

連携機関

- 大阪大学
- 株式会社ニッピ
- 京都大学
- 味の素株式会社

功労者候補者

- 大阪大学 蛋白質研究所 教授 関口 清俊
- 株式会社ニッピ バイオマトリックス研究所長 服部 俊治
- 京都大学 iPS細胞研究所 講師 中川 誠人

事例の概要

- 大阪大学の関口教授は多能性幹細胞の足場となるタンパク質(ラミニン511)を同定し、このタンパク質の活性を保持した断片の組換えタンパク質の開発に成功。これがヒトES細胞・iPS細胞の培養基材として極めて有効であることを京都大学との共同研究で明らかにし、京都大学と共願で特許(「ヒト多能性幹細胞用培養基材およびその利用」)を取得した(平成26年、日本、米国、中国で成立)。
- (株)ニッピはこの特許のライセンスを受け、医療応用に適した培養動物細胞を用いてこの組換えタンパク質を大量に製造する方法を確立し、平成25年より「iMatrix-511」の商品名で販売を開始した。
- 京都大学の中川講師・山中教授のグループは、味の素(株)と共同してラミニン活性断片を利用した「安全かつ高効率なヒトiPS細胞の樹立・培養法」の開発の成功。味の素(株)はラミニン活性断片を足場としたiPS細胞の培養に最適な培地(商品名StemFit)を開発した。
- iMatrix-511を用いる培養法は既に国内ではデファクトスタンダードとなっており、我が国の再生医療研究の基盤を支えている。

ポイント

1. 連携の工夫・特長・波及効果

・ 関口教授の基礎研究の成果をライセンスを受けた企業が製品化に成功。京大グループとの緊密な連携のもと、国内標準となるヒトiPS細胞の培養法の確立に成功した。培地製造企業との連携も重要なポイント。日本が再生医療産業において世界のリーダーシップをとる上での重要な技術基盤となりつつある。

2. 社会(地域を含む)への貢献

・ 医療用ヒトiPS細胞の培養法を確立し、再生医療の実現に向けた臨床研究を加速した。

3. 技術への貢献

・ ラミニン活性断片を足場とするヒトiPS細胞(2014年)の樹立および高効率培養法を開発

4. 市場への貢献

・ (株)ニッピが「製品名iMatrix-511」でH25年8月から販売開始。売上げ実績1.4億円。味の素(株)はiMatrix-511と組み合わせてiPS細胞の培養に用いる完全合成培地(商品名StemFit)を製造・販売している。

開発した製品・装置等の写真



ヒトiPS細胞培養基材 iMatrix-511

事例名：「再生医療を支える幹細胞培養基材」の開発

具体的成果等

1. 連携の工夫・特長・波及効果

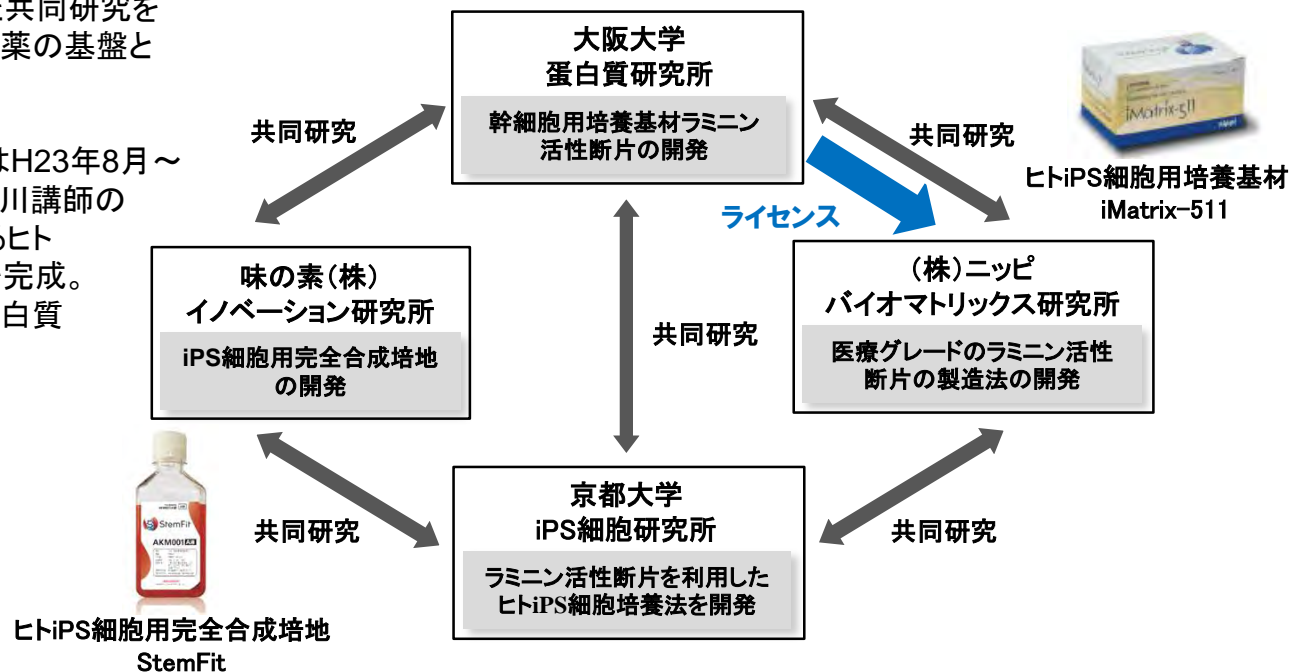
▶ **培養基材開発・iPS細胞研究・培地開発が三位一体となった研究体制**：培養基材を研究している大阪大学とiPS細胞を研究している京都大学が中核となり、培養基材メーカーの(株)ニッピと培地メーカーの味の素(株)が緊密に連携して、高効率かつ安全性が担保された医療用iPS細胞の培養技術を開発した(図参照)。

▶ **共同開発における知的財産管理および事業化の経緯**：大阪大学と京都大学はヒトES細胞/iPS細胞の培養に好適な培養基材(ラミニン活性断片)の特許「ヒト多能性幹細胞用培養基材およびその利用」をH22年に出願(H26年に日本、米国、中国で成立)。(株)ニッピは本特許のライセンスを受けて、iMatrix-511の商品名で製造・販売をH25年8月より開始した。(株)ニッピは(独)医薬品医療機器総合機構から求められた安全性試験を実施し、H27年6月より医療用iMatrix-511の製造・販売を予定している。

▶ **連携体制と競争的資金の獲得**：大阪大学と(株)ニッピは、“再生医療実現拠点ネットワークプログラム”技術開発個別課題「幹細胞培養用基材の開発」(代表研究者：大阪大学関口清俊；分担機関代表研究者：(株)ニッピ服部俊治)をH25より実施中。

▶ **ベンチャー設立に向けた取り組み**：大阪大学の関口教授は(株)ニッピをパートナー企業として、「官民イノベーションプログラム(国立大学出資事業)」の支援を受け、ベンチャー設立に向けた共同研究をH26年度より開始した(研究課題「再生医療・創薬の基盤となる幹細胞培養用基材の開発」)。

▶ **人事交流**：味の素(株)の千田主任研究員はH23年8月～H26年3月まで、京都大学iPS細胞研究所・中川講師の研究室に出向して、ラミニン活性断片を用いるヒトiPS細胞の培養に最適化した完全合成培地を完成。(株)ニッピからは、研究員一名が大阪大学蛋白質研究所・関口教授の研究室に出向し、新たな幹細胞培養用基材の開発を進めている。



事例名：「再生医療を支える幹細胞培養基材」の開発

具体的成果等

(候補者の主な役割)

- ▶ 関口 清俊(大阪大学蛋白質研究所・教授)：細胞接着分子の専門家。マウス初期胚の多能性幹細胞の足場となる接着因子の網羅的解析からラミニン511が多能性幹細胞の生理的な足場であることを見いだす。ラミニン511の細胞接着活性を100%保持した活性断片の作製に成功し、これがヒト多能性幹細胞の培養基質として極めて有効であることを京都大学との共同研究で明らかにした。ラミニン511活性断片を国内の多くの研究者に提供し、ヒトiPS細胞を使った我が国の再生医療研究の推進に貢献している。
- ▶ 服部 俊治((株)ニッピバイオマトリックス研究所・所長)：コラーゲンの専門家。H18年からH22年度まで、大阪大学の関口教授とヒト多能性幹細胞の分化誘導に有効な培養基材の共同研究を行う。H23年からラミニン511活性断片の製品化に向けた共同研究を開始した。抗体医薬製造用のCHO細胞を用いるラミニン511活性断片の組換え蛋白質の製造法を大阪大学と共同して開発し、H24年10月に製造と販売に関するライセンスを大阪大学と京都大学から受ける。H25年8月よりラミニン511活性断片(商品名iMatrix-511)の販売を開始。(独)医薬品医療機器総合機構の対面助言を受け、iMatrix-511が生物由来原料基準に適合するとの判断をH26年12月に得ている。医療グレードのiMatrix-511の製造・販売をH27年6月から開始する予定である。
- ▶ 中川 誠人(京都大学iPS細胞研究所・講師)：ヒトiPS細胞の専門家。H17年に京都大学再生医科学研究所の山中伸弥教授の研究室の助手となり、H21年からiPS細胞研究所講師。臨床研究に使用できるヒトiPS細胞の樹立・維持培養方法の開発を行っている。H22年から大阪大学の関口教授との共同研究を開始し、ラミニン511活性断片を利用した真に臨床応用可能なiPS細胞の樹立および高効率拡大培養法を確立した。また、味の素(株)と共同して、ラミニン511活性断片を利用したヒトiPS細胞の培養に最適化した完全合成培地の開発に成功した(H26年1月)。同培地(商品名StemFit)は、iMatrix-511と組み合わせて、国内の多くのiPS細胞研究者に利用されている。



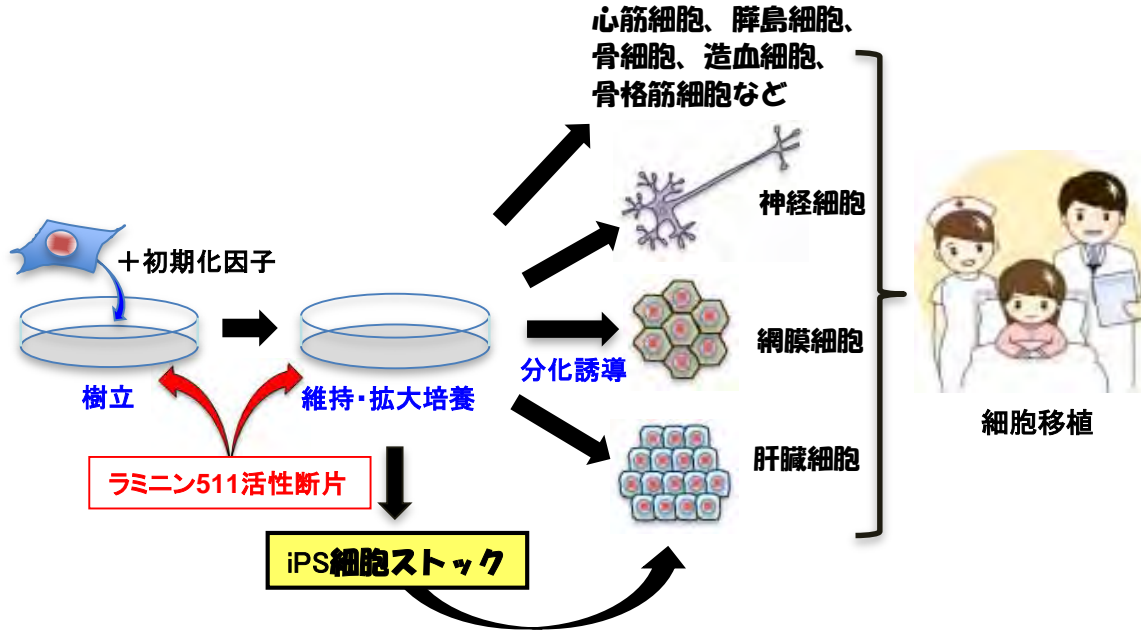
事例名：「再生医療を支える幹細胞培養基材」の開発

具体的成果等

2. 社会(地域を含む)への貢献

- ▶ ヒトiPS細胞を利用した再生医療研究を加速：異種動物成分を含まず、化学組成が明確な培養基材と培地を組み合わせたヒトiPS細胞の製造、維持・拡大培養法を確立した。京都大学iPS細胞研究所は、この培養法を用いて医療用ヒトiPS細胞の製造を開始しており、このiPS細胞を使った再生医療研究が我が国の多くの研究機関で進められている。本開発の成果は、iPS細胞を利用した国内外の再生医療研究を支えているといっても過言ではない。パーキンソン病治療用の神経細胞の製造(京大)、網膜黄斑変性疾患治療用の網膜色素上皮細胞((株)ヘリオス)、心疾患治療用の心筋細胞(阪大、慶應大)、肝疾患治療用の肝臓細胞(横浜市立大学)など、様々な再生医療研究で本発明の成果が利用されている。
- ▶ ヒトiPS細胞の培養法の世界標準へ：ヒトiPS細胞を利用した再生医療研究は、世界各国が独自の取り組みでしのぎを削っている状況にある。日本発の再生医療を世界に普及させるため、本培養法が世界標準となるよう海外展開を急いでいる。

ヒトiPS細胞の樹立から維持・拡大培養、分化誘導までを一貫してサポートする幹細胞培養技術



平成26年1月9日(木)
朝日新聞(朝刊)

安全なiPS細胞量産

動物由来成分使わず感染リスク減

ヒトのiPS細胞(人工多能性幹細胞)を、動物の細胞や血清などを使わず培養して大量に作る技術を開発した。細胞移植などに適した安全なiPS細胞が得られる。英科学誌サイエンス・エッセイック・レビューで8日発表された。iPS細胞を増やすには、培養液となる培養液や血清の区に多くついて定着させる必要があるが、通常は培養液にウシの血清などが、足場にマウスの細胞などが使われている。動物由来の成分には病原体の感染のおそれがある。

京大・阪大、味の素と共同開発

「生きて細胞は扱いが難しく、時間と手間がかかる課題があった。京大iPS細胞研究所の中山誠人准教授は、足場として阪大蛋白質研究所の山口清博教授らが開発した人工たんぱく質を使う培養システムを研究。アミノ酸、たんぱく質、糖分などの混合物で動物由来の成分を含まない最適な培養液を阪大と共同で開発した。

1回の培養で1枚の培養皿から1000枚程度の培養液を得ることができ、効率は従来法の約10倍になった。扱いも簡単に大量生産に向くという。」(産経新聞)

事例名:「再生医療を支える幹細胞培養基材」の開発

具体的成果等

3. 技術への貢献

◎具体的説明

- ヒトES/iPS細胞の安定かつ高効率な増幅を可能とする培養基材(ラミニン511活性断片)とそれを用いるES/iPS細胞の培養方法を開発。従来法の200倍の効率でヒトES/iPS細胞を増幅することが可能。医療用細胞の製造に使用可能な製品の製造・販売を開始を予定(H27年6月)。
- 本基材を使うとiPS細胞の樹立から維持・拡大培養および分化誘導までを一気通貫に行うことが可能。

◎現在の開発段階・状況(臨床試験等含む):

- 京都大学(iPS細胞研究所)で進めている医療用ヒトiPS細胞ストックの製造に使用されている。
- パーキンソン病治療用神経細胞、黄斑変性疾患治療用網膜色素上皮細胞の製造でも使用されている。どちらも1~2年以内に臨床試験が開始される予定。

◎特許:主要なもの(成立(国内、海外)、出願(国内、海外))の特許名及びパテント番号

- 「ヒト多能性幹細胞用培養基材とその利用」(特許第5590646号;米国、中国でも成立)。他に関連する8件の特許を出願中(次頁参照)

◎査読付論文等:主要なものタイトルや掲載誌情報

- “Laminin E8 fragments support efficient adhesion and expansion of dissociated human pluripotent stem cells”, *Nature Communications* 3:1236(2012).
- “A novel efficient feeder-free culture system for the derivation of human induced pluripotent stem cells”, *Scientific Reports*, 4:3594 (2014).

4. 市場への貢献

◎具体的説明

- (株)ニッピが「製品名 iMatrix-511」で、H25年8月から製造、販売を開始。
- 味の素(株)がiMatrix-511と組み合わせてiPS細胞を長期にわたり安定に増殖させる完全合成培地(製品名 StemFit AK3)を製造し、ユーザーへの提供を開始(H26年2月)。
- 売上実績(iMatrix-511): H25年度(2,000本、2,000万円)、H26年度(12,000本、12,000万円)、H27年度予定(20,000本、20,000万円)
- 国内市場占有率: N/A
- 主なユーザー: 京大・iPS細胞研究所(医療用iPS細胞ストックの製造;パーキンソン病治療用神経細胞の製造技術開発他多数)、理化学研究所および(株)ヘリオス(黄斑変性疾患治療用網膜色素上皮細胞の製造ほか)、阪大(移植医療用心筋細胞、角膜上皮細胞など)、慶應大(脊髄損傷治療用神経細胞、移植用心筋細胞など)、横浜市大(移植医療用肝臓細胞)など、京大iPS細胞研究所から細胞の供給を受けている研究機関は本培養法にてiPS細胞を培養・維持している。ヒトES細胞の研究の世界的権威であるAustin Smith教授(英国・ケンブリッジ大)の研究室でも使用されている。
- ライセンス実施状況: ラミニン活性断片の製造法およびこれを利用したヒトES/iPS細胞の培養法の特許(特許第5590646号;米国、中国でも成立)を(株)ニッピにライセンス(H24年10月)。

事例名：「再生医療を支える幹細胞培養基材」の開発

具体的成果等

5. 補足資料等(データ)

(主要なもの(成立(国内、海外)、出願(国内、海外))の特許名、特許文献番号、発明者、出願人)

<事例に係る特許等の件数>

特許出願(申請)件数 (件)			
国内	8	海外	6
特許取得(成立)件数			
国内	1	海外	1
ライセンス件数			
国内	1	海外	1

- ①(特許第5590646号)
 名称:「ヒト多能性幹細胞用培養基材およびその利用」
 発明者: 関口清俊、二木杉子、谿口征雅、他5名 出願人: 大阪大学および京都大学
- ②(PCT/JP2012/059720) 2012年にPCT出願、2013年に指定国移行(日本、米国、中国、欧州)
 名称:「改変ラミニンおよびその利用」
 発明者: 関口清俊、谿口征雅、中川誠人 出願人: 大阪大学および京都大学
- ③(PCT/JP2013/80405) 2013年にPCT出願(現在、補正書を提出中)
 名称:「コラーゲン結合性分子を付加した改変ラミニンおよびその利用」
 発明者: 関口清俊、李紹良、佐藤涼子 出願人: 大阪大学
- ④(PCT/JP2014/062449) 2014年にPCT出願
 名称:「ラミニンフラグメントが乾燥状態でコーティングされている細胞培養器具」
 発明者: 関口清俊、筒井仰 出願人: 大阪大学

<事例に係る主な補助金・委託費の件数> 8件

年度4	補助者・委託者(受託者ではない)について		採択課題名	交付金額 (単位:千円)
	配分機関名	事業名		
H25-H29	(独)JST	再生医療実現拠点ネットワークプログラム・技術開発個別課題	幹細胞培養用基材の開発	252,115
H21-H25	文部科学省	橋渡し研究加速ネットワークプログラム	多能性幹細胞フィーダーフリー培養基材の開発	81,846
H22-H25	(独)NEDO	ヒト幹細胞産業応用促進基盤技術開発	ヒト幹細胞の実用化に向けた評価基盤技術の開発	192,560
H22-H25	(独)NEDO	次世代機能代替技術の研究開発	幹細胞ニッチ制御による自己再生型心血管デバイスの基盤開発	145,934
H22-H25	(独)JST	戦略的イノベーション創出推進事業	遺伝子/細胞操作を駆使したヒトES/iPS細胞利用基盤技術の開発	17,550

事例名：「再生医療を支える幹細胞培養基材」の開発

具体的成果等

5. 補足資料等(データ)

<事例に係る共同・受託研究の件数> 共同研究13件* / 受託研究4件**

共同/受託研究	実施時期	共同研究/受託研究の参加機関(自社含む)	内容	実施額(千円)
共同研究	H23.3 ~ H25.3	阪大(蛋白研)、(株)ニッピ	ラミニン/コラーゲン等細胞接着分子の研究	950
共同研究	H23.9 ~ H26.3	阪大(蛋白研)、京大・CiRA、(株)ニッピ	臨床試験に利用可能なiPS細胞の培養基材としてのヒトラミニンフラグメントの製造方法および品質規格等に関する研究	950
共同研究	H25.3 ~ H27.3	阪大(蛋白研)、理研、(株)ヘリオス	iPS細胞由来網膜色素上皮細胞の臨床応用における細胞外マトリクスの利用可能性の検討	0
共同研究	H25.6 ~ H27.3	阪大(蛋白研)、味の素(株)	改変ラミニン及びそれに適合する幹細胞用培地の開発	0
共同研究	H24.4 ~ H28.3	阪大(蛋白研)、京大・CiRA	ヒトiPS細胞から神経細胞への分化誘導において有効な培養基質の検討	0

*上記以外にも、神経分化誘導(慶應大・医)、腸管上皮幹細胞の増殖およびオルガノイド形成(東京医歯大、慶應大・医)、始原生殖細胞の分化誘導(京大・医)、内耳組織の分化誘導(京大・医)、血管内皮細胞の分化誘導(京大・CiRA)、巨核球からの血小板産生(京大・CiRA)、神経堤細胞の機能維持(京大・CiRA)に有用な培養基材の開発を大学間あるいは大学と企業間の共同研究契約を締結して実施している。

**本事例に関わる受託研究は、いずれも(独)新エネルギー・産業技術総合開発機構の委託を受けて行った受託研究である。前頁に記載のもの以外に、H26年度から分担者として参加している受託研究には、「再生医療の産業化に向けた細胞製造・加工システムの開発(研究代表者:紀ノ岡正博 阪大教授; H26-H30)」「再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業」、「細胞を用いた機能的な立体臓器作製技術の研究開発/革新的な三次元精密細胞配置法による立体造形と小口径血管を有するバイオハートの研究開発(研究代表者:明石満 阪大教授; H26-H30)(立体造形による機能的な生体組織製造技術の開発)の2件がある。

<その他> 特になし