

平成 2 5 年度実施方針

バイオテクノロジー・医療技術部

1. 件 名： プログラム名：健康安心イノベーションプログラム
(大項目) 次世代機能代替技術の研究開発

2. 根拠法

独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構法第 1 5 条第 1 項第 2 号

3. 背景及び目的・目標

医療技術の進歩により多くの疾病に対する治療法が確立されてきたものの、臓器や器官の完全な機能回復が困難な疾病が残されており、それらの疾病の克服や患者の QOL 向上が求められている。

現在、細胞・組織を生体外で長期間培養し生体内へ戻すという再生医療技術により、失われた機能を回復させる試みが行われており、一定の成果が挙げられてきているが、こうした技術を患者に迅速に提供していくことが課題となっている。

さらに、移植医療の急速な進展が望めない我が国の実情に鑑み、臓器の機能を代替する機器による治療の可能性を広げることが重要となっている。特に、重篤な心疾患に対して用いられる植込み型補助人工心臓は、主として欧米成人の体格に合わせた機器が多く、小柄な日本人でも長期的に使用可能な植込み型補助人工心臓の実現が求められている。

本プロジェクトは、再生医療の可能性を広げ、有効性・安全性の高い次世代再生医療技術を早期に社会へ普及させるために、生体内で自己組織の再生を促すセルフリー型再生デバイスや、少量の細胞により生体内で自律的に成熟する自律成熟型再生デバイスの実用化を推進するとともに、これら再生デバイスにおける有効性・安全性の評価技術等を確立する。また、小柄な体格にも適用可能な小型の製品で、血栓形成や感染を防ぎ、長期在宅使用が可能な植込み型補助人工心臓を開発する。

本研究開発では、以下の最終目標を定めた研究開発について実施する。

研究開発項目①「次世代再生医療技術の研究開発」

【最終目標（平成 2 6 年度末）】

(1) 生体内で自己組織の再生を促すセルフリー型再生デバイスの開発

- ・細胞外マトリックス、幹細胞誘導・分化促進因子等を確定し、これらを組み合わせたセルフリー型再生デバイスを完成する。
- ・さらに、本事業を終了する時点で臨床試験を開始するのに必要な有効性・安全性を客観的に評価する十分な前臨床試験データを蓄積し、実用化を進める。

(2) 少量の細胞により生体内で自己組織の再生を促す自律成熟型再生デバイスの開発

- ・細胞増殖因子等を確定し、自律成熟型再生デバイスを完成する。
- ・さらに、本事業を終了する時点で臨床試験を開始するのに必要な有効性・安全性を客観的に評価する十分な前臨床試験データを蓄積し、実用化を進める。

(3) 有効性・安全性評価技術等の開発

- ・開発する再生デバイスを用いて再生した組織等の有効性・安全性に関する、低侵

襲で高精度な評価技術を確立する。

- ・ 確立した評価技術の標準化に向けた取り組みを行う。
- ・ 開発する再生デバイスを低侵襲に植込む技術を確立する。

研究開発項目②「次世代心機能代替治療技術の研究開発」

【最終目標（平成26年度末）】

低補助血流量からの幅広い補助血流量変更に対応できる技術、抗血栓性を高める技術、長期使用を可能とする技術等の各要素技術を総合的に組み合わせることにより、小児を含めた小柄な患者（体重15～30kg程度）への適用を可能とする、長期使用可能な小型の植込み型補助人工心臓のプロトタイプを作製する。

さらに、プロトタイプ of 植込み型補助人工心臓としての有効性及び機械的・電氣的・生物学的な安全性の評価を行い、大動物において、プロトタイプを用いて3ヶ月の生存を達成する。

4. 実施内容及び進捗状況

東京女子医科大学教授 岡野光夫氏をプロジェクトリーダーとして、以下の研究開発を実施した。

4. 1 平成24年度事業内容

研究開発項目①「次世代再生医療技術の研究開発」

(1) 生体内で自己組織の再生を促すセルフリー型再生デバイスの開発

(ア) セルフリー型再生デバイスの基盤研究開発

幹細胞ニッチを構築する細胞外マトリックスの候補分子を同定し、その活性を *in vitro* での組織幹細胞培養系を用いて確認すると同時に、事業化をにらんだ幹細胞ニッチ構成因子の製造法検討を開始した。また、候補幹細胞誘導・分化促進因子の治療効果を確認した。さらに障害部に候補因子を含有したマトリックスを貼付し、治療効果を確認した。これらの成果を踏まえ、目指すべきセルフリー型再生デバイスの具体像を絞り込んだ。(実施体制：ニプロ株式会社、国立大学法人大阪大学、再委託—独立行政法人国立成育医療研究センター、国立大学法人京都大学、共同実施—小野薬品工業株式会社、学校法人金沢医科大学)

(イ) セルフリー型再生デバイスの実用化研究開発

セルフリー型再生デバイスの実用化に向け、デバイスの材料の選定と加工技術、及び、デバイス形状の検討を行った。特に、当該デバイスの導入状態をシミュレーションすることによりプロトタイプを改良し、心機能改善効果の向上を確認した。(実施体制：ニプロ株式会社)

(2) 少量の細胞により生体内で自己組織の再生を促す自律成熟型再生デバイスの開発

(ア) 自律成熟型再生デバイスの基盤研究開発

(i) 生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスのための基盤研究開発

軟骨様再生デバイスでは、PuraMatrix を基調としたゲルを開発し、また生分解性ポリマー製中空糸モジュールを作製して、自律再生デバイスを試作し、動物実験で軟骨の自律再生が生じることを確認した。骨用再生デバイスでは、微小人工骨エレメントを選定し、またチタン製外殻の仕様を決定し、ビーグルならびにミニブタでの動物実験を実施し、有効性を確認した。関節用再生デバイスでは、TEC の大量培養を実現した。さらに、TEC を移植するため軟骨下骨として人工骨を用い、その人工骨を固定するための、患者由来血清を用いて調製する生体材料を開発し、動物実験で有効性を確認した。(実施体制—野村ユニソン株式会社、国立大

学法人東京大学、国立大学法人大阪大学、国立大学法人神戸大学、学校法人福田学園大阪保健医療大学、学校法人東京理科大学)

(ii) Muse 細胞を用いた *in situ stem cell therapy* の基盤研究開発

平成23年度に候補となった遊走因子について、TAXIScanにより *in vitro* で Muse 細胞のみを遊走させることを確認した。疾患モデルマウスの末梢血等での遊走因子の濃度挙動の解析を行った。候補遊走因子を小動物に投与し、*in vivo* でも Muse 細胞の集積を確認した。さらに他家移植の可能性を検討するため、Muse 細胞の他家移植指標を調べた。(実施体制：株式会社Clio、国立大学法人京都大学、国立大学法人東北大学、国立大学法人名古屋大学)

(イ) 自律成熟型再生デバイスの実用化研究開発

(i) 生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスのための実用化研究開発

自律再生を実現する足場素材ハイドロゲルとして、PuraMatrix ゲルを開発し、その生物学的特性や安全性、安定性などを評価し、供給体制を検討した。さらに、生分解性ポリマー製中空糸モジュールを試作し、5 cm 程度の大きさまで拡張を実現した。この大きさの中空糸モジュールを用いて細胞増殖と、増殖細胞の安全な取り出しを確認した。(実施体制：株式会社スリー・ディー・マトリックス、野村ユニソン株式会社)

(ii) Muse 細胞を用いた *in situ stem cell therapy* の実用化研究開発

脳梗塞モデルでは、免疫不全マウスを用いた生体内の Muse 細胞を利用する実験系を確立し、さらに Muse 細胞の移植による治療効果を確認した。

白斑症モデルでは、Muse 細胞から色素細胞への分化誘導法を確立し、Muse 細胞由来色素細胞を用いた3次元培養皮膚の作製に成功した。さらに動物への移植の検討を開始した。(実施体制：株式会社Clio、再委託－国立大学法人東北大学)

(3) 有効性・安全性評価技術等の開発

培養細胞の安全性に関する評価技術として、特定のマーカー遺伝子、簡便な *in vitro* での試験法、動物による発癌性否定試験を確立した。製品の安全性に関しては、2週間程度で自律再生デバイスの生体内変化を再現できる実験モデルをマウスにおいて実現し、専用チャンバーを用いて可視化することに成功した。これを用いて細胞形質変化の評価項目を列挙した。評価ガイドライン確立に関しては、材料、細胞、組織特性の評価項目と、移植後の組織成熟評価法などを検討し、項目を絞り込んだ。(実施体制：国立大学法人東京大学、株式会社ツーセル、学校法人福田学園大阪保健医療大学)

研究開発項目②「次世代心機能代替治療技術の研究開発」

(1) 小柄な患者に適用できる植込み型補助人工心臓の開発

1次試作機について、羽根車翼形状を決定し、試作機を製作して小柄患者で想定される低流量運転を含む性能評価を実施し、問題無く運転できることを確認した。また、駆動装置については小型化ならびにアラーム機能の追加を実施し、試験機を完成した。(実施体制：ニプロ株式会社、三菱重工業株式会社)

(2) 有効性及び安全性の評価

1次試作機について血液を用いた溶血試験を実施し、小柄患者用の羽根車デザインでも臨床上問題となる血球成分の破壊が発生しないことを確認した。また、体重15 kg程度の患者にも埋め込み可能とするための脱血管デザインについて解析を実施し、最小限の性能低下で本体寸法を大きく短縮するデザイン改良を実施した。1次試作機の抗血栓性を中心とした生体適合性評価として慢性動物実験のための送血脱血管を設計・製作し、これらを用いて慢性動物実験を開始した。(実施体制：ニプロ株式会社、三菱重工業株式会社、独立行政法人国立循環器病研究センター、再委託－独立行政法人産業技術総合研究所)

4. 2 実績推移

	22年度	23年度	24年度（1月末時点）
実績額推移（百万円）	394	665	644
特許出願数（件）	6	2	8
論文発表数（報）	19	47	37
フォーラム等（件）	69	91	50

5. 事業内容

東京女子医科大学教授 岡野光夫氏をプロジェクトリーダーとして、以下の研究開発を実施する。実施体制については、別紙を参照のこと。

5. 1 平成25年度事業内容

研究開発項目①「次世代再生医療技術の研究開発」

(1) 生体内で自己組織の再生を促すセルフリー型再生デバイスの開発

(ア) セルフリー型再生デバイスの基盤研究開発

同定した幹細胞ニッチを構築する細胞外マトリックスの候補分子について、その活性を *in vitro* で詳細に検討するとともに、これまでの成果から明らかとなった人工幹細胞ニッチの構築戦略を基に、デバイスの具体的中身である幹細胞ニッチ構築を目指して、ニッチ候補分子とマトリックス因子、液性因子の結合、固相化、徐放特性を最適化する。

候補幹細胞誘導・分化促進因子の治療効果を確認し、心不全モデル動物で治療効果の得られるプロトタイプを事業化視点も加えて作製する。

候補因子等で誘導された再生組織及び誘導集積する幹細胞に関わる有効性・安全性評価技術を確認する。（実施体制：ニプロ株式会社、国立大学法人大阪大学、再委託－独立行政法人国立成育医療研究センター、国立大学法人京都大学、共同実施－小野薬品工業株式会社、学校法人金沢医科大学、株式会社東海メディカルプロダクツ）

(イ) セルフリー型再生デバイスの実用化研究開発

セルフリー型再生デバイスの実用化に向け、引き続き物性試験や動物試験により、デバイスの材料、基本骨格、滅菌方法などの製造工程を検討し、デバイス品質の再現性を向上する。また、デバイスの生物学的安全性評価技術を確認し、当該評価を実施しつつ、材料や製造工程の絞り込みを行う。（実施体制：ニプロ株式会社）

(2) 少量の細胞により生体内で自己組織の再生を促す自律成熟型再生デバイスの開発

(ア) 自律成熟型再生デバイスの基盤研究開発

(i) 生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスのための基盤研究開発

PuraMatrix を基調としたゲルに成長因子を担持させて実現する自律再生をミニブタで確認する。さらに、PM ゲルの至適濃度、ならびに成長因子微粒子の至適濃度を確定し、ミニブタ移植を実施（前培養2週間以内）。さらに、前培養に使用する中空糸を外径1.5mmから0.8mmへ減少させ、この3次元化を実現する。TECにおいても、人工軟骨下骨と複合化し、関節軟骨再生を観察する動物実験を行う。さらに、これらのデバイスの搬送技術を検討する。（実施体制：野村ユニソン株式会社、国立大学法人東京大学、国立大学法人大阪大学、国立大学法人神戸大学、学校法人福田学園大阪保健医療大学、学校法人東京理科大学、再委託－富士ソフト株式会社）

- (ii) Muse細胞を用いた *in situ stem cell therapy* の基盤研究開発
遊走因子またはそのアゴニストの投与による *in vivo* での現象の解析、遊走因子またはそのアゴニストの徐放化技術の検討、アゴニストの作用機序カスケードの解析を行う。また、他の遊走因子候補化合物の探索を継続する。
(実施体制：株式会社Clio、国立大学法人名古屋大学、国立大学法人東北大学)

(イ) 自律成熟型再生デバイスの実用化研究開発

- (i) 生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスのための実用化研究開発

自律再生を実現する足場素材ハイドロゲルの安全性と有効性について、動物実験で検証するとともに、GLPに準拠した体制での評価を開始する。外径0.8mmの生分解性ポリマーを用いた中空糸モジュールを作製し、至適構造を確定する。この中空糸モジュールを用いて前培養2週間による再生デバイスを実現する。

(実施体制：株式会社スリー・ディー・マトリックス、野村ユニゾン株式会社)

- (ii) Muse細胞を用いた *in situ stem cell therapy* の実用化研究開発

梗塞モデルでは、遊走因子のステント等の形態のデバイス化検討、動物の脳内 *in vivo* での Muse細胞の神経への分化の確認、梗塞モデル動物への Muse細胞投与による効果を検証し、プロジェクト期間中にヒト臨床研究を開始するための IRB申請を行う。白斑症モデルでは、Muse細胞から分化させた色素細胞を含む三次元培養皮膚の動物への移植後、長期間での色素産生能評価と安全性の検討を行う。

(実施体制：株式会社Clio、再委託－国立大学法人東北大学、国立大学法人岐阜大学、共同実施－朝日インテック株式会社)

(3) 有効性・安全性評価技術等の開発

検討した培養細胞の安全性指標、すなわち、マーカー遺伝子、*in vitro* 試験、発癌性否定試験などで培養細胞の安全性を検討する。製品の安全性に関しては、デバイスに含まれる成長因子などを評価するとともに、移植した細胞への影響を確認する。評価ガイドライン確立に関しては、選定した材料、細胞、組織特性の評価項目と、組織成熟評価法、およびその至適条件を体系化し、文書化する。

(実施体制：国立大学法人東京大学、株式会社ツーセル、学校法人福田学園大阪保健医療大学、再委託－富士ソフト株式会社)

研究開発項目②「次世代心機能代替治療技術の研究開発」

(1) 小柄な患者に適用できる植込み型補助人工心臓の開発

1次試作機の基本性能を考察し、臨床モデル形状決定のための設計修正を実施する。駆動装置についてはマンマシーンシステム(操作系、ソフトウェア)の見直し、改造、電気的安全性・電磁環境両立性試験への対策、耐性強化を行う。

(実施体制：ニプロ株式会社、三菱重工業株式会社)

(2) 有効性及び安全性の評価

小柄患者の中でも開発目標下限値付近の患者にも余裕をもって埋め込み可能な形状を実現するための修正脱血管モデルを用いた血液適合性評価・生体適合性評価を主に慢性動物実験により実施する。また、臨床より提供される小児患者画像に基づいて体内埋め込み時の送血用人工血管、ならびに電源ケーブル等の走行経路に関しても成長を考慮した検討を実施する。

耐久性試験・抗血栓性試験としては、小柄患者の拍動血流波形を実現する耐久性試験システムにより長期耐久性試験を試行し、システムの信頼性を評価する。

また、引き続き血小板機能の変化を経時的にモニタリングし、本システムの抗血栓性の評価および本システムに最適な抗凝固療法について検討を続ける。駆動装置については、前年度製作した試作機を使用した安全性試験・環境両立性試験を実施

する。

生物学的安全性試験に関しては生物学的安全性試験を評価するための構成部品の試作を行い、その試作品を用いて生物学的安全性試験を行う。

(実施体制：ニプロ株式会社、三菱重工業株式会社、独立行政法人国立循環器病研究センター、再委託－独立行政法人産業技術総合研究所)

5. 2 平成25年度事業規模

[委託事業]及び[共同研究(NEDO負担：2/3)]

一般勘定 543百万円(継続)

注：事業規模については、変動があり得る。

6. その他重要事項

(1) 評価の方法

NEDO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事後評価を平成27年度に実施する。

(2) 運営・管理

プロジェクト全体の運営会議を1年に一回程度、サブプロジェクト毎の開発委員会を半期に一回以上設置し、外部有識者の意見を運営管理に反映させる他、四半期に一回以上、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) 複数年度契約の実施

平成25～26年度の複数年度契約を行う。

7. スケジュール

平成25年度のスケジュールは以下のとおり。

平成25年	4月中旬	・・・プロジェクト全体運営会議
	8月中旬	・・・サブプロジェクト別開発委員会
	11月下旬	・・・サブプロジェクトヒアリング
平成26年	2月中旬	・・・サブプロジェクト別開発委員会

8. 実施方針の改定履歴

- (1) 平成25年2月、制定。
- (2) 平成25年11月、体制変更による改定。
- (3) 平成26年1月、開発成果創出促進制度の対象事業として決定されたことによる事業規模の変更。

平成25年度「次世代機能代替技術の研究開発」
プロジェクト実施体制

NEDO

指示・協議

プロジェクトリーダー
東京女子医科大学 教授 岡野 光夫
プロジェクトリーダー代行
東京女子医科大学 教授 大和 雅之

①次世代再生医療技術の研究開発

②次世代心機能代替治療技術の研究開発

(1) 生体内で自己組織の再生を促すセルフフリー型再生デバイスの開発

(ア) セルフフリー型再生デバイスの基盤研究開発

(委託)
ニプロ、大阪大学
(再委託)
国立成育医療センター
京都大学
(共同実施)
小野薬品工業
金沢医科大学
東海メディカル

(イ) セルフフリー型再生デバイスの実用化研究開発

(共同研究)
ニプロ

サブプロジェクトリーダー
澤芳樹(大阪大学)

(2) 少量の細胞により生体内で自己組織の再生を促す自立成熟型再生デバイスの開発

(ア) 自立成熟型再生デバイスの基盤研究開発

生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスのための基盤研究開発

(委託)
野村ユニソン
東京大学
東京理科大学
大阪保健医療大学
神戸大学
大阪大学
(再委託)
富士ソフト

Muse細胞を用いたin situ stem cell therapyの基盤研究開発

(委託)
Clio、東北大学、名古屋大学

(イ) 自立成熟型再生デバイスの実用化研究開発

生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスのための実用化研究開発

(共同研究)
スリー・ディー・マトリックス
野村ユニソン

Muse細胞を用いたin situ stem cell therapyの実用化研究開発

(共同研究) Clio
(再委託) 東北大学、岐阜大学
(共同実施) 朝日インテック

(3) 有効性・安全性評価技術等の開発

(委託)
東京大学
大阪保健医療大学
ツースル
(再委託)
富士ソフト

【再生デバイス(基盤・実用化・評価)】
サブプロジェクトリーダー
高戸毅(東京大学)

【Muse細胞(基盤・実用化)】
サブプロジェクトリーダー
出澤真理(東北大学)

(1) 小柄な患者に適用できる植込み型補助人工心臓の開発

(共同研究)
ニプロ
三菱重工業

(2) 有効性及び安全性の評価

(委託)
ニプロ
国立循環器病研究センター
三菱重工業

(再委託)
産業技術総合研究所

サブプロジェクトリーダー
妙中義之(国立循環器病研究センター)