

# ICRの推進による再生医療の実現

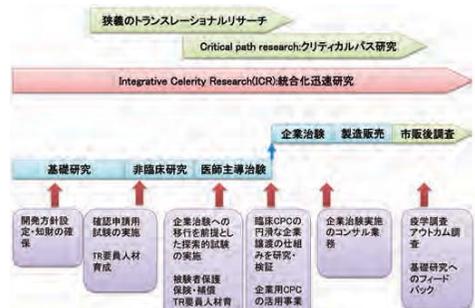
研究代表者 西川 伸一 (公財)先端医療振興財団

## プロジェクトの背景・意義

背景：現在、再生医療のシーズ開発は大学を中心に活発に行われているが、出口の部分である実用化はほとんど進んでいない。その理由としては、基礎シーズを探索的臨床試験に橋渡しするトランスレーショナルリサーチ (TR) プログラムとそこから先の検証的試験や実用化への道筋を提唱しているクリティカルパス研究 (CPR) との連携のスキームがなかったためだと考えられる。そこで、これらの問題点や課題を克服するため、基礎研究から事業化までの抜本的かつ一貫した実用化研究である Integrative Celery Research: 統合化迅速研究 (ICR) を実施し、基礎研究から産業化までの道筋をシーズ開発当初から合目的かつ持続的に研究・開発を推し進める必要がある。

意義：本プロジェクトでは、再生医療の実現化を目指して、神戸に集積している研究支援基盤を活用して再生医療分野における医師主導治験を企業治験に引継ぎ、実用化までの成功事例を構築するとともに、ゴールを見据えながら、基礎研究を効率的に実用化の段階以降に推し進め、これらの活動を通して、ICRの推進による再生医療の実現を図ることを研究課題とする。

## プロジェクトの目標



Integrative Celery Research: 統合化迅速研究 (ICR)

基礎研究を普及医療として実現する際の、様々な障害を克服し事業化まで導く研究であるICRを推進するために、「再生医療の普及医療への転換」及び「再生医療実用化を阻む基礎課題解決」を主軸として、研究課題の達成を目指す。

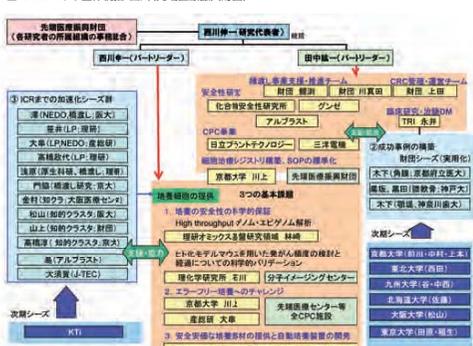
- 1. 「再生医療の普及医療への実現化」については、実用化研究 (Critical Path Research: CPR) の実践を目標とする。具体的には、基礎研究を企業治験から製造販売事業に繋いで基礎研究から実用化に至る一貫通的な成功事例を確実に作っていく。これら事例の実績と経験を、再生医療実用化に向けた諸課題の抽出とその克服に向けた解決策の抽出を継続的に実施していく。
- 2. 「再生医療実用化を阻む基礎課題解決」については、安全な再生医療の実現のために必要となる「科学的検証に基づく安全性基準の確立」を図ることと、再生医療の実用化を加速することを目標としている。具体的には、① 培養にとまらぬ、genetic & epigenetic な要因に基づく造腫瘍性の問題

の解決、②GMP基準の細胞調整における人為的ミスの克服による安全性の確保、③現場の医師、研究者と協力した、安全で安価な培地、器具、機器の開発の3つの基本課題の解決を目指す。

## プロジェクトの実施体制

### 各機関の役割

■ プロジェクト全体統括: 西川 (先端医療振興財団)



### ■ CPR推進実施チーム

- 京都大学 大阪大学 理化学研究所 (CDB), 先端医療振興財団
● 安全な細胞シート (筋芽細胞シート) の作製・製造・品質・有効性の確認 大阪大学
● エラーフリー培養へのチャレンジ, CPC 教育実施 京都大学
● 多能性幹細胞由来細胞の細胞移植における安全性・製造・品質の確保 理化学研究所 (CDB)
● ICR 推進のための参画機関の事業推進コーディネーター, 細胞製造, 細胞品質規格への提言 先端医療振興財団

## 5年間の研究成果 (全体図)

Table with columns for years H20 to H24 and rows for various research milestones like 研究開発スケジュール, セルプロセッシングセンター運用のための人材育成, 基礎研究, 非臨床研究, 医師主導治験, etc.

## 5年間の研究成果 (主な研究の具体的な成果)

### 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

前川 平 / 京都大学

- i 平成 21 年度 (計 8 回)、平成 22 年度 (計 14 回)、平成 23 年度 (計 14 回) にわたり、公開講座 (細胞育成学連続講演会「細胞治療・再生治療開発への挑戦」) を開催し、GMP に準拠した CPC の運営管理についての講義、さらに臨床開発、治験の実施に必要な業務に関する講義を実施した。
- ii GMP に関しては、厚生労働省から出されている指針などを基準に、CPC の「施設基準」と「運用管理基準」の草案をそれぞれ策定した。
- iii CPC の運営および治療用細胞の作製に関して品質と安全性を確保するための相互査察基準の作成に着手した。
- iv 移植用の組織や細胞搬送用専用の容器の開発を開始した。



### 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

澤 芳樹 / 大阪大学

- i 筋芽細胞シートを4名の左室補助人工心臓装着患者に安全に移植した。有害事象を認めず、筋芽細胞シート移植が可能であった。移植した4例のうち、3例において、心機能の向上効果を認め、うち2例は完全に人工心臓より離脱した。
- ii 左室補助人工心臓を装着していない心不全患者10例に筋芽細胞シートを移植した。筋芽細胞シートに起因する有害事象は観察されなかった。左室 reverse remodeling 効果を認め、全例において SAS、6 分歩行による生活の質の改善を認めた。
- iii 免疫抑制化慢性心不全モデルマウスを作製、当該動物への心筋芽細胞を経口投与と心機能の改善と長期生存率改善を認めた。
- iv 今後、拡張型心筋症に対する筋芽細胞シート治療の高度医療化を行う予定であり、当初の目的であった本細胞シート治療の企業治験申請も達成した。さらに本研究で開発した治療をベースに小児心不全患者にも応用展開していく。

### 左室補助装置と自己由来細胞シート移植のまとめ

Table with columns for Case 1, Case 3, Case 4 and rows for Pre/Post HR, LVEDV(ml), LVESV(ml), LVEF(%), LV mass, PVC/100bts, and 手術 (離脱, 心臓移植, 離脱, 離脱(再装着)).

LVEDV: 左室拡張末期容積, LVESV: 左室収縮末期容積, LVEF: 左室収縮率

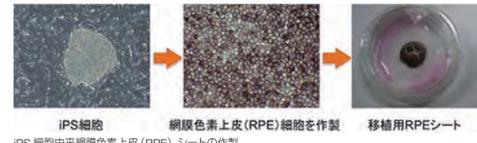
### ヒト iPS 細胞由来網膜色素上皮細胞移植の実用化研究

高橋 政代 / 公益財団法人先端医療振興財団 先端医療センター

- i 加齢黄斑変性を対象疾患とした iPS 細胞由来網膜色素上皮細胞を用いた再生医療の実現に向け、患者皮膚細胞からの多数の iPS 細胞株の樹立や、治療に必要な網膜色素上皮細胞を iPS 細胞から分化誘導することに成功した。

- ii さらに、網膜色素上皮細胞の純化、細胞シートの作製および品質と安全性の検証を GMP 準拠の CPC において行い、臨床試験のプロトコル、SOP の作成を進め、理化学研究所と先端医療振興財団両機関の倫理審査委員会での判断、承認を受け、厚生労働省へ「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に基づく申請を行い、世界初の iPS 細胞由来細胞を用いた臨床研究の実現に向けた取組みを進めた。

特区の活用により、再生医療施策への提言の場が与えられた。また PMDA との相談が円滑になった。競争的資金の獲得も特区枠で可能になった。



iPS 細胞由来網膜色素上皮 (RPE) シートの作製

## 成果の実用化・産業化への貢献

本プロジェクトで細胞プロセッシングに特化した人材を育成することにより、再生医療開発、iPS 細胞の臨床応用 (実用化) が加速推進され、基礎研究の成果が革新的な治療法実施に結びついた。また、将来的には育成された人材が全国の大学病院・研究所、あるいは民間の細胞プロセッシングセンターで活躍すると期待される (前川 / 京大)。

筋芽細胞シート治療法は、本プロジェクトから得た成果をもとに、企業治験を行うレベルにまで達した。再生医療系の治療で、企業治験までいったものはなく、細胞シートの企業治験は今後の他の再生治療の治験を進める上で、参考になる。また本臨床研究で得られたデータは今後開発予定の大綱を用いた筋芽細胞シート移植および iPS 細胞由来心筋細胞シートの臨床応用に活用されるものと思われる (澤 / 阪大)。

ヒト iPS 細胞由来網膜色素上皮細胞移植の実用化研究については、加齢黄斑変性を対象として、世界初の iPS 細胞を用いた臨床試験の実施に向けて着実にステージが上がっており、iPS 細胞を用いた治療法の実用化・産業化の実現に大きく貢献するものである (高橋 / 理研 CDB)。

