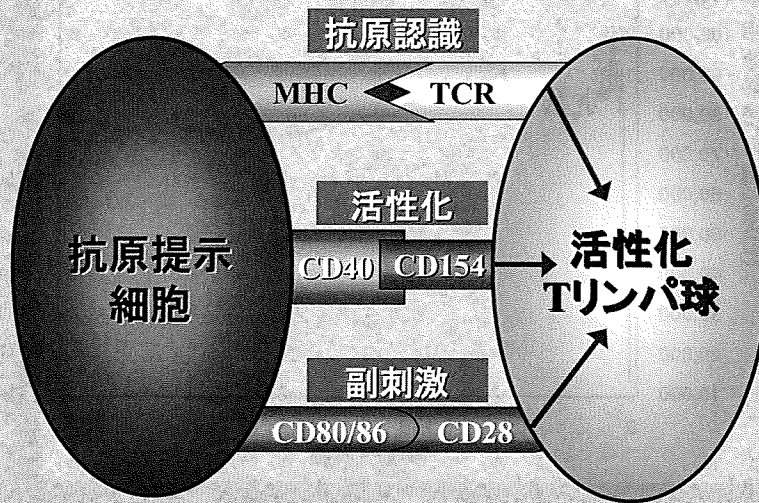
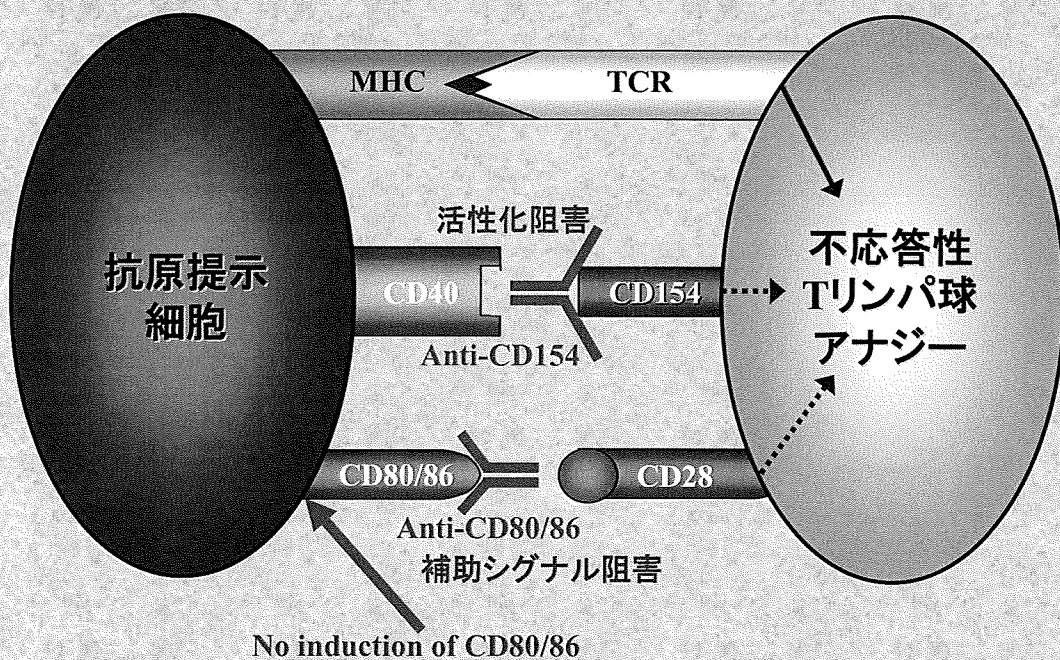


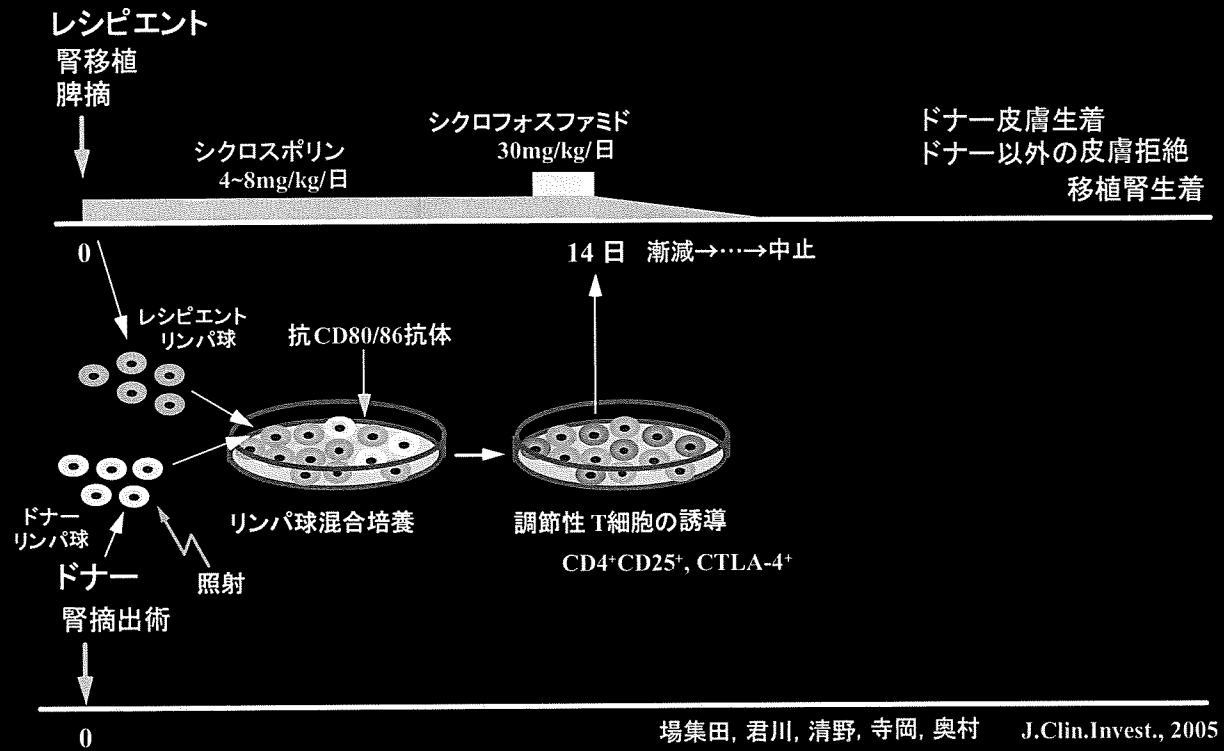
T細胞の活性化と副刺激



リンパ球活性化阻害



サル腎移植における末梢性免疫寛容の導入



Treatment and outcome of transplanted monkeys

Treatment and outcome of transplanted monkeys

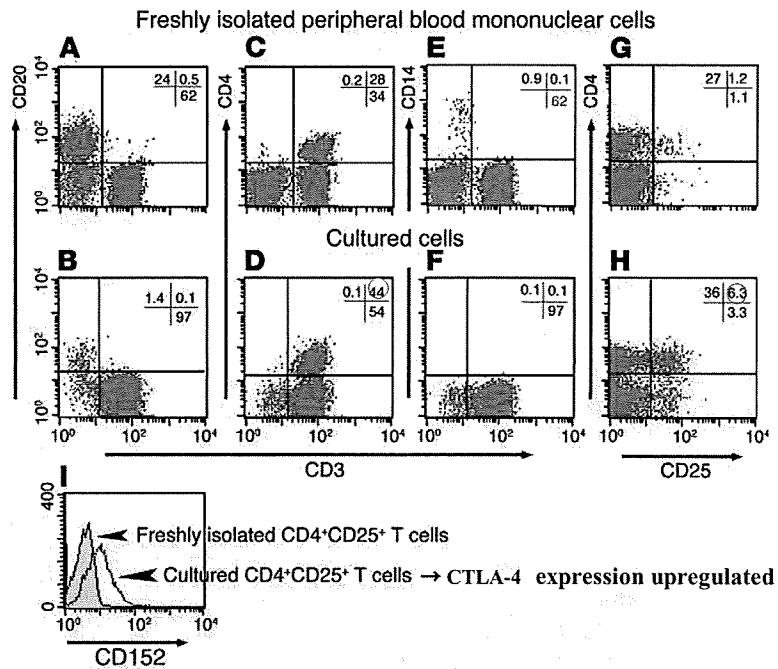
Group	Origin of the stimulators in culture	mAbs added in the culture medium	Administration of CP	Lymphocyte cell count (/mm ³)	Number of inoculated cells (×10 ⁶)	Survival (d)
▶ A	Donor	anti-CD80/CD86 mAbs	(+)	662 ± 239	102 ± 67	75, ^{A,B} 81, ^C 212, ^P >410, >840, >880
B	(-)	(-)	(+)	550 ± 192	0	15, ^A 16, ^A 26, ^A 28, ^A 28 ^A
▶ C	Third-party	anti-CD80/CD86 mAbs	(+)	718 ± 132	79 ± 22	28, ^A 33, ^A 41, ^A 60, ^A 73 ^A
D	Donor	anti-CD80/CD86 mAbs	(-)	3920 ± 120	90 ± 5	27, ^A 28 ^A
E	Donor	anti-CD86 mAbs	(+)	465 ± 150	155 ± 55	43, ^A 67, ^A 69, ^A 111 ^A
F	Donor	anti-CD80 mAbs	(+)	300	150	43 ^A

Values are expressed as mean ± SD. All recipients were splenectomized. Numbers in Survival column represent values for each animal in the group. ^ADied of acute rejection; ^Breceived an inoculation of 4 × 10⁶ cells; ^Cdied of bleeding after renal biopsy; ^Ddied of hydronephrosis due to urethral stenosis.

Bashuda H, Kimikawa M, Seino K, Teraoka S, Okumura K et al.
J. Clin. Invest. 2005



Characterization of the cultured anergic cells

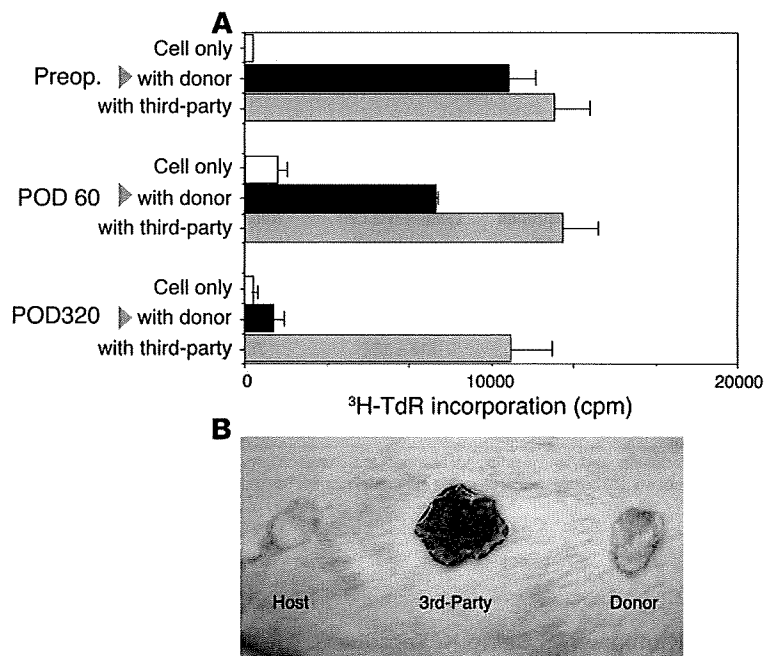


Bashuda H, Kimikawa M, Seino K, Teraoka S, Okumura K et al.
J. Clin. Invest. 2005



Copyright ©2005 American Society for Clinical Investigation

Assessment of the responses against alloantigens in tolerance-induced recipients

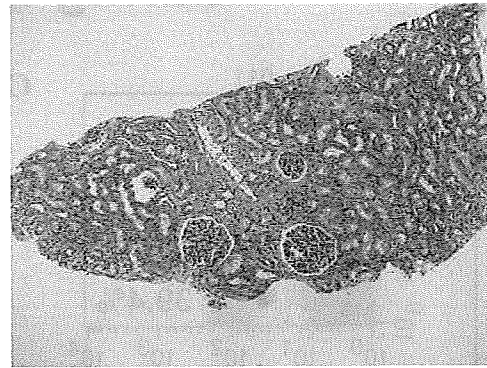
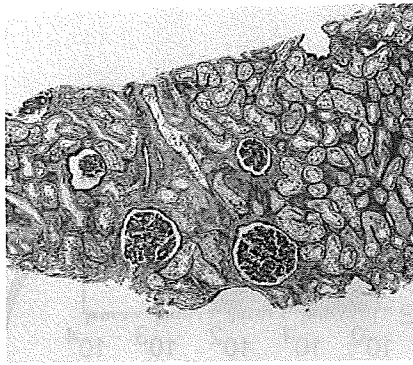


Bashuda H, Kimikawa M, Seino K, Teraoka S, Okumura K et al.
J. Clin. Invest. 2005

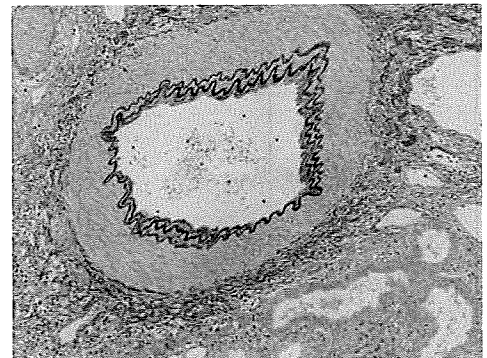


Copyright ©2005 American Society for Clinical Investigation

Histological findings of the kidney graft

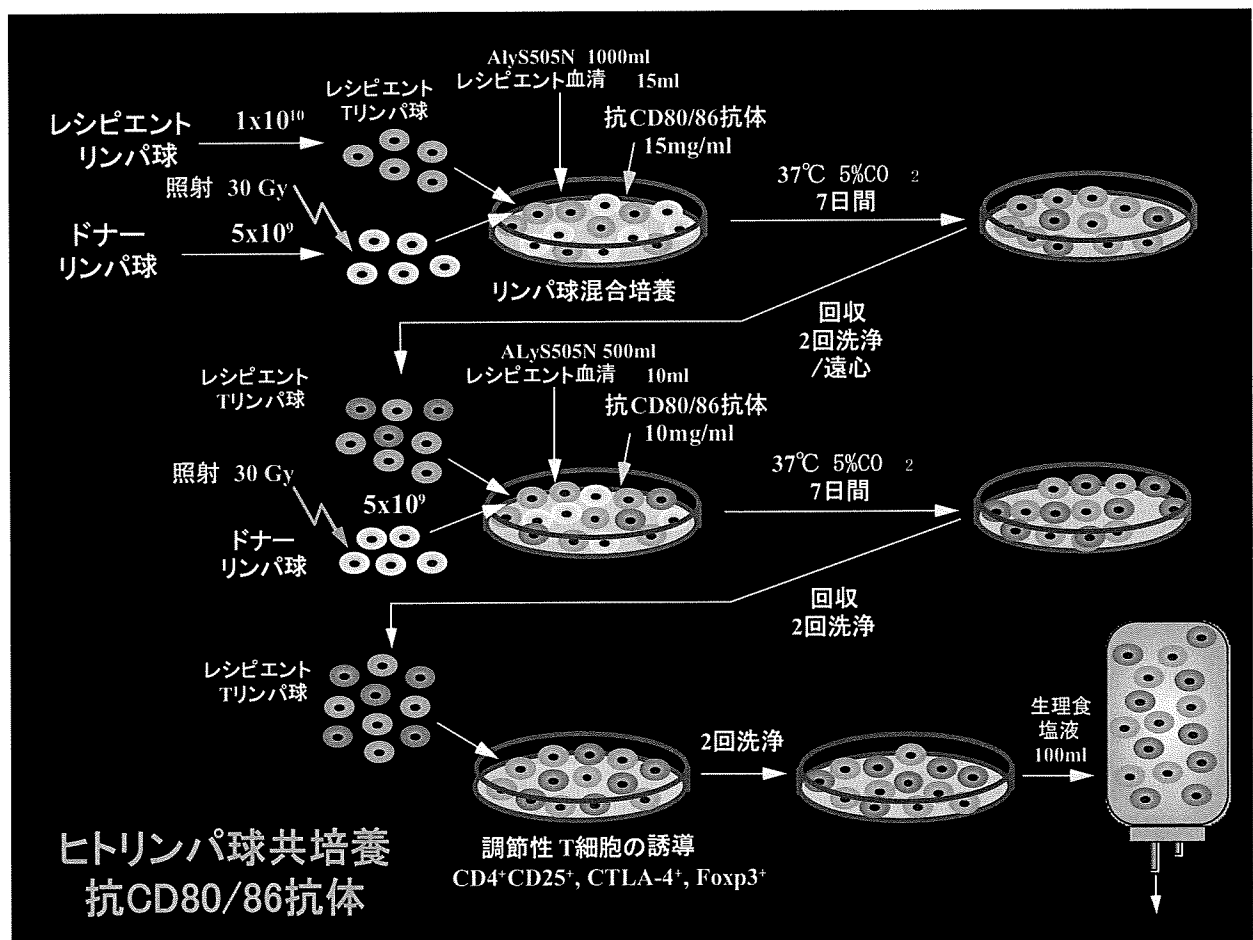


Glomerulus	Cellular infiltrates
	Arterial intima

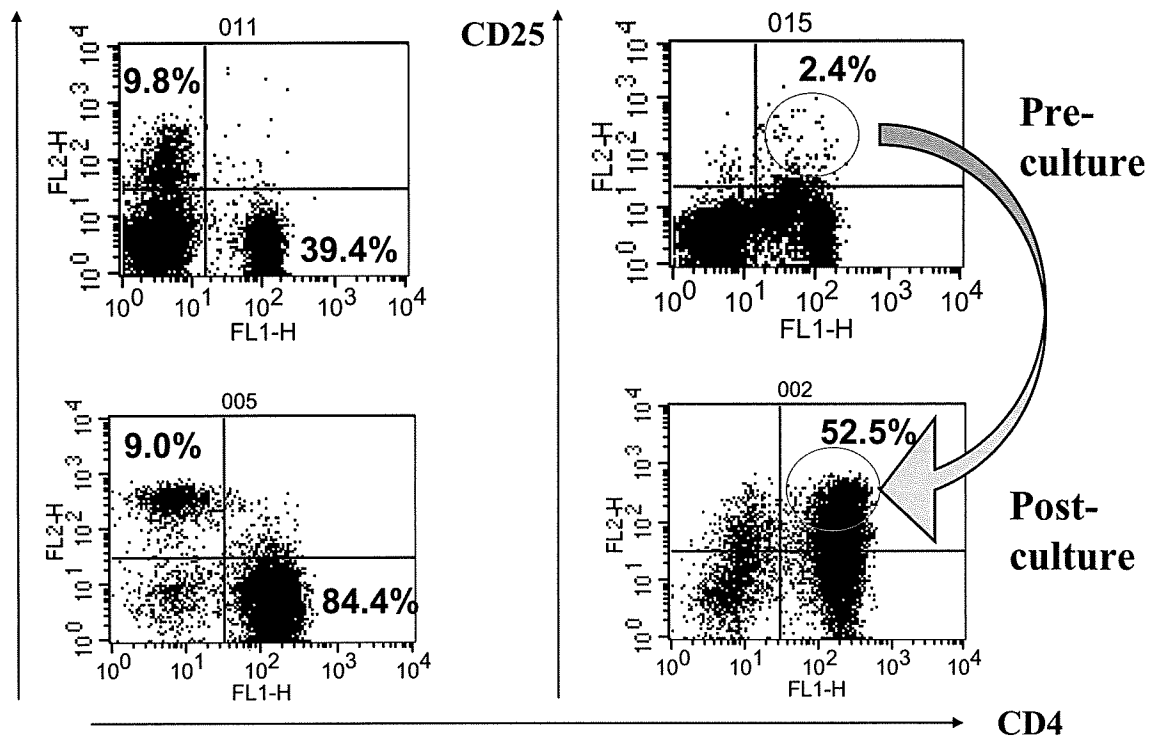


No.1, POD 810 and POD 1150
obtained by renal biopsy, and autopsy

Bashuda H, Kimikawa M, Seino K, Teraoka S, Okumura K et al. J. Clin. Invest. 2005



CD25 expression is increased during the culture



ヒトリンパ球混合培養

レシピエントリンパ球: 2×10^5 /well
vs ドナーリンパ球

レシピエントリンパ球: 2×10^5 /well
vs 第三者

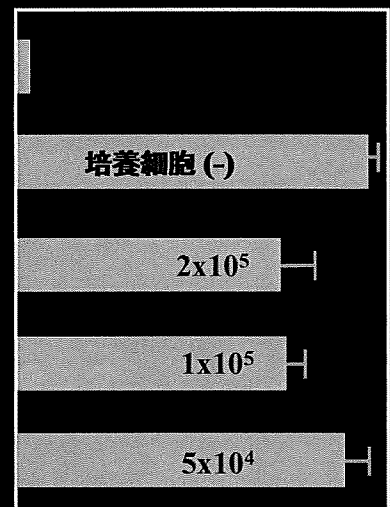
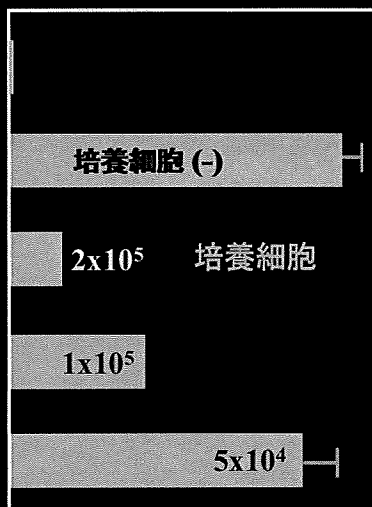
レシピエントリンパ球のみ

レシピエント+ドナーリンパ球

レシピエント+ドナーリンパ球
+ 培養細胞 (R:C=1:1)

レシピエント+ドナーリンパ球
+ 培養細胞 (R:C=1:0.5)

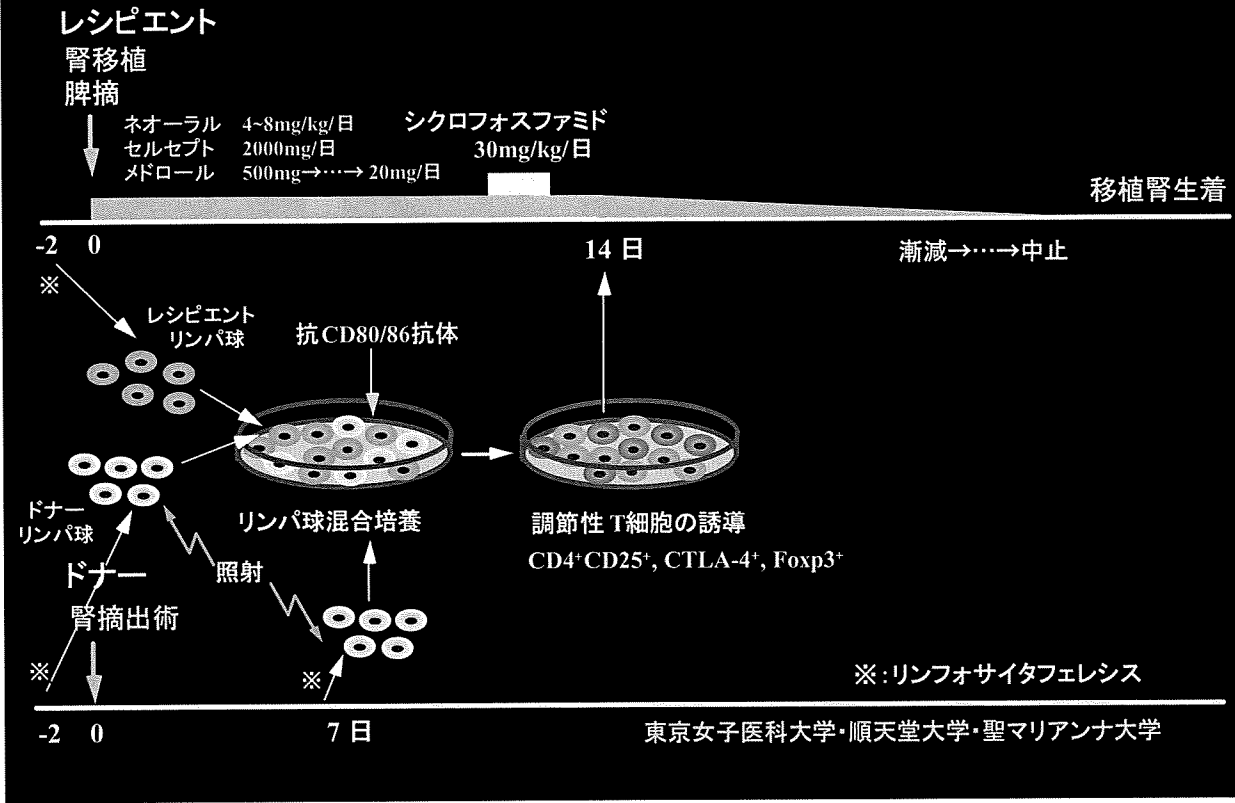
レシピエント+ドナーリンパ球
+ 培養細胞 (R:C=1:0.25)



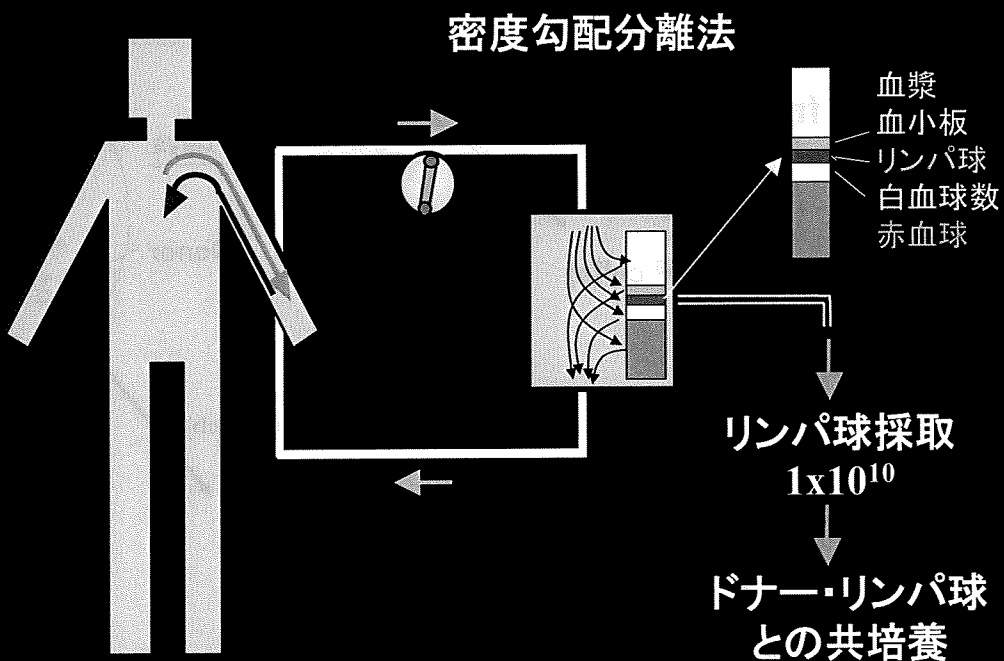
^3H -チミジン dR $\times 10^3$

^3H -チミジン dR $\times 10^3$

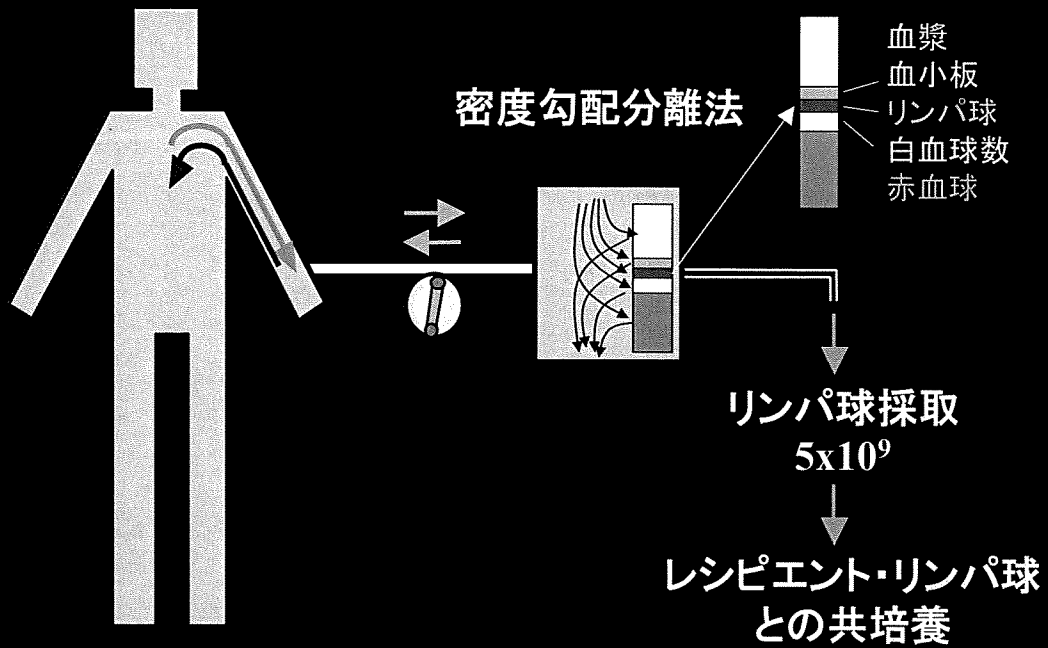
臨床腎移植における末梢性免疫寛容の導入



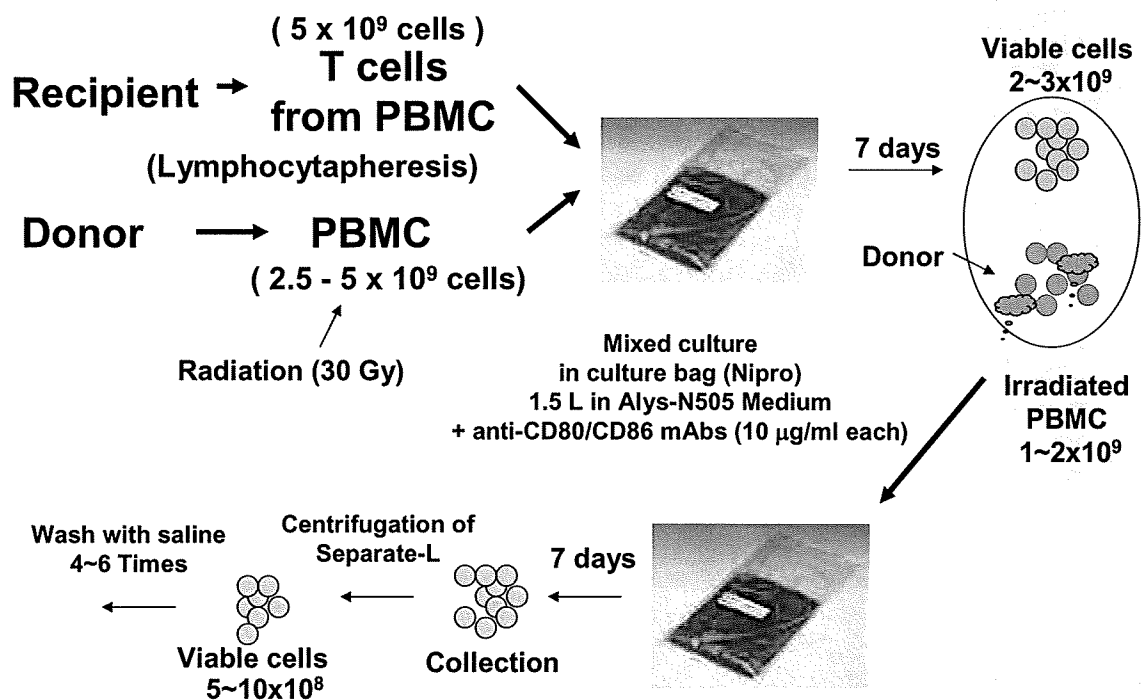
リンフォサイタフェレシス レシピエント; 連続的リンパ球採取法



リンフォサイタフェレシス ドナー; 断続的採取法

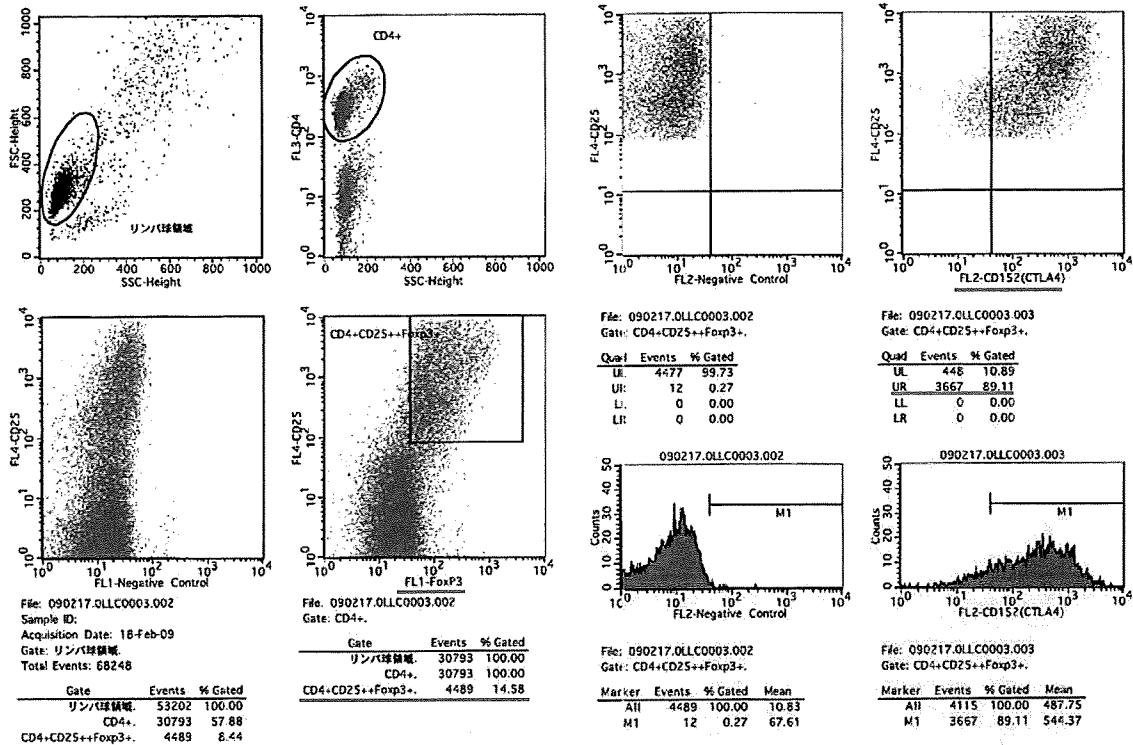


Preparation of the Reg T- like cells



CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺CTLA-4⁺ expression in culture cells

FoxP3/CD152(CTLA4)/CD4/CD25



CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺/CD4⁺ : 14.58%
 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺CTLA-4⁺/CD4⁺ : 12.99%

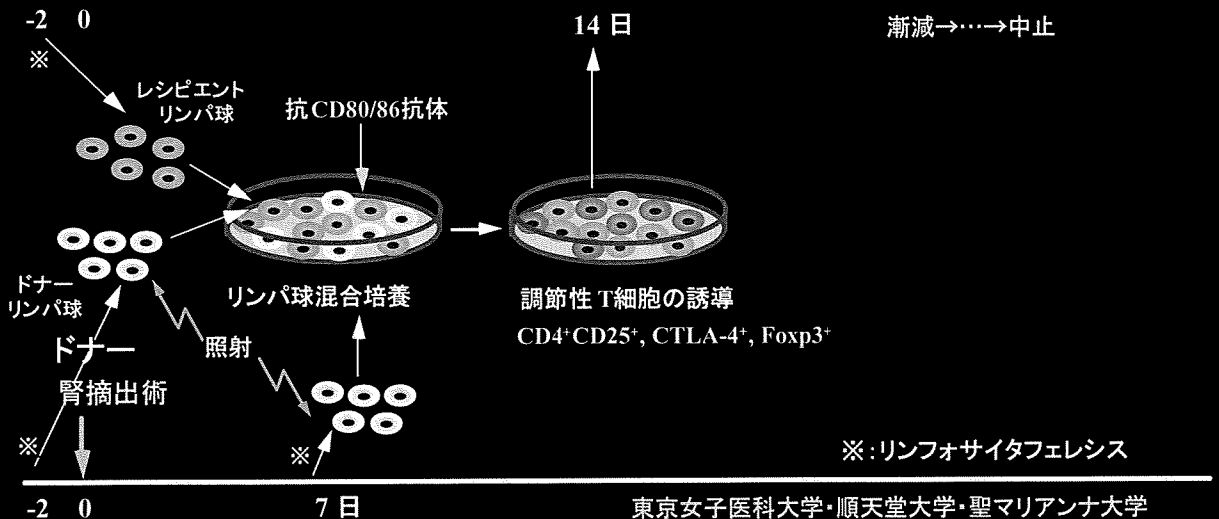
臨床腎移植における末梢性免疫寛容の導入

レシピエント

腎移植
脾摘

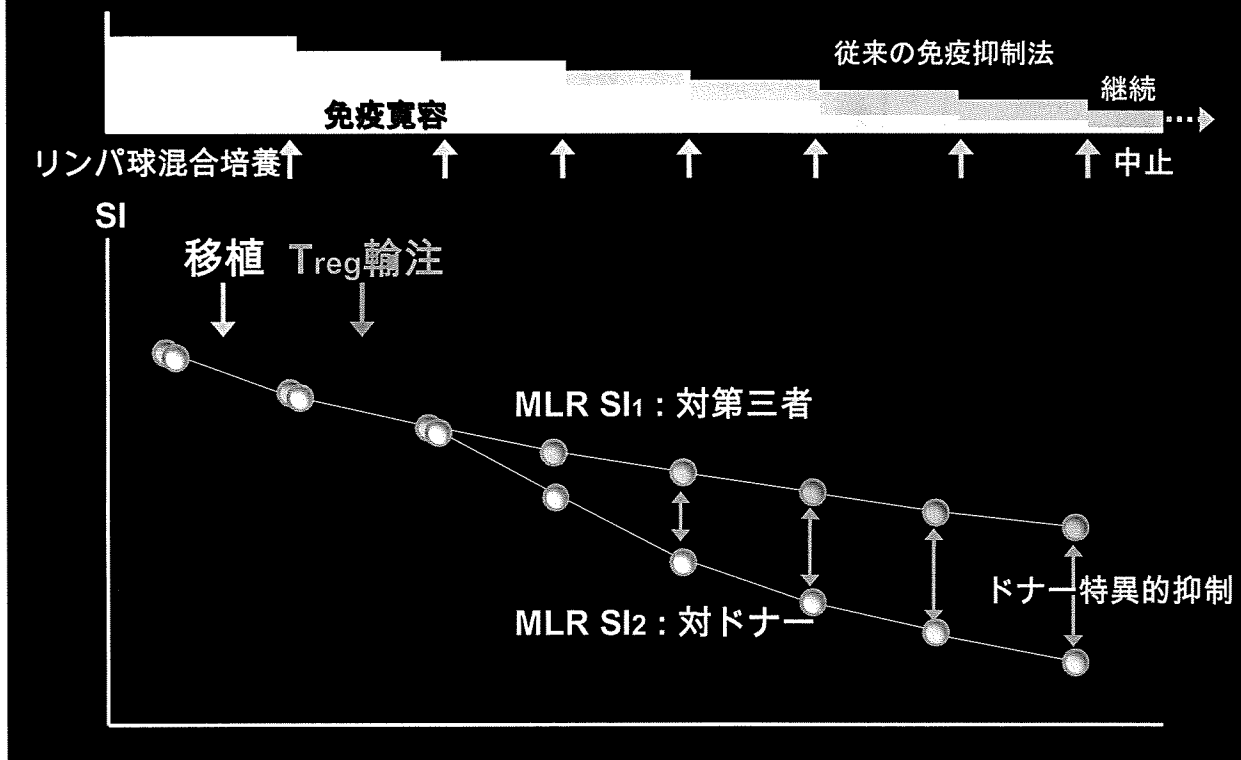
ネオーラル 4~8mg/kg/日 シクロフォスファミド
 セルセプト 2000mg/日 30mg/kg/日
 メドロール 500mg→...→20mg/日

移植腎生着



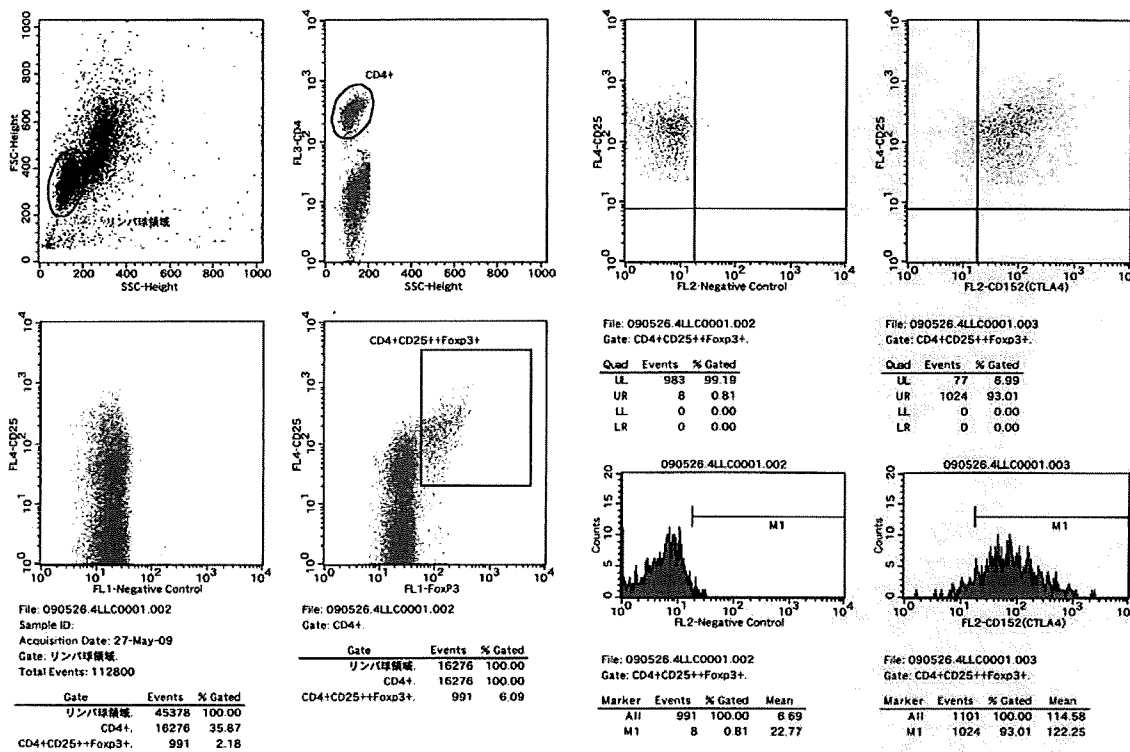
東京女子医科大学・順天堂大学・聖マリアンナ大学

ドナー特異的反応性抑制



CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺CTLA-4⁺ cells in peripherasl blood

FoxP3/CD152(CTLA4)/CD4/CD25



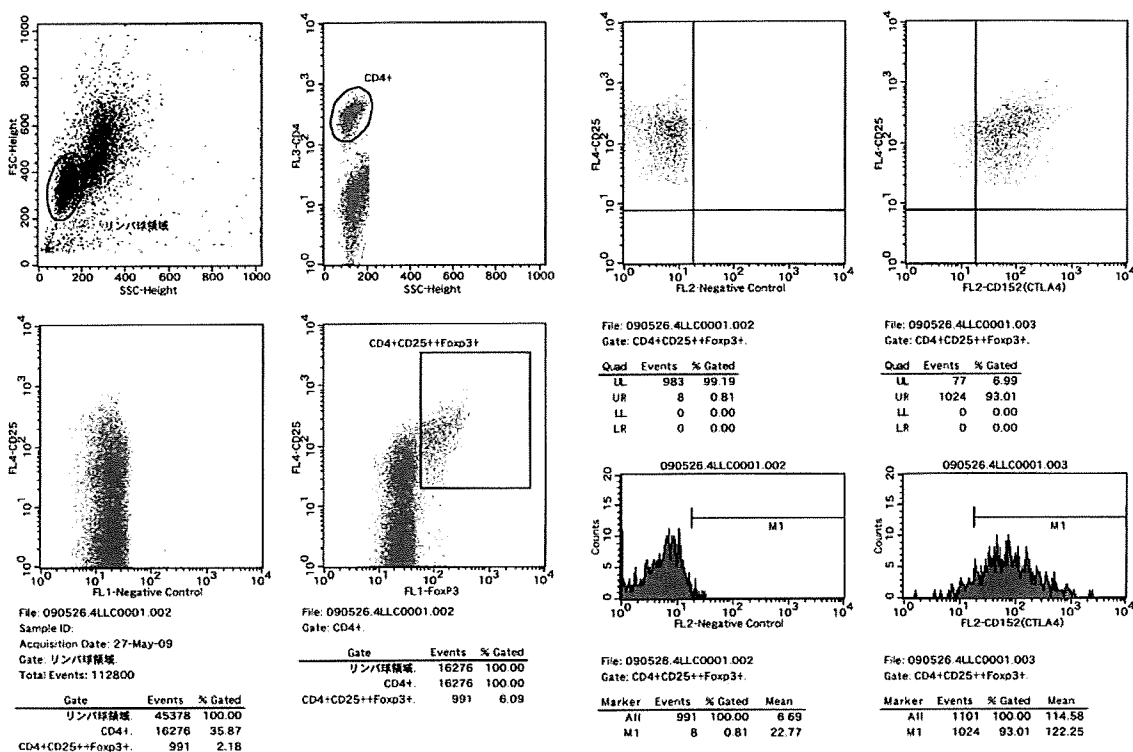
CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺/CD4⁺ : 14.58%
 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺CTLA-4⁺ /CD4⁺ : 12.99%

Lymphocyte subset of circulating blood

POD	0	5	12	20	22	29	38	43	50	58
CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺ /全リンパ球領域	2.95	2.71	3.77	4.41	7.47	10	1.38	5.06	1.24	0.77
CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺ /CD4 ⁺	5.63	8.47	6.2	9.76	24.7	22.4	11.5	16.9	13.6	10.2
CD4 ⁺ CD25 ⁺ CTLA4 ⁺ Foxp3 ⁺ /CD4 ⁺	4.46	7.77	5.06	9.03	24.4	22	11	15.8	11.8	8.48
CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD45RO ⁺ Foxp3 ⁺ /CD4 ⁺	5.02	8.24	5.61	9.64	24.7	22.4	11.4	16.6	13.6	9.69
CD3 ⁺ CD8 ⁺ /全リンパ球領域	21.9	16	19.4	20.7	20.7	10.7	9.24	21.5	26.5	21.5
CD3 ⁺ CD4 ⁺ /全リンパ球領域	53.6	32.7	60.4	53.6	37.3	48.2	13.3	32.7	9.22	8.67
CD3 ⁺ /全リンパ球領域	78.7	55	81.4	75.4	61.1	58.9	24.8	55.4	38.2	32.7

CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺CTLA-4⁺ cells in peripheral blood

FoxP3/CD152(CTLA4)/CD4/CD25

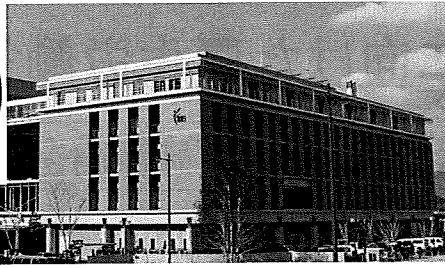


CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺/CD4⁺ : 14.58%
 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺CTLA-4⁺/CD4⁺ : 12.99%

症例の経過

	ドナー	HLA 適合度	術後 (月)	MLR SI 3 rd :D	免疫抑制	sCr
症例 1	妹	1-haplo- identical	10	5:1	50/50 250/- off	0.53 [§]
症例 2	夫	HLA- A,B 2MM DR 1MM	4	2.1:1	25/25 250/250 2mg	0.86
症例 3	姉	1-haplo- identical	2	1.3:1	75/50 500/500 4mg	0.91
症例 4	母	1-haplo- identical	2	2.45:1	50/50 750/750 4mg	1.23
症例 5	母	1-haplo- identical	0.5	—	150/150 1000/1000 8mg	1.41

§ : 移植後2カ月で肺塞栓を合併したため臨床試験を中止



平成21年度厚生労働省科学研究費補助金
免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業
「再生・移植医療の現状と将来に向けての国際比較」

再生医療加速化への国の動向

(財)先端医療振興財団 先端医療センター研究所
 膝島肝臓再生研究グループ
 グループリーダー 松山晃文

革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略の概要

世界最高水準の医薬品・
医療機器を国民に提供

医薬品・医療機器産業を日
本の成長牽引役に

平成19年4月
平成20年5月(改定)
内閣府・文部科学省
◎厚生労働省・経済産業省

日本先行開発・日本参加の世界同時開発を目指した施策群

①研究資金の集中投入

- ・医薬品・医療機器関連予算の重点化・拡充
- ・産官学による重点開発領域等の調整組織の設置
- ・研究開発税制の充実・強化
- ・先端医療開発特区における研究資金の統合的・効率的な運用の方策の検討
- ・先端医療開発特区に関連する研究資金の重点化・集中配分等

②ベンチャー企業育成等

- ・研究資金の拡充
- ・施設や機器の共用化等
- ・企業化支援体制の整備、OB人材の活用、相談窓口の充実等
- ・エンジェル税制の活用等に関する支援施策の拡充
- ・バイオベンチャーの国際展開支援の実施
- ・国民経済上重要な新技術の企業化開発の推進
- ・審査手数料の支援検討
- ・医療機器の部材提供を活性化する方策の検討

③臨床研究・治験環境の整備

- ・国際共同治験の推進
- ・国立高度専門医療センターを中心に産官学が密接に連携して臨床研究を進める「医療クラスター」の整備
- ・橋渡し研究拠点、再生医療拠点、臨床研究体制の整備
- ・医療クラスターを中心とした治験の拠点化・ネットワーク化・IT化
- ・医師や臨床試験を支援する人材の育成・確保
- ・医師等の臨床業績評価を向上させるための取組
- ・臨床研究の規制の適正化の推進
- ・中央IRB機能等を有し、高度な国際共同研究が実施可能なグローバルな臨床研究拠点の整備
- ・先端医療開発特区における研究開発側と規制担当との開発段階からの並行協議の場の設置

④アジアとの連携

- ・重要な疾病について共同研究推進
- ・東アジアで収集されたデータの活用方法の共同研究

⑤審査の迅速化・質の向上

- ・新薬の上市までの期間を2.5年間短縮(ドラッグ・ラグの解消)
- ・審査人員を倍増・質の向上(3年間で236人増員)
- ・承認審査の在り方や基準の明確化、GCPの運用改善
- ・全ての治験相談にタイムリーに対応できる体制の整備
- ・日米欧審査当局との間での共同治験相談の導入の協議
- ・医療機器の安全性を確保しつつ、治験・承認審査の合理化・簡素化を推進
- ・医療機器の審査・相談体制の充実・強化の検討
- ・医療機器GCPの運用改善

⑥イノベーションの適切な評価

- ・薬価制度等における革新的な製品のより適切な評価等

⑦官民対話

関係省・研究機関・産業界の連携強化

定期的な官民対話の実施

治験・臨床研究の加速に向けた厚生労働省の対応

厚生労働省として治験・臨床研究推進の体制整備を図る

「新たな治験活性化5か年計画」(平成19年4月より実施)

「革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略」(平成19年4月より実施)

(1) 治験・臨床研究基盤の整備・増強(医療機関の体制強化)

- 中核病院10カ所(1カ所1億円/年)、拠点医療機関30カ所(1カ所2500万円/年)の整備

(2) 治験・臨床研究に係る人材の確保と育成

- 治験・臨床研究を実施しうる医師の養成
- より質の高いCRC(臨床研究コーディネーター)の養成・確保

(3) 研究推進や承認審査のための環境整備等

- 「臨床研究に関する倫理指針」見直し
- 医薬品審査の迅速化
- 医療機器の特性を踏まえた審査の推進
- 医工連携の成果等の実用化に向けた医療機器提供のあり方等の検討
- 経済的評価のあり方の検討

治験中核病院

高度に専門的な知識や経験が要求される等、実施に困難を伴う治験等を計画・実施できる専門部門及びスタッフを有し、基盤が整備された病院。

※ 厚生労働科学研究費補助金「臨床研究基盤整備推進研究事業」事前評価委員会において、治験等の実績、研究計画の具体性、研究成果の長期的活用内容等を評価し、10機関採択した。

H18年度採択機関
慶應義塾大学医学部
国立がんセンター中央病院
国立循環器病センター
国立成育医療センター
独立行政法人国立病院機構本部

H19年度採択機関
北里大学医学部
大分大学医学部附属病院
国立国際医療センター
国立精神・神経センター武蔵病院
千葉大学医学部附属病院

治験拠点医療機関

拠点医療機関は、中核病院や他の拠点医療機関、地域の医療機関とも連携して治験等を円滑に実施できる体制を有する医療機関

※ 医療施設運営費等補助金「治験拠点病院活性化事業」事前評価会議において、治験実績、治験実施体制、人材等を評価し、30機関採択した。

- ・岩手医科大学附属病院
- ・自治医科大学附属病院
- ・群馬大学医学部附属病院
- ・虎の門病院
- ・順天堂大学医学部附属順天堂医院
- ・東京慈恵会医科大学附属病院
- ・東京女子医科大学病院
- ・東京都立清瀬小児病院
- ・日本大学医学部附属板橋病院
- ・神奈川県立こども医療センター
- ・聖マリアンナ医科大学病院
- ・東海大学医学部付属病院
- ・新潟大学医歯学総合病院
- ・金沢大学医学部附属病院
- ・静岡県立静岡がんセンター
- ・聖隷浜松病院
- ・浜松医科大学医学部附属病院
- ・名古屋大学医学部附属病院
- ・三重大学医学部附属病院
- ・大阪市立大学医学部附属病院
- ・近畿大学医学部附属病院
- ・大阪府立成人病センター
- ・大阪府立母子保健総合医療センター
- ・兵庫県立がんセンター
- ・岡山大学医学部・歯学部附属病院
- ・広島大学病院
- ・山口大学医学部附属病院
- ・徳島大学病院
- ・久留米大学医学部附属病院
- ・福岡大学病院

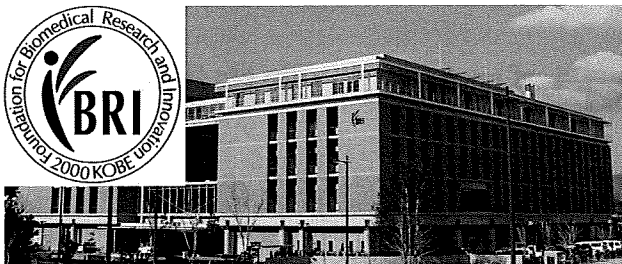
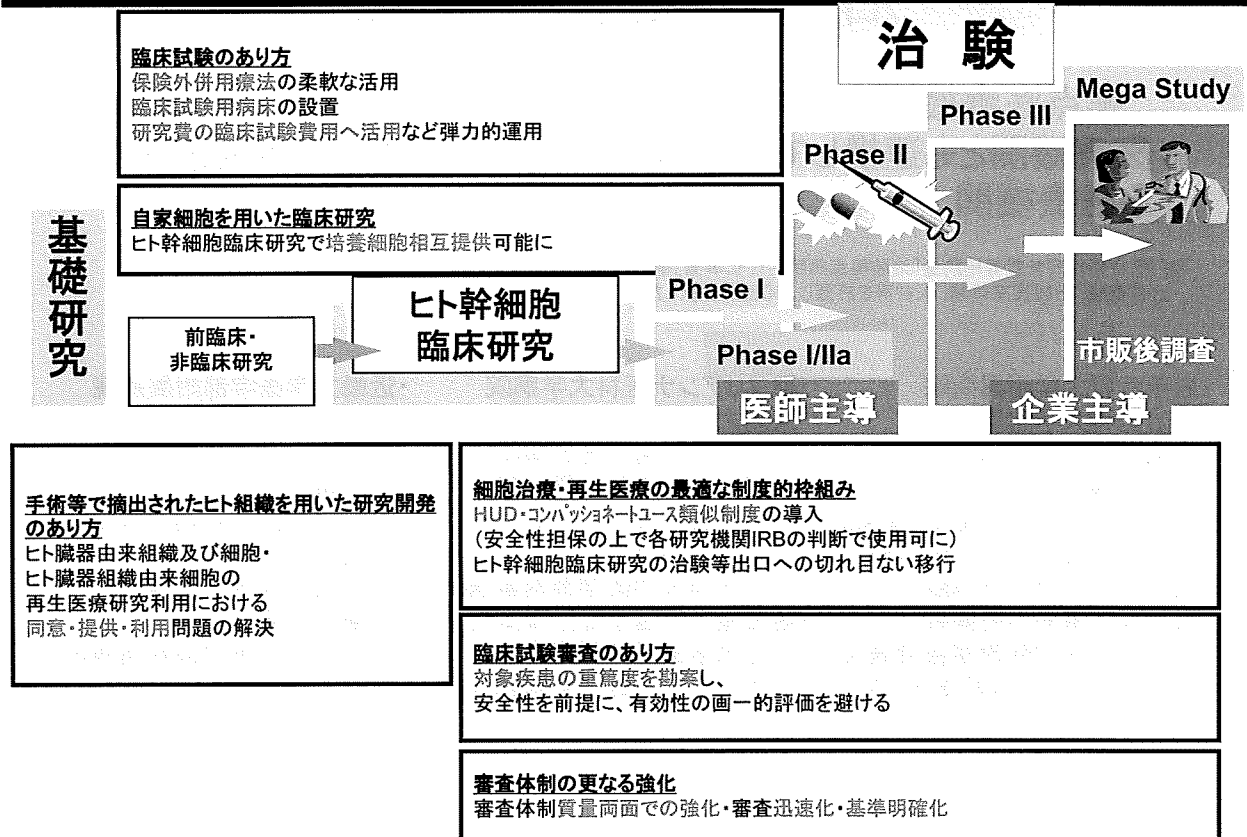
文部科学省「橋渡し研究支援プログラム」実施機関

医療としての実用化が見込まれる有望な基礎研究の成果を開発している研究機関を対象に、シーズの開発戦略策定や、薬事法の品質管理の水準を目指して施設内で試験製剤・機器等を製造するような橋渡し研究の支援を行う機関

※ 文部科学省からの委託契約として事業を実施する。
「橋渡し研究支援推進プログラム評価委員会」において、次の機関を採択した。

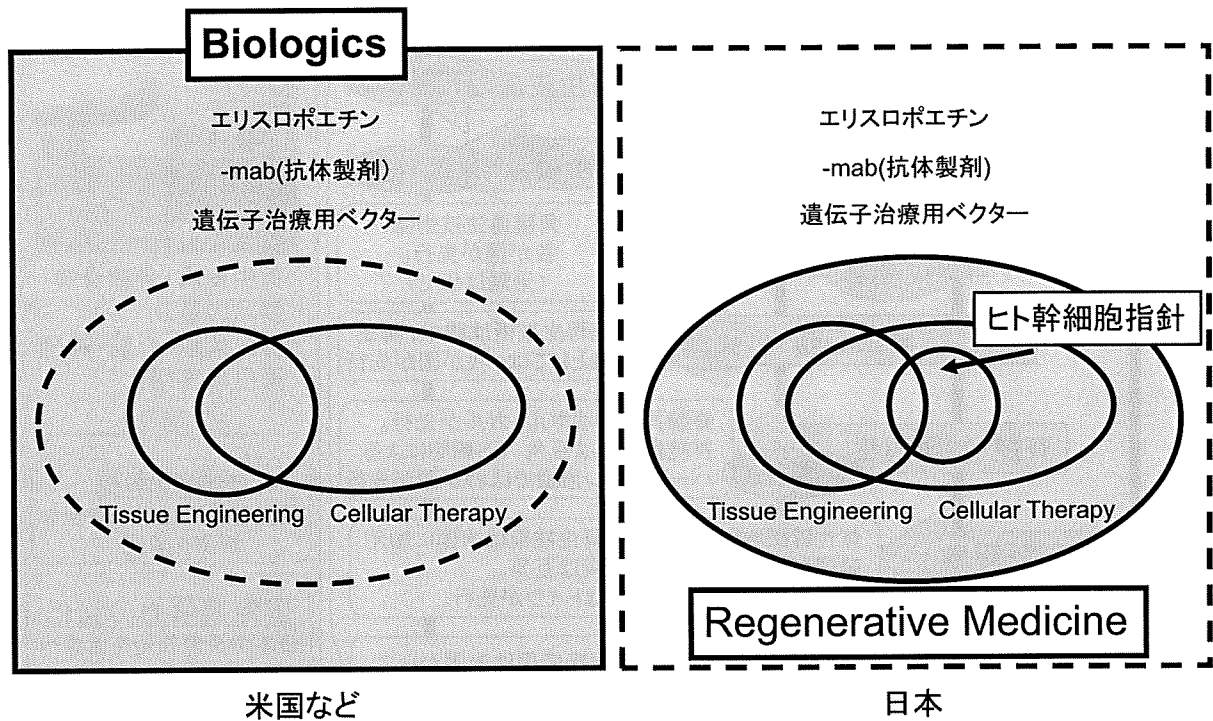
- | 責任機関 | 参画機関 |
|-----------------|--------------|
| 北海道公立大学法人札幌医科大学 | 国立大学法人北海道大学 |
| | 国立大学法人旭川医科大学 |
| 国立大学法人東北大学 | |
| 国立大学法人東京大学 | |
| 国立大学法人京都大学 | |
| 国立大学法人大阪大学 | |
| 財団法人先端医療振興財団 | |

再生医療にかかる規制改革(内閣府資料より)



再生医療関連規制の国際比較

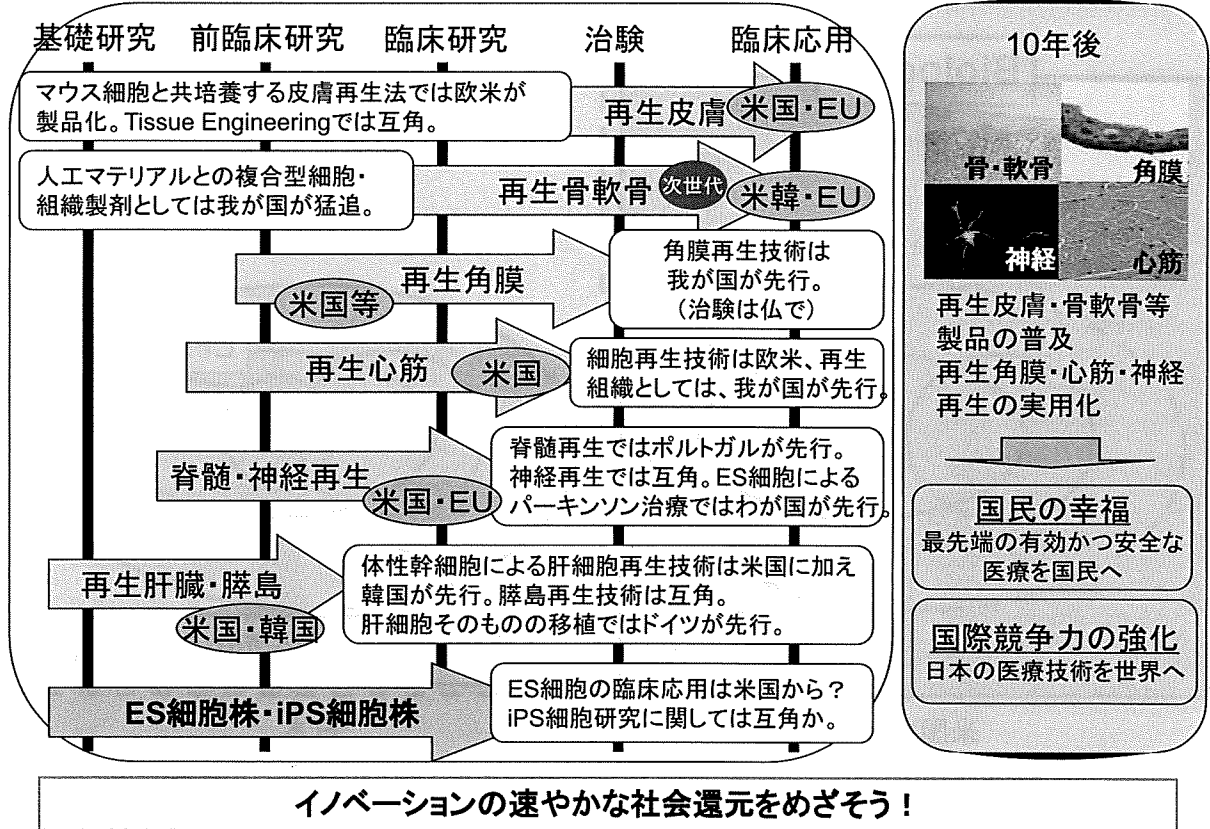
「再生医療」用語の定義



日米欧三極の審査の違い(細胞製剤)

- 米 FDAでIND→BLA
みているのは「プロトコール」
- 日 PMDAで治験→薬事承認(→保険収載)
みているのは「物」
- 欧 各国で審査・治験→EMAで承認

再生医療研究の社会還元に向けて



肝細胞治療の現状



世界で実質的に販売されている 細胞組織利用医薬品医療機器

治療	自家/同種	製品名	企業	国名
皮膚	自家	Epicel	Genzyme BioSurgery	米国
	自家	LASERSKIN	Fidia Advanced Biopolymers	イタリア
	自家	Bioseed-S	BioTissue Technologies	ドイツ
	自家	EpiDex™、eurokinin®	Modex /Euroderm GmbH	ドイツ
	自家	Holoderm	Tego Science	韓国
	自家	ReCell、CellSpray	Avita Medical Ltd.	イギリス オーストラリア
	自家	AutoCel	Modern Cell & Tissue Technologies, Inc.	韓国
	自家	ジェイス	ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング	日本
	同種	Dermagraft	Advanced Tissue Sciences /Advanced BioHealing	米国
	同種	TransCyte	Advanced Tissue Sciences/Advanced BioHealing (Smith & Nephew plc)	米国
	同種	Apligraf	Organogenesis	米国
	同種	OrCel	Ortec International /Forticel Bioscience	米国
	同種	Kaloderm	Tego Science	韓国

有償治験含む

世界で実質的に販売されている 細胞組織利用医薬品医療機器

治療	自家/同種	製品名	企業	国名
軟骨	自家	Carticel	Genzyme BioSurgery	米国
	自家	Cellactive	Isotis/Integra Lifescience	オランダ
	自家	Chondrotransplant chondrosphere	Co. don	ドイツ、シンガポール
	自家	Chondron	Cellontech	韓国
	自家	CACI/MACI	Verigen/Genzyme	ドイツ
	自家	CARTOGEN	Mercy Tissue Engineering	オーストラリア、 ニュージーランド、 シンガポール
	自家	Bioseed-C	BioTissue Technologies	ドイツ
	自家	ChondroCollect	TiGenix	ベルギー
	自家	Hycel, Hyalograft-C	Cell Matrix AB	スウェーデン
	自家	ChondroArt	Educell, d. o. o.	スロベニア
	自家	Cartilink-3	Interface Biotech A/S	デンマーク
	自家	ACI-Maix	Matricel GmbH	ドイツ
	自家	Chondrokin	ORTHOGEN AG	ドイツ

有償治験含む

再生医療 PhaseⅢ実施中の治験など

More than minimal manipulate

会社名	細胞種	対象疾患	治験実施国
Aastrom Biosciences, Inc.	骨髄由来幹細胞	大腿骨頭骨壊死	米国・欧州
Bioheart, Inc.	自己筋芽細胞	心筋再生	米国
TiGenix	自家軟骨細胞	軟骨組織再生	ベルギー
Isolagen, Inc.	軟骨細胞、線維芽細胞	顔面ざ瘡瘢痕	米国
Intercytex, Inc.	皮膚線維芽細胞	静脈性下肢潰瘍	米国, 欧州他
Mesoblast Limited	間葉系幹細胞	治癒不能長骨骨折	オーストラリア
Osiris Therapeutics, Inc.	間葉系幹細胞	Acute GVHD	米国・欧州
t2cure GmbH	骨髄由来幹細胞	急性心筋梗塞 慢性虚血性心疾患 末梢血管閉塞性疾患	ドイツ

Minimal manipulate

Aldagen, Inc.	臍帯血由来幹細胞	遺伝性代謝異常	米国
Cellerix SL	脂肪組織由来幹細胞	肛門周囲の瘻孔	欧州
Cytonet Group	肝臓由来の細胞	急性肝不全	ドイツ

細胞組織利用医薬品医療機器の臨床開発

企業の所属国	Phase I	Phase II	Phase III	合計
日本	1	1	0	2
米国	22(19)	33(11)	9(3)	64(33)
欧州	3	7	5	15
韓国	3	0	0	3
その他	1	5	4	10
合計	29	46	18	93

米国 ()は2004年10月におけるデータ

(2008.10末時点)

米国のシステム

