

201206011A

厚生労働省科学研究費補助金
再生医療実用化研究事業

表皮水疱症に対する間葉系幹細胞移植再生医療の実用化研究

平成 24 年度 総括研究報告書

研究代表者 玉井克人

平成 25 (2013) 年 5 月

目 次

I. 総括・分担研究報告書

『表皮水疱症に対する間葉系幹細胞移植再生医療の実用化研究』

研究代表者 玉井 克人
研究分担者 金田 安史
研究分担者 片山 一朗
研究分担者 金田 眞理
研究分担者 金倉 譲
研究分担者 出澤 眞理
研究分担者 早川 堯夫

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

III. 資 料

- 1) ヒト幹細胞臨床研究実施計画書
『表皮水疱症患者を対象とした骨髄間葉系細胞移植臨床研究』
- 2) 試験物概要書
- 3) 製品標準書
- 4) ヒト幹細胞臨床研究に関する通知書
- 5) ヒト幹細胞臨床研究の審査結果報告書

I. 総括・分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（再生医療実用化研究事業）

平成24年度総括・分担研究報告書

表皮水疱症に対する間葉系幹細胞移植再生医療の実用化研究

研究代表者 玉井克人 大阪大学大学院医学系研究科再生誘導医学寄附講座教授
研究分担者 金田安史 大阪大学大学院医学系研究科遺伝子治療学講座教授
研究分担者 片山一朗 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学講座教授
研究分担者 金田眞理 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学講座講師
研究分担者 金倉 讓 大阪大学大学院医学系研究科血液内科学講座教授
研究分担者 出澤眞理 東北大学大学院医学系研究科組織学講座教授
研究分担者 早川堯夫 近畿大学薬学総合研究科薬学総合研究所長

研究要旨 本研究は表皮水疱症に対する骨髄間葉系幹細胞移植再生医療の実用化を目的とする。平成24年度は、実施承認を受けた実施計画書を反映した工程管理システムを作成し、これを利用してドライ・ラン、コールド・ランを実施した。その結果、間葉系幹細胞培養手順に一部改訂の必要性が得られたため、実施計画書の該当部分を改訂し、改訂内容を反映した実施計画書その他書類一式をヒト幹細胞倫理委員会および厚生労働省に再提出し、実施のための再承認を得た。また、表皮水疱症に対する全身性間葉系幹細胞移植治療の妥当性を明らかにして間葉系幹細胞静脈内投与プロトコールを作成する目的で、骨髄から血中動員された間葉系幹細胞の性質検討と表皮水疱症剥離表皮皮膚への集積メカニズム解明研究を進め、間葉系幹細胞からSSEA3陽性Muse細胞が出現すること、損傷部皮膚への集積にはCXCR4/SDF-1が寄与していることを明らかにした。

A. 研究目的

我々は、表皮水疱症モデルマウス（VII型コラーゲン欠損マウス）を用いて骨髄内間葉系幹細胞が剥離表皮部に集積して皮膚再生に寄与していることを明らかにすることにより、骨髄間葉系幹細胞移植が表皮水疱症治療に有効である可能性を見出した。これらの研究成果を基に「表皮水疱症患者を対象とした骨髄間葉系幹細胞移植臨床研究」を立案し、その実施承認を得た。

平成24年度は、臨床研究開始に向けて実施計画書内容の最終確認作業を進めると共に、表皮水疱症に対す

る骨髄間葉系細胞全身投与臨床研究の妥当性に関して検証を進めた。

B. 研究方法

1. 表皮水疱症間葉系幹細胞移植治療工程管理システムの作製：骨髄血の培養開始、培地交換、継代操作、細胞回収、移植様細胞調整、規格試験、製品出荷までのすべての操作に関する手順をコンピューター画面上で確認し、各操作終了後にコンピューター内にその内容、時間、コメントが記録される工程管理システムの開発を国内企業と共同で進めた（玉

井、金倉、金田（眞）、片山）。

2. ドライ・ラン実施：作製した工程管理システムにしたがって、コンピューター画面上で骨髄血培養開始から最終製品（間葉系幹細胞浮遊生理食塩水）出荷までのすべての手順を確認し、不明瞭な手順内容について工程管理システム上でより詳細に記述するよう改訂作業を進めた（玉井、金倉、金田（眞））。

3. コールド・ラン実施：倫理委員会により承認を得て、文章で同意を得た整形外科手術患者から骨髄血を採取し、工程管理システムに従って骨髄間葉系幹細胞培養、規格試験、製品出荷までの一連の作業を実施して各ステップの手順を確認した。骨髄血および間葉系幹細胞の培養には cell processing isolator (CPI) を使用し、その無菌操作性については骨髄間葉系幹細胞の培養上清を用いて無菌試験及びエンドトキシン試験を実施した。また、培養最終日の作業後に付着菌検査を実施した。付着菌検査は、作業台、遠心器中蓋、インキュベータ内扉、内扉取っ手、手袋で実施した（玉井、金倉、金田（眞）、）。

4. 実施計画書、製品標準書、手順書の改訂および改訂版の承認取得：ドライ・ラン、コールド・ランの結果を踏まえて、実施計画書、製品標準書、手順書の改訂作業を進め、大阪大学医学部ヒト幹細胞移植倫理委員会および厚生労働省に提出した（玉井、金倉、金田（眞）片山、早川）。

5. 骨髄間葉系幹細胞と Muse 細胞の関係検討：骨髄内に存在する多能性幹細胞 Muse 細胞と間葉系幹細胞の関係性を、Muse 細胞マーカーである SSEA3 を指標に検討した（玉井、出澤）。

6. 骨髄間葉系幹細胞の表皮水疱症皮膚集積メカニズム検討：緑色蛍光蛋白 (green fluorescent protein:GFP) トランスジェニックマウス骨髄移植 (GFP-bone marrow transplantation: GFP-BMT) を行った野生型マウス背部皮膚に栄養障害型表皮水疱症モデルマウス (VII 型コラーゲンノックアウトマウス) 皮膚を移植し、表皮水疱症皮膚に対する骨髄間葉系幹細胞の集積メカニズムにおけるケモカイン SDF-1 α とその受容体 CXCR4 の寄与を、CXCR4 阻害剤 AMD3100 投与の有無により比較検討した（玉井、金田）。

C. 研究結果

工程管理システムを作成し、その手順に従ってドライ・ラン 1 回、コールド・ラン 4 回実施した。その結果、プロトコールに一部改訂が必要であることが明らかとなり、その内容を反映して実施計画書、製品標準書、手順書の改訂作業を進めた。具体的には、実施計画書に記載した最低必要継代数 (2 継代) よりも少ない継代数 (1 継代) で必要細胞数 (1×10^7 個) が得られる場合があることが判明したため、1 継代でも必要細胞数が得られ次第移植実施可能とするようプロトコールを改訂した。また、CPI 操作における無菌性を確認した結果、4 回いずれのコールドランにおいても無菌性が保証された (図 1)。

検査項目	Sample 1	Sample 2	Sample 3	Sample 4
無菌試験	陰性	陰性	陰性	陰性
エンドトキシン試験 (EU/mL)	0.3454	0.4023	≤ 0.08574	≤ 0.08574

図 1：CPI を用いた骨髄間葉系幹細胞培養上清の無菌試験およびエンドトキシン試験結果

一方、骨髄間葉系幹細胞の特異的表面マーカーである血小板増殖因子受容体 α (platelet-derived growth

factor α , PDGFR α) 発現細胞と骨髄内多能性幹細胞 Muse 細胞の特異的表面マーカーである SSEA3 との関係と比較した結果、マウス培養 PDGFR α 陽性細胞から SSEA3 陽性細胞が出現することが明らかとなった。

さらに、GFP-BMT マウス背部皮膚に VII 型コラーゲンノックアウトマウス皮膚を移植した後、CXCR4 阻害剤 AMD3100 を全身性に投与した結果、骨髄由来間葉系幹細胞の移植皮膚片への集積、VII 型コラーゲンの移植皮膚片への供給が消失したことから、骨髄内間葉系幹細胞は血中を介して表皮水疱症皮膚に集積する際に、CXCR4/SDF-1 α 系を介していることが明らかとなった

D. 考察

作成した工程管理システムに従ってコールド・ランを実施した結果、基本的には 20cc の骨髄血を培養後 1 継代で必要細胞数 (1×10^7 個) が得られることが明らかとなった。より機能性の高い間葉系幹細胞を対象患者に移植することを考えた場合、継代数の少ない細胞が有利であると考えられることから、最低 2 継代の培養を実施することとしていた臨床研究実施計画書などのプロトコール改訂の必要性が議論された。プロトコール改訂には再度大阪大学ヒト幹細胞倫理委員会および厚生労働省の審査承認取得作業が必要であり、臨床研究開始時期が遅延することになるが、継代数増加に伴い培養間葉系幹細胞の多分化能、自己複製能が低下することは良く知られており、より少ない継代数で得た細胞を治療に用いることは、有効性・安全性を保證する上で重要であると判断し、プロトコール改訂作業を進め、当該機関による実施承認を年度内に再取得した。

一方、マウス培養間葉系幹細胞中に未分化マーカーである SSEA3 陽性細胞が出現することが明らかとなった。過去に出澤らは骨髄内に極めて多能性の高い Muse 細胞が存在することを報告しており、今回の結果から、培養間葉系幹細胞中に Muse 細胞が含まれるという出澤らの報告が裏付けられたとともに、培養間葉系幹細胞移植臨床研究の妥当性がより強固になったと考えられる。

さらに、マウスを用いた研究から、骨髄間葉系幹細胞は表皮水疱症の剥離表皮部に CXCR4/SDF-1 α 系を介して集積し、皮膚の再生促進、VII 型コラーゲン供給促進に寄与していることが明らかとなり、表皮水疱症に対する全身性骨髄間葉系幹細胞移植の妥当性が示された。培養ヒト間葉系幹細胞表面にも CXCR4 が発現していることは知られており、ヒト骨髄間葉系幹細胞も同様に表皮水疱症皮膚 CXCR4/SDF-1 α 系を介して集積していることが予想される。骨髄間葉系幹細胞を全身投与して皮膚に集積させることが出来れば、一度に全身の皮膚潰瘍の治療が可能になる。今回実施する局所移植治療は、一度の治療対象となる病変部に限られる、移植時に疼痛が生じるため静脈内投与と比較すると侵襲性が高い。平成 25 年度には表皮水疱症に対する骨髄間葉系幹細胞全身移植治療実施に必要な基礎研究を進展させて、プロトコール作成を開始する予定である。

E. 結論

表皮水疱症患者を対象とした骨髄間葉系幹細胞移植実施のために必要な準備が整った。平成 25 年度に臨床研究を実施する。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表（平成 24 年度）

論文発表

1. Kotani M, Kikuta J, Klauschen F, Chino T, Kobayashi Y, Yasuda H, Tamai K, Miyawaki A, Kanagawa O, Tomura M, Ishii M. Systemic Circulation and Bone Recruitment of Osteoclast Precursors Tracked by Using Fluorescent Imaging Techniques. *J Immunol.* 2013, 190(2), 605-612, 2012 Dec 14. [Epub ahead of print]
2. Endo M, Zoltick PW, Radu A, Qiujie J, Matsui C, Marinkovich PM, McGrath J, Tamai K, Uitto J, Flake AW. Early intra-amniotic gene transfer using lentiviral vector improves skin blistering phenotype in a murine model of Herlitz junctional epidermolysis bullosa. *Gene Ther.* 2012 May;19(5):561-9. doi: 10.1038/gt.2011.135.
3. Hayashi H, Nakagami H, Takeichi M, Shimamura M, Koibuchi N, Oiki E, Sato N, Koriyama H, Mori M, Gerardo Araujo R, Maeda A, Morishita R, Tamai K, Kaneda Y. HIG1, a novel regulator of mitochondrial γ -secretase, maintains normal mitochondrial function. *FASEB J.* 2012, 26(6), 2306-2317, 2012, Feb 21. [Epub ahead of print]
4. Saga K, Tamai K, Yamazaki T, Kaneda Y. Systemic administration of a novel immune-stimulatory pseudovirion suppresses lung metastatic melanoma by regionally enhancing IFN- γ production. *Clin Cancer Res.* 2013, 19(3), 668-679, 2012 Dec 18. [Epub ahead of print]
5. Ohashi M, Shu E, Nagai M, Murase K, Nakano H, Tamai K, Sawamura D, Hiroka T, Seishima M, Kitajima Y, Aoyama Y. Two cases of recessive dystrophic epidermolysis bullosa diagnosed as severe generalized. *J Dermatol* 38:893-9, 2012
6. Hanafusa T, Tamai K, Umegaki N, Yamaguchi Y, Fukuda S, Nishikawa Y, Yaegashi N, Okuyama R, McGrath JA, Katayama I. The course of pregnancy and childbirth in three mothers with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Clin Exp Dermatol.* 37:10-4. 2012
7. Tanemura A, Nakano M, Iwasaki T, Yokomi A, Arase N, Wataya-Kaneda M, Miyazaki M, Yakushijin T, Takehara T, Katayama I: An

- extremely rare case of Merkel cell carcinoma metastasized to the duodenum. *Eur J Dermatol.* 2012; 22(4):568-70
8. Kotobuki Y, Tanemura A, Yang L, Itoi S, Wataya-Kaneda M, Murota H, Fujimoto M, Serada S, Naka T, Katayama I: Dysregulation of Melanocyte Function by Th17-related Cytokines: Significance of Th17 Cell Infiltration in Autoimmune Vitiligo Vulgaris. *Pigment Cell & Melanoma Research.* 2012; 25(2):219-30
9. Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Nakamura A, Matsumoto S, Katayama I: A novel application of topical rapamycin formulation, an inhibitor of mTOR, for patients with hypomelanotic macules in tuberous sclerosis complex. *Arch Dermatol.* 2012; 148(1):138-9
10. Kawaguchi M, Hayashi M, Murata I, Hozumi Y, Suzuki N, Ishii Y, Wataya-Kaneda M, Funasaka Y, Kawakami T, Fukai K, Ochiai T, Nishigori C, Mitsuhashi Y, Suzuki T: Eleven novel mutations of the ADAR1 gene in dyschromatosis symmetrica hereditaria. *J Dermatol Sci.* 2012; 66(3): 244-5.
11. Matsui K, Ezoë S, Oritani K, Shibata M, Tokunaga M, Fujita N, Tanimura A, Sudo T, Tanaka H, McBurney MW, Matsumura I, Kanakura Y. NAD-dependent histone deacetylase, SIRT1, plays essential roles in the maintenance of hematopoietic stem cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 418:811-817, 2012.
12. Satoh Y, Matsumura I, Tanaka H, Harada H, Harada Y, Matsui K, Shibata M, Mizuki M, Kanakura Y. C-terminal mutation of RUNX1 attenuates the DNA-damage repair response in hematopoietic stem cells. *Leukemia* 26:303-311, 2012.
13. Sudo T, Yokota T, Oritani K, Satoh Y, Sugiyama T, Ishida T, Shibayama H, Ezoë S, Fujita N, Tanaka H, Maeda T, Nagasawa T, Kanakura Y. The Endothelial Antigen ESAM Monitors Hematopoietic Stem Cell Status between Quiescence and Self-Renewal. *J Immunol.* 189:200-210, 2012.

14. Kiyomizu K, Kashiwagi H, Nakazawa T, Tadokoro S, Honda S, Kanakura Y, Tomiyama Y. Recognition of highly restricted regions in the β -propeller domain of α IIb by platelet-associated anti- α IIb β 3 autoantibodies in primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 120:1499-1509, 2012.
15. Y. Kuroda, S. Wakao, M. Kitada, T. Murakami, M. Nojima, M. Dezawa. Isolation, culture and evaluation of Multilineage-differentiating Stress Enduring (Muse) cells. *Nature Protocols* (in press)
16. K. Tsuchiyama, S. Wakao, Y. Kuroda, F. Ogura, M. Nojima, N. Sawaya, K. Yamazaki, S. Aiba, M. Dezawa. Functional melanocytes are readily reprogrammable from multilineage-differentiating stress-enduring (Muse) cells, distinct stem cells in human fibroblasts. *J Invest. Dermatol.* (in press)
17. T. Hayashi, S. Wakao, M. Kitada, T. Ose, H. Watabe, Y. Kuroda, K. Mitsunaga, D. Matsuse, T. Shigemoto, A. Ito, H. Ikeda, H. Fukuyama, H. Onoe, Y. Tabata, M. Dezawa. Autologous engraftment of A9 dopaminergic neurons induced from mesenchymal stem cells in parkinsonian rhesus macaques. *J. Clin. Invest.* 23(1):272-84. 2013
18. S. Wakao, Y. Kuroda, F. Ogura, T. Shigemoto, M. Dezawa. Regenerative Effects of Mesenchymal Stem Cells: Contribution of Muse Cells, a Novel Pluripotent Stem Cell Type that Resides in Mesenchymal Cells. *Cells* 1: 1045-60, 2012.
19. M. Aizawa-Kohama, T. Endo, M. Kitada, Wakao , A. Sumiyosh, D. Matsuse, Y. Kuroda, T. Morit, J. J. Riera, R. Kawashima, T. Tominaga, M. Dezawa. Transplantation of bone marrow stromal cells-derived neural precursor cells ameliorates deficits in a rat model of complete spinal cord transection. *Cell Transplant.* 2012 Oct 31. [Epub ahead of print]
20. Moriyama H, Moriyama M, Sawaragi K, Okura H, Ichinose A, Matsuyama A, Hayakawa T. Tightly regulated and homogeneous transgene expression in human adipose-derived mesenchymal stem cells by lentivirus with tet-off system. *PLOS ONE.* 2013 (in press)
21. Moriyama M, Moriyama H,

- Ueda A, Nishibata Y, Okura H, Ichinose A, Matsuyama A, Hayakawa T. Human adipose tissue-derived multilineage progenitor cells exposed to oxidative stress induce neurite outgrowth in PC12 cells through p38 MAPK signaling. BMC Cell Biol. 2012 Aug 7;13:21.
22. Takayama K, Kawabata K, Nagamoto Y, Kishimoto K, Tashiro K, Sakurai F, Tachibana M, Kanda K, Hayakawa T, Furue MK, Mizuguchi H. 3D spheroid culture of hESC/hiPSC-derived hepatocyte-like cells for drug toxicity testing. Biomaterials. 2013 34(7): 1781-1789
23. Takayama K, Inamura M, Kawabata K, Sugawara M, Kikuchi K, Higuchi M, Nagamoto Y, Watanabe H, Tashiro K, Sakurai F, Hayakawa T, Furue MK, Mizuguchi H. Generation of metabolically functioning hepatocytes from human pluripotent stem cells by FOXA2 and HNF1 α transduction. J Hepatol. 2012 Sep;57(3):628-36.
24. Nagamoto Y, Tashiro K, Takayama K, Ohashi K, Kawabata K, Sakurai F, Tachibana M, Hayakawa T, Furue MK, Mizuguchi H. The promotion of hepatic maturation of human pluripotent stem cells in 3D co-culture using type I collagen and Swiss 3T3 cell sheets. Biomaterials. 2012 Jun;33(18):4526-34.
25. Tashiro K., Kawabata K., Omori M., Yamaguchi T., Sakurai F., Katayama K., Hayakawa T., Mizuguchi H. Promotion of hematopoietic differentiation from mouse induced pluripotent stem cells by transient HoxB4 transduction. 2012, Stem Cell Res., 8(2), 300-311
- H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）
1. 発明名称：組織再生を誘導するためのペプチドとその利用：PCT 出願：2012 年 4 月 3 日（PCT/JP2012/059113）
 2. 発明名称：HMGB 1 断片を利用した新規心筋梗塞の治療法：2009 年 4 月 30 日（特願 2012-235785）
- I. 政策への提言等
- 【ヒト幹細胞由来製品の品質及び安全性の確保に関する 5 つの指針】の草案作成
- 1) ヒト（自己）体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について（平成 24 年 9 月 7 日薬食発 0907 第 2 号）
 - 2) ヒト（同種）体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について（平成 24 年 9 月 7 日薬食発 0907 第 3 号）
 - 3) ヒト（自己）iPS（様）細胞加工

医薬品等の品質及び安全性の確保について（平成 24 年 9 月 7 日薬食発 0907 第 4 号）

4) ヒト（同種）iPS（様）細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について（平成 24 年 9 月 7 日薬食発 0907 第 5 号）

5) ヒト ES 細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について（平成 24 年 9 月 7 日薬食発 0907 第 6 号）

(URL)

<http://www.nihs.go.jp/cgtp/cgtp/sec2/sispsc/html/regulation.html>

【政策提言】

- 1) 厚生科学審議会ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する検討の見直しに関する専門委員会での提言
- 2) 厚生労働省医薬食品局「薬事法改正における再生医療製品の位置づけに関する意見交換会」での提言
- 3) 経済産業省 「再生医療の実用化・産業化に関する研究会」での提言（最終報告書は 2 月公表）
- 4) 厚生科学審議会科学技術部会「再生医療の安全性確保と推進に関する専門委員会」での提言

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kotani M, Kikuta J, Klauschen F, Chino T, Kobayashi Y, Yasuda H, <u>Tamai K</u> , Miyawaki A, Kanagawa O, Tomura M, Ishii M.	Systemic Circulation and Bone Recruitment of Osteoclast Precursors Tracked by Using Fluorescent Imaging Techniques.	J Immunol.	190(2)	605-6012	2013
Endo M, Zoltick PW, Radu A, Qiuji J, Matsui C, Marinkovich PM, McGrath J, <u>Tamai K</u> , Uitto J, Flake AW.	Early intra-amniotic gene transfer using lentiviral vector improves skin blistering phenotype in a murine model of Herlitz junctional epidermolysis bullosa.	Gene Ther.	19(5)	561-560	2012
Hayashi H, Nakagami H, Takeichi M, Shimamura M, Koibuchi N, Oiki E, Sato N, Koriyama H, Mori M, Gerardo Araujo R, Maeda A, Morishita R, <u>Tamai K</u> , <u>Kaneda Y</u> .	HIG1, a novel regulator of mitochondrial γ -secretase, maintains normal mitochondrial function.	FASEB J.	26(6)	2306-2317	2012
Saga K, <u>Tamai K</u> , Yamazaki T, <u>Kaneda Y</u> .	Systemic administration of a novel immune-stimulatory pseudovirion suppresses lung metastatic melanoma by regionally enhancing IFN- γ production.	Clin Cancer Res.	19(3)	668-679	2013
Ohashi M, Shu E, Nagai M, Murase K, Nakano H, <u>Tamai K</u> , Sawamura D, Hiroka T, Seishima M, Kitajima Y, Aoyama Y.	Two cases of recessive dystrophic epidermolysis bullosa diagnosed as severe generalized.	J Dermatol	38	893-899	2012
Hanafusa T, <u>Tamai K</u> , Umegaki N, Yamaguchi Y, Fukuda S, Nishikawa Y, Yaegashi N, Okuyama R, McGrath JA, <u>Katayama I</u> .	The course of pregnancy and childbirth in three mothers with recessive dystrophic epidermolysis bullosa.	Clin Exp Dermatol	37	10-14	2012

Tanemura A, Nakano M, Iwasaki T, Yokomi A, Arase N, <u>Wataya-Kaneda M</u> , Miyazaki M, Yakushijin T, Takehara T, <u>Katayama I</u>	An extremely rare case of Merkel cell carcinoma metastasized to the duodenum.	Eur J Dermatol	22(4)	568-570	2012
Kotobuki Y, Tanemura A, Yang L, Itoi S, <u>Wataya-Kaneda M</u> , Murota H, Fujimoto M, Serada S, Naka T, <u>Katayama I</u>	Dysregulation of Melanocyte Function by Th17-related Cytokines: Significance of Th17 Cell Infiltration in Autoimmune Vitiligo Vulgaris	Pigment Cell & Melanoma Research	25(2)	219-30	2012
<u>Wataya-Kaneda M</u> , Tanaka M, Nakamura A, Matsumoto S, <u>Katayama I</u>	A novel application of topical rapamycin formulation, an inhibitor of mTOR, for patients with hypomelanotic macules in tuberous sclerosis complex.	Arch Dermatol	148(1)	138-139	2012
Kawaguchi M, Hayashi M, Murata I, Hozumi Y, Suzuki N, Ishii Y, <u>Wataya-Kaneda M</u> , Funasaka Y, Kawakami T, Fukai K, Ochiai T, Nishigori C, Mitsuhashi Y, Suzuki T	Eleven novel mutations of the ADAR1 gene in dyschromatosis symmetrica hereditaria	J Dermatol Sci	66(3)	244-245	2012
Matsui K, Ezoe S, Oritani K, Shibata M, Tokunaga M, Fujita N, Tanimura A, Sudo T, Tanaka H, McBurney MW, Matsumura I, <u>Kanakura Y</u> .	NAD-dependent histone deacetylase, SIRT1, plays essential roles in the maintenance of hematopoietic stem cells.	Biochem Biophys Res Commun.	418	811-817	2012
Satoh Y, Matsumura I, Tanaka H, Harada H, Harada Y, Matsui K, Shibata M, Mizuki M, <u>Kanakura Y</u> .	C-terminal mutation of RUNX1 attenuates the DNA-damage repair response in hematopoietic stem cells.	Leukemia	26	303-311	2012
Sudo T, Yokota T, Oritani K, Satoh Y, Sugiyama T, Ishida T, Shibayama H, Ezoe S, Fujita N, Tanaka H, Maeda T, Nagasawa T, <u>Kanakura Y</u>	The Endothelial Antigen ESAM Monitors Hematopoietic Stem Cell Status between Quiescence and Self-Renewal.	J Immunol	189	200-210	2012

Kiyomizu K, Kashiwagi H, Nakazawa T, Tadokoro S, Honda S, <u>Kanakura Y</u> , Tomiyama Y	Recognition of highly restricted regions in the β -propeller domain of α IIb by platelet-associated anti- α IIb β 3 autoantibodies in primary immune thrombocytopenia.	Blood	120	1499-1509	2012
Y. Kuroda, S. Wakao, M. Kitada, T. Murakami, M. Nojima, <u>M. Dezawa</u> .	Isolation, culture and evaluation of Multilineage-differentiating Stress Enduring (Muse) cells.	Nature Protocols	In press		2013
K. Tsuchiyama, S. Wakao, Y. Kuroda, F. Ogura, M. Nojima, N. Sawaya, K. Yamazaki, S. Aiba, <u>M. Dezawa</u> .	Functional melanocytes are readily reprogrammable from multilineage-differentiating stress-enduring (Muse) cells, distinct stem cells in human fibroblasts.	J Invest. Dermatol	In press		2013
T. Hayashi, S. Wakao, M. Kitada, T. Ose, H. Watabe, Y. Kuroda, K. Mitsunaga, D. Matsuse, T. Shigemoto, A. Ito, H. Ikeda, H. Fukuyama, H. Onoe, Y. Tabata, <u>M. Dezawa</u> .	Autologous engraftment of A9 dopaminergic neurons induced from mesenchymal stem cells in parkinsonian rhesus macaques.	J. Clin. Invest.	23(1)	272-284	2013
S. Wakao, Y. Kuroda, F. Ogura, T. Shigemoto, <u>M. Dezawa</u> .	Regenerative Effects of Mesenchymal Stem Cells: Contribution of Muse Cells, a Novel Pluripotent Stem Cell Type that Resides in Mesenchymal Cells.	Cells	1	1045-1060	2012
M. Aizawa-Kohama, T. Endo, M. Kitada, Wakao, A. Sumiyosh, D. Matsuse, Y. Kuroda, T. Morit, J. J. Riera, R. Kawashima, T. Tominaga, <u>M. Dezawa</u> .	Transplantation of bone marrow stromal cells-derived neural precursor cells ameliorates deficits in a rat model of complete spinal cord transection.	Cell Transplant	[Epub ahead of print]		2012d
Moriyama H, Mori yama M, Sawara gi K, Okura H, Ich inose A, Matsuyam a A, <u>Hayakawa T</u> .	Tightly regulated and homogeneous transgene expression in human adipose-derived mesenchymal stem cells by lentivirus with tet-off system.	PLOS ONE	In press		2013

Moriyama M, Moriyama H, Ueda A, Nishibata Y, Okura H, Ichinose A, Matsuyama A, <u>Hayakawa T.</u>	Human adipose tissue-derived multilineage progenitor cells exposed to oxidative stress induce neurite outgrowth in PC12 cells through p38 MAPK signaling.	BMC Cell Biol	7	13-21	2012
Takayama K, Kawabata K, Nagamoto Y, Kishimoto K, Tashiro K, Sakurai F, Tachibana M, Kanda K, <u>Hayakawa T.</u> , Furue MK, Mizuguchi H.	3D spheroid culture of hESC/hiPSC-derived hepatocyte-like cells for drug toxicity testing.	Biomaterials,	34(7)	1781-1789	2013
Takayama K, Inamura M, Kawabata K, Sugawara M, Kikuchi K, Higuchi M, Nagamoto Y, Watanabe H, Tashiro K, Sakurai F, <u>Hayakawa T.</u> , Furue MK, Mizuguchi H.	Generation of metabolically functioning hepatocytes from human pluripotent stem cells by FOXA2 and HNF1 α transduction.	J Hepatol.	57(3)	628-636	2012
Nagamoto Y, Tashiro K, Takayama K, Ohashi K, Kawabata K, Sakurai F, Tachibana M, <u>Hayakawa T.</u> , Furue MK, Mizuguchi H.	The promotion of hepatic maturation of human pluripotent stem cells in 3D co-culture using type I collagen and Swiss 3T3 cell sheets.	Biomaterials.	33(18)	4526-34	2012
Tashiro K., Kawabata K., Omori M., Yamaguchi T., Sakurai F., Katayama K., Hayakawa T., Mizuguchi H.	Promotion of hematopoietic differentiation from mouse induced pluripotent stem cells by transient HoxB4 transduction.	Stem Cell Res.	8(2)	300-311	2012

政策提言草案

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
早川堯夫ら	ヒト（自己）体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について	厚生労働省	薬食発 0907 第 2 号)	-	-	平成 24 年 9 月 7 日	薬食発 0907 第 2 号)
早川堯夫ら	ヒト（同種）体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について	厚生労働省	薬食発 0907 第 3 号)	-	-	平成 24 年 9 月 7 日	薬食発 0907 第 3 号)
早川堯夫ら	ヒト（自己）iPS（様）細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について	厚生労働省	薬食発 0907 第 4 号	-	-	平成 24 年 9 月 7 日	薬食発 0907 第 4 号
早川堯夫ら	ヒト（同種）iPS（様）細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について	厚生労働省	薬食発 0907 第 5 号	-	-	平成 24 年 9 月 7 日	薬食発 0907 第 5 号
早川堯夫ら	ヒト ES 細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について	厚生労働省	薬食発 0907 第 6 号	-	-	平成 24 年 9 月 7 日	薬食発 0907 第 6 号

III. 資 料

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

表皮水疱症患者を対象とした骨髄間葉系幹細胞移植臨床研究

研究責任者 : 玉井克人(*1)
研究分担者（主任） : 江副幸子(*2)
所属機関名 : 大阪大学大学院医学系研究科
所属科・部署 : 再生誘導医学 (*1)
未来医療センター(*2)

第2版 _____ 年 _____ 月 _____ 日承認

