

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) 再生医療実用化研究事業
(英語) Research Project for Practical Applications of Regenerative Medicine
- 研究開発課題名： (日本語) 臨床利用のための新規ES細胞の樹立とストック作製に関する研究
(英語) Establishment of new ES cells for clinical use and study on stock production
- 研究開発担当者 (日本語) 国立研究開発法人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・梅澤 明弘
- 所属 役職 氏名： (英語) Akihiro Umezawa, M.D., Ph.D.
Deputy Director
National Research Institute for Child Health and Development
- 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) 臨床利用に資する新規ヒトES細胞の開発ガイドラインの作成
開発課題名： (英語) Development of a guidelines for establishment of new human ES cells
for clinical use
- 研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立成育医療研究センター 研究所 再生医療センター
所属 役職 氏名： センター長・梅澤明弘
(英語) Akihiro Umezawa, Deputy Director,
National Research Institute for Child Health and Development
- 分担研究 (日本語) 新規ヒトES細胞の樹立と海外動向調査
開発課題名： (英語) Establishment of new human ES cells and survey of overseas trends
- 研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立成育医療研究センター 研究所生殖医療研究部
部長 阿久津英憲
- 所属 役職 氏名： (英語) Hidenori Akutsu, Manager, Department of Reproductive Biology,
National Research Institute for Child Health and Development

分担研究 (日本語) 再生医療材料のアーカイブ体制の構築に関する研究
(糖鎖マーカーに着目した細胞の長期保存後における細胞特性の解析)
開発課題名: (英語) Research on construction of an archive system for regenerative medical materials
(Validation by glycan markers after long-term preservation of stem cells)
研究開発分担者 (日本語) 東京都健康長寿医療センター研究所 研究副部長 豊田雅士
所属 役職 氏名: (英語) Masashi Toyoda, Team Leader, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology

分担研究 (日本語) 再生医療材料のアーカイブ体制の構築に関する研究
(エピゲノム変化に着目した細胞長期保存後における細胞特性の解析)
開発課題名: (英語) Research on construction of an archive system for regenerative medical materials
(Epigenetic analysis of cell characteristics after long-term preservation)
研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人宮崎大学農学部獣医学科
所属 役職 氏名: 准教授 西野光一郎
(英語) Koichiro Nishino, Associate Professor,
Faculty of Agriculture, University of Miyazaki,

II. 成果の概要 (総括研究報告)

<和文>

本年度においては、前年度に引き続き、新規ヒト ES 細胞の樹立およびストック作製としてヒト ES 細胞の樹立、安定的なヒト ES 細胞培養法によるストック作製に向けた取り組みを行った。具体的には、臨床利用を目的としたヒト ES 細胞の樹立培養やストック・分配を実施するため、ES 細胞の樹立に関する指針への適合性について樹立機関および提供医療機関の倫理審査のうえ確認を受けた。樹立研究計画の大臣確認のため、文部科学省および厚生労働省に確認申請を行うための準備を完了した。文部科学省および厚生労働省の「ヒト ES 細胞の樹立に関する指針」に規定されている新たな倫理的手続きを開始した。さらに、生物原材料基準 (平成 26 年 9 月 26 日、厚労省告示第 375 号)、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律 (平成 26 年 11 月 25 日、法律第 85 号)」、ICH Q5 (生物薬品の品質に関するガイドライン) に合致する特性解析項目の抽出を行った。さらに、バンク作製に向けた臨床応用ガイドラインの作成として昨年度に組織したアカデミア、行政、産業界のメンバーとともに、臨床応用ガイドラインワーキンググループを活用し、関係機関との連携・協力体制の構築を行う。さらに海外動向調査を継続した。また、臨床利用を行った再生医療製品のアーカイブ体制の構築に対する研究を実施した。

<英文>

In the current fiscal year, we continued our efforts towards the establishment of human ES cells as establishment and stock preparation of new human ES cells, and the preparation of stock by stable human ES cell culture method as in the previous year. Specifically, in order to establish and distribute human ES cells for clinical use, compliance with guidelines on the establishment of ES cells is confirmed by the establishment body and the medical institution to be provided for

ethical review I received it. In order to confirm the minister of the establishment research plan, preparation for confirmation application to the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology and the Ministry of Health, Labor and Welfare was completed. We launched a new ethical procedure prescribed in "Guidelines on Establishment of Human ES Cells" by the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology and the Ministry of Health, Labor and Welfare. In addition, based on the biological raw material standard (September 26, Heisei 16, Ministry of Health Notification No. 375), "Law concerning securing safety of regenerative medicine etc. (25th November, Law No. 85)", And ICH Q5 (Guidelines on quality of biological products) were extracted. In addition, we will work with members of academia, administrative and industrial organizations that we organized last year to prepare clinical application guidelines for bank making, and utilize the Clinical Application Guidelines Working Group to build a cooperative and cooperative system with related organizations. We continued our overseas trend survey. We also conducted research on building an archival system for clinically used regenerative medical products.

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 7件)

1. **Akutsu H.**, Nasu M, Morinaga S, Motoyama T, Homma N, Machida M, Yamazaki-Inoue M, Okamura K, Nakabayashi K, Takada S, Nakamura N, Kanzaki S, Hata K, **Umezawa A.** In vivo maturation of human embryonic stem cell-derived teratoma over time. *Regenerative Therapy*, 5;31-39, 2016.
2. Sasaki N, Itakura Y, **Toyoda M.** Sialylation regulates myofibroblast differentiation of human skin fibroblasts. *Stem Cell Res. Ther.*, 8(1):81, 2017.
3. Tateno H, Saito S, Hiemori K, Kiyoi K, Hasehira K, **Toyoda M.**, Onuma Y, Ito Y, Akutsu H, Hirabayashi J. α 2-6sialylation is a marker of the differentiation potential of human mesenchymal stem cells. *Glycobiology*, 26(12):1328-1337, 2016
4. Tone H, Yoshioka S, Akiyama H, Nishimura A, Ichimura M, Nakatani M, Kiyono T, **Toyoda M.**, Watanabe M, Umezawa A. Embryoid body-explant outgrowth cultivation from induced-pluripotent stem cells (iPSCs) in an automated closed platform. *BioMed Res. Int.*, 2016:7098987, 2016.
5. Itakura Y, Sasaki N, Kami D, Gojo S, Umezawa A, **Toyoda M.** N- and O-glycan cell surface protein modifications associated with cellular senescence and human aging. *Cell Biosci.*, 6:14, 2016.
6. Wakitani S, Yokoi D, Hidaka Y, **Nishino K.** "The differentially DNA-methylated region responsible for expression of runt-related transcription factor 2". *J Vet Med Sci.* 2017 Feb 4;79(2):230-237.
7. **Nishino K.**, Umezawa A. "DNA methylation dynamics in human induced pluripotent stem cells". *Hum Cell.* 29(3): 97-100. 2016.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. イヌ変性性脊髄症の原因遺伝子 SOD1 における mRNA 全長配列の同定とゲノムマッピングについて, 口頭, 舟橋卓也・高澤建・佐藤裕之・脇谷晶一・西野光一郎, 第 159 回 日本獣医学会学術集会, 2016/9/6-8, 国内.
2. Tateno H, Toyoda M, Onuma Y, Ito Y, Akutsu H, Hirabayashi J. Alpha2-6sialylation is a marker of the differentiation potential of human mesenchymal stem cells. ISSCR2016, San Francisco, 2016.6.22-25.
3. 尾島琢磨、柴田恵里、齊藤志穂、豊田雅士、中島英規、井上麻由、宮川世志幸、清河信敬、藤本潤一郎、梅澤明弘、佐藤智典. ヒト iPS 細胞の未分化性を規定する糖鎖構造解析. 第 12 回日本臨床プロテオーム研究会, 東京, 2016.5.21.
4. 板倉陽子、佐々木紀彦、豊田雅士. 細胞と個体がもたらす老化に伴う糖鎖の変化. 第 35 回日本糖質学会年会, 高知, 2016.9.1-3.
5. 佐々木紀彦、板倉陽子、豊田雅士. ヒト血管内皮細胞における加齢および細胞老化で増加する ganglioside GM1 の機能について. 第 35 回日本糖質学会年会, 高知, 2016.9.1-3.
6. 板倉陽子、佐々木紀彦、豊田雅士. 細胞老化および個体老化を示す細胞表層糖鎖の変化による老化指標の解析. 第 89 回日本生化学会大会, 仙台, 2016.9.25-27.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

(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) 再生医療実用化研究事業
(英語) Research Project for Practical Applications of Regenerative Medicine
- 研究開発課題名： (日本語) 臨床利用のための新規ES細胞の樹立とストック作製に関する研究
(英語) Establishment of new ES cells for clinical use and study on stock production
- 研究開発担当者 (日本語) 国立研究開発法人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・梅澤 明弘
- 所属 役職 氏名： (英語) Akihiro Umezawa, M.D., Ph.D.
Deputy Director
National Research Institute for Child Health and Development
- 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) 新規ヒトES細胞の樹立と国内外への情報発信体制の構築
開発課題名： (英語) Establishment of new human ES cell lines and public relations.
- 研究開発分担者 (日本語) ウイルス・再生医科学研究所 准教授 末盛博文
所属 役職 氏名： (英語) Institute for Frontier Life and Medical Sciences
Associate Professor, Hirofumi Suemori

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：国立成育医療研究センター・研究所再生医療センター・梅澤明弘
総括研究報告を参照。

臨床利用を目的としたヒト ES 細胞の樹立培養やストック・分配を実施するため、ES 細胞の樹立に関する指針への適合性について樹立機関および提供医療機関の倫理審査のうえ確認を受けた。樹立研究計画の大臣確認のため、文部科学省および厚生労働省に確認申請を行った。また再生医療安全確保法に基づく特定細胞加工物製造の許可を受けた。関連する規制に適合するよう、原材料の選定や培養方法、国内外の情勢をふまえた基準での品質管理方法を検証した。これらの成果について、シンポジウムでの発表やプレスリリースなどを通じて情報発信を実施した。

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 0 件）
なし

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 末盛博文 「培養細胞の再生医療利用における留意点」日本組織培養学会 第 89 回大会 シンポジウム 口頭 2016.5.25 国内
2. 末盛博文 「E S/iPS 細胞の医療応用に向けた培養技術開発の現状と今後の展望」木原記念横浜生命科学振興財団 YBIRD 技術セミナー 口頭 2016.7.8 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 末盛博文 「ヒト ES 細胞の臨床研究の状況と今後の課題」東京工業大学 平成 28 年度ヒト ES 細胞教育研修会 2016.11.10 国内
2. 末盛博文 「ヒト ES 細胞の培養技術開発と臨床利用の最近の動向について」信州大学医学部 E S 細胞研究に関する研修会 2017.2.16 国内
3. 末盛博文、高田圭 「研究室紹介と細胞培養施設見学」ウイルス・再生医科学研究所見学会 2017 2017.3.31

(4) 特許出願
なし