

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) 医療分野研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム(A-STEP)
(英語) Medical Research and Development Programs Focused on Technology Transfer
Adaptable and Seamless Technology Transfer Program Through Targetdriven R&D (A-STEP)

研究開発課題名： (日本語) 同種脂肪組織由来多系統前駆細胞の重症心不全治療細胞医薬品としての開発
(英語) Development of allogeneic adipose tissue-derived multilineage progenitor cells as a cellular medicinal product applied for severe heart failure

研究開発担当者 (日本語) 国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所
創薬資源部 部長 松山晃文

所属 役職 氏名： (英語) National Institute of Biomedical Innovation, Health and Nutrition,
Department of Bio resources for Drug Discovery,
Director. Akifumi Matsuyama

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) 同種脂肪組織由来多系統前駆細胞製剤の製造工程開発
開発課題名： (英語) Manufacturing process development of allogeneic adipose tissue-derived multilineage progenitor cell preparation

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所
難治性疾患治療開発・支援室 研究調整専門員 大倉華雪

所属 役職 氏名： (英語) National Institute of Biomedical Innovation, Health and Nutrition,
Platform of Therapeutics for Rare Disease, Expert. Hamayuki Okura

II. 成果の概要 (総括研究報告)

同種由来細胞製剤の強みは、大量かつ安価に同等の性能の細胞製剤を製造することができる点に

ある。大量培養技術として **micro carrier** 法を選定し、拡大培養に特化した手順書を作成した。治験時までには製造方法は製造販売以降での方法と同一のものとなった。平面培養法と **micro-carrier** 法では製造方法が変更されているため同等性を示しえないとの PMDA の見解に基づき、品質評価項目を再検討し、治験届 CMC に対応させた。治験プロトコール、非臨床、品質 part を統合して治験届様式 (CTD) に取りまとめた。なお、ほぼ全ての間葉系幹細胞用無血清培地には TGF- β が含まれており、線維芽細胞へと細胞特性を変化させてしまうことから、無血清培養法の導入は成功しなかった。

The strength of the homologous cell-based medicinal products is the ability to produce cell in large quantities and at low cost. We selected a micro carrier method as a mass culture technique and prepared the SOP for expansion culture. By the time of clinical trial, the manufacturing method was the same as the method after marketing. Based on the PMDA's indication that the planar culture method and the micro-carrier one are not biologically equivalent because the manufacturing method has been changed, the quality evaluations were re-examined and corresponded to the report of the trial notification. Clinical protocols, nonclinical, quality parts were integrated and summarized in a CTD package. Unfortunately, introduction of serum-free culture method was not successful, because almost all the serum-free medium for mesenchymal stem cells contained TGF- β , which change the MSC characters into fibroblasts in their expansion.

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 4 件、国際誌 8 件)

1. Okura H and Matsuyama A. History of Development and Regulations for Regenerative Medicines in Japan. *J Stem Cell Res Ther.* 2017. 7:1.
2. Shudo Y, Miyagawa S, Okura H, Fukushima S, Saito A, Kawaguchi N, Matsuura N, Toda K, Sakaguchi T, Nishi H, Yoshikawa Y, Shimizu T, Okano T, Matsuyama A, Sawa Y. Adipose tissue derived multilineage progenitor cells improve left ventricular dysfunction in a porcine model of ischemic cardiomyopathy. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2017 Feb;36(2):237-239.
3. Hasebe-Takada N, Yoji Sato Y. Application of cell growth analysis to the quality assessment of human cell-processed therapeutic products as a testing method for immortalized cellular impurities. *Regenerative Therapy* 2016, pp. 49-54
4. Okura H and Matsuyama A. Current available rapid microbial tests for translational medicine. *Translational Biomedicine.* 2016, 7:3.
5. Okura H and Matsuyama A. Regulatory aspect of pre-clinical studies for regenerative medicine. *Translational Medicine.* 2016, 6:4.
6. Okumura N, Sakamoto Y, Fujii K, Kitano J, Nakano S, Tsujimoto Y, Nakamura S, Ueno M, Hagiya M, Hamuro J, Matsuyama A, Suzuki S, Shiina T, Kinoshita S, Koizumi N. Rho kinase inhibitor enables cell-based therapy for corneal endothelial dysfunction. *Sci Rep.* 2016 May 18;6:26113.
7. Kanayasu-Toyoda T, Tanaka T, Ishii-Watabe A, Kitagawa H, Matsuyama A, Uchida E,

Yamaguchi T. Cell-surface MMP-9 protein is a novel functional marker to identify and separate pro-angiogenic cells from early endothelial progenitor cells derived from CD133+ cells. Stem Cells. 2016 May;34(5):1251-62.

8. Okura H, Morita M, Fujita M, Naba K, Hasebe-Takada N, Ichinose A, Matsuyama A. Spermine Treated-Adipose Tissue-Derived Multi-Lineage Progenitor Cells Improve Left Ventricular Dysfunction in a Swine Model of Chronic Myocardial Infarction. J Stem Cell Res Ther. 2016. 6:2
9. 大倉華雪 松山晃文 再生医療等製品 日本病院薬剤師会雑誌 2月号
10. 松山晃文 再生医療 2.0 再生医療 (オピニオン)
11. 大倉華雪 松山晃文 じほう 無菌試験法
12. 大倉華雪・松山晃文 脂肪組織由来細胞を用いる冠動脈疾患治療戦略 日本臨床 2016 Jun 20;74 Suppl 4 Pt 1:671-5.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 「再生医療とイノベーション」口頭、松山晃文、神戸再生医療勉強会 2016年11月22日国内
2. 「再生医療は難病患者を救えるか」口頭、松山晃文、再生医療学会シンポジウム 3 2017年3月7日国内
3. 「再生医療の実現化 工程管理への取り組み」口頭、松山晃文、再生医療学会ランチョンセミナー 2017年3月9日国内
4. 「経冠動脈的投与再生医療等製品に関する評価指標」策定の経緯」口頭、大倉華雪、再生医療学会シンポジウム 2017年3月8日国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 再生医療よもやま話」口頭、松山晃文、島津製作所社内講演会 2016年5月10日国内
2. 「再生医療よもやま話」口頭、松山晃文、長野県長野高等学校同窓会東京支部 特別講演 2016年5月20日国内
3. 「再生医療等の安全性確保のためのリスク評価に係る現状と課題」口頭、松山晃文、京都大学再生医療等指針にかかる教育・研修会 2016年7月13日国内
4. 再生医療等製品における CMC および非臨床試験 package について」口頭、松山晃文、第6回 HS 調査報告書発表会 2016年8月2日国内
5. 「イノベーションと再生医療」口頭、松山晃文、旭化成 社内講演会 2016年9月1日国内
6. 「Innovation Tips」口頭、松山晃文、島津製作所 社内講演会 2016年11月9日国内
7. 「人工知能の難病医療への実装」口頭、松山晃文、保健医療分野における AI 活用推進懇談会 平成 29年3月7日国内
8. 「医療系研究費獲得戦略 ～病院ができること（臨床研究中核病院化等）と個人ができること（研究費申請のコツ）～」口頭、松山晃文、新潟大学臨床研究セミナー 2017年2月13日国内
9. 「多能性幹細胞由来製品の造腫瘍性を評価する -品質と安全性の観点から-」口頭、松山晃文、慶応大学臨床研究セミナー 2017年2月16日国内
10. 「iPS 細胞利用の国際動向」口頭、松山晃文、日本医療研究開発機構招聘講演 2017年2月24日国内

11. 「再生医療に興味があるかたいらっしゃいませんか？」口頭、大倉華雪エレクトロニクス実装学会 ナイトセッション 2016年7月14日国内
12. 「再生医療のむこう側」口頭、大倉華雪、エレクトロニクス実装学会 ナイトセッション 2016年7月15日国内
13. 「再生医療よもやま話」口頭、大倉華雪、三菱工業株式会社社内講演会 2016年11月15日国内

(4) 特許出願

該当なし