

201306004A

厚生労働科学研究費補助金
(再生医療実用化研究事業)

ヒト胚性幹細胞をドナー細胞とする再生医療の
汎用性向上のための基盤技術の創成

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 梅澤 明弘

平成26(2014)年4月

厚生労働科学研究費補助金
再生医療実用化研究事業

ヒト胚性幹細胞をドナー細胞とする再生医療の
汎用性向上のための基盤技術の創成

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 梅澤 明弘

平成26（2014）年4月

目 次

I. 総括研究報告書	
ヒト胚性幹細胞をドナー細胞とする再生医療の 汎用性向上のための基盤技術の創成	3
梅澤 明弘	
II. 分担研究報告書	
1. ES 細胞加工医薬品の特性解析と 安全性指標の確立	9
佐藤 陽治	
2. 霊長類 ES 細胞の多能性維持機構、 自己複製能に関する基盤研究	17
末盛 博文	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	21
VI. 研究成果の刊行物・別刷	27

I. 総括研究報告書

ヒト胚性幹細胞をドナー細胞とする再生医療の汎用性向上のための 基盤技術の創成（H23－再生－一般－004）

研究代表者：梅澤 明弘

独立行政法人国立成育医療研究センター 生殖・細胞医療研究部長

研究要旨：細胞・組織加工医薬品等による再生医療は、ヒトの臓器や組織の確保が難しいわが国の医療状況下において強く期待されており、研究の進歩に伴う技術的な実現可能性の高まりとともに、医療としての実用化を望む声がますます強くなっている。その中で、わが国をあげて再生医療の実用化に向けた動きが急速に進められており、特にヒト由来の多能性幹細胞、すなわち間葉系幹細胞、胚性幹細胞（ES 細胞）について、近い将来に予想される製品の評価を円滑に進めるための準備を早期に行う必要がある。各種幹細胞の実用化のために必要な要件を開発初期から示すことは、これらをより迅速に実用化するために必須である。本研究では原材料及び製造関連物質、製造工程、加工した細胞の特性解析、最終製品の形態・包装、製造方法の恒常性及び妥当性、製造方法の変更、製造施設・設備の概要、感染性物質の安全性評価、最終製品の品質管理法、試験方法のバリデーション、規格及び試験方法の妥当性、試験に用いた検体の分析結果、細胞・組織加工医薬品の非臨床安全性試験、細胞・組織加工医薬品等の効力又は性能を裏付ける試験、細胞・組織加工医薬品等の体内動態、臨床試験に関して詳細に検討し、細胞医療の安全性及び有効性に関するデータの蓄積と周辺基盤技術を構築する。小児難治性疾患（特に先天性代謝異常症）に対する再生移植療法応用を視野に入れた早期実用化に資することを目的とし、研究を実施した。

研究分担者

佐藤陽治（国立医薬品食品衛生研究所 部長）

末盛博文（京都大学 准教授）

A. 研究目的

細胞・組織加工医薬品等による再生医療は、ヒトの臓器や組織の確保が難しいわが国の医療状況下において強く期待されており、研究の進歩に伴う技術的な実現可能性の高まりとともに、医療としての実用化を望む声がますます強くなっている。その中で、わが国をあげて再生医療の実用化に向けた動きが急速に進められており、特にヒト由来の多能性幹細胞、すなわち間葉系幹細胞、胚性幹細胞（ES 細胞）について、近い将来に予想される製品の評価を円滑に進めるための準備を早期に行う必要がある。各種幹細胞の実用化のために必要な要件を開発初期から示すことは、これらをより迅速に

実用化するために必須である。「細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確認申請記載要領（薬食審査発 0420 第 1 号平成 22 年 4 月 20 日）」に従い、ES 細胞の安全性・有効性に関する検討を行う。具体的には原材料及び製造関連物質、製造工程、加工した細胞の特性解析、最終製品の形態・包装、製造方法の恒常性及び妥当性、製造方法の変更、製造施設・設備の概要、感染性物質の安全性評価、最終製品の品質管理法、試験方法のバリデーション、規格及び試験方法の妥当性、試験に用いた検体の分析結果、細胞・組織加工医薬品の非臨床安全性試験、細胞・組織加工医薬品等の効力又は性能を裏付ける試験、細胞・組織加工医薬品等の体内動態、臨床試験に関して詳細に検討し、細胞医療の安全性及び有効性に関するデータの蓄積と周辺基盤技術を構築する。特に小児難治性疾患（特に先天性代謝異常症）に対する再生移植療法応用を視野に入れた早期実用化に資す

ることを目的とする。

B. 研究方法

B-1 原材料及び製造関連物質、製造工程、加工した細胞の特性解析

臨床試験研究に提供できる新たなES細胞の培養を行う。特に、幹細胞を未分化状態に保つための維持培養に必須の要素について検討を行う。

B-2 細胞・組織加工医薬品の非臨床安全性試験

ヒトES細胞株に関して感染症について検査し、否定試験を行う。

B-3 ヒトES製剤の製造方法

ヒトES製剤の製造方法について検討を行う。

(倫理面への配慮)

1. ES細胞に関する倫理

国立成育医療研究センターでは「ヒトES細胞の樹立及び使用に関する指針」に基づき、ヒトES細胞に関する医学研究が適性に行われるよう、ヒトES細胞研究倫理審査委員会が組織されている。ヒトES細胞研究に関する各種規程（「ヒトES細胞研究倫理審査委員会規程」、「ヒトES細胞樹立に関する規程」、「ヒトES細胞分配に関する規程」、「ヒトES細胞使用に関する規程」）も整備され、機関全体として生命倫理及び医の倫理に基づき適切に行う（国立成育医療センターヒトES細胞研究倫理審査委員会：<http://www.ncchd.go.jp/essaibou/es.htm>）。申請者らは、当該センターが定期的（年2回以上）に開催している生命倫理に関する講演を受講し、適切な生命倫理観をみにつけ常に配慮し研究を実施する。

国立成育医療研究センター（機関内番号ES倫2）
文部科学大臣確認番号：18 諸文科振第 832 号

2. ヒト細胞を用いることに対する倫理的配慮

本研究では、ヒト由来細胞および実験動物を用いた研究が予定されている。機関の外部委員を含めた倫理審査委員会において生命倫理、安全管理を厳重に審査する。倫理委員会の承認か

つ実施施設の長の許可を得て、全ての研究を遂行する。国立成育医療センター研究所においては、ヒト間葉系細胞の培養に関し、研究面において既に倫理審査を受け、承認を受けている（国立成育医療研究センター受付番号 49、平成 15 年 10 月承認、受付番号 55、平成 16 年 11 月追加承認、受付番号 146、平成 17 年 4 月承認、受付番号 156、平成 17 年 7 月承認、受付番号 197、平成 18 年 6 月承認、受付番号 201、237、238、平成 19 年 6 月承認）。また、それぞれの組織については倫理的な手続きおよび考え方が年次毎に異なると予想され、「ヒト幹細胞等を用いる臨床研究に関する指針」に従い、最新の社会的な影響を十分に考慮する。なお、研究協力者に倫理専門家を加え、本研究遂行にあたって新たな倫理的問題が生じないように、常にモニタリングを行い、必要に応じて意見交換を行う予定である。

3. 実験動物を用いることに対する倫理的配慮

実験動物を用いる研究については、国立成育医療研究センター動物実験指針に準拠して研究を実施する（承認番号 2003-002,2005-003）。特に、動物愛護と動物福祉の観点から実験動物使用は、目的に合致した最小限にとどめる。またその際、麻酔等手段により苦痛を与えない等の倫理的配慮をおこなう。実験者は、管理者と相互協力のもと適切な環境のもと飼育管理を行う。

C. 研究結果

C-1 原材料及び製造関連物質、製造工程、加工した細胞の特性解析

昨年度に引き続き既に、樹立されたヒトES細胞を用いた。臨床試験研究に提供する新たなES細胞の培養工程に関する検討を行った。本年度は特に未分化度試験、細胞純度試験をパッケージとして行った。

C-2 細胞・組織加工医薬品の非臨床安全性試験

ヒトES細胞株に関して感染症について検査し、否定試験を行った。細菌・真菌否定試験(好気性)、細菌・真菌否定試験(嫌気性)、糸状性

真菌否定試験、エンドトキシン、マイコプラズマ否定試験、培養細胞ウイルス否定試験（HCV-RNA、HBV-DNA、パルボウイルス DNA、HTLV-1 プロウイルス DNA、HIV-1 プロウイルス DNA）を行い、すべて陰性であった。

C-3 ヒト ES 製剤の製造方法

C-3-1 原材料および製造関連物質

原材料は独立行政法人国立成育医療研究センターにて、ヒト胚から樹立された ES 細胞 (SEiiiES3) である。使用した胚は、体外受精による不妊治療において、母体に戻されず凍結保存されている胚のうち破棄されることが決定した余剰胚である。正常なヒト胚由来細胞から作成される ES 細胞は無限に増加する特性を有しているうえに、正常な機能を有する多様な細胞への分化能をもつ細胞である。また、均質な細胞集団として大量培養が可能であり、これをバンキングすることにより長期安定して供給することが可能となる。従って、ヒト ES 細胞を原材料とすれば、対象疾患の治療に必要な細胞の製造を大量かつ安定的に行うことが可能である。

D. 考察

再生医療における細胞の供給源として、胚性幹細胞 (ES 細胞)、組織幹細胞、人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) があげられる。これらの原料細胞は、従来まで同じ指針のもとで運用されてきたが、細胞性状が多岐に渡るため、個別の指針として運用することが現実的であるという提言がなされ、現在、我が国の研究開発がその方向で進みつつある。本研究は ES 細胞に特化して研究を推進する。ES 細胞はその増殖能、多分化能より、将来的に期待されており、最適のドナー細胞の選択肢となりつつある。また、人工多能性幹細胞の臨床応用を先導することができる再生医療技術となりうる。ヒト ES 細胞をはじめとする未分化性の非常に高いヒト細胞は、再生医療での重要な細胞ソースとなるばかりでなくその培養システムでは発生分化研究等のヒト発生メカニズム探求や創薬開発

研究の基盤となる。これを異種由来の影響を排除して完全ヒト型培養システムの下で行う意義は大きい。より安全性の高い再生医療基盤を社会へ提示することが可能となる。

E. 結論

現在までに国内で 2 施設がその樹立機関として認定されている (京都大学、国立成育医療研究センター)。しかしながら臨床応用を開始するまでは多くの基盤研究ならびに細胞の整備が必要となる。本申請に用いる ES 細胞は、主任研究者である梅澤 (樹立責任者 18 諸文科振第 832 号平成 19 年 3 月 5 日) らが、樹立初期から「ヒト ES 細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針案」を意識した、樹立・培養を進行させており、その、初期培養された細胞が蓄積されている。さらにこれらの細胞を用いた神経、心筋、肝臓、骨を構築する研究が進行している。この ES 細胞を用いた再生医療が現実味を帯びてきており、再生医療・細胞移植の最適の対象になっている。ES 細胞自体を生体内マイクロデバイスとして利用する新たな治療戦略を現実するために必要なステップとして、1) 原材料及び製造関連物質の明確化 (体外受精胚の起源・選択理由の明示、ドナー選択の倫理的妥当性、培養方法、培養材料の明示等)、2) 製造工程の明確化、3) 最終製品の品質管理法の確立がある。このような世界的な状況の中で、ヒト ES 細胞の維持および可塑性の分子基盤を明確にすることを目指し、その評価・検証システムの元に ES 細胞の提供までを視野に入れた「ヒト胚性幹細胞をドナー細胞とする再生医療の汎用性向上のための基盤技術開発」は再生医療促進にとって必要不可欠なものであり、速やかな確立が必要である。

F. 健康危機情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamazoe T, Shiraki N, Toyoda M, Kiyokawa N, Okita H, Miyagawa Y, Akutsu H, Umezawa A, Sasaki Y, Kume K, Kume S.

- A synthetic nanofibrillar matrix promotes in vitro hepatic differentiation of embryonic stem cells and induced pluripotent stem cells. *J Cell Sci.* 126(Pt 23):5391-5399, 2013.
2. Terai M, Izumiyama-Shimomura N, Aida J, Ishikawa N, Kuroiwa M, Poon SS, Arai T, Toyoda M, Akutsu H, **Umezawa A**, Nakamura K, Takubo K. Investigation of telomere length dynamics in induced pluripotent stem cells using quantitative fluorescence in situ hybridization. *Tissue Cell.* 45(6):407-413, 2013.
 3. Kami D, Watakabe K, Yamazaki-Inoue M, Minami K, Kitani T, Itakura Y, Toyoda M, Sakurai T, **Umezawa A**, Gojo S. Large-scale cell production of stem cells for clinical application using the automated cell processing machine. *BMC Biotechnol.* 13(1):102, 2013.
 4. Yugawa T, Nishino K, Ohno S, Nakahara T, Fujita M, Goshima N, **Umezawa A**, Kiyono T. Noncanonical NOTCH signaling limits self-renewal of human epithelial and induced pluripotent stem cells through ROCK activation. *Mol Cell Biol.* 33(22):4434-4447, 2013.
 5. Nakamura H, Liao H, Minami K, Toyoda M, Akutsu H, Miyagawa Y, Okita H, Kiyokawa N, **Umezawa A**, Imadome K, Inoue N, Fujiwara S. Human cytomegalovirus induces apoptosis in neural stem/progenitor cells derived from induced pluripotent stem cells by generating mitochondrial dysfunction and endoplasmic reticulum stress. *Herpesviridae.* 4(1):2, 2013.
 6. Ishimine H, Yamakawa N, Sasao M, Tadokoro M, Kami D, Komazaki S, Tokuhara M, Takada H, Ito Y, Kuno S, Yoshimura K, **Umezawa A**, Ohgushi H, Asashima M, Kurisaki A. N-Cadherin is a prospective cell surface marker of human mesenchymal stem cells that have high ability for cardiomyocyte differentiation. *Biochem Biophys Res Commun.* 438(4):753-759, 2013.
 7. Iwao T, Toyota M, Miyagawa Y, Okita H, Kiyokawa N, Akutsu H, **Umezawa A**, Nagata K, Matsunaga T. Differentiation of Human Induced Pluripotent Stem Cells into Functional Enterocyte-Like Cells Using a Simple Method. *Drug Metab Pharmacokinet.* 29(1):44-51, 2014.
 8. Okumura N, Akutsu H, Sugawara T, Miura T, Takezawa Y, Hosoda A, Yoshida K, Ichida JK, Yamada M, Hamatani T, Kuji N, Miyado K, Yoshimura Y, **Umezawa A**. β -catenin functions pleiotropically in differentiation and tumorigenesis in mouse embryo-derived stem cells. *PLoS One.* 8(5):e63265, 2013.
 9. Higuchi A, Ling QD, Chang Y, Hsu ST, **Umezawa A**. Physical cues of biomaterials guide stem cell differentiation fate. *Chem Rev.* 113(5):3297-3328, 2013.
 10. Hiura H, Toyoda M, Okae H, Sakurai M, Miyauchi N, Sato A, Kiyokawa N, Okita H, Miyagawa Y, Akutsu H, Nishino K, **Umezawa A**, Arima T. Stability of genomic imprinting in human induced pluripotent stem cells. *BMC Genet.* 14:32, 2013.
 11. Tateno H, Matsushima A, Hiemori K, Onuma Y, Ito Y, Hasehira K, Nishimura K, Ohtaka M, Takayasu S, Nakanishi M, Ikehara Y, Nakanishi M, Ohnuma K, Chan T, Toyoda M, Akutsu H, **Umezawa A**, Asashima M, Hirabayashi J. Podocalyxin is a glycoprotein ligand of the human pluripotent stem cell-specific probe rBC2LCN. *Stem Cells Transl Med.* 2(4):265-273, 2013.
 12. Shiozaki Y, Kitajima T, Mazaki T, Yoshida A, Tanaka M, **Umezawa A**, Nakamura M, Yoshida Y, Ito Y, Ozaki T, Matsukawa A. Enhanced in vivo osteogenesis by nanocarrier-fused bone morphogenetic protein-4. *Int J Nanomedicine.* 8:1349-1360, 2013.
 13. Sekine W, Haraguchi Y, Shimizu T, Yamato M, **Umezawa A**, Okano T. Chondrocyte Differentiation of Human Endometrial Gland-Derived MSCs in Layered Cell Sheets. *ScientificWorldJournal.* 2013:359109, 2013.
2. 学会発表
なし
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 取得特許
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

II. 分担研究報告書

「ヒト胚性幹細胞をドナー細胞とする再生医療の汎用性向上のための基盤技術の創成」
分担研究報告書

ES 細胞加工医薬品の特性解析と安全性指標の確立

研究分担者：佐藤 陽治 国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子細胞医薬部・部長

研究要旨：ES 細胞加工医薬品の特性解析と安全性指標に関する検討を行った。再生医療に用いられる細胞・組織加工医薬品等は米国では 351HCT/P という製品の範疇に属する。細胞・組織加工医薬品等は、滅菌・精製などの処理が不可能なために感染症の伝播等の危険性を完全には排除し得ないおそれがあること、生きた細胞を含み極めて動的な特性を持つ先端的製品であって、品質や安全性の確保に未知・未経験の要素が多い。従って、重篤・致命的または QOL を著しく損ない、かつ他に治療方法がないような、小児難治性疾患等の稀少疾病・難病を適用対象として開発される場合が多くなる。本分担研究では、重篤・致命的または重度の衰弱をもたらす稀少疾病・難病に対する医薬品等（細胞・組織加工製品も含む）の迅速な実用化を目的とした、様々な米国の制度について調査するとともに、稀少疾患・難病に対する細胞・組織加工製品の早期実用化に関する最近の FDA の動向について調査した。

研究協力者： 村岡 ひとみ 国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子細胞医薬部・研究員

A. 研究目的

小児難治性疾患の中には、未だ有効な治療法もなく医療保護を小児期のみならず成人に至っても受けなければならない疾患が多く存在する。本研究課題ではヒト ES 細胞から疾患起因細胞へ分化誘導する研究を応用し、このような小児難治性疾患に対する画期的な治療法としての細胞移植治療の実現を目指している。小児難治性疾患の多くは稀少疾患であり、企業が開発に参入しづらいことから、その多くに対してこれまで有効な治療法が存在しなかった。また、こうした小児難治性疾患に対して従来の医薬品開発のアプローチでは限界があったことが治療法に乏しい現状の原因とも言える。そうした事情から、小児難治性疾患治療法開発においては、再生医療をはじめとする先端的医療への期待は大きい。ES 細胞加工医薬品の特性解析と安全性指標に関する社会動向の調査を個なった。

B. 研究方法

米国のヒト細胞、組織または細胞・組織利用製品（HCT/P）に関しては米国食品医薬品局（FDA）の生物製剤評価研究センター（CBER）の Steven Bauer 博士ならびに国際生物製剤標準化連合（IABS）／WHO 細胞基材研究班 John

C. Petricciani 博士（元 FDA-CBER 長）らに聞き取り調査を行った。これと同時に各種メディア中の公開情報の収集を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は動物・ヒト試料等を用いない調査研究のため、国立医薬品食品衛生研究所の動物実験指針、研究倫理審査委員会規程等にある倫理面の審査・承認が必要とはならなかった。

C. 研究結果

C-1 ヒト細胞、組織または細胞・組織利用製品（HCT/P）

日本で「細胞・組織利用医薬品等」¹、「細胞組織製品」²、または「細胞調製品」³と呼ばれるものは、米国では「ヒト細胞、組織または細胞・組織利用製品」（HCT/P: human cells, tissues or cell/tissue-based product）という製品の範疇に含まれており、治験に限らず製品開発を目的としない臨床研究に対しても FDA が規制を行っている。HCT/P は「ヒト細胞または組織を含む、またはヒト細胞または組織から成る品物であり、ヒト患者に対して埋植、移植、注入または導入することを目的としたもの」と定義されている（21CFR1271.3(d): 連邦規則集第 21 編第 1271.3(d)項）。HCT/P は、公衆衛生サービス法（PHS Act: Public Health and Service Act）の側

面からさらに 2 種類に大別される。すなわち PHS Act 第 361 条に基づく「ヒト組織」(361HCT/P) と第 351 条に基づく「ヒト細胞治療薬および遺伝子治療薬」(351HCT/P)がある。HCT/P のうち、21CFR1271.10(a)の要件すべて (表 1) に該当する場合には 361HCT/P に該当し、そうでない場合には 351HCT/P に該当する。361HCT/P は、販売承認申請が不必要で、査察によって規制される。351HCT/P のうち生細胞を含む製品は、日本における「細胞・組織加工医薬品等」^{4,5} に相当し、米国内での臨床使用に際し、生物製剤または医療機器として品目毎に治験届および販売に関する FDA の承認が必要とされる。ある特定の HCT/P が生物製剤、医療機器のどちらの範疇に属するかは作用の様式(PMOA: Primary Mode of Action)に従って決定される。すなわち、細胞・組織の生化学的機能・免疫学的機能・代謝機能が主な作用様式となるならば生物製剤となり、逆に物理的・構造的機能が主な作用様式となるならば医療機器に分類される⁶。2012 年 7 月現在、FDA から販売承認を得ている 351HCT/P は表 2 の通りである。

C-2 351HCT/P の臨床試験・販売承認審査

治験(商業目的)か臨床研究(非商業目的)かに拘わらず、販売未承認の 351HCT/P の臨床試験を行う場合には、FDA に申請を行わなければならない。日米 EU 医薬品規制調和国際会議 ICH の GCP (Good Clinical Practice) に基づいた米国 GCP (21CFR50,56) を順守する必要がある。FDA では生物製剤に分類される製品は CBER (Center for Biologics Evaluation and Research) の所管となり、医療機器に分類される製品は CDRH (Center for Devices and Radiological Health) の所管となるが、医療機器と分類される 351HCT/P に関しては、CBER と CDRH が連携して相談・審査にあたっている。生物製剤としての 351HCT/P の場合は、cGMP (Current Good Manufacturing Products) と cGTP (Current Good Tissue Practice) に従って製造し、研究用新薬 IND (Investigational New Drug) 申請の後に臨床試験を行い、生物製剤承認申請 BLA (Biologics License Application) を通じて販売承認を得ることになる。一方、医療機器としての 351HCT/P の場合には、医療機器用の GMP である QSR (Quality Systems Regulation) と cGTP に従い製造した製品について、研究用機器特例 IDE (Investigational Device Exemption) 申請の後に臨床試験を行い、市販前承認 PMA

(Premarket Approval) を通じて販売承認を得る。

C-3 迅速承認制度

351HCT/P に限らず、重篤な疾病を対象とした新規の医薬品、生物製剤および医療機器の迅速な上市を達成することを目的として、通常の販売承認審査以外に様々な審査制度を用意している。

C-3-1 医薬品・生物製剤

i. Fast Track Drug Development Program (ファースト・トラック制度)

重篤ないし致命的な疾病の治療薬で、かつアンメット・ニーズを充足することのできる可能性の高い製品の開発を促進し、審査を迅速に行うためのプログラム。「連邦食品医薬品化粧品法」(FD&C Act: Federal Food, Drug, and Cosmetics Act) の Section 506 (21 U.S.C. 356) に基づく。IND 前から開発段階のいずれの時点でもファースト・トラックの指定は請求できる。ファースト・トラックの指定を受けると、FDA との相談のためのミーティングを優先的に持つことができる。また、申請資料を一括して提出するのではなく、分割して、試験結果が得られ次第提出できる。FDA は全データが揃わなくとも試験結果が提出され次第順次審査を行う。また、サロゲート・エンドポイント(簡便もしくは短期間に観察可能で、本来のエンドポイントを合理的に推測することが可能な評価項目)のデータに基づく評価を採用できることなども利点である。⁸

ii. Accelerated Drug Approval Program (加速承認制度)

FD&C Act Section 506、21 CFR 314 (新薬承認申請) および 21 CFR 601 (生物製剤承認申請) に基づく。重篤ないし致命的な疾病のための新薬については、十分に管理の行き届いた臨床試験によってサロゲート・エンドポイントに対する有効性、または生存や不可逆的病状以外のエンドポイントに対する有効性を示すことができれば販売承認がなされる場合がある。ただし、臨床研究は続行し、有用性を確認しなければならない。市販後調査も必要。

iii. Priority Review Policy

(優先審査制度)

CDER または CBER による優先的な審査により、審査期間を通常約 10 ヶ月のところから約 6 ヶ月に短縮させる制度。生物製剤の場合には、重篤または致死的な疾病の治療、診断または予防における有効性ないし安全性において有意な改善をもたらす製品、または有意な改善をもたらす可能性のある製品とみなされれば適用される。^{9,10}

iv. Orphan Drug Designation (オーファン製品指定)

1983 年に「オーファンドラッグ法」(Orphan Drug Act) が制定され、対象患者が米国内で 20 万人以下の医薬品、または米国内に 20 万人以上患者がいるが開発して販売承認を得るまでの費用が米国内の売り上げでは賄えないということが合理的に考えて期待できないような医薬品・生物製剤については、これをオーファン製品として指定し、臨床研究に対する研究費支援、臨床研究費用の税控除、FDA に対する申請手数料の免除、および 7 年間の市場独占権を認めている。オーファン製品指定の審査はオーファン製品開発室 (OOPD: Office of Orphan Products Development) で行われる。FDA の情報サイト:

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd>によれば、現在、少なくとも 80 程度の HCT/P がオーファン製品指定を受けていることが分かる。ただし、オーファン製品 (生物製剤) として FDA から販売承認を受けた HCT/P はまだない。

C-3-2 医療機器

すべての資料を一括して提出する通常の PMA に加え、出来るだけ早く機器の販売を可能にするための方法として申請書の早い時期から申請者と協力する方法として、Modular PMA、Streamlined PMA、Product Development Protocol (PDP) がある。また、稀少疾病・障害のために使用する医療機器の開発促進策として、人道機器特例承認 (HDE: Humanitarian Device Exemption) がある。

i. Modular PMA (モジュラーPMA)

申請者は PMA を、製造、前臨床試

験、臨床試験等に細分化したモジュール (部分) に分解する。モジュールは個別に完成され、順次 FDA に提出・審査される。最初の段階で、モジュール提出計画(PMA シェル)を策定し、内容に関して申請者と FDA とで合意する必要がある。各モジュールを受理した後、ただちに審査を開始する。最後のモジュールが提出された時には、審査の多くが終了しているので、審査が手早く終わることが期待できる。なお、審査料は最初の PMA モジュールを提出する前に支払う。モジュラー PMA は、PMA 申請書提出が間近である場合や、機器の設計が流動的で変更する可能性が高い場合には不向きである。

ii. Streamlined PMA (簡素化 PMA)

簡素化 PMA は CDRH の臨床検査機器課で始められた方法である。従来型 PMA 同様に PMA 資料を一括提出するが、FDA が機器の技術・用途をよく理解している場合に適用される。簡素化 PMA 審査は、FDA ガイダンスまたは FDA が評価済みの公開の審査方法がある場合や、類似製品の審査経験を FDA が豊富に持つ場合に用いることが適当であるとされる。

iii. PDP (Product Development Protocol) (製品開発プロトコール)

21 CFR 814.19 に規定される販売承認を得るための方法。FDA が製品開発プロトコールを完成したことを公示したクラス III 医療機器は PMA 承認を持つとみなされる。試験開始前にプロトコール (仮説、目的、エンドポイント等) を根拠として承認する。PDP の過程に進む製品としては、技術が業界で十分確立しているものが理想的である。

iv. HDE (Humanitarian Device Exemption) (人道使用機器特例承認)¹¹

21 CFR 814.100-126 に規定される。人道使用機器 (HUD, Humanitarian Use Device) とは、米国内で年間 4 千人以下が罹患ないし発症する疾病または病態の治療または診断において患者にとって有益で、他に有効な機器が存在しない医療機器と定義される。このような稀な疾病に対する医療機器の開発の費用は、患者の数が少ないゆえ

に売り上げによって回収することが難しいことから、政府による開発振興策が講じられている。HUD 指定もオーファン製品指定と同様に OOPD で行われる。HUD として販売するためには、HDE（人道使用機器特例承認）申請を CDRH に提出し、承認を得なければならない。HDE 申請は内容的に PMA 申請に類似しているが、PMA にある有効性に関する要件を免除される点が特徴的である。すなわち、有効性を合理的に立証する臨床試験結果は必要とされない。ただし安全性についての評価は必要で、機器によって不合理または明らかな病気・障害のリスクに患者をさらすようなことがないこと、想定されるベネフィットが病気・障害のリスクを上回ること、現在利用可能な機器や代替治療法のリスク・ベネフィットを考慮すること、が必要とされる。他に HDE に特徴的なこととして、使用される医療施設の倫理委員会（IRB）の承認が必要であることが挙げられる（21 CFR 814.124）。機器が HDE 承認を受けていれば、患者へのインフォームドコンセントは要求されない。なお HUD の製造については QSR 準拠が原則であるが、免除請求が可能で、FDA の判断で QSR 準拠を免除されることがある。なお、FD&C Act Section 520 (m) (21 U.S.C. 360j) によって、実費以上の値段で販売して利益を得ることは禁止されている。ただし、2007 年小児用医療機器安全性・改善法（The Pediatric Medical Device Safety and Improvement Act of 2007, Public Law 110-85）により、小児の患者ないし小児の集団への適用を目的とし、2007 年 9 月 27 日以降に承認された HUD については、既定の出荷数を超えない範囲で利益目的に販売しても構わない。HDE の審査期間は 75 日以内と規定されている。これまでに医療機器として販売承認を受けた 351HCT/P の中には、培養皮膚製品である Epicel と OrCel が、それぞれ熱傷と表皮水疱症の適用において HDE 承認を受けている（表 2）。

C-4 FDA オーファン製品開発室

1983 年に成立したオーファンドラッグ法には、稀少な疾病・病態の診断、予防または治療を目的とした製品の開発を連邦政府がサポートすることが国の方針であるということが明示されている。本法律に対応するための組織として、FDA にはオーファン製品開発室（OOPD）がある。OOPD の任務は、稀少疾病用製品（医薬品、生物製剤、医療機器、医療用食品（医師の監視下でのみ使用でき疾病や栄養管理用として特別に使用される食品））の開発と評価を推進することであり、オーファン指定の申請のあった製品について、科学的データおよび臨床データに基づき、当該製品が稀少疾病用製品に該当するかどうか、および公的に開発を推進すべきかどうかについての評価が行われている。また OOPD は稀少疾病に関し、産官学および患者団体の意見集約の場としても機能している。

C-5 販売未承認の製品の臨床利用

上記制度の他に、米国では未承認の生物製剤および医療機器の臨床利用は、重篤・致命的・代替療法のない疾病に対する緊急的もしくは人道的使用において認められている。これはあくまで例外的な措置（広い意味でのコンパッションエート・ユース（人道的使用））であって、基本的には研究ではないものの、臨床試験として FDA に登録する必要がある。生物製剤に関しては、通常の IND 申請を行うことができない緊急時、臨床プロトコール外の患者、特定の個人患者に使用することが可能である。医療機器に関しては、臨床試験中の緊急時での使用、臨床試験の基準外の患者への使用、臨床試験途中の患者の追加、臨床試験完了後で販売承認前使用が可能になっている。

C-6 FDA 安全性・イノベーション法

2012 年 7 月、「FDA 安全性・イノベーション法」（FDASIA: Food and Drug Administration Safety and Innovation Act）が成立した。この法律は、革新的な医薬品、医療機器、ジェネリック医薬品およびバイオ後続品の審査料を徴収する FDA の権限やその他の制度改革について定めたものであり、再生医療／細胞・組織利用製品の開発・実用化にも大きな影響を与えるものになると考えられる。

C-6-1 審査料

FDASIA では製薬業界と FDA との間で審査料の交渉が可能なのが明文化されている。また、2013—2017 会計年度の間も継続して医薬品審査の促進を目的とした審査料を徴収する権限を FDA に認めている。審査料の値上げと引き換えに、FDA は「審査の迅速性の確保」「審査過程における申請者とのコミュニケーションの緊密化」「稀少疾病等の患者とのコミュニケーションの拡充」「組織パフォーマンスの自己評価」を実施することになる。また、ジェネリック医薬品およびバイオ後続品の審査料については FDASIA で初めて明文化された。

C-6-2 ファースト・トラックと加速承認

FDASIA には、重篤・致死的な疾病の治療を目的とした医薬品の審査・承認プロセスに関する改正がいくつか記されており、これらの改正により、再生医療／細胞・組織利用製品の審査も加速されると期待される。FDASIA では、ファースト・トラックの指定を受けた医薬品等の開発振興および審査促進を FDA に求めている。また、加速承認制度を強化し、ファースト・トラック指定製品を含めた難病治療薬の販売承認審査を迅速化するための仕組みの整備も求めており、FDA は関連ガイダンス案を FDASIA の発効から 1 年以内に作成し、その翌年に正式に発出することが求められている。

さらに FDASIA では、重篤な疾病・病態の治療を目的とし、かつ既存の治療方法よりも明らかに優れていることが予備的な臨床データによって示された治療法を「打開的治療法」(Breakthrough Therapy) とし、その指定を受けた医薬品の開発と審査の促進も FDA に求めており、FDA は打開的治療法に関するガイダンス案を FDASIA 発効後 18 カ月以内に作成し、その翌年に正式に発出することが求められている。

C-6-3 稀少疾病

稀少疾病治療薬の開発促進については上の他にも幾つかの条項があり、例えば、稀少疾病の関係者(産業界、アカデミア、患者団体など)と FDA との対話の機会を設けることや、審査に際して稀少疾病に関する外部専門家の意見を必要に応じて聴取することが求められている。また、小児稀少疾病(出生から 18 歳までに発症する稀少疾病)の治療薬開発には優先審査制度が適用されることになっている。

D & E. 考察および結論

FDASIA にあるように、米国はアンメット・ニーズを克服するための革新的医薬品・医療機器の開発と実用化の促進を国の方針とし、その実現のため、FDA には制度のさらなる改善が求められている。

近年の科学の発展とともに、重篤・致死的な稀少疾病に対する標的分子やバイオマーカーの同定・開発が行われるとともに、再生医療からのアプローチも多く試みられるようになり、これらを駆使した革新的な医薬品・医療機器の開発に期待が集まっている。医薬品・医療機器の安全性・有効性の判断にはリスクとベネフィットのバランスが重要であるが、その評価においては製品が革新的であればあるほど開発者にとっても審査側にとっても未知・未経験の要素が多くなる。そうした状況下で、稀少疾患・難病に苦しむ患者にいち早く新しい治療法を届けるにはどうしたらよいか、という大きな問題の解決策を探る際、本稿で挙げた米国の制度における考え方が参考になると考えられる。

(参考文献)

1. 平成 12 年 12 月 26 日医薬発第 1314 号別添 1「細胞・組織利用医薬品等の取扱い及び使用に関する基本的考え方」
2. 平成 15 年 5 月 20 日厚生労働省告示第 210 号「生物由来原料基準」
3. 平成 22 年 11 月 1 日厚生労働省告示第 380 号「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」
4. 平成 20 年 2 月 8 日薬食発第 0208003 号「ヒト(自己)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」
5. 平成 20 年 9 月 12 日薬食発第 0912006 号「ヒト(同種)由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」
6. FDA Definition of Primary Mode of Action of a Combination Product. Federal Register Vol. 70, No. 164 August 25, 2005
7. FDA Guidance for Industry and FDA Staff: Minimal Manipulation of Structural Tissue Jurisdictional Update. September, 2006
8. FDA Guidance for Industry: Fast Track Drug Development Programs - Designation, Development, and Application Review. January, 2006

9. FDA/CDER MAPP 6020.3 Review Classification Policy: Priority (P) and Standard (S). July 16, 2007
10. FDA/CBER SOPP 8405 Complete Review and Issuance of Action Letters. September 20, 2004
11. FDA Guidance for HDE Holders, Institutional Review Boards (IRBs), Clinical Investigators, and FDA Staff – Humanitarian Device Exemption (HDE) Regulation: Questions and Answers. July 8, 2010

F. 研究発表

F-1 論文発表

1. Sato Y, Tsutsumi H, Sawada R, Suzuki T, Yasuda S. Regulatory science research to facilitate the development of cell/tissue-processed products. Kokuritsu Iyakuhin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku. 131:16-19, 2013.
2. Kanemura H, Go MJ, Nishishita N, Sakai N, Kamao H, Sato Y, Takahashi M, Kawamata S. Pigment epithelium-derived factor secreted from retinal pigment epithelium facilitates apoptotic cell death of iPSC. Sci Rep. 3:2334, 2013.

F-2 学会発表

1. K Hayakawa T, Aoi T, Umezawa A, Ozawa K, Sato Y, Sawa Y, Matsuyama A, Yamanaka S, Yamato M. The Final Version of Japanese Guidelines on Ensuring Quality and Safety of Products Derived from Processing of Various Human Stem Cells. World Stem Cell Summit 2012, West Palm Beach, Florida, USA (2012年12月3-5日)
2. Hayakawa T, Aoi T, Umezawa A, Ozawa K, Sato Y, Sawa Y, Matsuyama A, Yamanaka S, Yamato M. Japanese guidelines on ensuring quality and safety of products derived from engineered human stem cells—after public consultation—. 3rd TERMIS World Congress 2012, Vienna, Austria (2012年9月5-8日)
3. 佐藤陽治 再生医療／細胞・組織加工製品の安全性評価 第39回日本毒性学会年会 (2012年7月17日)
4. Kuroda T, Yasuda S, Kusakawa S, Suzuki K, Kawamata S, Sato Y. Validation of in vitro methods for detection of residual

undifferentiated cells in retinal pigment epithelial cells derived from human induced pluripotent stem cells. 10th Annual Meeting of International Society for Stem Cell Research (2012年6月13-16日、横浜)

5. 黒田拓也, 安田智, 草川森士, 鈴木和博, 川真田伸, 佐藤陽治 ヒト iPS 細胞由来網膜色素上皮細胞中に残存する未分化細胞の in vitro 高感度検出法の開発と評価 第11回日本再生医療学会総会再生医療学会 (2012年6月12日、横浜)
6. 佐藤陽治 国際協調と日本のあるべき姿 第11回日本再生医療学会総会再生医療学会 (2012年6月13日、横浜)
7. 佐藤陽治 ヒト多能性幹細胞加工製品の製造における造腫瘍性評価 第11回日本再生医療学会総会再生医療学会 (2012年6月12日、横浜)

H. 知的財産権の出願・登録状況

- | | |
|------------|----|
| H-1 取得特許 | なし |
| H-2 実用新案登録 | なし |
| H-3 その他 | なし |

表 1 361HCT/P であるための要件 (21CFR1271.10(a))

(1) HCT/P の処理が最小限* (minimal manipulation)
(2) HCT/P が、細胞・組織の採取部位と同等な部位への適用 (homologous use) にのみ限定される場合で、そのことが表示、宣伝等に反映されている
(3) 製造工程に他の物質 (水、クリスタロイド、滅菌剤、保存料、または貯蔵剤を除く) と細胞または組織との複合体化が含まれず、かつ水、クリスタロイド、滅菌剤、保存料、または貯蔵剤の添加によって当該 HCT/P に関して新たな臨床上の安全の上での懸念を生じない
(4) 以下の何れかに該当する場合： <ul style="list-style-type: none"> 1) HCT/P に全身的な作用がなく、その主たる機能として生細胞の代謝活性に依存することがない場合；または 2) HCT/P に全身的な影響がある、またはその主たる機能として生細胞の代謝活性に依存することがある場合で：なおかつ <ul style="list-style-type: none"> i) 自己への使用を目的とする場合； ii) 一親等または二親等の血縁関係の同種のための使用である場合；または iii) 生殖目的の使用である場合。
*注：最低限の処理 (minimal manipulation) の要件 (21CFR1271.3(f)) ⁷ <ul style="list-style-type: none"> ① 構造のある組織については、再建、修復または置換における当該組織の有用性に関して組織本来の特性に変化を与えるものではないこと；また、 ② 細胞ないし構造のない組織については、細胞または組織の本来の生物学的特性に変化を与えるものではないこと

表 2 FDA の販売承認を得ている 351HCT/P (2013 年 3 月現在)

製品名	細胞／足場材料	適用	分類	承認
Carticel	自己軟骨細胞	軟骨損傷	生物製剤	BLA
Provenge	自己樹状細胞 (PAP 抗原提示)	転移性 前立腺がん	生物製剤	BLA
laViv (azficel-T)	自己線維芽細胞	ほうれい線解消 (美容整形)	生物製剤	BLA
HemaCord (HPC-C)	同種臍帯血	造血幹細胞移植	生物製剤	BLA
Gintuit (Apligraf (Oral))	同種角化細胞 ／ウシ由来コラーゲン	歯肉再生	生物製剤	BLA
Epicel	自己角化細胞 ／マウス細胞層	熱傷	医療機器	HDE
Apligraf (Graftskin)	同種角化細胞 ＋同種線維芽細胞 ／ウシ由来コラーゲン	皮膚潰瘍	医療機器	PMA
TransCyte (Dermagraft-TC)	同種線維芽細胞 ／ナイロン基材	熱傷	医療機器	PMA
Dermagraft	同種線維芽細胞 ／ポリグラクチンメッシュ	皮膚潰瘍	医療機器	PMA
OrCel	同種角化細胞 ＋同種線維芽細胞 ／ウシ由来コラーゲン	熱傷 表皮水疱症	医療機器	PMA(熱傷) HDE(表皮水疱症)

厚生労働科学研究費補助金（再生医療実用化研究事業）
分担研究報告書

霊長類 ES 細胞の多能性維持機構、自己複製能に関する基盤研究

研究分担者 氏名 末盛 博文 所属 京都大学再生医科学研究所

研究要旨：ES細胞を用いた細胞移植医療においてその原材料と言えるES細胞自体の安全性の確保は非常に重要である。様々な合成培養系を検討し、培養液・基質ともに十分な品質管理がなされた条件下での未分化維持培養の可能性を検討した。また従来から進めている臨床用ヒトES細胞バンク構築のプロトコールに従い仮想的にバンクスケールでの培養を実施しているが、これらの細胞の特性解析結果を分析した。その結果、合成培養系での培養が可能であるが、長期培養時にゲノム安定性に関してより詳細な分析が今後とも必要であると考えられた。本研究の成果は臨床用ヒトES細胞バンク構築に必須であり、安全な再生医療の実現に寄与するものと考えられる。

A. 研究目的

ES細胞などの幹細胞を用いた様々な臨床利用に向けての基盤研究が進展しており、実際に臨床への適用が近づいてくる中で、このような新しい医療を実現する上で、製造管理や品質試験、前臨床試験やその評価方法などについて汎用性の高い技術基盤を構築することは、ES細胞医療の安全性・有効性を確保する上で非常に重要であるが、いまだ十二分に確立されているとは言えない状況にある。

そこで本研究では、このような再生医療の実用化のため、移植組織の主たる出発材料であるES細胞の原材料としての安全性をどのように確立するかを、ES細胞の自己増殖機構の解明とその利用という観点から、培養技術論的なアプローチを中心に検討する。この研究により「安全なES細胞」を再生医療に供する科学的・技術的基盤の構築に資することを目的とする。

B. 研究方法

「細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確認申請記載要領(薬食審査発0420第1号平成22年4月20日)」など関連する指針等に留意し、ES細胞の臨床利用を実現する上で問題となりうる培養技術に関連した要素について検討する。

培養液・基質などについて高度な品質管理が

可能ないわゆる合成培地・基質の性能評価と、これらに使用による細胞の品質に対する影響を分析する。

(倫理面への配慮)

京都大学再生医科学研究所におけるヒトES細胞株の樹立研究と使用研究は、政府指針に沿った文部科学大臣からの確認をすでに受けている。本研究はこれらの研究に含まれる。

C. 研究結果

ヒト多能性幹細胞の臨床応用では、安全性を確保するうえで重要な問題として培養環境から品質管理が困難な動物由来成分などを以下に排除するか、また培養過程で生じる遺伝子変化にどのような生物学的意味があるかが挙げられている。この問題へのアプローチとして、動物由来成分を含まない培養液、あるいは動物由来成分であっても高度に精製されているなど品質管理可能な培養液と合成基質を用いたヒトES細胞の培養技術開発を行った。10継代以上に渡り安定して培養可能であることを見いだした。

また、長期培養時にヒトES細胞のゲノムに生じる変異の大規模国際共同研究により高頻度変異部位が明らかにされたことから、このような培養条件の変化とゲノム変異の関連性に

ついて解析が進むと期待される。

我々が従来から進めている、医薬品製造基準に基本的に適合した培養および工程管理の有効性を検証した。動物由来成分を含まない培養液と化学合成された基質を用いたヒト ES 細胞培養を確立した。これをもとにバンク構築を想定して、細胞ストックの作製を行った。まずマスターバンクに相当する凍結保存ストックの作製を行った。このマスターバンクの凍結保存サンプルについて品質検査を行い、これまでのところ未分化細胞としての特性を保持していることを確認した。あわせて、ヒト ES 細胞の自己増殖機構に着いての分子生物学的解析や、組換えタンパク質を基質の用いた培養方法の開発をおこなった。また、異種動物由来ウイルスの検査を実施し、汚染のないことが確認された。

D. 考察

培養液、基質とも開発が進められており実用的なレベルのものが安定的に供給可能な状態に近づいていると言えるだろう。一方で、これらのより管理された環境下でどの程度の期間安定的に細胞が維持されるのが、ゲノム等に生じる変化の程度・頻度に影響があるのか等については明らかでなく、今後とも慎重に解析を進める必要がある。

医薬品製造グレードに準じて細胞培養を行うことは、ヒト ES/iPS 細胞のように培養操作が煩雑であり、また種々の環境変化により特性変化を起しやすいとされている多能性幹細胞では、いまだ解決が必要な問題を多く抱えているのが現状である。今回は実際の製造工程にほぼ近い形で中規模のマスターセルバンク構築の実用性試験の実施にあわせ、品質評価を行った。その結果から、バンク構築の過程で ES 細胞の特性に大きな変化がみられないことが示された。

これらに基づき今後各種分析について、項目、検査法、規格について標準化が進められると考えられる。

E. 結論

ヒト ES 細胞を含む多能性幹細胞の増殖機構の基盤研究に基づき、臨床利用を目指した、安全安心な細胞培養技術の確立を目指した研究を実施した。

移植に用いる各種組織の作成に用いられる ES 細胞は原材料でありその品質の確保は非常に重要である。ウイルス等の感染性因子に関してはドナーの、あるいは細胞自体の検査によりかなりの程度そのリスクを低減できると見られる。ゲノムの変異に関してはその及ぼす影響をあらかじめ予見することが現時点では困難であり、過剰にリスクを見積もることは患者の治療機会の喪失にもつながるため、バランスの取れた評価を行うことが必要であろう。

動物由来成分を含まない培養液の使用や、厳格な工程管理を含む現状のシステムでのバンク構築の実現性は一定のレベルで実証出来たと言える。今後は簡便なバンク構築のための新規技術の導入開発や、安全性を確保するための品質評価をより効率的に行う技術の開発が必要である。また過度に安全性を追求することがないよう適切な基準値の設定についての科学的な検証、議論が求められる。

本研究とその成果は、ヒト ES/iPS 細胞バンク構築とそれを用いた再生医療の発展に大きく寄与すると期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

Miyazaki T, Nakatsuji N, Suemori H. Optimization of slow cooling cryopreservation for human pluripotent stem cells. *Genesis*. 2014 Jan;52(1): 49-55. doi: 10.1002/dvg.22725.

Kumagai H, Suemori H, Uesugi M, Nakatsuji N, Kawase E.

Identification of small molecules that promote human embryonic stem cell self-renewal. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013 May 17; 434(4): 710-716. doi:10.1016/j.bbrc.2013.03.061

Laminin E8 fragments support efficient adhesion and expansion of dissociated human pluripotent stem cells.

Miyazaki T, Futaki S, Suemori H, Taniguchi Y, Yamada M, Kawasaki M, Hayashi M, Kumagai H, Nakatsuji N, Sekiguchi K, Kawase E.

Nat Commun. 2012 Dec 4;3:1236.

The SMAD2/3 corepressor SNON maintains pluripotency through selective repression of mesendodermal genes in human ES cells.
Tsuneyoshi N, Tan EK, Sadasivam A, Poobalan Y, Sumi T, Nakatsuji N, Suemori H, Dunn NR.
Genes Dev. 2012 Nov 15;26(22):2471-6.

Tissue-specific demethylation in CpG-poor promoters during cellular differentiation.
Nagae G, Isagawa T, Shiraki N, Fujita T, Yamamoto S, Tsutsumi S, Nonaka A, Yoshida S, Matsusaka K, Midorikawa Y, Ishikawa S, Soejima H, Fukayama M, Suemori H, Nakatsuji N, Kume S, Aburatani H.
Hum Mol Genet. 2011 Jul 15;20(14):2710-21.

Screening ethnically diverse human embryonic stem cells identifies a chromosome 20 minimal amplicon conferring growth advantage.
The International Stem Cell Initiative
Nat Biotechnol. 2011 Nov 27;29(12):1132-1144.

A novel serum-free monolayer culture for orderly hematopoietic differentiation of human pluripotent cells via mesodermal progenitors.
Niwa A, Heike T, Umeda K, Oshima K, Kato I, Sakai H, Suemori H, Nakahata T, Saito MK.
PLoS One. 2011;6(7):e22261.

2. 学会発表

ヒト ES/iPS 細胞における凍結保存の解析：コロニーの高頻度の細胞内表彰形成
高田圭、平井雅子、川瀬栄八郎、末盛博文、中辻憲夫、高橋恒夫
第 13 回日本再生医療学会総会 (3/3-6, 京都)

高効率なヒト多能性幹細胞の緩慢凍結法
宮崎隆道、中辻憲夫、末盛博文
第 13 回日本再生医療学会総会 (3/3-6, 京都)

ヒト ES/iPS 細胞調製における残存マウスフィーダー細胞の測定法の開発
高橋恒夫、田中啓二、奥田真治、平井雅子、高田圭、川瀬栄八郎、末盛博文、中辻憲夫、北川正成
第 13 回日本再生医療学会総会 (3/3-6, 京都)

再生医療製品の間接体としての ES/iPS 細胞とその製造関連材料の品質
末盛 博文
バイオロジクスフォーラム第 11 回学術集会
2014 年 1 月 24 日

AN EFFECTIVE VERIFICATION OF

ANTIFREEZE POLYAMINO-ACID FOR A SLOW CRYOPRESERVATION OF HUMAN iPS CELL AND ES CELL.

Akemi Ota, Kazuaki Matsumura, Hirofumi Suemori, Shoichiro Sumi and Suong-Hyu Hyon
ISSCR Meeting, 2013 (Boston, USA)

Recombinant E8 fragments of human laminin isoforms support the efficient adhesion and expansion of dissociated human pluripotent stem cells under defined and xeno-free condition.
Takamichi Miyazaki, Sugiko Futaki, Hirofumi Suemori, Yukimasa, Taniguchi, Masashi Yamada, Miwa Kawasaki, Maria Hayashi, Hideaki Kumagai, Norio Nakatsuji, Kiyotoshi Sekiguchi, Eihachiro Kawase.
ISSCR2012 (国際幹細胞学会 第 10 回年次大会)、2012 年 6 月 13 日～16 日
パシフィコ横浜

MANUFACTURING AND BANKING OF CLINICAL-GRADE HUMAN EMBRYONIC STEM CELL LINES IN A GMP FACILITY.

Takada Kei, Hirai Masako, Kawase Eihachiro, Hamano Mari, Kashigi Fumi, Suemori Hirofumi, Nakatsuji Norio, Takahashi Tsuneo A.
ISSCR2012 (国際幹細胞学会 第 10 回年次大会)、2012 年 6 月 13 日～16 日
パシフィコ横浜

蛍光プローブ(KP-1)の ES/iPS 細胞特異的蓄積における ABC タンパク質の関与
富岡麻衣子、藤林悠人、平田直、山内香織、南一成、永田 紅、山中伸弥、中辻憲夫、末盛博文、上杉志成、植田和光
第 85 回日本生化学会年会 2012 年 12 月 14-16 日 (福岡)

RECOMBINANT HUMAN LAMININ E8 FRAGMENTS (LM-E8s) SUPPORT THE EFFICIENT ADHESION AND EXPANSION OF DISSOCIATED HUMAN PLURIPOTENT STEM CELLS UNDER DEFINED AND XENO-FREE CONDITION.

Miyazaki, Takamichi, Futaki, Sugiko, Suemori, Hirofumi, Taniguchi, Yukimasa, Yamada, Masashi, Kawasaki, Miwa, Hayashi, Maria, Kumagai, Hideaki, Nakatsuji, Norio, Sekiguchi, Kiyotoshi, Kawase, Eihachiro
World Stem Cell Summit 2012, 2012 年 12 月 3 日～5 日, Florida, USA

Fluorescent chemical probes for human stem cells
Nao Hirata, Masato Nakagawa, Yuto Fujibayashi, Kaori Yamauchi, Asako Murata, Eihachiro Kawase,