

## 健康安心イノベーションプログラム

# 「三次元複合臓器研究開発」(事後評価)

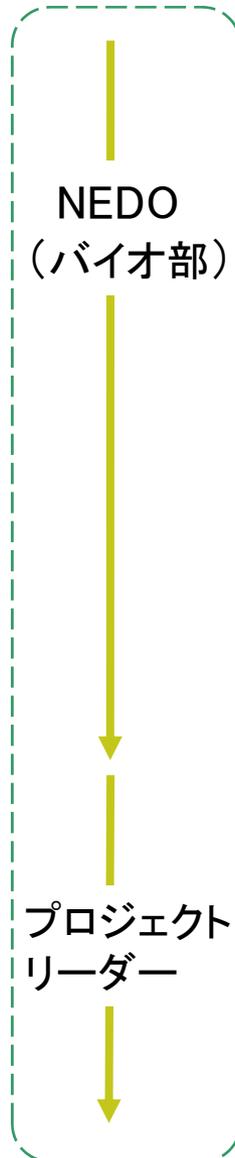
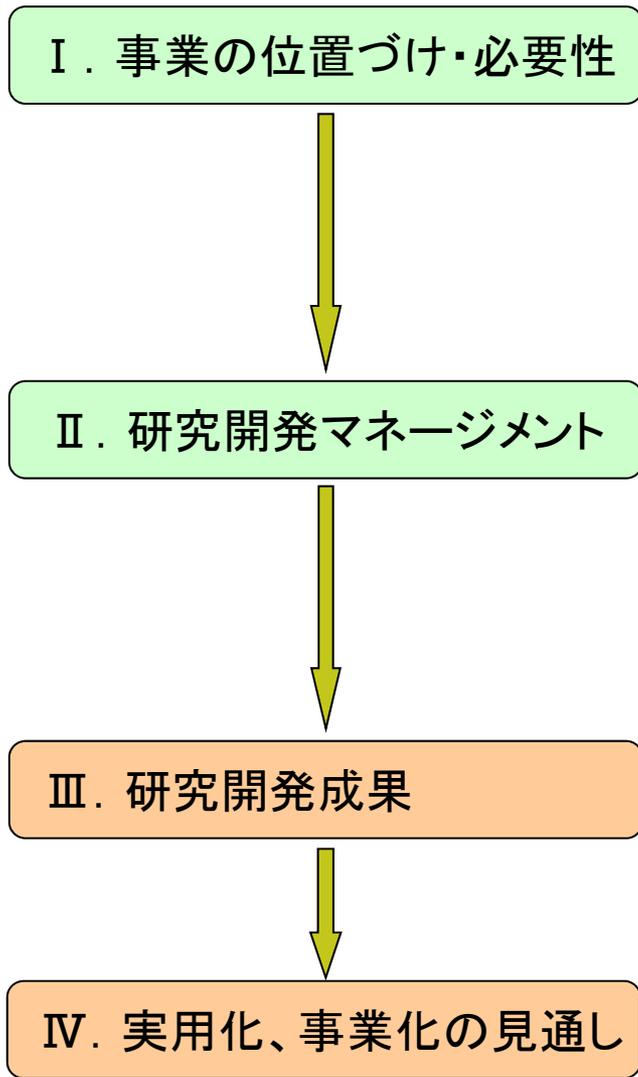
(2006年度～2009年度 4年間)

## 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 12月 24日



- (1)事業の背景
- (2)事業の目的
- (3)健康安心イノベーション プログラムでの位置付け
- (4)NEDOが関与する意義
- (5)国内外の研究開発の動向
- (6)実施の効果

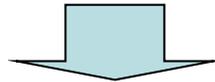
- (1)事業の目標
- (2)事業の計画内容
- (3)研究開発の実施体制
- (4)研究の運営管理
- (5)情勢変化への対応
- ((6)中間評価結果への対応:事後)

- (1)開発目標と達成度
- (2)検討内容

- (1)実用化、事業化までのシナリオ
- (2)波及効果

**背景** (健康安心イノベーションプロジェクト基本計画)

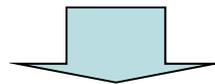
日本: 世界に類を見ない少子高齢化が進展



加齢性疾患、循環器疾患やがん・悪性腫瘍後の機能再建が重要な課題  
「国民が健康で安心して暮らせる社会の実現」

**事業の目的**

三次元複合臓器構造体の臨床応用を目指した研究開発

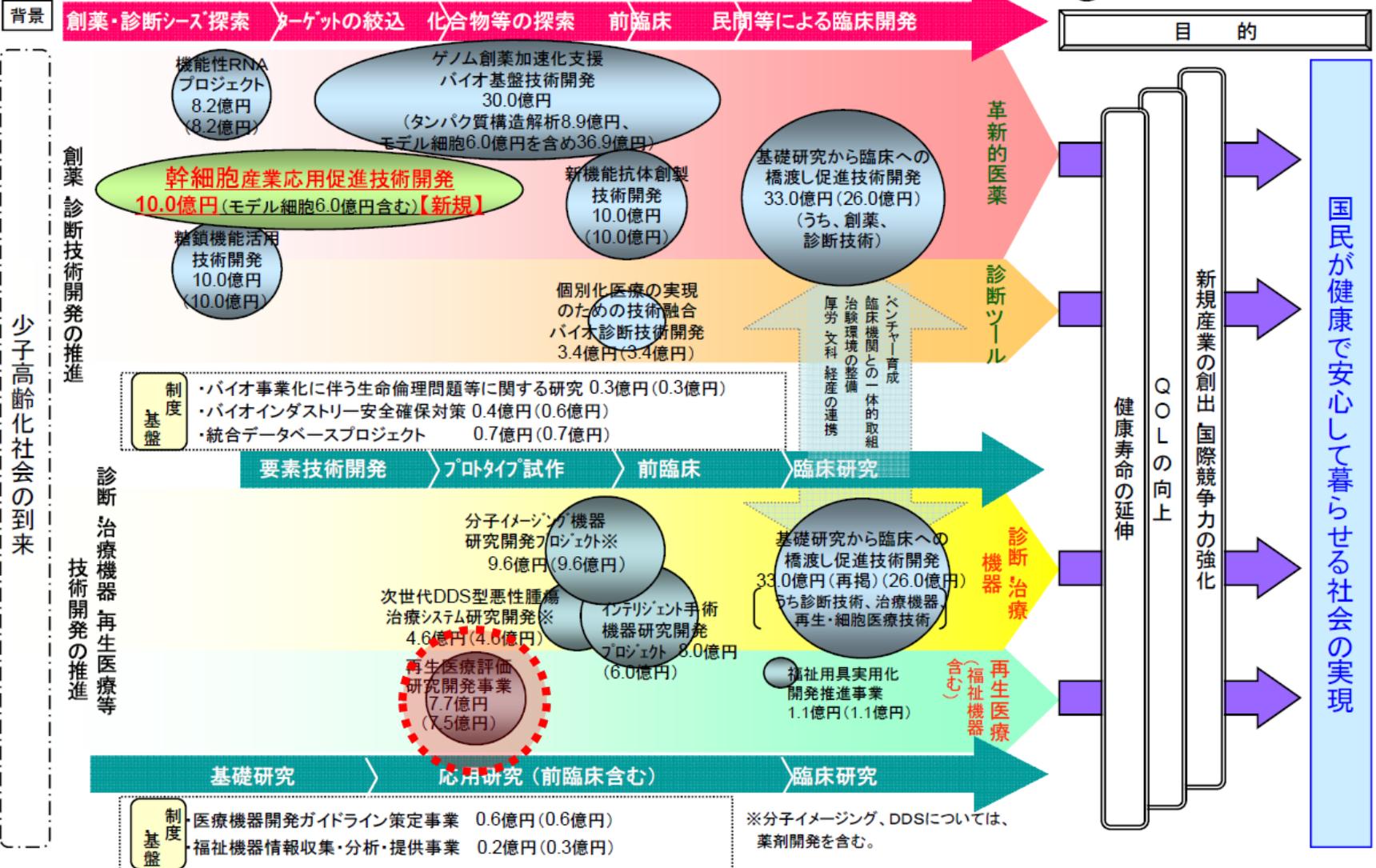


個の医療を通じて健康寿命の延伸、QOLの向上を図る  
医療産業の育成

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

6. 健康安心イノベーションプログラム

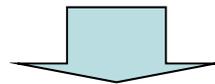
【21年度予算要求案 137.8億円(20年度予算額126.0億円)】



## NEDOが関与する意義

再生医療における三次元複合体臓器構造体の開発は、

- 社会的必要性:大(研究開発重点推進分野)
- 医療産業の国際競争力強化に貢献
- QOLの上昇、健康寿命の延伸(医療費の減少)
- 研究開発の難易度:高
- 投資規模:大=開発リスク:大



NEDOがもつこれまでの知識、実績を活かして推進すべき事業

## 実施の効果（費用対効果）

費用の総額 10.8 億円

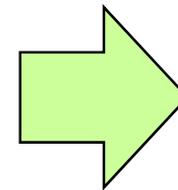
・産業面への効果：新市場の創設

200倍

## 国内市場規模

※成功確率100%で計算

関連材料	539億円
製造・評価装置	734億円
本体	930億円



約2000億円

・医療面への効果：QOLの向上  
治癒率の向上

## 1. 事業の位置付け・必要性について (2)事業目的の妥当性

## 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				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)						

## 1. 事業の位置付け・必要性について (2) 事業目的の妥当性

## 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	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
	ChondroCelect : TiGenix	ベルギー
	Hycel, 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

# 再生医療の現状と課題

サイズ・構造  
の隔たり

複合組織・3次元形状

临床上あるいは社会的に 解決が望まれる疾患

単一組織  
ゲルあるいはシート状

癌や外傷による  
顎・顔面大型欠損

先天異常による  
耳・鼻欠損

再生医療の治験実施例

- 関節軟骨再生(ゲル)
- 培養皮膚表皮(シート)
- 角膜上皮再生(シート)

外傷や加齢による  
四肢・関節機能欠損  
(変形性関節症など)

糖尿病性皮膚潰瘍  
など



3次元複合臓器構造体  
導入の必要性

## 事業の目標(中間目標 or 最終目標)

### (中間目標)

- ・単層構造の積層化

- ・再生組織

運動器の構造体積

:非荷重骨(顔面骨)・小関節(顎関節)

体表臓器

:表面形状一様、皮下構造に軟骨含まない体表臓器(四肢体幹体表部)

含有組織 単一組織から2種類の複合組織含有化

### (最終目標)

- ・大きな体積、生体に近い力学的強度、粘弾性を有する

付属機器(血管系等)を含有する生体類似組織の構築

- ・再生組織への血管誘導化速度および自己組織化速度の向上

運動器の構造体積

:大関節(膝関節)を含む荷重骨

体表臓器

:形態、皮下構造が複雑な体表臓器(顔面凹凸部)

含有組織 単一組織から3種類の複合組織含有化

## 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

## 研究開発目標と根拠

## ① 三次元複合臓器構造体研究開発

種類	目標	根拠
1)運動器	関節を含む荷重骨(顎関節、膝関節)に合致する三次元複合臓器構造体の製造	従来の運動器再生プロダクトは、骨、軟骨領域とも小型部分欠損を補うものにすぎなかった。QOLの上昇、健康寿命の延伸には、さらに大型で複雑な構造を持ち高機能性をも兼ね備えた再生骨・軟骨構造体の開発が必須である。
2)体表臓器	形態、皮下構造が複雑な体表臓器(顔面凹凸部)に合致する三次元複合臓器構造体の製造	従来の再生皮膚プロダクトは、ほとんどが単層で単純な構造よりなり、皮膚欠損部の被覆を主目的とするものであった。患者のさらなるQOLの上昇には、本来の皮膚に近似した構造と機能をもつ再生皮膚構造体が必須である。

## 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

## 研究開発目標と根拠

## ② 三次元複合臓器構造体を実現するための要素技術開発

種類	目標	根拠
1)新規材料	再生エレメントを複合化させるというストラテジーの実現に必要な新規基盤材料の開発。	速やかに自己組織化され、かつ大型化に必要な血管、導管を具備でき、in vivoモニタリングを実現しうる素材が必要。
2)再生エレメント	三次元複合臓器構造体を構築する基本ユニットとなる再生エレメントの開発。	複合化により三次元複合臓器構造体の構築を可能とするような機能・構造を持つ再生エレメントの大量製造技術が必要。
3)複合化	再生エレメントを複合化させて目標とする三次元複合臓器構造体を構築するための技術を開発する。	再生エレメントの接着、癒合、複合化を行う技術開発が必要。また生体をシミュレートした三次元形態、高次機能を再現する技術の開発が必要。
4)血管網誘導技術	構造体の三次元化・複合化を担保する栄養血管網の誘導技術を確立する。	三次元複合化臓器構造体を生体内で長期間、安定して機能させるためには、血流供給が必須であり、そのためには構造体内への栄養血管網の誘導技術が必要。
5)評価法	三次元複合臓器構造体のクオリティーコントロールや、生体内での機能をモニターする技術を確立する。	三次元複合臓器の安定的な製造や生体内運用のためには、専用のクオリティーコントロール技術や生体内モニター技術の開発が必須である。

## 研究開発のスケジュール

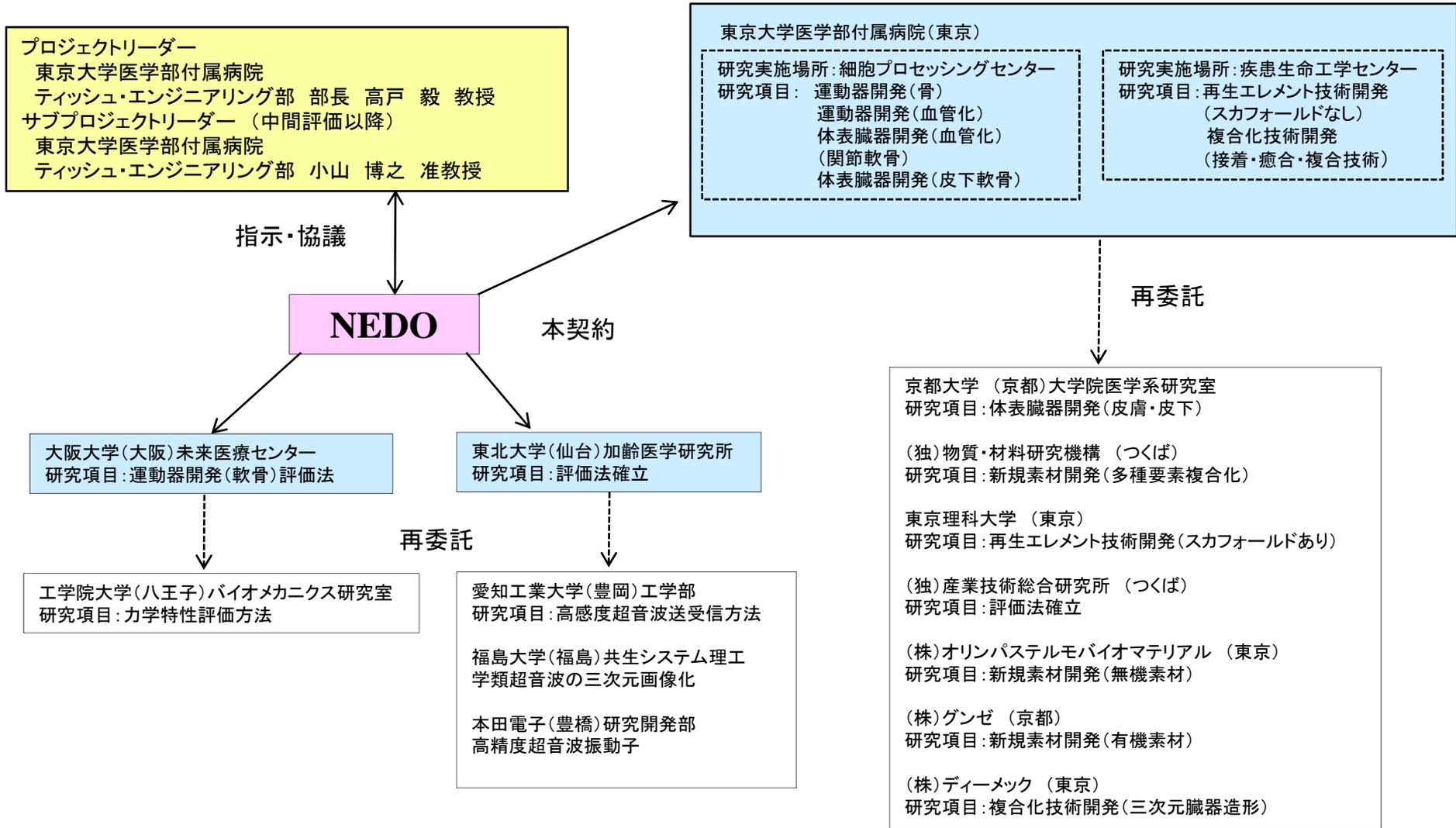
研究開発項目	H18	H19	H20	H21	最終目標値
①三次元複合臓器構造体 研究開発					
1)運動器					大関節を含む荷重骨を代替する構造体を製造。
2)体表臓器					形態、皮下構造が複雑な体表臓器を製造。
3)血管					
②三次元複合臓器構造体を実現するための要素技術					
1)新規素材開発					優れた自己組織化と大型化に対応可能な素材開発。
2)再生エレメント技術					構造体を構築する基本ユニットの開発・大量製造。
3)複合化技術					エレメントを複合化し構造体を構築する技術の開発。
4)評価技術					構造体の質的評価や生体内モニター技術を開発。
5)血管網構築					構造体に血流供給する血管網の誘導技術を開発。

## 開発予算

(単位:百万円)

会計・勘定	H18	H19	H20	H21	合計
一般会計	218	319	267	280	1084
特別会計	0	0	0	0	0
総予算額	218	319	267	280	1084

# 研究開発の実施体制



## 情勢変化等への対応

(再生医療を取り巻く状況変化)

- 「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」(平成18年厚生労働省)の策定  
⇒ 指針に即した前臨床エビデンスの作成
- 多能性幹細胞(iPS細胞)の樹立(平成19年)  
⇒ 実現性重視の立場から成熟細胞、体性幹細胞の使用を継続
- J-TEC社自家培養表皮「ジェイス」の製造販売承認(平成19年)  
⇒ 適応拡大を実現する次世代再生組織を目指す

## 中間評価結果への対応

「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	大型臓器開発の目標を達成するために、テーマ間連携およびプロジェクトリーダーのマネジメントの強化を行う必要がある。	中間評価までに開発した再生エレメントに関する情報を共有化し、それを複合化するための戦略と具体的な方向性を明確に設定した。 <b>設定した戦略と方向性にそったプロジェクト推進を強化</b> するため、サブプロジェクトリーダーを設け、プロジェクトリーダーのマネージメント機能を補強した。
2	各テーマの目標設定の見直し。	上記の通り、中間評価までの研究成果に応じて、開発戦略と方向性を明確に設計しなおし研究者間で共有化した。血行確保を目的とした小口径人工血管の開発は中止とし、構造体への栄養血管誘導技術の開発に専心することとした。
3	複合臓器の事業化、商品化へのプランを作成。	中間評価までの研究成果と今後の研究計画を明確にし、その中から可能性のある具体的なビジネスプランをピックアップし、その実現にむけてのマネージメントを強化した。
4	新規素材の開発に関する検討。	実用化・商品化を考慮し、素材開発に関してはすでに臨床で使用実績のあるものを組み合わせるというスタンスをとってきたが、このしぼりにとらわれない独創性のある新規素材開発にも力を入れる方針とした。

## ▪「開発委員会(4ヶ月に1度)」開催

外部有識者の意見を運営管理に反映

開発委員会委員（所属は、委員会開催当時）

佐々木 康人	国際医療福祉大学・副学長
瀬戸 暁一	鶴見大学歯学部 歯学第一口腔外科・教授
安藤 穰二	東京大学大学院医学系研究科 医用生体工学講座・教授
江上 美芽	ウェルタイムコーポレーション株式会社・代表取締役
橋本 宗明	日経BP・日経バイテク編集長

## ▪「自主中間評価」(2008年1月)

研究内容の進捗状況確認と今後の方針を協議

## ▪「個別マネジメント」の実施(2008年4月より)

サブプロジェクトリーダーとNEDO主査による個別訪問とプロジェクトコーディネートを年に2回実施。

## 目標とする3次元複合臓器構造体の製造方法

### 新規材料

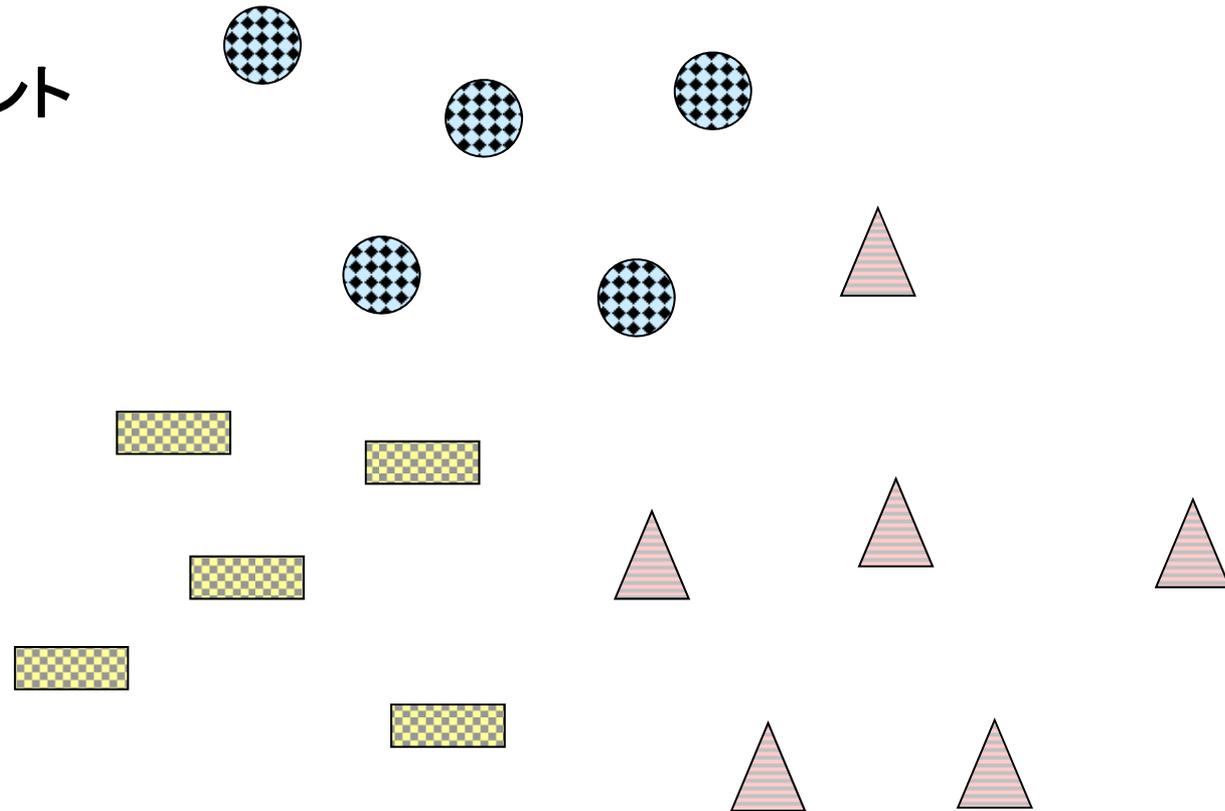


## 目標とする3次元複合臓器構造体の製造方法

新規材料



再生エレメント

細胞を投与し  
大量に製造、

## 目標とする3次元複合臓器構造体の製造方法

新規材料



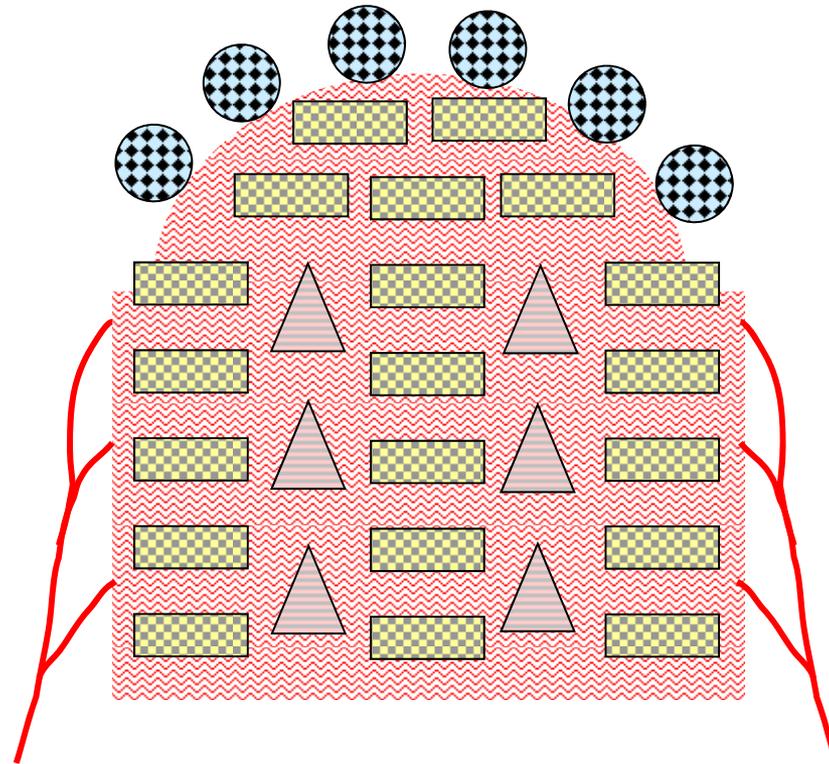
再生エレメント

細胞を投与し  
大量に製造、

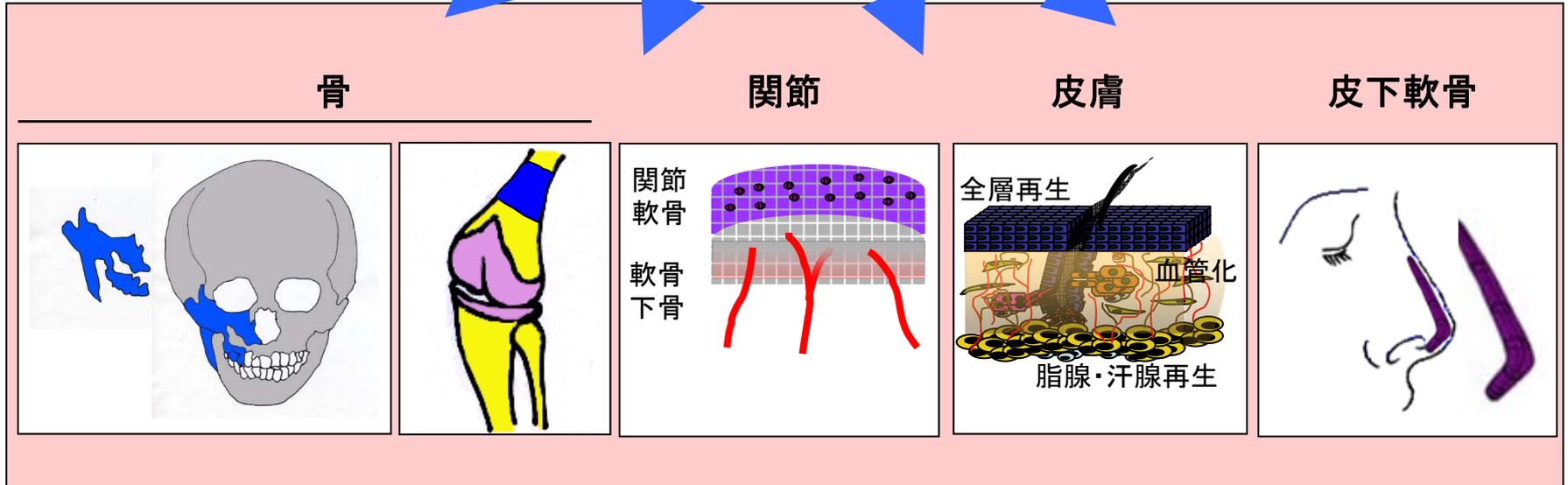
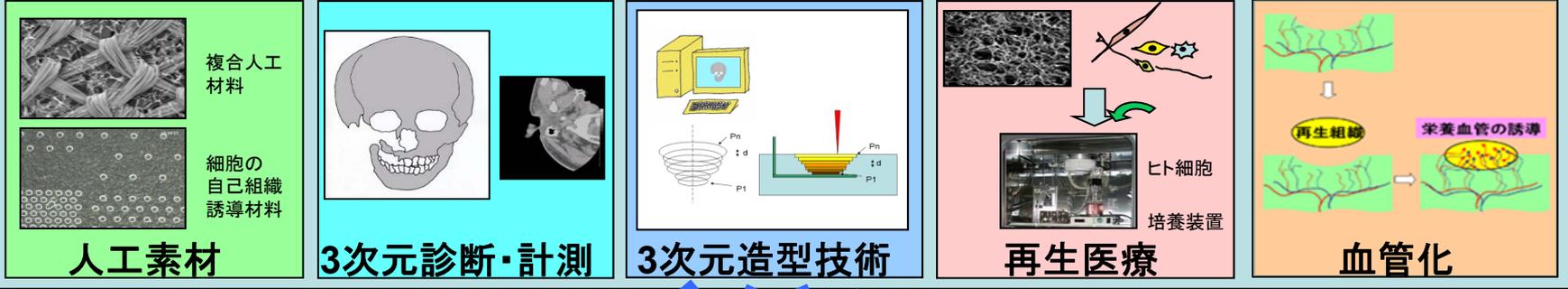
複合化

再生エレメント  
を複合化し、臓  
器を構築(血管化)

評価

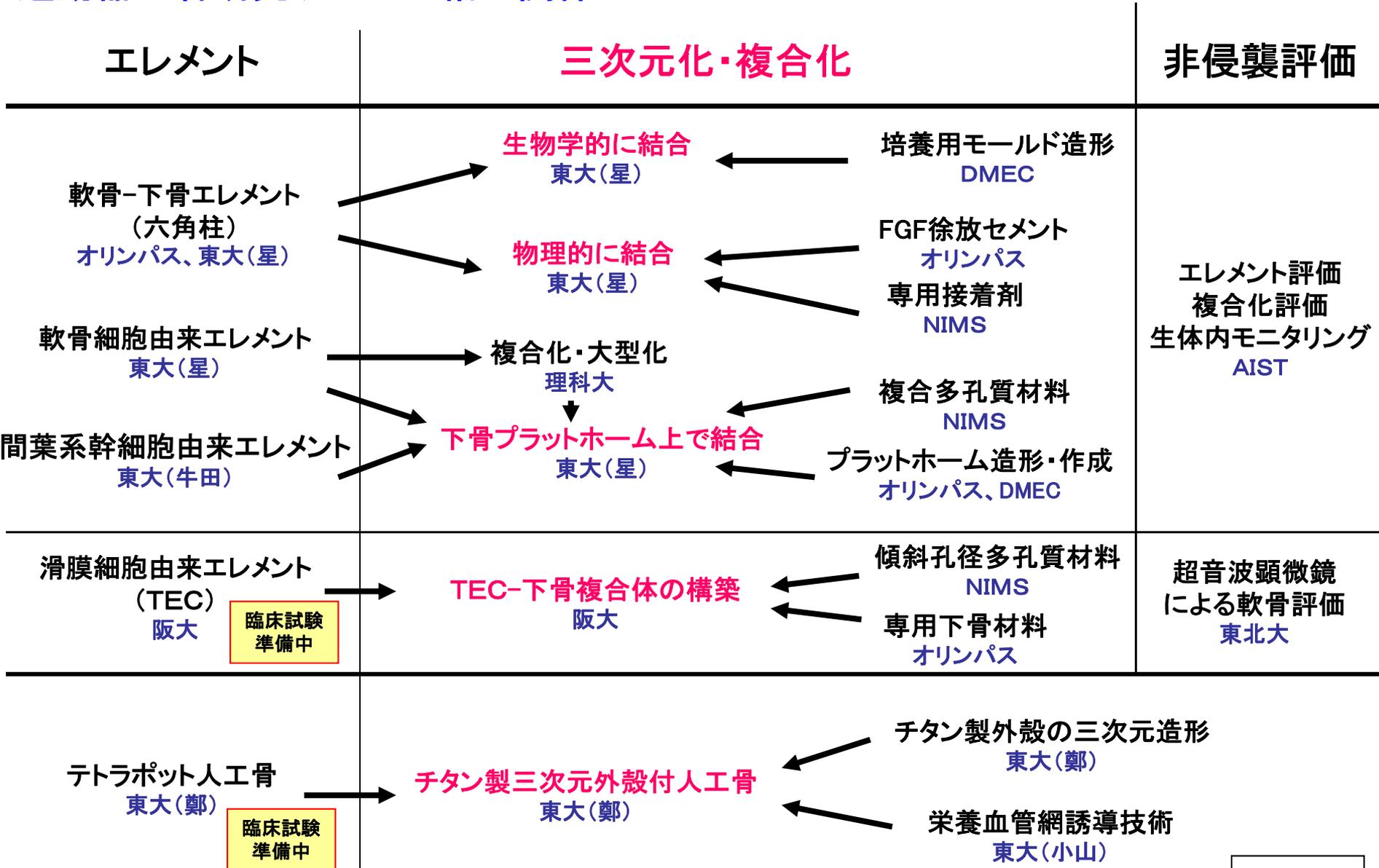
製造過程と  
製品を評価

# 共通横断的な要素技術



3. 研究開発成果について (1)目標の達成度

運動器—各研究テーマの相互関係

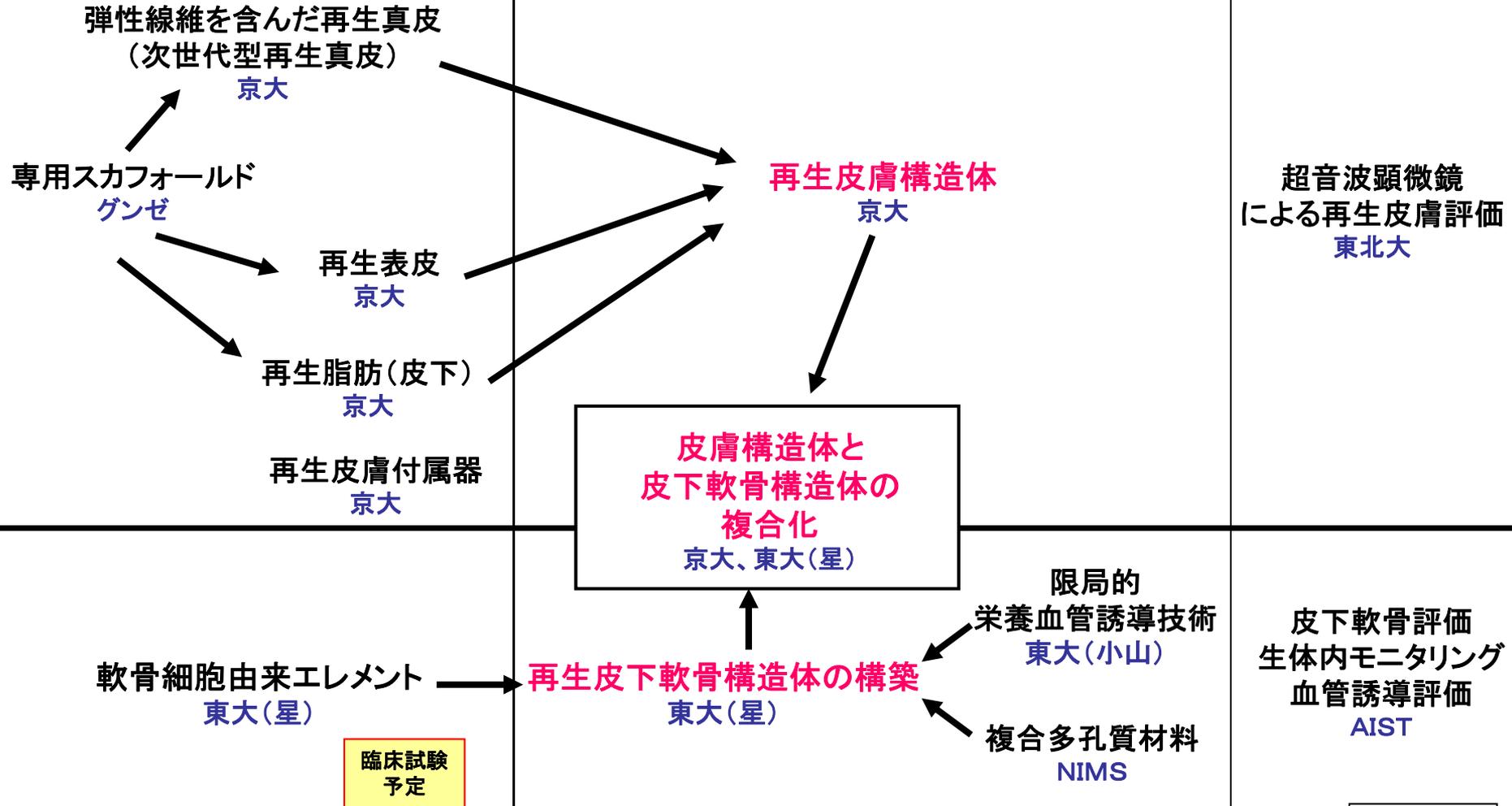


### 体表臓器－各研究テーマの相互関係

エレメント

三次元化・複合化

非侵襲評価



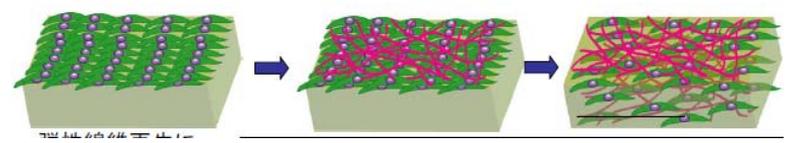
3. 研究開発成果について (1)目標の達成度

新規複合型荷重部人工骨の創製



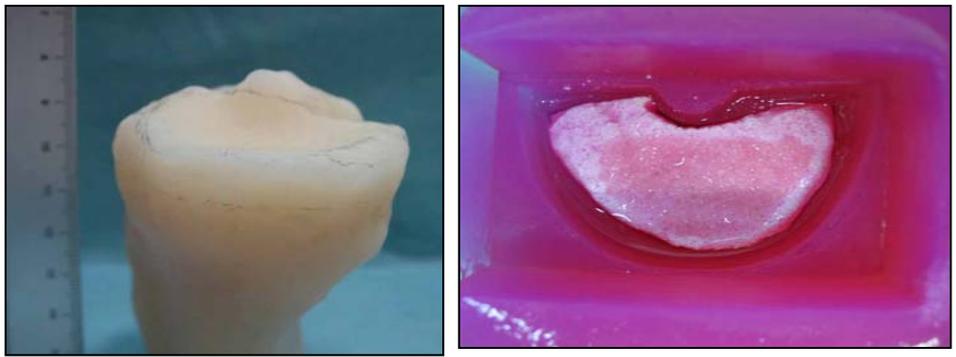
治験実施予定

真皮や弾性線維を誘導する再生エレメント



臨床研究実施予定

ヒト膝関節を再現した関節3次元複合臓器構造体



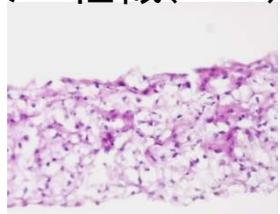
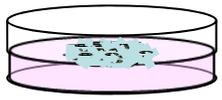
臨床研究実施予定

凹凸を再現する  
複雑な形状の再生皮下軟骨



ヒト幹細胞審査中

スキャフォールドフリー間葉系幹細胞由来  
三次元人工組織(TEC)



ヒト幹細胞審査準備中

## 3. 研究開発成果について (1) 目標の達成度

## 個別研究開発項目の目標と達成状況

(単位:百万円)

## ① 三次元複合臓器構造体研究開発

種類	目標	成果	達成度	今後の課題
1)運動器	関節を含む荷重骨(顎関節、膝関節)に合致する三次元複合臓器構造体の製造	関節を含む荷重骨(顎関節、膝関節)に合致する三次元複合体臓器を製造した	達成	さらなる性能の向上と実用化・商品化へ向けた具体的なビジネスプランの確立が必要。
2)体表臓器	形態、皮下構造が複雑な体表臓器(顔面凹凸部)に合致する三次元複合臓器構造体の製造	形態、皮下構造が複雑な体表臓器(顔面凹凸部)に合致する三次元複合臓器構造体の製造した	達成	さらなる性能の向上と実用化・商品化へ向けた具体的なビジネスプランの確立が必要。

## 3. 研究開発成果について (1) 目標の達成度

## 個別研究開発項目の目標と達成状況

## ② 三次元複合臓器構造体を実現するための要素技術開発

種類	目標	成果	達成度	今後の課題
1)新規材料	再生エレメントを複合化させるというストラテジーの実現に必要な新規基盤材料の開発。	構造体構築に必要な新規基盤材料を開発し、動物を用いた実証実験用の素材を提供した。	達成	動物実験データの集積により、有効性や安全性の向上をはかる。
2)再生エレメント	三次元複合臓器構造体を構築する基本ユニットとなる再生エレメントの開発。	各再生臓器構造体の基本ユニットとなる再生エレメントを開発・作成し、動物を用いた実証実験用に提供した。	達成	さらなる動物実験データの蓄積とともに、生産体制の確立に向けた状況整備が必要。
3)複合化	再生エレメントを複合化させて目標とする三次元複合臓器構造体を構築するための技術を開発する。	再生エレメントを複合化させる素材や技術を開発し、動物を用いた実証実験用に提供した。	達成	動物実験データの集積により、複合化技術の最適化をはかる。
4)血管網誘導技術	構造体の三次元化・複合化を担保する栄養血管網の誘導技術を確立する。	構造体内への栄養血管網誘導技術を開発し、動物を用いた実証実験で有効性を検証した。	達成	より機能的な栄養血管誘導をはかるため、血管誘導の制御技術を高める。
5)評価法	三次元複合臓器構造体のクオリティーコントロールや、生体内での機能をモニターする技術を確立する。	構造体を用いたin vitro及びin vivo実験により開発した評価技術の有効性や実用性を検証した。	達成	データの蓄積により、構造体機能の評価基準を策定する。

## プロジェクト(事業)の目標(目的)、及びプロジェクトとしての達成状況

### (目標)

従来のティッシュ・エンジニアリングによる再生組織を凌駕する、大きな体積を有し、生体に近い力学的強度、粘弾性を有し、血管系を始めとする付属器官なども含有した生体類似組織を構築する。

### (達成状況)

関節を含む荷重骨(顎関節、膝関節)に合致する運動器3次元複合臓器構造体、ならびに、形態、皮下構造が複雑な体表臓器(顔面凹凸部)に合致する体表臓器3次元複合臓器構造体の製造した。また、3次元複合臓器構造体を実現するための、新規材料、再生エレメント、複合化、血管網誘導技術、評価法といった要素技術に関しても実証実験を介して有用性を確認した。したがって、プロジェクトの目標は達成されたと考えられる。

3. 研究開発成果について (2)成果の意義

従来技術との比較

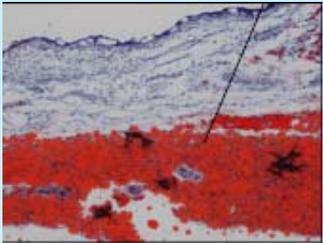
荷重に耐える骨構造体



多様な関節疾患に対応できる  
関節軟骨構造体



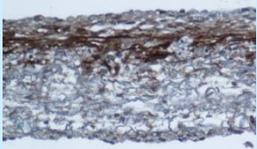
表皮、真皮、皮下の3層を  
具備した皮膚構造体



形と硬さのある  
皮下軟骨構造体



弾性線維を含有した  
真皮構造体



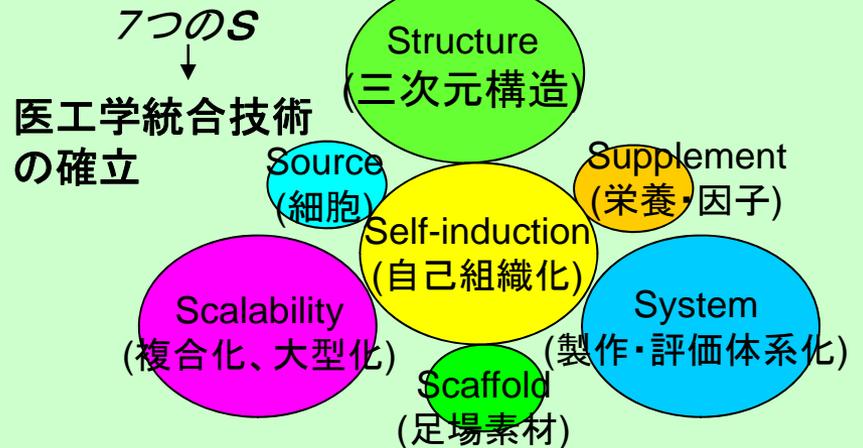
世界初を達成

競合技術との優位性

	本技術	競合技術
組織・臓器 構造	大関節・皮膚/皮下 3層	関節欠損・皮膚 2層
血管網誘導	あり	なし

国際競争力の強化

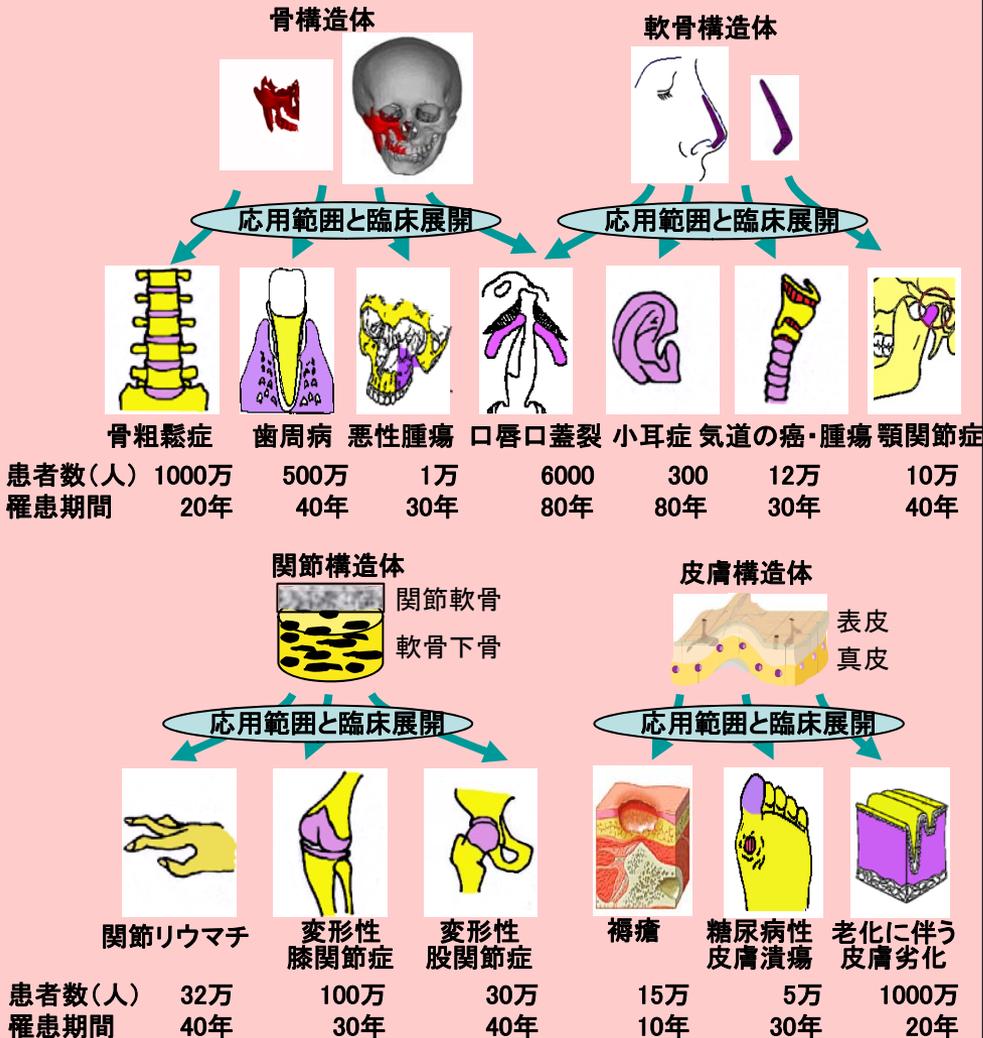
新たな技術領域の創生



本格的な組織工学時代の幕開け

3. 研究開発成果について (2) 成果の意義

医療上の必要性



平成17年度厚生労働省患者調査を参考に編集

市場規模と経済効果

日本における人工臓器市場規模(2007年)



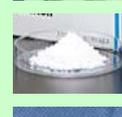
人工関節 約 1000億円



骨接合材料 約 500億円



脊椎固定用具 約 200億円



人工骨 約 100億円



人工真皮 約 100億円

<http://www.yano.co.jp/>  
<http://www.wound-treatment.jp/>  
<http://www.jmdm.co.jp/>などを参考に編集

国外生産品のシェアは  
87%  
圧倒的な輸入超過



海外品シェアを  
国産再生組織に移行

NEDO「組織工学の高度化と先進的外科系インプラント開発に関する動向調査報告書」平成18年

## (3)知的財産権、成果の普及

	H17	H18	H19	H20	計
特許出願	4	7	10	7	28件
成果発表	48	70	144	101	363件
新聞・雑誌等への掲載	0	6	0	0	6件

※ : 平成21年度3月31日現在

### 3. 研究開発成果について (4) 成果の普及

#### 1. 日本再生医療学会でのシンポジウム

**再生医療の実用化をめざして  
—基礎研究から実用化までの戦略—**

会期  
**2008年3月13日(木)・14日(金)**

SY-10 シンポジウム10 9:00~11:30

3次元組織構築のための戦略  
座長：東京大学大学院医学系研究科感覚・運動機能医学講座口腔外科学分野 高戸 毅  
東京大学大学院工学系研究科バイオエンジニアリング専攻医学系研究科  
兼担医学部附属病院ティッシュ・エンジニアリング部 鄭 雄一

SY-10-1 Scaffold-freeのコンセプトによる軟骨細胞分化コントロールと関節軟骨組織形成  
— in vitro 3次元組織形成と家兔関節軟骨全層欠損修復 —  
東京大学大学院工学系研究科バイオエンジニアリング専攻、  
東京大学大学院医学系研究科附属疾患生命工学センター 牛田多加志

SY-10-2 スキャフォールドフリー間葉系幹細胞由来3次元人工組織 (TEC) 移植による軟骨修復  
大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学整形外科 中村 憲正

SY-10-3 3次元形状と力学的強度を有するインプラント型再生軟骨作製の試み  
東京大学大学院医学系研究科軟骨・骨再生医療寄付講座 (富士ソフト) 星 和人

SY-10-4 皮膚の3次元組織再生のための戦略  
京都大学大学院医学研究科形成外科学 鈴木 茂彦

SY-10-5 3次元組織構築のための栄養血管誘導ストラテジー  
東京大学医学部附属病院ティッシュエンジニアリング部 小山 博之

#### 2. 公開国際シンポジウム

termis AP 2007/12/3 NEDO  
**Three-dimensional Complex Organ Structure  
 -the technological state and prospect**



#### 3. 新聞・雑誌などへの掲載

2010-11-23 06:51:33

有料

日経バイオテク11月22日号「特集」、2年が経過した先端医療開発特区

**日経バイオテク**  
Nikkei Biotechnology & Business

規制改革の一環として先端医療開発特区が誕生してから約2年が経過した。治験の開始が決まったプロジェクトが出てくるなど、研究開発は進展しつつある。資金運用

ルールの改善に不満が強いが、制度の存続を望む声もある。

Copyright(c) Nikkei Business Publications, Inc. All Rights Reserved

(本文より)スーパー特区の中心研究者の1人で、再生医療の臨床研究を実現しようとしている東大大学院医学系研究科の高戸毅教授は、「関係省庁とのコミュニケーションは確かに良くなり・・・」

\* 注釈 NEDO3次元複合臓器構造体研究開発は、**スーパー特区「先進的外科系インプラントとしての3次元複合再生組織製品の早期普及を目指した開発プロジェクト」(研究代表者 高戸毅)の中核プロジェクト**

## プロジェクトが考える実用化のイメージ

**PJの実用化は、3次元複合臓器構造体を臨床導入し、得られた技術を企業に移転し、3次元複合臓器構造体の製造販売への道筋をつけるところまでを指す。**

本邦では、再生医療の臨床導入に際し、厚生労働省「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」にもとづく自主臨床研究あるいは臨床試験(いわゆる治験)の2つの選択肢がある。

いずれも厳密な資料をもとめられるが、われわれは、プロトコルの微調整が弾力的にできる自主臨床研究を先行させて、蓄積されたエビデンスを移行させることにより医師主導治験あるいは企業主導治験を実施することを目指す。

\*注釈:平成22年11月1日付で、ヒト幹細胞指針に基づき実施が許可された臨床研究は、治験に移行する際に確認申請を要しないこととなり、手続きの合理化が図られるようになった。

## 臨床導入の進捗

### 骨構造体

- 進捗 微小人工骨に対するGLP基準各種前臨床試験終了(安定性・有効性試験)
- 課題 精密な3次元形状と高強度を有する人工骨の開発
- 展開 医師および企業主導治験実施後、NEXT21及び松浦機械製作所より製造販売予定

### 関節軟骨構造体

- 進捗 大阪大学医学倫理委員会承認、現在同ヒト幹細胞臨床研究審査会にて審議中
- 課題 スキャフォールドフリー間葉系幹細胞由来関節軟骨再生用インプラントの開発
- 展開 現在、国内大手製薬企業と技術移転を含めた事業化(製造、販売)計画中

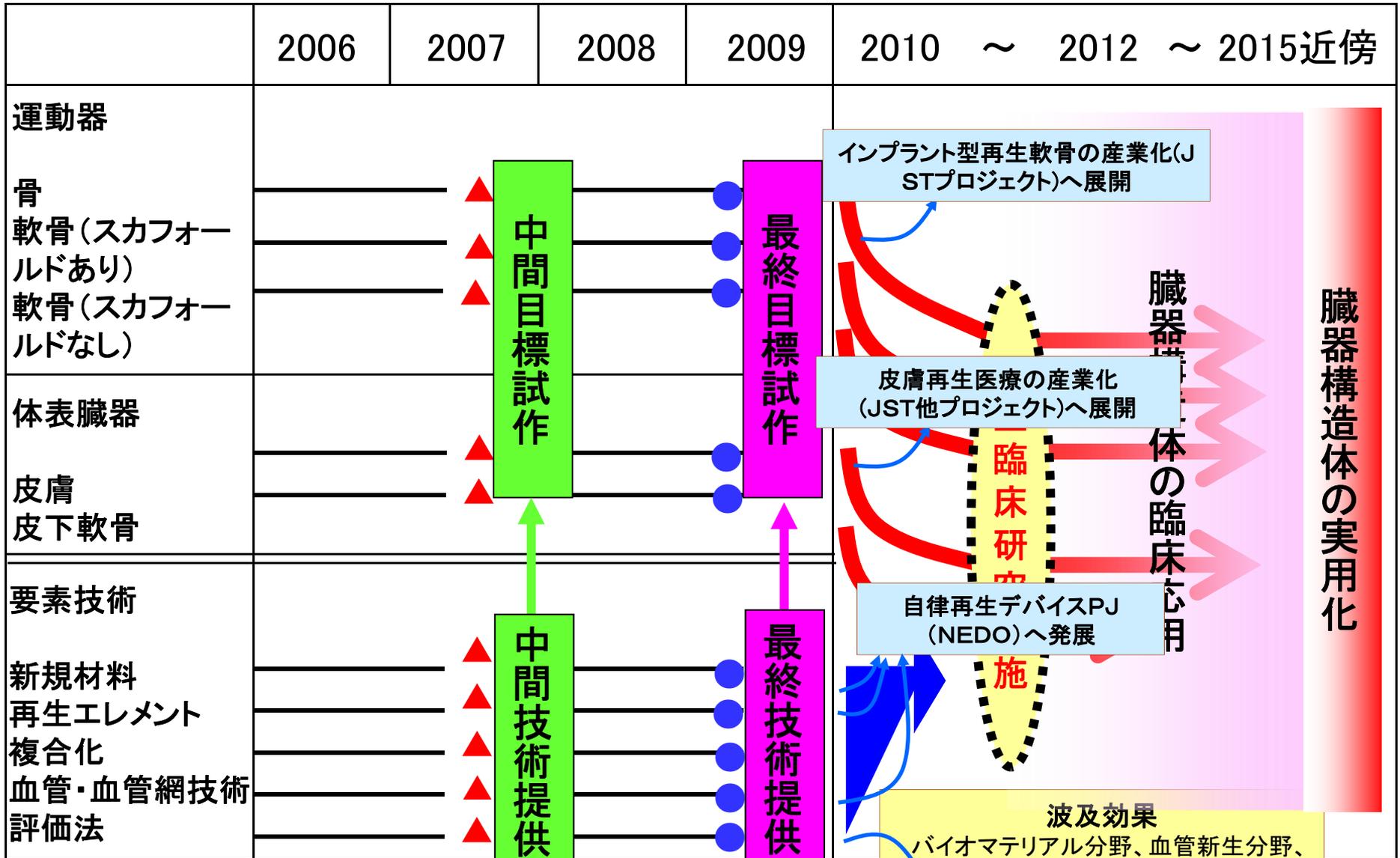
### 皮膚構造体

- 進捗 臨床研究実施中の培養真皮プロジェクトの後継プロジェクトとして検討中
- 課題 3次元皮膚複合体の開発と弾性線維再生医療の実用化
- 展開 前者は臨床研究から先進医療としての承認、後者は医師主導治験を目指す

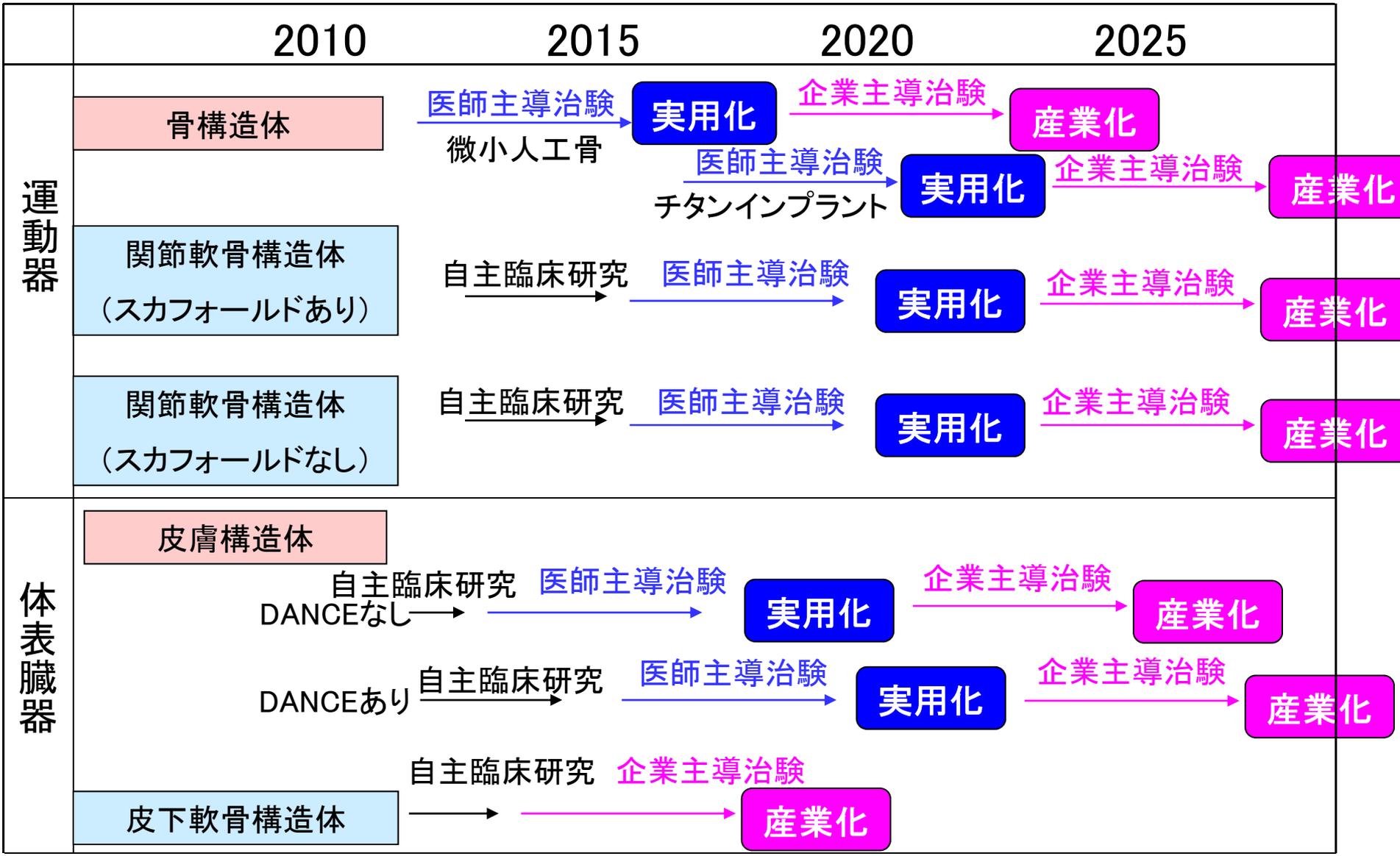
### 皮下軟骨構造体

- 進捗 東京大学医学部ヒト幹細胞臨床研究審査会承認、現在厚生労働省審議中
- 課題 口唇口蓋裂における鼻変形に対するインプラント型再生軟骨の開発
- 展開 富士ソフト社に技術移転し、企業主導治験の後、製造販売予定

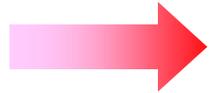
4. 実用化の見通しについて (1) 成果の実用化可能性



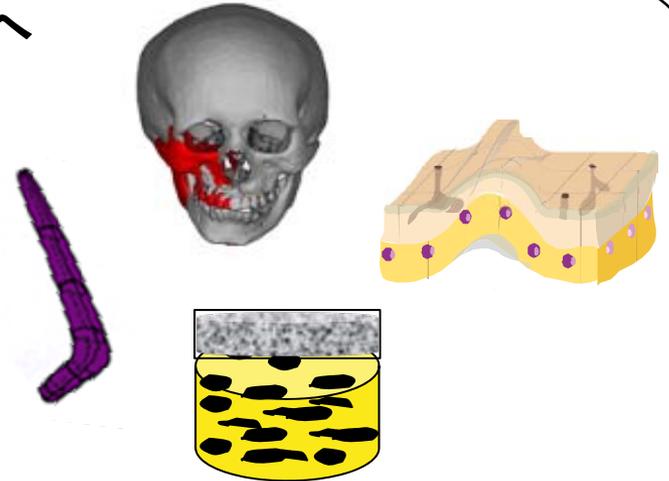
4. 実用化の見通しについて (1) 成果の実用化可能性



単純な再生組織から3次元複合臓器構造体へ



再生医療のフェーズが替わる



次世代再生医療のまくあけ

栄養血管網付与技術の確立

再生エレメントの大量調整と複合化

足場素材の開発

評価方法の確立とエビデンスの作成