

## 研究の概要

○提案課題名「多能性幹細胞由来移植細胞の安全性評価研究」

○総括責任者名「井村 裕夫」

○代表機関名「先端医療振興財団」

(実施予定期間：平成22年度～平成26年度)

### 研究の目標・概要

自家線維芽細胞あるいは他家臍帯血細胞から樹立した iPS 細胞から誘導した網膜色素上皮細胞あるいは視細胞の安全性、有効性の基礎データ収集を行う。そのために

- (1) in vivo 免疫不全マウスへの移植実験、in vitro の軟寒天コロニー形成試験を中心に腫瘍原性の測定最適化・規格化へのデータを蓄積する。
- (2) 多能性幹細胞による T 細胞活性化の定量により試験細胞が免疫原として認識されるかを評価するためのデータを蓄積する。

これらにより、iPS 由来細胞による網膜変性疾患移植治療の開発の一段階として多能性幹細胞由来細胞の安全性評価方法の検討およびその標準化の作業を先行して行い、多能性幹細胞由来移植細胞に共通の安全性評価法・基準を策定する。それに基づき、治療に向けた移植の臨床研究に供することのできる網膜色素上皮細胞あるいは視細胞の提供を可能とすることを目標とする。

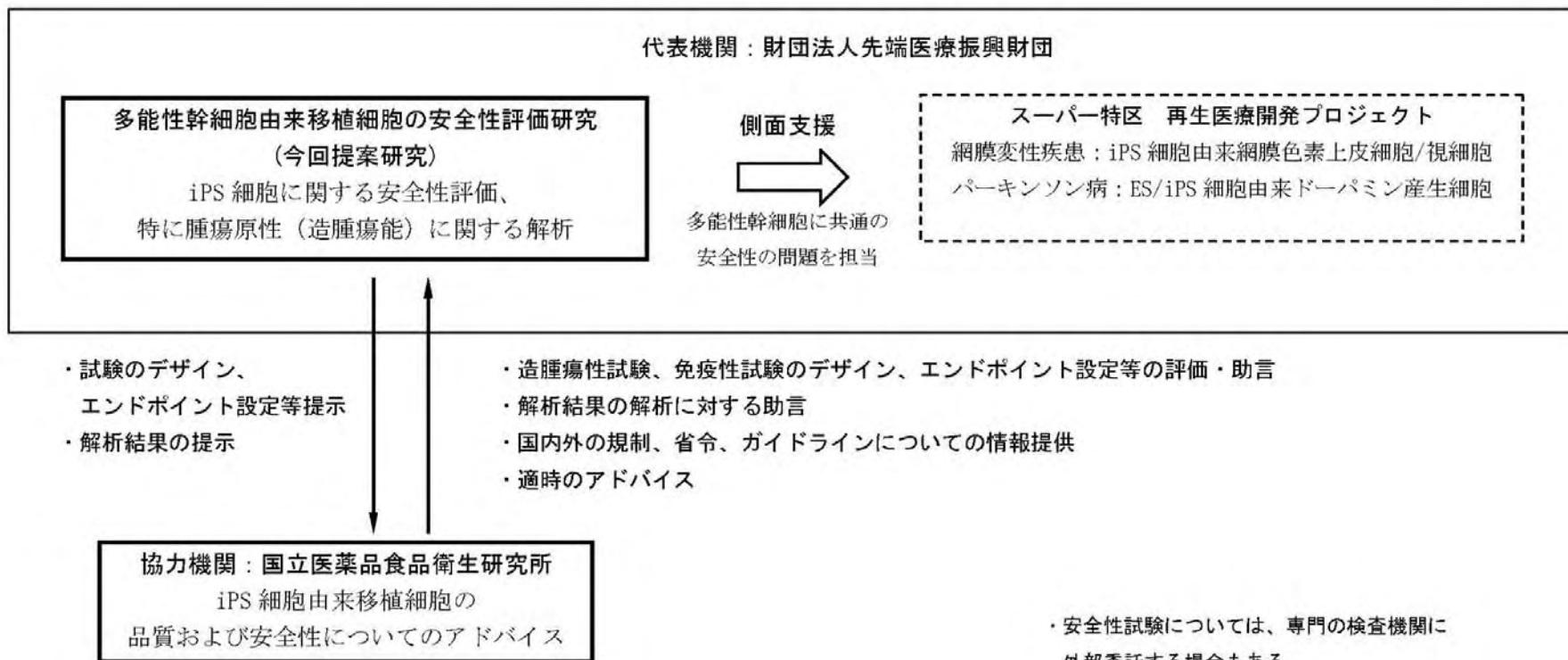
### 研究の意義

本研究で主に対象とする網膜変性疾患では既存の標準治療は対症療法にとどまる。現在神戸地区でスーパー特区案件として開発を進めている iPS 細胞を用いた網膜変性症治療は、根治的な治療法に成りうる可能性があるが、そのためには多能性幹細胞由来移植細胞の有効性を前臨床試験において厳密に示し、質の高いヒト臨床研究の実施することが大きな課題である。今回提案の安全性試験をスーパー特区内の網膜研究チームと密に連携をはかって実施することにより、前臨床/臨床で有効性の実証試験が加速され、網膜変性症の根治的治療の早期実現が期待される。

### 本研究の実施により期待される波及効果

多能性幹細胞由来移植細胞の開発にとっての最大の障害となる細胞の腫瘍原性（造腫瘍性）についての安全性を保証することは多能性幹細胞由来細胞製剤の開発において最も重要かつ困難な課題につながる。腫瘍原性の評価方法が標準化され、安全性の基準が確立されれば、開発における具体的な目標・課題が明確になるため、知財確保も含め、わが国の ES 細胞や iPS 細胞を用いた研究開発全体を大きく促進することになる。また免疫原性などを含むその他の安全性評価についても、評価方法の標準化、基準の明確化は非常に重要な課題であり、他家 iPS 細胞のみならず他家体性幹細胞移植治療に向けても大きな波及効果が期待される。上記研究で得られた評価指標は、非臨床/臨床での有効性データとパッケージ化され、国際標準として展開し、我が国発のシーズである iPS 細胞を用いる臨床が、世界に向け発信されることにつながる。

- 提案課題名 「多能性幹細胞由来移植細胞の安全性評価研究」
- 総括責任者名 井村 裕夫
- 代表機関名 財団法人 先端医療振興財団
- (実施予定期間： 平成22年度～平成26年度)



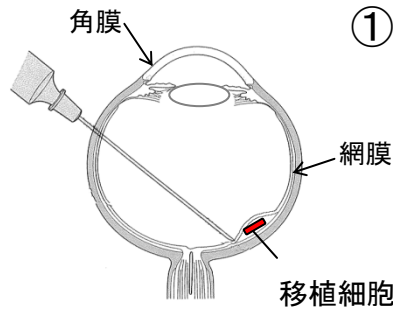
# 「多能性幹細胞由来移植細胞の安全性評価研究」 実施内容

先端医療振興財団

安全性専門家グループによる安全性試験実施により、臨床応用に向けた隘路解消を目指す

H22 H23 H24 H25 H26 (年度)

(スーパー特区 高橋グループ)



①自家iPS細胞を用いた加齢黄斑変性症治療

非臨床有効性試験

幹細胞指針申請

臨床試験

②iPS細胞を用いた網膜色素変性症治療

非臨床有効性試験

幹細胞指針申請

臨床試験

同スーパー特区 安全性専門家グループ

開発シーズを  
非臨床安全性試験面で支援

先端医療振興財団  
安全性試験実施チーム

国立医薬品  
食品衛生研究所

打ち合わせ、  
会議、  
ワークショップ

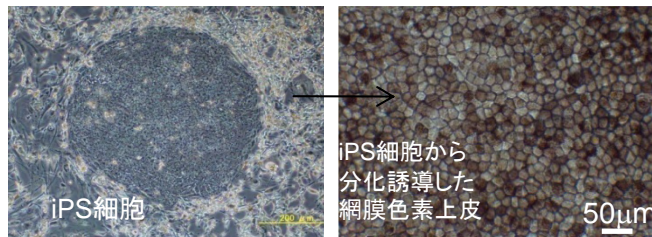
造腫瘍性試験  
・軟寒天コロニー試験  
・免疫不全マウスへの  
分化細胞移植  
・各種免疫不全マウスを  
用いた造腫瘍性評価

免疫原性試験  
・ in vitroアッセイ  
の確立  
・移植細胞を用いた  
評価試験実施

規制当局との連携  
・安全性試験に関する  
三極規制調査  
・安全性に関する指針・  
省令への提案

細胞の安全性試験の実施  
・無菌試験、マイコプラズマ否定試験  
エンドキシン検査の立ち上げ  
(GMP基準)  
・染色体安定性の評価

細胞規格の設定  
・ iPS細胞の細胞規格  
・分化誘導した網膜色素上皮  
細胞の規格



厚生省医政局  
↓  
PMDA

## ミッションステートメント

○提案課題名「多能性幹細胞由来移植細胞の安全性評価研究」

○総括責任者名「井村 裕夫」

○代表機関名「先端医療振興財団」

(実施予定期間：平成22年度～平成26年度)

### (1) 課題の概要

多能性幹細胞由来移植細胞の開発において最も大きな障害は、多能性幹細胞に共通かつ本質的な問題である腫瘍原性（造腫瘍能）である。また免疫原性の評価も他家移植では必須である。しかし腫瘍原性や免疫原性の評価方法に関する標準化は進んでいないことから、腫瘍原性や免疫原性に関する安全性基準も不明確である。そこで多能性幹細胞由来移植細胞の開発における安全性評価についての研究を行い、標準化に向けた提案を行うことを課題とする。また、その成果を基に、iPS細胞由来移植細胞による網膜変性疾患の治療を開始することが最終課題である。

### (2) 実施期間終了時における具体的な目標

腫瘍原性試験、免疫原性試験などの安全性試験が終了し、移植分化細胞の安全性に関する規格が設定されていること。これらの安全性の試験結果が非臨床有効性試験に反映（有効性データと安全性データとの統合）され、臨床プロトコールが策定されていること。を期間終了時の具体的な目標とする。

### (3) 実施期間終了後の取組

いかに質の高い臨床研究が実施できるかが、本開発案件の成否にかかっている。期間終了後は（新）ヒト幹細胞指針適合確認を通じた臨床研究の実施、その後高度医療を経て治験を実施し、当該医療の普及を目指す。この目標のため、現時点から事業化を見据えた開発戦略の策定（ICRの促進）が重要である。

### (4) 期待される波及効果

多能性幹細胞（ES細胞、iPS細胞）は、未分化細胞の大きな増幅が可能であり、かつ多種類の細胞への分化が可能であることから、今後の再生医療において最も期待される細胞種である。現時点で多能性幹細胞由来移植細胞の開発にとっての最大の障害は細胞の腫瘍原性（造腫瘍能）である。また免疫原性のデータは、他家体性幹細胞移植に関する有用な情報を提供できる。これらの安全性に関する評価法が標準化されれば、開発における具体的な目標・課題が明確になり、多能性細胞を用いたすべての開発案件を大きく促進することになる。本提案案件は、わが国の細胞培養分野での国際競争力の増強と細胞規格の国際標準化に寄与すると考えている。