

研究事業はレギュラトリーサイエンスに関連しているため、ほとんどの課題は技術基盤の確立にむけたものであった。研究の目的は病因解明あるいは健康長寿と分類されたものが多かった。研究対象の階層では社会をあげた課題が最も多かった。医学的応用可能性の可能性では分類できないとしたものが4課題あった。開発候補物からの分類では8課題は該当せずを選択していた。疾患分類においても「その他」を選択したものが多かった。

進捗度の報告については、設定したマイルストーンに対して、ほとんどの課題で概ね順調な進捗を示したという報告であった。

今回の研究成果申告書については、その書式が医薬品、医療機器、あるいは再生医療等製品の実用化研究にむけた様式であったため、研究の意義、目的、対象等の分類が困難であったことと推測する。したがって、来年度の進捗管理において研究進捗報告書や研究成果報告書を用いる場合には、本事業に適した様式を作成、報告者に依頼すべきと考える。

(2) サイトビジットによる進捗管理：

一課題（H24・医薬・指定・027）についてサイトビジットを行った。事前に進捗管理に関する20分程度のプレゼンの依頼を行った。その経過、内容等については添付の会議録に示す通りである。プレゼン内容としては成果報告となっており、計画段階での目標（マイルストーン）に対する進捗報告となっていなかったが、研究班全体の研究成果は順調に得られていると評価した。添付のサイトビジット報告書に記した通り、今後はサブテーマ毎に年度毎の目的を明示したロードマップの作成を行い、その上で進捗報告をするように指摘した。サイトビジット報告書に記したロードマップは、この指摘に対して、事後に研究代表者から提出されたものである。

今回サイトビジットはPO一人と、オブザーバ

ーとしてPD一人が行ったが、準備を含めてビジター側の体制も十分ではなく、今後の体制整備が望まれる。

D. 結論

(1) 研究成果申告書によりほとんどの課題で概ね適切な進捗が行われているとの報告があった。一方で研究成果申告書については今回の様式は本事業の報告に適していない点が多く、次年度以降は様式を再考することが必要である。

(2) サイトビジットの結果、順調な成果が得られていることは確認したが、プレゼン報告等では、進捗管理の目的に沿った報告を行う様、指摘した。

E. 研究発表

なし

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表2-1. 進捗管理対象課題一覧

(千円)

	研究課題番号	研究者等名	所属研究機関	採択課題名	研究開始年度	研究終了年度	直接経費	合計	担当PD/PO
2	H24-医薬-指定-014	手島 玲子	国立医薬品食品衛生研究所	医薬部外品・化粧品に含有される成分の安全性確保に関する研究	24	26	18,900	18,900	井村先生
3	H24-医薬-指定-015	成川 衛	北里大学	医薬品リスク管理計画制度の着実かつ効果的な実施のための基盤的研究	24	26	3,200	3,200	井村先生
4	H24-医薬-指定-016	岡田 美保子	川崎医療福祉大学	国際的整合性を踏まえた医薬品情報・安全性情報の交換に関する研究	24	26	4,080	4,080	井村先生
11	H24-医薬-一般-003	四方田 千佳子	国立医薬品食品衛生研究所	医薬品の品質ガイドラインの実施に係る品質試験及び試験実施機関の品質システム等に関する研究	24	26	1,800	1,800	井村先生
14	H24-医薬-指定-027	佐藤 陽治	国立医薬品食品衛生研究所	細胞・組織加工製品の開発環境整備に向けたレギュラトリーサイエンス研究	24	26	31,000	31,000	井村先生
14				細胞・組織加工製品の開発環境整備に向けたレギュラトリーサイエンス研究(調整費追加交付)			100,000	100,000	井村先生
16	H25-地球規模-指定-008	新見 伸吾	国立医薬品食品衛生研究所	医療機器規格の国際標準化を支援する体制構築に関する研究	25	26	15,000	15,000	井村先生
21	H24-医薬-指定-019	西村 哲治	帝京平成大学	ヒト用医薬品の環境影響評価ガイドラインとリスク管理等に関する研究	24	26	2,500	2,500	井村先生
22	H24-医薬-指定-020	合田 幸広	国立医薬品食品衛生研究所	生薬及び生薬製剤の品質確保と同等性・安全性・国際調和等に関する研究	24	26	7,600	7,600	井村先生
23	H24-医薬-指定-021	奥田 晴宏	国立医薬品食品衛生研究所	医薬品のライフサイクルを通じた品質確保と改善に関する研究	24	26	3,500	3,500	井村先生
26	H24-医薬-指定-026	西川 秋佳	国立医薬品食品衛生研究所	医薬品の品質、有効性及び安全性確保のための規制の国際調和の推進に係わる研究	24	26	30,000	30,000	井村先生
27	H24-医薬-指定-028	斎藤 嘉朗	国立医薬品食品衛生研究所	血液・尿中バイオマーカーの非臨床・臨床適用に関する評価要件の確立研究	24	26	22,000	22,000	井村先生
28	H24-医薬-指定-029	川崎 ナナ	国立医薬品食品衛生研究所	ウイルス等感染性因子安全性評価に関する研究	24	26	31,500	31,500	井村先生
28				ウイルス等感染性因子安全性評価に関する研究(調整費追加交付)			100,000	100,000	井村先生
30	H24-医薬-指定-031	奥田 晴宏	国立医薬品食品衛生研究所	革新的医薬品の開発環境整備を目指したレギュラトリーサイエンス研究	24	26	34,000	34,000	井村先生
30				革新的医薬品の開発環境整備を目指したレギュラトリーサイエンス研究(調整費追加交付)			100,000	100,000	井村先生
31	H25-医薬-指定-006	山口 照英	国立医薬品食品衛生研究所	がんワクチン等の品質及び有効性評価手法の検討に関するレギュラトリーサイエンス研究	25	26	2,850	2,850	井村先生

36	H26-医薬B- 一般-030	石井 明子	国立医薬品食 品衛生研究所	非組換え生物薬品(NRBCD)の品質安全性評価法の開 発	26	26	6,000	6,000	井村先生
----	--------------------	-------	------------------	---------------------------------	----	----	-------	-------	------



サイトビジット対象課題



ドライ研究が主体の課題



調整費支給対象課題

表2-2.研究成果申告書分類別課題数

研究の意義	
科学創世	2
技術革新	13
基盤整備	

研究の目的	
生命理解	
病因解明	
疾病制圧	5
健康長寿	7
生活改善	1
該当無し	2

研究対象の階層	
分子	
遺伝子・ゲノム	1
生体低分子	
生体高分子	3
オルガネラ	
細胞	2
組織	
器官・系	
個体	2
集団	1
社会	4
その他	2

医学的応用可能性	
無	4
(以下有)	
診断	2
治療	5
予防	2
健康増進	2
未検討	

開発候補物の分類 承認申請上の分類	
医薬品	3
医療機器	
体外診断薬	1
該当せず	8

技術分類	
再生医療製品	1
遺伝子治療薬	1
複合製品	3
予防薬	

疾患分類	
精神	
神経	
筋・骨格	
呼吸器	
循環器	1
血液	2
眼	
耳鼻咽喉科	
歯	1
消化器	1
腎臓	
肝臓	
産科系疾患	1
皮膚	1
免疫	1
糖尿病	
代謝・内分泌	
腫瘍	1
感染	
疼痛	
小児	
その他	7

(様式 1)

平成 26 年度医薬品等規制調和・評価研究事業

サイトビジット会議録

国立医薬品食品衛生研究所 佐藤陽治

(細胞・組織加工製品の開発環境整備に向けた

レギュラトリーサイエンス研究)

日 時:平成 27 年 3 月 11 日(水)10 時～11 時

場 所:国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部 部長室

出席者(敬称略):井村伸正(PO)、川西 徹(PD:オブザーバー)、佐藤陽治、安田 智、三浦巧、澤田留美

【議事要旨】

1. 結論・To Do

PO から以下のコメントがあった:

- 1) 本事業における成果報告は、複数の分担研究課題に基づいてなされているため、今回用いた研究成果申告書の形式は適切でないと思われる。そのため、各研究テーマについて、年度ごとの目的が明確に示されたロードマップのようなものを改めて作成してほしい。
- 2) 来年度以降は、年度の途中で中間報告をするなどして、年二回の進捗状況の評価を行うようにすればよいと考えている。
- 3) 今後、サイトビジットのビジターは複数が見たい。

2. 詳論

- 1) 医薬品等規制調和・評価研究事業の川西徹 PD より挨拶。
- 2) 医薬品等規制調和・評価研究事業の井村伸正 PO より挨拶。
- 3) 研究代表者である佐藤陽治部長より研究の進捗状況の報告。
- 4) 報告に対しての PO からの質疑及びそれに対する研究代表者からの応答は以下の通り。

Q1. 今回の研究報告の内容に関して、国際的な状況は？

A1. 「分化プロベンシティを指標とした細胞特性解析法の開発」や「幹細胞製品の造腫瘍性試験法の開発」などは、他に例を見ず、国際的にも最も進んだ研究内容であろう。

Q2. 造腫瘍性試験において、ポジティブコントロールとして HeLa 細胞を用いた妥当性

(様式 1)

は？

A2. 用いた理由の一つは、最も手に入りやすい株化細胞の一つであること。さらに、iPS 細胞をポジティブコントロールとして用いるためには、まずは iPS 細胞の標準化が必要であり、現段階ではそれは非常に難しい状況である。また、NOG マウスを用いた造腫瘍性試験における感度が、細胞によって左右されるものではないと考える。以上のことから、第一段階として HeLa 細胞を用いている。

Q3. iPS 細胞加工製品の品質評価用のコントロールとなるような iPS 細胞標準株を確立するとした場合、そのバンク化はやはり 1 か所で行われるべきか？

A3. 品質の均一性を考えるとそれが妥当ではないか。

Q4. 次世代シーケンサーは、実際に使用しているのか？

A4. 本研究事業においては、委託で行っている。日本人のリファレンスゲノムを示すことは、非常に有用な基盤情報となると考える。→他の研究にも有益な情報となるであろう、期待している(PO よりコメント)

Q5. 本事業で提案した評価法について、最終的なバリデーションについては？

A5. 今後行っていく予定である。また、今後のガイドライン作成へと繋げるためにこれまでの 3 年間で「安全性への考え方」についてコンセンサスを得るための総説をいくつか発表してきた。造腫瘍性試験等に関しては、厚生労働省医療機器・再生医療等製品担当参事官室とも相談し、事務連絡等の形でガイドライン化できれば、と考えている。

(様式 2)

平成 26 年度 医薬品等規制調和・評価研究事業
サイトビジット報告書

公募分類	指定研究
研究番号	H24-医薬-指定-027
研究者名	佐藤陽治
所属研究機関 役職	国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部長
研究課題名	細胞・組織加工製品の開発環境整備に向けたレギュラトリーサイエンス研究
サイトビジット日時	H27 年 3 月 11 日
訪問チーム	井村 PO (参考人： 川西 PD)
アジェンダ	<ul style="list-style-type: none">- 開会- 挨拶 井村伸正 PO (川西 PD から進捗管理に関する概要説明)- 進捗状況報告 国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部長 佐藤陽治- 質疑など- 閉会
結論・To Do	<ol style="list-style-type: none">1) 本事業における成果報告は、複数の分担研究課題に基づいてなされているため、今回用いた研究成果申告書の形式には当てはめにくい。各研究テーマについて、年度ごとの目的を明示したロードマップの作成を求めたい。2) 来年度以降は、年度の途中で中間報告を求め、年二回の進捗状況の評価を行う事が妥当であろう。3) 今後、サイトビジットのビジターは複数とすることが望ましい。
進捗状況 (平成 27 年 3 月 11 日現在))	<p>本研究事業においては、新たなガイドライン作成に資する細胞・組織加工製品、特に幹細胞加工製品の品質・安全性評価法の開発を行うことを目的とし、具体的には、①汎用性・定量性のある幹細胞加工製品の造腫瘍性試験法の開発を目指した実験研究、②培養工程での遺伝子発現の動態解析による品質評価法の研究、③製造工程における遺伝子安定性評価法の開発に関する研究、④幹細胞 (未分化細胞) における分化プロペンシティの評価系の開発に関する研究を展開している。このような研究は、他に例を見ず、各領域において国際的にも最も進んだ研究内容と考えられる。</p> <p>本研究の成果により幹細胞加工製品の有効性・安全性に関する品質</p>

評価に必要な指標・試験法が示され、製品の迅速かつ経済的な開発を推進することが可能になることにより、特に治療困難な重篤な疾患に対する医療として待望されている再生医療・細胞治療の実用化と普及への貢献が期待できる。国民に安全かつ有用性の高い再生医療・細胞治療をいち早く提供するという厚生労働行政の施策に大きく寄与するものと考えられる。

【研究組織】

研究代表者：

佐藤陽治 国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部 部長

研究分担者：

堤 秀樹 公益財団法人 実験動物中央研究所 試験事業部 部長

澤田留美 国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部 第二室 室長

鈴木孝昌 国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部 第四室 室長

三浦 巧 国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部 第一室 室長

梅澤明弘 国立成育医療研究センター 再生医療センター センター長

安田 智 国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子細胞医薬部 第二室 室長

各年度における4つの研究領域の進捗状況の概略を以下に示す。

【平成24年度】

1) 新規免疫不全動物を用いた造腫瘍性試験法の開発 (堤・佐藤)

NOGマウスとヌードマウスにおけるHeLa細胞単独、あるいはマトリゲルとの混合物のTPD50(投与した動物の半数で腫瘍を形成するために必要な細胞数)を調べ、NOGマウスはヌードマウスよりもはるかに高い感度で腫瘍細胞を検出するというデータを得た。実験動物中央研究所では、このNOGマウスをヘアレス化した系統を開発しており、同条件(HeLa細胞単独あるいはマトリゲルとの混合物)におけるTPD₅₀の調査(実験)を開始した。なお、調査(実験)に先立ち、体外受精させた胚を仮親に移植して大量生産する手法を用い、80匹以上の同一週齢の雄動物を作成した。

2) 細胞のがん化指標の設定 (澤田)

	<p>ヒト骨髄由来間葉系幹細胞 (hMSC) のがん化の陽性対照となり得るEwing肉腫細胞4種類 (Hs822.T, Hs863.T, RD-ES, SK-ES-1) について遺伝子発現の網羅的解析を行い、hMSCとの比較により肉腫細胞に特異的な発現パターンについて検討した結果、Hs822.TとHs863.Tについては他の2種の肉腫細胞よりもhMSCの発現パターンにより近い事がわかった。未分化細胞 (hMSC) に似た発現パターンの2種に着目してがん化のマーカーク候補を絞り込み、CCND2、IGF2BP1など9遺伝子を抽出した。そしてCCND2をhMSCへ過剰発現させることにより、増殖能が亢進することを確認した。</p> <p>3) <u>次世代シーケンサーを用いた細胞の遺伝的安定性評価指標の開発 (鈴木)</u></p> <p>細胞中に多コピーで存在し、ゲノムDNAに比べて変異を受けやすいミトコンドリアDNAを指標として、培養環境が細胞の遺伝的な安定性に与える影響を評価する系の確立を試みた。変異原物質の検出に使われるヒトTK6細胞を用いたモデル実験として、放射線およびアルキル化剤処理を行い、ゲノムDNAを標的とした突然変異誘発性を調べた。そして、これらの細胞よりミトコンドリアDNAを抽出し、一分子シーケンサーによる変異誘発の解析を行った。シーケンス解析に関しては、抽出したDNAの品質に問題があり、ライブラリー作成に関して十分な結果が得られなかったため、抽出条件を再検討している。</p> <p>4) <u>分化プロペンシティを指標とした細胞特性解析法の開発 (佐藤・安田)</u></p> <p>当初の研究計画通り24年度は、無フィーダー培養した未分化状態のヒトiPS細胞株 (9株、n=6) において網羅的なmRNA発現情報をGeneChipにより取得して、データベース化した。さらにiPS細胞株間で統計学的に有意に発現量の異なる遺伝子群を同定した。各々のiPS細胞株において低吸着ディッシュ上で胚葉体を形成させ分化を促し、三胚葉特異的マーカー等を含む192遺伝子の発現を定量的RT-PCRで測定した、</p>
--	--

	<p>【平成25年度】</p> <p>1) <u>新規免疫不全動物を用いた造腫瘍性試験法の開発 (堤・佐藤)</u></p> <p>公益財団法人実験動物中央研究所は、NOG (NOD/Shi-scid IL2Rγ null) マウスをヘアレス化した系統 (NOD/Shi-scid IL2Rγ null HrHr) を作出・保有しており、造腫瘍性試験を実施した際の視診・触診の容易化や、イメージング技術による各種評価系への適応拡大を目指している。しかし、その免疫学的な背景がオリジナルのNOGマウスと同等か否かは不明確であったため、HeLa細胞のTPD₅₀を指標にして異種細胞の生着能を、ヒト臍帯血由来造血幹細胞移植後の経時的FACS解析データを指標にして血球細胞の分化動態を求め、その差異をNOGマウスと比較した。NOG-hrマウスの異種細胞TPD₅₀はHeLa細胞単独移植、あるいはマトリゲルとの混合移植の何れにおいてもNOGマウスよりも高値を示し、異種細胞生着能が僅かながら低いことが判明した。また、ヒト造血幹細胞移入後のヒト細胞 (CD45陽性細胞) の出現率はいずれのポイントにおいてもNOG-hrマウスの方が低かった。これらのことから、各細胞分画には両者間に大きな差異はなかった。これらのことはNOG-hrマウスの免疫不全能はNOGマウスと量的な差はあるものの、質的な差はないことが示唆された。</p> <p>2) <u>細胞のがん化指標の設定 (澤田)</u></p> <p>幹細胞の安全性と品質の確保に関する新規評価手法の開発を目的として、遺伝子発現解析技術により、バイオマーカーを検索することによって幹細胞の品質を確保する許容変動域の設定を目指す。平成24年度の研究により、幹細胞の安全性を評価するための遺伝子レベルにおけるマーカーの検索を行い、マーカー候補遺伝子としてCyclin D2, IGF2BP1など9遺伝子を抽出し、Cyclin D2の強制発現によってhMSCの増殖が亢進することを見出した。平成25年度はそのメカニズムについてさらに検討した。遺伝子発現の網羅的解析から、Cyclin D2の強制発現によってhMSCの「細胞増殖」や「細胞周期」に関わる機能が有意に亢進することがわかった。このことから、Cyclin D2は細胞増殖やがん化等に関わる遺伝子群の発現に影響を及ぼすことによってhMSCの増殖亢進に寄与することが示唆された。また、hMSCに</p>
--	--

においてgenome integrityを脅かす可能性があるLINE-1sについて、ヒトES細胞やiPS細胞と同様にhMSCでLINE-1sが発現していることを見出した。さらにLINE-1sの抑制因子と報告されているA3Bとの関係について、A3B遺伝子型とLINE-1sの発現量の解析を行った。日本人25人分のhMSCsにおいてA3B遺伝子型の解析を行ったところ、野生型ホモ個体 (Ins/Ins) が14人、野生型/欠失型ヘテロ個体 (Ins/Del) が9人、欠失型ホモ個体 (Del/Del) が2人であり、欠失型アリル頻度は26%であった。hMSCsにおいてA3B mRNA発現量とLINE-1s mRNAの発現量には相関関係は見られなかった。しかし、LINE-1s mRNAのORF2領域の配列を解析したところ、A3Bを発現するIns/InsとIns/Delでは同程度の変異が見られたが、Del/Delではほとんど変異が見られなかった。したがって、Del/Delでは遺伝子配列が保存された転移可能なLINE-1sが多く残存している可能性が示唆された。このことから、A3Bの遺伝子多型がhMSCのLINE-1の転移機能に影響を与えることが示唆された。

3) 次世代シーケンサーを用いた細胞の遺伝的安定性評価指標の開発 (鈴木)

再生医療の実用化に向けた流れが加速する中、治療に用いる細胞の品質、特に安全性が重要な問題点となっており、レギュラトリーサイエンス的立場からその評価に必要となる技術や情報を提供することが求められている。こうした要望を受け、この分担研究ではこれまでに主に細胞の遺伝的安定性の評価という観点から、近年進歩の著しい次世代型シーケンサーの活用に関して検討を行ってきた。まず、ホールゲノムシーケンシングに関しては、バンク化されるマスター細胞の品質保証としての利用が考えられているが、そのデータの信頼性評価と解析が課題となっている。この分担研究では、既に遺伝子増幅や染色体のリアレンジメントが起きていることが確認されている細胞をモデルとして用いて、次世代シーケンサーを用いたホールゲノム解析を進めた。その結果、既にSNPの検出を含めて、シーケンス解析法としての有用性ととも、コピー数変化の検出法としても有用であることを示すと同時に、今回はさらに詳細な検討を加え、遺伝子

レベルでの欠失および増幅の検出に関する知見を得た。さらに、遺伝的不安定性のモデルとして、染色体の安定性に寄与する遺伝子 (BLM) を破壊した細胞を用い、次世代シーケンサーによる変異の検出に関する検討を開始した。一方で、以前より細胞の表現形質としてのタンパク質発現プロファイルに着目し、網羅的プロテオーム解析による細胞の品質評価と標準化に関する検討を行ってきたが、今年度新たに、LC-MS/MSを用いたプロテオミクスデータの可視化により各種細胞より得られるタンパク質発現プロファイルに関する質的および量的情報をリファレンスデータとして提供するためのツールとしてProteomeMapというソフトウェアを開発した。

4) 分化プロペンシティを指標とした細胞特性解析法の開発 (佐藤・安田)

iPS細胞といった多能性幹細胞は、多分化能と自己増殖能を併せ持つため、再生医療を目的とした細胞・組織加工製品の原材料として大きな期待を担っている。多能性幹細胞利用製品の実用化促進には、多能性幹細胞から目的細胞への分化効率を上昇させ、目的外細胞の製品への混在をより低減する必要がある。多能性幹細胞は、分化における多様な指向性 (分化プロペンシティ) を持つことから、目的細胞への分化に最適な株を選定して製品化を行うことが重要である。この分担研究では、多能性幹細胞株の目的細胞への分化を適切に予測することを目標とし、分化プロペンシティを指標とした細胞特性解析法の開発を行った。ヒトiPS細胞10株から胚葉体を形成させ、三胚葉系細胞のマーカー遺伝子を定量し、主成分分析を行うことにより、各々の細胞株の内胚葉、中胚葉および外胚葉系細胞への分化プロペンシティを数値化した。さらに未分化状態でのヒトiPS細胞株の網羅的なトランスクリプトーム解析を行い、発現量と分化プロペンシティとの相関のあるmRNAとmiRNAの同定を試みた。今回の結果は、未分化状態のヒトiPS細胞株における内胚葉、中胚葉および外胚葉系細胞への分化プロペンシティ予測マーカーの同定に繋がるものと評価したい。

	<p>【平成26年度】</p> <p>1) <u>新規免疫不全動物を用いた造腫瘍性試験法の開発 (堤)</u></p> <p>公益財団法人実験動物中央研究所は、Rag2遺伝子とIL-2Rγ遺伝子をダブルノックアウトし、BALB/c系に遺伝子置換した免疫不全マウス (BRGマウス) を開発・維持しており、さらにヌード化あるいはヘアレス化した系統 (BRG\cdotnuマウス, BRG\cdothrマウス) も作出している。新たな造腫瘍性試験用動物としての適性を判断するために、これらの系統のHeLa細胞を用いてのTPD₅₀によるヒト細胞生着能評価を行った。BRG\cdotnuマウスが造腫瘍性試験用動物として NOGマウスや BRGマウスよりも優位であった。</p> <p>2) <u>細胞のがん化指標の設定 (澤田)</u></p> <p>ヒト間葉系幹細胞 (hMSCs) において、レトロトランスポゾンLINE-1sの発現とさらにその抑制因子と報告されているA3Bの遺伝子型との関連や、さらに幹細胞の未分化性とLINE-1sの発現との関連についても検討が行われた。次世代シーケンサーを用いてA3B野生型ホモとA3B欠失型ホモの RNA配列を網羅的に解析し比較したところ、両方で転移活性の残ったLINE-1sの発現量には大きな違いが見られなかった。また、hMSCを脂肪へ分化させることにより、LINE-1s mRNAの発現量が低下した。</p> <p>3) <u>次世代シーケンサーを用いた細胞の遺伝的安定性評価指標の開発 (鈴木・三浦・梅澤・佐藤)</u></p> <p>3-1 次世代シーケンサーによって、未知のゲノムリアレンジメントにおける遺伝子増幅は比較的詳細に検出可能であった。しかし染色体転座などの切断点の同定には、通常のアラインメント解析結果の利用は難しく、特にゲノム上に顕在する単純なりピーク配列が解析を困難にした。また、遺伝的不安定性のモデルとしてBLMを破壊した細胞を用い、次世代シーケンサーによる変異の検出に関する検討を開始した結果、通常の高解像度ゲノム解析においては、顕著な変化は検出されなかった。</p> <p>3-2 品質管理や医療診断などに次世代シーケンサーを用いる場合に</p>
--	---

は、各種解析ごとにエラー率を考慮する必要がある。標準ゲノムDNAを用いて次世代シーケンサーの読み取りエラー率を特定の塩基ごとに正確に計測し、サイトビジットの時点でデータ解析中。また、それぞれの人種は、さまざまな多型を保持していることが判り、既存のリファレンス配列とは大きく異なる構造多型等を検出するためには、リファレンス配列に頼ることなく、de novoアセンブリを行う必要があることから、日本人を対象とした再生医療のゲノム安定性評価の基盤を構築するという目的で、一人の健常日本人男性を選び、既存のリファレンス配列を用いずに全ゲノム配列決定を行った。

4) 分化プロペンシティを指標とした細胞特性解析法の開発 (佐藤・安田)

遺伝子ネットワーク・パスウェイ解析により絞り込んだ分化プロペンシティと発現量との相関のあるmiRNAのヒトiPS細胞安定発現株を樹立し、神経細胞/心筋細胞の分化実験および胚葉体形成に供し、分化効率を比較し、これらmiRNAがヒトiPS細胞の分化において機能的な役割を果たしていることを確認した。

(様式2)

研究ロードマップ

	24年度	25年度	26年度
新規免疫不全動物を用いた造腫瘍性試験法の開発	<p>NOGマウスとヌードマウスにおける腫瘍細胞検出感度の比較</p> <p>ヘアレス化したNOG (NOG-hr) マウスの開発と腫瘍細胞検出感度についてNOGマウスとの比較</p>	<p>ヘアレス化したNOG (NOG-hr) マウスの開発と腫瘍細胞検出感度についてNOGマウスとの比較</p>	<p>新たな造腫瘍性試験用動物としての適性を判断: BGR-nu, BGR-hr, NOG, NOG-hr マウスの比較</p>
細胞のがん化指標の設定	<p>hMSCとの比較による肉腫細胞に特異的な発現パターンの検討及びがん化のマーカーク候補遺伝子の絞り込みと妥当性の検討</p>	<p>hMSCにおいてgenome integrityを脅かす可能性があるLINE-1sについてその発現と転移について検討</p> <p>LINE-1sの抑制因子と報告されているA3B遺伝子型とLINE-1sの発現量の解析</p>	<p>hMSCsの未分化性とLINE-1s発現との関連について検討</p>
次世代シーケンサーを用いた細胞の遺伝的安定性評価指標の開発	<p>ミトコンドリアDNAを指標とする一分子シーケンス解析法の確立と応用</p>	<p>ミトコンドリアDNAを指標とする一分子シーケンス解析法の確立と応用</p>	<p>次世代シーケンサーを用いたホールゲノム解析による変異の検出</p> <p>遺伝的安定性評価ツールとしての次世代シーケンサーの性能評価と遺伝的安定性評価リファレンスとしての日本人ゲノムのde novo配列決定(*)</p>
分化プロペンシティを指標とした細胞特性解析法の開発	<p>未分化状態のヒトiPS細胞株において網羅的なmRNA発現情報をGeneChipにより取得してデータベース化。さらにiPS細胞株間で統計学的に有意に発現量の異なる遺伝子群を同定</p>	<p>ヒトiPS細胞から三胚葉系細胞のマーカーク遺伝子を定量</p> <p>各々の細胞株の各胚葉系細胞への分化プロペンシティを数値化</p> <p>未分化状態でのヒトiPS細胞株の網羅的なトランスクリプトーム解析を行い発現量と分化プロペンシティとの相関のあるmRNAとmiRNAの同定</p>	<p>遺伝子ネットワーク・パスウェイ解析により絞り込んだ分化プロペンシティと発現量との相関のあるmiRNAのヒトiPS細胞安定発現株を樹立し、さらに分化効率を比較</p>

* 平成26年度調整費による研究の拡充

分担研究報告書

医療機器および再生医療製品関連の研究開発の進捗管理

研究分担者 片倉健男 国立医薬品食品衛生研究所客員研究員

研究要旨 医薬品等規制調和・評価研究及び地球規模保健課題解決推進のための研究について PD・PO による進捗管理を行い、PO として医療機器関係の課題を中心に分担担当した。担当した 7 課題全課題から、研究成果申告書の提出をうけて、その結果の整理および解析を行った。また 1 課題についてサイトビジットを行った。研究成果申告書ではほとんどの課題について順調な進捗の報告をうけた。サイトビジットについては、初年度でもあり順調な進捗が確認できたが、研究成果の活用については明確にしてゆくことが望ましいと指摘した。

A. 研究目的

医薬品等規制調和・評価研究及び地球規模保健課題解決推進のための研究に関連する研究開発を効果的かつ効率的に推進するためには、研究開発の方向性にしたがって採択された研究課題が円滑かつ迅速に遂行され、最大の研究成果を得られるようにするための進捗管理を実施する必要がある。そこで本研究は、医薬品等規制調和・評価研究及び地球規模保健課題解決推進のための研究に関連する研究開発の研究成果を最大化するために必要な進捗管理の具体的な方策を開発・実施・評価し、「研究開発管理」を効果的に推進する仕組み（PDCAサイクル）を検討することを目的とする。

B. 研究方法

(1) 研究成果申告書による進捗管理：

表 3-1 に示した研究課題（利益相反で担当できない課題以外で、主として医療機器に関連する課題を担当）について研究代表者に研究成果申告書の提出を求め、その内容を解析した。用いた研究

成果申告書の様式は、総括研究報告書（表 2）の通りである。

(2) サイトビジット

ワクチン接種と重篤副作用の発生に関する 1 課題（H26・医薬 B・一般）についてサイトビジットを担当した。研究代表者の所属機関（国立感染症研究所）を訪問、研究代表者より約 20 分のプレゼンテーションにより、研究課題の進捗の説明をうけた後、質疑応答を行った。

C. 研究結果・考察

(1) 研究成果申告書の解析：

担当した研究課題 7 課題すべてから、研究成果申告書の提出を受けた。研究成果申告書（総括表 2）の様式の中で、研究の意義、研究の目的、研究対象の階層、医学的応用可能性、開発候補物の分類（承認申請上の分類および技術分類）、関連する疾患分類 について整理した（表 3-2）。研究事業はレギュラトリーサイエンスに関連しているため、ほとんどの課題は技術基盤の確立にむ

けたものであった。研究の目的は病因解明あるいは健康長寿と分類されたものが多かった。研究対象の階層では社会をあげた課題が最も多かった。医学的応用可能性の可能性では分類できないとしたものの3課題あった。開発候補物からの分類では5課題は該当せずを選択していた。疾患分類においても様々な疾患に分散していた。

進捗度の報告については、ほとんどの課題で概ね順調な進捗を示したという報告であった。

(2) サイトビジットによる進捗管理：

一課題（H26・医薬 B一般）についてサイトビジットを行った。まず進捗管理に関する20分程度のプレゼンの依頼を行い、その後質疑応答を行った。その経過、内容等については添付の会議録に示す通りである。まだ初年度であるが研究はおおむね順調に進められていると評価した。ただし解析のための症例確保が重要であり、一般病院で実施される高齢者のワクチン接種後の副反応については報告漏れも予想されることをコメントした。今後本研究班の成果をどのように活用するか、より明確にしてゆくべきと考える。

D. 結論

(1) 研究成果申告書によりほとんどの課題で概ね適切な進捗が行われているとの報告があった。

(2) サイトビジットの結果、順調な成果が得られていることは確認したが、今後解析のための症例確保が重要であり、また研究班の成果の活用について、明確にしてゆくべきと指摘した。

E. 研究発表

なし

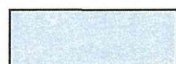
F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

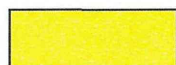
表3-1. 進捗管理対象課題一覧

(千円)

	研究課題番号	研究者等名	所属研究機関	採択課題名	研究開始年度	研究終了年度	直接経費	合計	担当PD/PO
5	H26-医薬B-一般-003	黒田 輝	東海大学	医療機器のMRI装置からの影響の評価と情報提供のあり方に関する研究	26	26	2,308	3,000	片倉先生
12	H25-医薬-一般-016	池田 浩治	東北大学	医療機器の登録認証機関の国際統合に向けた課題の可視化に関する研究	25	26	7,000	9,100	片倉先生
13	H24-医薬-指定-018	新見 伸吾	国立医薬品食品衛生研究所	革新的医療機器開発を加速する規制環境整備に関する研究	24	26	31,115	31,115	片倉先生
17	H25-地球規模-指定-009	菊地 眞	財団法人医療機器センター	医療機器に関する単体プログラムの薬事規制のあり方に関する研究	25	26	6,160	8,000	片倉先生
45	H26-医薬B-一般-008	多屋 馨子	国立感染症研究所	ワクチン接種と重篤副反応の発生に関する疫学研究	26	28	37,000	37,000	片倉先生
47	H25-地球規模-指定-001	飯田 寛和	関西医科大学	我が国における金属摩耗粉による人工股関節置換術合併症の調査研究	25	27	4,600	5,980	片倉先生
48	H26-医薬B-一般-006	宮田 裕章	国立大学法人 東京大学	医療機器の市販後における使用成績評価の質及び信頼性の確保のための要件等に関する研究	26	26	3,850	5,000	片倉先生



サイトビジット対象課題



ドライ研究が主体の課題



調整費支給対象課題

表3-2. 研究成果申告書分類別課題数

研究の意義	
科学創世 技術革新 基盤整備	6

研究の目的	
生命理解	1
病因解明	3
疾病制圧	3
健康長寿	
生活改善	
該当無し	

研究対象の階層	
分子	1
遺伝子・ゲノム	1
生体低分子	1
生体高分子	1
オルガネラ	1
細胞	1
組織	1
器官・系	1
個体	2
集団	1
社会	4
その他	

医学的応用可能性	
無 (以下有)	3
診断	1
治療	1
予防	2
健康増進	1
未検討	

開発候補物の分類 承認申請上の分類	
医薬品	2
医療機器	
体外診断薬	5
該当せず	

技術分類	
再生医療製品	
遺伝子治療薬	2
複合製品	1
予防薬	

疾患分類	
精神	
神経	
筋・骨格	2
呼吸器	
循環器	2
血液	2
眼	
耳鼻咽喉科	
歯	1
消化器	
腎臓	
肝臓	
産科系疾患	
皮膚	1
免疫	
糖尿病	
代謝・内分泌	
腫瘍	1
感染	
疼痛	
小児	1
その他	2

平成 26 年度 厚生労働科学研究委託費 医薬品等規制調和・評価研究事業
ワクチン接種と重篤副反応の発生に関する疫学研究

サイトビジット議事録

日時：2015 年 3 月 13 日（金）14:00-16:00

場所：国立感染症研究所 戸山庁舎 地下一階セミナー室

出席者：

片倉健男先生(PO)

多屋馨子（研究代表者）、落合雅樹（研究分担者）、奥野英雄(研究協力者：書記)

1. 研究班事業の説明(スライド資料)

- 研究班の骨子の説明
- 研究班組織(研究代表者、分担研究者)
- 副反応報告制度の法定化
- 本研究班で行う研究内容
- 現状の問題点
- 研究デザインの説明
- ブライトン分類
- 期待される効果
 - 今回は急性型の血小板減少性紫斑病が対象。
 - Web ベースの報告フォームの説明。
 - 症例数の確保が問題。また、届け出の意識。
 - 海外調査より得られた情報：四本柱が重要。

2. 質問項目

下記に、質問項目とそれに関する回答、ディスカッションを示す。

質問項目	回答・ディスカッション
何年間のプロジェクトか	2016 年度までの 3 年間の事業計画。
血小板減少性紫斑病を取り上げた理由 は？	血小板減少性紫斑病は厚生労働省から の指定であり、その他にも副反応ごと に別々の研究班が存在するものがあ る。
ワクチン接種後の副反応は、接種後ど の程度の期間で発症するのか	ワクチンにより異なるため、各ワクチ ンごとに、過去の文献を検索し、副反