

平成28年度医療研究開発推進事業費補助金
(医薬品等規制調和・評価研究事業) 成果報告書

I. 基本情報

- 事業名 : (日本語) 医薬品等規制調和・評価研究事業
(英語) Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices
- 補助事業課題名 : (日本語) 再生医療等製品の原料等となる細胞等の品質及び安全性の評価に関する研究
(英語) Studies on quality and safety assessment of the cells and other materials used for cell-based therapeutic products
- 補助事業担当者 所属 役職 氏名 : (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部 部長 佐藤陽治
(英語) National Institute of Health Sciences, Division of Cell-Based Therapeutic Products, Head, Yoji Sato
- 実施期間 : 平成28年4月1日 ~ 平成29年3月31日
- 分担研究 分担課題名 : (日本語) 研究開発統括及び新しい戦略に基づくヒトES/iPS細胞加工製品中の残存未分化細胞検出法の開発
(英語) Research supervision and development of highly sensitive detection method of tumorigenic undifferentiated ES / iPS cells based on new strategy
- 補助事業分担者 所属 役職 氏名 : (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部 部長 佐藤陽治
(英語) National Institute of Health Sciences, Division of Cell-Based Therapeutic Products, Head, Yoji Sato

II. 成果の概要（総括研究報告）

（和文）

再生医療等製品およびその原料となる細胞等の品質及び安全性の評価手法の開発を通じてこれらの課題を克服し、再生医療等製品の早期実用化に資する評価技術開発を行うことを目指す。今年度の成果内容を以下の通り報告する。

①原料等の造腫瘍性等に関する評価手法の確立

1.1 新たな戦略に基づく造腫瘍性未分化 ES/iPS 細胞の高感度検出法の開発: iPS 細胞由来心筋細胞のモデルとして使用した不死化心筋細胞に対し、作製した自殺遺伝子搭載ウイルスベクターは、95%以上の高い細胞障害性を示した。一方、同条件下で感染させた iPS 細胞に対しては障害性を示さなかった。また作製したウイルスベクターは、iPS 細胞をスパイクした不死化心筋細胞に感染させると、iPS 細胞のみが生き残ったことから、選択的に分化細胞を殺傷し、iPS 細胞を濃縮できることを確認した。iPS 細胞由来心筋細胞に作製したウイルスベクターを感染させたところ、ほとんどの細胞が死滅した。一方、生き残った細胞について未分化細胞マーカーの発現を定量 PCR で解析したところ、iPS 細胞とほぼ同等の発現の高さを示し、未分化細胞である可能性が示唆された。

1.2 最終製品の特性に応じた原材料の適切な品質評価のための分析ツールの開発: 再生医療等製品の原材料として利用されるヒト iPS 細胞は、三胚葉系細胞への分化プロペンシティが株によって異なるため、最終製品である目的細胞への分化に適した株を選択する評価法が必要である。昨年度までに、ヒト iPS 細胞株の分化プロペンシティと発現量が相関する遺伝子の探索を行い、この遺伝子のノックダウン細胞株を作製した。今年度はこのノックダウン株を用いて心筋細胞、肝細胞および神経細胞への分化を行い、分化への影響を検討することにより、この分化プロペンシティの評価マーカーとしての妥当性を確認した。

②製造工程が製品に及ぼす品質及び安全性への影響に関する評価手法の開発

2.1 日本人由来細胞の同一性・ゲノム安定性評価法の確立: 日本人を対象とした再生医療を念頭に、健常日本人ボランティアからゲノム DNA を抽出、アレイによる SNP タイピングにより解析対象 1 名を選び、全ゲノム配列決定を行った。インサート長が 260 bp、360 bp、660 bp のペアエンドライブラリ、2 kb、5 kb、9 kb のメイトペアライブラリ、24 kb、35 kb の SMRTbell ライブラリを作製、HiSeq 2500 および PacBio RSII によりリードデータを取得した。BWA-MEM と GATK の組み合わせによるリシークエンシング解析から得られたヴァリエントで GRCh37 を置き換えた ncchd1 (3.34 Gb)、ALLPATHS-LG を用いた *de novo* アセンブリにより ncchd2 (2.95 Gb)、PBjelly2 を用いギャップクローズを行った ncchd3 (3.07 Gb)、最終的このスキップフォルドを ncchd1 を利用して並べ換えることでアセンブリ ncchd4 (3.18 Gb) を決定し、これら 4 つの参照配列を国立成育医療研究センターから公開した。同時に日本人健常者 6 名の BAM 公開も行っており、転座やコピー数変異をはじめこれまで困難であった変異検出に役立っている。

③ウイルス安全性に関する評価手法の開発

3.1 ウイルス安全性の迅速評価法の確立: 再生医療等製品の製造におけるウイルス安全性の確保は製品実用化のための重要な課題である。昨年度は、生物由来原料としてウシ胎児血清(FBS)を取り上げ、核酸増幅法によるウイルスコピー数の測定系を確立し、市販の FBS からウシウイルス性下痢ウイルスやウシポリオマウイルス等の複数のウイルス核酸を高率で検出した。次世代シーケンサー (NGS) による網羅的かつ高感度な新規ウイルス試験法を開発するために、NGS によるウイルス検出法を確立し、核酸増幅法によるウイルス検出法と比較検討した。その結果、NGS によるウイルス検出法によっても核酸増幅法と同様のウイルスが検出できることがわかった。次年度は試験法実用化を想定し、次世代シーケンスによるウイルス検出のためのウイルスデータベースの整備等を引き続き行なう予定である。

3.2 再生医療等製品用生物由来原料のウイルス安全性確保のための試験法開発：再生医療等製品の原材料・製品のウイルス安全性の迅速評価系の作成を目指し、検査時間を1時間以内に短縮するための研究開発を実施した。その結果、1. RT-PCR用の酵素として逆転写酵素（RT）活性を併せ持つ Tth DNA polymerase を選定し、その至適固相化条件を特定した。2. 島津製作所と共同で迅速・閉鎖系核酸抽出系を開発している。プロトタイプ機を用いた核酸抽出システムの検証を実施し、細胞浮遊液から10分以内に高品質の核酸抽出可能なことが示された。

(英文)

1-1. Development of highly sensitive detection method of tumorigenic undifferentiated ES / iPS cells based on new strategy:

The selective viral vector expressing suicide gene could kill almost all of immortalized cardiomyocyte, which was used as representative of iPS cells (iPSCs)-derived cardiomyocytes, whereas it failed to do iPSCs. When the cardiomyocytes spiked with iPSCs were infected with the viral vector, only iPSCs could be survived, indicating that the vector selectively removed the differentiated cells and has the ability to concentrate iPSCs. When the iPSC-derived cardiomyocytes were infected with the viral vector, almost all of cells were died. On the other hand, qRT-PCR analysis revealed that the expression levels of the undifferentiated markers of pluripotent stem cells in the residual cells were as high as those in iPSC.

1.2: Studies on assay tools for relevant quality assessment of raw materials associated with quality attribute of the final product:

Human iPS cells (hiPSCs) used for raw materials of regenerative medical products are known to exhibit distinct differentiation propensity at each cell strain. Therefore, we need to develop assay tools to evaluate their propensity suitable for processing of the final product. We have already found a candidate of gene, of which expression was strongly related to the propensity of hiPSCs, and established the knockdown iPSC strain suppressing its expression. In this year, the knockdown strain was directed to differentiate into cardiomyocytes, hepatic cells and neural cells, and we examined effects of the propensity-associated gene on differentiation of hiPSCs. This experiment confirmed validity of the gene as a marker for evaluating hiPSC propensity.

2.1 Development of an identity and stability evaluation system for cells derived from Japanese individuals:

In order to build a reference data set of Japanese genomic sequences for regenerative medicine, we determined a whole-genome sequence. Using a SNP genotyping array, one healthy Japanese male was selected for the target sample. Genomic libraries were prepared in several ways, namely 260-bp, 360-bp, and 660-bp paired-end libraries, 2-kb, 5-kb, and 9-kb mate-pair libraries, and 24-kb and 35-kb SMRTbell libraries. They were sequenced with HiSeq 2500 or PacBio RSII, which produced short and long reads, respectively. The sequence determination was performed in four steps. The first one, ncchd1 (3.34 Gb), was obtained by replacing GRCh37 bases and short regions with called variants. The second one, ncchd2 (2.95 Gb), was obtained by *de novo* assembly of short reads. The third one, ncchd3 (3.07 Gb), was obtained by gap closing of ncchd2 with long reads. The fourth one, ncchd4 (3.18 Gb), was finally determined by aligning the ncchd3 scaffolds along ncchd1. The four sequence sets, along with BAM files of healthy Japanese individuals, were publicly released and widely used as a reference.

3.1 Development of novel virus tests for raw materials used for the regenerative medicine products:

Virus safety for raw materials is an important issue for cell-based products. Last year, we established virus detection tests from fetal bovine serum (FBS) as a raw material by NAT (nucleic acid amplification test), and found bovine viral diarrhea virus (BVDV) and bovine polyomavirus (BPvV) at a high frequency in 16 FBS lots. This year, we applied a novel virus detection test using next generation sequencer for the

FBS, and confirmed the presence of the viral nucleic acids including BVDV and BPyV. These results indicated that the virus detection test using NGS was as an alternative virus detection test. We need to continue to develop our virus database for virus detection by NGS in next year.

3.2 Establishment of rapid evaluation method of virus safety:

We conducted research for development of rapid (within one hour) examination system for virus safety of cell products of regenerative medicine. As a result, 1. Tth DNA polymerase which have both reverse transcriptase (RT) and DNA polymerase activity was selected as an enzyme for RT-PCR, and the conditions for optimal immobilization of Tth DNA polymerase were identified. 2. In collaboration with Shimadzu Corporation, we verified our new nucleic acid extraction system using rapid / closed nucleic acid extraction method. We showed that high quality nucleic acid extraction was possible within 10 minutes from the cell suspension using prototype machine.

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 1 件、国際誌 5 件)

1. Hasebe-Takada N, Kono K, Yasuda S, Sawada R, Matsuyama A, 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. (2016) *Regen. Ther.* 5, 49-54.
2. Tohyama S, Fujita J, Hishiki T, Matsuura T, Hattori F, Ohno R, Kanazawa H, Seki T, Nakajima K, Kishino Y, Okada M, Hirano A, Kuroda T, Yasuda S, Sato Y, Yuasa S, Sano M, Suematsu M, Fukuda K. Glutamine oxidation is indispensable for survival of human pluripotent stem cells. (2016) *Cell Metab.* 23, 1-12.
3. Hayakawa T, Harris I, Joung J, Kanai N, Kawamata S, Kellathur S, Koga J, Lin YC, Maruyama Y, McBlane J, Nishimura T, Renner M, Ridgway A, Salmikangas P, Sakamoto N, Sato D, Sato Y, Toda Y, Umezawa A, Werner M, Wicks S. Report of the International Regulatory Forum on Human Cell Therapy and Gene Therapy Products. (2016) *Biologicals.* 44, 467-79.
4. Kitajima N, Numaga-Tomita T, Watanabe M, Kuroda T, Nishimura A, Miyano K, Yasuda S, Kuwahara K, Sato Y, Ide T, Birnbaumer L, Sumimoto H, Mori Y, Nishida M. TRPC3 positively regulates reactive oxygen species driving maladaptive cardiac remodeling. (2016) *Sci. Rep.* 6, 37001.
5. Numaga-Tomita T, Kitajima N, Kuroda T, Nishimura A, Miyano K, Yasuda S, Kuwahara K, Sato Y, Ide T, Birnbaumer L, Sumimoto H, Mori Y, Nishida M. TRPC3-GEF-H1 axis mediates pressure overload-induced cardiac fibrosis. (2016) *Sci. Rep.* 6, 39383.
6. 佐藤陽治. 日本発の再生医療技術によるイノベーションを進めるには (2016) 再生医療 15 (3), 241.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 再生医療等製品（細胞加工製品）の品質・安全性・有効性確保のための科学，口頭，佐藤陽治，第 16 回日本再生医療学会総会，2017/3/8，国内。
2. 不死化網膜色素上皮細胞マーカーIRM1 の機能解析，口頭，黒田拓也，安田智，中島啓行，松山さと子，高田のぞみ，草川森士，梅澤明弘，松山晃文，川真田伸，佐藤陽治，第 16 回日本再生医療学会総会，2017/3/8，国内。
3. 再生医療等臨床研究データベースシステム（RMeD-Japan）の整備，口頭，佐藤陽治，第 16 回日本再生医療学会総会，2017/3/7，国内。
4. 次世代シーケンサーによる細胞加工製品の新規ウイルス試験法の開発，口頭，遊佐敬介，

- 前田洋助, 佐藤陽治, 苑宇哲, 第 16 回日本再生医療学会総会, 2017/3/7, 国内.
5. 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総会, 2017/3/7, 国内.
 6. ヒト間葉系幹細胞の分化フラストレート培養における網羅的遺伝子発現解析, 澤田留美, 森山幸祐, 河野健, 田中和沙, 佐藤陽治, 江端宏之, 佐々木沙織, 久保木タッサニーヤ, 木戸秋悟, ポスター, 第 16 回日本再生医療学会総会, 2017/3/7, 国内.
 7. ヒト神経前駆細胞の悪性形質転換細胞検出試験, ポスター, 草川森士, 安田智, 黒田拓也, 佐藤陽治, 第 16 回日本再生医療学会総会, 2017/3/8, 国内.
 8. フィーダー細胞 SNL76/7 が産生する内在性レトロウイルスの安全性について, ポスター, 苑宇哲, 前田洋助, 佐藤陽治, 遊佐敬介, 第 16 回日本再生医療学会総会, 2017/3/8, 国内.
 9. Scientific challenges for the safety of cell-based therapeutic products–Development of testing methods for tumorigenicity assessment–, 口頭, 佐藤陽治, World Stem Cell Summit 16, 2016/12/8, 国外.
 10. ヒト間葉系幹細胞の培養力学場応答性に関する網羅的遺伝子発現解析, ポスター, 澤田留美, 河野健, 田中和沙, 佐藤陽治, 森山幸祐, 江端宏之, 佐々木沙織, 久保木タッサニーヤ, 木戸秋悟, 日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2016, 2016/11/22, 国内.
 11. Recent developments in regulation for cell therapy in Japans, 口頭, 佐藤陽治, 3rd International Alliance for Biological Standardization Conference on Cell Therapy, 2016/11/2, 国外.
 12. Japanese guidance on risk assessment of raw materials, 口頭, 佐藤陽治, 3rd International Alliance for Biological Standardization Conference on Cell Therapy, 2016/11/2, 国外.
 13. 再生・細胞医療の実用化におけるレギュラトリーサイエンスの役割, 口頭, 佐藤陽治, 「かながわ再生・細胞治療産業化ネットワーク」キックオフフォーラム, 2016/10/27, 国内.
 14. Current regulatory issues on tumorigenicity assessment of human pluripotent stem cell-derived products in Japan, 口頭, Sato Y, ISCI workshop: origins & implications of pluripotent stem cell (epi)genetic instability and a symposium: to honor the work of Leroy Stevens, 2016/10/15, 国外.
 15. 再生医療等製品の造腫瘍性関連試験法, 口頭, 佐藤陽治, 第 22 回 GLP 研修会 (大阪), 2016/9/30, 国内.
 16. 再生・細胞医療製品の品質と安全性の評価について, 口頭, 佐藤陽治, 創薬薬理フォーラム 第 24 回シンポジウム, 2016/9/29, 国内.
 17. 遺伝子治療の安全性評価—ゲノム編集技術の応用における留意点—, 口頭, 佐藤陽治, 第 68 回日本生物工学会大会, 2016/9/28, 国内.
 18. 再生医療等製品 (細胞加工製品) の品質・安全性確保と規制, 口頭, 佐藤陽治, 第 26 回日本医療薬学会年会, 2016/9/19, 国内.
 19. Scientific Challenges for the safety, efficacy and quality of cell-based therapeutic products, 口頭, Sato Y, Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society-Asia Pacific meeting 2016, 2016/9/5, 国外.
 20. Update on Japan's regulation of cell-based therapeutic products, 口頭, Sato Y, Stem Cell & Regenerative Medicine Global Congress 2016, 2016/8/23, 国外.
 21. ヒト細胞加工製品の造腫瘍性試験及び造腫瘍性細胞検出試験—関連ガイドラインの作成状況—, 口頭, 佐藤陽治, 第 43 回日本毒性学会学術年会, 2016/7/1, 国内.
 22. Assessment of genetic instability in human induced pluripotent stem cells during long-term cell culture, ポスター, Miura T, Okamura K, Yasuda S, Umezawa A, Sato Y, International Society for Stem Cell Research 2016 Annual Meeting, 2016/6/23, 国外.

23. Association of line-1s expression with apobec3b genotypes in human mesenchymal stem cells. ポスター, Kono K, Sawada R, Sato Y. International Society for Stem Cell Research 2016, 2016/6/23, 国外.
24. 再生医療等製品（細胞加工物）の品質とその確保のための規制, 口頭, 佐藤陽治, 神戸医療産業都市クラスター交流会, 2016/4/27, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 再生医療の安全性評価のための科学—新しい医療製品のリスクの発生源をどう測るか—, 口頭, 佐藤陽治, 「リスクコミュニケーションのモデル形成事業」市民シンポジウム 再生医療の未来を創る～リスクとベネフィットを考える～, 2016/12/23, 国内.
2. 再生医療の安全性評価のための科学—新しい医療製品のリスクの発生源をどう測るか—, 口頭, 佐藤陽治, 「リスクコミュニケーションのモデル形成事業」市民シンポジウム 再生医療・遺伝子治療の未来へ～リスクとベネフィットを考える～, 2016/7/23, 国内.

(4) 特許出願

なし

平成28年度医療研究開発推進事業費補助金
(医薬品等規制調和・評価研究事業) 成果報告書

I. 基本情報

- 事業名 : (日本語) 医薬品等規制調和・評価研究事業
(英語) Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices
- 補助事業課題名 : (日本語) 再生医療等製品の原料等となる細胞等の品質及び安全性の評価に関する研究
(英語) Studies on quality and safety assessment of the cells and other materials used for cell-based therapeutic products
- 補助事業担当者 所属 役職 氏名 : (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部 室長 澤田留美
(英語) National Institute of Health Sciences, Division of Cell-Based Therapeutic Products, Chief, Rumi Sawada
- 実施期間 : 平成28年 4月 1日 ~ 平成29年 3月31日
- 分担研究 分担課題名 : (日本語) 新たな戦略に基づく造腫瘍性未分化 ES/iPS 細胞の高感度検出法の開発
(英語) Development of highly sensitive detection method of tumorigenic undifferentiated ES / iPS cells based on new strategy
- 補助事業分担者 所属 役職 氏名 : (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部 室長 澤田留美
(英語) National Institute of Health Sciences, Division of Cell-Based Therapeutic Products, Chief, Rumi Sawada

II. 成果の概要（総括研究報告）

補助事業代表者：国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部 佐藤陽治 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 2件）

1. Kono K, Hiruma H, Kobayashi S, Sato Y, Tanaka M, Sawada R, Niimi S. In vitro endothelialization test of biomaterials using immortalized endothelial cells. 2016, PLoS ONE 11(6): e0158289.
2. Hasebe-Takada N, Kono K, Yasuda S, Sawada R, Matsuyama A, 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. 2016, Regenerative Therapy 5, 49-54

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Association of line-1s expression with apobec3b genotypes in human mesenchymal stem cells. ポスター, Kono K, Sawada R, Sato Y. International Society for Stem Cell Research 2016, 2016/6/23, 国外.
2. ヒト間葉系幹細胞の培養力学場応答性に関する網羅的遺伝子発現解析, ポスター, 澤田留美, 河野 健, 田中和沙, 佐藤陽治, 森山幸祐, 江端宏之, 佐々木沙織, 久保木タッサニーヤ, 木戸秋悟, 日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2016, 2016/11/22, 国内.
3. Characterization of the frustrated differentiation of mesenchymal stem cells induced by normadic migration. ポスター, Kidoaki S, Ebata H, Sawada R, Moriyama K, Kuboki T, Tsuji Y, Kono K, Tanaka K, Sasaki S. Biophysical Society 61ST Annual Meeting, 2017/2/13, 国外.
4. ヒト間葉系幹細胞の分化フラストレート培養における網羅的遺伝子発現解析, ポスター, 澤田留美, 森山幸祐, 河野 健, 田中和沙, 佐藤陽治, 江端宏之, 佐々木沙織, 久保木タッサニーヤ, 木戸秋悟, 第16回日本再生医療学会総会, 2017/3/7, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
なし

(4) 特許出願
なし

平成28年度医療研究開発推進事業費補助金
(医薬品等規制調和・評価研究事業) 成果報告書

I. 基本情報

事業名 : 医薬品等規制調和・評価研究事業
Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices

補助事業課題名 : 再生医療等製品の原料等となる細胞等の品質及び安全性の評価に関する研究
Studies on quality and safety assessment of the cells and other materials used for cell-based therapeutic products

補助事業担当者 : 国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部第三室 室長 安田 智
所属 役職 氏名 : Satoshi Yasuda, Chief, Division of Cell-based Therapeutic Products, National Institute of Health Sciences

実施期間 : 平成28年4月1日 ~ 平成29年3月31日

分担研究 : 最終製品の特性に応じた原材料の適切な品質評価のための分析ツールの開発
分担課題名 : Studies on assay tools for relevant quality assessment of raw materials associated with quality attribute of the final product

補助事業分担者 : 国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部第三室 室長 安田 智
所属 役職 氏名 : Satoshi Yasuda, Chief, Division of Cell-based Therapeutic Products, National Institute of Health Sciences

II. 成果の概要 (総括研究報告)

補助事業代表者 : 国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部 佐藤陽治 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 4件)

1. Hasebe-Takada N, Kono K, Yasuda S, Sawada R, Matsuyama A, 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. (2016) *Regen. Ther.* 5, 49-54.
2. Tohyama S, Fujita J, Hishiki T, Matsuura T, Hattori F, Ohno R, Kanazawa H, Seki T, Nakajima K, Kishino Y, Okada M, Hirano A, Kuroda T, Yasuda S, Sato Y, Yuasa S, Sano

M, Suematsu M, Fukuda K. Glutamine oxidation is indispensable for survival of human pluripotent stem cells. (2016) *Cell Metab.* 23, 1-12.

3. Kitajima N, Numaga-Tomita T, Watanabe M, Kuroda T, Nishimura A, Miyano K, Yasuda S, Kuwahara K, Sato Y, Ide T, Birnbaumer L, Sumimoto H, Mori Y, Nishida M. TRPC3 positively regulates reactive oxygen species driving maladaptive cardiac remodeling. (2016) *Sci. Rep.* 6, 37001.
4. Numaga-Tomita T, Kitajima N, Kuroda T, Nishimura A, Miyano K, Yasuda S, Kuwahara K, Sato Y, Ide T, Birnbaumer L, Sumimoto H, Mori Y, Nishida M. TRPC3-GEF-H1 axis mediates pressure overload-induced cardiac fibrosis. (2016) *Sci. Rep.* 6, 39383.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Challenges for standardization of tumorigenicity-associated testing methods for human cell-based therapeutic products: introduction of a draft guidance document, 口頭, 安田智, 第 16 回日本再生医療学会総会, 2017/3/7, 国内.
2. 不死化網膜色素上皮細胞マーカーIRM1 の機能解析, 口頭, 黒田拓也, 安田智, 中島啓行, 松山さと子, 高田のぞみ, 草川森士, 梅澤明弘, 松山晃文, 川真田伸, 佐藤陽治, 第 16 回日本再生医療学会総会, 2017/3/8, 国内.
3. ヒト神経前駆細胞の悪性形質転換細胞検出試験, ポスター, 草川森士, 安田智, 黒田拓也, 佐藤陽治, 第 16 回日本再生医療学会総会, 2017/3/8, 国内.
4. 再生医療に関連するレギュラトリーサイエンス, 口頭, 安田智, 第 27 回クロマトグラフィー科学会議, 2016/11/17, 国内.
5. 再生医療等製品の造腫瘍性関連試験法, 口頭, 安田智, 第 22 回 GLP 研修会(東京), 2016/9/26, 国内.
6. Assessment of genetic instability in human induced pluripotent stem cells during long-term cell culture, Miura T, Okamura K, Yasuda S, Umezawa A, Sato Y, ポスター, International Society for Stem Cell Research 2016 Annual Meeting, 2016/6, 国外.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

特記事項なし。

(4) 特許出願

特記事項なし。

平成28年度医療研究開発推進事業費補助金
(医薬品等規制調和・評価研究事業) 成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 医薬品等規制調和・評価研究事業
(英語) Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices

補助事業課題名： (日本語) 再生医療等製品の原料等となる細胞等の品質及び安全性の評価に関する研究
(英語) Studies on quality and safety assessment of the cells and other materials used for cell-based therapeutic products

補助事業担当者 (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部 室長 三浦 巧
所属 役職 氏名： (英語) National Institute of Health Sciences, Division of Cell-Based Therapeutic Products, Chief, Takumi Miura

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) 日本人由来細胞の同一性・ゲノム安定性評価法の確立
分担課題名： (英語) Establishment of method for assessment of the identity and genomic stability in Japanese derived cells

補助事業分担者 (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部 室長 三浦 巧
所属 役職 氏名： (英語) National Institute of Health Sciences, Division of Cell-Based Therapeutic Products, Chief, Takumi Miura

II. 成果の概要（総括研究報告）

補助事業代表者：国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部 佐藤陽治 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 1、国際誌 1 件）

1. Uchida H, Machida M, Miura T, Kawasaki T, Okazaki T, Sasaki K, Sakamoto S, Ohuchi N, Kasahara M, Umezawa A, Akutsu H. A xenogeneic-free system generating functional human gut organoids from pluripotent stem cells. *J Clin Invest Insight*, **2**, e86492, 2017
2. 三浦巧, 佐藤陽治. 「実験用の細胞培養と臨床用の細胞培養（製造）の違いと考え方」, 細胞培養の基礎知識と細胞培養基材の利用・開発の留意点, 情報機構, 70-84, 2016

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Miura T, Okamura K, Yasuda S, Umezawa A, Sato Y. Assessment of genetic instability in human induced pluripotent stem cells during long-term cell culture, ポスター, International Society for Stem Cell Research 2016 Annual Meeting, 2016/6/23, 国外.
2. 岡村浩司, 三浦巧, 中林一彦, 秦健一郎, 佐藤陽治, 梅澤明弘. ハイブリッドアセンブリによる健常日本人男性の全ゲノム配列決定, ポスター, 第 39 回日本分子生物学会年会, 2016/11/30, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
なし

(4) 特許出願
なし

平成28年度医療研究開発推進事業費補助金
(医薬品等規制調和・評価研究事業) 成果報告書

I. 基本情報

事業名 : 医薬品等規制調和・評価研究事業
Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices

補助事業課題名 : 再生医療等製品の原料等となる細胞等の品質及び安全性の評価に関する研究
Studies on quality and safety assessment of the cells and other materials used for cell-based therapeutic products

補助事業担当者 遊佐 敬介 国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部 室長
所属 役職 氏名 : Keisuke Yusa, Section Chief, Division of Cell-Based Therapeutic Products, National Institute of Health Sciences

実施期間 : 平成28年4月1日 ~ 平成29年3月31日

分担研究 再生医療等製品用生物由来原料のウイルス安全性確保のための試験法開発
分担課題名 : Development of novel virus tests for raw materials used for the regenerative medicine products

補助事業分担者 遊佐 敬介 国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部 室長
所属 役職 氏名 : Keisuke Yusa, Section Chief, Division of Cell-Based Therapeutic Products, National Institute of Health Sciences

II. 成果の概要 (総括研究報告)

補助事業代表者 : 国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部 佐藤陽治 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. フィーダー細胞 SNL76/7 が産生する内在性レトロウイルスの安全性について, ポスター, 苑 宇哲, 前田洋助, 佐藤陽治, 遊佐敬介, 第16回日本再生医療学会総会, 2016/10/9 国内.
2. 次世代シーケンサーによるウイルス安全性評価法について, 口頭, 苑 宇哲, 前田洋助, 佐藤陽治, 遊佐敬介, 第16回日本再生医療学会総会, 2016/10/7 国内.
3. A novel virus detection test for cell-based therapeutic products by deep sequencing, 口頭,

Yusa, K., Yosuke, M., Sato, Y., and Yuan, Y. 第 64 回 日本ウイルス学会学術集会, 2016/10/25

4. Murine endogenous retroviruses produced from SNL76/7 cells, 口頭, Yuan, Y., Maeda, Y., Sato, Y., and Yusa, K. 第 64 回 日本ウイルス学会学術集会, 2016/10/27

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

次世代シーケンサーによるウイルス安全性について, 遊佐敬介, 第 17 回医薬品等ウイルス安全性シンポジウム, 2017/1/28, 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) 医薬品等規制調和・評価研究事業
(英語) Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices

研究開発課題名： (日本語) 再生医療等製品の原料等となる細胞等の品質及び安全性の評価に関する研究
(英語) Studies on quality and safety assessment of the cells and other materials used for cell-based therapeutic products

研究開発担当者 (日本語) 国立成育医療研究センター 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) National Research Institute for Child Health and Development,
Deputy Director, Akihiro Umezawa

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) 日本人由来細胞の同一性・ゲノム安定性評価法の確立
開発課題名： (英語) Development of an identity and stability evaluation system for cells derived from Japanese individuals

研究開発分担者 (日本語) 国立成育医療研究センター 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) National Research Institute for Child Health and Development,
Deputy Director, Akihiro Umezawa

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部 佐藤陽治 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 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. ハイブリッドアセンブリによる健常日本人男性の全ゲノム配列決定, ポスター, 岡村浩司, 三浦巧, 中林一彦, 秦健一郎, 佐藤陽治, 梅澤明弘, 第 39 回日本分子生物学会年会 1P-0006, 2016/11/30, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

なし

(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) 医薬品等規制調和・評価研究事業
(英語) Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices

研究開発課題名： (日本語) 再生医療等製品の原料等となる細胞等の品質及び安全性の評価に関する研究
(英語) Studies on quality and safety assessment of the cells and other materials used for cell-based therapeutic products

研究開発担当者 (日本語) 再生医療研究センター 准教授 清水則夫
所属 役職 氏名： (英語) Center for stem cell and regenerative medicine, Tokyo Medical and Dental University, Associate professor, Norio Shimizu

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) ウイルス安全性の迅速評価法の確立
開発課題名： (英語) Establishment of rapid evaluation method of virus safety

研究開発分担者 (日本語) 東京医科歯科大学 再生医療研究センター 准教授 清水則夫
所属 役職 氏名： (英語) Center for stem cell and regenerative medicine, Tokyo Medical and Dental University, Associate professor, Norio Shimizu

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部 佐藤陽治 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 3 件）

1. Nakano S, Sugita S, Tomaru Y, Hono A, Nakamuro T, Kubota T, Takase H, Mochizuki M, Takahashi M, Shimizu N. Establishment of Multiplex Solid-Phase Strip PCR Test for Detection of 24 Ocular Infectious Disease Pathogens. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017, 1;58(3):1553-1559.
2. Inazawa N, Hori T, Nojima M, Saito M, Igarashi K, Yamamoto M, Shimizu N, Yuto Y, Tsutsumi H. Virus reactivations after autologous hematopoietic stem cell transplantation detected by multiplex PCR assay. *J. Med. Virol.* 2017, 89(2):358-362.
3. Inazawa N, Hori T, Yamamoto M, Hatakeyama N, Yoto Y, Nojima M, Yasui H, Suzuki N, Shimizu N, Tsutsumi H. HHV-6 encephalitis may complicate the early phase after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Detection by qualitative multiplex PCR and subsequent quantitative real-time PCR. *J Med Virol.* 2016, 02;88(2):319-23.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

【国内招待講演】

1. 微生物の迅速検査法の開発と遺伝子検査への応用，口頭，清水則夫，第 25 回日本脳ドック学会総会，2016 年 6 月 9～10 日，国内。

【国内学会発表】

1. ウイルススパイク試験法と迅速無菌試験法の開発，口頭，清水則夫，第 17 回医薬品等ウイルス安全性シンポジウム，2017 年 1 月 28 日，国内。
2. 眼感染症網羅的迅速検査「Direct PCR strip 検査」高速化，口頭，中野聡子，外丸靖浩，杉田直，中室隆子，高瀬博，久保田敏昭，清水則夫，第 70 回日本臨床眼科学会，2016 年 11 月 3～6 日，国内。
3. EBV 潜伏感染遺伝子 mRNA の網羅的定量による EBV 関連疾患の迅速診断，口頭，渡邊健，今留謙一，外丸靖浩，小島尚美，森尾友宏，清水則夫，第 13 回 EB ウイルス研究会，2016 年 7 月 9 日，国内。
4. EB ウイルスゲノムコピー数の簡単迅速定量系の構築，口頭，外丸靖浩，渡邊健，清水則夫，今留謙一，第 13 回 EB ウイルス研究会，2016 年 7 月 9 日，国内。
5. DNA 精製不要の眼感染症網羅的迅速検査「Direct PCR strip 検査」の開発，口頭，中野聡子，外丸靖浩，杉田直，高瀬博，中室隆子，久保田敏昭，清水則夫，フォーサム 2016 東京(第 53 回日本眼感染症学会)，2016 年 7 月 1～3 日，国内。
6. 眼感染症網羅的迅速検査「Strip PCR」が有用であった梅毒性ぶどう膜炎の 1 例，口頭，中室隆子，中野聡子，阿部真保，杉田直，寶野阿佑美，外丸靖浩，高瀬博，清水則夫，久保田敏昭，フォーサム 2016 東京(第 53 回日本眼感染症学会)，2016 年 7 月 1～3 日，国内。

7. 眼感染症網羅的 PCR strip 検査を用いた新しい眼感染症診断, 口頭, 中野聡子, 杉田直, 外丸靖浩, 中室隆子, 横山勝彦, 久保田敏昭, 高瀬博, 清水則夫, 第 10 回西日本オキュラーサーフェスクラブ, 2016 年 4 月 2 日, 国内.

【国際学会発表】

1. Establishment of a new comprehensive polymerase chain reaction (PCR) strip kit to diagnose infectious eye diseases. 口頭, Nakano S, Sugita S, Tomaru Y, Nakamuro T, Takase H, Shimizu N, Mochizuki M, Kubota T. ARVO 2016 Annual Meeting. May 1-5,2016, Seattle.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当なし

(4) 特許出願

該当なし