

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：重症心不全に対する iPS 細胞由来心筋細胞シート移植の治験を目指した心筋再生治療の実現化研究
2. 研究開発代表者： 国立大学法人大阪大学 大学院医学系研究科 澤 芳樹
3. 研究開発の成果

本研究は、CiRA iPS 細胞バンクから提供された HLA ホモ iPS 細胞を用いて心筋細胞を高率分化誘導・大量培養を行い、代替療法の無い重症心不全患者を対象とした、iPS 細胞由来心筋細胞シート移植の治験申請を行い、ひいては薬事申請を行うことを究極の目的と見据える。その成果のもとに企業治験をシームレスに展開することにより、新しい産学連携の枠組みの確立を目指すと同時に、iPS 細胞及び細胞シートといった我が国発の基盤技術を用いた世界に類を見ない独創的な治験を行うことを目標とする。

当該年度は臨床適用に必須である下記の項目を主として遂行した。

### (1) 臨床使用可能な iPS 細胞由来心筋細胞シートの作成工程の最適化

複数の iPS 細胞株から心筋細胞を効率的に分化誘導する方法について、株ごとに詳細に検討し、それぞれ最適化を行った。加えて、培養や分化誘導に使用する試薬等について、臨床に使用可能なグレードの製品への置き換えを行い、その結果に基づいて規制当局との相談を行い、対面助言を受けた。

### (2) 臨床使用可能な iPS 細胞由来心筋細胞株の大量培養法の確立

臨床に使用する iPS 株は、フィーダー細胞を用いない方法で培養するため、複数の株について、平面培養での維持培養・分化培養条件の検討を行った後、三次元浮遊攪拌懸濁培養による大量培養法の技術を確立した。

### (3) 非臨床急性・亜急性および慢性安全性試験・体内動態試験併合試験パッケージ(一般毒性試験)の構築

最終製品であるヒト iPS 細胞由来心筋細胞シートの安全性を確保するための試験として、免疫不全動物へ移植する一般毒性試験と、移植後長期にわたる造腫瘍性否定試験、および培養中の細胞の形質転換の有無を確認するための軟寒天コロニー試験、増殖特性解析、核型異常の有無の検出試験について予備的試験を行い、その結果に基づいて試験項目のパッケージを策定した。各試験項目の詳細を含め、規制当局との相談を行い、対面助言を受けた。