

「次世代機能代替技術の研究開発」

事後評価報告書（案）概要

目 次

分科会委員名簿	1
評価概要（案）	2
評点結果	4

はじめに

本書は、NEDO技術委員・技術委員会等規程第31条に基づき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（事後評価）の研究評価委員会分科会（平成27年7月1日）において策定した評価報告書（案）の概要であり、NEDO技術委員・技術委員会等規程第32条の規定に基づき、第44回研究評価委員会（平成27年10月14日）にて、その評価結果について報告するものである。

平成27年10月

国立研究開発法人新エネルギー・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」分科会
（事後評価）

分科会長 森田 育男

国立研究開発法人新エネルギー・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」(事後評価)

分科会委員名簿

(平成27年7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 研究・国際展開担当理事、副学長
分科 会長 代理	とみなが りゅうじ 富永 隆治	九州大学 名誉教授
委員	さとう ようじ 佐藤 陽治	国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部 部長
	ほうじょう もとほる 北條 元治	株式会社セルバンク 代表取締役社長
	みしま てつや 三嶋 徹也	ウォーターベイン・パートナーズ株式会社 ベンチャー パートナー
	み たむら よしのり 三田村 好矩	北海道大学 名誉教授

敬称略、五十音順

「次世代機能代替技術の研究開発」(事後評価)

評価概要(案)

1. 総合評価

難治性疾患に対する新しい治療法として再生医療への期待は大きいですが、事業化の見通しは立てにくい。その中で、本事業においては社会的な必要性が高くとも、採算性が不透明なプロジェクトに対して、公的な資金を投入し、産学官の垣根の低減化・連携に取り組み、新規性や進歩性のある成果が生まれている、本事業の意義は評価できる。本プロジェクトは卓越した研究者が独立したテーマで行っているものであるが、共通な面も多く、サブプロジェクト間での情報交換と技術的な交流が密になされるべきであったと考える。

いずれのサブプロジェクトも実効性のある臨床試験を計画しており、その早期開始と進捗が大いに期待される。一方、本プロジェクトの成果を実現し、広く一般社会に普及させていくまでには、まだまだ時間と費用が掛かる。このことを踏まえ、国側の支援方法の工夫に加え、外部からも資金を獲得する、関係企業と共同研究をして臨床に持っていくなどの新しい対応が必要であり、最大限の努力を期待する。

2. 各論

2. 1 事業の位置付け・必要性について

健康安心イノベーションプログラムの推進に寄与し、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る。既存の企業では実施できない新規性の高い研究開発テーマや、対象患者数は多くないが医療ニーズの高い領域のテーマなど、当プロジェクトに対する公的組織としての NEDO の関与は妥当である。

一方、再生医療をプロジェクトとして取り上げた以上は、その事業化への道が開かれたという結論で終わるべきではなく、事業化、臨床応用がなされたという結論が期待される。最終的な実用化は民間に任せられ、将来の収益性の予想が示されたが、一部のサブテーマに関してその評価が十分ではなかった。

2. 2 研究開発マネジメントについて

再生医療プロジェクトは、従来の再生医療と異なる挑戦的な目標が設定されている。研究開発の進展により、計画や最終目標の変更をタイムリーに実施し、一般に硬直的になりがちな研究開発マネジメントを柔軟に実施した結果、いずれのサブテーマからも優れた成果が得られたと評価できる。限られた年限の中で、一応、事業化へのシナリオを書けるところまできたのは評価されるべきと思われる。なお、有効性以上に重要なのは、安全性であり、その観点を考慮する研究マネジメント体制が必要である。また、一部のサブテーマにおいて、学術的には興味深いですが、実用化・事業化の観点で実現に困難が伴うと予想される目標設定がなされている例があった。

プロジェクト、各サブプロジェクトには、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、そのマネジメントも十分なされていた。なお、それぞれに特色のある手法を用いて異なる目標を達成しようとするサブプロジェクトを統合したプロジェクトでは、サブプロジェクト間での競争や協調に一層の配慮が必要である。

事業化が最終目標である当プロジェクトでは、将来の実用化・事業化の可能性がもっとも重要な判断材料であるので、常にその観点で、マネジメントされるべきである。

2. 3 研究開発成果について

各課題とも当初の研究開発成果目標はおおむね達成している。臨床適用がまだなので、他の競合技術と比較した場合の優位性や投入された予算に見合った成果かどうかは明らかではないが、非臨床 POC は得られているので、性能とコストの両面で改善・改良を効率的に行うことにより、優れた製品へと進化する可能性が高い。

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。一方、学問や基礎的研究という視点では合格であるが、それ以上の発展性は残念ながら見られないプロジェクトもあった。

最終的に実用化（臨床利用）と事業化（薬事承認・販売）を目指すのであれば、規制当局との討議・相談をどの段階でどのような問題について行い、どのような助言・合意があったのかについての整理も必要である。非臨床 POC までを手厚く、それ以降の段階はあまりカバーされていない事業となっているが、実用化と事業化を最終目標と標榜するのであれば、厚労省や PMDA、業界団体である FIRM、そしてバイオ医薬品・医療機器の業界団体等と早期から連携を深める必要がある。

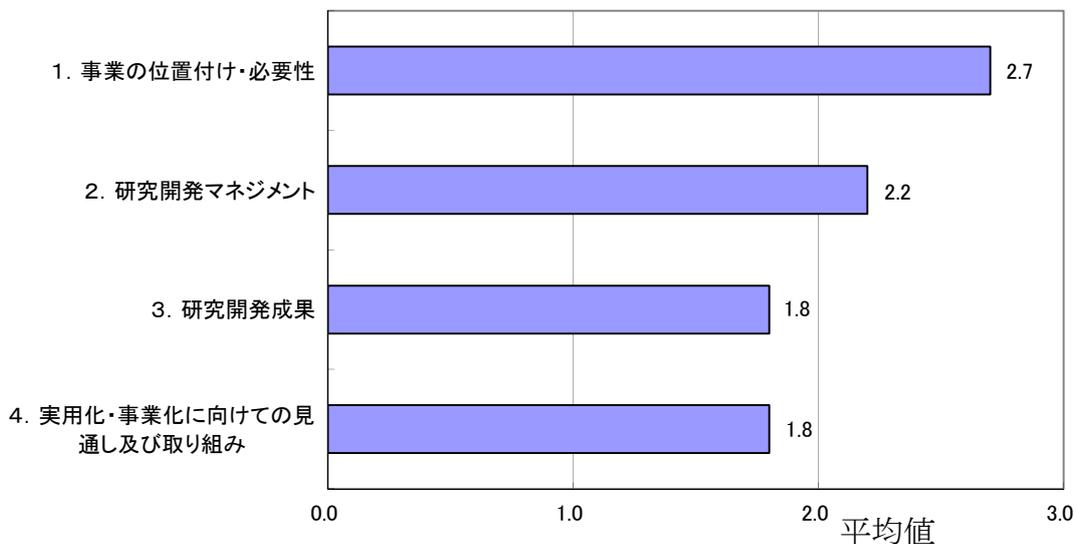
2. 4 実用化・事業化に向けての見通し及び取り組みについて

確実にニーズのある疾患領域に対して、多くのサブプロジェクトで実用化（臨床試験実施）に目途をつけており、また一部のプロジェクトでは事業化（カタログ製品）されるなど、成果が得られている。実用化に関し、プロジェクトリーダーを含む研究者の尽力で、法律の改正がなされたことも、このプロジェクトの成果が大きく影響したともいえる。

一方、一部のサブプロジェクトにおいて、事業として成立させるための収益性の検討が十分になされていない事例がある。医療分野では、他の分野とは異なった経済性論理の判定が求められるので、注意を要するが、各プロジェクトは、将来的には民間事業として永続されることが求められるので、その観点で収益性・経済性の検討をより一層十分に行う必要がある。

本プロジェクトで各技術の有効性が示されたが、今後その治療法が患者のもとに届くには、非臨床試験や治験など一定の期間や費用が必要となる。それらの費用の一部を補助することが望ましい。1つのものを事業化するのも容易でないので、どれか一つに絞ってできるだけ早く実用化する選択もある。また、実用化にあたっては、企業の体力、やる気などを考慮した体制の構築も必要ではないか。なお、5年後、10年後といった長期間の追跡調査で本プロジェクトの結末を見届ける必要がある。

評点結果〔プロジェクト全体〕



評価項目	平均値	素点 (注)					
1. 事業の位置付け・必要性について	2.7	A	A	A	C	A	A
2. 研究開発マネジメントについて	2.2	A	C	B	B	B	A
3. 研究開発成果について	1.8	A	C	B	C	B	B
4. 実用化・事業化に向けての見通し及び取り組みについて	1.8	B	C	B	B	B	B

(注) 素点：各委員の評価。平均値は A=3, B=2, C=1, D=0 として事務局が数値に換算し算出。

(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・事業化に向けての見通し及び取り組みについて |
| ・非常によい →A | ・明確 →A |
| ・よい →B | ・妥当 →B |
| ・概ね適切 →C | ・概ね妥当 →C |
| ・適切とはいえない →D | ・見通しが不明 →D |

研究評価委員会「次世代機能代替技術の研究開発」
(事後評価)分科会

日時:平成 27 年 7 月 1 日(水)10:00~17:30

場所:WTC コンファレンスセンター RoomA

(東京都港区浜松町 2 丁目 4 番 1 号 世界貿易センタービル 3 階)

議事次第

(公開セッション)

- | | |
|----------------------------------|-------------------|
| 1. 開会、資料の確認 | 10:00~10:05 (5分) |
| 2. 分科会の設置について | 10:05~10:10 (5分) |
| 3. 分科会の公開について | 10:10~10:15 (5分) |
| 4. 評価の実施方法について | 10:15~10:25 (10分) |
| 5. プロジェクトの概要説明 | |
| 5.1 事業の位置付け・必要性、研究開発マネジメント | 10:25~10:40 (15分) |
| 5.2 研究開発成果、実用化・事業化に向けての見通し及び取り組み | 10:40~10:55 (15分) |
| 5.3 質疑応答 | 10:55~11:15 (20分) |
| 一般傍聴者退室 | 11:15~11:20 (5分) |

(非公開セッション)

- | | |
|---|-------------------|
| 6. プロジェクトの詳細説明 | |
| 6.0 全体説明 | 11:20~11:30 (10分) |
| 6.1 Muse 細胞を用いた in situ stem cell therapy の開発 | 11:30~12:30 (60分) |

昼食休憩

12:30~13:20 (50分)

- | | |
|----------------------------------|-------------------|
| 6.2 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 | 13:20~14:20 (60分) |
| 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 | 14:20~15:20 (60分) |
| 休憩 | 15:20~15:30 (10分) |
| 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 | 15:30~16:30 (60分) |
| 7. 全体を通しての質疑 | 16:30~16:55 (25分) |

一般傍聴者入室

16:55~17:00 (5分)

(公開セッション)

8. まとめ・講評

17:00～17:25 (25分)

9. 今後の予定

17:25～17:30 (5分)

10. 閉会

概要

		最終更新日	平成 27 年 6 月 24 日
プログラム (又は施策) 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 未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業		
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/ PMまたは担当者	バイオテクノロジー・医療技術部 阪本剛 (PM) ・山下克宏 (26 年 4 月～27 年 3 月) バイオテクノロジー・医療技術部 古郷哲哉・阪本剛 (25 年 2 月～26 年 3 月) バイオテクノロジー・医療技術部 勢藤洋子・古郷哲哉 (24 年 10 月～25 年 1 月) 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 (22 年 10 月～24 年 9 月) 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、及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>		
I. 事業の位置 付け・必要性につ いて	<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。</p> <p>また、「新成長戦略～「元気な日本」復活シナリオ～」(2010 年 6 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 50 兆円、新規雇用約 284 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。更に、2012 年 6 月に策定された「医療イノベーション 5 か年戦略」では、世界最先端、日本発の再生医療実用化を目指し、再生医療に関する基礎から臨床までの切れ目ない支援を行うことを掲げ、国をあげて再生医療に関する研究開発、実用化を推進しているところである。</p> <p>そして、「日本再興戦略(平成 25 年 6 月 14 日閣議決定)」では、成長戦略の実現に向けて健康・医療戦略推進本部の設置を提言し、我が国が世界最先端の医療技術・サービスを実現し、健康寿命世界一を達成すると同時に、それにより医療、医薬品、医療機器を戦略産業として育成し、日本経済再生の柱とすることが掲げられた。同本部が平成 25 年 8 月 2 日に設置され、文部科学省、厚生労働省、経済産業省連携によるオールジャパンでの医療機器開発として、医療ニーズに応える世界最先端の医療機器開発を支援する体制が提案されており、本事業はその中において、日本発の国際競争力の高い医療機器開発を目指す「未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業」の一つに位置づけられている。</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</p>		

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。

II. 研究開発マネジメントについて

事業の目標

「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。

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。

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

○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

・1～4L/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。

（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。

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

（2）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。

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	デバイスプロトタイプ設計		小動物試験	ONO-1301 と心臓ネットの複合デバイスの大動物試験による有効性・安全性評価 各種因子の組合せによる心筋細胞再生検討		
Muse 細胞を用いた in situ stem cell therapy の開発		遊走因子探索・同定	遊走因子による治療効果検討			
	Muse 細胞の分化促進			遊走因子投与による大動物での有効性検証		
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		デバイスのデザインと性能向上			大動物等による有効性検証

	小柄な患者に適用できる植込み型補助人工心臓の開発	一次試作機の設計、試作評価	→	プロトタイプ設計、試作評価	→	代替磁石によるプロトタイプ設計、試作	→	大動物による有効性検証
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	393	387	620	518	483	2,402	
	開発成果促進財源	0	190	23	13	0	227	
	総予算額	393	577	643	532	483	2,629	
	一般会計(委託)	358	488	582	443	396	2,266	
	一般会計(2/3 共同研究)	35	89	61	89	87	362	
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：東京女子医科大学名誉教授・特任教授 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研究開発基盤センター長 妙中義之						
委託先	<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】大阪大学(小野薬品工業(株)、京都大学、(独)国立成育医療研究センター、金沢医科大学、(株)東海メディカルプロダクツ)、ニプロ(株) 【共同研究】ニプロ(株)</p> <p>(2) Muse細胞を用いた in situ stem cell therapy の開発 【委託】(株)Clio、東北大学、名古屋大学 【共同研究】(株)Clio(東北大学、岐阜大学、朝日インテック(株))</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】東京大学(富士ソフト(株))、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)、大阪大学、(株)ツーセル 【共同研究】野村ユニソン(株)、(株)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】(独)国立循環器病研究センター、三菱重工業(株)((独)産業技術総合研究所)、ニプロ(株) 【共同研究】三菱重工業(株)、ニプロ(株)</p>							
情勢変化への対応	<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 ・平成23年度に、5千万円の加速財源を投入することにより、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、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。 ・平成23年度に小野薬品工業株式会社を体制に加え、幹細胞誘導因子に関する研究開発機能を強化した。 ・平成24年度に金沢医科大学を体制に加え、心筋再生デバイスデザインの最適化検討機能を強化した。また、発明推進協会(INPIT)知財プロデューサーを体制に加え、知的財産の戦略的な出願機能を強化した。さらに、心筋再生デバイスのプロトタイプを作成して大動物試験によりその効果を確認することで、ONO-1301と心筋ネットの複合デバイスについての速やかな特許出願</p>							

	<p>に至った。</p> <ul style="list-style-type: none"> 平成 25 年度に株式会社東海メディカルプロダクツを体制に加え、心筋再生デバイスの生産技術に関わる検討機能を強化した。 <p>(2) Muse 細胞を用いた in situ stem cell therapy の開発</p> <ul style="list-style-type: none"> 平成 23 年度に 9 千万円の加速財源を投入することにより、細胞遊走観察装置及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進めた。 平成 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。 平成 25 年度に岐阜大学を体制に加え、Muse 細胞及びその遊走因子並びに遊走因子に関わるデバイスについて心筋梗塞治療における実用化を目指した非臨床・臨床研究機能を強化した。また、朝日インテック株式会社を体制に加え、遊走因子に関わるデバイスの研究機能を強化した。 平成 25 年度に、1,300 万円の加速財源を投入することにより、Muse 細胞の遊走因子及びそのデバイスについて大動物試験等を実施し、それらの有効性を確認することで実用化の方針策定に要する時間を短縮した。 <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> <ul style="list-style-type: none"> 平成 23 年度に 5 千万円の加速財源を投入することにより、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、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加速した。 平成 25 年度に富士ソフト株式会社を体制に追加することで、本再生デバイスの実用化に向けた臨床開発機能を強化した。 <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> <ul style="list-style-type: none"> 平成 24 年度に 2,300 万円の加速財源を投入し、小柄患者用植込み型補助人工心臓ポンプ本体の試作機を 4 台追加で製作し、それを用いて慢性動物実験手法、及び、一次試作機の評価、耐久性評価技術の確立を行った。これにより、大動物による慢性試験や耐久性評価等の非臨床試験を速やかに実施し、臨床試験開始時期の 2 年間前倒しを図った。 平成 25 年 4 月に本植込み型補助人工心臓のポンプにおける重要部材について、唯一の供給先が供給を停止したため、その後 3 か月間、代替部材の探索とその利用可能性の検証に絞って検討を実施。同年 7 月に代替部材を用いた開発が可能であることが確認されたことから、代替部材の利用による仕様を再検討のうえ、大動物による長期試験等の開発を継続した（平成 26 年度後半に、上記の供給先が当該重要部材の供給が再開されることになった）。
<p>中間評価結果への対応</p>	<p><総合評価></p> <ul style="list-style-type: none"> 「幹細胞というキーワードが合致する再生医療の 3 つのサブプロジェクト間では、相互に役立つ様な密な情報交換と技術的な交流が必要」への対応； →運営会議においては、各サブプロジェクトにおける成果物について「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」（薬機法）の承認プロセスを進める上で、研究開発段階から注意すべき安全性の確保や適応症例の範囲設定などについて情報交換・討議した。また、幹細胞ニッチと Muse 細胞では、幹細胞ニッチに Muse 細胞を応用するための技術交流や、共同研究の検討などを行った。 「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。」への対応； →各サブプロジェクトにおいて、開発対象の医療デバイスとその開発対象症例を絞り込み、大動物試験を実施して有効性を検証した。また、技術の実用化・事業化を加速する仕組みとして、各プロジェクトにおいて、以下の体制強化を行った。結果として、各サブプロジェクトにおいて実用化・事業化をゴールとした技術開発項目が明確化され、そのスケジュールが策定された。 (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 心臓ネットについて豊富な技術的知見を有する株式会社東海メディカルプロダクツを体制に追加して体制強化を図り、大阪大学とニプロ株式会社を中心に事業化へ向けた体制構築を行った。また、重症心不全を念頭に置いた ONO-1301 と心臓ネットのコンビネーションプロダクトについて開発を進めた。 (2) Muse 細胞を用いた in situ stem cell therapy の開発

	<p>研究開発状況と市場環境を検討し、心筋梗塞と脳梗塞を対象として Muse 細胞遊走因子を用いるデバイスの開発を進めた。また Muse 細胞遊走因子投与による心筋梗塞治療方法開発のために、心筋梗塞治療について治験を有する岐阜大学、及び、心筋に直接遊走因子等を投与するための特殊カテーテルを有する朝日インテック株式会社を体制に追加して実用化へ向けた体制強化を行った。</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 再生医療製品の事業化に多大な知見を有する富士ソフト株式会社を体制に加え、NeoJoint の開発体制を強化した。</p> <p><個別サブプロジェクト></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 「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」への対応； →幹細胞ニッチの誘導効果を有し、なおかつ、安全性について試験が進んでいる ONO-1301 と、心臓ネットによるコンビネーションプロダクトを第 1 世代として大動物実験における有効性検証を踏まえた臨床開発を急ぎ、幹細胞ニッチ、幹細胞誘導因子、及び幹細胞の心筋分化促進因子と心臓ネットを組み合わせたデバイスについては第 2 世代として、動物試験におけるコンセプト立証に重点化することとした。 「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。吸収系を使用すれば、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」への対応； →米国での開発例とは異なる素材を使用し、なおかつ、素材と編み方により対象症例を選択することで、米国開発での問題を解決するめどが立った。</p> <p>(2) Muse 細胞を用いた in situ stem cell therapy の開発 「実用化、産業化に対するシナリオが十分でない」についての対応； →Muse 細胞及びその遊走因子による治療の対象として、治療技術開発の進捗、及び患者数などの市場環境からその対象を心筋梗塞と脳梗塞などに絞った。遊走因子投与については、心臓と脳の専門医を体制に加え、遊走因子の性質を生かす治療法を検討した。</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 「今後他の細胞移植軟骨再生法との差別化が必要となる」への対応； →NeoJoint については変形性膝関節症を対象としている。これまでに開発の再生医療技術が軟骨の再生に特化する中、本技術は軟骨下骨も一体化した治療が可能になる点で差別化が可能。</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 「開発・製品化のスピードアップが必要である」への対応； →開発の加速化を図ったが、特殊かつ重要な重要部材の供給停止リスクが発生したため、治験開始時期の前倒しは達成されていない。しかしながら、こうした重要部材に関する複数購買が可能になることで安定製造の目途が立つなど、事業化に向け着実に進展している。</p>	
<p>評価に関する事項</p>	<p>事前評価</p>	<p>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</p>
	<p>中間評価</p>	<p>平成 24 年度 中間評価実施 担当部：評価部</p>
	<p>事後評価</p>	<p>平成 27 年度 事後評価実施 担当部：評価部</p>
<p>Ⅲ. 研究開発成果について</p>	<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 (1-1) 幹細胞ニッチの探索と再構築技術の開発 EGFP 標識保持細胞として心臓幹細胞を可視化する技術を開発し、この細胞が主に心外膜に局在することを明らかにした。EGFP 標識保持細胞の近傍に発現する ECM 分子を網羅的に探索し、ラミニン-511 と polydom をニッチ分子候補として同定した。polydom 上では、他の ECM と比較して、EGFP 保持細胞の増殖が有意に亢進することを見いだした。また、コラーゲンデバイス表面に心筋幹細胞ニッチ候補分子の polydom 及びラミニンの活性断片を固相化する方法を開発した。</p> <p>(1-2) 幹細胞の誘導因子・分化促進の開発 ① 幹細胞誘導因子の開発 1) HMGB1 の幹細胞誘導効果</p>	

HMGB1 は骨髄から間葉系幹細胞を動員し、かつその表面に ONO-1301 により誘導されるケモカイン SDF-1 α の受容体 CXCR4 発現を誘導し、ONO-1301 含有心筋シート特異の間葉系幹細胞集積を誘導し得ること、集積した間葉系幹細胞は抗炎症分子 TSG-6 を発現して炎症反応を再生反応へと転換することが明らかとなった。

2) ONO-1301 徐放性マイクロスフェア製剤の心機能改善効果

ONO-1301 の4週間徐放性マイクロスフェア製剤 (YS-1402) の製造方法を確立し、各種非臨床検討に必要な量を製造した。各種疾患モデル動物を用いて実施した薬効薬理試験等の非臨床試験結果を用いて、治験開始のための PMDA 対面助言を実施した。大阪大学治験審査委員会 (IRB) の審査を経て、治験届を提出し後、2015年6月より、医師主導での第 I/IIa 相治験を開始する予定である。

② 分化誘導因子の開発

心筋細胞分化誘導因子の一つと同定された leukemia inhibitory factor (LIF) の効果を、in vivo genetic fate mapping の手法により調べたところ、マウス心筋梗塞領域に新生心筋が認められ、その一部は Side Population(SP)細胞を起源とすることが観察された。LIF は、出生前より SP 細胞の増殖、心筋分化を促すことが示唆された。さらに LIF は神経突起伸長作用と神経幹細胞の増生促進作用を有し、これらが心機能改善効果に寄与している可能性が示唆された。

(1-3) 自己組織再生型心血管デバイスの開発

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

臨床応用が可能な生体吸収性高分子を用いて、幹細胞誘導因子、並びに分化誘導因子を徐放化することができるドラッグデリバリーシステム (DDS) 技術を研究開発した。具体的には、ゼラチン、あるいは L-乳酸オリゴマーなどを化学導入したゼラチン誘導体などからなる生体吸収性ハイドロゲルを用いて、幹細胞誘導因子としての ONO-1301、stromal cell-derived factor-1 (SDF-1)、HMGB1 A-box ペプチド、並びに分化誘導因子としての leukemia inhibitory factor (LIF) を徐放化させることが可能となった。

② 誘導した幹細胞を定着させるデバイスの開発

幹細胞を定着させるデバイスとして、ゼラチンハイドロゲルを組み込んだ心筋ネットを作製することができた。

③ デバイスデザインの設計と開発

早期に臨床応用可能なデバイスの開発をするべく検討した結果、ヒト心臓にフィットするオーダーメイド型心臓ネットを、分解吸収性及び非分解吸収性の両方で作製できた。また、本技術を用いて作製した分解吸収性、及び非分解吸収性の2種類心臓ネットを用いて、犬心不全モデルにおいて評価を行った結果、両群とも無処置群に比べてEF (左室救出率) を有意に改善することを確認した。

(1-4) 安全性・有効性評価のための技術開発

① 安全性評価のための技術開発

心臓ネット+ゼラチンシート長期埋植安全性試験によりゼラチンシートによる心臓ネット周囲組織の異物反応軽減化を図った。さらに、デバイス開発における幹細胞のゲノムワイドな解析並びにデバイスの有効性を念頭においた組織学的な客観的評価による安全性評価法を提示した。それらをデバイス開発へとフィードバックし臨床研究にむけた実用化への促進を図った。

② 有効性評価のための技術開発

心不全患者の心機能に合わせた心臓ネット設計理論を構築し、実臨床例で実際に設計した。そして、心筋梗塞発症直後、虚血性心筋症、虚血性僧房弁閉鎖不全の心臓サポートネット装着シミュレーション力学的效果に関する基礎的検討を行った。

③ 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評価

幹細胞ニッチによる心筋再生治療デバイス実現のためのコンセプトを証明するための実験として、各種因子をすべて含有したコラーゲンシートを心筋梗塞モデル動物に移植し、幹細胞の集積やその表現形を調べた結果、血管系細胞が豊富に認められ、一部に心筋様細胞が確認できた。

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

【Muse 細胞の分化誘導】

Muse 細胞の多能性幹細胞の性質として、3 胚葉分化能を確認した。In vitro 又は in vivo における分化を検討したところ、non-Muse 細胞は、そもそも多能性因子を発現しておらず、3 胚葉性の分化を示さない。ただ、低い確立で間葉系幹細胞が属する中胚葉系の細胞へわずかに分化することが確認された。一方、Muse 細胞は、中胚葉系の細胞のみならず、内胚葉系及び外胚葉系の細胞にも広く分化することが確認された。

特に、産業応用における Muses 細胞の有用性を示すことを目的として、外胚葉系のメラノサイトへの分化方法を確立した。皮膚線維芽細胞から採取した Muse 細胞に 10 種類の因子を加え

て 6 週間培養することで、メラノサイトの大量調製が可能となった。この分化細胞は、L-DOPA 反応に陽性を示し、メラニン色素を合成している等、機能性も確認されている。

さらに、上記のように得られた Muse 細胞由来メラノサイトを角質層基底部に組み込んだ 3 次元培養皮膚を作製したところ、表皮乳頭が形成される等、従来技術に比べてより人間の皮膚に近いものを作製することに成功した。この培養皮膚は、マウス皮膚への移植により、生体内でも機能することを確認している。

【Muse 細胞の遊走因子】

静脈投与された Muse 細胞は、傷害部位へとホーミングし、組織内への浸潤した後で組織を構成する細胞へと自発的に生着・分化することが確認されている。これは、傷害部位において産生される特定の遊走因子によるものと考えられる。本プロジェクトでは、プロテオーム解析を用いて、Muse 細胞に特異的に発現されている受容体から遊走因子候補を同定し、その遊走因子候補により、*in vitro* 及び *in vivo* で Muse 細胞が遊走されることを確認した。

これにより、遊走因子により体内の Muse 細胞を活性化させ、自律的な自己修復を促すデバイスの検討を行った。そのために、モデルケースとしての皮膚疾患、脳梗塞及び心筋梗塞のモデル動物に対して、Muse 細胞投与による治療効果の検討及び遊走因子投与による有効性の検証を行った。

皮膚疾患

Muse 細胞投与による治療効果は、すでに独立したチームの結果により確認され、発表されている。同様のモデルマウスに遊走因子を投与したところ、PBS 投与群に対して、統計的有意差をもって創傷治癒が促進されることが確認された。

脳梗塞

脳梗塞モデルマウス又はラットに Muse 細胞を局所投与したところ、傷害部位に生着し、神経細胞に分化し、行動評価でも統計的有意差をもって改善していることが確認された。同様に、脳梗塞モデルマウスに、遊走因子を局所投与し、Muse 細胞を経静脈投与したところ、行動評価において遊走因子投与の有効性が確認された。

心筋梗塞

心筋梗塞モデルウサギ等に対し、Muse 細胞を静脈投与したところ、梗塞サイズの縮小と Ejection Fraction 等の心機能の改善が確認された。心筋梗塞モデルウサギに対して、遊走因子の皮下投与を行ったところ、梗塞サイズの改善が確認された。また、心筋梗塞モデルウサギやブタに対して、リポソームやカテーテルを用いて遊走因子を梗塞領域へ局所投与したところ、やはり梗塞サイズの改善が確認された。しかしながら、遊走因子の皮下投与及び局所投与ともに、Muse 細胞を投与した場合ほどの劇的な効果は見られなかった。

(3) 生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発

【TEC】

関節鏡視下に自律再生デバイス（骨軟骨再生エレメント）を病巣部に移植する場合は、約 1 センチの皮下切開部より複合体の移植操作を完結させる必要がある。従来の組織工学的手法による骨軟骨再生治療では、病巣部の形状、サイズに合わせた移植組織を体外で作製し、それを移植するという手法が一般的であったがその場合大きな組織を関節内へ移送させるために数センチから十センチ以上の関節切開が必要であった。この問題を解決するために、可塑性をもつ人工骨〔粘土様人工骨：PPP と小形状人工骨（ β -TCP、Hydroxyapatite 及び東京大学が開発した α -TCP）との複合体〕を開発した。今回、動物実験を通してそれらと TEC との複合体による骨軟骨再生への有効性を確認した。まず、多分化能を維持しつつ、かつ幹細胞の増殖速度を従来の牛血清に比して 10 倍以上に増す性能をもち、かつ添加物内容が全て同定され安全性の担保される無血清培地の開発に成功した。また、TEC 作製過程における培養皿の表面をナノレベルに配行させることにより、TEC 内のマトリックス構造を変化させることで、特定方向に対して硬度と強度を向上させた TEC の開発に成功した。

低侵襲な関節鏡視下での骨軟骨再生を目指し、乏血小板血漿（PPP）と小形状 β -TCP もしくは Hydroxyapatite や東京大学が開発した α -TCP（テトラポーン）との配合・ゲル化による可塑性を有した粘土様人工骨を開発した。こうして作製した粘土様人工骨（PPP+ β -TCP / HA / α -TCP）と TEC 複合体による骨軟骨再生をウサギ大腿骨滑車部の骨軟骨欠損モデルで検討した。粘土様人工骨は総じて早期から骨軟骨再生がみられる傾向があり、最終的には、これらのうち α -TCP と PPP 複合体の粘土様人工骨において最も良好な骨軟骨再生が得られた。 α -TCP と PPP 複合体の粘土様人工骨と TEC の複合体は、低侵襲である関節鏡視下での骨軟骨再生の治療を可能とし、さらに早期荷重や早期復帰を実現しうるデバイスであると考えられる。

【NeoJoint】

軟骨組織再生技術の汎用化、産業化を進めるため、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立する。このため、以下の項目について研究開発を行った。

○関節用自律再生デバイスのための細胞培養法の開発

混合するだけで細胞に対して非侵襲的にゲル化が生じる、*in situ* ゲル化システムの確立を目的として、時間オーダーにして混合後十分以内に成型可能なゲル化材料の開発に成功した。剤型として、化学架橋ゲル化システムについて条件最適化を行い、ペプチドファイバーの三次元構造を保ったまま力学強度を付与するゲルの作成に成功した。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、PuraMatrix 自己組織化ペプチドハイドロゲルを基本とし、数種類の配列 (RADA、PRG ほか) を開発した。混合ハイドロゲルを形成することで、十分なゲル化性能を維持しつつ、軟骨細胞の増殖性の向上を達成する足場素材ハイドロゲルを完成した。臨床適用可能な GMP グレードでの製造検討を行い、各種品質試験を実施した。RADA に関しては、今後の臨床開発に十分なスケールにて、GMP 品の製造を達成、安定的な供給体制を確立した。この足場素材ハイドロゲルについて、細胞毒性試験、皮内反応試験及び感作性試験を行った。細胞毒性、刺激性、皮膚感作性のいずれも陰性の結果となり、本足場素材ハイドロゲルを臨床応用する上で必要な安全性について、担保できる結果を得た。また、足場素材ハイドロゲルをミニブタの大腿骨膝関節に埋植し、埋植 4 週間後の軟骨再生に関する効果と、基礎的な安全性を確認した。さらに、PEG-キトサンゲルとの組み合わせにより、強度の向上と軟骨細胞増殖性の維持を確認した。混合足場素材ハイドロゲルを用いた動物試験により、少量の細胞での軟骨再生を確認し、軟骨再生デバイスのプロトタイプ的设计と、供給体制を確立した。

このゲルを用いてヒト由来軟骨細胞の培養を行った結果、生存率と軟骨分化能、いずれの点においてもコラーゲンゲルを越える組織再生力を示した。特にグリコサミノグリカン等の軟骨基質の産生が顕著であった。さらに架橋剤の構造を検討した結果、架橋構造に基づくゲルの力学特性を制御可能であり、同時に細胞増殖、生存率、分化状態に直接的に影響することが明らかとなった。この構造は IGF-1 など成長因子の機能性を保ったまま長期にリリースを行うタンパク質担持型足場ゲル材料であることが分かった。

その結果、成長因子である FGF-2 及び IGF-1 を担持させたハイドロゲルを用いることにより、*in vivo* 移植実験において、従来のアテロコラーゲンを用いた移植法にくらべ約 20 倍の基質蓄積量の増加が認められた。また、この新規徐放化システムによって、培養細胞においても従来の細胞移植密度である 10^8 cells/mL から 10^6 cells/mL まで細胞密度を減少させることに成功した。

一方、生分解性ポリマーとしてポリ乳酸を用いた中空糸膜作成条件を検討した。外径 1.58mm の口金を用いて外径 1.3~1.6mm、透水量 39~950L/(m²・h・atm)の膜を作製した。軟骨培養モジュールの設計上、中空糸膜に要求される性能は、外径 1.3~1.4mm、透水量 200L/(m²・h・atm)であり要求性能をほぼ達成した。このポリ乳酸中空糸の特性を評価し、細胞培養に適したモジュールの製造技術を確認した。埋め込み時の初期には一定の強度を有し、6 ヶ月以降では分解が進み体内に直接埋め込む事ができる製品設計ができた。

さらに、患者の形状に合わせた 3 次元モジュールの製造技術を確認して、モジュール内で細胞増殖も進み治療に使用できるモジュール技術を確認した。

○軟骨用自律再生デバイスのための細胞培養法の開発

成長因子を担持した新規ハイドロゲルを用いた徐放化システムを確定した。この徐放化システムを用いて、自律再生デバイスが内蔵されたモジュールにブタ滑膜由来細胞を注入し、培養を行った。培養約 2 週間後、滑膜由来細胞ともに約 10 倍の細胞増殖が認められ、中空糸を用いたモジュール循環培養システムの方法を確認した。

○軟骨用自律再生デバイスの探索的動物実験

ブタの軟骨・骨欠損モデルに滑膜由来細胞を移植した。β-TCP は骨部、徐放化ハイドロゲルは軟骨部、中空糸は骨軟骨を連結し、関節面の荷重負荷に対する耐性及び栄養循環、老廃物の迅速な排出を促す。このようなパーツを具備する自律再生デバイスを作製し、ブタの移植実験を行った。移植後、組織学的解析より軟骨再生を確認した。また、PLLA を用いてメッシュトレイを作製し、自律再生デバイス固定材を確定した。さらに、自律成熟型再生デバイス製品の原料である培養細胞等の安全性に関する評価をするため、マーカーの選定、*in vitro* 試験法、及び発癌性否定試験を確認し、臨床導入に資する非臨床試験を実施した。

ブタ軟骨・骨欠損モデルに自律成熟型再生デバイスを移植し有効性を評価した。移植細胞による再生組織に関しては、軟骨・骨形成能を評価し、再生組織の形成を評価した。これらのデータを基に、臨床導入に資する安全性、有効性のデータを取り揃えた。事業化担当を予定している富士ソフト (株) と連携し、すでに確立されている CPC 運用技術、再生組織作製技術、培養製品管理技術などの評価技術を本プロジェクトに応用することを検討した。

本自律再生デバイスの国内外における普及化を念頭に、欧米で確立しつつある評価指標案 (FDA、欧州医薬局) の動向を調査し、改定が行われた FDA の評価指標における細目の修正点を解析し、ガイドラインの細目に反映させた。また非侵襲的に移植後の組織の質を評価する目的で MRI による量的・質的評価法のガイドライン作成を行った。

	<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、小児患者の循環では、血流量（平均毎分 2 リットル）及び心拍数（毎分 100 拍）が成人と異なることを踏まえ、動圧軸受型植込み型軸流ポンプ設計、製作を進め、小柄な患者に植込み可能なポンプのプロトタイプを作成した。小児拍動血流波形を再現する拍動機構等を用いて当該プロトタイプポンプの性能試験を行い、1~4L/min の条件で循環補助が可能であること、動圧軸受の健全性を確認した。また、周辺機器として、小柄患者用駆動装置のドライバ、携帯バッテリー、携帯バッテリー用充電器、商用電源変換装置を設計・製作した。プロトタイプポンプ・駆動装置について、基本動作の検証を行うとともに、電気的安全性、電磁環境両立性、性能評価試験・機械的安全性試験、各種環境試験プロトタイプポンプ・駆動装置の健全性を確認した。ドライバ及び携帯バッテリーは従来モデルからの小型化、軽量化を実施した。プロトタイプを用いる慢性動物実験を実施するに当たり、ヤギの血小板凝集能を踏まえた抗凝固療法の慢性動物実験、抗血栓性評価、耐久試験評価用として、評価用プロトタイプポンプの製作を行い、長期耐久試験評価、in vitro 抗血栓性試験、及び溶血試験を行い、臨床上問題ないレベルであることを確認した。ヤギの解剖学的特徴から最適な送脱血管形状を有する動圧軸受型植込み型軸流ポンププロトタイプを製し、ヤギ体重 15kg による 3 ヶ月の慢性動物実験を行い、生体適合性を確認した。また、使用する材料の生物学的安全性試験を実施し、各種試験に適合した。さらに、その接続ケーブルを柔軟性に富んだ細径ケーブル変更するなどにより最終モデルを確立した。本最終モデルの試作機である軸流ポンプを体重 17 キロのシバヤギの胸腔内に植込み、左室心尖部脱血一下行大動脈送血の左心バイパスを作成し、閉胸後麻酔覚醒させて 3 ヶ月間管理した。軸流ポンプは平均流量 2.5L/min、平均回転数 8000rpm で連続 3 ヶ月の運転を達成し、シバヤギは良好な状態で維持され、実験期間中デバイスに起因する出血・血栓による脳神経障害や、デバイスによる感染の兆候は確認されなかった。実験終了後、ポンプ内部を精査したところ、直角流入ポートや動圧軸受部等の比較的狭い血流路を持つ部分についても血栓の形成を認めなかった。</p>
投稿論文	<p>(1) 幹細胞ニッチ 「査読付き」20 件、「その他」0 件</p> <p>(2) Muse 細胞 「査読付き」19 件、「その他」14 件</p> <p>(3) 自律再生デバイス 「査読付き」101 件、「その他」32 件</p> <p>(4) 補助人工心臓 「査読付き」0 件、「その他」0 件</p>
特 許	<p>(1) 幹細胞ニッチ 「出願済」6 件、「登録」0 件、「実施」0 件（うち国際出願 3 件）</p> <p>(2) Muse 細胞 「出願済」25 件、「登録」3 件、「実施」2 件（うち国際出願 22 件）</p> <p>(3) 自律再生デバイス 「出願済」21 件、「登録」1 件、「実施」0 件（うち国際出願 8 件）</p> <p>(4) 補助人工心臓 「出願済」1 件、「登録」0 件、「実施」0 件（うち国際出願 0 件）</p>
その他の外部発表 (プレス発表等)	<p>(1) 幹細胞ニッチ ○研究発表：34 件 ○新聞等への掲載：3 件 ○NEDO とのプレスリリース（うち記者会見）：0 件（0 件）</p> <p>(2) Muse 細胞 ○研究発表：140 件 ○新聞等への掲載：13 件 ○NEDO とのプレスリリース（うち記者会見）：2 件（1 件）</p> <p>(3) 自律再生デバイス ○研究発表：208 件 ○新聞等への掲載：6 件 ○NEDO とのプレスリリース（うち記者会見）：0 件（0 件）</p> <p>(4) 補助人工心臓 ○研究発表：43 件 ○新聞等への掲載：1 件 ○NEDO とのプレスリリース（うち記者会見）：0 件（0 件）</p>

IV. 実用化・
事業化の
見通しに
ついて

(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

各要素技術の成果は、それぞれ単独で事業化に向けて開発を進める。具体的には、幹細胞ニッチを構成する細胞外マトリックスについては、すでに GMP グレードでの生産体制が整っており、幹細胞培養用のマトリックスや幹細胞培養用器材への応用ができる。さらに、HMGB1 ペプチドは脳・心血管領域における組織再生医薬品として治験の準備が進んでおり、安全性・有効性が証明されれば事業化できる。ONO1301 はこれまでの成果をもと医師主導治験を開始しており、心不全の治療薬としての事業化が期待される。さらに、サポートネット単独での拡張型心筋症に対する治験も計画されている。各要素技術の成果が先行して成熟すれば、本研究開発におけるデバイス化技術との組み合わせが速やかに実施されれば、本事業の目的である幹細胞ニッチ制御による再生型デバイスの実現が加速される。

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

本テーマの事業化の基礎となる Muse 細胞の基本特許（物質特許等）について、株式会社 Clio が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。基本特許は、日本において物質特許を含む主要部分が成立したのをはじめ、現在までにオーストラリアとシンガポールにてほぼ全ての主張が成立した。他の地域についても現在審査中である。また、本テーマの成果として出願した特許については、Clio が共同出願者である東北大学等から独占的実施権を取得し、上記の基本特許と合わせて権利を一元的に管理しており、今後、当該特許を用いて、独自実施又はライセンスアウトを行っていく予定である。

【Muse 細胞の分化誘導】

Muse 細胞をメラノサイトに分化させる方法及び当該 Muse 細胞由来メラノサイトを用いて 3 次元培養皮膚を作製する方法に関する特許を DS ファーマバイオメディカル株式会社にライセンスした。2015 年 1 月から本技術を用いて作製した 3 次元培養皮膚を DS ファーマバイオメディカルが販売している。この実用化により、医薬品や化粧品等の開発において動物実験の代わりに、ヒトの皮膚により近い培養皮膚を用いた製品機能の検証が可能になる。特に、化粧品業界においては、化粧品の開発のための動物実験が完全に禁止される動きが広がっているため、動物実験に代わる培養皮膚でのアッセイ系へのニーズが高まっており、本製品の急速な普及が期待されている。また、上記の目的に加え、医薬品や化粧品等による白斑症等の副作用や、化粧品の美白効果が検証可能になることから、安全性や効能の高い製品の開発が促進されると期待されている。

【Muse 細胞の遊走因子】

本テーマでの成果より、同定した遊走因子を皮下投与又はデバイス等を用いて局所投与することで、有効性があることが示されたが、その効果は、特に心筋梗塞においては、Muse 細胞投与に比べて穏やかなものであることが分かった。一方、遊走因子の効果を示す前段階として確認を行った Muse 細胞投与による治療は、既存の治療方法に比べても顕著な効果があることが判明した。この結果を勘案し、まずは、Muse 細胞を用いた心筋梗塞の細胞治療を優先して実用化を行うこととしている。また、上記の開発を進めている Muse 細胞製剤は、心筋梗塞のみならず、様々な疾患に適応を広げることが可能と想定され、本テーマで示された脳梗塞や皮膚疾患をはじめ、複数の疾患モデル動物で有効性の確認を行っている。上記のように、Muse 細胞治療による再生医療の実現を優先するものの、遊走因子を用いた治療法の開発についても、遊走因子での治療に適切な疾患の選定や細胞投与とのコンビネーションの検討等を行っていく予定である。

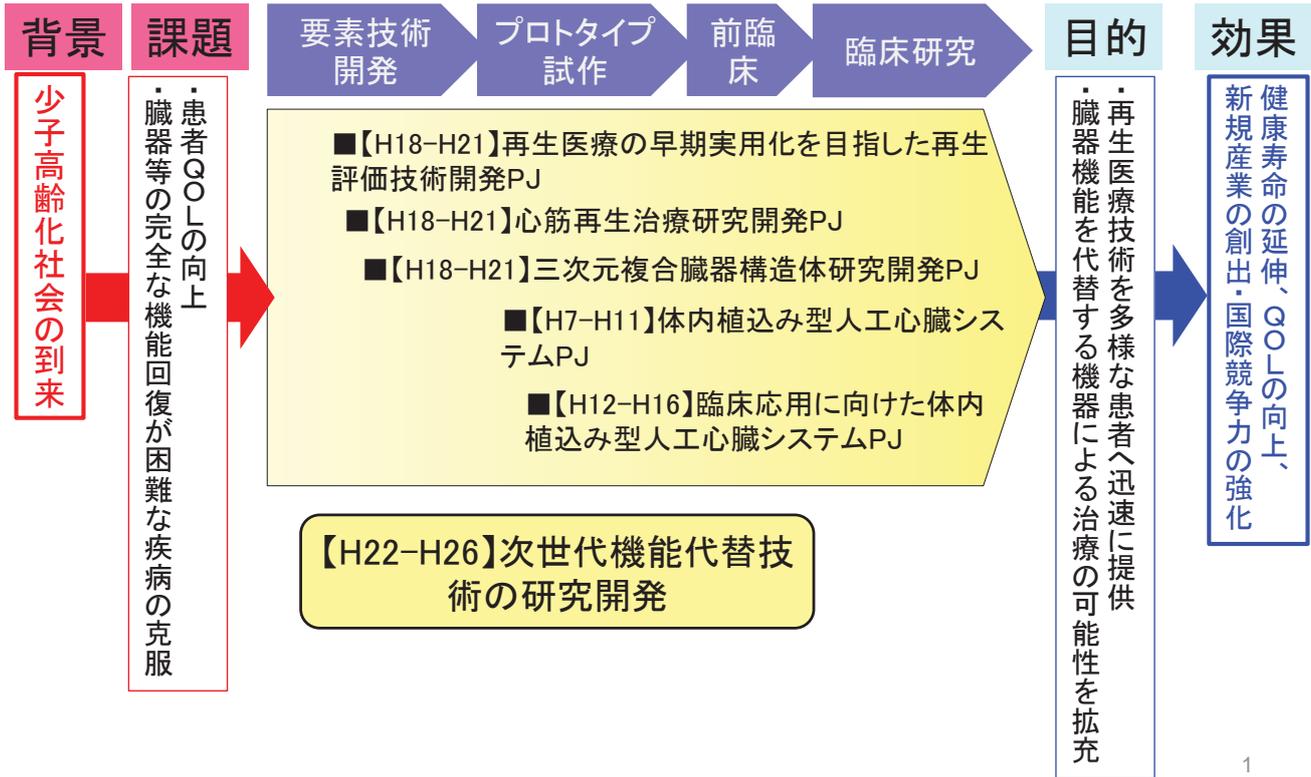
(3) 生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発

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、厚生労働省「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に則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、「ヒト幹細胞を用いる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 年度ごろに臨床試験（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。

	<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、小柄患者用デバイスとしてほぼ完成する予定であり、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、米国においてはたかだか年間 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数億円程度と見込まれる。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。</p> <p>本プロジェクト終了後の事業化へ向けた取り組みとして、本システムの臨床モデルを完成させたのち、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> <p>製造に関しては、ニプロ(株)が主体となって生産体制の構築、薬事法上必要な許認可取得の準備を治験と並行して進める。ニプロ(株)は体内埋込型の補助人工心臓の治験や承認申請等の経験があり、治験以降、製品化に向けた薬事的な対応には十分な経験と体制を有しており、早期実用化が可能と判断する。国内販売開始以降に、欧州 CE マーク、米国 FDA の承認取得、販売へと展開する予定である。</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	<ul style="list-style-type: none"> ・平成 25 年 2 月：1. (1) ①～③について、再生医療技術の進展、環境の変化等を踏まえ修正・追記。 ・平成 26 年 1 月：健康・医療戦略推進本部が設置され、各省連携により、医療分野の研究開発を政府一体で推進することになったことを踏まえた改訂。

○社会的背景、事業の目的



1

○事業の目標(1/2)

サブPJ	研究開発目標	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"> ・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。 ・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。 ・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。 	<p>プロジェクト終了後に、実用化・事業化を目指すには、実際の使用を想定したセルフリー型心血管再生デバイスを用いた大動物モデルの試験によりヒトでの有効性についてPOCを示すことが必要。</p> <p>また、心筋再生における構成要素を明確にし、人工的に心筋再生を再現することがプロジェクト成果として期待される。</p>
(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"> ・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。 <p>【白斑症モデル】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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>【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>

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(2/2)

サブPJ	研究開発目標	根拠
(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"> 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>プロジェクト終了後に、実用化・事業化を目指すには、実際の使用を想定した自律成熟型再生デバイスを用いた大動物モデルの試験によりヒトでの有効性についてPOCを示すことが必要。また、デバイス全体について安全性を確認する必要がある。</p> <p>また、本成果は新規なデバイスであるため、移植を含めた術式の確立と、ガイドライン化を想定した治療効果の評価技術確立が求められる。</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	<ul style="list-style-type: none"> 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、プロトタイプのプロトタイプを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>プロジェクト終了後に、実用化・事業化を目指すには、実際の使用を想定した大動物モデルの試験によりヒトでの有効性についてPOCを示すことが必要。</p> <p>また、植込み型機器は高頻度なメンテナンスが期待できないことから、耐久性試験など長期的な安全性を確認する試験を確立し、達成することが求められる。</p>

3

2. 研究開発マネジメントについて (2) 研究開発計画の妥当性

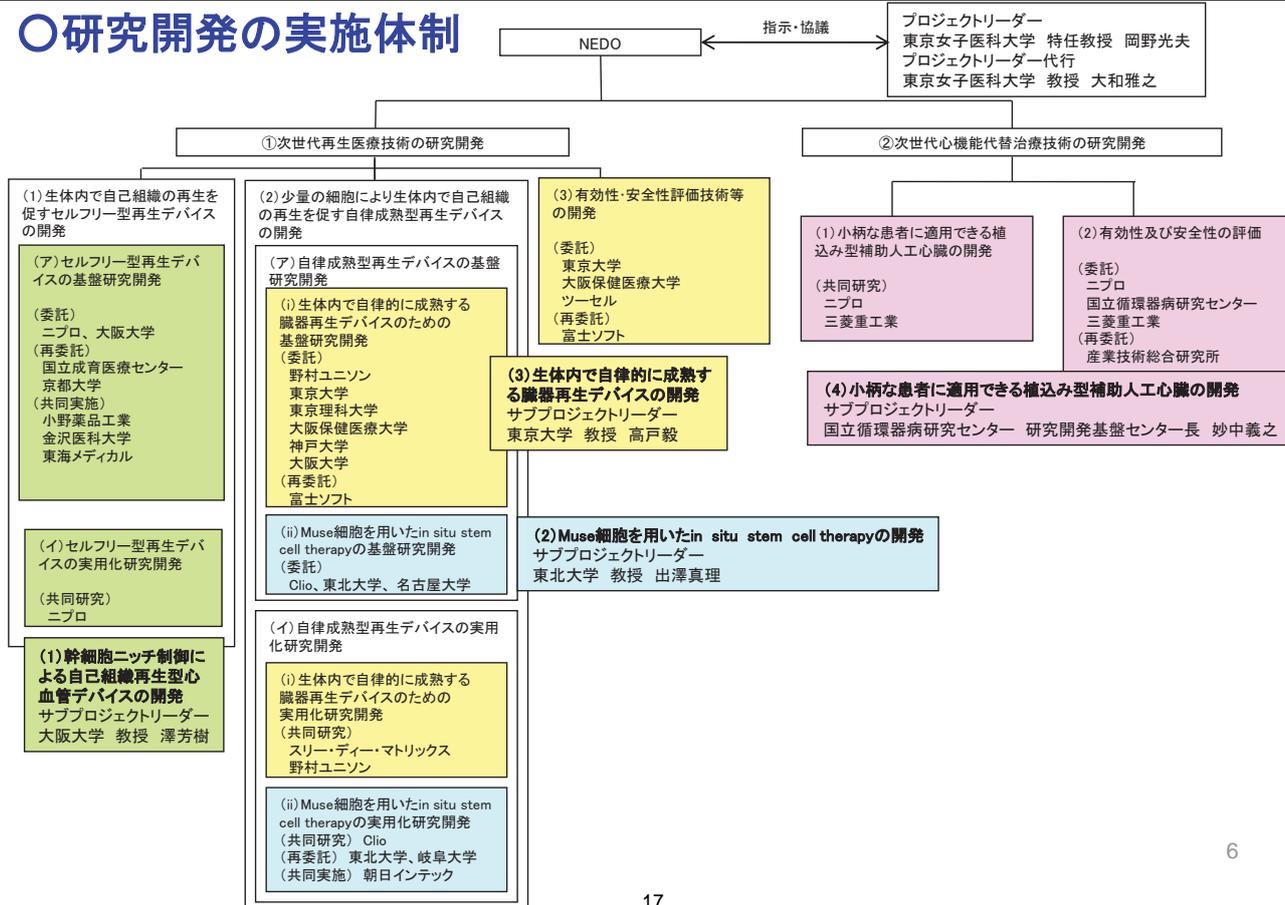
○年次計画(1/2)

サブPJ	H22	H23	H24	H25	H26
(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	ニッチ構成候補分子の同定			幹細胞動員因子と心臓サポートネットの組合せデバイス(第1世代)を用いた大動物試験による有効性の確認、ネットの生産技術検討	
	徐放性ハイドロゲルの検討	固相化技術の開発			
	骨髄幹細胞動員の機序解析			第1世代のネット素材による効果比較と適応疾患の検討	
	心筋への分化誘導因子検討				第1世代の市場性調査
	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	再構成ニッチ基底膜、幹細胞動員因子、心筋分化因子の組合せ(第2世代)による動物での原理検証	
	心筋ネットの試作、素材検討		右室拡張障害回避するネット作成		
	大動物での薬剤onネットの安全詩評価方法				
(2) Muse細胞を用いたin situ stem cell therapyの開発	色素細胞分化誘導因子検討		心筋梗塞治療への利用可能性検討		
		3次元培養皮膚の作製		Muse細胞による心筋梗塞治療効果	
	Muse細胞の性状・挙動解析	Muse細胞遊走の分子メカニズム		Muse細胞または遊走因子のデバイスを用いた心筋梗塞治療の大動物試験	
	遊走因子候補の探索、同定、スクリーング法				
	遊走因子の評価系の確立			Muse細胞遊走因子投与のデバイスの検討	
	神経系に分化誘導した細胞移植での予備実験		脳梗塞モデルへのMuse細胞投与効果確認		
		他家移植関連指標の検討		脳梗塞へのMuse細胞遊走効果確認	

○年次計画(2/2)

サブPJ	H22	H23	H24	H25	H26
(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、増殖・分化因子の同定		大動物によるコンセプト検証		ブタ関節欠損モデルによる有効性検証
	関節鏡を用いた移植可能な自立再生デバイスの開発			デバイスデザインの詳細検討	各種部材の安全性試験
	中空系モジュールの設計、試作				安全性・有効性評価技術の確立
	ハイドロゲルの設計、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
	安全性・有効性評価技術の検討		評価技術の検証		
(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	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		代替重要部材による設計仕様変更
	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			代替部材による軸流ポンププロトタイプ機の試作
					プロトタイプ機の電氣的、機械的安全性評価、耐久試験、大動物の長期実験

○研究開発の実施体制



○研究開発執行額

(単位:億円)

サブPJ	H22	H23	H24	H25	H26	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	1.50	1.86 (加速0.50)	1.68	1.25	1.21	7.50 (加速0.50)
(2) Muse細胞を用いたin situ stem cell therapyの開発	0.80	1.64 (加速0.90)	2.35	2.22 (加速0.13)	2.03	9.04 (加速1.03)
(3) 生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発	0.73	1.36 (加速0.50)	1.31	0.96	0.82	5.18 (加速0.50)
(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	0.91	0.91	1.11 (加速0.23)	0.88	0.77	4.57 (加速0.23)
合計	3.93	5.77 (加速1.90)	6.43 (加速0.23)	5.32 (加速0.13)	4.83	26.29 (加速2.27)