対して、薬に頼らずに用いることができる、有効かつ安全な細胞治療の確立に至ることを願って研究を進めています。



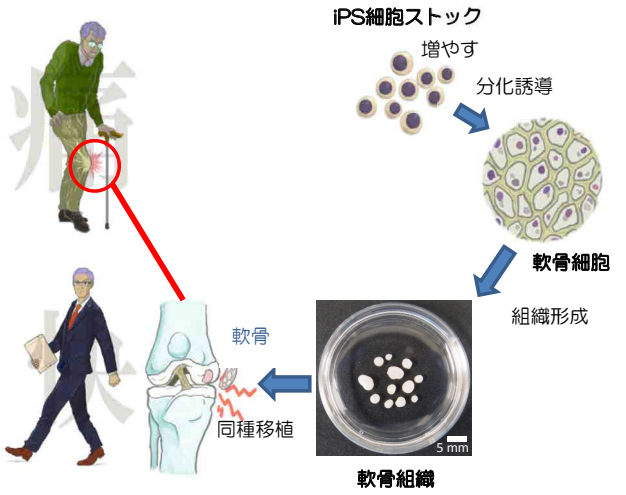

URL http://www.tmd.ac.jp/cmn/amr/neog/immune.html

# 同種iPS細胞由来軟骨移植による関節軟骨損傷の再生



**妻木 範行**　京都大学　iPS細胞研究所　教授

損傷した軟骨は修復能力に乏しく、修復しても機能が劣る線維性軟骨で置換され、将来的には変形性関節症に移行する場合が多く見られます。このため、損傷軟骨は正常な軟骨を移植して修復する必要があります。これまでは、正常な軟骨を大量に用意することは不可能でしたが、我々はiPS 細胞から良質な軟骨を大量製造する技術の開発に成功しました。さらにこの軟骨の品質管理体制を構築し、軟骨が免疫反応を起こしにくいことを含め、その安全性と有効性を確認しました。これらのデータをもとに臨床研究を実施する計画です（厚労省承認取得済）。これまでの関節軟骨損傷に対する細胞移植治療法では、移植細胞自身は修復組織を形成せず、その修復機序は、移植細胞が一過性に産生する修復因子による効果であり、その効果も限定的でした。このような既存の治療法とは異なり、我々は移植軟骨自身が修復軟骨を構成する根治的な軟骨再生治療法の実現を目指します。



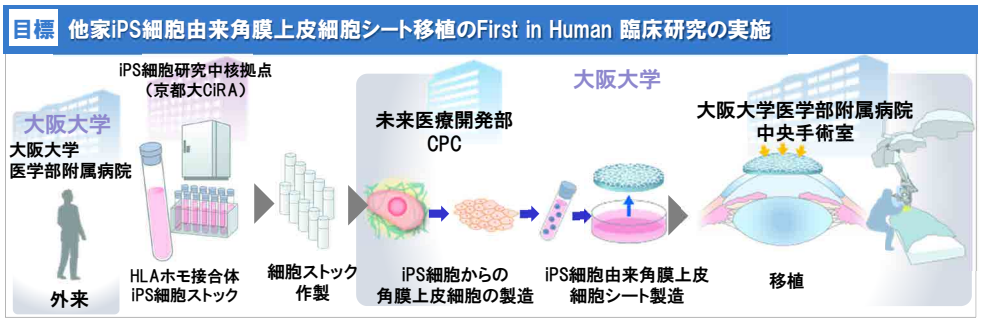

URL https://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/research/tsumaki_summary.html
https://tsumaki-web.wixsite.com/tsumaki-cira

# iPS細胞由来角膜上皮細胞シートのfirst-in-human臨床研究



**西田 幸二**　大阪大学大学院　医学系研究科　教授

本課題では、我々が世界で初めて開発した、iPS細胞から角膜上皮細胞シートを作製する新規再生医療技術のFirst-in-human臨床研究を実施しています。2018年度までに製品の品質安全性の検証、および適切な製造管理体制の構築、臨床研究の実施運営体制の確立を行い、厚生労働省より臨床研究実施の承認を得ました。2019年度からはFirst-in-human臨床研究を開始し、2019年7月には世界初の“iPS細胞由来角膜上皮細胞シート”の移植を実施しました。これまでに3例の被検者に対し移植手術を行い、現在、術後経過を観察しています。また、開発した製品の再生医療等製品としての保険収載を目標に、薬事に関する規制対応も促進しています。本研究事業では、本再生医療等製品の臨床研究を推し進め早期の実用化と普及につなげることで、既存の角膜移植治療におけるドナー不足と拒絶反応という課題の解決を目指します。




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

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

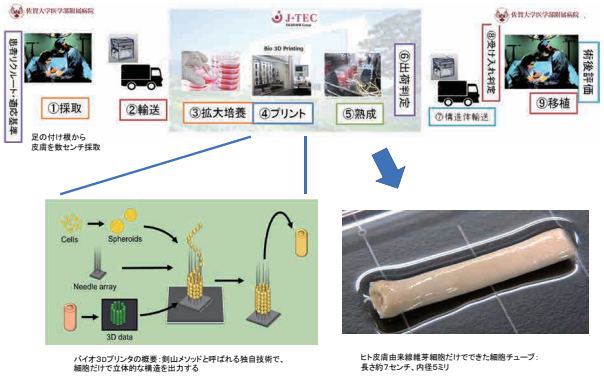


中山 功一　佐賀大学　医学部附属再生医学研究センター　センター長/教授

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

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

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

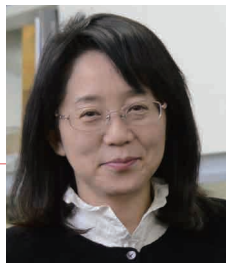



バイオ3Dプリンタの概要。剣山メソッドと呼ばれる独自技術で、細胞だけで立体的な構造を出力する

ヒト皮膚由来線維芽細胞だけでできた細胞チューブ：長さ約7センチ、内径5ミリ

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

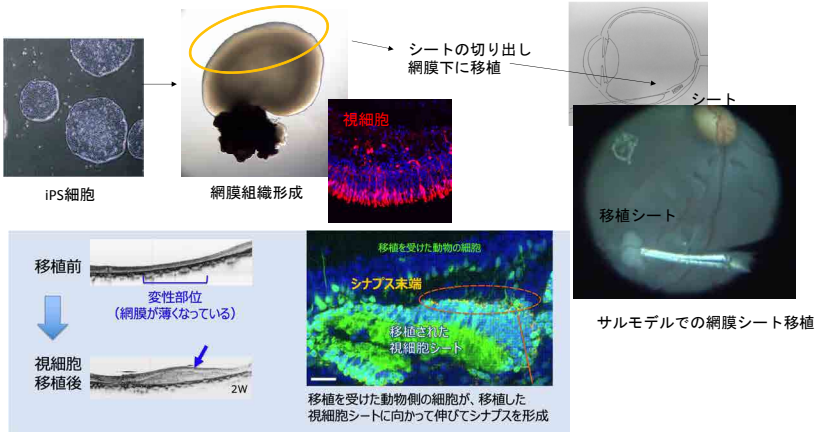
# 網膜色素変性に対する同種iPS細胞由来網膜シート移植に関する臨床研究



髙橋 政代　神戸市立神戸アイセンター病院　研究センター　センター長

## iPS細胞やES細胞から作製した網膜組織

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




サルモデルでの網膜シート移植

移植を受けた動物側の細胞が、移植した視細胞シートに向かって伸びてシナプスを形成

## モデル動物への視細胞移植

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

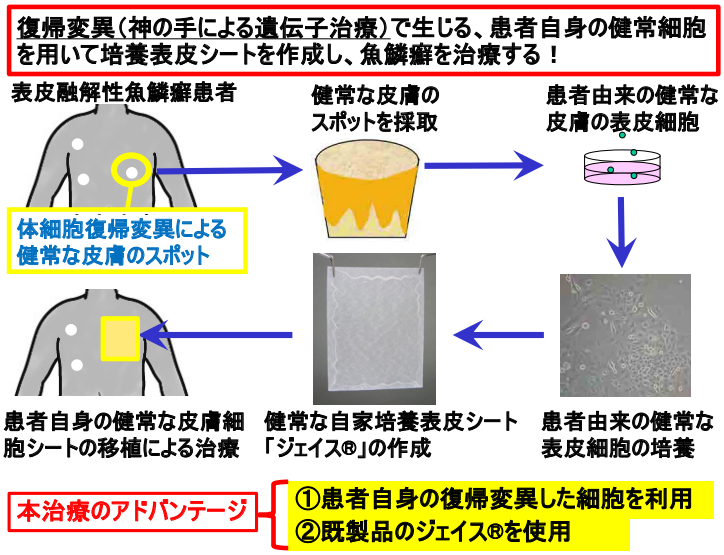
URL http://kobe.eye.center.kcho.jp/

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



秋山 真志　名古屋大学大学院　医学系研究科・皮膚科学分野　教授

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




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

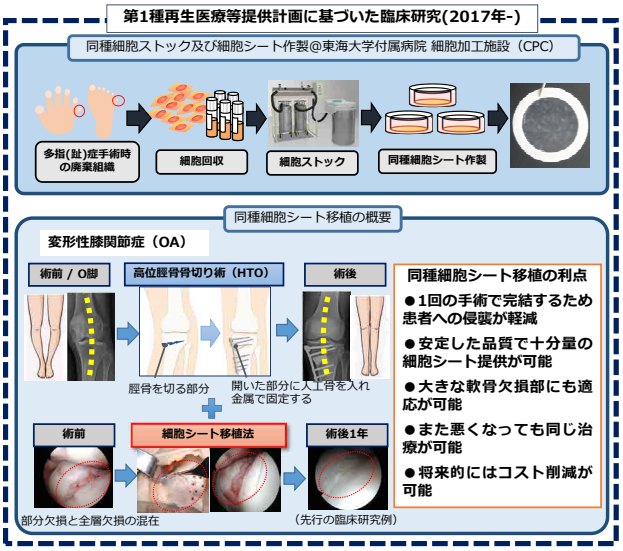
# 変形性膝関節症に対する同種細胞シート移植の臨床研究



佐藤 正人　東海大学　医学部医学科外科学系整形外科学　教授

変形性膝関節症（OA）は緩徐に進行する難治性の関節軟骨の変性による疾患です。罹患率が高く，高齢化に伴い今後さらに患者数の増加が懸念されています。現状ではOAの根本的な治療法（変形矯正（防止）＋軟骨欠損部の修復再生）がなく，長期的な対症療法の後に，終末期には人工関節への置換が必要となります。

我々は，生体が本来もっている硝子軟骨（優れた粘弾性や滑らかさが特徴）での修復再生を可能とする軟骨細胞シートによる治療法の研究を進めています。これまでに，患者さん本人の細胞から作製した自己細胞シートを移植する臨床研究を実施して，中長期の安全性，有効性を確認して，現在は先進医療Bとして実施しています。本課題では，多指症手術時の廃棄組織から得た細胞を利用して作製した同種細胞シートを移植する臨床研究を，再生医療等安全性確保法の下，第1種再生医療等提供計画として実施しています。臨床研究の成果を企業治験に繋げ，早期実用化を目標に取組んでいます。




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

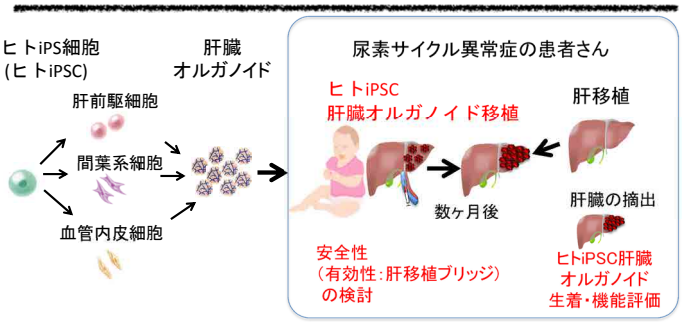
# 尿素サイクル異常症に対するヒト肝臓オルガノイド移植治療法の開発



谷口 英樹　東京大学　医科学研究所　教授

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

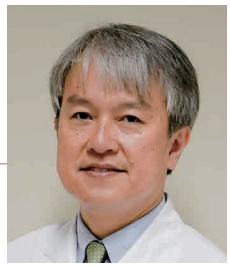
ヒトiPSC肝臓オルガノイド移植による
尿素サイクル異常症治療法の開発




将来的にはヒトiPSC肝臓オルガノイド移植による肝移植に代わる新しい尿素サイクル異常症の治療法開発を目指す。

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

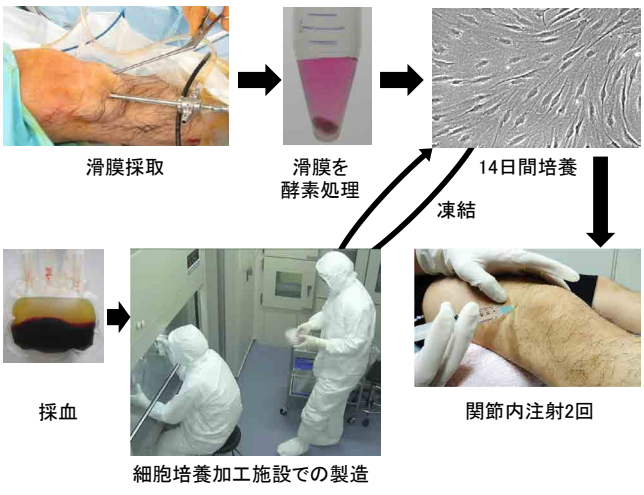
# 変形性膝関節症の構造改善のための滑膜幹細胞関節内注射:二重盲検比較試験に向けて



関矢 一郎　東京医科歯科大学　統合研究機構　再生医療研究センター　教授

変形性膝関節症は主に加齢が原因で関節軟骨が摩耗し、膝の痛みを生じる疾患で、国内の膝痛患者は850万人と推定されています。痛みを抑えるための飲み薬や注射はありますが、変形性膝関節症の進行を抑えるための保存治療はありません。私たちは基礎研究で、滑膜由来の幹細胞を定期的に膝関節内に注射することで、軟骨の摩耗が抑えられることを明らかにしました。これに基づいて、2017年、滑膜幹細胞の関節内注射により変形性膝関節症の進行が抑制できるかを明らかにするための臨床研究を開始しました。また、わずかな軟骨の変化をとらえるために、MRI画像を3次元化して軟骨を細かく定量評価する方法も開発しました。2020年3月に全対象者の観察期間を終え、現在は、開発した評価手法による治療効果の解析および総括を行っています。今後、再生医療等製品の製造販売承認申請に向けた次のステップである二重盲検比較試験の実施を目指します。

[臨床研究]変形性膝関節症に対する滑膜幹細胞の関節内注射



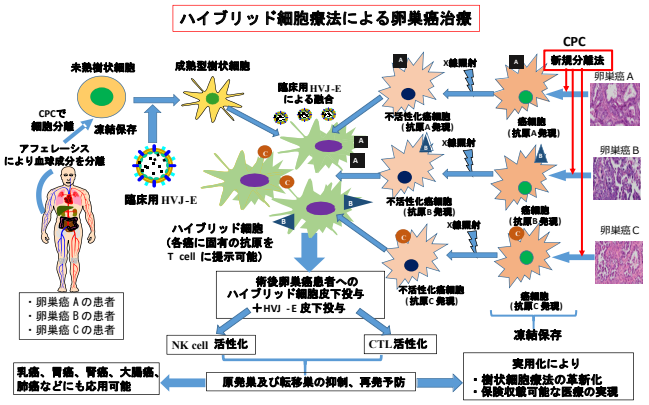

URL http://www.tmd.ac.jp/cmn/amr/neog/cartilage.html

# 革新的ハイブリッド細胞療法による癌の個別化先進医療の研究開発



**木村 正**　大阪大学大学院　医学系研究科　教授

本研究は、革新的ハイブリッド細胞療法を開発し、保険収載可能な医療としての実用化を目指しています。対象患者は化学療法抵抗性の卵巣癌患者です。同意を得た患者の卵巣癌組織や腹水から癌細胞を分離しX 線で不活性化し、さらに患者血液より樹状細胞を分離し成熟化させ、これらの細胞を不活性化センダイウイルス粒子(HVJ-E) で融合したハイブリッド細胞を作製します。臨床研究ではこのハイブリッド細胞とHVJ-E の皮下投与を行います。HVJ-E は多彩な抗腫瘍免疫活性を有し、すでに医師主導治験により安全性と免疫活性化が確認されています。このハイブリッド細胞では患者固有の癌抗原が提示され、HVJ-E による免疫活性化作用により癌に対するキラーT 細胞が活性化され、またNK 細胞の活性化、制御性T 細胞の抑制など複合的な抗腫瘍免疫活性化が期待できます。再生医療等提供計画の届出を厚生労働省に行い平成30 年度より臨床研究を実施しており、6症例の進行卵巣癌患者のハイブリッド細胞を作成し凍結保存しています。今後、患者が化学療法抵抗性になった時点でハイブリッド細胞療法を行い、安全性、治療効果を判定します。その成果をもとに先進医療、治験へと移行する予定です。




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

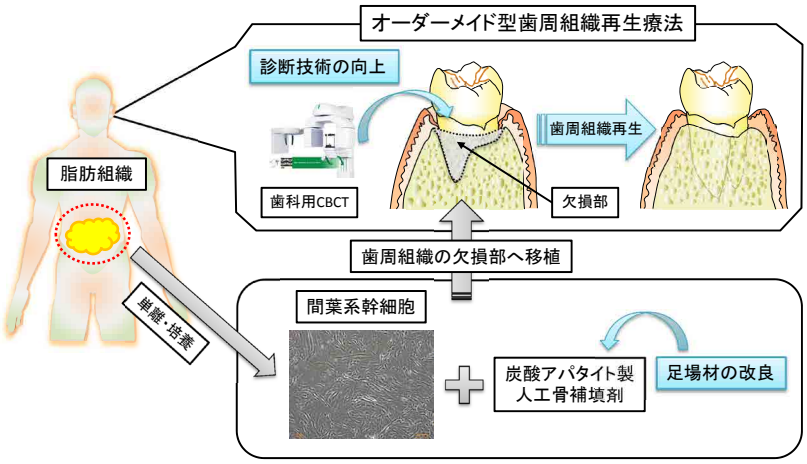
# 自己脂肪組織由来幹細胞移植による歯周組織再生療法に関する有効性検証試験



**村上 伸也**　大阪大学　歯学部　教授

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

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




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

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



**鳥村 拓司**　久留米大学　医学部内科学講座消化器内科部門　教授

現在日本には約40万人の肝硬変患者がいると推定されています。その成因は肝炎ウイルスによるものが多く、約60%がC型肝炎ウイルス感染によるものです。現在は、非代償性肝硬変の患者に対しても飲み薬による抗ウイルス治療が可能となりましたが、これまでの報告において、ウイルスが排除できたとしても肝予備能の改善が得られない症例が半数以上いることが分かっており、これらの患者に対して十分な対策を講じることが急務です。私たちが考案する治療法は、患者自身の血液中にある血管を作りだす細胞(自家末梢血CD34陽性細胞)を取り出し、肝臓に移植することで血管を再生し、肝硬変を治療することを目標としております。

本研究は、C型肝炎ウイルスに起因する非代償性肝硬変の患者様を対象としています。この治療法による肝硬変の改善についてはいくつかの研究が行われており、動物実験や患者様を対象とした研究で、新たな血管が作られることにより肝硬変の進行を抑え、肝機能の改善、腹水や浮腫が改善する可能性が報告されています。全実施医療機関において当該研究の実施に際し必要な書類作成を完了し、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」に基づき、特定認定再生医療等委員会および各実施医療機関内倫理委員会による審査・承認を得て、厚生労働省へ届出・受理されました。現在、非代償性肝硬変の患者様24名の参加を目標に、臨床研究を行っております。




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

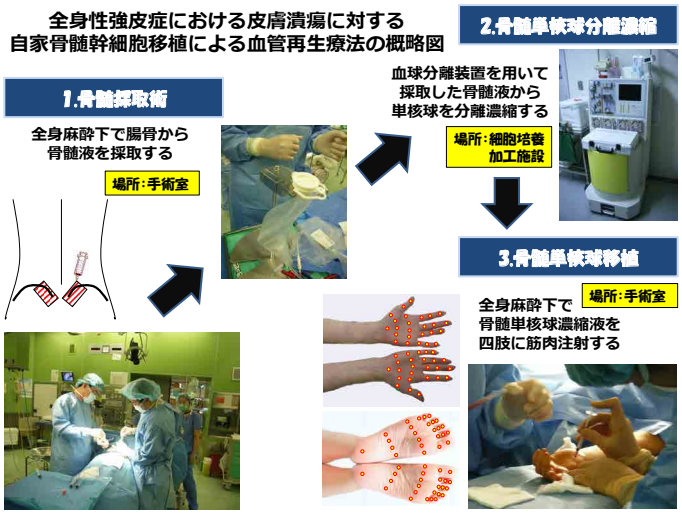
URL https://www.kurume-u.ac.jp/site/aro/saiseiiryou.html

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



**吉見 竜介**　横浜市立大学　医学部　血液・免疫・感染症内科学　講師

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



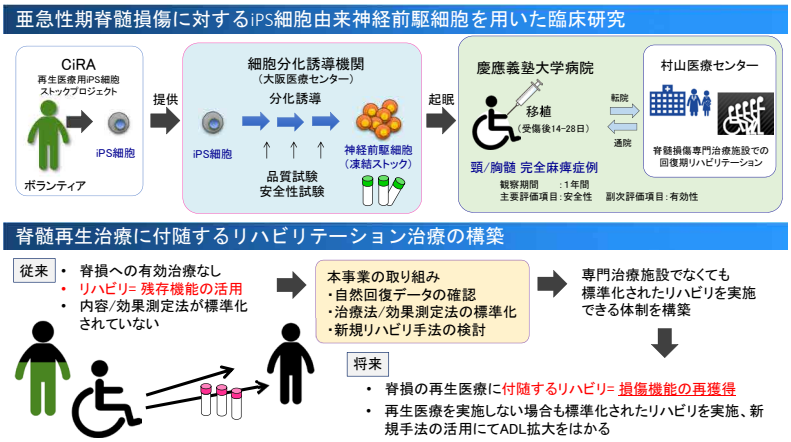

URL http://www.ycuhri.com/examine/rheumatology.html

# 脊髄再生治療に付随するリハビリテーション治療の構築に関する研究



**中村 雅也**　慶應義塾大学　医学部　整形外科学教室　教授

私達はこれまで、ヒトiPS 細胞から神経前駆細胞を作製することに成功し、亜急性期脊髄損傷モデル動物に対する有効性を報告してきました。2019年度にはこの研究成果を用いた臨床研究計画が厚生科学審議会で承認され、2020年度にはヒトiPS 細胞を用いて亜急性期の脊髄完全損傷患者さんを治療する世界初の臨床研究を開始できる見込みです。加えて、本事業の一環として、慶應義塾大学と複数の医療機関や日本脊髄障害医学会が協力しながら、リハビリテーション治療の内容や、治療効果測定方法の標準化を目指す取り組みも実施してきました。2020年度には脊髄損傷に対する標準的リハビリテーション治療プロトコール案が完成予定です。このプロトコール案を活用し、将来的には再生医療に付随する「失われた機能の再生を目指す」リハビリテーション治療まで実施できるよう、国内の体制を整備していきたいと考えています。




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

# 重症虚血肢に対し、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

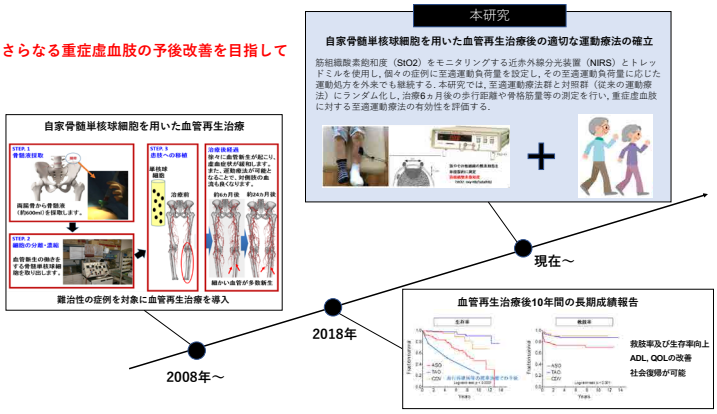


**的場 聖明**　京都府立医科大学　大学院医学研究科循環器内科学　教授

重症虚血肢はカテーテル治療等の血行再建術が発展してきましたが、未だに5年生存率は低く、肢切断に至ればADLやQOLに関わる予後の悪い疾患です。現在、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救肢率や生存率は向上し、良好な転帰を報告しています。

さらに、重症虚血肢患者においては歩行や運動が十分にできなくなることで、骨格筋量の低下や血管内皮機能の低下が進み、救肢率や生存率の低下に関わると報告されています。しかしながら、重症虚血肢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された重症虚血肢患者を対象に、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、さらに多くの患者を救肢し、生存率の向上を目指します。




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

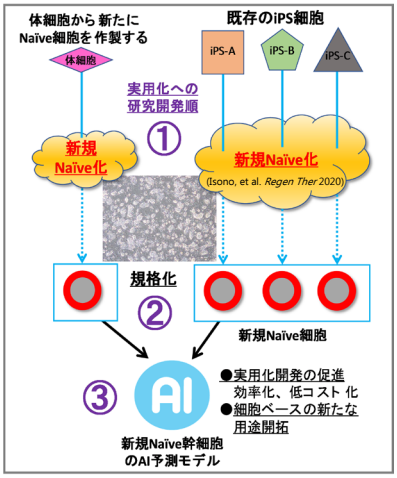
# 新規Naïve型幹細胞の創出と品質評価システムの開発



阿久津 英憲　国立成育医療研究センター研究所　生殖医療研究部　部長

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

**新規Naïve型幹細胞の創出と品質評価システムの開発**




研究総括（代表研究者）
国立成育医療研究センター
研究所 阿久津英憲

研究分担者
宮崎大学 西野光一郎

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

**② 新規Naïve幹細胞の規格化**
- 特性解析結果から設定

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

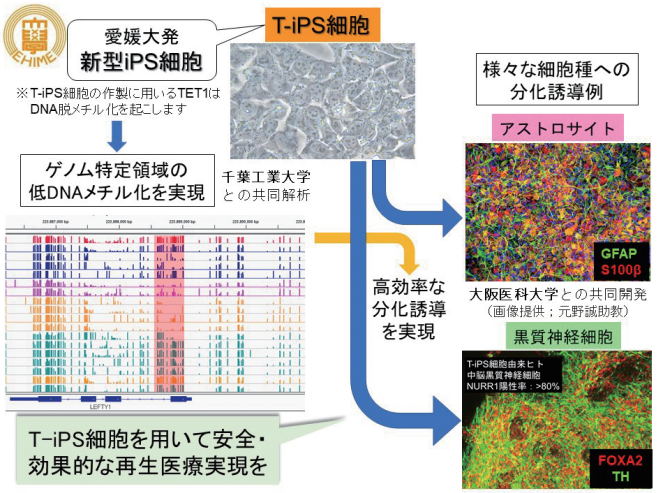
# 高分化能を保有する新型ヒトiPS細胞T-iPS細胞の有用性実証研究



加藤 英政　愛媛大学大学院　医学系研究科　機能組織学講座　准教授

本研究は、ヒトiPS細胞の抱える株間および、同一株内での分化能のばらつき・ゆらぎを制御することを目的としています。そのために愛媛大チームでは、従来の山中因子にＤＮＡ脱メチル化活性を有するTET1を加えて作製した独自開発のヒトiPS細胞、T-iPS細胞の有用性を示す研究を展開しています。

現行ヒトiPS細胞と胚由来のES細胞を比較した場合、一部のゲノム領域においてヒトiPS細胞のDNAメチル化が亢進していることが問題視されるようになっています。これまでの研究結果によれば、一般的なヒトiPS細胞に比べてT-iPS細胞では、多くのゲノム特定領域が脱メチル化されていることが判明しています。一般にメチル化されているゲノム領域は転写促進活性を失うため、T-iPS細胞の優れた分化能はこれに起因することが考えられます。引き続き、T-iPS細胞の解析を通じ、本来ヒト分化多能性幹細胞のもつべき様々な細胞種への分化効率を明らかにしていきます。




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

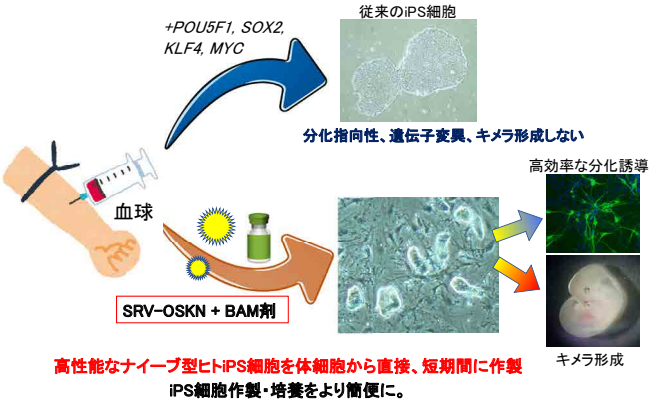
# βcateninの翻訳後修飾に立脚した次世代ヒトNaïve型iPS細胞の開発



寺村 岳士　近畿大学　高度先端総合医療センター　再生医療部　講師

ヒトiPS細胞はあらゆる細胞に分化する能力をもっており、様々な難病治療への応用が期待されています。一方で、細胞によって目的の組織の作りやすさ(分化効率)が大きく異なっていたり、染色体レベル、塩基レベルでの変異が発生するなど、改良の余地がありました。最近の研究により、遺伝子導入や複数の薬剤で処理することで、従来よりも能力の高い「Naïve(ナイーブ)型」幹細胞へと変化させられることが分かってきましたが、再現性や変換効率、安定性などに課題が残っていました。

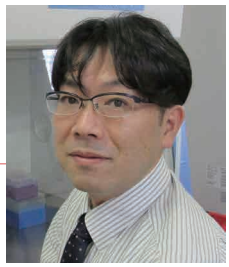
我々はβカテニンというタンパク質に注目し、低分子化合物を使って細胞内での翻訳後修飾状態を変化させることで、極めて簡便かつ高効率にナイーブ型幹細胞を作製する方法を開発しました。




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

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

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



西野 光一郎　宮崎大学　農学部獣医学科/医学獣医学総合研究科　教授

ヒトiPS細胞は、それぞれの株に微妙な性質の差があることが報告されています。iPS細胞を用いた再生医療を進める上で、より高品質で安全・安心なiPS細胞の選別は重要です。そのためにはiPS細胞そのものの特性や品質を検定し選別する方法が必要になります。現在では解析技術の進歩によって、細胞内の情報を網羅的に取得することが可能となりました。本課題では、DNAメチル化というDNAのラベルの情報を基にiPS細胞の解析を行います。iPS細胞から得られる膨大なDNAメチル化情報の処理に人工知能(AI)技術を使用することで、これまで人の目では見分けがつかなかった微細なiPS細胞株間の差を見つけ出し、iPS細胞の性質に影響を与える原因を明らかにします。また、その解析結果を基盤として、iPS細胞の性質を判別し、使用目的に適したiPS細胞を選別できるシステムの構築を目指します。当該研究によってiPS細胞を用いた再生医療の促進が期待できます。




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

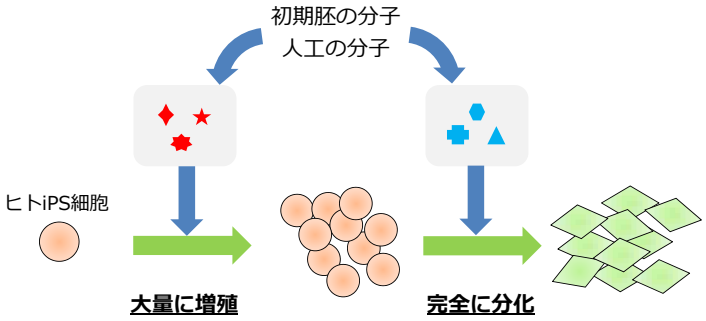
# ヒト多能性幹細胞株を均質にするための培地添加物



**升井 伸治**　山梨大学　発生工学研究センター　特任准教授

ヒトの身体は37兆個の細胞からできています。そのため、再生医療で身体の一部をとりかえる際には、何千万個から何百億個という、非常にたくさんの細胞が必要になります。ヒト多能性幹細胞は、無限に増殖する能力と、身体をつくっているどんな細胞にでも分化できる能力をもつため、再生医療に用いることが期待されています。しかし、ヒト多能性幹細胞を大量に増やすのは高価になってしまうことと、分化させて移植した際に、完全に分化しきれなかった細胞から腫瘍ができてしまうこと、の二点が懸念されています。そこで私たちは、ヒト多能性幹細胞を安価に増やす技術と、完全に分化させる技術を開発します。ヒト多能性幹細胞の増殖と分化に作用する新しい分子をそれぞれ探し出し、それらの分子をタイミングよく培養液に加えることで、ヒト多能性幹細胞を大量に増やすことができ、また完全に分化させることができると期待されます。

ヒトiPS細胞を均質に増幅し分化させる技術




URL http://nerdb-re.yamanashi.ac.jp/Profiles/348/0034719/profile.html

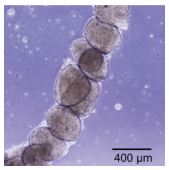
# パーキンソン病に対するヒトiPS細胞由来ドパミン神経前駆細胞の細胞移植による安全性及び有効性を検討する臨床試験（治験）に関する研究



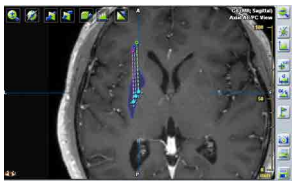
**髙橋 淳**　京都大学　iPS細胞研究所　教授

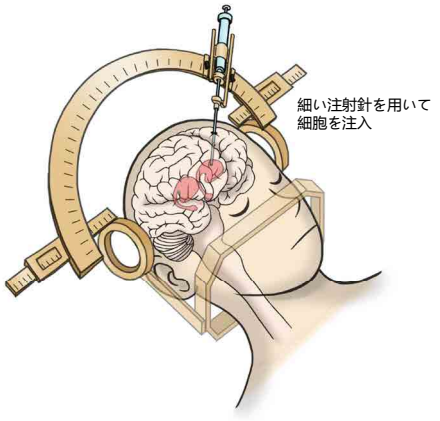
パーキンソン病は脳内のドパミン神経細胞が徐々に減少する神経難病で、手足の震えやこわばりから始まり次第に動けなくなってしまいます。そこで細胞移植による治療では、失われたドパミン神経細胞を移植で補って症状の改善を目指します。我々はiPS細胞からドパミン神経細胞を作製する方法を開発し、その安全性と有効性を慎重に検証しました。その結果に基づき、2018年8月に細胞移植の臨床試験（治験）を開始し、同10月に京都大学医学部附属病院において第1例目の手術を行いました。対象となるのは50歳から69歳の7名のパーキンソン病患者で、移植後2年間の経過観察を行い安全性と有効性を評価します。2019年度には3例目までの手術を終え、治験は順調に進んでいます。本治験で安全性と有効性を確認し、細胞移植治療をパーキンソン病に対する標準治療のひとつとすることによって、より多くのパーキンソン病患者を救うことが我々の目標です。

ヒトiPS細胞由来ドパミン神経前駆細胞




MRIで安全な細胞投与経路を確認






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

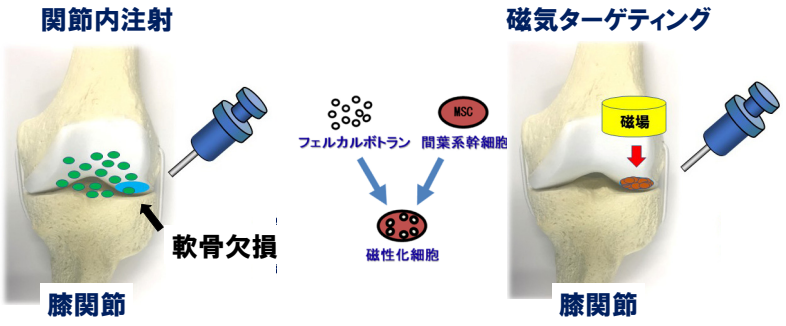
# 磁気ターゲティングによる関節軟骨再生の実用化に関する研究



**亀井 直輔**　広島大学大学院　整形外科学　准教授

「磁気ターゲティング」という独自の技術を用いた関節軟骨再生の実用化を目指します。

その対象となる疾患は変形性膝関節症です。変形性膝関節症では加齢などによって膝関節の骨の表面を覆っている軟骨が徐々に障害されて膝の痛みや関節の動きの制限が出ます。この疾患になる患者さんは非常に多く、日本全国に約3000万人いると推測され、の中で約1000万人が膝の痛みや運動制限のために治療を受けています。



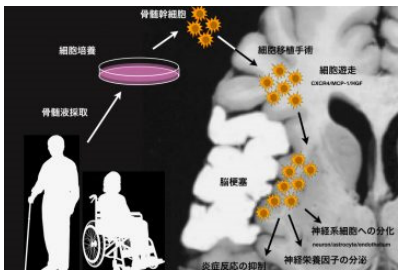

骨髄の間葉系幹細胞を、磁気ターゲティングを用いて膝関節へ投与することで、欠損してしまった軟骨を再生させる研究を行ってきました。磁気ターゲティングを用いると幹細胞を関節に注射するだけで、磁場による誘導で幹細胞を軟骨が欠損した部分へ集めて接着させることができるため、体にやさしく効果も高い軟骨再生治療を行うことができます。実用化のために本年、ベンチャー企業(社名:Flying Cell)を設立しました。今後、治験を開始予定です。

# 脳梗塞急性期患者を対象とした自家BMSC脳内投与による再生治療の第1相試験(RAINBOW研究)



**寶金 清博**　北海道大学　総長

脳の血管が破れる、または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、命が助かっても麻痺などの後遺症を残し日常生活に支障を及ぼします。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間質細胞(bone marrow stromal cell; BMSC:間葉系幹細胞)を用いて、脳梗塞の後遺症軽減を目指した再生医療の実現を目指しています。患者さん本人の骨髄幹細胞は免疫反応が他の幹細胞に比較し低いなど有利な点が存在すると考えています。2017年4月より安全性を主要評価項目とした医師主導治験(第1相試験)という実際の患者さんへの幹細胞投与研究を開始し、2020年8月に予定されていた7名の患者への投与およびフォローアップを終了しています。現在のところ投与した細胞のガン化や副作用など重篤な合併症は無く、良好な機能回復が得られていると考えています。今後第2相以降の臨床研究を行うことで本治療法を必要とする患者さんに届けるために2019年8月に大学発ベンチャー企業であるRAINBOW社も立ち上げています。これはAMEDの支援を得てスタートを切った臨床研究を実用化する一つの重要な方法だと思っています。本研究の成果により、脳梗塞治療に新しい道が切り拓かれるだけでなく、再生医療全体の進展にも大いに寄与するものと期待されます。




患者本人の骨髄幹細胞を体外で培養し、脳内の傷ついた場所に注射で戻します。



回復した患者さん

RAINBOW INC.
Research on Advanced Intervention through Novel Bone marrOW stem cell

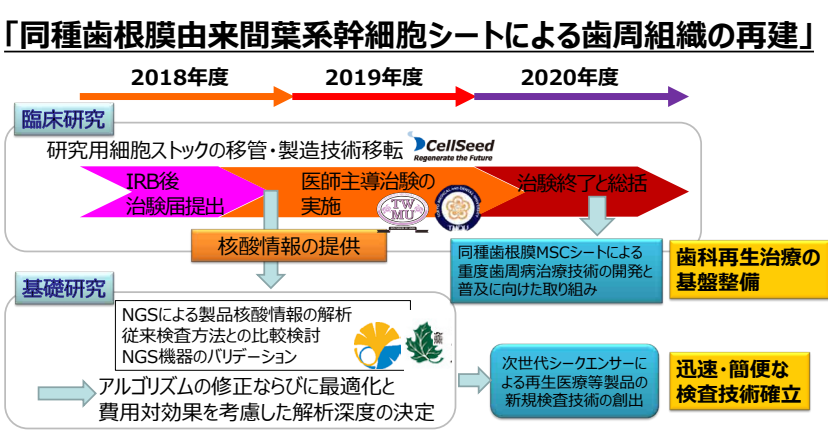
北大発大学ベンチャー
RAINBOW社

URL http://www.neurosurgery-hokudai.jp/
https://rainbowinc.co.jp/

# 同種歯根膜由来間葉系幹細胞シートによる歯周組織の再建



岩田 隆紀　東京医科歯科大学大学院　医歯学総合研究科歯周病学分野　教授




我が国における歯周炎の罹患率は40歳以上で40%程度と非常に高く、様々な再生療法が古くから開発されてきているものの、大きな欠損に対する治療技術は存在しないのが現状です。私共は歯周組織再生担当細胞が存在する歯根膜組織に着目し、2011年より臨床研究課題名「自己培養歯根膜細胞シートによる歯周組織の再建」を10例に実施し、安全性ならびに高い有効性を確認していますが、自己細胞採取のためには患者本人の歯の抜歯が必要であることが問題となっています。そこで本事業においては本治療技術の一般普及を目指して、先のAMED事業において構築済の同種歯根膜由来間葉系幹細胞ストックを用いて、既存治療技術では治すことの出来ない広範な歯周欠損をターゲットとした医師主導治験を開始しました。現在は6名の患者さんに対する治験を終了し、結果を解析中です。また、次世代シークエンサーによる安全性・有効性評価試験を出荷する全製品に関して実施し、従来検査法との比較検討によりその有効性を評価していきます。

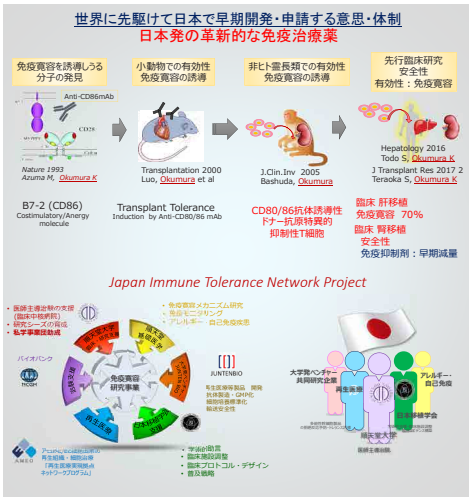
# 誘導型抑制性T細胞を用いた臓器移植における免疫寛容誘導を目指した第1/2相多施設共同医師主導治験



内田 浩一郎　順天堂大学　健康総合科学先端研究機構　准教授

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

順天堂大学が開発した誘導型抑制性T細胞は、移植臓器に対して選択的に免疫を抑制し、拒絶反応の発症を抑え、免疫寛容という免疫抑制剤を中断できる免疫状態を誘導することができます。　生体肝移植患者さん10人に臨床試験され、7人で免疫抑制剤からの完全離脱(免疫寛容)が実現しました。この世界的に先駆する有効性を得た事から、誘導型抑制性T細胞を再生医療等製品としての承認を目指し、日本移植学会の後援の下、医師主導治験を順天堂大学主管のもと、肝移植の実績が豊富で、免疫寛容研究に詳しい広島大学、長崎大学、東京女子医科大学にて実施します。また、誘導型抑制性T細胞は令和2年度の厚生労働省の先駆け審査指定制度対象品目に指定されました。日本発の再生医療研究シーズを日本で育てあげ世界に発信していく体制で進めています。



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

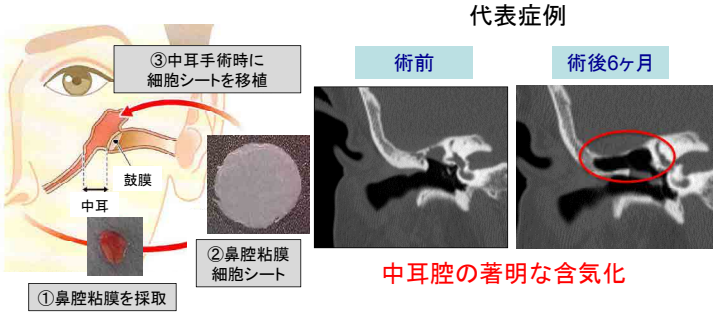


小島 博己　東京慈恵会医科大学　医学部　耳鼻咽喉科学教室　教授

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

我々は、中耳粘膜を早期に再生させて術後経過を改善することを目的として、中耳手術後の露出した骨面に自己鼻腔粘膜細胞シートを移植する再生治療を考案し、15例の臨床研究に成功してきました。いずれの症例においても有害事象や合併症がなく、中耳の含気による生理的な耳の形態の再建、再発予防、聴力改善に良好な経過が得られています。この新規治療を実用化させて多くの難治性中耳炎患者を救済したいと考えております。現在は、医師主導治験開始のために非臨床安全性試験や治験実施体制整備を行っております。

**鼻腔粘膜細胞シートを用いた中耳粘膜再生治療**




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

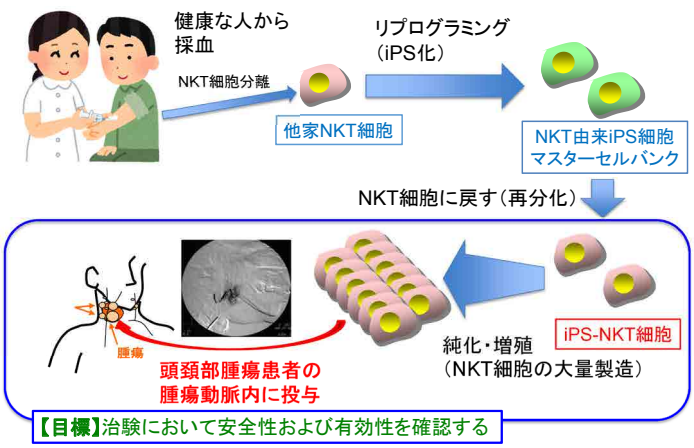
# 再発・進行頭頸部がん患者を対象としたiPS-NKT細胞動注療法に関する第1相試験



古関 明彦　理化学研究所　生命医科学研究センター　チームリーダー

ナチュラルキラーT細胞（NKT細胞）は強い抗がん活性を持つT細胞の一種です。このNKT細胞の働きを強める免疫療法は他の治療法と比べても有効であり、千葉大学病院で先進医療Bとして実施されています。しかし、がんに伴うNKT細胞の減少や機能不全により本治療法は希望者の約3割にしか適用できませんので、NKT細胞の補充が可能になればより多くの患者様がこの治療法を受けられます。そこで私たちは、NKT細胞からiPS細胞を作製し、そこから再度NKT細胞(iPS-NKT細胞)を大量に作り出す技術を開発しました。この技術を用いて作製した治験用iPS-NKT細胞の品質、非臨床での安全性及び有効性が確認できましたので、千葉大学において頭頸部がんを対象とした第一相医師主導治験を開始しました。本治験では、頭頸部がんの患者様のがん栄養動脈にiPS-NKT細胞を投与し、安全性を確認すると共に有効性についても検証します。

**iPS-NKT細胞動注療法の概要**



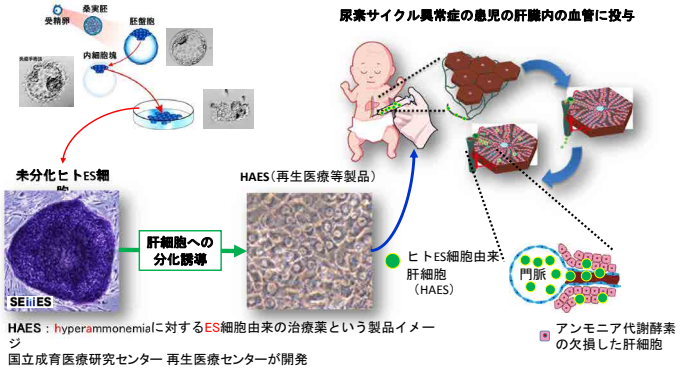

URL https://www.riken.jp/pr/news/2020/20200629_2/index.html

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



**梅澤 明弘**　国立成育医療研究センター　研究所再生医療センター　センター長

重症高アンモニア血症は、体内で出来た尿素を代謝する酵素の遺伝的な欠損により生じる先天代謝異常症です。出生8万人あたり1人の頻度で発症し、アンモニアによる神経障害が起きて、死亡率も高い病気です。肝臓移植がこの病気の根本的な治療法とされていますが、低体重の新生児では手術に耐えられないこと、またドナーも不足していることから、移植可能となるまでの橋渡しの手段が必要です。ヒト胚性幹（ES）細胞は、体の全ての細胞に分化する能力を有する細胞です。この細胞から肝細胞を製造し、新生児に移植することを目指した医師主導治験を行っています。国立成育医療研究センターでは、2019年10月21日に1例目の治験を行いました。これは、国立成育医療研究センターで作製したヒトES細胞由来の肝細胞（HAES）を使い、ヒトに対して行った臨床試験で、治療の成功は世界初の快挙です。これまでの肝細胞移植治療では、肝細胞の安定供給が得られないことが最大の課題でしたが、ES細胞から肝細胞を安定して作製することができ、その安全性と効果を検証する今回の医師主導治験=「橋渡しの治療」が成功したことにより、今後は、肝移植までたどり着けなかった小さな命を、より安全に肝移植までつなげることが期待されます。



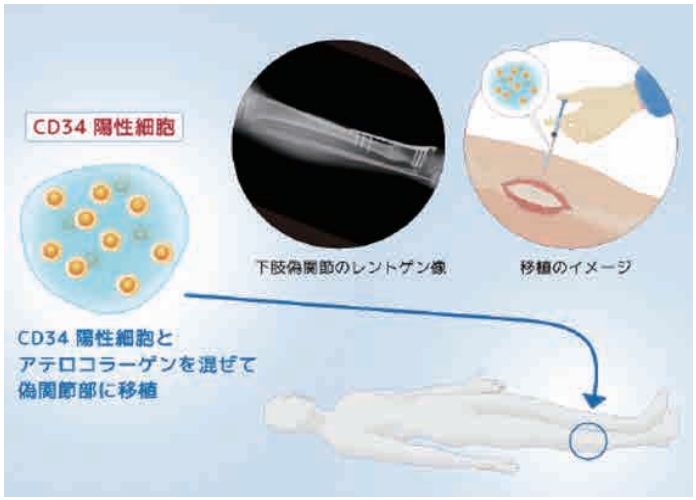
HAES：hyperammonemiaに対するES細胞由来の治療薬という製品イメージ
国立成育医療研究センター 再生医療センターが開発

# 自家末梢血CD34陽性細胞移植による骨・血管再生療法に関する医師主導治験



**黒田 良祐**　神戸大学大学院　医学研究科外科系講座　整形外科　教授

骨折患者では保存的治療（ギプス等）や観血的骨接合術による骨折部の整復と強固な固定で治癒しますが、全体の骨折の5-10% は治療後6 ヶ月を経過しても骨癒合が得られず、血行不全を病態とする難治性骨折（偽関節）に陥り著しいQOL の低下を招きます。現行の治療では骨癒合に至るまで長期間を要し、最悪のケースでは骨癒合が得られず患肢切断に至ることもあります。私たちは前臨床研究において、末梢血CD34 陽性細胞が血管の幹細胞としてだけでなく骨の幹細胞としても機能しており、血管再生だけでなく骨再生も通じて骨折治癒に貢献することを確認しました。この基礎研究成果を踏まえ、難治性骨折患者を対象に臨床研究を行い、本治療の有効性・安全性が示唆されました。医療技術としての定着・普及を目指すため、現在、多施設共同医師主導治験を実施中であり、標準治療では治癒をみることが困難な難治性骨折で苦しむ多くの人々がその恩恵を受けることを確信します。




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

# 同種臍帯由来間葉系細胞を用いた重症急性移植片対宿主病に対する医師主導治験

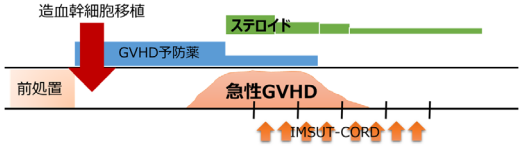


長村 登紀子　東京大学　医科学研究所　准教授

重症急性移植片対宿主病（GVHD）は、造血幹細胞移植後にドナーの免疫細胞が過剰に活性化し、標準治療抵抗性の場合には、極めて予後不良となります。近年、間葉系細胞（MSC）に抗炎症等の免疫調整能や組織修復能があることが分かり、重症急性GVHDに対して骨髄由来MSCが市販されています。本研究では、MSCのソースとして臍帯に注目し、再生医療等製品として東京大学医科学研究所にて製造し、造血幹細胞移植後の予後不良の重症急性GVHDに対する多施設共同、非盲検、単群試験として医師主導治験（第1相）を実施し、安全性や有効性を検証することを目的としています。2018年7月から患者さんへの投与が始まり、投与による重篤な有害事象を認めず、2020年度6月末には登録が終了しました。現在、安全性・有効性の検証、投与に伴う免疫学的変化や有効性の指標となるバイオマーカーの探索を精力的に行っています。本製品は、低抗原性かつ抗炎症効果と高い増殖能を有しており、他の疾患への応用も含めて同種MSCソースとして有用と考えています。




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




④免疫解析・有効性のバイオマーカーの探索

URL http://imsutcord.umin.jp

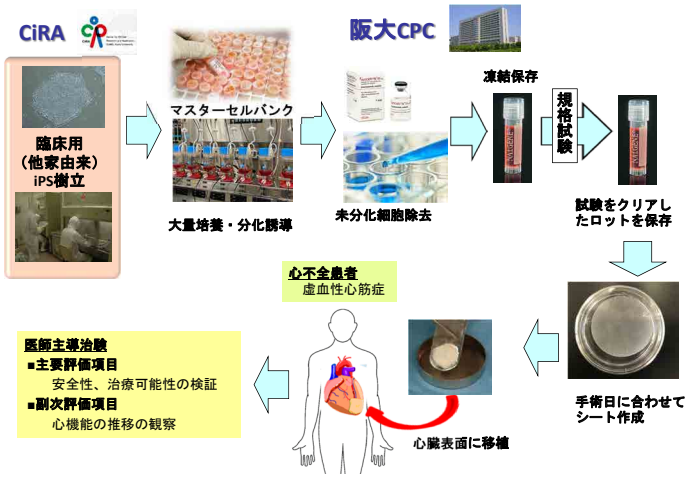
# 虚血性心筋症に対するヒト（同種）iPS細胞由来心筋細胞シートの臨床試験



澤 芳樹　大阪大学大学院　医学系研究科　教授

近年重症心不全は高齢化とともに加速度的に増加しつつあり、年間約4 万3 千人が死亡している重篤な病です。その根本的治療は、心臓移植と人工心臓などの置換型医療ですが、ドナーの不足や人工心臓の耐久性などの多くの課題があり、心筋の再生を目指す治療法の開発が急務とされています。当課題では、京都大学iPS細胞研究所で樹立された臨床使用が可能なグレードのiPS細胞を用いてマスターセルバンクを構築し、この細胞からiPS 心筋細胞を大量に効率良く培養し、未分化細胞除去方法を組み合わせ、iPS細胞由来心筋細胞シートの作製法を開発しました。更に、各種動物モデル等を用いてiPS細胞由来心筋細胞シート移植が重症心不全に対し改善効果があることを示し、有効性と安全性を確立しました。規制当局との面談を重ね、2019年11月より虚血性心筋症を対象として医師主導治験を開始しており、2020年1月に世界で初めて、iPS心筋細胞シートのヒトへの移植が行われました。

iPS心筋シートを用いた再生医療の概要

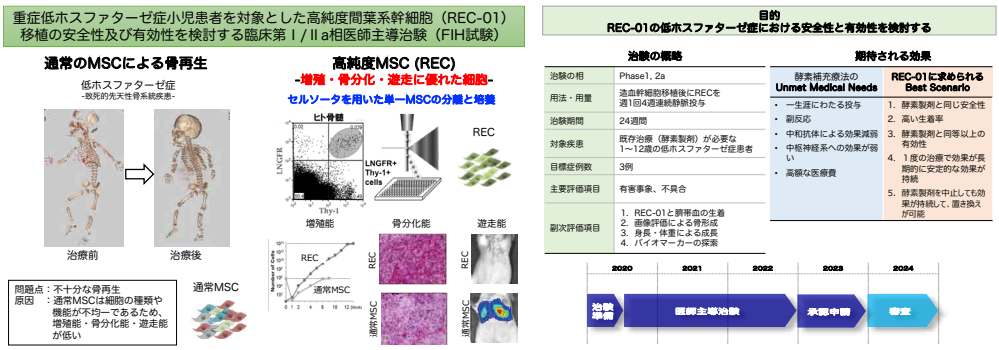


# 重症低ホスファターゼ症小児患者を対象とした高純度間葉系幹細胞（REC_01）移植の安全性及び有効性を検討する臨床第I/IIa相医師主導治験（FIH試験）



竹谷 健　島根大学　教授

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

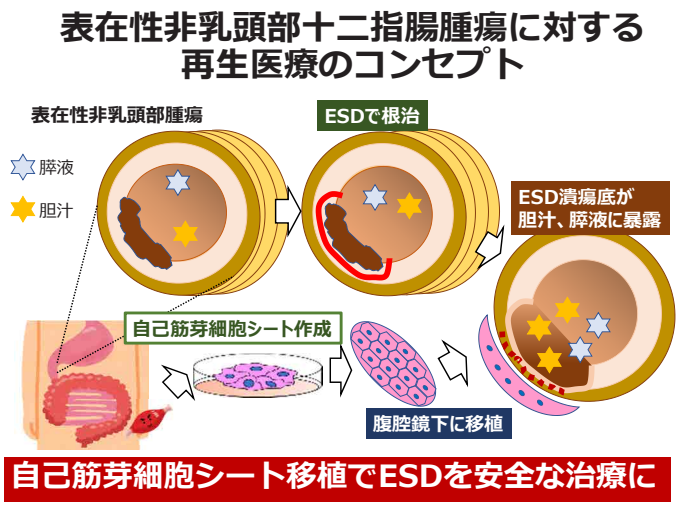



# 表在性非乳頭部十二指腸腫瘍に対する内視鏡治療と腹腔鏡手術と再生医療を組み合わせた革新的な術式の開発



金高 賢悟　長崎大学大学院　医歯薬学総合研究科　教授

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



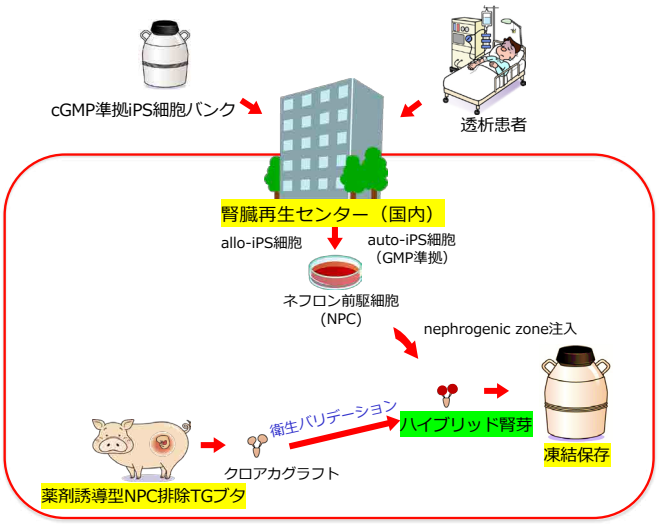

URL http://www.mdp.nagasaki-u.ac.jp/research/juten_kenkyu/index.html

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



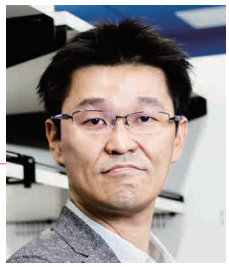
横尾 隆　東京慈恵会医科大学　腎臓・高血圧内科　教授

透析医療や移植医療の抱える患者負担や経済的問題が明らかになるにつれ、腎臓再生医療への期待は高まってきています。しかし腎臓はメサンギウム細胞や尿細管細胞など複数の細胞群からなるネフロンが約100万個集まってできている非常に複雑な構造を持ち、この構造を持たなければ尿生成などの腎機能が発揮できないため、最も再生が難しい臓器とされてきました。しかし我々は発生の過程で幹細胞から臓器まで分化誘導する環境（臓器発生ニッチ）を異種動物から借用して患者由来腎臓前駆細胞から腎臓を再生するという「再生臓器ニッチ法」を開発しました。小動物を用いた実験では、既に腎臓前駆細胞から尿性性能を獲得した再生腎臓の樹立に成功しているため、現在ヒトへの臨床応用を想定してヒトiPS細胞由来ネフロン前駆細胞を用いてカニクイザルで前臨床試験を行なっております。いくつかの問題点が抽出され、システムの改良作業を進めているところです。




URL https://jikei-kidneyht.jp/

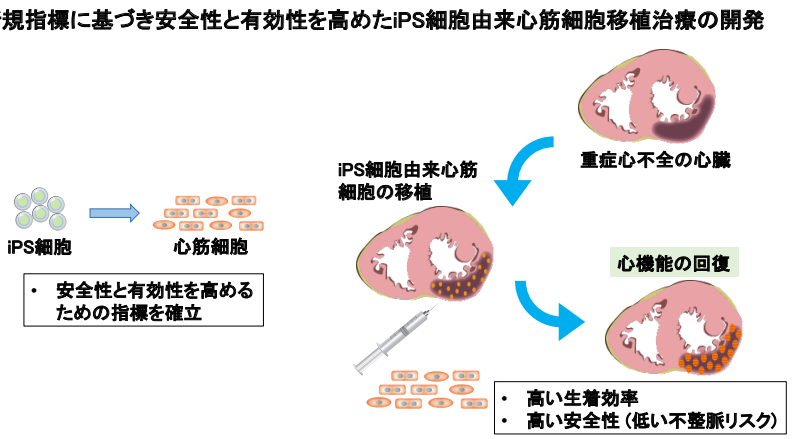
# 新規指標に基づき安全性と有効性を高めたiPS細胞由来心筋細胞移植治療の開発



吉田 善紀　京都大学　iPS細胞研究所　准教授

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

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



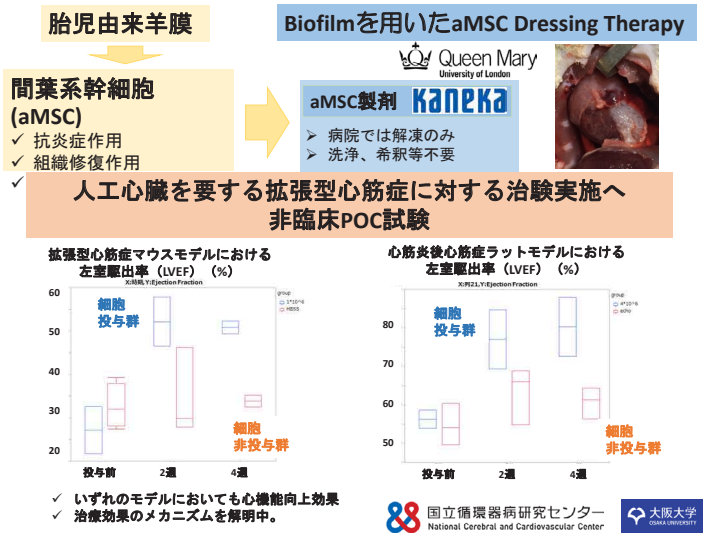

URL http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/yoshida/

# 他家羊膜間葉系幹細胞を用いた重症特発性拡張型心筋症に対する新規治療の開発



藤田 知之　国立循環器病研究センター　心臓血管外科　部門長

拡張型心筋症は難病指定を受けている進行性の致死的心臓病です。心臓移植が根治的治療ですが、心臓移植を受けられない患者さんのために、病気の進行を遅らせる治療として細胞移植による再生治療が開発されてきました。本研究では、まだ世界的にも臨床応用されていない胎児由来細胞である羊膜間葉系幹細胞を用いた拡張型心筋症に対する再生治療を開発します。マウスとラットの異なる拡張型心筋症モデルに対して、ヒト由来の羊膜間葉系幹細胞を移植し、治療前後の心機能の推移、心臓組織の変化に加えて、モデル動物の生存率や細胞の生着率を見ることで、本治療の安全性と治療効果を検証し、またそのメカニズムを解明します。もって医師主導治験のための基礎データとします。この細胞は胎児由来の細胞であるが故にポテンシャルが高く、また免疫炎症反応を惹起しないという特徴があります。一刻も早く、よい治療を難病に苦しむ患者さんに届けるべく研究を行います。



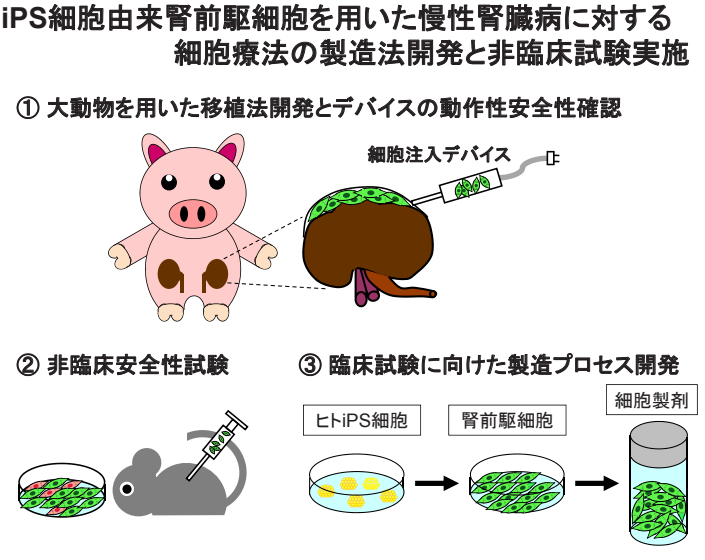

URL http://www.ncvc.go.jp/hospital/section/cvs/hcs/index.html

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



長船 健二　京都大学　iPS細胞研究所　教授

本研究課題では、ヒトiPS細胞から作製した腎臓のもとになる胎児期の腎前駆細胞を慢性腎臓病(CKD)患者の腎臓に特殊な器具(細胞移植デバイス)を用いて移植する新規の再生医療の開発を行います。そして、腎臓の障害を治療しCKDの進行を抑制することで、CKD患者の透析療法への導入を遅らせることを目指します。その実現のために、本事業においては、①ブタなどの大動物を用いた細胞移植デバイスの動作性と安全性の確認、移植方法の確立、②機器を用いた拡大培養を含む腎前駆細胞の製造プロセス開発とスケールアップ、③非臨床安全性試験、を実施します。本事業の終了後に、移植腎に発症するCKDを対象疾患として細胞移植の臨床試験開始を目指します。そして、臨床POC取得後に、より患者数の多い一般のCKD患者に対する臨床試験へと展開を行います。



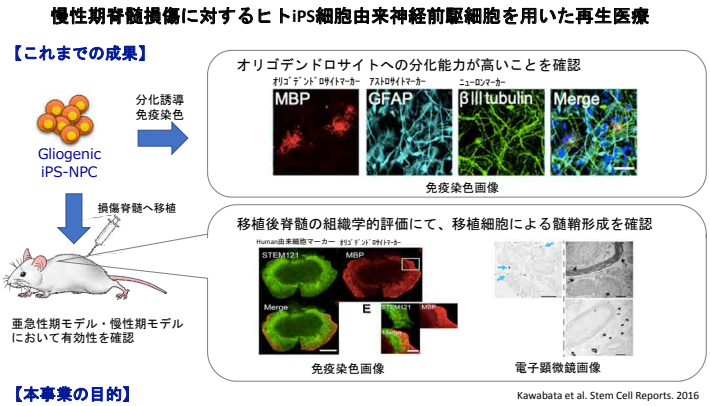

URL https://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/research/osafune_summary.html

# 慢性期脊髄損傷に対するヒトiPS細胞由来神経前駆細胞を用いた再生医療



**中村 雅也**　慶應義塾大学　医学部　整形外科学教室　教授

これまでの研究成果から、重度の慢性期脊髄不全損傷患者さんの場合、リハビリテーション治療単独では大幅な機能改善は期待しづらいと考えられています。以前、私達はヒトiPS細胞から誘導したオリゴデンドロサイトを多く含む神経前駆細胞(Gliogenic iPS-NPCs)を亜急性期の損傷脊髄に移植すると運動機能の改善が得られることを報告しました。最近の研究成果から、この細胞は慢性期に移植しても治療効果を期待できると考えています。そこで本研究事業では、大日本住友製薬株式会社、および村山医療センターと連携し、リハビリテーション治療単独では機能改善が得られないような重度の慢性期脊髄不全損傷患者を対象とする新規治療法として、Gliogenic iPS-NPC移植治療を開発する方針です。細胞の誘導手法や品質評価基準などを確立し、必要な非臨床試験データを取得して2023年度に治験届を提出することを目標としています。




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

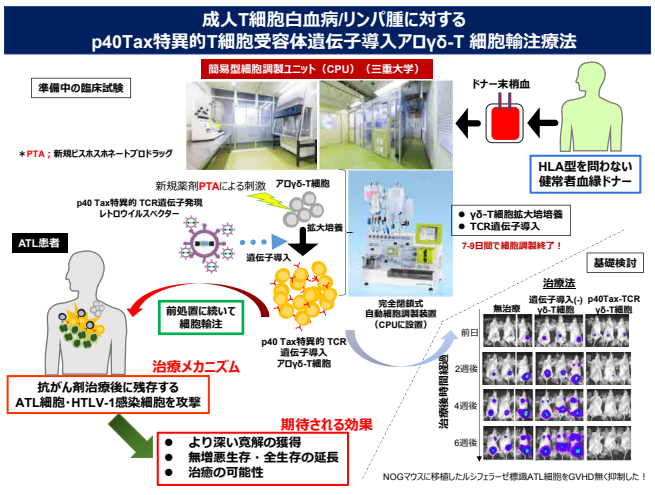
# 成人T細胞白血病／リンパ腫に対するHTLV-1 p40Tax特異的T細胞受容体遺伝子導入アロγδ-T細胞輸注療法の研究開発



**藤原 弘**　三重大学大学院　医学系研究科　個別化がん免疫治療学・特任准教授

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

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




URL http://www.shikuken.jp

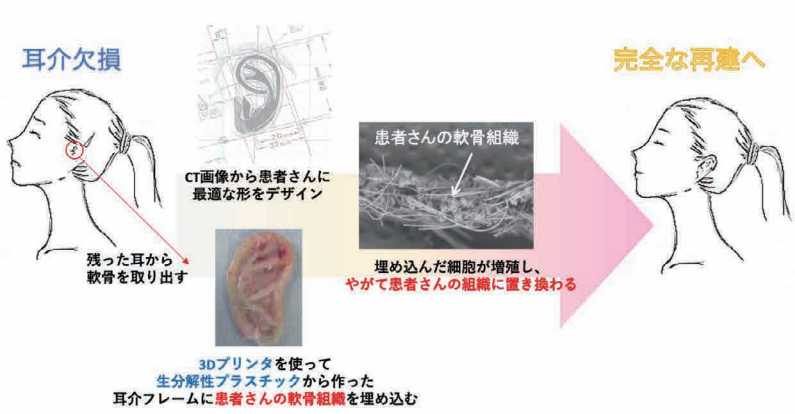
# PCL/PGA 複合スキャホールドと微細切軟骨組織を用いた耳介再生医療の実用化



**磯貝 典孝**　近畿大学　医学部　形成外科　教授

耳介は外観上とても大切な器官ですが、特殊でデリケートな構造ゆえ、その再建は困難を極めます。小耳症のような先天性耳介形成異常だけでなく、腫瘍、交通事故や火傷などで後天的に耳介欠損が生じてしまうこともあります。

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




私たちは、医学、生物学、人間工学など様々な角度から人工耳介フレームの開発を行ってきました。また同時に、可能な限り最小の軟骨から安全かつ最大の増幅効率を得るための技術開発を進め、臨床応用が可能なレベルの人工耳介を開発しました。

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

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

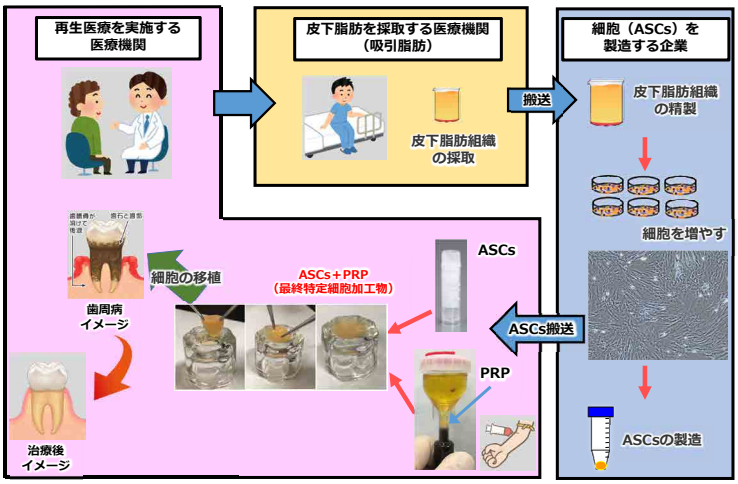
# 自己脂肪組織幹細胞及び多血小板血漿を用いた歯周組織再生医療技術の妥当性及び提供方法の検討



**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

歯周病は、歯牙周囲の歯槽骨、セメント質、歯根膜等から構成される歯周組織を破壊させることで、口腔衛生を著しく低下させるだけでなく、糖尿病、心臓病、肺炎等の全身疾患のリスク因子でもあります。近年、歯周組織を再生させる治療法の開発研究が進み、再生医療等安全性確保法下において、脂肪組織幹細胞（ASCs）や多血小板血漿（PRP）を用いた歯周組織再生医療が提供されていますが、まだ十分に、効果や妥当性等が明らかになっていない可能性があります。

**臨床研究の流れ**



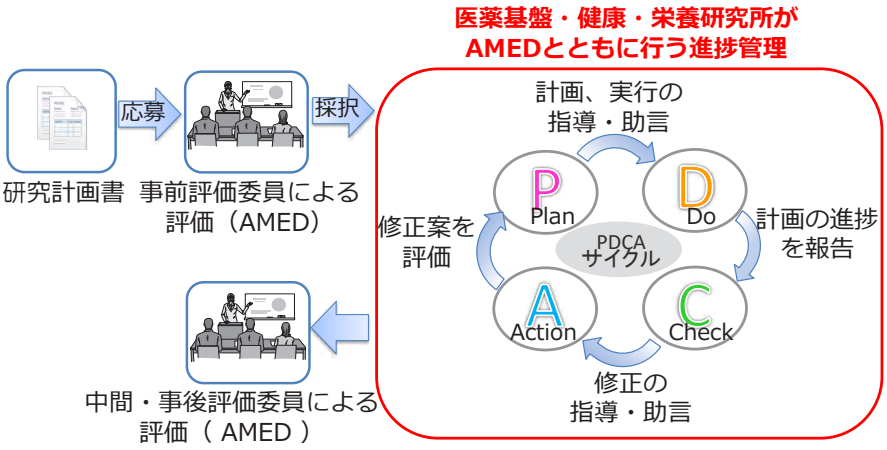

そこで、我々は、ASCsとPRPの2種類を混合した細胞加工物を用いた歯周組織再生医療についての有効性、妥当性、及び提供方法の適切性を検討し、適切な再生医療を、再び、医療へとフィードバックさせることを目的とした研究を進めています。臨床研究に参加いただいた患者さんは、細胞移植、または既存治療（エムドゲイン）のどちらかを受けていただきます。治療9ヶ月後の効果を比較、検証しています。

# 効率的な再生医療の提供に資する課題解決のための研究

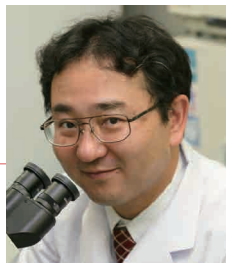


中谷 知右　医薬基盤･健康･栄養研究所　開発振興部　プログラムオフィサー

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

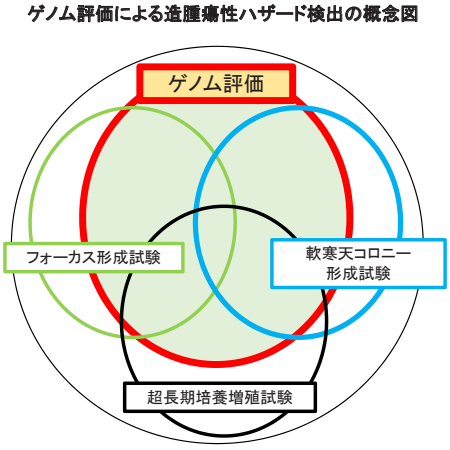


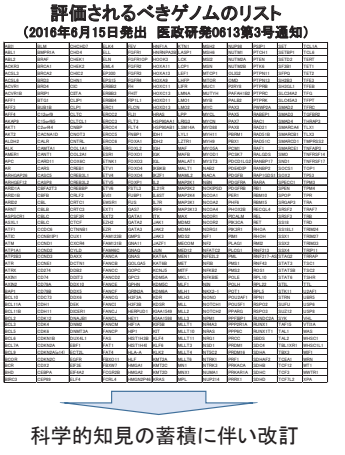

# 多能性幹細胞利用再生医療での造腫瘍性とがん関連ゲノム異常の関連にかかる規制科学的検討



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

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



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

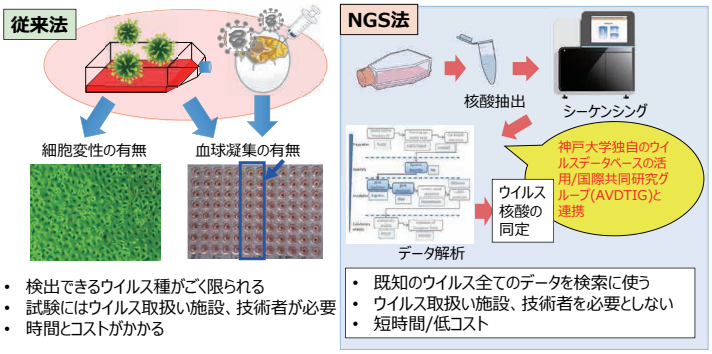


内田 和久　神戸大学　大学院科学技術イノベーション研究科　特命教授

細胞加工製品は、ドナーから得た細胞組織、培養時に使われる血清や培地への添加物など多様な生物由来原料を使って製造されるためウイルスによる汚染の可能性が否定できません。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。製品の安全性を確保するためには高いウイルス検出感度、網羅性、迅速性を備えた新規ウイルス試験法の開発が望まれています。

欧米ではワクチン関連の規制当局の研究者，アカデミア，ワクチン製造会社を中心に次世代シークエンサー(NGS)を利用してウイルス安全性を確保しようという国際共同研究グループ(AVDTIG)が組織されています。我々はAVDTIGが主催する国際的な多施設共同研究に参加・連携すると同時に、日本独自の取り組みとして「NGSを活用した細胞加工製品のウイルス安全性確保」の観点から研究を行い、ガイドライン化に向けた取り組みを行っています。

細胞加工製品の安全性確保のためNGSによるウイルス試験法を実用化する




NGSを用いることにより従来法では検出することができなかったウイルス種も検出可能になる

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

# 細胞加工物の腫瘍形成能を評価する非臨床パッケージの在り方の研究

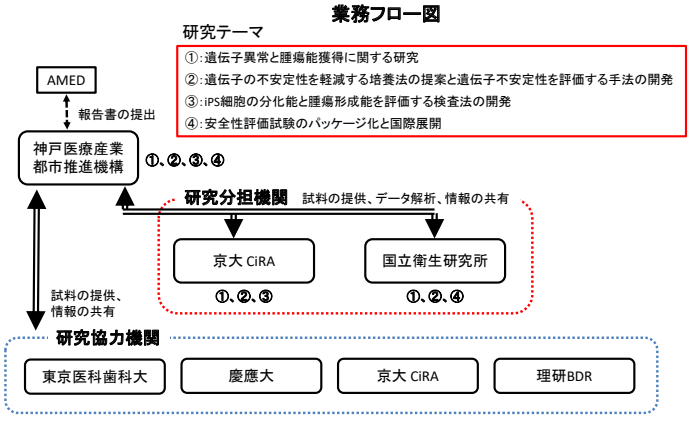


川真田 伸　神戸医療産業都市推進機構　細胞療法研究開発センター　センター長

本研究は、AMED RS事業「多能性幹細胞の安全性ガイドライン案策定(平成28年度～30年度)」を引継ぎ、一連の解析結果を纏めること、及び腫瘍形成に関連すると考えられる遺伝子の異常を抑える培養方法の提案や遺伝子異常を早期に発見し評価する検査方法を開発することを目的としております。また、本研究で得られた知見を国際関連学会で発表することで、世界の細胞治療の進展にも貢献でき、我が国の国際競争力の向上にも繋がると考えています。

本研究では、研究分担機関(iPS細胞研究所:CiRA、国立医薬品食品衛生研究所等)及び研究協力機関(東京医科歯科大学、慶應大学、京都大学、理研BDR)と連携し、試料の提供、データ解析及び情報の共有を行い、その成果と現在までの知見を合わせた合同討議の上で、リスク管理の考えた方に沿った培養方法・造腫瘍能検査法・評価法が明示され、多能性幹細胞を用いた細胞治療の安全性の向上に貢献できると考えております。

細胞加工物の腫瘍形成能を評価する非臨床パッケージの在り方の研究
業務フロー図




URL https://www.fbri-kobe.org/rdc/

# 再生医療に資する細胞品質特性指標の探索法の開発



**河合 純**　理化学研究所　科技ハブ産連本部　予防医療・診断技術開発プログラム
副プログラムディレクター

再生医療等製品としての培養ヒト間葉系幹細胞（MSC）は急速に実用化が進みつつある一方で、十分にその特性を評価する技術やエビデンスが整備されておらず、そのために標準化や国際化もされていないのが現状です。そこで先鋭的な技術と知識をもつ理化学研究所、国立医薬品食品衛生研究所、国立成育医療研究センターがタッグを組み、企業の動向やニーズも参考にし、細胞特性を理解する技術基盤の構築とその標準化をめざします。特性の評価手法のゴールデンスタンダードがない細胞医薬において、きわめて多様でありながら医療応用がすでに始まっているMSCを取り上げ、わが国が得意なRNA解析技術を強みとしてオミックス解析と機能解析によるエビデンスを創出し、特性理解の基本形を示し世界標準にすることをめざします。標準化した技術基盤を構築することは再生医療と関連産業を大きく推進することが期待されます。

（目的）

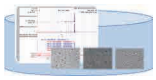
間葉系幹細胞／間葉系間質細胞（MSC）について**品質・非臨床評価手法**を開発し、**エビデンスデータ**をもって、**国際標準化**を図る。

（目標・アウトプット）

品質特性指標の**探索パイプライン**の開発




多様性の**データ基盤**の構築



**標準化団体へ発信**



（意義・成果・波及効果）

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

URL http://www.pmi.riken.jp/

# 再生医療臨床研究促進基盤整備事業

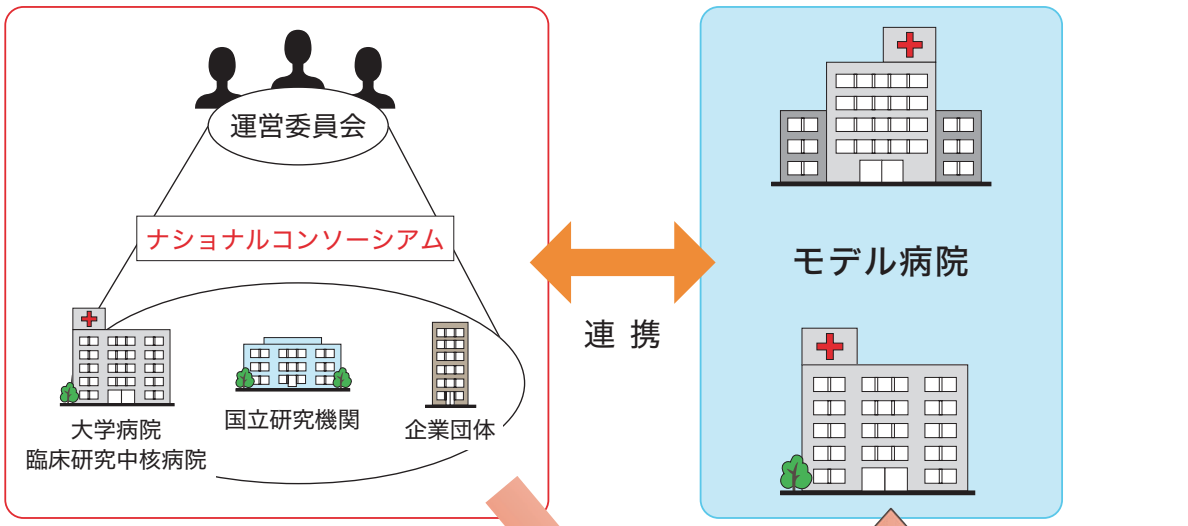
Project to Build Foundation for Promoting Clinical Research of Regenerative Medicine

再生医療に関する臨床研究について、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等、我が国はこれまでに多くの成果を上げてきました。再生医療の分野において、我が国は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、トップランナーに続くシーズを創出し、円滑に臨床研究につなげるには、再生医療等研究の基盤整備への取り組みが重要です。

## ●再生医療等臨床研究再生医療ナショナルコンソーシアムの実現

本事業は、日本再生医療学会を中心に、大学病院や企業団体が参画する連合体（ナショナルコンソーシアム）を構築し、再生医療の知識・経験を有する再生医療臨床研究実施拠点機関といった医療機関等と連携して、再生医療の実用化を推進するための支援を行っています。

これにより、再生医療等臨床研究等の基盤を整備し、再生医療臨床研究の円滑な実施を支援するとともに、研究の効率化、標準化、コストの削減、実施件数の増加等を図ります。




**【主な取り組み内容】**

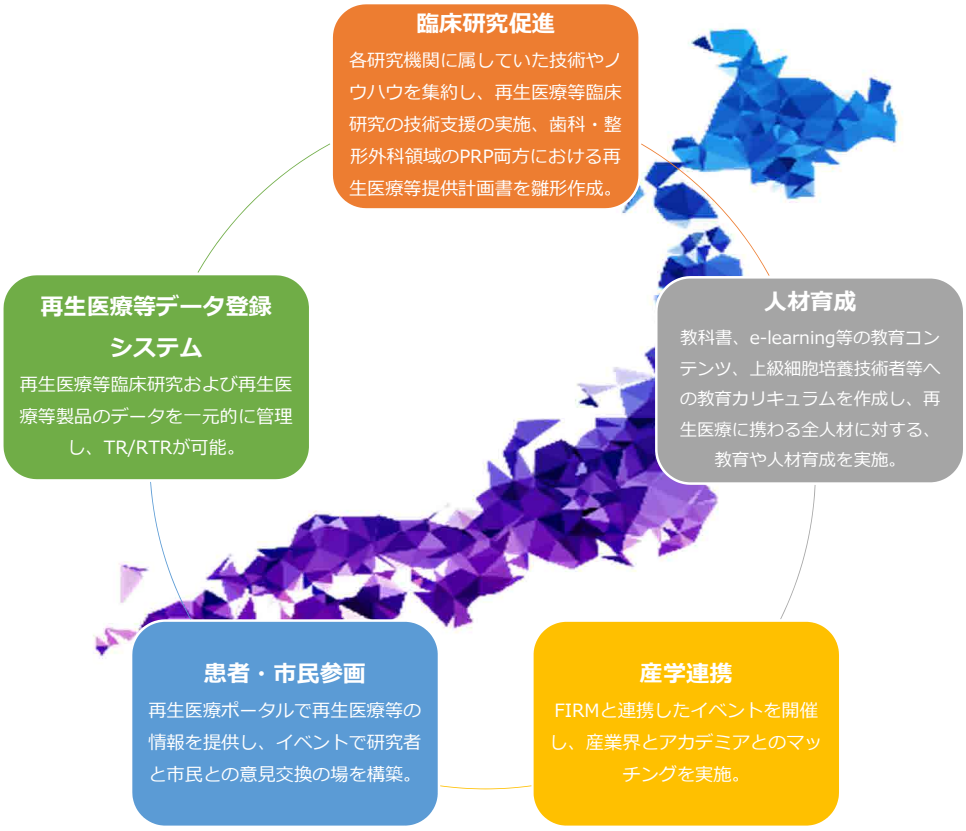
- ○再生医療臨床研究の研究計画に対する技術的支援
- ○再生医療臨床研究に必要な人材の教育
- ○データベースの管理・運営・利活用等の再生医療の実用化を推進するための支援
- ○単独での臨床研究を実施できない国内外の研究機関や医療機関、ベンチャー企業等と、多施設共同臨床研究等を行うことが可能な国内の医療機関とのマッチング
- ○知的財産取得・管理等に関する戦略的助言
- ○患者・市民参画調査
- ○再生医療の国際展開を見据えた支援

# 再生医療等臨床研究を支援する再生医療ナショナルコンソーシアムの実現



岡田 潔　日本再生医療学会　常務理事

再生医療等臨床研究は、再生医療関連新法や医薬品医療機器等法の施行以降、ますますの増加が期待されていますが、これまで限られた機関でしか実施されてこなかったのには、再生医療等臨床研究に関して、その経験、ノウハウ、臨床データが共有されていない現状があります。日本再生医療学会では、オールジャパンでの臨床研究の実施支援、教育、臨床研究データの集積を可能とするコンソーシアムを形成し、再生医療実現拠点ネットワーク事業の成果と連携しつつ、iPS細胞等臨床研究推進モデル事業の対象機関を分担機関として組み入れ、緊密な協力体制の構築を目指しています。本コンソーシアムの支援により、全国の医療機関で再生医療等の実施がさらに推進されるとともに、提供計画や実施医療機関、細胞培養加工施設、認定再生医療等委員会の質の向上が期待されます。将来的には研究者と企業をマッチングすることで、再生医療等の実用化の促進も進めて参ります。




URL https://nc.jsrm.jp/

# 難治性疾患実用化研究事業

| 研究開発課題名/補助事業課題名 | 研究開発担当者 |
|---|---|
| 拡張型心筋症に対する革新的な心筋再生遺伝子治療薬の開発 | 筑波大学 医学医療系<br>循環器内科学 教授<br>家田 真樹 |
| X連鎖高IgM症候群に対する改良型Cas9を用いたゲノム編集技術によるT細胞遺伝子治療法の開発 | 国立成育医療研究センター 成育遺伝研究部<br>疾患遺伝子構造研究室 室長<br>内山 徹 |
| 神経保護因子Necdinの発現上昇による筋萎縮性側索硬化症の新規治療法の創出 | 大阪大学大学院 医学系研究科<br>神経内科学 教授<br>望月 秀樹 |
| 分子病態に基づく筋萎縮性側索硬化症の遺伝子治療開発 | 自治医科大学 医学部 内科学講座<br>神経内科学部門 教授<br>村松 慎一 |
| ナチュラルキラーT細胞活性化による慢性炎症制御に基づく新たな心筋症治療の実用化 | 九州大学大学院 医学研究院<br>教授<br>筒井 裕之 |
| 網膜色素変性に対する視細胞保護遺伝子治療の医師主導治験 | 宮崎大学 医学部<br>教授<br>池田 康博 |
| STAT3変異により発症する高IgE症候群に対する改良型Cas9を用いた造血幹細胞遺伝子治療の開発 | 国立成育医療研究センター<br>遺伝子細胞治療推進センター センター長<br>小野寺 雅史 |
| 重症劣性栄養障害型表皮水疱症に対する非侵襲性かつ高効率な間葉系幹細胞遺伝子治療法の開発 | 大阪大学大学院 医学系研究科<br>寄附講座 教授<br>玉井 克人 |
| 内耳遺伝子治療法による遺伝性難聴の根本的治療法の開発 | 順天堂大学 医学部<br>耳鼻咽喉科学講座 准教授<br>神谷 和作 |
| 心ファブリー病および拡張型心筋症に対する心臓標的AAVベクターによる遺伝子治療法の開発 | 大阪大学大学院 医学系研究科<br>循環器内科学 講師<br>朝野 仁裕 |
| 新規AAVベクターによる肝臓をターゲットにした先天代謝異常症の遺伝子治療開発 | 自治医科大学 医学部<br>小児科 准教授<br>村松 一洋 |
| 機能的に安定な自己誘導型制御性T細胞による尋常性天疱瘡に対する細胞療法の開発 | 慶應義塾大学 医学部<br>教授<br>天谷 雅行 |
| 筋萎縮性側索硬化症（ALS）に対する遺伝子治療法の開発 | 京都大学 iPS細胞研究所<br>教授<br>井上 治久 |
| Niemann-Pick 病C型に対する遺伝子治療開発 | 自治医科大学 医学部<br>小児科学 教授<br>山形 崇倫 |
| 家族性LCAT欠損症を対象としたLCAT-GMAC治療実用化に向けた医師主導治験 | 千葉大学 医学部附属病院糖尿病<br>代謝・内分泌内科 教授<br>横手 幸太郎 |

# 革新的がん医療実用化研究事業

| 研究開発課題名/補助事業課題名 | 研究開発担当者 |
|---|---|
| アンメットメディカルニーズへの迅速対応を可能にする遺伝子治療法に関する研究 | 産業技術総合研究所 バイオメディカル研究部門<br>上級主任研究員<br>間世田 英明 |
| T細胞レセプター疑似抗体及びGITR細胞内ドメインを利用した革新的CAR-T細胞輸注療法の開発 | 三重大学大学院 医学系研究科<br>個別化がん免疫治療学 准教授<br>宮原 慶裕 |
| EPHB4受容体陽性悪性軟部腫瘍を標的とした非ウイルス遺伝子改変キメラ抗原受容体T細胞療法の非臨床試験 | 京都府立医科大学大学院 医学研究科<br>小児科学 学内講師<br>柳生 茂希 |
| 独自開発の革新的な増殖制御型アデノウイルスの肉腫への承認申請を目指した医師主導治験 | 鹿児島大学<br>学術研究院医歯学域医学系／鹿児島大学病院 教授<br>探索的医療開発センター長<br>小賀 健一郎 |
| 革新的抗がんウイルス療法の実用化臨床研究 | 東京大学 医科学研究所 先端医療研究センター<br>先端がん治療分野 教授<br>藤堂 具紀 |
| 悪性胸膜中皮腫に対するAdSOCS3を用いた新規遺伝子治療の医師主導治験に関する研究 | 高知大学 教育研究部<br>医療学系臨床医学部門 教授<br>仲 哲治 |
| 固形がんに対するIL-7/CCL19産生型CAR-T細胞療法の研究開発 | 山口大学大学院 医学系研究科<br>教授<br>玉田 耕治 |
| 成人T細胞性白血病/リンパ腫に対するTax特異的T細胞受容 体遺伝子導入免疫細胞療法の開発 | 自治医科大学 医学部<br>教授<br>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<br>増殖分化機構研究部門 准教授<br>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<br>血液内科・部長 細胞治療科・医長<br>末廣 陽子 |
| 難治がんに対するp53がん抑制遺伝子搭載武装化アデノウイルス製剤の実用化のための非臨床試験 | 岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科<br>教授<br>藤原 俊義 |
| CCR4を標的としたキメラ抗原受容体遺伝子改変T細胞療法の非臨床試験 | 国立がん研究センター<br>研究所腫瘍免疫研究分野 主任研究員<br>渡邊 慶介 |
| 遺伝子組換え麻疹ウイルスを用いた抗がんウイルス療法の臨床研究 | 東京大学 生産技術研究所<br>特任教授<br>甲斐 知恵子 |
| CD19陽性悪性リンパ腫に対するpiggyBacトランスポゾン法によるキメラ抗原受容体遺伝子改変自己T細胞の安全性及び有効性に関する第Ⅰ/Ⅱ相医師主導治験 | 名古屋大学大学院 医学系研究科<br>小児科学 教授<br>高橋 義行 |
| がん認識抗体とCAR-T細胞による難治性B細胞性悪性リンパ腫を対象とした第Ⅰ相医師主導臨床試験 | 山口大学大学院 医学系研究科<br>教授<br>玉田 耕治 |
| CD116陽性急性骨髄性白血病および若年性骨髄単球性白血病を対象とする非ウイルス遺伝子改変GMR CAR-T細胞のFIH医師主導治験 | 信州大学 学術研究院医学系<br>教授<br>中沢 洋三 |

# 再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業

## ●目的・概要

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

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

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

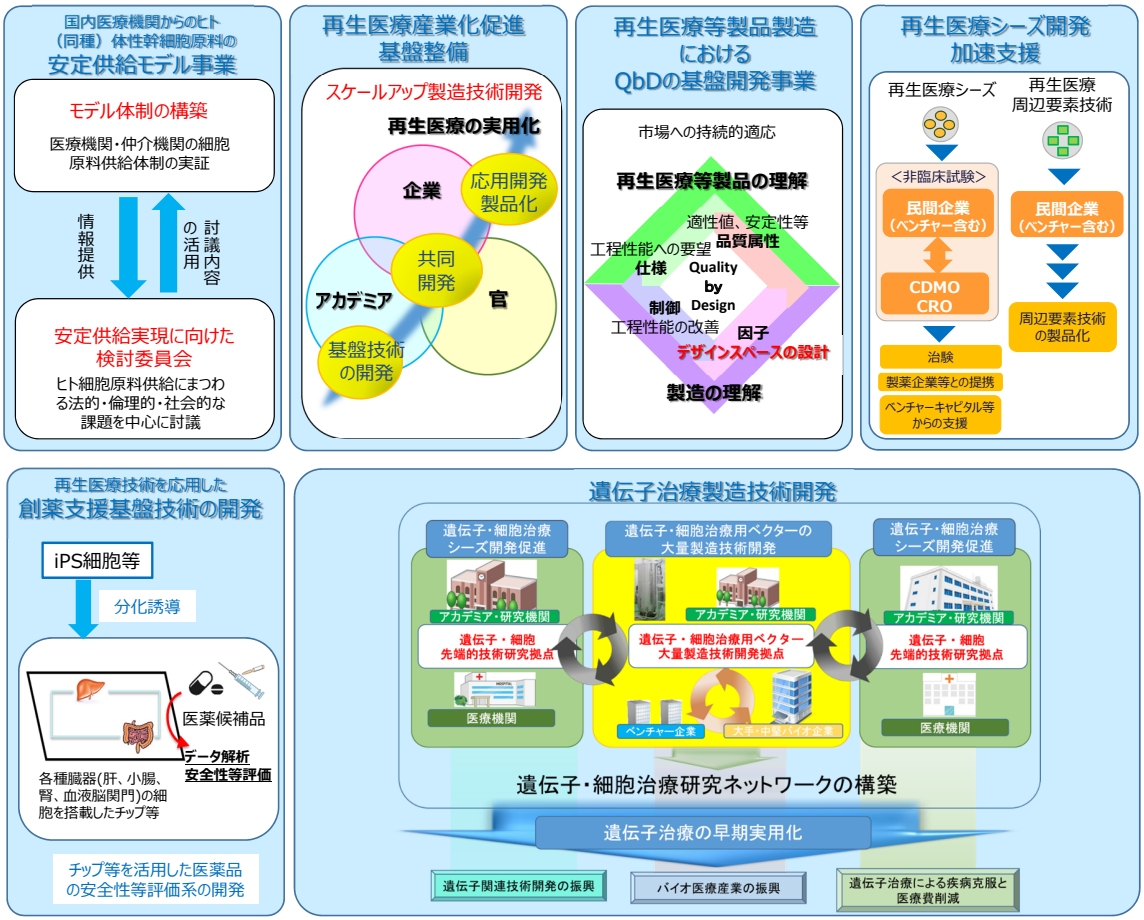
再生医療シーズ開発加速支援では、市場性が期待できる再生医療等製品シーズや周辺要素技術シーズの産業化を加速することを目標とし、民間企業(ベンチャーを含む)を対象にした開発を支援します。

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

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

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

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



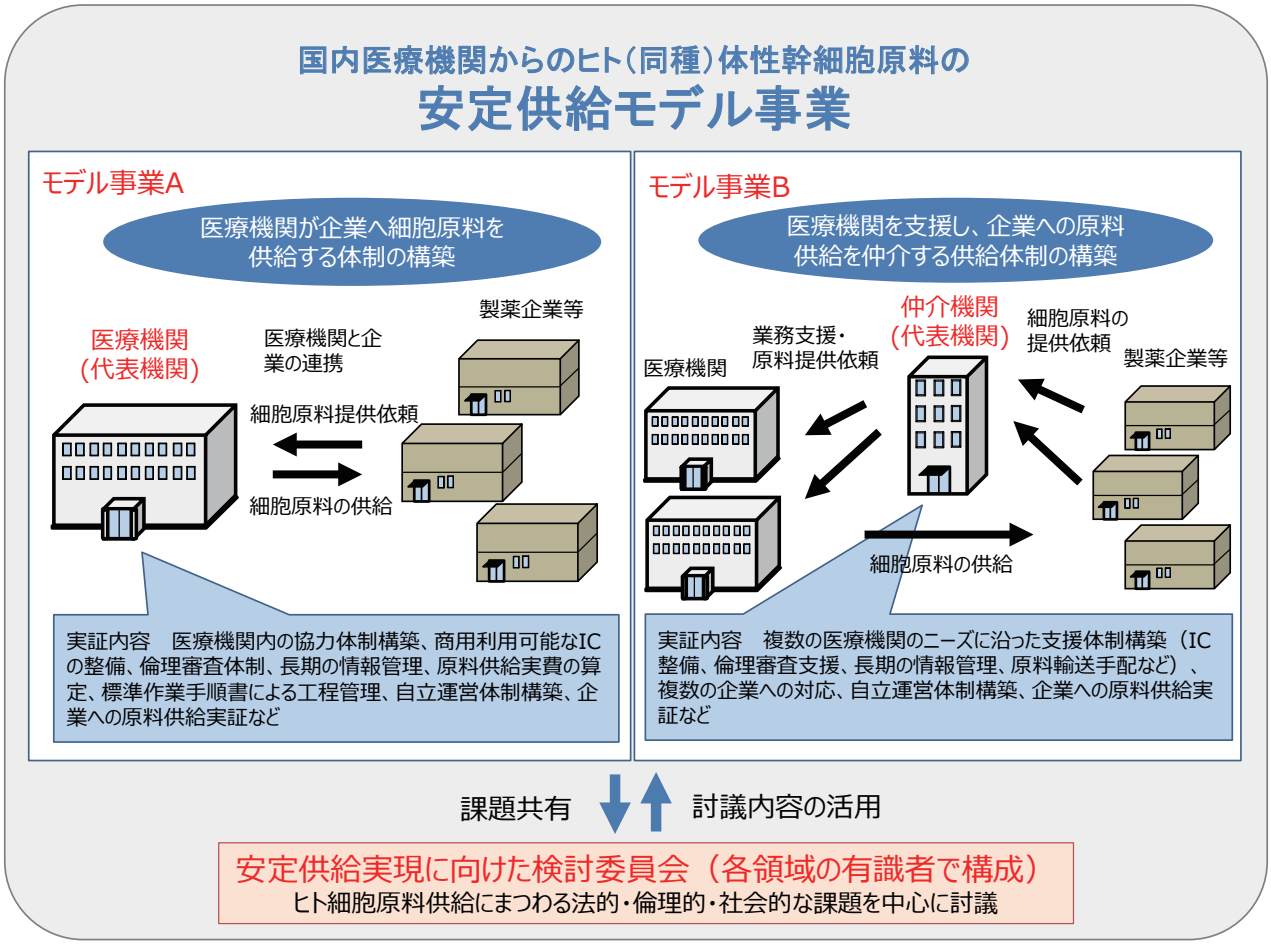
# 再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業
## （国内医療機関からのヒト（同種）体性幹細胞原料の安定供給モデル事業）

### ●本事業の目的および実施体制

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

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

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

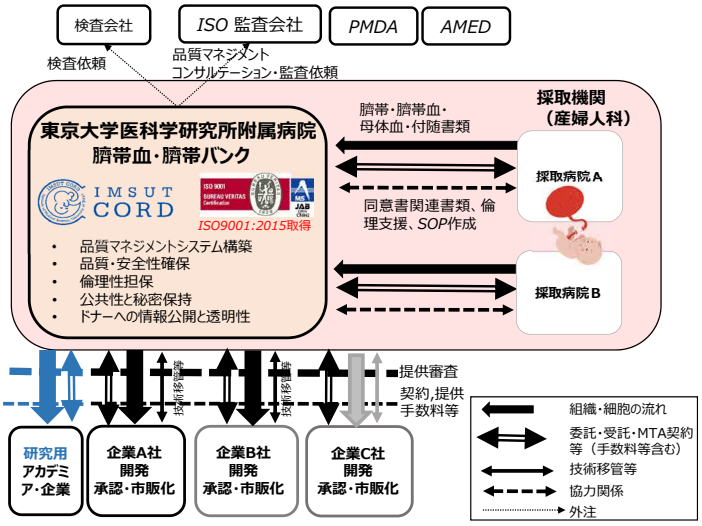


# 周産期付属物由来細胞の安定供給モデルの構築



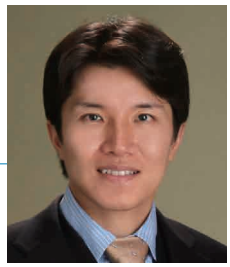
**長村 登紀子**　東京大学　医科学研究所附属病院　臍帯血・臍帯バンク/セルプロセッシング・輸血部　准教授・部長

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



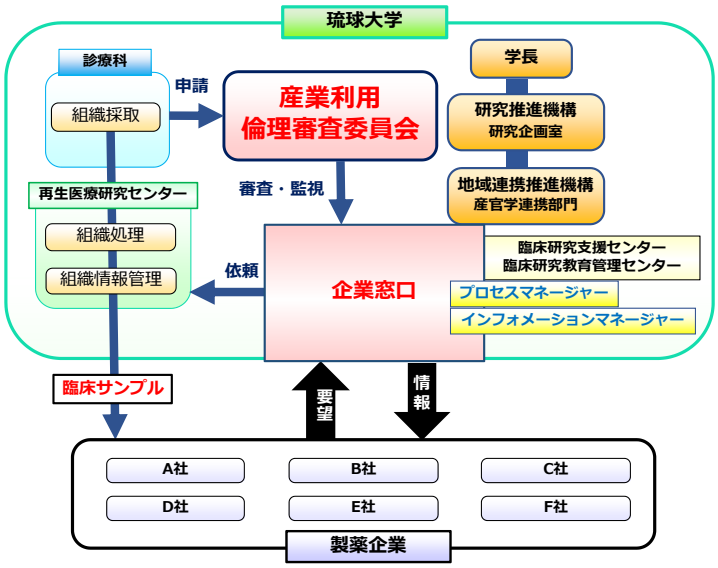

URL http://imsutcord.umin.jp

# 琉球大学を起点としたヒト（同種）体性幹細胞原料の安定供給システムの構築



**清水 雄介**　琉球大学大学院　医学研究科　形成外科学講座　教授

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



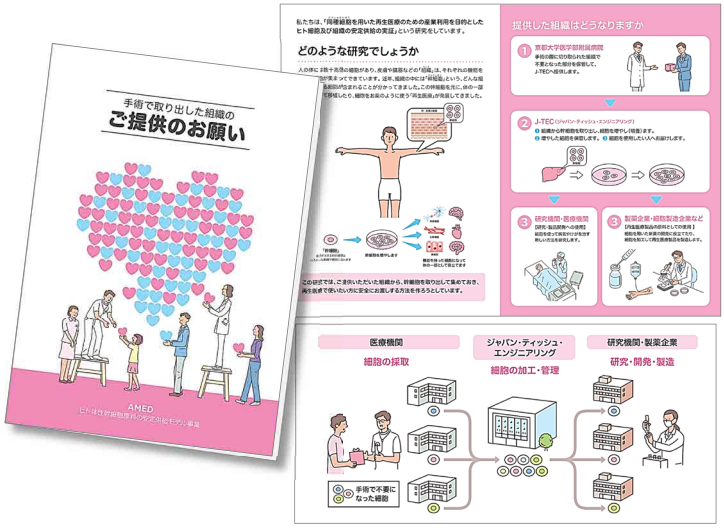
# 同種細胞を用いた再生医療のための産業利用を目的としたヒト細胞及び組織の安定供給の実証



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

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

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




URL http://www.jpte.co.jp

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



**梅澤 明弘**　国立成育医療研究センター　再生医療センター　センター長

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

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




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

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

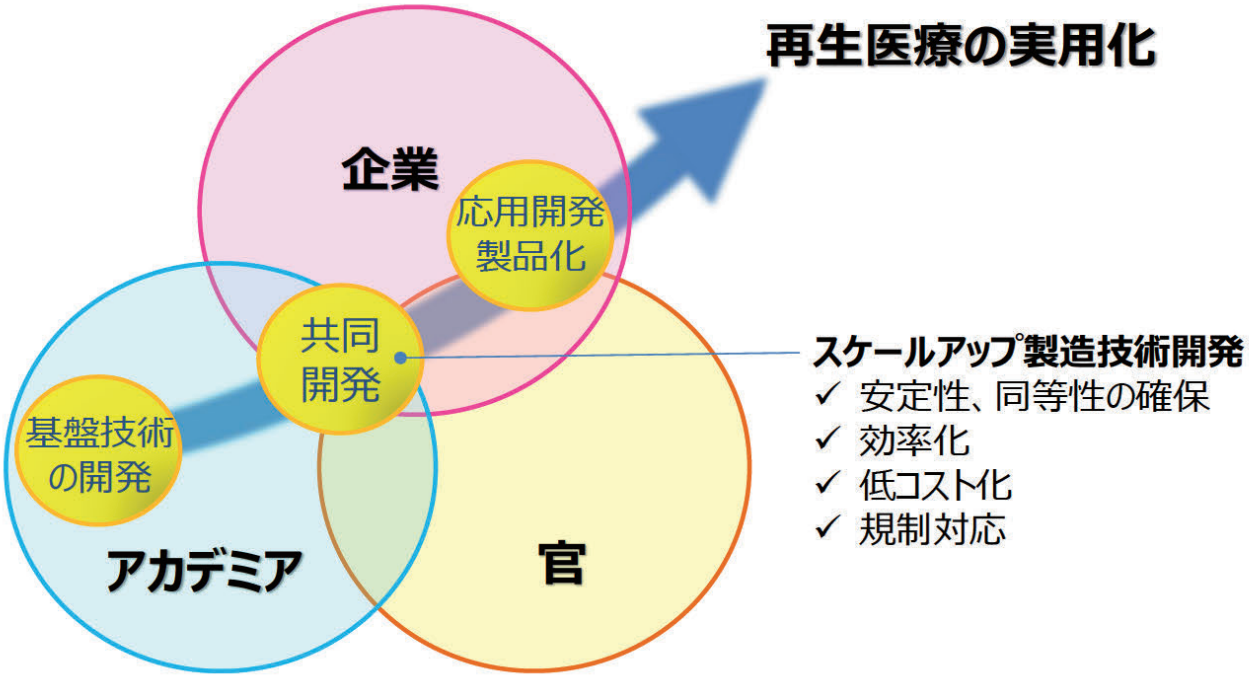
## ●本事業の目的および実施体制

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

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

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

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



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



**紀ノ岡 正博**　大阪大学大学院　工学研究科　教授

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




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

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

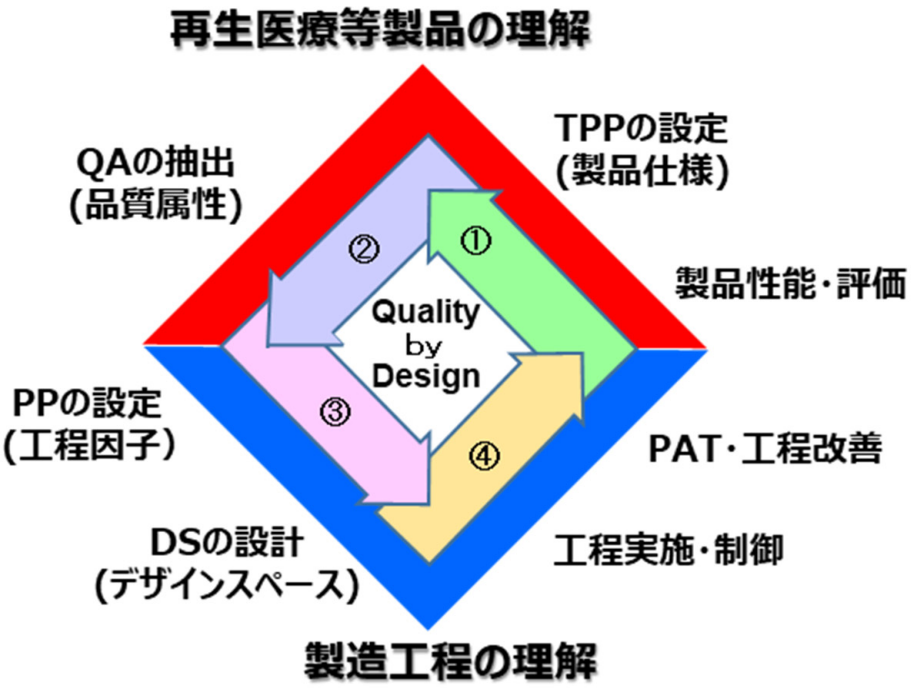
# 再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業（QbDに基づく再生医療等製品製造の基盤開発事業）

## ●本事業の目的および実施体制

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

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

PS：一般社団法人 再生医療イノベーションフォーラム/
　　株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング　畠　健一郎
PO：特定非営利活動法人 バイオ計測技術コンソーシアム　中江　裕樹



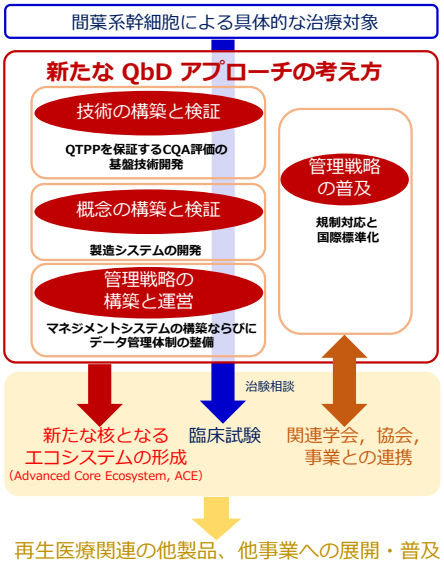
# ヒト細胞加工製品の製造に向けたQbDに基づく管理戦略の構築と新たな核となるエコシステムの形成



紀ノ岡 正博　大阪大学大学院　工学研究科　教授

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

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




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

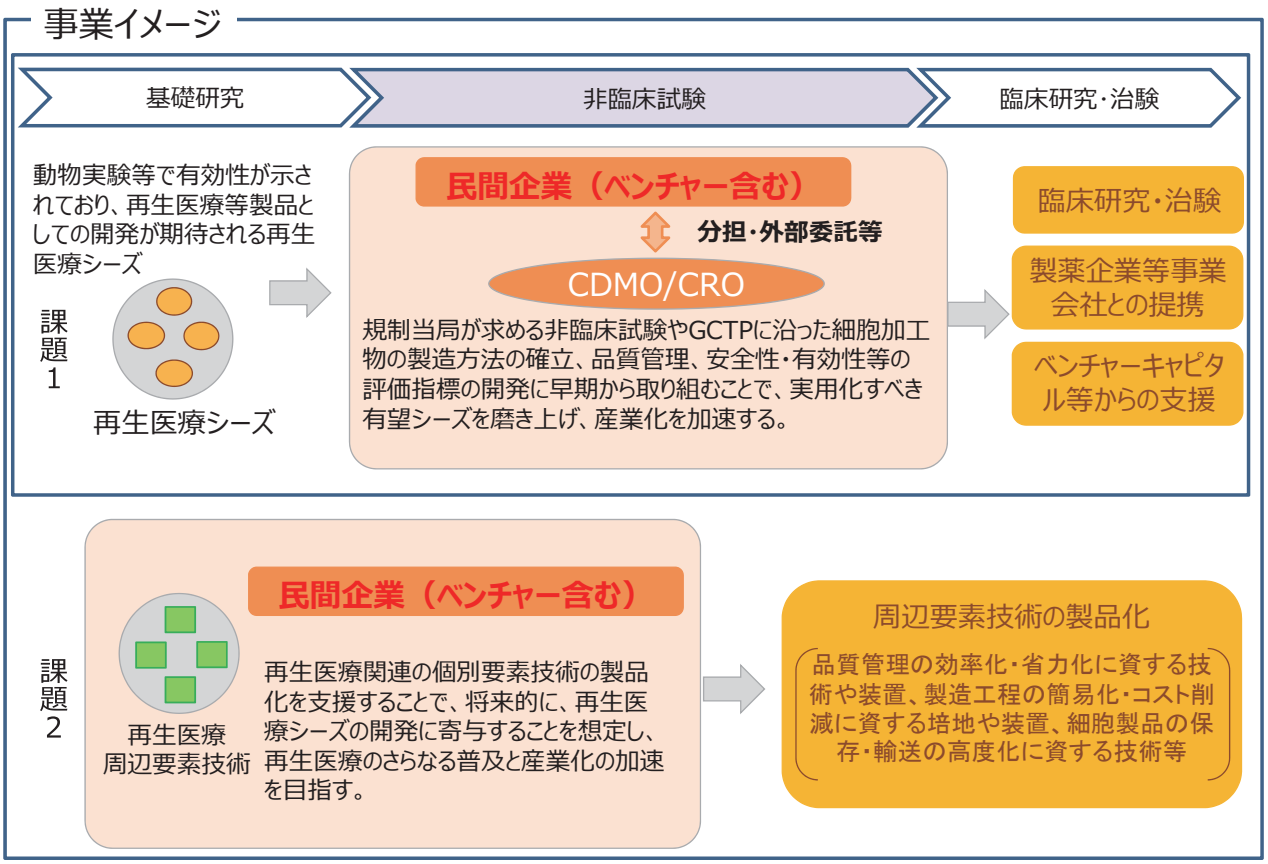
# 再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業（再生医療シーズ開発加速支援）

## ●本事業の目的および実施体制

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

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

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



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

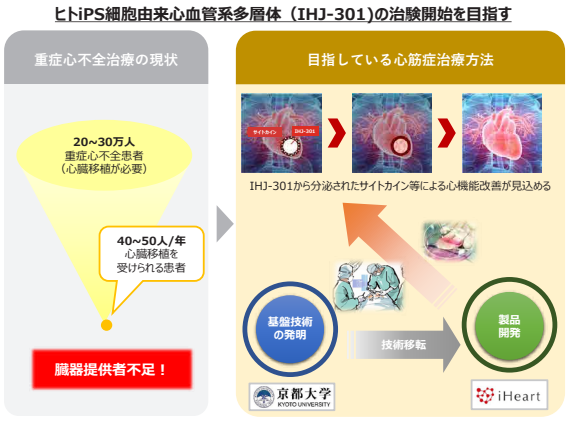


**角田 健治**　iHeart Japan株式会社　代表取締役社長

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

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

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




URL http://www.iheartjapan.jp

# 同種軟骨細胞シート(CLS2901C)の製品化に向けた製造方法の確立

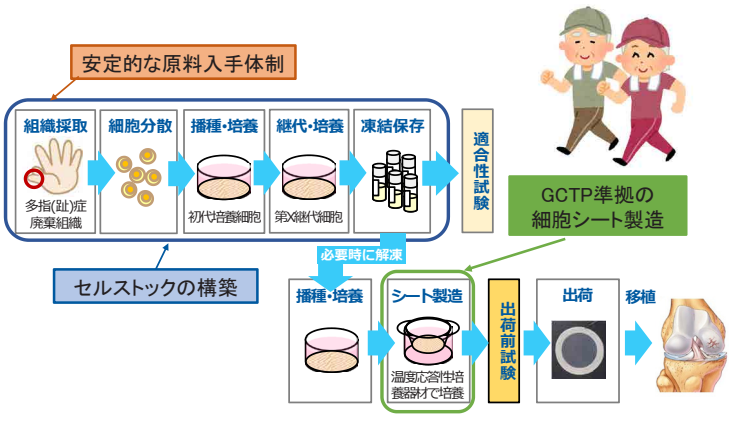


**橋本 せつ子**　株式会社セルシード　代表取締役社長

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

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

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




URL https://www.cellseed.com

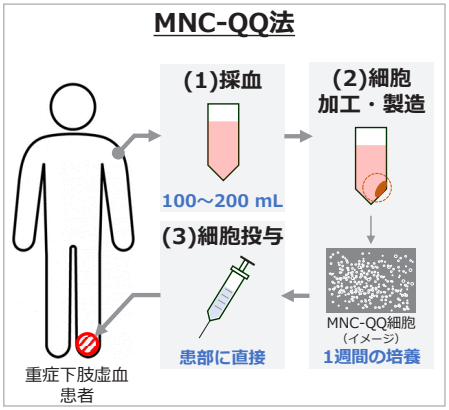
# MNC-QQ細胞を用いた重症下肢虚血に対するグローバルな再生医療等製品の研究開発



吉田 裕明　株式会社リィエイル　代表取締役CEO

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

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




再生医療等製品として開発し、
安全でリーズナブルな
根治療法を提供

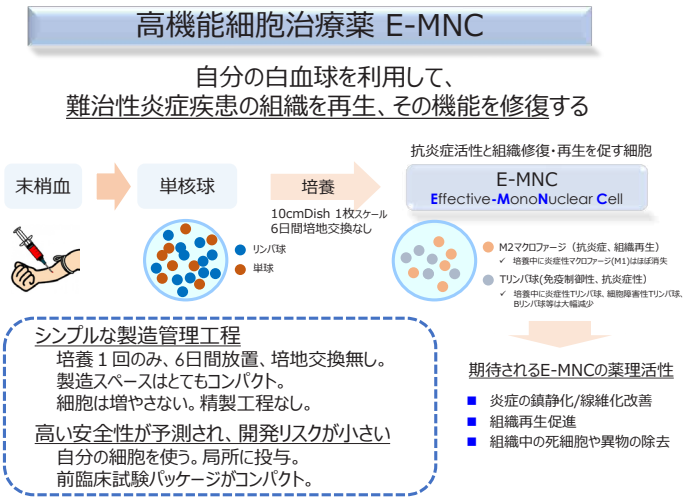
URL http://www.re-eir.com/

# 高機能細胞 E-MNC(CA-702)の治験開始に向けた研究開発



関 誠　セルアクシア株式会社　代表取締役社長

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




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

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



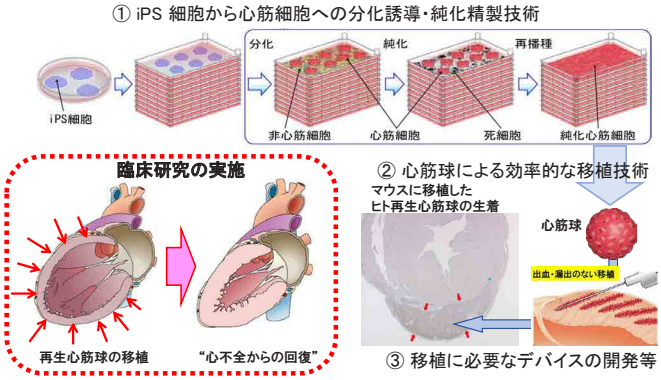
福田 恵一　Heartseed株式会社　代表取締役

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

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

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

我々が開発した再生心筋細胞移植療法では、心臓組織内に移植心筋細胞が非常に効率よく生着し、心筋細胞から放出される様々な生理活性物質の作用も加わることで、「心不全の根本治療」の確立を目指しており来年には治験を開始する予定です。




URL http://heartseed.jp/

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



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

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

本研究の目標であるCD19を標的とした自家CAR-T細胞製剤を用いた急性リンパ性白血病に対する治験を開始するため、当局との合意を進めて非臨床試験を実施しています。将来的には薬事承認を得て、高品質で低コストのCAR-T細胞療法を国内で普及させるとともに、日本発のpiggyBacトランスポゾン法を用いた本技術が国際標準となり、世界のCAR-T細胞療法のプラットフォームとなる得ることを実証したいと考えています。




URL http://www.jpte.co.jp

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

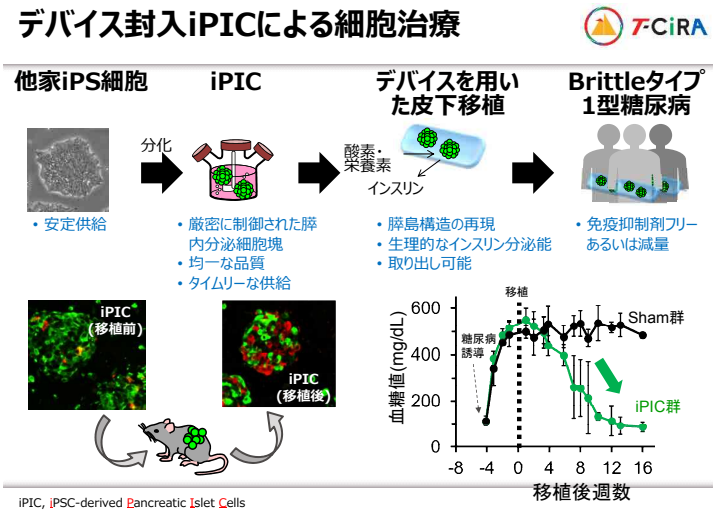


**伊藤 亮**　武田薬品工業株式会社　T-CiRAディスカバリー　主席研究員

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

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

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




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

# ヒトiPS細胞の大量生産培養における下流工程を支援するシステムの開発



**和田 昌憲**　エイブル株式会社　開発部　専任課長

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




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

# 安全で高効率な細胞製造を実現する自動培養技術の開発



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

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




URL iPS 細胞の研究成果をより多くの人に
――再生医療普及のカギを握る「細胞量産化」への挑戦
https://social-innovation.hitachi/ja-jp/case_studies/hitachi_kobe_labo/
オープンイノベーションで「再生医療」の明日に挑戦する日立神戸ラボ
https://www.hitachi.co.jp/rd/special/takeda.html
すべての人に再生医療を
https://www.youtube.com/watch?v=C8ynAb_OVQk

# 超高性能・汎用細胞リプログラミング技術の実用化



**中西 真人**　ときわバイオ株式会社・つくば研究所　取締役・つくば研究所長

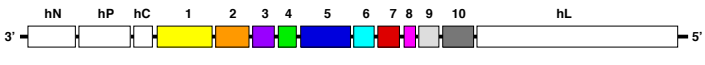
私たちの体は、1個の受精卵に由来する神経・血液・筋肉など、さまざまな組織の細胞から成り立っています。これまでは、最終的に完成した組織の細胞の性質を変化させることは不可能だとされてきました。しかし、iPS細胞の発見で明らかになったように、いくつかの遺伝子を組み合わせて使うことで、細胞の性質を人工的に転換（リプログラミング）できるようになりました。こうして作製した細胞は、再生医療の素材として期待されています。

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

## ステルス型 RNA ベクターの構造と機能




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



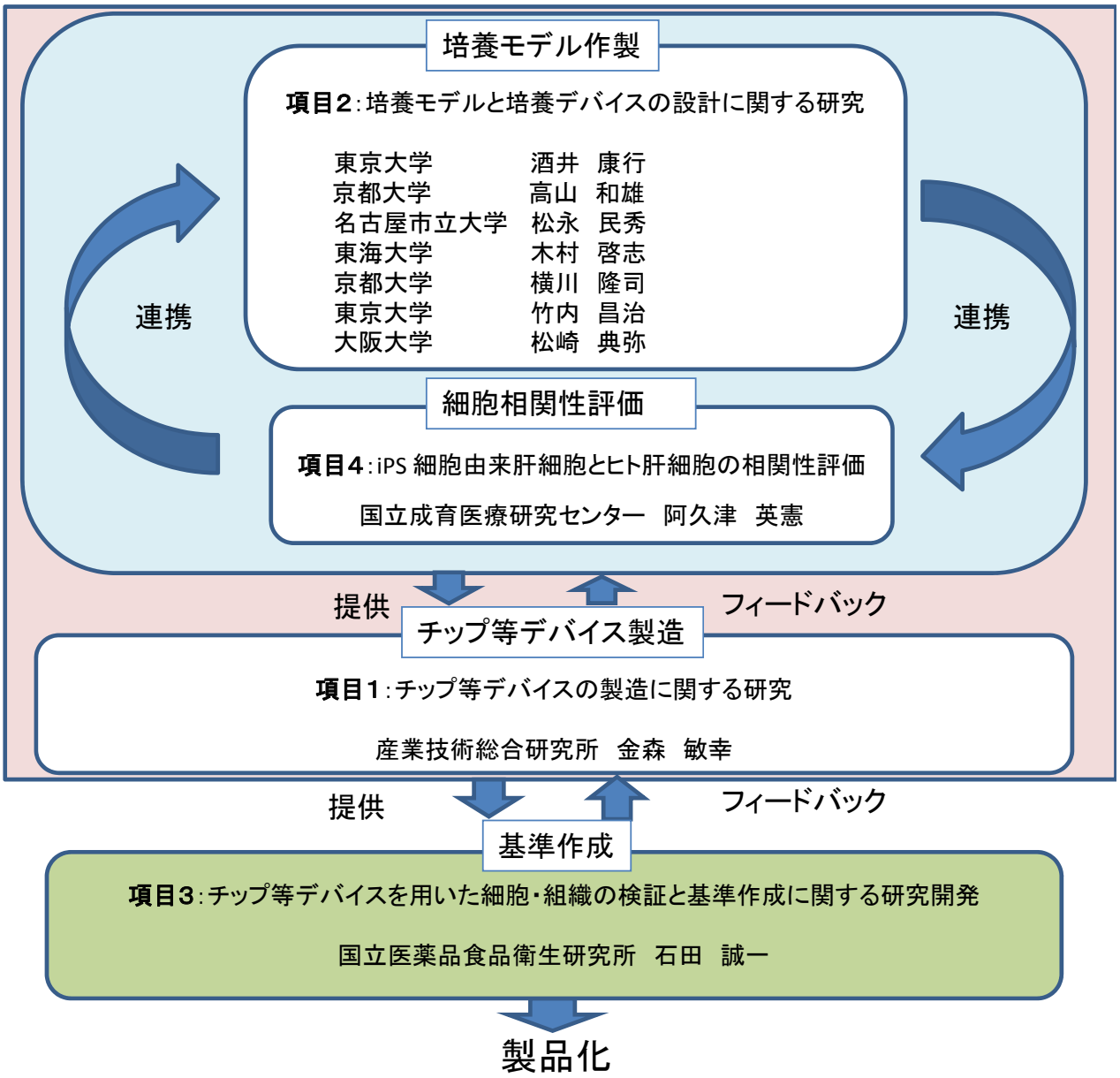

URL https://tokiwa-bio.com

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

## ●本事業の目的および実施体制

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

PS：国立成育医療研究センター　梅澤　明弘
PO：国立医薬品食品衛生研究所　小島　肇

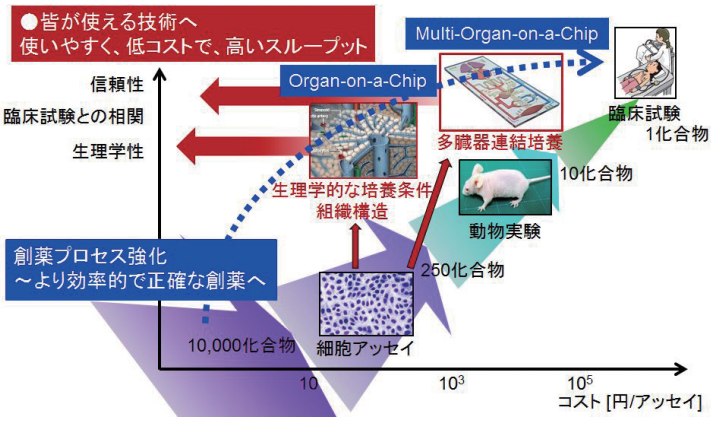


# In-vitro 安全性試験・薬物動態試験の高度化を実現するorgan/multi-organs-on-a-chipの開発とその製造技術基盤の確立



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

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




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

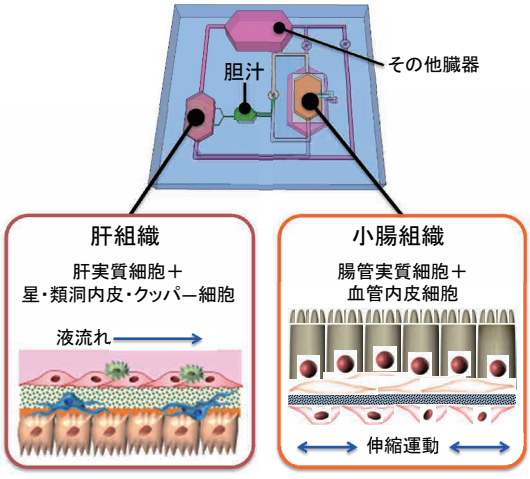
# 階層的共培養を基礎とするLiver/Gut on-a-chipの開発：インビトロ腸肝循環評価を目指した高度な代謝と極性輸送の再現



**酒井 康行**　東京大学大学院　工学系研究科化学システム工学専攻　教授

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

**Liver/Gut on-a-chip**



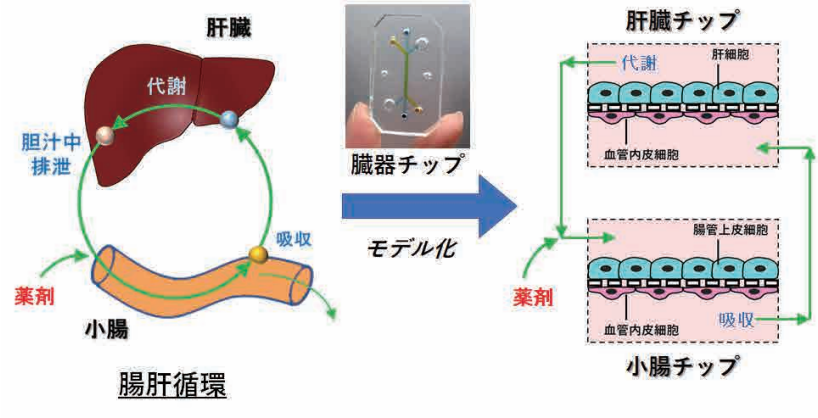

URL http://orgbiosys.t.u-tokyo.ac.jp/sakai/index.php

# 腸肝循環の薬物動態を再現可能なデバイスの開発



**高山 和雄**　京都大学　iPS細胞研究所　講師

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



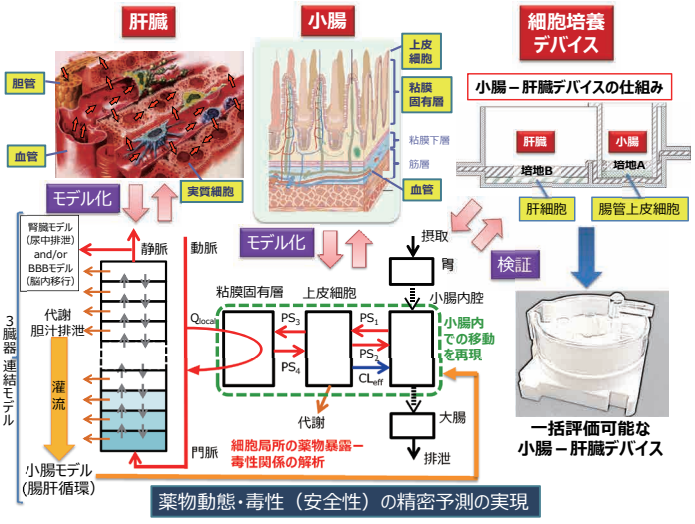

URL https://sites.google.com/view/takayama-jp/

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



**松永 民秀**　名古屋市立大学大学院　薬学研究科　教授

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



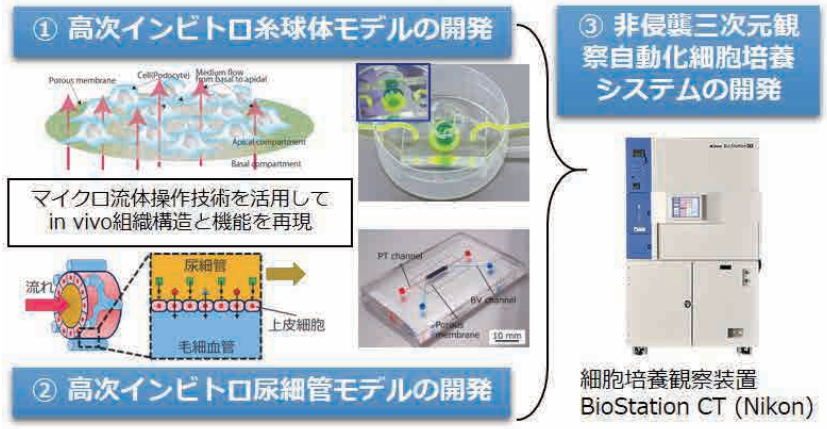

URL http://www.phar.nagoya-cu.ac.jp/hp/ryc/index.html

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



**木村 啓志**　東海大学　工学部機械工学科　准教授

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



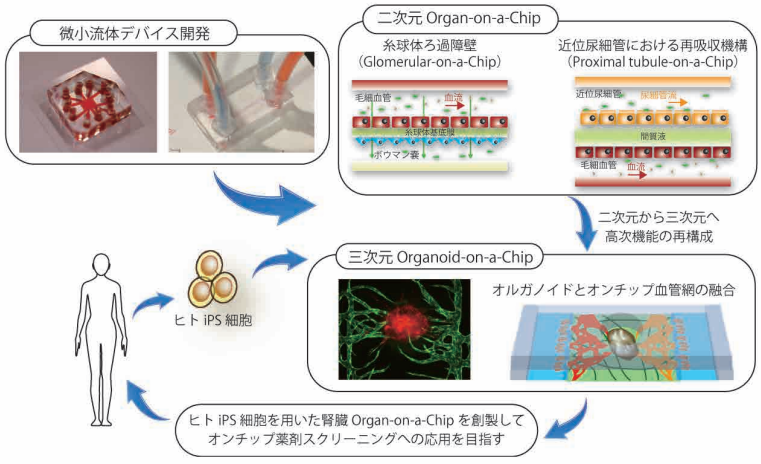

URL http://www.kimura-lab.info/

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



**横川 隆司**　京都大学　大学院工学研究科マイクロエンジニアリング専攻　教授

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




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

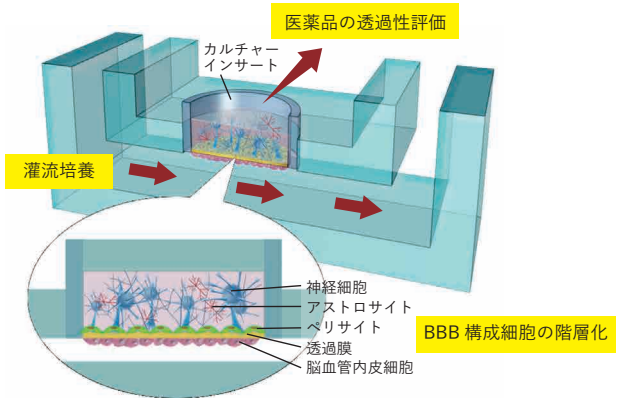
# 医薬品の脳内移行性を評価可能な3次元血液脳関門(BBB)デバイスの開発



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

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

3 次元 BBB デバイス




**高いヒト生体模倣性を実証し、医薬品の脳内移行性を評価**

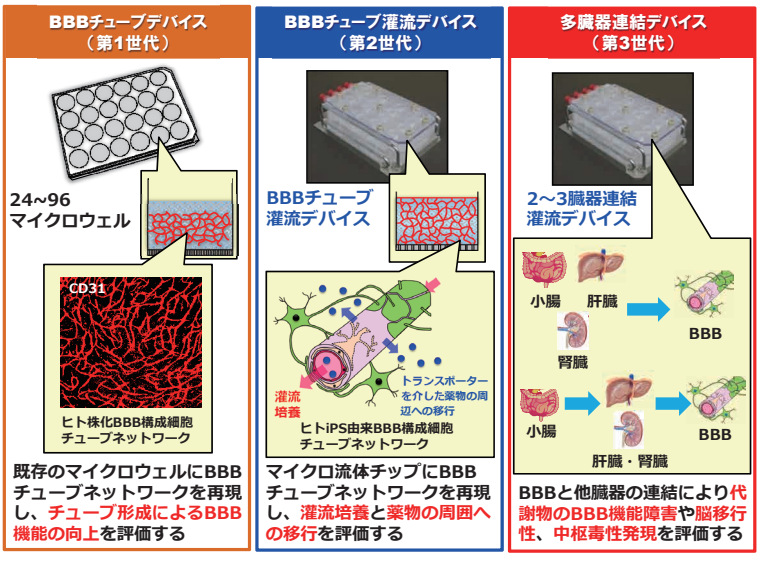
URL http://www.hybrid.iis.u-tokyo.ac.jp/

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



**松崎 典弥**　大阪大学大学院　工学研究科　教授

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




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

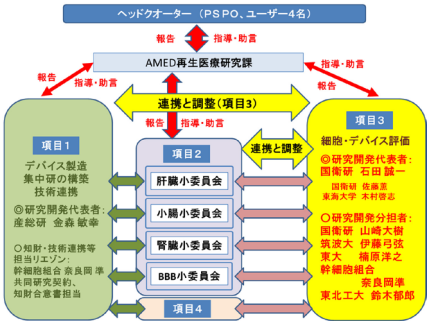
# 薬物動態・安全性試験用organ(s)-on-a-chipに搭載可能な臓器細胞／組織の基準作成



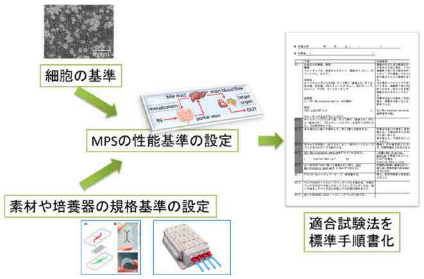
石田 誠一　国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター　客員研究員

本研究課題では、AMED-MPSプロジェクトで開発される細胞培養デバイスの標準化のための基盤づくりを推進します。生体模倣システム(MPS:Microphysiological Systems) は、医薬品候補化合物の体内動態と薬効や毒性発現を同時に評価するin vitro 試験系として、創薬の非臨床試験段階での活用が期待されるものです。MPS が医薬品開発における有用な評価手法となるために、レギュラトリサイエンスの拠点である国立衛研がガイドライン策定/ 国際標準化や薬物動態研究をリードする東京大、筑波大、東北工大と連携して、国内製薬企業5 社とともに課題を推進します。創薬の現場でMPS に期待される性能を製薬企業と協議し、それを実現するために必要な各臓器ユニットとそれに搭載される細胞の性能基準の作成と検証を進めます。統一された性能規格と試験法を定め標準手順書化することで、再現性のある医薬品評価系の開発を目指します。

**AMED-MPSプロジェクト研究開発体制**




**MPSの基準作成の流れ**



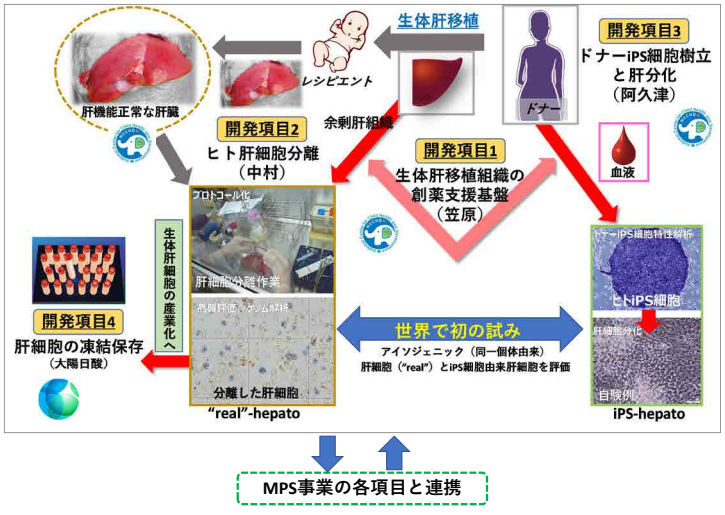

# iPS細胞由来肝細胞とヒト肝細胞の相関性評価に関する研究



阿久津 英憲　国立成育医療研究センター研究所　生殖医療研究部　部長

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

**iPS 細胞由来肝細胞とヒト肝細胞の相関性評価に関する研究**




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

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

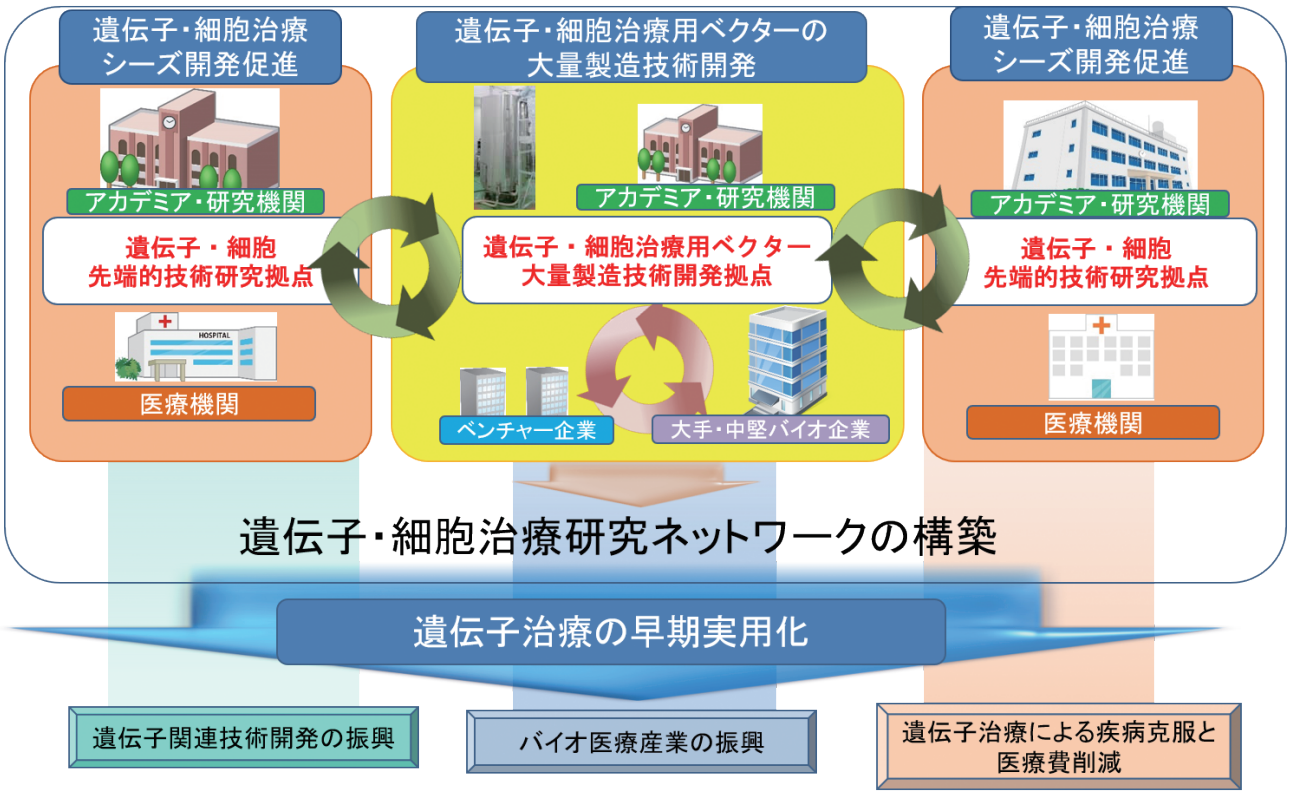
## (1)研究事業の背景

近年、ヒトの遺伝子レベルでの発症メカニズムが明らかになりつつあり、単一の原因遺伝子疾患として明確な疾患発症機序が同定される事例が数多く出てきています。その世界的な潮流から、明確な原因遺伝子に対して介入することで、奏功率が極めて高く、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：日本製薬工業協会　運営委員　稲垣　治
PO：日本医科大学　名誉教授・医薬品医療機器総合機構　専門委員　島田　隆
PO：国立成育医療研究センター　理事長　五十嵐　隆

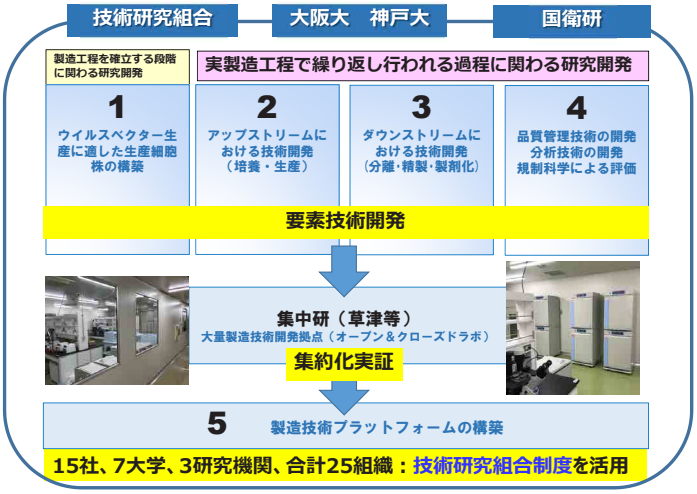


# 遺伝子・細胞治療用ベクターのプラットフォーム製造技術開発



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

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




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

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

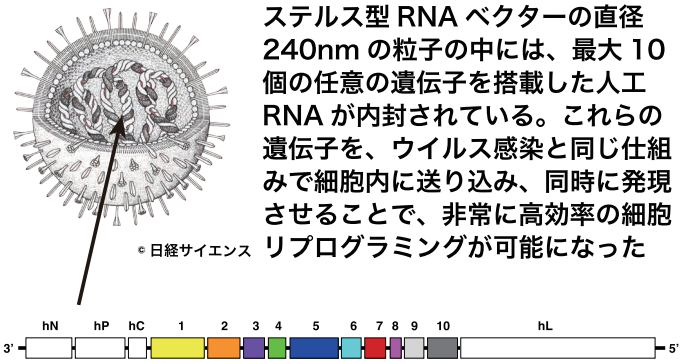


**中西 真人**　ときわバイオ株式会社　つくば研究所　取締役・つくば研究所長

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

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

## ステルス型 RNA ベクターの構造と機能




© 日経サイエンス

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

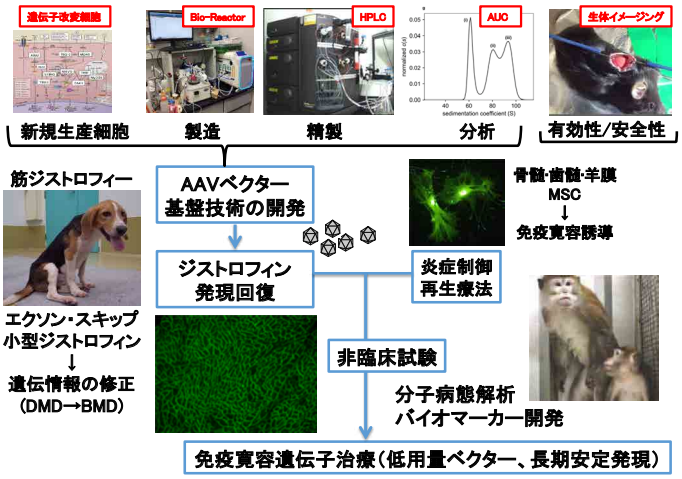
URL https://tokiwa-bio.com

# 高品質遺伝子治療ベクター製造法の確立に向けた戦略的技術基盤



岡田 尚巳　東京大学　医科学研究所　教授

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




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

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

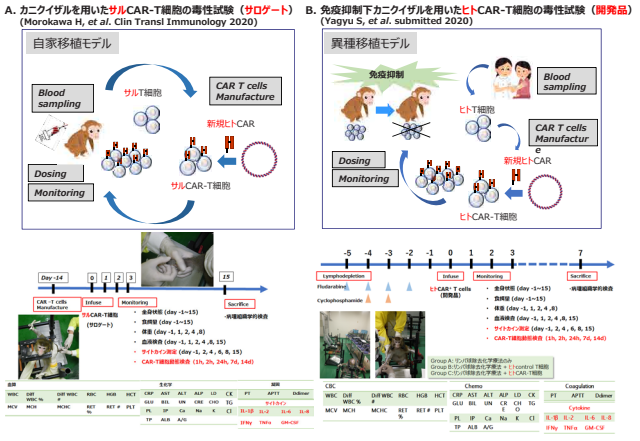


中沢 洋三　信州大学　医学部　教授

細胞加工製品・遺伝子治療用製品（再生医療等製品）の開発が国内外で活発化しています。今後、国産の再生医療等製品の開発・承認を加速させるためには、開発品の安全性を担保するための非臨床試験基盤を国内に整備することが重要です。

本事業では、国際的競争力の高い再生医療等製品の国内開発を推進するために、カニクイザルを用いた非臨床試験の開発と、その試験を実施するためのオープンラボの整備を行っています。本基盤を用いて、非臨床試験からFIH試験までのシームレスな研究開発体制を構築し、AMED事業や国内企業のシーズ・開発品をFIH試験まで最速・低コストで橋渡しすることにより、革新的な国産再生医療等製品の創出を支援します。

選択可能な試験系 ～ガイダンスで求められている２つのアプローチ～




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

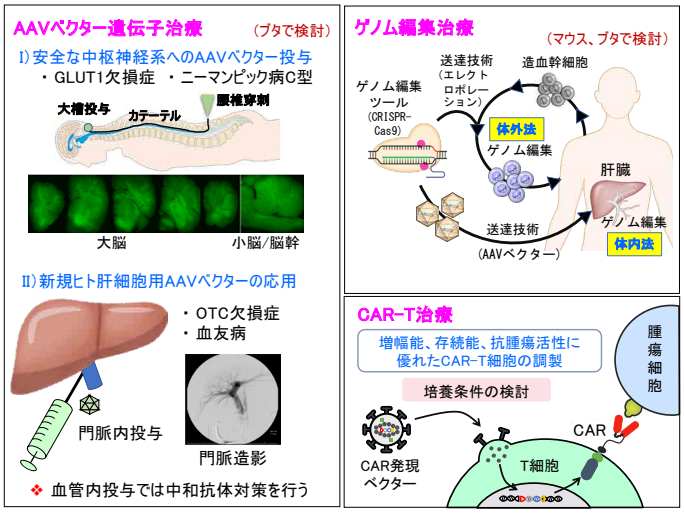
# AAVベクター遺伝子治療／ゲノム編集治療／CAR-T療法に関する研究開発



**小澤 敬也**　自治医科大学　名誉教授、客員教授

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

その他、規制の専門家が円滑な臨床開発のための助言を行います。

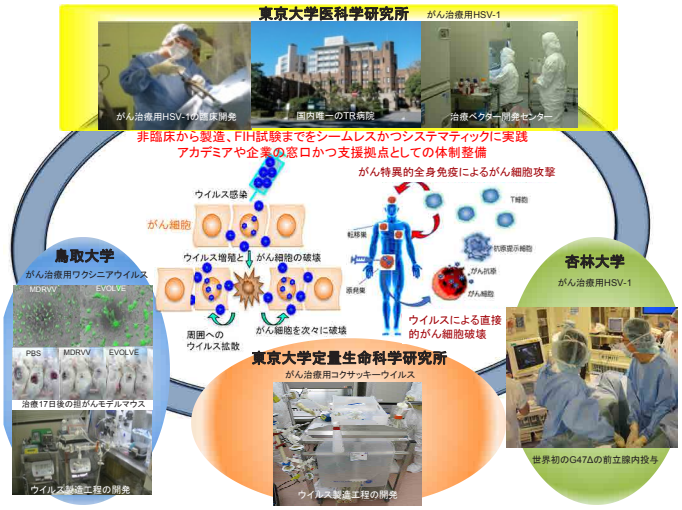



# 日本発がん治療用ウイルス開発の革新技術研究拠点



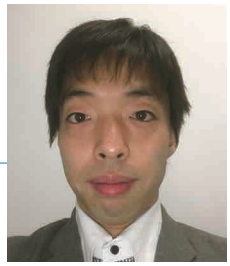
**藤堂 具紀**　東京大学　医科学研究所 先端医療研究センター 先端がん治療分野　教授

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



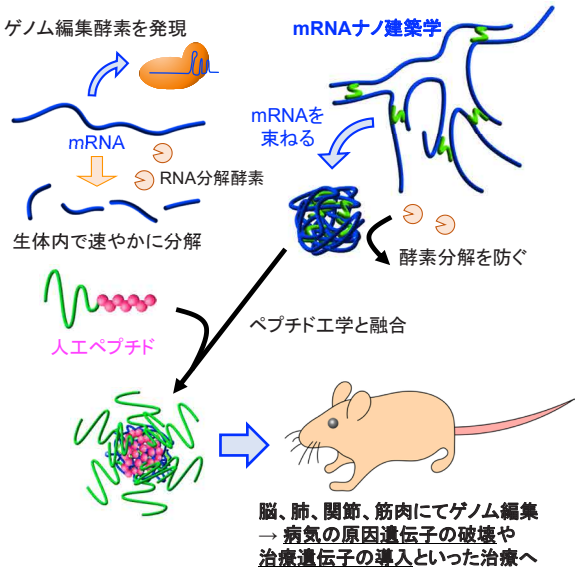

URL https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/cancer/
https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/glioma/treatment/virus.html

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



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

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



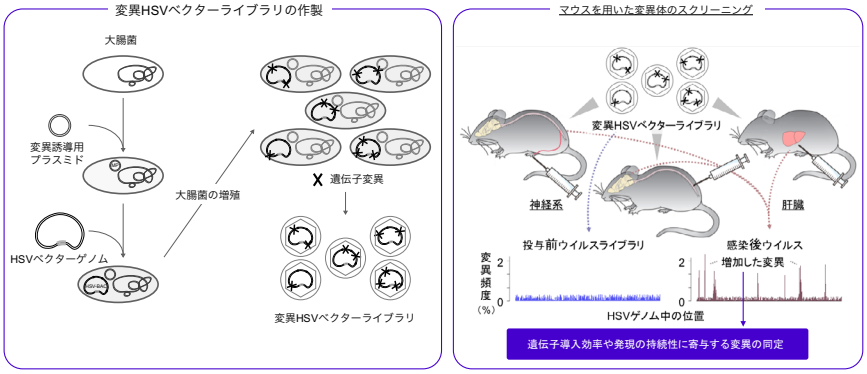

URL http://www.f.kpu-m.ac.jp/y/medchem/satoshi_uchida.html

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



**塩澤 裕介**　日本医科大学　研究部共同研究施設分子解析研究室　助教

近年、遺伝性疾患を始めとする難治性疾患に対する新しい治療法として、遺伝子治療の開発が進められています。これは、病気を治療するための遺伝子を、ベクターという乗り物を使って臓器まで届けるという治療です。これまでのベクターには、サイズが大きい遺伝子を組込めないという問題がありました。ヘルペスウイル（HSV）スベクターは大きなゲノムを持っているため、この問題を克服できる可能性があります。また、ヘルペスウイルスは神経系に持続感染するため、神経疾患の治療用ベクターとしても有望です。本研究では、遺伝子変異を起こしやすい大腸菌を用いてヘルペスウイルスベクターに変異を導入し、その中から治療に適した変異体を同定することを目指しています。現時点で、ヘルペスウイルスベクターのゲノムの中の遺伝子を組み込む部位について、持続的な発現に適した部位と、短期的ですが高い発現量が得られる部位を同定しています。



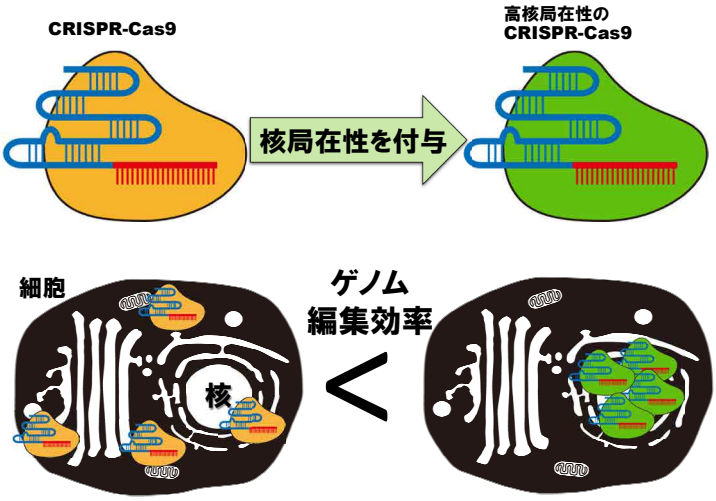

URL https://www.nms.ac.jp/college/schoolroom/kisoigaku/bunshiidengaku/member.html

# 新規高核局在性Cas9による高効率in vivoゲノム編集法の開発



**水野 聖哉**　筑波大学　医学医療系　准教授

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



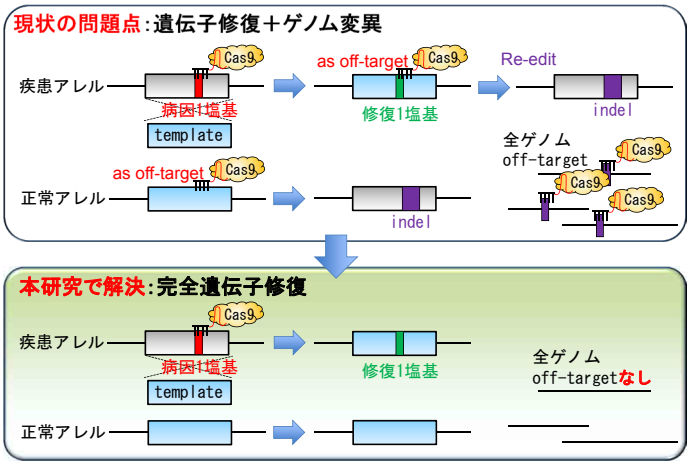

URL http://www.md.tsukuba.ac.jp/basic-med/lab-animal/

# 活性調節型CRISPR/Cas9による完全遺伝子修復治療法の開発



**川又 理樹**　九州大学　生体防御医学研究所　助教

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



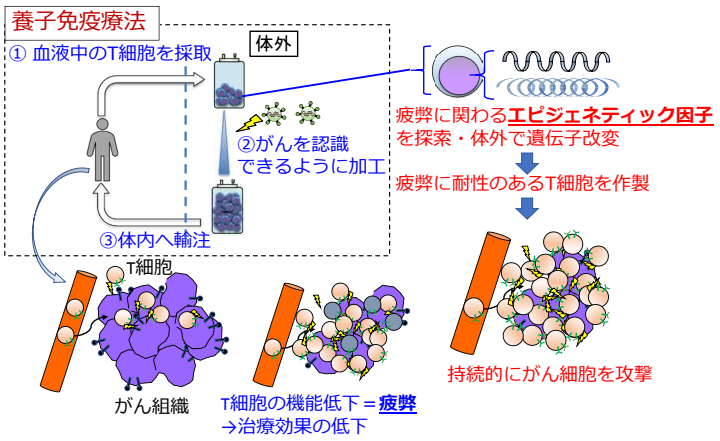

URL https://www.bioreg.kyushu-u.ac.jp/labo/orgreg/top.html

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



**籠谷 勇紀**　愛知県がんセンター研究所　腫瘍免疫応答研究分野・分野長

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




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

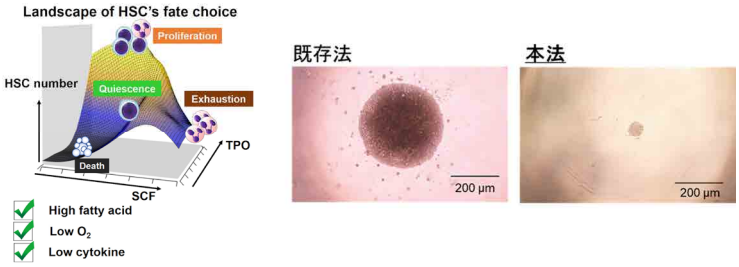
# 革新的幹細胞培養技術に基づいた造血幹細胞遺伝子編集の開発研究



**田久保 圭誉**　国立国際医療研究センター　研究所　生体恒常性プロジェクト長

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

**造血幹細胞の静止期培養法**



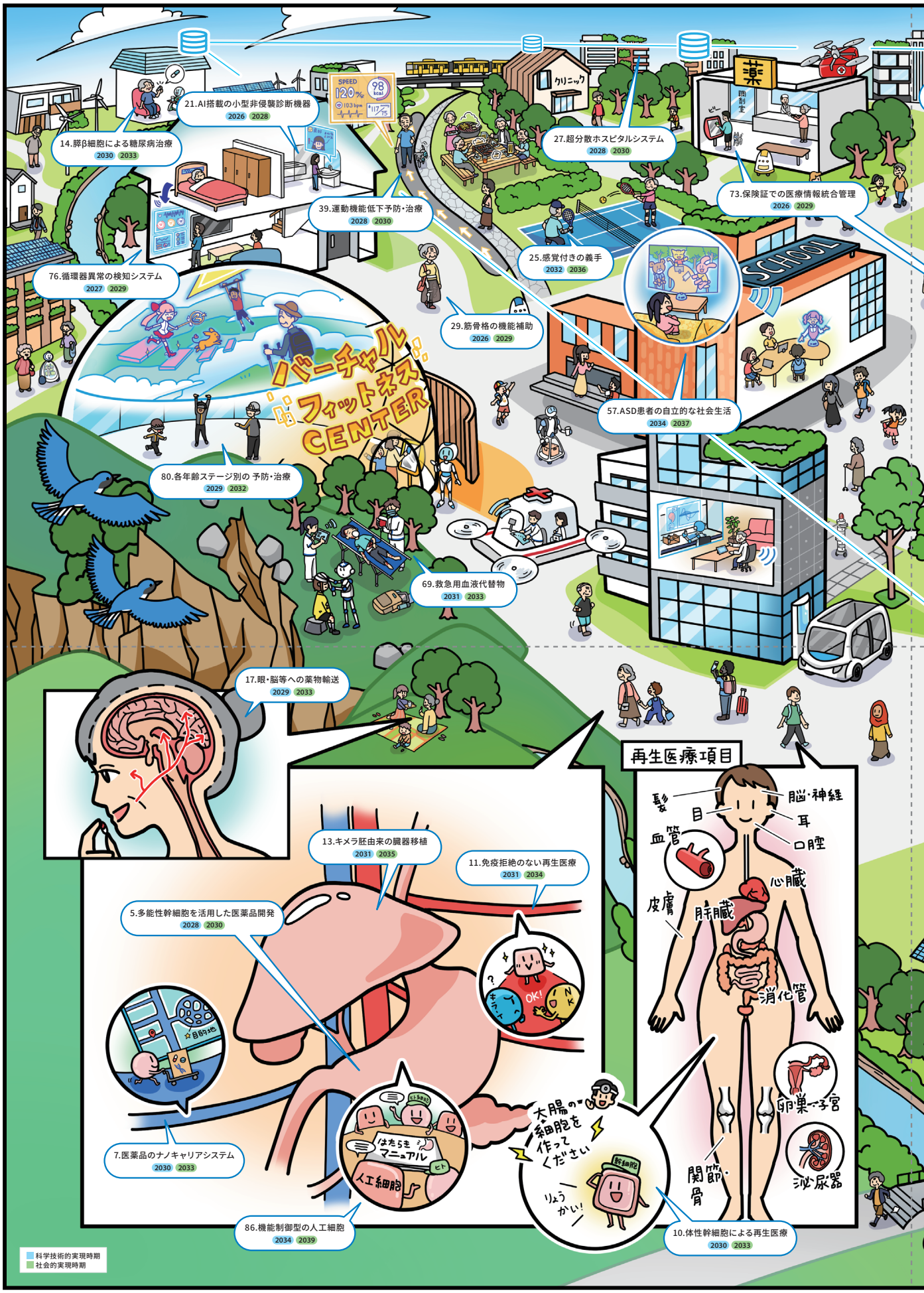

- **造血幹細胞を体内と同じ状態(細胞周期静止状態・高移植活性)で保つことを可能にする新規培養条件を同定し，培養条件のヒト造血幹細胞への最適化を実施する．**
- **新規培養法を用いた幹細胞数・活性の喪失を予防した造血幹細胞遺伝子操作技術の開発を行う．**

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

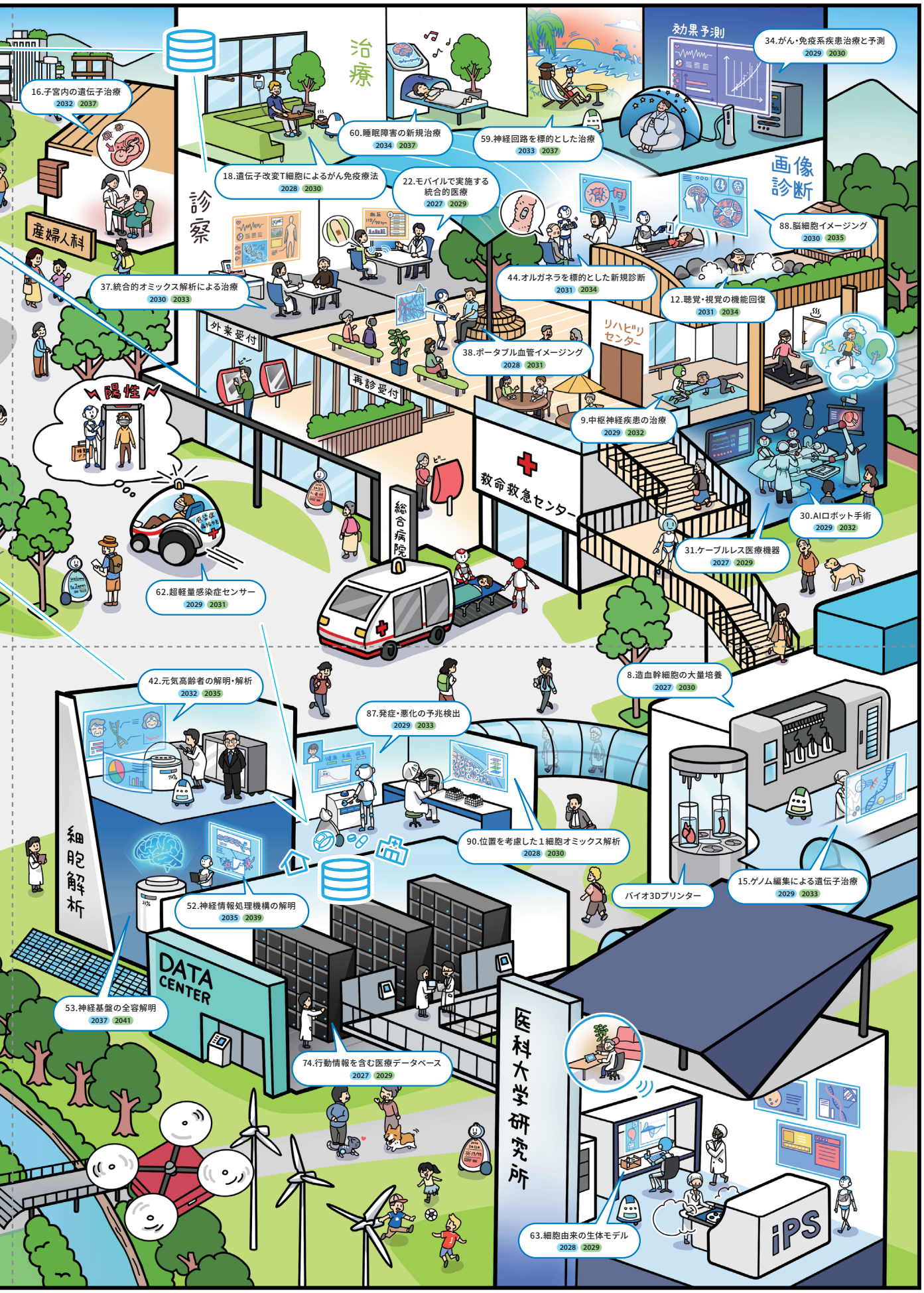
# 2040年の社会のイメージ（健康・医療編）

暮らし

身体



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




Manga Designers Lab.

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

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

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

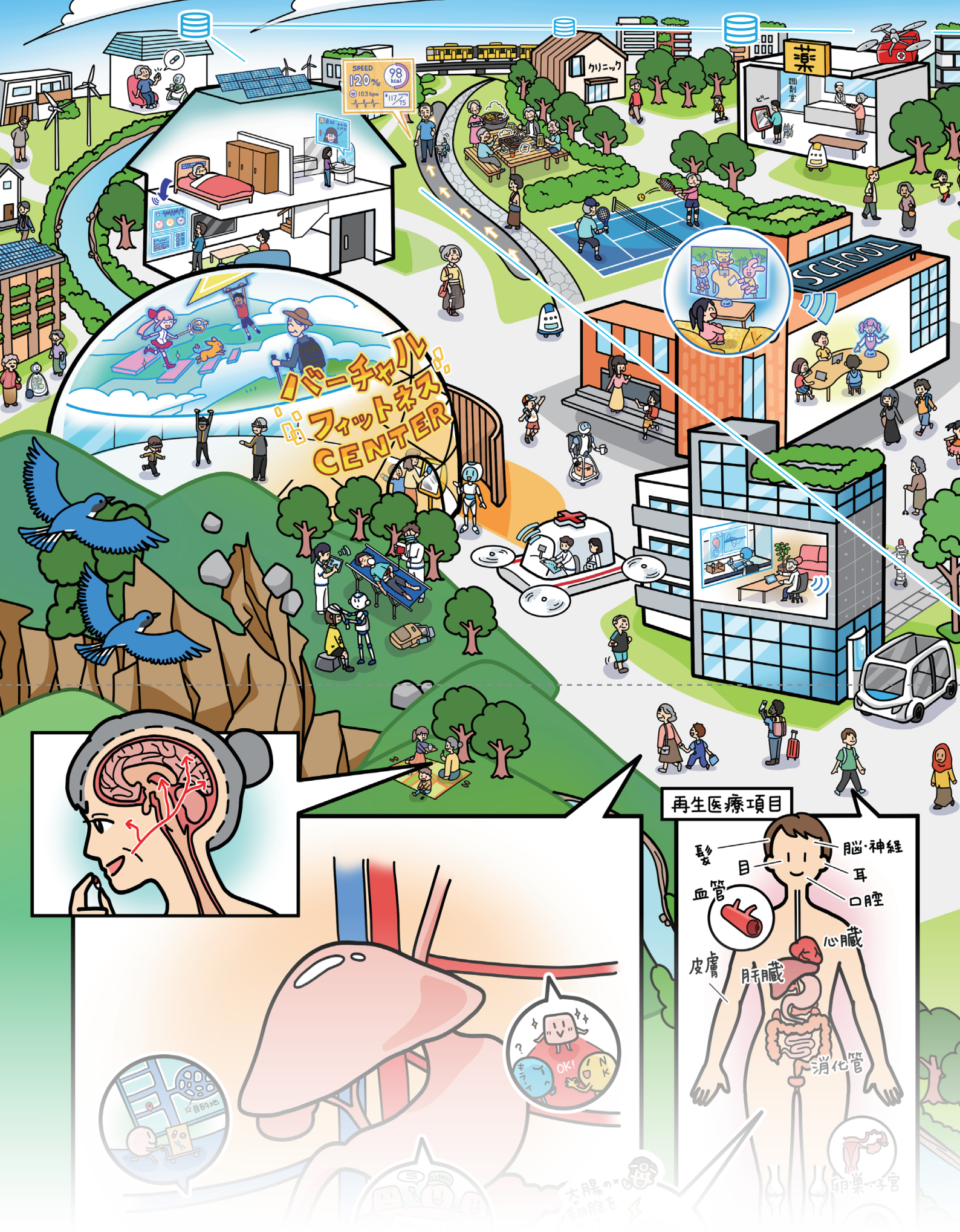
科学技術・学術政策研究所(NISTEP)第11回科学技術予測調査 S&Tデルファイ調査結果速報<健康・医療・生命科学分野> より

# 索　引


| | 研究者氏名 | 掲載ページ |
|---|---|---|
| | Alev Cantas | 65 |
| あ | 青井 貴之 | 36 |
| | 秋山 真志 | 90 |
| | 阿久津 英憲 | 75、95、134 |
| | 穴澤 貴行 | 43 |
| | 新井 文用 | 36 |
| | 安藤 美樹 | 32 |
| | 家田 真樹 | 55 |
| | 石井 誠 | 37 |
| | 石川 充 | 77 |
| | 石坂 幸人 | 44 |
| | 石田 誠一 | 134 |
| | 磯貝 典孝 | 107 |
| | 伊藤 亮 | 127 |
| | 井家 益和 | 118、126 |
| | 今村 哲也 | 41 |
| | 今吉 格 | 50 |
| | 岩田 隆紀 | 99 |
| | 植村 靖史 | 37 |
| | 魚崎 英毅 | 75 |
| | 内田 和久 | 109 |
| | 内田 浩一郎 | 99 |
| | 内田 智士 | 139 |
| | 梅澤 明弘 | 101、118 |
| | 江口 晋 | 41 |
| | 江藤 浩之 | 65、84 |
| | 江良 択実 | 76 |
| | 大政 健史 | 136 |
| | 岡江 寛明 | 50 |
| | 岡田 潔 | 112 |
| | 岡田 尚巳 | 137 |
| | 岡田 洋平 | 74 |
| | 岡本 隆一 | 38 |
| | 岡野 栄之 | 20、70 |
| | 奥村 康 | 30 |
| | 長船 健二 | 38、105 |
| | 小澤 敬也 | 138 |
| | 小野 悠介 | 58 |
| か | 角田 健治 | 124 |
| | 籠谷 勇紀 | 141 |
| | 加藤 英政 | 95 |
| | 金森 敏幸 | 130 |
| | 金子 新 | 24 |
| | 金高 賢悟 | 103 |
| | 金村 米博 | 78 |
| | 亀井 直輔 | 98 |
| | 河合 純 | 110 |
| | 河上 裕 | 86 |
| | 川真田 伸 | 109 |
| | 川又 理樹 | 140 |
| | 木戸 丈友 | 27 |
| | 紀ノ岡 正博 | 120、122 |
| | 木下 茂 | 33 |
| | 木村 啓志 | 132 |
| | 木村 正 | 92 |
| | 栗田 昌和 | 55 |
| | 黒川 峰夫 | 33 |
| | 黒田 良祐 | 101 |

| | 研究者氏名 | 掲載ページ |
|---|---|---|
| | 小池 博之 | 62 |
| | 神山 淳 | 27 |
| | 小島 博己 | 100 |
| | 古関 明彦 | 23、100 |
| | 後藤 慎平 | 58 |
| | 後藤 昌史 | 42 |
| | 小林 俊寛 | 51 |
| さ | 齋藤 潤 | 70、79 |
| | 齊藤 博英 | 56 |
| | 酒井 康行 | 130 |
| | 櫻井 英俊 | 42、71 |
| | 佐藤 正人 | 34、90 |
| | 佐藤 義朗 | 46 |
| | 澤 芳樹 | 21、102 |
| | 澤本 和延 | 56 |
| | 塩澤 裕介 | 139 |
| | 芝田 晋介 | 63 |
| | 清水 則夫 | 83 |
| | 清水 雄介 | 117 |
| | 新宅 治夫 | 85 |
| | 須賀 英隆 | 34 |
| | 菅原 亨 | 51 |
| | 杉本 直志 | 35 |
| | 鈴木 淳史 | 57 |
| | 須藤 英毅 | 47 |
| | 清野 研一郎 | 30 |
| | 関 誠 | 125 |
| | 関口 清俊 | 44、78 |
| | 関矢 一郎 | 91 |
| た | 高島 康弘 | 57 |
| | 髙橋 淳 | 21、97 |
| | 髙橋 政代 | 20、84、89 |
| | 高山 和雄 | 131 |
| | 宝田 剛志 | 45、52 |
| | 滝澤 仁 | 66 |
| | 田口 明彦 | 47 |
| | 田久保 圭誉 | 61、141 |
| | 竹内 昌治 | 133 |
| | 武田 志津 | 128 |
| | 竹谷 健 | 103 |
| | 武部 貴則 | 43、52 |
| | 田所 友美 | 63 |
| | 谷口 英樹 | 22、91 |
| | 田畑 泰彦 | 66 |
| | 妻木 範行 | 23、88 |
| | 寺村 岳士 | 96 |
| | 藤堂 具紀 | 138 |
| | 遠山 周吾 | 28 |
| | 戸口田 淳也 | 71 |
| | 戸田 聡 | 64 |
| | 飛田 護邦 | 107 |
| | 鳥村 拓司 | 93 |
| な | 中内 啓光 | 24 |
| | 中沢 洋三 | 137 |
| | 中島 欽一 | 39 |
| | 中谷 知右 | 108 |
| | 中西 真人 | 128、136 |
| | 中村 雅也 | 94、106 |

| | 研究者氏名 | 掲載ページ |
|---|---|---|
| | 中村 幸夫 | 77 |
| | 長村 登紀子 | 102、117 |
| | 中山 功一 | 89 |
| | 西田 幸二 | 74、88 |
| | 西中村 隆一 | 73 |
| | 西野 光一郎 | 96 |
| | 二階堂 愛 | 28 |
| | 野村 征太郎 | 53 |
| は | 橋本 せつ子 | 124 |
| | 濱崎 洋子 | 61 |
| | 林 洋平 | 53 |
| | 林 竜平 | 39 |
| | 平井 豊博 | 72 |
| | 福田 篤 | 59 |
| | 福田 恵一 | 126 |
| | 藤田 知之 | 105 |
| | 藤原 弘 | 106 |
| | 渕本 康史 | 86 |
| | 寶金 清博 | 98 |
| ま | 升井 伸治 | 97 |
| | 増田 喬子 | 54 |
| | 松井 健 | 59 |
| | 松崎 典弥 | 133 |
| | 松永 民秀 | 131 |
| | 松本 太郎 | 85 |
| | 松本 征仁 | 45 |
| | 松山 晃文 | 81、108 |
| | 的場 聖明 | 94 |
| | 三浦　恭子 | 60 |
| | 水野 聖哉 | 140 |
| | 湊谷 謙司 | 31 |
| | 宮川 繁 | 48、72 |
| | 六車 恵子 | 40 |
| | 武藤 香織 | 81 |
| | 村上 伸也 | 92 |
| | 村田 大紀 | 46 |
| | 森尾 友宏 | 87 |
| | 森實 飛鳥 | 67 |
| | 八木 洋 | 25、35 |
| | 安波 洋一 | 31 |
| | 山口 照英 | 32、83 |
| | 山崎 聡 | 29、67 |
| | 山下 潤 | 40、62 |
| | 山中 修一郎 | 64 |
| | 山中 伸弥 | 17 |
| | 山中 総一郎 | 60 |
| | 湯浅 慎介 | 29 |
| | 油井 史郎 | 54 |
| | 遊佐 宏介 | 68 |
| | 横尾 隆 | 104 |
| | 横川 隆司 | 132 |
| | 横手 幸太郎 | 73 |
| | 吉田 松生 | 68 |
| | 吉田 裕明 | 125 |
| | 吉田 善紀 | 76、104 |
| | 吉見 竜介 | 93 |
| わ | 和田 昌憲 | 127 |
| | 渡辺 守 | 22、87 |




AMED
Regenerative Medicine AMED
Cell and Gene Therapy AMED

国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
再生・細胞医療・遺伝子治療事業部

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

令和3年1月発行