

# 再生医療実現拠点 ネットワークプログラム 2015

Research Center Network for Realization of Regenerative Medicine

事業の目的、マネジメント体制	1
----------------	---

## ■最新の研究成果

細胞移植に適した新しいヒトiPS細胞の樹立・維持培養法を確立	2
iPS細胞由来網膜色素上皮細胞移植による加齢黄斑変性治療の開発	3
iPS細胞から血管構造を持つ機能的なヒト臓器を創出!	4
疾患特異的iPS細胞の応用で高まる「ドラッグ・リポジショニング」の可能性 ～高コレステロール血症治療薬「スタチン」が骨軟骨系の難病の病態を改善～	5
培養ヒト骨髄細胞を用いた低侵襲肝臓再生療法の開発	6

## ■プログラム説明と拠点・課題の研究内容

### 再生医療実現拠点ネットワークプログラム

iPS細胞研究中核拠点、疾患・組織別実用化研究拠点(拠点A、B)、技術開発個別課題	7
---	---

### iPS細胞研究中核拠点

再生医療用iPS細胞ストック開発拠点	8
--------------------	---

### 疾患・組織別実用化研究拠点(拠点A)

iPS細胞由来神経前駆細胞を用いた脊髄損傷・脳梗塞の再生医療	8
パーキンソン病、脳血管障害に対するiPS細胞由来神経細胞移植による機能再生治療法の開発	9
視機能再生のための複合組織形成技術開発および臨床応用推進拠点	9
iPS細胞を用いた心筋再生治療創成拠点	10

### 疾患・組織別実用化研究拠点(拠点B)

培養腸上皮幹細胞を用いた炎症性腸疾患に対する粘膜再生治療の開発拠点	10
iPS細胞を用いた代謝性臓器の創出技術開発拠点	11
NKT細胞再生によるがん免疫治療技術開発拠点	11
iPS細胞由来軟骨細胞を用いた軟骨疾患再生治療法の開発拠点	12
iPS細胞を基盤とする次世代型膝移植療法の開発拠点	12

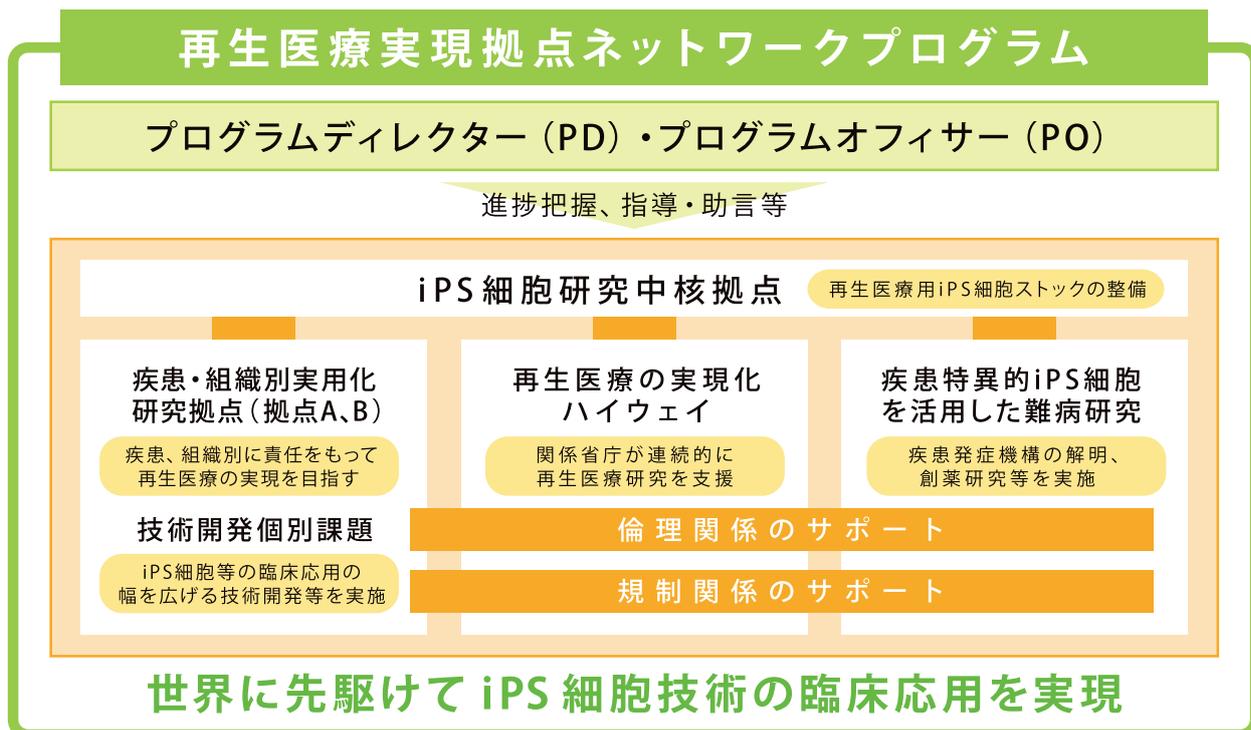
### 技術開発個別課題

難治性筋疾患に対する細胞移植治療法の開発	13
iPS細胞を用いた新規糖尿病治療法の開発	13
立体浮遊培養の再生医療への実用化のための自動化技術の開発	14
幹細胞パッケージングを用いた臓器再生技術と新規移植医療の開発	14
幹細胞培養用基材の開発	15
慢性腎臓病に対する再生医療開発に向けたヒトiPS細胞から機能的な腎細胞と腎組織の作製	15
移植免疫寛容カニクイザルコロニーの確立と再生医療への応用	16
iPS細胞分化・がん化の量子スイッチング <i>in vivo</i> Theranostics	16

iPS・分化細胞集団の不均質性を1細胞・全遺伝子解像度で高速に測定する技術の開発	17
再生医療に用いるiPS細胞大量培養プラットフォームの開発	17
心機能再生を目指した特定因子による細胞変換技術開発	18
多能性幹細胞から多種類の分化細胞を、最短時間、高効率、高品質、大量、自在に生産するための基盤技術開発と産業化応用	18
iPS細胞・体性幹細胞由来再生医療製剤の新規品質評価技術法の開発	19
ブタ等大型動物を利用するiPS細胞技術の開発	19
再生医療用製品の大量生産に向けたiPS細胞用培養装置開発	20
歯・外分泌腺などの頭部外胚葉器官の上皮・間葉相互作用制御による立体形成技術の開発	20
再生医療のための細胞システム制御遺伝子発現リソースの構築	21
ヒトiPS細胞を用いた視床下部・下垂体ホルモン産生細胞の分化誘導法と移植方法の開発	21
肝細胞移植に向けたヒトiPS細胞由来肝幹前駆細胞の維持・増殖技術の開発	22
再生医療における血管形成制御技術の開発	22
<b>再生医療の実現化ハイウェイ</b>	23
課題A 磁性化骨髄間葉系細胞の磁気ターゲティングによる骨・軟骨再生	24
iPS細胞由来網膜色素上皮細胞移植による加齢黄斑変性治療の開発	24
滑膜幹細胞による膝半月板再生	25
培養ヒト角膜内皮細胞移植による角膜内皮再生医療の実現化	25
培養ヒト骨髄細胞を用いた低侵襲肝臓再生療法の開発	26
課題B iPS細胞技術を基盤とする血小板製剤の開発と臨床試験	26
iPS細胞を用いた角膜再生治療法の開発	27
iPS細胞を用いた再生心筋細胞移植による重症心不全治療法の確立	27
重症高アンモニア血症を生じる先天性代謝異常症に対するヒト胚性幹(ES)細胞製剤に関する臨床研究	28
課題C 再生医療の早期実現化と国際展開に向けた研究開発支援	28
課題D 再生医療研究における倫理的課題の解決に関する研究	29
<b>疾患特異的iPS細胞を活用した難病研究</b>	30
樹立拠点 疾患特異的iPS細胞樹立促進のための基盤形成	30
共同研究拠点 高品質な分化細胞・組織を用いた神経系および視覚系難病の <i>in vitro</i> モデル化と治療法の開発	31
疾患特異的iPS細胞技術を用いた神経難病研究	32
iPS細胞を用いた遺伝性心筋疾患の病態解明および治療法開発	32
疾患特異的iPS細胞を活用した筋骨格系難病研究	33
難治性血液・免疫疾患由来の疾患特異的iPS細胞の樹立と新規治療法開発	33
<b>用語説明</b>	34
<b>索引</b>	35
<b>iPS Trendの紹介</b>	36

## 事業の目的

本事業は、iPS細胞等を使った再生医療について、オールジャパン体制で研究開発を推進し、日本発のiPS細胞技術を世界に先駆けて臨床応用することを目的としています。また、関係省庁による連続的な再生医療研究の支援による再生医療の加速、さらには疾患発症機構の解明、創薬研究等を実施します。再生医療の実現には、生命倫理や個人情報の保護等について社会のコンセンサスを得るとともに、様々な規制をクリアする必要があります。本事業では全体として、それらの倫理関係や規制関係に対するサポート体制を構築しています。



## マネジメント体制

本事業では、事業の円滑な実施を図るため、運営統括、プログラムディレクター（PD）及びプログラムオフィサー（PO）を配置しています。PD、POは本事業全体の進捗状況を把握し、拠点・課題間の連携強化に資するとともに、必要な指導・助言等を行います。

再生医療実現拠点ネットワークプログラム		
運営統括	齋藤 英彦	(独) 国立病院機構名古屋医療センター 名誉院長
iPS細胞研究中核拠点、疾患・組織別実用化研究拠点（拠点A、拠点B）、技術開発個別課題		
PD	齋藤 英彦	(独) 国立病院機構名古屋医療センター 名誉院長
再生医療の実現化ハイウェイ		
PD	高橋 良輔	京都大学 大学院医学研究科 教授
疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究		
PD	葛原 茂樹	鈴鹿医療科学大学看護学部看護学科 教授 (大学院医療科学研究科長併任)



## 細胞移植に適した新しいヒトiPS細胞の樹立・維持培養法を確立

京都大学 iPS細胞研究所

所長／教授 **山中 伸弥**

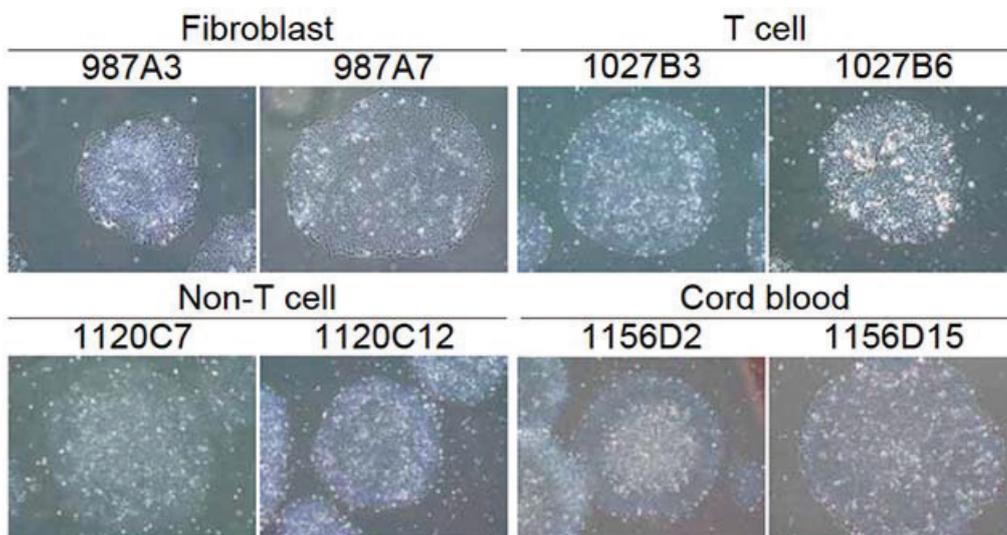
ヒトのiPS/ES細胞を再生医療として多くの患者さんに利用していただけるようになるためには、ヒト以外の動物由来の物質を含まず、安定して生産するために極力工程数が少ない方法でiPS細胞を樹立・維持培養することが望まれます。しかし、これまでの方法では、iPS/ES細胞を培養するために、培地中には血清などの動物由来の成分が多数含まれており、またフィーダー細胞を使うことで作業工程が多くなっていました。

中川誠人 iPS細胞研究所講師、山中伸弥 同教授らの研究グループは、フィーダー細胞の代わりに、関口清俊 大阪大学蛋白質研究所教授らが開発したリコンビナントラミニン-511 E8断片を使い、動物由来の成分が含まれていない培地でヒトiPS/ES細胞を維持培養できることを見出しました。この方法を用いると、ヒトのiPS/ES細胞は容易に扱うことができ、染色体に異常なく長期間にわたって安定して継代培養することができます。

ヒトの皮膚や血液の細胞からフィーダー細胞を使わず、動物由来の成分を含まない培地で作製したiPS細胞は、多能性を調べるために、免疫不全マウスに移植すると、テラトーマ(奇形腫)の形成が観察され、三胚葉に分化する能力を確認できました。また、ここで作製したiPS細胞はドーパミン産生細胞やインスリン産生細胞、血液細胞へと分化させることができました。

これらの結果は、今回開発した新しい培養システムで、ヒトiPS細胞を樹立・維持培養することが可能であることを示しています。この方法は、ヒトへの細胞移植に最も適したグレードのiPS細胞をつくるためだけでなく、創薬や毒性試験・疾患モデルなどの領域でも有効利用されることが期待されます。

### 動物由来の成分が含まれず、フィーダー細胞を使わない条件下で樹立したiPS細胞



線維芽細胞や血液細胞(T細胞・T細胞以外の細胞・臍帯血細胞)からiPS細胞を樹立することができました。



## iPS細胞由来網膜色素上皮細胞移植による 加齢黄斑変性治療の開発

理化学研究所 多細胞システム形成研究センター 網膜再生医療研究開発プロジェクト  
プロジェクトリーダー **高橋 政代**

我々は網膜機能の再生を目指し研究を進めています。その最初の一步として、自家 iPS細胞由来網膜色素上皮 (RPE) シート移植の臨床研究を行っています。この臨床研究は、眼科疾患のひとつである「滲出型加齢黄斑変性」の患者さんを対象に、本人の iPS細胞から作製したRPEシートを網膜の下に移植することにより、視機能を維持、改善する新たな治療法の開発を目指すものです。

2014年9月12日、第一例目の患者さんへの移植を実施しました。

加齢黄斑変性は加齢に伴って発症する網膜の黄斑部の変性で、発症の主要因はRPEの老化(機能低下)によるものと考えられています。現在、治療法としては、血管新生を抑制する薬の眼球注射が主流となっていますが、早期の症例には有効なもの、病期の進んだ症例で、視機能を維持、回復させるためには異常な新生血管や瘢痕組織を取り除くとともに、網膜下のRPEの再建が必要です。

我々は、iPS細胞から、生体から得られるものと同等の機能を持つRPE細胞を分化誘導することに成功しており、動物実験によりそれが生体内において機能すること、腫瘍化など安全性において問題のないことを確認しました。これらの研究結果に基づき、倫理審査委員会と厚生労働省の了承を得て、臨床研究を実施しています。

これは網膜再生医療の第一歩であり、我々の最終目標は新たな世界標準治療を作ることです。再生医療実現拠点ネットワークプログラムでは、変性網膜に対する視細胞移植の準備も進めており、マウスに移植されたES/iPS細胞から作製した網膜視細胞シートが、長期間に渡って機能的に生着し、成熟することを示す結果を得ています。

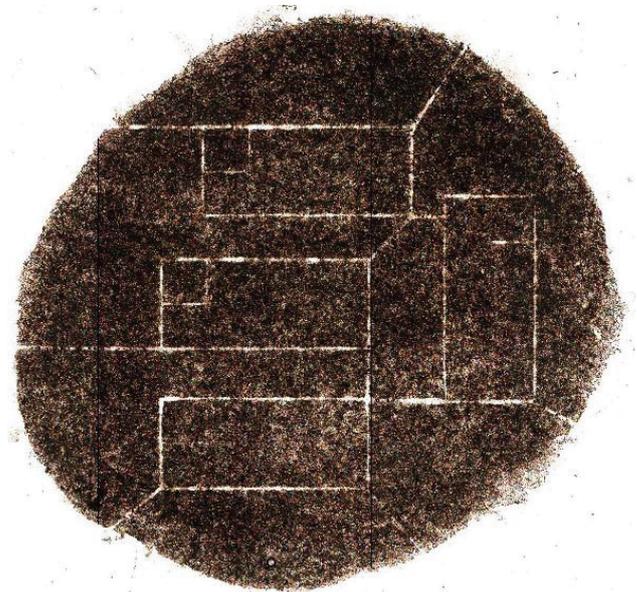
iPS細胞由来RPEシート移植治療の開発で培われる再生医療の経験をもとに、網膜変性疾患に対する総合的治療戦略を作っていきたいと思えます。

[編集追記] 平成26年12月18日付のイギリスの科学雑誌 Nature によると、高橋政代プロジェクトリーダーは2014年に最も重要な役割を果たした10人のうちのひとりとして選ばれました。

### 手術の様子



### 患者さんのiPS細胞より作製したRPEシート





## iPS細胞から血管構造を持つ 機能的なヒト臓器を創出!

横浜市立大学 大学院医学研究科 臓器再生医学  
教授 谷口 英樹

現在、臓器の機能が損なわれてしまう末期臓器不全症という病気に対しては、機能を損なった臓器を健全な臓器へ置換する臓器移植が極めて有効な治療法として実施されています。しかしながら、年々増大する臓器移植のニーズに対し、ドナー臓器の供給は絶対的に不足しており、iPS細胞を用いた再生医療への期待が非常に高まっています。そこで、本拠点ではiPS細胞から立体的な構造を持つ「臓器」の創出を実現する手法の開発に世界で初めて成功しました。

最終的に臓器を形成させるための第一段階として、まず臓器の原基（臓器の種）が胎内で形成される過程を模倣する新規の細胞培養操作技術を開発しました。この特殊な培養方法により、試験管内においてヒトiPS細胞から立体的な肝臓の原基（肝臓の種、肝芽）が自律的に誘導できること、さらにこのヒト肝臓の原基を生体内へ移植するとヒト血管網を持つ機能的な肝臓へと成長し、最終的に治療効果が発揮されることを明らかにしました [Nature, 499, 481-484 (2013)]。これら成果はサイエンス誌のScience's Top 10 Breakthroughs of 2013、ディスカバー誌のTOP 100 STORIES OF 2013の第5位に選出されました。

現在、ヒトiPS細胞由来肝芽移植の安全性および有効性を評価することを目指して、代謝性肝疾患を対象とした臨床研究の早期実現化を目指し研究開発を進めています [Nature Protocols, 9, 396-409 (2014)]。

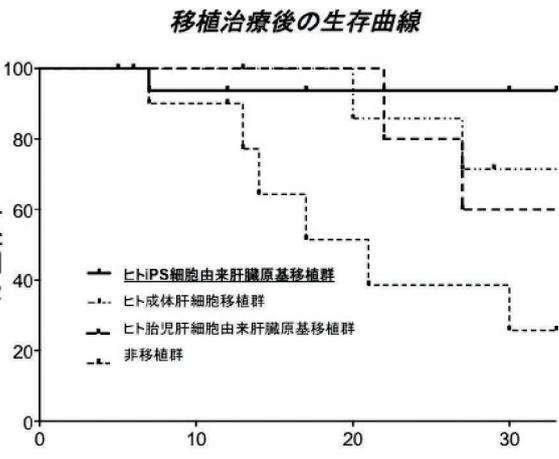
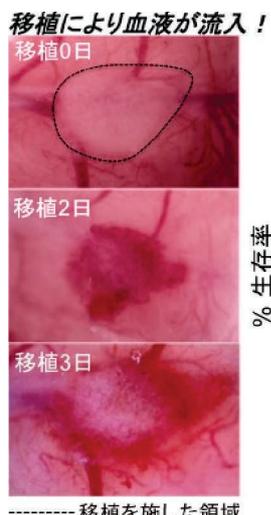
全世界における肝移植の待機中死亡患者数が少なくとも年間25,000人超という現状を考慮すると、本技術に基づく肝疾患に対する再生医療を実現できれば、極めて莫大な医療ニーズに応える革新的な医療技術となるとともに、大きな経済的効果をもたらすことが期待されます。

### iPS細胞由来肝芽を用いた 新しい治療概念を臨床研究により実証する



臓器の“芽”を移植し生体内で機能的な臓器に育てる!  
(ヒト臓器原基の移植という新しい治療概念の実証)

### 肝不全モデルマウスにおける ヒトiPS細胞由来肝臓原基移植の治療効果





## 疾患特異的iPS細胞の応用で高まる 「ドラッグ・リポジショニング」の可能性 ～高コレステロール血症治療薬「スタチン」が 骨軟骨系の難病の病態を改善～

京都大学 iPS細胞研究所 増殖分化機構研究部門

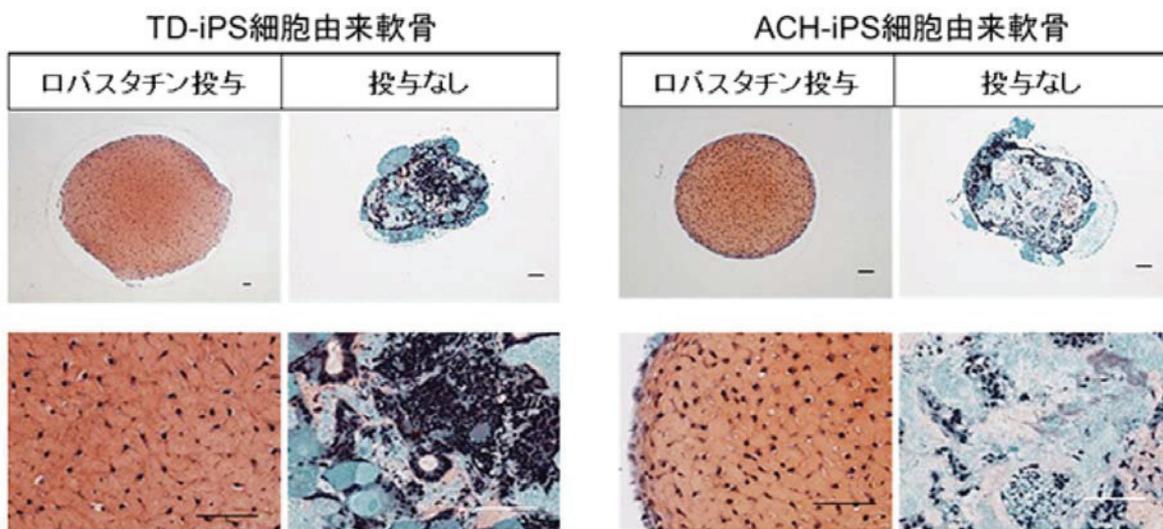
教授 妻木 範行

高コレステロール血症治療薬として臨床で使われている「スタチン」が骨系統疾患の難病を回復させる可能性が示唆されました。この研究成果は、身長が伸びない病気の中で最も多い「軟骨無形成症 (ACH)」と、肋骨などが正常に作られず呼吸障害などを起こす「タナトフォリック骨異形成症 (TD)」という病気の患者さんの細胞から作製したiPS細胞を用いた研究により見出されたものです。

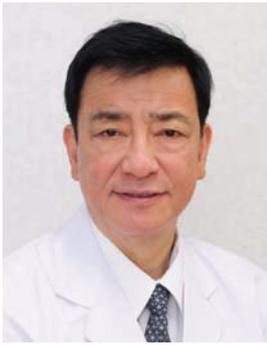
軟骨無形成症やタナトフォリック骨異形成症には、これまで有効な治療薬がありませんでした。遺伝子改変マウスを使った実験では、いくつかの化合物に骨の成長を回復させる作用があることは知られていましたが、患者さんでの有効性を評価する方法がなく、薬を開発する上で大きな障害となっていました。研究グループは、これらの病気の患者さんに由来するiPS細胞を用いて培養により軟骨組織を作ってみたところ、病気と同じような軟骨組織の障害が認められました。この培養系に様々な化合物を作用させたところ、軟骨細胞に作用することが報告されているスタチンが患者さんの軟骨細胞の増殖および軟骨形成を回復させることがわかりました。この結果は、iPS細胞から作った病気の細胞モデルが、既存薬を別の病気の治療に適応拡大する「ドラッグ・リポジショニング」のスクリーニングとして有用であることを示しています。

しかし、現在市販されているスタチンを、すぐにこれらの病気の治療に適用できるわけではありません。スタチンは口から飲んでも多くは肝臓で分解されることや、必要以上にコレステロールを下げる危険性など、用量や副作用など有効性と安全性について詳しく検討していく必要があります。今後、予定されている臨床開発の進展が期待されます。

### タナトフォリック骨異形成症および軟骨無形成症の患者さんに由来する iPS細胞から作った軟骨細胞に対するスタチンの影響



スタチンの一種であるロバスタチンを培養系に加えることで、患者由来iPS細胞の軟骨形成が促進されました(赤色に染色されている部分が軟骨組織)。



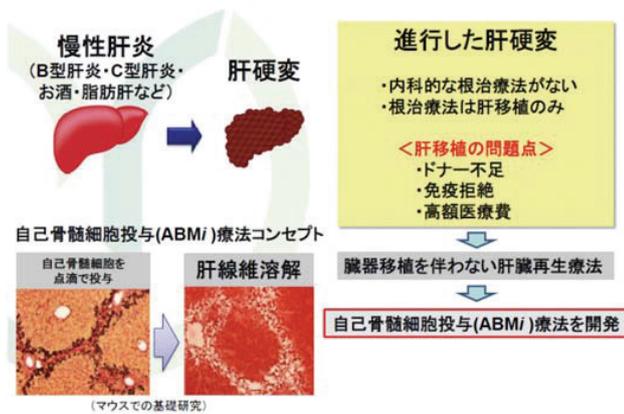
## 培養ヒト骨髄細胞を用いた 低侵襲肝臓再生療法の開発

山口大学 医学部消化器病態内科学

学部長／教授 **坂井田 功**

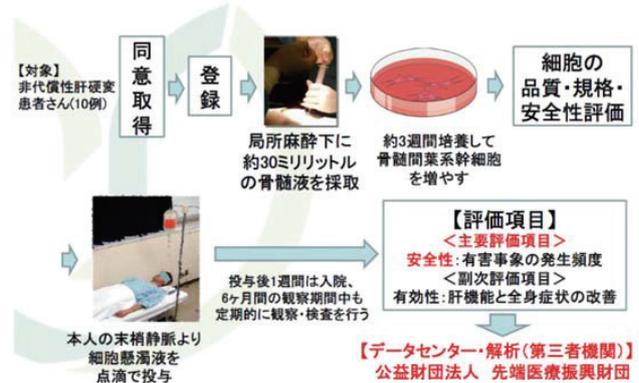
肝硬変の最も病状が進行した状態である非代償性肝硬変症は、肝移植が唯一の根治療法とされています。そこで、我々は肝移植を補う新たな再生療法として、自己骨髄細胞（非培養・骨髄単核球細胞）を末梢静脈から投与する「自己骨髄細胞投与療法：ABMi療法」を世界に先駆けて開発し、実施してきました。これまでに国内外で行った臨床研究でその安全性と有効性が確認され、多施設ランダム化比較試験が先進医療Bとして認可されています。しかし、このABMi療法は全身麻酔下に骨髄液を約400mL採取する必要があり、全身麻酔可能な患者さんに適応が制限されるため、全身麻酔が困難な進行した肝硬変症の患者さんにも施行できる、より低侵襲な治療法の開発が望まれています。

そこで今回我々は、局所麻酔下に採取した少量の骨髄液から肝線維化改善効果のある骨髄間葉系幹細胞を体外で培養増殖して末梢静脈から点滴投与する治療法を開発し、その臨床研究実施計画の承認を得ました。今後、現行のABMi療法は適応外となる進行した非代償性肝硬変症の患者さん10例を対象に、この治療法の安全性を評価するための臨床研究を予定しています。



**図1. 肝硬変を対象にした自己骨髄細胞投与療法「Autologous Bone Marrow Cell infusion; ABMi療法」の開発**

B型やC型肝炎、脂肪肝炎などが慢性化すると肝硬変症になります。肝移植を補う治療法を確立するため、自己骨髄細胞に着目しました。肝硬変症の患者さんに自己骨髄液に含まれる骨髄単核球をそのまま（培養せずに）投与するABMi療法の臨床研究を開始し、2013年には先進医療Bとして承認されました。



**図2. 承認された臨床研究計画の概要**

今回の臨床研究は、現行のABMi療法は適応外となる進行した肝硬変症の患者さん（肝硬変症の成因は問わない）を対象としており、患者さんから約30mLの骨髄液を採取し、約3週間培養して骨髄間葉系幹細胞を増やしてから、同じ患者さんの末梢静脈から点滴投与します。患者さん10名を対象として、投与後6ヶ月間の観察期間を設け、主として安全性を調べることを目的として実施します。

## iPS細胞研究中核拠点

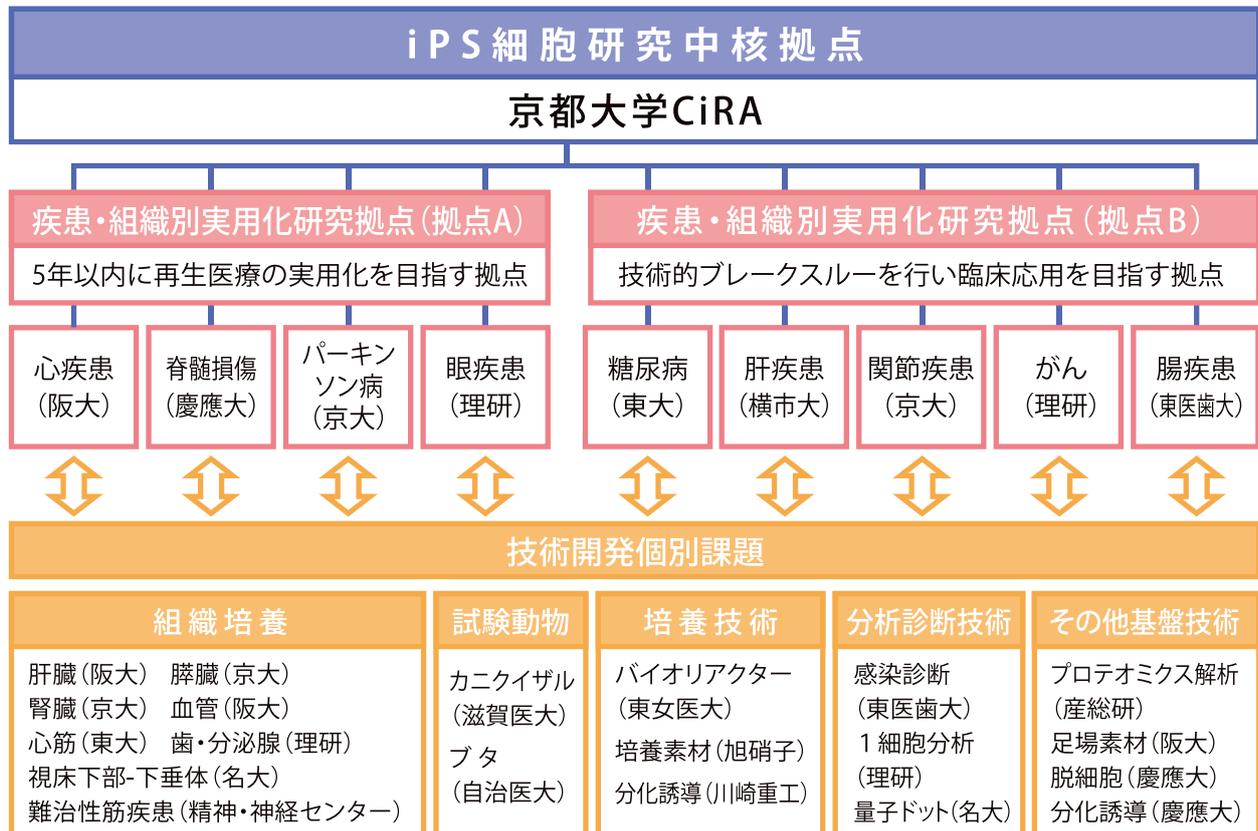
iPS細胞の標準化、安全性の確保を行いつつ、再生医療用iPS細胞ストックの構築を目指して必要な研究開発を長期的に実施します。約10年でiPS細胞の初期化機序の解明や安全性を確保した再生医療用iPS細胞ストックの構築を目指します。

### 疾患・組織別実用化研究拠点 (拠点A、B)

「疾患・組織別実用化研究拠点」は、iPS細胞研究中核拠点から品質の確かなiPS細胞の提供を受けて、それぞれの疾患・組織について、臨床研究を実施するために必要な研究開発を行い、責任を持って再生医療の実現を目指します。iPS細胞、ES細胞を用いた臨床応用、もしくは体性幹細胞を用いた革新的な臨床応用を目指す研究を対象とします。既に基本的な技術は完成しており、5年以内に臨床応用が見込める分野の拠点Aと、技術的なブレークスルーがあれば臨床応用まで持っていけると考えられる拠点Bに分かれています。

### 技術開発個別課題

iPS細胞等の臨床応用の幅を広げる技術開発や、より高度な再生医療を目指した技術開発を行います。上記のiPS細胞研究中核拠点や疾患・組織別実用化研究拠点 (拠点A、B) と連携し、新しい技術を提供するとともにその結果についてフィードバックを受け、さらに技術の向上を図ります。三者が連携してネットワークをつくり、再生医療の実現化に向けて研究開発を進めていきます。





## 再生医療用iPS細胞ストック開発拠点

京都大学 iPS細胞研究所

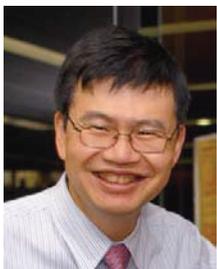
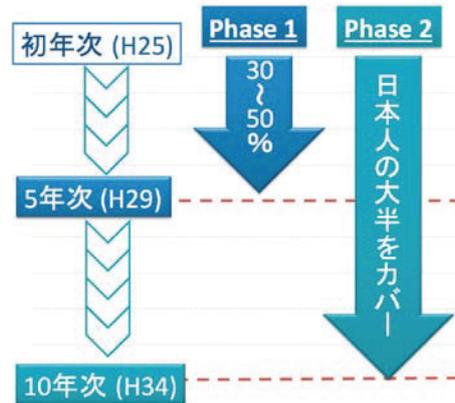
所長／教授 **山中 伸弥**

ヒトiPS細胞(induced pluripotent stem cell/人工多能性幹細胞)は、科学上のインパクトに加え、失われた体の細胞や機能の回復を図るための再生医療において、革命をもたらす技術として、期待されています。

iPS細胞を用いた細胞移植療法に関し、臨床の場において、いち早く、またできるだけ低コストで移植を待っている患者の方々にiPS細胞から分化誘導した移植用の細胞を届けるべく、『再生医療用iPS細胞ストック』の構築が有効です。このストックでは、移植細胞のもととなる、安全かつ高品質のiPS細胞を、様々な移植適合型の提供者からあらかじめ樹立し、必要に応じ、臨床の場に供給します。

今後、臨床応用を見据えたiPS細胞の樹立および維持培養技術の標準化、安全性の確保、および得られたiPS細胞の神経・心筋・血液など様々な細胞への分化能力の評価を進めながら、世界に先駆け、実用に耐えうるiPS細胞ストック構築の取り組みを進めます。

### HLAホモiPS細胞ストック構築にむけて



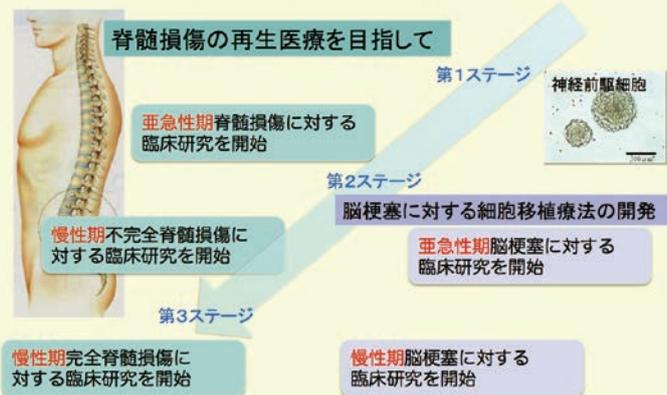
## iPS細胞由来神経前駆細胞を用いた 脊髄損傷・脳梗塞の再生医療

慶應義塾大学 医学部

教授 **岡野 栄之**

中枢神経である脳と脊髄は、一度障害を受けると再生しないとされてきました。事実、医療が進歩した現在でも、障害された脳や脊髄そのものを治療する方法はいまだ確立されていません。そこで、iPS細胞から誘導した神経前駆細胞を用いた脊髄と脳の再生医療を実現するために、基礎研究が行われてきました。本プログラムにおいて、第1ステージでは、細胞移植の安全性検証を行ったうえで、亜急性期脊髄損傷の臨床研究を開始します。それと同時に、慢性期不全脊髄損傷に対する臨床研究を見据えた基礎研究を継続し、第2ステージでは慢性期不全脊髄損傷の、第3ステージでは最終目標である慢性期完全脊髄損傷の臨床研究を目指します。さらに、これら脊髄損傷の治療法開発で得られた知見を脳梗塞にも応用して、第2ステージで亜急性期、さらに第3ステージでは慢性期脳梗塞患者さんへの臨床研究を行う予定です。

### iPS細胞由来神経前駆細胞を用いた脊髄損傷・ 脳梗塞の再生医療

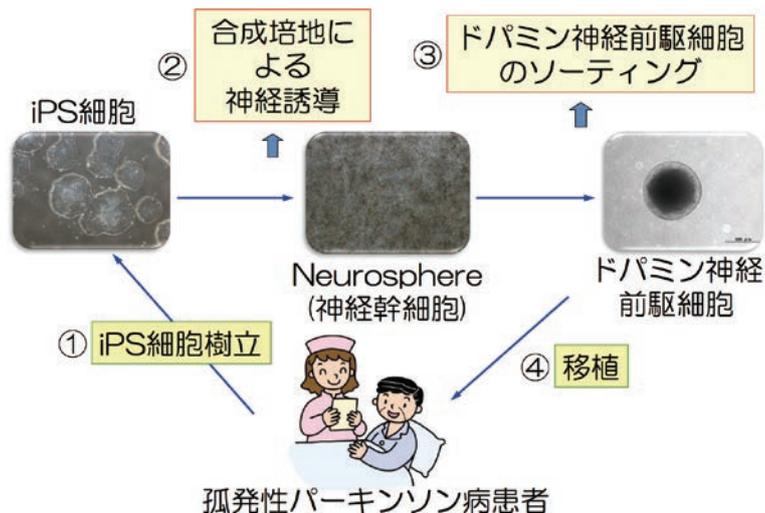




## パーキンソン病、脳血管障害に対する iPS細胞由来神経細胞移植による機能再生治療法の開発

京都大学 iPS細胞研究所  
副所長／教授 **高橋 淳**

パーキンソン病や脳血管障害は要介護原因の上位を占める神経疾患であり、治療法の開発が急務となっています。本拠点は、これらの疾患を対象に、iPS細胞を用いた細胞移植治療の実現化を目指します。ヒトiPS細胞から誘導したドパミン神経細胞について、安全性と有効性を厳密に検証したうえで、まずはパーキンソン病患者さん自身のiPS細胞から作製したドパミン神経細胞を自分に移植する治療を行います。さらに、パーキンソン病治療の開発研究で得た知識と技術を生かして、大脳運動神経細胞の誘導や脳梗塞モデルへの細胞移植を行い、脳梗塞や脳出血などの脳血管障害による手足の麻痺を回復させる治療法について、研究を進めていきます。

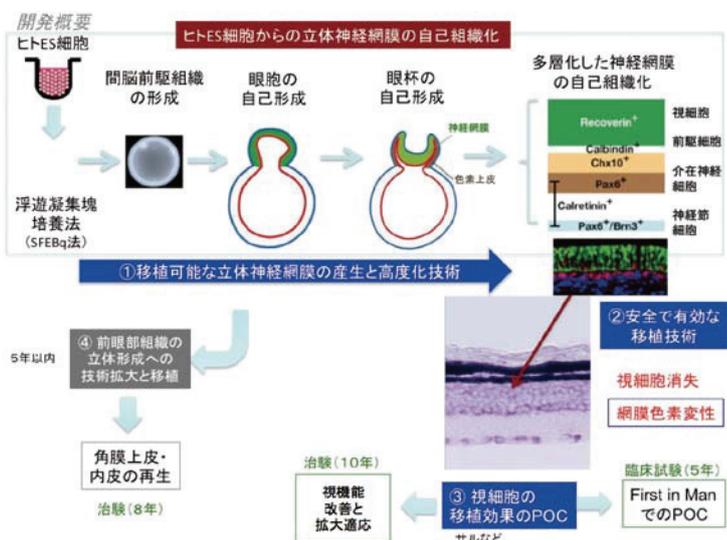


## 視機能再生のための複合組織形成技術開発および 臨床応用推進拠点

理化学研究所 多細胞システム形成研究センター 網膜再生医療研究開発プロジェクト  
プロジェクトリーダー **高橋 政代**

網膜は光を受けて信号を脳に伝える神経網膜とその機能や生存に必須の色素上皮からなりますが、それらのいずれの機能が低下しても重篤な視力障害が起こります。神経網膜の視細胞が変性する病気の典型が網膜色素変性症ですが、視細胞は再生能力がほとんどなく、これまで治療方法はありませんでした。本拠点では、独自に開発したヒト多能性幹細胞(ES細胞、iPS細胞)からの立体網膜の自己組織化技術を用いて、視細胞を大量に産生し、それを用いた移植治療法の確立を目指します。

理化学研究所と先端医療センター病院では、これまでもヒトiPS細胞由来の色素上皮の移植による加齢黄斑変性の再生医療の準備を進め、世界初となる臨床研究を実施しました。こうした経験やノウハウを最大限に活用して、視機能再生にかかわる移植治療を加速して参ります。



## iPS細胞を用いた心筋再生治療創成拠点

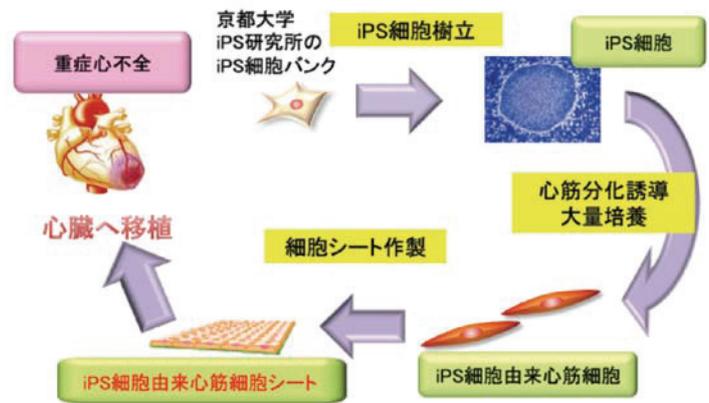
大阪大学 大学院医学系研究科  
教授 澤 芳樹



わが国の心不全による年間死亡数は約4万3千人で、これらの重症心不全に対する根本的治療法は、心臓移植と人工心臓治療ですが、ドナーの不足や人工心臓の耐久性などが問題です。よって根本的治療として、心筋再生治療法の研究開発の加速は急務です。iPS細胞を用いた重症心不全治療を実現化するためには、大量に安定的にiPS細胞を培養し、心筋細胞を作製することが必須です。そのための技術を確立して、速やかな臨床研究開始を目標としています。さらに、小児心不全や拡張型心筋症への適応拡大を目指すとともに、iPS細胞由来ペースメーカー細胞による不整脈治療の開発や、組織工学技術を駆使した厚みのある心筋組織の開発を目指します。

本治療法は、患者さんのQOLを改善し、回復後の社会生活に障害となる後遺症を減らし、高齢者介護負担の回避や医療費軽減にもつながり、国民生活や社会福祉へ与えるインパクトは大きいものと考えられます。

### iPS細胞由来心筋細胞を用いた心筋再生治療の流れ



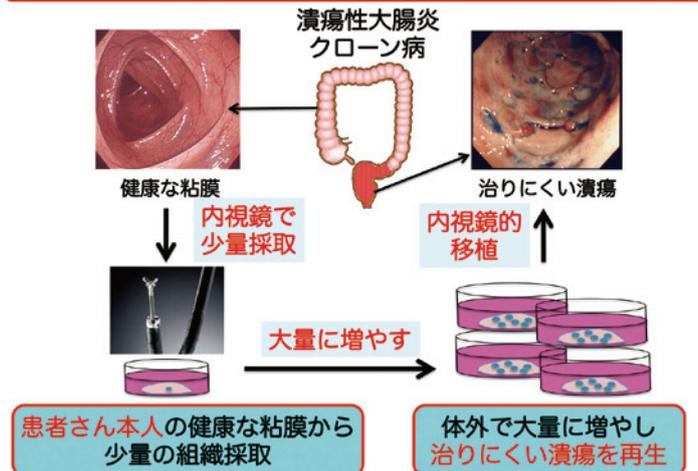
## 培養腸上皮幹細胞を用いた炎症性腸疾患に対する粘膜再生治療の開発拠点

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科  
教授 渡辺 守



本拠点では、腸管の難病である炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎・クローン病）に対し、腸上皮幹細胞の培養・移植技術を用いた治療法を開発を行っています。私達はこれまでに①僅か数ミリの組織から腸上皮幹細胞を増やす技術、②培養した腸上皮を傷んだ大腸に移植し定着させる技術、の開発に成功しています。今後は①内視鏡を使って採取した僅かな組織を用い、効率良く、安全な腸上皮幹細胞培養を可能とする技術の開発、②培養した腸上皮幹細胞を内視鏡を使って移植する技術の開発、を行います。これら技術の開発に成功した際には、十分な品質管理と安全性の確保を行い、臨床研究の実施を目指します。

### 私たちの体に本来備わっている幹細胞を利用する再生医療





## iPS細胞を用いた代謝性臓器の創出技術開発拠点

横浜市立大学 大学院医学研究科  
教授 谷口 英樹

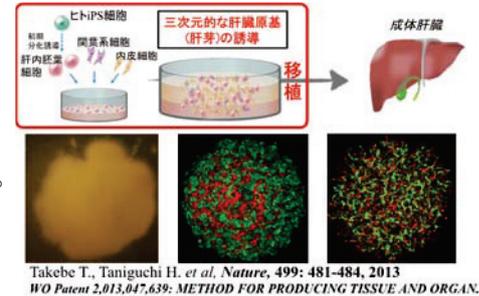
肝不全は致命的な病態で、肝臓移植のみが唯一の救命手段です。しかしながら、世界的にドナー臓器の不足が問題となっており、iPS細胞から治療用ヒト臓器を人為的に創出するための技術開発が喫緊の課題となっています。

私たちはこれまでに、臓器の原基(臓器の種)が胎内で形成される過程を模倣する新規の細胞培養操作技術を開発しました。この特殊な培養方法により、試験管内においてヒトiPS細胞から立体的な肝臓の原基(肝臓の種、肝芽)が自律的に誘導できること、さらにこのヒト肝臓の原基を生体内へ移植するとヒト血管網を持つ機能的な肝臓へと成長し、最終的に治療効果が発揮されることを明らかにしました。

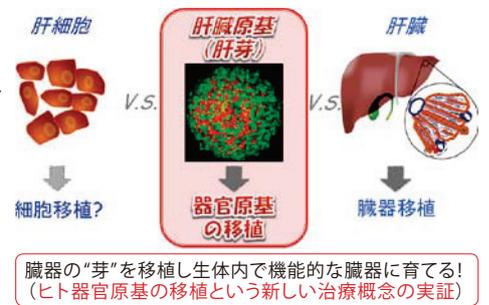
本研究では、前臨床研究のためのヒトiPS細胞由来肝芽を大量に、かつ、低コストで、創出可能な製造工程を産学連携体制で構築することを目標とします。さらに、動物を対象としてiPS肝芽の最適な移植操作技術を検討するとともに、肝疾患治療における安全性および有効性の評価を実施します。

最終的に、製造されたヒトiPS肝芽を用いた再生医療の早期実現化を目指します。

### 基盤技術：発生初期プロセスの再現によるヒト臓器構成系の開発



### iPS細胞由来肝芽を用いた新しい治療概念を臨床研究により実証する



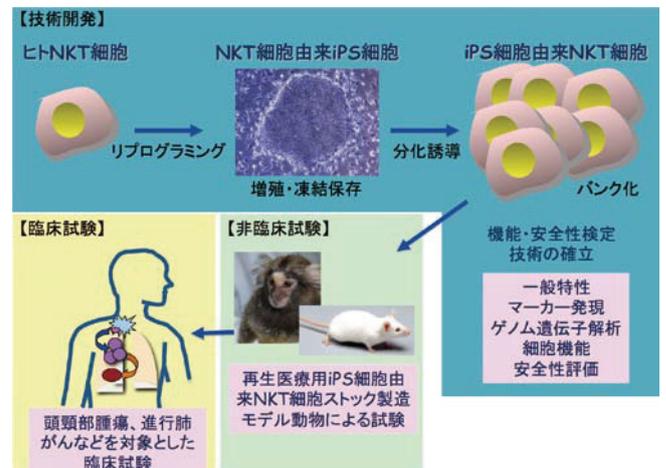
## NKT細胞再生によるがん免疫治療技術開発拠点

理化学研究所 統合生命医科学研究センター  
グループディレクター 古関 明彦

NKT細胞(ナチュラルキラーT細胞)は、強い抗腫瘍活性を持つTリンパ球です。NKT細胞の働きを強めるがん治療法は、他の治療法と比べてもとても有効であることが知られており、既に千葉大学病院で先進医療Bとして承認されています。しかしながら、がんの進行に伴ってNKT細胞が減少したり、機能不全に陥ることがあるため、この治療を受けることのできる患者さんの数は、希望者の約3割しかいません。そのため、NKT細胞を補充する技術の開発が、この治療法をより多くの患者さんに適用するために重要になります。

私たちの研究では、iPS細胞技術を利用してNKT細胞を再生する技術を開発しています。具体的には、NKT細胞から一度iPS細胞を作製して、そこから機能的なNKT細胞に作りなおす方法を用いています。現在、私たちの作ったNKT細胞の安全性などをモデル動物を用いて検証しています。

このようにNKT細胞を活性化させるがん治療は、進行性肺がん(平均生存期間を13ヶ月延長)と上顎がん(73%で顕著な腫瘍縮小)で有効性が示されているため、これらのがんなどを対象とした臨床応用を目指しています。



## iPS細胞由来軟骨細胞を用いた軟骨疾患再生治療法の開発拠点

京都大学 iPS細胞研究所  
教授 妻木 範行

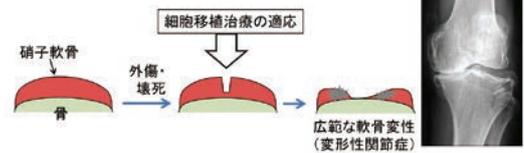


本拠点は、中核拠点で作成されたiPS細胞ストックから軟骨細胞への分化誘導技術を開発し、このiPS細胞由来軟骨組織を使った関節軟骨損傷や顔面軟骨先天性欠損に対する再生医療の実現を目指しています。多能性と無限増殖性を兼ね備えたiPS細胞を用いれば、均質かつ良質な培養軟骨組織を大量に製造することができ、より安価な治療方法として提供できます。

これまで行った研究により、複数種類のiPS細胞株を分化誘導させ、硝子軟骨を主体とする良質な軟骨細胞・組織を作り出す事ができるようになりました。更に、これらの移植治療の安全性や有効性の実証を進め、iPS細胞由来培養軟骨組織による医療の実現の可能性が高いことを示しました。

現在は、安全性や有効性の再現実験、製造のスケールアップ等、早期臨床研究実施に向けて、研究開発を加速化させています。

### 関節軟骨損傷／変性の進行様式



顔面軟骨欠損  
先天性形態異常  
や外傷、腫瘍切除  
などで生じます。



### iPS細胞から硝子軟骨を作る



## iPS細胞を基盤とする次世代型膵島移植療法の開発拠点

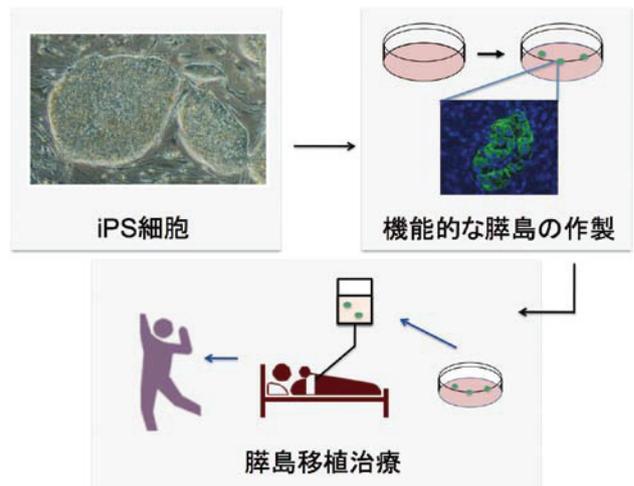
東京大学 分子細胞生物学研究所  
教授 宮島 篤



膵臓の中にある膵島は、インスリンを作る組織として血糖値をコントロールする役割を担っています。インスリン依存性の糖尿病では、根治を目指した治療法として膵島移植が行われていますが、ドナー不足や移植後に必要な免疫抑制剤による重い副作用、高額な医療費などの大きな課題をかかえています。

そこで私たちは、iPS細胞から作った膵島を利用して重症インスリン依存性糖尿病を治療する方法を研究しています。まず、iPS細胞から効率よく膵島を作るシステム、次に、臨床応用に必要な大量の膵島の調製、そして、人工の免疫隔離膜で膵島を包むことにより免疫抑制剤を必要としない移植法、と段階的に開発を進めています。

既に、ヒトのiPS細胞から作った膵島を移植することで、高血糖モデルマウスの血糖値を正常にすることに私たちは成功しています。今後、もっと大きなモデル動物を用いて、私たちの作った膵島の有効性や安全性を検討し、ヒトの臨床応用に必要な大量の膵島を効率よく低価格で作ることを目指しています。





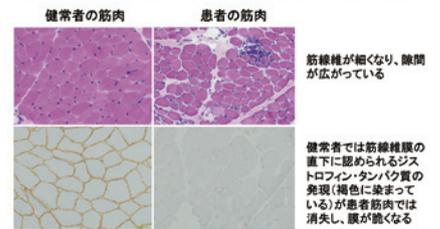
## 難治性筋疾患に対する細胞移植治療法の開発

国立精神・神経医療研究センター トランスレーショナル・メディカルセンター  
トランスレーショナル・メディカルセンター長 **武田 伸一**

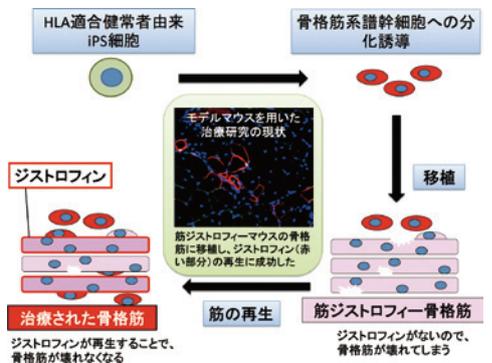
代表的な遺伝性筋疾患であるデュシェンヌ型筋ジストロフィーでは、様々な治療研究が進められていますが、いまだ普遍的な治療法はありません。モデル動物を用いた先行研究により、筋再生能を持つ骨格筋系譜幹細胞移植は有効な治療法になりうると期待されていますが、ヒトにおいては治療に十分な質と量の骨格筋系譜幹細胞を調製することが困難でした。

そこで本研究では、国立精神・神経医療研究センター、京都大学、大阪大学、藤田保健衛生大学および京都府立医科大学の骨格筋研究者が協力し、ヒトiPS細胞からの骨格筋系譜幹細胞の分化誘導法、増殖培養法、純化法、移植法の開発研究を進め、あらゆる難治性筋疾患に有効な治療法になると期待される幹細胞移植再生治療法の確立を目指します。この1年半の成果で、ヒトiPS細胞から筋再生能をもつ骨格筋系譜幹細胞の誘導に成功しました。今後はこの幹細胞を十分量増やし、選択的に純化する方法の開発を中心に進めたいと考えています。

対象疾患のデュシェンヌ型筋ジストロフィーは、ジストロフィンが欠損することによって引き起こされる重篤な遺伝性筋疾患である



骨格筋系譜幹細胞を移植することでジストロフィンの発現を回復し、骨格筋を再生して、治療効果を生み出す！

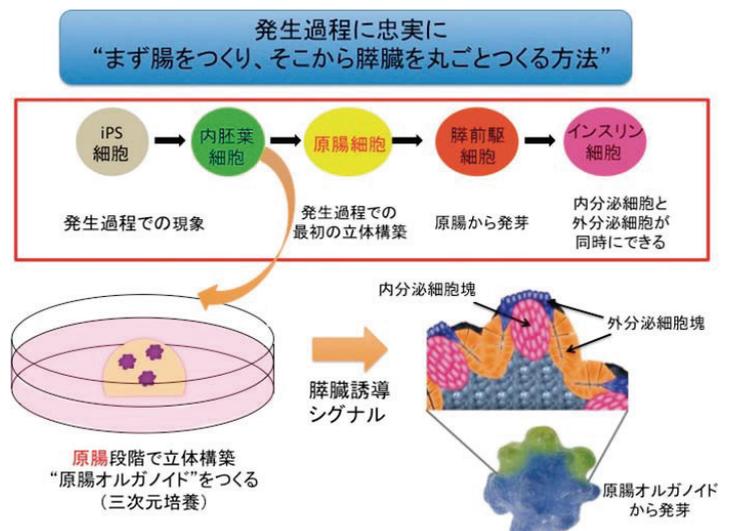


## iPS細胞を用いた新規糖尿病治療法の開発

京都大学 iPS細胞研究所  
教授 **川口 義弥**

インスリン不足によって生じる1型糖尿病の根本的治療には、膵臓や膵島の移植が最も有効であるとされています。しかし、移植に用いるドナーが慢性的に不足しているという問題があります。そこでiPS細胞から分化誘導することによって、移植用の膵臓を作製する方法を開発することを目的として研究を行います。発生学とこれまでの移植医療の成績を踏まえて、膵島細胞ではなく、“膵臓を丸ごと作る”技術を開発します。

私たちは、iPS細胞から分化誘導により立体構築をもった原腸組織を培養皿の上で誘導し、さらに膵島と外分泌組織を含む膵臓組織を作ります。これらを大量に作製する方法を確立し、将来的には移植方法の検討を行い、臨床応用につなげることを目指しています。





## 立体浮遊培養の再生医療への実現化のための自動化技術の開発

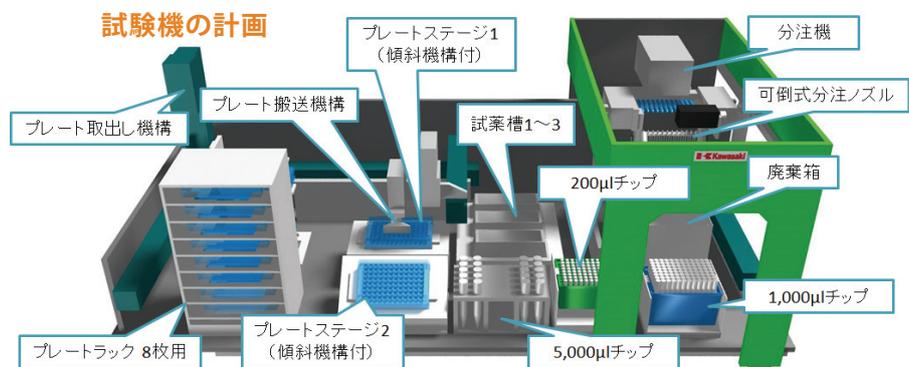
川崎重工業 マーケティング本部

MD技術開発室長 **中嶋 勝己**

幹細胞の立体浮遊培養は、再生医療で有用な細胞や立体組織の産生に重要な技術ですが、平面培養に比べて、培養技術の難度が高く、実用化技術の開発は遅れています。本開発は、最先端ロボット技術と培養容器を中心とした基材面での革新的技術をコア技術とし、民間企業4社で取り組み、立体浮遊培養の自動化を目指しています。

iPS細胞から視細胞への分化誘導では、まず、2週間程度、96ウェルプレートを使用し、分化した細胞の凝集塊を作製し、さらに、ディッシュを使用し、数週間の成熟培養を行います。その過程で凝集塊培養の培地交換の自動化と、用手法による培養でも凝集塊同士の癒着が防げ、培地交換が容易になる成熟培養用容器の開発も行っています。

今後、開発中の要素技術の評価、改良の上、製品を再生医療・創薬の研究開発や治療用に提供し、将来の医療の高度化に貢献したいと考えています。



## 幹細胞パッケージングを用いた臓器再生技術と新規移植医療の開発

慶應義塾大学 医学部

教授 **北川 雄光**



世界的な移植臓器のドナー不足のため、今もなお多くの患者さんが亡くなっていく現状と長期機能維持の壁を超えられなかったという細胞移植治療の歴史を踏まえて、医療現場で実際に必要とされる臓器レベルでの再生医療実現化を目標としています。具体的には、これまでの組織/細胞再生技術を進化させた新しい移植可能な臓器再生技術、つまり細胞を除去し骨格のみを再生利用する手法「脱細胞化」を基盤とし、これまで培ったヒトスケールでの臓器骨格の構造維持と、大動物への移植技術を元に、iPS細胞を用いた肝臓移植の臨床応用を目指しています。

本開発では、各研究拠点によって創出される再生組織/細胞を臨床現場へ届ける最終段階として汎用性の高い技術を提供するため、脱細胞化から移植に至るすべての行程を規格化し、製品化が可能な無菌のパッケージング法を確立していきます。

本開発によって、再生臓器の作製と移植までの行程を確立し、再生医療実現化を加速する基盤技術へ発展させることを目指します。



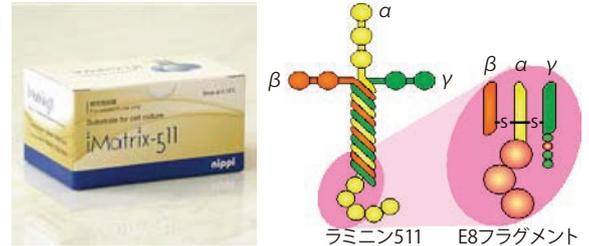


## 幹細胞培養用基材の開発

大阪大学 蛋白質研究所  
教授 関口 清俊

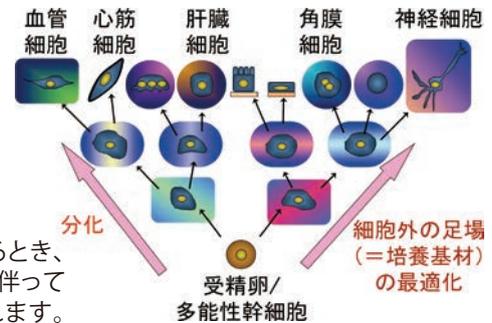
iPS細胞等のヒト多能性幹細胞を医療応用するためには、これらの細胞を安全かつ安定に培養・増幅し、特定の細胞に効率よく分化させる培養技術の開発が必要です。生体内では、細胞が足場とする蛋白質は細胞ごとに異なっており、培養基材として使用する蛋白質も細胞ごとに最適化する必要があります。本課題では、細胞ごとに最適な足場を構成する蛋白質を探索し、iPS細胞の未分化性維持に適した培養基材、特定の細胞への分化誘導に適した培養基材、さらには分化誘導した細胞を上皮様細胞シートに加工する際に有用な培養基材を開発するとともに、これら基材をGMP規格で製品化する技術開発を行います。

### 多能性幹細胞を培養するのに最適な基材 ラミニン-511とその活性E8フラグメント

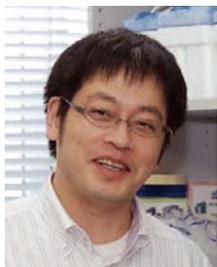


初期胚の多能性幹細胞はラミニン511を主成分とする基底膜に接着しています。ラミニン511は細胞表面のインテグリンという受容体と結合し、細胞の増殖を促します。この結合部位だけを含む組換え蛋白質がE8フラグメント(商品名:iMatrix-511)です。

### 細胞分化に伴う細胞外の足場の多様化・最適化



多能性幹細胞が様々な細胞に分化するとき、周囲の細胞外の足場の分子組成もそれに伴って多様化し、細胞ごとに最適化されます。



## 慢性腎臓病に対する再生医療開発に向けた ヒトiPS細胞から機能的な腎細胞と腎組織の作製

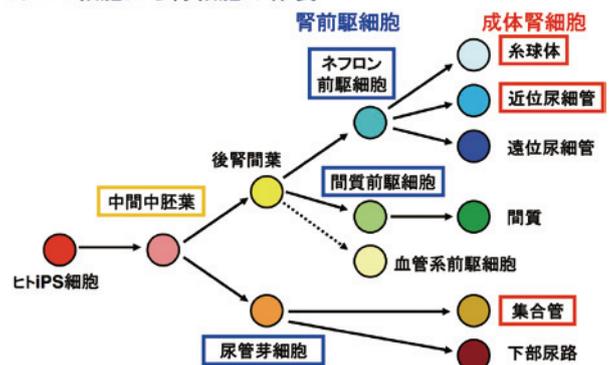
京都大学 iPS細胞研究所  
教授 長船 健二

慢性腎臓病は、我が国の成人の8人に1人が罹患していると推定されるほど頻度が高い疾患です。また、根治的な治療法が少ないため再生医療の開発も期待されていますが、ES細胞やiPS細胞から腎細胞の作製法は未だ世界的にも確立されてはおりません。

当研究室では、これまでにヒトiPS細胞から腎臓を生み出す胎児期の組織である中間中胚葉の細胞を効率よく作る方法を開発しました。また、実際にそれらの細胞が糸球体や尿細管など成体腎細胞になることや三次元の尿細管構造を作ること明らかにしました。

そこで本研究では、ヒトiPS細胞から胎児期の腎前駆細胞と糸球体、尿細管、集合管細胞など成体腎細胞の作製法開発、および、血管と結びついた機能的な腎組織の作製法開発を目指します。さらに、腎不全動物モデルを用いてヒトiPS細胞由来の腎細胞や腎組織の移植による再生医療開発の基盤研究を行います。

### 腎臓の発生過程を再現した ヒトiPS細胞から腎細胞の作製



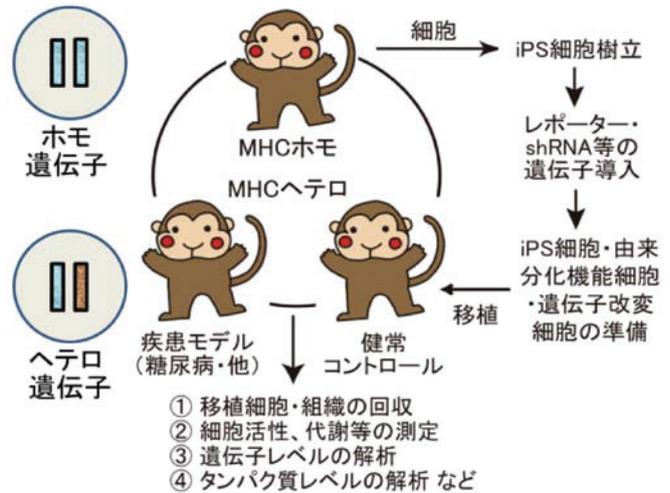


## 移植免疫寛容カニクイザルコロニーの確立と再生医療への応用

滋賀医科大学 医学部  
教授 小笠原 一誠

臓器移植では免疫拒絶反応を低減させる為に、移植臓器と移植を受ける人とのMHC遺伝子型を合わせます。同様に、MHC遺伝子ペアの両方が同一型であるMHCホモ個体より作製したiPS細胞由来分化細胞を、ペアの片方のみが(iPS細胞と)同じ型であるMHCヘテロ個体へ移植する場合、免疫拒絶反応は大幅に抑制されると予想されます。この考えからiPS細胞ストック構想が生まれましたが、臨床応用するためには前臨床試験として動物モデルでの検証が必要です。

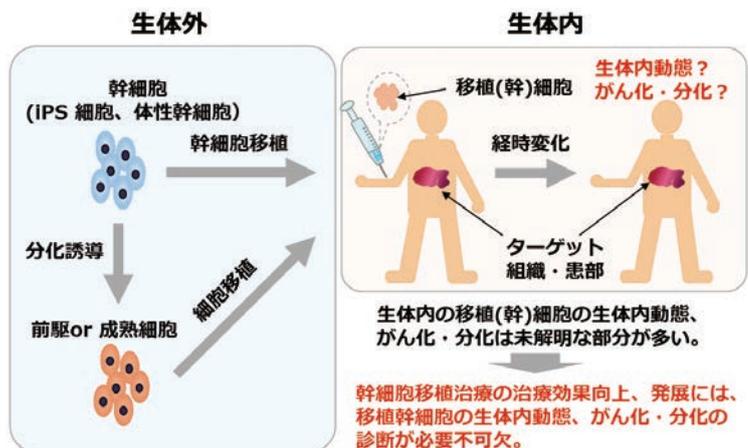
本課題では、人工繁殖により創出したカニクイザルMHCホモ個体またはフィリピンにいるカニクイザルMHCホモ個体から臨床研究に必要なiPS細胞を樹立します。今後、この移植免疫寛容カニクイザルコロニーを拡充させ、iPS細胞を用いる再生医療に向けた前臨床試験モデル動物として、再生医療実現拠点ネットワーク内外の研究者に幅広く提供できる体制を開発・構築します。



## iPS細胞分化・がん化の量子スイッチング *in vivo* Theranostics

名古屋大学 大学院工学研究科  
教授 馬場 嘉信

iPS細胞を医療現場で使用するためには、iPS細胞の体内での動きに加えて、がん細胞や目的の細胞への変化(がん化・分化)を診断し、がん細胞になった場合は死滅させる技術の確立が切望されています。そこで、私たちはiPS細胞に対して安全な量子ドット、磁性ナノ粒子、生体適合性材料から構成される量子・磁気ナノハイブリッド材料を開発することで、量子スイッチング・磁気効果によるiPS細胞のがん化・分化 *in vivo* Theranostics (生体内診断・治療の融合)の実現を目指しています。これまで、超低毒性量子ドットや高効率幹細胞ラベリングが可能な新規磁性ナノ粒子の開発に成功しました。また、がん化診断に向けた量子スイッチングによる蛍光on/off機能を開発しました。更に、肝障害等の病態の変化に伴う移植幹細胞の体内挙動変化を *in vivo* 蛍光リアルタイムイメージングによってとらえました。現在は、量子・磁気ナノハイブリッド材料の生体適合性材料を用いたカプセル化に取り組んでいます。



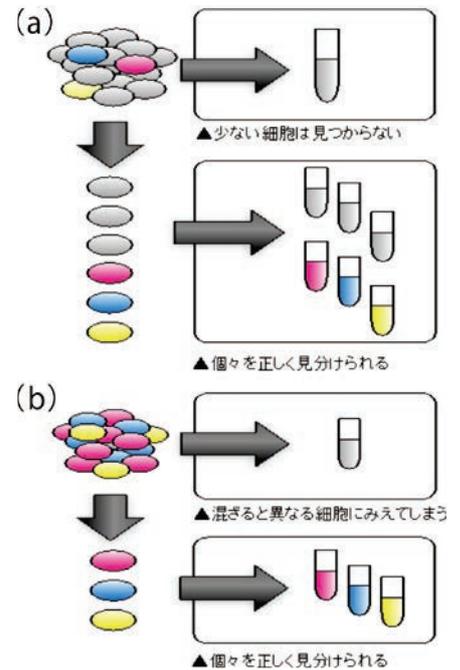


## iPS・分化細胞集団の不均質性を1細胞・全遺伝子解像度で高速に測定する技術の開発

理化学研究所 情報基盤センター  
ユニットリーダー **二階堂 愛**

再生医療で移植に用いられる細胞集団の中には、安全で治療効果を高める細胞だけが含まれていなければなりません。しかし、細胞はひとつひとつ「個性」をもつため、たくさんの細胞集団をまるごと調べては、その「個性」を知ることはできません。そこで、細胞集団の中にあるひとつひとつの細胞について、全ての遺伝子の働きを計測します。この計測データとバイオインフォマティクス(生命情報科学)を用いて、安全で治療効果の高い細胞だけを選択できます。

私たちは、世界最高精度の1細胞・全遺伝子測定法の開発に成功し、従来よりも3倍以上の遺伝子を正確に測定できるようになりました。本技術は、iPS細胞を利用した細胞移植を行う際、その細胞の安全性を確認するために利用されます。今後は、たくさんの細胞が移植に必要とされることを想定し、低コストでより速く、有効性・安全性の検査をできるよう、さらなる技術開発を進めています。



### 1細胞で観察することの意義

1細胞を観察すれば、(a) 希少な細胞の混入や (b) 相反する細胞の混合を明らかにできます。

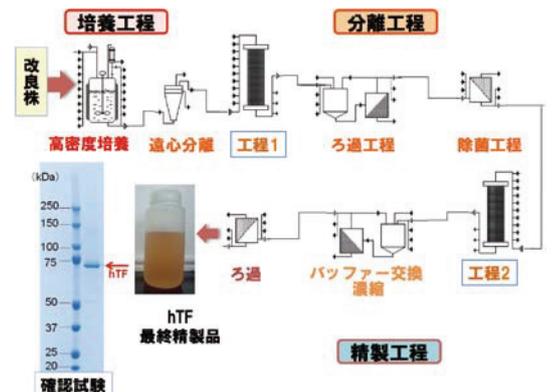


## 再生医療に用いる iPS細胞大量培養プラットフォームの開発

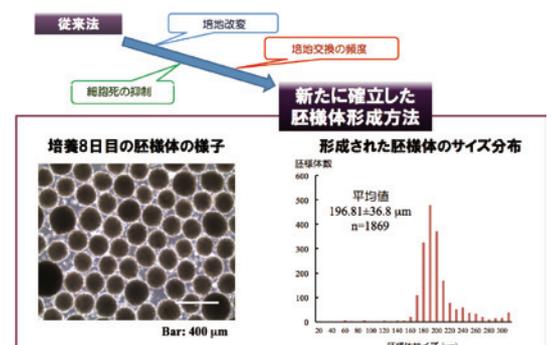
旭硝子 技術本部中央研究所  
特別研究員 **熊谷 博道**

本研究開発は、iPS細胞の大量培養・安定供給に必要なプラットフォーム技術を構築し、再生医療の早期実現と国際展開に貢献する事を目的としています。大量培養に必要な液性因子等について、安全性が高く、堅牢で、各種規制に対応した製造技術を開発する事は重要であり、初期段階から計画的に実施する必要があります。私達は厳密な医薬品製造管理(GMP)に適合したタンパク質医薬品の製造経験を多数保有すると共に、細胞塊(胚様体)形成用の三次元培養用容器を開発してきました。

本個別課題では、iPS細胞等の増殖に必要な組換えトランスフェリン(鉄輸送タンパク質)製造技術の開発を行い、図1に示す製造工程で純度の高い精製品取得に成功しています(分析結果と製品外観を示した)。また、図2に示すように、ヒトiPS細胞を用いて、均一な大きさの胚様体形成方法を確立することに成功しています。私達はこれらの研究開発を通じて、再生医療実用化の早期実現をサポートしていきます。



< 図1 >



< 図2 >



## 心機能再生を目指した特定因子による細胞変換技術開発

東京大学 分子細胞生物学研究所  
准教授 **竹内 純**

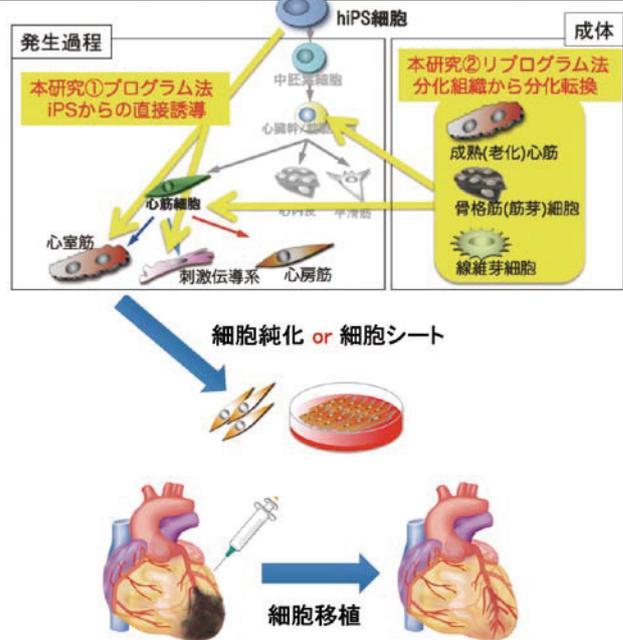
心不全など心臓疾患の治療として、病変部への心筋細胞もしくは悪化予防因子の導入が極めて有効な治療法として期待されています。そこで、本課題は、「簡便・迅速・確実」な心臓細胞分化・再生法の確立を目指して、次の2つを目標としています。

①プログラム化：iPS細胞から直接、心臓前駆細胞および心房筋・心室筋・ペースメーカー細胞の各細胞を細胞種ごとに制御して樹立し、心疾患の病態解明の解析ツールとして、また移植用細胞として臨床研究拠点へ提供します。

②リプログラム化：心疾患の病変部において心筋再生に付与する運命転換因子の特定により、移植を伴わない新たな心筋導入法を目指します。

また、研究①・②の遂行に適した遺伝子カセットおよび高効率誘導可能なベクター・カセットを開発します。

心機能再生を目指した特定因子による細胞変換技術開発（概念図）



## 多能性幹細胞から多種類の分化細胞を、最短時間、高効率、高品質、大量、自在に生産するための基盤技術開発と産業化応用

慶應義塾大学 医学部  
教授 **洪 実**

本研究プロジェクトでは、ヒト多能性幹細胞（ES/iPS細胞）から多種類の分化細胞を効率よく誘導する基盤技術の開発を目指しています。

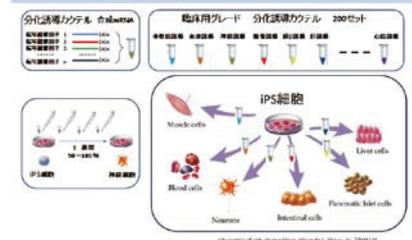
従来は、増殖因子やその他の細胞培養条件を工夫し、長期間の細胞培養の後、細胞の種類を作り分ける手法が主流でした。例えば心筋細胞、神経細胞、網膜色素上皮細胞などでは、このような細胞分化誘導法も有用でした。

しかし、本格的な再生医療実現のためには、ヒトES/iPS細胞から多種類の分化細胞を短い時間で高効率に作製する基盤技術が必要不可欠です。

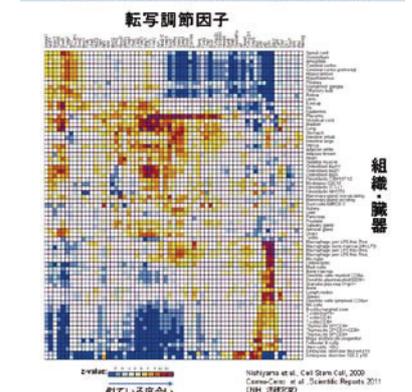
本研究グループでは以前行ったマウスES細胞を用いた培養系での実績を基に、ヒトES/iPS細胞での検討を行い、様々な細胞を一週間程度で分化させることができる転写因子（TF）を見つけました。また、一つのTFよりも、複数のTFのカクテルのほうが分化を効率よく誘導できることも明らかになってきました。

今後は、更なる検討を行い、ヒトES/iPS細胞から効率よく様々な分化細胞を誘導する基盤技術を開発し、その技術の産業化を目指しています。

ヒト組織中のほとんどの分化細胞を、最短時間で、高効率に、高品質、大量に生産する方法を完成させ、その技術をキット化して産業化を目指す。



根拠（マウスの例）  
転写調節因子（TF）の強制発現によって引き起こされる遺伝子発現パターンの変化を調べること、TFの強制発現によってES細胞から分化してくる細胞タイプを網羅的に同定する

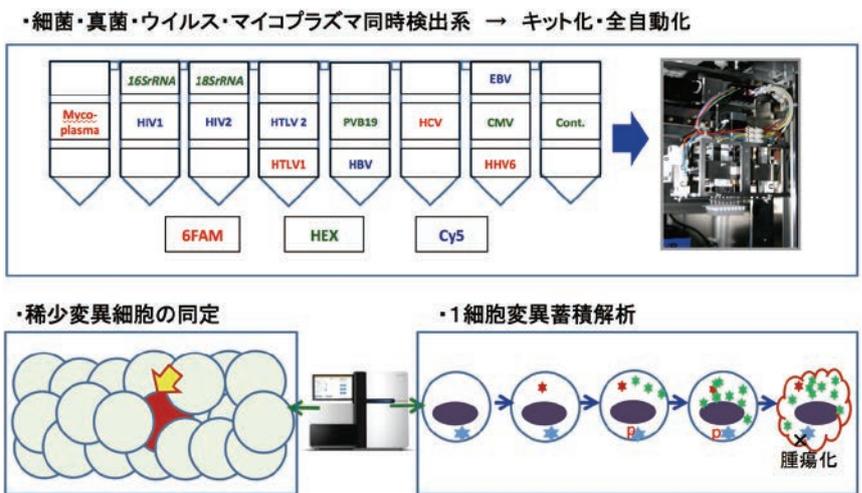




## iPS細胞・体性幹細胞由来再生医療製剤の新規品質評価技術法の開発

東京医科歯科大学 大学院  
教授 森尾 友宏

本研究は、再生医療用調製細胞の次世代品質保証技術として、「体系的迅速微生物検出系」と「遺伝的安定性検証系」を立ち上げ検証することを目的としています。細胞調製品では微生物の混在・増幅を高感度かつ調製当日に検査することが大切です。ウイルス、マイコプラズマ、細菌・真菌を1つの条件で検出できるキットを作り、全自動化します。それにより、より安全で安価な再生医療が提供できるようになります。また、iPS細胞由来の調製細胞では、腫瘍化に関する遺伝子の異常が蓄積し、長期的に腫瘍となる危険性がないかを調べる必要があります。少数の細胞から遺伝子の異常を検出することが可能な最先端の検査系の開発を目指します。

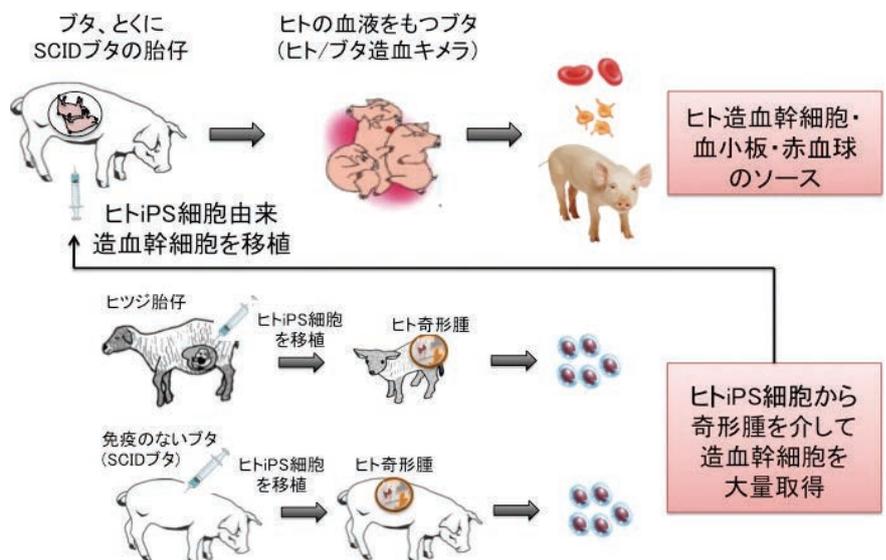


## ブタ等大型動物を利用するiPS細胞技術の開発

自治医科大学 再生医学研究部  
教授 花園 豊

本開発では、ブタ等大型動物を用いて、ヒトiPS細胞由来の造血幹細胞や赤血球・血小板の作製を目指します。ヒトiPS細胞から臓器再生をめざす研究は、現在のところ試験管内における分化誘導実験が中心ですが、試験管内の分化誘導効率は必ずしも高くなく、試験管内では臓器発生や体内分化を完全には再現できておりません。

そこで本開発では、まずブタ等大型動物での使用に適するようにヒトiPS細胞の培養法を工夫し、さらに、iPS細胞に遺伝子を安全に導入する技術を開発します。その上で、ヒトiPS細胞由来の造血幹細胞や赤血球・血小板をブタやヒツジの体内で作製することを目指します。



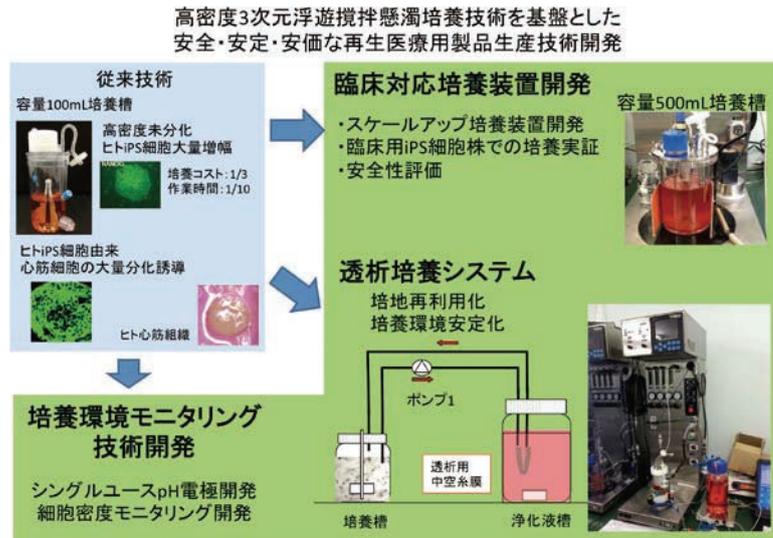


## 再生医療用製品の大量生産に向けたiPS細胞用培養装置開発

東京女子医科大学 先端生命医科学研究所  
准教授 **松浦 勝久**

iPS細胞を用いた再生医療の実現のためには安定・安全かつ安価な大量培養を可能にする技術開発が必要ですが、現行の手作業による培養では、時間(労務)、場所(培養スペース)、経済(培養コスト)的なハードルが高くその実現の大きな隘路となっています。これまでにヒトiPS細胞を大量増幅する3次元浮遊培養懸濁攪拌培養技術、さらには、ヒトiPS細胞を高効率・高収量で心筋に分化誘導する技術、細胞シートを心筋組織の構築に応用する技術を開発しました。

本研究開発では、培地を自動で交換するシステム、透析技術を用いた培地再利用・培養環境維持システム、培養環境制御モニタリング技術の開発を行い、国内外の再生医療において使用されるiPS細胞の、安定・安全かつ安価な供給を可能にする未分化培養及び分化誘導培養システムの開発を目指します。

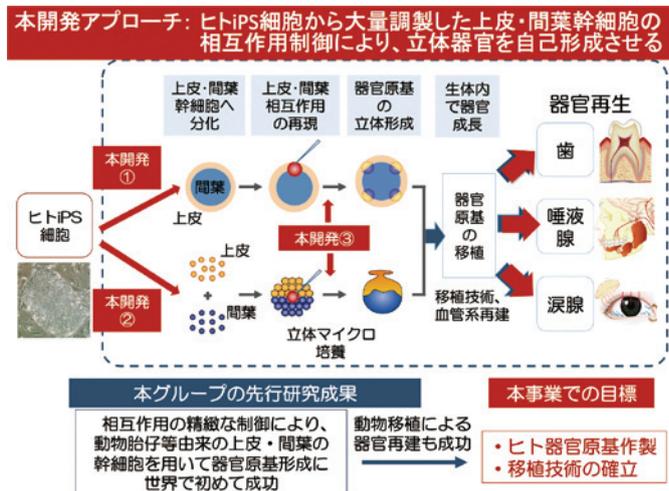


## 歯・外分泌腺などの頭部外胚葉器官の上皮・間葉相互作用制御による立体形成技術の開発

理化学研究所 多細胞システム形成研究センター  
チームリーダー **辻 考**

歯の喪失やドライマウス・ドライアイなどの分泌腺機能障害では、人工的な代替療法(義歯)や対症療法による治療しかないため、本質的に機能回復する再生治療の開発が期待されています。本研究プロジェクトでは、iPS細胞から、発生過程の上皮・間葉相互作用によって誘導される頭部器官である歯や唾液腺・涙腺の器官再生を目指しています。これら頭部器官再生を目指して、3つの技術開発、即ち、① iPS細胞からの頭部器官誘導の「器官形成場」の立体形成技術の研究開発、② 頭部器官に特異的な上皮性幹細胞と間葉性幹細胞の誘導技術の研究開発、③ 上皮性幹細胞と間葉性幹細胞の三次元的な組織からの頭部器官誘導技術の研究開発、に取り組んでいます。

こうした取り組みにより、幹細胞操作の基盤技術開発、ならびに三次元器官再生の技術開発を推進し、相互作用の精密制御による頭部外胚葉器官(歯や外分泌腺)などの立体的な器官の生体外育成技術を確認し、機能的な器官再生を実現します。





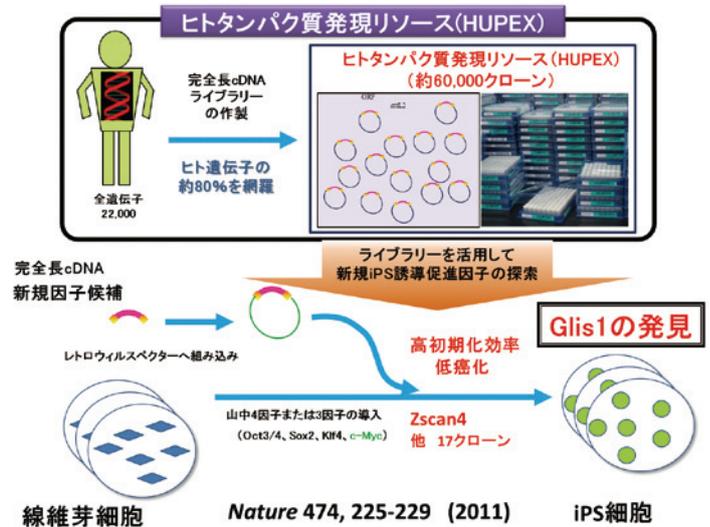
## 再生医療のための細胞システム制御 遺伝子発現リソースの構築

産業技術総合研究所 創薬分子プロファイリング研究センター  
チーム長 **五島 直樹**

再生医療におけるiPS細胞の誘導、分化誘導、体細胞のダイレクトリプログラミング等では、遺伝子導入による細胞システム制御技術が極めて重要です。

私たちは、タンパク質発現リソース (HUPEX) を拡充して再生医療に関わる遺伝子リソース (資源) の強化と有効活用を目的に、細胞の初期化や分化誘導等に関わる特異的なcDNA (遺伝子) の重点的な取得を実施しております。

取得したクローン情報の閲覧及び本リソースへのリクエスト等の情報共有の場としてデータベースHGPD-RMを構築し、当ネットワークプログラム内での公開を開始しました。また、独自に開発したプロテイン・アクティブアレイによるタンパク質機能解析技術を保有しており、安全な再生医療の実現への応用を目的に、自己抗体プロファイリング等を検討しています。



## ヒトiPS細胞を用いた視床下部-下垂体ホルモン産生細胞の分化誘導法と移植方法の開発

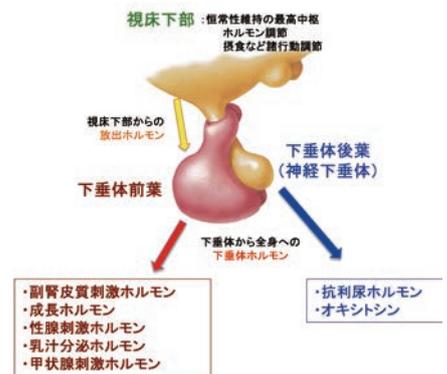
名古屋大学 医学部附属病院  
病院助教 **須賀 英隆**

ホルモンという名前でも知られる内分泌系は、全身状態を一定に保つ (恒常性) 働きをしています。なかでも重要なのが「視床下部-下垂体」であり、種々のホルモン分泌を調節する、いわば「内分泌系の司令塔」です。その機能に問題が発生すると、全身に重大な影響が現れます。本研究プロジェクトでは、ホルモン中枢である視床下部-下垂体の再生医療実現に向けた基盤技術確立を目指しています。

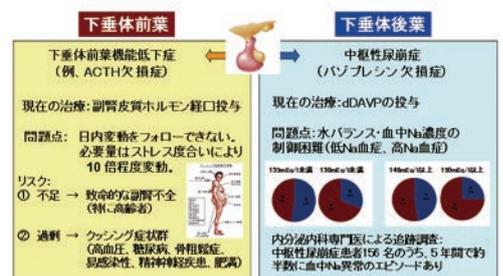
下垂体前葉に関しては、ヒトES細胞から高効率で下垂体原基の誘導に成功し、そこから副腎皮質刺激ホルモン産生細胞と成長ホルモン産生細胞を得るとともにマウスの疾患モデルでこれら細胞の効果を検証しました。現在、ヒトiPS細胞にて再現中です。下垂体後葉に関しては、抗利尿ホルモン (バソプレシン) 分泌細胞の直前の分化段階にある細胞への分化の効率化を達成しました。

今後、神経の更なる成熟方法について検討します。

また、中大動物での検証を行い、ヒトでの新たな再生治療法開発を目指していきます。



### 「従来のホルモン補充療法の限界」を超える再生医療



機能的な下垂体前葉・後葉組織の移植で解決

## 肝細胞移植に向けたヒトiPS細胞由来肝幹前駆細胞の維持・増殖技術の開発

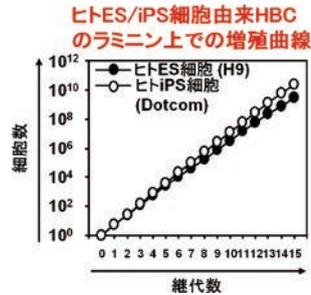
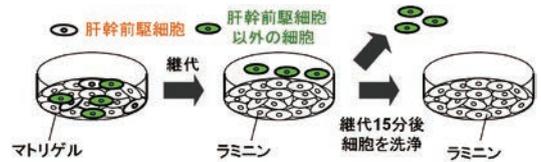
大阪大学 大学院薬学研究科  
教授 水口 裕之



本開発では、ほぼ無限の増殖能を有するヒトiPS細胞から移植可能な肝細胞の作製を目指します。

肝硬変などの各種肝疾患の根治的治療法として肝細胞移植が効果的ですが、1人の患者に対して大量の細胞を必要とするため、ドナー不足が問題となっています。肝細胞移植等の再生医療への応用を目指すためには、大量のヒトiPS細胞由来肝細胞が必要ですが、ヒトiPS細胞から肝細胞への分化には長い時間を要するため、大量生産が困難です。

本研究では、肝細胞の前駆細胞である肝幹前駆細胞を、再生医療に適した培地と最適化されたラミニンを用いて維持・増幅する技術を開発します。品質の確保された肝幹前駆細胞を大量に増幅できれば、肝細胞移植への大量の細胞供給が可能になり、細胞治療や再生医療への実用面での多大な貢献につながります。



ヒトES/iPS細胞由来の肝幹前駆細胞は、肝幹前駆細胞としての性質を保持したまま、ラミニン上で15回以上継代維持できた。



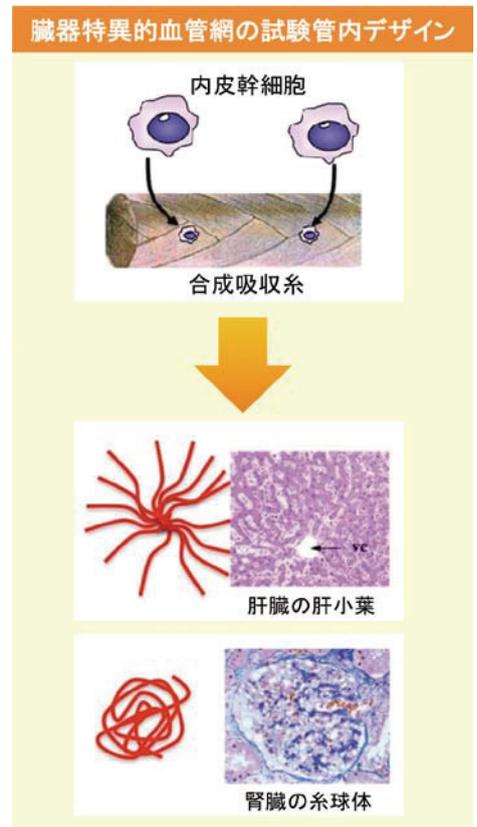
## 再生医療における血管形成制御技術の開発

大阪大学 微生物病研究所  
教授 高倉 伸幸



血管形成は臓器再生において必須のイベントであり、臓器ごとに特有の血管網をもっています。その血管網が形成されなければ、真に機能する臓器の再生は困難です。我々は既存の血管内に内皮幹細胞がごくわずか含まれ、この細胞を用いると、臓器に特有な血管網を形成できることを見いだしました。

本研究では、臓器再生に必要とされる血管形成を効率よく行えるシステムを開発します。内皮幹細胞は体内に僅かしか存在しないため、まずそれのみを取り出し、試験管内で増殖させて、細胞数を確保することが必要です。また、我々がこれまでに明らかにしてきた血管の成熟化の機序を最大限に利用して、体内外で臓器特有の血管網を形成させる技術開発を行います。具体的には、足場として合成吸収系に装着させた内皮幹細胞を用いて、動静脈の併走した方向性のある成熟血管の形成の誘導法を開発します。将来的には肝臓や腎臓などの複雑な血管網の再生を目指します。



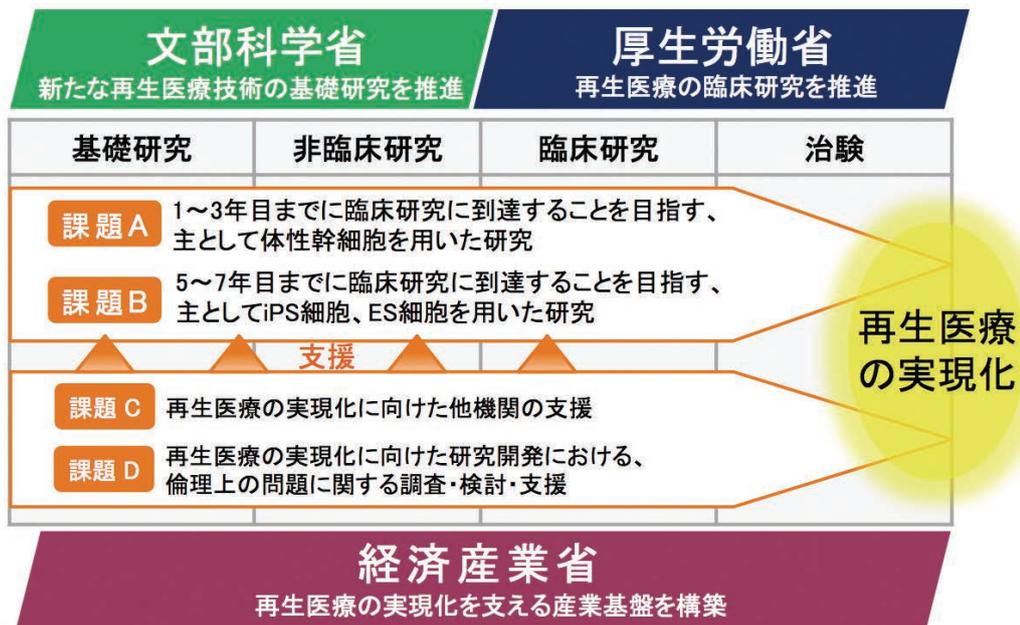
## 再生医療の実現化ハイウェイ

我が国では、基礎研究と臨床応用との間には「死の谷」という大きなギャップがあることが指摘されていました。この「死の谷」を克服し、再生医療等の先進的な医療を実現化していくためには、非臨床研究から臨床研究まで一貫した長期的な研究開発が必要となります。そこで、文部科学省、厚生労働省、経済産業省が連携し、基礎研究から臨床研究へ迅速かつシームレスな移行を可能とするしくみとして、「再生医療の実現化ハイウェイ」が開始されました。再生医療の実現化を目指して、基礎研究と非臨床試験は文部科学省、臨床研究は厚生労働省、そして経済産業省は様々な産業基盤をサポートしています。

研究の内容や進捗状況に応じて、4つの課題が設定されています。

- 課題A：短期(1～3年)での臨床研究への到達を目指す、主として体性幹細胞を用いた研究
- 課題B：中長期(5～7年)での臨床研究への到達を目指す、主としてiPS細胞、ES細胞を用いた研究
- 課題C：再生医療の実現化を目指す研究を支援
- 課題D：生命倫理等の課題の解決に関する研究

※課題C及びDは再生医療実現拠点ネットワークプログラム全体を支援対象としています





## 磁性化骨髄間葉系細胞の磁気ターゲティングによる骨・軟骨再生

広島大学 大学院医歯薬保健学研究院  
教授 **越智 光夫**

整形外科にかかる病気やケガの中で介護が必要となる主な原因として、変形性関節症などの「関節疾患」や「骨折」が挙げられます。これら2つの疾患の予防と治療は、超高齢化社会を迎える日本の医療における喫緊の課題です。そこで、私たちは、関節軟骨欠損を対象とした新しい治療法の開発に取り組んでいます。MRI用造影剤を取り込ませた細胞が磁力に引き寄せられる性質を利用して、体外から磁場でコントロールして体内へ注射した細胞を治療したい部位へと集める方法(磁気ターゲティング)を開発しました。この磁気ターゲティングと骨や軟骨を作る能力をもつ骨髄の間葉系幹細胞を使うことで、関節軟骨欠損を注射で治す新しい治療の臨床応用を目指しています。

これまで、膝関節軟骨欠損の動物モデルを使った実験で、細胞を移植しない場合や、膝関節内に細胞を注射するだけの場合に比べて、細胞移植と磁気ターゲティングを行った場合に良好な軟骨修復がみられています。さらに、MRI用造影剤を取り込ませた細胞の安全性や品質に一定の信頼が得られ、厚生労働大臣に承認されたため、これから臨床研究を開始します。

### 膝関節軟骨欠損モデル(組織染色)



### 難治性骨折モデル(レントゲン写真)



## iPS細胞由来網膜色素上皮細胞移植による加齢黄斑変性治療の開発

理化学研究所 多細胞システム形成研究センター  
プロジェクトリーダー **高橋 政代**

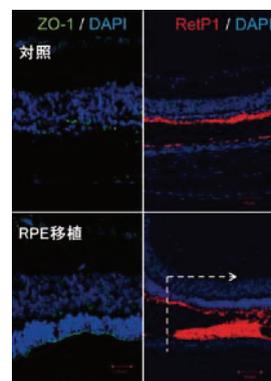


滲出型加齢黄斑変性(AMD)は、網膜の中心部にある黄斑部の下に異常血管が新しくできることで、網膜が傷む病気で、日本での患者数は、約70万人とも推定されています。現在は、新しくできた異常血管を抑える注射をする治療法が一般的ですが、傷んだ組織は修復しないため根本的な治療法ではありません。この問題を解決するため、私たちは、患者さん本人から作ったiPS細胞から作成した網膜色素上皮(RPE)シートを移植することにより、視機能の低下を防止し改善する新しい治療法の確立を目指しています。

私たちは2004年にラットでサルES細胞から作ったRPE細胞の移植実験を行い、安全に治療に使えることを確信しました。その後、山中先生の協力の下、iPS細胞由来のRPEシートを使って、サル、ラット、マウス、ウサギで有効性や安全性を確認しました。

これら成果をもとに、iPS細胞由来のRPEシート移植治療の安全性、有効性を確認するため国に臨床研究の計画申請を行い、2013年7月に了承され、2014年9月、世界初のiPS細胞由来細胞の移植を実施しました。

今後、被験者の対象を拡大し、安全性や有効性の確認とともにRPEシートをいかに低コストで作成するかなどの問題を解決し、10~20年後にこの治療法が一般的なものとなることを目指しています。



網膜変性ラットへのiPS細胞由来RPEシート移植。移植部位では網膜の変性が抑えられ、視細胞層が維持されている



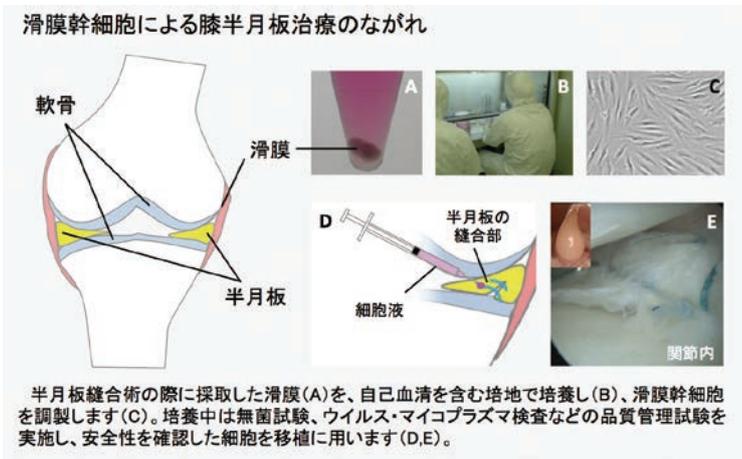
細胞培養の様子



## 滑膜幹細胞による膝半月板再生

東京医科歯科大学 再生医療研究センター  
センター長／教授 関矢 一郎

半月板は膝関節の大腿骨と脛骨の間にある三日月形の線維軟骨で、クッションの役割を担っています。また、血行が辺縁部に限られているにもかかわらず、常に体重によるストレスにさらされているため、損傷が治りにくいという特徴を持った組織です。半月板損傷に対する治療の第一選択は半月板縫合術ですが、日本では1割に限定され、残りの9割は切除術が行われています。広範囲に半月板を切除した場合、あるいは加齢により半月板の機能が低下した場合には、変形性膝関節症が生じます。半月板の損傷・変性や機能不全は若年から老年に幅広く分布し、超高齢化社会を迎えている日本において解決すべき課題となっています。



滑膜は関節の空間を裏打ちする膜です。滑膜由来の体性幹細胞は増殖能力が高く、軟骨や半月板になりやすい特徴があります。私たちは、関節鏡視下で、滑膜幹細胞を膝関節の軟骨欠損部に移植するという、再生医療を2008年に開始しました。さらに半月板縫合術の手術適応を拡大して、縫合後に幹細胞を移植する臨床研究を2014年に開始し、予定していた全5名の患者さんへの移植が11月に完了しました。次の目標は、半月板の一部が摩耗したり既に切除された患者さんの膝関節に幹細胞を移植して、半月板を再生させることです。



## 培養ヒト角膜内皮細胞移植による角膜内皮再生医療の実現化

京都府立医科大学 大学院医学研究科  
教授 木下 茂

角膜の最内層を被覆する一層の角膜内皮細胞層は角膜の透明性を維持するために必須の組織です。ヒトを含む霊長類では角膜内皮細胞が生体内で増殖しないために、広汎に障害されると角膜に浮腫と混濁が生じます。この病態を水疱性角膜症と呼び、角膜混濁による視覚障害の主要原因となっています(図1)。現在、水疱性角膜症に対する唯一の治療法はドナー角膜を用いた角膜移植です。従来、霊長類角膜内皮細胞を正常な表現型を保った状態で培養することは困難でしたが、当研究グループはRhoキナーゼ(ROCK)阻害剤が、霊長類角膜内皮細胞の培養を高効率化することを見出しました。さらにROCK阻害剤が生体内で角膜内皮細胞の接着を促進することを利用し、培養角膜内皮細胞を眼内への注射により移植する技術を開発し(図2)、ヒトに近い霊長類であるカニクイザルの水疱性角膜症モデルを用いた非臨床研究でその有効性と安全性を確認いたしました。平成25年12月から臨床研究を開始し、本細胞注入療法の安全性と視力改善などの有効性を確認しています。



図1: 水疱性角膜症とは

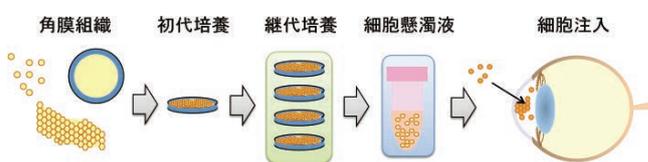


図2: 培養角膜内皮細胞移植の概念図

## 培養ヒト骨髄細胞を用いた低侵襲肝臓再生療法の開発

山口大学 大学院医学系研究科  
医学部長／教授 坂井田 功



我が国には約30万人の肝硬変の患者さんがいます。肝硬変の根治療法は肝移植とされていますが、ドナー不足が深刻な問題となっています。そこで、山口大学では肝移植を補う治療法として、患者さん自身の骨髄液を採取し、洗浄濃縮してから点滴投与する肝臓再生療法（自己骨髄細胞投与療法：ABMi療法）の臨床研究を実施し、その安全性および有効性を明らかにしてきました。

今回この治療法を改良し、局所麻酔下に患者さん自身の骨髄液を少量（約30mL）採取し、約3週間培養することで骨髄間葉系幹細胞を増やして点滴投与する方法を開発しました。これまでに動物実験で安全性と有効性を確認し、また、臨床で実施するために必要な設備等を整え、厚生労働省から臨床研究実施計画の承認を得ました。今後、進行した肝硬変の患者さん10名に参加していただき、安全性の確認を目的とした臨床研究を開始する予定です。



少量の骨髄液を採取



骨髄間葉系幹細胞を培養して増やす



肝硬変の患者さんから少量の骨髄液を採取し、約3週間培養してから同じ患者さんに点滴投与します。

## iPS細胞技術を基盤とする血小板製剤の開発と臨床試験

京都大学 iPS細胞研究所  
教授 江藤 浩之

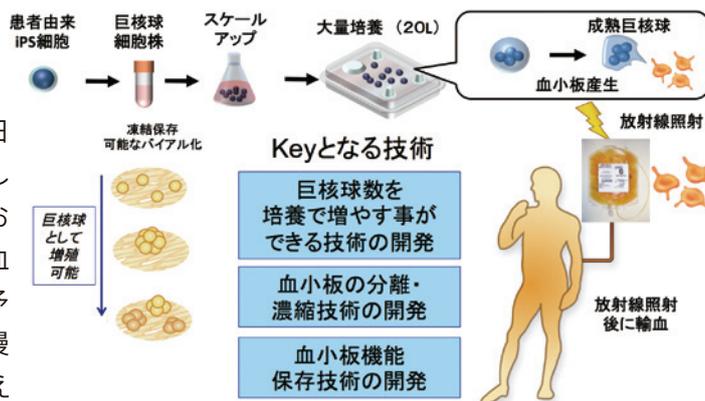


輸血の主要成分である血小板は、有効期限が4日と短いため、安定的に供給することが困難です。しかしながら、献血者の数が近年次第に減少しており、このままのペースでは、2027年には必要な輸血量をまかなうには献血者数が約20%不足すると予想されています。また、繰り返し輸血が必要となる慢性血小板減少症の患者さんの多くは、血液型に加えて血小板の型（HLAやHPA）を一致させて輸血することが必要で、稀な血小板の型を持つ患者さんの場合、適合する血小板を直ちに供給できないこともあります。

これらの課題を解決するために、私たちは患者あるいはドナーの方のiPS細胞から血小板を作り、安定的に供給することを目指しています。2010年には、ヒトのiPS細胞から血小板を作ることに既に成功しましたが、その後、血小板を産生する巨核球をほぼ無限に増殖させる方法を発見し、私たちの目標が現実になってきました。

2016年頃には、稀な血小板の型を持つ慢性血小板減少症の患者さんを対象とした臨床研究が開始できることを目指しています。その後、臨床試験（治験）を計画していますが、さまざまなHLA型あるいは血小板型の巨核球をあらかじめ蓄えておき、血小板が安定して病院に供給される仕組み作りが重要になってきます。

### 新しい血小板輸血治療方法の実現化を目指す

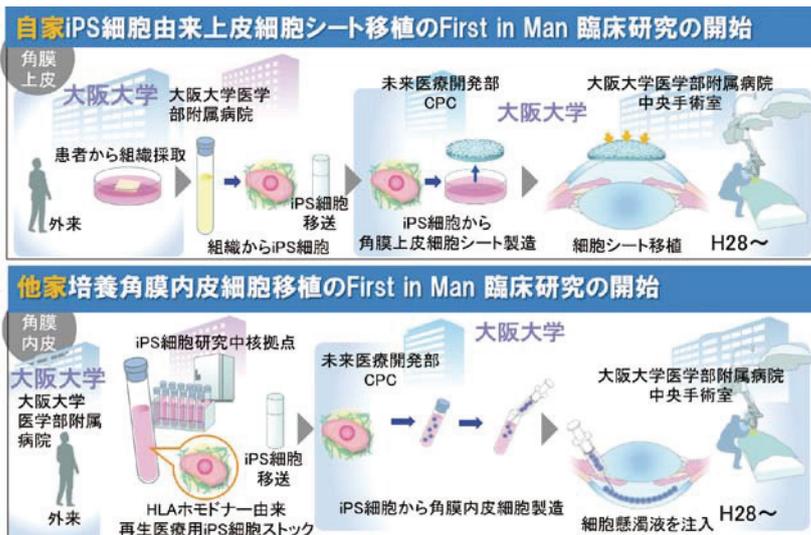




## iPS細胞を用いた角膜再生治療法の開発

大阪大学 大学院医学系研究科  
教授 西田 幸二

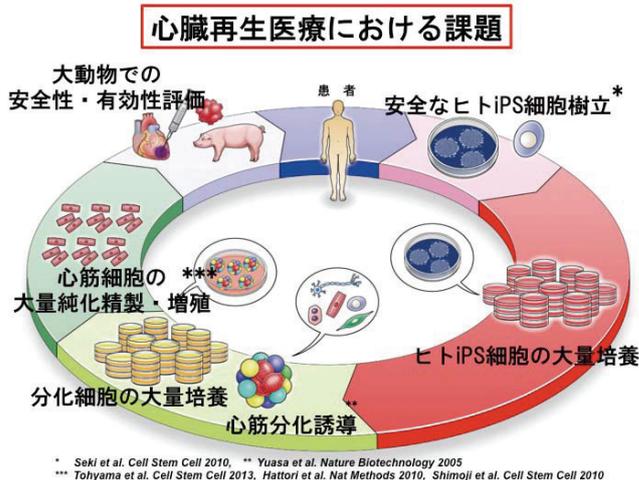
難治性の角膜上皮疾患や角膜内皮疾患に対しては、ドナー角膜を用いた角膜移植法が行われてきましたが、全世界的なドナー不足の問題や拒絶反応の問題を抱えています。これらの問題を解決するために、本研究ではiPS細胞を用いた新しい角膜再生治療法の開発に取り組んでいます。角膜上皮については、「角膜上皮幹細胞疲弊症」を治療することを目的として、iPS細胞から移植可能な「培養角膜上皮細胞シート」の作製を目指しています。また、角膜内皮については、「水疱性角膜症」を治療することを目的として、iPS細胞から移植可能な「培養角膜内皮細胞」の作製を目指して、研究を行っています。



## iPS細胞を用いた再生心筋細胞移植による重症心不全治療法の確立

慶應義塾大学 医学部  
教授 福田 恵一

現在、難治性重症心不全に対しては心臓移植が行われていますが、ドナー不足は本邦だけでなく、世界共通の問題です。再生心筋細胞移植により、心臓移植に替わる新規治療法を開発することが本研究の目的です。iPS細胞を用いた心臓の再生医療にはいくつかの課題があります(図)。これらの課題を解決するため、我々はまず安全なiPS細胞の樹立法を確立しました、さらに、慢性重症心不全患者さんの心機能を回復するのに十分な再生心筋細胞を獲得するため、未分化iPS細胞の大量培養法を開発しています。また、大量浮遊培養にてiPS細胞から心筋細胞へ分化誘導し、無糖乳酸培地を用いて再生心筋細胞の純化精製に成功しました。生体内へ移植された際のiPS細胞の腫瘍形成の有無をみることは临床上重要であり、大量の心筋細胞を移植した際に腫瘍形成をおこさないかを大型動物で長期的に観察する必要があります。ブタの心不全モデルに純度の高い再生心筋細胞を移植することで治療法の安全性と有効性を確認していきます。



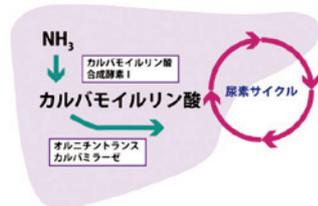


## 重症高アンモニア血症を生じる先天性代謝異常症に対するヒト胚性幹(ES)細胞製剤に関する臨床研究

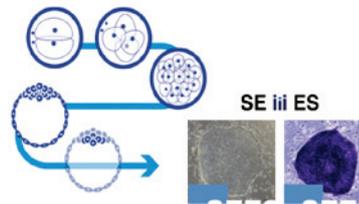
国立成育医療研究センター 研究所  
副所長 **梅澤 明弘**

重症高アンモニア血症は、体内で出来た尿素を代謝する酵素の遺伝的な欠損により生じる先天性代謝異常症です。出生8万人あたり1人の頻度で発症し、アンモニアによる神経障害が起きて、死亡率も高い病気です。肝臓移植が、この病気の根本的な治療法とされていますが、低体重の小児では手術に耐えられないこと、またドナーも不足していることから、移植可能となるまでの橋渡しの手段が必要です。

ヒト胚性幹(ES)細胞は、体の全ての細胞に分化する能力を有する細胞です。この細胞から肝細胞を分化誘導して、大量の肝細胞を製造し、乳児に移植することを目指して研究を行います。はじめに、この病気の病態モデル動物を用いて有効性を確認し、さらに、品質、安全性の確認、移植方法の検討などを順次行い、臨床研究を実施する計画です。



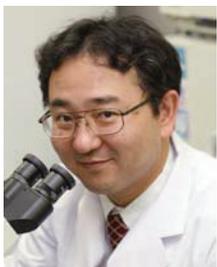
重症高アンモニア血症は酵素を欠損するため体内のアンモニアを除去できない病気



原材料としての未分化ヒトES細胞



ES細胞から分化誘導させた肝細胞を投与する



## 再生医療の早期実現化と国際展開に向けた研究開発支援 [課題C]

医薬基盤研究所 難病・疾患資源研究部 難治性疾患治療開発・支援室  
部長心得 **松山 晃文**

細胞・組織加工医薬品等による再生医療は、ヒトの臓器や組織の確保が難しいわが国の医療状況下において、その実現が強く期待されています。研究の進歩に伴う技術的な実現可能性の高まりとともに、医療としての実用化を望む声ますます強くなっています。本課題は、再生医療実現拠点ネットワークプログラムの拠点・課題に対して、運営支援及び臨床展開支援を行うとともに、これらを有機的に統合することで、再生医療の早期実現化と国際展開に向けた支援を実施します。また、研究成果を取りまとめ、発信及び必要な連絡調整を行い、プログラム全体の総合的推進の支援を行います。

### 拠点・課題運営支援

- 運営委員会開催支援
- プロジェクトマネージャー会議の開催
- 再生医療国際会議の開催・共催 等



第2回再生医療薬事講習会  
International Workshop

### 臨床展開支援

- 品質・非臨床試験支援
- 研究関連データ・ノウハウの共有・教育
- 事業ポートフォリオマネジメント 等



再生医療細胞調製トレーニングコース(実習)

## 再生医療の早期実現化と国際展開



## 再生医療における倫理的課題の解決に関する研究 [課題D]

東京大学 医科学研究所  
教授 **武藤 香織**

再生医療の円滑な実現化には倫理的な支援や研究も不可欠です。課題Dは、プログラム内の再生医療研究に携わる研究者、研究機関、施設の倫理委員会の方々に、具体的な(1)倫理支援および(2)倫理教育を提供すると同時に、(3)学際的な調査研究を通じて再生医療の倫理的・法的・社会的課題に包括的に取り組むことで、再生医療の円滑な実現化をお手伝いしています。



## 疾患特異的iPS細胞を活用した難病研究

このプログラムは、多くの患者さんの血液や皮膚などの細胞からiPS細胞(疾患特異的iPS細胞)を樹立し、理化学研究所への寄託を行い疾患特異的iPS細胞バンクの充実を図るとともに、1つの「樹立拠点」と、疾患特異的iPS細胞を作り病態解明・治療薬開発および寄託を行う5つの「共同研究拠点」の体制で推進します。

### 樹立拠点



### 疾患特異的iPS細胞樹立促進のための基盤形成

京都大学 iPS細胞研究所  
 所長／教授 山中 伸弥

iPS細胞は再生医療の他に、新しいお薬の開発にも利用されることが期待されています。疾患研究のためであっても、患者さんの心臓の筋肉や脳神経をとってくることはなかなかできません。そこで疾患特異的iPS細胞を作れば、シャーレの中で病気の原因となっている細胞に変化させ(分化誘導)、どのようなことが起こっているかを研究し(病態解明)、お薬の候補の物質を作用させて、細胞が正常になるかを調べることができます。

本研究では、患者さんの数が少なく研究が遅れている難治性・希少性疾患を対象に、病態解明や検査方法の開発や、新しい治療法の開発に活用されるよう、病院などの機関と連携して、多くの患者ボランティアの方々から細胞を提供してもらい、疾患特異的iPS細胞を樹立し、作製した疾患特異的iPS細胞は理化学研究所に寄託し(疾患特異的iPS細胞バンク)、多くの研究者や企業が使用できる環境を整備します。

これにより、我が国における疾患特異的iPS細胞研究の基盤を確立することを目指します。並行して、患者さんとの比較に重要な健常人ボランティアからのiPS細胞の樹立や、患者さんの病気に関連する遺伝子の異常を修復したiPS細胞も樹立し、疾患解析や治療薬開発に役立てていく予定です。



## 共同研究拠点

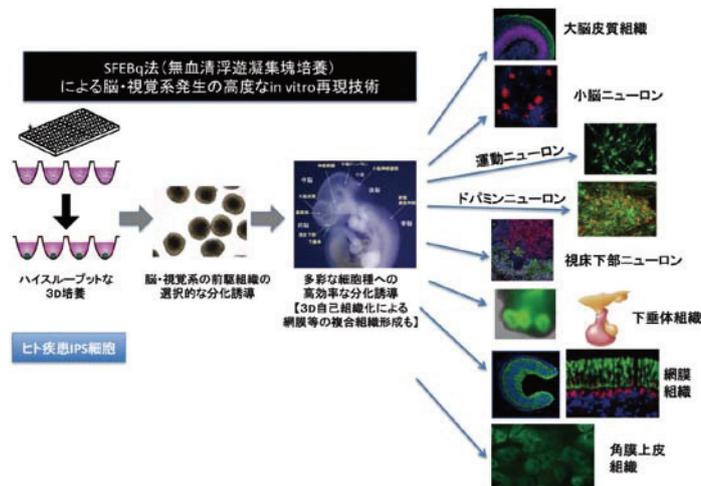
拠点機関、難治性疾患研究班研究者および製薬企業等との共同研究で、疾患特異的iPS細胞を作り、目的細胞への分化誘導を行い、難治性・希少性疾患の病態解明、治療薬開発を目指す拠点です。さらに、樹立した疾患特異的iPS細胞を寄託し公開することで、疾患特異的iPS細胞バンクの充実に寄与するとともに、疾患特異的iPS細胞を用いた研究の技術の普及を図ります。



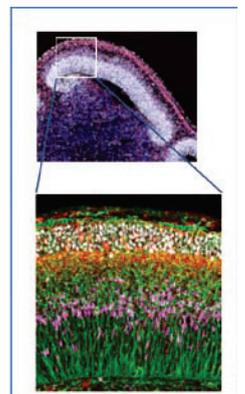
## 高品質な分化細胞・組織を用いた神経系および視覚系難病の *in vitro*モデル化と治療法の開発

京都大学 iPS細胞研究所  
教授 井上 治久

京都大学と理化学研究所はこれまで再生医療などの開発を通してヒトiPS細胞の樹立技術、分化技術、純化技術などを蓄積して来ました。本拠点では、その技術を応用して、神経系および視覚系の疾患モデル細胞・組織を形成し、それらを厚生労働省難治性疾患研究班で優れた業績を挙げている臨床研究者に技術提供することで、未だ病因・病態に不明な点が多い神経系および視覚系の難病に対する研究の推進と画期的な治療法の開発への貢献を目指すものです。また、こうした共同研究のためのプラットフォームを国内の創薬系企業での開発研究にも広げ、難病・希少疾患に対する治療薬の開発を大幅に加速することを目指します。



### 最新の研究成果



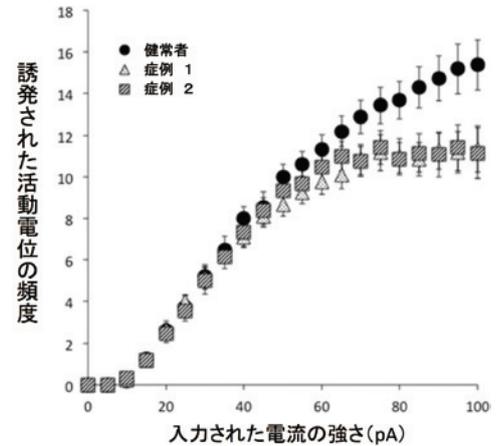
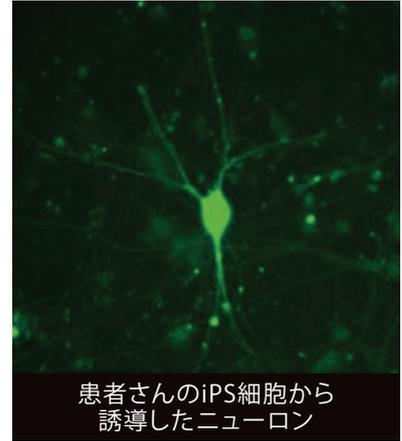
ヒトES細胞から誘導した大脳皮質(妊娠14週から27週に相当) Kadoshima et al., (2013) PNAS



## 疾患特異的iPS細胞技術を用いた神経難病研究

慶應義塾大学 医学部  
教授 岡野 栄之

人間の体の中にある神経系(脳や脊髄)には、神経細胞(ニューロン)、グリア細胞(アストロサイト、オリゴデンドロサイト)といった様々な細胞が存在します。様々な細胞で複雑に構成された神経系は、その中の一部の細胞の機能が病気によって異常をきたしても重い症状を示すことが多く、非常に多くの種類の難病があることが知られています。私たちは神経系の病気を研究する15の研究グループと共同で、患者さんからiPS細胞を作製して、それぞれの病気で異常をきたす細胞に分化させ、これまで患者さんの体の中に見ることができなかった神経系の病気による変化を観察し、その結果をもとに新しい治療法を開発したり、新しい治療薬を開発することを目的としています。



難治性のでんかん患者さんから作製したiPS細胞から、脳の信号を中継し他のニューロンを抑制するニューロンを誘導すると、電気信号をうまく作り出せないことがわかりました。この結果を利用して新しいてんかんの治療薬を開発できるのではないかと期待しています。



## iPS細胞を用いた遺伝性心筋疾患の病態解明および治療法開発

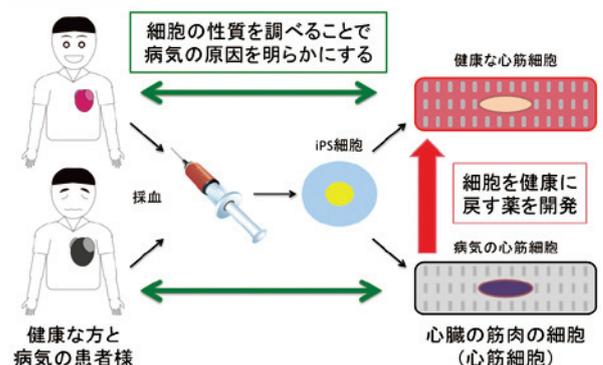
東京大学 大学院医学系研究科  
特任准教授 森田 啓行 (代表研究者代行)

遺伝性心筋疾患(心筋症、遺伝性不整脈)の病態解明および病態に基づいた治療法の開発はまだ進んでいません。私達はこれまで、複数の心筋症や遺伝性不整脈の患者さんからiPS細胞を作り、心臓の細胞へと変化させそれを解析する研究を行ってきました。

その結果、患者さんから作ったiPS細胞を変化させた心臓の細胞は、患者さんの心臓で起こっている異常の一部を反映していることが明らかになりつつあります。一方で、治療薬を開発するため、iPS細胞から性質が同じ心臓の細胞を得る技術や、たくさんの「薬の種」を心臓の細胞に作用させて薬となるものを見つける技術(ハイスループットスクリーニングといいます)などの基礎的な技術の開発を進めています。より多くの心筋症や遺伝性不整脈の患者さんからiPS細胞を作り、心臓の細胞に異常が起こる原因を明らかにし、心臓病で苦しんでいる患者さんを治療することができる薬を製薬企業と共同で開発しています。

その成果の一つとして、肥大型心筋症の治療薬の候補となる化合物を見いだしており、臨床応用の可能性について検討を進めています。

### 研究方法





## 疾患特異的iPS細胞を活用した筋骨格系難病研究

京都大学 再生医科学研究所/iPS細胞研究所  
副所長／教授 **戸口田 淳也**

骨・軟骨・骨格筋領域には数多くの遺伝性疾患が存在していますが、ほとんどの疾患に対して根治的な治療法が無いだけでなく、進行を抑制することも症状を軽減することもできないのが現状です。全身性の疾患であるため細胞を用いた再生医療のターゲットにもなり難く、新規治療法の開発が切望されています。

筋肉などの組織に徐々に骨ができてしまう病気（進行性骨化性線維異形成症）では、研究のために患者さんから筋肉などを採取すると骨化が進むため、発症の仕組みの解明は進んでいませんでした。皮膚の細胞から作ったiPS細胞を用いて分化誘導すると骨になりやすくなり、病態を再現することに成功しました。

また、軟骨無形成症の患者さんからiPS細胞を作製し、軟骨細胞に分化誘導したところ、細胞増殖が低下し、疾患の特徴を反映して軟骨組織は殆ど出来ませんでした。この患者由来iPS細胞を用いて、軟骨細胞の増殖と軟骨組織を形成する能力を回復させる物質を発見しました。

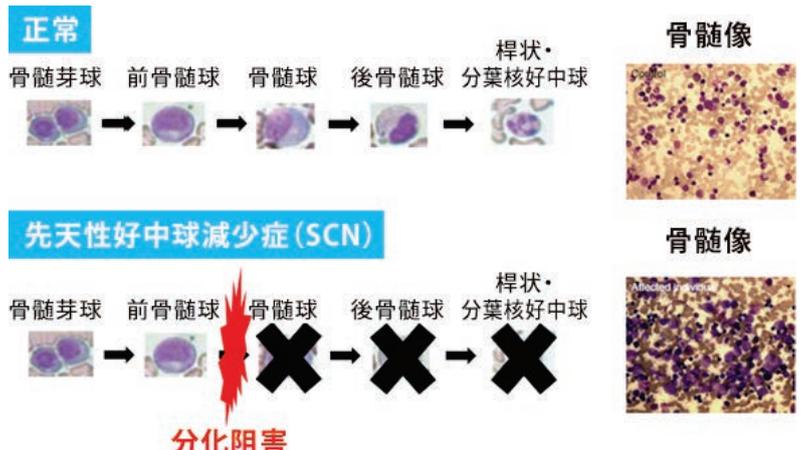


## 難治性血液・免疫疾患由来の疾患特異的iPS細胞の樹立と新規治療法開発

京都大学 iPS細胞研究所  
副所長／特定拠点教授 **中畑 龍俊**

血液疾患には、いまだに根治的治療がない疾患が多く存在します。また、白血病や免疫不全症などに対する代表的な根治的治療である造血幹細胞移植はレシピエントへの侵襲が強く、HLA型の一致するドナーの存在に頼っているため、より低侵襲で特異的な治療が望まれています。

先天性好中球減少症 (Severe congenital neutropenia: SCN) は、生まれたときから末梢血中に白血球の一種の好中球がほとんど存在しないため、幼少時より重症細菌、真菌感染症を繰り返す病気です。この病気では、骨髄の検査をすると、骨髄芽球から好中球ができる過程の骨髄球以降の骨髄系の細胞がありません。原因の1つとして2007年にHAX1遺伝子の変異が同定されました。HAX1異常症の患者さんからiPS細胞を樹立し、血球へ分化させると、前骨髄球が骨髄球に分化できず好中球ができない病態が再現できました。さらなる研究として、今後、治療に効果のある物質の探索を行っていきます。



## 用語説明

<b>iPS細胞</b> (人工多能性幹細胞) <small>じんこうたのうせいかんさいぼう</small> induced pluripotent stem cell	2006年に京都大学山中伸弥教授により報告された。人工的に作り出された多能性幹細胞 <small>たのうせいかんさいぼう</small> の一種。この細胞には2つの特徴があり、ひとつは体内の様々な細胞を作り出す能力を持っていること、もうひとつはこの細胞自体が自己複製能力を有することである。
<b>CPC</b> Cell processing center	細胞調製センターの略でCPF (Cell processing facility) とも言う。この設備を使うと、清浄な環境に保った状態 <small>ばいようさいぼう</small> で、培養細胞を増殖、維持することができる。
<b>自家移植</b> Auto transplantation, Autograft <small>じか</small>	移植片を採取した個体と同一個体に移植すること。これに対して、他家移植 <small>たかいしよく</small> (Allograft) とは自己と異なる個体に移植することを言う。
<b>主要組織適合性遺伝子複合体</b> (MHC) Major histocompatibility complex <small>しゅようそしきてきごうせいいでんしふくごうたい</small>	拒絶反応を引き起こす抗原タンパク質の遺伝子の複合体。移植において、ドナー (提供者) とレシピエント (受領者) の間でMHCが適合している場合、拒絶反応は起きない。ヒトでは、HLA (Human leukocyte antigen ヒト白血球抗原) がMHCに当たる。なお、HLAホモとは、父母由来で対になっている2個のHLA遺伝子が両方とも同一 (ホモと呼ぶ) のことを言う。HLA遺伝子対が同じ (ホモ) 個体から、異なる (ヘテロ) 個体に移植した場合、拒絶反応は起きにくいことが知られている。
<b>増殖因子</b> Growth factor <small>ぞうしょくいんし</small>	細胞の増殖、分化、アポトーシス (細胞が自ら引き起こす細胞死 <small>さいぼうし</small> ) の抑制など多彩な作用を示すタンパク質のこと。成長因子とも言う。
<b>転写因子</b> Transcription factor <small>てんしゃいんし</small>	DNAからmRNAが転写 (写し取られること) される際に必要とされる因子のことで、転写の開始や終わりに関わる。なお、mRNAはDNAを鋳型として作られ、アミノ酸をつなげてタンパク質を作る際に設計図として働く核酸 <small>いがた</small> の一種。転写因子は、単独あるいは他のタンパク質と複合体を形成してDNAに直接ないし間接的に結合して転写を調節する。
<b>胚性幹細胞</b> (ES細胞) Embryonic stem cell <small>はいせいかんさいぼう</small>	哺乳類の発生途中の胚 <small>はい</small> から取り出した細胞で、多種類の細胞に分化する能力 <small>たのうせい</small> を有する幹細胞の一種。
<b>フィーダー細胞</b> Feeder cell	細胞培養において、目的とする細胞の成育を助けるために加えられる細胞。通常使われるのは、薬剤処理により増殖能力を無くした線維芽細胞 <small>せんいがさいぼう</small> (コラーゲンなどの線維を作る紡錘形の細胞) である。フィーダー細胞は、目的の細胞の接着を促すとともに増殖因子を放出して増殖、維持にも関与する。
<b>網膜色素上皮</b> Retinal pigment epithelium (RPE) <small>もうまくしきそじょうひ</small>	眼球の外側を包む膜状の網膜 <small>もうまく</small> の中で最も外側に位置する一列の細胞層。RPE細胞は、メラニンという色素を豊富に含むため茶黒色に見える。この細胞の働きは、視細胞に栄養を供給することおよび古くなった視物質 (ロドプシン) の処理を行うことである。
<b>ラミニン</b> Laminin <small>らいんしん</small>	細胞外に存在して間を埋めているタンパク質のひとつ。ラミニンは細胞の接着、移動、増殖および分化に関与する。
<b>臨床研究</b> Clinical study <small>りんしやうけんきゅう</small>	医学や健康に関する研究のうち臨床で行われる研究のこと。医薬品等の製造販売承認 <small>せいぞうはんばいしょうにん</small> を得ることを目的として実施される臨床試験 (治験) と区別して、臨床研究という用語を用いることがある。

## 病 気

---

肝臓の病気	4, 6, 11, 22, 26, 28
がん	11, 16
筋肉の病気	13, 33
血液の病気	26, 33
消化管の病気	10
神経の病気	8, 9, 31, 32
心臓の病気	10, 18, 27, 32
腎臓の病気	15
糖尿病	12, 13
眼の病気	3, 9, 24, 25, 27, 31
軟骨の病気	5, 12, 24, 25
歯と外分泌腺の病気	20
骨の病気	5, 24, 33
内分泌の病気	21
難病	5, 13, 30, 31, 32, 33

---

## 研究分野

---

iPS細胞	2, 3, 4, 5, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 19, 20, 21, 22, 24, 26, 27, 30, 31, 32, 33
ES細胞	28
移植免疫	13, 14, 16
幹細胞	10, 14, 15, 18, 19, 22, 25
規制	28
生命倫理	29
創薬	30, 31, 32, 33
培養技術	8, 14, 15, 17, 20, 30
分化誘導	8, 18, 20, 21, 22
分析技術	16, 17, 19, 21
臨床研究	3, 6, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29

---

# iPS Trend の紹介

iPS細胞等再生医療に関する最新の情報を提供する総合webサイトです。

<http://www.jst.go.jp/ips-trend/>

## iPS細胞等再生医療の研究に関わる様々な情報を発信しています

### iPS細胞について

iPS細胞誕生の背景から期待される未来までを解説する「iPS細胞物語」や、様々なQ&Aなどを紹介しています。

### Trendウォッチ

研究者へのインタビュー記事や、研究開発に関するトピックスを紹介します。

### お知らせ

研究成果ニュース、政府動向や企業活動など、iPS細胞等に関する最新情報を日々更新していきます。一般向け、専門家向けのイベント情報もご利用ください。

### 患者様へ

現在進められている臨床研究や将来期待されている治療法などを含めて、幹細胞研究の現状と医療の関わりをより詳しく紹介しています。

The screenshot shows the iPS Trend website interface. At the top, there's a header with the site name and navigation links. Below that, a main navigation bar highlights '一般の方/患者さん'. The content area is divided into several sections: 'ピックアップ' with a featured PDF '幹細胞ハンドブック (改訂版)'; 'おすすめコンテンツ' with three main topics: 'iPS細胞とは?' (explaining basic info in Q&A), 'コラム' (interviews and news), and '疾患と研究の関わり' (clinical research and medical connections); and 'おすすめ動画' with a video '患者さん本人からiPS細胞を作ると'. A sidebar on the right shows 'シンポジウム等' and 'リンク一覧'. The footer contains logos for the Japanese government and JST.

## 再生医療実現拠点ネットワークプログラム

第1版 平成27年1月20日発行

企画・発行・問い合わせ先

独立行政法人科学技術振興機構(JST) 再生医療研究推進部

〒102-0076 東京都千代田区五番町7 K's五番町

電話:03-5214-8427 FAX:03-5214-7810

E-Mail:saisei-nw@jst.go.jp URL:<http://www.jst.go.jp/saisei-nw/>