

平成 26 年度実施方針

バイオテクノロジー・医療技術部

1. 件名：「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 15 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生活の質（QOL：Quality of Life）を向上させることが求められている。

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。

更に、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。

[委託事業、共同研究事業(NEDO 負担率：2/3)]

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 26 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。
- ・更に、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。
- ・更に、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組を行う。

- ・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。

更に、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 25 年度までの事業内容

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

これまで同定した幹細胞ニッチを構築する細胞外マトリックス分子について、幹細胞の増殖活性等を *in vitro* で評価した。幹細胞誘導因子について、幹細胞誘走活性を指標に、候補分子の絞り込みを行った。更に、これら候補分子を組み合わせ、心不全モデル動物での心機能改善効果を検証するとともに、徐放特性の最適化を行った。

本デバイスで誘導された幹細胞や再生組織の病理学的評価を行い安全性の検証を平行して進めた。(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た。またデバイスの品質安定性を向上した。更に、デバイスの生物学的安全性評価と平行して、材料や製造工程の絞り込みを行った。(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

PuraMatrix を基調としたゲルを用いた自律再生デバイスの至適濃度、至適配合を確定し、更に、成長因子の至適濃度、成長因子徐放性マイクロカプセルの至適条件を検討し、成長因子徐放化システムを検討した。このような自律再生デバイスにブタの間葉系幹細胞 (MSC)、Tissue Engineered Construct (TEC) を投与し、ミニブタの関節欠損部に移植し、軟骨の自律再生を確認した。なお、中空糸の外径は、製膜時の凝固浴温度を変えることにより、1.5 から 1.1mm に減少させることに成功した。 β -tri-calcium phosphate (TCP) と中空糸を併用した細胞培養モジュールにおいて、中空糸の本数及び配置を検討し、要求項目の耐加重性能やゲルの流動の抑制を考慮した中空糸の強度試験を実施した。TEC については、血漿タンパク質混合顆粒状人工骨と TEC の複合体は従来のブロック状人工骨と

TEC 複合体に比してより軟骨形成能がより早期に確認され、低侵襲移植可能という以外にも骨軟骨再生促進させる特性が示唆された。(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、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

マウスにおいて、ハイドロゲルに遊走因子を染み込ませた徐放化投与により、Muse 細胞の遊走を確認した。アゴニストの徐放化投与については継続して検討を進めた。また、評価しやすい疾患モデルを用いた遊走因子投与による治療効果を確認した。これら物質の作用機序解明や、他の遊走因子候補化合物の探索を継続した。(実施体制：株式会社 Clio、国立大学法人京都大学 (平成 25 年度まで)、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、中空糸、細胞の非臨床安全性試験 (GLP 準拠) の評価項目を検討した。足場素材ハイドロゲルの細胞毒性や生体内動態、中空糸については強度と循環性を、細胞については増殖能と非腫瘍化を確認した。更に、中空糸モジュールを用いて前培養 2 週間行うことにより、中空糸モジュールの有効性及び安全性を検討した。また、 β -TCP と中空糸を併用した細胞培養モジュールの設計製造を実施して、製造上の問題点を把握し改善試験を実施した。中空糸の検査方法の検討と中空糸の固定方法の検討を行い、試験用モジュールの製造を実施した。足場素材ハイドロゲルの構成物となる PuraMatrix (RADA) に関し、医療機器としての国内製造販売承認申請を行った。PuraMatrix (PRG) に関して、GMP 製造のための各種バリデーションを進めた。(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、脳梗塞モデルにおいては、Muse 細胞の局所投与、心筋梗塞モデルでは、Muse 細胞の静脈投与により有効性を確認した。遊走因子の投与方法については、カテーテルを用いた方法等の検討を進めた。

白斑症モデルでは、白斑症治療を目指して、Muse 細胞由来の色素細胞活用の検討を進めた。(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

培養細胞 (MSC、TEC)、中空糸、中空糸モジュール、などの安全性を検討した。培養細胞に関しては、*in vitro* 試験、ヌードマウス移植による非腫瘍化試験で安全性、有効性の検討を行った。中空糸に関しては、透水量の確認、モジュール内での前培養における機能性、強度を評価した。製品安全性の評価ガイドラインの作成に取りかかった。なお、4月に経産省、厚労省、医薬品医療機器総合機構 (PMDA)、NEDOからの専門家及び再生医療製品開発企業、更に国際軟骨修復学会 (ICRS) のレギュラトリーサイエンス専門家と、世界におけるガイドラインの現状と問題点、そして今後の国際的な標準化のための課題について議論を行った。特に、臨床研究デザインの修正の必要性が指摘され、そのためのフレームワークの作成を進めた。(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 次試作機の体内埋込スペースの最小化を目的とした流入部形状の設計変更、試作を行った。主要部品について事業化以降も含めた調達安定性の検討を行い、調達安定が確保された部品への設計変更、変更部品によるポンプの試作、性能評価を行った。調達安定性が確保されたポンプ、駆動装置による電気的安全性・電磁環境両立性試験への対策、耐性強化に着手した。(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

体内埋込みのために必要なスペースを最小化するために、流入部の形状を変更した修正モデルの設計を行い、基本的な流体力学的性能を実現できることを実験的に確認した。本試作機に血液適合性に関して、血液破壊試験並びに動物実験による検討を開始した。また、小柄患者の血行動態を再現できる耐久性試験装置の構成部品に関する検討を行い、スペックを確定した。また、血小板機能を経時的に測定できるモニタリングシステムに関する検討を行った。駆動装置に関しては、試作機を使用した安全性試験・電磁両立性試験を実施した。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、試験を一部完了した。(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	25年度 (H26年 1月末現在)
実績額推移 (百万円)	394	665	657	530
特許出願数 (件)	6	2	9	8
論文発表数 (報)	19	47	49	26
フォーラム等 (件)	69	91	123	66

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 26 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

ニッチ候補分子及び候補幹細胞誘導・分化促進因子等を組み込んだ人工幹細胞ニッチを完成させ、セルフリー型心血管再生デバイスとしての治療効果を検証する。(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

デバイスの製造方法や滅菌方法など、製造条件の最適化を模索しつつ、*in vitro* 評価を実施し、並行して安全性試験に関する調査検討を行い、前臨床データを蓄積する。(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

細胞供給源の確保として、必要なポピュレーションを容易に採取が可能となるデバイスを開発する。*in vitro* 実験で成長因子の種類、濃度、ハイドロゲル及びマイクロカプセルにおける徐放化システムを確定し、各項目の至適条件の組合せを前臨床試験により実施し、有効性を証明する。TEC については、血漿タンパク質混合顆粒状人工骨と TEC の複合体による骨軟骨再生の長期成績を収集、解析し、新規変形性関節症治療法としての有用性の確立を目指す。(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

遊走因子又はそのアゴニストの徐放化投与の最適化を検討し、これら物質の作用機序カスケードの解析、他の遊走因子候補化合物の探索を行い、その治療効果を評価する。(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、動物実験で確認するとともに、GLP に準拠した体制での評価を完成させる。なお、従来の研究で実用上問題ないと考えられる外径 1.1 mm の生分解性ポリマーを用いた中空糸モジュールの検討を先行させ、培養 2 週間による再生デバイスを確立し、更に培養期間の短縮を図る。(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

梗塞モデルにおいて、遊走因子のカテーテル等の投与デバイスを検討し、その有効性を検証する。

(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・安性評価技術等の開発

in vitro の実験系により、原材料と投与細胞の相互作用、原材料の安全性、培養細胞の形質変化、中空糸モジュール及び自律再生デバイスの安全性を確立し、GLP 準拠の評価ガイドラインを策定する。このガイドラインに基づき、前臨床試験による評価を実施し、自律再生デバイスの安全性の最終確認を行う。また、軟骨再生医療製品の体内移植後の非侵襲品質評価法と臨床研究への移行のために必要な研究デザインに関するガイドラインを策定する。(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

部品調達安定性が確保されたポンプ、駆動装置による電気的安全性・電磁環境両立性試験への対策、耐性強化を完了させる。マンマシーンシステム（操作系、ソフトウェア）の見直し、改造を継続し、システム開発を完了させる。(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

補助人工心臓試作機を用いた慢性動物実験を実施し、3ヶ月の生存例を作製することによって開発した補助人工心臓の生体適合性について評価を行う。駆動装置、携帯バッテリーを含むシステムについて、予定されている機械的・電氣的・生物学的安全性試験を完了する。機械的耐久性については、前年度までに開発した小柄患者仕様の耐久性試験装置を用いることによって検討を行う(6ヶ月)。(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26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 488 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、成果の技術的意義並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1回程度、サブプロジェクトごとの開発委員会を半期に1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ほか、四半期に1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とする。

7. スケジュール

平成 26 年度のスケジュールは以下のとおり。

平成 26 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
平成 27 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 26 年 1 月、制定。

平成26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

(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

(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

(ii) 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

(共同研究)
スリー・ディー・マトリックス
野村ユニソン

(ii) 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)