

- Shimizu T, Okano T, Matsuyama A, Sawa Y. Addition of mesenchymal stem cells enhances the therapeutic effects of skeletal myoblast cell-sheet transplantation in a rat ischemic cardiomyopathy model. *Tissue Eng Part A*. 2014 Feb;20(3-4):728-39.
- 136) Hirano K, Tanaka T, Ikeda Y, Yamaguchi S, Zaima N, Kobayashi K, Suzuki A, Sakata Y, Sakata Y, Kobayashi K, Toda T, Fukushima N, Ishibashi-Ueda H, Tavian D, Nagasaka H, Hui SP, Chiba H, Sawa Y, Hori M. Genetic mutations in adipose triglyceride lipase and myocardial up-regulation of peroxisome proliferated activated receptor- $\gamma$  in patients with triglyceride deposit cardiomyovascularopathy. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014 Jan 10;443(2):574-9.
- 137) Ueshima S, Nishida T, Koike M, Matsuda H, Sawa Y, Uchiyama Y. Nitric oxide-mediated injury of interstitial cells of Cajal and intestinal dysmotility under endotoxemia of mice. *Biomed Res*. 2014;35(4):251-62.
- 138) Kamata S, Miyagawa S, Fukushima S, Nakatani S, Kawamoto A, Saito A, Harada A, Shimizu T, Daimon T, Okano T, Asahara T, Sawa Y. Improvement of cardiac stem cell sheet therapy for chronic ischemic injury by adding endothelial progenitor cell transplantation: analysis of layer-specific regional cardiac function. *Cell Transplant*. 2014;23(10):1305-19.
- 139) Sawa Y, Saito S, Kobayashi J, Niinami H, Kuratani T, Maeda K, Kanzaki H, Komiyama N, Tanaka Y, Boyle A, Zhang A, Moore BJ, de Medeiros R; MDT-2111 Japan Investigators. First clinical trial of a self-expandable transcatheter heart valve in Japan in patients with symptomatic severe aortic stenosis. *Circ J*. 2014;78(5):1083-90.
- 140) Matsuda T, Miyagawa S, Fukushima S, Kitagawa-Sakakida S, Akimaru H, Horii-Komatsu M, Kawamoto A, Saito A, Asahara T, Sawa Y. Human cardiac stem cells with reduced notch signaling show enhanced therapeutic potential in a rat acute infarction model. *Circ J*. 2014;78(1):222-31.
- 141) 57) Watanabe Y, Kuratani T, Shirakawa Y, Torikai K, Shimamura K, Sawa Y. Hybrid endovascular repair of a dissecting thoracoabdominal aortic aneurysm with stent graft implantation through the false lumen. *J Vasc Surg*. 2014 Jan;59(1):264-7.
- 142) Kawamura T, Miyagawa S, Fukushima S, Yoshida A, Kashiyama N, Kawamura A, Ito E, Saito A, Maeda A, Eguchi H, Toda K, Lee JK, Miyagawa S, Sawa Y. N-glycans: phenotypic homology and structural differences between myocardial cells and induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *PLoS One*. 2014 Oct 30;9(10):e1111064.
- 143) Hayakawa T, Aoi T, Umezaw A, Ozaw K, Yoji Sato, Sawa Y, Matsuyama A, Yamanaka S, Yamato M. Study on ensuring the quality and safety of pharmaceuticals and medical devices derived from processing of autologous human somatic stem cells, *Regenerative Therapy 1*, in press
- 144) Hayakawa T, Aoi T, Umezaw A, Ozaw K, Yoji Sato, Sawa Y, Matsuyama A, Yamanaka S, Yamato M. Study on ensuring the quality

- and safety of pharmaceuticals and medical devices derived from processing of allogenic human somatic stem cells. *Regenerative Therapy* 1, in press
- 145) Hayakawa T, Aoi T, Umezaw A, Ozaw K, Yoji Sato, Sawa Y, Matsuyama A, Yamanaka S, Yamato M. Study on ensuring the quality and safety of pharmaceuticals and medical devices derived from processing of autologous human induced pluripotent stem (-like) cells. *Regenerative Therapy* 1, in press
- 146) Hayakawa T, Aoi T, Umezaw A, Ozaw K, Yoji Sato, Sawa Y, Matsuyama A, Yamanaka S, Yamato M. Study on ensuring the quality and safety of pharmaceuticals and medical devices derived from processing of allogenic human induced pluripotent stem (-like) cells. *Regenerative Therapy* 1, in press
- 147) Hayakawa T, Aoi T, Umezaw A, Ozaw K, Yoji Sato, Sawa Y, Matsuyama A, Yamanaka S, Yamato M. Study on ensuring the quality and safety of pharmaceuticals and medical devices derived from processing of human embryonic stem (-like) cells. *Regenerative Therapy* 1, in press
- 148) Kono K, Takada N, Yasuda S, Sawada R, Niimi S, Matsuyama A, Sato Y. Characterization of the cell growth analysis for detection of immortal cellular impurities in human mesenchymal stem cells. *Biologicals*. 2014 Dec 16.
- 149) Okura H, Soeda M, Morita M, Fujita M, Naba K, Ito C, Ichinose A, Matsuyama A. Therapeutic potential of human adipose tissue-derived multi-lineage progenitor cells in liver fibrosis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014 Dec 6
- 150) 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 human mesenchymal stem cells under hypoxic conditions. *Stem Cells Dev*. 2014 Sep 15;23(18):2211-24.
- 151) Ozasa M, Sawada K, Iwayama T, Yamamoto S, Morimoto C, Okura H, Matsuyama A, Komoda H, Lee CM, Sawa Y, Kitamura M, Hashikawa T, Takedachi M and Murakami S. Periodontal tissue regeneration by transplantation of adipose tissue-derived multi-lineage progenitor cells. *Inflammation and Regeneration*, 2014, in press
- 152) 大倉華雪・松山晃文 細胞医療での申請にあたっての注意点—品質の観点から— 先進医療 NAVIGATOR II 再生医療・がん領域の実用化への TOPICS 2014. pp5-8
- 153) Takao Hayakawa, Takashi Aoi, Akihiro Umezawa, Keiya Ozawa, Yoji Sato, Yoshiki Sawa, Akifumi Matsuyama, Shinya Yamanaka, and Masayuki Yamato. A 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.
- 154) Takao Hayakawa, Takashi Aoi, Akihiro Umezawa, Keiya Ozawa, Yoji Sato, Yoshiki Sawa, Akifumi Matsuyama, Shinya Yamanaka, and Masayuki Yamato. A 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.
- 155) Takao Hayakawa, Takashi Aoi,

- Akihiro Umezawa, Keiya Ozawa, Yoji Sato, Yoshiki Sawa, Akifumi Matsuyama, Shinya Yamanaka, and Masayuki Yamato. A 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.
- 156) Takao Hayakawa, Takashi Aoi, Akihiro Umezawa, Keiya Ozawa, Yoji Sato, Yoshiki Sawa, Akifumi Matsuyama, Shinya Yamanaka, and Masayuki Yamato. A 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.
- 157) Takao Hayakawa, Takashi Aoi, Akihiro Umezawa, Keiya Ozawa, Yoji Sato, Yoshiki Sawa, Akifumi Matsuyama, Shinya Yamanaka, and Masayuki Yamato. A 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.
- 158) Yamamoto K, Hama T, Yamato M, Uchimizu H, Sugiyama H, Takagi R, Yaguchi Y, Okano T, Kojima H. The effect of transplantation of nasal mucosal epithelial cellsheets after middle ear surgery in a rabbit model. *Biomaterials*. 2015Feb;42:87-93.
- 159) Tanaka N, Ota H, Fukumori K, Miyake J, Yamato M, Okano T. 'Erratum to "Micro-patterned cell-sheets fabricated with stamping-force-controlled micro-contact printing" [*Biomaterials* 35 (2014) 9802-10]'. *Biomaterials*. 2014 Jan;38:109.
- 160) Kameishi S, Sugiyama H, Yamato M, Sado Y, Namiki H, Kato T, Okano T. Remodeling of epithelial cells and basement membranes in a corneal deficiency model with long-term follow-up. *Lab Invest*. 2014 Dec 22.
- 161) Tanaka N, Ota H, Fukumori K, Miyake J, Yamato M, Okano T. Micro-patterned cell-sheets fabricated with stamping-force-controlled micro-contact printing. *Biomaterials*. 2014 Dec;35(37):9802-10.
- 162) Sasaki R, Matsumine H, Watanabe Y, Yamato M, Ando T. Surgical procedure of extracting teeth for obtaining dental pulp for regenerative medicine in swine. *Lab Anim*. 2014 Dec 1.
- 163) Kobayashi S, Kanai N, Ohki T, Takagi R, Yamaguchi N, Isomoto H, Kasai Y, Hosoi T, Nakao K, Eguchi S, Yamamoto M, Yamato M, Okano T. Prevention of esophageal strictures after endoscopic submucosal dissection. *World J Gastroenterol*. 2014 Nov 7;20(41):15098-109.
- 164) Takagi R, Yamato M, Okano T. [Regenerative medicine by cell sheet technology: the regeneration for stratified epithelial tissues]. *Arerugi*. 2014 Nov;63(9):1223-8. Japanese.
- 165) Yoshida T, Iwata T, Takai Y, Birchmeier W, Yamato M, Okano T. Afdin requirement for cytokine expressions in keratinocytes during chemically induced inflammation in mice. *Genes Cells*. 2014 Nov;19(11):842-52.
- 166) Kobayashi J, Hayashi M, Ohno T, Nishi M, Arisaka Y, Matsubara Y, Kakidachi H, Akiyama Y, Yamato M, Horii A, Okano T. Surface design of antibody-immobilized thermoresponsive cell culture dishes

- for recovering intact cells by low-temperature treatment. *J Biomed Mater Res A*. 2014 Nov;102(11):3883-93.
- 167) Akimoto J, Arauchi A, Nakayama M, Kanaya R, Iwase Y, Takagi S, Yamato M, Okano T. Facile cell sheet manipulation and transplantation by using in situ gelation method. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2014 Nov;102(8):1659-68.
- 168) Sasaki R, Matsumine H, Watanabe Y, Takeuchi Y, Yamato M, Okano T, Miyata M, Ando T. Electrophysiologic and functional evaluations of regenerated facial nerve defects with a tube containing dental pulp cells in rats. *Plast Reconstr Surg*. 2014 Nov;134(5):970-8.
- 169) Sasaki R, Matsumine H, Watanabe Y, Yamato M, Ando T. Surgical anatomy of the hypoglossal nerve for facial nerve reconstruction research in Swine. *J Reconstr Microsurg*. 2014 Oct;30(8):585-8.
- 170) Matsumine H, Takeuchi Y, Sasaki R, Kazama T, Kano K, Matsumoto T, Sakurai H, Miyata M, Yamato M. Adipocyte-derived and dedifferentiated fat cells promoting facial nerve regeneration in a rat model. *Plast Reconstr Surg*. 2014 Oct;134(4):686-97.
- 171) Matsumine H, Sasaki R, Takeuchi Y, Watanabe Y, Niimi Y, Sakurai H, Miyata M, Yamato M. Unilateral Multiple Facial Nerve Branch Reconstruction Using "End-to-side Loop Graft" Supercharged by Hypoglossal Nerve. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2014 Nov 7;2(10):e240.
- 172) Kumashiro Y, Ishihara J, Umemoto T, Itoga K, Kobayashi J, Shimizu T, Yamato M, Okano T. Stripe-Patterned Thermo-responsive Cell Culture Dish for Cell Separation without Cell Labeling. *Small*. 2014 Sep 19.
- 173) Ohki T, Yamato M, Ota M, Takagi R, Kondo M, Kanai N, Okano T, Yamamoto M. Application of regenerative medical technology using tissue-engineered cell sheets for endoscopic submucosal dissection of esophageal neoplasms. *Dig Endosc*. 2014 Sep 2.
- 174) Suzuki R, Aruga A, Kobayashi H, Yamato M, Yamamoto M. Development of a novel in vivo cancer model using cell sheet engineering. *Anticancer Res*. 2014 Sep;34(9):4747-54.
- 175) Takahashi H, Shimizu T, Nakayama M, Yamato M, Okano T. Anisotropic Cellular Network Formation in Engineered Muscle Tissue through the Self-Organization of Neurons and Endothelial Cells. *Adv Healthc Mater*. 2014 Aug 21. doi
- 176) Akiyama Y, Kikuchi A, Yamato M, Okano T. Accelerated cell-sheet recovery from a surface successively grafted with polyacrylamide and poly(N-isopropylacrylamide). *Acta Biomater*. 2014 Aug;10(8):3398-408.
- 177) Kumashiro Y, Matsunaga T, Muraoka M, Tanaka N, Itoga K, Kobayashi J, Tomiyama Y, Kuroda M, Shimizu T, Hashimoto I, Umemura K, Yamato M, Okano T. Rate control of cell sheet recovery by incorporating hydrophilic pattern in thermoresponsive cell culture dish. *J Biomed Mater Res A*. 2014 Aug;102(8):2849-56.
- 178) Sugiyama H, Yamato M, Nishida K, Okano T. Evidence of the survival of ectopically transplanted

- oral mucosal epithelial stem cells after repeated wounding of cornea. *Mol Ther.* 2014 Aug;22(8):1544-55.
- 179) Owaki T, Shimizu T, Yamato M, Okano T. Cell sheet engineering for regenerative medicine: current challenges and strategies. *Biotechnol J.* 2014 Jul;9(7):904-14.
- 180) Enoki Y, Sato T, Tanaka S, Iwata T, Usui M, Takeda S, Kokabu S, Matsumoto M, Okubo M, Nakashima K, Yamato M, Okano T, Fukuda T, Chida D, Imai Y, Yasuda H, Nishihara T, Akita M, Oda H, Okazaki Y, Suda T, Yoda T. Netrin-4 derived from murine vascular endothelial cells inhibits osteoclast differentiation in vitro and prevents bone loss in vivo. *FEBS Lett.* 2014 Jun 27;588(14):2262-9.
- 181) Kondo M, Yamato M, Takagi R, Murakami D, Namiki H, Okano T. Significantly different proliferative potential of oral mucosal epithelial cells between six animal species. *J Biomed Mater Res A.* 2014 Jun;102(6):1829-37.
- 182) Watanabe Y, Sasaki R, Matsumine H, Yamato M, Okano T. Undifferentiated and differentiated adipose-derived stem cells improve nerve regeneration in a rat model of facial nerve defect. *J Tissue Eng Regen Med.* 2014 Jun 1.
- 183) Matsumine H, Sasaki R, Yamato M, Okano T, Sakurai H. A polylactic acid non-woven nerve conduit for facial nerve regeneration in rats. *J Tissue Eng Regen Med.* 2014 Jun;8(6):454-62.
- 184) Pirraco RP, Iwata T, Yoshida T, Marques AP, Yamato M, Reis RL, Okano T. Endothelial cells enhance the in vivo bone-forming ability of osteogenic cell sheets. *Lab Invest.* 2014 Jun;94(6):663-73.
- 185) Matsumine H, Sasaki R, Tabata Y, Matsui M, Yamato M, Okano T, Sakurai H. Facial nerve regeneration using basic fibroblast growth factor-impregnated gelatin microspheres in a rat model. *J Tissue Eng Regen Med.* 2014 Apr 16.
- 186) Iwayama D, Yamato M, Tsubokura T, Takahashi M, Okano T. Cell/tissue processing information system for regenerative medicine. *J Tissue Eng Regen Med.* 2014 Apr 3.
- 187) Suphanantachat S, Iwata T, Ishihara J, Yamato M, Okano T, Izumi Y. A role for c-Kit in the maintenance of undifferentiated human mesenchymal stromal cells. *Biomaterials.* 2014 Apr;35(11):3618-26.
- 188) Ohki T, Yamato M, Okano T, Yamamoto M. Regenerative medicine: tissue-engineered cell sheet for the prevention of post-esophageal ESD stricture. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2014 Apr;24(2):273-81.
- 189) Ishihara J, Umemoto T, Yamato M, Shiratsuchi Y, Takaki S, Petrich BG, Nakauchi H, Eto K, Kitamura T, Okano T. Nov/CCN3 regulates long-term repopulating activity of murine hematopoietic stem cells via integrin  $\alpha v \beta 3$ . *Int J Hematol.* 2014 Apr;99(4):393-406.
- 190) Onuki K, Sugiyama H, Ishige K, Kawamoto T, Ota T, Ariizumi S, Yamato M, Kadota S, Takeuchi K, Ishikawa A, Onodera M, Onizawa K, Yamamoto M, Miyoshi E, Shoda J. Expression of N-acetylglucosaminyltransferase V in the subserosal layer correlates with postsurgical survival of pathological tumor stage 2 carcinoma of the gallbladder. *J Gastroenterol.* 2014

- Apr;49(4):702-14.
- 191) Takagi S, Shimizu T, Kuramoto G, Ishitani K, Matsui H, Yamato M, Okano T. Reconstruction of functional endometrium-like tissue in vitro and in vivo using cell sheet engineering. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014 Mar 28;446(1):335-40.
- 192) Kanai N, Yamato M, Okano T. Cell sheets engineering for esophageal regenerative medicine. *Ann Transl Med.* 2014 Mar;2(3):28.
- 193) Kikuchi T, Shimizu T, Wada M, Yamato M, Okano T. Automatic fabrication of 3-dimensional tissues using cell sheet manipulator technique. *Biomaterials.* 2014 Mar;35(8):2428-35.
- 194) Yoshimitsu K, Muragaki Y, Maruyama T, Yamato M, Iseki H. Development and initial clinical testing of "OPECT": an innovative device for fully intangible control of the intraoperative image-displaying monitor by the surgeon. *Neurosurgery.* 2014 Mar;10 Suppl 1:46-50;
- 195) Takaku Y, Murai K, Ukai T, Ito S, Kokubo M, Satoh M, Kobayashi E, Yamato M, Okano T, Takeuchi M, Mochida J, Sato M. In vivo cell tracking by bioluminescence imaging after transplantation of bioengineered cell sheets to the knee joint. *Biomaterials.* 2014 Feb;35(7):2199-206.
- 196) Matsumine H, Sasaki R, Takeuchi Y, Miyata M, Yamato M, Okano T, Sakurai H. Vascularized versus nonvascularized island median nerve grafts in the facial nerve regeneration and functional recovery of rats for facial nerve reconstruction study. *J Reconstr Microsurg.* 2014 Feb;30(2):127-36.
- 197) Takeuchi R, Kuruma Y, Sekine H, Dobashi I, Yamato M, Umezu M, Shimizu T, Okano T. In vivo vascularization of cell sheets provided better long-term tissue survival than injection of cell suspension. *J Tissue Eng Regen Med.* 2014 Jan 28.
- 198) Iwata T, Yamato M, Ishikawa I, Ando T, Okano T. Tissue engineering in periodontal tissue. *Anat Rec (Hoboken).* 2014 Jan;297(1):16-25.
- 199) Egami M, Haraguchi Y, Shimizu T, Yamato M, Okano T. Latest status of the clinical and industrial applications of cell sheet engineering and regenerative medicine. *Arch Pharm Res.* 2014 Jan;37(1):96-106.
- 200) Itoga K, Kobayashi J, Yamato M, Okano T. Micropatterning with a liquid crystal display (LCD) projector. *Methods Cell Biol.* 2014;119:141-58.
- 201) Haraguchi Y, Shimizu T, Matsuura K, Sekine H, Tanaka N, Tadakuma K, Yamato M, Kaneko M, Okano T. Cell sheet technology for cardiac tissue engineering. *Methods Mol Biol.* 2014;1181:139-55.
- 202) Park SJ, Umemoto T, Saito-Adachi M, Shiratsuchi Y, Yamato M, Nakai K. Computational promoter modeling identifies the modes of transcriptional regulation in hematopoietic stem cells. *PLoS One.* 2014 Apr 7;9(4):e93853.

## G-2 学会発表

- 1) 早川堯夫: 科学的合理性に基づくバイオ医薬品開発のあり方について – 規制面からの視点、BIOJAPAN 2014、Oct.15, 2014、横浜.
- 2) Takao Hayakawa: Aspects of Quality Evaluation and Control Corresponding

- to the Type of Cell-based Products for Regenerative Medicine. CMC Strategy Forum Japan 2014, December 8, 2014, Tokyo, JAPAN
- 3) Takao Hayakawa: Acceptance of William Hancock Award. WCBP2015 - 4th William Hancock Award Ceremony, January 27-29, 2015, Washington, DC. USA.
  - 4) Takao Hayakawa: Challenges for developing a minimum consensus package plus case by case approaches for evaluating cell therapy products. IABS Tokyo 2015 meeting [International Regulatory Endeavor towards Sound Development of Human Cell Therapy Products], February 18-19th, 2015, Tokyo, Japan.
  - 5) Takao Hayakawa, Norihisa Sakamoto: Specifications. IABS Tokyo 2015 meeting [International Regulatory Endeavor towards Sound Development of Human Cell Therapy Products], February 18-19th, 2015, Tokyo, Japan.
  - 6) Hiroyuki Moriyama, Mariko Moriyama, Akifumi Matsuyama, Takao Hayakawa. 低酸素暴露を介する脂肪由来間葉系幹細胞のドー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.
  - 7) Mariko Moriyama, Junki Uda, Hiroyuki Moriyama, Akifumi Matsuyama, Masatake Osawa, Takao Hayakawa. 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.
  - 8) 森山麻里子, 宇田純輝, 松山晃文, 早川堯夫, 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.
  - 9) 森山博由. 早川堯夫. 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
  - 10) Moriyama Hiroyuki, Moriyama Mariko, Ueda Ayaka, Nishibata Yusuke, Okura Hanayuki, Matsuyama Akifumi, Hayakawa Takao. ROLE OF NOTCH SIGNALING IN THE MAINTENANCE OF HUMAN MESENCHYMAL STEM CELLS UNDER HYPOXIC CONDITIONS. June 18 - 21, 2014, 12<sup>th</sup> ISSCR at Vancouver, CANADA.
  - 11) Uda Junki, Moriyama Mariko, Moriyama Hiroyuki, Osawa Masatake, Hayakawa Takao. BNIP3 PLAYS CRUCIAL ROLES IN THE DIFFERENTIATION AND MAINTENANCE OF EPIDERMAL KERATINOCYTES. June 18 - 21, 2014, 12<sup>th</sup> ISSCR at Vancouver, CANADA.
  - 12) Moriyama Mariko, Moriyama Hiroyuki, Sawaragi Kei, Okura Hanayuki, Matsuyama Akifumi, Hayakawa Takao. 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, 12<sup>th</sup> ISSCR at Vancouver, CANADA.
  - 13) Ohmori Shigenari, Taniguchi Yuki, Moriyama Mariko, Moriyama Hiroyuki, Hayakawa Takao. DIFFERENTIATION OF DOPAMINERGIC NEURONAL CELLS FROM HUMAN ADIPOSE-DERIVED MULTILINEAGE PROGENITOR CELLS. June 18 - 21, 2014, 12<sup>th</sup> ISSCR at Vancouver, CANADA.
  - 14) 大森重成、森山麻里子、谷口祐紀、深瀬堯哉、松山晃文、早川堯夫、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.
- 15) 大森重成、森山麻里子、谷口祐紀、深瀬堯哉、松山晃文、早川堯夫、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.
- 16) 河野真有香、森山麻里子、中北和樹、早川堯夫、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.
- 17) 谷口祐紀、森山麻里子、大森重成、早川堯夫、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.
- 18) 山田 翼、森山麻里子、宇田純輝、森山博由、早川堯夫. 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.
- 19) 百合祐樹、森山麻里子、森山博由、早川堯夫. 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.
- 20) 石原慎、森山麻里子、阪口公一、石濱里穂、大倉華雪、松山晃文、早川堯夫、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.
- 21) 曾根千晶、森山麻里子、大倉華雪、松山晃文、早川堯夫、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.
- 22) Tadashi Michiyama, Horoyuki Moriyama, Mario Moriyama, Takao Hayakawa, Kiyofumi Ninomiya, Osamu Muraoka, Saowanee Chaipech, Toshio Morikawa. 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.
- 23) MARIKO MORIYAMA, JUNKI UDA, MASATAKE OSAWA, TAKAO HAYAKAWA, HIROYUKI MORIYAMA. BNIP3 Plays Crucial Roles in the Differentiation and Maintenance of Epidermal Keratinocytes. Sept 11-15, 2014. European society for dermatological research (ESDR). Copenhagen, Danmark.
- 24) JUNKI UDA, MARIKO MORIYAMA, MASATAKE OSAWA, TAKAO HAYAKAWA, HIROYUKI MORIYAMA. BNIP3 PLAYS CRUCIAL ROLES IN THE DIFFERENTIATION AND MAINTENANCE OF EPIDERMAL KERATINOCYTES. Sept 22-26, 2014. Austrarian society for Dermatology Research (ASDR). Sydney, Australia.
- 25) 宇田純輝、森山麻里子、北川綾弓、野村昇吾、早川堯夫、森山博由. Bcl-2ファミリー分子 BNIP3 が表皮構築に及ぼす影響. 第64回日本薬学会近畿支部総会・大会.[口頭発表] 10/11, 2011, 京都薬科大学, 京都.
- 26) 雨宮有佑、北野亮介、古谷圭史、村上健太、森山麻里子、早川堯夫、森



- 山博由. 日本の新薬承認格差の現状とその打開策についての検討. [ポスター発表]第64回 日本薬学会近畿支部総会・大会. 10/11, 2011, 京都薬科大学, 京都.
- 27) 山田翼, 森山麻里子, 宇田純輝, 早川堯夫, 森山博由. BCL-2 ファミリー分子 BNIP3 と表皮分化および形態維持機構との関連性. [ポスター発表]第64回 日本薬学会近畿支部総会・大会. 10/11, 2011, 京都薬科大学, 京都.
- 28) 石原慎, 森山麻里子, 阪口公一, 上村充香, 大石実央, 大倉華雪, 松山晃文, 早川堯夫, 森山博由. 低酸素状態における Notch シグナルと解糖系の相関性. [ポスター発表]第64回 日本薬学会近畿支部総会・大会. 10/11, 2011, 京都薬科大学, 京都.
- 29) 石濱里穂, 森山麻里子, 鈴木格, 早川堯夫, 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]第64回 日本薬学会近畿支部総会・大会. 10/11, 2011, 京都薬科大学, 京都.
- 30) 曾根千晶, 森山麻里子, 大倉華雪, 松山晃文, 早川堯夫, 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成. [ポスター発表]第64回 日本薬学会近畿支部総会・大会. 10/11, 2011, 京都薬科大学, 京都.
- 31) 大森重成, 森山麻里子, 谷口祐紀, 深瀬堯哉, 松山晃文, 早川堯夫, 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]第64回 日本薬学会近畿支部総会・大会. 10/11, 2011, 京都薬科大学, 京都.
- 32) 道山 忠史, 森山 麻里子, 二宮 清文, Saowanee Chaipech, 村岡 修, 森川 敏生, 早川 堯夫, 森山 博由. 悪性黒色腫細胞に対する *Shorea roxburghii* 由来オリゴスチルベノイドの影響. 第64回 日本薬学会近畿支部総会・大会. 10/11, 2011, 京都薬科大学, 京都.
- 33) 北野亮介, 雨宮有佑, 古谷圭史, 村上健太, 森山麻里子, 早川堯夫, 森山博由. 再生医療製品実用化における規制制度の課題について. [ポスター発表]第64回 日本薬学会近畿支部総会・大会. 10/11, 2011, 京都薬科大学, 京都.
- 34) 野村昇吾, 森山麻里子, 宇田純輝, 早川堯夫, 森山博由. 表皮構築過程における Foxo3a の関与. [ポスター発表]第64回 日本薬学会近畿支部総会・大会. 10/11, 2011, 京都薬科大学, 京都.
- 35) 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 堯夫, 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.
- 36) 宇田 純輝, 森山 麻里子, 早川 堯夫, 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]
- 37) 大森重成, 森山麻里子, 谷口祐紀, 深瀬堯哉, 松山晃文, 早川堯夫, 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.
- 38) 石濱里穂, 森山麻里子, 鈴木格, 早川堯夫, 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.
- 39) 百合祐樹, 森山麻里子, 早川堯夫, 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.
- 40) Junki Uda, Mariko Moriyama, Hiroyuki Moriyama, Takao Hayakawa. BNIP3 PLAYS CRUCIAL ROLES IN THE DIFFERENTIATION AND MAINTENANCE OF EPIDERMAL KERATINOCYTES. [Oral presentation] The 36<sup>th</sup> annual meeting of the molecular biology society of Japan. Nov 25-27, Pacifico-Yokohama, Yokohama, Japan.
- 41) Junki Uda, Mariko Moriyama, Hiroyuki Moriyama, Takao Hayakawa. BNIP3 PLAYS CRUCIAL ROLES IN THE DIFFERENTIATION AND MAINTENANCE OF EPIDERMAL KERATINOCYTES. [Poster presentation] The 36<sup>th</sup> annual meeting of the molecular biology society of Japan. Nov 25-27, Pacifico-Yokohama, Yokohama, Japan.
- 42) Shin Ishihara, Mariko Moriyama, Koichi Sakaguchi, Hanayuki Okura, Akifumi Matsuyama, Takao Hayakawa, Hiroyuki Moriyama. Role of Notch signaling in glycolysis regulation under hypoxic conditions. [Oral presentation] The 36<sup>th</sup> annual meeting of the molecular biology society of Japan. Nov 25-27, Pacifico-Yokohama, Yokohama, Japan.
- 43) Shin Ishihara, Mariko Moriyama, Koichi Sakaguchi, Hanayuki Okura, Akifumi Matsuyama, Takao Hayakawa, Hiroyuki Moriyama. Role of Notch signaling in glycolysis regulation under hypoxic conditions. [Poster presentation] The 36<sup>th</sup> annual meeting of the molecular biology society of Japan. Nov 25-27, Pacifico-Yokohama, Yokohama, Japan.
- 44) Riho Ishihama, Tadashi Michiyama, Hiroyuki Moriyama, Mariko Moriyama, Takao Hayakawa, Kiyofumi Ninomiya, Osamu Muraoka, Saowanee Chaipech<sup>1,2</sup> and Toshio Morikawa. 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 36<sup>th</sup> annual meeting of the molecular biology society of Japan. Nov 25-27, Pacifico-Yokohama, Yokohama, Japan.
- 45) Chiaki Sone, Mariko Moriyama, Hanayuki Okura, Akifumi Matsuyama, Takao Hayakawa, Hiroyuki Moriyama. Transdifferentiation of human adipose tissue-derived multilineage progenitor cells into insulin-producing cells. [Poster presentation] The 36<sup>th</sup> annual meeting of the molecular biology society of Japan. Nov 25-27, Pacifico-Yokohama, Yokohama, Japan.
- 46) Junki Uda, Mariko Moriyama, Hiroyuki Moriyama, Takao Hayakawa. BNIP3 PLAYS CRUCIAL ROLES IN THE DIFFERENTIATION AND MAINTENANCE OF EPIDERMAL KERATINOCYTES. [Oral presentation] The 39<sup>th</sup> annual meeting of the Japanese society for Investigative Dermatology. Dec 12-14, Expopark-Hankyu Osaka, Japan.
- 47) Mariko Moriyama. Hiroyuki Moriyama. Takao Hayakawa. 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.
- 48 ) Kiyofumi Ninomiya, Toshio Morikawa, Taku Matsumoto, Mayumi Sueyoshi, Seiya Miyazawa, Shunsuke Saeki, Saowanee Chaipech, Takao Hayakawa, Osamu Muraoka. 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.
- 49 ) Toshio Morikawa, Ikuko Hachiman, Kiyofumi Ninomiya, Hisashi Matsuda, Yuki Hata, Kaoru Sugawara, Yuri Sakata, Masayuki Yoshikawa, Takao Hayakawa, Osamu Muraoka. Antiallergic principles from *Myristica fragrans*: inhibitors of degranulation and TNF- $\alpha$  release in RBL-2H3 cells. The 27th International Conference on Polyphenols (ICP2014), (Nagoya, Japan), 2014.9.
- 50 ) Tadashi Michiyama, Horoyuki Moriyama, Mario Moriyama, Takao Hayakawa, Kiyofumi Ninomiya, Osamu Muraoka, Saowanee Chaipech, Toshio Morikawa. 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.
- 51 ) Kiyofumi Ninomiya, Toru Minamino, Kaiten Ozeki, Natsuko Matsuo, Chihiro Kawabata, Takao Hayakawa, Toshio Morikawa. Effects of constituents from hooks of *Uncaria rhynchophylla* on neurite outgrowth and TNF- $\alpha$ -induced cell damage. The 8th JSP-CCTCM-KSP Joint Symposium on Pharmacognosy, (Fukuoka, Japan), 2014.9.
- 52 ) Aoi T. 2015 IABS meeting [International Regulatory Endeavor towards Sound Development of Human Cell Therapy Products], Specifications. February 18-19th, 2015. Hitotsubashi Hall, Tokyo, Japan.
- 53 ) Umezawa A. 2015 IABS meeting [International Regulatory Endeavor towards Sound Development of Human Cell Therapy Products], Specifications. February 18-19th, 2015. Hitotsubashi Hall, Tokyo, Japan.
- 54 ) 草川森士, 安田智, 黒田拓也, 川真田伸, 佐藤陽治 軟寒天コロニー形成試験を応用した再生医療製品に混在する悪性形質転換細胞の高感度検出法 第14回再生医療学会総会, 横浜 (2015年3月19-21日)
- 55 ) 田埜慶子, 安田智, 黒田拓也, 梅澤明弘, 佐藤陽治 ヒト多能性幹細胞由来再生医療製品中に残存する未分化細胞をダイレクトに検出する方法の開発 第14回再生医療学会総会, 横浜 (2015年3月19-21日)
- 56 ) 高田のぞみ, 河野健, 安田智, 澤田留美, 新見伸吾, 松山晃文, 佐藤陽治 細胞増殖特性を利用した不死化細胞検出試験法の性能評価 第14回再生医療学会総会, 横浜 (2015年3月19-21日)
- 57 ) Sato Y. Tumorigenicity Tests for the Quality and Safety of Cell-Based Therapeutic Products. IABS Workshop, Tokyo (2015年2月18-19日)
- 58 ) Yasuda S. The New Japanese Regulatory Framework for Regenerative Medicine & Cell Therapy. World Stem Cell Summit 14, San Antonio (2014年12月3-5日)
- 59 ) 佐藤陽治 ヒト/動物細胞加工製品の品質確保に関する基本的考え方 レギュラトリーサイエンス学会シンポジウム～再生医療等製品の承認審査と再生医療新法～, 東京

- (2014年11月25日)
- 60) 佐藤陽治 細胞技術の許認可の実情-再生医療に関する日本の新しい規制の枠組み- 第36回日本バイオマテリアル学会大会, 東京 (2014年11月18日)
- 61) Kusakawa S, Yasuda S, Kuroda T, Kawamata S, Sato Y. A new soft agar colony formation assay based on high-content imaging for sensitive detection of tumorigenic cellular impurities in human cell-processed therapeutic products. Global Controls in Stem Cells, Singapore (2014年11月5-7日)
- 62) 佐藤陽治 ヒト由来移植細胞に混入する多能性幹細胞・造腫瘍性細胞の検出法の性能評価 第87回日本生化学大会, 京都 (2014年10月15-18日)
- 63) Kuroda T, Tachi S, Yasuda S, Kusakawa S, Sato Y. Profiling of Human Induced Pluripotent Stem Cell Lines for Predicting the Differentiation Propensity. International Society for Stem Cell Research 12 th Annual Meeting, Vancouver (2014年6月18-21日)
- 64) Tano K, Yasuda S, Umezawa A, Sato Y. A highly efficient culture method for growth and detection of undifferentiated human pluripotent stem cells present as impurities in cell-processed therapeutic products. 20 th International Society for Cellular Therapy, Paris (2014年4月23-26)
- 65) Matsuyama A. 2015 IABS meeting [International Regulatory Endeavor towards Sound Development of Human Cell Therapy Products], Specifications. February 18-19th, 2015. Hitotsubashi Hall, Tokyo, Japan.
- 66) Yamato M et al. 2015 IABS meeting [International Regulatory Endeavor towards Sound Development of Human Cell Therapy Products],

Specifications. February 18-19th, 2015. Hitotsubashi Hall, Tokyo, Japan.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### H-1. 特許取得

発明者 草川森士, 安田智, 佐藤陽治

出願人【識別番号】803000056

【名称】公益財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団

特許出願番号 特願 2014-176861

発明の名称 悪性形質転換細胞の検出方法

特許出願日 平成 26 年 9 月 1 日

### H-2. 実用新案登録 なし

### H-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) ;

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

「再生医療実用化加速のための幹細胞等由来製品評価に最低限必須・  
共通の技術要件・基準に関する研究」

委託業務成果報告書(分担)

GTPにおける Minimum Consensus Package (MCP)の検討

研究分担者

松山 晃文 (独) 医薬基盤研究所 難病・疾患資源研究部 難治性疾患治療開  
発・支援室 部長心得  
早川 堯夫 近畿大学薬学総合研究所長

研究要旨

GTP (Good Cell/Tissue) にかかる MCP に関し、検討を加えた。GTP については旧薬事法下での通知 (医薬発第 1314 号別添 2) と医療法下でのヒト幹細胞臨床研究指針の GTP を融合・整理すればほぼ MCP となる考え試案を作成していた。しかし、ヒト幹細胞臨床研究指針が廃止され、再生医療安全性確保法が成立。法が所掌する範囲が「ヒト幹細胞」から動物由来細胞組織にまで広がっており、MCP はこれまで議論されてこなかったドナーまで念頭に入れる必要があると思われた。また、MCP は再生医療安全性確保法のみならず改正薬機法の共通基盤となることが希求されている。本研究では、これらを勘案して、GTP の MCP 案を作成した。

## A. 研究目的

ヒト幹細胞臨床研究指針が廃止され、再生医療安全性確保法が成立。法が所掌する範囲が「ヒト幹細胞」から動物由来細胞組織にまで広がっており、MCPはこれまで議論されてこなかったドナーまで念頭に入れる必要がある。また、MCPは再生医療安全性確保法のみならず改正薬機法の共通基盤となることが希求されている。本研究分担では、研究代表者が構築してきた再生医療等製品の品質にかかる基本的考え方を踏襲し、再生医療安全性確保法を含め、わが国の再生医療にかかわる Minimum Consensus Package (MCP)、特にGTPに焦点を絞り提案することを目的とする。

## B. 研究方法

旧薬事法下での通知（医薬発第1314号別添2）と医療法下でのヒト幹細胞臨床研究指針のGTPを融合・整理してまとめたGTP案をもとに。MCPに関し、検討を加えた。

（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. 臨床試験の実施にあつては、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

### 1 目的・基本原則

細胞組織を利用した再生医療等製品については、原材料であるヒトあるいは動物由来細胞・組織及び製造工程に由来する感染症の伝播等公衆衛生上の危険性が懸念されるため、細菌、真菌、ウイルス等に汚染されていない原料の使用、製造工程中における汚染の防止等を図ることが不可欠である。また、不適切な製造等による不良製品の発生、不適切な製品の取扱いや使用による問題の発生を防止する必要がある。従って、このような観点に立ち、ドナーの選定と追跡、細胞・組織の採取から、製造、投与又は移植まで一貫した方策が必要である。

細胞組織を利用した再生医療等製品を用いる臨床は、原料等に由来する感染症の伝播等公衆衛生上の危険性を完全には排除し得ないおそれがあることから、原則として前臨床研究等により技術的に可能でかつ科学的合理性のある範囲で十分な検討を行った結果から、他の治療薬や治療法と比較して同等以上の有効性、作用機序・原理が異なることによる有用性あるいは選択肢の一つとしての有用性が期待されるときに実施されるべきである。

他に治療法のない致死性もしくは障害性の高い疾患等の治療法開発を対象とした細胞組織を利用した再生医療等製品等を利用する臨床試験実施計画の立案にあたっては、その特性や有効性に関してその時点での学問・技術の限界により限定的であるものの、当該疾患の治療法が開発されることの有用

性を踏まえ、ドナーの不利益と倫理的配慮および被験者の安全性確保を第一義的に確保しつつ、臨床試験実施の可否を判断すべきと考えられる。従って、臨床試験等実施者は、明らかに想定されるリスクを感染症学など学問・技術の進歩を利用して排除しながら、前臨床試験等により細胞組織を利用した再生医療等製品を利用する臨床試験実施計画の科学的妥当性を可能な限り明らかにし、かつ被験者となるべき者に対してはこれらすべての情報を開示した上で被験者の個人の尊厳及び人権を尊重し、最終的な臨床実施の是非は、被験者の自己決定権に委ねるといった視点を持つことが重要である。

提供者へのインフォームド・コンセント等、最大限の情報開示と自己決定権など人権の保護も最大限尊重すべきであり、かつ、ドナー及び患者の個人情報保護されるべきはいうまでもない。

## 2 「用語の定義」

定義が必要な用語については、全体の動きを見ながら、必要な用語の抽出をする。定義が必要な用語としては、[製造]、[最小限の操作]、[製造所]、[ロット]、[最終製品]があげられる。[ドナー]に関しては、細胞組織が採取されたヒトあるいは動物と定義されるが、ESC の場合等は別途定義すべきであろう。[人権保護]に関しては「、人権の保護を考慮する際には、ドナーの人格の尊重、善行原則、負担と利益の均衡について議論されなければならない。」と定義されるが、より詳細な低下も必要かもしれない。

## 3 「細胞組織の提供を受ける機関の基準」

(1) ヒトをドナーとして細胞組織の提供を受ける機関

ヒトをドナーとして細胞組織の提供を受ける機関は、細胞組織の提供を受けてその保存に必要な保健衛生上の管理がなされている医療機関であって、提供を受けることに関する十分な知識及び技術を有する医師を有しており、かつ提供者の人権の保護および倫理的配慮のための措置がとられていること。

(2) 動物をドナーとして細胞組織を採取する機関

動物をドナーとして細胞組織を採取する機関は、細胞組織の採取に必要な衛生上の管理がなされている機関であって、提供を受けることに関する十分な知識及び技術を有する獣医師を有していること。

## 4 「ヒト細胞組織の提供」

### 4.1 「提供者の人権保護」

#### 1 提供者の選定

提供者の選定に当たっては、その人権保護の観点から、健康状態、年齢、同意能力等を考慮し、慎重に検討するものとする。

#### 2 インフォームド・コンセント

細胞組織の提供を受けるに当たって、説明者は、提供者のスクリーニングの実施に先立って、提供者となるべき者（代諾者を含む。3において同じ。）に対して、3に規定する説明事項について、文書を用いて十分に説明し、理解を得た上で、文書によるインフォームド・コンセントを受けなければならない。なお、説明者は、原則として

医師であるが、提供に係る医療行為の侵襲程度に応じ、妥当と判断された場合にあっては、説明者は医師に限らず、責任者が指示した者とする事ができる。

### 3 提供者となるべき者に対する説明事項

説明者は、2に規定する手続に当たって、提供者となるべき者に対し、次に掲げる事項について十分な理解が得られるよう、できる限り平易な用語を用いて説明するものとする。

- ⑦ 提供を受ける細胞組織の用途
- ⑧ 細胞組織の提供により予期される危険
- ⑨ 提供者となることを拒否することは自由であること、及び細胞組織の提供に同意しない場合であっても、何ら不利益を受けることはないこと。
- ⑩ 細胞組織の提供に同意した後であっても、いつでも同意を撤回できること。
- ⑪ トナーとして一定期間の追跡に同意していただくこと
- ⑫ 無償による提供であること。ただし、提供に際し発生した実費相当分はこの限りでない。

### 4 代諾者からのインフォームド・コンセント

代諾者からのインフォームド・コンセントにより細胞組織の提供を受けることができるのは、次に掲げる要件を満たす場合に限る。

①細胞組織の提供を受けるに当たり、単独でインフォームド・コンセントを与える

ことが困難な者から提供を受けることに合理的理由があり、倫理審査委員会等において倫理的及び科学的観点から審査を受けた上で、提供を受ける医療機関の長の許可を受けていること。

② 代諾者は、提供者となるべき者の意思及び利益を最もよく代弁できると判断される者であり、代諾者からのインフォームド・コンセントに際しては、当該提供者となるべき者と代諾者との関係についての記録が作成され、同意書とともに保存されていること。

③ 提供者となるべき者が未成年者であり、かつ当該者が細胞組織の提供についての説明を理解できる場合において、当該者が16歳以上のとき、当該者からの同意を受けていること。また、当該者が16歳未満のとき、当該者から、説明についての理解を得ること。

### 5 提供者が死亡している場合

死体から細胞組織の提供を受ける場合には、遺族から2に従ってインフォームド・コンセントを受けなければならない。なお、ヒト幹細胞又はヒト分化細胞の採取は、当該提供者がヒト幹細胞の提供を生前に拒否していない場合に限る。なお、臓器移植法の記載を確認し、可能なら横並びにすべきかもしれない。死体解剖保存法、墓理法、死因究明法の条文を横に見つつ次年度議論を進める。海外からの細胞組織が入ることを念頭に、その倫理性をわが国の法令と照らし合わせる必要がある。法令を厳守するなら、得られた細胞組織から排出された余剰物、洗浄血液などは火葬の上埋葬される必要がある。



6 手術等で摘出された細胞組織の提供を受ける場合

手術等で摘出された細胞組織の提供を受ける場合においては、1 から 4 までに従って、手術を受けた提供者又は代諾者からインフォームド・コンセントを受けなければならない。なお、手術等が、細胞組織の採取の目的を優先して行われることがあってはならない。また、廃棄物処理法およびその解釈通知による制限を受けるため、これら法令を念頭に入れて次年度検討を進める。

7 提供者に移植又は投与を行う場合

提供者に移植又は投与を行う場合には、細胞組織の採取のための手術を行うことができる。

#### 4.2 「提供段階における安全対策等」

##### 1 ドナーの選択基準及び適格性

(1) 細胞組織の提供に当たっては、ドナーの適格性を確認するために、利用の目的に応じて海外渡航歴、既往症の確認、診察検査等に基づく診断を行うこと。特に B 型肝炎 (HBV)、C 型肝炎 (HCV)、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染症、成人 T 細胞白血病、パルボウイルス B19 感染症については、ウインドウ・ピリオドを念頭にいれ、問診及び検査 (血清学的試験や核酸増幅法等、あるいはその組み合わせ) により否定すること。また、サイトメガロウイルス感染、EB ウイルス感染及びウエストナイルウイルス感染については必要に応じて検査により否定すること。

この他、次に掲げるものについては既往歴、問診等の診断を行うとともに、輸血、

移植医療を受けた経験の有無等から提供者としての適格性を判断すること。

- ・ 梅毒トレポネーマ、クラミジア、淋菌、結核菌等の細菌による感染症
- ・ 敗血症及びその疑い
- ・ 悪性腫瘍
- ・ 重篤な代謝、内分泌疾患
- ・ 膠原病、血液疾患
- ・ 肝疾患
- ・ 伝達性海綿状脳症及びその疑い並びにその他の認知症

ただし、自己由来の細胞組織を用いる場合は必ずしも提供者のスクリーニングを必要としないが、製造工程中での交差汚染の防止、製造者およびクロス・コンタミネーションによる公衆衛生上での安全対策等の観点から HCV、HBV、HIV 等のウイルスに対する検査の実施を実施するか、あるいは血清など感染症を追跡可能な検体を保管すること。

なお、同じ安全キャビネットなど同一空間で複数患者由来細胞組織が同時ではなくとも処理されることがあることから、その場合には、有害事象発生の原因究明の観点からも、上記の方策が必要である。デング熱、チングニア熱、エボラ出血熱などにかかる公衆衛生上の懸念から、海外渡航歴の間診は必須で、帰国後 4 週間以内の提供は原則禁止するか、4 週間以上後の追跡血液検査が必要と考える。海外で提供を受けた細胞組織、あるいはそれを原料として製造した細胞製品にあつては、輸入感染症に関しての方策が必要であり、次年度の議論内容となる。

(2) 検査方法については、その時点で

最も適切とされる方法を採用すること。検査項目及び検査方法については、感染症等に関する新たな知見及び学問・技術の進歩に鑑み、随時見直しを行うこと。なお、一般診療に利用されている検査方法・評価を用いることでよい。提供者の血液などを用いる際に望ましい検査法として、診療で使用されている薬事承認された対外診断薬は活用できるよう明示すべきである。

(3) 提供者のスクリーニングに当たっては、ウインドウ・ピリオドを勘案し、提供後適切な時期に、適切な時期に問診、検査方法等により追跡および再検査を実施すること。なお、科学的な意味でドナーがいない胚性幹細胞に関しては、別途柔軟な条項を検討したい。

## 2 提供をうける作業の適格性の確保

細胞組織の提供に当たっては、提供の過程における微生物等の汚染を防ぐために必要な措置を講じること。また、必要に応じて、提供された細胞組織に対して細菌、真菌、ウイルス等の汚染に関する適切な検査を行い、提供時の微生物汚染、細菌、真菌、ウイルス等の存在を否定すること。検査項目及び検査方法については、感染症に関する新たな知見及び学問・技術の進歩に鑑み、随時見直しを行うこと。

提供者が死亡している場合の死体からの細胞組織の提供に当たっては、提供者に対する礼意を失わないよう特に注意しなければならない。

ここで、侵襲性の水準と、廃棄物（廃棄指示後の余剰受精胚を含む）であるか否か、提供場所の清浄度により、場合分けした作

業適格性の確保が必要である。

## 3 記録

(1) 提供者のスクリーニング、提供作業の実施、提供された細胞・組織の検査等についての記録を作成すること。

(2) 原材料となるヒト幹細胞等を含む細胞・組織は、次に掲げる記録が確認できるものでなければならない。確認すべき記録としては、提供が行われた医療機関、倫理審査委員会議事録、インフォームド・コンセントにおける説明文書及び同意文書、提供年月日、提供者のスクリーニングのための診断及び検査結果、提供作業の記録等が含まれること。

(3) (2) に掲げる記録については、少なくとも10年間保存すること。また、必要に応じて、提供者の遅発性感染症の発症等について情報が得られる体制を確保すること。なお、製造の成否の確認、投与又は移植を受ける被験者等が感染症を発症した場合等の原因究明のために、提供を受けた細胞組織の一部等の適当な試料について、適切な期間これを保存することを。

## 5 「ヒト幹細胞等の製造段階における安全対策等」

### 5.1 「品質管理システム」

#### 1 品質管理システム

(1) 細胞組織を利用する再生医療等製品の原材料、その製造工程にある細胞及び最終製品を取り扱う製造所は、それらの特徴に応じて一貫性のある品質管理システムを構築すること。

(2) 細胞組織を利用する再生医療等製

品の製造に当たって、原料の受入、加工処理、中間段階の製造品、最終製品等の保管等の作業に必要な施設、設備があり、これらの作業区域は他の作業区域と区分されていること。ただし、手術室等、研究目的に適う清浄度が保たれた区域において、例えば自己（被験者）に由来するヒト幹細胞を採取後、最小限の操作のみによる無菌的な製造工程を経て、かつ直ちに被験者に投与又は移植されるような場合等については、必ずしも専用の作業区域を設ける必要はない。

(3) 製造所は、細胞組織を利用する再生医療等製品の製造に当たり、細胞等を扱う作業区域及び器材については無菌状態であることを確保し、定期的な保守、点検等により、その清浄度を保つように努めるとともに、その記録を作成し保存しなければならない。

(4) 製造工程において複数の提供者からの細胞組織を同一室内で同時期に取扱ったり、交差汚染を引き起こすような保管方法を採らない等、取り違えや細菌、真菌、ウイルス等の伝播の危険性を避けること。

## 2 標準操作手順書

製造工程において行われる各操作について、標準操作手順書を作成し、ロットごとに製造の記録を残すこと。また、標準操作手順書の作成に当たっては、滅菌等の操作について、あらかじめ予備的操作等により目的に適うことの評価/検証を実施すること。なお、事故等の緊急時の作業手順を予め確立しておくこと。いわゆる SOP に加え、製造の記録を残すことは、不具合が生じた際の原因究明につながることから、必須で

ある。

3 原材料となる細胞・組織の受け入れ  
原材料となる細胞・組織を受け入れる際には、第 XX 章 X の XX に掲げる記録により、必要な基準を満たした適切なものであることを確認すること。

## 4 試薬等の受入試験検査

製造工程において使用される試薬については、使用目的に適う品質基準を設け、受入基準への適合性を確認し、記録すること。

## 5 製品の試験検査

最終製品に関して、その特性を明らかにするための試験を行うこと。細胞特性解析により得られたデータに基づいて、品目ごとの品質基準を設け、試験検査を実施すること。また、製造工程中の中間製品についても、必要に応じて品質基準を設け、試験検査を実施すること。

## 5.2 「細菌、真菌、ウイルス等による汚染の危険性の排除」

細胞組織を利用する再生医療等製品の由来、特性および製造方法に応じて次に掲げる方策を適宜組み合わせることにより、細菌、真菌、ウイルス等による汚染の危険性を排除するものとする。

(1) 原料となる細胞組織の受入時における提供者のスクリーニング記録の確認

(2) 目的に適う培地や試薬の使用等、製造工程における汚染防止

(3) 製造の各段階での必要に応じた試験及び検査

(4) 妥当性の確認された方法による不活

化及び除去法の導入

### 5.3 「その他」

#### 運搬

運搬の際には、温度管理等製品の品質を保つために必要な措置を講ずること。

#### 製造工程に関する記録

1. 製造工程において行われた各操作、試験及び検査の記録並びに運搬に関する記録を作成すること。
2. 最終製品ごとに、原材料となった細胞組織に関する記録、製造記録、試験及び検査記録、運搬記録が確認できるようにしておくこと。
3. 2 に掲げる記録については、少なくとも10年間保存すること。

#### 最新技術の反映

製造工程や試験検査については、必要に応じて見直しを行い、最新の知見、技術等を反映させること。

#### 職員及び組織

細胞組織の提供や加工を実施する直前に、細胞組織に対して感染及び汚染の可能性のある微生物やウイルス等の取扱いに従事した者、人畜共通感染症の保有を否定されていない動物に接触あるいは飼育等を行った施設に立ち入った者及び細胞組織の安全性や純度に望ましくない影響を与える可能性のある者の当該施設および製造所への入室を禁止すること。これは人畜共通感染症への懸念に答えるためである。

#### 教育訓練

製造作業の開始前に、製造従事者に対しこの基本的考え方を熟知させるとともに、次に掲げる教育訓練を行うこと。教育訓練については、実地訓練を含めて定期的に実施し、教育を受けたものごとにその記録を残すこと。

1. 製品に関する知識
2. 製造に用いる細胞の安全な取扱いに関する知識及び技術
3. 設備・装置に関する知識及び技術
4. 製造工程の安全性に関する知識及び技術
5. 事故発生時の措置に関する知識及び技術

#### 製造者および品質試験実施者の健康管理

6. 製造所の責任者は、製造者および品質試験実施者等に対し、定期健康診断を行い、再生医療等製品の製造に不適当な者を製造作業、品質試験作業に従事させないこと。
7. 製造所の責任者は、再生医療等製品の製造に当たって、あらかじめ作業区域内における感染の予防及び治療の方策について検討すること。
8. 製造所の責任者は、作業区域内において感染のおそれが生じた場合は、直ちに製造者および品質試験実施者等に対し健康診断を行い、適切な措置を講ずること。
9. 製造者および品質試験実施者等に対する健康診断の実施、血清の採取、保存にあたっては個人情報保護等、製造者および品質試験実施者等の人権に配慮すること。