



科学技術政策研究所シンポジウム  
近未来への招待状  
～ナイスステップな研究者からのメッセージ～

文部科学省 第2講堂

2010年4月22日(木)PM13:30～17:30

# 日本発の再生医療をどう実現するか ～イノベーションに欠かせないもの～

東京女子医科大学  
先端生命医科学研究所 客員教授  
チーフ・メディカルイノベーションオフィサー  
江上 美芽

# 東京女子医科大学・早稲田大学連携 先端生命医科学研究教育施設 (TWIns)

東京女子医科大学  
先端生命医科学センター

再生医療、先端生命医科学教育  
研究とプロジェクト研究事業拠点。  
セルプロセッシングセンター(GMP  
対応、臨床試験用)、比較実験  
研究施設、オープンMRIなど装  
備したインテリジェント手術室、  
分子生物学実験室、生化学実験  
室、化学合成実験室を含む。

メディカルイノベーションラボ  
企業8社、物質材料研究機構、RAPSとの産学官連携研究エリア

TWIns 20,036m<sup>2</sup> (2008年3月オープン)



CSTEC

2,750m<sup>2</sup>

早稲田大学  
先端生命医科学センター

理工学術院、教育・総合科学  
技術院をはじめ全学に開かれ  
た先端医療医工学および生命  
科学の教育、研究拠点。

共同スペース  
—医学と工学の融合拠点—

両学による医療・理工学融合研  
究推進スペース。東京女子医大  
40年超の社会人向けバイオメ  
ディカルカリキュラム経験を元  
に2010年4月レギュラトリー・  
サイエンス共同大学院を開始

DNP 180m<sup>2</sup>

CellSeed 180m<sup>2</sup>

OLYMPUS  
Your Vision, Our Future

90m<sup>2</sup> 他



セルプロセッシングセンター (CPC)



大動物用インテリジェント手術室



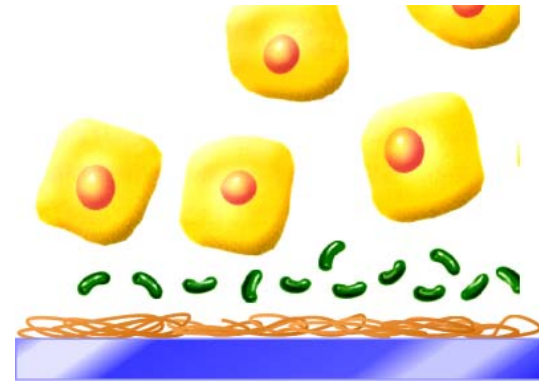
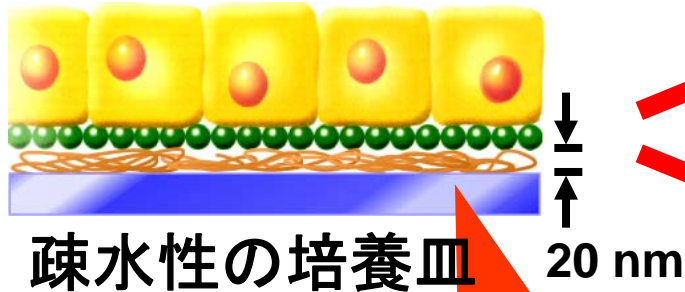
先端治療機器開発室

# 細胞・再生医療研究における重大な関門

培養皿上に密着して  
はがれない！  
培養細胞

従来の  
蛋白分解  
酵素処理

細胞構造と機能の破壊

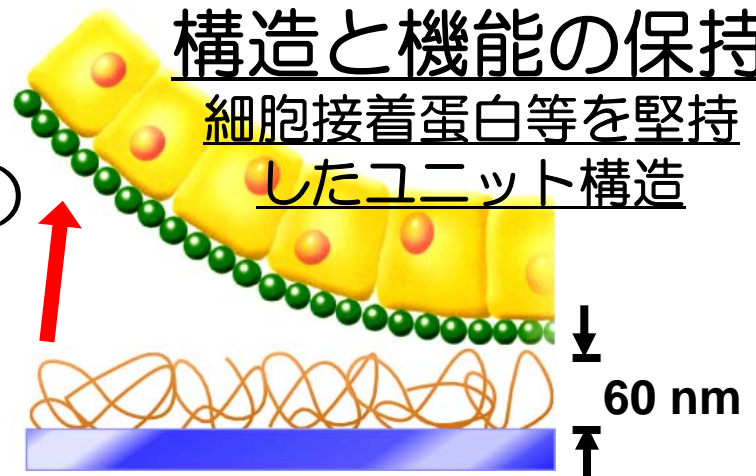


温度変化  
(37⇒20℃)

構造と機能の保持

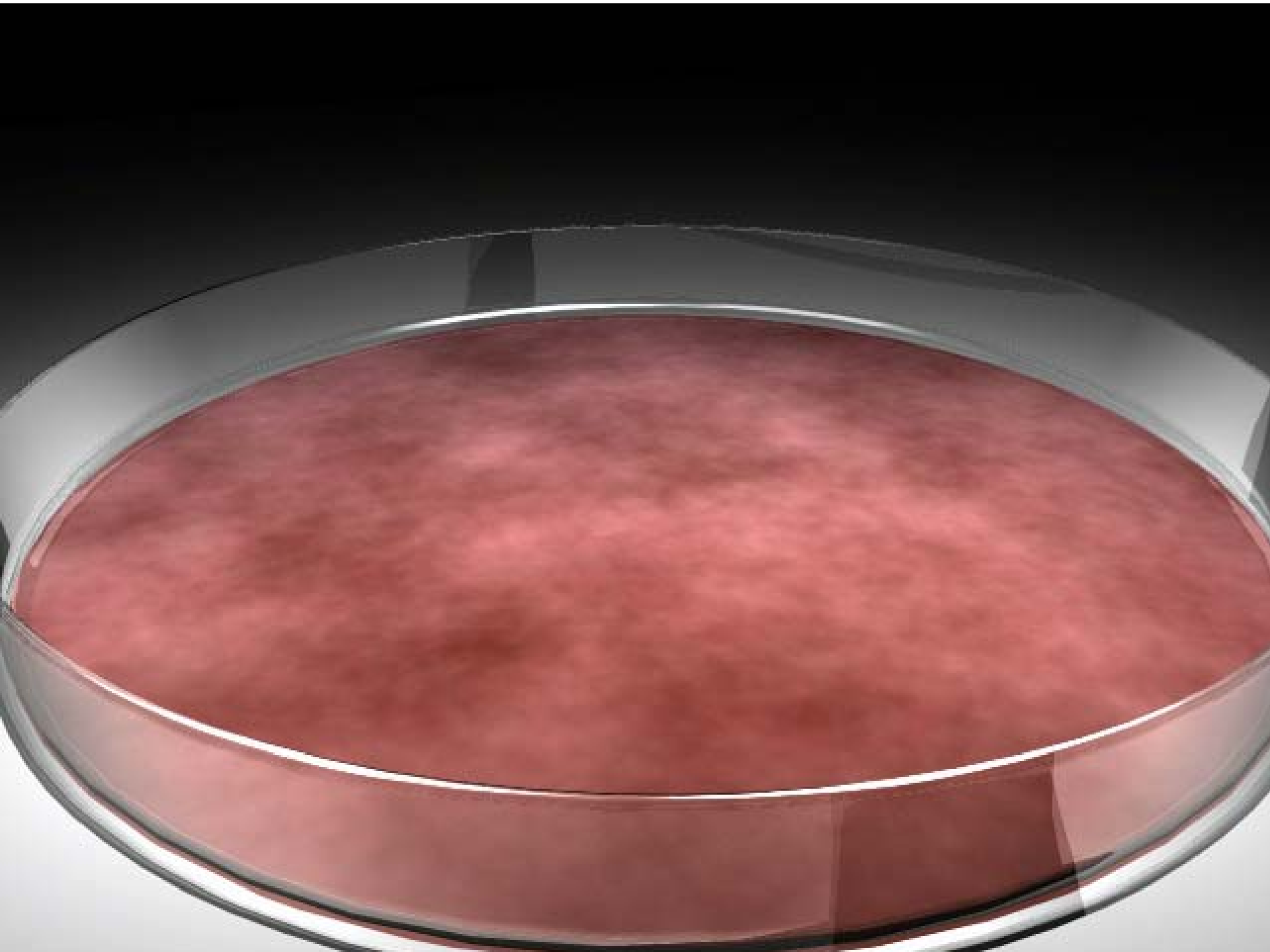
細胞接着蛋白等を堅持  
したユニット構造

温度応答性高分子ナノテク技術  
Poly(*N*-isopropylacrylamide)  
(PIPAAm)



表面が親水性に変化する  
温度応答性培養皿

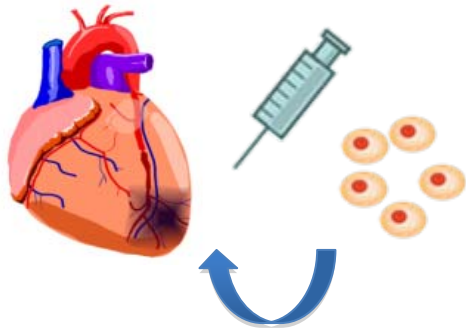
日本発”世界初”の再生医療基盤技術



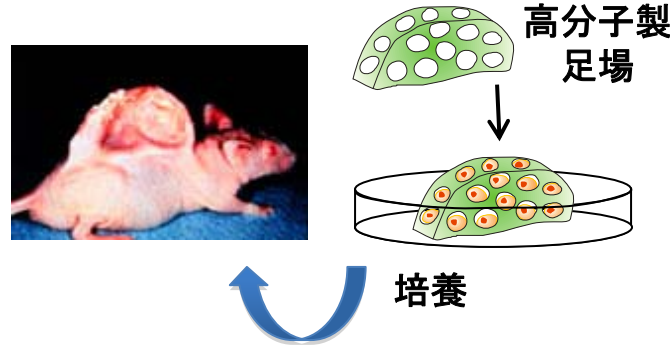
# 日本発”世界初”の細胞シート工学再生医療



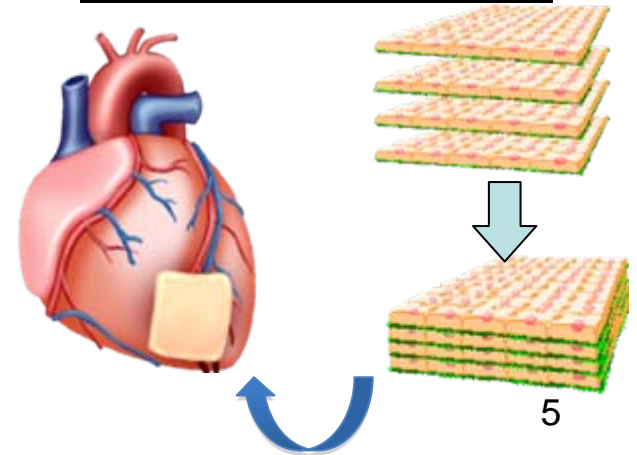
①細胞治療法  
細胞浮遊液の注入



②スキャフォールド工学法  
(ハーバード・MIT発)



③細胞シート工学法  
(東京女子医大発)



培養細胞組織をいかに患者組織に生着・機能させるか

# 再生医療：治療のイノベーション

対症療法から先端科学融合による**根本治療実現**へ

革新的な[組織工学]治療の開発と医療ビジネスインフラの大転換

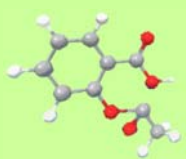
低分子医薬

バイオ医薬

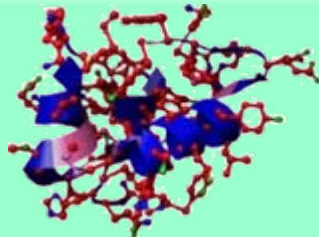
遺伝子医薬

細胞医薬

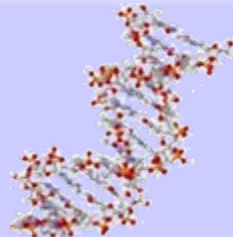
組織医薬  
細胞シート医薬



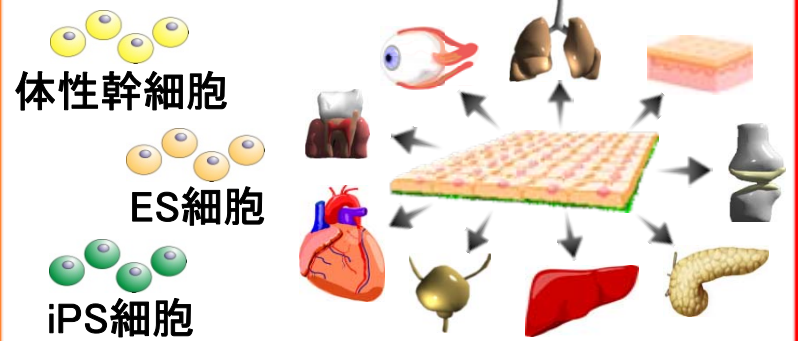
解熱剤  
鎮痛剤



インスリン  
血液凝固第VIII因子



RNAi  
プラスミドDNA



有機化学

遺伝子工学

化学工学

細胞工学

再生医学

幹細胞生物学

組織工学

細胞シート工学

DDS

ロボティクス

バイオマテリアル

医薬品産業

再生医療産業



# 再生医療本格化のための最先端技術融合拠点 (～2015)



## 東京女子医科大学

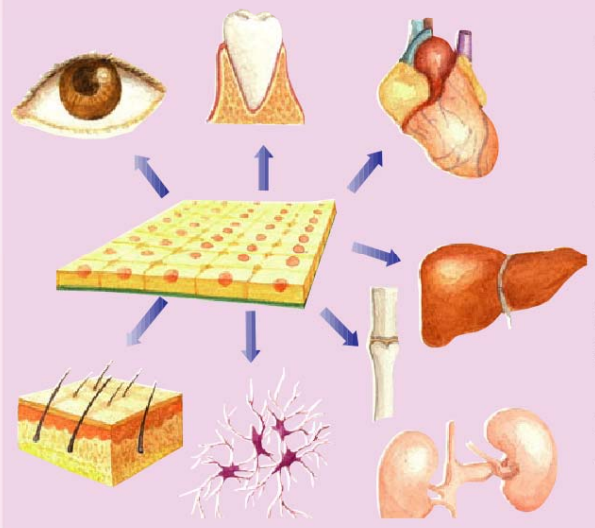
- 細胞シート工学の創世
- 医学・工学・薬学・生物学・企業研究者による集学一体研究
- 早期からの臨床ニーズ発掘、再生医療ソリューション具体化
- 周辺技術、他大学との連携、課題評価
- バイオメディカルカリキュラム、大学院における先端医療教育
- セルプロセッシングセンター(CPC)の運営と臨床研究の実行

TWIns(東京女子医科大学・早稲田大学連携  
先端生命医科学研究教育施設) 2008年4月設立



## イノベーション創出

### 再生医療産業の実現・本格化



置換型・補助ポンプ型再生  
心筋の創製

マイクロパターン化による  
毛細血管網構築技術の完成  
と組織三次元化

診断・薬物スクリーニング  
技術の商品化

再生医療製品トレーサビリ  
ティ実現の情報管理システム

HITACHI  
Inspire the Next

2009年6月より自動培養装置開発で参加

## 株式会社 セルシード

- インテリジェント培養皿の製造・国際販売
- 角膜細胞シート治療のフランスでの  
治験開始
- ・基材特許/製造ノウハウ
- ・再生医療分野での国際ネットワーク
- ・細胞シート医療の国際戦略開発

## 大日本印刷 株式会社

- 大量インテリジェント表面生産技術  
の確立
- ・表面加工技術 / 超微細ナノ加工技術
- ・表面パターン作製技術
- ・表面改質 / 大量生産技術
- ・トレーサビリティ / ICタグ
- ・基材GMP施設運営技術

## オリンパス 株式会社

- 内視鏡的細胞シート移植デバイ  
スの開発
- ・経内視鏡的治療技術開発
- ・イメージング/生体分析技術
- ・治療機器開発
- ・総合国際展開力
- ・国際治験ネットワーク

文科省振興調整費「イノベーション創出拠点の形成」⇒基礎からイノベーション創出までの10年マッチングファンド

# 産業参加型のスーパー特区実証研究による実用化促進 (2008/2012)

要素技術の開発

前臨床研究

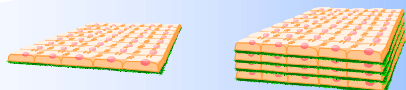
臨床研究

確認申請・治験

承認・産業化

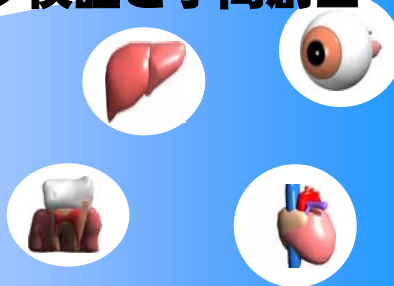
日本発世界初の  
テクノロジー

- ・さまざまな組織・臓器の縦断的研究
- ・横断的な支援技術開発 (培養 輸送 貼付)
- ・再生治療インフラ検証と学問創出



細胞シートの開発

温度応答性培養皿



細胞シート治療

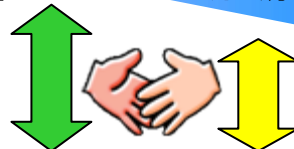


評価基準

知財

倫理

共通のプラットフォーム



PMDA RAPS

世界普及



人材育成

臨床応用  
加速

研究促進  
産業化加速

CSTEC

東京女子医科大学  
細胞シート  
ティッシュ  
エンジニアリング  
センター

先端医療開発特区(スーパー特区)  
細胞シートによる再生医療  
実現プロジェクト

複数の大学、企業が本特区に参加



# FIRST最先端研究支援プログラム (2010年3月末～)



東京女子医科大学

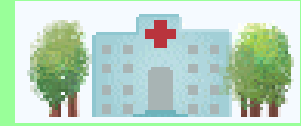


消化器病センター・心臓病センター  
呼吸器センター・泌尿器センター  
腎臓病センター・内分泌センター  
歯科口腔外科・形成外科

臨床応用  
加速



国内外の医療機関との臨床連携



先端生命  
医科学研究所

臨床応用・各システム統合



TWins



早稲田大学

ロボット技術、バイオリアクター

大阪大学・東北大学・長崎大学・  
ハーバード大学・ピッツバーグ大  
学・ユタ大学・フランスINSERM・リ  
オン国立病院・ローマ大学・中国上  
海交通大学



(独)物質材料研究機構

ナノテク材料表面



移植デバイスシステム



臨床応用の実践・  
自動生産システム



微細加工技術



自動生産・輸送システム



臨床応用・血管網付与技術



モニタリングシステム

臨床応用推進  
適応拡大

組織自動生産  
システム構築



システム  
インテグレーション

臓器創製に向け  
た基盤技術

人材育成

細胞シート再生治療  
コンソーシアム(技術研究組合)



規制関連専門者育成

支援機関

JST/TWMU



再生医療工学的  
新領域の創生



非侵襲評価システム



エイブル株式会社

自動積層化装置・  
組織臓器還流培養装置

## 角膜

術前



視力0.01

術後2ヶ月



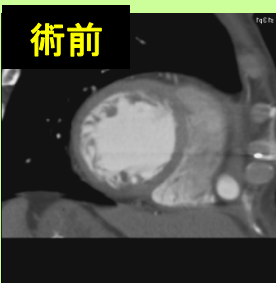
視力0.7

- ・2003年臨床研究開始(阪大連携)
- ・角膜上皮疾患患者に対する自己角膜上皮あるいは口腔粘膜上皮細胞シートの貼付による治療
- ・株式会社セルシードがリヨンにて**欧州治験を2007年9月に開始**、26例の治療を終了し経過観察中



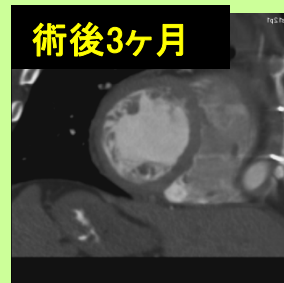
## 心筋

術前



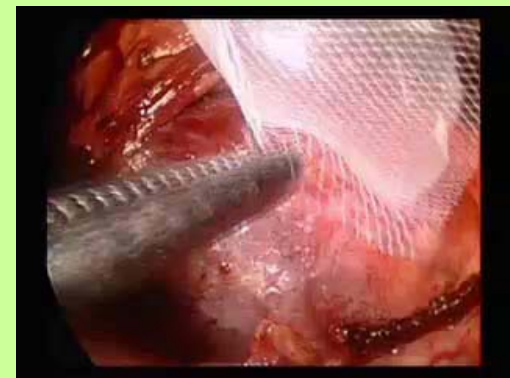
駆出率37%

術後3ヶ月



駆出率49%

- ・2007年臨床研究開始(阪大連携)
- ・重症心不全患者に対する自己筋芽細胞シートの貼付
- ・心臓移植待機患者が左心室補助装置からの離脱に成功し、退院
- ・免疫抑制剤不要の治療



## 食道

術前



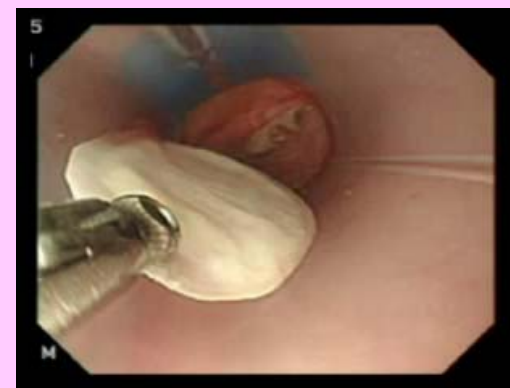
潰瘍

術後4週間



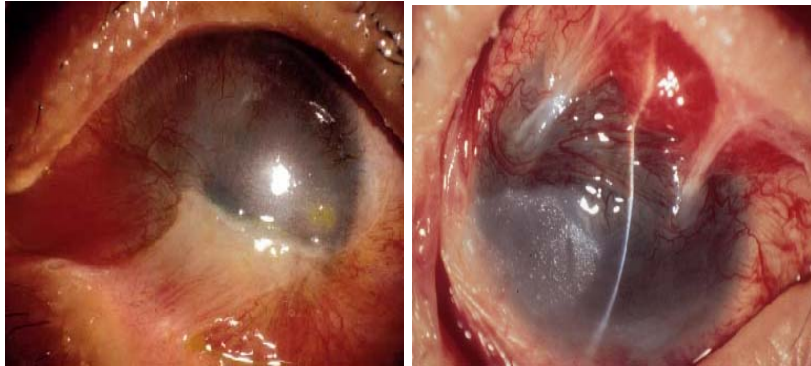
治癒・狭窄予防

- ・2008年臨床研究開始(本学)
- ・食道癌切除後の食道狭窄を自己口腔粘膜上皮細胞シートで防止・治療
- ・現在9例の治療に成功
- ・免疫抑制剤不要の治療

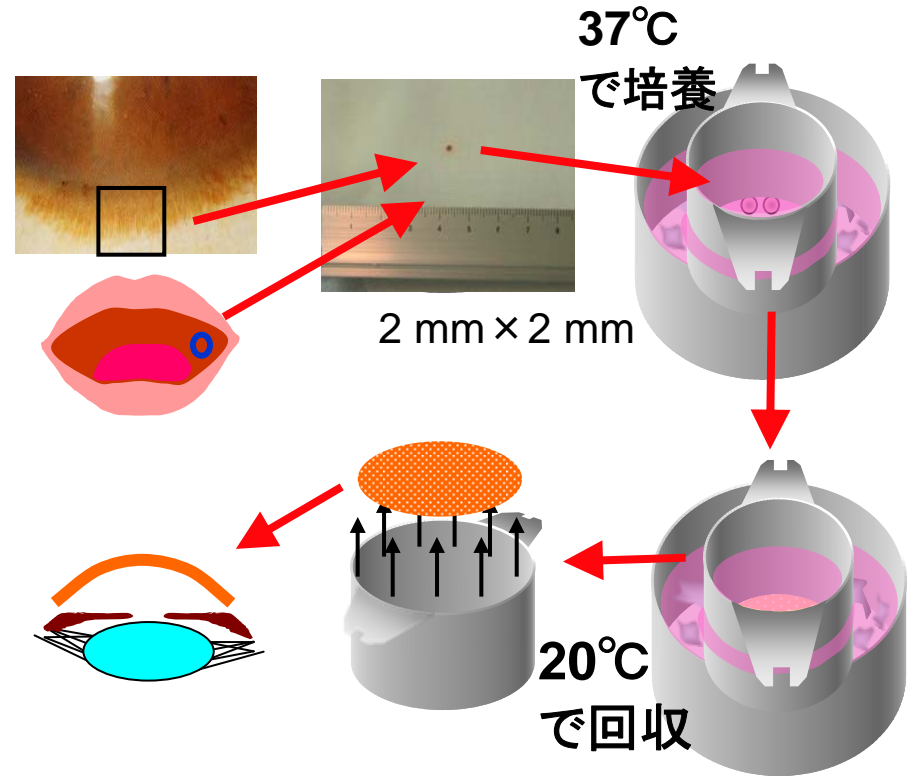
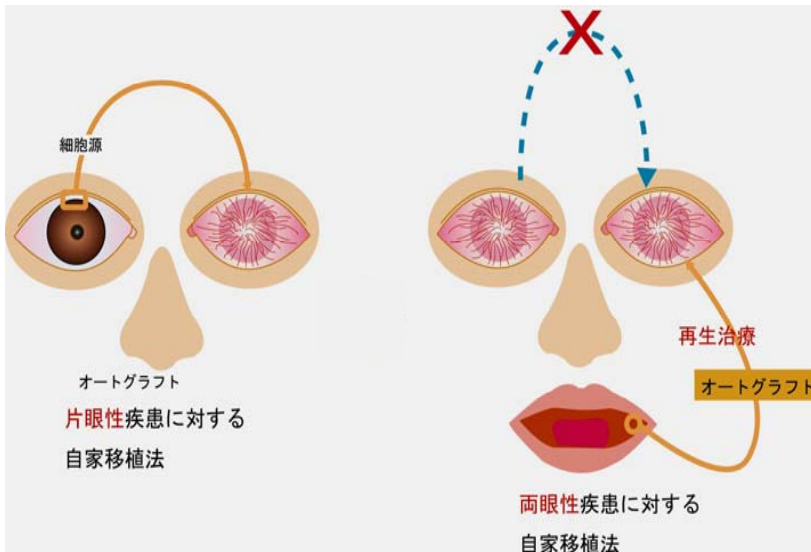


# 口腔内粘膜で角膜上皮の再生医療を実現

## 角膜上皮幹細胞疲弊症



自己細胞で作製した細胞シートを  
縫合せずに貼る移植治療

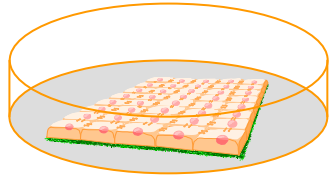
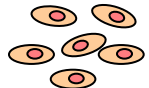


- ・2002年12月より日本で臨床研究を開始
- ・2007年より欧州で治験⇒販売承認申請へ

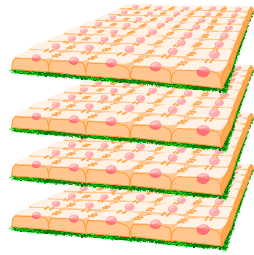
- ・ドナー角膜が乏しい日本で待望の治療
- ・視力回復し重篤な身体障害から脱却

# 太ももの筋芽細胞で心筋再生治療を実現

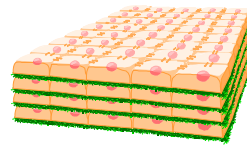
心筋細胞



温度応答性培養皿



積層化

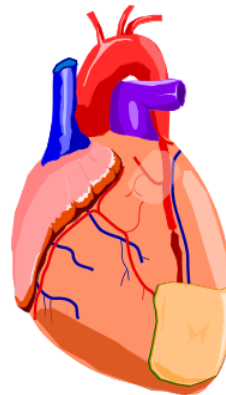


生体外



積層シートが同期して拍動

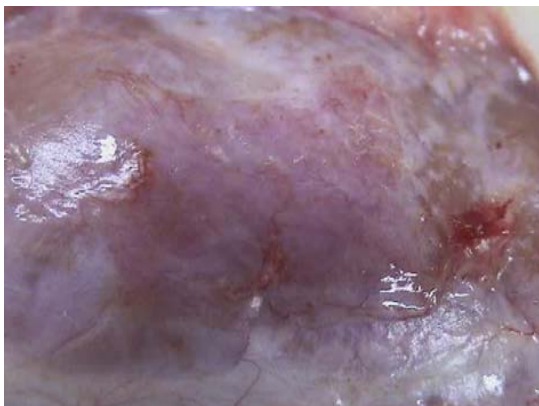
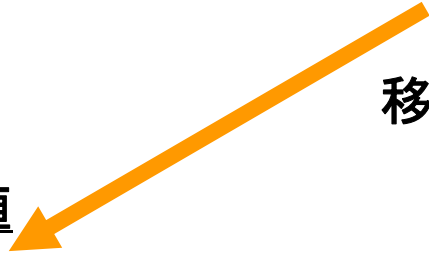
移植



臨床応用



生体内に移植



一年以上拍動する！心筋細胞シート

阪大との筋芽細胞シート再生医療臨床研究

# 肝細胞シートによる 患者体外での遺伝子治療コンセプトの提唱

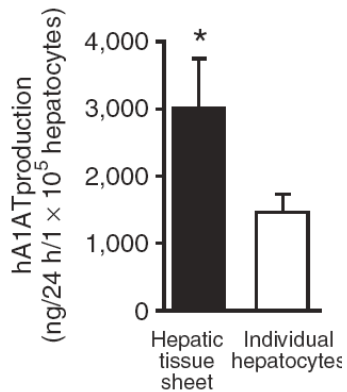
nature  
medicine

Nat Med, 2007

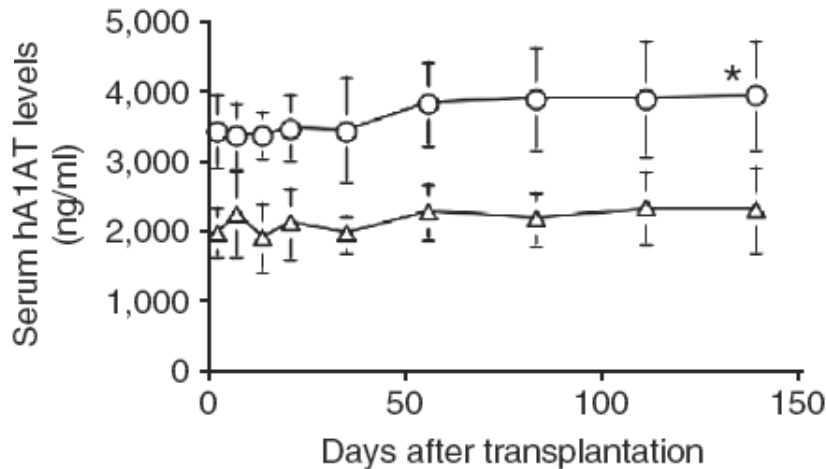
(東京女子医大・京大・奈良県医大)

Engineering functional two- and three-dimensional liver systems *in vivo* using hepatic tissue sheets

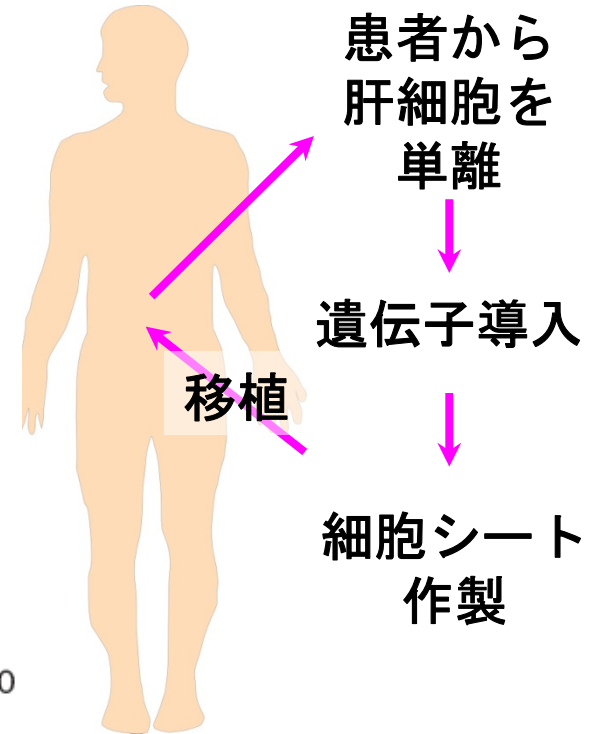
Kazuo Ohashi<sup>1,6</sup>, Takashi Yokoyama<sup>1</sup>, Masayuki Yamato<sup>2</sup>, Hiroyuki Kuge<sup>1</sup>, Hiromichi Kanehiro<sup>1</sup>, Masahiro Tsutsumi<sup>3</sup>, Toshihiro Amanuma<sup>4</sup>, Hiroo Iwata<sup>5</sup>, Joseph Yang<sup>2</sup>, Teruo Okano<sup>2</sup> & Yoshiyuki Nakajima<sup>1</sup>



遺伝子導入マウス  
肝細胞シート移植  
細胞移植に比べて  
はるかに高効率に  
タンパク質を発現  
(グラフ左がシート)



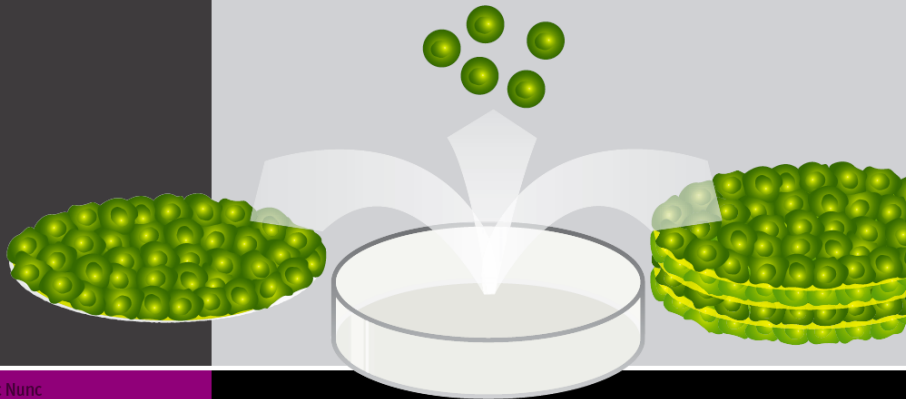
遺伝子導入マウスへの  
肝細胞シート2枚移植  
100日以上も安定的に  
2倍のタンパク質を発現



血友病等の遺伝子疾患患者に安全な体外遺伝子治療のコンセプトを提唱

# 温度応答性培養皿による細胞研究革命：大量生産とライセンス契約で実現 ～バイオ研究関連製品のiPOD的存在として海外研究論文にも登場～

## Cell Harvesting by Temperature Reduction



Thermo Scientific Nunc  
UpCell Surface

### CELL SHEETS

Handle cell layers – with intact matrix proteins and cell polarization

### SINGLE CELLS

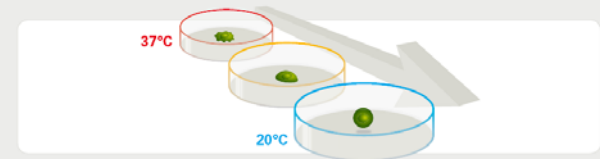
Detach adherent cells without enzymes – preserve cell surface receptors and antigens

### TISSUE MODELS

Cell sheet engineering – from 2-D to 3-D without scaffold

## Thermo Scientific Nunc UpCell Surface Temperature-Responsive Cell Surface

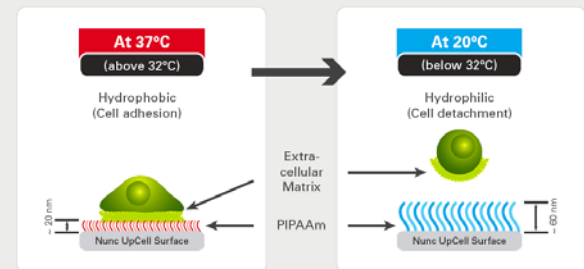
Thermo Scientific Nunc UpCell Surface is designed to respond to changes in temperature. It releases adherent cells by a simple reduction of the temperature of the cell culture. The product range with UpCell Surface consists of MicroWell™ plates, dishes and multidishes.



The covalently immobilized polymer poly(N-isopropylacrylamide), or PIPAAm, forms an even and thin layer on Thermo Scientific Nunc dishes and plates with UpCell Surface. The PIPAAm layer is slightly hydrophobic at 37°C, allowing cells to attach and grow. When the temperature of the culture is reduced to below 32°C, the PIPAAm layer becomes very hydrophilic, binds water and swells, resulting in the release of adherent cells from the cultureware.

### Extracellular Matrix is Harvested with the Cells

Depending on the degree of confluence of the culture at harvest, and the harvesting technique, single cells or cell sheets can be harvested from the Thermo Scientific Nunc UpCell Surface. Because the extracellular matrix under the cultured cells is harvested with the cells, cell sheets have natural adhesiveness to other cell sheets and to cell surfaces in the body.



# 最先端技術の結集による再生医療インフラ開発

輸送・トレーサビリティ

組織評価技術

細胞分離、遺伝子発現解析

組織・臓器移植

移植デバイス  
ロボット手術

精密加工、ロボティクス、生体適合性材料

組織・臓器再生

灌流培養装置

GMP準拠製造工程

細胞シート積層化、  
細胞シート操作技術

培養皿の高機能化

自動培養・積層化装置

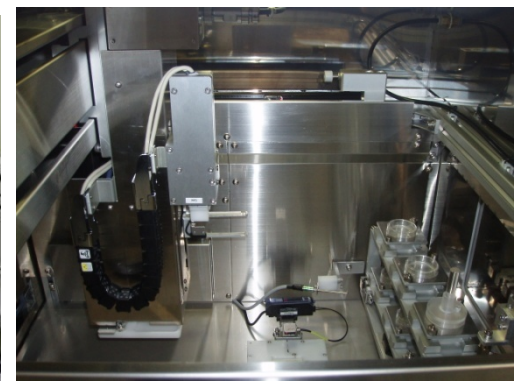
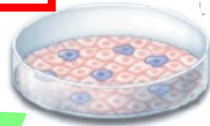
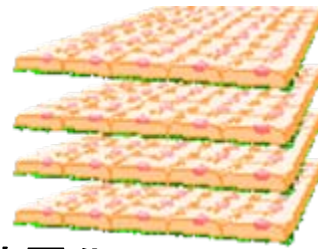
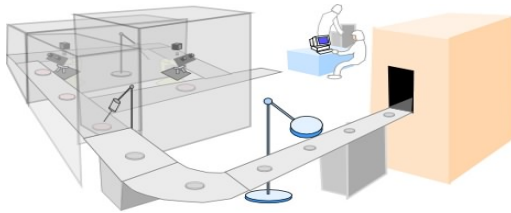
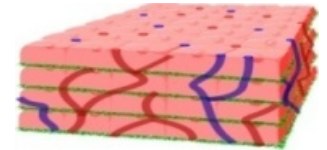
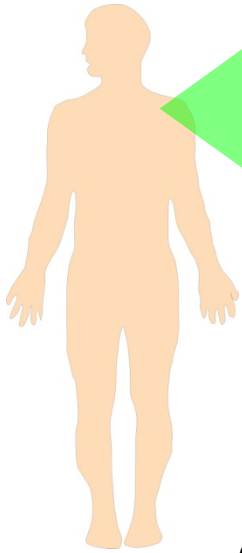
細胞・組織採取

(ロボット内蔵)

細胞シート培養

細胞評価技術

細胞分離、遺伝子治療技術、  
免疫寛容導入技術



- **政策ベクトルの齟齬(科学技術推進策 vs 既存の薬事対応)**
  - ・安全性・有効性の評価基準の構築、患者の同意形成プロセス
- **治療特許不成立(米国では成立) ⇔ 国際標準化の基盤**
- **企業の国際事業経験と開発意欲(潜在市場推定と投資)**
  - ・行政のヘルステクノロジーアセスメント評価不在やコスト・時間意識のずれ
  - ・ベンチャー支援姿勢、企業参加の臨床研究や補償制度の未整備
- **産官学医が結集したインフラ・ビジネスモデルプランの必要性**
  - ・「社会実証モデル実験」による総合コスト・安全性検証の決断
  - ・複合専門人材(医師、技師、規制)の教育と長期安定雇用への支援
  - ・産業化を促進する共同研究コンソーシアム・フォーラム形成
- **海外イノベーション波及策(産官学医)のガイド役が不在**





# 臨床応用・産業化・世界普及に向けたロードマップ

2008

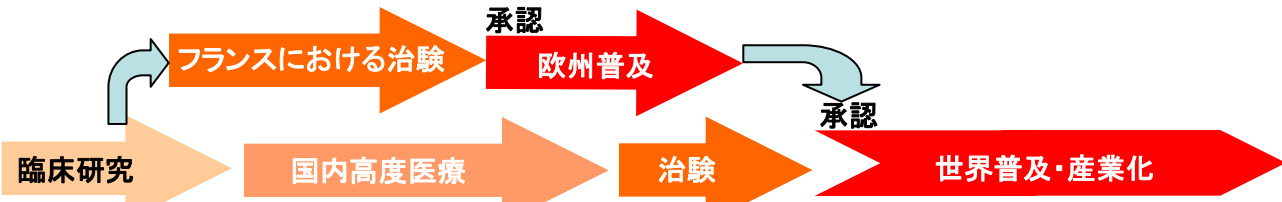
事業予定期間

2013

## 臓器・技術

### 角膜上皮

(口腔粘膜細胞シート)



### 食道

(口腔粘膜細胞シート)



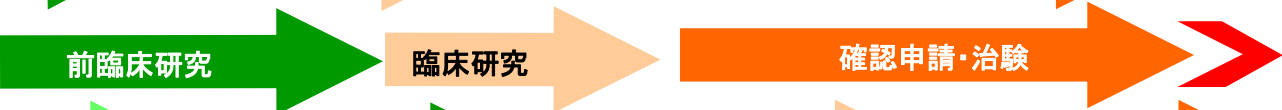
### 心筋

(筋芽細胞シート)



### 歯周

(歯根膜細胞シート)



### 肺

(線維芽細胞シート)



### 肝臓

(肝細胞シート)



### 温度応答性培養皿



### 細胞シートマニピレータ



### 積層化装置



### 自動培養装置



### 移植デバイス



再生医療社会の実現



# イノベーション創出に向けたプロデューサー活動 細胞シート・ティッシュエンジニアリングセンター

A. 我々の Logo: ミッション、ビジョン、技術の可視化(商標登録)



B. CSTECコミュニティ参加者の Credo: 研究信条と決意

## *Passion for Innovation and Duty to the Patients of Tomorrow*

Passion の語源: 「キリストの受難」 虐げられた人々の病と魂を救うという神からの使命を全うするための、体の底から湧き出すような「前進」のエネルギー。  
特別の使命を帯びた者だけに降りかかる苦難に敢然と立ち向かい、**再生医療の本格化を実現するために前進しぬくことが、我々の信条**です。

*Passion for Innovation and Duty to the Patients of Tomorrow !!!*

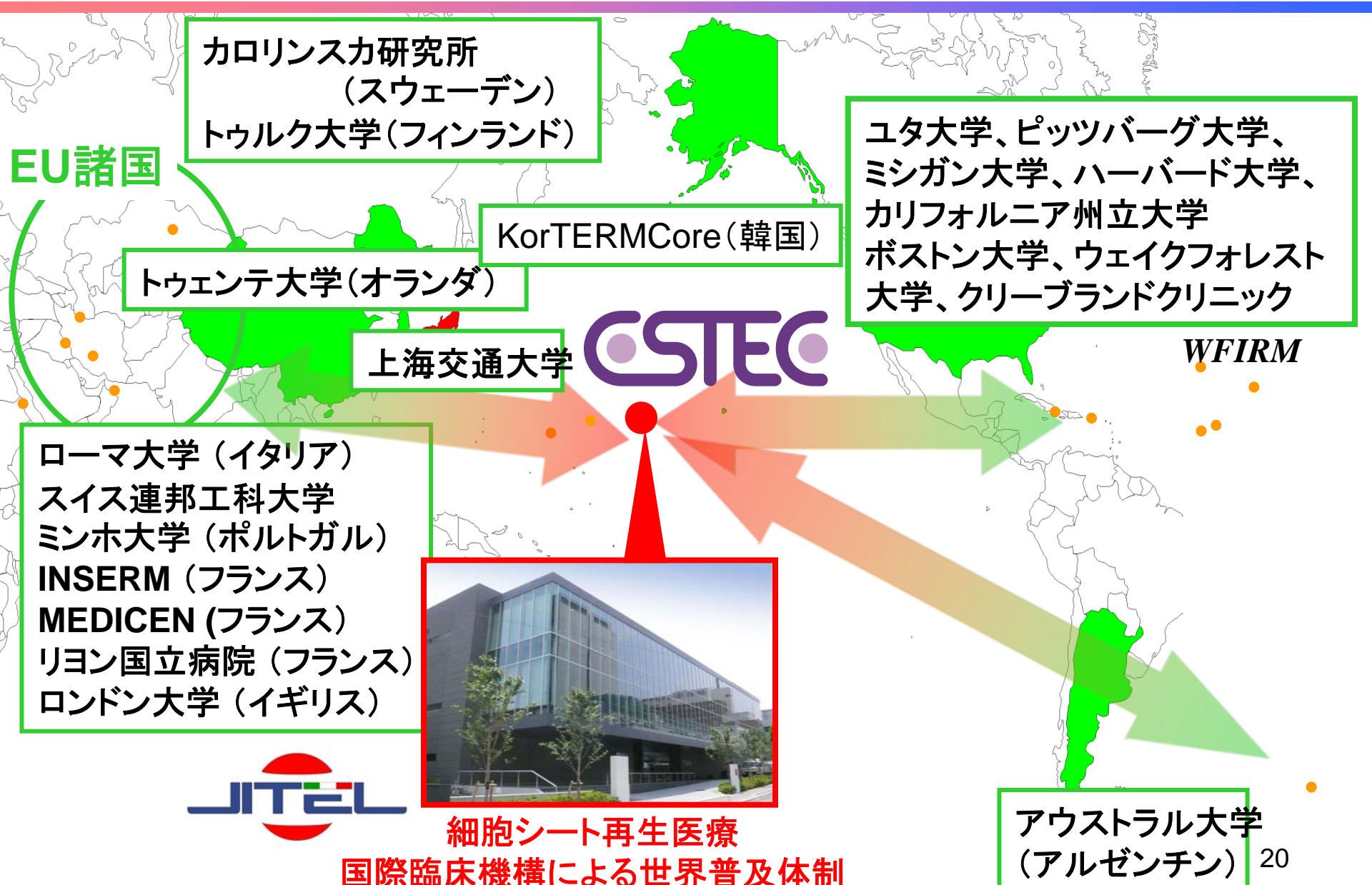


- 専門学会での患者による講演・提言セッションを実現、国際動向を踏まえて国際拠点間連携の必要性を提言し、実践
- 国内外一般シンポで細胞シート工学再生医療を平易に紹介
- イノベーション政策・薬事政策分析と隘路解決策の提唱
- RAPS(薬事規制教育専門家国際団体)の国際教育連携
- 社会意識の定点調査やリテラシー向上の積極活動へ

縦割り社会での一般公開型の発信努力や意見交換により、アカデミアを超えた市民、国際社会から医療・イノベーションへの認知・賛同が得られる。



# 細胞シート再生医療の国際臨床研究ネットワーク





# 再生医療の知財創出活動

## 世界のアカデミアも模索する新しい産学連携活動

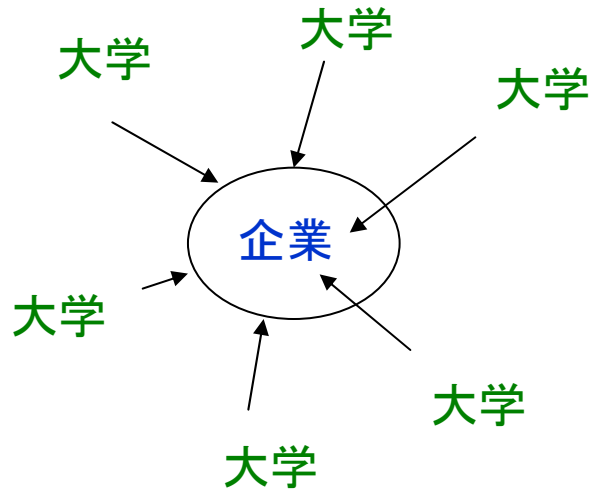
従来型TLOから脱却し、研究者メンタリング部門、Corporate Alliance部門、Health Science Asset Management部門、Technology Commercialization Officeとして経験人材を強化、出口までの知財育成拠点化活動として展開



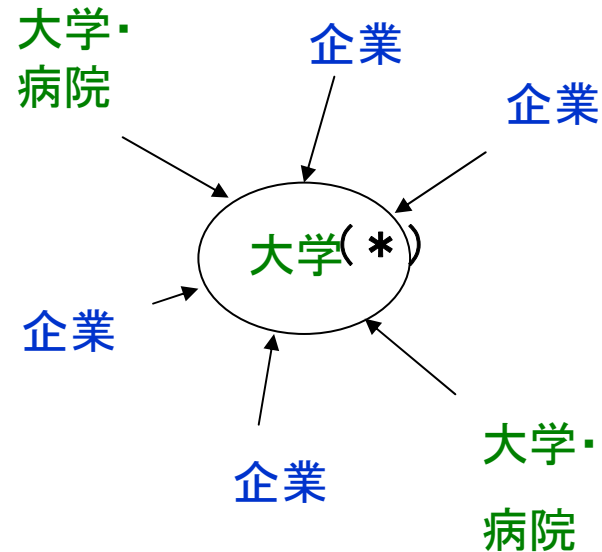
## 再生医療そのものの価値創造の本拠地と自負し、

- ・ベンチャー・協働企業・大学が本格連携した知財創出
- ・新治療システム・産業バリュー・チェーンの構築がゴール
- ・TWIns内に、再生医療特別「知財」チームを設置
  - 1) メディカルテクノロジー・インキュベーション&レバレッジ・オフィス(MILO)
  - 2) CPCコストダウン開発などHTA(ヘルス・テクノロジー・アセスメント)開始
  - 3) 治療デバイス・再生医療システム開発に必須の国際標準動向分析
  - 4) 国際薬事動向のインプット、規制ネットワークとの国際リンク形成
  - 5) 専門人材の資格化、教育プログラム開発の検討
  - 6) 「技術研究組合法人」等の共同研究コンソーシアム・フォーラム企画

医薬品研究開発における製薬企業への“橋渡し”研究と産学バトンゾーン体制(実施は産のみ)



再生医療の結集治療システム  
複数企業の一体技術開発を、大学イノベーション拠点で推進  
(実現後も拠点・推進病院化)

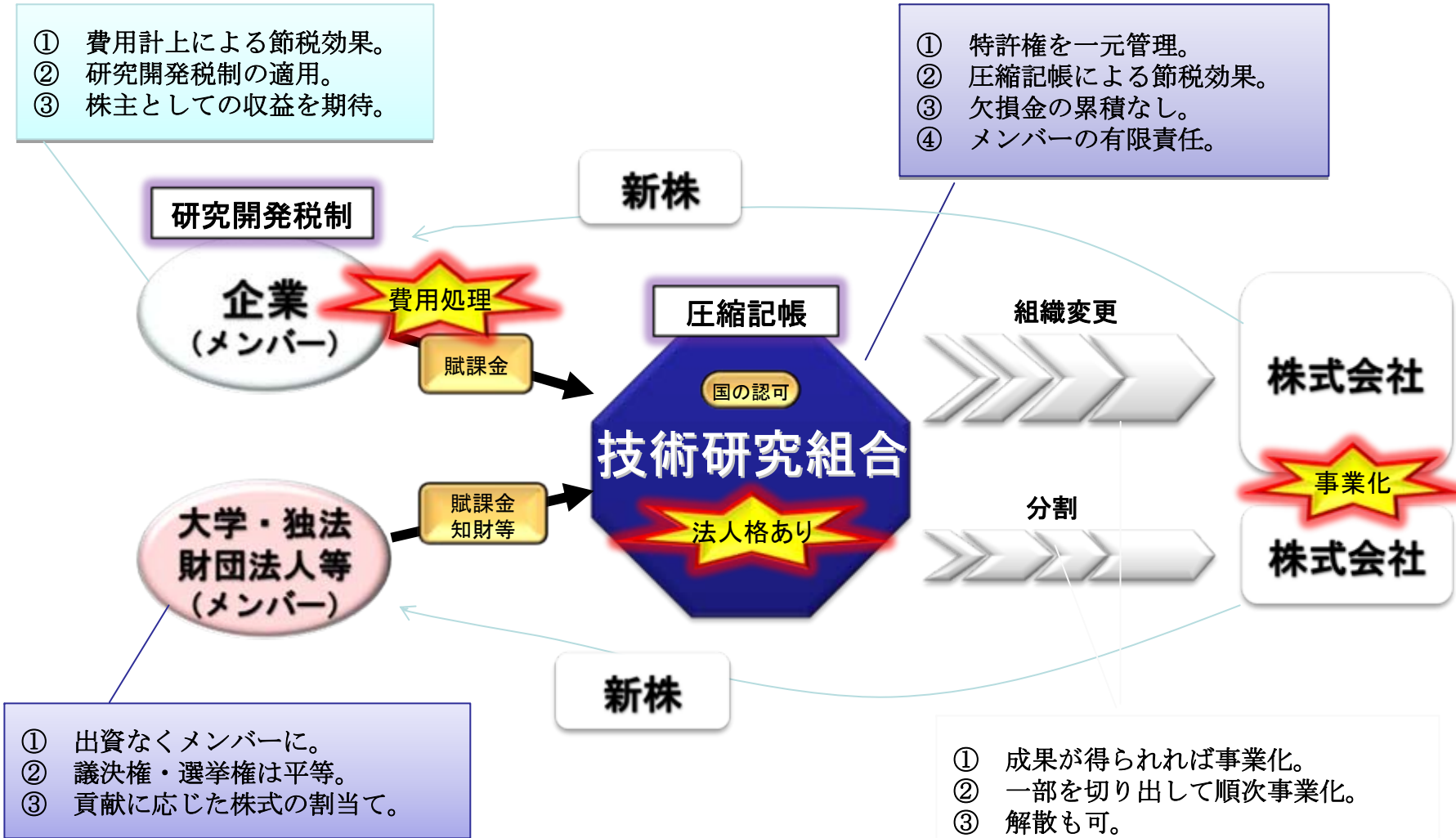


- (\*)大学研究部門・メディカルセンターでの再生治療開発と実施推進
- 複数企業での要素・応用技術を一体化させたシステム開発、
- 用途制限付きで多くの企業知財を供出させ、複合知財の創出に繋ぐ
- 海外の再生医療産学連携コンソーシアムとのグローバル連携
- 事業化・株式会社化のメリットを産学共に貢献応分に享受

# 複数企業と大学との新研究開発型コンソーシアム

## 研究開発パートナーシップ（技術研究組合法人制度） H21. 6. 22

- ★ 研究開発から事業化まで一貫して行い、研究成果を無理なくビジネスにつなげることが可能。
- ★ 大学が知財、研究者及び研究資金を提供することで大学が企業と対等（以上）の立場で研究開発に参加し、特許収入以上の事業化成果を得られる仕組み。
- ★ 複数企業によるパテントプール、標準化活動、大学発ベンチャーの事業再構成の基盤に有効。



# 米国結集イノベーション体制: MATES IWG

The Multi-Agency Tissue Engineering Science: Interagency Working Group

2000年 米NSTC (National Science and Technology Council) 傘下に設置された複数行政機関が参加する横断型組織工学科学戦略組織。行政機関間の連携、技術評価経済調査、必須研究領域の選定、戦略ペーパーと予算策定、地域連携、フォーラム活動支援など、再生医療の実用化を阻むギャップを認識し、その改善・解決を通じて公衆衛生と安全の促進を目的とする。2005年から再生医療財団及びAlliance for RMを支援、2007年には研究・規制の双方にまたがる戦略投資計画ペーパーを発行し、FDAレギュラトリーサイエンス研究活動を支援。

## MATES参加:

科学技術、規制、環境、エネルギー、宇宙・軍事、標準化に関わる13の国家行政機関



REGENERATIVE  
MEDICINE  
FOUNDATION



# 米国AFIRM 再生医療実現プロジェクト

Armed Forces Institute of Regenerative Medicine



当初5年で約300億円

\$100 million US Government

\$ 70 million State Governments

\$100 million NIH, DARPA\*

\* Defense Advanced Research Project Agency

プロジェクトリーダー(4拠点):

☆ Wake Forest Univ.

☆ Univ. of Pittsburgh,

☆ Cleveland Clinic

Rutgers Univ.

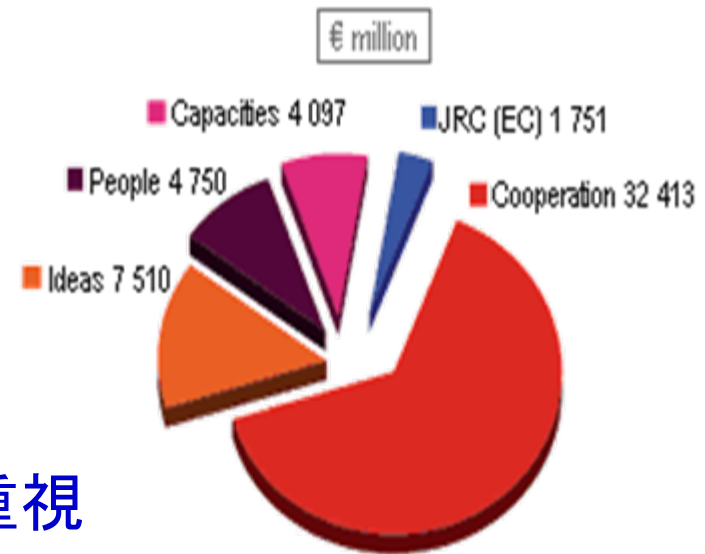
# 欧州EMEAによる審査体制および FP7 (Framework Project) 研究予算

1. “先端医療”の欧州中央審査委員会体制
2. 500億€超の連携プロジェクト向け研究予算  
(€50,521 million current prices)

(€ million)

<b>JRC (EC)</b>	1 751
<b>Cooperation</b>	32 413
<b>Ideas</b>	7 510
<b>People</b>	4 750
<b>Capacities</b>	4 097

イノベーション創出に向けた  
連帯、ソフト、人材、拠点構想を重視  
再生医療プロジェクトも重視



Note: Euratom FP: €2.7 billion over 5 years - not included above



# 再生医療の実用化へ日本が今なすべきことは

☆ 国家安全保障の一翼を担う産学官結集のイノベーション体制  
(薬事もジグソーパズルの一片)

☆ 産業化の視点に立った定点市場動向調査と医療技術評価

☆ 「産官学コンソーシアム」・フォーラム標準化のスキーム作り

☆ 治療特許対応(フォーラム標準化もしくは資格化の検討)

☆ 科学技術促進法及びスーパー特区(間)での実証実験研究

☆ 先端医療リテラシー構築と社会意識調査、国際貢献モデル

(アジアで中国:上海産官学再生医療センター、韓国:医療ビザ、メディカルスクール制度化の動き)

# 日本発技術で世界にはばたく 再生医療産業を創出する！

- ・世界医療に貢献
- ・根治・社会復帰
- ・高品質・安全性
- ・量産化・低コスト
- ・新学問領域の創生

## 細胞シート工学再生医療スペシャリスト



東京女子医科大学



大阪大学



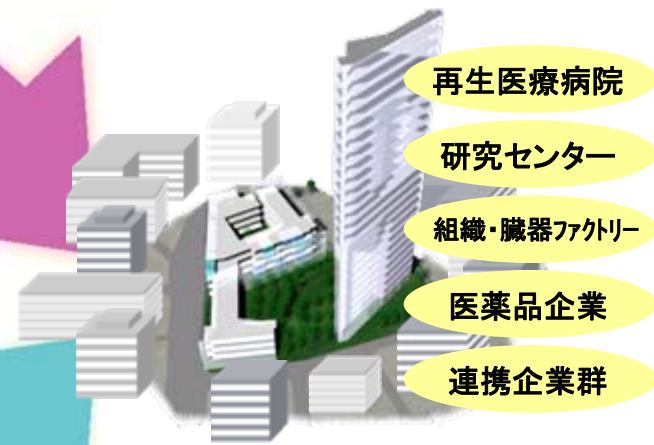
早稲田大学



物質材料研究機構

## 再生医療 メディカルコンプレックス

### テクノロジー結集・統合による システムインテグレーション



再生医療病院

研究センター

組織・臓器ファクトリー

医薬品企業

連携企業群

### 創造性を有する産業イノベーター



世界市場(円/年、10年後10%  
浸透率を想定)

角膜:50億 心臓:2兆  
食道:20億 歯周:200億  
輸送:500億  
移植デバイス:60億  
自動生産システム:2000億

28

- ・日本発・世界初の細胞シート工学
- ・臨床応用の実績
- ・再生医療拠点形成
- ・医理工・産官学融合の実践