

2.1.5 再生医療・幹細胞治療

(1) 研究開発領域の定義

病気や怪我、加齢などによって、生体に本来備わっている修復機能で自然には回復できないほどに組織や臓器が損傷・変性し生体機能が失われた時に、細胞や組織・臓器の移植等の手段によって当該組織や臓器を再生し、機能を回復することを目指した医療の総称が「再生医療」である。

本研究開発領域では、移植対象物である細胞や組織、再生促進因子や足場、あるいは臓器そのものの、基礎生物学的性質の解明からこれらの操作方法、大量製造法、移植・投与手法、評価・検証法の開発までを複合的に行う。また、その過程で得られた細胞や組織の知見および操作技術を、生物学的基礎研究や、病態・疾患メカニズムの解明、創薬研究等のツールとしても展開する。

CAR-T細胞に代表される Ex vivo 遺伝子治療は次節の2.1.6 遺伝子治療 (CAR-T等)・細胞治療で扱う。

(2) キーワード

再生、修復、臓器移植、体性幹細胞、多能性幹細胞、間葉系幹細胞 (mesenchymal stem cell ; MSC)、ES 細胞 (Embryonic stem cell)、iPS 細胞 (induced pluripotent stem cell)、オルガノイド、ダイレクトリプログラミング、創薬スクリーニング、エクソソーム

(3) 研究開発領域の概要

[本領域の意義]

損傷したり失われたりした人体の様々な細胞や組織・臓器の機能を補填または回復するために、20 世紀後半より臓器移植医療や人工臓器の開発が行われてきた。臓器移植は臓器不全症に対する有効な治療法であるが、深刻なドナー臓器の不足、免疫拒絶を始め、多くの医学的、社会的、倫理的問題を抱えている。また、人工臓器はまだ開発途上で、多様な疾患に対応できる状況にはない。そこで 21 世紀に入り注目されてきたのが「再生医療」である。ヒト細胞の大量培養技術が確立されると、体外で作製した正常な細胞を損傷部位に導入することで組織や臓器の機能が回復できることが実証され、細胞を用いた再生医療が現実的なものとなった。現在までに多くの基礎研究が行われ、その知見に基づいた様々な細胞操作方法が開発されており、近年急速に臨床応用が進んでいる。特に、iPS 細胞作製技術の登場によって自家細胞を用いた治療が実現可能となり、再生医療の幅が大きく広がった。成体幹細胞や成体細胞を用いた再生医療にはすでに実用化されているものもある。また間葉系幹細胞の治療効果とエクソソームの関係も注目されている。さらに適切な転写因子や足場で誘導することによって生体に本来備わっている自己修復能力を高め、組織再生を促す方法についても研究開発が行われている。さらに、近年のゲノム編集技術や一細胞技術の発展によって、新しい細胞操作・編集手法も登場し注目が集まっている。このように再生医療の包含しうる範囲は近年拡大しており、様々なアプローチによって世界中で臨床研究・治験が進められている。再生医療という新たな医療が確立されれば、これまで回復の可能性の見いだせていなかった幅広い疾患領域に大きな恩恵があることは間違いない。

さらに、再生医療研究で得られた知見や技術は、基礎研究のツールとして、あるいは創薬や個別化医療のツールとして利用できる可能性がある。特に患者から樹立された iPS 細胞や臓器オルガノイドによる創薬スクリーニング、個別化医療、発生学的基礎研究等に大きな期待が寄せられている。

[研究開発の動向]

ライフサイエンス・臨床医学関連のテクノロジーが加速度的に高度化し始めた 20 世紀後半に入り、現在の再生医療のコンセプトのきっかけともいえる成果が次々と登場している。初期の再生医療は、骨髄移植による血液疾患の治療法が確立された 1957 年に遡る。このころ、カエルの卵における体細胞核移植による胚発生や、マウスの精巣テラトーマから多能性が見いだされるなど萌芽的な発見があった。現在の再生医療につながる技術革新は、ハーバード大学のハワード・グリーンが 1975 年に世界で初めてヒト表皮角化細胞の大量培養に成功したことに始まる。1980 年にグリーンらはこの技術をもとに自家培養表皮を用いた重度熱傷治療を行った。1980 年代中ごろより、組織工学 (tissue engineering) と呼ばれる新しい学問領域が誕生し、組織幹細胞研究が活性化すると、1990 年代には組織工学と幹細胞生物学を両輪とする再生医療が台頭してきた。1998 年にはウィスコンシン大学のジェームズ・トムソンによって初めてヒト ES 細胞株の樹立が報告され、2007 年には理研の笹井芳樹が ES 細胞の大量培養法の開発に成功したことで、ES 細胞による再生医療の実現への期待が大きく高まった。また、2007 年には、京都大学の山中伸弥らによるヒト iPS 細胞樹立が報告され、ヒト iPS 細胞研究が新たな幹細胞生物学ツールとして世界中へ広がった (山中らは 2012 年にノーベル医学・生理学賞を受賞)。さらに、2013 年、2014 年には相次いでヒトクローン胚からの ES 細胞樹立の報告があった^{1), 2)}。現在、世界的規模で幹細胞を中心とした細胞生物学研究は深く広がりをもって進展しており、関連する再生医療研究も着実に活性化している。

当初、再生医療は、移植した細胞や組織が患者の体内に定着し失われた機能を代償する治療が想定されていた。しかし、患者の体内で十分に機能する 3 次元構造を持った臓器の構築は技術的に極めて高いハードルがあり、細胞や組織の移植においても狙った箇所に定着させ機能を発揮させることはチャレンジングであった。研究開発の進展に伴って、移植した細胞・組織そのものによる機能代償ではなく、それらが産生する栄養因子・増殖因子等の間接的効果 (パラクライン効果) による機能再生の報告が相次いだため、技術的ハードルの比較的低いこれらのメカニズムに着目した臨床応用が先行して進んでいるのが現状である。

現在、移植用細胞としては、体性幹細胞の一つである間葉系幹細胞 (MSC) が国内外ですでに広く実用化されており、ClinicalTrial.gov データベースにおいてキーワード「mesenchymal stem cells」にて検索すると、2020 年 12 月で 1,000 件近くの臨床試験が国際的に行われていることがわかる (<http://www.clinicaltrial.gov>)。MSC は骨髄や、骨格筋、皮膚、さらには脂肪組織、歯髄、臍帯、胎盤など医療廃棄物からも採取できる。主に骨、軟骨、脂肪、骨格筋への分化能を持つが、外胚葉や内胚葉由来の組織細胞へも分化しうることが報告されている。また、サイトカイン、ケモカイン、増殖因子、エクソソームなどの様々な因子を産生し、抗炎症、免疫制御、血管新生など多様な効果が報告されている。低抗原性で他家細胞でも免疫抑制剤なしに投与できること、簡便な培養法が確立されていることがメリットである。MSC を用いた治療戦略は、多分化能を活かして障害組織への定着を狙う方法と、種々の液性因子によるパラクライン効果を利用した方法があるが、現在応用展開されているもののほとんどは後者である。また、免疫原性が低いことを利用した同種他家移植が主となっている。例えば、骨髄移植を受けた患者における移植片対宿主病 (GVHD) の治療に MSC が用いられ、特に重度のステロイド抵抗性の患者で有効性が示されており³⁻⁵⁾。我が国においても JCR 社から他家由来 MSC による急性 GVHD 治療用製品として「テムセル® HS 注」が製造販売承認されている。最近では、MSC とマクロファージを混合投与することで、相乗効果によりマウス肝臓の線維化が改善することが報告され⁶⁾、その効果発揮にエクソソームが関与するなど新たな可能性を探る研究開発も盛んにおこなわれている。さらに MSC の局所投与を使った治験、研究開発も進んでおり、今後その応用範囲はさらに進むと考えられる。さらに 3D バイオプリンター技術を応用した素材を利用した徐放化、患部

2.1

俯瞰区分と研究開発領域
健康・医療

局所への治療も考えられる。今後 MSC を用いた治療が発展するためにさらに機序解明が進むことが期待される。さらに MSC の品質を維持した安定供給のための評価事業も開始されている。

多能性幹細胞を用いた再生医療は、技術的なハードルが高いものの期待は大きく、研究開発競争は激しい。我が国では、京都大学再生医科学研究所が 2017 年 3 月に医療用ヒト ES 細胞の樹立計画を国に申請し 2018 年 7 月から配布を開始した。2017 年 9 月には国立成育医療研究センターの医療用 ES 細胞樹立計画が承認され、樹立が開始された。これによって、国内で臨床用 ES 細胞の樹立機関が 2 か所整備された。ES 細胞はヒト胚を用いる点で倫理的ハードルが指摘されており、各国でガイドラインや法によって樹立や使用についての規制が行われている。一方で、すでに海外では応用開発が進んでいることも事実で、2010 年に米国 Geron 社によって脊髄損傷に対するヒト ES 細胞由来オリゴデンドロサイト移植が実施され、同じく米国の ACT 社は黄斑ジストロフィー、萎縮型加齢黄斑変性症に対する移植を実施している。2014 年には米国 ViaCyte 社によってヒト ES 細胞由来膵β細胞を免疫保護カプセルに包埋して移植する臨床試験が開始された。わが国では 2018 年 3 月に先天性代謝異常症である尿素サイクル異常症児に対する移植が国に申請され、医師主導治験が開始された。iPS 細胞の登場により ES 細胞の有用性は下がると見る向きが当初あったが、現在でも ES 細胞はヒトの発生初期や分化誘導の研究ツールとして利用価値は高く、また iPS 細胞とは異なる特性を有するため得意とする分野を棲み分けて共存している。

移植細胞の定着という点では自家細胞の移植に勝るものはない。iPS 細胞は自家移植の可能性を開いたという点で画期的であり、基礎研究、応用研究ともに注目されている。iPS 細胞を用いた再生医療の臨床研究は 2014 年に加齢性黄斑変性を対象として初めて実施されたが、2018 年には国内で新たに臨床研究・治験が 3 件承認された。2020 年現在までに iPS 治験数は、15 件（国内 13 件、海外 2 件）である。iPS 細胞の実用化には大きな期待が寄せられているが、一方で、iPS 細胞特有のゲノム不安定性が、安全性確保の上での懸念点として指摘されている。安全性に関するこの課題を克服するために、近年多くの研究が実施されている。NGS の登場により全ゲノムシーケンシングが可能となったことでゲノム不安定性の起源についての解析が進み、発がん性遺伝子のコピー数が細胞継代中に増加することや、iPS 細胞の元となる体細胞のゲノム変異に由来する変異があることなどが明らかにされてきた。iPS 細胞を作製するのに適した細胞種の探索、安全なリプログラミング方法、分化方法等について検討が続けられている。ゲノム変異とリスクの関係を明らかにするためには、iPS 細胞バンクのゲノムデータベースと臨床転帰を紐づけて検討することが重要であることも指摘されている^{7), 8)}。山中らが最初に報告した iPS 細胞樹立法は、レトロウイルス・ベクターが用いられたが、その後はゲノムへの組み込みが少ない方法としてエピソード・ベクター法が本格的に採用され、現在に至っている。しかし、同ベクターは知財面の問題があるため、代替手法として、センダイウイルス（RNA ウィルスでゲノムへの組み込みは殆どないとされる）による iPS 樹立の検討も進められている。また、高品質化のためにはよりナイーブ（未分化）な状態の iPS 細胞、ES 細胞を実現するための基礎研究も非常に重要である。

iPS 細胞の最大の利点は自家細胞移植が可能であり、移植時に免疫抑制の必要がないことであるが、近年は同種他家移植が積極的に検討されている⁹⁾。これは、患者由来の iPS 細胞の作製には現時点では膨大な時間とコストがかかり、現場で医療として提供することはまだ現実的とは言えないためである。国内では京都大学 iPS 細胞研究所（CiRA）が 2013 年から、他家移植の臨床応用を想定した iPS 細胞ストックプロジェクトを実施している。他家 iPS 細胞移植を目指して HLA 拘束性に依存しないユニバーサル iPS 細胞を樹立する試みも数多くなされている。既に多数の HLA 改変特許（WO091/001140、WO92/009668、WO2012/145384 等）が海外で成立しており、国際的にも極めて厳しい競争が展開している。一方、iPS 細胞のリプログラミング、分化、成熟を効率的かつ高い安全性で行う手法についても引き続き基礎的な研究

開発が続けられている。将来「my iPS」による再生医療が本当の意味で実現するためには、幅広く重厚な基礎研究を中長期的に継続する必要がある。

これらと少し異なる方向性として、特定の遺伝子や化合物等を導入することで体細胞から多能性幹細胞を経ずに直接特定の分化細胞へ誘導する「ダイレクトリプログラミング」の研究が近年徐々に活性化しており、成果を挙げつつある¹⁰⁻¹³⁾。いずれは再生医療分野の新たなアプローチとして重要性を増すものと考えられる。当該アプローチは、多能性幹細胞を培養・導入する現行の再生医療コンセプトと比較して大幅なコストダウンが期待される。化合物・タンパク質などの分子で実現可能となれば、遺伝子導入によるリスクが回避されることから安全面でのインパクトも大きい。また、初期化の過程を経ないことで、より成熟した細胞を得ることができる点にも注目されている。

さらに別の方向性としては、生体に本来備わっている自己修復機構を利用して組織再生を促す方法が提案されている。例えば、壊死細胞から放出される核内クロマチン結合タンパク HMGB1 (high mobility group box1) は骨髄内 PDGFR陽性細胞 (多能性間葉系細胞) を壊死組織周囲に誘導し、組織幹細胞の補充を促進することで修復に寄与していることが見いだされており¹⁴⁾、2018年1月から日本において表皮水泡症患者を対象とした HMGB1 ペプチド投与の第Ⅱ相医師主導治験 (UMIN0000229962) が開始されている。生体本来の修復機構を促進するこのような方法は効き方がマイルドである可能性があるが、コスト面では従来の細胞投与より有利である可能性が高く、パラクライン効果による細胞治療の競合的技術としても注目される。新潟大学の寺井らにより肝線維症領域でも PhaseⅡの医師主導治験も2020年12月に開始された。

先に述べたように、幹細胞から立体的な構造を持つ3次元臓器を試験管内で作り出し、生体本来の臓器を代替することは技術的ハードルが極めて高い。そのため世界中の多くの研究者の研究対象はES細胞やiPS細胞から機能細胞を試験管内で誘導し、細胞移植という形で治療することに集中している。一方で、2011年の笹井芳樹らによるES細胞を用いた3次元網膜組織の構築成功を境に、試験管内で複数の幹細胞を培養することにより小さな臓器様構造物を作成する技術が開発され、オルガノイド (擬似臓器) と名付けられた。現在、腸管、肝臓、腎臓、脳などのオルガノイド作製技術が急速に進展し、病態解明や創薬シーズ探索・検証・評価、さらには個別化医療のツールとしての活用も進められている。オルガノイド作製技術は、体外で構築された3次元的な臓器またはその一部を移植する方法による再生医療を将来実現するための基礎的な取り組みとして、また、発生・再生に関する基礎的研究のツールとしても注目されている。臓器様の構造物を構築する技術としては3Dプリンタを用いて細胞とバイオリクターを機能的に組み上げる3Dバイオプリンティング技術も実用化に向けて研究開発が進んでいる。

臓器そのものの移植としては、ヒトの代わりに動物、特に臓器の大きさからブタの臓器をドナー臓器として使用するというアイデアがあり、長年研究されてきた。分子生物学の発達により抗原性を持つ α -1-3-galactose 転位酵素などをノックアウトしたブタが作られるようになり、免疫抑制剤と組み合わせることによりブタの腎臓を移植されたヒビが8ヶ月以上生存するという結果が報告されている¹⁵⁾。また、ミュンヘン大学のグループから、急性の免疫拒絶を克服すべく糖鎖抗原関連遺伝子をノックアウトしたブタの心臓を、慎重に検討されたプロトコルでサルに移植したところ、少なくとも195日間、良好な健康状態を保てたとの報告もあった¹⁶⁾。一方で、ブタの臓器を移植するのではなく、遺伝子改変により特定の臓器を欠損するブタの個体内にヒト多能性幹細胞を移植して、キメラブタ体内でヒトの臓器を「再生」するという、これまでとは全く逆のアプローチも近年考案され、研究が進められている。複雑な臓器や広範囲にわたる組織の再生医療の実現にはまだ時間がかかることと、移植しか選択肢のない状況においてドナーが不足している現状を鑑みれば、臓器そのものに着目した研究の重要性も見逃せない。一方で移植用の動物を作製し、さらに動物とヒトのキ

メラを作製することについては、慎重な倫理的議論も必須である。

すでに実用化されている再生医療製品として、これまでは皮膚や軟骨、血管が中心であったが、2016年にテルモ社から細胞シートを用いて心不全治療を行う再生医療等製品「ハートシート」が発売され話題となった。一方、「ハートシート」を含め現時点で製品化されているものは、移植した細胞や組織・臓器そのものが機能を代替するのではなく、それら移植したものが産生する栄養因子・増殖因子による間接的効果で機能再生効果を得ているものがほとんどである。そのような中、理研・高橋らが2013年に自己iPS細胞由来網膜色素上皮細胞シートを用いた臨床研究を開始した。移植細胞・組織が患者体内に定着することを狙った再生医療において、長期的な安全性と有効性が確認できるかどうか、注目が集まっている。

2019年に札幌医科大とニプロが共同開発した脊髄損傷に対する治療用の幹細胞「ステミラック」が製造販売の条件付き承認を受けた。骨髓液から間葉系幹細胞を取り出して増殖させ、静脈に注射するもので、脊髄損傷に対する細胞医療として初の実用化となった。

再生医療の実用化が徐々に進んできたことで、ガイドラインの作成や安全性評価法の標準化、細胞バンク整備やレジストリ標準化の機運も高まり、各国および国際的な機関において検討が進められている。

再生医療は当初、失われた臓器や組織を新たな細胞や組織、臓器で置き換えることが想定されていた。しかし現状の再生医療は液性因子等による間接的効果を利用するものが主流となっている。また、生体適合材料や、無細胞化された組織等も再生を促す足場として実用化が進んでおり、再生因子を徐放する機能的足場や、これらの足場と細胞を組み合わせる構造化した製品も多数提案されている。さらに近年では、細胞を移植せずに再生に必要な因子のみを直接投与する方法や、遺伝子治療など周辺分野との融合技術も登場し、「再生医療」の境界は次第に拡大していると言える。

(4) 注目動向

[新展開・技術トピックス]

・高度に初期化されたヒト多能性幹細胞の樹立

ヒトES細胞やiPS細胞は奇形腫を作り試験管内で無限に増やせるといった点ではマウスの多能性幹細胞と同じであるが、発生学的にはマウスの多能性幹細胞よりも一段分化段階が進んだEpiblast stageの幹細胞である。そのため胚盤胞に注入してもキメラを形成できないと考えられる。より未分化なヒトES細胞やiPS細胞の樹立培養技術の確立は、将来的にヒト多能性幹細胞の標準化や品質の向上に不可欠である。そこで多くの幹細胞研究者がマウスと同等なヒトES細胞やiPS細胞の樹立法の研究を行なっている。初期化因子として、卵細胞の細胞質に大量に含まれるリンカーヒストンH1fooを用いて従来の方法より高品質なiPS細胞を高効率に樹立する方法を慶應大・福田教授らが報告した¹⁷⁾。また、最近、順天堂大と慶応大のグループからマウスiPS細胞の分化成熟能力を高める技術が報告されているが、ここでも、より分化成熟能力が高い細胞はより未成熟な状態である2細胞期のマーカーを多く発現していることが示されている¹⁸⁾。

・エクソソーム（細胞外小胞）

間葉系幹細胞の効果発揮にエクソソームを中心とした細胞外小胞（ここではエクソソームを中心に論じる）が重要な役割を果たすことが明らかになってきた。エクソソームは100nm前後の細胞外小胞の一種で膜にコレステロール、スフィンゴミエリン、セラミド、脂質ラフト構成成分を含み、また内部には多くのタンパク質、mRNA、miRNA等を含むことが知られている。そのため、間葉系幹細胞をはじめあらゆる細胞から産生されるエクソソームは、細胞間の情報伝達物質の運び手“Vehicle”として、我々の生命活動に、様々な影響を

2.1

与えている事がわかってきており、新たな治療のツールとして期待されるようになっている¹⁹⁻²²⁾。しかし、エクソソーム等を利用した治療は、いまだ研究開発段階であり、安全性・有効性確保上のリスク、法規の整備、世界の研究開発動向などの周知・理解も不十分であり今後速やかに整備されていくことが必要な分野である。日本再生医療学会において、このエクソソームの利用に関するWGが立ち上げられ、その利用法について議論を進めている。

・実用化への移行

多能性幹細胞の臨床研究・治験に向けた動きが2018年に国内で急速に加速した。以下はその具体例である。

- ・2018年11月、京都大学は、iPS細胞から作った神経細胞をパーキンソン病患者に移植する医師主導の臨床試験を進め、第一症例目の被験者に細胞移植を行ったと発表。
- ・2019年2月、慶應義塾大学では、脊髄損傷に対するiPS細胞由来神経前駆細胞を用いた臨床研究開始が承認。世界で初めてのiPS細胞を用いた脊髄損傷治療の臨床研究となる。
- ・2019年7月、大阪大学でiPS細胞から作製した角膜上皮細胞シートを角膜上皮幹細胞疲弊症の患者1名に移植。世界で初めてのiPS細胞を用いた角膜再生の臨床研究。
- ・2020年1月、大阪大学で重症心筋症の患者を対象として第1例目の被験者にiPS細胞由来心筋細胞シートを移植。
- ・2020年8月、慶應義塾大学、iPS細胞から作った心筋の細胞を使い、心臓病の治療を試みる臨床研究を始めると発表。
- ・2020年10月、iPS細胞から作製したナチュラルキラーT細胞をがん患者に移植する世界初の治験について、千葉大学と理化学研究所の研究チームが移植手術を実施。iPS細胞を使ってがん患者に移植手術を行ったのは国内で初。
- ・米ベンチャーのフェイト・セラピューティクスは2019年から、iPS細胞から免疫細胞を作り、遺伝子を改変したNK細胞など5種類の免疫細胞を使って、血液のがんなど患者に移植する7件の治験を進める。2020年までに15の治験が推進されており、そのうち日本のものは13件である。

・法整備

2014年(平成26年)11月に施行された再生医療等安全性確保法、医薬品医療機器等法によって、我が国で初めて法的に再生医療が明示され、海外に先駆けて「条件付き期限付き承認制度」が稼働し始めた。米国では2017年に「再生医療先端治療指定(Regenerative Medicine Advanced Therapy Designation, RMAT 指定)」制度が開始され、一定の条件を満たせば開発や審査に関しFDAと早期に緊密な連携が取れるようになった。現在、世界中で行われている再生医療の臨床試験をNIHのデータベースClinicalTrialsで調べてみると、iPS細胞を用いた臨床試験に関しては日本の存在感が高く、一方、間葉系幹細胞を用いた試験は海外において先行していることが指摘される。これらの状況は、我が国の研究費の内訳にも大きく影響していると考えられる。

・患者由来のiPS細胞の創薬利用

iPS細胞の医療応用の点から注目されるものが、様々な患者から取得した体細胞をiPS細胞化し、病態解明、創薬シーズの探索・検証・評価などの用途へ活用しようとする方向性である。希少難病や脳神経疾患など、

通常患者由来のサンプルが取得しにくい疾患においては、疾患 iPS の利用は特に有用である。すでに慶応大・岡野らが筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者の細胞から樹立した iPS 細胞から病態を有する神経細胞を再現し、既存薬をスクリーニングすることで有効な薬剤を突き止める²³⁾ など、治験につながる成果が上がっており、製薬企業からも注目されている。日米欧の各国で、大規模な疾患 iPS 細胞のバンキングプロジェクトも推進されている。

・ダイレクトリプログラミング

細胞移植治療においては、患者自身の細胞を用いて腫瘍化リスクの低い細胞を短期間に作製することが理想的である。1987年にマウス皮膚の線維芽細胞に筋分化特異的遺伝子のひとつである MyoD を発現させ、筋芽細胞に誘導したことが報告²⁴⁾ されて以降、多くのグループがマウスだけでなくヒトにおいても体細胞から多能性幹細胞を経ずに直接特定の分化細胞へ誘導する方法について報告し、これらは「ダイレクトリプログラミング」と呼ばれている。未分化な状態を経ないことから、比較的短期間で目的細胞へ誘導可能かつ腫瘍形成リスクが低いと考えられ、再生医療のみならず、ヒト疾患細胞モデルを利用した病態解明や薬剤スクリーニングなどへの応用が期待されている。

最近の我が国からの成果として、2019年に国立精神・神経医療センターの青木らは、デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者の尿から非侵襲的に得られる細胞に筋制御因子である MYOD1 を導入するとともに、ヒストンメチル化酵素阻害剤共存下に培養することで、短期間に目的の筋管に誘導することに成功²⁵⁾ し、治療法開発加速への貢献が期待されている。また、2020年に九州大の鈴木らは、終末分化した細胞は増殖能が低く応用が限られることから、ヒトの臍帯静脈や末梢血管由来血管内皮細胞に3つの転写因子 (FOXA3、HNF1A、HNF) を導入することで、増殖可能な誘導肝前駆細胞 (iHepPC) を作成した。iHepPCは三次元培養によって機能的な肝細胞と胆管上皮細胞へ分化することも確認されている²⁶⁾。筑波大の家田らは、心臓線維芽細胞から心筋細胞へのリプログラミングにおいて、生体心臓と同等の柔らかさの細胞外基質上で心筋誘導効率が向上することを報告し、メカノバイオロジー研究の必要性を示唆した²⁷⁾。

より安全で安価な方法として、化合物を使うケミカル・ダイレクトリプログラミングの研究も盛んである。2020年に京都府立医大の戴らは、骨形成因子7 (Bone Morphogenetic Protein-7 (BMP-7)) と2種類の化合物を添加した無血清培地でヒト皮膚線維芽細胞から褐色脂肪細胞への誘導に成功した²⁸⁾。米ノーステキサス大の Chavala らは、5種の化合物で皮膚線維芽細胞を桿体視細胞様細胞に誘導し、これを移植した網膜変性マウスで視力が回復したことを報告している²⁹⁾。

さらに、In vivoダイレクトリプログラミングも検討されており、パーキンソン病モデルマウスの線条体で CRISPR-CasRx (Cas13d) によって Ptbp1 をノックダウンすることでグリア細胞が機能的なドーパミン作動性神経細胞に変換されること³⁰⁾ や、マウス中脳の黒質で shRNA によって Ptbp1 をノックダウンすることでアストロサイトが神経細胞に誘導され、神経活動に伴うドーパミン分泌、運動機能の改善が見られたことなどが報告³¹⁾ されている。

ダイレクトリプログラミングを広義にエピジェネティクス的人為的制御と捉えれば、グリコーゲン合成酵素キナーゼ3 (Glycogen synthase kinase 3 (GSK3)) 阻害剤とヒストン脱アセチル化酵素 (Histone Deacetylase (HDAC)) 阻害剤の合剤である Frequency Therapeutics 社の FX-322 は、細胞を治療モダリティとしない再生医療として注目すべき開発品である。静止状態にある内耳の前駆細胞を有毛細胞へ分化誘導することで難聴治療を目指すものであり、臨床第 I / II 相試験において鼓室への単回投与で21ヶ月まで聴力の回復が認められた例が報告されている。

2.1

これらのアプローチは、in situ organ/tissue regenerationとして未来の再生医療のひとつの方向性として期待されており、また、体外における細胞分化・成熟手法の低コスト化、高効率化という点でも注目されている。

・オルガノイド

2007年、オランダのHub研究所のClevers、佐藤（慶大）らのグループは腸幹細胞をWntシグナル、EGFシグナル等のアゴニストを用いて培養することにより、腸オルガノイドを作成することに成功した。腸オルガノイド内には上皮細胞、ゴブレット細胞、パネート細胞、分泌細胞など腸上皮に存在する様々な細胞が存在し、機能的な組織の原器を形成していることが示された。2008年に理化学研究所笹井（当時）らはマウスES細胞から無血清浮遊培地内で4層の大脳皮質構造を分化誘導することに成功した。笹井らは更に網膜の原器に類似した構造を作り出した。この技術は、立体培養、自己組織化と呼ばれ、その後、肝、腸、胃、腎臓など様々な臓器においても同様の培養方法が開発され医療応用も検討されている。近年、最も分化誘導が難しいとされていた腎臓（糸球体、尿細管）の自己組織化も可能となり、急速に技術開発が進んでいる。いずれも二次元培養では困難であった機能的な高次構造をもった組織を作ることを可能としており、移植ソースとしても高い治療効果と生着率が期待されている。また、大量培養技術、規格化、品質管理など本格製造に求められる技術検討が始まっている。移植治療目的以外にも、オルガノイド技術によって可能となったヒトの組織・器官の構造や機能を指標として、創薬のスクリーニング、毒性評価、iPS細胞を用いることで薬剤感受性の個体差の検出など様々な応用が期待されている。東京医科歯科大学の武部貴則教授らのグループは、肝オルガノイドを用いて薬物性肝障害における毒性評価を行った^{32), 33)}。また、ヒトiPS細胞から肝臓・胆管・膵臓を連続的に発生させることに成功した³⁴⁾。今後の課題としては、血管、神経、免疫などの支持成分の統合、隣接器官間の連結、ペプチドやホルモン、エクソソームなどを介した遠隔器官間の相互作用などが挙げられる。いずれにしても人間の代替システム（アバター）として今後いかに臨床分野に応用していくか期待される。

・COVID-19と間葉系幹細胞

COVID-19に伴う重症肺炎にはサイトカインストームが関与していると考えられている。その対策と治療として海外にて間葉系幹細胞の治験が行われていた³⁵⁾。国内においてロート製薬の他家脂肪組織由来間葉系幹細胞治験の安全性評価Phase Iが新潟大学の寺井らにより終わり、Phase IIへの準備中であったため、急速にCOVID-19に伴う重症肺炎に対する治験が組まれ、2020年8月より実施された。このように、間葉系幹細胞の治験などは、臓器横断的に様々な疾患に対しての応用が可能になる。

・異種キメラを利用した臓器再生法

発生工学的な手法を利用し、試験管内ではなく、動物の体内で多能性幹細胞由来の臓器を作出する手法が開発された。これは遺伝子改変により特定の臓器を欠損する動物胚に同種あるいは異種の多能性幹細胞を移植してキメラ個体中に多能性幹細胞由来の臓器を作成するというものである。マウスとラットのように進化的に近い種間では機能的に完璧な臓器が作られていて、免疫抑制無しに移植により根治的治療が可能であることが東京大学の中内らによってすでに示されている^{36), 37)}。この方法は臓器発生の機構を理解するための新たな方法論を提供するとともに、将来的に異種動物個体内でヒトiPS細胞由来の臓器を再生するといった、全く新しい再生医療技術の開発に貢献するものと期待されている。ヒトと動物のキメラ胚（動物性集合胚）を

作ことは倫理的ハードルが高く、我が国においては現時点で禁止されているが、中内らは米国においてヒトと羊のキメラ作製等を実施している。最も成功の可能性が高いのは中国の研究者達で、規制による縛りも少なく、サルのクローンを作るなど技術的にも高い水準をもっており、豊富な研究資金と人材、設備を用いて積極的に研究を進めていると推定される。

[注目すべき国内外のプロジェクト]

・日本医療研究開発機構 (AMED) 再生医療実現化ハイウェイ構想

AMED が 2015 年に発足して、文部科学省、厚生労働省、経済産業省のライフサイエンス系の予算がワンストップサービスとして一本化された。再生医療に関しては、再生医療実現化ハイウェイ構想が 2013 年より 10 年計画、1,100 億円規模で推進されている。AMED 再生医療実現拠点ネットワーク事業では京都大学 iPS 細胞研究所 (CiRA) を中核拠点として選定し、日本人に頻度の高い HLA 型の iPS 細胞ストックプロジェクトを実施している。2017 年には CiRA3 期棟の整備とともに臨床用の細胞調製施設 (Facility for iPS Therapy; FiT) の第二弾 FiT2 が完成し、2018 年には再生医療等安全性確保法に基づく細胞製造施設としての許可を取得した。ストックは現在日本人の HLA 型の約 40% をカバーしており、2020 年度末までに 50% カバーを目指すとしている。これら iPS 細胞ストックは加齢黄斑変性 (理研・高橋; 5 例の手術終了)、重症虚血性心筋症 (大阪大・澤; 条件付き承認)、パーキンソン病 (CiRA・高橋ら; 1 例目の移植手術実施) の臨床研究・治験において使用されている。CiRA の山中所長は iPS ストック事業について「国家プロジェクトとしての公益性は保持しつつ自己収益も確保し、国産の iPS 細胞を提供し続けるために FiT の公益法人化を目指したい」との意向を示している。

・再生医療製品の評価

再生医療に用いられる細胞やその加工物の実用化にあたっては、品質評価や安全性評価が欠かせない。近年の急速な再生医療製品実用化の中で、どのような項目をどのような手法で評価すべきか、具体的な議論が益々重要となってきた。ISSCR (International Society for Stem Cell Research)、ISCF (International Stem Cell Forum)、NCMC (National Cell Manufacturing Consortium)、GAT (Global Alliance for iPS Therapy) 等、国際的な基準やガイドラインの検討を推進している組織が存在し、アカデミア、政府組織、開発企業等のステークホルダーが一堂に会して議論を続けている。これらの組織は米国や英国が事務局となっているものが多く、米国を中心に産学連携が活発化しており、産業化に向けた標準化の点では今後民間企業の参加が流れを大きく左右する可能性がある。国主導の基準作りにおいては、日本はすでに政府からいくつかの文書を発行しており、世界をリードしていると言える。現時点で世界標準と呼べる基準はないが、安全性に関しては「患者にとってリスクを上回る健康上のベネフィットが期待される場合は許容する」とする考え方が一般的になっていると思われる。

・Cell and Gene Therapy Catapult (CGT Catapult)

英国は 2012 年に再生医療戦略 (A Strategy for UK Regenerative Medicine; UKRM) を発表して以来、この分野へ大型の投資を続けている。UKRM のもと設立された細胞治療カタパルト (Cell Therapy Catapult) はロンドン中心部のガイ病院内に拠点を構え、英国全体の細胞治療商業化推進のハブとして重要な存在となっている。2018 年には 7,200 m² の GMP 製造センターをオープンし、このために政府から合計 90 億円規模の投資がなされている。2016 年からは現在の名称である Cell and Gene Catapult へと変更し、

遺伝子治療も視野に活動していることや、2017年に開始された先端治療への患者アクセスを向上させるためのネットワーク事業「Advanced Therapy Treatment Centers (ATTC)」でも CGT カタパルトがその中心を担っていることから、英国における再生医療への商業化へ向けた戦略的投資と、CGT カタパルトの果たす役割の重要性が伺える。再生医療の製品市場をみると現在英国が特別な存在感を示しているわけではないが、2018年から再生医療の研究開発を促進する省庁横断型イニシアチブ「UK Regenerative Medicine Platform (UKRMP)」のフェーズ2が開始されており、今後の動向が注目される。

・網羅的シングルセル解析の大型プロジェクト

近年の急速な技術の進歩により、個別の細胞ひとつひとつの詳細なプロファイルを解析するシングルセル解析が実現している。この技術を利用し、ヒトの全細胞について、種類・状態・系統などを分類し、カタログ化することを目的とした大型プロジェクト「Human Cell Atlas (HCA)」が米国主導で全世界的に進行しており、日本からは理化学研究所が参加している。また、EUにおいて10年間10億ユーロ規模の大型研究であるFlagshipプロジェクト次期テーマの候補6つのうちの1つとして、「The Life Time Initiative」が承認されており、この中でシングルセルマルチオミクスによる細胞の時空間的プロファイリングが計画されている。これらの大規模研究から得られる細胞系譜やその周辺に関する知見は再生医療の基礎的データとして重要なものになると思われる。

(5) 科学技術的課題

個体は一個の受精卵から遺伝情報に基づいて発生し形成されるのであるから、理屈上は個体や臓器の発生を再現できる情報はゲノム解析により入手できているはずである。しかし、遺伝子発現制御をはじめとして我々が現在持っている情報は極めて僅か、そして不完全であり、機能的な成熟細胞をES細胞から分化させることすら満足にできていない。再生医療の本格的な実現にはまだまだ時間がかかるとわれ、幹細胞生物学、細胞生物学、発生生物学、免疫学等の基礎研究の進展が必要であることは間違いない。

近年の技術としてはsingle cell biology (single cell RNAseq analysis, single cell ATACseq, single cell proteomics 等)の進歩が注目される。AIやBioinformaticsの重要性はいうまでもない。これら新しい技術が基礎的研究の進展を加速させ、その成果が再生医療へと展開することが期待される。特に、細胞系譜をより詳細に明らかにすることは必須である。例えば、骨髄由来MSCは多様なマーカーを発現するヘテロな細胞集団であることが推察されており、これらを区別しようとする試みから、間葉系前駆細胞、adventitial reticular cells (ARC)、CXCL12-abundant reticular cells (CAR細胞)、血管周皮細胞(ペリサイト)といった様々な細胞の名称が提案されている。国際細胞治療学会はMSCを定義するための最低基準を提案している³⁸⁾が、上記の細胞集団が異なる存在であるのか、あるいは微小環境にตอบสนองして表現型を選択しているだけなのか、いまだ明らかにされていない。各細胞の発生学的起源や分化経路、細胞挙動の解析、明確な細胞同定方法の開発が望まれる。一方でMSCとエクソソームの関係も注目されており、今後さらに基礎的検討が重要である。治療用細胞の純化には複数回の継代が必要とされ、数ヶ月間の長期にわたって培養・継代を行い、細胞の品質管理を実施することが多い。培養が長期間に渡る場合、細胞の機能が劣化し、化学合成による医薬品と比較してロットごとの機能が安定しないなどの問題点が指摘されている。これは製造のプロセスにおいて重要な課題である。製造ラインの自動化、多様な疾患・細胞腫に対応するモジュール化、安定供給のための輸送方法、凍結・解凍のプロトコルの標準化などの、ヒト細胞加工製品の製造に向けたQbDに基づく管理戦略プロジェクトが2020年度より国内で開始された。この研究の推進が、今後で

2.1

俯瞰区分と研究開発領域
健康・医療

様々な再生医療等製品の産業化へ進める基盤になると考える（大阪大学 紀ノ岡のプロジェクト）。

(6) その他の課題

臨床試験の国際的スタンダードはランダム化二重盲検試験であるが、再生医療分野の臨床研究や治験においては、希少疾患や症状が重篤な疾患を対象とすることも多く、時間的な制約からも、倫理的にも、この方法をとることが難しい場合がある。2018年に札幌医大から条件付き承認申請された再生医療等製品は、脊髄損傷患者の骨髄から自己MSCを抽出し静脈へ注射するものであり、世界に先駆けて治験が行われた。この治験について、Nature誌から疑義を呈する趣旨のインタビュー記事が出された³⁹⁾。当該治験はもちろん慎重に検討された方法で推進されており、再生医療など新しい分野において二重盲検が難しい場合にも有効な医療を安全かつ速やかに患者へ届けるために工夫された制度が条件付き承認制度である。日本で生まれた制度であるが、一方で、このような方法論への批判に耐えるには、少数患者を対象としながらも圧倒的な有効性を示し、国内発の再生医療等製品を患者に届けることが求められる。新しいエビデンス立証の方法論そのものの議論を深め、発信してゆくことも必要であると考えられる。

再生医療は従来の医療と比較して高コストになりがちである。最先端の医療は得てして高額となるため再生医療に限った話ではないが、わが国の保険制度とその現状を考えれば、医療経済的観点からの議論は必須である。価格に見合った有効性が得られるか、より低コストな方法で同様の効果が期待できるものはないか等の検討を、研究開発と並行して行っていくことが重要である。市場に残るには効果のある再生医療等製品の開発が必須である。一方で再生医療は近年臨床応用が始まったばかりであり、メカニズム等が不明な部分も多数残されている。基礎的知見の積み重ねと試行錯誤が、将来の再生医療の確立に必要な不可欠であることは間違いない。基礎研究から医療応用まで見据えて、中長期的な視野で全体のバランスを戦略的に検討することが重要であると考えられる。

(7) 国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	◎	→	・ ヒト iPS 細胞の樹立や、ES 細胞の大量培養、オルガノイドの構築等、世界をリードする重要な研究成果がこれまでに多数報告されている。 ・ 2013 年より 10 年間で再生医療の研究開発に 1100 億円を投資する計画となっており、AMED で iPS 細胞研究を中心に多くの事業が展開されている。計画は折り返しにさしかかっており、今後の展開が重要となる。 ・ iPS 細胞研究への集中投資によって、周辺分野の研究者層が薄くなっているとの指摘がある。一方で、集中投資したからこそこの分野で世界のトップを走れているとの評もある。 ・ 間葉系幹細胞の作用機序解明を通じてエクソソーム研究の推進が今後重要。

2.1
俯瞰区分と研究開発領域
健康・医療

	応用研究 ・開発	◎	↗	- AMED 再生医療事業の中で多くの臨床研究が推進されている。近年、臨床研究・治験への展開が加速している。 - 世界に先駆けて、迅速承認制度を導入した。 - 多能性幹細胞を用いた臨床試験の数は米国に次いで多い。世界に先駆けて自家 iPS 細胞の移植による臨床研究を実施するなど、iPS 細胞の応用で世界をリードしている。一方、その他の細胞腫瘍や細胞治療によらない再生医療等も医師主導治験も推進されてきた。 - 製造に関して2020年度よりQbD事業が開始。細胞加工製品の品質、製造についての基準づくり。 - 臨床グレードの iPS 細胞バンクと疾患 iPS 細胞バンクが整備されている。 - 間葉系幹細胞の治験の推進より COVID19 に伴う重症肺障害に対する治験も推進された (Phase II) 終了
米国	基礎研究	◎	↗	- ES 細胞に加えて iPS 細胞の利用も本格的になってきており、iPS 細胞研究も日本の牙城とは言えない。 - 予算、人材、科学戦略、企業活動等、すべての面で圧倒的。政府からの予算の他に各州政府からのバックアップも大きい。 - Human Cell Atlas による基礎研究のさらなる加速が見込まれる。
	応用研究 ・開発	◎	↗	- 多くのスタートアップとそれをバックアップする資金、人材、システムがあり、innovation を構造的に支えている。 - CIRM は臨床研究への投資を加速させている。 - カリフォルニア州やニューヨーク州を中心に、いくつかのバンクが存在する。 - 有効性試験や疾患モデルのために幹細胞と工学的手法を合わせた Organ-on-a-Chip 開発を精力的に行っている
欧州	基礎研究	○	↗	- 英国はClick研究所をロンドンの真ん中に設置し、資金と人材を集中させている。ドイツ、スイスも豊富な資金をもとに人材を集めている。 - 英国は国策で再生医療をバックアップしており、2012 年頃から現在に至るまで投資を続けている。 - EU の Horizon2020 の Work Programme では、2018 年から再生医療・遺伝子治療分野について基礎的フェーズと新規アプローチを重点的に公募している。
	応用研究 ・開発	◎	↗	- 欧州全体の再生医療等製品は米国に匹敵するか凌ぐ勢いで販売承認されている。 - 欧州全体で一元管理される大規模ヒト多能性幹細胞バンク (EBiSC) とレジストリ (hPSCreg)、疾患 iPS バンク (Stem BANCC) を有する - EU と欧州制約団体連合会 (EFPIA) が半分ずつ資金を出し合う 官民パートナーシップによる医薬品開発イニシアチブ (IMI) が存在し、再生医療に関するプロジェクトも推進されている。 - 英国 CGT Catapult は英国再生医療の商業化のハブとして重要な役割を担っている。 - EU では "Hospital Exemption" として条件を満たした先端医療医薬品 (ATMP) は中央審査の対象外となっている
中国	基礎研究	○	↗	- 量はもちろんのこと、質に関しても著しく向上している。一流誌に発表される論文数も増加し、学会等でのプレゼンスも格段に上がっている。 - 米国の大学に留学している学生、研究者の数も圧倒的で、中国本土の科学技術の向上に貢献している。

2.1

俯瞰区分と研究開発領域
健康・医療

	応用研究 ・開発	○	↗	・ 中国の論文数、質の向上は臨床研究においても認められる。多能性幹細胞を用いた臨床試験も開始されている。 ・ 欧米や日本に比して人権や動物愛護に対する規制が厳しくなく、応用研究を推進しやすい環境であるとも言える。 ・ 政府がメディカルツーリズムの推進をうたっており北京・上海・海南島に拠点を構えている。2018 年海南島博鰲（ボアオ）に大型幹細胞専門病院が開業し、今後研究から臨床までを行う計画である。海南島では中国国内で未承認の治療も特別に許可され、応用研究開発を加速させる可能性がある。
韓国	基礎研究	△	↗	・ 再生医療領域において目立った成果は見られない ・ 中国ほどではないが論文の質量ともに近年向上している。米国等への留学生も増加していて今後、韓国の基礎研究のレベルアップに貢献することが予想される。
	応用研究 ・開発	○	↗	・ 美容関連製品を中心に再生医療製品を多数製造販売している。 ・ 多能性幹細胞の臨床試験も開始されている。 ・ FDA に多くの人材を留学させて制度を学ぶなど、国を挙げての努力がこれから成果を生み出す可能性がある。

(註1) フェーズ

基礎研究：大学・国研などでの基礎研究の範囲

応用研究・開発：技術開発（プロトタイプの開発含む）の範囲

(註2) 現状 ※日本の現状を基準にした評価ではなく、CRDS の調査・見解による評価

◎：特に顕著な活動・成果が見えている

○：顕著な活動・成果が見えている

△：顕著な活動・成果が見えていない

×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註3) トレンド ※ここ1～2年の研究開発水準の変化

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

関連する他の研究開発領域

・ 遺伝子治療（CAR-T等）・細胞治療（ライフ・臨床医学分野 2.1.6）

参考・引用文献

- 1) M. Tachibana et al., “Human embryonic stem cells derived by somatic cell nuclear transfer”, *Cell* 153, no. 6 (2013) : 1228-1238. doi : 10.1016/j.cell.2013.05.006
- 2) M. Yamada et al., “Human oocytes reprogram adult somatic nuclei of a type 1 diabetic to diploid pluripotent stem cells”, *Nature* 510, no. 7506 (2014) : 533-536. doi : 10.1038/nature13287
- 3) P. Kebriaei et al., “Adult human mesenchymal stem cells added to corticosteroid therapy for the treatment of acute graft-versus-host disease”, *Biol. Blood Marrow Transplant* 15, no. 7 (2009) : 804-811. doi : 10.1016/j.bbmt.2008.03.012
- 4) K. -H. Wu et al., “Effective treatment of severe steroid-resistant acute graft-versus-host disease with umbilical cord-derived mesenchymal stem cells”, *Transplantation* 91, no. 12 (2011) : 1412-1416. doi : 10.1097/tp.0b013e31821aba18
- 5) K. Le Blanc et al., “Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute

- graft-versus-host disease : a phase II study”, *Lancet* 371, no. 9624 (2008) : 1579-1586. doi : 10.1016/S0140-6736 (08) 60690-X
- 6) Y. Watanabe et al., “Mesenchymal Stem Cells and Induced Bone Marrow-Derived Macrophages Synergistically Improve Liver Fibrosis in Mice”, *Stem Cells Transl. Med.* 8, no. 3 (2018) : 271. doi : 10.1002/sctm.18-0105
 - 7) C. de Rham and J. Villard, “Potential and limitation of HLA-based banking of human pluripotent stem cells for cell therapies”, *J. Immunol. Res.* 2014 (2014) : 518135. doi : 10.1155/2014/518135
 - 8) S. Solomon, F. Pitossi and M. S. Rao, “Banking on iPSC- is it doable and is it worthwhile”, *Stem Cell Reviews* 11, no. 1 (2015) : 1-10. doi : 10.1007/s12015-014-9574-4
 - 9) N. F. Blair and R. A. Barker, “Making it personal : the prospects for autologous pluripotent stem cell-derived therapies”, *Regen. Med.* 11, no. 5 (2016) : 423-425. doi : 10.2217/rme-2016-0057
 - 10) S. Miura and A. Suzuki, “Generation of Mouse and Human Organoid-Forming Intestinal Progenitor Cells by Direct Lineage Reprogramming”, *Cell Stem Cell* 21, no. 4 (2017) : 456-471. doi : 10.1016/j.stem.2017.08.020
 - 11) T. Sadahiro et al., “Tbx6 Induces Nascent Mesoderm from Pluripotent Stem Cells and Temporally Controls Cardiac versus Somite Lineage Diversification”, *Cell Stem Cell* 23, no. 3 (2018) : 382-395. doi : 10.1016/j.stem.2018.07.001
 - 12) Y. Takeda et al., “Direct conversion of human fibroblasts to brown adipocytes by small chemical compounds”, *Sci. Rep.* 7, no. 1 (2017) : 4304. doi : 10.1038/s41598-017-04665-x
 - 13) T. Katsuda et al., “Conversion of terminally committed hepatocytes to culturable bipotent progenitor cells with regenerative capacity”, *Cell Stem Cell* 20, no. 1 (2017) : 20-55. doi : 10.1016/j.stem.2016.10.007
 - 14) K. Tamai et al., “PDGFR α -positive cells in bone marrow are mobilized by high mobility group box 1 (HMGB1) to regenerate injured epithelia”, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 108, no. 16 (2011) : 6609-6614. doi : 10.1073/pnas.1016753108
 - 15) H. Iwase et al., “Immunological and physiological observations in baboons with life-supporting genetically engineered pig kidney grafts”, *Xenotransplantation* 24, no. 2 (2017) : e12293. doi : 10.1111/xen.12293
 - 16) M. Längin et al., “Consistent success in life-supporting porcine cardiac xenotransplantation”, *Nature* 564, no. 7736 (2018) : 430-433. doi : 10.1038/s41586-018-0765-z
 - 17) A. Kunitomi et al., “H1foo Has a Pivotal Role in Qualifying Induced Pluripotent Stem Cells”, *Stem Cell Rep.* 6, no. 6 (2016) : 825-833. doi : 10.1016/j.stemcr.2016.04.015
 - 18) K. Nishihara et al., “Induced Pluripotent Stem Cells Reprogrammed with Three Inhibitors Show Accelerated Differentiation Potentials with High Levels of 2-Cell Stage Marker Expression”, *Stem Cell Rep.* 12, no. 2 (2019) : 305-318. doi : 10.1016/j.stemcr.2018.12.018
 - 19) R. Kalluri and V. S. LeBleu, “The biology, function, and biomedical applications of exosomes”, *Science* 367, no. 6478 (2020) : eaau6977. doi : 10.1126/science.aau6977

2.1

俯瞰区分と研究開発領域
健康・医療

2.1

俯瞰区分と研究開発領域
健康・医療

- 20) D. Allan et al., “Mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles for regenerative therapy and immune modulation : Progress and challenges toward clinical application”, *Stem Cells Transl. Med.* 9, no. 1 (2020) : 39-46. doi : 10.1002/sctm.19-0114
- 21) A. E. Russell et al., “Biological membranes in EV biogenesis, stability, uptake, and cargo transfer : an ISEV position paper arising from the ISEV membranes and EVs workshop”, *J. Extracell Vesicles* 8, no. 1 (2019) : 1684862. doi : 10.1080/20013078.2019.1684862
- 22) K. W. Witwer et al., “Defining mesenchymal stromal cell (MSC) -derived small extracellular vesicles for therapeutic applications”, *J. Extracell Vesicles* 8, no. 1 (2019) : 1609206. doi : 10.1080/20013078.2019.1609206
- 23) Y. Tabata et al., “T-type calcium channels determine the vulnerability of dopaminergic neurons to mitochondrial stress in familial Parkinson’s disease”, *Stem Cell Rep.* 11, no. 5 (2018) : 1171-1184. doi : 10.1016/j.stemcr.2018.09.006
- 24) R. L. Davis, H. Weintraub and A. B. Lassar, “Expression of a single transfected cDNA converts fibroblasts to myoblasts”, *Cell* 51, no. 6 (1987) : 987-1000. doi : 10.1016/0092-8674 (87) 90585-x
- 25) H. Takizawa et al., “Modelling Duchenne muscular dystrophy in MYOD1-converted urine-derived cells treated with 3-deazaneplanocin A hydrochloride”, *Sci. Rep.* 9, no. 1 (2019) : 3807. doi : 10.1038/s41598-019-40421-z
- 26) H. Inada et al., “Direct reprogramming of human umbilical vein- and peripheral blood-derived endothelial cells into hepatic progenitor cells”, *Nat. Commun.* 11, no. 1 (2020) : 5292. doi : 10.1038/s41467-020-19041-z
- 27) S. Kurotsu et al., “Soft Matrix Promotes Cardiac Reprogramming via Inhibition of YAP/TAZ and Suppression of Fibroblast Signatures”, *Stem Cell Rep.* 15, no. 3 (2020) : 612-628. doi : 10.1016/j.stemcr.2020.07.022
- 28) Y. Takeda and P. Dai, “A developed serum-free medium and an optimized chemical cocktail for direct conversion of human dermal fibroblasts into brown adipocytes”, *Sci. Rep.* 10, no. 1 (2020) : 3775. doi : 10.1038/s41598-020-60769-x
- 29) B. Mahato et al., “Pharmacologic fibroblast reprogramming into photoreceptors restores vision”, *Nature* 581, no. 7806 (2020) : 83-88. doi : 10.1038/s41586-020-2201-4
- 30) H. Zhou et al., “Glia-to-Neuron Conversion by CRISPR-CasRx Alleviates Symptoms of Neurological Disease in Mice”, *Cell* 181, no. 3 (2020) : 590-603.e16. doi : 10.1016/j.cell.2020.03.024
- 31) H. Qian et al., “Reversing a model of Parkinson’s disease with in situ converted nigral neurons”, *Nature* 582, no. 7813 (2020) : 550-556. doi : 10.1038/s41586-020-2388-4
- 32) M. Koido et al., “Polygenic architecture informs potential vulnerability to drug-induced liver injury”, *Nat. Med.* 26, no. 10 (2020) : 1541-1548. doi : 10.1038/s41591-020-1023-0
- 33) T. Shinozawa et al., “High-Fidelity Drug Induced Liver Injury Screen Using Human PSC-derived Organoids”, *Gastroenterology* 160, no. 3 (2021) : 831-846.e10. doi : 10.1053/j.gastro.2020.10.002

- 34) H. Koike et al., “Modelling human hepato-biliary-pancreatic organogenesis from the foregut-midgut boundary”, *Nature* 574, no. 7776 (2019) : 112-116. doi : 10.1038/s41586-019-1598-0
- 35) A. Tsuchiya et al., “Therapeutic potential of mesenchymal stem cells and their exosomes in severe novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases”, *Inflamm. Regen.* 40 (2020) : 14. doi : 10.1186/s41232-020-00121-y
- 36) T. Yamaguchi et al., “Interspecies organogenesis generates autologous functional islets”, *Nature* 542, no. 7640 (2017) : 191-196. doi : 10.1038/nature21070
- 37) T. Goto et al., “Generation of pluripotent stem cell-derived mouse kidneys in Sall1-targeted anephric rats”, *Nat. Commun.* 10, no. 1 (2019) : 451. doi : 10.1038/s41467-019-08394-9
- 38) K. H. Wu et al., “Effective treatment of severe steroid-resistant acute graft-versus-host disease with umbilical cord-derived mesenchymal stem cells”, *Transplantation* 91, no. 12 (2011) : 1412-1416. doi : 10.1097/tp.0b013e31821aba18
- 39) Nature editorial, “Japan should put the brakes on stem-cell sales”, *Nature*, January 30, 2019, 535-536. doi : 10.1038/d41586-019-00332-5

2.1

俯瞰区分と研究開発領域
健康・医療