

「再生医療評価研究開発事業/
再生医療の早期実用化を目指した再生評価技術開発」
事後評価報告書

平成22年11月

独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構

研究評価委員会

平成22年11月

独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構
理事長 村田 成二 殿

独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構
研究評価委員会 委員長 西村 吉雄

NEDO技術委員・技術委員会等規程第32条の規定に基づき、別添のとおり
評価結果について報告します。

目次

はじめに	1
分科会委員名簿	2
審議経過	3
評価概要	4
研究評価委員会におけるコメント	8
研究評価委員会委員名簿	9
第1章 評価	
1. プロジェクト全体に関する評価結果	1-1
1. 1 総論	
1. 2 各論	
2. 個別テーマに関する評価結果	1-19
2. 1 間葉系幹細胞の一次培養プロセスの計測・ 評価技術開発	
2. 2 骨の再生医療プロセスの計測・評価技術開発	
2. 3 軟骨の再生医療プロセスの計測・評価技術開発	
2. 4 心筋の再生医療プロセスの計測・評価技術開発	
2. 5 角膜の再生医療プロセスの計測・評価技術開発	
3. 評点結果	1-48
第2章 評価対象プロジェクト	
1. 事業原簿	2-1
2. 分科会における説明資料	2-2
参考資料1 評価の実施方法	参考資料 1-1
参考資料2 評価に係る被評価者意見	参考資料 2-1

はじめに

独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構においては、被評価プロジェクトごとに当該技術の外部専門家、有識者等によって構成される研究評価分科会を研究評価委員会によって設置し、同分科会にて被評価対象プロジェクトの研究評価を行い、評価報告書案を策定の上、研究評価委員会において確定している。

本書は、「再生医療評価研究開発事業/再生医療の早期実用化を目指した再生評価技術開発」の事後評価報告書であり、第25回研究評価委員会において設置された「再生医療評価研究開発事業/再生医療の早期実用化を目指した再生評価技術開発」（事後評価）研究評価分科会において評価報告書案を策定し、第26回研究評価委員会（平成22年11月11日）に諮り、確定されたものである。

平成22年11月
独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構
研究評価委員会

「再生医療評価研究開発事業/

再生医療の早期実用化を目指した再生評価技術開発」

事後評価分科会委員名簿

(平成22年7月現在)

	氏名	所属、役職
分科会長	あかいけ としひろ 赤池 敏宏	東京工業大学 フロンティア研究機構 研究部門 卓越教授
分科会長 代理	くろやなぎ よしみつ 黒柳 能光	北里大学 医療衛生学部 再生医療・細胞デザ イン研究施設 人工皮膚研究開発センター 教授/施設長
委員	きのおか まさひろ 紀ノ岡 正博*	大阪大学大学院 工学研究科 生命先端工学専攻 教授
	つちや としえ 土屋 利江	国立医薬品食品衛生研究所 名誉所員
	はた けんいちろう 畠 賢一郎	株式会社 ジャパン・ティッシュ・エンジニア リング 常務取締役 研究開発部長
	ほうじょう もとはる 北條 元治	株式会社 セルバンク 代表取締役社長
	まえだ ゆうこ 前田 裕子	全国イノベーション推進機関ネットワーク 事業総括 早稲田大学 研究戦略センター 客員教授

敬称略、五十音順

注*：実施者の一部と同一大学であるが、所属部署が異なるため（実施者：大阪大学大学院 医学系研究科/工学研究科 電気電子情報工学専攻）
「NEDO 技術委員・技術評価委員規程(平成22年7月1日改正)」第34条（評価における利害関係者の排除）により、利害関係はないとする。

審議経過

● 第1回 分科会（平成22年7月28日）

公開セッション

1. 開会、分科会の設置、資料の確認
2. 分科会の公開について
3. 評価の実施方法について
4. 評価報告書の構成について
5. プロジェクトの概要説明

非公開セッション

6. プロジェクトの詳細説明
7. 全体を通しての質疑

公開セッション

8. まとめ・講評
9. 今後の予定、その他、閉会

● 第26回研究評価委員会（平成22年11月11日）

評価概要

1. 総論

1) 総合評価

再生医療の早期実用化のためには評価技術の確立と機器開発および標準化は極めて重要な課題である。我が国の再生医療に関する技術は、医療先進国の中でもトップクラスであるが、実用化が遅れている。諸外国が再生医療に関する基準を統一していない状況下で、国際標準化の確立を目指す戦略は意義がある。

プロジェクトリーダーのリーダーシップの下、企業、大学が熱意を持って取り組み、実際の細胞を用いた臨床経験から、より具体的なアイデアを提示し、具現化した点が優れている。また、標準化に対して積極的に対応し、この領域の先駆的役割を果たしている。

しかしながら、やや技術シーズに傾倒した感は否定できない。細胞の安全性や有効性評価について網羅的にそのニーズを把握できたとは言えない。現状の予備的な臨床研究段階の評価技術が、そのまま国際基準となるのは難しい。今後、これらの評価技術を多くの臨床医が使用して臨床研究成果が蓄積されるに伴い、より実質的な評価技術に改良されていくことを期待する。

2) 今後に対する提言

臨床経験を積み重ねると共に、開発した評価機器の性能を裏付ける試験を実施すると良い。産業化・標準化を目指す上では、より迅速な認可システムが必要であり、本プロジェクトの後継や、厚生労働省との連携が不可欠である。

また、ヒト細胞を使用した再生医療製品の普及すなわち実用化において、安全性と有効性の実証が必要不可欠である。そして、本プロジェクトの成果が法規制の改正に反映されることが強く望まれる。法規制の改正により安全性と有効性が既に実証されている分野の再生医療の実用化を進める事が先決である。

わが国の規制当局に対して、このような標準化技術がいかなる位置づけか、十分な議論の場を持つことが望ましい。

今回のプロジェクトは再生医療の早期実用化のための評価技術の開発のファーストステップとしての布石は打てた。今後はさらに高い視野から産業技術としての具現化を目指して、企画段階からの十分な議論と戦略、戦術を持って次のステージへステップアップしてほしい。

より安く、より安全で良質な再生医療製品を世の中に提供するためには、経済産業省をはじめ、NEDOや産業界がもっと積極的に取り組む必要がある。

産業化を推進するためには、企業戦略と企業ポリシーをもっと巻き込んだプ

プロジェクトの企画、推進と、プロジェクトの中長期的な視野でのステップアップが望まれる。

2. 各論

1) 事業の位置付け・必要性について

実用化を推進して産業化を目指す本プロジェクトの目的は、再生医療の早期実用化のためには非常に重要かつ適切であり、産業界を牽引する NEDO の事業として推進して再生医療製品に関する評価基準の確立を目指したことは意義が大きい。

また、経済的基盤の非常に脆弱な再生医療の産業化を促進するためには、計測・評価技術開発を推進するプロジェクトが必要であり、企業を中心とした開発研究は不可欠である。国家戦略としての標準化を柱とした開発研究プロジェクトは本研究が唯一であり、NEDO プロジェクトとしての事業目的は妥当である。

一方、諸外国との差別化など、わが国独自の技術戦略があっても良かった。知財戦略等、もっと産業化を目論んだ計画が必要であった。

今後は、本プロジェクトの支援で開発した計測機器のノウハウを最大限に応用した汎用の計測機器の開発に繋げる企業努力が求められる。特に、長期的なビジョンが必要な標準化については、本プロジェクトの終了後も継続して促進するための予算配備が不可欠である。

2) 研究開発マネジメントについて

本プロジェクトは、骨再生・軟骨再生・心筋再生・角膜再生において実績のある研究チームが協力して、評価技術の確立を目的とし、これに沿って立てた計画は妥当であり、評価できる。内外の技術動向を踏まえた戦略・研究開発チーム・研究開発体制はおおむね順当な布陣であった。

また、プロジェクト開始時における技術レベルでの目標は妥当であり、中間評価後に、類似課題の選別を行い、より明確な目標を再設定しているところは評価できる。さらに、標準化に対する活動は先駆的であり、海外情勢を踏まえた対応であった。

しかしながら、各テーマのスケジュール管理やこれらの連動性などに課題がある。特に新規デバイス等について、有用性を示すための試験運用期間をもう少し確保すべきであった。また、臨床応用プロジェクトとの連携もあるべきだったと考える。

また、プロジェクト内での研究現場とのコミュニケーションは十分取れているが、参加企業の事業部門等の責任者への働きかけやコミュニケーションが不

足しているように感じられる。企業が参加しているテーマについて、一部大学と企業との十分な連系が見えないケースもあった。

本プロジェクトの個別テーマは、比較的臨床試験や実用化に近いものが選定された懸念がある。真に再生医療の実用化を目指すのであれば、例えばより重要でニーズの高い肝臓やすい臓等、もっとチャレンジングな課題に取り組んで実用化の可能性を追求する道もあったのではないか。

3) 研究開発成果について

学術的には適切に進歩しており、概ね目標は達成している。評価方法の確立とそれを達成するためのデバイスの開発のバランスは良好である。これら研究成果はその緻密さにおいてわが国に独特のものであり、海外の基準と照らしても全く遜色ない。再生医療製品製造における海外との差別化のもととなることが期待される。また、標準化への取り組みは、本プロジェクト内で着実に進んでいる。今後も企業化を目指して検討を継続すべきである。

一方、テーマの中には既存技術の改良が中心で独自性や進歩性に乏しいものもある。また、骨再生・軟骨再生・心筋再生の分野の臨床研究成果が少ない。さらに、本研究の成果（評価方法）と、実際に求められている再生医療製品に対する要求事項との間に、若干ギャップがある。本研究で得られた成果の応用展開によって、再生医療製品に対する要求事項を解決できるツールとなることが望まれる。本研究の成果には、十分にそれを満たすポテンシャルを感じる。

また、海外戦略においては、外国出願特許比率が低く、世界市場を視野に入れての開発には弱い。プロジェクト終了後は、海外への出願のための予算措置を検討する必要がある。

4) 実用化、事業化の見通しについて

国際規格化等、標準整備に向けた取り組みが十分になされている。開発技術は、現場に則したものが多く、利用価値が大きい。

しかしながら、製品の安全性と有効性の基準を決めることは重要であるが、予備臨床段階では、的確な基準を設定する事は困難である。再生医療の実用化に関する最大の課題は、規制当局への対応である。今回の評価技術がこれに影響を与えるものになることが望ましい。その中では、本研究の成果が果たして必須の評価項目か、また、今までの評価方法を合理化・省力化する類のものなのか等、具体的ニーズと照らし合わせた事業展開が必要である。

また、NEDO後継プロジェクトなどの支援が不明確である。各企業の装置に対する実用化（事業化）については、より具体的な道筋が必要である。

本プロジェクトで開発した技術を実際に再生医療に役立てるためには、参加

企業のより上層部の責任者が魅力のある事業と判断して企業化を推進することが重要である。企業の上層部に十分働きかけて事業展開を図ってほしい。

研究評価委員会におけるコメント

第26回研究評価委員会（平成22年11月11日開催）に諮り、了承された。研究評価委員会からのコメントは特になし。

研究評価委員会

委員名簿（敬称略、五十音順）

職 位	氏 名	所 属、役 職
委員長	西村 吉雄	学校法人早稲田大学大学院 政治学研究科 (科学技術ジャーナリスト養成プログラム) 客員教授
委員長 代理	吉原 一紘	オミクロンナノテクノロジージャパン株式会社 最高顧問
委員	安宅 龍明	オリンパスビジネスクリエイツ株式会社 事業企画本部 戦略探索部 探索2グループ シニアマネージャー
	伊東 弘一	学校法人早稲田大学 理工学術院総合研究所 客員教授（専任）
	稲葉 陽二	日本大学 法学部 教授
	大西 優	株式会社カネカ 顧問
	尾形 仁士	三菱電機エンジニアリング株式会社 相談役
	小林 直人	学校法人早稲田大学 研究戦略センター 教授
	小柳 光正	東北大学未来科学技術共同研究センター 教授
	佐久間一郎	国立大学法人東京大学大学院 工学系研究科 精密機械工学専攻 教授
	菅野 純夫	国立大学法人東京大学大学院 新領域創成科学研究科 メディカルゲノム専攻 教授
	架谷 昌信	愛知工業大学 工学部機械学科 教授・総合技術研究所所長
宮島 篤	国立大学法人東京大学 分子細胞生物学研究所 教授	

第1章 評価

この章では、分科会の総意である評価結果を枠内に掲載している。なお、枠の下の「○」「●」「・」が付された箇条書きは、評価委員のコメントを原文のまま、参考として掲載したものである。

1. プロジェクト全体に関する評価結果

1. 1 総論

1) 総合評価

再生医療の早期実用化のためには評価技術の確立と機器開発および標準化は極めて重要な課題である。我が国の再生医療に関する技術は、医療先進国の中でもトップクラスであるが、実用化が遅れている。諸外国が再生医療に関する基準を統一していない状況下で、国際標準化の確立を目指す戦略は意義がある。

プロジェクトリーダーのリーダーシップの下、企業、大学が熱意を持って取り組み、実際の細胞を用いた臨床経験から、より具体的なアイデアを提示し、具現化した点が優れている。また、標準化に対して積極的に対応し、この領域の先駆的役割を果たしている。

しかしながら、やや技術シーズに傾倒した感は否定できない。細胞の安全性や有効性評価について網羅的にそのニーズを把握できたとは言えない。現状の予備的な臨床研究段階の評価技術が、そのまま国際基準となるのは難しい。今後、これらの評価技術を多くの臨床医が使用して臨床研究成果が蓄積されるに伴い、より実質的な評価技術に改良されていくことを期待する。

〈肯定的意見〉

- 再生医療とは、従来の医師の技量に依存した医療行為とは違い、分子細胞生物学的な知識および細胞操作のための機器を用いた産業と呼ぶべき体系の上に構築される医療であることに異論はない。また、明らかに再生医療は産業として成り立つべきものであるし、再生医療の技術でしか解決できない多くの疾患があるのも確かである。以上2点を肯定的に捉え早期実用化を目指す本プロジェクトの意義はそれなりにあると考える。
- 再生医療の早期実用化を念頭に置き、これを実現させるための技術シーズを組み合わせた研究である。実際の細胞を用いた臨床経験から、より具体的なアイデアを提示し、具現化している。特に、新しく開発した機器は、非侵襲かつ細胞ひとつひとつではなく全体でとらえることが特徴的であり意義深い。また、標準化に対して積極的に対応し、この領域の先駆的役割を果たしている。
- 再生医療の発展において、機器開発および標準化は重要であり、個々の技術によっては、順調に進捗していると思われる。また、再生医療は産業として成り立つべきものであり、今後も早期実用化を目指すプロジェクトは必要と考える。
- 再生医療の早期実用化のためには評価技術の確立は極めて重要な課題であり、実用化を目指してプロジェクトリーダーのリーダーシップの下、企

業、大学が熱意を持って取り組んだ点は評価できる。

- 我が国の再生医療に関する技術は、医療先進国の中でもトップクラスであるが、実用化が遅れている。実用化できない理由は幾つかあるが、解決すべき課題の一つが評価技術の開発である。本プロジェクトは、既に臨床研究を展開している骨再生・軟骨再生・心筋再生・角膜再生を基盤として評価技術の開発を目指した点が優れている。
- 間葉系幹細胞を中心とした臨床応用に向けた現場でのテクニカルサポートツールの開発ならびに細胞・組織の品質評価に関する標準化への取り組みが着実に進められており、おおむね良好な結果を得ている。本プロジェクト成果による今後の産業化への貢献が期待できる。

〈問題点・改善すべき点〉

- 「再生医療の早期実用化」を目指した本プロジェクトの企画立案の段階で、十分な議論と最適な設計によって本当に必要な課題と体制が組み立てられたかどうか疑問が残る。真に実用化を目指して評価技術を開発するのであれば、非接触自動連続測定など、もっとチャレンジングな課題に取り組んでほしかった。
- そもそも、産業化の道筋さえまったく見えていないところに（国としての姿勢が明確化していない）技術開発しても、その技術で経済活動ができるのかという疑問が残る。その疑問を解決する道筋をつけないまま、技術だけ開発しても本末転倒の感は否めない。
- 本プロジェクトが再生医療における評価技術の国際基準化に焦点を置いている点は評価できるが、現状の予備的な臨床研究段階の評価技術が、そのまま国際基準化になるとは思えない。今後、再生医療製品を多くの臨床医が使用して臨床研究成果が蓄積されるに伴い、より実質的な評価技術に改良されていくことが予想される。
- 計画に記載されているが、検討半ばのテーマがある。研究者の関心から計画された研究で、早期実用化を目指した計画・技術になっていない。計画の段階で、専門家が不在であったのではないか。
- やや技術シーズに傾倒した感は否定できない。細胞の安全性や有効性評価について網羅的にそのニーズを把握できたとは言えない。また、完成した機器の意義付けが不十分であった。それぞれの機器の特徴を最大限生かした活用方法を見出せたとは言えないと判断した。
- 4年間で、7億以上の予算が使用されているが、テーマによっては、成果物が少ない。
- 基礎研究段階と思える技術に、標準化のプロジェクトは無理があると思え

るものも存在していたようだ。

- 細胞評価のための機器開発や治験へすすめるための評価技術が部分的に検討されているが、中には、国家プロジェクトにふさわしくない無駄な研究がある。

〈その他の意見〉

- ・ 評価技術の開発であることから、知財はもっと生み出されていても良かったと考える。
- ・ 骨再生・軟骨再生・心筋再生・角膜再生も多施設臨床研究成果の蓄積が少ない現状で開発された評価技術が、将来の普遍的な技術となりえるかを検討する必要がある。
- ・ それぞれの個別テーマが独立しているため、ややとりまとめに苦慮したように思う。プロジェクトリーダーの直接関与していた研究と、少し距離があった研究の間に、内容の隔たりがあったように思う。
- ・ 産業化を目指す場合、海外展開を目論んで、国際特許戦略等綿密に計画する必要がある。
- ・ 本プロジェクト範疇での成果については詳細が述べられているが、そこから派生した研究成果や産業貢献についての議論が少なく、過小評価されやすい報告となっている。産業の糧となる成果は、コアとなるものは当然であるが、派生したもの（周辺技術）も不可欠で、総括的な成果をもって評価する必要がある。NEDO 事業においても、周辺成果に対する柔軟な成果評価を促進していただきたい。
- ・ 日進月歩の類似技術と比較して、研究開発されたものが、どのレベルにあるのか、公開データ等を引用しながら、長所、短所を正確に、客観的な情報とともに示し、議論を深める必要がある。

2) 今後に対する提言

臨床経験を積み重ねると共に、開発した評価機器の性能を裏付ける試験を実施すると良い。産業化・標準化を目指す上では、より迅速な認可システムが必要であり、本プロジェクトの後継や、厚生労働省との連携が不可欠である。

また、ヒト細胞を使用した再生医療製品の普及すなわち実用化において、安全性と有効性の実証が必要不可欠である。そして、本プロジェクトの成果が法規制の改正に反映されることが強く望まれる。法規制の改正により安全性と有効性が既に実証されている分野の再生医療の実用化を進める事が先決である。

わが国の規制当局に対して、このような標準化技術がいかなる位置づけか、十分な議論の場を持つことが望ましい。

今回のプロジェクトは再生医療の早期実用化のための評価技術の開発のファーストステップとしての布石は打てた。今後はさらに高い視野から産業技術としての具現化を目指して、企画段階からの十分な議論と戦略、戦術を持って次のステージへステップアップしてほしい。

より安く、より安全で良質な再生医療製品を世の中に提供するためには、経済産業省をはじめ、NEDO や産業界がもっと積極的に取り組む必要がある。

産業化を推進するためには、企業戦略と企業ポリシーをもっと巻き込んだプロジェクトの企画、推進と、プロジェクトの中長期的な視野でのステップアップが望まれる。

〈今後に対する提言〉

- ・ 細胞評価デバイス関連では、実際に再生医療評価に向けた有用性を示すデータを蓄積すべきであろう。また、この活動を通じて、標準化に向けた活動が重みを増すことになる。一方、実際の臨床応用可能な技術については、さらに臨床経験を積み重ねると共に、上記評価機器の性能を裏付ける試験を実施すると良いと思う。
- ・ 細胞・組織製造という観点からのプロジェクトについては、一切存在せず、産業化・標準化を目指す上で、本プロジェクトの後継が不可欠である。
- ・ リーダーがすべてを把握できるわけではなく、プロジェクト内容はリーダーが把握できる範囲にしないと、厳しさに欠けた研究成果に陥りやすい。同じ専門分野のプロジェクトを競わせるなどして活性化すれば、国際競争に強い技術に発展する。
- ・ 再生医療は当然ながら医療サービスであるので、厚生労働省の意向に大きく左右される。医療産業の構築であれば厚生労働省の意向も取り入れた予算・計画設定をしていただきたい。
- ・ 再生医療を産業化するにあたっては、より迅速な認可システムが必要であ

り、厚生労働省との連携が図れると好ましい。

- ・ プロジェクトの企画段階での議論が果たして十分であったかどうか、最適なメンバー、体制が組めていたかどうかを振り返って、今回のプロジェクトで得られた成果と反省を今後の関連プロジェクトの企画運営に最大限活用して、産学連携による産業化の実現に向けて更に取り組んでほしい。
- ・ 産業化を推進するためには、企業戦略と企業ポリシーをもっと巻き込んだプロジェクトの企画、推進と、プロジェクトの中長期的な視野でのステップアップが望まれる。
- ・ 再生医療を実用化できない最大の要因は、多施設臨床研究成果の蓄積が少ないことである。一部の研究者グループが行った臨床研究成果を基にして企業化しても、多くの臨床医が再生医療製品に関心を持ち通常の医療として使うようにならないと実用化に繋がらない。各分野で再生医療製品の有用性を多くの臨床医に認知させるための啓蒙活動がなければ、例え企業化しても普及しない。普及することが正に実用化である。一般的な業種と異なり、再生医療分野においては、企業化と実用化の間に大きな障害があることを認識した上で、本プロジェクト成果を生かすことが重要と思われる。
- ・ 今回のプロジェクトは再生医療の早期実用化のための評価技術の開発のファーストステップとしての布石は打てた。今後はさらに高い視野から産業技術としての具現化を目指して、企画段階からの十分な議論と戦略、戦術を持って次のステージへステップアップしてほしい。
- ・ より安く、より安全で良質な再生医療製品を世の中に提供するためには、経済産業省をはじめ、NEDO や産業界がもっと積極的に取り組む必要がある。
- ・ 現場でのテクニカルサポートツールの開発においては、種々のプロジェクトにて開発されているが、未だ不完全で、今後も継続的なプロジェクト支援が不可欠である。

〈その他の意見〉

- ・ ヒト細胞を使用した再生医療製品の普及すなわち実用化において、安全性と有効性の実証が必要不可欠である。予期しない形態への分化の可能性を秘めた幹細胞に関する法規制の縛りで、体細胞を利用する皮膚・角膜・軟骨の再生医療分野の臨床研究まで規制する現状が我が国の再生医療の実用化を阻止しているように思われる。本プロジェクトの成果が法規制の改正に反映されることが強く望まれる。法規制の改正により安全性と有効性が既実証されている分野の再生医療の実用化を進める事が先決であり、

我が国が再生医療の先進国になって初めて、国際標準化施策を展開できると考えられる。

- 評価技術について、規制当局に影響を与えるような活動を行うと良い。特にわが国の規制当局に対して、このような標準化技術がいかなる位置づけか、十分な討論の場を持つことが望ましいと考える。
- 本プロジェクトの狙いは評価できるが、一部の研究者グループの予備的な臨床研究成果を基盤として作成した評価系が国際標準化として認められるかが疑問である。
- 国際標準化会議を開催できる会議室を国がつくるべきである。ドイツ、オーストリアなど、国際標準化会議用のビルがある。わが国で標準化会議を開催しやすくなる。産業化や海外からの観光収益にもつながる。
- 我が国初の再生医療製品である自家培養表皮の企業化までの問題点と今後の実用化における問題点を正確に評価して、骨再生・軟骨再生・心筋再生・角膜再生の早期実用化の障害となる問題点を詳細に検討することが重要である。

1. 2 各論

1) 事業の位置付け・必要性について

実用化を推進して産業化を目指す本プロジェクトの目的は、再生医療の早期実用化のためには非常に重要かつ適切であり、産業界を牽引する NEDO の事業として推進して再生医療製品に関する評価基準の確立を目指したことは意義が大きい。

また、経済的基盤の非常に脆弱な再生医療の産業化を促進するためには、計測・評価技術開発を推進するプロジェクトが必要であり、企業を中心とした開発研究は不可欠である。国家戦略としての標準化を柱とした開発研究プロジェクトは本研究が唯一であり、NEDO プロジェクトとしての事業目的は妥当である。

一方、諸外国との差別化など、わが国独自の技術戦略があっても良かった。知財戦略等、もっと産業化を目論んだ計画が必要であった。

今後は、本プロジェクトの支援で開発した計測機器のノウハウを最大限に応用した汎用の計測機器の開発に繋げる企業努力が求められる。特に、長期的なビジョンが必要な標準化については、本プロジェクトの終了後も継続して促進するための予算配備が不可欠である。

〈肯定的意見〉

- 実用化を推進して産業化を目指す本プロジェクトの目的は、再生医療の早期実用化のためには非常に重要かつ適切であり、産業界を牽引する NEDO の事業として推進したことは意義が大きい。
- 再生医療における種々の機器開発に関連するプロジェクトが多く存在するが、国家戦略としての標準化を柱とした開発研究プロジェクトは本研究が唯一であり、NEDO プロジェクトとしての事業目的は妥当である。
- 最近の成長戦略を目指した国策から見ても、十分に合致するテーマであった。再生医療産業が十分に育成されない中、規制当局への影響を含めた挑戦的なテーマであった。また、評価方法や評価機器など興味深い結果を得ており、一定の評価はできる。
- 再生医療の産業化のためには、計測・評価技術開発を推進するプロジェクトが必要であり、研究者の段階では難しい。NEDO の予算において、「健康安心イノベーションプログラム」を達成しようとする試みは、評価できると考える。
- 再生医療に関する産業化を促進するうえで、企業を中心とした開発研究は不可欠である。その際、多くの企業では、未熟な新規産業に対する投資は、未だ不安定であるため、NEDO の貢献（関与）および公的予算措置（投

資)が不可欠である。今回のプロジェクトでは、企業、公共研究機関、大学の共同体で一体化した研究推進で、当初の予定した目標をおおむね達成できていると考えられ、NEDO 事業としての意義が大きい。

- 経済的基盤の非常に脆弱な産業（今回は再生医療産業）では、民間の力だけでは如何ともし難い面があるのは確かである。そこに、NEDO が予算をつけ、大目標「健康安心イノベーションプログラム」を達成しようとする試みは、目的達成の如何に関わらず非常に評価できる。
- 医療用具や医療機器の開発に関しては、既存の評価基準に則り安全性と有効性を実証して製造認可を受け企業化される。それらの製品は大きな障害もなく普及する。すなわち、新しい医療用具や医療機器の企業化と実用化の間には大きな障害がない。すなわち、便利で有用な製品は、多くの臨床医が使用上の注意事項を遵守して日常の医療に容易に取り入れることができるため普及する。それゆえ、開発に投じた公的な予算は、かなり高い確率で経済発展に反映される。一方、ヒトの細胞を用いた再生医療製品の開発に関しては、既存の評価基準がないため、安全性と有効性を的確に実証できない。その結果、製造認可を受けるまでに膨大な経費と時間を必要とするため、多くのベンチャー企業が撤退することになる。NEDO の事業として、再生医療製品に関する評価基準の確立を目指した本プロジェクトを支援したことは妥当と考えられる。しかしながら、再生医療製品の場合は、企業化と実用化の間に大きな障害がある。すなわち、生きた細胞を応用した製品を多くの臨床医が使いこなせるかが障害となり普及が容易ではない。それゆえ、開発に投じた公的な予算は、経済発展に反映されるか否かは容易には算定できない。100%成功した場合の算定は意味がないように思われる。

〈問題点・改善すべき点〉

- 今回の成果に基づき、再生医療産業の国際競争力への貢献が実るかどうかは今後の継続的支援にゆだねられる。特に、長期的なビジョンが必要な標準化については、本プロジェクトの終了後も継続して促進するための予算配備が不可欠である。
- 大目標「健康安心イノベーションプログラム」に再生医療分野で寄与しようとする試みはあまりにテーマが大きすぎ、評価ができない面を持つ。同様に投じた予算に対する費用対効果の判定もかなり難しい。
- 知財戦略等、もっと産業化を目論んだ計画が必要。
- 腫瘍化の検出技術は、結果として、検出キット販売としておこなう内容である。様々な腫瘍細胞について、網羅的に腫瘍細胞の有無を判定できる技

術ではない。p16 を発現している腫瘍細胞が少なからず存在している。検出率についても、現在1個の腫瘍を検出できる方法が発表されている。100万個に1個の腫瘍が存在しても検出でき、p16 高発現の腫瘍細胞についても、検出できている。一つの遺伝子でのみ安全性を評価する技術について、計画の段階で修正をもとめるべきであった。

- 完成した技術に対して標準化活動を行ったことは評価できるが、これがわが国の産業への影響をもたらすまでの影響力については、十分とは言えない。諸外国との差別化など、わが国独自の技術戦略があっても良かったと考える。
- 本プロジェクトの目的達成のためのチーム編成を含めた実施体制や課題の設定、テーマの選定等、プロジェクト企画、推進のメソッドに反省すべき点があるように思われる。
- 再生医療分野は、評価基準が確立され製造認可が受け易くなり企業化されても普及できるとは限らない。本プロジェクトに参加した企業が新しい評価基準を作るための計測機器を開発したが、これらの計測機器が大量に販売できるとは考えられない。本プロジェクトの支援で開発した計測機器のノウハウを最大限に応用した汎用の計測機器の開発に繋げる企業努力が求められる。

〈その他の意見〉

- ・ 再生医療分野は、多数の国際特許を取得して国際競争力に打ち勝つ分野とは異なる。市場動向や政策動向を判断して展開できる分野とは異なる。再生医療分野の実用化の障害となっているのは、厚生労働省の許認可に時間がかかることも一つの要因であるが、例え、再生医療製品が認可されても、多くの臨床医が、日常の医療に使用するようになるまでに膨大な時間がかかることが最大の要因であると考えられる。
- ・ 言葉は悪いが、オッズ 167 倍の馬券を買ったという感覚はある。しかし、馬券を当てるには馬券を買わねばならない。今回のプログラムが国民生活の向上「健康安心イノベーションプログラム」に寄与したのか？は別として、本プログラムを否定するものではない。
- ・ 再生医療の理想的な実用化の道筋は、多施設臨床研究を積極的に推進できる環境を整えることであり、多くの臨床医が再生医療製品を日常の医療に使用することを希望する状況を作り出すことであり、そのような状況が整った段階で企業化することが重要である。多施設臨床研究を推進するためには、法規制の改正と長期的な研究費支援が必要不可欠である。
- ・ 確認申請は、軟骨再生、心筋再生細胞シート、角膜再生ともに、通過して

いる。現在、再生医療の実用化で、ネックとなっているのは、最終段階の臨床試験の評価方法ではないのか？

- 一般的な業種においては、徹底的なマーケット調査に基づき、多くの消費者が希望する商品を企業化することがビジネスの成功に繋がる。再生医療ビジネスは全く逆の流れである。それを理解できずにベンチャー企業を立ち上げるため、ほとんどのベンチャー企業が倒産する結果となり、我が国の再生医療の実用化が困難な状況になっている。再生医療を産業として成功させるためには、先ずは、マーケットを作り上げるための多施設臨床研究を積極的に推進する支援が必要不可欠である。今回の事業目的は妥当であると考えられるが、さらに、マーケットを作り上げるための予算投入が重要と考えられる。
- 焦点深度を変えて立体的に計測する技術は、重要である。現場のニーズの声を聞いて、工夫すれば、汎用機器として十分に世界市場で、人気製品になる機構をそなえている。真剣に事業化に取り組んでいただきたい。

2) 研究開発マネジメントについて

本プロジェクトは、骨再生・軟骨再生・心筋再生・角膜再生において実績のある研究チームが協力して、評価技術の確立を目的とし、これに沿って立てた計画は妥当であり、評価できる。内外の技術動向を踏まえた戦略・研究開発チーム・研究開発体制はおおむね順当な布陣であった。

また、プロジェクト開始時における技術レベルでの目標は妥当であり、中間評価後に、類似課題の選別を行い、より明確な目標を再設定しているところは評価できる。さらに、標準化に対する活動は先駆的であり、海外情勢を踏まえた対応であった。

しかしながら、各テーマのスケジュール管理やこれらの連動性などに課題がある。特に新規デバイス等について、有用性を示すための試験運用期間をもう少し確保すべきであった。また、臨床応用プロジェクトとの連携もあるべきだったと考える。

また、プロジェクト内での研究現場とのコミュニケーションは十分取れているが、参加企業の事業部門等の責任者への働きかけやコミュニケーションが不足しているように感じられる。企業が参加しているテーマについて、一部大学と企業との十分な連系が見えないケースもあった。

本プロジェクトの個別テーマは、比較的臨床試験や実用化に近いものが選定された懸念がある。真に再生医療の実用化を目指すのであれば、例えばより重要でニーズの高い肝臓やすい臓等、もっとチャレンジングな課題に取り組んで実用化の可能性を追求する道もあったのではないかと考える。

〈肯定的意見〉

- プロジェクト開始時における技術レベルでの目標は妥当である。また、中間報告後に、類似課題の選別を行い、より明確な目標を再設定しているところは評価できる。
- 実用化、事業化を強く指向してプロジェクトリーダーのリーダーシップの下、参加企業が意気込みを持って開発に取り組んだことは評価できる。参加企業に対するイニシアチブを発揮しながら、参加企業もそれに答える形で様々な工夫を重ねてきたことが伺える。
- 事業化への知財等は、妥当な判断にて特許出願がなされている。
- 非侵襲的評価方法は、実用化を推進すべきである。
- わが国の再生医療を代表する研究者集団を組織し、それぞれの特徴を生かした活動ができたと思う。具体的な機器の開発から、移植物の開発、医療行為自体の確立など、多岐にわたっており、それぞれが具体的成果を得た。プロジェクトリーダーも実際の臨床経験をふまえ、上記のようなさまざま

なシーズをうまく活用したと評価する。

- 再生医療分野は、内外の技術動向、市場動向等を踏まえて、戦略的な目標を設定する分野とは異なる。本プロジェクトは、骨再生・軟骨再生・心筋再生・角膜再生において実績のある研究チームが協力して、評価技術の確立を目的とし、これに沿って立てた計画は妥当であると評価できる。
- 内外の技術動向を踏まえた戦略・研究開発チーム・研究開発体制はおおむね順当もしくは順当以上の布陣であったと認識している。また成果に対する予算も問題はなかったし、今後の技術開発の礎を築いき学術的にはほとんど問題はなかったと認識している。
- 研究開発体制ならびに研究者は、順当であったと考える。

〈問題点・改善すべき点〉

- 本プロジェクトの目的達成のためのチーム編成を含めた実施体制や課題の設定、テーマの選定等、プロジェクト企画、推進のメソッドに反省すべき点があるように思われる。
- 研究開発成果の事業化に関しては、民間と連携が薄いプロジェクトも存在していたように思う。
- 多施設臨床研究の展開は、よりの確な評価技術の確立に必要不可欠である。骨再生・軟骨再生・心筋再生の分野の臨床研究成果が少ないように思われる。
- 機器として、測定方法が商品としていつ販売される予定なのか明示されておらず、真剣に製品化が考えられたのか？
- より高い視点から、産業化を実現するための技術的課題やアプローチについて、プロジェクトの計画段階から NEDO と企業の開発責任者が十分な議論を行っていたか疑問である。
- 各プロジェクトのスケジュール管理やこれらの連動性などに課題があると考えられる。特に新規デバイス等について、有用性を示すための試験運用期間をもう少し確保すべきであった。また、臨床応用プロジェクトとの連携もあるべきだったと考える。
- プロジェクト内での研究現場とのコミュニケーションは十分取れているが、参加企業の事業部門等の責任者への働きかけやコミュニケーションが不足しているように感じられる。
- 企業が参加しているテーマについて、一部大学と企業との十分な連系が見えないケースもあった。
- 国民生活の向上につながる実用化、経済情勢などに機敏に対応した技術開発であったかは、判断がつかない。

〈その他の意見〉

- 中には、作成しても、早期実用化に貢献しない技術の標準化もある。
- 本プロジェクトの成果の実用化、企業化につなげる戦略および知財マネジメントに関しては、参加した企業が開発した計測機器に関するものであり、再生医療の早期実用化とは大きく異なる。骨再生・軟骨再生・心筋再生・角膜再生分野の実用化が成功し、開発した計測機器が大量に販売できると予測することは過った判断であろう。投じた予算を無駄にしないためにも、本プロジェクトで開発した計測機器のノウハウを応用した汎用の製品開発を参加企業は検討する必要がある。
- 標準化に対する活動は先駆的であり、海外情勢を踏まえた対応であったと思う。一方、この活動自体は十分に評価できるが、もう少しアピールできると良かっただろう。
- 本プロジェクトの個別テーマは、比較的臨床試験や実用化に近いものが選定された懸念がある。真に再生医療の実用化を目指すのであれば、例えばより重要でニーズの高い肝臓やすい臓等、もっとチャレンジングな課題に取り組んで実用化の可能性を追求する道もあったのではないか。

3) 研究開発成果について

学術的には適切に進歩しており、概ね目標は達成している。評価方法の確立とそれを達成するためのデバイスの開発のバランスは良好である。これら研究成果はその緻密さにおいてわが国に独特のものであり、海外の基準と照らしても全く遜色ない。再生医療製品製造における海外との差別化のもととなることが期待される。また、標準化への取り組みは、本プロジェクト内で着実に進んでいる。今後も企業化を目指して検討を継続すべきである。

一方、テーマの中には既存技術の改良が中心で独自性や進歩性に乏しいものもある。また、骨再生・軟骨再生・心筋再生の分野の臨床研究成果が少ない。さらに、本研究の成果（評価方法）と、実際に求められている再生医療製品に対する要求事項との間に、若干ギャップがある。本研究で得られた成果の応用展開によって、再生医療製品に対する要求事項を解決できるツールとなることが望まれる。本研究の成果には、十分にそれを満たすポテンシャルを感じる。

また、海外戦略においては、外国出願特許比率が低く、世界市場を視野に入れての開発には弱い。プロジェクト終了後は、海外への出願のための予算措置を検討する必要がある。

〈肯定的意見〉

- 学術的には適切に進歩しており、目標も達成できている。今後も企業化を目指して検討を継続すべきである。
- 成果の意義としては、現場に近い実用的な成果が堅実に得られている。
- 標準化への取り組みは、本プロジェクト内で着実に進んでいると考えられる。
- 今後も長期的・継続的な努力が必要である。
- 骨再生・軟骨再生・心筋再生・角膜再生分野における評価技術の確立を目指した研究成果の目標は達成している。論文発表等の成果の普及は適切に行われている。
- 概ね目標とした成果は達成されている。
- おおむね目標は達成できている。評価方法の確立とそれを達成するためのデバイスの開発のバランスは良好である。これら研究成果はその緻密さにおいてわが国に独特のものであり、海外の基準と照らしても全く遜色ない。おそらく再生医療製品製造における海外との差別化のもととなるだろう。一方、JIS や ISO 等の標準化活動については、わが国でその観点が発展途上である中、十分な活動が行われたと判断した。
- 設定した目標の課題は何かを理解し適切な計画を立て、目標値にはおおむね到達していると評価できる。投入された予算に見合った世界に通用する

研究成果もあげられている。

〈問題点・改善すべき点〉

- 本プロジェクトは、成果が市場の拡大あるいは市場の創造につながるという分野とは異なる。成果が世界初とか世界最高水準という分野とは異なる。また、成果が汎用性のある分野とは異なる。
- すべてのテーマの成果がオリジナリティの高いものであるかといわれると疑問が残り、中には既存技術の改良が中心で独自性や進歩性に乏しいものもある。
- プロジェクト期間後について、特許で出願の費用については、経費のかさむ、海外への出願のための予算措置を検討する必要がある。
- 一般的な医療器具あるいは医療機器の分野と異なるため、投入された予算に見合った成果が得られる分野とは異なる。再生医療分野は企業化と実用化の間に大きな障害があり容易には実用化しない。それゆえ、100%成功した場合の算定は意味がないことを認識することが重要と思われる。
- 本研究の成果（評価方法）と、実際に求められている再生医療製品に対する要求事項との間に、若干ギャップがあると言わざるを得ない。成果の普及を考える上では、このギャップが問題となるだろう。本研究で得られた成果の応用展開によって、再生医療製品に対する要求事項を解決できるツールとなることが望まれる。本研究の成果には、十分にそれを満たすポテンシャルを感じる。
- 知財戦略が綿密に立てられていたか否か不明。特に、海外戦略においては、外国出願特許比率が低く、世界市場を視野に入れての開発には弱い。
- 市場の創造につながるような研究は現在のところそれほど多くない。というより、再生医療の市場そのものがまだ暗中模索の状態であるから致し方ないといえれば致し方ない。
- 経済見通しが暗いなかで、7億も税金を投入した国家プロジェクトなので、それにふさわしい計画をたてるべきである。内容的に、部分部分で細かく、限定された範囲の成果に終わっているものもある。
- テーマごとに、成果の目標達成度が異なる。成果は、腫瘍細胞の検出方法については、とても世界最高水準とはいえない。現在刻々と変化する世界レベルの最新情報がないとその他のテーマについて言及できない。調査の専門担当もあってしかるべきと考える。

〈その他の意見〉

- ・ 論文発表等は、順調に成されていたようである。

- 提案されている腫瘍化の試験方法の限界について示しておかないと、限界を知らず、試験を実施し、早期実用化と逆効果となることを危惧する。
- 本プロジェクトの目指す課題は、NEDO の事業として「健康安心イノベーションプログラム」の趣旨とは、本質的に異なった部分がある。本プロジェクトチームのメンバーも NEDO 側も、再生医療の企業化イコール実用化という認識をもっているように思われる。実は、再生医療分野では、企業化と実用化がイコールではないことを認識する必要がある。この認識のズレが、成果の意義がピント外れになっている原因と思われる。

4) 実用化、事業化の見通しについて

国際規格化等、標準整備に向けた取り組みが十分になされている。開発技術は、現場に則したものが多く、利用価値が大きい。

しかしながら、製品の安全性と有効性の基準を決めることは重要であるが、予備臨床段階では、的確な基準を設定する事は困難である。再生医療の実用化に関する最大の課題は、規制当局への対応である。今回の評価技術がこれに影響を与えるものになることが望ましい。その中では、本研究の成果が果たして必須の評価項目か、また、今までの評価方法を合理化・省力化する類のものなのか等、具体的ニーズと照らし合わせた事業展開が必要である。

また、NEDO後継プロジェクトなどの支援が不明確である。各企業の装置に対する実用化（事業化）については、より具体的な道筋が必要である。

本プロジェクトで開発した技術を実際に再生医療に役立てるためには、参加企業のより上層部の責任者が魅力のある事業と判断して企業化を推進することが重要である。企業の上層部に十分働きかけて事業展開を図ってほしい。

〈肯定的意見〉

- 心筋再生、角膜再生については、実用化に向けて着々と進んでいる。
- 再生医療の実用化にふさわしい要素技術を十分含んでおり、事業化の見通しは悪くない。評価デバイスと細胞製品に分けられているが、デバイス自体は研究用機器としての応用を模索するべきである。また、細胞製品では心筋シートも角膜シートも十分な意義を持っている。事業化のイメージを持ちやすい成果であったと言える。
- ビジネスをグローバルに展開する必須条件は、自社の製品に関する基準を国際標準化できるか否かである。この意味で、諸外国が再生医療製品に関する基準を統一していない状況下で、国際標準化の確立を目指す戦略は意義がある。
- 国際標準化に関し、国際規格化等、標準整備に向けた取り組みが十分になされている。開発技術は、現場に則したものが多く、利用価値が大きいものとなっている。

〈問題点・改善すべき点〉

- 各企業の装置に対する実用化（事業化）については、より具体的な道筋が必要である。
- 第一に再生医療という分野で「儲けている」企業がわが国に1社もない状況で、産業化適応可能性という判断を求められても、その判断基準は極めて曖昧にならざるを得ない。

- 再生医療の産業化は、たいへん求められる分野であるが、認可という大きな壁があり、技術の標準化を進めても、産業化適応可能性という判断は難しい。
- 各テーマの市場規模や海外進出も含め、産業化の見通しが理解しやすいロードマップを作成すべきと考える。
- 製品の安全性と有効性の基準を決めることは重要であるが、予備臨床段階では、的確な基準を設定する事は困難である。通常は、製品を販売して膨大な臨床成果を蓄積している国が、国際標準化を提案するのが筋である。本プロジェクトのように予備的な臨床研究段階で作成された評価系が国際標準化として認められるとは思えない。
- NEDO後継プロジェクトなどの支援が不明確である。
- 再生医療の実用化に関する最大の課題は、規制当局への対応である。今回の評価技術がこれに影響を与えるものになることが望ましい。その中では、本研究の成果が果たして必須の評価項目か、また、今までの評価方法を合理化・省力化する類のものなのか等、具体的ニーズと照らし合わせた事業展開が必要であろう。

〈その他の意見〉

- ・ 本プロジェクトで開発した技術を実際に再生医療に役立てるためには、参加企業のより上層部の責任者が魅力のある事業と判断して企業化を推進することが重要である。
- ・ 分野ごとに、ばらばらで、統一感に欠ける。このプロジェクトは、3つから4つぐらいに分けて行うべきではないか？
- ・ 各プロジェクトは1億程度で進め、標準化が必要なレベルは分野ごとに異なると考える。将来、公開と同時に海外から申請される分野もありうる。
- ・ 我が国では、自家培養表皮のみが製品化されている現状であるが、25年前に米国で製品化された技術を導入したものである。このような現状からも分かるように国際競争力を議論する分野ではない。骨再生・軟骨再生・心筋再生・角膜再生分野においても、先ずは、膨大な臨床研究成果を蓄積することが重要であり、本プロジェクトの成果の実用化の可能性や事業化までのシナリオや関連分野への波及効果を安易に求められる分野ではない。
- ・ 参加企業の上層部（事業責任者、開発責任者）のやる気によって本プロジェクトの成果が実用化、事業化できるかどうかが決まる。参加企業の中で今回の成果の意義を企業の上層部に十分働きかけて事業展開を図ってほしい。

2. 個別テーマに関する評価結果

2. 1 間葉系幹細胞の一次培養プロセスの計測・評価技術開発

1) 成果に関する評価

成果は目標をクリアしており、成果は、世界初あるいは世界最高水準と評価できる。新しい手法の開発に熱意を持って取り組んだ努力に敬意を払う。特に、細胞の厚み測定に対する技術は、新規性の高い技術となっている。非侵襲のものは実用化の可能性も高い。また、個々の成果には汎用性があり、標準化に関わることも十分に達成されている。研究開発という観点からは、エバネセント光や蛍光検出を用いた三次元的に細胞を観測する細胞機能計測は、他との優位性があり、ある程度の学術的な達成度はあった。本プロジェクトの実施自体が当該分野の研究開発や人材育成等を促進したと評価できる。

一方、技術的には優れた成果であるが、産業化を目指す実用技術として広く普及するためにはもうひと工夫が必要である。例えば、細胞厚みによる細胞活性評価について、生物学的な関連性が明確になっていないため、細胞の質に対する細胞厚みを測る有効性の根拠がない。したがって、培養系における細胞の厚みや細胞面積が、正確に細胞活性の状態を反映しているとは保証できない。技術シーズとしては十分に評価できるものの、もう少し展開応用を目指すべきである。また、利用目的が明確でないものもあり、得られた成果の今後の市場性、成長性が明確ではない。非侵襲的な測定方法は実用化に有用であるが、使用に際して限界についてももしっかり整理しておく必要がある。開発された評価系は **interesting** ではあるが、再生医療の早期実用化にとって **important** であるかが不明である。より多くの展開への可能性（汎用性）について探索してほしい。

〈肯定的意見〉

- 新しい手法の開発に熱意を持って取り組んだ努力に敬意を払う。
- 機器の開発を含め、成果は十分に評価できる。特に種々の細胞観察装置については、おおむね目標とする数値が得られている。さらに、非侵襲のものは実用化の可能性も高い。特許出願件数も適当であり、さまざまな機会を通じて発表していると判断した。
- 成果は目標をクリアしている。また、個々の成果には汎用性があると考えられる。標準化に関わることも十分に達成されている。細胞の厚み測定に対する技術は、新規性の高い技術となっている。
- 非侵襲的な測定方法は実用化に有用であるが、使用に際して限界についてももしっかり整理しておく必要がある。
- 研究開発という観点からすると、エバネセント光や三次元的に細胞を観測する方法 p16 メチル化を用いた形質転換・癌化の発見どれをとってもある

程度の学術的な達成度はあったと感じる。

- 研究開発という観点からは、エバネセント光や蛍光検出を用いた三次元的に細胞を観測する細胞機能計測は、他との優位性があるように思う。
- 間葉系幹細胞の一次培養プロセスの計測・評価技術開発の目的は達成されている。成果は、世界初あるいは世界最高水準と評価できる。得られた成果の知的財産権等の取得ならびに論文発表を通じた成果の普及は評価できる。

〈問題点・改善すべき点〉

- 技術的には優れた成果であるが、産業化を目指す実用技術として広く普及するためにはもうひと工夫が必要である。
- 残念ながら、細胞厚みによる細胞活性評価について、生物的な関連性が明確になっていない。よって、細胞の質に対する細胞厚みを測る有効性の根拠がないと考えられる。また、得られた成果の今後の市場性、成長性が明確ではない。
- 腫瘍細胞の検出方法は、国家プロジェクトの目的にふさわしい内容となっていない。限界について明示しておく必要がある。企業が実施し、陰性であっても、ほかの試験を追加せざるをえないケースがでてくる。コスト面の負担があがる。
- 技術シーズとしては十分に評価できるものの、もう少し展開応用を目指すべきである。また、利用目的が明確でないものもある。当該技術で、さらに多くの細胞を評価し、基本的なデータベース構築ができればより良かったと思う。
- p16 メチル化の検出技術以外、エバネセント光や細胞の厚さ測定（細胞の三次元構造の観察）に対しては汎用性やデファクトスタンダードになるような学術的魅力は感じない。
- 骨再生・軟骨再生・心筋再生・角膜再生以外の再生医療分野で必要とされる計測・評価技術であるか否かが不明である。

〈その他の意見〉

- ・ 種々の開発された技術は、本プロジェクトの方向性のみならず、より多くの展開への可能性（汎用性）について探索し、成果を大きくしてほしい。
- ・ 培養系における細胞の厚みや細胞面積が、正確に細胞活性の状態を反映しているとは保証できないと思われる。開発された評価系は **interesting** ではあるが、再生医療の早期実用化にとって **important** であるかが不明である。

- 最終段階で、決定的な計画の不十分さを指摘されるようでは、組織体制、運営に問題がある。厳しい批判をしにくい体制では、良いものは出来てこない。

2) 実用化、事業化の見通しに関する評価

産業技術として実用化の可能性はある。再生医療の産業化自体が発展途上であるため、当該技術のニーズは定まっていないものの、細胞評価技術の一つとしては興味深い。成果の多くは間葉系幹細胞のみでなく、他の細胞への応用を想定できる。特に p16 メチル化細胞の検出技術の確立は、培養細胞の安全性の担保という再生医療にとって切っても切れない問題に正面から取り組みその学術性や根拠の高さから実用化の可能性は期待できる。

しかしながら、実用化のためには、参加企業の上層部の責任者が技術の意義を理解し、開発をサポートすることが重要であるが、そのあたりが伝わっていない。また、開発した計測機器自体の実用化の可能性はあるが、現状ではかなり狭い領域のニーズ対応と言わざるを得ない。機器の販売ビジネスが成立するか否かは、適用可能性を含め、十分なマーケット調査をする必要があるが、本プロジェクトで開発した計測機器は、このプロセスを踏んでいない。本プロジェクトで得られた技術を汎用性のある計測機器の開発に展開する努力が望まれる。

〈肯定的意見〉

- 安全性・信頼性の観点で取り組み、実用化の可能性は期待できるものがある。
- 産業技術として実用化の可能性はあると思う。再生医療の産業化自体が発展途上であるため、当該技術のニーズは定まっていないものの、細胞評価技術の一つとしては興味深い。一方、理化学機器として、細胞生物学的研究利用も考えるべきである。加えて、成果の多くは間葉系幹細胞のみでなく、他の細胞への応用を想定できる。
- 学会展示可能な計測機器の製造を目的としていたので、当初の目的は達成できている。本プロジェクトの実施自体が当該分野の研究開発や人材育成等を促進したと評価できる。
- エピゲノム (p16) について標準化については、一つの指標としては可能性はあるが、汎用性のあるものかどうかは今後の進展を要する。
- 特に p16 メチル化細胞の検出技術の確立は、培養細胞の安全性の担保という再生医療にとって切っても切れない問題に正面から取り組みその学術性や根拠の高さから、かなり実用化されるファクターを兼ね備えている。

〈問題点・改善すべき点〉

- 実用化・産業化という観点からは細胞の厚さ測定・フローサイトの代用としてのエバネセント光による培養中の細胞観察に対しては、高い評価を付

けることは出来ない。

- 実用化のためには、参加企業の上層部の責任者が技術の意義を理解し、開発をサポートすることが重要であるが、そのあたりが伝わってこない。
- 最新情報を基に、長所のみでなく短所についても正確に記載すべきである。
- 現状ではかなり狭い領域のニーズ対応と言わざるを得ない。広く再生医療産業の普及が望まれる。
- 開発した計測機器自体の実用化の可能性はあるが、機器の販売ビジネスが成立するか否かは、十分なマーケット調査をする必要がある。
- エバネセンス光、厚さ測定、開発された技術は、適用可能性についてより調査が必要であると考えられる。
- 測定のための医療機器開発のスピードが遅い。

〈その他の意見〉

- ・ 世の中で、何が必要とされているか？ 徹底したマーケット調査の結果を基盤とした製品開発のプロセスが正攻法であるが、本プロジェクトで開発した計測機器は、このプロセスを踏んでいない。投入された資金を無駄にしないためにも、本プロジェクトで得られた技術を汎用性のある計測機器の開発に展開する努力が望まれる。

3) 今後に対する提言

評価方法としてはどれも興味深い技術である。機器のバリデーションなど、信頼性を高めると共に、さまざまな細胞での使用経験を積むべきである。

今後、再生医療が産業として発展した場合、培養細胞の安全性が重要になり、評価の標準化が急がれる。特に iPS 細胞を用いた再生医療が出てきた場合には、この問題が最もホットなトピックになるため、p16 メチル化検出ならびその関連技術の確立を急ぎ、世界の細胞評価デファクトスタンダードにすべく力を集中させるべきである。

本テーマでは、医学、装置工学のメンバーが主体となって推進したものであり、細胞特性の本質についての議論が少ない。生物工学や培養工学の観点の導入も検討できるよう予算措置を要求していただきたい。

再生医療の実用化のためには、細胞や組織を作りながら同時にモニタリングできる技術が必要かつ不可欠であるため、本プロジェクトの今後の展開が重要となる。参加企業の開発責任者は今回の成果を整理の上、取捨選択して実用化、事業化を目指してほしい。

〈今後に対する提言〉

- ・ 評価方法としてはどれも興味深い技術である。機器のバリデーションなど、信頼性を高めると共に、さまざまな細胞での使用経験を積むべきであろう。また、規制当局に対する影響を持った細胞評価方法にすることが、本成果の最大の活用方法であろう。
- ・ 今後、再生医療つまり細胞を加工する医療が産業として育っていった場合、紛れもなく出てくるのが、培養細胞の安全性、特に iPS 細胞を用いた再生医療が出てきた場合には、この問題が最もホットなトピックになるのは間違いない。そういう観点から言うと、p16 メチル化検出ならびその関連技術の確立を急ぎ、世界の細胞評価デファクトスタンダードにすべく力を集中させるべきである。
- ・ 本内容は、改善すべき点ではなくあくまでも参考意見であるが、生物工学や培養工学の観点の導入も検討できるよう予算措置を要求していただきたい。
- ・ 骨再生については、企業から産業化のための申請はあるのか？7億もの予算であれば、バイオ血管、神経再生とか、必要性の高い、おおきなテーマを扱い、成功すれば、産業化されやすいものを対象に研究開発も入れた内容にすべきであった。
- ・ 今後、再生医療が産業として発展した場合、培養細胞の安全性が重要になり、評価の標準化が急がれる。開発が望まれる分野である。iPS 細胞を用

いた再生医療が出てきた場合にも、同様であると思われる。

- 再生医療の実用化のためには、細胞や組織を作りながら同時にモニタリングできる技術が必要かつ不可欠であるため、本プロジェクトの今後の展開が重要となる。参加企業の開発責任者は今回の成果を整理の上、取捨選択して実用化、事業化を目指してほしい。
- この計測・評価技術がないと骨再生・軟骨再生・心筋再生・角膜再生の実用化が困難とは思えない。開発された技術は、**interesting** ではあるが、はたして**important** な技術であるか？もし、**interesting** な範疇であれば、成果の汎用性は望めない。
- 装置開発を伴う技術開発については、根拠となる生物学的な現象について、機序を明確にする研究を実施するような計画の立案ならびにチーム形成が必要である。（再生医療におけるプロジェクトは、インプットである採取細胞・組織からアウトプットである培養細胞・組織に対する一連の工程ならびに品質管理を行って初めて実用化へ展開でき、臨床側（医学）、基礎側（生物工学）、展開側（装置工学、培養工学）などの複合的な体制により初めて実現する。本テーマでは、医学、装置工学のメンバーが主体となって推進したものであり、細胞特性の本質についての議論が少ない。結果、装置構築による新規パラメータ提案の際に細胞機序が明確でないものが生じている。）

〈その他の意見〉

- 企業が、自前の開発費用で取り組むに値するか否か？ 公的な予算が付いたから開発に取り組んだのであれば、成果の発展は望めない。本プロジェクトで得られた技術を汎用性のある計測機器の開発に展開する努力と正確なマーケット調査が望まれる。

2. 2 骨の再生医療プロセスの計測・評価技術開発

1) 成果に関する評価

骨基質形成装置の開発は、生物学的な現象に基づく評価指標を測定するための装置開発であり目標を十分に達している。既存装置の改造により目的の計測機器を開発した意欲と熱意が認められる。特にカルセインを用いた骨基質形成能計測装置の試作はユニークで学術的な興味も尽きない。また、標準化に関しても、予定通り達成しており、ASTMへ登録したことも十分に評価できる。

しかしながら、他の計測技術や測定方法に対して、今回開発した方法が本当に実用的に優れた方法で、かつ広く使われる手法であるかどうか疑問が残る。本技術は、骨芽細胞への分化能を直接測定しているのではなく、骨基質産生能を介してこれを達成した。そのため、骨基質を産生させなくては細胞評価ができない。また、カルセインやテトラサイクリンを添加しないと、骨基質産生能を評価できないことが課題である。

また、骨再生医療を専門とする多くの専門家が、開発された計測機器の重要性を理解することが研究成果の発展性を左右する。我が国では、骨再生医療を専門とする研究者が少ないのが心配である。

〈肯定的意見〉

- 既存装置の改造により目的の計測機器を開発した意欲と熱意が認められる。
- 骨基質形成装置の開発は、生物学的な現象に基づく評価指標を測定するための装置開発であり目標を十分に達している。また標準化に関しても、予定通りの達成している。
- 骨再生医療において重要な計測・評価技術の開発を目指して学会展示可能な分析機器を製造する目的は達成できている。成果は、世界初あるいは世界最高水準と評価できる。得られた研究開発成果の知的財産権等の取得ならびに論文発表を通じた成果の普及は適切に行われたと評価できる。
- カルセイン・テトラサイクリンによる骨基質形成能計測装置については、ほぼ目標に達している。立体骨基材への応用が可能であるため、プロジェクトリーダーの開発してきた骨芽細胞添加型ハイブリッド人工関節への応用が可能となっただろう。また ASTMへ登録したことも十分に評価できる。
- 非侵襲的評価方法は実用化に役立つが、各測定機器の長所と限界を正確に、明らかにしておくべきである。
- 学術的な研究という観点では、成果目標値は合格点に達成していると思えるが、専門外であるため、コメントを控えたい。

- 学術的な研究という観点からなら、全てのテーマに対しその成果目標値は合格点に達成している。特にカルセインを用いた骨基質形成能計測装置の試作はユニークで学術的な興味も尽きない。カルシウムを定量する従来機器との相関も高い。

〈問題点・改善すべき点〉

- 骨の再生医療のテーマは選ぶべきテーマであったのか。他に優先すべきテーマがあったのではないか
- 骨芽細胞への分化能を直接測定しているのではなく、骨基質産生能を介してこれを達成した。そのため、骨基質を産生させなくては細胞評価ができない。また、カルセインやテトラサイクリンを添加しないと、骨基質産生能を評価できないことが課題である。
- 臨床系との連携をより強化することで、技術開発が進むと思われる。
- 他の計測技術や測定方法に対して、今回開発した方法が本当に実用的に優れた方法で、かつ広く使われる手法であるかどうか疑問が残る。
- 間葉系幹細胞を骨細胞に分化誘導する際にカルシウムの検出・定量がスタンダードになっているように感じるが、今後カルセインがそれにとって代われ、骨細胞に分化誘導したかどうかを判定するスタンダードがカルセインになれるかどうかは現時点で不明。
- 計測機器自体の実用化は可能と思われるが、骨再生の早期実用化を支援する技術と成り得るか否かは不明である。

〈その他の意見〉

- ・ 骨再生医療を専門とする多くの専門家が、開発された計測機器の重要性を理解することが研究成果の発展性を左右する。我が国では、骨再生医療を専門とする研究者が少ないのが心配である。

2) 実用化、事業化の見通しに関する評価

再生医療産業への影響と言うよりも、研究目的での理化学機器としての有用性が高い。また、立体骨基材への応用可能であるため、通常のシャーレ培養とは違った培養体に対しても応用可能である。

しかしながら、実際に骨基質を産生させることで評価するため、応用範囲が狭くならざるを得ない。計測機器自体の実用化は可能であろうが、骨再生の早期実用化を支援する技術と成り得るか否かは不明である。機器の販売ビジネスが成立するか否かは、十分なマーケット調査をする必要がある。実用化を見据えた時に、本原理に基づく測定法だけでよいのかどうか、もう少し広い視野で検討すべきである。

標準化については、ASTM にて今後も継続して規格化するものと考えられるが、標準化に対するプロジェクト終了後のフォローアップが見えていない。

〈肯定的意見〉

- 間葉系幹細胞を骨細胞に分化誘導したことを確かめるにはそのマーカーが必要であり、そのひとつの可能性をカルセインに求めたことは評価できる。
- 標準化については、ASTM にて今後も継続して規格化するものと考えられる。(しかし、今後の支援に対する道筋は明確ではない。)
- 学会展示可能な計測機器の製造を目的としていたので、当初の目的は達成できている。本プロジェクトの実施自体が当該分野の研究開発や人材育成等を促進したと評価できる。
- 再生医療産業への影響と言うよりも、研究目的での理化学機器としての有用性が高い。また、立体骨基材への応用可能であるため、通常のシャーレ培養とは違った培養体に対しても応用可能である。

〈問題点・改善すべき点〉

- 開発した計測機器自体の実用化の可能性はあるが、機器の販売ビジネスが成立するか否かは、十分なマーケット調査をする必要がある。
- 実用化を見据えた時に、本原理に基づく測定法だけでよいのかどうか、もう少し広い視野で検討すべきである。
- 適用可能性の明確化、国際標準化という観点からはなんとも評価が出来ない。
- 標準化に対するプロジェクト終了後のフォローアップが見えていない。
- 培地への添加物があることは、再生医療産業への応用にマイナスになる。また、実際に骨基質を産生させることで評価するため、応用範囲が狭くな

らざるを得ない。

- 標準化の数が7億の予算規模からすると少なすぎる。この10分の1以下で検討する内容である。標準化には、その領域のコンペティターを含め、多くの専門家が加わり、すすめるべき事項である。

〈その他の意見〉

- ・ 世の中で、何が必要とされているか？ 徹底したマーケット調査の結果を基盤とした製品開発のプロセスが正攻法であるが、本プロジェクトで開発した計測機器は、このプロセスを踏んでいない。投入された予算を無駄にしないためにも、今後の企業努力が望まれる。

3) 今後に対する提言

骨形成の産業化を推進するためには、個人で使って便利な方法ではなく、世の中に広く使われる方法を開発して普及させることが重要である。

培地への添加物は、テトラサイクリンなどの抗生物質を含めて望ましくない。当面は理化学機器として販路を確保してはどうか。

標準化・ガイドライン設計に関わるテーマは、研究開発後のフォローアップが必要である。

〈今後に対する提言〉

- ・ プロジェクトリーダーが実施していたタイプのハイブリッド型人工関節への応用は可能である。一方で、培地への添加物は、テトラサイクリンなどの抗生物質を含めて望ましくない。培地添加物を用いることなく、評価可能となることが望ましい。また、立体基材に応用できる技術であるため、スポンジなど位相差顕微鏡が不適当なものに対しても有効である。当面は理化学機器として販路を確保してはどうか。
- ・ 間葉系幹細胞を骨細胞に分化誘導する際、カルシウムをその指標にすることは、ほとんど間違いはないと感じている。カルシウムを直接、間接的に計測する確実、簡便、安価な装置が必要になる。
- ・ 臨床系との連携をより強化して欲しい。
- ・ この計測・評価技術がないと骨再生の実用化が困難とは思えない。開発された技術は、**interesting** ではあるが、はたして **important** な技術であるか？もし、**interesting** な範疇であれば、成果の汎用性は望めない。
- ・ 標準化・ガイドライン設計に関わるテーマは、研究開発後のフォローアップが必要である。
- ・ 骨形成の産業化を推進するためには、個人で使って便利な方法ではなく、世の中に広く使われる方法を開発して普及させることが重要である。

〈その他の意見〉

- ・ 企業が、自前の開発費用で取り組むに値するか否か？ 公的な予算が付いたから開発に取り組んだのであれば、成果の発展は望めない。投入された予算を無駄にしないためにも、今後の企業努力が望まれる。

2. 3 軟骨の再生医療プロセスの計測・評価技術開発

1) 成果に関する評価

本プロジェクトは、軟骨の抗荷重性機能を反映する粘弾性パラメータを非侵襲的に計測する技術の開発であり、研究成果は世界初あるいは世界最高水準と評価できる。連続的な測定や大容量での測定にも展開でき、臨床評価に使用できる点が、実用化に資すると考えられ、特に DT-MRI 技術は再生医療関連のみではなく、関節軟骨の一般的診断に寄与する。また、超音響法の物性評価については新規な方法論であり、非接触でサンプルが計測できることが意義深く、今後の発展も期待される。さらに、これらの標準化活動も十分に評価に値すると考える。

しかしながら、マクロだけでなく、ミクロに見ることも重要であるので、局所的な物性評価ができるように解像度の向上などに向けて改良を進めるべきである。

これらの方法が学術的に承認されるには時間を要するかもしれない。得られたデータにおける再生医療的有用性（又は安全性）との関連評価が必要である。

〈肯定的意見〉

- 非侵襲で計測できること、軟骨内のコラーゲン線維が層によりその配向を MRI で検出しようとする試みは評価できる。粘弾性をレーザーで測定しようとする試みも学術的には評価できる。
- 軟骨内のコラーゲン線維の層による配向を MRI で検出しようとする試みは評価できるし、その粘弾性をレーザーで測定しようとする試みも学術的には評価できる。純粋研究としては、興味は尽きない。また、再生された軟骨を非侵襲的にその構造まで計測できるならば、世界標準となりうる技術であろう。また、既存の MRI を用いたソフト的な技術という面でも面白い。
- 研究成果はおおむね目標値に達している。特に DT-MRI 技術は再生医療関連のみではなく、関節軟骨の一般的診断に寄与すると考える。MRI 撮像技術の発展と相まって、新たな軟骨診断法としての疾患データベースを構築することで、一層有用性が増すと思う。また、超音響法の物性評価については、非接触でサンプルが計測できることが意義深い。さらに、これらの標準化活動も十分に評価に値すると考える。
- 臨床評価に使用できる点が、実用化に資すると考える。ヒトに使用する機器については、医療機器として申請する必要があると考える。
- 中間報告後に一部計画変更があったが、変更前までの成果（体積弾性率測定）ならびに変更後の成果（DT-MRI 法）両者とも意義のあるものである

と思われる。また、超音響法についても新規な方法論であり、今後の発展も期待される。標準化についても種々の成果がおおむね達成されている。

- 軟骨再生は、皮膚再生に続く実践的な分野である。移植後の軟骨の性状を評価することは極めて重要な課題である。本プロジェクトは、軟骨の抗荷重性機能を反映する粘弾性パラメータを非侵襲的に計測する技術の開発であり、研究成果は世界初あるいは世界最高水準と評価できる。成果の知的財産権取得ならびに論文発表を通じた成果の普及は適切に行われている。
- 非接触的な計測方法であり、連続的な測定や大容量での測定にも展開でき、有力な手法である。

〈問題点・改善すべき点〉

- マクロだけでなく、ミクロに見ることも重要であるので、局所的な物性評価ができるように解像度の向上などに向けて改良を進めるべきである。
- 荷重の大きい部分に移植する培養軟骨と荷重の小さい部分に移植する培養軟骨があり、使用するマトリックスは、力学的な物性ならびに生体内分解吸収速度に相違がある。このような場合、移植後に的確な非侵襲的計測が可能であるのか？種々の物性を有する培養軟骨に対応できる技術であるか否か不明である。
- 全ての構築された技術について、今後の汎用性調査が不完全であり、フォローアップされるべき内容である。
- 超音響法について、測定できた培養軟骨の硬さが意味するもの（細胞の増殖能なのか、基質産生能なのか等）や、それに付随する有用性など、得られたデータにおける再生医療的有用性（又は安全性）との関連評価が必要であろう。これにより、再生医療実用化に不可欠な技術となるであろう。
- しかしながら、コラーゲン線維の配向を MRI で検出しようとする試み、粘弾性をレーザーで計測する試み共に、学術的に承認されるには時間を要するかもしれない。

〈その他の意見〉

- ・ 軟骨再生の臨床応用においては、最適なマトリックス自体の研究開発が未完成であり、開発された計測技術の実用化が、軟骨再生の実用化を支援する貢献度は不明である。

2) 実用化、事業化の見通しに関する評価

軟骨の再生医療は、最適なマトリックスの開発技術が未完成であり、本プロジェクトで開発された計測機器が、軟骨再生の早期の実用化にどの程度貢献するかは不明であるが、培養軟骨の移植後の診断ではなく、障害を受けた軟骨自体の診断に有効と考えられる。

DT-MRI 技術は、再生医療のみでなく一般的診断技術としても興味深い。コラーゲン線維の配向を汎用 MRI で検出できるのであれば、価格的にも安価であるし、世界標準にはなりえる。さまざまな疾患評価のデータベースを作ることによって、実用化の意義も深まると考える。

光音響法は非接触であるため、培養軟骨以外にも同様のゲル状製品の品質管理方法として市場を模索できる可能性がある。今後も期待できる成果であり、ぜひ標準化へ向けて、より具現化に向けて継続してほしい。

しかしながら、今後の産業としての展開が明確ではない。企業との共同戦略を明確にする必要がある。例えば、DT-MRI 技術はどの部分が事業となるところが不明確である。光音響法は新しい測定法として測定自体の意義を確立しなくてはならない。

〈肯定的意見〉

- 価格的に安価であることから、世界標準にはなりえると考える。粘弾性をレーザーで計測する技術も、有用な評価方法といえる。
- DT-MRI 技術は先に述べたとおり、再生医療のみでなく一般的診断技術としても興味深い。さまざまな疾患評価のデータベースを作ることによって、実用化の意義も深まると考える。光音響法は非接触であるため、培養軟骨以外にも同様のゲル状製品の品質管理方法として市場を模索できる可能性がある。
- 軟骨の再生医療は、最適なマトリックスの開発技術が未完成であり、本プロジェクトで開発された計測機器が、軟骨再生の早期の実用化にどの程度貢献するかは不明であるが、培養軟骨の移植後の診断ではなく、障害を受けた軟骨自体の診断に有効と考えられる。
- 光音響法については、今後も期待できる成果であり、ぜひ標準化へ向けて、より具現化に向けて継続してほしい。
- コラーゲン線維の配向を汎用 MRI で検出できるのであれば、価格的にも安価であるし、世界標準にはなりえる。粘弾性をレーザーで計測する技術も確立されれば有用な評価方法にはなるであろう。

〈問題点・改善すべき点〉

- 今後の産業としての展開が明確ではないと考えられる。企業との共同戦略を明確にする必要がある。
- DT-MRI 技術はどの部分が事業となるところが不明確である。提供対象となる技術について何を販売するか（また MRI との連携なのか）等、事業戦略の整理が必要である。超音響法は新しい測定法として測定自体の意義を確立しなくてはならない。測定結果が製品性能に影響することを証明し、測定のコストを低減させることが必要である。
- 障害を受けた軟骨自体の診断に応用を展開すれば、波及効果は早期に期待できる。
- 粘弾性をレーザーで計測する技術はまだまだ万人が認める明らかさがなく、未完成という感は否めない。
- 標準という観点からはどの程度実現性があるか不明。

〈その他の意見〉

- ・ 本プロジェクトの実施自体が当該分野の研究開発や人材育成等を促進したと評価できる。

3) 今後に対する提言

両技術とも、現時点では測定（評価）方法の確立までであり、これからの更なる改良と臨床研究を中心とした次の展開がきわめて重要である。

臓器の物理的な機能を反映する粘弾性パラメータを非侵襲的に計測する技術は軟骨以外にも応用可能であろう。例えば、血管の物理的な機能を非侵襲的に計測し、予防医学に貢献することも可能と考えられる。軟骨以外の組織・臓器の診断に応用を展開できれば、新しい医療の確立に貢献できる。

今回開発した方法が最良の方法であるかどうか検討の余地があり、今後も開発を継続すべきである。特に、非侵襲的手法は今後様々な臓器形成に活用すべき技術であり、どこまで非侵襲で計測できるかどうか、是非技術を磨いてほしい。

〈今後に対する提言〉

- ・ 大学を主体とする研究についてはマッチング等の支援を明示することで、成果を大きく得られると考えられる。
- ・ 両技術とも、培養軟骨の事業化については興味深いものである。しかし、現時点では測定（評価）方法の確立までであり、これら評価結果や診断結果が治療に影響をもたらすことを示していく必要がある。臨床研究を中心とした次の展開がきわめて重要である。
- ・ 軟骨は実用化に近い部位であり、期待できる。
- ・ 今回開発した方法が最良の方法であるかどうか検討の余地があり、今後も開発を継続すべきである。
- ・ 特に、非侵襲的手法は今後様々な臓器形成に活用すべき技術であり、どこまで非侵襲で計測できるかどうか、是非技術を磨いてほしい。
- ・ 臓器の物理的な機能を反映する粘弾性パラメータを非侵襲的に計測する技術は軟骨以外にも応用可能と思われる。例えば、血管の物理的な機能を非侵襲的に計測し、予防医学に貢献することも可能と考えられる。
- ・ 軟骨は皮膚と同じく、最も実用化に近い（実用化済み）臓器のひとつである。従って、MRI にしろレーザーにしろ、皮膚とは違って、視覚的にその効果を判定できないゆえ、本技術の有用性は高いと考える。しかし、プレゼンテーションを見た限りでは、現時点で実用化でき再生医療デバイス（培養軟骨）と共に導入しようという気にはならないので、更なる改良が必要と考えられる。

〈その他の意見〉

- ・ 企業が、自前の開発費用で取り組むに値するか否か？ 公的な予算が付い

たから開発に取り組んだのであれば成果の発展は望めない。しかしながら、軟骨以外の組織・臓器の診断に応用を展開できれば、新しい医療の確立に貢献できると考えられる。

2. 4 心筋の再生医療プロセスの計測・評価技術開発

1) 成果に関する評価

骨再生、軟骨再生、角膜再生と比べて、心筋再生は直接救命に繋がる分野であり新しい医療の確立の中でもインパクトが高い。このシート工学技術は世界最高水準であり、論文発表を通して成果の普及は十分に達成されている。

また、標準化においては、国内のみであるが、臨床側のガイドライン作成は大きな成果である。

しかしながら、当初設定された目標の達成状況から見ると、本テーマの 2 課題とも目標は評価技術（デバイス）の開発にあり、これが十分に達成できていない。今回の取組方には産業化を意識した視点が欠けていたのではないか。心筋シート自体の有用性評価と言うよりも、有用性の根拠となる評価技術の構築に注力すべきであった。また、これらの標準化活動も不十分であった。

さらに、まだ、多施設臨床研究に発展していないので筋芽細胞シート移植の有用性が実証されている段階ではない。

計測装置開発を目指す本テーマの実施に際して、企業が入っていなかったことが問題である。もっと基礎的な知見を固めた上で装置化を目指すべきであった。

〈肯定的意見〉

- 標準化においては、国内のみであるが、臨床側のガイドライン作成ということで、大きな成果である。
- 心筋再生については、課題の説明が分かり易かった。研究内容は、副作用を抑制できる技術であり、実用化が進む。
- 骨再生、軟骨再生、角膜再生と比べて、心筋再生は直接救命に繋がる分野であり新しい医療の確立の中でもインパクトが高い。現時点では患者自身からの心筋細胞の入手が困難なため筋芽細胞シート移植の研究が展開されている。心筋細胞が入手できる技術が確立されれば、シート工学技術がそのまま応用できる。このシート工学技術は世界最高水準であり、論文発表を通して成果の普及は十分に達成されている。
- 測定技術としては、情報の大規模化を目指した装置開発である。（しかし、今後の臨床応用としての観点からの研究が明確でない。）
- 電気生理学的手法により、心筋再生シートの機能評価技術を確立し、一定の評価技術を構築した。また、移植心筋再生シートの *in situ* 機能計測評価技術によって、シート移植群の優位性を示すことができた。

〈問題点・改善すべき点〉

- 心筋シートの検討の必要性は理解するが、今回のアプローチ方法と成果には不満が残る。今回の取組方には産業化を意識した視点が欠けていたのではないか。もう少し違った方向からアプローチしていれば機器の開発まで到達できたのではないか。
- 心筋の再生を骨格筋でやろうという意図が不明。
- 心筋シートの臨床での応用は不明
- 心筋壊死が広範囲で深部に達している場合は、果たして筋芽細胞シート移植のみで救命を果たす事が可能であるのか不明である。
- 今回開発された装置が、今後の臨床応用として期待を明確にする必要がある。
- 当初設定された目標の達成状況から見ると、本テーマの2課題とも目標は評価技術（デバイス）の開発にあり、これが十分に達成できていない。すなわち、心筋シート自体の有用性評価と言うよりも、有用性の根拠となる評価技術の構築に注力すべきであったと考える。また、これらの標準化活動も不十分であった。

〈その他の意見〉

- ・ まだ、多施設臨床研究に発展していないので筋芽細胞シート移植の有用性が実証されている段階ではない。
- ・ 国際競争が激しい先端医療技術は、標準化により技術が公開され知財の観点において危惧される面がある。知財部分はしっかり守る必要がある。
- ・ 計測装置開発を目指す本テーマの実施に際して、企業が入っていなかったことが問題である。もっと基礎的な知見を固めた上で装置化を目指すべきであった。

2) 実用化、事業化の見通しに関する評価

心筋再生は直接救命に繋がる分野であり、再生医療技術のなかでも最もインパクトの大きい技術である。これを適切に達成できるプロトコルの確立は再生医療の普及に大きな影響をもたらす。市場性も大変大きく、再生医療産業の観点からも、本研究の着眼点は興味深い。

しかしながら、実用化に際しては、多施設臨床研究において、筋芽細胞シート移植の有用性が実証されることが必須である。

〈肯定的意見〉

- 確認申請を通過し、治験の段階であり、実用化は時間の問題である。
- 心筋シートの市場性云々は言うまでもなく大きい。現状にて実施されている再生医療技術のなかでも最もインパクトの大きい技術である。これを適切に達成できるプロトコル確立は再生医療の普及に大きな影響をもたらす。
- 標準化については、国内ガイドライン策定に従事し、今後も明確になっている。NEDO-TRにて促進されるフォローアップが達成できている。
- 心筋再生は直接救命に繋がる分野であり新しい医療の確立の中でもインパクトが高い。

〈問題点・改善すべき点〉

- 装置については、今後の臨床応用についてあまり明確ではない。
- 本テーマで実施された技術は、主に心筋シート自体の評価であり、これら評価方法の市場性を論じるには無理がある。将来、心筋シートの産業化がなされ、その製品評価方法として本研究成果が生かされることになろう。その場合、本研究を通じて、どの部分に知財（特許性等）が存在するか不明確である。
- 多施設臨床研究において、筋芽細胞シート移植の有用性が実証されることが必須である。
- 事業化・実用化ができるかについて否定的な見解。
- 骨格筋シートという独自技術が標準化できるか否か不明

〈その他の意見〉

- ・ 筋芽細胞シート移植のみで心筋梗塞の患者を救命できるのか？ 筋芽細胞シート移植は補助手段の技術であるのか？ この点を明確にして臨床研究を展開することが望まれる。直接救命に繋がる分野であるため、患者の大きな期待に応えられるか否かで、この分野の将来性が決まると思われる。

- 研究としては **interesting** であるが、心筋梗塞の患者の救命において **important** であるのか？ やや疑問が残る。シート工学を無理矢理、応用している感がある。いずれにしても、シート工学を応用した角膜再生と比べると、普及の確率は低いことが容易に予測できる。

3) 今後に対する提言

大学の研究者にとっては最先端医療技術としてはインパクトが高いが、企業としては、産業技術としての見極めを慎重にすることが重要である。計測に重点を置いたとはいえ、既存の手法を応用したにすぎない面は否めない。より根本的な計測技術を開発すべきである。

臨床を見据えたフォローアップの研究開発はすでに **NEDO-TR** によってなされており、今後も段階に応じた支援をお願いしたい。

〈今後に対する提言〉

- ・ 救命に直接関連する再生医療分野は、注目度が高く、確実な結果を要求される分野でもある。多施設臨床研究において、筋芽細胞シート移植の有用性が実証されることが重要である。
- ・ 計測に重点を置いたとはいえ、既存の手法を応用したにすぎない面は否めない。より根本的な計測技術を開発すべきである。
- ・ 本テーマは心筋の再生につながる大変市場性の大きいものである。また再生医療産業の観点からも、本研究の着眼点は興味深い。今回得られた成果をもとに、デバイスの開発にこだわったさらなる展開が重要であろう。
- ・ 心筋再生技術、海外進出も可能ではないか。

〈その他の意見〉

- ・ 再生医療分野の中で、企業化と実用化の間に最も大きな障害が聳え立つ分野であり、大学の研究者にとっては最先端医療技術としてはインパクトが高いが、企業としては、産業技術としての見極めを慎重にすることが重要である。
- ・ 臨床を見据えたフォローアップの研究開発はすでに **NEDO-TR** によってなされており、今後も段階に応じた支援をお願いしたい。
- ・ 再生医療分野の中でも、心筋再生分野は、移植において失敗を許されない極めて高度な技術を要求される分野である。救命に直接関連する再生医療分野は、厚生労働省の許認可を受け易いことが予想されるが、普及すなわち実用化が極めて困難と予想される。

2. 5 角膜の再生医療プロセスの計測・評価技術開発

1) 成果に関する評価

評価方法並びにバリデーションの妥当性まで、実用化に目を向けた研究が行われており、必要性の高い技術であるとともに、学術的に完成度が高く、我が国の技術は、世界的なレベルにある。本プロジェクトで開発された細胞シート中の上皮幹細胞・前駆細胞の定量的評価システムは、角膜再生の実用化に大きく貢献すると考えられる。

しかし、細胞自体の評価技術については十分まとまっているが、本プロジェクト全体にわたるデバイス開発と連動できればなお良かった。間葉系幹細胞等の評価として提示された非侵襲の細胞評価技術が、角膜の領域でも生かされることを期待する。

また、対象が上皮細胞だけであり、内層に至る疾患には対応できないところが大きな課題である。実用化に近いところをあえてプロジェクトに取り込んで実施してきた感がある。もっと難易度の高い課題にチャレンジしてほしかった。

〈肯定的意見〉

- 技術的完成度が高く、既存技術に比べてステップアップできた。
- 角膜再生は、皮膚再生と技術的には共通する分野であり、自家培養表皮に続いて製品化されることが予想される。シート工学を応用した角膜幹細胞移植は、世界最高水準である。筋芽細胞シート移植に比べ、移植技術も簡単でありリスクも少ないことから、多くの臨床医が使用することが予想される。
- 細胞シートを用いた角膜再生医療の普及のための方策について、必要な要件が網羅的に示されている。評価方法並びにバリデーションの妥当性まで、実用化に目を向けた研究が行われており、目的に十分合致したものである。標準化活動も十分に行われたと判断した。
- 培養皮膚の次に実用化に最も近い技術であり、市場に出す場合の評価項目もほとんど決定し、妥当な評価システムである。
- 学術的に完成度が高く、有望視される。
- 臨床現場からの品質保証に関わる研究で、実に適った開発研究である。評価方法の確立は、当初の目標に達しており、また、標準化についてもおおむね完成している。
- 必要性の高い技術である。我が国の技術は、世界的なレベルにある。

〈問題点・改善すべき点〉

- 対象が上皮細胞だけであり、内層に至る疾患には対応できないところが

きな課題である。

- 学術というより、産業化に入った技術であるから、今後この方法が世界標準になれるように産業的なバックアップが必要になる。
- 細胞自体の評価技術については十分まとまっているが、本プロジェクト全体にわたるデバイス開発と連動できればなお良かったと考える。提示された方法は主に細胞の侵襲を伴う評価であり、平行作製が必要となる。間葉系幹細胞等の評価として提示された非侵襲の細胞評価技術が、角膜の領域でも生かされることを期待する。
- 実用化に近いところをあえてプロジェクトに取り込んで実施してきた感がある。もっと難易度の高い課題にチャレンジしてほしかった。
- 角膜幹細胞の長期生着が可能であることが必須であり、角膜製造時の細胞活性の評価が重要となる。本プロジェクトで開発された細胞シート中の上皮幹細胞・前駆細胞の定量的評価システムは、角膜再生の実用化において必須の技術である。

〈その他の意見〉

- ・ 角膜上皮のみの損傷に対する治療としては、培養角膜シートの移植が有効である。しかしながら、角膜実質まで損傷した場合には、培養角膜シートのみでの移植で治療が可能であるか不明である。
- ・ 国際競争が激しい先端医療技術は、標準化により技術が公開され知財の観点において危惧される面がある。知財部分はしっかり守る必要がある。

2) 実用化、事業化の見通しに関する評価

本研究テーマ対象の培養角膜自体はすでに臨床応用されており、事業化への期待は大きい。

標準化については、海外を見据えた今後の活動も期待でき、NEDO-TRにて促進されるフォローアップが達成できている。

一方、定量的評価システム自体の市場性については評価が難しい。あくまでも培養角膜自体の市場性を持って、実用化・事業化の判断をすべきである。

また、国際特許の取得状況が、若干不安である。

〈肯定的意見〉

- 角膜再生は、国内、海外で治験が進行している。実用化は近い。
- 本研究テーマ対象の培養角膜自体はすでに臨床応用されており、さまざまな経験を経たものである。市場性についてはおおかた予想のつく範囲である。再生医療の普及のために大変重要な技術であり、事業化への期待は大きい。
- シート工学技術が再生医療に貢献できる代表例が培養角膜である。既に、シート工学技術を産業化に応用する企業があるので、角膜の再生医療は成功率が高いと予想できる。
- 実用化最終段階に入った技術であると認識している。従って、産業的にこの技術を後押しするシステムを構築してほしい。
- 欧州での治験も終了していると認識しており、臨床での応用可能性は高いと考える。
- 本プロジェクトで開発された細胞シート中の上皮幹細胞・前駆細胞の定量的評価システムは、角膜再生の実用化に大きく貢献すると考えられる。
- 標準化については、海外を見据えた今後の活動も期待でき、NEDO-TRにて促進されるフォローアップが達成できている。

〈問題点・改善すべき点〉

- 産業的に成功（儲かってほしい）するためには、規制の緩和が国レベルで必要になる。厚生労働省が使用に過度の制限をつけたり、価格を不当に下げた場合、角膜再生医療は儲からない事業＝産業化に失敗してしまう。
- 国際特許の取得状況が、若干不安である。
- 多施設臨床研究を段階的に拡大し、いわゆるマーケットを構築した後に、製品化する戦略をとることが重要と思われる。
- 定量的評価システム自体の市場性については評価が難しい。すなわち、本システムの汎用性や使用デバイスなど、評価方法を中心とした検討が行わ

れていない。あくまでも培養角膜自体の市場性を持って、実用化・事業化の判断をすべきであろう。

〈その他の意見〉

- ・ 患者自身の粘膜由来の細胞から培養細胞シートを作成し移植する技術の改良により、培養角膜と同程度の性能を達成できると実用化の選択肢が増える。

3) 今後に対する提言

培養角膜を成功させるためには、多施設臨床研究を段階的に拡大し、製品化した段階で、早期に拡販できる体制を整えることが重要である。

今後この方法が世界標準になれるように産業的なバックアップが必要になる。多施設臨床研究を段階的に拡大しマーケットを構築する戦略に対して、NEDO の長期的な研究費の投入が望まれる。また、我が国の再生医療の産業化の代表例にするためには、実用性の高い分野にターゲットを絞る政策が求められると同時に、産業として成功するためには、国レベルでの規制の緩和が必要である。

また、角膜再生医療の広報活動をする 것도マーケットの構築に役立つと思われる。角膜内皮再生など、眼科分野で必要性の高い分野についてもチャレンジしていただきたい。

〈今後に対する提言〉

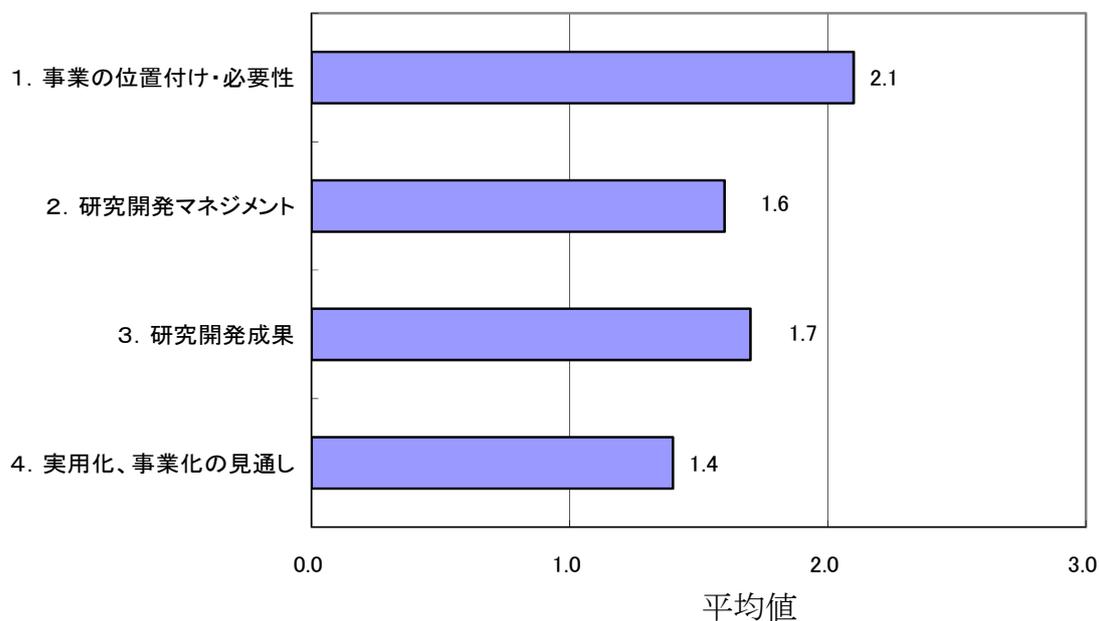
- ・ 多施設臨床研究を段階的に拡大しマーケットを構築する戦略に対して、NEDO の長期的な研究費の投入が望まれる。我が国の再生医療の産業化の代表例にするためには、実用性の高い分野にターゲットを絞る政策が求められる。
- ・ 角膜内皮再生など、眼科分野で必要性の高い分野についてもチャレンジしていただきたい。
- ・ 培養角膜自体の実用化・事業化は進んでいると理解する。これをケーススタディーとして本プロジェクト前半で出てきた評価のデバイス化など、産業化への取組が重要である。
- ・ 厚生労働省の過度な規制はやめるべきである。
- ・ 国内初の自家培養表皮は、25 年前に米国で企業化された技術を導入したものである。これに対して、シート工学を応用した自家培養角膜は、日本から発信したオリジナル技術であり、公的資金の導入は評価できる。自家培養角膜の場合は、企業化と実用化の間に大きな障害はない。ビジネスの基本は、徹底したマーケット調査を行い、ニーズにマッチした商品を販売することである。再生医療においては、直接当てはまるプロセスではないので、十分な規模のマーケットを確立してから商品を販売する戦略が望ましい。それゆえ、培養角膜を成功させるためには、多施設臨床研究を段階的に拡大し、製品化した段階で、早期に拡販できる体制を整えることが重要である。

〈その他の意見〉

- 臨床を見据えたフォローアップの研究開発はすでに **NEDO-TR** によってなされており、今後も段階に応じた支援をお願いしたい。
- 市民フォーラムやマスコミを通して、一般の人々に、角膜再生医療の広報活動を行うことが重要と思われる。このような広報活動はマーケットの構築に役立つと思われる。

3. 評点結果

3. 1 プロジェクト全体



評価項目	平均値	素点 (注)							
		C	B	A	B	A	C	A	
1. 事業の位置付け・必要性について	2.1	C	B	A	B	A	C	A	
2. 研究開発マネジメントについて	1.6	C	C	B	C	B	B	B	
3. 研究開発成果について	1.7	C	B	B	C	B	B	B	
4. 実用化、事業化の見通しについて	1.4	B	C	B	C	B	C	C	

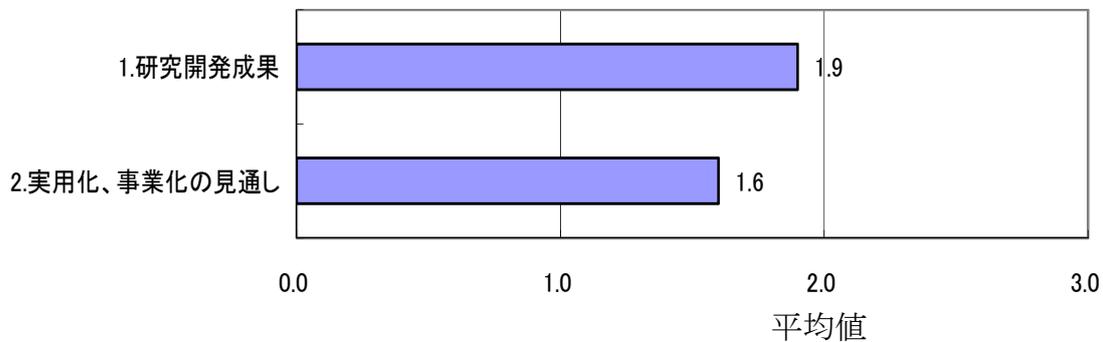
(注) A=3, B=2, C=1, D=0 として事務局が数値に換算し、平均値を算出。

〈判定基準〉

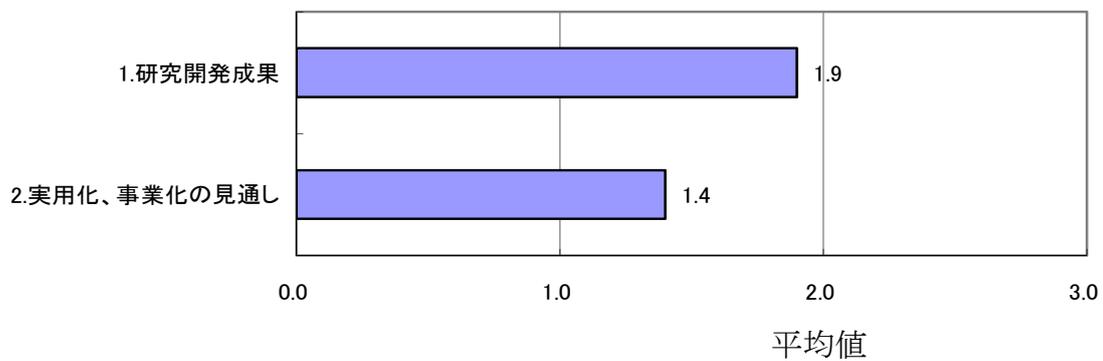
1. 事業の位置付け・必要性について	3. 研究開発成果について
・非常に重要 →A	・非常によい →A
・重要 →B	・よい →B
・概ね妥当 →C	・概ね妥当 →C
・妥当性がない、又は失われた →D	・妥当とはいえない →D
2. 研究開発マネジメントについて	4. 実用化、事業化の見通しについて
・非常によい →A	・明確 →A
・よい →B	・妥当 →B
・概ね適切 →C	・概ね妥当であるが、課題あり →C
・適切とはいえない →D	・見通しが不明 →D

3. 2 個別テーマ

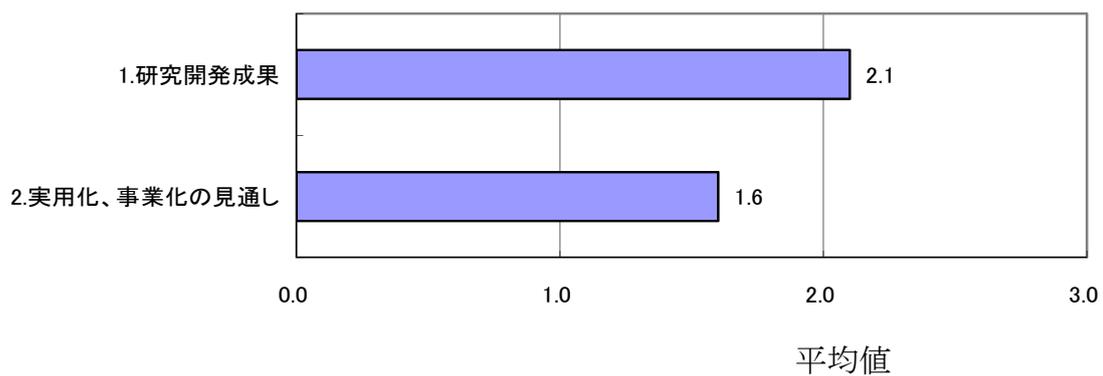
3. 2. 1 間葉系幹細胞の一次培養プロセスの計測・評価技術開発



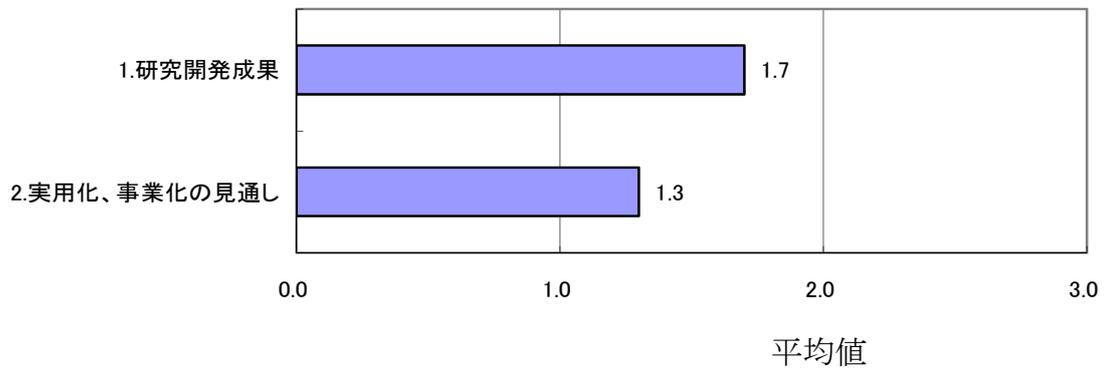
3. 2. 2 骨の再生医療プロセスの計測・評価技術開発



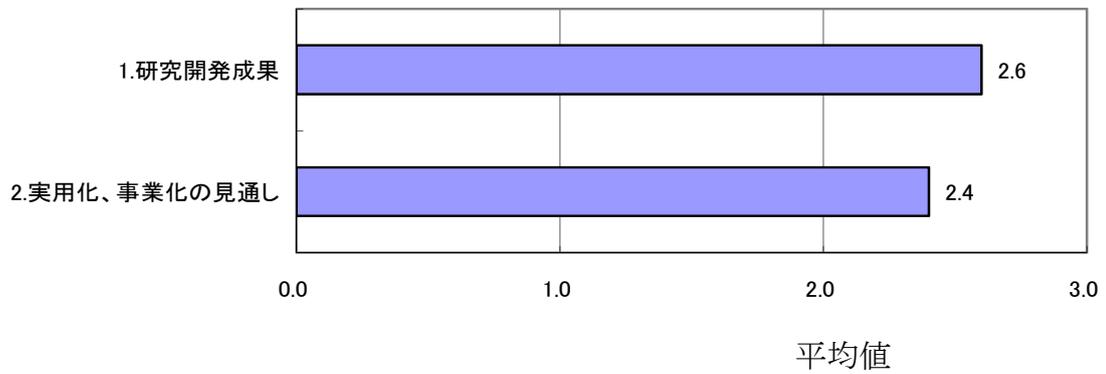
3. 2. 3 軟骨の再生医療プロセスの計測・評価技術開発



3. 2. 4 心筋の再生医療プロセスの計測・評価技術開発



3. 2. 5 角膜の再生医療プロセスの計測・評価技術開発



個別テーマ名と評価項目	平均値	素点 (注)							
3. 2. 1 間葉系幹細胞の一次培養プロセスの計測・評価技術開発									
1. 研究開発成果について	1.9	B	B	B	D	A	B	B	
2. 実用化、事業化の見通しについて	1.6	B	C	B	C	B	B	C	
3. 2. 2 骨の再生医療プロセスの計測・評価技術開発									
1. 研究開発成果について	1.9	B	B	C	C	B	B	A	
2. 実用化、事業化の見通しについて	1.4	B	C	C	C	C	B	B	
3. 2. 3 軟骨の再生医療プロセスの計測・評価技術開発									
1. 研究開発成果について	2.1	B	B	B	B	A	B	B	
2. 実用化、事業化の見通しについて	1.6	B	B	C	B	B	D	B	
3. 2. 4 心筋の再生医療プロセスの計測・評価技術開発									
1. 研究開発成果について	1.7	B	C	C	A	C	B	B	
2. 実用化、事業化の見通しについて	1.3	B	C	D	A	C	D	B	
3. 2. 5 角膜の再生医療プロセスの計測・評価技術開発									
1. 研究開発成果について	2.6	A	A	B	A	B	A	B	
2. 実用化、事業化の見通しについて	2.4	B	A	A	A	A	D	A	

(注) A=3, B=2, C=1, D=0 として事務局が数値に換算し、平均値を算出。

〈判定基準〉

1. 研究開発成果について	2. 実用化、事業化の見通しについて
・非常によい	→A ・明確 →A
・よい	→B ・妥当 →B
・概ね適切	→C ・概ね妥当であるが、課題あり →C
・適切とはいえない	→D ・見通しが不明 →D

第2章 評価対象プロジェクト

1. 事業原簿

次ページより、当該事業の事業原簿を示す。

「再生医療評価研究開発事業/
再生医療の早期実用化を目指した
再生評価技術開発」

事業原簿【公開】

担当部	独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構 バイオテクノロジー・医療技術部
-----	--

—目次—

概要	i
プロジェクト用語集	iv
I. 事業の位置付け・必要性について	I-1
1. NEDOの関与の必要性・制度への適合性	I-1
1.1 NEDOが関与することの意義	I-1
1.2 実施の効果(費用対効果)	I-1
2. 事業の背景・目的・位置付け	I-1
II. 研究開発マネジメントについて	II-1
1. 事業の目標	II-1
2. 事業の計画内容	II-1
2.1 研究開発の内容	II-1
2.2 研究開発の実施体制	II-22
2.3 研究開発の運営管理	II-24
2.4 研究開発の実用化、事業化に向けたマネジメントの妥当性	II-26
3. 情勢変化への対応	II-27
4. 中間評価結果への対応	II-27
5. 評価に関する事項	II-27
III. 研究開発成果について	III-1
1. 事業全体の成果概要	III-1
2. 研究開発項目毎の成果	III-2
3. 研究発表・講演、文献、特許等の状況	III-6
IV. 実用化、事業化の見通しについて	IV-1
1. 実用化、事業化の見通しについて	IV-1
2. 波及効果について	IV-1
(添付資料)	
イノベーションプログラム基本計画	V-1
プロジェクト基本計画	V-11
技術戦略マップ2009	V-19
事前評価関連資料(事前評価書、パブリックコメント募集の結果)	V-20
研究発表・講演、文献、特許等のリスト	V-25

概要

		作成日	平成22年7月1日			
制度・施策(プログラム)名	健康安心イノベーションプログラム／再生医療評価研究開発事業					
事業(プロジェクト)名	再生医療の早期実用化を目指した再生評価技術開発	プロジェクト番号	P05008			
担当推進部/担当者	バイオテクノロジー・医療技術部 江川 邦彦					
0. 事業の概要	<p>臨床研究が開始されている「間葉系幹細胞」、「骨」、「軟骨」、「心筋」及び「角膜」の5分野に関しては、早期の実用化が期待されている。そのためには、再生評価技術ならびに計測機器を開発し、実用化レベルでの評価基準を確立するとともに、わが国発の基準の世界標準化を図る。上記5分野の研究開発テーマは以下の通り。</p> <p>①間葉系幹細胞の一次培養プロセスの計測・評価技術開発 ②骨の再生医療プロセスの計測・評価技術開発 ③軟骨の再生医療プロセスの計測・評価技術開発 ④心筋の再生医療プロセスの計測・評価技術開発 ⑤角膜の再生医療プロセスの計測・評価技術開発</p>					
I. 事業の位置付け・必要性について	<p>現在、日本は世界に例をみない急速な高齢化社会を迎え、高齢者人口は今後急速に増加することは確実である。また、加齢とともに生活習慣病は増え続け、これに伴って重篤な合併症も今後大幅に増加し、これまでの延長線上では治療の限界と共に、医療費が年々大きく増加することが予想されている。これらの課題を乗り越える新しい治療法の実現が、国民医療の向上のために、また活力ある長寿社会の実現のためにも希求されている。この点において、再生医療、すなわちヒト細胞を用いて、これを培養し、患部に移植する治療法が新しい有望な治療法として注目を集めている。しかし、我が国においてはこれら再生医療の製品化、実用化、すなわち企業化・産業化は進んでいない。</p> <p>再生医療に際して、ヒトから細胞を採取し、これを培養し、場合によっては分化させ、また生体材料(バイオマテリアル)を足場材としてこれらと一緒に培養する一連のプロセスの効率化、移植に適切な細胞であるか否か、あるいは感染の懸念がないか否か、などをチェックし、検証を行うといった一連の評価プロセスの確立、及び使用する細胞のバリデーション(有効性、妥当性の確認)、評価方法の確立と標準化等が早期の実用化、企業化を図る上で極めて重要であり、この分野の研究開発が必要である。</p>					
II. 研究開発マネジメントについて						
事業の目標	<p>再生医療における早期実用化を目指し、既に臨床研究が開始されている「間葉系幹細胞」、「骨」、「軟骨」、「心筋・血管」及び「角膜」の5分野に関し、実用化レベルでの再生評価技術ならびに計測機器を開発する。また並行してこれらの分野の評価技術を国内標準化としてJIS(TS/TR)に提案する。さらに、将来的には国際標準としてISO等への提案を目指す。</p> <p>中間目標(平成19年度末);プロトタイプ計測装置の完成、再生医療分野におけるJIS(TS/TR)化提案体制構築。</p> <p>最終目標(平成21年度末);再生医療実用化における細胞・組織評価技術確立と評価計測装置開発、ならびにこれらの評価技術のJIS(TS/TR)化をふまえた国際標準化提案。なお、装置開発とは学会等への機器展示可能な装置の完成であり、国際標準にはISO、ASTM等がふくまれる。</p>					
事業の計画内容	主な実施事項	H18fy	H19fy	H20fy	H21fy	
	間葉系幹細胞の一次培養プロセスの計測・評価技術開発	プロトタイプ開発	→	有効性評価	→	
	骨の再生医療プロセスの計測・評価技術開発	プロトタイプ開発	→	有効性評価	→	
	軟骨の再生医療プロセスの計測・評価技術開発	プロトタイプ開発	→	有効性評価	→	
	心筋の再生医療プロセスの計測・評価技術開発	細胞シートの検討	→	判定基準確立	→	
	角膜の再生医療プロセスの計測・評価技術開発	評価技術開発	→	評価用試薬・消耗品のキット化	→	

	標準化推進						
				各テーマ毎に対応			
開発予算 (会計・勘定別に事業費の実績額を記載)(単位:百万円) 契約種類:(委託)	会計・勘定	H18fy	H19fy	H20fy	H21fy	総額	
	一般会計	183	221	157	155	716	
	特別会計 (電源・需給の別)						
	加速予算 (成果普及費を含む)		60				
	総予算額	183	221	157	155	716	
開発体制	経産省担当原課	商務情報政策局・サービス産業課・医療・福祉機器産業室					
	プロジェクトリーダー	独立行政法人産業技術総合研究所 セルエンジニアリング研究部門 組織・再生工学研究グループ 研究部門長 大串 始					
	委託先	技術研究組合医療福祉機器研究所(参加79社) (再委託先)京都大学、東海大学、大阪大学、東京女子医科大学、東北大学、北海道大学、日本大学 三洋電機(株)、オリンパス(株)、(株)エフケー光学研究所 (独)産業技術総合研究所					
情勢変化への対応	平成18年度、平成19年度の成果を基礎に、更なる研究開発の進展のため、具体的な標準化計画を提出ならびに装置開発に関わる3分野(「間葉系幹細胞の一次培養プロセスの計測・評価技術開発」、「骨の再生医療プロセスの計測・評価技術開発」、「軟骨の再生医療プロセスの計測・評価技術開発」)に、総額60百万円の加速予算が配賦された。						
中間評価結果への対応	平成19年度実施の自主中間評価結果を受け、「軟骨の再生医療プロセスの計測・評価技術開発」のサブテーマ「三次元支持体内で培養中の軟骨組織の非接触・非侵襲的体積弾性率計測装置の開発」については研究開発を中断した。又、同じく自主中間評価結果にて、「間葉系幹細胞の一次培養プロセスの計測・評価技術開発」のサブテーマ「間葉系幹細胞増殖活性を評価するための、細胞厚みならびに細胞面積を測定する装置」の開発については、汎用性を重視したものと、学術的に技術精度を重視した二つの方式の目的を明確にして進めることとした。						
評価に関する事項	事前評価	平成17年度「再生医療の早期実用化を目指した再生評価技術開発プロジェクトに係るフィージビリティスタディ」の成果を受け、公募					
	中間評価	平成19年度 自主中間評価実施 担当部: バイオテクノロジー・医療技術開発部					
	事後評価	平成22年度 事後評価実施 担当部: 研究評価部					
Ⅲ. 研究開発成果について	<p>平成21年度に最終目標を達成した。以下に研究開発項目毎の成果をまとめる。</p> <p>研究開発項目① 間葉系幹細胞の一次培養プロセスの計測・評価技術開発 培養中に細胞特性の違いを簡便かつ高精度に評価する技術および計測装置の開発のため、細胞接着面近傍のみを励起できるエバネセント光を利用して、蛍光標識した抗体で染色した間葉系幹細胞を余剰抗体未洗浄のまま、通常の培養フラスコで観察可能な試作機を完成させた。又、増殖能の高い細胞は、小型で細胞核部分での厚みが増加している傾向にあることから、核にあたる部分の細胞厚みと平面形態から細胞増殖活性を評価する技術ならび装置の開発をおこなった。汎用顕微鏡に後付け可能なシステムにするため、焦点位置を簡便に上下動させる機構を持つ計測装置の試作機を完成させた。並行して、透過型位相シフトレザ干渉顕微鏡(PLM)を用いて高い精度で計測する技術を開発した。これらの試作機はバイオジャパン 2009 への展示をおこなった。間葉系幹細胞の一次培養過程における形質転換に関する安全性を担保する評価基準として、p16 遺伝子の変異のうちプロモーター領域のメチル化を検出する技術の開発を目標とし、PCR 法と RT-MSP 法の組み合わせにより、1 万個に 1 個の割合でメチル化細胞が混在していても検出できる方法を開発した。この方法を TR 案として纏め提案した。</p> <p>研究開発項目② 骨の再生医療プロセスの計測・評価技術開発 骨基質産生量を非侵襲的ならびに経日的に高い精度で計測する技術および計測装置の開発のため、骨基質の形成過程で新生骨に取り込まれる性質を持つカルセインやテトラサイ</p>						

	<p>クリン等の蛍光物質を利用して、その蛍光強度から骨基質量、すなわち再生培養骨量を定量的に測定できる計測装置を開発した。試作機はバイオジャパン 2009 への展示もおこなった。計測技術に関しては ASTM の F04.43 に規格案を登録し関係者による討議を継続している。</p> <p>研究開発項目③ 軟骨の再生医療プロセスの計測・評価技術開発 関節軟骨の移植後の再生経過診断を行うために、DT-MRI 法による関節軟骨の構造判定技術を開発した。測定したデータを取り纏め TR 案を作成・提案し、さらに、国際標準規格化を目指し、ISO/TC150 の Preliminary Work Item に進めることとなった。又、軟骨の主要な機能である力学特性と性状を非侵襲的に計測するために、光音響法による培養軟骨の粘弾性計測と、時間分解自家蛍光スペクトルによる性状評価を可能とする技術の開発を行なった。軟骨物性計測と性状評価に同一のレーザーを励起光源として採用し、同時計測を可能にした。標準化としては ASTM の F04.04 に登録しドラフトを作成した。又、バイオジャパン 2008 にプロトタイプ装置を展示した。</p> <p>研究開発項目④ 心筋の再生医療プロセスの計測・評価技術開発 多点基板電極上で細胞シートの状態を確認し電極からの刺激に対して応答を検出するソフトの開発と、多点基板電極上から細胞シートを回収できる電極皿の開発を行った。筋芽細胞シート移植後の心臓表面の活動電位変化を計測し、移植細胞シートに起因するような活動電位変化は認められなかったことから、筋芽細胞シート移植の安全性を評価することが可能となり、有用性が示された。これらのデータの臨床研究へのフィードバックと、心臓に対する細胞シート移植のガイドライン案の作成を行った。</p> <p>研究開発項目⑤ 角膜の再生医療プロセスの計測・評価技術開発 培養上皮細胞シートに必要な評価項目を設定し、データを TR 案として纏め提案して TR-T0014 として承認された。さらに、経上皮電気抵抗(TER)を用いた新規細胞シート評価法を開発し、評価システムの最適化を実施している。</p> <table border="1" data-bbox="464 994 1409 1144"> <tr> <td>投稿論文</td> <td>314件</td> </tr> <tr> <td>特許</td> <td>出願済 32件(うち国際出願6件)</td> </tr> <tr> <td>その他の外部発表 (プレス発表等)</td> <td>新聞発表 3件、学会展示 6件、シンポジウム開催 2件</td> </tr> </table>	投稿論文	314件	特許	出願済 32件(うち国際出願6件)	その他の外部発表 (プレス発表等)	新聞発表 3件、学会展示 6件、シンポジウム開催 2件
投稿論文	314件						
特許	出願済 32件(うち国際出願6件)						
その他の外部発表 (プレス発表等)	新聞発表 3件、学会展示 6件、シンポジウム開催 2件						
IV. 実用化、事業化の見通しについて	<p>間葉系幹細胞の一次培養プロセスの計測・評価技術開発では、観察・計測用光学機器(顕微鏡)、バイオ関連機器を事業展開している企業と大学が連携することにより、間葉系幹細胞の表面分子を培養状態のまま観察したり、培養中の細胞の厚みや面積を無菌的・非侵襲的に計測することで、培養細胞の均質性や分化状況を簡便に確認することを可能とする計測・評価機器の実用化、事業化を視野に入れた研究開発および課題解決に向けた取り組みを行っている。成果の一部は、バイオジャパン 2009 での試作機の展示発表に反映されており、平成 24 年度以降に実用化されることが期待されている。</p> <p>また、骨、軟骨、心筋、角膜の再生医療プロセスの計測・評価技術開発では、主として計測・評価技術手法の標準化提案に向けた取り組みを行っており、角膜再生に関しては JIS/TR_T0014「角膜上皮疾患治療用培養上皮細胞シートの試験方法」として平成 21 年 12 月に承認されている。</p> <p>本プロジェクトの成果によって、細胞培養評価法、組織形成評価法の研究開発が進展し、再生医療の実用化レベルでの評価基準の確立が期待できる。これにより、ヒトから細胞を採取し、体外で培養、必要に応じて組織に分化させ、最終的に患者に移植・治療するまでの再生医療プロセスの早期実用化、産業化が期待できる。</p>						
V. 基本計画に関する事項	<table border="1" data-bbox="464 1619 1409 1758"> <tr> <td>作成時期</td> <td>平成18年3月 作成</td> </tr> <tr> <td>変更履歴</td> <td>平成20年3月 改訂(平成19年12月開催の自主中間評価結果の反映) 平成20年7月 改訂(イノベーションプログラム基本計画の制定により、「(1)研究開発の目的」を記載)</td> </tr> </table>	作成時期	平成18年3月 作成	変更履歴	平成20年3月 改訂(平成19年12月開催の自主中間評価結果の反映) 平成20年7月 改訂(イノベーションプログラム基本計画の制定により、「(1)研究開発の目的」を記載)		
作成時期	平成18年3月 作成						
変更履歴	平成20年3月 改訂(平成19年12月開催の自主中間評価結果の反映) 平成20年7月 改訂(イノベーションプログラム基本計画の制定により、「(1)研究開発の目的」を記載)						

プロジェクト用語集

間葉系幹細胞 (MSC) ;

間葉系幹細胞の「間葉」とは、胎児期の細胞のうち、のちに内臓などになる実質的な細胞のすき間を埋めるものを指す。最近、骨髄の中にある間葉系幹細胞が、ES細胞に近い能力を秘めていることが分かってきた。間葉系幹細胞は、成長が進むと、骨、軟骨、脂肪、心臓、神経、肝臓の細胞などになることが確認され、「第二の万能細胞」として注目を浴びている

ES細胞;

胚幹細胞(Embryonic Stem Cell)の略称で、人体を形づくるあらゆる細胞に変ぼうすることのできるおおもとの細胞であるとともに、変ぼうする前の状態のまま自らをいくらでも分裂させて増やすことができる特性を持っている。

培養;

多細胞生物の細胞や組織の一部、或いは微生物を人工的な環境下で育てる事である。

組織培養(そしきばいよう; tissue culture)は、生物学関係において動物や植物といった組織分化の著しい多細胞生物の組織(片)を維持・培養することである。

ゲノム及びエピゲノム;

エピゲノムとはゲノムとエピジェネティック情報の総体を指し、エピジェネティクスとは「塩基配列の変化(変異)を伴わず細胞世代を超えて継承される遺伝子機能の変化、またはこの現象を研究する学問領域」である。ゲノムのDNAにある情報が生命の設計図であるとする、エピゲノムは設計図を読むための指図書と言え。エピゲノムには、なぜヒトが病気になるのか、良い病気、悪い病気の違い、生活習慣やストレス、年齢、生活環境の影響などが表されており、それらを解析することにより、人類の未来に強く貢献できると考えられる。

カルセイン;

蛍光検出試薬であり、カルシウム錯体が強い蛍光を示すことが特徴で、これを利用したカルシウムの分析に広く使用される。青領域の可視光(490nm付近)で励起され黄緑色(約515nm)の蛍光を発する。

ランゲンドルフ灌流装置;

心臓の拍動に必要な酸素と栄養は生体内では血液から供給されており、心臓にから送り出された血液は大動脈を通過して体全体に向かう際に、その一部が心臓を出た直後に大動脈から分岐する冠血管(冠状動脈)をい。動物などから摘出された生きた心臓にから送り出された血液が大動脈を通過して体全体に向かう際に、その一部が心臓を出た直後に大動脈から分岐する冠血管(冠状動脈)を通過して、心臓自身を隅々まで灌流している。この、冠状動脈を介して、酸素と栄養を心臓自身を隅々まで灌流させる装置。

In situ;

ラテン語で「本来の場所にて」であり、現在は種々の学問で「その場」の意味で用いられる。

分子生物学などでは、実験において「生体内の本来の場所での」という意味で用いられる。in vivo も生体内であるが、in vivo が試験管などで培養された細胞内での実験を指すことがあるのに対し、in situ はその細胞が由来する生物個体内の本来あるべき場所における実験を意味する。

スティーブンス・ジョンソン症候群;

別名、皮膚粘膜眼症候群とも言われ、さらに症状がひどい状態が、中毒性表皮壊死症(TEN)(別名:ライエル症候群)と言われる。発熱があり、赤い斑点が全身にできるということからはじまり、水ぶくれができやけどのように皮膚がむける。また目の結膜や角膜もおかされ、最悪の場合は目の表面が皮膚化する。失明、極端な視力低下をする病気である。

ウェスタンブロット;

ウェスタンブロッティング (Western blotting; WB) は電気泳動によって分離した蛋白質を膜に転写し、

任意の蛋白質に対する抗体でその蛋白質の存在を検出する手法。単にウェスタンブロットとも言われる。

前駆細胞；

1個の細胞が分裂してさまざまな組織、器官、臓器ができ上がって行く過程で、細胞が分化に至るまでには、「決定 (determination)」と「最終分化 (terminal differentiation)」という概念的に2つの異なった事象が起こる。「決定」段階の細胞を前駆細胞と言う。たとえば軟骨ができ上がるためには「未分化」な細胞が「決定」を受けて軟骨の前駆細胞になるが、この段階ではこの細胞は軟骨細胞だけで発現する遺伝子を発現していないため、まだ軟骨細胞ではない。軟骨細胞になる決定を受けているということで、前駆細胞と言う。

幹細胞；

細胞分裂を経ても、同じ分化能を維持する細胞のこと。発生における細胞系譜の幹 (stem) になることから名付けられた。通常は幹細胞から生じた二つの娘細胞のうち、一方は別の種類の細胞に分化するが、他方は再び同じ分化能を維持する。この点で他の細胞と異なっており、発生の過程や、組織・器官の維持において細胞を供給する役割を担っている。

幹細胞では分化を誘導する遺伝子の発現を抑制する機構が働いている。

エバネセント光；

境界面近傍での限定された領域における励起のために用いられる特殊な光である。特に、全反射状態では、境界面から指数関数的に減衰する電磁場(定在波)が生じ、このように全反射からしみだす場を「エバネッセント場(光)」と呼ぶ。

DT (Diffusion tensor)-MRI 法

画像診断装置である MRI 装置による特殊撮像法の一つで、生体組織内におけるプロトンの拡散現象を信号として検出し、検出した信号をテンソルとして処理することで、生体組織における方向性を画像化する技術。

I. 事業の位置付け・必要性について

1. NEDOの関与の必要性・制度への適合性

1.1 NEDOが関与することの意義

現在、日本は世界に例をみない急速な高齢化社会を迎え、高齢者人口は今後急速に増加することは確実である。また、加齢とともに生活習慣病は増え続け、これに伴って重篤な合併症も今後大幅に増加し、これまでの延長線上では治療の限界と共に、医療費が年々大きく増加することが予想されている。これらの課題を乗り越える新しい治療法の実現が、国民医療の向上のために、また活力ある長寿社会の実現のためにも希求されている。この点において、再生医療、すなわちヒト細胞を用いて、これを培養し、患部に移植する治療法が新しい有望な治療法として注目を集めている。しかし、我が国においてはこれら再生医療の製品化、実用化、すなわち企業化・産業化は進んでいない。

再生医療に際して、ヒトから細胞を採取し、これを培養し、場合によっては分化させ、また生体材料(バイオマテリアル)を足場材としてこれらと一緒に培養する一連のプロセスの効率化、移植に適切な細胞であるか否か、あるいは感染の懸念がないか否か、などをチェックし、検証を行うといった一連の評価プロセスの確立、及び使用する細胞のバリデーション(有効性、妥当性の確認)、評価方法の確立と標準化等が早期の実用化、企業化を図る上で極めて重要であり、この分野の研究開発が必要である。

再生医療における評価技術の開発ならびに再生医療の実用化を促進し、「健康寿命の延伸」に資するために、産学官の連携を強化し、新しい医療技術の開発とともに、医療産業分野における産業競争力を発展させるには、NEDOによる国家的研究開発体制と支援が不可欠である。

1.2 実施の効果(費用対効果)

本プロジェクトは、平成18年度より、「間葉系幹細胞」「骨」「軟骨」「心筋」及び「角膜」の5分野に関して、再生評価技術ならびに計測装置を開発するとともに、JIS 化を考慮した ISO 等への国際標準規格化提案を目標としている。間葉系幹細胞の活性や形質転換評価、再生分野での骨基質・再生軟骨評価技術と計測装置開発ならびに心再生・角膜再生評価技術開発がおこなわれてきた。その結果、骨基質評価手法ならびに再生軟骨評価手法については、ASTM international への標準化案件の登録が済み、国際標準規格化提案が実現しつつある。また、角膜再生分野では JIS 化提案体制構築を考慮した、TR 作成に着手している。間葉系幹細胞及び骨基質の評価技術に関しては装置開発の加速度的進展により、上市に目処がたちつつある。これらの成果により、平成18年春に32.8百万円ならびに平成19秋に60.0百万円の加速財源配賦の実績を有している。また、平成19年10月29日に開催された「総合科学技術会議」にて、本プロジェクトは、「社会還元を加速するプロジェクト」のうち「失われた人体機能を補助・再生する医療の実現」として登録が認められた。これらの成果は、本プロジェクトの費用対効果が非常に高いことを示す客観的な証左である。

2. 事業の背景・目的・位置付け

平成17年度実施の NEDO 委託事業「再生医療の早期実用化を目指した再生評価技術開発プロジェクトに係るフィージビリティスタディ」の成果を基礎に、①間葉系幹細胞、②骨、③軟骨、④心筋及び⑤角膜の5分野について、再生評価技術開発や計測機器開発を実施する。並行して、これら5分野の評価技術ならびに評価装置の標準化提案を進める。①から⑤の5分野のプロジェクトを実施するに当たり、医療福祉機器研究所は5つのテーマの成果である再生評価技術ならびに評価装置の標準化を推進するために、標準化推進体制を構築し、具体的なJIS又はTS/TR原案作成などの作業を進める。さらに5分野全体についての再生医療の包括的観点からの統一性のあるプロジェクトを可能ならしめるために、横断的な組織として技術開発委員会を設置し運営する。技術開発委員会においては再生医療の基本事項や基盤的な情報を共有し、5分野において効率的かつ質的にも高いレベルに揃えた調査を実施・推進する。また、NEDOが委託する研究開発テーマ、調査研究テーマを受託し、円滑に実施してきた豊富な実績と経験を踏まえて、本プロジェクトにおいても再委託先の研究機関や連名契約先企業との契約や取りまと

め、検査等を適切にかつ円滑に実施する。プロジェクトリーダーの産業技術総合研究所は、再生医療関連の臨床研究や研究開発におけるこれまでの豊富な実績と経験を踏まえて、技術開発委員会等を通じて適切な助言や情報の提供等を行う。

平成18年度、平成19年度は、これらの5分野に関して、再生評価技術ならびに計測機器を開発するとともに、これらの分野における JIS 化を考慮した ISO 等への国際標準提案をおこなうため以下のプロジェクトを実施する。プロジェクトリーダーは再生医療の実用化研究において指導的な役割を果たしている産業技術総合研究所が務め、これまでの臨床研究等の成果と実績を基盤として再生医療の早期実用化の観点にたちプロジェクトを遂行する。また、再生医療関連の臨床研究や研究開発におけるこれまでの豊富な実績と経験を踏まえて、技術開発委員会等を通じて適切な助言や情報の提供等を行う。

II. 研究開発マネジメントについて

1. 事業の目標

臨床研究が開始されている「間葉系幹細胞」、「骨」、「軟骨」、「心筋」及び「角膜」の5分野に関しては、早期の実用化が期待されている。そのためには、再生評価技術ならびに計測機器を開発し、実用化レベルでの評価基準を確立するとともに、わが国発の基準の世界標準化を図る必要がある。本プロジェクトは、経済産業省が推進する「健康安心プログラム」の一環として実施する。再生医療における評価技術の開発ならびに計測機器開発を促進し、「健康寿命の延伸」に資するために、産学官の連携を強化し、医療産業分野における産業競争力を強化することを目指すものである。そこで、平成18年度、平成19年度は、これらの5分野に関して、再生評価技術ならびに計測機器を開発するとともに、これらの分野における JIS 化を考慮した ISO 等への国際標準提案をおこなうため以下のプロジェクトを実施する。プロジェクトリーダーは再生医療の実用化研究において指導的な役割を果たしている産業技術総合研究所が務め、これまでの臨床研究等の成果と実績を基盤として再生医療の早期実用化の観点にたちプロジェクトを遂行する。

2. 事業の計画内容

2.1 研究開発の内容

① 間葉系幹細胞の一次培養プロセスの計測・評価技術開発

(1) 「間葉系幹細胞の培養モニタリング評価技術と計測機器開発」

(1)-1 エバネセント光を用いて間葉系幹細胞の特性や培地微量成分を計測する技術の開発(産業技術総合研究所 三洋電機)

間葉系幹細胞は、培養容器の底面に接着して増殖するため、細胞特性を測定するためには、培養容器の表面から剥がす必要がある。しかし、この方法だと、同一細胞を経時的に測定することができず、治療に用いる細胞そのものの細胞特性を評価することは不可能である。間葉系幹細胞を培養容器の底面から剥がすことなく培養状態のまま、細胞特性を測定する技術、例えば細胞表面の極めて近傍を励起することが可能なエバネセント光を用いて、細胞表面から発生する蛍光を測定する方法が確立できれば、細胞の特性を簡便かつ継続的にモニタリングすることができる。このとき、例えば、間葉系幹細胞の表面に特異的に発現している表面分子に対する蛍光標識抗体を用意しておいて培養細胞とこの抗体との結合状態を観察することで、他の細胞、あるいは、分化した細胞と間葉系幹細胞との識別ができ、培養細胞の細胞特性を評価することが可能となる。

平成18年度、平成19年度は、培養中の間葉系幹細胞を培養状態のままモニタリングする技術ならびに細胞特性や培養液中成分などを蛍光測定により簡便かつ安価に計測する技術開発を産業技術総合研究所と三洋電機株式会社とで共同でおこなう。具体的には、まず、エバネセント光を用いて蛍光測定するための全反射光学系システムの構築をおこなう。続いて、構築したシステムにより、間葉系幹細胞の細胞特性や培養液成分を計測する技術を開発する。細胞特性や培養液成分の計測については、細胞表面分子や測定対象成分に特異的に結合する蛍光標識抗体を用意し、この抗体との反応を高感度で簡便に検出できる技術を検討する。いずれの場合においても、励起光の干渉を抑えて高感度な蛍光測定を可能とする技術開発をおこなう。

平成20年度、平成21年度は、細胞特性計測技術を確立するために、エバネセント光を用いて、細胞表面分子に対する蛍光標識抗体の結合を計測する技術の開発をおこなう。具体的には、間葉系幹細胞の特性評価に利用する細胞表面分子に対する蛍光標識抗体の選定や計測プロトコールの検討をおこなう。また、これまでに得られた知見を基にして細胞特性計測装置を開発する。エバネセント光による蛍光検出のパラメータ(励起光強度、入射角、フィルター等)の最適化をおこなうとともに、定量化するためのソフトウェアの開発をおこなう。集積したデータを基にして学会等への機器展示可能な細胞表面分子計測装置を開発する。

以下において、()は(4)実施計画の事業項目番号に対応する。

平成18年度

これまで、エバネセント光を発生させる全反射系システムについてはガラス表面で試されてきた。培養中の間葉系幹細胞を用いて、エバネセント光による蛍光計測をおこなうため、培養フラスコ表面での全反射系システムの構築をおこなう。その後、培養フラスコとスライドグラスでのエバネセント光による蛍光計測の比較検討をおこなう。(①-(1)-1-1, ①-(1)-1-2)。この比較研究をもとに、実際の培養間葉系幹細胞を用いた計測技術の基盤を確立する(①-(1)-1-3)。

平成19年度

細胞特性や培養液成分の蛍光計測技術開発のため、励起光に干渉されない高感度測定可能性を検討する(①-(1)-1-3, ①-(1)-1-4, ①-(1)-1-5)。この検討には、1種類の抗体を用いる方法に加えて、複数の抗体を利用する方法(例えば、二重染色法や蛍光共鳴法など)も含める。また、間葉系幹細胞の表面分子や培養液中に含まれる増殖因子などの微量成分の評価に適した抗体について、特に間葉系幹細胞の表面分子に集中して選択をおこなう(①-(1)-1-6)。間葉系幹細胞の培養容器表面でのエバネセント光による蛍光検出技術の開発のため、励起光の導入方法、受光部の光学系、光源、受光素子などの計測機器の基礎データを集積し、得られた基礎データをもとに、まず実験の再現性を上げるためのプロトタイプ機器を製作し、特に光学系の基本性能についての評価をおこなうことで改良すべき課題を抽出する(①-(1)-1-7, ①-(1)-1-8)。次いで、改良型のプロトタイプ機を製作し、細胞評価ならびに微量成分評価の基本方式について検討をおこなう(①-(1)-1-9)。

平成20年度

細胞特性の計測技術開発のため、間葉系幹細胞の表面分子に対する蛍光標識抗体について選択をおこなう(①-(1)-1-6)とともに、試薬調整から測定までのプロトコールの検討をおこなう(①-(1)-1-4)。また、従来法としての蛍光顕微鏡観察やフローサイトメータ測定との比較検討をおこなう(①-(1)-1-10)。間葉系幹細胞の培養容器表面でのエバネセント光による蛍光検出技術の開発のため、平成19年度に製作したプロトタイプ装置の課題(広範囲の観察領域の確保、照明ムラの低減、感度・精度の向上、励起光入射位置ズレの補正、多波長測定への対応など)に対する解決策について検討し、光学系の基本性能についての評価をおこなう(①-(1)-1-9)。また、定量化するためのソフトウェアの開発をおこなう(①-(1)-1-11)。

平成21年度

細胞特性を計測するため、改良試作機による測定結果と従来法との比較検討をおこない(①-(1)-1-9、①-(1)-1-10)、間葉系幹細胞の表面分子に対する蛍光標識抗体の候補(①-(1)-1-6)、および、プロトコールの決定(①-(1)-1-4)をおこなう。また、これまでの知見を基にして、蛍光検出の最適なパラメータ(励起光強度、入射角、フィルターなど)をもつ計測装置を製作するとともに、開発した定量化ソフトウェアの組み込みを行い、学会等への機器展示可能な細胞表面分子計測装置を開発する(①-(1)-1-9、①-(1)-1-11、①-(1)-1-12)。

(1)-2 間葉系幹細胞の増殖活性を評価するための細胞厚みならびに細胞面積を測定する技術と計測装置の開発(産業技術総合研究所、オリンパス、エフケー光学研究所、北海道大学)

a) 産業技術総合研究所 オリンパス

間葉系幹細胞は骨髄等から採取され、培養による増殖が可能である。間葉系幹細胞を用いた再生医療の実用化には、一次培養プロセス中に増殖させた細胞が移植時に期待する機能を持っていることを、培養途中で簡便に、なおかつ治療に用いる細胞そのものを評価できるシステムが必要である。特に間葉系幹細胞としての性質および増殖活性が維持されているかを簡便に評価できるシステムの構築が希求されている。細胞表面の様々な分子(表面抗原)の発現パターンは、細胞の種類や活性を知る手掛かりになることが知られている。これを利用して間葉系幹細胞の細胞増殖活性を評価することが可能であると考えられる。また、我々はこれまでの臨床応用研究の過程で、培養中の間葉系幹細胞の核が平たく薄くなり細胞形態が扁平になると、増殖速度が落ちることも経験してきている。この点において、我々は、平成17年度の再生医療F/Sで、既存の原子間力顕微鏡を用いて測定した間葉系幹細胞の厚みと細胞増殖活性の相関を検討し、間葉系幹細胞の増殖能の高い細胞は、増殖能の低い細胞に比し、小型で細胞核部分での厚みが増加している傾向にあることを見出している。平成18年度～平成21年度は、間葉系幹細胞の表面抗原、また核にあたる部分の細胞厚みと光学顕微鏡像による細胞(平面)形態から、培養中の細胞増殖活性度の評価が可能かどうかを検討し、これらの指標を用いて細胞増殖活性を評価する技術ならびに増殖活性を測定する装置の開発を産業技術総合研究所とオリンパス株式会社とで共同でおこなう。

平成18年度、19年度は、産業技術総合研究所が所有する種々臨床応用グレードのヒト間葉系幹細胞を用い、細胞自動細胞分取装置(FACS)を用いて増殖能の異なる細胞を分取し、表面抗原解析ならびに遺伝子発現解析をおこなう。光学顕微鏡による細胞厚み計測法として、培養容器に接着した間葉系幹細胞の位相像を取得し、画像解析ソフトによる画像処理により細胞厚みならびに細胞面積に対応した数値情報を取得する。これらの数値情報と細胞増殖活性との相関を検討することにより、間葉系幹細胞の増殖活性を評価する技術の開発をおこなう。評価技術開発と並行して、プロトタイプ計測装置を製作し、再生医療用培養細胞の細胞増殖活性評価装置としての有効性を評価する。

平成20年度、平成21年度は、実際に再生医療現場において使用可能な計測装置を開発し、学会等の展示会にて展示をおこなう。具体的には、再生医療従事者がルーチンで使用している培養顕微鏡に細胞厚み評価機能を付加可能な計測装置の設計・組立をおこなう。また、製作した装置を用いて、産業技術総合研究所で保有している患者由来の間葉系幹細胞を計測し、細胞増殖活性度を評価可能な厚み計測精度を有しているか等の評価検討をおこなう。これまで細胞厚みと細胞増殖の相関性を示すデータを取得し、さらにその相関は細胞老化に関連していることを明らかにしたが、厚みと増殖のメカニズムについて引き続き生物学的解析をおこなう。加えて「細胞観察機能付自動搬送インキュベータ」を用いて、増殖中の細胞を追跡し、解析をおこなう。それら研究で得られた知見を装置製作にフィードバックすることで計測装置の完成度を高め、最も再生医療用細胞培養技術者にアピールできる学会等の展示会を選定し、展示をおこなう。又、これらに関連する国内・海外関連学会での調査を行い、得られた情報を開発に反映させ、細胞の活性度を評価する同様の装置の発表があれば、それらとは差別化する特徴を持った装置の完成を目指す。

平成18年度

初代培養の間葉系幹細胞を「細胞観察機能付自動搬送インキュベータ(購入予定)」で培養状態のまま観察するシステムを構築する(①-(1)-2-5)。培養状態における間葉系幹細胞の増殖能と形態計測技術および装置開発にむけて、増殖能の異なる細胞集団 FACS を用いて選択的に回収(①-(1)-2-1)して、これらの表面抗原解析、遺伝子発現解析をおこなう(①-(1)-2-2)とともに、細胞厚み・面積を測定する技術を確立する(①-(1)-2-3)。これらに関連する最新の情報の調査を目的に、国内・海外関連学会に出席する。(①-(1)-2-9)

国内関連学会

- ・日本組織工学会(9月・京都)
- ・日本運動器移植・再生医学研究会(9月・東京)
- ・日本バイオマテリアル学会(11月・東京)

海外関連学会

- ・Bioceramics 19(10月・中国)
- ・Stem Cells in Tissue Engineering(10月・スペイン)

平成19年度

細胞の厚みを細胞の大きさの数%程度の精度で測定した値でも、その増殖活性を確度高く評価できることを考慮し、プロトタイプ機器の製作に向けた光学顕微鏡を用いたデータを蓄積する(①-(1)-2-6)。光学顕微鏡で間葉系幹細胞の細胞厚みを $3\mu\text{m}$ あるいはそれ以下の精度で非侵襲的・継続的に計測でき、厚み測定の精度向上のための培養顕微鏡フォーカス駆動を付加したプロトタイプ計測装置を製作し、信頼性評価をおこなう(①-(1)-2-7, ①-(1)-2-8)。これらに関連する国内・海外関連学会での調査をおこなう。(①-(1)-2-9)

国内関連学会

- ・日本炎症・再生医学会(8月・東京)
- ・日本生物工学会(9月・広島)
- ・日本組織工学会(11月・東京)
- ・日本バイオマテリアル学会(11月・大阪)
- ・日本生物物理学会(12月・横浜)
- ・日本分子生物学会・日本生化学会(12月・横浜)
- ・TERMIS Asia-Pacific chapter(12月・東京)
- ・Asia Biomaterials Congress(12月・つくば)
- ・日本再生医療学会(3月・名古屋)

海外関連学会等

- ・ASTM international F04 TEMPs(5月・米国)
- ・Adult Stem Cell in Regenerative Medicine(8月・米国)
- ・ISO/TC150(9月・中国)
- ・Bioceramics 20(10月・フランス)
- ・ASTM international F04 TEMPs(11月・米国)

平成20年度

平成21年度に学会等に展示可能な計測装置の開発に着手する。設計のための検討(①-(1)-2-10)、厚み計測精度向上の検討(①-(1)-2-11)をし、設計(①-(1)-2-12)を行う。その設計にもとづき加工および組立(①-(1)-2-13)をおこない、同時にソフトの設計(①-(1)-2-14)をおこなう。一方、細胞の生物学的解析(①-(1)-2-15)や増殖過程の細胞のトレース(①-(1)-2-16)をおこない、装置開発に有用なデータを構築する。又、これらに関連する国内・海外関連学会での調査をおこなう。(①-(1)-2-9)

平成21年度

平成21年度は、患者由来の間葉系幹細胞等を用いて製作した計測装置の評価(①-(1)-2-17)をおこない、細胞の生物学的解析(①-(1)-2-15)や増殖過程の細胞のトレース(①-(1)-2-16)にて構築したデータも反映させた上で改良(①-(1)-2-18)し、学会等にて展示(①-(1)-2-19)をおこなう。又、これらに関連する国内・海外関連学会での調査を行い、得られた情報を開発に反映させ、細胞の活性度を評価する同様の装置の発表があれば、それらとは差別化する特徴を持った装置の完成を目指す。(①-(1)-2-9)

b) エフケー光学研究所 北海道大学

従来、間葉系幹細胞の増殖活性や未分化状態の評価には以下のような方法が採用されていた。

1) 増殖活性 : 培養中に細胞量をトリパンブルー染色法、MTTアッセイ法等により定量し、その時間変化速度から増殖速度を算出して増殖活性とする方法、デオキシウリジン等、特定の核酸化合物の取り込み速度により増殖活性を示す方法

2) 未分化状態 : 特定の分化状態あるいは未分化状態で発現する遺伝子の発現量を定量的RT-PCR法等により定量し分化状態あるいは未分化状態を示す方法、特定の分化状態あるいは未分化状態で細胞表面に提示される表面抗原タンパク質の有無を免疫染色とフローサイトメトリーにより示す方法等。

具体的には、間葉系幹細胞が軟骨細胞へ分化する際に発現するアグリカン遺伝子や Sox9遺伝子の定量、間葉系幹細胞が提示する表面抗原タンパク質CD44、CD90等を例としてあげる事ができる。

しかし、これら従来の評価方法は、評価の操作により細胞を死滅させたりする等破壊的あるいは侵襲的方法である。

これらの方法に代わるものとして、我々は間葉系幹細胞の増殖活性や未分化状態を非破壊的かつ非侵襲的にかつ高い精度で総合的に評価する方法を開発しようとするものである。

北海道大学大学院工学研究科は、従来からヒト骨髄間葉系幹細胞を用いた軟骨再生研究を行っており、すでに間葉系幹細胞から軟骨細胞への分化誘導培養において、アグリカン遺伝子発現量と細胞の形態的特長値とが相関する事を見出しており、増殖活性、未分化状態による細胞の形態特長値との相関について細胞面積及び厚みを測定する事でより確度の高い評価を行なうものである。

具体的には平成18年度にエフケー光学研究所で開発した位相シフトレーザ顕微鏡(以下PLMと呼称)を細胞用途用に部分改造し、北海道大学にて増殖活性及び分化状態との相関の予備評価を行ないつつ平成19年度にPLM改良型を作成し、北海道大学にてMSCの増殖活性及び分化状態と本装置にて測定した細胞厚みならびに細胞面積との相関評価を行なう。

併せて本評価方式での標準化提案準備作業を平成19年度後半より行う。

平成18年度

位相シフトレーザ干渉顕微鏡(PLM)の低倍率化部分改良を行ない製作する(①-(1)-2-9)。

並行して、改良機の開発の為、厚み計測用薄膜付き光学ブロックを作成し、干渉計を用い厚み計測の評価を行ない、薄膜計測データとの比較検討をおこなう(①-(1)-2-11)。

レーザ光源の適正化を検討する為、3波長のLDレーザ光源を作成し光学ベンチ上で評価試験を行なう。(エフケー光学研究所)

培養液の屈折率計測する為、液体屈折率計を用い測定し細胞の屈折率検定を行なう。

PLMの現行機(部分改良)による間葉系幹細胞(MSC mesenchymal stem cell)の増殖活性及び分化状態の評価手段としての評価及びPLM改良に対するフィードバックを行なう(①-(1)-2-10)。(北海道大学)

細胞面積の測定プログラムの開発及び細胞厚み精度の改善の為、光学ノイズを減少させる光学設計

を行う(エフケー光学研究所)

平成19年度

前年度に設計されたPLM改良機の製作を行なう(①-(1)-2-12)。(エフケー光学研究所)

目標精度を以下に設定した装置開発を行なう。

厚み計測精度: $\pm 0.75 \mu\text{m}$

細胞接着面積精度: $\pm 5.5\%$

PLM改良機の評価試験(①-(1)-2-13)

PLM改良機によるMSC増殖活性及び分化状態の評価手段としての評価(北海道大学)

本評価方式での標準化提案準備、第4四半期に採出したデータの相関性を評価し、標準化提案準備を行なう(①-(1)-2-14)。

(2)「間葉系幹細胞のゲノムおよびエピゲノム変異の定量計測技術」(京都大学)

MSCを用いる再生医療の遂行において、懸念される重篤な有害事象の一つに、移植細胞の形質転換による腫瘍性病変の発生がある。近年、MSCが分化成熟した細胞より*in vitro*培養過程において形質転換しやすいことを示す報告が相次いでおり、その臨床応用に対して警鐘が鳴らされている。細胞の癌化は、一般に不死化を経て成され、更に不死化は細胞周期制御からの逸脱とテロメア短縮の阻害という二つのステップを経て獲得される。前者に関連する因子のなかで、G1期からS期への進行を司るサイクリン依存性キナーゼの阻害であるp16が重要な役割を果たしている。実際、ヒト癌において高頻度にp16遺伝子の機能消失性変異が検出されており、その中で最も頻度の高いものが、プロモーター領域のメチル化による発現消失である。一方、*in vitro*培養過程で自然に不死化した細胞の多くで、やはりp16遺伝子がメチル化により、その発現が消失していることが報告されている。このようなp16発現陰性細胞に更に癌遺伝子であるras遺伝子の変異等が加わることで癌細胞としての形質が獲得されると考えられ、これらの変異は、単層培養というストレス環境下における内因性及び外因性の変異源により惹起されると考えられ、初期細胞数、増殖因子の添加の有無等の培養条件により、その発生頻度が異なる可能性がある。以上の背景から本研究ではMSCの一次培養過程における癌化に関連するゲノム及びエピゲノム変異として、まずp16遺伝子の変異に関してメチル化を中心に解析し、これにras遺伝子の点突然変異、及び間葉系組織由来の腫瘍において特異的に存在する融合遺伝子変異の検出を研究対象とする。そこでまず以下のとおり、平成18年度及び平成19年度は、これらの変異の高感度検出測定法を確立し、その実用性に関して検証する。

続いて平成20年度及び平成21年度は確立した測定法のデータを、他の安全性評価法と比較検討し、その意義を検証する。更に共同研究として他の細胞培養機関の試料の解析及び確立したプロトコルの他機関での実施依頼を行い、普遍性・汎用性を検証し、プロトコルのシェイプアップを行った後、TRとして提案する。

平成18年度

p16遺伝子のメチル化、ras遺伝子群の点突然変異及び肉腫特異的融合遺伝子の定量的変異検出システムを構築する。同時に変異を有する細胞の造腫瘍性に関する検討を、*in vitro*及び*in vivo*において施行する(①-(2)-1-1, ①-(2)-1-2, ①-(2)-1-3)。

平成19年度

構築された変異検出システムのシステムとしての信頼性を、実際に臨床試験に用いる細胞を用いて解析する。この際、自施設例のみならず、産業技術総合研究所を含む細胞治療を実施している施設、関西ティッシュエンジニアリングイニシアティブ参加施設等の協力を仰いで、その普遍性も検証する。メチル化の感度、データの信頼性向上、プロトコル汎用性検証のための多施設での検討も行う(①-(2)-2-1, ①-(2)-2-2)。

又、国内外の学会等に参加して、調査・情報収集を行う。(①-(2)-2-3)。p16遺伝子以外の遺伝子メチル化を把握するため、ChIP-on-ChIPメチローム解析を試みる。(①-(2)-2-4)

平成20年度

前年度までの研究により構築された変異検出システムの有用性を検証する(①-(2)-2-1, ①-(2)-2-2)。まず培養環境の相違による変異発生率を検討するために(独)産業技術研究所及び(独)医薬基盤研究所との共同研究として両施設において保管されているMSCを含む初代培養細胞あるいは株化細胞についてゲノム及びエピゲノムの解析を行う。(独)医薬基盤研究所の試料に関しては、同研究所においてCGH(comparative genomic hybridization)解析が施行されており、そのデータと比較検討する。また

我々の施設において培養した試料を同研究所に送付し、CGH解析を依頼する。また同一試料を用いて染色体解析及び免疫不全マウスへの皮下接種を施行し、これらの変異検出システムのデータとの比較検討を行う(①-(2)-2-3)。前年度に開始したChIP-on-Chipメチローム解析を継続し、間葉系幹細胞培養行程におけるゲノム全体のメチル化の推移を経時的に解析し、全ゲノムの中でのp16遺伝子解析の意義を検証する(①-(2)-2-4)。また同解析方法を用いて間葉系幹細胞由来と想定される肉腫細胞のメチル化を解析し、癌化に関連するメチル化遺伝子を探索し、同様に全ゲノムの中での体の中でp16遺伝子解析の意義を検証する。

更に変異を有するMSCの造腫瘍能を把握するために、変異K-ras遺伝子及びSYT-SSX融合遺伝子をレトロウイルスベクターに組み込み、それをMSCに導入する。p16遺伝子に関してはメチル化による不活化に替わるものとして、レンチウイルスベクターを用いてp16遺伝子に対するshort hairpin interference RNAを発現するベクターを作成し、これをMSCに導入する。各導入細胞を免疫不全マウスに移植し、造腫瘍性を評価する。(①-(2)-2-5)

これらのデータをInternational Society of Stem Cell Research年次学会、日本再生医療学会、日本炎症・再生医学会、日本癌学会及び日本分子生学会等で発表し、意見交換を行う(①-(2)-2-6)。

平成21年度

最終プロトコルの作成に取りかかり(①-(2)-3-1)、解析試薬の均一化、解析機器の統一化(①-(2)-3-2)、そして可能な限り工程を自動化する(①-(2)-3-3)ことで、施設あるいは解析施行者の技量等による差違の生じない標準計測システムの構築を目指す。そして作成した最終プロトコルの汎用性を検証するために、(独)産業技術研究所及び(独)医薬基盤研究所等の共同研究機関にプロトコルの実施を依頼し、指摘された課題に対して対応し、プロトコルのシェイプアップを行い、TRとして提案する(①-(2)-3-4)。

② 骨の再生医療プロセスの計測・評価技術開発

(1)「間葉系幹細胞の骨基質形成能計測評価技術と計測装置開発」

(1)-1 間葉系幹細胞の骨芽細胞への分化過程における骨基質計測技術の開発(産業技術総合研究所

三洋電機)

間葉系幹細胞は骨髄から採取され、培養により増殖させることができる。さらに、この間葉系幹細胞を骨芽細胞へ分化させるとともに細胞外骨基質をも産生させることが可能であり、この構築された骨組織(再生培養骨)を用いた骨組織再生が可能である。この再生培養骨には、骨芽細胞が含まれているだけでなく、種々のサイトカインが含まれているため強力な新生骨形成能を有している。産業技術総合研究所では、ハイドロキシアパタイトやリン酸三カルシウム等のリン酸カルシウム系セラミックあるいはアルミナセラミック製人工関節等の上に、この患者骨髄由来の再生培養骨を構築することに成功しており、すでに50例を超える種々の骨関節疾患の患者に移植されている。この点において、用いる細胞の性質と骨芽細胞としての分化度あるいは骨基質産生能力を確認することが、治療の有効性の担保にとって重要である。間葉系幹細胞の分化培養過程における同一細胞集団の連続的な細胞観察と骨基質量の定量が可能であれば、移植時期等が容易に判断できるため、再生医療の早期実用化には理想的である。骨芽細胞活性で重要なのは、骨基質産生能である。カルセイン、テトラサイクリン等のカルシウム親和性蛍光物質は、この骨基質の形成過程で新生骨に取り込まれることにより蛍光を発する。この現象を利用して、間葉系幹細胞の分化培養における骨基質形成過程を、培地にカルセインを継続的に添加することにより非侵襲的かつ継時的に観察が可能となることが予想される。すなわち、カルセインの蛍光強度を計測することにより骨基質量を定量的に測定できる可能性がある。

平成18年度、平成19年度は、間葉系幹細胞の骨基質形成能を測定する技術開発を産業技術総合研究所と三洋電機株式会社とで共同でおこなう。具体的には、実際の患者に移植可能なヒト間葉系幹細胞を用いて、クリーンルーム内での培養とほぼ同一の条件下でカルセインの添加培養をおこなう。間葉系幹細胞が産生する骨基質の蛍光画像ならびに骨基質形成量を測定できる技術を開発し、この計測技術で評価した間葉系幹細胞の生体内で新生骨形成能を動物を用いた移植実験により確認する。並行して、この技術の規格案をASTM(American Society for Testing Materials International)に提案する。

平成20年度、平成21年度は、マイクロプレート培養で確立した骨基質の蛍光観察および蛍光計測技術を基礎に、実際に再生治療に使用しうる材料を用いて、骨基質計測過程における生物学的評価をお

こなう。得られた知見をフィードバックし、蛍光測定装置の開発を完了する。また、ASTM に登録した規格案について関係者による討議を継続し、規格成立を目指す。

平成18年度

ヒト間葉系幹細胞の培養皿上ならびにその他の基板(セラミックを含む)上での *in vitro* 骨形成過程による骨基質産生量を継時的、定量的に計測する技術の基礎を構築する。骨基質に含まれるカルシウムの定量をおこない、この定量値に相関する検出パラメータの設定をおこなう(②-(1)-1-1)。パラメータとして、カルセイン、テトラサイクリン等の蛍光物質の選択をおこなう。その後、蛍光物質の最適添加濃度ならびに最適添加時間を決定する(②-(1)-1-2, ②-(1)-1-3)。これらに関連する最新の情報の調査を目的に、国内・海外関連学会に出席する。また、本技術の標準化に向けて、ISO TC150 に出席するとともに、ASTM F04 TEMPS にて関係者と討議する(②-(1)-1-4)。

国内関連学会

- ・日本組織工学会(9月・京都)
- ・日本運動器移植・再生医学研究会(9月・東京)
- ・日本バイオマテリアル学会(11月・東京)

海外関連学会

- ・ISO TC150(9月・オーストリア)
- ・Bioceramics 19(10月・中国)
- ・ASTM F04 TEMPS(11月・米国)

平成19年度

同一の間葉系幹細胞サンプルの骨芽細胞への分化過程をモニタリングでき、骨芽細胞による骨基質形成量を非侵襲的に3週間継続して蛍光定量する技術を開発する(②-(1)-1-3)。実際の臨床現場において移植に用いられる材料であるセラミック、金属、ポリマーを培養担体に使用し、骨基質の蛍光観察および蛍光計測技術を確立する(②-(1)-1-4)。また、移植材料上での最適な細胞播種数なども検討する。これらに関連する国内・海外関連学会での調査をおこなうとともに、本技術の規格案を ASTM に提出する(②-(1)-1-5, ②-(1)-1-6)。

国内関連学会

- ・日本透析医学会(6月・大阪)
- ・日本炎症・再生医学会(8月・東京)
- ・Asian BioCeramics Sympojium 2007(9月・大阪)
- ・日本整形外科基礎学術集会(10月・浜松)
- ・日本組織工学会(11月・東京)
- ・日本バイオマテリアル学会(11月・大阪)
- ・日本分子生物学会・日本生化学会(12月・横浜)
- ・TERMIS Asia-Pacific chapter(12月・東京)
- ・Asia Biomaterials Congress(12月・つくば)

海外関連学会等

- ・ASTM international F04 TEMPs(5月・米国)
- ・Adult Stem Cell in Regenerative Medicine(8月・米国)
- ・ISO/TC150(9月・中国)
- ・Bioceramics 20(10月・フランス)
- ・ASTM international F04 TEMPs(11月・米国)

平成20年度

実際に移植に用いられ得るセラミック、金属、ポリマーなどの立体形状を有する培養担体を使用して、間葉系幹細胞の骨芽細胞への分化培養をおこない、培養過程における細胞活性、分化程度を検索する。種々蛍光物質を添加し培養した際の、細胞活性、分化程度を比較検討し、最適添加濃度ならびに最適添加時間を決定する。(②-(1)-1-1~4)

平成21年度

種々の蛍光試薬を添加培養した際の、蛍光強度とカルシウム量との相関性を検討し、検量線を作製して定量できることを検証するとともに、得られた知見をフィードバックし、蛍光測定装置の開発を完了する(②-(1)-1-1~4)。また、ASTMに登録した規格案について関係者による討議を継続し、規格成立を目指す(②-(1)-1-5)。

(1)-2骨基質内カルシウム量を算定するための骨基質に取り込まれるカルセインを計測する装置の開発(産業技術総合研究所 三洋電機)

臨床応用グレードのヒト間葉系幹細胞を使用した評価が、計測装置の開発には必須である。臨床応用グレードの細胞の培養には、清浄度を制御したクリーンルームを完備する細胞培養施設(CPC)が必要であるが、産業技術総合研究所は、CPC ならびに種々臨床応用グレードのヒト間葉系幹細胞を有している。

平成18年度、平成19年度は、間葉系幹細胞による骨基質形成量を計測する装置の開発を、産業技術総合研究所と三洋電機株式会社とで共同でおこなう。具体的には、実際の患者に移植可能なヒト間葉系幹細胞を用いて、クリーンルーム内での培養とほぼ同一の条件下でカルセインの添加培養をおこなう。間葉系幹細胞が産生する骨基質の蛍光画像ならびに骨基質形成量を測定する評価技術の開発と並行して、装置の基本設計をおこなう。計測装置設計の基礎データを集積した後、プロトタイプ機器を製作し、その骨基質量計測装置としての有効性を評価する。

平成20年度、平成21年度は、間葉系幹細胞の骨基質形成量を測定する技術開発を産業技術総合研究所と三洋電機株式会社とで共同でおこなう。具体的には、間葉系幹細胞が産生する骨基質の蛍光画像と骨基質形成量を測定できる技術を開発するため、マイクロプレートを用いた蛍光測定装置の光学系の最適化と機構系の設計の改良をおこない、試作機を製作する。次いで、骨基質定量評価用ソフトを試作し、試作機に組み込むことで、学会等に展示可能な計測装置を完成させる。さらに、立体基材上での骨基質定量技術を開発するため、立体基材上の骨基質形成量を計測評価する機器の開発に向けた基礎検討をおこない、データを集積する。

平成18年度

間葉系幹細胞は、骨基質産生時にカルシウムを細胞外基質に取り込む。その為、カルシウムに親和性のある蛍光物質(カルセイン等)を非侵襲的に測定できる装置の基本設計とプロトタイプ機器の製作に向けたデータの蓄積をおこなう(②-(1)-2-1, ②-(1)-2-2)。この設計には励起波長の決定、照射ルートの検討、蛍光受光部装置の構造検討が含まれる(②-(1)-2-1, ②-(1)-2-2)。

平成19年度

装置サイズの小型化・効率化に関して、画像撮影の光学系ユニットの小型化などの計測装置設計の基礎データを集積する(②-(1)-2-3)。多穴培養フラスコで培養したヒト間葉系幹細胞サンプルの1穴分の蛍光画像を取得し、かつ蛍光強度を定量できるプロトタイプ計測装置を製作と信頼性評価をおこなう(②-(1)-2-4)。次いで、評価結果に基づいて課題抽出を行い、機能を最適化した改良型のプロトタイプ機を製作し、機能評価を行う(②-(1)-2-4)。一方、間葉系幹細胞からの骨への分化は、通常、立体的な基材上で行うため、立体基材上の骨気質形成量を計測評価できることが望ましい。そこで、立体基材上での骨気質形成能評価に向けた基礎データ取得のため、立体基材を直接的に蛍光計測する実験装置を構築し、測定方法の基礎検討を行う(②-(1)-2-5)。

平成20年度

間葉系幹細胞が産生する骨基質の蛍光画像と骨基質形成量を測定できる技術を開発するため、マイクロプレートを用いた蛍光測定装置の光学系の最適化と機構系の設計の改良をおこない試作機を製作する(②-(1)-2-4)。立体基材上の骨基質形成量を計測評価する技術の基礎検討をおこない、機器の開発に向けたデータを集積する(②-(1)-2-5)。

平成21年度

マイクロプレートを用いた蛍光測定装置の光学系の最適化と機構系の改良をおこなうとともに、骨基質定量評価用ソフトを組み込んで、計測装置を製作する(②-(1)-2-6)。患者由来の間葉系幹細胞等を用いて機能評価および信頼性の評価をおこない、学会等に展示可能なレベルまで完成させる(②-(1)-2-7)。

3)③ 軟骨の再生医療プロセスの計測・評価技術開発

(1) 三次元支持体内で培養中の軟骨組織の非接触・非侵襲的体積弾性率計測装置の開発(京都大学)

再生軟骨治療は現在、臨床応用の段階に来ている。しかし、移植した軟骨組織が真に関節軟骨としての機能を発揮しなければ、その治療が成功したとは言いがたい。関節軟骨の役割は、関節面のベアリング及び荷重緩和機能という力学的機能の発揮であり、これらの機能を十分に発揮できる力学特性を有しているかを評価する必要がある。こうした正常な力学的機能を備えた関節軟骨組織を再生するには、培養段階においてその構造と力学特性が適切に再生されるように評価し、培養しなければならない。しかし、従来の工学的技術では、細胞をはじめとする生体組織の構造や力学特性をあるがままの状態では測定できない。生体組織の力学特性をあるがままの状態では評価するためには非侵襲的な測定技術が必要となる。

臨床的には軟骨損傷に対する国際軟骨修復学会 (ICRS) の評価基準が示されているが、組織工学的に作製した軟骨の質的評価や *in vitro* での評価は含まれておらず不十分と言わざるを得ない。

現在、軟骨細胞をはじめとする不定形な細胞や軟組織の力学特性を定量的に計測する標準的な方法は無く、従来の機械的方法である圧縮試験機などを用いて、目安として一方向に対する変形量と変形に要する荷重が計測されている。しかしこの方法では、細胞組織に圧子を接触させて圧縮変形を与えるので、細胞へのダメージが大きく、定性的な値しか求められない。我々は、これらの問題を解決するために、気体のポリトープ変化を利用して、圧力の変化による対象物の体積変化を計測する技術を考案した。本計測技術では、圧力に対する体積変化を計測できるので、対象物の形状によらずに体積弾性率が求められ、定量的な力学特性が得られる。この方法を用いれば、三次元支持体内で培養中の細胞組織の定量的な力学特性を非侵襲的に、しかも短時間で精密に計測できるので、培養を継続しながら軟骨細胞及び細胞外マトリックスの成熟状況を経時的に評価できる。そこで、培養過程の軟骨細胞の成熟度を評価するために、上記技術を用いて、三次元培養細胞支持体を含めた培養軟骨細胞の体積弾性率を非接触・非侵襲的に測定する技術及び計測装置を開発する。各実施年度の開発目標を以下に記す。

平成18年度

再生用支持体を含む培養軟骨細胞の体積弾性率を非侵襲的に計測する装置を開発するため、計測対象物および精度を考慮した装置の仕様・構想設計に関する基礎研究を行う。シリコーン等の既存物質を用いて、計測精度を向上させるための検討とともに、水を含む試料など、実際の使用を想定した試料による予備実験を行う(③-(1)-1)。さらに、培養軟骨に関する標準成熟度評価技術として、ASTM-TEMPS 委員へ提案する準備を行う(③-(1)-2)。これらに関連する国内・海外関連学会での調査を行う。

国内関連学会

日本臨床バイオメカニクス学会(11月・新潟)

日本バイオマテリアル学会(11月・東京)

海外関連学会

7th Asian Symposium on Biomedical Materials(8月・韓国)

平成19年度

前年度に引き続き、装置精度を向上させるための検討に加え、コラーゲンゲルや三次元支持体をスキャホールドとして培養した軟骨細胞組織の計測をおこなう(③-(1)-3)。体積弾性率と培養日数、細胞産生物質など生化学データとの相関関係についても調べる。培養細胞の成熟度を評価するための標準力学特性計測法としての規格案を JIS 委員会に提案する(③-(1)-4)。これらに関連する国内・海外関連学会での調査を行う。

(2) DT-MRI 技術を応用した *in vivo* 生体力学軟骨組織構造の判定評価技術の開発(日本大学)

臨床診断に用いられている MRI は、X 線や CT などと異なり非侵襲的に生体軟組織を観察できる。我々は、この MR 技術を応用した Diffusion Tensor(DT)-MRI 法によって、*in vivo* で生体軟組織の構造を計測する技術開発を行っている。DT-MRI 法はプロトンを含む分子の微視的運動を信号としてとらえ、構造の方向性を計測できる。生体内における水分子の運動は末梢領域の微小動態と同一視できるので、軟骨内の液体成分の挙動を拡散強調画像(Diffusion Weighted Imaging: DWI)を改良して、DWI における傾斜磁場なしの信号強度と傾斜磁場付加時の信号強度と比較すれば、軟骨組織内における拡散係数が算出できる。軟骨は、硝子軟骨、繊維軟骨、弾性軟骨などの分類ごとに組織構造の異方性に差異があるので、軟骨内液の拡散状態によって構造判定と分類ができる。再生過程の軟骨組織が、関節軟骨として潤滑機能を発揮するためには硝子軟骨とならなければならないので、*in vivo* で体外から無侵襲で軟骨の再生過程を評価できる本方法を確立する意義は高い。しかし、軟骨は組織内に自由水が少なく、組織自体の体積も小さいため、MR 信号が得にくく、軟組織の中でも MRI による画像化が困難な組織の一つである。さらに、DT-MRI は三次元構造を画像化するので、通常の MRI 撮像よりも多くの信号が必要とされ、対象物に適した特殊なシーケンス及び画像化技術が必要となる。DT-MRI 法は、通常、脳神経の配向性を画像化するのに用いられているが、画像の歪みが大きく、神経が交差する場所が判別しにくいなどの問題と、T1、T2 強調画像などの MR 画像との重ね合わせによる構造と配向の同時評価ができなかった。本研究では、こうした従来の問題点を修正した改良型 DT-MRI 法によって、軟骨の構造異方性を画像化し、関節軟骨の構造判定評価法計測技術を開発する。各実施年度の開発目標を以下に記す。

平成18年度

軟骨 MR 画像の分解精度を高めるためのシーケンス開発を行う(③-(2)-1)。ファントム材料を用いた撮

像実験を行い、Diffusion-Tensor Imaging から得られる情報とのマッチングを行う(③-(2)-2)。本研究で得られた知見について、MR 関連学会等での発表及び論文投稿を同時に進める。これらに関連する国内・海外関連学会での調査を行う。

国内関連学会

日本磁気共鳴医学会(9月・つくば)

平成19年度

DT-MRI で得られる DICOM ファイルを汎用 PC 上で処理可能なソフトウェア開発を行う(③-(2)-3)。大動物を用いて撮像を行い、汎用 PC 上での処理までの一貫したシステムのプロトタイプを構築する(③-(2)-4)。臨床での実用化を目指し、現在国内の臨床現場で用いられている代表的な MRI 装置のスペックで使用可能な DT-MR 用レシーバーコイルを試作する(③-(2)-5)。また、ボランティアによる撮像を行い、システムの汎用化に向けた課題について検討する(③-(2)-6)。これらに関連する国内・海外関連学会での調査を行う。

国内関連学会 日本磁気共鳴医学会大会(9月・神戸)

海外関連学会 ISMRM(11月・アメリカ)

平成20年度

前年度までに開発した DT-MRI 用シーケンスおよび画像解析ソフトを用いて他の施設においても DT-MRI による軟骨構造評価が行えるようにする(③-(2)-7)。主にボランティア・ファントム材料による撮像実験を行い、臨床で用いるために必要な仕様を検討していく(③-(2)-8)。また、撮像で得られる画像データ形式も MRI 装置ごとに異なるので、それらの処理に対応できるように画像解析ソフトの改良を行う(③-(2)-9)。DT-MRI に関連する研究について国内・海外関連学会での調査を行う。

国内関連学会 日本磁気共鳴医学会(9月・北海道)

日本分子イメージング学会(5月・群馬)

日本生体医工学会(5月・神戸)

海外関連学会

国際磁気共鳴医学会(ISMRM)

平成21年度

臨床において関節軟骨の再生治療過程を評価可能な、一貫したシステムの構築を目指す(□-(2)-10)。構造異方性を変化させたファントムを試作して、DT-MRI による検証を行う(□-(2)-11)。関節軟骨疾患患者の再生治療過程における組織構造変化を評価して、臨床応用を目指した技術を確立する(□-(2)-12)。実験で測定した関節軟骨の異方性データを JIS/TR と ISO へ提案する(□-(2)-13)。これらの準備のため、関連する国内・海外関連学会等において調査を行う。

国内関連学会 日本磁気共鳴医学会大会

日本分子イメージング学会

日本生体医工学会

海外関連学会

国際磁気共鳴医学会(ISMRM)

(3)「光音響法による培養軟骨物性・性状の非侵襲的評価技術の研究開発」(東海大学)

軟骨再生医療の臨床応用開始が報告されているが、現状では組織工学的に作製した軟骨の状態や再生医療を施行した後の軟骨の状態が正当に評価されていないので、軟骨の主要な機能である力学特性・性状をも含めた、妥当性のある統一した指標を明確にし、その指標を非侵襲的に計測するシステムを確立する必要がある。平成17年度の本PJの前身のF/Sでは、培養軟骨性状・物性の新規評価技術として、光音響法による粘弾性計測技術と時間分解自家蛍光スペクトル計測技術に関して基礎検討し、提案技術の有用性を確認した。平成19年度までに光音響法による物性(力学特性)評価法に関してプロトタイプ装置を試作した。また、時間分解自家蛍光スペクトル分析による性状評価では評価パラメータを決定した。

平成18年度

・光音響法に関しては、パルスレーザー照射により発生する光音響波の緩和時間測定について、培養軟骨を対象に培養期間中繰り返し施行し、プロトタイプ装置の仕様を検討する。また、粘弾性特性絶対値計測に関して、計測手段・手法、計測パラメータの検討を行なう(③-(3)-1)。

- ・自家蛍光スペクトル分析に関しては、特に自家蛍光物質であるコラーゲンの性状に着目し、細胞外マトリックス評価の可能性検討を行なう(③-(3)-2)。

- ・標準化対策として、JIS(TS)化提案体制のための情報収集、ASTMにおける海外動向等の調査を行なう(③-(3)-3)。

平成19年度

- ・光音響法に関して、検出信号から粘弾性特性を求めるまでのアルゴリズムを最適化し、プロトタイプ試作装置の構成を検討する。粘弾性特性絶対計測を行ない、光音響法で得られる粘弾性パラメータと比較し、軟骨再生医療の評価に有用なパラメータに関して検討する(③-(3)-1)。また、計測の適用範囲、開発方法の精度・感度も検討する。

- ・時間分解自家蛍光スペクトル分析に関しては、培養過程における評価項目と蛍光パラメータの対応を明らかにし、細胞外マトリックス性状評価に用いる蛍光パラメータを決定し、そのパラメータを算出するプログラムを作成する(③-(3)-2)。また、計測の適用範囲、開発方法の精度・感度も検討する。

- ・標準化対策として、光音響法に関してJIS(TS)化提案体制を構築及び、光音響法の規格案をASTMに提出する(③-(3)-3)。

平成20年度

- ・光音響法に関して、平成19年度までに試作したプロトタイプ装置を用いて基礎データの集積を行う。プロトタイプ装置は、従来の装置よりもコンパクト、つまり構成機器が密集して配置されている。これにより、機器の相互干渉及び高周波ノイズの影響を検討しながら、基礎データを集積する(③-(3)-4)。

- ・種々の細胞を用いて組織工学的に作製した再生軟骨を対象に時間分解自家蛍光スペクトル分析を施行し、性状評価の精度・感度を検討する(③-(3)-5)。

- ・標準化対策として、光音響法に関してASTM関係者と討議する(③-(3)-8)。

- ・これらに関連する国内・海外関連学会での調査を行う(③-(3)-10)。

平成21年度

- ・平成20年度に収集したデータをもとに検出信号から力学特性を求めるまでのアルゴリズムを最適化する(③-(3)-6)。

- ・時間分解自家蛍光スペクトル分析の励起光と検出信号をファイバー伝搬することで、物性と性状の同時評価システムの構築を行う(③-(3)-7)。

- ・標準化対策に向けて、光音響法の規格案をASTMに提出する(③-(3)-9)。

- ・これらに関連する国内・海外関連学会での調査を行う(③-(3)-10)。

④ 心筋の再生医療プロセスの計測・評価技術開発(大阪大学)

(1) 多点基板電極を用いた電気生理学的手法による心筋再生シートの機能評価技術とその計測評価装置の開発(大阪大学)

我々は、平成17年度に行った再生医療F/Sで、骨格筋芽細胞シートの機能評価技術開発を目的として、多点基板電極、細胞内カルシウム濃度変化によって細胞シートの電気生理学的特性を検討し、筋芽細胞シートの活動電位パターンを測定が温度や細胞の分化度によってことなる傾向があることを見出した。

そこで、細胞分化に関する遺伝子発現などの生化学的特性と電気生理学的特性の相関を検討することで、最終的には電気生理学的特性のみから細胞の純度、分化度を非侵襲的に評価できる技術を開発する。電極から得られる電位をモニターし、その電位パターンを解析することで細胞シートの活動状態や組織への機能分化の程度を評価する。この結果から、細胞シートが移植に適した状態であるかを判断することが可能となり、移植する細胞シートの品質を移植前に保証することが可能となる。

平成18年度

筋芽細胞の電気生理学的特性と細胞の純度、分化度の関係を検討する予備実験として、筋芽細胞のカルシウムイメージングによる電気生理学的特性と筋芽細胞のマーカーとなる desmin、MyoD、Myogeninなどの遺伝子発現等の相関を明らかにし、筋芽細胞シートの電気生理学的意義の検討をおこなう(④-(1)-1, ④-(1)-3)。

平成19年度

筋芽細胞の電気生理学的特性について、多点基板電極による電位測定装置を用いておこない、筋芽細胞のカルシウムイメージングと多点基板電極による電気生理学的特性、さらに遺伝子発現等の細胞の純度、分化度を測定し、それぞれの相関に関する基礎データを集積する(④-(1)-2, ④-(1)-4)。

平成20年度

筋芽細胞の電気生理学的特性と細胞の純度、分化度の関係を検討する目的で、昨年度までおこなってきた筋芽細胞のカルシウムイメージングによる電気生理学的特性と筋芽細胞のマーカーとなる *desmin*、*MyoD*、*Myogenin* などの遺伝子発現に加え、基板電極上での電位変化を測定し3つのデータの相関を検討することで、非侵襲的な筋芽細胞純度測定法の開発を行う。具体的には基板電極上での測定に必要な細胞播種密度、培養期間、培養温度、電極サイズ、電極間距離等の各種条件について検討を行う(④-(1)-5,6)。

平成21年度

筋芽細胞の電位変化をモニタリングし、筋芽細胞純度を測定することが可能な基板電極と解析に必要な周辺機器、ソフトウェア等の開発を行う(④-(1)-7)。さらに臨床研究に用いる細胞で比較検討を行いデータの集積と精度向上のための改良を行う(④-(1)-8)。

(2) 移植心筋再生シートの *in situ* 機能計測評価技術の開発(大阪大学)

心筋の再生医療における、細胞シート移植の有効性は証明されつつある。さらに、心機能改善効果に及ぼす、各種パラメータ(細胞数、細胞の純度、細胞シートの枚数など)の影響を明確にすることは、治療効果の有効性を保障するうえで非常に重要となる。すなわち、細胞シート移植前後の心機能と、移植した細胞シートの各種パラメータの相関を検討することで、移植の前段階で治療に必要な細胞数や、細胞シート数、細胞シートの特性を決定することが可能となる。細胞シート移植前後で、心臓全体の機能や形態の変化は、超音波検査装置などで評価できるが、シートで移植した細胞の *in situ* での状態や機能を評価する技術を確認する必要がある。

そこで本開発では、様々なパラメータで細胞シートを作製し、一定期間埋入後、心臓を摘出し、組織酸素飽和度、表面膜電位などを測定することで、心機能と移植細胞シートの状態や機能を *in situ* で評価することにより、これらの相関が明らかになる。その結果、細胞シート移植前の心機能と、機能改善に必要な細胞シートの数や特性、質を決定することができ、さらに移植後の心機能改善効果を予想する技術を確認することが可能となる。

平成18年度

移植細胞シートの膜電位変化をイメージングし、移植細胞シートの生着や心機能改善効果との相関を検討する予備実験を行なう(④-(2)-1)。また、移植細胞シートを含めた左室壁内の組織血流量を評価する装置開発の予備実験として酸素モニタリング等の検討をおこなうべく実験モデルの構築をおこなう(④-(2)-2)。

平成19年度

移植細胞シートの各種パラメータ(純度、分化度、枚数など)と心機能改善効果の相関を明らかにする基礎データの集積をすすめる(④-(2)-4)。また、移植細胞シートを含めた左室壁内の組織血流量を評価する装置開発に必要な実験系の構築とプローブの設計について検討する(④-(2)-3)。

平成20年度

移植細胞シートの膜電位変化をイメージングし、移植細胞シートの生着や心機能改善効果との相関の検討を行う。特に、筋芽細胞移植で問題となっている不整脈の発生について、移植方法や移植部位、移植細胞数、筋芽細胞純度等の条件について検討をすすめる(④-(2)-5,6)。

平成21年度

筋芽細胞移植における不整脈と細胞シートの移植方法や移植部位、移植細胞数、筋芽細胞純度等の移植条件との相関を明らかにし、筋芽細胞シート移植における標準プロトコールの作成を行う(④-(2)-7)。研究開発により得られた成果は、筋芽細胞シート移植の臨床研究へとフィードバックすると共に、TR提案への展開を図る。

⑤ 角膜の再生医療プロセスの計測・評価技術開発(東京女子医科大学 東北大学)

(1)「細胞シート中の上皮幹細胞・前駆細胞の定量的評価システムの構築」(東京女子医科大学)

角膜上皮組織のターンオーバーを担う角膜上皮幹細胞が枯渇している角膜上皮幹細胞疲弊症の治

療においては、角膜上皮幹細胞ないし同前駆細胞の供給が必須である。そのため、良質な治療を実現するためには、角膜上皮幹細胞疲弊症の治療に供する培養上皮細胞シート中に十分な質を有する角膜上皮幹細胞ないし同前駆細胞が十分な量存在していることがきわめて重要である。本研究開発では、これを定量的に明らかにする方法を確立するとともに、最終的にはその国際標準化を目指すものである。

培養上皮細胞シート中の角膜上皮幹細胞および同前駆細胞の質と量を定量化することを目的とした従来技術としては、コロニー形成試験やフローサイトメトリーを用いた解析が一般的である。しかし、コロニー形成試験は約2週間を要し、フローサイトメトリーはきわめて煩雑な操作と高額な装置を必要とするため、術前におこなう検査として一般的な方法とはなり得ないと考えられる。しかし、幸いなことに近年、上皮幹細胞および同前駆細胞特異的な遺伝子、タンパク質が知られるようになり、本研究ではウェスタンブロットリングなどの生化学的手法、定量的PCRなどの分子生物学的手法を駆使し、移植前日の作業のみですべての検査を終了するプロトコルを開発する。また、各種抗体を用いた培養上皮細胞シートの免疫組織学的検索をおこなう際に、必要かつ十分なプロトコルについてもあわせて確立する。すなわち、生化学的、分子生物学的、免疫組織学的手法を用いて、既存技術を代替する新規技術を開発し、国際標準として提案をおこなう。

ウェスタンブロットリングによるp63タンパク質サブタイプの定量法の確立(⑤-(1)-1)

作製した培養上皮細胞シートを変性剤および界面活性剤を用いて可溶化し、SDS電気泳動およびウェスタンブロットリングに供する。複数の抗体を用いて、p63タンパク質サブタイプの各々について迅速に定量するプロトコルを確立する。

定量PCR法による培養上皮細胞シートの遺伝子発現解析(⑤-(1)-2)

作製した培養上皮細胞シートからRNAを抽出し、cDNAを合成する。次に、TaqMan PCRにより、上皮幹細胞および前駆細胞のマーカーとなると考えられる候補遺伝子について発現量の定量をおこなう。

免疫染色法による培養上皮細胞シート中の幹細胞・前期細胞の検出法の確立(⑤-(1)-3)

培養上皮シートの上皮幹細胞の長期的な予後を考えると上皮細胞が継続的に供給される必要があることから、シート中に上皮幹細胞が含まれていることが必須である。作成した培養上皮シートに対し、p63の免疫染色を行い、その陽性細胞率を算出することで上皮幹細胞率を解析する。

培養上皮シートのバリデーション方法のTR化(⑤-(1)-4)

開発したバリデーション方法をTR化する。さらに臨床研究の中でバリデーション方法を再評価し、バリデーション項目の最適化を行う。

又、年度別実施の主な内容は以下の通り。

平成18年度

細胞シート中の上皮幹細胞・前駆細胞の定量的評価を迅速かつ少サンプルでおこなうシステム構築を目指し、種々の抗p63抗体を用いてウェスタンブロットをおこなう。また、定量的PCRと免疫組織染色をあわせて検討する。これらの結果をもとに前駆細胞ならびに幹細胞の定量に用いられるか検討する。

平成19年度

数平方センチメートルの大きさをもつ培養上皮細胞シートから、効率よくかつ十分な信頼性をもってサンプリングするためのプロトコルを検討する。研究開発により得られた成果は、国内および国外で施行予定の培養上皮細胞シート移植による角膜上皮幹細胞疲弊症の再生医療的治療の多施設試験でフィールドスタディをおこなうと共に、自家移植法による培養バリデーション品質の評価事項として、移植直前情報のTR案を作成する。

平成20年度

- ・開発したバリデーション方法のTR化を行う(⑤-(1)-5)。
- ・作成したシートに対して免疫染色を行い、シート中に含まれる p63 陽性細胞率を算出しバリデーション技術の一つとする(⑤-(1)-5)。
- ・海外で学会等に参加して、角膜移植動向を調査し実用化に向けた情報収集を行う(⑤-(1)-5)。

平成21年度

- ・作成したシートに対して免疫染色を行い、シート中に含まれる p63 陽性細胞率を算出しバリデーション技術の一つとする(⑤-(1)-5)。
- ・海外で学会等に参加して、角膜移植動向を調査し実用化に向けた情報収集を行う(⑤-(1)-5)。
- ・国際標準化提案に向けた海外への展開を図る(⑤-(1)-6)。

(2)「細胞シート中の分化上皮細胞および粘膜上皮特異的機能の定量的評価システムの構築」(東北大

学)

培養角膜上皮細胞シートおよび、口腔粘膜上皮細胞シートの作製(⑤-(2)-1)

ヒトもしくは家兎の角膜上皮もしくは口腔粘膜上皮を採取し、それぞれ温度応答性培養皿上で培養角膜上皮細胞シートもしくは口腔粘膜上皮細胞シートを作製する。培養上皮細胞シートを回収し、一部を用いてHE染色を行いシートの重層度、細胞密度等、上皮シートの状態について確認する。

培養上皮細胞シート中の細胞数及び生細胞率の算出(⑤-(2)-2)

作製した培養上皮細胞シートをトリプシン処理によりsingle cell suspensionとし、細胞数を測定する。さらに、PI染色を行った後、速やかにFACS解析に供し、生細胞率を算出する。

FACSを用いた培養上皮細胞シートの解析(⑤-(2)-3)

培養上皮細胞シートが上皮としての機能を有するためには、少なくとも上皮系組織に分化していることが必要である。そこで、FACSによる上皮系細胞陽性率の算出を試みる。方法としては、作製した培養上皮細胞シートをトリプシン処理によりsingle cell suspensionとし、上皮系細胞特異的抗体 (anti-pancytokeratin抗体)を用いて、FACS解析を実施する。anti-pancytokeratin抗体に対する陽性細胞率を算出する。

Real-time PCR法による培養上皮細胞シートの遺伝子発現解析(⑤-(2)-4)

培養上皮細胞シートがそのバリア機能を発現するためには、まず上皮細胞に分化していることと、ムチンが発現していることが重要である。そこで、Real-time PCR法による定量的な発現解析を試みる。方法としては、まず作製した培養上皮細胞シートからmRNAを抽出、cDNAを合成する。次に、Real-time quantitative PCRにより、角膜上皮型の分化マーカーであるK3,12、および角膜上皮において発現している膜結合型ムチンの一つであるMuc1等の発現について解析し、発現量を定量する。

標準化のための公的団体への提案(⑤-(2)-5)

以上の研究により確立されたプロトコルを国際標準とすべく、公的団体への提案をおこなう。

培養上皮シートのバリデーション方法のTR化(⑤-(2)-6)

開発したバリデーション方法をTR化する。さらに臨床研究の中でバリデーション方法を再評価し、バリデーション項目の最適化を行う。(⑤-(2)-7)

免疫染色を用いた培養上皮細胞シートの上皮幹細胞率の解析(⑤-(2)-8)

培養上皮シートの長期的な予後を考えると上皮細胞が継続的に供給される必要があることから、シート中に上皮幹細胞が含まれていることが必須である。作成した培養上皮シートに対し、p63の免疫染色を行い、その陽性細胞率を算出することで上皮幹細胞率を解析する。

又、年度別実施の主な内容は以下の通り。

平成18年度

細胞シート中の分化上皮細胞の定量的評価を迅速かつ少サンプルでおこなうシステム構築のために、種々上皮マーカーのリアルタイム PCR による定量ならびに免疫組織学的手法を用いて、定量的に評価するバリデーション技術を開発する。

平成19年度

FACSにより定量的な粘膜上皮特異的タンパク質の発現を解析する。免疫組織染色においても、少量の培養上皮細胞シートから分化の程度を測定するプロトコルについて検討を行う。研究開発により得られた成果は、国内及び国外で施行予定の培養上皮細胞シート移植による角膜上皮幹細胞疲弊症の再生医療的治療の多施設試験でフィールドスタディを行うと共に、自家移植法による培養バリデーション品質の評価事項として、移植直前情報のTR案を作成する。

平成20年度

- ・開発したバリデーション方法のTR化を行う。
- ・臨床研究を行ってバリデーション項目の最適化を行う。
- ・免疫染色による p63 陽性細胞率算出法(東京女子医科大学が主体的に担当)をバリデーションとして確認する。

平成21年度

- ・臨床研究を行ってバリデーション項目の最適化を行う(⑤-(2)-7)。
- ・免疫染色による p63 陽性細胞率算出法(主として東京女子医科大学が開発を担当)をバリデーションとして確認する(⑤-(2)-8)。
- ・国際標準化提案に向けた海外への展開を図る(⑤-(2)-9)。

6) 標準化推進(医療福祉機器研究所、独立行政法人産業技術総合研究所、三洋電機株式会社、オリンパス株式会社、株式会社エフケー光学研究所—再委託： 京都大学・東海大学・大阪大学・東京女子医科大学・東北大学・北海道大学・日本大学)

以上の5つのテーマの進捗状況と同期を取りながら標準化を進めるに当り、以下を行う。

以上の5つのテーマの進捗状況と同期を取りながら標準化を進めるに当り、以下を行う。

平成18年度

総合的な標準化戦略を検討する場として、開発委員会の機能に標準化検討を追加する。

又、各テーマ毎の検討を進めるために、開発委員会の下部組織として、各テーマ毎の標準化推進ワーキンググループを立ち上げる。

尚、海外における再生医療評価技術の動向を調査するために、欧州等への出張を計画する。

出張に当っては、専門家の見地で調査を行う為に、「開発委員会」の委員から人選して依頼する。

平成19年度

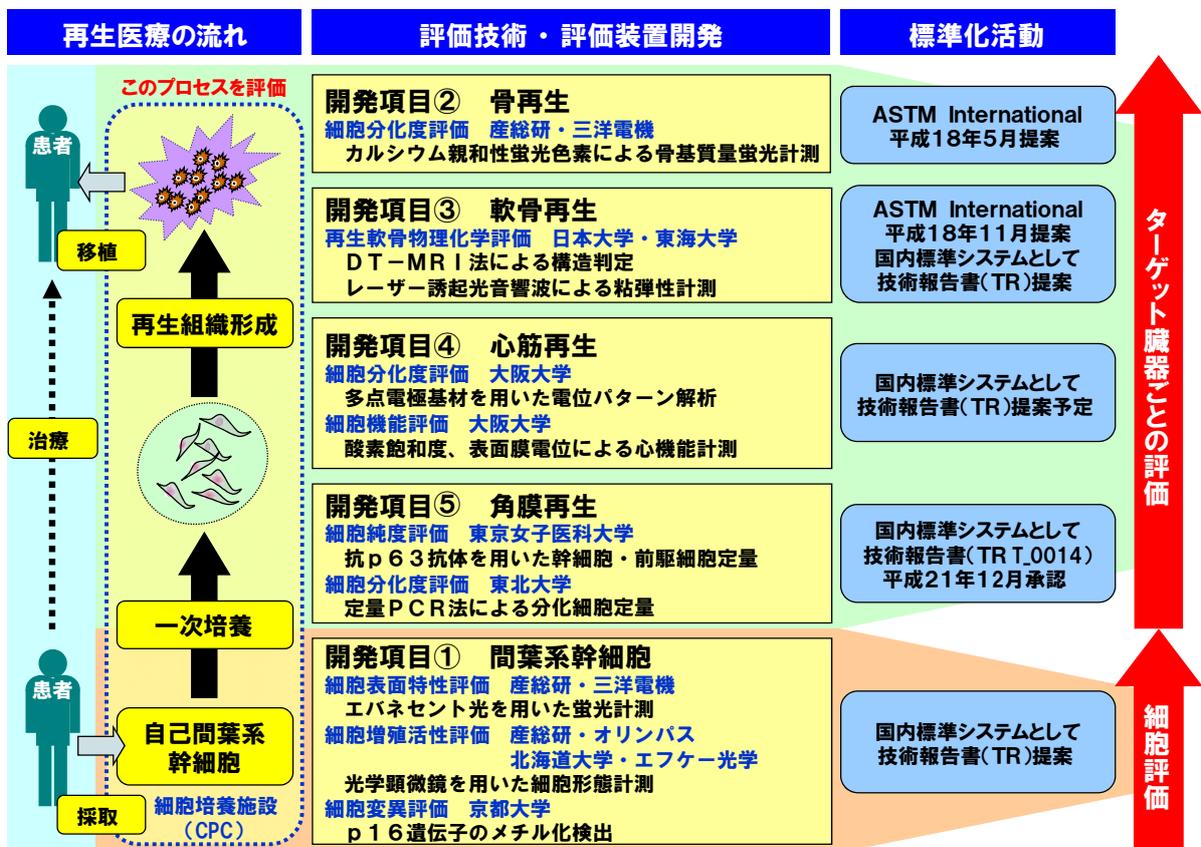
平成18年度に立ち上げた開発委員会と標準化推進ワーキンググループを、各テーマの進捗に合わせて開催し、「角膜の再生医療プロセスの計測・評価技術開発」にて、TR案を作成する。

平成20年度

平成19年度で進めた「角膜の再生医療プロセスの計測・評価技術開発」のTR案をJISCに申請すると共に、「軟骨の再生医療プロセスの計測・評価技術」等でTR案の作成を行う。

平成21年度

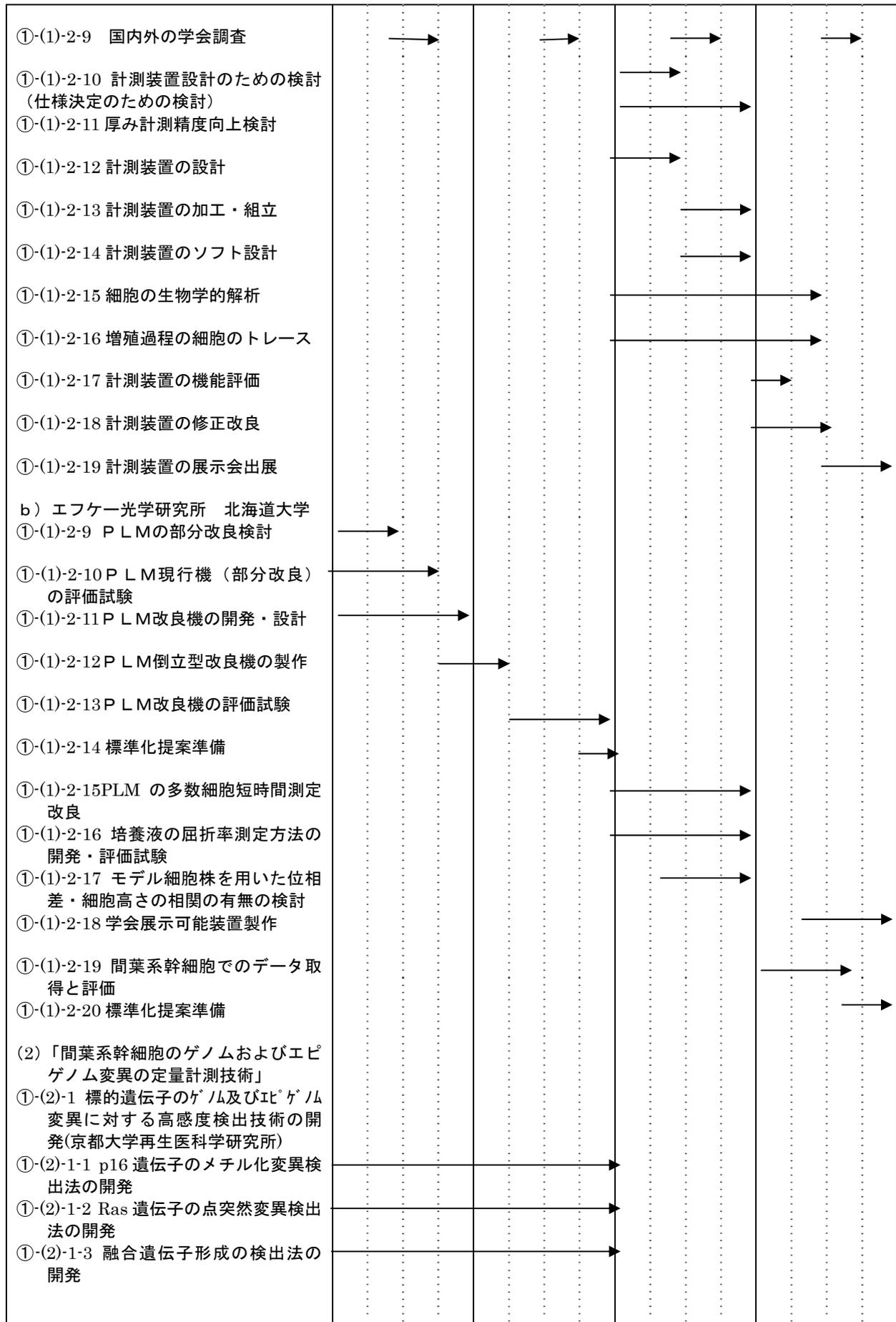
「間葉系幹細胞のゲノムおよびエピゲノム変異の定量計測技術」・「軟骨の再生医療プロセスの計測・評価技術」・「移植心筋再生シートの in situ 機能計測評価技術」等のTR案作成とJISCへの申請を行う。「軟骨の再生医療プロセスの計測・評価技術」についてはISOへの提案を検討する。また、本プロジェクトで開発した機器の実用化に向けた標準化への対応のため、関連する国内・海外関連学会等において調査を行う。



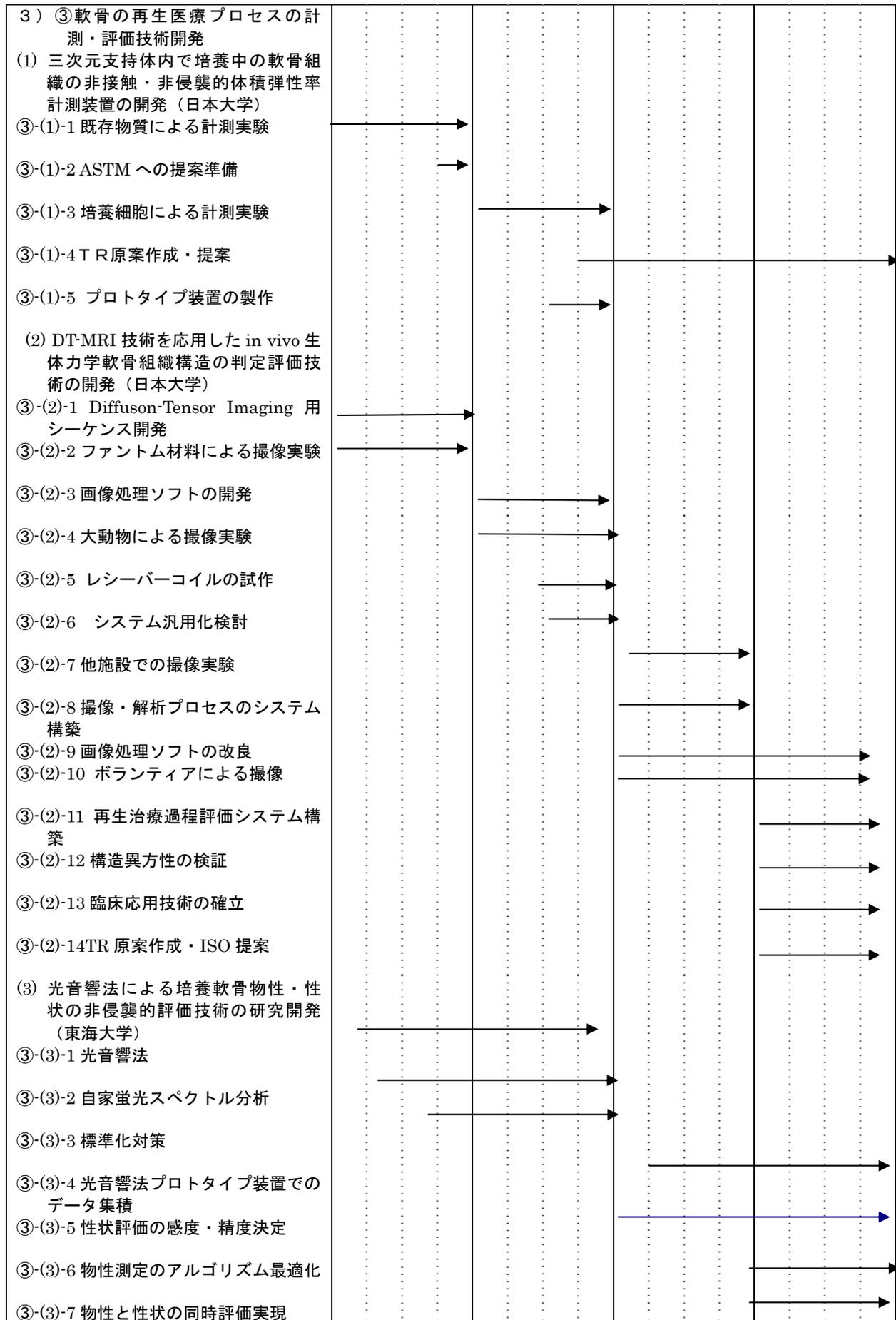
図—1 標準化計画概要

<実施計画>

事業項目	18年度				19年度				20年度				21年度			
	第一	第二	第三	第四												
	四半期				四半期				四半期				四半期			
1) ① 間葉系幹細胞の一次培養プロセスの計測・評価技術開発																
(1) 「間葉系幹細胞の培養モニタリング評価技術と計測機器開発」																
①-(1)-1 エバネセント光を用いて間葉系幹細胞の特性や培地微量成分を計測する技術の開発（産業技術総合研究所 三洋電機）																
①-(1)-1-1 培養容器での全反射系システムの構築																
①-(1)-1-2 培養フラスコとスライドガラスでのエバネセント光計測の比較																
①-(1)-1-3 エバネセント光検出技術の確立																
①-(1)-1-4 細胞特性測定プロトコール検討																
①-(1)-1-5 測定方法確立																
①-(1)-1-6 細胞特性計測用抗体の選別																
①-(1)-1-7 細胞培養過程での検出評価																
①-(1)-1-8 計測機器の基礎データの集積																
①-(1)-1-9 試作機を用いた細胞評価																
①-(1)-1-10 従来法との比較検討																
①-(1)-1-11 定量化ソフトウェアの開発																
①-(1)-1-12 学会等への展示可能な計測装置の製作																
①-(1)-2 間葉系幹細胞の増殖活性を評価するための細胞厚みならびに細胞面積を測定する技術と計測装置の開発																
a) 産業技術総合研究所 オリンパス																
①-(1)-2-1 増殖能の異なる細胞集団のFACSによる分取																
①-(1)-2-2 細胞表面抗原、遺伝子発現と細胞増殖活性の相関検討																
①-(1)-2-3 細胞厚みおよび細胞面積測定技術の確立																
①-(1)-2-4 細胞厚みおよび細胞面積と細胞増殖活性の相関検討																
①-(1)-2-5 初代培養細胞の経時観察の条件検討																
①-(1)-2-6 プロトタイプ機器の製作に向けた光学顕微鏡を用いたデータの蓄積																
①-(1)-2-7 プロトタイプ装置の製作																
①-(1)-2-8 プロトタイプ機器の製作と信頼性評価																



①-(2)-2 間葉系幹細胞初代培養過程における変異解析(京都大学再生医科学研究所及び医学部附属病院)									
①-(2)-2-1 細胞培養過程での検出技術の実証									
①-(2)-2-2 培養条件による変異発生率の検討									
①-(2)-2-3 他の変異検出法との比較検討(ヌードマウス皮下接種法、CCH法との比較)									
①-(2)-2-4 CpIP-on-CpIP 好roum解析									
①-(2)-2-5 ウィルスベクターを用いた感染実験									
①-(2)-2-6 国内外での調査・情報収集									
①-(2)-3 汎用性プロトコールの作成、解析方法の標準化									
①-(2)-3-1 汎用性プロトコール作成									
①-(2)-3-2 解析試薬、解析機器の均一化									
①-(2)-3-3 解析機器の自動化									
①-(2)-3-4TR 原案作成・提案									
2) ② 骨の再生医療プロセスの計測・評価技術開発									
(1) 「間葉系幹細胞の骨基質形成能計測評価技術と計測装置開発」(産業技術総合研究所 三洋電機)									
②-(1)-1 間葉系幹細胞の骨芽細胞への分化過程における骨基質計測技術の開発									
②-(1)-1-1 種々蛍光物質の蛍光強度とカルシウム量の相関検討									
②-(1)-1-2 種々蛍光物質の最適添加濃度ならびに最適添加時間の決定									
②-(1)-1-3 臨床グレードの細胞を用いた計測評価									
②-(1)-1-4 移植材料上での計測評価									
②-(1)-1-5 ASTM関係者との討議									
②-(1)-1-6 ASTMへの規格案の提出									
②-(1)-2 骨基質内カルシウム量を算定するための骨基質に取り込まれるカルセインを計測する装置の開発									
②-(1)-2-1 励起波長の決定、照射ルートの検討、蛍光受光部装置の構造検討									
②-(1)-2-2 プロトタイプ機器の製作に向けたデータの蓄積									
②-(1)-2-3 光学系ユニットの小型化など計測装置設計の基礎データの集積									
②-(1)-2-4 試作機の製作と信頼性評価									
②-(1)-2-5 立体基材上での計測方法の基礎検討									
②-(1)-2-6 計測ソフトウェアの開発									
②-(1)-2-7 学会等へ展示可能な計測装置の製作と信頼性評価									

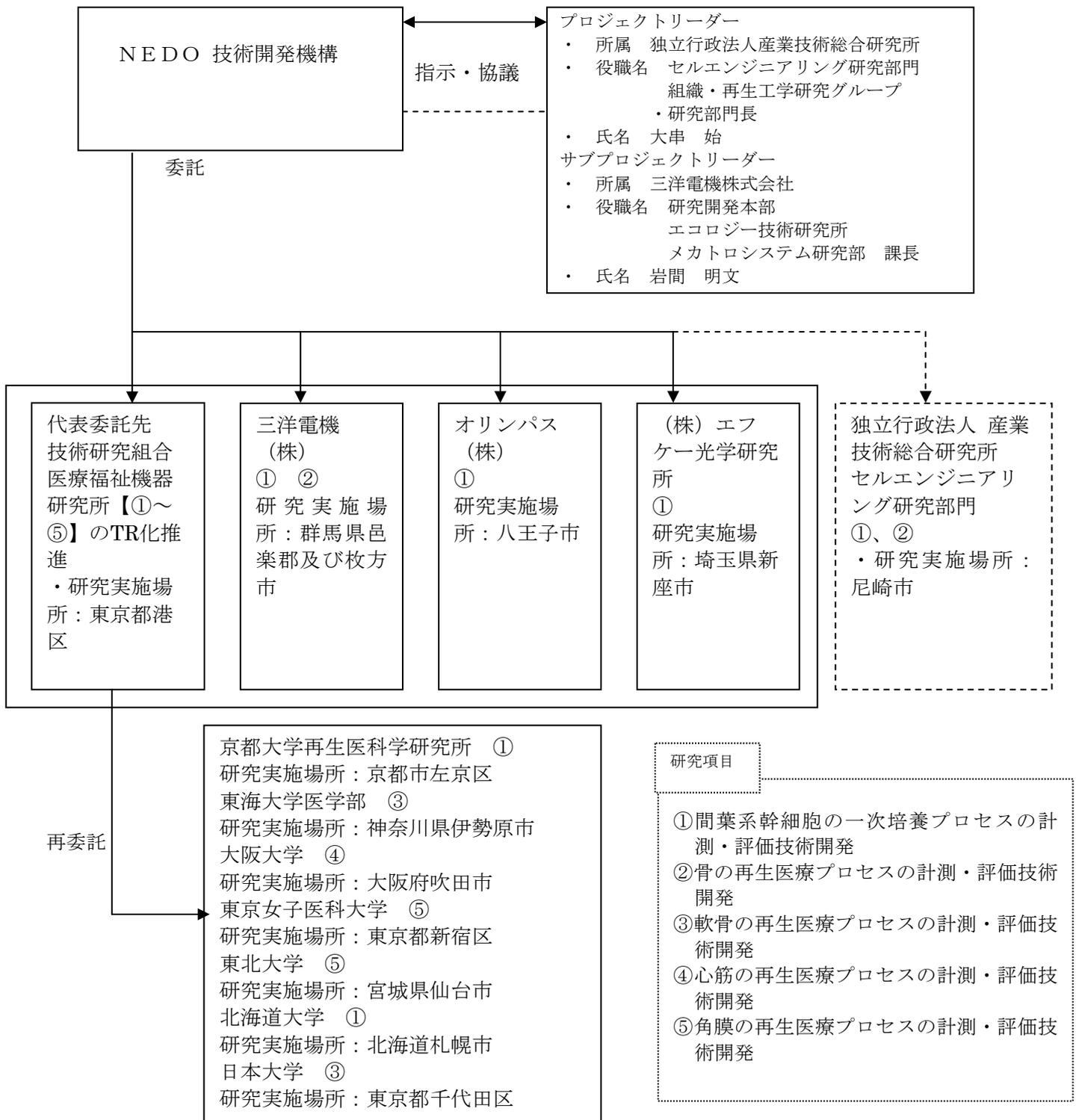


③-(3)-8 ASTM関係者との討議				→	→
③-(3)-9 ASTMへの規格案の提出					→
③-(3)-10 国内外の学会調査			→		→
4) ④心筋の再生医療プロセスの計測・評価技術開発					
(1) 多点基板電極を用いた電気生理学的手法による心筋再生シートの機能評価技術とその計測評価装置開発					
④-(1)-1. 細胞シートのカルシウムイメージング			→		
④-(1)-2. 多点基板電極による測定		→			
④-(1)-3. 筋芽細胞分化における遺伝子発現の検討			→		
④-(1)-4. 筋芽細胞の細胞状態や分化の相関検討			→		
④-(1)-5. 筋芽細胞マーカーと多点基板電極測定の相関検討				→	→
④-(1)-6. 培養条件、基板電極の最適化				→	
④-(1)-7. 筋芽細胞純度測定装置試作					→
④-(1)-8. 臨床研究との相関検討					→
(2) 移植心筋再生シートの in situ 機能計測評価技術開発					
④-(2)-1. 細胞シートの膜電位イメージング					→
④-(2)-2. 酸素モニタリングの実験モデル構築	→				
④-(2)-3. 酸素モニタプローブの設計		→			
④-(2)-4. 細胞シートのパラメータと心機能改善効果の相関検討			→		
④-(2)-5. 細胞シートの膜電位イメージング					→
④-(2)-6. 不整脈と細胞移植の相関検討				→	
④-(2)-7. 細胞シート移植の標準プロトコール作成とTR化検討					→
5) ⑤角膜の再生医療プロセスの計測・評価技術開発					
(1) 細胞シート中の上皮幹細胞・前駆細胞の定量的評価システムの構築 (東京女子医大)					
⑤-(1)-1. ウェスタンブロッティングによる p63 タンパク質サブタイプの定量法の確立			→		
⑤-(1)-2. 定量 PCR 法による培養上皮細胞シートの遺伝子発現解析			→		
⑤-(1)-3. 免疫染色を用いた培養上皮細胞シートの上皮幹細胞率の解析					→
⑤-(1)-4. 培養上皮シートのバリデーション方法のTR化			→	→	
⑤-(1)-5. 国際学会参加等にて、海外情報の調査・収集				→	→

<p>⑤-(1)-6 国際標準化提案検討</p> <p>(2) 細胞シート中の分化上皮細胞および粘膜上皮特異的機能の定量的評価システムの構築（東北大学）</p> <p>⑤-(2)-1 培養角膜上皮細胞シートおよび、口腔粘膜上皮細胞シートの作製</p> <p>⑤-(2)-2 培養上皮細胞シート中の細胞数及び生細胞率の算出</p> <p>⑤-(2)-3 FACS を用いた培養上皮細胞シートの解析</p> <p>⑤-(2)-4 Real-time PCR 法による培養上皮細胞シートの遺伝子発現解析</p> <p>⑤-(2)-5 標準化のための公的団体への提案</p> <p>⑤-(2)-6 培養上皮シートのパリテーション方法のTR化</p> <p>⑤-(2)-7 臨床研究によるパリテーション法の最適化</p> <p>⑤-(2)-8 免疫染色を用いた培養上皮細胞シートの上皮幹細胞率の解析</p> <p>⑤-(2)-9 国際標準化提案検討</p>				
<p>6) 標準化推進</p> <p>6-1 体制構築</p> <p>6-2 海外動向調査</p> <p>6-3 TR案作成</p> <p>6-4 開発機器の実用化に向けた標準化検討</p>		<p>適宜開催</p>		
<p>7) 運営・管理</p> <p>7-1 開発委員会</p> <p>7-2 検査等</p>		<p>適宜開催</p> <p>適宜対応</p>		

2.2 研究開発の実施体制

(1) 研究体制スキーム



(2) 委託先における研究体制

公開版では省略。

2.3 研究開発の運営管理

(1) 委員会等における外部からの指導及び協力者

再生医療の早期実用化を目指した再生評価技術開発プロジェクトに係る開発委員会(略称:再生医療評価技術開発委員会)における登録委員。

氏名	所属・役職
大串 始	独立行政法人産業技術総合研究所 セルエンジニアリング研究部門 研究部門長
梅澤 明弘	国立成育医療センター 生殖医療研究部 部長
菊地 眞	防衛医科大学校 副校長 兼 医用工学講座 教授
田中 順三	東京工業大学大学院 理工学研究科 材料工学専攻 教授
盛 英三	東海大学 医学部 基礎医学系 生体構造機能学 教授
大和 雅之	東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 教授
佐藤 正人	東海大学 医学部医学科 外科学系 整形外科学 准教授
澤 芳樹	大阪大学大学院医学系研究科 外科学講座 心臓血管・外科学 主任教授
高木 睦	北海道大学大学院 工学研究科 生物機能高分子専攻 教授
堤 定美	日本大学 歯学部 特認教授
戸口田淳也	京都大学 再生医科学研究所 組織再生応用分野 教授
西田 幸二	東北大学大学院医学系研究科 神経・感覚器病態学講座 眼科・視覚科学分野 教授
徳田 彰男	株式会社エフケー光学研究所 代表取締役
豊島 安伸	オリンパス株式会社 治療技術開発部 部長
岩間 明文	三洋電機株式会社 研究開発本部 エコロジー技術研究所 メカトロシステム研究部 課長

「角膜の再生医療プロセスの計測・評価技術開発」に係わるTR原案作成委員会(角膜再生評価技術TR原案作成委員会)における登録委員。

氏名	所属・役職
大串 始	独立行政法人産業技術総合研究所 セルエンジニアリング研究部門 研究部門長
堤 定美	日本大学 歯学部 特任教授
田中 順三	東京工業大学大学院 理工学研究科 材料工学専攻 教授
末岡 明伯	独立行政法人医薬品医療機器総合機構 品質管理部 基準課
小倉 悟	経済産業省 産業技術環境局 環境生活標準化推進室 課長補佐
弓場 俊輔	独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構 バイオテクノロジー・医療技術開発部 主査
森武 春男	財団法人日本規格協会 規格開発部 規格第二課 調査役
山本 宏	三洋電機株式会社 研究開発本部 エコロジー技術研究所 担当部長
水谷 学	株式会社セルシード 品質保証部 部長
大和 雅之	東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 教授
伊藤 健一	財団法人日本消費者協会 教育企画部 部長
梅澤 明弘	国立成育医療センター 生殖医療研究部 部長
西田 幸二	東北大学大学院医学系研究科 神経・感覚器病態学講座 眼科・視覚科学分野 教授

「軟骨の再生医療プロセスの計測・評価技術開発」に係わるTR原案作成委員会(軟骨再生評価技術TR原案作成委員会)における登録委員。

氏名	所属・役職
大串 始	独立行政法人産業技術総合研究所 セルエンジニアリング研究部門 研究部門長
佐藤 正人	東海大学 医学部 外科学系整形外科学 准教授
末岡 明伯	独立行政法人医薬品医療機器総合機構 品質管理部 基準課
小倉 悟	経済産業省 産業技術環境局 環境生活標準化推進室 課長補佐
河原林 裕	独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構 バイオテクノロジー・医療技術開発部 主任研究員
森武 春男	財団法人日本規格協会 規格開発部 規格第二課 調査役
岩間 明文	三洋電機株式会社 研究開発本部 エコロジー技術研究所 メカトロシステム研究部 バイオシステムグループ 課長
菅原 桂	株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング 研究開発部 軟骨クラスターマネージャー
堤 定美	日本大学 歯学部 特任教授
越智 光夫	広島大学大学院 整形外科学 教授 広島大学病院 病院長
金田 隆	日本大学 松戸歯学部 放射線学講座 教授
伊藤 健一	財団法人日本消費者協会 教育企画部 部長

「間葉系幹細胞の一次培養プロセスの計測・評価技術開発」に係わるTR原案作成委員会(間葉系再生医療評価技術TR原案作成委員会)における登録委員。

氏名	所属・役職
大串 始	独立行政法人産業技術総合研究所 セルエンジニアリング研究部門 研究部門長
堤 定美	日本大学 歯学部 特任教授
末岡 明伯	独立行政法人医薬品医療機器総合機構 品質管理部 基準課
小倉 悟	経済産業省 産業技術環境局 環境生活標準化推進室 課長補佐
河原林 裕	独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構 バイオテクノロジー・医療技術開発部 主任研究員
森武 春男	財団法人日本規格協会 規格開発部 規格第二課 調査役
岩間 明文	三洋電機株式会社 研究開発本部 エコロジー技術研究所 メカトロシステム研究部 バイオシステムグループ 課長
佐藤 孝明	株式会社島津製作所 ライフサイエンス研究所 所長
戸口田 淳也	京都大学 再生医科学研究所 再生医学応用研究部門 組織再生応用分野 教授
佐藤 正人	東海大学 医学部 外科学系整形外科学 准教授
関矢 一郎	東京医科歯科大学 軟骨再生学(整形外科) 准教授
伊藤 健一	財団法人日本消費者協会 教育企画部 部長

2.4 研究開発の実用化、事業化に向けたマネジメントの妥当性

【実用化、事業化につなげる戦略】

①共通基盤技術の形成に資する成果の普及

NEDO、実施者とも得られた研究開発成果については、普及に努めるようプロジェクトを遂行する。

②成果の産業化

a) 本研究開発から得られる研究開発成果の産業面での着実な活用を図るため、本研究開発の終了後に実施すべき取り組みのあり方や研究開発成果の産業面での活用のビジネスモデルを立案するよう実施者に指導する。

立案した取り組みのあり方とビジネスモデルについて、研究開発の進捗等を考慮して、本研究開発期間中に必要な見直しを行うよう実施者に指導する。

b) 立案した取り組みとビジネスモデルを本研究開発終了後、実行に移し、成果の産業面での活用に努めるよう実施者に指導する。

【実用化、事業化につなげる知財マネジメント】

・知的基盤整備事業又は標準化等との連携

得られた研究開発の成果については、知的基盤整備又は標準化等との連携を図るため、データベースへのデータの提供、標準情報(TR若しくはTS)制度への提案等を積極的に行うよう実施者に指導する。

3. 情勢変化への対応

平成17年度の「再生医療の早期実用化を目指した再生評価技術開発プロジェクトに係るフィージビリティスタディ」の成果を受けて、新たに公募を行った。

採択委員会の結果を受け、独立行政法人産業技術総合研究所と技術研究組合医療福祉機器研究所の応募グループに、「間葉系幹細胞の一次培養プロセスの計測・評価技術開発」のテーマ担当として、エフケー光学研究所を参画させた。

平成18年度、平成19年度の成果を基礎に、更なる研究開発の進展のため、具体的な標準化計画を提出ならびに装置開発に関わる以下の3分野に、総額60百万円の加速予算が配賦された。

- ・「間葉系幹細胞の一次培養プロセスの計測・評価技術開発」
- ・「骨の再生医療プロセスの計測・評価技術開発」
- ・「軟骨の再生医療プロセスの計測・評価技術開発」

標準化推進に於いて以下の変化があった。

- 1) ISOのTC-150に、再生医療評価技術等を審議する場としてSC-7の設立が2007年1月度に決定された。SC-7は日本が幹事国となり、本プロジェクト参加の京都大学堤教授、産業技術総合研究所大串 PL がメンバとして参画し活動を展開。本プロジェクトの軟骨に関しては、ISO への提案を検討することになった。
- 2) 国内標準化において、当初JIS化を目指した計画であったが、工業標準化法で定められた対象品目では医薬品は除くとされており、又、再生医療で扱う細胞は医薬品か鉱工業品かが明確でない状況で、厚生労働省との協議においてTRを作成することとなり、TR 原案作成委員会を開設して、間葉系肝細胞の安全性評価・軟骨再生評価・角膜再生評価に関して原案を作成し、厚生労働省に提案した。角膜再生評価に関しては、JISC 専門委員会にて TR-T0014 として認可を受けた。

4. 中間評価結果への対応

平成19年度実施の自主中間評価結果を受け、「軟骨の再生医療プロセスの計測・評価技術開発」のサブテーマ「三次元支持体内で培養中の軟骨組織の非接触・非侵襲的体積弾性率計測装置の開発」については研究開発を中断した。又、同じく中間評価結果にて、「間葉系幹細胞の一次培養プロセスの計測・評価技術開発」のサブテーマ「間葉系幹細胞増殖活性を評価するための、細胞厚みならびに細胞面積を測定する装置」の開発については、汎用性を重視したものと、学術的に技術精度を重視した二つの方式の目的を明確にして進めることとした。

5. 評価に関する事項

技術的及び産業政策的観点から見た技術開発の意義、目標達成度、成果の技術的意義並びに将来の産業への波及効果等の観点から、外部有識者による技術開発の事後評価を平成22年度までに実施する。

III. 研究開発成果について

1. 事業全体の成果概要

本プロジェクトは、再生医療の実用化促進を目的に臨床研究が開始されている「間葉系幹細胞」「骨」「軟骨」「心筋」及び「角膜」の5分野に関して、再生評価技術ならびに計測装置を開発するとともに、国内では TR(標準報告書)提案を進め、国際的には ASTM・ISO 等への規格化提案を目標として進めてきた。

間葉系幹細胞の活性や形質転換評価、再生分野での骨基質・再生軟骨評価技術と計測装置開発ならびに心再生・角膜再生評価技術開発がおこなわれてきた。その結果、骨基質評価手法ならびに再生軟骨評価手法については、ASTM international への標準化案件の登録が済み、国際標準規格化提案が実現しつつある。また、角膜再生評価に於いては、TR T0014 として日本工業標準調査会医療用具技術専門委員会にて承認された。間葉系幹細胞の安全性評価・軟骨再生の DT-MRI 評価についても提案を行った。

光音響法による評価装置は平成 20 年度のバイोजパンに於いて試作品の展示を行い、間葉系幹細胞及び骨基質の評価技術に関しても、平成 21 年度のバイोजパンに於いて試作品の展示を行い、上市に目処がたちつつある。

尚、各テーマの成果を表-1 に記す。

表-1 テーマ毎成果一覧

開発項目	標準化事業テーマ名	委託・再委託先	成果
間葉系	エバネセント光を用いて間葉系幹細胞の特性を計測する技術の開発	産業技術総合研究所 三洋電機	バイोजパン2009にて試作機を展示
	間葉系幹細胞の増殖活性を評価するための細胞厚みならびに細胞面積を計測する技術と計測装置の開発(1)	産業技術総合研究所 オリンパス	バイोजパン2009にて試作機を展示
	間葉系幹細胞の増殖活性を評価するための細胞厚みならびに細胞面積を計測する技術と計測装置の開発(2)	北海道大学 エフケー光学研究所	バイोजパン2009にて試作機を展示
	間葉系幹細胞のゲノムおよびエピゲノム変異の定量計測技術	京都大学	TR原案提案
骨	間葉系幹細胞の骨芽細胞への分化過程における骨基質計測技術の開発	産業技術総合研究所 三洋電機	ASTM international F04.43登録
	骨基質内カルシウム量を算定するための骨基質に取り込まれるカルセインを計測する装置の開発		バイोजパン2009にて試作機を展示
軟骨	DT-MRI技術を応用したin vivo生体力学軟骨組織構造の判定評価技術の開発	日本大学	TR原案提案 ISO Work Item 申請・承認
	光音響法による培養軟骨物性・性状の非侵襲的評価技術の研究開発	東海大学	ASTM international F04.04登録 バイोजパン2008にて展示
心筋	多点基板電極を用いた電気生理学的手法による心筋再生シートの機能評価技術とその計測評価装置の開発	大阪大学	重症心不全細胞治療用細胞シート評価指標の纏め
	移植心筋再生シートのin situ機能計測評価技術の開発		
角膜	細胞シート中の上皮幹細胞・前駆細胞の定量的評価システムの構築	東北大学 東京女子医科大学	医療用具技術専門委員会にて承認を得た(TR T0014)
	細胞シート中の分化上皮細胞および粘膜上皮特異的機能の定量的評価システムの構築		

2. 研究開発項目毎の成果

テーマ毎の達成状況を以下に纏めた。

項目	テーマ		担当	目標	達成状況
①間葉系幹細胞の一次培養プロセスの計測・評価技術開発	1)「間葉系幹細胞の培養モニタリング評価技術と計測機器開発」	1-1)エバネセント光を用いて間葉系幹細胞の特性を計測する技術の開発	産業技術総合研究所 三洋電機	細胞特性を計測するため、改良試作機による測定結果と従来法との比較検討を行い、間葉系幹細胞の表面分子に対する蛍光標識抗体の候補、および、プロトコルの決定を行う。また、これまでの知見を基にして、蛍光検出の最適なパラメータ(励起光強度・入射角・フィルターなど)をもつ計測装置を製作するとともに、開発した定量化ソフトウェアの組込みを行い、学会等への機器展示可能な細胞表面分子計測装置を開発する。	蛍光標識した抗体で染色した細胞は、通常の蛍光顕微鏡では未洗浄だと観察不可であるが、エバネセント光を用いた試作機では、未洗浄のまま観察可能であった。また通常のプラスチックを用いても観察可能であることを確認できた。その特性を生かし、インキュベータ内で培養状態のまま細胞観察ができる小型密閉筐体型の改良試作機を作製した。筐体内部の湿度変化を測定し、約一週間の連続細胞観察が可能であること、また、抗体で染め分けたヒトおよびラットの間葉系幹細胞が改良試作機でも観察可能であることを確認した。改良試作機はバイオジャパン2009にて展示した。
		1-2)間葉系幹細胞の増殖活性を評価するための細胞厚み並びに細胞面積を測定する技術と計測装置の開発	産業技術総合研究所 オリンパス	患者由来の間葉系幹細胞等を用いて製作した計測装置の評価を行い、細胞の生物学的解析や増殖過程の細胞のトレースにて構築したデータも反映させた上で改良し、学会等にて展示を行う。又、これらに関連する国内・海外関連学会での調査を行い、得られた情報を開発に反映させ、細胞の活性度を評価する同様の装置の発表があれば、それらとは差別化する特徴を持った装置の完成を目指す。	汎用顕微鏡に後付け可能なシステムにするため、焦点位置を簡便に上下動させる機構を試作した。実際に患者由来間葉系幹細胞で厚みの測定おこない、細胞増殖と細胞厚みとの相関が確認された。より正確な細胞厚み測定を目指し、画像解析ソフトの改良も随時おこなった。また、試作機をバイオジャパン2009にて展示した。試作機は他大学での検証もおこない、非侵襲的に細胞の品質評価が可能な本技術は有用との意見を得た。又、これらに関連する国内・海外関連学会での調査を行ったが、細胞の活性度を評価する同様の装置の発表は無く、独自性の高い技術であった。
	2)「間葉系幹細胞のゲノム及びエピゲノム変異の定量計測技術」	京都大学	最終プロトコルの作成に取りかかり、解析試薬の均一化、解析機器の統一化、そして可能なかぎり工程を自動化することで、施設あるいは解析施行者の技量等による差違の生じない標準システムの構築を行う。そして作成した最終プロトコルの汎用性を検証するために、(独)産業技術研究所及び(独)医薬基盤研究所等の共同研究機関でプロトコルを実施し、指摘された課題に対して対応し、プロトコルのシェイプアップを行い、TRとして提案する。	厚さ計測精度は目標値±0.75 μmに対して±0.2 μm以下、ま細胞の接着面積計測精度は目標値±5.5%に対して+4.3~+4.8%と、いずれも当初の目標をクリアした。また、倒立型の低倍率透過型位相シフトレーザ干渉顕微鏡(PLM)を開発し、バイオジャパン2009にて展示し、細胞高さ計測の実演を行った。PLMによる細胞計測においては、細胞厚さの測定の有効性の確認し、細胞の増殖期(G2/M期)に他の周期よりも有意に高いことを見出すなど、細胞周期および増殖速度を推定できることを明らかにした。これらの基礎データにより、標準化提案に向けて有効性と方向性を明らかにし、進展を図ることができた。	
②骨の再生医療プロセスの計測・評価技術開発	1)「間葉系幹細胞の骨基質形成能計測評価技術と計測装置開発」	1-1)間葉系幹細胞の骨芽細胞への分化過程における骨基質計測技術の開発	産業技術総合研究所 三洋電機	種々の蛍光試薬を添加培養した際の、蛍光強度とカルシウム量との相関性を検討し、検量線を作成して定量できることを検証するとともに、得られた知見をフィードバックし、蛍光測定装置の開発を完了する。また、ASTMIに登録した規格案について関係者による討議を継続し、規格成立を狙う。	間葉系幹細胞を骨芽細胞へ分化誘導して形成した骨基質を試作機で計測、解析して問題点等の洗い出しをおこない、試作機の改良にフィードバックさせた。ASTMIに登録した規格案については関係者による討議を継続しており、引き続き規格成立を目指して活動を行う。
		1-2)骨基質内カルシウム量を算定するための骨基質に取り込まれるカルセインを計測する装置の開発		マイクロプレートを用いた蛍光測定装置の光学系の最適化と機構系の改良を行うとともに、骨基質定量評価用ソフトを組み込んで、計測装置を製作する。患者由来の間葉系幹細胞等を用いて機能評価および信頼性の評価を行い、学会等に展示可能なレベルまで完成させる。	撮影操作の自動化のために、照明、シャッター、蛍光キューブ選択などの動作がPCからの指令で実行できるように、試作機の改良をおこなった。より正確な定量を目指し、照明や補正レンズ等の光学系を見直し、撮影解析ソフトについてもより使い易くなるように改良をおこなった。既存の計測装置と性能を比較するために、同一サンプル(カルセインを添加しつつ分化誘導した患者由来間葉系幹細胞)の蛍光強度を測定し、カルシウム化学定量値との相関を検討したが、既存装置より高い相関が得られた。試作機はバイオジャパン2009にて展示した。
③軟骨の再生医療プロセスの計測・評価技術開発	1)「Diffusion Tensor - Magnetic Resonance Imaging(DT-MRI)技術を応用した <i>in vivo</i> 生体力学的軟骨組織構造の判定評価技術の開発」	日本大学	臨床において関節軟骨の再生治療過程を評価可能な、一貫したシステムの構築を行う。構造異方性を变化させたファントムを試作して、DT-MRIによる検証を行う。関節軟骨疾患患者の再生治療過程における組織変化を評価して、臨床応用を目指した技術を確立する。実験で測定した関節軟骨の異方性データをJIS/TRとISOへ提案する。これらの準備のため、関連する国内・海外関連学会等において調査ならびに意見調整を行う。	メーカーの異なるMRI装置でのDT-MRI法の適用し、病院での診断法として活用可能であることを確認した。また、確認したMRI装置で得られたDICOMデータから、関節軟骨の異方性度と平均拡散係数及びコラーゲン線維の方向がわかる画像データ作成を一般的なPCで処理できるプログラムを作成し、臨床現場での使用に対応した。測定した関節軟骨の異方性度と平均拡散係数データを取り纏め、日本工業規格JIS-TRとして作成した。国際標準化を目的に、ISO/TC150京都総会にて本技術の標準化提案を行い、Preliminary work itemとして承認された。	
		2)「光音響法による培養軟骨物性・性状の非侵襲的評価技術の研究開発」	東海大学	平成20年度に収集したデータをもとに検出信号から力学特性を求めるまでのアルゴリズムを最適化する。時間分解自家蛍光スペクトル分析の励起光と検出信号をファイバー伝搬することで、物性と性状の同時評価システムの構築を行う。標準化に向けて、光音響法の規格案をASTMIに提出する。これらに関連する国内・海外関連学会での調査を行う。	現在までに収集したデータをもとに検出信号から力学特性を求めるまでのアルゴリズムを最適化した。時間分解自家蛍光スペクトル分析の励起光と検出信号のファイバー伝搬が可能となり、物性と性状の同時評価が可能となった。試作機をバイオジャパン2008に展示した。標準化に向けて、光音響法の規格案をASTM Internationalへ申請した。軟骨評価技術の標準化に関連する国内・海外関連学会での調査を行なった。
④心筋の再生医療プロセスの計測・評価技術開発	1)「多点基板電極を用いた電気生理学的手法による心筋再生シートの機能評価技術とその計測評価装置の開発」	大阪大学	筋芽細胞の電位変化をモニタリングし、筋芽細胞純度を測定することが可能な基盤電極と解析に必要な周辺機器、ソフトウェア等の開発を行う。さらに臨床研究に用いる細胞で比較検討を行い、データの集積と精度向上のための改良を行う。	電気生理学的な反応を指標とすることで、筋芽細胞の分化度を評価することが可能となった。そして、筋芽細胞シートの電位変化測定により、筋芽細胞シートの形成を評価することが可能なソフトウェアを開発し、当初の目的をほぼ達成することができた。	
		2)「移植心筋再生シートの <i>in situ</i> 機能計測評価技術の開発」		筋芽細胞移植における不整脈と細胞シート移植の相関を明らかにし、筋芽細胞シート移植における標準プロトコルの作成を行う。研究開発により得られた成果は、筋芽細胞シート移植の臨床研究へとフィードバックすると共に、TR提案への展開を図る。	筋芽細胞移植における不整脈と細胞シート移植の相関を明らかにし、筋芽細胞移植における細胞シート移植の優位性を明確にできた。これら研究開発により得られた成果は、筋芽細胞シート移植の臨床研究へとフィードバックすると共に、筋芽細胞シートの規格値として、臨床研究から治験へと展開していくにあたっての、標準プロトコルの作成に大きく寄与することが出来るものであった。
⑤角膜の再生医療プロセスの計測・評価技術開発	1)「細胞シート中の上皮幹細胞・前駆細胞の定量的評価システムの構築」	東京女子医科大学 東北大学	作製したシートに対して免疫染色を行い、シート中に含まれるp63陽性細胞率を算出しバリデーション技術の一つとすると共に、国際標準化提案に向けた海外への展開を図る。	バリデーションシステムの評価項目および手法を最適化すべく、TERを用いた評価法を導入した。本手法を用いることで、臨床使用予定の細胞シートの培養状態、バリア機能などを簡易に評価可能であることが示唆された。作製した細胞シートの任意の場所(8点/シート)について、p63陽性細胞率(=p63陽性細胞/ヘキスト33342染色細胞)を算出したところ30.7±7.6%(N=3)であり、定量可能であることを示した(論文提出済)。これまでに確立した培養上皮細胞シートの評価方法を国際科学雑誌(Tissue Engineering)に既に受理され、科学妥当性の観点からも評価されている。さらに、我々の開発したバリデーション法を再生医療製品の標準的な評価方法として提案するために、第27回医療用具技術専門委員会(JISC)へ提出し、すでに公表が決定している。以上から、本研究事業の目標を達成することが可能であった。	
		2)「細胞シート中の分化上皮細胞及び粘膜上皮特異的機能の定量的評価システムの構築」		臨床研究を行ってバリデーション項目の最適化を行う。免疫染色によるp63陽性細胞率算出法をバリデーションとして確認すると共に、国際標準化提案に向けた海外への展開を図る。	

以下、研究開発項目毎に具体的な研究開発の成果について述べる。

① 間葉系幹細胞の一次培養プロセスの計測・評価技術開発

(1)「間葉系幹細胞の培養モニタリング評価技術と計測機器開発」

(1)-1 エバネセント光を用いて間葉系幹細胞の特性を計測する技術の開発(産業技術総合研究所 三洋電機)

間葉系幹細胞は種々の細胞に分化する能力があるため、再生医療の実用化において培養中の細胞特性の違いを簡便かつ高精度に評価する技術および計測装置の開発が必要である。本プロジェクトでは細胞接着面近傍のみを励起できるエバネセント光を利用して、蛍光標識した抗体で染色した間葉系幹細胞を余剰抗体未洗浄のまま、通常の培養フラスコで観察可能な試作機を完成させた。本試作機はインキュベータ内で培養状態のまま細胞観察ができる小型密閉筐体型になっており、2種の蛍光波長に対応したエバネセント光による蛍光観察および位相差観察が可能である。筐体内部の湿度変化を測定し、約1週間連続で細胞観察が可能であることを確認した。実際に抗体で染め分けたヒトおよびラットの間葉系幹細胞の識別観察が可能であることを確認した。また、ヒト間葉系幹細胞を骨分化培養した後、骨分化マーカーの抗体(抗アルカリフォスファターゼ抗体)を用いて染色することで骨分化した細胞と未分化の細胞が混在する様子を観察できることを確認した。試作機はバイोजパン 2009 への展示をおこなった。

(1)-2 間葉系幹細胞の増殖活性を評価するための細胞厚みならびに細胞面積を測定する技術と計測装置の開発(産業技術総合研究所 オリンパス エフケー光学研究所 北海道大学)

(産業技術総合研究所 オリンパス)

我々はこれまでの臨床応用研究の過程で、培養中の間葉系幹細胞の核が平たく薄くなり細胞形態が扁平になると、増殖速度が落ちることを経験してきており、平成17年度の再生医療F/Sでは、既存の原子間力顕微鏡を用いて測定した間葉系幹細胞の厚みと細胞増殖活性の相関を検討し、間葉系幹細胞の増殖能の高い細胞は、増殖能の低い細胞に比し、小型で細胞核部分での厚みが増加している傾向にあることを見出した。そこで、本プロジェクトでは、核にあたる部分の細胞厚みと光学顕微鏡像による細胞(平面)形態から細胞増殖活性を評価する技術ならび装置の開発をおこなった。非侵襲的に測定するために顕微鏡の落射照明のみを利用して、焦点位置をずらした3枚の画像から画像解析により細胞形態を測定する手法を採用した。汎用顕微鏡に後付け可能なシステムにするため、焦点位置を簡便に上下動させる機構を持つ計測装置の試作機を完成させた。実際に患者由来間葉系幹細胞で厚みの測定おこない、細胞増殖と細胞厚みとの相関が確認できた。他大学での検証もおこない、非侵襲的に細胞の品質評価が可能な本技術は有用との意見を得た。試作機はバイोजパン 2009 への展示もおこなった。

(エフケー光学研究所 北海道大学)

エフケー光学研究所は、透過レーザー光の位相変化から細胞の厚さを非侵襲・非破壊的にかつ高精度で計測する装置として、自社開発製品である透過型位相シフトレーザー干渉顕微鏡(Transmission Phase-shifting Laser Interference Microscope、以下PLMと略す)を細胞試料計測用に発展させるとともに、光の位相計測に基づいた厚さ計測技術を開発する部分を担当した。また北海道大学においては、PLMを用いて培養細胞の高さを計測して基礎データを蓄積し、厚さと増殖活性の関係を明らかにする研究を担当した。

装置開発においては、まずPLMの低倍率計測光学系を試作し、その結果を反映させて培養容器の底面から細胞高さを計測する倒立型の低倍率PLMを開発した。これと並行して、厚さ計測の基本データである細胞と培養液の屈折率を、PLMを用いてそれぞれ ± 0.0004 、 ± 0.0007 以下の精度で計測する技術を開発し、これらのデータを用いた総合的な厚さの計測精度として $\pm 0.2 \mu\text{m}$ 以下を達成した。さらに細胞の接着面積を5%以下の精度で計測する機能、一定時間ごとに同一視野の計測を自動的に行う機能などを、倒立型低倍率PLMに組み込んだ。前記厚さ計測精度および接着面積計測精度の数値は、それぞれ $\pm 0.75 \mu\text{m}$ 、 $\pm 5.5\%$ であった当初の目標をクリアしている。

細胞計測では、まずPLMによる細胞観察が細胞形状に影響しないことを明らかにした。また、位相差から細胞の厚みを算出するのに必要な細胞の屈折率定量法もPLMを用いて決定できることを示した。浸透圧にともなう細胞厚さの変化の確認、種々の接着細胞厚さのAFM測定値とPLM測定値の比較、浮遊細胞についてPLMにより測定した厚さと水平方向の直径との比較などの実験結果から、PLMによる位相差測定および細胞屈折率を用いて、接着状態の動物細胞の厚さを測定できることが明らかとなった。さらに、増殖期(G2/M期)にある細胞

の位相差が他の周期にある細胞よりも有意に高いことを見出し、MSC の細胞周期および増殖速度を PLM を用いて非侵襲的に推定できることを明らかにした。

(2) 「間葉系幹細胞のゲノムおよびエピゲノム変異の定量計測技術」(京都大学)

間葉系幹細胞の一次培養過程における形質転換に関する安全性を担保する評価基準は、未だ明確にされていない。ヒト癌においては様々な遺伝子の変異が報告されているが、*in vitro*の形質転換に関しては、細胞周期制御因子の一つであるp16遺伝子の変異が共通して報告されている。そこでp16遺伝子の変異のうち、最も高頻度に検出される変異であるプロモーター領域のメチル化を検出する技術の開発を目標とした。バイサルファイトによる塩基変換処理の後、メチル化特異的プライマーを用いたPCR法と、メチル化特異的なTaqmanプローブを用いたリアルタイム定量解析法を組み合わせた方法(RT-MSP法)により、0.01%、すなわち1万個に1個の割合で、メチル化細胞が混在していても検出できる感度が得られた。またより簡便で解析者の技量に依存しないものにするために、解析試薬及び解析機器を統一化し、工程における各段階をできるだけ自動化することを試みた。その結果、DNA抽出及びバイサルファイト処理は、市販のキット化された試薬を用いることで、それぞれ4時間及び5時間で完了可能となった。この方法を間葉系幹細胞の標準的安全性評価法の一つとして広く認知されるものにするために、日本工業標準調査会への標準報告書(TR)として提案することを計画した。そのため他施設で樹立された間葉系幹細胞を用いた解析を行った。まず医薬基盤研究所より、細胞バンクに保存されている17株の間葉系幹細胞の提供を受け解析を行い、いずれもメチル化陰性である結果が得られた。また産業総合技術研究所の研究者に、我々が開発した方法による解析を依頼し、12株が解析された結果、やはり全例陰性であった。これらの結果をもとに、TRを作成するために、中立委員、生産者側委員及び消費者側委員の計12名より構成される「間葉系幹細胞TR原案委員会」を設立、計3回の委員会を開催し、原案の推敲を行い、最終案を作成しTRとしての提案できる段階となった。

② 骨の再生医療プロセスの計測・評価技術開発

(1) 「間葉系幹細胞の骨基質形成能計測評価技術と計測装置開発」(産業技術総合研究所 三洋電機)

(1)-1 間葉系幹細胞の骨芽細胞への分化過程における骨基質計測技術の開発及び

(1)-2 骨基質内カルシウム量を算定するための骨基質に取り込まれるカルセインを計測する装置の開発

間葉系幹細胞の分化培養過程における同一細胞集団の連続的な細胞観察と骨基質の定量が可能になれば、移植時期等が容易に判断できるため、骨の再生医療の有効性を担保して実用化する場合に理想的である。すなわち、移植治療に用いる間葉系幹細胞の骨基質産生量を非侵襲的ならびに経日的に高い精度で計測する技術および計測装置の開発が骨の再生治療の早期実用化のために必要である。本プロジェクトでは、骨基質の形成過程で新生骨に取り込まれる性質を持つカルセインやテトラサイクリン等の蛍光物質を利用して、その蛍光強度から骨基質量、すなわち再生培養骨量を定量的に測定できる計測装置を開発した。撮影操作の簡便化を図るため、照明、シャッター、蛍光キューブ選択などの動作をPCからの指令で実行できるようにした。同一サンプル(カルセインの存在下で分化誘導した間葉系幹細胞)の蛍光強度を測定し、カルシウム化学定量値との相関を検討したが、既存装置より高い相関が得られた。また、装置販売時には汎用性も重要になってくるため、応用例の一つとして、蛍光標識した抗体で染色した iPS 細胞コロニーの撮影を試み、撮影可能であることを確認した。試作機はバイオジャパン 2009 への展示もおこなった。計測技術に関しては ASTM に規格案を登録し関係者による討議を継続しており、引き続き規格成立を目指して活動する予定である。

③ 軟骨の再生医療プロセスの計測・評価技術開発

(1) DT-MRI 技術を応用した *in vivo* 生体力学軟骨組織構造の判定評価技術の開発(日本大学)

再生治療による関節軟骨の移植後の再生経過診断を行うために、DT-MRI 法による関節軟骨の構造判定技術を開発した。従来の報告では、高磁場・長時間による撮像が必要であった DT-MRI 撮像を、シーケンスと受信コイルの改良により、病院で用いられている 1.5T 及び 3T の MRI 装置で行うことに成功し、初めて *in vivo* で関節軟骨の構造異方性評価を可能にした。

さらに、今後、病院での診断において、施設ごとにメーカーの異なる MRI 装置が用いられることを想定し、日本大学松戸歯学部附属病院、京都大学再生医科学研究所、広島大学医学部附属病院の三施設で、メーカー

の異なる MRI 装置により健常な成人男性の膝関節を対象とした DT-MRI 撮像を行った。

結果、同一被験者では、構造異方性の定量的な評価データである、異方性度と平均拡散係数が、装置の違いによって大きな差が生じることなく測定できることを確認した。

関節軟骨の構造異方性評価において DT-MRI 法の標準規格化を目的として、測定したデータ取り纏め、日本工業規格 JIS-TR を作成・提案した。さらに、国際標準規格化を目指し、平成 21 年 ISO/TC150 京都総会において本技術による評価法を提案し、Future Preliminary Work Item として承認された。

(2) 光音響法による培養軟骨物性・性状の非侵襲的評価技術の研究開発(東海大学)

東海大学では「光音響法による培養軟骨物性・性状の非侵襲的評価技術の研究開発」を実施した。

軟骨の再生医療の実用化のための評価には、軟骨の主要な機能である力学特性と性状を非侵襲的に計測することが必要である。そこで我が国発の光音響法による培養軟骨の粘弾性計測と、時間分解自家蛍光スペクトルによる性状評価を可能とする技術の開発を行なった。平成20年のバイोजパンには試作した光音響法のプロトタイプ装置を展示し、ハードウェアとしての構成要素は早期に仕様を決定した。最終年度までは、種々の細胞を用いて組織工学的に作製した再生軟骨を対象に測定して、測定条件の最適化及び、測定アルゴリズムの最適化やソフトウェアの開発を実施した。また、軟骨物性計測と性状評価に同一のレーザーを励起光源として採用し、同時計測を可能にした。標準化としては ASTM international の F04.04 に登録し、ドラフトを作成した。

④ 心筋の再生医療プロセスの計測・評価技術開発(大阪大学)

(1) 多点基板電極を用いた電気生理学的手法による心筋再生シートの機能的評価技術とその計測評価装置の開発

筋芽細胞の電位変化をモニタリングし、筋芽細胞純度を測定することが可能な基板電極と解析に必要な周辺機器、ソフトウェアについて検討を行った。

筋芽細胞において、播種密度が低い状態と細胞シート状の高密度な状態では電気生理学的特性が異なることから、多点基板電極上で細胞シートの状態を確認することが可能となった。さらに電極からの刺激に対して応答を検出するソフトの開発と、多点基板電極上からそのまま細胞シートを回収することが可能な電極皿の開発を行った。

(2) 移植心筋再生シートの in situ 機能計測評価技術の開発

筋芽細胞移植における不整脈と細胞シートの移植方法や移植部位、移植細胞数、筋芽細胞純度等の移植条件との相関を明らかにするため、筋芽細胞シート移植後の心臓表面の活動電位変化を計測し、移植細胞シートに起因するような活動電位変化は認められなかった。この結果より、筋芽細胞シート移植の安全性を評価することが可能となり、有用性が示された。さらに、これらのデータを臨床研究へとフィードバックすると共に、心臓に対する細胞シート移植のガイドライン案の作成を行った。

⑤ 角膜の再生医療プロセスの計測・評価技術開発

(1) 細胞シート中の上皮幹細胞・前駆細胞の定量的評価システムの構築(東京女子医科大学)

及び

(2) 細胞シート中の分化上皮細胞および粘膜上皮特異的機能の定量的評価システムの構築(東北大学)

近年、培養上皮細胞シートを用いた再生医療が行われている。我々が開発した方法を始め、これらの培養細胞シートを用いた治療法は難治性角結膜上皮疾患に対して、極めて有効であることが報告されている。しかし、一方で臨床で使用する培養上皮細胞シートの品質は各施設の基準で判断されるのみで、その規格化は進んでいない。そこで本研究事業において我々は、培養上皮細胞シートの品質を規格化していくために、まず、細胞シートの品質を評価する方法の確立に取り組んでいる。我々は、培養上皮細胞シートに必要な評価項目として、1) 細胞形態、2) 細胞シート剥離試験、3) 総細胞数測定、4) 細胞生存率測定、5) 上皮細胞純度測定、6) シートの重層化、7) 未分化上皮細胞の存在、8) 分化上皮細胞の存在、9) 上皮機能(バリア機能)の存在、の9項目を設定した。我々は、作製したヒト培養角膜および口腔粘膜上皮細胞シートに対して、これらの評価項目について検討を行い、評価項目および方法が妥当か否かを検討した。その結果、これらの評価項目および手法を用いることで、移植前日に細胞シートの品質を評価可能であることが示された。さらに、TER(経上皮電気抵

抗)を用いた新規細胞シート評価法を開発し、評価システムの最適化を実施している(特許出願準備中)。これまでの研究開発成果に関して、学術論文に投稿し、既にアクセプトされている(R.Hayashi, K. Nishida, et.al., Tissue Engineering Part C, 2009 in press)。さらに、細胞シートの評価法の標準化(TR化)を進めるために、本評価方法を第27回医療用具技術専門委員会(JISC)に提出し、すでに公開が決定している。今回の成果により、再生医療に用いる細胞シートの規格化が進むことで、再生医療のより安全でかつ有効な標準医療としての普及することにつながることを期待される。

⑥ 標準化対応

再生医療評価技術の標準化対応として、TS/TR 制度で定める TR(標準報告書)を作成・提案することとし、以下3テーマに付いて原案作成委員会の開催と、厚生労働省への提案を行った。

・角膜の再生医療プロセスの計測・評価技術開発

本テーマに関する TR 原案が、H21 年 12 月 21 日開催の日本工業標準調査会医療用具専技術門委員会にて、TR_T0014(角膜上皮疾患治療用培養上皮細胞シートの試験方法)として承認された。

・軟骨の再生医療プロセスの計測・評価技術開発

本テーマに関する TR 原案作成委員会を、H21 年 3 月 6 日、6 月 1 日、12 月 22 日の 3 回に渡り開催して審議を進め原案作成が完了し、「拡散テンソル磁気共鳴画像による関節軟骨の in vivo 構造評価方法」として厚生労働省に提案した。

・間葉系幹細胞の一次培養プロセスの計測・評価技術開発

本テーマに関する TR 原案作成委員会を、H21 年 7 月 29 日、9 月 28 日、11 月 18 日の 3 回に渡り開催して審議を進め原案作成が完了し、「間葉系幹細胞 p16 遺伝子メチル化の解析方法」として厚生労働省に提案した。

3. 研究発表・講演、文献、特許等の状況

	H18 年度	H19 年度	H20 年度	H21 年度	合計
特許出願	1	11	15	5	32
論文・刊行物	7	35	19	15	76
研究発表・講演	129	29	47	33	238
新聞等への掲載	1	2	2	0	5
展示会への出展	0	0	1	4	5
標準化提案	0	2	1	2	5

IV. 実用化、事業化の見通しについて

1. 実用化、事業化の見通しについて

本プロジェクトのうち、間葉系幹細胞の一次培養プロセスの計測・評価技術開発では、観察・計測用光学機器（顕微鏡）、バイオ関連機器を事業展開している企業と大学が連携することにより、間葉系幹細胞の表面分子を培養状態のまま観察したり、培養中の細胞の厚みや面積を無菌的・非侵襲に計測することで、培養細胞の均質性や分化状況を簡便に確認することを可能とする計測・評価機器の実用化、事業化を視野に入れた研究開発および課題解決に向けた取り組みを行っている。成果の一部は、バイオジャパン 2009 での試作機の展示発表に反映されており、平成 24 年度以降に実用化されることが期待されている。標準化提案活動も精力的に行い、平成 21 年 11 月には TR/JIS 原案「間葉系幹細胞 p16 遺伝子メチル化の解析方法」を作成した。

また、骨、軟骨、心筋、角膜の再生医療プロセスの計測・評価技術開発では、主として計測・評価技術手法の標準化提案に向けた取り組みを行った。成果の一部として、骨再生に関しては平成 18 年 5 月に ASTM 原案「Guide to the In Situ Visualization/Quantification of Mineralized Matrix Formed by Mesenchymal Cell Culture」を、軟骨再生に関しては同年 11 月に ASTM 原案「Guide for Evaluating Viscoelasticity of Tissue Engineered Cartilage Using Noninvasive Photo-Acoustic Method」を作成した。さらに、軟骨再生に関しては ISO 原案「Evaluation of anisotropic structure of articular cartilage using DT (diffusion tensor)-MR imaging」を作成し、平成 21 年 9 月の京都総会で Future Preliminary Work Item として承認された。また、平成 21 年 12 月に TR/JIS 原案「拡散テンソル磁気共鳴画像による関節軟骨の in-vivo 構造評価法」を作成した。さらに、角膜再生に関しては JIS/TR_T0014「角膜上皮疾患治療用培養上皮細胞シートの試験方法」として平成 21 年 12 月に承認されている。

2. 波及効果について

本プロジェクトの成果によって、細胞培養評価法、組織形成評価法の研究開発が進展し、再生医療の実用化レベルでの評価基準の確立が期待できる。これにより、ヒトから細胞を採取し、体外で培養、必要に応じて組織に分化させ、最終的に患者に移植・治療するまでの再生医療プロセスの早期実用化、産業化が期待できる。

(添付資料)

イノベーションプログラム基本計画

平成21・03・26産局第3号

平成21年4月1日

健康安心イノベーションプログラム基本計画

1. 目的

今後、世界に類を見ない少子高齢化が進展する我が国において、国民が健康で安心して暮らせる社会を実現することは喫緊の課題である。具体的には、個の医療を通じて健康寿命の延伸、QOL (Quality of Life: 生活の質) の向上を図ることが求められている。

この目的を達成するため、創薬に資する基盤技術の開発、再生医療の確立、医療機器・福祉機器の開発等の手段を適切に組み合わせることによって、健康維持増進、疾患の早期診断、及び適切な治療法の提供を実現するほか、関連産業の競争力強化・ベンチャー企業の創出を図る。

2. 政策的位置付け

○革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略(2009年2月12日改訂)

内閣府、文部科学省、厚生労働省及び経済産業省の間において革新的な医薬品・医療機器の創出に向け、研究資金の集中投入、ベンチャー企業の育成、臨床研究・治験環境の整備、アジアとの連携、薬事法における審査の迅速化・質の向上、イノベーションの適切な評価、官民対話等、研究から上市に至る過程の一貫かつ集中的な支援を実施することとしている。

○「ドリームBTジャパン」(2008年12月11日BT戦略推進官民会議)

2002年に策定した「バイオテクノロジー戦略大綱」以降、バイオテクノロジーをめぐる状況が変化してきたことを背景に、新産業の育成・創出、食糧問題解決、バイオマス利活用等の課題に対処すべく、イノベーション強化11項目や官民が協働で取り組むべき最重点課題を策定した。

○新経済成長戦略のフォローアップと改訂(2008年9月19日閣議決定)

2006年6月に経済産業省がとりまとめた「新経済成長戦略」を、資源価格の高騰等の構造変化を踏まえフォローアップと改訂を行った。「資源生産性競争」時代における経済産業構造の構築、世界市場獲得と持続的発展のためのグローバル戦略の再構築、地域・中小企業・農林水産業・サービスの未来志向の活性化を3つの柱として、「新経済成長戦略」を強化した。

○「iPS細胞研究の推進について(第一次とりまとめ)」(2008年7月3日総合科学技術会議iPS細胞研究WG)

iPS細胞研究の成果がもたらす医療への波及効果や新しいバイオインダストリーの進展等について検討を行い、iPS細胞研究を推進するための研究推進体制、国の支援の在り方、知的財産戦略、国際化協力の在り方等をとりまとめた。

○「イノベーション25」(2007年6月閣議決定)

生涯健康な社会形成に向けて中長期的に取り組むべき課題として、治療重点の医療から予防・健康増進を重視する保健医療体系の転換、生命倫理・安全性と医療技術促進政策の調和などをとりあげ、再生医療及び在宅医療・介護に係る社会還元加速プロジェクトを実施するとともに、臨床研究・臨床への橋渡し研究をはじめとする研究開発ロードマップの提示により所要の措置を講じていくこととしている。

○がん対策推進基本計画(2007年6月閣議決定)

がん対策基本法に基づき、国、地方公共団体及び関係者等が、がん対策を総合的かつ計画的に推進するために策定された基本方針であり、取り組むべき施策の一つとして「がん研究」が取り上げられている。具体的には、現状、診断薬・診断機器の開発、治療薬・治療機器の開発等が推進されているが、さらに、有用な早期診断技術についての研究開発の推進等に取り組むことが提示されている。

○新健康フロンティア戦略(2007年4月新健康フロンティア戦略賢人会議)、同アクションプラン(2007年12月)

健康寿命の延伸や生活の質の向上を図ることを目的として策定された新健康フロンティア戦略及び新健康フロンティア戦略アクションプランの中で、「人間の活動領域の拡張に向けた取組」及び「医療・福祉技術のイノベーション」において、「先進的予防・診断・治療技術の開発」や「医薬等ベンチャー・基盤産業支援対策」等の施策が提示されている。

- 科学技術の振興及び成果の社会への還元に向けた制度改革について(2006年12月総合科学技術会議)
科学技術の振興や成果還元上障害となる制度的な阻害要因として研究現場等で顕在化している諸問題を解決するための制度改革の実現に向け、制度所管省庁等が取り組むべき工程表とともに意見具申を行っている。

この中で、「治験を含む臨床研究の総合的推進」として、①支援体制等の整備増強、②臨床研究者・臨床研究支援人材の確保と育成、③研究推進や承認審査のための環境整備、④国民の参画の4つの観点から改革の方向を示している。

- 経済成長戦略大綱(2006年7月財政・経済一体改革会議)
がん等の生活習慣病や感染症等各種疾病対策の推進等国民の保健医療水準の向上に資する医薬品・医療機器産業について、関係府省・機関、企業等の双方向の連携の下、特に、基礎・基盤研究、臨床研究及び基礎研究から臨床研究への橋渡し研究を推進するとともに、臨床研究基盤の整備、治験環境の充実等の国民に医薬品・医療機器を迅速に届けるための環境整備を行うことが提示されている。

- 第3期科学技術基本計画(2006年3月閣議決定)
第2期計画において、優先的に資源を配分することとされたライフサイエンス分野を、引き続き、特に重点的に研究開発を推進すべき分野(重点推進4分野)として位置づけ。また、研究分野の重点化にとどまらず、分野内の重点化も進め、選択と集中による戦略性の強化を図り、基本理念の下で新たに設定する6つの政策目標(イノベーター日本ー革新を続ける強靱な経済・産業を実現、生涯はつらつ生活ー子供から高齢者まで健康な日本を実現等)との関係を明確化することとしている。

3. 達成目標

- ①医薬品開発の成功確率の向上に資する技術開発や、基礎研究から臨床への橋渡し研究等を通じた、医薬品の上市期間の短縮や開発コストの低減を図る。
- ②医療機器¹など先進的な技術開発等の推進による国内外生産シェアの増大、厚生労働省との連携事業(マッチングファンド、医療機器開発ガイドラインの策定など)による開発から製品に至るまでの期間の短縮等を達成する。
- ③再生医療の早期実現を目標とした研究体制整備と産業化支援を行う。
- ④高齢者・障害者の自立促進や介護者の負担軽減等のため、優れた技術や創意工夫のある福祉用具の実用化支援を行う。

4. 研究開発内容

I. 創薬・診断

I-1. 革新的医薬品の創出

(1) 糖鎖機能活用技術開発(運営費交付金)

①概要

我が国が強みを持つ糖鎖工学分野において、これまでに取得・開発した「糖鎖遺伝子ライブラリー」「糖鎖構造解析技術」「糖鎖合成技術」を活用し、癌や感染症など様々な疾病に関与する糖鎖の機能を解析する基盤技術を確立し、我が国の優位性を維持するとともに、創薬・診断等の分野における糖鎖機能の産業利用の促進を図る。

②技術目標及び達成時期

2010年度までに、糖鎖や糖タンパク質などの機能を分子レベルで効率的に解明するための基盤技術、糖鎖の機能解析・検証技術、及び、有用性が認められた糖鎖機能を産業利用するための基盤技術を開発する。

¹ 医療機器は、画像診断システムなどの「診断機器」、生体機能補助・代行機器などの「治療機器」、その他家庭用医療機器、歯科材料、眼科用品を含む。

③研究開発期間

2006年度～2010年度

(2)機能性RNAプロジェクト(運営費交付金)

①概要

近年の研究成果により、タンパク質の合成に関与する既知のRNAとは異なり、がんや発生分化等の重要な生命現象に関与するタンパク質をコードしていないRNA(機能性RNA)の存在が明らかになってきており、世界中の注目を集めている。機能性RNAは再生医療やRNA医薬等への応用化にもつながることが期待されていることから、機能性RNA解析のための新規ツールを開発し、機能解析を行うことにより、本分野における我が国の優位性を確立する。

②技術目標及び達成時期

2009年度までに、機能性RNAの候補となるRNAをゲノム配列上から探索するバイオインフォマティクス技術の開発や、機能性RNAを解析するための支援機器やツールの開発を行い、機能性RNAの機能解析を行う。

③研究開発期間

2005年度～2009年度

(3)ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発(化合物等を活用した生物システム制御基盤技術開発)(運営費交付金)

①概要

我が国が強みとする完全長cDNAライブラリーやタンパク質相互作用解析技術等を最大限に活用し、重要なタンパク質ネットワーク解析等により創薬の対象となるタンパク質の効率的な絞り込みを行うとともに、疾患等の生物現象を制御する化合物の探索まで、一貫した技術開発を行う。

②技術目標及び達成時期

2010年度までに、超高速・高感度にタンパク質の相互作用を解析する技術や疾患を制御する化合物の探索・評価技術を開発する。

③研究開発期間

2006年度～2010年度

(4)ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発(創薬加速に向けたタンパク質構造解析基盤技術開発)

①概要

創薬上重要な膜タンパク質は複合体を形成していることも多く、その構造解析及び相互作用の情報を取得することは創薬研究において重要であるが、その解析は非常に困難である。そこで、膜タンパク質やその複合体の構造情報を取得する新たな技術等の開発に向けて、タンパク質の立体構造及びその構造変化や膜タンパク質複合体の構造情報等の解析及び構造情報を基にした高精度なシミュレーション技術を開発する。

②技術目標及び達成時期

2011年度までに生体内に近い状態での膜タンパク質及びその複合体の構造解析手法、リガンド分子との相互作用解析手法を確立するとともに、当該技術から得られた情報に基づく *in silico* スクリーニング手法を確立する。

③研究開発期間

2007年度～2011年度

(5)ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発(細胞アレイ等による遺伝子機能の解析技術開発)(運営費交付金)

①概要

世界的にゲノム創薬が競争激化しているが、創薬のターゲットとなる遺伝子を絞り込みいち早く特許を押さえてしまうことが産業競争力強化のためには重要である。このためには、生体内で非常に複雑に制御されている遺伝子ネットワークシステムを高速・高感度に解析するシステムを開発し、創薬のターゲットの効率的な絞り込みを行うことが必要である。具体的には、多数の細胞に同時に異なる遺伝子を高効率で導入することにより、複数の遺伝子発現等の時系列計測を行い、得られる種々の細胞応答データから

遺伝子ネットワークを解析する細胞アレイ技術を確立し、疾患関連遺伝子等、特定の創薬ターゲットの同定に有用な汎用性の高い解析ツールの開発を行う。

②技術目標及び達成時期

2009年度までに、細胞イベント(遺伝子発現、たんぱく質の細胞内局在性等)を測定するための網羅的なレポーターシステム並びに測定装置を新規に開発し、得られるデータから遺伝子ネットワークの解析システムを確立する。

③研究開発期間

2005年度～2009年度

(6) 新機能抗体創製技術開発(運営費交付金)

①概要

ポストゲノム研究や診断・創薬等において重要となっている機能を有する抗体を創製するため、創薬標的として産業利用上重要だが、解析が困難な膜タンパク質やタンパク質複合体を特異的に認識できる抗体を系統的に作成する技術や抗体の分離・精製を高効率に行うための技術の開発を行う。

②技術目標及び達成時期

2010年度までに、産業上有用と考えられるタンパク質やその複合体を特異的に認識する抗体を創製するための基盤技術、及び、製造コスト低減に向けた抗体の分離・精製を高効率に行う技術を開発する。

③研究開発期間

2006年度～2010年度

(7) 基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発(運営費交付金)

①概要

がん対策等の国民医療高度化を目指し、急速に発展している多様なバイオ技術の融合と医療現場への円滑な橋渡しによるイノベーションの創出・加速のため、総合科学技術会議のもと文部科学省及び厚生労働省と連携し、橋渡し研究の強化に一体的に取り組む。具体的には、民間企業と臨床研究機関(文部科学省や厚生労働省が整備する橋渡し研究拠点等)が一体となって行う、医薬品、医療機器、診断ツール等の開発を推進する。

②技術目標及び達成時期

2011年度までに医療現場及び臨床研究からのフィードバックに基づく研究開発により、医薬品、医療機器、診断ツール等の研究開発成果を円滑に実用化につなげる仕組みを確立する。

③研究開発期間

2007年度～2011年度

(8) 幹細胞産業応用促進基盤技術開発(運営費交付金)

i) iPS細胞等幹細胞産業応用促進基盤技術開発

①概要

創薬プロセス効率化や再生医療への応用が期待されるiPS細胞等幹細胞について、産業応用に不可欠な基盤技術の開発や、iPS細胞に関連した産業応用事例創出の促進を行う。

②技術目標及び達成時期

2013年度までに、安全で効率的な iPS細胞の作製技術を開発するとともに、産業応用に繋げるために必要となるiPS等幹細胞の選別・評価・製造技術を開発し、産業上利用可能な創薬スクリーニングシステムを確立する。

③研究開発期間

2009年度～2013年度

ii) 研究用モデル細胞の創製技術開発

①概要

医薬品開発における安全性や薬理評価の確実性の向上等、創薬に向けた研究開発を加速するためには、ヒト生体内における様々な反応や遺伝子の機能をより高い精度で解析するツールの開発が重要である。そのため、人体の組織や疾病等の様々なヒトモデル細胞株を創製するための基盤となる技術開

発を行う。

②技術目標及び達成時期

2009年度までに、創薬等の研究開発に資する研究用細胞の創製技術を確立し、複数種の研究用のヒトモデル細胞を創製する。

③研究開発期間

2005年度～2009年度

I-2. 診断ツールの開発

(1) 個別化医療実現のための技術融合バイオ診断技術開発(運営費交付金)

①概要

我が国が有する微細加工技術・表面処理技術といったナノテク等の強みを活かし、染色体異常を高感度、高精度かつ迅速、安価で非コード領域までを検出するゲノムアレイや解析基盤技術開発を行うとともに、診断への応用を可能とする全自動解析システムの開発を行う。

②技術目標及び達成時期

2010年度までに、BACを用いた非コード領域を含むゲノム全領域を検出できる高精度ゲノムアレイを開発する。さらに、臨床現場において、微量サンプル(数ナノグラム)から、12時間以内に染色体異常(増幅、欠失、コピー数多型等)を、低コストかつ定量性・再現性を確保して検出ができる自動染色体異常解析システムのプロトタイプを開発する。

③研究開発期間

2006年度～2010年度

(2) 糖鎖機能活用技術開発(運営費交付金)【再掲】

(3) 基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発(運営費交付金)【再掲】

I-3. 創薬・診断に係る基盤整備

(1) 統合データベースプロジェクト

①概要

ライフサイエンス分野では、自身の研究成果と既存の研究成果と対比することにより、自身の研究成果の仮説を考案する手がかりが得られたり、新しい実用化の発想が得られたりする可能性があるため、国家プロジェクト等により産生された研究データを一括して活用できるデータベースが、産業界や社会から要望されている。

このため、政府全体の“生命科学データベース統合化の取組”の一環として、経済産業省関連の公的資金研究から産出される研究データを、産業上の有用性を評価のうえ、統合化し、産業界等に提供する。

②技術目標及び達成時期

2010年までに経済産業省関連機関により実施されたライフサイエンス分野の研究開発プロジェクトの成果に関する情報提供サイトを構築・運用する。また、ヒト遺伝子に関連した各種研究成果に関しては、平成17～19年度に実施したゲノム情報統合プロジェクトにおいて構築した「ヒト全遺伝子のアノテーション統合データベース(H-Invitational)」を基礎として、経済産業省関連の研究成果を連携して利用できるシステムを構築する。

③研究開発期間

2008年度～2010年度

II. 医療機器、再生医療、福祉機器

II-1. 医療機器の開発

(1) 分子イメージング機器研究開発プロジェクト(運営費交付金)

i) 生活習慣病超早期診断眼底イメージング機器研究開発プロジェクト

①概要

細小血管の分子レベルでの代謝機能を非侵襲で可視化する細胞代謝イメージングを実現し、代謝異常を細胞レベルで観察することにより、生活習慣病に起因する血管病変等合併症の早期の診断・治療を図る。

②技術目標及び達成時期

2009年度までに、ナノテクノロジーを活用した光学基盤技術等を確立することにより、細胞やタンパク質レベルの組織診断を可能とする機器を開発する。

③研究開発期間

2005年度～2009年度

ii) 悪性腫瘍等治療支援分子イメージング機器研究開発プロジェクト

①概要

良性・悪性の区別も含めた腫瘍の超早期診断を実現するため、悪性腫瘍に特異的に反応する標的物質を利用することにより生体細胞の分子レベルの機能変化を抽出・検出できる機器の開発を行う。

②技術目標及び達成時期

2009年度までに、全身で3mm、局所で1mmの分解能を有する分子イメージング機器を開発する。

③研究開発期間

2005年度～2009年度

iii) 新規悪性腫瘍分子プローブの基盤技術開発

①概要

分子イメージングにおいて、病変を可視化する分子プローブの開発を一層強化・促進するため、分子プローブの基盤要素技術と評価システムの開発を行う。

②技術目標及び達成時期

2009年度までに、新規の近赤外蛍光分子プローブ及び小動物用近赤外蛍光イメージングシステムを試作し、同システムを用いて分子プローブのがん特異性を定量的に評価するための条件等を明らかにする。

③研究開発期間

2008年度～2009年度

(2) 次世代DDS型悪性腫瘍治療システムの研究開発事業(運営費交付金)

①概要

DDSのさらなる裾野の拡大、及び早期実用化を目指し、様々な外部エネルギー(機器技術)と薬剤技術を組み合わせることにより、比較的人体の深部にある臓器(肺、消化器)等のがんを対象としたDDS型治療システムの開発を行う。

②技術目標及び達成時期

光線力学治療システムの前臨床試験の開始及び治療効果・安全性の検証と、超音波診断・治療システムの前臨床試験を可能とする薬剤及び装置の完成に関する開発を難治性がんの治療に向けて行う。

③研究開発期間

2006年度～2009年度

(3) インテリジェント手術機器研究開発プロジェクト(運営費交付金)

①概要

手術中ががん細胞等の病巣部の位置や動きを正確に診断しながら、必要最小限の切除で確実かつ安全に治療できる診断と治療が一体となった内視鏡手術支援システムの開発を行う。

②技術目標及び達成時期

・主要部位対象機器研究開発

脳神経外科領域、胸部外科領域、及び消化器外科領域を対象に、基盤技術を確立し、それらの技術を融合化して、製品化・実用化の目処をつける。非臨床試験を実施し、その有効性と安全性を確認する試験結果を得ることを目標とする。

・研究連携型機器開発

子宮内で行われる出生前治療を行うための新しい手術システム・機器を開発する。非臨床試験を実施し、その有効性と安全性を確認する試験結果を得ることを目標とする。

③研究開発期間

2007年度～2011年度(研究連携型機器開発は、2007年度～2009年度)

(4) 基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発(運営費交付金)【再掲】

II-2. 再生医療の実用化

(1) 再生医療評価研究開発事業(運営費交付金)

i) 評価技術の開発

① 概要

ヒトから細胞を採取し、これを体外で培養、必要に応じて組織に分化させ、これを患者に移植・治療する再生医療の国内での早期実用化、産業化を目指し、患者自身の細胞の採取・培養から組織形成・治療までの評価プロセス及び基準を開発、体系化する。

② 技術目標及び達成時期

2009年度までに、再生医療の早期実用化、産業化のための、細胞培養評価法の開発、組織形成評価法の開発、実用化レベルでの評価基準の確立を行う。

③ 研究開発期間

2005年度～2009年度

ii) 心筋再生治療研究開発プロジェクト

① 概要

心筋再生治療の早期実用化を目指すために、厚い心筋組織で構築された内部に酸素や栄養を供給できるような血管網を有するバイオ心筋の作成技術を開発する。

② 技術目標及び達成時期

2009年度までに厚さが5mm以上、酸素、栄養を供給できる血管網を有した心筋組織を開発する。

③ 研究開発期間

2006年度～2009年度

iii) 三次元複合臓器構造体研究開発プロジェクト

① 概要

生体適合性等を備えた三次元複合臓器構造体を開発し、従来のティッシュエンジニアリング技術では適用できない臓器の再生を可能にするため、大型化、三次元構造化、自己組織化及び計測評価法の確立のための技術基盤の開発を行う。

② 技術目標及び達成時期

2009年度までに従来のティッシュエンジニアリング技術による単層構造に比べて再生組織の厚さが10倍以上及び構造体積は100倍以上、含有組織は従来の単一組織から3種類以上の複合組織化技術を開発する。

③ 研究開発期間

2006年度～2009年度

(2) 基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発(運営費交付金)【再掲】

II-3. 福祉機器の開発

(1) 福祉用具実用化開発推進事業(運営費交付金)

① 概要

「福祉用具の研究開発及び普及の促進に関する法律」(福祉用具法)に基づき、高齢者・障害者及び介護者の生活の質の向上を目的として、生活支援分野、社会活動支援分野を中心とした福祉用具の実用化開発を行う民間企業等に対し、研究開発費用の2/3以内を補助することで、多様な福祉ニーズに対応するとともに、当該分野における新産業の創出、成長の促進に資する。

② 技術目標及び達成時期

高齢者、障害者の生活支援、社会参加支援に資する福祉用具の実用化開発を促進することにより、高齢者等の生活における負担の軽減を図り、安全で安心のできる生活を実現する。より具体的な目標として、各々の補助対象事業終了後3年経過した時点で50パーセント以上を製品化する。

③ 研究開発期間

1993年度～

II-4. 医療機器、再生医療等に係る基盤整備

(1) 医療機器開発ガイドライン策定事業

①概要

医療機器産業への投資、新規企業参入、医療機器研究開発の促進及び薬事法審査の円滑化・迅速化にも資する「医療機器開発ガイドライン」を厚生労働省との連携の下、産学の協力を得て、個別の医療機器ごとに策定し、国内での機器開発促進の環境整備を図るとともに、医療機器産業に製品として、または部品・部材の供給として参入しやすい環境を整備するための方策を検討し、医療機器分野の活性化・国際競争力の強化を図る。

②技術目標及び達成時期

2010年度までに、今後実用化が期待される先進的な医療機器(7機種程度)について、工学的安定性や生物学的安定性等に関する詳細な評価基準を策定し、開発ガイドラインとして取りまとめる。また、平成20年度事業において抽出された医療機器分野への新規参入促進および部材・部品供給活性化における課題について、モデル契約の策定やリスクマネジメント手法の開発等、具体的な方策を検討し、医療機器産業の活性化に資するものとする。

③研究開発期間

2008年度～2010年度

(2) 福祉機器情報収集・分析・提供事業

①概要

福祉用具法に基づき、民間による福祉機器の実用化のための研究開発を促進するため、福祉機器に関する産業技術に係る情報の収集・分析・提供事業を実施することで、当該分野における福祉機器の普及や新規産業の創出・成長の促進を図る。

②技術目標及び達成時期

各年において福祉機器に係るニーズ等の調査の実施及び福祉用具実用化推進事業で開発された福祉機器の各種展示会等への出展による情報収集・分析・情報の提供を実施する。

③研究開発期間

1993年度～

5. 政策目標の実現に向けた環境整備(成果の実用化、導入普及に向けた取組)

[調査研究]

(1) バイオインダストリー安全対策調査(2000～2009年度)

バイオテクノロジーの安全性を確保するため、これまで得られている知見を基に、安全性関連データベースの整備、安全性評価手法の高度化に必要な事項の検討及びガイドラインの作成を行う。

(2) バイオ事業化に伴う生命倫理問題等に関する研究(2002～2011年度)

バイオテクノロジーの実用化に際して、新たな技術に対する国民の理解と合意を得るため、新たな技術の産業化に伴って発生する、我が国の社会における様々な問題を、文献の収集、国内外の調査等を行うことにより研究する。さらに、バイオテクノロジーに対する理解を深めるための情報発信等、社会的受容(public acceptance)を高めるための活動を支援する。

[標準化]

・各プロジェクトで得られた成果のうち、標準化すべきものについては、適切な標準化活動(国際規格(ISO/IEC)、日本工業規格(JIS)、その他国際的に認知された標準の提案等)を実施する。具体的には、統合データベースの情報やインターネットに公開されている情報資源等を相互運用するために、必要なデータ形式、フォーマット等の標準化を推進する。

・高齢者等支援機器については、関係省庁との緊密な連携の下、標準化等の手法による実用化及び普及の方策を検討する。

[導入普及促進]

・ゲノム研究の進展は、個人遺伝情報を用い、情報技術を駆使した幅広い医療・健康サービスによる人々

の健康や福祉の向上、さらには新しい医療・健康サービス産業の育成に重要な役割を果たそうとしているが、その際、人権を尊重し、社会の理解と協力を得て、個人遺伝情報の厳格な管理の下で適正に事業を実施することが不可欠である。そのため、個人遺伝情報を安全に保護するために作成した事業者が遵守すべきルール「経済産業分野のうち個人遺伝情報を用いた事業分野における個人情報保護ガイドライン(2004年12月17日告示)」（個人遺伝情報保護ガイドラインという）を適切に運用する。

[産業間連携]

- ・バイオベンチャーは商品を市場に送り出すまでに長期間を要する、研究開発のために多額の資金調達を必要とする、事業を行うために様々な規制・審査を経る必要がある等、他業種のベンチャー企業と比較して困難な問題を抱えていることが多い。そのため、バイオベンチャーの様々な問題に対して施策への反映を検討し、補助金等の施策の紹介を通じてバイオベンチャー振興を図る。
- ・「産業クラスター計画」に基づき、全国のバイオクラスターにおいて、企業間のネットワーク形成の支援、産学連携による研究開発プロジェクトの支援、地域系ベンチャーファンドによる資金調達支援等を実施していく。
- ・医療の進歩・国民の健康に貢献する医療機器・用具の産業技術力向上及び国際競争力強化を目指し、研究開発から市場化までのすべてのプロセスにおけるマクロな戦略の検討と、医療機器の重要性について社会的認知の向上を実現するための仕組み及び個別プロジェクトの形成をはかることを使命とした「医療技術産業戦略コンソーシアム(METIS)」が平成13年に設立され、現在第3期に入っているところである。

[プロジェクト等間の連携について]

- ・ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発(化合物等を活用した生物システム制御基盤技術開発)については、タンパク質機能解析・活用プロジェクトの成果を活用することで、超高速・高感度にタンパク質の相互作用を解析する技術を開発する。
- ・ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発(創薬加速に向けたタンパク質構造解析基盤技術開発)については、「生体高分子立体構造情報解析」の成果を活用することで、膜タンパク質やその複合体の構造情報を取得する新たな技術等の開発に向けて、タンパク質の立体構造及びその構造変化や膜タンパク質複合体の構造情報等の解析及び構造情報を基にした高精度なシミュレーション技術を開発する。
- ・糖鎖機能活用技術開発については、糖鎖合成関連遺伝子ライブラリー構築、糖鎖エンジニアリングプロジェクトの成果を活用することで、糖鎖の機能を効率的に解析するための基盤技術を開発する。
- ・ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発の「化合物等を活用した生物システム制御基盤技術開発」、「創薬加速に向けたタンパク質構造解析基盤技術開発」については、必要に応じ、各々の成果を活用し、効率的、効果的な研究開発を図る。

[関係機関との連携]

- ・総合科学技術会議が推進する基本政策推進専門調査会 分野別推進総合PT ライフサイエンスPT及び科学技術連携施策(「生命科学の基礎・基盤」、「臨床研究・臨床への橋渡し研究」)の下、各プロジェクトについて、関係府省との適切な連携を図る。
- ・「革新的創薬等のための官民対話」の場を通じ、医薬品分野のイノベーションの創出と産業の国際競争力強化に係る諸施策の方向性に対する製薬業界、教育・研究機関、行政(内閣府、文部科学省、厚生労働省、経済産業省)の認識の共有化を図る。

[その他]

- ・一段と激化する特許競争の中、成果実用化・効率的な研究開発を推進するため、プロジェクト企画段階から、研究テーマ周辺の論文及び特許状況のサーベイ実施やプロジェクト実施段階における特許出願後の事業化構想等、特許に関する戦略的取組(プロパテントアプローチの導入)を実施する。
- ・医療機器の審査体制の強化による薬事法審査の迅速化の観点から、2004年より独立行政法人産業技術総合研究所の工学系研究者を独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ派遣しているところである。

6. 研究開発の実施に当たっての留意事項

事業の全部又は一部について独立行政法人の運営費交付金により実施されるもの(事業名に(運営費交

付金)と記載したものは、中期目標、中期計画等に基づき、運営費交付金の総額の範囲内で、当該独立行政法人の裁量によって実施されるものである。

なお、適切な時期に、実用化・市場化状況等について検証する。

7. 改訂履歴

- (1) 平成12年12月28日付けがん・心疾患等対応高度医療機器プログラム制定。
- (2) 平成14年2月26日付け健康維持・増進のためのバイオテクノロジー基盤研究プログラム基本計画制定。
- (3) 平成14年2月28日付け健康寿命延伸のための医療福祉機器高度化プログラム基本計画制定。がん・心疾患等対応高度医療機器プログラム(平成12・12・27工総第13号)は、廃止。
- (4) 平成15年1月27日付け健康維持・増進のためのバイオテクノロジー基盤研究プログラム基本計画制定。健康維持・増進のためのバイオテクノロジー基盤研究プログラム基本計画(平成14・02・25産局第4号)は、廃止。
- (5) 平成15年3月10日付け健康寿命延伸のための医療福祉機器高度化プログラム基本計画制定。健康寿命延伸のための医療福祉機器高度化プログラム基本計画(平成14・02・05産局第2号)は、廃止。
- (6) 平成16年2月3日付け制定。健康維持・増進のためのバイオテクノロジー基盤研究プログラム基本計画(平成15・01・23産局第4号)及び健康寿命延伸のための医療福祉機器高度化プログラム基本計画(平成15・03・07産局第17号)は、本プログラム基本計画に統合することとし、廃止。
- (7) 平成17年3月31日付け制定。健康安心プログラム基本計画(平成16・02・03産局第12号)は、廃止。
- (8) 平成18年3月31日付け制定。健康安心プログラム基本計画(平成17・03・25産局第1号)は、廃止。
- (9) 平成19年4月2日付け制定。健康安心プログラム基本計画(平成18・03・31産局第2号))は、廃止。
- (10) 平成20年4月1日付け制定。健康安心プログラム基本計画(平成19・03・20産局第5号))は、廃止。
- (11) 平成21年4月1日付け制定。健康安心プログラム基本計画(平成20・03・25産局第6号)は廃止。

(添付資料)

プロジェクト基本計画

P05008

(健康安心イノベーションプログラム)
再生医療評価研究開発
「再生医療の早期実用化を目指した再生評価技術開発プロジェクト」基本計画

バイオテクノロジー・医療技術開発部

1. 研究開発の目的・目標・内容

(1) 研究開発の目的

本プロジェクトは、国民が健康で安心して暮らせる社会を実現するため、創薬に資する基盤技術の開発、再生医療の確立、医療機器・福祉機器の開発等の手段を適切に組み合わせることによって、健康維持増進、疾患の早期診断、及び適切な治療法の提供を実現することを目指す「健康安心イノベーションプログラム」の一環として実施する。

現在、日本は世界に例をみない急速な高齢化社会を迎え、高齢者人口は今後急速に増加することは確実である。また、加齢とともに生活習慣病は増え続け、これに伴って重篤な合併症も今後大幅に増加し、これまでの延長線上では治療の限界と共に、医療費が年々大きく増加することが予想されている。これらの課題を乗り越える新しい治療法の実現が、国民医療の向上のために、また活力ある長寿社会の実現のためにも希求されている。この点において、再生医療、すなわちヒト細胞を用いて、これを培養し、患部に移植する治療法が新しい有望な治療法として注目を集めている。しかし、我が国においてはこれら再生医療の製品化、実用化、すなわち企業化・産業化は進んでいない。

再生医療に際して、ヒトから細胞を採取し、これを培養し、場合によっては分化させ、また生体材料(バイオマテリアル)を足場材としてこれらと一緒に培養する一連のプロセスの効率化、移植に適切な細胞であるか否か、あるいは感染の懸念がないか否か、などをチェックし、検証を行うといった一連の評価プロセスの確立、及び使用する細胞のバリデーション(有効性、妥当性の確認)、評価方法の確立と標準化等が早期の実用化、企業化を図る上で極めて重要である。現在、臨床研究が開始されている「間葉系幹細胞」、「骨」、「軟骨」、「心筋・血管」及び「角膜」の5分野に関しては、早期の実用化が期待されている。

本プロジェクトは、これらの5分野に関して、再生評価技術並びに計測機器を開発するとともに、これらの分野におけるJISの標準情報(TR若しくはTS)制度へ提案を行い、さらに国際標準原案をまとめることを目的とする。

(2) 研究開発の目標

再生医療における早期実用化を目指し、既に臨床研究が開始されている「間葉系幹細胞」、「骨」、「軟骨」、「心筋」及び「角膜」の5分野に関し、実用化レベルでの再生評価技術ならびに計測機器等を開発する。また並行してこれらの分野の評価技術を国内標準化としてJISの標準情報制度へ提案する。さらに、最終的に国際標準原案をまとめる。

中間目標(平成19年度末)

プロトタイプ計測装置を製作する。再生医療分野におけるJIS化提案体制を構築する。

最終目標(平成21年度末)

再生医療実用化における細胞・組織評価技術確立と評価計測装置等を開発、並びにこれらの評価技術をJISの標準情報(TR若しくはTS)制度へ提案する。さらに、国際標準原案をまとめるための基礎データを採取する。なお、国際標準にはISO、ASTM等が含まれる。

(3) 研究開発の内容

上記の目的を達成するため、以下の項目について別紙の研究開発計画に基づく研究開発を実施する。また、標準化提案を進めるに当たり、海外の標準化動向をふまえて、本分野におけるJIS化提案体制を構築する。

研究開発項目①間葉系幹細胞の一次培養プロセスの計測・評価技術開発

研究開発項目②骨の再生医療プロセスの計測・評価技術開発

研究開発項目③軟骨の再生医療プロセスの計測・評価技術開発

研究開発項目④心筋の再生医療プロセスの計測・評価技術開発

研究開発項目⑤角膜の再生医療プロセスの計測・評価技術開発

2. 研究開発の実施方式

(1) 研究開発の実施体制

本研究開発は、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構（以下「NEDO技術開発機構」という。）が、単独ないし複数の原則、本邦の企業、研究組合、公益法人等の研究機関（原則、国内に研究機関を有していること。ただし、国外企業の特別な研究開発能力、研究施設等の活用あるいは国際標準獲得の観点からの国外企業との連携が必要な場合はこの限りでない。）から公募によって研究開発実施者を選定後、委託して実施する。共同研究開発に参加する各研究開発グループの有する研究開発ポテンシャルを最大限に活用することにより効率的な研究開発の推進を図る観点から、研究体制にはNEDO技術開発機構が委託先決定後に指名する研究開発責任者（プロジェクトリーダー）を置き、効率的な研究開発を実施する。

(2) 研究開発の運営管理

研究開発全体の管理・執行に責任を有するNEDO技術開発機構は、経済産業省および研究開発責任者と密接な関係を維持しつつ、プログラムの目的及び目標、ならびに本研究開発の目的及び目標に照らして適切な運営管理を実施する。具体的には、必要に応じて、技術検討委員会等、外部有識者の意見を運営管理に反映させる他、四半期に一回程度プロジェクトリーダー等を通じてプロジェクトの進捗について報告を受けること等を行う。

3. 研究開発の実施期間

本研究開発の実施期間は、平成18年度から平成21年度までの4年間とする。

4. 評価に関する事項

NEDO技術開発機構は、技術的及び政策的観点から、研究開発の意義、目標達成度、成果の技術的意義ならびに将来の産業への波及効果等について、外部有識者による研究開発の自主中間評価を平成19年度に、事後評価を平成22年度に実施する。なお、評価の時期については、当該研究開発に係る技術動向、政策動向や当該研究開発の進捗状況等に応じて、前倒しする等、適宜見直すものとする。

5. その他重要事項

(1) 研究開発成果の取扱い

① 共通基盤技術の形成に資する成果の普及

得られた研究開発成果については、NEDO技術開発機構、実施者とも普及に努めるものとする。

② 知的基盤整備事業又は標準化等との連携

得られた研究開発の成果については、知的基盤整備又は標準化等との連携を図るため、データベースへのデータの提供、標準情報（TR若しくはTS）制度への提案等を積極的に行う。

③ 知的財産権の帰属

委託研究開発の成果に関わる知的財産権については「独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構新エネルギー・産業技術業務方法書」第25条の規定等に基づき、原則として、すべて委託先に帰属させることとする。

④ 成果の産業化

a) 受託者は、本研究開発から得られる研究開発成果の産業面での着実な活用を図るため、本研究開発の終了後に実施すべき取り組みのあり方や研究開発成果の産業面での活用のビジネスモデルを立案するとともに、立案した取り組みのあり方とビジネスモデルについて、研究開発の進捗等を考慮して、本研究開発期間中に必要な見直しを行う。

b)受託者は、上記a)で立案した取り組みとビジネスモデルを本研究開発終了後、実行に移し、成果の産業面での活用に努めるものとする。

(2)基本計画の変更

NEDO技術開発機構は、研究開発内容の妥当性を確保するため、社会・経済的状況、内外の研究開発動向、政策動向、プログラム基本計画の変更、第三者の視点からの評価結果、研究開発費の確保状況、当該研究開発の進捗状況等を総合的に勘案し、達成目標、実施期間、研究開発体制等について、基本計画の見直しを弾力的に行うものとする。

(3)根拠法

本プロジェクトは、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構法第15条第1項第2号に基づき実施する。

6. 基本計画の改訂履歴

- (1)平成18年3月制定。
- (2)平成20年3月改訂。平成19年12月開催の自主中間評価結果の反映によるもの。
- (3)平成20年7月、イノベーションプログラム基本計画の制定により、「(1)研究開発の目的」の記載訂。

(別紙) 研究開発計画

研究開発項目①間葉系幹細胞の一次培養プロセスの計測・評価技術開発

1. 研究開発の必要性

間葉系幹細胞の一次培養の効率と安全性を向上させる上で、培養プロセス中の細胞増殖活性評価や遺伝子変異を検出することが、実用化を図る上で極めて重要である。そこで、間葉系幹細胞の一次培養プロセスにおける幹細胞の特性を計測する技術を開発するとともに、幹細胞増殖能を評価するために間葉系幹細胞の細胞厚みを数 μm 並びに細胞面積を数 μm^2 の精度で非侵襲的・継続的に計測する装置を開発する。また、塩基配列の変化を伴わないDNAのメチル化等によるエピゲノム変異によるがん抑制遺伝子の不活性化が注目されている。そこで、形質転換に係わるとされているゲノム変異とエピゲノム変異を検出する技術も開発する。

2. 具体的研究内容

(1)「間葉系幹細胞の培養モニタリング評価技術と計測機器開発」

- ①エバネッセント光を用いて間葉系幹細胞の特性(例えば細胞の生死等)を計測する技術の開発
エバネッセント光を用いて測定する全反射系システムの構築とその解析を行う。
- ②間葉系幹細胞増殖活性を評価するための、細胞厚みならびに細胞面積を測定する装置の開発
培養状態における細胞の増殖能と形態計測技術及び装置開発を行う。細胞増殖活性評価、表面抗原分析並びに遺伝子発現解析をする。

(2)「間葉系幹細胞のゲノムおよびエピゲノム変異の定量計測技術」

間葉系幹細胞の一次培養プロセスにおいて発生するゲノム及びエピゲノム変異に対する高感度検出測定技術(K-ras 変異遺伝子検出法及び p16 遺伝子メチル化検出法)を開発する。

3. 達成目標

中間目標(平成19年度)

培養フラスコ表面でのエバネッセント光検出技術を開発する。また、間葉系幹細胞の細胞厚みを $3\mu\text{m}$ の精度で非侵襲的・継続的に計測するプロトタイプ計測装置を製作する。間葉系幹細胞のがん化初期段階に関与する遺伝子メチル化の検出システムを構築する。さらに、JIS化提案体制を構築する。

最終目標(平成21年度)

間葉系幹細胞の細胞厚みを $1\mu\text{m}$ の精度で非侵襲的・継続的に計測する装置を開発する。なお、本装置は学会等へ機器展示する。間葉系幹細胞一次培養プロセスにおける遺伝子変異誘発性の低い安全な培養条件の確立とともに、ゲノムおよびエピゲノム変異計測技術として、JISの標準情報(TR若しくはTS)制度へ提案する。さらに、国際標準原案をまとめるための基礎データを採取する。

研究開発項目②骨の再生医療プロセスの計測・評価技術開発

1. 研究開発の必要性

間葉系幹細胞を用いての骨再生医療が行われているが、より早期の骨新生や用いる骨再生基盤に骨親和性を付加させるには、基盤上での培養過程において間葉系幹細胞をさらに骨芽細胞へ分化させるとともに骨基質を産生させる必要がある。現在、このようにして得られた再生培養骨が臨床に応用されつつある。この臨床応用をより確実なものにするためには、間葉系幹細胞から分化した骨芽細胞による骨基質産生能力を計測する技術が必要である。すなわち、培養中の間葉系幹細胞の骨芽細胞への細胞分化過程において、非侵襲に骨芽細胞によって産生される骨基質に含まれるカルシウム量を測定する技術を必要とする。そこで、間葉系幹細胞の骨芽細胞への分化評価技術を開発し、骨芽細胞による骨基質形成(カルシウム量として $25\text{ng}\sim 250\text{ng}/\text{cm}^2$)を継続的かつ定量的に計測する装置を開発する。また、間葉系幹細胞のセラミックス内での骨形成計測技術の開発も行う。

2. 研究開発の具体的内容

(1)「間葉系幹細胞の骨基質形成能計測評価技術と計測装置開発」

①間葉系幹細胞の骨芽細胞への分化過程における骨基質計測技術の開発と規格化

ヒト間葉系幹細胞の培養皿上並びにその他の基盤(セラミックを含む)上での *in vitro* 骨形成過程による骨基質産生量を継続的、定量的に計測する技術を開発する。また、この計測方法を規格化する

②骨基質内カルシウム量を算定するための骨基質に取り込まれるカルセインを計測する装置の開発

骨基質産生時にカルシウムが取り込まれる。そのため、カルシウムに親和性のあるカルセインを非侵襲的に測定できる装置を開発する。

3. 達成目標

中間目標(平成19年度)

プロトタイプ計測装置を製作する。骨基質定量評価技術の標準化に向けて、JIS化提案体制を構築する。

最終目標(平成21年度)

間葉系幹細胞の骨芽細胞への分化評価技術を開発し、骨芽細胞による骨基質形成(カルシウム量として $25\text{ng}\sim 250\text{ng}/\text{cm}^2$)を継続的かつ定量的に計測する装置を開発する。なお、本装置を学会等へ機器展示する。平成21年度までに国際標準の一つであるASTM(American Society for Testing and Materials)へ提案する。

研究開発項目③軟骨の再生医療プロセスの計測・評価技術開発

1. 研究開発の必要性

軟骨再生医療の臨床応用が報告されているが、現状では組織工学的に作製した軟骨の状態が正当に評価されていない。軟骨の主要な機能である力学特性・性状をも含めた妥当性のある統一した指標を明確にし、その指標を非侵襲的に計測するシステム技術の開発、装置開発が急務である。

そこで、再生軟骨細胞の力学的成熟度の評価技術を開発し、培養過程の軟骨細胞の体積弾性率を非侵襲的に計測する装置であり、10%以下の精度で計測可能な装置を開発するとともに、Diffusion Tensor - Magnetic Resonance Imaging (DT-MRI) 法を発展させ、軟骨内液の拡散状態から *in vivo* における軟骨組織の構造異方性の評価技術を開発する。一方、軟骨の抗荷重性機能を反映する粘弾性パラメータを非侵襲的に計測する超音響法を用いて、組織工学的関節軟骨の粘弾性を非侵襲的に繰り返し測定可能な装置を開発する。

2. 研究開発の具体的内容

(1)「DT-MRI 技術を応用した *in vivo* 生体力学的軟骨組織構造の判定評価技術の開発」

軟骨の *in vivo* での MR 撮像シーケンス、システム、装置の開発と組織構造の判定を行うための MR 撮像シーケンス及び画像処理ソフトウェアの開発並びに規格化を行う。

(2)「超音響法による培養軟骨物性・性状の非侵襲的評価技術の研究開発」

組織工学的関節軟骨の培養過程における超音響法を用いての非侵襲的粘弾性計測技術の装置開発並びに超音響法に用いる同一の励起レーザー照射による細胞外マトリックス性状評価技術開発と規格化を行う。

3. 達成目標

中間目標(平成19年度)

(1) 軟骨の組織構造撮像シーケンスの開発、および汎用 PC 上で使用可能な画像処理ソフトウェアのプロトタイプを作製する。

(2) 粘弾性計測技術において、1分以内、軟骨ファントムで精度10%以内の計測を可能にする。

上記(1)～(2)の項目について、JIS化提案体制を構築する。

最終目標(平成21年度)

(1) DT-MRIによって、関節軟骨の病変と再生治療過程における組織構造変化を評価して、臨床診断に利用可能な技術を確立する。JISの標準情報(TRもしくはTS)制度あるいはASTMへ提案する。

研究開発項目④心筋の再生医療プロセスの計測・評価技術開発

1. 研究開発の必要性

重症心不全に対し、これまでの補助人工心臓や、心臓移植などの置換型治療から、遺伝子工学や細胞組織工学、再生医学等を用いた再生型治療が新しい治療法として期待されている。特に、筋芽細胞をシート化して移植する方法は、虚血性心筋症のみならず、心筋変性疾患である拡張型心筋症に対しても心機能改善効果が認められ、新たな治療法として期待されている。また、ミニブタ等を用いた大動物の実験により致死的な不整脈が起こらないことも確認済みである。

本開発研究の目的として、移植後の細胞シートの有効性を担保するためには、細胞シートの製造過程で電気生理学的特性などを簡便、迅速かつ非侵襲で確認する技術や装置の開発が必要である。さらに、移植後の心機能改善効果に及ぼす細胞シートの各種パラメータ(細胞数、細胞の純度、細胞シートの枚数、細胞シートを貼り付ける範囲、細胞シートの電気的特性、血液量、酸素飽和度など)の影響を明確にすることは、治療効果の有効性を保障するうえで非常に重要となる。よって、シートで移植した細胞の *in situ* での状態や、活性、分化度、機能を評価する技術を開発するとともに規格化する。

2. 研究開発の具体的内容

- (1)「多点基板電極を用いた電気生理学的手法による心筋再生シートの機能評価技術とその計測評価装置」
筋芽細胞の純度、分化度と電気生理学的特性との関係を明確にするために、多点基板電極を培養基材表面に持つような温度応答性培養皿を備える計測装置を開発する。
- (2)「移植心筋再生シートの *in situ* 機能計測評価技術」
移植細胞シートを含めた左室壁内の組織血流量を(評価)測定する装置を開発する。

3. 達成目標

中間目標(平成19年度)

直径35mm の細胞シートの電気生理学的特性を(評価)計測できる装置の開発や移植細胞シートを含めた左室壁厚5mm 以内の組織血流量を(評価)計測する装置開発を行う。さらに、JIS化提案体制を構築する。

最終目標(平成21年度)

直径60mm の細胞シートの電気生理学的特性を(評価)計測できる装置の開発並びに移植細胞シートを含めた左室壁厚10mm 以内の組織血流量を(評価)計測する装置開発を行う。また、標準化として、これら心筋再生シート評価技術についてJISの標準情報(TR若しくはTS)制度へ提案する。さらに、国際標準原案をまとめるための基礎データを採取する。

研究開発項目⑤角膜の再生医療プロセスの計測・評価技術開発

1. 研究開発の必要性

重症角膜疾患では、角膜上皮幹細胞疲弊症と総称される重篤な病態を生じ、角膜移植以外には有効な治療法は認められていない。しかし、アイバンクの献身的な努力にもかかわらずドナー不足は深刻であり、代替技術の開発に大きな期待が寄せられている。一方、ドナーや患者自身の組織から上皮幹細胞を単離し、これを培養して作製した上皮細胞シートの移植により、角膜上皮幹細胞疲弊症が治療しうるものが近年見いだされ、すでに少数例ではあるが臨床応用が始まっている。

上皮細胞シートの移植による角膜上皮幹細胞疲弊症治療の有効性を担保するためには、上皮細胞シート中に、長期にわたって上皮組織を再生し続けるために必須である幹細胞ないし前駆細胞が十分な質と量をもって存在することを定量的に評価することが必須である。また、角膜実質上へ移植した直後から安定なバリア機能を発揮するためには、分化機能を発現した細胞が上皮細胞シート上層を構成している必要がある。

コロニー形成試験などの細胞生物学的手法や電子顕微鏡観察などの従来技術を用いた評価は、煩雑な手法と数日以上時間を必要としており、移植前に十分な評価をおこなうことは不可能であった。本研究では、約2週間の培養の最終日前日にこれらを実験する方法・プロトコルを確立する。これらの技術開発に基づき、移植に供する上皮細胞シート中の幹細胞・前駆細胞の量と質及び分化機能発現の定量化を迅速に行うことが可能となる。

2. 研究開発の具体的内容

(1)「細胞シート中の上皮幹細胞・前駆細胞の定量的評価システム」

細胞シート中の上皮幹細胞・前駆細胞の定量的評価を迅速かつ少サンプルでおこなうために検討すべき遺伝子、タンパク質を決定し、分子生物学的ないしタンパク質化学的に定量化するプロトコルを確立する。必要に応じて免疫組織学的方法をあわせて検討し、細胞シートからのサンプリングに関して必要十分な量とサンプリング手法を確立する。

(2)「細胞シート中の分化上皮細胞及び粘膜上皮特異的機能の定量的評価システム」

細胞シート中の分化上皮細胞及び粘膜上皮特異的機能の定量的評価を迅速かつ少サンプルで行うために、検討すべき遺伝子、タンパク質を決定し、分子生物学的ないしタンパク質化学的に定量化するプロトコルを確立する。必要に応じて免疫組織学的方法をあわせて検討し、細胞シートからのサンプリングに関して必要十分な量とサンプリング手法を確立する。

3. 達成目標

中間目標(平成19年度)

移植前日に1日以内で、細胞シート半量を用いてすべての評価を行うプロトコルを確立する。さらに、JIS化提案体制を構築する。

最終目標(平成21年度)

確定したプロトコルを実践するための評価キットを開発する。角膜再生シート評価技術についてJISの標準情報(TR若しくはTS)制度へ提案する。さらに、国際標準原案をまとめるための基礎データを採取する。

再生医療研究および実用化に関するロードマップ

		2009年	2010年	2015年	2020年	2025年	
細胞	細胞の実用化	ES/iPS細胞の利用			自己細胞の初期化		
	関連研究	▲無血清化 ▲無タンパク化(リガンドによる培養) ▲MSC等によるGVHD回避 ▲培養のパッケージ化 (最先端の基礎研究の知見を活用して、フィードバックしながら実際の評価手法を構築する仕組みの構築)				▲ヒト化マウスの活用	
	試験管内で調製可能な組織	皮膚 リンパ球 DC 骨・軟骨 角膜内皮 血液		神経 心筋		筋肉 肝臓 脾臓 腎臓	
骨・軟骨	骨	▲人工骨の ▲骨微小エレメントによる再生骨構築 ▲細胞導入骨の大量生産 三次元造型 ▲成長因子導入 ▲患者由来細胞導入 ▲荷重骨の実用化				血管を備えた大型の骨	
	軟骨	▲刺激因子 ▲合成足場素材の確立 ▲再生椎間板の実用化の確立 ▲椎間板への応用 ▲ゲル状軟骨 ▲インプラント型軟骨(顔面)の実用化 ▲成長・老化対応型再生軟骨の開発				血管を備え、円板や複雑な形状を再現した軟骨(耳介の再生など)	
	骨・軟骨複合組織	▲脊椎可動セグメントへの応用 ▲骨・軟骨複合化(軟骨をインターフェイスに持つ軟骨) ▲(セラミック)ナノ~マクロ構造制御、最適化				▲最適形状三次元組織構築法の確立 ▲高分子の修飾、構造制御、最適化 再生人工関節の実用化	
皮膚	皮膚	表皮	▲弾性線維産生 三次元皮膚実用化 ▲多数の毛根の同時再生				完全な付属器導入三次元皮膚
		真皮	▲皮膚幹細胞の応用 ▲皮膚付属器導入 ▲新規足場材料の開発 ▲弾性線維導入				
	皮下組織	▲皮下脂肪 ▲皮下神経網 ▲皮下脂肪血管網付三次元皮膚					
角膜		▲角膜上皮 ▲角膜上皮シート製品化(auto) シート実用化 ▲角膜上皮シート製品化(allo) ▲角膜内皮移植の実用化 ▲角膜内皮の大量生産体制確立 ▲人工角膜の作製 ▲架橋剤濃度の最適化→ ▲ゲル作製方法の確立→ ▲人工実質の作製					
心臓	冠動脈	▲血管新生因子デリバリーによる血管新生療法臨床試験 ▲非ウイルスベクターによる遺伝子デリバリーの応用					
	心筋	▲筋芽細胞・細胞シート移植臨床試験 ▲三次元化技術の付加 ▲シート製品化(auto) ▲シート製品化(allo) ▲幹細胞ソースからの分化誘導技術の確立					
	刺激伝導系	▲刺激伝導系細胞の細胞ソース確保 ▲再生伝導系埋め込み研究 ▲三次元化技術の開発					
	心臓弁	▲脱細胞心臓弁 ▲抗血栓性 ▲凍結保存心臓弁産業化 ▲内皮細胞でコートされ抗血栓性・ ▲臨床試験 ▲心臓弁開発 ▲脱細胞心臓弁実用化 ▲抗感染性を持った心臓弁実用化 ▲フリーズドライ心臓弁開発 ▲感染抵抗性心臓弁開発					
血液	幹細胞ソース	▲臍帯血・骨髄・末梢血 ▲ES/iPS					
	再生細胞	▲臍帯血由来造血幹細胞増幅技術の確立 ▲赤血球の大量生産 ▲培養顆粒球輸血体制の確立 ▲増幅臍帯血移植の確立 ▲培養血小板による輸血体制の確立 ▲iPS由来造血幹細胞の体外誘導技術の開発 技術の確立 ▲血小板の大量生産 ▲培養赤血球による輸血体制の確立					
血管	高機能化血管(人工/再生/ハイブリッド血管)	▲血管壁構造再構築技術の開発 ▲小口径長寿命 血管作製技術の開発 ▲人工血管 自己組織化 ▲弾力性・強度の高い ▲抗血栓性・感染抵抗性の付与(制御) 技術の開発 血管構築技術の開発 ▲動脈用血管の製品化				高機能・長寿命再生臓器の実用化	
	血管床再生	血管床誘導足場材料の開発 ▲血管床再生を基盤とした組織再建技術の開発・実用化 ▲局所酸素濃度に応じて分泌される 血管新生因子デリバリー技術の付加 ▲再生臓器への栄養血管誘導技術の開発					
肝臓		▲肝細胞の増殖法研究 ES細胞からの増殖・分化誘導 ▲組織幹細胞からの効率的分化誘導 ▲幹細胞を利用した肝細胞移植の臨床研究 ▲幹細胞の体外循環デバイスでの臨床研究 ▲1遺伝子疾患での実用化(製品化:allo) ▲高機能化幹細胞の体外循環デバイスでの臨床研究 ▲高機能化幹細胞作製のための機能特化 ▲細胞移植 ▲細胞移植先、移植方法の研究 ▲高機能化細胞移植の臨床研究				肝細胞の大量生産 旧細胞との交換 細胞移植療法の普及	
神経	末梢神経	▲人工物の利用 ▲再生末梢神経の実用化(外傷・多発性硬化症等への適用)					
	中枢神経	▲ドーパミン産生細胞導入(パーキンソン病治療への適用) ▲各種神経細胞の培養 ▲移植用マトリクスの構築(マトリクス内への神経細胞、血管、グリア細胞等の導入等)				▲神経マトリクス間のネットワーク構築 ▲脳梗塞・脊損傷・ALS等への適用	
骨格筋・腱	骨格筋	骨格筋細胞の再生・大量培養 ▲腱との接続、骨との接続 ▲繊維の向き等のアレンジ					
	腱	より生体接着性の高い人工腱の構築 ▲生体由来の腱の構築					
腎臓		▲腎臓体性幹細胞のFACS分離 ▲腎臓体性幹細胞の前腎再構成(Epo等腎臓ホルモンの細胞治療) ▲Epoを備えた補助腎による透析患者への応用 ▲移植可能な透析装置の実現 ▲腎臓体性幹細胞の薬物による活性化 ▲Epoを備えた補助腎による自己移植に向けた基礎研究 ▲腎臓体性幹細胞の分化誘導条件確立 ▲再生前腎による自己移植に向けた前臨床研究					

(添付資料)

事前評価関連資料(事前評価書、パブリックコメント募集の結果)

事前評価書

	作成日	平成16年10月25日
1. 事業名称 (コード番号)	再生医療の早期実用化を目指した再生評価技術開発プロジェクト	
2. 推進部署名	バイオテクノロジー・医療技術開発部	
3. 事業概要	<p>(1) 概要：移植医療は、慢性的なドナー不足、臓器移植にかかる膨大な医療費、移植後の拒絶反応の問題を抱えているのに対し、再生医療技術は治療後の高いQOLなどの特長を有し、その必要性は非常に高い。我が国は、再生医療の研究レベルでは高い水準を誇るものの、実用化、産業化への段階には至っていない。</p> <p>本プロジェクトでは、再生医療の実用化への障害を取り除くため、骨、軟骨、心臓血管、角膜等の細胞、組織の再生・培養に係る検証・評価方法を開発し、その規格化・基準化を図る。</p> <p>(2) 事業規模：総事業費 20億円(予定)</p> <p>(3) 事業期間：平成17年度～21年度(5年間)</p>	
4. 評価の検討状況		

(1) 事業の位置付け・必要性

① 本事業の位置付け

ヒト細胞を分離・培養し、必要に応じて組織に分化させ、これを患者に移植する再生医療は、新しい治療法として現在注目を集めている。移植医療は、慢性的なドナー不足、臓器移植にかかる膨大な医療費、移植後の拒絶反応の問題を抱えており、再生医療技術の必要性は非常に高い。また、再生医療製品の市場規模は、潜在的世界市場で10兆円超（米国 Pittsburgh Tissue Engineering Initiative の推計）と言われ、国内で潜在的对象患者数は165万人、1兆円と推計されており、実用化されれば巨大なマーケットの創造が期待される。

我が国では既に皮膚や軟骨、骨、角膜の再生医療が臨床研究の段階に到達し、さらに心臓、血管、脳神経等においても研究が進められているところである。しかし、研究レベルでは高い水準を誇るものの、実用化、産業化の段階には至っていない現状がある。その理由として、扱う細胞・組織の検証・評価方法、規格・基準が未整備であること、また細胞の培養や安全性の検査など、細胞・組織の一連の処理・プロセスが合理化されていない等があげられる。一方、米国では、FDA が既に4品目（皮膚、軟骨等）を承認しており、2002年度の総売り上げは約60億円までに成長している。このため、我が国は早急にこれらの実用化、産業化の障害を取り除き、早期実用化の条件を整備する必要がある。

このような必要性のもと、本プロジェクトは再生医療の早期実用化、産業化、新産業の創出を図るため、臨床研究の途上にある骨、軟骨、心臓血管、角膜等の細胞、組織の再生評価技術の早期確立を目指す。具体的には、培養細胞の評価技術と組織形成の評価技術を確立し、その成果のISO化等の標準化を行う。

② 国のプログラムとの関係における必要性

高齢化が急激に進行している我が国において、国民の最大の関心事は健康であり、特にバイオテクノロジーを活用した医療の実現・普及が重要視されている。そのような背景の中、本年5月の「新産業創造戦略」においても、健康福祉機器・サービス分野は重点7分野の一つにあげられている。中でも、再生医療はアクションプログラムの一つとして提示されている。

このような背景のもと、経済産業省は、再生医療技術を分子イメージングや次世代DDSと並ぶ今後の医療技術開発の柱と位置づけている。特に治療機器や再生医療においては、薬事法その他の法制度に基づく認証制度で標準化された評価技術や基準が未整備である点が産業発展の足かせとなっていると考えており、本プロジェクトの成果が標準化・基準化されることにより再生医療に係わる産業の飛躍的発展が可能になると期待されている。

(2) 研究開発目標の妥当性

○骨再生評価：

体性幹細胞による骨芽細胞への分化過程を3週間以上継続的かつ定量的に計測する技術を開発する。また、これらの細胞が90%以上の活性(viability)を持つことの検証技術を開発する。

再生医療に用いる骨再生においては体性幹細胞から骨芽細胞へ分化する数週間にわたる過程を継続的かつ定量的に計測する技術が必要であるが、現状ではまだ未確立である。また、用いられる細胞の大多数が活着していること(Viableであること)を証明することのできる標準化された検証技術が求められているが、これも未確立である。

○軟骨再生評価：

直径が4mm以内の再生軟骨を1分以内に *in vivo* で低侵襲的に評価するシステムを開発する。

再生した軟骨を内視鏡等を用いて低侵襲に観察しながら迅速(数分以内)に評価する技術が求められているが未確立である。この場合、用いる器具等は小さく、評価される軟骨の面積が微小でも評価可能でなければならない。

○間葉系細胞の評価：

体性幹細胞(間葉系細胞)を培養して生産した1億個以上の細胞集団の90%以上が間葉系細胞としての性質を有することの評価技術を確立する。

骨髄から体性幹細胞(間葉系細胞)は増殖可能であるが、多量(数十ml以上)の骨髄採取は患者の負担が大きいため少量の細胞から培養によって間葉系細胞を生産する必要がある。また、実際の再生医療に用いるには、細胞採取から数週間以内に1億個以上の純度の高い間葉系細胞が必要となる。そこで、少量(約10ml以下)の骨髄から培養した1億個以上の間葉系細胞の純度を評価する標準化された技術が必要である。

○国際標準：

本プロジェクト期間内(5年内)に、これらの評価技術の各要素を関連分野ごとに統合あるいは再編成して、国際基準としてISOあるいはASTMへの提言を3件以上行う。

(3) 研究開発マネジメント

本プロジェクトで開発する評価技術は、臨床に即した技術を開発する必要があり、工学系および臨床系の研究者が協力し合う研究体制が必要である。また、標準化を目指してISO化等の実績や知見を有する専門家の参加が必要である。さらに、新薬事法に基づく承認制度に成果を反映できるように厚生労働省サイドとの連携が図れる体制を整える必要がある。

多数の研究グループの参加するプロジェクトを円滑に運営するためにはNEDOによるコーディネートが必要である。

プロジェクト評価は外部有識者による評価委員会によって行う。中間評価を平成19年度、事後評価を平成22年度に行う。また、進捗状況については、随時報告を受けることで、プロジェクトのステアリングを行う。

(4) 研究開発成果

本プロジェクトによって開発された再生評価技術が標準化されることにより、組織工学プロセスやその製品の開発から許認可まで道筋が明確になるとともに、製品の品質・安全性の認証が可能になる。この結果、再生医療の産業化への道筋が容易になり、企業の参入意欲が拡大してわが国の再生医療産業分野が活性化するとともに国内メーカーの国際競争力が向上することが期待できる。

また、今後他の体組織の再生評価技術を構築する上での基礎技術となりうる。

さらに、患者にとっては損傷を受けた組織や臓器のQOLの高い治療が可能になり、国民の健康寿命延伸に大きな貢献が期待できる。

(5) 実用化・事業化の見通し

再生医療が産業化するためには、培養した細胞・組織の品質と安全性を評価・認証する公的な基準が必要であり、JIS化・ISO化等が求められている。本プロジェクトが開発を目指す評価手法はこれを満たすものであり、提案はISOによって十分な確実性を持って受け入れられると言える。

(6) その他特記事項

特になし。

5. 総合評価

現在、細胞利用技術に関する特許出願は1977年から1999年7月の間で約17,000件（日本公開）。このうち国内出願人55%、海外出願人45%で、海外からの出願が加速度的に増加傾向にある。また米国がその60%を占めるため、我が国の評価技術体制を早急に整備し、再生医療の早期実用化、産業化の道筋を構築する必要があり、本プロジェクトはその道筋に寄与する重要な役割を果たすものと評価する。

「再生医療評価研究開発事業/再生医療の早期実用化を目指した再生評価技術開発基本計画（案）」に対する

パブリックコメント募集の結果について

平成18年3月22日
NEDO技術開発機構
バイオテクノロジー・医療技術開発部

NEDO POST 3において標記基本計画（案）に対するパブリックコメントの募集を行いました結果をご報告いたします。
お寄せいただきましたご意見を検討し、別添の基本計画に反映させていただきました。
みなさまからのご協力を頂き、ありがとうございました。

1. パブリックコメント募集期間
平成18年1月31日～平成18年2月7日
2. パブリックコメント投稿数<有効のもの>
計1件
3. パブリックコメントの内容とそれに対する考え方

ご意見の概要	ご意見に対する考え方	基本計画への反映
全体について		
<p>[意見1] 一般の製品（電化製品など）は、種々の評価指標にて、リスクとベネフィットを試算し、物の価値を設定する（品質）。組織工学製品の品質評価を適切に行うためには、主に、製品の安全性（リスク、とりわけ感染性病原微生物の排除）と製品の有効性（ベネフィット、とりわけ製品に含まれる細胞の活性や有効成分の生成能力）を考慮する必要がある。</p> <p>具体的には、ポテンシャル評価のひとつとして、製品中の総細胞数や細胞外マトリックス量ではなく、幹細胞数（もしくはみかけの倍加時間、比増殖速度など）やマトリックス生成速度が上げられ、製品を移植した後の能力（薬効）を示すものの1つであると考えられる。</p> <p>培養組織中の細胞数変化を考えると、組織内では分裂可能な細胞の分裂と分化による細胞分裂の停止が生じ、総細胞数が変化する。数学的には、原料品質（初期値）が与えられ、分裂速度と分化速度（微分項）を培養工程の時間的積分により、最終製品が定まる。つまり、最終製品の品質は、原料の品質と培養工程により変化する。このことから、製品の品質評価には、製品が出来上がってからの評価だけでなく、原料と工程の評価を加味する必要があると考えられる。さらに、培養組織内の細胞外マトリックス生成では、組織内の細胞分布および細胞年齢に依存することが考えられ、より培養工程に依存した製品品質となる。</p> <p>以上、このような化学工学的考え方の導入は、今後の日本発の品質評価指標構築には不可欠であり、個々の培養組織のチーム募集だけではなく、横断的な品質評価指標構築チームの募集を行うと、より日本らしい発信ができる。</p>	<p>[考え方と対応] 投稿者に直接電話連絡し、意見についての詳細内容を確認した。</p> <p>内容確認後、考慮すべき貴重な意見と判断し、プロジェクトの開始後、プロジェクト運営の一環として、プロジェクト内に設置する「技術開発委員会」に有識者として参加いただくことを検討する。または、プロジェクト内に「品質評価指標構築研究会（仮称）」等の設置を検討する。</p>	<p>[反映の有無と反映内容] 基本計画は具体的に明記（反映）しない。</p>

以上

(添付資料)

研究発表・講演、文献、特許等のリスト

【研究発表・講演(口頭発表含む)】

平成18年度

発表年月日	発表媒体	発表タイトル	発表者
2006年 5月29日	第1回組織工学ワーキンググループ検討会	間葉系幹細胞の癌化機構とそのモニタリングシステムについての提案	青山朋樹
2006年 5月	Cell Transplantation, 15: 411-22, 2006.	Regeneration of osteonecrosis of canine scapho-lunate using bone marrow stromal cells: possible therapeutic approach for Kienböck disease.	Ikeguchi, R., Kakinoki, R., Aoyama, T., Shibata, K. R., Otsuka, S., Fukiage, K., Nishijo, N., Ishibe, T., Shima, T., Otsuki, B., Azuma, T., Tsutsumi, S., Nakayama, T., Otsuka, T., Nakamura, T., Toguchida, J.
2006年 7月6日	第39回日本整形外科学会骨軟部腫瘍学術集会	間葉系幹細胞初代培養系における癌化関連遺伝子の変異解析	嶋靖子、青山朋樹、柴田弘太郎、石部達也、中山富貴、中村孝志、戸口田淳也
2006年 7月15日	日本顎顔面インプラント学会	自己細胞とセラミックスを用いた硬組織再生	大串始
2006年 8月1日	治療88: 2795-9、2006	大腿骨頭壊死の最新治療と再生医学応用の可能性	青山朋樹、戸口田淳也。
2006年 8月22日	7th Asian Symposium on Biomedical Materials	A novel non-destructive method for measuring elastic moduli of cultivated cartilage tissues	鄭徳泳、姜有峯、堤定美、土屋利江
2006年 9月2日	近畿生理学談話会	移植治療のための心筋・骨格筋筋芽細胞活動の光学計測	城間晋作、齋藤充弘、嶽北和宏、八木哲也、澤芳樹
2006年 9月7日	第9回日本組織工学会	角膜の再生医療	西田幸二
2006年 9月7日	第9回日本組織工学会	骨再生医療の臨床応用～現状と展望～	名井陽、中村憲正、澤芳樹、吉川秀樹
2006年 9月7日	第9回日本組織工学会	支持体と骨髄間葉系幹細胞を用いた関節軟骨再生治療－基礎実験から臨床応用へー	服部耕治、上松耕太、幅田孝、高倉義典、大串始
2006年 9月7日	第9回日本組織工学会	カルシウム親和性蛍光物質を用いた純チタン培養担体上での再生培養骨in situリアルタイムモニタリングシステムの開発	前田雅彦、廣瀬志弘、大串始、桐田忠昭
2006年 9月7日	第9回日本組織工学会	絹フィブロインを足場とした軟骨再生の実験的検討	寺田伸一、大郷耕輔、朝倉哲郎、野崎幹弘、岡野光夫
2006年 9月7日	第9回日本組織工学会	高分子複合多孔質体を用いた骨・軟骨組織の再生	陳国平、大串始、立石哲也
2006年 9月7日	第9回日本組織工学会	細胞シート工学を用いたIn Vitro管状心筋組織作製	久保寛輔、清水達也、大和雅之、岡野光夫
2006年 9月7日	第9回日本組織工学会	細胞シート工学を用いた心筋組織－非心筋組織間の電気生理学的解析	原口裕次、清水達也、大和雅之、岡野光夫
2006年 9月7日	第9回日本組織工学会	心筋細胞シートによる拍動チューブの再生	関根秀一、清水達也、ヤン・ジョセフ、大和雅之、小林英司、岡野光夫
2006年 9月7日	第9回日本組織工学会	ラット虚血肢モデルにおける細胞シート移植による血管再生	保々恭子、清水達也、関根秀一、黒澤博身、齋藤聡、小坂由道、松村剛毅、宮本真嘉、市原有起、岡野光夫、新岡俊治

2006年 9月7日	第9回日本組織工学会	In situ cellularizationを目指した次世代Tissue-engineered Arterial Graftの開発	鳥飼慶、市川肇、西村元延、松宮護郎、齋藤充弘、澤芳樹、平川公一郎
2006年 9月7日	第9回日本組織工学会	積層化平滑筋細胞シート移植による尿路組織の再生	黒川真輔、森田辰男、白柳慶之、大和雅之、岡野光夫、小林英司
2006年 9月7日	第9回日本組織工学会	ナノスケールハイドロキシアパタイト/シルクフィブリン複合体繊維の骨髄間葉系細胞を用いた骨再生評価	田中俊充、廣瀬志弘、寿典子、濱田一範、大串始、小粥康充、安田昌司、古菌勉、加藤道夫、佐藤淳一、瀬戸暁一
2006年 9月8日	第9回日本組織工学会	豚自家線維芽細胞シートを用いた術中気漏閉鎖法	神崎正人、大和雅之、河野千夏、高木亮、井坂珠子、菱山潤二、小原徹也、樋口良平、岡野光夫、大貫恭正
2006年 9月8日	第9回日本組織工学会	間葉系幹細胞の細胞治療に向けた品質管理機構の構築	青山朋樹、柴田弘太郎、嶋靖子、大塚聖視、吹上謙一、布留守敏、大塚隆信、前川平、中山富貴、中村孝志、戸口田淳也
2006年 9月8日	第9回日本組織工学会	不死化間葉系幹細胞を用いた間葉系幹細胞の分化方向関連表面マーカーへのアプローチ	吹上謙一、青山朋樹、岡本健、柴田弘太郎、大塚聖視、布留守敏、中村孝志、戸口田淳也
2006年 9月8日	第9回日本組織工学会	温度応答性表面へのリガンドのマイクロパターン固定化による細胞の機能発現制御と組織再生への展開	島山英之、菊池明彦、大和雅之、岡野光夫
2006年 9月8日	第9回日本組織工学会	細胞シートマニピュレータを用いた血管系導入型筋芽細胞シートグラフトの作製	笹川忠、清水達也、関谷佐智子、大和雅之、岡野光夫
2006年 9月8日	第9回日本組織工学会	心筋再生用ハニカム構造スキヤフォールドの筋芽細胞増殖分化に与える影響	齋藤充弘、井出秀宣、新井景子、田中賢、山本貞明、下村政嗣、澤芳樹
2006年 9月8日	第9回日本組織工学会	抗生活習慣病薬スクリーニング系の確立ーヒト脂肪組織由来脂肪前駆細胞の成熟脂肪細胞への分化培養系の確立	大倉華雪、松山晃文、澤芳樹
2006年 9月8日	第9回日本組織工学会	抗生活習慣病薬スクリーニング系の確立ーマクロファージとの共培養による内臓脂肪分化培養系の確立	大倉華雪、松山晃文、澤芳樹
2006年 9月8日	第9回日本組織工学会	緑茶カテキン(EGCG)によるヒト間葉系幹細胞の保存効果	寿典子、松村和明、玄 丞杰、大串始
2006年 9月8日	第9回日本組織工学会	胚性幹細胞由来心筋細胞シートの構築	増田信奈子、清水達也、大和雅之、山下潤、岡野光夫
2006年 9月8日	第3回骨折シンポジウム	難治性骨折に対する細胞治療の可能性について	戸口田淳也
2006年 9月10日	第3回日本再生歯科医学会学術大会	ヒト歯乳頭由来間葉系幹細胞の多分化能について	池田悦子、小島翠、柳生貴裕、勝部好裕、田所美香、足立尚、横田幸治、桐田忠昭、八木清仁、大串始
2006年 9月14日	第34回日本磁気共鳴医学会大会	Diffusion Tensor MRIを利用したヒト軟骨の構造解析	東高志、中井隆介、浦山慎一、丸山克也、瀧澤修、福山秀直、堤定美
2006年 9月23日	第25回日本運動器移植・再生医学研究会	細胞厚み測定による間葉系幹細胞の増殖活性評価法の検討	勝部好裕、廣瀬志弘、高倉義典、大串始

2006年 11月2日	12th Annual Meeting of CTOS	Expression of p16INK4 in mesenchymal stem cells and the effect on growth.	Shibata, K.R., Aoyama, T., Shima, Y., Kohno, Y., Ohtsuka, S., Nakamura, T., Toguchida, J.
2006年 11月4日	第33回日本臨床バイ オマテリアル学会	再生軟骨の力学的成熟度評価の ための非接触式体積弾性率測定 法の開発	姜有峯、猪熊宏幹、福間敦、丘進 卿、堤定美、菅原桂、鄭徳泳、土屋 利江
2006年 11月19日	第21回日本整形外科 学会基礎学術集会	間葉系幹細胞初代培養における 癌化関連遺伝子の変異解析	嶋靖子、青山朋樹、柴田弘太郎、中 山富貴、中村孝志、戸口田淳也
2006年 11月27日	第28回日本バイオマ テリアル学会	バイオマテリアル技術の心臓血管 外科領域への応用研究	澤芳樹
2006年 11月27日	第28回日本バイオマ テリアル学会	in vitroでの毛細血管網構築のた めの微細加工表面の開発	津田行子、清水達也、菊池明彦、大 和雅之、陳国平、岡野光夫
2006年 11月27日	第28回日本バイオマ テリアル学会	間葉系幹細胞移植治療に向けた 品質管理機構の構築	青山朋樹、柴田弘太郎、嶋靖子、大 塚聖視、吹上謙一、布留守敏、中村 孝志、戸口田淳也
2006年 11月27日	第28回日本バイオマ テリアル学会	非接触式体積弾性率測定法を用 いた培養軟骨の成熟度評価に関 する研究	姜有峯、猪熊宏幹、福間敦、丘進 卿、堤定美、原実生子、菅原桂、鄭 徳泳、土屋利江
2006年 11月27日	第28回日本バイオマ テリアル学会	光重合で調製したパターン化温度 応答性表面への細胞接/脱着変 化と細胞シート工学への応用	日良健次郎、菊池明彦、中山正道、 津田行子、酒井清孝、岡野光夫
2006年 11月27日	第28回日本バイオマ テリアル学会	細胞機能発現の時空間制御とパタ ーン状組織の構築・回収を実現し うる高機能化温度応答性表面の創 製	畠山英之、菊池明彦、大和雅之、岡 野光夫
2006年 11月27日	第28回日本バイオマ テリアル学会	間葉系幹細胞のチタンメッシュを 用いた培養方法による骨形成能へ の影響	前田雅彦、廣瀬志弘、大串始、桐田 忠昭
2006年 11月27日	第28回日本バイオマ テリアル学会	アフィニティー結合を利用した生体 分子固定化温度応答性表面の調 製	西正統、小林純、大和雅之、菊池明 彦、内田勝美、矢島博文、岡野光夫
2006年 11月27日	第28回日本バイオマ テリアル学会	グラフト膜厚の異なる温度応答性 高分子ブラシ表面上での培養細胞 の接着/脱着制御	水谷文、菊池明彦、小林純、秋山義 勝、中山正道、大和雅之、金澤秀 子、岡野光夫
2006年 11月27日	第28回日本バイオマ テリアル学会	温度応答性ナノグラフト層を構築し たガラス表面の作製と細胞培養へ の応用	福守一浩、岩永進太郎、秋山義勝、 菊池明彦、大和雅之、酒井清孝、岡 野光夫
2006年 11月27日	第28回日本バイオマ テリアル学会	心筋再生用ハニカム構造スキャフ オールドの筋芽細胞増殖分化に与 える影響	齋藤充弘、新井景子、田中賢、山本 貞明、下村政嗣、澤芳樹
2006年 11月27日	第28回日本バイオマ テリアル学会	心筋細胞シート-非心筋細胞シー ト間の電氣的相互作用の解析	原口裕次、清水達也、大和雅之、岡 野光夫
2006年 11月27日	第28回日本バイオマ テリアル学会	細胞表面マーカーによる角膜上皮 幹細胞/前駆細胞の濃縮	林竜平、斉藤禎子、杉山洋章、高柳 泰、大島鉄朗、大和雅之、岡野光 夫、田野保雄、西田幸二
2006年 11月27日	第28回日本バイオマ テリアル学会	緑茶ポリフェノールを用いたコラー ゲンの架橋に関する研究	松村和明、曹漢姫、堤定美、玄丞侏
2006年 11月27日	第28回日本バイオマ テリアル学会	緑茶ポリフェノールを含有したコラー ゲンスポンジの糖尿病マウス皮 膚創傷治癒への応用	金学嬉、川添剛、鈴木茂彦、松村和 明、堤定美、玄丞侏

2006年 11月27日	第28回日本バイオマテリアル学会	甲状腺細胞シートの作製	荒内歩、清水達也、大和雅之、小原孝男、岡野光夫
2006年 11月27日	第28回日本バイオマテリアル学会	細胞シート工学を利用したIn Vitro管状心筋組織の構築	久保寛輔、清水達也、大和雅之、岡野光夫
2006年 11月27日	第28回日本バイオマテリアル学会	緑茶ポリフェノールを含有したP(LA-co-CL)上での血管平滑筋細胞の挙動とそのステントへの応用	曹漢姫、韓東旭、松村和明、鄭徳泳、中島直喜、堤定美、玄丞杰
2006年 11月27日	第28回日本バイオマテリアル学会	機能性表面を持つ温度応答性高分子ミセルの分子設計と温度変化による細胞への取り込み制御	秋元淳、中山正道、酒井清孝、岡野光夫
2006年 11月27日	第28回日本バイオマテリアル学会	微小流路を利用した多検体分析を可能にするバイオセンサーチップ	和田健一、小林純、岡野光夫、谷口彰良
2006年 11月27日	第28回日本バイオマテリアル学会	細胞定数化機能を有する培養基板を用いた細胞バイオセンシングの高精度化	浅川雅、岩永進太郎、秋山義勝、大和雅之、岡野光夫、春山哲也
2006年 11月27日	第28回日本バイオマテリアル学会	カチオン性基を有する感温性コポリマーブラシ表面の調製と生理活性物質との相互作用	長瀬健一、小林純、菊池明彦、秋山義勝、金澤秀子、岡野光夫
2006年 11月28日	第28回日本バイオマテリアル学会	細胞シート工学による三次元組織・臓器の構築	岡野光夫
2006年 11月28日	第28回日本バイオマテリアル学会	骨髄間葉系幹細胞のナノスケールハイドロキシアパタイト/ポリ乳酸複合体繊維を用いた骨再生評価	田中俊充、廣瀬志弘、寿典子、大串始、岡田正弘、古菌勉、加藤道夫、佐藤淳一、瀬戸皖一
2006年 11月28日	第28回日本バイオマテリアル学会	生分解性を有する2液反応型ハイドロゲル	玄丞杰、中島直喜、須賀井一
2006年 11月28日	第28回日本バイオマテリアル学会	骨・関節再生からみた材料(再生医療に貢献する生分解性材料)	大串始
2006年 11月28日	第28回日本バイオマテリアル学会	肝・内皮重層化培養での遺伝子発現プロファイルの変化	谷口彰良、高山剛、岡野光夫
2006年 11月28日	第28回日本バイオマテリアル学会	In situ cellularizationにより動脈化する新規開発血管グラフト	鳥飼慶、西村元延、市川肇、松宮護郎、齋藤充弘、平川公一郎、澤芳樹
2006年 11月28日	第28回日本バイオマテリアル学会	筋芽細胞シート移植における心機能改善メカニズムの解析ー筋芽細胞ー心筋由来細胞の共培養における相互作用の検討ー	嶽北和宏、齋藤充弘、宮川繁、清水達也、岡野光夫、澤芳樹
2006年 11月28日	第28回日本バイオマテリアル学会	凝集培養によるミューラー細胞からニューロンへの分化誘導	久保田亨、西田幸二、中島欽一、田野保雄
2006年 11月28日	第28回日本バイオマテリアル学会	間葉系幹細胞による骨形成in situ 蛍光計測法と計測装置の開発	廣瀬志弘、前田雅彦、坂口明、岩間明文、原田雅樹、山本宏、大串始
2006年 11月28日	第28回日本バイオマテリアル学会	細胞シート工学による平滑筋組織の再構築	河田奈穂子、大和雅之、清水達也、笹川忠、深井文雄、岡野光夫
2006年 11月28日	第28回日本バイオマテリアル学会	無腐性骨壊死病態に対する生体材料と間葉系幹細胞を用いた治療法の開発	大塚聖視、青山朋樹、柴田弘太郎、吹上謙一、池口良輔、柿木良介、中村孝志、大塚隆信、戸口田淳也
2006年 12月2日	第26回整形外科セラミック・インプラント研究会	カルシウム親和性蛍光物質を応用した純チタン上での間葉系細胞による骨分化能評価方法の検討	廣瀬志弘、前田雅彦、大串始、桐田忠昭
2006年 12月6日	日本分子生物学会2006フォーラム	間葉系幹細胞を用いた再生医療の実際	大串始
2006年 12月7日	第3回バイオ産業創成研究会	再生医療の現状と課題	戸口田淳也

2006年 12月9日	第5回運動器再生医学研究会	間葉系幹細胞を用いた再生医療の現状と展望	戸口田淳也
2006年 12月15日	光・量子場が関わるナノサイエンステクノロジー」研究会(金沢)	光を用いた軟骨再生医療評価	石原美弥
2006年	IFMBE Proceedings WC 2006, 14, 3187-3189	Multifunctional evaluation of tissue engineered cartilage using nano-pulsed light for validation of regenerative medicine.	Ishihara, M., Sato, M., Ishihara, M., Mochida, J., and Kikuchi, M.
2007年 2月15日	Biochem Biophys Res Commun, 353: 60-6, 2007.	In vitro transformation of mesenchymal stem cells by oncogenic H-rasVal12.	Shima, Y., Okamoto, T., Aoyama, T., Yasura, K., Ishibe, T., Nishijo, K., Shibata, K.R., Kohno, Y., Fukiage, K., Otsuka, S., Uejima, D., Nakayama, T., Nakamura, T., Kiyono, T., Toguchida, J.
2007年 3月4日	第19回日本軟骨代謝学会	間葉系幹細胞初代培養系における癌化関連変異の解析	嶋靖子、青山朋樹、柴田弘太郎、石部達也、中山富貴、中村孝志、戸口田淳也
2007年 3月13日	第6回日本再生医療学会総会	細胞シート工学による角膜上皮再生	西田幸二
2007年 3月13日	第6回日本再生医療学会総会	肝細胞を利用した多次元化肝組織構築	大橋一夫、大和雅之、中島祥介
2007年 3月13日	第6回日本再生医療学会総会	間葉系幹細胞の安全性確保対策としてのゲノム及びエピゲノム変異解析	戸口田淳也、青山朋樹
2007年 3月13日	第6回日本再生医療学会総会	骨の再生医療プロセスの計測・評価技術開発	廣瀬志弘、寿典子、阪口明、岩間明文、原田雅樹、山本宏、大串始
2007年 3月13日	第6回日本再生医療学会総会	再生軟骨組織の物性・構造に関する非侵襲的計測法	堤定美
2007年 3月13日	第6回日本再生医療学会総会	筋芽細胞シート移植による心筋再生医療プロセスにおける計測・評価技術の開発	齋藤充弘、嶽北和宏、城間晋作、清水達也、岡野光夫、八木哲也、澤芳樹
2007年 3月13日	第6回日本再生医療学会総会	角膜の再生医療プロセスの計測・評価技術の開発	西田幸二、大和雅之、岡野光夫
2007年 3月13日	第6回日本再生医療学会総会	自己細胞再生治療の促進	澤芳樹、岡野光夫
2007年 3月13日	第6回日本再生医療学会総会	力学特性と同時計測が可能な非侵襲的関節軟骨組織性状評価法の開発	石原美弥、佐藤正人、三谷玄弥、杓名寿治、石原雅之、持田讓治、菊地眞
2007年 3月13日	第6回日本再生医療学会総会	パターン化培養によるマウスES細胞の分化誘導	佐々木大輔、清水達也、増田信奈子、津田行子、山下潤、大和雅之、岡野光夫
2007年 3月13日	第6回日本再生医療学会総会	ヒト間葉系幹細胞の長期保存における緑茶カテキン(EGCG)の効果	柏薫里、寿典子、松村和明、玄丞杰、吉矢晋一、大串始
2007年 3月13日	第6回日本再生医療学会総会	骨再生医療へ向けた間葉系幹細胞の初期培養の検討	林央介、勝部好裕、廣瀬志弘、伊藤博元、大串始
2007年 3月13日	第6回日本再生医療学会総会	脂肪組織由来未分化間葉系幹細胞を用いた歯周組織再生誘導	橋川智子、島袋善夫、小笠匡雄、菰田弘、松山晃文、澤芳樹、村上伸也
2007年 3月13日	第6回日本再生医療学会総会	ヒト歯胚由来間葉系細胞のnoncloneの多分化能について	池田悦子、小島翁、柳生貴裕、田所美香、足立尚、横田幸治、桐田忠昭、八木清仁、大串始

2007年 3月13日	第6回日本再生医療 学会総会	細胞表面マーカーintegrin $\alpha 6$ 、CD71による角膜上皮幹細胞の濃縮	相馬剛至、大和雅之、林竜平、斉藤禎子、高柳泰、杉山洋章、大島鉄朗、前田直之、岡野光夫、田野保雄、西田幸二
2007年 3月13日	第6回日本再生医療 学会総会	臨床応用におけるヒト骨髄間葉系細胞の安全性の検討	笹尾真理、濱田一範、久保陽子、町田浩子、大島央、大串始
2007年 3月13日	第6回日本再生医療 学会総会	神経疾患に対する細胞移植治療における歯髄の利用	佐々木亮、青木俊介、大和雅之、内山博人、和田圭司、岡野光夫、扇内秀樹
2007年 3月13日	第6回日本再生医療 学会総会	哺乳類ミューラー細胞の凝集培養によるニューロンへの分化誘導	久保田享、中島欽一、田野保雄、西田幸二
2007年 3月13日	第6回日本再生医療 学会総会	ヒト角膜輪部上皮におけるN-cadherin発現細胞の解析	林竜平、大和雅之、杉山洋章、角出泰造、ヤン・ジョセフ、田野保雄、岡野光夫、西田幸二
2007年 3月13日	第6回日本再生医療 学会総会	組織工学のための自動培養装置の開発と実証実験	小林豊茂、野崎貴之、管和俊、杉山洋章、水谷学、坂井秀昭、相馬剛至、大和雅之、西田幸二、田野保雄、岡野光夫
2007年 3月13日	第6回日本再生医療 学会総会	培養口腔粘膜上皮シートおよび培養角膜上皮シートによる血管新生誘導因子に関する検討	金山慎太郎、西田幸二、大和雅之、林竜平、杉山洋章、相馬剛至、前田直之、岡野光夫、田野保雄
2007年 3月13日	第6回日本再生医療 学会総会	緑茶ポリフェノールを用いた新規角膜保存液の開発	玄丞然、須賀井一、金宗潤、松村和明、堤定美、外園知恵、小泉範子、堀邦子、木下茂
2007年 3月13日	第6回日本再生医療 学会総会	気管上皮再生を目指した培養鼻腔粘膜呼吸上皮細胞シートの作製	金子豊、大和雅之、神崎正人、小林芳郎、岡野光夫
2007年 3月13日	第6回日本再生医療 学会総会	心梗塞巣への筋芽細胞シート移植治療時に発現しうるThymosin $\beta 4$ と $\beta 10$ の生理的意義の検討	石田昌義、川真田伸、陶山隆史、齋藤充弘、市川肇、松宮護郎、澤芳樹
2007年 3月13日	第6回日本再生医療 学会総会	細胞死におけるアデニル酸キナーゼ2の機能解析	前野恵美、市川肇、松宮護郎、金田安史、澤芳樹
2007年 3月13日	第6回日本再生医療 学会総会	虚血・再灌流障害心におけるアデニル酸キナーゼ2の機能解析	前野恵美、市川肇、松宮護郎、前嶋慶人、金田安史、澤芳樹
2007年 3月13日	第6回日本再生医療 学会総会	Midkineによる虚血性心筋症に対する左室リモデリングの抑制効果の検討	福井伸哉、松宮護郎、倉谷徹、榎田悟、吉龍正雄、松江一、齋藤充弘、澤芳樹
2007年 3月13日	第6回日本再生医療 学会総会	筋芽細胞-心筋由来細胞の共培養による、筋芽細胞シート移植における心機能改善のメカニズムの解析	嶽北和宏、齋藤充弘、三木健輔、清水達也、岡野光夫、澤芳樹
2007年 3月13日	第6回日本再生医療 学会総会	ヒト間葉系幹細胞シートの作製と積層化	松田和希、清水達也、原口裕次、三好俊一郎、梅澤明弘、岡野光夫
2007年 3月13日	第6回日本再生医療 学会総会	重層化筋芽細胞シート移植による心筋再生効果の検討	関谷直純、宮川繁、齋藤充弘、松宮護郎、吉龍正雄、帆足孝也、清水達也、岡野光夫、澤芳樹
2007年 3月13日	第6回日本再生医療 学会総会	心筋再生用ハニカム構造スキャフォールドの筋芽細胞に与える影響	齋藤充弘、新井景子、田中賢、山本貞明、下村政嗣、澤芳樹
2007年 3月13日	第6回日本再生医療 学会総会	重症心不全における細胞移植療法における同種アロ細胞の有用性の検討	今西悠基子、齋藤充弘、広瀬典子、石田昌義、松宮護郎、関谷直純、帆足孝也、澤芳樹

2007年 3月13日	第6回日本再生医療 学会総会	In situで自己組織化し得る組織工 学を応用した小口径人工血管に関 する検討	横田武典、倉谷徹、市川肇、松宮護 郎、鳥飼慶、北林克清、澤芳樹
2007年 3月14日	第6回日本再生医療 学会総会	骨関節疾患への再生医療の最前 線	高倉義典、川手健次、田中康仁、幅 田孝、上松耕太、磯本慎二、成川功 一、重松英樹、大串始
2007年 3月14日	第6回日本再生医療 学会総会	骨髄間葉系細胞移植による心不 全治療	永谷憲歳、大串始、北村惣一郎
2007年 3月14日	第6回日本再生医療 学会総会	重症心不全に対する自己細胞移 植治療	吉龍正雄、松宮護郎、倉谷徹、榊雅 之、上野高義、松江一、関谷直純、 福井伸哉、帆足孝哉、市川肇、澤芳 樹
2007年 3月14日	第6回日本再生医療 学会総会	再生医療の現状と期待	西田幸二
2007年 3月14日	第6回日本再生医療 学会総会	リガンドパターン固定化温度応答 性表面による細胞接着・増殖・脱 着挙動の時空間制御とパターン状 組織の構築	畠山英之、菊池明彦、大和雅之、岡 野光夫
2007年 3月14日	第6回日本再生医療 学会総会	リコンビナント細胞外マトリックス タンパク質を用いたカニクイザルES 細胞の未分化維持培養	佐藤秀樹、末盛博文、戸口田淳也、 岩田博夫
2007年 3月14日	第6回日本再生医療 学会総会	ヒト間葉系幹細胞シートの作製と積 層化	松田和希、清水達也、原口裕次、三 好俊一郎、梅澤明弘、岡野光夫
2007年 3月14日	第6回日本再生医療 学会総会	癒着防止膜としてのヒト中皮細胞 株細胞シートの作製の試み	横山享一、関根秀一、秋山義勝、岡 野光夫、峰島三千男
2007年 3月14日	第6回日本再生医療 学会総会	異種由来成分を含まない培養条 件におけるヒト口腔粘膜上皮細胞 シートの作製	村上大輔、大和雅之、大木岳志、高 木亮、並木秀男、岡野光夫
2007年 3月14日	第6回日本再生医療 学会総会	In vivoにおける冷凍保存した骨髄 由来間葉系細胞の骨分化能	松島麻子、寿典子、森下亨、高倉義 典、大串始
2007年 3月14日	第6回日本再生医療 学会総会	旋回培養法を用いて作製した Scaffold Freeウサギ関節軟骨プレ ートの評価	長井敏洋、古川克子、沓名寿治、佐 藤正人、牛田多加志、持田譲治
2007年 3月14日	第6回日本再生医療 学会総会	チタン製3次元培養担体を用いた 間葉系細胞による骨再生	前田雅彦、廣瀬志弘、大串始、桐田 忠昭
2007年 3月14日	第6回日本再生医療 学会総会	ラット間葉系幹細胞の同種移植に おける骨再生は免疫抑制剤が必要 である	勝部好裕、寿典子、田所美香、大串 始
2007年 3月14日	第6回日本再生医療 学会総会	力学特性と同時計測が可能な非 侵襲的関節軟骨組織性状評価法 の開発	石原美弥、佐藤正人、三谷玄弥、沓 名寿治、石原雅之、持田譲治、菊池 眞
2007年 3月14日	第6回日本再生医療 学会総会	関節軟骨損傷治療剤としてのEP2 アゴニストのin vivoにおける検証	大塚聖視、青山朋樹、柴田弘太郎、 吹上謙一、布留守敏、伊藤錦哉、金 永輝、大塚隆信、戸口田淳也
2007年 3月14日	第6回日本再生医療 学会総会	抗生活習慣病薬スクリーニング系 の確立ーマクロファージとの共培 養による内臓脂肪分化培養系の確 立	大倉華雪、松山晃文、菰田弘、廣瀬 典子、澤芳樹
2007年 3月14日	第6回日本再生医療 学会総会	ブタ皮下脂肪組織由来間葉系幹 細胞シートの作製と積層化	常德華、清水達也、原口裕次、坂口 勝久、大和雅之、梅津光生、岡野光 夫

2007年 3月14日	第6回日本再生医療学会総会	緑茶ポリフェノールを用いたコラーゲンの架橋とその組織工学への応用	曹漢姫、松村和明、堤定美、玄丞然
2007年 3月14日	第6回日本再生医療学会総会	定温輸送容器を用いた輸送における温度応答性培養皿上の再生組織に関する評価	野崎貴之、大和雅之、井沼俊明、管和俊、西田幸二、岡野光夫
2007年 3月14日	第6回日本再生医療学会総会	甲状腺機能低下モデルにおける甲状腺細胞シートによる機能回復	荒内歩、清水達也、大和雅之、小原孝男、岡野光夫
2007年 3月14日	第6回日本再生医療学会総会	自己口腔粘膜上皮細胞シートの皮下移植	小保方晴子、大和雅之、常田聡、岡野光夫
2007年 3月14日	第6回日本再生医療学会総会	位相シフトレーザー顕微鏡を用いた接着動物細胞の非侵襲的な立体形状測定法開発	伊藤俊輔、徳田彰男、藤原政司、高木睦
2007年	Key Engineering Materials Vols. 342-343 (2007) pp. 853-856	A Novel Non-Destructive Method for Measuring Elastic Moduli of Cultivated Cartilage Tissues.	Jung, D-Y., Kang, Y-B., Tsuchiya, T., and Tsutsumi, S.
2007年	Proc. Of SPIE, 6439, 643909-1-4	Usefulness and limitation of measurement methods for evaluation of tissue-engineered cartilage function and characterization using nanosecond pulsed laser.	Ishihara, M., Sato, M., Aneshiro, N., Mitani, G., Nagai, T., Kutsuna, T., Ishihara, M., Mochida, J., and Kikuchi, M.
2007年	Simultaneous evaluation with viscoelasticity. Transactions of 53 rd annual meeting of the Orthopaedic research society, 32, 1253.	Development of fluorescent measurement method for evaluation of articular cartilage characteristic using nano-pulsed ligh.	Ishihara, M., Sato, M., Kaneshiro, N., Mitani, G., Nagai, T., Kutsuna, T., Ishihara, M., Mochida, J., and Kikuchi, M.

平成19年度

発表年月日	学会・発表媒体	発表タイトル	発表者
2007年 4月	再生医療のためのバイオエンジニアリング コロナ社、0-226 赤池敏宏(編著)	再生医療の基礎技術としての計測・画像工学について総説、147-167	菊地 眞、石原美弥 小林英司、遠山郁夫
2007年 5月4日	ARVO	N-cadherin is expressed by putative stem/progenitor cells and melanocytes in the human limbal epithelial stem cell niche	林竜平、大和雅之、角出泰造、杉山洋章、岡野光男、西田幸二
2007年 5月	シーエムシー 2007 岡野光夫(監修), 大和雅之(監修) p.61-68	第2章再生医療基盤技術, 6. バイオメディカルイメージング, 再生医療技術の最前線	石原美弥、佐藤正人、菊地眞
2007年 5月	J Biochem141, 729-736	In Vitro Mineralization by Rat Mesenchymal Stem Cells Cultured on Titanium Scaffolds.	Maeda, M., Hirose M., Ohgushi, H., and Kirita, T.
2007年 6月5日	チバビジョン	角膜再生医療の現在と未来	西田幸二

2007年 6月	J Biomed Materials Res	Spatial Distribution of Mineralized Bone Matrices Produced by In Vitro Culturing Marrow Mesenchymal Stem Cells in Self Assembling Peptide Hydrogel Scaffolds.	Hamada, K., Hirose, M., Yamashita, T., and Ohgushi, H.
2007年 6月	再生医療に用いられる細胞・再生組織の評価と安全性 シーエムシー 出版 大串始(監修) p.1-7	第1章 再生医療概論	大串 始
2007年 6月	再生医療に用いられる細胞・再生組織の評価と安全性 シーエムシー 出版 大串始(監修) p.32-38	第3章 細胞培養操作における感染検査 1. マイコプラズマ検査	久保陽子、大串 始
2007年 6月	再生医療に用いられる細胞・再生組織の評価と安全性 シーエムシー 出版 大串始(監修) p.40-49	第3章 細胞培養操作における感染検査 2. 細菌・真菌・エンドトキシン検査	笹尾真理、大串 始
2007年 6月	シーエムシー 2007 大串始(監修) p.123-137	第6章 軟骨再生における評価 3. レーザーを用いた培養軟骨評価, 再生医療に用いられる細胞・再生組織の評価と安全性	石原美弥、佐藤正人、持田譲治、菊地真
2007年 6月	再生医療に用いられる細胞・再生組織の評価と安全性 シーエムシー 出版 大串始(監修)p.146-152	第7章 骨再生 1. 再生培養骨の評価	寿 典子、大串 始
2007年 6月	再生医療に用いられる細胞・再生組織の評価と安全性 シーエムシー 出版 大串始(監修)p.209-216	第10章 間葉系幹細胞 1. 間葉系幹細胞の評価	勝部好裕、大串 始
2007年 6月	再生医療に用いられる細胞・再生組織の評価と安全性 シーエムシー 出版 大串始(監修)p.280-286	第12章 再生医療分野の標準化動向 2. 再生医療関連の国際標準化動向	廣瀬志弘、大串 始
2007年 6月	ティッシュエンジニアリング 2007(日本組織工学会 編) 日本医学館, pp. 178-183	再生培養骨組織を用いた骨の再生医療	廣瀬志弘、大串 始
2007年 6月	シーエムシー 出版、2007年6月(大串始監修)	筋芽細胞移植による心筋再生治療とその評価技術、再生医療に用いられる細胞・再生組織の評価と安全性	齋藤充弘、澤芳樹
2007年 6月	第52回日本透析医学会学術集会	幹細胞による骨組織の再生治療技術	廣瀬志弘、町田浩子、寿 典子、加藤陽一、田中康仁、高倉義典、大串始

2007年 6月17日	第5回ISSCR	Identification of the CD marker associated with differentiation potential of human bone marrow stromal cells	Kenichi Fukiage, Tomoki Aoyama, Kotaro R. Shibata, Seiji Otsuka, Moritoshi Furu, Takashi Nakamura, Junya Toguchida.
2007年 6月17日	第5回ISSCR	Chondrogenesis is induced by TGF β 3 positive-feedback mechanism in human mesenchymal stem cells	Tomoki Aoyama, Takeshi Okamoto, Kinya Ito, Kotaro R. Shibata, Seiji Otsuka, Kenichi Fukiage, Moritoshi Furu, Hideyuki Harada, Koji Hayashi, Toru Kimura, Takashi Nakamura, Junya Toguchida.
2007年 6月17日	第5回ISSCR	Expression of p16INK4A is a key regulator of cell growth in mesenchymal stem cells	Kotaro R. Shibata, Tomoki Aoyama, Takashi Nakamura, Junya Toguchida.
2007年 6月22日	第32回外科系連合学会	間葉系幹細胞を安全に再生医療に用いる際の評価法の確立	青山朋樹、中村孝志、戸口田淳也。
2007年 7月1日	Tissue Eng., 13(7):1539-47, 2007.	Recombinant matrix protein for maintenance of undifferentiated primate embryonic stem cells.	Sato, H., Suemori, H., Toguchida, J., Iwata, H.
2007年 8月	第28回日本炎症・再生医学会	再生医療における再生培養骨基質の蛍光計測技術開発	寿典子, 廣瀬志弘, 大串 始, 阪口明, 岩間明文, 原田雅樹, 山本 宏
2007年 8月	第28回日本炎症・再生医学会	細胞厚み測定による間葉系幹細胞の増殖活性評価法の開発	廣瀬志弘, 勝部好裕, 大串 始
2007年 8月	第28回日本炎症・再生医学会	不死化間葉系幹細胞を用いた分化能関連細胞表面マーカーの探索	吹上謙一、青山朋樹、柴田弘太郎、大塚聖視、布留守敏、中村孝志、戸口田淳也。
2007年 8月	IFMBE Proceedings WC 2007 14, 3187-3189	Multifunctional evaluation of tissue engineered cartilage using nano-pulsed light for validation of regenerative.	Ishihara M, Sato M, Ishihara M, Mochida J, Kikuchi M.
2007年 9月1日	Stem Cells, 25(9):2371-82, 2007.	Expression of the p16INK4A gene is associated closely with senescence of human mesenchymal stem cells, and potentially silenced by DNA methylation during in vitro expansion.	Shibata, K., Aoyama, T., Shima, Y., Fukiage, K., Otsuka, S., Furu, M., Kohno, Y., Ito, K., Fujibayashi, S., Neo, M., Nakayama, T., Nakamura, T., Toguchida.
2007年 9月	第28回日本レーザー医学会総会, 日本レーザー医学学会誌 28(3), 293-293	軟骨再生医療バリデーションのためのナノ秒パルスレーザー光を用いた非侵襲的多機能計測法の開発	石原美弥
2007年 9月	Archives of BioCeramics Research 7, 125-128	Quantitative Monitoring of In Vitro Mineralization Process by Mesenchymal Stem Cells Cultured on Transparent Ceramics Utilizing Fluorescent Dyes.	Noriko Kotobuki, Motohiro Hirose, Koji Ioku, and Hajime Ohgushi
2007年 9月	2007BMES Annual Fall Meeting	Noninvasive functional evaluation of tissue engineered cartilage using nano-pulsed light.	Ishihara M, Sato M, Mochida J, Kikuchi M, Ishihara M.
2007年 9月27,29日	ボシユロムオキユラーサーフィス	角膜の再生医療	西田幸二
2007年 10月	20th International Symposium on Ceramics in Medicine, Bioceramics 20	Development of Measurement and Assessment Technology for Evaluation of Bone Regeneration.	Noriko Kotobuki, Motohiro Hirose, Koji Ioku, Akira Sakaguchi, Akifumi Iwama, Masaki Harada, Hiroshi Yamamoto, and Hajime Ohgushi

2007年 10月6日	21世紀COEシンポジウム	骨髄間葉系幹細胞を用いた骨再生医療:基礎実験から臨床試験申請までの道程	戸口田淳也.
2007年 10月	第26回日本運動器移植・再生医学研究会	間葉系幹細胞を用いた細胞培養担体の骨基質形成能評価法	廣瀬志弘, 田所美香, 松島麻子, 前田雅彦, 大串 始
2007年 10月	第22回日本整形外科学会基礎学術集会	再生医療への早期実用化を指向した再生培養骨基質の蛍光計測評価技術	廣瀬志弘, 寿 典子, 阪口 明, 岩間明文, 原田雅樹, 山本 宏, 大串 始
2007年 10月	第22回日本整形外科学会基礎学術集会	遠心操作を用いない間葉系幹細胞分離法の開発	伊藤錦哉, 青山朋樹, 大塚聖視, 中村孝志, 大塚隆信, 戸口田淳也田淳也.
2007年 10月	第22回日本整形外科学会基礎学術集会, 日本整形外科学会雑誌 81(8), S1077	レーザー誘起光音響法による変形性関節症診断システムの開発	石原美弥, 佐藤正人, 三谷玄弥, 杳名寿治, 持田讓治, 菊地眞
2007年 10月	第22回日本整形外科学会基礎学術集会, 日本整形外科学会雑誌 81(8), S941	光技術を用いた軟骨再生医療評価	石原美弥, 佐藤正人, 持田讓治, 菊地眞
2007年 10月	第22回日本整形外科学会基礎学術集会, 日本整形外科学会雑誌 81(8), S1061	自家蛍光時間分解スペクトルによる旋回培養法を用いて作製した組織工学的軟骨の非侵襲的性状評価	杳名寿治, 佐藤正人, 石原美弥, 古川克子, 長井敏洋, 持田讓治
2007年 10月27日	第五回医療機器フォーラム	安全なフィーダー細胞の開発による角膜再生治療の最前線	西田幸二
2007年 11月	第10回日本組織工学会	間葉系幹細胞による骨再生に用いる多孔性細胞担体の評価技術開発	廣瀬志弘, 田所美香, 松島麻子, 大串 始
2007年 11月8,9日	第10回日本組織工学会	筋芽細胞シート移植における心機能改善メカニズムの解析	嶽北和宏, 齋藤充弘, 宮川繁, 清水達也, 岡野光夫, 澤芳樹
2007年 11月	月刊機能材料 27(11)(大串 始 監修)シーエムシー出版,p.49- 54	生体セラミックスのコーティング技術:細胞が生産するアパタイトを含む骨基質による生物コーティング	寿典子, 大串 始
2007年 11月	月刊機能材料,27(11)(大串 始 監修)シーエムシー出版,p.55-60	生体セラミックスのコーティング技術:生物コーティングの評価法	廣瀬志弘, 大串 始
2007年 11月26日	第29回日本バイオマテリアル学会	間葉系幹細胞をバイオマテリアルとして用いるための品質評価法の確立	青山朋樹, 戸口田淳也.
2007年 11月28日	Biomaterials, 28(32):4795-805, 2007	Microencapsulated feeder cells as a source of soluble factors for expansion of CD34(+) hematopoietic stem cells.	Fujimoto N, Fujita S, Tsuji T, Toguchida J, Ida K, Suginami H, Iwata H.
2007年	Key Engineering Materials Vols. 342-343 (2007) pp. 853-856	A Novel Non-Destructive Method for Measuring Elastic Moduli of Cultivated Cartilage Tissues.	Jung, D-Y., Kang, Y-B., Tsuchiya, T., and Tsutsumi, S.

2007年 12月	日本臨床バイオメカニクス学会誌 Vol.28 No.3	再生軟骨の力学的成熟度評価のための非接触式体積弾性率測定法の開発	姜有峯、猪熊宏幹、福間敦、丘進卿、堤定美、菅原桂、原実生子、鄭徳泳、土屋利江
2007年 12月7日	第34回日本臨床バイオメカニクス学会 口頭発表	再生軟骨の非接触式体積弾性率測定装置の開発に関する研究	猪熊宏幹、姜有峯、菅原桂、原実生子、鄭徳泳、土屋利江、堤定美
2007年 12月	第34回日本臨床バイオメカニクス学会, 204-204	光を用いた再生軟骨組織の評価	石原美弥
2007年 12月	光・量子場が関わるナノサイエンステクノロジー研究会	光を用いた再生軟骨組織の評価	石原美弥
2007年 12月	J. Biomed. Opt. 12, 54-62	Noninvasive measurement of three-dimensional morphology of adhered animal cells employing phase-shifting laser microscope	Mutsumi Takagi, Takayuki Kitabayashi, Syunsuke Ito, Masashi Fujiwara, and Akio Tokuda
2007年 12月	電気学会論文誌, 127-C(12), 2166-2170	ナノ秒パルスレーザーによる細胞外マトリックスの構築モニター	石原美弥, 佐藤正人, 三谷玄弥, 長井敏洋, 杵名寿治, 持田讓治, 菊地眞
2008年 1月4日	Biochem. Biophys. Res. Commun., 365(1):124-30, 2008.	Cell-specific epigenetic regulation of ChM-I gene expression: crosstalk between DNA methylation and histone acetylation.	Aoyama T, Okamoto T, Kohno Y, Fukiage K, Otsuka S, Furu M, Ito K, Jin Y, Nagayama S, Nakayama T, Nakamura T, Toguchida, J.
2008年 1月18日	Biochem. Biophys. Res. Commun., 365(3):406-12, 2008.	Expression of vascular cell adhesion molecule-1 indicates the differentiation potential of human bone marrow stromal cells	Fukiage, K., Aoyama, T., Shibata, K.R., Otsuka,S., Furu, M., Kohno, Y., Ito, K., Jin, Y., Fujita, S., Fujibayashi, S., Neo, M., Nakayama, T., Nakamura, T., Toguchida, J
2008年 1月	Key Engineering Materials 361(363)p.997-1000	Development of Measurement and Assessment Technology for Evaluation of Bone Regeneration.	Noriko Kotobuki, Motohiro Hirose, Koji Ioku, Akira Sakaguchi, Akifumi Iwama, Masaki Harada, Hiroshi Yamamoto, and Hajime Ohgushi
2008年 1月	Photomedicine and Laser Surgery, in press	Quantitative estimates of vascularity in a collagen-based cell scaffold containing basic fibroblast growth factor by non-invasive near-infrared spectroscopy for regenerative medicine,	Kushibiki T, Saito A, Hayashi S, Sawa Y et al.
2008年 2月	Proceeding of SPIE 6858, 685804-1-685804-5	Modification of measurement methods for evaluation of tissue-engineered cartilage function and biochemical properties using nanosecond pulsed laser.	Ishihara M, Sato M, Kutsuna T, Mochida J, Kikuchi M.
2008年 3月1日	第32回角膜カンファレンス	培養上皮シートの評価方法に関する検討	林竜平、高柳泰、大家義則、久保田享、堀裕一、大和雅之、岡野光男、西田幸二
2008年 3月13日	第7回日本再生医療学会総会	再生医療への早期実用化を目指した骨再生評価技術(1) —臨床応用可能な材料を用いた蛍光計測評価技術開発—	廣瀬志弘、寿典子、阪口明、岩間明文、原田雅樹、山本宏、大串始
2008年 3月13日	第7回日本再生医療学会総会	再生医療への早期実用化を目指した骨再生評価技術(2) —再生培養骨基質の蛍光計測評価装置開発—	阪口明、寿典子、廣瀬志弘、岩間明文、原田雅樹、山本宏、大串始

2008年 3月13日	第7回日本再生医療学会総会	細胞厚み測定による間葉系幹細胞の増殖活性評価法の検討	勝部好裕、廣瀬志弘、大串 始
2008年 3月13日	第7回日本再生医療学会総会	表面マーカーによる間葉系幹細胞の識別・評価のためのエバネセント式観察システム	韓 泰成、岩間明文、山本 宏、廣瀬志弘、大串 始
2008年 3月13日	第7回日本再生医療学会総会	骨髄間質細胞におけるCD106/VCAM-1の発現制御と機能的意義	吹上謙一、青山朋樹、柴田弘太郎、大塚聖視、布留守敏、伊藤錦哉、中村孝志、戸口田淳也。
2008年 3月	第7回日本再生医療学会総会日本再生医療学会雑誌 7supplpp, 101-101	軟骨再生医療評価のための光計測技術開発	石原美弥、佐藤正人、持田讓治、菊地眞

平成20年度

発表年月日	学会・発表媒体	発表タイトル	発表者
2008年 3月20日	再生医療へ進む最先端の幹細胞研究 2008;26,668-675	間葉系幹細胞の増殖と分化	戸口田淳也、青山朋樹、柴田弘太郎ロバーツ、吹上謙一
2008年 3月21日	第21回日本軟骨代謝学会	内因性ヒストンテール修飾因子によるコンドロモジュリン-I 遺伝子発現制御機構の解析	青山朋樹、光野芳樹、大塚聖視、吹上謙一、布留守敏、伊藤錦哉、長山聡、中山富貴、中村孝志、戸口田淳也
2008年 4月	Medical and Biological Engineering and Computing, 46 (8), pp. 735-743	Recent technological advancements related to articular cartilage regeneration	Sato M., Ishihara M., Furukawa K., Kaneshiro N., Nagai T., Mitani G., Kutsuna T., Ohta N., Kokubo M., Kikuchi T., Sakai H., Ushida T., Kikuchi M., Mochida J
2008年 4月	BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS 368(2)256-260	Correlation between proliferative activity and cellular thickness of human mesenchymal stem cells.	勝部好裕、廣瀬志弘、中村 史、大串 始
2008年 4月	TOXICOLOGIC PATHOLOGY 21(1)61-67	Effect of Gentamicin on Growth and Differentiation of Human Mesenchymal Stem Cells	鍵和田晴海、福地 健、町田浩子、山下憲司、大串 始
2008年 4月	移植 43(2)152-159	間葉系幹細胞を用いた細胞培養担体の骨基質形成能評価法	廣瀬志弘、寿 典子、田所美香、前田雅彦、大串 始
2008年 4月	2007年度東海大学医学部研究助成金(重点研究)報告会、伊勢原	変形性関節症の病態把握と治療効果判定を可能にする定量的機能診断システムの開発	佐藤正人
2008年 5月	CELL AND TISSUE RESEARCH 332(2)279-288	Small interfering RNA of alkaline phosphatase inhibits matrix mineralization.	寿 典子、松島麻子、加藤陽一、久保陽子、廣瀬志弘、大串 始
2008年 5月	ニューセラミックス懇話会 34 10-11	バイオ関連セラミックス分科会 第21回研究会 報告	大串 始
2008年 5月	第47回日本生体医工学会大会—プログラム・論文集(CD-ROM), p.70	再生医学における光技術,	石原美弥、佐藤正人、持田讓治、菊地眞
2008年 5月	第47回日本生体医工学会大会, 神戸	再生医学における光技術	石原美弥、佐藤正人、持田讓治、菊地眞

2008年 5月1日	米国国際眼科学会 (ARVO)	A Method for the validation of tissue-engineered epithelial cell sheet	林竜平、大和雅之、高柳泰、大家義則、堀裕一、岡野光夫、西田幸二
2008年 5月25日	第81回日本整形外科学会学術総会	患者自身の細胞(自己細胞)を用いる整形外科再生医療の環境整備	大串 始
2008年 5月29日	8th World Biomaterials Congress	Bone Tissue Engineering for Clinical Applications - Patient's mesenchymal stem cells/biomaterials composites for bone tissue regeneration -	大串 始
2008年 6月	JOURNAL OF CLINICAL REHABILITATION 17(6) 565-572	間葉系幹細胞を用いた骨関節再生テクノロジー	大串 始
2008年 6月7日	第 62 回日本交通医学会総会	角膜の再生医療	西田幸二
2008年 6月13日	第 6 回 ISSCR	Intrinsic epigenetic regulators determine the expression of lineage-specific gene in mesenchymal stem cells	Tomoki Aoyama, Kenichi Fukiage, Kotaro R Shibata, Seiji Otsuka, Yoshiki Kohno, Kinya Ito, Yonghui Jin, Akira Nasu, Michiko Ueda, Satoshi Nagayama, Takashi Nakamura, Junya Toguchida
2008年 6月13日	第 6 回 ISSCR	Development of a new device using the non-woven fabrics for isolation of mesenchymal stem cells from bone marrow	Kinya Ito, Tomoki Aoyama, Seiji Otsuka, Kenichi Fikiage, Yonghui Jin, Akira Nasu, Michiko Ueda, Yasunari Kasai, Eishi Ashihara, Shinya Kimura, Taira Mekawa, Akira Kobayashi, Sinya Yoshida, Takano Obu Otsuka, Takashi Nakamura, Junya Toguchida
2008年 6月24日	Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society 2008 Annual Meeting	Evaluation Technology of Tissue Engineered Constructs for Regenerative Medicine	大串 始、廣瀬志弘、勝部好裕、阪口 明、岩間明文、原田雅樹、山本 宏
2008年 6月24日	JAAC 総会・2007年度奨励賞受賞講演・第19回動物細胞工学シンポジウム「再生医療/細胞治療関連の事業化、最前線」	再生医療評価技術開発に関して	山本 宏
2008年 6月24日	TERMIS-EU 2008 Meeting	Validation of transplantable epithelial cell sheets for regenerative medicine	大和 雅之
2008年 6月28日	リウマチ科. 2008; 39(6): 506-512.	軟骨の再生療法.	青山朋樹、大塚聖視、戸口田淳也
2008年 7月	第 4 回集積光デバイス技術研究会 IPD08(25):p.44-49	再生医療を光で評価する	石原美弥、菊地眞

2008年 7月	文部科学省ハイテク・リサーチセンター整備事業「発生工学によるヒト疾患モデル動物開発の医科学分野への展開」報告会, 東京	細胞シートによる関節軟骨修復と変形性関節症の非侵襲的評価	佐藤正人
2008年 8月	日本整形外科学会雑誌 82(8), p.S952	光による軟骨再生医療の評価	石原美弥, 佐藤正人, 持田讓治, 菊地眞
2008年 8月4日	動物細胞工学シンポジウム	レーザーを利用した細胞の診断と操作:特に再生医療へのアウトプット	高木 睦
2008年 8月27日	日本生物工学会年会	位相シフトレーザー顕微鏡を用いた細胞高さ測定による接着動物細胞の非侵襲的な細胞周期推定	伊藤 俊輔, 高木 睦
2008年 9月10日	第56回日本心臓病学会学術集会	重症心不全に対する自己細胞治療の現状と展望	齋藤 充弘, 清水 達也, 岡野 光夫, 澤 芳樹
2008年 9月	日本整形外科学会雑誌	骨再生ー臨床応用へ向けた細胞・骨基質評価方法ー	大串 始, 廣瀬志弘, 阪口 明, 原田雅樹, 山本 宏
2008年 9月	第9回医療・バイオデバイス応用レーザー専門委員会, 福岡	光技術による再生医療の細胞・組織の評価	石原美弥
2008年 9月24日	化学工学会秋季大会	位相シフトレーザー顕微鏡を用いた細胞高さ測定による接着動物細胞の非侵襲的な細胞周期推定	伊藤 俊輔, 高木 睦
2008年 10月	MICROOPTICS NEWS 微小光学研究グループ機関誌 26(3):p.31-36	光による再生医療に用いる組織・細胞の評価	石原美弥, 菊地眞
2008年 10月	第23回日本整形外科学会基礎学術集会, 京都	光による軟骨再生医療の評価	石原美弥, 佐藤正人, 持田讓治, 菊地眞
2008年 10月	第23回日本整形外科学会基礎学術集会 京都	Scaffold free で構築した椎間板線維輪組織の評価	芹ヶ野健司, 古川克子, 佐藤正人, 酒井大輔, 石原美弥, 牛田多加志, 持田讓治
2008年 10月	第23回日本整形外科学会基礎学術集会, 京都	ナノ秒パルスレーザーによる組織工学的軟骨の非侵襲的性状評価	杳名寿治, 佐藤正人, 石原美弥, 長井敏洋, 古川克子, 菊地眞, 牛田多加志, 持田讓治
2008年 10月	BioJapan2008 横浜	再生医療の早期実用化を目指した再生評価技術開発ー軟骨の再生医療プロセスの計測・評価技術開発	佐藤正人, 石原美弥
2008年 10月	第4回総合医学研究所研修会, 湯河原	関節軟骨再生プロジェクト	佐藤正人
2008年 10月6日	第20回長崎骨粗鬆症研究会	間葉系幹細胞を用いた骨形成の基礎と臨床応用	大串 始
2008年 10月11日	3rd Anniversary of Nochi-In Center for Regenerative Medicine	Clinical application of mesenchymal stem cells for aseptic bone necrosis	Tomoki Aoyama, Junya Toguchida

2008年 10月13日	Osteoarthritis Cartilage In Press	PGE2 signal via EP2 receptors evoked by a selective agonist enhances regeneration of injured articular cartilage.	Otsuka S, Aoyama T, Furu M, Ito K, Jin Y, Nasu A, Fukiage K, Kohno Y, Maruyama T, Kanaji T, Nishiura A, Sugihara H, Fujimura S, Otsuka T, Nakamura T, Toguchida J.
2008年 10月23日	第 23 回日本整形外 科学会基礎学術集 会	チタン製三次元培養担体を用いた 間葉系細胞による骨再生	前田雅彦、廣瀬志弘、大串 始、桐 田忠昭
2008年 10月23日	第 23 回日本整形外 科学会基礎学術集 会	不織布を用いた骨髄間葉系幹細 胞分離法の開発	伊藤錦哉、青山朋樹、大塚聖視、吹 上謙一、金永輝、那須輝、大塚隆 信、中村孝志、戸口田淳也
2008年 10月23日	第23回日本整形外 科学会基礎学術集 会 パネルディスカッシ ョン	DT-MRI 法を用いた再生関節軟骨 の in vivo 評価	堤 定美
2008年 10月31日	第 26 回日本骨代謝 学会学術集会	バイオマテリアルと培養細胞による 骨再生	勝部 好裕、大串 始
2008年 11月	CLINICAL CALCIUM 18(12) 11-17	幹細胞を用いた骨再生医療	寿 典子、大串 始
2008年 11月19日	第 2 回再生医療テク ノロジー・イノベーシ ョン研究会 シンポジ ウム	角膜再生医療の標準化に向けて	西田幸二
2008年 11月24日	JAACT2008	NONINVASIVE ESTIMATION OF CELL CYCLE PHASE OF ADHERENT CHINESE HAMSTER OVARY CELLS BY MEASUREMENT OF THREE-DIMENSIONAL MORPHOLOGY EMPLOYING PHASE-SHIFTING LASER MICROSCOPE	高木 睦、伊藤 俊輔、北林孝之、 藤原政司、徳田 彰男
2008年 12月	Clinical Engineering20(1)41- 48	間葉系幹細胞を用いた骨・軟骨再 生	勝部好裕、大串 始
2008年 12月	Biotechnology Letters, 31, 39-42 (2009)	Correlation between cell cycle phase of adherent Chinese hamster ovary cells and laser phase shift determined by phase-shifting laser microscopy	Syunsuke Ito and Mutsumi Takagi
2008年 12月1日	Diabetes Journal. 2008; 36(4): 38.	iPS 細胞—再生医療への展望と治 療	青山朋樹、戸口田淳也.
2009年 1月	2008 年度松前重義 賞受賞記念講演, 東 京	関節軟骨再生と非侵襲的機能評 価法に関する研究	佐藤正人
2009年 1月	[招待講演] レーザー学会学術講 演会第 29 回年次大 会, 徳島, 2009.01.10 -2009.01.12, 講演予 稿集:p.221-222	再生医療に用いられる組織・細胞 のレーザーによる評価	石原美弥, 菊地眞
2009年 1月30日	眼分子生物学研究会	培養角膜上皮細胞における経上 皮電気抵抗値とタイトジャンクシ ョン関連蛋白の発現	上松聖典、林竜平、景山智文、北岡 隆、西田幸二

2009年 1月31日	第21回代用臓器・再生医学研究会総会	移植用接着動物細胞の非侵襲的品質評価法	高木 睦
2009年 2月19日	第5回ナノバイオ国際シンポジウム	心筋再生医療の現状と展望	齋藤 充弘、清水 達也、岡野 光夫、澤 芳樹
2009年 2月20日	幹細胞の分化誘導と応用. 55-61.	間葉系幹細胞.	青山朋樹、戸口田淳也
2009年 2月20日	幹細胞の分化誘導と応用. 262-267.	間葉系幹細胞を利用した大腿骨頭無腐性壊死の再生医療技術	青山朋樹、戸口田淳也、中村孝志
2009年 3月5日	第8回日本再生医療学会総会	位相シフトレーザー顕微鏡を用いた細胞高さ測定による接着動物細胞の非侵襲的な細胞周期推定	伊藤 俊輔 , 高木 睦
2009年 3月6日	第 8 回日本再生医療学会総会, 東京国際フォーラム	ナノ秒パルスレーザーによる Scaffold Free 組織工学的軟骨の非侵襲的性状評価	杓名寿治, 佐藤正人, 石原美弥, 長井敏洋, 古川克子, 菊地眞, 牛田多加志, 持田讓治
2009年 3月6日	第 8 回日本再生医療学会総会	「再生医療の早期実用化を目指した再生評価技術(標準化～評価機器開発)」 再生評価に関わる国際・国内標準化動向	堤 定美
2009年 3月6日	第 8 回日本再生医療学会総会	「再生医療の早期実用化を目指した再生評価技術(標準化～評価機器開発)」 光による関節軟骨の機能評価と ASTM(米国材料試験協会)標準化	佐藤正人、石原美弥、三谷玄弥、杓名寿治、菊池 眞、持田謙治
2009年 3月6日	第 8 回日本再生医療学会総会	「再生医療の早期実用化を目指した再生評価技術(標準化～評価機器開発)」 標準的評価法を目指した間葉系幹細胞のエピゲノム変異解析	戸口田淳也、青山朋樹、中村孝志
2009年 3月6日	第 8 回日本再生医療学会総会	「再生医療の早期実用化を目指した再生評価技術(標準化～評価機器開発)」 間葉幹細胞増殖にかかわる評価機器開発	勝部好裕、福田 宏、坂本宣瑞、大串 始
2009年 3月6日	第 8 回日本再生医療学会総会	「再生医療の早期実用化を目指した再生評価技術(標準化～評価機器開発)」 再生培養骨基質の蛍光計測評価装置開発	阪口 明、町田浩子、加藤陽一、岩間明文、原田雅樹、山本 宏、大串 始
2009年 3月6日	第 8 回日本再生医療学会総会	表面マーカーによる間葉系幹細胞の特性評価のためのエバネセント式観察システム	韓 泰成、岩間明文、山本 宏、勝部好裕、大串 始
2009年 3月6日	第 8 回日本再生医療学会	骨髄間葉系関西脳分離デバイスの開発	伊藤錦哉、青山朋樹、大塚聖視、吹上謙一、金永輝、那須輝、上田路子、笠井泰成、芦原英司、木村晋也、前川平、小林明、吉田伸也、大塚隆信、中村孝志、戸口田淳也

平成21年度

発表年月日	学会・発表媒体	発表タイトル	発表者
2009年 4月18日	第113回日本眼科学会	トランスレーショナルリサーチにおける産学連携の動き	西田幸二
2009年 4月	病理と臨床 27(4)367-371	骨への幹細胞移植	藤間 保晶、大串 始、田中 康仁、 高倉 義典
2009年 4月	第48回日本生体医工学会大会	レーザーによる軟骨の多角的評価システムの開発	石原美弥、佐藤正人、持田讓治、 菊地眞
2009年 5月18日	日本組織培養学会	眼科領域における再生医療の現状と課題	西田幸二
2009年 5月	第84回日本医療機器学会大会	変形性関節症診断用の超音響プローブの改良	番作勲、石原美弥、菊地眞、佐藤 正人、持田讓治
2009年 5月	第82回日本整形外科学会学術総会	【シンポジウム】光による関節軟骨の力学特性と性状評価	佐藤正人、石原美弥、三谷弦弥、 沓名寿治、菊地眞
2009年 6月5日	第19回日本口腔粘膜学会/第22回日本航空診断学会総会 ・スライド口頭発表	口腔粘膜細胞を用いた細胞/組織治療器具の開発と実用化への道のり	新潟大学摂食環境制御学講座顎顔面解剖学分野 泉 健次 准教授
2009年 6月21日	第19回日本サイトメトリー学会学術集会	幹細胞を用いた再生医療の実践と課題.	戸口田淳也
2009年6月	ARTIFICIAL ORGANS 33(6) 474-181	In Vivo Osteogenic Capability of Human Mesenchymal Cells Cultured on Hydroxyapatite and on β -Tricalcium Phosphate	松島 麻子、寿 典子、田所 美香、 Kenji Kawate、Hiroshi Yajima、高倉 義典、大串 始
2009年 7月10日	第7回 ISSCR	The effect of hypoxia on proliferation and differentiation properties of human bone marrow stromal cells	Yong Hui Jin、Tomohisa Kato、 Sakura Moritoshi Furu、Akira Nasu、 Yoichiro Kajita、Hiroto Mitsuiu、 Mitschiko Ueda、Tomoki Aoyama、 Junya Toguchida
2009年 7月24日	日本動物細胞工学会年会	位相シフトレーザー顕微鏡を用いた間葉系幹細胞の細胞周期および増殖速度の非侵襲的推定	○徳光 綾子、高木 睦(北海道大学工学研究科)
2009年 7月	Tissue Eng Part C Methods, Jul 10. [Epub ahead of print]	Noninvasive Evaluation of Tissue Engineered Cartilage with Time-Resolved Laser-Induced Fluorescence Spectroscopy	Toshiharu Kutsuna, Masato Sato, Miya Ishihara, Katsuko Furukawa, Toshihiro Nagai, Makoto Kikuchi, Takashi Ushida, Joji Mochida
2009年 9月3日	the 2009 TERMIS World Congress	Noninvasive Estimation of Proliferation Activity and Cell Cycle Phase of Adherent Mammalian Cells by Phase-Shifting Laser Microscopy	Mutsumi Takagi*, Syunsuke Ito, Ayako Tokumitsu, and Masashi Fujiwara(北海道大学工学研究科)

2009年 9月9日	Tissue Engineering part C・論文発表	Validation System of Tissue Engineered Epithelial Cell Sheets for Corneal Regenerative Medicine	林 竜平、大和雅之、西田幸二ら
2009年 9月23日	日本生物工学会年 会	位相シフトレーザー顕微鏡を用い た間葉系幹細胞の細胞周期およ び増殖速度の非侵襲的推定	○徳光 綾子, 高木 睦(北海道大学 工学研究科)
2009年 9月26日	日本人類遺伝学会 54回大会	角膜再生医療の現状と将来	西田幸二
2009年 9月	IFMBE Proceedings	Multifunctional characterization of engineered cartilage using nano- pulsed laser	Miya Ishihara, Isao Bansaku, Masato Sato, Joji Mochida, Makoto Kikuchi
2009年 9月	World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering	Multifunctional characterization of engineered cartilage using nano- pulsed laser	Miya Ishihara, Isao Bansaku, Masato Sato, Joji Mochida, Makoto Kikuchi
2009年 9月	第7回並木整形外科 セミナー	【教育研修講演】関節軟骨再生 up to date	佐藤正人
2009年 10月14日	第37回日本臨床バ イオメカニクス学会・ 口頭発表	1.5T-MRI を用いた Diffusion Tensor Imaging による関節軟骨の 構造異方性評価	姜有峯, 堤定美, 阪柳雅志, 加藤 美弥, 関谷浩太郎, 前原正典, 金 田隆, 安達伸生, 越智光夫
2009年 10月29日	細胞シート2009 公 開シンポジウム	細胞シートによる心筋再生治療の 現状と展望	齋藤 充弘、宮川繁、清水達也、岡 野光夫、澤芳樹
2009年 10月29日	シンポジウム・口演	細胞シートと角膜再生医療	林 竜平
2009年 10月29日	シンポジウム・口演	細胞シートを用いた角膜再生医 療	林 竜平
2009年 10月	第36回日本臨床バ イオメカニクス学会	【シンポジウム】光を用いた関節軟 骨の機能評価法	佐藤正人, 石原美弥, 三谷弦弥, 杵名寿治, 菊地眞
2009年 11月5日	第24回日本整形外 科学会基礎学術集 会(骨髄間質細胞の増殖、分化に対 する低酸素培養の効果	金永輝、加藤友久、布留守敏、伊 藤錦哉、那須輝、上田路子、青山 朋樹、中村孝志、戸口田淳也
2009年 11月17日	第31回日本バイオ マテリアル学会大会	間葉系幹細胞を用いた骨壊死に 対する新規治療法の開発	戸口田淳也、青山朋樹、中村孝志
2009年 11月	オームブルテン 46 42-45	間葉系幹細胞を利用した再生医 療	大串 始
2009年 11月	日仏工業技術 55(2) 4-10	医師二人、骨をつくる	大串 始、金子 和夫、三宅 理一
2009年 11月5日	第24回日本整形外 科学会基礎学術集 会	培養骨髄間葉系細胞搭載による 移植自家処理骨・同種処理骨の骨 形成能に関する基礎的研究	藤間 保晶、土肥 祥子、大串 始、 田所 美香、赤羽 学、森下 亨、田 中 康仁

2009年 11月	第24回日本整形外科学会基礎学術集会	時間分解自家蛍光スペクトル分析による scaffold free 組織工学的軟骨の非侵襲的性状評価	沓名寿治, 佐藤正人, 石原美弥, 古川克子, 長井敏洋, 牛田多加志, 菊地眞, 持田讓治
2009年 11月	第24回日本整形外科学会基礎学術集会	光技術を用いた軟骨変性・再生の評価法の開発	石原美弥, 佐藤正人, 三谷玄弥, 沓名寿治, 持田讓治, 菊地眞
2009年 11月	第30回日本レーザー医学会総会	高分子圧電フィルムを用いた光音響プローブの改良	番作勲, 石原美弥, 大森努, 佐藤正人, 持田讓治, 菊地眞
2009年 11月	第30回日本レーザー医学会総会	光音響原理に基づく軟骨変性診断法の開発:原理実証から臨床研究まで	石原美弥, 佐藤正人, 番作勲, 三谷玄弥, 沓名寿治, 持田讓治, 菊地眞,
2009年 11月	第30回日本レーザー医学会総会	ナノ秒パルスレーザーによる Scaffold Free 組織工学的軟骨の非侵襲的性状評価	沓名寿治, 佐藤正人, 石原美弥, 古川克子, 長井敏洋, 牛田多加志, 菊地眞, 持田讓治
2009年 11月	整形・災害外科 52(12): p.1533-1537	【解説・総説】軟骨再生医療に有効な光技術	石原美弥, 菊地眞, 佐藤正人, 沓名寿治, 三谷玄弥, 持田讓治
2010年 1月	Tissue Eng Part A 16(1) 91-100	Effects of epigallocatechin-gallate(EGCG) on osteogenic capability of human mesenchymal stem cells(MSCs) after suspension in phosphate buffered saline	Kashiwa K, Kotobuki N, Tadokoro M, Matsumura K, Hyon SH, Yoshiya S, Ohgushi H
2010年 1月	Biochem Biophys Res Commun 391(3): 1471-6, 2010	Mesenchymal stem cells cultured under hypoxia escape from senescence via down-regulation of p16 and extracellular signal regulated kinase	Jin Y, Kato T, Furu M, Nasu A, Kajita Y, Mitsui H, Ueda M, Aoyama T, Nakayama T, Nakamura T, Toguchida J.
2010年 1月	SPIE West Bios 2010	Development of the hyperspectral cellular imaging system to apply to regenerative medicine	Miya Ishihara, Masato Sato, Kouji Matsumura, Junya Toguchida, Joji Mochida, Makoto Kikuchi
2010年 2月11日	第34回日本角膜学会	臨床応用できる角膜バリア機能測定装置の開発	上松聖典, 林竜平, 西田幸二ら
2010年 2月12日	第34回日本角膜学会	ヒト線維芽細胞および新規培地による口腔粘膜上皮細胞シートの作製法	大家義則, 林竜平, 西田幸二ら
2010年 2月12日	第34回日本角膜学会	角膜上皮幹細胞と幹細胞ニッチ	林 竜平
2010年 2月22日	British Journal of Ophthalmology・論文発表	A novel method of culturing human oral mucosal epithelial cell sheet using post-mitotic human dermal fibroblast feeder cells and modified keratinocyte culture medium for ocular surface reconstruction	大家義則, 林竜平, 西田幸二ら

2010年 2月	Tissue Eng Part C Methods 16(1): 81- 91, 2010	A novel method to isolate mesenchymal stem cells from bone marrow in a closed system using a device made by non-woven fabric	Ito K, Aoyama T, Fukiage K, Otsuka S, Furu M, Jin Y, Nasu A, Ueda M, Kasai Y, Ashihara E, Kimura S, Maekawa T, Kobayashi A, Yoshida S, Niwa H, Otsuka T, Nakamura T, Toguchida J.
2010年 2月	メディカル朝日 2010 年2月号	骨-オリジナルな再生医療を目指 す	大串 始
2010年 3月19日	第9回 再生医療学 会総会	細胞厚みを利用した間葉系幹細胞 増殖評価法並びに評価機器開 発	町田浩子、勝部好裕、坂本宜瑞、 岡崎善朗、菅原理裕、大串 始
2010年 3月	Nova Science Publishers, Inc, ISBN: 978-1-60741- 762-0	Bioengineering: Principles, Methodologies and Applications 担当部分: Chapter 7: Development of a Diagnostic System for Osteoarthritis Using a Photoacoustic Measurement Method and Time-resolved Autofluorescence	Masato Sato , Miya Ishihara, Genya Mitani, Toshiharu Kutsuna, Jeong Ik Lee, Makoto Kikuchi, Joji Mochida
2010年 3月	56rd Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society	Noninvasive Evaluation of Tissue Engineered Cartilage with Time- Resolved Laser-Induced Fluorescence Spectroscopy	Toshiharu Kutsuna, Masato Sato, Miya Ishihara, Katsuko Furukawa, Toshihiro Nagai, Takashi Ushida, Joji Mochida
2010年 3月	整形外科 Vol.61 No.3, 2010, p250	DT-MRI 法を用いた再生関節軟骨 の in vivo 構造評価	姜 有峯, 堤 定美

【特許】

平成18年度

出願日	受付番号	出願に係る特許等の標題	出願人
2006年9月28日	特願2006-264168	撮影装置及び細胞観察装置	三洋電機株式会社

平成19年度

出願年月日	特許 No.	件名	出願者
2007年4月23日	特願 2007-112977	エバネッセント波発生装置及びそれを用いた観察装置	三洋電機株式会社
2007年4月27日	特願 2007-118369	撮影装置	三洋電機株式会社
2007年7月12日	特願 2007-183343	3次元形状測定方法および測定装置	オリンパス株式会社
2007年10月3日	特願 2007-259394	位相差情報抽出方法	オリンパス株式会社
2007年10月10日	特願 2007-264494	培養容器および細胞厚さ測定方法	オリンパス株式会社
2007年10月10日	特願 2007-264447	細胞厚さ測定方法	オリンパス株式会社
2007年11月22日	特願 2007-302773	エバネッセント波発生装置及びそれを用いた観察装置	三洋電機株式会社
2007年12月12日	特願 2007-320638	エバネッセント波発生装置及びそれを用いた観察装置	三洋電機株式会社
2007年12月12日	特願 2007-320650	エバネッセント波発生装置及びそれを用いた観察装置	三洋電機株式会社
2008年2月5日	特願 2008-025545	観測装置	オリンパス株式会社
2008年2月6日	特願 2008-026497	顕微鏡装置	オリンパス株式会社

平成20年度

出願年月日	特許 No.	件名	出願者
2008年3月26日	特願 2008-081768	観察対象判別装置および観察対象判別方法	オリンパス株式会社
2008年5月1日	特願 2008-119788	観察装置	オリンパス株式会社
2008年5月23日	特願 2008-134953	光学装置及び光学システム	三洋電機株式会社
2008年5月26日	特願 2008-136978	観察装置	オリンパス株式会社
2008年6月5日	特願 2008-147876	試料片の厚さ及び屈折率の計測方法及び装置	(株)エフケー光学研究所
2008年7月30日	特願 2008-197042	細胞測定装置および細胞測定方法	オリンパス株式会社
2008年9月24日	12/236979	Phase-information extraction method	オリンパス株式会社
2008年9月30日	08017210.9	Phase-information extraction method	オリンパス株式会社
2008年9月30日	特願 2008-254162	試料の高さの計測方法	(株)エフケー光学研究所
2008年10月1日	12/243565	Culture vessel and cellular thickness measurement method	オリンパス株式会社
2008年10月3日	12/245324	Cellular thickness measurement method	オリンパス株式会社

2008年10月7日	特願 2008-26057	細胞厚さ測定方法	オリンパス株式会社
2008年10月7日	特願 2008-260575	培養容器および細胞厚さ測定方法	オリンパス株式会社
2008年10月7日	08017582.1	Culture vessel and cellular thickness measurement method	オリンパス株式会社
2008年10月7日	08017583.9	Cellular thickness measurement method	オリンパス株式会社

平成21年度

出願年月日	特許No.	件名	出願者
2009年2月6日	特願 2009-026173	観察装置	オリンパス株式会社
2009年6月1日	特願 2009-132391	活性度測定装置および活性度測定方法	オリンパス株式会社
2009年9月29日	特願 2009-224886	観察装置	三洋電機株式会社
2010年2月10日	特願 2010-027903	蛍光キューブ, 照明切替装置及び蛍光測定装置	三洋電機株式会社
2010年2月18日	特願 2010-033394	アタッチメントレンズ及びそれを装着した蛍光測定装置	三洋電機株式会社

【その他の公表(プレス発表等)】

平成 18 年度

- ・バイオジャパン 2006 にパネル展示を行った。
- ・ASTM international/F04.43 Work Item. May 16-19, 2006, Toronto, Canada, において、企画書を提出した。
- ・ASTM international/F04.43 Work Item. November 14-17, 2006, Atlanta, USA, において、企画案を関係者と討議した。
- ・日本経済新聞朝刊に掲載(平成 19 年 3 月 13 日)された。
- ・第 6 回日本再生医療学会総会において、NEDOシンポジウム「再生医療の早期実現を目指した評価技術開発」を開催(平成 19 年 3 月 13 日)した。

平成 19 年度

- ・日本経済産業新聞に掲載(平成 19 年 5 月 8 日)(骨)
- ・日本経済産業新聞に掲載(平成 19 年 5 月 9 日)(心筋)
- ・骨基質蛍光計測技術の ASTM international への登録が完了した。

平成 20 年度

- ・テレビ東京「E-morning」<シリーズ特集:最先端の可能性～日本経済の先行きは明るく強い～第 3 回 再生医療>(平成 20 年 10 月 1 日)にて本プロジェクトが紹介される。
- ・日経産業新聞 11 面(平成 21 年 1 月 5 日)に本プロジェクト関連の記事「<幹細胞>骨への分化測定」が掲載される。
- ・バイオジャパン 2008 にて、「光音響法を用いた培養軟骨物性・性状評価試験機」の試作機を展示した。
- ・第 8 回日本再生医療学会総会において、NEDO シンポジウム「再生医療の早期実用化を目指した再生評価技術開発(標準化～評価機器開発)」を開催(平成 21 年 3 月 6 日)した。

平成 21 年度

- ・本プロジェクトで開発を行っている細胞増殖活性評価装置(オリンパス、産業技術総合研究所)にご興味をいただいた新潟大学摂食環境制御学講座顎顔面解剖学分野 泉 健次 准教授と共同で、口腔内扁平上皮細胞の厚み測定を試み、その取り組みが第 19 回日本口腔粘膜学会/第 22 回日本口腔診断学会総会(平成 21 年 6 月 5 日、6 日)にて、泉先生のスライド口頭発表の中で紹介された。
- ・バイオジャパン 2009(平成 21 年 10 月 7～9 日)にて、細胞表面マーカー観察装置、増殖活性評価装置(2 機種)、骨基質形成能計測装置の機器展示を行った。

2. 分科会における説明資料

次ページより、プロジェクト推進・実施者が、分科会においてプロジェクトを説明する際に使用した資料を示す。

健康安心イノベーションプログラム

「再生医療評価研究開発事業／再生医療の早期 実用化を目指した再生評価技術開発」 (事後評価)

(2006年度～2009年度 4年間)

プロジェクトの概要【公開】

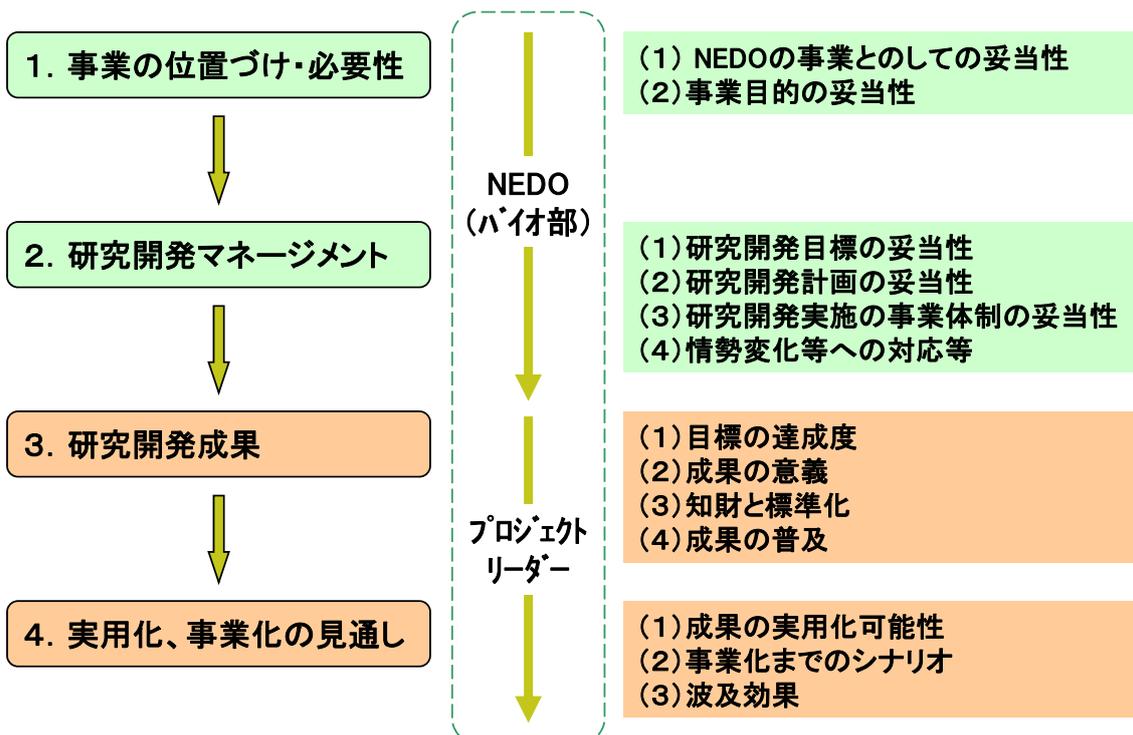
NEDO技術開発機構
バイオテクノロジー・医療技術部

2010年7月28日(水)

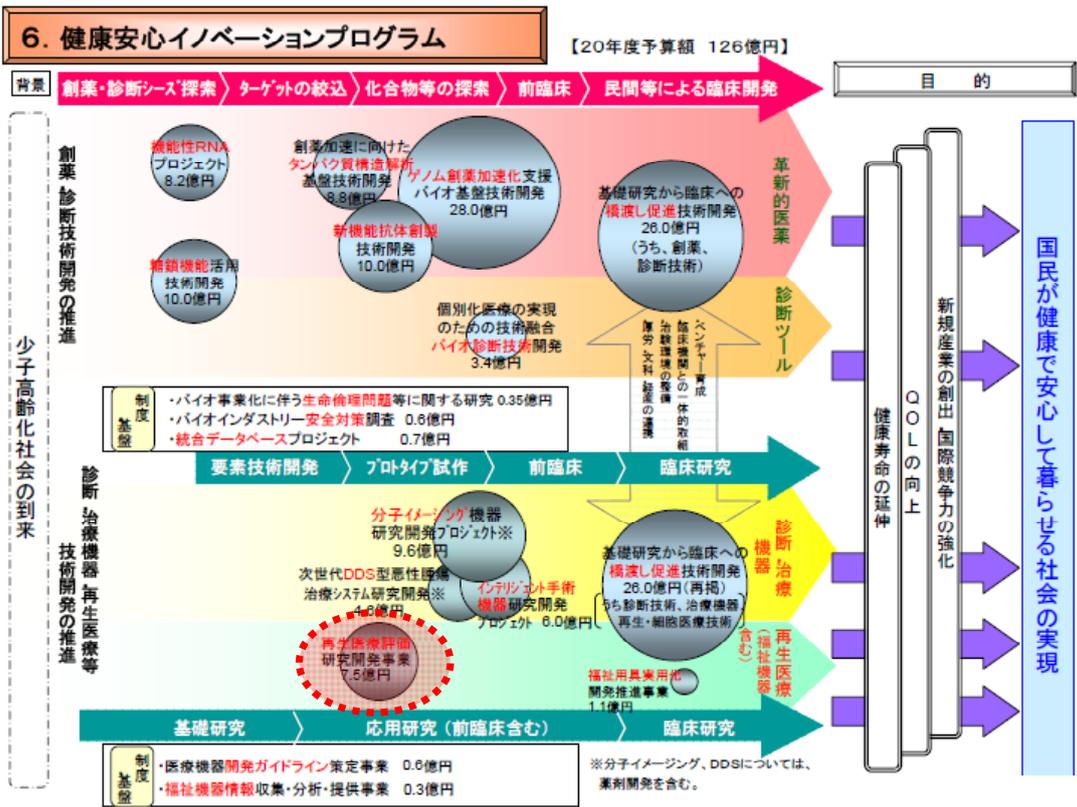
1/34

発表内容

公開



2/34



事業原簿 I-1~I-2、II-1

再生医療評価研究開発事業

	2006	2007	2008	2009
再生医療の早期実用化を目指した再生評価技術開発	■	■	■	■
<p>①概要 ヒトから細胞を採取し、これを体外で培養、必要に応じて組織に分化させ、これを患者に移植・治療する再生医療の国内での早期実用化、産業化を目指し、患者自身の細胞の採取・培養から組織形成・治療までの評価プロセス及び基準を開発、体系化する。</p> <p>②技術目標及び達成時期 2009年度までに、再生医療の早期実用化、産業化のための、細胞培養評価法の開発、組織形成評価法の開発、実用化レベルでの評価基準の確立を行う。</p>				

事業原簿 I-1~I-2、II-1

(1) **事業費の総額** 716百万円

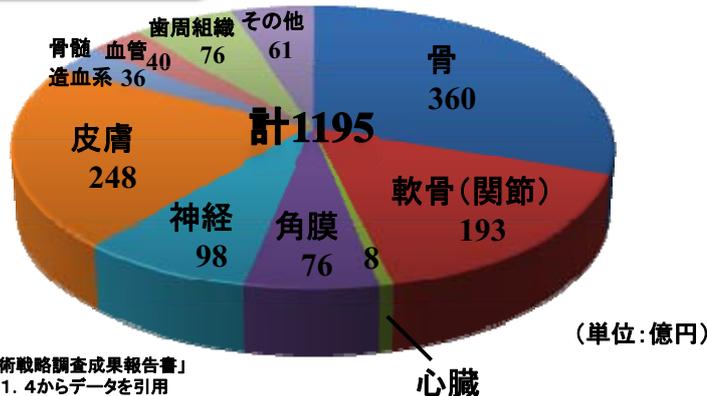
(2) **産業面への効果** (2020年時点) ※成功確率100%で計算
新市場の創設 1,195億円

(3) **医療面への効果** 167倍

患者QOLの向上
難治性疾患治癒率の向上

国内における再生医療の
部位別市場規模予測 (2020年)

研究開発項目に即した骨、軟骨、心臓、角膜の市場だけでなく、間葉系幹細胞に関する開発は他細胞にも応用出来る可能性があり、全市場をターゲットと考えることができる。



NEDO「平成20年度再生医療技術戦略調査成果報告書」
 ㈱三菱総合研究所 表2. 5. 1. 4からデータを引用

再生医療に関する国内の主な研究開発

	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
経産省	評価技術に特化 他プロジェクト研究にも応用 できる可能性あり			再生医療の早期実用化を目指した再生評価技術開発			
				心筋再生治療研究開発			
				三次元複合臓器構造体研究開発			
				基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発			
文科省	再生医療の実現化プロジェクト 細胞移植・細胞治療等の実施に必要な幹細胞操作技術等を確立し、実用化を目指す(基礎研究)						
厚労省	再生医療実用化研究事業 前臨床試験、非臨床試験に加え、プロトコルの作成を中心とした研究整備を実施(臨床応用研究)						

再生医療に関する標準化

ASTM (米国材料試験協会)
 Committee F04 Medical and Surgical Materials and Devices
 F04.04 Tissue Engineered Medical Products
 F04.41 Classification and Terminology for TEMPs
 F04.42 Biomaterials and Biomolecules for TEMPs
 F04.43 Cells and Tissue Engineered Constructs for TEMPs
 F04.44 Assessment for TEMPs

ISO(国際標準化機構)
 Technical committee(TC) 150 Implants for surgery
 TC 150/SC 7 Tissue-engineered medical products

評価技術に関する提案は少ない
今後益々活発化が予想される
→ 日本が主導権を握るチャンス

販売されている再生医療製品の例 (特許庁 平成20年度特許出願技術動向調査報告書より)

	製品名:会社	国名
皮膚	Epicel: Genzyme BioSurgery	米国
	Dermagraft: ATS/Advanced BioHealing	米国
	TransCyte: ATS/Advanced BioHealing (Smith & Nephew plc)	米国
	Apligraf: Organogenesis	米国
	LASERSKIN: Fidia Advanced Biopolymers	イタリア
	OrCel: Ortec International/Forticel Bioscience	米国
	Bioseed-S: BioTissue Technologies	ドイツ
	EpiDex,eurokinin®: Modex /Euroderm GmbH	ドイツ
	Holoderm: Tego Science	韓国
	Kaloderm: Tego Science	韓国
	ReCell,CellSpray: Avita Medical Ltd.	イギリス,オーストラリア
	AutoCel: Modern Cell & Tissue Technologies, Inc.	韓国
	ジェイス: ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング	日本
	軟骨	Carticel: Genzyme BioSurgery
Cellactive: Isotis/Integra Lifescience		オランダ
Chondrotransplant chondrosphere: Co.don		ドイツ, シンガポール
Chondron: Cellontech		韓国
CACI/MAC: I Verigen/Genzyme		ドイツ
CARTOGEN: Mercy Tissue Engineering		オーストラリア, ニュージーランド, シンガポール
Bioseed-C: BioTissue Technologies		ドイツ
ChondroCelect: TiGenix		ベルギー
Hyclel, Hyalograft-C: Cell Matrix AB		スウェーデン
Chondro: Art Educell,d.o.o.		スロヴェニア
Cartilink-3: Interface Biotech A/S		デンマーク
ACI-Maix: Matricel GmbH		ドイツ
Chondrokin: ORTHOGEN AG		ドイツ

日本では未だ一つの製品しか出ていない。
 → 研究開発を進めることで製品化の後押しを!

【最終目標】

再生医療実用化における細胞・組織評価技術確立と評価計測装置等を開発、並びにこれらの評価技術をJISの標準情報(TR若しくはTS)制度へ提案する。さらに、国際標準原案をまとめるための基礎データを採取する。なお、国際標準にはISO、ASTM等が含まれる。

基本計画に反映

2005年度(本事業実施前)
 ・フィジビリティスタディ

2007年度
 ・中間評価

間葉系幹細胞(産総研)、骨(産総研)、軟骨(京都大)、心筋・血管(大阪大)、角膜(東京女子医大)の5分野において、再生評価技術や計測機器開発に関するプロジェクト化に向けたフィジビリティスタディを実施

プロジェクトの目標達成度を把握するとともに、社会経済情勢等を踏まえた改善・見直しの提言を行うため、中間評価を実施

研究開発項目 (個別テーマ)	間葉系幹細胞の培養モニタリング評価技術と計測機器開発
研究開発目標	間葉系幹細胞の一次培養プロセスにおける幹細胞の特性を計測する技術を開発するとともに、幹細胞増殖能を評価するために間葉系幹細胞の細胞厚みを数 μm 並びに細胞面積を数 μm^2 の精度で非侵襲的・継続的に計測する装置を開発する。また、形質転換に係わるとされているゲノム変異とエピゲノム変異を検出する技術も開発する。
根 拠	間葉系幹細胞の一次培養の効率と安全性を向上させる上で、培養プロセス中の細胞増殖活性評価や遺伝子変異を検出することが、実用化を図る上で極めて重要である。

研究開発項目 (個別テーマ)	骨の再生医療プロセスの計測・評価技術開発
研究開発目標	間葉系幹細胞の骨芽細胞への分化評価技術を開発し、骨芽細胞による骨基質形成(カルシウム量として $25\mu\text{g}\sim 250\mu\text{g}/\text{cm}^2$)を継続的かつ定量的に計測する装置を開発する。また、間葉系幹細胞のセラミックス内での骨形成計測技術の開発も行う。
根 拠	より早期の骨新生や用いる骨再生基盤に骨親和性を付加させるには、基盤上での培養過程において間葉系幹細胞をさらに骨芽細胞へ分化させるとともに骨基質を産生させる必要があり、臨床応用をより確実なものにするためには、間葉系幹細胞から分化した骨芽細胞による骨基質産生能力を計測する技術が必要である。

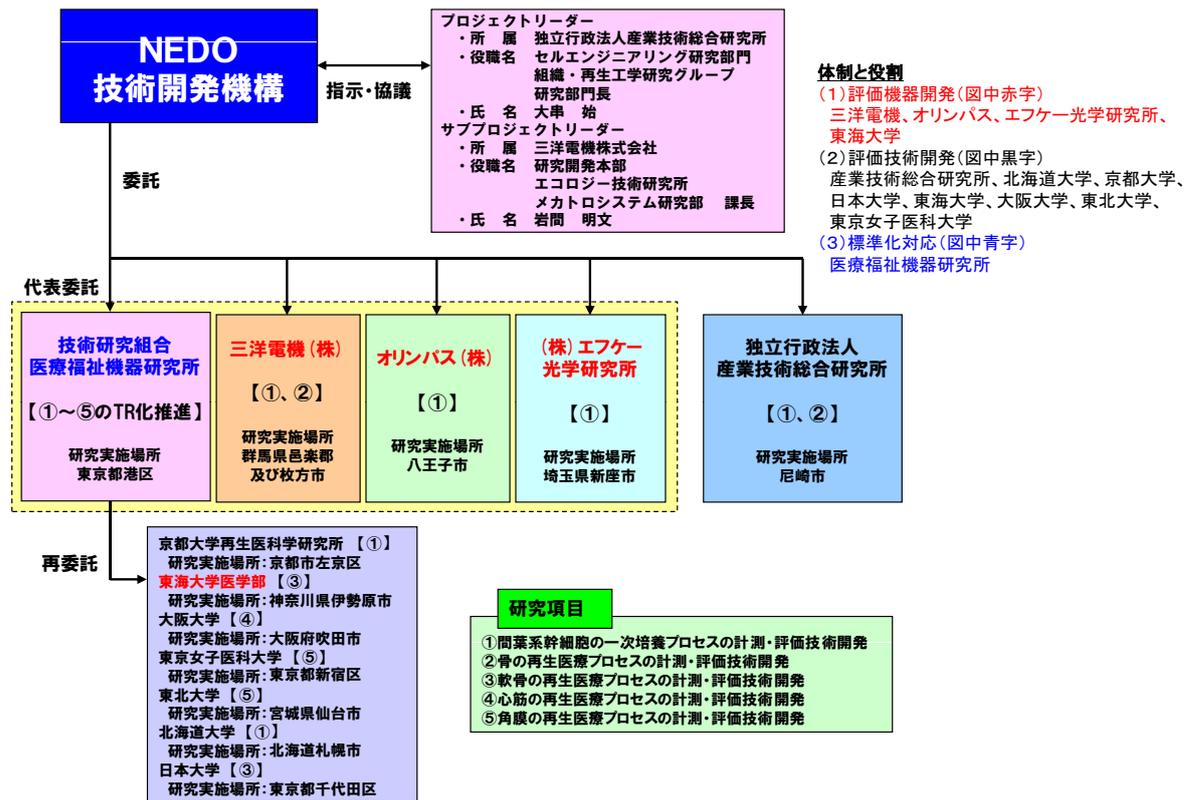
研究開発項目 (個別テーマ)	軟骨の再生医療プロセスの計測・評価技術開発
研究開発目標	再生軟骨細胞の力学的成熟度の評価技術を開発し、培養過程の軟骨細胞の体積弾性率を非侵襲的に計測する装置であり、10%以下の精度で計測可能な装置を開発するとともに、Diffusion Tensor - Magnetic Resonance Imaging (DT-MRI)法を発展させ、軟骨内液の拡散状態からin vivoにおける軟骨組織の構造異方性の評価技術を開発する。一方、軟骨の抗荷重性機能を反映する粘弾性パラメータを非侵襲的に計測する超音響法を用いて、組織工学的関節軟骨の粘弾性を非侵襲的に繰り返し測定可能な装置を開発する。
根 拠	軟骨再生医療の臨床応用が報告されているが、現状では組織工学的に作製した軟骨の状態が正当に評価されていない。軟骨の主要な機能である力学特性・性状をも含めた妥当性のある統一した指標を明確にし、その指標を非侵襲的に計測するシステム技術の開発、装置開発が急務である。

研究開発項目 (個別テーマ)	心筋の再生医療プロセスの計測・評価技術開発
研究開発目標	シートで移植した細胞のin situでの状態や、活性、分化度、機能を評価する技術を開発するとともに規格化する。
根 拠	移植後の細胞シートの有効性を担保するためには、細胞シートの製造過程で電気生理学的特性などを簡便、迅速かつ非侵襲で確認する技術や装置の開発が必要である。さらに、移植後の心機能改善効果に及ぼす細胞シートの各種パラメータ(細胞数、細胞の純度、細胞シートの枚数、細胞シートを貼り付ける範囲、細胞シートの電気的特性、血液量、酸素飽和度など)の影響を明確にすることは、治療効果の有効性を保障するうえで非常に重要となる。

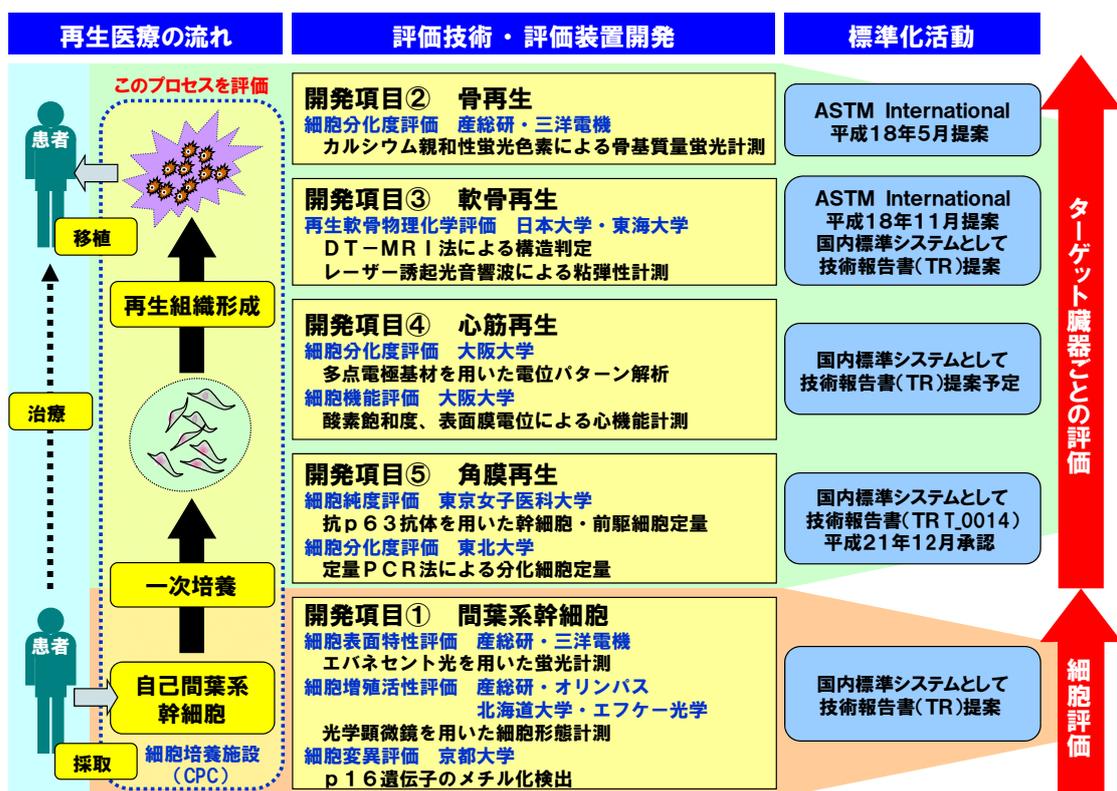
研究開発項目 (個別テーマ)	角膜の再生医療プロセスの計測・評価技術開発
研究開発目標	約2週間の培養の最終日前日に幹細胞ないし前駆細胞が十分な質と量をもって存在すること、並びにバリア機能を構成していることを評価する方法・プロトコルを確立する。これらの技術開発に基づき、移植に供する上皮細胞シート中の幹細胞・前駆細胞の量と質及び分化機能発現の定量化を迅速に行うことが可能となる。
根 拠	上皮細胞シートの移植による角膜上皮幹細胞疲弊症治療の有効性を担保するためには、上皮細胞シート中に、長期にわたって上皮組織を再生し続けるために必須である幹細胞ないし前駆細胞が十分な質と量をもって存在することを定量的に評価することが必須である。また、角膜実質上へ移植した直後から安定なバリア機能を発揮するためには、分化機能を発現した細胞が上皮細胞シート上層を構成している必要がある。

	NEDO委託事業				製品化・事業化			
	H18年度 (183百万円)	H19年度 (221百万円)	H20年度 (157百万円)	H21年度 (155百万円)	H22年度	H23年度	H24年度	H25年度
間葉系幹細胞の一次培養プロセスの計測・評価技術開発 H18~H21委託額 (三洋・オツノ・エフケー・291百万円 (医福研・産総研・京大・北大)	プロトタイプ開発		有効性評価		製品化検討		商品化	
骨の再生医療プロセスの計測・評価技術開発 H18~H21委託額 (三洋・産総研・産総研) 156百万円	プロトタイプ開発		有効性評価		製品化検討		商品化	
軟骨の再生医療プロセスの計測・評価技術開発 H18~H21委託額 (医福研・東海大・日大) 124百万円	プロトタイプ開発		有効性評価		製品化検討		生産・販売	
心筋の再生医療プロセスの計測・評価技術開発 H18~H21委託額 (医福研・阪大) 53百万円	細胞シートの検討		判定技術の確立		臨床研究			
角膜の再生医療プロセスの計測・評価技術開発 H18~H21委託額 (医福研・東京女子医科大・東北大) 92百万円	評価技術開発		評価用試薬・消耗品のキット化		治験・薬事申請		生産・販売	
標準化推進 (医福研)	★ ASTM提案		★ JIS/TR提案		ISO提案			

公開



公開



情 勢	対 応
国内標準化対応として、当初はJIS化を目指し TS/TR制度の TSとして進める計画であったが、厚生労働省との打合せにてTRとして進めることとなった。	間葉系・軟骨・角膜の各テーマに於ける国内標準化対応として、TR原案を作成し提案した。
京都大学で開発を担当した軟骨再生評価技術開発にて、テーマリーダーの堤教授退官に伴い、平成20年度に研究主体が日本大学歯学部に移管された。	平成20年度から軟骨再生評価技術を日本大学歯学部で担当する体制に変更した。

加速財源投入実績 (平成19年度 60百万)

件名	金額 (百万円)	目的	成果
間葉系幹細胞の一次培養プロセスの計測・評価技術開発	29.5	開発装置の機能向上、実用化検討の前倒し、研究評価の質・量の増加	2009年度での試作機の展示、標準化対応としてのTR原案作成が達成できた
骨の再生医療プロセスの計測・評価技術開発	12.0	試作機器の開発前倒し、評価試験設備導入の前倒し	2009年度での試作機の展示、標準化対応としてのASTM提案が達成できた
軟骨の再生医療プロセスの計測・評価技術開発	18.5	評価試験の質・量の追加、評価試験設備導入の前倒し	2008年度での試作機の展示、標準化対応としてのTR原案作成とISO提案、並びにASTM提案が達成できた

「概ね現行通り実施して良い。」との評価。
 下記は、主な指摘事項に対する対応。

指 摘		対 応
1	プロトタイプ開発をできるだけ早く実施し、再生医療に適した計測装置の利用法・ソフトウェアの充実を図る必要がある。多くのユーザーに利用してもらうために、価格と性能のバランスを検討することも重要である。また、臨床の現場で、今、困難なこと、将来、必要とされることを整理し、それを本技術開発にフィードバックすることが肝要である	サブテーマ「間葉系幹細胞増殖活性を評価するための、細胞厚みならびに細胞面積を測定する装置」開発に於いて、実用化の判断から汎用性を重視したものを重点とし、学術的に技術精度を重視した装置の開発は試作機の機能検討を進めることとし、予算配分を変更した
2	軟骨再生にて多くの技術開発が同時並行しているので、開発の進捗状況を見定めつつ、研究の統合ないし役割分担を明確にする必要がある	サブテーマ「三次元支持体内で培養中の軟骨組織の非接触・非侵襲的体積弾性率計測装置の開発」については研究開発を中断した

委員会名	活動概要	活動実績	委員構成
再生医療評価技術開発委員会	外部有識者を交え、進捗状況確認、アドバイス等	9回	学識 関係：12名 企業 関係：3名 合 計：15名
再生医療評価技術実務者会議	外部有識者を交えず、問題点の掘り起こし、対策検討等	4回	学識 関係：8名 企業 関係：3名 合 計：11名
角膜再生評価技術TR原案作成委員会	角膜再生TR原案の審議	5回 (うち電子メール：2回)	中立 委員：7名 生産者委員：3名 消費者委員：3名 合 計：13名
間葉系再生医療評価技術TR原案作成委員会	間葉系幹細胞安全性TR原案の審議	4回 (うち電子メール：1回)	中立 委員：6名 生産者委員：3名 消費者委員：3名 合 計：12名
軟骨再生評価技術TR原案作成委員会	軟骨再生TR原案の審議	4回 (うち電子メール：1回)	中立 委員：6名 生産者委員：3名 消費者委員：3名 合 計：12名

開発項目	成果	達成度	今後の課題
間葉系幹細胞	試作機の展示とTR提案	○	実用化とTR発行
骨	試作機の展示とASTM登録	○	実用化とASTM成立
軟骨	試作機の展示とTR提案 ISO/ASTM登録	○	実用化とTR発行 ISO/ASTM成立
心筋	評価用ソフト開発	△	TR提案
角膜	TRの発行	◎	実用化

研究開発項目(1)

間葉系幹細胞の一次培養プロセスの計測・評価技術開発

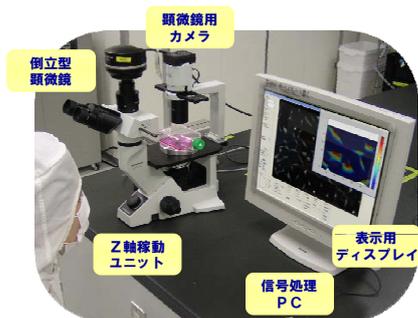
	目標/成果	達成度	今後の課題
エバネセント光を用いた蛍光計測技術開発	試作機器開発と学会展示	○	計測装置の実用化
光学顕微鏡を用いた細胞形態計測技術開発(1)	試作機器開発と学会展示	○	計測装置の実用化
光学顕微鏡を用いた細胞形態計測技術開発(2)	試作機器開発と学会展示	○	計測装置の実用化
P16遺伝子のメチル化検出技術開発	プロトコルの開発とTR提案	○	TRの成立



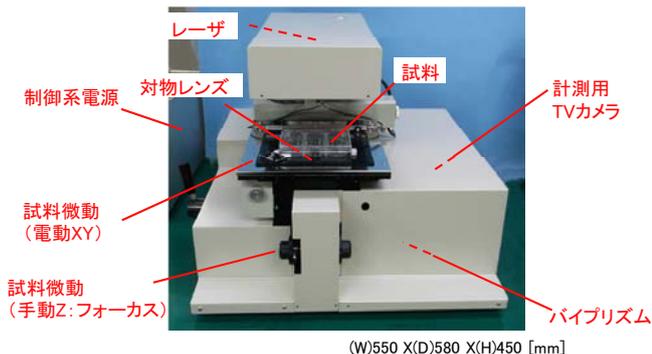
エバネセント式観察装置(試作機)

● 間葉系幹細胞の細胞形態評価装置として3種類の試作機を開発し、バイोजパン2009で展示発表した

※詳細はデモンストレーションの際、報告



細胞増殖活性評価装置(試作機)



倒立型位相シフトレーザー干渉顕微鏡(PLM) (試作機)

研究開発項目(2)

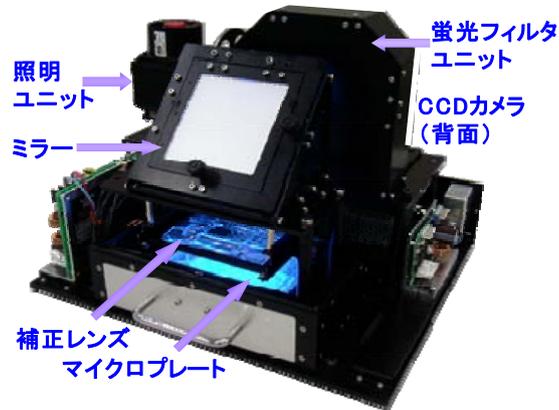
骨の再生医療プロセスの計測・評価技術開発

	目標/成果	達成度	今後の課題
分化過程における骨気質計測技術開発	骨基質蛍光計測技術の ASTM 登録完了	○	ASTMの成立
カルシウム量算定計測装置開発	試作機器開発と学会展示	○	計測器の実用化

◎: 目標以上に達成、○: 達成、△: ほぼ達成、×: 未達

- 骨基質形成能評価装置の試作機を開発し、バイオジャパン2009で展示発表した

※詳細はデモンストレーションの際、報告



骨基質計測装置(試作機)

研究開発項目(3)

軟骨の再生医療プロセスの計測・評価技術開発

	目標/成果	達成度	今後の課題
DT-MRI法による軟骨組織構造判定技術開発	異方性データをJIS/TRとISOへ提案	○	TRとISOの成立
レーザー誘起光音響波による粘弾性計測技術開発	試作装置の学会展示とASTM提案	○	ASTMの成立

◎: 目標以上に達成、○: 達成、△: ほぼ達成、×: 未達

研究開発項目(4)

心筋の再生医療プロセスの計測・評価技術開発

	目標/成果	達成度	今後の課題
心筋再生シートの機能評価技術と計測評価装置開発	筋芽細胞分化度評価ソフト開発	△	臨床応用
移植心筋再生シートの機能計測評価技術開発	筋芽細胞移植における細胞シート移植の優位性証明	△	プロトコルの確立とTR提案

◎: 目標以上に達成、○: 達成、△: ほぼ達成、×: 未達

研究開発項目(5)

角膜の再生医療プロセスの計測・評価技術開発

	目標/成果	達成度	今後の課題
上皮幹細胞・前駆細胞定量的評価システム構築と分化細胞定量的評価システム構築	TR T-0014の発行	◎	実用化

◎: 目標以上に達成、○: 達成、△: ほぼ達成、×: 未達

開発項目	テーマ	成果
間葉系幹細胞	エバネセント光を用いて間葉系幹細胞の特性や培地微量成分を計測する技術の開発	BioJapan 2009にて試作装置を展示
	間葉系幹細胞の増殖活性を評価するための細胞厚みならびに細胞面積を計測する技術と計測装置の開発(1)	BioJapan 2009にて試作装置を展示
	間葉系幹細胞の増殖活性を評価するための細胞厚みならびに細胞面積を計測する技術と計測装置の開発(2)	BioJapan 2009にて試作装置を展示
	間葉系幹細胞のゲノムおよびエピゲノム変異の定量計測技術	TR原案を提案
骨	間葉系幹細胞の骨芽細胞への分化課程における骨基質計測技術の開発	ASTM international F04.43登録
	骨基質内カルシウム量を算定するための骨基質に取り込まれるカルセインを計測する装置の開発	BioJapan 2009にて試作装置を展示
軟骨	DT-MRI技術を応用したin vivo生体力学軟骨組織構造の判定評価技術の開発	TR原案を提案 ISO New Work Item 申請・承認
	光音響法による培養軟骨物性・性状の非侵襲的評価技術の研究開発	ASTM international F04.04登録 BioJapan 2008にて試作装置を展示
心筋	多点基板電極を用いた電気生理学的手法による心筋再生シートの機能評価・計測装置	重症心不全細胞治療用細胞シート評価指標の纏め
	移植心筋再生シートのin situ機能計測評価技術の開発	
角膜	細胞シート中の上皮幹細胞・前駆細胞の定量的評価システムの構築	TR発行(TR_T0014)
	細胞シート中の分化上皮細胞および粘膜上皮特異的機能の定量的評価システムの構築	

	H18	H19	H20	H21	合計
特許出願	1	11	15	5	32
論文・刊行物	7	35	19	15	76
研究発表・講演	129	29	47	33	238
新聞等への掲載	1	2	2	0	5
展示会への出展	0	0	1	4	5
標準化提案	0	2	1	2	5

※ 平成22年2月28日現在

シンポジウム

- (1) 第6回日本再生医療学会総会にて、NEDOシンポジウム「再生医療の早期実用化を目指した評価技術開発」を開催(2007年3月13日)
- (2) 第8回日本再生医療学会総会にて、NEDOシンポジウム「再生医療の早期実用化を目指した評価技術開発(標準化～評価機器開発)」を開催(2009年3月6日)

展示会

- (1) 光音響法試作装置をバイオジャパン2008に出展(2008年10月15～17日)
- (2) 細胞表面マーカ観察装置・増殖活性評価装置・骨気質形成能計測装置をバイオジャパン 2009に出展(2009年10月7～9日)

メディア関連

- (1) 日経新聞(2007年3月13日、2007年5月8・9日、2009年1月5日)
- (2) テレビ東京「E-morning」にて本プロジェクトが紹介(2008年10月1日)

開発項目	テーマ	実用化
間葉系幹細胞	エバネセント光を用いて間葉系幹細胞の特性や培地微量成分を計測する技術の開発	評価用機器の上市
	間葉系幹細胞の増殖活性を評価するための細胞厚みならびに細胞面積を計測する技術と計測装置の開発(1)	評価用機器の上市
	間葉系幹細胞の増殖活性を評価するための細胞厚みならびに細胞面積を計測する技術と計測装置の開発(2)	評価用機器の上市
	間葉系幹細胞のゲノムおよびエピゲノム変異の定量計測技術	TR/ISO
骨	間葉系幹細胞の骨芽細胞への分化課程における骨基質計測技術の開発	ASTM
	骨基質内カルシウム量を算定するための骨基質に取り込まれるカルセインを計測する装置の開発	評価用機器の上市
軟骨	DT-MRI技術を応用したin vivo生体力学軟骨組織構造の判定評価技術の開発	TR/ISO
	光音響法による培養軟骨物性・性状の非侵襲的評価技術の研究開発	評価用機器の上市 ASTM
心筋	多点基板電極を用いた電気生理学的手法による心筋再生シートの機能評価・計測装置	TR
	移植心筋再生シートのin situ機能計測評価技術の開発	TR
角膜	細胞シート中の上皮幹細胞・前駆細胞の定量的評価システムの構築	TR
	細胞シート中の分化上皮細胞および粘膜上皮特異的機能の定量的評価システムの構築	TR

	NEDO委託事業				製品化・事業化			
	H18年度 (183百万円)	H19年度 (221百万円)	H20年度 (157百万円)	H21年度 (155百万円)	H22年度	H23年度	H24年度	H25年度
間葉系幹細胞の一次培養プロセスの計測・評価技術開発 H18～H21委託額 (三洋・オムクス・エフケー・291百万円) (医福研・産総研・京大・北大)	プロトタイプ開発		有効性評価		製品化検討		商品化	
骨の再生医療プロセスの計測・評価技術開発 H18～H21委託額 (三洋・産総研) 156百万円	プロトタイプ開発		有効性評価		製品化検討		商品化	
軟骨の再生医療プロセスの計測・評価技術開発 H18～H21委託額 (医福研・東海大・日大) 124百万円	プロトタイプ開発		有効性評価		製品化検討		生産・販売	
心筋の再生医療プロセスの計測・評価技術開発 H18～H21委託額 (医福研・阪大) 53百万円	細胞シートの検討		判定技術の確立		臨床研究			
角膜の再生医療プロセスの計測・評価技術開発 H18～H21委託額 (医福研・東京女子医科大・東北大) 92百万円	評価技術開発		評価用試薬・消耗品のキット化		治験・薬事申請		生産・販売	
標準化推進 (医福研)	★ ASTM提案		テーマ毎に対応		★ JIS/TR提案		ISO提案	

再生評価技術

標準化することで

- ・再生医療技術を用いた製品の効率的な開発に貢献することが期待できる。
- ・薬事申請や臨床研究承認の手続きがこれまでよりも円滑に進み、迅速な承認審査に繋がることを期待できる。
- ・評価法の医療現場等での共有により、再生医療の普及に繋がることを期待できる。
- ・新たな評価計測機器の開発に繋がり、再生医療分野に於ける産業の拡大が期待できる。
- ・再生医療関連の世界市場に於いて日本がイニシアチブを取ることが期待できる。

計測機器

商品化することで

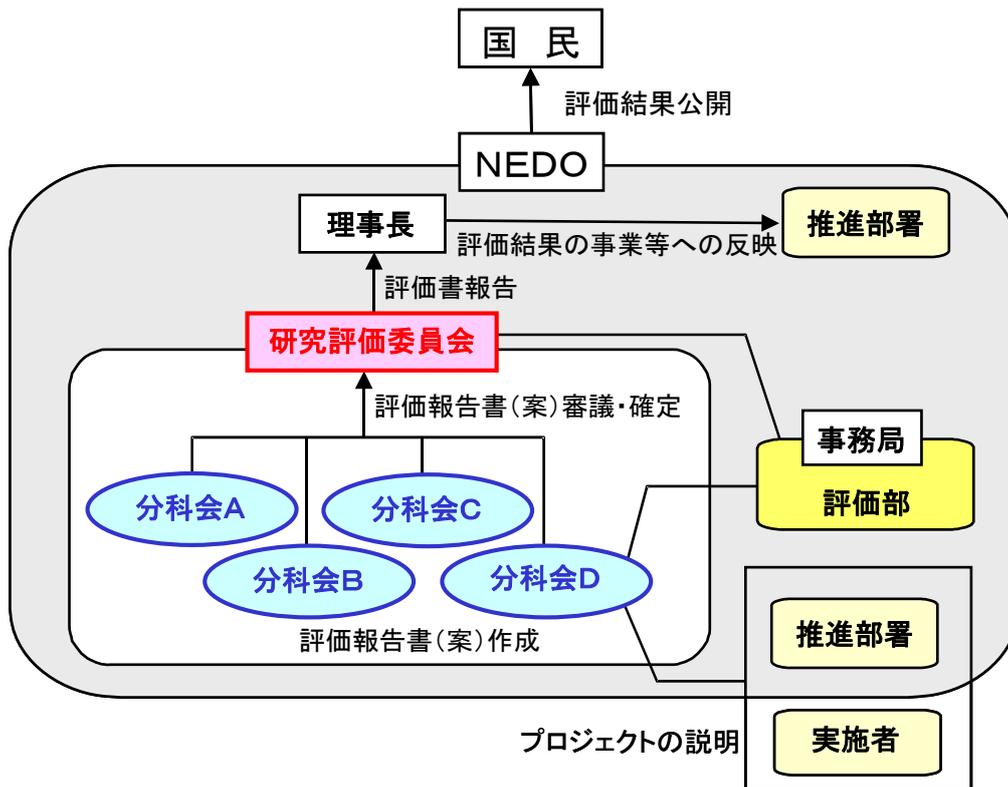
- ・再生医療分野のみならず他分野の研究の発展にも貢献することが期待できる。
- ・医療現場等での活用が拡大し、再生医療の普及に繋がることを期待できる。

参考資料 1 評価の実施方法

本評価は、「技術評価実施規程」（平成 15 年 10 月制定）に基づいて研究評価を実施する。

独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）における研究評価の手順は、以下のように被評価プロジェクトごとに分科会を設置し、同分科会にて研究評価を行い、評価報告書（案）を策定の上、研究評価委員会において確定している。

- 「NEDO 技術委員・技術委員会等規程」に基づき研究評価委員会を設置
- 研究評価委員会はその下に分科会を設置



1. 評価の目的

評価の目的は「技術評価実施規程」において。

- 業務の高度化等の自己改革を促進する
- 社会に対する説明責任を履行するとともに、
経済・社会ニーズを取り込む
- 評価結果を資源配分に反映させ、資源の重点化及び業務の効率化を
促進する

としている。

本評価においては、この趣旨を踏まえ、本事業の意義、研究開発目標・計画の妥当性、計画を比較した達成度、成果の意義、成果の実用化の可能性等について検討・評価した。

2. 評価者

技術評価実施規程に基づき、事業の目的や態様に即した外部の専門家、有識者からなる委員会方式により評価を行う。分科会委員選定に当たっては以下の事項に配慮して行う。

- 科学技術全般に知見のある専門家、有識者
- 当該研究開発の分野の知見を有する専門家
- 研究開発マネジメントの専門家、経済学、環境問題、国際標準、その他社会的ニーズ関連の専門家、有識者
- 産業界の専門家、有識者
- ジャーナリスト

また、評価に対する中立性確保の観点から事業の推進側関係者を選任対象から除外し、また、事前評価の妥当性を判断するとの側面にかんがみ、事前評価に関与していない者を主体とする。

これらに基づき、分科会委員名簿にある7名を選任した。

なお、本分科会の事務局については、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構評価部が担当した。

3. 評価対象

平成18年度に開始された「再生医療評価研究開発事業/再生医療の早期実用化を目指した再生評価技術開発」プロジェクトを評価対象とした。

なお、分科会においては、当該事業の推進部署から提出された事業原簿、プ

プロジェクトの内容、成果に関する資料をもって評価した。

4. 評価方法

分科会においては、当該事業の推進部署及び研究実施者からのヒアリングと、それを踏まえた分科会委員による評価コメント作成、評点法による評価及び実施者側等との議論等により評価作業を進めた。

なお、評価の透明性確保の観点から、知的財産保護の上で支障が生じると認められる場合等を除き、原則として分科会は公開とし、研究実施者と意見を交換する形で審議を行うこととした。

5. 評価項目・評価基準

分科会においては、次に掲げる「評価項目・評価基準」で評価を行った。これは、研究評価委員会による『各分科会における評価項目・評価基準は、被評価プロジェクトの性格、中間・事後評価の別等に応じて、各分科会において判断すべきものである。』との考え方に従い、第1回分科会において、事務局が、研究評価委員会により示された「標準的評価項目・評価基準」（参考資料1-7頁参照）をもとに改定案を提示し、承認されたものである。

プロジェクト全体に係わる評価においては、主に事業の目的、計画、運営、達成度、成果の意義や実用化への見通し等について評価した。各個別テーマに係る評価については、主にその目標に対する達成度等について評価した。

評価項目・評価基準

1. 事業の位置付け・必要性について

(1)NEDOの事業としての妥当性

- ・ 「健康安心イノベーションプログラム」の下で、当該施策・制度の目標達成のために寄与しているか。
- ・ 民間活動のみでは改善できないものであること、又は公共性が高いことにより、NEDOの関与が必要とされる事業か。
- ・ 当該事業を実施することによりもたらされる効果が、投じた予算との比較において十分であるか。

(2)事業目的の妥当性

- ・ 内外の技術開発動向、国際競争力の状況、エネルギー需給動向、市場動向、政策動向等から見て、事業の目的は妥当か。

2. 研究開発マネジメントについて

(1)研究開発目標の妥当性

- ・ 内外の技術動向、市場動向等を踏まえて、戦略的な目標が設定されているか。
- ・ 具体的かつ明確な開発目標を可能な限り定量的に設定しているか。
- ・ 目標達成度を測定・判断するための適切な指標が設定されているか。

(2)研究開発計画の妥当性

- ・ 目標達成のために妥当なスケジュール、予算（各個別研究テーマ毎の配分を含む）となっているか。
- ・ 目標達成に必要な要素技術を取り上げているか。
- ・ 研究開発フローにおける要素技術間の関係、順序は適切か。
- ・ 継続プロジェクトや長期プロジェクトの場合、技術蓄積を、実用化の観点から絞り込んだうえで活用が図られているか。

(3)研究開発実施の事業体制の妥当性

- ・ 適切な研究開発チーム構成での実施体制になっているか。
- ・ 真に技術力と事業化能力を有する企業を実施者として選定しているか。
- ・ 全体を統括するプロジェクトリーダー等が選任され、十分に活躍できる環

境が整備されているか。

- ・ 目標達成及び効率的実施のために必要な実施者間の連携が十分に行われる体制となっているか。
- ・ 実用化シナリオに基づき、成果の受け取り手（ユーザー、活用・実用化の想定者等）に対して、関与を求める体制を整えているか。

(4) 研究開発成果の実用化、事業化に向けたマネジメントの妥当性

- ・ 成果の実用化、事業化につなげる戦略が明確になっているか。
- ・ 成果の実用化、事業化につなげる知財マネジメントの方針が明確に示され、かつ妥当なものか。

(5) 情勢変化への対応等

- ・ 進捗状況を常に把握し、社会・経済の情勢の変化及び政策・技術動向に機敏かつ適切に対応しているか。
- ・ 計画見直しの方針は一貫しているか（中途半端な計画見直しが研究方針の揺らぎとなっていないか）。計画見直しを適切に実施しているか。

3. 研究開発成果について

(1) 目標の達成度

- ・ 成果は目標値をクリアしているか。
- ・ 全体としての目標達成はどの程度か。
- ・ 目標未達成の場合、目標達成までの課題を把握し、課題解決の方針が明確になっているか。

(2) 成果の意義

- ・ 成果は市場の拡大或いは市場の創造につながることが期待できるか。
- ・ 成果は、世界初あるいは世界最高水準か。
- ・ 成果は、新たな技術領域を開拓することが期待できるか。
- ・ 成果は汎用性があるか。
- ・ 投入された予算に見合った成果が得られているか。
- ・ 成果は、他の競合技術と比較して優位性があるか。

(3) 標準化の取組及び知的財産権等の取得

- ・ 得られた研究開発の成果に基づく国際標準化に向けた提案等の取組が適切に行われているか。
- ・ J I S化、標準整備に向けた見通しが得られているか。

- ・ 知的財産権等の取扱（特許や意匠登録出願、著作権や回路配置利用権の登録、品種登録出願、営業機密の管理等）は事業戦略、または実用化計画に沿って国内外に適切に行われているか。

(4)成果の普及

- ・ 論文の発表は、研究内容を踏まえ適切に行われているか。
- ・ 成果の受取手（ユーザー、活用・実用化の想定者等）に対して、適切に成果を普及しているか。また、普及の見通しは立っているか。
- ・ 一般に向けて広く情報発信をしているか。

4. 実用化、事業化の見通しについて

(1)成果の実用化可能性

- ・ 産業技術としての見極め（適用可能性の明確化）ができているか。
- ・ 実用化に向けて課題が明確になっているか。課題解決の方針が明確になっているか。
- ・ 国際標準化に関する事項が計画されている場合、国際規格化等、標準整備に向けた見通しが得られているか。

(2)事業化までのシナリオ

- ・ NEDO後継プロジェクト、NEDO実用化助成、企業内研究等、プロジェクト終了後の事業化までの道筋は明確か。
- ・ 市場の規模や成長性、コストダウン、競合技術との比較、導入普及、事業化までの期間、事業化とそれに伴う経済効果等の見通しは立っているか。

(3)波及効果

- ・ 成果は関連分野への波及効果（技術的・経済的・社会的）を期待できるものか。
- ・ プロジェクトの実施自体が当該分野の研究開発や人材育成等を促進するなどの波及効果を生じているか。

標準的評価項目・評価基準（事後評価）

2010. 3. 26

【事後評価 標準的評価項目・評価基準の位置付け（基本的考え方）】

標準的評価項目・評価基準は、第25回研究評価委員会（平成22年3月26日付）において以下のとおり定められている。（本文中の記載例による1・・・、2・・・、3・・・、4・・・が標準的評価項目、それぞれの項目中の(1)・・・、(2)・・・が標準的評価基準、それぞれの基準中の・・・が視点）

ただし、これらの標準的評価項目・評価基準は、研究開発プロジェクトの事後評価における標準的な評価の視点であり、各分科会における評価項目・評価基準は、被評価プロジェクトの性格等に応じて、各分科会において判断すべきものである。

1. 事業の位置付け・必要性について

(1) NEDOの事業としての妥当性

- ・ 特定の施策（プログラム）、制度の下で実施する事業の場合、当該施策・制度の目標達成のために寄与しているか。
- ・ 民間活動のみでは改善できないものであること、又は公共性が高いことにより、NEDOの関与が必要とされる事業か。
- ・ 当該事業を実施することによりもたらされる効果が、投じた予算との比較において十分であるか。

(2) 事業目的の妥当性

- ・ 内外の技術開発動向、国際競争力の状況、エネルギー需給動向、市場動向、政策動向、国際貢献の可能性等から見て、事業の目的は妥当か。

2. 研究開発マネジメントについて

(1) 研究開発目標の妥当性

- ・ 内外の技術動向、市場動向等を踏まえて、戦略的な目標が設定されているか。
- ・ 具体的かつ明確な開発目標を可能な限り定量的に設定しているか。
- ・ 目標達成度を測定・判断するための適切な指標が設定されているか。

(2)研究開発計画の妥当性

- ・ 目標達成のために妥当なスケジュール、予算（各個別研究テーマ毎の配分を含む）となっているか。
- ・ 目標達成に必要な要素技術を取り上げているか。
- ・ 研究開発フローにおける要素技術間の関係、順序は適切か。
- ・ 継続プロジェクトや長期プロジェクトの場合、技術蓄積を、実用化の観点から絞り込んだうえで活用が図られているか。

(3)研究開発実施の事業体制の妥当性

- ・ 適切な研究開発チーム構成での実施体制になっているか。
- ・ 真に技術力と事業化能力を有する企業を実施者として選定しているか。
- ・ 研究管理法をを経由する場合、研究管理法が真に必要な役割を担っているか。
- ・ 全体を統括するプロジェクトリーダー等が選任され、十分に活躍できる環境が整備されているか。
- ・ 目標達成及び効率的実施のために必要な実施者間の連携 and/or 競争が十分に行われる体制となっているか。
- ・ 実用化シナリオに基づき、成果の受け取り手（ユーザー、活用・実用化の想定者等）に対して、関与を求める体制を整えているか。

(4) 研究開発成果の実用化、事業化に向けたマネジメントの妥当性

- ・ 成果の実用化、事業化につなげる戦略が明確になっているか。
- ・ 成果の実用化、事業化につなげる知財マネジメントの方針が明確に示され、かつ妥当なものか。

(5)情勢変化への対応等

- ・ 進捗状況を常に把握し、社会・経済の情勢の変化及び政策・技術動向に機敏かつ適切に対応しているか。
- ・ 計画見直しの方針は一貫しているか（中途半端な計画見直しが研究方針の揺らぎとなっていないか）。計画見直しを適切に実施しているか。

3. 研究開発成果について

(1)目標の達成度

- ・ 成果は目標値をクリアしているか。
- ・ 全体としての目標達成はどの程度か。

- ・ 目標未達成の場合、目標達成までの課題を把握し、課題解決の方針が明確になっているか。

(2)成果の意義

- ・ 成果は市場の拡大或いは市場の創造につながる事が期待できるか。
- ・ 成果は、世界初あるいは世界最高水準か。
- ・ 成果は、新たな技術領域を開拓する事が期待できるか。
- ・ 成果は汎用性があるか。
- ・ 投入された予算に見合った成果が得られているか。
- ・ 成果は、他の競合技術と比較して優位性があるか。

(3)知的財産権等の取得及び標準化の取組

- ・ 知的財産権等の取扱（特許や意匠登録出願、著作権や回路配置利用権の登録、品種登録出願、営業機密の管理等）は事業戦略、または実用化計画に沿って国内外に適切に行われているか。
- ・ 国際標準化に関する事項が計画されている場合、得られた研究開発の成果に基づく国際標準化に向けた提案等の取組が適切に行われているか。

(4)成果の普及

- ・ 論文の発表は、研究内容を踏まえ適切に行われているか。
- ・ 成果の受取手（ユーザー、活用・実用化の想定者等）に対して、適切に成果を普及しているか。また、普及の見通しは立っているか。
- ・ 一般に向けて広く情報発信をしているか。

4. 実用化、事業化の見通しについて

(1)成果の実用化可能性

- ・ 産業技術としての見極め（適用可能性の明確化）ができているか。
- ・ 実用化に向けて課題が明確になっているか。課題解決の方針が明確になっているか。
- ・ 国際標準化に関する事項が計画されている場合、国際規格化等、標準整備に向けた見通しが得られているか。

(2)事業化までのシナリオ

- ・ N E D O後継プロジェクト、N E D O実用化助成、企業内研究等、プロジェクト終了後の事業化までの道筋は明確か。

- ・ 市場の規模や成長性、コストダウン、競合技術との比較、導入普及、事業化までの期間、事業化とそれに伴う経済効果等の見通しは立っているか。

(3)波及効果

- ・ 成果は関連分野への波及効果（技術的・経済的・社会的）を期待できるものか。
- ・ プロジェクトの実施自体が当該分野の研究開発や人材育成等を促進するなどの波及効果を生じているか。

※基礎的・基盤的研究及び知的基盤・標準整備等の研究開発の場合は、以下の項目・基準による。

*基礎的・基盤的研究開発の場合

2. 研究開発マネジメントについて

(1)研究開発目標の妥当性

- ・内外の技術動向、市場動向等を踏まえて、戦略的な目標が設定されているか。
- ・具体的かつ明確な開発目標を可能な限り定量的に設定しているか。
- ・目標達成度を測定・判断するための適切な指標が設定されているか。

(2)研究開発計画の妥当性

- ・目標達成のために妥当なスケジュール、予算（各個別研究テーマ毎の配分を含む）となっているか。
- ・目標達成に必要な要素技術を取り上げているか。
- ・研究開発フローにおける要素技術間の関係、順序は適切か。
- ・継続プロジェクトや長期プロジェクトの場合、技術蓄積を、実用化の観点から絞り込んだうえで活用が図られているか。

(3)研究開発実施の事業体制の妥当性

- ・適切な研究開発チーム構成での実施体制になっているか。
- ・真に技術力と事業化能力を有する企業を実施者として選定しているか。
- ・研究管理法人を経由する場合、研究管理法人が真に必要な役割を担っているか。
- ・全体を統括するプロジェクトリーダー等が選任され、十分に活躍できる環境が整備されているか。
- ・目標達成及び効率的実施のために必要な実施者間の連携 and/or 競争が十分に行われる体制となっているか。
- ・実用化シナリオに基づき、成果の受け取り手（ユーザー、活用・実用化の想定者等）に対して、関与を求める体制を整えているか。

(4) 研究開発成果の実用化に向けたマネジメントの妥当性

- ・成果の実用化につなげる戦略が明確になっているか。
- ・成果の実用化につなげる知財マネジメントの方針が明確に示され、かつ妥当なものか。

(5)情勢変化への対応等

- ・ 進捗状況を常に把握し、社会・経済の情勢の変化及び政策・技術動向に機敏かつ適切に対応しているか。
- ・ 計画見直しの方針は一貫しているか（中途半端な計画見直しが研究方針の揺らぎとなっていないか）。計画見直しを適切に実施しているか。

3. 研究開発成果について

(1)目標の達成度

- ・ 成果は目標値をクリアしているか。
- ・ 全体としての目標達成はどの程度か。
- ・ 目標未達成の場合、目標達成までの課題を把握し、課題解決の方針が明確になっているか。

(2)成果の意義

- ・ 成果は市場の拡大或いは市場の創造につながることを期待できるか。
- ・ 成果は、世界初あるいは世界最高水準か。
- ・ 成果は、新たな技術領域を開拓することが期待できるか。
- ・ 成果は汎用性があるか。
- ・ 投入された予算に見合った成果が得られているか。
- ・ 成果は、他の競合技術と比較して優位性があるか。

(3)知的財産権等の取得及び標準化の取組

- ・ 知的財産権等の取扱（特許や意匠登録出願、著作権や回路配置利用権の登録、品種登録出願、営業機密の管理等）は事業戦略、または実用化計画に沿って国内外に適切に行われているか。
- ・ 国際標準化に関する事項が計画されている場合、得られた研究開発の成果に基づく国際標準化に向けた提案等の取組が適切に行われているか。

(4)成果の普及

- ・ 論文の発表は、研究内容を踏まえ適切に行われているか。
- ・ 成果の受取手（ユーザー、活用・実用化の想定者等）に対して、適切に成果を普及しているか。また、普及の見通しは立っているか。
- ・ 一般に向けて広く情報発信をしているか。

4. 実用化の見通しについて

(1)成果の実用化可能性

- ・ 実用化イメージ・出口イメージが明確になっているか。
- ・ 実用化イメージ・出口イメージに基づき、開発の各段階でマイルストーンを明確にしているか。それを踏まえ、引き続き研究開発が行われる見通しは立っているか。
- ・ 国際標準化に関する事項が計画されている場合、国際規格化等、標準整備に向けた見通しが得られているか。

(2)波及効果

- ・ 成果は関連分野への波及効果（技術的・経済的・社会的）を期待できるものか。
- ・ プロジェクトの実施自体が当該分野の研究開発や人材育成等を促進するなどの波及効果を生じているか。

* 知的基盤・標準整備等の研究開発の場合

2. 研究開発マネジメントについて

(1)研究開発目標の妥当性

- ・ 内外の技術動向、市場動向等を踏まえて、戦略的な目標が設定されているか。
- ・ 具体的かつ明確な開発目標を可能な限り定量的に設定しているか。
- ・ 目標達成度を測定・判断するための適切な指標が設定されているか。

(2)研究開発計画の妥当性

- ・ 目標達成のために妥当なスケジュール、予算（各個別研究テーマ毎の配分を含む）となっているか。
- ・ 目標達成に必要な要素技術を取り上げているか。
- ・ 研究開発フローにおける要素技術間の関係、順序は適切か。
- ・ 継続プロジェクトや長期プロジェクトの場合、技術蓄積を、実用化の観点から絞り込んだうえで活用が図られているか。

(3)研究開発実施の事業体制の妥当性

- ・ 適切な研究開発チーム構成での実施体制になっているか。
- ・ 真に技術力と事業化能力を有する企業を実施者として選定しているか。
- ・ 研究管理法人を経由する場合、研究管理法人が真に必要な役割を担っているか。

- ・ 全体を統括するプロジェクトリーダー等が選任され、十分に活躍できる環境が整備されているか。
- ・ 目標達成及び効率的実施のために必要な実施者間の連携 and/or 競争が十分に行われる体制となっているか。
- ・ 実用化シナリオに基づき、成果の受け取り手（ユーザー、活用・実用化の想定者等）に対して、関与を求める体制を整えているか。

(4) 研究開発成果の実用化に向けたマネジメントの妥当性

- ・ 成果の実用化につなげる戦略が明確になっているか。
- ・ 成果の実用化につなげる知財マネジメントの方針が明確に示され、かつ妥当なものか。

(5) 情勢変化への対応等

- ・ 進捗状況を常に把握し、社会・経済の情勢の変化及び政策・技術動向に機敏かつ適切に対応しているか。
- ・ 計画見直しの方針は一貫しているか（中途半端な計画見直しが研究方針の揺らぎとなっていないか）。計画見直しを適切に実施しているか。

3. 研究開発成果について

(1) 目標の達成度

- ・ 成果は目標値をクリアしているか。
- ・ 全体としての目標達成はどの程度か。
- ・ 目標未達成の場合、目標達成までの課題を把握し、課題解決の方針が明確になっているか。

(2) 成果の意義

- ・ 成果は市場の拡大或いは市場の創造につながることが期待できるか。
- ・ 成果は、世界初あるいは世界最高水準か。
- ・ 成果は、新たな技術領域を開拓することが期待できるか。
- ・ 成果は汎用性があるか。
- ・ 投入された予算に見合った成果が得られているか。
- ・ 成果は公開性が確保されているか。

(3) 知的財産権等の取得及び標準化の取組

- ・ 研究内容に新規性がある場合、知的財産権等の取扱（特許や意匠登録出願、

著作権や回路配置利用権の登録、品種登録出願、営業機密の管理等）は事業戦略、または実用化計画に沿って国内外に適切に行われているか。

- ・ 国際標準化に関する事項が計画されている場合、得られた研究開発の成果に基づく国際標準化に向けた提案等の取組が適切に行われているか。

(4)成果の普及

- ・ 論文の発表は、研究内容を踏まえ適切に行われているか。
- ・ 成果の受取手（ユーザー、活用・実用化の想定者等）に対して、適切に成果を普及しているか。また、普及の見通しは立っているか。
- ・ 一般に向けて広く情報発信をしているか。

4. 実用化の見通しについて

(1)成果の実用化可能性

- ・ 整備した知的基盤についての利用は実際にあるか、その見通しが得られているか。
- ・ 公共財として知的基盤を供給、維持するための体制は整備されているか、その見込みはあるか。
- ・ 国際標準化に関する事項が計画されている場合、国際規格化等、標準整備に向けた見通しが得られているか。
- ・ J I S化、標準整備に向けた見通しが得られているか。注）国内標準に限る
- ・ 一般向け広報は積極的になされているか。

(2)波及効果

- ・ 成果は関連分野への波及効果（技術的・経済的・社会的）を期待できるものか。
- ・ プロジェクトの実施自体が当該分野の研究開発や人材育成等を促進するなどの波及効果を生じているか。

参考資料 2 評価に係る被評価者意見

研究評価委員会（分科会）は、評価結果を確定するにあたり、あらかじめ当該実施者に対して評価結果を示し、その内容が、事実関係から正確性を欠くなどの意見がある場合に、補足説明、反論などの意見を求めた。研究評価委員会（分科会）では、意見があったものに対し、必要に応じて評価結果を修正の上、最終的な評価結果を確定した。

評価結果に対する被評価者意見は全て反映された。

本研究評価委員会報告は、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）評価部が委員会の事務局として編集しています。

平成22年11月

NEDO 評価部

部長 竹下 満

主幹 寺門 守

担当 室井 和幸

* 研究評価委員会に関する情報は NEDO のホームページに掲載しています。

(<http://www.nedo.go.jp/iinkai/kenkyuu/index.html>)

〒212-8554 神奈川県川崎市幸区大宮町1310番地

ミュージアム川崎セントラルタワー20F

TEL 044-520-5161 FAX 044-520-5162