

再生医療の実現化プロジェクト（第Ⅱ期） 成果報告票 （ヒト iPS 細胞等研究拠点）＜中間評価＞

課 題 名	京都大学 iPS 細胞研究統合推進拠点
代 表 機 関 名	国立大学法人京都大学
代 表 研 究 者 名	山中 伸弥
分担機関・分担研究者名	国立大学法人大阪大学 澤 芳樹

1. 課題開始時における達成目標

本研究拠点は、萌芽期にあるヒト iPS 細胞研究を再生医療として正しくかつ迅速に成熟させるため、iPS 細胞の生誕地である国立大学法人京都大学において新設された iPS 細胞研究所を中心として、学外機関との強固な連携により、学内外の研究人材を柔軟に活かしつつ、本邦にとどまらず世界に貢献する iPS 細胞研究拠点を形成することを目的とする。

当初の達成目標を以下列挙する。

- ①再生医療に応用できる iPS 細胞の作製方法の確立と臨床研究への応用
- ②iPS 細胞作成を促進する小分子化合物の同定と応用
- ③ヒト iPS 細胞を用いた造血・免疫疾患等の機構解明と臨床応用に向けた新規基盤技術の開発
- ④iPS 細胞を用いた間葉系幹細胞の同定と細胞治療の安全性評価
- ⑤iPS 細胞からの骨格筋前駆細胞の作成と再生筋への導入
- ⑥ヒト iPS 細胞を用いた神経再生医療実現化のための技術開発
- ⑦iPS 細胞を用いた心血管分化機構の解明と創薬研究システムによる心血管再生治療法の開発
- ⑧生活習慣病とその合併症を標的とするヒト iPS 細胞を用いた再生医療プロジェクト
- ⑨iPS 細胞を用いた内耳再生医療の開発
- ⑩臨床応用のための安全性の確保及びその評価技術の開発とバンク事業への展開
- ⑪iPS 細胞研究から生まれる知的財産の管理及び活用に関する研究
- ⑫ヒト iPS 細胞研究と医療への応用に伴う倫理的・社会的課題に関する研究
- ⑬iPS 細胞に関する標準化
- ⑭細胞誘導の技術講習会・培養トレーニングプログラムの実施
- ⑮疾患特異的 iPS 細胞の樹立・提供
- ⑯プロジェクトの総合的推進

また、再生医療応用に向けた iPS 細胞研究の国内外の進捗状況を踏まえ、平成 21 年度から研究目標の整理・追加を行った。以下、⑯以降の変更点を示す。

- ⑯国際競争を見据えた知的財産戦略
- ⑰知的財産の管理・活用体制の強化
- ⑱知的財産ポートフォリオの構築
- ⑲プロジェクトの総合的推進
- ⑳前臨床研究および臨床研究推進体制の整備

我が国の研究及び研究者の裾野を拡げ、標準化技術や品質管理等の基盤となる「iPS 細胞技術プラットフォーム」では以下の総合目標を設定した。

I 細胞の標準化

ヒト iPS 細胞の臨床応用を目指した細胞の標準化、分化誘導して得た目的細胞の特性、品質や純度を確認する技術の開発研究を、以下の A)～E)の方針に従って行う。

A) ヒト iPS 細胞の樹立方法は未だ進化の過程であることを考慮し、通常者および患者の「細胞の樹

立方法自体の標準化」は当面行わず、その時点で最適と考えられる方法（探索的な方法を含む）を各拠点が採用して研究を行う。

B) 「樹立した細胞の品質」について、標準的な特性解析法や評価法を開発・整理し、統一する。即ち、「細胞品質の標準化技術」の開発・統一を中心に進め、公的バンク（理研バイオリソースセンターや医薬基盤研究所等）への寄託時の要件の標準化、あるいは細胞に関する付帯情報（細胞の特性等の分子生物学的客観情報）の標準化を目指す。

C) 技術プラットフォームでは、創薬や疾患病態解明に資する基盤の構築を目的とするため、「基礎から前臨床研究レベルにおける細胞品質の標準化」を目指すこととし、「臨床研究として、ヒトへの投与を直接目的とした細胞品質の標準化」は、今後の厚生労働省の指針策定等の動向も考慮し、技術プラットフォームでは当面行わない。

D) 分化誘導して得た目的細胞の特性、品質や純度を確認する技術（未分化性、正常性、分化能等の確認方法）の開発のためには、標準分化法及び大量培養法のプロトコール化（統一化）、マーカーの整理等、さらにその技術普及が必要であり、これらの技術開発・解析材料開発等において、各拠点間で連携・協力が可能なものに関しては積極的にこれを行う。

E) ヒト iPS 細胞から様々な体性幹細胞（再増殖可能なもの）を標準的な手法で分化させバンキングすることは、その細胞を用いて研究を行う利用者の利便性を高める上で重要課題である。そのために必要な標準化技術の開発やそのフィージビリティの検討も行う。

II 細胞誘導の技術講習会・培養トレーニングプログラムの実施

細胞誘導の技術講習会、培養トレーニングプログラム等を実施し、研究者の裾野を拡大することにより、再生医療研究のみならず当該技術を活用した関連研究を加速させる。

III 疾患特異的 iPS 細胞の樹立・提供

患者から提供される体細胞から、最適誘導技術により iPS 細胞を樹立・提供することにより、疾患発症機構の解明、薬剤候補物質の探索、薬理試験系に資する基盤を構築し、iPS 細胞研究の成果を速やかに人々へ還元する。

2. 平成22年4月末時点における課題全体の事業計画に対する研究成果

(1) 成果概要

① 再生医療に応用できるiPS細胞の作製方法の確立と臨床研究への応用

プラスミドを用いてインテグレーションのないヒト iPS 細胞の樹立に成功した。iPS 細胞の分化抵抗性を評価する方法を確立した。

② iPS細胞作成を促進する小分子化合物の同定と応用

iPS 細胞の利用に役立つ化合物を様々な視点から探索・合成した。

③ ヒトiPS細胞を用いた造血・免疫疾患等の機構解明と臨床応用に向けた新規基盤技術の開発

正常ヒトiPS細胞から1次造血、2次造血を誘導する系を確立した。ほぼ正常な、酸素運搬能を持った赤血球、貪食能、殺菌能、遊走能を持つ好中球、などの血液/免疫細胞の産生が可能となった。

④ iPS細胞を用いた間葉系幹細胞の同定と細胞治療の安全性評価

同一ドナー由来の骨髄間質細胞由来及び皮膚線維芽細胞由来のiPS細胞を樹立した。それぞれから、骨、軟骨及び脂肪への分化能を確認した。

⑤ iPS細胞からの骨格筋前駆細胞の作成と再生筋への導入

ES 細胞において確立した中胚葉分化法をさらに改良し、iPS 細胞から中胚葉系譜の細胞への分化を誘導し、効率よく筋前駆細胞を得る手法を確立した。ジストロフィン欠損マウスに筋注し、ジストロフィンの発現および筋力の回復に成功した。

⑥ ヒトiPS細胞を用いた神経再生医療実現化のための技術開発

低分子化合物を用いて神経分化誘導効率を向上させることに成功した。この方法により、ヒトiPS細胞からの神経前駆細胞誘導を行い、これらの細胞がサルパーキンソン病モデルの線条体にドーパミン神経細胞として生着することを確認した。

⑦ iPS細胞を用いた心血管分化機構の解明と創薬研究システムによる心血管再生治療法の開発

免疫抑制剤サイクロスポリンAが心筋細胞とFCV心筋前駆細胞を特異的に増加させることを新たに見出し、機能心筋であることを確認した。心筋分化をGFP発現により簡便に定量化できるシステ

ムを構築した。

⑧生活習慣病とその合併症を標的とするヒトiPS細胞を用いた再生医療プロジェクト

ヒト iPS 細胞由来脂肪細胞をヌードマウスに移植して、2 週後、4 週後において脂肪細胞が存在することを証明した。

⑨iPS細胞を用いた内耳再生医療の開発

内耳細胞への分化誘導について、Wntシグナル阻害剤およびTGFβシグナル阻害剤を用いた浮遊培養系での外胚葉誘導にIGF1を添加する方法によりPax2陽性細胞を誘導することに成功した。また、蝸牛への移植実験を行いiPS細胞の安全性評価を行った。

⑩臨床応用のための安全性の確保及びその評価技術の開発とバンク事業への展開

細胞治療に特化し、かつ開発段階に応じた GMP レギュレーションのあり方(step-wise approach)の構築に関する検討を行った。また、Phase 1 GMP の考え方に基づく品質管理システムの検討も進めた。GMP 細胞プロセッシングに必要な人材育成を行った。また、細胞の凍結保存方法の改良を進めた。

⑪iPS細胞研究から生まれる知的財産の管理及び活用に関する研究

知財管理運用ガイドラインを作成した。中国のiPS細胞研究開発の動向調査を行った。ワークショップに参加し、京都大学iPS細胞研究成果の活用に関する知財活用戦略構想を紹介した。先端研究の権利化に係わる課題や、先行するES細胞研究の知的財産の権利範囲が、iPS細胞研究に及ぼす影響を検討した。

⑫ヒトiPS細胞研究と医療への応用に伴う倫理的・社会的課題に関する研究

国内外の再生医療研究の現状を踏まえた上で、発生が予想されるあるいは既に議論されている倫理的・社会的問題の論点を整理しMapping作業を行い、発表を行った。iPS細胞研究の政策的課題に関する論文を海外の研究者との共著で発表した。

⑬iPS細胞に関する標準化

癌抑制遺伝子p53の機能を抑制することでマウスとヒト両方でiPS細胞樹立効率が高まることを明らかにした。iPS細胞樹立効率に対する低酸素培養の正の影響を示した。異なるiPS細胞樹立法を比較し、iPS細胞の性質を比較検討した。

⑭細胞誘導の技術講習会・培養トレーニングプログラムの実施

大学や企業の研究者など90名以上を対象にiPS細胞樹立・維持培養の講習会を開催した。また、希望者に対してヒトiPS細胞樹立・維持培養の実技トレーニングを実施した。

⑮疾患特異的iPS細胞の樹立・提供

患者由来の疾患特異的iPS細胞の樹立を進め、それらの性状解析を行っている。今後も対象疾患の範囲を広げ、iPS細胞を樹立し、速やかにクローンの配布を行う。

⑯国際競争を見据えた知的財産戦略

日本弁理士会および知的財産戦略ネットワーク（株）に講師を依頼し、iPS細胞等研究ネットワーク参加機関の研究者および知財担当者を対象にセミナー・コンサルティングを実施した。

⑰知的財産の管理・活用体制の強化

研究成果に基づき出願を行った。またiPS細胞及び分化細胞の作製法に関する日本特許2件を権利化した。ネットワーク運営委員会事務局として参加機関の知財担当者を組織化し、iPS-AJ社の活用法を紹介した。

⑱知的財産ポートフォリオの構築

iPS 細胞等研究ネットワークのホームページを開設した。iPS 細胞の最新の特許出願ならびに論文を抽出し、HP 上に公開した。

⑲プロジェクトの総合的推進

プロジェクト内での成果発表・技術検討会の開催を通して意見交換を行った。平成 22 年次計画作成に際して、拠点の再編を実施した。

⑳前臨床研究および臨床研究推進体制の整備

iPS細胞研究所内に前臨床研究に用いるiPS細胞の調製施設を設計した。また、必要人員計画、機器整備計画を策定し、竣工後の迅速な立ち上げにつなげた。

(2) 研究の進捗及び成果

①再生医療に応用できる iPS 細胞の作製方法の確立と臨床研究への応用

Oct3/4、Sox2、Klf4、および Myc の 4 因子に加えて Lin28 や p53 のノックダウンを併用することによりエピゾーマルベクターによるヒト iPS 細胞の樹立に成功した。同細胞の分化能を奇形腫や体外への分化誘導系で確認した。

iPS 細胞を神経前駆細胞に分化させ、それらを移植した場合の安全性について検討した。いくつかのマウス iPS 細胞クローンを用いて神経前駆細胞への分化誘導を行った結果、クローンによって分化の進行具合に違いが認められた。この時の細胞の状態を詳細に検討した結果、分化の進行が低いと考えられたクローンにおいては未分化細胞と見られる細胞の残存が多く認められた。神経前駆細胞に良く分化し、未分化細胞もほとんど無い状態の細胞を移植した場合には iPS 細胞由来神経細胞の移植先での生着が認められた。また、数ヶ月の観察期間中において腫瘍形成は認められなかった。一方、未分化細胞を多く含んだ状態の細胞を移植した場合には移植後早期に腫瘍の形成が認められた。このようにマウス iPS 細胞の安全性評価系を確立することに成功した。さらに詳細な解析をこの評価系で行った結果、胎仔線維芽細胞から作った iPS 細胞の方が成体尻尾由来細胞のものより安全性が高いことが明らかとなった。

②iPS 細胞作成を促進する小分子化合物の同定と応用

iPS 細胞に選択的な蛍光分子プローブの候補を発見し、誘導体合成を行った。これらの化合物は、iPS 細胞作成時そして iPS 細胞分化時に有用な試薬となり、応用を加速すると考えられる。特に、iPS 細胞を分化させた細胞を移植する際の腫瘍形成が問題となっている。分化細胞中の iPS 細胞を検出・除去する必要がある。今回発見した蛍光化合物によって、未分化 iPS 細胞と iPS 細胞から分化した細胞を見分けることが可能だった。

iPS 細胞作製そのものではなく、作成した iPS 細胞の培養と増殖を助長する化合物について、候補化合物を見出し、化学合成した。ケミカルバイオロジー的な解析により、この化合物が細胞表面にあるシンデカンへのパラン硫酸部位に結合し、フィブロネクチン様の働きをすることが分かった。

③ヒト iPS 細胞を用いた造血・免疫疾患等の機構解明と臨床応用に向けた新規基盤技術の開発

正常ヒト iPS 細胞からそれぞれの血球系統の造血前駆細胞の作成が可能となった。ヒト幹細胞の評価に最も優れているとされる NOG マウスを用いて、iPS 細胞から誘導した細胞を移植する実験を行っているが、現在の培養方法ではマウス骨髄をヒト型に置き換える能力を持った造血幹細胞は出現していない。

Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) 患者の 1 例および両親、CINCA 症候群の 2 例、Kostman 症候群患者 1 例より iPS 細胞を作製した。未分化細胞に発現する遺伝子、細胞表面抗原、テラトーマ形成、トランスジーンサイレンシングなどを指標に iPS 細胞クローンを選別した。いずれの疾患でも極めて質の高いクローンが多数得られた。

④iPS 細胞を用いた間葉系幹細胞の同定と細胞治療の安全性評価

ヒト (3 例) で同一ドナー由来の間葉系幹細胞 (MSC) と iPS 細胞を樹立した。iPS 細胞は骨髄間質細胞由来 (iPSC-hBM) と皮膚線維芽細胞由来 (iPSC-hDF) の 2 種類を作製した。iPS 細胞としての評価は、多能性マーカーの発現とテラトーマ形成能を用いた。同一ドナー由来の iPSC-hBM と iPSC-hDF の未分化状態での遺伝子発現を、複数のクローンを用いて網羅的に比較検討した。これらの遺伝子の中には、同一ドナーの皮膚細胞では全く陰性、MSC のごく一部の細胞で発現しており、更にリプログラミングによって発現が 100 倍以上に亢進しているものがあつた。

これまで間葉系幹細胞の安全性評価の指標として研究を進めてきた p16 遺伝子のメチル化評価を、iPS 細胞における安全性評価法として応用することを検討した。未分化状態の iPS 細胞では p16 の発現は認めず、分化誘導後の発現が亢進していた。

⑤iPS 細胞からの骨格筋前駆細胞の作成と再生筋への導入

iPS 細胞から無血清培養条件で誘導された PDGF (+) 細胞を、ジストロフィン欠損 (DMD-null) マウスに移植し、その効果を検討した。移植後 4 週間後、DMD-null マウスに PBS を注入した対照群のマウスと比較して、iPS 由来 PDGF (+) 細胞移植マウスでの病態が改善された。組織染色でジストロフィンの発現が見られ、生化学的な病態の改善を確認した。現在のところ、骨格筋への移植によるテラトーマ形成などの副作用は見られていない。

⑥ヒト iPS 細胞を用いた神経再生医療実現化のための技術開発

SDIA 法ではマウス由来フィーダー細胞を用いるので、臨床応用に向けてフィーダー細胞や動物由来因子を用いない神経分化誘導法の開発に取り組んだ。無血清培地を用いた浮遊細胞系で BMP および TGFb, Activin 阻害剤を加えたところ、神経誘導効率と神経前駆細胞の生存が有意に向上した。動物由来因子の混入を最小限にしてヒト iPS 細胞からのドーパミン神経細胞誘導が可能になった。BSA を完全に除去することが今後の課題である。

分化状態の違うヒト iPS 細胞由来神経細胞をパーキンソン病モデルカニクイザルの線条体に移植した。どちらの細胞も RT-PCR や免疫染色では未分化 iPS 細胞の残存は認められなかった。免疫染色ではドーパミン神経細胞が移植片の周囲に生着していることが確認されたが、神経前駆細胞がまだ移植片の内部に存在した。

⑦iPS 細胞を用いた心血管分化機構の解明と創薬研究システムによる心血管再生治療法の開発

免疫抑制剤サイクロスポリンAが心筋細胞とFCV心筋前駆細胞を特異的に増加させることを新たに見出した（約20倍）。この方法で誘導したヒトiPS細胞由来心筋細胞に関して、心筋細胞マーカーの発現、電気生理学的検討、電子顕微鏡的検討等の多角的解析を行い、機能心筋であることを確認した。心筋分化をGFP発現により簡便に定量化できるシステムを構築し、心筋分化促進低分子化合物のハイスループットスクリーニングを可能にした。既存の化合物ライブラリー及び海洋生物由来抽出物ライブラリーを用いて心筋分化促進物質の探索を行った。これまでに、サイクロスポリンAの1000倍以上低濃度で心筋分化促進作用を示す物質や、内皮細胞分化には影響せず心筋分化を促進する物質など、新しい作用を示すヒットサンプルを複数見出している。

⑧生活習慣病とその合併症を標的とするヒト iPS 細胞を用いた再生医療プロジェクト

ヒトiPS細胞由来脂肪細胞をヌードマウスに移植して、1週間後、2週間後、4週間後において脂肪細胞が存在することをHE染色、Oil Red O染色、抗ヒトvimentinによる免疫組織化学、RT-PCRを用いたヒトのレプチンやPPAR γ などの脂肪細胞関連遺伝子の発現の検出を用いて証明した。脂肪萎縮症の成因解明、未同定の病因遺伝子の同定、将来の細胞治療の基礎的研究の目的で、先天性全身性脂肪萎縮症3例、後天性全身性脂肪萎縮症1例、家族性部分性脂肪萎縮症1例の疾患特異的iPS細胞を確立した。さらに、1型糖尿病、2型糖尿病、ミトコンドリア糖尿病の成因解明と細胞治療法の開発を目指して、1型糖尿病2例、ミトコンドリア糖尿病1例に関して疾患特異的iPS細胞の確立を行っている。一方、血管分化に関しては、ヒトiPS細胞からの血管内皮細胞・平滑筋細胞の分化誘導に成功した。

⑨iPS 細胞を用いた内耳再生医療の開発

マウス ES/iPS 細胞を用いて様々な化合物による内耳細胞への分化誘導方法の有効性を検証した。5日間浮遊培養後、bFGF 存在下で3日間接着培養を行い、発生初期の内耳細胞マーカーである Pax2 の発現を解析した。浮遊培養における3因子を省いたコントロールでは、Pax2 陽性率はES細胞0.5%、iPS細胞0%であったが、存在下ではES細胞11.8%、iPS細胞15.8%でPax2の発現が認められた。ヒトiPS細胞株(201B7, 2531G)での再現性を確認している。また、遺伝性難聴疾患特異的iPS細胞を用いた病態解析の準備として、先天性難聴症例遺伝子スクリーニングシステムを確立し、遺伝性難聴症例からのiPS細胞樹立に関して倫理委員会の承認をえた。

⑩臨床応用のための安全性の確保及びその評価技術の開発とバンク事業への展開

「ヒト幹細胞を用いた臨床研究に関する指針」の施行により、細胞調整機関は治験薬 GMP レベルの水準が要求されている。細胞プロセッシングに特化した GMP で、かつ stepwise approach の考え方を取り入れ、ハードのみならずソフトも含めたコンセプトを institutional GMP (iGMP, Phase I GMP)として提唱した。細胞治療には、その時点の技術水準を反映した合理的根拠に基づいた手法によって、製品の品質管理と安全性の確認を行うことが必要であり、その基準を策定した。また、人材育成のため、人間健康科学科において「細胞培養士育成学コース」プログラムを設立して、系統講義を行った。

ヒトiPS細胞の保存効率改良のためガラス化法の最適化を行った。エチレングリコール6.5~7.5M、ショ糖0.75M、カルボキシル化ポリリジン10%のガラス化液においては既存のDAP213に比べて2-3倍の回復率が得られ、解凍後の未分化能、多分化能も共に維持されていた。

⑪iPS 細胞研究から生まれる知的財産の管理及び活用に関する研究

iPS細胞等研究ネットワーク中核4拠点(京都大学、東京大学、慶応大学及び理化学研究所)の研究

推進の目的で、知財管理運用ガイドラインを作成した。

再生医療の、巨大な市場となると予想される中国の研究開発動向を調査する目的で、平成20年度調査した再生医療関連の研究機関及び研究員を対象に、iPS細胞研究に関する関心を調査した。

バイオジャパン2009において、京都大学のiPS細胞研究成果の活用に関する基本方針をまとめ、「再生医療実用化へ向けての京都大学iPS細胞研究成果の活用に関する知財活用戦略構想」を公表した。

先端の研究成果の権利化に係わる課題や、先行するES細胞研究の成果とその知的財産の権利範囲が、iPS細胞研究に及ぼす影響を、米国Cellular Dynamics International社の例を参考に検討した。

⑫ ヒト iPS 細胞研究と医療への応用に伴う倫理的・社会的課題に関する研究

倫理的・社会的問題の論点を整理し、Mapping 作業を行った

再生医療研究の推進に関する倫理的・社会的問題について、実務的なものから、中長期的に予測されるものまで、重要と思われる論点を整理した。この目的は、特定の問題について議論する際、どのような論点を含んでいるか、近接する問題は何か等について素早く把握するためのプラットフォーム作りである。

ヒト iPS 細胞の研究利用や臨床応用などにおける、倫理的・社会的課題について、研究者自身も主体的に認識し対応することで、より健全な研究ガバナンスが実現するものと考えられる。そのため、平成 21 年 11 月 30 日に、CiRA 内の研究者（主にファカルティ・メンバー）18 名の参加を得て、「疾患特異的 iPS 細胞の樹立研究」をテーマにグループディスカッションを行った。

iPS細胞研究における倫理的・社会的問題の中で、LPに参加する研究拠点間で共通する問題は、なるべく共有された上で解決策が検討されることが望ましい。そこで、京大・東大医科研・慶應大・理研における倫理問題担当者が定期的に会合を持ち、有効な解決策を検討する活動を開始した。

⑬ iPS 細胞に関する標準化

全ての細胞が iPS 細胞にならないのは、何らかの抑制因子が働いているからではないかと考え、その一つの候補としてがん抑制遺伝子である p53 に着目した。p53 を欠損したマウス線維芽細胞に転写因子を導入すると iPS 細胞の樹立が 10～20 倍上昇した。この p53 の抑制機能はヒトの線維芽細胞を用いた場合でも同様であった。

酸素濃度は神経幹細胞、造血幹細胞、胚性幹細胞(ES 細胞)などの幹細胞の分化や生存に影響を与えることが知られており、低酸素状態が iPS 細胞誘導のためのリプログラミングの効率を改善する効果があるのではと考えた。マウス胎仔線維芽細胞にレトロウィルスによりリプログラミング因子(Oct3/4,Klf4,SOX2,c-Myc)を導入し酸素濃度 5%の低酸素状態で培養を行ったところ正常酸素濃度と比べて 4 因子で 3～7 倍、c-Myc を除く 3 因子で 7～20 倍の誘導効率の上昇を認めた。またヒトの線維芽細胞からの iPS 細胞誘導においても同様の効果が認められた。

iPS 細胞誘導における Yamanaka 因子(Oct3/4, Sox2, Klf4, c-Myc)と Thomson 因子(Oct3/4, Sox2, Lin28, Nanog)を比較した。誘導効率は Y 因子の方が有意に高かった。Y 因子に Lin28 を加えることにより誘導因子はさらに高まった。いずれの因子組み合わせでも、樹立されたヒト iPS 細胞は ES 細胞と同様に奇形腫を形成した。

マウス iPS 細胞の中には ES 細胞と同様に生殖系列に分化できるものとできないものがあり、前者がより完全な多能性幹細胞と考えられる。これらの遺伝子発現を DNA マイクロアレイにより網羅的に解析し、生殖系列への分化誘導能を予測できるマーカー遺伝子を同定した。

ヒト線維芽細胞をヒト iPS 細胞資源のみならず、自己フィーダー細胞としても利用する方法論を報告した。

⑭ 細胞誘導の技術講習会・培養トレーニングプログラムの実施

大学や企業の研究者などを対象に、「iPS 細胞樹立・維持培養の講習会」を複数回開催した。また、培養作業が可能な実習会場を整備し、写真付きテキストを作成した。これらを活用したヒト iPS 細胞樹立・維持培養の実技トレーニングを実施した。受講者のアンケート結果では非常に満足度の高いものとの評価が得られた。さらに、講習等に使用した樹立および維持培養技術の動画をテロップやナレーションを加えて編集し、ヒト iPS 細胞樹立・維持培養技術の DVD を作成し、希望者等に配布した。

⑮ 疾患特異的 iPS 細胞の樹立・提供

疾患特異的 iPS 細胞の性状解析を進めてきた。レトロウイルスで樹立した iPS 細胞の性状解析で重要な点であるウイルス由来遺伝子の発現解析を系統的に進められるよう実験系を確立した。同じ実験で作った iPS 細胞であってもクローン毎に性質が違ってくるようになった。今後、解析数を大幅に増やしクローン間の比較検討を進める。また、樹立した疾患特異的 iPS 細胞から病態で異常の見られる細胞を分化誘導する系の確立を進めた。

⑯ 国際競争を見据えた知的財産戦略

日本弁理士会および知的財産戦略ネットワーク（株）に講師を依頼し、iPS 細胞等研究ネットワーク参加機関の研究者および知財担当者を対象に、計 29 回、32 機関、参加者 358 名に対してセミナー、コンサルティングを実施した。

⑰ 知的財産の管理・活用体制の強化

iPS細胞研究センター（CiRA）の研究成果に基づき、米国仮出願20件、日本出願8件、米国出願3件、欧州出願4件、PCT出願8件および各国移行4件（①プラスミドによる初期化因子導入法：米国、欧州、日本、カナダ、中国、韓国、インドおよびシンガポールの計8カ国へ移行、②p53阻害によるiPS細胞樹立効率改善：同じく8カ国へ移行、③低酸素培養によるiPS細胞樹立効率改善：同じく8カ国へ移行、④サイクロスポリンAによる心筋分化誘導：米国および日本へ移行）を行った。これらの出願により、iPS細胞の樹立に関わる技術（初期化因子、遺伝子導入法、樹立効率改善法、iPS細胞の選択マーカー、iPS細胞の選択法等）および各種分化細胞への分化誘導技術まで、幅広くCiRAの特許網を構築することができた。

また2009年11月20日に、①Oct3/4、Klf4及びSox2の3種の遺伝子が導入された体細胞をbFGFの存在下で培養する工程を含む、iPS細胞の製造法の特許（特許第4411362号）、および②Oct3/4、Klf4、Sox2およびc-MycによるiPS細胞の製造法または前記3因子によるiPS細胞の製造法でiPS細胞を製造し、これを分化誘導する工程を含む、体細胞の製造法の特許（特許第4411363号）の2件の日本特許が成立した。既に成立済みの特許第4183742号と併せて、iPSアカデミアジャパン社により、特許ライセンスによる活用が進められている。

⑱ 知的財産ポートフォリオの構築

iPS 細胞の製造方法や分化誘導方法が記載され主要な最新の学術論文を収集し、iPS 細胞等研究ネットワーク（以下、ネットワーク）に所属する研究者に対してウェブサイトにて、そのリストを提供した。件数は以下の通り。2009 年 9 月：31 件、10 月：37 件、11 月：30 件、12 月：32 件。2010 年 1 月：34 件、2 月：36 件、3 月 42 件。さらに、幹細胞に特化した学術論文のデータベースを作成し、iPS 細胞、ES 細胞、間葉系幹細胞、癌幹細胞などのキーワードを選択することで、そのキーワードに則した論文の一覧を単純に abstract にその言葉が記載されている論文ではなく、内容が考慮された論文を抽出できる検索システムを構築した。こちらでもウェブサイトにてサービスを開始した。続いて、iPS 細胞の製造方法や分化誘導方法の権利を主張している特許出願を調査し、そのリストを同サイトにてこれらの最新情報を提供した。さらに、iPS 細胞を用いて何らかの実施をする場合において、重要となり得る特許もしくは特許出願に対する解説を、概要・権利範囲・出願の経緯・審査状況および実施例に分けて特許に精通していない研究者にもわかりやすいよう記載して同サイトにて公開した。

⑲ プロジェクトの総合的推進

本プロジェクト内の各テーマの進捗状況を共有できるようなるべく多くの報告会を行った。各テーマで重複する部部や、協力できる部分を協議しより有意義なプロジェクトになるよう微修正を行った。

⑳ 前臨床研究および臨床研究推進体制の整備

我が国で広く用いられている ReproCELL 社の霊長類 ES 培地の他、mTeSR1、TeSR2 や STEMPro の培地等、培養条件による樹立効率・維持培養の違いを比較検討し、究極的には臨床応用に繋げる際の課題となる動物成分を可能な限り排除した（Xeno-free）、かつ内容物に不明な成分を含まない（Defined）培養条件を確立する準備を進めた。GMP 調製システムの立ち上げを行い、SOP 整備による細胞調製工程のシステム化も進めた。すなわち、iPS 細胞研究所内に設置した細胞調製施設にて専属のスタッフを雇用し、iPS 細胞樹立の工程を CPC 内で問題なく行う事ができるかを検討するためのシミュレーションとして、樹立、増幅、保存作業を行う準備を進め、それに並行して GMP に準拠した手順書を作成する計画を進めた。

3. 課題全体の論文発表件数	48 件
4. 課題全体の特許出願件数	38 件（うち国外 38 件）
5. 当初目標に対する達成度	
iPS 細胞の樹立技術開発や安全性評価に関しては、因子の検討や導入法が進み、また、自己フィーダーの可能性や樹立効率を上昇させる培養条件を見いだした。世界に誇れる技術発信ができたと自負しており、iPS 細胞を臨床応用水準の技術として順調に発展させていると考える。分化誘導に関しては心筋、神経、血液、など様々な細胞への誘導系が確立されつつあるが、未だ不十分なところも一部ある。疾患特異的 iPS 細胞と分化誘導技術と効果的に組み合わせ、細胞移植治療開発に繋げていきたい。細胞調整施設の完全な立ち上げが必要である。はしかし、前臨床研究の実施状況はパーキンソン病を除き、予定通りではないと言わざるを得ない。知財管理や倫理関係は、iPS 細胞等研究ネットワークとして発展しつつある。ができていていると考える。 以上を鑑みると、2 カ年度経過した現在の達成度は、iPS 細胞誘導技術の改善や標準化、知財、技術普及に関しては予定通りであるが、他の項目については予定水準よりやや低いと認識している。プログラムディレクターおよびプログラムオフィサーのサイトビジットでの指摘も踏まえ、拠点代表研究者としては、平成 21 年度計画策定時に、大きな拠点再編を実施した。本事業の趣旨である、「ヒト細胞を研究対象とした細胞移植治療開発」を 5 カ年終了後に達成するべく、残る期間、拠点として鋭意、研究開発を進めたい。	
6. 拠点内の情報共有・連携体制	
本拠点は、京都大学の 5 つの部局、および大阪大学に横断的に組織化されている。私は、代表研究者の意向を全分担研究者に明確に伝えること、また、E メールに依存することなくタイムリーに顔を合わすことを尊重して運営することを心掛けてきた。 平成 20 年度、拠点の研究進捗を相互に確認し、軌道修正をするための、5 時間程度に及ぶ拠点進捗報告会を 2 回開催した（平成 20 年 8 月 4 日、平成 21 年 1 月 13 日）。平成 21 年度は、よりアップデートに iPS 細胞樹立技術開発の進捗を共有するため、拠点進捗報告会は 9 月 14 日に実施した他、これらの全員参加の徹底的議論とは別に、iPS 細胞研究センターファカルティ会議の前に、拠点研究者も含めた研究報告会を開催した（平成 20 年度 5 回、平成 21 年度 10 回）。この過程で見出された分担研究間の連携不足や、研究重複の解消は、都度、分担研究者と議論し、解決を図った。また、大阪大学の澤教授との連携は、京都大学 iPS 細胞研究センターの客員教授への就任により、盤石なものとしてきた。 拠点の 5 カ年の研究計画の分岐点に差し掛かる平成 22 年度の年次計画作成に先立ち、私の内閣府最先端研究開発プログラム（FIRST）の採択や、個別分担研究の成果創出、目標達成状況を十分に考慮し、文部科学省と密に相談したうえで、拠点改革を実施した。具体的には、iPS 細胞樹立技術に関する課題群と FIRST との重複解消、分化誘導技術開発と治療技術開発を細胞移植治療開発群として統合、臨床研究要素技術開発を前臨床・臨床研究の推進支援研究に改組、知的財産基盤形成と生命倫理研究を文部科学省 iPS 細胞ネットワークとしての取り組みに改組、iPS 細胞技術普及を強化、疾患特異的 iPS 細胞の樹立・提供の新設である。 本事業の後半期間も、事業趣旨である「ヒト細胞を対象とした細胞移植治療開発」に沿って、拠点としてヒト iPS 細胞に立脚した移植治療応用を鋭意進めていく。	
7. 拠点外の課題との情報共有・連携	
本拠点以外の 3 拠点との連携については、共同研究や本事業の分担研究の実施協力を通じて図ってきた。特に慶應拠点とは、神経前駆細胞移植による iPS 細胞の安全性検証の研究で、人事交流を行いながら密に連携をとり、本課題の中核をなす研究成果を論文発表できた（Nature Biotechnology Published online: 9 July 2009）。また、21 年 1 月には、京大拠点の発意で、4 拠点の代表的な研究者を招へいし、多岐にわたる iPS 細胞樹立技術の各拠点での評価状況や、開発の方向性について、議論する場をもった。このほか、iPS 細胞技術プラットフォームの推進において、講習会の企画、講師派遣、実技トレーニングのノウハウ供与を拠点間で実施した。特に地理的な観点で理研拠点とはお互いに違いを出しながら、相互が効果的に事業実施できるように理研は ES/iPS 細胞維持培養主体、京大は iPS 細胞樹立技術主体と調整してきた。学外研究者とは、iPS 細胞研究センター・研究所の WebSite を見た国内外の研究者からの技術的質問に丁寧に対応してきた。また、iPS 細胞樹立に用いるレトロウイルスベクターは米国 NPO に寄託し、全世界に配布をしてきた（これまでの合計配布数 650 件）。京都大学による有償 MTA での企業研究者への、理研 BRC を通じたアカデミア研究者への iPS 細胞の提供（それぞれ、合計 39、490 件）	

のフォローアップで、培養方法などの質問に答えてきた。有償 MTA については、残念ながら、一部の企業研究者から契約手続きの段取りなどについてクレームを受けたことは、誠に反省すべきことであった。即、提供スキームを見直し、平成 21 年 10 月 7 日に新方針を発表した。企業への iPS 細胞提供に際する特許ライセンス料や提供対価の引き下げ見直しを行い、提供手続の簡素化を行い、より利用勝手の良いものとなったと考えている。これまで、研究成果のプレス発表、拠点方針の変更に際しては文部科学省に都度、相談、報告を心掛けてきたが、今後も、一般研究者の目線を意識し、行政連携も留意しながら、拠点として研究、技術普及、情報発信で統合的な活動を進めていきたい。

8. 人材育成

京都大学および大阪大学に横断的に組織化されている本拠点は、人材育成の契機に非常に恵まれた環境を有しており、新しい細胞制御技術である iPS 細胞樹立・維持培養技術を通じて、将来を担う幹細胞研究・再生医学研究の人材を育成してきた。当拠点の業務参画者数は、代表研究者および分担研究者を除き、平成 20 年度末で 70 名、平成 21 年度末で 94 名となっている（大阪大学除く）。学生や研究員への iPS 細胞技術指導は、それぞれの分担者の研究室のみならず、山中研究室や浅香研究室でも指導してきた。また、ハーバード大学幹細胞研究所一行などによるレクチャーの開催（平成 20 年度 1 回、平成 21 年度 4 回、平成 22 年度（4 月）1 回）を通じて、拠点外からの刺激を若手人材に与えた。

9. 生命倫理に係る対応

倫理的・法的課題については、研究諸手続の段階で十分な準備をしながら、対応してきた。本拠点における、患者由来 iPS 細胞の樹立については、京都大学 医の倫理委員会の承認をうけて推進してきた（代表者 中畑龍俊「ヒト疾患特異的 iPS 細胞の作製とそれを用いた疾患解析に関する研究」および「ヒト疾患特異的 iPS 細胞を用いた遺伝子解析研究」平成 20 年 6 月 20 日 承認 研究期間 5 年）。また、ヒト iPS 細胞研究で必要となるヒト ES 細胞については、文部科学大臣より指針適合確認を取得し、研究を実施している（使用機関長 中辻憲夫、使用責任者 山中伸弥「新しい治療法開発に資するヒト ES 細胞を用いた多能性幹細胞の分化能及び移植安全性に関する研究」平成 21 年 6 月 3 日 確認取得、研究期間 5 年）。今後も、研究手続については、遺漏なきよう進める。

また、疾患特異的 iPS 細胞研究については、患者協力を得て、急速に進展していることから、拠点研究者が、自律的に諸課題を認識し、解決していく感性の醸成を図るため、平成 21 年 11 月 30 日に京都大学内において iPS 細胞研究の倫理とガバナンスに関するグループディスカッションを実施した。今後は iPS 細胞に関連する生殖細胞分化研究など議論を実施する。

社会的課題については、平成 20 年来、iPS 細胞研究センター・研究所の WebSite にて、患者からよく受ける質問に対する回答を掲載、順次拡充するとともに、幹細胞の種類や、研究展開や将来社会に与えるインパクトなどを一般向けに解説した「幹細胞ハンドブック からだの再生を担う細胞たち」を平成 20 年 3 月 31 日に発行した。さらに、平成 21 年 10 月 17 日、iPS 細胞の一般の方々の理解と意見交換を目的にしたシンポジウムを京都にて開催し、約 340 人が参加した。本研究の原資が国税によるものとの認識を堅持し、研究者の義務としてアウトリーチ活動を今後も実施していく。

10. 今後の展望

iPS 細胞を含めたヒト幹細胞を用いた再生医療実現に向け、以下の計画に沿って研究を進める。

<平成 22 年度の研究計画>

iPS 細胞研究所の完成により、動物施設を用いた前臨床試験の開始、細胞プロセッシングセンターの使用等、全面的な活動を展開する。専任 PI も全容が整い、統合的な活動を展開する。

<平成 23 年度の研究計画>

臨床応用に向けて、特に安全性の評価に力点を入れ、全面的に取り組む。新たな知財の創出に伴い、体制を強化する。

<平成 24 年度の研究計画>

ヒト幹細胞を用いる臨床試験を計画立案し、機関及び厚労省への申請を行う。承認後、附属病院との連携により iPS 細胞を用いた再生治療を実現する。

当初より拠点内だけでなく拠点外の産学と共同研究を鋭意進めてきた。また、幹細胞や近い分野との共同研究だけでなく化合物や材料を扱う研究者などとの共同研究も進めている。これらの共同研究によって iPS 細胞技術の広範な展開（技術移転）を行い、新たな成果を生み出すことにつなげていきたい。また、他分野の研究者や一般の方々を含む多くの学会などで iPS 細胞技術に関する講演を行うことで多

くの研究者に我々の成果を示し、そして活用してもらえよう場を作ることを行っていきたい。iPS細胞技術講習会やトレーニングの開催を通したより具体的で詳細な技術移転の機会を今後も持つていくことも重要であるとする。

細胞治療を行うためには我々研究者だけでなく、医者、患者、一般の方々、と多くの協力が必要となる。iPS細胞技術の進展だけでなく、広く社会からの理解を得ることが重要とする。研究開発に関しては人員・設備共に整いつつあり、期待される成果を得られる可能性が高い。同時に、社会に対する情報発信・受信を活発に行い iPS細胞やその他幹細胞を用いた細胞治療の実現を目指す。

1 1. 特記事項

iPS細胞の樹立技術開発や安全性評価に関しては、臨床応用水準の技術として順調に発展させているとする。また、iPS細胞等研究ネットワークとして、我が国の iPS細胞関連知財の確保にも貢献できた。拠点のみならず、我が国の研究ネットワークの中核拠点としての機能を果たしている。

1 2. 委託研究費一覧

	2 0 年度	2 1 年度	2 2 年度	計
設備備品費（千円）	101,616	53,256	2,186	157,058
（補正予算）	(433,468)	(1,984,819)	(0)	(2,418,287)
人件費（千円）	66,193	101,199	164,275	331,667
業務実施費（千円）	161,845	420,930	253,847	836,622
（補正予算）	(4,994)	(777)	(0)	(5,771)
間接経費（千円）	98,896	172,615	126,092	397,603
（補正予算）	(131,538)	(595,679)	(0)	(727,217)
合計（千円）	428,550	748,000	546,400	1,722,950
（補正予算）	(570,000)	(2,581,275)	(0)	(3,151,275)

(別紙1) 各分担研究者の進捗状況

分 担 研 究 者 名	上杉 志成
業 務 項 目 名	iPS 細胞作製を促進する小分子化合物の同定と応用
機 関 名	国立大学法人京都大学

1. 課題開始時における達成目標

化合物による iPS 細胞誘導を担当。遺伝子導入以外の iPS 細胞誘導法としての化合物を探索する。また、同定化合物の作用解析から iPS 細胞の本態に迫る。iPS 細胞の本態の解明及び、安全かつ高効率な iPS 細胞作成技術の開発に取り組む。

2. 平成22年4月末時点における課題全体の事業計画に対する研究成果

(1) 成果概要

再生医療の実現化プロジェクト内で化合物のケミカルバイオロジー的な側面を幅広く担当した。開始時は、化合物による iPS 細胞誘導に焦点を当てて、探索研究を山中らと行っていたが、再生医療と iPS 細胞の世界的な状況と再生医療実現化のための実際の問題点を考慮し、iPS 細胞の利用に役立つ化合物をいろいろな視点から探索・合成・評価した。残念ながら、iPS 細胞を強く再現性よく誘導する信頼性の高い化合物を見つけ出すことはできなかった。しかしながら、iPS 細胞の利用に役立つ化合物についていくつかの成果を得た。(1) iPS 細胞に選択的な蛍光分子プローブを発見し、誘導体合成を行った。これらの化合物は、iPS 細胞分化時に有用な試薬となり、iPS 細胞由来の分化細胞の安全性を高める可能性がある。(2) 再生医療に有用な細胞や iPS 細胞の培養と増殖を助長する化合物について、候補化合物を見出し、合成した。さらに、この化合物とその誘導体は、分化細胞を生体に戻す際に移植効率を高めることが示唆された。他にも、プロジェクト内で化合物ライブラリーや発見した化合物の提供を行い、新たなツールを発見した。

(2) 研究の進捗及び成果

●**化合物による iPS 細胞誘導** 上杉研究室で保有する約3万個の合成化合物のうち、緊急を要する化合物群を選択し、スクリーニングを行った。これらの化合物のうち3500化合物は、製薬企業が保有しないようなユニークな化合物であり、多様性をも備えている。また、221化合物は、エピジェネティクスを変調することが期待される化合物群。ヒストンデアセチラーゼ阻害剤168化合物、エピジェネティクスを変調することが多いヒドロキサム酸含有化合物53化合物からなる。残り約300化合物は、これまで上杉研究室が行った細胞スクリーニングで何らかの活性がある化合物である。それぞれの化合物をマウス繊維芽細胞から iPS 細胞を作成する時に添加し、iPS 細胞作成を促進すると思われる化合物を探索した。スクリーニングには、4因子から1因子をそれぞれ除き、ウイルスで導入する系で行った。つまり、それぞれの化合物について4回のアッセイを行い、それぞれの因子の代わりとなる化合物を探索した。約1500化合物については、ウイルスではなくプラスミドによる導入を行った。残念ながら、iPS 細胞を強く再現性よく誘導する信頼性の高い化合物を見つけ出すことはできなかった。

●**iPS 細胞選択的蛍光化合物** iPS 細胞に選択的な蛍光分子プローブを発見し、誘導体合成を行った。これらの化合物は、iPS 細胞分化時に有用な試薬となり、応用を加速すると考えられる。特

に、iPS 細胞を分化させた細胞を移植する際の腫瘍形成が問題となっている。分化細胞から iPS 細胞を検出・除去する必要がある。今回発見した蛍光化合物によって、未分化 iPS 細胞と iPS 細胞から分化した細胞を見分けることが可能だった。しかしながら、この化合物が iPS 細胞のどのような性質を検出しているのかは不明。

●小分子フィブロネクチン iPS 細胞の培養と増殖を助長する化合物について、候補化合物を見出し、アドヘサミンと名づけた。ケミカルバイオロジー的な解析により、この化合物が細胞表面にあるシンデカンのヘパラン硫酸部位に結合し、生理的な細胞接着を促進することが分かった。見出した化合物はマウス iPS 細胞には効果的であり、フィーダー細胞なしでのマウス iPS 細胞の接着と増殖を強く助長した。さらに、アドヘサミンは培養細胞の生体への接着も促進した。再生医療用有用細胞の培養、増殖、移植に役立つと期待される。さらなる最適化と利用のために、誘導体の合理的なデザインと合成を行い、水溶性と活性に優れた誘導体を見出した。この化合物は、インテグリンとシンデカンのヘパラン硫酸部位の両方に結合し、フィブロネクチン様の働きをする。これらのアドヘサミン誘導体はすでに大手化学メーカーにライセンスアウトされ、今後の商品化と再生医療への早期応用が期待される。

3. 課題全体の論文発表件数

1 件

4. 課題全体の特許出願件数

1 件（うち国外 1 件）

5. 当初目標に対する達成度

当初目標は達成されていない。世界状況を考慮し、目標を調整しながら研究を進めた。その結果、有用な化合物の発見を達成できた。

6. 今後の展望

●化合物による iPS 細胞誘導 iPS 細胞作成を促進する化合物については、抜群の有効性を確実に示す化合物が得られなかった。世界での競合研究の状況を考慮し、単なるスクリーニングではなく、山中らの最新結果をもとに化合物を合理的にデザインする方向へシフトし、化合物をデザイン・合成し、評価をおこなう。

●iPS 細胞選択的蛍光化合物 今後は実際の利用に適した誘導体のデザイン、化学合成、提供を行う。その利用には、分化細胞からの iPS 細胞の除去や iPS 細胞の選択的死滅も含む。プロジェクト内で幅広く利便性を試験することで、再生医療で実際に用いられる化合物の合成と技術移転を行う。

●小分子フィブロネクチン この化合物群に関しては、すでに大手化学会社ライセンスアウトされ、応用が期待されている。プロジェクト内の研究者（他拠点の研究者も含む）にもすでに利用され、試験されている。共同研究の中で、細胞治療に実際に有用な最終化合物の創成を目指す。

7. 特記事項

アドヘサミンとその誘導体は細胞治療や細胞生物学の試薬として有用な物質となると期待されている。その細胞治療への応用の期待から、アドヘサミンは 2009 年 8 月 5 日読売新聞夕刊にて紹介された。

8. 委託研究費一覧				
	2 0 年度	2 1 年度	2 2 年度	計
設備備品費（千円）	0	0	0	0
人件費（千円）	0	0	4,550	4,550
業務実施費（千円）	12,000	12,000	5,450	29,450
間接経費（千円）	3,600	3,600	3,000	10,200
合計（千円）	15,600	15,600	13,000	44,200

(別紙1) 各分担研究者の進捗状況

分 担 研 究 者 名	中尾一和、玄 丞杰、長船健二 (H22 年度より参画)
業 務 項 目 名	生活習慣病とその合併症を標的とするヒト iPS 細胞を用いた再生医療プロジェクト
機 関 名	国立大学法人京都大学

1. 課題開始時における達成目標

本研究では、ヒト iPS 細胞を用いた生活習慣病とその合併症の成因の解明と治療法の開発を目指す。肥満症と同様にインスリン抵抗性、高血糖、脂質異常症、脂肪肝などの異所性脂肪蓄積を呈し、肥満症の研究のモデルとして注目されている脂肪萎縮症に着目して、脂肪細胞を中心に研究を行う。また、生活習慣病の本態の重要な部分である動脈硬化症に着目して、血管構成細胞を中心に研究する。それらの研究により、生活習慣病の上流にある脂肪細胞、下流に位置する血管構成細胞などを標的として iPS 細胞を用いた疾患の成因解明、細胞治療法及び創薬システムの開発を目指す (図1)。

我々はこれまで脂肪萎縮症に対して、レプチンを用いたホルモン補充療法の臨床研究により、インスリン抵抗性、高血糖、脂質異常症、脂肪肝などの著明な改善を認めている (*N Engl J Med* 2004, *J Clin Endocrinol Metab* 2004, *J Clin Endocrinol Metab* 2007)。しかし、レプチン補充療法は、欠損した脂肪組織を回復させるわけではなく、脂肪の再生医療はそのより抜本的な治療法になり得る。そこで、本研究により、ヒト iPS 細胞より脂肪細胞の分化誘導法を確立し、それらを用いた脂肪再生医療の確立を目指す。また、脂肪萎縮症患者から iPS 細胞を樹立し、その脂肪細胞分化の異常を解析することにより、脂肪萎縮症の成因の解明を行い、再生医療開発戦略に資する。

ヒト iPS 細胞由来細胞の移植には腫瘍化の危険性など安全面での問題があるが、内分泌細胞については、ホルモンを分泌し生体内シグナルとのフィードバック機能を有していれば必ずしも体内で組織構造を構築する必要はなく、カプセル化などによる手法で移植の安全性を担保することが可能である (図2)。そこで、iPS 細胞からの脂肪細胞その他の内分泌細胞の樹立と、そのカプセル化の手法の開発も同時に行う。

一方、我々はこれまで生活習慣病の合併症の主因となる血管についても、マウス・サル・ヒト ES 細胞を用いた分化・再生研究を行い、一定の成果を挙げてきた (*Nature* 2000, *Circulation* 2003, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007)。その知見を生かし、ヒト iPS 細胞からの血管構成細胞の分化誘導法を確立する。それらヒト iPS 細胞由来血管細胞の機能的評価を行い、それらを用いた血管障害性疾患に対する細胞治療を目指す。また、先天性な原因により血管障害を来す疾患患者から iPS 細胞を樹立し、その血管分化過程および分化した血管構成細胞の異常を解析し、それら疾患の血管障害の病態制御を目指す。

図1

生活習慣病とその合併症を標的とする
ヒトiPS細胞を用いた再生医療

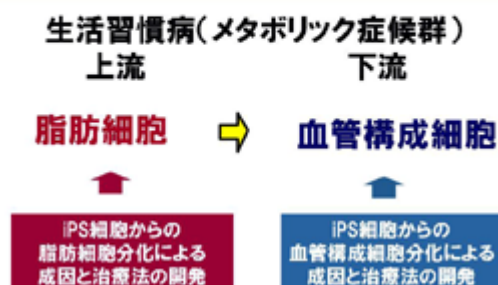
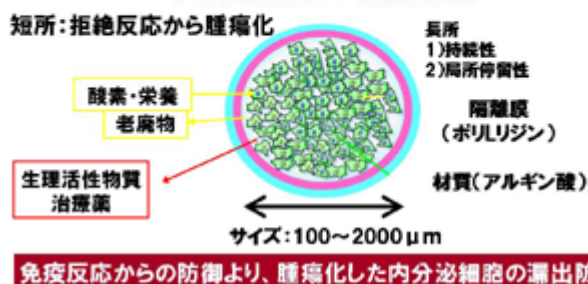


図2

機能的細胞リザーバーシステム(内分泌細胞コンテナ) 開発

ヒトES細胞からヒトiPS細胞由来の
内分泌細胞の細胞治療



2. 平成22年4月末時点における課題全体の事業計画に対する研究成果	
(1) 成果概要 ・ヒト iPS 細胞からの脂肪細胞および血管構成細胞への分化誘導技術を開発した。 ・ヒト iPS 細胞由来脂肪細胞の実験動物への移植効果の検討を行った。 ・ヒト iPS 細胞由来血管内皮細胞の <i>in vitro</i> での機能的評価を行った。 ・脂肪萎縮症を含めて生活習慣病の患者からの iPS 細胞の樹立を行った。	
(2) 研究の進捗及び成果 我々は <i>in vitro</i> でヒト iPS 細胞の脂肪細胞への分化誘導を世界で最初に示した (文献1)。さらにヒト iPS 細胞由来脂肪細胞をヌードマウスに移植して、1 週後、2 週後、4 週後において脂肪細胞が存在することを HE 染色、Oil Red O 染色、抗ヒト vimentin による免疫組織化学、RT-PCR を用いたヒトのレプチンや PPARγ などの脂肪細胞関連遺伝子の発現の検出を用いて証明した。さらに、ヒト iPS 細胞由来脂肪細胞の脂肪萎縮症への再生医療の前臨床研究に用いるための、脂肪萎縮症ヌードマウスを開発し、ヒト脂肪萎縮症と同様にインスリン抵抗性、高血糖、脂質異常症、脂肪肝などの異所性脂肪蓄積を示すことを明らかにした。脂肪萎縮症の成因解明、未同定の病因遺伝子の同定、将来の細胞治療の基礎的研究の目的で、先天性全身性脂肪萎縮症 3 例、後天性全身性脂肪萎縮症 1 例、家族性部分性脂肪萎縮症 1 例の疾患特異的 iPS 細胞を確立した。さらに、1 型糖尿病、2 型糖尿病、ミトコンドリア遺伝子異常による糖尿病の成因解明と細胞治療法の開発を目指して、1 型糖尿病 2 例、ミトコンドリア遺伝子異常による糖尿病 1 例の疾患特異的 iPS 細胞の確立を行っている。さらに、ヒト iPS 細胞より分化誘導した脂肪細胞などの内分泌細胞が生体内で安全で確実に効果を発揮できるようなカプセル化の技術 (機能性細胞リザーバーシステム) について、分担研究者の玄らと中尾らの教室との共同研究で開発を開始している。 一方、血管構成細胞に関しては、サルおよびヒト ES 細胞で我々が報告している手法に準じて、<i>in vitro</i> にてヒト iPS 細胞からの血管内皮細胞・平滑筋細胞の分化誘導に成功した (文献2)。さらに、いくつかの薬剤を用いることにより、無フィーダーで従来よりも血管内皮細胞の分化効率を 2~10 倍改善した誘導系を確立し、より多量の血管内皮細胞の単離に成功している。さらに、ヒト ES/iPS 細胞由来血管内皮細胞と成人の血管内皮細胞の機能的な比較を行い、ヒト ES/iPS 細胞由来の血管内皮細胞は成人の血管内皮細胞よりも細胞増殖能、内皮欠損回復能、管腔形成能が高いことを見出し、その機能的な差異に老化関連遺伝子 Sirt1 が関与していることを見出している (文献3)。さらに、分担研究者の長船らが、成人になると動脈瘤を呈する多嚢胞性腎症患者から iPS 細胞の樹立を行い、その iPS 細胞からの血管内皮細胞および平滑筋細胞の分化誘導を中尾らの教室で行い、それら細胞を単離し、遺伝子発現および細胞機能の異常の解析を行っている。今後、これらの知見を再生医療開発に供していく。	
3. 課題全体の論文発表件数	3 件
4. 課題全体の特許出願件数	0 件
5. 当初目標に対する達成度	
研究目標に対する中間段階の成果としてはある程度達成できていると考えている。	
6. 今後の展望	
<平成22年度の研究計画> ・玄らと中尾らの共同研究により、ヒト iPS 細胞より分化誘導した脂肪細胞などの内分泌細胞が生体内でフィードバック機能を有しつつホルモンを分泌できるようなカプセル化技術 (機能性細胞リザーバ	

ーシステム)を開発する。

・再生医療を目指して、ヒト iPS 細胞から脂肪細胞、血管構成細胞、骨細胞、副腎皮質細胞などの内分泌細胞への分化誘導の研究を行っているが、それら得られた内分泌細胞の機能について検討する。また、得られる内分泌細胞に関して、その機能を最適化するような分化誘導法の開発を行う。また、肝臓は人体の重要な内分泌・代謝臓器であるが、長船らは既存のヒト ES/iPS 細胞から肝臓を作製する方法を改良し肝細胞分化に一部成功している。本年度は効率を高めるためにさらなる改良を行う。

・長船らは、遺伝性腎疾患である「多発性嚢胞腎」特異的 iPS 細胞を同疾患の主要合併症である脳動脈瘤を有する患者から既に樹立した。中尾らとの共同研究にて血管細胞への分化誘導を行い、動脈瘤の病態形成に関与する血管の形態学および遺伝学的異常を同定する。

・長船らはヒト iPS 細胞から腎臓を派生させる中間中胚葉を分化誘導する方法を開発中であり、移植などの機能試験によって検証し分化誘導法を完成させる。

＜平成 23 年度の研究計画＞

・脂肪萎縮症などの疾患特異的 iPS 細胞を作製してきたが、これらの細胞を脂肪細胞などの内分泌細胞に分化誘導し、疾患の成因を検討する。

・機能性細胞リザーバーシステムを用いて、ヒト iPS 細胞由来内分泌細胞を動物、病態モデル動物に移植して、ヒト iPS 細胞由来内分泌細胞から分泌されるホルモンの生体内での動態および生体内シグナルとのインターアクションを検討し、それらが動物、病態モデル動物で示す意義について検討する。

・免疫不全動物血管内皮細胞傷害モデルを用いて、ヒト iPS 由来血管内皮細胞の細胞移植による内皮傷害改善効果を検討し、将来 iPS 細胞の安全性が確立された段階での臨床応用の可能性を探る。

・肝臓分化および中間中胚葉から腎前駆細胞への分化に関して増殖因子および低分子化合物のスクリーニングを行い、高効率に分化を誘導する因子を同定し、分化誘導法を確立する。

＜平成 24 年度の研究計画＞

・機能性細胞リザーバーシステムを用いて、ヒト iPS 細胞由来内分泌細胞を動物、病態モデル動物に移植して、ヒト iPS 細胞由来内分泌細胞の効果、安全性を検討して、その POC (Proof of Concept)の確立を目指す。ヒト iPS 細胞から作製された腎前駆細胞および肝細胞の試験管内での生理機能を検証し、さらに移植法を検討して腎、肝疾患モデルマウスへの移植を行うことにより、治療効果を判定する。

7. 特記事項

- ・世界に先駆けて、ヒト iPS 細胞から脂肪細胞への分化誘導法を開発し、論文として報告したこと
- ・世界に先駆けて、ヒト iPS 細胞由来脂肪細胞を脂肪萎縮症に移植することの前臨床研究に用いるために有用な脂肪萎縮症ヌードマウスの開発に成功していること。
- ・ヒト iPS 細胞から血管構成細胞を分化誘導しさらに純化する技術を開発し、論文として報告したこと。
- ・ヒト ES/iPS 由来血管内皮細胞の高い細胞機能と老化遺伝子の関連を見出し、それらの細胞材料としての有用性を見出していること。
- ・脂肪萎縮症、糖尿病、多発性嚢胞腎などの患者から疾患特異的 iPS を既に樹立していること。

8. 委託研究費一覧

	20年度	21年度	22年度	計
設備備品費(千円)	0	0	0	0
人件費(千円)	0	87	8,471	8,558
業務実施費(千円)	18,200	24,913	36,529	79,642
間接経費(千円)	5,460	7,500	13,500	26,460
合計(千円)	23,660	32,500	58,500	114,660

(別紙1) 各分担研究者の進捗状況

分 担 研 究 者 名	伊藤 壽一
業 務 項 目 名	iPS 細胞を用いた内耳再生医療の開発
機 関 名	国立大学法人京都大学

1. 課題開始時における達成目標

iPS 細胞を用いた内耳の再生を担当し、感音難聴に対する新しい治療法を開発する疾患指向型プロジェクトである。これまでの ES 細胞を用いた再生治療研究成果に立脚し、臨床応用を見据えた研究として、iPS 細胞から内耳細胞への分化誘導方法開発、iPS 細胞由来分化細胞を用いた内耳細胞移植による再生医療開発、新しい病態解析方法開発を行い、臨床応用における安全性の確保及びその評価技術の開発に取り組む。

2. 平成22年4月末時点における課題全体の事業計画に対する研究成果

(1) 成果概要

iPS 細胞を用いた内耳再生医療開発の基盤技術として、iPS 細胞から内耳への分化誘導技術開発を行い、iPS 細胞から内耳前駆細胞分化誘導方法を確立し、マウス内耳移植により内耳細胞への分化能力を確認し、ヒト iPS 細胞での再現性確認のための研究を開始した。iPS 細胞由来細胞の移植による内耳再生研究では、iPS 細胞由来神経前駆細胞および内耳前駆細胞の移植によりラセン神経節細胞様の神経細胞再生が誘導できることを確認し、iPS 細胞の由来によっては腫瘍形成が認められることが分かった。今後ヒト iPS 細胞由来細胞を用いたモルモットを用いた有効性検証、新生マウス蝸牛を用いた安全性検討を並行して行う基盤が形成された。

(2) 研究の進捗及び成果

iPS 細胞から内耳への分化誘導研究として、平成20年度には過去の ES 細胞での内耳への段階的分化誘導法 (Li et al. PNAS 2003)の再現性の検証、神経系への分化誘導法として、ES 細胞の神経分化誘導である Stromal cell-inducing activity (SDIA) 法およびレチノイン酸を用いる方法のマウス iPS 細胞での有効性を検証し、過去の段階的な内耳への分化誘導法では、内耳の初期マーカーである Pax2 の安定発現は認められなかったが、神経分化誘導は可能であった。平成21年度には、Wnt シグナル阻害剤 dickkopf 1、TGF β シグナル阻害剤 SIS3、Insulin-like growth factor-1 (IGF-1)による内耳への分化誘導方法 (Oshima et al. Cell 2010) の有効性を検証し、Pax2 の安定発現を確認し、新生マウス移植による分化誘導で各種内耳細胞のマーカー発現を確認し、ヒト iPS 細胞株2種類での再現性を解析中である。

細胞移植によるラセン神経節細胞再生研究として、SDIA 法にて神経分化誘導した iPS 細胞のマウス移植実験を平成20年度に行い、ES 細胞と同様に蝸牛でのラセン神経節細胞様細胞の導入に成功した。平成21年度には、安全性検証とクローン間での差異の検討を目的に、由来あるいは誘導方法の異なる3種類の iPS 細胞から誘導した神経前駆細胞のマウス移植実験を行い、移植後の細胞の腫瘍形成、神経分化に関する比較検討を行い、iPS 細胞誘導方法間での差はなく、成体マウス尾部線維芽細胞由来で腫瘍形成が有意に多く認められる事が判明した。また、Wnt シグナル阻害剤 dickkopf 1、TGF β シグナル阻害剤 SIS3、Insulin-like growth factor-1 (IGF-1)による内耳への分化誘導方法で分化させた細胞の移植実験でも、ラセン神経節細胞様細胞が認められた。現在、ヒト iPS 細胞を本方法で一旦内耳方向に分化誘導し、その後スフェア形成させ、ラセン神経節細胞再生ソースとして用いるための分化誘導実験を行っ

ている。移植細胞の品質検証をこれまでに確立した新生マウス蝸牛移植で行い、機能的再生検証目的はこれまでに開発したモルモット障害モデル(Ogita et al. 2009, 2010)を用いる。また、遺伝性難聴疾患特異的 iPS 細胞を用いた病態解析研究として、先天性難聴症例遺伝子スクリーニング、皮膚線維芽細胞採取、iPS 細胞樹立の倫理委員会の承認を得て、細胞供給のための基盤システムが確立された。遺伝性難聴疾患特異的 iPS 細胞を用いた病態解析研究の有用性を検証するためのモデルとして、すでに iPS 細胞からの誘導方法が報告されている (Oshima et al. Cell 2010) 有毛細胞の聴毛に変性が生じるモデルマウスを確立した (Kitajiri et al. Cell 2010)。このモデルマウス由来の iPS 細胞から有毛細胞を分化誘導することにより、iPS 細胞を用いた内耳病態解析の有効性の検証が可能となった。

3. 課題全体の論文発表件数

8 件

4. 課題全体の特許出願件数

0 件

5. 当初目標に対する達成度

iPS 細胞から内耳への分化誘導技術開発については、ヒト iPS 細胞研究の開始が本プロジェクト開始時の計画からみると、数ヶ月の遅れがあるが、おおむね順調に進捗しており、平成 22 年度からヒト iPS 細胞を中心とした解析を開始することができた。また、遺伝性難聴疾患特異的 iPS 細胞を用いた病態解析研究におけるヒト細胞採取に関するシステムが構築され、症例からの細胞採取が開始出来る体制を整えることができた。達成度は 75% と考える。細胞移植によるラセン神経節細胞再生研究では、安全性研究を含め、機能改善を目指した中型動物での基盤形成が終了し、ヒト iPS 細胞を用いた移植実験を開始する準備が整った。達成度は、70% と考える。

6. 今後の展望

マウス iPS 細胞で得られた知見をヒト iPS 細胞へ応用することにより、臨床応用に向けて解決すべき課題を明確にする段階にあり、今後 1 年間の研究で臨床応用実現につながる課題への絞り込みを行い、iPS 細胞技術の感音難聴治療開発への応用の道筋を明確にする。マウス iPS 細胞で得られた内耳前駆細胞への分化誘導について、ヒト iPS 細胞での再現性を速やかに解析すると同時に、移植への応用、安全性を考慮し、移植細胞の品質管理、純化についての研究をすすめる。同時に、内耳への分化誘導については、遺伝性難聴における障害の primary site となることが多い蝸牛側壁の細胞への分化誘導についての研究を進め、遺伝性難聴特異的 iPS 細胞を用いた病態解析への応用を図る。また、Kitajiri らが開発した有毛細胞の聴毛の毛根部に特異的に変性を生じる TRIOBP 遺伝子欠損マウス由来 iPS 細胞から有毛細胞への分化誘導を行い、in vivo での変性過程を、どこまで in vitro で検証できるかを明らかにする。ラセン神経節細胞再生のための移植実験では、SDIA 法および内耳前駆細胞誘導を経由する方法でヒト iPS 細胞から神経前駆細胞を作製し、モルモット障害モデルでの実験をへて、サルを用いた霊長類実験を行う。

7. 特記事項

世界で初めての iPS 細胞の内耳移植実験の成果を報告した (Nishimura et al. 2009)。内耳への細胞移植手技開発、移植後の機能解析について、内耳機能評価に適したモルモットでのモデル開発 (Ogita et al. 2009, 2010)、移植細胞の品質管理システムとして、新生マウス蝸牛への移植実験方法を確立し (Nishimura et al. 2009)、内耳細胞移植研究について世界で最も進んだ研究、開発システム構築を行うことができた。疾患特異的 iPS 細胞研究に関連して、iPS 細胞から誘導した有毛細胞を解析する目的に優れた新規遺伝性難聴モデルを確立した (Kitajiri et al. 2010)。このモデルを用いることにより、有

毛細胞の聴毛の早期変性をとらえることができ、疾患特異的 iPS 細胞研究の有用性を実証するモデルとして期待できる。

8. 委託研究費一覧

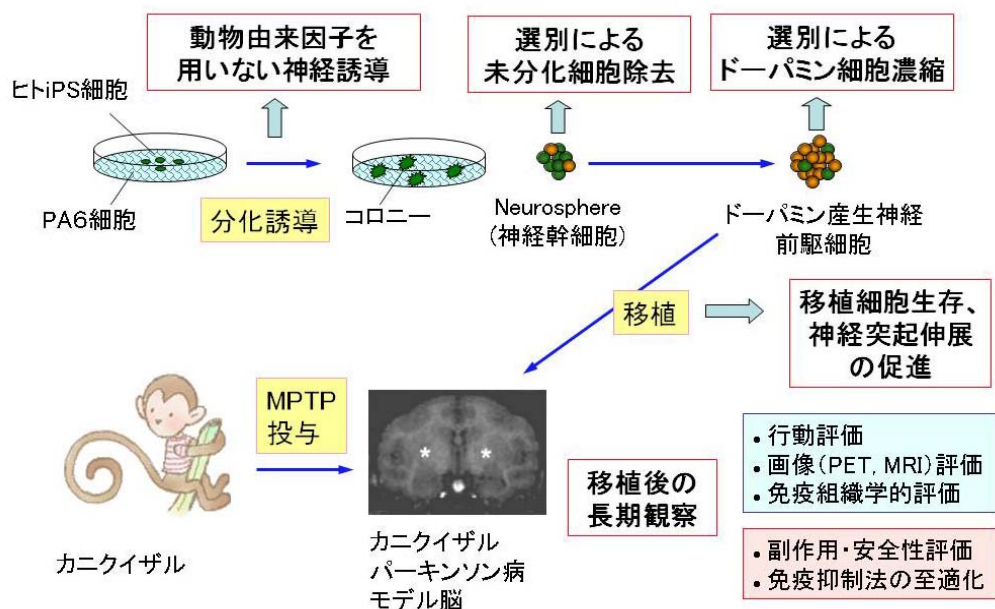
	2 0 年度	2 1 年度	2 2 年度	計
設備備品費（千円）	16,406	1,995	0	18,401
人件費（千円）	0	4,321	8,152	12,473
業務実施費（千円）	2,594	12,684	6,848	22,126
間接経費（千円）	5,700	5,700	4,500	15,900
合計（千円）	24,700	24,700	19,500	68,900

(別紙1) 各分担研究者の進捗状況

分 担 研 究 者 名	高橋 淳、井上 治久（平成22年度より参画）
業 務 項 目 名	ヒト iPS 細胞を用いた神経再生医療実現化のための技術開発
機 関 名	国立大学法人京都大学

1. 課題開始時における達成目標

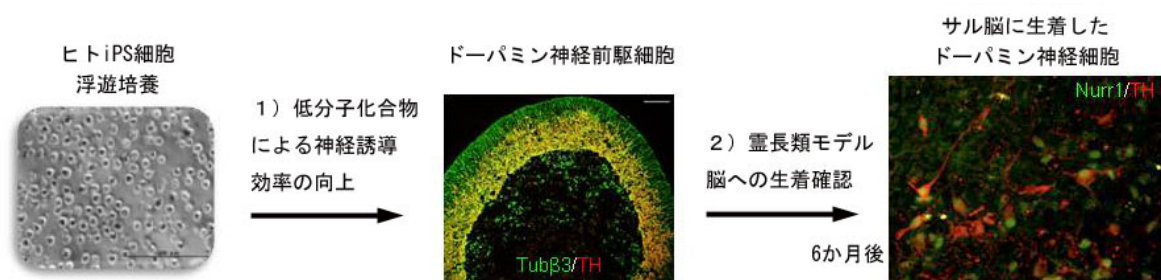
神経難病に対する細胞移植治療の実現化にむけて iPS 細胞の増殖制御及び分化誘導技術開発及び、疾患指向型プロジェクトによる分化細胞を用いた治療技術開発に取り組む。パーキンソン病を対象疾患として、特に移植細胞の分化誘導・選別技術の至適化（ヒト iPS 細胞からの動物由来因子を用いないドーパミン産生神経誘導、および移植後の腫瘍形成抑制）を主目的とし、モデル脳への移植結果をフィードバックしながら移植治療技術の完成を目指す。



2. 平成22年4月末時点における課題全体の事業計画に対する研究成果

(1) 成果概要

Nodal/ Activin シグナルおよび BMP シグナルを阻害する低分子化合物（SB431542, Dorsomorphin）を加えることによって神経系細胞誘導および細胞生存効率が有意に向上することを明らかにした。さらにこの方法を用いて浮遊培養系で誘導した神経前駆細胞がカニクイザル疾患モデル脳で移植6か月後にドーパミン神経細胞として生着することを確認した。



(2) 研究の進捗及び成果

1) SDIA 法ではマウス由来フィーダー細胞を用いるので、臨床応用に向けてフィーダー細胞や動物由来因子を用いない神経分化誘導法の開発に取り組んだ。無血清培地を用いた浮遊細胞系で BMP および Nodal/Activin 阻害剤を加えたところ、神経誘導効率と神経前駆細胞の生存が有意に向上した。浮遊培養系でこれら作用させると神経系細胞マーカーである PSA-NCAM の陽性細胞が 2 週間で 99.8% になった。さらにこの細胞をラミニン/ポリオルニチン上で接着培養するとドーパミン神経細胞のマーカー (TH) 陽性細胞が多数出現し、HPLC でドーパミンの産生も確認することができた。まだ BSA を完全に除去しきれていないが、動物由来因子の混入を最小限にしてヒト iPS 細胞からのドーパミン神経細胞誘導が可能になった。KSR と B27 添加因子に含まれる BSA を完全に除去することが今後の課題である。

2) ヒト iPS 細胞からの上記神経分化誘導において分化誘導日数を 28 日と 42 日に分け、分化状態の違いそれぞれの細胞を MPTP 全身投与で作製したパーキンソン病モデルカニクイザルの線条体に移植した。どちらの細胞も RT-PCR や免疫染色では未分化 iPS 細胞の残存は認められなかった。MRI による計測で、移植 6 ヶ月後において、分化誘導 28 日目細胞の移植片は 42 日目細胞のものよりも有意にサイズが大きいことが明らかになった (94mm^3 vs. 17mm^3)。移植 6 ヶ月後の脳切片の組織学的解析では、いずれの移植片でも悪性所見はみられず、未分化 iPS 細胞の残存や奇形腫の病理所見 (骨や筋肉などの形成) もみられなかった。免疫染色ではドーパミン神経細胞 (TH, Nurr1, Girk2 陽性) が移植片の周囲に生着していることが確認されたが、神経前駆細胞 (nestin 陽性) がまだ移植片の内部に存在した。移植前に十分時間をかけて分化誘導することで未分化 iPS 細胞の残存を無くすることができ、分化程度が高い方が脳内での細胞増殖が低いことが明らかとなった。

3. 課題全体の論文発表件数

0 件 (1 件投稿中)

4. 課題全体の特許出願件数

1 件 (うち国外 1 件)

5. 当初目標に対する達成度

1) 神経分化誘導: ヒト iPS 細胞からフィーダー細胞を用いない浮遊培養系でドーパミン神経細胞を誘導することができ、低分子化合物を加えることによってその効率を高めることができた。しかもこの方法で誘導した神経前駆細胞が MPTP 全身投与で作成したカニクイザルパーキンソン病モデルの線条体にドーパミン神経細胞として生着することが移植 6 か月後の免疫染色で確認できたので、目標はほぼ達成されたと考えられる。分化誘導時に使用する KSR と B27 添加因子にわずかに含まれる BSA について、現在ヒト血清由来因子を用いた KSR, B27 添加因子を試しているが少なくとも *in vitro* では遜色なく分化誘導が行えるという結果を得ているので、feeder-free, xeno-free 条件でのドーパミン神経細胞誘導法の確立はそう遠くないものと考えている。

2) 腫瘍形成抑制: 成果 2 に示した如く、42 日間分化誘導を行ってある程度成熟した細胞をモデルサルに移植した場合には、移植後 6 か月で細胞増殖が非常に遅くなっていることが明らかとなった。よって、ある程度目標達成の目途はついたと思われる。しかし、完全達成というにはドーパミン神経前駆細胞を純化する必要があると考えられ、それを 22 年度からの目標にしたい。

6. 今後の展望

1) これまでの研究で未分化 iPS 細胞を除去しても脳内で神経前駆細胞が遅々ではあるが増殖し続けることが明らかになりつつある。成果 2 で移植細胞の成熟度を上げることで脳内での細胞増殖を抑制できることが明らかになったので、細胞移植に適した分化程度を明らかにしその特異的表面マーカーを同定することによってドーパミン神経前駆細胞を純化する技術の確立を目指す。移植細胞内におけるドーパ

ミン神経細胞以外の細胞（例えばセロトニン神経細胞）の存在が移植後の不随意運動の原因であるとの報告もあるので、この技術は腫瘍形成抑制のみならず移植効果を高める上でも重要である。

平成 22 年度：ドーパミン神経分化過程におけるマーカー遺伝子発現の経時的变化を我々の分化システムで検討する。特にドーパミン神経前駆細胞が優勢となるタイミングで表面マーカーも含めて網羅的に遺伝子解析やセルソーティングを行い、ドーパミン神経前駆細胞をソーティングするための細胞表面マーカー（あるいはその組み合わせ）を同定する。

平成 23 年度：純化できたと思われるドーパミン神経前駆細胞を順次マウスあるいはラットのパーキンソン病モデル脳に移植し、その生存、増殖、機能を検討する。

平成 24 年度：齧歯類への移植で前駆細胞純化の効果が確認できれば順次カンクイザルパーキンソン病モデルへの移植を行い、少なくとも 6 か月以上の経過観察で細胞の生着や分化の程度を確認する。

2) パーキンソン病治療を目指して蓄積された技術や経験を踏まえて、22 年度からは筋萎縮性側索硬化症（Amyotrophic lateral sclerosis: ALS）も対象疾患に加える（井上が担当）。本研究では (1) 高度に進行する以前の ALS に対する病態緩和、および(2) 高度に進行し locked-in state と呼ばれる状態の ALS に対する神経機能補完を目的としている。

平成 22 年度：(1) ALS モデル動物への移植治療実験に際してのヒト iPS 細胞由来細胞の検討、(2) ALS 患者 iPS 細胞由来神経系細胞の移植後、神経機能補完の増幅について、他分野である Brain Machine Interface 技術との融合により推進する。(1) ALS モデルマウスである変異 SOD1 とランスジェニックマウスに対して、脳質内への直接移植により、ヒト iPS 細胞より分化誘導した神経幹細胞、グリア細胞、マクロファージ等の病変への生着効果を検討する。本年度最終目標は、病変部位への集積効率の良い細胞種の決定とする。(2)上位運動ニューロンの存在する大脳前頭葉部位に BMI 機器を装着したラットを用いて、同部位に ALS 患者 iPS 細胞由来神経系細胞を移植し、神経機能の新たな増強効果、外部への出力効果について解析する。本年度最終目標は、移植細胞機能の BMI による確認とする。

平成 23 年度：(1)移植後細胞の腫瘍化の有無の確認、また、移植細胞への自殺遺伝子の導入による腫瘍化細胞除去のシステムの確立を行う。(2)移植細胞の BMI との共同増幅効果の確認を行う。

平成 24 年度:(1)最適化した移植ヒト細胞とその移植による ALS モデルマウスの治療効果の検討を行う。(2)移植ヒト細胞と BMI による神経機能増幅効果・外部機器への出力効果について、ALS 患者 iPS 細胞由来細胞と非 ALS 細胞との比較解析を行う。

7. 特記事項

霊長類モデルを用いた細胞移植の評価系として技術的に確立しているので、前臨床試験のモデルケースとなりうるし、他施設への技術移転も可能。より根本的な問題としてヒト iPS 細胞そのものの安全性があるが、山中研究室で作製された新たな細胞株も我々のシステムですぐに評価可能である。

8. 委託研究費一覧

	20年度	21年度	22年度	計
設備備品費（千円）	10,609	0	760	11,369
人件費（千円）	4,069	6,896	8,047	19,013
業務実施費（千円）	10,122	17,904	21,192	49,218
間接経費（千円）	7,440	7,440	9,000	23,880
合計（千円）	32,240	32,240	39,000	103,480

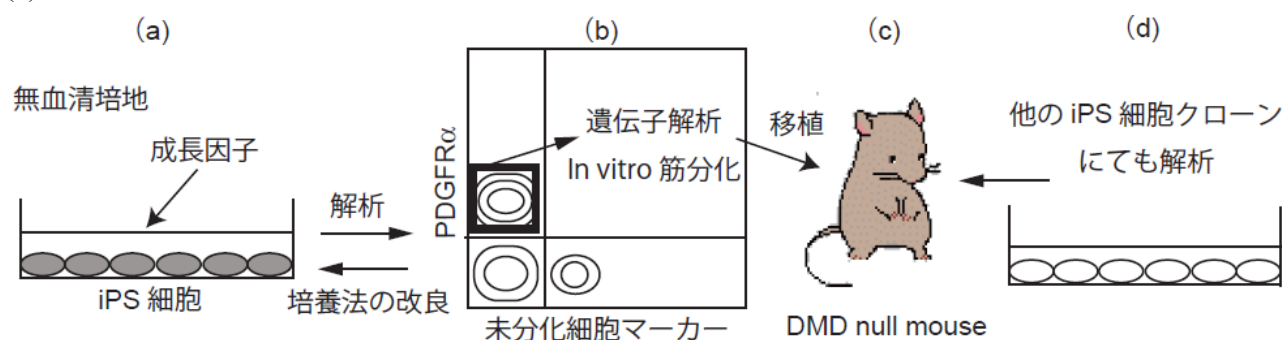
(別紙1) 各分担研究者の進捗状況

分 担 研 究 者 名	瀬原 淳子、櫻井 英俊（平成22年度より参画）
業 務 項 目 名	iPS細胞からの骨格筋前駆細胞の作成と再生筋への導入（平成21年度まで） 難治性筋疾患に対する細胞移植治療の開発（平成22年度より）
機 関 名	国立大学法人京都大学

1. 課題開始時における達成目標

iPS細胞から骨格筋前駆細胞を効率的に分化誘導・精製して、再生筋によく導入する技術確立する。

- (a) 臨床応用を目指し、無血清培地での分化誘導法を開発する。
- (b) 表面マーカーを用いて、骨格筋前駆細胞を精製する。
- (c) 筋ジストロフィーモデルマウスへの移植により、再生筋への導入技術を開発する。
- (d) 他のiPS細胞クローンにても解析し、再現性のある安定した技術であることを確認する。



2. 平成22年4月末時点における課題全体の事業計画に対する研究成果

(1) 成果概要

マウス iPS 細胞を用いた先行研究では、上記(a)～(d)まで解析が終了し、再現性があり効率の良い(40%以上の誘導効率)骨格筋前駆細胞誘導技術、移植導入技術が確立された。

また細胞融合を高率で起こす骨格筋前駆細胞を純化する新たな表面マーカーを開発した。

ヒト iPS 細胞を用いた研究では、上記(a)の段階である。マウスとは別の分化誘導法を用いて 25%程度の誘導効率である。

(2) 研究の進捗及び成果

iPS細胞から骨格筋前駆細胞誘導および再生筋への導入技術（目標 a～d まで全体）

まず先行研究であるマウス iPS 細胞を用いた研究では、iPS-TTF-DsRed-256H-18(3 因子で初期化)を用いた。コラーゲンタイプ IV プレート上で、0.2% BSA SF-03, 2-mercaptoethanol 存在下、無血清培地で培養した。BMP 4 添加で 3 日培養後、LiCl を含む培地に交換し、さらに 3 日間培養した。同様の条件で、FGF、アクチビンや IGF-1, TGF-beta などの効果を検討した。フローサイトメーターにて沿軸中胚葉の表面マーカーである PDGF receptor alpha (PDGFRα)の発現を見ることで誘導効率を解析した。その結果、誘導細胞の 30-37%を PDGFRα(+)細胞として回収することができた。まず、BMP だけでなくアクチビンを加えることが、マウス iPS 細胞の無血清培地における培養に必須であった。次に、IGF-1 は誘導 iPS の増殖に促進的に働くが、Myf-5 の発現の上昇効果はない。それに対して、LiCl は、Myf-5 の発現に関して促進的に働き、骨格筋細胞の誘導に正の効果があることがわかった。さらに、誘導時に細胞密度も非常に重要であり、これを制御することによって、PDGFRα(+)細胞への誘導を最大 46%まで高めることができた。この誘導法は他の初期化方法の異なる iPS 細胞クローン (iPS-Ng-20D-17, iPS-2Aplasmid) にても同様に 40%以上の効率で PDGFRα(+)細胞を誘導することが出来た。この細胞をさらにプレート中で無血清培養すると、10%～20%の細胞が Myogenin 陽性細胞となり、さらにミオシン (+) 細胞が観察された。この結果確か

にこの PDGFRa(+)細胞の中に骨格筋を形成する筋芽細胞が含まれていることが示された。

このようにして iPS (DsRed(+)) 細胞から無血清培養条件で誘導された PDGFRa(+)細胞を、ジストロフィン欠損 (DMD-null) マウスの片側の前脛骨筋に筋注にて移植し、その効果を検討した。移植後 4 週間後マウスを安楽死させ H.E.染色で組織を評価した。PBS を注入したもう片側の対照前脛骨筋と比較して、iPS 由来 PDGFRa(+)細胞移植筋では炎症範囲の減少、筋再生の収束など病理的な改善が認められた。また組織免疫染色での評価において、ジストロフィンの発現が見られ、生化学的な病態の改善を意味した。さらに SM/C-2.6 陽性の筋衛星細胞の中に、頻度は低い DsRed 陽性細胞を認め筋衛星細胞への分化が示唆された。この結果を確認するため、PDGFRa(+)細胞が移植された骨格筋を移植後 8 週時に取り出し、コラゲナーゼ処理により筋繊維を分解した後、細胞成分だけを取り出し初代培養を行った。その結果 DsRed 陽性で、かつミオシン陽性の移植 iPS 細胞由来の筋繊維を認めたため、生体内で筋衛星細胞へと分化していることが確認された。さらに現在のところ、骨格筋への移植によるテラトーマ形成などの副作用は見られていない。しかし今なお慎重な検討を要すると考えている。

またヒト iPS 細胞からの分化誘導研究も平成 21 年度中期より開始している。現在のところ KSR を含む培地ではあるものの、PDGFRa(+)細胞が 25%ほど誘導できる培養法を確立した。

筋細胞精製のための表面マーカーの開発 (目標 b)

細胞集団の均一性を向上させ再生筋により効率よく導入できること、癌原性を除去することなどを目標に、分化筋細胞に特異的なマーカーの開発を行った。GFP でマークした分化筋細胞を用いてマウスを免疫し、得たモノクローナル抗体をスクリーニングし、その中から、筋形成能をもつ細胞を濃縮できる抗体を選び、その性質やエピトープとなる分子の同定を行った。この分子は、細胞分化後早期に細胞表層に発現する分子で、それを発現する細胞を集めると筋形成能が促進されること、再生筋に効率よく導入できることを見出した (投稿準備中)。

3. 課題全体の論文発表件数	1 件
4. 課題全体の特許出願件数	1 件 (うち国外 1 件)

5. 当初目標に対する達成度
マウス細胞研究では 70%であるが、ヒト細胞研究ではまだ 10%程度である。

6. 今後の展望

平成 22 年度は引き続き無血清培地でのヒト iPS 細胞からの中胚葉前駆細胞誘導を研究する。現在 PDGFRa をマーカーとして約 25%程度の誘導効率であるため、さらに効率の良い誘導方法をさまざまな成長因子を組み合わせることで開発してゆく。同時にこの中胚葉前駆細胞から成熟骨格筋への無血清誘導も研究する。その過程で様々な段階の骨格筋前駆細胞が出現すると考えられるが、どの時点での細胞が生体内での生着が良く、骨格筋再生に寄与するかを、免疫抑制剤投与下の DMD-null マウス、または中畑研究室で開発中の NOG/mdx マウスへの移植実験により解析する。中畑研究室で既に開発されている血清を含む培地での骨格筋誘導での細胞をコントロールに、最も生着の良い細胞誘導法を確定する。また、問題となっているのが再現性である。マウス iPS 細胞誘導においてもヒト iPS 細胞誘導においても、血清を用いたシステムであるため、細胞クローン間で反応性に大きな差があり、うまく誘導できるものと、全く誘導できないクローンとがある点が乗り越えなければならない課題である。マウス iPS 細胞研究で我々が示したように、無血清誘導は極めて再現性の高い誘導法であると考えられるため、中畑研究室の方法とは異なり、どのような細胞クローンでも再現性の得られる無血清誘導法を確立することが、我々の大きなテーマであるとする。

また、近い将来の臨床応用を目指す上で重要と考えられる、筋前駆細胞・筋衛星細胞への分化効率・精製効率を高める研究を並行して行う。

平成 23 年度は移植されたマウスの解析を中心に行う。現在は筋注にて移植しているが、臨床応用を考

えると血管内投与による全身への移植が望ましい。静注あるいは動注による投与実験を行い評価する。また生着だけでなく骨格筋機能の再建も目指し、筋衛星細胞への分化、またヒト iPS 細胞由来筋衛星細胞を分離し再移植することで、繰り返しての再生を行う能力があるかどうかを解析する。同時に移植によりジストロフィンが発現したマウスの運動機能の評価をローターロッドテストなどにより行う。また戸口田研で開発されているイヌ iPS 細胞の樹立を待ち、前臨床試験に備えイヌ iPS 細胞から無血清培地での中胚葉前駆細胞誘導を、これまでの知見を活かして研究開発する。また、前年度開発した筋前駆細胞・筋衛星細胞への効率的分化・精製法の、マウスでの評価を行う。

平成 24 年度は、ヒト iPS 細胞の様々なクローンを用いて上記研究の再現性を確認する実験を行う。ヒト iPS 細胞由来中胚葉前駆細胞移植による、筋ジストロフィーモデルマウスの治療をテーマに論文作成する。またイヌ iPS 細胞由来中胚葉前駆細胞を筋ジストロフィーモデル犬へ移植する前臨床試験について、国立精神神経センター・武田研究室との共同研究という形でスタートさせる。

全体の中で、ヒト iPS 細胞からさまざまな無血清誘導条件で発生学の知見に基づいて系統的に分化させており、沿軸中胚葉前駆細胞から骨格筋前駆細胞への分化と枝分かれして、骨・軟骨前駆細胞や腱前駆細胞などへの分化に関する知見が集積すると考えられる。無血清誘導は臨床応用に近い技術であるので、拠点内での成果の共有を進めることで、骨格筋以外の再生分野でも成果につながると考える。

7. 特記事項

マウス iPS 細胞を用いて無血清培養に発生学で得られた知見を当てはめることで、効率よく再現性の高い骨格筋前駆細胞誘導法を開発した。その内容で米国での特許出願を行った。

8. 委託研究費一覧

	20年度	21年度	22年度	計
設備備品費（千円）	882	926	406	2,214
人件費（千円）	7,012	4,480	7,797	19,289
業務実施費（千円）	8,906	11,394	9,102	29,402
間接経費（千円）	5,040	5,040	4,686	14,766
合計（千円）	21,840	21,840	21,991	65,671

(別紙1) 各分担研究者の進捗状況

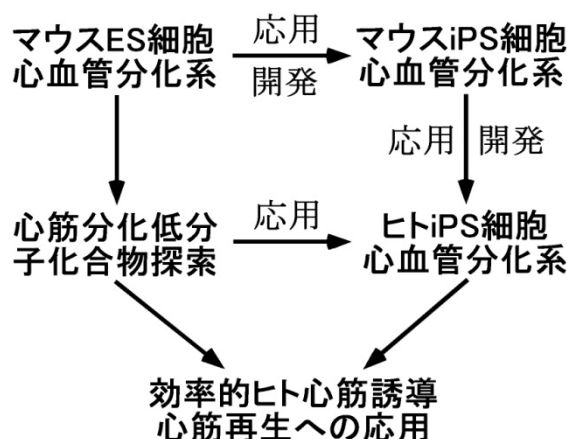
分 担 研 究 者 名	山下 潤
業 務 項 目 名	iPS 細胞を用いた心血管分化機構の解明と創薬研究システムによる心血管再生治療法の開発
機 関 名	国立大学法人京都大学

1. 課題開始時における達成目標

iPS 細胞を用いた新しい心血管細胞分化システムを構築し、分化機構の解明と新たな創薬分子ターゲットの創出及び創薬スクリーニングシステムの構築による

「iPS 細胞の創薬研究基盤」の形成とその再生治療応用研究を行う。

1) ヒト及びマウス iPS 細胞を用いて分化機構の解析が可能な新しい心血管分化系を構築する。 2) 心血管分化過程における網羅的遺伝子発現プロファイルと遺伝子機能解析をもとに創薬分子ターゲットとなる心血管分化遺伝子を同定する。 3) 同分子に作用する低分子化合物の **target-based** アッセイによる同定。 4) 同分化系を用いた心血管分化誘導低分子化合物の **cell-based** スクリーニングにより心血管分化再生誘導薬の研究開発を行う。 5) これらの検討を元に効率的な心血管分化誘導法の開発と細胞移植治療応用を検討し、包括的に心血管再生研究を進める。



2. 平成22年4月末時点における課題全体の事業計画に対する研究成果

(1) 成果概要

- ① マウス iPS 細胞からの新しい系統的心血管分化誘導法の開発
- ② ヒト iPS 細胞からの機能的な心筋細胞の分化誘導
- ③ 免疫抑制剤サイクロスポリン A (CSA)によるマウス ES 細胞からの効率的な心筋分化誘導法の開発
- ④ マウス ES 細胞心筋分化系を用いた低分子化合物ライブラリー-HTS 系の構築
- ⑤ 海洋生物由来化合物ライブラリーからの新規心筋分化促進物質の同定
- ⑥ CSA 法の導入によるヒト iPS 細胞からの心筋分化の効率化

(2) 研究の進捗及び成果

- ① マウス iPS 細胞からの新しい系統的心血管分化誘導法の開発

分担者が構築してきたマウス ES 細胞からの種々の心血管細胞の系統的分化誘導法をマウス iPS 細胞に適用し、マウス iPS 細胞から血管内皮細胞・壁細胞、血球細胞、心筋細胞を共通の前駆細胞 Flk1 陽性細胞から系統的に分化誘導することに成功した (Narazaki, **Circulation**, 2008)。
- ② ヒト iPS 細胞からの機能的な心筋細胞の分化誘導

Mummery らが 2003 年に報告した支持細胞 END2 細胞を用いたヒト ES 細胞からの心筋分化誘導法(Mummery, **Circulation**, 2003)を応用し、ヒト iPS 細胞からの拍動心筋細胞の誘導に成功した。これらの細胞は、心筋マーカー遺伝子の発現、サルコメア構造の形成、同期した Ca 取り込みや心筋型

活動電位、種々の電子顕微鏡的特徴（Z 帯をともなう筋線維、豊富なミトコンドリア、分泌顆粒、介在板等）を認め、機能的ヒト心筋細胞の分化誘導に成功していると考えられた（投稿準備中）。

③ 免疫抑制剤サイクロスポリン A (CSA)によるマウス ES 細胞からの効率的な心筋分化誘導法の開発

分担者は、免疫抑制剤の CSA が全く新しい強力な心筋分化促進作用を有することを見出した。CSA をマウス ES 細胞由来 Flk1 陽性細胞に添加すると、心筋細胞及び心筋前駆細胞の分化が従来の 10-20 倍促進された。論文に報告するとともに(Yan, **Biochem Biophys Res Commun**, 2009)、特許申請を行った（PCT 出願）。

④ マウス ES 細胞心筋分化系を用いた低分子化合物ライブラリー-HTS 系の構築

CSA のような強力な化合物の発見により、CSA を positive control として心筋分化を定量的に評価する化合物の HTS 系の構築が可能となった。心筋特異的な α -MHC プロモーター/GFP 遺伝子を導入した ES 細胞を用いて、96 ウェルプレートにて心筋分化量を GFP にて評価した。既存化合物ライブラリーを用いた feasibility スタディを行ったところ、既存化合物中に含まれていた CSA をこれまでと同レベルの活性として検出することが可能であり、信頼性の高い HTS 系の構築に成功した。

⑤ 海洋生物由来化合物ライブラリーからの新規心筋分化促進物質の同定

④の HTS 系を用いて海洋生物由来化合物ライブラリーをスクリーニングし、新規心筋分化促進物質の探索を行った。約 1000 サンプル（=20 万化合物相当）のスクリーニングにより、CSA の約 1000 倍低濃度（nM レベル）で心筋分化促進作用を示す新規化合物の同定に成功した。他にも心筋分化を促進するヒットサンプルを得ている。（特許申請準備中）

⑥ サイクロスポリン A 法の導入によるヒト iPS 細胞からの心筋分化の効率化

③で見出した強力な CSA の作用をヒト iPS 細胞からの心筋分化誘導へ応用している。現在、CSA の投与により拍動心筋コロニーの出現が従来の約 5 倍増加する結果を得ている（投稿準備中）。

3. 課題全体の論文発表件数	3 件
----------------	-----

4. 課題全体の特許出願件数	1 件（うち国外 1 件）
----------------	---------------

5. 当初目標に対する達成度

iPS 細胞心血管分化系の構築、ヒト iPS 細胞からの心筋細胞分化、低分子化合物 HTS 系の構築、新しい心筋分化促進物質の同定、と当初目標の 1) 4) はすでに達成している。さらに CSA の応用によるヒト iPS 細胞心筋分化の効率化は当初目標の最終項目 5) の一部にまで至る成果である。

6. 今後の展望

- ① 新規心筋分化促進物質の探索
- ② 新規心筋分化促進物質の作用機構の解析
- ③ ヒト iPS 細胞の効率的な心筋分化誘導法の確立
- ④ 新規化合物の生体内における心筋再生機能の検討
- ⑤ ③の心筋細胞移植への応用（現時点では別研究計画にて進行中）
- ⑥ ③-⑤を総合し、ヒトへの応用を目指した橋渡し研究、前臨床研究への移行を目指す。

- <平成 22 年度>
- ① 現在の海洋生物ライブラリーの探索の継続とともに、分担研究者京都大学上杉志成教授との共同研究を実施し、同教授が有する新たな合成化合物ライブラリーの探索を行う。
 - ② ヒットサンプルに関しては化合物の同定、同定化合物に関しては心筋分化誘導の作用機構の検討を行う。標的分子探索も行い、同定化合物の作用機構を解析する。

- ③ ①②の成果をヒト iPS 細胞に応用し、効率的な心筋分化誘導を達成する。
- ④ ①②で同定した化合物を生体に投与（現在はマウスまたはラット心筋梗塞モデルを想定）し、成体における心筋再生作用の有無を検討する。

<平成 23 年度> ①－④の継続に加えて、

- ⑤ ヒト iPS 細胞由来心筋細胞の（マウス・ラット）動物モデルへの移植実験。現在本プロジェクト外で基礎的研究を行っている。同研究終了後、同技術を委嘱適用する。

<平成 24 年度> ①－⑤の継続及び

- ⑥ i) 同定化合物が④の生体モデルにおいても効果が認められた場合は、同化合物の投与をブタ等大型動物において行う。マウスにおける安全性試験等を行い、薬剤としての開発研究へ移行を進める。

- ii) ヒト iPS 細胞由来心筋細胞移植のブタ等への拡張を検討する。（スケールアップのため、さらなる分化誘導効率の改善等が必要な可能性がある。）ヒト細胞移植の臨床応用へ向け研究を進める。

最終的に、薬剤または細胞移植による心筋再生治療に関して、前臨床試験段階への移行を目標とする。ヒト iPS 細胞からの心筋分化誘導法、細胞移植法等、本研究において開発された諸技術に関しては、有効性安全性等の確立とともに共同研究者等への技術移転を順次行う。

7. 特記事項

1) マウスiPS細胞由来心血管分化誘導法の開発：世界に先駆けてiPS細胞からの心血管細胞誘導を達成した。心血管細胞のみならずiPS細胞からの細胞分化誘導としても最も早い報告であり、2008 年国際幹細胞学会ISSCRにおいて口述発表に選抜され、立見も出る盛況下に発表した。またCirculationの論文はCirculationのeditorらにより同年の基礎科学部門最優秀論文Best Paper Awardに選出されるなど、国際的にも非常に高い評価を受けている。同成果は、読売新聞等全国紙やメディカルトリビューン枠付き記事にて報道された。

2) サイクロスポリンA法の開発：CSAによる心筋分化誘導作用は非常に強力であり、現在 1 個のマウスES細胞から 200 個の心筋細胞を誘導可能であり、世界最高レベルの誘導効率である。同作用はマウス・ヒトiPS細胞においても認められ汎用性が高い。iPS細胞への作用を含めて特許申請済みである。同論文筆頭著者は、本業績で日本循環器学会国際留学生YIAを受賞した。日本経済新聞にも掲載された。

3) これら一連の成果及び試みを総説(invited)として発表した(Yamashita, **Exp Cell Res**, in press)。

8. 委託研究費一覧

	20年度	21年度	22年度	計
設備備品費（千円）	11,347	0	0	11,347
人件費（千円）	5,362	13,393	5,765	24,840
業務実施費（千円）	7,791	16,607	19,235	43,313
間接経費（千円）	7,350	9,000	7,500	23,850
合計（千円）	31,850	39,000	32,500	103,350

(別紙1) 各分担研究者の進捗状況

分 担 研 究 者 名	戸口田 淳也、前川 平、山中 伸弥（平成 21 年度に下記の 2）に係る項目を担当）
業 務 項 目 名	1) iPS 細胞を用いた間葉系幹細胞の同定と細胞治療の安全性評価（H21 年度まで） 2) 前臨床研究および臨床研究推進体制準備（H21 年度まで） 3) 前臨床及び臨床研究の総合的推進（H22 年度より）
機 関 名	国立大学法人京都大学

1. 課題開始時における達成目標
1) iPS 細胞を用いた間葉系幹細胞の同定と細胞治療の安全性評価（平成 21 年度まで） iPS 細胞より間葉系幹細胞(Mesenchymal Stem Cell、MSC)を誘導し、更に分化間葉系細胞を誘導するための基盤情報を得る。臨床応用を目指して分化過程及び最終分化細胞における変異発生監視システムを構築する。 2) 前臨床研究および臨床研究推進体制準備（平成 21 年度まで） 急速に進展している iPS 細胞樹立技術を臨床応用に円滑につなげる前臨床研究、および臨床研究を見据えた研究を効果的、効率的に推進可能とする設備機器整備・体制構築を行う。 3) 前臨床及び臨床研究の総合的推進（平成 22 年度より） iPS 細胞由来分化細胞を用いた細胞治療を遅滞なく実施するために、平成 22 年 2 月 26 日に竣工した iPS 細胞研究所 (CiRA) 内の Cell Processing Center (CPC)である FiT を Good Manufacturing Practice (GMP) に準拠した細胞調製を遂行することができる施設として稼働させる。そのための基盤を京都大学医学部附属病院内の CPC である分子細胞治療センター(CCMT)の協力を得て、種々の管理基準書や標準作業手順書(Standard Operating Procedure)などを整備し、運用ノウハウを導入する。
2. 平成 22 年 4 月末時点における課題全体の事業計画に対する研究成果
(1) 成果概要 1) iPS 細胞を用いた間葉系幹細胞の同定と細胞治療の安全性評価（平成 21 年度まで） 同一ドナー由来の骨髄間質細胞と皮膚線維芽細胞から作製した iPS 細胞 (iPSC-hBM 及び iPSC-hDF) を用いた解析により、iPSC-hBM が間葉系組織への分化能において優れていること及びいくつかの iPSC-hBM 特異的な遺伝子を単離同定した。安全性評価法として、間葉系幹細胞を用いた研究で樹立した、癌抑制遺伝子である p16 遺伝子のメチル化を $1/10^4$ の感度で検出できる手法を用いて、iPS 細胞の評価を行った。 2) 前臨床研究および臨床研究推進体制準備（平成 21 年度まで） CiRA における前臨床研究の推進と将来の臨床研究の施行を目標とし、CCMT において蓄積してきたノウハウを導入し、最新の設備を有する FiT の設計を行い、設備を完成させた。臨床応用に向けた iPS 細胞樹立・維持培養系の開発を進めた。 3) 前臨床及び臨床研究の総合的推進（平成 22 年度より） CCMT のもつ文書管理基準など開発段階に応じたアプローチに基づき、治験薬 GMP の概念に準拠した治療用ヒト細胞のプロセッシングに適応できるフェーズ I - GMP を FiT において確立するため、その整備に着手した。更に FiT を GM レベルの CPC として運用していくフィージビリティスタディとして、現在 CCMT を用いて遂行されている MSC を用いた細胞治療臨床試験を、FiT にて遂行することを計画し、そのための人員機器の整備を行った。また前臨床研究に用いる中型動物であるウサギ、イヌの iPS 細胞作製に着手した。
(2) 研究の進捗及び成果 1) iPS 細胞を用いた間葉系幹細胞の同定と細胞治療の安全性評価（平成 21 年度まで） ①iPS 細胞を用いた間葉系幹細胞の同定：同一ドナー由来の骨髄間質細胞と皮膚線維芽細胞から、それぞれ iPS 細胞を樹立した (iPSC-hBM 及び iPSC-hDF)。iPSC-hBM 及び iPSC-hDF から embryonic body 形成を経て、間葉系細胞を単離し、MSC と同様の分化誘導法を用いて骨、軟骨及び脂肪への分化誘導を行った。更にそれぞれでテラトーマを形成させ、その特徴を解析した。

これらの解析で iPS-hBM が、間葉系組織への分化能において優れていることが判明した（図 1）。

そこで、両者の未分化状態での遺伝子発現を網羅的に解析したところ、いくつかの iPS-hBM 特異的な遺伝子が単離できた。その多くは、snRNA に属するものであったが、MSC のマーカーとなる候補もいくつか単離出来た（図 2）。

これらの分子は、iPS 細胞の起源組織に由来する性質を理解する上で重要な意義をもつと考えられる。以上

上の成果は現在論文投稿準備中である（なお発表内容が第 8 回国際幹細胞生物学会の Traveling Award に選定された）。

②細胞治療の安全性評価：安全性評価法として、癌抑制遺伝子である p16 遺伝子に着目し、そのメチル化を $1/10^4$ の感度で検出できる手法を開発した。この方法を用いて iPS 細胞のクローン間で p16 遺伝子のメチル化の有無及び免疫不全マウス接種で形成された腫瘍組織におけるメチル化を解析し、いずれも陰性であった。

2) 前臨床研究および臨床研究推進体制準備（平成 21 年度まで）

前臨床研究：平成 22 年 2 月に竣工した CiRA において効率的にマウス、ラット、サルを用いた前臨床研究が推進できるように、飼育施設の整備及び治療効果の評価のための CT、MRI 等の画像解析機器を整備した。

臨床研究：CiRA における CPC である FiT が遅滞なく稼働できるように、京都大学医学部附属病院内の CPC である CCMT の運営担当者と協議の上で、必要な環境整備を行った。なお、この設備導入においては、CiRA のみならず、将来の共同利用・共同研究施設認定による開かれた中核拠点としての活躍を考慮にいて、設備計画を策定した。できる限りヒト以外の異種成分を含まない（xeno-free）iPS 細胞の樹立・維持培養系の開発を行った。フィーダー細胞に関しては、iPS 細胞の元細胞を自己フィーダー細胞として使用可能なことを明らかにした。また、xeno-free 培地の検討も行い、臨床応用に最適な条件を整えることを始めた。

3) 前臨床及び臨床研究の総合的推進（平成 22 年度まで）

前臨床研究：動物施設を用いた前臨床試験を展開する。齧歯類より、ヒトに近いモデル動物としてより前臨床試験のデータとして意義の高い中型動物であるウサギ、イヌの iPS 細胞作製に着手した。

臨床研究へ向けての整備：FiT を GM レベルの CPC として運用していくフィージビリティスタディとして、現在 CCMT を用いて遂行されている MSC を用いた細胞治療臨床試験を、FiT にて遂行することを計画した。ワーキンググループを立ち上げ、実践のための製造管理、品質管理、衛生管理、教育訓練等についての手順書を作成し、それに基づいて施設の運営及び特化した技術を有する人員の育成を行う。そして製造された細胞の品質・安全性の評価により施設としてのバリデーションを行う。

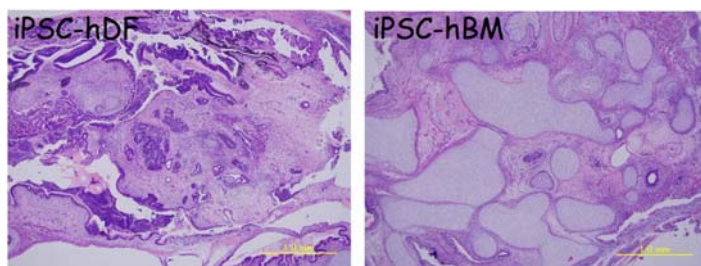


図1. 起源の異なるiPS細胞により形成されたテラトーマ組織。同ドナーの皮膚線維芽細胞(hDF)及び骨髄間質細胞(hBM)より作製したiPS細胞を用いて形成したテラトーマの組織像。

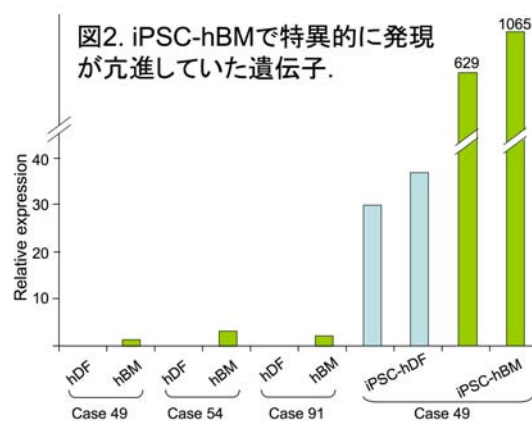


図2. iPSC-hBMで特異的に発現が亢進していた遺伝子。

3. 課題全体の論文発表件数

4 件

4. 課題全体の特許出願件数

0 件

5. 当初目標に対する達成度

1) iPS 細胞を用いた間葉系幹細胞の同定と細胞治療の安全性評価（平成 21 年度まで）

機能解析には至っていないが、特異的遺伝子の同定に成功したことより、目標の 70%は達成された。

2) 前臨床研究および臨床研究推進体制準備（平成 21 年度まで）

十分な基盤体制が確立されつつあり、目標の概要は達成できた。

3) 前臨床及び臨床研究の総合的推進（平成22年度より） 約1ヶ月の展開であり、達成度の評価には至らないが、計画通り進行している。				
6. 今後の展望				
平成22年度 前臨床研究の推進：中型動物のiPS細胞の作製を進める。特にイヌに関しては、筋ジストロフィー、血友病及び筋萎縮性側索硬化症など、ヒトの病態のモデルがあり、かつCiRA内にそれぞれの疾患の研究者が存在していることより、重点的に進める。 臨床研究の推進：FitのGMPレベルでのバリデーションを進め、準備が整い次第、現在の細胞治療試験の内容変更を申請し、FiTでの遂行を目指す。				
平成23～24年度 前臨床研究の推進：中型動物のiPS細胞の作製を進める。作製されウサギ及びイヌiPS細胞をCiRA内外の研究者に供給し、動物疾患モデルの治療等の研究に寄与することを目指す。 臨床研究の推進：引き続き、Fitでの細胞治療試験を試験終了まで続行する。得られた運営データを総括し、最終的な目標であるiPS細胞由来分化細胞を用いた細胞試験の遂行について、必要十分な体制の整備を目指す。				
7. 特記事項				
平成21年度までのiPS細胞とMSCに関連する研究の成果は、由来組織依存性のiPS細胞の特質という、現在多くのiPS細胞研究者が様々なアプローチで取り組んでいる課題に対して、至適な研究材料となるものである。リプログラミング機構の解明に寄与すると同時に、本プロジェクトの目的である細胞治療の実現に向けて、どのような細胞をiPS細胞の細胞源とすべきかという問題に対しても寄与する成果である。また単離したMSC特異的遺伝子群は、MSCの本態解明に繋がると同時に、今後、間葉系組織の難治性疾患の病態解明・創薬への取り組みにおいて、iPS細胞からMSCを誘導する際の指標となるものと考ええる。 平成21年度までの研究支援により、CRAにおけるCPCであるFitの整備及び適切な細胞培養技術を開発できた。一方、CiRAの最終目標の一つであるiPS細胞に由来する分化細胞を用いた細胞治療の実現のためには、実践の場となると想定される京都大学医学部附属病院との連携は不可欠のものである。平成22年度から取り組んでいる、FiTを用いた臨床試験の実践は、体性幹細胞を用いた細胞治療ではあるが、そのプロセスの一部をFitにおいて遂行することで、GMPレベルの施設としてのバリデーションとなるだけでなく、人員・体制が整備され、京大病院の施設と連携して細胞治療が遂行できるフィージビリティを示すために、極めて重要なことであると考ええる。また平成22年度から取り組んでいる中型動物のiPS細胞樹立は、CiRA内外の研究者に対して高い貢献度をもつ課題であり、重点的に取り組むべき課題であると考ええる。				
8. 委託研究費一覧				
	20年度	21年度	22年度	計
設備備品費（千円） （補正予算）	10,594 (0)	5,077 (1,984,819)	0 (0)	15,671 (1,984,819)
人件費（千円）	1,988	3,409	9,550	14,947
業務実施費（千円） （補正予算）	13,876 (0)	17,973 (777)	10,450 (0)	42,299 (777)
間接経費（千円） （補正予算）	7,938 (0)	7,938 (595,679)	6,000 (0)	21,876 (595,679)
合計（千円） （補正予算）	34,396 (0)	34,397 (2,581,275)	26,000 (0)	94,793 (2,581,275)

※20年度、21年度補正予算はすべて代表研究者・山中伸弥へ配分

(別紙1) 各分担研究者の進捗状況

分 担 研 究 者 名	中畑 龍俊、山中 伸弥 (H20-21 年度に下記の2) に係る項目を担当)
業 務 項 目 名	1) ヒト iPS 細胞を用いた造血・免疫疾患の機構解明と臨床応用に向けた新規基盤技術の開発 (H21 年度まで) 2) 疾患特異的 iPS 細胞の樹立・提供 (H22 年度より)
機 関 名	国立大学法人京都大学

1. 課題開始時における達成目標

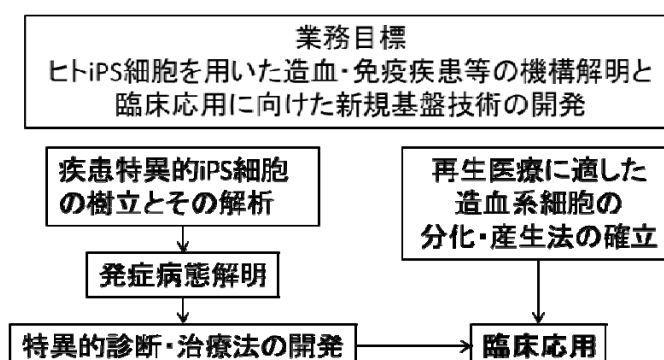
1) ヒト iPS 細胞を用いた造血・免疫疾患の機構解明と臨床応用に向けた新規基盤技術の開発 (H21 年度まで)

〈成果の目標〉

ヒト iPS 細胞を用いた造血・免疫細胞への分化機構の解明、および造血・免疫疾患由来ヒト iPS 細胞を用いた疾患発症機構解明を行い、臨床応用可能な血液製剤の作成、造血・免疫疾患に対する原因究明・新規治療基盤技術の開発を行うことを目標とする。

〈業務の方法〉

- ① 附属病院との連携により疾患特異的 iPS 細胞樹立計画の代表者を務め、造血・免疫系難治性疾患の疾患特異的 iPS 細胞を樹立し、これらを用いて難治性疾患の病因、病態解析を行なう。
- ② ②再生医療に適合した造血系細胞の分化・産生法を確立する。



2) 疾患特異的 iPS 細胞の樹立・提供 (H22 年度より)

〈成果の目標〉

疾患特異的 iPS 細胞の樹立と樹立された疾患特異的 iPS 細胞の性質解析、および疾患病態細胞の分化誘導と病態の再現を目指す。

〈業務の方法〉

CiRA においては、平成 21 年度までに既にいくつかの疾患特異的 iPS 細胞を樹立してきた。引き続き疾患特異的 iPS 細胞の樹立を行い、これら疾患特異的 iPS 細胞の性質を解析し、病態モデル細胞の分化誘導が可能かなどについて確認する。その後、速やかに他の拠点や大学、研究機関、および企業などに配布し臨床応用の実践を進める。

2. 平成 22 年 4 月末時点における課題全体の事業計画に対する研究成果

(1) 成果概要

1) ヒト iPS 細胞を用いた造血・免疫疾患の機構解明と臨床応用に向けた新規基盤技術の開発 (H21 年度まで)

難治性血液疾患のうち Kostman 症候群、免疫不全症候群のうち CINCA 症候群の患者由来 iPS 細胞の樹立に成功し、さらに、複数の疾患で樹立中である。CINCA 症候群由来患者の疾患特異的 iPS 細胞については、疾患特異的な表現型を得ることに成功している。再生医療への応用に耐えうる血

球分化系の確立については、feeder free かつ、ほぼ xeno-free で安定して血球細胞へと分化させることが可能な分化系を構築することに成功した。

2) 疾患特異的 iPS 細胞の樹立・提供 (H22 年度より)

様々な疾患から疾患特異的 iPS 細胞を樹立している。疾患特異的 iPS 細胞バンクへの iPS 細胞寄託のために満たすべき条件を検討し、ルールを策定した。文部科学省の指導の下、4 拠点でバンクへの寄託条件を検討し、統一見解を得た。

(2) 研究の進捗及び成果

1) ヒト iPS 細胞を用いた造血・免疫疾患の機構解明と臨床応用に向けた新規基盤技術の開発 (H21 年度まで)

免疫系疾患である CINCA 症候群について、体細胞モザイクの患者 2 名から樹立した疾患特異的 iPS 細胞を使用し、従来の血球分化系を用いて単球マクロファージ系へ分化させる事に成功した。CINCA 症候群患者では、軽微な刺激で強力な炎症性サイトカインである IL-1 β の産生が亢進するが、変異細胞由来の iPS 細胞から分化させたマクロファージで、この現象が再現されたことから、疾患特異的な表現型を得ることに成功している。

再生医療への応用に耐える血球分化系の構築を行った。従来の in vitro の血球分化法は、フィーダー細胞となるマウス細胞が必要であり、胚様体形成時に歩留まりが一定しないなど、再生医療に向けた血球産生系としては不十分な点があった。我々は、フィーダー細胞や血清に依存せず安定して血球系細胞を分化させることができる分化系の構築が必要であると考えた。幾つかのサイトカインを ES/iPS 細胞から血球系幹細胞への分化に従って順序よく添加することにより、ヒト ES/iPS 細胞から血球系への高効率かつ安定した分化系を構築することに成功した(投稿準備中)。この系は、feeder free かつコーティング剤を除いてほぼ xeno-free の系であり、defined factors によって分化が可能である上に、生体内での血球分化の道筋を再現することができるなど利点が多い。

これらの分化系から産生された血球細胞は、in vivo での評価を行うため、免疫不全マウスである NOG マウスに移植し、分化能や細胞移植時の安全性を検討する必要がある。H21 年度はその前段階の検討としてヒト臍帯血から分離したごく少数の CD34+細胞や血液幹細胞腫瘍である白血病細胞が NOG マウスに生着するかを確認した。臍帯血 CD34+細胞やヒト白血病細胞は NOG マウス内で増殖し、連続した複数回の移植によってもその細胞の性状は保たれていた。また、ヒト白血病細胞は肝臓や脾臓などに浸潤し、患者類似の病理像を呈した(投稿準備中)。このことから NOG マウスはヒト正常造血幹細胞および白血病幹細胞においても十分な生着能を持つと考えられるので、現在ヒト iPS 細胞由来の血球細胞の移植実験を行い、iPS 由来血球細胞の評価系としての機能を確認している。

2) 疾患特異的 iPS 細胞の樹立・提供 (H22 年度より)

H21 年度までに、難治性血液疾患(Kostmann 症候群、Fanconi 貧血)、免疫不全症候群(CINCA 症候群、細網異形成症)、Duchene 型先天性筋ジストロフィ、筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病、脂肪萎縮症、多嚢胞腎などの疾患からの疾患特異的 iPS 細胞を樹立している。以前に確立した手法を用い、レトロウイルスによる挿入遺伝子の活性化が見られないクローンを選別し、必要に応じて奇形種形成を確認した。後世の医学研究へ広く貢献することを目的として、国内で疾患特異的 iPS 細胞を提供する準備を進めている。バンクへの iPS 細胞を寄託のために満たすべき条件を検討し、ルールを策定した。これを踏まえて、文部科学省の指導の下、4 拠点でバンクへの寄託条件を検討し、統一見解を得た。また、正常コントロールとして用いる細胞を得るために、健康人ボランティアからの iPS 細胞を樹立することを目指し、準備を進めている。

3. 課題全体の論文発表件数	10 件
----------------	------

4. 課題全体の特許出願件数	2 件 (うち国外 2 件)
----------------	----------------

5. 当初目標に対する達成度

1) ヒト iPS 細胞を用いた造血・免疫疾患の機構解明と臨床応用に向けた新規基盤技術の開発 (H21 年度まで)

平成 21 年度までに複数の血液・免疫系疾患の患者由来 iPS 細胞を樹立することに成功した。また、そのうち 1 つの疾患の 2 人の患者においては病態再現を行っており、その解析は現在進行中である。樹立・病態再現については行うことができたが、解析には時間がかかり、未だ十分とはいえない。しかし、我々が開発した新規の血球分化系を用いることによって、iPS 細胞由来血球細胞の分化・解析は加速することが可能であると考えている。再生医療に適合した造血系細胞

の分化・産生法を確立すること、については、安全かつ高品質な血球系細胞の分化系の構築に成功したことから、大幅に前進が認められた。 2) 疾患特異的 iPS 細胞の樹立・提供 (H22 年度より) 疾患 iPS 細胞樹立に関しては順調に進行しており、バンク寄託に向けた準備も進んでいる。引き続き疾患特異的 iPS 細胞の樹立を行ってゆく。				
6. 今後の展望				
1) ヒト iPS 細胞を用いた造血・免疫疾患の機構解明と臨床応用に向けた新規基盤技術の開発 (H21 年度まで) 病態解析については、分化系・機能評価系が確立したため、今後は様々な疾患で解析が可能と予測される。多くの難治性血液疾患では、骨髄移植などの幹細胞移植が治療法として存在するが、これらの治療は非常に侵襲が強く、代替治療が求められている。また、血球系細胞については、多くの場合疾患発症に直接関連する機能が解析可能であることから、疾患 iPS 細胞を用いた治療薬開発の分野としては非常に有望であると考えており、引き続き難治性血液疾患の治療法確立を目指した研究を進めていきたい。 一方、血球分化系に関しては、再生医療への応用のためには、血球系細胞を量産した際のコストと歩留まりが問題となる。現在のシステムではサイトカインが(他の方法ほどではないにせよ)多量に必要であるため、サイトカインの種類や量の調節を行い、目的の細胞種を効率良く分化させる系として洗練を加え、マウスモデルを用いて血球系再構築への寄与能を評価する。これにより、移植医療に用いることができる iPS 細胞由来血球バンクに向けて計画を進めていく。 2) 疾患特異的 iPS 細胞の樹立・提供 (H22 年度より) 疾患研究を指向した患者由来 iPS 細胞樹立に関しては、方法が確立しており、多くの疾患に関しては今までの方法で樹立・維持を続けていく予定である。平成 22 年度以降、疾患関連 iPS 細胞は順次理研バイオリソースセンターにバンキングされる予定になっており、他分野の研究者や、iPS 細胞を用いた創薬を志す企業へ我々の成果が活用されうものものと期待している。				
7. 特記事項				
特になし。				
8. 委託研究費一覧				
	20 年度	21 年度	22 年度	計
設備備品費 (千円)	0 433,468※	0	0	0 433,468※
人件費 (千円)	0	5,200 11,230※	8,132	13,332 11,230※
業務実施費 (千円)	27,500 4,994※	22,300 66,770※	6,868	56,668 71,764※
間接経費 (千円)	8,250 131,538※	8,250 23,400※	4,500	21,000 154,938※
合計 (千円)	35,750 570,000※	35,750 101,400※	19,500	91,000 671,400※

※は代表研究者・山中伸弥 (H20-21 年度に項目を担当) への配分額

配分額は下記の 3 つの業務項目 (iPS 細胞技術プラットフォームに関する項目) に合算して配分

- 1) iPS 細胞に関する標準化
- 2) 細胞誘導の技術講習・培養トレーニングプログラムの実施
- 3) 疾患特異的 iPS 細胞の樹立・提供

(別紙1) 各分担研究者の進捗状況

分 担 研 究 者 名	林 秀也
業 務 項 目 名	●国際競争を見据えた知的財産戦略 ●知的財産の管理・活用体制の強化 (平成22年度より、“国際競争を見据えた知的財産戦略”の項目に含む) ●知的財産ポートフォリオの構築 (平成22年度より、“国際競争を見据えた知的財産戦略”の項目に含む)
機 関 名	国立大学法人京都大学

1. 課題開始時における達成目標
●国際競争を見据えた知的財産戦略 iPS細胞等研究ネットワーク(以下、「ネットワーク」)に参画する研究機関に対して、ライフサイエンスに強く国際的な知財戦略を行える弁理士等のコンサルティング・セミナーが受けられる支援体制を構築することにより、多能性幹細胞に関する産業財産権取得を見据えた効率的・効果的な研究開発戦略の構築を目指す。 ●知的財産の管理・活用体制の強化 ネットワークに参画する研究機関に帰属する知的財産を有効活用するため、TLOや知財管理法人等の活用を通して、知的財産の管理及び活用体制の強化を目指す。具体的にはiPS細胞研究センター(CiRA)の研究成果の着実な出願および権利化の推進やiPSアカデミアジャパン(株)の活用支援などを行う。 ●知的財産ポートフォリオの構築 多能性幹細胞に関連する特許の調査と業界の技術動向の調査を行い、その調査結果を有効活用することにより、効率的・効果的なiPS細胞等の研究開発戦略の構築等を目指す。
2. 平成22年4月末時点における課題全体の事業計画に対する研究成果
(1) 成果概要 ●国際競争を見据えた知的財産戦略 日本弁理士会および知的財産戦略ネットワーク(株)に講師を依頼し、ネットワーク参加機関の研究者および知財担当者を対象に計29回、32機関(参加者358名)に対してセミナー・コンサルティングを実施した。これらの活動を通じて各機関の研究・知財担当者を対象として知財戦略に対する支援を行った。 ●知的財産の管理・活用体制の強化 CiRAの研究成果に基づき米国仮出願20件、日本出願8件、米国出願3件、欧州出願4件、PCT出願8件および各国移行4件を行った。またiPS細胞及び分化細胞の作製法に関する日本特許2件を権利化した。ネットワーク運営委員会事務局として参加機関の知財担当者のバーチャルな組織を構築し、ネットワークをベースにした今後の知財担当者の連携の基礎ができた。また、認知度の低さを痛感したのでiPSアカデミアジャパン(株)の活用法を紹介した。 ●知的財産ポートフォリオの構築 iPS細胞等研究ネットワークのホームページを開設した。iPS細胞の最新の特許出願ならびに論文を

抽出し、ホームページ上に公開した。さらに、iPS 細胞を含めた再生医療に関連した論文を収集したデータベースを構築し、キーワードにより再分類できるシステムをホームページ上に公開した。

(2) 研究の進捗及び成果

●国際競争を見据えた知的財産戦略

日本弁理士会および知的財産戦略ネットワーク（株）に講師を依頼し、ネットワーク参加機関の研究者および知財担当者を対象に、計 29 回、32 機関、参加者 358 名に対してセミナー、コンサルティングを実施した（詳細は下表参照）。アンケートの結果、「期待した通りの内容だった」又は「まあまあ期待した通りの内容だった」との回答が 84%であった。また「来年度も開催を希望する」との回答が 78%であった。

対象機関

京都大学（中畑教授、櫻井研究員、長船講師、iPS 細胞研究センター）、東北大学 西田教授、国立精神・神経センター 武田部長、東京大学医科学研究所（辻准教授、中内教授）、熊本大学 糸教授、理化学研究所 古閑 GD、自治医科大学 花園教授、埼玉医科大学 奥田教授、大阪医療センター 金村室長、筑波大学 高橋教授、九州大学 谷教授、岐阜大学 國貞教授、名古屋医療センター 大橋部長、東京女子医科大学 大和教授、鳥取大学 汐田教授、埼玉医科大学 奥田教授、聖マリアンナ医科大学 清野准教授、知財担当者向け合同セミナー（関東地区①：7 機関、関東地区②：10 機関、中部地区：4 機関、関西地区：6 機関、中国地区：2 機関、九州地区：5 機関）

●知的財産の管理・活用体制の強化

CiRA の研究成果に基づき、米国仮出願 20 件、日本出願 8 件、米国出願 3 件、欧州出願 4 件、PCT 出願 8 件および各国移行 4 件を行った。これらの出願により、iPS 細胞の樹立に関わる技術（初期化因子、遺伝子導入法、樹立効率改善法、iPS 細胞の選択マーカー、iPS 細胞の選択法等）および各種分化細胞への分化誘導技術まで、幅広く CiRA の特許網を構築することができた。

また 2009 年 11 月 20 日に、①3 遺伝子（Oct3/4、Klf4 及び Sox2）導入による iPS 細胞の製造法の特許（特許第 4411362 号）、および②前記 3 遺伝子または 4 遺伝子（Oct3/4、Klf4、Sox2 および c-Myc）導入により iPS 細胞を製造し、これを分化誘導する、体細胞の製造法の特許（特許第 4411363 号）の 2 件の日本特許が成立した。既に成立済みの特許第 4183742 号と併せて、iPS アカデミアジャパン（株）により、特許ライセンスによる活用が進められている。

さらに京都大学の iPS 知財の出願・権利化の為の組織である「iPS 知財アドバイザリー委員会」を活用し、年間 16 回の会議を開催することにより、iPS 細胞の基本特許の国内外での権利化を推進した。

またネットワーク運営委員会事務局として、各ネットワーク参加機関より知財担当者を選任していただき、知財担当者ネットワーク組織を構築した。これら知財担当者に対する合同セミナーを開催し、iPS 細胞に特化した知財管理・活用会社である iPS アカデミアジャパン（株）の活用法を紹介した。

●知的財産ポートフォリオの構築

iPS 細胞の製造方法や分化誘導方法が記載された主要な最新の学術論文を収集し、ネットワークに所属する研究者に対してホームページによりそのリストを提供した（件数：242 件）。

また、幹細胞に特化した学術論文のデータベースを作成し、iPS 細胞、ES 細胞、間葉系幹細胞などのキーワードを選択することで、そのキーワードに則した論文の一覧を単純に abstract にその言葉が記載されている論文ではなく、内容が考慮された論文を抽出できる検索システムを構築した。こちらもネットワーク所属研究者が容易に取扱いできるようにホームページにてそのサービスを開始した。

また、iPS 細胞の製造方法や分化誘導方法の権利を主張している特許出願を調査し、そのリストを同ホームページにてこれらの最新情報を提供した（件数：84 件）。

さらに、iPS細胞を用いて何らかの実施をする場合において、重要となり得る特許もしくは特許出願に対する解説を、概要・権利範囲・出願の経緯・審査状況および実施例に分けて特許に精通していない研究者にもわかりやすいよう記載して同ホームページにて公開した。

以上のように、再生医療に関する課題、他者の研究状況ならびに実施に当たり必要な情報をネットワークに所属する研究者が容易に得られるよう取りまとめた情報（ポートフォリオ）を作成し、ホームページにて提供した。

3. 課題全体の論文発表件数	0 件
----------------	-----

4. 課題全体の特許出願件数	0 件
----------------	-----

5. 当初目標に対する達成度

ネットワーク全体としての知的財産・研究推進システムが皆無であったところ、①弁理士等によるコンサルティングシステムの構築、②ネットワーク内知財担当者組織の構築、さらには③ネットワークのホームページの開設などの「土台作り」を着実にを行った。また国内でiPS細胞の基本特許を2件成立させることもできた。このように当初計画通り順調に進んでいるため、「知的財産の管理・活用体制の強化」および「効率的・効果的な研究開発戦略の構築」という大きな目標の30%程度達成したと考える。

6. 今後の展望

(1) 弁理士等によるコンサルティングに関しては、日本弁理士会（H21年度の業務を通じて幹細胞関係の知財専門家としては企業を除くと本会が最高の人材集団であることを確認した）とのさらなる連携を深め、依頼のあった研究者の個別ニーズに十分に対応したきめ細かいコンサルティングの提供を行う。

(2) ネットワーク参加機関の知財連携強化を深めるため、各機関の知財担当者に対して①著名講師を招いての知財シンポジウムおよび②ネットワーク内知財連携について討議する地区別会合を開催し、今後の活動の方向性を探る。

(3) CiRAの知的財産の国内外での着実な権利化および活用を行うために、国際競争を見据えた知財戦略の視点からもiPS細胞関連技術の知的財産に関する調査および管理・活用体制を更に強化する。

(4) より使いやすく、かつ有用な情報を提供出来るようにホームページの内容を充実し、利用状況の確認に努める。

7. 特記事項

(1) ネットワーク全体としての知的財産推進システムが皆無であったところ、①弁理士等によるコンサルティングシステムの構築、②ネットワーク内知財担当者組織の構築、さらには③ネットワークのホームページの開設などの「土台」を作った。

(2) CiRAで生み出された様々なiPS細胞関連技術に関して幅広く出願を行った。さらに、山中教授のiPS細胞作製に関わる基本技術に関して、日本特許2件を成立させた。

(3) iPSアカデミアジャパン（株）の活用法をネットワーク内に浸透させた。

8. 委託研究費一覧

	20年度	21年度	22年度	計
設備備品費（千円）		609	982	1,591
人件費（千円）		32,315	62,092	94,407
業務実施費（千円）		67,076	66,926	134,002
間接経費（千円）		30,000	39,000	69,000
合計（千円）		130,000	169,000	299,000

(別紙 1) 各分担研究者の進捗状況

分 担 研 究 者 名	加藤 和人
業 務 項 目 名	ヒト iPS 細胞研究と医療への応用に伴う倫理的・社会的課題に関する研究
機 関 名	国立大学法人京都大学

1. 課題開始時における達成目標

ヒト iPS 細胞の医療への応用のためには、研究と臨床応用に伴う倫理的・社会的課題への対応は必須である。また、ヒト iPS 細胞研究の現状や課題について、市民・患者・医療関係者など広く社会の構成員と情報共有と対話を行なうことも重要である。本研究では、1)ヒト iPS 細胞に関する倫理的課題の抽出と対応策の検討、2)市民や患者等を含む社会とのコミュニケーション活動を実践するとともに研究へのフィードバックを行なう。

〈平成 20 年度〉倫理的課題の検討のための調査。社会全般を対象とした情報発信と対話活動の実践。

〈平成 21 年度〉倫理的課題に対する対応の検討。

患者団体を含む医療関係者対象の情報発信と対話活動。

〈平成 22 年度〉海外の状況の調査と国際的コーディネーション。上記 2 年度の実践活動の更なる展開。

〈平成 23 年度〉倫理的・社会的課題全般の再検討。

市民・患者・医療関係者からの意見のフィードバック。

〈平成 24 年度〉医療への応用に重点を置いた倫理的・社会的課題の再検討と対応。

2. 平成 22 年 4 月末時点における課題全体の事業計画に対する研究成果

(1) 成果概要

国内の研究現場および国際的議論の場の状況を調査し、倫理的・社会的課題の抽出と Mapping 作業を行い、Cell 誌および Nature Methods 誌での論文と、ISSCR 等での学会発表で成果を公表した。社会への情報発信として『幹細胞ハンドブック』の作成と配布、多分野の人々に向けてのワークショップの開催を行った。京都大学内で iPS 細胞研究に携わる研究者を対象に、特定テーマでのグループディスカッションを企画し、倫理的・社会的課題についての意識向上に努めた。さらに、研究用バンク事業や iPS 細胞のゲノム解析研究の倫理的・社会的課題に関して、京大拠点に対して個別にコンサルテーション活動を行うとともに、4 拠点共通の課題については担当者の定期的な会合を催し、有効な解決策を検討する機会を創出した。

(2) 研究の進捗及び成果

〈平成 20 年度〉

1) 倫理的・社会的課題を抽出するための調査

・再生医療に関連する国内の学会ワークショップ等への参加(計 5 回)によって得られた情報では、iPS 細胞研究の急速な広がりとともに、インフォームド・コンセントの取り方など新しい倫理的課題が発生してきていることが判明した。

・在米の幹細胞研究に関わっている 4 機関(CIRM、Stanford 大学、Children's Hospital Boston、Harvard 大学)を訪問し、主に、研究指針や審査・監督体制、さらに社会とのコミュニケーション施策の状況について聞き取り調査を行った。とりわけ目を引いたのは、IRB 等の既存の審査委員会とは別に SCRO や ESCRO という幹細胞研究に特化した倫理審査組織が設置されていたことであった。

2) 社会全般を対象とした情報発信と対話活動の実践

・社会全般を対象とした情報発信活動として、幹細胞・再生医療に関して広く理解を進めてもらうために『幹細胞ハンドブック』を作成し発行した。新聞を中心に多数メディアによって取り上げられ、「幹細胞研究支援議員連盟」の会合においても配布された。

・対話活動の実践として、ワークショップ『社会における生命科学：高い期待と解決すべき問題』を平成 20 年 11 月 29 日に開催した。様々な分野から参加者を募り、iPS 細胞に関連する複数トピックスについて議論してもらい意見収集を行った。ほぼ全ての参加者が、iPS 細胞研究に賛成の立場を示す一方で、各参加者の人生経験や職業背景によって賛成の度合いに強弱が見られた。

〈平成 21 年度〉

1) 倫理的・社会的課題の論点を整理し、Mapping 作業を行った。再生医療研究の推進に関する倫理的・社会的課題について、実務的なものから、中長期的に予測されるものまで、重要と思われる論点を整理した。成果の一部は、Cell 誌および Nature Methods 誌において、iPS 細胞研究の政策的課題に関する論文として発表した（海外研究者との共著）。また、国際幹細胞学会（7 月）と日本再生医療学会（3 月）において、ポスター発表を通じて成果発表を行った。

2) 研究者の倫理的・社会的課題への意識向上

研究者自身も倫理的・社会的課題を主体的に認識し対応することで、より健全な研究ガバナンスが実現するものと考え、11 月 30 日に、CiRA 内の研究者（主にファカルティ・メンバー）18 名の参加を得て、「疾患特異的 iPS 細胞の樹立研究」をテーマに第 1 回目のグループディスカッションを行った。様々な倫理的な課題やトピックが出され、ゲノム情報を含む分析データの取扱いや、研究結果の被験者への開示などは、緊急性の高い課題とされた。その後も、研究用バンク事業や iPS 細胞のゲノム解析研究の倫理的・社会的課題に関して、個別にコンサルテーション活動を行ってきている。

3) 再生医療の実現化プロジェクト iPS 細胞等研究 4 拠点での倫理的・社会的課題の共有化

iPS 細胞研究における倫理的・社会的課題の中で、拠点間で共通する課題は、なるべく共有された上で解決策が検討されることが望ましいと考え、京大・東大医科研・慶應大・理研における倫理問題担当者が定期的に会合を持ち、有効な解決策を検討する活動を開始した。平成 21 年 12 月から平成 22 年 3 月まで計 3 回の会合で、共通する問題群の洗い出しを実施した。とりわけ、ヒトゲノム解析データの取扱いについては、システム構築も含めて、上記 2) の活動とリンクしながら継続的な支援を行っている。

3. 課題全体の論文発表件数

2 件

4. 課題全体の特許出願件数

0 件

5. 当初目標に対する達成度

iPS 細胞をはじめとする再生医療研究の実施に伴う倫理的・社会的課題について調査するため、文献調査を通じた情報収集活動を実施した。また、国内外の研究機関における対応状況について把握するための調査活動も行った。調査対象としては、米カリフォルニア州の CIRM やハーバード大学などを取り上げ、現地の担当者に対してインタビュー調査を行った。これらの活動を通じ、iPS 細胞研究の実施に伴う倫理的・社会的課題を抽出することができ、同時に、それらを基礎にして京都大学を中心とする現場の研究者たちと研究ガバナンスのあり方等について活発な対話活動も行うことができた。京大以外の 3 つの主要研究拠点にも、再生医療の実現化プロジェクト内に設けられた「生命倫理検討委員会」を通して、具体的かつ有効なアドバイス活動を行う体制が整い始めている。こうした体制をさらに強化する

ことで、今後も、4 拠点に対して具体的な課題抽出およびアドバイス活動が実施可能と考えられる。これらのことから、iPS 細胞研究の実施に伴う倫理的・社会的課題についてのプロジェクト前半期の目標は概ね達成されたと考えることができる。また、初年度に多分野の人に向けたワークショップを開催し、一般用に作成したハンドブックが配布されメディア等を通して社会に認知されたことにより、社会への情報発信についても十分なレベルに達したと考えた。そこで、2 年度目には、倫理的・社会的課題の抽出と研究現場へのアドバイス活動に集中することとした。

6. 今後の展望

【今後の展望】当プロジェクト開始後 2 年を経て、研究現場からより細かな課題が出され、バンク化や制度整備といった実務的な支援が求められたため、リアルタイムで対応してきたが、その一方で、研究者側は、問題点の事前予測や、現場での共有による予防対策といった、より充実した支援によって、円滑に研究を行なえる環境整備を望んでいると考えられた。そこで引き続き、現場からの課題を抽出し支援対策を講じるとともに、より積極的に、現場の全体的な状況把握および、国内外の社会からの課題の掘り起こしを行い、持続的にきめ細かく研究を支援していくことを考えている。

【研究計画】

〈平成 22 年度〉引き続き倫理的・社会的課題を抽出するとともに、21 年度に明らかになった、iPS 細胞のバンク化、ゲノム解析データの取り扱い、患者の方々への研究情報の発信といった課題について、対応策を提案することにより再生医療の実現化プロジェクト内の研究推進を支援する。支援する対象としては、京大拠点および他の 3 拠点を中心に行う。

〈平成 23 年度〉基礎研究に関する課題の抽出と対応を引き続き行うとともに、臨床研究の実施に伴う課題の抽出を開始する。また、中心となる 4 拠点以外の個別拠点においても研究者による課題と対応についての認識が深まるように、訪問による説明会などを実施する。

〈平成 24 年度〉基礎研究に関する課題の抽出と対応を引き続き行うとともに、臨床研究の実施に伴う課題の抽出を行い、対応策を提案する。4 拠点および個別拠点を含めた再生医療の実現化プロジェクト全体を対象に啓発活動を行うとともに、シンポジウムなどでの情報発信を行う。

7. 特記事項

本プロジェクトによって、倫理および社会的課題の担当グループが、知的財産や広報といった研究以外の分野の担当グループとともに、持続的協力的に研究推進に関わり、積極的に研究を支援していく枠組みが、iPS 細胞分野にも急速に整えられつつある。大学等の個別拠点における生命科学・基礎医学研究のシステムを構築する上で、iPS 細胞研究の現場とリアルタイムで協働する本プロジェクトのしくみは先端的なものであり、今後のロールモデルとなり得ると考えている。今後さらに多角的な視点から、研究支援に必要な領域を見だし付加していくことで、国際的にもユニークで牽引力のあるシステムへ成長させることができると考えている。

8. 委託研究費一覧

	20 年度	21 年度	22 年度	計
設備備品費（千円）	0	0	0	0
人件費（千円）	3,429	3,231	3,056	9,716
業務実施費（千円）	1,571	1,769	1,944	5,284
間接経費（千円）	1,500	1,500	1,500	4,500
合計（千円）	6,500	6,500	6,500	19,500

(別紙 1) 各分担研究者の進捗状況

分 担 研 究 者 名	山中 伸弥(平成 20-21 年度) 浅香 勲(平成 22 年度以降)
業 務 項 目 名	細胞誘導の技術講習会・培養トレーニングプログラムの実施
機 関 名	国立大学法人京都大学

1. 課題開始時における達成目標

講習担当者、講習場所の確保、講習内容の検討等体制整備の上、iPS 細胞誘導の技術講習会、培養トレーニングプログラム等を年複数回実施し、技術普及を推進して研究者の裾野を拡大することにより、再生医療研究のみならず当該技術を活用した関連研究を加速させる。また、樹立・培養プロトコル等のホームページ上での公開や、実技ビデオ資料等の作成配布により遠方の研究者に対しても支援を行い、これによりヒト iPS 細胞の研究者人口を増加させヒト胚性幹細胞での技術蓄積で先行している欧米諸国に対抗し、国際競争力の向上を図る。

2. 平成 22 年 4 月末時点における課題全体の事業計画に対する研究成果

(1) 成果概要

iPS 細胞研究を行う研究者の裾野を拡大するための技術講習会を、平成 20 年度および 21 年度に理化学研究所拠点との共催および京都大学単独で各年度それぞれ 1 回ずつ開催した。

また、講習担当者、講習場所の確保、講習内容の検討等体制整備を進め、平成 21 年度からヒト iPS 細胞樹立の実技トレーニングを開始した。平成 21 年度は 3 回開催し、大学 15 校、医学系研究所 5 機関、その他理学系研究機関 4 機関の受講希望者に対してトレーニングを実施した。

さらに、講習等に使用した樹立および維持培養技術の動画資料にテロップやナレーションを加えて編集作業を行い、ヒト iPS 細胞樹立・維持培養技術の DVD を作成した。講習参加者や CiRA ホームページおよび iPS ネットワークのホームページで募集した希望者等約 220 名に配布した。

(2) 研究の進捗及び成果

平成 20 年度後半より iPS 細胞の誘導法指導をシステム化して展開できるように拠点内での準備を進め、iPS 細胞の樹立作業をマニュアル化し、CiRA ホームページにプロトコルを和文・英文の両言語で公開した。さらに iPS 細胞研究を行う研究者の裾野を拡大するため、京都大学拠点独自で平成 21 年度までに「iPS 細胞樹立・維持培養の講習会」を 2 回開催し、延 160 名弱の参加者に iPS 細胞技術の解説を実施した。第 2 回の講習会のアンケート結果によれば、「講習内容の理解」については「充分理解できた」および「理解できた」を合わせると 90%に達し、「講習会の全体を通しての感想」については「満足」および「ほぼ満足」を合わせると 96%となった。

また理化学研究所拠点において開催された「ヒト多能性幹細胞培養法の実践レクチャー：ヒト ES 細胞・iPS 細胞の維持培養のプロトコルとコツ」(平成 20 年 10 月 6 日)および「ヒト多能性幹細胞の培養・解析の標準化レクチャーシリーズ 第一回：Xeno-Free 培養 応用に向けた展開、課題と検証」(平成 21 年年 6 月 25 日)に共催で参加した。

さらに、講習担当者の確保、培養作業が可能な実習会場の整備や写真付きテキストの作成等を行った後、平成 21 年度より「ヒト iPS 細胞樹立の実技トレーニング」を開始した、各日程 8 名を定員とし、初期化遺伝子の導入操作から iPS 細胞の凍結保存までを 3 日間日程で講習し、平成 21 年度は 3 回開催した。大学 15 校、医学系研究所 5 機関、その他理学系研究機関 4 機関、合計 24 名の受講希望者に対し

てヒト iPS 細胞の樹立法と維持培養法の実習教育を行った。受講者のアンケート結果によれば、「ヒト iPS 細胞樹立法の理解」については「充分理解できた」および「理解できた」を合わせると 96%に達し、「ヒト iPS 細胞維持培養法の理解」については「充分理解できた」および「理解できた」を合わせると 100%に達した。また「トレーニング全体を通しての感想」では、「満足」および「ほぼ満足」を合わせると 100%となった。内容の理解度や、満足度は「iPS 細胞樹立・維持培養の講習会」のアンケート結果を上回っており、やはり実習による技術普及の方がより効果的であるものと思われる。

平成 22 年度 4 月には iPS 細胞研究所新棟が竣工し、新棟内にトレーニングルームを移転・整備するとともに、22 年度の技術講習会および実技トレーニング予定を作成し CiRA ホームページに掲載した。

なお、平成 21 年 10 月には講習等に使用した樹立および維持培養技術の動画資料にテロップやナレーションを加えて編集作業を行い、ヒト iPS 細胞樹立・維持培養技術の DVD を発行した。現在までに講習参加者や CiRA ホームページおよび iPS 細胞等研究ネットワークのホームページで募集した配布希望者等約 220 名に配布した。

3. 課題全体の論文発表件数

0 件

4. 課題全体の特許出願件数

0 件

5. 当初目標に対する達成度

iPS 細胞の技術講習会およびヒト iPS 細胞の樹立トレーニングは当初の予定通り実施しており、参加希望者は常に受講定員数を上回って推移している。またアンケート結果によれば理解度や内容の満足度は、いずれも 90%以上の高水準を維持している。

6. 今後の展望

平成 22 年 4 月には iPS 細胞研究所新棟が竣工し、実技トレーニング会場を外部の研修施設から新棟内に移設・整備した。従来使用していた研修施設は遺伝子組み換え実験が困難であったため、ヒト iPS 細胞樹立で一番重要な iPS コロニーのピックアップを発生初期の iPS コロニーで実習することは困難であったが、新棟のトレーニングルームでは遺伝子組み換えが可能となり、今後はさらに実際的なトレーニングが可能となる。平成 22 年度以降も、引き続き年 1-2 回の技術講習会（座学）と年 4-5 回の実技トレーニングを実施する予定である。その内それぞれ年 1 回は国内外の外国人を対象とし英語での開催とする。外国人向けの講習会等を実施することにより、京都大学が確立したヒト細胞 iPS 樹立法の De-facto standard 化を図り、ヒト幹細胞研究における日本の initiative を維持する。

なお、新規な iPS 樹立法が開発された場合は、速やかにマニュアルやビデオ資料の整備を行うとともに、実技トレーニング内容を組換え新法の普及を図ることとする。

また、iPS 細胞研究所はセミナー室や講堂以外に培養室にも LAN が設置されており、今後技術講習会の際はネットワークカメラ等の利用を図り、講堂から培養室を LAN でモニターする等より効率的に技術普及を進める。

7. 特記事項

ヒト iPS 細胞の樹立から維持培養までの一連の操作をフォローした実技トレーニングは現在京都大学拠点のみで実施されており、関東のみならず北海道や九州の受講希望者も参加している。ヒト iPS 細胞の樹立から維持培養までフォローした DVD ビデオは、京都大学拠点のみのオリジナル資料であり実技トレーニング参加者にも配布しているが、講習後所属研究室で iPS 研究を開始する際は実技の復習にもなる他、所属研究室内の他の研究者に技術伝達する際にも利用でき、より効率的な技術普及を可能とす

る資料であると自負している。

また、平成 20 年度 12 月には CiRA ホームページに掲載したヒト iPS 細胞樹立プロトコールを補完する、“iPS 細胞の樹立” が収載された改訂培養細胞実験ハンドブック（許 南浩／中村 幸夫 編，羊土社，pp125-130）が発行された。

さらに、拠点内の講習会だけでなく、平成 21 年度までに日経 BP 社およびバイオジャパン 2009 のセミナーや、日本組織培養学会および動物実験代替法学会のシンポジウムでの講演依頼を受け、ヒト iPS 細胞の樹立や培養法の標準的な手法について解説を行い技術普及に努めた。

8. 委託研究費一覧

	20 年度	21 年度	22 年度	計
設備備品費（千円）	433,468※	0	0	433,468※
人件費（千円）	0	11,230※	32,577	32,577 11,230※
業務実施費（千円）	4,994※	66,770※	17,423	17,423 71,764※
間接経費（千円）	131,538※	23,400※	15,000	15,000 154,938※
合計（千円）	570,000※	101,400※	65,000	65,000 671,400※

※は代表研究者・山中伸弥（平成 20-21 年度に担当）への配分額

配分額は下記の 3 つの業務項目（iPS 細胞技術プラットフォームに関する項目）に合算して配分

- 1) iPS 細胞に関する標準化
- 2) 細胞誘導の技術講習・培養トレーニングプログラムの実施
- 3) 疾患特異的 iPS 細胞の樹立・提供

(別紙1) 各分担研究者の進捗状況

分 担 研 究 者 名	寺西 豊
業 務 項 目 名	iPS 細胞研究から生まれる知的財産の管理及び活用に関する研究
機 関 名	国立大学法人京都大学

1. 課題開始時における達成目標

iPS 細胞に関する研究の迅速な展開に不可欠の課題である知的財産の管理・活用における問題点を整理しバランスのとれた権利保護と活用に関するガイドライン作成に寄与する調査研究を行う。まず、これまでの胚性幹細胞及び体性幹細胞研究の知的財産を把握する。

また再生医療の実用化を加速させるために必要となる知的財産の管理・活用について、有効な情報の収集（データベース構築等）と課題解決への対応策を提案する。

2. 平成22年4月末時点における課題全体の事業計画に対する研究成果

(1) 成果概要

20年度は幹細胞研究分野における平成19年度特許出願技術動向調査報告書（特許庁）にて公開されたiPS細胞研究分野のデータのアップデートを行って来た。また近年、再生医療に注力する中国における幹細胞研究の動向の調査も行ってきた。そこで21年度はこれらの調査研究を継続するとともに、あらたにES細胞の研究成果（特に分化誘導技術等）をiPS細胞研究へ応用展開する場合、問題点はどこにあるかを調査研究し、技術マップの形にまとめる作業を始める。また米国における仮出願制度のような、安価で簡略化された様式による特許出願が可能な制度導入の検討に必要な調査した。

(2) 研究の進捗及び成果

20年度

①iPS細胞研究4拠点ネットワークにおける知財戦略

文部科学省再生医療実現化プロジェクトにおける中核4拠点（京都大学、東京大学、慶応大学及び理化学研究所）の研究推進に資する知財管理のあり方の検討を進め、知財管理運用ガイドライン（案）を作成した。H21年1月の文部科学省iPS細胞研等研究ネットワーク拡大運営委員会で承認された。

②内閣府iPS細胞研究ワーキング

H20年3月から開催された科学技術総合会議iPS細胞研究ワーキングに京都大学からのオブザーバーとして参加し、iPS細胞研究の推進の観点から、知財管理のあるべき姿を検討した。

iPS細胞研究の推進について（第1次とりまとめ）として集約された。

③iPS細胞研究動向調査研究

再生医療の実用化において、巨大な市場となると予想される中国の研究開発動向を調査することは、今後の日本の研究方針や研究成果の技術移転の観点からも重要と考え、再生医療の研究を実施している研究機関及び研究員の調査を文献並びに現地ヒアリングを中心に行った。

現状では、日本に引けを取らないだけの数の研究機関、研究者が活動していることがわかった。今後より詳細な研究動向を引き続き調査する。

④iPS細胞知財戦略

京都大学の出願した基礎特許を活用するための戦略を検討した。

関係各省庁並びに、製薬協知的財産委員会及び専門の弁理士事務所等の面談や検討会の議論をへて、京都大学が設立した（株）iPSアカデミアジャパンの知財戦略立案へのアドバイスを行った。

⑤再生医療特許研究

先端の研究成果の権利化に係わる課題や、先行するES細胞研究の成果とその知的財産の権利範囲が、iPS細胞研究に及ぼす影響を検討した。

⑥各種シンポジウムへの参加による情報収集

中国における再生医学国際シンポ、韓国における国家R&D知財フォーラム等に参加し情報を収集した。

21年度

①iPS細胞等研究4拠点ネットワークにおける知財戦略

H21年度、文部科学省再生医療実現化プロジェクトにおける中核4拠点（京都大学、東京大学、慶応大学及び理化学研究所）の研究推進に資する目的で、知財管理運用ガイドラインを作成した。再生医療実現化プロジェクトのネットワークに民間企業が参加する運びになったことから、このガイドラインの見直しが検討され、改定案の策定作業が行われ、これに参加した。この改定案が3月に策定され、H22年3月の文部科学省iPS細胞研等研究ネットワーク拡大運営委員会で承認された。

②内閣府iPS細胞研究ワーキング

H21年度は、ワーキングは開催されなかった。

③iPS細胞研究動向調査研究

再生医療の実用化において、巨大な市場となると予想される中国の研究開発動向を調査する目的で、H20年度調査した再生医療の研究を実施している研究機関及び研究員を対象に、iPS細胞研究に関する興味の程度を調査することとし、現地の調査機関への委託で、ヒアリングを中心に行った。

④iPS細胞知財戦略

京都大学の出願した基礎特許を活用するための戦略を検討した。

OECDでのオープンイノベーションの今後の在り方に関するワークショップに参加し、再生医療実用化へ向けての京都大学iPS細胞研究成果の活用に関する知財活用戦略構想を紹介した。

バイオジャパン2009において、京都大学のiPS細胞研究成果の活用に関する基本方針をまとめ、公表した。

⑤再生医療特許研究

先端の研究成果の権利化に係わる課題や、先行するES細胞研究の成果とその知的財産の権利範囲が、iPS細胞研究に及ぼす影響を、米国Cellular Dynamics International社の例を参考に検討した。

⑥各種シンポジウム、ワークショップへの参加による情報収集

第8回国際バイオEXPO、再生医療特許研究会、iPS細胞を用いた癌研究について落ち着いて考える会等に参加し、情報を収集した。

⑦米国の仮出願制度の調査研究

大学における研究成果の公表と特許出願の為の情報の秘匿のバランスを取るために、簡単で、迅速に出願できる米国仮出願制度の導入の可能性を検討し、知財推進計画2010へ提案した。

3. 課題全体の論文発表件数	0 件
4. 課題全体の特許出願件数	0 件
5. 当初目標に対する達成度	
幹細胞研究における iPS 細胞研究分野のデータの収集等はほぼ目標を達成できた。先端科学研究の成果を的確に権利化するための対応策としての仮出願制度の導入の提案ができた。	
6. 今後の展望	
iPS 細胞技術の様な先端医学研究におけるインパクトの大きな成果どのように権利化できるかに関してはまだまだ制度面での検討の余地がある。知財推進計画 2010 のフォローをしてゆくべきであると考えている。	
7. 特記事項	
再生医療の実現化に向けては、欧米のみならず中国・インドなどのアジアが日本に勝るとも劣らない勢いで研究開発を行い、追い上げを図っている。十分な追跡調査は必要と考える。先端医学領域の発明の保護の在り方に関して、仮出願制度の導入を京都大学から提案し、知財推進計画 2010 に取り上げられたことは、大きな成果と考える。	

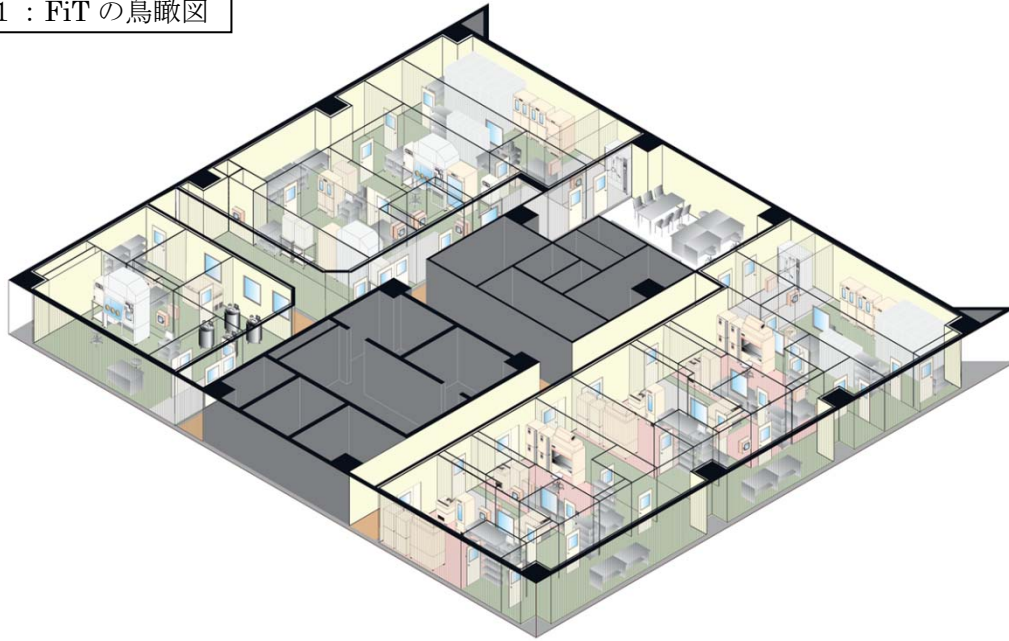
8. 委託研究費一覧				
	2 0 年度	2 1 年度	2 2 年度	計
設備備品費（千円）	0	0	0	0
人件費（千円）	2,259	2,601	0	4,857
業務実施費（千円）	2,743	2,399	0	5,143
間接経費（千円）	1,500	1,500	0	3,000
合計（千円）	6,500	6,500	0	13,000

(別紙1) 各分担研究者の進捗状況

分 担 研 究 者 名	前川 平、玄 丞悠
業 務 項 目 名	臨床応用のための安全性の確保及びその評価技術の開発とバンク事業への展開
機 関 名	国立大学法人京都大学

1. 課題開始時における達成目標
【成果目標〈平成20年度まで〉】 1) 将来の治療用 iPS 細胞を GMP (Good Manufacturing Practice) に準拠した基準で作製可能かどうか検討する。 2) iPS 細胞の効率的な凍結方法の開発に関する基礎的検討を始める。間葉系幹細胞や iPS 細胞の効果的な低温 (4℃および凍結) 保存液を開発し、幹細胞バンクシステムを構築するための基礎的検討を行う。 【成果目標〈平成21年度まで〉】 1) ヒト iPS 細胞の作製を行う際に、その品質を担保するために必須の GMP(Good Manufacturing Practice) に準拠した細胞プロセッシング方法を確立する。 2) iPS 細胞の低温保存、及びその iPS 細胞から分化誘導した各種幹細胞や組織保存液の開発を行う。
2. 平成22年4月末時点における課題全体の事業計画に対する研究成果
(1) 成果概要 1) カチオニックリポソームやアテロコラーゲンなど非ウイルス性ベクターを用いて iPS 細胞の作製を試みたが、いずれの物質も細胞毒性があり iPS 細胞の作製には適さないと考えられた。また、異種細胞やウシ血清を用いない iPS 細胞培養系の開発など、GMP 準拠の細胞プロセッシングにより iPS 細胞の作製に着手し、現在研究続行中である。また、治験薬 GMP の概念に準拠した治療用ヒト細胞のプロセッシングに適応できるフェーズ I - GMP を構築した。 2) 新規低温保存液の合成に成功し、これを用いて各種細胞低温保存が確認できた。また、本新規低温保存液を用いて各種幹細胞および iPS 細胞の保存に効果を発揮することを確認した。 (2) 研究の進捗及び成果 1) iPS 細胞由来分化細胞を用いた細胞治療を遅滞なく実施するためには、治験薬 GMP に基づいた細胞プロセッシングを実施し、品質の確保された治療用ヒト細胞を臨床サイドに供給する必要がある。このため、iPS 研究所内に最新式の設備を有する細胞プロセッシングセンター (CPC、Cell Processing Center) を設計し、完成させた。本 CPC を FiT(Facility for iPS cell Therapy、図1)と命名し、治験薬 GMP に準拠した細胞調整施設として稼働させるための準備 (管理基準書や標準作業手順書(Standard Operating Procedure)などの作成) に着手した。そのための基盤の一部は、治療用ヒト細胞のプロセッシングに適応できるフェーズ I - GMP の文書体系も含め、本研究経費により京都大学医学部附属病院内の CPC である分子細胞治療センター(CCMT)において構築してきたものである。

図 1 : FiT の鳥瞰図



2) i) 新規低温保存液の合成：食品添加物のポリリジンを無水琥珀酸処理により、種々の両性イオンバランスを持つ不凍ポリアミノ酸を合成し評価した。その結果、琥珀酸導入率65%が最も不凍活性効果が高いことが認められた。また、この新規不凍ポリアミノ酸は、従来の凍結障害防止剤のDMSOより細胞毒性が1/10以下と低かった。

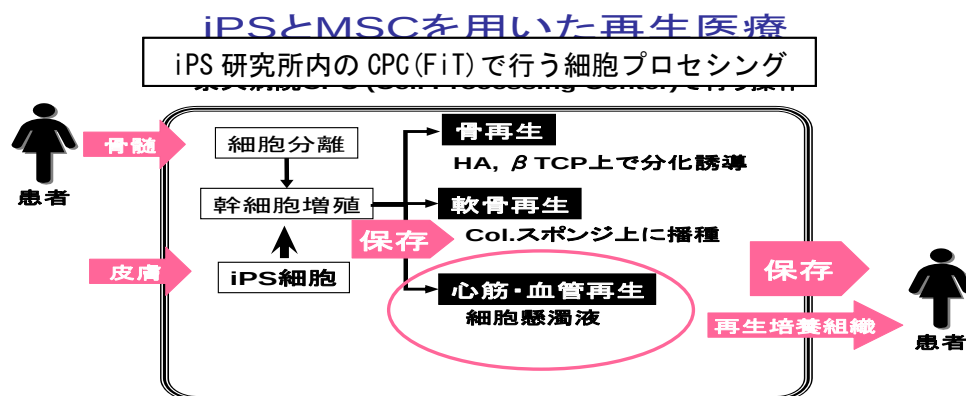
ii) 新規低温保存液の各種細胞低温保存：新規不凍ポリアミノ酸をL929（マウス線維芽細胞）、MC3T3（マウス骨芽細胞）、HUVEC（ヒト臍帯静脈内皮細胞）、HCAEC（ヒト冠状動脈内皮細胞）、hACh（ヒト軟骨細胞）など種々の細胞の4℃保存では、従来の培養液に比べて高い保存効果を示した。また、-80℃の凍結保存では、従来の凍害防止剤DMSOと同等以上の保存効果が得られた。

iii) 新規低温保存液の各種幹細胞保存：新規不凍ポリアミノ酸をマウス間葉系幹細胞（MSC）、ヒトMSC、及びヒト脂肪由来MSCに対する低温保存効果を検討し、従来のDMSOと同等以上の保存効果、及び保存後の骨、軟骨、脂肪組織への正常な分化能を維持していたことを認めた。

iv) 新規低温保存液のiPS細胞保存：

新規不凍ポリアミノ酸のマウスiPS細胞の低温保存効果を検討し、従来のDMSOと同等以上の保存効果を認めた。また、ヒトiPS細胞の新規不凍ポリアミノ酸による低温保存効果を検討したところ、従来のiPS細胞ガラス化保存液であるDAP213よりも2～3倍の凍結保存効果が得られた。

ヒトiPSとMSCのEGCGによる保存効果



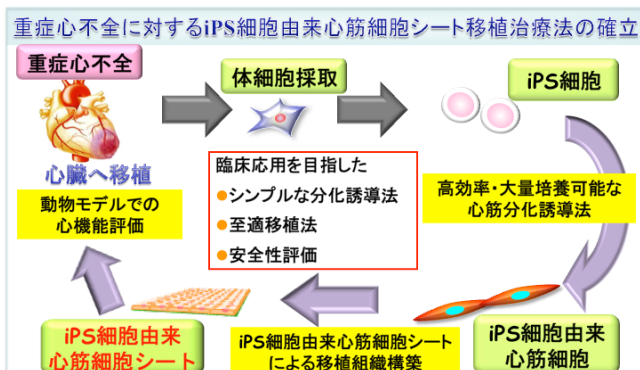
3. 課題全体の論文発表件数	10 件（前川 8 件＋玄 2 件）			
4. 課題全体の特許出願件数	1 件（うち国外 1 件）			
5. 当初目標に対する達成度				
1) 非ウイルスベクター・無血清およびフィーダー細胞を用いない培養系の開発：50%（検討を行ったが、満足すべきものは開発できなかった。当初の計画を変更する必要がある）				
2) GMP 準拠細胞プロセシングの構築：80%				
3) バンク事業への展開：30%				
3) 新規低温保存液の開発：80%				
6. 今後の展望				
1) CCMT において蓄積してきたノウハウを導入し、最新式の設備を有する FiT の設計を行い、設備を完成させた。今後は、CCMT のもつ文書管理基準など開発段階に応じたアプローチ(stepwise approach)に基づき、治験薬 GMP の概念に準拠した治療用ヒト細胞のプロセシングに適応できるフェーズ I - GMP を FiT において確立する。				
2) 臨床研究へ向けての整備：FiT を GM レベルの CPC として運用していくフィージビリティスタディとして、現在 CCMT を用いて遂行されている MSC を用いた細胞治療臨床試験を FiT を用いて遂行することを計画した。ワーキンググループを立ち上げ、実践のための製造管理、品質管理、衛生管理、教育訓練等についての手順書を作成し、それに基づいて施設の運営及び特化した技術を有する人員の育成を行う。そして製造された細胞の品質・安全性の評価により施設としてのバリデーションを行う。				
3) 従来の毒性の高い凍結保存液に代わる新規な安全性の高い不凍ポリアミノ酸が開発できたことで、iPS 細胞の 4℃や凍結保存方法を確立し、iPS 細胞バンキングシステムを構築する。また、ヒト iPS 細胞より分化誘導した脂肪細胞を安全で確実に効果を発揮できるよう、細胞移植用の機能性細胞リザーバシステムを開発することで再生医療に貢献する。				
7. 特記事項				
新規凍結障害防止液（不凍ポリアミノ酸）が開発されたことで、再生医療のみでなく、民間産婦人科クリニックでの不妊治療用の受精卵や他大学農学部での家畜増産のための胚や精子などの凍結保存に関する共同研究が開始できその効果が認められつつあり、今後、世界的に普及できる見通しが立ってきた。				
8. 委託研究費一覧				
	2 0 年 度	2 1 年 度	2 2 年 度	計
設備備品費（千円）	0	0		0
人件費（千円）	11,438	12,287		23,725
業務実施費（千円）	15,162	14,313		29,475
間接経費（千円）	7,980	7,980		15,960
合計（千円）	34,580	34,580		69,160

(別紙1) 各分担研究者の進捗状況

分 担 研 究 者 名	澤 芳樹
業 務 項 目 名	iPS 細胞からの心筋分化系の確立ならびに動物モデルによる評価
機 関 名	国立大学法人大阪大学

1. 課題開始時における達成目標

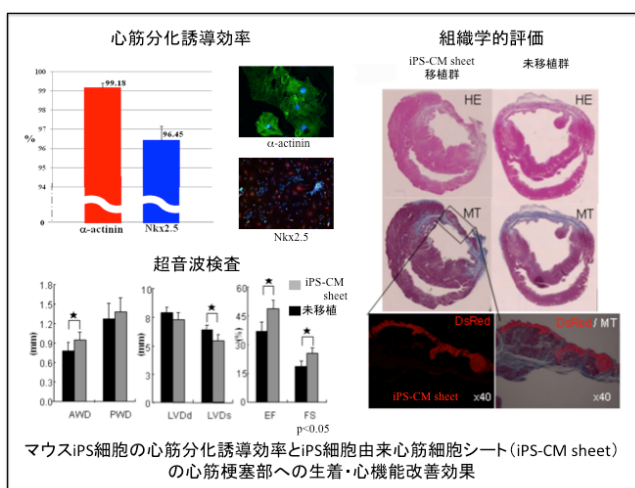
体性幹細胞から心筋芽細胞への分化誘導技術もしくは研究グループが有する心筋分化誘導技術を、iPS 細胞へ応用し、効率よく大量に心筋細胞へるための分化誘導技術ならびに培養技術を確立する。さらに、iPS 細胞由来再生心筋組織の大動物への移植実験のためのモデル作製実験を行う。



2. 平成22年4月末時点における課題全体の事業計画に対する研究成果

(1) 成果概要

iPS 細胞から効率よく大量に心筋細胞を得るための分化誘導技術ならびに培養技術によって、マウス iPS 細胞から効率よく心筋細胞を分化誘導し、この iPS 細胞由来心筋様組織を同種の急性期心筋梗塞モデルマウスならびに慢性期心筋梗塞ラットに移植し、心機能改善効果が認められた。iPS 細胞由来心筋細胞移植の心機能改善効果のメカニズムに関して検討をおこない、心筋梗塞部位への心筋様組織の生着と移植細胞から分泌される成長因子等が心機能改善の效果に寄与していることが明らかとなった。さらに、



この技術を当該施設で樹立したヒト iPS 細胞および京都大学より供与されたヒト iPS 細胞に応用し、拍動するヒト iPS 細胞由来心筋細胞群を効率よく作製することが可能となった。また、大動物（ブタ）の慢性期心筋梗塞モデルへの移植技術を確認するために、免疫抑制によるヒト細胞のブタへの移植技術の確立とその生着を確認した。

(2) 研究の進捗及び成果

iPS 細胞から効率よく大量に心筋細胞を得るための分化誘導技術ならびに培養技術によって、マウス iPS 細胞から効率よく心筋細胞を分化誘導し、心筋細胞の純度が 99%以上にまで純化することが可能となった。さらに、これら技術を応用しマウス iPS 細胞から分化誘導した心筋細胞を、当該施設が有する細胞シート技術を用いて組織化することで、in vitro で拍動するような iPS 細胞由来心筋様組織を作製することが可能となった。さらに、この iPS 細胞由来心筋様組織を同種の急性期心筋梗塞モデルマウスに移植し、心機能改善効果が認められた。

ラット心筋梗塞モデルに iPS 細胞由来心筋細胞シートを移植し、移植後 4 週間後において、エコー評価による LVEF, LVFS, LVDs, AWD、カテーテル評価による dP/dt max, dP/dt min, Tau, Ees, Eed の項目で iPS 細胞由来心筋細胞シート移植群の方が Sham 群に比し有意に心機能改善効果を認めた。さらに、移植した心臓組織において Real-time PCR 及び ELISA 解析において HGF 及び VEGF の発現がシート移植群において上昇していることが確認された。また、組織学的評価より移植後にシートが host 心筋に生着し、移植後 4 週間後も生存していることが確認された。これらの結果から、iPS 細胞由来心筋細胞移植の心機能改善効果のメカニズムに関して、心筋梗塞部位への移植心筋様組織の生着と移植細胞から分泌される成長因子等が心機能改善の効果に寄与していることが明らかとなった。この技術を当該施設で樹立したヒト iPS 細胞および京都大学より供与されたヒト iPS 細胞に応用し、拍動するヒト iPS 細胞由来心筋細胞群を効率よく作製することが可能となった。さらに、大動物（ブタ）の慢性期心筋梗塞モデルに移植する技術を確認するために、ヒト由来細胞のブタへの移植を行い、免疫抑制によるヒト細胞の移植技術の確立とその生着を確認した。

以上の結果から、iPS 細胞が心筋再生治療の細胞源として有用であること示された。

3. 課題全体の論文発表件数	1 件			
4. 課題全体の特許出願件数	0 件			
5. 当初目標に対する達成度				
マウス iPS 細胞からの心筋分化誘導と心筋細胞シート作製技術ならびに移植後の心機能評価については概ね目標は達成できた。ヒト iPS 細胞からの心筋分化誘導法についても効率のよい分化誘導方法と大動物モデルによる移植技術は確立できたので、今後大量培養によるスケールアップにより、速やかに大動物での評価が実施できる。				
6. 今後の展望				
ヒト iPS 細胞において、移植可能な心筋細胞を大量に得るための方法を検討していかなければならない。マウス iPS 細胞の場合とは分化誘導法は異なると考えられるので、現在報告されている分化誘導法をはじめ、様々な方法を試していく予定である。ヒト細胞のブタ移植技術は確立されたので、安定的に大量にヒト iPS 細胞から移植可能な心筋細胞が得られれば、すみやかにブタ心筋梗塞モデルへの移植と心機能改善効果を検討することが可能となり、iPS 細胞由来心筋細胞の臨床応用に向けエビデンスの蓄積となる。				
7. 特記事項				
iPS 細胞を用いた研究に対する学内外のニーズの発掘、培養技術提供等、iPS 細胞研究の活性化を目的とし、大阪大学医学部附属病院 未来医療センター内に、「iPS 細胞臨床研究センター」を設立した。				
8. 委託研究費一覧				
	20 年度	21 年度	22 年度	計
設備備品費（千円）	0	0	0	0
人件費（千円）	0	0	0	0
業務実施費（千円）	16,500	14,615	14,615	45,730
間接経費（千円）	4,950	4,385	4,385	13,720
合計（千円）	21,450	19,000	19,000	59,450

(別紙 2)

1. 論文のリスト

- ◎○Takahashi K, Narita M, Yokura M, Ichisaka T, Yamanaka S, Human induced pluripotent stem cells on autologous feeders, *PLoS ONE*. 4(12):e8067 (2009).
- ◎○Yoshida Y, Takahashi K, Okita K, Ichisaka T, Yamanaka S, Hypoxia Enhances the Generation of Induced Pluripotent Stem Cells, *Cell Stem Cell*. 5(3):237-241 (2009).
- ◎○Hong H, Takahashi K, Ichisaka T, Aoi T, Kanagawa O, Nakagawa M, Okita K, Yamanaka S, Suppression of induced pluripotent stem cell generation by the p53–p21 pathway, *Nature*. 460(7259):1132-1135 (2009).
- ◎○Miura K, Okada Y, Aoi T, Okada A, Takahashi K, Okita K, Nakagawa M, Koyanagi M, Tanabe K, Ohnuki M, Ogawa D, Ikeda E, Okano H, Yamanaka S, Variation in the safety of induced pluripotent stem cell lines, *Nat. Biotech.* 27(8):743-745 (2009).
- ◎○Okita K, Nakagawa M, Hon H, Ichisaka T, Yamanaka S, Generation of mouse induced pluripotent stem cells without viral vectors, *Science*. 322(5903):949-953 (2008).
- ◎○Taura D, Noguchi M, Sone M, Hosoda K, Mori E, Okada Y, Takahashi K, Homma K, Oyamada N, Inuzuka M, Sonoyama T, Ebihara K, Tamura N, Itoh H, Suemori H, Nakatsuji N, Okano H, Yamanaka S, Nakao K, Adipogenic differentiation of human induced pluripotent stem cells: comparison with that of human embryonic stem cells, *FEBS Lett.* 583(6):1029-1033 (2009).
- ◎○Taura D, Sone M, Homma K, Oyamada N, Takahashi K, Tamura N, Yamanaka S, Nakao K, Induction and isolation of vascular cells from human induced pluripotent stem cells, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 29(7):1100-1103 (2009).
- ◎○Morizane A, Doi D, Kikuchi T, Takahashi J, Small molecule inhibitors of BMP and Activin/Nodal signals promote highly efficient neural induction from human pluripotent stem cells, *J. Neurosci. Res.* (投稿中)
- ◎○Narazaki G, Uosaki M, Teranishi M, Okita K, Kim B, Matsuoka S, Yamanaka S, Yamashita JK, Directed and systematic differentiation of cardiovascular cells from mouse induced pluripotent stem cells, *Circulation*. 118(5):498-506 (2008) . <Circulation 2008, *Best Paper Award* in Basic Science>
- ◎○Niwa A, Umeda K, Chang H, Saito M, Okita K, Takahashi K, Nakagawa M, Yamanaka S, Nakahata T, Heike T, Orderly Hematopoietic Development of Induced Pluripotent Stem Cells via Flk-1⁺ Hemoangiogenic Progenitors, *J. Cell. Physiol.* 221(2):367-377 (2009).

2. 特許出願リスト

表題	概要	出願年月日
Method for Nuclear Reprogramming	プラスミドによる iPS 細胞の製造方法	平成 20 年 5 月 2 日
Nuclear Reprogramming Factor and Induced Pluripotent Stem cells	ヒト iPS 細胞の製造方法ならびに Nanog、Lin28 の追加による効率の増加または c-Myc の代わりに Sall4 を使用する iPS 細胞の製造方法。	平成 20 年 6 月 13 日
Method for Improving Establishment Efficiency of iPS Cells	p53 の機能阻害による iPS 細胞の製造効率の改善方法。	平成 20 年 6 月 27 日
Generation of Induced Pluripotent Stem Cells Without Retroviruses	プラスミドを用いた染色体へ外来遺伝子を取り込まれない iPS 細胞の製造方法。	平成 20 年 8 月 21 日
Method for Improving Establishment Efficiency of iPS Cells	p53-shRNA を用いた iPS 細胞の製造方法の改善方法。	平成 20 年 9 月 9 日
Method for Nuclear Reprogramming	プラスミドを用いた染色体へ外来遺伝子を取り込まれない iPS 細胞の製造方法。	平成 20 年 9 月 19 日
Method for Improving Establishment Efficiency of iPS Cells	p53 の機能阻害および p53-shRNA を用いたマウスおよびヒト iPS 細胞の製造方法。	平成 20 年 9 月 30 日
Method for Producing Induced Pluripotent Stem Cells	Oct3/4 および Nanog の 2 因子で iPS 細胞を製造する方法。	平成 20 年 10 月 30 日
核初期化方法	6 因子もしくは Sall1 を含む初期化因子により iPS 細胞を製造する方法。	平成 20 年 10 月 31 日
Nuclear Reprogramming Factor and Induced Pluripotent Stem cells	Sall1 を含む初期化因子により iPS 細胞を製造する方法。	平成 20 年 11 月 6 日
Method for Nuclear Reprogramming	プラスミドを用いた歯髄幹細胞からヒト iPS 細胞を製造する方法。	平成 20 年 11 月 21 日
Method for Improving Establishment Efficiency of iPS Cells	p53 の機能阻害および p53-shRNA を用いたマウスおよびヒト iPS 細胞の製造方法および MDM2 を用いたその代替法	平成 20 年 11 月 25 日
Method for Producing Induced Pluripotent Stem Cells	歯髄幹細胞から Oct3/4 および Nanog の 2 因子で iPS 細胞を製造する方法。	平成 21 年 2 月 24 日
Method for Improving Establishment Efficiency of iPS Cells	p53 の機能阻害および p53-shRNA を用いたマウスおよびヒト iPS 細胞の製造方法および MDM2 を用いたその代替法	平成 21 年 3 月 10 日
誘導多能性幹細胞の製造方法	Oct3/4、Sox2、Klf4 および c-Myc を導入す	平成 18 年 12 月 6 日

	ることによる iPS 細胞の製造方法。	(登録日:平成 20 年 9 月 12 日)
Method of Nuclear Reprogramming	プラスミドによるマウスおよびヒト iPS 細胞の製造方法。	平成 21 年 5 月 1 日
人工多能性幹細胞の選択方法	神経前駆細胞への分化抵抗性を調べるこ とにより iPS 細胞を選別する方法。	平成 21 年 5 月 29 日
人工多能性幹細胞の製造方法お よび培養方法	自己の細胞をフィーダー細胞として利用 する iPS 細胞の製造方法。	平成 21 年 5 月 29 日
新規な人工多能性幹細胞検出マ ーカー	ECAT11 を指標とした核の初期化の検出方 法。	平成 21 年 5 月 29 日
Method of efficiently establishing induced pluripotent stem cells	p53 の機能阻害および p53-shRNA を用い たマウスおよびヒト iPS 細胞の製造方法お よびプラスミドを用いて iPS 細胞を樹立す る効率を改善する方法。	平成 21 年 6 月 26 日
Method of efficiently establishing induced pluripotent stem cells	低酸素条件下で iPS 細胞を製造すること により樹立効率を上げる方法および HDAC 阻害剤と低酸素条件を組み合わせること による iPS 細胞の製造方法。	平成 21 年 7 月 30 日
Method for selecting secondary neurosphere derived from differentiated cell-derived pluripotent stem cell, clone selected by the method and use of the clone	移植に適した iPS 細胞由来の二次ニューロ スフェアの選択方法。	平成 21 年 8 月 5 日
効率的な人工多能性幹細胞の樹 立方法	エピソーマルベクターを用いた iPS 細胞の 製造方法。	平成 21 年 8 月 7 日
人工多能性幹細胞の選択方法	外来性の遺伝子の発現量を測定して iPS 細 胞を選択する方法。	平成 21 年 9 月 1 日
安全な多能性幹細胞の選択方法	RA 添加による分化誘導に対する抵抗性を 指標として、iPS 細胞を選別する方法。	平成 21 年 9 月 2 日
効率的な人工多能性幹細胞の樹 立方法	Lin28 遺伝子群を用いて iPS 細胞を製造す る方法。	平成 21 年 9 月 24 日
Method for Producing Induced Pluripotent Stem Cells	Oct3/4 および Nanog の 2 因子で iPS 細胞を 製造する方法。	平成 21 年 10 月 30 日
効率的な人工多能性幹細胞の樹 立方法	TTF など初期化効率の悪い体細胞から iPS 細胞を製造する方法。	平成 21 年 11 月 6 日
人工多能性幹細胞の樹立効率改 善方法	c-Myc の変異体を用いた iPS 細胞の製造方 法。	平成 22 年 1 月 22 日
効率的な人工多能性幹細胞の樹 立方法	エピソーマルベクターを用いた iPS 細胞の 製造方法。	平成 22 年 2 月 23 日

人工多能性幹細胞の選別方法	iPS 細胞製造のための外来ベクターの染色体内への取り込みを検出する方法。	平成 22 年 3 月 10 日
細胞接着促進剤及び細胞の接着を促進させる方法	ジスピロトリピペラジン誘導体又はその塩を含む支持体への細胞接着促進剤、ジスピロトリピペラジン誘導体又はその塩を培地に添加もしくは支持体に塗布することを特徴とする支持体へ細胞の接着を促進させる方法、及びジスピロトリピペラジン誘導体又はその塩を含む細胞接着及び／又は細胞増殖を促進するヘパラン硫酸のアゴニストである。	平成 21 年 6 月 16 日
神経前駆細胞への分化誘導法	低分子化合物を用いて多能性幹細胞から効率的に神経前駆細胞の誘導を行う	平成 21 年 8 月 12 日
多能性幹細胞から骨格筋前駆細胞への分化誘導方法	出願番号 61/270,479 本仮題による成果で構成されている	平成 21 年 7 月 9 日
Efficient and specific expansion of highly cardiogenic progenitors and cardiomyocytes from embryonic and induced pluripotent stem cells	免疫抑制剤サイクロスポリン A が新しい心筋分化誘導促進作用を有し、マウス ES 細胞由来心筋細胞及び心筋前駆細胞を著しく増加させる。同様の作用はマウス iPS 細胞、ヒト ES 細胞においても認められる。	平成 20 年 8 月 29 日
多能性幹細胞からの肥満細胞製造方法	ヒト iPS/ES 細胞の血球分化系を用い、効率よく肥満細胞のみを製造する技術に関する発明である。	平成 21 年 9 月 8 日 米国仮出願
多能性幹細胞からの中胚葉細胞への分化誘導法	ヒト多能性幹細胞特に iPS 細胞から効率よく、無血清かつ異種細胞との共培養なしに中胚葉および造血幹細胞または造血前駆細胞を製造する方法に関する発明である。	平成 22 年 3 月 18 日 米国仮出願
細胞および組織の凍結保存用組成物	本発明は、ヒトを含む動物細胞および組織の凍結解凍障害を軽減可能な凍結保存剤に関する。また、皮膚、角膜、脾臓、心臓弁など他の生体組織移植分野及び造血幹細胞、間葉系幹細胞、ES 細胞、iPS 細胞などの幹細胞を用いる再生医療分野においてもこの技術の需要は高まると予測される。	平成 21 年 6 月 29 日

(別紙 3)

他制度等による助成

他制度（公的資金）による助成を受けているものがある場合には、以下に必要事項を記載してください。該当がない場合には、「助成制度」の欄に「なし」と記入してください。

1. 実施中又は平成 20 年度以降に実施した研究テーマ

1	助成制度	先端研究助成基金助成金		
	研究者氏名	山中 伸弥	当該研究者の役割	中心研究者
	研究テーマ	iPS 細胞再生医療応用プロジェクト		
	研究期間	平成 22 年 3 月 ～ 平成 26 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 ー 千円 21・22 年度 1,250,000 千円 期間全体 4,168,000 千円		
	本プロジェクトとの違い	本プロジェクトは iPS 細胞による再生医療を実現化する設備・人材を擁する研究拠点整備が目的であり、上記プロジェクトは iPS 細胞の標準化に特化したプロジェクトのため、本プロジェクトとは目的が異なる。		
2	助成制度	科学研究費補助金 特別推進研究		
	研究者氏名	山中 伸弥	当該研究者の役割	研究代表者
	研究テーマ	核細胞初期化の分子基盤		
	研究期間	平成 19 年 6 月 ～ 平成 24 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 114,100 千円 21 年度 79,300 千円 22 年度 74,900 千円 期間全体 487,000 千円		
	本プロジェクトとの違い	本プロジェクトは iPS 細胞による再生医療を実現化する設備・人材を擁する研究拠点整備が目的であり、上記プロジェクトは体細胞核の初期化メカニズムを解明する学術研究のため、本プロジェクトとは目的が異なる。		
3	助成制度	独立行政法人医薬基盤研究所 保健医療分野における基礎研究推進事業研究プロジェクト		
	研究者氏名	山中 伸弥	当該研究者の役割	研究代表者
	研究テーマ	人工万能幹細胞の創薬および再生医療への応用		
	研究期間	平成 18 年 12 月 ～ 平成 23 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 86,364 千円 21 年度 90,910 千円 22 年度 90,910 千円 期間全体 337,397 千円		
	本プロジェクトとの違い	本プロジェクトは iPS 細胞による再生医療を実現化する設備・人材を擁する研究拠点整備が目的であり、上記プロジェクトは iPS 細胞を誘導する化合物探索（ハイスループットスクリーニング;HTS）を基軸とする基礎研究と医療基盤技術の創出を目的とすることから、本プロジェクトとは目的が異なる。		
	助成制度	文部科学省 世界トップレベル国際研究拠点形成促進プログラム		
	研究者氏名	山中 伸弥	当該研究者の役割	研究分担者

4	研究テーマ	物質-細胞統合システム拠点		
	研究期間	平成 19 年 10 月 ～ 平成 28 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 398,841 千円 21 年度 346,153 千円 22 年度 未定 期間全体 未定		
	本プロジェクトとの違い	本プロジェクトは iPS 細胞による再生医療を実現化する設備・人材を擁する研究拠点整備が目的であり、上記プロジェクトは研究者の科学コミュニケーション能力と社会リテラシーを高め、次世代を担う人材育成を行うことを目的とすることから、本プロジェクトとは異なる。		
5	助成制度	独立行政法人科学技術振興機構 山中 iPS 細胞特別プロジェクト		
	研究者氏名	山中 伸弥	当該研究者の役割	研究代表者
	研究テーマ	臨床応用を可能にする真に安全なヒト iPS 細胞樹立方法の開発		
	研究期間	平成 20 年 4 月 ～ 平成 24 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 459,790 千円 21 年度 359,000 千円 22 年度 未定 期間全体 未定		
	本プロジェクトとの違い	本プロジェクトは iPS 細胞による再生医療を実現化する設備・人材を擁する研究拠点整備が目的であり、上記プロジェクトは HTS を用いて高品質な iPS 細胞を誘導する因子の同定を行うことを目的とすることから、本プロジェクトとは異なる。		
6	助成制度	独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構 (NEDO) 「化合物等を活用した生物システム制御基盤技術開発」		
	研究者氏名	山中 伸弥	当該研究者の役割	研究代表者
	研究テーマ	iPS 細胞を高効率に誘導する遺伝子及び天然化合物の探索研究、並びに誘導技術開発		
	研究期間	平成 19 年度 ～ 平成 25 年度		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 - 千円 21 年度 8,694 千円 22 年度 8,694 千円 期間全体 未定		
	本プロジェクトとの違い	本プロジェクトは iPS 細胞による再生医療を実現化する設備・人材を擁する研究拠点整備が目的であり、上記プロジェクトは iPS 細胞を高効率に誘導する因子の同定を行う (HTS) ことを目的とすることから、本プロジェクトとは異なる。		
7	助成制度	独立行政法人日本学術振興会 グローバル COE プログラム 生命原理の解明を基とする医学研究教育拠点		
	研究者氏名	山中 伸弥	当該研究者の役割	研究分担者
	研究テーマ	再生医学・医療領域		
	研究期間	平成 20 年 4 月 ～ 平成 25 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 1,100 千円 21 年度 - 千円 22 年度 - 千円 期間全体 1,100 千円		
	本プロジェクトとの違い	本プロジェクトは iPS 細胞による再生医療を実現化する設備・人材を擁する研究拠点整備が目的であり、上記プロジェクトは再生医学領域で活躍できる若手研究者の育成を目的とすることから、本プロジェクトとは異なる。		
8	助成制度	独立行政法人日本学術振興会 iPS 細胞研究国際拠点人材養成事業		
	研究者氏名	山中 伸弥	当該研究者の役割	研究分担者
	研究テーマ	iPS 細胞研究国際拠点人材養成事業		

	研究期間	平成 21 年 4 月 ～ 平成 26 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 - 千円	21 年度 - 千円	
	22 年度 - 千円	期間全体 - 千円		
	本プロジェクトとの違い	本プロジェクトは iPS 細胞による再生医療を実現化する設備・人材を擁する研究拠点整備が目的であり、上記プロジェクトは幹細胞などを用いた再生医療の研究分野において活躍できる若手研究者の育成を目的とすることから、本プロジェクトとは異なる。		
9	助成制度	独立行政法人科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業 (CREST)		
	研究者氏名	山中 伸弥	当該研究者の役割	研究代表者
	研究テーマ	真に臨床応用できる多能性幹細胞の樹立		
	研究期間	平成 15 年 10 月 ～ 平成 21 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 40,000 千円	21 年度 - 千円	
	22 年度 - 千円	期間全体 288,224 千円		
	本プロジェクトとの違い	本プロジェクトは iPS 細胞による再生医療を実現化する設備・人材を擁する研究拠点整備が目的であり、上記プロジェクトは体細胞核の初期化因子の同定と因子精密導入を目指した基礎研究と医療基盤の創出を目的とすることから、本プロジェクトとは異なる。		
10	助成制度	平成 17 年度：経済産業省 機能性 RNA プロジェクト 平成 18 年度より：独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構 (NEDO) 健康安心プログラム「機能性 RNA プロジェクト」		
	研究者氏名	山中 伸弥	当該研究者の役割	研究代表者
	研究テーマ	機能性 RNA 解析に基づくゲノム医学研究 (分担課題名：ES 細胞等における RNA 解析)		
	研究期間	平成 17 年 4 月 ～ 平成 22 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 11,999 千円	21 年度 11,500 千円	
	22 年度 - 千円	期間全体 106,501 千円		
	本プロジェクトとの違い	本プロジェクトは iPS 細胞による再生医療を実現化する設備・人材を擁する研究拠点整備が目的であり、上記プロジェクトは ES 細胞や iPS 細胞等における機能性 RNA の役割を解明し、産業利用に向けた医療技術の開発を目的とすることから、本プロジェクトとは異なる。		
11	助成制度	内閣府 先端医療開発特区 (スーパー特区)		
	研究者氏名	山中 伸弥	当該研究者の役割	研究代表者
	研究テーマ	iPS 細胞医療応用加速化プロジェクト		
	研究期間	平成 20 年 11 月 ～ 平成 24 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 - 千円	21 年度 - 千円	
	22 年度 - 千円	期間全体 - 千円		
	本プロジェクトとの違い	本プロジェクトは iPS 細胞による再生医療を実現化する設備・人材を擁する研究拠点整備が目的であり、上記プロジェクトは iPS 細胞の創薬開発と細胞移植治療が目的であることから、本プロジェクトとは異なる。		
	助成制度	科学技術振興調整費「新 iPS 細胞と iPS 細胞活用の調査研究」		
	研究者氏名	山中 伸弥	当該研究者の役割	研究分担者
	研究テーマ	新 iPS 細胞と iPS 細胞活用の調査研究		

12	研究期間	平成 20 年 7 月 ～ 平成 21 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 1,000 千円 22 年度 - 千円	21 年度 - 千円 期間全体 1,000 千円	
	本プロジェクトとの違い	本プロジェクトは iPS 細胞による再生医療を実現化する設備・人材を擁する研究拠点整備が目的であり、上記プロジェクトは iPS 細胞研究の最新の情報収集が目的であることから、本プロジェクトとは異なる。		
13	助成制度	科学研究費補助金 基盤研究 B (一般)		
	研究者氏名	上杉 志成	当該研究者の役割	研究代表者
	研究テーマ	小分子有機化合物を起爆剤とした細胞シグナル解析		
	研究期間	平成 21 年 4 月 ～ 平成 24 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 - 千円 22 年度 4,400 千円	21 年度 4,900 千円 期間全体 15,900 千円	
14	本プロジェクトとの違い	合成小分子クロメセプチンと海洋天然物オーリライドを使って細胞内シグナルを解析する研究。本プロジェクトと重複する点はない。		
	助成制度	独立行政法人科学技術振興機構 研究成果最適展開支援事業 (A-STEP) フィージビリティスタディ		
	研究者氏名	上杉 志成	当該研究者の役割	研究責任者
	研究テーマ	細胞接着促進化合物の実用化		
	研究期間	平成 21 年 11 月 ～ 平成 22 年 10 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 - 千円 22 年度 1,500 千円	21 年度 3,400 千円 期間全体 4,900 千円	
15	本プロジェクトとの違い	「アドヘサミン」という合成化合物の応用を開拓し実用化することを目標とする研究。皮膚科と眼科領域に特化した応用研究と安全性試験の外部委託を主眼とし、本プロジェクトと具体的目的が異なる。しかしながら、相乗効果が望める。		
	助成制度	独立行政法人科学技術振興機構 地域イノベーション創出総合支援事業 平成 20 年度「シーズ発掘試験」		
	研究者氏名	上杉 志成	当該研究者の役割	研究代表者
	研究テーマ	アドヘサミンの応用開拓研究		
	研究期間	平成 20 年 8 月 ～ 平成 21 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 1,154 千円 22 年度 - 千円	21 年度 - 千円 期間全体 1,154 千円	
16	本プロジェクトとの違い	「アドヘサミン」という合成化合物の応用を開拓し実用化することを目標とする研究。再生医療用ではなく、一般試薬としての実用化を探るのが主な目標。		
	助成制度	科学研究費補助金 基盤研究 (S)		
	研究者氏名	中尾 一和	当該研究者の役割	代表研究者
	研究テーマ	間葉系細胞由来ホルモンの生理作用とその破綻		
	研究期間	平成 21 年 4 月 ～ 平成 26 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 - 千円 22 年度 36,400 千円	21 年度 66,300 千円 期間全体 102,700 千円	

	本プロジェクトとの違い	間葉系ホルモンの臨床的意義の解明であり、主に組織特異的 KO マウスや遺伝子変異ラットを用いた検討であり、明らかに異なる。		
17	助成制度	厚生労働科学研究費補助金 臨床応用基盤研究事業		
	研究者氏名	中尾 一和	当該研究者の役割	主任研究者
	研究テーマ	脂肪細胞由来ホルモン、レプチンのトランスレーショナルリサーチの推進		
	研究期間	平成 20 年 4 月 ～ 平成 23 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 87,024 千円 21 年度 68,468 千円 22 年度 78,390 千円 期間全体 233,882 千円		
	本プロジェクトとの違い	脂肪萎縮性糖尿病に対するレプチンの医師主導治験を主な内容とするものであり、明らかに異なる。		
18	助成制度	科学研究費補助金 基盤研究 (B)		
	研究者氏名	玄 丞侏	当該研究者の役割	代表研究者
	研究テーマ	再生医療のための幹細胞凍害防止保存液		
	研究期間	平成 20 年 4 月 ～ 平成 25 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 - 千円 21 年度 - 千円 22 年度 6,600 千円 23 年度 5,000 千円 24 年度 2,000 千円 期間全体 13,600 千円		
	本プロジェクトとの違い	再生医療実現化プロジェクトでは不凍ポリアミノ酸を用いた応用研究であるが、科研費では新規不凍ポリアミノ酸の不凍活性機構を探索すること。		
19	助成制度	独立行政法人科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業 さきがけ 「iPS 細胞と生命機能」		
	研究者氏名	長船 健二	当該研究者の役割	代表研究者
	研究テーマ	多発性嚢胞腎患者由来の iPS 細胞を用いた病態解析		
	研究期間	平成 20 年 6 月 ～ 平成 24 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 10,000 千円 21 年度 10,000 千円 22 年度 10,000 千円 期間全体 40,000 千円		
	本プロジェクトとの違い	疾患特異的 iPS 細胞に関する研究であり、細胞移植療法開発を目指した本プロジェクトとは目的が異なる。		
20	助成制度	科学研究費補助金 若手研究 (B)		
	研究者氏名	長船 健二	当該研究者の役割	代表研究者
	研究テーマ	腎臓再生を目指したヒト iPS 細胞から中胚葉への分化誘導		
	研究期間	平成 22 年 4 月 ～ 平成 24 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 - 千円 21 年度 - 千円 22 年度 1,800 千円 期間全体 3,400 千円		
	本プロジェクトとの違い	中胚葉の分化誘導法の開発を行う研究であり、肝細胞を用いた細胞移植療法開発を目指した本プロジェクトとは目的が異なる。		
21	助成制度	厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 「疾患特異的 iPS 細胞を用いた難治性疾患の画期的診断・治療法の開発に関する研究 (研究代表者、中畑龍俊)」		
	研究者氏名	長船 健二	当該研究者の役割	分担研究者

	研究テーマ	難治性腎疾患特異的 iPS 細胞を用いた新規試験管内疾患モデルの作製		
	研究期間	平成 21 年 11 月 ～ 平成 24 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 - 千円 21 年度 12,000 千円 22 年度 10,000 千円 期間全体 32,000 千円		
	本プロジェクトとの違い	疾患特異的 iPS 細胞に関する研究であり、細胞移植療法開発を目指した本プロジェクトとは目的が異なる。		
22	助成制度	科学研究費補助金 基盤研究 (A)		
	研究者氏名	伊藤 壽一	当該研究者の役割	研究代表者
	研究テーマ	内耳再生医療の開発ー内耳発生分子機構を応用したトランスレションリサーチ		
	研究期間	平成 20 年 4 月 ～ 平成 23 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 15,000 千円 21 年度 10,800 千円 22 年度 10,400 千円 期間全体 36,200 千円		
	本プロジェクトとの違い	ノッチ情報伝達系など内耳発生に係わる分子の障害内耳を再生するストラテジーとして応用する方法の研究		
23	助成制度	科学研究費補助金 基盤研究 (A)		
	研究者氏名	伊藤 壽一	当該研究者の役割	研究代表者
	研究テーマ	聴神経の機能再生：聴神経前駆細胞の聴神経内移植の試み		
	研究期間	平成 20 年 4 月 ～ 平成 22 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 1,400 千円 21 年度 1,800 千円 22 年度 - 千円 期間全体 3,200 千円		
	本プロジェクトとの違い	ラセン神経節細胞由来の不老化した cell line を移植細胞とした移植方法の研究		
24	助成制度	厚生労働科学研究費補助金 感覚器障害研究事業		
	研究者氏名	伊藤 壽一	当該研究者の役割	研究代表者
	研究テーマ	ナノテクノロジー、再生医学を融合した人工内耳・人工蝸牛の開発		
	研究期間	平成 19 年 4 月 ～ 平成 22 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 23,600 千円 21 年度 23,600 千円 22 年度 - 千円 期間全体 70,800 千円		
	本プロジェクトとの違い	圧電素子膜を用いた人工感覚上皮の開発プロジェクト		
25	助成制度	厚生労働科学研究費補助金 障害者対策総合研究事業 (感覚器障害分野)		
	研究者氏名	伊藤 壽一	当該研究者の役割	研究代表者
	研究テーマ	MEMS/NEMS 人工聴覚器による感音難聴治療法開発		
	研究期間	平成 22 年 4 月 ～ 平成 25 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 - 千円 21 年度 - 千円 22 年度 100,000 千円 期間全体 300,000 千円		
	本プロジェクトとの違い	圧電素子膜を用いた人工感覚上皮の開発プロジェクト		
26	助成制度	厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業		
	研究者氏名	伊藤 壽一	当該研究者の役割	研究分担者

	研究テーマ	前庭機能異常に関する調査研究		
	研究期間	平成 20 年 4 月 ～ 平成 23 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 1,000 千円 21 年度 1,600 千円 22 年度 1,700 千円 期間全体 4,300 千円		
	本プロジェクトとの違い	メニエル病など難治性前庭疾患に関する調査研究の分担		
27	助成制度	厚生労働科学研究費補助金 障害者対策総合研究事業 (感覚器障害分野)		
	研究者氏名	伊藤 壽一	当該研究者の役割	研究分担者
	研究テーマ	内耳薬物投与システムを応用した感音難聴、耳鳴り治療技術の臨床応用		
	研究期間	平成 21 年 4 月 ～ 平成 24 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 - 千円 21 年度 - 千円 22 年度 100 千円 期間全体 200 千円		
	本プロジェクトとの違い	生体吸収性材料を用いた内耳への薬物局所投与による感音難聴・耳鳴り治療の開発と臨床応用を行う研究		
28	助成制度	厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業		
	研究者氏名	伊藤 壽一	当該研究者の役割	研究分担者
	研究テーマ	自己免疫性内耳障害の実態把握のための他施設研究		
	研究期間	平成 21 年 10 月 ～ 平成 22 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 - 千円 21 年度 1,000 千円 22 年度 - 千円 期間全体 1,000 千円		
	本プロジェクトとの違い	メニエル病の疫学的調査を分担		
29	助成制度	厚生労働科学研究費補助金 再生医療実用化研究事業		
	研究者氏名	高橋 淳	当該研究者の役割	研究代表者
	研究テーマ	パーキンソン病に対する細胞移植治療確立のための霊長類を用いた前臨床研究		
	研究期間	平成 21 年 10 月 ～ 平成 24 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 - 千円 21 年度 30,000 千円 22 年度 46,760 千円 期間全体 116,760 千円 (23 年度分は推定)		
	本プロジェクトとの違い	霊長類モデルへの移植後の画像解析、行動解析や組織学的解析が主目的であり、移植細胞至適化を主目的とする本プロジェクトとは異なる。ただし、相補的な関係にある。		
30	助成制度	厚生労働科学研究費補助金 難病性疾患克服研究事業		
	研究者氏名	高橋 淳	当該研究者の役割	研究分担者
	研究テーマ	パーキンソン病疾患 iPS 細胞の解析		
	研究期間	平成 21 年 10 月 ～ 平成 24 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 - 千円 21 年度 15,000 千円 22 年度 12,000 千円 期間全体 39,000 千円 (23 年度分は推定)		
	本プロジェクトとの違い	患者本人から作成した iPS 細胞が機能的なドーパミン神経細胞を産生できるかどうかを検討することが目的であり、正常人 iPS 細胞を扱う本プロジェクトとは異なる。		

31	助成制度	独立行政法人科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業 CREST		
	研究者氏名	井上 治久	当該研究者の役割	代表研究者
	研究テーマ	iPS 細胞を駆使した神経変性疾患病因機構の解明と個別化予防医療開発		
	研究期間	平成 21 年 4 月 ～ 平成 27 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 - 千円 21 年度 9,300 千円 22 年度 30,900 千円 期間全体 158,500 千円		
	本プロジェクトとの違い	本「再生医療の実現化プロジェクト」は再生医療（移植医療）の前臨床段階を目指した研究であり CREST での研究は移植医療とは無関係である。		
32	助成制度	分子イメージング研究プログラム		
	研究者氏名	井上 治久	当該研究者の役割	代表研究者
	研究テーマ	タウオパチー型認知症の治療とモニタリング技術の開発		
	研究期間	平成 19 年 4 月 ～ 平成 21 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 17,000 千円 21 年度 30,000 千円 22 年度 - 千円 期間全体 72,000 千円		
	本プロジェクトとの違い	本「再生医療の実現化プロジェクト」は iPS 細胞を用い再生医療（移植医療）の前臨床段階を目指した研究であるが「分子イメージング研究」は iPS 細胞を用いた研究ではない。		
33	助成制度	厚生労働科学研究費補助金 障害者対策総合研究事業		
	研究者氏名	井上 治久	当該研究者の役割	分担研究者
	研究テーマ	筋萎縮性側索硬化症患者由来疾患モデル細胞を用いた病態解明と治療法開発		
	研究期間	平成 21 年 4 月 ～ 平成 24 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 - 千円 21 年度 15,000 千円 22 年度 未定 期間全体 未定		
	本プロジェクトとの違い	本「再生医療の実現化プロジェクト」は再生医療（移植医療）を目指した研究であるが「障害者対策総合研究事業」は病態解明・創薬を目指した研究である。		
34	助成制度	厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業		
	研究者氏名	井上 治久	当該研究者の役割	分担研究者
	研究テーマ	疾患特異的 iPS 細胞を用いた難治性疾患の画期的診断・治療法の開発に関する研究		
	研究期間	平成 21 年 4 月 ～ 平成 24 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 - 千円 21 年度 12,000 千円 22 年度 10,000 千円 期間全体 未定		
	本プロジェクトとの違い	本「再生医療の実現化プロジェクト」は再生医療（移植医療）を目指した研究であるが「難治性疾患克服研究事業」は小児科疾患でもある特に脊髄性筋萎縮症を中心とした iPS 細胞樹立・解析に加えて、疾患モデルの作製をめざしており本「再生医療の実現化プロジェクト」とは異なる。		
35	助成制度	厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業		
	研究者氏名	井上 治久	当該研究者の役割	分担研究者
	研究テーマ	パーキンソン病および類縁疾患患者 iPS 細胞を用いた病態解明		
	研究期間	平成 21 年 4 月 ～ 平成 24 年 3 月		

	助成金合計 (見込み)	20 年度 - 千円 21 年度 1,000 千円 22 年度 未定 期間全体 未定		
	本プロジェクトとの違い	本「再生医療の実現化プロジェクト」は再生医療（移植医療）を目指した研究であるが「難治性疾患克服研究事業」は疾患特異的 iPS 細胞（パーキンソン病及び類縁疾患）の細胞集積を目的としており本「再生医療の実現化プロジェクト」とは異なる。		
36	助成制度	科学研究費補助金 基盤研究 (C)		
	研究者氏名	井上 治久	当該研究者の役割	代表研究者
	研究テーマ	患者由来誘導多能性幹細胞を用いた家族性筋萎縮性側索硬化症治療法の開発		
	研究期間	平成 21 年 4 月 ～ 平成 24 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 - 千円 21 年度 2,200 千円 22 年度 700 千円 期間全体 未定		
	本プロジェクトとの違い	本「再生医療の実現化プロジェクト」は再生医療（移植医療）を目指した研究であるが「基盤研究 (C)」は病態解明を目指した研究であり、本「再生医療の実現化プロジェクト」とは異なる。		
37	助成制度	科学研究費補助金 特定領域研究（計画研究）		
	研究者氏名	瀬原 淳子	当該研究者の役割	研究代表者
	研究テーマ	細胞間相互作用制御因子としての膜型 ADAM メルトリンの役割		
	研究期間	平成 17 年 7 月 ～ 平成 22 年 12 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 24,600 千円 21 年度 18,900 千円 22 年度 5,700 千円 期間全体 130,700 千円		
	本プロジェクトとの違い	膜型プロテアーゼであるメルトリンの発生における役割を、マウス及びゼブラフィッシュを用いて解析する基礎研究である。		
38	助成制度	科学研究費補助金 基盤研究 (B)		
	研究者氏名	瀬原 淳子	当該研究者の役割	研究代表者
	研究テーマ	メタロプロテアーゼに依存した血液循環開始機構の解明		
	研究期間	平成 22 年 4 月 ～ 平成 25 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 - 千円 21 年度 - 千円 22 年度 6,300 千円 期間全体 14,700 千円		
	本プロジェクトとの違い	ゼブラフィッシュを用いた胚発生時の血液循環開始機構の分子メカニズムに迫る基礎研究である。		
39	助成制度	厚生労働省 精神・神経疾患研究委託費		
	研究者氏名	瀬原 淳子	当該研究者の役割	分担研究者
	研究テーマ	iPS 細胞からの骨格筋前駆細胞・筋芽細胞の産生・精製法の確立		
	研究期間	平成 21 年 4 月 ～ 平成 22 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 - 千円 21 年度 2,000 千円 22 年度 - 千円 期間全体 2,000 千円		
	本プロジェクトとの違い	主に iPS 細胞からの骨格筋前駆細胞・筋芽細胞の誘導及び表面マーカーによる分離の部分に焦点をあてた研究である。		
	助成制度	厚生労働省 精神・神経疾患研究開発費		

40	研究者氏名	瀬原 淳子	当該研究者の役割	分担研究者
	研究テーマ	iPS 細胞からの骨格筋前駆細胞・筋芽細胞の産生・精製法の確立		
	研究期間	平成 22 年 4 月 ～ 平成 23 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 - 千円 21 年度 - 千円 22 年度 2,500 千円 期間全体 2,500 千円		
	本プロジェクトとの違い	主に iPS 細胞からの骨格筋前駆細胞・筋芽細胞の誘導及び表面マーカーによる分離の部分に焦点をあてた研究である。		
41	助成制度	科学研究費補助金 若手研究(B)		
	研究者氏名	櫻井 英俊	当該研究者の役割	代表研究者
	研究テーマ	iPS 細胞を用いた骨格筋前駆細胞の効率的誘導と筋ジストロフィー治療への応用		
	研究期間	平成 22 年 4 月 ～ 平成 24 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 - 千円 21 年度 - 千円 22 年度 1,900 千円 期間全体 3,100 千円		
42	本プロジェクトとの違い	主にマウス iPS 細胞を用いた、分化誘導と移植法に関する基礎的な知見を集積するための研究である。		
	助成制度	科学研究費補助金 基盤研究 (B)		
	研究者氏名	山下 潤	当該研究者の役割	研究代表者
	研究テーマ	ES 及び iPS 細胞による新しい種子－土壌（シード&ソイル）心筋再生治療戦略の開発		
	研究期間	平成 21 年 4 月 ～ 平成 24 年 3 月		
43	助成金合計 (見込み)	20 年度 - 千円 21 年度 4,900 千円 22 年度 4,400 千円 期間全体 13,700 千円		
	本プロジェクトとの違い	同研究はマウス ES 細胞及び iPS 細胞を用いて、移植細胞ソース＝シード（心筋細胞か心筋前駆細胞か）と移植条件＝ソイル（レシピエント側のコンディショニング）の基礎的検討を行うもので、創薬研究を中心とする本研究とは研究内容が異なる。		
	助成制度	科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究		
	研究者氏名	山下 潤	当該研究者の役割	研究代表者
	研究テーマ	心血管細胞分化の時間的制御に関与する新しい分子機構の解明		
44	研究期間	平成 22 年 4 月 ～ 平成 23 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 - 千円 21 年度 - 千円 22 年度 3,000 千円 期間全体 3,000 千円		
	本プロジェクトとの違い	同研究は、ES 細胞初期分化過程における分化速度の制御機構を解析する基礎研究で、本プロジェクトとは全く研究内容が異なる。本年単年度。		
	助成制度	厚生労働科学研究費補助金 再生医療実用化研究事業		
	研究者氏名	山下 潤	当該研究者の役割	研究代表者
44	研究テーマ	ヒト誘導多能性幹(iPS)細胞由来心臓細胞の分化誘導と移植医療応用に関する研究		
	研究期間	平成 20 年 4 月 ～ 平成 23 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 46,569 千円 21 年度 36,011 千円		

		22 年度 41,551 千円 期間全体 124,131 千円		
	本プロジェクトとの違い	同研究はヒト iPS 細胞を用いた心筋再生細胞治療法の開発を行うもので、心筋シートなど細胞移植法の開発や移植後奇形腫形成など安全性のチェック等を行うもので、本プロジェクトで行う創薬研究とはターゲットが異なる。本年度が最終年度。		
45	助成制度	新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）委託事業 モデル細胞を用いた遺伝子機能等解析技術開発		
	研究者氏名	山下 潤	当該研究者の役割	研究分担者
	研究テーマ	ヒト ES 細胞の加工技術開発・ヒト ES 細胞の分化誘導制御技術開発		
	研究期間	平成 17 年 4 月 ～ 平成 22 年 3 月		
	助成金合計（見込み）	20 年度 12,600 千円 21 年度 11,260 千円 22 年度 - 千円 期間全体 62,560 千円		
	本プロジェクトとの違い	同研究は、ヒト ES 細胞において RNA 干渉等を用いた遺伝子発現制御システムを構築しヒト ES 細胞由来モデル心筋細胞を作製することを目的とした研究で、対象となる細胞と目的が本プロジェクトとは異なる。昨年度で終了している。		
46	助成制度	科学研究費補助金 特定領域研究「がん特性」		
	研究者氏名	山下 潤	当該研究者の役割	研究代表者（公募研究）
	研究テーマ	動静脈リンパ管特異的遺伝子を用いた新規多面的抗がん治療戦略の開発		
	研究期間	平成 20 年 4 月 ～ 平成 22 年 3 月		
	助成金合計（見込み）	20 年度 6,500 千円 21 年度 6,500 千円 22 年度 - 千円 期間全体 13,000 千円		
	本プロジェクトとの違い	血管多様性の解析をもとにした抗がん治療戦略の開発研究。研究内容、ターゲットが全く異なる。昨年度で終了。		
47	助成制度	科学研究費補助金 特定領域研究「生命システム情報」		
	研究者氏名	山下 潤	当該研究者の役割	研究代表者（公募研究）
	研究テーマ	新しい ES 細胞分化システムを用いた細胞分化におけるゲノム機能の系統的解析		
	研究期間	平成 20 年 4 月 ～ 平成 22 年 3 月		
	助成金合計（見込み）	20 年度 4,100 千円 21 年度 4,000 千円 22 年度 - 千円 期間全体 8,100 千円		
	本プロジェクトとの違い	ES 細胞の系統的心血管分化系を用いて細胞分化過程におけるゲノム機能の解析を目的とした基礎研究。研究内容、ターゲットが全く異なる。昨年度で終了。		
48	助成制度	科学研究費補助金 萌芽研究		
	研究者氏名	山下 潤	当該研究者の役割	研究代表者
	研究テーマ	誘導多能性幹（iPS）細胞を用いた新しい移植用心筋前駆細胞の開発		
	研究期間	平成 20 年 4 月 ～ 平成 22 年 3 月		
	助成金合計（見込み）	20 年度 1,600 千円 21 年度 1,600 千円 22 年度 - 千円 期間全体 3,200 千円		
	本プロジェクトとの違い	マウス iPS 細胞から誘導した心筋前駆細胞の細胞移植後の心筋再生ポテンシャルの検討を行う研究。研究内容・研究目標が異なる。昨年度で終了。		
	助成制度	科学研究費補助金 基盤研究（B）		

49	研究者氏名	山下 潤	当該研究者の役割	研究代表者
	研究テーマ	ヒト ES 細胞を用いた包括的心臓再生治療戦略の開拓		
	研究期間	平成 19 年 4 月 ～ 平成 21 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 6,700 千円 21 年度 - 千円 22 年度 - 千円 期間全体 13,100 千円		
	本プロジェクトとの違い	ヒト ES 細胞を用いた心筋分化誘導法の開発と再生医療応用を試みるもの。本プロジェクトの前段階（ヒト ES 細胞）に相当する。一昨年度で終了。		
50	助成制度	科学研究費補助金 特定領域研究		
	研究者氏名	戸口田淳也	当該研究者の役割	研究代表者
	研究テーマ	骨軟部肉腫に対する個別化診断治療法の開発		
	研究期間	平成 17 年 4 月 ～ 平成 21 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 13,800 千円 21 年度 13,800 千円 22 年度 - 千円 期間全体 27,600 千円		
	本プロジェクトとの違い	骨軟部肉腫に関する研究であり、本プロジェクトとの関連性は無い。		
51	助成制度	独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構 再生医療の早期実現化を目指した再生評価技術開発事業		
	研究者氏名	戸口田淳也	当該研究者の役割	研究代表者
	研究テーマ	間葉系幹細胞のゲノムおよびエピゲノム変異の定量計測技術		
	研究期間	平成 18 年 8 月 ～ 平成 22 年 2 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 10,093 千円 21 年度 10,053 千円 22 年度 - 千円 期間全体 20,146 千円		
	本プロジェクトとの違い	間葉系幹細胞を用いた研究であり、本プロジェクトと異なるが、iPS 細胞の安全性評価の基盤となった研究である。		
52	助成制度	科学研究費補助金 基盤研究 (A)		
	研究者氏名	戸口田淳也	当該研究者の役割	研究分担者
	研究テーマ	肉腫幹細胞の性状解析とウイルス工学を応用した幹細胞標的医薬の開発		
	研究期間	平成 20 年 4 月 ～ 平成 23 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 5,500 千円 21 年度 1,000 千円 22 年度 1,000 千円 期間全体 7,500 千円		
	本プロジェクトとの違い	骨軟部肉腫に関する研究であり、本プロジェクトとの関連性は無い。		
53	助成制度	科学研究費補助金 基盤研究 (C)		
	研究者氏名	戸口田淳也	当該研究者の役割	研究分担者
	研究テーマ	骨肉腫の予後を規定するメチロームの網羅的解析		
	研究期間	平成 19 年 4 月 ～ 平成 21 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 200 千円 21 年度 - 千円 22 年度 - 千円 期間全体 200 千円		

	本プロジェクトとの違い	骨肉腫に関する研究であり、本プロジェクトとの関連性は無い。		
54	助成制度	厚生労働科学研究費補助金　がん臨床研究事業		
	研究者氏名	戸口田淳也	当該研究者の役割	研究分担者
	研究テーマ	高悪性度軟部腫瘍に対する標準的治療法の確立に関する研究		
	研究期間	平成 20 年 4 月　～　平成 23 年 3 月		
	助成金合計 （見込み）	20 年度　750 千円　　21 年度　550 千円 22 年度　350 千円　　期間全体　1,650 千円		
	本プロジェクトとの違い	軟部肉腫に関する研究であり、本プロジェクトとの関連性は無い。		
55	助成制度	厚生労働省　がん研究助成金		
	研究者氏名	戸口田淳也	当該研究者の役割	研究分担者
	研究テーマ	希少悪性腫瘍に対する標準的治療法確立のための多施設共同試験		
	研究期間	平成 20 年 4 月　～　平成 23 年 3 月		
	助成金合計 （見込み）	20 年度 1,200 千円　　21 年度　1,100 千円 22 年度 1,000 千円　　期間全体　3,300 千円		
	本プロジェクトとの違い	骨軟部肉腫に関する研究であり、本プロジェクトとの関連性は無い。		
56	助成制度	科学研究費補助金　基盤研究(B)		
	研究者氏名	戸口田淳也	当該研究者の役割	研究代表者
	研究テーマ	細胞系譜特異的ノックアウトシステムを用いた滑膜肉腫モデルマウスの創成		
	研究期間	平成 21 年 4 月　～　平成 24 年 3 月		
	助成金合計 （見込み）	20 年度　－　千円　　21 年度　8,700 千円 22 年度　2,600 千円　　期間全体　11,300 千円		
	本プロジェクトとの違い	軟部肉腫に関する研究であり、本プロジェクトとの関連性は無い。		

57	助成制度	科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究		
	研究者氏名	戸口田淳也	当該研究者の役割	研究分担者
	研究テーマ	脂肪分化能を指標とした間葉系幹細胞の非対称性分裂機構の解明		
	研究期間	平成 21 年 4 月 ～ 平成 23 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 - 千円 21 年度 100 千円 22 年度 100 千円 期間全体 200 千円		
	本プロジェクトとの違い	間葉系幹細胞に関する研究であり、本プロジェクトとの関連性は無い。		
58	助成制度	厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業		
	研究者氏名	戸口田淳也	当該研究者の役割	研究分担者
	研究テーマ	疾患特異的 iPS 細胞を用いた難治性疾患の画期的診断・治療法の開発		
	研究期間	平成 21 年 4 月 ～ 平成 24 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 - 千円 21 年度 20,000 千円 22 年度 18,000 千円 期間全体 38,000 千円		
	本プロジェクトとの違い	iPS 細胞に関する研究であり、分担者として筋骨格系の難治性疾患の患者由来 iPS 細胞の樹立及び機能解析を担当している。iPS 細胞に関連する基本的実験は本申請課題と共通点があるが、主たる目的・内容は異なる。		
59	助成制度	科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究		
	研究者氏名	戸口田淳也	当該研究者の役割	研究分担者
	研究テーマ	遺伝子発現誘導可能な iPS 細胞を用いた肉腫起源細胞の同定		
	研究期間	平成 22 年 4 月 ～ 平成 24 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 - 千円 21 年度 - 千円 22 年度 100 千円 期間全体 100 千円		
	本プロジェクトとの違い	iPS 細胞に関する研究であるが、肉腫起源細胞に関する研究であり、本プロジェクトとの関連性は無い。		
60	助成制度	科学研究費補助金 基盤研究(C)		
	研究者氏名	戸口田淳也	当該研究者の役割	研究分担者
	研究テーマ	細胞系譜特異的ノックアウトを用いた IKK-NF κ B の造骨機構における意義の解明		
	研究期間	平成 21 年 4 月 ～ 平成 24 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 - 千円 21 年度 100 千円 22 年度 100 千円 期間全体 200 千円		
	本プロジェクトとの違い	骨代謝に関する研究であり、本プロジェクトとの関連性は無い。		
	助成制度	科学研究費補助金 基盤研究 (S)		
	研究者氏名	中畑 龍俊	当該研究者の役割	主任研究者

61	研究テーマ	ヒト ES 細胞の増殖分化機構の解明とその臨床応用に向けた基盤技術開発		
	研究期間	平成 19 年 4 月 ～ 平成 21 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 25,300 千円 21 年度 19,500 千円 22 年度 - 千円 期間全体 84,000 千円		
	本プロジェクトとの違い	ヒト ES 細胞を用いた分化研究であり、iPS 細胞を用いた研究である本研究課題とは異なるもののその研究成果は応用されている。		
62	助成制度	厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業		
	研究者氏名	中畑 龍俊	当該研究者の役割	主任研究者
	研究テーマ	新たな移植細胞療法に向けた造血幹細胞の ex vivo 増幅技術の開発と応用		
	研究期間	平成 20 年 4 月 ～ 平成 23 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 25,000 千円 21 年度 22,000 千円 22 年度 21,120 千円 期間全体 78,470 千円		
	本プロジェクトとの違い	臍帯血中の造血幹細胞を体外で増幅して患者さんに投与する臨床研究であり、神戸先端医療センターで人件費、機械リース料、医療材料費、患者入院費などに使用される。細胞の安全な調整法、無血清培地の開発、標準作業手順書(SOP)の整備、セルプロセッシングセンターの運用など多くの成果が将来本プロジェクトにも応用されるであろう。		
63	助成制度	厚生労働科学研究費補助金 難治性克服研究事業		
	研究者氏名	中畑 龍俊	当該研究者の役割	分担研究者
	研究テーマ	原発性免疫不全症候群に関する調査研究（主任：原寿郎）		
	研究期間	平成 20 年 4 月 ～ 平成 23 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 1,500 千円 21 年度 2,000 千円 22 年度 1,500 千円 期間全体 5,000 千円		
	本プロジェクトとの違い	原発性免疫不全症に関する調査研究の共同研究班の一員であり、我が国における患者実態が毎年明らかにされる。本プロジェクトでは原発性免疫不全症患者からの iPS 細胞の樹立も目指していることから、iPS 細胞作製のための患者リクルートになっている。		
64	助成制度	厚生労働科学研究費補助金 難治性克服研究事業		
	研究者氏名	中畑 龍俊	当該研究者の役割	分担研究者
	研究テーマ	特発性造血障害に関する調査研究（主任：小澤敬也）		
	研究期間	平成 20 年 4 月 ～ 平成 23 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 2,000 千円 21 年度 2,000 千円 22 年度 2,000 千円 期間全体 6,000 千円		
	本プロジェクトとの違い	特発性造血障害に関する調査班であり、我が国における患者実態が毎年明らかにされる。本プロジェクトでは特発性造血障害に含まれるファンconi貧血患者からの iPS 細胞の樹立も目指していることから、iPS 細胞作製のための患者リクルートになっている。		
	助成制度	厚生労働科学研究費補助金 がん研究助成金		
	研究者氏名	中畑 龍俊	当該研究者の役割	分担研究者

65	研究テーマ	胎生期を視野に入れた小児白血病発生のメカニズムの解明と新しい治療法開発に向けた総合戦略研究（主任：水谷修紀）		
	研究期間	平成 20 年 4 月 ～ 平成 22 年 3 月		
	助成金合計 （見込み）	20 年度 1,000 千円 21 年度 1,000 千円 22 年度 - 千円 期間全体 2,000 千円		
	本プロジェクトとの違い	小児白血病の患者検体を用いた研究であり、本プロジェクトとは関係しないが白血病細胞や TAM 細胞の in vivo 解析に用いられる NOG マウスへの移植、解析技術は iPS 細胞を用いた再生医療の前臨床研究段階で大いに役立つと思われる。		
66	助成制度	厚生労働科学研究費補助金 難治性克服研究事業二次公募		
	研究者氏名	中畑 龍俊	当該研究者の役割	主任研究者
	研究テーマ	Cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS) に対する細胞分子生物学的手法を用いた診療基盤技術の開発		
	研究期間	平成 21 年 4 月 ～ 平成 22 年 3 月		
	助成金合計 （見込み）	20 年度 - 千円 21 年度 20,000 千円 22 年度 - 千円 期間全体 20,000 千円		
	本プロジェクトとの違い	CAPS の我が国における実態調査、新たな遺伝子診断技術の確立、国際共同研究などを通じた新たな診断基準作成を目指した研究であり、本プロジェクトとは直接関係しない。平成 21 年度は単年度のフィリジビリティー研究として認められた。 ただ、我々はさまざまな CAPS 患者からの iPS 細胞の作製を目指していることからその研究成果は本プロジェクトに応用されるであろう。		
67	助成制度	厚生労働科学研究費補助金 難治性克服研究事業二次公募		
	研究者氏名	中畑 龍俊	当該研究者の役割	分担研究者
	研究テーマ	細網異形成症の診断と治療に関する調査研究（主任：野々山恵章）		
	研究期間	平成 21 年 4 月 ～ 平成 22 年 3 月		
	助成金合計 （見込み）	20 年度 - 千円 21 年度 2,000 千円 22 年度 - 千円 期間全体 2,000 千円		
	本プロジェクトとの違い	平成 21 年度募集された難治性疾患克服研究事業での難病に指定されていない稀少疾患の実態把握と診断法の確立を目指した研究費であり、細網異形成症 (RD) の実態調査、新たな遺伝子診断技術の確立、ノックアウトマウスの作製などを目指し、共同研究者として参画した。 本プロジェクトとは直接関係しないが、我々は RD 患者からの iPS 細胞の作製を目指して準備中であることからその研究成果は様々な面から本プロジェクトに応用されるであろう。		
68	助成制度	厚生労働科学研究費補助金 難治性克服研究事業二次公募		
	研究者氏名	中畑 龍俊	当該研究者の役割	分担研究者
	研究テーマ	高 IgD 症候群に対する細胞分子生物的手法を駆使した診療基盤技術の開発（主任：平家俊男）		
	研究期間	平成 21 年 4 月 ～ 平成 22 年 3 月		
	助成金合計	20 年度 - 千円 21 年度 2,000 千円		

	(見込み)	22 年度 - 千円 期間全体 2,000 千円		
	本プロジェクトとの違い	平成 21 年度、単年度フィリジビリテーター研究として募集された難治性疾患克服研究事業での難病に指定されていない稀少疾患の実態把握と診断法の確立を目指した研究費であり、高 IgD 症候群患者の実態を明らかにするため、全国アンケート調査と病態把握、診断のための新しい手技の開発を目指し、共同研究者として参画した。 本プロジェクトとは直接関係しないが、我々は将来高 IgD 症候群患者からの iPS 細胞を作製し、それを用いた新たな病態解析も目指していることからその研究成果は様々な面で本プロジェクトに応用されるであろう。		
69	助成制度	科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究		
	研究者氏名	中畑 龍俊	当該研究者の役割	主任研究者
	研究テーマ	ヒト化マウスを用いた各種ヒト幹細胞の新たな評価系の確立		
	研究期間	平成 21 年 4 月 ～ 平成 23 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 - 千円 21 年度 2,500 千円 22 年度 600 千円 期間全体 3,100 千円		
	本プロジェクトとの違い	我々と実験動物中央研究所の伊藤博士らとの共同研究で開発された NOG マウスは現在ヒト造血幹細胞の in vivo 測定系では最も優れたマウスであることが認められている。このヒト化マウスを用いて各種体性幹細胞や ES 細胞由来の組織幹細胞の測定系を構築しようとする研究であり、その成果は iPS 細胞に由来する各種細胞の in vivo 測定に応用可能である。		
70	助成制度	厚生労働科学研究費補助金 難治性克服研究事業		
	研究者氏名	中畑 龍俊	当該研究者の役割	主任研究者
	研究テーマ	疾患特異的 iPS 細胞を用いた難治性疾患の画期的診断・治療法の開発に関する研究		
	研究期間	平成 21 年 4 月 ～ 平成 24 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 - 千円 21 年度 462,000 千円 22 年度 385,000 千円 期間全体 千円		
	本プロジェクトとの違い	平成 21 年度から始まった厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服事業）のスーパー特区関連で始まった研究事業であり、130 の難病指定疾患に対する疾患特異的 iPS 細胞を用いた難治性疾患の画期的診断・治療法の開発を目指した研究であり、13 名の共同研究者からなる事業である。平成 21 年度は難病疾患から樹立された iPS 細胞を用いた新しい診断法の確立、病因・病態解析、新規治療法の開発だけでなく、疾患特異的 iPS 細胞の樹立もこの研究に含まれていたが、文科省からのご指摘により平成 22 年度からは疾患特異的 iPS 細胞の樹立および疾患特異的 iPS 細胞のバンク事業としての理研バイオリソースセンターへの寄託は全て本プロジェクトで取り扱い、厚生労働科学研究費補助金では一切扱わないことで明確に区別された。厚生労働科学研究費補助金では文部科学省 LP 事業で樹立された疾患特異的 iPS 細胞を用いて、新しい診断法の確立、病態解析、新規治療法の開発に限定して研究を行うこととなった。厚生労働科学研究費補助金では難病患者からの疾患特異的 iPS 細胞の樹立、バンク事業は一切行わないことになったことに伴う修正申請により厚生科学研究費は 77,000 千円減額された。		

71	助成制度	厚生労働科学研究費補助金 難治性克服研究事業		
	研究者氏名	中畑 龍俊	当該研究者の役割	主任研究者
	研究テーマ	Cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS) に対する細胞分子生物学的手法を用いた診療基盤技術の開発		
	研究期間	平成 22 年 4 月 ～ 平成 24 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 - 千円	21 年度 - 千円	
		22 年度 15,000 千円	期間全体 千円	
	本プロジェクトとの違い	CAPS の我が国における実態調査、新たな遺伝子診断技術の確立、国際共同研究などを通じた新たな診断基準作成を目指した研究であり、本プロジェクトとは直接関係しない。ただ、我々はさまざまな CAPS 患者からの iPS 細胞の作製を目指していることからその研究成果は本プロジェクトに応用されるであろう。 平成 21 年度は単年度のフィリジビリテー研究としてスタートした研究であるが、22 年度からの継続研究課題として認められた。		
72	助成制度	科学研究費補助金 基盤研究 (A)		
	研究者氏名	中畑 龍俊	当該研究者の役割	主任研究者
	研究テーマ	ヒト ES/iPS 細胞を用いた先天性遺伝子疾患の病態解析と新規治療方の開発		
	研究期間	平成 22 年 4 月 ～ 平成 25 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 - 千円	21 年度 - 千円	
		22 年度 17,400 千円	期間全体 37,100 千円	
	本プロジェクトとの違い	多くの遺伝性疾患・染色体異常症について、ES 細胞から各疾患関連クローン遺伝子改変株の作成、それらを用いた表現型の再現をまず行うことにしている。その後、表現型の解析に基づいて、疾患発症メカニズムを解析し、将来の治療応用、創薬に結びつけることを目的としている。疾患関連 iPS 細胞も用いられるが、あくまで病態解析により、今まで知られていなかった新たな知見を得ることを目的としていることから、疾患特異的 iPS 細胞の樹立と理研 BRC への寄託を目的としている本プロジェクトとは異なる。		
73	助成制度	独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構 (NEDO) iPS 細胞等幹細胞産業応用促進基盤技術開発プロジェクト		
	研究者氏名	中畑 龍俊	当該研究者の役割	分担研究者
	研究テーマ	iPS 細胞等幹細胞の選別・評価・製造技術等の開発 (鍋島陽一)		
	研究期間	平成 21 年 4 月 ～ 平成 22 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 - 千円	21 年度 10,500 千円	
		22 年度 420 千円	期間全体 10,920 千円	
	本プロジェクトとの違い	東北大学の出沢教授らにより発見された新しい幹細胞 (MUSE 細胞) と各種体性幹細胞、ES 細胞、iPS 細胞の性質を比較検討する研究であり、本申請とは全く関係しない。		
74	助成制度	科学研究費補助金 特定領域研究「応用ゲノム」		
	研究者氏名	加藤 和人	当該研究者の役割	代表
	研究テーマ	ゲノム研究と社会のコミュニケーションに関する研究		
	研究期間	平成 17 年 4 月 ～ 平成 22 年 3 月		

	助成金合計 (見込み)	20 年度 12,100 千円 21 年度 12,100 千円 22 年度 - 千円 期間全体 60,200 千円		
	本プロジェクトとの違い	ゲノム研究と社会とのコミュニケーションに関する課題に実践的に取り組むものであるため、本プロジェクトとは異なる。		
75	助成制度	厚生労働科学研究費補助金 創薬基盤推進研究事業		
	研究者氏名	加藤 和人	当該研究者の役割	分担者
	研究テーマ	ゲノム情報を用いた新しい医療の推進における倫理問題に関する研究		
	研究期間	平成 18 年 4 月 ～ 平成 21 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 200 千円 21 年度 - 千円 22 年度 - 千円 期間全体 800 千円		
	本プロジェクトとの違い	ゲノム情報を用いた新医療についての研究であるため、本プロジェクトとは異なる。		
76	助成制度	科学研究費補助金 基盤研究 (B)		
	研究者氏名	加藤 和人	当該研究者の役割	分担者
	研究テーマ	生命科学・医学の発展に対応した社会規範形成 - 生命倫理基本法の構築		
	研究期間	平成 18 年 4 月 ～ 平成 21 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 300 千円 21 年度 - 千円 22 年度 - 千円 期間全体 800 千円		
	本プロジェクトとの違い	生命倫理一般と社会規範についての研究であるため、本プロジェクトとは異なる。		
77	助成制度	科学研究費補助金 基盤研究 (A)		
	研究者氏名	加藤 和人	当該研究者の役割	分担 (H18-H20), 連携 (H21)
	研究テーマ	人種の表象と表現をめぐる融合研究		
	研究期間	平成 18 年 4 月 ～ 平成 22 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 200 千円 21 年度 0 千円 22 年度 - 千円 期間全体 800 千円		
	本プロジェクトとの違い	人種と生命倫理との関連における研究であるため、本プロジェクトとは異なる。		
78	助成制度	社会技術研究開発事業「科学技術と社会の相互作用」		
	研究者氏名	加藤 和人	当該研究者の役割	分担者
	研究テーマ	市民と専門家の熟議と協働のための手法とインタフェース組織の開発		
	研究期間	平成 19 年 10 月 ～ 平成 24 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 8,600 千円 21 年度 9,306 千円 22 年度 9,425 千円 期間全体 38,250 千円		
	本プロジェクトとの違い	科学コミュニケーションの実践を通じた研究を行なうため、本プロジェクトとは異なる。		
	助成制度	科学研究費補助金 新学術領域研究「生命科学系 3 分野支援活動」		
	研究者氏名	加藤 和人	当該研究者の役割	分担者

79	研究テーマ	ゲノム科学の総合的推進に向けた大規模ゲノム情報生産・高度情報解析支援		
	研究期間	平成 22 年 4 月 ～ 平成 27 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 - 千円 21 年度 - 千円 22 年度 25,000 千円 期間全体 115,000 千円		
	本プロジェクトとの違い	ゲノム研究の倫理的・社会的課題に取り組むものであるため、本プロジェクトとは異なる。		
80	助成制度	組織的な若手研究者等海外派遣プログラム		
	研究者氏名	加藤 和人	当該研究者の役割	分担者
	研究テーマ	世界トップレベル研究拠点構想を促進する若手研究者国際化プログラム		
	研究期間	平成 21 年 4 月 ～ 平成 25 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 - 千円 21 年度 / 千円 22 年度 / 千円 期間全体 / 千円 (加藤本人への助成金額は、無し)		
	本プロジェクトとの違い	若手研究者の海外派遣のための経費であり、本プロジェクトとは異なる。		
81	助成制度	厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業		
	研究者氏名	浅香 勲	当該研究者の役割	分担研究者
	研究テーマ	疾患特異的 i P S 細胞を用いた難治性疾患の画期的診断・治療法の開発に関する研究		
	研究期間	平成 21 年 8 月 ～ 平成 24 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 - 千円 21 年度 30,000 千円 22 年度 25,000 千円 期間全体 55,000 千円		
	本プロジェクトとの違い	本研究においては難治性疾患克服研究事業対象 130 疾患の患者皮膚より線維芽細胞を調製・収集するとともに、感染チェックや線維芽細胞の性状を解析し、疾患特異的 iPS 細胞樹立の材料確保を分担している。		
82	助成制度	独立行政法人科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業 (CREST) 「人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) 作製・制御等の医療基盤技術」研究領域		
	研究者氏名	浅香 勲	当該研究者の役割	研究参加者
	研究テーマ	i P S 細胞を駆使した神経変性疾患病因機構の解明と個別化予防医療開発		
	研究期間	平成 21 年 10 月 ～ 平成 27 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 - 千円 21 年度 250 千円 22 年度 500 千円 期間全体 750 千円		
	本プロジェクトとの違い	本研究においてはアルツハイマー病および一部の ALS 患者の組織を材料とし、in vitro での病態発生過程の解析により、新規予防法の開発を実施する材料となる、疾患特異的 iPS 細胞の作成を分担している。		
83	助成制度	科学研究費補助金 基盤研究 (B) (一般)		
	研究者氏名	前川 平	当該研究者の役割	研究代表者
	研究テーマ	新規 Bcr-Abl/Lyn 同時阻害剤による難治性白血病治療法の開発		
	研究期間	平成 18 年 4 月 ～ 平成 21 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 3,640 千円 21 年度 - 千円 22 年度 - 千円 期間全体 19,760 千円		

	本プロジェクトとの違い	イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病に対する新規分子標的治療薬の開発であり、本プロジェクトとは異なる。		
84	助成制度	科学研究費補助金 基盤研究 (C) (一般)		
	研究者氏名	前川 平	当該研究者の役割	研究分担者
	研究テーマ	抗体結合型 β -カテニン siRNA を用いた多発性骨髄腫に対する新規治療法の開発		
	研究期間	平成 20 年 4 月 ～ 平成 23 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 1,560 千円 21 年度 1,560 千円 22 年度 1,300 千円 期間全体 4,420 千円		
	本プロジェクトとの違い	siRNA を用いた多発性骨髄腫に対する新規分子標的治療薬の開発であり、本プロジェクトとは異なる。		
85	助成制度	厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業		
	研究者氏名	前川 平	当該研究者の役割	分担者
	研究テーマ	院内血液製剤の適正な製造体制・順守基準に関する研究		
	研究期間	平成 20 年 4 月 ～ 平成 21 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 600 千円 21 年度 470 千円 22 年度 - 千円 期間全体 1,070 千円		
	本プロジェクトとの違い	輸血療法に関する研究であり、本プロジェクトとは異なる。		
86	助成制度	独立行政法人科学技術振興機構 地域イノベーション創出総合支援事業 シーズ発掘試験 B (発展型)		
	研究者氏名	前川 平	当該研究者の役割	代表
	研究テーマ	新規 siRNA 高感度定量法を用いたがん治療における siRNA 投与法の最適化		
	研究期間	平成 20 年 6 月 ～ 平成 21 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 5,000 千円 21 年度 - 千円 22 年度 - 千円 期間全体 5,000 千円		
	本プロジェクトとの違い	癌に対する siRNA の臨床応用を目指した基礎研究であり、本プロジェクトとは異なる。		
87	助成制度	科学研究費補助金 基盤研究 (B) (一般)		
	研究者氏名	前川 平	当該研究者の役割	研究代表者
	研究テーマ	慢性骨髄性白血病幹細胞と T3151 変異クローンの根絶		
	研究期間	平成 21 年 4 月 ～ 平成 24 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 - 千円 21 年度 9,880 千円 22 年度 3,200 千円 期間全体 15,580 千円		
	本プロジェクトとの違い	種々のチロシンキナーゼ阻害剤に抵抗性を示す T315I 遺伝子変異をもつ慢性骨髄性白血病に対する新規治療薬の開発研究であり、本プロジェクトとは異なる。		
	助成制度	厚生労働省 平成 21 年度がん研究助成金		
	研究者氏名	前川 平	当該研究者の役割	分担者

88	研究テーマ	成人白血病の難治機構の分子レベルでの解明とそれに基づく分子標的治療の開発に関する研究		
	研究期間	平成 21 年 4 月 ～ 平成 22 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 - 千円 21 年度 1,600 千円 22 年度 - 千円 期間全体 1,600 千円		
	本プロジェクトとの違い	難治性白血病に対する新規治療法の開発研究であり、本プロジェクトとは異なる。		
89	助成制度	厚生労働科学研究費補助金 医療技術実用化総合研究事業(臨床研究基盤整備推進研究事業)		
	研究者氏名	前川 平	当該研究者の役割	代表
	研究テーマ	再生医療実用化を促進するセルプロセッシングセンター運用のための人材育成プロジェクト		
	研究期間	平成 22 年 2 月 ～ 平成 24 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 - 千円 21 年度 40,950 千円 22 年度 36,877 千円 期間全体 77,827 千円		
	本プロジェクトとの違い	細胞プロセッシングセンターを GMP 準拠した管理運営ができる人材の育成であり、本プロジェクトとの直接的な関連はない。		
90	助成制度	文部科学省受託研究 渡し研究支援推進プログラム		
	研究者氏名	前川 平	当該研究者の役割	分担者
	研究テーマ	創薬・新規医療開発のアカデミア拠点形成		
	研究期間	平成 19 年 4 月 ～ 平成 23 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 - 千円 21 年度 - 千円 22 年度 - 千円 期間全体 - 千円		
	本プロジェクトとの違い	膵島移植などの新規細胞治療法の開発を目指したものであり、iPS 細胞に特化した本プロジェクトとの直接的な関連はない。		
91	助成制度	科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究		
	研究者氏名	前川 平	当該研究者の役割	研究代表者
	研究テーマ	癌転移を制御する骨髄由来細胞の細胞系譜決定		
	研究期間	平成 22 年 4 月 ～ 平成 23 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 - 千円 21 年度 - 千円 22 年度 3,100 千円 期間全体 3,100 千円		
	本プロジェクトとの違い	癌の転移メカニズムの解明とそれに関わるあらたな細胞集団の同定を行う研究であり、本プロジェクトとは異なる。		
92	助成制度	厚生労働省 平成 22 年度がん研究助成金		
	研究者氏名	前川 平	当該研究者の役割	分担者
	研究テーマ	成人白血病の難治機構の分子レベルでの解明とそれに基づく分子標的治療の開発に関する研究		
	研究期間	平成 22 年 4 月 ～ 平成 23 年 3 月		

	助成金合計 (見込み)	20 年度 - 千円 21 年度 - 千円 22 年度 1,600 千円 期間全体 1,600 千円		
	本プロジェクトとの違い	難治性白血病に対する新規治療法の開発研究であり、本プロジェクトとは異なる。		
93	助成制度	文部科学省受託研究 橋渡し研究支援推進プログラム		
	研究者氏名	前川 平	当該研究者の役割	分担者
	研究テーマ	創薬・新規医療開発のアカデミア拠点形成		
	研究期間	平成 19 年 4 月 ～ 平成 24 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 - 千円 21 年度 - 千円 22 年度 - 千円 期間全体 - 千円		
	本プロジェクトとの違い	膵島移植などの新規細胞治療法を開発を目指したものであり、iPS 細胞に特化した本プロジェクトとの直接的な関連はない。		
94	助成制度	科学研究費補助金 基盤研究 (B)		
	研究者氏名	玄 丞侏	当該研究者の役割	代表研究者
	研究テーマ	再生医療のための幹細胞凍害防止保存液		
	研究期間	平成 22 年 4 月 ～ 平成 25 年 3 月		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 - 千円 21 年度 - 千円 22 年度 6,600 千円 23 年度 5,000 千円 24 年度 2,000 千円 期間全体 13,600 千円		
	本プロジェクトとの違い	再生医療実現化プロジェクトでは不凍ポリアミノ酸を用いた応用研究であるが、科研費では新規不凍ポリアミノ酸の不凍活性機構を探索する基礎研究である。		
95	助成制度	NEDO 独立行政法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構		
	研究者氏名	澤 芳樹	当該研究者の役割	代表者
	研究テーマ	細胞シートによる多施設臨床研究を目指した基盤システムの構築		
	研究期間	平成 21 年度 ～ 平成 23 年度		
	助成金合計 (見込み)	21 年度 80,000 千円 22 年度 80,000 千円 23 年度 80,000 千円 期間全体 24,000 千円		
	本プロジェクトとの違い	骨格筋筋芽細胞シートの多施設臨床研究を目指した研究開発であり、そのため本研究とは異なる。		
96	助成制度	文部科学省 橋渡し研究支援推進プログラム		
	研究者氏名	澤 芳樹	当該研究者の役割	代表者
	研究テーマ	TR 実践のための戦略的高機能拠点形成		
	研究期間	平成 20 年度 ～ 平成 23 年度		
	助成金合計 (見込み)	20 年度 160,000 千円 21 年度 160,000 千円 22 年度 160,000 千円 23 年度 160,000 千円 期間全体 640,000 千円		
	本プロジェクトとの違い	橋渡し拠点形成のための基盤整備事業であり、本研究内容とは異なる。		
	助成制度	科学研究費補助金 基盤研究 (A)		
	研究者氏名	澤 芳樹	当該研究者の役割	研究代表者
	研究テーマ	人工幹細胞ニッチと幹細胞誘導因子を用いた幹細胞制御心筋再生治療法の確立		

97	研究期間	平成 21 年度 ～ 平成 23 年度		
	助成金合計 (見込み)	21 年度 14,000 千円 22 年度 14,000 千円 23 年度 14,000 千円 期間全体 42,000 千円		
	本プロジェクトとの違い	細胞外マトリックス、心筋再生因子の研究であり、本研究内容とは異なる。		
98	助成制度	独立行政法人日本学術振興会 先端研究拠点事業		
	研究者氏名	澤 芳樹	当該研究者の役割	代表者
	研究テーマ	遺伝子・細胞・組織工学の国際的技術を集結させた心筋組織の構築と心不全治療への応用		
	研究期間	平成 21 年度 ～ 平成 22 年度		
	助成金合計 (見込み)	21 年度 14,400 千円 22 年度 14,400 千円 23 年度 14,400 千円 期間全体 43,200 千円		
	本プロジェクトとの違い	細胞治療に関する研究であり、本研究内容とは異なる。		
99	助成制度	科学技術振興調整費 戦略的国際科学技術協力推進事業		
	研究者氏名	澤 芳樹	当該研究者の役割	代表者
	研究テーマ	再生医療における新しい細胞マトリックス作成技術の開発		
	研究期間	平成 21 年度 ～ 平成 23 年度		
	助成金合計 (見込み)	21 年度 4,800 千円 22 年度 4,800 千円 23 年度 4,800 千円 期間全体 14,400 千円		
	本プロジェクトとの違い	細胞マトリックス作成技術に関する研究であり、本研究内容とは異なる。		
100	助成制度	厚生労働科学研究費 難治性疾患克服研究事業		
	研究者氏名	澤 芳樹	当該研究者の役割	代表者
	研究テーマ	重症拡張型心筋症への bridge-to-transplantation/recovery を目指した新規治療法の開発と実践		
	研究期間	平成 21 年度 ～ 平成 23 年度		
	助成金合計 (見込み)	21 年度 166,000 千円 22 年度 166,000 千円 23 年度 166,000 千円 期間全体 498,000 千円		
	本プロジェクトとの違い	筋芽細胞治療に関する研究であり、本研究内容とは異なる。		
101	助成制度	厚生労働科学研究費 難治性疾患克服研究事業		
	研究者氏名	澤 芳樹	当該研究者の役割	分担者
	研究テーマ	重症心不全患者の自己心筋幹細胞を用いた心筋・血管ハイブリッド組織シート移植治療の臨床研究開発		
	研究期間	平成 21 年度 ～ 平成 23 年度		
	助成金合計 (見込み)	21 年度 20,000 千円 22 年度 20,000 千円 23 年度 20,000 千円 期間全体 60,000 千円		
	本プロジェクトとの違い	心筋幹細胞治療に関する研究であり、本研究内容とは異なる。		
	助成制度	厚生労働科学研究費 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業		
	研究者氏名	澤 芳樹	当該研究者の役割	分担者

102	研究テーマ	ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保のあり方に関する研究		
	研究期間	平成 21 年度 ～ 平成 22 年度		
	助成金合計 (見込み)	21 年度 2,000 千円 22 年度 2,000 千円 期間全体 4,000 千円		
	本プロジェクトとの違い	細胞治療のレギュラトリーサイエンスに関する研究であり、本研究内容とは異なる。		
103	助成制度	厚生労働科学研究費 医療技術実用化総合研究事業		
	研究者氏名	澤 芳樹	当該研究者の役割	分担者
	研究テーマ	消化器外科手術における合成吸収糸使用の手術部位感染抑制効果に関する多施設共同並行群間無作為化比較試験		
	研究期間	平成 21 年度 ～ 平成 23 年度		
	助成金合計 (見込み)	21 年度 300 千円 22 年度 300 千円 23 年度 300 千円 期間全体 900 千円		
	本プロジェクトとの違い	合成吸収糸使用の手術部位感染抑制効果に関する研究であり、本研究内容とは異なる。		
104	助成制度	厚生労働科学研究費 循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業		
	研究者氏名	澤 芳樹	当該研究者の役割	分担者
	研究テーマ	脊髄障害防止の観点からみた胸部下行・胸腹部大大動脈瘤外科治療ないしはステントグラフト治療体系の確立		
	研究期間	平成 21 年度 ～ 平成 23 年度		
	助成金合計 (見込み)	21 年度 500 千円 22 年度 500 千円 23 年度 500 千円 期間全体 1,500 千円		
	本プロジェクトとの違い	ステントグラフト治療に関する研究であり、本研究内容とは異なる。		
105	助成制度	科学研究費補助金 基盤研究(B)		
	研究者氏名	澤 芳樹	当該研究者の役割	研究分担者
	研究テーマ	iPS 細胞を応用した自己心筋組織による心不全に対する新しい再生療法の開発		
	研究期間	平成 21 年度 ～ 平成 23 年度		
	助成金合計 (見込み)	21 年度 200 千円 22 年度 200 千円 23 年度 200 千円 期間全体 600 千円		
	本プロジェクトとの違い	iPS 細胞を用いるが分化誘導、移植方法が本研究内容とは異なる。		
106	助成制度	科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究		
	研究者氏名	澤 芳樹	当該研究者の役割	研究分担者
	研究テーマ	自己間葉系幹細胞由来細胞シート移植による自己組織化心筋再生治療法の開発		
	研究期間	平成 21 年度 ～ 平成 23 年度		
	助成金合計 (見込み)	21 年度 100 千円 22 年度 100 千円 23 年度 100 千円 期間全体 300 千円		
	本プロジェクトとの違い	間葉系幹細胞に関する研究であり、本研究内容とは異なる。		