

201113009A

厚生労働科学研究費補助金

(医療技術実用化総合研究事業 (臨床研究基盤整備推進研究事業))

再生医療実用化を促進するセルプロセッシングセンター

運用のための人材育成プロジェクト

(H21- 臨研 (教育) - 一般 - 009)

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 前 川 平

平成24(2012)年5月

厚生労働科学研究費補助金

(医療技術実用化総合研究事業 (臨床研究基盤整備推進研究事業))

再生医療実用化を促進するセルプロセッシングセンター
運用のための人材育成プロジェクト
(H21・臨研 (教育)・一般・009)

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 前 川 平
(京都大学医学部附属病院 輸血細胞治療部)

はじめに

脊髄損傷や色素性網膜変性症等といった従来治療法がなかった難病に冒された患者さんは、細胞治療、あるいは再生治療と総称される新規治療法の開発を今や遅しと待ち望んでいるところであり、有望な治療法を一刻もはやく患者さんの手元にとどけることは、われわれこの領域の研究者や臨床医に科せられた大きな責務であることは自明である。しかしながらわが国においては、これらの新規治療法開発の基礎研究では多くの進展があるものの、いざその成果を臨床応用しようとした場合に、多くのバリアーがその行く手を遮っていることは従来から指摘されてきたことである。細胞治療や再生治療の臨床開発の難しさは、なにもわが国に限ったことではなく、欧米、とくに米国においてすら、治療法として確立されたものは数えるに過ぎない。しかし、欧米ではこの困難を克服すべく多くの努力がなされているが、わが国において同様の努力をしても、本報告書に述べるようにその基盤をささえるプラットフォームの構築がきわめて貧弱であるため、きわめて非効率であるのが現状である。

たとえば、移植に用いられるヒト由来の細胞や組織の調整や培養などはGMP (Good Manufacturing Practice) に準拠した品質管理と製造管理を行い、安全性の確保と品質の維持に努めなければならない。そのためには専用の施設 (Cell Processing Center ; CPC) の設置が不可欠となるが、CPCを実際に運用する、あるいはCPCを管理運営できる人材の教育システムは現在全く存在せず、個々の施設で独自のルールで教育訓練を行う、あるいはこれすらも行っていない施設すら存在するのが現状である。

本研究課題ではこれらの人材をどのようにして育成すれば良いか等について、京都大学医学部人間科学専攻の学部学生や大学院学生を教育対象として、細胞プロセッシングやGMP、品質管理に必要な種々の検査方法と信頼性を担保するためのバリデーション等に関する系統講義や、実習を実施することにより、具体的な教育システムのプロトタイプを示すことを目的とした。

本研究課題を通じて、わが国における細胞治療・再生治療開発を進展させてゆくためには、種々の規制やCPCに代表されるソフトやハードのシステムのみでなく、GMP準拠細胞プロセッシングを実施し、CPCを運用してゆく知識と経験をもった人材の育成が喫緊の課題であることを理解していただければと思われる。

本研究は平成21年度から3年間にわたり計画されてきたものであり、本報告書はその最終年度の成果をまとめたものである。本報告書が関係者の参考になれば幸いである。

平成24年5月 主任研究者 前川 平

目 次

| | |
|--|----|
| I. 研究組織 | 1 |
| II. 総括研究報告 | |
| 前川 平 | |
| 「再生医療実用化を促進するセルプロセッシングセンター 運用のための人材育成プロジェクトに関する研究」 | 2 |
| III. 分担研究報告 | |
| 1. 青山朋樹 | |
| 「再生医療促進のための高度教育システム構築に関する」 | 10 |
| 2. 高桑徹也 | |
| 「ラット膝関節の形態形成-Episcopic Fluorescence Image Capturing (EFIC) を用いた解析-」 | 17 |
| 3. 伊吹謙太郎 | |
| 「セルプロセッシングにおける微生物感染経路と品質管理に関する研究」 | 26 |
| 4. 笠井泰成 | |
| 「セルプロセッシングにおける人材育成と運営管理に関する研究」 | 29 |
| 5. 川真田伸 | |
| 「GMP,GCP 教育、CPC 運用教育・実習に関する研究」 | 33 |
| IV. 細胞培養士育成学コース系講義プログラム関連資料 | 36 |
| 1. 細胞育成学連続講演会プログラム | |
| 2. 細胞育成学連続講演会 資料 | |
| 3. 細胞育成学実践論 資料 | |
| V. 研究成果の刊行に関する一覧表 | |
| VI. 研究成果の刊行物・印刷物 | |

I. 研究組織

主任研究者

前川 平 (京都大学医学部附属病院 輸血細胞治療部 教授)

分担研究者

高桑 徹也 (京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻・教授)

青山 朋樹 (京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻・准教授)

伊吹 謙太郎 (京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻・准教授)

笠井 泰成 (京都大学医学部附属病院分子細胞治療センター・主任技師)

川真田 伸 (先端医療振興財団・先端医療センター研究所・グループリーダー)

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
総括研究報告書

再生医療実用化を促進するセルプロセッシングセンター運用のための
人材育成プロジェクトに関する研究

主任研究者 前川 平 京都大学医学部附属病院

研究要旨

従来治療法がなかった難病に冒された患者さんは、再生治療と総称される新規治療法の開発を今や遅しと待ち望んでいる。しかしながらわが国のみならず欧米においても、これらの新規治療法開発の基礎研究では多くの進展があるものの、いざその成果を臨床応用しようとした場合に、多くのバリエーションがその行く手を遮っていることは従来から指摘されてきたことである。しかし、欧米ではこの困難を克服すべくその基盤をささえる人材育成等のプラットフォームの構築から立ち上げてきており、この基盤が強固であることから、新規再生治療の開発のスピードはわが国を凌駕する。

再生医療や細胞治療の開発において、治療用細胞の品質を保証し患者の安全性を確保することは重要な項目である。そのためには、細胞（セル）プロセッシングを行う際の適切な管理が必要であり、細胞プロセッシングセンター(CPC、Cell Processing Center)における管理面や構造機能面での基準策定と作業に携わる人材の育成が不可欠である。

最終年度である平成23年度はとくに実習を充実させ、わが国の先端的細胞治療・再生治療の開発に資する人材育成を進めていくために、まず京都大学のなかで試行錯誤しつつもその試みを行った。

A：研究目的

細胞治療とは、輸血、造血幹細胞移植、細胞免疫療法などのヒト細胞を輸注、移植することにより行う治療法の総称である。再生治療や遺伝子治療の多くも、幹細胞を増幅させたり、分化させ機能を強化したりといった加工を受けた細胞を疾病の治療に用いようとするものである。この意味で、多くの再生治療や遺伝子治療も細胞治療として包括される。

こういった細胞治療に関する探索的臨床試験研究（トランスレーショナル・リサーチ、TR）の多くは、大学などで実施さ

れることが多く、当然、科学のおよび倫理的に高い水準と透明性、そして信頼性が要求される。科学性は Evidence-Based Medicine で求められるものであり、倫理性は GCP (Good Clinical Practice : 医薬品の臨床試験の実施基準)、および ICH (日米欧医薬品規制ハーモナイゼーション国際会議) で担保される。信頼性はこれらを遵守することで保証される。

それでは、新薬の治験にもちいる薬（治験薬）は、いったいどのようにして製造されているのであろうか。市販され日常の医療に用いられている医薬品には医薬品

GMP (Good Manufacturing Practice : 医薬品の製造管理および品質管理に関する基準) が、治験薬には治験薬 GMP が適応される。現在のわが国の規制の枠組みにおいて、薬事法の範疇外にある TR や医師主導型の臨床試験研究では「試験薬」としてあたらしい薬物が用いられることになるが、これらの薬物の品質管理は医師の責任とされている。実験的色彩のつよい TR であるからこそ、治験薬と同等の品質が保証された薬物での試験を望むのは、先端医療の被験者である患者の立場からすれば当然の権利である (被験者保護の原則)。この試験薬を細胞と読み替えれば、臨床試験にもちいる細胞の加工 (細胞プロセッシング) はどのようにして行われるべきか容易に推測されよう。

細胞治療とは、再生医療や遺伝子治療、細胞免疫療法などヒト由来の細胞や組織を利用して行われる治療方法の総称であり、Cell Processing Center (細胞プロセッシングセンター、以下 CPC) は、その細胞治療を実施する際に患者へ移植される細胞や組織を作製するための専用の施設である。

わが国でも様々な細胞や iPS 細胞 (induced pluripotent stem cell) を利用した細胞治療の基礎研究が盛んに進められており、既に医療用具として承認を受けた再生医療製品もある。しかし、基礎研究の成果を速やかに臨床応用するためには、関連する法令の改訂やインフラストラクチャーの整備、そして CPC の管理や細胞プロセッシングを行える人材の育成など多くの課題が山積している。なかでも人材の育成は喫緊の課題である。

したがって本研究ではこれらの人材をどのようにして育成すれば良いか等について、京都大学医学部人間科学専攻の学部学生や大学院学生を教育対象として、細胞プロセッシングや GMP、品質管理に必要な種々の検査方法と信頼性を担保するためのバリデーション等に関する系統講義や、実習を実施することにより、具体的な教育システムのプロトタイプを示すことを目的とした。

B: 研究方法

セルプロセッシングを伴う再生医療は既に多くの領域で臨床応用が開始され、その有効性も報告されてきている。その安全性を担保するための「ヒト幹細胞を用いる臨床指針」などのルール制定や CPC の設立、その運用システムなどの基盤整備は着実に進んでいる。しかしながら CPC を実際に運用する、あるいは CPC を管理運営できる人材の教育システムはわが国には現在まったく存在せず、個々の施設で独自のルールで教育訓練を行う、あるいはこれすらも行っていない施設すら存在するのが現状である。このことは高品質で安全なセルプロセッシングを要求される再生医療を推進する際の大きな足かせになっている。医薬品と同等の高品質なセルプロセッシングを達成するためには GMP はもちろんのことであるが、セルプロセッシングそのものも医療行為に直結する Good Clinical Practice (GCP) の知識を併せ持つ必要がある。また、再生医療が発展するにあたり細胞調製施設と細胞治療施設が多施設にわたる可能性があり、細胞搬送をシステム化する必要がある、細胞搬送システムの構築も合わせて開発を試みた。

以上のことを鑑み、とくに最終年度になる平成23年度の本研究課題では、従来医学、細胞生物学教育コースに加えて、GMPおよびGCP教育プログラム、とくに実習を通して、安全で高品質なセルプロセッシング作業に精通した、再生医療の現場で即戦力となる人材を育成すべく以下のような研究方法を用いた。

- i) GMP および GCP に関する系統講義および実習の実施とその教材の作成
- ii) 治療用細胞の作製に不可欠である品質管理に必要な種々の検査方法の構築（マイコプラズマ検出検査、ウイルス検出検査、組織学的検査法等）とそのバリデーション方法の確立
- iii) 作製した治療用細胞製剤を無菌的に安全に搬送し、搬送途中の安全性を確保するため、医政発03330第2号に遵守した搬送システムを構築し、細胞搬送容器の開発に着手した。

C: 研究結果

- i) 平成23年10月5日から平成24年1月18日まで計14回にわたる公開講座（細胞育成学連続講演会「細胞治療・再生治療開発への挑戦」）を開催し、GMPに準拠したCPCの運営管理や学内で実施されている臨床研究の詳細、についての講義、さらに臨床開発、治験の実施に必要な薬事に関する講義、加えて民間のベンチャー会社から再生医療製品の開発経緯の講義などが行われた。公開講座には、修士課程の学生だけでなく、学部生や学内の各研究室からも聴講者が参加した。
- ii) GMP に関しては、厚生労働省から出されている指針などを基準に、CPCの「施

設基準」と「運用管理基準」の草案をそれぞれ策定した。現在、これらの草案に沿ってCPCの相互監査や自己点検が適切に行えるシステムの構築について検討を進めた。

- iii) CPCの運営および治療用細胞の作製に関して品質と安全性が担保されているかどうかを検討するためには、CPCの相互査察が必要である。現在、京都大学には附属病院CPCの分子細胞治療センター（CCMT, Center for Cell and Molecular Therapy）とiPS細胞研究所CPCのFiT(Facility for iPS Cell Therapy)が存在しており、まずこの両施設間での相互査察を手始めに、相互査察基準の作成に着手する予定である。
- iv) マイコプラズマ検出検査に関して、PCR法（ロッシュ）で得られた検査結果と日本薬局方で規定されているDNA染色法でのマイコプラズマ検出結果を比較し、同等の検査であることを確認した。また、C型肝炎ウイルス(HCV)の迅速かつ高感度な遺伝子検出系の構築を開発した。
- v) ヒト由来細胞の搬送を目的とした専用の容器の開発を開始した。移植用の組織や細胞を搬送する際には、組織や細胞の無菌性を担保し、一定の温度を保ちながら安全に輸送することが求められる。開発中の容器は、これらの機能を有する専用の搬送容器であり、無菌性試験や衝撃吸収試験なども実施し実用化に向け継続的に開発を進めている。

D: 考察

- i) 平成21年度より開始した人材育成プロジェクトに関心を持つ学生や研究者の

参加があった。とくに平成 23 年度は実務に即した実習を行い、GMP に準拠した CPC の管理運営の一部を実際に体験し、参加した学生からも多くの反響があった。今後も講義や実習の内容に則した教材や資料などを充実させ、高いレベルでの細胞プロセッシングに特化した人材の育成を進めていきたい。

- ii) 再生医療や細胞治療に利用されるヒト由来の細胞や組織の品質を保証し安全性を担保するための CPC の施設基準や運用管理基準を設定する必要がある。我々はこのセルプロセッシングに特化した基準の草案を策定したが、この施設基準や運用基準の内容に沿って施設間で CPC の相互査察が実施できるような体制の構築する必要がある。
- iii) マイコプラズマ検査に関する簡易迅速法である PCR 法も日本薬局法で規定された DNA 染色法も等しく有効であることが証明できた。
- iv) 検討した HCV 遺伝子亜検出系は迅速かつ高感度に HCV 遺伝子を増幅することおよび亜型の鑑別が可能であることが判明し、細胞治療に用いる細胞の品質管理上様々な微生物感染症に対する迅速かつ高感度検出系の確立は有用であると考えられる。
- v) 再生医療の促進のためには細胞調製施設および治療施設の安全性の担保が重要である。再生治療の開発が複数施設にわたる場合にはそれらの施設間をつなぐ搬送システムの安全性担保が必要であり、本研究で作製した搬送システムは新規のアイデアによるものである(特許出願中)。

E: 結論

再生医療や細胞治療において、その品質を保証し患者の安全性を確保することは最も重要なポイントであることは言うまでもない。そのためには、細胞プロセッシングを行う際の適切な管理が必要であり、CPC における管理面や構造機能面での基準策定と作業に携わる人材の育成が不可欠である。平成 21 年度からの 3 年間に学内で公開講座や実習を開催し、学生だけでなく関連する研究開発者からも大きな反響が得られた。また、新しい医療技術の開発と共に、細胞や組織の品質評価に関わる新たな技術の開発も不可欠である。今後、人材育成を進めていくために必要な環境の整備を行い、より充実した教育指導を実施し、学内の CPC だけでなく、全国各地の細胞治療・再生治療開発を行う施設で活躍できる人材の育成を目指したい。

F: 健康危険情報

特記することなし。

G: 研究発表

1. 論文発表

1. Sakai, K., Kawata, E., Ashihara, E., Nakagawa, Y., Yamauchi, A., Yao, H., Nagao, R., Tanaka, R., Yokota, A., Takeuchi, M., Hirai, H., Kimura, S., Hirashima, M., Yoshimura, N., Maekawa, T.: Galectin-9 ameliorates acute graft-versus-host disease through the induction of T-cell apoptosis. *Eur J Immunol*, 41(1):67-75, 2011
2. Yamamoto, A., Ashihara, E., Nakagawa, Y., Obayashi, H., Ohta, M., Hara, H., Adachi, T., Seno, T., Kadoya, M.,

- Hamaguchi, M., Ishino, H., Kohno, M., Maekawa, T., Kawahito, Y.: Allograft inflammatory factor-1 is overexpressed and induces fibroblast chemotaxis in the skin of sclerodermatous GVHD in a murine model. *Immunology letter*, 135(1-2):144-150, 2011.
3. Kitawaki, T., Kadowaki, T., Fukunaga, K., Kasai, Y., Maekawa, T., Ohmori, K., Ito, T., Shimizu, A., Kuzushima, K., Kondo, T., Ishikawa, T., Uchiyama, T.: Cross-priming of CD8(+) T cells pulsed with autologous apoptotic leukemic cells in immunotherapy for elderly patients with acute myeloid leukemia. *Exp Hematol*, 39(4):424-433.e2, 2011.
 4. Tada, N., Hinotsu, S., Urushihara, H., Kita, F., Kai, S., Takahashi, T.A., Kato, S., Takanashi, M., Ito, K., Sawai, H., Maekawa, T., Kosugi, S., Kawakami, K.: The current status of umbilical cord blood collection in Japanese medical centers: survey of obstetricians. *Transfusion and Apheresis Science*, 44(3):263-268, 2011.
 5. Kawata, E., Ashihara, E., Maekawa, T.: RNA interference against polo-like kinase-1 in advanced non-small cell lung cancers. *J Clin Bioinformatics*, 1(1):6, 2011.
 6. Takeuchi, M., Ashihara, E., Yamazaki, Y., Kimura, S., Nakagawa, Y., Tanaka, R., Yao, H., Nagao, R., Hayashi, Y., Hirai, H., Maekawa, T. : Rakicidin A effectively induces apoptosis in hypoxia adapted Bcr-Abl positive leukemic cells. *Cancer Sci*. 102(3):591-596, 2011.
 7. Shoji, T., Bando, T., Fujinaga, T., Chen, F., Yurugi, K., Maekawa, T., Date, H. : ABO-incompatible living-donor lobar lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 30(4):479-480, 2011.
 8. Kitawaki, T., Kadowaki, N., Fukunaga, K., Kasai, Y., Maekawa, T., Ohmori, K., Kondo, T., Maekawa, R., Takahara, M., Nieda, M., Kuzushima, K., Ishikawa, T., Uchiyama, T.: A phase I/IIa clinical trial of immunotherapy for elderly patients with acute myeloid leukaemia using dendritic cells co-pulsed with WT1 peptide and zoledronate. *Brit J Haematol*, 53(6):796-799, 2011.
 9. Tauchi, T., Okabe, S., Ashihara, E., Kimura, S., Maekawa, T., Ohayashiki, K.: Combined effects of novel heat shock protein 90 inhibitor NVP-AUY922 and nilotinib in a random mutagenesis screen. *Oncogene*, 30(24):2789-2797, 2011.
 10. Yao, H., Ashihara, E., Maekawa, T.: Targeting the Wnt/b-catenin signaling pathway in human cancers. *Expert Opin Ther Targets*, 15(7):873-887, 2011.
 11. Kawatani, M., Takayama, H., Muroi, M., Kimura, S., Maekawa, T., Osada, H.: Identification of a small molecule inhibitor of DNA topoisomerase II by proteomic profiling. *Chem Biol*. 18(6):743-751, 2011.
 12. Yamamichi, J., Ojima, T., Yurugi, K., Iida, M., Imamura, T., Ashihara, E., Kimura, S., Maekawa, T. : Single-step, label-free quantification of antibody in human serum for clinical applications

- based on localized surface plasmon resonance. *Nanomedicine*, 7(6):889-95, 2011.
13. Nagao, R., Ashihara, E., Kimura, S., Strovel, J.W., Yao, H., Takeuchi, M., Tanaka, R., Hayashi, Y., Hirai, H., Padia, J., Strand, K., Maekawa, T.: Growth inhibition of imatinib-resistant CML cells with the T315 mutation and hypoxia-adaptation by AV65 – a novel Wnt/b-catenin signaling inhibitor. *Cancer Letter*, 312(1):91-100, 2011.
 14. Tanaka, R., Kimura, S., Ashihara, E., Yoshimura, M., Takahashi, N., Wakita, H., Itoh, K., Nishiwaki, K., Suzuki, K., Nagao, R., Yao, H., Hayashi, Y., Satake, S., Hirai, H., Sawada, K-I., Ottmann, O.G., Melo, J.V., Maekawa, T.: Rapid automated detection of ABL kinase domain mutations in imatinib-resistant patients. *Cancer Letter* 312(2):228-34, 2011. doi: 10.1016/j.canlet.2011.08.009
 15. Yao, H., Ashihara, E., Strovel, J.W., Nakagawa, Y., Kuroda, J., Nagao, R., Tanaka, R., Yokota, A., Takeuchi, M., Sakai, K., Shimazaki, C., Taniwaki, M., Strand, K., Padia, J., Hirai, H., Kimura, S., Maekawa, T.: A novel Wnt/ β -catenin signal inhibitor successfully suppresses progression of multiple myeloma in a mouse model. *Blood Cancer Journal*, 1:e43, 1-9, 2011.
 16. Seno, T., Hamaguchi, M., Ashihara, E., Kohno, M., Ishino, H., Yamamoto, A., Kadoya, M., Nakamura, K., Murakami, K., Matoba, S., Maekawa, T., Kawahito, Y.: 15-Deoxy- Δ 12,14 prostaglandin J2 reduces the formation of atherosclerotic lesions in apolipoprotein E knockout mice. *PLoS One*, 6: e25541: 1-10.
 17. Yamamoto-Sugitani, M., Kuroda, J., Ashihara, E., Nagoshi, H., Kobayashi, T., Matsumoto, Y., Sasaki, N., Kiyota, M., Nakayama, R., Akaji, K., Taki, T., Uoshima, N., Kobayashi, Y., Horiike, S., Maekawa, T., Taniwaki, M.: Galectin-3 induced by leukemia microenvironment promotes drug resistance and bone marrow lodgment in chronic myelogenous leukemia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 108(42):17468-17473, 2011.
 18. Maita, S., Yuasa, T., Tsuchiya, N., Mitobe, Y., Narita, S., Horikawa, Y., Hatake, K., Fukui, I., Kimura, S., Maekawa, T., Habuchi, T.: Antitumor effect of sunitinib against skeletal metastatic renal cell carcinoma through inhibition of osteoclast function. *Int J Cancer*, 130(3):677-684, 2012.

(学会発表)

1. 前川 平：わが国における細胞治療・再生治療の制度的枠組みについて。第3回京大病院 iPS 細胞・再生医学研究会（京都市）平成23年1月21日(2011)
2. 前川 平：輸血管理について-総論-。平成22年度京大病院看護師研修会（京都市）平成23年1月31日（2011）
3. 前川 平：京都大学における先端的細胞治療開発（特別講演）第19回奈良県造血細胞移植研究会（奈良市）平成23年5月21日(2011).
4. 前川 平：京大病院における先端的細胞治

- 療開発—肺がん免疫細胞治療の可能性—
(特別講演). 第2回癌と炎症の勉強会
(京都市) 平成23年7月21日(2011).
5. 万木紀美子、菱田理恵、前川 平: 血清の非働化により腎移植前のDSA強陽性を判定しえた一症例.第20回日本組織適合性学会大会(静岡). 平成23年8月28日~30日(2011)
 6. 前川 平: 京都大学における先端的細胞治療開発(特別講演). 末梢血管再生治療研究会. 第7回全体会(東京) 平成23年9月3日(2011).
 7. 前川 平: 京都大学における細胞治療・再生治療開発への挑戦—概論—. 細胞育成学連続講演会2011.(京都市) 平成23年10月5日(2011)
 8. Munaka T, Kanai M, Abe H, Ashihara E, Kimura S, Maekawa T: A microfluidic device to mimic the bone marrow environment: real-time observation of the leukemic cell behavior.15th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences. (Seattle, Washington, USA) (October 2-6, 2011)
 9. Shimazu Y, Hishizawa M, Chonabayashi K, Mori M, Kondo T, Ohmori K, Tanaka R, Maekawa T, Takaori-Kondo A: A new BCR/ABL-positive megakaryoblastic cell line resistant to both imatinib and dasatinib. 第73回日本血液学会学術集会(名古屋) 平成23年10月14日(2011)
 10. Yamamoto M, Kuroda J, Ashihara E, Nagoshi H, Kobayashi T, Matsumoto Y, Sasaki N, Shimura Y, Kiyota M, Nakayama R, Uoshima N, Kobayashi Y, Taki T, Horiike S, Maekawa T, Taniwaki M: Galectin-3 induced by leukemia microenvironment promotes drug resistance and BM lodgment in CML.第73回日本血液学会学術集会(名古屋) 平成23年10月15日(2011)
 11. Tauchi T, Okabe S, Kimura S, Ashihara E, Maekawa T, Ohyashiki K: Combined effects of the hedgehog inhibitor LDE225 and nilotinib in a random mutagenesis screen.第73回日本血液学会学術集会(名古屋国際会議場) 平成23年10月15日(2011)
 12. Hayashi Y, Hirai H, Kamio N, Yao H, Satake S, Nagao R, Miura Y, Ashihara E, Maekawa T: Involvement of C/EBP β in BCR/ABL-dependent leukemogenesis.第73回日本血液学会学術集会(名古屋) 平成23年10月15日(2011).
 13. Kunitomi A, Kotani S, Ukyo N, Tanaka R, Maekawa T, Nohgawa M: Cord blood transplantation for T315I-mutated blastic-phase chronic myeloid leukemia.第73回日本血液学会学術集会(名古屋) 平成23年10月15日(2011).
 14. Yao H, Ashihara E, Nagao R, Hayashi Y, Miura Y, Hirai H, Maekawa T: AV-65 inhibited the growth of myeloma cells by enhancing β -TrCP-mediated β -catenin ubiquitination.第73回日本血液学会学術集会(名古屋) 平成23年10月15日(2011)
 15. 万木紀美子、平位秀世、丹羽紀実、竹川良子、菱田理恵、三浦康生、吉澤 淳、芦原英司、上本伸二、前川 平: 肝臓移植後のB-cell mediated GVHD症例の検討. 第55回日本輸血・細胞治療学会近畿支部総会(西宮市) 平成23年11月26日(2011).
 16. 前川 平: 血液がんにおける低酸素状態を標的と下薬剤の開発—慢性骨髄性白血病を例にあげて—. 第32回日本臨床薬理学

会年会（浜松）、シンポジウム 16 「抗がん薬開発・臨床試験の最前線」 平成 23 年 12 月 2 日 (2011)

17. Hayashi Y, Hirai H, Yao H, Yoshioka S, Satake S, Kamio N, Miura Y, Ashihara E, Fujiyama Y, Tenen DG, Maekawa T: BCR/ABL-Mediated Myeloid Expansion Is Promoted by C/EBP β , a Regulator of Emergency Granulopoiesis. 53rd ASH Annual Meeting and Exposition, San Diego, US, December 11-13, 2011.
18. Yao H, Miura Y, Yoshioka S, Hayashi Y, Hirai H, Maekawa T: Parathyroid Hormone Stimulates Human Mesenchymal Stem Cells to Enhance the Expansion of Hematopoietic Stem Cells. 53rd ASH Annual Meeting and Exposition, San Diego, US, December 11-13, 2011.

H: 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
分担研究報告書

分担研究課題：再生医療促進のための高度教育システム構築に関する研究

分担研究者 青山朋樹 京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻 准教授

研究要旨

再生医療を促進するためには、現状の法制度、技術、市場動向、ニーズなどの専門的な知識を有する人材の養成が不可欠である。そこで本研究においては段階的就学方式を用いて、高度教育をおこなう教育システムを構築し、その有用性をアンケート、レポート、討論、プレゼンテーション実施によって判定した。その結果、細胞育成学総論、実践論、実地講習を履修した学生は英国エジンバラ大学で開催されたシンポジウムでプレゼンテーション、討論が可能になるなど、高度の教育効果が認められた。これらのことから再生医療を促進するための高度教育システムは有効であり、再生医療を促進する可能性が示唆された。

A：研究目的

再生医療を担う人材を育成するためには高度な教育システムを構築する必要がある。本研究においては高度教育システムを構築する事を目的とする。

B：研究方法

人材育成プログラムを以下の三段階に分け、ステップアップ方式で教育プログラムを構築した。

- ① 細胞育成学総論（系統講義）
 - ② 細胞育成学実践論（実習）
 - ③ 実地講習（再生医療現場見学＋討論）
- それぞれにおいてアンケートおよびレポートを作成し、その有効性を判定した。

C：研究結果

① 細胞育成学総論

計 14 回の系統講義を実施した。公開講演としたため、講演会の受講者はのべ 352

名であった。アンケートの結果、学生にも理解しやすく、好奇心を刺激される内容であったことが明らかになった。しかしながら「将来の進路（就職）に役立つ知識を得ることができたか」という問いに対して 31%があまり役に立ってないとの回答があり、今後の工夫が必要と考えられた。

② 細胞育成学実践論

細胞育成学総論を履修した 8 名を対象に 2012 年 1 月 23、25、27 日に実習を実施した。細胞培養法、品質評価法、セルプロセッシングセンターの運用法を理論、実習し、レポート、アンケートを行った。

アンケートの結果、多くの内容で有効であったという回答が得られたが、「実習によって細胞治療の概要がイメージできたか」という問いに対して、どちらともいえないと回答した者が 1 名あり、もう少し工夫が必要と考えられた。

③ 実地講習

実地講習は細胞育成学総論、実践論履修者を対象に英国エジンバラ大学および神戸先端医療振興財団を訪問して実施した。

<英国エジンバラ大学医学研究評議会再生医学研究所及び産業クラスター訪問>

2010年度の細胞育成学履修者1名、2011年度の細胞育成学履修者1名を京都大学物質一細胞統合システムが企画したエジンバラ大学訪問に随行させ、見学、プレゼンテーション、討論会参加を行った。

2011年7月25日 英国エジンバラ大学医学研究評議会再生医学研究所・京都大学物質一細胞統合システム合同学術シンポジウム参加

7月26日 スコットランド幹細胞企業・京都大学物質一細胞統合システム合同シンポジウム参加およびプレゼンテーション

7月27日 Stem Cells for Safer Medicines 訪問およびプレゼンテーション

7月26、27日には Bone Marrow MSC Separation Device に関するプレゼンテーションを行い、技術的、法制上の問題について意見を交換した。

<神戸先端医療振興財団施設見学と討論会>

2012年2月8日に細胞育成学総論、実践論を履修した大学院生、学部学生、京都大学医学部附属病院分子細胞治療センター(CCMT)、京都大学 iPS 細胞研究所 Facility for iPS Cell Therapy (FiT)、iPS アカデミアジャパン (合計29名)で

神戸先端医療振興財団施設を訪問し、討論会を行った。討論会のテーマは設定価格の妥当性、再生医療促進のためのスキームについての討論を行った。

参加した学生にはレポートを実施し、より再生医療への習熟が示唆される結果を得ることができた。

D: 考察

これまで再生医療の教育システムは実施施設において独自の教育システムあるいは学会主導でワークショップ形式で開催されたものが多く、体系化された教育システムは存在していなかった。今回のシステムにおいては三段階の段階的就学方式を行う事で、実施施設のメンバーとの討論、企業とのシンポジウムにおけるプレゼンテーションなどが可能になった。これは単なる学会発表を行うというようなものではなく、現状の再生医療の法規制、市場動向、ニーズを十分に理解していなければできないことであり、より高度の知識を要求される。今回構築した高度教育システムは斬新なだけでなく、今後の再生医療を促進する最適なモデルケースになりうると考えられる。

E: 結論

再生医療を担う人材育成の段階的就学システムは極めて有用であり、今後の再生医療を促進できる可能性が示唆された。

F: 健康危険情報

なし

G: 研究発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1. 論文発表

- 1) Ota M, Neo M, Aoyama T, Ishizaki T, Fujibayashi S, Takemoto M, Nakayama T, Nakamura T. Impact of the O-C2 angle on the oropharyngeal space in normal subjects. Spine (Phila Pa 1976). 2011 May 15;36(11):E720-6.
- 2) Yamada M, Aoyama T, Arai H, Nagai K, Tanaka B, Uemura K, Mori S, Ichihashi N. Dual-task walk is a reliable predictor of falls in robust elderly adults. J Am Geriatr Soc. 2011 Jan;59(1):163-4.
- 3) Yamada M, Aoyama T, Nakamura M, Tanaka B, Nagai K, Tatematsu N, Uemura K, Nakamura T, Tsuboyama T, Ichihashi N. The Reliability and Preliminary Validity of Game-Based Fall Risk Assessment in Community-Dwelling Older Adults. Geriatr Nurs. 2011 May-Jun;32(3):188-94.
- 4) 永井宏達、山田実、上村一貴、森周平、青山朋樹、市橋則明、坪山直生. 姿勢制御エクササイズの反復が足関節における筋の同時活動に及ぼす影響. 理学療法学 2011, 38(2), 84-89.
- 5) Yamada M, Tanaka H, Mori S, Nagai K, Uemura K, Tanaka B, Aoyama T, Ichihashi N. Fallers choose an early transfer gaze strategy during obstacle avoidance under dual-task condition. Aging Clin Exp Res. 2011 Aug;23(4):316-9.
- 6) 青山朋樹、笠井泰成、上田路子、井沼俊明、高橋稔、海平和男、山田実、戸口田淳也、前川平. 再生医療に用いる生体由来物搬送容器ユニットの開発. BIOINDUSTRY 2011, 28(5), 29-34.
- 7) Furu M, Kajita Y, Nagayama S, Ishibe T, Shima Y, Nishijo K, Uejima D, Takahashi R, Aoyama T, Nakayama T, Nakamura T, Nakashima Y, Ikegawa M, Imoto S, Katagiri T, Nakamura Y, Toguchida J. Identification of AFAP1L1 as a prognostic marker for spindle cell sarcomas. Oncogene. 2011 Sep 22;30(38):4015-25.
- 8) Uejima D, Nishijo K, Kajita Y, Ishibe T, Aoyama T, Kageyama S, Iwaki H, Nakamura T, Iida H, Yoshiki T, Toguchida J. Involvement of cancer biomarker c7orf24 in the growth of human osteosarcoma. Anticancer Res. 2011 Apr;31(4):1297-305.
- 9) Nagai K, Yamada M, Uemura K, Tanaka B, Mori S, Yamada Y, Aoyama T, Ichihashi N, Tsuboyama T. Effects of the fear of falling on muscular coactivation during walking. Aging Clin Exp Res. 2011 May 23. [Epub ahead of print]
- 10) Yamada M, Aoyama T, Okamoto K, Nagai K, Tanaka B, Takemura T. Using a Smartphone while walking: a measure of dual-tasking ability as a falls risk assessment tool. Age Ageing. 2011 Jul;40(4):516-9.
- 11) 青山朋樹、笠井泰成、上田路子、前川平、中村孝志、戸口田淳也. 軟治性骨壊死疾患に対する間葉系幹細胞を用いた臨床

- 試験 臨床薬理 2011;42(3):137-8.
- 12) 青山朋樹、前川平、中村孝志、戸口田淳也. 間葉系幹細胞を用いた骨壊死治療. オルソタオムズ 2011; 5(3):2.
- 13) Yamada M, Arai H, Uemura K, Mori S, Nagai K, Tanaka B, Terasaki Y, Iguchi M, Aoyama T. Effect of resistance training on physical performance and fear of falling in elderly with different levels of physical well-being. Age Ageing. 2011 Sep;40(5):637-41.
- 14) Yamada M, Higuchi T, Tanaka B, Nagai K, Uemura K, Aoyama T, Ichihashi N. Measurements of Stepping Accuracy in a Multitarget Stepping Task as a Potential Indicator of Fall Risk in Elderly Individuals. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2011 Sep;66(9):994-1000.
- 15) Yamada M, Tanaka B, Nagai K, Aoyama T, Ichihashi N. Rhythmic stepping exercise under cognitive conditions improves fall risk factors in community-dwelling older adults: preliminary results of a cluster-randomized controlled trial. Aging Ment Health. 2011 Jul 1;15(5):647-53.
- 16) Yamada M, Higuchi T, Mori S, Uemura K, Nagai K, Aoyama T, Ichihashi N. Maladaptive turning and gaze behavior induces impaired stepping on multiple footfall targets during gait in older individuals who are at high risk of falling. Arch Gerontol Geriatr. 2012 Mar;54(2):e102-8.
- 17) Mitsui H, Aoyama T, Furu M, Ito K, Jin Y, Maruyama T, Kanaji T, Fujimura S, Sugihara H, Nishiura A, Otsuka T, Nakamura T, Toguchida J. Prostaglandin E2 receptor type 2-selective agonist prevents the degeneration of articular cartilage in rabbit knees with traumatic instability. Arthritis Res Ther. 2011 Sep 14;13(5):R146.
- 18) 青山朋樹. 骨壊死の治療に間葉系幹細胞はどこまで有効か. 整形外科 62(13):1394, 2011.
- 19) Yamada M, Aoyama T, Hikita Y, Takamura M, Tanaka Y, Kajiwara Y, Nagai K, Uemura K, Mori S, Tanaka B. Effects of a DVD-based seated dual-task stepping exercise on the fall risk factors among community-dwelling elderly adults. Telemed J E Health. 2011 Dec;17(10):768-72.
- 20) Yamada M, Uemura K, Mori S, Nagai K, Uehara T, Arai H, Aoyama T. Faster decline of physical performance in older adults with higher levels of baseline locomotive function. Geriatr Gerontol Int. 2011 Oct 6. doi: 10.1111/j.1447-0594.2011.00757.x. [Epub ahead of print]
- 21) Yamada M, Aoyama T, Arai H, Nagai K, Tanaka B, Uemura K, Mori S, Ichihashi N. Complex obstacle negotiation exercise can prevent falls in community-dwelling elderly Japanese aged 75 years and older. Geriatr Gerontol Int. 2011 Dec 28. doi

- 22) 戸口田淳也、青山朋樹、後藤公志、柿木良介、笠井泰成. 大腿骨頭無腐性壊死症に対する細胞治療. 日本臨床 69(12), 2225-30, 2011.
- 23) Yamada M, Aoyama T, Mori S, Nishiguchi S, Okamoto K, Ito T, Muto S, Ishihara T, Yoshitomi H, Ito H. Objective assessment of abnormal gait in patients with rheumatoid arthritis using a smartphone. Rheumatol Int. 2011 Dec 23
- 24) Nishiguchi S, Yamada M, Nagai K, Mori S, Kajiwara Y, Sonoda T, Yoshimura K, Yoshitomi H, Ito H, Okamoto K, Ito T, Muto S, Ishihara T, Aoyama T. Reliability and Validity of Gait Analysis by Android-Based Smartphone. Telemed J E Health. 2012 Mar 8. [Epub ahead of print]
2. 学会発表
1. 土本浩司、三浦美樹子、青山朋樹、伊藤明良、橋本幸次郎、小倉祥子、三井裕人、石橋誠、黒木裕志. フーリエ変換赤外分光光度計による半月板の解析. 第24回日本軟骨代謝学会. 2011. 3. 4-5. 福岡市
 2. 伊藤明良、三浦美樹子、青山朋樹、土本浩司、橋本幸次郎、小倉祥子、三井裕人、石橋誠、黒木裕志. 関節軟骨に対する低出力超音波の即時効果. 第24回日本軟骨代謝学会. 2011. 3. 4-5. 福岡市
 3. 三井裕人、青山朋樹、小林恭介、早川和男、笠原崇、伊藤錦哉、布留守敏、丸山隆幸、金治敏也、藤村心成、杉原光、大塚隆信、中村孝志、戸口田淳也. ウサギ外傷性軟骨変性モデルを用いたプロスタグランジンE2 EP2受容体特異的作動薬の検証. 第24回日本軟骨代謝学会. 2011. 3. 4-5. 福岡市
 4. Mikiko Kobayashi-Miura, Takashi Miura, Yoshimi Yamaguchi, Tsuyoshi Tanabe, Tomoki Aoyama, Akira Ito, Hiroki Amano, Shinji Imade, Yuji Uchio, Yasuyuki Fujita. Changing mechanical specificity of cartilage matrix between fetus and newborn animals. 44rd Annual Meeting for the Japanese Society of Developmental Biologists Jointly Sponsored by the Asia-Pacific Developmental Biology Network, May 18-21, 2011, Okinawa, Japan.
 5. 太田雅人、根尾昌志、青山朋樹、石崎達郎、藤林俊介、竹本 充、中山健夫、中村孝志. OC2 アライメントが口咽頭気道径に及ぼす影響-健常被検者における分析-. 第84回日本整形外科学会学術総会. 2011. 5. 12-15. 横浜市
 6. 山田実、樋口貴広、永井宏達、上村一貴、森周平、田中武一、青山朋樹、市橋則明. 転倒高齢者と非転倒高齢者では足元の注意要求課題時に異なる視線行動を呈する. 一実験研究と6ヶ月間の介入研究による検証一. 第46回日本理学療法学会. 2011. 5. 27-29. 宮崎市
 7. 森周平、山田実、青山朋樹、永井宏達、

- 田中武一、上村一貴、梶原由布、高村ますみ、田仲陽子、疋田雄紀、市橋則明。転倒リスクとしての転倒恐怖感の欠如一地域在住高齢者に於ける身体機能と転倒恐怖感に関する検討一。第46回日本理学療法学会。2011.5.27-29.宮崎市
8. 永井宏達、山田実、田中武一、上村一貴、森周平、山田陽介、青山朋樹、市橋 則明、坪山直生。姿勢制御エクササイズが高齢者における筋の同時活動に及ぼす影響一無作為化比較対象試験一。第46回日本理学療法学会。2011.5.27-29.宮崎市
9. 紙谷司、上村一貴、山田実、青山朋樹、岡田剛。高齢者の安全確認行為と事故発生の関連性一歩行シミュレーターを用いた道路横断行為の分析一。第46回日本理学療法学会。2011.5.27-29.宮崎市
10. 田仲陽子、前田祐子、疋田雄紀、高村ますみ、梶原由布、永井宏達、上村一貴、森 周平、田中武一、山田実、青山朋樹。転倒危険箇所に対する注意喚起のための掲示の効果一グラウンディッドセオリーアプローチによる質的考察一。第46回日本理学療法学会。2011.5.27-29.宮崎市
11. 疋田雄紀、上村一貴、高村ますみ、梶原由布、田仲陽子、永井宏達、森周平、田中武一、山田実、青山朋樹。高齢者の転倒予防のためのエクササイズビデオの開発一高齢者一医療福祉スタッフ間の要望に着目して一。第46回日本理学療法学会。2011.5.27-29.宮崎市
12. 梶原由布、永井宏達、米盛由以子、田仲陽子、疋田雄紀、高村ますみ、上村一貴、森周平、田中武一、山田実、青山朋樹、菅沼信彦。妊娠に伴い発生する腰背部から骨盤周囲の疼痛の実態調査。第46回日本理学療法学会。2011.5.27-29.宮崎市
13. 伊藤明良、三浦美樹子、青山朋樹、土本浩司、橋本幸次郎、小倉祥子、三井裕人、石橋誠、黒木裕士。関節軟骨に対する低出力超音波パルスの即時効果。第46回日本理学療法学会。2011.5.27-29.宮崎市
14. 橋本幸次郎、三井裕人、青山朋樹、三浦美樹子、土本浩司、伊藤明良、小倉祥子、黒木裕士。膝前十字靭帯損傷ラットモデルにおける二次元動作解析を用いた変形性膝関節症発症シミュレーションシステムの構築。第46回日本理学療法学会。2011.5.27-29.宮崎市
15. 山田実、武地一、荒井秀典、青山朋樹、市橋則明。公共交通機関の利用の可否には運動機能が関与している。第53回日本老年医学会学術集会。2011.6.15-17.東京都
16. Akira Ito, Tomoki Aoyama, Hiroto Mitsui, Makoto Ishibashi, Shoki Yamaguchi, Xiang Kai Zhang, Hiroshi Kuroki, Low-intensity pulsed

- ultrasound downregulates the messenger RNA expression of the matrix metalloproteinases on an articular cartilage explants model. 2011 World Congress on Osteoarthritis, September 15-18, 2011, San Diego, CA.
17. Hiroshi Kuroki, Kouji Tsuchimoto, Mikiko Kobayashi-Miura, Tomoki Aoyama, Akira Ito, Koujiro Hshimoto, Makoto Ishibashi, Shoki Yamaguchi, Xiang Kai Zhang. Analysis of meniscus using fourier transform infrared imaging spectroscopy. 2011 World Congress on Osteoarthritis, September 15-18, 2011, San Diego, CA. _
18. 青山朋樹、梶原由布、米盛由以子、菅沼信彦. 妊婦における腰痛. 第52回日本母性衛生学会総会. シンポジウム 2011. 9. 29-30. 京都市
19. 山田実、武地一、青山朋樹、荒井秀典. 軽度認知機能低下者における納委縮と転倒・運動機能・認知機能との関連. 転倒予防研究会第8回研究集会. 2011. 10. 2. 東京都
20. 西口周、山田実、永井宏達、森周平、梶原由布、藪田拓也、吉村和也、武藤伸洋、伊藤達明、石原達也、青山朋樹. 新しい歩行解析機器としてのスマートフォンの可能性—歩行指標の妥当性の検討—転倒予防研究会第8回研究集会. 2011. 10. 2. 東京都
21. 青山朋樹 関節軟骨の生物学的特性をふまえた新規OA治療薬(軟骨再生)の開発コンセプト. 技術協会セミナー 2011. 11. 25. 東京都
22. 森周平、山田実、永井宏達、青山朋樹. 転倒リスクとしての転倒恐怖感の欠如～地域在住高齢者に於ける身体機能と転倒恐怖感に関する検討～ 第13回日本健康支援学会年次学術集会. 2012. 2. 18-29. つくば市
23. 伊藤明良、山口将希、張 項凱、青山朋樹、秋山治彦、黒木裕士. IL-1 β により惹起されたMMP13 mRNA発現亢進に対する低出力超音波パルスの即時的効果. 第25回日本軟骨代謝学会. 2012. 3. 9-10. 名古屋市
24. 藤岡瑠音、青山朋樹、高桑徹也. 免疫組織化学的手法を用いた関節軟骨最表層の観察. 第25回日本軟骨代謝学会. 2012. 3. 9-10. 名古屋市
- H: 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案特許
なし