

日本再生医療学会 第1回秋季科学シンポジウム

Stem Cell ScienceとRegenerative Medicineの 最新科学研究を融合させる合宿討論会

会期：2019年10月18日（金）～19日（土）

会場：シーサイドホテル舞子ビラ神戸

〒655-0047 神戸市垂水区東舞子町18-11

ご案内

参加者へのご案内

I. 参加受付

日時・場所：10月18日（金）16:00～17:30 本館2階 あじさいホール前

10月19日（土） 8:00～16:00 本館2階 六甲Ⅰ・Ⅱ前

参加費：一般（会員） 60,000円

一般（法人会員） 80,000円

一般（非会員） 100,000円

学生 20,000円

※参加費には上記ホテルでの宿泊費、10月18日(金)ディナー、10月19日(土)ランチも含まれます。

※「会員」とは一般社団法人日本再生医療学会の正会員、学生会員を指します。

※参加登録時の身分でご登録ください。

※大学院生（非会員）、大学学部生の方は、証明書（学生証）をご持参ください。

■参加証

受付で参加証をお受け取りください。会場内では必ずご着用ください。

事前参加登録をされた方には、お名前、ご所属が印字された参加証をお渡しいたします。

■日本再生医療学会入会について

本シンポジウムでは、発表者（筆頭演者）は日本再生医療学会の個人会員に限ります。会員でない方は、日本再生医療学会ウェブサイトよりオンラインで入会申込を行っていただき、メールで会員番号が通知されたことをご確認ください。入会をご希望の方はウェブサイト（<https://www.jsrm.jp/membership/application/>）または下記、学会事務局へお問い合わせください。

一般社団法人日本再生医療学会事務局

〒103-0023 東京都中央区日本橋本町2-3-11 日本橋ライフサイエンスビルディング

TEL：03-6262-3028 FAX：03-6262-3029

II. 会場内でのサービス

■クローク

ホテルクロークは、混み合うことが予想されますので、セッション会場内後方にて自己管理をお願いいたします。

■Wi-Fi

館内にて、無線LAN接続サービスが無料でご利用いただけます。

※接続するパソコンのセキュリティに関しては、個人の責任において、保護・管理いただきますようお願いいたします。

III. 禁止事項

■撮影・録音

講演会場・ポスター会場でのカメラ、ビデオ、携帯電話、スマートフォン等による撮影・講演音声の録音は禁止いたします。撮影・録音が必要な場合は、必ず事前に事務局にご連絡のうえ、許可をお取りください。

■携帯電話、スマートフォン

講演会場内での携帯電話、スマートフォンによる通話は禁止いたします。また、会場内では、マナーモードに設定し、講演中に呼び出し音が鳴らないようにご注意ください。

■喫煙

本館1階売店横の喫煙所、もしくは正面玄関外側脇にある喫煙所をご利用ください。

座長・発表者へのご案内

I. 座長へのご案内

■会場来場について

ご担当されるセッションの開始20分前までに、当該会場内右側前方の「次座長席」にご着席ください。

■進行および時間の管理について

発表形式	発表時間
サイエンティフィックセッション	30分
Remarkable Papersセッション	20分
Young Investigatorsセッション	30分
学術共催セミナーセッション	企業により異なります。
ランチョンセミナーセッション	企業により異なります。
ポスターセッション	ディスカッションのみ

※進行は座長に一任しますので、演者の発表時間を管理し、時間内に終了するようご配慮をお願いいたします。

II. 発表者へのご案内

■発表PCについて

ご自身のPCをお持ちいただき、ご発表をお願いいたします。

- ①ご発表いただくセッションの15分前までに講演会場左手前方の次演者席にご着席ください。
- ②ご発表の際は、演台に用意しております接続ケーブルを使用し、ご自身で投映をお願いいたします。
- ③スライド枚数に制限はありませんが、発表時間を考慮して作成してください。

■注意事項

- ①利用機種、OS、アプリケーションに制限はありません。
- ②動画も利用可能ですが、お持ちいただくPCで再生できるかを事前に必ずご確認ください。
- ③会場のプロジェクターとお持込みのPCとの接続は、D-sub15ピンのみとなります。
- ④一部のPCでは付属のコネクターが必要となる場合がございますので、お忘れなくご持参ください。
(不測の事態に備え、発表データのバックアップデータをお持ちください。)
- ⑤電源アダプターを必ずご持参ください。
- ⑥発表中にスクリーンセーバーや省電力モードにならないよう設定してください。
- ⑦お持ちいただくPCに保存されているデータは、損失回避のため、事前にバックアップを行ってください。

III. ポスター発表者へのご案内

■ポスター貼付時間 10月18日（金） 18:00～19:00

■ポスターセッション 10月18日（金） 20:15～21:30

■ポスター撤去時間 10月18日（金） 21:30～22:00

※各自、通知されたポスター番号に従い、貼付をお願いいたします。

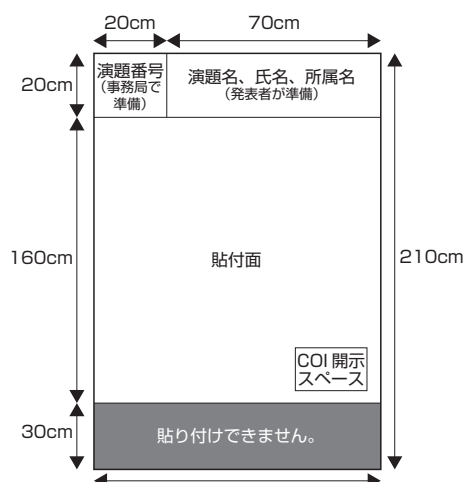
※撤去時間を過ぎても放置されている場合、事務局にて処分させていただきます。予めご了承ください。

■ポスター発表

ディスカッション形式となりますので、セッション時間にポスター前に待機いただきますようお願いいたします。

■ポスター作成の基準について

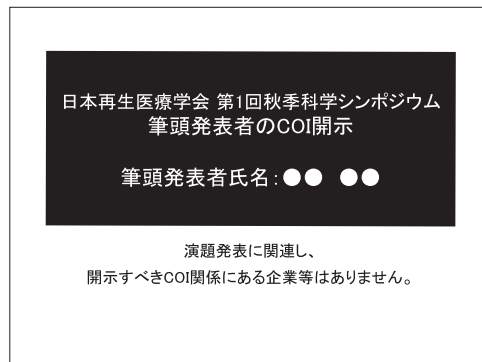
ポスターの大きさは全体で縦210cm×横90cmです。演題番号、タイトル、本文のスペースは右記の通りです。掲示用の画鋏はポスターパネルにご用意しております。画鋏と一緒に発表者リボンが入っておりますので、発表時は見えるところにご着用ください。



IV. 利益相反開示のお願い

シンポジウムのすべての発表者は、利益相反の開示をお願いいたします。

口頭発表の場合は発表スライドの2枚目（タイトルの後）、ポスター発表者はポスターの最後部に筆頭演者の平成30年1月1日～平成30年12月31日におけるCOIについて、その有無（有の場合は内容も）を開示してください。掲示する利益相反のテンプレートは、ホームページにも掲載しております。

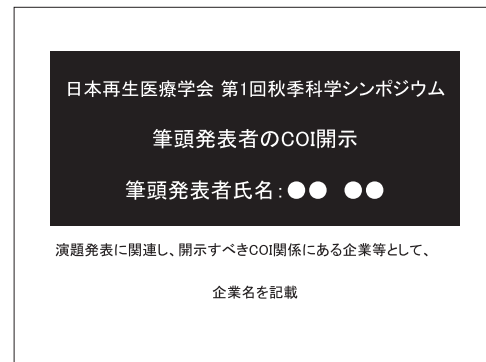


日本再生医療学会 第1回秋季科学シンポジウム
筆頭発表者のCOI開示

筆頭発表者氏名：● ● ● ●

演題発表に関連し、
開示すべきCOI関係にある企業等はありません。

〈提示例〉開示なしの場合



日本再生医療学会 第1回秋季科学シンポジウム
筆頭発表者のCOI開示

筆頭発表者氏名：● ● ● ●

演題発表に関連し、開示すべきCOI関係にある企業等として、
企業名を記載

〈提示例〉開示ありの場合

協賛企業・団体一覧

- セルソース株式会社
- テルモ株式会社
- ローツェライフサイエンス株式会社
- ロート製薬株式会社

（2019年9月30日現在 五十音順）

シンポジウムオーガナイザー

実行委員長：紀ノ岡 正博

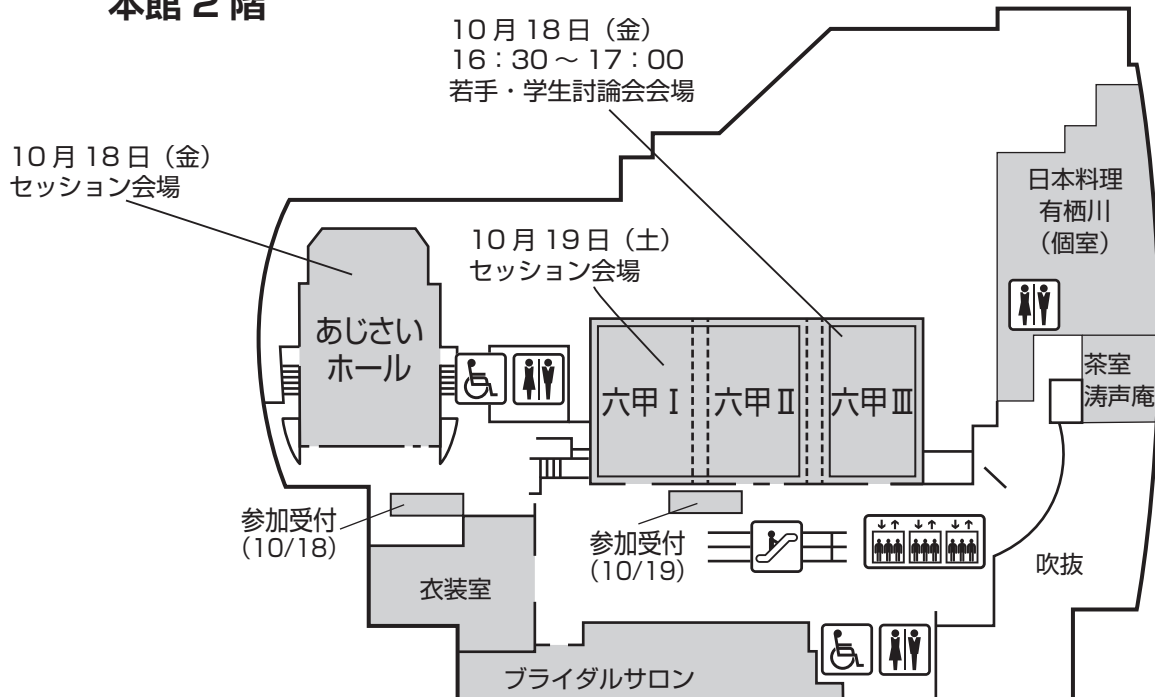
副実行委員長：西田 幸二

実行委員：江口 晋、鄭 雄一、堀口 一樹、金 美海、相馬 剛至、馬場 耕一

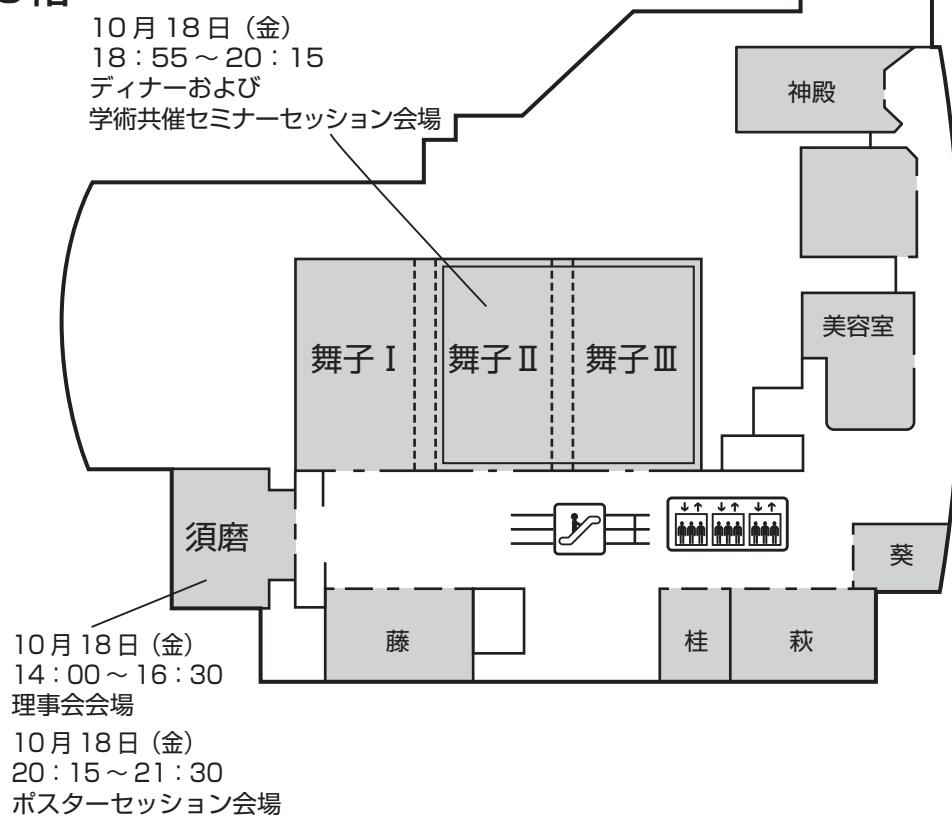
（敬称略・順不同）

会場案内図

本館 2 階



本館 3 階



プログラム

10月18日（金）

16:30～17:00 若手・学生討論会

会場：2F 六甲Ⅲ

17:00～17:45 開会およびオープニングキーノート

会場：2F あじさいホール

再生医療に資する生物化学工学者の貢献

紀ノ岡正博 大阪大学大学院工学研究科生物プロセスシステム工学領域

17:45～18:45 Remarkable Papers セッション

会場：2F あじさいホール

座長：鄭 雄一 東京大学大学院医学系研究科 疾患生命工学センター臨床医工学部門

RP-1 再生医療等製品の法規制及び医療レギュラトリーサイエンスに関する研究

矢野 一男 東京女子医科大学・早稲田大学共同大学院／早稲田大学／日本メドトロニック株式会社／東京女子医科大学

RP-2 SEES細胞の樹立と特性評価

阿久津英憲 国立成育医療研究センター研究所 再生医療センター

RP-3 再生医療用細胞製造における画像情報を用いた品質管理

加藤 竜司 名古屋大学大学院 創薬科学研究科

18:55～20:15 ディナー

会場：3F 舞子Ⅱ・Ⅲ

18:55～19:15 学術共催セミナー1

自家骨格筋芽細胞の展開

大橋 文哉 テルモ株式会社 コーポレート R&D再生医療グループ

共催：テルモ株式会社

19:15～19:25 学術共催セミナー2

細胞培養システムについて

山崎 幸登 ローツェライフサイエンス株式会社

共催：ローツェライフサイエンス株式会社

20:15～21:30 若手研究者・学生ポスターセッション

会場：3F 須磨

P-01 2種のキットにより精製されたPRP中の液性因子の比較および治療効果の検討

内山 綾香 東海大学医学部医学科 外科学系整形外科

P-02 ROCK inhibitorの添加がヒトiPS細胞の細胞集塊挙動と細胞増殖に与える影響

松本 崇揮 大阪大学大学院工学研究科 生命先端工学専攻

P-03 ヒトiPS細胞分化傾向予測マーカーSALL3の機能解析

黒田 拓也 国立医薬品食品衛生研究所

P-04 細胞の未分化能可視化のためのモレキュラービーコン代謝機能イメージング

村田 勇樹 京都大学ウイルス・再生医科学研究所

P-05 オッセオインテグレーション獲得過程におけるハイドロキシアパタイトとオステオポンチンの役割

真喜志佐奈子 新潟大学

P-06 回転浮遊培養におけるヒトiPS細胞集塊挙動の反応速度論的解釈

橋田 礼博 大阪大学大学院工学研究科 生命先端工学専攻

P-07 サルES細胞由来MHCクラスII欠損網膜色素上皮細胞の免疫原性

石田 聖朗 理化学研究所 生命機能科学研究センター 網膜再生医療研究開発プロジェクト／京都大学大学院医学研究科 再生応用生物学

P-08 多指症由来軟骨細胞シートの注射用製剤の開発

和才 志帆 東海大学医学部 外科学系整形外科

P-09 細胞画像情報解析による神経系細胞の化合物応答プロファイリング

今井 祐太 名古屋大学 創薬科学

P-10 模擬微小重力環境で培養したヒト頭蓋骨由来間葉系幹細胞の神経保護効果の検討

大塚 貴志 広島大学大学院医系科学研究科 生体環境適応科学研究室

P-11 多層化細胞シートを用いた移植治療の実現に向けた脱細胞化ブタ小腸を利用したヒトに移植可能な血管床の開発

戸部 友輔 早稲田大学先進理工学研究科 生命理工学専攻／東京女子医科大学 先端生命医科学研究科

P-12 角膜上皮細胞シート形成培養における細胞シート構造強度の考察

上岡 惇也 大阪大学大学院工学研究科 生命先端工学専攻

P-13 組織工学を組み込んだ3D細胞培養を活用した創薬がん浸潤モデル

新居 輝樹 京都大学ウイルス・再生医科学研究所 生体材料科学分野／東京理科大学 薬学研究科

P-14 間葉系幹細胞の細胞形態情報を用いた品質予測モデルの頑健性検証

竹本 悠人 名古屋大学大学院 創薬科学研究科

21:30～ 理事を囲んで議論しよう

会場：緑風館2F 潮騒

10月19日（土）

8:30～10:30 サイエнтиフィックセッション1「オルガノイドの新展開」

会場：2F 六甲Ⅰ・Ⅱ

座長：西田 幸二 大阪大学大学院医学系研究科 脳神経感覚器外科学

SS1-1 小腸オルガノイドミニ腸の創生と応用

阿久津英憲 国立成育医療研究センター研究所 再生医療センター

SS1-2 ヒューマン・オルガノイド研究の新展開

谷口 英樹 東京大学医科学研究所 幹細胞治療研究センター 再生医学分野／横浜市立大学医学研究科 臓器再生医学

SS1-3 多能性幹細胞からの腎臓再構築法開発と病態解析への応用

西中村隆一 熊本大学発生医学研究所 腎臓発生分野

10:30～12:00 Young Investigatorsセッション

会場：2F 六甲Ⅰ・Ⅱ

座長：江口 晋 長崎大学大学院 移植・消化器外科

Y-1 組織胎児化による新規皮膚潰瘍治療法の開発

栗田 昌和 東京大学医学部附属病院 形成外科

Y-2 iPS細胞を用いた角膜上皮の再生医療

相馬 剛至 大阪大学大学院医学系研究科 眼科

Y-3 肝臓再構築に向けた研究と展望

堺 裕輔 九州大学大学院工学研究院 化学工学部門／長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 移植・消化器外科

12:00～12:30 記念撮影

12:45～13:15 ランチョンセミナー1

会場：2F 六甲Ⅰ・Ⅱ

ロート製薬株式会社が目指す再生医療

高尾 幸成 ロート製薬株式会社 再生医療研究企画部

共催：ロート製薬株式会社

13:15～13:35 ランチョンセミナー2

会場：2F 六甲Ⅰ・Ⅱ

ケースレポート：変形性膝関節症に対する脂肪培養幹細胞治療

桑沢 綾乃 埼玉協同病院 整形外科

共催：セルソース株式会社

13:45～15:45 サイエнтиフィックセッション2「新しい治療の展開」

会場：2F 六甲Ⅰ・Ⅱ

座長：紀ノ岡正博 大阪大学大学院工学研究科生物プロセスシステム工学領域

SS2-1 幹細胞由来エクソソームを用いた変形性関節症治療の展望

中村 憲正 大阪大学医学系研究科 整形外科科学／大阪保健医療大学

SS2-2 細胞内の標的タンパク質を特異的に分解するプロテインノックダウン技術の開発

内藤 幹彦 国立医薬品食品衛生研究所

SS2-3 脳の可塑性を用いた神経機能回復の試み

貴島 晴彦 大阪大学大学院医学系研究科 脳神経外科

15:45～16:15 コーヒーブレイク

会場：2F 六甲Ⅰ・Ⅱ

16:15～17:00 クロージングキーノート

会場：2F 六甲Ⅰ・Ⅱ

角膜再生医療の展望 ～体性幹細胞からiPS細胞へ～

西田 幸二 大阪大学大学院医学系研究科 脳神経感覚器外科学

17:00～17:30 ポスター優秀賞授賞式 閉会

会場：2F 六甲Ⅰ・Ⅱ

抄 録

再生医療に資する生物化学工学者の貢献

○紀ノ岡正博

大阪大学大学院工学研究科生物プロセスシステム工学領域

再生医療や細胞治療が注目されるなか、細胞製造に関する技術開発が重要視され、iPS細胞などの幹細胞の出現とそれらの培養技術の発展により、多種多様な分化細胞を大量に調製することが可能となってきた。iPS細胞の大量培養並びに細胞挙動に注目した運命制御を目指し、未分化状態での増幅工程の確立、シミュレーション、さらに未分化状態からの逸脱現象に注目し、発生メカニズムの理解と逸脱細胞の除去、発生抑制の構築を行ってきた。また、網膜分化細胞の成熟培養においては、細胞挙動制御により均一な成熟過程を導く方法開発や間葉系幹細胞の運命制御、筋芽細胞組織内の流動性と血管新生についての研究を行ってきた。

社会実装へ向けて、「一人ではできない」ことを肝に銘じ、モノづくり、ルールづくり、ヒトづくりからなるコトづくりを実践しております。モノづくりでは、無菌環境の堅牢性に優れたアイソレータシステムをモジュール化し、柔軟にモジュール同士の組み合わせにより製造工程を効率よく実施できるフレキシブルモジュラープラットフォームを提案し、iPS細胞由来の網膜色素上皮細胞の製造工程の機械化に成功した。これらの技術の実装に向け、ルールづくり、ヒトづくりを通して、本物づくりを進めてまいります。



紀ノ岡 正博

きのおか まさひろ

【略歴】

1989年3月 大阪大学基礎工学部卒業
1991年6月 大阪大学基礎工学部 助教
1996年1月 大阪大学 博士（工学）取得
2000年2月 大阪大学基礎工学研究科 講師
2003年4月 大阪大学基礎工学研究科 准教授
2009年4月 大阪大学工学研究科 教授
現在に至る

【受賞歴】

2003年9月 日本生物工学会 第26回照井賞
2006年3月 化学工学会 研究賞
2019年9月 日本生物工学会 第13回生物工学功績賞

【所属学会等】

日本再生医療学会
日本生物工学会
化学工学会
日本動物細胞工学会
再生医療とリハビリテーション学会

ISO TC198/WG9

RP-1

再生医療等製品の法規制及び医療レギュラトリーサイエンスに関する研究

○矢野一男^{1,2,3)}、大和雅之^{1,4)}

¹⁾東京女子医科大学・早稲田大学共同大学院、²⁾早稲田大学、³⁾日本メドトロニック株式会社、

⁴⁾東京女子医科大学

細胞加工製品及び遺伝子治療製品を含む再生医療等製品は、2013年に医薬品医療機器等法の下で新設された。

薬事法の下では、細胞・組織利用医薬品等（2000年指針）、細胞・細胞加工医薬品等（2008年指針）と称されていた。2007年、自家培養表皮ジェイス[®]の製造販売が医療機器として承認された。その5日前に、米国では、自家培養表皮 Epicel[®] の人道的臨床使用の免除措置（HDE）が医療機器として承認されていた。1997年には、自家軟骨細胞 Carticel[™] の生物製剤の迅速承認システムによる市販前承認（BLA）が通知されていた。

そこで、「細胞・組織加工医薬品等の製品は、医療機器又は医薬品と定義すべきか、如何なる承認システムで承認すべきか」が、研究目的である本研究を2010年から開始した。

その結果、自己細胞・組織加工製品では、市販後の臨床データを中心に評価するシステムが適切であること、同種細胞組織加工製品では、市販前に安全性と有効性を評価すべきことを明らかにした。また、日本の条件・期限付き承認、及び規制に関する用語の適正使用へのコメント、米国食品医薬品局（FDA）ガイドライン文書案に関する総説、日本・米国・欧州連合の法規制と承認システムの比較を出版した。さらに、非臨床試験の評価、迅速承認システムの比較、遺伝子治療製品の再審査制度、多血小板血漿（PRP）の臨床使用に関する懸念点を報告した。



矢野 一男

やの かずお

【略歴】

1977年3月 酪農学園大学酪農学部卒業
1977年6月 派米農業研修生（1979年7月まで）
1979年8月 農業自営（1982年3月まで）
1985年3月 酪農学園大学獣医学部卒業
1987年3月 北海道大学大学院獣医学研究科修了
1987年4月 旭化成株式会社（2015年10月まで）
2013年3月 東京女子医科大学・早稲田大学共同大学院修了
2013年5月 東京女子医科大学 非常勤講師（2019年3月まで）
2013年5月 早稲田大学 非常勤講師
2015年11月 日本メドトロニック株式会社
現在に至る

【受賞歴】

なし

【所属学会等】

日本再生医療学会、日本獣医学会、日本実験動物医学会、日本実験動物医学専門医協会、日本実験動物学会、日本メディカルライター協会、Regulatory Affairs Professionals Society、Society of Quality Assurance、American Association for Laboratory Animal Society

RP-2

SEES細胞の樹立と特性評価

○阿久津英憲、梅澤明弘

国立成育医療研究センター研究所 再生医療センター

ヒト ES 細胞の First-in-Human となる再生医療が世界で初めて行われた 2010 年、国立成育医療研究センターのヒト ES 細胞樹立計画が国により承認された。ヒト ES 細胞の培養条件に関して、培養液の要素一つ一つ、フィーダー細胞の樹立条件・品質評価やヒト胚からの樹立法など様々な条件を詳細に検討しヒト ES 細胞の樹立にいたった。成育の ES 細胞の樹立細胞、SEES 細胞の樹立条件や特性評価試験データを網羅し報告した（Akutsu H, et al. Regen Ther 2015）。SEES 細胞の多分化能や造腫瘍性試験データを蓄積するなかで長期間の奇形腫形成能解析をまとめ報告した（Akutsu H, et al. Regen Ther 2016）。Regenerative Therapy 誌を通し SEES 細胞の特性を提示でき、さらに関心をもってもらったことに感謝しつつ、今回改めて SEES 細胞の樹立と特性評価について報告する。



阿久津 英憲
あくつ ひでのり

【略歴】

1995年 3 月 弘前大学医学部卒業
1995年 4 月 福島県立医科大学産婦人科医員
2002年 4 月 福島県立医科大学産婦人科助手
2005年 3 月 国立成育医療研究センター研究所生殖技術研究室室長
2014年 7 月 国立成育医療研究センター研究所生殖医療研究部部长
現在に至る

【現在務めている委員（社会活動）】

・内閣府 総合科学技術・イノベーション会議（CSTI）生命倫理専門調査会（専門委員）
・特定胚及びヒトES細胞研究専門委員会（文部科学省）（委員）
・ヒト受精胚へのゲノム編集技術等を用いる研究に関する専門委員会（文部科学省・厚生労働省）（委員）
・日本学術会議「医学・医療領域におけるゲノム編集技術のあり方検討委員会」（委員・幹事）
等

RP-3

再生医療用細胞製造における画像情報を用いた品質管理

○加藤竜司

名古屋大学大学院 創薬科学研究科

近年、再生医療の産業化は加速しており、ヒト細胞は医薬品・医療機器の製品として工業的に大量製造することが求められるようになってきている。このため、従来のラボスケールで行われていた細胞の調整技術には、製品製造としての効率性や再現性がより強く期待されるようになってきた。しかし、細胞のように「生きた材料」を「生きたまま体内で治療を行う製品」として医薬品・医療機器レベルで製造することは、学問・知見がまだ少ない挑戦であり、現状まだ難しい。この現状の打破には、新しいテクノロジーの導入が必要であり、特に「細胞製造性」という概念で培養プロセスを深く理解することが重要となる。

我々はこれまで細胞の顕微鏡画像から得られる形態情報のデータサイエンス・機械学習により、細胞製品の製造技術支援のための非破壊かつ定量的な品質評価技術を構築し、本学会でも提案してきている。我々は細胞そのものを評価することに利用していたこの技術を、インプロセス計測技術として培養プロセスの定量化と改善に活用することが重要だと考えており、本講演ではiPS細胞の培養プロセスの評価などの応用事例についてご紹介し、その可能性と課題を議論したい。



加藤 竜司
かとう りゅうじ

【略歴】

2004年3月 名古屋大学大学院工学研究科 博士後期課程修了（博士（工学））
2004年4月 名古屋大学大学院工学研究科 Nature COE ポスドク
2004年11月 名古屋大学医学部 細胞治療学寄附講座 助手
2006年11月 名古屋大学大学院工学研究科 化学・生物工学専攻 助手（H19年～助教）
2012年3月 名古屋大学大学院創薬科学研究科基盤創薬学専攻 細胞分子情報学分野
独立准教授
現在に至る

【受賞歴】

2018年 NEDO次世代人工知能・ロボット中核技術開発／次世代人工知能技術分野
優れたベンチャー技術 健康、医療・介護分野 最優秀賞
2017年 日本再生医療学会 Johnson & Johnson Innovation Award
2017年 日本生物工学会 生物工学奨励賞（照井賞）

【所属学会等】

日本再生医療学会、日本生物工学会、日本薬学会、日本動物細胞工学会、日本バイオマテリアル学会、化学工学会

SS1-1

小腸オルガノイドミニ腸の創生と応用

○阿久津英憲

国立成育医療研究センター研究所 再生医療センター

臓器は複数細胞種が有機的につながる機能的多細胞構造体である。多能性幹細胞から生体器官のような機能的な多細胞構造体（オルガノイド）を作り出すことは、アプリケーションとして大きな可能性を秘める一方で、技術的に課題が多い。腸管組織はヒト臓器の中でも複雑な構造、機能を有する臓器であり、ヒト多能性幹細胞からの分化誘導は容易ではない。我々は、マイクロファブリケーション技術によるマイクロパターン基材を基に多能性幹細胞の新たな培養空間を創出する研究を行ってきた。マイクロパターン基材の応用により幹細胞の自己組織化を誘導することにより、生体に近い機能を有するヒト腸管モデルとしてミニチュア腸（ミニ腸）に成功した（Uchida H, et al. JCI Insight 2017）。ミニ腸は、小腸の粘膜上皮組織（粘膜組織）、神経組織や結合組織からなる粘膜下組織と蠕動運動を可能とする消化管平滑筋などによる複合機能器官である。複雑なヒト腸管発生を研究する安定的な実験系となることや、消化管関連の難治性疾患や機能不全の診断・治療法開発へ応用そして将来的には腸管組織修復への細胞ソースとなる可能性もみえてきた。今回、ヒト ES/iPS 細胞からのミニ腸創生とその応用の可能性について報告する。



阿久津 英憲
あくつ ひでのり

【略歴】

1995年3月 弘前大学医学部卒業
1995年4月 福島県立医科大学産婦人科医員
2002年4月 福島県立医科大学産婦人科助手
2005年3月 国立成育医療研究センター研究所生殖技術研究室室長
2014年7月 国立成育医療研究センター研究所生殖医療研究部部长
現在に至る

【現在務めている委員（社会活動）】

- ・内閣府 総合科学技術・イノベーション会議（CSTI）生命倫理専門調査会（専門委員）
- ・特定胚及びヒトES細胞研究専門委員会（文部科学省）（委員）
- ・ヒト受精胚へのゲノム編集技術等を用いる研究に関する専門委員会（文部科学省・厚生労働省）（委員）
- ・日本学術会議「医学・医療領域におけるゲノム編集技術のあり方検討委員会」（委員・幹事）
- 等

SS1-2

ヒューマン・オルガノイド研究の新展開

○谷口英樹^{1,2)}

¹⁾ 東京大学医科学研究所 幹細胞治療研究センター 再生医学分野

²⁾ 横浜市立大学医学研究科 臓器再生医学

世界的に移植用ドナー臓器の絶対的な不足が明らかであり、iPS細胞から治療用ヒト臓器を人為的に創出するための技術開発が喫緊の解決課題となっている。我々は、これまでに器官発生プロセスを模倣することにより、iPS細胞を用いてヒト肝臓原基(肝芽)の創出を可能とする革新的な三次元培養技術を確立してきた(*Nature* 499:481-484, 2013、*Nature Protocols* 9:396-409, 2014)。すなわち、ヒト肝前駆細胞・血管内皮細胞・間葉系細胞の共培養により、二次元平面上において三次元構造を有するヒト肝臓原基が自律的に再構成されることを明らかにしている。さらに、この三次元培養技術が肝臓以外の膵臓や腎臓などの再構成にも活用することが可能であることを示している(*Cell Stem Cell* 16: 556-565, 2015)。

現在、ヒト iPS 細胞由来肝芽のような内部組織構造を有する機能的な細胞スフェアは、「オルガノイド (organoid)」と呼ばれている。このオルガノイドを再生医療に利用する試みや、新たな創薬支援ツールとして活用するための技術開発が進展しており、薬剤耐性を有するがん組織の再構成などへの応用についても成果が得られつつある。本講演では、我々のヒト iPS 細胞を用いた肝芽創出から始まったヒューマン・オルガノイド研究の新展開について紹介する。

1. Takahashi Y, Taniguchi H, et al: *Cell Rep.* 23:1620-1629, 2018
2. Takebe T, Taniguchi H, et al: *Cell Rep.* 21: 2661-2670, 2017
3. Sekine K, Taniguchi H, et al: *Nature* 546:533-538, 2017
4. Takebe T, Taniguchi H, et al: *Cell Stem Cell* 16: 556-565, 2015
5. Takebe T, Taniguchi H, et al: *Nature Protocols* 9:396-409, 2014
6. Takebe T, Taniguchi H, et al: *Nature* 499:481-484, 2013



谷口 英樹

たにぐち ひでき

【略歴】

1989年 筑波大学医学専門学群卒業
1995年 筑波大学大学院博士課程医学研究科修了・博士(医学)
1989年 筑波大学附属病院医員(外科研修医)
1995年 日本学術振興会特別研究員
1997年 筑波大学臨床医学系講師・外科(消化器)
2002年 横浜市立大学医学部教授・臓器再生医学
2003~2008年 理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター
研究ユニットリーダー併任・臓器再生研究ユニット
2003年~ 横浜市立大学大学院 医学研究科教授・臓器再生医学(現職)
2008年~ 横浜市立大学 先端医科学研究センター 研究開発部門長
2009年~2013年 横浜市立大学 先端医科学研究センター セローム解析室長
2010年~2017年 横浜市立大学大学院 医学研究科医科学専攻長(修士課程)
2014年~ 横浜市立大学 先端医科学研究センター セローム解析センター長(現職)
2018年~ 東京大学医科学研究所 幹細胞治療研究センター教授・再生医学分野(現職)
2019年~ 東京大学医科学研究所 幹細胞治療研究センター長(現職)
現在に至る

【受賞歴】

・2019年4月 平成31年度文部科学大臣表彰科学技術賞(研究部門)
・2014年11月 ベルツ賞
・2002年10月 Young Investigator's Award. Rachmiel Levine Symposium 2002- Advances in Islet Cell Biology and Islet Transplantation.
・1997年2月 第13回(平成8年度)井上研究奨励賞
・1996年10月 Young Investigator's Award. XVI International Congress of the Transplantation Society

【所属学会等】

・日本臓器保存生物医学学会 ・日本再生医療学会 ・日本移植学会 ・日本外科学会 ・日本癌学会
・日本消化器内視鏡学会 ・日本炎症・再生医学会 ・肝細胞研究会

SS1-3

多能性幹細胞からの腎臓再構築法開発と病態解析への応用

○西中村隆一

熊本大学発生医学研究所 腎臓発生分野

腎臓を作るにはネフロン前駆細胞と尿管芽の二つが必須であり、前者からは糸球体と尿細管が、後者からは集合管・尿管が形成される。我々は以前に、ヒト iPS 細胞からネフロン前駆細胞を経由して、糸球体および尿細管を誘導できることを報告した (Cell Stem Cell 2014)。ヒト iPS 細胞由来のネフロン前駆細胞をマウスに移植すると、ヒト糸球体がマウス血管と接続し、糸球体上皮 (ポドサイト) の成熟が進む (J Am Soc Nephrol 2016)。これらの技術を応用することによって、先天性腎疾患の患者由来 iPS 細胞から腎臓組織を誘導して糸球体の異常を再現できることを報告した (Stem Cell Reports 2018)。さらに、ヒト iPS 細胞から 90% を超える純度でポドサイトを誘導する方法 (J Am Soc Nephrol 2019) や、ヒト iPS 細胞由来ネフロン前駆細胞の増幅・凍結法も開発した (Stem Cell Reports 2019)。加えて、もう一つの前駆組織である尿管芽の誘導にも成功し、高次構造をもったマウス腎臓組織を試験管内で再構築した (Taguchi et al. Cell Stem Cell 2017)。その一方で、第3の細胞系譜である間質細胞が必須であることが判明し、高次構造をもったヒト腎臓の作製を目指して間質の誘導法開発を進めている。



西中村 隆一
にしなかむら りゅういち

【略歴】

1987年3月 東京大学医学部医学科卒業
1993年8月 アメリカDNAX研究所 客員研究員
1996年3月 東京大学大学院医学系研究科 博士課程修了
2000年4月 東京大学医科学研究所 寄付研究部門 客員助教授
2004年1月 熊本大学発生医学研究センター 細胞識別分野教授
2009年4月 熊本大学発生医学研究所 腎臓発生分野教授 (組織改編による)
2016年4月 熊本大学発生医学研究所 所長 兼任
現在に至る

【受賞歴】

2019年4月 石橋由紀子賞受賞

【所属学会等】

日本腎臓学会、アメリカ腎臓学会、国際幹細胞学会、日本分子生物学会

Y-1

組織胎児化による新規皮膚潰瘍治療法の開発

○栗田昌和、加藤 基、岡崎 睦

東京大学医学部附属病院 形成外科

皮膚潰瘍は、外傷、熱傷、悪性腫瘍切除や、褥瘡、糖尿病性潰瘍など、さまざまな外因、内因性要因で生じる。われわれは、臨床現場において問題となる皮膚軟部組織欠損に対する治療手段として、アデノ随伴ウイルスベクター（AAV）を用いた遺伝子導入によって皮膚潰瘍に豊富に存在する間葉系細胞から上皮細胞への細胞系譜のリプログラミングを介して、潰瘍面から直接的に上皮組織を誘導し、面積によらず速やかに創傷の閉鎖をはかる、新しい皮膚潰瘍治療法の開発を進めてきた。現在は、当該技術を更に発展し、組織を構成する上皮系細胞（外胚葉）、間葉系細胞（中胚葉）各々の胎生期の前駆細胞へリプログラミングすることによって、異なった起源からなる複合的な組織である付属器まで含めた皮膚軟部組織の再生をはかる治療法の開発に取り組んでおり、特に間葉系の細胞について、特定の転写因子を導入することによって、毛包誘導能を付与することが可能であることを示唆する所見を得た。より本質的な意味での組織の再生、を得るための方法として「局所組織の胎児化」を図る治療的介入方法の開発を進めていく。



栗田 昌和
くりた まさかず

【略歴】

2003年3月 東京大学医学部卒業
2005年4月 杏林大学形成外科非常勤臨床助手
2007年7月 杏林大学形成外科任期助教
2015年4月 ソーク研究所Research Associate
2018年9月 東京大学医学部附属病院助教
2018年10月 東京大学医学部附属病院特任講師
現在に至る

【受賞歴】

2018年5月 日本形成外科学会 学術奨励賞〔基礎部門〕 受賞

【所属学会等】

日本形成外科学会

Y-2

iPS細胞を用いた角膜上皮の再生医療

○相馬剛至

大阪大学大学院医学系研究科 眼科

難治性の角膜上皮幹細胞疲弊症（LSCD）に対し、我々は自己の口腔粘膜を用いる口腔粘膜上皮シート移植を開発したが、長期成績には限界があることがわかった。そこで、角膜上皮細胞自体を用いる必要があるという考えのもと、iPS細胞を用いた再生医療の開発を進めてきた。これまでにヒト iPS細胞から角膜上皮前駆細胞を誘導・単離し、移植可能な iPS細胞由来角膜上皮細胞シートを作製する技術を確認した。

近年、自己の iPS細胞を用いた自家移植にかわって、複数の HLA ホモドナー由来 iPS細胞をストックし、HLA が適合した iPS細胞を用いる他家移植が考えられている。本方法では iPS細胞が均質、製造期間が短い、低コストといった利点がある一方、患者が限定されるという課題がある。我々はカニクイザルを用いて、角膜上皮シート移植では MHC が不適合であっても適合した場合と免疫反応に大きな差がないことを見出した。そこで臨床研究では最初に HLA 不適合の患者を対象とするプロトコールとした。本シートを用いた FIH の臨床研究は 2019 年 3 月に特定認定再生医療等委員会において承認され、同年 7 月に 1 例目の iPS細胞由来角膜上皮細胞シート移植を施行した。本講演では我々が取り組んできた角膜上皮の再生医療について紹介し、iPS細胞を用いた FIH の臨床研究の概要ならびに上皮細胞シート移植における HLA 適合の効果について報告する。



相馬 剛至
そうま たけし

【略歴】

2000年 大阪大学医学部 卒業
大阪大学医学部附属病院眼科 研修医
国立大阪病院（現大阪医療センター）
2002年 大阪大学医学部附属病院眼科 医員
2009年 大阪大学大学院医学系研究科修了
大阪労災病院眼科
2010年 大阪大学医学部附属病院眼科 医員
2012年 大阪大学大学院医学系研究科眼科 特任助教
2014年 大阪大学大学院医学系研究科眼科 助教
2015年 大阪大学大学院医学系研究科眼科 学部内講師
現在に至る

【受賞歴】

2014年 6 月 日本コンタクトレンズ学会学術奨励賞

【所属学会等】

日本再生医療学会、日本眼科学会、日本角膜学会、日本角膜移植学会、日本コンタクトレンズ学会
2018年～ 日本角膜移植学会理事

Y-3

肝臓再構築に向けた研究と展望

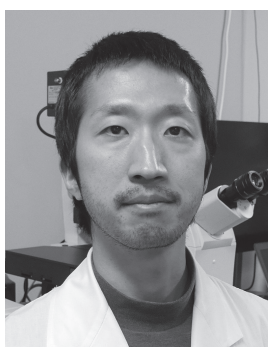
○堺 裕輔^{1,2)}、井嶋博之¹⁾、落谷孝広³⁾、江口 晋²⁾

¹⁾九州大学大学院工学研究院 化学工学部門 ²⁾長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 移植・消化器外科

³⁾東京医科大学医学総合研究所 分子細胞治療研究部門

肝硬変の重症例や遺伝性肝疾患に対する根治治療は、肝移植のみであるのが現状である。しかしながら、ドナー不足であることから代替技術の創出が喫緊の課題である。これらの背景から、多くの研究者は、肝疾患治療を実現し得る肝臓機能補助・再構築技術の確立に向けて様々なアプローチから研究している。我々も肝細胞移植に始まり、ハイブリット人工肝臓や細胞シート工学、脱細胞化肝臓、肝前駆細胞等による研究を行い、今日までに多くの成果を報告している。

近年、細胞シート工学と共培養技術を融合させてヒト肝細胞/線維芽細胞複合シートを独自開発し、安全かつ低侵襲な皮下移植において血管誘導肝組織を迅速に構築できることを報告した (Sakai Y, Eguchi S, *et al.*, *Biomaterials*, 2015, 他)。わずかに含まれるヒト内皮細胞が血管ネットワークを構築することから、血液凝固第9因子等の産生も期待でき、血友病の治療にも繋がる。また、再構築肝臓に胆管を複合する新たな研究も推進している。成熟肝細胞から低分子化合物でリプログラミングした肝前駆細胞 (CLiP) は、従来のゲル包埋培養を経ずに管腔構造を有する機能性胆管を誘導できる (Katsuda T, Ochiya T, *et al.*, *Cell Stem Cell*, 2017, 他)。CLiP 由来胆管と肝毛細胆管を *in vitro* で接合し、蓄積する代謝産物をドレナージし得ることを明らかにした (論文投稿中)。今後は、肝疾患治療の実証や薬物代謝アッセイツールとしての利用展開を考えている。



堺 裕輔

さかい ゆうすけ

【略歴】

- 2005年3月 北九州市立大学国際環境工学部卒業
- 2007年3月 北九州市立大学大学院国際環境工学研究科博士前期課程修了
- 2010年3月 北九州市立大学大学院国際環境工学研究科博士後期課程修了
博士(工学)取得
- 2016年8月 博士(医学)取得
- 2009年4月 日本学術振興会特別研究員(北九州市立大学 中澤研究室)
- 2011年4月 長崎大学院医歯薬学総合研究科移植・消化器外科 助教
- 2015年4月 長崎大学医学部研究高度化支援室 助教
- 2018年4月 長崎大学院医歯薬学総合研究科移植・消化器外科 助教
- 2019年4月 九州大学大学院工学研究院化学工学部門 助教

現在に至る

【所属学会等】

- 日本再生医療学会
- 化学工学会
- 肝細胞研究会

SS2-1

幹細胞由来エクソソームを用いた変形性関節症治療の展望

○中村憲正^{1,2)}、花井洋人¹⁾、下村和範¹⁾

¹⁾大阪大学医学系研究科 整形外科科学 ²⁾大阪保健医療大学

脂肪幹細胞を含む体性(間葉系)幹細胞(MSC)は組織の保護・修復効果が知られており、再生医療における優れたソースとして注目を集めている。近年の研究からその主たる作用機序は、幹細胞自身が組織に生着して組織を再生させるのではなく、多種多様の成長因子やサイトカインを産生し分泌、組織に供給することにより組織保護・修復作用をもたらす trophic 作用であることが明らかとなってきた。

その trophic 作用を調節する因子として注目を集めているのがエクソソームに代表される細胞の分泌成分(セクレトーム)である。中でもエクソソームは細胞間相互作用の媒体として重要な役割をもつことが分かってきた。タンパク質だけでなく microRNA(miRNA)、mRNA などの遺伝物質が、エクソソームの授受を介して細胞間を移動し、送達された分子はエクソソームを受け取った細胞の形質を変化させ、種々の生命現象の制御に寄与する。そして多様な病態に対して MSC が産生するセクレトーム(MSC セクレトーム)が血管新生、免疫作用の調節、瘢痕形成の抑制等、MSC 投与と同様の治療効果を示すことが示唆され、このエクソソームをメインとする MSC セクレトームを用いた新規セルフリー治療法の可能性も見えてきた。

本発表では変形性関節症への治療をフォーカスにセクレトーム治療の基礎と実用化のための鍵となる項目について論じている。



中村 憲正
なかもら のりまさ

【略歴】

1988年3月 大阪大学医学部卒業
1996年5月 カルガリー大学ポストドクトラルフェロー
1999年7月 大阪労災病院整形外科 医長
2003年12月 大阪大学医学部付属病院未来医療センター助手
2007年4月 大阪大学整形外科 助教
2009年4月 大阪保健医療大学 教授
大阪大学国際医工情報センター 招聘教授 併任
2014年4月 北海道大学 医学研究科 整形外科 客員教授 併任
2018年9月 北京大学スポーツ医学科 客員教授 併任
現在に至る

【受賞歴】

平成7年12月 Alberta Heritage Foundation for Medical Research (Canada) Fulltime Fellowship Award
平成9年4月 日本整形外科学会 学会奨励賞
平成9年10月 London Life Award for Medical Research (Canada)
平成11年2月 Orthopaedic Research Society (USA) New Investigator Recognition Award
平成13年5月 International Society of Arthroscopy, Knee Surgery and Orthopaedic Sports Medicine (ISAKOS; International) Albert Trillat Young Investigator's Award
平成13年10月 大阪労災病院 院長表彰
平成13年11月 労働福祉事業団 優秀研究賞
平成14年3月 日本整形外科学会スポーツ医学会 優秀論文賞
平成14年10月 日本生化学会 JB論文賞
平成15年1月 ACL study group (U.S.A.) Best Research Grant Award
平成18年1月 ICRS (International Cartilage Repair Society) Genzyme ICRS Best Poster Award
平成20年11月 EFOS (European Federation of National Associations of Orthopaedic Sports Traumatology NICOLA'S AWARD
平成21年5月 ICRS (International Cartilage Repair Society) Cum Laude Award
平成22年9月 ICRS (International Cartilage Repair Society) Certificate of Merit
平成22年11月 日本臨床バイオメカニクス学会 学会奨励賞
平成24年3月 Journal of Biomechanical Science and Engineering Best Paper Award
平成25年9月 ICRS (International Cartilage Repair Society) Best Rated Abstract Award
平成28年9月 ICRS (International Cartilage Repair Society) Best Rated Abstract Award

【所属学会等】

日本整形外科学会、日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会、中部日本整形外科学会災害外科学会、日本再生医療学会、日本臨床バイオメカニクス学会、日本整形外科学会スポーツ医学会、日本バイオマテリアル学会、日本軟骨代謝学会、ISAKOS (International Society of Arthroscopy, Knee Surgery and Orthopaedic Sports Medicine)、ICRS (International Cartilage Repair Society)、Royal College of Surgeons (England)

SS2-2

細胞内の標的タンパク質を特異的に分解するプロテインノックダウン技術の開発

○内藤幹彦

国立医薬品食品衛生研究所

疾患タンパク質の機能を阻害する小分子化合物の開発は分子標的薬開発の有力な手法となっているが、疾患原因のタンパク質を特異的に分解できれば阻害剤と同様な治療効果を期待できる。我々は、IAPのユビキチンリガーゼ活性を利用して、細胞内タンパク質を特異的に分解するプロテインノックダウン法を開発してきた。SNIPER (Specific and Nongenetic IAP-dependent Protein Eraser) と名付けた活性化化合物は、標的タンパク質に結合するリガンドと E3 ユビキチンリガーゼに結合するリガンドを繋いだキメラ化合物であり、細胞内で標的タンパク質を強制的にユビキチン化してプロテアソームによる分解を引き起こす。標的リガンドを置換することによって様々な標的タンパク質を分解する化合物を合理的に設計できるため、汎用性の高いプラットフォーム技術になると考えられている。海外では、別のユビキチンリガーゼ (VHL, CRBN) を利用して標的タンパク質を分解する PROTAC (Proteolysis Targeting Chimera) 等の化合物が開発され、創薬研究が加速している。本講演では、SNIPER 開発の経緯、我々がこれまでに開発した各種 SNIPER の活性、及びタンパク質分解誘導剤の特徴と今後の展望等について紹介する。



内藤 幹彦
ないとう みきひこ

【略歴】

1987年 3 月 東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了
1987年 4 月 癌研究会癌研究所博士研究員
1989年 6 月 東京大学応用微生物研究所助手
1995年 4 月 東京大学分子細胞生物学研究所助教授
2009年 4 月 国立医薬品食品衛生研究所部長
現在に至る

【受賞歴】

1999年10月 日本癌学会奨励賞
2017年 5 月 日本がん分子標的治療学会鶴尾隆賞

【所属学会等】

日本癌学会、日本がん分子標的治療学会、日本分子生物学会、日本生化学会、日本薬学会、日本ケミカルバイオロジー学会、レギュラトリサイエンス学会、日本Cell Death学会、米国癌学会

SS2-3

脳の可塑性を用いた神経機能回復の試み

○貴島晴彦¹⁾、柳澤琢史^{1,2)}、福岡良平¹⁾、田中将貴¹⁾、山本祥太¹⁾、井筒伸之¹⁾、西 麻哉¹⁾

¹⁾大阪大学大学院医学系研究科 脳神経外科 ²⁾大阪大学 高等共創研究院

神経障害、特に機能障害をきたす神経疾患では疾患による脳活動の変化が起こっていることが推定される。脳活動の変化を捉えこれを正常化させることは、その機能障害を改善させる手助けになると考えられる。我々は、脳磁図や頭蓋内電極を用いて、神経疾患における生理学的な脳活動の変化を見出しその疾患のバイオマーカーとしての検索を行っている。脳磁図からは、全脳にわたり高い時間分解能で高周波数帯域まで、頭蓋内電極からは高周波数帯域でも高いS/N比での生理学的データを収集することができる。各周波数帯域での局所のパワーの変化や異周波数帯域間の関連性(cross frequency coupling)、あるいは運動時のこれらの変化、さらに脳局在間の結合(connectivity)などが、バイオマーカーの候補として考えられる。我々はすでに、パーキンソン病や脊髄損傷、てんかんなどについて、疾患やその重症度を示す新たな神経生理学的バイオマーカーを同定した。また、これらの指標を、ニューロフィードバックの手法でリアルタイムに患者に提示し、自身の意思で変化させ、これにより脳の可塑性を促し機能の改善を計る研究を行なっている。我々のこれらの試みについて紹介したい。



貴島 晴彦

きしま はるひこ

【略歴】

平成3年3月 大阪大学医学部卒業
平成3年6月 医員(研修医) (大阪大学医学部附属病院) (～H.4.5.30)
平成4年6月 大阪厚生年金病院 脳神経外科研修医
平成5年7月 医療法人若弘会若草第一病院 脳神経外科医員
平成6年4月 大阪大学医学部研究生(脳神経外科)
平成10年3月 大阪大学大学院医学研究科博士課程修了
平成10年8月 神戸救済会病院 脳神経外科医員
平成12年9月 大阪大学助手 大学院医学研究科脳神経外科
平成13年10月 仏国 Henri Mondor 病院脳神経外科 外国人臨床研修医
平成14年10月 仏国 Service Hospitalier Frédéric Joliot Post Doc fellow.
平成15年10月 大阪大学助手 大学院医学研究科脳神経外科
平成22年12月 大阪大学講師 大学院医学研究科脳神経外科
平成29年3月 大阪大学教授 大学院医学研究科脳神経外科
現在に至る

【受賞歴】

2015年1月 第54回 日本定位・機能神経外科学会 優秀演題賞
2014年3月 第37回 日本脳神経C I学会 優秀演題賞
など

【所属学会等】

Asian-Australasian Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery (AASSFN)
Executive Committee Member
日本脳神経外科学会専門医、指導医、代議員
日本本定位機能学会 技術認定医、社員
日本てんかん学会 専門医、指導医、評議員、理事
日本てんかん外科学会 世話人
日本ボツリヌス治療学会 理事
日本脳卒中学会 理事
など

角膜再生医療の展望 ～体性幹細胞からiPS細胞へ～

○西田幸二

大阪大学大学院医学系研究科 脳神経感覚器外科学

ヒトは外界の情報の80%を視覚から得ているとされており、難治性の眼疾患により生活の質QOLが損なわれている数多くの患者が存在する。例えば、網膜色素変性症、重症の緑内障や黄斑変性、Stevens-Johnson症候群などの瘢痕性の角膜疾患などである。これらの病気のために、多くの患者が失明状態にある。その克服のために、再生医療や人工視覚、バイオ医薬品の開発など、先端的な治療法の開発が世界中で展開されている。眼は外界に接している器官で、種々の介入が行いやすいということや、その結果を直接観察して評価しやすいなどの利点があり、先端的医療の導入が進んでいる領域である。

現在角膜移植術が必要な患者は全世界で100万人以上と見積もられている。しかし、実際に角膜移植を受けている患者数は年間6万人足らずであり、多くの国で提供眼不足が大きな問題となっている。また、術後に生じる拒絶反応が大きな問題点となっている。このような現在の移植医療が抱える問題点を抜本的に解決するため、患者自身の細胞を用いた再生医療の開発が待望されてきた。

片眼性の角膜上皮幹細胞疲弊症(LSCD)に対する自家培養角膜上皮幹細胞の移植は、1998年にLancetに初めて報告されたが、昨年に本技術がHoloclarという名称でEUにおいて認可された。本技術は日本でも昨年度から治験中である。一方、両眼性のLSCDに対しては、自家口腔粘膜幹細胞を細胞源とする口腔粘膜上皮細胞シート移植(COMET)を世界で初めて開発してきた(New Engl J Med 2004)。本法を標準医療として定着させるため、昨年度、医師主導治験を開始した。また、COMETでは術後得られる視力に限界がある。そこで、よりよい視力回復が得られる方法を目指し、京都大学iPS細胞研究所が準備を進めているホモドナー由来のiPS細胞ストックを用いる他家iPS細胞を用いた角膜再生医療の開発を進めている。

本講演では角膜の再生医療の現状と展望について紹介し、再生医療の開発における種々のハードルについて議論したい。



西田 幸二

にしだ こうじ

現 職 大阪大学大学院医学系研究科脳神経感覚器外科学(眼科学)・主任教授
大阪大学大学院医学系研究科 研究科長補佐
大阪大学医学部附属病院未来医療開発部・部長
大阪大学医学部附属病院A I医療センター長
大阪大学先端の学際研究機構生命医科学融合フロンティア研究部門 部門長
昭和63年 大阪大学医学部卒業
昭和63年 大阪大学医学部附属病院 医員
平成元年 大阪厚生年金病院 医員
平成4年 京都府立医科大学助手
平成10年 ソーク研究所(米国、サンディエゴ) 研究員
平成12年 大阪大学大学院医学系研究科 助手
平成13年 大阪大学大学院医学系研究科 講師
平成16年 大阪大学大学院医学系研究科 助教授
平成18年 東北大学大学院医学系研究科 主任教授
平成22年 大阪大学大学院医学系研究科 主任教授 現在に至る

賞 罰	平成9年1月 第2回ロート賞 受賞	平成18年10月 第2回Pfizer Ophthalmic Award Japan 受賞
	平成10年4月 日本眼科学会 学術奨励賞 受賞	平成21年4月 平成21年度文部科学大臣表彰科学技術賞研究部門 受賞
	平成17年2月 Alcon Award 受賞	平成29年3月 日本再生医療学会賞 受賞

主な役職歴	平成15年～現在 日本眼科学会 評議員	平成26年～現在 日本角膜移植学会 理事長
平成19年～平成22年 東北大学トランスレーショナルリサーチセンター 副センター長	平成27年～現在 大阪大学医学部附属病院未来医療開発部 部長	大阪大学医学部附属病院未来医療開発部 部長
平成22年～平成27年 大阪大学医学部附属病院未来医療開発部データセンター センター長	平成29年～平成31年 大阪大学大学院医学系研究科 副研究科長	大阪大学大学院医学系研究科 副研究科長
平成23年～現在 日本眼科学会 理事	平成29年～現在 大阪大学先端の学際研究機構生命医科学融合フロンティア研究部門 部門長	大阪大学先端の学際研究機構生命医科学融合フロンティア研究部門 部門長
平成24年～平成28年 大阪大学大学院医学系研究科 研究科長補佐	平成30年～現在 日本コンタクトレンズ学会 理事長	日本コンタクトレンズ学会 理事長
平成25年～平成27年 大阪大学 理事補佐	平成31年～現在 大阪大学大学院医学系研究科 研究科長補佐	大阪大学大学院医学系研究科 研究科長補佐
平成25年～平成27年 日本角膜学会 理事長	平成31年～現在 大阪大学医学部附属病院A I医療センター長	大阪大学医学部附属病院A I医療センター長
平成26年～平成27年 大阪大学大学院医学系研究科附属最先端医療イノベーションセンター センター長		

P-01

2種のキットにより精製されたPRP中の液性因子の比較および治療効果の検討

○内山綾香、前原美樹、和才志帆、岡田恵理、白砂早織、鈴木暁子、岩崎佳子、渡辺雅彦、佐藤正人
東海大学医学部医学科 外科学系整形外科学

＜背景と目的＞我々は、第2種再生医療提供計画に基づき、変形性膝関節症(OA)を有する患者を対象に多血小板血漿(PRP)治療を実施している。PRP治療では疼痛軽減効果などが示唆されているが、作製方法によりPRPの性状が異なることが知られている。本研究では、2種類のキットで作製したPRPの特性を明らかにし、治療効果を確認することを目的とした。＜方法＞OA患者(n=12、35~88歳)の末梢血より、ZIMMER BIOMET社製APSキット(Z群)またはJMS社製セルエイドPタイプ(J群)を用いてPRPを作製し、19種類の液性因子量をELISA法を用いて比較検討した。また、患者立脚型臨床機能評価である日本語版Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score(JKOOS)を用いて治療前、治療後1、3か月に評価を行った。＜結果＞2群の液性因子の組成は大きく異なり、Z群でIL-1 β , IL-1ra, TNF-R1, HGFが有意に高値であった(p<0.05)。PRP調整前の末梢血由来血漿からの濃縮率は、Z群でIL-1ra, TNF-R1, TNF α , TNF β が、J群でHGF, PDGFが有意に高値であった(p<0.05)。JKOOSのTotal scoreではZ群では施術後3ヶ月で、J群では施術後1ヶ月で施術前と比較して有意な改善が見られた(p<0.05)。＜考察＞IL-1ra, TNF-R1は炎症促進因子の競合阻害効果が報告されており、HGF, PDGFは軟骨保護および軟骨再生を促進する効果があるため、これらが2種類のPRPにおいて異なる作用機序で臨床症状の改善に影響している可能性がある。今後、更なる解析を行うとともに、長期的な臨床成績を確認する。

P-02

ROCK inhibitorの添加がヒトiPS細胞の細胞集塊挙動と細胞増殖に与える影響

○松本崇揮、金 美海、紀ノ岡正博
大阪大学大学院工学研究科 生命先端工学専攻

近年、多くのヒトiPS細胞を得るために大量培養技術の確立が求められている。現在では浮遊静置培養や浮遊懸濁培養といった様々な浮遊培養法の開発が進んでいるが、細胞株や培地、試薬、培養系の組合せに依存して、顕著に細胞の増殖が異なることが知られている。このような変動に対応し、細胞の安定供給が可能な培養工程を設計するためには、入力変数の組合せに対応した細胞集塊挙動や細胞増殖といった出力変数の変化の仕方など、基礎的な知見の更なる蓄積が必要不可欠である。

先行研究では、ヒトiPS細胞の浮遊静置培養において、ROCK阻害剤を培養液中に添加すると、シングルセルからの細胞集塊形成が促進されることが分かっている。そのため、ROCK阻害剤はヒトiPS細胞の浮遊培養において極めて重要な役割を担っていると考えられる。しかし、細胞集塊形成後の培養過程において、ROCK阻害剤の添加が細胞増殖や細胞集塊挙動に与える影響については未だ不明な点が多い。本研究では、ヒトiPS細胞の浮遊培養において、培養液へのROCK阻害剤の添加が、細胞集塊形成後の細胞増殖および細胞集塊の挙動に与える影響を確認することを目的とした。

本研究によって得られた知見は、適切な培養操作と材料設計を行い、より安定的な目的細胞の細胞供給が可能な集塊培養法の設計に寄与できると考える。

P-03

ヒトiPS細胞分化傾向予測マーカーSALL3の機能解析

○黒田拓也¹⁾、安田 智¹⁾、城しおり^{1,2)}、松山さと子^{1,3)}、草川森士¹⁾、田埜慶子¹⁾、三浦 巧¹⁾、松山晃文³⁾、佐藤陽治^{1,2,4,5)}

¹⁾国立医薬品食品衛生研究所、²⁾名古屋市立大学、³⁾藤田医科大学医学部医学科 再生医療学、⁴⁾大阪大学、⁵⁾九州大学

再生医療等製品の原料となるiPS細胞は、細胞株毎に各胚葉系への分化のしやすさにバラツキ（分化指向性）があることが明らかとなっている。そのため、原材料の特性解析として、目的細胞への分化に適した細胞株を選択することが非常に重要となる。本研究では、10株のiPS細胞を用い分化指向性と相関の高い遺伝子を網羅的に探索することにより、分化指向性予測マーカーの同定を試みた。その結果、外胚葉に分化しやすい株で発現が高く、中・内胚葉へ分化しやすい株で発現の低いSALL3遺伝子を同定した。さらに、SALL3遺伝子の過剰発現株は外胚葉への分化が促進され、逆に、発現抑制株は中・内胚葉への分化が促進されることから、SALL3が機能的に分化指向性に関与していることを示した。そこでSALL3の機能解析を進めた結果、SALL3はDNAメチル転移活性の一つであるDNMT3Bに結合し、Wntシグナル関連遺伝子のGene body特異的DNAメチル化を阻害していることが明らかになった。Gene body特異的DNAメチル化は遺伝子発現を促進する働きがあることが近年報告されており、SALL3はエピジェネティック修飾を制御することにより、各胚葉系への分化指向性を調節していることが示唆された。目的細胞へ分化しやすいiPS細胞株の選択により、目的外細胞・未分化細胞混入リスクの低減、収率の改善、製造工程の期間短縮などが期待される。

P-04

細胞の未分化能可視化のためのモレキュラービーコン代謝機能イメージング

○村田勇樹、城潤一郎、田畑泰彦

京都大学ウイルス・再生医科学研究所

細胞の未分化能を細胞非破壊的に可視化することは、幹細胞生物学および再生医療の発展に必要不可欠な技術である。一般に、未分化状態の細胞では、主に解糖系によってエネルギーを産生するが、分化した細胞では酸化的リン酸化が優位となることが知られている。ピルビン酸脱水素酵素キナーゼ1(Pdk1)は、解糖系と酸化的リン酸化をつなぐピルビン酸脱水素酵素を阻害することで解糖系を優位に保つ酵素であり、未分化幹細胞において高発現している。モレキュラービーコン(MB)は、両末端に蛍光分子と消光分子が結合した核酸イメージングプローブであり、細胞内で様々な生物機能を制御する核酸分子(mRNAあるいはmicroRNA)を特異的に検出することができる。そこで本研究では、このMBを利用して、細胞の未分化・分化の可視化システムの創製を試みた。まず、Pdk1のmRNAに対するMBを設計した。このMBをゼラチンナノ粒子を用いて細胞内に効率よく送達することで、細胞の未分化能を汎用的に可視化することを行った。未分化マウス胚性幹細胞(ES細胞)、leukemia inhibitory factor(LIF)非存在下で初期分化を誘導したES細胞、および神経分化を誘導したES細胞に、Pdk1のmRNAに対するMBを取り込ませたところ、未分化細胞でのみ蛍光が強く観察された。従来のqRT-PCRによる未分化・分化状態検出法と同様に、本MBシステムにより細胞の未分化能を特異的に可視化できることがわかった。

P-05

オッセオインテグレーション獲得過程におけるハイドロキシアパタイトとオステオポンチンの役割

○真喜志佐奈子¹⁾、山崎智彦²⁾、大島勇人¹⁾

¹⁾ 新潟大学、²⁾ 物質・材料研究機構 (NIMS)

オステオポンチン (OPN) は、ハイドロキシアパタイト (HA) 結合サイトと細胞接着に関与する RGD 配列を含む骨タンパクであり、顎骨への HA プラスティングインプラント (HAB-imp) 埋入後、インプラント表面から生じる直接性骨形成 (DO) に重要な役割を果たすことが明らかになっている。本研究は、HAB-imp にタンパク / ペプチドを導入し、HA、マウス組み換え OPN (rOPN)、RGDS の DO への効果を検証する。マウス上顎第一臼歯を抜去後、インプラント窩洞形成を行い、Smooth インプラント (Sm-imp) または HAB-imp に rOPN、RGDS ペプチドを導入し、同部に埋入した。術後 1 ~ 14 日後にサンプリングを行い、HE 染色、OPN・Ki67 免疫染色、TUNEL 染色、TRAP 染色にて解析した。増殖活性は rOPN- と RGDS-HAB-imp 群がコントロール群よりも初期に生じる傾向が観察された。また、HAB-imp 群では Sm-imp 群と比べ、骨インプラント界面の OPN 陽性反応 (OPN+) 率と DO 率が有意に増加した。rOPN-HAB-imp は術後 1 週と 2 週目において有意に OPN+ 率と DO 率が増加し、術後 2 週目においてはコントロール群 4 週目と同等の DO 率を示した。以上より、rOPN-HAB-imp は OPN+ 率と共に DO を促進し、オッセオインテグレーションの早期獲得に貢献することが示唆された。

P-06

回転浮遊培養におけるヒト iPS 細胞集塊挙動の反応速度論的解釈

○橋田礼博¹⁾、植村壽公²⁾、紀ノ岡正博¹⁾

¹⁾ 大阪大学大学院工学研究科 生命先端工学専攻、

²⁾ 大阪大学大学院工学研究科 精密科学・応用物理学専攻

再生医療、創薬・疾患研究におけるヒト iPS 細胞の利用拡大に伴い、細胞の大量培養技術の確立が強く求められている。ヒト iPS 細胞の大量培養には省スペース化、高密度培養が可能な浮遊培養が適している。浮遊培養では培養過程にて 3 次元的な細胞集塊が形成され、これらの挙動は細胞増殖と密接に関係していると考えられているが、詳細は明らかではない。そこで本研究では、回転浮遊培養と呼ばれる培養系における細胞集塊の挙動特性を反応速度定数にて定量的に評価し、集塊挙動が細胞増殖に与える影響、およびその影響を支配する因子について明らかにすることとした。2 種類のヒト iPS 細胞株 (253G1 株、201B7 株) を用いて評価を行ったところ、253G1 株は集塊合一による過剰な集塊サイズ増大が引き起こされ、増殖速度が低下したこと、201B7 株は集塊崩壊により多数のシングルセルが発生し、増殖速度が低下したことが示唆された。さらに我々は、凍結切片染色による細胞集塊構造の観察から、集塊合一、集塊崩壊の発生に寄与している E-cadherin および ECM の集塊外縁部における蓄積の仕方が細胞株間で顕著に異なることを見出した。以上の結果は、これらのタンパク質の集塊外縁部への蓄積の仕方が集塊合一、集塊崩壊の発生頻度を変化させ、細胞増殖に影響を与えているという極めて重要な示唆を与えるものである。

P-07

サルES細胞由来MHCクラスII欠損網膜色素上皮細胞の免疫原性

○石田聖朗^{1,2)}、杉田 直¹⁾、高橋政代^{1,3)}

¹⁾理化学研究所 生命機能科学研究センター 網膜再生医療研究開発プロジェクト、

²⁾京都大学大学院医学研究科 再生応用生物学、³⁾株式会社ビジョンケア

世界初となる、iPS細胞由来網膜色素上皮細胞(RPE)の臨床研究成果が発表されて以来(Mandai et al. NEJM, 2017)、iPS細胞を用いた自家移植の普及が期待されている一方、その時間的、経済的な制約から、自家移植に代わるiPS細胞の開発が喫緊の課題である。我々はカニクイザルを用い、サルiPS細胞/ES細胞由来RPEの網膜下への同種移植を行い、MHCと免疫拒絶の関連を研究中であるが、その中で、カニクイザルES細胞(CMK6)から分化させたRPEの移植を施行した際に以下のような結果を得た。他家移植にもかかわらず、1.眼科一般的検査にて拒絶反応を認めない、2. T細胞増殖試験にてT細胞増殖を認めない、3. 免疫染色にてT細胞、B細胞の浸潤を認めず、Iba1陽性細胞の浸潤のみ認める。その原因の調査過程で、このES-RPEのMHCクラスIIが欠損している事が判明した。そこで、MHCクラスIIノックアウトにより、免疫原性の低下がおこるという仮説を立て、現在、その検証のための、in vitroの実験に加え、サルiPS細胞MHCクラスIIノックアウト細胞の作製を試みている。本学会では主にこの仮説を裏付けるES-RPE細胞に関する研究成果を中心に報告する。

P-08

多指症由来軟骨細胞シートの注射用製剤の開発

○和才志帆¹⁾、高橋 匠¹⁾、川口祐加²⁾、豊田恵利子¹⁾、前原美樹¹⁾、渡辺雅彦¹⁾、佐藤正人¹⁾

¹⁾東海大学医学部 外科学系整形外科、²⁾株式会社セルシード

【目的】我々は第一種再生医療等提供計画に基づき多指症由来軟骨細胞(PD)シートによる関節軟骨治療を目指した臨床研究を実施している。しかしながら、シート移植手術は侵襲が大きく、より低侵襲な治療法の開発を目指し、細胞回収用培養器材RepCell™(セルシード社)を用いて3×3mmの極小シートの注射用製剤(PDシートmini)の作製・検討をおこなっている。今回、PDシートとその注射用製剤のシート特性と投与方法について比較検討したので報告する。

【方法】PDシート(S群)とPDシートmini(M群)を作製し、シート特性評価項目として細胞数、生存率、MIA・TGFβ分泌量の測定、軟骨関連遺伝子発現の定量解析、組織切片の評価をおこない、両群間で比較した。

また、PDシートminiの注射投与についてcontrol、18G、23G、シリンジの4群で投与直後、4、24時間後で細胞生存率を比較検討した。さらに今後のラット関節内注射を想定し、生理食塩水50μl中にPDシートminiを懸濁し、投与後の細胞数および生存率も測定した。

【結果】シート特性評価項目は両群間で有意差は認めなかった。PDシートminiの注射投与について各時間での細胞生存率は4群間で有意差は認めなかった。また、生理食塩水50μl中にPDシートminiを懸濁、投与した場合、 $1.06 \pm 0.41 \times 10^6$ cellsが含まれていた。

【考察】PDシートとPDシートminiのシート特性は同等と考えられる。また、in vivoでのPDシートminiの治療効果を検討していく上で、注射投与が可能であることが示唆された。

P-09

細胞画像情報解析による神経系細胞の化合物応答プロファイリング

○今井祐太¹⁾、吉田 啓¹⁾、蟹江 慧¹⁾、飯田 円²⁾、勝野雅央²⁾、加藤竜司^{1,3)}

¹⁾名古屋大学 創薬科学、²⁾名古屋大学医学系研究科、³⁾名古屋大学 ナノライフシステム研究所

近年の細胞培養技術の発展から、様々なヒト細胞が創薬開発の現場で広く応用されるようになってきている。特に創薬探索において、ヒト細胞の表現型に着目したスクリーニング法は、First-in-class の医薬品開発成功率が高いとされ、注目を集めている。このような技術を用いて、神経変性疾患の治療に向け、神経系細胞を用いた神経再生メカニズムの解明や神経細胞の保護機能を有する薬剤の探索のための評価系の構築が近年進んでいる。

神経系細胞は、集団内のヘテロ性が高いために集団全体の化合物応答にバラツキが大きく、集団全体のバルク評価結果では薬剤感受性などの評価が難しいという課題がある。そのため、高感度な細胞評価系の構築が期待されており、集団の一部の変性細胞に対する薬剤効果を検出する技術や、ヘテロ性が高い状態での神経系細胞の変化や応答を安定に評価する技術に期待が持たれている。

我々の研究グループではこれまで、細胞形態抽出のための画像情報処理を大量のライブイメージに対して適応することで、容器内の細胞集団のヘテロ性の定量化や品質評価が可能なことを検証し報告している。本研究では、神経系細胞によく生じる「少数の集団の形態変化」を検出し、モデル系の細胞を識別する画像解析評価方法を検証したのでこれを報告する。このような細胞集団におけるヘテロ性解析は、創薬のための細胞アッセイにとどまらず、神経系細胞の薬剤応答や再生効果の評価に活用できると期待される。

P-10

模擬微小重力環境で培養したヒト頭蓋骨由来間葉系幹細胞の神経保護効果の検討

○大塚貴志¹⁾、猪村剛史¹⁾、中川 慧¹⁾、高橋信也²⁾、栗栖 薫³⁾、河原裕美⁴⁾、弓削 類^{1,4)}

¹⁾広島大学大学院医系科学研究科 生体環境適応科学研究室、²⁾広島大学病院 心臓血管外科

³⁾広島大学大学院医系科学研究科 脳神経外科学教室、⁴⁾株式会社 スペース・バイオ・ラボラトリーズ

間葉系幹細胞 (MSCs) は、中枢神経疾患に対する移植効果が認められていることから、再生医療における有力なソースとして期待されている。我々は、脊髄損傷モデルにおいて、微小重力 (MG) 環境で培養した MSCs は、通常重力 (1G) 環境で培養したもの比べて移植効果が高いことを報告したが、詳細なメカニズムについては不明である。そこで本研究では、MSCs を MG 環境で培養し、in vivo および in vitro における神経保護効果に着目して検討した。

1G および MG 環境で培養したヒト頭蓋骨由来 MSCs (cMSCs) を脳損傷マウスに移植し、運動機能評価と脳損傷領域の解析を行った。in vitro では、1G および MG 環境で培養した cMSCs の遺伝子発現を検討した。また、両条件での培養上清を回収し、炎症、酸化ストレスに暴露した神経芽細胞腫 (NG108-15) に培養上清が与える影響を、生存率で評価した。

その結果、MG 環境で培養した cMSCs を移植した脳損傷マウスの運動機能が有意に改善し、炎症およびアポトーシスマーカーの発現が抑制された。in vitro では、MG 環境で培養した cMSCs で神経栄養因子である肝細胞増殖因子 (HGF) および抗炎症因子であるトランスフォーミング増殖因子 (TGF- β) の発現が有意に高く、MG 環境の培養上清において、NG108-15 の生存率が有意に高かった。

以上より、MG 環境で培養した cMSCs が炎症抑制を介して神経保護効果をもたらした可能性が示された (Stem Cells Dev. 2018 で報告)。

P-11

多層化細胞シートを用いた移植治療の実現に向けた脱細胞化ブタ小腸を利用したヒトに移植可能な血管床の開発

○戸部友輔^{1,2)}、坂口勝久^{1,2)}、関根秀一²⁾、本間 順²⁾、佐野和紀³⁾、小林英司⁴⁾、清水達也²⁾、梅津光生¹⁾

¹⁾早稲田大学先進理工学研究科 生命理工学専攻、²⁾東京女子医科大学 先端生命医科学研究所

³⁾株式会社東海ヒット、⁴⁾慶應義塾大学医学部 臓器再生医学寄付講座

生体外において構築した立体心筋組織を用いた移植治療は、虚血性心疾患に対する新たな治療法として期待されている。当研究室では、細胞シートの重層化による立体心筋組織の構築に取り組んでおり、培養液の灌流が可能な微小流路を有する血管床を用いた灌流培養手法を開発することで、組織内に付与した血管網への培養液の送液を可能にした。これにより立体組織構築の問題である中心部の壊死を抑制し、生体外で拍動する立体心筋組織の構築が可能であることを報告した。本研究では移植治療実現に向けて、生体の血管に吻合可能、且つ血液の灌流が可能である流路構造を有する、移植可能な血管床の開発を目的とする。新規血管床の開発により移植後迅速に血液が移植組織内部まで供給されるため移植組織の初期生存率を高めることが期待される。血管床は吻合可能な血管付きのブタ小腸を骨格とし、脱細胞化、及び小腸内血管をヒト血管内皮細胞で被覆することによって作製した。超純水、界面活性剤、核酸分解酵素の灌流により、細胞外マトリクスを維持したまま生体に移植可能な水準までDNAが減少することを確認した。また血管内に播種した細胞に灌流刺激を加えることによって、血管内壁をヒト血管内皮細胞の層で被覆可能であることを確認した。本発表では、ブタ小腸を骨格とした新規血管床の作製手法、また作製した血管床が移植可能な血管床として機能し得るか評価した結果について報告する。

P-12

角膜上皮細胞シート形成培養における細胞シート構造強度の考察

○上岡惇也¹⁾、佐々木啓^{1,2)}、Nguyen Thi Nhu Trang¹⁾、馬場耕一³⁾、田中朋代⁴⁾、寺西陽友⁴⁾、小笠原隆広⁴⁾、井家益和⁴⁾、畠賢一郎⁴⁾、西田幸二³⁾、紀ノ岡正博¹⁾

¹⁾大阪大学大学院工学研究科 生命先端工学専攻、²⁾大阪大学国際医工情報センター

³⁾大阪大学大学院医学系研究科 脳神経感覚器外科学(眼科学)、

⁴⁾株式会社 ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング

角膜上皮の細胞が障害を受けて生じる難治性の眼疾患に対する治療法の一つとして、片目を患っている場合に、もう一方の健康な目の角膜輪部から採取した幹細胞を培養し、作成した細胞シートを移植する方法がある。角膜上皮細胞シートの作製は角膜上皮幹細胞をフィーダー細胞とともに培養することで行われ、単層の状態でコンフルエントになった後、積層化し、シート構造が形成される。このとき、培養時間経過に伴い、細胞シートの流動性の変化が観察される。また、検体間で細胞シートの流動性が異なり、流動が一度停止した後に再開する検体、流動が停止しない検体がある。これまでの研究から、検体間の流動性の違いとシートの積層化に関係があると考えられている。しかし、細胞シートの流動性が経時変化する機構は未だ解明されていない。本研究では、細胞間接着の安定性がシート構造の強度に関係があると考え、細胞間接着の形成、劣化を考慮した、細胞挙動(遊走、分裂、分化など)を模擬する細胞培養シミュレータを構築した。これにより、細胞シートの流動のトレンドを細胞間接着に関わるパラメータの違いによってシミュレータ上で表現することができた。さらに、シミュレーション結果から細胞シートの構造強度について考察を行い、構造強度の観点では、これまで移植が行われた時期が適切であったことが示唆された。

P-13

組織工学を組み込んだ3D細胞培養を活用した創薬がん浸潤モデル

○新居輝樹^{1,2)}、牧野公子²⁾、田畑泰彦¹⁾

¹⁾京都大学ウイルス・再生医科学研究所 生体材料学分野、²⁾東京理科大学 薬学研究科

本研究の目的は、組織工学を組み込んだ3D細胞培養法を用いた薬物スクリーニングのためのがん浸潤モデルの作製である。がん浸潤には、がん細胞の周辺に豊富に存在し、常時活性化状態にあるがん関連線維芽細胞（CAF）とがん細胞との相互作用が大きく影響することが知られている。そこで、本研究では、体内状態に近いCAFを得るために、CAF活性化薬物を徐放できるゼラチンハイドロゲル粒子を組み込んだ3DCAF凝集体を調製した。この凝集体とがん細胞の共培養を行い、がん細胞の浸潤挙動について評価した。

細胞非接着処理したU底wellプレートにCAFおよびCAF活性化薬物徐放粒子を播種することで、薬物徐放粒子-CAF凝集体を作製した。この薬物徐放粒子-CAF凝集体の α -SMA値は、2次元培養CAF、および空の粒子-CAF凝集体と比較して有意に増大した。次に、モデル基底膜上にがん細胞を、膜下に薬物徐放粒子-CAF凝集体を置いて培養し、がん細胞の膜への浸潤を調べた。2次元培養CAF、または空の粒子-CAF凝集体との組み合わせ群と比較して、有意にがん細胞の浸潤率は上昇した。この培養系では、MMP阻害剤の添加によるがん細胞浸潤の抑制が認められた。以上の結果は、組織工学を組み込んだ3D細胞培養系ががん細胞の浸潤評価に有用であることを示している。

P-14

間葉系幹細胞の細胞形態情報を用いた品質予測モデルの頑健性検証

○竹本悠人¹⁾、今井祐太¹⁾、蟹江 慧¹⁾、加藤竜司^{1,2)}

¹⁾名古屋大学大学院 創薬科学研究科、²⁾名古屋大学 未来社会創造機構ナノライフシステム研究所

間葉系幹細胞（Mesenchymal stem cell, MSC）は、T細胞の活性化を抑える免疫抑制能、様々な細胞へと分化する多分化能を持つことから、再生医療への直接応用が可能な細胞として期待されている。MSCの利点として、免疫応答がほとんど起こらず他家移植が可能という点がある。そのため、細胞を大量培養し、ストックしておくことが可能であるが、このような大量培養を行う際、培養の方法や手技の影響を大きく受ける可能性がある。しかし、従来の遺伝子解析やマーカーの染色評価など破壊的な評価方法では品質管理を行うことが難しく、現状では熟練者の顕微鏡観察の感覚に依存している。我々の研究グループは、位相差細胞画像から細胞形態情報を算出し、細胞品質と結び付けて機械学習させたモデルを構築し、非破壊的に細胞品質を予測するための有効性を報告してきている。しかし、先行研究では20ロット程度の小規模データであったため、大量のデータを得たときのデータ処理方法、また予測モデルの精度については議論されていなかった。

本研究では、複数の製造施設から得たMSCを、複数の実験者によって位相差細胞画像と細胞品質を取得し、機械学習前の製造施設由来、実験者由来のバイアスを比較検証することで、それを補正する最適データ処理を検討し、いかにロバストな品質評価モデルを構築できるかを検証したのでここに報告する。