

再生医療本格化のための最先端技術融合拠点

実施予定期間：平成18年度～平成27年度

総括責任者：岩田 誠（東京女子医科大学 学長代行）

拠点リーダー：岡野光夫（東京女子医科大学

先端生命医科学研究所 所長・教授）

協働機関：大日本印刷株式会社、

株式会社セルシード

I. 概要

21世紀の医療の使命としては、従来の切除中心の外科的治療と対症療法を超えた新たな薬物治療とを融合、進化させることで、従来不可能と判断された重篤な諸疾患においても完治治療を実現し治療後の患者のQOLを大きく向上させることが期待されている。このような観点で、再生医療は最も大きな可能性が期待されている。本拠点は再生医療本格化のために必要な先端諸技術を領域横断的に融合した研究拠点の形成を目的としている。最先端技術を有する企業との連携により、大学発の新規再生医療技術の実用化に不可欠な関連技術の革新的開発を実現し、本格的な再生医療治療として広く迅速に安全かつ有効な臨床応用を達成する。さらに再生医療の本格化に必須である医工連携を主体とする融合技術を駆使しうる人材の育成に尽力する。

1. 機関の現状

a. 実施機関及び協働機関の有する研究ポテンシャル（欧米との比較を含む。）の内容

東京女子医科大学は、高度な最新医療技術を迅速かつ的確に臨床活動に導入し、特色ある先端医療を達成する独創的な取り組みを推進してきた。たとえば、医学と工学の融合を目的として医用工学研究施設を30数年前に開設し、両分野の研究者が同一研究施設内で共同して研究開発を展開するユニークな環境として多数の大学や企業との間で共同研究を進めてきた。現在の細胞シート工学に結実する人工臓器や医療用デバイスに求められる高度な抗血栓性や細胞機能制御を実現したバイオマテリアル研究、術中MRI手術室の構築などの成果は世界から高く評価されている。さらに2003年、文科省ハイテクリサーチセンター「細胞シート工学研究センター」を設立し、「再生医学研究センター」が21世紀COEに採択され積極的に先端医療の創出に取り組んでいる。これらの活動では、これまでに築き上げてきたユニークな医学と工学の連携の実

践を基盤に、再生医療をより広範な領域で現実のものとするべく、従来の枠組みを超えた全学臨床各科に医工連携の輪を拡大し、この新しい領域で集学的なアプローチを通じたユニークな研究の達成および教育を実践している。

このような特徴ある本学の教育・研究環境は、同様に多数の医工系企業研究者が参入し、最先端技術の開発を臨床家と共に実践しているハーバード大学医学部や同ブリガム病院にも見られるものであるが、国内ではほとんどその事例がない。

協働機関である大日本印刷株式会社は、世界でも屈指の印刷技術を基盤に最先端表面改質技術、超微細加工技術、パターンニング技術等を保持し、再生医療培養基材および診断・薬剤試験キットの応用開発を今世紀の重点領域と定めている。また国内初の温度センサーICタグ付き輸送情報管理システムを食品物流管理において構築しており、本拠点での再生医療本格化に必須のトレーサビリティ実現に最も貢献する可能性のある技術力を持つ企業である。実施機関に対しては既にこの分野の事業開発を担う中心的な人材を医工学教育プログラム研修あるいは研究生として派遣し人材育成を通しても連携を強めている。

協働機関である株式会社セルシードは、東京女子医科大学の細胞シート工学に関する学内ベンチャーとして設立され、拠点リーダーである岡野光夫からの関連特許の独占的使用権により温度応答性培養皿の販売を国際的に開始し高い評価を受けている。細胞生物学、薬学、材料科学など多岐にわたるバックグラウンドを持つ多数の研究者を配し、細胞シート工学を利用した組織工学製品の開発や安全性確認申請などを通して、再生医療関連製品の産業化にいち早く取り組んできた。とくに、温度応答性培養皿の生産能力の向上により、同培養皿を東京女子医科大学のみならず外部に提供可能になったことで、共同研究、臨床応用が大きく推進し、学外との連携強化に大きく寄与した。臨床応用中の角膜再生技術に関して国内では医薬品医療機器総合機構に確認申請中であり、海外からの積極的な治験参加の要望に対し協議を開始するなど、再生医療産業の本格化を国内外で実現するトランスレーショナル・ベンチャー企業として活躍している。

b. 実施機関における研究開発及び人材育成の実績

東京女子医科大学先端生命医科学研究所（旧名称医用工学研究施設、2000年に改組）は、医工連携の重要性が一般に認識されるはるか以前1969年に設立され、医学部内に設置された工学研究の場として独創的な研究開発および人材育成に取り組んできた。たとえば、近年、ナノテクノロジーの先進的応用技術として臨床応用が強く期待されている高分子ナノミ

セルは本研究所で世界に先駆けて開発されたものである。2001年に医用工学、基礎生命諸科学、医学のさらなる融合に向けて集学的なアプローチにより再生医療や先端工学外科研究等を進めるべく、大学院医学研究科先端生命医科学系専攻を新設し、積極的に社会人に大学院教育の門戸を開き、先端医療技術の開発に取り組む企業研究者が多数博士課程に在籍している。

学生時代ないし若手研究者として本研究所で研鑽を積んだOBとして、赤池敏宏東京工業大学教授、菊地真防衛医科大学教授、片岡一則東京大学教授、前田瑞夫理化学研究所バイオ研究室室長、由井伸彦北陸先端大学院大学教授、横山昌幸神奈川科学技術アカデミー高分子ナノメディカルプロジェクトリーダー、丸山厚九州大学工学部教授、青柳隆夫鹿児島大学工学部教授、吉田亮東大工学部准教授、菊池明彦東京理科大学基礎工学部准教授、武田直也早稲田大学理工学術院准教授ら多数を輩出し、世界のバイオマテリアル・医工学研究を牽引している。

また同研究所は、企業人に基礎医学・臨床医学の講義と実習を行うバイオメディカルカリキュラムを開発しており、その年間におよぶ活動により約1700名の卒業生を輩出し、同分野の主要企業を牽引している。

同研究所では、1990年代前半より、それまでに培ってきたバイオマテリアルおよびドラッグデリバリーシステム研究の成果をさらに発展させ、組織工学・再生医療の研究に取り組んできた。1995年より日本学術振興会未来開拓推進事業「再生医工学」の5年プロジェクトを開始し、その成果として「細胞シート工学」を世界に先駆けて創出した。本技術により、第一世代型の組織工学技術である生分解性高分子製の足場を用いることなく、細胞のみからなる細胞シートで三次元的な組織構造を再構築することを可能とし、皮膚や角膜ではすでに臨床応用に成功している他、歯根膜、食道、肺、心筋等でも臨床応用を準備中である。世界からも再生医療実現に最も貢献する技術として期待が寄せられている。

また1998年に、我が国の今後の医療技術の研究面における進歩の基礎を築くべく、新エネルギー・産業技術開発機構(NEDO)からの委託事業として、通商産業省工業技術院、厚生省の協力のもとに、医療福祉機器技術開発プロジェクトを加速的に推進するための総合評価研究ラボシステムであるME(医学-工学)連携ラボを誕生させた。

このような取り組みにより、国家的規模の課題であると認識されている医工連携を強力に推進できる人材の育成をおこない、次世代の世界のリーダーとなる研究者、医師の養成に尽力してきた。

本提案では、これらの成果を発展させ、現在までに確立してきた日本の組織工学・再生医療研究の国際的優位性の維持とさらなる発展に貢献したい。また医工系産業先進国であるアメリカでは、医師のアイデアを元に理工系技術者の協力をえてベンチャー企業を設立する事例が少なくないことから、

本取り組みにより、さらに多くの医工連携を実践できる人材を輩出することで、国際競争力を有する強いバイオメディカル産業の創出が期待できる。

c. 協働機関における技術開発の実績

大日本印刷株式会社は、研究開発センター、技術開発センター、ナノサイエンス研究センターをはじめとする合計10の研究拠点を有し、ナノマテリアルから、表面改質技術、最先端半導体加工技術、各種情報処理技術といった幅広い研究分野で基礎研究から商品開発までをおこなっている。

特に再生医療の本格化に関連する分野としては、バイオチップ等への微細パターン形成技術を開発。2004年には光触媒を利用した微細な親疎水パターン形成技術の応用として「パターン培養基材」を開発し東京医科歯科大学との間で血管内皮細胞の培養および血管様のパターン形成に成功している。基材開発に止まらず血管等再生技術の飛躍的开发を促進するために寄付講座「ナノメディスンDNP講座」を2005年7月に開設した。

また物流等情報管理としては2004年10月には国内で初めて温度センサー付きICタグによる加工食品物流管理実験を実施。既に加工食品トレーサビリティシステムとして販売している。本拠点における協働体制により、技術を融合することで再生医療製品の確実な情報・物流管理システムの実用化を図れるものと期待している。

株式会社セルシードは、2001年に東京女子医科大学の学内ベンチャーとして設立され、拠点リーダーである岡野光夫が世界に先駆けて開発に成功した温度応答性培養皿を中心とする細胞シート工学関連特許のライセンスを受け、細胞シートを利用した再生医療の産業化に取り組んできた。それまで、東京女子医科大学先端生命医科学研究所内の実験室レベルで調製されていた温度応答性培養皿の工業的規模での生産技術を開発、確立し中規模量産化に成功した。この成果により、同培養皿を学外に提供することが可能になり、共同研究の増加と、適用組織の拡大、ヒト臨床応用の成功をもたらした。

東京女子医科大学と大阪大学眼科の共同研究により臨床応用がすでに始まっている角膜再生技術に関しては、現在、臨床治験実施のための、医薬品医療機器総合機構に対する確認申請手続きを行っている。その他、歯周組織再生、心筋再生等の新規再生医療技術の臨床研究を準備中である。

これらの取り組みに対し、独立行政法人医薬品医療機器総合機構医薬品・医療機器実用化研究支援事業「角膜上皮幹細胞疲弊症治療を目的とした再生角膜上皮シートの実用化研究」、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構基盤技術研究促進事業「組織再生移植に向けたナノバイオインターフェイス技術の開発」、同健康安心プログラム(再生医療の早期実用化を目指した再生評価技術開発プロジェクト)「微細加工技術利用細胞組織製造技術の開発」などの助成金および事業を受託している。

2. 拠点化の対象とする先端融合領域及び研究開発

a. 拠点で取り組む領域及び研究の内容

熱が出たら解熱剤を与えるというように、本来の発熱の原因を根治させるのではなく、感染や炎症等の原因によって生じる症状を和らげることを最終目的とする治療（対症療法）が、従来の医療では一般的であった。あるいはガンの外科的治療に顕著なように、悪い部位を切除することで健康な残りの部分を温存しようという治療戦略も当たり前のこととして認識されている。しかし、疾患の原因を根本的に治療したり、失われた組織や臓器をもう一度取り戻したりすることができないならば（他の臓器の健康状態や器官そのものを代償として求められる現在の医療がまさしくそうである）、患者のQOL（生活の質）の治療後の大幅な低下を避けることができない。

本プロジェクトで目指す再生医療は、よりQOLの高い治療を広く現実のものとするを最終目的とし、今までの医療が必然的に抱えてきた対症療法的治療の欠点を克服しうる根治治療を可能とするものであり、大きな期待が寄せられている。しかしその実践には基盤技術である組織工学・再生医学のさらなる発展が不可欠である。組織工学・再生医学はきわめて集学的な研究開発領域であり、分子生物学、生化学、細胞生物学、免疫学といった基礎医学からバイオマテリアル、高分子科学、プロセス化学といった工学はもちろん、超微細加工技術などのナノテクノロジーまで幅広い領域の研究者が結集する必要がある。本プロジェクトでは、このような背景のもと、組織工学・再生医学研究でこれまで大きな成果を上げてきた東京女子医科大学先端生命医学研究所を拠点とし、同研究所が世界に先駆けて確立した細胞シート工学を核とし、様々な最先端科学諸技術を融合させ、さらによりいっそう高いレベルへと発展させることにより、真の再生医療を実現できる基盤の構築を可能にする拠点形成を目標としている。

さらに、このような実践の中で、特に若手を中心とする研究人材の国際化をはかり、この分野における日本の研究の優位性をさらに持続的に発展させることも目標の一つである。21世紀には必ずや訪れるであろう組織工学・再生医療産業の立ち上げと、それを支えるために、中核となり活躍することが強く期待されている優秀な若手人材を育成する。このことにより、本分野における日本産業の国際的優位性を確保し、現在、問題点が指摘されている医療分野における輸入超過からの脱却と、それぞれの国民の体型や体質に合わせた最適な再生医療を提供できる環境を構築したい。

b. 関連分野における国内外の研究開発動向

組織工学は、培養細胞を用いて組織再生を目指す種々の新技術の研究パラダイムとして1980年代後半にハーバード大学の外科医であったバカンティ教授とマサチューセッツ工科大学の化学者であるランガー教授によって提唱され、まさに医工連携の典型的な成功例が示された。また、創傷治癒の分子機構や幹細胞の分化制御等の解明も大きな進展を見せ、年代に入って再生医学は爆発的なブームとなった。すでに欧米

では百を超えるベンチャー企業が誕生すると共に、皮膚や軟骨等では培養組織が商品化されている。

さらに複雑な実質臓器の再生を目指して、様々な研究が展開しているが、いまだ革新的根幹技術は達成されず新領域の創成が希求されている現状である。本提案では拠点リーダーである岡野が世界に先駆けて開発した「細胞シート工学」と呼ぶ一連の技術をさまざまな組織臓器の再生を達成する中核技術とし、これに協働機関が有する超微細加工技術などの最先端諸技術を融合させ、本格化を目指した共同体制のもとに、まったく新しい再生医療を創出することを目標としている。細胞シート工学を用いた心筋再生技術で同期拍動する心筋組織を目視下に実現し、最近*Nature*誌(421, 884-886, 2003)がとりあげるなど世界的に注目を集めており、この分野を世界的にリードしてきた。開発した様々な最先端技術を、適宜ヒト臨床を視野に入れた大形動物を用いた移植実験により評価することで、次世代組織工学技術を絶えず追求し続ける姿勢は国際的にも大変高く評価されている。

欧米に比べ圧倒的に移植ドナーが不足している日本の特殊性の中では、移植医療が一つの選択肢となりうる諸外国以上に、組織工学・再生医学を基盤技術とする再生医療への期待が高くなっている。本提案の拠点リーダーである岡野は、患者自己口腔粘膜細胞を用いた角膜再生のヒト臨床に世界に先駆けて成功する等、米国の後追いでない独創的な組織再生技術の開発に尽力してきた。このような組織工学・再生医療研究への取組みは、国際的にも高く評価されており、ゴードン会議をはじめ数多くの国際会議のプレナリーレクチャーを行い、1997年Clemson Award for Basic Research (Society for Biomaterials) や2005年第2回江崎玲於奈賞、2006年Nagai Innovation Award (Controlled Release Society) をはじめとする数々の国際賞を受賞し、再生医療分野を大きく発展させる貢献を示してきている。また、前述の新規角膜再生技術に関する臨床成績は、2004年の*New England Journal of Medicine*誌(351, 1187-96, 2004)に掲載された。

c. 先端融合領域として取り組む必要性・重要性

これまでに達成した国際競争力をもつ高いレベルの組織工学・再生医療研究をさらに発展させ、様々な組織・臓器で再生医療を実現するためにも、本申請で構築することを目指している最先端技術融合拠点の構築は必須であり、その国家的重要性はきわめて高いと結論できる。再生医療に代表される先端医療および、これを支えるバイオ医療産業を発展させる上での日本の弱点の一つとして、医学と理工学そして産業が密接に連携して互いのイメージを融合させ、効果的に新技術、新治療法、新装置、新システムを創成・開発するための教育・研究環境の未成熟さが挙げられる。すなわち、再生医療などの先端医療技術開発を効果的に進めるためには、医学・医療サイドと理工学・技術サイドとが同じ拠点に集まって密接に意見、イメージの交流を行い、両者が真に融合して研究・開発を実施し評価することが必要である。

このような背景のもと本プロジェクトでは、医工連携に大きな成果を上げてきた東京女子医科大学先端生命医学研究所を核とし、様々な分野で世界レベルの最先端技術を誇る大日本印刷との技術融合／医工連携を強力に図ると共に、開発された新規再生医療技術の早期実用化を目的として、学内ベンチャーであるセルシードと連携をとる。さらに、本拠点の構築により、日本の医療産業の弱点を克服し、次世代の組織工学・再生医療研究を世界的に牽引することができる若手研究者を育成することに尽力したい。これらの努力を通じて、日本の当該分野における国際的優位性を維持・発展させると共に、国際拠点としての地位を確固たるものにする拠点を形成する。

d. 先端融合領域として見込まれる将来性

次世代治療として細胞・再構成組織を利用する再生医療が徐々に現実のものとなりつつある。この再生医療は、従来の対症治療を根本治療に変革しうる可能性を有する点で画期的であり、この超学際的な領域の発展は世界的にその動向が注目されている。

(1) 本プロジェクトでは、革命的な新治療技術である再生医療に利用できる細胞ソースの探索、分化制御、細胞の安全性確認技術の追究をおこなう。同時に、培養細胞から三次元組織・臓器を再構成する組織工学諸技術とその移植技術、術後管理技術その他支援技術の創出を超集学的アプローチによって達成させることを目的としている。本学が世界に先駆けて開発に成功した細胞シートの作成とその移植や積層化への操作技術である細胞シート工学を基盤に、医学・生命科学と協働機関が有する最先端工学技術を融合させ研究開発拠点を構築する。すなわち、工学、細胞生物学、医学研究者が同一の場所で共同研究をおこなう新しいタイプの研究拠点を整備し、再生医療の本格的実現を目指す。

基礎研究と臨床研究、理工学者と医学者を連携させ、常に臨床研究を基礎研究にフィードバックして幅広い技術融合を可能にする真の医工連携を目標として、従来のタテ型の学問領域を越えた研究体制に力点を置き、世界に類のない横断的な研究体制をとる。特に本学ではこのような領域の活動を維持、発展させることのできる研究者を30年以上にわたって養成してきており、この基盤の上にさらに系統的な領域作りを目指す。

(2) また本プロジェクトではこれまでに確立してきた研究成果をベースに、戦略的に最先端技術を融合かつ発展させることで、単独ではなしえなかった大きな相乗効果が得られると期待される。種々の最先端技術を再生医療という横糸で繋ぐ横断的なプログラムの遂行により、様々な対象疾患に対する再生医療の臨床応用を確実に加速させると同時に、この新しい領域の集学的なアプローチを通じたユニークな研究および教育により、次世代の世界のリーダーとなる研究者、医師を養成する。先端医療の実現に欠かすことのできない安全かつ最適化した医療の実践を追求する研究教育拠点を確立する。

(3) 国内最大規模の外来、入院、手術患者数を誇る付属病院を有する本学には、安全性と高度化を両立した高い品質の医療と、その実現のための人材育成を可能にし、即座に実行する責務を負った施設であることが求められている。すなわち疾病に対する各治療法の治療結果を判断基準とし、患者が希望する個々の選択に対し最適な医療を最も安全な方法で実践することを可能とするプロセス重視からアウトカム重視型の医療への転換を図り、患者の満足に限りなく近い結果を出すことができる組織を構築する。従来の疾病治療の先端研究や実践改善のみならず、医療安全の向上のため、安全という事項を科学的にとらえ記録することにより、再現性の高い対策を立てていくメディカルクオリティマネジメントを追求し、世界のメディカルセンターとして健康福祉に貢献できる基盤形成、人材育成を行う。

3. 拠点化構想の内容

a. システム改革の内容

(1) 企業が研究資源を提供しやすくするための特別な規則の設定（知的財産の取扱いや機密保持に関する規則等）

本拠点形成プロジェクトに関し、事前に協働機関相互および大学との包括的機密保持契約を締結する。また研究成果に関する知的財産取扱いガイドラインを大学が設定し、プロジェクト運営委員会が個別テーマの進捗状況により公正に適用する。

協働機関からのプロジェクト参加研究者は大学教職員と同様に大学施設（研究室、動物実験室、図書館など）を利用することのできるシステムを提供する。

(2) 多様な人材の活用方策（若手研究者、女性研究者の積極的活用、国際公募による優れた研究者の確保と外国人研究者の受入れ態勢の整備等）

組織工学・再生医療は従来にない集学的な研究領域であり、近年その必要性・重要性が様々な機会に指摘されているダブルメジャー的な研究教育が必須である。しかし現実には現場医師の多くは日常の臨床に忙殺されており、基礎系諸科学や組織工学・再生医療等の新領域を包括的に習得することはきわめて困難である。本提案ではこのような現場が抱える諸問題の打開を目的として、若手協力研究者の海外派遣や国際会議の開催を通じて、日米欧の若手研究人材の研究教育環境を正確に把握し、よりよい将来像を描くことおよびそのために必要な努力を怠ることのないよう、世界の長所をうまく取り入れることのできる人材を育成する。

また、再生医療の実践すなわちヒト臨床を絶えず視野に入れ、研究のための研究に終わらない真の研究を推進する。このような研究姿勢は、目の前に患者を抱える若手医師や彼らと仕事を共にする若手研究人材に高いモチベーションを与え、より短期間により高い水準で研究能力の向上が得られるものと期待できる。

提案機関である東京女子医科大学先端生命医学研究所で

は、積極的に外国人学生、外国人博士研究員、外国人教員を受け入れており、最近10年間ではハーバード大、ボストン大、カリフォルニア大、ピッツバーグ大、ユタ大、ミシガン大、ETH（スイス）、ローマ大、ロンドン大、トゥルク大（フィンランド）などから、49名（うち女性研究者18名）の外国人研究者を受け入れている。本提案では、新たに若手研究者支援プログラムを作り、博士研究員を中心に若手研究者をさらに積極的に受け入れる。

近年、新薬開発の分野では国際ハーモナイゼーションの重要性が指摘され、現実にこの立場から治験や認可がおこなわれるようになりつつある。培養人工組織等の、組織工学・再生医学技術を利用した細胞・組織利用型医療用デバイスは今後、ますますその数を増やし市場をにぎわすことが期待されている。この際に、これら組織工学製品のISO等による国際標準化においても、本提案で育成される若手人材や国際研究交流の成果が花開くことが期待される。具体的には、これまで日本が得意としてこなかった国際標準化作業における具体的な貢献をおこなうに十分な国際性と国際的人脈を兼ね備えた人材の育成に大きな期待をもつことが可能であり、これらを通じて、国際競争力をもつ新規産業の育成に貢献することができると思われる。

最後に、本学は本邦唯一の女子医科大学である。日本そして世界の医学会においてリーダーシップを担える女性医師・女性研究者を育成することは、本拠点が世界に誇る重要な特色ある研究教育活動であると認識している。

(3) 人材流動化の促進（理工系修士修了者に対する研究員制度、特任・客員教員制度、産学の人材交流の促進等）

本拠点では従来産学が一体となり、細胞シート工学を基盤とした産業界からも着目される再生医療分野における研究成果をあげてきている。本提案においては、これをさらに発展させ、より具体的で国際競争力のある製品開発・技術開発をテーマに掲げ、最先端技術を提供する協働機関と一体となった研究開発と人材交流を実行する。

特に協働機関を含む各種企業との間での具体的なコーディネーター、プロセスマネジメント担当として実業界出身の教員を採用し、総括責任者のもとでプロジェクト運営委員会の機動的運営を担当させることで、協働機関との連携円滑化および産業化、産学共同研究開発の促進を図る。

この他、特任教員（教授、准教授、講師、助教）の採用により、産学の人材交流および教員の流動化を図る。

b. 企業との協働体制

(1) 企業からのコミットメントの具体的な内容

調整費からの受託研究費（直接経費）と同額のコミットメントを協働機関2社が拠出し、本プロジェクトに充当する。

(a) 大日本印刷株式会社

同社が保有する最先端表面改質技術、超微細加工技術、各種特殊印刷技術、情報処理システム技術と、東京女子医科大

学が有する再生医療技術の融合を推進させる。

協働機関責任者の常務取締役（研究開発センター担当）〇、研究開発センター長および研究実務担当者数名により各種技術開発から産業化に向けた事業開発までを推進する。具体的には専任研究員数名を本プロジェクトに割り当て、高機能性細胞培養基材の開発及び産業化に向けた同基材の大量生産システムを構築する。更に第2世代技術、再生医療製品材料および最終製品のトレーサビリティを実現する高度情報処理技術、および診断・薬物スクリーニング技術を開発する。

(b) 株式会社セルシード

研究員13名を本プロジェクトに割り当て、角膜、心筋、歯根膜、軟骨、食道、肺等をターゲットとし、再生医療本格化および産業化の実現に向けた研究開発を推進させる。

(2) 研究者・技術者の確保方策（主要な要素技術に関して国際的に高い実績を有する研究者・技術者を確保する仕組み）

独創性と先進性の高い研究拠点を目指し、この研究成果を活発に論文として公表する他、国際会議への積極的参加等による情報発信に尽力する。同時に、他大学、各分野の臨床研究者との再生医療に関する連携討議といった積極姿勢の堅持により、恒常的に多様な要素技術、関連技術研究者、技術者の確保を図る。

(3) 協働体制の運営方法（運営委員会の設置等、意思決定プロセス等マネジメントの具体的な方法）

以下の3つの委員会およびその事務局（事務局長大和雅之、事務局幹事小林純）を設置し、プロジェクトの推進を図る。

(a) 諮問委員会（イノベーション委員会）

関連分野で大きな成果を上げている外部有識者からなる委員会を設置する。プロジェクトの進捗状況、研究成果の評価と、再生医療本格化に関わる問題打開策を協議する。

(b) プロジェクト運営委員会

各協働機関（うちそれぞれ1名は役員クラス）および大学（プロジェクトコーディネーター（江上美芽）を含む）から委員を選出し、プロジェクト委員会を設置する。月例で委員会を開催し、実際の運営課題の解決と意思決定を迅速におこない、連携強化とイノベーション促進を図る。プロジェクトコーディネーターは随時、横断的な技術統合の調整、協働体制の整備をおこなう。

(c) アドバイザリーボード

東京女子医科大学全学が一体となって本プロジェクトを補佐、支援する体制強化策として、総括責任者である学長（座長）、学部長、病院長、理事等からなるアドバイザリーコミッティーを設置する。年4回程度の報告会において、必要な資本投下や学内組織、連携の調整を図り、また再生医療の臨床実現を目指して適宜アドバイスをおこなう。

(4) 研究成果取扱いの方針（知的財産の取扱い、実用化・産業化戦略等）

(a) 協働機関および大学との間で包括的機密保持契約を締結、下記産業化戦略委員会での討議により研究成果に関する知的

財産取扱いガイドラインを大学が設定し、プロジェクト運営委員会が公正に適用する。

(b) 産業化戦略委員会

協働機関および大学から担当者を選出し、実用化・産業化を睨んだ知的財産の取扱い、海外動向調査やシンポジウム企画・発表、承認申請やガイドライン作りに関する官庁との積極協議、新たな企業との連携協議を担当する。

c. 人材育成

(1) 人材育成のための具体的な仕組み（育成対象者、育成目標、育成手法等）

(a) 育成対象者

再生医療本格化のための最先端技術融合を加速するために貢献する医師、理工学者、学生、若手研究者、産業／実業界からの支援参加者を対象とする。本学および協働機関に所属するものに限定することなく、再生医療本格化に取り組む真摯な姿勢が認められる者には門戸を解放する。

(b) 育成目標

再生医療本格化に貢献する医師（M.D.）と工学者（Ph.D.）の連携を実現できる研究者および医師の養成を行う。臨床現場を理解し再生医療を支援する技術開発を具体的に遂行できる理工学研究者の養成は産業化の観点からも、きわめて重要であると認識される。

(c) 育成手法

本プロジェクトを推進する本学先端生命医科学研究所には、東京大学、早稲田大学、東京理科大学など、多数の理工系・薬学系大学との共同研究により多数の卒業研究、修士課程・博士過程の学生を受け入れており、医工連携による先端医療の研究について教育・研究を行っている。本プロジェクトに参加する研究者は大学院先端生命医科学専攻に学生として所属するか、または大学院学生との積極的な共同研究により、医工連携を実践できる新しいタイプの研究者として活躍する場が与えられる。また本提案機関が主催する医学部以外の理工学、薬学系の研究者を対象とする1年間の医学（臨床および基礎）の系統的教育プログラムー バイオメディカルカリキュラムあるいは寄付講座との連携を強め、新しい融合領域（医学、治療技術を総合的に理解し再生医療を自ら理解し、実践できる）を切り開く理工学、薬学系研究者を養成する。

(2) 育成された人材の活用方策（育成された人材に想定されるキャリアパス等）

本拠点が目指す再生医療の本格化、再生医療社会の実現により、新たな「細胞・組織医薬」が現実に産業化することで、本拠点で育成された理工学、薬学系研究者は、再生医療の支援、産業化を具体的に担う。本拠点は、このような新産業の創出と発展に寄与し、かつ先端再生医療の実践者を輩出することがその使命である。特に、育成された医師、臨床研究者により日本のみならず世界における再生医療の普及、臨床医師の啓発と訓練、患者の啓蒙と新たな課題の発掘と解決が連鎖的に実行されることで、世界の再生医療を大きく発展させ

ることが可能となる。

d. 波及効果（6. 期待される波及効果参照のこと）

(1) 従来の医学と工学に分極された縦型の学問領域を横断型、統合型の医学／工学融合領域の概念の実践とその具体的教育法、研究法を確立させる。

(2) 細胞を利用した新しい再生医療社会を創出し、現行の臓器移植や再建外科の限界を超える新治療システムを確立させる。

(3) 細胞を治療に用いる際の安全性と効果を最大にする社会システムを再生医療産業を基盤に発展させる。

(4) 細胞と人工表面との界面相互作用を理解することにより、新しい“バイオインタフェース”ともいべき新学問領域が発展する。

4. 具体的な達成目標

a. 3年目における具体的な目標

温度応答培養皿の安定供給、自己細胞を利用する再生医療の具体的な基盤構築と認可体制の確立を目標とする。具体的には以下の通り。

(1) 培養皿および培養技術の開発、再生医療

(a) 第1世代温度応答性培養皿大量生産及び細胞シート合成プロトタイプ完成

(b) 食道癌治療、歯根膜移植の安全性確認申請

(c) 海外（欧米）でのマルチスタディー本格化

(2) 人材育成

早稲田大学との新形態融合大学院を活用し、系統的な医工連携の教育・研究を推進させる。

b. 7年目における具体的な目標

(1) 培養皿および培養技術の開発、再生医療

(a) 第2世代高機能培養皿の完成

(b) 自己口腔粘膜細胞シート及び歯根膜細胞シート移植の厚生労働省による承認

(c) 海外（欧米）での治験開始

(2) 人材育成

融合大学院において医工学に加えて医療安全学（医学・工学・経営学の融合）、医療経済、倫理、メディカルクオリティマネジメント（安全性と質の科学的計測）といった社会関連科目を科目追加し、先端医療産業を支える幅広い領域での人材育成を推進する。

c. 実施期間終了後における具体的な目標

(1) 細胞シートによる再生治療本格化と産業創出

(a) マイクロパターン化による毛細血管網構築技術の完成、およびこれを用いた組織3次元化

(b) 置換型・補助ポンプ型再生心筋組織の構築とヒト臨床の開始

(c) 肝臓、すい臓などへの有効な細胞デリバリーシステムとしての研究開発

(d) 再生医療製品トレーサビリティ実現の情報管理システム

(e) 診断・薬物スクリーニング技術の商品化

5. 実施期間終了後の取組

本プロジェクトによる支援終了後には、細胞シート工学による再生治療が現実に関外を含む臨床現場において患者に提供されている。日本を代表する各要素技術提供企業が自らの21世紀重点事業として培養皿の大量生産、細胞シートの安定大量培養、細胞シート積層による再生医療、情報管理と最適物流を確実に提供しており、世界を視野に入れた一貫再生治療システムが実現し移動している。

本拠点および構築した再生治療システムを基盤として、遺伝子治療他のシーズ技術の組織化や積極的な技術融合を行ないドメイン技術である細胞シート工学を更に進化発展させる方針である。3次元化による本格的な臓器再生実現に貢献し、独自かつ多様な再生治療ソリューションを創出することによって恒常的に新先端産業創出と発展の拠点として機能するものである。新産業育成とそれまでの人材育成、企業、投資連携によって自活した拠点としての運営と発展は確実なものと考えている。

6. 期待される波及効果

国際的に見ても組織工学分野の立ち上げに貢献した人材の、第一世代から次の世代への世代交代が5年後には始まりつつあると考えられる。このような世代交代の必要性に十分応えることができる次世代の技術開発と研究者を育成することは、日本が将来、組織工学・再生医療分野において国際的なイニシアチブをとるためには絶対に必要であり、本事業はこのような先導的研究と人材育成を戦略的に推進するものと期待される。

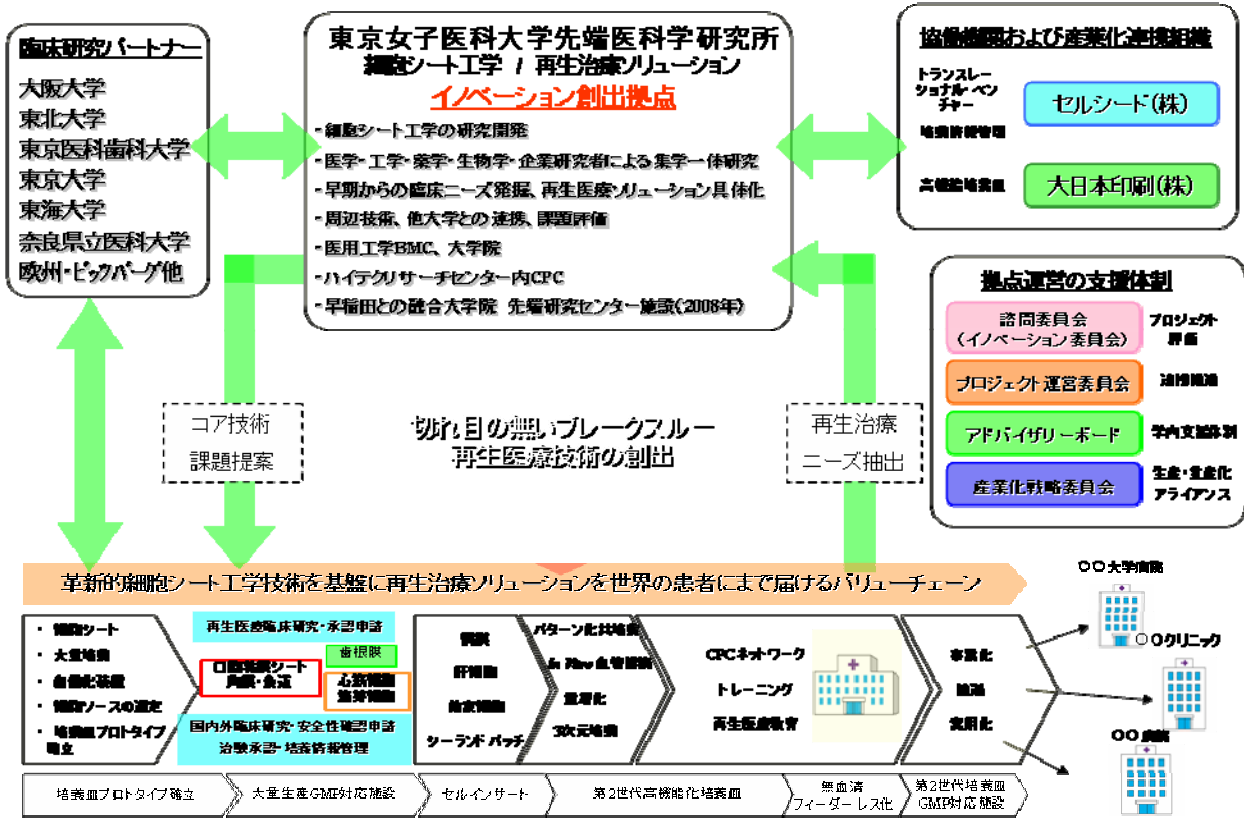
現行の医学研究は、各医師が所属する臨床各科の枠内にとどまるものが少なくない。臨床を視野に入れた組織工学・再生医療研究では、このような分野の垣根を超え、さらには理工学系研究者や企業系研究者との真の共同研究、すなわち医工連携・産学連携までをリードし得る融合した能力を持つ人材が必要である。本事業により、従来になかった超領域的な新技術の創出と新しいタイプの医師や研究者が育成されることが

期待される。

その他の本事業達成によって期待される社会貢献、惹起される学術的、社会的波及効果を以下に示す。

- ・従来の医学と工学に分極された縦型の学問領域を改組し、横断型、統合型の医学／工学融合領域という概念の実践とその具体的教育法、研究法の確立をもたらす。
- ・常に「機能体として組上げる組織・臓器」を創出する再生医療イノベーション創出拠点としてソリューション力を発揮し、再生医療具現化への道筋を示す場として世界から認知される。
- ・細胞を利用した新しい再生医療社会を創出し、現行の臓器移植や再建外科の限界を克服する新治療システムを確立させる。
- ・細胞を治療に用いる際の安全性と効果を最大にする総合的な先端医療システムを再生医療産業の基盤の上に発展させる。
- ・バイオとエンジニアリングの一体モデルとして「組織医薬」という概念・学問を構築し、従来の薬の概念を打破することで様々な関連研究の広がりを促進する。
- ・上記「組織医薬」という概念によって、旧来の医薬品産業の動向と非連続な新たな産業創出の牽引役を務める。
- ・動物実験を代替する薬のスクリーニングおよび創薬モデルを提供する。
- ・細胞シートが世界の患者から直接に期待、評価される具体的な日本発の先端治療技術として認知を高める。細胞シートという確立したドメインを掲げることで、遺伝子医療など新たなシーズ・治療との融合研究を促進し、他大学や海外の先端拠点とも相互に「強みを強める」積極的な連合ネットワーク機能する。
- ・細胞と人工表面との界面相互作用を理解することにより、新しい“バイオインタフェース”ともいべき新学問領域が発展する。

7. 実施体制



氏名	所属部局・職名	当該構想における役割
岩田 誠	東京女子医科大学 学長代行	総括責任者、プロジェクト運営委員会委員長、アドバイザリーボード座長
岡野 光夫	東京女子医科大学先端生命医科学研究所 所長・教授	拠点リーダー、プロジェクト運営委員会委員、アドバイザリーボード委員、産業化戦略委員会委員長、ナノバイオインターフェースに関する研究
石川 烈	東京女子医科大学先端生命医科学研究所 客員教授	プロジェクト運営委員会委員、アドバイザリーボード委員、産業化戦略委員会委員、ナノバイオインターフェースに関する研究
江崎 太一	東京女子医科大学解剖学・発生生物学 教授	アドバイザリーボード委員
小林 槇雄	東京女子医科大学第一病理学 教授	アドバイザリーボード委員
永井 厚志	東京女子医科大学呼吸器内科学 教授・理事	アドバイザリーボード委員
岩本 安彦	東京女子医科大学代謝内科 教授	ナノバイオインターフェースに関する研究
大貫 恭正	東京女子医科大学呼吸器外科学 教授	アドバイザリーボード委員、ナノバイオインターフェースに関する研究
亀岡 信悟	東京女子医科大学一般外科学 教授	アドバイザリーボード委員
山本 雅一	東京女子医科大学消化器外科学 教授	アドバイザリーボード委員、ナノバイオインターフェースに関する研究
野崎 幹弘	東京女子医科大学形成外科学 教授	アドバイザリーボード委員
堀 貞夫	東京女子医科大学眼科 教授	アドバイザリーボード委員、ナノバイオインターフェースに関する研究
寺岡 慧	東京女子医科大学腎臓外科学 教授	アドバイザリーボード委員
北野 滋彦	東京女子医科大学糖尿病センター眼科 教授	ナノバイオインターフェースに関する研究

伊関 洋	東京女子医科大学先端生命医科学研究所 教授	ナノバイオインターフェースに関する研究
江上 美芽	東京女子医科大学先端生命医科学研究所 客員教授	コーディネーター、事務局メンバー、プロジェクト運営委員会委員、産業化戦略委員会委員、ナノバイオインターフェースに関する研究
大和 雅之	東京女子医科大学先端生命医科学研究所 准教授	事務局長、プロジェクト運営委員会委員、産業化戦略委員会委員、ナノバイオインターフェースに関する研究
清水 達也	東京女子医科大学先端生命医科学研究所 准教授	プロジェクト運営委員会委員、ナノバイオインターフェースに関する研究
村垣 善浩	東京女子医科大学先端生命医科学研究所 講師	ナノバイオインターフェースに関する研究
常 徳華	東京女子医科大学先端生命医科学研究所 助教	ナノバイオインターフェースに関する研究
原口 裕次	東京女子医科大学先端生命医科学研究所 助教	ナノバイオインターフェースに関する研究
笹川 忠	東京女子医科大学先端生命医科学研究所 助教	ナノバイオインターフェースに関する研究
秋山 義勝	東京女子医科大学先端生命医科学研究所 助教	プロジェクト運営委員会委員、ナノバイオインターフェースに関する研究
青木 信奈子	東京女子医科大学先端生命医科学研究所 助教	事務局メンバー、プロジェクト運営委員会委員、産業化戦略委員会委員、ナノバイオインターフェースに関する研究
中山 正道	東京女子医科大学先端生命医科学研究所 助教	ナノバイオインターフェースに関する研究
小林 純	東京女子医科大学先端生命医科学研究所 助教	事務局メンバー、プロジェクト運営委員会委員、産業化戦略委員会委員、ナノバイオインターフェースに関する研究
中村 亮一	東京女子医科大学先端生命医科学研究所 助教	ナノバイオインターフェースに関する研究
長瀬 健一	東京女子医科大学先端生命医科学研究所 助教	ナノバイオインターフェースに関する研究
神崎 正人	東京女子医科大学呼吸器外科学助教	ナノバイオインターフェースに関する研究
井坂 珠子	東京女子医科大学呼吸器外科学助教	ナノバイオインターフェースに関する研究
大木 岳志	東京女子医科大学消化器外科学助教	ナノバイオインターフェースに関する研究
中村 新子	東京女子医科大学糖尿病センター眼科 助教	ナノバイオインターフェースに関する研究
糸賀 和義	東京女子医科大学先端生命医科学研究所 特任助教	事務局メンバー、プロジェクト運営委員会委員、産業化戦略委員会委員、ナノバイオインターフェースに関する研究
岩田 隆紀	東京女子医科大学先端生命医科学研究所 特任助教	ナノバイオインターフェースに関する研究
渡 麗子	東京女子医科大学先端生命医科学研究所 博士研究員	ナノバイオインターフェースに関する研究
佐々木 大輔	東京女子医科大学先端生命医科学研究所 博士研究員	ナノバイオインターフェースに関する研究
津田 行子	東京女子医科大学先端生命医科学研究所 博士研究員	ナノバイオインターフェースに関する研究
鈴木 孝司	東京女子医科大学先端生命医科学研究所 博士研究員	ナノバイオインターフェースに関する研究
関根 秀一	東京女子医科大学先端生命医科学研究所 放射線技師	ナノバイオインターフェースに関する研究
戸井田 孝	大日本印刷株式会社研究開発センター 常務取締役・研究開発センター担当	協働機関責任者、プロジェクト運営委員会委員
長谷川 幸雄	株式会社セルシード 代表取締役社長	協働機関責任者、プロジェクト運営委員会委員、産業化戦略委員会委員

8. 各年度の計画と実績

a. 平成 18 年度

(1) 計画

(a) 組織運営と評価体制の整備

平成 18 年度は、協働体制の運営・評価および研究成果の取り扱いの方針を決定するための 4 つの委員会を設置し、本プロジェクトを推進するための体制を整備する。

- ・プロジェクト運営委員会
- ・諮問委員会（イノベーション委員会）
- ・アドバイザーボード
- ・産業化戦略委員会

(b) 細胞シートを用いた新規組織再生技術の開発研究

東京女子医科大学は、細胞と人工材料表面との界面相互作用を理解するためのナノバイオインターフェースに注目した、新規温度応答性培養皿表面と培養細胞の相互作用および培養細胞シート化に関する基礎的検討を開始する。また、細胞シートを用いた再生治療の安全と効果確認に取り組む準備を開始する。具体的には、以下のとおり。

- ・温度応答性培養表面上へのサイトカイン、細胞接着因子の固定化技術の開発
- ・培地の無血清化、フィーダーレス技術の開発および、これらの新規培養条件下で作製した培養細胞シートの分子生物学的解析
- ・培養自己口腔粘膜上皮細胞シート移植による、食道上皮ガン切除後人工潰瘍の再生医療的治療のヒト臨床応用を開始
- ・培養他家線維芽細胞シート移植による再生医療的止血および気漏閉鎖術の有効性確認のための大形動物実験
- ・ピッツバーグ大学との共同研究による大形動物を用いた培養細胞シート移植実験。

(c) 再生医療支援技術の開発研究

大日本印刷株式会社バイオマテリアル研究所は、株式会社セルシードとの連携により第 1 世代温度応答性培養皿の大量生産技術を確立する。また大日本印刷株式会社の高度情報処理技術を応用し再生医療製品及び再生医療支援製品のトレーサビリティの基礎実験を行う。

温度応答性培養皿の大量生産技術は、東京女子医科大学の基本特許に基づき材料のスクリーニング、プロセスの最適化、装置選定、評価手法および検査・保証条件を確立する。トレーサビリティ技術は、上記の温度応答性培養皿に RF-ID を付与し、シミュレーションおよび基礎的な実証実験を実施する。

(d) 細胞シート工学技術製品化のための開発研究

株式会社セルシードは、第 1 世代温度応答性培養皿大量生産技術の確立を目的に、本年度は大日本印刷（株）と連携して種々の製造方法を検討し、温度応答性培養皿大量生産技術として最適な方法を選択する。また、温度応答性培養皿より細胞シートを製造するためのプロトタイプの装

置を設計、試作し、機能を検証する。自己再生角膜細胞シートについては、国内外における移植試験実施認可を受けるための安全性、品質に関する各種申請書の作成に取り掛かり、申請書受理に向け関係省庁との相談を重ねる。

(2) 実績

(a) 組織運営と評価体制の整備

細胞シート工学を用いた再生医療研究の先駆者である岡野光夫先端生命医科学研究所所長・教授が本プロジェクトの拠点リーダーとなり、当該研究と拠点化活動の双方を牽引する。本プロジェクト総括責任者の岩田学長代行の下、拠点リーダーへの全学的な補佐、支援体制を構築し、拠点形成活動にともなう学内体制の調整や活発な学内連携を実現する。また、拠点リーダーの下に、事務局長である大和准教授が協働機関を含めた研究活動全体をリードするとともに、コーディネーターである江上客員教授が協働機関との調整や拠点化に向けたシステム改革・産業化活動を担当する。

(1. プロジェクト運営委員会

各協働機関から数名ずつ（うちそれぞれ 1 名は役員クラス）および大学から 6 名（うち 1 名はプロジェクトコーディネーター）委員を選出し、プロジェクト運営委員会を設置した。当該年度は計 6 回開催し、当該プロジェクトおよび拠点の運営課題について協議し、解決を図った。具体的には、運営体制および担当責任者の決定、各機関との共同研究課題の設定、協働機関コミットメントの確認方法、イベント・広報活動の連絡、委員会や予算、報告書提出締切のスケジュール確認などをおこなった。また、それぞれの機関における研究、共同研究課題の進捗状況の報告をもとに、各機関との情報共有、意見交換を行い、本研究プロジェクトを推進した。

(2. イノベーション委員会（外部有識者諮問委員会）

関連分野で大きな成果を上げている外部有識者からなる諮問委員会を設置した。当該年度は 3 月 29 日に開催し、本プロジェクト内容および今後の拠点化計画の説明、各協働機関の紹介、再生医療産業化の重要性についての説明、プロジェクトの進捗状況の報告をおこなった。

各委員から研究課題の妥当性について高評価をいただき、併せて個別案件に関する問題打開のアドバイスも頂いた。拠点形成に関して基礎研究、臨床応用、企業化を念頭に置いた組織形成がなされており、技術のみでなく人材、施設、産学連携の観点から見ても実現性の高いプロジェクトであるという評価を得た。再生医療の普及にむけて、技術開発や産学連携に加えて医療施設の整備、臨床にむけてのガイドライン作りなど今後さらなる多面的な取り組みを期待するという声も多く聞かれた。また、細胞シート基材生産についてフルオートメーションの可能性は高く、本拠点形成による世界的な供給の実現も期待された。

(3. アドバイザーボード

東京女子医科大学全学が一体となって拠点リーダーを補佐、支援する体制強化策として、総括責任者である学長(座長)、学部長、病院長、理事等からなるアドバイザーボード委員会を設置した。当該年度は3月22日に開催し、拠点リーダー他による本プロジェクト概要の説明、各協働機関の紹介、再生医療産業化の重要性についての説明、プロジェクトの進捗状況の報告をおこない、各委員から学内連携体制に関して議論した。

(4. 産業化戦略委員会

実用化・産業化を睨んだ知的財産の取扱い、海外動向調査やシンポジウム企画・発表、承認申請やガイドライン作りに関わる官庁との積極協議、新たな企業との連携協議などの戦略を協議する目的で、産業化戦略委員会を設置した。協働機関および大学から担当者を選出し、9月11日に第1回目を開催した。本拠点における知的財産の取扱いに関して意見交換をおこない、研究体制強化と知財戦略の検討を開始した。また、共同研究契約締結に関する協議、セミナー開催の企画、パンフレット作成、広報活動の検討等をおこなった。

(5. 拠点化活動

協働機関2社と大学間で、本プロジェクトに関する包括的な秘密保持及び知的財産取扱いに合意し、正式に3者間研究契約を締結した。また大学の知的財産関連部門(総務部、職場発明等委員会)から本プロジェクト取扱いに関する協力体制に合意を得た。

(b) 細胞シートを用いた新規組織再生技術の開発研究

東京女子医科大学は、細胞と人工材料表面との界面相互作用を理解するためのナノバイオインターフェースに注目した、新規温度応答性培養皿表面と培養細胞の相互作用および培養細胞シート化に関する基礎的検討を行った。また、細胞シートを用いた再生治療の安全と効果確認に取り組む準備を開始した。

(1. 新規温度応答性培養表面の開発

温度応答性培養表面上へのサイトカイン、細胞接着因子の固定化手法の検討を行った。既存の電子線照射装置を用いたグラフト重合法により、温度応答性高分子の薄膜をポリスチレン製組織培養皿表面に修飾した。その際、サイトカインや細胞接着因子を導入できるような温度応答性高分子薄膜中に結合点を導入した。調製した温度応答性培養皿表面上に修飾された温度応答性高分子薄膜の定量解析は、既存の備品および当該年度に購入した全自動元素分析装置を利用しておこなった。また、当該年度に購入した接触角自動測定システム、冷却加熱システム付走査型プローブ顕微鏡を利用して、温度にตอบสนองした表面特性変化を評価した。上記評価方法を駆使し、組織培養皿をはじめとする基材表面に修飾された温度応答性高分子薄膜の組成、修飾量を精密に制御し、温度応答性高分子修飾の最適化を行った。

次に、サイトカイン、細胞接着因子を表面に固定化する手法として、既に確立した共有結合的に直接固定化方法と併せてアフィニティー相互作用を利用した方法を検討した。両手法により調製した温度応答性培養皿を利用して、無血清条件下での細胞培養が可能であることを明らかとし、当該年度の目標は達成できた。

新たな培養基材表面の開発を目的として、微細加工技術を利用したマイクロパターン化表面の調製およびマイクロパターン化細胞シートの作製に着手した。既存のマスクレス露光装置と当該年度に購入した試料裏面アライメント露光装置を利用して培養基材表面に微細加工を施し、当該年度に購入した工業用顕微鏡、走査型電子顕微鏡でその微細構造を観察した。線維芽細胞と血管内皮細胞のパターンを作る手法を表面微細構造によって実現し、内皮細胞が毛細血管様にパターン化された細胞シートの作製および移植を成功させた。

(2. 培養細胞シートの解析

同種および異種感染の可能性を完全に否定できる培地組成の確立を目指して、新規培養条件の検討をおこなった。具体的には、添加因子の由来、培養表面の工夫、自己血清の活用などを考慮した種々の条件で口腔粘膜上皮細胞を培養し、培養上皮細胞シートの作製をおこなった。評価は、シートの移植操作性、遺伝子およびタンパク質発現、コロニー形成能、実験動物(免疫不全ラットおよび免疫不全マウス)への移植によりおこなった。細胞は、ラット、ウサギ、イヌより採取した他、倫理委員会の承認を得て、健康人ボランティアより採取したヒト組織を用いた。遺伝子発現の解析に必要な定量PCRプローブを作製し、評価に供した。現在までに、完全ではないが、異種由来添加物をほとんど含まない培地組成と培養条件を確立した。次年度以降で、完全に異種由来添加物を除去する条件の確立を目指す。

(3. 細胞シート移植による大形動物実験

呼吸器外科手術時の再生医療的止血および気漏閉鎖術など、外科手術の際に用いる細胞シート製品の開発を目的として、ブタを用いた移植実験をおこなった。移植した細胞のトレースを目的としてGFPトランスジェニックブタ胎児より採取した真皮線維芽細胞を用いて培養細胞シートを作製する条件を確立した。同細胞をセルバンク化し、今後の移植実験に供する体制を確立した。

同様に、食道ガンの内視鏡的切除術(ESD)の際に生じる人工食道潰瘍の創傷治癒および術後狭窄の防止を目的とした再生医療的治療法としてイヌを用いた培養自己口腔粘膜上皮細胞シートの経内視鏡的移植実験をおこなった。大面積の創部に対して可能な限り迅速に培養細胞シートを貼付する技術を検討した。現在、経内視鏡的移植用の新規デバイスを開発中である。本開発には、本年度に購入したインクジェット式ラピッドプロトタイプング装置を用

いて、迅速な試作品の作製と評価をおこなっている。

大形動物実験に際しては、当該年度に購入した全身麻酔装置を用いて適切な麻酔環境下で移植実験を行った。また移植した組織の形態・生理機能解析をデジタル超音波画像診断装置、超音波トランジットタイム血流計、慢性実験テレメトリー自動計測システム、pHセンサー体外受信機を用いて動物生存下でおこなった。

(4. 細胞シート移植による再生医療治療

食道ガンの内視鏡的切除術 (ESD) の際に生じる人工食道潰瘍の創傷治癒および術後狭窄の防止を目的とした再生医療的治療法である培養自己口腔粘膜上皮細胞シートの経内視鏡的移植のヒト臨床のための準備として、セルシードの協力のもと、各種標準作業手順書 (SOP) の整備を開始した。

(c) 再生医療支援技術の開発研究

大日本印刷株式会社は、東京女子医科大学、株式会社セルシードと協働し、印刷の基幹技術であるフィルムの Roll to Roll ハンドリング技術を応用して、第一世代温度応答性培養皿の大量生産技術 (製造技術、評価技術) の検証と専用の小型 IC タグを用いた再生医療支援のトレーサビリティの基礎実験を行った。

(1. Roll to Roll 方式のシートフィルムハンドリングと高分子材料グラフト技術による温度応答性培養基材の大量生産基本技術の検証

Roll to Roll 方式のシートフィルムハンドリングプロセスに対応するフィルム基材を選択すべく、ポリスチレン、各種ポリエチレン、各種 PET、ポリカーボネート、ナイロン、ポリアミド等のフィルムにつき物性と機能性 (温度応答性材料のグラフト化および細胞接着/剥離挙動) の検証を実施した。テーブルテストにて選別した PET 系のフィルムにつき、大日本印刷株式会社保有の電子線照射機能付きの中量産 Roll to Roll 試作機にて作成した試作品で温度応答性機能と細胞挙動の検証を実施した。本中量産試作では、フィルムの膜厚、層構成、材料塗布条件、電子線照射条件、乾燥条件等、各種プロセス条件の最適化の検証を行った。本試作に際し、塗布溶液の濃度が生産中に変動しないようにプロセスコントロール治具 (超音波利用溶液濃度管理装置) を実用化した。

フィルム上にグラフトした温度応答性材料の膜厚測定は、SEM、TEM、エリブソメトリー、AFM、レーザー顕微鏡等を利用して、表面・断面・段差等の解析を行った。

生産した試作品の保存安定性の加速試験実施中である。性能が変動するまで継続する予定である。別途、生産した試作品は、外部評価機関を利用し、日本薬局方による安全性 (溶出試験等) 試験実施し、安全性を確認した。

(2. 大日本印刷株式会社保有のプラスチック成型 (インジェクションモールド) 加工技術を用いて、試作したフィルム状の温度応答性細胞培養基材をシャーレ形状に一体成

型する技術を検証

標準のプラスチックモールドによるモックアップの作成を行い、プラスチック成型後の機能 (温度応答性と細胞剥離挙動) を評価した。標準工程では、ヒートダメージによる機能低下の可能性があったため、ヒートダメージを考慮した製造方法と新規構造を有するシャーレの検討を行った。

(3. 温度応答性培養基材生産管理用の接着細胞数および剥離細胞数の自動評価ソフトウェアを開発

温度応答性の細胞剥離機能は目視評価に頼っているため、再現性と評価効率を向上すべく、剥離細胞数の自動測定システムを検討した。細胞剥離挙動自動測定システムとして大日本印刷のエレクトロニクス製品用の欠陥検査ソフトウェアを改良し、位相差顕微鏡から取り込んだ画像から細胞の輪郭抽出と輝度判定アルゴリズムを開発した。各種細胞での実証実験を実施した。

(4. 次世代温度応答性培養基材として基板の表面に数ミクロンレベルの微細凹凸を付与した基材を開発

基板の表面に各種微細凹凸 (1 から 10 ミクロン幅、深さ 0.5 から 1 ミクロン) を付与したテスト基材を作成し、温度応答性材料 IPAAm のグラフト化を検討した。試作した基材の細胞接着/剥離機能の検証と基材表面の機器分析を実施した。

(5. 将来的に再生医療分野で用いる各種製品の管理とトレーサビリティのため、専用の超小型 IC-TAG と一括読み取りシステムを開発

3mm 角の小型 IC タグとリーダーライターを試作し、一括読み取りシステムを開発した。

温度応答性細胞培養シャーレへの IC-Tag 装着の検討を行った。

(6. 関連特許出願対応を実施した。

(d) 細胞シート工学技術製品化のための開発研究

株式会社セルシードは、第 1 世代温度応答性培養皿大量生産技術の確立を目的に、本年度は大日本印刷株式会社と連携して種々の製造方法を検討した。また、温度応答性培養皿より細胞シートを製造するためのプロトタイプ装置を設計、試作し、機能を検証した。

(1. 第 1 世代温度応答性培養皿の生産能力の向上

第 1 世代温度応答性培養皿の大量生産に到達するための重要なステップとして、従来の温度応答性培養皿生産能力 (年間約 4 万枚) を 5 倍以上に引き上げるための投資 (培養皿製造専用拠点の新設、設備導入、製造従事人員の増強など) を実施した。これにより、平成 19 年度前半には温度応答性培養皿の年間生産能力が約 20 万枚に増強できる見込みとなっている。

(2. 第 1 世代温度応答性培養皿の大量生産試作品の評価

第 1 世代温度応答性培養皿の大量生産を目的として、協働機関である大日本印刷 (株) の大量生産試作品に関する評

価手法の最適化及び試作品評価（物性、品質）に関する検討を同社と連携して行った。まず、基礎検討資料として、セルシードが製造している現行培養皿に関するデータ・情報（性能、品質試験方法など）を大日本印刷㈱に提供した。物性評価については ATR/FT-IR、XPS、AFM、分光分析法等による表面解析手法を検討し、その結果として ATR/FT-IR によって試作品表面の温度応答性高分子固定化量が現行培養皿と同程度であることを確認した。また品質評価については、現行培養皿と同手法の溶出性不純物試験等を適用した結果、現行培養皿と同様の結果が得られた。

b. 平成 19 年度

(1) 計画

(a) 組織運営と評価体制の整備

昨年度に設置した以下の 4 つの委員会を引き続き運営し、プロジェクトの推進を図る。

- ・プロジェクト運営委員会
- ・イノベーション委員会（外部有識者諮問委員会）
- ・アドバイザーボード
- ・産業化戦略委員会

(b) 細胞シートを用いた新規組織再生技術の開発研究

東京女子医科大学は、昨年度に引き続き、細胞と人工材料表面との界面相互作用を理解するためのナノバイオインターフェース、特に新規温度応答性培養皿表面と培養細胞の相互作用および培養細胞シート化に焦点を当てながら、包括的検討をおこなう。また、培養細胞シートを用いた再生医療の臨床応用のための準備として、基礎的および前臨床的研究をおこなう。具体的には、以下のとおり。

・超微細加工技術を利用した新規温度応答性培養皿表面での毛細血管様マイクロパターン化細胞シートの作製、および小動物移植実験：酸素要求性の高い細胞を含む細胞シートや、分厚い組織を再構築するために培養系で毛細血管網を再構築しうる次世代型温度応答性培養皿を開発する

・サイトカイン、細胞接着因子の固定化技術を利用した新規温度応答性培養皿表面、および培地の無血清化、フィーダーレス技術の開発：感染の危険性の排除や、クオリティコントロールを目的として、牛胎児血清等の異種由来成分等を含まない培養条件を確立するための次世代型高機能温度応答性培養皿を開発する

・培養細胞シートの分子生物学的解析：適用疾患を考慮して、必要に応じた幹細胞・前駆細胞の有無、サイトカイン等の産生能等を分子生物学的手法を用いて解析する。

・前臨床試験までを視野に入れた大形動物を用いた移植実験：特に以下の 3 つの新規再生医療的治療技術に注力する。実験動物はイヌおよびブタを用いる。a) 呼吸器外科手術時の再生医療的止血および気漏閉鎖術、b) 食道がんおよびバレット食道治療時に生じる人工食道潰瘍の創傷治療および術後狭窄の防止を目的とした再生医療的上皮再生

技術、c) 歯根膜細胞シート移植による歯周組織再生術

・培養細胞シートを用いた新規再生医療的治療技術のヒト臨床応用に必要な各種インフラストラクチャの整備

(c) 再生医療支援技術の開発研究

大日本印刷株式会社は、東京女子医科大学、株式会社セルシードと連携し第一世代温度応答性培養皿の大量生産技術の確立を継続する。また大日本印刷株式会社の基幹技術である高度情報処理技術を応用し、再生医療関連製品のトレーサビリティ技術の確立として温度応答性培養皿専用に設計した IC-TAG と読み取りシステムを構築する。

平成 19 年度は以下の項目を重点課題とする。

・温度応答性細胞培養皿の大量生産技術開発として、各種候補につき材料のスクリーニングとプロセスの最適化

・温度応答性細胞培養皿の大量生産に拘わる製造装置の評価・選定と導入検討

・機器分析を主体とした温度応答性培養基材の品質保証技術の開発

・温度応答性培養皿、培養細胞のトレーサビリティを目的とした温度応答性培養皿専用の IC-TAG の設計と読み取りシステムの開発

(d) 細胞シート工学技術製品化のための開発研究

平成 19 年度は、第 1 世代温度応答性培養皿大量生産技術の確立を目的とした大日本印刷株式会社との共同研究、培養皿中量（年間 20 万枚）生産体制の確立、及び温度応答性培養皿より細胞シートを製造するためのプロトタイプ装置の設計・試作に加えて、再生医療技術の臨床応用・実用化へ向けた取り組みにも着手する予定である。当該年度の主な実施予定項目は以下の通りである。

・中量生産プラントの本格稼働による培養皿生産能力の大幅増強（年間 20 万枚生産体制の確立）

・大日本印刷株式会社との連携に基づく大量生産試作品の機能・品質評価、及び大量生産基本技術の検討

・再生医療の実用化へ向けた医療用温度応答性培養皿の生産工程設計の実施及び安全性品質確立のための取り組み

・自己口腔粘膜細胞シートによる食道癌治療実用化に向けた取り組み（幹細胞指針に対応した構造施設の整備とその維持管理、医薬品に準じた品質管理がなされている製造試薬の選定・製造、品質管理 SOP の作成など）

・歯根膜移植による歯周病治療実用化に向けた取り組み（安全性確認申請に対応し得る動物実験を念頭に置いた製造試薬の選定、GLP の精神に準じた動物管理など）

・再生医療海外マルチスタディーの準備（再生角膜米国試験準備など）

c. 平成 20 年度

(1) 計画

(a) 組織運営と評価体制の整備

東京女子医科大学は、平成 20 年 3 月に完成予定の新施設

において、本委託業務の拠点形成活動を本格的に推進する。具体的には、1) 新施設における研究活動の明示（成果掲示エリアを含む）と拠点運営組織の構築、2) シンポジウム開催、ホームページ及び3年間の成果パンフレットの作成、3) 再生医療の知財戦略、医療ビジネスモデルの研究討議の本格化、4) 海外の先端医療創出拠点の比較分析と世界的な再生医療研究拠点形成の推進、5) 国内外の再生医療研究拠点との提携と海外研究者の招聘を推進する。特に3)～5)については、コーディネーターの企画に基づき協働機関がより活発な討議を行い、必要な海外情報収集と分析にあたっては戦略コンサルタントの協力を得る。

昨年度に設置した以下の4つの委員会を引き続き運営し、プロジェクトの推進を図る。

- ・プロジェクト運営委員会
- ・イノベーション委員会（外部有識者諮問委員会）
- ・アドバイザリーボード
- ・産業化戦略委員会

(b) 細胞シートを用いた新規組織再生技術の開発研究

昨年度に引き続き、細胞と人工材料表面との界面相互作用を理解するためのナノバイオインターフェース、特に新規温度応答性培養皿表面と培養細胞の相互作用および培養細胞シート化に焦点を当てながら、包括的検討をおこなう。さらに、培養細胞シートを用いた再生医療の臨床応用のための準備として、基礎的および前臨床的研究をおこなう。具体的には、以下のとおり。

・次世代型温度応答性培養皿：超微細加工技術に加えて、精密重合技術を利用した新規温度応答性培養皿の開発を開始する。また、原子間力顕微鏡やマイクロ流体技術などによる新規温度応答性培養皿の表面解析手法の開発を開始する。

・細胞シート移植による再生医療的新規治療技術の開発：食道は平成20年度よりヒト臨床応用を開始する予定の表在ガン切除後の狭窄予防のための経内視鏡的培養口腔粘膜上皮細胞シート移植をさらに発展させて、平滑筋層まで完全置換する技術をピッツバーグ大学との共同研究により開発する。肺、歯周組織は平成20ないし21年度のヒト臨床応用開始に必要な標準作業手順書等の書類の整備、前臨床実験を行う。

・細胞シート移植デバイスの開発：角膜や皮膚等の体表への細胞シート移植技術をさらに発展させて、低侵襲下に体内に細胞シートを貼付するための新規デバイスの開発を継続しておこなう。初年度に購入したラピッドプロトタイプ用3次元プリンタを用いて医療用プラスチックによる試作をおこない、適宜、大形動物実験にて性能を評価する。

・歯根膜シートによる歯周組織再生、および臨床応用可能な歯根膜シート作製法の開発：ヒト臨床応用を前提とした大形動物（イヌ）での移植実験をおこなう。また、歯根膜シートを臨床応用する際に必要な評価方法を選定、確立す

る。

・心筋チューブの開発：細胞シートを管状にすることで心筋チューブを作製、その電気生理学的な解析と電気刺激による拍動制御を試みる。

・幹細胞を用いた再生医療：幹細胞から分化誘導した細胞を用いて細胞シートを作製し、その構造および機能を解析する。

・肝細胞を用いた細胞療法：ヒト肝細胞の分離手技の確立を目指して、手術摘出肝臓組織の取り扱い基盤の整備および細胞分離に要する消化酵素濃度や消化時間等の観点からの至適化を図る。

(c) 細胞シート工学支援技術の開発研究

大日本印刷株式会社バイオマテリアル研究所は、東京女子医科大学、株式会社セルシードと連携し第一世代温度応答性培養皿の大量生産技術の確立を継続する。特にトータルプロセスの作業標準化と品質保証技術の開発に注力する。また大日本印刷株式会社の基幹技術である高度表面処理技術を応用し、新規温度応答性培養皿を設計し機能を評価する。再生医療関連の情報処理技術は、大日本印刷株式会社にて保有しているトレーサビリティ技術をカスタマイズし IC-TAG 等を用いたシステムの応用を図る。平成20年度は、以下の項目を重点課題とする。

・温度応答性培養皿の大量生産技術の開発において、印刷基幹技術である Roll to Roll フィルムハンドリング技術を用いた一貫プロセスを最終工程まで検証しプロトタイプの製造ラインの設計を行う。

・温度応答性培養皿の品質管理技術の確立において、資材の受け入れから各工程の品質管理手法を評価する。特に簡易的な機器分析技術を用いた実用的な評価方法を検証し作業標準化する。

・生産性と機能性を考慮したフィルム基材での量産技術検討を継続する。

・第二世代温度応答性培養皿開発用としてマイクロポアを有する各種フィルムの温度応答性機能評価を継続する。

・表面に微細凹凸や各種パターンを付与した温度応答性培養基材につき機能評価を継続する。

・再生医療関連の情報処理技術は、東京女子医科大学、株式会社セルシードと協働し、大日本印刷株式会社保有のトレーサビリティの基本アルゴリズムに超小型 IC-TAG とリーダーシステム等の応用を図る。

(d) 細胞シート工学技術製品化のための開発研究

株式会社セルシードは、第1世代温度応答性培養皿大量生産技術の確立を目的とした大日本印刷株式会社との共同研究、第1世代温度応答性培養皿中量産体制の整備・拡充に加えて、再生医療技術の臨床応用・実用化へ向けた取り組みにも注力する予定である。当該年度の主な実施予定項目は以下の通りである。

・再生医療技術の臨床応用・実用化へ向けた温度応答性培

養基材の中量生産体制における製造管理・品質管理の充実化（関連規格 ISO 等に準拠した工程整備の実施）

・大日本印刷株式会社との連携に基づく温度応答性培養基材の大量生産基本技術確立に向けた要素技術の検討（機能および品質の評価方法、各工程要素技術に関する検討の実施）

・自己口腔粘膜細胞シートによる食道再生治療実用化へ向けた取り組み（細胞シート製造施設の整備とその維持管理、臨床研究における記録文書の管理、GMP 準拠体制の維持管理など）

歯根膜移植による歯周病治療実用化へ向けた取り組み（幹細胞指針に対応した構造施設の整備とその維持管理、医薬品に準じた品質管理がなされている製造試薬の選定・製造、品質管理 SOP の作成など）

d. 4-7 年目までの計画

自己細胞シートによる角膜再生治療の認可と再生治療の各要素技術提供企業の参画による治療システム（細胞採取、シート大量作成プロセス、細胞および細胞シート保存管理と運搬、再生治療の教育と実施）を構築する。他家細胞シートによる再生治療も実現への具体的なスタートを切る。

(1) 培養皿および培養技術

- ・培養皿の多孔膜（インサート）およびカートリッジタイプの完成
- ・第 2 世代培養皿の完成
- ・細胞シートの大量培養自動化装置の実現

(2) 再生医療

- ・自己口腔粘膜細胞シート移植の承認
- ・自己口腔粘膜細胞シートによる食道癌患者の上皮再生治療の承認。

- ・歯根膜の細胞シート移植の治験終了、承認と事業化。
- ・細胞ソースの選定確立
- ・線維芽細胞シート移植（他家）の実用化もしくは治験終了。

- ・海外での治験承認（欧州での角膜再生医療の開始、欧州他の主要国での展開のための欧州全域同時申請。米国ピッツバーグにおける細胞シートによる食道癌治療開始。心筋再生医療の治験開始。）

融合大学院において医工学に加えて医療安全学（医学・工学・経営学の融合）、医療経済、倫理、メディカルオリティマネジメント（安全性と質の科学的計測）といった社会関連科目を科目追加し、先端医療産業を支える幅広い領域での人材育成を推進する。

e. 8-10 年目までの計画

細胞シートによる再生治療本格化と産業創出を目指す。

- ・網膜、肝細胞シートによる血友病患者への再生治療の実現

- ・パターン化（共培養システムと重層化）による血管構築
- ・培養細胞の機能強化トレーニングおよび 3 次元化の実現
- ・厚い心筋細胞の構築と治療の開始
- ・肝臓、すい臓などへの有効な細胞デリバリーシステムとしての研究開発。

- ・再生医療製品材料および最終製品のトレーサビリティを実現する高度情報処理技術および培養細胞を利用した診断・薬物スクリーニング技術の開発

9. 年次計画

項目	18年度	19年度	20年度	21年度	22年度
●拠点化構想					
a. 組織運営と評価体制	←→ 体制整備	←→ 体制充実・評価	←→ 中間評価	←→ 評価・実施	←→ 評価・実施
b. 若手研究員・特任教員支援制度の導入	←→ 体制整備・人選	←→ 人材育成	←→ 評価	←→ 人員拡充	←→ 人材育成
c. 拠点設備の充実	←→ 計画検討	←→ 整備	←→ 重点整備	←→ 重点整備	←→ 重点整備
d. 研究開発の実施	←→ 研究実施	←→ 研究実施	←→ 研究実施	←→ 研究実施	←→ 研究実施
●調整費充当計画					
a. 組織運営と評価体制					
(1) プロジェクト運営委員会	←→ 立ち上げ	←→ 実行	←→ 見直し	←→ 実行	←→ 実行
(2) イノベーション委員会	←→ 人選	←→ 監査・助言	←→ 成績評価	←→ 監査・助言	←→ 監査・助言
(3) アドバイザリーボード	←→ 人選	←→ 監査・助言	←→ 成績評価	←→ 監査・助言	←→ 監査・助言
(4) 産業化戦略委員会	←→ 戦略立案	←→ 戦略実行	←→ 戦略見直し	←→ 戦略実行	←→ 戦略実行
b. 若手研究員・特任教員支援制度の導入	←→ 体制整備・人選	←→ 人材育成	←→ 評価	←→ 人員拡充	←→ 人材育成
c. 拠点設備の充実	←→ 計画検討	←→ 整備	←→ 重点整備	←→ 重点整備	←→ 重点整備
d. 研究開発の実施 ・細胞シートを用いた新規組織再生技術の開発研究	←→ 研究実施	←→ 研究実施	←→ 研究実施	←→ 研究実施	←→ 研究実施
総計	435 百万円*	540 百万円*			
うち調整費分	246 百万円	275 百万円			

* 調整費とコミットメント（調整費の直接経費と同等額）の合計

項目	23年度	24年度	25年度	26年度	27年度
●拠点化構想					
a. 組織運営と評価体制	←→ 評価・実施	←→ 中間評価	←→ 評価・実施	←→ 評価・実施	←→ 最終評価
b. 若手研究員・特任教員支援制度の導入	←→ 人材育成	←→ 評価	←→ 人材育成	←→ 人材育成	←→ 評価
c. 拠点設備の充実	←→ 整備	←→ 整備	←→ 整備	←→ 整備	←→ 纏め
d. 研究開発の実施	←→ 研究実施	←→ 研究実施	←→ 研究実施	←→ 研究実施	←→ 成果纏め・本格的産業化
●調整費充当計画					
a. 組織運営と評価体制					
(1) プロジェクト運営委員会	←→ 実行	←→ 見直し	←→ 実行	←→ 実行	←→ 最終評価
(2) イノベーション委員会	←→ 監査・助言	←→ 成績評価	←→ 監査・助言	←→ 監査・助言	←→ 最終評価
(3) アドバイザリーボード	←→ 監査・助言	←→ 成績評価	←→ 監査・助言	←→ 監査・助言	←→ 最終評価
(4) 産業化戦略委員会	←→ 戦略実行	←→ 戦略見直し	←→ 戦略実行	←→ 戦略実行	←→ 戦略実行
b. 若手研究員・特任教員支援制度の導入	←→ 人材育成	←→ 評価	←→ 人員拡充	←→ 人材育成	←→ 評価
c. 拠点設備の充実	←→ 整備	←→ 整備	←→ 整備	←→ 整備	←→ 纏め
d. 研究開発の実施 ・細胞シートを用いた新規組織再生技術の開発研究	←→ 研究実施	←→ 研究実施	←→ 研究実施	←→ 研究実施	←→ 成果纏め・本格的産業化
総計					
うち調整費分					

10. 諮問委員会（イノベーション委員会）

委員	所属	備考
(外部有識者)		
○高戸 毅	東京大学医学部口腔外科学講座 教授	委員長
青柳 隆夫	鹿児島大学大学院理工学研究科 教授	委員
安藤 譲二	東京大学大学院医学生体工学講座システム生理学教室 教授	委員
	ローランドバルガー社 パートナー	
神永 眞杉	東京理科大学基礎工学部材料工学科 准教授	委員
菊池 明彦	慶應義塾大学医学部発生・分化生物学 教授	委員
須田 年生	東京大学医科学研究所幹細胞治療（高次機能）研究分野 教授	委員
中内 啓光		委員
	日経BP 社日経バイオテック編集部 編集長	
橋本 宗明	東京医科歯科大学生体材料工学研究所 教授	委員
塙 隆夫	政策研究大学院大学 リサーチフェロー	委員
藤正 巖		委員

