

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
分担研究報告書

スペルミン加培養脂肪組織由来多系統前駆細胞の製造工程で用いる牛胎児血清
の生物由来原料基準適合性について

研究分担者

近畿大学 薬学総合研究所 所長・特任教授

早川堯夫

大阪大学臨床医工学融合研究教育センター 招聘教授

松山晃文

研究要旨

スペルミン加培養脂肪組織由来多系統前駆細胞の製造には牛胎児血清の使用が不可欠であり、その生物由来原料基準適合性の確認が必須である。本分担研究では、生物由来原料基準適合性を逐条的に検証し、薬事戦略相談対面助言（戦確 P31）を受け、適合性の確認をうけた。

A．研究目的

スペルミン加培養脂肪組織由来多系統前駆細胞の製造には、牛胎児血清の使用が不可欠である。そのため、製造に用いる牛胎児血清の生物由来原料基準適合性の確認が必須である。分担研究では、使用予定の牛胎児血清に関して情報を収集し、生物由来原料基準適合性を確認することを目的とする。

B．研究方法

使用予定の牛胎児血清に関し、製造企業などから COA や追加の情報を収集し、生物由来原料基準の中でも動物由来原料基準と反芻動物由来原料基準への適合を、逐条的に照会する。ついで、その結果を用いて薬事戦略相談対面助言をうけることにより、

基準適合性を確認する。

（倫理面への配慮）

1. 非臨床試験（研究）において遺伝子改変動物、プラスミドDNA あるいは遺伝子導入ウイルス等を用いる場合は、使用に際して遺伝子組み換え生物などの使用等の規制による生物多様性の確保に関する法律、カルタヘナ条約等各種法令・告示・通知に基づき研究を実施する。
2. 動物操作に当たっては、（独）医薬基盤研究所の動物実験規定に従って行なう。
3. 臨床試研究の実施にあつては、計画書（プロトコール）に関して医学倫理委員会での承認を受け、本人の書面による informed consent を取得した患者のみを対象とする。

C . 研究結果

牛胎児血清は、ウシ胎児の血液に由来する。Certificate of Analysis の Origin に記載の通り、清浄国を原産とする健康な動物に由来する原料を使用している。また、原料は当該国政府に登録された屠畜場から入手しており、BSE に感染している動物由来の原料及び EC 規定中 (REGULATION (EC) No 999/2001 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 22 May 2001) の Annex V に記載される特定危険部位を原材料としていない。当該牛胎児血清は、妊娠雌牛を屠殺したのちに胎児を取り出し、閉鎖かつ無菌的に取り出した血液を原料として使用し、無菌的に製造されている。

表 1 に製造元規格を示した。Certificate of Analysis に記載の通り、当該 Lot は、製造元規格を満たしている。

なお、本申請細胞製剤の製造に用いるウシ胎児血清にあっては、 γ 線照射 (25kGy-35kGy) にてウイルスの不活性化を行う。

表 1 製造元規格

検査項目	検査方法	判定基準
無菌試験	Quality Control Tests : -Certified FBS No.30参照	Negative
マイコプラズマ否定試験	Quality Control Tests : -Certified FBS No.22参照	Negative
ウイルス	BTV Quality Control Tests : -Certified FBS No.34参照	Negative

BVD	Quality Control Tests : -Certified FBS No.35参照	Negative
PI-3	Quality Control Tests : -Certified FBS No.36参照	Negative
IBR	Quality Control Tests : -Certified FBS No.37参照	Negative
エンドトキシン	Quality Control Tests : -Certified FBS No.14参照	Check & Record
Albumin	Quality Control Tests : -Certified FBS No.2参照	1.8-3.0 g/dL
pH	Quality Control Tests : -Certified FBS No.26参照	7.0-8.0
IgG	Quality Control Tests : -Certified FBS No.19参照	Not more than 500 mg/L
Osmolality	Quality Control Tests : -Certified FBS No.23参照	270-345mO sm/kg
Hemoglobin	Quality Control Tests : -Certified FBS No.17参照	0-30 mg/dl (mg/100m L)

表 2 受入規格

検査項目	検査方法	判定基準	
外観試験	目視	異常が無いこと	
性能試験	ロットチェック (培養試験)	異常なく増殖すること	
ウイルス	BAV3	9CFR Animal Origin Products Bovine Virus Assay によりウイルス選定・試験実施	Negative
	BAV5	9CFR Animal Origin Products Bovine Virus Assay によりウイルス選定・試験実施	Negative
	BPV	9CFR Animal Origin Products Bovine Virus Assay によりウイルス選定・試験実施	Negative
	BRSV	9CFR Animal Origin Products Bovine Virus Assay によりウイルス選定・試験実施	Negative
	BTV	9CFR Animal Origin Products Bovine Virus Assay によりウイルス選定・試験実施	Negative
	BVDV	9CFR Animal Origin Products Bovine Virus Assay によりウイルス選定・試験実施	Negative
Rabies	9CFR Animal Origin Products	Negative	

	virus	Bovine Virus Assay によりウイルス選定・試験実施	
	Reovirus	9CFR Animal Origin Products Bovine Virus Assay によりウイルス選定・試験実施	Negative
	CPE assay	9CFR Animal Origin Products Bovine Virus Assay によりウイルス選定・試験実施	Negative
	Hemadsorption assay	9CFR Animal Origin Products Bovine Virus Assay によりウイルス選定・試験実施	Negative

牛胎児血清にかかる生物由来原料基準への適合性：

表3 動物由来原料基準への適合性

基準の内容	対応状況
(1) 医薬品等の原料等として用いる動物に由来するもの(動物細胞組織原料等及び細菌、真菌、ウイルス等の感染リスクが否定されていることが科学的に公知のものとされるものを除く。以下「動物由来原料等」という。)については、健康な動物に由来する場合を除き、無菌性の担保、ウイルス感染リスクの検証その他の必要な事項が行われていることを確認しなければならない。	適合 獣医師により健康な動物由来であることを確認 γ線処理(25-35kGy)後、9CFR113.47に基づきBAV3、BAV5、BPV、BRSV、BTV、BVDV、Rabies virus、Reovirus ウイル

	ス否定試験を実施
(2) 動物に由来する特性解析されたセルバンクを出発基材とした細胞培養により生産される製品については、適切な段階において、ウイルス試験を行わなければならない。この試験において、外来性ウイルスが検出された場合には、原則として、医薬品等を製造するために用いてはならない。ただし、セルバンクによる原料等であって、本基準の適用の際現に構築され、かつ、品質及び安全性の確保の観点から、原料等として用いることについて当該試験により確認される妥当性と同等以上の妥当性を有することが確認され、その旨が、製造販売の承認の際に交付される承認書に記載されているものについては、この限りでない。	非該当
(3) 生きた動物全体を出発基材として生産される製品については、(2)及び動物細胞組織原料基準(3)の規定を準用する。	非該当
(4) 動物由来原料等について、製造工程において、細菌、真菌、ウイルス等を不活化又は除去する処理を行わなければならない。ただし、当該処理を行わ	適合 0.1µm 滅菌膜フィルター三層ろ過を実施 γ線処理 (25-35kGy)済

い合理的な理由がある場合であって、その旨が、製造販売の承認の際に交付される承認書に記載されているものについては、この限りでない。	であることを確認して受け入れ。 25-35kGyでのウイルス不活性化 validationも確認済
(5) 動物由来原料等についての、品質及び安全性の確保上必要な情報が確認できるよう、次に掲げる事項が記録され、保存されていなければならない。ただし、医薬品等の材料の由来となるものであって、使用実績があり、特性解析されたセルバンクを出発基材とした細胞培養により生産されるものを除く。 ア 動物由来原料等を作製した機関名 イ 動物由来原料等を作製した年月日 ウ 動物由来原料等の検査等の結果 エ 動物由来原料等のロットの番号	適合 ア 確認済 イ Feb 19, 2013. (別紙1参照) ウ COAに Reference Testとして結果記載 エ Lot number 記載確認
(6) 生物由来製品に指定された製品以外の医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器については、(2)から(4)までの規定を適用しないものとする。	非該当

表4 ウイルスクリアランス試験

牛胎児血清に関するウイルスクリアランス試験結果

	スパイクウイルスとウイルスクリアランス指数 (Log ₁₀)		
	BVD (Bovine Viral Diarrhea)	PI-3 (Parainfluenza Type 3)	IBR (Infectious Bovine Rhinotracheitis)
ウイルス不活性化工程： γ線処理 (25-35kGy)	> 4	> 5	> 5
測定方法	Immunofluorescence assay および Virus direct isolation (microscopic examination)	Immunofluorescence assay および Virus direct isolation (microscopic examination)	Immunofluorescence assay および Virus direct isolation (microscopic examination)

表5 反芻動物由来原料基準への適合性

基準の内容	対応状況
(1) 医薬品等の原料等として用いる反芻動物に由来するもの（高温及びアルカリ処理により製する原料等その他の適切な処理により製するものを除	適合 牛胎児より閉鎖的に採取された血清を原材料としており、ア～ツに

く。以下「反芻すう動物由来原料等」という。）については、次に掲げる部位を用いてはならない。 ア 下垂体、イ 胸腺、ウ 硬膜、エ 三叉神経節、オ 松果体、カ せき髄、キ せき柱骨、ク 胎盤、ケ 頭骨、コ 腸、サ 脳、シ 脳せき髄液、ス 背根神経節、セ 脾臓、ソ 副腎、タ 扁桃、チ 眼、ツ リンパ節	掲げる部位を用いていない。
(2) 反芻動物由来原料等の原産国は、国際獣疫事務局において、当該国における牛海綿状脳症の病原体の伝播のリスクが無視できることとされた国及び次に掲げる国でなければならない。ただし、羊毛、乳、骨及び皮由来ゼラチン（コラーゲンを含む。）（以下「低リスク原料等」という。）並びにカナダを原産国とする反芻動物由来原料等（以下「カナダ産原料」という。）を使用して細胞培養により製造される注射剤（セルバンクにのみカナダ産原料を使用しているものに限る。）その他これに準ずるもの、カナダ産原料を使用して製造されるワクチン（経口ワクチンに限る。）、カナダ産原料を使用して微生物培養により製造さ	適合 原産国は OIE 狂牛病「清浄国」に認定されているため、適合している。 OIE HP 参照。 http://www.oie.int/animal-health-in-the-world/official-disease-status/bse/list-of-bse-risk-status/

<p>れる注射剤（種培養にのみカナダ産原料を使用しているものに限る。）若しくは経口剤その他これに準ずるもの又はカナダ産原料を使用して製造される外用剤については、この限りでない。</p> <p>ア エルサルバドル、イ ケニア、ウ コスタリカ、エ スワジランド、オ ナイジェリア、カ ナミビア、キ ニカラグア、ク ニューカレドニア、ケ パキスタン、コ バヌアツ、サ ボツワナ、シ モーリシャス</p>	
<p>(3) 反芻動物由来原料等（低リスク原料等を除く。）についての、品質及び安全性の確保上必要な情報が確認できるよう、次に掲げる事項が記録され、保存されていなければならない。</p> <p>ア原産国 イ反芻動物由来原料等を作製した年月日 ウ反芻動物由来原料等の由来となる反芻すう動物の飼育又はと畜の状況 エ反芻動物由来原料等について伝達性海綿状脳症を防止するための処理及び作業の経過 オ反芻動物由来原料等のロットの番号</p>	<p>適合</p> <p>ア OIE清浄国産 イ Feb 19. 2013. ウ 屠畜時、獣医師による感染症兆候が無いことの確認の記載あり。 エ 妊娠雌牛を屠殺したのちに胎児を取り出し、閉鎖かつ無菌的に取り出した血液を原</p>

	<p>料として使用。 オ Seals No. 記載確認済</p>
<p>(4) 医薬品、医療部外品、医療機器及び再生医療等製品については、治療上の効果が反芻すう動物由来原料等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)又は(2)に適合しない反芻すう動物由来原料等をやむを得ず使用する場合は、その妥当性について、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。</p>	<p>非該当</p>
<p>(5) 化粧品については、(2)に適合しない反芻動物由来原料等をやむを得ず使用する場合は、厚生労働省医薬食品局長が定める必要な条件に適合するもののみを使用することができる。</p>	<p>非該当</p>

D . 考察

本細胞製剤の研究開発の途上、薬事法の改正および生物由来原料基準の改定が行われた、加えて、わが国および米国などがOIE清浄国として当該国で肥育されたウシ由来血清の使用が可能となった。

E . 結論

スperlミン加培養脂肪組織由来多系統前駆細胞の製造に用いる牛胎児血清は、生物由来原料基準に適合したものである。本調査を元に、薬事戦略相談対面助言(戦確 P31)

が行われ、PMDA より適合性の確認をうける
ことができた。

F . 健康危険情報
該当なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

- 1) **Hayakawa T**, Aoi T, Umezawa A, Ozawa K, Sato Y, Sawa Y, Matsuyama A, Yamanaka S, and Yamato M. Study on Ensuring the Quality and Safety of Pharmaceuticals and Medical Devices Derived from the Processing of Autologous Human Somatic Stem Cells. *Regenerative Therapy* 2015 in press.
- 2) **Hayakawa T**, Aoi T, Umezawa A, Ozawa K, Sato Y, Sawa Y, Matsuyama A, Yamanaka S, and Yamato M. Study on Ensuring the Quality and Safety of Pharmaceuticals and Medical Devices Derived from the Processing of Allogenic Human Somatic Stem Cells. *Regenerative Therapy* 2015 in press.
- 3) **Hayakawa T**, Aoi T, Umezawa A, Ozawa K, Sato Y, Sawa Y, Matsuyama A, Yamanaka S, and Yamato M. Study on Ensuring the Quality and Safety of Pharmaceuticals and Medical Devices Derived from Processing of Autologous Human Induced Pluripotent Stem Cell (-Like Cells). *Regenerative Therapy* 2015 in press.
- 4) **Hayakawa T**, Aoi T, Umezawa A, Ozawa K, Sato Y, Sawa Y, Matsuyama A, Yamanaka S, and Yamato M. Study on Ensuring the Quality and Safety of Pharmaceuticals and Medical Devices Derived from Processing of Allogenic Human Induced Pluripotent Stem Cell (-Like Cells). *Regenerative Therapy* 2015 in press.
- 5) **Hayakawa T**, Aoi T, Umezawa A, Ozawa K, Sato Y, Sawa Y, Matsuyama A, Yamanaka S, and Yamato M. Study on Ensuring the Safety and Quality of Pharmaceuticals and Medical Devices Derived from the Processing of Human Embryonic Stem Cells. *Regenerative Therapy* 2015 in press.
- 6) Moriyama H, Moriyama M, Isshi H, Ishihara S, Okura H, Ichinose A, Ozawa T, Matsuyama A, **Hayakawa T**. Role of notch

signaling in the maintenance of humanmesenchymal stem cells under hypoxic conditions. *Stem Cells Dev.* 2014 Sep15;23(18):2211-24.

- 7) Moriyama M, Moriyama H, Uda J, Matsuyama A, Osawa M, **Hayakawa T**. BNIP3 plays crucial roles in the differentiation and maintenance of epidermal keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 2014 Jun;134(6):1627-35.
- 8) Takayama K, Kawabata K, Nagamoto Y, Inamura M, Ohashi K, Okuno H, Yamaguchi T, Tashiro K, Sakurai F, **Hayakawa T**, Okano T, Furue MK, Mizuguchi H. CCAAT/enhancer binding protein-mediated regulation of TGFβ receptor 2 expression determines the hepatoblast fate decision. *Development.* 2014 Jan;141(1):91-100.
- 9) Yagi Y, Kakehi K, **Hayakawa T**, Suzuki S. Application of microchip electrophoresis sodium dodecyl sulfate for the evaluation of change of degradation species of therapeutic antibodies in stability testing. *Anal Sci.* 2014;30(4):483-8.
- 10) Morikawa T, Ninomiya K, Imura K, Yamaguchi T, Akagi Y, Yoshikawa M, **Hayakawa T**, Muraoka O, Hepatoprotective triterpenes from traditional Tibetan medicine *Potentilla anserina*. *Phytochemistry*, **102**, 169—181 (2014).
- 11) Morikawa T, Nakanishi Y, Ninomiya K, Matsuda H, Nakashima S, Miki H, Miyashita Y, Yoshikawa M, **Hayakawa T**, Muraoka O, Dimeric pyrrolidinoindoline-type alkaloids with melanogenesis inhibitory activity in flower buds of *Chimonanthus praecox*. *J. Nat. Med.*, **68**, 539—549 (2014).

2 . 学会発表

- 1) Moriyama H, Moriyama M, Matsuyama A, **Hayakawa T**. 低酸素暴露を介する脂肪由来間葉系幹細胞のドパミン産生細胞分化誘導. Mar, 4-6, 2014. 第 13 回日本再生医療学会総会. 京都.
- 2) Moriyama M, Uda J, Moriyama H, Matsuyama A, Osawa M, **Hayakawa T**. オートファジー関連分子 BNIP3 は、表皮分化ならびに表皮形態維持に重要な働きをする. Mar 4-6, 2014. 第 13 回日本再生医療学会総会. 京都.
- 3) 森山麻里子, 宇田純輝, 松山晃文, **早川勇夫**, 森山博由. オートファジーと皮膚構築. 皮膚の会 (総会), Mar 15-16, 2014. 松山.

- 4) 森山博由. 再生医療を照らす脂肪由来幹細胞の製造法と派生效果. 5/14~5/16, 2014, BIO tech 2014 -国際バイオテクノロジー展/技術会議-アカデミックフォーラム. 東京
- 5) Moriyama H, Moriyama M, Ueda A, Nishibata Y, Okura H, Matsuyama A, **Hayakawa T**. ROLE OF NOTCH SIGNALING IN THE MAINTENANCE OF HUMAN MESENCHYMAL STEM CELLS UNDER HYPOXIC CONDITIONS. June 18 - 21, 2014, 12th ISSCR at Vancouver, CANADA.
- 6) Uda J, Moriyama M, Moriyama H, Osawa M, **Hayakawa T**. BNIP3 PLAYS CRUCIAL ROLES IN THE DIFFERENTIATION AND MAINTENANCE OF EPIDERMAL KERATINOCYTES. June 18 - 21, 2014, 12th ISSCR at Vancouver, CANADA.
- 7) Moriyama M, Moriyama H, Sawaragi K, Okura H, Matsuyama A, **Hayakawa T**. Development of a single tet-off lentiviral vector system with tightly regulated and homogeneous expression of target genes in human adipose-derived mesenchymal stem cells. June 18 - 21, 2014, 12th ISSCR at Vancouver, CANADA.
- 8) Ohmori S, Taniguchi Y, Moriyama M, Moriyama H, **Hayakawa T**. DIFFERENTIATION OF DOPAMINERGIC NEURONAL CELLS FROM HUMAN ADIPOSE-DERIVED MULTILINEAGE PROGENITOR CELLS. June 18 - 21, 2014, 12th ISSCR at Vancouver, CANADA.
- 9) 大森重成、森山麻里子、谷口祐紀、深瀬堯哉、松山晃文 **早川 勇夫**、森山博由. ヒト脂肪組織由来多系統前駆細胞 (hADMPC)を用いたドパミン産生細胞への誘導法の確立. 2014年8月28~29日, 生体機能と創薬シンポジウム 2014. 東大阪.
- 10) 河野真有香、森山麻里子、中北和樹、**早川 勇夫**、森山博由. 幹細胞資材におけるウイルス混入及び残存試験法確立を目的とした高感度・高精度な新規核酸増幅基盤技術開発. 2014年8月28~29日, 生体機能と創薬シンポジウム 2014. 東大阪.
- 11) 谷口祐紀、森山麻里子、大森重成、**早川 勇夫**、森山博由. キンドラー症候群患者由来ヒト脂肪組織由来多系統前駆細胞 (hADMPC)より樹立したiPS細胞の皮膚ケラチノサイトへの分化誘導法確立. 2014年8月28~29日生体機能と創薬シンポジウム 2014. 東大阪.
- 12) 山田 翼, 森山麻里子, 宇田純輝, 森山博由, **早川 勇夫**. BCL-2 ファミリー分子 BNIP3 が表皮分化および表皮形態維持に及ぼす影響. 2014年8月28~29日, 生体機能と創薬シンポジウム 2014. 東大阪.
- 13) 百合祐樹, 森山麻里子, 森山博由, **早川 勇夫**. 新規ヒト脂肪組織由来多能性前駆細胞に存在する OCT4 陽性細胞は真の多能性幹細胞たりうるのか?. 2014年8月28~29日, 生体機能と創薬シンポジウム 2014. 東大阪.
- 14) 石原慎、森山麻里子、阪口公一、石濱里穂、大倉華雪、松山晃文、**早川 勇夫**、森山博由. 低酸素状態における Notch シグナルと解糖系の関係. 2014年8月28~29日, 生体機能と創薬シンポジウム 2014. 東大阪.
- 15) 曾根千晶, 森山麻里子, 大倉華雪, 松山晃文, **早川 勇夫**, 森山博由. 新規ヒト脂肪組織由来多系統前駆細胞 (hADMPC) を用いたインスリン産生細胞の作製. 2014年8月28~29日, 生体機能と創薬シンポジウム 2014. 東大阪.
- 16) Michiyama T, Moriyama H, Moriyama M, **Hayakawa T**, Ninomiya K, Muraoka O, Chaipech S, Morikawa T. Inhibitory effects of oligostilbenoids from bark of *Shorea roxburghii* on malignant melanoma cell growth: implications for a candidate of novel topical anticancer agents. The 27th International Conference on Polyphenols (ICP2014), (Nagoya, Japan), 2014.9.
- 17) MORIYAMA M, UDA J, OSAWA M, **HAYAKAWA T**, MORIYAMA H. BNIP3 Plays Crucial Roles in the Differentiation and Maintenance of Epidermal Keratinocytes. Sept 11-15, 2014. European society for dermatological research (ESDR). Copenhagen, Danmark.
- 18) UDA J, MORIYAMA M, OSAWA M, **HAYAKAWA T**, MORIYAMA H. BNIP3 PLAYS CRUCIAL ROLES IN THE DIFFERENTIATION AND MAINTENANCE OF EPIDERMAL KERATINOCYTES. Sept 22-26, 2014. Austrarian society for Dermatology Research (ASDR). Sydney, Australia.
- 19) 森山 麻里子、宇田 純輝、石濱 里穂、大森 重成、石原 慎、曾根 千晶、谷口 祐紀、百合 祐樹、**早川 勇夫**、森山 博由 「贅肉は贅沢!? ヒト脂肪組織由来多系統前駆細胞の魅力」【講演】Nov 23, 2014, 第5回生命機能研究会, 甲南大学ポートアイランドキャンパス, 神戸.
- 20) 宇田 純輝、森山 麻里子、**早川 勇夫**、

- 森山 博由. オートファジー制御関連分子 BNIP3 は表皮分化ならびに表皮形態維持に重要な働きをする. [口頭発表] Nov 23, 2014, 第5回生命機能研究会, 甲南大学ポートアイランドキャンパス, 神戸. [最優秀口頭発表賞受賞]
- 21) 大森重成, 森山麻里子, 谷口祐紀, 深瀬堯哉, 松山晃文, **早川勇夫**, 森山博由. ヒト脂肪組織由来多系統前駆細胞 (hADMPC) を用いたドパミン産生細胞への誘導法の確立. [ポスター発表] Nov 23, 2014, 第5回生命機能研究会, 甲南大学ポートアイランドキャンパス, 神戸.
 - 22) 石濱里穂, 森山麻里子, 鈴木格, **早川勇夫**, 森山博由. ヒト脂肪組織由来多系統前駆細胞(hADMPC)を用いたメラノサイトの作製. [ポスター発表] Nov 23, 2014, 第5回生命機能研究会, 甲南大学ポートアイランドキャンパス, 神戸.
 - 23) 百合祐樹, 森山麻里子, **早川勇夫**, 森山博由. 新規ヒト脂肪組織由来多能性前駆細胞に存在する OCT4 陽性細胞は真の多能性幹細胞たりうるのか? [ポスター発表] Nov 23, 2014, 第5回生命機能研究会, 甲南大学ポートアイランドキャンパス, 神戸.
 - 24) Uda J, Moriyama M, Moriyama H, **Hayakawa T**. BNIP3 PLAYS CRUCIAL ROLES IN THE DIFFERENTIATION AND MAINTENANCE OF EPIDERMAL KERATINOCYTES. [Oral presentation] The 37th annual meeting of the molecular biology society of Japan. Nov 25-27, Pacifico-Yokohama, Yokohama, Japan.
 - 25) Uda J, Moriyama M, Moriyama H, **Hayakawa T**. BNIP3 PLAYS CRUCIAL ROLES IN THE DIFFERENTIATION AND MAINTENANCE OF EPIDERMAL KERATINOCYTES. [Poster presentation] The 37th annual meeting of the molecular biology society of Japan. Nov 25-27, Pacifico-Yokohama, Yokohama, Japan.
 - 26) Ishihara S, Moriyama M, Sakaguchi K, Okura H, Matsuyama A, **Hayakawa T**, Moriyama H. Role of Notch signaling in glycolysis regulation under hypoxic conditions. [Oral presentation] The 37th annual meeting of the molecular biology society of Japan. Nov 25-27, Pacifico-Yokohama, Yokohama, Japan.
 - 27) Ishihara S, Moriyama M, Sakaguchi K, Okura H, Matsuyama A, **Hayakawa T**, Moriyama H. Role of Notch signaling in glycolysis regulation under hypoxic conditions. [Poster presentation] The 37th annual meeting of the molecular biology society of Japan. Nov 25-27, Pacifico-Yokohama, Yokohama, Japan.
 - 28) Ishihama R, Michiyama T, Moriyama H, Moriyama M, **Hayakawa T**, Ninomiya K, Muraoka O, Chaipech S and Morikawa T. Inhibitory Effects of Oligostilbenoids from Bark of *Shorea roxburghii* on Malignant Melanoma Cell Growth: Implications for a Candidate of Novel Topical Anticancer Agents. [Poster presentation] The 37th annual meeting of the molecular biology society of Japan. Nov 25-27, Pacifico-Yokohama, Yokohama, Japan.
 - 29) Sone C, Moriyama M, Okura H, Matsuyama A, **Hayakawa T**, Moriyama H. Transdifferentiation of human adipose tissue-derived multilineage progenitor cells into insulin-producing cells. [Poster presentation] The 37th annual meeting of the molecular biology society of Japan. Nov 25-27, Pacifico-Yokohama, Yokohama, Japan.
 - 30) Uda J, Moriyama M, Moriyama H, **Hayakawa T**. BNIP3 PLAYS CRUCIAL ROLES IN THE DIFFERENTIATION AND MAINTENANCE OF EPIDERMAL KERATINOCYTES. [Oral presentation] The 39th annual meeting of the Japanese society for Investigative Dermatology. Dec 12-14, Expopark-Hankyu Osaka, Japan.
 - 31) Moriyama M. BNIP3 Plays Crucial Roles in the Differentiation and Maintenance of Epidermal Keratinocytes. Looking to the future of Notch signaling. December 18th, 2014. Institute for Protein Research, Osaka University, Osaka, Japan.
 - 32) Ninomiya K, Morikawa T, Matsumoto T, Sueyoshi M, Miyazawa S, Saeki S, Chaipech S, **Hayakawa T**, Muraoka O. Anti-inflammatory effects and mode of action of prenylcoumarins from Thai natural medicine *Mammea siamensis*. The 27th International Conference on Polyphenols (ICP2014), (Nagoya, Japan), 2014.9.
 - 33) Morikawa T, Hachiman I, Ninomiya K, Matsuda H, Hata Y, Sugawara K, Sakata Y, Yoshikawa M, **Hayakawa T**, Muraoka O. Antiallergic principles from *Myristica fragrans*: inhibitors of degranulation and TNF- α release in RBL-2H3 cells. The 27th International Conference on Polyphenols (ICP2014), (Nagoya, Japan), 2014.9.
 - 34) Michiyama T, Moriyama H, Moriyama M,

- Hayakawa T**, Ninomiya K, Muraoka O, Chaipech S, Morikawa T. Inhibitory effects of oligostilbenoids from bark of *Shorea roxburghii* on malignant melanoma cell growth: implications for a candidate of novel topical anticancer agents. The 27th International Conference on Polyphenols (ICP2014), (Nagoya, Japan), 2014.9.
- 35) Ninomiya K, Minamino T, Ozeki K, Matsuo N, Kawabata C, **Hayakawa T**, Morikawa T. Effects of constituents from hooks of *Uncaria rhynchophylla* on neurite outgrowth and TNF- α -induced cell damage. The 8th JSP-CCTCM-KSP Joint Symposium on Pharmacognosy, (Fukuoka, Japan), 2014.9.
- 36) 第四回ウィリアムハンコック賞 (4th William Hancock Award) 受賞 基調講演, On January 27-29, 2015 WCBP2015 (the CASSS Board). Mayflower Renaissance Hotel, Washington, DC.
- 37) 2015 IABS meeting [International Regulatory Endeavor towards Sound Development of Human Cell Therapy Products], Challenges for developing a minimum consensus package plus case by case approaches for evaluating cell therapy products. February 18-19th, 2015. Hitotsubashi Hall, Tokyo, Japan.
- 38) 2015 IABS meeting [International Regulatory Endeavor towards Sound Development of Human Cell Therapy Products], Specifications. February 18-19th, 2015. Hitotsubashi Hall, Tokyo, Japan.

- 政局研究開発振興課長通知)
2) 生物由来原料基準の一部を改正する件」
(平成 26 年厚生労働省告示第 375 号)

H . 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

- 1 . 特許取得
該当なし
- 2 . 実用新案登録
該当なし

3 . その他

【政策への提言】

- 1) 「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行令」及び「再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則」の取扱いについて(平成 26 年 10 月 31 日医政研発 1031 第 1 号厚生労働省医