

## 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)

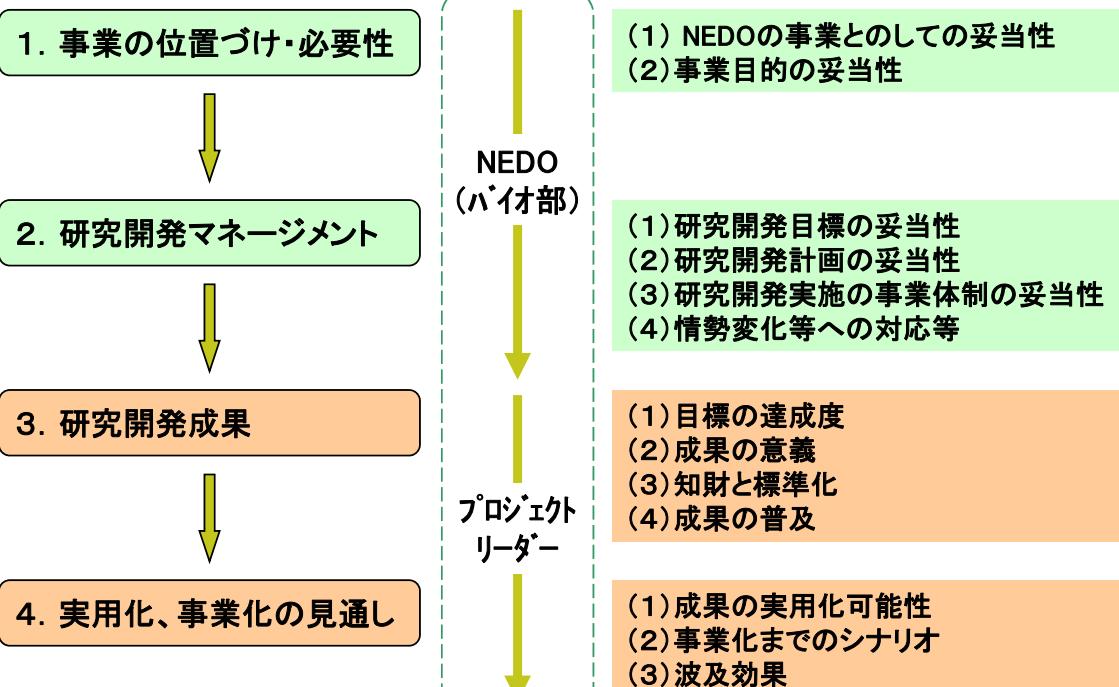
## プロジェクトの概要【公開】

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

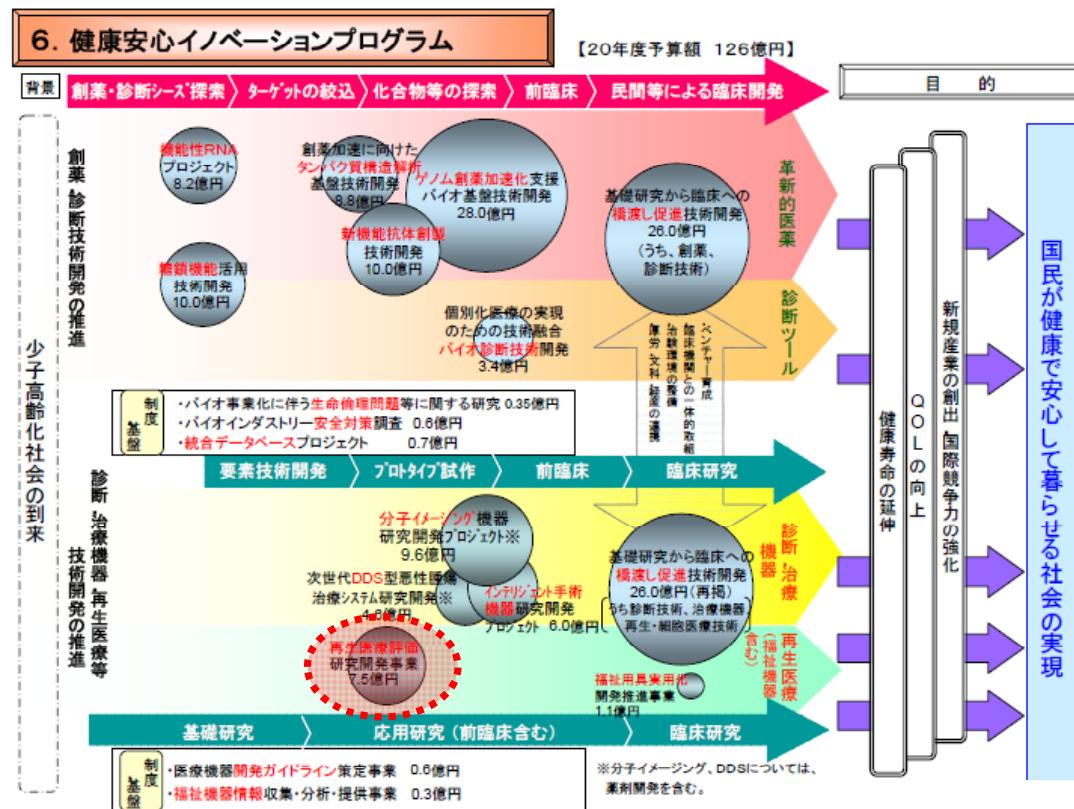
公開



2/34

## 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 一位置付け

公開



3/34

## 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 一位置付け

公開

### 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

##### 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。

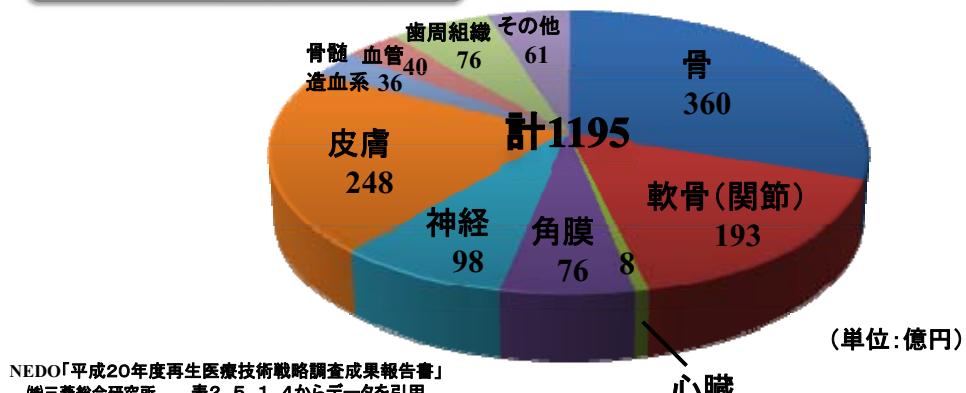
事業原簿 I-1～I-2、II-1

4/34

(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  
**患者QOLの向上**  
**難治性疾患治癒率の向上**

**167倍**国内における再生医療の  
部位別市場規模予測 (2020年)NEDO「平成20年度再生医療技術戦略調査成果報告書」  
㈱三井総合研究所 表2.5.1.4からデータを引用

5/34

## 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 三次元複合臟器構造体研究開発 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

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

ISO(国際標準化機構)

Technical committee(TC) 150 Implants for surgery

TC 150/SC 7 Tissue-engineered medical products

6/34

## 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	Epicle: 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
軟骨	ReCell,CellSpray : Avita Medical Ltd.	イギリス,オーストリア
	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
	Carticel: Genzyme BioSurgery	米国
	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

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！

7/34

## 【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)  
・フィー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ー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・見直しの提言を行ったため、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 <sup>2</sup> 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25μg～250μg/cm <sup>2</sup> )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光音響法を用いて、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。

事業原簿 II-1～II-15、V-11～V-18

11/34

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。

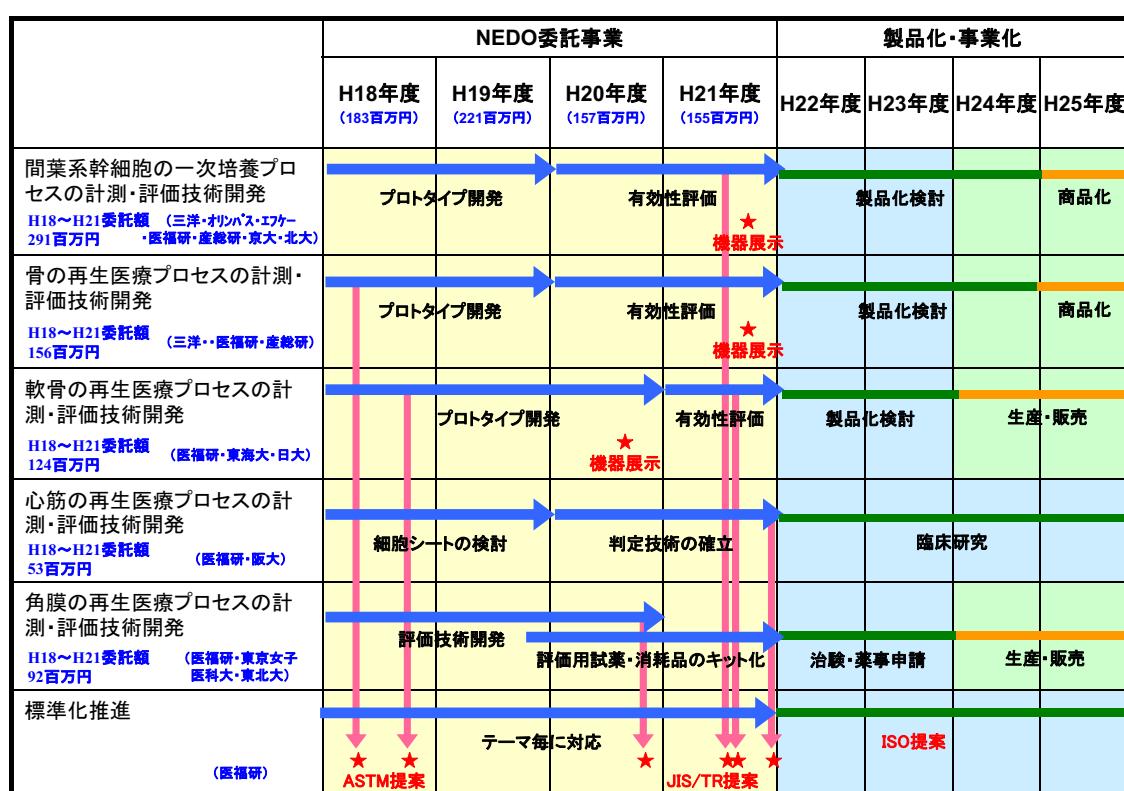
事業原簿 II-1～II-15、V-11～V-18

12/34

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。

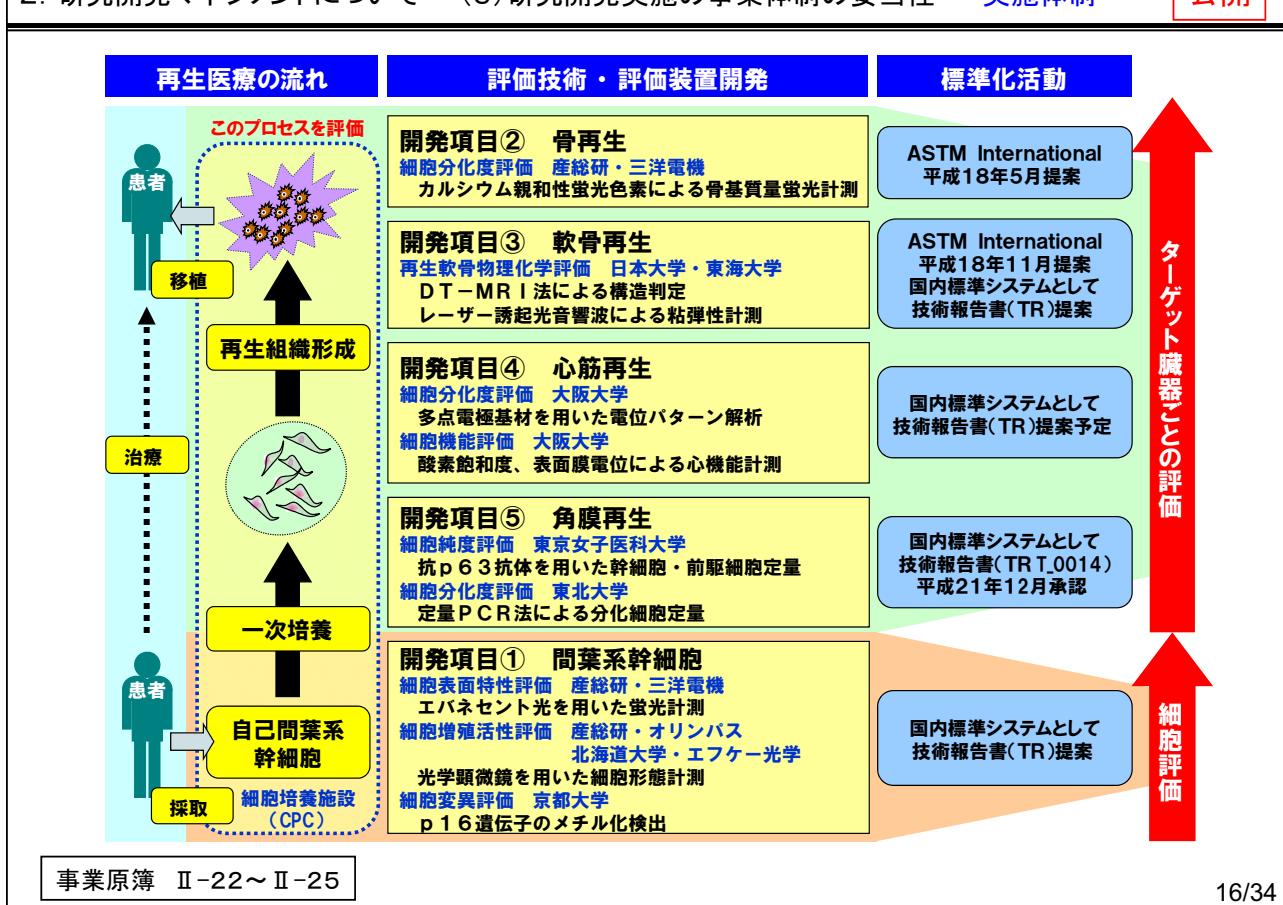
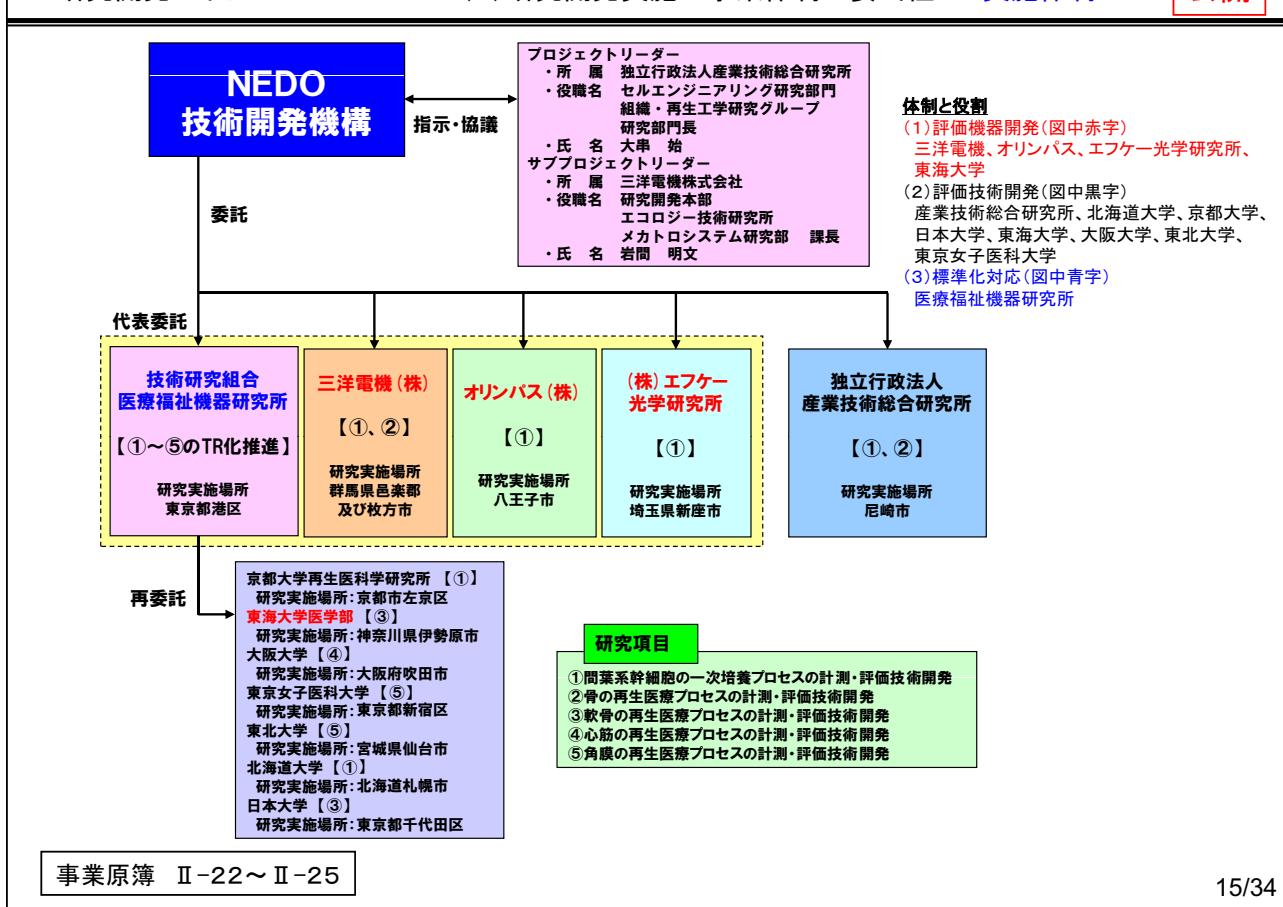
事業原簿 II-1～II-15、V-11～V-18

13/34



事業原簿 II-1～II-21、IV-1、V-11～V-18

14/34



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

事業原簿 III-1～III-6、IV-1

◎:目標以上に達成、○:達成、△:ほぼ達成、×:未達

21/34

## 研究開発項目(1)

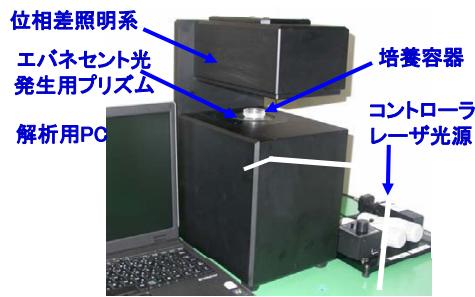
### 間葉系幹細胞の一次培養プロセスの計測・評価技術開発

	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

事業原簿 III-1～III-6、IV-1

◎:目標以上に達成、○:達成、△:ほぼ達成、×:未達

22/34



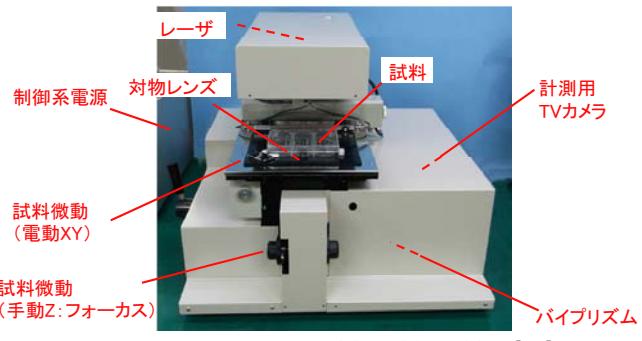
- 間葉系幹細胞の細胞形態評価装置として3種類の試作機を開発し、バイオジャパン2009で展示発表した

※詳細はデモンストレーションの際、報告

エピネセント式観察装置(試作機)



細胞増殖活性評価装置(試作機)



倒立型位相シフトレーザ  
干渉顕微鏡(PLM)(試作機)

事業原簿 III-1～III-6、IV-1

23/34

## 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

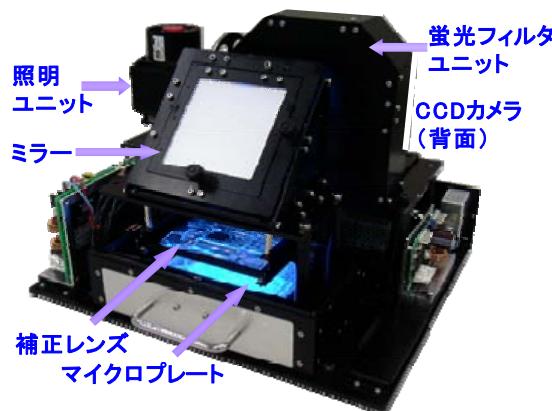
◎:目標以上に達成、○:達成、△:ほぼ達成、×:未達

事業原簿 III-1～III-6、IV-1

24/34

- 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

## 3. 研究開発成果について (2) 成果の意義

公開

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	

事業原簿 III-1～III-6、IV-1

29/34

## 3. 研究開発成果について (3) 知財と標準化 及び (4) 成果の普及

公開

	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

事業原簿 III-6、V-24～V-47

30/34

## 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回に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)

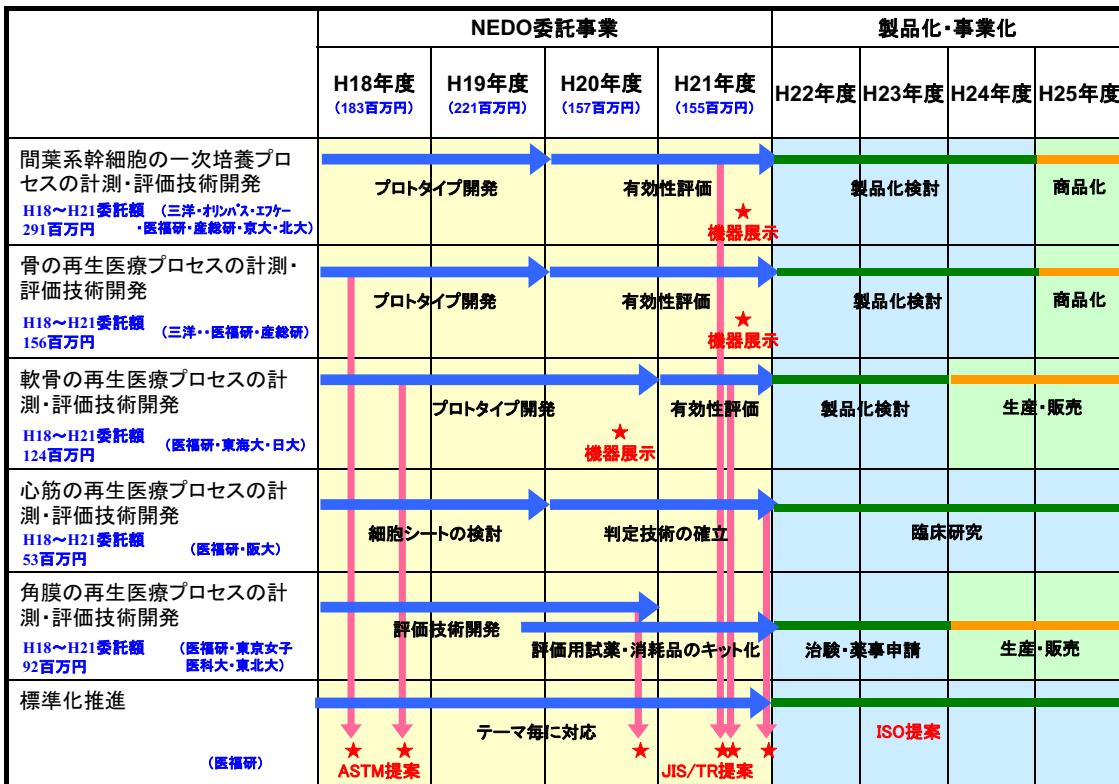
## 展示会

- (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



## 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が期待できる。
- ・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が期待できる。
- ・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が期待できる。