

「次世代機能代替技術の研究開発」

中間評価報告書

平成24年10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24年10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 古川 一夫 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33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 | 7 |
| 研究評価委員会委員名簿 | 8 |
| | |
| 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. 個別サブプロジェクトに関する評価結果 | 1-17 |
| 2. 1 幹細胞ニッチ制御による 自己組織再生型心血管デバイスの開発 | |
| 2. 2 Muse 細胞を用いた <i>in situ stem cell therapy</i> の開発 | |
| 2. 3 生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発 | |
| 2. 4 小柄な患者に適用できる植込み型補助人工心臓の開発 | |
| 3. 評点結果 | 1-29 |
| | |
| 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 分科会議事録 | 参考資料 2-1 |
| 参考資料3 評価結果の反映について | 参考資料 3-1 |

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、「次世代機能代替技術の研究開発」の中間評価報告書であり、第31回研究評価委員会において設置された「次世代機能代替技術の研究開発」（中間評価）研究評価分科会において評価報告書案を策定し、第32回研究評価委員会（平成24年10月10日）に諮り、確定されたものである。

平成24年10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

「次世代機能代替技術の研究開発」

中間評価分科会委員名簿

(平成24年6月現在)

| | 氏名 | 所属、役職 |
|------------|---------------------|--|
| 分科会長 | もりた いくお 森田 育男 | 東京医科歯科大学 副学長／研究担当理事／ 大学院医歯学総合研究科 分子細胞機能学 教授 |
| 分科会長 代理 | とみなが りゅうじ 富永 隆治 | 九州大学 大学院医学研究院 循環器外科 教授 |
| 委員 | いそがい のりたか 磯貝 典孝 | 近畿大学 医学部 形成外科 主任教授 |
| | おちや たかひろ 落谷 孝広 | 独立行政法人 国立がん研究センター研究所 分 子細胞治療研究分野 分野長 |
| | かねこ のりあき 金子 憲明 | 株式会社 活里 技術顧問 |
| | なかむら まこと 中村 真人 | 富山大学 大学院 理工学研究部(工学) 教授 |
| | 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 |

敬称略、五十音順

審議経過

● 第1回 分科会（平成24年6月6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
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
10. 閉会

● 第32回研究評価委員会（平成24年10月10日）

評価概要

1. 総論

1) 総合評価

本プロジェクトは、無限の可能性を秘めた 21 世紀に重要な医療技術の核となるべき再生医療の実用化に取り組んでいる。本プロジェクトで取り上げた幹細胞ニッチ、MUSE 細胞、軟骨の再生医療関連ならび小型人工心臓は、全て社会的意義があり、国家としてこの問題に取り組んでいくには非常に大きな意義がある。サブプロジェクトごとの基礎研究の質の高さ、独創性、という観点から、日本を代表するチーム構成となっており、新規性の高い技術要素をふんだんに盛り込んだ理想的な内容である。テーマが異なる分野を統括するプロジェクト運営会議で、テーマごとの進捗状況も十分議論、把握されている。基礎研究レベルでは十分当初の目的を達しており、実質 2 年の研究成果は目覚ましい。

一方で、4 つのテーマはそれぞれ独立した内容で個性を発揮する必要があるが、幹細胞というキーワードが合致する再生医療の 3 つのテーマ間では、相互に役立つ様な密な情報交換と技術的な交流が必要である。また、各サブテーマごとに実用化、事業化に近い成果が得られた場合には、研究計画を変更し研究にメリハリをつける必要がある。また、再生医療に関しては、培養細胞、小動物（マウス）のレベルで留まっているものもあり、実用化のための大動物での実験も急務である。全体的に実用化、事業化を意識して研究が行われているものの、その意識が弱いという印象がある。まず何かひとつ、臨床応用できる成功例を創るように推進してほしい。

2) 今後に対する提言

今回参加している企業は、開拓マインドがある企業であり貴重な存在である。事業を成功させるためにぜひ企業側の発言力を大きくして事業化を進めて欲しい。また、日本の医療市場だけを見ていると参入しにくく利益も少ないが、アジアに目を向ければ何十億人という桁違いの市場が存在する。NEDO、経産省も次の 10 年、20 年の医療産業による国家産業振興の発想のもと、具体的なビジネス戦略の青写真を練って、ぜひ成功例を作してほしい。

再生医療系のテーマは、工学系（特に化学材料系）の参画をし易い仕組みを工夫してほしい。化学物質の徐放など、まだまだ必要な要素技術は多いが、医学系研究者に偏っていて化学系の推進指導者の数が少ない。

本プロジェクトは、イノベティブな再生医療の実現に焦点が置かれているため、安全性の確保が何よりも重要である。特に、エレメントとなる細胞自体も新規性の高いものなので、従来の安全性・毒性試験の枠に当てはまらない可能性もあるため、その担保をどのようにすべきか、プロジェクト全体でよく議論すべきである。安全・安心が担保されなければ、一つの失敗事例で、風が変わることも認識して、慎重な

研究、EBM を今後とも心がけていただきたい。

2. 各論

1) 事業の位置付け・必要性について

本プロジェクトは、国民の健康の向上にとって革新的な医療貢献をもたらす内容であり、再生医療分野では、かなり先を見据えた先進的取り組みである。また、再生医療領域は、その採算の見通しが立たないこと、またバイオベンチャーを設立しても、その成功事例がほとんどないことより、企業との単独の開発が難しい分野である。このため、本プロジェクトは NEDO の事業としての妥当性は十分あると考えられる。

なお、次世代機能代替技術として人工臓器も再生医療も範囲は広く、対象も広い。本プロジェクトだけでは支援分野が限られ、網羅しきれないのが残念である。第 2 段のプロジェクトなどを期待する。

2) 研究開発マネジメントについて

研究開発に対するマネジメントはおおむね順調に進んでおり、かつ適正に運営されている。全体的に研究目的は明確である。また、プロジェクト、及びサブプロジェクトは、各研究分野における第 1 人者がリーダーとして配置されており、実施体制は問題がない。各テーマ内での連携は強固であり、それぞれの技術要素の研究価値も高く、実用化のステップを着実に昇っている。また、新しい技術への取り組みも行われ、これからの発展を予感させる。

しかしながら、全体を通じて、それぞれのテーマで、競合する他の既存の技術開発や、新規技術に対する配慮がどのように扱われているのか、感じられなかった。

また、成果の実用化、事業化につなげる戦略が必ずしも明確になっておらず実用化にも時間がかかることが予想される。実用化、事業化を視野に入れた場合、より民間企業の協力が必要となるが、その協力体制が姿が明確でないケースが多い。これから先は企業の事業化能力が問われるので、実施者にはぜひ事業化を重視してほしい。

3) 研究開発成果について

限られた予算の中と人員設備で、どのテーマも中間目標値をすべてクリアしており、その意味からすれば、本プロジェクトは順調に進んでいるといえる。その成果は論文や知的財産申請にも表れており、その水準の高さが証明されている。また、成果が将来的に新たな研究分野、技術分野を開拓する可能性も高い。

しかしながら、いずれのテーマにも共通して言えることであるが、中間目標に比べ最終目標は一段と高い所に設置されている。このことは、中期目標が達成されていても最終目標を達成できる担保になっていないことを意味する。その意味から、さらなる努力が必要となる。Muse 細胞は世界に冠たる画期的な研究成果であるが、国家的な見地から支援を考える必要がある。

また、全プロジェクトを通して、発明者の権利を損なうことなく国際知財対策に国家資金を投じて保護する政策が必要である。

4) 実用化、事業化の見通しについて

いずれのテーマも可能性を秘めている。本プロジェクトが成功裏に終われば、市場やユーザーのニーズは満たされ、医療としての波及効果は計り知れないものであり、医療技術だけでなく、医療業界へも及ぶことは必然である。中間段階なので具体的なビジネスプランは報告されなかったが、今後、事業ビジネスを担当する企業の発言力を強めて、事業化までのシナリオをぜひ明確にして、今後プロジェクトを進めてほしい。今後、発展するか、産業振興につながるかは、担当企業の事業化力による。

再生医療関連のテーマについては、現状ではまだまだ基礎的実用化研究という段階である。ボトルネックが発見されたら、そのブレークスルーに注力すべきで、あれもこれもと手薄にならないように、柔軟に計画を見直して成果を挙げてほしい。また、実用化、事業化を念頭において、この中間評価ののちは、よりターゲットを定めた研究が必要である。

小型の植え込み型人工心臓は世界的には、既にいくつも開発、実用化されており、市場での優位性を獲得するためには、早急な臨床治療と製品化が急務である。本プロジェクトは、その価値が普遍的なこともあり、当然競合相手が存在し、成果の波及も他の競合相手の成果に依存する。その意味で、他の競合する事業や要素技術に関する分析を徹底的にすべきである。また、いくつもの目標をすべてクリアするのではなく、この中間評価の後には、よりターゲットを定めた研究が必要となる。

研究評価委員会におけるコメント

第32回研究評価委員会（平成24年10月10日開催）に諮り、本評価報告書は確定された。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 | 技術ジャーナリスト |
| 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 | 元一般社団法人ナノテクノロジービジネス推進協議会 企画運営推進会議 副議長 |
| | 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 | 学校法人日本大学 法学部 教授 |
| | 尾形 仁士 | 三菱電機株式会社 社友 |
| | 小林 直人 | 学校法人早稲田大学 研究戦略センター 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 附属医 療福祉工学開発評価研究センター センター長／教授 |
| | 佐藤 了平 | 国立大学法人大阪大学 大学院工学研究科 マテリア ル生産科学専攻（システムデザイン領域担当） 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 |
| | 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 |
| | 吉川 典彦 | 国立大学法人名古屋大学 大学院工学研究科 マイク ロ・ナノシステム工学専攻 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

本プロジェクトは、無限の可能性を秘めた 21 世紀に重要な医療技術の核となるべき再生医療の実用化に取り組んでいる。本プロジェクトで取り上げた幹細胞ニッチ、MUSE 細胞、軟骨の再生医療関連ならび小型人工心臓は、全て社会的意義があり、国家としてこの問題に取り組んでいくには非常に大きな意義がある。サブプロジェクトごとの基礎研究の質の高さ、独創性、という観点から、日本を代表するチーム構成となっており、新規性の高い技術要素をふんだんに盛り込んだ理想的な内容である。テーマが異なる分野を統括するプロジェクト運営会議で、テーマごとの進捗状況も十分議論、把握されている。基礎研究レベルでは十分当初の目的を達しており、実質 2 年の研究成果は目覚ましい。

一方で、4 つのテーマはそれぞれ独立した内容で個性を発揮する必要があるが、幹細胞というキーワードが合致する再生医療の 3 つのテーマ間では、相互に役立つ様な密な情報交換と技術的な交流が必要である。また、各サブテーマごとに実用化、事業化に近い成果が得られた場合には、研究計画を変更し研究にメリハリをつける必要がある。また、再生医療に関しては、培養細胞、小動物（マウス）のレベルで留まっているものもあり、実用化のための大動物での実験も急務である。全体的に実用化、事業化を意識して研究が行われているものの、その意識が弱いという印象がある。まず何かひとつ、臨床応用できる成功例を創るよう推進してほしい。

<肯定的意見>

- 無限の可能性を秘めた再生医療の実用化に取り組んでいる点は評価できる。また小型植え込み型人工心臓は実用化が近く、性能的にも世界展開しうる可能性がある。
- 再生医療は、21 世紀に重要な医療技術の核となるべき領域であり、その分野の技術開発を推進することは NEDO の高い見識を示していると評価する。
- 幹細胞ニッチ、MUSE 細胞、軟骨の再生医療関連ならび小型人工心臓、全て社会的意義があり、必ずわれわれの社会ひいては人類にとって有用になる技術であることに疑いの余地無く、国家としてこの問題に取り組んでいくには非常に大きな意義がある。
- 本研究プロジェクトの意義は大きく、サブテーマごとの基礎研究の質の高さ、独創性、という観点から、日本を代表するチーム構成となっており、難治性疾患の改善と治療を目指すためには新規性の高い技術要素をふんだんに盛り込んだ理想的な内容である。
- 本プログラムは、これから先の日本の医療に画期的な変化を起こさせるもの、

および絶対不可欠なもので構成されており、実質 2 年の研究成果は目覚ましいものがある。さらに、テーマが異なる分野を統括するプロジェクト運営会議で、各サブプロジェクトごとの進捗状況も十分議論、把握されており、基礎研究レベルでは十分当初の目的を達している。

さらに、NEDO が、このプロジェクトに直接関与し、知的財産の扱いなどに指導的立場でリードしていることは特筆に値する。

- 再生医療はまだ実用化という観点からは、基礎的な開発段階である。実用化研究という側面からは、経済産業省が厚労省等の関係機関と連携して、ガイドラインの策定をタイムリーに進めるなど努力している。まず何かひとつ、臨床応用できる成功例を創るよう推進して頂きたい。
- 「次世代機能代替技術の研究開発」では、再生医療～人工臓器までの幅広い領域を対象に実施されている。機能代替技術は、臓器不全患者や障害者を前にした時、現場医療・福祉現場の中で最も希求されるニーズである。そうした現場の究極的ニーズをターゲットとしており、さらに実現すれば現状の臓器不全治療を確実に進歩させ、治療戦略やガイドラインを書き換えることにもつながる技術を目指している。医療技術のイノベーションの点から高く評価したい。

また、「次世代機能代替技術の研究開発」は、次の 10 年 20 年の日本の医療と日本の新産業を築くためにも重要なテーマであり、NEDO として取り組む事業としてふさわしく、心から賛同する。

今回、新しい技術やこれからの発展を予感させる技術が報告され、大きな期待がわいた。また、全体的に実用化、事業化を意識して進められており、臨床へ繋がることも十分期待できる。次世代の医療を拓くフラッグシップ研究開発事業として研究開発をどしどし進め、実現に必要な実証データを集めて早く臨床に届くよう進めて欲しい。

今回は中間評価であるが、どのプロジェクトも中間目標を達成しており、中には前倒しで目標達成、もしくは波及成果をあげているところもあり、順調に進んでいると評価したい。研究レベル、技術レベルのいずれからでも、達成内容については高水準と思われ、これからの発展が期待される。さらに実用化・事業化を意識して進められており、実用化が期待できる点も評価できる。

<問題点・改善すべき点>

- 4 つのサブテーマはそれぞれ独立した内容で個性を発揮する必要があるが、一方では同じプロジェクト構成を意識したサブテーマ間での密な情報交換と技術的な交流が必要である。特に、ステム細胞というキーワード合致する 3 つのサブテーマ間では相互に役立つ様な開発ストラテジーの共有や技術的

支援があってもおかしくない。

- ヒアリングでも指摘があったように、NEDO プロジェクトにおいては、終了後の実用化、事業化が重要なポイントとなる。その観点から評価した場合、その可能性を否定するものではないにしても、事業者に、その意識が弱いという印象がある。各サブプロジェクト開発委員会の役割が明確になっていないことも、その現れと言える。プロジェクトの目的の変更は許されないが、各段階において、実用化、事業化に近い成果が得られた場合には、研究自体にメリハリをつける必要があり、その変更を担保する意味で、開発委員会がその機能を果たしていただきたい。
- 再生医療に関して、培養細胞、小動物（マウス）のレベルで留まっているものもあり、実用化迄には時間がかかる。大動物での実験が急務。
- 「次世代機能代替技術の研究開発」の対象は、俯瞰図に示されている通り、治療用医療機器から人工臓器、再生医療まで、分野も技術も幅広く、しかも多くの臓器、診療科にわたるテーマである。そして、どの分野も医療現場で必要とされ、さらに高い技術が望まれている。今回のわずか4つのテーマだけでは「次世代機能代替技術」としてはとても手薄なものが見ても明らかで、特にすぐに機能代替できる技術が手薄と感じる。「次世代機能代替技術」の重要性と可能性に賛同するゆえに、今回網羅できなかった領域を発掘し発展させる対策が望まれる。
現段階ではまだ中間報告なので仕方がないが、日本の医療産業の振興という観点から考えた時、これらの技術で如何にして医療関連産業の産業化を進めるのか、海外市場への事業展開など具体的な産業振興の青写真が今後必要ではないかと感じた。
- すぐにでも実用化しなければならない、もしくは実用化が見えている小型の人工心臓と、現時点の研究開発の延長ではほとんど実用化できないであろうと思われる細胞医療が、はたして同じプロジェクトでいいのかと言う疑問が残る。さらに、社会的人道的意義の強いプロジェクトを NEDO 単独でサポートするだけでいいのかと言う疑問も残る。

<その他の意見>

- ・ 本研究開発が視野に入れるマーケットの調査がどれも不十分であると感じた。対象、規模、国、などの細かい情報管理が終盤では必要不可欠な要素であり、産業化の明確化にも繋がる。
- ・ 私見であるが、「次世代機能代替技術の研究開発」のプロジェクトはある意味、次世代医療へのフラッグシップである。ゆえに、これからの医療を変え、医療産業を振興させる国家戦略的な位置づけにすべきと思われる。その点、

プロジェクト実施部門の担当者達がすでに内閣府への提言活動を積極的に進めているので、本気で日本の次世代を拓こうと気概を持って行動を起こしている点は、高く評価でき、心から賛同する。

ぜひ、日本の高い医学研究と医療技術研究が、実用化段階で他国の後塵を拝することがないように、省庁枠を超えて本プロジェクトの実用化を大きく加速支援してほしいと思う。

今回知財への取り組みが紹介され、これまで以上にプロジェクトへの支援体制が進んでいるのが分かった。今やっという声もあったが、評価に値する。

また、NEDO 様には、ぜひコーディネーター役として、事業の必要性や社会的意義をプロモートするとともに、各プロジェクトに他分野の新技術を紹介したり、このプロジェクトで開発している新技術を他分野へ売り込むなどして、積極的な後方支援があるといいのではないかと思う。

(2) 今後に対する提言

今回参加している企業は、開拓マインドがある企業であり貴重な存在である。事業を成功させるためにぜひ企業側の発言力を大きくして事業化を進めて欲しい。また、日本の医療市場だけを見ていると参入しにくく利益も少ないが、アジアに目を向ければ何十億人という桁違いの市場が存在する。NEDO、経産省も次の10年、20年の医療産業による国家産業振興の発想のもと、具体的なビジネス戦略の青写真を練って、ぜひ成功例を作ってほしい。

再生医療系のテーマは、工学系（特に化学材料系）の参画をし易い仕組みを工夫してほしい。化学物質の徐放など、まだまだ必要な要素技術は多いが、医学系研究者に偏っていて化学系の推進指導者の数が少ない。

本プロジェクトは、イノベーティブな再生医療の実現に焦点が置かれているため、安全性の確保が何よりも重要である。特に、エレメントとなる細胞自体も新規性の高いものなので、従来の安全性・毒性試験の枠に当てはまらない可能性もあるため、その担保をどのようにすべきか、プロジェクト全体でよく議論すべきである。安全・安心が担保されなければ、一つの失敗事例で、風が変わることも認識して、慎重な研究、EBMを今後とも心がけていただきたい。

<今後に対する提言>

- 今回参加する企業は、ある意味、先陣を切って未踏の荒野に切り込もうとする開拓マインドがある企業であり貴重な存在である。事業を成功させるためにぜひ企業側の発言力を大きく持って事業化を進めて欲しい。事業として成功せねば、企業は撤退せざるをえなくなりプロジェクトで開発した製品が世から消え臨床からも消えてしまうからである。
NEDO、経産省も次の10年、20年の医療産業による国家産業振興の発想のもと、参加企業とともに本事業での製品化・事業化で成功するための具体的なビジネス戦略の青写真を練って、ぜひ成功例を作ってほしい。日本の多くの企業が参入できるように成功例そして道を作ってくれるよう期待する。
- 再生医療系のテーマについては、工学系（特に化学材料系）の参画をし易い仕組みを工夫して頂きたい。化学物質の徐放など、まだまだ必要な要素技術は多いと思うが、医学系研究者に偏っていて化学系の推進指導者の数が少ないように思う。再生医療に資する化学材料開発に関する大規模な開発助成があれば、化学系大企業の協力が得られやすいのではないか？
- NEDO 研究においては、アウトカムありきで、研究を進ませる必要もあることより、今後の研究はその点に留意していただきたい。
現在まで、サブプロジェクトで本来見えなければならぬ企業の関与が明確でないこともあり、今後は積極的な関与をお願いしたい。

現在、レギュラトリーサイエンス学会など、医療における規制を大幅に変更する動きがあり、その意味からすれば、本プロジェクトは、その恩恵を受ける可能性があるが、その反面、安全・安心が担保されなければ、一つの失敗事例で、風が変わることも認識して、慎重な研究、EBM（Evidence-Based Medicine；根拠に基づいた医療）を今後とも心がけていただきたい。

- 再生医療に関しては、未だマウスの段階で、いくつかの **break through** が必要である。臨床応用前に大動物での実験は必須で、大動物を用いた実験の規制撤廃を考慮すべきである。
- 選択された4プロジェクトを事業化という視点から見ると、中間評価の時点ですでに臨床試用およびその後の事業化には遠いプロジェクトが多い。1つの研究プロジェクトに、比較的高額予算が提供されているが、その費用対効果を考えると、このため、無駄に研究費がばら撒かれている感がある。1プロジェクトあたりの予算分配を削減しても、選択プロジェクトの数を増やし、実用化、事業化のシードを育てる事業であって欲しいと希望する。
- 今後は、これらの要素技術をどのような道筋で市場に送り出すか、その戦略の建て方が重要である。しかし、本「次世代機能代替技術の研究開発」のサブテーマは各々が個別のマーケットを想定しているため、やはり個々の要素技術に見合ったアプローチが必要である。そのためには、バックアップしている企業の明確な市場予測と戦略が重要となるため、研究期間の後半はTRの推進はもちろん、この市場へ送り出すための道筋を各サブテーマごとに、より一層明確化してほしい。
- 小柄な患者に適応できる補助人工心臓は、今すぐにでも実用化すべきであるから、NEDO だけの問題にはせず、広く横断的に省庁の協力を仰いでいくべきであろう。産業の育成と公共性とはなかなか同列に語れない部分もあるかと思うが、産業＝儲けると、公共＝社会福祉を高次に統合されたわかりやすいプランを提示して欲しい。

<その他の意見>

- ・ 日本の医療市場だけを見ていると参入しにくく利益も少なそうだが、高齢者、病気の方は中国、インド、インドネシアなど、アジアに目を向ければ何十億の人があり桁違いの市場が存在する。日本の医療産業が振興するには、海外市場から先に製品化して臨床導入する、という道もありうる。韓国が再生医療の臨床応用には積極的なので、韓国から先に臨床導入することも、ある意味チャンスかもしれない。
- ・ 本研究は、サブテーマ全てがイノベティブな再生医療の実現に焦点が置かれているため、安全性の確保が何よりも重要である。特に、エレメントとな

る細胞自体も新規性の高いものなので、従来の安全性・毒性試験の枠に当てはまらない可能性もあり、その担保をどのようにすべきか、プログラム全体でよく議論すべきであり、必要に応じて、再生医療学会、人工臓器学会等の主要関連学会の専門委員会との密接な連携をはかるべきである。

- ・ NEDO プロジェクトは、事業化、実用化を明確にしていることより、特許庁や INPIT などの支援を受けることなく、自己組織の中に、知的マネジメントを行える人材を確保することは必要と考えている。
- ・ 次世代機能代替技術は、俯瞰図に示されている通り広い分野と対象疾患があり、そのどの分野においても患者の救済という切実たる医学的ニーズがある。今回わずか4つのテーマだけに限ったのは現実的に仕方ない面もあるが、今回採用できなかった分野にも強いニーズと、それぞれ高い研究と新技術の種があるので、本プロジェクトに限らず、いろいろな形でぜひ発掘してカバーされることを期待したい。

1. 2 各論

(1)事業の位置付け・必要性について

本プロジェクトは、国民の健康の向上にとって革新的な医療貢献をもたらす内容であり、再生医療分野では、かなり先を見据えた先進的取り組みである。また、再生医療領域は、その採算の見通しが立たないこと、またバイオベンチャーを設立しても、その成功事例がほとんどないことより、企業との単独の開発が難しい分野である。このため、本プロジェクトはNEDOの事業としての妥当性は十分あると考えられる。

なお、次世代機能代替技術として人工臓器も再生医療も範囲は広く、対象も広い。本プロジェクトだけでは支援分野が限られ、網羅しきれないのが残念である。第2段のプロジェクトなどを期待する。

<肯定的意見>

- 本プロジェクトは、国民の健康の向上にとって革新的な医療貢献をもたらす内容であり、NEDO事業として適正であり、予算投入もこれまでのステージでは十分である。どれも国際競争力としての潜在能力を備えている。
- 再生医療分野では、かなり先を見据えた先進的取り組みと考える。プロジェクト④に関しては、deviceは小型で日本人に使いやすく構造もシンプルであり、実用化がもっとも近い。
- (1)NEDOの事業としての妥当性
再生医療領域は、その採算の見通しが立たないこと、またバイオベンチャーを設立しても、その成功事例がほとんどないことより、企業との単独の共同開発が難しい分野である。このことは、人工心臓に関しても同様なことがいえる。しかし、実際には、多くの患者の要求を満たすには、政府がその事業を指導的立場で支援する必要がある。その意味から、本プロジェクトはNEDOの事業としての妥当性は十分あると考えられる。

(2)事業目的の妥当性

現在、日本の医療業界は、医療機器、医薬品を見ても、すべて欧米に凌駕されており、日本から欧米へ普及させるものがないと言っても過言ではない。その意味から、本事業の目的の妥当性は十分あると考えられる。

- 高付加価値の化学材料開発研究を触発し、資源の乏しい我が国が国際競争に勝ち抜いて行ける領域だと平素から考えている。再生医療は現状では研究領域が医学系研究者に依存する基礎的な段階にあり、企業の参画が難しい状況がある。実用化という視点で予算配分などが適切に行われることを経産省、NEDOに期待する。
- 現場医療からのニーズから生まれた革新技術がテーマであるので「健康安心

イノベーションプログラムの目標達成」の目的には十分適している。「公共性」「効果と予算」のいずれの観点からも NEDO の事業として適していると思われる。再生医療は 21 世紀に進めるべき医療として、海外ではどんどん実用化に進み始めている現状があり、NEDO として実用化を推進するというのは、事業目的の妥当性にかなっている。

- 民間活動（株式会社）における資本の論理から来る短期的リターンが全く望めない分野への関与と言う意味では今回の NEDO プロジェクトはある一定の評価が可能である。また公共性という問題を広義に、希少疾患への対応（オーファン）と考えれば、今回のプロジェクトになんら異論は無い。

<問題点・改善すべき点>

- 次世代機能代替技術として人工臓器も再生医療も範囲は広く、対象も広い。本事業だけでは支援分野が限られ、網羅しきれないのが残念である。第 2 段のプロジェクトなどを期待する。
- (1)NEDO の事業としての妥当性、(2)事業目的の妥当性
3 月 11 日以降、また欧米の経済危機の影響から、日本経済は危機に立たされている。このような状況の時こそ、研究戦略が必要であり、その研究戦略のもと、NEDO 事業も推進していく必要がある。本事業は、上述したように妥当性は担保されているにもかかわらず、本事業が、その研究戦略のもと、採択され、遂行されているという説明責任が十分になされていると言いはし難い。成功した際の市場規模の説明が、机上の空論としか映らないことに関し、より現実的な説明が必要となる。民間活動のみでは改善できないもの、又は公共性が高いものを支援するのも NEDO 事業のミッションの一つなので、是非ともその点、お考えいただきたい。
- 再生医療分野（プロジェクト 1-3）は現時点では実用化からは程遠く、また果たして NEDO の関与が現在必要か疑問がある。
- 萌芽的なプロジェクトや実現の可能性が現時点ではほとんど見込めないプロジェクトは NEDO では支援すべきではない。ある程度産業や経済に波及効果が見込めるものにすべきである。ただし、例外的に人道的なものは認められてしかるべきであるが…

<その他の意見>

- ・ 中間評価結果がその後の予算措置に関係しないのであれば、あまり意味がない。
- ・ 今後、世界の医療が目指す領域は再生医療であり、国内にはすでに国際的レベルで活躍し、すでに高い基盤技術を有する施設が多数存在する。これらの

施設における技術開発力をさらに高め、臨床試用さらには事業化を目指すために、NEDO のバイオ関連事業の規模を拡大し、公平な視点から、予算配分をする必要性を感じる。

- 日本の市場だけを見ていていいのか、次の 10 年、20 年の医療産業振興の具体的な産業振興の青写真が欲しい。

(2) 研究開発マネジメントについて

研究開発に対するマネジメントはおおむね順調に進んでおり、かつ適正に運営されている。全体的に研究目的は明確である。また、プロジェクト、及びサブプロジェクトは、各研究分野における第1人者がリーダーとして配置されており、実施体制は問題がない。各テーマ内での連携は強固であり、それぞれの技術要素の研究価値も高く、実用化のステップを着実に昇っている。また、新しい技術への取り組みも行われ、これからの発展を予感させる。

しかしながら、全体を通じて、それぞれのテーマで、競合する他の既存の技術開発や、新規技術に対する配慮がどのように扱われているのか、感じられなかった。

また、成果の実用化、事業化につなげる戦略が必ずしも明確になっておらず実用化にも時間がかかることが予想される。実用化、事業化を視野に入れた場合、より民間企業の協力が必要となるが、その協力体制が姿が明確でないケースが多い。これから先は企業の事業化能力が問われるので、実施者にはぜひ事業化を重視してほしい。

<肯定的意見>

- 研究開発に対するマネジメントはおおむね報告を受けたとおり順調に進んでおり、かつ適正に運営されていると感じる。スケジュールや予算間についても概ね妥当であると思われる。
- 全体的に、研究目的は明確であり、その研究における第1人者がプロジェクトリーダー、サブプロジェクトリーダーとして配置されており、体制としては問題がない。
- 本プロジェクトは適切なチーム構成であり、研究開発のナビゲーションやマネジメントは完成度が高い。各サブテーマ内での連携は強固であり、それぞれの技術要素の研究価値も高く、実用化のステップを着実に昇っている。
- 研究開発目標の妥当性：各プロジェクトリーダーの臨床ニーズや研究成果から、適切なテーマを決めて進められている。新しい技術への取り組みも行われ、これからの発展を予感させる。各学会のリーダー格の先生達がリーダーシップをとって事業を進める体制なので、臨床化の実現は十分期待できる。
- 再生医療が実用化すれば、医療現場の多くの問題が一挙に解決される。研究目標設定は妥当。
- 適宜、研究の進捗に応じて、あたらしいパートナーを取り込んでいる点は、柔軟で現実的である。

<問題点・改善すべき点>

- 全体を通じて、それぞれのサブテーマで、競合する他の既存の技術開発や、新規技術に対する配慮がどのように扱われているのか、感じられなかった。知財に対する補強についての策を、各研究者やその連携企業に任せきりにするのではなく、NEDO のマネジメントの一貫として介入してほしい。
- 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と言うと必ずしもそうとは言えない。もちろん現段階で何が何でも 100%実用化しなければならないというプロジェクトではないことを十分認識しているが、それ以上に成果の実用化、事業化につなげる戦略が「甘い」。
- 実用化には時間がかかることが予想される。
- 個々のサブプロジェクトがあまりにも分野が異なるため、その相互連携が十分に行われる素地が乏しいし、実際に連携が行われているとは言い難い。知的財産の取り扱いに関しては、そのマネジメントがうまくいっているとは言い難い。実用化、事業化を視野に入れた場合、より民間企業の協力が必要となるが、その姿が明確でないケースが多い。
また、各サブプロジェクトの開発委員会外部委員の果たす役割、また、果たした役割が全く明確でない点、今後明らかにすべきである。
- まだ中間審査の段階なのでまだ表に表れないが、これから先は企業の事業化能力が問われると思うので、実施者にはぜひ事業化を重視してほしい。
- 全般的に、計画が盛り沢山過ぎるような気がする。競争的資金なので採択のためにはわからないでもないが、ぜひ、現状と残り時間を考慮して計画をしっかりと重点的に成果を得られる項目に注力できるように見直すことを許容すべきである。

<その他の意見>

- ・ 小型の植え込み型人工心臓プロジェクトに関して、世界的にみると小型の植え込み型人工心臓はいくつも開発、実用化されており、市場での優位性を獲得するためには、早急な臨床治療と製品化が急務。

(3) 研究開発成果について

限られた予算の中と人員設備で、どのテーマも中間目標値をすべてクリアしており、その意味からすれば、本プロジェクトは順調に進んでいるといえる。その成果は論文や知的財産申請にも表れており、その水準の高さが証明されている。また、成果が将来的に新たな研究分野、技術分野を開拓する可能性も高い。

しかしながら、いずれのテーマにも共通して言えることであるが、中間目標に比べ最終目標は一段と高い所に設置されている。このことは、中期目標が達成されていても最終目標を達成できる担保になっていないことを意味する。その意味から、さらなる努力が必要となる。Muse 細胞は世界に冠たる画期的な研究成果であるが、国家的な見地から支援を考える必要がある。

また、全プロジェクトを通して、発明者の権利を損なうことなく国際知財対策に国家資金を投じて保護する政策が必要である。

<肯定的意見>

- 概ね全てのサブプロジェクトはあらかじめ設定した中間目標をクリアしていると認識した。限られた予算の中と人員設備でこの目標をクリアしていることは評価できる。ある分野においては世界標準の技術となるのが期待されるが、まだかなり漠然としている。各サブプロジェクトはそれぞれ最終目標を達成する見込みは高い。
- 中間目標は、目標値をすべてクリアしており、その意味からすれば、本プログラムは順調に進んでいるといえる。その成果は論文や知的財産申請にも表れており、その水準の高さが証明されている。また、成果が将来的に新たな研究分野、技術分野を開拓する可能性も高く、最終目的に向け、研究が遂行できる可能性が高い。
- どのプロジェクトも中間目標はクリアしており、成果も研究レベルとしては高いと評価できる。プロジェクトリーダーのリーダーシップで最終目標には達成できることは十分期待できる。
- Muse 細胞も臨床応用の実用化までには、多くの課題があると考えますが、世界に冠たる画期的な研究成果である。国家的な見地から発明者の権利を損なうことなく国際知財対策に国家資金を投じて保護する政策が必要だと思う。大学の TLO 等の資金が対応できるような話ではない。企業も中小では資金的に対応はできまい。大企業の場合には、本気で保護し競合を封じると決定すれば莫大な数の周辺出願をする。
- 中間報告を聞く限り、一応目標は達成している。最終目標に到達すれば、その成果は測りしれない。

- プロジェクト全体で、概ね中間目標はクリアできていると判断できる。

<問題点・改善すべき点>

- 問題点としては、知的財産の取り扱いにある。どのサブプロジェクトも知的財産価値の高いものであるが、各サブプロジェクトにより、その取り扱い方は難しい部分がある。全体として、取り扱いやすいものに人員を配備する方策になっているように見え、より難しいところへの専門家の配備を行うべきである。
すべてのプログラムに共通であるが、中間目標に比べ最終目標は一段と高い所に設置されている。このことは、中期目標が達成されていても最終目標を達成できる担保になっていないことを意味する。その意味から、さらなる努力が必要となる。
- プロジェクト①-②で当該年度迄に実用化されるか疑問が残る。繰り返すが、不確定要素が多すぎる。
- 成果の市場への普及の点で、全体的な印象として、市場の分析が不十分である。連携する企業が主体となって市場調査、分析の観点からコメントを出しているようだが、もう少し経済的専門家の立場での分析が必要ではないだろうか。プロジェクト後半の早期からこの点の強化をはかるべきである。
- 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、については、審査や事業化という問題があるので、これからの参加企業の事業化能力と NEDO のサポート、国の取り組みにかかっている。しかし、このフラッグシップ的事業が成功すれば、次々新たな技術が参入し、市場を拡大する起爆剤になる。
- 評価すべき点で、中間・最終のそれぞれの目標設定に対して到達する見込みは非常に高いと書いたが、その到達した目標地点が世界標準なのか？そして、その成果が実用化に向け新しい産業の礎になるのか現時点で懐疑的な部分も多々ある。特に再生医療分野において。

<その他の意見>

- ・ 最終目標である産業化の出口にどれだけの課題がたどりつけるかは、現時点では明確ではない。
- ・ 知財とともにモノ（プロトタイプ）ができることがまず何よりも大事で、その次に事業化のためには製品生産の工程や品質管理の対応が必要である。論文発表やユーザーへの周知は、製品化の後の普及、宣伝のフェーズだと思うので、そのような生産体制等を評価するのが先で、論文発表などはプロジェクト終了後出てくる話だと思う。

(4) 実用化、事業化の見通しについて

いずれのテーマも可能性を秘めている。本プロジェクトが成功裏に終われば、市場やユーザーのニーズは満たされ、医療としての波及効果は計り知れないものであり、医療技術だけでなく、医療業界へも及ぶことは必然である。中間段階なので具体的なビジネスプランは報告されなかったが、今後、事業ビジネスを担当する企業の発言力を強めて、事業化までのシナリオをぜひ明確にして、今後プロジェクトを進めてほしい。今後、発展するか、産業振興につながるかは、担当企業の事業化力による。

再生医療関連のテーマについては、現状ではまだまだ基礎的実用化研究という段階である。ボトルネックが発見されたら、そのブレークスルーに注力すべきで、あれもこれもと手薄にならないように、柔軟に計画を見直して成果を挙げてほしい。また、実用化、事業化を念頭において、この中間評価ののちは、よりターゲットを定めた研究が必要である。

小型の植え込み型人工心臓は世界的には、既にいくつも開発、実用化されており、市場での優位性を獲得するためには、早急な臨床治療と製品化が急務である。

本プロジェクトは、その価値が普遍的なこともあり、当然競合相手が存在し、成果の波及も他の競合相手の成果に依存する。その意味で、他の競合する事業や要素技術に関する分析を徹底的にすべきである。また、いくつもの目標をすべてクリアするのではなく、この中間評価の後には、よりターゲットを定めた研究が必要となる。

<肯定的意見>

- いずれのプロジェクトも可能性を秘めている。特にプロジェクト③④は大動物実験迄進んでおり、産業化は可能である。
- 当然、このプロジェクトが成功裏に終われば、目標に書かれているように市場やユーザーのニーズは満たされるし、医療としての波及は計り知れないものであり、その波及は医療技術だけでなく、医療業界へも及ぶことは必然である。
- 各プロジェクトのリーダー故、実用化の可能性はすべて高い。ただし、事業として発展するか、産業振興につながるかは、担当企業の事業化力による。
- 再生医療関連のテーマについては、現状ではまだまだ基礎的実用化研究という段階である。本プロジェクトでは、最先端のテーマが選定されて、それぞれ着実に課題が絞り込まれていると考える。皆、ステージが違うが、ネックが発見されたら、そのブレークスルーに注力すべきで、あれもこれも手薄にならないように柔軟に計画を見直して成果を挙げてほしい。長期のプロジェ

クトだからこそ出来るメリットを活かして運営して欲しい。

- どのサブテーマも当該分野への波及効果は大である。
- NEDO という意義からすると本意ではないかもしれないが、人道的な見地から成果の実用化可能性がみえているものは評価できる。

<問題点・改善すべき点>

- 本プロジェクトは、その価値が普遍的なこともあり、当然競合相手がいることになる。その意味からすれば、成果の波及も他の競合相手の成果に依存する。言い換えれば、実用化、事業化を念頭にして、研究と実用化の間の **death valley** をいかに短くするかが、その価値を決めることになる。その意味からすると、いくつもの目標をすべてクリアするのではなく、この中間評価ののちは、よりターゲットを定めた研究が必要となる。
- 他の競合する事業や要素技術に関する分析を徹底的にすべきである。
- 中間審査なので具体的なビジネスプランは報告されなかったが、今後、事業ビジネスを担当する企業の発言力を強めて、事業化までのシナリオをぜひ明確にして、今後プロジェクトを進めてほしい。
- 産業として非常にニッチな産業界でしか実用化や波及効果は見込めず、実用化までのシナリオとなるとはなはだ疑問すべき点が多い。しかしながら、多くの可能性の中からひとつでも、ニッチでも産業が興隆してくればよいと言う観点であればそれはそれでよい。
- プロジェクト①②に関しては、事業化迄の道のりは遠い。

<その他の意見>

- ・ 人材育成に関する点での評価すべき材料の提供が少ない。

2. 個別サブプロジェクトに関する評価結果

2. 1 幹細胞ニッチ制御による自己組織再生型心血管デバイスの開発

重症心不全という非常に重要な課題に関し、そのデバイスを開発するテーマであり、その重要性は言うまでもない。心臓に存在する幹細胞ニッチを意識した治療デバイスは画期的であり、従来の拡張型心筋症から、さらには心筋梗塞などでダメージを受けた心筋への直接的なアプローチも可能な斬新なアイデアが評価できるし、成果のマイルストーンもクリアしている。いろいろなステージの臓器不全（心不全）がある中、薬の効果は期待できないけれども回復が期待できる患者への治療法としてまず試行する有効なアプローチであろう。細胞があると審査が長引き、ハードルも一気に高くなるので、本テーマは、細胞を含まない方法をとっており、早期に実用化に進むことが期待できる。

しかしながら、本テーマ自体が、多くのコンセプトの集約的なプランニングになっていることより、どこに重点が置かれているかわかりづらい。例えば、幹細胞ニッチ形成、幹細胞の誘導、幹細胞の分化促進とプログラム自体は整合性がとれているように見えるが、その内容は、個々の研究レベルにとどまっておき、これらがどのように統合的に行われるかの戦略的スキームの提示が必要となる。実用化、事業化を考える場合、単に培養レベルの結果をすぐに反映させることは困難であり、また ONO-1301 に関しても、用いる根拠が曖昧であり、より科学的根拠を示す必要がある。また、はたして、幹細胞ニッチに作用するのかの根源的な疑問、米国でかつて研究され、効果は限定とされ、開発中止になったデバイスを踏襲している点にも不安感がある。吸収糸を使用すれば、問題となる拡張不全を防止しようと説明しているが、疑問が残る。さらに、中心となる幹細胞ニッチの候補因子が雑多であり、これらの validation を出来るだけ早期に実現する事が望まれる。

<肯定的意見>

- 重症心不全という非常に重要な課題に関し、そのデバイスを開発とするサブプロジェクトであり、その重要性は言うまでもない。本プロジェクト推進者はこれまでの実績をもとに、従来の方法に改良を加えるとともに、新たな切り口での治療を目指している点、非常に斬新で有意義な研究である。また、研究進行に伴い、研究サポートする企業や大学を積極的に取り込んでいる点も実用化を考えるうえで、重要である。
- 心臓に存在する幹細胞ニッチを意識した治療デバイスは画期的であり、従来の拡張型心筋症から、さらには心筋梗塞などでダメージを受けた心筋への直接的なアプローチも可能な斬新なアイデアが評価できるし、成果のマイルストーンもクリアしている。

- 新しいアプローチを取り入れた挑戦的な取り組みであり、好感をもった。いろいろなステージの臓器不全（心不全）がある中、薬の効果は期待できないけれども回復が期待できる患者への治療法としてまず試行する有効なアプローチと思われる。細胞があると審査が長引き、ハードルも一気に高くなるので、本テーマは、細胞を含まない方法をとっており、早期に実用化に進むことが期待できる。心筋ネットのアプローチは人工臓器的にも低侵襲医療の点でも発展性があるテーマであり、興味深く、ぜひ成功させてほしい。次に細胞を入れてのデバイスという発展性もある。
- ドナー心の不足は明らかであり、人工心臓からの weaning (離脱) に向けた試みは評価される。幹細胞が増殖化しやすい環境を考える手法も着眼点として面白い。
- 幹細胞ニッチの制御を心筋サポートのプラットフォームに組み入れる技術の開発は新規性、独創性が高く評価できる。
- 細胞外マトリックスおよびサイトカイン等の徐放制御などが本テーマの実用化の鍵である。これらは、高分子化学領域の研究課題である。経験豊富な化学研究者が参画分担しているが、更に間口を広げて化学企業の参画を促して、新しくかつ、もう少し特異的な徐放性の制御性をもつ機能性高分子の開発に積極的に取り組んで行ってはどうか。

<問題点・改善すべき点>

- 本プログラム自体が、多くのコンセプトの集約的なプランニングになっていることより、どこに重点が置かれているかわかりづらい。例えば、幹細胞ニッチ形成、幹細胞の誘導、幹細胞の分化促進とプログラム自体は整合性がとれているように見えるが、その内容は、個々の研究レベルにとどまっており、これらがどのように統合的に行われるかの戦略的スキームの提示が必要となる。実用化、事業化を考える場合、単に培養レベルの結果をすぐに反映させることは困難であり、また ONO-1301 に関しても、用いる根拠が曖昧であり、より科学的根拠を示す必要があると思う。事業推進者は最も先端的な心臓手術を行っており、世界的にも注目を浴びていることもあり、余り奇を狙ったものではなく、先端技術の延長上の研究で実用化を目指すべきである。
- はたして、幹細胞ニッチに作用するのかの根源的な疑問、米国ですでに開発中止になったデバイスを踏襲している点での不安感がある。さらに今後いくつもの幸運が積み重ならない限り実用化は出来ないであろう。現時点で考えられる実用化は ONO-1301 のみか……

- かつて研究され、効果は限定とされた **Acon Cap** を再度使っている。吸収糸を使用すれば、問題となる拡張不全を防止しようと説明しているが、疑問が残る。
- 中間評価の段階で、中心となる幹細胞ニッチの候補因子が雑多であり、これらの **validation** (バリデーション; 要求に対して、正しいものが定義されているか否かを検証する際に用いる用語) を出来るだけ早期に実現する事が望まれる。
- このような治療が必要になる心臓は、細胞が少なく線維化が進んでいる場合がほとんどなので、細胞なしに、材料だけでどこまで再生が期待できるか、その効果が心配される。
ニッチ環境整備として、ラミニン、インテグリンに着目しているが、線維芽細胞にとってもそれらは増殖の好条件であり、かえって線維化が進まないか危惧する。血管新生を期待して **b-FGF** 等を投与することもあるかと思うが、これも線維芽細胞の増殖因子であり、線維芽細胞の抑制、線維化の抑制が今後鍵になるのではないかと思う。

<その他の意見>

- ・ **ONO-1301** に関する実験結果は興味深く、臨床応用が期待される。
- ・ 研究チームの構成は多彩であり、それぞれの分野でトップの研究実力を有する構成となっている。
- ・ 幹細胞ニッチ自体、学術的にわかっていないことも多いのでその解明が待たれる。また、幹細胞誘導剤の効果にも期待する。また、これらの解明、効果の要素技術が進めば、再生医療全体への波及性も大きい。
加えて、このアプローチでは、バイオマテリアル技術の貢献がとても大きいと思うので、新しい材料技術の開発と、その実用化をぜひ進めて欲しい。
ネットから因子が放出される場合は心外膜からの薬剤放出となるが、血管はいいとしても、心筋細胞はうまく誘導できるのか、このアプローチだけでどこまで回復するか、課題である。
ぜひ、内視鏡からの低侵襲ネット装着手術を実現してほしい。

2. 2 Muse 細胞を用いた in situ stem cell therapy の開発

間葉系幹細胞は、現在の再生医療で最も注目を浴びている分野であり、その中でも多様性を有する Muse 細胞を用いた再生医療は特に注目に値する研究である。iPS 細胞の腫瘍形成性は実用上大きな障壁であることが遍く知られるが、癌化しない幹細胞の発見は画期的で、Muse 細胞のもつポテンシャルが、現在の治療レベルを引き上げる可能性を秘めており、その応用が期待される。ぜひ臨床治療の現場に恩恵を届けてほしい。企業が事業化の主体となっており、本気度が感じられ、実用化が期待できる。

Muse 細胞は国として全面的に支援すべき再生医療の貴重なシーズであり、他家移植による手法はこれまでの再生医療を根本から変えうる戦略となりうる。in situ stem cell therapy がもし本当に実用化されれば夢のような技術である。夢はあるが実用化の道のり、産業化の道のりがなかなか描けない技術に対して国が支援してゆくという姿勢も肯定的に評価できる。

しかしながら、実用化、産業化に対するシナリオが十分でない。また、Muse 細胞を用いる際の問題点、安全性などに関する理論構築、実験が十分とは言えない。特に、有効性ばかりが強調されすぎており、安全性に関する真摯な取り組みが不可欠である。言い換えれば、安全性の証明がいずれ問題になる可能性がある。

産業化が広がりそうなのに、儲かるところを諸外国に取られないよう、知財をおさえる、先んじてモデルを作るなどの注意が必要である。

<肯定的意見>

- 間葉系幹細胞は、現在の再生医療で最も注目を浴びている分野であり、その中でも多様性を有する Muse 細胞を用いた再生医療は特に注目に値する研究である。事業推進者の発見した Muse 細胞は抗炎症作用、組織修復作用はもとより、分化させたのちの再生医療にも用いることができることより、種々の使用法が考えられる。iPS との違いも明確であることも説明されており、新たな幹細胞研究としての位置づけも高い。
- iPS 細胞の腫瘍形成性は実用上大きな障壁であることが遍く知られるところとなっている。実用的観点からは、Muse 細胞はこの欠点を呈しないとされているので、これは大発見である。一気に研究資金を投じて研究を推進すべきである。
- いくつかの遺伝子を導入する iPS 細胞を用いた方法に比し、より安全で免疫反応も考える必要がない。Muse 細胞発見は画期的で、その応用が期待される。
- 今回の報告より、癌化しない幹細胞として、Muse 細胞がもつ臨床応用およ

び事業化のポテンシャルは極めて高いことが予想された。現在、臨床応用されている培養表皮は、薄く、皮膚付属器がないため、呼吸できず、破れやすい皮膚しか再生できていない。これらの致命的欠点を補うべく、過去にさまざまな研究が試行されているが、培養表皮が 1980 年代に開発されて以来、質的向上はなされていない。Muse 細胞のもつポテンシャルが、現在の治療レベルを引き上げる可能性を秘めている。

- Muse 細胞のポテンシャルが存分に示された。自分の Muse 細胞を凍結保存しておいてもいいかもしれないとさえ思った。ぜひ臨床治療の現場に恩恵を届けてほしい。
企業が事業化の主体となっており、本気度が感じられ、実用化が期待できる。
- Muse 細胞は国として全面的に支援すべき再生医療の貴重なシーズであり、他家移植による手法はこれまでの再生医療を根本から変えうる戦略となりうる。実用化に向けての専門の企業がバックアップしており、権利の一元化という観点から評価できる。
- *in situ stem cell therapy* がもし本当に実用化されれば夢のような技術である。夢はあるが実用化の道のり、産業化の道のりがなかなか描けない技術に対して国が支援してゆくと言う姿勢も肯定的に評価できる。

<問題点・改善すべき点>

- 実用化（厚労省）、産業化（保険適応以外の白斑治療）に対するシナリオが稚拙である。
- Muse 細胞の素晴らしさを強調するあまり、本細胞を用いる際の問題点、安全性などに関する理論構築、実験が十分であるとは言えない。
また、実験室レベル、前臨床までは問題ないが、事業化、実用化に関しては大いに疑問が残る。
Muse 細胞のままの移植に力点を置くのか、iPS との違いを強調して細胞を分化させたのちに、移植するのかまだまだクリアしなければならない問題が多々ある。
- 幹細胞は想定外の細胞や組織に分化すると、ある意味テラトーマでもあるので、その心配を解消すること、安全性の証明がいずれ問題になる可能性がある。
大量生産や組織・臓器モデルなど、産業化が広がりそうだけに、儲かるところを諸外国に取られないよう、知財をおさえる、先んじてモデルを作るなどの注意が必要。
- Muse 細胞遊走因子を同定することも重要だが、Muse 細胞そのものの採取法、増殖法を確立して、病変部位に注入する方法の方がむしろ実用的と思わ

れる。

- 骨髄細胞由来の幹細胞が悪性化する報告が散見され、そのことがコンセンサスとして認められつつある点を考慮すると、癌化しない細胞として高い価値を示す Muse 細胞の採取部位を明らかにする必要がある。臨床応用を 2 領域（脳梗塞および白斑）に制限しているが、今後、他領域の治療においても発展的展開が期待される。
- 製品化には細胞の品質管理と、培養液の開発が重要であり、今後の課題である。
細胞のがん化などの安全性の徹底的な研究が必要である。
- ステントに遊走因子を担持させるのであれば、徐放性材料の開発が急務であるので高分子、化学研究者を早くから巻き込んで総合的に推進すべき。

<その他の意見>

- ・ 実用化の疾患対象を脳梗塞と白斑症に絞り込んでいるが、Muse 細胞のオリジン（採取組織）によって、その治療効果に差異がないかどうか等の細かい検証が必要である。
- ・ 脳梗塞モデルについて、脳の再生医療は生命倫理的に抵抗がある人が多い。その対応が必要。
- ・ 個人的には非常に応援するし、正しい道筋を示せば大きく成長する可能性はあり。

2. 3 生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発

事業実施者は一貫して軟骨の再生を行っており、その着実な研究手法は成果を実用化するという意味でも最短な方法を取っている。また一步実用化に近づきつつあるテーマである。新しい足場の検討も良い。3次元硬組織の再生誘導は、世界的に動物レベルにおいても成功例がなく極めて困難な技術として認識されている。そのため、小動物レベルでの基盤技術の確立は必須であり、本研究グループにより数多くの実験がなされている。

対象疾患である変形性関節症は保存療法が基本であるが、本研究による新規修復療法の開発意義は社会的に大である。特に、自立成熟型臓器再生デバイスの導入は画期的な治療に繋がると期待できる。

また、軟骨再生の臨床応用で色々な材料と複合化するなど、多くの要素技術研究に成果が得られると期待できる。

しかしながら、軟骨の再生に関しては、他のグループも積極的に治験段階に入っており、その意味からすれば、本研究がまだ動物レベルであることの説明が必要となる。どのケースでは、従来の方法では有効性がないが、本法では有効性が高いことを示さなければならない。今後他の細胞移植軟骨再生法との差別化が必要となる。また、多くの要素技術が盛り込まれているので、それら全ての安全性の検証と有効性を実証する事の複雑さが懸念される。どのように集約され最終的技術として構築されていくのか、その具体的プロセスが不明瞭であり、特に Auto でいくのか Allo で行くのかさえ決まっていない事業化には前途多難さを感じる。さらに、研究グループ内の役割分担が不明瞭な点は戦略的に不利である。

<肯定的意見>

- 事業推進者は一貫して軟骨の再生を行っており、その研究の発展の仕方も従来の研究の問題点を克服するという形で行われていることより、その着実な研究手法は成果を実用化するという意味でも最短な方法を取っていることは特記すべきである。
また、評価を安全性、機能性などの面からチェックすることもなされており、その点も評価される。
- 皮膚の再生医療と同じく非常に古くから実用化を模索されてきた臓器である軟骨。また一步実用化に近づきつつあるプロジェクトである。新しい足場の検討も良い。
- 個々の基盤技術を重ね上げて、最終的に臨床的有効性を示す高い技術として集約しよう、とする意図がうかがわれた。研究グループは、関節再生には、
(1) 加重に耐えること、(2) 軟骨下骨があること、(3) 大きな骨再建を伴

うこと、を条件としてあげ、これらの問題点を解決するため、種々の実験が試行され、詳細、緻密な報告がなされた。3次元硬組織の再生誘導は、世界的に動物レベルにおいても成功例がなく極めて困難な技術として認識されている。そのため、小動物レベルでの基盤技術の確立は必須であり、本研究グループにより数多くの実験がなされている。

- 対象疾患である変形性関節症は保存療法が基本であるが、本研究による新規修復療法の開発意義は社会的に大である。特に、自立成熟型臓器再生デバイスの導入は画期的な治療に繋がると期待できる。
- 軟骨再生の臨床応用の大きな課題は、小さい軟骨片をどのように移植して安定的に機能するように出来るかという点にある。色々な材料と複合化するなどの検討を多面的に実施しているので、実用化研究という側面からみると多くの要素技術研究に成果が得られると期待できる。
- 細胞を用いずに臨床応用を目指した前プロジェクトを前進させて、細胞を含む複合組織の実用を目指した点は評価できる。
- 再生医療の3つのプロジェクトの中では、報告を聞く限り最も進んでいると考えられ、実用化が期待される。

<問題点・改善すべき点>

- 軟骨の再生に関しては、他のグループも積極的に治験段階に入っており、その意味からすれば、本研究がまだ動物レベルであることの説明が必要となる。どのケースでは、従来の方法では有効性がないが、本法では有効性が高いことを示さなければならない。
論文や、特許が多いことと、本研究が実用化するかは別の話であることより、今後、他の細胞移植軟骨再生法との差別化が必要となる。
- 多くの要素技術が盛り込まれているので、それら全ての安全性の検証と有効性を実証する事の複雑さが懸念される。
- 本研究では、個々の基盤技術が、今後、どのように集約され最終的技術として構築されていくのか、その具体的プロセスが不明瞭であった。また、研究グループ内の役割分担が不明瞭な点は戦略的に不利である。また、研究グループが基盤技術と考えている個々の技術、例えば中空糸モジュールの導入などは魅力的技術ではあるが真に有効な技術となりえるかどうか、中心軸となる基盤技術や概念が明確でないため本プロジェクトには戦術的疑問の余地があると感じた。具体的には、(1)細胞培養法、(2)サイトカインの種類、時期、(3)スcaffolds、などにおける個々の基盤技術は示されているが、これらを集約して小動物モデルにおいて再生関節を作成してその実体を示すこと、および本技術が有効であったことを示す具体的実験データを提示す

ることが求められる。研究グループは、大きな骨組織を誘導するために実験を追加試行しているが、最終目標に到達することは極めて困難であろうことが危惧される。NEDO プロジェクトが事業化を目指す視点から、本研究における最終目的の設定範囲と高さを再検討する必要があると思われる。

- 事業化までの明らかな道筋が描ききれていない。特に Auto でいくのか Allo でいくのかさえ決まっていない事業化には前途多難さを感じる。
- 軟骨細胞への酸素供給をねらって中空糸モジュールを利用したが、体重がかかる軟骨なので中空糸が機械的強度を落としたり、緩みや亀裂崩壊の原因になったり、さらには異物にならないか危惧される。
チタンメッシュは術当初の形成には便利だが、人工物の埋め込みに共通する古くからの問題であるが、長期になると緩みやがたつきが出て来ないのか心配。メッシュだと新生骨がめり込んで、緩みで取り外しがかえって困難にならないか？

<その他の意見>

- ・ 実用化の見通しが、平成 32 年頃と、相当先を見越しているが、研究費の性格上、その期間短縮をはかる相当の工夫が必要である。
- ・ 上記意見と表裏の関係にあるが、盛りだくさんの計画で全部を目標レベルまで進めることに形式的にこだわることなく、可能性が見えた課題について注力して、着実な成果を獲得することが望ましいと私は考える。
- ・ 動物実験が行われているが、4 つ足動物と人間では加重が異なるので、機械的な評価などは別に必要になるのではないか。

新規ハイドロゲル材料が提案されているが、ぜひ、医療材料として使えるように治験を通すなど考慮してほしい。臨床で使える新規材料が 1 つ増えるだけでも、再生医療の治療の範囲は大きく広がると思われる。

2. 4 小柄な患者に適用できる植込み型補助人工心臓の開発

本テーマは、小柄な日本人に合った、また現在優れた植込型人工心臓がない小児用人工心臓に着目した研究で意義がある。また、これまでの人工心臓の小型化への問題点をクリアしながら開発を進めている点、その開発に民間企業が密接に関係している点、さらに、国家的にサポートしなければならない開発研究である点など、NEDO プロジェクトとして成果が期待されるプログラムである。単なる収益や効率のみを第一とする功利主義的な取り組みでは決して実現しえないテーマであり、社会的意義、公共性の意味から NEDO で取り組む重要な意義がある。また、人道的意義が非常に強い。

高い信頼性が要求される新しいポンプや医療機器の製造や薬事等にそれぞれ力量や経験のある企業がしっかり組み込まれて運営されている。中間目標も順調に達成されている。

しかしながら、成人用人工心臓が平成 26 年より治験、小柄患者用が平成 29 年より治験というのは、世界における埋め込み型心臓の開発現状から考えると、あまりにも時間がかかりすぎる。世界的にみても先行する device のひとつであり、開発・製品化のスピードアップが必要である。

<肯定的意見>

- 小柄な日本人に合った、また現在優れた植込型人工心臓がない小児用人工心臓に着目した研究で意義がある。
- 本研究は、小柄な患者すなわち女性や小児の植え込み型補助心臓の開発であり、これまでの人工心臓の技術の小型化への問題点をクリアしながら開発を進めている点、さらにその開発に民間企業が密接の関係している点、さらに、国家的にサポートしなければならない開発研究であることなど、NEDO プロジェクトとして成果が期待されるプログラムである。これまでの段階でも十分な成果が得られている。また、感染を防止するためのスキンボタン方法もとられていることは特記すべきことである。
- 機能が再生するまで代替できない再生医療に比べて、人工心臓は心不全治療においての機能代替の有効性は即効的である。「次世代機能代替技術の研究開発」のテーマに直に適合するテーマである。
現状の人工心臓でカバーできない小柄な患者を対象としようとした点は、その恩恵にあずかれる患者を増やす取り組みで、その意義は高く評価する。
また、単なる収益や効率のみを第一とする功利主義的な取り組みでは決して実現しえないテーマであり、社会的意義、公共性の意味から NEDO で取り組む重要な意義がある。
- 人道的意義が非常に強い。

- 本研究の社会的意義は大きく、中間目標も順調に達成されている。
- 臓器移植法が改正になって子供の心移植の機会が増えるがドナー待機患者が増加する。必要な医療機器である。また、高い信頼性が要求される新しいポンプや医療機器の製造や薬事等にそれぞれ力量や経験のある企業がしっかり組み込まれて運営されている。また、これまで長年にわたり人工心臓研究をライフワークとしてきた医工学者が沢山参加している。妙中先生は、ドナー待機だから 100%補助に近い条件での運転とのご説明だったが、先天性心疾患の手術後の補助、ECMO など小さなポンプで抗血栓性の良いものができれば幅広い用途があるのではないかと感じた。

<問題点・改善すべき点>

- 問題としては、何といたってもそのスピードにある。成人用人工心臓が H26 より治験、小柄患者用が H29 より治験というのは、世界における埋め込み型心臓の開發現状から考えると、あまりにも時間がかかりすぎる。成人用人工心臓での問題点の解決が行われれば、小柄患者用独自の問題点のみの開発になることを考えると、そのスピードアップは望まれるところである。
 - 世界的にみても先行する device のひとつであり、臨床治験を急ぐ必要がある。
 - 実用化に向けては、やはり治験数の確保が心配される点である。
 - 現状の人工心臓適応の患者基準からすると、小柄な患者に限ると適応対象患者自体数は少なく、収益性が期待できない。事業性をいかに保って行くか？如何に事業を継続するかが問題となる。今から対策を考えていく必要がある。
(子供や小柄な患者に限るべきではない。子供を対象とするとサイズはまだ大きいし、幼児や新生児用も準備せねばならない。)
- 独国では企業が社会的意義から自社開発を進め、米国では国家プロジェクトで 5 種の子供用の人工心臓の開発が進められてきた。最近、そのプロジェクトで開発されたデバイスの一つが欧州で初めて小児の臨床で使われ、実用の域に来ている。このような状況からすると、実用デバイスを目指す以上、開発・製品化のスピードアップが必要。

<その他の意見>

- ・ 乳児に使用する、より小型化した device の開発が必要。
- ・ 大動物での 3 ヶ月間の生存達成を一次目標としているが、この成果が、ヒトでの臨床の「長期間使用可能」という観点にどれだけ適合するか明確ではない。
- ・ 体重 15kg 程度で 50%補助位で血栓性などに問題がない範囲まで広げて考

えた時には、もっと小型のものも同時にチャレンジした方が良いのではないか？

時間が無くて質疑応答の時間内に十分お話できませんでしたが、EF(拍出率)が低い条件、もっと小型のタイプも同時開発を促進することが実用上からも薬事費用負担軽減上も良いのではないか？

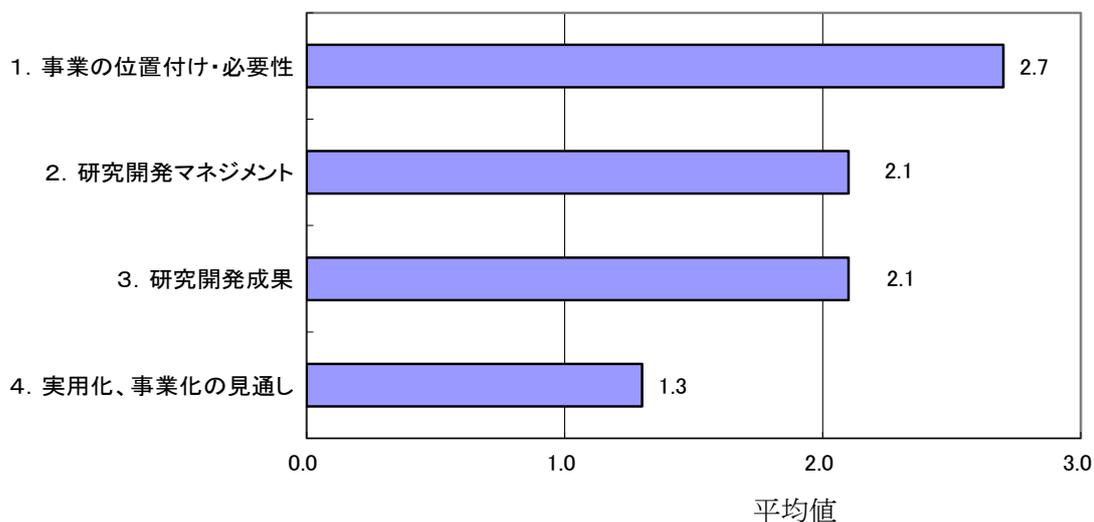
- 小柄な患者だけでなく全患者を対象に考えてはどうか？全心拍出量の一部の補助だけでも劇的に改善する患者は多いと考えられるので、心不全に対する Partial Assist の効果を示せば、Partial assist device としての意義を訴えることができる。(すでに欧米で研究され実証されている可能性もあるが、それらを引用文献として並べれば意義を強く主張できる。)

日本には、テルモやサンメディカルなどの大人用実用デバイスがあるので、OEM で共有パーツを利用するなどすれば、電源関係の部品や材料、製造技術など完成された部品が最初から流用できるのでスピードアップにつながるのではないか。また、その方がテルモやサンメディカルの下請け部門や材料供給会社に仕事が回り、日本の人工心臓産業振興にも望ましいのではないかとも思うが、ぜひ一度検討してはどうかと思う。

NEDO、経産省には、コーディネーターとして積極的に活動支援を期待したい。すなわち、上記案の提言や仲介役など、あるいは関連技術の他分野への応用展開や流用先を探し紹介する、また、他分野にある高度な技術・企業を紹介するなどのマッチング活動を積極的に行って、後方支援を期待したい。

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) | | | | | | | |
|--------------------|-----|--------|---|---|---|---|---|---|--|
| | | A | A | A | A | A | B | B | |
| 1. 事業の位置付け・必要性について | 2.7 | A | A | A | A | A | B | B | |
| 2. 研究開発マネジメントについて | 2.1 | A | B | A | B | B | B | C | |
| 3. 研究開発成果について | 2.1 | A | A | B | B | B | B | C | |
| 4. 実用化、事業化の見通しについて | 1.3 | B | C | C | B | C | C | C | |

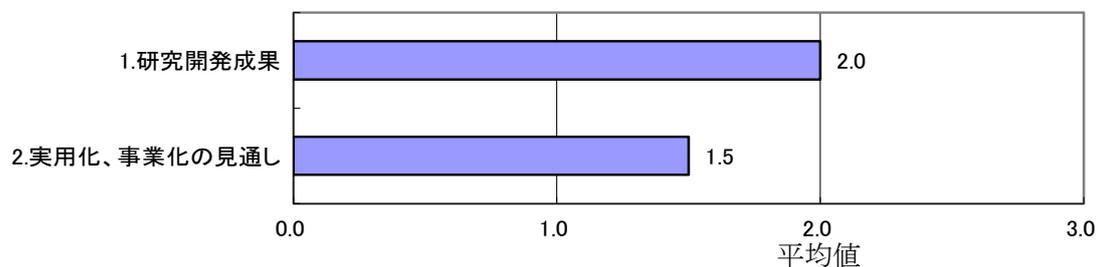
(注) A=3, B=2, C=1, D=0 として事務局が数値に換算し、平均値を算出。

〈判定基準〉

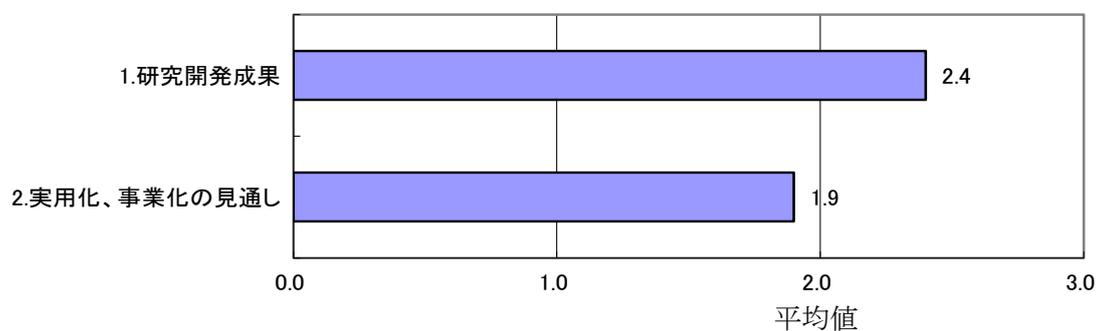
| | |
|--------------------|--------------------|
| 1. 事業の位置付け・必要性について | 3. 研究開発成果について |
| ・非常に重要 →A | ・非常によい →A |
| ・重要 →B | ・よい →B |
| ・概ね妥当 →C | ・概ね妥当 →C |
| ・妥当性がない、又は失われた →D | ・妥当とはいえない →D |
| 2. 研究開発マネジメントについて | 4. 実用化、事業化の見通しについて |
| ・非常によい →A | ・明確 →A |
| ・よい →B | ・妥当 →B |
| ・概ね適切 →C | ・概ね妥当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

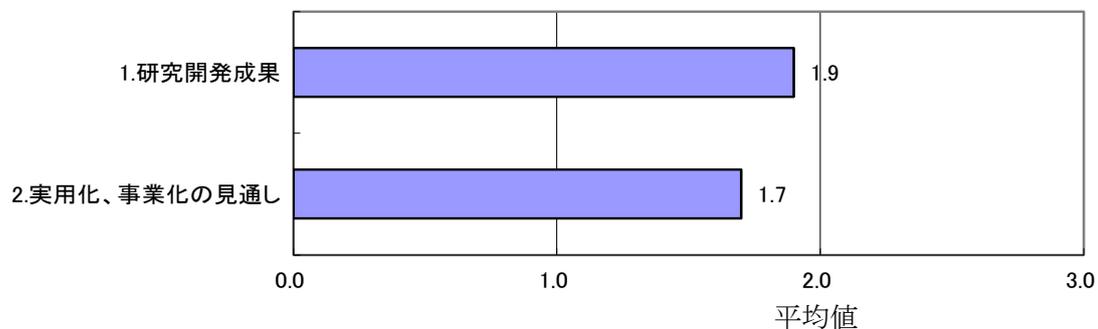
3. 2. 1 幹細胞ニッチ制御による自己組織再生型心血管デバイスの開発



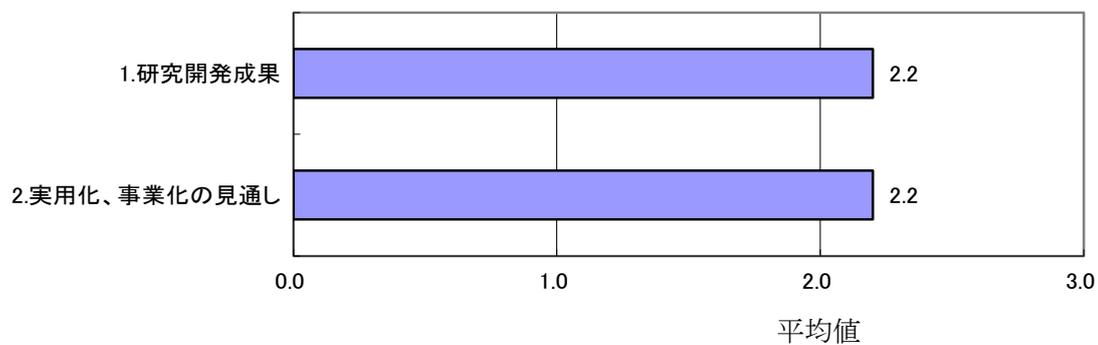
3. 2. 2 Muse細胞を用いた in situ stem cell therapy の開発



3. 2. 3 生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発



3. 2. 4 小柄な患者に適用できる植込み型補助人工心臓の開発



| 個別テーマ名と評価項目 | 平均値 | 素点 (注) | | | | | | | |
|---|-----|--------|---|---|---|---|---|---|--|
| 3. 2. 1 幹細胞ニッチ制御による自己組織再生型心血管デバイスの開発 | | | | | | | | | |
| 1. 研究開発成果について | 2.0 | A | C | / | A | B | B | C | |
| 2. 実用化、事業化の見通しについて | 1.5 | B | C | / | B | B | C | C | |
| 3. 2. 2 Muse 細胞を用いた in situ stem cell therapy の開発 | | | | | | | | | |
| 1. 研究開発成果について | 2.4 | A | A | A | A | B | B | C | |
| 2. 実用化、事業化の見通しについて | 1.9 | B | B | A | B | B | C | C | |
| 3. 2. 3 生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発 | | | | | | | | | |
| 1. 研究開発成果について | 1.9 | B | B | B | A | C | B | C | |
| 2. 実用化、事業化の見通しについて | 1.7 | B | C | C | B | B | B | B | |
| 3. 2. 4 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. 研究開発成果について | 2.2 | A | A | / | B | C | B | B | |
| 2. 実用化、事業化の見通しについて | 2.2 | A | A | / | B | C | B | B | |

(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

- ・非常によい
- ・よい
- ・概ね適切
- ・適切とはいえない

2. 実用化、事業化の見通しについて

- A ・明確
- B ・妥当
- C ・概ね妥当であるが、課題あり
- D ・見通しが不明

以上

第2章 評価対象プロジェクト

事業原簿

次ページより、当該事業の事業原簿を示す。

「次世代機能代替技術の研究開発」

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 プロジェクト用語集

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 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-2
- 2. 事業の背景・目的・位置付け I-5

II. 研究開発マネジメントについて

- 1. 事業の目標 II-1
 - 1.1 事業全体の目標 II-1
 - 1.2 研究開発の目標 II-1
 - 1.3 過去事業の取り組みとその評価 II-3
- 2. 事業の計画内容 II-3
 - 2.1 研究開発の内容 II-3
 - 2.2 研究開発の実施体制 II-11
 - 2.3 研究開発の運営管理 II-14
 - 2.4 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 II-16
- 3. 情勢変化への対応 II-16
 - 3.1 加速制度を活用した予算措置 II-16
 - 3.2 実施体制、実施項目の変更による措置 II-17
- 4. 評価に関する事項 II-17

III. 研究開発成果について

- 1. 事業全体の成果 III-1
- 2. 研究開発項目毎の成果 III-1
 - 2.1 中間目標の達成度 III-1
 - 2.2 研究成果内容 III-4
 - 2.3 最終目標の達成可能性 III-19

IV. 実用化、事業化の見通しについて

- 1. 実用化・事業化の見通しの観点 IV-1
- 2. 研究開発項目毎の実用化・事業化の見通し IV-1

(添付資料)

- ・プロジェクト基本計画
- ・技術戦略マップ(分野別技術ロードマップ)
- ・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)
- ・特許論文リスト

概要

| | | | |
|---------------|---|----------|------------|
| | | 作成日 | 平成24年5月23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／次世代機能代替技術研究開発事業 | | |
| 事業（プロジェクト）名 | 次世代機能代替技術の研究開発 | プロジェクト番号 | P10004 |
| 担当推進部/担当者 | バイオテクノロジー・医療技術部 森本幸博・勢藤陽子・古郷哲哉 （24年5月現在） バイオテクノロジー・医療技術部 貴志治夫（22年6月～22年9月） | | |
| 0. 事業の概要 | <p>従来の医療技術では治療が困難であった疾病を治療することが可能となる技術の確立、および心臓移植までの長期待機治療が在宅で可能となる技術の確立を目指す。これらにより、新たな治療法を提供することで国民全体の医療に貢献し、医療産業の活性化にもつながることをねらいとする。</p> <p>本プロジェクトは2つの大きな研究開発に分かれ、その下の合計4つのサブプロジェクトにより構成される。</p> <p>■次世代再生医療技術の研究開発</p> <p>（1）幹細胞ニッチ制御による自己組織再生型心血管デバイスの開発</p> <p>（2）Muse細胞を用いた in situ stem cell therapy の開発</p> <p>（3）生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発</p> <p>■次世代心機能代替治療技術の研究開発</p> <p>（4）小柄な患者に適用できる植込み型補助人工心臓の開発</p> | | |

| | |
|---------------------------|---|
| <p>I. 事業の位置付け・必要性について</p> | <p>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。</p> <p>これらの現状に対して、本プロジェクトは、国民が健康で安心して暮らせる社会の実現を目的とする「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ものであり、また「技術戦略マップ 2009（経済産業省）」における医療機器分野の技術マップにおいて「安全・安定で早期退院ができる機能代替治療／身体機能の代替、インプラント」に位置付けられている。また、「新成長戦略～「元気な日本」復活のシナリオ～」(平成 22 年 6 月)では、ライフ・イノベーションによる健康大国戦略の中で、再生医療等の先端医療技術の研究開発・実用化を促進することが掲げられている。</p> <p>本プロジェクトでは、先天的あるいは事故・病気・老化等により後天的に失われた組織・器官・機能等を補助・代替し、機能が低下した臓器・器官の機能回復を実現するための医療機器等の開発・実用化に向けた研究を行うべく、それぞれの目的に対するサブプロジェクトを策定し、プロジェクトを実施している。本プロジェクトの運営にあたっては、ハイリスクな医療機器等の開発を担当する企業のみならず、臨床観点からの助言を行う大学等の役割が不可欠であり、これらの機関をつなげ医療産業分野の競争力向上を担う NEDO の支援体制が必要である。</p> |
| <p>II. 研究開発マネジメントについて</p> | |
| <p>事業の目標</p> | <p>「次世代再生医療技術の研究開発」では、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を開発する。また、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。加えて、円滑に実用化が出来るように、本プロジェクト終了時には臨床試験を開始するのに十分な前臨床試験データを蓄積する。</p> <p>また、「次世代心機能代替治療技術の研究開発」では、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。加えて、本プロジェクト終了後円滑に臨床試験の実施が可能となる装置を完成させることを目標とし、有効性及び安全性を十分に検証する。</p> <p>サブプロジェクトごとの中間目標、最終目標は以下の通り。</p> <p><u>中間目標（平成 24 年度末）</u></p> <p>(1) 幹細胞ニッチ制御による自己組織再生型心血管デバイスの開発：</p> |

○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。○候補幹細胞誘導・分化促進因子の治療効果を確認する。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、治療効果を得る。

(2) Muse 細胞を用いた in situ stem cell therapy の開発：

【脳梗塞モデル】○Muse細胞の遊走因子候補を同定する。○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する。○Muse細胞又は神経系に分化誘導した細胞の移植による治療効果を確認(予備実験)する。

【白斑症モデル】○Muse細胞から色素細胞への分化誘導法を確立する。○Muse細胞由来色素細胞を用いた3次元培養皮膚を作製する。○マウス等への移植の検討を行う。

(3) 生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発：

○少量の細胞を生体内で増殖・成熟させるための細胞増殖因子等の候補因子の効果を確認する。○自律成熟型再生デバイスの大動物実験を開始できるプロトタイプを作製する。○有効性・安全性に関して、低侵襲で高精度な評価技術を選定する。○開発する再生デバイスを低侵襲に植込む技術を選定する。

(4) 小柄な患者に適用できる植込み型補助人工心臓の開発：

○成人用ポンプを低流量用に設計変更するためには、様々な側面からの変更が必要となり、並行して開発を進めるが、中間目標としては最終目標に到達するために必要な以下(ア)～(ウ)の要素技術の少なくとも1つを組み込んだ植込み型補助人工心臓のプロトタイプを作製し、動物実験等性能評価試験に使用できるようにする。

(ア) 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の開発

・1～4 L/分の補助血流量に対応可能なポンプの実現に向けた技術を検討する。

(イ) 抗血栓性を高める技術の開発

・優れた抗血栓性を有するデザインや表面処理技術等を検討する。

(ウ) 長期使用を可能とする技術の開発

・感染対策及び溶血対策並びに耐久性の向上技術を検討する。

・成長への対応を可能とする技術を検討する。

・コントローラ等も含めた装置の小型・軽量化技術を検討する。

○プロトタイプ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う。

最終目標 (平成26年度末)

(1) 幹細胞ニッチ制御による自己組織再生型心血管デバイスの開発：

○ニッチ候補分子を組み合わせた人工基底膜を構築し、これに候補幹細胞誘導・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る。○新規幹細胞ニッチマトリックス包含デバイスへの候補因子徐放技術を開発し、これを用いて幹細胞ニッチデバイスを作製する。○セルフフリー型心血管再生デバイスとしての治療効果を大

| | | | | | | | | |
|--|--|--------------|-----------|----------|----------|-----------------|--------------|-------------|
| <p>動物モデルで検証する。○心筋再生デバイスにおいては、左室駆出率（EF）5%以上の改善、血管再生デバイスにおいては1ヶ月以内の自己組織化するセルフリー型心血管再生デバイスを作製する。</p> <p>（2）Muse細胞を用いた in situ stem cell therapy の開発： 【脳梗塞モデル】○モデル動物を用いて、Muse細胞の遊走促進による脳梗塞治療の有効性及び安全性の検証を行う。○Muse細胞遊走因子徐放剤を内径に塗布したステントを作製する。 【白斑症モデル】○Muse細胞由来色素細胞を用いた白斑治療用デバイスを作製する。○モデル動物を用いた有効性及び安全性の検討を行う。</p> <p>（3）生体内で自律的に成熟する臓器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。○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。</p> <p>（4）小柄な患者に適用できる植込み型補助人工心臓の開発： ○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、プロトタイプの植込み型補助人工心臓としての有効性及び機械的・電気的・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。</p> | | | | | | | | |
| 事業の計画内容 | サブプロジェクト | H22fy | H23fy | H24fy | H25fy | H26fy | | |
| | 幹細胞ニッチ制御による自己組織再生型心血管デバイスの開発 | プロトタイプデバイス設計 | → | 小動物による評価 | → | 大動物による有効性、安全性評価 | → | |
| | Muse細胞を用いた in situ stem cell therapy の開発 | → | 遊走因子探索、同定 | → | マウスによる評価 | → | 大動物等による有効性確認 | |
| | 生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発 | 細胞種、成長因子の同定 | → | 大動物による検証 | → | 大動物等による有効性試験 | → | 最終確認 |
| | 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 | → | 設計、試作、評価 | → | プロトタイプ | → | 設計、試作、評価、改良 |
| 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) | 会計・勘定 | H22fy | H23fy | H24fy | H25fy | H26fy | 総額 | |
| | 一般会計(委託) | 378 | 365 | 451 | — | — | 1,194 | |
| | 一般会計(2/3共同研究) | 72 | 53 | 62 | — | — | 187 | |
| | 加速予算(委託・一般勘定) | 0 | 190 | 0 | — | — | 190 | |

| | | | | | | | |
|-----------------------------|--|--|-----|-----|---|---|-------|
| 契約種類： (委託) (2/3 共同研究) | 総予算額 | 450 | 608 | 513 | — | — | 1,571 |
| 開発体制 | 経産省担当原課 | 商務情報政策局ヘルスケア産業課 医療・福祉機器産業室 | | | | | |
| | プロジェクトリーダー | プロジェクトリーダー：東京女子医科大学教授 岡野光夫 サブプロジェクトリーダー： ・大阪大学大学院医学系研究科教授 澤 芳樹 ・東北大学大学院医学系研究科教授 出澤真理 ・東京大学大学院医学系研究科教授 高戸 毅 ・国立循環器病研究センター副所長 妙中義之 | | | | | |
| | 委託先（再委託先等）・共同研究先（再委託先等） | <p>(1) 幹細胞ニッチ制御による自己組織再生型心血管デバイスの開発 【委託先】 大阪大学（小野薬品工業株式会社、京都大学、国立成育医療研究センター、金沢医科大学）、ニプロ株式会社 【共同研究先】 ニプロ株式会社</p> <p>(2) Muse 細胞を用いた in situ stem cell therapy の開発 【委託先】 株式会社 Clio、東北大学、京都大学、名古屋大学 【共同研究先】 株式会社 Clio（東北大学）</p> <p>(3) 生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発 【委託先】 東京大学、大阪保健医療大学、東京理科大学、神戸大学、野村ユニソン株式会社、大阪大学、株式会社ソーセル 【共同研究先】 野村ユニソン株式会社、株式会社スリー・ディー・マトリックス</p> <p>(4) 小柄な患者に適用できる植込み型補助人工心臓の開発 【委託先】 国立循環器病研究センター、三菱重工業株式会社（独立行政法人産業技術総合研究所）、ニプロ株式会社 【共同研究先】 三菱重工業株式会社、ニプロ株式会社</p> | | | | | |
| 情勢変化への対応 | <p>平成23年度に、研究開発をより促進させるために、以下の3件の加速財源投入を行った。</p> <p>①「幹細胞ニッチ制御による自己組織再生型心血管デバイスの開発」において、心筋ネットの他、他機関から心筋ネット素材を入手し、ネット素材そのものの物理的な締め付け効果を評価するとともに、これまで同定してきた幹細胞の分化因子等を組み合わせ、再生デバイスとしての「生物学的な治療効果」「物理的な締め付け効</p> | | | | | | |

| | | |
|---------------|---|---------------------------------|
| | <p>果」の相乗効果の程度を、大型動物を用いて評価を行い、プロトタイプ作製に要する検討期間を短縮した。 <金額：5千万円></p> <p>②「Muse 細胞を用いた in situ stem cell therapy の開発」において、細胞遊走観察装置および細胞分取装置を導入し、リアルタイムで遊走因子候補による Muse 細胞の遊走状態の解析を行い、遊走因子の能力を見極めるとともに、Muse 細胞を大量培養して動物実験による検証、解析を進め、Muse 細胞の遊走因子を組み込んだデバイスの設計を加速した。 <金額：9千万円></p> <p>③「生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発」において、自律再生に必要なとなる細胞投与密度を当初の目標値である 10 万細胞/mL から 1 万細胞/mL にまで減少させることを目的として、バイオマテリアル開発を中心に行っている研究に、新たに生体内要因という視点を加え、再生デバイスが移植される生体母床側の環境を細胞の増殖・分化に最適化させる研究開発を追加した。 <金額：5千万円></p> <p>平成 23 年度、平成 24 年度に、研究開発をより促進させるために、以下の実施体制変更ならびに実施項目変更を行った。</p> <p>①「幹細胞ニッチ制御による自己組織再生型心血管デバイスの開発」において、平成 23 年度に小野薬品工業株式会社を体制に加え、幹細胞誘因因子関係部分を強化、平成 24 年度に金沢医科大学を体制に加え、デバイスデザインの最適化関係部分を強化した。</p> <p>②「Muse 細胞を用いた in situ stem cell therapy の開発」において、23 年度に採択された NEDO プロジェクト「ヒト幹細胞産業応用促進基盤技術開発/ヒト幹細胞実用化に向けた評価基盤技術の開発/Muse 細胞の評価基盤技術開発」との実施内容の整理・統合・分割を行い、より効率的な運営体制とした。</p> | |
| 中間評価結果への対応 | — | |
| 評価に関する事項 | 事前評価 | 平成 21 年度に立ち上げ調査を実施の上基本計画を策定し、公募 |
| | 中間評価 | 平成 24 年度 中間評価実施 担当部：評価部 |
| | 事後評価 | 平成 27 年度 事後評価実施予定 担当部：評価部 |
| Ⅲ. 研究開発成果について | <p>以下に研究開発項目毎の成果をまとめる。</p> <p>(1) 幹細胞ニッチ制御による自己組織再生型心血管デバイスの開発</p> <p>幹細胞ニッチを構築する細胞外マトリックスを解明するため、組織幹細胞を可視化する技術を開発、その近傍に発現する基底膜分子を網羅的に検索し、複数の幹細胞ニッチ分子の候補蛋白質を同定した。また、ニッチ分子固相化する技術を開発し、in vitro での評価を行い、引き続き小動物での in vivo での評価に入った。</p> <p>幹細胞誘導因子の開発の項目では、幹細胞誘因分子群の一つである HMGB1 の機能発現メカニズムを詳細に解析、作用機序を明らかにし、傷害組織から産生される因子の徐放化ハイドロゲルとの組み合わせ投与の有効性をマウスで確認した。また低分子化合物の小野薬品工業製 ONO-1301 の心臓局所投与による幹細胞集積と心機能の改善が確認された。</p> <p>分化誘導因子の開発の項目では、マウス脂肪組織幹細胞を用いて網羅的スクリー</p> | |

ニングを行い、心筋細胞分化を促進する有望な因子を同定した。また、tamoxifen 誘導型 LacZ トランスジェニックマウスを用いた新生心筋の検出手法を用いて、当該因子が心筋梗塞後に幹細胞からの心筋分化を促進することを明らかにした。

自己組織再生型心血管デバイスの開発の項目では、薬物やタンパク質を効率よく徐放化することができるハイドロゲルの分子設計を行い、その効果を確認した。生体吸収性樹脂で作成した心臓ネットとハイドロゲルと幹細胞ニッチ分子や幹細胞誘導因子や低分子薬剤の複合化が可能となった。また既知の心筋サポートデバイスの設計上、疾患適応上の問題点を検討し、3次元モデル等を用いて、本デバイスの目的に合わせた独自のメッシュ状デバイスを設計した。

安全性評価のための技術開発では、再生組織における遺伝的安定性、移植安全性を客観的に評価するシステムのプロトコルを確立し、プロトタイプ的安全性に関する評価パッケージを明確にした。

有効性評価のための技術開発では、ブタ慢性期心筋梗塞モデルと、イヌ拡張型心筋症モデルで、これまでに報告のある心筋サポートデバイスと心機能改善効果に有用な低分子薬剤 ONO-1301 との組み合わせによるデバイスの心機能改善効果を検証し、本プロジェクトの基本コンセプトについての実現可能性を明確にした。

(2) Muse 細胞を用いた in situ stem cell therapy の開発

【脳梗塞モデル】 デバイスの開発のために、まず、Muse 細胞の遊走因子の探索を行った。遊走因子が Muse 細胞にシグナルを伝えるには、その遊走因子に対する受容体、すなわち膜タンパク質を通じて行うことが想定されることから、Muse 細胞及び非 Muse 細胞についてプロテオーム解析を行い、膜タンパク質のプロファイルを比較し、遊走因子の受容体となる可能性のある Muse 細胞に特徴的なタンパク質をリスト化した。この中から、他の生物種でも組織修復に関わる細胞の遊走に寄与する因子に絞り、検討を行なったところ、当該因子が Muse 細胞の遊走を誘引していることが in vitro 及び in vivo にて確認された。in vitro では、Boyden Chamber を用いて、濃度依存的に当該因子に Muse 細胞のみが遊走される細胞数が増加することを確認した。さらに精緻な解析を行うため、現在、TAXIScan を用いたリアルタイムでの Muse 細胞の遊走状態の観察を行なっている。in vivo では、当該因子を徐放させるハイドロゲルを免疫不全 SICD マウスの皮下に移植し、尾静脈から GFP でラベルされたヒト Muse 細胞を投与したところ、血管を超えて Muse 細胞が当該因子に向かって濃度依存的に遊走していることが確認された。また、Muse 細胞による脳梗塞治療の効果を調べるため、脳梗塞モデルラットを作製し、予備実験として、骨髄間葉系幹細胞を神経前駆細胞に分化誘導したものを、欠損部位の容量及び行動評価の両面において、有意に効果が確認された。

【白斑症モデル】

Muse 細胞に特定の誘導をかけることで、色素細胞に分化させる手法を確立した。この Muse 細胞由来色素細胞を用いて3次元培養皮膚を作製したところ、色素細胞が細胞層の底部に分布し、正常皮膚組織と同様の局在を示すことが確認された。今後は、この3次元培養皮膚の動物への皮膚移植を行い有効性及び安全性を検証すると

ともに、Muse 細胞由来色素細胞を用いた、より臨床応用を見据えたデバイスの開発を行う予定である。

(3) 生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発

細胞種の選定として、良好な増殖率を示し、軟骨分化特性に優れた細胞を選定した。次いで、増殖因子同定として、デバイス内での細胞大量培養を実現する条件を設定した。さらに、分化因子に関しては、成長因子含有微粒子徐放化システムを検討し、試作した。

微小人工骨として α -TCP製テトラポッド形状人工骨 (Tetrabone)の仕様決定を行った。また、外殻の仕様として2種類のチタンメッシュの仕様を検討した。さらに、細胞の配置法の検討として、使用する細胞の選別及び細胞担体である顆粒状人工骨への細胞の接着性の評価を行った。

非侵襲的に移植可能な自律再生デバイスとして、間葉系幹細胞の高速増幅無血清培地を開発した。さらに、組織配向性を獲得し、また生理活性物質除放出化により組織特異的分化能を高めた再生軟骨組織を開発するとともに、関節鏡視下移植可能とする骨軟骨再生エレメントを開発した。

自律再生を促進するため、細胞や成長因子を担持するハイドロゲルを開発した。具体的には、ゲル化のシステムを検討し、さらに、細胞の3次元包埋培養の検討、刺激因子の担持効果を検討した。

生分解性ポリマーであるポリ乳酸の特長に注目し、軟骨細胞培養時のスキャホルドとして成型するとともに培養細胞に栄養を供給し、排出物を除去でき、一定期間経過後は体内で分解可能という新規なポリ乳酸中空糸膜の開発を行った。

ポリ乳酸中空糸膜の分解性評価および捕捉性能試験を実施するとともに、ポリ乳酸中空糸を使用したモジュール作製を行い、細胞培養試験を実施し、細胞回収が可能であることを確認した。

ヌードマウス、ウサギの皮下、ならびにブタの関節内に、自律再生デバイス試作品を移植し、自律再生を確認した。

関節鏡視下に自律再生デバイスを移植する検討をおこなった。小サイズ人工骨の移植母床先での生物学的癒合の至適条件を検討し、再生軟骨-人工骨の連結・複合化、および骨軟骨再生の至適条件を決定した。

軟骨組織における自律再生を実現する足場素材ハイドロゲルとして、ペプチドハイドロゲルの開発を行い、そのゲル化能の特性評価を行った。現在、GMP生産を見据えた品質・安全性試験を実施している。

細胞培養を実施し、モジュールの容積などを検討している。また中空糸を曲げた時の圧力変化と流量変化を調べ、中空糸の形状を検討した。

滑膜由来幹細胞の安全性評価を遺伝子レベル、in vitro試験法、発癌性否定試験で実施した。

経時的に自律再生過程が観察可能な動物モデルを作製し、原材料と細胞の相互作用を評価した。さらに、安全性に関しては、自律再生デバイス試作品をヌードマウスに移植し、腫瘍形成などの安全性を確認した。

| | | | |
|----------------------|--|----------------------|---------------------------------|
| | <p>厚生労働省「関節軟骨再生に関する評価指標」および経済産業省医療機器開発ガイドライン策定事業を参考に評価試験候補を選定し、評価ガイドライン原案を検討した。</p> <p>(4) 小柄な患者に適用できる植込み型補助人工心臓の開発</p> <p>体重 15-30 キロの患者にも体内植込み可能な補助人工心臓システムとして、低流量運転に向けた流路設計、流動解析に着手した。小柄患者を想定した低流量運転時にも動圧軸受が正常に動作していることが明らかになった。</p> <p>周辺機器に関しては小柄患者用としてドライバ、携帯バッテリー、携帯バッテリー用充電器、商用電源変換装置の設計・製作を行った。</p> <p>電气的安全性試験として、携帯型駆動装置、携帯バッテリーとその充電器の電磁環境両立性試験に着手した。</p> <p>小児患者の循環では、血流量（平均毎分2リットル）および心拍数（毎分 100 拍）が成人と異なるため、小児拍動血流波形を再現する拍動機構を試作し、耐久試験回路の基本設計を進め、動作確認を行った。また、深刻な異常状態を検知するアルゴリズムを構築し、その有効性を評価するため、耐久試験回路を用いた基礎実験を実施し、異常の種類を適切に検出可能であることを確認した。</p> <p>動物実験による血液ポンプの事前評価法として、信頼性の高い in vitro 抗血栓性試験法の確立を目指している。</p> <p>ヤギを用いてその解剖学的特徴から最適な送脱血管形状に関する検討を行い、複数の脱血管先端形状を試作した。</p> | | |
| | <table border="1"> <tr> <td data-bbox="440 1357 719 1413">投稿論文</td> <td data-bbox="719 1357 1361 1413">66件</td> </tr> </table> | 投稿論文 | 66件 |
| 投稿論文 | 66件 | | |
| | <table border="1"> <tr> <td data-bbox="440 1413 719 1469">特許</td> <td data-bbox="719 1413 1361 1469">出願済8件（うち国際出願5件）</td> </tr> </table> | 特許 | 出願済8件（うち国際出願5件） |
| 特許 | 出願済8件（うち国際出願5件） | | |
| | <table border="1"> <tr> <td data-bbox="440 1469 719 1525">その他の外部発表 （プレス発表等）</td> <td data-bbox="719 1469 1361 1525">学会発表数90件（うち海外発表数39件）、フォーラム開催70件</td> </tr> </table> | その他の外部発表 （プレス発表等） | 学会発表数90件（うち海外発表数39件）、フォーラム開催70件 |
| その他の外部発表 （プレス発表等） | 学会発表数90件（うち海外発表数39件）、フォーラム開催70件 | | |
| IV. 実用化、事業化の見通しについて | <p>(1) 幹細胞ニッチ制御による自己組織再生型心血管デバイスの開発</p> <p>本研究開発に参画している大学等の各研究分担機関は、いずれも国内有数の研究機関であるばかりではなく、世界的な研究成果を残して来た実績がある。既に各開発項目における研究実績もあり、要素技術の確立について大きな問題点は存在しない。従って実用化に向けては、これら各要素技術を複合して実際の医療技術、医療機器として仕上げる段階が重要になって来るものと予想される。この点についてはメーカーであるニプロの研究／開発基盤を生かしつつ、先進的な研究で実績のある大学等各研究機関と産学連携する事により、本件研究開発の成果を実際の医療技術・医療機器として早期に実用化が可能である。</p> <p>ニプロは医療機器の分野、特にダイアライザー（人工腎臓）において世界展開を行うと同時に、世界に通用する医療機器・医薬品メーカーとして研究／開発・生産・販売を自社にて一貫して行ってきた。またニプロは再生医療の分野においても国内メーカーでは早くから取り組み、現在、非細胞利用型で分解吸収性の再生医療機器を独自開発中である。これらの医療機器については世界初、日本国内初の医療機器でもあり、PMDA（医薬品医療機器総合機構）と協議を重ね、近</p> | | |

く臨床治験を実施する予定である。以上の背景から、これまでのニプロの研究・開発の実績と研究資産を生かすことで、本開発についても実用化が可能である。

(2) Muse 細胞を用いた in situ stem cell therapy の開発

本サブプロジェクトでは、株式会社Clioが主体となり、成果の事業化を予定している。Clioは、Muse細胞の基本特許について、出願人である東北大学出澤等から独占的実施権を取得しており、Muse細胞の事業化の全てに関わる権利を有している。

本サブプロジェクトの成果としてすでに出願済みの特許については、Clioが、共同で実施をしている東北大学から特許を買取っており、また現在準備中の特許も含めて、今後出願することになる特許についても、同様にClioが買取又は独占的実施権の取得により、権利を一元化し、事業化の体制を整えることとしている。

また、脳梗塞に対するMuse細胞遊走因子を用いたステントについては、すでに国内ステントメーカーとの共同開発の検討を開始するところであり、白斑症については、外資系企業等と色素細胞及び培養皮膚について共同研究開発の交渉を行なっているところである。

(3) 生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発

NEDO健康安心イノベーションプログラム「三次元複合臓器構造体研究開発」プロジェクトにおいて、軟骨用自律再生デバイスのプロトタイプとなる、3次元形態と力学的強度を有する顔面再建用インプラント型再生軟骨組織を作製する技術を確立しており、現在、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」にのっとり臨床研究を東大病院で実施している。この再生軟骨組織は、高戸毅が代表者をつとめる先端医療開発特区（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」の中核プロジェクトの1つとして、産業化に向けた薬事相談が先導的に実施されることとなっている。したがって、本研究で開発予定の自律再生デバイスも、前述再生軟骨組織の展開型として位置づけられるため、スムーズな実用化が見込まれる。実用化、産業化に向けては、厚生労働省「ヒト幹細胞を用いた臨床研究に関する指針」に則った臨床研究をへて、臨床試験（いわゆる治験）を実施、薬事承認を取る必要があるが、本研究で開発される自律再生デバイスに関しては、平成28年度ごろまでにヒト幹細胞臨床研究を実施、平成29年ごろに臨床試験（いわゆる治験）を開始、平成32年度ごろに承認をとり、製造販売を実施する予定。なお、製造販売に関しては、自社内にCPCを現有し、顔面再建用インプラント型再生軟骨組織を研究開発した経験を有している富士ソフト社や、培養装置の開発に長年携わり細胞評価技術に優れたツール社と連携する予定である。

(4) 小柄な患者に適用できる植込み型補助人工心臓の開発

プロジェクトで実施する設計開発と評価を適切に実施することにより、小柄患者用デバイスとしてほぼ完成する予定で有り、実用化については薬事申請・製造販売を担当する企業によって製品化を行う目処が立っている。本デバイスの様にパーツ

| | | |
|---------------|--|------------|
| | <p>を成人用デバイスとできるかぎり共通化することによって、小児患者用デバイスを成人用デバイスのラインアップ上に据えることが可能である。これにより植込み型補助人工心臓による事業性が十分確保され、かつ幅広い患者を救命できる体制を実装することができる。小児患者の場合にはシステムを装着している間にも大幅な体格の成長が想定されるため、必要に応じて将来的に成人用システムへの交換が可能になるなど、他者製品にはない特長を持たせることで本システムに対する信頼性を向上させることが可能である。また、本プロジェクトが終了後、本システムの臨床モデルを完成させ、この臨床モデルについて安全性試験を完了させ、引き続き薬事申請を行うとともに、医療機器に関する臨床研究整備事業の拠点となっている国立循環器病研究センターをはじめとする国内拠点において迅速かつ合理的な治験を実施し、できる限り早期の市場投入を目指す予定である。</p> | |
| V. 基本計画に関する事項 | 作成時期 | 平成22年3月 作成 |
| | 変更履歴 | なし |

プロジェクト用語集

【幹細胞ニッチ制御による自己組織再生型心血管デバイスの開発】

幹細胞

複数系統の細胞に分化できる能力（多分化能）と、細胞分裂を経ても多分化能を維持できる能力（自己複製能）を併せ持つ細胞

幹細胞ニッチ

各組織の幹細胞が自己複製あるいは維持される部位には、幹細胞を支持する微小環境があり、これを「幹細胞ニッチ」と呼ぶ。一般的に、ニッチは幹細胞を支持する細胞や細胞外マトリックスから構成されており、さらに幹細胞の未分化性を維持する因子、および分化シグナルを抑制する因子が産生されている。

細胞外マトリックス

細胞外の空間を充填する物質であると同時に骨格的役割、細胞接着における足場の役割、細胞増殖因子などの保持・提供する役割などを担う物質の総称。

基底膜分子

細胞外マトリックスは結合組織の主体である間質と上皮と結合組織の境界に形成される基底膜に大別される。

固相化

可溶性の物質を、ある物質に固定もしくは結合させる。

トランスジェニックマウス

遺伝子工学を用いて人為的に個体の遺伝情報を変化させた動物。

ハイドロゲル

親水性高分子鎖間が架橋されて多量の水を保持できる材料。

心筋サポートデバイス

伸縮性ポリエステル等でできた網目状のデバイスであり、心室を取り囲むように装着して、壁応力を減少させ、左室リモデリングの進行を抑制するデバイス。

【Muse 細胞を用いた in situ stem cell therapy の開発】

Muse細胞

生体の特に間葉系組織に存在する多能性幹細胞として見出された。Multilineage-differentiating stress enduring 細胞の略。3 胚葉性の細胞に分化する能力と自己複製能を有するが腫瘍形成能は示さない。

多能性

一細胞から体を構成する 3 胚葉性の細胞へ分化する能力を有すること。

ステント

身体の組織内(血管や消化管等)に留置し、その組織を広げておくための医療器具。

徐放剤

長期あるいは一定の期間にわたり徐々に活性成分を放出する製剤。

Boyden Chamber

二段式になっている培養皿で、8 ミクロンほどの幅の多孔を介して上下の空間が連結している。

【生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発】

自律再生デバイス

細胞増殖と組織複合化の機能を、再生組織の足場素材に集約・内蔵して、あたかも CPC における製造工程を再現するような仕組みを再生組織そのものに組み込んだ one-piece 型再生デバイスを指す。

足場素材

Tissue Engineering において、コラーゲンやポリ乳酸などの高分子によって構成される細胞外マトリックスで、細胞の増殖や分化の足場となる。細胞との接着性に優れ、細胞の活性を維持できること、一定の強度を有し組織等が再生されるまで形態が安定に保たれること、さらにスキップフォールド自体あるいはその分解産物に毒性がないことなどの特徴があげられる。素材は、ポリ乳酸やポリグリコール酸などの合成高分子や、リン酸カルシウム、ヒドロキシアパタイト、コラーゲンなどの無機物質や天然高分子の多孔質基盤材料が用いられる。

生分解性ポリマー

生体内で加水分解されるポリマーで、生体親和性、生分解性に優れている。再生組織の足

場素材として有用な材料である。生物由来ではない安全な生体吸収性材料であることから、細胞培養の足場材 (Scaffold) 用の素材として検討されている。

誘電泳動

粒子を電場中におくと分極する。均一電場の場合、電荷を持った粒子は粒子の電荷とは逆の電極に引きつけられる (電気泳動) が、電荷を持たない粒子は分極で生じた正および負の電荷量が等しいため力は生じない。それに対し、不均一電場中では粒子と周囲媒質の分極と電場の勾配 (電場の集中度) により静電気力 (クーロン力) が生じ泳動する。これを誘電泳動という。誘電泳動は電場の勾配 (電場の集中度) によって生じるため、電気泳動と異なり電荷を持たなくとも泳動する。

【小柄な患者に適用できる植込み型補助人工心臓の開発】

補助人工心臓

心不全により生命の維持が困難なほど低下した心臓のポンプ機能を補助・代替する血液ポンプを中心とする装置。通常、心臓に脱血管を挿入し、大動脈に送血管を縫合することによりバイパスを形成する。血液ポンプを体外に設置するタイプと血液ポンプを体内に植込むタイプが存在するが、心臓移植へのつなぎや恒久的に使用する場合には体内植込み型が主流となりつつある。

軸流ポンプ

羽根車を高速回転させることによって液体にエネルギーを与える連続流型ポンプ (あるいはロータリーポンプ) の形式の一つで、ポンプ入口と出口が直線上に有り流体が直線的に進むタイプのポンプ。

インペラ

連続流型ポンプの内部で高速回転する羽根車であり、補助人工心臓として用いる軸流ポンプの場合には一分間に約 9,000 回転する。

翼形状：

インペラに含まれる翼のデザインを指す。通常、ポンプは使用する条件 (流量、発生圧力、サイズ) が決められており、最も高い効率で運転できるように翼の形状を決定する。成人と小児では、発生圧はさほど変わらないものの、流量が大きく異なるために、それぞれに最適な翼形状を必要とする。

動圧軸受

軸受に油などの流体を用いた軸受け。コンピューターのハードディスクなどの精密機器に多く使われる。血液ポンプの場合は、血液自身を潤滑に利用し、羽根車がポンプ室内で非

接触回転する。

溶血

赤血球膜の破壊により、内部成分であるヘモグロビンが血漿中に遊離する現象。物理的・化学的・生物学的な様々な要因により発生するが、ここでは血液が人工心臓用ポンプを通過する際に高速回転する羽根車などポンプ内部で受ける機械的な負荷によって破壊する現象を指す。

駆動装置

血液ポンプは主にモータ駆動方式をとっており、そのモータを駆動するための制御回路、電源装置、操作パネル、コネクタ等一式を指す。

心尖カフ

補助人工心臓の脱血管先端部を心室内に挿入する際、脱血管と心筋を逢着するために使用する繊維状の部材。

ドライブライン

ポンプを駆動するための電源ケーブルであるが、体内植込み型補助人工心臓システムにおいては多くの場合皮膚を貫通する。それゆえに感染好発部位であり、貫通部周辺の清潔管理が極めて重要である。

耐久性試験

人工心臓用血液ポンプの機械的な耐久性のみを評価するために、生体心の拍動など実際の運転条件を回路構成によって再現し、その条件下で長期間の運転条件を記録できるようにした試験方法。

活性化凝固時間

ACT は、セライト、カオリン、ガラス粒、シリカなどの活性化剤と全血試料を混合して凝固を活性化させる検査法である。活性化剤と全血試料が接触すると内因系凝固因子である第Ⅻ因子が活性化する。これに続き第Ⅺ因子、第Ⅸ因子、第Ⅹ因子、第Ⅱ因子などが活性化し、最終的にクロット形成するまでの時間を表示する。

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

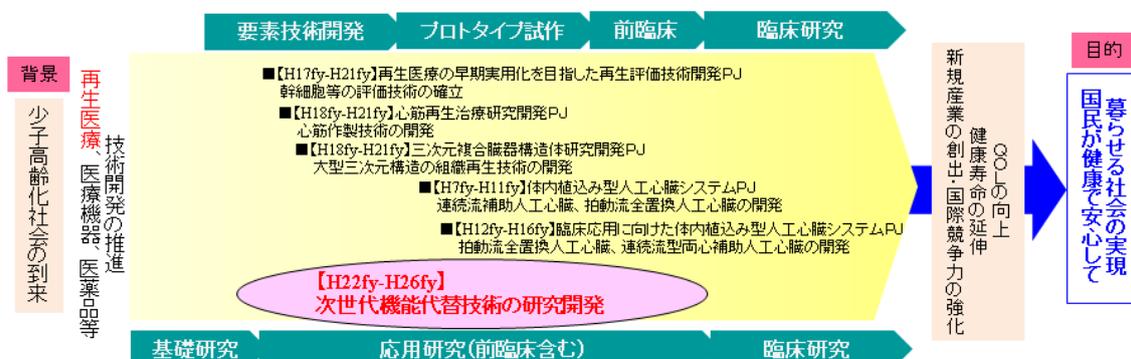
1.1 NEDOが関与することの意義

世界に類を見ない高齢化が進行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の実現は喫緊の課題である。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）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。

これらの現状に対して、本事業は、国民が健康で安心して暮らせる社会の実現を目的とする「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ものであり、また「技術戦略マップ 2009（経済産業省）」における医療機器分野の技術マップにおいて「安全・安定で早期退院ができる機能代替治療／身体機能の代替、インプラント」に位置付けられている。また、「新成長戦略～「元気な日本」復活のシナリオ～」（平成 22 年 6 月）では、ライフ・イノベーションによる健康大国戦略の中で、再生医療等の先端的医療技術の研究開発・実用化を促進することが掲げられている。

本事業の運営にあたっては、ハイリスクな医療機器等の開発を担当する企業のみならず、臨床観点からの助言を行う大学等の役割が不可欠であり、これらの機関をつなげ医療産業分野の競争力向上を担うNEDOの支援体制が必要である。

以上の点から、産学官連携によるハイリスクな基盤技術開発を通じ政策目標を実現することをミッションとしたNEDOが本事業を推進する意義は大きい。



図：健康安心イノベーションプログラムにおける位置付け

1.2 実施の効果（費用対効果）

本事業では、先天的あるいは事故・病気・老化等により後天的に失われた組織・器官・機能等を補助・代替し、機能が低下した臓器・器官の機能回復を実現するための医療機器等の開発・実用化に向けた研究を行うべく、それぞれの目的に対する4つのサブプロジェクトを実施している。国内外の研究開発動向や各サブプロジェクトによる開発の成果たる機器・デバイスの市場効果、及び新たな診断・治療技術が医療にもたらす効果は下記のとおりである。

（1）幹細胞ニッチ制御による自己組織再生型心血管デバイスの開発

最近の組織幹細胞研究の進歩により、心臓においても、細胞分裂し心筋細胞に分化しうる心筋幹細胞の存在が発見され(Beltrami AP, et al. Cell 19:763-776, 2003, Oh H, et al. Proc Natl Acad Sci U S A 100:12313-12318, 2003, Laugwitz KL, et al. Nature 433(7026):647-653, 2005)、さらに組織幹細胞の未分化性と分化誘導を制御する生体内での環境（幹細胞ニッチ）の存在が示され、生体内で細胞外マトリックスと制御因子が、組織幹細胞の分化誘導を制御していることも明らかとなった。これらのバイオテクノロジーの発展により、幹細胞ニッチの細胞外マトリックス構造や、幹細胞の分化誘導を制御するサイトカイン、その他分化誘導因子などの生体内発現時期を巧みに制御するような機能性材料を構築し移植することで、幹細胞の分化や機能を生体内で自在に操作することが可能になり、これらの融合技術による革新的デバイス開発が可能と考えられる。すなわち、従来の人工臓器/デバイスにおける幹細胞ニッチの再現・構築は、機能不全臓器における自己幹細胞の制御による臓器組織修復を可能にし、幹細胞の誘導/分化制御等の自己組織が持つ自己修復機能を活用することで、治療前の細胞培養が不要な自己再生修復型デバイスの開発が可能と考えられる。これまでも、コラーゲンなどの生体吸収性材料からなる3次元の担体に細胞を播種し心筋組織を再生させる研究は報告されている(Li RK, et al. Circulation 100:II63-69, 1999)が、心筋幹細胞を病巣に誘導し、かつ増殖、分化を制御して材料自身の機能によって心筋を再生するようなデバイスは現在のところ存在しない。

本研究開発の成果には、これまで世界で開発・実用化を成し得なかった技術が多く含まれている。特に患者の患部に自己幹細胞を誘導する技術、及び同時に誘導・集積した幹細胞を目的の部位で至適な細胞に分化・誘導した上で、患部を再生・修復させるという技術には前例がない。これまでは患者自身の自己細胞、または幹細胞を直接体外に取り出してから増殖・分化等をさせて再度患者に返還する手法が一般的であった。これは医療技術としては治療準備に日数的な時間がかかると同時に、体外培養に必要な設備・人員・安全性保証の面で多大なコストがかかり実用化が難しい側面があった。またこの治療準備期間中に患者が亡くなった場合には、コストの回収が出来なくなる問題も含んでいる。現在唯一産業化されている細胞利用型の医療産業ビジネスがこのタイプである。従って細胞を直接利用しない本件の研究開発成果は、今後諸外国より注目されると同時に、再生医療の分野において自己細胞、iPS細胞、ES細胞を直接利用する細胞利用型再生医療と双璧を成す新しい医療技術と成る可能性を秘めている。

本件研究開発により新しい医療機器が創出された場合には、医療費の抑制が可能になる。

年間約1万人存在する大動脈・拡張型心筋症の手術患者の内約20%を、大規模な開胸手術ではなく、本件開発医療機器で治療した場合には約60億円の直接出費が抑制できると予想される。また患者の早期退院、早期社会復帰、昨今問題となっている外科医師、医療従事者の加重労働の軽減など、経済的波及効果は大きいと予想される。さらに細胞利用型再生医療をコスト的に導入可能な主要先進国のみではなく、新興発展諸国においても導入がより容易である。すなわち本件研究開発の成果は、日本発の技術として、今後日本の医療産業が世界に貢献しながら、世界の医療産業の中で主要な位置を占めて行く上で必要不可欠な技術でと考えられる。

(2) Muse細胞を用いた *in situ stem cell therapy* の開発

Muse細胞は、サブプロジェクトリーダーである東北大学出澤等によって2010年4月に発表された、新たな生体内多能性幹細胞である。Muse細胞は、ES細胞やiPS細胞といった多能性を有する他の幹細胞と異なり、腫瘍性増殖を示さず、また従来行われてきた骨髄移植や間葉系幹細胞移植において少数ではあるが含まれてきたことから、移植の際の安全性を有するものと考えられ、再生医療に適した細胞ソースとして注目されているところである。

Muse細胞の研究開発は、発見者である出澤が中心となって、臨床関連の共同研究者とともに牽引しており、世界中の他の研究機関に対して大きな優位性を有している。現在、国内外の約30の研究機関と共同研究を行っており、いくつかの疾患については、動物モデルにおいてMuse細胞又はMuse細胞由来の細胞の移植による治療効果を確認できており、臨床試験の実施に向けた研究開発を進めているところである。

本サブプロジェクトで目的としている生体内のMuse細胞を活性化させることにより治療効果を狙う *in situ stem cell therapy* についても、本サブプロジェクトのチームが考案した治療法であり、他の研究機関での研究はまだ行われていない。また、この治療法は、上記のMuse細胞又はMuse細胞由来の細胞の移植とはアプローチを異にしているものの、将来的にはお互いに補完する治療法となることが期待される。

胚葉を超えた分化能を持つ安全性の高い体性幹細胞を、医療デバイスを用いて人為的に制御する手法は、対象となる疾患が多く（血管、膵臓、肝臓、心臓、脳、皮膚）、従来の医療では治療が不可能であった多くの疾患治療への道が開かれることが期待される。

市場性としては、国内で22万人とされる脳梗塞患者に対し、本成果を適応した場合、1,000億円の潜在市場が存在する。全世界では、その10倍として1兆円の市場が存在する。その他、心筋梗塞、下肢虚血への適応拡大を勘案すると、さらに市場は拡大する見込みである。また、国内で15万人とされる白斑症患者に対し、本成果を適応した場合、450億円の潜在市場が存在する。全世界では、その10倍として、4,500億円の市場が存在する。さらに火傷・褥創市場、化粧品・貼付薬・塗薬等のアッセイ系としての活用等を勘案すると、さらに市場は拡大する見込みである。

(3) 生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発

医療分野への貢献については、少子高齢社会の到来に伴い、再生医療技術の社会的なニーズは急速に高まっている。現在の日本において、総人口に対する65歳以上の高齢者

の割合は 20.8%であり、今後、2015 年には 26.9%、2030 年には 31.8%に達することが予想される（2007 年高齢社会白書）。高齢化に伴い国民の疾患構造は変化し、加齢性疾患である変形性関節症などが増加すると考えられる。厚生労働省の平成 17 年患者調査傷病別年次推移表によれば代表的な加齢性疾患である変形性関節症は 218.3 千人と、平成 14 年（196.2 千人）に比べると 10.2%増加している。日常生活・動作にかかわるようなこれらの疾患は、生命の維持には直接影響を及ぼさないものの、激しい疼痛や生活動作への障害を来すため、QOLに重大な影響を及ぼす。したがって、これらの加齢性疾患に対するレベルの高い医療の確立は、喫緊の社会的要請となっている。

それに対し、90 年代後半より自己細胞で修復・機能再建を行う再生医療が脚光を浴び、再生医療製品の研究開発が進められて来た。現在、再生医療は関節軟骨の分野ですでに臨床応用され、一定の成果を得ている。しかし再生組織製品の多くはサイズや構造の点で、臨床の要求を十分に満たすレベルには達していなかった。関節軟骨の例で言えば、現行の関節軟骨の再生医療は、液状あるいはゲル状の細胞懸濁液を局所的な関節軟骨欠損に投与する治療であるため、実際の治療対象が一部の外傷、スポーツ損傷に局限している。そのため市場の拡大が期待されにくく、企業参入が進まない一因ともなっている。それに対しわれわれは、NEDO健康安心プログラム「三次元複合臓器構造体研究開発」（平成 18-21 年、研究代表者 高戸）において、顎顔面の先天性形態異常に使用可能な、大型で力学的強度や 3 次元形状を有する再生皮下軟骨や、再生関節軟骨の下層に軟骨下骨の形状を再現する人工骨を配して、関節内での 3 次元形状や力学的強度を付与する技術を開発した。

この様な現状を背景として、次の段階として、再生臓器の汎用化、産業化を一層促進するため、複雑な製造工程を単純化することが不可欠となった。

本プロジェクト製品に対する従来品としては、人工関節、骨接合材料、脊椎固定用具、人工骨などが挙げられる。これらの製品の日本における市場規模としては（2007 年）、人工関節で 1000 億円、骨接合材料として 500 億円、脊椎固定用具として 200 億円、人工骨として 100 億円が見込まれる。しかし、市場の約 87%を海外に依存しているのが現状である。人工関節は、置換手術後の QOL の低下や 10 年～20 年で再置換の手術が必要である等の問題がある。本研究の目標の、人工関節に替わる自律再生デバイスの開発であり、これにより海外品シェアを国産再生組織製品に移行でき、大きな経済効果が得られると考えられる。

（4）小柄な患者に適用できる植込み型補助人工心臓の開発

重症心不全患者は最終的には人工心臓の装着や心臓移植が必要とされる。今後、虚血性心疾患に伴う重症心不全患者は増加することが予想され、さらに現在の心機能代替治療の主な対象となっている特発性や虚血性心疾患に伴う重症心不全の治療は循環器分野での大きな課題の一つである。このような状況から、移植医療の急速な進展が望めない我が国の実情に鑑みると、心機能を代替する機器を用いることにより治療の可能性を広げることが重要となってくる。現在、心臓機能の代替が必要な患者は年間数千人に達しているが、治験中のデバイスを含めても体外設置型人工心臓しか使用できない状況で有り、心臓移植までの長期待機治療を在宅で可能とする植込み型補助人工心臓の開発が急務である。患者の

負担が軽減される小型で感染症に強い植込み型補助人工心臓は、とりわけ心臓移植のドナーを得にくい小児の患者や小柄な患者への適用拡大が望まれている。これらを開発することにより、小児患者を含めた補助人工心臓適用患者のQOLの向上等、社会に対して多面的に貢献することが期待できる。

2. 事業の背景・目的・位置付け

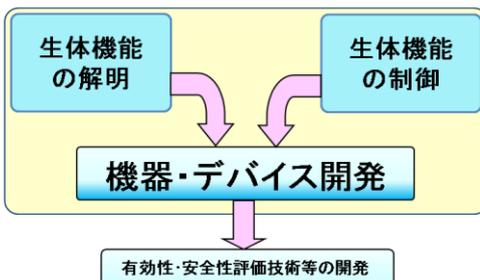
医療技術の進歩により多くの疾病に対する治療法が確立されてきたものの、臓器や器官の完全な機能回復が困難な疾病が残されており、それらの疾病の克服や患者のQOL向上が求められている。現在、細胞・組織を生体外で長期間培養し生体内へ戻すという再生医療技術により、失われた機能を回復させる試みが行われており、一定の成果が挙げられてきているが、こうした技術を患者に迅速に提供していくことが課題となっている。さらに、移植医療の急速な進展が望めない我が国の実情に鑑み、臓器の機能を代替する機器による治療の可能性を広げることが重要となっている。特に、重篤な心疾患に対して用いられる植込み型補助人工心臓は、主として欧米成人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。

本事業のねらいは、先天的あるいは事故・病気・老化等により後天的に失われた組織・器官・機能等を補助・代替し、機能が低下した臓器・器官の機能回復を実現するための医療機器等の開発・実用化に向けた研究開発を行うことである。再生医療技術の研究開発では、従来の大量の細胞を時間をかけて培養したのちに患者の体内に入れる手法に代えて、患者本人の自己修復再生能力を生かし、セルフリーもしくは少量の体性幹細胞を用いた、新しいコンセプトの、現実性のある再生デバイスの開発を行う。また、再生デバイスにより機能回復が図られた組織・臓器等の有効性・安全性を、低侵襲で高精度に評価する技術を確立し、標準化を図る。心機能代替治療技術の研究開発では、小児を含む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。またプロトタイプ of 植込み型補助人工心臓の有効性及び安全性の評価を行う。

▶先天的あるいは事故・病気・老化等により後天的に失われた組織・器官・機能等を補助・代替し、機能が低下した臓器・器官の機能回復を実現するための医療機器等の開発・実用化に向けた研究を行う。

次世代再生医療技術の研究開発

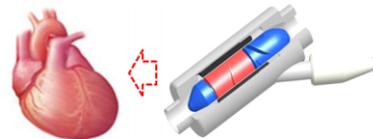
▶従来の大量の細胞を時間をかけて培養したのちに患者の体内に入れる手法に代えて、患者本人の自己修復再生能力を生かし、セルフリーもしくは少量の体性幹細胞を用いた、新しいコンセプトの、現実性のある再生医療技術を開発する。



次世代心機能代替治療技術の研究開発

▶小児を含む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。

▶プロトタイプ of 植込み型補助人工心臓の有効性及び安全性の評価を行う。



- 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

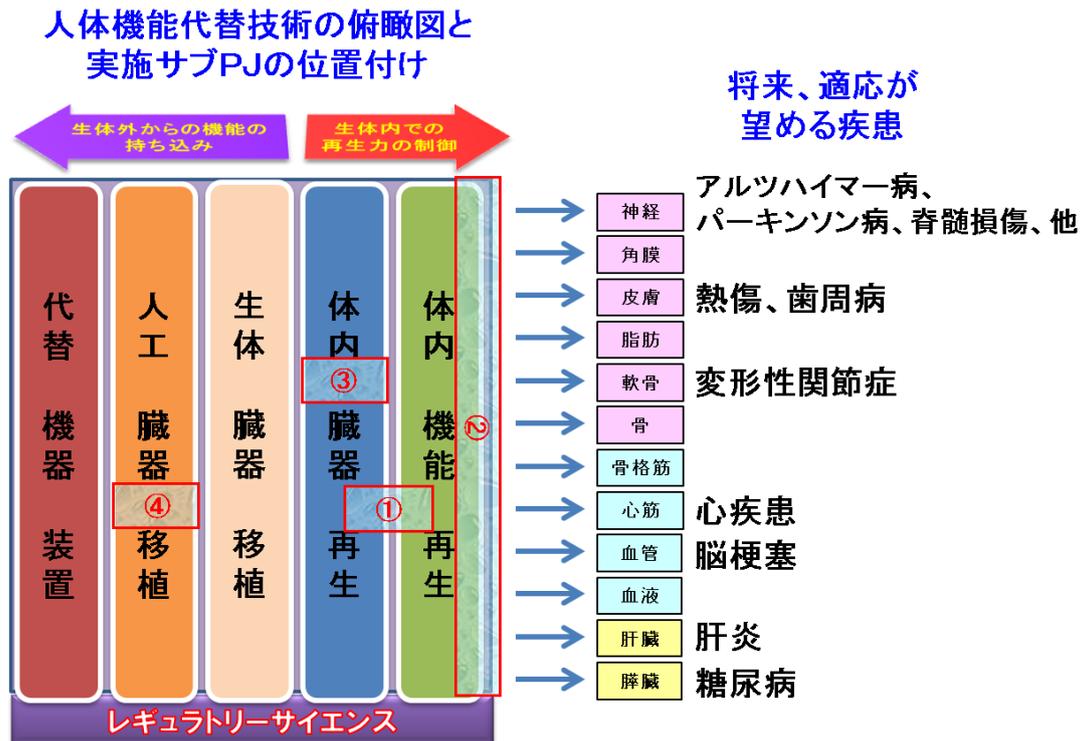
身体機能改善

下図は、人体の機能代替技術にはどのようなものがあり、また、本事業の4つのサブプロジェクトが、その中でどのように位置付けされているかを示した図である。

生体内での再生力を活かし、またそれを制御する技術として「体内機能再生」と「体内臓器再生」があり、生体の外から再生のための機能を持ち込む技術として「生体臓器移植」、「人工臓器移植」、「代替機器装置」が挙げられる。

「幹細胞ニッチ制御による自己組織再生型心血管デバイスの開発」は「体内機能再生」と「体内臓器再生」の両方をカバーし、「Muse細胞を用いた in situ stem cell therapyの開発」は「体内機能再生」を、「生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発」は「体内臓器再生」の役割を担う。また、「小柄な患者に適用できる植込み型補助人工心臓の開発」は「人工臓器移植」技術に相当する。

4つのサブプロジェクトが対象とする主な疾患は、「幹細胞ニッチ制御による自己組織再生型心血管デバイスの開発」と「小柄な患者に適用できる植込み型補助人工心臓の開発」では心疾患、「生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発」では変形性関節症である。「Muse細胞を用いた in situ stem cell therapyの開発」は、本事業での研究開発では脳梗塞と白斑症を対象としているが、様々な疾患への応用が期待される。



- ① 幹細胞ニッチ制御による自己組織再生型心血管デバイスの開発 サブPJ
- ② Muse細胞を用いた in situ stem cell therapy の開発 サブPJ
- ③ 生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発 サブPJ
- ④ 小柄な患者に適用できる植込み型補助人工心臓の開発 サブPJ

II. 研究開発マネジメントについて

1. 事業の目標

1. 1 事業全体の目標

「幹細胞ニッチ制御による自己組織再生型心血管デバイスの開発」、「Muse 細胞を用いた in situ stem cell therapy の開発」、および「生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発」では、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を開発する。また、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。加えて、円滑に実用化が出来るように、本プロジェクト終了時には臨床試験を開始するのに十分な前臨床試験データを蓄積する。

また、「小柄な患者に適用できる植込み型補助人工心臓の開発」では、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。加えて、本プロジェクト終了後円滑に臨床試験の実施が可能となる装置を完成させることを目標とし、有効性及び安全性を十分に検証する。

1. 2 研究開発の目標

各サブプロジェクトの中間目標、最終目標は以下の通り設定した。

1. 2. 1 中間目標（平成 24 年度末）

(1) 幹細胞ニッチ制御による自己組織再生型心血管デバイスの開発

- ・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。
- ・候補幹細胞誘導、分化促進因子の治療効果を確認する。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、治療効果を得る。

(2) Muse 細胞を用いた in situ stem cell therapy の開発

【脳梗塞モデル】

- ・Muse細胞の遊走因子候補を同定する。
- ・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する。
- ・Muse細胞又はMuse細胞又は神経系に分化誘導した細胞の移植による治療効果を確認(予備実験)する。

【白斑症モデル】

- ・Muse細胞から色素細胞への分化誘導法を確立する。
- ・Muse細胞由来色素細胞を用いた3次元培養皮膚を作製する。
- ・マウス等への移植の検討を行う。

(3) 生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発

- ・少量の細胞を生体内で増殖・成熟させるための細胞増殖因子等の候補因子の効果を確認する。
- ・自律成熟型再生デバイスの大動物実験を開始できるプロトタイプを作製する。
- ・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・安全性に関して、低侵襲で高精度な評価技術を選定する。

・開発する再生デバイスを低侵襲に植込む技術を選定する。

(4) 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小柄な患者に適用できる植込み型補助人工心臓の開発

成人用ポンプを低流量用に設計変更するためには、様々な側面からの変更が必要となり、並行して開発を進めるが、中間目標としては最終目標に到達するために必要な以下(ア)～(ウ)の要素技術の少なくとも1つを組み込んだ植込み型補助人工心臓のプロトタイプを作製し、動物実験等性能評価試験に使用できるようにする。

(ア) 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の開発

・1～4 L/分の補助血流量に対応可能なポンプの実現に向けた技術を検討する。

(イ) 抗血栓性を高める技術の開発

・優れた抗血栓性を有するデザインや表面処理技術等を検討する。

(ウ) 長期使用を可能とする技術の開発

・感染対策及び溶血対策並びに耐久性の向上技術を検討する。

・成長への対応を可能とする技術を検討する。

・コントローラ等も含めた装置の小型・軽量化技術を検討する。

②有効性および安全性の評価

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う。

1. 2. 2 最終目標 (平成 26 年度末)

(1) 幹細胞ニッチ制御による自己組織再生型心血管デバイスの開発

・ニッチ候補分子を組み合わせた人工基底膜を構築し、これに候補幹細胞誘導・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る。

・新規幹細胞ニッチマトリックス包含デバイスへの候補因子徐放技術を開発し、これを用いて幹細胞ニッチデバイスを作製する。

・セルフフリー型心血管再生デバイスとしての治療効果を大動物モデルで検証する。

・心筋再生デバイスにおいては、左室駆出率 (EF) 5%以上の改善、血管再生デバイスにおいては1ヶ月以内の自己組織化するセルフフリー型心血管再生デバイスを作製する。

(2) Muse 細胞を用いた in situ stem cell therapy の開発

【脳梗塞モデル】

・モデル動物を用いて、Muse細胞の遊走促進による脳梗塞治療の有効性及び安全性の検証を行う。

・Muse細胞遊走因子徐放剤を内径に塗布したステントを作製する。

【白斑症モデル】

・Muse細胞由来色素細胞を用いた白斑治療用デバイスを作製する。

・モデル動物を用いた有効性及び安全性の検討を行う。

(3) 生体内で自律的に成熟する臓器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。

- ・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。

(4) 小柄な患者に適用できる植込み型補助人工心臓の開発

- ・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、プロトタイプの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。

1. 3 過去事業の取り組みとその評価

平成 17 年度から平成 21 年度に実施された「再生医療の早期実用化を目指した再生評価技術開発」プロジェクトにおいて、幹細胞等の評価に必要な計測・評価技術を確立した。また、平成 18 年度から平成 21 年度に実施された「心筋再生治療研究開発」プロジェクトでは臨床応用可能な厚い心筋組織で構築され内部に血管網を有する心筋作製技術を開発し、同じく平成 18 年度から平成 21 年度に実施された「三次元複合臓器構造体研究開発」プロジェクトでは、大型かつ三次元構造を有する組織を再生する技術を開発した。

平成 7 年度から平成 11 年度に実施された「体内埋込み型人工心臓システム」では、連続流補助人工心臓と拍動流全置換型人工心臓が開発され、連続流型は後に製品化が進められている。さらに、平成 12 年度から平成 16 年度に実施された「臨床応用に向けた体内埋込み型人工心臓システム」では、拍動流型全置換人工心臓と連続流型両心補助人工心臓が開発され、その技術は、携行型補助人工心臓駆動装置の製品化に活かされた。

2. 事業の計画内容

2. 1 研究開発の内容

(1) 幹細胞ニッチ制御による自己組織再生型心血管デバイスの開発

循環器領域において、重症心不全をはじめとする難治性循環器疾患はわが国の 3 大国民病のうちの 1 つであるが、世界に類を見ない高齢化社会を迎えたわが国においては、今後さらに重症心不全や重症動脈瘤の患者数の増大及び治療費の増加が予想されるが、このような難治性循環器疾患に対する根治的治療法は確立されておらず、この状況を打開しない限り、既に高額化した医療費の高騰にさらに拍車をかけるものと推測される。一方、世界的に重症心不全をターゲットとした医療の開発実用化や産業化が展開されつつあり、高度のドナー不足から移植医療に閉塞感の強いわが国では、年々増加する患者数に対応すべく、重症心不全に対する根本的治療法の確立は世界のどの国にもまして急務であり、また心臓移植に代わる治療法としてその市場規模は莫大であると推測されている。

このような現状の中、再生医療は、難治性循環器疾患の治療を進める上でポテンシャルの高い治療ツールであり、膨大な経済効果を生み出す産業であると考えられ、本邦をはじめ欧米諸国では細胞を組織化して移植する組織移植の研究がおこなわれており、ひいては組織再生より臓器再生への挑戦が始まっている。世界的には骨・軟骨と同様に生体吸収性支持体に細胞を播種する組織工学的

手法により心筋組織再生を試みる研究が主流となっているが細胞密度の高い心筋組織の再生は実現していない。一方、我々は日本独自の細胞シートを用いた組織再生技術により細胞密度の高い心筋組織再生を実現し、その移植による前臨床試験において心機能改善効果も明らかとなり、治験への展開も進みつつある。従って、心筋組織再生の分野では、本邦は他に追随をゆるさぬ優れた技術を有しており、この領域においてわが国が世界をリードできる位置にいるといえる。しかしながら、このような現行の組織再生技術をもってしても、破綻した心機能を完全に回復させるような、心臓移植に代わりうるほどの心筋組織の再生には至っておらず、現状においては圧倒的に優位に立っている我々の技術によるバイオ心筋の開発も、今後欧米諸国との熾烈な競争が展開されるものと思われる。

また、難治性循環器疾患に対応してきた人工臓器／デバイスに関して、機能性の向上はみられるものの、生体適合性が未だ十分でないため、永久使用について技術的克服は達成されていない。今後さらなる普遍性の高い循環器治療デバイスを開発するためには、基盤技術として従来のマテリアル／デバイス技術にバイオ/再生医療技術を融合させた、医工連携ハイブリット型産業の基盤を確立することが、医療産業開発において世界の主導権を握るために、そして社会的重要性の面から必須の課題であると考えられる。

本事業の目的は、救命のみならず患者QOLの改善が緊急課題である難治性循環器系疾患、特に重症心不全、重症大動脈瘤等の根本的治療に対し、従来の人工臓器や臓器移植医療や長期培養を有する自己細胞移植医療に代わるような、治療効果が高く、幹細胞ニッチの再現により幹細胞制御をおこなうことで細胞培養を不要（セルフリー）とする製品化により普遍性の向上並びに緊急使用可能な自己組織化する心血管再生デバイスの開発を目的とする。目標達成には、①自己組織の修復起点である幹細胞ニッチの探索と機能評価を行う。そして②幹細胞ニッチ環境を再現・構築し、ニッチへの幹細胞誘導因子ならびに幹細胞の心筋細胞、血管構成細胞への分化促進因子を開発する。さらに、③開発された幹細胞ニッチと各因子を最適な条件で組み合わせることにより最も治療効果の高いデバイスを開発する。④各開発段階において安全性と有効性を確認しながら研究開発を進め、最終的には本デバイスの前臨床研究まで行い臨床試験にむけたトランスレーショナルリサーチを実践することを本事業の目標に設定した。

（2）Muse細胞を用いた *in situ* stem cell therapy の開発

一般にadult stem cell又はtissue stem cellというと、その幹細胞の存在する組織を構成する細胞群を分化させることの出来る細胞と考えられている。しかしながら間葉系幹細胞では、多様な細胞が誘導されており、自発的な分化又は特定の誘導をかけた制御した分化のいずれにせよ、骨、軟骨、脂肪等の間葉系細胞の他に神経(外胚葉)、肝細胞(内胚葉)等、胚葉を超えた分化も報告されている。間葉系幹細胞全体を見れば、まさに3胚葉にまたがる多能性の分化能を有するようにも見えるが、しかし実際のところ、間葉系幹細胞と称されているものは間葉系組織から接着性の細胞を採取して集めてきたものであり、実際は多様な細胞の集まりで均質な細胞によって構成されているわけではない。従って、体性幹細胞でありながら胚葉を超えた分化という特異的な特徴を担う実態は何なのかということが長らく議論となっていた。

東北大学出澤は、成人ヒトの皮膚や骨髄等の間葉系組織、ヒト培養である線維芽細胞、骨髄間葉系細胞等において多能性幹細胞が存在することを見出した。この細胞は、1細胞から3胚葉性の細

胞に分化する能力を有する細胞である。また、ストレス耐性であり、多能性幹細胞マーカーを発現し、自己複製能を有するが、そもそも生体に存在することからも腫瘍性増殖を示さない。ヒトES細胞のマーカーであるSSEA-3/CD105を用いて新鮮骨髄液や皮膚真皮から直接分離可能であるし、培養ヒト線維芽細胞、培養ヒト骨髄間葉系細胞にも1%から数パーセントの割合で含まれている。これらの性質から、Multilineage-differentiating Stress Enduring (Muse) cellと名付けた(Kuroda et al., 2010, PNAS)。さらに劇症肝炎、脊髄損傷、筋変性等の各種モデルを免疫不全SCIDマウスで作製し、ヒトMuse細胞を静脈内投与で移植すると、それぞれの損傷組織に遊走、生着し、組織に応じた機能的な細胞にも分化し、組織再生に寄与することが分かっている。本サブプロジェクトでは、このMuse細胞を用いて、少量の体内幹細胞の遊走を医療デバイスを用いて人為的に制御することによる新たなタイプの幹細胞治療の開発を目指す。ターゲットとしては、Muse細胞による治療実証がいち早く可能な皮膚をターゲットとして白斑症を用いること、さらに体内のMuse細胞の活用制御による治療を目指し、脳梗塞を疾患領域として設定する。

脳梗塞は、梗塞により虚血状態に陥った部位が欠落することにより脳機能に障害が起こる疾患であり、国内の死因の第3位にランキングされることに加え、生存した場合でも後遺症の残る治療満足度の低い疾患の1つである。国内では、22万人の患者がいると言われている。欠落部位の神経組織を再生することにより脳梗塞治療を行うことができると考えられており、従来より間葉系幹細胞を用いる等、様々な試みが行われてきた。Muse細胞こそが、特に間葉系幹細胞の中でも胚葉を超えて神経に分化する主体であり、本サブプロジェクトでは、Muse細胞の機能を活用した神経の再生を目指している。特に、Muse細胞は、体内の損傷部位から生じる遊走因子により、当該損傷部位に誘導されると考えられていることから、その遊走因子を同定し、徐放化したものをステント内壁に塗布し、損傷部位に通じる血管内に留置するデバイスの開発を行う。ステント内から徐放される遊走因子が体内のMuse細胞を活性化し、損傷部位への誘導を促すことで、患者本人の自発的な組織修復力を活用し、治療を行うという新たなタイプの幹細胞治療開発を意図している。本プロジェクトの期間内では、モデル動物を用いてMuse細胞の遊走促進による脳梗塞治療の有効性及び安全性の検証と、Muse細胞遊走因子徐放剤を内径に塗布したステントの作製を最終目標としている。



白斑症(尋常性白斑)は、皮膚に存在する色素細胞(メラノサイト)の異常により生じる慢性的な皮膚疾患である。国内で40万人(尋常性白斑症で15万人)の患者がいると推計されているが、根本的な治療法が存在しない。色素細胞を有する皮膚の移植や色素細胞を患部にまだらにパンチグラフトする方法も存在するが、色素細胞の採取・培養が困難であるため、普及していない。そこで、Muse細胞の多能性を活用し、自家又は他家のMuse細胞からメラノサイトを分化誘導して、それを用いた白斑治療用デバイスを作製することで、白斑症の治療を行うことを意図している。本プロジェクトの期間内では、Muse細胞から分化誘導した色素細胞を用いた移植用デバイスの作製とモデル動物を用

いた有効性及び安全性の検討を最終目標としている。また、最終的な製品としては、他家Muse細胞を用いることによる市場の拡大を期待していることから、Muse細胞の他家移植の可能性についても検討を行う。

尋常性白斑:色素細胞(メラノサイト)の異常を来す疾患



(3) 生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発

臓器構造体としての軟骨の自律成熟に着目し、関節やその他の欠損部位を修復させるための基盤技術を確認する。このため、自律的な生体内成熟を実現する細胞ならびに刺激因子を確認し、足場素材を介した細胞や成長因子の傾斜場の創出、さらに、中空糸などを活用した自律的成熟を支持する再生組織ライブラインの導入を目的とした、自律成熟型臓器再生デバイスを作製する。これらを達成するために、東京大学が中心となり、基盤技術研究、実用化研究、評価技術研究の3つを連携・統合し、プロジェクトを進める。

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では、研究期間（平成22-24年度）中に、以下の項目により、自律再生デバイスの製造に必要な基盤技術の研究開発、再生デバイスの有効性、安全性データの蓄積、動物実験による有効性、安全性の検証を行う。

- ①「軟骨用自律再生デバイスのための細胞培養法の開発」においては、少量の細胞を投与し、短時間の培養のみで、生体内に移植することにより、簡便で、効率のよい再生を実現するデバイスの作出のため、さらに増殖、分化効率のよい細胞種の選定、刺激因子の同定、濃度条件設定等を行う。
- ②「骨用自律再生デバイスのための細胞配置法開発」においては、細胞の誘導・投与条件技術、移植用培養モジュールを構成する足場素材技術、因子傾斜投与技術、など、従来の方法よりも培養期間が著明に短く、かつ培養から移植までの製造を one-piece で管理できる骨再生デバイスの要素技術を確認する。CT 画像データに基づく三次元造形による生体適合材料の外殻を有し、内部に微小人工骨エレメントを配した複合型新規人工骨の開発を行う。
- ③「関節用自律再生デバイスのための細胞培養法の開発」においては、間葉系幹細胞の高速増幅無血清培地の開発、組織配向性を獲得し、また生理活性物質除放出化により組織特異的分化能を高めた再生軟骨部分（TEC）の開発、関節鏡視下移植可能とする骨軟骨再生エレメントの開発を行う。

④「細胞や成長因子を傾斜的に投与するためのハイドロゲルの開発」においては、細胞や刺激因子の濃度勾配を作出するため、混合するだけで時間依存的かつ非侵襲的にゲル化が生じる、または物理的状态変化を生じるin situゲル化システムの検討、物理化学的・生化学的機能の評価、細胞刺激因子の導入と細胞への高次機能付与等を行う。

⑤「生分解性ポリマーによる中空糸の製造」と⑥「再生組織ライフラインとなる中空糸モジュールの開発」においては、細胞増殖や活性を促進するための物質交換、栄養・因子供給を支える再生組織ライフラインとして、最適な孔径を持つ生分解性ポリマー製中空糸を開発し、それをモジュール化する技術を開発する。中空糸モジュールは培養時の異物混入や取違いリスクを大幅に低減できるメリットを持つ。

⑦「軟骨用自律再生デバイスの探索的動物実験」においては、軟骨用自律再生デバイスの試作品を作製し、マウス、ウサギ、ビーグル、ブタを用いた移植実験を行う。

⑧「関節用自律再生デバイスの探索的動物実験」においては、betaTCP（セラミック）製人工骨を関節内病巣内に1センチの皮切部より移送できるパーツとして移植し、病巣部内で人工骨パーツ同士の連結、母床との結合を確保させる技術の開発を行う。

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では、研究期間（平成22—24年度）中に、以下の項目により、再生デバイスを構成する原材料の有効性、安全性データの蓄積、患者に即した形態付与の方法確立を行う。

①「自律再生を実現する足場素材ハイドロゲルの実用化開発」においては、上記基盤研究の研究結果を用い、PuraMatrix等のハイドロゲルへの生理活性モチーフの付与を検討し、新たなハイドロゲルの製造、供給体制の確立を行う。また、ゲル化特性、含有する成長因子の徐放特性、生理活性および生物学的安全性、長期安定性等についての特性評価を行う。

②「自律再生デバイスを構成する培養モジュールの実用化研究」においては、中空糸密度・中空糸孔径・内容積（大きさ、形状）についての最適モジュール設計を行い、試作モジュールを作製して細胞培養の効果の確認を行う。また、モジュールのハウジングから培養細胞ならびに生分解性ポリマー中空糸を清潔に取り出すための実証を行う。

生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスのための評価技術研究開発では、研究期間（平成22—24年度）中に、以下の項目により、再生デバイスを構成する原材料の安全性データの蓄積、動物実験による自律再生デバイスの安全性の検証を行う。

①「自律成熟型再生デバイス製品の原料である培養細胞の安全性に関する評価技術」においては、培養細胞の均一性・均質性と汚染の有無を遺伝子レベルで評価し、特定のマーカー遺伝子による評価技術を検討すること、軟寒天培地上で一定期間培養した細胞を用いた安全性評価技術を確立し、培養細胞の発癌性（腫瘍化）を否定するため、簡便なin vitroでの試験法として検討すること、および、発癌性否定試験の確立のため、NOGマウスを用い、癌細胞に変異した細胞（1～10個/1億個中）を高感度で短期評価可能な技術を検討すること、などを行う。

②「自律成熟型再生デバイス製品の安全性に関する評価技術」においては、実際に患者に移植するサイズの自律再生デバイスをin vitroモデル実験系で培養し、自律成熟に類する過程を観察し、その過程における細胞形質変化、細胞生存率、細胞性能を評価し、デバイスの安定性をin vitro

で評価できる手法を確立する。

③「自律成熟型再生デバイスの評価ガイドラインの確立」においては、自律再生デバイスの材料特性、細胞特性、組織特性と、移植後の組織成熟度の相関を解析し、移植後組織成熟度の非侵襲かつ定量的評価法を検討し、臓器再生デバイスの移植妥当性を評価するガイドラインを確立する。

(4) 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体内植込み型軸流ポンプの設計・製作・基本動作の検証

実施者らがNEDO橋渡し研究（平成 21 年度-平成 23 年度）におけるサブテーマとして開発してきた成人用補助人工心臓システムについて、現在の補助人工心臓適用範囲から外れている小柄な患者にも適用できるように血液流路、翼形状の設計変更、改良を行い、補助流量が 1-4 L/min の条件で循環補助可能なポンプの試作を行う。成人用とは大きく異なる運転条件であるため、以下の項目について問題がないことを検証しつつ、小柄患者仕様ポンプの試作、改良を進める。

- 低流量運転時の効率低下に基づくモータ発熱によって植込み時の体内組織に熱傷等が発生しないこと。
- ポンプ通過に伴う物理的ダメージによる溶血、ポンプ内部における血栓を発生させないこと。
- 耐久試験、動物実験を含めた長期連続運転において動圧軸受による羽根車の安定浮上の検証。

最終的には、慢性動物実験による生体適合性評価結果、ならびに小児循環器科医師による助言を考慮して臨床モデルを確定し、その試作を行う。

②駆動装置の設計、製作、基本動作の検証

小柄患者用補助人工心臓軸流ポンプを運転するための駆動装置の設計、製作、動作検証を行う。駆動装置の構成はドライバ、携帯バッテリー、携帯バッテリー用充電器、商用電源変換装置である。各機器は携帯バッテリーを除き、成人用機器と共通化を図り、設計、製作を進める。各機器の仕様については院内使用および長期在宅治療での使用を想定した操作性、駆動状態の表示、警報機能等を設計に取り入れる。

③補助人工心臓システムの機械的・電氣的・生物学的安全性評価

動圧軸受型植込み型軸流ポンプ、駆動装置（筐体・ケーブル・コネクタ）などの機械的強度の検証、各種環境試験を実施する。また、電氣的安全性試験・電磁環境両立性の評価技術を確立する。その評価技術を用いて動圧軸受型植込み型軸流ポンプおよび駆動装置のプロトタイプの電氣的安全性を検証する。なお、これらの安全性試験方法は、経済産業省・厚生労働省にて策定された「高機能人工心臓システム開発ガイドライン」および関連する ISO、IEC 規格に準拠するものである。また使用する予定の材料についてガイドラインに準拠する生物学的安全性試験を実施し、安全性を評価する。ガイドライン上の分類は、体内植込み機器／血液／長期的接触（30 日を越えるもの）である。システムの構成要素として血液ポンプ・脱血管・送血管・心尖カフ・ドライライン・皮膚貫通部があり、これらに対しガイドラインに従って試験を実施し、臨床モデル決定にフィードバックする。

④補助人工心臓システムの耐久性評価

小柄患者用の補助人工心臓の長期信頼性を検証するための、小柄患者の循環血流の流量波形を再現した拍動流下での補助人工心臓の耐久性試験システムを作製する。小柄患者における循環には、一般成人と同程度の揚程が必要である一方、成人の血流に比べ、高心拍数で低流量であるため、その拍動血流波形を実現するための耐久試験装置を設計し、小柄患者用人工心臓の耐久性試験の手法を確立する。また、小柄患者の血流量の日内変動も勘案した耐久試験システムとして設計することで、人工心臓のより高い長期信頼性の検証を可能にする。また、連続耐久試験を継続するに当たり、さまざまな異常検知に必要なモニタリングおよび警報システムを構築する。開発された試験装置を利用して、小柄患者用補助人工心臓システムを対象にした耐久性試験を実施し、ガイドラインに定められるシステムの安全性を実証する。

⑤補助人工心臓の模擬血栓試験

プロトタイプ補助人工心臓について、血栓を起こさない最低流量条件を、*in vitro* 試験法を用いて明らかにするとともに、本試験法を動物実験の事前評価に使用する。本法は抗凝固剤と中和剤を併用することで活性化凝固時間（ACT）を一定に維持でき、また、急性期動物実験で生じる血栓と同様な血栓が生成することを確認済みの手法である。さらに、試験中の血液を採取し、血液凝固因子の変化を分析することで、時間変化を生化学的にモニタする。一方、補助人工心臓内部に血栓が形成した場合、粘弾性測定装置を併用することで、血栓形成部位の流体力学条件を明らかにする。本実験では、プロトタイプの改良を迅速に行うとともに、一定の低流量に関する抗血栓性評価を行う。

⑥補助人工心臓の血液適合性試験・生体適合性試験

プロトタイプ機駆動時における血液細胞への傷害性を検討するために、新鮮動物血液を用いた溶血量評価試験を行う。対象動物より血液を外科的に採取後、クエン酸加血とし、プロトタイプ機を接続した循環模擬回路に充填する。使用目的から決定される運転条件において4時間循環させた後、血液中に含有される遊離ヘモグロビンの量を計測し、試作機における血液傷害性の低減の指標とするとともに最終プロトタイプ機の血球傷害性の評価とする。また、システムの抗血栓性を含む生体適合性の評価を慢性動物実験により実施する。想定される患者の体重を模した実験動物として、従来用いてきた種より小型である体重約 15-40 kg のヤギを選定し、補助人工心臓プロトタイプ機の植え込み手術手技の確立と生体適合性に関する問題抽出とその評価を行う。最終目標としては、開発されたプロトタイプに対し3ヶ月の連続運転によりシステムに問題が無いことを実証する。本試験においては、補助人工システムの駆動状況および対象動物の血行動態についてモニタリングするとともに、経時的に血液学的、血液生化学的検査を実施し、有害事象の有無を検討することにより、システムとしての生体適合性および長期耐久性、信頼性の評価を行う。また、同実験において、対象動物のワーファリンおよびアスピリンを用いた抗凝固療法を併用し、血液凝固能を一定に調節した上で検定システム全体の抗血栓性についても評価を行う。本実験内容は実験動物のサイズが成人用ポンプの場合と異なるため、脱血管・送血管の基本仕様決定、抗凝固療法の方針決定など、システム全体の生体適合性評価のために新たに確立すべき開発項目を含んでいる。対象とするプロトタイプ機の完成までの期間に上記の項目について成人ポンプ用プロトタイプ機を用いることにより動物実験を実施する。



(5) 年次計画および研究開発予算

サブプロジェクト毎の年次計画の概略および研究開発予算額は下図の通りである。中間年度である平成24年度は、これまで構築した基盤技術を組み込んだ機器・デバイスの製作と評価に充当する年度である。5年の計画の中で、平成24年度は開発する機器・デバイスの実用化見通しを判断するうえで非常に重要なポイントに位置している。

| 年次計画 | 平成22年度 | 平成23年度 | 平成24年度 | 平成25年度 | 平成26年度 |
|---------------|----------------------|-----------------------------------|--------------------|-------------------------------------|---|
| (1) 幹細胞ニッチ | ニッチ構成候補分子の同定 | 固相化技術の開発 | 再構成ニッチの小動物での有効性の検証 | 再構成ニッチ基底膜幹細胞動員因子心筋分化因子を搭載した心筋ネットの作成 | |
| | 徐放性ハイドロゲルの検討 | 小動物での有効性の検証 | 継続 | 小動物での有効性の検証 | |
| | 骨髄幹細胞動員の機序解析 | 心筋への分化誘導因子検討 | | | |
| | 心筋ネットの物理的性能設計検討 | 生体吸収性素材心筋ネット作成 右室拡張障害回避するネット作成 | | | 再構成ニッチ基底膜幹細胞動員因子心筋分化因子を搭載した心筋ネット大動物での有効性・安全性の評価 |
| | 心筋ネットの試作、素材検討、評価検討 | 試作心筋ネットの大動物評価 | | | |
| | 大動物での薬剤onネットの有効性確認 | | | | |
| | | | | | |
| (2) Muse | 色素細胞分化誘導因子検討 | 3次元培養皮膚の作製 | 動物モデルでの有効性検証(白斑症) | 実用化に向けた白斑治療デバイス開発 | |
| | Muse細胞の性状・挙動解析 | 他家移植関連指標の検討 | | | |
| | 遊走因子候補の探索、同定 | 検証と因子の同定 | | | |
| | | デバイス検討 | | | |
| | マウスを用いた実験系の確立 | 小動物・大動物での有効性検証 | | | |
| | 神経系に分化誘導した細胞移植での予備実験 | | | | |
| | | | | | |

| 年次計画 | 平成22年度 | 平成23年度 | 平成24年度 | 平成25年度 | 平成26年度 |
|---------------|-------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|--------------------|---------------------|
| (3) 再生デバイス | 細胞種の選定、増殖・分化因子の同定 | 大動物による検証 | 中空系モジュールの検証 | ブタ関節欠損モデルによる有効性検証 | 大動物臨床モデルによる有効性の最終確認 |
| | 関節鏡を用いた移植可能な自立再生デバイスの開発 | | | 安全性試験実施 | |
| | 中空系モジュールの設計、試作 | 足場素材(中空系等)の最終的な特性向上 | | | |
| | 安全性・有効性評価技術の検討 | 評価技術の検証 | 安全性・有効性評価技術の確立 | | |
| (4) 補助人工心臓 | 軸流ポンプ1次試作機的设计 | 軸流ポンプ1次試作機の試作・評価 | 軸流ポンププロトタイプ機的设计 | 軸流ポンププロトタイプ機の試作・評価 | 軸流ポンププロトタイプ機の改良 |
| | 電氣的、機械的安全性評価技術の確立 | 一次試作機の電氣的、機械的安全性評価、血栓性試験、溶血性試験、動物実験 | プロトタイプ機の電氣的、機械的安全性評価、耐久試験、動物実験 | | |

図：プロジェクト全体の年次計画

(単位: 億円)

| サブプロジェクト名 | 22年度 | 23年度 | 24年度 | 合計 |
|--|------|--------------------|------|------|
| (1) 幹細胞ニッチ制御による自己組織再生型心血管デバイスの開発 | 1.5 | 1.8 (うち加速予算0.5) | 1.5 | 4.8 |
| (2) Muse細胞を用いたin situ stem cell therapyの開発 | 1.2 | 2.1 (うち加速予算0.9) | 1.5 | 4.8 |
| (3) 生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発 | 0.7 | 1.4 (うち加速予算0.5) | 1.3 | 3.4 |
| (4) 小柄な患者に適用できる植込み型補助人工心臓の開発 | 1.1 | 0.8 | 0.8 | 2.7 |
| 合計 | 4.5 | 6.1 | 5.1 | 15.7 |

1年目～2年目: 10.6億円

図：研究開発予算

2. 2 研究開発の実施体制

本研究開発は、単独ないし複数の企業、独立行政法人、大学等の研究機関の中から、研究開発実施者を選定の上、委託または共同研究にて実施した。産学官の複数事業者がお互いのノウハウ等を持ち

より協調して取組む基盤的技術の開発に係る開発テーマで、かつ実用化まで長期間を要するハイリスクな「基盤的技術」に対する課題については委託、それ以外の開発テーマに対しては共同研究（NEDO負担率：2/3）にて実施している。

平成22年4月5日から平成22年5月12日の間、本事業への参加を希望する研究機関等を公募した結果、プロジェクト全体で25件の応募があり、外部有識者からなる採択審査委員会（委員名簿参照）及びNEDOの審査を経て7件の提案を採択し、委託先を体制図の通り決定した。プロジェクトの実施にあたっては、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、下記の実施体制にて平成22年6月より研究開発を開始した。

（公募プロセス）

平成22年4月5日 公募開始：NEDOホームページによる公募

平成22年4月15日-16日 公募説明会（川崎・大阪）

平成22年5月12日 公募締め切り

平成22年6月7日 採択審査委員会

（書面審査の結果を踏まえ、ヒアリング審査を実施し委託予定先の選考案を決定）

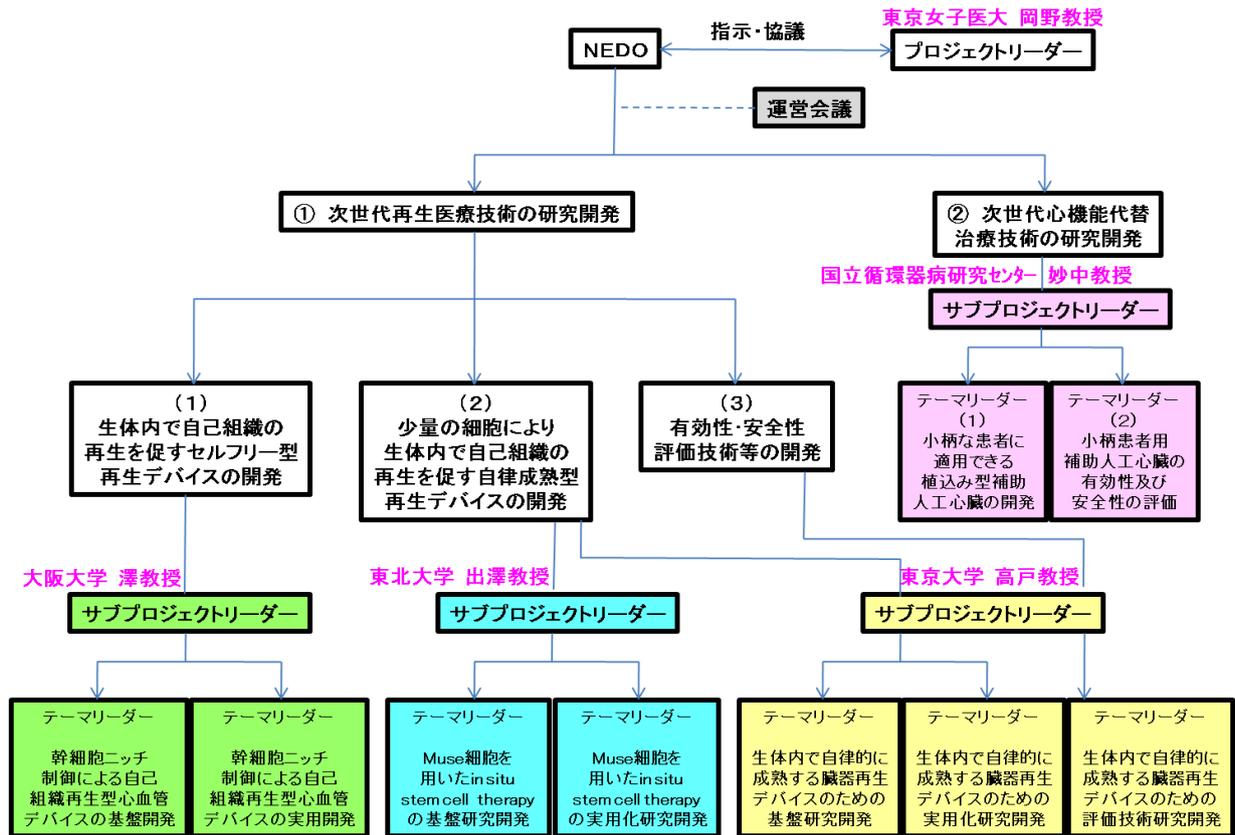
平成22年6月22日 契約・助成審査委員会

（採択委員名簿）

「次世代機能代替技術の研究開発」採択審査委員一覧

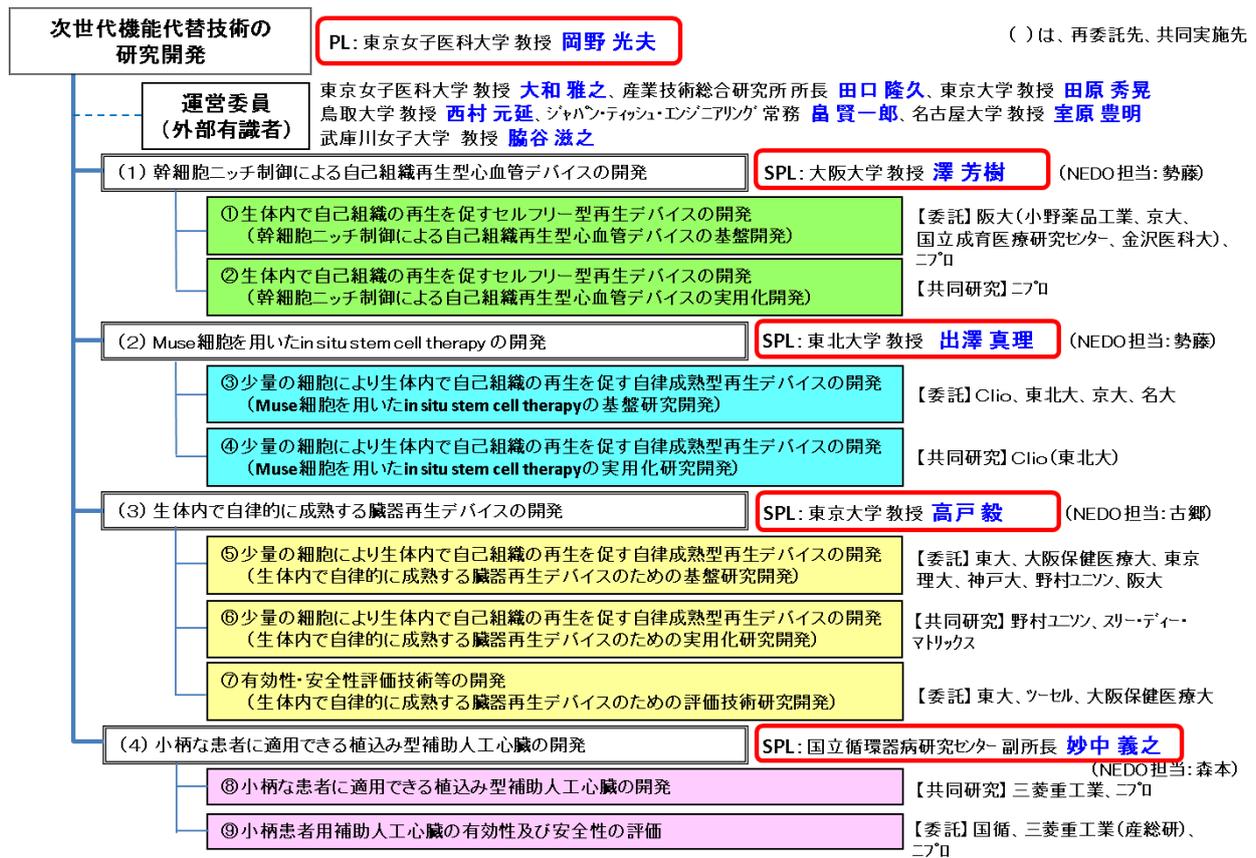
（委員：氏名五十音順）

| 区分 | 氏名 | 所属 | 役職 |
|-------|-------|--------------------------------|-------|
| 委員長 | 許 俊鋭 | 東京大学 22 世紀医療センター 大学院医学系研究科 | 特任教授 |
| 委員長代理 | 大和 雅之 | 東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 | 教授 |
| 委員 | 赤池 敏宏 | 東京工業大学 生命理工学研究科生体分子工学専攻 | 教授 |
| 委員 | 江藤 浩之 | 東京大学医科学研究所 幹細胞治療研究センター | 准教授 |
| 委員 | 早川 堯夫 | 近畿大学薬学部総合研究所（医薬品機構生物審査課顧問） | |
| 委員 | 増澤 徹 | 茨城大学 工学部機械工学科 | 教授 |
| 委員 | 松宮 護郎 | 千葉大学大学院医学研究院 心臓血管外科 | 教授 |
| 委員 | 三嶋 徹也 | ウォーターベイン・パートナーズ株式会社 | 取締役 |
| 委員 | 宮原 裕二 | 独立行政法人物質・材料研究機構 生体材料センター | センター長 |
| 委員 | 森 勇介 | 大阪大学大学院工学研究科電気電子情報工学専攻健康医療開発機構 | 教授 |
| 委員 | 山崎 健二 | 東京女子医科大学 心臓血管外科 | 主任教授 |



図：プロジェクト全体構成

なお、本事業の運営にあたり、後述の通りサブプロジェクトの統一かつ効果的な運営を目的として、サブプロジェクトリーダーを設置し、複数のテーマの進捗管理・指導を行っている。このため、サブプロジェクト中のテーマ構成は下図の通りとして推進しているのが実態であり、本プロジェクトの評価についても下図の記載に基づいて実施する。



図：実際の運用に基づくプロジェクト実施体制

2. 3 研究開発の運営管理

2. 3. 1 プロジェクトリーダー・運営委員について

本事業に参加する各サブプロジェクトの進捗を統括し、実用化に向けた見通しについて積極的な助言・議論を図り、プロジェクトの目標達成に向けた推進を図る観点から、プロジェクトリーダーとして東京女子医科大学先端生命医科学研究所 教授 岡野光夫氏を中心として研究開発を推進している。また、各専門的観点からのアドバイザーとして、東京女子医科大学先端生命医科学研究所 教授 大和雅之氏 (プロジェクトリーダー代行)、産業技術総合研究所関西センター 所長 田口隆久氏、東京大学医科学研究所 教授 田原秀晃氏、鳥取大学医学部 教授 西村元延氏、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 畠賢一郎氏、名古屋大学大学院医学系研究科 教授 室原豊明氏、武庫川女子大学健康・スポーツ科学部 教授 脇谷滋之氏を運営委員とし、後述の運営会議にてプロジェクト全体の方針付け、サブプロジェクトとしての取りまとめ方針を中心に討論し、研究開発の推進を図っている。

2. 3. 2 サブプロジェクトリーダーについて

本事業を構成する4つのサブプロジェクトの研究開発を管理し、サブプロジェクトを構成する各研究開発テーマの進捗状況を把握するとともに、サブプロジェクトとしての目標達成に向けた推進を図るべく、下記の通りサブプロジェクト毎にサブプロジェクトリーダーを設置する。また、サブプロジェクトリーダーは、参画機関の実施計画・成果等についてプロジェクトリーダー・運営委員と協議

2. 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

NEDOは、研究開発成果の実用化・事業化に向け、特許取得については積極的な出願を奨励する一方で、単に出願するのみならず基盤情報はノウハウとして秘匿するなど、実用化に向けた特許の取扱について助言を行っている。また、実施者の実用化・事業化に向けた計画の妥当性を、研究開発の達成度と次年度予算計画をもとに、その妥当性を判断し、今後重点化すべき開発課題を整理する機会（予算ヒアリング）を設けた。予算ヒアリングで整理した論点は、プロジェクト別開発委員会・運営会議での議論に活用して実際の研究開発計画に反映できる体制としている。本事業は、複数のサブプロジェクトからなる推進体制ではあるが、テーマ・サブプロジェクト・外部有識者・NEDOが一体となったマネジメントを実現している。

3. 情勢変化への対応

3. 1 加速制度を活用した予算措置

平成 23 年度に 3 件の加速を実施した。

①「幹細胞ニッチ制御による自己組織再生型心血管デバイスの開発」サブプロジェクトにおいて、心筋ネットの他、他機関から心筋ネット素材を入手し、ネット素材そのものの物理的な締め付け効果を評価するとともに、これまで同定してきた幹細胞の分化因子等を組み合わせ、再生デバイスとしての「生物学的な治療効果」「物理的な締め付け効果」の相乗効果の程度を、動物を用いて評価を行い、プロトタイプ作製に向けた取り組みを加速するために 5 千万円の財源を投入した。その結果、デバイスプロトタイプ作製に要する検討期間を短縮することができた。心疾患領域の新たな再生医療による根本的な治療が可能となり、開発したデバイスの基盤技術をもとに実用化、商品化研究を進めることで、再生医療の周辺産業への展開の道筋ができた。

②「Muse 細胞を用いた *in situ stem cell therapy* の開発」サブプロジェクトにおいて、今後の知財化や Muse 細胞およびその遊走因子を医療機器デバイス化していくためには、同定される遊走因子候補が Muse 細胞を遊走させる能力をリアルタイムでより詳細に解析することで、遊走因子として確定する必要がある、また、実用化のためには、Muse 細胞を大量分取し、同時並行で動物実験での効果検証と解析を進める必要があった。9 千万円の加速財源を投入し、細胞遊走観察装置および細胞分取装置を導入することで、Muse 細胞の遊走因子を組み込んだデバイスの設計や、遊走因子と Muse 細胞の *in vivo* での挙動の解析を加速することができた。

③「生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発」サブプロジェクトにおいて、それまでバイオマテリアル開発を中心に行っている研究に、新たに生体内要因という視点を加え、再生デバイスが移植される生体母床側の環境を細胞の増殖・分化に最適化させる研究開発を追加することにより、自律再生に必要な細胞投与密度を当初の目標値である 10 万細胞/mL から 1 万細胞/mL にまで減少させることを目的として 5 千万円の加速財源を投入した。これにより、患者から採取する組織は当初の研究開発では 3～4 ミリ四方の大きさを必要とするが、加速研究開発により 1 ミリ四方の大きさで済み、メスでなく針で採取できるレベルとなるため患者の身体的負担が軽減するとともに、入院期間の短縮による経済的負担の軽減が図れる。また、細胞品質管理に要する経費も低減できるため、再生デバイスのコストダウンも可能となる。

3. 2実施体制、実施項目の変更による措置

①「幹細胞ニッチ制御による自己組織再生型心血管デバイスの開発」サブプロジェクトにおいて、幹細胞誘因因子群の一つである因子 HMGB1 と同様の作用機序を有する可能性がある小野薬品製低分子化合物 ONO-1301 が見出され、動物実験でも有効性が検証されたため、23 年度より小野薬品工業株式会社を体制に追加し、より実用性の高い方向の検討を始めた。また、心筋ネットのデザインの最適化による「物理的な締め付け効果」の検討を行ってきた金沢医科大学の知見は、本サブプロジェクトで同定してきた幹細胞の分化因子等を組み合わせ、再生デバイスとしての「生物学的な治療効果」「物理的な締め付け効果」の相乗効果を、動物を用いて評価を行う上で有用であることから、24 年度より金沢医科大学を体制に追加し、より機能性の高いデバイスプロトタイプ作製を目指す事とした。その結果、心疾患領域の新たな再生医療による根本的な治療が可能となり、開発したデバイスの基盤技術をもとに実用化、商品化研究を進めることで、再生医療の周辺産業への展開の道筋ができた。

②「Muse 細胞を用いた in situ stem cell therapy の開発」サブプロジェクトにおいて、23 年度に、ほぼ同じ研究者を実施者メンバーとして、NEDO プロジェクト「ヒト幹細胞産業応用促進基盤技術開発/ヒト幹細胞実用化に向けた評価基盤技術の開発/Muse 細胞の評価基盤技術開発」に採択されたため、よりデバイス化を志向した本サブプロジェクトとの間で、実施項目の整理・統合・分割を行った。具体的には本サブプロジェクトで遊走因子の同定の為に行っていた Muse 細胞の性状・挙動解析の項目を先方のプロジェクトに移動し、先方のプロジェクトの提案内容に含まれていた他家移植関連指標の検討を本サブプロジェクトに移動した。両プロジェクトの開発委員会を合同開催する等の運営上の工夫により相乗効果が得られ、先方プロジェクトでの Muse 細胞プロテオーム解析の成果が、本サブプロジェクトでの遊走因子の早期発見に繋がった。また、開発されたデバイスが広く産業として成り立つ為には必須とも言える他家移植の可能性をデバイス開発初期から視野に入れて開発していくことが可能になった意義は大きい。

4. 評価に関する事項

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中間評価を平成 24 年度、事後評価を平成 27 年度に実施する。なお、当該研究開発に係る計画は技術動向、政策動向に応じて適宜見直すものとする。

Ⅲ. 研究開発成果について

1. 事業全体の成果

本プロジェクトでは、「次世代再生医療技術の研究開発」として

- ・幹細胞ニッチ制御による自己組織再生型心血管デバイスの開発
- ・Muse 細胞を用いた in situ stem cell therapy の開発
- ・生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発

の3つのサブプロジェクトを実施し、また、「次世代心機能代替治療技術の研究開発」として

- ・小柄な患者に適用できる植込み型補助人工心臓の開発

のサブプロジェクトを実施している。

「次世代再生医療技術の研究開発」では、組織再生に必要な因子の同定、機能の解明を行い、動物による評価を進めている。「次世代心機能代替治療技術の研究開発」では1次試作機による安全性評価、血栓性試験、溶血性試験、動物実験を進めており、順調に経過している。

以下、研究開発項目毎に、中間目標の達成度、研究成果の内容、最終目標の達成可能性について述べる。

2. 研究開発項目毎の成果

2. 1 中間目標の達成度

(1) 幹細胞ニッチ制御による自己組織再生型心血管デバイスの開発

| | 目 標 | 成 果 | 達成度 |
|--------|--|--|-----|
| 基盤技術開発 | 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。 | コラーゲンXVIIIなど、複数の幹細胞ニッチ分子の候補蛋白質を同定した。ニッチ分子の活性評価については、現在進行中で本年度終了予定。 | ○ |
| 有効性検証 | 候補幹細胞誘導・分化促進因子の治療効果を確認する。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、治療効果を得る。 | 幹細胞誘導としてHMGB1、分化促進因子としてLIF、これらの分子のメカニズムと関連し、心機能改善効果に有用な低分子薬剤ONO1301を同定し、これらの心機能改善効果について、小大動物で評価を実施中。本年度終了予定。 | ◎ |

◎：H24 年度末時点で中間目標を大幅に（20%以上）超える成果を達成する見込み

○：H24 年度末時点で中間目標どおりに達成する見込み

△：H24 年度末時点ではほぼ中間目標を達成する見込み（数ヶ月以内の遅れで達成）

×：H24 年度末時点で中間目標を達成できる見込みがほとんどない

(2) Muse 細胞を用いた in situ stem cell therapy の開発

| | 目 標 | 成 果 | 達成度 |
|----------|---|--|-----|
| 【脳梗塞モデル】 | Muse細胞の遊走因子候補の同定 | 遊走因子候補を同定し、in vitro および in vivoにおいて遊走を確認した | ◎ |
| 【脳梗塞モデル】 | 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の確立 | SCIDマウスでの中大脳動脈閉塞モデル(MCAO)を作成した。 | ○ |
| 【脳梗塞モデル】 | Muse細胞又はMuse細胞又は神経系に分化誘導した細胞の移植による治療効果の確認(予備実験) | 骨髄間葉系幹細胞由来神経前駆細胞を用いたラットへの移植で有効性を確認した。 | ○ |

| | 目 標 | 成 果 | 達成度 |
|----------|----------------------------|--|-----|
| 【白斑症モデル】 | Muse細胞から色素細胞への分化誘導法の確立 | Muse細胞から色素細胞への分化誘導法を確立し、色素細胞として機能している事を確認した。 | ○ |
| 【白斑症モデル】 | Muse細胞由来色素細胞を用いた3次元培養皮膚の作製 | 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。 | ◎ |
| 【白斑症モデル】 | マウス等への移植の検討 | ヒト細胞を用いた3次元培養皮膚のマウス等への移植における評価系の検討を行っている。 | ○ |

◎：H24年度末時点で中間目標を大幅に（20%以上）超える成果を達成する見込み

○：H24年度末時点で中間目標どおりに達成する見込み

△：H24年度末時点ではほぼ中間目標を達成する見込み（数ヶ月以内の遅れで達成）

×：H24年度末時点で中間目標を達成できる見込みがほとんどない

(3) 生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発

| | 目 標 | 成 果 | 達成度 |
|---------|--|--|-----|
| 要素技術 | 少量の細胞を生体内で増殖・成熟させるための細胞増殖因子等の候補因子の効果を確認する。 | 自律再生を促す細胞種の選定と、生体内で増殖や分化を促す因子とその徐放システムの開発を実施した。現在、成果を検証中。 | ○ |
| 要素技術 | 開発する再生デバイスを低侵襲に植込む技術を選定する。 | 関節鏡を用いて自律再生デバイスを移植する技術を確立し、大動物で手術法を検討した。 | ○ |
| 動物実験 | 自律成熟型再生デバイスの大動物実験を開始できるプロトタイプを作製する。 | 細胞、成長因子、中空糸などを活用した自律再生デバイスを試作し、大動物(ブタ)へ移植し、自律再生を確認した。 | ○ |
| 移植・評価技術 | 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・安全性に関して、低侵襲で高精度な評価技術を選定する。 | 自律再生デバイスに用いる細胞の評価技術、細胞と足場素材の相互作用によって構成される自律再生デバイス製品の評価技術を検討し、評価ガイドラインの項目を列挙した。 | ○ |

◎：H24年度末時点で中間目標を大幅に（20%以上）超える成果を達成する見込み

○：H24年度末時点で中間目標どおりに達成する見込み

△：H24年度末時点でほぼ中間目標を達成する見込み（数ヶ月以内の遅れで達成）

×：H24年度末時点で中間目標を達成できる見込みがほとんどない

(4) 小柄な患者に適用できる植込み型補助人工心臓の開発

| | 目 標 | 成 果 | 達成度 |
|------------|--------------------------------------|--|-----|
| プロトタイプの作製 | (ア) 低補助血流量から幅広い補助血流量変更に対応できる技術の開発 | 第一次試作機を製作し、1-4 L/minに対応可能なポンプ性能を実現した。1-4 L/minの補助下における動圧軸受の安定浮上を確認した。 | ○ |
| プロトタイプの作製 | (ウ)コントローラなどを含めた装置の小型・軽量化技術の検討をする。 | 小型駆動ドライバの開発を行った。 | ○ |
| 有効性・安全性の評価 | プロトタイプの機械的・電気的・生物学的安全性試験ならびに有効性試験を行う | 小型ドライバを用いて電磁環境両立性試験を実施した。 耐久性試験装置を小柄患者での運転条件に対応できるよう改良した。 小柄患者と同等の動物を用いた試験方法の検討ならびに抗凝固療法の検討を行った。 | ○ |

◎：H24年度末時点で中間目標を大幅に（20%以上）超える成果を達成する見込み

○：H24年度末時点で中間目標どおりに達成する見込み

△：H24年度末時点でほぼ中間目標を達成する見込み（数ヶ月以内の遅れで達成）

×：H24年度末時点で中間目標を達成できる見込みがほとんどない

2. 2 研究成果内容

(1) 幹細胞ニッチ制御による自己組織再生型心血管デバイスの開発

近年の組織幹細胞研究の進歩により、心臓においても、細胞分裂し心筋細胞に分化しうる心筋幹細胞の存在が発見され、さらに組織幹細胞の未分化性と分化誘導を制御する生体内での環境（幹細胞ニッチ）の存在が示され、生体内で細胞外マトリックスと制御因子が、組織幹細胞の分化誘導を制御していることも明らかとなってきた。これらのバイオテクノロジーの発展により、幹細胞ニッチの細胞外マトリックス構造や、幹細胞の分化誘導を制御するサイトカイン、その他分化誘導因子などの生体内発現時期を巧みに制御するような機能性材料を構築し移植することで、幹細胞の分化や機能を生体内で自在に操作することが可能になり、これらの融合技術による革新的デバイス開発が可能と考えられる。すなわち、従来の人工臓器/デバイスにおける幹細胞ニッチの再現・構築は、機能不全臓器における自己幹細胞の制御による臓器組織修復を可能にし、幹細胞の誘導/分化制御等の自己組織が持つ自己修復機能を活用することで、治療前の細胞培養が不要な自己再生修復型デバイスの開発が本研究開発の目標である。目標達成には、①自己組織の修復起点である幹細胞ニッチの探索と機能評価を行う。そして②幹細胞ニッチ環境を再現・構築し、ニッチへの幹細胞誘導因子ならびに幹細胞の心筋細胞、血管構成細胞への分化促進因子を開発する。さらに、③開発された幹細胞ニッチと各因子を最適な条件で組み合わせることにより最も治療効果の高いデバイスを開発する。④各開発段階において安全性と有効性を確認しながら研究開発を進め、最終的には本デバイスの前臨床研究まで行い臨床試験にむけたトランスレーショナルリサーチを実践することを本開発の目標に設定した（図1）。

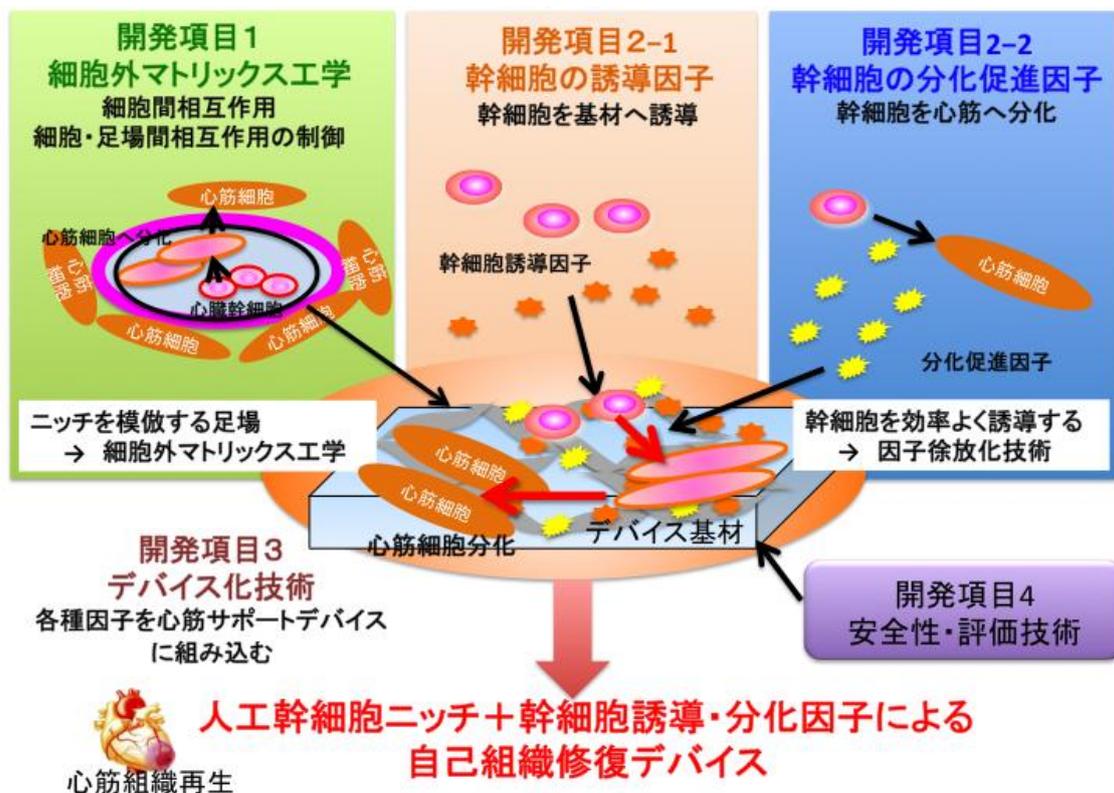


図1
研究開発内容のイメージ図

① 幹細胞ニッチの探索と再構築技術の開発 (担当：国立大学法人 大阪大学 蛋白質研究所)

①-1 幹細胞ニッチを構築する基底膜分子の同定とその機能評価

幹細胞ニッチを構築する細胞外マトリックスの分子の実体を解明するためには、対象臓器の幹細胞の局在部位をまず知る必要がある。これまでに、組織幹細胞を可視化するため、通常の幹細胞マーカー (Sca-1、c-kit など) を利用する方法に加えてテトラサイクリン誘導型 GFP 発現マウスを利用したラベル保持細胞標識法を利用し、組織幹細胞を可視化することに成功した。この組織幹細胞の可視化技術と基底膜構成蛋白質の網羅的局在解析を組み合わせることにより、幹細胞ニッチを構成するマトリックス因子の探索を行った。なお、組織幹細胞は血管周囲に局在する傾向があることから、組織幹細胞の近傍に位置する血管基底膜の分子組成の解析をあわせて進めた。

これまでに、GFP 保持細胞として可視化された心臓幹細胞が主に心外膜に局在することを明らかにした。また、GFP 保持細胞の近傍に発現する基底膜分子を網羅的に検索し、コラーゲン XVIII など、複数の幹細胞ニッチ分子の候補蛋白質を同定した (図 2)。

同定されたニッチ分子およびその候補分子の活性は、in vitro での組織幹細胞培養系を利用して評価した。上記の探索により同定されたニッチ候補分子を単独あるいは複数組み合わせることで基質上に固相化し、その上で組織幹細胞を培養して、基質への接着能、増殖能、分化マーカーの発現を指標にニッチ分子としての活性について評価を進めている。

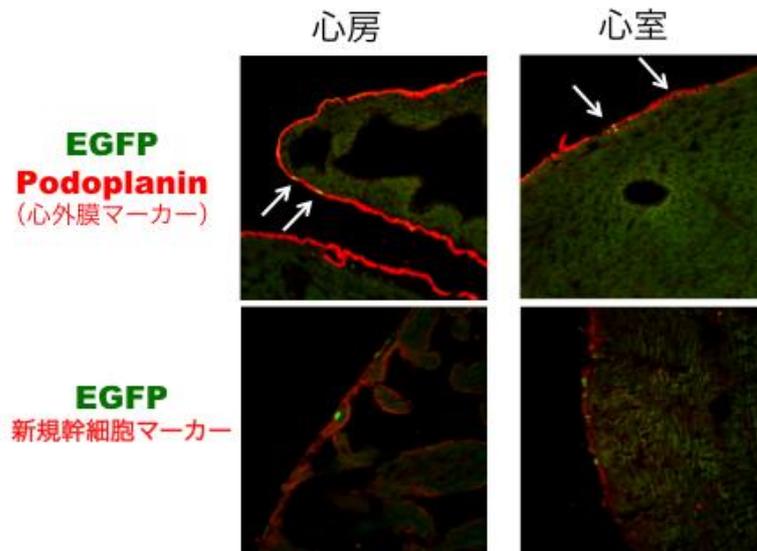


図2
テトラサイクリン誘導型EGFPトランスジェニックマウスを用いた
標識保持細胞 (label-retaining cell “LRC”) の可視化と新規心臓幹
細胞マーカー
矢印：GFP標識保持細胞 (LRC)

①-2 増殖因子・分化誘導因子を組み込んだ人工幹細胞ニッチの構築

再生時の幹細胞ニッチには、マトリックス因子だけでなく、再生を促す様々な液性因子 (増殖因子・分化誘導因子) が組み込まれ、両者が協調的に作用して組織再生に最適化された微小環境が創出される。幹細胞ニッチを再構築するためには、マトリックス因子に加えてこれら液性因子を幹細胞ニッチに組み込む必要があり、そのためにはニッチを構成するマトリックス因子と様々な液性因子の間の分子間相互作用の実体を解明することが不可欠である。これまでに、これら液性因子と細胞外マトリックス分子 (特に基底膜分子) との相互作用を、精製基底膜蛋白質パネルを利用して網羅的に検

索した。そして、幹細胞ニッチを組み込んだデバイスを開発するための、幹細胞ニッチを構成するマトリックス因子や液性因子をデバイス表面に固相化する技術を開発した。

② 幹細胞の誘導因子・分化促進の開発

(担当：国立大学法人 大阪大学、小野薬品工業株式会社)

②-1 幹細胞誘導因子の開発

これまでに、この幹細胞誘導因子群の一つである HMGB1 の機能発現メカニズムを詳細に解析し、その作用機序を明らかにした。そして大量発現系の構築を進めた。そして、HMGB1 の静注あるいは徐放化によって骨髄から動員される骨髄由来 lineage-negative/PDGFR α -positive (L-P+) 間葉系幹細胞 (mesenchymal stem cell, MSC) の損傷部位への集積効果を検討した。

これまでの成果として、傷害組織への MSC の骨髄からの誘導に関わる因子として HMGB1 を同定したが、末梢血液中の MSC が傷害組織へ集積するための因子として、傷害組織から産生される因子を同定した。そしてこの因子を徐放できるゼラチンハイドロゲルをマウス皮下に埋め込むと、そのゲル内に MSC が有意に集積することが明らかになった。

また、臨床応用を目指した候補因子の選択として低分子化合物の小野薬品工業製 ONO-1301 が有力な候補となり得る知見が得られている。GFP 骨髄キメラマウスの急性期心筋梗塞モデルにおける ONO-1301 心臓局所投与群において、心筋梗塞部位に GFP 陽性細胞の集積が認められた。さらに拡張型心筋症モデルハムスターにおいて、ONO-1301 投与群で心機能改善効果が認められた (図 3)。

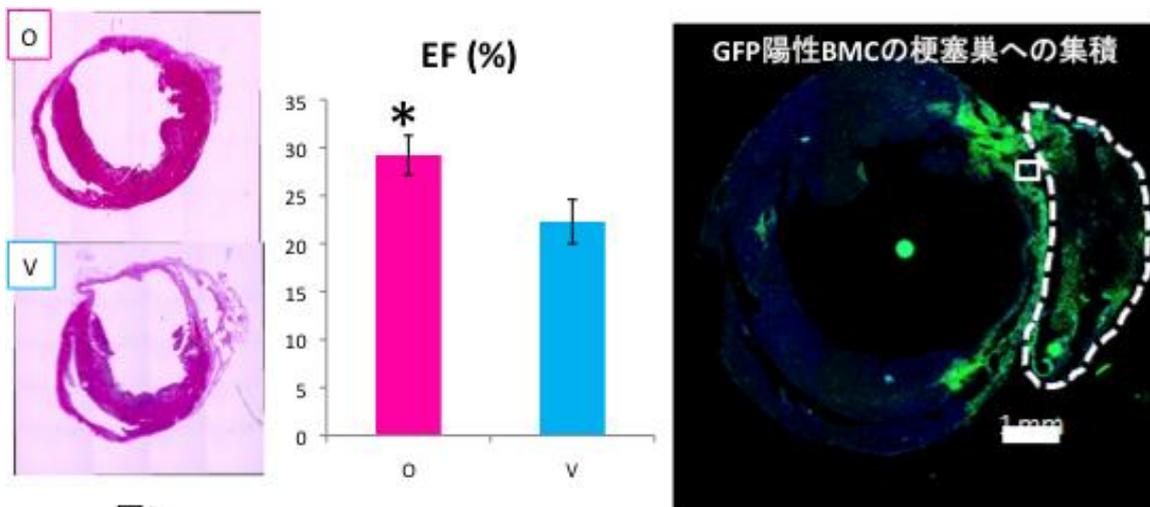


図3
GFP骨髄キメラマウスの急性期心筋梗塞モデルに対するONO-1303心臓局所投与による骨髄間葉系幹細胞の局所集積効果
O: ONO-1301投与群、V: PBS投与群

②-2 分化誘導因子の開発

生体内で組織再生を実現させるためには、生体内に存在する組織幹細胞を効率よく組織構成細胞へ分化誘導する必要がある。本研究開発では、心筋分化誘導因子の網羅的解析システムを確立し、候補因子を数種類同定した。そして、同定した分化誘導因子を本プロジェクトの研究対象となる幹細胞に作用させ、分化誘導、増殖の効率化を図った。さらに、候補分子で効果が高く、デバイス化に最適な分子についてその効果を明確にした。

これまでに、心筋細胞分化誘導因子を同定するために、マウス脂肪組織幹細胞を用いてスクリーニングを行い、脂肪組織幹細胞からの心筋細胞分化を促進する因子として leukemia inhibitory factor (LIF) を同定した。また、tamoxifen 誘導型 LacZ トランスジェニックマウスを用いた新生心筋の検出手法を用いて、LIF が心筋梗塞後に幹細胞からの心筋分化を促進することを明らかにした (図 4)

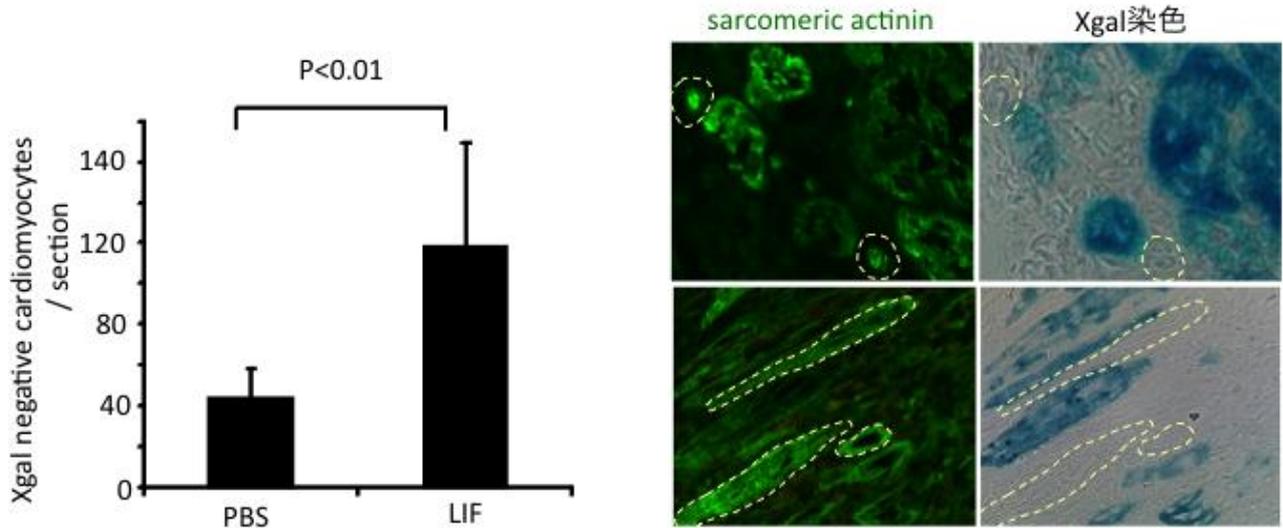


図4
tamoxifen誘導型LacZトランスジェニックマウスを用いた新生心筋の検出
新生心筋：Xgal染色 陰性、収縮蛋白陽性、横紋構造明瞭

③ 自己組織再生型心血管デバイスの開発

(担当：国立大学法人 大阪大学、国立大学法人 京都大学、ニプロ株式会社)

③-1 幹細胞誘導因子のドラッグデリバリーシステムの開発

本研究開発では、主として、薬物やタンパク質を効率よく包含することができるハイドロゲルの分子設計を行う。この目的のため、誘導因子として、ONO-1301 などの低分子薬物、ならびに HMGB1 などのタンパク質を用いて、これらの誘導因子と相互作用することができる水溶性高分子を開発した。これまで、臨床応用が可能な生体吸収性高分子であるゼラチンを用いて、薬物やタンパク質を効率よく徐放化することができるハイドロゲルの分子設計を行った。生体内で SDF-1 ならびに G-CSF などの因子を徐放化でき、さらに徐放化された幹細胞誘導因子は生物活性をもち、幹細胞を動員することによって自己組織の再生が促進できることを示した。さらに、生体吸収性の乳酸オリゴマーなどの疎水性残基をこれらの生体吸収性高分子に対してグラフト化することにより、難水溶性を示す低分子薬物を水可溶化させた複合体をさらにハイドロゲルと混合後、グルタルアルデヒドなどを用いた化学架橋、あるいは真空脱水熱架橋を行うことにより、低分子薬物を包含したハイドロゲルを作製した。生体吸収性高分子へ導入する疎水性残基の種類や導入率を変化させることにより、薬物の包含率を向上させた。加えて、架橋条件を変化させることにより、異なる生体吸収性をもつ薬物包含ハイドロゲルの作

製が可能となった。

③-2 誘導した幹細胞を定着させるデバイスの開発

誘導因子の徐放化ゼラチンハイドロゲルの分子設計とともに、誘導した幹細胞を定着させるためのデバイスを開発する。具体的には、上述の誘導因子の徐放化ハイドロゲルに、ラミニンやフィブロネクチンなどの細胞接着に必要なタンパク質を複合化した誘導因子の徐放化ハイドロゲルを作製する。これまでに、ONO-1301 徐放担体をハイドロゲルとポリ乳酸などから作製した生体吸収性の心筋ジャケットと複合化することが可能となった。

③-3 デバイスデザインの検討

開発項目①-③を組み合わせた、徐放化誘導因子と分化促進因子による生物活性の増強に加えて、幹細胞の増殖、分化を制御する二つの機能をあわせもつ、体内の細胞局所周辺環境（ニッチ）に近いデバイスを開発するための、要素技術の抽出とデバイスの基本設計を行った。具体的には、これまでに報告のある心筋サポートデバイス（メッシュ状デバイス）の設計上、疾患適応上の問題点を検討し、本デバイスの目的に合わせた、独自のメッシュ状デバイスを設計した。さらに、不全心にメッシュ状デバイスを適応した場合のデバイス強度から心機能改善効果を予測し、最適なデバイスの分解挙動を予測し、デバイスデザインに反映させる。そして、これら要素技術を組み込んだ心筋再生デバイスを開発することにより、本研究プロジェクトが目指すセルフリー型の自己再生デバイスの基盤技術を研究開発する。

これまでに、本デバイスの目的に合わせた、独自のメッシュ状デバイスの設計を行った。さらに、デバイスデザインの基本設計を行なうため、3次元モデル等を用いた具体的なデバイス開発を行なった。また、徐放物質をデバイスにコーティング可能であることを確認した（図5）。

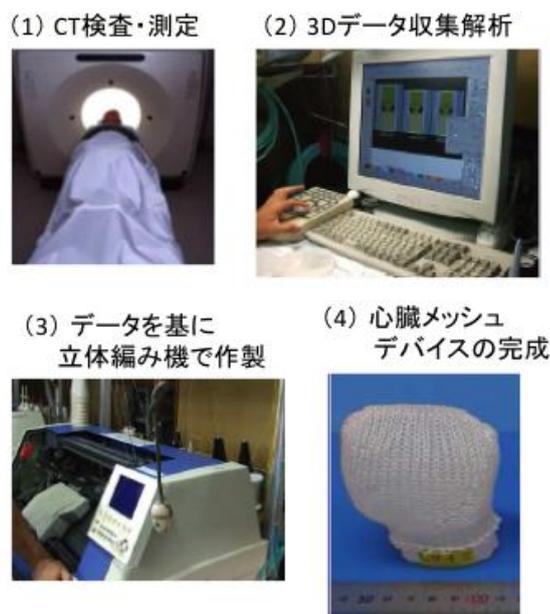


図5
心筋サポートデバイス（メッシュ状デバイス）の設計と作製

④ 安全性・有効性評価のための技術開発

(担当：国立大学法人 大阪大学、独立行政法人 国立成育医療研究センター)

④-1 安全性評価のための技術開発

幹細胞誘導因子、幹細胞分化因子、または、本提案で想定されるデバイス等で誘導、再生された組織の、ゲノムレベルでの異常を開発段階で評価を進めていき、デバイスの安全性を担保する。ゲノムレベルでの異常を検出する方法としては、染色体核型解析および Comparative genomic hybridization (CGH) 法を用いる。CGH 法は、全染色体を対象にしてゲノム DNA の過剰、欠失、増幅などのコピー数異常を検出する方法である。再生した組織から DNA を抽出し、それぞれ蛍光色素で標識したうえで競合的な結合を生じさせる。その際、蛍光強度比を蛍光顕微鏡、コンピュータ等により解析していく。臨床応用のための、ゲノムレベルでの変異を生じない安全なヒト細胞の安全性確認技術を開発する。

これまで、再生組織における遺伝的安定性、移植安全性を客観的に評価するシステムのプロトコルを確立した。さらに、再生された組織のゲノムレベルでの異常を開発段階で評価を実施した。プロトタイプの安全性に関する評価パッケージを明確にした。

④-2 有効性評価のための技術開発

これまで心血管再生治療技術開発に関して蓄積してきたデータをもとに、小動物心不全モデルで効果があると判定された幹細胞誘導因子、幹細胞分化因子、デバイスのプロトタイプ等に関して、最も適した方法で大動物心不全モデルに移植し、その効果を機能的組織的に判定することにより、最適なセルフリー型心血管デバイスを開発した。

大動物心不全モデルについては、ブタ左前下降枝にアミロイドリングを植え込んだ慢性期心筋梗塞モデルと、高速ペーシングによるイヌ拡張型心筋症モデルを対象疾患モデルとした。心臓超音波にて経時的に長期にわたり心機能評価を行い、核医学的手法を用いた心筋血流量の定量的評価、組織学的な血管新生の評価を行なった。また組織再生の程度に関しては、再生組織の分化、生存に関する組織学的評価を行った。

そして、心機能改善効果に有用な低分子薬剤である ONO-1301 を候補因子として、各種心不全モデルでその効果を検討した。さらに、具体的なデバイスでの評価手法の確立と、プロトタイプの評価を行った。特に、これまでに報告のある心筋サポートデバイス（メッシュ状デバイス）と ONO-1301 との組み合わせによるデバイスの心機能改善効果を大動物によって検証し、本プロジェクトの基本コンセプトについての実現可能性を明確にした。

(2) Muse細胞を用いた in situ stem cell therapy の開発

本サブプロジェクトでは、Muse細胞を用いた医療デバイスの開発を目指す。Muse細胞による治療の実証を行うための白斑症と、体内のMuse細胞の活用による治療を目指す脳梗塞を疾患領域として研究開発を行なっている。

【脳梗塞モデル】

本サブプロジェクトでは、生体内におけるMuse細胞の損傷部位への遊走能を活用・制御した新たなタイプの幹細胞治療を目指し、そのターゲットとして脳梗塞を用いた検証を行うことを目的としている。具体的なイメージとして、Muse細胞の遊走因子を徐放化したものをステント内壁に塗布し、脳梗塞などの損傷部位に通じる血管内に留置するデバイスの開発を行うことを目指している。

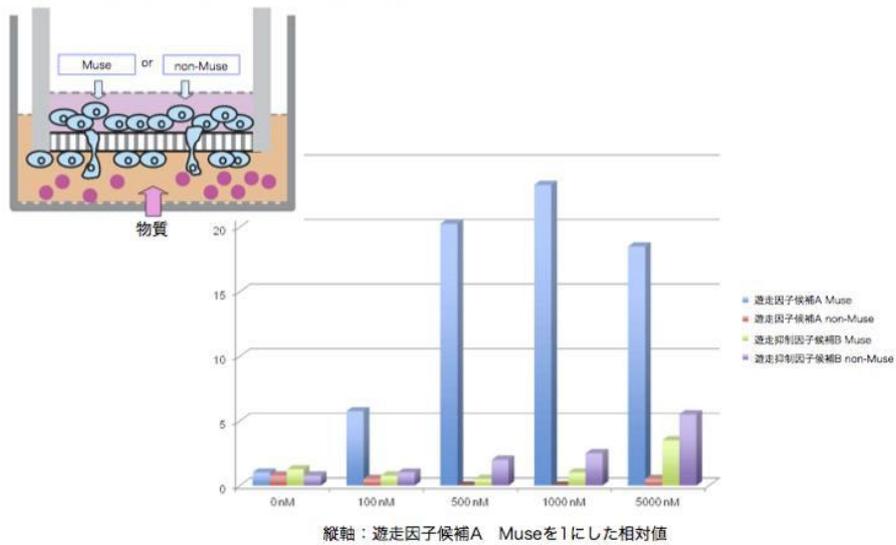
上記デバイスの開発のために、まず、Muse細胞の遊走因子の探索を行った。

遊走因子がMuse細胞にシグナルを伝えるには、その遊走因子に対する受容体、すなわち膜タンパク質を通じて行うことが想定されることから、高速液体クロマトグラフィーとタンデム質量分析計を用いたプロテオーム解析を行った。また間葉系幹細胞の中でもMuse細胞では損傷部位への遊走・生着・分化が認められるが、一方非Muse細胞ではこのような活性は認められないことがわかっている (Kuroda et al., 2010, PNAS)。そこで Muse細胞及び非Muse細胞について膜タンパク質のプロファイルを比較し、遊走因子の受容体となる可能性のあるMuse細胞に特徴的なタンパク質をリスト化した。

このリストの中から、他の生物種でも組織修復に関わる細胞の遊走に寄与する因子に絞り、検討を行なったところ、当該因子がMuse細胞の遊走を誘引していることがin vitro及びin vivoにて確認された。

in vitroでは、Boyden Chamberを用いて、Muse細胞と非Muse細胞について当該因子によって遊走される細胞の数をそれぞれ観察したところ、Muse細胞のみがある一定の濃度まで、当該因子の濃度依存的に遊走される細胞数が増加することが分かったが、一方、非Muse細胞では遊走がほとんど見られなかった。また当該因子を徐放させるハイドロゲルを免疫不全SICDマウスの皮下に移植し、尾静脈からGFPでラベルされたヒトMuse細胞を投与したところ、血管を超えてMuse細胞が当該因子に向かって遊走していることも確認された。このような作用は濃度依存性が認められた。

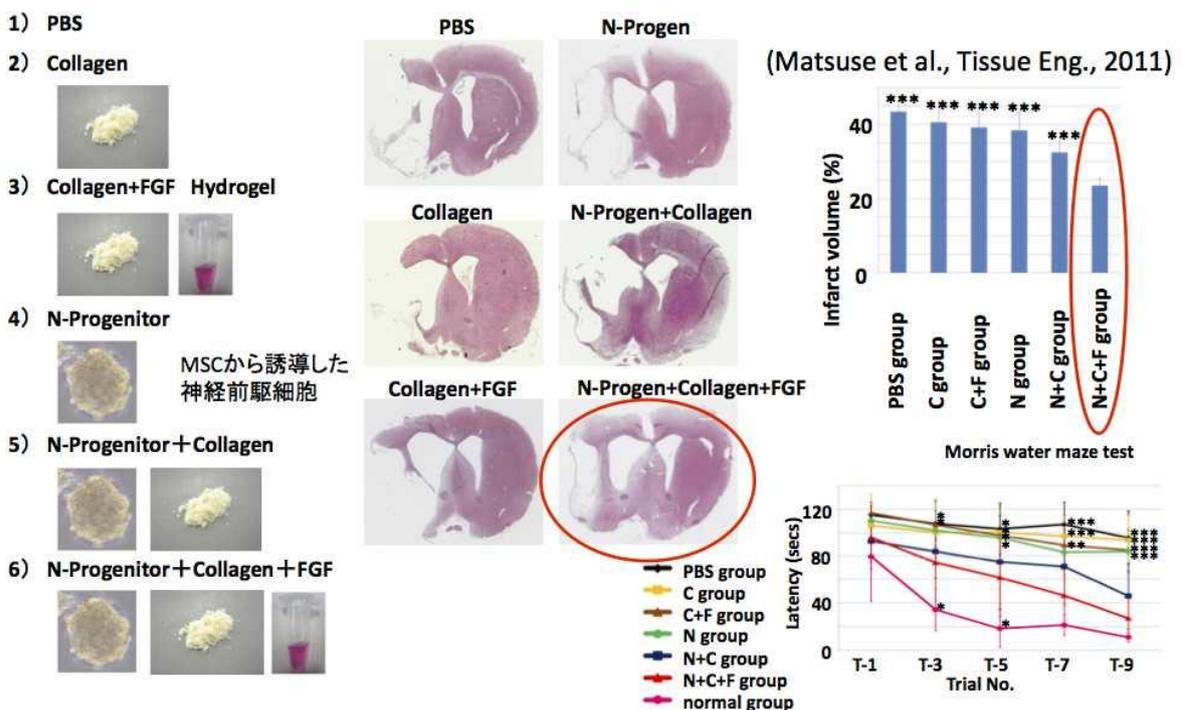
Boyden chamberを用いた遊走確認実験



さらに精緻な解析を行うため、現在、TAXIScanを用いたリアルタイムでのMuse細胞の遊走状態の観察を行なっている。

また、Muse細胞による脳梗塞治療の効果を調べるため、脳梗塞モデルラットを作製し、予備実験として、骨髄間葉系幹細胞から分化誘導した神経前駆細胞を梗塞部位に定位置植し、その有効性を確認した。

神経前駆細胞、コラーゲンスポンジ及びbFGF徐放剤について6種類の組合せの群で移植の効果を観察したところ、欠損部位の容量及び行動評価の両面において、神経前駆細胞コラーゲンスポンジとbFGF徐放剤を混ぜて移植をした場合、その他のケースに比べて有意に効果が確認された。このことにより、本サブプロジェクトで開発を目指しているデバイスによりMuse細胞を患部に誘導することでの治療効果が期待される。



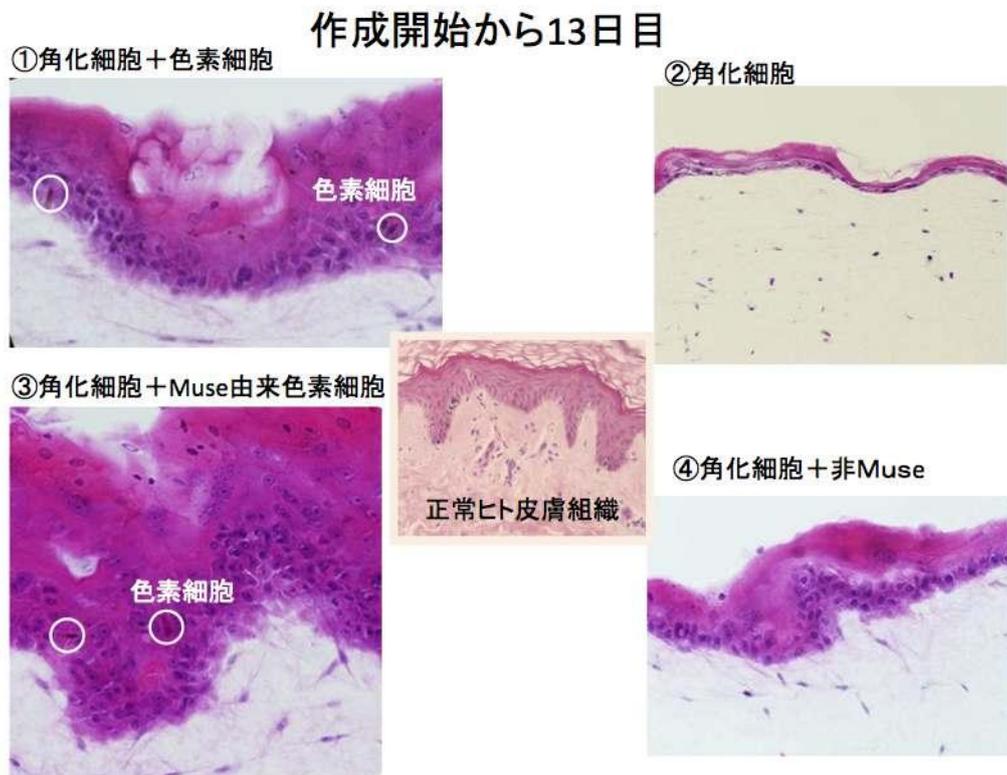
今後は、上記遊走因子候補の検証をさらに行う他、他の遊走因子の探索、それらを用いたステントの設計、動物実験を行う予定である。

【白斑症モデル】

白斑症(尋常性白斑)は、皮膚に存在する色素細胞(メラノサイト)の異常により生じる慢性的な皮膚疾患であり、本サブプロジェクトでは、Muse細胞の多能性を活用し、自家又は他家のMuse細胞からメラノサイトを分化誘導して、それを用いて3次元培養皮膚や細胞シート等の移植用デバイスを作製することを目指している。

まず、Muse細胞に特定の誘導をかけることで、色素細胞に分化させる手法を確立した。分化誘導された細胞は、色素細胞の遺伝子マーカーを発現しており、色素細胞特有のL-DOPA反応を示すことも確認されている。また、同じ方法を用いても、線維芽細胞に含まれる非Muse細胞からは色素細胞を分化誘導することができず、Muse細胞のみが胚葉を超えて色素細胞に分化することが示された。

また、このMuse細胞由来色素細胞を用いて3次元培養皮膚を作製したところ、色素細胞が細胞層の底部に分布し、正常皮膚組織と同様の局在を示すことが確認された。今後は、この3次元培養皮膚の動物への皮膚移植を行い有効性及び安全性を検証するとともに、Muse細胞由来色素細胞を用いた、より臨床応用を見据えたデバイスの開発を行う予定である。



さらに、他家 Muse 細胞の活用を目指した検討を行ったところ、Muse 細胞は、免疫応答を惹起しない可能性が高いことを確認している。

(3) 生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発

<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>

①「軟骨用自律再生デバイスのための細胞培養法の開発」(東京大学)

細胞種の選定として、良好な増殖率を示し、軟骨分化特性に優れた細胞を選定した。次いで、増殖因子同定として、デバイス内での細胞大量培養を実現する条件を設定した。さらに、分化因子に関しては、成長因子含有微粒子徐放化システムを検討し、試作した。

②「骨用自律再生デバイスのための細胞配置法開発」(東京大学)

微小人工骨として α -TCP製テトラポッド形状人工骨(Tetrabone)の仕様決定を行った。また、外殻の仕様として2種類のチタンメッシュの仕様を検討した。さらに、細胞の配置法の検討として、使用する細胞の選別及び細胞担体である顆粒状人工骨への細胞の接着性の評価を行った。

③「関節用自律再生デバイスのための細胞培養法の開発」(大阪保健医療大学)

非侵襲的に移植可能な自律再生デバイスとして、間葉系幹細胞の高速増幅無血清培地を開発した。さらに、組織配向性を獲得し、また生理活性物質徐放出により組織特異的分化能を高めた再生軟骨組織を開発するとともに、関節鏡視下移植可能とする骨軟骨再生エレメントを開発した。

④「細胞や成長因子を傾斜的に投与するためのハイドロゲルの開発」(理科大学)

自律再生を促進するため、細胞や成長因子を担持するハイドロゲルを開発した。具体的には、ゲル化のシステムを検討し、さらに、細胞の3次元包埋培養の検討、刺激因子の担持効果を検討した。

⑤「生分解性ポリマーによる中空糸の製造」(神戸大学)

生分解性ポリマーであるポリ乳酸の特長に注目し、軟骨細胞培養時のスキャホールドとして成型するとともに培養細胞に栄養を供給し、排出物を除去でき、一定期間経過後は体内で分解可能という新規なポリ乳酸中空糸膜の開発を行った。

⑥「再生組織ライフラインとなる中空糸モジュールの開発」(野村ユニソン)

ポリ乳酸中空糸膜の分解性評価および捕捉性能試験を実施するとともに、ポリ乳酸の中空糸を使用したモジュール作製を行い、細胞培養試験を実施し、細胞回収が可能であることを確認した。

⑦「軟骨用自律再生デバイスの探索的動物実験」(東京大学)

自律再生デバイス試作品を作製し、ヌードマウス、ウサギ、ならびにブタに移植した。自律再生を確認した。

まず、中空糸またはハイドロゲルを足場素材にした自律再生デバイスをプロトタイプとしてヌードマウスに移植する実験を実施し、軟骨再生を確認した。

ついで、自律型再生軟骨の移植部位における影響を検討するために、自律再生デバイスプロトタイプの自家移植を行い、ホスト環境による軟骨形成能を評価した。従来の自家軟骨移植に比べ、移植母床を活用することにより、従来の軟骨再生に比べ、少量の細胞で短期間に軟骨再生が実現することが明らかとなった。

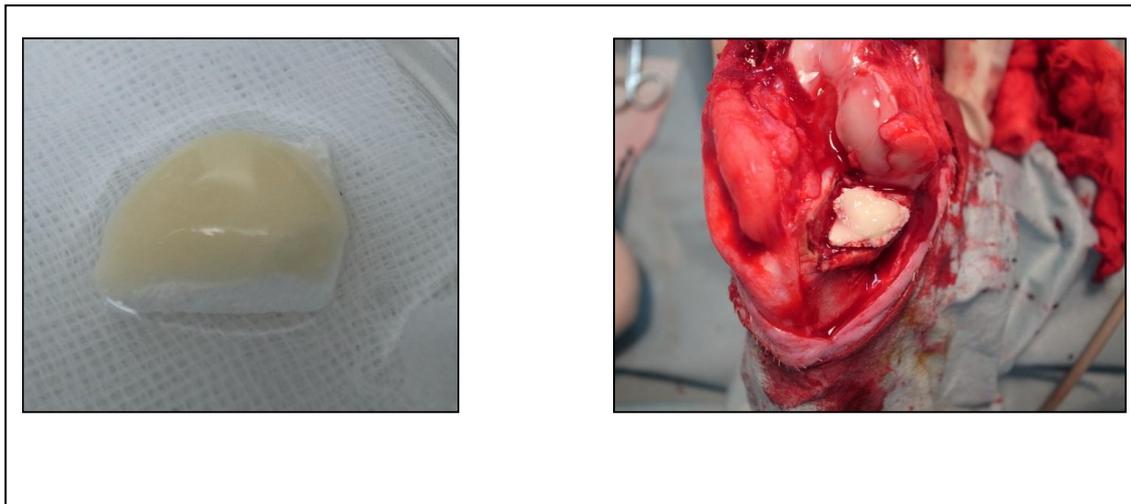


図 クラウン系ミニブタを用いた自律再生デバイス移植実験

さらに、自律再生デバイスのプロトタイプを作製し（上図左）、クラウン系ミニブタを用いて移植実験を行った。脛骨側関節軟骨部に関節面4分の1の大きさに相当する軟骨・骨複合欠損を作製し、自律再生デバイスを移植した（上図右）。病理スコアによる半定量的な判定、マイクロCT、軟X線撮像による画像解析、再生軟骨部の力学強度測定およびMMP13、1・2型コラーゲンの免疫組織学的解析などの手法を用いて再生軟骨移植による組織修復を評価した。

⑧「関節用自律再生デバイスの探索的動物実験」（大阪大学）

関節鏡視下に自律再生デバイスを移植する検討をおこなった。小サイズ人工骨の移植母床先での生化学的癒合の至適条件を検討し、再生軟骨-人工骨の連結・複合化、および骨軟骨再生の至適条件を決定した。

<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>

①「自律再生を実現する足場素材ハイドロゲルの実用化開発」（スリー・ディー・マトリックス）

軟骨組織における自律再生を実現する足場素材ハイドロゲルとして、ペプチドハイドロゲルの開発を行い、そのゲル化能の特性評価を行った。現在、GMP生産を見据えた品質・安全性試験を実施している。

②「自律再生デバイスを構成する培養モジュールの実用化研究」（野村ユニゾン）

細胞培養を実施し、モジュールの容積などを検討した。3次元形態の付与に関しては、最終的な関節デバイスの形状を勘案し、90度湾曲型中空糸モジュールを検討した。また中空糸を曲げた時の圧力変化と流量変化を調べ、中空糸の形状を検討した。

<生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスのための評価技術研究開発>

①「自律成熟型再生デバイス製品の原料である培養細胞の安全性に関する評価技術」（ツーセル）

滑膜由来幹細胞の安全性評価を定量的PCR法（RNA）、細胞免疫染色（タンパク）、FACS法（CDマー

カー)、糖鎖分析法などで評価し、マーカーの選定を行った。in vitro試験法では、試験法の調査を行い軟寒天培養試験の実施を計画し、確認した。発癌性否定試験においては、各種免疫不全マウスを検討し、を行い、発がん性のないことを確認した。添付の図がそのまとめである。

| | 必要細胞数 | 定量性 | コスト | 作業量 | 細胞特定 | 細胞分離 | |
|-----------------------|---------|-----|-----|-----|------|------|------------|
| 定量的PCR法 (RNA) | 1-1万個 | 大 | 小 | 中 | 可 | 不可 | 手順容易 |
| 細胞免疫染色 (タンパク) | 100 | 小 | 中 | 中 | 可 | 不可 | 主観入りやすい。 |
| FACS法 (細胞表面抗原、CDマーカー) | 0-100万 | 中 | 大 | 大 | 不可 | 可 | 高額専用機、専任技師 |
| 糖鎖分析法 | 10-100万 | 大 | 大 | 大 | 不可 | 不可 | 高額専用機、専任技師 |

②「自律成熟型再生デバイス製品の安全性に関する評価技術」(東京大学)

経時的に自律再生過程が観察可能な動物モデルを作製し、原材料と細胞の相互作用を評価した。標識化された細胞を小型足場素材に播種した最小自律再生モデルを作製し、マウスに移植して、移植した細胞の自律再生を詳細に可視化した。また、自律再生能を有する一群の細胞を同定するとともに、どのように自律再生を起こすのかを検索した。

自律再生を誘導する細胞評価に関しては、遺伝子発現、タンパク発現のほか、定量性の高い糖鎖解析などの活用を検討した。単離したヒト細胞(n=40)を培養し、第二継代でコンフルエントになった後、膜タンパクの抽出とそのタンパク濃度の測定、培養上清の回収、遺伝子発現検討、ペレット培養、ヌードマウスでの自律再生誘導を行い、サンプルの回収及び解析を行った。その結果、ヒト細胞は、軟骨基質産生能を有し、かつ細胞にロット差が認められることが明らかとなってきた。スコア化した各サンプルの解析結果を糖鎖の解析結果と比較し、自律再生能の高い一群の細胞を検出する方法を検討した。

さらに、安全性に関しては、自律再生デバイス試作品をヌードマウスに2カ月間移植し(n=40)、腫瘍形成などの安全性を確認した。

③「自律成熟型再生デバイスの評価ガイドラインの確立」(大阪保健医療大学)

厚生労働省「関節軟骨再生に関する評価指標」および経済産業省医療機器開発ガイドライン策定事業を参考に、細胞数および生存率、細胞の培養期間の妥当性、確認試験、細胞の純度試験、力学的な適合試験、効能を裏付ける品質試験などを評価候補として選出した。また、臨床評価のための国際的に通用するスコアとして、「日本語版膝外傷と変形性関節症評価点数」(J-KOOS)を作成し、その妥当性を確認した。これらをまとめ、評価ガイドライン原案を検討した。

(4) 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体内植込み型軸流ポンプの設計・製作・基本動作の検証

低流量運転に最適化した流路設計に着手した。具体的には、体重 15-30 キロの患者にも体内植込み可能な補助人工心臓システムとして、低流量運転に向けた流路設計、流動解析に着手した。また、これらの流動解析結果から低流量運転領域についての評価を進め、性能試験評価羽根車の機械加工用 3 次元 CAD データの作成と機械加工を行った。また、性能試験用ポンプの組立に着手し、性能試験評価に向けた準備を進めた。成人用の設計点は流量 5 L/min、揚程 100mmHg、回転数 9,000rpm であったが、既に動物実験等で成果が出ている成人用モデルの軸受やモータ形状の基本構造を変更せず、翼形状のみを設計変更することで小柄患者への適用を検討し、成人モデルから翼角の設計変更を行い、小柄患者への適用を検討した。この形状の性能について実験的に検証したところ、低流量側での効率が向上していることを確認した。また、小柄患者を想定した低流量運転時にも動圧軸受が正常に動作していることが明らかとなった。



図 1 軸流ポンプ外観

また、国立循環器病センター小児循環器科より匿名化された小児患者の医用画像の提供を得て、現在開発中のポンプについて埋込可能性に関する検討を行った。体重 16kg 程度の患者データから、血液ポンプのポートサイズを調整することによって埋込が可能であるとの見通しを得たが、体内主要臓器との干渉という観点、また本ポンプの収容可能性を判断する指標という観点からは、さらなる検討を要すると判断された。

②駆動装置の設計、製作、基本動作の検証

周辺機器に関しては小柄患者用としてドライバ、携帯バッテリー、携帯バッテリー用充電器、商用電源変換装置の設計・製作を行った。携帯バッテリーに関しては小柄患者用として新規に設計したものである。成人用機器と共通化予定のドライバ、上位コントローラ、電源装置は臨床モデルへ向けた改良設計、製作、安全性検証試験を実施した。製作した 1 次試作機駆動装置小型化のための筐体/基板改造と、電源喪失時のアラーム機能追加を取り進めた。



図 2 ドライバ外観

③補助人工心臓システムの機械的・電氣的・生物学的安全性評価

電氣的安全性試験として、携帯型駆動装置、携帯バッテリーとその充電器の電磁環境両立性試験に着手した。また、使用する予定の材料に付き、確定しているものについては生物学的安全性試験を開始した。

④補助人工心臓システムの耐久性評価

小児患者の循環では、血流量（平均毎分 2 リットル）および心拍数（毎分 100 拍）が成人と異なるため、小児拍動血流波形を再現する拍動機構を試作し、耐久試験回路の基本設計を進めた。まず、拍動機構の一方向弁について、気泡除去を容易にするため、成人用の機械式人工心臓弁を用いることにし

た。次に、拍動機構のダイヤフラムについて、ピストンストローク調整困難やバックラッシュノイズを避けるため、小柄患者に合わせた諸サイズのダイヤフラムを作成し、サイズと拍動特性との関係を調べた。次に、拍動機構の駆動機構について、ピストンストローク長を小さくすると収縮期の流量波形が尖るため、早戻り機構を備えることで収縮期の流量波形を鈍らせ、目標平均流量および収縮期流量を実現するように調整している。成人用の拍動流量条件において基本的な拍動特性をみた結果、拡張期に対する収縮期の時間の割合を大きくとることにより、平均流量を変化させることなく、収縮期流量を小さくすることができ、小児患者の拍動血流波形を実現できる可能性が示唆された。(図3)

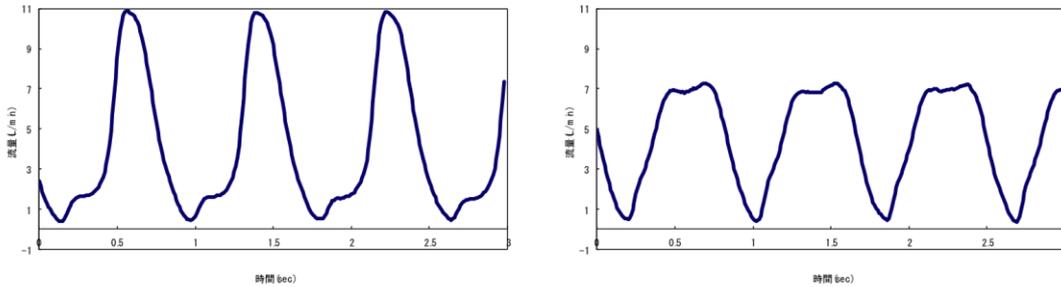


図3 拍動流量波形の改良結果（左：早戻り機構なし、右：早戻り機構あり）

さらに、血流量の日内変動も勘案できる耐久性試験システムを試作し、動作確認を行った。また、ポンプドライバおよび電源装置用の恒温槽の湿度を制御することを試み、その特性を調べた。

最後に、耐久試験における異常検知に必要なモニタリング・警報システムを構築するため、試験範囲の逸脱を検知する検出アルゴリズムと、深刻な異常状態である「拍動ポンプ停止」、「試験ポンプ停止」、「溶液漏れ」を、異常情報を組み合わせることで検知するアルゴリズムを構築し、その有効性を評価するため、耐久試験回路を用いた基礎実験を実施し、異常の種類を適切に検出可能であることを確認した。

⑤補助人工心臓の模擬血栓試験

動物実験による血液ポンプの事前評価法として、信頼性の高い *in vitro* 抗血栓性試験法の確立を目指している。本法の信頼性を高めるには、*in vitro* において、ポンプ内で生じるせん断速度と試験血液の血液凝固能に基づく血液凝固反応を、定量的に明らかにすることが重要である。本実験では、せん断速度を付与する装置として、内筒および外筒からなる二重円筒型レオメータを使用した。また、血液凝固能の制御として、活性化凝固時間 (ACT) を採用した。使用した血液は、ウシ保存血液である。抗凝固剤としてクエン酸ナトリウム、その中和剤として塩化カルシウムを使用し、ACT の調整を行った。ACT200~300s に設定した試験血液をレオメータの測定部に注入し、せん断速度 100~2,880 s⁻¹ の範囲で 2,000 s 間連続的に負荷し、内筒軸上に設置されたトルクメータで各経過時間でのトルク値を測定した。ACT200s の血液における血液凝固時間は、せん断速度の上昇に伴って、ゆるやかに増加した。ACT250s の血液では、2,500s⁻¹ 以上のせん断速度で、急激な増加が確認された。ACT300s の血液では、250s⁻¹ の低せん断速度で増加が始まり、1,000s⁻¹ で血液は凝固しなくなった。一方、血栓形成度においては、ACT250s では、2,880s⁻¹ までのせん断速度増加に伴って、血栓形成度が低下する結果が得られた。一方 ACT200s では、せん断速度 2,000s⁻¹ 以上で、血栓形成度は一定となった。以上の結果から、ACT の上昇、およびせん断速度の増加にともなって、血栓生成が抑制され

ることが定量的に明らかとなった。

⑥補助人工心臓の血液適合性試験・生体適合性試験

小柄患者を対象とした補助人工心臓の評価法を確立するために必要な動物実験方法の確立のため、ヤギを用いてその解剖学的特徴から最適な送脱血管形状に関する検討を行い、複数の脱血管先端形状を試作した。また、トロンボエラストメトリーによるヒトとヤギの血小板凝集能の違いについて検討し、ヤギの血小板凝集能は、ヒトと比較し CT（凝固時間）の延長および CFT（血餅形成時間）の短縮、および MCF（最大血餅硬度）の増加が認められ、被検システムの抗血栓性評価や実験時の抗血小板療法の実施時に考慮すべきであると判断された。

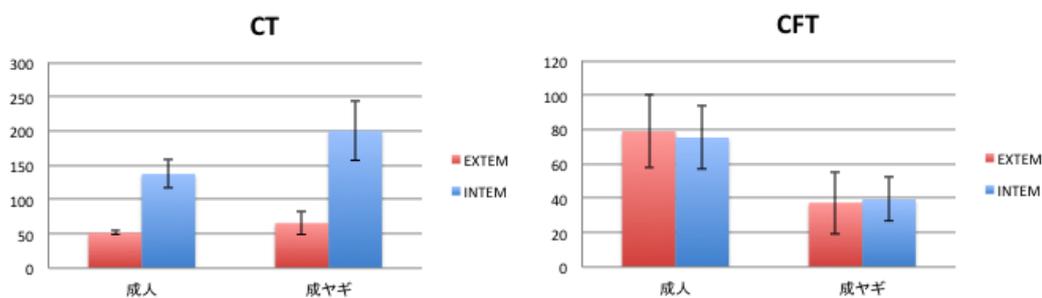


図4 トロンボエラストメトリーによるヒトとヤギの凝固能比較

2. 3 最終目標の達成可能性

(1) 幹細胞ニッチ制御による自己組織再生型心血管デバイスの開発

| | 最終目標(平成26年度末) | 達成の見通し |
|---------------|--|---|
| 幹細胞ニッチ | ニッチ候補分子を組み合わせた人工基底膜を構築し、これに候補幹細胞誘導・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る。 | 達成の見込み。 本技術は心臓以外の再生医療にも応用でき、波及効果が期待される |
| デバイス化技術 | 新規幹細胞ニッチマトリックス包含デバイスへの候補因子徐放技術を開発し、これを用いて幹細胞ニッチデバイスを作製する。 | 達成の見込み。 候補因子、マトリックス、デバイスの最適な組み合わせを決定する見込み。 |
| 有効性検証 | セルフリー型心血管再生デバイスとしての治療効果を大動物モデルで検証する。 | 達成の見込み。 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データが蓄積される。 |
| プロトタイプ の作製 | 心筋再生デバイスにおいては、左室駆出率(EF)5%以上の改善、血管再生デバイスにおいては1ヶ月以内の自己組織化するセルフリー型心血管再生デバイスを作製する。 | 達成の見込み。 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データが蓄積される。 |

(2) Muse細胞を用いた in situ stem cell therapy の開発

| | 最終目標(平成26年度末) | 達成の見通し |
|----------|---|--|
| 【脳梗塞モデル】 | モデル動物を用いて、Muse細胞の遊走促進による脳梗塞治療の有効性及び安全性の検証 | 達成見込み、遊走因子の徐放性を持たせたデバイスのプロトタイプを用いて、検証できる見込み。 |
| 【脳梗塞モデル】 | Muse細胞遊走因子徐放剤を内径に塗布したステントの作製 | 達成見込み、製品化を目指すステントメーカーとの検討も開始しており、上記結果を反映させたステントを作成見込み。 |
| 【白斑症モデル】 | Muse細胞由来色素細胞を用いた白斑治療用デバイスの作製 | 達成見込み、すでに3次元培養皮膚を作製しており、より実用化に適した治療用デバイスを作製見込み。 |
| 【白斑症モデル】 | モデル動物を用いた有効性及び安全性の検討 | 達成見込み、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データが蓄積される。 |

(3) 生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発

| | 最終目標(平成26年度末) | 達成の見通し |
|---------|--|--|
| 要素技術 | 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。 | 自律再生を促す細胞源や、生体内で増殖や分化を促す因子とその徐放システムは、既に確定しており、その組み合わせによって構成される自律再生デバイスは最終年度までには実現できる見込み。 |
| 要素技術 | 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。 | 関節鏡を用いた移植に適した自律再生デバイスのシステムは既に確立できたため、最終年度までには動物実験で検証できる見込み。 |
| 動物実験 | 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。 | 自律再生デバイスを大動物(ブタ)へ移植し、自律再生による関節軟骨修復の検証を最終年度までに終え、前臨床データを蓄積する見込み。 |
| 移植・評価技術 | 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。 | 自律再生デバイスに用いる細胞の評価技術、細胞と足場素材の相互作用によって構成される自律再生デバイス製品の評価技術を最終年度までに確立できる見込み。 |
| 移植・評価技術 | 確立した評価技術の標準化に向けた取り組みを行う。 | 現在、すでに標準化に向けて標準化原案を作成しているところであり、最終年度には終了する見込み。 |

(4) 小柄な患者に適用できる植込み型補助人工心臓の開発

| | 最終目標(平成26年度末) | 達成の見通し |
|----------------|--|---|
| プロトタイプ の作製 | 小児を含めた小柄な患者(体重15～30キロ程度)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。 | 小柄患者用に設計変更した血液ポンプならびに周辺機器の製作、最終プロトタイプ機の製作を実施する見込み。 |
| 有効性・安全性 の評価 | プロトタイプ <small>の植込み型補助人工心臓</small> 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う。 | 最終プロトタイプ機を対象として、各種規格に定められる安全性試験を完了する見込み。 |
| 有効性・安全性 の評価 | 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。 | 最終プロトタイプ機を実験動物(ヤギ)の体内に装着し、慢性下において長期(3ヶ月)管理し生体適合性に問題が無いことを確認する見込み。 |

IV. 実用化・事業化の見通しについて

1. 実用化・事業化の見通しの観点

プロジェクトがどのような状況にあれば実用化、事業化の見通しが立っていると言えるのか、以下の観点からとらえてみた。

まず、プロジェクトの終了時点では次のような状況にあることが必要である。

(1) 実用化、事業化を促す強い技術開発成果がある状況

より具体的には、

- ①競合する治療法に対して「技術的優位性」があること。
- ②強い「知的財産」があること。(出願や権利化)
- ③大動物実験での有効性・安全性の実証が完了あるいは完了の目処が立っていること。
- ④他疾患治療での応用検討が始まっていること。(プロジェクト成果が基盤的な技術となっている)

(2) 実用化、事業化に向けた企業戦略がある状況

より具体的には、

- ①将来の「ビジネスモデル」が提示できること。
すなわち、誰に何を売るのが明確であり、収益が見込めること。
- ②「市場規模」が見えていること。
- ③企業の実用化、事業化に向けた「シナリオ」が明確であること。
例えば、マーケティングの布石を打っており、PMDAとの事前相談、薬事法対応方針が決まっていること。

よって、上記の終了時点での状況を実現化するためには、プロジェクトの中間評価時点では、以下の状況になければならない。

(1) 技術開発成果では、

- ①優位性を確保するための「技術開発課題が明確」であり、「解決の見通しが期待できる成果」があること。
- ②強い知的財産確保に向けた「知財戦略」があること。
- ③小動物での有効性・安全性の実証が進んでおり、大動物での実証に進む価値が見いだされていること。
- ④多くの他の疾患治療に向けての応用の要素があること。

(2) 企業戦略では、

- ①「成果の担い手となる企業が明確」となっていること。
- ②実用化、事業化判断をするための「企業としての課題が明確」に示されていること。
- ③PMDAへの事前相談を意識したデータを取っていること。

以下、研究開発項目毎に、実用化・事業化の見通しや研究開発の波及効果について述べる。

2. 研究開発項目毎の実用化・事業化の見通し

(1) 幹細胞ニッチ制御による自己組織再生型心血管デバイスの開発

本研究開発に参画している大学等の各研究分担機関は、いずれも国内有数の研究機関であるばかりではなく、世界的な研究成果を残して来た実績がある。既に各開発項目においての研究実績もあり、要素技術の確立について大きな問題点は存在しない。従って実用化に向けては、これら各要素技術を複合して実際の医療技術、医療機器として仕上げる段階が重要になって来るものと予想される。この点についてはメーカーであるニプロの研究／開発基盤を生かしつつ、先進的な研究で実績のある大学等各研究機関と産学連携する事により、本件研究開発の成果を実際の医療技術・医療機器として早期に実用化が可能である。

ニプロは医療機器の分野、特にダイアライザー（人工腎臓）において世界展開を行うと同時に、世界に通用する医療機器・医薬品メーカーとして研究／開発・生産・販売を自社にて一貫して行ってきた。またニプロは再生医療の分野においても国内メーカーでは早くから取り組み、現在、非細胞利用型で分解吸収性の再生医療機器を独自開発中である。これらの医療機器については世界初、日本国内初の医療機器でもあり、PMDA（医薬品医療機器総合機構）と協議を重ね、近く臨床治験を実施する予定である。以上の背景から、これまでのニプロの研究・開発の実績と研究資産を生かすことで、本開発についても実用化が可能である。

（2） Muse 細胞を用いた in situ stem cell therapy の開発

本サブプロジェクトでは、株式会社Clioが主体となり、成果の事業化を予定している。Clioは、Muse細胞の基本特許について、出願人である東北大学出澤等から独占的实施権を取得しており、Muse細胞の事業化の全てに関わる権利を有している。

本サブプロジェクトの成果としてすでに出願済みの特許については、Clioが、共同で実施をしている東北大学から特許を買取っており、また現在準備中の特許も含めて、今後出願することになる特許についても、同様にClioが買取又は独占的实施権の取得により、権利を一元化し、事業化の体制を整えることとしている。

また、脳梗塞に対するMuse細胞遊走因子を用いたステントについては、すでに国内ステントメーカーとの共同開発の検討を開始するところであり、白斑症については、外資系企業等と色素細胞及び培養皮膚について共同研究開発の交渉を行なっているところである。

（3） 生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発

自律再生デバイスで開発される技術の産業への波及効果は、軟骨に関わる疾患の治療を広く網羅する。さらに本研究の基本概念となる自律再生の技術は、皮膚や角膜、肝臓といったほとんどの臓器に応用できると考えられる。そのため、医療機器、医療デバイス産業のマーケットを考えると、その規模は非常に大きいと考えられる。軟骨疾患をベースにすると、厚生労働省の平成 17 年患者調査傷病別年次推移表によれば代表的な加齢性疾患である変形性関節症は 218.3 千人と、平成 14 年（196.2 千人）に比べると 10.2%増加している。使われている人工関節の数も約 6 万個、金額にして数百億円の規模に達すると考えられる。軟骨用自律再生デバイスや、さらにその技術を応用した関節用自律再生デバイスが将来的に、人工関節に対峙する新しい治療法として確立されれば、この半数近く自律再生デバイスが担うこととなる。したがって、産業に及ぼす波及効果は極めて大きいと考えられる。

実用化に関しては、われわれはすでに、NEDO健康安心イノベーションプログラム「三次元複合臓器構造体研究開発」プロジェクトにおいて、軟骨用自律再生デバイスのプロトタイプとなる、3次

元形態と力学的強度を有する顔面再建用インプラント型再生軟骨組織を作製する技術を確立している。現在、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」にのっとり臨床研究を東大病院で実施している。この再生軟骨組織は、高戸毅が代表者をつとめる先端医療開発特区（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」の中核プロジェクトの1つとして、産業化に向けた薬事相談が先導的に実施されることとなっている。したがって、本研究で開発予定の自律再生デバイスも、前述再生軟骨組織の展開型として位置づけられるため、スムーズな実用化が見込まれる。

また、われわれは今回、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」、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」、評価技術研究「生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスのための評価技術研究開発」の3つのプロジェクトを同時に実施しており、プロジェクト間の連携が効率的に進行し、早期の実用化に繋がることと思われる。

実用化、産業化に向けては、厚生労働省「ヒト幹細胞を用いた臨床研究に関する指針」に則った臨床研究をへて、臨床試験（いわゆる治験）を実施、薬事承認を取る必要がある。本研究で開発される自律再生デバイスに関しては、平成28年度ごろまでにヒト幹細胞臨床研究を実施、平成29年ごろに臨床試験（いわゆる治験）を開始、平成32年度ごろに承認をとり、製造販売を実施する予定。なお、製造販売に関しては、自社内にCPCを現有し、顔面再建用インプラント型再生軟骨組織を研究開発した経験を有している富士ソフト社や、培養装置の開発に長年携わり細胞評価技術に優れたツーセル社と連携する予定である。

（4）小柄な患者に適用できる植込み型補助人工心臓の開発

本研究で開発する小柄患者用軸流ポンプは、すでにNEDO橋渡し促進技術開発において開発され、臨床応用モデルがほぼ完成している体内植込み型補助人工心臓（成人用）を、小柄患者用に適用するために設計変更するものであり、患者の体格に左右されない電源装置などの共通機器、あるいは共通する材料やパーツの各種安全性試験については、一部試験も完了するなど、効率的な開発が進められている。プロジェクトで実施する設計開発と評価を適切に実施することにより、小柄患者用デバイスとしてほぼ完成する予定で有り、実用化については薬事申請・製造販売を担当する企業によって製品化を行う目処が立っている。本デバイスの使用対象となる患者には心臓移植を必要とする重症心不全を患う小児患者が多く含まれると考えているが、昨今の移植状況からは劇的な症例数増加は期待できず、かつ海外渡航自粛の動きもあり本デバイスはこれら患者の救命手段として極めて重要であるが、その症例数は米国において年間2,000例にも迫るほどの成人患者に比べ、圧倒的に少ない。米国において、本デバイスの対象になると予想される患者数はたかだか年間200例程度であり、日本でも50例程度までと予測される。その結果、本デバイスのみが形成する市場は日本でも3億円程度と極めて小さい。しかしながら、本デバイスの様にパーツを成人用デバイスとできるかぎり共通化することによって、小児患者用デバイスを成人用デバイスのラインアップ上に据えることが可能である。これにより植込み型補助人工心臓による事業性が十分確保され、かつ幅広い患者を救命できる体制を実装することができる。小児患者の場合にはシステムを装着している間にも大幅な体格の成長が想定されるため、必要に応じて将来的に成人用システムへの交換が可能になるなど、他者製品にはない特長を持たせることで本システムに対する信頼性を向上させることが可能であると考えている。また、本プロ

プロジェクトが終了後、本システムの臨床モデルを完成させ、この臨床モデルについて安全性試験を完了させ、引き続き薬事申請を行うとともに、医療機器に関する臨床研究整備事業の拠点となっている国立循環器病研究センターをはじめとする国内拠点において迅速かつ合理的な治験を実施し、できる限り早期の市場投入を目指す予定である。

(添付資料)

- プロジェクト基本計画
- 技術戦略マップ（分野別技術ロードマップ）
- 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）
- 特許論文リスト

(健康安心イノベーションプログラム)
「次世代機能代替技術の研究開発」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

①政策的な重要性

本プロジェクトは、国民が健康で安心して暮らせる社会の実現を目的とする「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ものであり、また「技術戦略マップ 2009 (経済産業省)」における医療機器分野の技術マップにおいて「安全・安定で早期退院ができる機能代替治療/身体機能の代替、インプラント」に位置付けられている。

また、新たに策定された「新成長戦略(基本方針)～輝きのある日本へ～」(平成 21 年 12 月)では、ライフ・イノベーションによる健康大国戦略を示し、「医療・介護・健康関連サービスの需要に見合った産業育成と雇用の創出、新規市場約 45 兆円、新規雇用約 280 万人」という 2020 年度までの目標を設定し、日本発の革新的な医薬品、医療・介護技術の研究開発推進を実施策の 1 つとして掲げている。

②我が国の状況

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。

③世界の取り組み状況

再生医療への取り組みは、これまで欧米が先行してきた。1981 年、培養表皮移植の臨床応用に始まり、マウス E S 細胞の作製、体細胞クローン羊の誕生、ヒト E S 細胞の作製などに成功し、既に再生医療産業が立ち上がっている国も多く見られる。

一方、補助人工心臓は、欧米において連続流ポンプの改良が進み、長期在宅治療用の植込み型補助人工心臓の実用化が進んでいるものの、多くが欧米成人向けの体格に合わせた機器となっている。また、米国国立衛生研究所が乳幼児用植込み型補助人工心臓の開発を推進している。

④本事業のねらい

「次世代再生医療技術の研究開発」においては、従来の医療技術では治療が困難であった疾病を治療することが可能となる技術の確立を目指す。

「次世代心機能代替治療技術の研究開発」では、心臓移植までの長期待機治療が在宅で可能となる技術の確立を目指す。

移植医療の急速な進展が望めない我が国において、本プロジェクトはこれまで治療が困難であった患者に対し、新たな治療法を提供することで国民全体の医療に貢献する。さらに、結果的に医療産業の活性化にもつながることをねらいとする。

(2) 研究開発の目標

①過去の取り組みとその評価

平成 18 年度より、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」という。）「再生医療評価研究開発事業」における「再生医療の早期実用化を目指した再生評価技術開発」プロジェクトにおいて、幹細胞等の評価に必要な計測・評価技術を確立した。また、「心筋再生治療研究開発」プロジェクトでは臨床応用可能な厚い心筋組織で構築され内部に血管網を有する心筋作製技術を開発し、「三次元複合臓器構造体研究開発」プロジェクトでは、大型かつ三次元構造を有する組織を再生する技術を開発した。

平成 7 年度から平成 11 年度に実施された「体内埋込み型人工心臓システム」では、連続流補助人工心臓と拍動流全置換型人工心臓が開発され、連続流型は後に製品化が進められている。さらに、平成 12 年度から平成 16 年度に実施された「臨床応用に向けた体内埋込み型人工心臓システム」では、拍動流型全置換人工心臓と連続流型両心補助人工心臓が開発され、その技術は、携行型補助人工心臓駆動装置の製品化に活かされた。

②本事業の目標

（最終目標（平成 26 年度末））

「次世代再生医療技術の研究開発」では、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を開発する。また、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。加えて、円滑に実用化が出来るように、本プロジェクト終了時には臨床試験を開始するのに十分な前臨床試験データを蓄積する。

また、「次世代心機能代替治療技術の研究開発」では、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。加えて、本プロジェクト終了後円滑に臨床試験の実施が可能となる装置を完成させることを目標とし、有効性及び安全性を十分に検証する。

③本事業以外に必要とされる取り組み

再生医療分野においては、医療機器開発や薬事審査の迅速化に資する「医療機器開発ガイドライン」の策定を、厚生労働省、経済産業省との連携のもとにさらに進める。体内埋め込み型能動型機器分野においては、平成 19 年 5 月制定の「体内埋め込み型能動型機器分野（高機能人工心臓システム）開発ガイドライン 2007」の国際的な標準に向けた検討を行う。

④全体としてのアウトカム目標

「次世代再生医療技術の研究開発」によって、デバイス等を用いた生体内での再生能力を用いた再生医療を普及することが出来得るとともに、このデバイスは、標準化等を通して世界展開できる製品化が可能となり得る。

また、「次世代心機能代替治療技術の研究開発」で開発する小児を含む小柄な体格に適した植込み型補助人工心臓は世界的にもまだ開発が進んでおらず、移植医療とのつなぎ医療機器として世界的な需要が見込める。

両研究開発の結果、世界的に展開できる医療産業の育成に貢献する。

（3）研究開発の内容

上記の目標を達成するために、以下の項目について、別紙に示す個別の研究開発計画に基づき研究開発を実施する。

本研究開発では、(1)実用化まで長期間を要するハイリスクな「基盤的技術」に対して、産学官の複数事業者が互いのノウハウ等を持ちより協調して実施する研究開発項目、または(2)試験・評価方法、基準・プラットフォームの提案等、国民経済的には大きな便益が有りながらも、民間企業の研究開発投資に見合うものが見込めない「公共財の研究開発」に係る研究開発項目については、原則、委託事業として実施する。ただし、(1)についてそれ以外のもの^{*1}は、共同研究事業（NEDO 負担率：2/3）として実施する。

※1 民間企業単独、民間企業のみでの連携、大学等の単独等の産学官連携にならないもの。

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 [委託事業]
- (イ) セルフリー型再生デバイスの実用化研究開発 [共同研究事業 (NEDO 負担率: 2/3)]
- (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 [委託事業]
 - (イ) 自律成熟型再生デバイスの実用化研究開発 [共同研究事業 (NEDO 負担率: 2/3)]
- (3) 有効性・安全性評価技術等の開発 [委託事業]
- 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 [共同研究事業 (NEDO 負担率: 2/3)]
 - (ア) 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の開発
 - (イ) 抗血栓性を高める技術の開発
 - (ウ) 長期使用を可能とする技術の開発
 - (エ) 要素技術の統合化及びプロトタイプ of 作製
 - (2) 有効性及び安全性の評価 [委託事業]

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、NEDO が、単独ないし複数の原則本邦の企業、大学等の研究機関（原則、本邦の企業等で日本国内に研究開発拠点を有していること。なお、国外の企業等（大学、研究機関を含む）の特別の研究開発能力、研究施設等の活用または国際標準獲得の観点から国外企業等との連携が必要な部分を、国外企業等との連携により実施することができる。）から公募によって研究開発実施者を選定後、委託又は共同研究として実施する。

効率的な研究開発の推進を図る観点から、本プロジェクトには NEDO が委託先・共同研究先決定後に委嘱する研究開発責任者（プロジェクトリーダー）並びに研究開発項目毎に研究開発推進責任者（サブプロジェクトリーダー）を置き、その下に研究者を可能な限り結集して効果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 は、経済産業省及び研究開発実施者と密接な関係を維持しつつ、プログラム並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、プロジェクト全体の運営会議を 1 年に 1 回程度、研究開発項目毎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他、随時、プロジェクトリーダー・サブ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確認し、マネジメントを行う。

3. 研究開発の実施期間

本研究開発の期間は、平成 22 年度から平成 26 年度までの 5 年間とする。

4. 評価に関する事項

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中間評価を平成 24 年度、事後評価を平成 27 年度に実施する。また、中間評価結果を踏まえ必要に応じプロジェクトの加速・縮小・中止等見直しを迅速に行う。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. その他の重要事項

(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、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、知的基盤整備事業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、標準案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

実施者は、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、研究開発の進捗を考慮して、本研究開発期間中に必要な見直しを行う。

実施者は、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に実行に移し、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 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、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 22 年 3 月、制定。

(基本計画 別紙) 研究開発計画

研究開発項目① 「次世代再生医療技術の研究開発」

1. 研究開発の必要性

再生医療技術は、従来の医療技術では根治に至らない疾患を治療することが可能となるため、社会に対する高い波及効果が期待されている。細胞・組織を生体外で長期間培養し生体内へ戻すという従来の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、これまでに一定の成果が挙げられてきている。

しかし、これまでの再生医療技術では、生体外で長期間にわたる大量の細胞培養が必要となることから、生体外での細胞培養を行わずに、生体内において幹細胞の誘導分化等を促進して組織再生を促す再生デバイスなどを利用する技術の開発が求められている。また、再生医療の産業化を促進するためには、この再生医療技術の有効性・安全性に関する標準的評価手法を確立することが必要である。

2. 研究開発の具体的内容

(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

細胞外マトリックス、幹細胞誘導・分化促進因子等の再生医療技術を用いて、細胞培養を行わずに、生体内において組織の再生を促進するセルフリー型再生デバイスを実現する為の基盤技術を開発する。

(イ) セルフリー型再生デバイスの実用化研究開発

工学的技術と上記(ア)のセルフリー自己組織再生技術を組み合わせたセルフリー型再生デバイスを開発する。

(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

(ア) 自律成熟型再生デバイスの基盤研究開発

細胞増殖因子等を用いて、少量の培養細胞を生体内で増殖し、組織まで成熟させる自律成熟型再生デバイスを実現するための基盤技術を開発する。

(イ) 自律成熟型再生デバイスの実用化研究開発

工学的技術と上記(ア)の生体内自律成熟技術を組み合わせた自律成熟型再生デバイスを開発する。

(3) 有効性・安全性評価技術等の開発

- ・上記(1)、(2)により機能回復が図られた組織・臓器等の有効性・安全性を、低侵襲で高精度に評価する技術を確立する。
- ・確立した評価技術の標準化に向けた取り組みを行う。
- ・開発した再生デバイスを用いた治療において、患者への負担を大幅に軽減する植込み技術を確立する。

3. 達成目標

【中間目標(平成24年度)】

(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

生体内で自己組織の再生を促進するための細胞外マトリックス、幹細胞誘導・分化促進因子等の候補因子の効果を確認する。

(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大動物実験を開始できるプロトタイプを作製する。

(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

(ア) 自律成熟型再生デバイスの基盤研究開発

少量の細胞を生体内で増殖・成熟させるための細胞増殖因子等の候補因子の効果を確認する。

(イ) 自律成熟型再生デバイスの実用化研究開発

自律成熟型再生デバイスの大動物実験を開始できるプロトタイプを作製する。

(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・安全性に関して、低侵襲で高精度な評価技術を選定する。

- ・開発する再生デバイスを低侵襲に植込む技術を選定する。

【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。
 - ・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」

1. 研究開発の必要性

重症心不全患者は最終的には人工心臓の装着や心臓移植が必要とされる。今後、虚血性心疾患に伴う重症心不全患者は増加することが予想され、さらに現在の心機能代替治療の主な対象となっている特発性や虚血性心疾患に伴う重症心不全の治療は循環器分野での大きな課題の一つである。このような状況から、移植医療の急速な進展が望めない我が国の実情に鑑みると、心機能を代替する機器を用いることにより治療の可能性を広げることが重要となってくる。現在、心臓機能の代替が必要な患者は年間数千人に達しており、心臓移植までの長期待機治療を在宅で可能とする植込み型補助人工心臓の開発が急務である。また、患者の負担が軽減される小型で感染症に強い植込み型補助人工心臓は、とりわけ心臓移植のドナーを得にくい小児の患者や小柄な患者への適用拡大が望まれている。これらを開発することにより、小児患者を含めた補助人工心臓適用患者のQOLの向上等、社会に対して多面的に貢献することが期待できる。

2. 研究開発の具体的内容

(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

以下の技術を総合的に組み合わせた植込み型補助人工心臓を開発する。

(ア) 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の開発

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ため、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ポンプに係る技術を開発する。

(イ) 抗血栓性を高める技術の開発

低補助血流量下でも抗血栓性に優れたデザインや表面修飾等の処理技術を開発する。

(ウ) 長期使用を可能とする技術の開発

長期使用における感染対策や耐久性の向上を図る技術、成長への対応を可能とする技術、コントローラ等も含めた装置の小型・軽量化技術を開発する。

(エ) 要素技術の統合化及びプロトタイプの実験

上記（ア）～（ウ）の要素技術を統合させた植込み型補助人工心臓のプロトタイプを作製する。

(2) 有効性及び安全性の評価

- ・プロトタイプの実験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うとともに、*in vitro*の耐久性試験を実施して、1年間の耐久性を目標とする。
- ・大動物において、上記プロトタイプを用いて3ヶ月生存を目標とする。

3. 達成目標

【中間目標（平成 24 年度）】

(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

以下(ア)～(ウ)の要素技術の少なくとも1つを組み込んだ植込み型補助人工心臓のプロトタイプを作製する。

(ア) 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の開発

1～4 L/分の補助血流量に対応可能なポンプの実現に向けた技術を検討する。

(イ) 抗血栓性を高める技術の開発

優れた抗血栓性を有するデザインや表面処理技術等を検討する。

(ウ) 長期使用を可能とする技術の開発

- ・感染対策及び溶血対策並びに耐久性の向上技術を検討する。
- ・成長への対応を可能とする技術を検討する。
- ・コントローラ等も含めた装置の小型・軽量化技術を検討する。

(2) 有効性及び安全性の評価

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う。

【最終目標(平成26年度末)】

上記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。

医療機器分野の技術ロードマップ

【医療的变化】

| | 2015年 | 2025年 |
|---------------------|---|---|
| 生体モニタリング | <p>疾患の発症・進行の簡便な</p> <ul style="list-style-type: none"> 患者及びその予備群等を対象とした生体情報（心電図、血糖値等）の解析による兆候の認知（ホームヘルスマニタリングのはじまり） （注1）遺伝子情報などの重要な個人情報を探うようになるため、倫理的・社会的な配慮という面での <p>健診及び保健指導による生活習慣病</p> | <p>健康維持のための無拘束な</p> <p>社会参加を促進する常時生体モニタリングによる患者へのインテリジェントアラーム</p> <ul style="list-style-type: none"> ヘルスマニタリングでの測定精度・解析精度の高度化（兆候から診断へ）とウェアラブル化 遺伝子診断による発症リスクの評価 ハイリスク患者へのアラーム |
| 診断の早期化・精密化 | <p>患部の形態・性質の正確な早期診断</p> <ul style="list-style-type: none"> 画像診断機器の高度化、カプセル内視鏡等の実用化により、検査の高速化、低侵襲化、形態に加えて機能、代謝を可視化し、疾患の早期発見がより加速される。 遺伝子チップ等による遺伝要因リスク評価、生化学情報の高度化、疾患特異性プローブを用いた分子イメージングの一部実用化、各種診断情報の複合化などを統合して、確定診断の精密化が高まる。 | <p>個人の体質を考慮し、多数の疾患の予兆をとらえる超早期診断</p> <ul style="list-style-type: none"> 多数の疾患特異性プローブが実用化され、分子イメージング（CT、PET、MRI、光機能イメージング）の高度化により、遺伝子情報、生理活性情報、運動などの様々な機能、代謝等の多次元情報のリアルタイム可視化が可能となり、疾患の超早期発見が加速する。 例えば、がんの早期発見では、多くのがんが数³程度の転移の可能性の低い、早期の段階で見つかるようになる。 各種の画像診断装置を利用した精密な治療計画、治 |
| 診断と治療の一体化 | <p>治療の低侵襲化、標的化の拡大</p> <ul style="list-style-type: none"> 治療前の精密な治療計画、治療中の画像誘導、術中での治療計画などにより、より精密な低侵襲治療が可能になる。 画像誘導技術を駆使して、病巣の動きを加味した診断技術が治療技術と高精度に融合し、治療効果が高く、副作用の極めて少ない低侵襲・標的治療が増加する。 オンサイトで体内外の診断画像を複合して的確な診断を行い、病変部位をより正確に治療する。 分子イメージングや機能診断技術の普及と治療技術との一体化により、従来治療が困難な部位、疾患の治療率の向上が図れる。 | <p>QOLを維持する低侵襲治療</p> <ul style="list-style-type: none"> 外科的治療、放射線治療、薬剤治療、光技術等の利点を統合した超低侵襲治療が普及する。 様々な低侵襲治療の個々の患者に対する最適化（テーラード治療）が普及する。 分子イメージング等の技術を用いて体内の病巣を探索しながら、オンサイトで病巣部位の質的診断を行い、病変部のみを正確に根治性を維持して治療する同時診断治療技術が確立される。 例えば、癌においても、内視鏡手術やDDS＋ターゲット療法による開創のない手術が増え、日帰り手術などの早期退院、早期社会復帰が増える。 |
| 安全・安定で早期退院できる機能代替治療 | <p>患者個人に合わせたインプラント</p> <ul style="list-style-type: none"> 自動設計・製作技術による個人の形態に適したインプラントによるQOLの向上 個人の生理学的反応や生活行動をフィード <p>材料、機構の高度化で、体内埋め込み型デバイスの長寿命化</p> | <p>生体と共生するインプラント・生体機能代行</p> <ul style="list-style-type: none"> 組織再生を促す高度な生体親和性や分化誘導性をもつインプラント 生体機能として共生し、機能回復を促進する体内埋め込み型デバイス 評価手法の向上で、使用中インプラントの寿命予測による適切な治療計画 |
| 安全な医療システム | <p>医療情報・診断治療行動記録の自動収集・解析による医療のQC(Quality)</p> <ul style="list-style-type: none"> 医療スタッフの生体情報・行動情報・機器動作等の高効率データ記録による診断医療プロセスのモニタリングによる危険事象の解析とデータベース化による診断医療行為の改善 医療機器の各種標準化によるヒューマンエラーの低減 患者の個人認証技術導入による患者間違い <p>臓器や患部の位置情報の標準化</p> <ul style="list-style-type: none"> 解剖学的な臓器位置の規格化、レジストレーション技術により、異なる診断機器の画像情報を合わせ、臓器や患部の位置、構造をより | <p>診断治療情報の統合・自動警報システムによる医療過誤の防止</p> <ul style="list-style-type: none"> 標準化された医療情報システムにより収集された医療安全に関する知識を駆使した安全な医療管理 ヒューマンエラーを防止する自動警報システムの実現 |

事前評価書

| | | |
|---|---|-----------------|
| | 作成日 | 平成 22 年 2 月 1 日 |
| 1. 事業名称 (コード番号) | 次世代機能代替技術研究開発事業 | |
| 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:</p> <p>①次世代再生医療技術の研究開発: 1) 培養までの前処理段階にとどめた細胞加工技術の開発 2) 生体親和性の高い組織再生補助技術の開発 3) 有効性・安全性評価方法の精度・利便性の向上</p> <p>②次世代心臓機能代替治療技術の研究開発: 低下した心機能を代替して治療するため、小柄な体型に適用可能な、血栓形成や感染を抑制した、長期間使用を可能とする埋め込み型補助人工心臓の開発</p> <p>(2) 事業規模:総事業費 24 億円(予定) (3) 事業期間:平成 22 年度～平成 26 年度 (5 年間を予定)</p> | |
| 4. 評価の検討状況 | | |
| <p>(1) 事業の位置付け・必要性</p> <p>現在、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してきた。しかし、現在の最先端医療技術をもってしても対応できない疾病が残されている。それらの疾病の克服や患者の QOL 向上を図る事は、治療法の確立していない疾病への対応としては重要である。そこで、従来の医療技術では根治に至らない疾患の治療を可能とするため、欠損した細胞・組織・機能を細胞や生体材料等を用いた機能代替技術や機器を用いた機能代替技術の確立が求められている。</p> <p>細胞・組織を生体外で長期間培養し生体内へと戻すという従来の再生医療技術により、失われた機能を回復する試みが行われており、これまでに一定の成果が挙げられてきている。一方、再生医療製品の産業化においては、使用する細胞や生体材料の品質管理(安全性・有効性の担保等)が重要となっている。</p> <p>そこで、細胞や生体材料を用いた機能代替医療の可能性を広げ、安全性・有効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、安全性がより高い手法による細胞加工・利用技術の確立、生体親和性の高い組織再生補助技術の開発、移植後の組織・臓器を非侵襲的に精度高く評価する手法の確立が強く望まれている。</p> <p>一方、機器による機能代替医療としては、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。生体機能代替機器を用いた医療の可能性を広げ、早急な開発が求められている、次世代心臓機能代替技術の開発は、外国人に比べ体格の小柄な日本人でも長期的に使用する事が可能な技術を開発するもので、広く求められている。</p> <p>本事業は国民が健康で安心して暮らせる社会の実現を目的とする「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ものであり、「技術戦略マップ 2009(経済産業省策定)」で示された再生医療分野の技術マップにおける「術前診断」、「移植・治療」及び「術後評価」の重要技術として位置付けられている。技術ロードマップにおいても「生体材料」、「生体内高次組織構築技術」、「治療用システム」及び「評価技術」に位置付けられる。</p> | | |
| <p>(2) 研究開発目標の妥当性</p> <p><目標></p> <p>細胞や生体材料を用いた生体機能代替、次世代再生医療技術の研究開発として①培養までの前処理段階にとどめた細胞加工技術の開発、②生体親和性の高い組織再生補助技術の開発、③有効性・安全性評価方法の精度・利便性の向上、を推進する事により再生医療の早期実用化に貢献する。</p> <p>機器を用いた生体機能代替、次世代心臓代替治療技術の研究開発として、血栓形成や感染症を防ぎ長期在宅使用に適する、流量の調節が可能で小柄な体型の日本人にも適する埋め込み型補助人工心臓の早期実用化に貢献する。</p> | | |

<妥当性>

次世代再生医療技術は、従来の医薬品・医療機器では治療が困難であった疾患に対し、新たな治療法の可能性を提示することが出来る。特に機能不全となった組織・臓器の機能代替は、症状の軽減・根治に導くことが期待できる。また次世代心臓代替治療技術は、臓器移植が困難な我が国の状況の中で、患者のQOLの向上、患者の社会復帰、総合的な医療費削減など、大きな社会的波及効果をもたらすと予測される。

本事業で扱う次世代再生医療技術及び次世代心臓代替治療技術の研究開発は、現在までに進められてきた再生医療を補完し、早期臨床応用へと加速させるものであり、重要度は極めて高い。

(3) 研究開発マネジメント

研究開発全体の管理・執行に責任を有する新エネルギー・産業技術総合開発機構は、経済産業省及び研究開発実施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、並びに本事業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、必要に応じて設置される技術検討委員会等における外部有識者の意見を運営管理に反映させるほか、四半期に一度程度プロジェクトリーダー等を通じて事業の進捗について報告を受ける等を行う。

(4) 研究開発成果

次世代再生医療技術により開発された技術は、再生医療技術の基盤技術に当たる。「イノベーション 25 (2007年6月1日閣議決定:内閣府)」における試算では、再生医療分野は国内市場が2020年には6,200~8,550億円に達すると見込まれている。次世代心臓代替治療技術により開発された技術は、慢性的なドナー不足である我が国の移植医療の現状を変える基盤技術に当たる。本事業は今後急速に拡大してくる新規産業の礎を担うものと位置付けられる。

(5) 実用化・事業化の見通し

1). 次世代再生医療技術の研究開発

①培養までの前処理段階にとどめた細胞加工技術の開発

再生医療技術の品質の制御(安全性・有効性の担保、エピジェネティクスの維持)が容易になると考えられる。また、工程の簡易化、低コスト化等も実現可能であり、再生医療の早期普及に大きく貢献すると予測される。

②生体親和性の高い組織再生補助技術の開発

標的部位における生体との親和性・安定性が高められた組織再生補助技術により、効率よく、低リスクな再生医療技術の提供が可能となる。

③有効性・安全性評価方法の精度・利便性の向上

培養した細胞の安全性評価や、処置部の有効性評価が精度よく、簡便に実施可能となることで、基礎研究・臨床研究・治験・実地診療の各ステージに対し適切な評価基準を提供でき、再生医療の実現化を大きく加速させることが見込まれる。

2). 次世代心臓代替治療技術の研究開発

本事業では、開発の段階から電氣的・生物学的安全性の評価を行うことで、開発された小柄患者用埋め込み型人工心機能代替機器は臨床試験を経て、重症心不全治療分野において迅速な実用化を目指す。実用化に伴い、革新的治療機器として産業化も期待できる。

(6) その他特記事項

NEDO POST1 において、次世代再生医療技術の研究開発には「従来型の生体外長期培養後に組織構築を行う組織工学ではなく、生体内で組織再生の環境を整える再生医療を支持する。特に、『生体環境を構築する技術開発』及び『国際的に通用する非侵襲的な安全性・有効性評価方法の確立』については、重点的に推進すべきである。」と、次世代心臓代替治療技術の研究開発には「心臓移植の機会が極端に少ない小児の患者、低体重患者にとって、国産の低体重患者用補助人工心臓の開発を目指すプロジェクトは重要である。産学官の連携により、推進すべき開発内容である。」等の有効性を支援するコメントを多数いただいている。

5. 総合評価

本事業の内「次世代再生医療技術の研究開発」では、再生医療の臨床応用を早期に実現させることを目標とした再生医療技術・製品・評価方法の開発を実施するものであり、本事業成果は患者の QOL の向上、医療費抑制、新規産業の創出など、社会に対し多面的に大きな貢献をすることが期待できる。

また、「次世代心臓代替治療技術の研究開発」では、血栓形成及び感染症を防止した長期的な使用を可能とする低体重患者に適した埋め込み式人工補助心臓の開発を実施するものであり、低体重心疾患患者の QOL の向上、医療費抑制、新規産業の創出など、社会に対し多面的に大きな貢献をすることが期待できる。さらに、両研究開発とも、国際的に通用する有効性・安全性評価方法を確立することによって、日本がこの領域においてイニシアティブをとることが期待できる。

本事業は産業界や研究者が単独で実施する事が不可能で、産学官の有機的連携の元で実施する必要がある研究開発に関しては、産学官連携によるプロジェクトマネジメントの経験豊富な NEDO でなければ実施・マネジメント出来ないと判断する。

・パブリックコメント募集の結果

(平成 22 年 4 月 1 日公開、基本計画案の変更はせず)

1. パブリックコメント募集期間

平成 22 年 3 月 4 日～平成 22 年 3 月 18 日

2. パブリックコメント投稿数<有効のもの>

計 6 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 |
|--|---|
| <p><プロジェクトへの期待></p> <p>[意見 1]</p> <p>NEDO が取り組む必要性: 次の点で NEDO が取り組む必要性があります。</p> <p>①機能代替技術は治療体系の中で必要不可欠な技術である: 病気の予防、早期診断、新薬の開発などにより病気の治療は急速に発展しているが、重症の疾患に対しては移植や人工臓器による治療が必要となっている。しかし、移植には提供臓器の不足、人工臓器には機能の不十分性の問題があり、これらを解決できる可能性のある再生医療技術に対する期待が高まっている。</p> <p>②医療経済の観点からも機能代替技術の研究開発は必要: わが国の診断機器は輸出が盛んに行われているが、治療機器については大幅な輸入超過となっている。このため本プロジェクトのような治療につながる機能代替技術の研究開発はこの観点からも必要である。また本プロジェクトが目指す技術は、患者の退院、職場復帰を可能とするもので、医療費削減の観点からも必要、有効である。</p> <p>③再生医療と人工臓器との融合医療の必要性: 最近の研究や臨床成績より、再生を目的とした細胞組織植え込みと人工臓器を併用すると、組織の再生が促進される報告がなされている。本プロジェクトのように再生医療と代替臓器をあわせて支援することはきわめて重要である。</p> <p>プロジェクトの有効性等: わが国では細胞外マトリクスなどの生体材料、細胞シート工学、細胞ソースの問題を解決できる可能性のある iPS 細胞の研究など再生医療に関して世界をリードできる技術がある。また、埋め込み型連続流血液ポンプも 2 種類が開発、臨床使用されており優れた技術がある。今回のプロジェクトによって次世代機能代替技術の研究開発を支援することにより、この分野において世界をリードできるようになる。</p> | <p>貴重なご意見ありがとうございました。ご意見を励みに研究開発を推進してまいります。</p> |
| <p>[意見 2]</p> <p>今回の研究開発「次世代機能代替技術の研究開発」は、臨床現場で最も実用化に近いプランと考えます。とくに、少量の培養細胞を用いて、多臓器にある幹細胞を刺激し、増殖させて組織再生を図るのは実用化に大変近いプロジェクトと考えます。</p> <p>また、このような培養には、是非、閉鎖系で自動的に細胞を培養する機器の開発も必要になると考え、将来的には大変な需要(海外も含め)が期待できると思います。</p> <p>このプロジェクトの御成功をお祈りします。</p> | <p>貴重なご意見ありがとうございました。ご意見を励みに研究開発を推進してまいります。</p> |
| <p><国の制度(医療保険制度・薬事認可)について></p> | |
| <p>[意見 3]</p> <p>再生医療技術は、日本が高い技術レベルを有しながら、実用化は海外に遅れている。その背景には、臨床研究体制、治験体制の未整備、規制当局の体制及び申請ポテンシャルの問題がある。</p> <p>本プロジェクトは、再生医療の臨床応用を促進するものであり、ぜひとも進めていただきたいが、上記のような、実用化上の、問題点の解決がなければ、開発成果が実際に患者のQOL向上に役に立つまでに、所謂デバイス・ラグが発生することは間違いない。</p> <p>このため、厚労省との連携方策も併せて行っていただきたい。</p> <p>開発・評価両ガイドラインの作成が有効と思われる。</p> | <p>貴重なご意見ありがとうございました。再生医療分野においては医療機器開発や薬事審査の迅速化に資する開発ガイドラインに加えて評価ガイドラインの策定を、厚生労働省、経済産業省との連携をもとにさらに進めます。</p> |
| <p><プロジェクトへの要望></p> | |
| <p>[意見 4]</p> <p>高齢化社会到来の観点から、次世代再生医療技術の開発とその産業化は、人種・骨格構造が類似し、インドを含めたアジアの巨大市場を隣国に有することからも日本が是非推進するテーマと考えます。特に、輸入依存傾向から脱却し、日本人に最適な治療を自ら実現し、アジアの拠点(ハブ)となり輸入することで産業規模としては比較的大きなものとなり得る。製造コストの観点からは、本来有する自らの組織再生能力を活用したセルフリー型が有望で、日本の高度なものづくり技術が生かせる分野と考えます。患者個々の症例に最適かつ生体親和性の高い製造技術の活用が期待できます。</p> | <p>貴重なご意見ありがとうございました。いただいた意見を参考に研究開発を推進してまいります。</p> |

| | |
|---|--|
| <p>[意見 5]</p> <p>研究目的に関して 「臓器や器官の完全な機能回復が困難な疾患が残されており」と記述されておりもっともだと考えます。命に即関わることなくとも、先天性奇形などの回復は「子供の心を守る重要な医療」であり、重篤な疾患をもった患者様と同様、殆どの思春期の患者は手術を希望します。形成外科的回復術に再生医療は大きな役割を担うことが期待されるので、目的の範疇の中に再生医療の形成外科的应用を入れてほしい。</p> <p>研究内容に関して 今回のNEDO事業では、「これまでの再生医療では、生体外の長期間の大量細胞培養が必要である」ことを克服するための技術開発であると理解できます。そのために</p> <p>① 次世代再生医療技術の研究開発 ア、イ、ウの目標設定が記述されていますが、従来技術を克服するという立場から、もう少し広く、以下の内容を組み込んでいただけないでしょうか。 少量の低侵襲自己細胞(体性幹細胞)を用いた再生術が極めて重要である。そこには自己組織の再生を促す生体材料の関与が重要である。生体材料には成形性が高く、細胞外マトリックスや分化促進因子を組み込んだハイブリッド型の材料が好ましい。生体外での細胞培養は短期間が望ましいが、少量の低侵襲自己細胞(体性幹細胞)を用いた再生術であれば、細胞採取時における患者の負担は極めて小さく実質1度の手術で完了する。全く生体外での培養を行わず移植することを大前提にしまうと、実用性の高い技術の開発が遅れてしまうと危惧します。</p> <p>具体的には 2. 研究開発の具体的内容の中に (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の項目の中に、たとえば ウ 自立成熟型再生デバイスの基礎研究開発 再生医療における細胞外マトリックスや細胞増殖因子などを組み合わせたデバイスを開発し、少量の低侵襲自己細胞(体性幹細胞)による目的組織の再生デバイスを開発する。 の内容を入れることを希望します。</p> | <p>貴重なご意見ありがとうございました。基本計画への具体的な記述は行いませんが、ご要望の内容については今後検討させていただきます。</p> |
|---|--|

| | |
|--|---|
| <p><人工心臓の必要性></p> <p>[意見 6]</p> <p>表記研究開発プロジェクトのうち、小型人工心臓開発について意見を述べます。 海外渡航に頼っている患者の多くは 15 歳以下の子供です。従って海外渡航移植が制限されることにより一番に治療困難に直面するのは 15 歳以下の小児です。従って小児の移植困難の問題を解決する手段を見いだすのは日本国の責務であり、海外技術の進歩に委ねることは国民の健康と生活を保証する国家の責務の放棄であります。 重症心不全小児対象の人工心臓の場合、マーケットが小さく民間企業がすべて担い製品化する可能性はほぼゼロに近く、NEDO などの大型プロジェクト等による税金の投入はやむを得ないと考えます。 事業仕分け等税金の使用法が話題となっておりますが、将来の社会を担う小児を対象とするのであれば、税金投入に対する国民の理解は十分に得られるのではないかと思います。 少子高齢化により次世代を引き継ぐ子供の役割が大きいからこそ、海外渡航による心臓移植制限により治療困難となった重症心不全小児患者の救命に技術立国日本の英知を導入すべきであり、世界の中で少子高齢化社会先進国としてこの技術を広めることが日本の役割ではないかと思います。</p> | <p>貴重なご意見ありがとうございました。「小児を含めた小柄な患者への適用」を想定しておりますので、貴見解に合う研究開発を推進してまいります。</p> |
|--|---|

・特許論文リスト

| | 22年度 | 23年度 | 合計 |
|-----------------|------|------|-----|
| 特許出願数 (件) | 6 | 2 | 8 |
| うち国際出願 (件) | 5 | 0 | 5 |
| 論文発表数 (報) | 19 | 47 | 66 |
| うち査読付き論文 (報) | 19 | 38 | 57 |
| 学会発表・講演数 (件) | 69 | 91 | 160 |
| 新聞・雑誌等への掲載数 (件) | 8 | 7 | 15 |

■幹細胞ニッチ制御による自己組織再生型心血管デバイスの開発

【特許】

1. 2010年10月28日、PCT/JP2010/069133、骨髄間葉系および/または多能性幹細胞の血中動員による組織再生促進剤、大阪大学および株式会社ジェノミックス

【論文】

1. Tamai, K., Yamazaki, T., Chino, T., Ishii, M., Otsuru, S., Kikuchi, Y., Iinuma, S., Saga, K., Nimura, K., Shimbo, T., Umegaki, N., Katayama, I., Miyazaki, J., Takeda, J., McGrath, J., Uitto, J. and Kaneda, Y. PDGFR- α -positive cells in bone marrow are mobilized by HMGB1 to regenerate injured epithelia. *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 2011
2. Ratanavaraporn, J., Furuya, H., Kohara, H., Tabata, Y. Synergistic effects of the dual release of stromal cell-derived factor-1 and bone morphogenetic protein-2 from hydrogels on bone regeneration. *Biomaterials*. 32(11):2797-811 (2011)
3. Li, S., Shimono, C., Norioka, N., Nakano, I., Okubo, T., Yagi, Y., Hayashi, M., Sato, Y., Fujisaki, H., Hattori, S., Sugiura, N., Kimata, K., and Sekiguchi, K.: Activin A binds to perlecan through its pro-region that has heparin/heparan sulfate binding activity. *J. Biol. Chem.*, 285, 36645-55, 2010.
4. Fujiwara, H., Ferreira, M., Donati, G., Marciano, D. K., Linton, J. M., Sato, Y., Hartner, A., Sekiguchi, K., Reichardt, L. F., and Watt, F.: The basement membrane of hair follicle stem cells is a muscle cell niche. *Cell*, 144, 577-89, 2011.
5. Kimura Y, Miyazaki N, Hayashi N, Otsuru S, Tamai K, Kaneda Y, Tabata Y. Controlled release of bone morphogenetic protein-2 enhances recruitment of osteogenic progenitor cells for de novo generation of bone tissue. *Tissue Eng Part A*. 16: 1263-1270, 2010.
6. Naito AT, Shiojima I, Komuro I. Wnt signaling and aging-related heart disorders. *Circ Res*. 2010;107:1295-303
7. Tokunaga M, Liu ML, Nagai T, Iwanaga K, Matsuura K, Takahashi T, Kanda M, Kondo N, Wang P, Naito AT, Komuro I. Implantation of cardiac progenitor cells using self-assembling peptide improves cardiac function after myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol*. 2010;49:972-83

【学会発表、講演】

1. 関口清俊、Molecular basis of the interaction between basement membranes and the transforming growth factor-beta superfamily、7th International Conference on Proteoglycans (Sydney, Australia)、2011年10月17日
2. 下野知性、李紹良、乗岡尚子、中野伊津子、関口清俊、Interactions between basement membrane heparan sulfate proteoglycans and pro-regions of BMP family proteins、7th International Conference on Proteoglycans (Sydney, Australia)、2011年10月18日
3. Katsuto Tamai, Takenao Chino, Shin Iinuma, Nao Manjyo, Ryo Fujita, Takehiko Yamazaki, Yasushi Kikuchi, Yasufumi Kaneda, HMGB1 mobilized PDGFR α -positive cells from bone marrow to regenerate injured epithelia, Japan Society of Gene Therapy 2011 17th Annual Meeting, Fukuoka, Japan, 2011年07月17日
4. Katsuto Tamai, Takenao Chino, Yasuhi Kikuchi, Shin Iinuma, Takehiko Yamazaki, Yasufumi Kaneda, igh mobility groupbox 1 (HMGB1) Mobilizes mesenchymal stem cells from bone marrow to regenerate injured epithelia, Japanese Society of Investigative Dermatology Meeting. Kyoto, Japan, 2011年12月09日
5. Kanda M et al, The Effects of Leukemia Inhibitory Factor on Cardiac Stem Cell-derived Cardiomyocyte Renewal after Myocardial Infarction: A Genetic Fate-mapping Study, 第75回日本循環器学会学術集会(福岡), 2012年03月18日
6. 澤芳樹、心不全の克服に向けて ～人工心臓・心臓移植 そして再生医療～、愛媛心臓病研究会、2011年06月04日
7. 澤芳樹、近未来の心不全戦略、J S P S「再生医療の実用化」に関する研究開発専門委員会主催シンポジウム、2011年07月30日
8. 下野知性、李紹良、乗岡尚子、中野伊津子、関口清俊、Interactions between basement membrane heparan sulfate proteoglycans and pro-regions of BMP family proteins、第3回先進医療フォーラム(大阪)、2012年01月21日
9. 楠本憲司、伴典子、筒井仰、中野伊津子、関口清俊、GFP 標識保持細胞を指標とした心臓幹細胞の単離法の開発、第3回先進医療フォーラム(大阪)、2012年01月21日
10. 関口清俊、細胞外マトリックスのカスタマイゼーションと幹細胞ニッチ、母と子のすこやか基金シンポジウム「母子医療センターと医学研究」(大阪)、2012年03月06日
11. 佐藤圭祐、齊藤高志、田畑泰彦、難水溶性低分子薬物ピオグリタゾンの徐放化ハイドロゲルの作製、第57回高分子研究発表会、2011年07月15日
12. 佐藤圭祐、齊藤高志、田畑泰彦、難水溶性低分子薬物ピオグリタゾンの徐放化ハイドロゲルの作製、第5回日本バイオマテリアル学会関西若手研究会、2011年08月12日
13. 村上政広、齊藤高志、田畑泰彦、スフィンゴシン-1-リン酸アゴニスト徐放化ゼラチンハイドロゲルの作製、第5回日本バイオマテリアル学会関西若手研究会、2011年08月12日
14. 佐藤圭祐、齊藤高志、田畑泰彦、生体吸収性ハイドロゲルを利用した難水溶性低分子薬物ピオグリタゾンの徐放、日本バイオマテリアル学会大会、2011年11月21日
15. 齊藤高志、田畑泰彦、活性型ビタミンD3 内包ゼラチンスポンジスキャホールドを用いた組織幹細胞の骨分化、第33回日本バイオマテリアル学会大会、2011年11月21日

16. 堀江理恵、齊藤高志、佐藤圭祐、伊藤壽一、田畑泰彦、疎水性局所麻酔薬の水可溶化とハイドロゲルからの徐放、第 33 回日本バイオマテリアル学会大会、2011 年 11 月 21 日
17. 村上政広、齊藤高志、田畑泰彦、S1P アゴニスト徐放化ゼラチンハイドロゲルを用いたマクロファージ遊走、第 33 回日本バイオマテリアル学会大会 2011 年 11 月 21 日
18. Sekiguchi, K.: Activin A binds to perlecan through its pro-region that has heparin/heparan sulfate binding activity. Biennial Meeting of American Society for Matrix Biology, Charleston, SC, USA, October 24-27, 2010.
19. Kiyozumi, D., Takeichi, M., Sato, Y., Nakano, I., and Sekiguchi, K.: Impaired integrin alpha8beta1 binding to basement membranes in Fraser syndrome model mice. Biennial Meeting of American Society for Matrix Biology, Charleston, SC, USA, October 24-27, 2010.
20. Katsuto Tamai, Takehiko Yamazaki, Takenao Chino and Yasuhumi Kaneda. Contribution of PDGFR α -positive bone marrow cells for epithelial regeneration in genetic blistering skin disease, RDEB. 13th Annual Meeting, American Society of Gene and Cell Therapy. May 19, Washington, DC, USA.
21. Katsuto Tamai, Takenao Chino, Takehiko Yamazaki, Shin Iinuma and Yasufumi Kaneda. Linage-/PDGFR α +/-c-kit- bone marrow cells are potential target of gene and cell therapy for genetic blistering skin disease, RDEB.
22. 16th Annual Meeting of Japanese Society for Gene Therapy. July 1st, Utsunomiya, Japan
23. Shin Iinuma, Katsuto Tamai, Takenao Chino, John A. McGrath, Jouni Uitto, Noriko Umegaki, Ichiro Katayama and Yasufumi Kaneda. Skin grafts recruit bone marrow-derived mesenchymal stem cells through SDF-1 α /CXCR4 interaction to enhance tissue regeneration. European Society of Dermatological Research, Annual Meeting. 2010. 9. 9, Helsinki, Finland.
24. 玉井克人、知野剛直、飯沼晋、金田安史、梅垣知子、片山一朗. 移植皮膚片における表皮恒常性維持機構. 第 25 回角化症研究会、2010 年 07 月 31 日、東京
25. 菊池康、玉井克人、片山一朗、金田安史、遺伝性皮膚疾患の遺伝子診断・遺伝子治療、第 61 回日本皮膚科学会中部支部学術大会、2010 年 09 月 11 日、大阪
26. 玉井克人、シンポジウム：表皮水疱症の病態、第 42 回日本臨床分子形態学会、2010 年 9 月 24 日、三島
27. 玉井克人、シンポジウム：骨髄由来幹細胞による表皮再生、第 74 回日本皮膚科学会東京支部学術大会、2011 年 02 月 11 日、東京
28. 玉井克人、シンポジウム：骨髄由来細胞による表皮水疱症皮膚再生医療、第 10 回日本再生医療学会、2011 年 03 月 01 日、東京
29. 小室一成、Wnt signaling and age-associated diseases、Basic Cardiovascular Science 2010 (招待講演)、2010 年 7 月 21 日
30. 小原洋志、田畑泰彦、徐放化 BMP-2 により動員される細胞の加齢変化、第 32 回日本バイオマテ

リアル学会大会、2010年11月29日

31. Juthamas Ratanavaraporn and Yasuhiko Tabata, Enhanced bioactivity and osteoinductivity of bone morphogenetic protein-2 in mesenchymal stem cells by 2-O desulfated heparin、第32回日本バイオマテリアル学会大会、2010年11月29日
32. 齊藤高志、田畑泰彦、抗線維化効果をもつ低分子量ヘパリン徐放化ゼラチンハイドロゲルの作製、第32回日本バイオマテリアル学会大会、2010年11月29日
33. 小原洋志、田畑泰彦、徐放化 BMP-2 による間葉系細胞の動員とその加齢変化、第10回日本再生医療学会総会、2011年03月01日
34. Juthamas Ratanavaraporn and Yasuhiko Tabata, Enhanced bone formation by the dual release of SDF-1/BMP-2、第10回日本再生医療学会総会、2011年03月01日
35. 齊藤高志、田畑泰彦、デフェロキサミン徐放化ゼラチンハイドロゲルを用いた hypoxia 局所誘導と血管新生、第10回日本再生医療学会総会、2011年03月01日
36. Yoshiki Sawa 「Stem Cell Therapy for Severe Heart Failure」 国際細胞治療学会アジア太平洋地域学会、2010年10月18日
37. 澤 芳樹、心筋再生治療の現状と展望、日本医工学治療学会、2010年04月02日
38. 澤 芳樹、心筋再生治療の現状と未来、日本循環制御医学会、2010年05月28日
39. 澤 芳樹、骨格筋芽細胞を用いた心不全治療、日本心臓病学会 学術集会、2010年09月17日
40. 澤 芳樹、重症心不全治療のみらい、日本人工臓器学会 2010年11月18日

【受賞実績】

1. 第47回(2010年度)ベルツ賞 2010年11月19日 小室一成、永井敏雄、塩島一朗、他5名

■Muse細胞を用いた in situ stem cell therapy の開発

【特許】

| 出願日 | 受付番号 | 出願に係る特許等の標題 | 出願人 |
|------------|---------------|--|----------|
| 2011年3月30日 | 特願2011-076635 | 生体の臍帯又は脂肪組織から単離できる多能性幹細胞 | 株式会社Clio |
| 2011年3月30日 | 特願2011-076643 | 生体組織から単離できる SSEA-3 陽性の多能性幹細胞を含む他家移植用細胞治療用組成物 | 株式会社Clio |

【論文】

2010年度

1. Kuroda Y, Kitada M, Wakao S, Nishikawa K, Tanimura Y, Makinoshima H, Goda M, Akashi H, Inutsuka A, Niwa A, Shigemoto T, Nabeshima Y, Nakahata T, Nabeshima Y, Fujiyoshi Y, Dezawa M. Unique multipotent cells in adult human mesenchymal cell populations. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 107(19):8639-43, May 11, 2010.

2011年度

2. Wakao S, Kitada, Kuroda Y, Dezawa M. Isolation of adult human pluripotent stem

- cells from mesenchymal cell populations and their application to liver damages. *Liver Stem Cells: Methods and Protocols*, Methods in Molecular Biology, Springer Protocols, vol. 826, 89-102, 2012
3. Kitada M, Dezawa M. Parkinson's disease and mesenchymal stem cells: potential for cell-based therapy, *Parkinson's Disease* (in press).
 4. 若尾昌平, 北田容章, 出澤真理. 「iPS 細胞リソースとしての Muse 細胞」 *医学のあゆみ* (in press).
 5. 出澤真理 「神経再生研究の最前線—Muse 細胞」 *脳神経外科速報* (in press).
 6. 出澤真理 「ヒト生体由来多能性幹細胞 Muse 細胞—再生医学と生物学における意義」 *実験医学* 30 (2) : 180-188, 2012.
 7. Wakao S, Kitada M, Kuroda Y, Shigemoto T, Matsuse D, Akashi H, Tanimura Y, Tsuchiyama K, Kikuchi T, Goda M, Nakahata T, Fujiyoshi Y, Dezawa M. Multilineage-differentiating stress-enduring (Muse) cells are a primary source of induced pluripotent stem cells in human fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 108(24):9875-80. 2011
 8. Kuroda Y, Kitada M, Wakao S, Dezawa M. Mesenchymal stem cells and umbilical cord as sources for Schwann cell differentiation: their potential in peripheral nerve repair. *The Open Tissue Engineering and Regenerative Medicine Journal*, 4; 54-63, 2011.
 9. Matsuse D, Kitada M, Ogura F, Wakao S, Kohama M, Kira J, Tabata Y, Dezawa M. Combined transplantation of bone marrow stromal cell-derived neural progenitor cells with a collagen sponge and basic fibroblast growth factor releasing microspheres enhances recovery after cerebral ischemia in rats. *Tissue Eng* 17(15-16):1993-2004. 2011
 10. Kuroda Y, Kitada M, Wakao S, Dezawa M. Bone Marrow Mesenchymal Cells: How Do They Contribute to Tissue Repair and Are They Really Stem Cells? *Arch Immunol Ther Exp.* 59:369-378, 2011.
 11. Kitada M, Kuroda Y, Dezawa M. Lectins as a tool for detecting neural stem/progenitor cells in the adult mouse brain. *Anat Rec.*;294(2):305-21. 2011
 12. 黒田康勝, 出澤真理. 「間葉系幹細胞における多様な分化と組織修復能を担う Muse 細胞の発見」 *血液フロンティア*, 21: 1664-1669, 2011.
 13. 出澤真理 「間葉系幹細胞の分化能と細胞治療への展望」 *日本臨床*, 12: 2128-2135, 2011.
 14. 出澤真理 「生体由来の間葉系組織に内包される Muse 細胞の発見」 *実験医学*、29:3077-3084, 2011.

【学会発表・講演】

| 発表年月日 | 発表媒体 | 発表タイトル | 発表者 |
|----------|--|--|------|
| 2010年4月 | The Pan Pacific Symposium on Stem Cells Research | Bone marrow stromal cells: A hope for auto-cell transplantation therapy for neuro- and muscle-degenerative diseases. | 出澤真理 |
| 2010年5月 | 神経組織の成長・再生・移植研究会 第25回学術集会(大阪市立大学) | 骨髄および臍帯における間葉系細胞を用いた神経・筋変性疾患の治療法開発 | 出澤真理 |
| 2010年6月 | 第151回東北小児神経学研究会 | 間葉系幹細胞の持つ潜在能力と可能性: 神経変性・損傷疾患への応用に向けて | 出澤真理 |
| 2010年7月 | グローバル COE リエゾンラボ研究会(熊本大学) | Muse cells: Unique human mesenchymal stem cells that exist in vivo | 出澤真理 |
| 2010年7月 | 東北 BMT 研究会 | Muse 細胞の発見: 新たな生体由来のヒト多能性幹細胞の可能性 | 出澤真理 |
| 2010年7月 | 生物多様性学グローバル COE プログラム(京都大学) | Muse 細胞の発見: 新たな生体由来のヒト多能性幹細胞の可能性 | 出澤真理 |
| 2010年8月 | 第35回組織細胞化学講習会 | 幹細胞生物学と再生医療における免疫組織化学の応用 | 出澤真理 |
| 2010年8月 | 脂肪組織由来幹細胞療法コンセンサス会議 | 新たな生体由来のヒト多能性幹細胞(Muse細胞)の臨床応用への可能性 | 出澤真理 |
| 2010年8月 | 第11回日本分子脳神経外科学会総会 | 生体に存在する第三の多能性幹細胞: In situ stem cell therapy の可能性 | 出澤真理 |
| 2010年9月 | 第1回脳卒中細胞治療ワークショップ | 新たな生体由来のヒト多能性幹細胞(Muse細胞)の臨床応用への可能性 | 出澤真理 |
| 2010年10月 | 第57回未来医療セミナー(大阪大学) | Muse 細胞の発見: 新たな生体由来のヒト多能性幹細胞の可能性について | 出澤真理 |
| 2010年11月 | 神経解剖特別講義「眼から鱗の神経科学」(長崎大学) | 研究セミナー: 新たなヒト生体由来多能性幹細胞の発見と再生医療への可能性 | 出澤真理 |
| 2010年11月 | 第21回レチノイド研究会(大阪医科大学) | Muse 細胞: 新たな生体由来ヒト多能性幹細胞の可能性 | 出澤真理 |

| | | | |
|----------|--|---|------|
| 2010年11月 | Seminar Series of the Department of Molecular Biology at The University of Texas Southwestern Medical Center | Muse cells: a novel type of adult human pluripotent stem cells and their possible application to cell therapy | 出澤真理 |
| 2010年11月 | 第14回循環器再生医療研究会 | 新たなヒト生体由来多能性幹細胞の発見と再生医療への可能性, 第14回循環器再生医療研究会 | 出澤真理 |
| 2010年11月 | Expert Meeting 2010(北里大学) | 新たな生体由来のヒト多能性幹細胞 (Muse細胞) の発見: 神経再生医療への応用の可能性 | 出澤真理 |
| 2010年12月 | 脳神経外科 学術講演会(浜松医科大学) | 新たな生体由来のヒト多能性幹細胞 (Muse細胞) の臨床応用への可能性 | 出澤真理 |
| 2010年12月 | 平成22年12月度医工学フォーラム定例会(京都大学) | 生体由来の多能性幹細胞 Muse細胞と再生医療への応用の可能性 | 出澤真理 |
| 2011年2月 | 生命科学COE(名古屋大学) | 新たな生体由来のヒト多能性幹細胞 Muse細胞の発見: 医学・生物学における可能性 | 出澤真理 |
| 2011年2月 | 血液・腫瘍内科学 基盤医学特論(名古屋大学) | 新たなヒト生体由来多能性幹細胞の発見と再生医療への応用の可能性 | 出澤真理 |
| 2011年2月 | The Convention of 16th Academia Eurasiana Neurochirurgica | Novel Type of Adult Human Pluripotent Stem Cells (Muse cells) that Exist in Mesenchymal Cell Populations | 出澤真理 |
| 2011年2月 | 第4回 In vivo 実験医学シンポジウム | 間葉細胞からのヒト幹細胞作成とその応用 - 新たな生体由来のヒト多能性幹細胞 Muse細胞の再生医療への可能性 - | 出澤真理 |
| 2011年3月 | 第10回日本再生医療学会総会 | ヒト生体由来の多能性幹細胞の発見と神経再生医療への応用の可能性 | 出澤真理 |
| 2011年3月 | Clinician-Scientist 育成セミナー(山口大学) | 新たなヒト生体由来多能性幹細胞と再生医療への応用の可能性 | 出澤真理 |
| 2011年3月 | 第86回発生工学・疾患モデル研究会(順天堂大学) | 新規ヒト生体由来多能性幹細胞 Muse細胞と再生医療応用への可能性, 第86回発生工学・疾患モデル研究会 | 出澤真理 |
| 2011年3月 | 第116回日本解剖学会総会・全国学術集会 | ヒト間葉系組織に存在する新たな生体由来多能性幹細胞 (Muse細胞) の発見 | 出澤真理 |

| | | | |
|---------|--|--|------|
| 2011年3月 | 第25回岐阜心血管研究会 | ヒト成人人体由来の多能性幹細胞 (Muse細胞) の発見と再生医療応用への可能性 | 出澤真理 |
| 2011年4月 | Institute for Regenerative Medicine, Texas A&M Health Science Center College of Medicine | Multilineage-differentiating Stress Enduring (Muse) cells: A novel type of adult human pluripotent stem cells in mesenchymal tissues and their contribution to tissue repair | 出澤真理 |
| 2011年4月 | Experimental Biology 2011 | Muse cells: a novel type of adult human pluripotent stem cells and their possible application to cell therapy | 出澤真理 |
| 2011年4月 | Seminar at Pediatric Cardiovascular Surgery Dpt., Yale University School of Medicine | A Novel Type of Adult Human Pluripotent Stem Cells in Mesenchymal Tissues and Their Contribution to Tissue Repair | 出澤真理 |
| 2011年6月 | 第54回日本腎臓学会学術総会 | 新たなヒト生体由来多能性幹細胞の発見と再生医療への可能性 | 出澤真理 |
| 2011年6月 | 第6回千駄木血管研究会 | 新たなヒト生体由来多能性幹細胞 Muse細胞の発見: 脳血管領域の再生医療への可能性について | 出澤真理 |
| 2011年7月 | 宮城県女医会総会 | ES細胞、iPS細胞に次ぐ第3の多能性幹細胞 (Muse細胞) の発見と再生医療への応用の可能性 | 出澤真理 |
| 2011年7月 | 第30回分子病理学研究会 | ヒト生体の間葉系組織に存在する多能性幹細胞 (Muse細胞): 生物学的意義と臨床応用への可能性 | 出澤真理 |
| 2011年8月 | 日本再生医療学会主催エデュケーションセミナー | Muse細胞による再生治療、その臨床応用への展望と課題 | 出澤真理 |
| 2011年8月 | 第20回日本意識障害学会 | ヒト成人人体由来の多能性幹細胞 (Muse細胞) の発見と再生医療応用への可能性 | 出澤真理 |
| 2011年9月 | The 2nd Congress of Polish Biochemistry and Cell Biology | A Novel Type of Adult Human Pluripotent Stem Cells (Muse cells) that reside in Mesenchymal Tissues | 出澤真理 |
| 2011年9月 | 第1回心臓先端医療研究会 | ES細胞、iPS細胞に次ぐ第三の多能性幹細胞 Muse細胞の発見と再生医療への応用の可能性 | 出澤真理 |
| 2011年9月 | The 8th International Symposium on Minimal Residual Cancer | Muse cells: a novel type of adult human pluripotent stem cells that exist in mesenchymal tissues | 出澤真理 |

| | | | |
|----------|---|--|------|
| 2011年9月 | XIV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Neurociencia | Novel Type Of Adult Human Pluripotent Stem Cells (Muse Cells) That Exist In Mesenchymal Cell Populations | 出澤真理 |
| 2011年10月 | 国立医薬品食品衛生研究所特別講演会 | Muse 細胞による再生治療、臨床応用への道筋と展望 | 出澤真理 |
| 2011年10月 | 最先端・次世代研究開発プログラムキックオフシンポジウム (順天堂大学) | ES 細胞、iPS 細胞に次ぐ第三の多能性幹細胞 Muse 細胞の発見と再生医療への応用の可能性 | 出澤真理 |
| 2011年10月 | 東北大学第 12 回 NICHe (未来科学技術共同研究センター) 交流会 | ヒト成人人体由来の多能性幹細胞 (Muse 細胞) の発見と再生医療応用への可能性 | 出澤真理 |
| 2011年10月 | 第 25 回表皮細胞研究会 | ES 細胞、iPS 細胞に続く第三の多能性幹細胞 Muse 細胞：その再生医療へのポテンシャル | 出澤真理 |
| 2011年11月 | 第 110 回日耳鼻福島県地方部会・第 116 回福島県耳鼻咽喉科医会 | ES 細胞、iPS 細胞に次ぐ第三の多能性幹細胞、Muse 細胞の発見と再生医療への応用の可能性 | 出澤真理 |
| 2011年11月 | 北海道大学脳神経外科セミナー | ES 細胞、iPS 細胞に続く第三の多能性幹細胞 Muse 細胞：その再生医療へのポテンシャル | 出澤真理 |
| 2011年12月 | 東北大学グローバル COE プログラム第 8 回 Network Medicine 特論 | ES 細胞、iPS 細胞に次ぐ第三の多能性幹細胞 Muse 細胞の発見と再生医療への応用の可能性 | 出澤真理 |
| 2012年1月 | 東北大学病院第二外科医局セミナー | ES 細胞、iPS 細胞に次ぐ第三の多能性幹細胞 Muse 細胞：生体内で担うその重要な機能とは？ | 出澤真理 |
| 2012年1月 | 京都大学大学院細胞生物学・発生学コース特別セミナー | ヒト生体に内在する多能性幹細胞 Muse 細胞：新しい疾病概念 Disorder of Regenerative Homeostasis と Stem Cell Failure への示唆 | 出澤真理 |
| 2012年1月 | オリエンタル酵母工業株式会社特別講演会 | ヒト生体に内在する多能性幹細胞 Muse 細胞：細胞治療、予後の診断、病態解析への展開の可能性 | 出澤真理 |
| 2012年2月 | 東北大学第 1 回先進医療開発コアセンターシンポジウム | ES 細胞、iPS 細胞に次ぐ第三の多能性幹細胞 Muse 細胞；新しい再生医療・幹細胞治療の展開 | 出澤真理 |
| 2012年2月 | 東北大学肝胆膵外科症例検討会 | ES 細胞、iPS 細胞に次ぐ第三の多能性幹細胞 Muse 細胞：生体内で担うその重要な機能とは？ | 出澤真理 |

| | | | |
|---------|---|--|------|
| 2012年2月 | XXII International Symposium on Morphological Sciences (ISMSXXII) | A novel type of adult human pluripotent stem cells (Muse cells) that exist among mesenchymal tissues and their primary role in iPS cell generation | 出澤真理 |
| 2012年2月 | GRIPS 幹細胞シンポジウム：「技術の標準化：再生医療への期待」（政策研究大学院大学） | Muse 細胞の発見と再生医療への応用可能性 | 出澤真理 |
| 2012年2月 | 文部科学省橋渡し研究支援推進プログラム平成23年成果報告会 | ヒト間葉系組織に存在する新たな多能性幹細胞 Muse 細胞 の再生医療への可能性 | 出澤真理 |
| 2012年3月 | テルモ科学技術振興財団贈呈式 | 新たに発見されたヒト生体間葉系組織に存在する多能性幹細胞 Muse 細胞：再生医学における意義と可能性 | 出澤真理 |
| 2012年3月 | 篤志解剖全国連合会 第36回団体部会・大学部会合同研修会 | 献体における危機対応～大震災から学ぶ～ | 出澤真理 |
| 2012年3月 | 第28回岐阜心・血管研究会 | 成人ヒト間葉系組織に存在する多能性幹細胞 Muse 細胞：組織修復細胞としての生体内機能と生物学上の意義 | 出澤真理 |

【新聞・雑誌等への掲載(プレスリリース)】

| 発表年月日 | タイトル | 発表・被取材の主体 | 掲載 |
|------------|--|-----------|------------------------|
| 2010年4月20日 | たな「ヒト多能性幹細胞 (Muse 細胞)」を発見 —ES 細胞、iPS 細胞に次ぐ第三の多能性幹細胞— | NEDO | NHK・主要新聞等多数 |
| 2010年5月31日 | 世界で初めて・ミューズ細胞発見秘話 | 出澤真理 | NHK ラジオ 私も一言!夕方ニュース |
| 2010年7月 | 腫瘍化の危険性が低い、第三の多能性幹細胞(MUSE)を発見 | 出澤真理 | Medical Bio |
| 2010年7月 | 新たな多能性幹細胞 | 出澤真理 | 日経サイエンス |
| 2010年8月 | 人間が本来持つ自然治癒力に由来する細胞から再生医学の未来を構築 | 出澤真理 | りらく |
| 2010年9月 | 東北大の出澤教授、山口大などと成人多能性幹細胞の Muse 細胞を利用した肝硬変治療の前臨床試験を実施へ | 出澤真理、Clio | 日経バイオテック |
| 2010年12月 | Muse 細胞 —降り立った女神 | 出澤真理 | Medical Asahi |

| | | | |
|------------|------------------------------------|------|---|
| 2011年1月 | がん化の可能性が低い多能性をもつ幹細胞を発見 | 出澤真理 | 財団法人テルモ化学技術振興財団 生命科学 DOKIDOKI 研究室 |
| 2011年6月1日 | ヒト線維芽細胞由来 iPS 細胞は、Muse 細胞からのみ形成される | 東北大学 | NHK・主要新聞等 多数 |
| 2011年6月20日 | 進む再生医療の基礎研究 ～ミューズ細胞と i P S 細胞 | 出澤真理 | NHK ラジオ 私も一言!夕方 ニュース |
| 2011年6月 | ヒト成人由来多能性幹細胞 Muse を発見 | 出澤真理 | Medical Tribune |
| 2011年8月 | Muse 細胞は再生医学の実用化に適している | 出澤真理 | 日本医事新報 |

■生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発

【特許】

1. 発明の名称：再生軟骨の軟骨特性を評価する方法
 発明者：星 和人、高戸毅、原井基博
 出願人：富士ソフト株式会社、国立大学法人東京大学
 出願国：日本
 出願番号：特願 2011-009253
 出願日：2011年1月19日
2. 発明の名称：三次元成形可能な格子構造体
 発明者：鄭雄一 他
 出願人：東京大学 他
 出願日：2010年9月15日
 出願番号：特願 2010-207231
 公開日：2011年9月12日
 公開番号：PCT/JP2011/070747
 国際出願の有無：有り
3. 発明の名称：人工骨製造方法及び当該方法によって製造された人工骨
 発明者：鄭雄一 他
 出願人：東京大学 他
 出願日：2010年4月14日
 出願番号：特願 2010-092949
 公開日：2011年11月4日
 公開番号：特開 2011-218078
 国際出願の有無：有り
4. 発明の名称：多血小板血漿および/または少血小板血漿のゲル化促進方法、並びにそれに使用するキット、凝固促進材および骨補填材
 出願日：平成 23 年 9 月 16 日

出願番号：2011-202906

5. 発明の名称：骨軟骨再生のためのスキャフォールドフリー自己組織化三次元人工組織と人工骨複合体

出願日：平成 23 年 12 月 28 日

出願番号：特願2011-289662

【論文】

1. Asawa Y, Sakamoto T, Komura M, Watanabe M, Nishizawa S, Takazawa Y, Takato T, Hoshi K (2012) Early-stage foreign body reaction against biodegradable polymer scaffolds affects tissue regeneration during the autologous transplantation of tissue-engineered cartilage in the canine model. *Cell Transplant* 査読有
2. Mori Y, Susami T, Saijo H, Okubo K, Uchino N, Hoshi K, Takato T (2012) Mandibular body ostectomy for correction of mandibular prognathism - a technical note. *Oral Science International* 査読有
3. Yanagisawa H, Hoshi K, Asawa Y, Ejiri S, Sato K, Ozawa H (2012) Matrix remodeling and cytological changes during spontaneous cartilage repair. *J Electron Microsc (Tokyo)* 査読有
4. Sugiyama M, Saijo H, Hoshi K, Ohkubo K, Mori Y, Takato T (2012) Secondary repair of an oblique facial cleft with absorbable mesh tray and particulate cancellous bone and marrow. *Oral Science International* 査読有
5. Hoshi K (2012) Fine structure of bone matrix calcification. *J Oral Biosci* 査読有
6. Iwata K, Asawa Y, Nishizawa S, Mori Y, Nagata S, Takato T, Hoshi K (2012) The development of a serum-free medium utilizing the interaction between growth factors and biomaterials. *Biomaterials* 33: 444-454 査読有
7. Tanaka Y, Saijo Y, Fujihara Y, Yamaoka H, Nishizawa S, Nagata S, Ogasawara T, Asawa Y, Takato T, Hoshi K (2012) Evaluation of the implant type tissue-engineered cartilage by scanning acoustic microscopy. *J Biosci Bioeng* 113: 252-257 査読有
8. Amizuka N, Hasegawa T, Oda K, de Freitas P, Hoshi K, Li M, Ozawa H (2012) Histological aspects of epiphyseal cartilage calcification and endochondral ossification. *Frontiers in Biosciences E4*: 2085-2100 査読有
9. Kanazawa S, Fujihara Y, Sakamoto T, Asawa Y, Komura M, Nagata S, Takato T, Hoshi K (2011) Tissue responses against tissue-engineered cartilage consisting of chondrocytes encapsulated within non-absorbable hydrogel. *J Tissue Eng Regen Med* 査読有
10. Ko EC, Fujihara Y, Ogasawara T, Asawa Y, Nishizawa S, Nagata S, Takato T, Hoshi K (2011) Administration of the insulin into the scaffold atelocollagen for tissue-engineered cartilage. *J Biomed Mater Res A* 97: 186-192 査読有
11. Ko EC, Fujihara Y, Ogasawara T, Asawa Y, Nishizawa S, Nagata S, Takato T, Hoshi K (2011) BMP-2-embedded atelocollagen scaffold for tissue-engineered cartilage cultured in the medium containing insulin and Triiodothyronine - A new protocol for 3D in vitro culture of human chondrocytes. *Tissue Eng Part C Methods* 査読有

12. Yokoi M, Hattori K, Narikawa K, Ohgushi H, Tadokoro M, Hoshi K, Takato T, Myoui A, Nanno K, Kato Y, Kanawa M, Sugawara K, Kobo T, Ushida T (2011) Feasibility and limitations of the round robin test for assessment of in vitro chondrogenesis evaluation protocol in a tissue-engineered medical product. *J Tissue Eng Regen Med* 査読有
13. Fujihara Y, Takato T, Hoshi K (2010) Immunological response to tissue-engineered cartilage derived from auricular chondrocytes and a PLLA scaffold in transgenic mice. *Biomaterials* 31: 1227-1234 査読有
14. Hara N, Oka H, Yamazaki T, Takeshita K, Murakami M, Hoshi K, Terayama S, Seichi A, Nakamura K, Kawaguchi H, Matsudaira K (2010) Predictors of residual symptoms in lower extremities after decompression surgery on lumbar spinal stenosis. *Eur Spine J* 19: 1849-1854 査読有
15. Iwata K, Asawa Y, Fujihara Y, Tanaka Y, Nishizawa S, Nakagawa T, Nagata S, Takato T, Hoshi K (2010) The effects of rapid- or intermediate-acting insulin on the proliferation and differentiation of cultured chondrocytes. *Curr Aging Sci* 3: 26-33 査読有
16. Liu G, Iwata K, Ogasawara T, Watanabe J, Fukazawa K, Ishihara K, Asawa Y, Fujihara Y, Chung UL, Moro T, Takatori Y, Takato T, Nakamura K, Kawaguchi H, Hoshi K (2010) Selection of highly osteogenic and chondrogenic cells from bone marrow stromal cells in biocompatible polymer-coated plates. *J Biomed Mater Res A* 92: 1265-1272 査読有
17. Tanaka Y, Yamaoka H, Nishizawa S, Nagata S, Ogasawara T, Asawa Y, Fujihara Y, Takato T, Hoshi K (2010) The optimization of porous polymeric scaffolds for chondrocyte/atelocollagen based tissue-engineered cartilage. *Biomaterials* 31: 4506-4516 査読有
18. Yamaoka H, Nishizawa S, Asawa Y, Fujihara Y, Ogasawara T, Yamaoka K, Nagata S, Takato T, Hoshi K (2010) Involvement of fibroblast growth factor 18 in dedifferentiation of cultured human chondrocytes. *Cell Prolif* 43: 67-76 査読有
19. Yamaoka H, Tanaka Y, Nishizawa S, Asawa Y, Takato T, Hoshi K (2010) The application of atelocollagen gel in combination with porous scaffolds for cartilage tissue engineering and its suitable conditions. *J Biomed Mater Res A* 93: 123-132 査読有
20. Yonenaga K, Nishizawa S, Akizawa M, Asawa Y, Fujihara Y, Takato T, Hoshi K (2010) Utility of NucleoCounter for the chondrocyte count in the collagenase digest of human native cartilage. *Cytotechnology* 62: 539-545 査読有
21. Yonenaga K, Nishizawa S, Fujihara Y, Asawa Y, Sanshiro K, Nagata S, Takato T, Hoshi K (2010) The optimal conditions of chondrocyte isolation and its seeding in the preparation for cartilage tissue engineering. *Tissue Eng Part C Methods* 16: 1461-1469 査読有
22. Choi S, Liu I-l, Yamamoto K, Igawa K, Mochizuki M, Sakai T, Echigo R, Honnami M, Suzuki S, Chung UL, and Sasaki N, Development and evaluation of tetrapod-shaped granular artificial bones. *Acta Biomater*, 2012, 8:2340-2347. 査読有
23. Fukai A, Kamekura S, Chikazu D, Nakagawa T, Hirata M, Saito T, Hosaka Y, Ikeda T,

- Nakamura K, Chung U, Kawaguchi H. Lack of chondroprotective effect of cyclooxygenase-2 inhibition in a mouse surgical osteoarthritis model. *Arthritis Rheum*, 2012, 64:198-203. 査読有
24. Hirata M, Kugimiya F, Fukai A, Saito T, Yano F, Ikeda T, Mabuchi A, Sapkota B, Akune T, Nishida N, Yoshimura N, Nakagawa T, Tokunaga K, Nakamura K, Chung U, Kawaguchi H. C/EBP β and RUNX2 cooperate to degrade cartilage with MMP-13 as the target and HIF-2 α as the inducer in chondrocytes. *Hum Mol Genet*. 2012, 21:1111-1123. 査読有
 25. Choi S, Lee J, Igawa K, Suzuki S, Mochizuki M, Nishimura R, Chung UI, Sasaki N. Effect of trehalose coating on basic fibroblast growth factor release from tailor-made artificial bone implant. *J Vet Med Sci*, 2011, 73:1547-1552. 査読有
 26. Yonezawa T, Lee J, Hibino A, Asai M, Hojo H, Ha B, Teruya T, Nagai K, Chung U, Yagasaki K, Woo J. Harmine promotes osteoblast differentiation through bone morphogenetic protein signaling. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 409:260-265. 査読有
 27. Ogata N, Shinoda Y, Wettschureck N, Offermanns S, Takeda S, Nakamura K, Segre GV, Chung UI, Kawaguchi H. G α q Signal in Osteoblasts Is Inhibitory to the Osteoanabolic Action of Parathyroid Hormone. *J Biol Chem*, 2011, 286:13733-40. 査読有
 28. Saijo H, Kanno Y, Mori Y, Suzuki S, Ohkubo K, Chikazu D, Yonehara Y, Chung U, Takato T. A novel method for designing and fabricating custom-made artificial bones. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2011, 40:955-960. 査読有
 29. Shimomura K, Ando W, Tateishi K, Nansai R, Fujie H, Hart DA, Kohda H, Kita K, Kanamoto T, Mae T, Nakata K, Shino K, Yoshikawa H, Nakamura N. The influence of skeletal maturity on allogenic synovial mesenchymal stem cell-based repair of cartilage in a large animal model. *Biomaterials*. 2010 Nov;31(31):8004-11. Epub 2010 Jul 31. 査読有
 30. Iwahashi T, Shino K, Nakata K, Otsubo H, Suzuki T, Amano H, Nakamura N. Location of ACL femoral attachment area critically determined by histological assessment. *Arthroscopy*, 2010, Sep;26(9 Suppl):S13-20. 査読有
 31. Shino K, Suzuki T, Iwahashi T, Mae T, Nakamura N, Nakata K, Nakagawa S. The resident's ridge as an arthroscopic landmark for anatomical femoral tunnel drilling in ACL reconstruction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2010 Sep;18(9):1164-82 査読有
 32. Yonetani Y, Nakamura N, Natsuume T, Shiozaki Y, Tanaka Y, Horibe S. Fixation of detached osteochondritis dissecans lesions with bioabsorbable pins. *Clinical and histological evaluation*. *Arthroscopy*, 2010 Jun;26(6):782-9. 査読有
 33. Yonetani Y, Nakamura N, Natsuume T, Shiozaki Y, Tanaka Y, Horibe S. Histological evaluation of juvenile osteochondritis dissecans of the knee: a case series. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2010 Jun;18(6):723-30. 査読有
 34. Nakamura N, Ando W, Tateishi K, Fujie H, Hart D.A., Shimomura K, Kanamoto T, Kohda H, Nakata K, Yoshikawa H, Shino K. Scaffold-free tissue engineered construct (TEC) derived from synovial mesenchymal stem cells: Characterization and demonstration of efficacy to cartilage repair in a large animal model. (Ed.) *Doral M. Sports Injury*,

Elsevier, pp. 751-763, 2011. 査読無

35. (Ed.) Karlsson, J., Marx, R.G., Nakamura, N., and Bhandari, M. ISAKOS Scientific Committee Research Methods Handbook A Practical Guide to Research: Design, Execution, and Publication Arthroscopy 27: S1-112, 2011. 査読有
36. Goldhahn S., Hoang-Kim, A., Nakamura, N., Goldhahn, J. Outcome Measures in Multicenter Studies. (Ed.) Karlsson, J., Marx, R.G., Nakamura, N., and Bhandari, M. ISAKOS Scientific Committee Research Methods Handbook A Practical Guide to Research: Design, Execution, and Publication Arthroscopy 27: S83-91, 2011. 査読有
37. Goldhahn S., Audige, L., Nakamura, N., Goldhahn, J. Reporting of Complications in Clinical Trials. (Ed.) Karlsson, J., Marx, R.G., Nakamura, N., and Bhandari, M. ISAKOS Scientific Committee Research Methods Handbook A Practical Guide to Research: Design, Execution, and Publication Arthroscopy 27: S92-96, 2011. 査読有
38. Nansai R, Suzuki T, Shimomura K, Ando W, Nakamura N, Fujie H. Surface Morphology and Stiffness of Cartilage-like Tissue Repaired with a Scaffold-free Tissue Engineered Construct. J Biomech Sci Eng. 2011; 6(1): 40-48. 査読有
39. Tanaka Y, Shino K, Horibe S, Nakamura N, Nakagawa S, Mae T, Otsubo H, Suzuki T, Nakata K. Triple-bundle ACL grafts evaluated by second-look arthroscopy. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2011 May 24. [Epub ahead of print] 査読有
40. Gobbi A, Mahajan V, Karnatzikos G, Nakamura N. Single- versus Double-bundle ACL Reconstruction: Is There Any Difference in Stability and Function at 3-year Followup? Clin Orthop Relat Res. 2011 Jun 11. [Epub ahead of print] 査読有
41. Shino K, Mae T, Nakamura N. Surgical Technique: Revision ACL Reconstruction With a Rectangular Tunnel Technique. Clin Orthop Relat Res. 2011 Jun 28. 査読有
42. Nakamura N., Takeuchi R., Sawaguchi T., Ishikawa H., Saito T., Goldhahn, S. Cross-cultural adaptation and validation of the Japanese Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS). J Orthop. Sci. 2011 Jul 16. [Epub ahead of print] 査読有 Kita K, Horibe S,
43. Toritsuka Y, Nakamura N, Tanaka Y, Yonetani Y, Mae T, Nakata K, Yoshikawa H, Shino K. Effects of medial patellofemoral ligament reconstruction on patellar tracking. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2011 Jul 15. [Epub ahead of print] 査読有
44. 下村和範, 安藤渉, 吉川秀樹, 藤江裕道, 中村憲正. 分子レベルから見た整形外科疾患 - シリーズ IX 滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織による関節軟骨修復. 整形・災害外科 2011; 54(2): 106-107. 査読無
45. 中村憲正 膝軟骨損傷 新版 スポーツ整形外科学 監修 中嶋寛之、編集 福林徹・史野根生 pp. 309-313, 2011 査読無

【学会発表、講演】

1. 星 和人 骨基質における石灰化の微細構造 第52回歯科基礎医学会学術大会・総会 2010年9月20日 東京都江戸川区

2. 星 和人 自家軟骨細胞移植の現状と足場素材導入による新しい展開 東京医科歯科大学大学院特別講義 2010年11月1日 東京都文京区
3. 星 和人 軟骨再生医療の現状と展望 新潟大学歯学部特別講義 2010年7月15日 新潟県新潟市
4. Kazuto Hoshi Human cultured chondrocytes and tissue stem cells for tissue engineering of permanent cartilage. ICRS 2010 Stem Cells for Cartilage Repair, Session 7.0 Plenary 2010, 9, 27 Barcelona, Spain
5. 星 和人 骨形成とその石灰化機構 第8回バイオミネラライゼーションワークショップ 特別講演 2010年11月6日 東京都文京区
6. 星 和人 骨のかたちと硬さの秘密 第113回東京大学公開講座 2010年11月14日 東京都文京区
7. 星 和人 自家軟骨細胞移植の現状と足場素材導入による新しい展開 第7回Advanced Anti-Aging研究会 2011年1月11日 東京都渋谷区
8. 星 和人 インプラント型再生軟骨の臨床導入 スーパー特区：「医工連携による先進医療機器の実用化プロジェクト」 第三回シンポジウム 文部科学省 橋渡し研究支援推進プログラム：「先端医療の開発支援拠点形成と実践」 第五回シンポジウム
9. 星 和人 自家軟骨細胞移植の現状と足場素材導入による新しい展開 つくば再生医療研究会 2011年2月15日 つくば市
10. 星 和人 「再生軟骨医療の現状と将来像」臨床研究者育成プログラム講演 2012年1月13日
11. 星 和人 「再生医療を臨床導入するための制度と課題」再生医療の実現化ハイウェイ 生命倫理等の課題の解決に関する研究再生医療における臨床試験コーディネーター向け生命倫理講習会 2012年3月10日 東京都港区
12. 星 和人 「足場素材導入による軟骨再生医療の新展開—唇裂鼻変形に対するインプラント型再生軟骨による治療」 第56回日本口腔外科学会総会「最新の臨床研究」 2011年10月22日
13. Yuko Fujihara, Tsuyoshi Takato, Kazuto Hoshi. MIF expression in chondrocytes could regulate the localization of macrophages in tissue-engineered cartilage, contributing the maturation of tissue-engineered cartilage. 第40回日本免疫学会学術集会 2011年11月27日(日)～29日(火) 幕張メッセ
14. Takato T, Mori Y, Saijo H, Seto I, Kanno Y, Kurabayashi K, Sugiyama M, Susami T, Ohkubo K, Okay! asu M, Uchino N, Nishizawa S, Fujihara Y, Hoshi K. Implant-type Tissue-engineered Cartilage Applied for the Correction of the Cleft Lip-nose Patients. TERMIS-AP 2011 2011.8.3-5. Singapore
15. K. Hoshi, Y. Fujihara, S. Nishizawa, Y. Asawa, S. Kanazawa, M. Watanabe, T. Sakamoto, R. Inaki, M. Takei, M. Matsuyama, S. Uto, K. Kurabayashi, M. Harai, T. Ogasawara, S. Nagata, T. Takato. DEVELOPMENT OF IMPLANT-TYPE TISSUE-ENGINEERED CARTILAGE APPLIED FOR THE CORRECTION OF THE CLEFT LIP-NOSE PATIENTS. TERMIS-AP 2011 2011.8.3-5. Singapore
16. Tsuyoshi Takato, Yoshiyuki Mori, Hideto Saijo, Ichiro Seto, Yuuki Kanno, Kumiko Kurabayashi, Madoka Sugiyama, Takafumi Susami, Kazumi Ohkubo, Mari Okayasu, Natsuko Uchino, Satoru Nishizawa, Yuko Fujihara, Kazuto Hoshi. Implant-type tissue-engineered cartilage applied for the nasal correction of the cleft lip and palate patients. 9th European Craniofacial Congress. 14-17 Sep 2011, Salzburg

17. Kazuto Hoshi, Yuko Fujihara, Satoru Nishizawa, Yukiyo Asawa, Sanshiro Kanazawa, Makoto Watanabe, Tomoaki Sakamoto, Ryoko Inaki, Misaki Takei, Mariko Matsuyama, Sakura Uto, Kumiko Kurabayashi, Toru Ogasawara, *Satoru Nagata, Tsuyoshi Takat. Development of implant-type tissue-engineered cartilage applied for the nasal correction of the cleft lip and palate patients. 9th European Craniofacial Congress. 14-17 Sep 2011, Salzburg
18. Fujihara Y, Takato T and Hoshi K. Chondrocytes in tissue-engineered cartilage using scaffolds could suppress tissue reactions through formation of immune privilege. 10th World Congress on Inflammation. 2011.6.25-29. Paris, France
19. 星 和人、菅野勇樹、古賀陽子、斎藤健太郎、平松信旭、佐藤稔久、西條英人、森 良之、高戸 毅
下顎頭の内外側に広範に広がる顎関節滑膜骨軟骨腫症の1手術例 第191回(社)日本口腔外科学会関東地方会 平成23年7月9日 神奈川県横浜市
20. 七条 なつ子、菅野 勇樹、古賀 陽子、星 和人、西條 英人、森 良之、高戸 毅 グルコース
6リン酸脱水素酸素欠損症患者に対して下顎智歯抜歯術を施行した1例 第192回(社) 日本口腔外科学会関東地方会 2011年12月10日 東京
21. 平松信旭、古賀陽子、菅野勇樹、七条なつ子、西條英人、星和人、森良之、高戸毅男児に発症した基底細胞母斑症候群の1例 第192回(社) 日本口腔外科学会関東地方会 2011年12月10日 東京
22. 金澤三四朗, 西澤悟, 永田悟, 高戸毅, 星和人 培養耳介軟骨細胞における基質産生の指標となるGFAPの分子生物学的な意義とそれを用いた品質管理法の確立 第65回日本口腔科学会学術集会 2011年4月21-22日 タワーホール船堀 東京
23. 西條英人、杉山円、瀬戸一郎、古賀陽子、大久保和美、長濱浩平、星和人、森良之、須佐美隆史、高戸 毅 吸収性メッシュトレーとPCBMを用いた斜顔裂二次形成術の経験 第35回 日本口蓋裂学会総会・学術集会 2011年5月24.25日 新潟
24. Evidence based medicine in Cartilage Repair (14th European Society of Sports medicine, Knee surgery and Arthroscopy congress, Oslo, Norway, Symposist, 2010年6月 中村憲正)
25. Scaffold-free Tissue Engineered Construct (TEC) derived from synovial mesenchymal stem cells in musculoskeletal regeneration (第83回日本整形外科学会 2010年5月 東京 シンポジウム 中村憲正)
26. Evidence based medicine in Cartilage Repair (Asia Arthroscopy congress 2010, September 2010, Beijing, China, Lecture, 中村憲正)
27. Future of Sports Rehabilitation and regenerative medicine (International Sports and Orthopaedic Symposium 2010, May 2010, Keelung, Taiwan, Lecture, 中村憲正)
28. Skeletal maturity and the quality of mesenchymal stem cell (MSC)-based cartilage repair -A large animal study-(9th World Congress International Cartilage Repair Society, September 2010, Sitges, Spain, Lecture, 中村憲正)
29. Can drug affect cartilage repair ?(9th World Congress International Cartilage Repair Society, September 2010, Sitges, Spain, Lecture, 中村憲正)
30. 軟骨の再生医学 -間葉系幹細胞を用いた治療の可能性- (J S T研究報告会、2010年9月、広島、講演、中村憲正)

31. スポーツ整形外科における治療の実際 膝前十字靭帯損傷をモデルに (スポーツ栄養研究、2010年7月、尼崎、講演、中村憲正)
32. 骨成熟は間葉系幹細胞を用いた軟骨再生に影響を及ぼさない (日本整形外科基礎学術集会、2010年11月、京都、共同演者、中村憲正)
33. 中村憲正 軟骨損傷に対する先端外科治療と未来 日本サッカー協会メディカルセミナー、2011年2月26日、御殿場
34. 中村憲正、下村和憲、安藤渉、森口悠、藤江裕道、中田研、吉川秀樹 スキャフォールドフリー滑膜間葉系幹細胞由来人工組織による軟骨再生 日本軟骨代謝学会、2011年3月5日、福岡
35. Nakamura N, Evidence based-medicine in cartilage repair. The 8th International Forum on Orthopaedic Sports Medicine and Arthroscopic Surgery, April 28, 2011, Shanghai, China
36. Nakamura N, Stem cell therapy in Orthopaedics. The 8th International Forum on Orthopaedic Sports Medicine and Arthroscopic Surgery, April 28, 2011, Shanghai, China
37. 中村憲正 関節再生医療の現状と未来像 中外製薬中央研究所セミナー、2011年5月25日、御殿場
38. 中村憲正、吉川秀樹 スキャフォールドフリー滑膜間葉系幹細胞由来人工組織による軟骨修復 日本骨代謝学会、2011年7月28日、大阪
39. 中村憲正 スキャフォールドフリー間葉系幹細胞由来人工組織による関節修復 第1回細胞再生研究会 シンポジウム、2011年7月31日、神戸
40. 中村憲正 関節再生医療 -その最先端と未来像- 第7回北摂関節外科研究会、2011年8月27日、大阪
41. 中村憲正 関節再生2011 第32回OSAK研究会、2011年9月4日、淡路島
42. Nakamura N, Basic research on cartilage regeneration in sports medicine. -Recent updates- ICRS Beijing 2011, September 16, 2011, Beijing, China
43. Nakamura N, Future of Cartilage repair. ICRS Beijing 2011, September 16, 2011, Beijing, China
44. Nakamura N, Meniscus repair, replace, regenerate? ICRS Beijing 2011, September 16, 2011, Beijing, China
45. Nakamura N, Where are we and where we go? New perspective in cartilage repair in Asia ICRS Beijing 2011, September 16, 2011, Beijing, China
46. Nakamura N, Synovial stem cell-based therapy in chondral lesions. 1st Annual Congress on Stem Cell Research September 28, 2011, Spanca, Turkey
47. Nakamura N, Evidence-based cell-based therapy in chondral lesions A systematic review. 1st Annual Congress on Stem Cell Research September 28, 2011, Spanca, Turkey

48. 中村憲正 スキャフォールドフリー間葉系幹細胞由来人工組織 京都大学再生医学研究所 田畑研究室セミナー、2011年10月8日、京都
49. Nakamura N, Evidence-based cell-based therapy in chondral lesions A systematic review. 34th Singapore Orthopaedic Association Annual Scientific Meeting October 13, 2011, Singapore
50. 森口悠、下村和範、寺村 名井陽、福田寛二、吉川秀樹、中村憲正 ウサギ胚性幹細胞より誘導された間葉系前駆細胞由来スキャフォールドフリー三次元人工組織の形成とその軟骨分化誘導 日本整形外科学会基礎学術集会、2011年10月21日、前橋
51. Nakamura N, Cell-based therapy in chondral lesions. -Evidence-based Assessment- 11th DKOU (German Orthopaedic Association Annual meeting), October 26, 2011, Berlin, Germany
52. 中村憲正 スポーツ選手における軟骨損傷 —その病態と治療のエビデンス— 日本臨床スポーツ医学会 2011年11月6日
53. Nakamura N, Classification of Chondral lesions. 1st International Congress of Indian Cartilage Society. November 13, 2011, New Delhi, India
54. Nakamura N, Long term results of ACI vs Microfracture. 1st International Congress of Indian Cartilage Society. November 13, 2011, New Delhi, India
55. Nakamura N, Basic Science and Clinical Application in Cartilage Defects. ISAKOS/COA Specialty Day, combined with Chinese Orthopaedic Association Annual meeting, December 3, 2011 Beijing, China
56. Lisa S. (スリー・ディー・マトリックス) , PuraMatrix Self-Assembling Polypeptides for Therapeutic Delivery Applications, Asia TIDES 2011 (東京) , 2011年3月2-4日
57. 松田範昭 (スリー・ディー・マトリックス) , 自己組織化ハイドロゲル PuraMatrix のメディカルアプリケーション, BioJapan 2011 (横浜) , 2011年10月5日
58. 守谷彰人、大向吉景、丸山達生、松山秀人、相分離法を用いたポリ乳酸中空糸膜の作製と耐フェウリング性改善に向けた検討、膜学会第32年会(東京)、1A-5、2010年5月13日

【新聞、雑誌等への掲載】

1. 「鼻変形の治療用再生軟骨を開発し、世界初の臨床研究を開始」 (東京大学医学部附属病院高戸毅)
 2011年9月9日 共同通信
 2011年9月9日時事通信
 2011年9月10日産経新聞 大阪版 夕刊
 2011年9月9日日本経済新聞 朝刊&web
 2011年9月9日朝日新聞 夕刊
 2011年9月9日静岡新聞 朝刊
2. 鄭雄一
 朝日新聞 2011年7月23日朝刊掲載 「元気のひけつ」
 朝日新聞 2011年7月26日掲載 「ひと」
3. スリー・ディー・マトリックス

日経バイオテク 703号 (2011年1月17日)
日経バイオテク 704号 (2011年1月31日)
日経産業新聞 (2011年6月2日)
日経産業新聞 (2011年11月9日)
日経バイオテク 727号 (2012年1月16日)
日経産業新聞 (2012年3月1日)
日経産業新聞 (2012年3月16日)
週刊東洋経済 (2012年3月17日)

【受賞実績】

1. 中村 憲正

2010年10月 ICRS (International Cartilage Repair Society) Certificate of Merit

■小柄な患者に適用できる植込み型補助人工心臓の開発

【学会発表、講演】

1. 西田正浩, 小阪亮, 丸山修, 山根隆志 (産総研), 大久保剛, 星英男, 長田俊幸 (三菱重工), 妙中義之 (国循研) Durability Test with a Mock Circulation for a Non-Pulsatile Ventricular Assist Device under Pulsatile Flow Condition 米国人工臓器学会第57回年会 (ASAI0 57th Annual Conference)、ワシントン 2011年6月10日~12日
2. 西田正浩, 小阪亮, 丸山修, 山根隆志 (産総研), 大久保剛, 星英男, 長田俊幸 (三菱重工), 白数昭雄 (ニプロ), 巽英介, 妙中義之 (国循研) 拍動流下における連続流型補助人工心臓の耐久性試験システム 日本定常流ポンプ研究会 2011 2011年11月25日
3. 西田正浩, 小阪亮, 丸山修, 山根隆志 (産総研), 大久保剛, 星英男, 長田俊幸 (三菱重工), 白数昭雄 (ニプロ), 水野敏秀, 妙中義之 (国循研) 拍動流下における軸流式補助人工心臓の耐久性試験手法 第49回日本人工臓器学会 2011年11月25日~27日
4. 西田正浩, 小阪亮, 丸山修, 山根隆志 (産総研), 大久保剛, 星英男, 長田俊幸 (三菱重工), 白数昭雄 (ニプロ), 巽英介, 妙中義之 (国循研) 拍動流下における軸流型補助人工心臓の耐久性試験 第40回人工心臓と補助循環懇話会 2012年2月17日~18日

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

「次世代機能代替技術の研究開発」(中間評価)

(2010年度～2012年度 3年間)

プロジェクトの概要説明資料 (公開)

事業の位置付け・必要性／研究開発マネジメント

NEDO

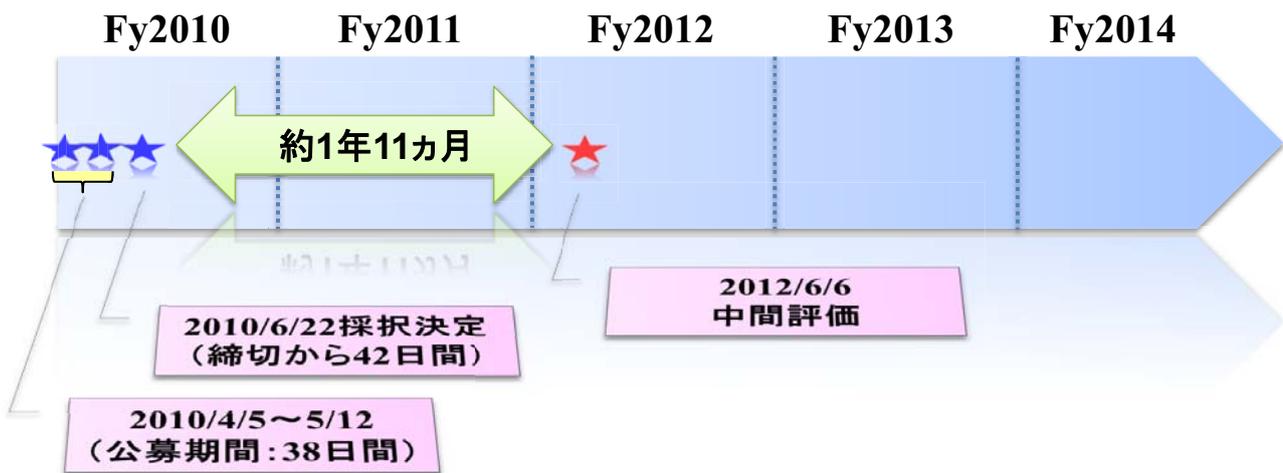
バイオテクノロジー・医療技術部

2012年 6月6日

1/21

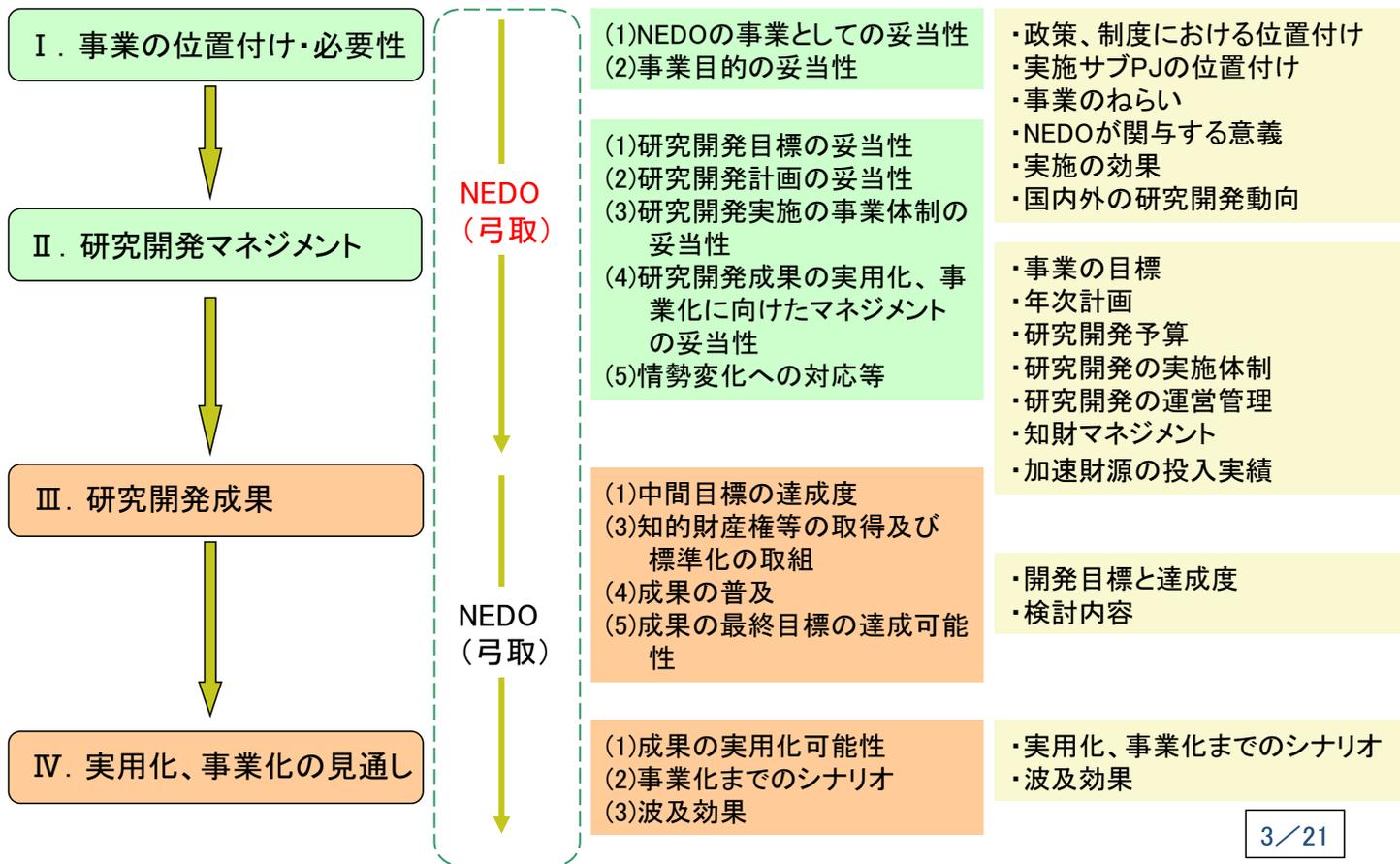
はじめに

公開



| | 応募件数 | 採択件数 | 倍率 |
|----------------|------|------|------|
| 次世代機能代替技術の研究開発 | 25件 | 7件 | 3.6倍 |

2/21



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 -政策、制度における位置付け

■新成長戦略-ライフ・イノベーション分野(平成22年6月閣議決定)

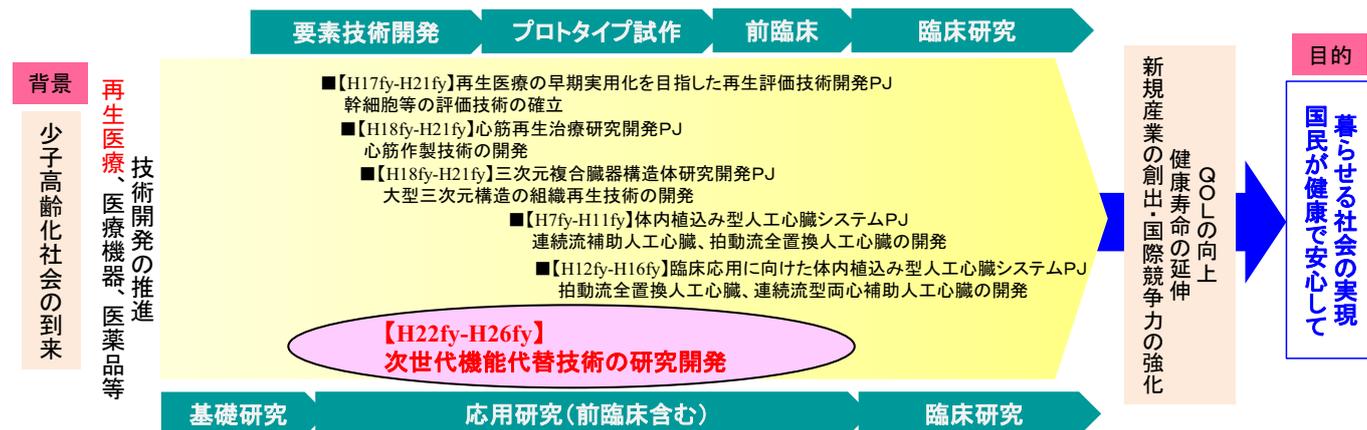
今後、飛躍的な成長が望まれる医薬品・医療機器・再生医療等のライフサイエンス分野において、我が国の技術力・創造力を発揮できる仕組みづくりに重点を置いたプロジェクトと位置付けられている。

■総合科学技術会議における位置付け

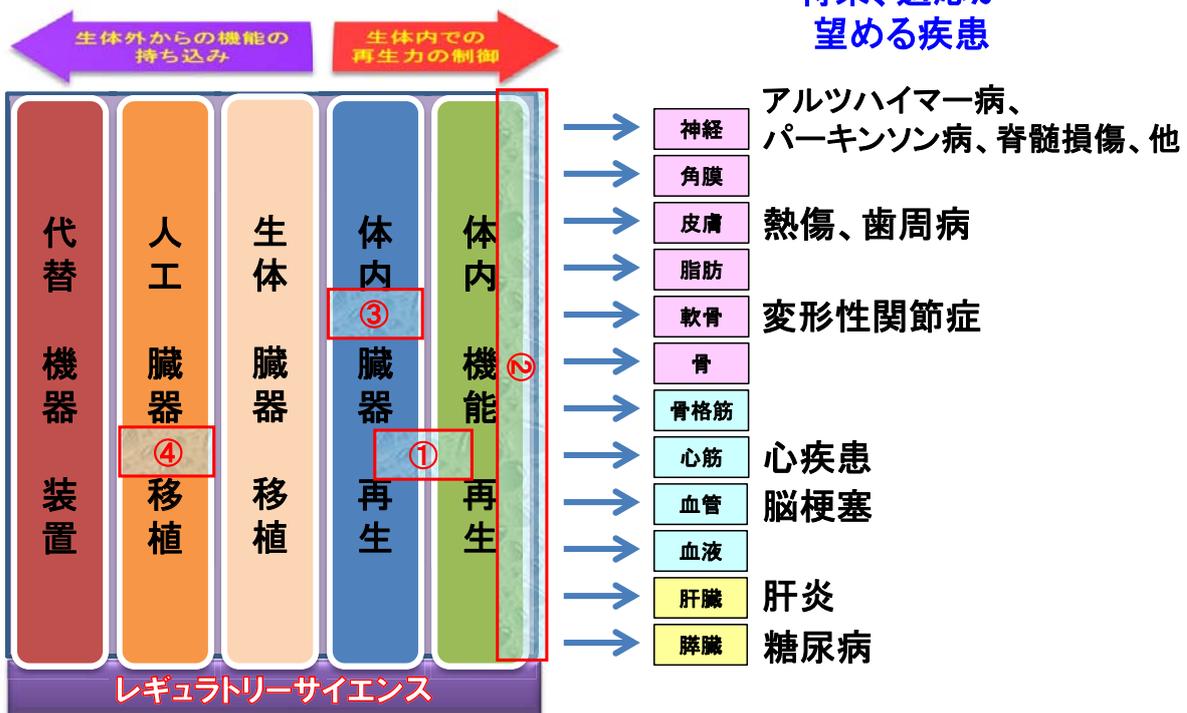
「平成24年度科学技術重要施策アクション・プラン」における政策課題「身体・臓器機能の代替・補完」の重点的取組「再生医療研究開発」に位置付けられる予定。

■健康安心イノベーションプログラム(経済産業省)での位置付け

再生医療確立による疾患の適切な治療法の提供を実現し、関連産業の競争力強化に資するための技術開発プロジェクトと位置付けられている。



人体機能代替技術の俯瞰図と
実施サブPJの位置付け



事業原簿
I. 2

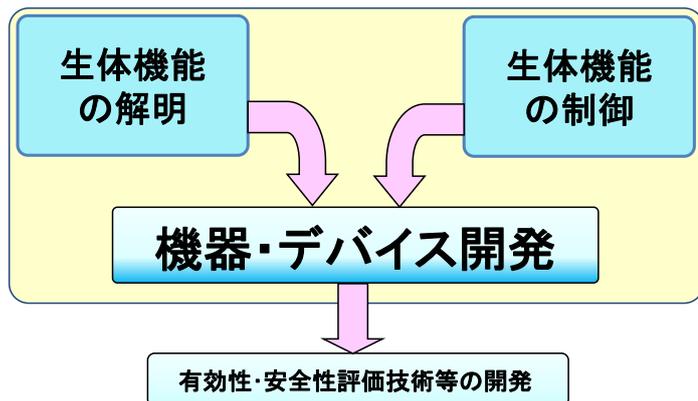
- ① 幹細胞ニッチ制御による自己組織再生型心血管デバイスの開発 サブPJ
- ② Muse細胞を用いたin situ stem cell therapy の開発 サブPJ
- ③ 生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発 サブPJ
- ④ 小柄な患者に適用できる植込み型補助人工心臓の開発 サブPJ

5 / 21

▶先天的あるいは事故・病気・老化等により後天的に失われた組織・器官・機能等を補助・代替し、機能が低下した臓器・器官の機能回復を実現するための医療機器等の開発・実用化に向けた研究を行う。

次世代再生医療技術の研究開発

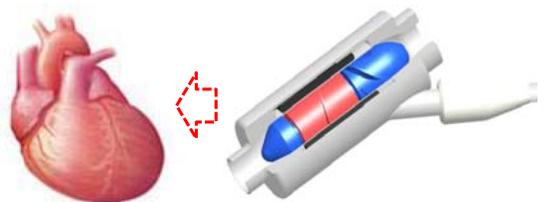
▶従来の大量の細胞を時間をかけて培養したのちに患者の体内に入れる手法に代えて、患者本人の自己修復再生能力を生かし、セルフリーもしくは少量の体性幹細胞を用いた、新しいコンセプトの、現実性のある再生医療技術を開発する。



次世代心機能代替治療技術の研究開発

▶小児を含む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。

▶プロトタイプ植込み型補助人工心臓の有効性及び安全性の評価を行う。



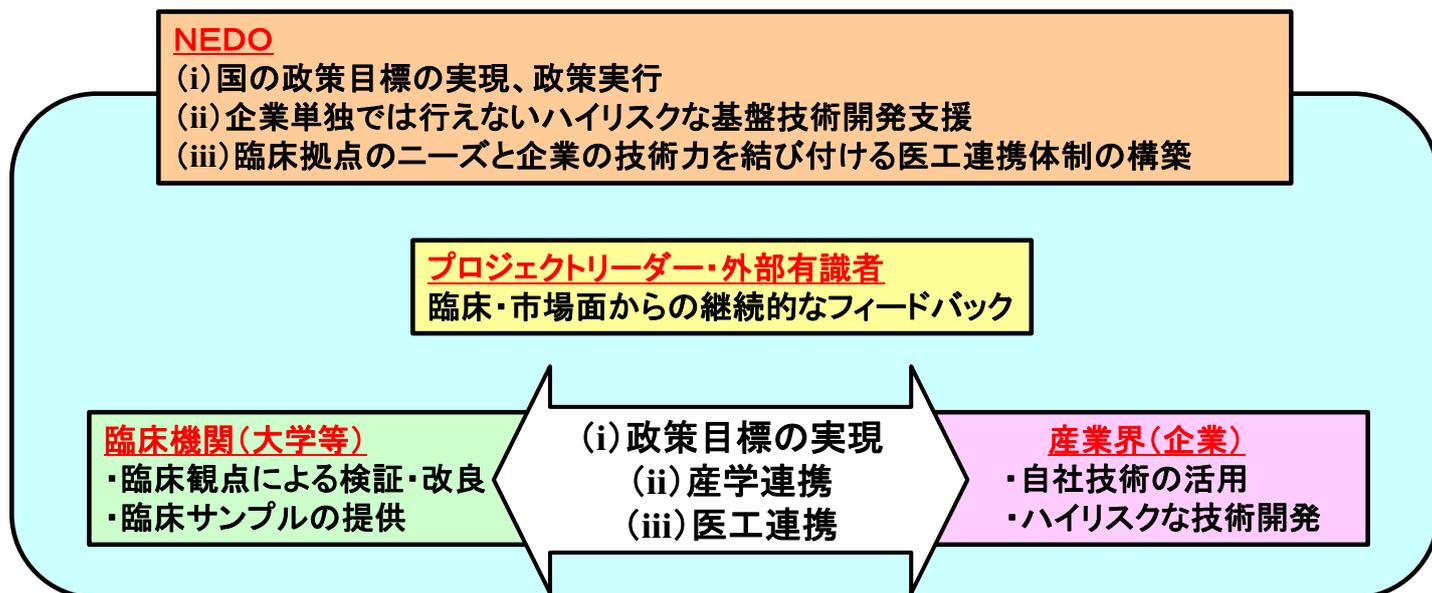
- 低補助血流量からの幅広い補助血流量変更に対応できる技術
- 抗血栓性を高める技術
- 長期使用を可能とする技術

身体機能改善

事業原簿 I. 2

6 / 21

■ 医工連携体制とNEDOの意義： 臨床機関・産業界をつなぎ国家目標の達成に貢献する



- (1) 幹細胞ニッチ制御による自己組織再生型心血管デバイスの開発
 - ・現在1万人存在する大動脈・拡張型心筋症の手術患者の内、約20%に適用、60億円の医療費削減が可能。
- (2) Muse細胞を用いたin situ stem cell therapy の開発
 - ・胚葉を超えた分化能を持つ安全性の高い体性幹細胞を医療デバイスを用いて人為的に制御する手法は、対象となる疾患が多く(血管、脾臓、肝臓、心臓、脳、皮膚)、従来の医療では治療が不可能であった多くの疾患治療への道が開かれる。
 - ・本PJでの対象疾患である白斑症では、国内15万人、450億円、海外はその10倍。脳梗塞では、国内22万人、1,000億円、海外はその10倍。
- (3) 生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発
 - ・代表的な加齢性疾患である変形性関節症患者は約22万人おり、増加傾向にある。
 - ・本プロジェクトに対する従来製品とその市場は、人工関節(1,000億円)、骨接合材料(500億円)、脊椎固定用具(200億円)、人工骨(100億円)が挙げられるが、約9割は海外製品である。
- (4) 小柄な患者に適用できる植込み型補助人工心臓の開発
 - ・心臓機能の代替が必要な患者は年間数千人に達している。本プロジェクトの実施により、心臓移植までの長期待機治療が在宅で可能となる。とりわけ心臓移植のドナーを得にくい小児の患者や小柄な患者への適用拡大が望まれている。

1. 事業の位置付け・必要性について (2) 事業目的の妥当性 -国内外の研究開発動向

- (1) 幹細胞ニッチ制御による自己組織再生型心血管デバイスの開発
 - ・国内: 重度患者は心臓移植(提供者待機中は補助人工心臓使用)、軽症患者は投薬治療。その境界領域に使える筋芽細胞シート治療が医師主導臨床試験中およびテルモが治験実施中。
 - ・海外: 心臓を物理的にサポートするネットが開発されたが、長期の治療効果が得られず、実用化に至っていない。
- (2) Muse細胞を用いたin situ stem cell therapy の開発
 - ・国内、海外: Muse細胞に関する研究は、本チームと共同研究先以外は、端緒についたばかり。特に体内のMuse細胞を用いる研究の競合先は、存在しない。Muse細胞を含む細胞集団(間葉系幹細胞等)を用いた再生医療は、存在するが、その再生機能は、Muse細胞が担っていることが判明している。
- (3) 生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発
 - ・国内: 細胞源として、脂肪幹細胞、骨髄幹細胞などを用いる試みがなされているが、増殖面や分化面で、軟骨細胞や滑膜細胞が優れていると思われる。
 - ・海外: 現在、骨との複合化が検討されており、それによって関節の再現が可能となる。しかし、少量の細胞を移植して関節軟骨を作る試みはない。足場素材を用いた再生軟骨が臨床応用されつつある。しかし、多くのものがコラーゲンスポンジやヒアルロン酸スポンジを足場素材に使ったものである。
- (4) 小柄な患者に適用できる植込み型補助人工心臓の開発
 - ・国内: 深刻なドナー不足は一向に改善されない。特に渡航移植患者の60%以上を18歳未満が占める現状であり、小児心疾患患者のための小型補助人工心臓の開発が緊急の課題。2011年03月に、EVAHEART及びDuraHeartが製造販売承認を受け、保険償還された。
 - ・海外: 米国では、2002年にDT(Destination to Therapy)用補助人工心臓が保険償還。IK2000、HeartMATE II、INCOR等の第2世代・第3世代の埋込型補助人工心臓も開発されており、前2者は日本でも2011年03月に、製造販売承認を受け保険償還。

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 -事業の目標 (1/2)

| 研究開発項目 (サブプロジェクト) | 研究開発目標 (H24年度中間目標) | 根拠 |
|---|---|--|
| (1) 幹細胞ニッチ制御による自己組織再生型心血管デバイスの開発 | <ul style="list-style-type: none"> ・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。 ・候補幹細胞誘導・分化促進因子の治療効果を確認する。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、治療効果を得る。 | 中間目標時点までに、心臓の再生を促す個々の因子の効果の検証と、組み合わせたデバイス化の為の基礎的な検証の、in vitro、in vivoでの検討を完了させる事が、最終目標時点での幹細胞ニッチデバイスの作成とその大動物モデル治療効果検証まで行うためには必要。 |
| (2) Muse細胞を用いたin situ stem cell therapy の開発 | <p>【脳梗塞モデル】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・Muse細胞の遊走因子候補の同定(達成) ・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の確立 ・Muse細胞又は神経系に分化誘導した細胞の移植による治療効果の確認(予備実験) <p>【白斑症モデル】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・Muse細胞から色素細胞への分化誘導法の確立 ・Muse細胞由来色素細胞を用いた3次元培養皮膚の作製 ・マウス等への移植の検討 | <p>【脳梗塞モデル】</p> <p>同定された遊走因子が生体内に存在するMuse細胞をターゲット部位に誘導することを確認すること、生体外で培養したMuse細胞又は神経系に分化誘導した細胞を用いることで治療効果を確認することにより、最終目標のステントの基本設計につながることから、その実験系の準備を完了させる。</p> <p>【白斑症モデル】</p> <p>中間目標時点で3次元培養皮膚を用いた小動物での検討を行い、最終目標であるMuse細胞由来色素細胞を用いた白斑治療用デバイスの作製と、その動物における有効性及び安全性の検討につなげる。</p> |
| (3) 生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発 | <ul style="list-style-type: none"> ・少量の細胞を生体内で増殖・成熟させるための細胞増殖因子等の候補因子の効果を確認する。 ・自律成熟型再生デバイスの大動物実験を開始できるプロトタイプを作製する。 ・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・安全性に関して、低侵襲で高精度な評価技術を選定する。 ・開発する再生デバイスを低侵襲に植込む技術を選定する。 | 組織再生技術の産業化のためには、細胞の大量培養への依存度を下げるとともに、複雑な製造工程を単純化することが不可欠である。一方、自己修復力に乏しい軟骨組織、関節組織の修復・再建、あるいは自然修復が困難である大型な骨欠損に対しては、相当程度の細胞を投与しなければ治癒は見込まれないため、組織工学的アプローチが必要である。 |

| 研究開発項目 (サブプロジェクト) | 研究開発目標 (H24年度中間目標) | 根拠 |
|----------------------------------|--|---|
| (4) 小柄な患者に適用できる 植込み型補助人工心臓の開発 | <p>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 成人用ポンプを低流量用に設計変更するためには、様々な側面からの変更が必要となり、並行して開発を進めるが、中間目標としては最終目標に到達するために必要な以下(ア)～(ウ)の要素技術の少なくとも1つを組み込んだ植込み型補助人工心臓のプロトタイプを作製し、動物実験等性能評価試験に使用できるようにする。</p> <p>(ア)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の開発 ・1～4L/分の補助血流量に対応可能なポンプの実現に向けた技術を検討する。</p> <p>(イ)抗血栓性を高める技術の開発 ・優れた抗血栓性を有するデザインや表面処理技術等を検討する。</p> <p>(ウ)長期使用を可能とする技術の開発 ・感染対策及び溶血対策並びに耐久性の向上技術を検討する。</p> <p>・成長への対応を可能とする技術を検討する。</p> <p>・コントローラ等も含めた装置の小型・軽量化技術を検討する。</p> <p>②有効性および安全性の評価 プロトタイプ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う。</p> | <p>内科的治療では救命不可能な不可逆性重症心不全患者に対しては心臓移植が選択肢となるが、我が国では深刻なドナー不足で、とくに渡航移植患者の60%以上を18歳未満が占める現状であり、小児心疾患患者のためにも小型補助人工心臓の開発が必要である。</p> <p>また産業ポテンシャルも高まり成人用の小型補助人工心臓が製品化され始めたが、我が国では適用体重35kg以下の患者に適用できる植込み型補助人工心臓が存在しておらず、対象を小柄患者に特化した補助人工心臓の開発が急務である。</p> |

| 年次計画 | 平成22年度 | 平成23年度 | 平成24年度 | 平成25年度 | 平成26年度 |
|---------------|----------------------|----------------|--------------------|---|--------|
| (1) 幹細胞ニッチ | ニッチ構成候補分子の同定 | 固相化技術の開発 | 再構成ニッチの小動物での有効性の検証 | 再構成ニッチ基底膜幹細胞動員因子心筋分化因子を搭載した心筋ネットの作成 | |
| | 徐放性ハイドロゲルの検討 | 小動物での有効性の検証 | 継続 | 小動物での有効性の検証 | |
| | 骨髄幹細胞動員の機序解析 | 心筋への分化誘導因子検討 | | | |
| | 心筋ネットの物理的性能設計検討 | 生体吸収性素材心筋ネット作成 | 右室拡張障害回避するネット作成 | 再構成ニッチ基底膜幹細胞動員因子心筋分化因子を搭載した心筋ネット大動物での有効性・安全性の評価 | |
| | 心筋ネットの試作、素材検討、評価検討 | | 試作心筋ネットの大動物評価 | | |
| | 大動物での薬剤onネットの有効性確認 | | | | |
| | | | | | |
| (2) Muse | 色素細胞分化誘導因子検討 | 3次元培養皮膚の作製 | 動物モデルでの有効性検証(白斑症) | 実用化に向けた白斑治療用デバイス開発 | |
| | Muse細胞の性状・挙動解析 | 他家移植関連指標の検討 | | | |
| | 遊走因子候補の探索、同定 | | 検証と因子の同定 | | |
| | マウスを用いた実験系の確立 | デバイス検討 | | | |
| | 神経系に分化誘導した細胞移植での予備実験 | | 小動物・大動物での有効性検証 | | |
| | | | | | |

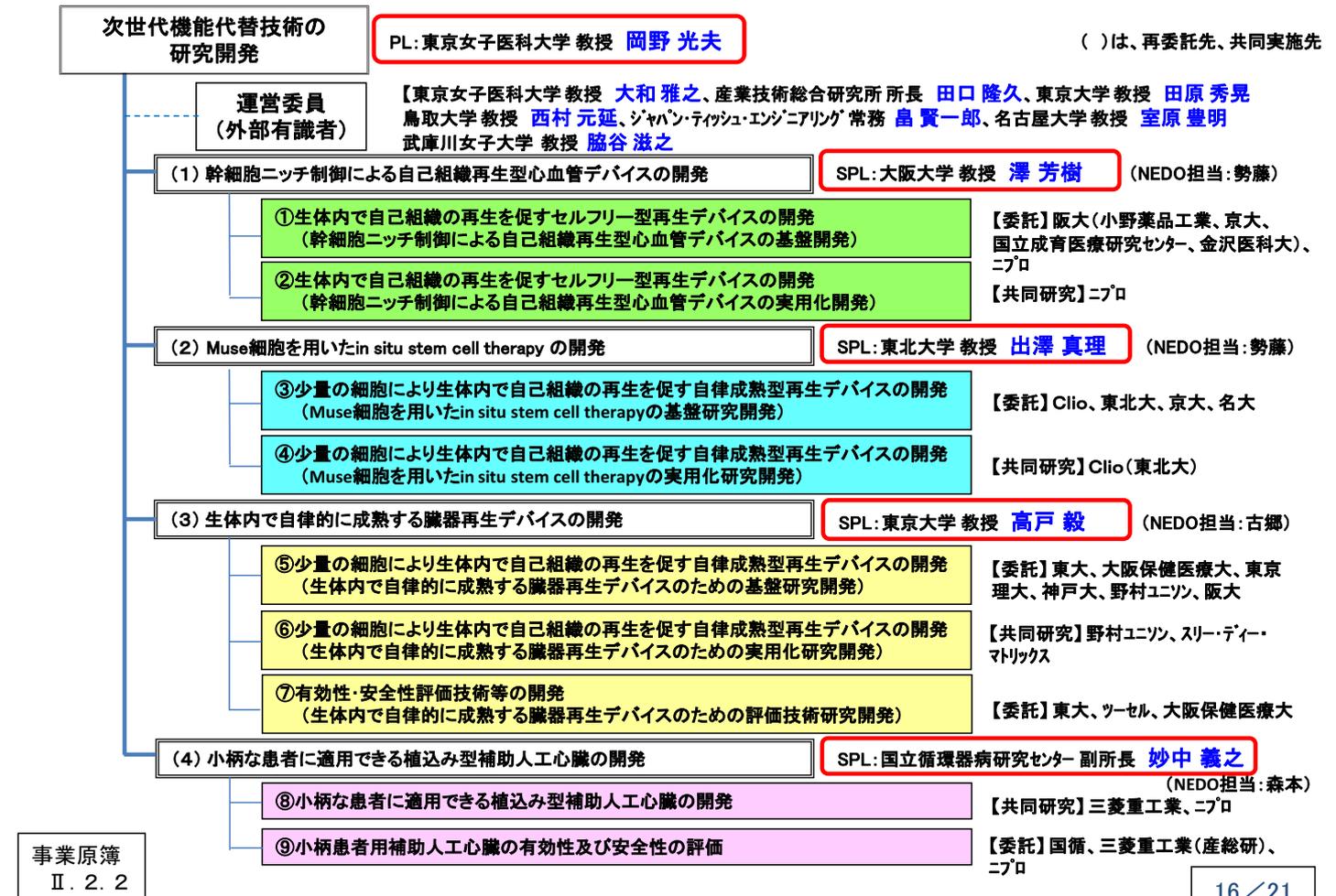
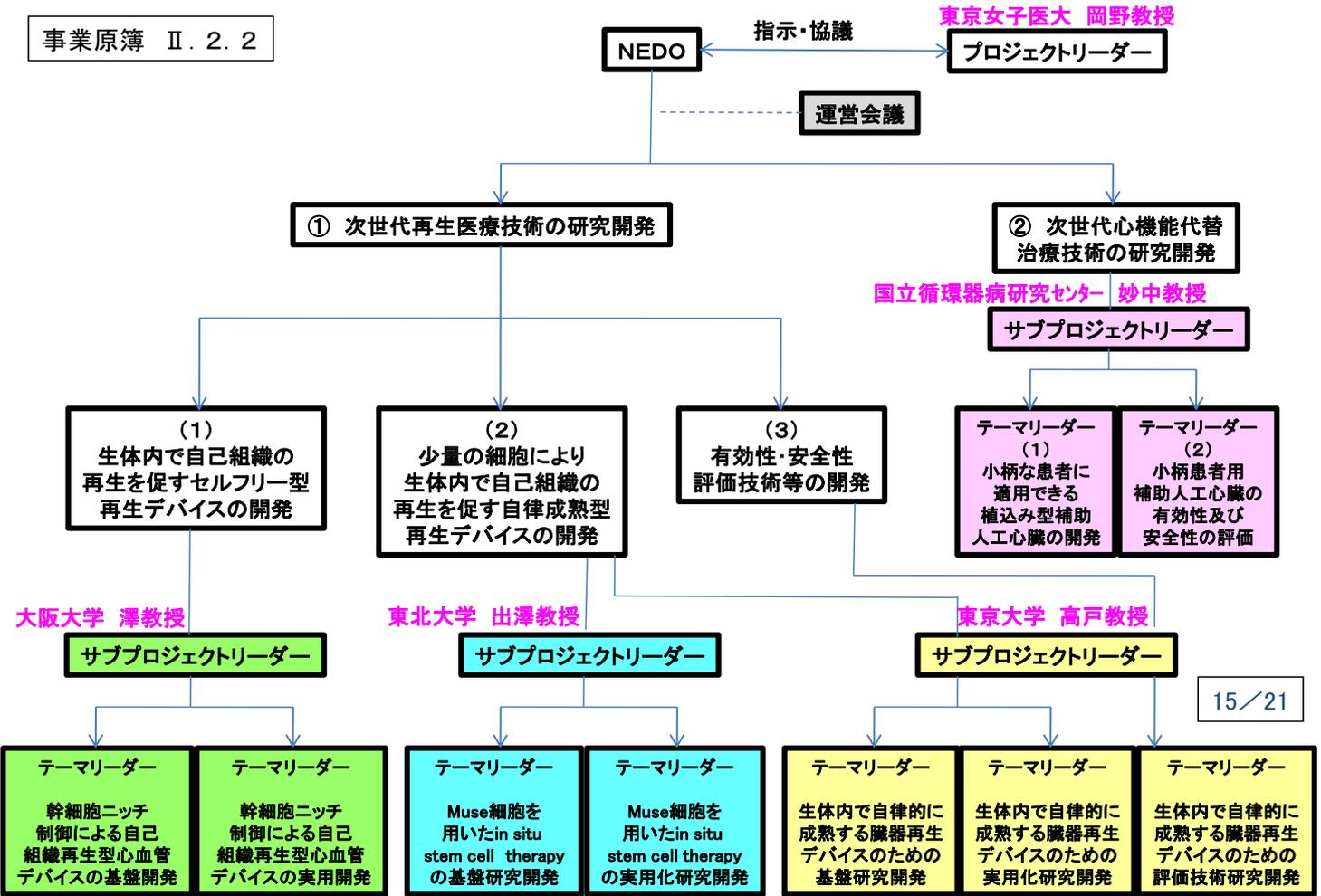


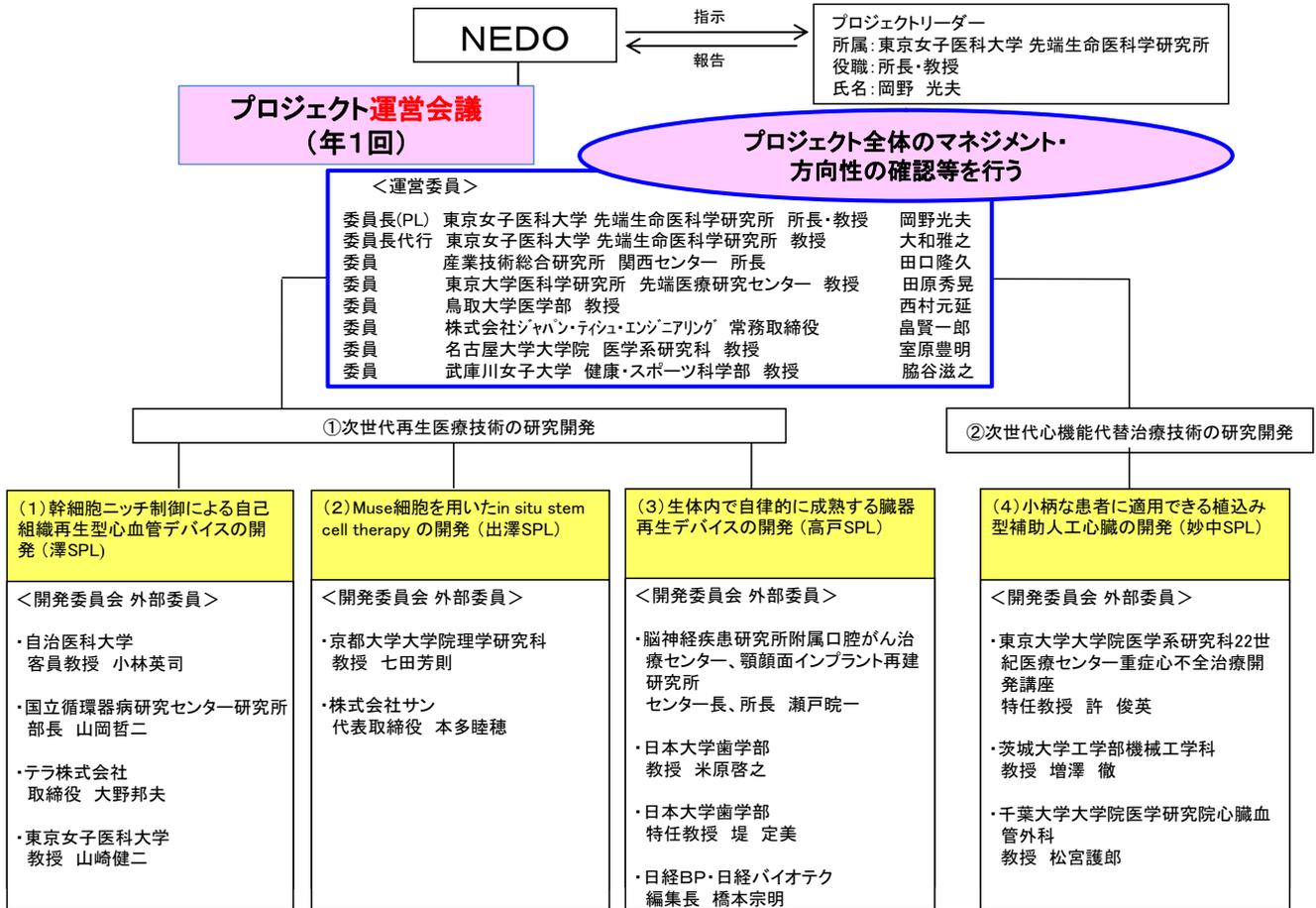
◆ 予算額

(単位: 億円)

| サブプロジェクト名 | 22年度 | 23年度 | 24年度 | 合計 |
|---|------|--------------------|------|------|
| (1) 幹細胞ニッチ制御による自己組織再生型心血管デバイスの開発 | 1.5 | 1.8 (うち加速予算0.5) | 1.5 | 4.8 |
| (2) Muse細胞を用いたin situ stem cell therapy の開発 | 1.2 | 2.1 (うち加速予算0.9) | 1.5 | 4.8 |
| (3) 生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発 | 0.7 | 1.4 (うち加速予算0.5) | 1.3 | 3.4 |
| (4) 小柄な患者に適用できる植込み型補助人工心臓の開発 | 1.1 | 0.8 | 0.8 | 2.7 |
| 合計 | 4.5 | 6.1 | 5.1 | 15.7 |

1年目~2年目: 10.6億円





◆知財マネジメント

開発委員会等で議論、実施者の認識のすり合わせ・・・
 ・事業戦略上のタイミングによって出願や権利化時期を十分に検討
 ・ノウハウとして秘匿すべきものは取って知財化を急がず

■(1) 幹細胞ニッチ制御による自己組織再生型心血管デバイスの開発

特許庁-INPITの知的財産プロデューサー派遣事業に応募(24年度下半期の公募)予定で、事前相談を開始。24年度上半期は、関連する幹細胞関係特許、実施者自身の出願や投稿の知的財産権利マップを作成準備中。24年度下半期は、戦略的な知財出願マップを作製し、それに基づいた出願のための準備を始める。

■(2) Muse細胞を用いたin situ stem cell therapy の開発

株式会社Clioが主体となり、成果の事業化を予定しており、Clioは、Muse細胞の基本特許について、出願人である東北大出澤教授等から独占的实施権を取得しており、Muse細胞の事業化の全てに関わる権利を有している。すでに出願済みの特許については、Clioが、共同で実施をしている東北大学から特許を買取っており、また現在準備中の特許も含めて、今後出願することになる特許についても、同様にClioが買取又は独占的实施権の取得により、権利を一元化し、事業化の体制を整えることとしている。

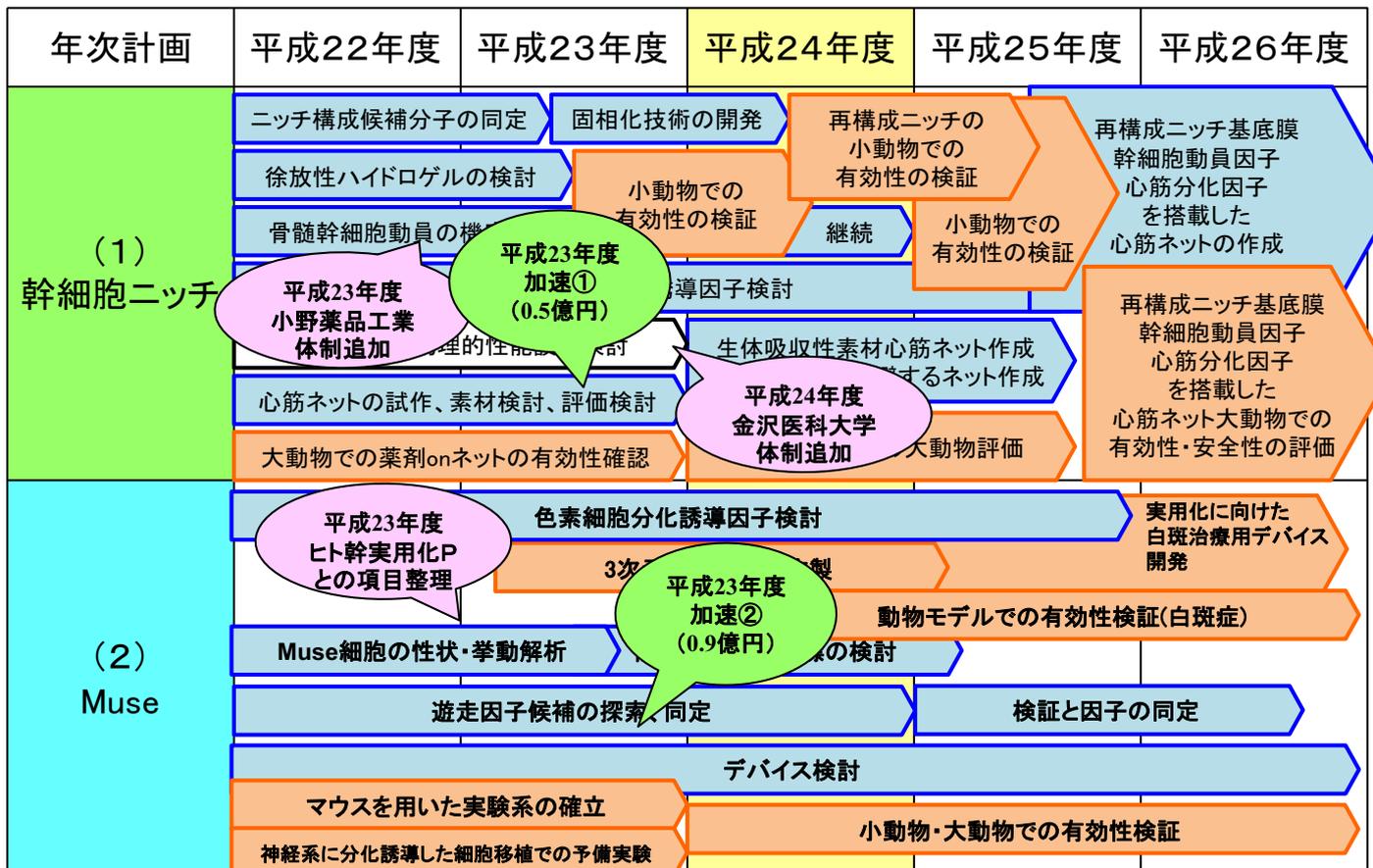
■(3) 生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発

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。さらに、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。

■(4) 小柄な患者に適用できる植込み型補助人工心臓の開発

開発者間で共同研究契約を締結し、許可無く権利を第三者に譲渡すること、一者のみの意思により実施権が凍結されないこと、等を確約し、スムーズな事業化のための体制を構築している。

| 件名 | 金額 (百万円) | 目的 | 成果 |
|---|-------------|---|---|
| 【平成23年度①】心筋サポートネットの性能の大型動物実験による確認 (テーマ1に対する加速) | 50 | 心筋ネットの他、他機関から心筋ネット素材を入手し、ネット素材そのものの物理的な締め付け効果を評価するとともに、これまで同定してきた幹細胞の分化因子等を組み合わせ、再生デバイスとしての「生物学的な治療効果」「物理的な締め付け効果」の相乗効果の程度を、動物を用いて評価を行い、プロトタイプ作製に向けた取り組みを加速する。 | デバイスプロトタイプ作製に要する検討期間を短縮することができた。心疾患領域の新たな再生医療による根本的な治療が可能となり、開発したデバイスの基盤技術をもとに実用化、商品化研究を進めることで、再生医療の周辺産業への展開の道筋ができた。 |
| 【平成23年度②】細胞遊走観察装置および細胞分取装置の購入 (テーマ3に対する加速) | 90 | Muse細胞の遊走因子候補が予定より早く同定されたため、今後の知財化やMuse細胞およびその遊走因子を医療機器デバイス化していくためには、同定される遊走因子候補がMuse細胞を遊走させる能力を、リアルタイムでより詳細に解析することで遊走因子として確定する必要がある、また、実用化のためには、Muse細胞を大量分取し、同時並行で動物実験での効果検証と解析を進める必要があった。 | 細胞遊走観察装置の導入により、Muse細胞の遊走因子候補から高い精度で因子の同定を行うことが可能となり、それを用いたデバイスの設計を加速することができ、安全な間葉系幹細胞による再生医療全般の実現化、普及が大きく前進することが見込める。遊走因子とMuse細胞のin vivoでの挙動を解析するためには、ヒトおよび実験動物のMuse細胞を分取して実験に用いる必要があった。また実用化のためには他家移植の可能性の検証等、大量のMuse細胞を得る必要があり、実験の律速になっていたが、それが解決された。 |
| 【平成23年度③】生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスのための研究開発 (テーマ5に対する加速) | 50 | バイオマテリアル開発を中心に行っている研究に、新たに生体内要因という視点を加え、再生デバイスが移植される生体母床側の環境を細胞の増殖・分化に最適化させる研究開発を追加することにより、自律再生に必要な細胞投与密度を当初の目標値である10万細胞/mLから1万細胞/mLにまで減少させることを目的とする。 | 患者から採取する組織は当初の研究開発では3~4ミリ四方の大きさを必要とするが、加速研究開発により1ミリ四方の大きさで済み、メスでなく針で採取できるレベルとなるため患者の身体的負担が軽減するとともに、入院期間の短縮による経済的負担の軽減が図れる。また、細胞品質管理に要する経費も低減できるため、再生デバイスのコストダウンも可能となる。 |



| 年次計画 | 平成22年度 | 平成23年度 | 平成24年度 | 平成25年度 | 平成26年度 |
|---------------|--------------------------|-------------------------------------|---------------------|--------------------------------|---------------------|
| (3) 再生デバイス | 細胞種の選定、増殖・分化因子の同定 | 平成23年度 加速③ (0.5億円) | 大動物による検証 | ブタ関節欠損モデルによる有効性検証 | 大動物臨床モデルによる有効性の最終確認 |
| | 関節鏡を用いた移植可能な自立型再生デバイスの開発 | | | 安全性試験実施 | |
| | 中空系モジュールの試作・評価 | 中空系モジュールの検証 | 足場素材(中空系等)の最終的な特性向上 | 患者年齢による最終製品の差異検討 | |
| | 安全性・有効性評価技術の検討 | 評価技術の検証 | 安全性・有効性評価技術の確立 | | |
| (4) 補助人工心臓 | 軸流ポンプ1次試作機的设计 | 軸流ポンプ1次試作機の試作・評価 | 軸流ポンププロトタイプ機的设计 | 軸流ポンププロトタイプ機の試作・評価 | 軸流ポンププロトタイプ機の改良 |
| | 電氣的、機械的安全性評価技術の確立 | 一次試作機の電氣的、機械的安全性評価、血栓性試験、溶血性試験、動物実験 | | プロトタイプ機の電氣的、機械的安全性評価、耐久試験、動物実験 | |

健康安心イノベーションプログラム

「次世代機能代替技術の 研究開発」(中間評価)

(2010年度～2012年度 3年間)

プロジェクトの概要説明資料 (公開) 研究開発成果／実用化・事業化の見通し

NEDO

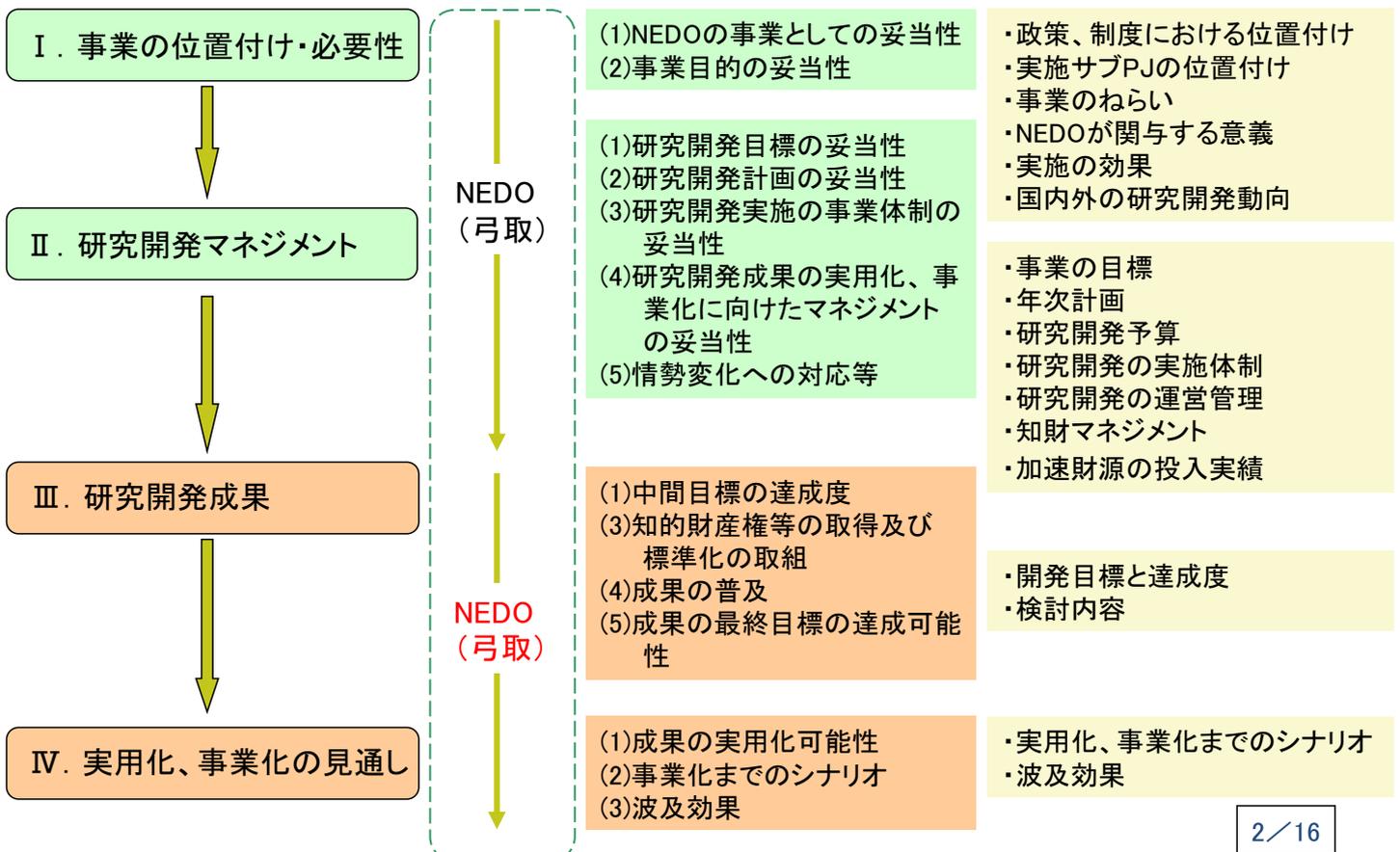
バイオテクノロジー・医療技術部

2012年 6月6日

1 / 16

発表内容

公開



2 / 16

■幹細胞ニッチ制御による自己組織再生型心血管デバイスの開発

| | 目 標 | 成 果 | 達成度 |
|--------|--|--|-----|
| 基盤技術開発 | 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。 | コラーゲンXVIIIなど、複数の幹細胞ニッチ分子の候補蛋白質を同定した。ニッチ分子の活性評価については、現在進行中で本年度終了予定。 | ○ |
| 有効性検証 | 候補幹細胞誘導・分化促進因子の治療効果を確認する。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、治療効果を得る。 | 幹細胞誘導としてHMGB1、分化促進因子としてLIF、これらの分子のメカニズムと関連し、心機能改善効果に有用な低分子薬剤ONO1301を同定し、これらの心機能改善効果について、小大動物で評価を実施中。本年度終了予定。 | ◎ |

◎: H24年度末時点で中間目標を大幅に(20%以上)超える成果を達成する見込み
 ○: H24年度末時点で中間目標どおりに達成する見込み
 △: H24年度末時点でほぼ中間目標を達成する見込み(数ヶ月以内の遅れで達成)
 ×: H24年度末時点で中間目標を達成できる見込みがほとんどない

事業原簿 Ⅲ. 2. 1

3/16

■Muse細胞を用いたin situ stem cell therapy の開発 (1/2)

| | 目 標 | 成 果 | 達成度 |
|----------|---|---|-----|
| 【脳梗塞モデル】 | Muse細胞の遊走因子候補の同定 | 遊走因子候補を同定し、in vitro およびin vivoにおいて遊走を確認した | ◎ |
| 【脳梗塞モデル】 | 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の確立 | SCIDマウスでの中大脳動脈閉塞モデル(MCAO)を作成した。 | ○ |
| 【脳梗塞モデル】 | Muse細胞又はMuse細胞又は神経系に分化誘導した細胞の移植による治療効果の確認(予備実験) | 骨髄間葉系幹細胞由来神経前駆細胞を用いたラットへの移植で有効性を確認した。 | ○ |

◎: H24年度末時点で中間目標を大幅に(20%以上)超える成果を達成する見込み
 ○: H24年度末時点で中間目標どおりに達成する見込み
 △: H24年度末時点でほぼ中間目標を達成する見込み(数ヶ月以内の遅れで達成)
 ×: H24年度末時点で中間目標を達成できる見込みがほとんどない

事業原簿 Ⅲ. 2. 1

4/16

■ Muse細胞を用いたin situ stem cell therapy の開発 (2/2)

| | 目 標 | 成 果 | 達成度 |
|----------|----------------------------|--|-----|
| 【白斑症モデル】 | Muse細胞から色素細胞への分化誘導法の確立 | Muse細胞から色素細胞への分化誘導法を確立し、色素細胞として機能している事を確認した。 | ○ |
| 【白斑症モデル】 | Muse細胞由来色素細胞を用いた3次元培養皮膚の作製 | 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。 | ◎ |
| 【白斑症モデル】 | マウス等への移植の検討 | ヒト細胞を用いた3次元培養皮膚のマウス等への移植における評価系の検討を行っている。 | ○ |

◎: H24年度末時点で中間目標を大幅に(20%以上)超える成果を達成する見込み
 ○: H24年度末時点で中間目標どおりに達成する見込み
 △: H24年度末時点でほぼ中間目標を達成する見込み(数ヶ月以内の遅れで達成)
 ×: H24年度末時点で中間目標を達成できる見込みがほとんどない

■ 生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発

| | 目 標 | 成 果 | 達成度 |
|---------|--|--|-----|
| 要素技術 | 少量の細胞を生体内で増殖・成熟させるための細胞増殖因子等の候補因子の効果を確認する。 | 自律再生を促す細胞種の選定と、生体内で増殖や分化を促す因子とその徐放システムの開発を実施した。現在、成果を検証中。 | ○ |
| 要素技術 | 開発する再生デバイスを低侵襲に植込む技術を選定する。 | 関節鏡を用いて自律再生デバイスを移植する技術を確立し、大動物で手術法を検討した。 | ○ |
| 動物実験 | 自律成熟型再生デバイスの大動物実験を開始できるプロトタイプを作製する。 | 細胞、成長因子、中空糸などを活用した自律再生デバイスを試作し、大動物(ブタ)へ移植し、自律再生を確認した。 | ○ |
| 移植・評価技術 | 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・安全性に関して、低侵襲で高精度な評価技術を選定する。 | 自律再生デバイスに用いる細胞の評価技術、細胞と足場素材の相互作用によって構成される自律再生デバイス製品の評価技術を検討し、評価ガイドラインの項目を列挙した。 | ○ |

◎: H24年度末時点で中間目標を大幅に(20%以上)超える成果を達成する見込み
 ○: H24年度末時点で中間目標どおりに達成する見込み
 △: H24年度末時点でほぼ中間目標を達成する見込み(数ヶ月以内の遅れで達成)
 ×: H24年度末時点で中間目標を達成できる見込みがほとんどない

■小柄な患者に適用できる植込み型補助人工心臓の開発

| | 目 標 | 成 果 | 達成度 |
|----------------|--------------------------------------|--|-----|
| プロトタイプ の作製 | (ア) 低補助血流量から幅広い補助血流量変更に対応できる技術の開発 | 第一次試作機を製作し、1-4 L/minに対応可能なポンプ性能を実現した。1-4 L/minの補助下における動圧軸受の安定浮上を確認した。 | ○ |
| プロトタイプ の作製 | (ウ)コントローラなどを含めた装置の小型・軽量化技術の検討をする。 | 小型駆動ドライバの開発を行った。 | ○ |
| 有効性・安全 性の評価 | プロトタイプの機械的・電氣的・生物学的安全性試験ならびに有効性試験を行う | 小型ドライバを用いて電磁環境両立性試験を実施した。 耐久性試験装置を小柄患者での運転条件に対応できるよう改良した。 小柄患者と同等の動物を用いた試験方法の検討ならびに抗凝固療法の検討を行った。 | ○ |

◎: H24年度末時点で中間目標を大幅に(20%以上)超える成果を達成する見込み

○: H24年度末時点で中間目標どおりに達成する見込み

△: H24年度末時点でほぼ中間目標を達成する見込み(数ヶ月以内の遅れで達成)

×: H24年度末時点で中間目標を達成できる見込みがほとんどない

事業原簿 Ⅲ. 2. 1

7/16

| | 22年度 | 23年度 | 合計 |
|----------------|------|------|-----|
| 特許出願数(件) | 6 | 2 | 8 |
| うち国際出願(件) | 5 | 0 | 5 |
| 論文発表数(報) | 19 | 47 | 66 |
| うち査読付き論文(報) | 19 | 38 | 57 |
| 学会発表・講演数(件) | 69 | 91 | 160 |
| 新聞・雑誌等への掲載数(件) | 8 | 7 | 15 |

平成24年3月30日現在

■ 幹細胞ニッチ制御による自己組織再生型心血管デバイスの開発

| | 最終目標(平成26年度末) | 達成の見通し |
|-----------|--|---|
| 幹細胞ニッチ | ニッチ候補分子を組み合わせた人工基底膜を構築し、これに候補幹細胞誘導・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る。 | 達成の見込み。 本技術は心臓以外の再生医療にも応用でき、波及効果が期待される |
| デバイス化技術 | 新規幹細胞ニッチマトリックス包含デバイスへの候補因子徐放技術を開発し、これを用いて幹細胞ニッチデバイスを作製する。 | 達成の見込み。 候補因子、マトリックス、デバイスの最適な組み合わせを決定する見込み。 |
| 有効性検証 | セルフリー型心血管再生デバイスとしての治療効果を大動物モデルで検証する。 | 達成の見込み。 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データが蓄積される。 |
| プロトタイプの作製 | 心筋再生デバイスにおいては、左室駆出率(EF)5%以上の改善、血管再生デバイスにおいては1ヶ月以内の自己組織化するセルフリー型心血管再生デバイスを作製する。 | 達成の見込み。 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データが蓄積される。 |

事業原簿 Ⅲ. 2. 3

9/16

■ Muse細胞を用いたin situ stem cell therapy の開発

| | 最終目標(平成26年度末) | 達成の見通し |
|----------|---|--|
| 【脳梗塞モデル】 | モデル動物を用いて、Muse細胞の遊走促進による脳梗塞治療の有効性及び安全性の検証 | 達成見込み、遊走因子の徐放性を持たせたデバイスのプロトタイプを用いて、検証できる見込み。 |
| 【脳梗塞モデル】 | Muse細胞遊走因子徐放剤を内径に塗布したステントの作製 | 達成見込み、製品化を目指すステントメーカーとの検討も開始しており、上記結果を反映させたステントを作成見込み。 |
| 【白斑症モデル】 | Muse細胞由来色素細胞を用いた白斑治療用デバイスの作製 | 達成見込み、すでに3次元培養皮膚を作製しており、より実用化に適した治療用デバイスを作製見込み。 |
| 【白斑症モデル】 | モデル動物を用いた有効性及び安全性の検討 | 達成見込み、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データが蓄積される。 |

事業原簿 Ⅲ. 2. 3

10/16

■ 生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発

| | 最終目標(平成26年度末) | 達成の見通し |
|--------------|--|--|
| 要素技術 | 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。 | 自律再生を促す細胞源や、生体内で増殖や分化を促す因子とその徐放システムは、既に確定しており、その組み合わせによって構成される自律再生デバイスは最終年度までには実現できる見込み。 |
| 要素技術 | 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。 | 関節鏡を用いた移植に適した自律再生デバイスのシステムは既に確立できたため、最終年度までには動物実験で検証できる見込み。 |
| 動物実験 | 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。 | 自律再生デバイスを大動物(ブタ)へ移植し、自律再生による関節軟骨修復の検証を最終年度までに終え、前臨床データを蓄積する見込み。 |
| 移植・評価技術 | 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。 | 自律再生デバイスに用いる細胞の評価技術、細胞と足場素材の相互作用によって構成される自律再生デバイス製品の評価技術を最終年度までに確立できる見込み。 |
| 移植・評価技術 | 確立した評価技術の標準化に向けた取り組みを行う。 | 現在、すでに標準化に向けて標準化原案を作成しているところであり、最終年度には終了する見込み。 |
| 事業原簿 Ⅲ. 2. 3 | | 11/16 |

■ 小柄な患者に適用できる植込み型補助人工心臓の開発

| | 最終目標(平成26年度末) | 達成の見通し |
|--------------------|--|---|
| プロトタイプ の 作製 | 小児を含めた小柄な患者(体重15~30キロ程度)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。 | 小柄患者用に設計変更した血液ポンプならびに周辺機器の製作、最終プロトタイプ機の製作を実施する見込み。 |
| 有効性・安全性 の 評価 | プロトタイプ <small>の</small> 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う。 | 最終プロトタイプ機を対象として、各種規格に定められる安全性試験を完了する見込み。 |
| 有効性・安全性 の 評価 | 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。 | 最終プロトタイプ機を実験動物(ヤギ)の体内に装着し、慢性下において長期(3ヶ月)管理し生体適合性に問題が無いことを確認する見込み。 |

4. 実用化・事業化の見通し

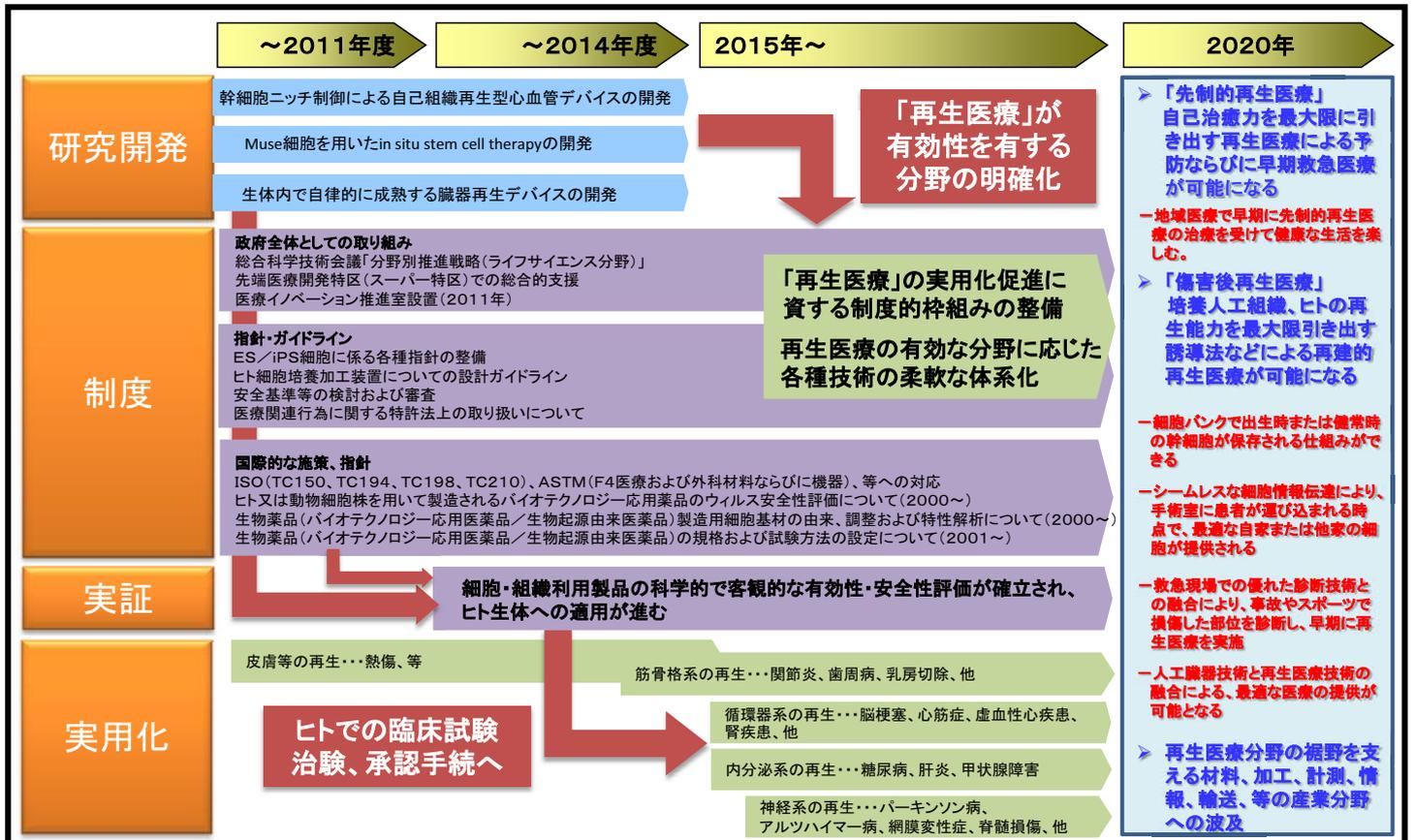
■「実用化・事業化の見通し」の観点

| プロジェクト終了時点では？ | 翻って、中間評価時点では？ |
|--|---|
| <p>1. 実用化、事業化を促す強い技術開発成果がある状況。</p> <p>①競合する治療法に対して「技術的優位性」がある。</p> <p>②強い「知的財産」がある。(出願や権利化)</p> <p>③大動物実験での有効性・安全性の実証が完了あるいは完了の目処が立っている。</p> <p>④他疾患治療での応用検討が始まっている(PJ成果が基盤的な技術となっている。)</p> | <p>1. 技術開発成果</p> <p>①優位性を確保するための「技術開発課題が明確」であり、「解決の見通しが期待できる成果」がある。</p> <p>②強い知的財産確保に向けた「知財戦略」がある。</p> <p>③小動物での有効性・安全性の実証が進んでおり、大動物での実証に進む価値が見込まれている。</p> <p>④多くの他の疾患治療に向けての応用の要素がある。</p> |
| <p>2. 実用化、事業化に向けた企業戦略がある状況。</p> <p>①将来の「ビジネスモデル」が提示できる。 ・「誰に何を売るのか明確」であること。 ・収益が見込めること。</p> <p>②企業の実用化、事業化に向けた「シナリオ」が明確である。 マーケティングの布石を打っている。 PMDAとの事前相談、薬事法対応方針が決まっている。</p> | <p>2. 企業戦略</p> <p>①「成果の担い手となる企業が明確」となっている。</p> <p>②実用化、事業化判断をするための「企業としての課題が明確」に示されている。</p> <p>③PMDAへの事前相談を意識したデータを取っている。</p> |

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 及び (2) 事業化までのシナリオ

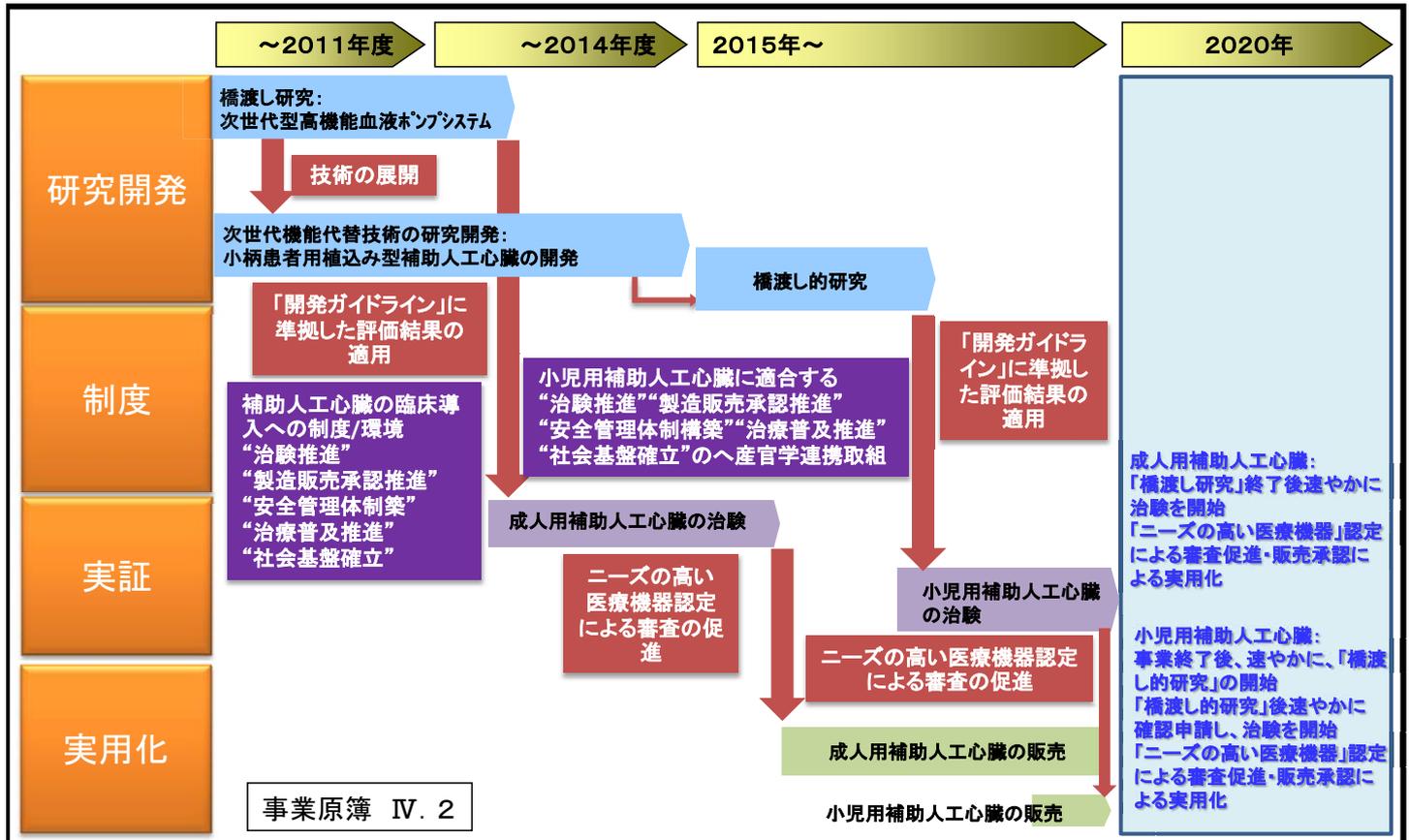
次世代再生医療技術の研究開発

- ・ 幹細胞ニッチ制御による自己組織再生型心血管デバイスの開発
- ・ Muse細胞を用いたin situ stem cell therapyの開発
- ・ 生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発



次世代心機能代替治療技術の研究開発

・小柄患者に適用できる植込み型補助人工心臓の開発



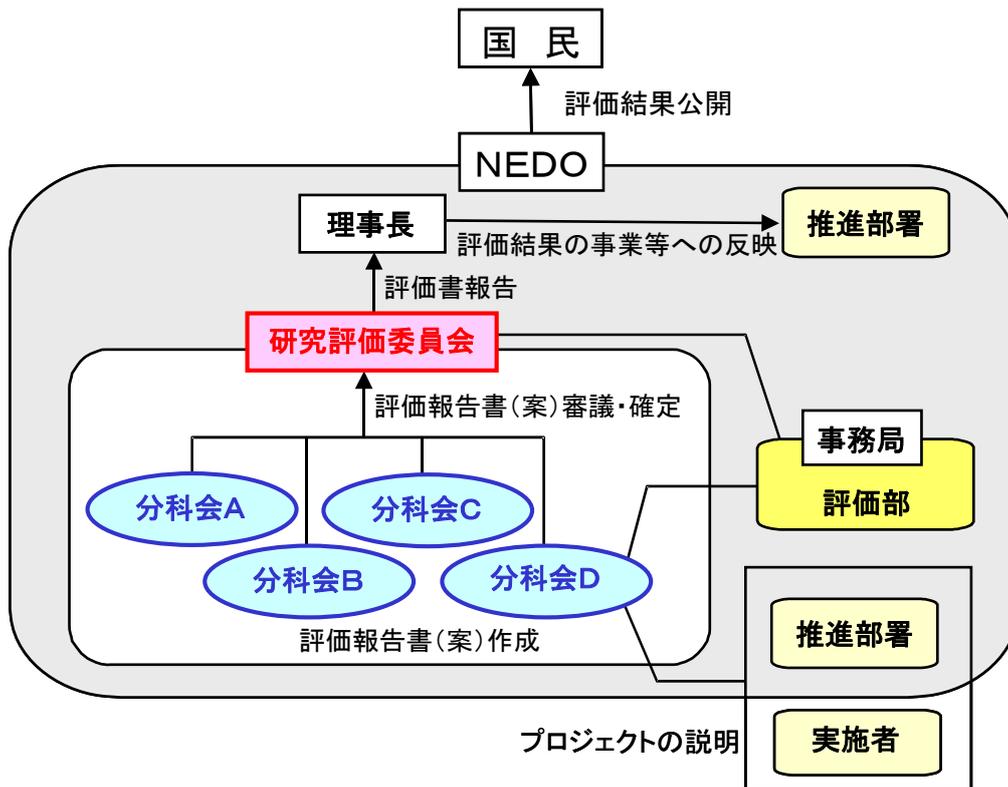
| | |
|--|---|
| <p>(1) 幹細胞ニッチ制御による自己組織再生型心血管デバイスの開発</p> | <p>患部に自己幹細胞を誘導する技術、及び同時に誘導・集積した幹細胞を目的の部位で至適な細胞に分化・誘導した上で、患部を再生・修復させると技術は、自己組織修復の基本原則であり、他臓器の再生治療に応用展開が可能である。</p> |
| <p>(2) Muse細胞を用いたin situ stem cell therapy の開発</p> | <p>脳梗塞モデルの成果は、心筋梗塞、下肢虚血への適応が見込め、白斑症モデルの成果は、火傷・褥創市場、化粧品・貼付薬・塗薬等のアッセイ系としての活用が見込める。</p> |
| <p>(3) 生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発</p> | <p>本研究の基本概念となる自律再生の技術は、皮膚や角膜、肝臓といったほとんどの臓器に応用できると考えられる。</p> |
| <p>(4) 小柄な患者に適用できる植込み型補助人工心臓の開発</p> | <p>本デバイスの様にパーツを成人用デバイスとできるかぎり共通化することによって、小児患者用デバイスを成人用デバイスのラインアップ上に据えることが可能である。これにより植込み型補助人工心臓による事業性が十分確保され、かつ幅広い患者を救命できる体制を実装することができる。</p> |

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22年度に開始された「次世代機能代替技術の研究開発」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1-8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（中間評価）

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。
- ・ 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)中間目標の達成度

- ・ 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ものが期待できるか。
- ・ 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)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。

(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。

(5)成果の最終目標の達成可能性

- ・ 最終目標を達成できる見込みか。
- ・ 最終目標に向け、課題とその解決の道筋が明確に示され、かつ妥当なものか。

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(人に使える技術)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。

(2) 事業化までのシナリオ

- ・ 成果は市場やユーザーのニーズに合致しているか。
- ・ 市場の規模や成長性、コストダウン(コストベネフィット)、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。
- ・ 医療としての波及が期待されるものか。
- ・ 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（中間評価）

2010. 3. 26

【中間評価 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中間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、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)中間目標の達成度

- ・ 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。

(5)成果の最終目標の達成可能性

- ・ 最終目標を達成できる見込みか。
- ・ 最終目標に向け、課題とその解決の道筋が明確に示され、かつ妥当なものか。

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

- ・ 成果は市場やユーザーのニーズに合致しているか。
- ・ 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。
- ・研究管理法を經由する場合、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)中間目標の達成度

- ・ 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。

(5)成果の最終目標の達成可能性

- ・ 最終目標を達成できる見込みか。
- ・ 最終目標に向け、課題とその解決の道筋が明確に示され、かつ妥当なものか。

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)中間目標の達成度

- ・ 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。

(5)成果の最終目標の達成可能性

- ・ 最終目標を達成できる見込みか。
- ・ 最終目標に向け、課題とその解決の道筋が明確に示され、かつ妥当なものか。

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 分科会議事録

研究評価委員会
第1回「次世代機能代替技術の研究開発」(中間評価)分科会
議事録

日 時：平成24年6月6日(水) 10:00~17:45
場 所：大手町ファーストスクエアカンファレンス ルームA
(ファーストスクエアイーストタワー2階)

出席者(敬称略、順不同)

<分科会委員>

| | | |
|--------|-------|-------------------------------------|
| 分科会長 | 森田 育男 | 東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 分子細胞機能学 副学長/教授 |
| 分科会長代理 | 富永 隆治 | 九州大学 大学院 医学研究院 循環器外科 教授 |
| 委員 | 磯貝 典孝 | 近畿大学 医学部 形成外科 主任教授 |
| 委員 | 落合 孝広 | 独立行政法人国立がん研究センター研究所 分子細胞治療研究分野 分野長 |
| 委員 | 金子 憲明 | 株式会社活里 技術顧問 |
| 委員 | 中村 真人 | 富山大学 大学院理工学研究部(工学) 教授 |
| 委員 | 北條 元治 | 株式会社セルバンク 代表取締役 |

<推進者>

| | |
|---------|----------------------------------|
| 森田 弘一 | NEDO バイオテクノロジー・医療技術部 部長 |
| 加藤 紘 | NEDO バイオテクノロジー・医療技術部 プログラムマネージャー |
| 弓取 修二 | NEDO バイオテクノロジー・医療技術部 主任研究員 |
| 古郷 哲哉 | NEDO バイオテクノロジー・医療技術部 主査 |
| 森本 幸博 | NEDO バイオテクノロジー・医療技術部 主査 |
| 勢藤 陽子 | NEDO バイオテクノロジー・医療技術部 主査 |
| 三代川 洋一郎 | NEDO バイオテクノロジー・医療技術部 主任研究員 |
| 矢野 貴久 | NEDO バイオテクノロジー・医療技術部 主査 |
| 磯ヶ谷 昌文 | NEDO バイオテクノロジー・医療技術部 主査 |
| 大友 純 | NEDO バイオテクノロジー・医療技術部 主査 |
| 菅原 武雄 | NEDO バイオテクノロジー・医療技術部 主査 |
| 渡辺 晶子 | NEDO バイオテクノロジー・医療技術部 職員 |
| 中村 茉央 | NEDO バイオテクノロジー・医療技術部 職員 |

<オブザーバー>

早川 貴之 経済産業省 ヘルスケア産業課 医療・福祉機器産業室 室長補佐
村上 一徳 経済産業省 ヘルスケア産業課 医療・福祉機器産業室 担当官

<実施者>

岡野 光夫(PL) 東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 所長・教授
澤 芳樹(SPL) 大阪大学 大学院医学系研究科 心臓血管外科 教授
出澤 真理(SPL) 東北大学 大学院医学系研究科 細胞組織学分野 教授
高戸 毅(SPL) 東京大学 大学院医学系研究科 感覚・運動機能医学講座 教授
妙中 義之(SPL) 独立行政法人 国立循環器病研究センター研究所 副所長
酒井 芳紀 大阪大学 大学院医学系研究科 心臓血管外科 特任研究員
宮川 繁 大阪大学 大学院医学系研究科 心臓血管外科 助教
齋藤 充弘 大阪大学 医学部附属病院 未来医療センター 助教
玉井 克人 大阪大学 大学院医学系研究科 再生誘導医学 教授
二木 杉子 大阪大学 蛋白質研究所 蛋白質化学研究部門 助教
塩島 一朗 関西医科大学 医学部 内科学第二講座 教授
田畑 泰彦 京都大学 再生医科学研究所 教授
梅澤 明弘 独立行政法人国立成育医療研究センター 生殖・細胞医療研究部 部長
松田 和久 ニプロ株式会社 総合研究所 人工臓器開発センター 主席研究員
丸山 隆幸 小野薬品工業株式会社 研究本部 研究企画部 主幹研究員
秋田 利明 金沢医科大学 心臓血管外科 教授
藤吉 好則 名古屋大学 細胞生理学研究センター センター長・教授
山崎 研志 東北大学 大学院医学研究科 准教授
吉田 正順 株式会社 Clio 代表取締役社長
星 和人 東京大学 大学院医学系研究科 特任准教授
鄭 雄一 東京大学 大学院医学系研究科 教授
下畑 宣行 東京大学 大学院医学系研究科 特任助教
中村 憲正 大阪保健医療大学 保健医療学部 教授
大塚 英典 東京理科大学 理学部 第一部 応用化学科 准教授
中川 栄 野村ユニゾン株式会社 FA システム部 次長
永野 恵嗣 株式会社スリー・ディー・マトリックス 代表取締役会長
松田 範昭 株式会社スリー・ディー・マトリックス 事業開発部
辻 紘一郎 株式会社ツーセル 代表取締役社長
許 俊鋭 東京大学 大学院医学系研究科 重症心不全治療開発講座 特任教授
巽 英介 独立行政法人国立循環器病研究センター研究所 人工臓器部 部長
築谷 朋典 独立行政法人国立循環器病研究センター研究所 人工臓器部 室長
武輪 能明 独立行政法人国立循環器病研究センター研究所 人工臓器部 室長
水野 敏秀 独立行政法人国立循環器病研究センター研究所 人工臓器部 室長
長田 俊幸 三菱重工業株式会社 原動機事業本部 水・エネルギー部 主幹技師

| | |
|-------|---|
| 大久保 剛 | 三菱重工業株式会社 原動機事業本部 水・エネルギー部 開発グループ 主席技師 |
| 星 英男 | 三菱重工業株式会社 原動機事業本部 水・エネルギー部 生産統括グループ 主任 |
| 白数 昭雄 | ニプロ株式会社 総合研究所 人工臓器開発センター 取締役部長 |
| 岸上 兆一 | ニプロ株式会社 国内事業部 CVS 商品開発営業部 部長 |
| 柳園 宜紀 | ニプロ株式会社 総合研究所 人工臓器開発センター |
| 丸山 修 | 独立行政法人産業技術総合研究所 ヒューマンライフテクノロジー研究部門 人工臓器グループ グループ長 |
| 西田 正浩 | 独立行政法人産業技術総合研究所 ヒューマンライフテクノロジー研究部門 人工臓器グループ 主任研究員 |
| 小阪 亮 | 独立行政法人産業技術総合研究所 ヒューマンライフテクノロジー研究部門 人工臓器グループ 研究員 |
| 山根 隆志 | 神戸大学 大学院工学研究科 機械工学専攻 熱流体エネルギー講座（応用流体工学） 教授 |

<企画調整>

| | |
|-------|-----------------|
| 増山 和晃 | NEDO 総務企画部 課長代理 |
|-------|-----------------|

<事務局>

| | |
|--------|-------------|
| 竹下 満 | NEDO 評価部 部長 |
| 三上 強 | NEDO 評価部 主幹 |
| 柳川 裕彦 | NEDO 評価部 主査 |
| 吉崎 真由美 | NEDO 評価部 主査 |
| 松下 智子 | NEDO 評価部 職員 |

一般傍聴者 1名

議事次第

【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
 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
 - 5.1 「事業の位置付け・必要性」及び「研究開発マネジメント」について
 - 5.2 「研究開発成果」及び「実用化・事業化の見通し」について
 - 5.3 質疑応答
- 非公開資料取り扱いの説明

【非公開セッション】

6. プロジェクトの詳細説明と質疑応答
 - 6.1 幹細胞ニッチ制御による自己組織再生型心血管デバイスの開発
 - 6.2 Muse 細胞を用いた *in situ stem cell therapy* の開発
 - 6.3 生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発
 - 6.4 小柄な患者に適用できる植込み型補助人工心臓の開発
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
10. 閉会

議事要旨

【公開の部】

1. 開会、分科会の設置、資料の確認
 - ・開会宣言（事務局）
 - ・研究評価委員会分科会の設置について、資料1-1、1-2に基づき事務局より説明。
 - ・森田分科会長挨拶
 - ・出席者（委員、推進者、実施者、事務局）の紹介（事務局、推進者）
 - ・配布資料確認（事務局）
2. 分科会の公開について

事務局より資料 2-1～2-4 に基づき説明し、議題6.「プロジェクトの詳細説明」、議題7.「全体を通しての質疑」を非公開とすることが了承された。

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

評価の手順を事務局より資料 3-1～3-5 に基づき説明し、了承された。

また、評価報告書の構成を事務局より資料 4 に基づき説明し、事務局案どおり了承された。

5. プロジェクトの概要説明

5.1 「事業の位置付け・必要性」及び「研究開発マネジメント」について

推進者より資料6-1-1に基づき説明が行われた。

5.2 「研究開発成果」及び「実用化・事業化の見通し」について

実施者より資料6-1-2に基づき説明が行われた。

5.3 質疑応答

【森田分科会長】 ただいまの説明にご意見、ご質問等お願いします。技術の詳細は、議題 6 で議論します。ここでは主に事業の位置、必要性、マネジメントあるいは NEDO の考え方等についての質問をお願いします。

では、私から口火ということで質問します。全体の流れとして四つのプロジェクトがあります。そのうち三つは細胞を使った研究で、残る一つが小柄な方用の人工心臓です。非常に異質なものが一つ入っています。それらをまとめていくという形でプロジェクトを作っていることは NEDO の方針であるため仕方ないと思います。そういう中で運営委員会あるいは個々の開発委員会での議論が円滑に動いているのか、まず知りたいと思います。いかがですか。

【NEDO：弓取主任研究員】 ご指摘の通り、一つ異質なものが入っています。心臓については、心臓の疾患の程度によって適応する手法が違ってくるという問題があります。再生医療の専門の方だけでは、議論が再生医療に終始する可能性もあります。補助人工心臓の議論が入ってくると、自分たちの役割はどこからどこまでなのか、補助人工心臓の役割はどこからどこまでなのかを明確にすることができるといことで、議論は一つで行うことにしました。人を治す、心臓疾患を持つ患者を治すことについて、非常に有意義な議論ができています。議論が錯綜して先に進まないことはありません。補助人工心臓も、物としては機械なのですが、それを生体内に取りつけるため、生体とのインターフェースがあります。その部分での、例えば再生医療の考え方の適応、どのようにしてなじませるかも今後様々な議論が発展していくと考えており、有効であったと思います。

【落谷委員】 一つお伺いします。弓取氏の説明で、シナジー効果を狙うということについて、多臓器多疾患を視野に入れているというお話でした。後半の説明では、心臓に関してはかなり明確です。Muse 細胞に関しても白斑症と脳梗塞ということで見えてくるといいます。後半の 3 年間で、PMDA（医薬品医療機

器総合機構)に事前相談を行うことができる、確定するものをどれだけ絞り込むことができるか、その予想はいかがですか。一つをそこまで持ってくるだけでも大変だと思います。まずその点をお伺いします。

【NEDO:弓取主任研究員】先ほど、サブテーマは個別に走っていると説明しましたが、私たちNEDOは全体で見えています。それぞれのサブテーマの実用化に向かった位置づけはもちろん違っています。軟骨は実用化により近いでしょうし、心筋はそのさらに後ろかもしれません。Muse細胞は、まだこれからどのような展開が起きるのかというところだと思います。したがって、すべて同列にPDMAに持っていくというレベルを求めるべきなのか、そうなればベストだと思いますが、進捗を見きわめたいと思います。ただ、プロジェクト全体としては、一つもPDMAに持っていくものが出ないということはあってはならないと思っています。プロジェクト全体としては、トップランナー、これはいくぞと思うものは後半戦積極的に支援していきます。少し基礎的なものは、基礎に戻っておいた方がよい。拙速に行い間違ったイメージを持たれるよりは確実に取り組んでいこうという戦略になるかもしれません。その辺りはご指摘の通りです。慎重に考えていきたいと思っています。

【落谷委員】もしそういうものが選定された場合には、NEDOとして引き続き橋渡し研究や、様々な形での支援を用意するということですか。

【NEDO:弓取主任研究員】はい。有識者の先生方と相談しながら、適切な方法をとりたいと思っています。

【落谷委員】わかりました。もう一点よろしいですか。多くは生体のステム細胞という観点であると思います。例えば国内では皆さんご存じのiPS細胞があります。もちろん独占にならない形で皆さん違うステム細胞を目指すことは非常によいと思います。iPS細胞などとの明確な区分け、あるいは関連性はどのように整理されていますか。iPS細胞との関連性というか、先生方の中にはiPS細胞を片方で研究している方もいると思いますが、いかがですか。

【NEDO:森田部長】バイオ部長の森田です。iPS細胞に関しては、我が国としてこれをどう使っていくか、別途大きな議論があります。私どもの今回のプロジェクトは、生体のステム細胞の中でも使うことのできるものを早く使っていくという戦略を示すものです。当然ながら、再生医療は、文部科学省、厚生労働省、それを産業化するという様々なフェーズがあります。その役割分担は政策当局ベースで整理しています。先生のお話を一例でご説明しますと、昨年政策として打ち出された再生医療の実現化ハイウェイという体系があります。あの中にも当然早いものと遅いものを分けて書いています。iPS細胞や間葉系その他の体細胞系のものを分けて書いています。そういったことを踏まえながら、どういうものをこのプロジェクトで使用するかは、サブプロジェクトの先生方の今の

研究デザインの中で行っていただくということになります。

先走って言いますと、我々の研究フェーズの中で iPS 細胞を使い、すぐに何か行うということは多分ありません。少なくともそういうフェーズにはないと認識しています。

【森田分科会長】 ほかにありますか。多分個々の話にならないと思いますので、ここでお聞きします。突然、知的財産について INPIT（工業所有権情報・研修館）の話が出てきます。なぜここで INPIT が出てこなければいけないのか、非常に驚く部分もあります。知的財産を考えた時、各大学に知的財産本部があります。この場合は阪大が取り組んでいます。そこになぜ INPIT から専門家を派遣しないといけないのか。何か非常に新たなものが出てきたので、それを大事にしたいと考えているのか、その辺りはどうですか。

【NEDO：森田部長】 非常に重要なご指摘です。各企業が戦略を持って知財権を取得していくというのが基本です。しかし、今回あえて幹細胞ニッチの部分に INPIT を当てていこうとしたのは、NEDO 及び経済産業省の所管課の意思です。なぜかという、幹細胞ニッチをどの様に使っていくかという概念が今のところ定まっていません。その中で現状様々な幹細胞を対象とする特許が出ている状況を我々は把握しています。こういうデザインでどういうことを考えると強い知財権が取得できるか、理想的には大阪大学の知財本部が仕切っていただけると非常にありがたいのですが、そこは NEDO として加速しないといけない。ここをプロジェクトで行っていますので、遅れてはいけません。こういう制度的な支援を組み込んで加速していきたいという趣旨です。

【森田分科会長】 そういう判断は NEDO が行っているのですか。

【NEDO：森田部長】 このプロジェクトに関しては、先生方と議論していく中で、サブプロジェクトリーダーの澤先生もそのことは大事だと言われました。では先生お願いしますと言い切るのではなく、我々も一緒にやらせていただきますと申し入れたところです。

【森田分科会長】 例えば出澤先生が研究されている Muse 細胞は、これから世の中でたくさん特許が出願されると思います。エキソソーム関係も出てくると思います。そういう感覚からみると、そこだけに集中して NEDO が取り組むのは、なぜ全体としてもっと物事を考えて取り組まないのか、という思いが私としてはあります。

【NEDO：森田部長】 おっしゃる通りです。ただ、個別に知財のマップを作るとなると、対象のクレームの出し方を想定するとやはり絞っていかざるを得ません。その辺りは、Muse 細胞に取り組んでいる株式会社がある程度先行して行っているという理解です。そこは今のところお任せしています。

【森田分科会長】 わかりました。ありがとうございます。ほかにございますか。せつか

くの機会です。全体像はここで議論したいと思いますので、よろしくお願ひします。

【中村委員】 プロジェクト名が「次世代機能代替技術」となっています。機能を代替することがテーマであるとの第一印象を受けます。人工心臓のテーマが一つ、あとは再生医療のテーマが三つあります。では、再生医療の三つのテーマは機能代替なのかというと、まだ代替できていない気がします。これらは、次世代ということで、再生医療につながると考えているのですが、この四つの位置づけの中で生体臓器移植という部分が抜けています。この部分が再生医療にしても、人工臓器にしても進んでいかなければ次世代の機能代替技術につながらないと心配します。この点については、どのようにお考えですか。

【NEDO：森田部長】 プロジェクトの名称、最初のたてつけの問題があります。これはNEDOの問題です。まず政策を考える経済産業省の一つの整理学として機能代替という考え方で今回は行っています。再生医療と言わずに機能代替という言い方をしているのは、そこに考えがあると考えています。

先ほども説明しましたが、再生医療の全体の絵の中で産業化を進めるには、どういうアプローチをとるか、今回考えています。先ほどスライドでもご説明しました。生体機能を解明すること、それから制御すること、これらは基礎研究です。それを機器やデバイスのところまで持っていく必要がある。この部分に今回のプロジェクトは集約しています。他を行っていないというよりも、まず行う必要のあるところ、最初に何かできることを示さないといけない。そうしないと、再生医療は非常に難しいという世の中の認識の中で、何もできない状況が起きてしまう。そうなってはいけません。まず何ができるか、そのできるところに最短距離でたどりつくようにするのが、今回のNEDOのマネジメントです。抜けている部分があるというご指摘はその通りだと思います。そこはもう少し全体的な政策とあわせて、大きな場で議論することであると認識しています。

【富永分科会長代理】 四つのプロジェクトのうち、最初の三つは本当に効果があるかどうか分からない。まだマウスでさえも効果があるかどうか分からない。本当かどうか分からないというのが臨床家としての私の印象です。このプロジェクトの目的は産業化なので、NEDOはどうしてこの三つを入れたのか。四番目の補助人工心臓は効果がはっきりしています。これができれば非常に効果があります。臨床的にも、今の人工心臓では大きいため手術の際に大変苦労します。これができれば非常に有効です。効果は明白です。前の三つは本当に効果があるかどうか分からない。恐らく20年後、30年後に、論文はたくさん出たかもしれないが、ただの紙にすぎなかったということになる恐れがあります。したがって、これらは別のところ、もっと基礎的な研究を補助するところで行うべきです。

このように国の税金を使うのであれば、本当に効果的なところだけ行う。それを産業化に結びつけていく、そういうスタンスがよいと思いますが、どうお考えですか。

【NEDO：森田部長】 プロジェクトが立ち上がる時に、経済産業省が総合科学技術会議に対して様々な説明をしています。その場でも、先生が言われたようなご指摘をいただきました。

今回なぜこれを行うか、厳しいご指摘があることを前提として説明しますと、ライフサイエンスの領域の研究では、基礎研究の成果をいつの間にか、だれかが知財権として取得します。気がつくとも日本の技術を基にした知財権が、国外のだれかに取得されている状況が起きています。これは知財という観点から非常に問題です。国レベルでの知財戦略、国家知財戦略の中でも、お話のあったiPS細胞が例として挙げられ、基礎研究ではあるが将来の応用を踏まえた技術を知財として取得していくべきであると指摘されています。臨床というお立場からの、この技術をすぐ臨床に使うことができるのかという先生のご質問に対して、「本プロジェクト終了後すぐに臨床に使うことができる」と答えるのは不誠実だと思います。しかし、産業化というフェーズは臨床に使うというところ以前から勝負が始まっています。そういう部分を見ないといけません。気がつくとも、知財権を取得する余地がなくなっているということを避けないといけないのです。政策として、経済産業省あるいはNEDOとして支援したいというのが正直なところでは。

【NEDO：弓取主任研究員】 個別成果は後ほど各サブプロジェクトリーダーが説明します。必ずしもマウスでどうかという話ばかりではありません。少し大きな動物にアプローチしているものもあります。その部分もご覧いただいてコメントいただければと思います。

産業化は、森田が言いました観点で取り組んでいます。まずスタートのところでは皆さん産業化に向けてスタートしようということです。当然テーマによって産業化に近い、遠いというものは出てくると思います。ただ、重要なのは、最終的に産業化を目指すテーマであっても、この時点でそれぞれのテーマについてどうすることが一番適切なのかを判断しつつマネジメントを行うことが重要と思っています。例えば知財を取得していくべきか、あるいはもう少し要素を固めるべきか、そういったことも判断しながら、有識者とも相談しながら進めている状況です。

【森田分科会長】 森田部長の言う通りです。私もそれでよいと思います。それゆえに、さき程の話に戻ってしまうのです。「このプロジェクトでは知的財産は非常に大きいものなのに、何で今ごろINPITなのか」というのが本音です。本プロジェクトでは、ユニークな研究をなさっている先生方ばかりですので、特許庁の協

力を得ながら、知的財産の取り扱いに卓越した最初からそういう人をあてがうなりして、サブリーダーを回り、指導していくという過程があった方が、国家戦略としては正しい方向です。先ほどの「何で今ごろ」という発言はそういう考えからです。

【NEDO：森田部長】そこはご指摘の通りです。

【森田分科会長】ほかにございますか。

【中村委員】幾つか加速予算を入れています。それぞれの額を、地方の大学にいと大きな額だと思いついて見ました。この加速予算はどのように決めているのですか。

【NEDO：弓取主任研究員】研究開発の進捗を、先ほどの開発委員会あるいは運営会議で議論していると説明しました。専ら個別について……

【中村委員】全体の運営会議という。

【NEDO：弓取主任研究員】運営会議よりも、むしろ開発会議の場です。開発会議の場で個別のサブプロジェクトの進捗状況を伺っています。ブレークスルーのために何が一番必要なのか、それを今実施すべきかを議論します。その上で、例えば Muse 細胞の遊走因子が見つかったが、本当に遊走しているのか、機器がないと確かめることができないので、装置を買ってはつきりさせる。あるいは、動物実験を加速するには頭数が必要である。加速しないとどうしても信頼性が得られない。信頼性が得られなければ次のステップに進めない。こういった場合で、かつ、非常によい成果が前倒しで出ており、さらに発展させたい。または、予想外にうまくいっているので、加速予算をつけてさらに発展させたい。こういうことで加速予算をつけています。

【磯貝委員】一つの例として、私がボストンにいた時に一緒に働いていた女子医大の新岡（新岡 俊治）先生の話があります。新岡先生は六年前にイェール大学に行かれました。2002年頃から始めていた大動物実験が日本では遂行できないためイェール大学に移り、六年間実験を行い、去年の「Nature」、「Science」にヒトでのクリニカルトライアル（臨床試験）をFDAの承認のもとに行いました。これがアメリカで行われた細胞治療の最初の例です。そういう長いスパンを見ると、このプロジェクト全体を通して細胞から始めて、そして小動物で有効性を確かめて、さらに大動物に持っていく。さらにそれを技術として産業モデルとしての位置づけまで引っ張っていくには長いスパンが必要です。そうしたことを考えると、ここに書いていることはよく考えています。しかし、空理空論で終わってしまい、最終的に何が残るかという気がします。これはスクラッチから（ゼロから）始めてエンドゴール（目標）に到達できるプロジェクトの選定になっていますか。

各プロジェクトがスタートの段階で大動物実験にかかっている、ヒトへの臨

床応用が目に見えているところから支援したとしても、この五年というスパンで事業化していくのは難しいと思います。そこに若干の違和感を覚えました。とはいうものの、その様なことを言っていると何も始まりませんので、これでよいとも思います。ぜひ午後の一つ一つのプロジェクトの進行状況を伺いながら、これらが数年先には日本を代表するプロジェクトになるのか、臨床の場に役立つ代替技術としてどの程度の幹に育っていくのか、そういう視点で見ようと思いました。

【NEDO：弓取主任研究員】 ありがとうございます。

【金子委員】 金子です。企業で工学屋として医療機器を開発してきた立場で少しコメントします。再生医療への期待では、例えば細い人工血管ができないために下肢のうっ血が解決できない問題を解決することがあります。これは単純な合成物だけではできないことがはっきりしています。我々も内皮細胞をまくなど、様々なハイブリッドの手法を試みましたができませんでした。今その治療手段が実質的にはありません。どこかから細い静脈を持ってきて、それがなくなれば、最後は足を切らなければならない。私たちが一番再生医療に期待しているのは、下肢の血管が再生され、足を切らないで済む人が増えることです。例えば 100 人入れたら 20 人それで助かるとしても、実用的には非常に価値のあることです。ではどこが実用化のための努力を行うのか、学問的、科学的にレベルの高いことを追い求めていくことは結構ですが、産業ということで考えた時には、やはり経産省や NEDO、以前から頑張っている医療・福祉機器産業室が様々なガイドラインを厚生省と連携してタイムリーに作っているのです、ぜひとも実用化を、世界に先駆けて高付加価値のものを作ってほしいと期待しています。

もう一点は、人工心臓でも再生医療でもそうです。最終的にはある化学物質を徐放する、ありとあらゆる構造のものを任意の出方で分子設計することは必要な技術ですが、できていません。人工臓器を埋めた時に、「ぶかぶか」していた方がよいのか、きちんと固定した方がよいのかという問題があります。別の問題として、感染があります。この場合でも、抗生物質が 2 週間徐放する材料が今はないのではないのでしょうか。再生医療でも研究者はドクターが多いと思います。化学的などところで企業が参加しにくい環境があります。そういう高度な化学材料を開発することに企業が参加しやすい仕組みづくりをぜひとも経済産業省で考えてほしいと思います。岡野先生も、もとは材料屋で、抗血栓性材料の開発を行い、我々も教を請いました。今、心筋や角膜を研究されているので、お忙しい先生たちが全部そこまで行うのは大変ではないかと感じています。

【NEDO：弓取主任研究員】 ありがとうございます。

【北條委員】 感想になりますが、私の専門は培養皮膚を作製して熱傷患者に応用するこ

とです。たびたび話に出てきた PMDA との折衝も繰り返してきました。経験上、臨床の場ではもう研究段階は終わり、ヒトへの臨床研究も終わっているものがなかなか認められない。J-TEC（株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング）の小澤氏（代表取締役社長）ともいろいろ話をしたのですが、なかなか認められない状況の中で、今日私が呼ばれたのは、乱暴な言い方をすると、「これでもうかるのか」という、NEDO、経産省ですから、そういう視点で見ることが私の仕事と思っています。

先ほどのスライドの中で一番注目して見ていたのが、将来の市場という部分です。なぜか白斑の市場が 1,000 億円ぐらいある。ほかの市場はあっても数十億から数百億です。粗利率を 3 割とってもやはり数億円にしかならない。こういうところで何か派生的な技術が出てくるものが見込めれば国としてバックアップしていくべきです。何かそういう一本筋が通ったものであればよいと思いつながりながら説明を聞いていました。今はまだこのような感想です。後ほどの各論で、次に売れる細胞は何か、再生医療で売れるものは何かという視点で見ていこうと思います。

【NEDO：弓取主任研究員】 ありがとうございます。

【森田分科会長】 金子先生が言われた足を切断しなければいけないことに関しては、今は末梢血の血液の単球を集めて打つことが臨床で行われています。ただ、言い方は悪いのですが、その根拠となるエビデンスがわかっていません。実用化段階になると臨床サイドが先に進み、基礎から積み上げたものがまだ再生医療にはありません。私は今回のプロジェクトが正しく動いていくことが大事だと思います。皆さんご意見はあるでしょうが、このぐらいにして、あとは個別の意見でということにしたいと思います。

最後にお聞きしますが、説明資料に○や◎など、成果の達成度を書いています。これは自己申告ですか。それとも、NEDO である程度評価しているのですか。後の評価に関係しますので、説明をお願いします。

【NEDO：弓取主任研究員】 実施者より最初提出してもらったものは自己評価です。まずは達成できているということです。ただ、NEDO も明らかにおかしいものは載せるわけにはいきませんので、NEDO が見て、話を聞いて、同意したものを載せています。

先ほど来、先生方からいろいろご意見をいただき、ありがとうございます。確かにこのプロジェクトが終わってすぐに産業化が行われるかという点は、各テーマの研究成果を見てご議論をお願いします。少なくとも私ども、プロジェクトが終了した時点で産業化への道筋を踏み誤らずにいるか。プロジェクトで行ってきたものの延長上に実用化・事業化が見えてくるのか。中にはプロジェクト終了時点で相当程度見えてくるものもあると期待していますし、まだ先が

長いものもあるかもしれませんが。そこは、そういうものがあってもよいと思っています。ただ、方向性として、産業化を踏み誤らずにいるか、そういうマネジメントを行っているか。個別の成果を聞いていただき、判断していただければと思います。よろしくお願いします。

【森田分科会長】 ほかにございますか。もし何か今の時点で、個別ではなくて、実施者から何かありましたら。よろしいですか。あと、オブザーバーの方で、どうしてもここを聞きたいということがありましたら。

よろしいですね。

午前中の部の終了時間であるため、これで終わりにします。ほかにもご意見、ご質問があることはわかっていますが、詳細内容はこの後に詳しく説明させていただきます。その際質問をいただくということにさせていただきます。

【非公開の部】

6. プロジェクトの詳細説明

省略

7. 全体を通しての質疑

省略

【公開の部】

8. まとめ・講評

【森田分科会長】 これで審議は終わります。各委員の皆様からご講評をいただきます。

さき程も言いましたが、実施者おのおのについての個々の質問等あるいは内容はなるべく避けて下さい。では、北條先生から順番にお願いします。

【北條委員】 本日は皆様、お疲れ様でした。とても勉強になりました。人工心臓の話が出て、これはマーケットが少なくビジネスにならないから進まない。確かにそうだと思います。やはりもうかる市場、今ですとコンプガチャのような、投網のようなビジネスがもうかっています。経常利益が700億円というモンスタービジネスになっています。そのようなビジネスから考えると、人工心臓の市場は非常に小さい。だからといって捨てるかということ、人間として、社会として、絶対にかかわっていく必要があると思います。

では、我々がシステムとして何を作ればよいかということ、そのような社会的に意義があること、それから人間としてどう生きていくか、そのようなことに対しても社会的、資本主義的にある程度の褒美が、そのようなベネフィットというような仕掛けを作ることが重要だと感じました。もちろん、もうマーケットがあり、それ自体として既存のシステムに乗りビジネスになるものは、それで大いに稼いで下さいという話です。もうけることと社会貢献が両輪の輪のように対になって動くものは放置しておく。ただ、人工心臓に象徴されるようなものは、人間の誇

りのようなものを持ちつつ、それを具現化する、非常に抽象的な話ですが、そのようなものを経産省がけん引してもらおうとよいと感じました。よろしくお願ひします。

【中村委員】 今日はいろいろありがとうございました。

次世代機能代替技術ということで、先ほども言いましたが、いろいろな臓器不全という病気があります。臓器の機能を代替できれば、多くの人が助かります。その意味を考えると、今回のプロジェクトは、人工臓器あり、さらに再生医療ありと、これから先の臓器不全の治療につながる研究を行っており、大変期待するところがあります。ぜひこのプログラムを成功させて、現場に早く研究の成果が届くよう期待しています。

【金子委員】 文科省は様々な学術研究をカバーし、厚労省は国民の健康を、経産省は日本の産業をどうやって活性化するか、一生懸命取り組んでいると思います。私は化学屋ですので、どうしても化学を考えますと、キロ 100 円の高分子材料もあるし、医療の分野ではグラム 1 万円のものもあります。汎用技術、汎用のケミカルズは海外から導入した技術に従って様々なプラントを作ってきましたが、そういうものは立ち行かなくなっています。資源のない日本が何を行うのか考えた時に、私は、医療の分野は発展性があり、世界に冠たるものを作っていくことのできる領域であると思います。そういうことを総合的に考えて応援をしてもらいたいと経産省にはお願ひします。

【落谷委員】 私の専門に近い前半の三つの研究について話しますと、三つに共通しているのは、iPS 細胞や ES 細胞とは違う、アーティフィシャル（人工的 or 人為的）ではない、生体のステム細胞に注目していることです。心筋のステム細胞や、新しく存在がわかった Muse 細胞、そして滑膜にある MSC（間葉系幹細胞）。今までこういったアダルトのステム細胞は十分に研究されてきませんでした。まだ謎の部分が多く、皆さんの研究で、細胞の持つ多くのポテンシャルが引き出されてきたと思います。

同時に、心配になるのは、これらを我々の生体に、医療として使った場合に安全性が担保できるかです。例えば、ナノテクノロジー。最近は、「ナノの持つ、生体に吸収された後の安全性、毒性をより注意深く見なければいけない」、そういう対策が叫ばれ出しました。このグループのアダルトのステム細胞に関しても、例えば骨髄の間葉系のステム細胞は、今までは骨髄を移植するので安全だと我々研究者も思っていました。しかし、最新の EMBO reports の総説をご覧になるとわかるように、「対象となるドナーのバックグラウンドによっては非常に危険な動きをすることもある」ということです。健常な方だけにこれを用いるわけではないので、その患者のバックグラウンドを考えた場合に、今までの、単に動物に投与して、それを観察してがんができないということだけではなく、新たな安全

性の評価という面からも考える必要があります。これは経産省ではなく、厚労省の仕事になるかもしれませんが、そういった、いわゆるヒト幹指針だけにとらわれない、新しい安全性の構築も恐らく必要になってくると感じました。

もう一つ、出澤先生の Muse 細胞、これは我が国が全面的に支援すべき、日本が発見した貴重な財産だと思います。出澤先生は世界中の研究者とコンタクトをとっていますが、それは一個人の研究者の努力です。今、世の中を見ると、脂肪のステム細胞を使った前臨床試験、臨床試験が各国の協力でたくさん組まれて、強力なビジネス戦略が立とうとしています。そういったところに打ち勝つには、研究者一個人に任せるのではなく、NEDO あるいは経産省が戦略的に支援する姿勢が必要だと思います。それは個々の研究者レベルでは無理ですから、別のシステムでサポートする体制が必要と感じました。

【磯貝委員】 私は形成外科医ですので、どうしても再建という立場から見てしまいます。腫瘍再建や、奇形で、先天異常で、組織のない患者の治療、そういったところにこの再生医療を応用するには、2次元組織の再生ではなく、3次元組織の再生を行わないと臨床のニーズを満たしません。その視点からしますと、現在、2次元組織の再生は比較的臨床の場でよく耳にしたり、効果を聞く機会が出てきました。一方、3次元組織の再生は、形成外科学会などでは発表すらも少なくなってきました。どういうふうにしてアプローチしてよいかわからない、今後の見通しも立たないという現状ではないかと認識しています。

時々アメリカに出かけると、限られた施設だとは思いますが、水面下で大きなお金が動き、3次元組織の再生に向けて動いている、といううわさを耳にします。そういった話を耳にするにつけてじくじたる思いがありました。今日、高戸先生をプロジェクトリーダーとする3次元組織への取り組みを聞き、2次元組織の再生とはまた違う難しい側面があるとは思いますが、果敢に多方面から攻めて、経産省、NEDO が応援している、こういう仕組みが日本にあることを肌で感じ、安心しました。ぜひここ数年以内の実用化と、臨床の場で安心して使うことのできる技術として育てることをお願いします。

【富永分科会長代理】 今日は大変勉強になりました。今の私の仕事の九割は臨床で、さほど勉強もしていないのですが、20年前は私もクリーブランド・クリニックで研究していました。その時は、脈のない人工心臓でも長期生存が可能なことを立証する研究をしていました。当時は、植え込み型の人工心臓は脈がないといけないと考えられていました。しかし、一カ月ばかり実験動物を5頭か、6頭ほど行い、脈がなくてもよいという結果が出ました。その時思ったのは、みんながこれは常識と思うものが絶対正しいとは限らないということです。今日のお話でも、そうかと思うような、びっくりするような報告を聞きました。特に出澤先生の発表は「本当にすごいな」と思いました。

クリーブランド・クリニックでの上司は去年亡くなった能勢先生でした。先生は、後にベイラー医科大学に移りましたが、当時はクリーブランド・クリニックの研究所の所長をしていました。その能勢先生がいつも言われたのは「貴族のお遊び的な研究はするな」ということです。「論文を書く、論文のための研究、そしてインパクトファクターが高いジャーナルに載ればそれでよい、それで安心してしまふ、それだけはやめろ」と盛んに言われました。「おまえの仕事は貴族のお遊びだと。要するに、患者に役立つものができて初めて研究とすることができる」と常に言われました。確かに私もそう思って、自分で物を作ることはできませんでしたが、今日の最後の話で妙中先生もほとんどでき上がったということでした。日本でも本当にこの様なものができるようになったということでした。今日は話を聞いて非常に安心しました。最初に言いましたが、ぜひこれからはもう少しスピードアップして、本当によいものを早く作ってほしいと思います。

【森田分科会長】 ありがとうございます。今日お聞きして、四つのサブプロジェクトを「よく選んでくれた」と感謝します。非常にすばらしい内容でした。実現化あるいは実用化に非常に近いところにいるもの、特許性、いわゆる知的財産として非常に価値のあるものがあります。説明を聞き感銘を受けました。今後、NEDOプロジェクトのように多額の資金が出ているものには、成果が問われてくると思います。研究の中から一つでも、二つでも世にきちんとしたものが出ていけば、国民は納得するという部分があります。今日の四つのサブプロジェクトについて一つとは言いません、四つとも是非成功させてほしい。是非とも目に見える形なるべく早く成果を出すようにお願いします。

これは NEDO へのお願いです。最初に立てたプログラム、こうやって進めるということにこだわらず、よいところには資金を入れる、あるいは、方法論が変わっても、こちらの方がよいという時には受け入れて、世の中によいものが出ていき、その結果として国民の健康や安全が向上するようにしてほしいと思います。よろしくお願いします。

それでは、これで講評は終わりにします。森田部長、一言お願いします。

【NEDO：森田部長】 今日の先生方のご指摘、一つ一つ私ども真摯に受けとめてこれから頑張りたいと思います。この評価を受けるに当たり、私どもは非常に心配していました。「あなたたちのやっていることはなっていない、夢ばかり見てはいけない」というおしかりが来るのではないかと感じていました。そういうこともあり、各実施者の先生方あるいは事業者の皆様と非常に密な議論を行い、「ちゃんとやろうと、ちゃんと物を出そう」ということは今の段階でも皆様方と認識を共有しています。今日の評価後もその姿勢で頑張りたいと思います。どうもありがとうございました。

【森田分科会長】 ほかはよろしいですね。それでは、これで分科会を終わります。

9. 今後の予定、その他

10. 閉会

配布資料

| 資料番号 | 資料名 |
|----------|---|
| 資料 1-1 | 研究評価委員会分科会の設置について |
| 資料 1-2 | NEDO 技術委員・技術委員会等規程 |
| 資料 2-1 | 研究評価委員会分科会の公開について（案） |
| 資料 2-2 | 研究評価委員会関係の公開について |
| 資料 2-3 | 研究評価委員会分科会における秘密情報の守秘について |
| 資料 2-4 | 研究評価委員会分科会における非公開資料の取り扱いについて |
| 資料 3-1 | NEDO における研究評価について |
| 資料 3-2 | 技術評価実施規程 |
| 資料 3-3 | 評価項目・評価基準 |
| 資料 3-4 | 評点法の実施について（案） |
| 資料 3-5 | 評価コメント及び評点票（案） |
| 資料 4 | 評価報告書の構成について（案） |
| 資料 5-1 | 事業原簿（公開） |
| 資料 5-2-1 | 事業原簿（非公開） 「幹細胞ニッチ制御による自己組織再生型心血管デバイスの開発」 |
| 資料 5-2-2 | 事業原簿（非公開） 「Muse 細胞を用いた in situ stem cell therapy の開発」 |
| 資料 5-2-3 | 事業原簿（非公開） 「生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発」 |
| 資料 5-2-4 | 事業原簿（非公開） 「小柄な患者に適用できる植込み型補助人工心臓の開発」 |
| 資料 6-1-1 | プロジェクトの概要説明資料（公開） 「事業の位置付け・必要性」「研究開発マネジメント」 |
| 資料 6-1-2 | プロジェクトの概要説明資料（公開） 「研究開発成果」「実用化・事業化の見通し」 |
| 資料 6-2-1 | プロジェクトの詳細説明資料（非公開） 「幹細胞ニッチ制御による自己組織再生型心血管デバイスの開発」 |
| 資料 6-2-2 | プロジェクトの詳細説明資料（非公開） 「Muse 細胞を用いた in situ stem cell therapy の開発」 |
| 資料 6-2-3 | プロジェクトの詳細説明資料（非公開） 「生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発」 |
| 資料 6-2-4 | プロジェクトの詳細説明資料（非公開） 「小柄な患者に適用できる植込み型補助人工心臓の開発」 |
| 資料 7 | 今後の予定 |

以上

参考資料 3 評価結果の反映について

「次世代機能代替技術の研究開発」（中間評価）の評価結果の反映について

| 評価のポイント | 反映（対処方針）のポイント |
|---|--|
| <p>・本プロジェクトは、無限の可能性を秘めた21世紀に重要な医療技術の核となるべき再生医療の実用化に取り組んでいる。本プロジェクトで取り上げた幹細胞ニッチ、MUSE細胞、軟骨の再生医療関連ならびに小型人工心臓は、全て社会的意義があり、国家としてこの問題に取り組んでいくには非常に大きな意義がある。サブプロジェクトごとの基礎研究の質の高さ、独創性、という観点から、日本を代表するチーム構成となっており、新規性の高い技術要素をふんだんに盛り込んだ理想的な内容である。テーマが異なる分野を統括するプロジェクト運営会議で、テーマごとの進捗状況も十分議論、把握されている。基礎研究レベルでは十分当初の目的を達しており、実質2年の研究成果は目覚ましい。</p> <p>・4つのテーマはそれぞれ独立した内容で個性を発揮する必要があるが、幹細胞というキーワードが合致する再生医療の3つのテーマ間では、相互に役立つ様な密な情報交換と技術的な交流が必要である。</p> <p>また、各サブテーマごとに実用化、事業化に近い成果が得られた場合には、研究計画を変更し研究にメリハリをつける必要がある。</p> <p>・また、再生医療に関しては、培養細胞、小動物（マウス）のレベルで留まっているものもあり、実用化のための大動物での実験も急務である。全体的に実用化、事業化を意識して</p> | <p>・運営会議において互いの情報交換と技術的交流を図る。 →その他（既に体制を整えて実施しており、計画等への反映は行わない）</p> <p>・サブテーマごとに実用化、事業化に近い成果が得られた場合には、研究計画を変更し研究にメリハリをつける。 →平成24年度実施方針、平成24年度実施計画書に反映済。さらに平成25年度実施方針、平成25年度実施計画書への反映を行う。</p> <p>・再生医療に関しては、開発委員会等を通じて実用化、事業化の意識付けを行い、臨床応用できる成功例につながるよう</p> |

研究が行われているものの、その意識が弱いという印象がある。まず何かひとつ、臨床応用できる成功例を創るよう推進してほしい。

実用化に向けての大動物実験等を促進していく。
→一部のサブテーマにおいて平成24年度実施方針、実施計画において反映済。引き続き平成25年度実施方針、平成25年度実施計画書に反映を行う。

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24年10月

NEDO 評価部

部長 竹下 満

主幹 三上 強

担当 柳川 裕彦

* 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/introducing/iinkai/kenkyuu_index.html)

〒212-8554 神奈川県川崎市幸区大宮町1310番地

ミュージア川崎セントラルタワー20F

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