

「次世代機能代替技術の研究開発」  
事後評価報告書

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

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  
理事長 古川 一夫 殿

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 委員長 小林 直人

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。

「次世代機能代替技術の研究開発」  
事後評価報告書

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

## 目 次

はじめに	1
審議経過	2
分科会委員名簿	3
評価概要	4
研究評価委員会委員名簿	6
研究評価委員会コメント	7
第1章 評価	
1. 総合評価	1-1
2. 各論	
2. 1 事業の位置付け・必要性について	
2. 2 研究開発マネジメントについて	
2. 3 研究開発成果について	
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	
3. 評点結果	1-14
第2章 評価対象事業に係る資料	
1. 事業原簿	2-1
2. 分科会公開資料	2-2
参考資料1 分科会議事録	参考資料 1-1
参考資料2 評価の実施方法	参考資料 2-1



## はじめに

国立研究開発法人新エネルギー・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」の事後評価報告書であり、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）研究評価分科会において評価報告書案を策定し、第44回研究評価委員会（平成27年10月14日）に諮り、確定されたものである。

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

## 審議経過

### ● 分科会（平成27年7月1日）

#### 公開セッション

1. 開会、資料の確認
2. 分科会の設置について
3. 分科会の公開について
4. 評価の実施方法について
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44回研究評価委員会（平成27年10月14日）

「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

## 評価概要

### 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。

## 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	小林 直人	早稲田大学 研究戦略センター 副所長／教授
委員	浅野 浩志	一般財団法人電力中央研究所 社会経済研究所 副研究 参事
	安宅 龍明	国立研究開発法人産業技術総合研究所 イノベーション 推進本部 上席イノベーションコーディネータ
	稲葉 陽二	日本大学 法学部／大学院 法学研究科 教授
	亀山 秀雄	東京農工大学 名誉教授／シニア教授
	佐久間一郎	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	大阪大学 産学連携本部 名誉教授／特任教授
	菅野 純夫	東京大学大学院新領域創成科学研究科 メディカル情報 生命専攻 教授
	丸山 正明	技術ジャーナリスト
	宮島 篤	東京大学 分子細胞生物学研究所 教授
	吉川 典彦	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

## 研究評価委員会コメント

第44回研究評価委員会（平成27年10月14日開催）に諮り、以下のコメントを評価報告書へ附記することで確定した。

- 個々の実施者が自らの研究開発に注力しつつ、プロジェクトとしては情報を共有できるような体制、仕組み等をあらかじめ備えておけばより有効な成果につながったと考えられる。

## 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、枠の下の箇条書きは、評価委員の主な指摘事項を、参考として掲載したものである。



## 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。

### 〈肯定的意見〉

- ・ 本プロジェクトは、21世紀医療の一つである再生医療の事業化という今後の日本の医療の礎となるプロジェクトであるが、その反面、再生医療はビジネスになりづらいという懸念もあり、どのようにこのプロジェクトを推進させるか当初より期待と不安を感じていた。しかし、プロジェクト運営会議が、その部分を十分理解し、このプロジェクトを成功裏に終わらせたことは非常に大きな意義がある。
- ・ 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。本プロジェクトに採用された研究は、培養細胞から小動物で、その有効性が確かめられつつある。この早い時期に実用化・事業化を企図した NEDO のプロジェクトは時宜を得たものと思われる。また、小児用の人工心臓は国際的にみても開発の遅れている分野であり、技術立国である日本として取り込むべき課題である。
- ・ 閉塞感のある従来型の医薬品や製薬に対して、新たな可能性を有する細胞治療や再生医療、デバイスなどの優れた研究開発である。従来型の医薬品開発とは異なった新規性や進歩性のある成果が生まれていて評価できる。すべてのサブプロジェクトに経験ある企業が参画しており、実用化・事業化の実現性も視野に入りつつある。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。
- ・ 再生医療の実用化は我が国の政策の一つではあるが、未開拓な分野であるがゆえに事業化の見通しを立てにくい。シーズ発見以降の非常に早い段階から専らインダストリーが開発を行ってきたバイオ医薬品とは異なり、我が国の再生医療の開発は、世界に先駆けて実用化と事業化に向けてアカデミアが主に先導して、新しい医療革新を目指している。そうしたなかで、思い切った資金注入による産学間の垣根の低減化・連携の取り組みは、非常に意義深いものである。
- ・ 採算性が不透明であっても、社会的な必要性が高く、医療革新に向けた取り組みに公的な資金を投入するという社会的必要性から、本事業の意義は評価できる。

- ・ 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、多くの知的財産を創出したことは特筆に値する。
- ・ 開発目標に沿って十分な成果が得られている。知的財産権が適切に取得されている。実用化・事業化の計画が良く検討されている。

〈改善すべき点〉

- ・ 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、幹細胞を使う、スキャホールドを用いるなど共通な面も多く、同じプロジェクト構成を意識したサブプロジェクト間での密な情報交換と技術的な交流がなされるべきであったと考えている。また、中間評価に対する対応が十分でない（ターゲットの絞り込み）テーマもあり、その部分では、NEDO のプロジェクトであることに対する理解が必要である。
- ・ 「機能代替技術」として一つにまとめられているが、実際は再生医療の 3 プロジェクト、人工臓器 1 プロジェクトであり、全体の整合性にかける。
- ・ 国民の税金を使い、最終的な目標として実用化（臨床利用）と事業化（薬事承認・販売）を目指すプロジェクトなので、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、可能な範囲で整理して開示すべきだったと考える。
- ・ 医療という非常に公共性の高い事業と、採算性・事業化といった収益性の高い部分との融合、調整が十分事前になされていたかに疑問が残る。むしろ、NEDO としてのプロジェクトであるから、収益性という部分をもっともっと強く出したプロジェクトにしても良かったのかと思う。
- ・ 要素技術の研究では十分な成果が得られているが、最終的な開発目標に対しては、必ずしも十分な成果が得られていないものもある。さらなる研究が必要である。
- ・ 最終的な目標として「実用化」（ヒト臨床研究において、当該技術のコンセプトが確認されること）と「事業化」（事業者のカタログに製品・サービス等として掲載されること）が挙げられているが、いずれも研究開発目標ではなく、各サブ PJ の終了後に達成されるべきものとされている。医薬品等の中でも特に再生医療等製品や医療機器は、非臨床的検討だけでなく、臨床利用されてみなければ本当の有効性を見極めることが難しいとされる製品であり、製品開発の方向性の正しさを確認するという意味で、「ヒト臨床研究において、当該技術のコンセプトが確認されること」を当面の目標とすることは、理解できる。しかし、「事業者のカタログに製品・サービス等として掲載されること」と定義された「事業化」を終了後に達成されるべき最終的目標とすることには違和感がある。本来の事業化とは企業が収益をあげながら持続的に製品を安定供給することであるべきであり、「カタログに製品・サービス等として掲載」されることによって事業としての正しさ・成功が確認されるわけではない。課題終了後に達成されるべき究極の目標として敢えて掲げるのならば、事業化については「カタログに製品・サービス等として掲載」（＝製品化）はあくまで通過点として挙げるものであって、事業としてあるべき理想的な成功の形を同時に提示するべきだったと考える。

〈今後に対する提言〉

- いずれのサブプロジェクトとも有効性と安全性の評価に力点が置かれおり、このことは当然のことであるが、デバイスのプロジェクトを除く他のサブプロジェクトについては、製法や品質規格、分析方法といったいわゆる CMC (Chemistry, Manufacturing and Control) が極めて重要なので、今後より一層 CMC に重点を置き、非臨床 GLP 毒性試験や臨床試験へ向けて鋭意開発を進めてほしい。
- 再生医療は、患者に使われて初めて意味のあるものとなる。一方、本プロジェクトの成果は、臨床に使われるまでには、まだまだ時間と費用が掛かる。このことを踏まえ、外部資金を獲得する、関係企業と共同研究をして臨床に持っていくなどの工夫が必要であり、最大限の努力を期待する。
- 複数の技術の実用化・事業化を同時に実現しようとしているものがあるが、1 つの技術を事業化するのも容易ではないので、どれか 1 つに絞って一日も早く実用化して、患者に届ける選択もあるかと思われる。
- 今後、臨床試験や事業化に向けて活動が進むにつれて、これまで以上に作業や実務が多様化し、時として雑用も増えてくる。これらは、実用化・事業化に向けて不可避であるが、一方、企業はこのような仕事に精通しているため、今後の活動はこれまで以上に企業と連携して進めてゆくことが望まれる。
- 本プロジェクトの成果を実用化・事業化するには、前臨床試験や治験が必要となる。それらには一定の期間と費用が必要となるので、その費用の一部を補助するのが望ましい。
- 本プロジェクトは、「実用化と事業化に向けての技術開発」といった色彩が強い。開発された個々の要素技術をどのように統合して製品を作り上げていくかといった点については、うまくいったサブ PJ もあったが、今後の課題として残されたサブ PJ もある。開発する製品の態様が本事業の中で定まらなかった、あるいは個々の要素技術の開発までで終わってしまったサブ PJ については、別事業として真の実用化と事業化のための研究を効果的にサポートする措置が必要と考える。
- 中間評価の際、4 つのプロジェクトを 3 個にしぼることとし、各プロジェクト間の競争を促す。ぬるま湯的な環境では研究成果は期待できない。また、各サブプロジェクトの今後について厳重な追跡を行い、事業化に向けて真剣に研究に取り組んでいるか評価すべきである。
- 医療という分野を NEDO が扱うのであれば、今後の収益性が強く望める分野にもっともっと焦点を絞った方がいいと感じた。

## 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。

#### 〈肯定的意見〉

- ・ 本プロジェクトは、国家プロジェクトである医療イノベーションの推進にマッチしており、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、寄与度は高いものである。また、再生医療分野では、ビジネス的発想では、先を見据えた取り組みであり、企業などが取り扱いつらい分野であり、官民の協調が必要であり、NEDO の事業としての妥当性は十分あると考えられる。
- ・ 健康安心イノベーションプログラムという特定の施策には十分寄与していた。しかも公共性が高く NEDO の関与が必要なことも理解できる。
- ・ 本事業で治療対象としている疾患は、我が国の死亡統計や医療機器の輸出入統計をよく反映しており、NEDO の事業として妥当である。本事業では、治療対象としている疾患を心疾患、脳疾患、皮膚疾患、関節疾患としているが、心疾患、脳疾患は死因の 2 位、3 位である。また、心臓ペースメーカー、人工関節が金額ベースで輸入医療機器中飛び抜けている。
- ・ 再生医療の事業化は、実現すれば莫大な利益をもたらす国益にもかなう。小児用の人工心臓は需要も少なく採算が取れないことから開発が遅れている。この意味から NEDO の関与は意義がある。
- ・ 新しい技術の開発に果敢に取り組み、多くの非臨床 POC と安全性を示唆する結果が得られた点は素晴らしい。
- ・ 既成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。
- ・ 国の施策に合致した事業である。

#### 〈改善すべき点〉

- ・ 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にすべきである。そのためには、本プロジェクトの一つでも成功例として明示できるテーマを加えるべき

であったと思う。

- 体重 10kg 以下の乳幼児用の、より小さい人工心臓を目指してもらいたかった。それが臨床の現場に必要なデバイスであり、日本の技術が生かされる分野であると思う。
- 費用対効果の面では、一概に現時点で評価をすることは困難であるが、現時点では本事業の費用対効果は十分ではなかったと考えられる。その一番大きな理由は、将来の収益性よりも社会性・公共性にウェイトを置いたプロジェクトだったからであろう。ただし、NEDO の性格上やむを得ないのかもしれない。
- 最終的な実用化は民間に任せるため、各サブプロジェクトは、将来必要十分な収益を生む必要がある。いずれのサブテーマも将来の十分な収益性が予見されたが、一部のサブテーマに関して、その評価が十分ではないテーマも見られた。
- NEDO のプロジェクト以外にも、機能代替技術の研究を支援する国の研究費がある。省庁の縦割り行政の影響を受けて、特定の研究者に複数の研究費が集中することがないように、国全体として事業計画を調整するのが望ましい。

## 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。

### (1) 研究開発目標の妥当性

#### 〈肯定的意見〉

- ・ 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。自己再生能力を最大に引き出す仕組みを導入し、体内で組織を自己再生しようとしている。また、小柄な患者に適用できる補助人工心臓の開発は、小児の心移植がほとんど望めない我が国に必要な医療機器の開発を目指すもので、適切な開発目標である。
- ・ 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。

#### 〈改善すべき点〉

- ・ 一部のサブテーマにおいて、学術的には興味深い成果ではあるが、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事例があった。

### (2) 研究開発計画の妥当性

#### 〈肯定的意見〉

- ・ 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。また、追加予算を適宜投入し、研究開発を加速させる手法は、一般に多く行われる信賞必罰で予算を絞る方法より、多くの成果が生み出されるという好例だと思われる。

#### 〈改善すべき点〉

- ・ 本プロジェクトは医療分野に関するもので、有効性以上に重要なのは、安全性である。創薬でも有効性と安全性はセットになっており、本プロジェクトでも安全性は重要なポイントとなる。そこに力点があたっているサブプロジェクトもあるが、全体的にはその点が希薄で、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。

### (3) 研究開発実施の事業体制の妥当性

#### 〈肯定的意見〉

- ・ 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る。また、プロジェクトリーダーが、NEDO 事業における研究開発を十分に理解し、各サブプロジェクトに通達、指導しておりマネジメントは十分に発揮されている。
- ・ 再生デバイスと補助人工心臓については、開発すべき最終製品の姿が明確であり、かつそれぞれの対象疾病を専門とする臨床医が中心となっていたことも大きく寄与していると考えられるが、マネジメントが非常にうまくいっており、途中で材料供給が途絶えるなどのアクシデントがあっても、事業の展開が非常に円滑に行われている。
- ・ これだけ違う分野をひとつのプロジェクトとして扱うには相当な無理があるにもかかわらずマネジメントは、機能的に行われていた。

#### 〈改善すべき点〉

- ・ 各プロジェクト間の連携を強化する必要がある。

#### 〈今後に対する提言〉

- ・ 今回のプロジェクトは、それぞれに特色のある手法を用いて、それぞれ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もので、サブプロジェクト間での競争や協調が少ないものとなっている。他方、同じ目標に対して、異なる手法を用いるサブプロジェクトを統合し、お互い競争しあうプロジェクトの構成も考えられる。どちらが良いか一概には決められないが、両者を使い分ける必要がある。

### (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

#### 〈肯定的意見〉

- ・ 幹細胞ニッチ研究については、並行して複数の要素技術の開発を実施しており、統合形としては非臨床 POC の段階までであった。対象疾病を専門とする臨床医が中心となって何とか研究の発散は免れ、要素技術ごとに治験を行う段階にまで至ったが、要素の数が増えるほど統合しようとする際の用量最適化などの作業が煩雑になるので、開発要素技術の取捨選択と資源の集中化を行った方が、実用化には近道だったかもしれない。

#### 〈改善すべき点〉

- ・ 実用化という点に関しては全体として脆弱であった感は否めない。企業の経営戦略経験

者、もしくはベンチャーキャピタリストのような者の関与が必要不可欠であろう。

- **Muse** 細胞研究については、治療ターゲットを主に心筋梗塞へとシフトした経緯があまり明確ではない。また、心筋梗塞を治療ターゲットとした場合に製品に必要なとされる性能が明確化されていないので、開発の方向性が見えにくくなってしまっている。
- 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。

〈今後に対する提言〉

- 幹細胞ニッチ研究については、思い切って資源と人材を投入して複雑な要素技術の至適組み合わせの探索を行うか、まずは個々の要素技術で持続可能な事業化を狙うか、それが不可能であれば開発要素技術の取捨選択と資源の集中化が必要だと考えられる。
- 自己再生能力を利用して組織を再生するとき、再生に必要な期間、再生できる組織の範囲には、一定の限界があると思われる。技術の適用範囲を明確にするのが望ましい（一部プロジェクトでは適用範囲が示されている）。
- 研究開発マネジメントは研究期間中だけでなく、そのフォローアップ時にも必要となる。その部分の考慮をお願いしたい。
- 現時点では、マネジメントは研究開発に重点がなされている。今後は、事業化に向けたマネジメントにもっと注視すべきである。

（5）情勢変化への対応等

〈肯定的意見〉

- 状況の変化や中間評価結果に適切に対応されている。

〈今後に対する提言〉

- 追加予算を投入し、研究成果を加速させることが成功した好例であるが、今後は、加速予算とテーマの絞り込みの両面を柔軟に活用することが望まれる。
- 中間評価の時点で周囲の情勢変化に対応してプロジェクトの変更、絞り込みを行うシステムを作る。



## 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。

### （1）目標の達成度と成果の意義

#### 〈肯定的意見〉

- すべてのプロジェクトにおいて、前臨床レベルでは有効性の確認がとれており、最終目的をクリアしており、その意味からすれば本プロジェクトは成功したという評価がなされるべきである。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。また、1 サブプロジェクトに参画していたベンチャー企業が大企業に買収されたことも研究開発成果として特記されるべきである。
- ある程度の方向性を示したという点では目的は達成された。ただし、各サブプロジェクト間に差はある。
- 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。
- 全てのプロジェクトが研究開発すべきものであったと思う。全てに社会的意義があり、おおむね研究成果の目標は達成している。
- いずれのテーマにおいても、実施者と NEDO との間で設定された目標を達成していると判断できる。それらの成果の中には、世界的にも新規性の高い内容や、実用化に直結する内容が含まれており、十分な成果が上がったと判断できる。
- 開発計画に沿った十分な成果が得られている。

#### 〈改善すべき点〉

- 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。

- ・ 要素技術については十分な成果が得られているが、最終的な目標に対しては、必ずしも十分な成果が得られていないプロジェクトもある。さらなる研究が望まれる。

#### 〈今後に対する提言〉

- ・ 本 NEDO 事業は事業化、実用化が研究開発成果として捉えられている。その意味から、この支援期間は短すぎるという批判はあるとしても、事業化、実用化に至るより実現性の高い具体的方策が最終的には示されるべきである。
- ・ 再生医療の 3 プロジェクトに関して、大動物での実験を増やすべきである。臨床現場で本当に効果があるかまだ判断し難い。
- ・ 国民の税金を使い、最終的な目標として実用化（臨床利用）と事業化（薬事承認・販売）を目指すプロジェクトなので、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、可能な範囲で整理して開示すべきだったと考える。
- ・ 達成度評価について、実施者による自己判定は重要であるが、並行してプロジェクトマネージャーと第三者の評価も必要である。目標設定は基本的に自己設定となっているので、評価には客観性を持たせる方がよい。

#### （2）知的財産権等の取得及び標準化の取組

##### 〈肯定的意見〉

- ・ 知的財産権の取得や論文などの成果の発表が適切に行われた。

#### （3）成果の普及

##### 〈今後に対する提言〉

- ・ NEDO プロジェクトのライフサイエンス系は AMED に移管されることになるが、今後、この種のプロジェクトは長い補助期間にするか、淘汰型で、数年でサブプロジェクトが減っていくタイプに変えるべきである。
- ・ 全体のスピードアップが必要である。また臨床治験を早期実現し、その有効性を確認させる。
- ・ 事業の体裁が、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形になっているが、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。幹細胞ニッチ・Muse・再生デバイスの 3 つのサブ PJ については、バイオインダストリー協会などの「生きた素材を用いたモノづくり」企業の団体との連携も有効かもしれない。
- ・ 今回の研究成果の一つでも実用化し産業化してほしい。

## 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。

### 〈肯定的意見〉

- ・ 再生医療という実用化、事業化が難しい分野で、ここまで取り組んで、その道筋をつけたことは評価されるべきである。また、その実用化に関し、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。その意味から、本プロジェクトの波及効果は大きいものである。
- ・ 再生医療3プロジェクトの対象患者は多く、本当に実用化された暁には莫大な利益を得る事ができる。
- ・ 幹細胞ニッチ：開発された要素技術のいくつかについては、個別の実用化は近いと思われる。サブPJが目的とする統合形に至るにはかなりの時間がかかると予想する。
- ・ Muse：in vitro 試験用の3次元培養皮膚は事業化されている。
- ・ 再生デバイスと補助人工心臓：開発すべき最終製品の姿が完成形（に近い形）になっており、実用化・事業化は近いと考えられる。
- ・ 将来の産業化につながるであろう萌芽はいくつも散見された。
- ・ 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、大きな成果が得られている。いずれの対象疾患領域も、必ずしも患者数が多いわけではないが、他に有効な治療法がない、あるいは有効な治療法が少ないなど、アンメットメディカルニーズのある疾患であり、実用化・事業化の意味は大きい。
- ・ 実用化・事業化に向けて適切な計画がされている。
- ・ 現在世界で小児に使用できる血液ポンプは、体外式空気駆動拍動性ポンプに限られている。開発中の植込みポンプは米国の1つだけである。これらに対して、本プロジェクト

の血液ポンプは機械的接触部を持たない優位性がある。できるだけ早い実用化、事業化が望まれる。

#### 〈改善すべき点〉

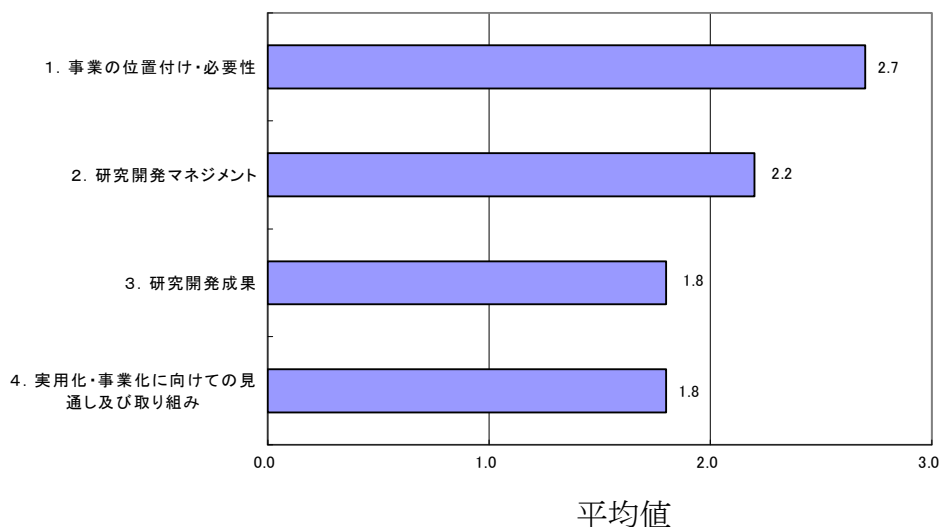
- 一部プロジェクトを除いては、再生医療の臨床応用に必須な大型動物を使うまでに至っていない。言い換えれば、事業化、実用化までに時間がかかり、事業化、実用化には参画していた民間企業の体力、やる気など不確定要素が多く、1 サブプロジェクト1 成功例（事業化、実用化）という絞った形での企業との連携が必要である。
- 4 つのプロジェクトのうち「生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発」以外は、実用化にはほど遠かった。また補助人工心臓の開発に関しては、実用化に近い技術ではあるがそもそも NEDO のプロジェクトとしてやるべきかという疑問が残った。
- 一部のサブプロジェクトにおいて、事業として成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。

#### 〈今後に対する提言〉

- 実用化、事業化に関しては、安全性の確保が必要となるが、これらはすべてのサブプロジェクトに共通なこともあり、今後、このような医療関係のプロジェクトには、知財支援とともに、安全性チェック支援が必要だと思われる。
- 特に再生医療の分野では今後の産業としてのポテンシャルがあるので、注力していただきたい。
- 複数の技術を並行して実用化・事業化しようとしている。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と思われる。
- 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（NEDO やその他の機構で）。
- 幹細胞ニッチ：サブ PJ が目的とする統合形に至るにはかなりの時間がかかると予想する。
- 臨床治験の早期実現。また 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。その結果は次のプロジェクト選考に反映されるべきである。本邦で、よく見られるやりっぱなしが最も悪い。
- 臨床適用による POC の検証を「実用化」として達成目標の柱とするならば、コスト面で製品の優位性が確保される見通しは度外視してもよいのか、「事業化」（というか製品化）すれば臨床適用されるという意味での「実用化」がなくても許されるのか、その点が曖昧であり、両方あるのがベストなのは当然だとしても、玉虫色の解釈の余地がある。事業主体として、両方なのか、片方でもよしとするのかを明確化したほうがよいのでは

ないか。

### 3. 評点結果



評価項目	平均値	素点 (注)					
		A	A	A	C	A	A
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                   |

## 第2章 評価対象事業に係る資料

## 1. 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

担当部	国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構 ロボット・機械システム部
-----	---

概要.....	2
プロジェクト用語集 .....	14
<b>I. 事業の位置付け・必要性について.....</b>	<b>17</b>
1. NEDO の関与の必要性・制度への適合性.....	17
1.1 NEDO が関与することの意義.....	17
1.2 実施の効果（費用対効果） .....	19
2. 事業の背景・目的・位置づけ .....	21
<b>II. 研究開発マネジメントについて.....</b>	<b>24</b>
1. 事業の目標 .....	24
1.1 事業全体の目標 .....	24
1.2 研究開発の目標 .....	24
1.3 過去事業の取り組みとその評価 .....	25
2. 事業の計画内容 .....	26
2.1 研究開発計画の内容 .....	26
2.2 研究開発の実施体制 .....	32
2.3 研究開発実施の事業体制.....	34
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 .....	35
3. 情勢変化への対応 .....	37
3.1 加速制度を活用した予算措置.....	37
3.2 実施体制、実施項目の変更による措置 .....	37
4. 中間評価への対応 .....	39
5. 評価に関する事項 .....	40
<b>III. 研究開発成果について.....</b>	<b>41</b>
1. 事業全体の成果.....	41
2. サブプロジェクト毎の成果.....	42
2.1 最終目標の達成度.....	42
2.2 サブプロジェクト毎の成果内容 .....	45
(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.....	45
(2) Muse 細胞を用いた in situ stem cell therapy の開発.....	55
(3) 生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発.....	65
(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 .....	74
<b>IV. 実用化・事業化に向けての見通し及び取り組みについて.....</b>	<b>77</b>
(添付資料) .....	84
・イノベーションプログラム基本計画 .....	84
・プロジェクト基本計画.....	92
・技術戦略マップ（医療機器分野の技術ロードマップ） .....	99
・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） .....	101
・パブリックコメント募集の結果 .....	104
・特許論文等リスト .....	106
(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 .....	106
(2) Muse 細胞を用いた in situ stem cell therapy の開発 .....	111
(3) 生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発 .....	120
(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 .....	139

# 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 <i>in situ stem cell therapy</i> 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」の一つに位置付けられている。</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。

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		
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	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	→	プロトタイプの設計、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"> <li>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。</li> </ul> <p>(2) Muse 細胞を用いた in situ stem cell therapy の開発</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> </ul> <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"> <li>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。</li> <li>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。</li> </ul> <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"> <li>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。</li> <li>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）。</li> </ul>
<p>中間評価結果への対応</p>	<p>&lt;総合評価&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>「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。</li> <li>「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。</li> </ul> <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>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。</p> <p>(2) Muse 細胞を用いた in situ stem cell therapy の開発</p>

	<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>&lt;個別サブプロジェクト&gt;</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」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 $\alpha$  の受容体 CXCR4 発現を誘導し、ONO-1301 含有心筋シート特異的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 E F (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-力学的効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着生・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、傷害部位に着生し、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（ $\beta$ -TCP、Hydroxyapatite 及び東京大学が開発した  $\alpha$ -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  $\beta$ -TCP もしくは Hydroxyapatite や東京大学が開発した  $\alpha$ -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+ $\beta$ -TCP / HA /  $\alpha$ -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  $\alpha$ -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。 $\alpha$ -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/(m<sup>2</sup>・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/(m<sup>2</sup>・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。8-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作し、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。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实施権を取得し、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"> <li>・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。</li> <li>・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。</li> </ul>

## プロジェクト用語集

### (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

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、及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

伸縮性ホ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。

### (2) 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。

### (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

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、さらにスキャ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及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。

### (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

#### 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、最終的に血栓形成するまでの時間を表示する。

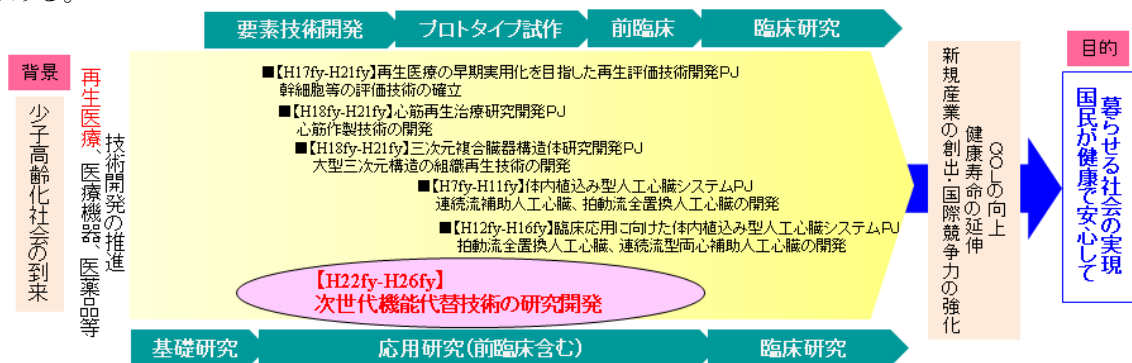
# I. 事業の位置付け・必要性について

## 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

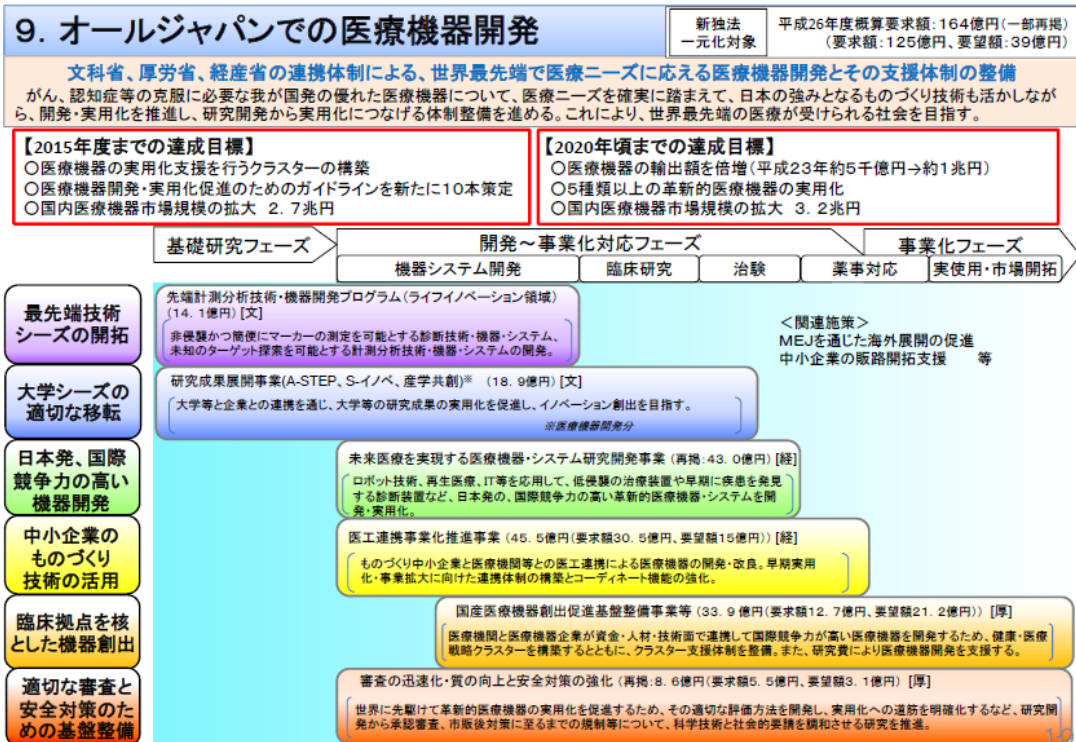
世界に類を見ない高齢化が進行する我が国において、国民が健康で安心して暮らせる社会の実現は喫緊の課題である。医療技術の進歩により多くの疾病に対する治療法が確立されてきたものの、臓器や器官の完全な機能回復が困難な疾病が残されており、それらの疾病の克服や患者の生活の質（QOL：Quality of Life）向上が求められている。現在、細胞・組織を生体外で長期間培養し生体内へ戻すという再生医療技術により、失われた機能を回復させる試みが行われており、一定の成果が挙げられてきているが、こうした技術を患者に迅速に提供していくことが課題となっている。さらに、移植医療の急速な進展が望めない我が国の実情に鑑み、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、「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。



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

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。



図：オールジャパンでの医療機器開発における位置付け

**未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業**  
平成26年度概算要求額 43.0億円(新規)

商務情報政策局 医療・福祉機器産業室  
03-3501-1562  
産業技術環境局 研究開発課  
03-3501-9221

**事業の内容**

**事業の概要・目的**

○高齢化の進展や、新興国における医療需要の増大を受け、世界の医療機器市場は、今後も拡大が見込まれています。このような中、文部科学省、厚生労働省と連携し、日本が強みを有するロボット技術、再生医療、IT等を活用した日本発の革新的医療機器・システムの開発及び実用化を支援します。

○具体的には、

- ・我が国のロボット技術や内視鏡技術を活かした、より先進的な手術支援ロボット
- ・がん、脳血管疾患、心臓病等を低侵襲かつ早期に診断し、治療を行う医療機器
- ・最先端の認知症診断システム等の開発・実用化を行います。

○これにより、我が国医療機器産業の競争力強化及び健康寿命の延伸を実現します。

**条件(対象者、対象行為、補助率等)**

**事業イメージ**

**次世代医療ロボットシステム、スマート手術室等**

フレキシブル内視鏡手術装置

深部の病変を低侵襲で治療

スマート手術室

手術時間短縮により患者負担を軽減

**がん超早期診断・治療機器**

画像診断システム

2.5mm以下の分解能で微小がんの形状、位置、悪性度を高精度に検出

次世代放射線治療機器

呼吸などにより動く1cm以下の微小がんを追跡しながらピンポイントで治療可能

**次世代再生医療技術研究開発**

心筋ネット

幹細胞誘導因子 分化促進因子

医療機器の即効性と再生医療の永続性の融合

**アルツハイマー病早期診断**

MRI、PET画像

脳画像・臨床情報統合解析DB

脳画像情報を、臨床情報と共に解析して早期診断を実現

図：未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業における位置づけ

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。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。

## 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・修復させると言う技術には前例がない。これまでは患者自身の自己細胞、又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、ES細胞、iPS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。

『再生医療の実用化・産業化に関する報告書(再生医療の実用化・産業化に関する研究会:平成25年2月)』によれば、虚血性心疾患・拡張型心筋症の再生医療市場規模(国内)は平成32年には217.5億円、そして平成42年には632.8億円とされている。このうち、20%の症例で本件研究開発による新しい再生医療デバイスが使用されれば、その市場規模は43.5億円(平成32年)、及び126.6億円(平成42年)と推定される。また、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うち、約20%の患者が体への負担が大きい開胸手術に代えて、本デバイスの装着を受けた場には約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あると考えられる。

### (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。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いる。その一方で、2013年にUCLAにてChazenbalkらにより脂肪由来の間葉系幹細胞から Muse 細胞が報告されるなど、出澤らとは独立した研究機関から Muse 細胞の研究成果が報告されるなど、Muse 細胞の認知度も高まってきたと言える。そのような状況において、本サブプロジェクトを率いる出澤らは現在、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ことから、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といえる。

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。

市場としては、前出の『再生医療の実用化・産業化に関する報告書（再生医療の実用化・産業化に関する研究会：平成 25 年 2 月）』によれば、平成 32 年度で虚血性心疾患・拡張型心筋症 217.5 億円、脳梗塞 46.3 億円であり、平成 42 年度では虚血性心疾患・拡張型心筋症 632.8 億円、脳梗塞 509.3 億円、及び、白斑症などの皮膚色素異常で 24.5 億円の市場とされており、いずれも 1 割の適用率としても、平成 32 年度で虚血性心疾患・拡張型心筋症と脳梗塞を合わせて 26.3 億円の市場が見込まれる。さらに全世界の市場は前出の資料から国内市場の約 10 倍の規模と考えられ、263 億円程度の市場が存在すると考えられる。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平成 22 年で 23.0% であり、平成 27 年では 26.8%、平成 32 年には 29.1% に達することが予想される（総務省統計局「高齢者の人口」（URL：<http://www.stat.go.jp/data/topics/topi721.htm>）より）。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、平成 10 年ごろ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、スポーツ損傷に限局している。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。それに対し東京大学の高戸らは、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。

このよう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（平成 19 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・位置づけ

我が国では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。

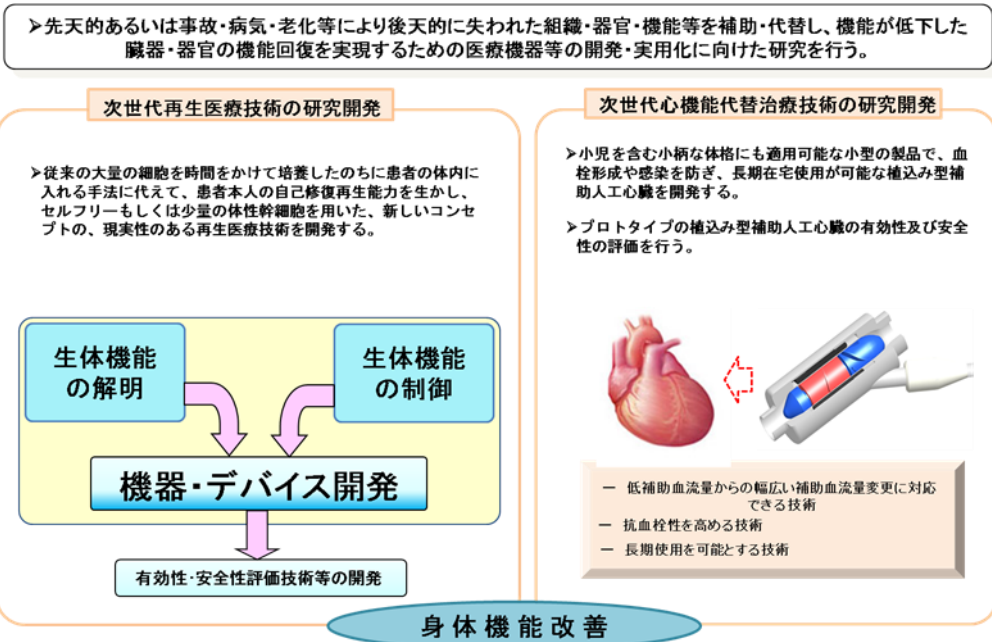
現在、細胞・組織を生体外で長期間培養し生体内へ戻すという再生医療技術により、失われた機能を回復させる試みが行われており、自家培養軟骨、自家培養表皮については、薬事承認され、再生医療ビジネスが始まっている。このように、一定の成果が挙げられてきているが、こうした技術を他の疾患領域においても患者に迅速に提供していくことが課題となっている。

更に、移植医療の急速な進展が望めない我が国の実情に鑑み、臓器の機能を代替する機器による治療の可能性を広げることが重要となっている。特に、重篤な心疾患に対して用いられる植込み型補助人工心臓は、国産のものも薬事承認され、患者に使用されるに至っているが成人用のものであり、小児を含めた小柄な患者において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。一方、海外に目を向けると、1981年の培養表皮移植の臨床応用に始まった再生医療への取組はこれまで欧米が先行してきた。近年、ES細胞株やiPS細胞株の樹立技術、及び、その分化誘導技術の進展は目覚ましく、未だ残された課題はあるものの、体性幹細胞を用いたヒト臨床試験が開始されるなど、再生医療が現実のものとなってきている。更に、平成24年には「成熟細胞が初期化され多能性を獲得し得ることの発見」がノーベル生理学・医学賞の対象となり、iPS細胞を始めとする各種のヒト幹細胞の活用は社会的にも注目され、世界的な再生医療技術の開発競争はさらに熾烈になっている状況である。しかしながら、その主流は細胞を体内に投与する治療であり、本事業で開発するような体内の細胞を患部に誘導し、組織修復を制御する技術について、我が国も競争力を有すると考えられる。

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。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するなど小柄患者用の植込み型補助人工心臓の開発も進められているが、それらはポンプが内部で接触するタイプであり血栓形成リスクを否定できない。それに比べて、本事業で目指す技術はほぼ無接触のポンプであり、血栓形成リスクは著しく低いと見込まれる。これが達成できれば長期使用に耐える小柄患者用の植込み型補助人工心臓として、我が国発の補助人工心臓は高い競争力を有することが期待される。

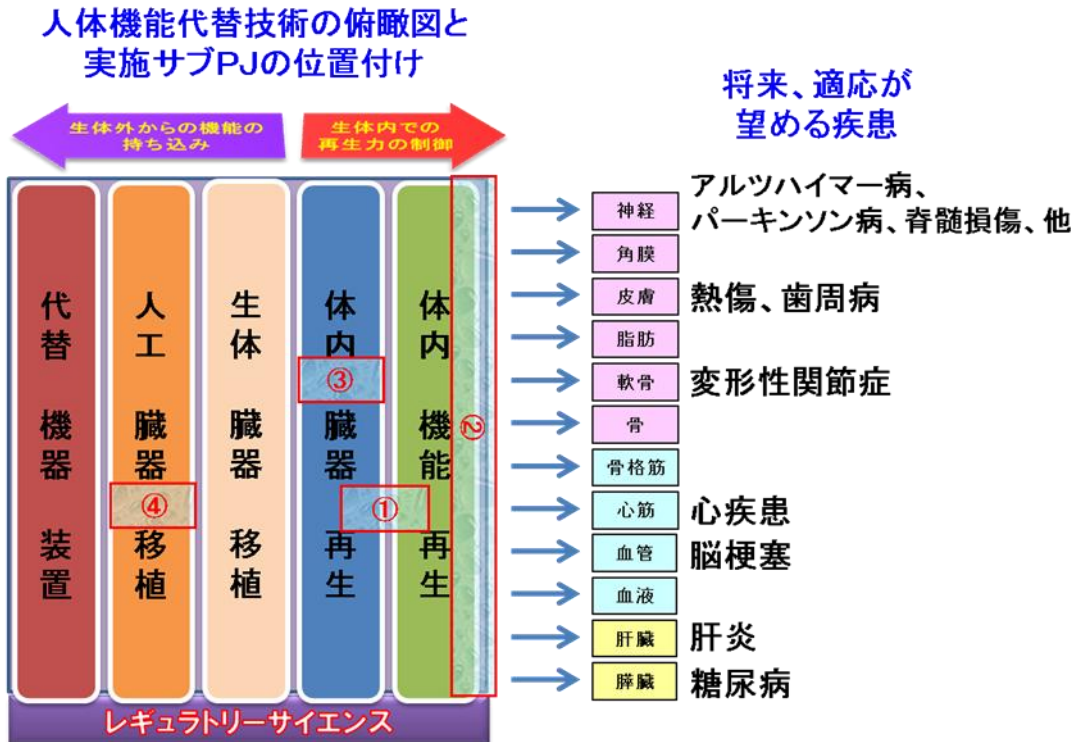
本事業のねらいは、先天的あるいは事故・病気・老化等により後天的に失われた組織・器官・機能等を補助・代替し、機能が低下した臓器・器官の機能回復を実現するための医療機器等の開発・実用化に向けた研究開発を行うことである。再生医療技術の研究開発では、従来の大量の細胞を長時間培養したのちに患者の体内に入れる手法に代えて、患者本人の自己修復再生能力を生かし、セルフリーもしくは少量の体性幹細胞を用いた、新しいコンセプトの、現実性のある再生デバイスの開発を行う。また、再生デバイスにより機能回復が図られた組織・臓器等の有効性・安全性を、低侵襲で高精度に評価する技術確立し、標準化を図る。心機能代替治療技術の研究開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



図：次世代機能代替技術の研究開発の概要

人体の機能代替技術における本事業の4つのサブプロジェクトの位置付けを下図で示す。



- 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

図：機能代替技術の各サブプロジェクトの位置づけ

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心筋梗塞や脳梗塞といった梗塞による疾患や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。



## 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」、及び「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。

#### 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

・1～4L/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。

## ②有効性及び安全性の評価

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。

### 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

#### (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 研究開発計画の内容

本研究開発では、以下①、②のどちらかに該当する研究開発項目について、原則、委託事業として実施した。

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

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  
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作製の作製

(2) 有効性及び安全性の評価[委託事業]

以下、各サブプロジェクトの研究内容を記す。

#### (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。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行われており、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行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並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

骨髄、脂肪、皮膚等の生体内の間葉系組織には多能性を有する Muse 細胞が存在し、通常は、不活性休眠状態にある。しかしながら、生体に損傷が発生すると、ある種の物質（遊走因子）が損傷部位から放出されることにより、シグナルとして伝達され、その物質を感知した Muse 細胞が何らかの方法により血液内に移動し、損傷部位まで誘導され生着、そこで放出されている分化誘導因子により当該損傷部位の細胞に分化することで、損傷修復に寄与している可能性があると考えられる。

本サブプロジェクトでは、Muse 細胞の遊走や分化誘導に関わる機構を解明し、効率よい遊走や分化を促すための条件を把握することで、Muse 細胞を用いた *in situ stem cell therapy* の基盤となる知見を明らかにすることを目的とする。本サブプロジェクトを実施することで、Muse 細胞の遊走因子を用いて生体内の Muse 細胞を損傷部位に誘導させ、組織を再生、修復し、機能回復へ結びつける治療技術の原理検証、及び、その遊走効果を利用したデバイスのヒト臨床試験へ向けた開発を通じ、生体内で自律的に組織を再生、修復し、機能回復へ結びつく有効性・安全性が高く実用化可能な次世代治療技術の確立を目指す。

本サブプロジェクトでターゲットとして設定する疾患は、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、及び、体内の Muse 細胞の活用制御による梗塞疾患の治療を目指し、心筋梗塞と脳梗塞を疾患領域として設定する。

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、色素細胞の採取・培養が困難であるため、根本的な治療法が存在しない。そこで、Muse 細胞の多能性を活用し、自家又は他家の Muse 細胞から色素細胞を分化誘導して、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。

## 尋常性白斑：色素細胞(メラノサイト)の異常を来す疾患



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。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、間葉系幹細胞を用いる等、様々な試みが行われてきた。本サブプロジェクトでは、Muse細胞の機能を活用した脳機能障害の改善を目指している。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。その遊走因子を同定し、これをデバイス等で損傷部位に投与、あるいは損傷部位の近辺から徐放することで、体内のMuse細胞を損傷部位へ誘導することで、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。一方、心筋梗塞は冠動脈の閉塞により虚血状態に陥った心筋が線維化することで心機能を低下させる疾患である。こちらについても、梗塞部周辺に遊走因子を投与し、Muse細胞を誘導することによる心筋再生と心機能の回復を目指す。本プロジェクトの期間内では、Muse細胞遊走因子を投与、又は徐放するためのデバイスを作製し、モデル動物を用いてMuse細胞の遊走促進による脳梗塞と心筋梗塞の治療について有効性及び安全性を検証することを最終目標としている。

本プロジェクトでの具体的な開発項目は以下のとおり。

- ① Muse細胞の損傷部位への誘導に関する研究開発
- ② 損傷部位でのMuse細胞の生着に関する研究開発
- ③ Muse細胞の遊走因子による治療効果に関する解析・研究開発
- ④ Muse細胞を用いた治療技術のコンセプト実証を目的とするデバイス等の研究開発
- ⑤ デバイス実用化に向けた調査及び研究

### (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並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22～26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。なお、骨用デバイスの研究は、微小人工骨エレメントの選定、外殻の仕様決定に伴い、研究開発が一段落するので、骨再生デバイス研究は平成 24 年をもって終了となった。

③「関節用自律再生デバイスのための細胞培養法の開発」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、又は物理的状態変化を生じる *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。移植に際しては、生分解性ポリマーを活用した固定法を検討するほか、輸送に耐え、安全性を担保できる保存温度、保存液を検討し、最終的な実証実験を実施し、前臨床データを作製する。

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 22~26 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、生理活性及び生物学的安全性、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並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 22~26 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、及び、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、自律再生デバイスの自律成熟過程や、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、並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及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認する。その評価技術を用いて動圧軸受型植込み型軸流ポンプ及び駆動装置のプロトタイプ of 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」及び関連する 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・ドライブライン・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及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 of 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 of 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。

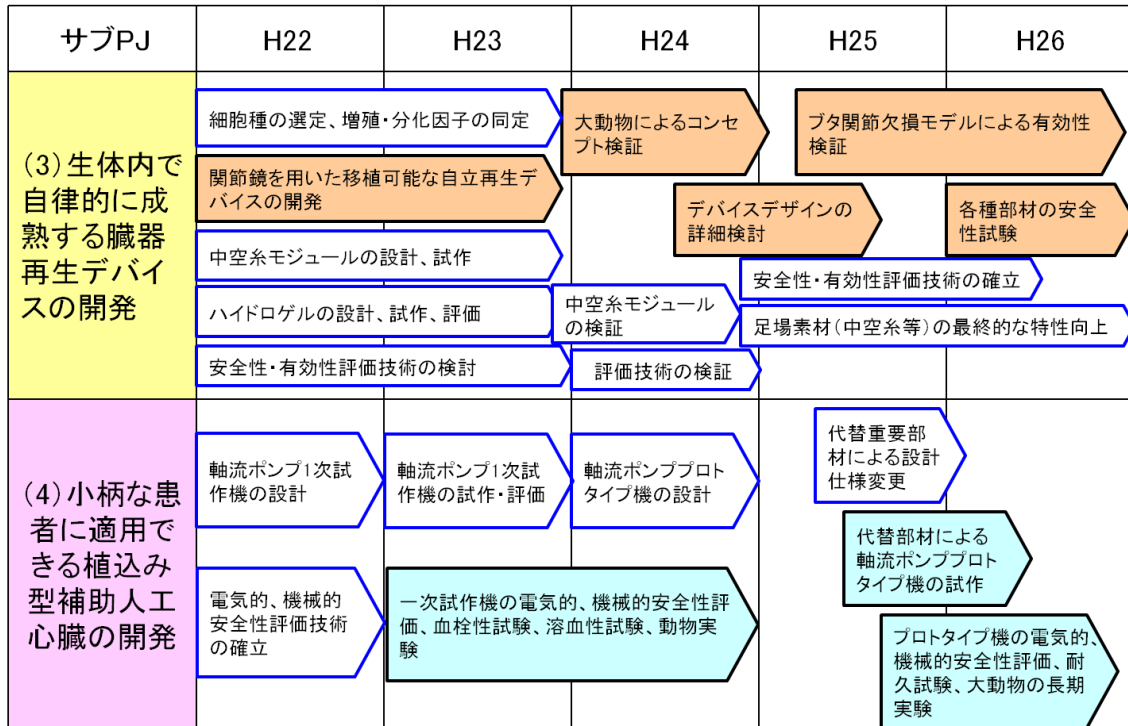
##### ⑥補助人工心臓の血液適合性試験・生体適合性試験

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及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及び長期耐久性、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及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。

上記サブプロジェクト毎の年次計画の概略及び研究開発執行額は下図の通りである。

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、スクリーニング法				
		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	





(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)

## 2.2 研究開発の実施体制

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

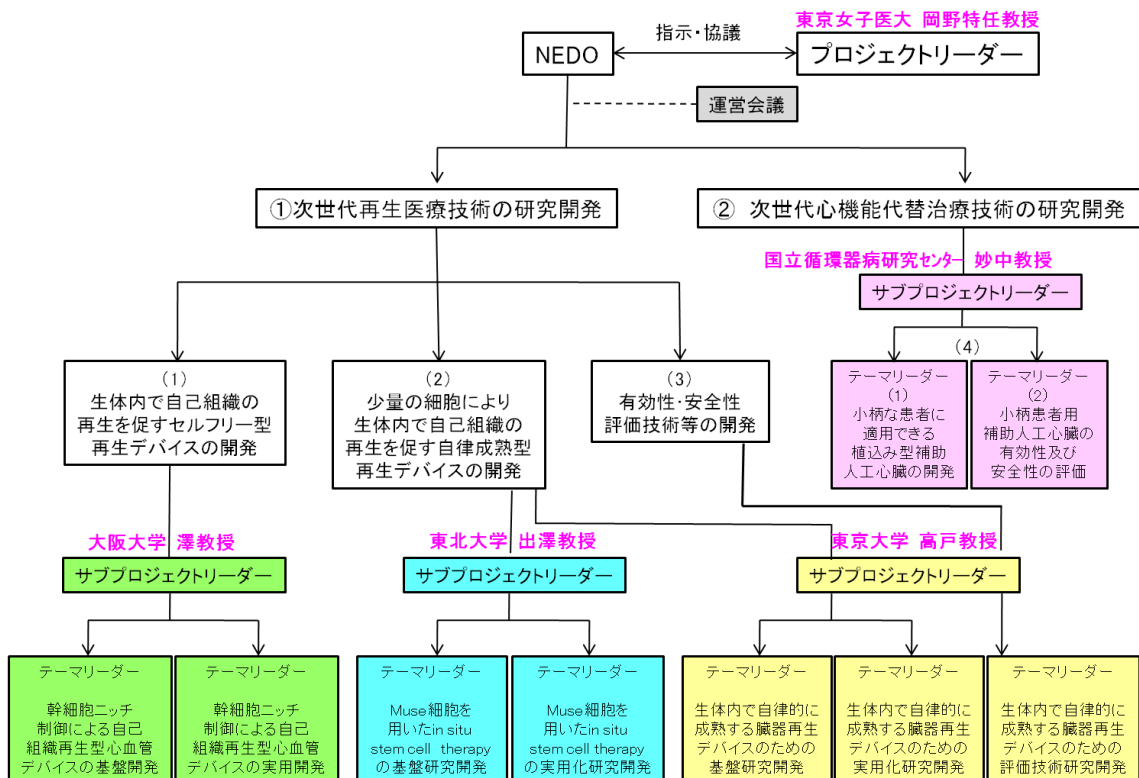
(採択審査委員名簿)

「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

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：プロジェクト全体構成



図：実際の運用に基づくプロジェクト実施体制

## 2.3 研究開発実施の事業体制

### 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 名誉教授・特任教授 岡野光夫氏を中心として研究開発を推進した。また、運営委員として、東京女子医科大学先端生命医科学研究所 所長・教授 大和雅之氏（プロジェクトリーダー代行兼任）、国立研究開発法人情報通信研究機構脳情報通信融合研究センター 上席研究員 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 梶賢一郎氏、名古屋大学大学院医学系研究科 教授 室原豊明氏、広島大学大学院医歯薬保健学研究院・武庫川女子大学健康・スポーツ科学部 教授 脇谷滋之氏から各専門的観点での助言を受け、プロジェクトの運営方針に反映した。特に、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た。

### 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。上記の役割に加え、サブプロジェクトリーダーは研究開発成果の実用化・事業化に重要な知的財産の戦略的な確保に向け、サブプロジェクト内の知的財産、競合技術の把握、実用化における知的財産運用の枠組み検討などの取組を推進すると同時に、守秘管理を徹底した。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・運営委員と協議し、プロジェクト全体の推進方針にも即した研究開発を推進した。

#### 【サブプロジェクトリーダー一覧】

(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

大阪大学大学院医学系研究科 教授 澤 芳樹氏

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

東北大学大学院医学系研究科 教授 出澤真理氏

(3) 生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発

東京大学大学院医学系研究科 教授 高戸 毅氏

(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

国立循環器病研究センター研究所 副所長 妙中義之氏

### 2. 3. 3 運営会議・開発委員会等について

本プロジェクトを構成する各サブプロジェクトについては、半年に1回程度サブプロジェクト別の開発委員会を行い、外部有識者を交えてサブプロジェクトとしての実施状況・目標達成状況の確認、研究開発の方向性、国内外の研究開発動向、及び知財戦略等の実用化に向けた方針を議論した。

これらのサブプロジェクトとして取りまとめた進捗・開発方針を運営委員と討議する場として運営会議を年1回程度開催し、プロジェクト全体の進捗管理、及び運営方針の見直しを実施した。また、中間評価における指摘を受け、運営会議において、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の情報交換やサブプロジェクト間での連携可能性の協議を実施した。

#### 運営会議(年1回程度)

○目的:プロジェクト全体のマネジメント・方向性の確認、サブプロジェクト間の情報交換、連携協議等

○運営委員:

委員長:東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 特任教授 岡野光夫

委員長代行:東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 所長・教授 大和雅之

情報通信研究機構 脳情報通信融合研究センター 上席研究員 田口隆久

東京大学 医科学研究所 先端医療研究センター 臓器細胞工学分野 教授 田原秀晃

鳥取大学 医学部 器官再生外科学講座 器官再生外科学分野 教授 西村元延

株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング 常務取締役事業開発室長 畠賢一郎

名古屋大学 大学院医学系研究科 分子総合医学専攻 病態内科学講座 循環器内科学 教授 室原豊明

広島大学 大学院医歯薬保健学研究院 教授・武庫川女子大学 健康・スポーツ科学部 教授 脇谷滋之

#### 各サブプロジェクト別開発委員会(年2回程度)

○目的:進捗状況、研究開発の方向性、国内外の研究開発動向、知財戦略等

○開発委員会委員:

(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

慶應義塾大学 医学部 特任教授 小林英司

テラ株式会社 取締役 大野邦夫

東京女子医科大学 心臓血管外科 主任教授 山崎健二

国立循環器病研究センター研究所 生体医工学部

部長 山岡哲二

(3)生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発

一般財団法人脳神経疾患研究所 附属

口腔がん治療センター長・顎顔面インプラント再建研究所長

瀬戸院一

日本大学 松戸歯学部 特任教授 堤定美

日経BP・日経ドラッグインフォメーション 編集長 橋本宗明

日本大学 歯学部 教授 米原啓之

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

京都大学 大学院理学研究科 教授 七田芳則

株式会社ヘルスネット 取締役 本多睦穂

(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

東京大学 大学院医学系研究科 22世紀医療センター

重症心不全治療開発講座 特任教授 許俊鋭

茨城大学 工学部機械工学科 教授 増澤徹

千葉大学 大学院医学研究院 心臓血管外科学

教授 松宮護郎

図：運営会議・開発委員会の体制

### 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た。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、及び運営会議での議論



に活用して実際の研究開発計画に反映できる体制とした。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、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た。

#### ◆知財マネジメント

##### ■全体

- 秘密等の情報管理を徹底。
- 開発委員会における知財状況の把握、知財戦略の議論
- 大学等と企業の共願特許

##### ■(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24年度 INPITの知的財産プロデューサーを体制に加入。
- 知財出願マップを作製し、出願戦略立案。
- 成果の実用化に向けた知財実施権の集積を検討。

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

- Muse細胞の基本特許は、日本、豪州、シンガポールで登録。そのほか、米国などで審査中。
- 株式会社Clioが主体となり、Muse細胞に係るすべての特許の独占的实施権を確保することで、権利を一元化し、事業化の体制を整える。

##### ■(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、知的基盤整備又はガイドライン化等との連携を図る。

##### ■(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

- 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しないこと、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。
- 競合製品の把握と競合に対する優位性確保の取組。

図：プロジェクトにおける知的財産管理マネジメント

また、研究開発成果の実用化・事業化に必要な知的財産を効率よく確保・管理・実施するため、本プロジェクト全体では各サブプロジェクトリーダーを中心に秘密情報等の管理の徹底、知的財産の戦略的な出願・確保に向けた取り組みを推進した。特に、出願においては知財実施を念頭に大学と企業側における知的財産の共同出願を進めると同時に、開発委員会において知財状況把握に努めるだけでなく、知財戦略についても議論を深めた。加えて、各サブプロジェクトではそれぞれの状況に応じて、以下のような知財マネジメントを進めた。

#### (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

平成 24 年度、INPIT の知的財産プロデューサーを体制に加え、各要素因子と心臓サポートネットのコンビネーションデバイスについて効果的に知財を確保するための戦略構築機能を強化した。この取り組みとして、各要素因子、心臓サポートネット、及びその組合せデバイスのそれぞれについての知財マップを作製し、取得を図る知的財産の優先順位を明確にした。また、本サブプロジェクトの成果を実用化するため、各実施者が個別に保有する知的財産の集約について方向づけを行った。

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

株式会社 Clio が Muse 細胞に関わるすべての特許の独占的实施権を確保することで、本サブプロジェクト成果を実用化に向けた知財集約を容易にする体制を構築した。また、Muse 細胞の基本特許を国内のみならず、豪州やシンガポールにおいて登録することで強固な事業基盤の構築を進めている。

#### (3) 生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイス

本サブプロジェクトで得られた成果をベースに関節軟骨の再生デバイスについて、品質評価技術のガイドライン化を図り、成果の実用化・普及化を目指す。

#### (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

本プロジェクト成果を円滑に実用化・事業化に導くため、実施者間で共同研究契約を締結し、お互いの許可なく権利を第 3 者に譲渡しない、一者のみの意志により実施権を凍結しないことなどを確約した。また、競合製品の性能把握に努め、本サブプロジェクト成果の優位性を確保する取り組みを進めた。

さらに研究開発成果の実用化・事業化に向け、中間評価後、企業等の体制加入による実用化体制の強化を実施した（詳細は、『3. 2』に記載。）。

### 3 情勢変化への対応

#### 3.1 加速制度を活用した予算措置

##### (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

・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。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

・平成 23 年度に 9 千万円の加速財源を投入して、Muse 細胞の遊走因子を組み込んだデバイスの設計を加速するための細胞遊走観察装置及び細胞分取装置を導入した。これにより、リアルタイムで遊走因子候補物質による Muse 細胞の遊走状態の解析を行い、同物質の Muse 細胞遊走効果を定量的に評価する試験系を構築するとともに、今後想定される動物試験に使用する Muse 細胞を大量調製するための環境を整備した。

・平成 25 年度に、1,300 万円の加速財源を投入し、Muse 細胞の遊走因子及びそのデバイスの有効性を確認するための大動物試験を加速することで実用化の方針策定に要する時間を短縮した。具体的には、心筋梗塞モデルの大動物試験等を実施するにあたり、遊走因子を梗塞部に局所投与するための新規デバイスに関する予備試験、及び Muse 細胞と遊走因子の投与条件を決めるための予備試験を実施し、デバイスの有効性と遊走因子等の投与条件を短時間で決めることに成功した。

##### (3) 生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発

・こ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平成 23 年度に 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。

##### (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

・平成 24 年度には小柄患者用の植込み型補助人工心臓について試作機を作製した。これについて、同年度の中間評価では海外発の補助人工心臓の国内へのさらなる市場参入が予想される中、研究開発と製品化のさらなる加速が必要との指摘を受けた。このため、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することで臨床試験の開始時期の前倒しを図る必要が生じた。このため、同年度に 2,300 万円の加速財源を投入し、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確立、一次試作機の評価、耐久性評価技術確立を行った。

#### 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

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、平成 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、平成 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。また、同年度には発明推進協会（INPIT）知財プロデューサーを体制に加えた。本サブプロジェクトは多種多様な要素物質と心臓サポートネットを組み合わせるにより効率のよい心筋再生を可能にする技術の知的財産確保と事業化を目指すものであり、知財プロデューサーの加入により戦略的な知的財産の出願・確保による他者の排除、及び他者知財の影響を受けない事業範囲確保を推進する体制が強化された。そして、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の国内出願に至り、翌年度には PCT による海外出願を実施した。

ONO-1301 と心臓サポートネットからなる心筋再生デバイスの実用化・事業化を目指すには、実際の製造に耐える心臓サポートネットの原料や編み方、滅菌方法などの生産技術が必要である。このため、心臓サポートネットの製造に経験豊富な株式会社東海メディカルプロダクツを平成 25 年度に体制に加え、心筋再生デバイスの生産技術に関わる検討機能を強化することに成功した。

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

平成 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。

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。これにより、潜在患者の多い疾患領域の一つである心筋梗塞を Muse 細胞及びその遊走因子を用いた治療技術の対象疾患として開発することが可能になり、本技術の実用化を大きく推進することとなった。また、同じく平成 25 年度には朝日インテック株式会社を体制に加えることで、Muse 細胞及びその遊走因子を心筋梗塞巣に心外膜側から直接投与できるユニークなデバイスを用いることで本治療技術の有効性評価が可能になり、本技術の実用化を大きく促進したと考える。

## （3）生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発

平成 25 年度に富士ソフト株式会社を体制に追加し、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。それまでは参画する大学や企業等の要素技術を東京大学においてデバイスに組み上げ、その治療効果を検討するにとどまっていたが、再生医療製品の事業化に豊富な知見を有する富士ソフト株式会社が体制に加わることで、実用化・事業化するための到達目標や検討項目等が明確に提示され、本サブプロジェクト成果の実用化へ向けた研究開発が加速された。

## （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

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。本件により、実用化・事業化を目指す製品の開発において、重要部材の調達経路に配慮した研究開発体制構築の重要性を再確認する契機となった。また、平成 26 年度後半に、上記の供給先が当該重要部材の供給を再開することになり、結果として重要部材の複数調達経路を確保するに至ることで、本サブプロジェクト成果の事業化推進に大きく貢献したと言える。

## 4. 中間評価への対応

### <総合評価>

・『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』

→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。』

→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疾患を絞り込み、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。これらの結果として、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

心臓サポート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トを体制に追加して心臓サポートネットの生産技術開発の体制強化を図り、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

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。

#### （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。

### <個別サブプロジェクト>

#### （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』

→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』

→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。

#### （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』

→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検討した。



### (3) 生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発

・『今後他の細胞移植軟骨再生法との差別化が必要となる』

→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。

### (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』

→平成 24 年度に加速財源を投入することにより、本機器の植込みによる慢性的な影響や耐久性評価を実施するためのポンプ試作機を 4 台追加で製作し、それを用いて慢性動物実験手法確立、一次試作機の評価、耐久性評価技術確立を行った。これにより、研究・開発の加速化し、臨床試験の前倒しを図った。

## 5. 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 年度に実施し、その評価結果をプロジェクトマネジメントに反映させた。

中間評価の詳細は以下の通りである。

- ① 中間評価実施時期：平成 24 年度
- ② 評価手法：外部評価
- ③ 評価事務局：NEDO 評価部
- ④ 評価項目：標準的評価項目・基準を用いた。
- ⑤ 評価委員：下表の通り。

	氏名	所属、役職（平成 24 年 6 月現在）
分科会長	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	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
	落谷 孝広	(独)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
	金子 憲明	株式会社活里 技術顧問
	中村 真人	富山大学 大学院理工学研究部（工学） 教授
	北條 元治	株式会社セルバンク 代表取締役

### 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、以下のサブプロジェクトを実施した。

- ・「次世代再生医療技術の研究開発」
  - (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) Muse 細胞を用いた in situ stem cell therapy の開発
  - (3) 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」
  - (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

いずれのサブプロジェクトにおいても最終目標をほぼ達成した。再生医療に係る 3 つのサブプロジェクトにおいては、その開発品について大動物試験により有効性を確認している。また、補助人工心臓についても大動物試験で有効性を確認したほか、使用する材料の各種生物学的安全性試験に適合することを確認した。

	H22	H23	H24	H25	H26	合計
特許出願数 (件)	18	6	8	19	2	53
うち国際出願 (件)	11	4	3	14	1	33
特許登録数 (件)	0	0	1	1	2	4
論文発表数 (報)	20	31	31	27	77	186
うち査読付き論文 (報)	17	18	23	23	59	140
学会発表・講演数 (件)	48	89	85	92	111	425
新聞・雑誌等への掲載数 (件)	10	7	0	1	5	23

## 2. サブプロジェクト毎の成果

### 2.1 最終目標の達成度

以下、研究開発項目毎に、最終目標の達成度、研究成果の内容、及び残った課題と対応策をまとめる。最終目標に対する達成度は、大幅達成：◎、達成：○、今後達成見込み：△、未達：×とした。また、プロジェクト期間中の特許出願・登録、及び論文発表等の成果をまとめた。

#### (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

項目	達成目標	達成した内容	達成度	課題と対策
技術確立のための取組	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もしくはin vivoで確認する。	幹細胞ニッチの候補因子同定済み in vitroおよびin vivoで活性確認済み	◎	
	候補幹細胞誘導・分化促進因子の治療効果を確認する。さらに小動物心不全モデルで治療効果の得られるプロトタイプを作製する。	ONO1301+ネット(戦略案1)デバイスで大動物での効果を確認済み	◎	
	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。	ONO1301+ネット(戦略案1)デバイスで大動物での効果を確認済み ステントグラフトでも効果を確認済み	○	各因子組み込み(戦略案2)デバイスの効果の検証(大動物実験)
	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。	ONO1301+ネット(戦略案1)デバイスで大動物での効果を検証済み	○	各因子組み込み(戦略案2)デバイスの効果の検証(大動物実験)
実用化へ向けた取組	因子の組み合わせでの出願	ONO1301+ネットでの出願	◎	因子の組み合わせの効果が検証でき次第、特許出願
	各要素技術単独でも実用化	ONO1301、HMGB1ペプチド、サポートネットのそれぞれが医師主導治験準備中	◎	ONO1301、HMGB1ペプチドは来年度中に治験開始

	H22	H23	H24	H25	H26	合計
特許出願数(件)	0	0	3	3	0	6
うち国際出願(件)	0	0	0	3	0	3
特許登録数(件)	0	0	0	0	0	0
論文発表数(報)	6	2	2	4	6	20
うち査読付き論文(報)	6	2	2	4	6	20
学会発表・講演数(件)	1	12	9	7	5	34
新聞・雑誌等への掲載数(件)	0	0	0	1	2	3

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

項目	達成目標	達成した内容	達成度	課題と対策
メラノサイト誘導	メラノサイト分化誘導法の確立とヒト有색3次元培養皮膚の作成	Muse細胞からメラノサイトへの分化誘導法を確立し、機能性を確認。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、アッセイ系として事業化に成功。また、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、白斑症等への臨床研究に向け東北大で検討中。	◎	臨床応用に適した分化誘導方法の改良と臨床試験に向けた検討。
遊走因子	Muse細胞が傷害組織に遊走・生着するための遊走因子の同定	S1Pが遊走因子であることを <i>in vitro</i> 、 <i>in vivo</i> の両面で確認。	○	Muse細胞が有する受容体に特異的に結合し、安全な化合物の選択。
心筋梗塞	心筋梗塞への治療効果の検証	心筋梗塞ウサギ、ブタにおいて自己及びヒト Muse細胞が高い効率で生着し、心筋細胞を新たに補充することで、間葉系幹細胞投与と比較しても顕著な心機能回復をもたらすことを確認。この結果を受け、治験を平成28年度中にも実施予定。遊走因子を投与によっても心筋梗塞ウサギ及びブタで一定の治療効果を確認。	◎	まずは細胞治療での臨床試験の準備・実施。遊走因子は、対象疾患等を検討。
脳梗塞	脳梗塞への治療効果の検証	Muse細胞の局所投与で神経回路網の再建と機能回復が確認。遊走因子の局所投与によっても一定の治療効果を確認。	○	まずは細胞治療での臨床試験の準備・実施。遊走因子は、対象疾患等を検討。

	H22	H23	H24	H25	H26	合計
特許出願数 (件)	9	3	1	11	1	25
うち国際出願 (件)	8	3	0	10	1	22
特許登録数 (件)	0	0	1	1	1	3
論文発表数 (報)	1	10	9	5	8	33
うち査読付き論文 (報)	1	5	4	3	6	19
学会発表・講演数 (件)	27	31	35	26	21	140
新聞・雑誌等への掲載数 (件)	8	4	0	0	1	13

### (3) 生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発

項目	達成目標	達成した内容	達成度	課題と対策
＜技術確立へ向けた取り組み＞				
細胞	細胞種の選定	骨髄由来間葉系幹細胞ならびに滑膜細胞を選定。	○	前臨床試験データとする。
ハイドロゲル・成長因子	ハイドロゲル・成長因子の複合確立	混合ゲルをキトサン、PEG、RADAで実現。IGF-1 100 μg/mLで移植時の細胞密度10 <sup>6</sup> 細胞/mLを実現。	○	前臨床試験データとする。
中空系モジュール	中空系モジュールの確立	細胞培養2週間で10倍増の実現。	○	前臨床試験データとする。
骨	軟骨と骨との結合	PLLA:PLC:HA=15:45:40を使用。	○	前臨床試験データとする。
＜実用化へ向けた取り組み＞				
安全性	安全性の確保	ハイドロゲルの安全性試験実施。中空系の生産工程確立。	○	取りまとめと薬事相談。
コスト	コストの低減を実現	現状のコストの算定。	○	コスト削減項目の検討と実施。
搬出入技術	搬出入技術の確立	密閉容器での細胞維持実現。	○	NeoJointのサイズに合わせた容器を完成させる。

	H22	H23	H24	H25	H26	合計
特許出願数 (件)	8	3	4	5	1	21
うち国際出願 (件)	3	1	3	1	0	8
特許登録数 (件)	0	0	0	0	1	1
論文発表数 (報)	13	19	20	18	63	133
うち査読付き論文 (報)	10	11	17	16	47	101
学会発表・講演数 (件)	17	40	32	52	67	208
新聞・雑誌等への掲載数 (件)	1	3	0	0	2	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

項目	達成目標	達成した内容	達成度	課題と対策
軸流ポンプの設計・製作・基本動作の検証	流量1-4(平均2)L/minに対応した流路設計を行い、試作機の製作を実施する。目標のポンプ性能が発揮できることを確認。	設計に基づいて試作機を製作し、所定のポンプ性能を達成した。	○	脱血カニューレ、送血グラブの最終仕様決定が未完。
駆動装置の設計・製作・基本動作の検証	ポンプ用駆動装置(ドライバ、バッテリー、充電器、電源)を製作する。	小型化した駆動装置・バッテリーを製作し、成人用システム・小柄患者用システム共通の周辺機器の開発に成功した。	○	使用中のコネクタ脱着に起因するトラブル防止策が必要。
機械的・電氣的・生物学的安全性評価	経済産業省・厚生労働省にて策定されたガイドラインおよび関連ISO、IEC規格に準拠した安全性試験を行う。	各種安全性試験を実施し、全て合格であった。	○	特になし。
システム駆動の耐久性評価	小柄患者特有の運転条件を考慮した耐久性試験装置の開発と、プロトタイプを用いた耐久性試験の実施。	耐久性試験装置のサイズと機械要素を調整し、日内変動を含めた運転条件を実施した。また、ポンプ試作機を用いた6ヶ月の耐久性試験に成功した。	○	特になし。
補助人工心臓の模擬血栓試験	動物実験実施前の血栓形成状況の確認。	ポンプ試作機の模擬血栓試験を行い問題無いことを確認した。また、レオメータを使用したせん断速度の増加に伴う血液凝固特性を明らかにした。	○	特になし。
補助人工心臓の血液適合性試験・生体適合性試験	製作されたプロトタイプを使用して血液適合性試験・生体適合性試験を実施し、本システムの総合的な評価を行う	試作機の溶血試験・慢性動物実験により適合性を確認した。	○	最終システムでの評価が申請用データとして必要。

	H22	H23	H24	H25	H26	合計
特許出願数 (件)	1	0	0	0	0	1
うち国際出願 (件)	0	0	0	0	0	0
特許登録数 (件)	0	0	0	0	0	0
論文発表数 (報)	0	0	0	0	0	0
うち査読付き論文 (報)	0	0	0	0	0	0
学会発表・講演数 (件)	3	6	9	7	18	43
新聞・雑誌等への掲載数 (件)	1	0	0	0	0	1

## 2.2 サブプロジェクト毎の成果内容

### (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

重症心不全に対する治療法の開発は、喫緊の世界的、国家的課題である。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治療法開発が求められている。

上記課題を解決すべく、本事業では、幹細胞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ことに成功した。そして、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し、その治療効果を動物で検証した。最終的には、メッシュ状デバイスと心臓再生を促進する薬剤 ONO1301 との組み合わせにより、左室駆出率 (EF) 10%以上の改善効果を有するセルフリー型心血管再生デバイスを開発した。

本治療法において、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となることが予想される。また、セルフリーによる心筋再生を可能にしたデバ

イスは存在しなく、海外で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ことから、本技術の優位性は非常に高い。

### 1. 幹細胞ニッチの探索と再構築技術の開発

#### 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

##### ■ 研究開発の成果

##### 1) 心臓幹細胞の可視化技術の開発

幹細胞ニッチを構築する細胞外マトリックス(ECM)の実体を解明するため、組織幹細胞を可視化する“ラベル保持細胞(label-retaining cell)”標識法を応用し、心臓組織の幹細胞可視化技術を開発した。具体的には、テトラサイクリン依存的に EGFP を発現するトランスジェニックマウスを利用し、胎生 10 日目から 2 週間テトラサイクリン系薬剤を投与した後、投与を中止して 6 週間追跡し、増殖が遅い EGFP ラベル保持細胞を可視化した。この方法を用いて、心臓ではラベル保持細胞が主に心外膜へ局在していることを明らかにした。

追跡 6 週目のマウス心臓からラベル保持細胞を単離し、コロニー形成能を確かめたところ、EGFP 陰性の細胞群よりも高いコロニー形成能を有していることが確認できた。また心筋分化能について検討したところ、EGFP 陰性の細胞群は分化誘導しても心筋マーカー Troponin I の発現が認められなかったが、ラベル保持細胞では分化誘導後に Troponin I が発現していることがわかった。以上から、心外膜に局在する心臓幹細胞をラベル保持細胞として可視化し、ラベル保持細胞がコロニー形成能や分化能等の組織幹細胞としての特徴を有していることを明らかにした。

##### 2) ラベル保持細胞の周囲に局在する ECM 分子の探索

心外膜のラベル保持細胞の近傍に発現する ECM 分子を、免疫蛍光染色により網羅的に探索した。その結果、ラミニン  $\alpha 5$  鎖や polydom が心外膜に局在するラベル保持細胞の周囲に局在していることを確認した(図 1)。

これから、ラミニン  $\alpha 5$  鎖を持つラミニン-511 および polydom が、心臓幹細胞ニッチ ECM 分子の候補になることが示唆された。

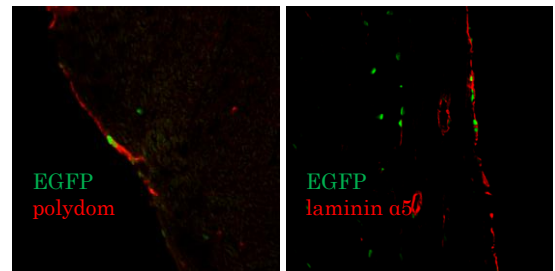


図 1. マウス心臓でのラベル保持細胞(緑)と polydom およびラミニン  $\alpha 5$  鎖の染色結果(赤)

##### 3) ニッチ候補分子のニッチ活性の検証

ラベル保持細胞を心臓幹細胞ニッチ候補 ECM 分子上で 2 週間培養してコロニー形成率を評価したところ、polydom 上で有意に細胞増殖能の増加が確認された。さらに、この増殖効果は LIF 添加により亢進した(図 2)。また、polydom 上で培養した細胞群は、心筋マーカーの発現を有していることが確認された。これらの結果は、polydom が心臓幹細胞の増殖を促し、心筋分化効率を亢進させる効果があることを示している。

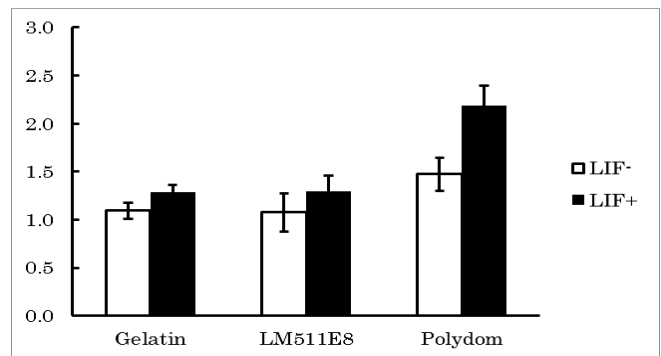


図 2. ラベル保持細胞をゼラチン、ラミニン-511 の活性断片(LM511E8)および polydom 上で培養した結果

##### ■ 目的に照らした達成状況

心臓における幹細胞の可視化技術として、テトラサイクリン誘導型の蛍光標識方法を利用し、ラベル保持細胞として心臓幹細胞を可視化することに成功した。また、心臓幹細胞の特徴を持つラベル保持細胞は、主に心外膜に局在していることを明らかにした。これらの結果は、心筋梗塞などの心筋傷害が起きた際、心外膜に存在する幹細胞を活性化させて再生を促すアプローチが有効であることを示唆している。

心外膜のラベル保持細胞の周囲に局在するニッチ候補分子として  $\alpha 5$  鎖ラミニンと polydom を同定した。In vitro 組織幹細胞培養評価系により、polydom 上ではラベル保持細胞の増殖が有意に増加し、心



筋分化効率の亢進も認められることが明らかとなった。これらの結果は、心外膜に存在する心臓幹細胞を活性化させるセルフフリーデバイスの構成成分として polydom が有効であることを示唆している。今後、polydom や  $\alpha 5$  鎖ラミニンのニッチ活性を利用した幹細胞賦活化型セルフフリーデバイスの開発が期待される。

## 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

### ■ 研究開発の成果

#### 1) 精製 ECM 分子と液性因子の相互作用のスクリーニング

心筋再生に関連するアクチビンおよび BMP ファミリーの増殖因子と基底膜 ECM 分子との結合を固相結合アッセイにより網羅的に検索し、パールカンとアグリリンがアクチビンおよび BMP-2, 4, 7 に結合することを見いだした。この結合はパールカン、アグリリンをヘパリチナーゼ処理することにより消失したことから、これらの基底膜分子はヘパラン硫酸鎖を介してアクチビンや BMP-2, 4, 7 と結合していることが明らかとなった。

#### 2) ECM 分子をコラーゲンデバイスに固相化する技術の開発

自己組織再生型心血管デバイスにニッチ候補分子の polydom やラミニン-511 の活性断片 (E8 フラグメント) を固相化するため、デバイスの素材となるコラーゲンに強い結合能を有する polydom およびラミニン-511E8 フラグメントを作製した。具体的には、フィブロネクチンのコラーゲン結合ドメイン (CBD) を利用し、polydom やラミニン-511E8 フラグメントの N 末端部に CBD を付加した組換え蛋白質を作製した (図 3、図 4)。ラミニン-511 E8 フラグメントについては、CBD を 1 つ付加したものと 2 つ付加したものを作製した。

CBD を付加した Polydom は期待通り強いコラーゲン結合活性を発揮した (図 3)。ラミニン 511 E8 フラグメントの場合は、CBD を 1 個付加したもの (黄緑線) よりも、2 個付加したもの (赤線) の方が 1 桁以上強いコラーゲン結合活性を示した (図 4)。

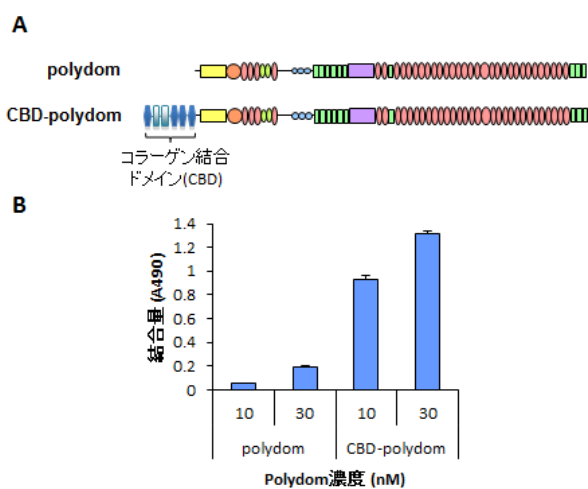


図 3. (A) Polydom および CBD-polydom の模式図 (B) コラーゲン結合実験結果

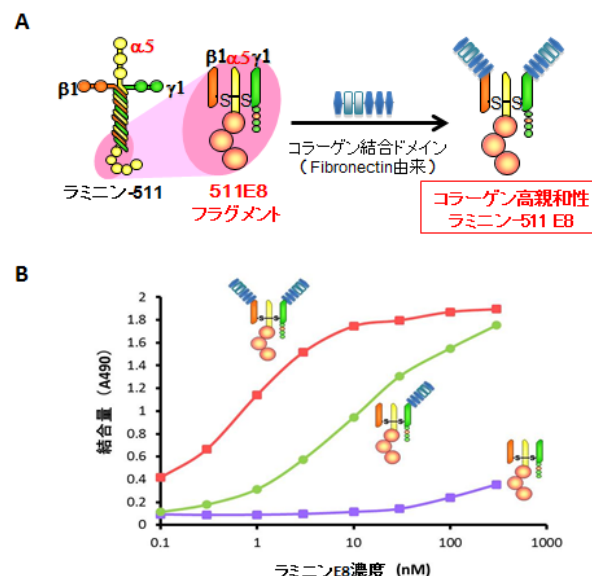


図 4. (A) ラミニンおよび E8 フラグメントと CBD 付加体の模式図 (B) コラーゲン結合実験結果

### ■ 目的に照らした達成状況

心筋再生に関連する液性因子がヘパラン硫酸プロテオグリカン (HSPG) であるパールカンとアグリリンに結合することを明らかにした。心筋再生を促す液性因子をデバイスに捕捉するためには、パールカンやアグリリンのヘパラン硫酸付加領域をデバイスに組み込むことが有効であると考えられる。



また、フィブロネクチンの CBD を用いて ECM 分子をコラーゲンデバイスへ組み込む技術を開発することに成功した。この技術については、平成 26 年に PCT 出願 (PCT/JP2013/80405 ; WO2014103534 A1) を行い、現在、日本、米国、欧州、中国に移行手続中である。この方法を用いることで、心臓幹細胞ニッチ候補分子として同定した polydom や心筋再生を促す液性因子を捕捉する HSPG をコラーゲンデバイスへ固相化することが可能である。これらのニッチ候補分子を固相化したセルフフリーデバイスは、傷害を受けた心臓に外側から貼り付けることで、心外膜に存在する心臓幹細胞を活性化し、心筋の再生を促す効果を発揮することが期待される。今後、ECM のニッチ分子を組み込んだセルフフリーデバイスを利用した新たな心筋傷害治療法の開発が期待される。

## 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

#### ■研究開発の成果

#### 1) HMGB1 誘導性間葉系幹細胞の損傷組織特異的集積機構解明

壊死組織から放出される HMGB1 が骨髄内から損傷組織特異的に間葉系幹細胞を動員するメカニズムについて、その詳細を検討した。その結果、HMGB1 は骨髄内で PDGFR $\alpha$  陽性間葉系幹細胞特異的にケモカイン SDF-1 $\alpha$  の受容体 CXCR4 の発現を誘導し、損傷組織の血管内皮細胞が発現する SDF-1 $\alpha$  に応答して損傷組織特異的集積を促進することが明らかとなった。

#### 2) 骨髄 PDGFR $\alpha$ 陽性間葉系幹細胞の組織再生における役割解明

組織損傷時の壊死組織由来因子は局所で自然免疫を活性化させ、TNF- $\alpha$  や IL-1 $\beta$  の活性化を誘導して好中球やマクロファージの浸潤による急性炎症反応を強く惹起する。一方、壊死組織から血中に放出された HMGB1 は骨髄内 PDGFR $\alpha$  陽性間葉系幹細胞を活性化し、上述のメカニズムで壊死組織周囲に間葉系幹細胞の集積を誘導する。今年度の研究により、集積した間葉系幹細胞は強い抗炎症作用を持つ TSG-6 を放出し、壊死組織周囲の急性炎症反応を抑制的に制御し、さらに HGF や VEGF 等の再生促進因子を放出して炎症反応を再生反応へと転換すること、骨髄内から PDGFR $\alpha$  陽性間葉系幹細胞を減少させたマウスモデルではこれらの抗炎症メカニズムがキャンセルされて炎症反応が遷延することが明らかとなった。

#### 3) ONO-1301 の局所持続的徐放出を可能にしたマイクロスフェア製剤の製造

ONO-1301 を徐放する方法としてポリ乳酸グリコール酸共重合体 (PLGA) を用いて、4 週間持続的に放出可能なマイクロスフェア製剤 (YS-1402) を作製した。大阪大学心臓血管外科では、ゼラチンシート等に YS-1402 を浸み込ませて心臓に貼付投与することで、マウス、イヌ及びミニブタ虚血性心筋症モデルやハムスター及びイヌ拡張型心筋症モデルに対して有効性を確認した。YS-1402 を非臨床及び臨床試験に利用できる製剤製造法を確立し、ラットおよびミニブタを用いた安全性試験 (GLP 基準) 及び臨床投与方法での大動物有効性薬理実験を実施した。

臨床治験実施には、無菌性を保証した GMP 基準での治験薬が大量に必要となる。このためにスケールアップした製造が無菌レベルで実施可能かどうか予備的に検討し、GMP 基準に適合する治験薬製造方法を構築した。

#### 4) YS-1402 の非臨床安全性試験

ラットにおける 13 週間皮下投与毒性試験を GLP 基準で実施した。十分に体内暴露が得られる YS-1402 の投与によっても、投与に起因した変化は認められず、死亡例も認められなかった。

ミニブタにおける単回心臓貼付による 6 週間及び 13 週間毒性試験を GLP 基準で実施した。血中濃度の測定結果から持続的な ONO-1301 の暴露を確認し、心臓組織中濃度も貼付部位に高濃度存在することを確認した。また、最大投与群においても ONO-1301MS に起因すると考えられる毒性変化は認められなかった。

#### 5) ONO-1301 の類縁物質(分解物) の同定

安定性評価における類縁物質検出のため、検出力を高めた分析法に変更したところ、新規な ONO-1301 の類縁物質(相対保持時間 0.28 の類縁物質: 以下、RRT 0.28)が含まれることが判明した。検討した結果、RRT 0.28 は ONO-1301 が空気酸化を受け、分子内環化した構造であることが示唆された。さらに、FDA 及び EMEA で推奨される in silico 遺伝毒性予測システムから本類縁物質の遺伝毒性懸念は低いことが確認できた。

#### 6) YS-1402 の虚血性心筋症及び拡張型心筋症モデルに対する薬効薬理試験

##### ● 虚血性心筋梗塞マウスへの YS-1402 心臓貼付投与における骨髄由来細胞の影響

骨髄細胞を GFP 陽性細胞で置換したマウスを用いた心筋梗塞モデルに YS-1402 を心臓貼付投与したところ、心筋梗塞部に GFP 陽性細胞が存在していた。この骨髄細胞集積は、SDF-1 拮抗剤により抑制された。また、本モデルの YS-1402 投与群においては、LV 壁は肥厚し、梗塞面積は縮小し、生存率の延長も認められた。

##### ● イヌ心筋梗塞モデルへの YS-1402 心臓貼付投与、心臓サポートデバイス（ネット）、および併用投与における心機能改善効果

イヌ虚血性心筋症モデルを用いて、虚血 1 週後に心臓サポートデバイス（ネット）単独、YS-1402 心臓貼付投与単独、及びこれらの併用投与を行い、8 週後まで評価を行った。その結果、心臓サポートデバイス（ネット）単独及び YS-1402 心臓貼付投与単独は有意な心機能の改善及び血中 BNP 濃度の減少を認めた。一方、併用群は各々の単独群に比し、更に改善を認め、相乗効果が確認された。

##### ● イヌ高速ペーシング（拡張型心筋症）モデルにおける YS-1402 心筋内投与での効果の検討

イヌ高速ペーシングモデル作製 4 週後に、YS-1402 を心筋内投与し、さらに 4 週後に評価を行った。その結果、YS-1402 投与により心機能の有意な改善効果を示した。また、組織学的検査には、心筋線維化面積及び cell diameter が有意に縮小していた。心臓組織中の RT-PCR では、HGF、VEGF、IGF-1、SDF-1 が有意に上昇していた。また、電顕検査において、ミトコンドリアの変化が回復していた。

#### ■ 目的に照らした達成状況

##### 1) ONO-1301 と HMGB1 のシナジー効果

ONO-1301 は局所組織でケモカイン SDF-1 $\alpha$ の発現を誘導し、SDF-1 $\alpha$ /CXCR4 系を介した細胞集積を誘導する。一方、HMGB1 は PDGFR $\alpha$ 陽性間葉系幹細胞に CXCR4 の発現を誘導することが明らかとなった。即ち、HMGB1 により血中動員される間葉系幹細胞は ONO-1301 により誘導された SDF-1 $\alpha$ による間葉系幹細胞集積を促進すると予想される。また、HMGB1 は SDF-1 $\alpha$ と直接結合し、SDF-1 $\alpha$ の安定性を向上させることが知られている。即ち、心筋シートに含有される HMGB1 は ONO-1301 と協調して局所への間葉系幹細胞集積を促進し、間葉系幹細胞の持つ抗炎症作用、組織再生作用を強く誘導すると期待できる。

##### 2) YS-1402 の医師主導治験予定

YS-1402 心臓貼付投与により、安全に重症心不全患者の心機能を回復することが各種の非臨床試験により示唆された。また、治験実施に必要な、GMP 治験薬製造方法が構築できた。治験開始に必要な規制当局への各種手続きと確認を行い、2015 年 6 月から、FIH 医師主導治験（P-I/IIa）が開始される予定である。

#### ② 分化誘導因子の開発

#### ■ 研究開発の成果

心筋細胞分化誘導因子の一つと同定された leukemia inhibitory factor (LIF) が、心筋梗塞マウスにおいて梗塞部の組織修復を促進することが示され、in vivo genetic fate mapping の手法によりそのメカニズムに Side Population (SP) 細胞が部分的に関与していることが観察された（胎生期における SP 細胞の増殖および心筋分化の促進）。また、ラット心凍結傷害モデルに LIF 徐放性ハイドロゲルを傷害部位に貼付することにより組織修復（組織厚および神経突起の有意な増加）。心筋細胞・神経細胞の In

*in vitro* 共培養系においては、LIF を添加が nestin 陽性の神経幹細胞を有意に増加した。これらの結果から、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。

### ■ 目的に照らした達成状況

分化誘導因子の LIF の徐放性ハイドロゲルを用いた局所投与が、内因性細胞動員による組織修復効果を有することを、*in vitro* および 小動物 *in vivo* 実験系で確認した。形態上の改善のみならず、傷害心筋の催不整脈性を抑制するなど機能改善効果もみられた（現在、投稿準備中）。本状況を鑑み、当初の目的はほぼ達成できたと判断する。

## 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

#### ■ 研究開発の成果

本研究の目的は、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、なら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）技術を研究開発することである。この目的のため、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研究開発した。対象とした因子は、本研究で開発された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、ならびに分化誘導因子としての leukemia inhibitory factor (LIF) である。これらの因子と物理化学的に相互作用することができるゼラチン、あるいはゼラチン誘導体を設計することにより、これらの因子を生体吸収性ハイドロゲル内に含浸させることができた。さらに、ハイドロゲルに含浸させた因子の徐放性とハイドロゲルの分解性とを比較したところ、両者がよい相関を示した。これらの結果は、含浸させた因子が、ハイドロゲルの分解とともに徐放化されたことを示している。以下に、それぞれの因子の徐放化に関する研究成果について、具体的に示す。

#### 【ONO-1301】

臨床応用が可能な生体吸収性高分子であるゼラチンおよび L-乳酸オリゴマーを用いて、難水溶性薬物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。具体的には、疎水性である L-乳酸オリゴマーをグラフト化したゼラチンと難水溶性薬物である ONO-1301 とからなる混合溶液を水に対して透析することにより、ONO-1301 をミセル形成により水可溶化した。次に、水可溶化した ONO-1301 を均一に混合したゼラチン水溶液から、ONO-1301 含有ゼラチンハイドロゲルを作製した。得られたハイドロゲルからの *in vitro* における ONO-1301 の徐放性と *in vitro* におけるハイドロゲルの分解性とを調べたところ、ハイドロゲルの分解にともなって、ONO-1301 が徐放化されることがわかった（図 1）。

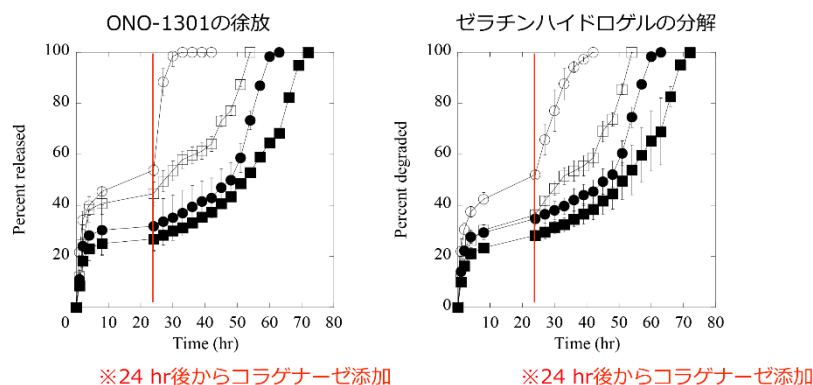


図 1 L-乳酸オリゴマーグラフト化ゼラチンハイドロゲルからの ONO-1301 の徐放化  
熱脱水処理時間 24 時間（○）、48 時間（□）、72 時間（●）、96 時間（■）  
徐放試験開始 24 時間後にコラゲナーゼを添加

## 【SDF-1】

幹細胞誘導因子である SDF-1 を徐放化することができるハイドロゲルの開発を行った。徐放化された SDF-1 の生物活性を調べるために、骨形成因子と SDF-1 とを同時に徐放化したところ、これらの因子が徐放化された局所に幹細胞が動員され、骨形成が増強されることがわかった（データ省略）。これらのことは、徐放化された SDF-1 が幹細胞を動員する活性を保持していることを示している。

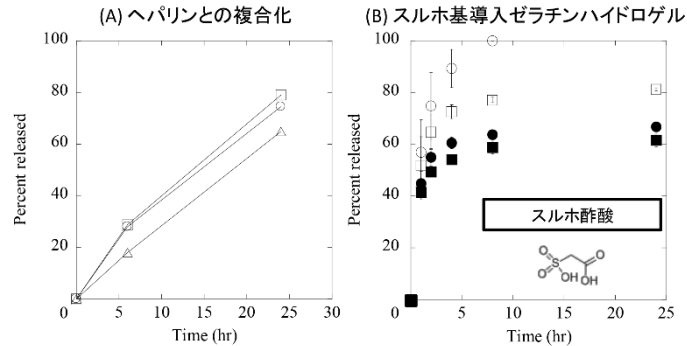


図2 in vivo におけるゼラチンハイドロゲルからの HMGB-1 A-box の徐放性、ならびにハイドロゲルの分解性

(A) ヘパリン水溶液 (mg/ml) : 0.1 (○), 1.0 (□), 10 (△),

(B) グルタルアルデヒド濃度 (μg/mg ゼラチン) : 25 (○), 50 (□), 100 (●), 200 (■)

## 【HMGB1 A-box ペプチド】

HMGB-1 A-box ペプチドと相互作用することができる硫酸基をもつ化合物を化学導入したゼラチン誘導体を用いて、HMGB-1 A-box ペプチド徐放化ゼラチンハイドロゲルを作製した。得られたハイドロゲルからの in vitro における HMGB-1 A-box ペプチドの徐放性について検討した。その結果、硫酸基導入ゼラチンをグルタルアルデヒド架橋することによって作製したハイドロゲルから HMGB-1 A-box ペプチドを徐放化できることがわかった（図2）。一方、硫酸基を有する多糖の一つであるヘパリンと HMGB-1 A-box ペプチドとからなるポリイオンコンプレックスをカチオン化ゼラチンハイドロゲルへ含浸させることによって、硫酸基導入ゼラチンハイドロゲルと同様に、HMGB-1 A-box ペプチドを徐放化することができた。また、ハイドロゲルから徐放化された HMGB-1 A-box ペプチドの生理活性についても検討した。

## 【LIF】

心筋細胞分化誘導因子の一つと同定された LIF の徐放化のための DDS 技術を開発した。具体的には、様々な電荷をもつゼラチンからなるハイドロゲルを作製し、LIF の in vitro 徐放性を調べた。その結果、正電荷をもつカチオン化ゼラチン、あるいは等電点 5 のゼラチンからなるハイドロゲルから LIF を徐放化できることを明らかにした。次に、LIF を含浸したゼラチンハイドロゲルをマウス背部皮下へ埋入することにより、LIF の in vivo 徐放性を調べたところ、ハイドロゲルの分解とともに LIF が徐放化されていることがわかった（図3）。

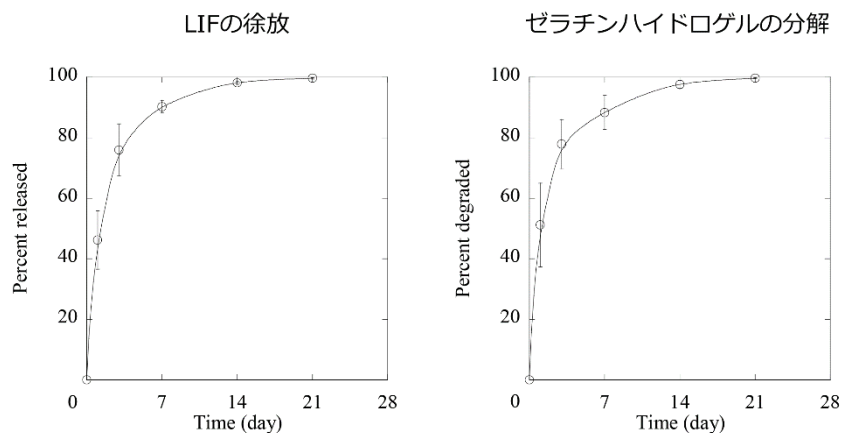


図3 in vivoにおけるゼラチンハイドロゲルからのLIFの徐放性、  
ならびにハイドロゲルの分解性

#### ■目的に照らした達成状況

本研究で開発された幹細胞誘導因子ならびに分化誘導因子について、HMGB1 A-box ペプチドを除く残り全ての因子を、生体吸収性ハイドロゲルからなる DDS 技術を利用することによって、徐放化することができた。また、徐放化によって、因子の生物活性を増強できることもわかった。本研究を通じて開発した生体吸収性ハイドロゲルは、既に臨床応用されている生体吸収性高分子から作製することができるため、産業化に向けて必要となる、安全性試験等の簡素化が期待できる。このため、本 DDS 技術を組み込むことによって、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実用化を加速することが期待され、医療機器産業や再生医療産業に対するその波及効果が高いことは疑いない。

#### ② 誘導した幹細胞を定着させるデバイスの開発

##### ■研究開発の成果

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。幹細胞誘導因子を例に、得られたハイドロゲルを組み込んだ心筋ネットからの ONO-1301 の徐放化について検討したところ、心筋ネットの有無にかかわらず、ONO-1301 がハイドロゲルの分解とともに徐放化されることがわかった。

##### ■目的に照らした達成状況

ゼラチンハイドロゲルを組み込んだ心筋ネットの物性評価を金沢医科大学の秋田教授との共同研究により進めることができた。

#### ③ デバイスデザインの設計と開発

##### ■研究開発の成果

##### 1) 心臓ネットの作製、及び評価

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。

##### 2) ハイブリッド型右室拘束軽減心臓ネット製造法開発

平成 26 年末の開発会議で梗塞部は非吸収糸、梗塞部は拡張障害を回避するため吸収糸で作成した Hybrid 型心臓サポートネットの方が梗塞部の心臓リモデリングを長期間にわたって予防し、右室を含めた非梗塞部の拡張障害を回避できるとのコンセプトが提案されたので、Hybrid 型のネットの型紙作成と試作品を作成した。心筋梗塞は本製品が適応される確率の高い広範前壁中隔梗塞を想定し、左室前壁側に非吸収糸、心基部もネットのずれを防ぐため非吸収糸とし、それ以外を吸収糸で編成した。

最初の試作品では、梗塞部となる心尖を十分カバーできてなかったため、修整を加え心尖部を非吸収糸で広くカバーする編成に改良した。

##### 3) 低侵襲挿入デバイスのための心臓ネット改良

心筋梗塞急性期に低侵襲手術（左第 2 もしくは第 3 肋間小開胸下）に心臓ネットを装着するために、低侵襲挿入デバイス装着用に心臓ネット心基部に開けた 2 つの挿入口の位置を右室正面から左室側に移動させた。

#### 4) 吸収糸ネットの2軸引張り試験

吸収糸を用いた心臓ネット設計ため、6-0 PGA 吸収糸 2 本（グンゼ社）を用いてテストピース（20x20cm）を編み、滅菌前と EOG 滅菌後の 2 軸引張り試験を行い、物性を評価した。

<実験条件>

- ・通常の非吸収糸心臓ネットと同様に長軸方向に 5%の歪みを与えて、横軸方向の歪みに対する Strain-Stress curve を記録した。
- ・通常ネットと試験片の目数を統一して実施（横 36 目×縦 46 目）
- ・Y 方向 5%引っ張り（=2.5mm）
- ・X 方向に、5Nx5 回+10Nx1 回引っ張り、10N 時の物性を評価に使用
- ・サンプル数：滅菌なし 5 枚+滅菌あり 5 枚（合計 10 枚）

<実験結果>

- 1) 滅菌なし・ありとも、通常ネット物性と比較した場合、低張力側の物性を示した。
- 2) 滅菌有無による物性の違いは確認できなかった。
- 3) 滅菌有無で強度には違いが見られた。滅菌無しは 5 回中 4 回で破断が生じたが、滅菌有りは 5 回とも破断しなかった。

#### 5) 心臓サポートネットの実用化に向けての検証

##### ● 化学的安全性

化学的安全性確保のための製作ネットの洗浄、及び化学物質抽出試験を実施した。過去にネット用いて生物学的安全性試験を実施しているが、形状の安定化及び物性の確保のため、過熱処理を追加で組み込むこととしたが、工程変更に伴う科学的安全性確保のため処理追加前後、洗浄方法を選定する意図でアセトン抽出による科学的安全性確認試験を実施した。従来に対して加熱処理を追加した試験では過熱によるオリゴマー等の遊離とみられる溶出が可能性として確認されたが、追加検証、試験でアセトン洗浄を追加し、改善を確認した。

##### ● 生体吸収糸ネットの耐久試験

これまでは非吸収糸ネットの物性、機能性確認を行ってきたが、生体吸収糸製ネットの物性確認のため、試作、試験を実施した。非吸収糸と同条件で試作を行い、恒温水槽での拍動試験を実施したところ、1 時間程度でネットの形状変化が発生し、装着されていた拍動バルーンより脱落した。同一製作条件では非吸収糸ネットに同等の物性確保は困難という結果となった。加水分解する素材であるため、加熱処理等での物性確保が課題として残った。非吸収糸であれば物性では問題はないので当面は非吸収糸主体で進める方針としては問題ない。

#### ■ 目的に照らした達成状況

実用化に向けて PMDA 相談を実施しており、ネット単体での臨床試験実現の目処が立ちつつある。非臨床試験データの精査と最終製品の規格設定を決定し、平成 27 年度に臨床研究を開始することを目指す。

#### 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

#### ■ 研究開発の成果

##### 1) 心臓ネット+ゼラチンシート長期埋植安全性試験

平成 26 年度前半の会議で ONO1301 供給媒体としてゼラチンシートを用いることが予定された。平成 26 年前半の会議では SaveHeart が最終的に非吸収糸で構成されるか吸収糸で構成されるか未定であったので、金沢医科大学において実績のある非吸収糸（6-0 ポリエステル縫合糸 x2 本(141 デニール)）を用いた長期埋植試験を行い、ゼラチンシート併用による心臓周囲の組織反応を対照群（ゼラチンシー

ト無し)と比較検討した。ゼラチンシートは京都大学田畑泰彦教授により供給していただいた。全身麻酔下にビーグル犬に左第5肋間開胸を行い、左横隔膜前方の心膜を切開し、心臓と同じサイズの心臓サポートネット(麻布大学から提供いただいたCT画像を元に島精機コンピュータ編み機用型紙を作成し、96%、100%、104%、108%、112%サイズの心臓ネットをトレストック(株)で作成し、東海メディカルプロダクツにてEOG滅菌を行ったものを使用した。

ゼラチンシートを心臓ネットと心膜(心嚢)の間に挟むことで、心臓ネット周囲の異物反応を軽減された。ゼラチンシートはONO1301の供給媒体としての機能だけでなく、ネット周囲の異物反応を軽減し、拡張能悪化を回避もしくは軽減できる可能性がある。心臓ネット適応症例は将来心臓移植や補助心臓装置の装着を行う可能性があり、その際に癒着が少ないことは手術リスクを軽減させる意味で極めて重要である。

## 2) 安全性評価法の提示

セルフリー型再生デバイスをもちいて生体内で自己組織の再生を促す治療を目指した臨床研究を行うには、新たな安全性評価を行う必要がある。これまで(幹)細胞移植医療における細胞そのものの安全性評価とは異なり、デバイス内における細胞を適切に評価し安全性を担保することが求められる。我々はこれまでの幹細胞における安全性評価法を基盤として、デバイス開発で求められる細胞の安全性を評価した。このうちゲノムワイドな安定性評価系解析とシアル酸などの異種成分を検出する細胞膜糖鎖解析は、これまでの評価法を応用展開することで対応可能であった。具体的には前者は標準ゲノムの設定と異常検出プログラムの感度設定を適切化した。また後者は前処理法の改善を計り簡便化を図った。さらにデバイス開発特有となる安全性評価として有効性とバランスを念頭に炎症反応、細胞毒性評価、異物反応、刺激性、生体内分解について組織病理学的側面から検討し、その有無について一定の基準を示した。

### ■目的に照らした達成状況

デバイス開発においては、幹細胞そのものの評価に加えデバイス内での細胞動態による評価を行う必要があった。幹細胞評価についてはこれまでの実績を基本として、デバイス開発により適切な評価法としたものにできた。それに加えて、デバイスの有効性を念頭においた、病理組織学的見地からの客観的評価をすすめたことによって、その結果を速やかに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ることができた。

## ② 有効性評価のための技術開発

### ■研究開発の成果

#### 1) 心臓サポートネット設計理論の構築と実臨床例での設計

急性心筋梗塞後の心臓リモデリング防止目的に使用される心臓ネットの形状・物性と、すでに心臓リモデリングを来した虚血性心筋症や拡張型心筋症に対する心臓ネットの形状・物性は大きく異なるため、それぞれに応じた設計理論・手法を構築した。EDPVRの予測式はKlotz(Nature protocol 2007)を用いた心拡大を来した重症心不全では心臓表面着圧10~15mmHgが必要だが、中等度心不全では5mmHgの着圧で十分と考えられる。急性心筋梗塞時には梗塞部は収縮力が低下(心筋細胞数(心筋線維量)100%⇒20%)し、拡大するが、心臓リモデリングが進む前であれば以外の領域は収縮力は維持される。したがって、梗塞部は剛性の高い非吸収糸、非梗塞部は剛性の低い吸収糸によるネット編成を組み合わせればよいと考えられる。

#### 2) UT-Heartによる心機能シミュレーション

心筋梗塞発症直後の心臓サポートネット装着シミュレーションを実施し、力学的効果に関する基礎的検討を行った。虚血性心筋症に対する心臓サポートネット装着シミュレーションにより、心臓ネット至適物性の力学的効果に関する基礎的検討を行った。さらに虚血性僧房弁閉鎖不全に対する心臓サポートネット装着シミュレーションにより僧房弁閉鎖不全軽減となる心臓ネット形状・物性の条件評価を行った。いずれにおいても心筋サポートネットの効果が示された。



### 3) 幹細胞ニッチによる心筋再生治療デバイスの評価

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、これまで開発してきた各種因子をすべて含有したコラーゲンシートを、GFP 発現骨髄細胞で置換したマウスの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、心筋梗塞部位に骨髄由来の GFP を発現する血管系細胞が豊富に認められ、さらに一部に心筋細胞マーカーを発現する細胞が確認できた。

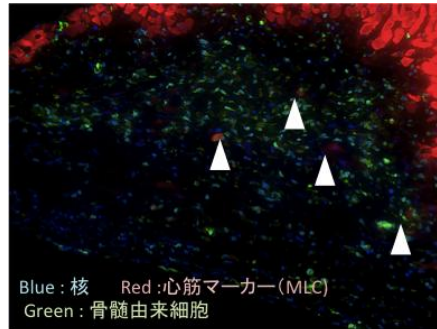


図1 マウス心筋梗塞モデルを用いた組織像

#### ■ 目的に照らした達成状況

心臓サポートネットのみ、YS-1402 のみ、もしくは心臓サポートネットと YS-1402 の組み合わせで、それぞれ臨床研究を開始できる段階にまで開発が進んだことから、当初目標を達成できた。さらに上述の幹細胞ニッチのコンセプトを証明するために実験において、血管系細胞のみならず心筋細胞が確認できたことは、これまで開発してきた各因子の役割を制御することで、本研究開発のコンセプトを証明できたことを示している。

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

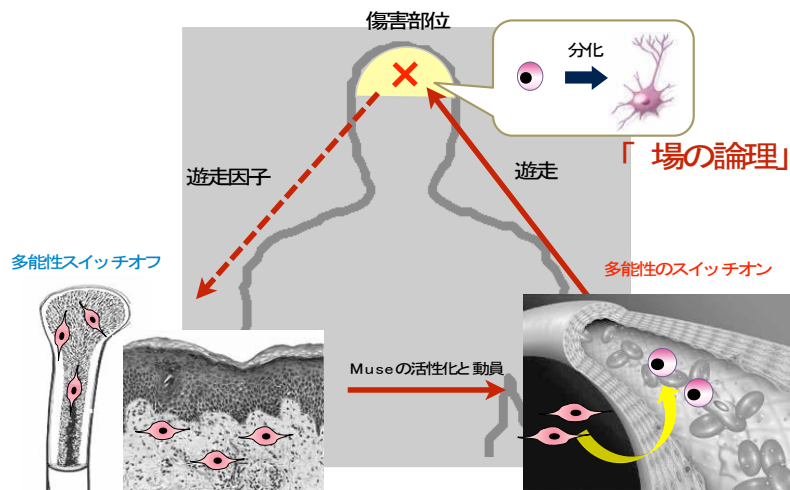
Muse(Multilineage-differentiating Stress Enduring)細胞は、間葉系幹細胞に数パーセントの比率で内在する、腫瘍性を持たない多能性幹細胞として、本サブプロジェクトの SPL である東北大学出澤等によって発見された。Muse 細胞は、ヒト由来の皮膚、骨髄、脂肪組織等の間葉系組織だけでなく、様々な臓器の結合組織に散在性に局在する。ソースとしては骨髄バンクや臍帯バンクを含め、間葉系組織をターゲットとするが、その他にも市販の線維芽細胞や骨髄間葉系細胞等にも含まれることから、アクセスし易い細胞である。ストレス耐性を有し、間葉系幹細胞と多能性幹細胞の 2 つの要素を併せ持つ細胞である。このような特徴は、マーカー発現にも見られ、間葉系マーカー(CD105)とヒト ES 細胞マーカー(SSEA-3)の二重陽性細胞として精製可能である。

また、Muse 細胞には他の幹細胞には見られない特性が備わっている。疾患モデル動物に未分化 Muse 細胞を静脈投与するだけで、Muse 細胞が傷害部位にホーミング、生着し、その組織の細胞に分化し修復をもたらすことが確認された。このことから、体内に存在する Muse 細胞は、傷害が起きた場合、傷害部位において産生される特定の遊走因子によって、血液中に動員され、傷害部位にホーミング、生着し、「場の論理」に従いその場に適した機能的な細胞に分化することで、組織を修復しているものと考えられる。

このように Muse 細胞は多能性でありながら腫瘍性持たないという安全性の利点を持つ上に、骨髄などから回収し、cell processing center での分化誘導などをせずそのまま血中に投与するだけで、有効な再生が可能である。このことから時間とコストがかかりハードルが高いとされている再生医療において、Muse 細胞であればローコストと時間短縮で一般普及を可能にすると期待されている。



## Muse 細胞による組織修復



### 間葉系組織

本サブプロジェクトは、2010年、出澤等により Muse 細胞が発表された(Kuroda et al., PNAS. 2010)直後に開始したものである。Muse 細胞による組織修復の基礎となる Muse 細胞の分化能を確かめるとともに、Muse 細胞を傷害部位に誘導する遊走因子を同定し、遊走因子により体内の Muse 細胞を活性化させ、自律的な組織修復を促すデバイスの検討を行うことを目的とした。具体的には、以下の課題について研究開発を実施した。

- (1) Muse 細胞の分化誘導に関する研究開発
- (2) Muse 細胞の遊走因子に関する研究開発
  - (2)-1 遊走因子の同定
  - (2)-2 疾患モデル動物での有効性の確認

本項では、皮膚疾患モデル(有効性検証のモデルケース)、脳梗塞モデル及び心筋梗塞モデルの 3 種類の疾患について、まず Muse 細胞投与による有効性の検討、そして遊走因子投与による有効性の検討を行った。

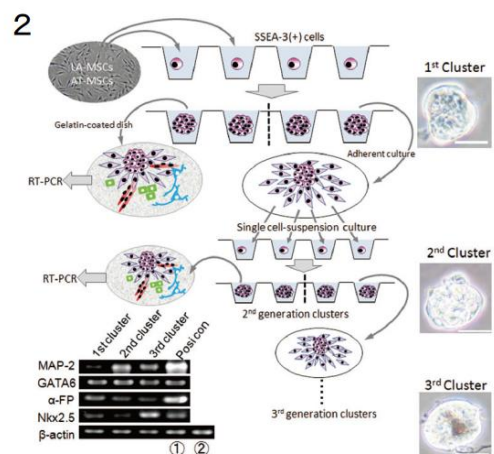
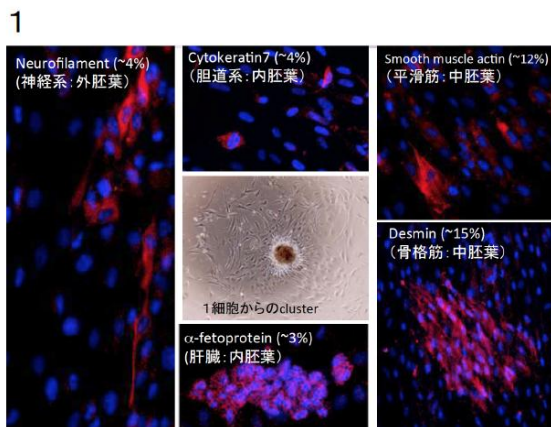
以下で、それぞれの課題について成果を示す。

- (1) Muse 細胞の分化誘導に関する研究開発

実施機関：東北大学、株式会社 Clio

Muse 細胞を活用した再生医療を実現するためには、Muse 細胞が様々な細胞に分化することを確認することが第一歩として必要となる。

よって、本課題では、まず Muse 細胞が多能性幹細胞としての要件、すなわち 1) 3 胚葉分化能、2) 自己複製能、の 2 つを満たすかをまず検討した。その結果、Muse 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事(下図 1)、また 5 代にわたり多能性と三胚葉分可能が保持されること(下図 2) から多能性幹細胞としての条件を満たすことが確認された(PNAS, 2011; Nat Protocol, 2013; Stem Cell Dev, 2014)。

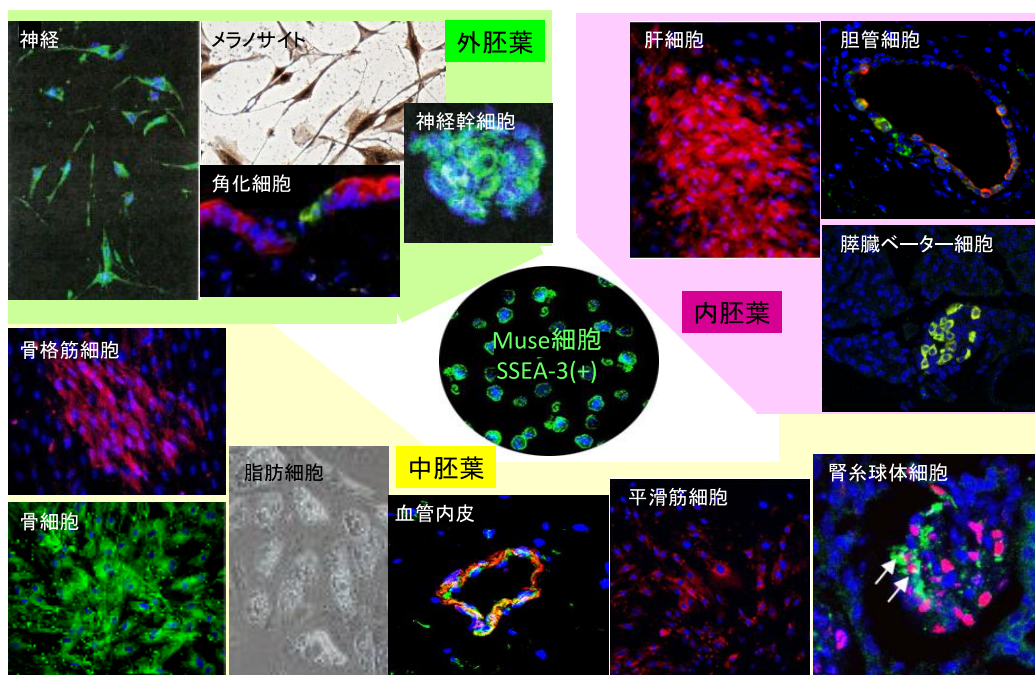


他の多能性幹細胞、たとえば ES, iPS 細胞との違いをみるために線維芽細胞由来の Muse 細胞、non-Muse 細胞、iPS 細胞における多能性因子と腫瘍性因子の発現量を比較検討した。その結果 non-Muse 細胞は多能性因子をそもそも発現していないが Muse 細胞は発現があること、ただしその量は iPS 細胞よりも低い。一方腫瘍性因子を見ると Muse, non-Muse はほぼ同等で体細胞レベルにあるが iPS は非常に高いことが分かった。

多能性因子					増殖能関連因子				
/non-Muse					/non-Muse				
Muse	M-iPS	線維芽細胞			Muse	M-PS	線維芽細胞		
NANOG				2 <sup>20</sup>					2 <sup>6</sup>
Oct3/4				2 <sup>18</sup>					2 <sup>4</sup>
SOX2				2 <sup>16</sup>					2 <sup>2</sup>
ALPL				2 <sup>14</sup>					2 <sup>0</sup>
ATRX				2 <sup>12</sup>					2 <sup>-2</sup>
BMP4				2 <sup>10</sup>					2 <sup>-4</sup>
BMPR1A				2 <sup>8</sup>					2 <sup>-6</sup>
CBX7				2 <sup>6</sup>					2 <sup>-8</sup>
CDX2				2 <sup>4</sup>					2 <sup>-10</sup>
CTRS				2 <sup>2</sup>					2 <sup>-12</sup>
DAZ1				2 <sup>0</sup>					2 <sup>-14</sup>
DDX4				2 <sup>-2</sup>					2 <sup>-16</sup>
DNMT1				2 <sup>-4</sup>					2 <sup>-18</sup>
DPPA2				2 <sup>-6</sup>					2 <sup>-20</sup>
DPPA3				2 <sup>-8</sup>					ND
DPPA4				2 <sup>-10</sup>					
EPC1				2 <sup>-12</sup>					
ERAS				2 <sup>-14</sup>					
F11R				2 <sup>-16</sup>					
FGFR1				2 <sup>-18</sup>					
FOXD3				2 <sup>-20</sup>					
GDF3				ND					
GRB7									
HABP1									
HES1									
HEXIM1									
HQXB1									
ID1									
ID3									
JFTM1									
KCNK									
KITLG									
KLF4									
LIN28									
MSX2									
MYC									
NAT1									
NKX1-2									
NROB1									
OTX2									
PAN3									
PRDM1									
RAG1AP1									
SALL4									
SIX4									
SPAG9									
SPRY1									
SPRY2									
STAT3									
SSBP2									
TER1									
TDGF1									
TFE3									
TRDMT1									
UTF1									
ABL1									
ATM									
ATR									
BRCA1									
CCNB1									
CCNB2									
CCNC									
CCND1									
CCND2									
CCNE1									
CCNF									
CCNG1									
CCNG2									
CCNH									
CCNT1									
CCNT2									
CDC16									
CDC2									
CDC20									
CDC34									
CDK2									
CDK4									
CDK5									
CDK6									
CDK7									
CDK8									
CDKN1A									
CDKN1B									
CDKN2A									
CDKN2B									
CDKN3									
CHEK1									
CHEK2									
E2F4									
GADD45A									
MAD2L1									
MAD2L2									
MCM2									
MCM3									
MCM4									
MCM5									
MNAT1									
MRE11A									
PCNA									
RAD51									
RB1									
RBBP8									
RBL1									
RBL2									
RFA3									
SKP2									
TFDP1									
TFDP2									
TP53									

このことから多能性はあるが腫瘍性は無いという Muse 細胞の基本的特性が明らかになった(PNAS, 2011)。

in vitro 又は in vivo における Muse 細胞の分化について検討を行ったところ、下図に示すような三胚葉系の様々な細胞に分化することが確認された。



上記の検討結果と、間葉系幹細胞の中の Muse 細胞以外の細胞(non-Muse 細胞)の分化能の結果を表にまとめると、以下のようになる。

Muse 細胞と non-Muse 細胞の分化能の違い

		Muse細胞	Non-Muse細胞
中胚葉	Adipocytes	○	○(lower ratio)
	Osteocytes	○	○(lower ratio)
	Chondrocytes	○	○(lower ratio)
	Kidney cells	○	X
	Cardiomyocytes	○	X
	Skeletal muscle	○	X
内胚葉	Hepatocytes	○	X
	Chorangiocytes	○	X
	Pancreatic $\beta$ cells	○	X
外胚葉	Neuronal cells	○	X
	Melanocytes	○	X
	Keratinocytes	○	X

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。ただ低い確率で間葉系幹細胞が属する中胚葉系の細胞へ僅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分化することが確認された。このことは、Muse 細胞をターゲットとした再生医療が、幅広い疾患に有効である可能性を示唆するものである (Stem cell Dev, 2014)。さらにこれらの分化はゲラチン培養上での自発的な分化とサイトカイン誘導を用いた系との両方での分化を含む。

特に、本サブプロジェクトでは、産業応用における Muse 細胞の有用性を示すことを目的として、特定の細胞への大量分化誘導が可能であるかを検討した。ターゲットとして外胚葉系のメラノサイトへ（皮膚色素細胞）の分化方法を確立した。

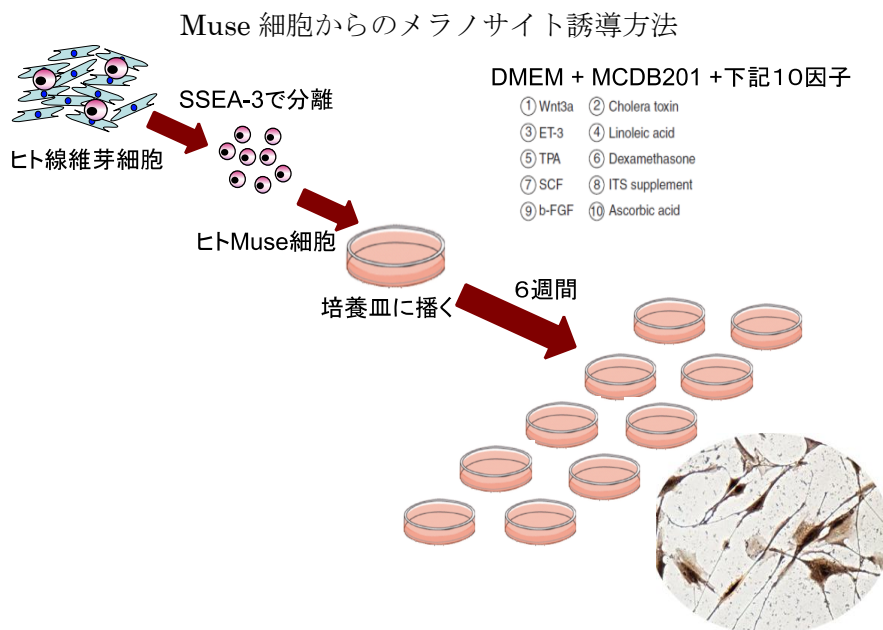
メラノサイトは、紫外線による皮膚の障害や悪性腫瘍の発生を抑えるメラニンを産生する細胞である。また美白を目的とした化粧品開発のターゲットであると同時に、尋常性白斑症などメラノサイトの機能異常により生じる疾患のターゲット細胞でもある。しかしながら、メラノサイトは密に構成された表皮層の中の、しかも基底部という特定の部位に組み込まれている細胞であり、皮膚から分取して高い純度で大量培養することは困難である。従来技術では安定的に大量に得ることが困難であったが、本サブプロジェクトでは、皮膚線維芽細胞から採取した多能性の Muse 細胞に DMEM、MCDB201 と Wnt3a 等の 10 種類の因子を加えて 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とは画期的である。

現在化粧品業界では安全性の検証として動物実験を用いない方向で進んでいる。動物愛護という観点だけでなく、動物は毛が密集しているなどヒトと皮膚構成がかなり異なるため、十分に検証できないという限界があるためである。そのために人工的に作成する 3次元培養を用いて検証することも検討されているが、メラノサイトの培養が困難であるということから、特にアジア人の皮膚を模した培養系は確立が困難であった。Muse 細胞から安定的にメラノサイトが大量調製できれば、有色の 3次元培養皮膚の作成が可能となり、白斑症の危険性などを検証することもできる。

メラノサイトへの誘導：市販の線維芽細胞(Lonza 社)から SSEA-3 を用いて Muse 細胞を回収し、培養皿に播種した後に Wnt3a, stem cell factor, endothelin-3, basic fibroblast growth factor, linoleic acid, cholera toxin, L-ascorbic acid, 12-O-tetradecanoyl-phorbol 13-acetate, insulin-transferring-selenium, dexamethasone の 10 種類の因子を添加すると、Muse 細胞は 3 週間頃から形態変化を見せ始



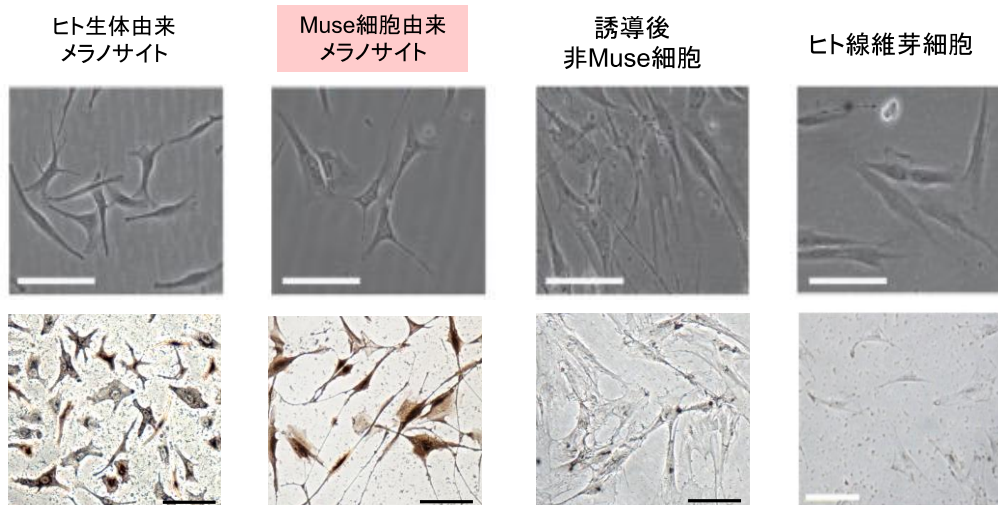
め、6週で色素細胞様の形態を示すようになる(4)。これらの細胞はメラノサイトのマーカーとして知られている **microphthalmia-associated transcription factor (MITF)**、**KIT**、**gp100**、**tyrosinase-related protein 1 (TRP-1)**、**dopachrome tautomerase (DCT)**やメラニン色素を作る重要な酵素である **tyrosinase** を発現する。このように生体由来の色素細胞と同じ遺伝子発現パターンを見せるだけでなく、誘導された Muse 細胞は **L-DOPA** 反応に陽性を示すことから、メラニン色素を積極的に合成していることが示唆される。



一方、Muse 細胞を除いた線維芽細胞（非 Muse 細胞）では 3 週頃に一端形態変化がみられるものの、6 週において線維芽細胞様の形態に戻ってしまいメラノサイト様の劇的な形態変化は無く、メラノサイトマーカーの発現も見られない。当然ながら、このような細胞に **L-DOPA** 反応を行っても陽性反応はみられない。従って非 Muse 細胞は、多能性を持つ Muse 細胞のように胚葉を超えて色素細胞には分化できないと考えられる(Tsuchiyama et al., *J Invest Dermatol*, 2013)。

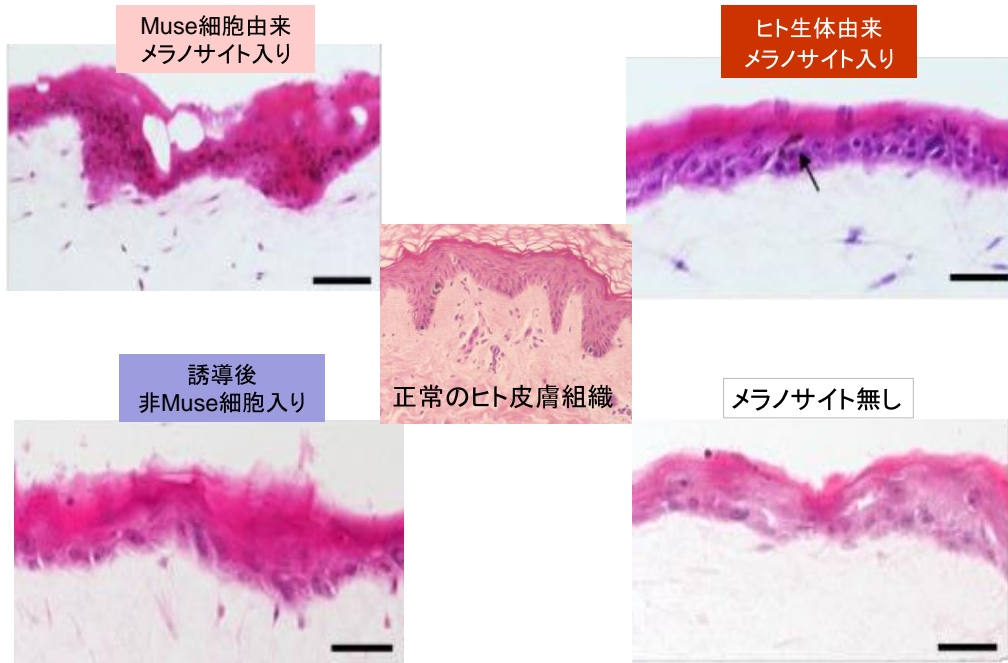
このようにヒト線維芽細胞の数パーセントを占める Muse 細胞からはメラニン色素を産生する能力を有する色素細胞が有効に誘導される。また誘導の過程において、細胞の増殖スピードが格段に上昇することにより、最終的な色素細胞の収量はスタート時の Muse 細胞数の 100 倍から数百倍以上となる。従って大量調製が可能である。

### L-DOPA 反応によるメラニン色素の確認



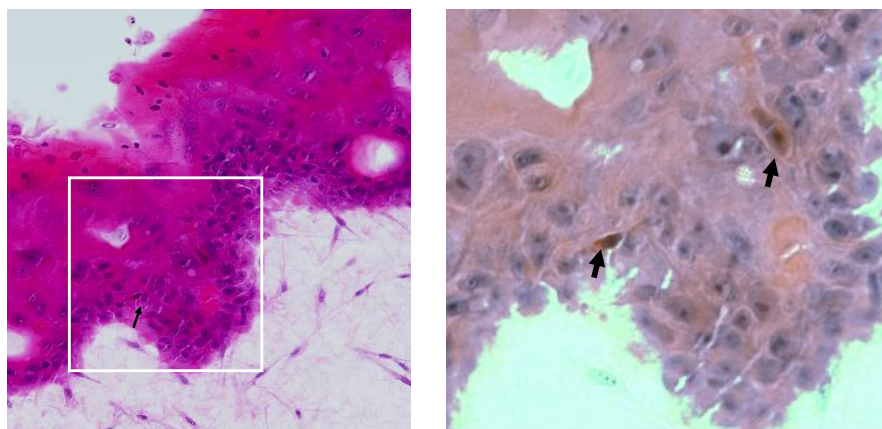
このようにして誘導した Muse 細胞由来メラノサイトを角質層基底部に組み込んだ3次元培養皮膚の作製に成功した。コラーゲンに線維芽細胞を混ぜた(真皮に相当)上に角化細胞を重ねる(表皮に相当)という3次元培養皮膚の作製方法が知られているが、上記の Muse 細胞由来メラノサイトを角化細胞の最下層に混合して3次元培養皮膚を作製したところ、表皮乳頭が形成される等、より人間の皮膚に近いものとなった。

Muse 細胞由来メラノサイトを用いた3次元培養皮膚



ここで用いた Muse 細胞由来メラノサイトは、表皮の基底層に組み込まれており、各種のマーカーの発現とともに、メラニンの産生も確認されている。

Muse 細胞由来メラノサイト入り3次元培養皮膚の表皮



(矢印の部分がメラノサイト)

この3次元培養皮膚は、化粧品や医薬品のアッセイ系として期待されており、DSファーマバイオメディカル株式会社がPOCA® ヒト3D“HADA”(High-performance and Advanced Dermal Assay)という商品名で販売を2015年1月より開始し、産業応用と実用化が Muse 細胞において実現した。また、東北大学では、Muse 細胞由来メラノサイトを用いた白斑症の治療を検討している。

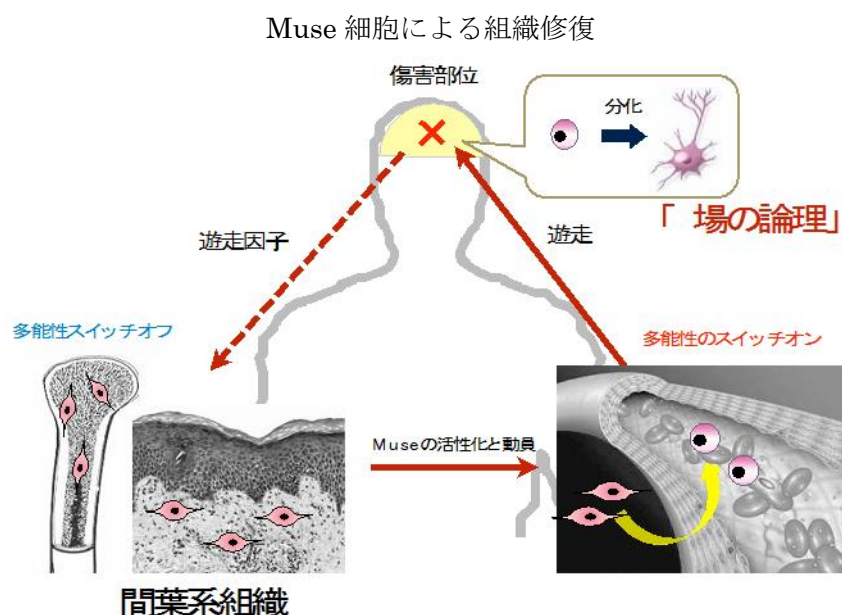
これらの成果は、論文化され(Tsuchiya et al., J Invest Dermatol. 2013)、特許も出願済みである。

(2) Muse 細胞の遊走因子に関する研究開発

生体内における Muse 細胞の組織再性能を調べるために、劇症肝炎、筋変性、皮膚損傷などの様々な損傷モデルマウスを作製し、GFP でラベルしたヒト Muse 細胞を静脈から投与し、損傷部位へのホーミング率と生着・分化能について検討した。その結果、Muse 細胞はそれぞれの損傷部位へとホーミングし、組織内へと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 (Kuroda et al., 2010 PNAS)。例えば免疫不全マウスに四塩化炭素を腹腔内投与して作製した急性肝障害モデルにおいては、尾静脈から移植されたヒト Muse 細胞は障害部位へと経血管的に生着しており、そこではヒトアルブミンやアンチトリプシンを産生する機能的な肝細胞へと分化していることが確認された。筋変性モデルにおいてもヒトジストロフィンを発現する筋管細胞へ、皮膚損傷モデルではサイトケラチン 14 を発現する角化細胞へと分化していることが確認された。一方、ヒト非 Muse 細胞ではそもそも傷害臓器には残存しないこと、自発的な生体内での分化も見られなかった。

これらのことから間葉系ソースから Muse 細胞を回収し、CPC で移植前の誘導を必要とすることなく血管に投与するだけで自発的に傷害部位に生着し、組織を修復することから簡便性の高い再生治療が Muse 細胞であれば可能であると思われる

さらには体内に存在する Muse 細胞は、傷害が起きた場合、傷害部位において産生される特定の遊走因子によって、血液中に動員され、傷害部位にホーミング、生着し、「場の論理」に従いその場に適した機能的な細胞に分化することで、組織を修復しているものと考えられる。



本課題では、この遊走因子を同定するとともに、遊走因子により体内の Muse 細胞を活性化させ、自律的な組織修復を促すデバイスの検討を行った。ターゲットとなる疾患としては、有効性の評価がしやすく、モデルケースとして適切な皮膚疾患モデルのほか、脳梗塞モデル及び心筋梗塞モデルにて検証を実施した。

それぞれのモデルに対し、Muse 細胞が組織修復に資することを示すため、Muse 細胞投与による有効性を確認し、その後、遊走因子投与による有効性検証、さらに心筋梗塞については、遊走因子の投与デバイスの検討も行った。

## (2)-1 遊走因子の同定

実施機関：名古屋大学(京都大学)、東北大学、株式会社 Clio

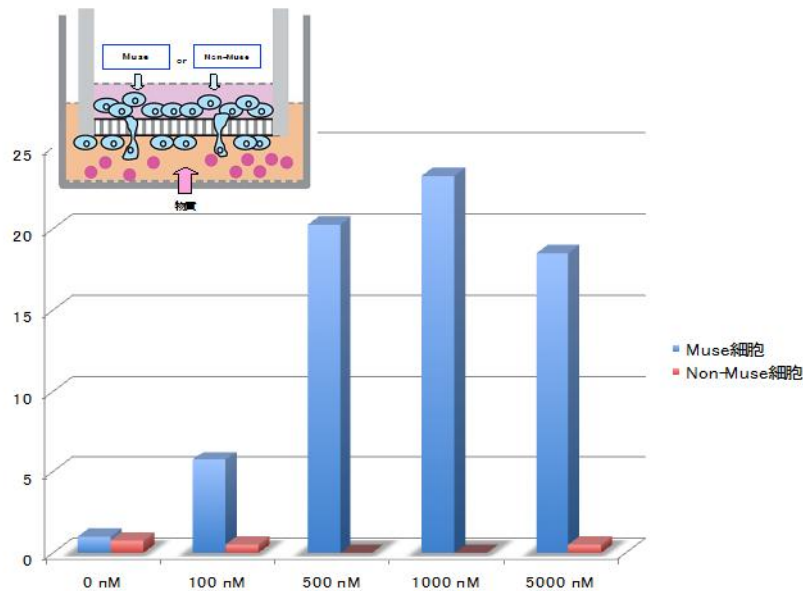
遊走因子が Muse 細胞にシグナルを伝えるには、その遊走因子に対する受容体を通じて行うことが想定されることから、高速液体クロマトグラフィーとタンデム質量分析計を用いたヒト Muse 細胞と非 Muse 細胞のプロテオーム解析を行った。間葉系幹細胞の中でも Muse 細胞では傷害部位へのホーミング・生着・分化が認められるものの、非 Muse 細胞ではこのような現象は見られないことから、Muse 細胞と非 Muse 細胞について、膜タンパク質のプロファイルを比較し、遊走因子の受容体となる可能性のある Muse 細胞に特徴的なタンパク質をリスト化した。



このリストの中から検討を行ったところ、ある物質が Muse 細胞の遊走を誘引していることを *in vitro* 及び *in vivo* で確認し、さらにその物質に対する受容体発現は Muse 細胞が非 Muse 細胞よりも高いことも認められた。

*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物質の濃度依存的に遊走される細胞数が増加したが、一方、非 Muse 細胞では、遊走がほとんど見られなかった。

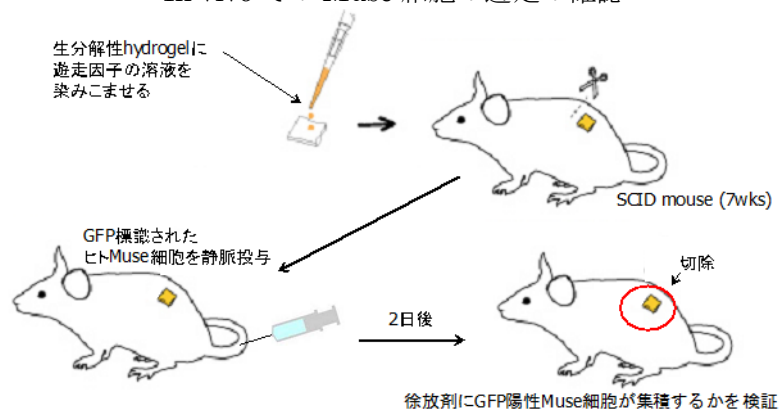
Boyden chamber を用いた遊走確認実験



また、EZ-TAXIScan を用いて、リアルタイムで Muse 細胞の遊走状態の観察を行い、当該因子によって遊走が誘引されていることを確認した。上記の *in vitro* の結果は、Muse 細胞の細胞膜表面に発現している遊走因子の受容体のアゴニストを用いても同様であった。

生体内でも同じく遊走を引き起こしているかを確認するために当該因子を徐放させるハイドロゲルをマウスの皮下に移植し、尾静脈からヒト Muse 細胞を投与したところ、当該因子の濃度依存的に移植部位近くに集積する Muse 細胞の数が増加することが分かった。

*In vivo* での Muse 細胞の遊走の確認



以上の結果より、当該因子が Muse 細胞の遊走因子であることが分かった。本成果は、すでに特許出願済みである。

また、心筋梗塞の患者を用いて、血中の Muse 細胞濃度及び当該遊走因子の濃度を測定したところ、コントロール群に対して、統計的有意差をもってそれぞれが上昇することが確認された。これは、傷害部位から放出される遊走因子の濃度上昇により、体内の Muse 細胞が動員されるという仮定が正しいことを示唆する結果である。

## (2)-2 疾患モデル動物での有効性の確認

【皮膚疾患】 実施機関：名古屋大学、株式会社 Clio

### ・ Muse 細胞投与

本サブプロジェクト外で当チームとは独立して、東大グループが糖尿病皮膚損傷モデルマウスへの Muse 細胞投与について有効性を確認し、論文発表している(Kinoshita et al., Stem Cells Trans Med. 2015)。

### ・ 遊走因子投与

マウスの背中左右 2 箇所と同じ大きさの皮膚全層欠損創を作製し、それぞれに(1)で同定した遊走因子又はリン酸緩衝生理食塩水(PBS)を投与して、創傷面積を測定することで治癒の状況を観察した。いずれの個体においても、10 日前後で遊走因子を投与した側の創傷がほぼ治癒している一方、PBS を投与した側は、大きな改善が見られなかった。この面積の違いは、統計的有意差をもって遊走因子により創傷治癒が促進されることを示している。

【脳梗塞】 実施機関：東北大学、株式会社 Clio

### ・ Muse 細胞投与

中大脳動脈閉塞術を施した SCID マウス又はラット(免疫抑制剤を投与)の線条体にヒト Muse 細胞、ヒト非 Muse 細胞又は PBS をそれぞれ局所投与したところ、Muse 細胞のみが傷害部位に生着し、神経細胞に分化することが確認された。また行動評価(Neurological Severity Score 及び Rotarod test)を行ったところ、Muse 細胞投与群が統計的有意差をもって、非 Muse 細胞投与群及びコントロール群に対し改善していることが分かった。

本成果は、論文投稿中かつ特許出願済みである。

### ・ 遊走因子投与

SCID マウスに対して、血管収縮薬を脳内に局所投与し、小梗塞を作製することで深部白質梗塞モデルとする。当該モデルの梗塞巣周辺に、遊走因子(受容体の低分子化アゴニスト)又は PBS を局所投与するとともに、ヒト Muse 細胞を経静脈から投与したところ、遊走因子投与群が行動評価(Corner turn test 及び Cylinder test)において、統計的有意差をもって改善していることが分かった。

これにより、脳梗塞モデルにおいても、遊走因子投与の有効性が確認された。本成果は投稿準備中である。

【心筋梗塞】 実施機関：岐阜大学、東北大学、株式会社 Clio、朝日インテック株式会社

### ・ Muse 細胞投与

ウサギの冠動脈を 30 分閉塞し、再灌流することで、心筋梗塞モデルウサギを作製する。予め当該ウサギの骨髄を採取し、そこから自家 Muse 細胞を増殖させて分離しておき、虚血再灌流後、24 時間で Muse 細胞を耳静脈投与した。別途、同様の心筋梗塞モデルウサギに間葉系幹細胞、自家非 Muse 細胞、生理食塩水(コントロール)を投与した。2 週間後に心筋内の細胞を調べると、間葉系幹細胞投与群では、投与した細胞がほとんど検出されなかった一方、Muse 細胞投与群では、多くの投与細胞が存在し、心筋への分化が確認された。細胞投与 2 週間後及び 2 ヶ月後において、心筋の梗塞サイズを測定したところ、いずれの場合も、間葉系幹細胞投与群、非 Muse 細胞投与群及びコントロール群に比べて、統計的有意差をもって Muse 細胞投与群の梗塞サイズが縮小していることが分かった。また、心機能面でも Muse 細胞投与群では、Ejection Fraction 等の統計的に有意な改善が認められた。

同様の検証をラット及びブタに対して行った。

まず、ラットは、30 分虚血後再灌流し、その 24 時間後にヒトの Muse 細胞を尾静脈から投与した。本試験においても、2 週間後の Ejection Fraction は、Muse 細胞投与前に比べて改善を示し、その改善率は、非 Muse 細胞投与群に対して統計的な有意差が認められた。



また、ブタの虚血再灌流モデルにヒト Muse 細胞を静脈投与又はカテーテルを用いた冠動脈内投与を行ったが、いずれもコントロール群に対して Ejection Fraction の改善を示している。これらのことから、Muse 細胞の投与が心筋梗塞治療に有効であることが確認された。本成果は、論文投稿中かつ特許出願済みである。

#### ・遊走因子投与

##### (a) 皮下投与

まず、上記の心筋梗塞モデルウサギに遊走因子(受容体の低分子化アゴニスト)を皮下投与して、Muse 細胞の血中への動員による効果を検討したところ、血中の Muse 細胞数が増加し、梗塞サイズの有意な改善も確認された。ただし、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。

##### (b) 局所投与

リポソームの表面に Siaryl Lewis X (SLX)を付加すると、傷害部位近辺で血管内皮で活性化している E-セレクトリン上をローリングし、傷害部位に誘導されることが知られている。本課題では、この SLX リポソームの内部に遊走因子(受容体の低分子アゴニスト)を封入し、血管内に投与することで、まず遊走因子を傷害部位に誘導し、遊走因子が傷害部位からより高い濃度で徐放化することとした。動物モデルとしては、上記の心筋梗塞モデルウサギを用いて、梗塞サイズを指標に遊走因子投与効果の検証を行ったところ、コントロール群(非処置)に対して、遊走因子入り SLX リポソームを投与した群は、梗塞サイズが統計的な有意差をもって改善された。ただし、この改善は、(a)の皮下投与と同程度のものであり、Muse 細胞を投与した場合ほどの効果は見られなかった。

次に、細胞投与の効果を検討した場合と同様の心筋梗塞ブタモデルでの遊走因子の局所投与を試みた。具体的には、朝日インテック株式会社にて試作をしたガイドワイヤー付きの 2 股に分かれるカテーテルを用いて、第一対角枝と前下行枝の分岐部分より心外膜側から遊走因子を心筋に投与する方法と、既存のディスプレイブルなカテーテルを用い左心室心尖部に心内膜側から遊走因子を心筋に投与する方法の 2 つの方法で遊走因子を局所投与し、Ejection Fraction の改善を観察した。ウサギモデルと同様、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ものの、上記の 2 つの方法ともに Ejection Fraction の改善が確認され、治療効果が認められた。

上記の結果より、それぞれの疾患モデルにおいて、遊走因子を投与すると、Muse 細胞自体を投与した場合に比べると穏やかな効果ではあるものの、生体内に存在する Muse 細胞を誘導することにより、一定の治療効果が認められた。

#### (2)-3 遊走因子の研究成果に対する考察と将来展望

Muse 細胞はもともと生体内にある細胞であり造腫瘍性を持たないので安全性の懸念が低い、ということは再生医療上の大きなメリットの一つである。しかしそれだけではなく、Muse 細胞には他の幹細胞に見られない重要な特性がある。それは単に血管に投与しただけで傷害部位を認識し、有効にホーミングする能力を有すること、そしてホーミングした先で「場の論理」を認識し、組織に応じた細胞に自発的に分化する能力の 2 つである。これらの能力を有するために、(1) 骨髄などのソースから SSEA-3 を指標に Muse 細胞を分取し、(2) 患者へ静脈投与する、という 2 ステップからなる極めてシンプルで実用的な方法で、有効性の高い再生治療を可能にすると期待されている。その意味において、この細胞の持つ可能性は大きい。

一般的に再生医療では移植前に cell processing center での分化誘導を行い、さらに腫瘍形成の危険を有する未分化細胞を除去するなど、大掛かりな施設やコストが必要とされ、さらには時間がかかるなど、ハードルが高いという印象がある。しかし Muse 細胞の持つ特性を最大限に活用することによって cell processing center での事前の分化誘導を必要としない「低コスト短時間」での提供が可能であり、その意味で再生医療を身近にし、一般普及させることができると思われる。さらに、Muse 細胞の持つ「低コスト短時間」は産業応用においても、大きく寄与すると期待される。

今回のプロジェクトで Muse 細胞の遊走因子が見いだされたことは、血管に投与しただけで何故傷害組織にホーミング可能なのか、という特異な性質に科学的な根拠を与えるだけでなく、再生医療においても幾つかのオプションを提示することが可能となる。

1) 自己 Muse 細胞を用いる場合の急性期の対応：自己 Muse 細胞を用いる再生治療においては、骨髄などの組織から患者本人の細胞を採取・増殖させるためには一定の期間が必要である。しかし多くの疾患においては、急性期の迅速な対応によって傷害された細胞を救済し、組織全体の傷害を軽減することが可能である。このような場合、遊走因子を発症後早い時期に投与し、患者自身の生体内の Muse 細胞を傷害組織に動員することによって、自己 Muse 製剤を準備するまでの期間において一定の修復をもたらしておくことが可能になると思われる。

2) 自己あるいは他家 Muse 細胞製剤との併用：遊走因子は Muse 細胞のホーミング活性を制御する。自己あるいは他家 Muse 細胞を血管に投与すると同時に、ホーミングをさらに高い効率で促進させるために傷害部位に投与したり、あるいは傷害臓器と機能的な関連性が高い臓器があり、そこにも同時多発的に Muse 細胞をホーミングさせたいような場合(multi-targetting)においても、遊走因子を有効に活用することで、Muse 細胞を行き先や集積数を制御することが可能になると思われる。

3) 慢性疾患への応用： Muse 細胞を分取し、血管に投与するだけで再生治療が可能である、というスキームは急性疾患においては有効性が期待できるが、長い時間をかけて徐々に細胞が脱落し、組織全体が荒廃していく慢性疾患の場合にも同様に当てはまるか、ということは今後の検討課題である。慢性疾患の場合、Muse 細胞のホーミングを引き出せるだけの遊走因子が産生されていない場合も考えられ、そこに単に Muse 細胞を血管投与しても有効にホーミングするかどうかは分からない。しかし、そのような場合であっても、遊走因子を効果的に使うことによって、慢性組織に「傷害の急性期」の状態を追体験させることが可能になるかもしれない。その意味において遊走因子は、Muse 細胞を慢性変性疾患への応用を可能にするかもしれない。

4) もしも今後、生体内の Muse 細胞を腫瘍化することなく有効に増殖させる方法が見いだされれば、遊走因子と組み合わせることによって、ドナーの Muse 細胞も必要とせず、また自己の Muse であったとしても、生体外での大量調製の必要も要らない、画期的な再生医療が提供できるかもしれない。

本プロジェクトで遊走因子が明らかとなったことによって、Muse 細胞の様々な可能性を広げ、再生医療に新しい戦略をもたらすと期待できる。

### (3) 生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発

変形性関節症治療のための(細胞含有)埋め込みデバイス NeoJoint の仕様を確定した。変形性膝関節症において最も障害が及ぶ内側 2 分の 1 を置換するデバイスであり、患者由来細胞として滑膜細胞(106 細胞/mL で播種。2 週間培養)を用いる。ハイドロゲルとしては PuraMatrix (2%) +CM キトサン (2%) +PEG (1%) を用いる。中空糸モジュールとしては、中空糸が  $\beta$ -TCP を垂直的に貫通(1.75 mm 間隔)している構造とする。保持用プレートとしては、吸収素材を使用する。

(PLLA:PLC:HAp=15:45:40) (図 1)

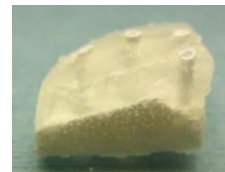
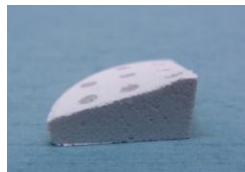
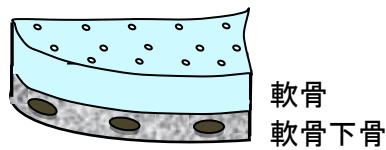
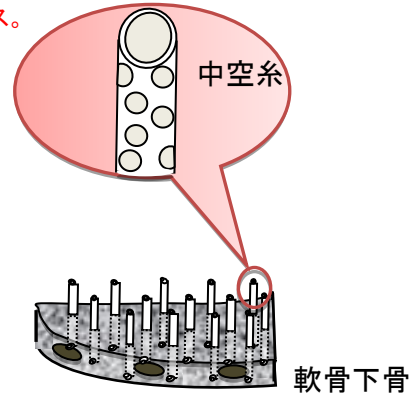
**成果 (A)**

変形性関節症治療のための(細胞含有)埋め込みデバイスNeoJointの仕様を確定した。

**図1 自律再生デバイスNeoJoint**

変形性膝関節症において最も障害が及ぶ内側2分の1を置換するデバイス。

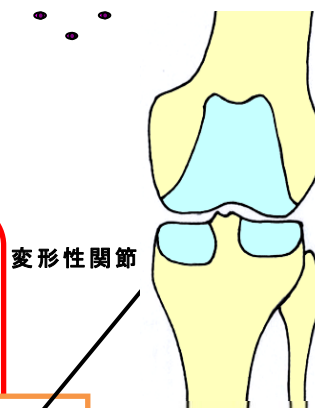
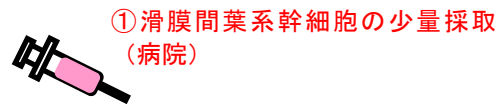
患者由来細胞: 滑膜細胞(10<sup>6</sup>細胞/mLで播種。2週間培養)  
 ハイドロゲル: PuraMatrix(2%)+CMキトサン(2%)+PEG(1%)  
 中空糸モジュール: 中空糸がβ-TCPを垂直的に貫通(1.75 mm間隔)  
 保持用プレート: 吸収素材を使用(PLLA:PLC:HA<sub>p</sub>=15:45:40)



使い方は以下の通りである。

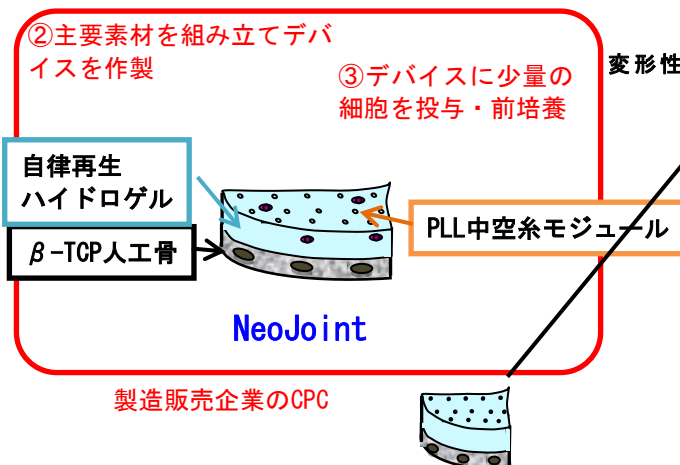
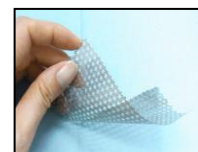
**図2 関節用自律再生デバイス「NeoJoint」**

対象疾患: 変形性関節症  
 世界での患者数数千万人以上



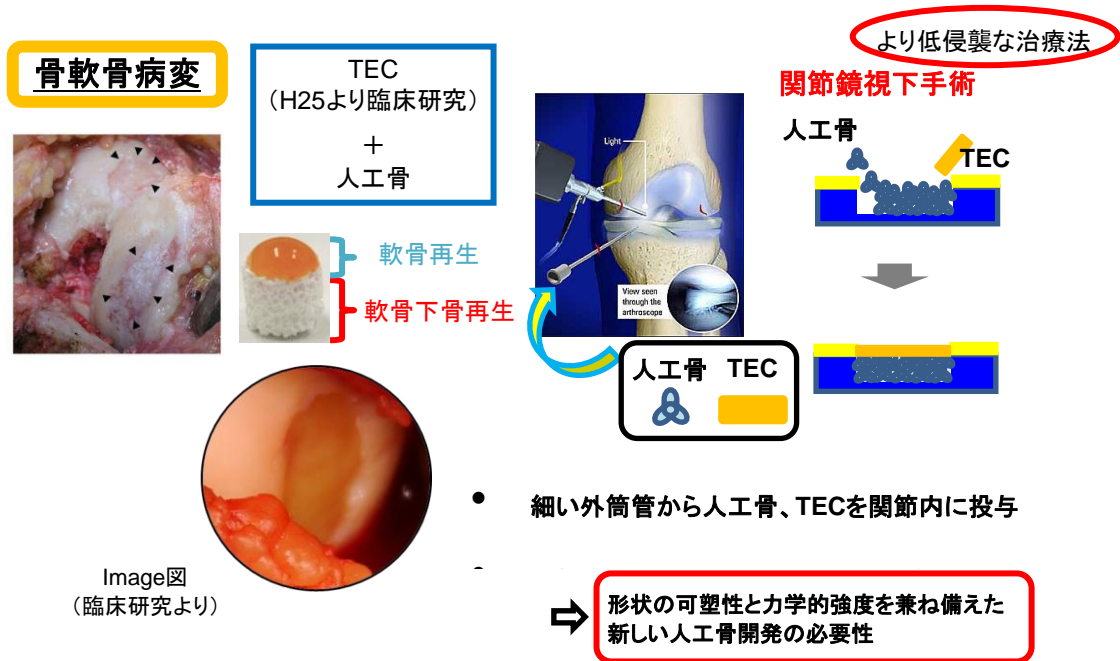
⑥迅速に、  
 低侵襲に、  
 自己組織再生

⑤軟骨下骨保持用  
 プレートの装着



変形性関節症を対象疾患とし、変形性関節症患者の滑膜組織を少量採取し、滑膜間葉系細胞を単離する。併行して、製造販売企業の CPC 内で主要素材を組み立て、デバイスを作製する。作製したデバイスに少量の自己滑膜間葉系幹細胞を投与し、NeoJoint が完成する。培養を行ったのち NeoJoint を搬送し、移植を行う。その際に、軟骨下骨の保持用プレートを装着し補強を行う。移植された NeoJoint は、迅速に、低侵襲に、自己組織が再生される (図 2)。

図 3 TEC/粘土様人工骨( $\alpha$ TCP-患者血清組成物) 組み合わせ治療法



Image図 (臨床研究より)

また、TEC/粘土様人工骨 ( $\alpha$ TCP-患者血清組成物) 組み合わせ療法を確立し、関節鏡視下手術によって、より低侵襲な治療を実現した (図 3)。

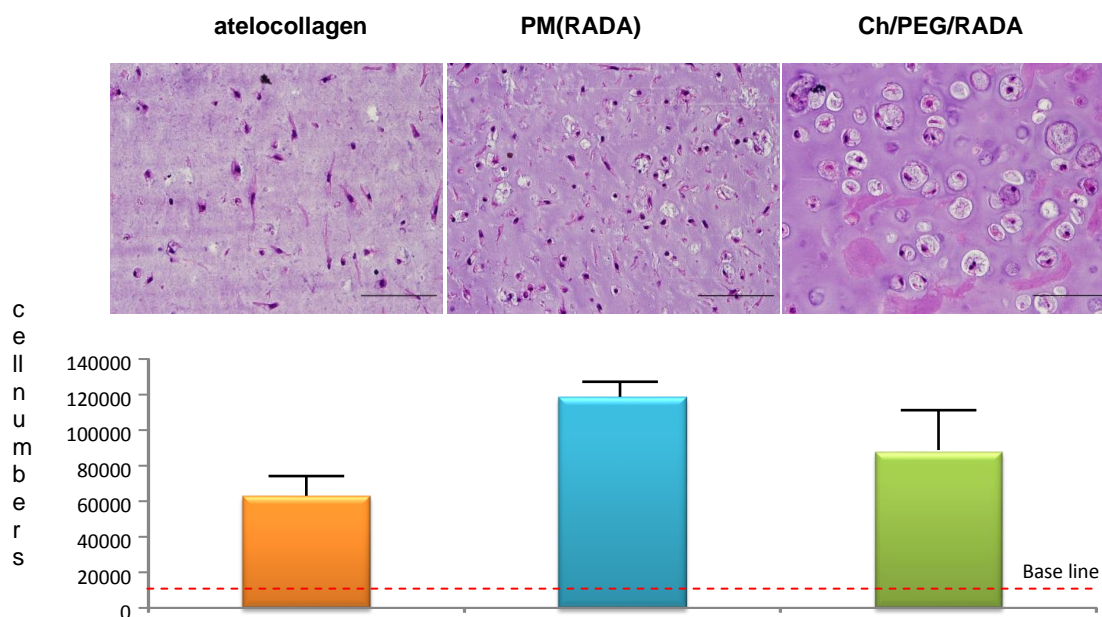
以下、研究開発の内容をしめす。

- ・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として滑膜由来細胞を選定した。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。
- 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  $\alpha$ -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としてテトラボーンと PPP の複合による粘土様人工骨を開発した。
- 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 (東京理科大学)

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、ピュラマトリックス+CMキトサン+PEGによる混合ゲルを開発した。アテロコラーゲンと比較して、良好な増殖傾向が確認された(図4)。

**図4 PuraMatrix/CMキトサン/PEG混合ゲルの開発**

細胞濃度:  $1 \times 10^7$  cell/ml  
 培養期間: 3週間  
 培地: 5%HS, FGF-2, insulin in DMEM/F12



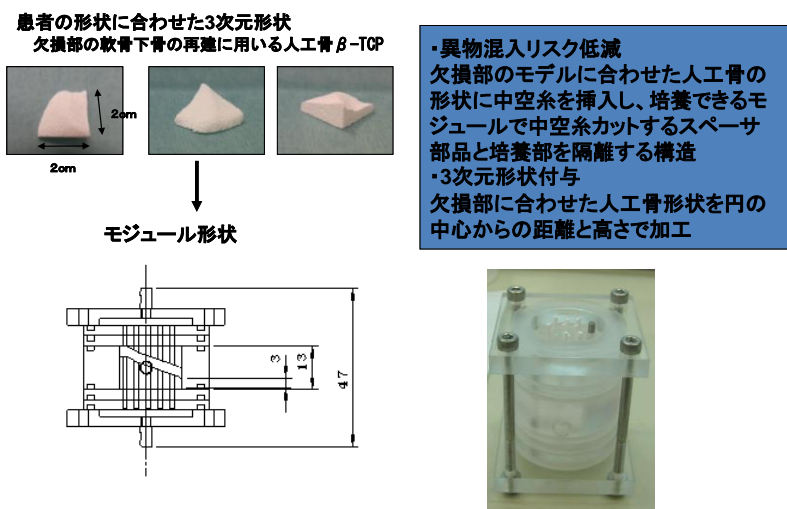
⑤ 生分解性ポリマーによる中空糸の製造

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い、中空糸のフラックスに影響するポリマー濃度や温度や溶媒の検討を行い、製法を確立した。

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

患者の形状に合わせた3次元形状を有する人工骨β-TCPに中空糸を挿入し、再生組織ライフラインとなる中空糸モジュールの開発をおこなった。欠損部のモデルに合わせた人工骨の形状に中空糸を挿入し培養出来るモジュールである。中空糸をカットするスペーサ部品と培養部分を隔離する構造を設計していることから、中空糸を切断する時に切断メスが培養した細胞に接することがなく切断でき異物混入リスクを最低限に減少することが可能となった。また、欠損部に合わせた腎個骨形状を円の中心からの距離と高さで加工することにより、三次元形状を付与することが出来た(図5)。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。

図5 中空糸モジュールの設計



⑦ 軟骨用自律再生デバイスの探索的動物実験

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、中空糸又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。

さらに、自律再生デバイスを作製し、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軟骨再生ならびに骨再生を確認した。作製方法をヒトのプロトコールに準拠して行い、移植後の肉眼所見、組織学的解析、力学強度検査によって、安全性、有効性を確認した（図 6-8）。

図6 ブタ関節欠損モデルによるNeoJoint実証実験

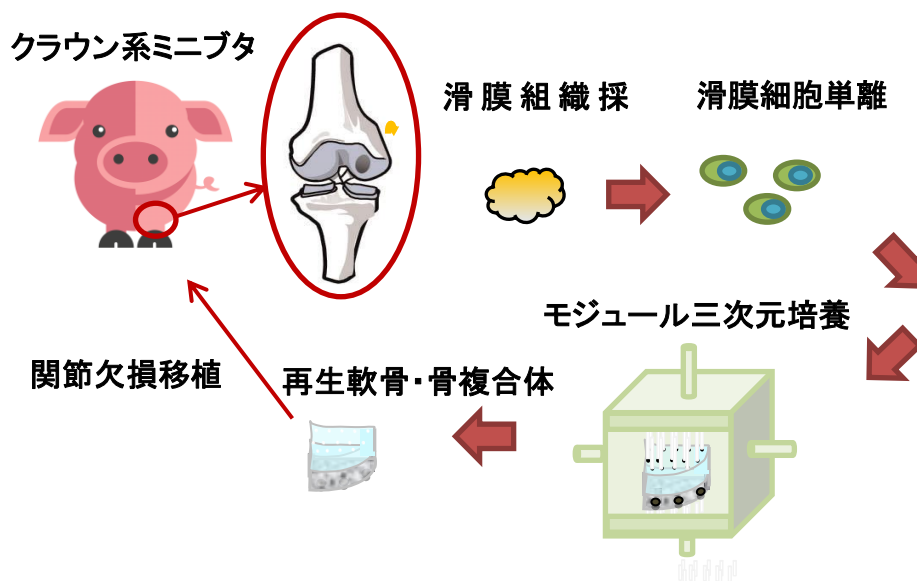
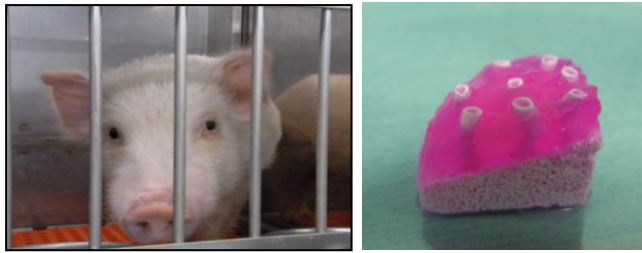




図7 ブタ関節欠損モデル

移植期間:8週間



欠損作製

複合体移植

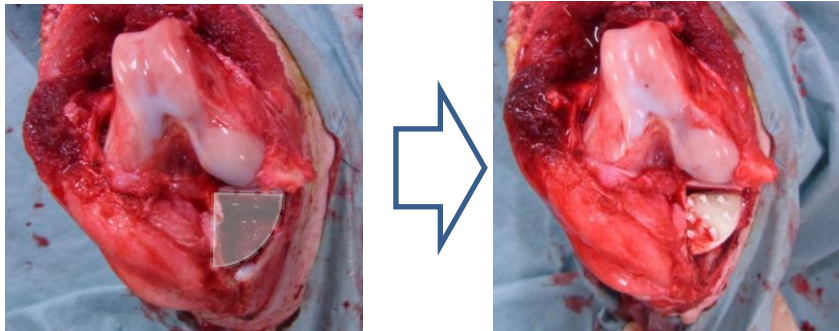


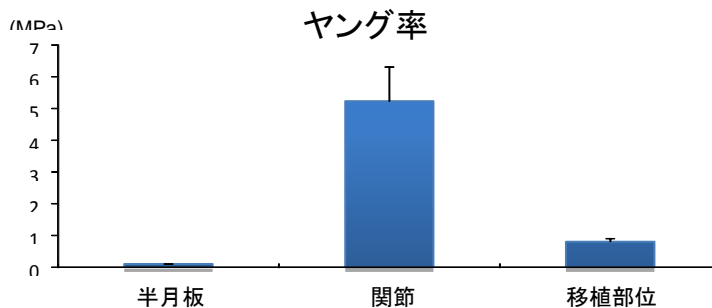
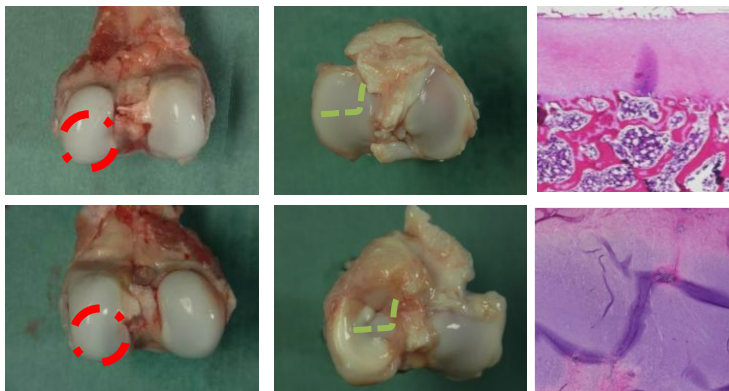
図8 肉眼的所見と力学強度

対合する大腿骨関節面

移植部位

健側

術側

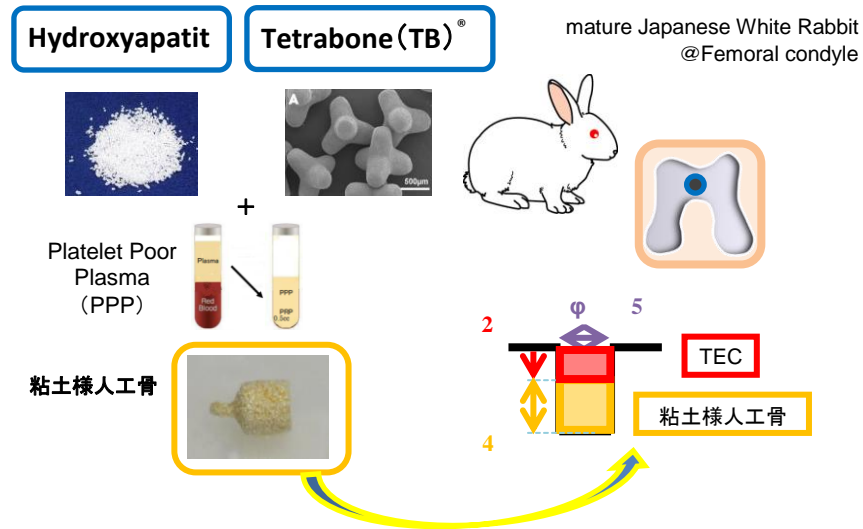


細胞: 滑膜細胞  
 ゲル: ch/PEG/PM(RADA)ゲル  
 移植時細胞濃度:  $10^7$  cells/mL  
 移植期間: 8週間  
 n=2で実施し、再現性を確認

⑧ 「関節用自律再生デバイスの探索的動物実験」

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 (図9)。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。

**図9 形状の可塑性を持つ粘土様人工骨の作製  
(Hydroxyapatite / Tetrabone + PPP)**



⑨ 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

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。GMP 生産を見据えた品質・安全性試験を実施した。

⑩ 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

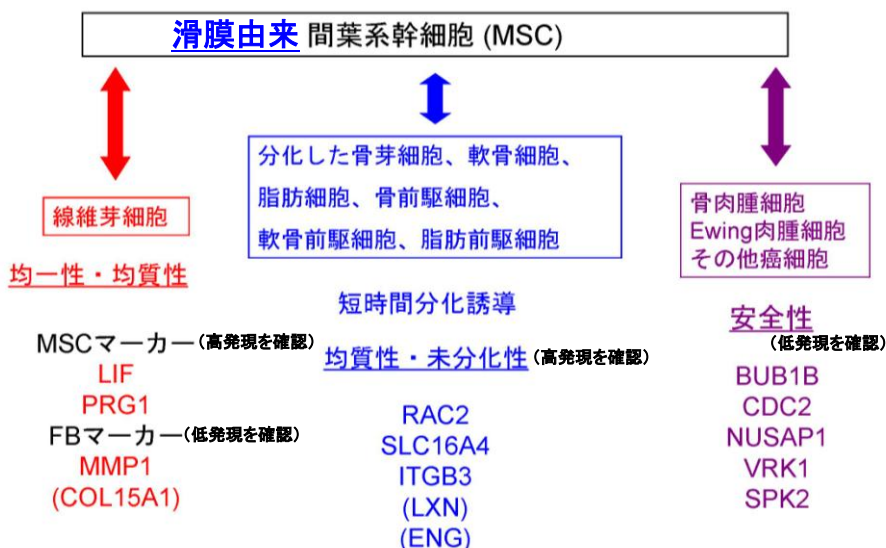
細胞培養を実施し、モジュールの容積などを検討した。3次元形態の付与に関しては、最終的な関節デバイスの形状を勘案し、90度湾曲型中空糸モジュールを検討した。また中空糸を曲げた時の圧力変化と流量変化を調べ、中空糸の形状を規格化し、生産体制を確認した。

・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等の安全性に関する評価技術

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 (図 10)。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で検討を行い、発がん性のないことを確認した。

**図 10 細胞評価マーカー**





## 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

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、軟骨基質産性能を有し、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。ハイドロゲルなどの自律再生デバイスの原材料については、GLP 下での安全性試験を実施し、臨床導入に資するデータを集積した。

## ③ 自律成熟型再生デバイスの評価ガイドラインの確立

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、これらをまとめ、評価ガイドライン案を作成した。

### 再生軟骨評価ガイドライン案

#### 評価すべき検討項目

##### 品質管理

- 細胞数および生存率
- 確認試験
- 細胞の純度試験
- 効能試験
- 非細胞材料および最終製品の生体適合性
- 製品の安定性試験

##### 非臨床評価

- 肉眼・組織評価
- 生化学・分子生物学的評価
- 力学的特性評価
- 細胞の造腫瘍性
- 効力または性能を裏付ける試験
- 体内動態

##### 臨床評価

- ①疼痛
- ②関節機能等改善の臨床症状
- ③機能評価
- ④画像診断評価 (MRI解析)
- ⑤組織評価

## MRIによる再生軟骨評価ガイドライン

### 包括的MRI評価法

- MOCART(Magnetic Resonance Observation of Cartilage Repair Tissue)など客観的な評価基準を用いて、多施設間で統一した評価を行う
- 再生軟骨の評価には、高い空間分解能と信号雑音比を有する撮像が必要であり、3.0 tesla MRIを用いた評価が推奨される。
- MRI撮像法は、一般に2次元高速スピネコー法を用いたプロトン密度強調像、脂肪抑制プロトン密度強調像を用いて、複数断面での撮像およびその評価が推奨。
- 三次元等方性ボクセル撮像法は、高空間分解能での評価が可能で、また任意断面での再構成が可能なることから、評価に用いることが望ましい。

### 再生軟骨の質的MRI評価法

基礎的、臨床的に広く検証が行われているもの

- delayed gadolinium-enhanced MRI of cartilage (dGEMRIC) プロテオグリカン濃度評価
- T2 mapping 水分含有量やコラーゲン配列の評価

### 研究段階の質的MRI評価法

- T1ρ mapping
- magnetization transfer contrast imaging
- sodium MRI
- diffusion MRI

質的MRI評価法の評価能は、細胞源、足場素材の有無や組成の違いなどによって変化する可能性があるため、結果の解釈は慎重にされるべきである

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、国際医学専門誌に発表した。

J Orthop Sci (2011) 16:516–523  
DOI 10.1007/s00776-011-0112-9

ORIGINAL ARTICLE

## Cross-cultural adaptation and validation of the Japanese Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)

Norimasa Nakamura · Ryohei Takeuchi ·  
Takeshi Sawaguchi · Hiroyuki Ishikawa ·  
Tomoyuki Saito · Sabine Goldhahn

### Abstract

**Background** In Japan, only few cross-culturally adapted, internationally used orthopaedic patient self-assessed outcome scores are available. In addition, the high incidence of knee osteoarthritis (OA) suggests the need for validated outcome measures such as the widely used Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) for Japanese populations. The purpose of this study was to provide a cross-culturally adapted and validated KOOS questionnaire for further use in national and international clinical projects involving Japanese patients.

#### (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

長期耐久性、抗血栓性に有利な非接触型である動圧軸受機構を採用した軸流型ポンプの設計、試作を進めた。翼、流路は小柄患者 15-30kg を対象として1～4 L/min の補助血流量に対応するよう設計を行った。小柄な患者への体内植込みを想定し、吸込管の位置、角度の見直しを行いポンプ全体の小型化を行った。プロトタイプポンプの製作・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を確認した。1-4L/min の運転条件で動圧軸受が健全機能することを確認した。柔軟性、耐屈曲性、皮膚貫通部の生体親和性を兼ね備えた経皮ケーブルの設計、製作を行った。



図1 軸流ポンプ外観

##### ②駆動装置の設計、製作、基本動作の検証

駆動装置については、ドライバ、携帯バッテリー、携帯バッテリー用充電器、商用電源変換装置の設計、製作、基本動作の検証を行った。ドライバおよ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。電気的安全性試験・電磁環境両立性試験結果を受け、回路設計、基板設計、部品選定の見直し、対策、改造を行った。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、警報機能等を駆動装置仕様に取り入れ、設計見直し、改造を行った。



図2 駆動システムの外観

##### 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

プロトタイプポンプ・駆動装置について電気的安全性試験・電磁環境両立性試験・機械的安全性試験、各種環境試験を行い、これらの試験への適合性を確認した。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。

生物学的安全性試験として、材料選定が決まっている構成部品及び仕様が決まっている構成部品に対して評価を実施した。先に開発を進めている成人用体内植込み型補助人工心臓との構成材料および部品の共通化を考慮して、スキンボタンやドライブラインに使用する PU(ポリウレタン)樹脂、脱血管及び送血管の補強に使用する PEEK(ポリエーテルエーテルケトン)樹脂、脱血管及び送血管の接続部に使用するシリコン樹脂、スキンボタンを作製するために必要な SPU(セグメント化ポリウレタン)スポンジの生物学的安全性試験をニプロ(株)社内で実施した結果、合格(陰性)であった。

##### ④補助人工心臓システムの耐久性評価

小柄患者の循環は、一般成人と同程度の揚程である一方、心拍数が 100 bpm と成人の 1.5 倍程度の高心拍数であり、血流量が 2 L/min と成人の半分以下と低流量である。そこで、小柄患者用補助人工心臓の耐久性試験では、作動流体に血液を模擬するグリセリン食塩水を用いて、自然心を模擬した拍動ポンプで心拍数 100 bpm を与えたときに、平均流量 2 L/min、拡張期流量 0 L/min、収縮期流量 4 L/min の

拍動流を補助人工心臓が駆出できることを耐久性試験装置設計の目標とした。また、血流量の日内変動を勘案した耐久性試験装置とすることでより高い信頼性の検証を可能にすること、さらに、耐久性試験を実施するに当たり、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ことを目標とした。まず、成人用補助人工心臓と成人用補助人工心臓の耐久性試験装置を用いて、小振幅かつ高頻度の拍動流を駆出するときの流量波形を調べた。小振幅の拍動流のとき、一方向弁の開放角が小さいため、収縮期流量 6 L/min という尖った流量波形となった。そこで、小柄患者用補助人工心臓の流量波形を再現する耐久性試験システムの基本設計を進めるために、拍動ポンプの一方向弁の大きさ、拍動ポンプのダイヤフラムの大きさ、拍動ポンプのクランク機構への早戻り機構の適用について検討した。その結果、拍動ポンプの一方向弁を小さくすると気泡の除去が困難になること、拍動ポンプのダイヤフラムを 80% に小さくすると拍動流量が半分になるため、ピストンストローク長さの調整が容易であり、またクランクのバックラッシュによるノイズが問題にならなくなること、拍動ポンプのクランク機構に早戻り機構を適用して収縮期の時間を長くすると、平均流量を変化させず収縮期流量を小さくできるため、目標とする流量条件を実現できることがわかった。次に、血流量の日内変動を実現するために、拍動ポンプと電磁弁をタイマーで制御し、拍動ポンプの拍動数が変化するとき、電磁弁により流路抵抗を変えて拡張期流量が 0 L/min になるように調整した。通常時の拍動数 100 bpm を 16 時間、安静時の拍動数 72 bpm を 8 時間と定義すると、小柄患者用補助人工心臓と早戻り機構をもつ小柄患者用補助人工心臓の耐久性試験システムを用いて、

〔通常時〕 100 bpm、拡張期流量 0.2 L/min、収縮期流量 5.5 L/min、平均流量 2.3 L/min

〔安静時〕 72 bpm、拡張期流量 0.2 L/min、収縮期流量 3.9 L/min、平均流量 1.8 L/min

〔1 日平均〕 2.2 L/min

同時に、連続耐久性試験を継続するにあたり、さまざまな異常検知に必要なモニタリング・警報システムのアルゴリズムを開発するため、試験範囲の逸脱を検知する検出アルゴリズムの構築と、異常の種類判別のための複数の異常情報の組み合わせ方について検討した。その結果、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た。本アルゴリズム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することができた。そして、小柄患者用補助人工心臓 1 台について 186 日間の耐久性試験を行った。計測項目として、流量、揚程および羽根回転数などのポンプに関する種々特性値、監視項目として、液温度、液密度および拍動発生機の拍動数などを測定した。耐久性試験に際しては、小柄患者用の諸設定値を設定した異常モニタリング・警報システムを設置した。コンプライアンスタンク水位調整 (95 日目)、計画停電 (114 日目)、ヒータ電源入れ忘れ (127 日目)、流量計異常 (168 日目) のイベントが生じたが、各種実験条件の設定値は、ほぼ一定の値をとった。耐久性試験前後において、小柄患者用補助人工心臓の圧力流量特性に変化は見られなかった。また、耐久性試験装置の拍動ポンプ性能に変化は見られなかった。リザーバフィルタには、従来腐食により現れたステンレス成分がほとんど捕獲されておらず、また、溶液中へのステンレス成分がないことを確認した。以上より、拍動流下にて 6 ヶ月の耐久性試験が終了し、耐久性試験前後における小柄患者用補助人工心臓のポンプ性能に変化は見られなかったため、開発中の小柄患者用補助人工心臓の長期信頼性が確認できた。

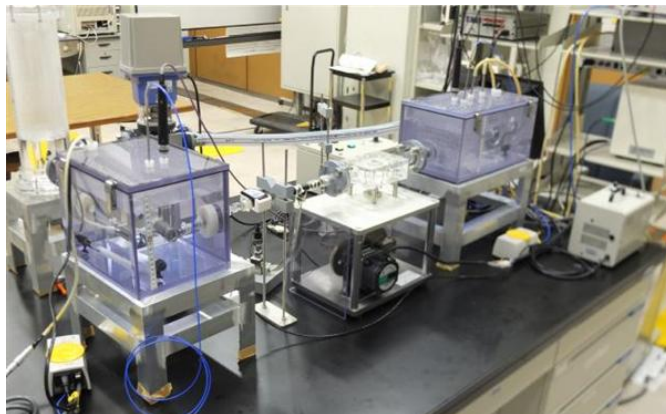


図 3 耐久性試験装置



### 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<sup>-1</sup> 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ー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<sup>-1</sup> 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<sup>-1</sup> の低せん断速度で増加が始まり、1,000s<sup>-1</sup> 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<sup>-1</sup> 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 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法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。

完成した軸流ポンプによる血球破壊の程度を定量的に評価する目的で、動物新鮮血を閉鎖回路内で循環させ破壊した血球濃度を計測する血球破壊試験を実施した。仔ウシー頭から採取した新鮮血を、リザーバ、送血チューブ、抵抗器、血液ポンプからなる閉鎖回路に充填した。その後、流量 2.0 L/min、揚程 100 mmHg となるようポンプ回転数と抵抗器開度を調節して運転を 4 時間持続した。運転開始直後と 4 時間経過後の血中遊離ヘモグロビン濃度を計測することにより、血液ポンプによる溶血量を定量的に評価した。溶血の評価には以下の式を用いて溶血指数を算出した。

$$\frac{\Delta \text{FreeHb}}{V} = \frac{Q}{t} \times \frac{\text{Hct}}{\text{血漿ヘモグロビン濃度 (g/L)}}$$

4 時間経過後の溶血指数を下表に示す。

表 1 溶血試験結果

	Pump A	Pump B	Pump C	Control
NIH (g/100L)	0.0033	0.0031	0.0047	0.0006

NIH の平均値は 0.0037 であり、臨床的に許容範囲内であると判定した。

さらに、血液ポンプシステムの生体適合性評価のために慢性動物実験を実施した。実験動物として体重 17 キロのシバヤギー頭を用いた。軸流ポンプを胸腔内に植込み、左室心尖部脱血-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慢性的に 3 ヶ月管理した。動物は 3 ヶ月間良好な状態で維持され、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。軸流ポンプは平均流量 2.5 L/min、平均回転数 8000 rpm で連続 3 ヶ月の運転を達成した。

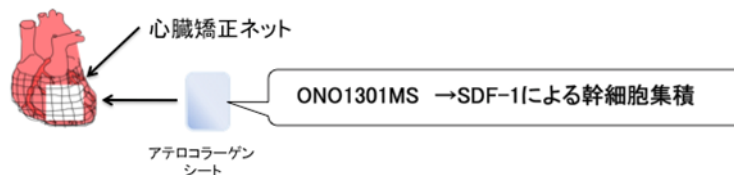
## IV. 実用化・事業化に向けての見通し及び取り組みについて

### (1) 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

各開発項目の研究開発の成果から、現在下記の製品イメージが想定される。

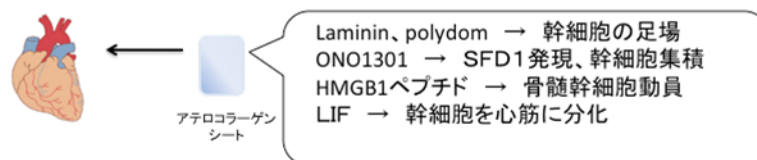
#### プロジェクト目標達成のための戦略案 1

“幹細胞集積” 心筋再生デバイス



#### プロジェクト目標達成のための戦略案 2

“幹細胞ニッチによる心筋再生”というコンセプトのデバイス

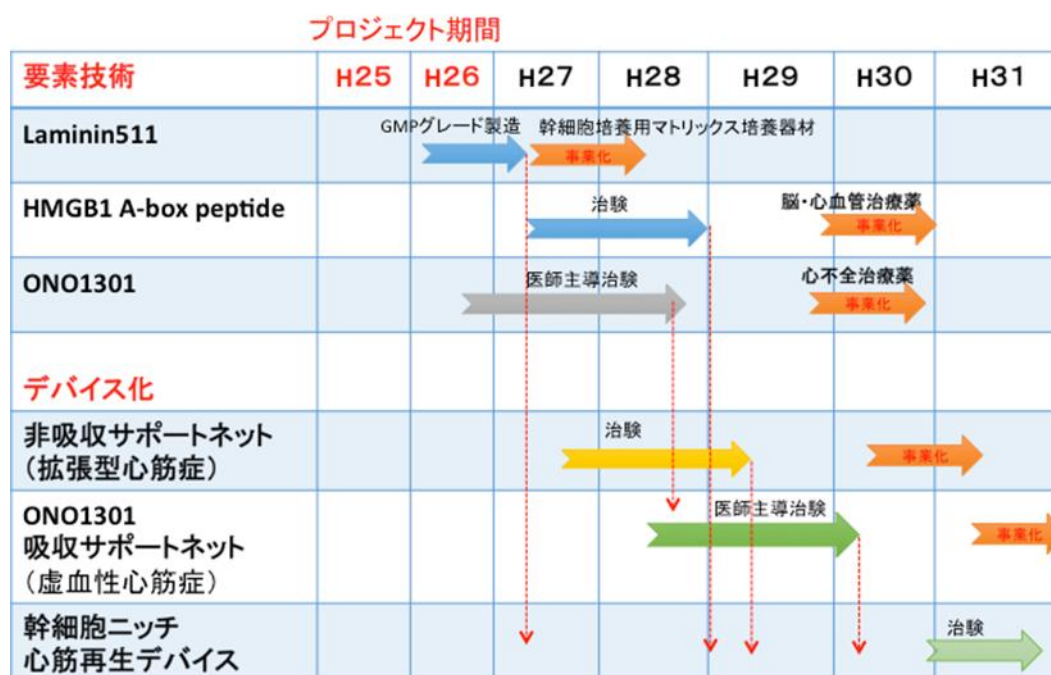


幹細胞の集積→心筋への分化を確認

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。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。

## 実用化・事業化までのスケジュール



本件研究開発により新しいコンセプトの医療機器製品が開発された場合、周辺産業と合わせて国内における雇用が創出される。また国内にて医療機器製造承認が認可の後、主要先進諸国を中心として輸出も考えられる。これについては通常は国内マザー工場生産技術とコスト削減を徹底して行い、増産の上で相手国に輸出して販売を行う方針であり、さらなる雇用が創出される。

具体的には、国内工場での生産により、単に国内工場での生産に携わる雇用のみならず、流通・販売・品質保証に携わる人員の雇用創出にも結びつくものと推定される。また内外ライセンス収入については、本件研究の成果により特許が得られた場合には、これを利用したライセンシーによる収入の道も付けられて行く。国内生産波及・誘発効果等については、医療機器完成品の組み立て、品質保証を行うものの、通常は部品等を外部の加工業者により納入する形態を取るため、例えば今後の本件研究・開発により金属材料の筐体を選択する結果となれば、金属加工業者による外注加工を依頼するケースが考えられる。また、樹脂素材を選択した場合には成形加工業者、金型製造業者とタイアップして本件開発医療機器を製造・販売する事になる。さらに主要な各種誘導・分化因子を委託して外部の医薬品原料中間体の製造業者に製造させる事も考えられる。また製造設備・ラインを設置する事となれば、建設・施工業者によりプラント、ラインの製造と内装工事等を発注する事となる。以上の事から国内各産業への波及効果があると予想される。

我が国の経済への貢献については、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、まず国の支出の部分である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。また、当該分野の医療機器には米国製の物が多く、より優れた本件開発製品により日本製に置き換えられた場合、デバイスラグの解消だけではなく、国民医療費の海外流出抑止に繋がる事となる。さらに国の収入については、上記記載の通り、新製品が創出された場合、国内市場、海外市場の創出と、他の産業分野への経済的波及効果が期待できる。これにより我が国経済の国内外における発展を図ると同時に、国の税収向上にも結びつくものと予想される。

また、本研究により開発する支援技術は心血管再生のみならず、広く他の臓器分野に活用できる横断的なものであり、より多くの分野の再生医療の実現化を加速させる基盤となるものである。各横断的支援技術には企業が参画しており、本研究成果は多くの分野の再生医療の実現化に貢献すると同時に、再生医療の産業への波及にも大いに貢献すると考えられる。さらに、我々が開発してきた細胞シート技術

は世界をリードしており、これを標準医療として確立することにより、わが国国際競争力の向上に寄与する。

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

### 【知的財産関連】

本サブプロジェクトの事業化の基礎となる Muse 細胞の基本特許(物質特許等)については、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。

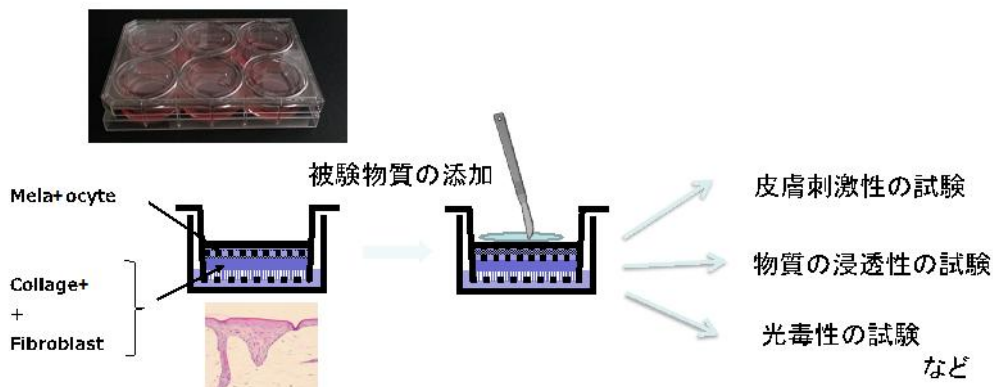
また、本サブプロジェクトの成果として出願した特許については、Clio が共同出願者である東北大学等から独占的実施権を取得し、上記の基本特許と合わせて権利を一元的に管理しており、今後、当該特許を用いて、独自実施又はライセンスアウトを行っていく予定である。

### 【Muse 細胞の分化誘導に関する研究開発】

特に 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。NEDO、東北大学、Clio 及び DS ファーマバイオメディカルは、2014 年 12 月 11 日に、上記技術を用いた 3 次元培養皮膚を販売することを発表し、2015 年から DS ファーマバイオメディカルが販売を開始している。

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、2013 年に EU で化粧品の開発のための動物実験が完全に禁止され、この動きは EU 以外にも広がっている。よって、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、化粧品の美白効果も検証可能になり、安全性や効能の高い製品の開発が促進されることが期待されている。

Muse 細胞由来メラノサイト入り 3 次元培養皮膚



### 【Muse 細胞の遊走因子に関する研究開発】

本サブプロジェクトでの成果より、同定した遊走因子又はその受容体の低分子アゴニスト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。

上記の結果を勘案し、まずは、Muse 細胞を用いた細胞治療を優先して実用化を行うこととしている。具体的には、心筋梗塞をターゲットとして、2016 年度中にも岐阜大学等において治験を行うべく準備を進めている。現在は、NEDO「再生医療の産業化に向けた細胞製造・加工システムの開発」プロジェクトを活用しつつ、Muse 細胞製剤の製造プロセスを確立し、非臨床試験を実施しているところである。「再生医療の実用化・産業化に関する報告書」(再生医療の実用化・産業化に関する研究会 2013 年 2 月)では、虚血性心疾患・拡張型心筋症の 2050 年時の潜在市場を 730.8 億円としている。



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、本サブプロジェクト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

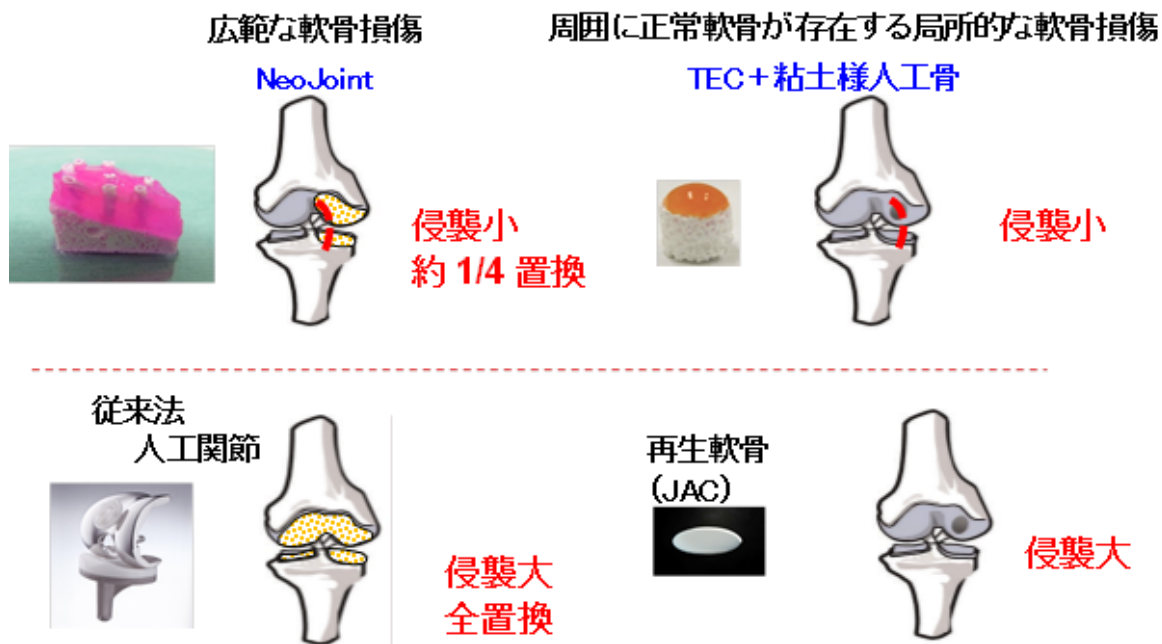
自律再生デバイスで開発される技術の産業への波及効果は、軟骨に関わる疾患の治療を広く網羅する。さらに本研究の基本概念となる自律再生の技術は、皮膚や角膜、肝臓といったほとんどの臓器に応用できると考えられる。そのため、医療機器、医療デバイス産業のマーケットを考えると、その規模は非常に大きいと考えられる。軟骨疾患をベースにすると、厚生労働省の平成 17 年患者調査傷病別年次推移表によれば代表的な加齢性疾患である変形性関節症は 218.3 千人と、平成 14 年 (196.2 千人) に比べると 10.2%増加している。使われている人工関節の数も約 6 万個、金額にして数百億円規模に達すると考えられる。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「3 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、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。

## 図11 自律再生デバイスの治療戦略



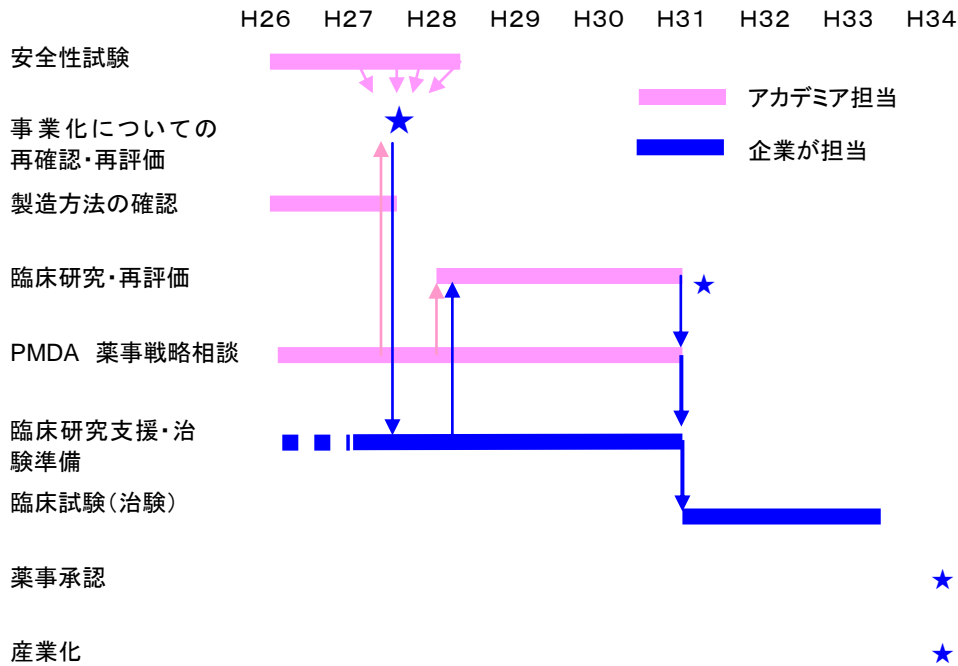
自律再生デバイスの治療戦略としては、広範囲な軟骨損傷に対し、NeoJoint を使用し、周囲に正常軟骨が存在する局所的な軟骨損傷に対しては、TEC+粘土用人工骨を用いる。どちらの方法も従来の方法よりも侵襲性が抑えられる（図11）。適応症例と従来の治療法・競合研究との差別化を図12に示す。本プロジェクトで開発した NeoJoint および TEC+人工骨は、従来の治療方法と比較して、有効性が高く、適応疾患や使用ステージ、ニーズが異なるため、新規の治療法として確立することが出来る（図12）。

## 図12 適応症例と従来の治療法・競合研究との差別化

	NeoJoint	人工関節	TEC+人工骨	再生軟骨(JAC)
組織適合性	良好	長期的には不適合	良好	良好
耐用年数	30-40年	10-15年	40-60年	40-60年
適応疾患	変形性関節症 (進行期)	変形性関節症 (末期)	関節軟骨欠損	離断性骨軟骨炎 (大きさ制限)
症例数(年)	3万人	5万人	1万人	1000人
採取組織	滑膜組織1g程度	必要なし	滑膜組織1g程度	関節軟骨 0.1g
培養	1-2週	なし	1か月	1か月

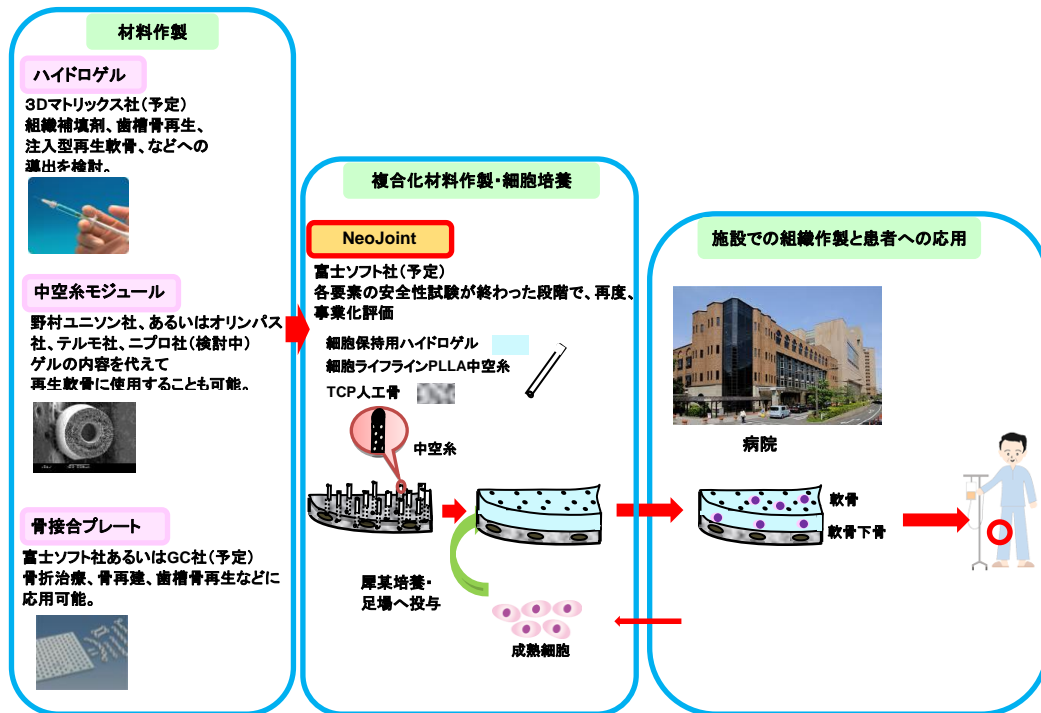
産業化のタイムスケジュール（予定）は以下の図に示す。（図13）

図13 NeoJointの事業化シナリオ



製造に関しては、ハイドロゲルは3Dマトリックス社が、中空糸モジュールは野村ユニソン社あるいは関連の深いオリンパス社などが、骨接合プレートは富士ソフト社が製造する予定である。これらの材料を富士ソフト社のCPCに搬入し、病院からの骨膜細胞とともに培養し、NeoJointを病院に出荷し、治療ならびに製造を行う予定である。(図14)

図14 NeoJoint製造プロセス



また、TECについては、経済効率の高い同種移植(gMSC、図15)も検討しており、一層の産業化を図ってゆく予定である。

図15 産業化ビジョン



#### (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 2000 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、本プロジェクト終了後、本システムの臨床モデルを完成させる。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。

製造に関しては、ニプロ(株)が主体となって三菱重工業(株)の協力を得て、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)は医薬品・医療機器総合メーカーとして、先に NEDO で開発した成人用の体内埋込型補助人工心臓の製品化を進めている以外に、体外設置型の拍動型補助人工心臓を製造から販売まで手がけ、体内埋込型の補助人工心臓であるハートメイト XVE、ハートメイト II 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。

## (添付資料)

### ・イノベーションプログラム基本計画

#### 健康安心イノベーションプログラム基本計画

平成22年4月1日  
産業技術環境局  
製造産業局

#### 1. 目的

今後、世界に類を見ない少子高齢化が進展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を実現することは喫緊の課題である。具体的には、個の医療を通じて健康寿命の延伸、QOL (Quality of Life: 生活の質) の向上を図ることが求められている。

この目的を達成するため、創薬に資する基盤技術の開発、再生医療の確立、医療機器・福祉機器の開発等の手段を適切に組み合わせることによって、健康維持増進、疾患の早期診断、及び適切な治療法の提供を実現するほか、関連産業の競争力強化・ベンチャー企業の創出を図る。

#### 2. 政策的位置付け

##### ○新成長戦略(基本方針)(2009年12月30日)

強みを活かす成長分野として「グリーン・イノベーション」分野と「ライフ・イノベーション」分野を策定、人材育成や技術開発を後押しするほか、需要を創造すると同時に利用者の立場に立った社会ルールの変更に取り組む。また、政府は新たな分野に挑戦する人々を支援するとしている。

##### ○革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略(2009年2月12日改訂)

内閣府、文部科学省、厚生労働省及び経済産業省の間において革新的な医薬品・医療機器の創出に向け、研究資金の集中投入、ベンチャー企業の育成、臨床研究・治験環境の整備、アジアとの連携、薬事法における審査の迅速化・質の向上、イノベーションの適切な評価、官民対話等、研究から上市に至る過程の一貫かつ集中的な支援を実施することとしている。

##### ○「ドリームBTジャパン」(2008年12月11日BT戦略推進官民会議)

2002年に策定した「バイオテクノロジー戦略大綱」以降、バイオテクノロジーをめぐる状況が変化してきたことを背景に、新産業の育成・創出、食糧問題解決、バイオマス利活用等の課題に対処すべく、イノベーション強化11項目や官民が協働で取り組むべき最重点課題を策定した。

##### ○新経済成長戦略のフォローアップと改訂(2008年9月19日閣議決定)

2006年6月に経済産業省がとりまとめた「新経済成長戦略」を、資源価格の高騰等の構造変化を踏まえフォローアップと改訂を行った。「資源生産性競争」時代における経済産業構造の構築、世界市場獲得と持続的発展のためのグローバル戦略の再構築、地域・中小企業・農林水産業・サービスの未来志向の活性化を3つの柱として、「新経済成長戦略」を強化した。

##### ○「iPS細胞研究の推進について(第一次とりまとめ)」(2008年7月3日総合科学技術会議iPS細胞研究WG)

iPS細胞研究の成果がもたらす医療への波及効果や新しいバイオインダストリーの進展等について検討を行い、iPS細胞研究を推進するための研究推進体制、国の支援の在り方、知的財産戦略、国際化協力の在り方等を取りまとめた。

##### ○「イノベーション25」(2007年6月閣議決定)

生涯健康な社会形成に向けて中長期的に取り組むべき課題として、治療重点の医療から予防・健康増進を重視する保健医療体系の転換、生命倫理・安全性と医療技術促進政策の調和などをとりあげ、再生医療及び在宅医療・介護に係る社会還元加速プロジェクトを実施するとともに、臨床研究・臨床への橋渡し研究をはじめとする研究開発ロードマップの提示により所要の措置を講じていくこととしている。

○がん対策推進基本計画（２００７年６月閣議決定）

がん対策基本法に基づき、国、地方公共団体及び関係者等が、がん対策を総合的かつ計画的に推進するために策定された基本方針であり、取り組むべき施策の一つとして「がん研究」が取り上げられている。具体的には、現状、診断薬・診断機器の開発、治療薬・治療機器の開発等が推進されているが、さらに、有用な早期診断技術についての研究開発の推進等に取り組むことが提示されている。

○新健康フロンティア戦略（２００７年４月新健康フロンティア戦略賢人会議）、同アクションプラン（２００７年１２月）

健康寿命の延伸や生活の質の向上を図ることを目的として策定された新健康フロンティア戦略及び新健康フロンティア戦略アクションプランの中で、「人間の活動領域の拡張に向けた取組」及び「医療・福祉技術のイノベーション」において、「先進的予防・診断・治療技術の開発」や「医薬等ベンチャー・基盤産業支援対策」等の施策が提示されている。

３．達成目標

- ①医薬品開発の成功確率の向上に資する技術開発や、基礎研究から臨床への橋渡し研究等を通じた、医薬品の上市期間の短縮や開発コストの低減を図る。
- ②再生医療の早期実現を目標とし、産業化を促進する。
- ③医療機器※など先進的な技術開発等の推進による国際競争力の強化、厚生労働省との連携事業（医療機器開発ガイドラインの策定など）による開発から製品に至るまでの期間の短縮等を達成する。
- ④高齢者・障害者の自立促進や介護者の負担軽減等のため、優れた技術や創意工夫のある福祉機器の実用化支援を行う。

※ 医療機器は、画像診断システムなどの「診断機器」、内視鏡下手術支援システムなどの「治療機器」、その他家庭用医療機器、歯科材料、眼科用品を含む。

４．研究開発内容

Ⅰ．創薬・診断

Ⅰ－１．革新的医薬品の創出

（１）糖鎖機能活用技術開発（運営費交付金）

①概要

我が国が強みを持つ糖鎖工学分野において、これまでに取得・開発した「糖鎖遺伝子ライブラリー」「糖鎖構造解析技術」「糖鎖合成技術」を活用し、癌や感染症など様々な疾病に関与する糖鎖の機能を解析する基盤技術を確立し、我が国の優位性を維持するとともに、創薬・診断等の分野における糖鎖機能の産業利用の促進を図る。

②技術目標及び達成時期

２０１０年度までに、糖鎖や糖タンパク質などの機能を分子レベルで効率的に解明するための基盤技術、糖鎖の機能解析・検証技術、及び、有用性が認められた糖鎖機能を産業利用するための基盤技術を開発する。

③研究開発期間

２００６年度～２０１０年度

（２）ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発（化合物等を活用した生物システム制御基盤技術開発）（運営費交付金）

①概要

我が国が強みとする完全長cDNAライブラリーやタンパク質相互作用解析技術等を最大限に活用し、重要なタンパク質ネットワーク解析等により創薬の対象となるタンパク質の効率的な絞り込みを行うとともに、疾患等の生物現象を制御する化合物の探索まで、一貫した技術開発を行う。

②技術目標及び達成時期

２０１０年度までに、超高速・高感度にタンパク質の相互作用を解析する技術や疾患を制御する化合物の探索・評価技術を開発する。

③研究開発期間

２００６年度～２０１０年度



(3) ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発（創薬加速に向けたタンパク質構造解析基盤技術開発）

①概要

創薬上重要な膜タンパク質は複合体を形成していることも多く、その構造解析及び相互作用の情報を取得することは創薬研究において重要であるが、その解析は非常に困難である。そこで、膜タンパク質やその複合体の構造情報を取得する新たな技術等の開発に向けて、タンパク質の立体構造及びその構造変化や膜タンパク質複合体の構造情報等の解析及び構造情報を基にした高精度なシミュレーション技術を開発する。

②技術目標及び達成時期

2011年度までに生体内に近い状態での膜タンパク質及びその複合体の構造解析手法、リガンド分子との相互作用解析手法を確立するとともに、当該技術から得られた情報に基づく *in silico* スクリーニング手法を確立する。

③研究開発期間

2007年度～2011年度

(4) 新機能抗体創製技術開発（運営費交付金）

①概要

ポストゲノム研究や診断・創薬等において重要となっている機能を有する抗体を創製するため、創薬標的として産業利用上重要だが、解析が困難な膜タンパク質やタンパク質複合体を特異的に認識できる抗体を系統的に作成する技術や抗体の分離・精製を高効率に行うための技術の開発を行う。

②技術目標及び達成時期

2010年度までに、産業上有用と考えられるタンパク質やその複合体を特異的に認識する抗体を創製するための基盤技術、及び、製造コスト低減に向けた抗体の分離・精製等を高効率に行う技術を開発する。

③研究開発期間

2006年度～2010年度

(5) 基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発（運営費交付金）

①概要

がん対策等の国民医療高度化を目指し、急速に発展している多様なバイオ技術の融合と医療現場への円滑な橋渡しによるイノベーションの創出・加速のため、総合科学技術会議のもと文部科学省及び厚生労働省と連携し、橋渡し研究の強化に一体的に取り組む。具体的には、民間企業と臨床研究機関（文部科学省や厚生労働省が整備する橋渡し研究拠点等）が一体となって行う、医薬品、医療機器、診断ツール等の開発を推進する。

②技術目標及び達成時期

2011年度までに医療現場及び臨床研究からのフィードバックに基づく研究開発により、医薬品、医療機器、診断ツール等の研究開発成果を円滑に実用化につなげる仕組みを確立する。

③研究開発期間

2007年度～2012年度

(6) 幹細胞産業応用促進基盤技術開発（運営費交付金）

①概要

創薬プロセス効率化や再生医療への応用が期待される iPS 細胞等幹細胞について、産業応用に不可欠な基盤技術の開発や、iPS 細胞に関連した産業応用事例創出の促進を行う。

②技術目標及び達成時期

2013年度までに、安全で効率的な iPS 細胞の作製技術を開発するとともに、産業応用に繋げるために必要となる iPS 等幹細胞の選別・評価・製造技術を開発し、産業上利用可能な創薬スクリーニングシステムを確立する。

③研究開発期間

2009年度～2013年度



## (7) 後天的ゲノム修飾のメカニズムを活用した創薬基盤技術開発

### ①概要

がんや生活習慣病などの後天的疾患の原因として重要な因子である「後天的な遺伝子の変化（後天的ゲノム修飾）」を解析する技術や疾患との関連づけにより診断の指標を特定する手法の開発等を実施する。

### ②技術目標及び到達時期

2014年度までに、後天的ゲノム修飾解析技術開発として、極微量サンプルに対応した解析技術の高精度・高感度化、システム化を行うとともに、開発した技術やモデル動物等を活用し、後天的ゲノム修飾と疾患との関連づけを行う。また、探索的実証研究として、制御因子の探索・同定、制御に関する検証を行う。

### ③研究開発期間

2010年度～2014年度

## I-2. 診断ツールの開発

### (1) 個別化医療実現のための技術融合バイオ診断技術開発（運営費交付金）

#### ①概要

我が国が有する微細加工技術・表面処理技術といったナノテク等の強みを活かし、染色体異常を高感度、高精度かつ迅速、安価で非コード領域までを検出するゲノムアレイや解析基盤技術開発を行うとともに、診断への応用を可能とする全自動解析システムの開発を行う。

#### ②技術目標及び達成時期

2010年度までに、BACを用いた非コード領域を含むゲノム全領域を検出できる高精度ゲノムアレイを開発する。さらに、臨床現場において、微量サンプル（数ナノグラム）から、12時間以内に染色体異常（増幅、欠失、コピー数多型等）を、低コストかつ定量性・再現性を確保して検出ができる自動染色体異常解析システムのプロトタイプを開発する。

#### ③研究開発期間

2006年度～2010年度

### (2) 糖鎖機能活用技術開発（運営費交付金）【再掲】

### (3) 基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発（運営費交付金）【再掲】

## I-3. 創薬・診断に係る基盤整備

### (1) 統合データベースプロジェクト

#### ①概要

ライフサイエンス分野では、自身の研究成果と既存の研究成果と対比することにより、自身の研究成果の仮説を考案する手がかりが得られたり、新しい実用化の発想が得られたりする可能性があるため、国家プロジェクト等により産生された研究データを一括して活用できるデータベースが、産業界や社会から要望されている。このため、政府全体の“生命科学データベース統合化の取組”の一環として、経済産業省関連の公的資金研究から産出される研究データを、産業上の有用性を評価のうえ、統合化し、産業界等に提供する。

#### ②技術目標及び達成時期

2010年までに経済産業省関連機関により実施されたライフサイエンス分野の研究開発プロジェクトの成果に関する情報提供サイトを構築・運用する。また、ヒト遺伝子に関連した各種研究成果に関しては、平成17～19年度に実施したゲノム情報統合プロジェクトにおいて構築した「ヒト全遺伝子のアノテーション統合データベース（H-Invitational）」を基礎として、経済産業省関連の研究成果を連携して利用できるシステムを構築する。

#### ③研究開発期間

2008年度～2010年度

## II. 再生医療

### II-1. 再生医療の実用化

(1) 次世代機能代替技術研究開発事業(うち、次世代再生医療技術研究開発) (運営費交付金)

①概要

生体内で自己組織の再生を促すセルフリー型再生デバイスや、少量の細胞により生体内で自律的に成熟する自律成熟型再生デバイスの実用化を促進するとともに、これら再生デバイスにおける有効性・安全性の評価技術等を確立する。

②技術目標及び達成時期

2014年度までに、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クス、幹細胞誘導・分化促進因子等の再生医療技術を確立し、工学的技術との組み合わせにより、セルフリー型再生デバイス及び自律成熟型再生デバイスを作製する。また、それら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の標準化に取り組む。さらに、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。

③研究開発期間

2010年度～2014年度

(2) 基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発(運営費交付金) 【再掲】

II-2. 再生医療に係る基盤整備

(1) 医療機器開発ガイドライン策定事業

①概要

医療機器産業への投資、新規企業参入、医療機器研究開発の促進及び薬事法審査の円滑化・迅速化にも資する「医療機器開発ガイドライン」を厚生労働省との連携の下、産学の協力を得て、個別の機器ごとに策定し、国内での機器開発促進の環境整備を図るとともに、医療機器産業に製品として、または部品・部材の供給として参入しやすい環境を整備するための方策を検討し、医療機器分野の活性化・国際競争力の強化を図る。

②技術目標及び達成時期

2010年度までに、今後実用化が期待される先進的な医療機器について、工学的安定性や生物学的安定性等に関する詳細な評価基準を策定し、開発ガイドラインとして取りまとめる。また、平成21年度事業において検討・整理された医療機器産業への参入を促す方策や部材供給の活性化方策の具体化を図るため、様々なマッチング機会をコーディネートする人材育成や事業者の海外展開支援策並びに部材供給取引契約にかかるガイドラインの作成及びPL保険のあり方や普及方法等についてさらに検討を加え、医療機器産業の活性化に資するものとする。

③研究開発期間

2008年度～2010年度

III. 医療機器

III-1. 医療機器の開発

(1) がん超早期診断・治療機器総合研究開発プロジェクト(運営費交付金)

①概要

がんの診断・治療の革新を一体の課題として捉え、多様な治療法選択が可能となり早期のステージのがんに対して、治療方針を決定するために必要ながん性状、並びに位置に関する正確な情報を確実に取得し、得られた診断情報に基づく侵襲性の低い治療を可能とすることで、患者のQOLを向上させる。

②技術目標及び到達時期

診断機器システムとしては、分子プローブ等の薬剤並びにそれらの薬剤を用いる高感度・高解像度な画像診断システム、病理診断の効率・信頼性を向上させる病理画像等診断支援システム、遺伝子診断の信頼性を向上させる検体前処理技術を備えた血中がん分子・遺伝子診断システム等を開発する。

治療機器システムとしては、より侵襲性の低い外科的治療を実現する内視鏡下手術支援システム並びに高精度で容易なオペレーションを可能とするX線治療機器を開発する。

③研究開発期間

2010年度～2014年度

(うち、内視鏡下手術支援システムは2007年度～2011年度)

(2) 基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発（運営費交付金）【再掲】

(3) 次世代機能代替技術研究開発事業（うち次世代心機能代替治療技術研究開発）（運営交付金）

①概要

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。

②技術目標及び達成時期

2014年度までに、小児を含めた小柄な患者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を作製するとともに、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。

③研究開発期間

2010年度～2014年度

Ⅲ-2. 医療機器の開発に係る基盤整備

(1) 医療機器開発ガイドライン策定事業【再掲】

①概要

医療機器産業への投資、新規企業参入、医療機器研究開発の促進及び薬事法審査の円滑化・迅速化にも資する「医療機器開発ガイドライン」を厚生労働省との連携の下、産学の協力を得て、個別の医療機器ごとに策定し、国内での機器開発促進の環境整備を図るとともに、医療機器産業に製品として、または部品・部材の供給として参入しやすい環境を整備するための方策を検討し、医療機器分野の活性化・国際競争力の強化を図る。

②技術目標及び達成時期

2010年度までに、今後実用化が期待される先進的な医療機器について、工学的安定性や生物学的安定性等に関する詳細な評価基準を策定し、開発ガイドラインとして取りまとめる。また、平成21年度事業において検討・整理された医療機器産業への参入を促す方策や部材供給の活性化方策の具体化を図るため、様々なマッチング機会をコーディネートする人材育成や事業者の海外展開支援策並びに部材供給取引契約にかかるガイドラインの作成及びPL保険のあり方や普及方法等についてさらに検討を加え、医療機器産業の活性化に資するものとする。

③研究開発期間

2008年度～2010年度

Ⅳ. 福祉機器

Ⅳ-1. 福祉機器の開発

(1) 福祉用具実用化開発推進事業（運営費交付金）

①概要

「福祉用具の研究開発及び普及の促進に関する法律」（福祉用具法）に基づき、高齢者・障害者及び介護者の生活の質の向上を目的として、生活支援分野、社会活動支援分野を中心とした福祉用具の実用化開発を行う民間企業等に対し、研究開発費用の2/3以内を補助することで、多様な福祉ニーズに対応するとともに、当該分野における新産業の創出、成長の促進に資する。

②技術目標及び達成時期

高齢者、障害者の生活支援、社会参加支援に資する福祉用具の実用化開発を促進することにより、高齢者等の生活における負担の軽減を図り、安全で安心のできる生活を実現する。より具体的な目標として、各々の補助対象事業終了後3年経過した時点で50パーセント以上を製品化する。

③研究開発期間

1993年度～

Ⅳ-2. 福祉機器の開発に係る基盤整備

(1) 福祉機器情報収集・分析・提供事業

①概要

福祉用具法に基づき、民間による福祉機器の実用化のための研究開発を促進するため、福祉機器に関する産業技術に係る情報の収集・分析・提供事業を実施することで、当該分野における福祉機器の普及や新規産業の創出・成長の促進を図る。

## ②技術目標及び達成時期

各年において福祉機器に係るニーズ等の調査の実施及び福祉用具実用化推進事業で開発された福祉機器の各種展示会等への出展による情報収集・分析・情報の提供を実施する。

## ③研究開発期間

1993年度～

## 5. 政策目標の実現に向けた環境整備（成果の実用化、導入普及に向けた取組）

### [標準化]

- 各プロジェクトで得られた成果のうち、標準化すべきものについては、適切な標準化活動（国際規格（ISO/IEC）、日本工業規格（JIS）、その他国際的に認知された標準の提案等）を実施する。具体的には、統合データベースの情報やインターネットに公開されている情報資源等を相互運用するために、必要なデータ形式、フォーマット等の標準化を推進する。
- 高齢者等支援機器については、関係省庁との緊密な連携の下、標準化等の手法による実用化及び普及の方策を検討する。

### [導入普及促進]

- ゲノム研究の進展は、個人遺伝情報を用い、情報技術を駆使した幅広い医療・健康サービスによる人々の健康や福祉の向上、さらには新しい医療・健康サービス産業の育成に重要な役割を果たそうとしているが、その際、人権を尊重し、社会の理解と協力を得て、個人遺伝情報の厳格な管理の下で適正に事業を実施することが不可欠である。そのため、個人遺伝情報を安全に保護するために作成した事業者が遵守すべきルール「経済産業分野のうち個人遺伝情報を用いた事業分野における個人情報保護ガイドライン（2004年12月17日告示）」（個人遺伝情報保護ガイドラインという）を適切に運用する。

### [産業間連携]

- バイオベンチャーは商品を市場に送り出すまでに長期間を要する、研究開発のために多額の資金調達を必要とする、事業を行うために様々な規制・審査を経る必要がある等、他業種のベンチャー企業と比較して困難な問題を抱えていることが多い。そのため、バイオベンチャーの様々な問題に対して施策への反映を検討し、補助金等の施策の紹介を通じてバイオベンチャー振興を図る。
- 「産業クラスター計画」に基づき、全国のバイオクラスターにおいて、企業間のネットワーク形成の支援、産学連携による研究開発プロジェクトの支援、地域系ベンチャーファンドによる資金調達支援等を実施していく。
- 医療の進歩・国民の健康に貢献する医療機器・用具の産業技術力向上及び国際競争力強化を目指し、研究開発から市場化までのすべてのプロセスにおけるマクロな戦略の検討と、医療機器の重要性について社会的認知の向上を実現するための仕組み及び個別プロジェクトの形成をはかることを使命とした「医療技術産業戦略コンソーシアム（METIS）」が平成13年に設立され、平成21年10月より第4期に入っている。

### [プロジェクト等間の連携について]

- ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発（化合物等を活用した生物システム制御基盤技術開発）については、タンパク質機能解析・活用プロジェクトの成果を活用することで、超高速・高感度にタンパク質の相互作用を解析する技術を開発する。
- ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発（創薬加速に向けたタンパク質構造解析基盤技術開発）については、「生体高分子立体構造情報解析」の成果を活用することで、膜タンパク質やその複合体の構造情報を取得する新たな技術等の開発に向けて、タンパク質の立体構造及びその構造変化や膜タンパク質複合体の構造情報等の解析及び構造情報を基にした高精度なシミュレーション技術を開発する。
- 糖鎖機能活用技術開発については、糖鎖合成関連遺伝子ライブラリー構築、糖鎖エンジニアリングプロジェクトの成果を活用することで、糖鎖の機能を効率的に解析するための基盤技術を開発する。
- ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発の「化合物等を活用した生物システム制御基盤技術開発」、創薬加速に向けたタンパク質構造解析基盤技術開発については、必要に応じ、各々の成果を活用し、効率的、効果的な研究開発を図る。

#### [関係機関との連携]

・総合科学技術会議が推進する基本政策推進専門調査会 分野別推進総合PT ライフサイエンスPT及び科学技術連携施策（「生命科学の基礎・基盤」、「臨床研究・臨床への橋渡し研究」）の下、各プロジェクトについて、関係府省との適切な連携を図る。

#### [その他]

・一段と激化する特許戦争の中、成果実用化・効率的な研究開発を推進するため、プロジェクト企画段階から、研究テーマ周辺の論文及び特許状況のサーベイ実施やプロジェクト実施段階における特許出願後の事業化構想等、特許に関する戦略的取組（プロパテントアプローチの導入）を実施する。

・医療機器の審査体制の強化による薬事法審査の迅速化の観点から、2004年より独立行政法人産業技術総合研究所の工学系研究者を独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ派遣しているところである。

・福祉機器においても、中小企業等産業側の観点を福祉政策に活かすため2008年より独立行政法人産業技術総合研究所の職員を厚生労働省に派遣中である。

#### 6. 研究開発の実施に当たっての留意事項

事業の全部又は一部について独立行政法人の運営費交付金により実施されるもの（事業名に（運営費交付金）と記載したものは、中期目標、中期計画等に基づき、運営費交付金の総額の範囲内で、当該独立行政法人の裁量によって実施されるものである。なお、適切な時期に、実用化・市場化状況等について検証する。

#### 7. 改訂履歴

- (1) 平成12年12月28日付けがん・心疾患等対応高度医療機器プログラム制定。
- (2) 平成14年2月26日付け健康維持・増進のためのバイオテクノロジー基盤研究プログラム基本計画制定。
- (3) 平成14年2月28日付け健康寿命延伸のための医療福祉機器高度化プログラム基本計画制定。  
がん・心疾患等対応高度医療機器プログラム（平成12・12・27工総第13号）は、廃止。
- (4) 平成15年1月27日付け健康維持・増進のためのバイオテクノロジー基盤研究プログラム基本計画制定。健康維持・増進のためのバイオテクノロジー基盤研究プログラム基本計画（平成14・02・25産局第4号）は、廃止。
- (5) 平成15年3月10日付け健康寿命延伸のための医療福祉機器高度化プログラム基本計画制定。  
健康寿命延伸のための医療福祉機器高度化プログラム基本計画（平成14・02・05産局第2号）は、廃止。
- (6) 平成16年2月3日付け制定。健康維持・増進のためのバイオテクノロジー基盤研究プログラム基本計画（平成15・01・23産局第4号）及び健康寿命延伸のための医療福祉機器高度化プログラム基本計画（平成15・03・07産局第17号）は、本プログラム基本計画に統合することとし、廃止。
- (7) 平成17年3月31日付け制定。健康安心プログラム基本計画（平成16・02・03産局第12号）は、廃止。
- (8) 平成18年3月31日付け制定。健康安心プログラム基本計画（平成17・03・25産局第1号）は、廃止。
- (9) 平成19年4月2日付け制定。健康安心プログラム基本計画（平成18・03・31産局第2号）は、廃止。
- (10) 平成20年4月1日付け制定。健康安心プログラム基本計画（平成19・03・20産局第5号）は、廃止。
- (11) 平成21年4月1日付け制定。健康安心プログラム基本計画（平成20・03・25産局第6号）は廃止。
- (12) 平成22年4月1日付け制定。健康安心プログラム基本計画（平成21・03・26産局第3号）は廃止。

(未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業)  
「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」の一環として開始し、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。

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。

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、自家培養軟骨、自家培養表皮については、薬事承認され、再生医療ビジネスが始まっている。このように、一定の成果が挙げられてきているが、こうした技術を他の疾患領域においても患者に迅速に提供していくことが課題となっている。

更に、移植医療の急速な進展が望めない我が国の実情に鑑み、臓器の機能を代替する機器による治療の可能性を広げることが重要となっている。特に、重篤な心疾患に対して用いられる植込み型補助人工心臓は、国産のものも薬事承認され、患者に使用されるに至っているが成人用のものであり、小児を含めた小柄な患者において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世界の取組状況

1981年の培養表皮移植の臨床応用に始まった再生医療への取組はこれまで欧米が先行してきた。近年、ES細胞株やiPS細胞株の樹立技術、及び、その分化誘導技術の進展は目覚ましく、未だ残された課題はあるものの、体性幹細胞を用いたヒト臨床試験が開始されるなど、再生医療が現実のものとなってきている。更に、2012年には「成熟細胞が初期化され多能性を獲得し得ることの発見」がノーベル生理学・医学賞の対象となり、iPS細胞を始めとする各種のヒト幹細胞の活用は社会的にも注目され、世界的な再生医療技術の開発競争はさらに熾烈になっている状況である。

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。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するなど小柄患者用の植込み型補助人工心臓の開発も進められている。

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。更に、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過去の取組とその評価

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・評価技術を確認した。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。更に、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アウトプット目標

（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認する。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本事業以外に必要なとされる取組

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更に進める。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、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、又は(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 の作製
- (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、研究施設等の活用又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。

なお、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 が選定した研究開発責任者 (プロジェクトリーダー) 東京女子医科大学 教授 岡野 光夫 氏、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) の下で、各実施者がそれぞれの研究テーマについて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、研究開発項目ごとの開発委員会を半期に 1 回以上設置し、外部有識者の意見を運営管理に反映させるほか、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、全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組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、立案した取組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、立案した取組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。

(2) 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。

(3) 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。

## (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ため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組を行う。

・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。
  - ・更に、本事業を終了する時点で臨床試験を開始するのに必要な有効性・安全性を客観的に評価する十分な前臨床試験データを蓄積し、実用化を進める。
- (2) 少量の細胞により生体内で自己組織の再生を促す自律成熟型再生デバイスの開発
- ・細胞増殖因子等を確定し、自律成熟型再生デバイスを完成する。
  - ・更に、本事業を終了する時点で臨床試験を開始するのに必要な有効性・安全性を客観的に評価する十分な前臨床試験データを蓄積し、実用化を進める。
- (3) 有効性・安全性評価技術等の開発
- ・開発する再生デバイスを用いて再生した組織等の有効性・安全性に関する、低侵襲で高精度な評価技術を確立する。
  - ・確立した評価技術の標準化に向けた取組を行う。
  - ・開発する再生デバイスを低侵襲に植込む技術を確立する。

研究開発項目② 「次世代心機能代替治療技術の研究開発」

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、更に、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製作
- 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 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

1～4L/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。

(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。更に、プロトタイプ of 植込み型補助人工心臓としての有効性及び機械的・電氣的・生物学的な安全性の評価を行い、大動物においてプロトタイプを用いて3ヶ月の生存を達成する。

・技術戦略マップ(医療機器分野の技術ロードマップ)

技術戦略マップ 2009 (経済産業省)

医療機器分野の技術ロードマップ

1/6

[医療的变化]

	2015年	2025年
生体モニタリング	<p><b>疾患の発症・進行の簡便な</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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)</li> <li>(注1)遺伝子情報などの重要な個人情報扱うようになるため、倫理的・社会的な配慮という面での</li> </ul> <p><b>健診及び保健指導による生活習慣病</b></p>	<p><b>健康維持のための無拘束な</b></p> <p><b>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</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>遺伝子診断による発症リスクの評価</li> <li>ハイリスク患者へのアラーム</li> </ul>
診断の早期化・精密化	<p><b>患部の形態・性質の正確な早期診断</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> </ul>	<p><b>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</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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、代謝等の多次元な情報のリアルタイムな可視化が可能となり、疾患の超早期発見が加速する。</li> <li>例えば、がんの早期発見では、多くのがんが数%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。</li> <li>各種の画像診断装置を利用した精密な治療計画、治</li> </ul>
診断と治療の一体化	<p><b>治療の低侵襲化、標的化の拡大</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>治療前の精密な治療計画、治療中の画像誘導、術中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。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> </ul>	<p><b>QOLを維持する低侵襲治療</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> </ul>
安全・安定で早期退院できる機能代替治療	<p><b>患者個人に合わせたインプラント・</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>個人の生理学的反応や生活行動をフィード</li> <li>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</li> </ul>	<p><b>生体と共生するインプラント・生体機能代行</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>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</li> <li>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</li> </ul>
安全な医療システム	<p><b>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)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>医療機器の各種標準化によるヒューマンエラーの低減</li> <li>患者の個人認証技術導入による患者間違い</li> </ul> <p><b>臓器や患部の位置情報の標準化</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> </ul>	<p><b>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</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>ヒューマンエラーを防止する自動警報システムの実現</li> </ul>

		2009年				
		2005年	2006年~2010年	2011年~2015年	2016年~2020年	2021年~2025年
材料治療	血管内診断技術	血管内視鏡の開発、経管腔を使用したIVUS	光干渉技術を用いたOCTによるTissue characterizationの確立 (Elastography (組織の粘弾性評価技術)、Spectrography (分光写真))	Vulnerable plaque (不安定プラーク)の検出と予防的治療の確立のため、生体内におけるTissue characterization (組織特性評価)の開発	画像・運動制御用コンパクト型デバイスの開発	運動制御と治療を同時に実施できるデバイスの開発
	血管運動診断技術	血管運動評価のため、血流速度 (フロー)、血圧 (圧センサー)、血管内温度センサーを利用して血管運動を評価する機	超音波センサー-血管内圧測定の実用化 血管内圧測定のためにNOセンサー(一酸化窒素センサー)付きカテーテルの開発			
	血管再構築技術	カテーテルガイドワイヤーの改良開発 (操作性、柔軟性、完全閉塞性、石炭化病変、高度閉塞病変などの治療)	三次元OCT像、MRIに基づく慢性完全閉塞病変適用用カテーテルとシステムの開発	DOT4C (ドットフォー) ワイヤーストからDOT10 (ドットテン) ワイヤーストへの移行		
		バルーンカテーテルの改良開発 (操作性、柔軟性、完全閉塞性、石炭化病変、高度閉塞病変などの治療)				
		ベアメタルステントの改良開発 (操作性、柔軟性、完全閉塞性、慢性完全閉塞性、石炭化病変、高度閉塞病変などの治療)				
		薬剤投与ステントの改良開発 (操作性、柔軟性、完全閉塞性、慢性完全閉塞性、石炭化病変、高度閉塞病変などの治療)				
		薬剤投与ステントの改良開発 (操作性、柔軟性、完全閉塞性、慢性完全閉塞性、石炭化病変、高度閉塞病変などの治療)				
		薬剤投与ステントの改良開発 (操作性、柔軟性、完全閉塞性、慢性完全閉塞性、石炭化病変、高度閉塞病変などの治療)				
		薬剤投与ステントの改良開発 (操作性、柔軟性、完全閉塞性、慢性完全閉塞性、石炭化病変、高度閉塞病変などの治療)				
		薬剤投与ステントの改良開発 (操作性、柔軟性、完全閉塞性、慢性完全閉塞性、石炭化病変、高度閉塞病変などの治療)				
インプラント	材料の安全性・信頼性の向上	ポリリゾンの生分解性ポリマーが使用されているが、分解性の鈍化、原料、固定の不具合、生体反応等の問題	低弾性率の材料の使用化 自内障に対する保護防止や多	高い生体適合性を示す材料及び製造 薬剤投与用インプラント、シラスタ	組織再生を促す高度な生体適合性材料	
	再生医療との融合	生体システムとの両立や支持機構が不十分	自動制御 (ドッキング) 等の実用化	人工材料と生体組織材料が融合した2つの実用化後継技術 (骨) の開発、自己組織化、自己修復		
	形状・機能の最適化とその発展	さらなる生体適合性の向上が必要	三次元印刷技術の一部実用化	生体組織材料と細胞分化、増殖の有用性及び安全性の確保		
		トライアンドエラによる解剖学的形状設計	個人に合わせたインプラントの自動設計・製作技術の確立	個人の生体学的反応を考慮した設計	組織再生を促す高度な生体適合性イン	生体適合性インプラントのオーダーメイド化 (量産化) 技術の開発
		不具合維持データベースの構築・解析	生体反応性のモニタリング (コイル) の進化	温度応答型ポリマー状態制御の開発	自己拡張型・自己収縮型のステントの開発 (ナノ材料、イオンビーム処理)	
		利用者の効率的な改善			血流コントロールで血栓形成を抑制させるカテーテルの開発	
		手術の安全性・信頼性の向上	手術ロボット、CT、MRI、Digital Fluorographyを用いたナビゲーションと多機能、利便性向上	カテーテル、ワイヤーの精密制御 (磁場)	手術ナビゲーション、手術ロボットを用いた高精度な縫合技術の確立	
				手術ロボットのキャリブレーション	ナノバイオセンサー、プロトーム機能や生体組織情報から診断レベルを決定するための管理 (risk management) 実行システムの研究開発	
血液浄化 (透析等)	透析治療の進展 (透析剤の開発が不十分)	血液透析などでは大血流量が必要であり、サイズ分離のみという制約あり	簡便化、小型化の技術による在宅 (ネットワーク) 型	簡便化、小型化の技術による在宅 (ネットワーク) 型	簡便化、小型化の技術による在宅 (ネットワーク) 型	簡便化、小型化の技術による在宅 (ネットワーク) 型
		アジュバント (血液透析剤) などは吸着材料の特性が十分に高くない	熱学的・物理的吸着材料の開発と評価	熱学的・物理的吸着材料の開発と評価	熱学的・物理的吸着材料の開発と評価	熱学的・物理的吸着材料の開発と評価
		患者QOLの向上 (透析・併発などの軽減)	透析液の出口に位置づけられる血液透析器中心に患者サービスによる患者の負担軽減	熱学的・物理的吸着材料の開発と評価	熱学的・物理的吸着材料の開発と評価	熱学的・物理的吸着材料の開発と評価
		COVID-19の感染予防や経済治療法は確立していない	血液成分などに起因した感染の発症機序の解明と検証	自己血中のアルブミンを感染予防や重症化防止のスクランジャーとし	自己血中のアルブミンを感染予防や重症化防止のスクランジャーとし	自己血中のアルブミンを感染予防や重症化防止のスクランジャーとし
人工心臓 (ペースメーカー)	長期の安定使用の確保	運動量の変化や血圧変動、抗血栓性、ネットワークへのアクセスに課題が数えられる	小型の臨床実用人工心臓で運動量の変化や血圧変動、抗血栓性、ネットワークへのアクセスに課題が数えられる	長期在宅使用に向けた耐久性 (ブリック) 監視 (自律性) の向上 (3-5年目標) の開発として、軸受けやコーティング	アクチュエータ駆動機構 (自内) の信頼性向上	
		ノーマライゼーション (生活習慣) の向上	小型化、省電力化、生体情報に課題が数えられる	バイオフィードバック理論の導入による駆動制御 (自律神経系の神経電位の改良)		
		多様な臨床ニーズへの対応拡大	運動量の変化や血圧変動、抗血栓性、ネットワークへのアクセスに課題が数えられる	運動量の変化や血圧変動、抗血栓性、ネットワークへのアクセスに課題が数えられる	運動量の変化や血圧変動、抗血栓性、ネットワークへのアクセスに課題が数えられる	運動量の変化や血圧変動、抗血栓性、ネットワークへのアクセスに課題が数えられる
緊急救命技術	ITによる救命支援 (高度化) の向上	ITによる救命支援 (高度化) の向上	ITによる救命支援 (高度化) の向上	ITによる救命支援 (高度化) の向上	ITによる救命支援 (高度化) の向上	ITによる救命支援 (高度化) の向上
	安全な医療システム	ITによる安全支援 (高度化) の向上	ITによる安全支援 (高度化) の向上	ITによる安全支援 (高度化) の向上	ITによる安全支援 (高度化) の向上	ITによる安全支援 (高度化) の向上

○下欄で表記しているものは、ナノハイオ分野と関係の深い研究開発・技術要素を意味する。



・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)

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：</p> <p>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</p> <p>2) 生体親和性の高い組織再生補助技術の開発</p> <p>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：</p> <p>低下した心機能を代替えして治療するため、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)</p> <p>(3) 事業期間：平成 22 年度～平成 26 年度 (5 年間で予定)</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>&lt;目標&gt;</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>		

<p>&lt;妥当性&gt;</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
<p>(3) 研究開発マネジメント</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
<p>(4) 研究開発成果</p> <p>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。</p>
<p>(5) 実用化・事業化の見通し</p> <p>1). 次世代再生医療技術の研究開発</p> <p>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</p> <p>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。</p> <p>②生体親和性の高い組織再生補助技術の開発</p> <p>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。</p> <p>③有効性・安全性評価方法の精度・利便性の向上</p> <p>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。</p> <p>2). 次世代心臓代替治療技術の研究開発</p> <p>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臓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。</p>
<p>(6) その他特記事項</p> <p>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。</p>
<p>5. 総合評価</p> <p>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</p>

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
<プロジェクトへの期待>	
<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。今回こ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>
<国の制度(医療保険制度・薬事認可)について>	
<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>
<プロジェクトへの要望>	
<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] 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ともとだと考えます。命に即関わることがなくとも、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応用を入れてほしい。</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 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てしまうと、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>&lt;人工心臓の必要性&gt;</p>	
<p>[意見 6] 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>

・特許論文等リスト

(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】

番号	出願者	出願番号	国内 外国 PCT	出願日	状態	名 称	発明者
1	国立大学法人 大阪大学	PCT/JP2013/057204	PCT	2012/03/15	審査中	新規インテグリン $\alpha 9\beta 1$ リガンドおよびその利用	関 口 清 俊 他
2	国立大学法人 大阪大学、ニプロ(株)、小野薬品工業(株)	PCT/JP2013/74948	PCT	2012/09/13	審査中	心筋・血管再生デバイスとしての重症心不全治療材	澤 芳 樹 他
3	国立大学法人 大阪大学	PCT/JP2013/80405	PCT	2012/12/28	審査中	コラーゲン結合性を付加した改変ラミニンおよびその利用	関 口 清 俊 他

【論文】

- Cardiac mast cells cause atrial fibrillation through PDGF-A-mediated fibrosis in pressure-overloaded mouse hearts.  
Liao CH, Akazawa H, Tamagawa M, Ito K, Yasuda N, Kudo Y, Yamamoto R, Ozasa Y, Fujimoto M, Wang P, Nakauchi H, Nakaya H, Komuro I.  
J Clin Invest. 2010 Jan 4;120(1):242-53. doi: 10.1172/JCI39942. Epub 2009 Dec 21.
- Excessive cardiac insulin signaling exacerbates systolic dysfunction induced by pressure overload in rodents.  
Shimizu I, Minamino T, Toko H, Okada S, Ikeda H, Yasuda N, Tateno K, Moriya J, Yokoyama M, Nojima A, Koh GY, Akazawa H, Shiojima I, Kahn CR, Abel ED, Komuro I.  
J Clin Invest. 2010 May 3;120(5):1506-14. doi: 10.1172/JCI40096. Epub 2010 Apr 19.
- Sonic hedgehog is a critical mediator of erythropoietin-induced cardiac protection in mice. Ueda K, Takano H, Niitsuma Y, Hasegawa H, Uchiyama R, Oka T, Miyazaki M, Nakaya H, Komuro I.  
J Clin Invest. 2010 Jun 1;120(6):2016-29. doi: 10.1172/JCI39896. Epub 2010 May 17.
- Promotion of CHIP-mediated p53 degradation protects the heart from ischemic injury.  
Naito AT, Okada S, Minamino T, Iwanaga K, Liu ML, Sumida T, Nomura S, Sahara N, Mizoroki T, Takashima A, Akazawa H, Nagai T, Shiojima I, Komuro I.  
Circ Res. 2010 Jun 11;106(11):1692-702. Epub 2010 Apr 22.
- Activin A binds to perlecan through its pro-region that has heparin/heparan sulfate binding activity.  
Shaoliang Li, Chisei Shimono, Naoko Norioka, Itsuko Nakano, Tetsuo Okubo, Yoshiko Yagi, Matia Hayashi, Yuya Sato, Hitomi Fujisaki, Shunji Hattori, Nobuo Sugiura, Koji Kimata, Sekiguchi K.  
Journal of Biological Chemistry. 2010 Nov 19, 285, 36645-36655
- Wnt signaling and aging-related heart disorders.  
Naito AT, Shiojima I, Komuro I.  
Circ Res. 2010 Nov 26;107(11):1295-303.
- Increased Akt-mTOR signaling in lung epithelium is associated with respiratory distress syndrome in mice.  
Ikeda H, Shiojima I, Oka T, Yoshida M, Maemura K, Walsh K, Igarashi T, Komuro I. Mol Cell Biol. 2011 Mar;31(5):1054-65. Epub 2010 Dec 28.
- A crucial role of activin a-mediated growth hormone suppression in mouse and human heart failure.

Fukushima N, Matsuura K, Akazawa H, Honda A, Nagai T, Takahashi T, Seki A, Murasaki KM, Shimizu T, Okano T, Hagiwara N, Komuro I.  
PLoS One. 2011;6(12):e27901. Epub 2011 Dec 28.

9. Complement c1q activates canonical wnt signaling and promotes aging-related phenotypes.  
Naito AT, Sumida T, Nomura S, Liu ML, Higo T, Nakagawa A, Okada K, Sakai T, Hashimoto A, Hara Y, Shimizu I, Zhu W, Toko H, Katada A, Akazawa H, Oka T, Lee JK, Minamino T, Nagai T, Walsh K, Kikuchi A, Matsumoto M, Botto M, Shiojima I, Komuro I.  
Cell. 2012 Jun 8;149(6):1298-313.
10. Polydom/SVEP1 Is a Ligand for Integrin alpha9beta1.  
Ryoko Sato-Nishiuchi, Itsuko Nakano, Akio Ozawa, Yuya Sato, Makiko Takeichi, Daiji Kiyozumi, Kiyoshi Yamazaki, Teruo Yasunaga, Sugiko Futaki, Kiyotoshi Sekiguchi  
Journal of Biological Chemistry. 2012 Jul 20, 287, 25615-25630
11. Sustained-release delivery of prostacyclin analogue enhances bone marrow-cell recruitment and yields functional benefits for acute myocardial infarction in mice.  
Yukiko Imanishi, Shigeru Miyagawa, Satsuki Fukushima, Kazuhiko Ishimaru, Nagako Sougawa, Atsuhiko Saito, Yoshiki Sakai, Yoshiki Sawa  
PLoS One. 2013 Jul 19;8(7):1-8
12. A slow-releasing form of prostacyclin agonist (ONO1301SR) enhances endogenous secretion of multiple cardiotherapeutic cytokines and improves cardiac function in a rapid-pacing-induced model of canine heart failure.  
Tomonori Shirasaka, Shigeru Miyagawa, Satsuki Fukushima, MD, Atsuhiko Saito, Motoko Shiozaki, Naomasa Kawaguchi, Nariaki Matsuura, Satoshi Nakatani, Yoshiki Sakai, Takashi Daimon, Yutaka Okita, Yoshiki Sawa,  
J Thorac Cardiovasc Surg. 2013 Aug;146(2):413-21.
13. Synthetic prostacyclin agonist, ONO1301, enhances endogenous myocardial repair in a hamster model of dilated cardiomyopathy: a promising regenerative therapy for the failing heart.  
Kazuhiko Ishimaru, Shigeru Miyagawa, Satsuki Fukushima, Atsuhiko Saito, Yoshiki Sakai, Takayoshi Ueno, Yoshiki Sawa  
J Thorac Cardiovasc Surg. 2013 Dec;146(6):1516-25.
14. Axon guidance of sympathetic neurons to cardiomyocytes by glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF).  
Miwa K, Lee J, Takagishi Y, Opthof T, Fu X, Hirabayashi M, Watabe K, Jimbo J, Kodama I, Komuro I.  
PLoS ONE. 2013;8(7):e65202
15. Impact of cardiac support device combined with slow-release prostacyclin agonist in a canine ischemic cardiomyopathy model.  
Kubota Y, Miyagawa S, Fukushima S, Saito A, Watabe H, Daimon T, Sakai Y, Akita T, Sawa Y.  
J Thorac Cardiovasc Surg. 2014 Mar;147(3):1081-7.
16. Excitation propagation in three-dimensional engineered hearts using decellularized extracellular matrix.  
Yasui H, Lee JK, Yoshida A, Yokoyama T, Nakanishi H, Miwa K, Naito AT, Oka T, Akazawa H, Nakai J, Miyagawa S, Sawa Y, Sakata Y, Komuro I.  
Biomaterials. 2014;35(27):7839-50.
17. Angiogenesis and cardiac hypertrophy: maintenance of cardiac function and causative roles in heart failure.  
Oka T, Akazawa H, Naito AT, Komuro I.  
Circ Res. 2014;114(3):565-71.
18. Transplanted bone marrow-derived circulating PDGFR $\alpha$ + cells restore type VII collagen in recessive dystrophic epidermolysis bullosa mouse skin graft.  
Iinuma S, Aikawa E, Tamai K, Fujita R, Kikuchi Y, Chino T, Kikuta J, McGrath J, Ishii M, Iizuka H, Kaneda Y.  
J Immunol, in press 2014
19. Endogenous mesenchymal stromal cells in bone marrow are required to preserve muscle function in mdx mice.  
Fujita R, Tamai K, Aikawa E, Kikuchi Y, Kaneda Y.



Stem Cells, in press 2014

20. Complement C1q-induced activation of b-catenin signalling causes hypertensive arterial remodeling.  
 Sumida T, Naito A.T., Nomura S, Nakagawa A, Higo T, Hashimoto A, Okada K, Sakai T, Ito M, Yamaguchi T, Oka T, Akazawa H, Lee JK, Minamino T, Offermanns S, Noda T, Botto M, Kobayashi Y, Morita H, Manabe I, Nagai T, Shiojima I, Komuro I.  
 Nature Communications. 2015 (DOI: 10.1038/ncomms7241)

【外部発表】

(a) 学会発表・講演

番号	発表年月日	発表媒体	発表タイトル	発表者
1	2010年10月24-27日	Biennial Meeting of American Society for Matrix Biology (Charleston, SC, USA)	Activin A binds to perlecan through its pro-region that has heparin/heparin sulfate binding activity	関口清俊
2	2011年4月	Biomaterials. 32(11):2797-811	Synergistic effects of the dual release of stromal cell-derived factor-1 and bone morphogenetic protein-2 from hydrogels on bone regeneration.	Ratanavaraporn, J., Furuya, H., Kohara, H., Tabata, Y.
3	2011年7月15日	第57回高分子研究発表会 口頭発表	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	佐藤圭祐、齊藤高志、田畑泰彦
4	2011年8月12日	第5回日本バイオマテリアル学会関西若手研究会 口頭発表	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	佐藤圭祐、齊藤高志、田畑泰彦
5	2011年8月12日	第5回日本バイオマテリアル学会関西若手研究会 ポスター発表	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	村上政広、齊藤高志、田畑泰彦
6	2011年10月17日	7th International Conference on Proteoglycans (Sydney, Australia)	Molecular basis of the interaction between basement membranes and the transforming growth factor-beta superfamily	関口清俊
7	2011年10月18日	7th International Conference on Proteoglycans (Sydney, Australia)	Interactions between basement membrane heparin sulfate proteoglycans and pro-regions of BMP family proteins	下野知性、李紹良、乗岡尚子、中野伊津子、関口清俊
8	2011年11月21日	第33回日本バイオマテリアル学会大会 口頭発表	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	佐藤圭祐、齊藤高志、田畑泰彦
9	2011年11月21日	第33回日本バイオマテリアル学会大会 ポスター発表	活性型ビタミンD3内包ゼラチンスポンジキャホールドを用いた組織幹細胞の骨分化	齊藤高志、田畑泰彦
10	2011年11月21日	第33回日本バイオマテリアル学会大会 ポスター発表	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	堀江理恵、齊藤高志、佐藤圭祐、伊藤壽一、田畑泰彦
11	2011年11月21日	第33回日本バイオマテリアル学会大会 ポスター発表	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	村上政広、齊藤高志、田畑泰彦
12	2012年1月21日	第3回先端医療フォーラム (大阪)	Interactions between basement membrane heparin sulfate proteoglycans and pro-regions of BMP family proteins	下野知性、李紹良、乗岡尚子、中野伊津子、関口清俊
13	2012年1月21日	第3回先端医療フォーラム (大阪)	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	楠本 憲司、伴(三千) 典子、筒井仰、中野 伊津子、関口 清俊

14	2012年4月 13-14日	第49回日本臨床分子医学 学会学術集会	A Genetic Fate-Mapping Study Showing That Leukemia Inhibitory Factor Stimulates Cardiac Stem Cell- Derived Cardiomyocyte Renewal After Myocardial Infarction	神田真人、永井敏雄、高橋聖尚 、柳美蘭、徳永正邦、近藤尚通、 内藤篤彦、赤澤宏、小林欣夫、小 室一成
15	2012年5月 18日	日本組織培養学会第85回 大会シンポジウム「細胞 接着と細胞機能制御の最先 端」 (京都)	細胞外マトリックスの多様性とテーラー メイド培養基材	関口清俊
16	2012年6月 7日	第44回日本結合組織学会 学術大会・第59回マトリ ックス研究会大会 合同 学術集会 (東京)	Polydom/SVEP1 は インテグリン alpha9beta1の新規高親和性リガンドで ある *第44回日本結合組織学会学術大会 優秀演題賞受賞	佐藤(西内) 涼子、中野 伊津子 、小澤 明央、佐藤 祐哉、武市 真希子、浄住 大慈、山崎 清、安 永 照雄、二木 杉子、関口 清俊
17	2012年6月 13日	第11回日本再生医療学会 総会、教育講演 (横浜)	細胞外マトリックスの多様性と幹細胞ニ ッチ	関口清俊
18	2012年6月 14日	10th Annual Meeting of International Society for Stem Cell Research (Yokohama, Japan)	Isolation and characterization of mouse cardiac stem cells as green fluorescent protein-retaining cells	Kenji Kusumoto, Noriko Ban- Sanzen, Ko Tsutsui, Itsuko Nakano, Kiyotoshi Sekiguchi
19	2012年6月 13-16日	International Society for Stem Cell Research 11th Annual Meeting (Yokohama, Japan)	Regeneration after Myocardial Infarction by Activating Cardiac Side Population cells : A Genetic Fate- mapping Study	Kanda M ,Nagai T, Takahashi T, Liu M, Tokunaga M, Kondou N. Naito A, Akazawa H, Kobayashi Y, Komuro I
20	2012年7月 5-6日	第33回日本炎症・再生医 学 (福岡)	Leukemia Inhibitory Factor (LIF)は心 筋幹細胞の増殖をうながし、心筋梗塞後 における心筋再生を促進する	神田真人、永井敏雄、高橋聖尚 、柳美蘭、徳永正邦、近藤尚通、 内藤篤彦、赤澤宏、小林欣夫、小 室一成
21	2012年7月 22-26日	Basic Cardiovascular Science 2012 Scientific Sessions	Cardiac Stem Cell-Derived Cardiomyocyte Renewal After Myocardial Infarction	Kanda M ,Nagai T, Takahashi T, Liu M, Tokunaga M, Kondou N. Naito A, Akazawa H, Kobayashi Y, Komuro I
22	2013年3月 22日	第12回日本再生医療学会 総会 (横浜)	GFP標識保持細胞を用いたマウス心臓幹 細胞の解析	楠本 憲司、筒井 仰、伴 典子、 佐藤(西内) 涼子、中野 伊津子 、関口 清俊
23	2013年6月 29日	第45回日本結合組織学会 学術大会・第60回マトリ ックス研究会大会 合同 学術集会 (和歌山)	コラーゲン結合活性を付加したラミニン フラグメントの作製	佐藤(西内) 涼子、李紹良、関口 清俊
24	2013年8月 31日	第8回日本バイオマテリ アル学会関西若手研究発 表会 (大阪)	急性心筋梗塞モデルラットに対するラミ ニン511含有アテロコラーゲンシート移 植による治療効果についての検討	寒川延子、宮川繁、福嶋五月、齋 藤充弘、原田明希摩、石川烈、今 西悠基子、西内一佐藤 涼子、関 口清俊、澤芳樹
25	2013年11 月	AHA Scientific Sessions 2013 at Dallas	A Novel Therapeutic Technology of Long-Acting Prostacyclin Agonist for Mature Porcine Ischemic Heart Model	Hiroki Mizoguchi ; Shigeru Miyagawa ; Satsuki Fukushima ; Atsuhiko Saito ; Yoshiki Sakai ; Yukiko Imanishi ; Akima Harada ; Takayoshi Ueno ; Koich Toda ; Toru Kuratani ; Yoshiki Sawa
26	2013年11 月19日	American Heart Association Scientific sessions 2013 (Dallas, TX, USA)	The intelligent modulation of stem cell niches by the implantation of collagen binding domain laminin-511 conjugating collagen sheet repair the	Nagako Sougawa, Shigeru Miyagawa, Satsuki Fukushima, Atsuhiko Saito, Akima Harada, Tsuyoshi Ishikawa, Ryoko Sato-

			damaged myocardium by enhancing stem cell homing	Nishiuchi, Kiyotoshi Sekiguchi, Yoshiki Sawa
27	2013年11月29日	第17回日本心不全学会学術集会 シンポジウム (大宮)	Electrical Properties of Engineered Heart Tissues: Its Implication and Application for Arrhythmias. 心臓再生治療と不整脈	李鍾國
28	2014年2月19日	Biophysical society 58th Annual Meeting (San Francisco, USA) 口頭発表	Electrical Propagation of Three-dimensional Engineered Hearts Using Decellularized Extracellular Matrix	Haruyo Yasui, Jong-Kook Lee, Akira Yoshida, Teruki Yokoyama, Junichi Nakai, Issei Komuro
29	2014年3月5日	第13回日本再生医療学会総会 シンポジウム (京都)	細胞動員の制御による心筋再生治療	李鍾國、永井敏雄、宮川繁、田畑泰彦、坂田泰史、澤芳樹、小室一成
30	2014年6月18-21日	International Society for Stem Cell Research 12th Annual Meeting (Vancouver, CANADA)	Implantation of a laminin-511-conjugated collagen sheet repairs the damaged myocardium in rat by enhancing stem cell homing	Nagako Sougawa, Shigeru Miyagawa, Satsuki Fukushima, Atsuhiko Saito, Akima Harada, Tsuyoshi Ishikawa, Ryoko Sato-Nishiuchi, Kiyotoshi Sekiguchi, Yoshiki Sawa
31	2014年8月8日	The 20th Annual Meeting of Japanese Society for Gene Therapy. (Tokyo)	CD106+ CD44+ mesenchymal stromal cells are recruited to preserve muscle function through the inhibition of severe fibrosis in Mdx mice.	Ryo Fujita, Katsuto Tamai, Yasufumi Kaneda et al.
32	2014年10月15日	American Society for Matrix Biology 2014 Biennial Meeting (Cleveland, OH, USA)	Recombinant laminin fragments endowed with collagen-binding activity: a tool for conferring laminin-like cell-adhesive activity to collagen matrices * ISMB International Travel Award受賞	Ryoko Sato-Nishiuchi, Shaoliang Li, and Kiyotoshi Sekiguchi
33	2014年11月15-19日	American Heart Association Scientific Sessions 2014 (Chicago, IL, USA)	Modulation of stem cell niche and cell migration factors promotes functional angiogenesis by enhancing stem cell homing to ischemic rat myocardium: An alternatives for myocardial regeneration therapy with cell-free strategy	Nagako Sougawa, Shigeru Miyagawa, Satsuki Fukushima, Atsuhiko Saito, Shigeo Masuda, Akima Harada, Yukiko Imanishi, Ryoko Sato-Nishiuchi, Kiyotoshi Sekiguchi, Yoshiki Sawa
34	2015年3月20日	第14回日本再生医療学会 (横浜)	骨髄間葉系幹細胞を利用した表皮水疱症治療、シンポジウム20間葉系幹細胞のバイオロジー	玉井克人

(b) 新聞・雑誌等への掲載

番号	所属	タイトル	掲載誌名	発表年月
1	国立大学法人 大阪大学、ニプロ(株)、小野薬品工業(株)	薬剤と医療機器 組み合わせ	化学工業日報	2013/04/11
2	学校法人 金沢医科大学、国立大学法人 大阪大学	重い心不全、薬剤で治療	日本経済新聞	2014/12/23

(c) その他

番号	所属	タイトル	発表形態	発表年月
----	----	------	------	------

1	国立大学法人 大阪大学、小野薬品工業（株）	重症心不全患者対象の医師主導治験を 2015年6月に開始 －新たな心血管・心筋再生療法として期待－	プレス発表 (記者会見)	2015/01/30
---	-----------------------	---	-----------------	------------

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

### 【特許】

番号	出願者	出願番号 公開番号等	国内 外国 PCT	出願日	状態	名 称	発明者
1	出澤真理等	特許第 5185443 号	国内	2010/07/15	登録	生体組織から単離できる多 能性幹細胞	出澤真理等
2		特開 2012-138246	国内	2012/05/01	公開		
3		2011-0070647-A1	米国	2010/07/14	公開		
4		2012-0244129-A1	米国	2012/03/30	公開		
5		2455452	欧州	2010/07/15	公開		
6		Au-A-2010271722	豪州	2010/07/15	登録		
7		2768238	カナダ	2010/07/15	公開		
8		1395/CHENP/2012A	インド	2010/07/15	公開		
9		CN-102858951	中国	2010/07/15	公開		
10		1020120069663	韓国	2010/07/15	公開		
11		177705	シンガ ポール	2010/07/15	登録		
12	(株)Clio	103459590 A	中国	2012/03/30	放棄	生体の臍帯又は脂肪組織から単離できる多能性幹細胞	出澤真理等
13	(株)Clio	103442724 A	中国	2012/03/30	放棄	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	出澤真理等
14	東北大学等	特願 2014-530568	国内	2013/08/15	公開	心筋梗塞の修復再生を誘導 する多能性幹細胞	出澤真理等
15		14/421,754	米国	2013/08/15	公開		
16		13879518.2	欧州	2013/08/15	公開		
17		20133033492	豪州	2013/08/15	公開		
18		2882239	カナダ	2013/08/15	公開		
19		1616/DELNP/2015	インド	2013/08/15	公開		
20		201380043649.5	中国	2013/08/15	公開		
21		10-2015-7006629	韓国	2013/08/15	公開		
22	PCT/JP2013/071981	シンガ ポール	2013/08/15	公開			
23	東北大学等	WO2014/133170	PCT	2014/02/28	公開	多能性幹細胞を損傷部位に誘導する遊走因子を含む医薬組成物	出澤真理等
24	東北大学等	特願 2014-035725	国内	2014/02/26	出願	脳梗塞治療のための多能性幹細胞	出澤真理等
25	東北大学等	WO/2014/163206	PCT	2014/04/01	出願	Use of functional melanocytes readily reprogrammable from multilineage-differentiating stress-enduring (Muse) cells, distinct stem cells in human fibroblasts	出澤真理等

### 【論文】

番	発表者	所属	タイトル	発表誌名、ページ番号	発表年
---	-----	----	------	------------	-----

号					
1	Kuroda et al.	東北大学等	Unique multipotent cells in adult human mesenchymal cell populations	Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 107(19):8639-43	2010
2	Wakao et al.	東北大学等	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
3	Kuroda et al.	東北大学	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
4	Matsuse et al.	東北大学等	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
5	Kuroda et al.	東北大学	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
6	Kitada et al.	東北大学	Lectins as a tool for detecting neural stem/progenitor cells in the adult mouse brain	Anat Rec.:294(2):305-21	2011
7	若尾昌平等	東北大学	iPS 細胞リソースとしての Muse 細胞	医学のあゆみ 1326-1331	2011
8	黒田康勝等	東北大学	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
9	出澤真理	東北大学	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
10	出澤真理	東北大学	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
11	黒田康勝等	東北大学	間葉系幹細胞の特性と再生医療における展開	再生医療 10(1):8-11	2011
12	Wakao et al.	東北大学	Regenerative Effects of Mesenchymal Stem Cells: Contribution of Muse Cells, a Novel Pluripotent Stem Cell Type that Resides in Mesenchymal Cells	Cells. 1: 1045-60	2012
13	Kitada et al.	東北大学	Parkinson's disease and mesenchymal stem cells:potential for cell-based therapy	Parkinson's Disease	2012
14	Kitada et al.	東北大学	Muse cells and induced pluripotent stem cell: implication of the elite model	Cell Mol Life Sci. 69(22):3739-50	2012
15	Wakao et al.	東北大学	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
16	出澤真理	東北大学	Muse 細胞の発見と再生医療への応用可能性	幹細胞技術の標準化－再生医療への期待, 22-41	2012
17	出澤真理	東北大学	神経再生研究の最前線—Muse 細胞	脳神経外科速報 22 : 550-559	2012
18	出澤真理	東北大学	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
19	出澤真理	東北大学	ヒト生体内に存在する多能性幹細胞 Muse 細胞と肝再生への可能性	肝胆膵 65 : 145-155	2012
20	出澤真理	東北大学	新たに発見されたヒト生体由来の多能性幹細胞 Muse 細胞 : 神経再生医療への可能性	Peripheral Nerve 23(2):135-139	2012
21	Kuroda et al.	東北大学	Isolation, culture and evaluation of Multilineage-differentiating Stress Enduring (Muse) cells	Nature Protocols. 8(7):1391-415	2013
22	Tschiyama et al.	東北大学	Functional melanocytes are readily reprogrammable from multilineage-differentiating stress-enduring (Muse)	J Invest. Dermatol. 133(10):2425-35	2013

			cells, distinct stem cells in human fibroblasts		
23	Wakao et al.	東北大学	The elite and stochastic model for iPS cell generation: Multilineage-differentiating stress enduring (Muse) cells are readily reprogrammable into iPS cells	Cytometry A. 83(1):18-26	2013
24	出澤真理	東北大学	ヒト生体に内在する新たな多能性幹細胞 Muse 細胞：細胞治療、予後の診断、創薬、病態解析への展開の可能性	人工臓器 42(1):16-18	2013
25	北田容章等	東北大学	間葉系幹細胞・Muse 細胞を用いた再生医療	再生医療叢書 7:163-187,	2013
26	Ogura et al.	東北大学等	Human adipose tissue possesses a unique population of pluripotent stem cells with non-tumorigenic and low telomerase activities: potential implications in regenerative medicine	Stem Cells Dev. 23(7):717-28	2014
27	Kuroda et al.	東北大学	Mesenchymal stem cells and their subpopulation, pluripotent Muse cells, in basic research and regenerative medicine	Anat Rec. 297(1):98-110	2014
28	Wakao et al.	東北大学	Muse cells, a novel type of non-tumorigenic pluripotent stem cells, reside in human mesenchymal tissues	Pathology International. 64(1):1-9	2014
29	Wakao et al.	東北大学	Muse cells, a novel type of non-tumorigenic pluripotent stem cells, that reside in human mesenchymal tissues	Spinal Surgery (in press)	2014
30	Yamauchi et al.	北海道大学等	Therapeutic Effects of Human Multilineage-Differentiating Stress Enduring (MUSE) Cell Transplantation into Infarct Brain of Mice.	PLoS One. 10(3):e0116009. doi: 10.1371/journal.pone.0116009. eCollection 2015	2015
31	Wakao et al.	東北大学等	Mesenchymal Stem Cells as a Source of Schwann Cells: Their Anticipated Use in Peripheral Nerve Regeneration	Cells Tissues Organs. [Epub ahead of print]	2015
32	若尾昌平等	東北大学	体性幹細胞と Muse 細胞の位置づけ	藤島の再生医学 73-78	2015
33	出澤真理	東北大学	生体内多能性幹細胞：Muse 細胞	脳神経系の再生医学 19-26	2015

## 【外部発表】

### (a) 学会発表・講演

番号	発表者	所属	タイトル	会議名	発表年月
1	出澤真理	東北大学	Bone marrow stromal cells: A hope for auto-cell transplantation therapy for neuro- and muscle-degenerative diseases.	The Pan Pacific Symposium on Stem Cells Research	2010/04
2	出澤真理	東北大学	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	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)	2010/05
3	出澤真理	東北大学	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	第 151 回東北小児神経学研究会	2010/06
4	出澤真理	東北大学	Muse cells: Unique human mesenchymal stem cells that exist in vivo	グローバル COE リエゾンラボ研究会(熊本大学)	2010/07
5	出澤真理	東北大学	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	東北 BMT 研究会	2010/07
6	出澤真理	東北大学	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	生物多様性学グローバル COE プログラム(京都大学)	2010/07
7	出澤真理	東北大学	幹細胞生物学と再生医療における免疫組織化学の応用	第 35 回組織細胞化学講習会	2010/08
8	出澤真理	東北大学	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	脂肪組織由来幹細胞療法コンセンサス会議	2010/08
9	出澤真理	東北大学	生体に存在する第三の多能性幹細胞：In	第 11 回日本分子脳神経外科学	2010/08



			situ stem cell therapy の可能性	会総会	
10	出澤真理	東北大学	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	第1回脳卒中細胞治療ワークショップ	2010/09
11	出澤真理	東北大学	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	第57回未来医療セミナー(大阪大学)	2010/10
12	出澤真理	東北大学	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	神経解剖特別講義「眼から鱗の神経科学」(長崎大学)	2010/11
13	出澤真理	東北大学	Muse 細胞:新たな生体由来ヒト多能性幹細胞の可能性	第21回レチノイド研究会(大阪医科大学)	2010/11
14	出澤真理	東北大学	Muse cells: a novel type of adult human pluripotent stem cells and their possible application to cell therapy	Seminar Series of the Department of Molecular Biology at The University of Texas Southwestern Medical Center	2010/11
15	出澤真理	東北大学	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可能性, 第14回循環器再生医療研究会	第14回循環器再生医療研究会	2010/11
16	出澤真理	東北大学	新たな生体由来のヒト多能性幹細胞(Muse細胞)の発見:神経再生療への応用の可能性	Expert Meeting 2010(北里大学)	2010/11
17	出澤真理	東北大学	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	脳神経外科 学術講演会(浜松医科大学)	2010/12
18	出澤真理	東北大学	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	平成22年12月度医工学フォーラム定例会(京都大学)	2010/12
19	出澤真理	東北大学	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	生命科学 COE(名古屋大学)	2011/02
20	出澤真理	東北大学	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	血液・腫瘍内科学 基盤医学特論(名古屋大学)	2011/02
21	出澤真理	東北大学	Novel Type of Adult Human Pluripotent Stem Cells (Muse cells) that Exist in Mesenchymal Cell Populations	The Convention of 16th Academia Eurasiana Neurochirurgica	2011/02
22	出澤真理	東北大学	間葉細胞からのヒト幹細胞作成とその応用ー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ー	第4回 In vivo 実験医学シンポジウム	2011/02
23	出澤真理	東北大学	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	第10回日本再生医療学会総会	2011/03
24	出澤真理	東北大学	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	Clinician-Scientist 育成セミナー(山口大学)	2011/03
25	出澤真理	東北大学	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	第86回発生工学・疾患モデル研究会(順天堂大学)	2011/03
26	出澤真理	東北大学	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	第116回日本解剖学会総会・全国学術集会	2011/03
27	出澤真理	東北大学	ヒト成人生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	第25回岐阜心臓血管研究会	2011/03
28	出澤真理	東北大学	Multilineage-differentiating Stress Enduring (Muse) cells: A novel type of adult human pluripotent stem cells in mesenchymal tissues and their contribution to tissue repair	Institute for Regenerative Medicine, Texas A&M Health Science Center College of Medicine	2011/04
29	出澤真理	東北大学	Muse cells: a novel type of adult human pluripotent stem cells and their possible application to cell therapy	Experimental Biology 2011	2011/04
30	出澤真理	東北大学	A Novel Type of Adult Human Pluripotent Stem Cells in Mesenchymal Tissues and Their Contribution to Tissue Repair	Seminar at Pediatric Cardiovascular Surgery Dpt., Yale University School of Medicine	2011/04
31	出澤真理	東北大学	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可能性	第54回日本腎臓学会学術総会	2011/06
32	出澤真理	東北大学	新たなヒト生体由来多能性幹細胞 Muse 細胞	第6回千駄木血管研究会	2011/06



			胞の発見：脳血管領域の再生医療への可能性について		
33	出澤真理	東北大学	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	宮城県女医会総会	2011/07
34	出澤真理	東北大学	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	第 30 回分子病理学研究会	2011/07
35	出澤真理	東北大学	Muse 細胞による再生治療、その臨床応用への展望と課題	日本再生医療学会主催エデュケーションセミナー	2011/08
36	出澤真理	東北大学	ヒト成人生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	第 20 回日本意識障害学会	2011/08
37	出澤真理	東北大学	A Novel Type of Adult Human Pluripotent Stem Cells (Muse cells) that reside in Mesenchymal Tissues	The 2nd Congress of Polish Biochemistry and Cell Biology	2011/09
38	出澤真理	東北大学	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	第 1 回心臓先端医療研究会	2011/09
39	出澤真理	東北大学	Muse cells: a novel type of adult human pluripotent stem cells that exist in mesenchymal tissues	The 8th International Symposium on Minimal Residual Cancer	2011/09
40	出澤真理	東北大学	Novel Type Of Adult Human Pluripotent Stem Cells (Muse Cells) That Exist In Mesenchymal Cell Populations	XIV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Neurociencia	2011/09
41	出澤真理	東北大学	Muse 細胞による再生治療、臨床応用への道筋と展望	国立医薬品食品衛生研究所特別講演会	2011/10
42	出澤真理	東北大学	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	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)	2011/10
43	出澤真理	東北大学	ヒト成人生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	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	2011/10
44	出澤真理	東北大学	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	第 25 回表皮細胞研究会	2011/10
45	出澤真理	東北大学	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	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	2011/11
46	出澤真理	東北大学	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	北海道大学脳神経外科セミナー	2011/11
47	出澤真理	東北大学	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	東北大学グローバル COE プログラム 第 8 回 Network Medicine 特論	2011/12
48	出澤真理	東北大学	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？	東北大学病院第二外科医局セミナー	2012/01
49	出澤真理	東北大学	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	京都大学大学院細胞生物学・発生学コース特別セミナー	2012/01
50	出澤真理	東北大学	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	オリエンタル酵母工業株式会社特別講演会	2012/01
51	出澤真理	東北大学	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	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	2012/02
52	出澤真理	東北大学	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	東北大学肝胆膵外科症例検討会	2012/02

			機能とは？		
53	出澤真理	東北大学	A novel type of adult human pluripotent stem cells (Muse cells) that exist among mesenchymal tissues and their primary role in iPS cell generation	XXII International Symposium on Morphological Sciences (ISMSXXII)	2012/02
54	出澤真理	東北大学	Muse 細胞の発見と再生医療への応用可能性	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）	2012/02
55	出澤真理	東北大学	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	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	2012/02
56	出澤真理	東北大学	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	テルモ科学技術振興財団贈呈式	2012/03
57	出澤真理	東北大学	献体における危機対応～大震災から学ぶ～	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	2012/03
58	出澤真理	東北大学	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	第 28 回岐阜心・血管研究会	2012/03
59	出澤真理	東北大学	Muse cells: A Great Potential of Muse Cells for Clinical Application to Neurodegenerative Diseases	APSNR & PPSSC joint meeting	2012/04
60	出澤真理	東北大学	Muse cells: a novel type of adult human pluripotent stem cells in mesenchymal tissues and their contribution to tissue repair	EB 2012 (poster)	2012/04
61	出澤真理	東北大学	A Novel Type of Adult Human Pluripotent Stem Cells (Muse Cells) that Exist Among Mesenchymal Tissues and Their Primary Role in iPS Cell Generation	Mayo Clinic	2012/05
62	出澤真理	東北大学	Muse cells, a novel type of adult human pluripotent stem cells that reside in mesenchymal tissues: their great possibility for regenerative medicine	IANR/GCNN/ISCITTsymposium	2012/05
63	出澤真理	東北大学	研究から学んだこと：失敗は最大の恩恵であり宝の山である	青森県立弘前南高校 50 周年記念講演会	2012/06
64	出澤真理	東北大学	Muse cells, a novel type of adult human pluripotent stem cells that reside in mesenchymal tissues: their great possibility for regenerative medicine	Dutch - Japanese Cross Debate Workshop on RM and Stem cells	2012/06
65	出澤真理	東北大学	新たに発見された生体内多能性幹細胞 Muse 細胞の組織修復細胞としての機能と再生医療への可能性	第 12 回 TC カンファレンス	2012/07
66	出澤真理	東北大学	ヒト生体に内在する新たな多能性幹細胞 Muse 細胞：再生医療、予後の診断、病態解析への展開の可能性	分子細胞機能学分野セミナー	2012/07
67	出澤真理	東北大学	新たな生体内多能性幹細胞 Muse 細胞の特徴と再生医療への可能性	循環器内科学内リサーチセミナー	2012/07
68	出澤真理	東北大学	新たに発見された第三の多能性幹細胞 Muse 細胞：生体内における組織修復細胞としての機能と再生医療への可能性	富士フィルム講演会	2012/07
69	出澤真理	東北大学	Muse cells, a novel type of adult human pluripotent stem cells that reside in mesenchymal tissues: their great possibility for regenerative medicine and tissue repair	A joint seminar of Department of Anatomy and Centre for Reproduction, Development and Growth	2012/08
70	出澤真理	東北大学	Muse cells, a novel type of adult human pluripotent stem cells that reside in	Seminar at Jinan Univ.	2012/08

			mesenchymal tissues: their great possibility for regenerative medicine and tissue repair		
71	出澤真理	東北大学	新たに発見されたヒト生体内多能性幹細胞 Muse 細胞: 再生医療の進歩への可能性	私立大学戦略的研究基盤形成支援事業 (未来医療開発プロジェクト) 研究成果報告会	2012/08
72	出澤真理	東北大学	Novel type of pluripotent stem cells (Muse cells) that reside in adult human mesenchymal tissues and their potential for cell-based therapy	AR Symposium	2012/08
73	出澤真理	東北大学	新たに発見されたヒト生体由来の多能性幹細胞 Muse 細胞: 神経再生医療への可能性	第 23 回日本末梢神経学会	2012/09
74	出澤真理	東北大学	ヒト生体に内在する新たな多能性幹細胞 Muse 細胞: 細胞治療、予後の診断、病態解析への展開の可能性	MCC II	2012/09
75	出澤真理	東北大学	ヒト多能性幹細胞 (Muse 細胞) について	せんだい豊齢学園講演(1)	2012/09
76	出澤真理	東北大学	Muse cells, a novel type of adult human pluripotent stem cells that reside in mesenchymal tissues: their great possibility for regenerative medicine and tissue repair	A weekly seminar series at NCDEG	2012/10
77	出澤真理	東北大学	Muse cells, a novel type of adult human pluripotent stem cells that reside in mesenchymal tissues: their great possibility for regenerative medicine and tissue repair	Seminar hosted by JOSED	2012/10
78	出澤真理	東北大学	ヒト生体に内在する新たな多能性幹細胞 Muse 細胞と細胞治療、予後の診断、病態解析などへの展開の可能性	第 43 回広島整形外科先端医学セミナー	2012/10
79	出澤真理	東北大学	ヒト生体由来多能性幹細胞 MUSE 細胞の組織修復再生医療の可能性	第 27 回日本整形外科学会基礎学術集会	2012/10
80	出澤真理	東北大学	Muse 細胞について	富山大学脳神経外科医局セミナー	2012/11
81	出澤真理	東北大学	成人ヒト生体内に内在する新たなタイプの多能性幹細胞 Muse 細胞: 細胞治療、予後・病態の診断への展開の可能性	山形大学耳鼻科セミナー	2012/11
82	出澤真理	東北大学	ヒト生体に内在する新たな多能性幹細胞 Muse 細胞: 細胞治療、予後の診断、創薬、病態解析への展開の可能性	第 50 回日本人工臓器学会大会	2012/11
83	出澤真理	東北大学	ヒト多能性幹細胞 (Muse 細胞) について	せんだい豊齢学園講演(2)	2012/11
84	出澤真理	東北大学	新たに発見されたヒト生体内多能性幹細胞 Muse 細胞の再生医療と組織再建への可能性	JAACT2012	2012/11
85	出澤真理	東北大学	Discovery of intrinsic pluripotent stem cells, Muse cells in human mesenchymal tissues; are they a major player of regenerative homeostasis in the body?"	Nagoya Symposium Frontiers in Structural Physiology	2013/01
86	出澤真理	東北大学	再生医学の現状と将来	群馬大学神経生理学特別講義 (応用基礎医学講演)	2013/01
87	出澤真理	東北大学	新規に発見された組織恒常性を担う生体内多能性幹細胞: Muse 細胞	群馬大学神経生理学分野大学院セミナー	2013/01
88	出澤真理	東北大学	ヒト生体に内在する多能性幹細胞 Muse 細胞: 新たな概念 Regenerative homeostasis と stem cell failure の提唱	第 8 回 循環・代謝・老化研究会 in Kyoto	2013/02
89	出澤真理	東北大学	ハイテクノロジーと女性差別の国、日本	日本性差医学・医療学会 第 6 回学術集会	2013/02
90	出澤真理	東北大学	新たに発見されたヒト生体内多能性幹細胞 Muse 細胞と臓器再生への応用の可能性	神戸大学大学院講義	2013/02
91	出澤真理	東北大学	The Possibility of Novel Adult Human	第 77 回日本循環器学会学術集	2013/03

			Pluripotent Stem Cell Type, Muse Cell, for Regenerative Medicine	会	
92	出澤真理	東北大学	生体に内在する多能性幹細胞 Muse 細胞：組織修復細胞としての機能と次世代の再生医療に向けて	第 12 回日本再生医療学会総会	2013/03
93	出澤真理	東北大学	ヒト生体に内在する新たな多能性幹細胞 Muse 細胞：医療における様々な展開の可能性	第 118 回日本解剖学会総会・全国学術集会	2013/03
94	出澤真理	東北大学	Discovery of intrinsic pluripotent stem cells, Muse cells in human mesenchymal tissues; are they a major player of regenerative homeostasis in the body?	AsiaCORD meeting KOBE 2013	2013/04
95	出澤真理	東北大学	新規に発見された組織恒常性を担う生体内多能性幹細胞：Muse 細胞	日本医工学治療学会第 29 回学術大会	2013/04
96	出澤真理	東北大学	Intrinsic pluripotent stem cells, Muse cells, are a primary source of iPS cells in human fibroblasts	AAA's Annual Meeting at EB 2013	2013/04
97	出澤真理	東北大学	Intrinsic pluripotent stem cells, Muse cells, are a primary source of iPS cells in human fibroblasts.	Seminar at Dept. Pediatrics/Human Development College of Human Medicine, Michigan State University	2013/04
98	出澤真理	東北大学	Discovery of Muse cells, intrinsic pluripotent stem cells in human mesenchymal tissues; are they a major player of regenerative homeostasis in our body?	NIH - Tohoku University Intl. Symposium	2013/05
99	出澤真理	東北大学	ヒト生体に内在する多能性幹細胞 Muse 細胞：新たな概念 Regenerative homeostasis と stem cell failure の提唱	第 12 回松本ボンフォーラム	2013/05
100	出澤真理	東北大学	ヒト生体に内在する多能性幹細胞 Muse 細胞：組織修復恒常性の役割	第 28 回日本脊髄外科学会	2013/06
101	出澤真理	東北大学	生体内に内在する多能性幹細胞 Muse 細胞と regenerative homeostasis	第 102 回日本病理学会総会	2013/06
102	出澤真理	東北大学	ヒト生体に内在する多能性幹細胞 Muse 細胞の発見：新たな概念 Regenerative homeostasis と stem cell failure の提唱	北海道大学病院 高度先進医療支援センター 臨床試験講演会	2013/06
103	出澤真理	東北大学	生体に内在する多能性幹細胞 Muse 細胞の発見：ヒトは失われた機能を取り戻せるのか	東北大学校友会関東交流会	2013/07
104	出澤真理	東北大学	ヒト生体に内在する“多能性幹細胞”Muse 細胞の発見	創薬・探索研セミナー	2013/08
105	出澤真理	東北大学	Novel type of pluripotent stem cells (Muse cells) that reside in adult human mesenchymal tissues and their potential for cell-based therapy	ASahct2013 : International Symposium Anatomical Science for advance in health and clinical therapy	2013/08
106	出澤真理	東北大学	ヒト生体に内在する多能性幹細胞 Muse 細胞：新たな概念 Regenerative homeostasis と Stem cell failure の提唱	厚生労働省科研費 長村班班会議	2013/10
107	出澤真理	東北大学	間葉系組織に存在する多能性幹細胞(Muse 細胞)の可能性	BioJapan 2013	2013/10
108	出澤真理	東北大学	Discovery of Muse cells, novel pluripotent stem cells that reside in human mesenchymal tissues: implications for new concepts of regenerative homeostasis and stem cell failure.	10th Annual Norwegian Stem Cell Networking Meeting	2013/10
109	出澤真理	東北大学	Discovery of Muse cells, novel pluripotent stem cells that reside in human mesenchymal tissues: implications for new concepts of	International Seminar Series of Norwegian Center for Stem Cell Research	2013/10

			regenerative homeostasis and stem cell failure.		
110	出澤真理	東北大学	ヒト生体に内在する新たな多能性幹細胞 Muse 細胞：組織修復恒常性の役割	第 66 回日本胸部外科学会定期学術集会	2013/10
111	出澤真理	東北大学	自己細胞および細胞バンクを用いた神経・筋肉変性疾患の根本的治療法の開発	平成 25 年度医薬基盤研究所橋渡しセミナー（産学交流セミナー）	2013/11
112	出澤真理	東北大学	ヒト生体に内在する新たなタイプの多能性幹細胞 Muse 細胞の発見と再生医療への応用について	第 127 回遠江医学会秋季大会	2013/11
113	出澤真理	東北大学	生体に内在する非腫瘍性の多能性幹細胞 Muse 細胞：ヒトは失われた機能を取り戻せるのか	第 7 回若手医療薬科学シンポジウム	2013/11
114	出澤真理	東北大学	Discovery of intrinsic pluripotent stem cells, Muse cells, that reside in adult human mesenchymal tissues.	Small RNAs to Stem Cells & Epigenetic Reprogramming Asia-2013 Meeting	2013/11
115	出澤真理	東北大学	ヒト生体に内在する多能性幹細胞 Muse 細胞：ヒトは失われた機能を取り戻せるのか	富山大学脳神経外科セミナー	2014/01
116	出澤真理	東北大学	自己細胞および細胞バンクを用いた神経・筋肉変性疾患の根本的治療法の開発	彩都産学官連携シンポジウム	2014/01
117	出澤真理	東北大学	ヒト生体に内在する多能性幹細胞 Muse 細胞：再生医学と創薬の融合への道	第 55 回創薬薬理フォーラム	2014/01
118	出澤真理	東北大学	生体内修復機構を担う Muse 細胞の拓く再生医療の道	第 13 回日本再生医療学会	2014/03
119	出澤真理	東北大学	生体内修復機構を担う多能性幹細胞 Muse 細胞の拓く再生医療の道	新学術領域「バイオアセンブラ」第 6 回公開シンポジウム	2014/03
120	出澤真理	東北大学	Discovery of Muse Cells, Novel Pluripotent Stem Cells That Reside in Human Mesenchymal Tissues: Implications for New Concepts of Regenerative Homeostasis and Stem Cell Failure	PPSSC 2014	2014/04
121	出澤真理	東北大学	Making three dimensional human colored skin by using Muse cells, a novel type of non-tumorigenic pluripotent stem cells	Stem Cells and Tissue Injury Platform Session at EB 2014	2014/04
122	出澤真理	東北大学	Discovery of Muse cells, novel pluripotent stem cells that reside in human mesenchymal tissues: implications for new concepts of regenerative homeostasis and stem cell failure.	Seminar at Nelson Biological Labs in Rutgers	2014/04
123	出澤真理	東北大学	腫瘍性の無い新しい多能性幹細胞 Muse 細胞の発見：ヒトは失われた機能を取り戻せるのか	Medical Cooperation Meeting of Hepatitis (MCH)	2014/05
124	出澤真理	東北大学	Muse 細胞発見のもたらす間葉系幹細胞のパラダイムシフト	第 55 回日本神経学会	2014/05
125	出澤真理	東北大学	骨髄と結合組織を足場とする多能性幹細胞 Muse 細胞の担う生体内修復機能	第 46 回日本結合組織学会学術大会 第 61 回マトリックス研究会大会合同学術集会	2014/06
126	出澤真理	東北大学	生体に内在する多能性幹細胞 Muse 細胞の担う機能；Regenerative homeostasis と stem cell failure の提唱	第 20 回神戸全体会議	2014/06
127	出澤真理	東北大学	腫瘍性の無い新しい多能性幹細胞 Muse 細胞の発見：ヒトは失われた機能を取り戻せるのか	経和会総会	2014/06
128	出澤真理	東北大学	再生医療研究の現状と Muse 細胞の将来展望	特許庁 平成 26 年度先端技術研修	2014/06
129	出澤真理	東北大学	Muse 細胞の発見によってもたらされる間	第 34 回北斗最新医療セミナー	2014/06

			葉系幹細胞移植のパラダイムシフト		
130	出澤真理	東北大学	Muse 細胞の基礎から将来展望まで	知的ワイガヤ会	2014/07
131	出澤真理	東北大学	腫瘍性の無い生体由来多能性幹細胞 Muse 細胞の発見：ヒトは失われた機能を取り戻せるのか	第 14 回日本外傷歯学会	2014/07
132	出澤真理	東北大学	Muse 細胞の発見によってもたらされる間葉系幹細胞移植のパラダイムシフト	未来医療開発プロジェクト (MIAST) シンポジウム	2014/08
133	出澤真理	東北大学	Muse 細胞の発見によってもたらされる間葉系幹細胞移植のパラダイムシフト	第 31 回細胞療法研究会	2014/011
134	出澤真理	東北大学	Muse 細胞の発見によってもたらされる間葉系幹細胞移植のパラダイムシフト	弘前再生医療講演会	2014/11
135	出澤真理	東北大学	再生医学の現状と Muse 細胞の将来展望	弘前大学整形外科学講義	2014/11
136	出澤真理	東北大学	Muse 細胞の発見によってもたらされる間葉系幹細胞移植のパラダイムシフト	第 56 回日本先天代謝異常学会	2014/11
137	出澤真理	東北大学	Discovery of Muse Cells shifts the Paradigm of Mesenchymal Stem Cells	日仏再生医学シンポジウム	2014/11
138	出澤真理	東北大学	Muse 細胞の発見によってもたらされる間葉系幹細胞移植のパラダイムシフト	第 5 回先進医療開発コアセンターシンポジウム	2014/12
139	出澤真理	東北大学	Discovery of Muse Cells shifts the Paradigm of Mesenchymal Stem Cells	Clinical Applications of Stem Cells,	2015/02
140	出澤真理	東北大学	Muse 細胞の発見と将来展望：再生医療にもたらされるパラダイムシフト	DS ファーマバイオメディカル 株 2014 年研究開発発表会	2015/03

### (b) 新聞・雑誌等への掲載

番号	タイトル	掲載誌名	発表年月
1	新たな「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	NHK、主要新聞等多数	2010/04
2	世界で初めて・ミューズ細胞発見秘話	NHK ラジオ 私も一言!夕方ニュース	2010/05
3	腫瘍化の危険性が低い、第三の多能性幹細胞(MUSE)を発見	Medical Bio	2010/07
4	新たな多能性幹細胞	日経サイエンス	2010/07
5	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	りらく	2010/08
6	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	日経バイオテック	2010/09
7	Muse 細胞 -降り立った女神	Medical Asahi	2010/12
8	がん化の可能性が低い多能性をもつ幹細胞を発見	財団法人テルモ化学技術振興財団 生命科学 DOKIDOKI 研究室	2011/01
9	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	NHK・主要新聞等多数	2011/06
10	進む再生医療の基礎研究 -ミューズ細胞と i P S 細胞	NHK ラジオ 私も一言!夕方ニュース	2011/06
11	ヒト成人由来多能性幹細胞 Muse を発見	Medical Tribune	2011/06
12	Muse 細胞は再生医学の実用化に適している	日本医事新報	2011/08
13	Muse 細胞を用いたヒト 3 次元培養皮膚が実用化へ -医薬品・化粧品等のスクリーニングや製品性能検証用キットとして販売開始-	日テレ NEWS24、日経等新聞多数、テレビ朝日「池上彰年末 SP」	2014/12

### (3) 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  
出願番号：特願 2010-207231  
出願日：2010年9月15日  
国際出願の有無：有り  
出願番号：PCT/JP2011/070747  
出願日：2011年9月12日
3. 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  
出願人：大阪大学 他  
出願番号：2011-202906  
出願日：平成23年9月16日
4. 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  
発明者：吉川秀樹、中村憲正、下村和範、森口 悠  
出願人：大阪大学  
出願番号：特願 2011-289662  
出願日：平成23年12月28日  
公開日：平成25年7月4日  
国際出願の有無：有り  
出願日：平成24年12月27日  
公開番号：WO2013099273A1
5. 発明の名称：細胞内送達用高分子担体  
発明者：大塚英典、松隈大輔、村松佑紀  
出願人：東京理科大学  
出願番号：特願 2014-045240  
出願日：2014年3月7日
6. 発明の名称：人工骨及びその製造方法  
発明者：大塚英典、三盃毅知、松隈大輔、袴塚考晴  
出願人：東京理科大学  
出願番号：特願 2014-030475  
出願日：2014年2月20日
7. 発明の名称：金属ナノ粒子の調整方法及び金属ナノ粒子  
発明者：大塚英典、松隈大輔  
出願人：東京理科大学  
出願番号：特願 2013-248603  
出願日：2013年11月29日
8. 発明の名称：金属イオンの分離方法  
発明者：大塚英典、池永祐介、高橋理一、柳本航佑、上野耕治  
出願人：東京理科大学  
出願番号：特願 2012-135075  
出願日：2012年6月14日  
公開番号：特開 2013-17994  
公開日：2013年1月31日
9. 発明の名称：金－銀コアシェルナノロッド粒子及びその製造方法  
発明者：大塚英典、黒沢俊彦、沓沢好一  
出願人：東京理科大学  
出願番号：特願 2011-545270  
出願日：2010年12月10日



公開番号：特開 9011-071167  
公開日：2013 年 4 月 22 日  
国際出願の有無：有り  
出願番号：US61/769360  
出願日：2013 年 2 月 26 日  
出願番号：PCT/JP2010/072288  
出願日：2010 年 12 月 10 日  
公開番号：WO2011/071167  
公開日：2011 年 6 月 16 日  
出願番号：US13/514838  
出願日：2010 年 12 月 10 日  
公開番号：US2012/0244225  
公開日：2012 年 9 月 27 日  
出願番号：EP10836086.8  
出願日：2010 年 12 月 10 日  
公開番号：EP2511028  
公開日：2012 年 10 月 17 日

10. 発明の名称：共重合体、金属高分子錯体、及び該金属高分子錯体からなるミセルの分散液  
発明者：大塚英典，高橋理一，柳本航佑  
出願人：東京理科大学  
出願番号：特願 2010-246907  
出願日：2010 年 11 月 2 日  
公開番号：特開 2012-97211  
公開日：2012 年 5 月 24 日  
登録番号：特許第 5594730 号  
登録日：2014 年 8 月 15 日
11. 発明の名称：リガンド固定化用共重合体及び該共重合体によるリガンドの固定化方法  
発明者：大塚英典，上野耕治  
出願人：東京理科大学  
出願番号：特願 2010-210621  
出願日：2010 年 9 月 21 日  
公開番号：特開 2011-084739  
公開日：2011 年 4 月 28 日
12. 発明の名称：ハイドロゲル  
発明者：星和人，大塚英典，松田範昭，高戸毅，松隈大輔  
出願人：東京大学、東京理科大学、スリー・ディー・マトリックス  
国際出願の有無：有り  
出願番号：PCT/JP2014/ 54730  
出願日：2014 年 2 月 26 日
13. 発明の名称：生理活性因子を固定する混合ハイドロゲルと細胞機能向上のための培養方法 (Mixed hydrogel immobilizing bioactive factor and method for enhancing cell function)  
発明者：星 和人、大塚英典、松田範昭、高戸 毅、松隈大輔  
出願人：東京大学、東京理科大学、スリー・ディー・マトリックス  
国際出願の有無：有り  
米国特許出願，出願番号：US61/769360  
出願日：2013 年 2 月 26 日
14. 発明の名称：細胞培養用中空糸モジュールおよび細胞培養方法  
発明者：松山秀人、垣花百合子、高戸 毅、星 和人、中川 栄、坂本恵美、五味直生  
出願人：東京大学、神戸大学、野村ユニゾン  
出願番号：特願 2014-032894  
出願日：2014 年 2 月 24 日
15. 発明名称：移植用部材および移植用部材の製造方法  
発明者：星和人、高戸毅 松山秀人 垣花百合子 中川栄 神沢広樹 坂本恵美 五味直生  
出願人：東京大学、神戸大学 野村ユニゾン

出願番号：特願 2015-057803

出願日：2015年3月20日

【論文】

1. Fujihara, Y., T. Takato, K. Hoshi et al. (2010). "Immunological response to tissue-engineered cartilage derived from auricular chondrocytes and a PLLA scaffold in transgenic mice." *Biomaterials* 31(6): 1227-1234.
2. Iwata, K., Y. Asawa, K. Hoshi et al. (2010). "The effects of rapid- or intermediate-acting insulin on the proliferation and differentiation of cultured chondrocytes." *Curr Aging Sci* 3(1): 26-33.
3. Ko, E., Y. Fujihara, K. Hoshi et al. (2011). "Administration of the insulin into the scaffold atelocollagen for tissue engineered cartilage." *J Biomed Mater Res A*.
4. Liu, G., K. Iwata, K. Hoshi et al. (2010). "Selection of highly osteogenic and chondrogenic cells from bone marrow stromal cells in biocompatible polymer-coated plates." *J Biomed Mater Res A* 92(4): 1265-1272.
5. "A Combinational Method of Laser and Hydrophone Measurements in Ultrasound Propagation for Evaluating Elasticity of Regenerating Cartilage Sample." 2010 IEEE Ultrasonics Symposium Article.
6. Tanaka, Y., H. Yamaoka, K. Hoshi et al. (2010). "The optimization of porous polymeric scaffolds for chondrocyte/atelocollagen based tissue-engineered cartilage." *Biomaterials* 31(16): 4506-4516.
7. Yamaoka, H., S. Nishizawa, K. Hoshi et al. (2010). "Involvement of fibroblast growth factor 18 in dedifferentiation of cultured human chondrocytes." *Cell Prolif* 43(1): 67-76.
8. Yamaoka, H., Y. Tanaka, K. Hoshi et al. (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(1): 123-132.
9. Yonenaga, K., S. Nishizawa, K. Hoshi et al. (2010). "Utility of NucleoCounter for the chondrocyte count in the collagenase digest of human native cartilage." *Cytotechnology* 62(6): 539-545.
10. Yonenaga, K., S. Nishizawa, K. Hoshi et al. (2010). "The optimal conditions of chondrocyte isolation and its seeding in the preparation for cartilage tissue engineering." *Tissue Eng Part C Methods* 16(6): 1461-1469.
11. Y. Mori, F. Yano, N. Shimohata, S. Suzuki, U. Chung, T. Takato. Trehalose inhibits oral xerosis by protecting cell membrane, *Int. J. Oral and Maxillofacial Surg.* 39 (9) 916-921 (2010)
12. Kanazawa S, Fujihara Y, Sakamoto T, Asawa Y, Komura M, Nagata S, Takato T, Hoshi K Tissue responses against tissue-engineered cartilage consisting of chondrocytes encapsulated within non-absorbable hydrogel. *J Tissue Eng Regen Med* 7(1):1-9
13. Yonenaga K, Nishizawa S, Fujihara Y, Asawa Y, Kanazawa S, Nagata S, Takato T, Hoshi K (2012) Application of floating cells for improved harvest in human chondrocyte culture. *Biomed Res* 33(5):281-9
14. 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* 21(7):1431-42
15. 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
16. Ko EC, Fujihara Y, Ogasawara T, Asawa Y, Nishizawa S, Nagata S, Takato T, Hoshi K (2012) 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*: 18(5):374-86
17. 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

18. Fujihara Y, Takato T, Hoshi K. Macrophage-inducing fasl on chondrocytes forms immune privilege in cartilage tissue engineering, enhancing in vivo regeneration. *Stem Cells*.(2014)
19. Mori Y, Fujihara Y, Misawa M, Inoue H, Inaki R, Suenaga H, Okubo K, Saijo H, Takato T, Hoshi K. Fabrication of Stereotyped Beta-Tricalcium-Phosphate Blocks into a Conjugated Structure using Mesenchymal Stem Cell Sheets Prepared in Temperature-Responsive Culture Dishes. *J of Hard Tissue Biology*.(in press)
20. Mori Y, Kanazawa S, Asawa Y, Sakamoto T, Inaki R, Okubo K, Nagata S, Komura M, Takato T, Hoshi K. Regenerative Cartilage made by Fusion of Cartilage Elements derived from Chondrocyte Sheets prepared in Temperature-Responsive Culture Dishes. *J of Hard Tissue Biology* 23(1):101-110. 2014
21. Matsuyama M, Fujihara Y, Inaki R, Nishizawa S, Nagata S, Takato T, Hoshi K. Evaluation of in vivo migration of chondrocytes from tissue-engineered cartilage that was subcutaneously transplanted in mouse model. *OJRM* 2(4):93-98. 2013
22. Mori Y, Hoshi K, Takato T, Takahashi M, Hirano Y, Kanno Y, Ohkubo K, Saijo H. Submucous cleft palate: variations in bony defects of the hard palate. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 51(8):e220-e223, doi: 10.1016/j.bjoms.2013.01.015, 2013
23. Uto S, Nishizawa S, Takasawa Y, Asawa Y, Fujihara Y, Takato T, Hoshi K. Bone and cartilage repair by transplantation of induced pluripotent stem cells in murine joint defect model. *Biomed Res* 34(6):281-288. 2013
24. Mori Y, Kanazawa S, Watanabe M, Suenaga H, Okubo K, Nagata S, Fujihara Y, Takato T, Hoshi K. Usefulness of Agarose Mold as a Storage Container for Three-Dimensional Tissue-Engineered Cartilage. *Materials and Sci Applications* 4: 72-78. 2013
25. Mori Y, Watanabe M, Nakagawa S, Asawa Y, Nishizawa S, Okubo K, Saijo H, Nagata S, Fujihara Y, Takato T, Hoshi K. Hollow Fiber Module Applied for Effective Proliferation and Harvest of Cultured Chondrocytes. *Materials Sci and Applications* 4:62-67. 2013
26. Maeda Y, Suenaga H, Sugiyama M, Saijo H, Hoshi K, Mori Y, Takato T. Clinical presentation of epignathus teratoma with cleft palate; and duplication of cranial base, tongue, mandible, and pituitary gland. *J Craniofac Surg* 24(4):1486-1491. 2013
27. Komura M, Komura H, Otani Y, Kanamori Y, Iwanaka T, Hoshi K, Tsuyoshi T, Tabata Y. The junction between hyaline cartilage and engineered cartilage in rabbits. *Laryngoscope* 123(6):1547-1551. 2013
28. Suenaga H, Hoang Tran H, Liao H, Masamune K, Dohi T, Hoshi K, Mori Y, Takato T. Real-time in situ three-dimensional integral videography and surgical navigation using augmented reality: a pilot study. *Int J Oral Sci* 5(2): 98-102. 2013
29. Ogasawara T, Ohba S, Yano F, Kawaguchi H, Chung UI, Saito T, Yonehara Y, Nakatsuka, T, Mori Y, Takato T, Hoshi K. Nanog promotes osteogenic differentiation of the mouse mesenchymal cell line C3H10T1/2 by modulating bone morphogenetic protein (BMP) signaling. *J Cell Physiol* 228(1):163-171, 2013
30. Abe M, Mori Y, Inaki R, Ohata Y, Abe T, Saijo H, Ohkubo K, Hoshi K, Takato T. A case of odontogenic infection by *Streptococcus constellatus* leading to systemic infection in a Cogan's syndrome patient. *Case Reports in Dentistry*, 2014;2014:793174.
31. Abe M, Mori Y, Kanno Y, Hoshi K, Saijo H, Abe T, Ohkubo K, Takato T. A case of pleomorphic adenoma of the parotid gland with multiple local recurrences through facial to cervical region. *Open Journal of Stomatology*, 2014; 4: 441-445.
32. Takato T, Mori Y, Fujihara Y, Asawa Y, Nishizawa S, Kanazawa S, Ogasawara T, Saijo H, Abe T, Abe M, Suenaga H, Kanno Y, Sugiyama S, Hoshi K: Preclinical and clinical research on bone and cartilage regenerative medicine in oral and maxillofacial region. *Oral Sci Int*. 2014;11(2):45-51.
33. Mori Y, Kanazawa S, Asawa Y, Sakamoto T, Inaki R, Okubo K, Nagata S, Komura M, Takato T, Hoshi K. Regenerative Cartilage made by Fusion of Cartilage Elements derived from Chondrocyte Sheets prepared in Temperature-Responsive Culture Dishes. *J Hard Tissue Biology* 2014;23: 101-110.
34. Mori Y, Fujihara Y, Misawa M, Inoue H, Inaki R, Suenaga H, Okubo K, Saijo H, Takato T, Hoshi K. Fabrication of stereotyped beta-tricalcium-phosphate blocks into a conjugated structure using mesenchymal stem cell sheets prepared in temperature-responsive culture dishes. *J Hard Tissue Biology* 2014;23: 217-224.

35. Suenaga H, Unami M, Hoshi K, Mori Y, Takato T. Rare case of composite embryonal rhabdomyosarcoma and leiomyosarcoma of the tongue of an adult. *J Oral Maxillofac Surg Med Path* 2014;26: 30-34.
36. Kawase-Koga Y, Saijo H, Hoshi K, Takato T, Mori Y. Surgical management of odontogenic myxoma: a case report and review of the literature. *BMC Res Notes*.2014 Apr 5;7:214.
37. Ohkubo K, Susami T, Inokuchi T, Okayasu M, Takahashi N, Uwatoko K, Uchino N, Suenaga H, Koga Y, Saijo H, Mori Y, Takato T. Incisor inclination after presurgical orthodontic treatment in patients with mandibular prognathism. *Jpn. J. Jaw Deform.* 2014 Apr; 24(1):16-26.
38. Fujihara Y, Takato T, Hoshi K. Macrophage-inducing fasl on chondrocytes forms immune privilege in cartilage tissue engineering, enhancing in vivo regeneration. *Stem Cells.* 2014 May;32(5):1208-19.
39. Kanke K, Masaki H, Saito T, Komiyama Y, Hojo H, Nakauchi H, Lichtler AC, Takato T, Chung UI, Ohba S. Stepwise differentiation of pluripotent stem cells into osteoblasts using four small molecules under serum-free and feeder-free conditions. *Stem Cell Reports.* 2014 May 2(6):751-60.
40. Hikiji H, Tomizuka K, Taguchi T, Koyama H, Chikazu D, Mori Y, Takato T. An in vivo murine model for screening cranial bone regenerative materials: testing of a novel synthetic collagen gel. *J Mater Sci Mater Med.* 2014 Jun;25(6):1531-8.
41. Suenaga H, Unami M, Hoshi K, Mori Y, Takato T. Ectopic complex odontoma of the nasal cavity: A rare case. *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol.* 2014 Jul;26(3):347-350.
42. Mori Y, Takato T, Hoshi K, Kanno Y, Sugiyama M, Ohkubo K, Saijo H. Correction of upturned nasal tip with a costal cartilage graft in bilateral cleft lip patients. *J Craniofac Surg.* 2014 Sep;25(5):e443-5.
43. Susami T, Okayasu M, Inokuchi T, Ohkubo K, Uchino N, Uwatoko K, Takahashi-Ichikawa N, Nagahama K, Takato T. Maxillary protraction in patients with cleft lip and palate in mixed dentition: cephalometric evaluation after completion of growth. *Cleft Palate Craniofac J.* 2014 Sep;51(5):514-24.
44. Kitaura Y, Hojo H, Komiyama Y, Takato T, Chung UI, Ohba S. Gli1 haploinsufficiency leads to decreased bone mass with an uncoupling of bone metabolism in adult mice. *PLoS One.* 2014 Oct 14;9(10):e109597.
45. Kamimura W, Koyama H, Miyata T, Takato T. Sugar-based crosslinker forms a stable atelocollagen hydrogel that is a favorable microenvironment for 3D cell culture. *J Biomed Mater Res A.* 2014 Dec;102(12):4309-16.
46. Inaki R, Igarashi M, Abe M, Saijo H, Hoshi K, Takato T. A case of infective endocarditis by *Streptococcus mutans* bacteremia induced by asymptomatic chronic dental caries in a wisdom tooth. *Oral Science in Japan.* (in press)
47. Suenaga H, Saijo H, Hoshi K, Mori Y, Takato T. Diclofenac sodium induced Stevens-Johnson Syndrome in a hospitalized patient during treatment of splenic injury and mandibular fracture. *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol.* (in press)
48. Wang J, Suenaga H, Hoshi K, Ynag L, Kobayashi E, Sakuma I, Liao H. Augmented reality navigation with automatic marker-free image registration using 3-D image overlay for dental surgery. *IEEE transactions of biomedical engineering* 2014;64:1295-1304.
49. Takato T, Mori Y, Fujihara Y, Asawa Y, Nishizawa S, Kanazawa S, Ogasawara T, Saijo H, Abe T, Abe M, Suenaga H, Kanno Y, Sugiyama M, Hoshi K. Preclinical and clinical research on bone and cartilage regenerative medicine in oral and maxillofacial region. *Oral Sci Int.* 2014 May;11(2):45-51.
50. 高戸毅, 藤原夕子, 星和人, 小笠原徹, 西條英人, 安部貴大, 阿部雅修, 末永英之, 菅野勇樹, 杉山円, 森良之: 顎顔面領域における骨・軟骨再生に関する基礎および臨床研究, *日本口腔科学会雑誌*63(2), 2014, 207-215
51. 西條英人, 杉山円, 菅野勇樹, 高戸毅: 高度な癒痕組織および骨欠損を有する片側性唇顎口蓋裂症例に対しインプラント治療を施行した1例. *日本顎顔面インプラント学会誌* (in press)
52. 高戸毅, 藤原夕子, 星和人: 歯科口腔外科と再生医療. *耳鼻咽喉科・頭頸部外科* 第86巻 第6号 2014年5月 450-456

53. 西條英人, 杉山円, 菅野勇樹, 高戸毅: 再結晶化HAコーティングインプラントの可能性. 日本先進インプラント医療学会雑誌Vol5 no.1, 64-68, 2014
54. 高戸毅, 藤原夕子, 星和人, 小笠原徹, 西條英人, 安部貴大, 阿部雅修, 末永英之, 菅野勇樹, 杉山円, 森良之: 顎顔面領域における骨・軟骨再生に関する基礎および臨床研究, 日本口腔科学会雑誌 第63巻2号, 2014, 207-215
55. 高戸毅, 藤原夕子, 菅野勇樹, 西條英人, 星和人: 【組織プリント】カスタムメイド型人工骨の開発と顎顔面領域への臨床応用. 人工臓器 第44巻1号 (印刷中)
56. 高戸毅, 藤原夕子, 星和人: 口唇口蓋裂鼻変形に対するインプラント型再生軟骨の開発. 日本臨牀 (印刷中)
57. 高戸毅, 藤原夕子, 星和人: 骨再生医療による顎顔面形態の再建. 顎顔面補綴 第37巻2号 (印刷中)
58. 星和人, 稲木涼子, 高戸毅: バイオインテグレーションを支持する軟部組織. バイオインテグレーション学会雑誌 3(1), 2014, 3-5
59. 星和人, 高戸毅: ティッシュ・エンジニアリング治療の現状と将来展望. 先進医療Navigator II, 先進医療フォーラム, 日本医学出版 (印刷中)
60. 星和人: 自家軟骨細胞移植. 再生医療用語ハンドブック, メディカルトリビューン社 (印刷中)
61. 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.
62. (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.
63. 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.
64. 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.
65. Sakai T, Koyanagi M, Nakata K, Fujisaki H, Yamagata T, Hidaka K, Suzuki Y, Nakamura N. Posterior shear force and posterior tibial displacement using a sling bridge in patients with posterior cruciate ligament insufficiency. Br J Sports Med. 2011 Apr;45(4):370.
66. 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.
67. 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]
68. 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]
69. Shino K, Mae T, Nakamura N. Surgical Technique: Revision ACL Reconstruction With a Rectangular Tunnel Technique. Clin Orthop Relat Res. 2011 Jun 28.
70. 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]

71. Kita K, Horibe S, 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]
72. 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.
73. 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
74. Kita K, Horibe S, 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.* 2012 May;20(5):829-37.
75. Yoshida K, Higuchi C, Nakura A, Nakamura N, Yoshikawa H. Treatment of Partial Growth Arrest Using an In Vitro-generated Scaffold-free Tissue-engineered Construct Derived From Rabbit Synovial Mesenchymal Stem Cells. *J Pediatr Orthop.* 2012 Apr;32(3):314-21.
76. Ando W, Heard BJ, Chung M, Nakamura N, Frank CB, Hart DA. Ovine synovial membrane-derived mesenchymal progenitor cells retain the phenotype of the original tissue that was exposed to in-vivo inflammation: evidence for a suppressed chondrogenic differentiation potential of the cells. *Inflamm Res.* 2012 Jun;61(6):599-608.
77. Ando W, Fujie H, Moriguchi Y, Nansai R, Shimomura K, Hart DA, Yoshikawa H, Nakamura N. DETECTION OF ABNORMALITIES IN THE SUPERFICIAL ZONE OF CARTILAGE REPAIRED USING A TISSUE ENGINEERED CONSTRUCT DERIVED FROM SYNOVIAL STEM CELLS. *Eur Cell Materials* 24: 292-307, 2012.
78. Moriguchi Y, Tateishi K, Ando W, Shimonura K, Yonetani Y, Tanaka Y, Kita K, Hart D. A., Gobbi A, Shino K, Yoshikawa H, Nakamura N. Repair of meniscal lesions using a scaffold-free tissue-engineered construct derived from allogenic synovial MSCs in a miniature swine model. *Biomaterials*, in press
79. Oya K, Aok S, Shimomura K, Sugita N, Suzuki K, Nakamura N, Fujie H. Morphological Observations of Mesenchymal Stem Cell Adhesion to a Nanoperiodic-Structured Titanium Surface Patterned Using Femtosecond Laser Processing. *Jpn. J. Appl. Phys.* (2012) 51:125203-1-7.
80. Shetty A.A., Kim S-J., Nakamura N., Brittberg M (Ed.). *Techniques in Cartilage Repair Surgery* Springer. 385 pages. New York, 2014.
81. Gobbi A., Joao Espregueira-Mendes, Nakamura N. (Ed.). *The Patellofemoral Joint State of Art in Evaluation and Management* Springer 287 pages. New York, 2014.
82. Nakamura N., Zaslav K., Erggelet C. (Guest Ed.). Fu F. (Ed.). *Cartilage Oper Techniques in Orthopaedics Vol.24*, Elsevier 60pages. Philladerphia, 2014
83. Shimomura K, Ando W, Yoshikawa H, Nakamura N. A Scaffold-Free Mesenchymal Stem Cells-based Implant to Repair Three Dimensional Chondral Lesion. (Ed.) Shetty A A, Kim S-J, Nakamura N, Brittberg M. *Techniques in Cartilage Repair Surgery*. Springer 2014
84. Nakamura N, Rodeo S, Allini M., Maher S, Madry H, Erggelet C. *Physiology and Pathophysiology of Musculoskeletal Tissues*. Miller M.D., Thompson S.R. (Ed.) DeLee&Drez Orthopaedic Sports Medicine Fourth Edition Elsevier, 2014
85. Toritsuka Y, Yamada Y, Nakamura N, ShinoK, Lateral Patellar Dislocation: Pathomechanism and Treatment Gobbi A, Mendes J, Nakamura N. (Ed.) *The Patellofemoral Joint*. Pp67-78. Springer 2014
86. Shimomura K., Ando W., Yoshikawa H., Nakamura N. A scaffold-free Mesenchymal Stem Cells-Based Implant to Repair a Three Dimensional Chondral Lesion. Shetty A.A., Kim S-J., Nakamura N., Brittberg M (Ed.). *Techniques in Cartilage Repair Surgery* pp187-204. Springer. 2014.
87. Gobbi A., Kumar A., Karnatzikos G., Nakamura N. The Future of Cartilage Repair Surgery. Shetty A.A., Kim S-J., Nakamura N., Brittberg M (Ed.). *Techniques in Cartilage Repair Surgery* pp369-376. Springer. 2014.

88. Shimomura K, Moriguchi Y, Murawski CD, Yoshikawa H, Nakamura N. Osteochondral tissue engineering with biphasic scaffold: Current strategies and techniques. *Tissue Eng Part B Rev.* 2014 Jan 14. [Epub ahead of print]
89. Ando W, Kutcher JJ, Kurawetz R, Sen A, Nakamura N, Frank CB, Hart DA Clonal analysis of synovial fluid stem cells to characterize and identify stable mesenchymal stromal cell/mesenchymal progenitor cell phenotypes in a porcine model: a cell source with enhanced commitment to the chondrogenic lineage. *Cytotherapy* 2014 Feb Epub ahead of print
90. Amano H, Iwahashi T, Suzuki T, Mae T, Nakamura N, Sugamoto K, Shino K, Yoshikawa H, Nakata K. Analysis of displacement and deformation of the medial meniscus with a horizontal tear using a three-dimensional computer model. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2014 Mar 15. [Epub ahead of print]
91. Sakai T, Koyanagi M, Nakae N, Kimura Y, Sanada Y, Nakamura N, Nakata K. Evaluation of a new quadriceps strengthening exercise for the prevention of secondary cartilage injury in patients with pcl insufficiency: comparison of tibial movement in prone and sitting positions during the exercise. *Br J Sports Med.* 2014 Apr;48(7):656.
92. Shimomura K., Moriguchi, Y., Ando, W, Nansai, R., Fujie, H., Hart, D.A., Gobbi, A., Kita, K., Horibe, S, Shino, K., Yoshikawa, H., Nakamura, N. Osteochondral Repair Using a Scaffold-Free Tissue-Engineered Construct Derived from Synovial Mesenchymal Stem Cells and a Hydroxyapatite-Based Artificial Bone. *Tissue Eng Part A.* 2014 Mar 21. [Epub ahead of print]
93. Nakamura N., Hui J., Koizumi K., Yasui Y., Nishii T., Lad D., Karnatzikos G, Gobbi A. Stem Cell Therapy in Cartilage Repair- Culture-free and Cell Culture-based Methods – *Oper Tech Orthop.* 24:54-60, 2014 i
94. Kita K, Tanaka Y, Toritsuka Y, Yonetani Y, Kanamoto T, Amano H, Nakamura N, Horibe S. Patellofemoral chondral status after medial patellofemoral ligament reconstruction using second-look arthroscopy in patients with recurrent patellar dislocation. *J Orthop Sci.* 2014 Aug 8. [Epub ahead of print]
95. Shimomura K, Kanamoto T, Kita K, Akamine Y, Nakamura N, Mae T, Yoshikawa H, Nakata K. Cyclic compressive loading on 3D tissue of human synovial fibroblasts upregulates prostaglandin E2 via COX-2 production without IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$ . *Bone Joint Res.* 2014 Sep;3(9):280-8. doi: 10.1302/2046-3758.39.2000287.
96. Gobbi A, Chaurasia S, Kamatzikos G, Nakamura N. Matrix-induced Autologous Chondrocyte Implantation versus Multipotent Stem Cells for the Treatment of Large Patellofemoral Chondral Lesions: A Non-randomized Prospective Trial. *Cartilage in Press.*
97. 間葉系幹細胞由来組織再生材料と人工骨補填材による軟骨修復, 中村亮介, 望月翔太, 中村憲正, 藤江裕道, *臨床バイオメカニクス* 35, 381-385, 2014.
98. 組織再生材料 (TEC) /コラーゲン複合体の引張特性, 池谷基志, 大家 溪, 鈴木大輔, 小倉孝之, 小山洋一, 杉田憲彦, 中村憲正, 藤江裕道, *臨床バイオメカニクス* 35, 401-405, 2014.
99. ナノ周期構造上で作製した幹細胞自己生成組織 (scSAT) の引張特性, 谷 優樹, 大家 溪, 杉田憲彦, 中村憲正, 藤江裕道, *臨床バイオメカニクス* 35, 407-411, 2014.
100. Thermo-responsive Reversible Phase-transition of Alginate Based Semi-IPN Gel through Self-assembly of Interpenetrated Elastin-Like Polypeptide. Daisuke Matsukuma, Hidenori Otsuka, *Chem. Lett.*, in press. Advance Publication: <http://www.journal.csj.jp/cl-article/cl-ap-140848>.
101. Self-Assembly of Poly(ethylene glycol)-block-Polypyridine Copolymer into Micelles and at Silica Surface: Effect of molecular architecture on Silica Dispersion. Hidenori Otsuka, Daisuke Matsukuma, Taketomo, Sanbai, Yusuke Ikenaga, *Colloid Polym. Sci.*, 292, 291–300, 2014. (DOI 10.1007/s00396-013-3062-2)
102. Amphiphilic Copolymer of Poly(ethylene glycol)-block-Polypyridine; Synthesis, Physicochemical Characterization, and Adsorption onto Silica Nanoparticle. Daisuke Matsukuma, Yukie Maejima, Yusuke Ikenaga, Taketomo Sanbai, Koji Ueno, and Hidenori Otsuka, *J. Nanosci. Nanotechnol.*, 14(9), 6774-6780, 2014.
103. Highly Robust Protein Production by Coculture of CHO Spheroids Layered on Feeder Cells in Serum-Free Medium. Koichi Kutsuzawa, Toshihiro Suzuki, Hidehiro Kishimoto, Akiichi Murakami, Takachika Azuma, Ryo Abe, Hidenori Otsuka. *Colloid Polym. Sci.*, 292, 839-848, 2014. (DOI: 10.1007/s00396-013-3093-8)



104. Contribution of Fibroblasts Cultured on 3D Silica Nonwoven Fabrics to the Co-cultured Hepatocytes Function. Hidenori Otsuka, Kohei Sasaki, Saya Okimura, Masako Nagamura, Rie Watanabe, Masaaki Kawabe, Chem. Lett., 43, 343–345, 2014.
105. Carbohydrate-Based Amphiphilic Diblock Copolymers With Pyridine for the Sensitive Detection of Protein Binding. Hidenori Otsuka, Toshiya Hagiwara, Sayuri Yamamoto, J. Nanosci. Nanotechnol., 14(9), 6764-6773, 2014.
106. Micropatterned Co-culture of Hepatocyte Spheroids Layered on Non-parenchymal Cells to Understand Heterotypic Cellular Interactions. Hidenori Otsuka, Kohei Sasaki, Masako Nagamura, Yuichi Nakasone. Sci. Technol. Adv. Mater., 14(6), 065003, 2013. Selected as highlights paper in 2013.
107. Label-free and noninvasive monitoring of cell differentiation on spheroid microarray. Hidenori Otsuka, Masako Nagamura, Akie Kaneko, Koichi Kutsuzawa, Toshiya Sakata. IEICE Trans. Electron., Vol.E96-C, No.3, 353-357, 2013.
108. Multiarray formation of CHO spheroids cocultured with feeder cells for highly efficient protein production in serum-free medium. Koichi Kutsuzawa, Chihiro Takahashi, Ryohei Sato, Toshihiro Suzuki, Hidehiro Kishimoto, Akiichi Murakami, Takachika Azuma, Ryo Abe, Hidenori Otsuka, J. Nanosci. Nanotechnol., Volume 13, Number 1, 2013, 229-235.
109. Physicochemical characterization of the comb-type Pyridine-co-PEG copolymer at the interface, Hidenori Otsuka, Masayuki Fukaiishi, Takashi Ishizuka, Yoshihiro Saito, J. Nanosci. Nanotechnol., Volume 13, Number 1, 2013, 537-544
110. Low voltage pulse application to biological cells. Hidenori Otsuka, Saya Okimura, Masako Nagamura, Daisuke Matsukuma, Koichi Kutsuzawa, Naoki Matsuda, Hirotaka Okabe. IEICE Trans. Electron., Vol.E96-C, No.3, 348-352, 2013.
111. 生体適合性を有する界面形成高分子とその医療応用、大塚英典、石塚崇、高橋理一、IEICE Technical Report, 2013, SDM2013-17, OME203-17(2013-04), 81-84.
112. Chondrocyte Spheroids on Microfabricated PEG Hydrogel Surface and Their Noninvasive Functional Monitoring, Hidenori Otsuka, Masako Nagamura, Akie Kaneko, Koichi Kutsuzawa, Toshiya Sakata, Yuji Miyahara, Sci. Technol. Adv. Mater., 13 (6) 064217, 2012. (doi:10.1088/1468-6996/13/6/064217)
113. PEGylated nanoparticles for biological and pharmaceutical applications. Hidenori Otsuka, Yukio Nagasaki, Kazunori Kataoka, Adv. Drug Deliv Rev., 64, 2012, 246–255.
114. Effect of Low Voltage Pulse on Cell Elimination. Hidenori Otsuka, Saya Okimura, Masako Nagamura, Daisuke Matsukuma, Koichi Kutsuzawa, Naoki Matsuda, Tatsuro Nakashima, Hirotaka Okabe. Chem. Lett., 2012, 41(12), 1636-1638.
115. Highly efficient production of therapeutic protein by 3D cell culture system using CHO cell spheroid on feeder cells. K. Kutsuzawa, H.Otsuka. Chemical Industry 2012,63 (9), 62(718)-67(723).
116. Medical application of inorganic nanoparticles. Kutsuzawa Koichi, Akaike Toshihiro, Otsuka Hidenori, J. Jpn. Soc. Colour Mater. 2012, 85 (7), 283-288.
117. Hepatocyte Spheroids Underlayered with Nonparenchymal Cells for Biomedical Applications. Yuichi Nakasone, Masashi Yamamoto, Tetsuya Tateishi, Hidenori Otsuka, IEICE Trans. Electron., 2011, Vol.E94-C, No.2, 176-180.
118. 細胞接着とその機能を制御する表面機能化技術, 大塚英典, ファインケミカル, Vol.40, No.6, 2011.
119. Polymer-Stabilized Nanoparticles and Their Dispersion Properties. Yoshihiro SAITO, Hidenori OTSUKA, J. Jpn. Soc. Colour Mater., 84(1), 12–17, 2011.
120. Nanofabrication of Nonfouling Surfaces for Micropatterning of Cell and Microtissue. Otsuka, H. Molecules 2010, 15(8), 5525-5546.
121. 細胞の3次元自己組織化材料、大塚英典、化学工業, vol.61, no.1, pp.14-20, 2010.

122. Strategies of Metal Nanoparticles for Nanobiology, Daisuke Matsukuma, Hidenori Otsuka, in Encyclopedia of Biocolloid and Biointerface Science, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, in press.
123. Micropatterning of cell aggregate in three dimension for in vivo mimicking cell culture, Hidenori Otsuka, in Colloid and Interface Science in Pharmaceutical Research and Development, Elsevier, ISBN: 978-0-444-62614-1, Chapter 11, Pages 223-241, 2014/8/8.
124. PEGylation for biocompatible surface, Daisuke Matsukuma, Hidenori Otsuka, in Colloid and Interface Science in Pharmaceutical Research and Development, Elsevier, ISBN: 978-0-444-62614-1, Chapter 13, Pages 261-283, 2014/8/8.
125. 第2章5節：グラフト処理による粉体表面の親水・疎水性コントロール、大塚英典、「粉・粉体の構造制御、表面処理とプロセス設計」、技術情報協会、2013年9月30日。
126. 金ナノ粒子による診断と治療（第3章第2節, p89-100）, 細胞を使った診断など（第3章第4節, p106-116）, 大塚英典, 命を守る材料：人工血管から再生医療の最先端へ, 東京理科大学出版センター 編, 東京書籍 2013（東京理科大学坊っちゃん科学シリーズ；3）.
127. 生分解性・生体適合性を有する複合材料, 大塚英典, 第5編, 第4章, 第16節, 先端バイオマテリアル, pp.486-492, エヌティーエス, 2012年6月15日。
128. (31 JAN 2012) Surface Organization of Poly (Ethylene Glycol) (PEG)-Based Block Copolymers for Biomedical Applications; Otsuka, H., in Electrical Phenomena at Interfaces and Biointerfaces: Fundamentals and Applications in Nano-, Bio-, and Environmental Sciences (ed H. Ohshima), John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA. doi:10.1002/9781118135440.ch46, 801-814.
129. (31 JAN 2012) PEGylated Nanoparticles for Biological and Pharmaceutical Applications; Otsuka, H., in Electrical Phenomena at Interfaces and Biointerfaces: Fundamentals and Applications in Nano-, Bio-, and Environmental Sciences (ed H. Ohshima), John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA. doi:10.1002/9781118135440.ch47, 815-838.
130. 4.2.3 g. 光学顕微鏡（共焦点法）, 大塚英典, 日本分析化学会編「分析化学便覧」第4章 機器分析法, pp.203～206, 2011年9月。
131. 第5章：技術展望ーバイオチップの将来技術、第10節：高分子表面の微細加工技術とスフェロイドアレイ、大塚英典、石塚崇、中曽根佑一、バイオチップ実用化ハンドブック、エヌティーエス、pp.564-570, 2010年4月。
132. A. Moriya, P. Shen, Y. Ohmukai, T. Maruyama, H. Matsuyama, Reduction of Fouling on Poly(lactic acid) Hollow Fiber Membranes by Blending with Poly(lactic acid)-Polyethylene glycol- Poly(lactic acid) Triblock Copolymers, *J. Membr. Sci.*, **415-416**, 712-717 (2012).
133. P. Shen, A. Moriya, S. Rajabzadeh, T. Maruyama, H. Matsuyama, Improvement of the Antifouling Properties of Poly (lactic acid) Hollow Fiber Membranes with Poly (lactic acid)-polyethylene Glycol-poly (lactic acid) Copolymers. *Desalination*, **325**, 37-39 (2013).

## 【外部発表】

### (a) 学会発表・講演

番号	発表等
1	星 和人、高戸 毅 インプラント型再生軟骨の臨床応用 第 4 回橋渡し研究カンファレンス 2010・11・11 東京都港区
2	浅輪 幸世、坂本 朋昭、古村 眞、渡邊 真、西澤 悟、高澤 豊、高戸 毅、星 和人 ビーグル自家再生軟骨移植モデルにおける生分解性ポリマー多孔体の検討 第 29 回日本運動器移植・再生医学研究会 2010/9/25 京都 第 29 回日本運動器移植・再生医学研究会プログラム抄録集 2010 P40
3	Kanazawa S, Nishizawa S, Takato T, Hoshi K. Glial Fibrillary Acidic Protein Maintains Nuclear Morphology And Supports the Resistance to Severe Mechanical Stress in the Chondrocytes of Elastic Cartilage. 9st International Cartilage Repair Society 2010.9.26-29. Sitges, Barcelona, Spain
4	Fujihara Y, Takato T, and Hoshi K. Chondrocytes could suppress the viability of macrophages, modulating tissue reactions in tissue-engineered cartilage. Regulatory Myeloid Cells. Oct 21-24, 2010. VA, USA
5	Fujihara Y, Iwata K, Ogasawara T, Takato T, and Hoshi K Fas ligand on chondrocytes could worsen viability

	of macrophages, modulating tissue reactions in tissue-engineered cartilage. 14th International Congress of Immunology. Aug 22-27, 2010. Kobe, Japan. Int immunol 2010. (Suppl 1) iii35.
6	西澤 悟、金澤 三四朗、永田 悟、高戸 毅、星 和人 培養耳介軟骨細胞の品質管理におけるグリア線維性酸性タンパクの有用性 第 10 回再生医療学会総会 2011・3・1-2 東京都新宿区 第 10 回再生医療学会総会 プログラム・抄録集 P176
7	金澤三四朗, 西澤悟, 高戸毅, 星和人 軟骨基質産生の指標となりうるグリア線維性酸性タンパクの耳介軟骨細胞における役割 第 10 回再生医療学会総会 2011・3・1-2 東京都新宿区 第 10 回再生医療学会総会 プログラム・抄録集 P176
8	藤原夕子、高戸 毅、星 和人 耳介軟骨細胞における Fas ligand の発現メカニズムの検討と再生軟骨移植への応用 第 10 回再生医療学会総会 2011・3・1-2 東京都新宿区 第 10 回再生医療学会総会 プログラム・抄録集 P176
9	藤原夕子、星 和人、高戸 毅 再生軟骨組織における免疫特権因子の発現と機能 第七回医工連携研究会 2011・2・2 東京都文京区 第七回医工連携研究会プログラム P4
10	Kazuto Hoshi Human cultured chondrocytes and tissue stem cells for tissue engineering of permanent cartilage ICRS 2010 Stem Cells for Cartilage Repair 2010, 9, 27 Barcelona, Spain Session 7.0 Plenary
11	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
12	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
13	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
14	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 日-22 日 タワーホール船堀, 東京
15	藤原夕子、高戸 毅、星 和人 軟骨細胞に発現する MIF は、再生軟骨組織におけるマクロファージの局在制御を介して、軟骨成熟に貢献する 第 40 回日本免疫学会学術集会 2011/11/27 千葉 2011 日本免疫学会総会・学術集会記録 P40
16	Takato T, Mori Y, Saijo H, Seto I, Kanno Y, Kurabayashi K, Sugiyama M, Susami T, Ohkubo K, Okayasu 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 2011.8.3-5. Singapore
17	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
18	高戸毅 会長口演 今後の臨床展開が期待される骨軟骨再生医療 第 12 回日本再生医療学会総会 2012 年 3 月 22 日 パシフィコ横浜 神奈川
19	星和人 「宿主側の因子を再生に活用する」シンポジウム 移植母床側の生体内因子を活用した自律成熟型軟骨再生デバイスの研究開発 第 12 回日本再生医療学会総会 2012 年 3 月 23 日 パシフィコ横浜 神奈川
20	星和人 「再生医療と生殖補助医療との相互補完は可能かー生殖補助医療の現状に学ぶ」ワークショップ 再生医療と生殖補助医療との比較 2012 年 3 月 22 日 パシフィコ横浜 神奈川
21	藤原夕子 再生軟骨移植における組織反応の解明と、その分子機構を活用した軟骨再生医療の臨床展開 2012 年 3 月 21 日 パシフィコ横浜 神奈川
22	星 和人 生分解性ポリマー足場素材を用いたインプラント型再生軟骨の研究開発と臨床導入 2012 年 3 月 21 日 パシフィコ横浜 神奈川
23	宇都さくら 近交系ミニプタ iPS 細胞移植による同系ミニプタ膝関節骨・軟骨複合欠損モデルの骨・軟骨再生 2012 年 3 月 22 日 パシフィコ横浜 神奈川
24	西澤 悟 新規に開発したトレーサビリティシステムによる再生組織作製のためのヒト細胞培養工程の作業効率化 2012 年 3 月 23 日 パシフィコ横浜 神奈川
25	稲木涼子 再生軟骨組織の形態維持機構におけるペリオスチンの作用解明 2012 年 3 月 23 日 パシフィコ横浜 神奈川
26	松山真理子 3次元再生軟骨移植における p53 の機能検討 2012 年 3 月 23 日 パシフィコ横浜 神奈川
27	浅輪幸世 合成ペプチドを活用した新規ハイドロゲルの軟骨再生における有効性 2012 年 3 月 23 日 パシフィコ横浜 神奈川
28	Takato T : Application of bone and cartilage regenerative medicine in oral and maxillofacial areas. The 4th Congress of the World Union of Wound Healing Societies 2012, September 2-6 ,Yokohama, Japan, PACIFICO YOKOHAMA
29	Fujihara Y, Takato T, Hoshi K : Chondrocytes suppress tissue reactions in tissue-engineered cartilage through induction of immune privilege. 3rd TERMIS World Congress 2012, September 5-8, 2012, Vienna, Austria, Hofburg Congress Center

30	Takato T : The Present and Future of Bone and Cartilage Regenerative Medicine in the Oral and Maxillofacial Area. XXI Congress of the European Association for Cranio-Maxillo- Facial Surgery, September 11-15 2012, Dubrovnik, Croatia, Under the Auspices of the President of the Republic of Croatia
31	Takato T, Clinical application of regenerative medicine in oral and maxillofacial areas. The Workshop for Medical and Dental Cooperation with Japan and Vietnam, Hanoi, Vietnam, November 23, 2013.
32	Takato T, Saijo H, Fujihara Y, Hoshi K, Treatment of Cleft Lip Nasal Deformity-From Birth to Adult-. The Workshop for Medical and Dental Cooperation with Vietnam & Japan, Hanoi, Vietnam November 23, 2013.
33	Takato T, Clinical application of bone and cartilage regenerative medicine. Seoul Symposium, Seoul, Korea, October 25, 2014.
34	Takato T, 2-Stage Surgery combining Maxillary Distraction with Mandibular Setback Osteotomies. Seoul Symposium, Seoul, Korea, October 25, 2014.
35	Takato T, Nanotechnological Approach for Cartilage Regenerative Medicine. Frontiers in Nanomedicine and Imaging Symposium, Lausanne, Switzerland, Ecole Polytechnique Federale de Lausanne (EPFL) , Jun. 22, 2013.
36	Kazuto Hoshi, Clinical Application of Tissue-engineered Cartilage in Craniofacial Areas, 21st International Conference on Oral and Maxillofacial Surgery, Palau de Congressos de Catalunya Barcelona, Spain, Oct. 13, 2013.
37	高戸毅, 粉末積層造形を活用した新規人工骨の取り組みと最新動向及び今後の展開, 「次世代積層造形装置を活用した金属製品・金型/砂型製作」セミナー, メディアボックス会議室, 東京. Dec. 12, 2013.
38	高戸毅, 口唇口蓋裂の 22 世紀治療ー出生から成人までの治療・再生軟骨治療などー口友会 秋の例会 医療講演会, 国立オリンピック記念青少年総合センター, 東京, Nov. 2, 2013.
39	高戸毅, 再生医療の現状と展望, 日本総合医療健康医療学会, 東京大学山上会館, 東京, Oct. 14, 2013
40	高戸毅, チタンメッシュトレイを用いた顎骨再建. 第 58 回 (公社) 日本口腔外科学会総会・学術大会, 福岡国際会議場, 福岡, Oct. 11, 2013.
41	高戸毅, 学融合が拓く未来の医療. 疾患生命工学センター発足 10 周年記念シンポジウム, 東京大学伊藤国際学術研究センター, 東京, Sep. 25, 2013.
42	高戸毅, あごの骨と軟骨の再生医療 歯科の明るい未来, 第 29 回医学生物学電子顕微鏡技術学会学術講演会, 神奈川歯科大学, 神奈川, Jun. 9, 2013.
43	高戸毅, 骨・軟骨再生に関する基礎および臨床研究, 第 67 回 NPO 法人日本口腔科学学術集会, 栃木県総合文化センター, 栃木, May. 24, 2013.
44	星 和人, 自己組織化ペプチドを活用した次世代再生軟骨組織の研究開発, 第 13 回日本再生医療学会総会, 国立京都国際会館, 京都, Mar. 4, 2014.
45	星 和人, 軟骨の再生・再建ー軟骨の生態学的研究ー, 第 27 回日本軟骨代謝学会, 京都府医師会館, 京都, Mar. 1, 2014.
46	星 和人, 足場素材を導入した 3 次元再生軟骨の研究開発, 第 16 回ヒューマンサイエンス総合研究ワークショップ, 東京, Dec. 26, 2013.
47	星 和人, 生分解性ポリマーを用いた軟骨再生医療の研究開発, 第 30 回高分子研究会講座, 東京大学生産技術研究所, 東京, Nov. 27, 2013.
48	星 和人, 足場素材を用いた軟骨再生医療の新展開, 第 14 回再生医療の実用化に関するニーズ発表会, 神戸臨床研究情報センター, 神戸, Oct. 11, 2013.
49	Abe M, Yamashita S, Mori Y, Abe T, Saijo H, Ushijima T, Takato T. Identification of novel methylation-silenced genes in oral squamous cell carcinomas. AACR Annual meeting 2014, San Diego, CA, USA, April, 2014.
50	Kanke K, Masaki H, Saito T, Komiyama Y, Hojo H, Lichtler A, Nakauchi H, Takato T, Chung UI and Ohba S: Stepwise differentiation of pluripotent stem cells into osteoblasts using four small molecules under serum-free and feeder-free conditions. ISSCR (The International Society for Stem Cell Research) 12th Annual Meeting, June 18-21st, 2014, Vancouver, British Columbia, Canada, Vancouver Convention Centre
51	Sugiyama M, Saijo H, Suenaga H, Mori Y, Hoshi K, Takato T. : Clinical experiences of trisomy 18 with cleft lip and palate. AAOMS September 8-13, 2014 Hawaii Convention Center, Honolulu.
52	Kitaura Y, Hojo H, Komiyama Y, Takato T, Chung UI, Ohba S. : Gli1 haploinsufficiency disrupts postnatal bone homeostasis under physiological and pathological conditions. 2014 annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research, September 12-15, 2014, Houston, Texas, USA, George R. Brown Convention Center
53	CLEFTS USING THE TWO-STAGE SURGERY COMBINING MAXILLARY DISTRACTION WITH MANDIBULAR SETBACK OSTEOTOMIES, ICPF Workshop 2014, September 9-12, 2014, Ulaanbaatal, Mongolia
54	Takato T, Fujihara Y, Hoshi K. Preclinical and clinical research on bone and cartilage regenerative medicine in oral and maxillofacial region. 7th World Congress on Preventive and Regenerative Medicine (7th WCPRM), November 4 - 7 2014, Taipei, Taiwan
55	Hoshi K. Three-dimensional tissue-engineered cartilage using biodegradable polymers. 2014 Cold Spring Harbor Meeting, November 7 2014, Suzhou China.

56	Hoshi K. Clinical application of implant-type tissue-engineered cartilage for cleft lip-nose deformity. The 5th Hosa Debtal Conference. November 14 2014, Viet-Nam.
57	阿部雅修,森良之,安部貴大,末永英之,古賀陽子,西條英人,星和人,高戸毅:口腔扁平上皮癌における新規サイレンシング遺伝子の同定および既知がん遺伝子・がん抑制遺伝子の変異との関連性についての検討. 第 68 回 NPO 法人日本口腔科学会学術大会 2014 年 5 月 7-9 日 京王プラザホテル, 東京
58	佐藤稔久,末永英之,杉山円,星和人,西條英人,森良之,高戸毅:下顎に発生した炎症性偽腫瘍の 1 例. 第 68 回 NPO 法人日本口腔科学会学術大会 2014 年 5 月 7-9 日 京王プラザホテル, 東京
59	松山真理子,藤原夕子,石橋牧子,星和人,高戸毅:培養軟骨細胞中の軟骨再生前駆細胞における軟骨再生の検証. 第 68 回 NPO 法人日本口腔科学会学術大会 2014 年 5 月 7-9 日 京王プラザホテル, 東京
60	菅野勇樹,森良之,西條英人,星和人,高戸毅:口腔外科手術(顎矯正手術)における自己フィブリン糊の使用. 第 62 回日本輸血・細胞治療学会総会. 2014 年 5 月 14-17 日, 奈良県新公会堂, 奈良
61	井口隆人,須佐美隆史,大久保和美,岡安麻里,内野夏子,上床喜和子,高橋直子,末永英之,高戸毅:唇顎口蓋裂患者の混合歯列における口蓋形態・上下顎骨関係と矯正歯科治療との関連性. 第 38 回日本口蓋裂学会学術大会・総会 2014 年 5 月 29-30 日 札幌コンベンションセンター, 札幌
62	澁川統代子,三古谷忠,片嶋弘貴,天願俊泉,須佐美隆史,佐藤嘉晃,松沢祐介,伊藤裕美,曾我部いづみ,山本栄治,新垣敬一,砂川元,戸塚靖則,鄭漢忠:片側完全唇顎口蓋裂児における咬合関係の評価-異なる治療プロトコールを行っている 3 施設間の比較-. 第 38 回日本口蓋裂学会学術大会・総会 2014 年 5 月 29-30 日 札幌コンベンションセンター, 札幌
63	須佐美隆史,森良之,大久保和美,杉山円,井口隆人,岡安麻里,内野夏子,上床喜和子,高橋直子,高橋路子,平野友紀子,菅野勇樹,末永英之,古賀陽子,西條英人,高戸毅:口唇口蓋裂患者に対する二段階上下顎移動術の効果と安定性-上顎骨延長法と下顎後方移動術の組み合わせ. 第 38 回日本口蓋裂学会学術大会・総会 2014 年 5 月 29-30 日 札幌コンベンションセンター, 札幌
64	井口隆人,須佐美隆史,長濱浩平,内野夏子,阿部雅修,末永英之,森良之,高戸毅:先端巨大症に伴う下顎前突を外科的矯正治療により改善した 2 症例. 第 24 回日本顎変形症学会総会・学術大会. 2014 年 6 月 10-11 日 アクロス福岡, 福岡
65	古賀陽子,森良之,藤居泰行,菅野勇樹,末永英之,安部貴大,西條英人,井口隆人,岡安麻里,大久保和美,須佐美隆史,高戸毅:下顎枝垂直骨切り術(IVRO)における近位骨片に関する偶発症の検討. 第 24 回日本顎変形症学会総会・学術大会. 2014 年 6 月 10-11 日 アクロス福岡, 福岡
66	大隈瑞恵,大塚亮,須佐美隆史,井口隆人,長濱浩平,西條英人,菅野勇樹,森良之,高戸毅:外科的矯正治療の保定中に進行性下顎頭吸収(PCR)を生じた骨格性下顎前突症例. 第 24 回日本顎変形症学会総会・学術大会 2014 年 6 月 10-11 日 アクロス福岡, 福岡
67	波田野典子,山越典雅,大木明子,高戸毅:硬軟口蓋腫瘍切除後の鼻咽腔閉鎖不全に対する上顎顎義歯の 1 例. 日本顎顔面補綴学会総会 2014 年 6 月 21 日-22 日 仙台市民会館, 宮城
68	高橋路子,平野友紀子,菌部友理恵,西條英人,須佐美隆史,高戸毅:口蓋裂を伴わない唇顎裂児の構音障害. 第 15 回日本語聴覚学会 2014 年 6 月 28-29 日 大宮ソニックシティ, 埼玉
69	平野友紀子,高橋路子,西條英人,須佐美隆史,高戸毅:東大病院における粘膜下口蓋裂の臨床的検討. 第 15 回日本語聴覚学会 2014 年 6 月 28-29 日 大宮ソニックシティ, 埼玉
70	藤原夕子,高戸毅,星和人:マクロファージのサブクラスが軟骨再生に与える影響. 第 35 回日本炎症・再生医学学会 2014 年 7 月 1-4 日 万国津梁館, 沖縄
71	安部貴大,立石晶子,小宮山雄介,波田野典子,細川瑠美子,阿部雅修,小笠原徹,高戸毅:顎関節を初発部位とする早期関節リウマチに対してエタネルセプトを用いた 1 例. 第 27 回日本顎関節学会総会 2014 年 7 月 19 日-20 日 九州大学医学部百年講堂(九州大学病院キャンパス内), 福岡
72	波田野典子,森良之,井之前貴雄,安部貴大,高戸毅:両側顎関節症を疑われたパーキットリンパ腫の 1 例. 第 27 回日本顎関節学会総会 2014 年 7 月 19 日-20 日 九州大学医学部百年講堂(九州大学病院キャンパス内), 福岡
73	五十嵐正樹,稲木涼子,阿部雅修,西條英人,星和人,高戸毅:下顎智歯の慢性齶蝕を原因とした Streptococcus mutans 菌血症による感染性心内膜炎の 1 例. 第 48 回 NPO 法人日本口腔科学会関東地方部会 2014 年 10 月 4 日 日本大学歯学部 2 号館 東京
74	紙本裕幸,阿部雅修,稲木涼子,安部貴大,西條英人,森良之,星和人,高戸毅:Streptococcus constellatus を主体とした歯性感染により敗血症を来した Cogan 症候群患者の 1 例. 第 48 回 NPO 法人日本口腔科学会関東地方部会 2014 年 10 月 4 日 日本大学歯学部 2 号館, 東京
75	阿部雅修,森良之,安部貴大,西條英人,星和人,高戸毅:口腔扁平上皮癌における新規不活化遺伝子の同定と癌関連遺伝子変異との関連性. 第 59 回日本口腔外科学会総会 2014 年 10 月 17-19 日 幕張メッセ, 千葉
76	稲木涼子,阿部雅修,森良之,菅野勇樹,安部貴大,西條英人,星和人,高戸毅:上唇に発生した Mammary Analogue Secretary Carcinoma の遺伝学的検討. 第 59 回日本口腔外科学会総会 2014 年 10 月 17-19 日 幕張メッセ, 千葉
77	小松紀子,末永英之,杉山円,高才東,細川瑠美子,波田野典子,西條英人,森良之,星和人,高戸毅:上顎線維骨病変の感染に続発した内顎動脈海綿静脈洞部巨大動脈瘤の 1 例. 第 59 回日本口腔外科学会総会

	2014年10月17-19日 幕張メッセ 国際会議場・国際展示場, 千葉
78	杉山円, 西條英人, 末永英之, 星和人, 森良之, 高戸毅: 18 トリソミーを伴った口唇口蓋裂に対する治療経験. 第59回日本口腔外科学会総会 2014年10月17-19日 幕張メッセ, 千葉
79	上床喜和子, 須佐美隆史, 大久保和美, 井口隆人, 岡安麻里, 内野夏子, 高橋直子[市川], 松林 幸枝, 高戸毅: 片側性唇顎口蓋裂患者におけるリングアーチの使用状況と前歯反対咬合治療における効果. 第73回日本矯正歯科学会大会 2014年10月20-22日 幕張メッセ 千葉
80	岡安麻里, 須佐美隆史, 大久保和美, 井口隆人, 内野夏子, 高橋直子[市川], 上床喜和子, 松林幸枝, 西條英人, 森良之, 高戸毅: 口唇口蓋裂患者における二次的顎裂部骨移植の長期結果. 第73回日本矯正歯科学会大会 2014年10月20-22日 幕張メッセ 千葉
81	高橋直子[市川], 須佐美隆史, 大久保和美, 井口隆人, 岡安麻里, 内野夏子, 上床喜和子, 松林 幸枝, 西條英人, 森良之, 高戸毅: 東京大学医学部附属病院における Hemifacial Microsomia に対する矯正歯科治療の実態調査. 第73回日本矯正歯科学会大会 2014年10月20-22日 幕張メッセ 千葉
82	高橋(市川)直子, 須佐美隆史, 大久保和美, 井口隆人, 岡安麻里, 内野夏子, 上床喜和子, 松林幸枝, 西條英人, 高戸毅: 東京大学医学部附属病院において矯正歯科診療を受けた Hemifacial Microsomia 患者の実態調査 第32回日本顎蓋顎顔面外科学会学術集会 2014年11月6日・7日 大阪市中央公会堂 大阪
83	西條英人, 杉山円, 菅野勇樹, 高戸毅: 新規チタンメッシュと腸骨海綿骨細片(PCBM)を用いた上顎歯槽骨再建. 第18回日本顎顔面インプラント学会総会・学術大会 2014年11月29-30日 ビッグハート出雲, 島根
84	杉山円, 菅野勇樹, 西條英人, 高戸毅: 唇顎口蓋裂症例の口腔前庭拡張術におけるポリグリコール酸シートとフィブリン糊の使用経験. 第18回日本顎顔面インプラント学会総会・学術大会 2014年11月29-30日 ビッグハート出雲, 島根
85	井之前貴雄, 安部貴大, 阿部雅修, 波田野典子, 細川瑠美子, 飯田このみ, 茂木立香, 西條英人, 星和人, 坂下英明, 高戸毅: 下顎骨半側切除を行った類腱線腫瘍の1例. 第198回(公社)日本口腔外科学会関東支部学術集会 2014年12月6日 鶴見大学記念館 記念ホール, 神奈川
86	高戸毅: メッシュトレーを用いた頭蓋顎顔面再建と今後の展望. ウルトラフレックスメッシュを用いたインプラント植立のための顎骨再建. 第68回NPO法人日本口腔科学会学術大会(ランチョンセミナー) 2014年5月8日 京王プラザホテル, 東京
87	高戸毅: 硬組織再建とインプラント. 第17回顎顔面手術技研究会 2014年5月8日 京王プラザホテル, 東京
88	高戸毅: インプラント埋入を目指した顎骨再建. デンタルセミナー例会(第586回) 2014年5月24日 中国料理 南国酒家 原宿店(本館), 東京
89	高戸毅: 骨軟骨再生医療による顎顔面形態の再建. 第31回日本顎顔面補綴学会総会・学術大会(シンポジウム) 2014年6月21日 仙台市民会館, 宮城
90	高戸毅: ウルトラフレックスメッシュを用いたインプラント植立のための顎骨再建. 第31回日本顎顔面補綴学会総会・学術大会(ランチョンセミナー) 2014年6月21日 仙台市民会館, 宮城
91	高戸毅: 再生医療が拓く未来の医療. 鈴木歯科医院講演会 2014年7月5日, 秋田
92	高戸毅: 歯槽骨・顎骨および軟骨再生. 第42回教育研修会(2014年口腔四学会合同研修会) 2014年7月27日 大阪大学 楠葉学舎講堂, 大阪
93	高戸毅: 美容外科領域での細胞治療について. 富士フィルム講演会 2014年7月29日 富士フィルム 六本木本社, 東京
94	高戸毅: インプラント埋入を目指した顎骨再建. 日本先進インプラント医療学会 2014年8月23日 一橋大学一橋講堂, 東京
95	高戸毅: これからの再生臓器組織開発. 日本再生医療公開フォーラム エピローグ「これからの再生医療」 2014年9月28日 国際フォーラム, 東京
96	高戸毅, 藤原夕子, 金澤三四朗, 星和人: 3Dプリンターによる外科用インプラントの創生. 特定非営利活動法人口腔医科学会 2014年10月5日 テレコムセンタービル東棟20階 会議室2, 東京
97	高戸毅: 「口唇口蓋裂の治療 UP to Date」 - 口腔外科の立場から - . 第26回(一社)日本小児口腔外科学会総会 2014年11月8日 ホテルサンシャイン宇都宮, 栃木
98	高戸毅, 藤原夕子, 金澤三四朗, 星 和人: 3Dプリンターによる外科用インプラントの創生. 第76回日本臨床外科学会総会 2014年11月21日 郡山市民文化センター, 福島
99	星 和人: iPS細胞を用いたティッシュエンジニアリング型軟骨再生医療の新展開. 第68回NPO法人日本口腔外科学会学術集会 2014年5月9日 京王プラザホテル, 東京
100	星 和人: 唇裂鼻変形に対するインプラント型再生軟骨臨床展開. 2014年5月30日 第38回日本口蓋裂学会総会・学術集会 札幌コンベンションセンター, 札幌
101	星 和人: 足場素材を用いた軟骨再生医療の新展開. 2014年10月10日 第29回日本整形外科学会基礎学術集会 城山ホテル, 鹿児島
102	星 和人: 足場素材を用いた軟骨再生医療の新展開. 2014年11月18日 第36回バイオマテリアル学会 タワーホール船堀, 東京
103	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

104	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
105	Nakamura N, Evidence based-medicine in cartilage repair. The 8th International Forum on Orthopaedic Sports Medicine and Arthroscopic Surgery, April 28, 2011, Shanghai, China
106	Nakamura N, Stem cell therapy in Orthopaedics. The 8th International Forum on Orthopaedic Sports Medicine and Arthroscopic Surgery, April 28, 2011, Shanghai, China
107	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
108	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
109	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
110	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
111	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
112	Nakamura N, Basic research on cartilage regeneration in sports medicine. ‘Recent updates’ ICRS Beijing 2011, September 16, 2011, Beijing, China
113	Nakamura N, Future of Cartilage repair. ICRS Beijing 2011, September 16, 2011, Beijing, China
114	Nakamura N, Meniscus repair, replace, regenerate? ICRS Beijing 2011, September 16, 2011, Beijing, China
115	Nakamura N, Where are we and where we go? New perspective in cartilage repair in Asia ICRS Beijing 2011, September 16, 2011, Beijing, China
116	Nakamura N, Synovial stem cell-based therapy in chondral lesions. 1st Annual Congress on Stem Cell Research September 28, 2011, Spanca, Turkey
117	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
118	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
119	Nakamura N, Evidence-based cell-based therapy in chondral lesions A systematic review. 34th Singapore Orthopaedic Association Annual Scientific Meeting October 13, 2011, Singapore
120	森口悠、下村和憲、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
121	Nakamura N, Cell-based therapy in chondral lesions. –Evidence-based Assessment– 11th DKOU (German Orthopaedic Association Annual meeting), October 26, 2011, Berlin, Germany
122	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
123	Nakamura N, Classification of Chondral lesions. 1st International Congress of Indian Cartilage Society. November 13, 2011, New Delhi, India
124	Nakamura N, Long term results of ACI vs Microfracture. 1st International Congress of Indian Cartilage Society. November 13, 2011, New Delhi, India
125	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
126	Annual meeting of Orthopaedic Research Society 2012, San Francisco, February 5, 2012 Shimomura K, Moriguchi Y, Ando W, Nansai R, Susa T, Imade K, Mochizuki S, Fujie H, Kita K, Mae T, Nakata K, Shino K, Yoshikawa H, Nakamura N Osteochondral repair using a novel biphasic implant made of scaffold-free tissue engineered construct derived from synovial mesenchymal stem cells and hydroxyapatite-based artificial bone.
127	International Cartilage Repair Society 2012, Montreal, May 12, 2012 Moriguchi Y, Shimomura K, Teramura T, Ando W, Sakaue M, Hasegawa H, Sugita N, Shino K, Yoshikawa H, Nakamura N
128	Development of scaffold-free tissue-engineered construct (TEC) with chondrogenic differentiation capacity using rabbit embryonic stem cell-derived mesenchymal stem cells.
129	International Cartilage Repair Society 2012, Montreal, May 12, 2012 K. Shimomura, K. Kita, T. Kanamoto, N. Nakamura, S. Miyamoto, T. Mae, T. Matsuo, H. Yoshikawa, K. Nakata Prostaglandin E2 upregulation by cyclic compressive loading on 3-D tissue of human synovial fibroblasts via COX-2 and IL-1 receptor signal pathway.
130	International Cartilage Repair Society 2012, Montreal, May 12, 2012 Shimomura K, Moriguchi Y, Ando W, Nansai R, Susa T, Imade K, Mochizuki S, Fujie H, Kita K, Mae T, Nakata K, Yoshikawa H, Nakamura N Osteochondral repair using a novel biphasic implant made of scaffold-free tissue engineered construct derived from synovial mesenchymal stem cells and hydroxyapatite-based artificial bone.
131	International Society for the Study of the Lumbar Spine 2012, Amsterdam, May 28, 2012 Moriguchi Y, Ikuta K, Iwasaki M, Yoshikawa H, Nakamura N Tissue engineered construct (TEC) prevents disc degeneration after nucleotomy in a rat model.
132	World Forum for Spine Research 2012, Helsinki, June 20, 2012 Moriguchi Y, Ikuta K, Nakamura N Tissue



	engineering construct (TEC) prevents disc degeneration after nucleotomy in a rat model
133	3rd TERMIS Congress, Vienna, September 8, 2012 Moriguchi Y, Ikuta K, Nakamura N Tissue engineering construct (TEC) prevents disc degeneration after nucleotomy in a rat model
134	第 11 回日本再生医療学会、横浜 平成 24 年 6 月 12 日 森口悠、下村和範、寺村岳士、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幹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軟骨分化
135	第 11 回日本再生医療学会、横浜 平成 24 年 6 月 12 日 下村和範、森口悠、安藤渉、北圭介、南斉亮介、藤江裕通、史野根生、吉川秀樹、中村憲正 スキャフォールドフリー滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織・人工骨複合体を用いた骨軟骨再生
136	Taiwan Arthroscopy and Knee Society International Symposium on Arthroscopic Cartilage Surgery and related research, March 31, 2012, Taiwan Nakamura N. Scaffold-free Tissue engineered construct (TEC) derived from mesenchymal stem cells for musculoskeletal repair and regeneration.
137	9th IFOSMA & 22nd Chinese Endoscopy (Arthroscopy) Doctor Conference. April 28, 2012, Shanghai, China Nakamura N. Stem cell therapy in joint repair –Current status and future perspective
138	Nakamura N. Stem cell therapy in joint repair –Current status and future perspective ESSKA 2012, May 2, 2012, Geneva
139	ESSKA 2012, May 2, 2012, Geneva Nakamura N. Cartilage Committee Symposium: The ACL-Injured Knee with a Focal Cartilage Defect - Risk Factors Prognosis and Treatment Future options
140	La Patella ALRM, September 21, 2012, LYON, France Nakamura N. Cell-Based Therapy in Articular Cartilage Lesions of the Knee Evidence-based assessment World Sports Trauma Congress and 7th EFOST congress, October 17, 2012, London, UK
141	World Sports Trauma Congress and 7th EFOST congress, October 17, 2012, London, UK Nakamura N. Cell-based therapy towards Cartilage Regeneration -Asian Experiences-
142	UK Cartilage Club meeting, November 4, 2012, Kent, UK Nakamura N. Current Stem cell based cartilage repair procedure in Japan
143	The Combined 33rd SICOT & 17th PAOA Orthopaedic World Conference, Dubai, November 28, 2012 Nakamura N. Tissue engineering of cartilage
144	第 10 回運動器サイエンスセミナー 平成 24 年 2 月 17 日 札幌中村憲正 関節軟骨再生への細胞治療 –その現状と展望–
145	第 11 回日本再生医療学会学術総会 平成 24 年 6 月 14 日 横浜中村憲正 関節軟骨再生医療の現状と将来展望
146	第 20 回長崎関節外科懇話会 平成 24 年 7 月 23 日 長崎中村憲正 スポーツにおける軟骨損傷 –その問題点と治療の最先端–
147	第 3 回横浜膝関節研究会 平成 24 年 7 月 28 日 横浜中村憲正 関節軟骨再生 –基礎から臨床の懸け橋–
148	大阪医科大学整形外科同門会 秋期教育研修会 平成 24 年 9 月 8 日 大阪中村憲正 スポーツにおける膝関節損傷治療のニューパラダイム
149	第 27 回日本整形外科学会基礎学術集会 名古屋シンポジウム 14 関節症発症予防の生物学的アプローチ中村憲正 森口悠 立石耕介 安藤渉 David A Hart 米谷泰一 田中美成 藤江裕道 中田研 吉川秀樹
150	幹細胞を用いた半月板温存と関節症予防第 15 回 大阪大学医工情報連携シンポジウム 平成 24 年 10 月 5 日 中村憲正 間葉系幹細胞由来スキャフォールドフリー三次元人工組織による軟骨再生
151	第 2 回 ちば運動器疼痛フォーラム 平成 24 年 11 月 14 日 幕張中村憲正 軟骨損傷治療のパラダイム –現在と未来–
152	第 38 回 三泗整形医会 平成 24 年 12 月 13 日 四日市中村憲正 スポーツにおける軟骨損傷治療のパラダイム –現在と未来–
153	11th International Cartilage Repair Society 2013, Izmir, September 12, 2013 Shimomura K, Moriguchi Y, Ando W, Nansai R, Fujie H, Horibe S, Shino K, Yoshikawa H, Nakamura N. Comparison of hydroxyapatite and beta-tricalcium phosphate-based biphasic implant for osteochondral repair.
154	11th International Cartilage Repair Society 2013, Izmir, September 12, 2013 Moriguchi Y, Shimomura K, Teramura T, Ando W, Sakaue M, Hasegawa H, Sugita N, Shino K, Yoshikawa H, Nakamura N Development of scaffold-free tissue-engineered construct (TEC) with chondrogenic differentiation capacity using rabbit embryonic stem cell-derived mesenchymal stem cells.
155	11th International Cartilage Repair Society 2013, Izmir, September 12, 2013 Morito Sakaue, Y. Moriguchi, N. Sugita, H. Hasegawa, R. Chidimatsu, K. Koizumi, Y. Yasui, H. Yoshikawa, N. Nakamura Effect of preservation conditions of human synovial mesenchymal stem cell (MSC) derived tissue engineer construct (TEC) on its chondrogenic differentiation.
156	11th International Cartilage Repair Society 2013, Izmir, September 12, 2013 W. Ando, Y. Moriguchi, R. Nansai, R. Chijimatsu, K. Shimomura, H. Yoshikawa, H. Fujie, N. Nakamura, Abnormalities in the superficial zone of repair cartilage using a tissue engineered construct (TEC) derived from mesenchymal stem cells
157	池谷 基志, 大家 溪, 杉田 憲彦, 中村 憲正, 藤江 裕道, 多層化した幹細胞自己生成組織の力学特性, 日本材料科学会学術講演大会予稿集, 2013, 6: 東京.

158	谷 優樹, 大家 溪, 杉田 憲彦, 中村 憲正, 藤江 裕道, ナノ周期構造の形状の違いが間葉系幹細胞の接着特性におよぼす影響, 日本材料科学会学術講演大会予稿集, 2013, 6: 東京.
159	大家 溪, 谷 優樹, 中村憲正, 藤江裕道, ナノ・マイクロ加工表面における幹細胞培養と基質生成, 日本機械学会機械材料・材料加工部門講演会 (M&P2013) ワークショップ: 関節のバイオメカニクスー生体医工学における材料と加工ー, WS2, 2013, 11: 八王子.
160	今出久一郎, 望月翔太, 中村亮介, 中村憲正, 藤江裕道, 間葉系幹細胞を用いた軟骨修復, 日本機械学会機械材料・材料加工部門講演会 (M&P2013) ワークショップ: 関節のバイオメカニクスー生体医工学における材料と加工ー, WS3, 2013, 11: 八王子.
161	谷 優樹, 大家 溪, 杉田憲彦, 中村憲正, 藤江裕道, フェムト秒レーザ加工によるナノ周期構造の創成と間葉系幹細胞の接着特性, 日本機械学会機械材料・材料加工部門講演会 (M&P2013), 512, 2013, 11: 八王子.
162	中村 亮介, 望月 翔太, 中村 憲正, 藤江 裕道, 滑膜由来間葉系幹細胞より生成した組織再生材料と人工骨補填材を用いた軟骨修復ーナノスケール力学特性ー, 日本臨床バイオメカニクス学会抄録集, 157, 2013, 11: 神戸.
163	望月 翔太, 中村 亮介, 中村 憲正, 藤江 裕道, 滑膜由来間葉系細胞より生成した組織再生材料と人工骨補填剤を用いた軟骨修復ーマクロスケール力学特性ー, 日本臨床バイオメカニクス学会抄録集, 157, 2013, 11: 神戸.
164	今出久一郎, 望月翔太, 柳田 駿, 藤江 裕, 道線維強化多孔質弾性体モデルを用いた変性軟骨の力学特性解析, 日本臨床バイオメカニクス学会抄録集, 166, 2013, 11: 神戸
165	スキャフォールドフリー滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織・人工骨複合体を用いた骨軟骨再生 第 86 回日本整形外科学会学術集会 教育研修講演 平成 25 年 5 月 24 日 広島 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軟骨再生
166	第 7 回 医療機器レギュラトリーサイエンス研究会 平成 25 年 5 月 28 日(火) 東京 中村憲正 関節軟骨再生医療に関するガイドライン構築にむけて
167	NEDO 公開シンポジウム～再生医療の産業化を支える技術開発～ 2013 年 10 月 10 日 横浜 中村憲正 スキャフォールドフリー間葉系幹細胞由来三次元人工組織による軟骨再生
168	第 51 回 日本人工臓器学会大会 2013 年 9 月 29 日 横浜 中村憲正 関節軟骨再生医療の評価指標・ガイドラインの構築
169	第 28 回 日本整形外科学会基礎学術集会 シンポジウム 平成 25 年 10 月 18 日 千葉 中村憲正 森口悠下村和範 寺村岳士 千々松良太 安井行彦 小泉宏太 福田寛二 吉川秀樹 ウサギ胚性幹細胞由来間葉系幹細胞由来スキャフォールドフリー三次元人工組織による軟骨再生
170	第 2 回 北海道大学 ORS 平成 25 年 10 月 28 日 中村憲正 関節軟骨の再生医療ーその現状と未来像ー
171	第 2 回 Knee Osteotomy フォーラム 平成 25 年 10 月 19 日 東京 中村憲正 軟骨再生の現状と将来展望ーHTOとの関連についてー
172	大阪大学大学院医学系研究科 English lecture 平成 25 年 12 月 13 日 Nakamura N. Scaffold-free Tissue Engineered Construct (TEC) derived from synovial mesenchymal stem cells to repair and regenerate cartilage
173	International Society of Cartilage Repair in Ankle 2013 Asian meeting, August 2, 2013, Tokyo Nakamura N. Stem cell therapy in Cartilage repair
174	11th International Cartilage Repair Society 2013, Izmir, September 12, 2013 N. Nakamura Evolution and Implementation of Clinical Cartilage Tissue Engineering Strategies
175	World Summit of Regenerative Medicine October 21, 2013, Xian, China Nakamura N. Stem cell-based therapy in Cartilage Repair
176	2nd Combined Congress of Asian Cartilage Repair Society and Indian Cartilage Society Nakamura N Yasui Y Koizumi K Synovial mesenchymal stem cell-based cartilage repair -In vitro characterization of Tissue Engineered Construct (TEC)-
177	2nd Combined Congress of Asian Cartilage Repair Society and Indian Cartilage Society Nakamura N Yonetani Y Management of Chondral Fracture of the Knee
178	ICRS Focus meeting on Stem Cells and Scaffolds December 5, 6 Bologna, Italy/Nakamura N. Scaffold-free Tissue Engineered Construct (TEC) derived from synovial mesenchymal stem cells to repair and regenerate cartilage
179	Miki Suzuki, Jinchang Shao, Shin-ichi Hasegawa, Yuki Katsura, Maiko Hara, Masaya Matumoto, Norihiko Sugita, Yu Moriguchi, Kazunori Shimomura, Hideki Yoshikawa, Koichiro Tsuji, Yukio Kato and Norimasa Nakamura. Scaffold-free tissue-engineered construct (TEC : gMSC®) derived from human synovial mesenchymal stem cells (MSCs) with chemically defined serum-free media, STK1® and STK2®. 11th ISSCR Annual Meeting, June 13, 2013
180	岩本佳央梨, 邵金昌, 長谷川森一, 鈴木美紀, 松本昌也, 前田悟, 桂由紀, 北山唯, 谷川俊輔, 加藤幸夫, 辻紘一郎, 軟骨組織再生治療材 gMSC (guaranteed MSC) の保存条件の検討, 第 13 回日本再生医療学会総会, 2014 年 3 月 5 日
181	鈴木輔 「gMSC を用いた再生医療事業; 無血清培地により作製した滑膜由来 MSC」 BioJapan2013 NEDO 公開シンポジウム, 2013 年 10 月 10 日
182	Yukio Kato, Jinchang Shao, Koichiro Tsuji, Isolation and expansion of mesenchymal stem cells from various tissues, including the umbilical cord, under serum-free conditions ,Asia CORD2013 April 19-20, in Kobe,

	Japan
183	60th Orthopaedic Research Society. (March, 2014) Shimomura K, Bean AC, Lin H, Nakamura N, Tuan RS. A novel repair method for meniscal radial tear in vitro using aligned electrospun nanofibrous scaffold.
184	60th Orthopaedic Research Society. (March, 2014) Shimomura K, Moriguchi Y, Ando W, Nansai R, Fujie H, Horibe S, Shino K, Yoshikawa H, Nakamura N. Comparison of hydroxyapatite and beta-tricalcium phosphate for osteochondral repair using the hybrid implant of artificial bone with a scaffold-free tissue engineered construct derived from mesenchymal stem cells.
185	1st APKASS meeting, April 14, 2014, Nara, Japan Norimasa Nakamura "Cartilage Treatment with MSC"-From Bench to Clinic-
186	第 8 7 回日本整形外科学会 平成 2 6 年 5 月 神戸中村憲正 名井陽 吉川秀樹 厚生労働省 ヒト幹細胞臨床研究 関節軟骨病変に対する自己滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織移植法
187	第 8 7 回日本整形外科学会 平成 2 6 年 5 月 神戸中村憲正 山田裕三 澤口毅 竹内良平 大森豪 Sabine Goldhahn 日本版 「膝外傷と変形性膝関節症評価スコア」 (J-KOOS)- その有用性と課題 -
188	第 58 回 日本リウマチ学会総会 平成 2 6 年 4 月 2 4 日 高輪中村憲正 下村和範 森口悠 藤江裕道 吉川秀樹 スキャフォールドフリー間葉系幹細胞由来三次元人工組織を用いた骨軟骨再生
189	第 6 回 JOSKAS meeting 平成 2 6 年 7 月 2 5 日 広島小泉宏太 米田憲司 山田裕三 黒田早苗 鳥塚之嘉 内田良平 米谷泰一 前達雄 中田研 史野根生 中村憲正
190	A C L 再建術時における半月手術と関節軟骨損傷発生との関連性の検討ナノ周期構造上で培養・生成した幹細胞自己生成組織 (scSAT) の力学特性, 谷 優樹, 大家 溪, 杉田 憲彦, 中村 憲正, 藤江 裕道, 第 41 回日本臨床バイオメカニクス学会 (2014/11/21-22,奈良)
191	組織再生材料 (TEC) のコラーゲンシートとの複合による高強度化池谷 基志, 大家 溪, 鈴木 大輔, 小倉 孝之, 小山 洋一, 杉田 憲彦, 中村 憲正, 藤江 裕道, 第 41 回日本臨床バイオメカニクス学会 (2014/11/21-22,奈良)
192	Mechanical and structural properties of stem cell-based tissue engineered constructs (TEC) cultured with collagen sheets, Ikeya M, Suzuki D, Oya K, Ogura T, Koyama Y, Sugita N, Nakamura N, Fujie H, 3rd International Scientific Tendinopathy Symposium (ISTS2014) (2014/9/5-7,Oxford)
193	Patella tendon regeneration using collagen Peptide and Collagen sheet, Suzuki D, Ikeya M, Fujie H, Ogura T, Koyama Y, Nagoya S, Yamashita T, 3rd International Scientific Tendinopathy Symposium (ISTS2014) (2014/9/5-7,Oxford)
194	Friction properties of articular cartilage repaired with a stem-cell based tissue engineered construct (TEC) and porous synthetic bones, Fujie H, Mochizuki S, Nakamura N, International Union of Materials Research Societies - The 15th IUMRS International Conference in Asia (IUMRS-ICA2014), Symposium B-3 (Materials in Biomechanics and Biotribology), B3-O29-014, (2014/8/24-30,Fukuoka)
195	Tensile property of stem cell-based self-assembled tissues (scSAT) cultured on a nanoperiodic structured titanium surface, Tani Y, Oya K, Sugita N, Nakamura N, Fujie H, 7th World Congress of Biomechanics(WCB 2014)(2014/7/6-11,Boston)
196	微粒子・顔料の高分子処理とその分散性制御法, R&D センター『微粒子・顔料分散』 セミナー, 2014 年 5 月 22 日, 江東区青海 タイム 24 ビル 4F
197	(講演)微粒子・顔料の高分子処理とその分散性向上効果, 技術情報協会セミナー「シランカップリング剤が効かない顔料・フィラーの表面処理・分散性向上」, 2014 年 2 月 25 日, [東京・五反田] (株)技術情報協会 8F セミナールーム A
198	(invited) Micropatterned Co-culture of Spheroids Layerd on Feeder Cells for Functional Tissue Culture, 第 23 回日本 MRS 学術シンポジウム, SYMPOSIUM O (International Session): 界面におけるナノバイオテクノロジー, 2013 年 12 月 9 日-12 月 11 日, 横浜開港記念会館
199	生体適合性を有する界面形成高分子とその医療応用, 電子情報通信学会 有機エレクトロニクス研究会, 2013 年 4 月 25 日 - 4 月
200	界面化学的手法によるバイオマテリアルの創製. 第 4 7 回茨城地区活動講演会, 2102 年 11 月 8 日(木), J S R 筑波研究所
201	細胞表面を特異認識する高分子界面の物理化学的解析, 第 61 回高分子討論会, 名古屋工業大学, 2012 年 9 月 19-21 日
202	Nanofabrication of Nonfouling Surfaces for Biomedical Application. 第 22 回日本 MRS 学術シンポジウム, SYMPOSIUM C-7 (International Session), Yokohama World Tower, September 24 - 25, 2012
203	生体適合高分子表面の力学的計測, 第 3 回ソフトインターフェースの分子科学ワークショップ「ソフト界面と計測・センシング」, 2012 年 8 月 8-9 日, 東京医科歯科大学 湯島キャンパス 歯学部特別講堂
204	情報機構セミナー, ナノ粒子分散系における分散剤の特性と使い方, 東京都立産業貿易センター, 2012 年 4 月 27 日.
205	第 21 回日本 MRS 学術シンポジウム, Nanofabrication of Nonfouling Surfaces for Biomedical Application, Hidenori Otsuka, Session N" (International Session), December 19-21, 2011, Yokohama Media & Communications Center
206	プラスチック成形加工学会第 22 回年次大会, 医用材料の機能を制御する高分子修飾技術の開発, 大塚英典,

	2011年6月22日-23日, タワーホール船堀
207	Hidenori Otsuka, Nonfouling Surface by PEG-modification for biomedical application, Symposium on Life Science (on 15 October 2010) at Auditorium Meeting Room, NITECH. Co-organized by Institute of Ceramics Research and Education, NITECH and JSPS International Training Program.
208	第20回日本MRS学術シンポジウム, Nonfouling Surface by PEG-Modification for Biomedical Application, Hidenori Otsuka, Session N"Nano-biotechnologies on interfaces" (International Session), December 21-22, 2010, Yokohama Media & Communications Center.

(b) 新聞・雑誌等への掲載

- 「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)  
 平成23年9月9日 共同通信  
 平成23年9月9日時事通信  
 平成23年9月10日産経新聞 大阪版 夕刊  
 平成23年9月9日日本経済新聞 朝刊&web  
 平成23年9月9日朝日新聞 夕刊  
 平成23年9月9日静岡新聞 朝刊
- 「動き出す再生医療③ 軟骨を培養、耳や鼻修復へ。」 (東京大学医学部附属病院 高戸 毅)  
 平成26年9月25日 読売新聞 夕刊
- 「再生医療の製品化 加速 安全性確保など2法施行。」 (東京大学医学部附属病院 高戸 毅)  
 平成26年11月26日,朝日新聞 朝刊
- 鄭雄一  
 朝日新聞 平成23年7月23日朝刊掲載 「元気のひけつ」  
 朝日新聞 平成23年7月26日掲載 「ひと」
- スリー・ディー・マトリックス (2010年度)  
 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)
- スリー・ディー・マトリックス (2011年度)  
 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)

(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

【特許】

番号	出願者	出願番号	国内 外国 PCT	出願日	状態	名称	発明者
1	三菱重工業 国立循環器病研究センター	特願 2011-080909	国内	2011/3/31	登録	脱血管, および, 補助人工心臓	星英男他

【外部発表】

(a) 学会発表・講演

番号	発表者	所属	タイトル	会議名	発表年月
1	山根隆志	産業技術総合研究所	小柄患者用補助人工心臓の技術開	日本機械学会第23回バイ	2011年

			発の必要性	オエンジニアリング講演会	1月
2	西田正浩	産業技術総合研究所	拍動流下における連続流型補助人工心臓の耐久性試験方法の改善	日本機械学会第23回バイオエンジニアリング講演会	2011年1月
3	西田正浩	産業技術総合研究所	拍動流下における連続流型補助人工心臓の耐久性試験方法の改善	第39回人工心臓と補助循環懇話会	2011年2月
4	築谷朋典	国立循環器病研究センター	小柄な患者に適用できる植込み型補助人工心臓の開発	第50回日本生体医工学会	2011年5月
5	Nishida M	National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST)	Durability Test with a Mock Circulation for a Non-Pulsatile Ventricular Assist Device under Pulsatile Flow Condition	ASAIO 57th Annual Conference	2011年6月
6	築谷朋典	国立循環器病研究センター	補助人工心臓の現状と課題	日本機械学会年次大会2011	2011年9月
7	西田正浩	産業技術総合研究所	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
8	西田正浩	産業技術総合研究所	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
9	西田正浩	産業技術総合研究所	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学術集会	2012年2月
10	丸山 修	産業技術総合研究所	レオメータを用いたせん断速度と活性化凝固時間 (ACT) に依存する血液凝固反応の定量評価	第35回バイオレオロジー学会年会	2012年6月
11	西田正浩	産業技術総合研究所	拍動流下における連続流型補助人工心臓の耐久性試験	日本機械学会 2012 年度年次大会	2012年9月
12	Nishida M	National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST)	Durability test of the axial-flow ventricular assist devices under pulsatile flow	21st Annual Congress of the International Society for Rotary Blood Pumps	2012年9月
13	Maruyama O	National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST)	Quantitative evaluation of thrombus formation due to ACT and shear rate for in vitro antithrombogenic testing of a continuous flow pump	21st Annual Congress of the International Society for Rotary Blood Pumps	2012年9月
14	築谷朋典	国立循環器病研究センター	10年後のVAD治療を見据えた要素技術開発	日本定常流ポンプ研究会2012	2012年11月
15	西田正浩	産業技術総合研究所	拍動流下における成人用軸流式補助人工心臓の耐久性試験	第50回日本人工臓器学会	2012年11月
16	丸山 修	産業技術総合研究所	人工心臓の in vitro 抗血栓性試験のための粘弾性学的条件検討	第50回日本人工臓器学会	2012年11月
17	西田正浩	産業技術総合研究所	拍動流下における動圧浮上型軸流式補助人工心臓の耐久性評価	第41回人工心臓と補助循環懇話会学術集会	2013年2月
18	丸山 修	産業技術総合研究所	In vitro 抗血栓性試験のための粘弾性学的血液凝固評価	第41回人工心臓と補助循環懇話会学術集会	2013年2月
19	丸山 修	産業技術総合研究所	せん断速度と血液凝固能に基づく in vitro 血栓形成定量評価	日本機械学会 2013 茨城講演会	2013年9月
20	Nishida M	National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST)	Long-term durability test of the developing axial-flow ventricular assist devices under pulsatile flow	21st Annual Congress of the International Society for Rotary Blood Pumps	2013年9月
21	Maruyama O	National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST)	Optimization of ACT for In vitro antithrombogenic evaluation of a continuous flow pump	21st Annual Congress of the International Society for Rotary Blood Pumps	2013年9月
22	Tsukiya T	National Cerebral & Cardiovascular Center	in vitro performance of a miniaturized axial flow ventricular assist device	21st Annual Congress of the International Society for Rotary Blood Pumps	2013年9月
23	西田正浩	産業技術総合研究所	拍動流下における軸流式補助人工心臓の耐久性評価	日本機械学会第26回バイオエンジニアリング講演会	2014年1月
24	西田正浩	産業技術総合研究所	軸流式補助人工心臓の拍動流下における耐久性評価	第42回人工心臓と補助循環懇話会学術集会	2014年3月

25	築谷朋典	国立循環器病研究センター	小柄患者にも埋込可能な補助人工心臓の開発	第 42 回人工心臓と補助循環懇話会学術集会	2014 年 3 月
26	Tsukiya T	National Cerebral & Cardiovascular Center	Miniaturization of an implantable axial flow ventricular assist device with non-contacting levitation system	60th Annual Conference of American Society for Artificial Internal Organs	2014 年 6 月
27	築谷朋典	国立循環器病研究センター	軸流型血液ポンプ	第 53 回日本生体医工学会	2014 年 6 月
28	丸山 修	産業技術総合研究所	せん断速度が血液凝固能に与える影響	生活生命支援医療福祉工学系学会連合大会(LIFE)2014	2014 年 9 月
29	Maruyama O	National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST)	In Vitro Thrombosis Resulting from Shear Rate and Blood Coagulability	51th European Society for Artificial Organs (ESAO)	2014 年 9 月
30	西田正浩	産業技術総合研究所	拍動流下における小柄患者用補助人工心臓の耐久性試験装置の開発	日本機械学会年次大会 2014	2014 年 9 月
31	築谷朋典	国立循環器病研究センター	小柄患者用補助人工心臓の開発	日本機械学会年次大会 2014	2014 年 9 月
32	Nishida M	National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST)	A new durability test apparatus for pediatric ventricular assist device under pulsatile flow,	22nd Annual Congress of the International Society for Rotary Blood Pumps	2014 年 9 月
33	Tsukiya T	National Cerebral & Cardiovascular Center	Design Modification of the Axial Flow Pump with Hydrodynamically Levitated Impeller	22nd Annual Congress of the International Society for Rotary Blood Pumps	2014 年 9 月
34	築谷朋典	国立循環器病研究センター	動圧軸受の使用による長期使用可能な血液ポンプの開発	日本機械学会バイオフィロントピア講演会	2014 年 10 月
35	築谷朋典	国立循環器病研究センター	動圧浮上型軸流ポンプを用いた補助人工心臓システムの開発	日本定常流ポンプ研究会 2014	2014 年 10 月
36	西田正浩	産業技術総合研究所	拍動流下における小柄患者用補助人工心臓の耐久性試験装置の開発	第 52 回日本人工臓器学会大会	2014 年 10 月
37	丸山 修	産業技術総合研究所	一定せん断流れ場で生じる血栓形成過程の観察	第 52 回日本人工臓器学会大会	2014 年 10 月
38	築谷朋典	国立循環器病研究センター	非接触軸受による次世代型補助人工心臓の課題	第 52 回日本人工臓器学会大会	2014 年 10 月
39	西田正浩	産業技術総合研究所	拍動流を生じる小柄患者用補助人工心臓の耐久性試験装置	日本機械学会第 26 回バイオエンジニアリング講演会	2015 年 1 月
40	丸山 修	産業技術総合研究所	せん断速度の増加に基づく血液凝固反応の抑制	日本機械学会第 26 回バイオエンジニアリング講演会	2015 年 1 月
41	西田正浩	産業技術総合研究所	小柄患者用補助人工心臓の拍動流を発生させる耐久性試験装置の開発	第 43 回人工心臓と補助循環懇話会学術集会	2015 年 2 月
42	小阪 亮	産業技術総合研究所	動圧浮上型軸流式補助人工心臓の耐久性試験モニタリングシステムの開発	第 43 回人工心臓と補助循環懇話会学術集会	2015 年 2 月
43	築谷朋典	国立循環器病研究センター	動圧軸受を用いた軸流ポンプ型補助人工心臓の形状に関する検討	第 43 回人工心臓と補助循環懇話会学術集会	2015 年 2 月

(b) 新聞・雑誌等への掲載

番号	所属	タイトル	掲載誌名	発表年月
1	国立循環器病研究センター、三菱重工業、産総研	世界最小の人工心臓「実用化の壁」に挑む	日本経済新聞 WEB 版	2010/7/12

## 2. 分科会における説明資料

次ページより、プロジェクト推進部署・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。



# 「次世代機能代替技術の研究開発」(事後評価)

(2010年度～2014年度 5年間)

## プロジェクトの概要説明資料(公開)

5.1 「事業の位置付け・必要性」及び「研究開発マネジメント」

5.2 「研究開発成果」及び「実用化・事業化の見通し及び取り組み」

### NEDOロボット・機械システム部

2015年7月1日

#### 発表内容

#### 評価項目

#### 発表内容

##### 1. 事業の位置付け・必要性

- (1) NEDOの事業としての妥当性
- (2) 事業目的の妥当性

- ・社会的背景、事業の目的
- ・政策・制度における位置付け
- ・事業のねらい
- ・NEDOが関与する意義

- ・サブプロジェクトの概要
- ・実施の効果
- ・国内外の研究開発動向

##### 2. 研究開発マネジメント

- (1) 研究開発目標の妥当性
- (2) 研究開発計画の妥当性
- (3) 研究開発実施の事業体制の妥当性
- (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
- (5) 情勢変化への対応等

- ・事業の目標
- ・年次計画
- ・研究開発執行額
- ・研究開発の実施体制
- ・研究開発の運営管理
- ・実用化・事業化に向けたマネジメント

- ・PLのマネジメント
- ・知財マネジメント
- ・加速財源の投入実績
- ・情勢変化等への対応
- ・中間評価結果への対応

##### 3. 研究開発成果

- (1) 目標の達成度と成果の意義
- (2) 知的財産権等の取得と標準化の取組
- (3) 成果の普及

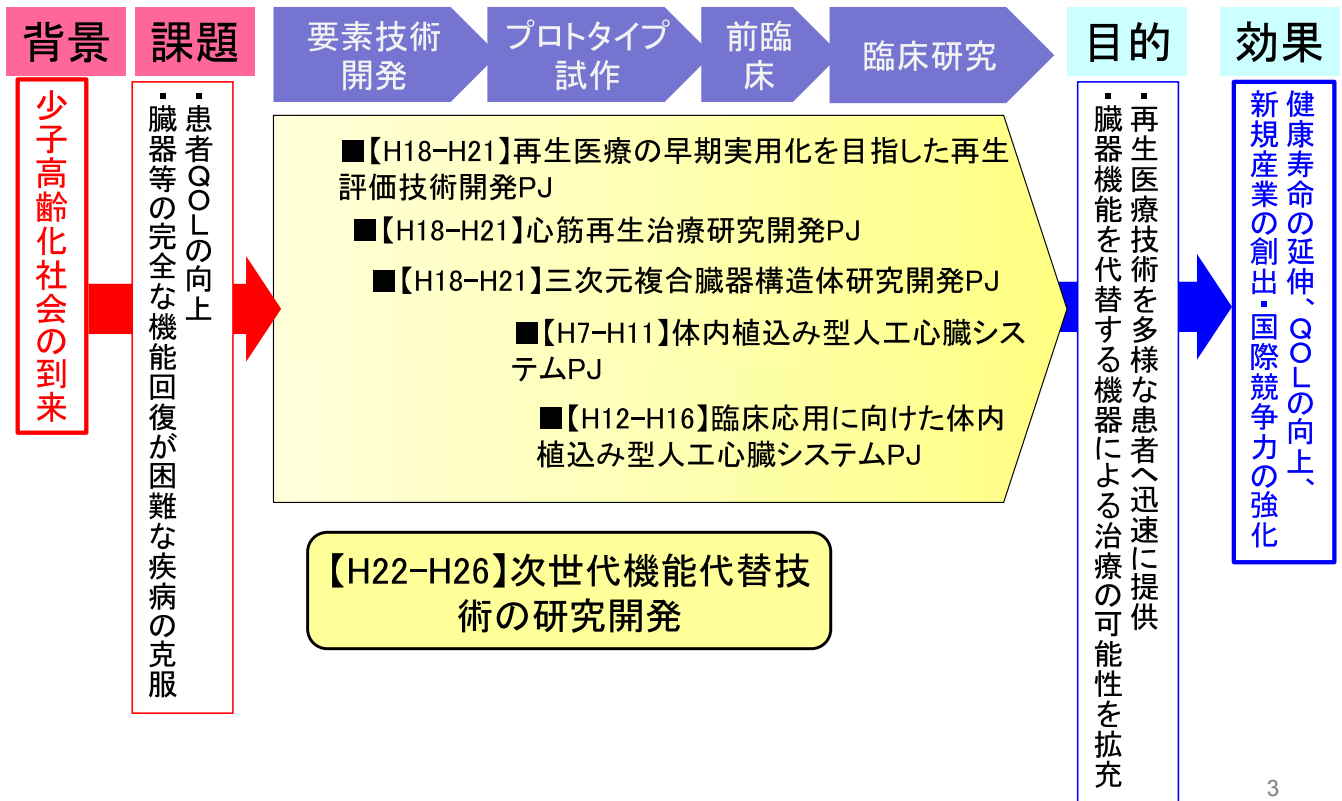
- ・開発目標と達成度
- ・特許・論文発表等の実績

##### 4. 実用化・事業化に向けての見通し及び取り組み

- (1) 成果の実用化・事業化の見通し
- (2) 実用化・事業化に向けた具体的取り組み

- ・本プロジェクトにおける「実用化・事業化」の考え方
- ・成果の実用化・事業化の見通し

## ○社会的背景、事業の目的



## ○政策・制度における位置付け

### ■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。

### ■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。

### ■日本再興戦略(平成25年6月14日閣議決定)における位置づけ

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。

### ■オールジャパンでの医療機器開発における位置づけ

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。

**9. オールジャパンでの医療機器開発**

文科省、厚労省、経産省の連携体制による、世界最先端で医療ニーズに応える医療機器開発とその支援体制の整備が、認知症等の克服に必要な我が国の優れた医療機器について、医療ニーズを確実に満たすことで、日本の強みとなるもつ技術も活かしながら、開発・実用化を推進し、研究開発から実用化につながる体制整備を進める。これにより、世界最先端の医療が届けられる社会を目指す。

**【2015年度までの達成目標】**

- 医療機器の実用化支援を行うクラスターの構築
- 医療機器開発・実用化促進のためのガイドラインを新たに10本策定
- 国内医療機器市場規模の拡大(2.7兆円)

**【2020年度までの達成目標】**

- 医療機器の輸出額を増加(平成23年約9千億円→約1兆円)
- 5種類以上の革新的医療機器の実用化
- 国内医療機器市場規模の拡大(3.2兆円)

**基礎研究フェーズ**

- 基礎研究フェーズ
- 開発～事業化対応フェーズ
- 事業化フェーズ

**最先端技術シーズの開拓**

最先端技術シーズの開拓 (14.1億円) [文]

**大学シーズの適切な採育**

大学シーズの適切な採育 (18.9億円) [文]

**日本発、国際競争力の高い機器開発**

日本発、国際競争力の高い機器開発 (43.0億円) [新]

**中小企業のものづくり技術の活用**

中小企業のものづくり技術の活用 (1.0億円) [新]

**臨床拠点と技術の連携**

臨床拠点と技術の連携 (33.9億円) [新]

**適切な事業と安全対策のための基盤整備**

適切な事業と安全対策のための基盤整備 (1.0億円) [新]

**未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業**

未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業 (43.0億円) [新]

**事業の内容**

- 高年齢化の進展や、新興国における医療需要の増大を受け、世界の医療機器市場は、今後も拡大が見込まれています。このような中、文部科学省、厚生労働省と連携し、日本が強みを有するロボット技術、再生医療、IT等を活用した日本発の革新的医療機器・システムの開発及び実用化を支援します。
- 具体的には、我が国のロボット技術や内視鏡技術を活かした、より先進的な手術支援ロボット、がん、脳血管疾患、心臓病等を低侵襲かつ早期に診断し、治療を行う医療機器、最先端の認知症診断システム等の開発・実用化を行います。
- これにより、我が国医療機器産業の競争力強化及び健康寿命の延伸を実現します。

**事業イメージ**

- 次世代医療ロボットシステム、スマート手術室等
- がん超早期診断・治療機器
- 次世代再生医療技術研究開発
- アルツハイマー病早期診断

**委託**

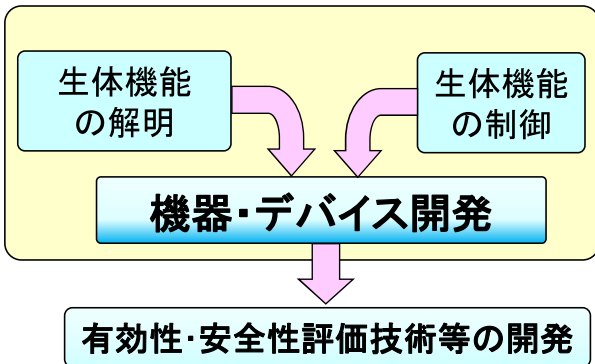
交付金 → NEDO → 委託 → 民間企業等

## ○事業のねらい

先天的あるいは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。

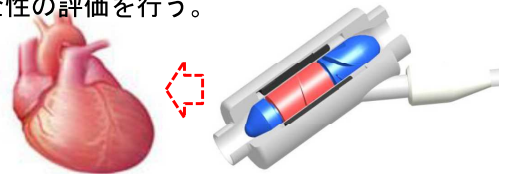
### 次世代再生医療技術の研究開発

- ▶ 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。**
- ▶ プロトタイプの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

5

## ○NEDOが関与する意義

再生医療技術や生体機能を代替する医療機器の開発は、

- 社会的必要性: 大、**国家的課題**
- 医療分野の**産業競争力強化**に貢献
- 研究開発の**難易度: 高**
- 企業等と臨床機関等の接点少なく、**連携難**

### 大学等

- ・革新的医療技術の提案
- ・再生医療や医療機器の深い知見

## NEDO 産学連携 医工連携

### 臨床機関(病院等)

- ・臨床観点による検証・改良
- ・臨床サンプルの提供

### 企業等

- ・高い生産効率、品質の安定
- ・幅広い普及

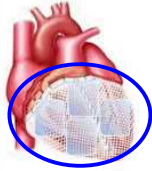
6

## ○サブプロジェクトの概要

医工融合分野の技術開発をさらに推進し、低侵襲かつ高効率な医療を目指す。

### (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

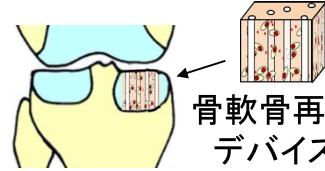
重症心不全等に対し、細胞培養が不要な心血管再生デバイスを開発する。



セルフフリー  
心筋再生  
デバイス

### (3) 生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発

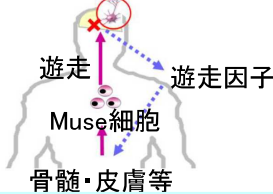
変形性関節症等に対し、生体内で軟骨を自律成熟させるデバイスを開発する。



骨軟骨再生  
デバイス

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

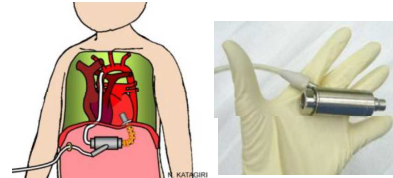
生体内で、Muse細胞による自律的な組織修復を誘導する治療技術を開発する。



遊走  
遊走因子  
Muse細胞  
骨髄・皮膚等

### (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

安定して在宅使用が可能な小柄患者用植込み型補助人工心臓を開発する。



7

## ○実施の効果

### (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

・『再生医療の実用化・産業化に関する報告書(再生医療の実用化・産業化に関する研究会:平成25年2月)』によれば、平成32年度で虚血性心疾患・拡張型心筋症 217.5億円、脳梗塞 46.3億円の市場とされており、いずれも1割の適用率としても、平成32年度で虚血性心疾患・拡張型心筋症と脳梗塞を合わせて26.3億円の市場が見込まれる。

### (3) 生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発

・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。

8

## ○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

- ・体内のニッチ制御という、全く新しい概念の具現化を目指しており、国内外の最先端の研究開発。

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

- ・Muse細胞の研究は、本チームと共同研究先のほか、UCLAなどで始まっている。
- ・体内のMuse細胞を疾患部位に誘導するデバイスの競合は国内外に存在しない。

### (3) 生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発

- ・軟骨が主たる対象。比較的実用化に近く、競合が多い領域。
- ・間葉系幹細胞を用いた軟骨の再生治療は開始されているが、軟骨と骨を一体化して変形性関節症を治療する取り組みは実用化されていない。

### (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

- ・国内外で植込み型補助人工心臓が開発され保険償還。
- ・一方、小柄患者のための小型補助人工心臓の開発は、依然として国内外で喫緊の課題。

## ○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"> <li>・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。</li> <li>・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。</li> <li>・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。</li> <li>・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。</li> </ul>	<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"> <li>・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。</li> <li>・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。</li> </ul> <p>【白斑症モデル】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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。</li> <li>・モデル動物を用いた有効性及び安全性の検討を行う。</li> </ul>	<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>



○事業の目標(2/2)

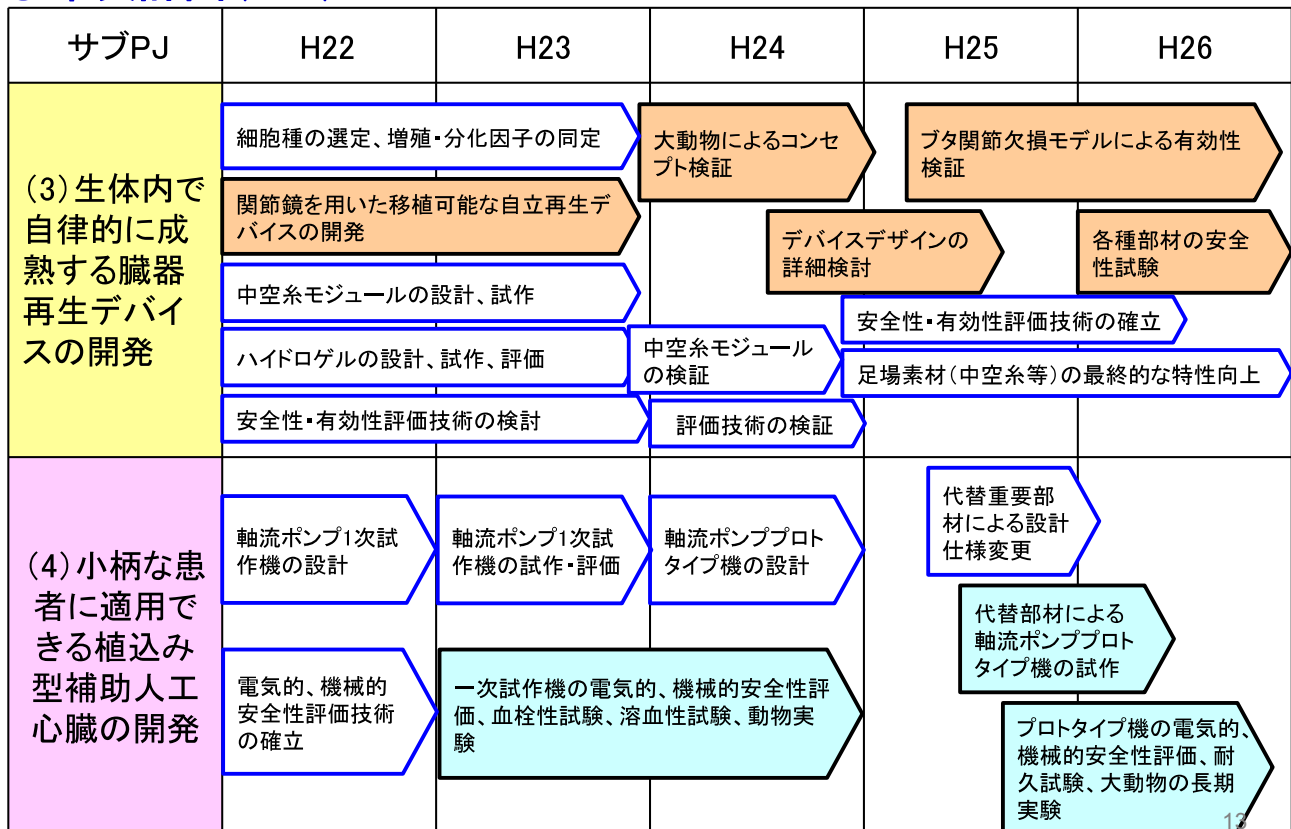
サブPJ	研究開発目標	根拠
(3) 生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発	<ul style="list-style-type: none"> <li>細胞増殖因子等を確定し、自律成熟型再生デバイスを完成する。</li> <li>さらに、本事業を終了する時点で臨床試験を開始するのに必要な有効性・安全性を客観的に評価する十分な前臨床試験データを蓄積し、実用化を進める。</li> <li>開発する再生デバイスを用いて再生した組織等の有効性・安全性に関する、低侵襲で高精度な評価技術を確立する。</li> <li>確立した評価技術の標準化に向けた取り組みを行う。</li> <li>開発する再生デバイスを低侵襲に植込む技術を確立する。</li> </ul>	<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"> <li>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。</li> <li>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。</li> </ul>	<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>

○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	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				
	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、スクリーニング法			Muse細胞遊走因子投与のデバイスの検討	
	遊走因子の評価系の確立				
	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	

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(2/2)



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

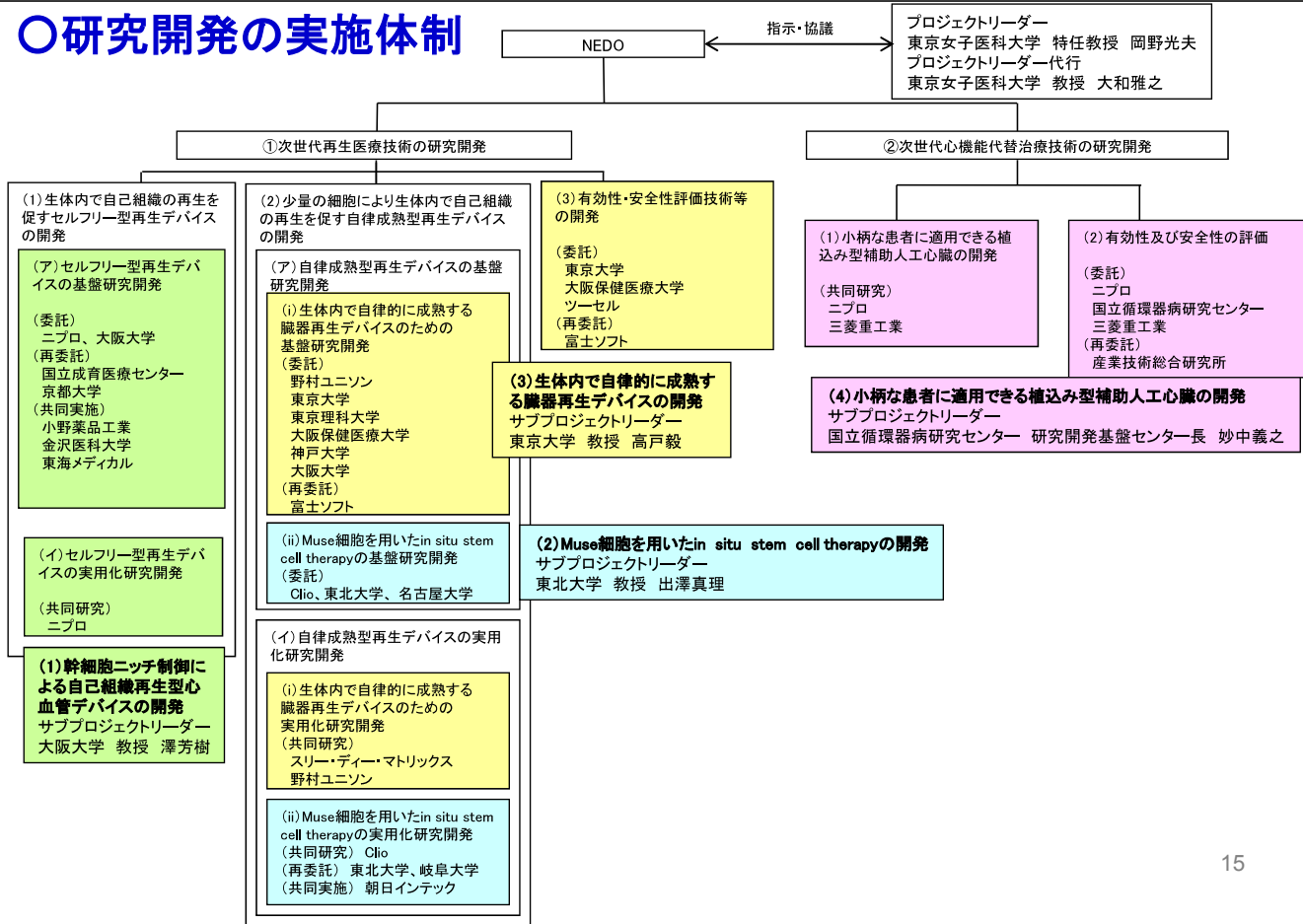
○研究開発執行額

(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)



## ○研究開発の実施体制



## ○研究開発の運営管理

### 運営会議(年1回程度)

○目的: プロジェクト全体のマネジメント・方向性の確認、サブプロジェクト間の情報交換、連携協議等

○運営委員:

委員長: 東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 特任教授 岡野光夫  
 委員長代行: 東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 所長・教授 大和雅之  
 情報通信研究機構 脳情報通信融合研究センター 上席研究員 田口隆久  
 東京大学 医科学研究所 先端医療研究センター 臓器細胞工学分野 教授 田原秀晃  
 鳥取大学 医学部 器官再生外科学講座 器官再生外科学分野 教授 西村元延  
 株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング 常務取締役事業開発室長 畠賢一郎  
 名古屋大学 大学院医学系研究科 分子総合医学専攻 病態内科学講座 循環器内科学 教授 室原豊明  
 広島大学 大学院医歯薬保健学研究院 教授・武庫川女子大学 健康・スポーツ科学部 教授 脇谷滋之

### 各サブプロジェクト別開発委員会(年2回程度)

○目的: 進捗状況、研究開発の方向性、国内外の研究開発動向、知財戦略等

○開発委員会委員:

#### (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

慶應義塾大学 医学部 特任教授 小林英司  
 テラ株式会社 取締役 大野邦夫  
 東京女子医科大学 心臓血管外科 主任教授 山崎健二  
 国立循環器病研究センター 研究所 生体医工学部 部長 山岡哲二

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

京都大学 大学院理学研究科 教授 七田芳則  
 株式会社ヘルスネット 取締役 本多睦穂

#### (3) 生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発

一般財団法人脳神経疾患研究所 附属  
 口腔がん治療センター長・顎顔面インプラント再建研究所長 瀬戸院一  
 日本大学 松戸歯学部 特任教授 堤定美  
 日経BP・日経ドラッグインフォメーション 編集長 橋本宗明  
 日本大学 歯学部 教授 米原啓之

#### (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

東京大学 大学院医学系研究科 22世紀医療センター  
 重症心不全治療開発講座 特任教授 許俊鋭  
 茨城大学 工学部機械工学科 教授 増澤徹  
 千葉大学 大学院医学研究院 心臓血管外科学 教授 松宮護郎

## ○実用化・事業化に向けたマネジメント

- 薬事プロセスを念頭に入れた開発計画の策定
- 開発状況に対応したフレキシブルな研究開発体制の変更
- 製品性能、市場環境、及び、薬事対応等を考慮に入れたデバイス設計と適応症例の絞り込み
- 競合製品や技術との性能比較、及び、競合製品に対する優位性の明確化
- 重要部材の代替品検討(補助人工心臓)

17

## ○OPLのマネジメント

### 岡野PLのリーダーシップのもと

- 医工連携、産学連携の促進
- 臨床・市場面からの研究開発の方向性について継続的なフィードバック
- 薬事プロセスの取り進めに関するサブプロジェクト間の情報共有

を実施



サブプロジェクト間の連携強化、  
実用化意識の促進

18

## ○知財マネジメント

(全体)

- 秘密等の情報管理を徹底
- 開発委員会における知財状況の把握、知財戦略の議論
- 大学等と企業の共願特許

19

## ○加速財源の投入実績(1/2)

件名	金額 (億円)	目的	成果
【H23加速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 (幹細胞ニッチ)	0.5	心筋ネットの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。
【H23加速②】 細胞遊走観察装置および細胞分取装置の購入 (Muse細胞)	0.9	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った。これにより、デバイスの設計を加速することができ、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。 ヒトおよび実験動物のMuse細胞を分取して調製する方法が確立された。
【H23加速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 (自律再生デバイス)	0.5	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。 20

## ○加速財源の投入実績(2/2)

件名	金額 (億円)	目的	成果
【H24加速】 補助人工心臓ポンプ試作機の追加製作 (補助人工心臓)	0.23	補助人工心臓の研究開発と製品化をさらに加速するため、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することで臨床試験の開始時期の前倒しを図る。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確立、一次試作機の評価、耐久性評価技術確立を行う。	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を確立した、また、一次試作機の評価技術、及び、耐久性評価技術を確立した。
【H25加速】 Muse細胞および遊走因子投与におけるデバイス仕様の有効性確認と投与条件の絞り込み (Muse細胞)	0.13	心筋梗塞モデルの大動物試験等を実施するにあたり、遊走因子を梗塞部に局所投与するための新規デバイスに関する予備試験、及びMuse細胞と遊走因子の投与条件を決めるための予備試験を実施し、デバイスの有効性と遊走因子等の投与条件を絞り込むことで大動物試験とそれによる実用化方針策定を加速する。	Muse細胞及び遊走因子を投与するためのデバイスの有効性を確認した。また、ブタの心筋梗塞モデルを作製し、Muse細胞及び遊走因子の有効性を検証するための投与条件設定に必要な予備データを取得した。

## ○情勢変化等への対応(1/3)

サブPJ	情勢	対応
【H23】 幹細胞ニッチ	幹細胞誘導因子として有用性が期待される低分子化合物について、動物試験により有望な結果が見出されたことから、当該物質の性質、及び、取扱い方法に関する詳細情報を集め、動物試験等に使用可能な試作品を効率よく調達するため。	開発元である小野薬品工業(株)を体制に追加した。
【H24】 幹細胞ニッチ	心臓サポート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」の向上、及び、各種因子との最適な組合せ方法を効率よく検討するため。	心臓サポートネットを開発するため、金沢医科大学を体制に追加した。
【H24】 幹細胞ニッチ	多種多様な要素物質と心臓サポートネットを組み合わせることにより効率のよい心筋再生を可能にする心筋再生デバイスについて、専門的な見地から戦略的な知的財産確保と事業化にあたっての知財集約方針をまとめるため。	発明推進協会(INPIT)知財プロデューサーを体制に加えた。
【H25】 幹細胞ニッチ	心筋再生デバイスの実用化・事業化を目指すには、実際の製造に使用可能な心臓サポートネットの原料や編み方、滅菌方法などの生産技術が必要となったため。	心臓サポートネットの製造に経験豊富な(株)東海メディカルプロダクツを体制に追加した。

## ○情勢変化等への対応(2/3)

サブPJ	情勢	対応
【H23】 Muse細胞	ほぼ同じ研究者を実施者メンバーが、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、開発内容を絞り込むため。	ヒト幹細胞PJとの間で、 <b>実施項目の整理・統合・分割</b> を行った。
【H25】 Muse細胞	潜在患者の多い疾患領域の一つである心筋梗塞をMuse細胞およびその遊走因子を用いた治療技術の対象疾患として開発することを目指し、心筋梗塞治療の非臨床・臨床研究開発機能を強化するため。	虚血性心疾患の臨床に治験豊富な <b>岐阜大学</b> を体制に追加した。
【H25】 Muse細胞	Muse細胞及びその遊走因子を心筋梗塞巣に心外膜側から直接投与するためのデバイスを開発する課題に対応するため。	特殊なカテーテルデバイスを有する <b>朝日インテック(株)</b> を体制に追加した。

## ○情勢変化等への対応(3/3)

サブPJ	情勢	対応
【H25】 自律再生デバイス	多様なパーツから成る自律再生デバイスの実用化・事業化に向け、薬事の取り進めや生産技術開発などの出口戦略への課題に効率よく対応するため。	再生医療デバイスの開発に経験豊富な <b>富士ソフト(株)</b> を体制に追加した。
【H25】 補助人工心臓	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。	平成25年4月から7月までの3か月間、 <b>代替部材の探索とその利用可能性の検証</b> に絞って検討を実施。その後、 <b>代替部材の利用による仕様を再検討</b> のうえ、 <b>大動物による長期試験等</b> の開発を継続した。

## ○中間評価結果への対応(1/2)

「概ね現行通り実施して良い。」との評価。下記は、主な指摘事項に対する対応。

	指摘	対応
1	<p>【総合】</p> <p>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。</p>	<p>運営会議において、各サブプロジェクトにおける成果物について薬機法の承認プロセスを進める上で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。</p>
2	<p>【総合】</p> <p>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。</p>	<p>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疾患を絞り込み、大動物試験による有効性の検証を推進した。また、技術の実用化・事業化を強力に推進するため、主に企業等を体制に追加するなど各サブプロジェクトの積極的な体制強化を図った。</p>

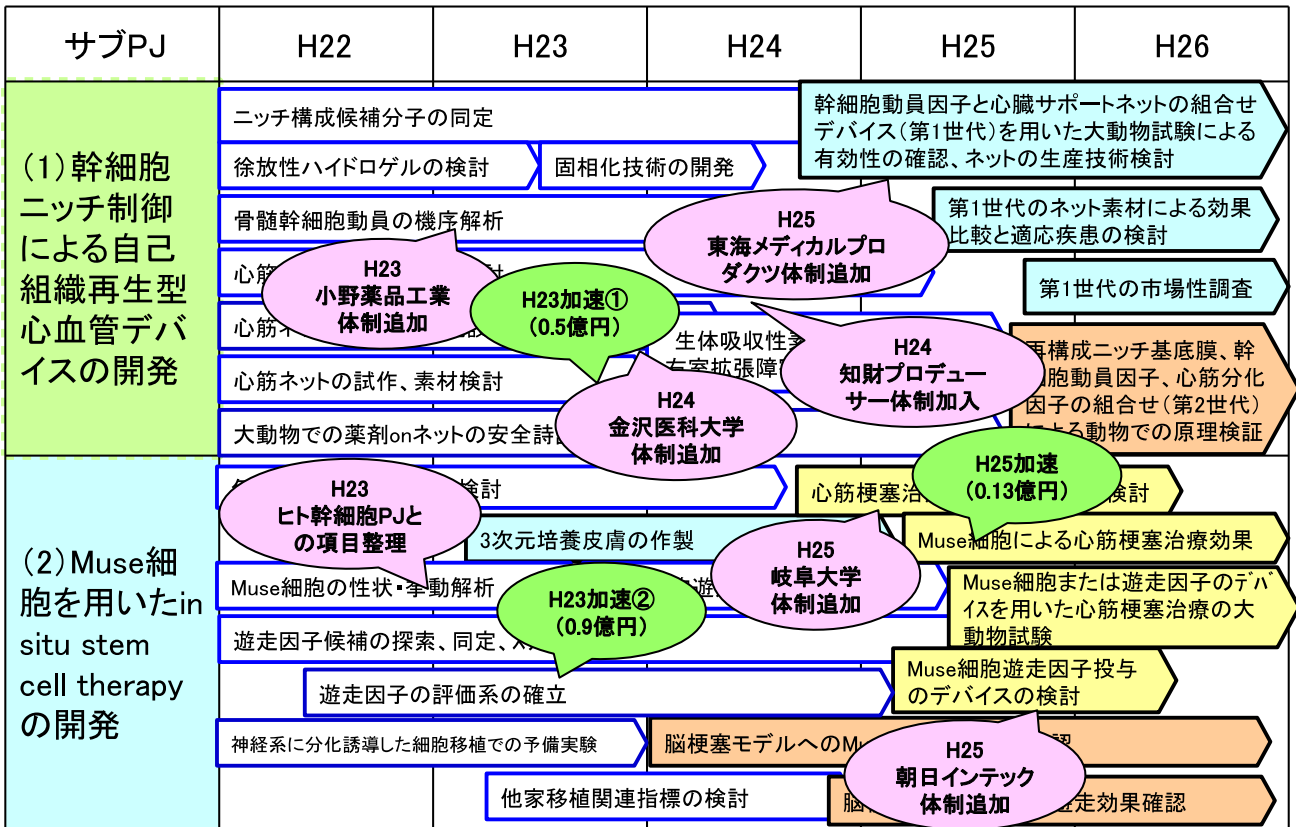
25

## ○中間評価結果への対応(2/2)

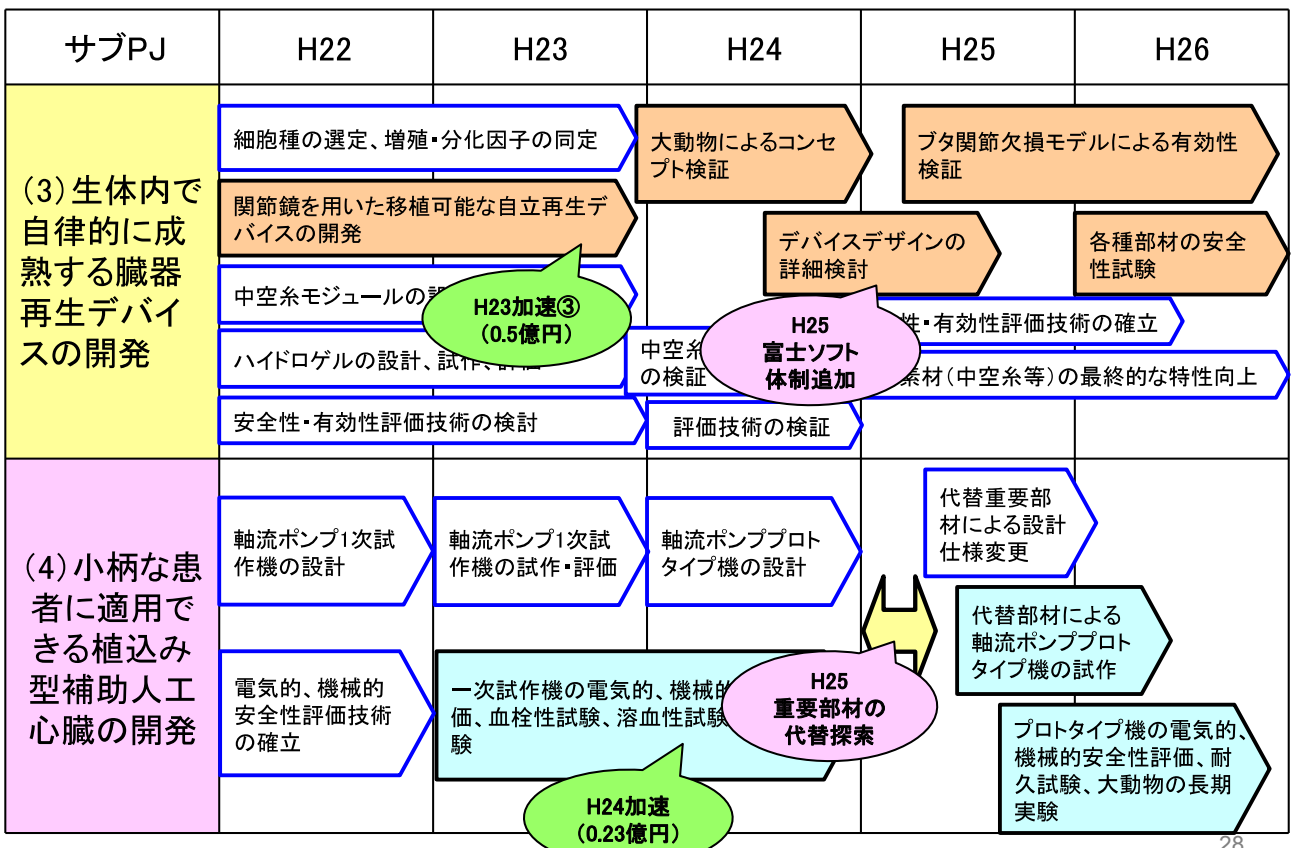
	指摘	対応
3	<p>【(1)幹細胞ニッチ】</p> <p>多くのコンセプトの集約的なプランニングになっていることより、どこに重点が置かれているかわかりづらい。</p>	<p>ONO-1301と心臓サポートネットの組合せ心筋再生デバイスを第1世代として大動物実験における有効性検証を踏まえた臨床開発を急ぎ、幹細胞ニッチ、幹細胞誘導因子、及び幹細胞の心筋分化促進因子と心臓ネットを組み合わせたデバイスについては第2世代として、動物試験におけるコンセプト立証に重点化することとした</p>
4	<p>【(2)Muse細胞】</p> <p>実用化、産業化に対するシナリオが十分でない。</p>	<p>Muse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>
5	<p>【(3)自律再生デバイス】</p> <p>今後他の細胞移植軟骨再生法との差別化が必要となる。</p>	<p>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>
6	<p>【(4)補助人工心臓】</p> <p>開発・製品化のスピードアップが必要である。</p>	<p>加速財源を投入することにより、本機器の植込みによる慢性的な影響や耐久性評価を実施するためのポンプ試作機を4台追加で製作し、それを用いて慢性動物実験手法確立、一次試作機の評価、耐久性評価技術確立を行った。これにより<sup>26</sup>研究・開発を加速化し、臨床試験の2年間の前倒しを図った。</p>



2. 研究開発マネジメントについて (5)情勢変化への対応等



2. 研究開発マネジメントについて (5)情勢変化への対応等





## ○開発目標と達成度

### (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

項目	達成目標	達成した内容	達成度	課題と対策
技術確立のための取組	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もしくはin vivoで確認する。	幹細胞ニッチの候補因子同定済み。 in vitroおよびin vivoで活性確認済み。	◎	
	候補幹細胞誘導・分化促進因子の治療効果を確認する。さらに小動物心不全モデルで治療効果の得られるプロトタイプを作製する。	ONO1301+ネットデバイスで大動物での効果を確認済み。	◎	
	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。	ONO1301+ネットデバイスで大動物での効果を確認済み。 ステントグラフトでも効果を確認済み。	○	各因子組み込みデバイスの効果の検証。 (大動物実験)
	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。	ONO1301+ネットデバイスで大動物での効果を検証済み。	○	各因子組み込みデバイスの効果の検証。 (大動物実験)
実用化へ向けた取組	因子の組み合わせでの出願。	ONO1301+ネット出願。	◎	因子の組み合わせの効果が検証でき次第、特許出願。
	各要素技術単独でも実用化。	ONO1301、HMGB1ペプチド、サポートネットのそれぞれが医師主導治験準備中。	◎	ONO1301、HMGB1ペプチドは来年度中に治験開始。

達成度:「◎」大幅達成、「○」達成、「△」達成見込み、「×」未達

## ○特許・論文発表等の実績

### (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

	H22	H23	H24	H25	H26	合計
特許出願数(件)	0	0	3	3	0	6
うち国際出願(件)	0	0	0	3	0	3
特許登録数(件)	0	0	0	0	0	0
論文発表数(報)	6	2	2	4	6	20
うち査読付き論文(報)	6	2	2	4	6	20
学会発表・講演数(件)	1	12	9	7	5	34
新聞・雑誌等への掲載数(件)	0	0	0	1	2	3

## ○開発目標と達成度

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

項目	達成目標	達成した内容	達成度	課題と対策
メラノサイト誘導	メラノサイト分化誘導法の確立とヒト有色3次元培養皮膚の作成	Muse細胞からメラノサイトへの分化誘導法を確立し、機能性を確認。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、アッセイ系として事業化に成功。また、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、白斑症等への臨床研究に向け東北大で検討中。	◎	臨床応用に適した分化誘導方法の改良と臨床試験に向けた検討。
遊走因子	Muse細胞が傷害組織に遊走・生着するための遊走因子の同定	S1Pが遊走因子であることをin vitro、in vivoの両面で確認。	○	Muse細胞が有する受容体に特異的に結合し、安全な化合物の選択。
心筋梗塞	心筋梗塞への治療効果の検証	心筋梗塞ウサギ、ブタにおいて自己及びヒト Muse細胞が高い効率で生着し、心筋細胞を新たに補充することで、間葉系幹細胞投与と比較しても顕著な心機能回復をもたらすことを確認。この結果を受け、治験を平成28年度中にも実施予定。遊走因子を投与によっても心筋梗塞ウサギ及びブタで一定の治療効果を確認。	◎	まずは細胞治療での臨床試験の準備・実施。遊走因子は、対象疾患等を検討。
脳梗塞	脳梗塞への治療効果の検証	Muse細胞の局所投与で神経回路網の再建と機能回復が確認。遊走因子の局所投与によっても一定の治療効果を確認。	○	まずは細胞治療での臨床試験の準備・実施。遊走因子は、対象疾患等を検討。

達成度:「◎」大幅達成、「○」達成、「△」達成見込み、「×」未達

## ○特許・論文発表等の実績

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

	H22	H23	H24	H25	H26	合計
特許出願数(件)	9	3	1	11	1	25
うち国際出願(件)	8	3	0	10	1	22
特許登録数(件)	0	0	1	1	1	3
論文発表数(報)	1	10	9	5	8	33
うち査読付き論文(報)	1	5	4	3	6	19
学会発表・講演数(件)	27	31	35	26	21	140
新聞・雑誌等への掲載数(件)	8	4	0	0	1	13

## ○開発目標と達成度

### (3)生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発

項目	達成目標	達成した内容	達成度	課題と対策
＜技術確立へ向けた取り組み＞				
細胞	細胞種の選定	骨髄由来間葉系幹細胞ならびに滑膜細胞を選定。	○	前臨床試験データとする。
ハイドロゲル・成長因子	ハイドロゲル・成長因子の複合確立	混合ゲルをキトサン、PEG、RADAで実現。IGF-I 100μg/mLで移植時の細胞密度10 <sup>6</sup> 細胞/mLを実現。	○	前臨床試験データとする。
中空系モジュール	中空系モジュールの確立	細胞培養2週間で10倍増の実現。	○	前臨床試験データとする。
骨	軟骨と骨との結合	PLLA:PLC:HA=15:45:40を使用。	○	前臨床試験データとする。
＜実用化へ向けた取り組み＞				
安全性	安全性の確保	ハイドロゲルの安全性試験実施。中空系の生産工程確立。	○	取りまとめと薬事相談。
コスト	コストの低減を実現	現状のコストの算定。	○	コスト削減項目の検討と実施。
搬出入技術	搬出入技術の確立	密閉容器での細胞維持実現。	○	NeoJointのサイズに合わせた容器を完成させる。

達成度:「◎」大幅達成、「○」達成、「△」達成見込み、「×」未達

33

## ○特許・論文発表等の実績

### (3)生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発

	H22	H23	H24	H25	H26	合計
特許出願数(件)	8	3	4	5	1	21
うち国際出願(件)	3	1	3	1	0	8
特許登録数(件)	0	0	0	0	1	1
論文発表数(報)	13	19	20	18	63	133
うち査読付き論文(報)	10	11	17	16	47	101
学会発表・講演数(件)	17	40	32	52	67	208
新聞・雑誌等への掲載数(件)	1	3	0	0	2	6

### 3. 研究開発成果について (1) 目標の達成度と成果の意義

#### ○開発目標と達成度

##### (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

項目	達成目標	達成した内容	達成度	課題と対策
軸流ポンプの設計・製作・基本動作の検証	流量1-4(平均2) L/min に対応した流路設計を行い、試作機の製作を実施する。目標のポンプ性能が発揮できることを確認。	設計に基づいて試作機を製作し、所定のポンプ性能を達成した。	○	脱血カニューレ、送血グラフトの最終仕様決定が未完。
駆動装置の設計・製作・基本動作の検証	ポンプ用駆動装置(ドライバ、バッテリー、充電器、電源)を製作する。	小型化した駆動装置・バッテリーを製作し、成人用システム・小柄患者用システム共通の周辺機器の開発に成功した。	○	使用中のコネクタ脱着に起因するトラブル防止策が必要。
機械的・電氣的・生物学的安全性評価	経済産業省・厚生労働省にて策定されたガイドラインおよび関連ISO、IEC規格に準拠した安全性試験を行う。	各種安全性試験を実施し、全て合格であった。	○	特になし。
システム駆動の耐久性評価	小柄患者特有の運転条件を考慮した耐久性試験装置の開発と、プロトタイプを用いた耐久性試験の実施。	耐久性試験装置のサイズと機械要素を調整し、日内変動を含めた運転条件を実装した。また、ポンプ試作機を用いた6ヶ月の耐久性試験に成功した。	○	特になし。
補助人工心臓の模擬血栓試験	動物実験実施前の血栓形成状況の確認。	ポンプ試作機の模擬血栓試験を行い問題無いことを確認した。また、レオメータを使用したせん断速度の増加に伴う血液凝固特性を明らかにした。	○	特になし。
補助人工心臓の血液適合性試験・生体適合性試験	製作されたプロトタイプを使用して血液適合性試験・生体適合性試験を実施し、本システムの総合的な評価を行う	試作機の溶血試験・慢性動物実験により適合性を確認した。	○	最終システムでの評価が申請用データとして必要。 35

達成度:「◎」大幅達成、「○」達成、「△」達成見込み、「×」未達

### 3. 研究開発成果について (2) 知的財産権等の取得及び標準化の取組、(3) 成果の普及

#### ○特許・論文発表等の実績

##### (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

	H22	H23	H24	H25	H26	合計
特許出願数(件)	1	0	0	0	0	1
うち国際出願(件)	0	0	0	0	0	0
特許登録数(件)	0	0	0	0	0	0
論文発表数(報)	0	0	0	0	0	0
うち査読付き論文(報)	0	0	0	0	0	0
学会発表・講演数(件)	3	6	9	7	18	43
新聞・雑誌等への掲載数(件)	1	0	0	0	0	1

## ○特許・論文発表等の実績

プロジェクト全体

	H22	H23	H24	H25	H26	合計
特許出願数(件)	18	6	8	19	2	53
うち国際出願(件)	11	4	3	14	1	33
特許登録数(件)	0	0	1	1	2	4
論文発表数(報)	20	31	31	27	77	186
うち査読付き論文(報)	17	18	23	23	59	140
学会発表・講演数(件)	48	89	85	92	111	425
新聞・雑誌等への掲載数(件)	10	7	0	1	5	23

37

## ○本プロジェクトにおける「実用化・事業化」の考え方

### 実用化

ヒト臨床研究において、当該技術のコンセプトが確認されること

### 事業化

事業者のカタログに製品・サービス等として掲載されること

38

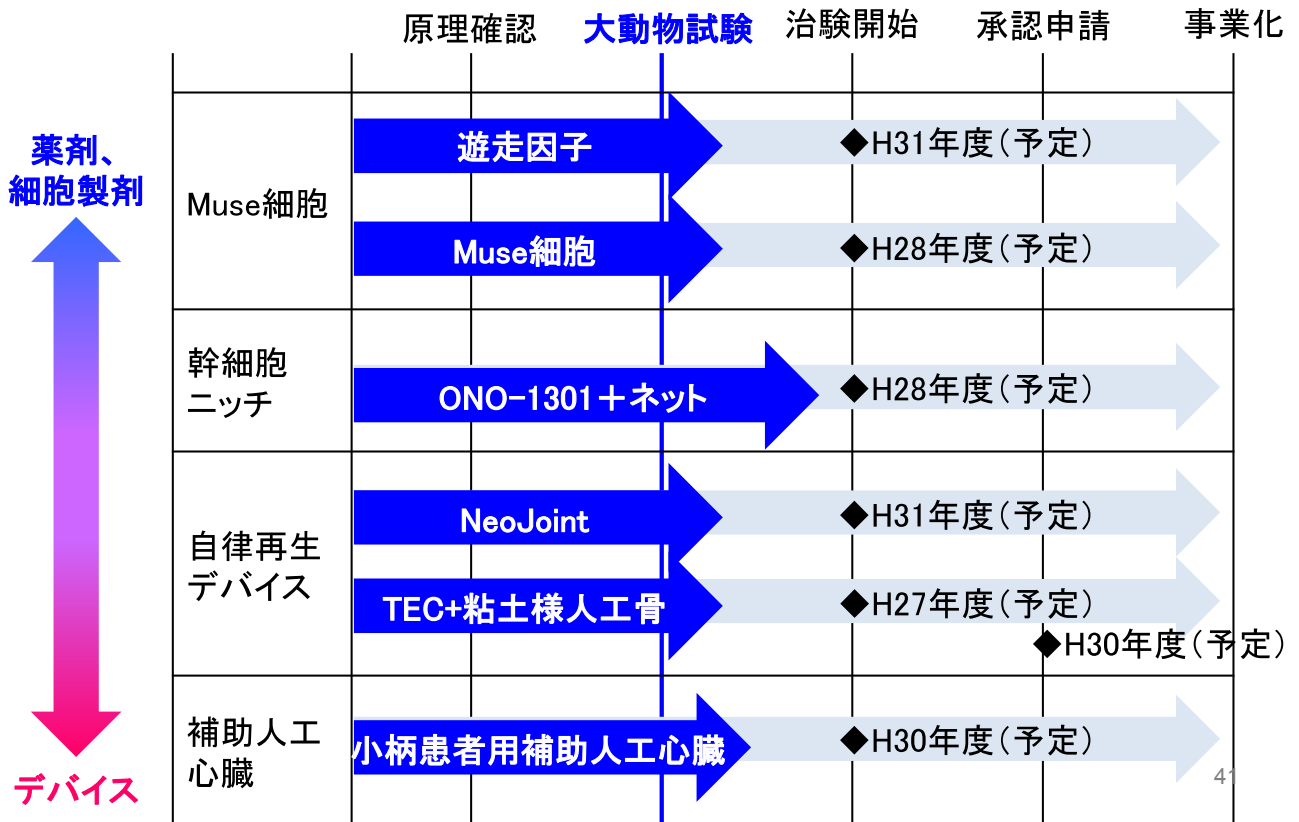
## ○成果の実用化・事業化の見通し(1/2)

サブPJ	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	<p>【ONO1301と心臓サポートネット】</p> <p>大動物試験にて、虚血性心疾患への有効性を確認済み。 ヒト臨床試験で有効性を示したのち、事業体制を確立し、治験を進める。</p> <p>ニプロ(株)を中心に最終製品の開発を進める。</p>
(2) Muse細胞を用いたin situ stem cell therapyの開発	<p>【Muse細胞の遊走因子】</p> <p>心筋梗塞については、Muse細胞投与より効果が穏やかとの評価により、Muse細胞開発を優先。</p> <p>脳梗塞、創傷治癒など他の疾患について、遊走因子での治療に適切なターゲットの選定を進める。</p> <p>【Muse細胞由来メラノサイトを用いた3次元培養皮膚】</p> <p>平成27年1月より、DSファーマバイオメディカル(株)が医薬品や化粧品のスクリーニングキットとして販売開始。</p>

## ○成果の実用化・事業化の見通し(2/2)

サブPJ	実用化・事業化の見通し
(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>【TEC+粘土様人工骨】</p> <p>周囲に正常軟骨が存在する局所的な軟骨損傷を適応症例とし、従来法より低侵襲な治療法となる見込み。</p> <p>(株)ツーセルがTECの臨床開発を推進。</p> <p>粘土様人工骨の構成部材は安全性を確認済み。</p> <p>医師が要時調製し使用する。</p> <p>【NeoJoint】</p> <p>広範な軟骨損傷を適応症例とし、従来法より低侵襲な治療法となる見込み。</p> <p>安定した生産法の確立、及び生産コストの削減が課題。</p> <p>富士ソフト(株)を中心に事業化を検討。</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>補助人工心臓の安全性は開発ガイドラインに従い整備し、大動物試験で有効性を確認済み。</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、薬機法上必要な許認可取得の準備を治験と並行して進める。</p>

次世代機能代替技術の研究開発 実用化・事業化スケジュールまとめ





## 参考資料 1 分科会議事録

**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**  
**議事録**

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

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 研究・国際展開担当理事、副学長
分科会長代理	富永 隆治	九州大学 名誉教授
委員	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
委員	北條 元治	株式会社セルバンク 代表取締役社長
委員	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
委員	三田村 好矩	北海道大学 名誉教授

<推進部署>

山崎 知巳	NEDO ロボット・機械システム部 統括主幹
石原 義光	NEDO ロボット・機械システム部 主幹
福井 和生	NEDO ロボット・機械システム部 主査

<実施者※メインテーブル着席者のみ>

岡野 光夫(PL)	東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 名誉教授・特任教授
澤 芳樹(SPL)	大阪大学 大学院医学系研究科外科学講座心臓血管外科学 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 口腔外科学分野 教授
妙中 義之(SPL)	国立循環器病研究センター 研究開発基盤センター センター長
松田 和久	ニプロ株式会社 総合研究所 第6研究開発部 部長
湊口 信也	岐阜大学 大学院医学系研究科 循環病態学・呼吸病態学・第二内科 教授
榊富 直哉	株式会社 Clio 経営企画部 部長
星 和人	東京大学 大学院医学系研究科 感覚・運動機能医学講座 口腔外科学分野 准教授
築谷 朋典	国立循環器病研究センター 研究所 人工臓器部 人工臓器研究室長

<評価事務局等>

長谷川 健太	NEDO 技術戦略研究センター 研究員
佐藤 嘉晃	NEDO 評価部 部長
保坂 尚子	NEDO 評価部 統括主幹
成田 健	NEDO 評価部 主査

## 議事次第

### 【公開セッション】

1. 開会、資料の確認
2. 分科会の設置について
3. 分科会の公開について
4. 評価の実施方法について
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

### 【非公開セッション】

6. プロジェクトの詳細説明
- 6.0 全体説明
- 6.1 Muse 細胞を用いた *in situ stem cell therapy* の開発
- 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
- 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

## 議事内容

### 【公開セッション】

1. 開会、資料の確認
  - ・森田分科会長挨拶
  - ・出席者の紹介（評価事務局、推進部署）
  - ・配布資料確認（評価事務局）
2. 分科会の設置について  
研究評価委員会分科会の設置について、資料1に基づき評価事務局より説明。
3. 分科会の公開について  
評価事務局より資料2及び3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」を非公開とした。
4. 評価の実施方法  
評価の手順を評価事務局より資料4-1～4-5に基づき説明した。

## 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

### 5.2 「研究開発成果」及び「実用化・事業化の見通し」について

推進部署より資料6（事業の位置付け・必要性、研究開発マネジメント、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）に基づき説明が行われ、その内容に対し質疑応答が行われた。

### 5.3 質疑応答

【森田分科会長】 ただいまの説明に関して、ご意見・ご質問をこれから受けますが、技術の詳細は議題6と議題7で議論します。ここでは主に事業の位置付け、必要性、マネジメントについてお願いします。

まず、私から質問します。加速財源を使う際、どの時期に、どこのプロジェクトに入れるかは、どこで決定したのですか。

【NEDO：福井主査】 NEDOの担当部署と実施者間でニーズを調査し、ニーズがあり、NEDOも妥当と思えば、それをNEDO内で予算管理をしている部署にお願いします。他部署からも同じような要望が出てくるので、優先順位をつけて、審査に通れば獲得できます。

【森田分科会長】 岡野先生が務めている運営会議の意見は反映されるのですか。それともNEDOだけで決めるのですか。

【NEDO：福井主査】 運営会議は年に1回です。もっとタイムリーに行うためにも、随時、打ち合わせを実施しています。

【森田分科会長】 わかりました。委員の先生方、何かありますか。

【富永分科会長代理】 今後の話として治験があり、そのあと事業化するという予定を書いています。この予定には何らかの形でNEDOが関与していくのですか。次のプロジェクトを考えているのですか。また、ここに並んでいる予定の評価は行うのですか。誰でも、今後のことはいくらでも書けます。先のこととは誰もわからないので、誰も評価しないと問題です。NEDOは国民の税金を使っており、国民や社会に対する責任があります。この予定表はどこまでフォローしていくのですか。

【NEDO：福井主査】 通常、NEDOでは追跡調査を全プロジェクトに対して行います。終了後5年間、定期的にアンケート票を送り、現状を調査します。本件に関しては、もともと担当していたバイオ部がなくなったため、後継プロジェクトはNEDOにはありません。実施者の皆様に頑張ってもらい、それをNEDOが定期的に確認することになります。

【NEDO：佐藤部長】 少し補足します。5年間の追跡調査は評価部が実施します。各企業に対して、事業化がどのように進んでいるかは、プロジェクト終了後5年間、評価部が調査します。

【森田分科会長】 ほかにいかがですか。

【佐藤委員】 私も、今後のことについて、懸念というか、わからないことが多いと思っています。特に、AMED（国立研究開発法人 日本医療研究開発機構）とのコミュニケーションや、5年間評価することについて、AMEDとのコミュニケーションがどこまで練られているかわかりません。良い種ができて、POC（Proof Of Concept：概念実証）が確立されてきた。これをどのような形で実用化や産業化に結びつけていくのかという議論が不十分です。ここまで到達したことは大きなことだと思いますが、最後の部分について、どのようにNEDOとして考え、AMEDとどのようなコミュニケーションをとろうとしているのかわかりません。

【NEDO：福井主査】 本日はオブザーバーとしてAMEDの方にもご参加いただいております。バイオ関係の業務はAMEDに移り、引き続き検討していただくことになっています。ただ、本プロジェクトはN

EDO が実施したものであるため、必要に応じてお互いに協議して進めていきたいと思っています。今の時点では、具体的にどう進めるかは未検討です。

【佐藤委員】 あともう一つ、NEDO の中でも再生医療が別立てのプロジェクトとしてあったと思います。そのプロジェクトとのコミュニケーションをどのようにとってきましたか。

【NEDO:山崎統括主幹】 もう一つの再生医療のプロジェクトについても AMED に移って継続しています。バイオ・医療部の部長であった私は移りませんでした。NEDO の実施部隊は、そのほとんどが AMED に移り、引き続き再生医療のプロジェクトを担当しています。

【佐藤委員】 2 番目の質問は、この事業ともう一つあったプロジェクトとの間で、技術開発の成果があがった時に、こちらのプロジェクトに持ってくることができるか、そういうことがあったかという質問です。

【NEDO:山崎統括主幹】 再生医療の関係者はプロジェクトの中で閉じた活動を行っているではありません。交流が盛んで、お互いによくご存じです。非公式な情報交換、意見交換は行われており、その辺の心配はないと思います。ちなみに Muse 細胞の出澤先生は、もう一つのプロジェクトにも参加しています。

【森田分科会長】 大動物実験をこれから行い、事業化へ持っていくのだと思います。皆さんが心配しているのは、今後巨額の資金が必要なことです。その部分が曖昧なために、この後本当に事業化に持っていくことができるのか不安を感じていると思います。その辺に関してコメントをお願いします。

【NEDO:山崎統括主幹】 中間評価でもご指摘いただいた点です。我々は、その評価も踏まえて考えています。最後に説明したスケジュールは、実用化・事業化を考えた時に、患者のもとに確実に研究成果を届けることができるように治験を意識して、また薬事承認を意識して作成したものです。しっかりとスケジュールを立てた上で進めようとしています。そういうプロセスの中で大動物試験も実施しないといけないということで、年に 2 回以上の開発会議で岡野先生にいろいろご指導していただきました。5 年間という限られた期間の中で大動物試験まで持ち込み、実用化に近づける努力をしてきました。

後継プロジェクトは先ほど説明したように、4 月から AMED ができる過渡期にあったため、今回は一区切りつけることにしました。あとは実施者がこのスケジュールを念頭に、実用化に向けて動いていくと我々は考えています。

【森田分科会長】 あと委員の先生方でご発言がありましたら、ご自由にどうぞ。

【北條委員】 38 ページに事業化について記載されています。今の話に少し関連するのですが、我々が事業者として考える事業化では、ある程度の市場を見込んで、投資した金額が、例えば何年間で回収できる、そういう指標を見ます。この時点では、そのような視点ではなく、ただカタログに掲載される、そういう事で判断しているのですか。また、先ほどの質問と重複するかもしれませんが、カタログに掲載されたとしても、新しい市場を作っていく可能性はどうか。その辺りの検討は、アンケート調査を行うだけで、積極的に NEDO が関与していくという考えはないのですか。

【NEDO:山崎統括主幹】 一点目の投資回収は NEDO が支援するプロジェクトなので、研究開発の、基礎研究の成果がある程度出てきたけれども、患者に届けるにはまだギャップ、実用化・事業化を阻む死の谷がある。その死の谷を、ぐっと渡ることを後押しして実用化につなげることを期待しています。ご指摘のように、いくら投入して、その成果がどれだけ市場にでてきたかを具体的に計算する必要があると思います。NEDO 全体としてはそれを行っています。いわゆる研究開発のリスクを国として補てんし、企業の研究開発を積極的にする必要もあります。どれだけ精緻に展開しているかという点、そこは

少し厳しいところがありますが、考えながら行っているということが答えになると思います。

**【北條委員】** 私の質問の仕方が悪かったと思います。すみません。

社会的必要性がある国家的な課題でありながら、研究開発の難易度が高いため、イニシャルのコストをかけて企業が入っていくことできない。その部分まではNEDOがやりますというプロジェクトだと思います。その次の視点としての事業化を質問しようという意図でした。おそらくイニシャルのコストが投入されて、事業化できそうだといいるところまでいったとしても、企業は必ず、いくら投資して、いくら回収できるかを必ず指摘してきます。その辺まで含めてNEDOが関与していけばよいのではないかというのが一つの感想です。

**【NEDO：山崎統括主幹】** 大事な点だと思います。まさにそれが私たちNEDOの仕事だと思っています。実施者、特に企業の皆さんには、何とか事業化して、カタログに載せるだけではなく、確実に患者に届くものをつくってほしいと口を酸っぱくして言ってきました。この会場の後ろに座っておられる方々の中には、また言っていると思う方もいると思います。そういうことをずっと進めてきました。計画は、スケジュール管理を重視し、治験まで行くケースをということで作っています。それもただ作って終わりではなく、本気で、企業としても役員のコミットを得た上で進めてほしいという思いを持ってマネジメントしてきたつもりです。

**【森田分科会長】** それに関して、ベンチャーパートナーの三嶋委員からお願いします。

**【三嶋委員】** 少し別の質問になります。このプロジェクトは非常に多岐にわたっており、中身も複雑です。期間も5年と比較的長期です。当然、途中で目標設定が変わる、行う内容も適宜変更することがあると思います。その辺りのプロジェクトマネジメントの進め方について、もう一度説明をお願いします。本日の評価の大事な点として、最終目標をどの程度達成しているか、この後、どのように展開するかについて、例えば、現状における最終目標が当初と変わっているプロジェクトもたくさんあると思います。その辺のプロジェクトマネジメントの進め方を教えてください。

**【NEDO：山崎統括主幹】** プロジェクトマネジメントというと、プロジェクト期間中に起こるいろいろな出来事に対応していくことが重要となります。いろいろなことが起こるのですが、うまく対応して乗り切ることが、殊にこのプロジェクトでは大事だったと思っています。先ほど説明した加速予算をタイムリーに付けた以外にも、実用化に向けた必要な体制づくりがあります。例えば、高戸先生のサブプロジェクトに富士ソフトが入るなど、実用化に向けた新しい体制の構築は年度ごとに、こうした冒頭説明しました。そういう体制構築が一つです。

もう一つは、これも少し説明しましたが、妙中先生のサブプロジェクトで、モーターの磁石を製造している企業から、途中、その企業の経営方針との関係で、これ以上進めないという話がでてきました。結論としては、ほかの企業を探してくることで問題なく終わったのですが、そういうことを実施者とNEDOと一緒に考え、その時々に対応をしっかり行った。そういうことがマネジメントだと思っており、我々はそれを実践してきたと思っています。

**【三嶋委員】** そういうことは当然たくさん起こると思います。サブプロジェクトの実施者とNEDOとの間で問題解決を図ってきたということですか。

**【NEDO：山崎統括主幹】** そういうことです。

**【三田村委員】** 別の質問をします。今回の4つのサブプロジェクトが対象にしている疾患は心疾患、脳疾患、皮膚疾患、関節疾患です。心疾患と脳疾患は、我が国の死因の2位と3位ですし、我が国の医療機器の

輸出入統計を見ると、金額ベースでは心臓ペースメーカーと人工関節の輸入が突出して多くなっています。今回の4つのプロジェクトは、死亡統計や輸出入統計をよく反映していると思いますが、その一方で、再生医療や人工臓器で治してほしい病気は、それら以外にも、肝臓や腎臓、膵臓、感覚器など、たくさんあります。NEDO 全体として、今回対象としている疾患あるいは臓器以外のプロジェクトが進んでいるのか、あるいは、これから進む予定があるのか、教えてください。

【NEDO：山崎統括主幹】 まず、これから進むかということについて言うと、NEDO から医療の研究開発プロジェクトはAMEDに移ったため、引き続き同様のプロジェクトを続けることはありません。ただ、AMED では類似のプロジェクトが進んでいくと思います。

【北條委員】 少し概念的な質問になりますが、よろしいですか。我々の会社で主に折衝しているのはPMD A（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構）、厚労省です。4年前に培養皮膚の臨床治験に進みそうになり、結局やめた経験があります。そのため、来月、PMDA から特定細胞加工物製造事業者の現地調査が入ったりもする。そういう中で、厚労省の主な観点は、国民の福祉に資する。例えば、その製品がオーファン（オーファンドラッグ、Orphan Drug：医療上の必要性は高いが、薬を必要とする患者数が少ない病気に使う医薬品のこと）や弱者の福祉に貢献する面があるため予算を付け、いろいろな事業を展開しています。この事業は私の印象として、オーファン的な、厚労省の意見が入ったような、国民全体の福祉の視点も入っています。また産業化の視点も入っています。何か混在しているように感じて、焦点がぶれているという印象を受けます。メインの部分は産業化・事業化にあるのか、それとも、国民の福祉といった厚労省的な視点からこのプロジェクトがあるのか。その立ち位置を教えてください。

【NEDO：山崎統括主幹】 厚労省的な視点はありません。NEDO プロジェクトは、実用化・事業化、産業を作っていくことが大事であると考えています。もちろん、厚労省的視点が全くない、患者のことを気にしないでよいということではありません。患者に届けるための橋渡しをするのが企業であり、産業界であるという面があります。しかも、それを安く届けることが大事です。一品一品、伝統工芸品を作っていくような方法ではなく、企業が大量に質のよいものを製作することで広く患者に提供するということが課題としてあります。そういう役割を企業や産業界に期待しているということです。

渾然一体ということですが、それもご指摘のとおりです。なぜそのようになっているかと言いますと、産学官が連携して推進しているため、企業もいる、大学の先生もいる、お医者さんもいる。何をしているのだろうと見える面があることは確かです。我々は、それをコーディネートすることによって初めて、企業がこうすればよいのかと理解してくれることが大事だと思っています。お医者さんなり、大学の先生なりにご指導いただき、企業の皆さんが優れた製品をつくってくれることを期待しています。今日も後でその成果が詳しく説明されると思います。

【森田分科会長】 今の点は、正直重要だと思います。再生医療というと、製品化、事業化が、普通に考えても非常に難しいと思います。これを基礎の基礎から開発して、臨床治験などで使えるようになったが、NEDO の考えている事業化でないからNEDO としては失敗だと言われると、理解はできますが、なかなか難しいと考えます。我々審査員はそういう部分も考慮して評価したいと思っています。

先ほども達成度という話がありましたが、項目ごとの達成度はNEDO が考えた達成度ですか。それとも、先生方が実際に、自分たちはこの程度達成したと考えた達成度ですか。

【NEDO：福井主査】 達成度については、各先生方に自己評価を行っていただきました。

【森田分科会長】 そうすると、先生方は、事業化・実用化というものをベースに置いて達成度を評価したの



か、研究そのものがどの時点まで進んだという意味で評価した達成度かによって、かなり違ってくると思いますが、いかがですか。

【東京女子医科大学：岡野名誉教授・特任教授（PL）】 NEDO に各サブプロジェクトから自己評価を提出してもらい、それを私も見せてもらいました。私が一番気にしたのは、今も議論がありましたが、産業化にバトンタッチできるところまで研究を進め、企業が決断して次に進むことができる段階まで行ったところは「事業化体制」に◎印をつけようとしたことです。私は最初、この4チームが、出発時点でそこまで行くことができるか懸念していました。中間評価の際も評価委員の先生方からご指摘いただいたように、この5年間で終了した後、本気で産業サイドが乗り出してくるところまで持っていきたいと考えていました。PL と私どもの東京女子医大の大和教授が代理をしてくれ、できる限り各サブプロジェクトとそういう話し合いを行いながら、NEDO も各サブプロジェクトを何回もまわり、産業サイドに生産的なプレッシャーをかけ、本当に事業化を進めてほしいということで対応してくれました。

事業化の達成度の欄に◎印がついているものは、これをベースに産業化が進んでいくと考えたものです。また、ここまで達成していればよいと考えたものは○印。これは少し問題があるというものは△印か、×印にしようと考えました。したがって、◎印の項目は、このプロジェクトの目的は達成していると考えました。NEDO とグループで評価したものに対して、最後に私がレビューして、これは◎印であると思ったものは評価を付け替えました。そういう意味で、私も見ております。

【森田分科会長】 わかりました。それなら結構です。

【北條委員】 今の岡野先生のお話はわかりやすかったのですが、NEDO に一つ質問があります。まず、シーズがあって、そこにファイナンスが付いて事業になり、市場が拡大していく。この研究の中に、企業で言うならCFOのような、事業計画を立案する視点の部隊、そういう視点からこのプロジェクトを誰かみていますか。こういう視点で各事業をフォローする、このシーズであればこういう切り方をして、企業ではこれだけのファイナンスができる、そういう視点の部隊はありますか。

【NEDO：山崎統括主幹】 CFO というと、それに該当する人間はなかなかいないと思います。

【北條委員】 CFO というか、それは一つの企業の話ですが、例えば、ファイナンスするときに、こういう視点でこのシーズを売り込むとこれだけの資金が付いて事業化が加速していくということを考える人はいますか。これだけよいものを私も拝見させていただいて、4プロジェクトとも非常に可能性があり、すばらしいプロジェクトです。その部分に血肉をつけていく、血肉と言うと変なのですが、非常によい原石ばかりなので、ここに血を通わせるためのもの、血イコールお金ですが、そこに携わるプロジェクトマネージャーのような役割、NEDO ではそこまでケアしているのかという質問です。

【NEDO：山崎統括主幹】 NEDO でもプロジェクトチーム制というものを設けています。本プロジェクトでも担当プロジェクトチーム、プロジェクトマネージャーを置きました。金銭面の管理はもちろん大事ですが、どちらかというと、成果を実用化に至らしめるマネジメントを中心に対応しました。

先ほどのご質問とも関係しますが、NEDO では、プロジェクトには研究開発リスクがあり、成功することも、失敗することもある。そうした研究のリスク補填が大事だと思っています。したがって、プロジェクト後に期待される市場規模は推定しますが、投資して、その資金は回収できるのか、事業化した結果いくらの上上が立つのか、そこまでの話はプロジェクトが終了した後のことだと思います。それは企業に努力していただかなければいけません。ベンチャー企業であればベンチャーキャピタルの資金を獲得して進めることになると思います。その時点では、事業性を見通しをある程度持った上で、入り

の資金がどうで、その結果としてどれだけ売上があり、どれだけ収益がある、そういうことを考えていく必要があると思います。

そういう意味で、NEDO プロジェクトは、その前段階のフェーズに位置付けられるものです。

【佐藤委員】 最終目標を実用化・事業化として、研究開発目標を課題ごとに掲げています。これを拝見すると、研究開発目標は比較的、安全性の検証や、ノンクリニカルなレベルでの有効性の POC という形が多かったように思います。最終的な実用化・事業化にどうやってたどり着かせるかという点で、とても大事なことは製品規格をどう作り込むかです。カタログに掲載される製品には規格があり、その規格を作り込んだ上で、製品として再現性・恒常性があるものを製造していくことになると思うのです。研究開発目標で、安全性と有効性に関するノンクリニカルな POC は非常に大事なステップなのですが、製品規格を作り込むという部分は参加している会社にお任せなのですか。それとも、NEDO あるいは PMDA との連携などで何かサポートしていくのですか。

【NEDO：山崎統括主幹】 お任せではありません。PMDA との連携という意味では、これは極めて重要な点であると思っています。薬事承認では PMDA との関係が当然出てきます。NEDO では事前相談にもお金を出し、企業に、むしろ事前相談、PMDA と連携してもらうことを奨励しています。それによって、橋渡しが多少でもスムーズに進むように対応しています。

【森田分科会長】 ほかにありませんか。まだ言い足りないところがあると思いますが、時間の関係で、このへんで、終わりにさせていただきます。本プロジェクトの詳細内容はこの後の非公開セッションで説明してもらいますので、その際に質問をお願いします。

#### 【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

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

#### 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

#### 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

省略

#### 【公開セッション】

### 8. まとめ・講評

【森田分科会長】 それでは議題 8 に入ります。各委員の講評をお伺いします。三田村委員から始めて、私が最後にしたいと思いますので、三田村先生、よろしくをお願いします。

【三田村委員】 再生医療に対する私のイメージは、stem cell を in vitro で分化誘導、増殖して、移植するというものでした。今日、人間の自然治癒力を最大限に引き出す仕組みを取り入れ、患者自身が自分の体の中で、自力で組織を再生する方向を狙っているという話を聞きました。私にとっては初めて聞く話で、大変衝撃的でした。築谷先生は遠慮して言われませんでした。人工心臓で、動圧軸受で非接触の軸流ポンプは世界で初めてのものです。小型化もそうですが、血栓が軽減できるポンプとして期待でき

ると思われました。

4つのプロジェクトとも非常に良い成果をあげています。この成果を一日も早く患者のもとに届けるためには、これからが本当に大切なので、さらに努力してほしいと思います。

**【三嶋委員】** 本日は、大変よい話を聞かせていただき、ありがとうございました。私は、ベンチャーの投資や事業を通じて、従来型の医薬品開発や創薬などに携わっています。今、医薬品開発や創薬に閉塞感がある中で、本日お聞きした細胞医薬、再生医療、様々なデバイスなどは大きな可能性があると感じました。また、通常のコンベンショナルな医薬品よりも、開発の戦略や選択肢が豊富にあります。随所に新しい発想の話があり、非常にすばらしいと思われました。

全てのサブプロジェクトに経験ある企業が参加しているので、これから事業化に向けて企業も力を発揮していくと思います。事業化にあたっては、結構泥臭い仕事もできます。その辺は企業が主体になって進めていけばよいと思います。ぜひ早く実用化してほしいと思います。

**【北條委員】** 私は、もともとは研究者でしたが、現在は会社の経営者として、どのようにして事業化するかという視点で本日の話を聞きました。4つのサブプロジェクト全部に可能性があり、非常によい話だと思います。本日はどうもありがとうございました。

**【佐藤委員】** 再生医療、細胞治療、医療機器の開発の第一線の先生方に発表していただき、なおかつ、NE DO プロジェクトは産業界とアカデミアのコラボレーションということで、設定された研究開発目標に関して精力的な研究開発を行い、大変すばらしい成果をあげたということで感銘を受けました。

くどいようですが、実用化・事業化という最終的な目標に向かって、執念をもって進めてほしいと思います。頼りになるかどうかわかりませんが、私もできる限りサポートしようと思います。

**【富永分科会長代理】** 正直に話しますと、出澤先生の Muse 細胞は5年前の基礎的な研究から、私は2年前の中間評価しか知りませんが、2~3年の間に大変な馬力で取り組まれた。女性の馬力はすごいというのが実感です。ただ、先生は欲張りすぎです。白斑症の治療体系を確立するだけでも、大変よい仕事というか、ノーベル賞ものだと思っていたのですが、さらに、頭、心臓、何にでも進むということで、あまり手を広げすぎると先生がパンクしてしまうのではないかと心配してしまいます。

澤先生のサブプロジェクトは、私の専門と同じ分野なので、心臓系研究機関の代表選手と私はいつも思っていました。やはり臨床に結びつけた研究であり、自分たちもすぐにでも応用したいと感じました。

再生デバイスの開発に関しては、九州大学でも松田先生が京都に行かれて軟骨の研究をしていますが、臨床現場では患者さんが大変多い。この研究は4つのサブプロジェクトの中で最も進んでいると思うので、早く臨床データが見たいと思いました。

最後の人工心臓は、私は個人的にも人工心臓が大好きで昔から携わっていますが、小型化はなかなか難しい。いろいろな合併症も起きる。そういうものを一つ一つクリアしていったことは本当にすばらしいことだと思います。ただ、この研究開発には多額の費用がかかるため、国をあげて推進する必要があります。また、国際的な競争にぜひ勝ってほしいと思います。

全体を見て、先生方はすごいと思いました。5年間でここまで、産業化の一手前まで開発することはなかなかできないことです。本日は本当に感銘しました。

**【森田分科会長】** 最後に私から申し上げます。このプロジェクトは、各フィールドのリーダーを選び、推進してきたので、私も最初から相当期待していました。中間評価の際に私どもは何を言ったのかと確認し

てみると、結構厳しいことを言っていました。その上で本日のお話を聞かせていただくと、皆さん本当にかんばったことがわかりました。ほとんどの部分が実用化・事業化への道が開かれていると思いました。これは、先生方だけではなくて、岡野先生や山崎さんなど、皆さんが協力して進めてきたから今の成果があると思います。先生方、本当にご苦労さまでした。

ただ、この研究が NEDO から AMED に移管される中で、AMED で引き続き研究をうまく進めていかなければ、日本の再生医療の先行きが厳しくなるという意識が私にはあります。日本の再生医療は進んでいると私は信じているので、先生方も、我々もがんばって協力しながら、日本の再生医療を、さらに前進させていきたいと思います。先生方、どうもご苦労さまでした。

NEDO のロボット機械・システム部、もしくは PL からなにか最後にありましたら、どうぞ。

**【東京女子医科大学：岡野名誉教授・特任教授 (PL)】** ありがとうございます。私が一番感じるのは、日本の医学は目の前の患者を治すことがゴールになっていることです。その後ろに控える大量の現在治すことのできない難病や障害の患者を治すところに、優秀な日本の医師たちが上手に出て行かなければいけないのです。しかし、目先の自分の患者を治すことがゴールになっています。時間がなく、忙しいために、未来の患者を治す中長期戦略を実行して行くことは難しい。そういった状況の中で、大量の患者を治すために産業サイドとどう連携するかという問題は、日本の医学部が置き去りにしてきた重要なテーマです。結果として、日本のテクノロジーで世界の患者を治すことができなかったことは、完全にこの国のシステムエラーだと思っています。

今、再生医療の新しい法律ができて、安全性が担保できれば患者を治療していこうと厚労省も舵を切り、NEDO がこのプロジェクトをアレンジしてくれました。文科省も大型プロジェクトをいろいろ展開しています。国全体がこういう中で動いてきて、再生医療学会、森田先生の日本炎症・再生医学会、アカデミアもいろいろ統合的な仕組みを目指して進んでいる。日本全体がそういう方向を向いているので、ぜひこれを追い風に、日本から世界の患者を治す産業を起こしてほしい。それを進めるには、今までの 20 世紀型の医学、産業、アカデミアと行政を卒業しなければいけません。21 世紀型に向かってどのように統合していくかという問題の解決に向けて、一個一個、こういう具体的な成功例をつくりながら進んでいけば、日本に 21 世紀の新しい医療が始まると思います。

サブリーダーの 4 人の先生方には、変な質問もして、嫌われもしましたが、大変がんばってもらいました。本日、話を聞いて、5 年間でよくやったと思っています。ありがとうございます。

**【NEDO：山崎統括主幹】** 今日一日、分科会長をはじめ委員の皆様、熱心なご審議ありがとうございます。

概ね良好な評価をいただいたと思います。NEDO の実用化率の目標設定は 30% ですが、見た印象としては、それを大きく上回っています。5 年前に始まった本プロジェクトは、本当に基礎の段階から、世の中の期待が非常に高かったプロジェクトでした。岡野先生のご指導のもと、その期待に応えるべく、実用化まで本当に短期間で成果を出した、類を見ないプロジェクトだと思います。

スター集団と言ってもよいほどの各分野における第一線の研究者の皆様がサブテーマの研究を進めていただいたこと、岡野先生がプロジェクトリーダーとして NEDO の意を汲んで、実用化に向けて的確なご指導をしていただいたことに改めて感謝します。

NEDO のプロジェクトはこれで終わりですが、冒頭で説明したフォローアップを行い、企業が実用化に向けて取り組んでいくところを我々も引き続き支援していきたいと思っています。

9. 今後の予定、その他

10. 閉会

## 配布資料

資料 1	研究評価委員会分科会の設置について
資料 2	研究評価委員会分科会の公開について
資料 3	研究評価委員会分科会における秘密情報の守秘と非公開資料の取り扱いについて
資料 4-1	NEDO における研究評価について
資料 4-2	評価項目・評価基準
資料 4-3	評点法の実施について
資料 4-4	評価コメント及び評点票
資料 4-5	評価報告書の構成について
資料 5	事業原簿（公開） プロジェクトの概要説明資料（公開）
資料 6	事業の位置付け・必要性、研究開発マネジメント 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 プロジェクトの詳細説明資料（非公開）
資料 7-0	全体説明
資料 7-1	Muse 細胞を用いた <i>in situ stem cell therapy</i> の開発
資料 7-2	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
資料 7-3	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 7-4	小柄な患者に適用できる植込み型補助人工心臓の開発
資料 8	今後の予定
参考資料 1	NEDO 技術委員・技術委員会等規程
参考資料 2	技術評価実施規程

## ○その他

以上

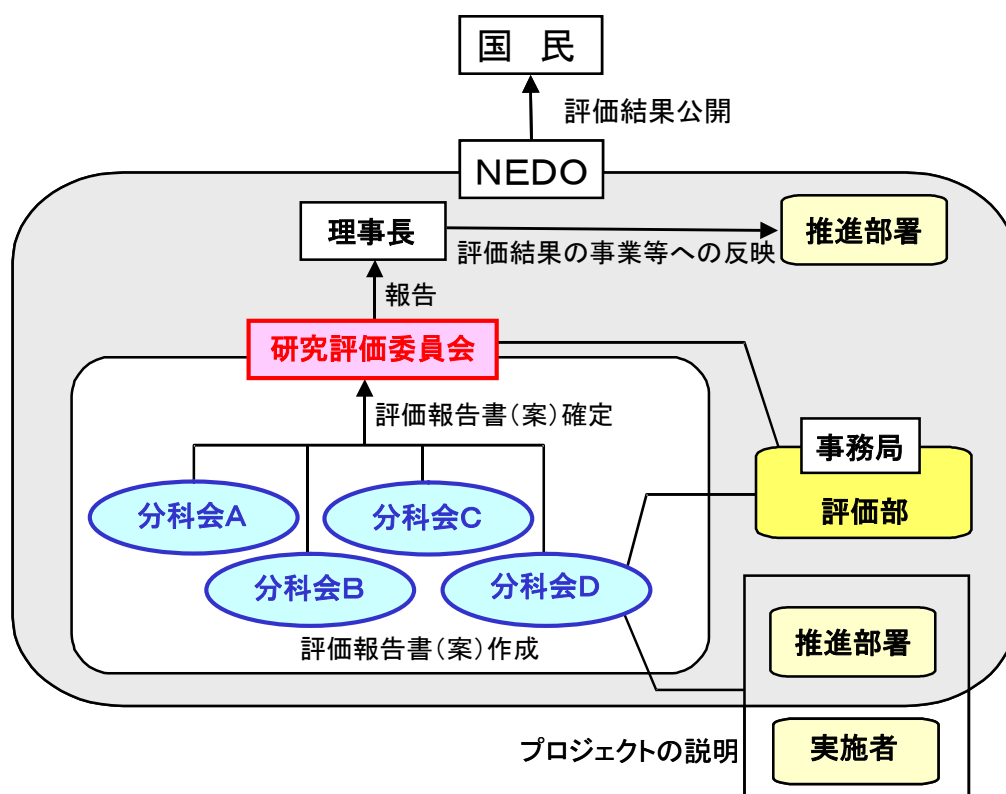
## 参考資料 2 評価の実施方法



本評価は、「技術評価実施規程」（平成 15 年 10 月制定）に基づいて実施する。

国立研究開発法人新エネルギー・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

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、委員を分科会委員名簿の通り選任した。

なお、本分科会の事務局については、国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構評価部が担当した。

## 3. 評価対象

「次世代機能代替技術の研究開発」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、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、NEDOが定める「標準的評価項目・評価基準」をもとに、当該事業の特性を踏まえ、評価事務局がカスタマイズしたものである。

評価対象プロジェクトについて、主に事業の目的、計画、運営、達成度、成果の意義、実用化に向けての取り組みや見通し等を評価した。

## 「次世代機能代替技術の研究開発」 に係る評価項目・評価基準

### 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（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、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。
- ・ 目標達成度を測定・判断できる具体的かつ明確な開発目標を設定しているか。

#### (2) 研究開発計画の妥当性

- ・ 目標達成のために適切なスケジュール、予算（各個別研究テーマごとの配分を含む）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。

#### (3) 研究開発実施の事業体制の妥当性

- ・ 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。
- ・ 適切な研究開発実施体制になっており、指揮命令系統及び責任体制が明確になっているか。
- ・ 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。
- ・ 知的財産取扱（実施者間の情報管理、秘密保持、出願・活用ルール含む）に関する考え方は整備され、適切に運用されているか。

#### (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・事業化シナリオに基づき、成果の活用・実用化の担い手、ユーザーが関与する体制を構築しているか。
- ・ 全体を統括するプロジェクトリーダーが選任されている場合、成果の実用化・事業化

シナリオに基づき、適切な研究開発のマネジメントが行われているか。

- ・ 成果の実用化・事業化につなげる知財戦略や標準化戦略が明確になっており、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・技術動向等に機敏かつ適切に対応しているか。

### 3. 研究開発成果について

(1) 目標の達成度と成果の意義

- ・ 成果は目標を達成しているか。
- ・ 成果は将来的に市場の拡大あるいは市場の創造につながることを期待できるか。
- ・ 成果は、他の競合技術と比較して優位性があるか。
- ・ 目標未達成の場合、達成できなかった原因が明らかで、かつ目標達成までの課題を把握し、この課題解決の方針が明確になっているなど、成果として評価できるか。
- ・ 設定された目標以外に技術的成果があれば付加的に評価する。
- ・ 世界初、世界最高水準、新たな技術領域の開拓、又は汎用性のある成果については、将来の産業につながる観点から特に顕著な成果が上がっている場合は、海外ベンチマークと比較の上で付加的に評価する。
- ・ 投入された予算に見合った成果が得られているか。
- ・ 大学又は公的研究機関で企業の開発を支援する取り組みを行った場合には、具体的に企業の取り組みに貢献しているか。

(2) 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、又は実用化計画に沿って国内外に適切に行われているか。

(3) 成果の普及

- ・ 論文等の対外的な発表は、将来の産業につながる観点から戦略的に行われているか。
- ・ 成果の活用・実用化の担い手・ユーザー等に対して、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。

### 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

本項目における「実用化・事業化」の考え方

- ・ 実用化：ヒト臨床研究において、当該技術のコンセプトが確認されること。
- ・ 事業化：事業者のカタログに製品・サービス等として掲載されること

(1) 成果の実用化・事業化の見通し

- ・ 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。
- ・ 成果は市場やユーザーのニーズに合致しているか。
- ・ 実用化に向けて、競合技術と比較し性能面、コスト面を含み優位性は確保される見通しはあるか。
- ・ 事業化した場合に対象となる市場規模や成長性等により経済効果等が見込めるものとなっているか。
- ・ プロジェクトの直接の成果ではないが、特に顕著な波及効果(技術的・経済的・社会的効果、人材育成等)がある場合には付加的に評価する。

#### (2) 実用化・事業化に向けた具体的取り組み

- ・ プロジェクト終了後において実用化・事業化に向けて取り組む者が明確になっているか。また、取り組み計画、事業化までのマイルストーン、事業化する製品・サービス等の具体的な見通し等は立っているか。

## はじめに

本「標準的評価項目・評価基準」は、「技術評価実施規程」に定める技術評価の目的<sup>\*</sup>を踏まえ、NEDOとして評価を行う上での標準的な評価項目及び評価基準として用いる。

本文中の「実用化・事業化」に係る考え方及び評価の視点に関しては、対象となるプロジェクトの特性を踏まえ必要に応じ評価事務局がカスタマイズする。

※「技術評価実施規程」第5条(技術評価の目的) ①業務の高度化等自己改革の促進、②社会への説明責任、経済・社会ニーズの取り込み、③評価結果の資源配分反映による、資源の重点化及び業務の効率化促進

なお「評価項目」、「評価基準」、「評価の視点」は、以下のとおり。

- ◆評価項目：「1. . . .」
- ◆評価基準：上記、各項目中の「(1) . . .」
- ◆評価の視点：上記、各基準中の「・」

## 評価項目・基準・視点

### 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。
- ・ 目標達成度を測定・判断できる具体的かつ明確な開発目標を設定しているか。

### (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（各個別研究テーマごとの配分を含む）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

- ・ 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。
- ・ 適切な研究開発実施体制になっており、指揮命令系統及び責任体制が明確になっているか。
- ・ 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。
- ・ 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。
- ・ 知的財産取扱（実施者間の情報管理、秘密保持、出願・活用ルール含む）に関する考え方は整備され、適切に運用されているか。

### (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

（基礎的・基盤的研究開発及び知的基盤・標準整備等研究開発の場合は、「事業化」を除く）

- ・ 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・事業化シナリオに基づき、成果の活用・実用化の担い手、ユーザーが関与する体制を構築しているか。
- ・ 全体を統括するプロジェクトリーダーが選任されている場合、成果の実用化・事業化シナリオに基づき、適切な研究開発のマネジメントが行われているか。
- ・ 成果の実用化・事業化につなげる知財戦略(オープン/クローズ戦略等) や標準化戦略が明確になっており、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・技術動向等に機敏かつ適切に対応しているか。

### 3. 研究開発成果について

#### (1) 目標の達成度と成果の意義

- ・ 成果は目標を達成しているか。
- ・ 成果は将来的に市場の拡大あるいは市場の創造につながることを期待できるか。
- ・ 成果は、他の競合技術と比較して優位性があるか。
- ・ 目標未達成の場合、達成できなかった原因が明らかで、かつ目標達成までの課題を把握し、この課題解決の方針が明確になっているなど、成果として評価できるか。
- ・ 設定された目標以外に技術的成果があれば付加的に評価する。
- ・ 世界初、世界最高水準、新たな技術領域の開拓、又は汎用性のある成果については、将来の産業につながる観点から特に顕著な成果が上がっている場合は、海外ベンチマークと比較の上で付加的に評価する。
- ・ 投入された予算に見合った成果が得られているか。
- ・ 大学又は公的研究機関で企業の開発を支援する取り組みを行った場合には、具体的に企業の取り組みに貢献しているか。

#### (2) 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、又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。

#### (3) 成果の普及

- ・ 論文等の対外的な発表は、将来の産業につながる観点から戦略的に行われているか。
- ・ 成果の活用・実用化の担い手・ユーザー等に対して、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。

#### (4) 成果の最終目標の達成可能性(中間評価のみ設定)

- ・ 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・事業化に向けての見通し及び取り組みについて

##### 本項目における「実用化・事業化」の考え方

当該研究開発に係る試作品、サービス等の社会的利用(顧客への提供等)が開始されることであり、さらに、当該研究開発に係る商品、製品、サービス等の販売や利用により、企業活動(売り上げ等)に貢献することを言う。

なお、評価の対象となるプロジェクトは、その意図する効果の範囲や時間軸に多様性を有することから、上記「実用化・事業化」の考え方はこうした各プロジェクトの性格を踏まえ必要に応じカスタマイズして用いる。

##### (1)成果の実用化・事業化の見通し

- ・ 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。
- ・ 成果は市場やユーザーのニーズに合致しているか。
- ・ 実用化に向けて、競合技術と比較し性能面、コスト面を含み優位性は確保される見通しはあるか。
- ・ 量産化技術が確立される見通しはあるか。
- ・ 事業化した場合に対象となる市場規模や成長性等により経済効果等が見込めるものとなっているか。
- ・ 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。
- ・ プロジェクトの直接の成果ではないが、特に顕著な波及効果(技術的・経済的・社会的効果、人材育成等)がある場合には付加的に評価する。

##### (2)実用化・事業化に向けた具体的取り組み

- ・ プロジェクト終了後において実用化・事業化に向けて取り組む者が明確になっているか。また、取り組み計画、事業化までのマイルストーン、事業化する製品・サービス等の具体的な見通し等は立っているか。

#### ◆プロジェクトの性格が「基礎的・基盤的研究開発」である場合は以下を適用

#### 4. 実用化に向けての見通し及び取り組みについて

##### (1)成果の実用化の見通し

- ・ 実用化イメージに基づき、課題及びマイルストーン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。
- ・ プロジェクトの直接の成果ではないが、特に顕著な波及効果(技術的・経済的・社会的効果、人材育成等)がある場合には付加的に評価する。

(2) 実用化に向けた具体的取り組み

- ・ 成果の実用化に向けて、誰がどのように引き続き研究開発に取り組むのか明確になっているか。

◆プロジェクトの性格が「知的基盤・標準整備等の研究開発」である場合は以下を適用

4. 実用化に向けての見通し及び取り組みについて

(1) 成果の実用化の見通し

- ・ 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。
- ・ プロジェクトの直接の成果ではないが、特に顕著な波及効果(技術的・経済的・社会的効果、人材育成等)がある場合には付加的に評価する。

(2) 実用化に向けた具体的取り組み

- ・ 成果の実用化に向けて、誰がどのように引き続き研究開発に取り組むのか明確になっているか。

本研究評価委員会報告は、国立研究開発法人新エネルギー・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。

NEDO 評価部  
部長 徳岡 麻比古  
統括主幹 保坂 尚子  
担当 成田 健

\* 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](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  
ミューザ川崎セントラルタワー20F  
TEL 044-520-5161 FAX 044-520-5162