

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) 再生医療等臨床研究推進拠点病院の確立  
(英語) Establishment of Clinical research promotion base for regenerative medicine

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人大阪大学医学部附属病院  
病院長 野口 眞三郎

所属 役職 氏名： (英語) Osaka University Hospital, Director, Shinzaburo Noguchi

実施期間： 平成28年11月2日 ～ 平成29年3月31日

分担研究 (日本語) 臨床研究実施体制の方針決定、進捗管理、統括  
開発課題名： (英語) Policy determination, progress management, supervision of clinical research

研究開発分担者 (日本語) 大阪大学医学部附属病院 病院長 野口 眞三郎  
所属 役職 氏名： (英語) Osaka University Hospital, Director, Shinzaburo Noguchi

分担研究 (日本語) iPS細胞臨床研究の受け入れ、共同研究の実施とその準備に関する検討  
開発課題名： (英語) Acceptance of iPS cell clinical research, implementation of joint research and preparation

研究開発分担者 (日本語) 大阪大学大学院医学系研究科 眼科学 教授  
大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 未来医療開発部長  
西田 幸二

所属 役職 氏名： (英語) Osaka University Hospital, Professor, Kohji Nishida

分担研究 (日本語) 心臓領域のiPS細胞臨床研究実施のための体制整備と検討  
開発課題名： (英語) Improvement of system for implementation of iPS cell clinical research in heart area

- 研究開発分担者 (日本語) 大阪大学大学院医学系研究科 先端幹細胞治療学 特任教授 宮川 繁  
 所属 役職 氏名 : (英 語) Osaka University Graduate School of Medicine, Project Professor,  
 Shigeru Miyagawa
- 分担研究 (日本語) 臨床研究支援のための幹細胞バンクに関する整備の検討  
 開発課題名 : (英 語) Study on development of stem cell bank for clinical research support
- 研究開発分担者 (日本語) 大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 副センター長 名井 陽  
 所属 役職 氏名 : (英 語) Osaka University Hospital, Department of Medical Innovation, Vice-Director,  
 Akira Myoui
- 分担研究 (日本語) 臨床研究受け入れのための細胞培養加工施設の準備検討  
 開発課題名 : (英 語) Preparation and consideration of cell culture processing facility for  
 accepting clinical research
- 研究開発分担者 (日本語) 大阪大学大学院医学系研究科 未来医療細胞医療学  
 特任准教授 斎藤 充弘  
 所属 役職 氏名 : (英 語) Osaka University Graduate School of Medicine, Project Associate Professor,  
 Atsuhiko Saito
- 分担研究 (日本語) 関東における臨床研究受け入れのための細胞培養加工施設の準備検討  
 開発課題名 : (英 語) Preparation and consideration of cell culture processing facility for  
 accepting clinical research in Kanto
- 研究開発分担者 (日本語) 学校法人順天堂 順天堂大学 医学部形成外科学講座  
 准教授 田中 里佳  
 所属 役職 氏名 : (英 語) Juntendo University School of Medicine, Department of Plastic and  
 Reconstructive Surgery. Associate Professor, Rica Tanaka
- 分担研究 (日本語) 再生医療等提供計画等作成支援、規制対応支援  
 開発課題名 : (英 語) Support for preparation of regenerative medicine provision plans
- 研究開発分担者 (日本語) 大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 講師 岡田 潔  
 所属 役職 氏名 : (英 語) Osaka University Hospital, Department of Medical Innovation,  
 Associate professor, Kiyoshi Okada
- 分担研究 (日本語) 学部側からの本事業の推進への協力と国民への成果発表にかかるシンポジウム等の  
 実施  
 開発課題名 : (英 語) Implementation of symposiums on the cooperation for promotion of the project  
 from the graduate school of Medicine

研究開発分担者 (日本語) 大阪大学大学院医学系研究科 研究科長 澤 芳樹

所属 役職 氏名: (英 語) Osaka University Graduate School of Medicine, Director, Yoshiki Sawa

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

再生医療等臨床研究推進拠点病院の確立のため、平成 28 年度以下の取り組みを実施した。

### (i) iPS 細胞等臨床研究の共同実践と支援

#### ① iPS 細胞由来網膜細胞による網膜疾患治療に関する共同臨床研究の実施体制整備

大阪大学医学部附属病院にて本研究を実施するため、手術室等の施設、器具等の体制整備を行った。iPS 細胞由来網膜細胞を適切に管理、運送し、網膜下に正確に移植するための器具等を準備し、実施に関するトレーニングを実施した。

#### ② iPS 細胞由来心筋細胞シート of 臨床研究実施体制整備

大阪大学医学部附属病院にて本研究を実施するため、細胞培養と手術室での管理に必要な器具、マニュアルを整備した。

#### ③ iPS 細胞由来角膜細胞シート of 臨床研究実施のための体制準備

大阪大学医学部附属病院にて本研究を実施するため、細胞培養と手術室等の整備、器具の準備を行った。

### (ii) 細胞培養加工支援体制の確立

#### ① 細胞培養加工の請負のための整備

大阪大学医学部附属病院における細胞培養加工施設 (調整室: 開放系 6 ユニット、閉鎖系 2 ユニット) に関して、外部施設からの細胞加工の請負を可能とするための整備について検討し、手順書の改訂を実施した。

#### ② 臨床培養士の育成

大阪大学医学部附属病院細胞培養加工施設における技術職員の教育を実施し、職員は平成 28 年までに雇用された職員に関しては、日本再生医療学会が認定する臨床培養士の資格を取得した。

### (iii) iPS 細胞等臨床研究に係る規制対応支援の実施

大阪大学医学部附属病院未来医療開発部にて、再生医療等提供計画書の雛型を作成するとともに、iPS 細胞臨床研究として、浸出型加齢黄斑変性 (AMD) に対する他家 iPS 細胞由来網膜色素上皮 (RPE) 細胞懸濁液移植に関する臨床研究に係る契約、届出の支援を実施した。

### (iv) 成果の発表、市民公開講座等の実施

本課題の成果について、平成 29 年 2 月 12 日に市民フォーラム「これからの未来医療」を開催し、「心筋再生治療の橋渡し研究」、「大阪大学での再生医療推進への取り組み」、「東西の連携から発信できる再生医療」の題目で、成果について市民に公表、周知を行った。

### (English)

In order to establish Clinical research promotion base for regenerative medicine, we implemented the following measures in 2016.

#### (I) Collaborative practice and support of clinical research using iPS cells

##### ① Implementation of joint clinical research on retinal disease treatment by retinal cells derived from iPS cells

In order to carry out this research, we organized facilities such as operating rooms and the other instruments.

Preparation of instruments and training was carried out.

② Clinical research preparation of iPS cell derived cardiomyocyte sheet

In order to carry out this research, equipment and manuals for cell culture were prepared.

③ Preparation for system for clinical study of iPS cell-derived corneal cell sheet

In order to carry out this research, maintenance of the cell culture facility and preparation of the instrument were carried out.

(II) Establishment of cell culture processing support system

① Maintenance for contracting cell culture processing

Regarding the cell culture processing facility at the Osaka University School of Medicine Hospital, we examined the maintenance to enable contracting of cell processing from external facilities and revised the procedure manual.

② Training clinical cultivators

Technical staff education was carried out at the Osaka University Medical School Hospital cell culture processing facility, and staff obtained qualifications for clinical cultivators certified by the Japanese Society for Regenerative Medicine.

(III) Implementation of regulatory compliance support for clinical research using iPS cells

We created a model of regenerative medicine supply plan. And we supported to start the clinical research “retinal pigment epithelium derived from allo-iPS cells for leaching type age-related macular degeneration “.

(IV) Presentation of results, implementation of public release lectures

Regarding the achievements of this subject, on February 12, 2017, civic forum "Korekara no Mirai-Iryo" was held, The titles of presentation are "Research on bridging myocardial regeneration therapy", "Efforts to promote regenerative medicine at Osaka University", and "Regenerative medicine that can be transmitted from collaboration" and the results of this project were publicized to citizen.

### 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 3件、国際誌 3件)

1. Okada K, Miyata T, Sawa Y. Insurance Systems and Reimbursement Concerning Research and Development of Regenerative Medicine in Japan. *Regenerative Medicine*, 2017 Mar;12(2):179-186
2. 宮川繁. 心不全における iPS 細胞由来心筋細胞シート開発の現状と展望. *日本臨床*. 2016, 74, 667-70
3. 宮川繁. 細胞シートを用いた心筋再生治療の現状と展望. *日薬理誌*. 2016, 147, 269-271
4. Masuda S, Miyagawa S, Nakamura T, Khurram MA, Sawa Y. Brentuximab vedotin for CD30-positive tumours. *Lancet Oncol*. 2016 Sep;17(9):e371.
5. Masuda S, Miyagawa S, Fukushima S, Nakamura T, Khurram MA, Ishikawa T, Saito A, Sawa Y. Expandable progenitors from induced pluripotent stem cells. *Nat Rev Cardiol*. 2016 Oct;13(10):574.
6. 田中里佳, 末梢血単核球生体外培養増幅法 (QQc 法) を用いた血管再生治療, *メディカル・サイエンス・ダイジェスト*, 2017, 43 巻 2 号 : 2-3.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 再生医療等臨床研究推進拠点病院の確立, ポスター, 野口 眞三郎, 平成 28 年度 AMED 再生医療公開シンポジウム, 2017/2/2, 国内.
2. 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, ポスター, 澤 芳樹, 第 16 回日本再生医療学会総会, 2017/3/9, 国内.
3. iPS 細胞を用いた角膜再生治療法の開発, ポスター, 西田 幸二, 平成 28 年度 AMED 再生医療公開シンポジウム, 2017/2/2, 国内.
4. 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, ポスター, 岡田 潔, 平成 28 年度 AMED 再生医療公開シンポジウム, 2017/2/2, 国内.
5. 異分野間連携による再生医療の新技术について, 口頭, 西田 幸二, 第 16 回日本再生医療学会総会, 2017/3/7, 国内.
6. 重症心不全に対するアロ細胞移植—免疫学的見地からの検証—について, 口頭, 宮川 繁, 第 16 回日本再生医療学会総会, 2017/3/7, 国内.
7. 再生医療の普遍的発展をめざして, 口頭, 澤 芳樹, 第 16 回日本再生医療学会総会, 2017/3/8, 国内.
8. ヒト iPS 細胞由来角膜内皮移植の開発について, 口頭, 西田 幸二, 第 16 回日本再生医療学会総会, 2017/3/8, 国内.
9. 再生医療等製品開発ガイドライン策定に資する大阪大学の取り組み, 口頭, 齋藤 充弘, 第 16 回日本再生医療学会総会, 2017/3/8, 国内.
10. 難治性四肢潰瘍患者を対象とした新規血管・組織再生治療法の開発, 口頭, 田中 里佳, 第 16 回日本再生医療学会総会, 2017/3/8, 国内.
11. アカデミアにおける再生医療研究開発の現状と対策, 口頭, 田中 里佳, 第 16 回日本再生医療学会総会, 2017/3/8, 国内.
12. ハートシートの開発と心筋再生治療の近未来像, 口頭, 澤 芳樹, 第 16 回日本再生医療学会総会, 2017/3/9, 国内.
13. 再生医療における人材育成～医師の立場から～について, 口頭, 西田 幸二, 第 16 回日本再生医療学会総会, 2017/3/9, 国内.
14. BET Protein Antagonist is Potent in Eliminating Residual Undifferentiated Cells from Human iPS-derived Cardiomyocytes in Synergy with CDK Inhibitors, poster, Masuda S, Miyagawa S, Fukushima S, Okimoto K, Tada C, Ueda Y, Kawaguchi K, Saito A, Sawa Y. 14th International Society for Stem Cell Research. 2016/6/22 国外
15. The Clinical Superiority of MHC-matched Allotransplantation of Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes Sheets on Improvement of Cardiac Function and Graft Survival in Non-Human Primate Ischemic Cardiomyopathy Model, Poster, Kashiyama N, Miyagawa S, Fukushima S, Saito A, Masuda S, Yoshida S, Ueno T, Kuratani T, Toda K, Sawa Y. American Heart Association Scientific Sessions, 2016/11/14 国外
16. A Promising in Vitro Treatment to Reduce Tumorigenicity in iPSC-Based Cardiomyogenesis Therapy by Antibody-Drug Conjugate Selectively Targeting Contaminating Undifferentiated iPSCs, Oral, Sougawa N, Miyagawa S, Fukushima S, Kawamura A, Ito E, Yokoyama J. Masuda S, Saito A, Sawa Y. American Heart Association Scientific Sessions, 2016/11/15 国外

17. Resveratrol improves the purity of cardiomyocytes derived from human pluripotent stem cells after differentiation, Poster, Shiozaki M, Miyagawa S, Fukushima S, Masuda S, Ishikawa T, Saito A, Sato Y, Sawa Y, American Heart Association Scientific Sessions, 2016/11/14 国外
18. Xeno-Free Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocyte Cell Sheet Transplantation Promise the Safety and Effectiveness in the Treatment for Heart Failure, Poster, Shiozaki M, Miyagawa S, Fukushima S, Minami I, Yajima S, Domae K, Saito A, Asada T, Nakatsuji N, Sawa Y. American Heart Association Scientific Sessions, 2016/11/14 国外
19. A Novel Purification Method of Cardiomyocytes Derived from iPS Cells Based on Their Affinity to Laminin-221 towards clinical applications, Poster, Ohashi F, Miyagawa S, Fukushima S, Imanishi Y, Yoshida S, Saito A, Masuda S, Iseoka H, Ito E, Sameshima T, Sekiguchi K, Sawa Y. American Heart Association Scientific Sessions, 2016/11/14 国外
20. An Effective Practical Freezing Method of Human Induced Pluripotent Stem Cells Derived Cardiomyocytes Toward a Clinical Application, Poster, Ohashi F, Miyagawa S, Fukushima S, Imanishi Y, Yoshida S, Saito A, Masuda S, Iseoka H, Ito E, Sameshima T, Sato Y, Sawa Y, American Heart Association Scientific Sessions, 2016/11/14 国外
21. 心筋再生医療の現状と展望, 口頭(特別講演), 澤 芳樹, 第 199 回近畿外科学会, 2016/5/14, 国内
22. 外科領域における再生医療, 口頭(特別講演), 澤 芳樹, 第 41 回日本外科系連合学会学術集, 2016/6/16, 国内
23. 重症心不全に対する心筋再生治療の現状と展望, 口演, 澤 芳樹, 第 63 回麻酔科学会, 2016/5/26-28, 国内
24. 再生医療に鼓動を, 口演(特別講演), 澤 芳樹, 第 70 回日本食道学会, 2016/7/4-6, 国内
25. 重症心不全に対する再生治療の現状と展望, 口演, 宮川 繁, 第 20 回日本心不全学会, 2016/10/7-9, 国内
26. 心不全外科学における再生医学の現状と展望～再生医学は心不全治療に変革をもたらすか?～, 口演, 宮川 繁, 第 116 回日本外科学会, 2016/4/14-16, 国内
27. 重症心不全に対する再生治療の現状と展望, 口演, 宮川 繁, 第 21 回日本冠動脈外科学会, 2016/7/14-15, 国内
28. 重症心不全における再生治療の現状と展望, 口演, 宮川 繁, 第 35 回日本移植学会, 2016/9/29-10/1, 国内
29. 間葉系幹細胞との共培養は iPS 由来心筋細胞の成熟化を促進させる, 口演, 吉田昇平, 宮川 繁, 福嶋五月, 樫山紀幸, 原田明希摩, 大橋文哉, 豊福利彦, 戸田宏一, 澤芳樹, 第 16 回日本再生医療学会, 2017/3/7, 国内
30. 臨床応用に向けたヒト iPS 細胞由来心筋細胞の凍結保存法の開発, ポスター, 大橋文哉, 宮川繁, 吉田昇平, 齋藤充弘, 福嶋五月, 増田茂夫, 伊東絵望子, 伊勢岡弘子, 石川烈, 鮫島正, 佐藤陽治, 澤芳樹, 第 16 回日本再生医療学会, 2017/3/7, 国内
31. iPS 細胞由来心筋細胞の臨床応用に向けた腫瘍原生 iPS 細胞の除去方法の検討, ポスター, 伊東絵望子, 宮川 繁, 福嶋五月, 武田真季, 皆巳和賢, 乾翔輝, 原田明希摩, 齋藤充弘, 澤芳樹, 第 16 回日本再生医療学会, 2017/3/7, 国内
32. 心不全モデルラットに対する Xeno-free 分化誘導法を用いたヒト多能性幹細胞移植の治療効果の検討, ポスター, 塩崎元子, 宮川 繁, 福嶋五月, 南一成, 矢嶋真心, 齋藤充弘, 浅田孝, 中辻慶夫, 澤芳樹, 第 16 回日本再生医療学会, 2017/3/7, 国内

33. 低毒性の糖脂質型界面活性剤を用いた凍結保護材の再生医療への応用, ポスター, 大河原弘達, 野上明日香, 石井七瀬, 龍見宗樹, 齋藤充弘, 竜瑞之, 平田善彦, 宮川繁, 澤芳樹, 第 16 回日本再生医療学会, 2017/3/7, 国内
34. 再生医療臨床研究の新法対応～その対策と課題、口頭、田中 里佳、藤村 聡、水野 博司、第 21 回日本臨床毛髪学会学術集会、2016/11、国内。
35. 難治性四肢潰瘍患者を対象とした新規血管・組織再生治療法の開発、口頭、田中里佳、藤村 聡、有田佳代、萩原裕子、平野理恵、門真起子、水野博司、第 16 回日本再生医療学会総会、2017/3、国内。
36. 血管内皮前駆細胞の培養効率化を目指した微小重力環境下生体外増幅培養法の確立、口頭、萩原裕子、田中里佳、東端 晃、小川志保、金澤成行、水野博司、第 16 回日本再生医療学会総会、2017/3、国内。
37. QQc cultured endothelial progenitor cells (EPC) improve the fat graft vascularization and survival, 口頭、Geeroms M, Tanaka R, Moustapha H and Mizuno H、第 16 回日本再生医療学会総会、2017/3、国内。
38. 膠原病マウス無血清生体外増幅培養血管内皮前駆細胞の機能解析、口頭、平野理恵、田中里佳、萩原裕子、播野裕子、水野博司、第 16 回日本再生医療学会総会、2017/3、国内。
39. アカデミアにおける再生医療研究開発の現状と対策、口頭、田中里佳、第 16 回日本再生医療学会総会、2017/3、国内。

### (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 心筋再生治療の橋渡し研究, 澤 芳樹, 平成 28 年度 市民フォーラム「これからの未来医療」, 2017/2/12, 国内.
2. 東西の連携から発信できる再生医療, 田中 里佳, 平成 28 年度 市民フォーラム「これからの未来医療」, 2017/2/12, 国内.
3. 大阪大学での再生医療推進への取り組み, 岡田 潔, 平成 28 年度 市民フォーラム「これからの未来医療」, 2017/2/12, 国内.
4. 医療が創る夢のきざし, 澤 芳樹, 高石市医師会創立 50 周年記念事業一般市民向けの講演会, 2016/6/4
5. 再生医療・AI・ゲノム・人材育成・まちづくり, 澤 芳樹, inochi 未来フォーラム(阪急うめだホール), 2016/10/12, 国内
6. 再生医療の成果と課題, 澤 芳樹, 読売テクノ・フォーラム, 2016/12/1, 国内
7. 下肢救済治療への挑戦: 地域連携から最先端治療を駆使して、田中里佳、第 19 回多摩腎不全フォーラム、2016/11、国内。
8. 難治性潰瘍に対する次世代型血管・組織再生治療の開発、田中里佳、東京都研究成果講演会、2016/3、国内。
9. 難治性潰瘍に対する次世代型血管・組織再生治療の開発、田中里佳、2017 ワールド・アライアンス・フォーラム ITあわじ会議、2016/3、国内。