

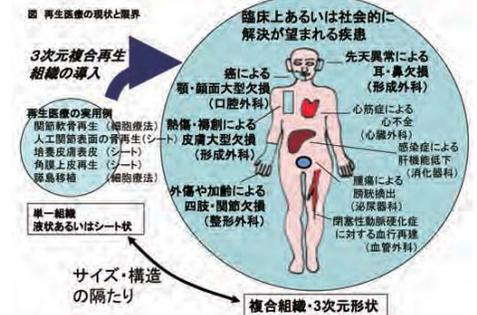
先進的外科系インプラントとしての 3次元複合再生組織製品の早期普及を目指した開発プロジェクト

研究代表者 高戸 毅 東京大学

プロジェクトの背景・意義

関節軟骨や皮膚に対する再生医療は、スポーツ外傷による局所的な関節軟骨欠損や重度熱傷による皮膚損傷に対する臨床応用に既に一定の成果を得ている。しかし、現行の再生組織は単一構造で力学的強度に乏しく、修復できるサイズや構造に著しく限界がある。臨床現場で広く見られる加齢や損傷に伴う組織欠損は比較的広範囲で、また、骨と軟骨の両者あるいは皮膚表皮と真皮の両者といった複合型であるため、現状の再生組織は臨床に要求される機能を十分に補完するレベルには達していない。3次元複合再生組織の様な先進的な外科系インプラント（外科治療により移植される医療用具）の開発が喫緊の社会的課題となっている。

- これらを背景に、本特区では、関係省庁と協議しつつ、
 - ① 大型動物における3次元複合再生組織の実証実験を実施し、安全性・有効性エビデンスを蓄積する、
 - ② 3次元複合再生組織に必要な細胞・材料・再生組織の評価法を標準化し、評価結果を特区内で共有化して、3次元複合再生組織の臨床研究開始に必要な資料を迅速に取り揃えられる協力体制を整える、
 - ③ その上で、複数の病院で患者の細胞を採取し、1つの中核施設に集めて再生組織を製作し、再び各病院に戻して患者に移植する多施設臨床研究を実施する、
 といったことについて取り組んだ。

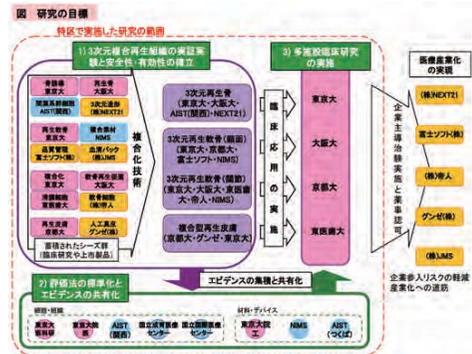


プロジェクトの目標

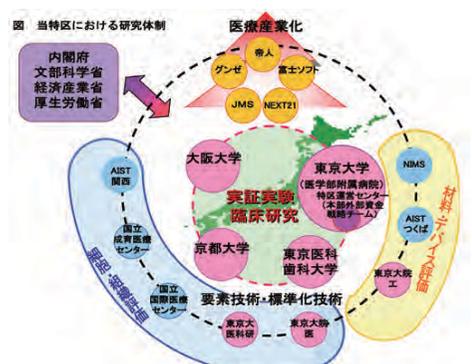
3次元複合再生組織の産業化を実現するため、本特区においては、複数の大学病院が参加する多施設臨床研究を実施し、安全性・有効性を実証して企業参入の障壁を軽減する。なお、本特区の多施設臨床研究では、各病院で採取した患者の細胞を中核施設に搬入し、中核施設で再生組織を製作し、元の病院に戻して患者へ移植する。特区終了後、将来的には企業主導型の治療を実施し事業認可を受けて、3次元複合再生組織の早期普及を目指す。そのため、本特区においては以下の成果目標を設定した。

- ① 3次元再生骨の多施設臨床研究の実施
 - 生理活性物質や細胞を配した3次元再生骨の製造技術を確認し、安全性および有効性に関するエビデンスを収集し、多施設臨床研究実施につなげる。

- ② 3次元再生軟骨の多施設臨床研究の実施
 - 顔面再建用の鼻や耳の形状をした3次元再生軟骨、あるいは関節再建用の再生軟骨の製造技術を確認し、安全性および有効性に関するエビデンスを収集し、多施設臨床研究実施につなげる。
- ③ 複合型再生皮膚の多施設臨床研究の実施
 - 大型皮膚欠損を治療できる複合型再生皮膚の安全性および有効性に関するエビデンスを収集し、動物実験を実施し、真皮に達する皮膚欠損の治療を目的とした多施設臨床研究につなげる。



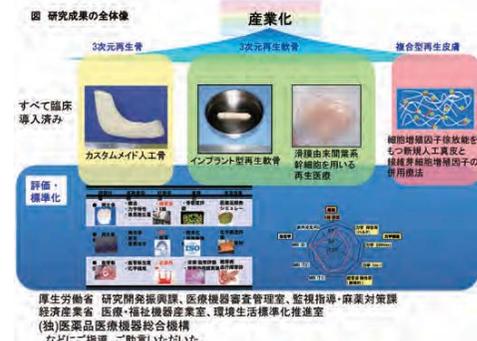
プロジェクトの実施体制



これまで3次元複合再生組織の研究開発を実施してきた東京大学、大阪大学、京都大学と、再生医療研究において豊富な経験と実績を有する東京医科歯科大学が、共同で技術開発と実証実験、および臨床研究を推進した。再生組織の標準化に関する研究で日本をリードする東京大学大学院工学系研究科、物質材料研究機構（NIMS）および産業技術総合研究所（AISTつくばセンター）が材料やデバイスの技術提供ならびに評価・標準化の分野で連携し、標準化を推進した。再生医療研究に不可欠なiPS/ES細胞や各種組織幹細胞に関して世界でもトップレベルの業績を有する東京大学医科

学研究所、東京大学大学院医学系研究科、国立成育医療センター、国立国際医療センター、産業技術総合研究所（関西センター）が共同で、細胞標準化のための評価システムを検討した。さらに医薬品・医療機器・情報技術等の産業分野で最先端の技術力を有し、それらの分野を代表する帝人株式会社、富士ソフト株式会社、グンゼ株式会社、株式会社ジェイ・エム・エス（JMS）、株式会社ネクスト（NEXT）21、といった企業が緊密な連携をとって産業化への検討・助言を行った。

5年間の研究成果（全体図）



5年間の研究成果（主な研究の具体的な成果）

試験結果の統計解析をした結果、有効性と安全性は満足すべきものであった。承認書を作成し平成25年6月中には改良型医療機器として承認申請をおこなう。3次元展開可能なチタンメッシュプレートは平成24年12月に事業申請し、近日中に承認見込みである。販売代理店の初期在庫のための大量生産を行っている。3D CAD設計で射出成型人工骨は、前臨床試験を完了した。異種生体骨よりも優れた骨癒合、骨侵入があることが確認された。臨床試験の準備中である。

3次元再生軟骨に関しては、厚生労働省医政局研究開発振興課再生医療推進室の指導のもと、ヒト幹細胞臨床研究「口唇口蓋における歯変形に対するインプラント型再生軟骨の開発」の審査を進め、平成23年3月18日に承認された。東大病院において症例数3例の患者への移植を終了した。次のステップとして、スーパー特区内の東京医科歯科大学に転庫から距離のある山形大学を加え、多施設臨床研究を実施する。この多施設臨床研究についても厚生労働省医政局研究開発振興課再生医療推進室に指導を仰いでいる。また、富士ソフトではこの技術の移転をうけて、産業化を行う予定である。平成23年12月より(独)医薬品医療機器総合機構（生物系審査第二部、審査マネジメント部）にてスーパー特区枠を活用した事業戦略相談を実施している。今後平成26年より試験を開始する予定である。

また、大阪大学では、関節軟骨に対する滑膜由来間葉系幹細胞を用いる再生医療を開発し、厚生労働省ヒト幹細胞臨床研究として承認を受けた。平成25年3月より患者エントリーを開始し、現在2例目の治療を行っている。本シーズの産業化のため、株式会社ソールセルとともに(独)医薬品医療機器総合機構との医薬品戦略相談を重ね、臨床試験開始のための準備を現在行っている。

東京医科歯科大学においても、厚生労働省医政局研究開発振興課再生医療推進室に相談しながら、平成20年に膝関節軟骨欠損に対して自己滑膜間葉系幹細胞を関節鏡視下で移植する臨床研究を開始した。ほぼすべての例で軟骨欠損部の改善を認めた。特に移植術に起因すると考えられる副作用を認めていない。

複合型再生皮膚については、京都大学が線維芽細胞を含む自家培養真皮

の臨床試験に成功し、先進医療に申請した。また、京都大学とグンゼが連携して、細胞増殖因子徐放能をもつ新規人工真皮と線維芽細胞増殖因子の併用療法の探索的医師主導試験を完了した。製品は事業承認申請準備中である。なお、医師主導試験に関しては(独)医薬品医療機器総合機構の事前相談、対面助言を受けた。

さらに、これらの再生医療を支援する技術として、株式会社ジェイ・エム・エスが血清バッグを開発した。この血清バッグは、同社がスーパー特区の事業相談として平成21年9月厚生労働省監視指導・産業対策課へ相談をし、使用を開始している。また、このとき、医療機器として認可を取得するよう指導いただき、その後、平成22年4月に厚生労働省医療機器審査管理室への相談を経て、平成23年3月に医療機器認証を取得した。

いずれの案件も、国立医薬品食品衛生研究所スーパー特区対応部門の協力を得た。

さらに、これらの再生組織の評価、標準化に関しては、東京大学が再生軟骨の組織形成度の評価法の標準化を目的として、関係機関でラウンドロビンテストを実施し、標準化法をISO/TC150/SC7に提案した。また、医療機器等の開発・実用化促進のためのガイドライン策定事業（平成24年度経済産業省委託事業）の中で再生医療分野（組織【軟骨】再生における性能評価技術）のガイドラインを策定した。さらに、バイオセラミックスの再生医療用特許評価法に関する標準化（平成24年度経済産業省委託国際標準共同研究開発事業）において、バイオセラミックス多体のin vitro細胞侵入性評価法の標準化法（案）を策定した。

さらに産業技術総合研究所は経済産業省 商務情報政策局 医療・福祉機器産業室ならびに産業技術環境局 環境生活標準化推進室にご指導いただいたが、開発した軟骨再生組織に対する性能の評価法（構造、生化学）を開発ガイドラインに反映（MRIを用いた評価、力学評価）させた。当該ガイドラインは再生医療製品の開発時に活用されることを主眼とする。近々、経済産業省から開発ガイドラインとして発出される。また、MR（磁気共鳴診断）装置を用いた軟骨再生組織の特性を評価するための試験法の国際標準化を検討し、ISO TC150/SC7 (Tissue-engineered Medical Products) で議論を行った。日本からTR（技術報告書）として提案する。

成果の実用化・産業化への貢献

先進的外科系インプラントとして3次元複合再生組織は、技術戦略マップ2008（経済産業省）において重要性が指摘されている再生医療分野の裾野を拡大する技術に合致しており、バイオテクノロジー分野として取り組むべき重要課題の一つとして位置づけられる。3次元複合再生組織の市場規模に関しては、人工関節等の生体内移植器具の市場状況が参考になる。現在、人工関節等の生体内移植器具については海外からの輸入が国内生産を圧倒的に上回っており、国外生産品のシェアは87%に及んでおり、圧倒的な輸入超過が続いている。本特区の実施により3次元複合再生組織の製造技術の確立と産業化が実現すれば、海外人工関節などのシェアの一部を国内再生組織に移行することが可能となり、人工関節の年間市場規模から試算すると、医療機関の治療費としては約1兆円、再生組織材料の売上としては約3000億円が見込まれ（NEDO「組織工学の高度化と先進的外科系インプラント開発に関する動向調査報告書」平成18年）、極めて大きな経済活性化効果を有する。今後高齢化が進むと共にこれらの市場は益々拡大することが見込まれる。

