

201113009B

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21年度～23年度 総合研究報告書

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21年度～23年度 総合研究報告書

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

本報告書は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」のひとつである、「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)研究班における平成21年度から平成23年度までの研究成果をまとめたものである。

再生医療は、人体の失われた機能や組織を再構築するための新しい治療として注目を集めている。とくに、2006年に京都大学の山中伸哉らにより作製された人工多能性幹細胞(induced Pluripotent Stem Cell, iPS)の出現するにおよび、それまで倫理的側面から研究や臨床開発の進捗が遅れていた胎性幹細胞(Embryonic Stem Cell, ES細胞)のもつ障碍あるいは欠点を克服できるものとして、再生治療の開発にはきわめて大きな期待が寄せられている。脊髄損傷や色素性網膜変性症、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症等といった従来治療法の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早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。

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いるところである。基礎研究の成果をもとに開発された最新の技術を臨床の現場で活かすには「治験」という大きなハードルを超えなければならない。新しい医療技術が開発され、それが一刻も早く臨床で応用されることを願う一方で、再生医療の安全性を確保し高い品質を維持していく管理体制を構築することが肝要である。

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、きわめて非効率的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している。

細胞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。医薬品と同等の高品質な細胞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、細胞プロセッシングそのものも医療行為に直結するがゆえに、細胞治療や再生治療開発にかかわるものは、MD、PhD、テクニシャンなどを問わず、確固とした倫理観と Good Clinical Practice (GCP) の知識を併せ持つことが肝要である。

上述したように、わが国でも様々な細胞や iPS 細胞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。

以上の様な観点から、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など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。

本研究課題において構築してきたシステムを京都大学医学研究科人間科学専攻において今後も継続するだけでなく、将来的には医学部学生や大学院生、工学部、農学部、薬学部など他学部にも広げ、「京都大学 研究科横断型教育プログラム」として、さらには全国展開型のプログラムとして発展してゆくことを願っている。本報告書がそのための資料として活用されれば望外の喜びである。

平成 24 年 5 月 主任研究者 前川 平

目 次

I. 研究組織	1
II. 総合研究報告	
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. 細胞培養士育成学コース系講義プログラム関連資料	27
1. 細胞育成学実践論 シラバス	
2. 細胞育成学連続講演会プログラム・講義風景	
3. 臨床検査展開学演習 シラバス・実習風景	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	
V. 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

総括研究者： 前川 平
(京都大学医学部附属病院 教授)

研究要旨

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。

細胞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つつある。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。医薬品と同等の高品質な細胞プロセッシングを達成するためには Good Manufacturing Practice (GMP) はもちろんのこと、細胞プロセッシングそのものも医療行為に直結するが故に、細胞治療や再生治療開発にかかわるものは、MD、PhD、テクニシャン等を問わず、確固とした倫理観と Good Clinical Practice (GCP)の知識を併せ持つことが肝要である。

わが国でも様々な細胞やiPS細胞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。

平成21年度からの3年間、スーパー特区の利点を活用すべく、その援助を受けて本研究で実施した学内公開講座や実習では、参加した学部学生や大学院生だけでなく、関連する臨床研究開発者からも大きな反響が得られた。加えて、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行った。本研究は人材育成システムのプロトタイプを示し、特定の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、ひいてはわが国の先端的細胞治療や再生治療の開発に資すると思われる。

A: 研究目的

細胞治療や再生治療の確立に向けて多くの努力がなされてきたにもかかわらず、わが国のみならず欧米でさえも、細胞治療や再生治療の確立と言った観点から臨床応用の目処がついているものはまだ少ないと言わざるを得ない。これは、治療用ヒト細胞を製造する細胞プロセッシングセンター (Cell Processing Center, CPC) などの施設面の未整備、さらに臨床応用を推進させる国家戦略としての規制 (レギュレーション) を含めた審査体制の在り方の未成熟さや、ベンチャー企業への支援が非力なためばかりではなく、優れたあたらしい治療法を生み出すための基礎研究、すなわち生命のもととなる幹細胞の発生、プログラミングおよびその分化制御といったメカニズムが実のところはまだ十分に解明されていないことにも起因しているのではなかろうか。未来型の細胞治療や再生治療が大きく発展して行くためには、「ヒト幹細胞を用いた臨床研究に関する指針」をはじめとしてようやく整備され、見直されてきたハード (設備) およびソフト (規制) に関するインフラストラクチャーと同時に、この生命科学の根源的な命題に対するブレークスルーが必要不可欠である。言い換えれば、細胞治療や再生治療と言った分野は、その基礎研究成果が臨床応用に直結しやすいきわめてエキサイティングなアプライド・サイエンスである。

従来治療法の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いることである。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など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のそれを凌駕する。本研究は人材育成システムのプロトタイプを示し、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すことを目的とするものである。

B: 研究方法

細胞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細胞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細胞プロセッシングを達成するためには Good Manufacturing Practice(GMP)はもちろんのことであるが、細胞プロセッシングを用いて臨床開発を行おうとする研究者や医師も、新規医療開発に必要な Good Clinical Practice(GCP)の知識を併せ持つ事が不可欠である。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り、細胞搬送システムの構築も合わせて開発を試みた(総括研究 前川 平)。

以上のことを鑑み、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教育プログラムを通して、安全で高品質な細胞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し、再生医療を推進・加速するために、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(分担研究 青山朋樹、笠井泰成)
- ii) 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。

□ 細胞育成学総論 (系統講義)

□ 細胞育成学実践論 (実習)

□ 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(分担研究 青山 朋樹)。

iii) 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、組織学的検査法など)とそのバリデーション方法の確立(分担研究 伊吹 謙太郎、高桑 徹也)：

具体的には CD4 陽性 T 細胞の株化細胞である MT-4 細胞に HIV の近縁のウイルスであるサル免疫不全ウイルス(SIV)を M.O.I. (multiplicity of infection) 1 で感染させ、48 時間培養したものをウイルス感染細胞とした。細胞への電位印加には定電圧・電流電源装置(AE-8750、ATTO、東京)を用い、デジタルオシロスコープ(Picoscope 20MHz、秋月電気、東京)で印加電圧を確認し定電圧環境を維持した。電位を印加する作用極には酸化インジウム(indium-tin oxide、ITO)線を、対極には白金線を用いた。参照極には銀/塩化銀線を使用した。細胞数を調整したウイルス感染・非感染 MT-4 細胞を 1.5ml チューブに 1ml ずつ入れ、上記の電極をセットし 5V ~10V の範囲の定電圧を 1 ~15 分間で一定時間印加した。電位印加後の細胞は生・死細

胞を 10^3 個以上カウントし細胞傷害率を算出した。細胞の形態異常の解析はフローサイトメーター (FACScant II Flowcytometer、BD Bioscience、米国)を用いた。

iv) 細胞プロセッシングに係わる人材の育成の一環として、平成 21 年度から京都大学医学部人間健康科学系専攻を卒業した修士課程の学生を対象として、CPC の運営管理に必要なとされる基礎的な知識と関連する臨床研究についての講座を開設し、人材育成を目的とした研修を開始した (分担研究 青山朋樹、笠井泰成)。

具体的には再生医療や細胞治療に係わる規制について、国内だけでなく欧米の規制についても調査を行い、CPC の運営管理を充実させるための施設基準や運用基準などに関する運用基準の草案を策定する。更に策定した運用基準の草案を元に CPC 間の相互監査や自己点検を行い、草案の実用性を高めていくことを計画した。

v) 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 (分担研究 青山朋樹、笠井泰成)。

vi) 作成した教育図書を on the job training (OJT)を実施しながら検証することを計画した (分担研究 川真田 伸)。

C: 研究結果

i) 平成 21 年度 (8 回)、平成 22 年度 (14 回)、平成 23 年度 (14 回)にわたり、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。また今年度からは、細胞培養やその品質管理に関する実習も実施し、8 名の学生が参加した (主任研究者 前川 平、および分担研究者全員ほか)。

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ており、最終年度である平成 23 年度における主要な研究テーマとした (分担研究 青山朋樹、笠井泰成、川真田 伸)。

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した(分担研究 青山朋樹、笠井 泰成)。

- 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(分担研究 伊吹 謙太郎、高桑 徹也)。
- 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(分担研究 青山朋樹、笠井 泰成)。

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。平成 22 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。次年度の平成 23 年度は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。我々はこのセルブ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 遺伝子重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。最終年度である平成23年度には、さらに実習を充実させるなど、人材育成を進めていくために必要な環境の整備を行った。

今後も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すべく、本研究課題において構築してきたシステムを京都大学医学研究科人間科学専攻において継続するだけでなく、将来的には医学部学生や大学院生、工学部、農学部、薬学部など他学部にも広げてゆきたい。実際、「京都大学 研究科横断型教育プログラム」として、さらには全国展開型のプログラムとして発展させてゆくべく

模索中である。

F: 健康危険情報

特記することなし。

G: 研究発表

【2009年】

(論文発表)

1. Yuasa, T., Sato, K., Ashihara, E., Takeuchi, M., Tsuchiya, N., Habuchi, T., Maekawa, T., Kimura, S.: Intravesical administration of $\gamma\delta$ T cells successfully prevents the growth of bladder cancer in the murine model. *Cancer Immunol Immunotherapy*, 58(4):493-502, 2009.
2. Koto, K., Horie, N., Kimura, S., Murata, H., Sakabe, T., Matsui, T., Koto, K., Watanabe, M., Adachi, S., Maekawa, T., Fushiki, S., Kubo, T.: Clinical relevant dose of zoledronic acid inhibits spontaneous lung metastasis in a murine osteosarcoma model. *Cancer Lett*, 274(2):271-278, 2009.
3. Ashihara, E., Kawata, E., Nakagawa, Y., Shimazaki, C., Kuroda, J., Tanaka, R., Yokota, A., Murotani, Y., Takeuchi, M., Kamitsuji, Y., Inaba, T., Taniwaki, M., Kimura, S., Maekawa, T.: β -catenin siRNA successfully suppressed progression of multiple myeloma in a mouse model. *Clin Cancer Res*, 15(8):2731-2738, 2009.
4. Matsumoto, S., Tanaka, F., Sato, K., Kimura, S., Maekawa, T., Hasegawa, S., Wada, H.: Monitoring with a non-invasive bioluminescentin vivoimaging system of pleural metastasis

- of lung carcinoma. *Lung Cancer*, 66(1):75-9, 2009.
5. Tsubakimoto, Y., Yamada, H., Yokoi, H., Takata, H., Kawahito, H., Matsui, A., Urano, N., Nozawa, Y., Hirai, H., Imanishi, J., Ashihara, E., Maekawa, T., Takahashi, T., Okigaki, M., Matsubara, H.: Angiotensin AT1 receptor on bone marrow stem cells that regulates monocyte/macrophage lineage differentiation from hematopoietic stem. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 29(10):1529-1536, 2009.
 6. Kaido, T., Egawa, H., Tsuji, H., Ashihara, E., Maekawa, T., Uemoto, S.: In-hospital mortality in adult recipients of living donor liver transplantation: experience of 576 consecutive cases at a single center. *Liver Transpl* 15(11):1420-1425, 2009.
 7. Takeuchi, M., Kimura, S., Ashihara, E., Maekawa, T. : Dual BCR-ABL/LYN tyrosine kinase inhibitor, INNO-406. *Drug of the Future* 34(4), 261-269, 2009.
 8. 万木紀美子、前川 平 : IV. 血液製剤.
2) 輸血療法の実際. 総合臨床第 58 巻増刊号「今すぐに役立つ 輸液ガイドブック」、永井書店、大阪、58:390-398, 2009.
 9. 八尾尚幸、芦原英司、前川 平 : 支持療法一輸血・成分輸血、Epo, G-CSF など一. 特集「骨髄性白血病一病因・治療研究の進歩」、日本臨床 67(10):1951-1957, 2009.
 10. 八尾尚幸、前川 平 : 造血器腫瘍治療における輸血療法の適応は?. 特集「支持療法・輸血」. *EBM 血液疾患の治療* 2010-2011:493-497, 2009.
 11. Kitaori T, Ito H, Yoshitomi H, Aoyama T, Fujii T, Mimori T, Nakamura T: Severe erosive arthropathy requiring surgical treatments in systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol* 19, 431-436, 2009.
 12. 青山朋樹、戸口田淳也 : 間葉系幹細胞. 幹細胞の分化誘導と応用. 55-61, 2009.
 13. 青山朋樹、戸口田淳也、中村孝志 : 間葉系幹細胞を利用した大腿骨頭無腐性壊死の再生医療技術 幹細胞の分化誘導と応用. 262-267, 2009.
 14. Oji Y, Kitamura Y, Kamino E, Kitano A, Sawabata N, Inoue M, Mori M, Nakatsuka S, Sakaguchi N, Miyazaki K, Nakamura M, Fukuda I, Nakamura J, Tatsumi N, Takakuwa T, Nishida S, Shirakata T, Hosen N, Tsuboi A, Nezu R, Maeda H, Oka Y, Kawase I, Aozasa K, Okumura M, Miyoshi S, Sugiyama H. WT1 IgG antibody for early detection of nonsmall cell lung cancer and as its prognostic factor. *Int J Cancer*. 125(2):381-7, 2009.
 15. Takakuwa T, Miyauchi A, Aozasa K. Aberrant somatic hypermutations in thyroid lymphomas, *Leukemia Research* 33(5):649-54, 2009.
- ## 2. 学会発表
1. Maekawa, T.: Molecular target and cellular therapeutics developed in the department of transfusion medicine and cell therapy. *MD Anderson Cancer*

- Center & Kyoto Univ. Grad. School of Medicine International Symposium 2009 (Kyoto University Alumni Hall, Kyoto, Japan) (22nd March, 2009)
2. Ikeguchi R, Kakinoki R, Aoyama T, Goto K, Maekawa T, Nakamura T, Toguchida J: Clinical application of bone marrow stromal cells to avascular necrosis of the femoral head combined with vascularized iliac bone graft. American Society for Reconstructive Microsurgery, Annual scientific meeting (Maui, Hawaii, USA) (Jan. 12, 2009)
 3. 伊藤錦哉、青山朋樹、吹上謙一、大塚聖視、金 永輝、那須 輝、上田路子、笠井泰成、木村晋也、前川 平、小林明、吉田進也、大塚隆信、中村孝志、戸口田淳也. 骨髄間葉系幹細胞分離法デバイスの開発. 第 8 回 日本再生医療学会総会 (東京) 平成 21 年 3 月 6 日 (2009)
 4. 前川 平 : 細胞治療・再生治療とは一研究成果を患者さんに届けるために今何が必要かー(特別講演)臨床検査展開学細胞育成士養成プロジェクトセミナー「細胞治療の最先端とそれを支える細胞治療センターの役割」(京都) 平成 21 年 10 月 14 日(2009)
 5. 松岡玲子、片上幹子、笠井泰成、荻原英司、前川 平 : 細胞治療・再生治療の開発に必要な細胞プロセッシングセンターにおける課題.第 53 回日本輸血・細胞治療学会近畿支部総会 (京都) 平成 21 年 11 月 28 日 (2009)
 6. 片上幹子、松岡玲子、笠井泰成、荻原英司、前川 平 : 治療用ヒト細胞の品質管理に必要なエンドトキシン測定時の反応阻害軽減を目的とした前処理方法の検討.第 53 回日本輸血・細胞治療学会近畿支部総会 (京都) 平成 21 年 11 月 28 日(2009)
 7. 戸口田淳也、青山朋樹、中村孝志. 標準的評価法を目指した間葉系幹細胞のエピゲノム変異解析. 第 8 回日本再生医療学会総会 (東京) 平成 21 年 3 月 5 日-6 日 (2009)
 8. 青山朋樹、大塚聖視、布留守敏、伊藤錦哉、金 永輝、那須 輝、丸山隆幸、金治敏也、大塚隆信、中村孝志、戸口田淳也. プロスタグランジン E2 は EP2 受容体を介して In Vivo においても軟骨修復を促す. 第 22 回 日本軟骨代謝学会(名古屋) 平成 21 年 3 月 6 日-7 日 (2009)
 9. Yonghui Jin, Tomohisa Kato, Moritoshi Kato, Akira Nasu, Yoichiro Kajita, Hiroto Mitsui, Michiko Ueda, Tomoki Aoyama, Junya Toguchida : The effect of hypoxia on proliferation and differentiation properties of human bone marrow stromal cells. 7th Annual Meeting ISSCR . Barcelona, Spain. (2009.7.8-11)
 10. Akira Nasu, Tomohisa Kato, Sakura Tamaki, Kazuo Hayakawa, Hiroto Mitsui, Tomoki Aoyama, Kazutoshi Takahashi, Shinya Yamanaka, Junya Togichida : Reverse differentiation and redifferentiation of bone marrow stromal cells containing mesenchymal stem cells. 7th Annual Meeting ISSCR

- Barcelona, Spain. (2009.7.8-11)
11. 柿木良介、池口良輔、中山 憲、山川知之、青山朋樹、戸口田淳也、中村孝志：骨髄幹細胞移植した血管茎含有チューブでのイヌ尺骨神経30の架橋実験—自家神経移植との比較—。第24回日本整形外科学会基礎学術集会(横浜)平成21年11月5日-6日(2009)。
 12. 金 永輝、加藤友久、布留守敏、伊藤錦哉、那須 輝、上田路子、青山朋樹、中村孝志、戸口田淳也：骨髄間質細胞の増殖、分化に対する低酸素培養の効果。第24回日本整形外科学会基礎学術集会(横浜)平成21年11月5日-6日(2009)
 13. 那須 輝、加藤友久、玉置さくら、早川和男、青山朋樹、大塚隆信、中村孝志、戸口田淳也：間葉系幹細胞と人工多能性幹細胞由来間葉細胞の比較検討による間葉系分化機構の解析。第24回日本整形外科学会基礎学術集会(横浜)平成21年11月5日-6日(2009)
 14. 青山朋樹、岡本健、吹上謙一、大塚聖視、布留守敏、伊藤錦哉、金永輝、上田路子、長山聡、中山富高、中村孝志、戸口田淳也：Reversible down-regulation of cartilage-specific gene, chondromodulin-I, in mesenchymal cells and tissues by intrinsic histone modifiers, YY1 and p300. 第32回日本分子生物学会年会(横浜)平成21年12月9日-12日(2009)
 15. 青山朋樹、前川平、中村孝志、戸口田淳也：骨髄間葉系幹細胞を用いた骨壊死の治療。第1回京大病院 iPS細胞・再生医学研究会。(京都市)平成22年1月15日(2010)
 16. 青山朋樹、中村孝志、戸口田淳也：間葉系幹細胞を用いた臨床応用(シンポジウム)。第9回日本再生医療学会総会(広島市)平成22年3月18日-19日(2010)
 17. 青山朋樹：再生医療を促進する基盤作り—人材育成と機器開発—。第1回TRC定例報告会(京都市)。平成22年3月27日(2010)
 18. 丸山泰弘、高桑徹也、他：B-lymphoblastic lymphoma (B-LBL)を自然発症するSL/Khマウスにおける内因性レトロウイルスの特定。第6回日本病理学会カンファレンス(つくば市)平成21年7月31日(2009)。
 19. 金谷和哉、高桑徹也、他：SL/Khマウスにおけるプロウイルス挿入に伴う癌遺伝子Hras1の発現異常の解析。第6回日本病理学会カンファレンス(つくば市)平成21年7月31日(2009)。
 20. 高桑徹也、他：甲状腺リンパ腫におけるASHMの検討、第68回日本癌学会(横浜)平成21年10月1日(2009)
 21. 高桑徹也、青山朋樹、笠井泰成、前川平、他：細胞治療を担う医療人の育成—細胞育成士養成プロジェクト。産学連携シンポジウム(京都市)平成21年12月25日(2009)
 22. Ido E, Tada T, Iwamoto S, Ishimatsu M, Ibuki K.: A novel SHIV possessing

HIV-1-derived reverse transcriptase and integrase genes can persistently infect rhesus macaques and cause AIDS-like symptoms. Keystone Symposium, HIV Biology and Pathogenesis. (Santa fe, New Mexico, U.S.A.) (January 12 – 17, 2010.)

23. 松田健太、稲葉一寿、伊吹謙太郎、深澤嘉伯、松山めぐみ、齊藤尚紀、堀池麻里子、姫野 愛、速水正憲、五十嵐樹彦、三浦智行：新規 CCR5 指向性 SHIV の作製とアカゲザルへの順化、第 148 回日本獣医学学会学術集会（鳥取）平成 21 年 9 月 25–27 日（2009）

（その他）

資料：Kyoto University Technology Show Case New York 2009 チラシ

資料：Kyoto University Technology Show Case New York 2009 報告書

資料：新聞掲載記事

【2010 年】

（論文発表）

1. Kawata E, Ashihara E, Nakagawa Y, Kiuchi T, Ogura M, Yao H, Sakai K, Tanaka R, Nagao R, Yokota A, Takeuchi M, Kimura S, Hirai H, Maekawa T : A combination of a DNA-chimera siRNA against PLK-1 and zoledronic acid suppresses the growth of malignant mesothelioma cells in vitro. *Cancer Lett* 294: 245-253, 2010.
2. Takeuchi M, Kimura S, Kuroda J, Ashihara E, Kawatani M, Osada H, Umezawa K, Yasui E, Imoto M, Tsuruo T, Yokota A, Tanaka T, Nagao R, Nakahata T, Fujiyama Y, Maekawa T: Glyoxalase-I induction during hypoxia adaptation in Bcr-Abl positive leukaemic cells. *Cell Death Diff* 17:1211-1220, 2010.
3. Taniguchi K, Shimazaki C, Ochiai N, Maruya E, Akatsuka Y, Ashihara E, Maekawa T, Taniwaki M, Saji H: Modified ELISPOT assay may predict T-cell hyporesponsiveness to non-inherited maternal antigens. *Int J Lab Hematol*, 32(1PART.1):163-168,2010.
4. Ushiki T, Kizaka-Kondoh S, Ashihara E, Tanaka S, Masuko M, Hirai H, Kimura S, Aizawa Y, Maekawa T, Hiraoka M: Noninvasive tracking of donor cell homing by near-infrared fluorescence imaging shortly after bone marrow transplantation. *PLOS One*, 5:e11114, 1-12,2010.
5. Ito K, Aoyama T, Fukiage K, Otsuka S, Furu M, Jin Y, Nasu A, Ueda M, Kasai Y, Ashihara E, Kimura S, Maekawa T, Kobayashi A, Yoshida S, Niwa H, Otsuka T, Nakamura T, Toguchida J: Isolation of mesenchymal stem cells from bone marrow in the closed system using a new device made by non-woven fabrics. *Tissue Engineering* 16,81-91,2010.
6. Ohsaka A, Kikuta A, Ohto H, Ohara A, Ishida A, Osada K, Kimitamari A, Iwai A, Kai T, Maekawa T, Hoshi Y : Guidelines

- for safety management of granulocyte transfusion in Japan. *Int J Hematol* 91,201-208, 2010.
7. Yokota A, Kimura S, Tanaka R, Takeuchi M, Yao H, Sakai K, Nagao R, Kuroda J, Kamitsuji Y, Kawata E, Ashihara E, Maekawa T: Osteoclasts are involved in the maintenance of dormant leukemic cells. *Leuk Res* 34,793-799, 2010.
 8. Yokoi H, Yamada H, Tsubakimoto Y, Takata H, Kawahito H, Kishida S, Kato T, Matsui A, Hirai H, Ashihara E, Maekawa T, Iwai M, Horiuchi M, Ikeda K, Takahashi T, Okigaki M, Matsubara H: Bone marrow AT1 augments neointima formation by promoting mobilization of smooth muscle progenitors via platelet-derived SDF-1 α . *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 30,60-67,2010.
 9. Sekimoto M, Imanaka Y, Shirai T, Sasaki H, Komeno T, Lee J, Yoshihara K, Ashihara E, Maekawa T : Risk-adjusted assessment of incidence and quantity of blood use in acute-care hospitals in Japan: an analysis using administrative data. *Vox Sanguinis* 98 (4) 538-549,2010.
 10. Ashihara, E., Kawata, E., Maekawa, T.: Future prospect of RNA interference for cancer therapies. *Curr Drug Targets*. 11,345-360,2010.
 11. Takeuchi M, Kimura S, Kuroda J, Ashihara E, Kawatani M, Osada H, Umezawa K, Yasui E, Imoto M, Tsuruo T, Yokota A, Tanaka T, Nagao R, Nakahata T, Fujiyama Y, Maekawa T.: Glyoxalase-I induction during hypoxia adaptation in Bcr-Abl positive leukaemic cells. *Cell Death Diff* 17,1211-1220,2010.
 12. Ryu K, Murata H, Koto K, Horie N, Matsui T, Nishigaki Y, Sakabe T, Takeshita H, Itoi M, Kimura S, Ashihara E, Maekawa T, Fushiki S, Kubo T. : Combined effects of bisphosphonate and radiation on osteosarcoma cells. *Anticancer Research* 30 (7) 2713-2720,2010.
 13. Kamio N, Hirai H, Ashihara E, Tenen DG, Maekawa T, Imanishi J: Use of bicistronic vectors in combination with flow cytometry to screen for effective small interfering RNA target sequences. *Biochem Biophys Res Commun*. 393 (3) ,498-503,2010.
 14. Tanaka R, Squires MS, Kimura S, Yokota A, Nagao R, Yamauchi T, Takeuchi M, Yao H, Reule M, Smyth T, Lyons JF, Thompson NT, Ashihara E, Ottmann OG, Maekawa T . : Activity of the multitargeted kinase inhibitor, AT9283, in imatinib-resistant BCR-ABL-positive leukemic cells. *Blood* 116(12) 2089-2095, 2010.
 15. Hamaguchi M, Seno T, Yamamoto A, Kohno M, Kadoya M, Ishino H, Ashihara E, Kimura S, Tsubakimoto Y, Takata H, Yoshikawa T, Maekawa T, Kawahito Y.: Loxoprofen Sodium, a Non-Selective NSAID, Reduces Atherosclerosis in Mice by Reducing Inflammation. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*. 47,138-147, 2010.
 16. 村松裕子、木村晋也、一戸辰夫、芦原

- 英司、石川隆之、前川 平、内山 卓：
造血幹細胞移植における血縁ドナーの
ための専門外来。日本輸血・細胞治療
学会雑誌 56(1):68-71, 2010.
17. 務中達也、叶井正樹、木村晋也、芦原
英司、阿部浩久、庄司習一、前川 平：
細胞解析チップ—生体内のがん細胞の
挙動研究を目指して—。島津評論
66(3-4):141-149, 2010.
 18. 芦原英司、前川 平：悪性腫瘍に対す
るsiRNA療法。最新RNAと疾患研究2009。
第3章 RNA研究から臨床へ。中村義一
編。メディカルドゥ、大阪：pp139-146,
2010.
 19. Jin Y, Kato T, Furu M, Nasu A, Kajita
Y, Mitsui H, Ueda M, Aoyama T,
Nakayama T, Nakamura T, Toguchida
J: Mesenchymal stem cells cultured
under hypoxia escape from senescence
via down-regulation of p16 and
extracellular signal regulated kinase.
Biochem Biophys Res Commun.
391(3): 471-1476, 2010.
 20. Jin Y, Shima Y, Furu M, Aoyama T,
Nakamata T, Nakayama T, Nakamura
T, Toguchida J: Absence of
Oncogenic Mutations of RAS Family
Genes in Soft Tissue Sarcomas of 100
Japanese Patients. Anticancer Res
30(1):245-251,2010.
 21. Aoyama T, Okamoto T, Fukiage K,
Otsuka S, Furu M, Ito K, Jin Y, Ueda
M, Nagayama S, Nakayama T,
Nakamura T, Toguchida J: Histone
modifiers, YY1 and p300, regulate the
expression of cartilage-specific gene,
chondromodulin-I, in mesenchymal
stem cells. J Biol Chem 285 (39) :
29842-50, 2010.
 22. Yamada M, Tanaka B, Nagai K,
Aoyama T, Ichihashi N.:
Trail-Walking Exercise and Fall Risk
Factors in Community-Dwelling
Older Adults: Preliminary Results of a
Randomized Controlled Trial. J Am
GeriatrSoc.58, 1946-51, 2010.
 23. 青山朋樹、笠井泰成、上田路子、
前川 平、中村孝志、戸口田淳也：
大腿骨頭無腐性壊死症に対する自
己骨髄間葉系幹細胞を用いた臨床
試験：細胞調製の安全性管理体制
に関して。再生医療 9：25-31,
2010.
 24. 中村孝志（分担執筆：青山朋
樹）：臨床医学の展望 整形外科学
日本医事新報 4478:78-79, 2010.
 25. 青山朋樹：変形性股関節症に対
する再生治療。Medical
Rehabilitation 123:65-9, 2010.
 26. Tsuruyama T, Imai Y, Takeuchi H,
Hiratsuka T, Maruyama Y, Kanaya K,
Kaszynski R, Jin G, Okuno T, Ozeki
M, Nakamura T, Takakuwa T,
Manabe T, Tamaki K, Hiai H: Dual
retrovirus integration tagging:
identification of new signaling
molecules Fiz1 and Hipk2 that are
involved in the IL-7 signaling
pathway in B lymphomas. J Leukoc
Biol. 88(1),107-115,2010.
 27. Kaszynski RH, Akatsuka S, Hiratsuka
T, Jin G, Ozeki M, Okuno T,

- Nakamura T, Manabe T, Takakuwa T, Hiai H, Toyokuni S, Tamaki K, Tsuruyama T: A Quantitative trait locus responsible for inducing B-cell lymphoblastic lymphoma is a hotspot for microsatellite instability. *Cancer Sci* 101,800-805, 2010.
28. Inaba K, Fukazawa Y, Matsuda K, Himeno A, Matsuyama M, Ibuki K, Miura Y, Koyanagi Y, Nakajima A, Blumberg RS, Takahashi H, Hayami M, Igarashi T, Miura T: Small intestine CD4+ cell reduction and enteropathy in SHIV-KS661-infected rhesus macaques in presence of low viral load. *J Gen Virol* 91, 773-781, 2010.
29. Himeno A, Akagi T, Uto T, Wang X, Baba M, Ibuki K, Matsuyama M, Horiike M, Igarashi T, Miura T, Akashi M. Evaluation of the immune response and protective effects of rhesus macaques vaccinated with biodegradable nanoparticles carrying gp120 of human immunodeficiency virus. *Vaccine*. ;28(32):5377-5385, 2010.
30. Matsuda K, Inaba K, Fukazawa Y, Matsuyama M, Ibuki K, Horiike M, Saito N, Hayami M, Igarashi T, Miura T. In vivo analysis of a new R5 tropic SHIV generated from the highly pathogenic SHIV-KS661, a derivative of SHIV-89.6. *Virology*. 399(1):134-43, 2010.
31. 笠井泰成. 細胞プロセッシングセンター(CPC)における臨床検査技師の役割 - 細胞治療の臨床応用に向けて . *検査と技術* 38:1246-1249, 2010.
2. 学会発表
1. 万木紀美子、芦原英司、菱田理恵、丹羽紀実、平位秀世、前川 平：骨髄移植 後、ドナー由来のHLA抗体により血小板輸血不能となった一例. 第58回日本輸血・細胞治療学会総会（名古屋） 平成22年5月 28日（2010）
 2. 江川裕人、万木紀美子、菱田理恵、丹羽紀実、竹川良子、渡邊珠緒、辻博昭、平位秀世、芦原英司、前川 平、吉澤 淳、上本伸二：術前抗ドナー感作の問題点：肝移植とHLA抗体の臨床的意義. パネルディスカッション2「移植医療とHLA抗体／輸血療法. PD2-1」第58回日本輸血・細胞治療学会総会（名古屋） 平成22年5月 28日（2010）
 3. 前川 平：京都大学における生体肝移植時の輸血療法. パネルディスカッション2「移植医療とHLA抗体／輸血療法. PD2-3」第58回日本輸血・細胞治療学会総会（名古屋） 平成22年5月 28日（2010）
 4. 藤原晴美、竹下明裕、渡邊弘子、押田真知子、友田 豊、万木紀美子、星 順 隆、高橋孝喜、前川 平、大戸 齊：大学病院輸血部技師の教育への関与と重要性. 第58回日本輸血・細胞治療学会総会（名古屋） 平成22年5月 30日（2010）
 5. 青山朋樹、前川平、中村孝志、戸口田淳也. 骨髄間葉系幹細胞を用いた骨壊死の治療. 第1回 京大病院iPS

- 細胞・再生医学研究会. (京都市)平成22年1月15日 (2010)
6. 青山朋樹、中村孝志、戸口田淳也. 間葉系幹細胞を用いた臨床応用 (シンポジウム). 第9回 日本再生医療学会総会 (広島市) 平成22年3月18-19日 (2010)
 7. 青山朋樹. 再生医療を促進する基盤作り一人材育成と機器開発一. 第1回TRC定例報告会. (京都市) 平成22年3月27日 (2010)
 8. 青山朋樹、戸口田淳也. PGE2受容体特異的作動薬を用いた関節軟骨再生. シンポジウム 第28回日本骨代謝学会学術集会. (東京) 平成22年7月21-23日 (2010)
 9. 青山朋樹、戸口田淳也. 間葉系幹細胞を用いた難治性骨壊死疾患に対する臨床試験. 第17回 組織工学・再生医学ワークショップ. (神戸市) 平成22年9月18日 (2010)
 10. 青山朋樹、中村孝志、前川平、戸口田淳也. 間葉系幹細胞を用いた骨壊死治療. 第25回 日本整形外科学会基礎学術集会. パネルディスカッション (京都市) 平成22年10月14日 (2010).
 11. 三井裕人、青山朋樹、布留守敏、伊藤錦哉、笠原崇、早川和男、小林恭介、丸山隆幸、金治敏也、杉原光、藤村心成、大塚隆信、中村孝志、戸口田淳也. ウサギ変形性膝関節症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25回日本整形外科学会基礎学術集会. (京都市) 平成22年10月14日 (2010).
 12. 那須輝、加藤友久、玉置さくら、早川和男、三井裕人、青山朋樹、大塚隆信、中村孝志、戸口田淳也. 同一ドナーの異なる組織から樹立したiPS細胞の比較検討. 第25回 日本整形外科学会基礎学術集会. (京都市) 平成22年10月15日 (2010).
 13. 青山朋樹、中村孝志、前川平、戸口田淳也. 難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. 第31回日本臨床薬理学会年会. (京都市) 平成22年12月1日 (2010).
 14. 田中武一、山田実、永井宏達、青山朋樹. 高齢者の年齢別による歩行変動～65-98歳までの地域在住高齢者270名を対象とした横断研究～. 第12回日本健康支援学会. (福岡市) 平成23年2月18日-20日 (2011).
 15. 永井宏達、山田実、青山朋樹、坪山直生、田中武一. 二重課題に着目した新たなポピュレーションアプローチ「Step+」の開発. 第12回日本健康支援学会. (福岡市) 平成23年2月18日-20日 (2010)
 16. 山田実、青山朋樹、永井宏達、田中武一. 1年間のレジスタンストレーニングの筋量及び身体機能に対する改善効果～虚弱高齢者と非虚弱高齢者のトレーナビリティの比較～. 第12回日本健康支援学会. (福岡市) 平成23年2月18日 (2011)
 17. 高桑徹也 他: ヒト胚子MR画像からの3次元立体像の作成. 第50回先天異常学会 (兵庫) 平成22年7月8日-10日 (2010)
 18. 高桑徹夜 他: ヒト胚子の形態発生に