

リティーが確保されていること、微生物による汚染がないことの確認がなされていることなど、細胞加工製品の原材料とするという用途に対して一般性をもつ、「品質」に関連する事項も存在する。しかし、これらは多能性幹細胞の品質特性の一部であって全部ではないことに留意すべきである。

ES細胞およびiPS細胞の品質管理に関する議論にしばしば混乱を生じるもう一つの理由は、これらの細胞はいずれも人工的な培養細胞であって、発生過程や成体のいずれにも存在しないものであり、従って「正常対照」となる細胞が存在しないということが十分に意識されない場合が多いということである。ES細胞、iPS細胞ともに株毎の分化特性等のばらつきがあることが知られている^{6),7)}中で、「良いES/iPS細胞とは？」という問いが一般的な回答を求めてしばしばなされるが、染色体異常や微生物等による汚染といった多くの議論は要さない問題点(ただし、これらについてもその評価手法や規格設定についての議論はなされるべきであるが)を除けば、「良い株」といえるものは用途ごとに異なる可能性があり、用途ごとに論じられるべきことである」というのが適切な回答になるだろう。これは上で述べた「品質」の語の規制における定義を踏まえれば当然のこととも言えるが、ある種の議論の場では、漠然とした「良い多能性幹細胞株の追求」がいまだ論じられているようである。現実的に多能性幹細胞の応用を推進するにあたっては、具体的な用途を定め、それに対して適切な細胞株およびその株が有する特性を明らかにする、という作業を行うことが現時点では妥当である。言いかえれば、目的とする細胞へと分化させてみて、好ましい分化細胞を生み出した多能性幹細胞株がその目的における「良いES/iPS細胞」である、ということであり、これが多能性幹細胞の品質に関する研究の適切な方法である。

上段で述べた方法論をとった研究成

果が京都大学 iPS 細胞研究所山中伸弥教授のチームから最近報告された⁸⁾。研究チームでは、ヒト ES 細胞 10 株とヒト iPS 細胞 40 株を用いて SFEBq 法による神経細胞分化を行った。各株について 3 回以上再現実験が行われている。その結果、多くの細胞株では分化誘導後には未分化マーカーである OCT3/4 を発現する細胞はみられないのに対し、一部の細胞株では分化抵抗性を有し、分化誘導後であるにも関わらず OCT3/4 を発現する未分化細胞が残存し、動物への移植により腫瘍を形成することが分かった。そこで、前者を”good clone”、後者を”defective clone”と名付け、両者の遺伝子発現や DNA メチル化状態についてゲノムワイドな比較を行った。その結果、発現アレイにおける 3 万個超の有効プローブの内、19 プローブが good clone 群と defective clone 群の間で発現量に有意な差がみられた。これら 19 のプローブは 13 の遺伝子上に設定されたものであった。これらの遺伝子群は神経分化抵抗性のマーカーとして、今後の臨床開発を進める際にはその発現量を確認することにより使用する株を選抜するために有用なものとなる。

この論文は、適切なデザインの元に行われた膨大な実験結果を詳細に解析し、臨床応用において有用な結論を導いたものであり、近年の当該分野の論文の中で最も重要なものの一つであり極めて意義深いものである。その記述は慎重なものであり、誤解を導くものでは全くない。但し、この論文を読み研究成果を活用する側の問題として、以下の点に充分留意すべきである。第一に、この論文で見出された遺伝子群はあくまで神経分化抵抗性を有する株のマーカーとなり得るものであって、他の細胞種への分化特性におけるマーカーになるかどうかは現時点では明らかにされていない。第二に、これらの遺伝子群は SFEBq 法を用いての神経分化における分化抵抗性と相関するマーカーであって、他の方法による神経分化でも同様の有用性をも

つか否かは明らかにされていない。目的細胞が同じであっても分化誘導条件が異なれば目的細胞への分化の達成度の株毎の成績は逆転することもあることは既に知られていることである^{7),9)}。第三に、これらの遺伝子群は株選抜のためのマーカーであって、仮にある株の継代培養の過程でこれらマーカー遺伝子の発現が変動した場合にこれが神経分化抵抗性の獲得と相関するか否かは明らかにされていない。

すなわち、多くの多能性幹細胞株を用いた分化誘導実験を元に見出された分化特性のマーカーは、①特定の目的細胞に対して、②特定の分化誘導法を用いる際の、③株選抜を行うために、のみ有用であるとの基本的理解がなされなければならない。この度見出された遺伝子群が、他の目的細胞に対しても、あるいは、他の分化誘導法においても、そして、特定の株を増幅して用いる場合においても、分化抵抗性のマーカーになる可能性が否定されているものではない。しかし、現時点ではこれらの可能性を積極的に支持する科学的妥当性は無いことに注意が必要である。もちろん、実際にSFEBq法による神経細胞以外の用途でヒト多能性幹細胞の臨床応用を目指す研究・開発者の多くは、上記論文で見出された遺伝子群の発現状態を参考のために調べることがあると思われ、これは全く否定されるべきことではない。

しかし、前提として科学的合理性をもった正しい認識を有しておくことが重要であることをここでは強調したい。限定的な意義をもった指標があたかも一般性を有する指標であるかのように誤解されることは、臨床開発の推進に不合理な遅れを生じせしめるものであると考えられるからである。例えば、架空のシナリオであるが、「臨床用として分配されているiPS細胞を原材料として、ある研究機関（仮に研究機関Aとする）が十分な前臨床研究を行い品質管理の指標も明らかにした上で品質・安全性の確保を行い臨床試験目前という段階ま

で来ていたとする。この段階で、別の研究機関（研究機関Bとする）が別の目的細胞への分化誘導実験の結果から、その際の分化抵抗性株の判別法を見出して「危険なiPS細胞の判別法」として発表したとする。そして、その判別法に従えば、研究機関Aが用いているiPS細胞株は「危険なiPS細胞」に分類されることが指摘された場合に、研究開発者や規制担当者が正しい理解に立たずにこの事実を解釈し、臨床試験の開始が遅れる」ということがもしあるならば、それは決して慎重というべきものではなく、科学的合理性を著しく欠いたものであり、当該治療によって得られる利益の可能性を患者から奪うことにもつながるものであることに留意しなければならない。万一、我が国でこのような誤りが行われるならば、多能性幹細胞由来製品の開発競争の競合相手が他者の開発の進展を極めて容易に妨害できることにもつながる。上述の論文について、一般向けのメディアの見出しでは「質の悪いiPS細胞の判別法」や「安全なiPS細胞の選抜」という表現が散見され、誤解を与える可能性も必ずしも否定し得ないものであった。再生医療という一般の関心が高い新規分野であるだけに、メディアの影響は大きい。まずはヒト多能性幹細胞加工製品の研究・開発に関係するすべての専門家が、基礎研究者や開発研究者、規制側の担当者の別なく正しい理解を共有し、さらには、非専門家や社会の理解を形成してゆくことが重要であろう。

C.14.12 ヒト幹細胞由来製品及び関連要素の品質及び安全性確保：遺伝子操作の視点

再生医療製品（細胞・組織加工医薬品等）や遺伝子治療製品（遺伝子治療薬）の場合、他の生物薬品において実施されるような高度な精製やウイルス等感染因子の不活化・除去の過程を製造工程中に組み込むことは困難である。したがっ

て、再生医療等製品の品質・安全性確保の観点から最終製品への感染因子の混入を防止するためには、製造工程の入り口の段階にある原料・材料及び原材料の選択と適格性評価が重要である。

そこで、遺伝子治療製品の場合を想定して、日本遺伝子治療学会（JSGT）の理事及び会員を対象としてアンケート調査を行った。尚、本調査では、再生医療や遺伝子治療などの目的に関わらず、細胞培養などを行う際に用いている試薬について、臨床応用する時の一般的な考え方という意味合いでの回答を依頼した。

C.14.12.1 アンケート結果

JSGT の理事及び会員を対象とした上記アンケートにおいて、主だったものとして、以下のようなコメントが寄せられた。

1) 「再生医療等製品用人血漿分画製剤総則」において、再生医療等製品の製造工程で用いる人血漿分画製剤が製造販売承認を取得した医薬品である場合には、当該人血漿分画製剤が血漿分画製剤総則（生物由来原料基準 第2「血液製剤総則」の2）に適合していることが自明であることから、本総則を適用しなくてもよいのではないか。また、さらに言えば、製造販売承認を取得した医薬品又は再生医療等製品を再生医療等製品の製造工程で用いる場合には、再生医療等製品用生物由来原料基準を適用しなくてもよいのではないか。

2) 「再生医療等製品用人由来原料基準」の規定(5)（以下参照）に相当する規定を、「再生医療等製品用動物由来原料基準」にも追加すべきではないか。

<参照>

(5) 再生医療等製品については、治療上の効果が当該原材料を用いることによるリスクを上回る場合その他必要な場合において、(1)から(4)のいずれかに適合しない原材料をやむを得ず使用する場合は、その妥当性につい

て、薬事法に基づく製品の製造販売の承認の際に交付される承認書に記載することとする。

3) 「国際的な考え方とのハーモナイゼーションを取る」といった一文の追記は考えられないか？ 即ち、Early-phase clinical trials において使用される再生医療用治験薬の製造時の原料は、承認薬（製品）と同じレベルの品質を求めなくてもよい（Late-phase clinical trials では、承認薬と同じ品質の原料を必要とすることは受け入れるが）。

4) 生物由来原料基準は承認申請時に要求される条件ではあるものの、開発途中で同基準への不適合が判明して原材料を変更するような事態を避けるためには、開発初期から同基準への適合性を確認した上で製造方法を確立する必要がある。すなわち、再生医療等製品に同様の基準を適用することは、治験の開始前までに原材料供給元（多くの場合は海外企業）からの情報収集、契約交渉などに長い期間を要することとなり、再生医療等製品を早期に実用化するという薬事法改正のコンセプトに反する規制となってしまうことが想定される。

5) 生物由来原料基準は日本特有の規制であり、欧米の原材料に関する規制に比べてはるかに高いハードルとなっており、再生医療等製品に同様の基準を適用することは国際的な開発競争において不利な条件となることが容易に想定される。

6) 生物由来原料基準は、本来それ自身が直接体内に投与される場合に適用される。再生医療製品にもそういう製品はある（特に、同種=1人のドナー由来の細胞が多くの人に投与される）が、加工工程でのみ使用される原料については別途基準を考えるべきではないか。そして、加工工程で使用される生物由来原料については、その使用量、除去率（除去

方法)、そして、当然、対象患者の重篤度、国内外での使用状況を考慮して、基準の適用範囲を判断できるようにしてほしい。

7) 再生医療において、Early-phase clinical trials のデザインに関する考え方を示してほしい。

参考： Guidance for Industry (draft guidance), Considerations for the Design for early-phase clinical trials of cellular and gene therapy products. July 2013.

8) 感染症に関するドナースクリーニングの検査項目および検査方法が「それらの利用の目的に応じ」「最新の知見に照らして適切なもの」とあるのに合わせて、「ヒト(同種)由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」(薬食発第 0912006号、平成20年9月12日付医薬食品局長通知；以下、同種指針)の検査項目の記載を見直して欲しい。同種指針によればHBV、HCV、HIV、HTLV及びパルボウイルス B19 の検査が必須とされているが、造血幹細胞移植やドナーリンパ球輸注においてはパルボウイルス B19 の検査を行わないことが常識である。

9) 基準に適合の可否に関する情報入手は、治験依頼者だけでなく、規制当局の協力(申請資料、マスターファイルの情報確認等)を得られる状況の中で、進めて欲しい。

10) 原案記載「反芻動物に由来する原材料(乳を除く)を再生医療等製品に用いる場合には当該反芻動物の原産国は次に掲げる国でなければならない。」に対して、修正希望案として、「反芻動物に由来する原材料(乳及び血清を除く)を再生医療等製品に用いる場合には当該反芻動物の原産国は次に掲げる国でなければならない。」として欲しい。その理由は、EMA ガイドラインにおける臓器別リスク分類では、「リスクなし」の

レベルに乳と血清が含まれているためである。

C.14.12.2 考察

平成25年11月の国会で、「薬事法」が「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」として改正されたことに伴い、遺伝子治療製品(遺伝子治療薬)は再生医療製品(細胞・組織加工医薬品等)と共に、医薬品からも医療機器からも独立した第3のカテゴリー「再生医療等製品」として分類されることになった。この「再生医療等製品」については、新しい法律の下での治験により有効性の推定と安全性の確認が行われれば、条件及び期限付きで製造販売承認を得ることができるようになるなど、その実用化が円滑に進むようになることを目指したものである。この回のJSGT理事及び会員を対象としたアンケート調査で、現場サイドでは様々な要望があることが分かった。特に、遺伝子治療の臨床試験の場合は、対象患者数が限定されることから、従来の化学合成医薬品やバイオ医薬品と同様の対応をすることは現実的には困難であり、合理的な考え方に基づいた対応が必要である。アンケート調査結果の内容については、継続的な検討課題としていくことが望まれる。

C.14.12.3 小括

「再生医療等製品」の中に遺伝子治療製品(遺伝子治療薬)が含まれることになったため、遺伝子治療の観点から考慮すべき点に関して、JSGTの理事並びに会員を対象としたアンケート調査を行った。様々なコメントが寄せられ、今後、引き続き対応策について検討が必要であると考えられた。

D. 考察と結論

細胞・組織加工医薬品等による再生医療への適用において、基礎から臨床への効率的、効果的、合理的な実用化の為に必要な技術的要件や方策を出口である行政側が開発早期から示すことは、研究者、開発企業、規制側いずれにも有用であり、再生医療を国民のために円滑かつ迅速に提供するための必須要件である。

本研究は、わが国の再生医療実用化を推進するための適正な規制環境を世界に先駆けて整備し、国民の保健・医療の向上に資するとともに、当該分野の国際的優位性の確保を目差す行政施策活動の一環として位置づけられる。

総合科学技術会議等の要請による平成18・19年度の厚生労働科学研究事業では、平成20年に「ヒト由来（自己及び同種）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」と題する2つの基本的行政通知の発出に至った。平成20-22年度の研究事業では、ヒト幹細胞に特化した留意事項を明示するべく、「ヒト自己及び同種体性幹細胞、ヒト自己及び同種iPS細胞、並びにES細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保」に関する5つの指針案の作成に着手した。

平成23-24年度は、各種ヒト幹細胞加工医薬品等の品質・安全性確保指針案の充実、完成、施行及び解釈・運用の円滑化並びに国際社会への情報発信を目的に研究を実施した。

まず、23年度には、ヒト幹細胞由来製品の品質・安全性確保指針通知のための最終原案を作成するために、学問・技術の進捗、海外の動向、幹細胞由来製品の実用化に関する国内での議論などをもとに調査・研究し、その成果を公表した。①ヒト幹細胞加工医薬品等の品質・安全性確保に関する指針整備と主なポイント（再生医療10巻(2011) 86-90頁）、②ヒト（自己）体性幹細胞加工医薬品等における総則、原材料及び製造関連物質、製造工程に関する留意事項（同誌、91-

98頁)、③ ヒト(同種)体性幹細胞(同誌、99-106頁)、④ ヒト(自己) iPS(様)細胞(同誌、107-117頁)、⑤ ヒト(同種) iPS(様)細胞(同誌、118-128頁)、⑥ ヒトES細胞(同誌、129-140頁)、⑦ 最終製品の品質管理(同誌、141-146頁)、⑧ 非臨床試験及び臨床試験(同誌、147-152頁)。

平成24年度は、上記成果を行政通知化し、またパブコメ対応やQ&A事案を同定することによる施行及び解釈・運用の円滑化を図るため、行政当局との意見交換をはじめ、必要な科学的検討を行った。その結果、平成24年9月7日付けで、ヒト自己及び同種体性幹細胞、ヒト自己及び同種iPS(様)細胞、ES細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する5つの指針通知(薬食発0907第2号、薬食発0907第3号、薬食発0907第4号、薬食発0907第5号、薬食発0907第6号)が発出された。

また、国際社会への情報発信については、第11回日本再生医療学会国際規制WS(2012年6月)、第3回国際組織再生工学・再生医療会議(2012年9月)及び世界幹細胞サミット2012(2012年12月)、第11回国際幹細胞学会(2013年6月)、第1回国際生物製剤標準化連盟(IABS)・JST国際シンポジウム(2014年3月)において、5指針の概要を発表するとともに、米国FDA、EU、カナダ、韓国、タイその他の規制担当者、各国の研究者、企業関係者等と意見交換を行った。また、研究の経過や背景及び5指針全文の英文版を作成し、国際社会に発表すべく日本再生医療学会の英文誌Regenerative Therapyに投稿した。

さらに24年度から25年度にかけて、5指針の普及に加えて製品の開発や評価をケース・バイ・ケースの原則に従い効率的、効果的、合理的に促進させるために必要な、製品の由来、種類、対象疾患、開発段階等を踏まえた適切なアプローチをしていくベースとなる共通基本要件、基準に関する考え方の必要性や、わが国

が独自のシーズの実用化を世界に先駆けて促進するため、新規の細胞基材や製造関連資材、製造方法等に対して活用できる規制環境とその整備についても検討、考察した。

ところで、平成25年11月にいわゆる改正薬事法(医薬品医療機器法)と再生医療安全性確保法(再生医療新法)が国会で成立し、その施行に向け、関連政省令等の整備が進められている。今後、ヒト幹細胞加工製品をとりまく規制的取り扱い、それに伴って変わってくる場所もあると考えられる。しかし、技術的要件等の本質は基本的に変わることはなく、本研究班の成果である5指針や得られた知見は、新たな規制環境の中できわめて重要な役割を果たすことが期待される。また、研究の背景や視点を含めた国際社会への情報発信は、わが国が再生医療分野の研究開発のみならず、規制面にあってもきわめて先駆的、先導的な位置を占め、寄与していくことに資すると考えられる。

なお、これらいずれの指針についても、これを解釈し、運用していくにあたって、前提と考えるべきことがある。本来の目的は再生医療という新たな医療によって病に苦しむ患者さんが救われる機会を提供することである。指針の役割は、最も効率的、効果的に所定の目標に達するための要素と方策の提示である。指針にはさまざまな事態、状況を想定して、網羅的に留意事項が記述されているが、これらは、細胞の特性や臨床目的、適用法等によって取捨選択されるべきものであり、また適用項目についても適切、柔軟に解釈・運用すべきものである。新たな治療法への可能性が期待できること、ヒトに初めて適用しても差し支えない程度に既存の知見の中で想定し得る安全性上の問題がクリアされていること、倫理的妥当性の確保・堅持(ヘルシンキ宣言遵守、ドナー/患者に対する徹底的な説明と同意や自己決定権が前提)は当然であるが、手段である指針への遵

守が主となり、他に代え難い患者さんへの医療機会の提供という目標が従になるような解釈や運用は本末転倒であり、避けなければならない。

再生医療実用化の推進が、国民の保健衛生の維持・向上のために重要課題であることは、自明の理である。革新的医薬品等や医療技術の開発は、国民益に叶う。また、人類共通の遺産の創出という平和的な国際貢献に繋がり国際益にもなる。ここにおける国の役割は、臨床研究や産業化推進のアシスト役であり、規制や指針はこうした共通のゴールに向かって科学的、合理的、効率的、効果的に進むための方策である。全関係者は同じピッチに立ち、共にゴールに向かうプレイヤーであり、英知を結集して、より早く患者さんのもとに画期的な細胞。組織加工医薬品等や革新的医療技術が届けられるよう、より高い達成度を目指して努力する必要がある。

E. 健康危機情報
なし

F. 参考文献及び資料

1. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*. 2007;131(5):861-72.
2. Okita K, Yamakawa T, Matsumura Y, Sato Y, Amano N, Watanabe A, et al. An efficient nonviral method to generate integration-free human-induced pluripotent stem cells from cord blood and peripheral blood cells. *Stem cells*. 2013;31(3):458-66.
3. Okita K, Matsumura Y, Sato Y, Okada A, Morizane A, Okamoto S, et al. A more efficient method to generate integration-free human iPS cells. *Nature methods*. 2011;8(5):409-12.
4. Turner M et al. Toward the development of a global induced pluripotent stem cell library., *Cell Stem Cell*. (2013);13(4):382-4.
5. Stacey G. Banking stem cells for research and clinical applications. *Prog. Brain Res.* (2012) 200:41-58.
6. Osafune K et al. Marked differences in differentiation propensity among human embryonic stem cell lines. *Nature Biotechnol.* (2008);26(3):313-5. .
7. Kajiwara M et al. Donor-dependent variations in hepatic differentiation from human-induced pluripotent stem cells., *Proc Natl Acad Sci U S A.* (2012) ;109(31):12538-43
8. Koyanagi-Aoi M et al. Differentiation-defective phenotypes revealed by large-scale analyses of human pluripotent stem cells., *Proc Natl Acad Sci U S A.* (2013) ;110(51):20569-74.
9. Sa S et al. Stage-specific cardiomyocyte differentiation method for H7 and H9 human embryonic stem cells., *Stem Cell Rev.* (2012);8(4):1120-8.
10. 早川堯夫、青井貴之、梅澤明弘、山中伸弥、小澤敬也、大和雅之、澤芳樹、松山晃文、佐藤陽治：ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性確保に関する研究（その1）ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性確保に関する指針整備と主なポイント．再生医療、10(3), 86-90 (2011)
11. 早川堯夫、青井貴之、梅澤明弘、小澤敬也、佐藤陽治、澤芳樹、松山晃文、大和雅之、山中伸弥：ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性確保に関する研究（その2）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関する指針（案）－総則、

- 原材料及び製造関連物質、製造工程に関する留意事項について－. 再生医療、10(3), 91-98 (2011)
12. 早川堯夫、青井貴之、梅澤明弘、小澤敬也、佐藤陽治、澤 芳樹、松山晃文、大和雅之、山中伸弥：ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性確保に関する研究（その3）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関する指針（案）－総則、原材料及び製造関連物質、製造工程に関する留意事項について－. 再生医療、10(3), 99-106 (2011)
 13. 早川堯夫、青井貴之、梅澤明弘、小澤敬也、佐藤陽治、澤 芳樹、松山晃文、大和雅之、山中伸弥：ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性確保に関する研究（その4）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関する指針（案）－総則、原材料及び製造関連物質、製造工程に関する留意事項について－. 再生医療、10(3), 107-117 (2011)
 14. 早川堯夫、青井貴之、梅澤明弘、小澤敬也、佐藤陽治、澤 芳樹、松山晃文、大和雅之、山中伸弥：ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性確保に関する研究（その5）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関する指針（案）－総則、原材料及び製造関連物質、製造工程に関する留意事項について－. 再生医療、10(3), 118-128 (2011)
 15. 早川堯夫、青井貴之、梅澤明弘、小澤敬也、佐藤陽治、澤 芳樹、松山晃文、大和雅之、山中伸弥：ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性確保に関する研究（その6）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）－総則、原材料及び製造関連物質、製造工程に関する留意事項について－. 再生医療、10(3), 129-140 (2011)
 16. 早川堯夫、青井貴之、梅澤明弘、小澤敬也、佐藤陽治、澤 芳樹、松山晃文、大和雅之、山中伸弥：ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性確保に関する研究（その7）ヒト幹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）－ヒト体性幹細胞、iPS（様）細胞又は ES 細胞を加工して製造される医薬品等（ヒト幹細胞加工医薬品等）の最終製品の品質管理－. 再生医療、10(3), 141-146 (2011)
 17. 早川堯夫、青井貴之、梅澤明弘、小澤敬也、佐藤陽治、澤 芳樹、松山晃文、大和雅之、山中伸弥：ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性確保に関する研究（その8）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関する指針（案）－ヒト体性幹細胞、iPS（様）細胞又は ES 細胞を加工して製造される医薬品等（ヒト幹細胞加工医薬品等）の非臨床試験及び臨床試験について. 再生医療、10(3), 147-152 (2011)
- 【研究課題の実施を通じた政策提言（寄与した指針）】**
- 従前**
1. 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（薬食発第 0208003 号）
 2. 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（薬食発第 0912006 号）
- 今回**
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
 2. （平成24年9月7日薬食発0907第2号）

3. 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
 4. （平成24年9月7日薬食発0907第3号）
 5. 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
 6. （平成24年9月7日薬食発0907第4号）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
 7. （平成24年9月7日薬食発0907第5号）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
 8. （平成24年9月7日薬食発0907第6号）
- G. 研究発表
1. 論文発表
 1. Hayakawa T, Ishii-Watabe A: Japanese Regulatory Perspective on Immunogenicity. *Detection and Quantification of Antibodies to Biopharmaceuticals : Practical and Applied Considerations* (ed. by Michael G. Tovey), pp. 57-72 (2011) John Wiley & Sons, Inc., New Jersey, USA
 2. 早川堯夫: バイオ医薬品開発の主流を占める糖タンパク質. バイオ医薬品開発における糖鎖技術(早川堯夫, 掛樋一晃, 平林 淳監修), pp. 00 (2011)、シーエムシー出版、東京.
 3. 早川堯夫: 後続タンパク質性バイオ医薬品のCMCのポイント. バイオシミラー・バイオベターの開発・事業化 支援マニュアル、pp. 47-81 (2011)、技術情報協会、東京.
 4. 早川堯夫: タンパク質性バイオ医薬品開発の現状とこれから. バイオ医薬品の処方設計と開発技術(森下真莉子監修)、pp. 1-14 (2011)、シーエムシー出版、東京.
 5. 早川堯夫: 医薬品等の製造とウイルス安全性確認の基本的考え方. 医薬品の品質管理とウイルス安全性(日本医薬品等ウイルス安全性研究会編)、pp. 30-41 (2011)、文光堂、東京.
 6. Yagi Y, Yamamoto S, Takehi K, Hayakawa T, Ohyama Y, Suzuki S. Application of partial-filling capillary electrophoresis using lectins and glycosidases for the characterization of oligosaccharides in a therapeutic antibody. *Electrophoresis*. 32(21):2979-85 (2011)
 7. Yamada K, Mitsui Y, Kakoi N, Kinoshita M, Hayakawa T, Takehi K.: One-pot characterization of cancer cells by the analysis of mucin-type glycans and glycosaminoglycans. *Anal. Biochem.*, 2011 Dec 14. [Epub ahead of print], PMID: 22212498 [PubMed - as supplied by publisher]
 8. Takayama K, Inamura M, Kawabata K, Katayama K, Higuchi M, Tashiro K, Nonaka A, Sakurai F, Hayakawa T, Kusuda Furue M, Mizuguchi H. Efficient Generation of Functional Hepatocytes From Human Embryonic Stem Cells and Induced Pluripotent Stem Cells by HNF4 α Transduction. *Mol Ther.* 20(1) 127-137 (2012)
 9. 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.* 2011 Sep 16. [Epub ahead of print]
 10. Oyama T, Yodohsi M, Yamane A, Takehi K, Hayakawa T, Suzuki S. Rapid and sensitive analyses of glycoprotein-derived oligosaccharides by liquid chromatography and laser-induced

- fluorometric detection capillary electrophoresis. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.*, 879(27), 2928-34 (2011)
11. Saga A, Okura H, Soeda M, Tani J, Fumimoto Y, Komoda H, Moriyama M, Moriyama H, Yamashita S, Ichinose A, Daimon T, Hayakawa T, Matsuyama A. HMG-CoA reductase inhibitor augments the serum total cholesterol-lowering effect of human adipose tissue-derived multilineage progenitor cells in hyperlipidemic homozygous Watanabe rabbits. *Biochem Biophys Res Commun.* 412(1), 50-4 (2011)
 12. Takayama K, Inamura M, Kawabata K, Tashiro K, Katayama K, Sakurai F, Hayakawa T, Furue MK, Mizuguchi H. Efficient and directive generation of two distinct endoderm lineages from human ESCs and iPSCs by differentiation stage-specific SOX17 transduction. *PLoS One.* 2011, 6(7):e21780.
 13. Yamamoto S, Shinohara C, Fukushima E, Takehi K, Hayakawa T, Suzuki S. Partial-filling affinity capillary electrophoresis of glycoprotein oligosaccharides derivatized with 8-aminopyrene-1,3,6-trisulfonic acid. *J Chromatogr A.*, 218(29):, 4772-8 (2011)
 14. Yasuda S, Hasegawa T, Hosono T, Satoh M, Watanabe K, Ono K, Shimizu S, Hayakawa T, Yamaguchi T, Suzuki K, Sato Y: AW551984: a novel regulator of cardiomyogenesis from pluripotent embryonic cells. *Biochem J.*, 437(2), 345-55(2011)
 15. Yodoshi M, Oyama T, Masaki K, Takehi K, Hayakawa T, Suzuki S.: Affinity entrapment of oligosaccharides and glycopeptides using free lectin solution. *Anal Sci.*, 2011;27(4):395.
 16. Suzuki T, Sasaki T, Yano K, Sakurai F, Kawabata K, Kondoh M, Hayakawa T, Yagi K, Mizuguchi H. Development of a recombinant adenovirus vector production system free of replication-competent adenovirus by utilizing a packaging size limit of the viral genome. *Virus Res.*, 158(1-2), 154-60 (2011)
 17. Sugio K, Sakurai F, Katayama K, Tashiro K, Ma H, Kawabata K, Kawase A, Iwaki M, Hayakawa T, Fujiwara T, Mizuguchi H. Enhanced safety profiles of the telomerase-specific replication-competent adenovirus by incorporation of normal cell-specific microRNA-targeted sequences. *Clin Cancer Res.*, 17(9), 2807-18(2011)
 18. Kinoshita M, Kakoi N, Matsuno YK, Hayakawa T, Takehi K. Determination of sulfate ester content in sulfated oligo- and poly-saccharides by capillary electrophoresis with indirect UV detection. *Biomed Chromatogr.* 2011. 25(5):588-93
 19. Inamura M, Kawabata K, Takayama K, Tashiro K, Sakurai F, Katayama K, Toyoda M, Akutsu H, Miyagawa Y, Okita H, Kiyokawa N, Umezawa A, Hayakawa T, Furue MK, Mizuguchi H. Efficient generation of hepatoblasts from human ES cells and iPS cells by transient

- overexpression of homeobox gene HEX. *Mol. Ther.*, ____19(2), 400-7(2011)
20. Okura H, Saga A, Fumimoto Y, Soeda M, Moriyama M, Moriyama H, Nagai K, Lee CM, Yamashita S, Ichinose A, Hayakawa T, Matsuyama A. Transplantation of human adipose tissue-derived multilineage progenitor cells reduces serum cholesterol in hyperlipidemic Watanabe rabbits. *Tissue Eng Part C Methods.*, 17(2), 145-54(2011)
 21. Nagamoto Y., Tashiro K., Takayama K., Ohashi K., Kawabata K., Sakurai F., Tachibana M., Hayakawa T., Hayakawa H., Furue MK., Mizuguchi H. Promotion of hepatic maturation of human pluripotent stem cells in 3D co-culture using Type I collagen and Swiss 3T3 cell sheets. *Biomaterials*, (in press).
 22. Yamada K, Mitsui Y, Kakoi N, Kinoshita M, Hayakawa T, Takehi K. One-pot characterization of cancer cells by the analysis of mucin-type glycans and glycosaminoglycans. *Anal Biochem.* 2012 Feb 15;421(2):595-606. Epub 201
 23. ○ Umezawa A, Miyamoto Y. [Regenerative medicine, cell therapy and stem cells]. *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho.* 2011 Jul;114(7):593-601. Review.
 24. ○Numasawa Y, Kimura T, Miyoshi S, Nishiyama N, Hida N, Tsuji H, Tsuruta H, Segawa K, Ogawa S, Umezawa A. Treatment of human mesenchymal stem cells with angiotensin receptor blocker improved efficiency of cardiomyogenic transdifferentiation and improved cardiac function via angiogenesis. *Stem Cells.* 2011 Sep;29(9):1405-14.
 25. Shinmura D, Togashi I, Miyoshi S, Nishiyama N, Hida N, Tsuji H, Tsuruta H, Segawa K, Tsukada Y, Ogawa S, Umezawa A. Pretreatment of human mesenchymal stem cells with pioglitazone improved efficiency of cardiomyogenic transdifferentiation and cardiac function. *Stem Cells.* 2011 Feb;29(2):357-66.
 26. Isshiki H, Sato K, Horiuchi K, Tsutsumi S, Kano M, Ikegami H, Abe H, Umezawa A, Aburatani H, Toyama Y. Gene expression profiling of mouse growth plate cartilage by laser microdissection and microarray analysis. *J Orthop Sci.* 2011 Sep;16(5):670-2.
 27. Gokoh M, Nishio M, Nakamura N, Matsuyama S, Nakahara M, Suzuki S, Mitsumoto M, Akutsu H, Umezawa A, Yasuda K, Yuo A, Saeki K. Early senescence is not an inevitable fate of human-induced pluripotent stem-derived cells. *Cell Reprogram.* 2011 Aug;13(4):361-70.
 28. Saito S, Onuma Y, Ito Y, Tateno H, Toyoda M, Hidenori A, Nishino K, Chikazawa E, Fukawatase Y, Miyagawa Y, Okita H, Kiyokawa N, Shimma Y, Umezawa A, Hirabayashi J, Horimoto K, Asashima M. Possible linkages between the inner and outer cellular states of human induced pluripotent stem cells. *BMC Syst Biol.* 2011 Jun 20;5 Suppl 1:S17.
 29. ○ Nishino K, Toyoda M, Yamazaki-Inoue M, Fukawatase Y, Chikazawa E, Sakaguchi H, Akutsu H, Umezawa A. DNA methylation dynamics in human induced pluripotent stem cells over time.

- PLoS Genet. 2011 May;7(5):e1002085.
30. Hankowski KE, Hamazaki T, Umezawa A, Terada N. Induced pluripotent stem cells as a next-generation biomedical interface. *Lab Invest.* 2011 Jul;91(7):972-7.
 31. Tateno H, Toyota M, Saito S, Onuma Y, Ito Y, Hiemori K, Fukumura M, Matsushima A, Nakanishi M, Ohnuma K, Akutsu H, Umezawa A, Horimoto K, Hirabayashi J, Asashima M. Glycome diagnosis of human induced pluripotent stem cells using lectin microarray. *J Biol Chem.* 2011 Jun 10;286(23):20345-53.
 32. Suzuki K, Sun R, Origuchi M, Kanehira M, Takahata T, Itoh J, Umezawa A, Kijima H, Fukuda S, Saijo Y. Mesenchymal stromal cells promote tumor growth through the enhancement of neovascularization. *Mol Med.* 2011;17(7-8):579-87.
 33. Toyoda M, Yamazaki-Inoue M, Itakura Y, Kuno A, Ogawa T, Yamada M, Akutsu H, Takahashi Y, Kanzaki S, Narimatsu H, Hirabayashi J, Umezawa A. Lectin microarray analysis of pluripotent and multipotent stem cells. *Genes Cells.* 2011 Jan;16(1):1-11.
 34. ○Miyamoto K, Yazawa T, Mizutani T, Imamichi Y, Kawabe SY, Kanno M, Matsumura T, Ju Y, Umezawa A. Stem cell differentiation into steroidogenic cell lineages by NR5A family. *Mol Cell Endocrinol.* 2011 Apr 10;336(1-2):123-6.
 35. Yazawa T, Kawabe S, Inaoka Y, Okada R, Mizutani T, Imamichi Y, Ju Y, Yamazaki Y, Usami Y, Kuribayashi M, Umezawa A, Miyamoto K. Differentiation of mesenchymal stem cells and embryonic stem cells into steroidogenic cells using steroidogenic factor-1 and liver receptor homolog-1. *Mol Cell Endocrinol.* 2011 Apr 10;336(1-2):127-32.
 36. Inamura M, Kawabata K, Takayama K, Tashiro K, Sakurai F, Katayama K, Toyoda M, Akutsu H, Miyagawa Y, Okita H, Kiyokawa N, Umezawa A, Hayakawa T, Furue MK, Mizuguchi H. Efficient generation of hepatoblasts from human ES cells and iPS cells by transient overexpression of homeobox gene HEX. *Mol Ther.* 2011 Feb;19(2):400-7.
 37. ○ Umezawa A. [Review on cell banking system in Japan]. *Nihon Rinsho.* 2010 Aug;68 Suppl 8:322-6. Review.
 38. Cui CH, Miyoshi S, Tsuji H, Makino H, Kanzaki S, Kami D, Terai M, Suzuki H, Umezawa A. Dystrophin conferral using human endothelium expressing HLA-E in the non-immunosuppressive murine model of Duchenne muscular dystrophy. *Hum Mol Genet.* 2011 Jan 15;20(2):235-44.
 39. Takezawa Y, Yoshida K, Miyado K, Sato M, Nakamura A, Kawano N, Sakakibara K, Kondo T, Harada Y, Ohnami N, Miyado M, Saito H, Takahashi Y, Akutsu H, Umezawa A. β -catenin is a molecular switch that regulates transition of cell-cell adhesion to fusion. *Scientific Reports.* 2011, 1:68.
 40. Nakamura A, Miyado K, Takezawa Y, Ohnami N, Sato M, Ono C, Harada Y, Yoshida K, Kawano N, Kanai S, Miyado M, Umezawa A. Innate immune system still works at diapause, a physiological state of dormancy in insects. *Biochem*

- Biophys Res Commun.* 2011, 410:351-357.
41. Higuchi A, Ling QD, Ko YA, Chang Y, Umezawa A. Biomaterials for the feeder-free culture of human embryonic stem cells and induced pluripotent stem cells. *Chem Rev.* 111(5):3021-3035, 2011.
 42. The International Stem Cell Initiative, Ams K, Andrews PW, Anyfantis G, Weisenberger DJ, Wu Y, Yamanaka S, Young L, Zhou Q, .et al. Screening ethnically diverse human embryonic stem cells identifies a chromosome 20 minimal amplicon conferring growth advantage. *Nat Biotechnol.* 2011 29(12) p1132-44.
 43. Lahti AL, Kujala VJ, Chapman H, Koivisto AP, Pekkanen-Mattila M, Kerkelä E, Hyttinen J, Kontula K, Swan H, Conklin BR, Yamanaka S, Silvennoinen O, Aalto-Setälä K. Model for long QT syndrome type 2 using human iPS cells demonstrates arrhythmogenic characteristics in cell culture. *Dis Model Mech.* 2011 Nov 22. [Epub ahead of print]
 44. OMaekawa M, Yamanaka S. Glis1, a unique pro-reprogramming factor, may facilitate clinical applications of iPSC technology. *Cell Cycle.* 2011 Nov 1;10(21). [Epub ahead of print]
 45. Hiratsuka M, Uno N, Ueda K, Kurosaki H, Imaoka N, Kazuki K, Ueno E, Akakura Y, Katoh M, Osaki M, Kazuki Y, Nakagawa M, Yamanaka S, Oshimura M. Integration-free iPS cells engineered using human artificial chromosome vectors. *PLoS One.* 2011;6(10):e25961.
 46. Yahata N, Asai M, Kitaoka S, Takahashi K, Asaka I, Hioki H, Kaneko T, Maruyama K, Saido TC, Nakahata T, Asada T, Yamanaka S, Iwata N, Inoue H. Anti-A β drug screening platform using human iPS cell-derived neurons for the treatment of Alzheimer's disease. *PLoS One.* 2011;6(9):e25788
 47. Nori S, Okada Y, Yasuda A, Tsuji O, Takahashi Y, Kobayashi Y, Fujiyoshi K, Koike M, Uchiyama Y, Ikeda E, Toyama Y, Yamanaka S, Nakamura M, Okano H. Grafted human-induced pluripotent stem-cell-derived neurospheres promote motor functional recovery after spinal cord injury in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011 Oct 4;108(40):16825-30.
 48. Okita K, Nagata N, Yamanaka S. Immunogenicity of induced pluripotent stem cells. *Circ Res.* 2011 Sep 16;109(7):720-1.
 49. Yagi T, Ito D, Okada Y, Akamatsu W, Nihei Y, Yoshizaki T, Yamanaka S, Okano H, Suzuki N. Modeling familial Alzheimer's disease with induced pluripotent stem cells. *Hum Mol Genet.* 2011 Dec 1;20(23):4530-9.
 50. Nakamura T, Nakagawa M, Ichisaka T, Shiota A, Yamanaka S. Essential roles of ECAT15-2/Dppa2 in functional lung development. *Mol Cell Biol.* 2011 Nov;31(21):4366-78.
 51. Wang YC, Nakagawa M, Garitaonandia I, Slavin I, Altun G, Lacharite RM, Nazor KL, Tran HT, Lynch CL, Leonardo TR, Liu Y, Peterson SE, Laurent LC, Yamanaka S, Loring JF. Specific lectin biomarkers for isolation of human pluripotent stem cells identified through array-based glycomic analysis. *Cell Res.* 2011 Nov;21(11):1551-63.
 52. Uosaki H, Fukushima H, Takeuchi A,

- Matsuoka S, Nakatsuji N, Yamanaka S, Yamashita JK. Efficient and scalable purification of cardiomyocytes from human embryonic and induced pluripotent stem cells by VCAM1 surface expression. *PLoS One*. 2011;6(8):e23657.
53. Okita K, Yamanaka S. Induced pluripotent stem cells: opportunities and challenges. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2011 Aug 12;366(1575):2198-207. Review.
54. Maekawa M, Yamaguchi K, Nakamura T, Shibukawa R, Kodanaka I, Ichisaka T, Kawamura Y, Mochizuki H, Goshima N, Yamanaka S. Direct reprogramming of somatic cells is promoted by maternal transcription factor Glis1. *Nature*. 2011 Jun 8;474(7350):225-9.
55. Iwabuchi K, Yamakawa T, Sato Y, Ichisaka T, Takahashi K, Okita K, Yamanaka S. ECAT11/L1td1 is enriched in ESCs and rapidly activated during iPSC generation, but it is dispensable for the maintenance and induction of pluripotency. *PLoS One*. 2011;6(5):e20461.
56. Okita K, Matsumura Y, Sato Y, Okada A, Morizane A, Okamoto S, Hong H, Nakagawa M, Tanabe K, Tezuka K, Shibata T, Kunisada T, Takahashi M, Takahashi J, Saji H, Yamanaka S. A more efficient method to generate integration-free human iPS cells. *Nat Methods*. 2011 May;8(5):409-12.
57. Inoue H, Yamanaka S. The use of induced pluripotent stem cells in drug development. *Clin Pharmacol Ther*. 2011 May;89(5):655-61.
58. Fujiwara M, Yan P, Otsuji TG, Narazaki G, Uosaki H, Fukushima H, Kuwahara K, Harada M, Matsuda H, Matsuoka S, Okita K, Takahashi K, Nakagawa M, Ikeda T, Sakata R, Mummery CL, Nakatsuji N, Yamanaka S, Nakao K, Yamashita JK. Induction and enhancement of cardiac cell differentiation from mouse and human induced pluripotent stem cells with cyclosporin-A. *PLoS One*. 2011 Feb 22;6(2):e16734.
59. Yamanaka S. Genome-sequencing anniversary. Of mice and humans. *Science*. 2011 Feb 18;331(6019):873.
60. Ohta S, Imaizumi Y, Okada Y, Akamatsu W, Kuwahara R, Ohyama M, Amagai M, Matsuzaki Y, Yamanaka S, Okano H, Kawakami Y. Generation of human melanocytes from induced pluripotent stem cells. *PLoS One*. 2011 Jan 13;6(1):e16182.
61. Yoshida Y, Yamanaka S. iPS cells: a source of cardiac regeneration. *J Mol Cell Cardiol*. 2011 Feb;50(2):327-32.
62. Ogura M, Urabe M, Akimoto T, Onishi A, Ito C, Ito T, Tsukahara T, Mizukami H, Kume A, Muto S, Kusano E, Ozawa K. Interleukin-10 expression induced by adeno-associated virus vector suppresses proteinuria in Zucker obese rats. *Gene Ther*. 2011 Nov 24. [Epub ahead of print]
63. Yagi H, Sanechika S, Ichinose H, Sumi-Ichinose C, Mizukami H, Urabe M, Ozawa K, Kume A. Recovery of neurogenic amines in phenylketonuria mice after liver-targeted gene therapy. *Neuroreport*. 2012 Jan 4;23(1):30-4.
64. Yoshida K, Nagai T, Ohmine K,

- Uesawa M, Sripayap P, Ishida Y, Ozawa K. Vincristine potentiates the anti-proliferative effect of an aurora kinase inhibitor, VE-465, in myeloid leukemia cells. *Biochem Pharmacol.* 2011 Dec 15;82(12):1884-90.
65. Takahashi K, Saga Y, Mizukami H, Takei Y, Urabe M, Kume A, Suzuki M, Ozawa K. Development of a mouse model for lymph node metastasis with endometrial cancer. *Cancer Sci.* 2011 Dec;102(12):2272-7.
66. Meguro A, Ozaki K, Sato K, Oh I, Fujiwara S, Hosonuma R, Sasazaki M, Kikuchi Y, Hirata Y, Yamamoto C, Uesawa M, Kobayashi H, Matsu H, Okabe H, Uehara E, Nishikawa A, Tataru R, Hatano K, Yamamoto C, Matsuyama T, Toshima M, Ueda M, Ohmine K, Suzuki T, Mori M, Nagai T, Muroi K, Ozawa K. Rituximab plus 70% cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone for Japanese patients with diffuse large B-cell lymphoma aged 70 years and older. *Leuk Lymphoma.* 2011 Aug 24. [Epub ahead of print]
67. Hirata Y, Kishino K, Onozaki F, Nakaki Y, Fujiwara S, Yamamoto C, Sato K, Matsuyama T, Ozaki K, Mori M, Ozawa K, Muroi K. Use of cryoprotectant-depleted allogeneic peripheral blood stem cells for transplantation. *Hematology.* 2011 Jul;16(4):221-4.
68. Sato K, Ozawa K. [The role of *Helicobacter pylori* infection in hematological diseases - a review]. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2011 Mar;38(3):358-61. Review.
69. Yagi H, Ogura T, Mizukami H, Urabe M, Hamada H, Yoshikawa H, Ozawa K, Kume A. Complete restoration of phenylalanine oxidation in phenylketonuria mouse by a self-complementary adeno-associated virus vector. *J Gene Med.* 2011 Feb;13(2):114-22.
70. Meguro A, Ozaki K, Hatanaka K, Oh I, Sudo K, Ohmori T, Matsu H, Tataru R, Sato K, Sakata Y, Nakae S, Leonard WJ, Ozawa K. Lack of IL-21 signal attenuates graft-versus-leukemia effect in the absence of CD8 T-cells. *Bone Marrow Transplant.* 2011 Dec;46(12):1557-65.
71. Tataru R, Ozaki K, Kikuchi Y, Hatanaka K, Oh I, Meguro A, Matsu H, Sato K, Ozawa K. Mesenchymal stromal cells inhibit Th17 but not regulatory T-cell differentiation. *Cytotherapy.* 2011 Jul;13(6):686-94.
72. Williams C, Xie A, Emani S, Yamato M, Okano T, Emani SM, Wong J. A comparison of human smooth muscle and mesenchymal stem cells as potential cell sources for tissue engineered vascular patches. *Tissue Eng Part A.* 2011 Dec 6. [Epub ahead of print]
73. Saito T, Ohashi K, Utoh R, Shimizu H, Ise K, Suzuki H, Yamato M, Okano T, Gotoh M. Reversal of diabetes by the creation of neo-islet tissues into a subcutaneous site using islet cell sheets. *Transplantation.* 2011 Dec 15;92(11):1231-6.
74. Takahashi H, Matsuzaka N, Nakayama M, Kikuchi A, Yamato M, Okano T. Terminally Functionalized Thermoresponsive Polymer Brushes for Simultaneously Promoting Cell Adhesion and Cell Sheet Harvest. *Biomacromolecules.* 2011 Dec 6. [Epub ahead of print]

75. Takagi R, Yamato M, Murakami D, Kondo M, Ohki T, Sasaki R, Nishida K, Namiki H, Yamamoto M, Okano T. Fabrication and validation of autologous human oral mucosal epithelial cell sheets to prevent stenosis after esophageal endoscopic submucosal dissection. *Pathobiology*. 2011;78(6):311-9.
76. Umemoto T, Yamato M, Ishihara J, Shiratsuchi Y, Utsumi M, Morita Y, Tsukui H, Terasawa M, Shibata T, Nishida K, Kobayashi Y, Petrich BG, Nakauchi H, Eto K, Okano T. Integrin $\alpha v \beta 3$ regulates thrombopoietin-mediated maintenance of hematopoietic stem cells. *Blood*. 2011 Nov 16. [Epub ahead of print]
77. Haraguchi Y, Shimizu T, Yamato M, Okano T. Regenerative therapies using cell sheet-based tissue engineering for cardiac disease. *Cardiol Res Pract*. 2011;2011:845170.
78. Sasaki R, Aoki S, Yamato M, Uchiyama H, Wada K, Ogiuchi H, Okano T, Ando T. PLGA artificial nerve conduits with dental pulp cells promote facial nerve regeneration. *J Tissue Eng Regen Med*. 2011 Nov;5(10):823-30.
79. Sekine H, Shimizu T, Dobashi I, Matsuura K, Hagiwara N, Takahashi M, Kobayashi E, Yamato M, Okano T. Cardiac Cell Sheet Transplantation Improves Damaged Heart Function via Superior Cell Survival in Comparison with Dissociated Cell Injection. *Tissue Eng Part A*. 2011 Dec;17(23-24):2973-80.
80. Takahashi H, Nakayama M, Shimizu T, Yamato M, Okano T. Anisotropic cell sheets for constructing three-dimensional tissue with well-organized cell orientation. *Biomaterials*. 2011 Dec;32(34):8830-8.
81. Takagi R, Yamato M, Murakami D, Sugiyama H, Okano T. Low calcium culture condition induces mesenchymal cell-like phenotype in normal human epidermal keratinocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011 Aug 26;412(2):226-31.
82. OObokata H, Yamato M, Tsuneda S, Okano T. Reproducible subcutaneous transplantation of cell sheets into recipient mice. *Nat Protoc*. 2011 Jun 30;6(7):1053-9.
83. Tanaka Y, Shi D, Kubota A, Takano Y, Fuse N, Yamato M, Okano T, Nishida K. Irreversible optical clearing of rabbit dermis for autogenic corneal stroma transplantation. *Biomaterials*. 2011 Oct;32(28):6764-72.
84. O Tsumanuma Y, Iwata T, Washio K, Yoshida T, Yamada A, Takagi R, Ohno T, Lin K, Yamato M, Ishikawa I, Okano T, Izumi Y. Comparison of different tissue-derived stem cell sheets for periodontal regeneration in a canine 1-wall defect model. *Biomaterials*. 2011 Sep;32(25):5819-25.
85. Williams C, Xie AW, Yamato M, Okano T, Wong JY. Stacking of aligned cell sheets for layer-by-layer control of complex tissue structure. *Biomaterials*. 2011 Aug;32(24):5625-32.
86. Takahashi H, Nakayama M, Itoga K, Yamato M, Okano T. Micropatterned thermoresponsive polymer brush surfaces for fabricating cell sheets with well-controlled orientational structures.

- Biomacromolecules. 2011 May 9;12(5):1414-8.
87. Watanabe E, Yamato M, Shiroyanagi Y, Tanabe K, Okano T. Bladder augmentation using tissue-engineered autologous oral mucosal epithelial cell sheets grafted on demucosalized gastric flaps. Transplantation. 2011 Apr 15;91(7):700-6.
 88. Tanaka Y, Baba K, Duncan TJ, Kubota A, Asahi T, Quantock AJ, Yamato M, Okano T, Nishida K. Transparent, tough collagen laminates prepared by oriented flow casting, multi-cyclic vitrification and chemical cross-linking. Biomaterials. 2011 May;32(13):3358-66.
 89. Sekiya S, Shimizu T, Yamato M, Okano T. "Deep-media culture condition" promoted lumen formation of endothelial cells within engineered three-dimensional tissues in vitro. J Artif Organs. 2011 Mar;14(1):43-51.
 90. Pirraco RP, Obokata H, Iwata T, Marques AP, Tsuneda S, Yamato M, Reis RL, Okano T. Development of osteogenic cell sheets for bone tissue engineering applications. Tissue Eng Part A. 2011 Jun;17(11-12):1507-15.
 91. Sasaki R, Aoki S, Yamato M, Uchiyama H, Wada K, Ogiuchi H, Okano T, Ando T. PLGA artificial nerve conduits with dental pulp cells promote facial nerve regeneration. J Tissue Eng Regen Med. 2011 Jan 17.
 92. Nagase K, Watanabe M, Kikuchi A, Yamato M, Okano T. Thermo-responsive polymer brushes as intelligent biointerfaces: preparation via ATRP and characterization. Macromol Biosci. 2011 Mar 10;11(3):400-9.
 93. Tanaka Y, Kubota A, Yamato M, Okano T, Nishida K. Irreversible optical clearing of sclera by dehydration and cross-linking. Biomaterials. 2011 Feb;32(4):1080-90.
 94. Obokata H, Kojima K, Westerman K, Yamato M, Okano T, Tsuneda S, Vacanti CA. The potential of stem cells in adult tissues representative of the three germ layers. Tissue Eng Part A. 2011 Mar;17(5-6):607-15.
 95. Takagi R, Yamato M, Murakami D, Kondo M, Yang J, Ohki T, Nishida K, Kohno C, Okano T. Preparation of keratinocyte culture medium for the clinical applications of regenerative medicine. J Tissue Eng Regen Med. 2011 Apr;5(4):e63-73.
 96. Uchiyama H, Yamato M, Sasaki R, Sekine H, Yang J, Ogiuchi H, Ando T, Okano T. In vivo 3D analysis with micro-computed tomography of rat calvaria bone regeneration using periosteal cell sheets fabricated on temperature-responsive culture dishes. J Tissue Eng Regen Med. 2011 Jun;5(6):483-90.
 97. Haraguchi Y, Shimizu T, Yamato M, Okano T. "Regenerative Therapies using Cell Sheet-based Tissue Engineering for Cardiac Disease", Cardiol Res Pract., 2011, (2011).
 98. Haraguchi Y, Shimizu T, Yamato M, Hunter R, Okano T. "Cell Sheet Nanotechnology: Engineering and Applications to Cardiology", Nanomedicine and the Cardiovascular System,

- 25-44(2011).
99. O M. Yamato, S. Sjöqvist, "Chapter 8 Basic Considerations with Cell Sheets", Tissue Engineering in Regenerative Medicine, Harold S. Bernstein Editor, Humana Press, 143-159(2011)
 100. Yuasa-Kawase M, Masuda D, Yamashita T, Kawase R, Nakaoka H, Inagaki M, Nakatani K, Tsubakio-Yamamoto K, Ohama T, Matsuyama A, Nishida M, Ishigami M, Kawamoto T, Komuro I, Yamashita S. Patients with CD36 Deficiency Are Associated with Enhanced Atherosclerotic Cardiovascular Diseases. *J Atheroscler Thromb*. 2011 Nov 10. [Epub ahead of print]
 101. Masuda D, Sakai N, Sugimoto T, Kitazume-Taneike R, Yamashita T, Kawase R, Nakaoka H, Inagaki M, Nakatani K, Yuasa-Kawase M, Tsubakio-Yamamoto K, Ohama T, Nakagawa-Toyama Y, Nishida M, Ishigami M, Masuda Y, Matsuyama A, Komuro I, Yamashita S. Fasting Serum Apolipoprotein B-48 Can be a Marker of Postprandial Hyperlipidemia. *J Atheroscler Thromb*. 2011 Sep 24. [Epub ahead of print]
 102. Saga A, Okura H, Soeda M, Tani J, Fumimoto Y, Komoda H, Moriyama M, Moriyama H, Yamashita S, Ichinose A, Daimon T, Hayakawa T, Matsuyama A. HMG-CoA reductase inhibitor augments the serum total cholesterol-lowering effect of human adipose tissue-derived multilineage progenitor cells in hyperlipidemic homozygous Watanabe rabbits. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011 Aug 19;412(1):50-4
 103. Okura H, Saga A, Fumimoto Y, Soeda M, Moriyama M, Moriyama H, Nagai K, Lee CM, Yamashita S, Ichinose A, Hayakawa T, Matsuyama A. Transplantation of human adipose tissue-derived multilineage progenitor cells reduces serum cholesterol in hyperlipidemic Watanabe rabbits. *Tissue Eng Part C Methods*. 2011 Feb;17(2):145-54.
 104. Nishioka K, Nishida M, Ariyoshi M, Jian Z, Saiki S, Hirano M, Nakaya M, Sato Y, Kita S, Iwamoto T, Hirano K, Inoue R, Kurose H. Cilostazol Suppresses Angiotensin II-induced Vasoconstriction via Protein Kinase A-mediated phosphorylation of TRPC6 channel. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011; 31:2278-86.
 105. Nishida M, Kitajima N, Watanabe K, Morimoto S, Sato Y, Kiyonaka S, Hoshijima M, Ikeda Y, Nakaya M, Ide T, Mori Y, Kurose H. TRPC3-mediated Ca^{2+} influx contributes to Rac1-mediated production of reactive oxygen species in MLP-deficient mouse hearts. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011;409:108-13.
 106. Kitajima N, Watanabe K, Morimoto S, Sato Y, Kiyonaka S, Hoshijima M, Ikeda Y, Nakaya M, Ide T, Mori Y, Kurose H, Nishida M. TRPC3-mediated Ca^{2+} influx contributes to Rac1-mediated production of reactive oxygen species in MLP-deficient mouse hearts. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011 May 27;409(1):108-13
 107. Yoshioka D, Sakaguchi T, Saito S, Miyagawa S, Nishi H,

- Yoshikawa Y, Fukushima S, Ueno T, Kuratani T, Sawa Y. Initial Experience of Conversion of Toyobo Paracorporeal Left Ventricular Assist Device to DuraHeart Left Ventricular Assist Device. *Circ J*. 2011 Nov 27.
108. Sawa Y. [Surgical treatment for ischemic cardiomyopathy]. *Kyobu Geka*. 2011 Oct;64(11):1014-21.
109. Takeda K, Sakaguchi T, Miyagawa S, Shudo Y, Kainuma S, Masai T, Taniguchi K, Sawa Y. The extent of early left ventricular reverse remodelling is related to midterm outcomes after restrictive mitral annuloplasty in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy and functional mitral regurgitation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011 Oct 18. [Epub ahead of print]
110. Kainuma S, Taniguchi K, Daimon T, Sakaguchi T, Funatsu T, Kondoh H, Miyagawa S, Takeda K, Shudo Y, Masai T, Fujita S, Nishino M, Sawa Y; Osaka Cardiovascular Surgery Research (OSCAR) Group. Does stringent restrictive annuloplasty for functional mitral regurgitation cause functional mitral stenosis and pulmonary hypertension? *Circulation*. 2011 Sep 13;124
111. Imanishi Y, Miyagawa S, Maeda N, Fukushima S, Kitagawa-Sakakida S, Daimon T, Hirata A, Shimizu T, Okano T, Shimomura I, Sawa Y. Induced adipocyte cell-sheet ameliorates cardiac dysfunction in a mouse myocardial infarction model: a novel drug delivery system for heart failure. *Circulation*. 2011 Sep 13;124
112. Kainuma S, Sakaguchi T, Saito S, Miyagawa S, Yoshikawa Y, Yamauchi T, Sakata Y, Takahashi A, Uehata T, Kuratani T, Sawa Y. Implantation of a Jarvik 2000 left ventricular assist device as a bridge to eligibility for refractory heart failure with renal dysfunction. *J Artif Organs*. 2011 Sep 18. [Epub ahead of print]
113. ○ Shudo Y, Miyagawa S, Fukushima S, Saito A, Shimizu T, Okano T, Sawa Y. Novel regenerative therapy using cell-sheet covered with omentum flap delivers a huge number of cells in a porcine myocardial infarction model. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011 Nov;142(5):1188-96.
114. Kawamura M, Sakaguchi T, Miyagawa S, Nishi H, Yoshikawa Y, Fukushima S, Saito S, Ueno T, Kuratani T, Sawa Y. Exchange of DuraHeart left ventricular assist device via a subcostal approach. *J Artif Organs*. 2011 Sep 16. [Epub ahead of print]
115. Fujita T, Sakaguchi T, Miyagawa S, Saito A, Sekiya N, Izutani H, Sawa Y. Clinical impact of combined transplantation of autologous skeletal myoblasts and bone marrow mononuclear cells in patients with severely deteriorated ischemic cardiomyopathy. *Surg Today*. 2011 Aug;41(8):1029-36.
116. Teramoto N, Koshino K, Yokoyama I, Miyagawa S, Zeniya T, Hirano Y, Fukuda H, Enmi J, Sawa Y, Knuuti J, Iida H. Experimental pig model of old myocardial infarction with long survival

- leading to chronic left ventricular dysfunction and remodeling as evaluated by PET. *J Nucl Med.* 2011 May;52(5):761-8.
117. Saito S, Sakaguchi T, Miyagawa S, Yoshikawa Y, Yamauchi T, Ueno T, Kuratani T, Sawa Y. Biventricular support using implantable continuous-flow ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant.* 2011 Apr;30(4):475-8.
118. Kainuma S, Masai T, Yoshitatsu M, Miyagawa S, Yamauchi T, Takeda K, Morii E, Sawa Y. Advanced left-atrial fibrosis is associated with unsuccessful maze operation for valvular atrial fibrillation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011 Jul;40(1):61-9.
119. ○ Imanishi Y, Miyagawa S, Saito A, Kitagawa-Sakakida S, Sawa Y. Allogenic skeletal myoblast transplantation in acute myocardial infarction model rats. *Transplantation.* 2011 Feb 27;91(4):425-31.
120. ○ Miyagawa S, Roth M, Saito A, Sawa Y, Kostin S. Tissue-engineered cardiac constructs for cardiac repair. *Ann Thorac Surg.* 2011 Jan;91(1):320-9. Review.
121. 早川堯夫, 水口裕之: iPS細胞と創薬, *Brain and Nerve* 64, 47-57 (2012)
122. 早川堯夫: ヒト iPS (様) 細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する2つの指針案. 医学のあゆみ, 239(14), 1466-1473 (2011)
123. 早川堯夫: ICHについて. *Drug Delivery System*, 26(5), 515-520 (2011)
124. 早川堯夫: 再生医療推進のため
の規制環境の整備. *医薬ジャーナル*, 10 (2011)
125. 早川堯夫, 青井貴之, 梅澤明弘, 山中伸弥, 小澤敬也, 大和雅之, 澤芳樹, 松山晃文, 佐藤陽治: ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性確保に関する研究 (その1) ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性確保に関する指針整備と主なポイント. *再生医療*, 10(3), 86-90 (2011)
126. 早川堯夫, 青井貴之, 梅澤明弘, 小澤敬也, 佐藤陽治, 澤芳樹, 松山晃文, 大和雅之, 山中伸弥: ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性確保に関する研究 (その2) 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関する指針(案) - 総則, 原材料及び製造関連物質, 製造工程に関する留意事項について-. *再生医療*, 10(3), 91-98 (2011)
127. 早川堯夫, 青井貴之, 梅澤明弘, 小澤敬也, 佐藤陽治, 澤芳樹, 松山晃文, 大和雅之, 山中伸弥: ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性確保に関する研究 (その3) 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関する指針(案) - 総則, 原材料及び製造関連物質, 製造工程に関する留意事項について-. *再生医療*, 10(3), 99-106 (2011)
128. 早川堯夫, 青井貴之, 梅澤明弘, 小澤敬也, 佐藤陽治, 澤芳樹, 松山晃文, 大和雅之, 山中伸弥: ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性確保に関する研究 (その4) 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関する指針(案) - 総則, 原材料及び製造関連物質, 製造工程に関する留意事項について-. *再生医療*, 10(3), 107-117 (2011)
129. 早川堯夫, 青井貴之, 梅澤明弘,