

iPS 由来再生心筋細胞移植の安全性評価

実施機関：慶應義塾大学（研究代表者：福田 恵一）

実施期間：平成 22～26 年度

プロジェクトの概要

本研究はヒト iPS 細胞技術を応用し、同細胞から誘導した再生心筋細胞を移植することにより、重症難治性心不全治療を行う際の安全性、有効性を確認するための前臨床試験を行うものである。

本研究により、ヒト iPS 細胞研究が現実の再生医療に応用される際の必要条件をすべて充足させ、世界に先駆けた臨床応用の道を開くことを目指している。

(1) 評価結果

総合評価	目標達成度	成果	研究計画・実施体制	実施期間終了後における取組の継続性・発展性	中間評価の反映
A	a	a	a	s	a

総合評価：A（所期の計画と同等の取組が行われている）

(2) 評価コメント

iPS 由来分化心筋細胞移植による心不全の再生医療実用化に向けた臨床研究実施において、心臓に多量の分化細胞を移植する必要があると考えられ、移植細胞の大量調製が必要であると共にその製造コストも嵩むこと、効果的な移植法の確立が求められるとともに、移植による機能的な副作用の可能性を排除する必要があること、とりわけ、多量の細胞移植に伴う高い造腫瘍性リスクへの対応が求められること、など課題が多い。本プロジェクトでは、これら課題に対応するべく、iPS 細胞の安全な樹立法の確立、その大量培養法検討、培地成分検討による培養コストの低減、心筋細胞塊（心筋球）として分化細胞を心筋内に埋め込む技術及び移植デバイスの確立、などの基盤技術の確立を図ると共に、分化細胞の精製法を綿密に検討し、2段階の選択による純化法を確立した。こうした基盤技術をもとに、得られたヒト iPS 由来分化心筋細胞を免疫抑制剤処理を行った心不全モデルマイクロミニブタに移植することにより、細胞の定着及び心臓機能の回復が確認され、本移植治療

の POC が得られたことの意義は大きく、優れた取組と評価された。

必要な基盤技術は本取組によりほぼ確立されており、移植細胞の規格確立とさらなる安全性研究実施を経て、First in Man 試験への展開に期待が持たれる。

・**目標達成度**：ヒト iPS 由来分化心筋細胞の大量培養法及び精緻な純化精製法を確立し、得られた心筋細胞を用いた NOG マウスでの造腫瘍性の検討、マーマセットでの安全性・有効性の検討、マイクロミニブタでの安全性・有効性の検討等を実施した。多量の細胞を移植したマイクロミニブタにおいて心臓機能の回復が見られており、これらの検討により移植臨床試験実施に向けた基盤技術を概ね確立したと考えられ、目標を達成したものと評価できる。

・**成果**：細胞の代謝能について分化細胞と未分化 iPS 細胞間で詳細な比較検討を実施し、乳酸代謝能の差異に基づく iPS 由来分化心筋細胞の純化精製法（乳酸法）を確立し、ヒト iPS 由来心筋細胞のアミノ酸代謝能の差異に基づく選択を付加して、さらに精度の高い純化精製法に達したことは多量の移植細胞を用いた際のリスクへの対応として、大きな意義が認められる。さらに、大量培養法の検討・確立、心筋内への細胞移植法の確立と移植デバイスの開発、などの広範な研究により、必要な基盤技術を概ね確立しており、これらについて優れた成果と評価できる。

・**研究計画・実施体制**：とりわけリスクの高い心臓への移植臨床研究実施に向けて、必要な多岐にわたる基盤技術の開発を、多数の機関との連携によって効果的に実施し目標を達成しており、適切な研究計画・実施体制のもとに開発研究が実施されたものと評価できる。とりわけ、ブタ iPS 細胞樹立を経て実施する計画であったマイクロミニブタを用いた安全性・有効性研究を、ヒト iPS 由来分化心筋細胞を用いて実施して、実施期間内にその目的を達したことの意義は大きく、適切な計画の変更と評価できる。

・**実施期間終了後における取組の継続性・発展性**：基盤研究の段階から臨床展開を意識して広範な技術開発を総合的に実施し、必要な基盤技術をほぼ確立して、First in Man 試験実施への道が具体的に見据えられる段階に入っている。高いリスクを有する内臓への iPS 由来分化細胞移植による再生医療のモデルケースと考えられ、その展開意義は大きく、着実な展開が期されており、その発展性について高く評価できる。早期の臨床研究実施に大いに期待が持たれるところである。

・**中間評価の反映**：中間評価での指摘事項について、見直し後の計画に適切に反映され、後半の取組に活かされた。特に、困難であったブタ iPS 細胞樹立をあきらめ、ヒト iPS 由来分化心筋細胞を用いてマイクロミニブタを用いた移植試験法を確立し、同試験系にて安全性・有効性試験を実施し、所期の試験結果を得て、実施期間内に目標を達成したことは評価できる。