

(2) 医療工学領域

研究課題名	再生医療産業化に向けたシステムインテグレーション －臓器ファクトリーの創生－
中心研究者名	岡野 光夫
研究支援担当機関名	独立行政法人科学技術振興機構

1. 研究課題の概要

本研究課題は、再生医療分野において、組織再生法（ティッシュエンジニアリング技術）「細胞シート工学」を基盤として、これまで手作業で行っていた無菌的組織再生工程を自動化・コンパクト化（ファクトリー化）することにより、安全で高品質な再生組織の量産を図ることを目標としている（組織ファクトリーの開発）。また、次世代再生医療として細胞シートのさらなる積層化の実現による再生臓器の創製を目指すこととしている（臓器ファクトリーの創製）。

独自の再生医療技術の臨床応用・産業化を世界に先駆けて実現し、これまで治療困難であった難病や障害者の救済を図ることで、健康な社会の構築と世界医療への貢献を行うこととしている。

本研究課題は、[1] 組織ファクトリーの開発及び[2] 臓器ファクトリーの創製の2つから構成されている。

[1] 組織ファクトリーの開発

- ①細胞単離・初代培養システム
- ②細胞大量継代培養システム
- ③細胞シート積層化システム

[2] 臓器ファクトリーの創製

- ①幹細胞大量培養技術
- ②細胞選別技術
- ③血管網付与技術

2. 研究課題の進捗状況

(1) 全体の進捗状況

平成24年度には、これまで手作業で行っていた細胞シートの作製・移植に必要な細胞単離、細胞シート作製及び積層操作等の各工程を連結した無菌的組織再生工程の自動化装置を開発した（組織ファクトリー）。これは、各工程の連結に加え、各モジュールを自由に着脱・組み合わせを可能にしている。この細胞シート無菌的自動化装置の開発により、高品質かつ安全な再生医療製品を迅速かつ安定して大量に患者に供給することを可能としていることが意義深い。さらに、中心研究者は、本装置の基幹

部分である細胞培養処理システムの基本特許を獲得している。これらは、最先端研究開発支援プログラム（FIRST）ならではの成果と言える。

臓器ファクトリーの創製については、ラット大腿部骨格筋組織由来の血管付再構築組織及び微小流路付コラーゲンを用いた血管床に、培養液及び血液が灌流可能な血管網が付与されたラット心筋シート（15枚）積層化組織を作成した。さらに、ヒト iPS 細胞由来心筋細胞とヒト血管内皮細胞の培養シートの血管床への実験を開始している。

以上から2つの研究のアプローチは、研究目標を達成するために有効に機能しており、研究課題全体として、研究開発は順調に進捗している。

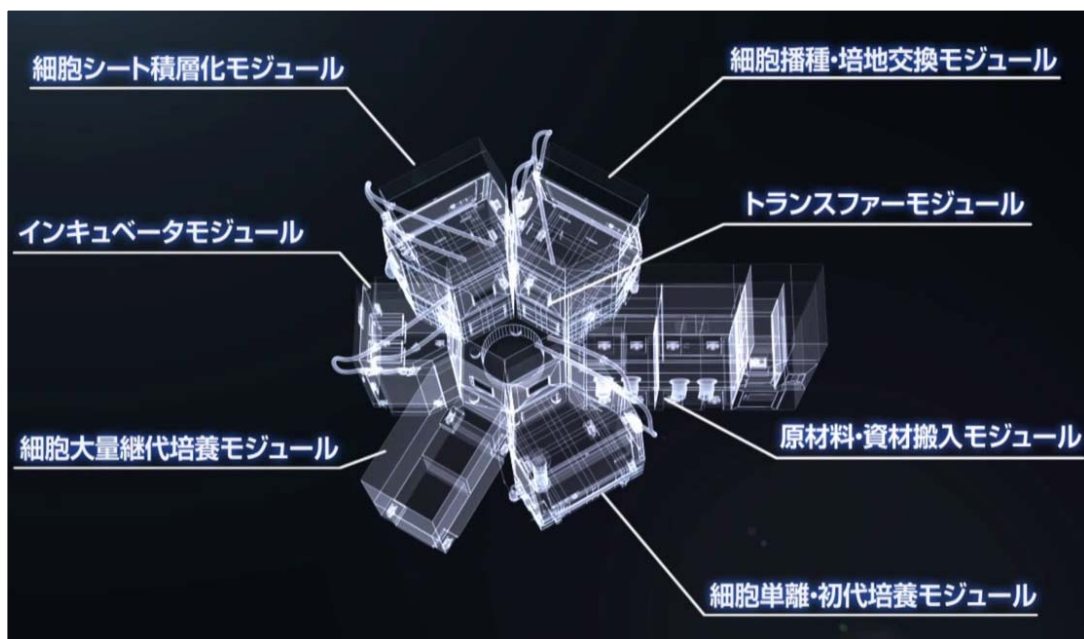


図1. 細胞シートの作成に必要な各工程を連結した自動化装置の立体図

（2）課題及び留意点等

臓器ファクトリーの創生について、本プロジェクト終了までに成果の実現イメージを明確にした上で、それを達成するための残された課題を明らかにすることが求められる。

また、将来、ヒトの臨床応用が広く実施されることが予想されることから、GMP（医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理基準）等への対応、臨床治験、薬事承認に向けた取組み等への対応、さらに国際標準化への対応が重要である。

3. 研究の推進・支援体制の状況

(1) 全体の推進・支援状況

研究推進体制としては、医工連携体制がとられており、東京女子医科大学と早稲田大学との連携による「先端生命医科学研究教育施設 (TWIns)」を拠点とし、委託研究機関として9機関 (2大学、6企業、1独立行政法人)、協力研究機関として1企業が参画している。

プロジェクト全体の進捗状況の把握と推進のために、年3回程度開催される研究課題全体の運営会議や月1回開催されるサブテーマ単位の会議が設置されている。また、研究推進にあたっては、アドバイザリーボードが設置されている。

研究支援体制としては、研究支援担当機関である科学技術振興機構が、東京女子医科大学内に現地支援室 (専任6人) を設置し、東京女子医科大学の支援組織 (兼任3人) と連携する形で支援活動が行われている。

現地支援室には、装置コーディネータ (ハード担当)、技術コーディネータ、(ソフト担当) や知的財産コーディネータ等が置かれ、これらの専門スタッフが、東京女子医科大学及び参画研究機関の研究者や知財関係部署と連携しつつ、相互に連絡を取り合い、機能的な支援体制が組まれている。

本プロジェクトの成果の活用が予想されるベンチャー企業を設立しており、成果の受け取り、活用先が明確である。

(2) 課題及び留意点等

技術の標準化は、単に技術自体が優れていれば実現可能ではなく、その技術に多くの国が共鳴し、賛同することによって実現される。本プロジェクトの技術成果を標準化していくためには、早期の段階から、世界における本プロジェクトの成果の賛同者を増やしていく標準化戦略が求められる。

4. 総合判断

本研究課題では、具体的な研究目標として、①細胞シート自動化装置のシステム開発、②in vitroでの細胞シートの積層化 (50枚) を掲げており、世界に先駆けての技術であることから、現時点で、プロジェクト終了後に国際的優位を確保できる可能性は高い。

そのような状況において、本研究課題では、細胞シート自動化装置の開発や血管網が付与された細胞シートの積層化の研究開発が順調に進捗しており、所期の研究目標は達成可能であると判断できる。

一方、臓器ファクトリーの創生については、本プロジェクト終了までに成果の実現イメージを明確にした上で、その達成に向けて、残された社会的・技術的課題を明らかにすることが求められる。

なお、再生医療分野は国民の関心が高く、本研究開発は、より多くの患者を治療できる再生医療の普及と産業化に貢献することから、引き続き、中心研究者のリーダーシップの下、世界に向けて研究開発を展開されたい。

以上を総合的に勘案して、本研究課題については以下の取扱いとする。
プロジェクトを継続とする。

研究課題名	ナノバイオテクノロジーが先導する診断・治療イノベーション
中心研究者名	片岡 一則
研究支援担当機関名	独立行政法人科学技術振興機構

1. 研究課題の概要

本研究課題は、がん患者の幅広い医療ニーズへの対応を目指して、世界トップ水準のナノデバイス加工技術、DDS（薬物送達システム：Drug Delivery System）等のナノバイオテクノロジーを基盤とする革新的診断・治療システム（ナノバイオ医療）を構築するための研究開発を行うものである。

具体的には、以下に示す4つのサブテーマを掲げ、産業、医学、工学の連携により、がんの診断、治療、治療後の社会復帰に至るまでを一貫して実現するナノ医療システムの構築を目指して研究開発を進めている。

[1] ナノ診断システムの創成

- ・がんマーカーである血液中の分泌型マイクロRNAを迅速検出可能ながん検診用デバイスの開発

[2] ナノDDSの創成

- ・高分子ミセル型DDSを基盤としたがん診断・治療システムの開発、

[3] ナノ低侵襲治療システムの創成

- ・光増感剤を内包したDDSの開発と光線力学療法（PDT）及び音響化学療法（SDT）の研究

[4] ナノ再建システムの創成

- ・DDSを活用したがん治療後の組織欠損に対する組織誘導型インプラントデバイスの開発

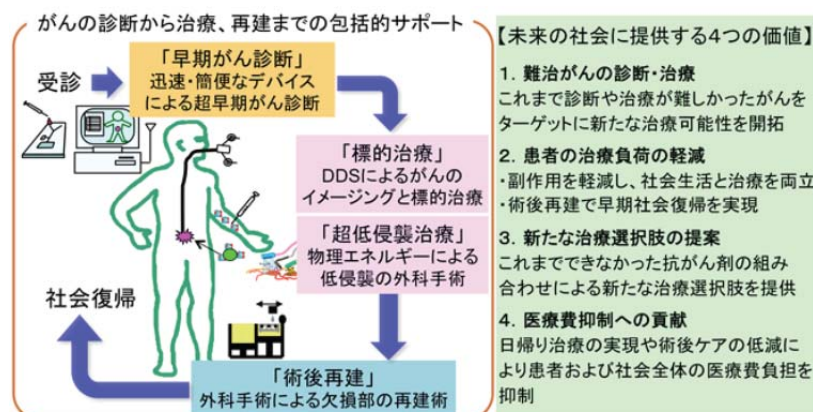


図1. ナノバイオテクノロジーを基盤とした診断・治療

2. 研究課題の進捗状況

(1) 全体の進捗状況

ナノ DDS は本研究課題の中核として位置付けられ、世界を先導する形で研究開発が展開されており、以下のような研究進捗が得られていることから、研究課題全体として計画通り順調に進捗していると判断される。

- ・ ナノ DDS による創薬に関しては、参画企業と協力して臨床治験が進められており、乳がん対象のパクリタキセル内包ミセルによる治験については第3フェーズまで進み、平成27年度には製薬の承認申請を予定している。また、膵臓がん対象のシスプラチン内包ミセルによる治験については、第2フェーズ終了まで進んでおり、大腸がん・肺がん・乳がん対象のSN-38内包ミセルは第2フェーズまで進み、大腸がん等対象のダハプラチン内包ミセルについては、第1フェーズの治験まで進んでいる。
- ・ リンパ節転移や肝転移などの転移がんに対するナノ DDS の有効性についても研究を進め、種々の抗がん剤を内包する方法やミセル型ナノデバイスヘリガンド分子を導入することを利用して、がん組織へ抗がん剤を効果的に輸送する方法を実現し、この有効性を明らかにした。
- ・ がんの早期診断に関しては、がんマーカーとして血液中のマイクロ RNA 候補を見出したほか、これの診断デバイスの低コスト製造に向けての試作開発と動作検証を行い、診断に必要な各要素を集積した検出デバイスの試作開発を進めている。
- ・ 低侵襲治療技術に関しては、難治性の膀胱がんに対する光増感剤内包ミセルを利用した PDT 及び SDT による抗腫瘍効果と副作用の検討・検証が進められている。

(2) 課題及び留意点等

がんマーカーの早期診断デバイスの試作開発については、競争が激しい分野であるので、実用化や低コスト化への検討のほか他の診断用機器と比較したときの優位性にも留意して研究を進めることが必要である。

組織欠損の再建について、組織誘導型研究は基礎的段階にあると考えるが、患者の高 QOL と早期社会復帰の実現のためには重要な研究であるので、検証や臨床試験など今後の研究成果に期待する。

サブテーマのそれぞれで高いレベルでの研究が進められており、残る研究期間において、研究課題全体として世界トップ水準の成果となるよう戦略的に展開されることが期待される。

3. 研究の推進・支援体制の状況

(1) 全体の推進・支援状況

研究推進体制としては、中心研究者の下、18の研究機関（4大学、3独立行政法人、11企業）が協力して研究を進めている。

プロジェクト全体の進捗状況の把握と推進のために、課題全体の運営会議（全体会議（年2回）、拡大サブテーマリーダー会議（月1回）、実務者会議（月1回））や、サブテーマ単位の運営会議（サブテーマ会議（月1回程度））、アドバイザリーボード（年2回程度）が設置されている。

研究支援体制としては、研究支援担当機関である科学技術振興機構及び東京大学にそれぞれ研究支援チーム（科学技術振興機構：専任2名、兼任4名、東京大学：専任7名）が設置されており、科学技術振興機構をはじめとする各共同研究機関の産学連携本部等の既存組織がこれに協力して研究支援が行われている。

知的財産権に関する取り組みについては、国内特許出願が約30件、国際特許出願が約10件あり、積極的な取り組みを行っている。

（2） 課題又は留意点等

研究推進体制については、産学官連携を密にして、情報交換・意見交換を定期的に行いながら円滑に研究を推進する体制が構築されており、引き続き密接に連携して研究開発に取り組まれるよう期待する。

4. 総合判断

本研究課題は、ナノ DDS 技術を中核として、ナノバイオ技術を活用するがんの早期診断方法の研究、ナノ DDS による難治がんを含む種々のがんに対する治療方法の研究、ナノ DDS を利用して行う低侵襲な光線力学治療方法等の研究、ナノ DDS を利用する骨等の組織の再建に関する研究など、ナノバイオテクノロジーを基盤とする革新的診断・治療システムを構築することを目標として、計画通り順調に進捗しており、世界をリードする研究開発が展開されている。

特に、抗がん剤内包ミセル型ナノ DDS については臨床治験の第3フェーズまで進んで治療効果と毒性効果の低減が確認されていること、また、高分子ミセル型医薬品の国際標準制定・ガイドライン作成等においても先導的立場で国際的な優位性を維持し研究を推進していることは大変評価される。

残る研究期間において、研究課題全体として世界トップ水準の成果となるよう戦略的に展開されることが期待される。

以上を総合的に勘案して、本研究課題については以下の取扱いとする。

プロジェクトを継続とする。

研究課題名	持続的発展を見据えた「分子追跡放射線治療装置」の開発
中心研究者名	白土 博樹
研究支援担当機関名	北海道大学

1. 研究課題の概要

本研究課題は、産学連携の研究開発体制で、呼吸や臓器の動きによって位置を変えてしまう体内の腫瘍について、これを自動的に追跡して、移動する腫瘍の位置へ正確に放射線を向け照射することを可能とする世界最先端のがん治療システムの開発を目指しているものである。

本研究課題では、比較的大きな（6 cm 程度以上）腫瘍や高齢者や若年者の腫瘍、手術との併用等に治療効果が期待される「分子追跡陽子線治療装置」と、比較的小さな（6 cm 程度まで）腫瘍に対して治療効果が期待される「分子追尾X線治療装置」を開発している。

[1] 分子追跡陽子線治療装置の開発

- ・分子追跡陽子線治療装置の開発、遮蔽体の設計・設置、動体追跡研究、臨床研究

[2] 分子追尾X線治療装置の開発

- ・分子追尾X線治療装置の開発・設置、制御ソフト開発、追尾定位照射臨床研究、強度変調放射線治療技術（IMRT）研究

2. 研究課題の進捗状況

（1）全体の進捗状況

分子追跡陽子線治療装置及び分子追尾X線治療装置とも、建設計画が進んでおり、サブテーマ2においては実機による試験まで進んでいる。あわせて、以下のような研究進捗が得られていることから、本研究課題全体として、計画通り順調に進捗していると判断される。

- ・分子追跡陽子線治療装置の開発については、分子追跡陽子線治療装置、遮蔽体及び建屋の設計・製作を行った結果、従来の70%の設置面積で装置の設置が可能となり、平成25年度から試運転の予定で、現在、建設・整備が進められている。装置の小型化と設置面積の縮小化は、整備や維持費に要するコストの低下に貢献しており、今後、世界における本装置の導入拡大も期待される。
- ・分子追尾X線治療装置の開発については、当初計画の前倒しにより分子追尾X線治療装置の開発プラットフォーム機の設置がほぼ完了し、実機による試験を行った結果、肺がん患者に対する放射線量が従来よりも20%低減可能との結果が得られた。
- ・昨年度のフォローアップで指摘したサブテーマ間で連携が有効となる部分の明確化

と相乗効果を図ることについては、共通する放射線治療法である「動体追跡・追尾治療法」、「分子イメージング」及び「国際標準化」に関して、北海道大学、京都大学及び参画する企業等が、互いに協力して研究成果の共有や補完をしながら、腫瘍の治癒率の向上と放射線治療技術の進展に向けた取り組みを実施している。特に、「国際標準化」については、国内外での治療法の大半を占めるX線治療法と次世代治療法である陽子線治療法の両面から、動体追跡・追尾による治療法の標準化提案をオールジャパン体制で提出できたことは、連携協力がうまく働いたことによると評価される。

(2) 課題及び留意点等

分子追跡陽子線治療装置の建設は計画通り進んでいるが、本治療装置の評価に係る計画期間は半年間と比較的短いため、評価においては想定される課題とその対処を事前に十分検討しておくことが求められる。

分子追尾X線治療装置については、IMRTの適用による治療効果の測定も重要であるので、他の呼吸同期照射治療法とも比較して、治療効果などに関するIMRTの利点やその役割を明らかにしていくことが求められる。

3. 研究の推進・支援体制の状況

(1) 全体の推進・支援状況

研究課題全体としては、北海道大学及び京都大学を中心として、14の協力研究機関(4大学、7独立行政法人等、3企業)が参画する体制となっている。

北海道大学を中心とするサブテーマ1(分子追跡陽子線治療装置)と、京都大学を中心とするサブテーマ2(分子追尾X線治療装置)から構成されており、2つのサブテーマ各々に装置メーカー((株)日立製作所、三菱重工(株))が参画するほか、臨床研究等に関わる大学・独立行政法人・県などの医療機関が参画している。

プロジェクト運営に関しては、全体の進捗状況の把握と推進のため、年2回開催の課題全体の研究戦略総合会議、週1回開催の研究戦略会議及び研究進捗会議、2週間に1回開催の研究推進グループ会議等を、TV会議も活用しながら実施している。

研究支援体制では、北海道大学においては支援組織「最先端研究開発事業支援室」(プログラムマネジャーを含め、教員3名、特定専門職員1名、事務職員5名、)が設置され活動を行っており、また、京都大学においては研究支援チーム(非常勤研究員、補助者5名)を設け、両者で密接に連携して事業支援活動を行っている。

昨年度のフォローアップで指摘した知的財産権に関する取り組みの強化については、産学協同のワーキンググループ(発明ワーキンググループ、権利化維持ワーキンググループ)を立ち上げ、発明構想段階から出願までをプロジェクトの知財担当者を中心にフォローする体制が設けられた。この結果、特許出願数については、平成22

年度の0件が平成23年度は6件となった。

このほか、国際標準化については、IEC/TC62（医用電気機器の安全規格を扱う国際委員会）への提案活動を進めているほか、平成24年度の経済産業省の国際標準共同研究開発事業に採択されるなど、国際標準化実現への取り組みが進められている。

（2）課題又は留意点等

国際標準化についてIEC/TC62への提案活動を進めて取り組んでいる点は評価でき、今後も継続して取り組まれることを期待する。

特許出願件数については、取り組みの強化を図られたことは評価されるが、装置開発を行うプロジェクトとして出願件数はまだ少ないと考えられるので、引き続き、知的財産権に関する取り組みの強化を期待する。

4. 総合判断

本研究課題で目標としている分子追跡陽子線治療装置の開発と分子追尾X線治療装置の開発については、現在まだ世界的な導入事例はないが、米国4カ所及び欧州2カ所のほか国内を含め15カ所で同型装置の導入計画が進むといった世界的にも高い評価を得ているものであり、国際優位性が認められる。

本研究課題は、当初計画通り順調に進捗しており、所期の目標達成は可能と判断する。また、本プロジェクトの目標が達成されることで、将来的に北海道大学及び京都大学を国際的な研究拠点として、我が国を中心とした産学連携の放射線治療の国際ネットワークが形成されることが期待される。

残る研究期間において、世界トップ水準の成果となるよう研究を展開されることを期待する。

以上を総合的に勘案して、本研究課題については以下の取扱いとする。

プロジェクトを継続とする。

研究課題名	未解決のがんと心臓病を撲滅する最適医療開発
中心研究者名	永井 良三
研究支援担当機関名	国立大学法人東京大学

1. 研究課題の概要

本研究課題は、治療法未解決のがんや心臓病・動脈硬化疾患などの生活習慣病に対して疾患発症メカニズムを解明し、新たな知見に基づく革新的診断・治療法を開発することを目指している。大規模データのコンピューティングを軸とする革新的医療技術開発による新しい医療産業創出と合わせて、我が国の国際競争力強化に資する研究開発について、4つのサブテーマを設けて推進している。

研究内容としては、治療法未解決のがんと心臓病に対して最適な治療技術の開発提供、心臓シミュレータによる治療シミュレーション、多施設連携型の診療情報データベースの構築を可能とする標準医療 IT 基盤システムの開発を進め、これらと並行して突然死予防、がんの革新的ウィルス療法の開発、心不全・虚血性心疾患治療デバイスの開発、心血管病診断法の開発、創薬プラットフォームの開発等を行うとしている。また、標準医療 IT 基盤システム開発により構築が可能となる多施設連携型の大規模な診療情報データベースについては、必要なニーズ・治療標的の抽出だけでなく、開発した治療法の評価にも活用して、迅速に安全で有効な治療・予防法を社会に提供することが出来るとしている。

[1] 疾患発症メカニズムに基づく革新的医療デバイスの開発

- ・心不全・虚血性心疾患治療デバイス、心血管病診断法、創薬プラットフォームの開発

[2] 心臓シミュレータによる最適医療

- ・個別患者の心臓シミュレータを用いた治療シミュレーションによるモデル化技術の検証と臨床応用開発

[3] がんの革新的ウィルス療法

- ・がんの革新的がんウィルス療法の研究
- ・抗腫瘍免疫機能を強化したウィルス製剤の開発

[4] 診療情報活用と研究・臨床現場の連携を加速化する標準医療 IT 基盤システムの研究開発

- ・臨床情報データベース統合利用システム及び標準化臨床データベース構築システム等の開発
- ・虚血性心疾患データベースシステムの多施設展開
- ・多施設連携型の診療行為・医療経済統合データベースの構築

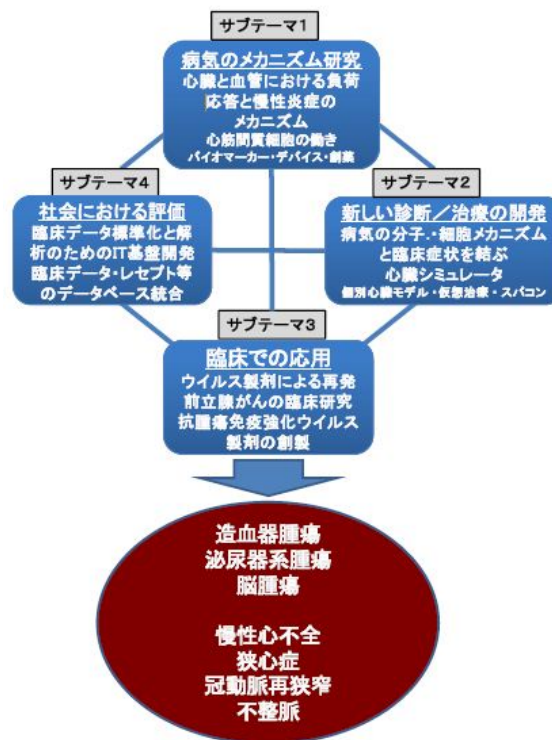


図 1. 各サブテーマの相互関係

2. 研究課題の進捗状況

(1) 全体の進捗状況

心血管疾患の基盤となる慢性炎症のプロセスにおける心臓－腎臓連関の発見、心臓再同期療法を受けた患者の心臓シミュレータによる治療効果の再現及びモデル化技術の検証、がんに対するウィルス療法等の成果が得られており、また以下のような研究進捗が得られていることから、本研究課題全体として計画通り順調に進捗していると判断される。

- ・疾患発症メカニズムに基づく革新的医療デバイスの開発については、肥満・糖尿病における脂肪細胞と膵臓の慢性炎症との連関性、心血管疾患における心臓と腎臓との間の臓器間制御システムのメカニズムを世界で初めて明らかにしている。
- ・新しい冠動脈ステントであるニッケルフリーステンレスステントについては、動物実験による検証を進め、血管狭窄等を起こしにくいことを確かめている。
- ・心臓シミュレータによる最適医療については、心電図や画像データをもとに作成する個別患者の心臓シミュレータを用いたシミュレーションにより仮想治療を可能とするレベルまでシステム開発が進められている。
- ・がんの革新的ウィルス療法については、再発前立腺がんに対するウィルス製剤による臨床研究が準備段階まで進捗し、厚生科学審議会で臨床研究が承認されている。

- ・標準医療 IT 基盤システムの研究開発については、心臓カテーテルレポートシステムが4病院へ導入され活用が始まったほか、既存システムとの共通化や標準化への適用に関する開発が進められている。

(2) 課題及び留意点等

本研究課題は、4つのサブテーマが相互に関連・協力し、心疾患等の病態の統合的な理解を深めるとともに、診断や最適治療法の検討・開発に展開するとしている。

しかしながら、FIRST のプロジェクトとして捉えた場合は、個々のサブテーマの研究は優れているが、研究課題全体として統一感に欠ける感がまだ残されていることから、中心研究者のリーダーシップのもとにさらにサブテーマの研究成果をうまく統合させて、世界トップ水準の成果として大きく示すことができるよう今後の研究開発を展開されて行くことを期待する。

3. 研究の推進・支援体制の状況

(1) 全体の推進・支援状況

研究推進体制については、東京大学の医学部附属病院を中心に推進体制を設けており、共同研究機関1 独立行政法人、委託研究機関6 機関（4 大学、1 独立行政法人、1 企業）、協力研究機関2 企業が参画している。

プロジェクト全体の進捗状況の把握と推進のため、年2回の課題全体のリーダー会議、月1回のサブテーマ間の運営会議、月数回のサブテーマ単位のリサーチミーティング等を実施している。

研究支援体制については、東京大学内に支援組織（専任5名、兼任12名）を設けて研究支援が行われている。

知的財産権に関する取り組みについては、平成22年度の2件から平成23年度は6件出願され、平成24年度上期までの出願数は合計20件に増加している。

(2) 課題又は留意点等

本年4月に中心研究者は東京大学から自治医科大学へ異動することとなったが、中心研究者の本プロジェクトに対するエフォートは変わらず、また積極的にリーダーシップを発揮して研究推進している。残る研究期間においても、研究支援担当機関による積極的なサポートの下、引き続き中心研究者はサブテーマリーダー等研究参加者と緊密な連絡等を行い、一体的なプロジェクト運営が行われるよう留意した取り組みの継続が求められる。

4. 総合判断

本研究課題では、心血管疾患などの病態解明と創薬につながる幅広い研究を行っており、その手法として心不全メカニズムの研究から心臓シミュレータによる治療シミュレーション等を取り入れており、また診療情報データベースに得られた知見を統合することで総合的治療システムとして最適な治療法の提供を行おうとする研究開発を進めるといった、世界的にも新しいテーマに取り組んでいる。

これまでの研究進捗において、国際的にも優れた研究が展開され、それぞれのサブテーマにおいて研究成果も得られており、研究課題全体への関連付けの工夫も進められるなど、研究課題全体として順調に進捗していることから、所期の目標の達成は可能と判断する。

残る研究期間において、中心研究者のリーダーシップのもとに各サブテーマの研究成果をさらにうまく統合して「未解決のがんと心臓病を撲滅する最適医療開発」を目指した世界トップ水準の成果として強力に示すことができるよう研究を展開されることを期待する。

以上を総合的に勘案して、本研究課題については以下の取扱いとする。
プロジェクトを継続とする。