

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 再生医療実現拠点ネットワークプログラム 疾患・組織別実用化研究拠点
(拠点 A)

(英語) Research Center Network for Realization of Regenerative Medicine
Centers for Clinical Application Research on Specific Disease/Organ
(Type A)

研究開発課題名： (日本語) 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
(英語) Regenerative medicine for spinal cord injury and stroke using human
induced pluripotent stem cell-derived neural precursor cells

研究開発担当者 (日本語) 慶應義塾大学医学部 教授 岡野 栄之

所属 役職 氏名： (英語) Keio University School of Medicine、professor、Hideyuki Okano

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語)

開発課題名： (英語)

研究開発分担者 (日本語)

所属 役職 氏名： (英語)

II. 成果の概要 (総括研究報告)

iPS 細胞研究中核拠点より提供を受けた臨床用 iPS 細胞のラボ用細胞より神経前駆細胞を分化誘導し評価を行った。損傷脊髄へ移植したヒト iPS 細胞由来神経前駆細胞は細胞移植後 3 か月で造腫瘍性が認められないことが明確となった。また、一部個体で正常な脳と類似した組織が形成され、Gamma-secretase inhibitor (GSI) 処理などで分化誘導を更に進める方法の検討が必要と考えられた。

大阪医療センターおよび慶應義塾で実施した細胞製造工程、品質管理工程、有効性・安全性試験の結果を「再生医療等提供計画」にまとめ特定認定再生医療等委員会へ申請を行った。

We produced human induced-pluripotent stem cell-derived neural precursor cells (hiPS-NPCs) from the laboratory grade iPS cells that was received from Core Center for iPS Cell Research. We transplanted these hiPS-NPC to contusion model mice and found no evidence of tumorigenesis during the 3 months follow up period. In some cases, we observed formation of tissue resembling those found in the brain which lead us to believe that Gamma-secretase inhibitor (GSI) pretreatment warrants further investigation.

The National hospital organization Osaka national hospital and Keio University have produced “the regenerative medicine provision plan” based on the findings from the process of production, quality control, effectiveness and safety tests and have submitted it to the Certified Special Committee for Regenerative Medicine.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 10 件、国際誌 10 件）

1. Itakura G, Kawabata S, Ando M, Nishiyama Y, Sugai K, Ozaki M, Iida T, Ookubo T, Kojima K, Kashiwagi R, Yasutake K, Nakauchi H, Miyoshi H, Nagoshi N, Kohyama J, Iwanami A, Matsumoto M, Nakamura M, Okano H. Fail-Safe System against Potential Tumorigenicity after Transplantation of iPSC Derivatives. *Stem Cell Reports*. 2017 Mar 14;8(3):673-684. doi:10.1016/j.stemcr.2017.02.003. Epub 2017 Mar 2.
2. Tashiro S, Nakamura M, Okano H. The prospects of regenerative medicine combined with rehabilitative approaches for chronic spinal cord injury animal models. *Neural Regen Res*. 2017 Jan;12(1):43-46. doi: 10.4103/1673-5374.198972. Review.
3. Takano M, Kawabata S, Shibata S, Yasuda A, Nori S, Tsuji O, Nagoshi N, Iwanami A, Ebise H, Horiuchi K, Okano H, Nakamura M. Enhanced Functional Recovery from Spinal Cord Injury in Aged Mice after Stem Cell Transplantation through HGF Induction. *Stem Cell Reports*. 2017 Feb 6. pii: S2213-6711(17)30028-0. doi: 10.1016/j.stemcr.2017.01.013.
4. Iida T, Iwanami A, Sanosaka T, Kohyama J, Miyoshi H, Nagoshi N, Kashiwagi R, Toyama Y, Matsumoto M, Nakamura M, Okano H. Whole-Genome DNA Methylation Analyses Revealed Epigenetic Instability in Tumorigenic Human iPS Cell-Derived Neural Stem/Progenitor Cells. *Stem Cells*. 2017 Jan 31. doi: 10.1002/stem.2581.
5. Ozaki M, Iwanami A, Nagoshi N, Kohyama J, Itakura G, Iwai H, Nishimura S, Nishiyama Y, Kawabata S, Sugai K, Iida T, Matsubayashi K, Isoda M, Kashiwagi R, Toyama Y, Matsumoto M, Okano H, Nakamura M. Evaluation of the immunogenicity of human iPS cell-derived neural stem/progenitor cells in vitro. *Stem Cell Res*. 2017 Jan 19;19:128-138. doi: 10.1016/j.scr.2017.01.007.
6. Okubo T, Iwanami A, Kohyama J, Itakura G, Kawabata S, Nishiyama Y, Sugai K, Ozaki M, Iida T, Matsubayashi K, Matsumoto M, Nakamura M, Okano H. Pretreatment with a γ -Secretase Inhibitor Prevents Tumor-like Overgrowth in Human iPSC-Derived Transplants

- for Spinal Cord Injury. Stem Cell Reports. 2016 Sep 15. pii: S2213-6711(1730182-5. doi: 10.1016/j.stemcr.2016.08.015.
7. Sugai K, Fukuzawa R, Shofuda T, Fukusumi H, Kawabata S, Nishiyama Y, Higuchi Y, Kawai K, Isoda M, Kanematsu D, Hashimoto-Tamaoki T, Kohyama J, Iwanami A, Suemizu H, Ikeda E, Matsumoto M, Kanemura Y, Nakamura M, Okano H. Pathological classification of human iPSC-derived neural stem/progenitor cells towards safety assessment of transplantation therapy for CNS diseases. Mol Brain. 2016 Sep 19;9(1):85. doi: 10.1186/s13041-016-0265-8.
 8. Shinozaki M, Iwanami A, Fujiyoshi K, Tashiro S, Kitamura K, Shibata S, Fujita H, Nakamura M, Okano H. Combined treatment with chondroitinase ABC and treadmill rehabilitation for chronic severe spinal cord injury in adult rats. Neurosci Res. 2016 Aug 4. pii: S0168-0102(16)30108-0. doi: 10.1016/j.neures.2016.07.005.
 9. Tashiro S, Nishimura S, Iwai H, Sugai K, Zhang L, Shinozaki M, Iwanami A, Toyama Y, Liu M, Okano H, Nakamura M. Functional Recovery from Neural Stem/Progenitor Cell Transplantation Combined with Treadmill Training in Mice with Chronic Spinal Cord Injury. Sci Rep. 2016 Aug 3;6:30898. doi: 10.1038/srep30898.
 10. Isoda M, Kohyama J, Iwanami A, Sanosaka T, Sugai K, Yamaguchi R, Matsumoto T, Nakamura M, Okano H. Robust production of human neural cells by establishing neuroepithelial-like stem cells from peripheral blood mononuclear cell-derived feeder-free iPSCs under xeno-free conditions. Neurosci Res. 2016 Apr 12. pii: S0168-0102(16)30007-4. doi: 10.1016/j.neures.2016.04.003. [Epub ahead of print] PMID: 27083781

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Regenerative Medicine and Disease Modeling with iPSC technologies., 口頭, 岡野栄之, 第 14 回幹細胞シンポジウム・特別講演 (淡路夢舞台国際会議場、淡路), 2016.5.20, 国内
2. Challenge toward clinical trial for spinal cord injury using iPSC cells., 口頭, Hideyuki Okano, Cell Symposia - 10 Years of iPSCs, (CLAREMONT CLUB & SPA, A FAIRMONT HOTEL, Berkeley, California, United States), 2016.9.26, 国外
3. 幹細胞技術を用いた中枢神経系の再生と疾患・創薬研究, 口頭, 岡野栄之, 第 39 回高血圧学会総会・シンポジウム (仙台国際センター・新展示施設、仙台)、2016.10.2, 国内
4. iPSC Research in Fetal CNS Malformations., 口頭, Hideyuki Okano, the 44th Annual Meeting of the International Society for Pediatric Neurosurgery (ISPN), Plenary Session(Kobe Portopia Hotel, Kobe, Japan) , 2016.10.26 , 国内
5. Challenge toward Clinical trial for Spinal Cord Injury using iPSC cells., 口頭, Hideyuki Okano, Stanford Burnham Prebys Medical Discovery Institute Seminar, (Stanford Burnham Prebys Medical Discovery Institute, Stanford, California, USA) , 2016.11.16, 国外
6. iPSC 細胞技術による神経系の再生と疾患研究, 口頭, 岡野栄之, 第 15 回京大病院 iPSC 細胞・再生医学研究会(京都大学・芝蘭会館、京都), 2017.1.19*2017.1.19, 国内
7. iPSC 細胞技術の神経系の再生医療および疾患研究への応用, 口頭, 岡野栄之, 第 44 回日本集中治療医学会学術集会・特別講演(ニトリ文化ホール、札幌), 2017.3.9, 国内

8. iPS 細胞分化誘導薬理学研究と疾患 iPS 細胞治療薬理学研究の最潮流, 口頭, 岡野栄之, 第 90 回日本薬理学会年会・シンポジウム (長崎ブリックホール、長崎), 2017.3.16, 国内
9. 脊髄再生医療はどこまで来たのか, 口頭, 中村雅也, 第 52 回日本赤十字社医学会総会シンポジウム (宇都宮), 2016.10.21, 国内
10. Regenerative medicine for spinal cord injury using iPS cells, 口頭, Nakamura M, The 60th Anniversary Congress of the Korean Orthopaedic Association (Incheon, Korea), 2016.10.19, 国外
11. 脊髄損傷に対する iPS 細胞を用いた再生医療, 口頭, 中村雅也 飯田剛 西村空也 神山淳 岩波明生 松本守雄 岡野栄之 代 89 回日本整形外科学会総会シンポジウム (横浜) 2016.5.14, 国内
12. 脊髄再生医療の実現に向けて, 口頭, 中村雅也 第 63 回日本麻酔科学会学術集会 招待講演 (福岡) 2016.5.27, 国内
13. 脊髄再生医療におけるリハビリの重要性, 口頭, 中村雅也 第 7 回日本ニューロリハビリテーション学会日本神経学会学術大会・共催シンポジウム (神戸) 2016.5.29, 国内
14. 脊髄再生医療の実現に向けて, 口頭, 中村雅也 第 53 回日本リハビリテーション医学会学術集会教育研修講演 (京都) 2016.6.9, 国内
15. 脊髄再生医療の実現に向けて, 口頭, 中村雅也 第 63 回日本実験動物学会総会 特別講演 (川崎) 2016.5.19, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. iPS 細胞技術を用いた中枢神経系の再生医療と疾患研究(CNS Regeneration and Disease Investigation using iPS cell technologies.), 岡野栄之, 第 15 回国際バイオテクノロジー展 BIOteck2016・特別講演 (東京ビッグサイト、東京)、2016.5.12, 国内
2. iPS 細胞を使った研究について, 岡野栄之, 日医工株式会社講演会「iPS 細胞を使った研究について」(日医工株式会社グローバル開発センター、滑川市)、2016.6.8, 国内
3. 再生医療と脳科学の最先端, 岡野栄之, 2016 東進大学学部研究会(TKP ガーデンシティ品川、東京)、2016.8.5, 国内
4. iPS 細胞研究 10 年のあゆみ, 岡野栄之, Walk Again 2016(秋葉原コンベンションホール、東京)、2016.10.1, 国内
5. iPS 細胞技術を用いた中枢神経系の再生医療と創薬研究, 岡野栄之, 平成 28 年度 神戸再生医療勉強会 (第 6 回)・特別講演 (神戸臨床情報センター、神戸), 2017.3.30, 国内
6. 脊髄再生医療の実現に向けて ～ 現状と展望～, 中村雅也, Bio Japan 2016 ライフイノベーション地域協議会主催セミナー (横浜), 2016.10.13, 国内

(4) 特許出願

該当なし

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 再生医療実現拠点ネットワークプログラム
疾患・組織別実用化研究拠点 (拠点A)
(英語) Research Center Network for Realization of Regenerative Medicine
Centers for Clinical Application Research on Specific Disease/Organ
(Type A)
- 研究開発課題名： (日本語) 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
(英語) Regenerative medicine for spinal cord injury and stroke using human
induced pluripotent stem cell-derived neural precursor cells
- 研究開発担当者
所属 役職 氏名： (日本語) 独立行政法人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 再生医療研究室
室長 金村 米博
(英語) Division of Regenerative Medicine, Institute for Clinical Research,
National Hospital Organization Osaka National Hospital
Yonehiro Kanemura
- 実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究
開発課題名： (日本語) 再生医療用 iPS 細胞由来神経前駆細胞ストックの構築および脳梗塞の再生
治療法開発
(英語) Establishment of clinical-grade cell stock of human induced
pluripotent stem cell-derived neural precursor cells, and
development of regenerative therapy for stroke
- 研究開発分担者
所属 役職 氏名： (日本語) 独立行政法人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 再生医療研究室
室長 金村 米博
(英語) Division of Regenerative Medicine, Institute for Clinical Research,
National Hospital Organization Osaka National Hospital
Yonehiro Kanemura

II. 成果の概要（総括研究報告）

- ・ 研究開発代表者による報告の場合
- ・ 研究開発分担者による報告の場合
研究開発代表者： 慶應義塾大学 医学部 岡野 栄之 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 件、国際誌 件）

1. Fukusumi H, Shofuda T, Bamba Y, Yamamoto A, Kanematsu D, Handa Y, Okita K, Nakamura M, Yamanaka S, Okano H, Kanemura Y. Establishment of human neural progenitor cells from human induced pluripotent stem cells with diverse tissue origins. Stem Cells Int, 2016, 2016: 7235757, 10pages
2. Sugai K, Fukuzawa R, Shofuda T, Fukusumi H, Kawabata S, Nishiyama Y, Higuchi Y, Kawai K, Isoda M, Kanematsu D, Hashimoto-Tamaoki T, Kohyama J, Iwanami A, Suemizu H, Ikeda E, Matsumoto M, Kanemura Y, Nakamura M, Okano H. Pathological classification of human iPSC-derived neural stem/progenitor cells towards safety assessment of transplantation therapy for CNS diseases. Mol Brain, 2016, 9(1): 85, 15pages

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表
なし

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 顕微鏡で iPS 細胞を見てみよう！iPS 細胞ってなんだろう？なにがそんなにすごいのか？，正札智子，山本篤世，兼松大介，隅田美穂，吉岡絵麻，福角勇人，半田有佳子，稲澤佑衣，金村米博，アドベンチャーHospital 2016 in 大阪医療センター，2016/6/26，国内

(4) 特許出願
なし

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 再生医療実現拠点ネットワークプログラム
疾患・組織別実用化研究拠点 (拠点A)
(英語) Research Center Network for Realization of Regenerative Medicine
Center for Clinical Application Research on Specific Disease/Organ
(Type A)

研究開発課題名： (日本語) 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
(英語) Regenerative medicine for spinal cord injury and stroke using human
induced pluripotent stem cell-derived neural precursor cells

研究開発担当者 (日本語) 慶應義塾大学医学部 教授 岡野栄之
所属 役職 氏名： (英語) Keio University School of Medicine, professor, Hideyuki Okano

実施期間： 平成28年 4月 1日 ~ 平成29年 3月31日

分担研究

開発課題名： (日本語) iPS細胞由来神経前駆細胞の企業治験および商業生産に向けた取り組み
(英語) Practical study of commercial production of iPS cell-derived neural precursor
cells for the clinical trial

研究開発分担者 (日本語) 大日本住友製薬株式会社 取締役 執行役員 木村徹
所属 役職 氏名： (英語) Sumitomo Dainippon Pharma, Member, Board of Directors, Executive Officer, Toru Kimura

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者：慶應義塾大学医学部 教授 岡野栄之 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0件、国際誌 1件)

1. Isoda M, Kohyama J, Iwanami A, Sanosaka T, Sugai K, Yamaguchi R, Matsumoto T, Nakamura M, Okano H. Robust production of human neural cells by establishing neuroepithelial-like stem cells from peripheral blood mononuclear cell-derived feeder-free iPSCs under xeno-free conditions. *Neurosci Res.* 2016 Sep;110:18-28

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表
なし

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 再生医療製品の開発の現状と今後の展開, 木村徹, 再生医療 JAPAN, 2016/10/12, 国内
2. パネルディスカッション, 木村徹, AMED 再生医療公開シンポジウム, 2017/02/02, 国内

(4) 特許出願
なし