

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) iPS細胞等臨床研究推進モデル事業
(英語) Model Project for Promoting Clinical Research on iPS and Other Stem Cells

研究開発課題名： (日本語) iPS細胞等臨床研究推進モデル病院の構築
(英語) Establishment of model hospital for clinical trial of regenerative medicine

研究開発担当者 (日本語) 学校法人慶應義塾 慶應義塾大学病院・病院長・竹内 勤
所属 役職 氏名： (英語) Keio University Hospital, General Director, Tsutomu TAKEUCHI

実施期間： 平成28年11月14日 ～ 平成29年 3月31日

分担研究 (日本語) iPS細胞等臨床研究推進モデル病院の構築
開発課題名： (英語) Establishment of model hospital for clinical trial of regenerative medicine

研究開発分担者 (日本語) 学校法人慶應義塾 慶應義塾大学病院 臨床研究推進センター
・センター長・佐谷 秀行
所属 役職 氏名： (英語) Clinical and Translational Research Center, Keio University Hospital, Director, Hideyuki SAYA

研究開発分担者 (日本語) 学校法人慶應義塾 慶應義塾大学医学部 生理学教室・教授・岡野 栄之
所属 役職 氏名： (英語) Physiology, School of Medicine, Keio University, Professor, Hideyuki OKANO

研究開発分担者 (日本語) 学校法人慶應義塾 慶應義塾大学病院 整形外科・教授・中村 雅也
所属 役職 氏名： (英語) Orthopedic Surgery, Keio University Hospital, Professor, Masaya NAKAMURA

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人 東京医科歯科大学 再生医療研究センター・センター長
・関矢 一郎

所属 役職 氏名 : (英 語) Center for Stem Cell and Regenerative Medicine, Tokyo Medical and
Dental University, Director and Professor, Ichiro SEKIYA

研究開発分担者 (日本語) 学校法人慶應義塾 慶應義塾大学病院 循環器内科・教授・福田 恵一

所属 役職 氏名 : (英 語) Cardiology, Keio University Hospital, Professor, Keiichi FUKUDA

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人 東京医科歯科大学大学院 歯学総合研究科 消化器病態学
分野・教授・渡辺 守

所属 役職 氏名 : (英 語) Gastroenterology and Hepatology, Graduate School of Medical and Dental
Sciences, Tokyo Medical and Dental University, Professor, Mamoru
WATANABE

研究開発分担者 (日本語) 学校法人慶應義塾 慶應義塾大学病院 一般消化器外科・教授
・北川 雄光

所属 役職 氏名 : (英 語) General and Gastroenterological Surgery, Keio University Hospital,
Professor, Yuko KITAGAWA

研究開発分担者 (日本語) 公立大学法人 横浜市立大学大学院 医学研究科 臓器再生医学
・同 先端医科学研究センター細胞加工室・教授・谷口 英樹

所属 役職 氏名 : (英 語) Department of Regenerative Medicine, Graduate School of Medicine,
Yokohama City University, Professor, Hideki TANIGUCHI

研究開発分担者 (日本語) 学校法人慶應義塾 慶應義塾大学病院 眼科・准教授・榛村 重人

所属 役職 氏名 : (英 語) Ophthalmology, Keio University Hospital, Associate Professor, Shigeto
SHIMMURA

研究開発分担者 (日本語) 学校法人慶應義塾 慶應義塾大学 輸血・細胞療法センター・教授
・田野崎 隆二

所属 役職 氏名 : (英 語) Center for Transfusion Medicine and Cell Therapy, Keio University
Hospital, Professor, Ryuji TANOSAKI

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人 東京医科歯科大学 大学院 教授
・同 医学部附属病院 細胞治療センター長・教授・森尾 友宏

所属 役職 氏名 : (英 語) Center for Cell Therapy, Tokyo Medical and Dental University Medical
Hospital, Department of Pediatrics and Developmental Biology,
Graduate School of Medical Science, Tokyo Medical and Dental
University, Professor, Tomohiro MORIO

- 研究開発分担者 (日本語) 学校法人慶應義塾 慶應義塾大学病院 臨床研究推進センター
・副センター長・副島 研造
- 所属 役職 氏名: (英語) Clinical and Translational Research Center, Keio University Hospital,
Vice-Director, Kenzo SOEJIMA
- 研究開発分担者 (日本語) 学校法人慶應義塾 慶應義塾大学 特定認定再生医療等委員会
・同 慶應義塾大学医学部 衛生学・公衆衛生学教室・教授・大前 和幸
- 所属 役職 氏名: (英語) Keio University Certified Special Committee for Regenerative Medicine,
Preventive Medicine and Public Health, School of Medicine, Keio
University, Chairman and Professor, Kazuyuki OMAE
- 研究開発分担者 (日本語) 学校法人慶應義塾 慶應義塾大学病院 臨床研究推進センター・特任教授
・三宅 真二
- 所属 役職 氏名: (英語) Clinical and Translational Research Center, Keio University Hospital,
Project Professor, Shinji MIYAKE
- 研究開発分担者 (日本語) 学校法人慶應義塾 慶應義塾大学病院 臨床研究推進センター
臨床研究管理部門・部門長・神山 圭介
- 所属 役職 氏名: (英語) Division of Clinical Research Administration, Clinical and
Translational Research Center, Keio University Hospital, Division
reader, Keisuke KOUYAMA
- 研究開発分担者 (日本語) 学校法人慶應義塾 慶應義塾大学病院 臨床研究推進センター
教育研修部門・部門長・中川 敦夫
- 所属 役職 氏名: (英語) Division of Clinical Research Education and Training, Clinical and
Translational Research Center, Keio University Hospital, Division
reader, Atsuo NAKAGAWA
- 研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人 東京医科歯科大学大学院 保健衛生学研究科分子生命情報
解析学分野・教授・赤澤 智宏
- 所属 役職 氏名: (英語) Graduate School of Health Care Sciences, Department of Biochemistry
and Biophysics, Tokyo Medical and Dental University, Professor,
Chihiro AKAZAWA
- 研究開発分担者 (日本語) 学校法人慶應義塾 慶應義塾大学病院 臨床研究推進センター
広報部門・部門長・大家 基嗣
- 所属 役職 氏名: (英語) Division of Public Relations, Clinical and Translational Research Center,
Keio University Hospital, Division reader, Mototsugu OHYA

II. 成果の概要（総括研究報告）

和文

1) 再生医療臨床研究の受け入れ・支援体制の整備

慶應義塾大学病院は臨床研究中核病院にも指定されており、他施設からのシーズを受け入れ・支援する体制を構築している。本事業では、今後新たに iPS 細胞等を用いた再生医療の臨床研究を受け入れ・支援していくために院内の体制を整備した。また、東京医科歯科大学の細胞治療センター、横浜市立大学の先端医科学研究センター・再生細胞治療センターとの再生医療臨床研究協議会を開催し、今後はナショナルコンソーシアムと連携して運営していくこととした。

2) 細胞培養加工支援

慶應義塾大学に細胞調製加工体制を確立し、再生医療臨床研究協議会と連携して他施設からの多様なニーズに合わせた細胞調整を行えるシステムを構築した。また高度な技術を持つ再生医療培養士などの技術者をあらたに雇用し、体制を強化した。

3) 規制対応

慶應義塾大学と東京医科歯科大学の特定認定再生医療等委員会が連携して両大学委員会メンバーからなる再生医療臨床研究協議会を開催し、iPS 細胞等を用いた臨床研究に関する安全性(造腫瘍性)や臨床研究デザインに関するレクチャーを共催し、審査の質の向上と標準化を図るための議論を行った。また、CRO と連携し、臨床研究の実施に必要な手順書の整備など、具体的な体制づくりに着手した。規制対応に関しては、今後ナショナルコンソーシアムとも連携しながら行うこととなった。

4) その他：広報・人材育成

臨床研究の実施には細胞培養技術を習得した技術者の育成や、より高度な専門性を持った指導的立場の人材の育成・確保も必要である。既に東京医科歯科大学は京都大学 iPS 細胞研究所、大阪大学と共同で「再生医療支援人材育成コンソーシアム（文部科学省、AMED）」を構築し、細胞培養・加工、細胞品質管理技術の人材育成を行っている。本事業ではこれを基盤とし、再生医療臨床研究促進基盤整備事業においてもナショナルコンソーシアムや FIRM 等とも連携して人材育成をさらに推進するべく体制を整備した。また、国民に広く理解してもらうための平成 29 年 2 月 5 日第 11 回日本心不全学会市民公開講座において、本事業の内容を紹介した。

英文

1) Establishment of system to accept and support clinical research on regenerative medicine

Keio University Hospital is designated as one of the core hospitals for clinical research in Japan, and has established a system to accept and support research seeds from other facilities. In the current project, the system inside of the hospital was improved to be able to accept and support new clinical researches on regenerative medicine using iPS cells etc.. In addition, we held the regenerative medicine clinical research council with Center for Cell Therapy, Tokyo Medical and Dental University, and Advanced Medical Research Center / Cell Processing Center and will continue to operate in collaboration with the National Consortium.

2) Cell culture processing support

We established a cell preparation and processing system at Keio University and constructed a system to culture and process cells according to various needs from other facilities in cooperation with regenerative medicine clinical research council. In addition, we hired new engineers with

advanced technology such as regenerative medicine cultivators and thereby strengthened our organization.

3) *Regulatory compliance*

Certified Committees for Regenerative Medicine at Keio University and Tokyo Medical and Dental University held a Regenerative Medicine Clinical Research Council consisting of members of both university committees. There, a lecture about safety issue (tumorigenicity) related to clinical research using iPS cells and a lecture about clinical research design was co-organized. Also, measures to improve the quality of examination and standardization was discussed. Besides, in collaboration with CRO, we began to create a concrete system necessary to conduct clinical research (e.g., preparation of operation procedures). As for regulatory compliance, it was decided to collaborate with the National Consortium as well.

4) *Other: Public relations / human resource development*

In order to conduct clinical researches, it is also necessary to train technicians with cell culture techniques and to cultivate people with advanced expertise to hold a leadership in researches. Tokyo Medical and Dental University has already established the Consortium for Development of Human Resources for Regenerative Medicine (Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, AMED) in collaboration with Centers for iPS Cell Research and Application at Kyoto University and Osaka University and started to cultivate human resources for cell culture / processing and cell quality control technology. Based on this project, we developed a system to further promote human resources development in cooperation with National Consortium, FIRM and others. In addition, we introduced the contents of this project on February 5th, 2017, at the eleventh public lecture of Japanese Heart Failure Society.

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 11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(16)30182-5. 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
11. Takagi C, Yagi H, Hieda M, Tajima K, Hibi T, Abe Y, Kitago M, Shinoda M, Itano O, Kitagawa Y. Mesenchymal stem cells contribute to hepatic maturation of human induced pluripotent stem cells. *European Surgical Research*, 58(1-2): 27-39, 2016.

(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 iPS cells 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 iPS 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、仙台)、2016.10.2, 国内
4. iPS 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 iPS 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. iPS 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 iPS 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. iPS 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 第 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

16. Yagi H, Tajima K, Hibi T, Abe Y, Kitago M, Shinoda M, Itano O, Kitagawa Y ,口頭, Long-term implantation of bioengineered liver using organ scaffold with/without human iPS derived cells in large animal. The Liver Meeting 2016, American Association for the study of liver disease (AASLD), Boston, 2016.11, 国外
17. Yagi H, Tajima K, Hibi T, Abe Y, Kitago M, Shinoda M, Itano O, Kitagawa Y ,口頭, Pre-clinical model of liver regenerative therapy using organ derived scaffold with/without human iPS derived cells. The International Society for Stem Cell Research (ISSCR), San Francisco, 2016. 06, 国外
18. 東尚伸, 八木洋, 高木知聡, 稗田麻記子, 日比泰造, 阿部雄太, 北郷実, 篠田昌宏, 板野理, 北川雄光, 口頭, Novel technology for application of iPS cell derived human hepatocytes to regenerative therapy. 第 71 回日本消化器外科学会総会 徳島, 2016.7, 国内
19. 八木洋, 田島一樹, 日比泰造, 阿部雄太, 北郷実, 篠田昌宏, 板野理, 小林英司, 水口裕之, 北川雄光, 口頭, ヒト iPS 細胞由来肝細胞を用いた立体臓器再生の実現化に向けて. 第 116 回日本外科学会定期学術集会 大阪, 2016.4, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 日本における再生医療の現状と課題:iPS 細胞等臨床研究推進モデル事業における慶應病院の取り組み. 口頭, 中村雅也, 第 11 回日本心不全学会市民公開講座 (東京) 2017.2.5
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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