

厚生労働科学研究費補助金

再生医療実用化研究事業

関節軟骨病変に対する自己滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織移植法

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 中村 憲正

平成27(2015)年 3月

目 次

I . 総括研究報告		
関節軟骨病変に対する自己滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織移植法に関する研究		
中村憲正	-----	1
II . 分担研究報告		
1 . 臨床試験の指揮に関する研究	-----	6
吉川 秀樹		
2 . 臨床研究の実施に関する研究	-----	7
名井 陽		
3 . 臨床試験の企画・支援 に関する研究	-----	8
山本 紘司		
4 . 再生組織の製造管理・支援 に関する研究	-----	10
齋藤 充弘		
5 . 薬事戦略 支援 に関する研究	-----	12
早川 堯夫		
6 . 産業化支援 に関する研究	-----	19
辻 紘一郎		
7 . 外科的移植手技の開発・改良 に関する研究	-----	20
堀部 秀二		
III . 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	21

研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（再生医療実用化研究事業） 総括研究報告書

関節軟骨病変に対する自己滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織移植法に関する研究

研究代表者 中村 憲正 大阪大学招聘教授

研究要旨

我々は軟骨に対する新規再生医療法として、スキャフォールドを用いず関節軟骨欠損に応じて自在に三次元形態を成型できる間葉系幹細胞（MSC）由来人工組織（TEC）を開発し、大動物を用いた前臨床試験、さらに安全性・毒性試験（GLP 準拠）を終了させた。将来の産業化を見据え、本研究では、ヒト幹細胞臨床研究実施と安全で確実な医療体系構築を目的とする。特に、厚生労働省の高度医療申請に必要なエビデンスを確立させる。

平成 24-26 年度で 1) ヒト幹細胞臨床研究の実施、2) 安全性・有効性のデータ収集、3) 産業化を見据えた医薬品医療機器総合機構（PMDA）との薬事戦略相談、4) 高度医療申請に向けた医療体制の構築を行う。

上記の目的達成のために、臨床医（中村、吉川）、生物統計学者（山本）、トランスレーショナルリサーチ専門家（斉藤）、薬事専門家（早川）が連携し、研究の効率化、加速化に寄与できる体制を構築する。本研究においては産業化を目的に、ツーセル社と連携する。同社長、辻は分担研究者として早川とともにPMDAとの薬事戦略相談を担当し、高度医療への移行、将来の治験実施へ反映させる。

TEC の軟骨再生研究は、先端医療開発特区「先進的外科系インプラントとしての 3 次元複合再生組織製品の早期普及を目指した開発プロジェクト」として採択（分担研究）されている。本研究が実施、完結に至れば、自主臨床研究では得られない、薬事審査に直接使用できる高いエビデンスが収集できる。TEC の first in man の臨床試験を本研究で実現し、高度医療制度、さらには加速的な開発や円滑な企業主導治験への移行ができれば、再生医療の発展に大きく貢献でき、医学的、社会的意義も大きいと考えられる。また、再生型関節治療の実用化は年間 1000 億円とされる人工関節市場を再生型医療に変換する可能性があり、新産業創出の経済効果も期待される。

本研究は平成 24 年 2 月 10 日に厚生労働大臣より研究実施の承認を得た。

A．研究目的

本研究の目的は、ヒト幹細胞臨床研究を質の高い管理体制の下遂行し、安全性、有効性の科学的根拠を蓄積し、高度医療への移行を円滑に完了させることである。

B．研究方法

ヒト幹細胞臨床研究実施と安全で確実な医療体

系構築を目指し、再生軟骨組織の安全性・有効性データを収集し、厚生労働省の高度医療申請に必要な資料を取り揃える。技術開発者の中村、吉川、名井が臨床の実施を担当、臨床試験オーガナイザーの山本がモニタリング、データマネジメント、統計解析を担当、細胞調製等品質管理担当をトランスレーショナルリサーチ専門家の斉藤が担当、滑膜由来間葉系幹細胞（MSC）を用いた再生医療のレギュラトリーサイエンスについての国内外の情報収集、解析独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）との協議、折衝（薬事戦略

相談)を薬事専門家の早川、さらに本研究に関する技術移転と将来の産業化を希望する企業担当者の辻(株式会社ツーセル)が担当、実際TECを移植する際の外科的手術手技の開発・改良を過去に間葉系幹細胞による軟骨修復治療の臨床経験を持つ堀部が担当し、共同、協力して研究を実施する。

(倫理面への配慮)

本臨床研究は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に留意し、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」を遵守して実施する。

ヒト幹細胞臨床研究審査委員会

ヒト幹細胞臨床研究審査委員会は、病院長の諮問を受け、臨床研究実施計画書、説明文書(患者さんへ)、症例報告書の様式の記載内容にもとづき、倫理的、科学的及び医学的妥当性の観点から臨床研究の実施及び継続について審議を行う。本臨床研究の実施期間中少なくとも1年に1回以上は進捗状況を上記ヒト幹細胞臨床研究審査委員会に報告する。(「ヒト幹細胞を用いる臨床研究規程」を遵守)

被験者の人権及び個人情報の保護に関する事項

研究責任者及び分担者は、被験者の人権の保護の観点から被験者の健康状態、症状、年齢、性別、同意能力等を十分考慮し、本研究への参加を求めることの適否については慎重に検討する。また、社会的に弱い立場にある者を被験者とする場合には、特に慎重な配慮を払うこととする。被験者の同意取得後はデータ管理、製造管理など、症例の取り扱いにおいては全て連結可能匿名化された被験者識別コード又は登録番号により管理され、匿名化コードと氏名の対照表及び氏名記載同意書は施錠可能な書類保管庫に厳重に保管する。また、公表に際しては被験者の名前が直接公表されることがない等、被験者の個人情報の保護については十分に配慮する。

同意取得

スクリーニングを行う前に外来において同意説明を行い、被験者本人による同意を得る。

研究責任者又は分担者は、本研究への参加候補となる被験者本人に対して、同意説明文書(添付文書「患者さんへ」参照)を提供し、口頭で十分な説明を行った後、本研究への参加の同意を文書で取得する。(「ヒト幹細胞を用いる臨床研究におけるインフォームド・コンセントに関する手順書」を遵守)

被験者本人の自由意思に基づく文書による同意を得る。

同意取得にあたり研究責任者等は被験者強制するなどにより、不利益、危険性等、被験者に不当な影響を及ぼすことの無いよう留意する。

C. 研究結果

本年度は最終5症例目への移植と、既に移植した症例について48週後の評価を行った。

移植後の関節鏡視では、1症例目と同様軟骨損傷部は隣接組織との癒合良好な修復組織を認めた。生検組織標本上ではサフラニン0で染色される軟骨組織再生を認め、再生組織は軟骨下骨との良好な接触を形成していた。

また臨床スコア、MRI 所見のいずれにおいても術前からの改善を認めた。また将来の事業化を見据えた薬事戦略相談においては、当該年度までに継続している薬事戦略相談の事前相談および厚生労働省医薬食品局、厚生労働省医政局との打ち合わせにより、より実用的な仕様、デザイン、設計に係る試案の実現性調査と、必要な試験・治験に関する指導・助言を受けるに至った。また、国内外の情報収集や交流を行い、これらを踏まえた対応策を検討した結果、本相談へのステップアップが決定された。

さらに国内外での情報収集や交流を行い、本研究事業の薬事戦略支援を進める上で必要な情報収集ネットワークを強化し、有用な知見を蓄積した。

移植の際の低侵襲手術手技についても検討をすすめ、今後、関節鏡による移植手技も検討している。

D. 考察

TEC移植によりヒトでも軟骨修復が促進されることが示唆された。また現在移植に伴う大きな有害事象は認めておらず、安全性に関しても良好な結果が得られることが期待される。

E. 結論

全5例のTEC移植が完了し、最終評価を行うことができた。試験と並行したPMDAとの薬事戦略相談、情報収集、さらには手術手技改良も順調に推移している。

F. 健康危険情報

特になし

G . 研究発表

1. 論文発表

- Shimomura K, Moriguchi Y, Murawski CD, Yoshikawa H, Nakamura N. Osteochondral tissue engineering with biphasic scaffold: Current strategies and techniques. *Tissue Eng Part B Rev*. 2014 Jan 14. [Epub ahead of print]
- Ando W, Kutcher JJ, Kurawetz R, Sen A, Nakamura N, Frank CB, Hart DA Clonal analysis of synovial fluid stem cells to characterize and identify stable mesenchymal stromal cell/mesenchymal progenitor cell phenotypes in a porcine model: a cell source with enhanced commitment to the chondrogenic lineage. *Cytotherapy* 2014 Feb Epub ahead of print
- Amano H, Iwahashi T, Suzuki T, Mae T, Nakamura N, Sugamoto K, Shino K, Yoshikawa H, Nakata K. Analysis of displacement and deformation of the medial meniscus with a horizontal tear using a three-dimensional computer model. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2014 Mar 15. [Epub ahead of print]
- Sakai T, Koyanagi M, Nakae N, Kimura Y, Sanada Y, Nakamura N, Nakata K. Evaluation of a new quadriceps strengthening exercise for the prevention of secondary cartilage injury in patients with pcl insufficiency: comparison of tibial movement in prone and sitting positions during the exercise. *Br J Sports Med*. 2014 Apr;48(7):656.
- Shimomura K., Moriguchi, Y., Ando, W, Nansai, R., Fujie, H., Hart, D.A., Gobbi, A., Kita, K., Horibe, S, Shino, K., Yoshikawa, H., Nakamura, N. Osteochondral Repair Using a Scaffold-Free Tissue-Engineered Construct Derived from Synovial Mesenchymal Stem Cells and a Hydroxyapatite-Based Artificial Bone. *Tissue Eng Part A*. 2014 Mar 21. [Epub ahead of print]
- Nakamura N., Hui J., Koizumi K., Yasui Y., Nishii T., Lad D., Karnatzikos G, Gobbi A. Stem Cell Therapy in Cartilage Repair- Culture-free and Cell Culture-based Methods – *Oper Tech Orthop*. 24:54-60, 2014 i
- Kita K, Tanaka Y, Toritsuka Y, Yonetani Y, Kanamoto T, Amano H, Nakamura N, Horibe S. Patellofemoral chondral status after medial patellofemoral ligament

reconstruction using second-look arthroscopy in patients with recurrent patellar dislocation. *J Orthop Sci*. 2014 Aug 8. [Epub ahead of print]

- Shimomura K, Kanamoto T, Kita K, Akamine Y, Nakamura N, Mae T, Yoshikawa H, Nakata K. Cyclic compressive loading on 3D tissue of human synovial fibroblasts upregulates prostaglandin E2 via COX-2 production without IL-1 and TNF- . *Bone Joint Res*. 2014 Sep;3(9):280-8.

- Gobbi A, Chaurasia S, Kamatzikos G, Nakamura N. Matrix-induced Autologous Chondrocyte Implantation versus Multipotent Stem Cells for the Treatment of Large Patellofemoral Chondral Lesions: A Non-randomized Prospective Trial. *Cartilage in Press*.

- 間葉系幹細胞由来組織再生材料と人工骨補填材による軟骨修復, 中村亮介, 望月翔太, 中村憲正, 藤江裕道, *臨床バイオメカニクス* 35, 381-385, 2014.

- 組織再生材料 (TEC) / コラーゲン複合体の引張特性, 池谷基志, 大家 溪, 鈴木大輔, 小倉孝之, 小山洋一, 杉田憲彦, 中村憲正, 藤江裕道, *臨床バイオメカニクス* 35, 401-405, 2014.

- ナノ周期構造上で作製した幹細胞自己生成組織 (scSAT) の引張特性, 谷 優樹, 大家 溪, 杉田憲彦, 中村憲正, 藤江裕道, *臨床バイオメカニクス* 35, 407-411, 2014.

2 . 学会発表

- 60th Orthopaedic Research Society. (March, 2014)

Shimomura K, Bean AC, Lin H, Nakamura N, Tuan RS. A novel repair method for meniscal radial tear in vitro using aligned electrospun nanofibrous scaffold.

- 60th Orthopaedic Research Society. (March, 2014)

Shimomura K, Moriguchi Y, Ando W, Nansai R, Fujie H, Horibe S, Shino K, Yoshikawa H, Nakamura N. Comparison of hydroxyapatite and beta-tricalcium phosphate for osteochondral repair using the hybrid implant of artificial bone with a scaffold-free tissue engineered construct derived from mesenchymal stem cells.

- 1st APKASS meeting, April 14, 2014, Nara, Japan

Norimasa Nakamura "Cartilage Treatment with MSC"-From Bench to Clinic-
1st APKASS meeting, April 14, 2014, Nara, Japan

Norimasa Nakamura "Cartilage Treatment with MSC"-From Bench to Clinic-

・第87回日本整形外科学会 平成26年5月 神戸

中村憲正 名井陽 吉川秀樹 厚生労働省
ヒト幹細胞臨床研究 関節軟骨病変に対する
自己滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織移植法

・第87回日本整形外科学会 平成26年5月 神戸

中村憲正 山田裕三 澤口毅 竹内良平 大森豪 Sabine Goldhahn 日本版「膝外傷と変形性膝関節症評価スコア」(J-KOOS)- その有用性と課題 -

・第58回 日本リウマチ学会総会 平成26年4月24日 高輪

中村憲正 下村和範 森口悠 藤江裕道 吉川秀樹 スキャフォールドフリー間葉系幹細胞由来三次元人工組織を用いた骨軟骨再生

・第6回 JOSKAS meeting 平成26年7月25日 広島

小泉宏太 米田憲司 山田裕三 黒田早苗 鳥塚之嘉 内田良平 米谷泰一 前達雄 中田研 史野根生 中村憲正

ACL再建術時における半月手術と関節軟骨損傷発生との関連性の検討

・ナノ周期構造上で培養・生成した幹細胞自己生成組織(scSAT)の力学特性, 谷 優樹, 大家 溪, 杉田 憲彦, 中村 憲正, 藤江 裕道, 第41回日本臨床バイオメカニクス学会 (2014/11/21-22, 奈良)

・組織再生材料(TEC)のコラーゲンシートとの複合による高強度化

池谷 基志, 大家 溪, 鈴木 大輔, 小倉 孝之, 小山 洋一, 杉田 憲彦, 中村 憲正, 藤江 裕道, 第41回日本臨床バイオメカニクス学会 (2014/11/21-22, 奈良)

・Mechanical and structural properties of stem cell-based tissue engineered constructs (TEC) cultured with collagen sheets, Ikeya M, Suzuki D, Oya K, Ogura T, Koyama Y, Sugita N, Nakamura N, Fujie H, 3rd International Scientific Tendinopathy Symposium (ISTS2014) (2014/9/5-7, Oxford)

・Patella tendon regeneration using collagen Peptide and Collagen sheet, Suzuki D, Ikeya M, Fujie H, Ogura T, Koyama Y, Nagoya S,

Yamashita T, 3rd International Scientific Tendinopathy Symposium (ISTS2014) (2014/9/5-7, Oxford)

・Friction properties of articular cartilage repaired with a stem-cell based tissue engineered construct (TEC) and porous synthetic bones, Fujie H, Mochizuki S, Nakamura N, International Union of Materials Research Societies - The 15th IUMRS International Conference in Asia (IUMRS-ICA2014), Symposium B-3 (Materials in Biomechanics and Biotribology), B3-029-014, (2014/8/24-30, Fukuoka)

・Tensile property of stem cell-based self-assembled tissues (scSAT) cultured on a nanoporous structured titanium surface, Tani Y, Oya K, Sugita N, Nakamura N, Fujie H, 7th World Congress of Biomechanics(WCB 2014) (2014/7/6-11, Boston)

・第14回日本再生医療学会総会 平成27年3月19日 横浜

安井行彦 千々松良太 小泉宏太 杉田憲彦 阪上守人 名井陽 吉川秀樹 中村憲正

ステロイド大量療法後に滑膜間葉系幹細胞の機能低下を認めた1例

・第14回日本再生医療学会総会 平成27年3月20日 横浜

杉田憲彦 森口悠 阪上守人 安井行彦 小泉宏太 千々松良太 下村祥一 池田康利 吉川秀樹 中村憲正

滑膜から間葉系幹細胞を分離する至適条件の検討

・第29回日本整形外科学会基礎学術集会 平成26年10月10日 鹿児島

安井行彦 杉田憲彦 千々松良太 小泉宏太 阪上守人 名井陽 吉川秀樹 中村憲正

ステロイド大量療法後に滑膜間葉系幹細胞の機能低下を認めた1例

3. 講演

・整形外科レジデントセミナーin京都 2014年2月16日 京都

中村憲正 Save the Meniscus!

・3rd UK cartilage club meeting May 8, 2014, Kent, UK

Norimasa Nakamura Cartilage Repair using a scaffold-free tissue engineered construct derived from synovial mesenchymal stem cells

・2nd International Congress on Cartilage

Repair of the Ankle, May 12-13, Prague, Czech Republic

Norimasa Nakamura "Cartilage Treatment with MSC" -From Bench to Clinic-

ICRS Focus Meeting The Knee July 4, FIFA Auditorium, Zurich

Norimasa Nakamura Stem Cells- Fairytale or fairly true?

• ESSKA Congress May 17, 2014, Amsterdam
Norimasa Nakamura ESSKA-ICRS symposium The role of stem cells and surgery in cartilage defects Future Development

• CUMC International Knee Symposium Sept 13, 2014 Seoul

Norimasa Nakamura Osteochondral Tissue Engineering with Biphasic Scaffold with MSCs

• Mayo Knee Dislocation course 2014 Sept 17-18, 2014 Mayo Clinic, Rochester, Minnesota

Norimasa Nakamura Fresh combined ACL, PCL, MCL injury Unless Allograft is available

• 第2回 大阪HTO研究会 平成26年10月25日 大阪

中村憲正 骨切り術と軟骨修復

• 第42回 日本関節病学会 平成26年11月7日 東京

中村憲正 Cartilage Repair using a scaffold-free Tissue Engineered Construct derived from synovial MSCs

• 大阪大学大学院医学系研究科 English lecture 平成26年12月12日 大阪

Nakamura N. Scaffold-free Tissue Engineered Construct (TEC) derived from synovial mesenchymal stem cells to repair and regenerate cartilage

H. 知的財産権の出願・登録状況

• 胚性幹細胞由来間葉系幹細胞による3次元人工組織の作成とそれを用いた骨軟骨再生治療出願中 PCT

• 骨軟骨再生のためのスキャフォールドフリー自己組織化3次元人工組織と人工骨複合体出願中 PCT/JP2012/008410

厚生労働科学研究費補助金（再生医療実用化研究事業）
分担研究報告書

臨床試験の指揮に関する研究

研究分担者 吉川 秀樹 大阪大学大学院医学系研究科 整形外科学 教授

研究要旨

患者から採取した滑膜より分離したMSCを培養しTECを作製、患者に移植するというヒト幹細胞臨床研究の指揮。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

（分担研究報告書の場合は、省略）

A．研究目的

TECを用いた臨床研究を指揮することである。

B．研究方法

1例の患者から滑膜を採取し、未来医療センターのCell Processing Center(CPC)内で細胞の培養、TECの作製を指揮した。移植を完了した症例に対する臨床スコア、MRI、レントゲン等による経時的評価を指揮した。また昨年度移植を行った3例に対して再鏡視、組織生検を指揮した。

（倫理面への配慮）

ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に留意、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」を遵守した。

C．研究結果

本年度滑膜から細胞を分離し培養を行った1例に対するTECの移植、移植後症例の関節鏡視、生検した組織標本作成、臨床スコア等の各種の評価、いずれも問題なく行うことができた。

D．考察

全体を把握した的確な指揮により、臨床研究が円滑に行うことが分かった。

E．結論

特に問題なく臨床研究を円滑に行うことができた。

F．健康危険情報

特になし

G．研究発表

1. 論文発表

1. Kaneshiro, S., Ebina, K., Shi, K., Higuchi, C., Hirao, M., Okamoto, M., Koizumi, K., Morimoto, T., Yoshikawa, H., Hashimoto, J.: IL-6 negatively regulates osteoblast differentiation through the SHP2/MEK2 and SHP2/Akt2 pathways in vitro. J Bone Miner Metab, 32:378-392, 2014.

2. Minegishi, Y., Sakai, Y., Yahara, Y., Akiyama, H., Yoshikawa, H., Hosokawa, K., Tsumaki, N.: Cyp26b1 within the growth plate regulates bone growth in juvenile mice. Biochem Biophys Res Commun, 454:12-18, 2014.

3. Okamoto, M., Tanaka, H., Okada, K., Kuroda, Y., Nishimoto, S., Murase, T., Yoshikawa, H.: Methylcobalamin promotes proliferation and migration and inhibits apoptosis of C2C12 cells via the Erk1/2 signaling pathway. Biochem Biophys Res Commun, 433:871-875, 2014.

2. 研究発表

1. 第 87 回日本整形外科学会学術総会(教育研修講演): 人工骨による骨再生 -過去から未来へ(平成 26 年 5 月 24 日、神戸)

2. 第 28 回大阪大学医工情報連携シンポジウム-医工情報連携による新産業の創出と人材育成: 最先端金属造形技術・再生医療融合によるハイブリッド人工関節の開発(平成 26 年 10 月 29 日、東京)

H．知的財産権の出願・登録状況

特になし

厚生労働科学研究費補助金（再生医療実用化研究事業）
分担研究報告書

臨床試験の実施に関する研究

研究分担者 名井 陽 大阪大学大学院医学系研究科 整形外科学 准教授

研究要旨

患者から採取した滑膜より分離したMSCを培養しTECを作製、患者に移植するというヒト幹細胞臨床研究の実施。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

（分担研究報告書の場合は、省略）

A．研究目的

TECを用いた臨床研究を実施することである。

B．研究方法

1例の患者から滑膜を採取し、未来医療センターのCell Processing Center(CPC)内で細胞の培養、TECの作製、を行なった。移植を完了した症例は経過を臨床スコア、MRI、レントゲン等により経時的に評価した。また昨年度移植を行った3例に対して再鏡視、組織生検を行った。

（倫理面への配慮）

ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に留意、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」を遵守した。

C．研究結果

本年度滑膜から細胞を分離し培養を行った1例で、良好な細胞増殖を認め、TECの移植を完了した。

移植症例の関節鏡視では、軟骨損傷部は白色軟骨様組織で被覆されていた。組織の肉眼所見においても、軟骨下骨と連続する白色の再生組織を認めた。生検した1～4例目の組織標本上サフラニンOで染色される軟骨組織再生を認め、再生組織は軟骨仮骨と良好な接触を形成していた。

また全5症例において臨床スコア、MRI評価において改善傾向を認めた。

移植を完了した全5例に関しては現在のところ大きな有害事象は認めていない。

D．考察

関節鏡視、生検組織、臨床スコア、MRI評価いずれにおいても良好な結果が得られておりTECによる軟骨損傷治療の有効性が示唆された。

また 有害事象が起こっていないことから安全性も示唆される。

E．結論

TECの移植により軟骨損傷を安全に治療できる可能性が示唆された。

F．健康危険情報

特になし

G．研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H．知的財産権の出願・登録状況

特になし

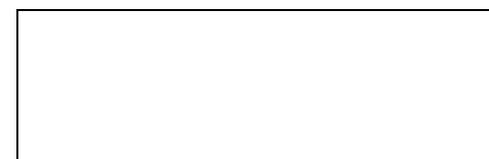
厚生労働科学研究費補助金（再生医療実用化研究事業）
分担研究報告書

データセンター及び統計解析業務支援体制整備

研究分担者 山本紘司 大阪大学大学院医学系研究科
臨床統計疫学寄附講座 寄附講座准教授

研究要旨

質の高い臨床試験を遂行するために必要なデータセンター整備に加え、とくに統計解析業務支援のために必要な各種文書類および解析環境を整備した。



A．研究目的

これまで整備してきたデータセンターにてより効率のよいデータマネジメント及び統計解析を行うための体制整備に取り組む。

B．研究方法

データマネジメント業務においては、SOP改訂とEDCシステムの導入を検討し、解析業務ではテンプレートの整備を行い業の効率化を図る。

C．研究結果

SOP改訂については年度末に再度改訂予定である。EDCシステムとしては米国Vanderbilt大学が開発したREDCapシステムを導入し、サーバーをレンタルする形での運用を可能とした。解析業務における各種テンプレート作成では、解析計画書、バリデーション計画書などの雛形を作成した。

D．考察

REDCapシステムについては、レンタル使用だけでなく、阪大内のサーバーを利用できるよう検討する。解析業務ではさらに解析プログラムの標準化等にも取り組み、さらなる業務効率化を目指す。

E．結論

当初目標としていた拠点としてのデータセンター整備については一定の成果が得られた。ただし、引き続き業務効率化等に取り組む必要はあると考える。

F．健康危険情報

特になし

G．研究発表

1. 論文発表

・Hirose, T. et al. (2014). Presence of Neutrophil extracellular traps and Citrullinated histone H3 in the Bloodstream of critically ill patients. PLOS ONE, 9(11):e111755.

・Hirose, T. et al. (2014). Effectiveness of a simplified cardiopulmonary resuscitation training program for the non-medical staff of a university hospital. Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine, 22:31(10, May 2014).

・Yamamoto, K. and Murakami, H. (2014). Model based on skew normal distribution for square contingency tables with ordinal categories. Computational Statistics and Data Analysis, 78, 135-140.

2. 学会発表

なし

H．知的財産権の出願・登録状況

特になし

厚生労働科学研究費補助金（再生医療実用化研究事業）
分担研究報告書

再生組織の製造管理・支援に関する研究

研究分担者 齋藤 充弘

大阪大学大学院医学系研究科
未来細胞医療学共同研究講座特任准教授

研究要旨

T E Cを用いたヒト幹細胞臨床研究実施と安全で確実な医療
体系構築のために関係書類、工程管理システム等の整備を行っ
た。

研究分担者氏名・所属研究機関名及
び所属研究機関における職名

（分担研究報告書の場合は、省略）

A . 研究目的

T E Cを用いた臨床研究を円滑に実施
するために、関係書類、工程管理システ
ム等を整備することである。

B . 研究方法

関係書類の整備を行った。
（倫理面への配慮）
ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に
留意、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に
関する指針」を遵守した。

C . 研究結果

関係書類の細かい不備を修正した。よ
り整合性の取れた書類となった。

D . 考察

関係書類の修正により臨床研究自体
がより円滑にかつ安全に行えるよう
になった。

E . 結論

今後、治験等に進む際の際にも今回整備
した書類が有用であると思われる。

F . 健康危険情報
特になし

G . 研究発表

1. 論文発表

1. Higuchi T, Miyagawa S, Pearson JT, Fukushima S, Saito A, Tsuchimochi H, Sonobe T, Fujii Y, Yagi N, Astolfo A, Shirai M, Sawa Y. Functional and Electrical Integration of Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes in a Myocardial Infarction Rat Heart. Cell Transplant. 2015 in press
2. Kainuma S, Miyagawa S, Fukushima S, Pearson J, Chen YC, Saito A, Harada A, Shiozaki M, Iseoka H, Watabe T, Watabe H, Horitsugi G, Ishibashi M, Ikeda H, Tsuchimochi H, Sonobe T, Fujii Y, Naito H, Umetani K, Shimizu T, Okano T, Kobayashi E, Daimon T, Ueno T, Kuratani T, Toda K, Takakura N, Hatazawa J, Shirai M, Sawa Y. Cell-sheet therapy with omentopexy promotes arteriogenesis and improves coronary circulation physiology in failing heart. Mol Ther. 23(2) 374-86 (2015)
3. Kamata S, Miyagawa S, Fukushima S, Imanishi Y, Saito A, Maeda N, Shimomura I, Sawa Y. Targeted Delivery of Adipocytokines Into the Heart by Induced Adipocyte Cell-Sheet Transplantation Yields Immune Tolerance and Functional Recovery in Autoimmune-Associated Myocarditis in Rats. Circ J. 79(1) 169-79 (2014)
4. 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. 9(10) e111064 (2014)

5. Uchinaka A, Kawaguchi N, Mori S, Hamada Y, Miyagawa S, Saito A, Sawa Y, Matsuura N. Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 and -3 Improves Cardiac Function in an Ischemic Cardiomyopathy Model Rat. Tissue Eng Part A. 20(21-22) 3073-3084 (2014)

2. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし

薬事戦略支援に関する研究
研究分担者 早川堯夫 近畿大学薬学総合研究所

研究要旨

「関節軟骨病変に対する自己滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織移植法」の実用化を目指し、その道筋にある厚生労働省の定める先進医療を進め、将来的には企業への技術移転から治験へスムーズな移行をさせるために、臨床研究の実施と併行し、技術移転に必要な要素を把握するべく「滑膜幹細胞を原材料とする軟骨移植材（gMSC）」に関する薬事戦略相談の実施をふまえた必要な事項の抽出や掌握及び国内外の状況調査、それらに対する対応策を検討した。

A. 研究目的

滑膜由来間葉系幹細胞（MSC）を用いた再生医療のレギュラトリーサイエンスについて、国内外の情報を収集、解析をし、「関節軟骨病変に対する自己滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織移植法」の実用化のための薬事戦略支援の方法を検討する。

B. 研究方法

2012年8月にスタートした薬事戦略相談「滑膜幹細胞を原材料とする軟骨移植材（gMSC）」の事前相談、厚生労働省医薬食品局、厚生労働省医政局への相談をふまえ、当該年度に於いても引き続き、必要な事項の抽出や掌握及び国内外の状況調査、それらに対する対応策の検討と最終的な考察を行う。

また、2014年IABS理事会[国際生物製剤標準化連盟理事会]（ストラスブルグ・フランス）、2014年ISSCR[第12回国際幹細胞学会]（カナダ・バンクーバー）、Translational Regenerative Medicine Congress 2014(再生医療実用化推進会議)2014（ドイツ・ライプツヒ）、国際脂肪療法科学会議 2014（International Federation for Adipose Therapeutics and Science (IFATS) 2014）（オランダ・アムステルダム）、生体組織工学及び再生医療治療薬学会年会議 2014（Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society [Termis] Annual Conference - meeting 2014）（アメリカ合衆国ワシントンDC）に参加し、調査研究活動を実施する。それらの知見を加味し、研究分担者である早川堯夫が理事を務めるIABS（国際生物製剤標準化連盟）ミーティングを主催し、国内外の研究者とともに国際調和を目指した研究発表および議論を行う。

これらの研究から得られた成果を参考とし、再生医療に大きく貢献する幹細胞5指針案への充当、ならびに現時点までに体系化された指針案の英文

での情報発進をおこなうことで、本研究課題に肝要な戦略支援のための参考指針を取り纏める。

C. 研究結果

当該年度までに継続している薬事戦略相談の事前相談および厚生労働省医薬食品局、厚生労働省医政局との打ち合わせにより、より実用的な仕様、デザイン、設計に係る試案の実現性調査と、必要な試験・治験に関する指導・助言を受けるに至った。また、国内外の情報収集や交流を行い、これらを踏まえた対応策を検討した結果、本相談へのステップアップが決定された。

一方、薬事戦略相談の実施をふまえた必要な事項の抽出や掌握及び国内外の状況調査研究では、2014年IABS理事会[国際生物製剤標準化連盟理事会]（ストラスブルグ・フランス）、Translational Regenerative Medicine Congress 2014(再生医療実用化推進会議)2014（ドイツ・ライプツヒ）に出席し、ヒト幹細胞加工製品を含む先端医療医薬品等の品質・安全性確保に関する各国の最新の薬事規制の考え方についての意見交換と課題の抽出及び問題提起を行い、討議と意見交換を深める中で、本研究事業の薬事戦略支援を進めるに肝要な情報交換ならびに国際的ネットワークの構築に至った。続いて、2014年ISSCR[第12回国際幹細胞学会]（カナダ・バンクーバー）、国際脂肪療法科学会議 2014（International Federation for Adipose Therapeutics and Science (IFATS) 2014）（オランダ・アムステルダム）に出席し、ヒト幹細胞利用再生医療の研究開発動向の調査・研究及び製品の品質・安全性確保に関するわが国の指針の紹介と意見交換を行うことで、本研究事業の薬事戦略支援を進捗する上での有用な知見を蓄積した。同様に、生体組織工学及び再生医療治療薬学会年会議 2014（Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society [Termis] Annual Conference - meeting 2014）

(アメリカ合衆国ワシントン DC)に於いては、ヒト幹細胞の臨床応用に関する欧米における最新の研究開発動向についての調査研究を実施し、欧州の動向を参考にしつつ、最新の研究開発動向、規制状況及び患者団体等を含めて開発支援を推進するアプローチを参考にして、本研究に活用すべく方策を講ずるなどの結果を得た。

これらの成果を総合するとともに、当該年度が最終年度となる本研究課題の総括を含み、研究分担者である早川堯夫が理事を務める IABS(国際生物薬品標準化連盟)の東京ミーティングを主催し、国内外の幹細胞治療・基礎研究の専門家を含む、S産官学で活躍する第一線の再生医療規制科学関係者・研究者とともに、再生医療の国際調和を目指した研究発表および議論を行った。これは、本研究事業における薬事戦略支援に大きく貢献するものとなった。また、当研究課題を締めくくる当該年度において、これまでの研究成果から得られた知見や幹細胞を用いた再生医療に係る薬事戦略支援の指針案となる幹細胞 5 指針の内容の充実、ならびに、現時点で取り纏めに至っている同指針を英文化(論文発表の項 1~5)し、まとめるに至った。加えて、これらの成果は、当該年度の「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)、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)の政策提言として反映された。

D. 考察

「薬事戦略相談制度」は「確認申請制度」に代わり、平成 23 年 7 月 1 日に始まった。制度名は大幅に変化した。実施における検討内容と必要な作業はほぼ同じである。我々が別途草案し、平成 24 年 9 月に公表されたヒト幹細胞由来製品の品質及び安全性の確保に関する 5 つの薬事指針を含めて再生医療の実施において求められる基本要素(受け入れや規制)は、平成 25 年度中に成立した再生新法や改正薬事法でもほぼ同一であり、これは最新の国外での状況や受け止めとも同様であった。また、平成 26 年度の再生医療等の安全性の確保等に関する法律(関係法令等:再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行令(平成 26 年 8 月 8 日政令第 278 号)、再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則(厚生労働省令第 110 号)、再生医療の迅速かつ安全な研究開発及び提供並びに普及の促進に関する基本的な方針(平成 26 年 11 月 25 日閣議決定)など)や幹細胞 5 指針を踏まえた本研究の確認申請制度要項精査が肝要で

あると思われる。これにより、本研究の薬事戦略は効率的で洗練されたシステムにまで到達すると考察できる。

E. 結論

「薬事戦略相談制度」で見えてきた基本要素(受け入れや規制)を的確に押さえつつ、当該年度までに築いたネットワークを最大限に活用し、広く国内外での最新動向を把握し、世界と協調しつつ、より具体的な方策を乗じていくことこそが、先進医療へのスムーズな移行には重要であると結論づけられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takao Hayakawa, Takashi Aoi, Akihiro Umezawa, Keiya Ozawa, Yoji Sato, Yoshiki Sawa, Akifumi Matsuyama, Shinya Yamanaka, and Masayuki Yamato. 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) Takao Hayakawa, Takashi Aoi, Akihiro Umezawa, Keiya Ozawa, Yoji Sato, Yoshiki Sawa, Akifumi Matsuyama, Shinya Yamanaka, and Masayuki Yamato. 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) Takao Hayakawa, Takashi Aoi, Akihiro Umezawa, Keiya Ozawa, Yoji Sato, Yoshiki Sawa, Akifumi Matsuyama, Shinya Yamanaka, and Masayuki Yamato. 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) Takao Hayakawa, Takashi Aoi, Akihiro Umezawa, Keiya Ozawa, Yoji Sato, Yoshiki Sawa, Akifumi Matsuyama, Shinya Yamanaka, and Masayuki Yamato. 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) Takao Hayakawa, Takashi Aoi, Akihiro Umezawa, Keiya Ozawa, Yoji Sato, Yoshiki

- Sawa, Akifumi Matsuyama, Shinya Yamanaka, and Masayuki Yamato. 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 human mesenchymal stem cells under hypoxic conditions. *Stem Cells Dev.* 2014 Sep;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 TGF 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) Toshio Morikawa, Kiyofumi Ninomiya, Katsuya Imura, Takahiro Yamaguchi, Yoshinori Akagi, Masayuki Yoshikawa, Takao Hayakawa, Osamu Muraoka, Hepatoprotective triterpenes from traditional Tibetan medicine *Potentilla anserina*. *Phytochemistry*, **102**, 169—181 (2014).
 - 11) Toshio Morikawa, Yusuke Nakanishi, Kiyofumi Ninomiya, Hisashi Matsuda, Souichi Nakashima, Hisako Miki, Yu Miyashita, Masayuki Yoshikawa, Takao Hayakawa, Osamu Muraoka, Dimeric pyrrolidinoindoline-type alkaloids with melanogenesis inhibitory activity in flower buds of *Chimonanthus praecox*. *J. Nat. Med.*, **68**, 539—549 (2014).
2. 研究発表
- 1) 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.
 - 2) 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.
 - 3) 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.
 - 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効果. 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 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, 12th ISSCR at Vancouver, CANADA.
 - 6) 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, 12th ISSCR at Vancouver, CANADA.
 - 7) 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, 12th ISSCR at Vancouver, CANADA.
 - 8) 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, 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)を用いたドー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) 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)を用いたドー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.

- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) 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.
- 22) 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.
- 23) 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.
- 24) 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.
- 25) 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.
- 26) 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.
- 27) 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.
- 28) 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.
- 29) 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.
- 30) 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.
- 31) 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]**
- 32) 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.
- 33) 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.
- 34) 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.
- 35) Junki Uda, Mariko Moriyama, Hiroyuki Moriyama, Takao Hayakawa. BNIP3 PLAYS CRUCIAL ROLES IN THE DIFFERENTIATION AND MAINTENANCE OF EPIDERMAL KERATINOCYTES. [Oral presentation] The 36th annual meeting of the molecular biology society of Japan. Nov 25-27, Pacifico-Yokohama, Yokohama, Japan.
- 36) Junki Uda, Mariko Moriyama, Hiroyuki Moriyama, Takao Hayakawa. BNIP3 PLAYS CRUCIAL ROLES IN THE DIFFERENTIATION AND MAINTENANCE OF EPIDERMAL KERATINOCYTES. [Poster presentation] The 36th annual meeting of the molecular biology society of Japan. Nov 25-27, Pacifico-Yokohama, Yokohama, Japan.
- 37) 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 36th annual meeting of the molecular biology society of Japan. Nov 25-27, Pacifico-Yokohama, Yokohama, Japan.
- 38) 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 36th annual meeting of the molecular biology society of Japan. Nov 25-27, Pacifico-Yokohama, Yokohama, Japan.
- 39) Riho Ishihama, Tadashi Michiyama, Hiroyuki Moriyama, Mariko Moriyama, Takao Hayakawa, Kiyofumi Ninomiya, Osamu Muraoka, Saowanee Chaipech^{1,2} 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 36th annual meeting of the molecular biology society of Japan. Nov 25-27, Pacifico-Yokohama, Yokohama, Japan.
- 40) 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 36th 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. [Oral presentation] The 39th annual meeting of the Japanese society for Investigative Dermatology. Dec 12-14, Expopark-Hankyu Osaka, Japan.
- 42) Mariko Moriyama. 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.
- 43) 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.
- 44) 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- α release in RBL-2H3 cells. The 27th International Conference on Polyphenols (ICP2014), (Nagoya, Japan), 2014.9.
- 45) Tadashi Michiyama, Hiroyuki Moriyama, Mariko 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.

- 46) 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- α -induced cell damage. The 8th JSP-CCTCM-KSP Joint Symposium on Pharmacognosy, (Fukuoka, Japan), 2014.9.
- 47) 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.
- 48) 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.
- 49) 2015 IABS meeting [International Regulatory Endeavor towards Sound Development of Human Cell Therapy Products], Specifications. February 18-19th, 2015. Hitotsubashi Hall, Tokyo, Japan.

I. 知的財産権の出願・登録状況

- 1) 記載事項なし

II. 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);
- 3) ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針(平成25年厚生労働省告示第317号)
- 4) 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(平成24年9月7日薬食発0907第2号)
- 5) 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(平成24年9月7日薬食発0907第3号)
- 6) 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(平成24年9月7日薬食発0907第4号)
- 7) 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(平成24年9月7日薬食発0907第5号)

- 8) 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(平成24年9月7日薬食発0907第6号)(URL <http://www.nihs.go.jp/cgtp/cgtp/sec2/sispsc/html/regulation.html>)
- 9) 厚生科学審議会ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する検討の見直しに関する専門委員会での提言
- 10) 厚生労働省医薬食品局「薬事法改正における再生医療製品の位置づけに関する意見交換会」での提言

厚生労働科学研究費補助金（再生医療実用化研究事業）
（分担）研究報告書

産業化支援に関する研究

研究分担者 辻 紘一郎 株式会社ツーセル 代表取締役社長

研究要旨

「関節軟骨病変に対する自己滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織移植法」を、実用化の道筋にある厚生労働省の定める先進医療へスムーズな移行をさせるために、「滑膜幹細胞を原材料とする軟骨移植材（gMSC）」の薬事戦略相談を継続し、先進医療の申請準備をした。

A. 研究目的

滑膜由来間葉系幹細胞（MSC）を用いた再生医療のレギュラトリーサイエンスについて、国内外の情報を収集、解析し、「関節軟骨病変に対する自己滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織移植法」の先進医療への道筋を描き、実用化を目指す。

B. 研究方法

2014年度は5月、10月、1月に「滑膜幹細胞を原材料とする軟骨移植材（gMSC）」の薬事戦略相談を実施。また、国際学会「World Stem Cell Summit 2014」（米国・サンアントニオ、12月）で再生医療の非臨床・臨床研究について情報収集を行った。

C. 研究結果

大阪大学未来医療センターCPCにおいて、臨床試験に供する検体の製造場所として、模擬的な治験薬GMP査察を1月に実施し、PMDAによる指導・助言を受け、情報収集を行った。その結果、移植体の製造においては、高いレベルのペリフィケーションが必要となることを確認した。ペリフィケーションとは、検査や、特定の要求事項が満たされるということ客観的証拠で確認をすることである。欧州・北米ではこれに対応したシステム構築が進んでいる。国内は、品質は良質であるにもかかわらず、ペリフィケーションの不足により製造に供する材料として選択できない事例があり、諸外国に比べて立ち遅れていると考える。

D. 考察

細胞は培地や材料の影響を受けてその性質が変わることから、製造材料が重要視されたと考える。材料において、一貫性のある優れた品質のものを選択し、品質に関する明確な文書を収集し、さらにそ

のことを文書化することが、治療の品質を保証するという観点で重要であると考え。品質基準に個体差がある血清成分はこの対応が難しいと考える。

E. 結論

先進医療として「関節軟骨病変に対する自己滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織移植法」を実施し、普及をめざすにあたっては、治療データの分析等を行うことと並行して、ウシ血清を用いた製造方法を、一貫性のある品質であり、そのことが明確な文書で証明できる無血清培地を用いた製造方法に切り替えることが課題となる。また、培地や洗浄液、細胞剥離剤、細胞保存液等を精査し、ペリフィケーションの観点から選択することも課題となる。

従って、本研究で実施した「関節軟骨病変に対する自己滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織移植法」の臨床研究をブラッシュアップさせて承認を得ることが、先進医療での実施の近道であり、最適な筋道であると考え。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 研究発表

- 1) 2014/3/4; 無血清培地 STK1 及び STK2 を用いて増殖したイヌ滑膜由来間葉系幹細胞の特徴と他家移植による軟骨修復; 第 13 回再生医療学会総会; 前田悟, 森川寛, 長谷川森一, 邵金昌, 大森亜樹, 北山唯, 高尾昌人, 三木慎也, 印南健, 松下隆, 辻紘一郎
- 2) 2014/3/5; 軟骨組織再生治療材 gMSC (guaranteed MSC) の保存条件の検討; 第 13 回再生医療学会総会; 岩本佳央梨, 邵金昌, 長谷川森一, 鈴木美紀, 松本昌也, 前田悟, 桂由紀, 北山唯, 谷川俊輔, 加藤幸夫, 辻紘一郎

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（再生医療実用化研究事業）
（分担）研究報告書

外科的移植手技の開発・改良に関する研究

研究分担者 堀部 秀二 大阪府立大学 総合リハビリテーション 教授

研究要旨

自己滑膜間葉系幹細胞を用いた軟骨再生治療の低侵襲の移植手技の確立のための調査、研究を行った

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

（分担研究報告書の場合は、省略）

A．研究目的

自己滑膜間葉系幹細胞由来人工組織（TEC）を用いた軟骨再生治療の低侵襲手術手技確立のための調査・研究を行なうことである。

B．研究方法

TECを用いた軟骨再生治療の低侵襲手術手技確立のため、新しい外科手術の創出と共に、国内外の現状把握並びに情報交換を行った。

（倫理面への配慮）

ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に留意、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」を遵守

C．研究結果

TECを用いた軟骨再生治療の低侵襲手術手技方法を完成し、今後それを実践していく。

D．考察

TECを用いた軟骨再生治療の臨床応用の場で、出てくる可能性のある問題に十分留意し、情報収集する必要がある。

E．結論

今後、TECを用いた軟骨再生治療の臨床応用を、実践していく。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1. 論文発表

AP-SMART 1:42-46, January 2014

Bone Joint Res. 3:241-5, 2014

J Orthop Sci. 19:925-32, 2014

J Orthop Traumatol. Jun 4, 2014

KSSSTA, Jul 1, 2014

2. 学会発表

APKASS meeting (2014.4, Nara)

ESSKA Congress (2014.5, Amsterdam)

JOA 2014 (2014.5, 神戸)

JOSKAS2014 (2014.7, 広島)

ASPI Congress (2014.8, Tokyo)

H．知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍
該当なし

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Shimomura K, Moriguchi Y, Murawski CD, Yoshikawa H, Nakamura N.	Osteochondral tissue engineering with biphasic scaffold: Current strategies and techniques.	Tissue Eng Part B	20	2291-304	2014
Ando W, Kucher JJ, Kurawet z R, Sen A, Nakamura N, Frastromal cell/mesenchymal progenitor cell phenotypes in a porcine model: a cell source with enhanced commitment to the chondrogenic lineage.	Clonal analysis of synovial fluid stem cells to characterize and identify stable mesenchymal stromal cell/mesenchymal progenitor cell phenotypes in a porcine model: a cell source with enhanced commitment to the chondrogenic lineage.	Cytotherapy	16	776-88	2014
Amano H, Iwahashi T, Suzuki T, Mae T, Nakamura N, Sugamoto K, Shino K, Yoshikawa H, Nakata K	Analysis of displacement and deformation of the medial meniscus with a horizontal tear using a three-dimensional computer model.	Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.	23	1153-60	2014
Sakai T, Koyanagi M, Nakae N, Kimura Y, Sanada Y, Nakamura N, Nakata K.	Evaluation of a new quadriceps strengthening exercise for the prevention of secondary cartilage injury in patients with ACL insufficiency: comparison of tibial movement in prone and sitting positions during the exercise.	Br J Sports Med.	48	656	2014

Shimomura K., Moriguchi, Y., Ando, W, Nansai, R., Fujie, H., Hart, D.A., Gobbi, A., Kita, K., Horibe, S, Shino, K., Yoshikawa, H., Nakamura, N.	Osteochondral Repair Using a Scaffold-Free Tissue-Engineered Construct Derived from Synovial Mesenchymal Stem Cells and a Hydroxyapatite-Based Artificial Bone.	Tissue Eng Part A.	21	2291-304	2014
Nakamura N., Hui J., Koizumi K., Yasui Y., Nishii T., Lad D., Karnatzikos G, Gobbi A.	Stem Cell Therapy in Cartilage Repair- Culture-free and Cell Culture-based Methods –	Oper Tech Orthop.	24	54-60	2014
Kita K, Tanaka Y, Toritsuka Y, Yonetani Y, Kanamoto T, Ando H, Nakamura N, Horibe S.	Patellofemoral chondral status after medial patellofemoral ligament reconstruction using second-look arthroscopy in patients with recurrent patellar dislocation.	J Orthop Sci.	19	925-32	2014
Shimomura K, Kanamoto T, Kita K, Akamine Y, Nakamura N, Mae T, Yoshikawa H, Nakamura K.	Cyclic compressive loading on 3D tissue of human synovial fibroblasts upregulates prostaglandin E2 via COX-2 production without IL-1 β and TNF- α	Bone Joint Res.	3	280-8	2014
Gobbi A, Chaurasia S, Kamatzikos G, Nakamura N.	Matrix-induced Autologous Chondrocyte Implantation versus Multipotent Stem Cells for the Treatment of Large Patellofemoral Chondral Lesions: A Non-randomized Prospective Trial.	Cartilage	6	82-97	2014
中村亮介, 望月翔太, 中村憲正, 藤江裕道.	間葉系幹細胞由来組織再生材料と人工骨補填材による軟骨修復	臨床バイオメカニクス	35	381-385	2014
池谷基志, 大家溪, 鈴木大輔, 小倉孝之, 小山洋一, 杉田憲彦, 中村憲正, 藤江裕道	組織再生材料(TEC)/コラーゲン複合体の引張特性	臨床バイオメカニクス	35	401-405	2014
谷 優樹, 大家溪, 杉田憲彦, 中村憲正, 藤江裕道	ナノ周期構造上で作製した幹細胞自己生成組織(scSAT)の引張特性	臨床バイオメカニクス	35	407-411	2014

Kaneshiro, S., Ebina, K., Shi, K., Higuchi, C., Hirao, M., Okamoto, M., Koizumi, K., Morimoto, T., <u>Yoshikawa, H.</u> , Hashimoto, J	IL-6 negatively regulates osteoblast differentiation through the SHP2/MEK2 and SHP2/Akt2 pathways in vitro.	J Bone Miner Metab.	32	378-392	2014
Minegishi, Y., Sakai, Y., Yahara, Y., Akiyama, H., <u>Yoshikawa, H.</u> , Hosokawa, K., Tsumaki, N.	Cyp26b1 within the growth plate regulates bone growth in juvenile mice.	Biochem Biophys Res Commun	454	12-18	2014
Okamoto, M., Tanaka, H., Okada, K., Kuroda, Y., Nishimoto, S., Murase, T., <u>Yoshikawa, H.</u>	Methylcobalamin promotes proliferation and migration and inhibits apoptosis of C2C12 cells via the Erk1/2 signaling pathway.	Biochem Biophys Res Commun	433	871-875	2014
Hirose, T. et al.	Presence of Neutrophil extracellular traps and Citrullinated histone H3 in the Bloodstream of critically ill patients.	PLoS One	9(11)	e111755	2014
Hirose, T. et al.	Effectiveness of a simplified cardiopulmonary resuscitation training program for the non-medical staff of a university hospital	Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine	22	31.	2014
Yamamoto, K. and Murakami, H.	Model based on skew normal distribution for square contingency tables with ordinal categories	Computational Statistics and Data Analysis	78	135-140	2014
Higuchi T, Miyagawa S, Pearson JT, Fukushima S, Saito A, Tsuchimochi H, Sonobe T, Fujii Y, Yagi N, Astolfo A, Shirai M, Sawa Y Sawa Y	Functional and Electrical Integration of Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes in a Myocardial Infarction Rat Heart.	Cell Transplantation.			2015

<p>Kainuma S, Miyagawa S, Fukushima S, Pearson J, Chen Ys C, Saito A, Harada A, Shiozaki M, Iseoka H, Watabe T, Watabe H, Horitsugi G, Ishibashi M, Ikeda H, Tsuchimochi H, Sonobe T, Fujii Y, Naito H, Umetani K, Shimizu T, Okano T, Kobayashi E, Daimon T, Ueno T, Kuratani T, Toda K, Takakura N, Hatazawa J, Shirai M, Sawa Y.</p>	<p>BNIP3 Plays Crucial Roles in the Differentiation and Maintenance of Epidermal Keratinocytes</p>	<p>Mol Ther.</p>	<p>23(2)</p>	<p>374-86</p>	<p>2014</p>
<p>Kamata S, Miyagawa S, Fukushima S, Imanishi Y, Saito A, Maeda N, Shimomura I, Sawa Y.</p>	<p>Targeted Delivery of Adipocytokines Into the Heart by Induced Adipocyte Cell-Sheet Transplantation Yields Immune Tolerance and Functional Recovery in Autoimmune-Associated Myocarditis in Rats.</p>	<p>Circ J.</p>	<p>79(1)</p>	<p>169-79</p>	<p>2014</p>
<p>Kawamura T, Miyagawa S, Fukushima S, Yoshida A, Kasahiyama N, Kawamura A, Ito E, Saito A, Maeda A, Eguchi H, Toda K, Lee J K, Miyagawa S, Sawa Y.</p>	<p>N-Glycans: Phenotypic Homology and Structural Differences between Myocardial Cells and Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes.</p>	<p>PLoS One.</p>	<p>9(10)</p>	<p>e1111064</p>	<p>2014</p>

Uchinaka A, Kawaguchi N, Mori S, Hamada Y, Miyagawa S, Saito A, Sawaya Y, Matsuura N. Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 and -3 Improves Cardiac Function in an Ischemic Cardiomyopathy Model Rat.	Tissue Eng Part A.	2014	3073-3084	2014
Takao Hayakawa, Takashi Aoi, Akihiro Umezawa, Keiya Ozawa, Yoji Sato, Yoshiki Sawa, Akifumi Matsuyama, Shinya Yamana, and Masayuki Yamato.	Study on Ensuring the Quality and Safety of Pharmaceuticals and Medical Devices Derived from the Processing of Autologous Human Somatic Stem Cells.	Regenerative Therapy	in press	2015
Takao Hayakawa, Takashi Aoi, Akihiro Umezawa, Keiya Ozawa, Yoji Sato, Yoshiki Sawa, Akifumi Matsuyama, Shinya Yamana, and Masayuki Yamato	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	2015
Takao Hayakawa, Takashi Aoi, Akihiro Umezawa, Keiya Ozawa, Yoji Sato, Yoshiki Sawa, Akifumi Matsuyama, Shinya Yamana, and Masayuki Yamato.	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	2015

Takao Hayakawa, Takashi Aoi, Akihiro Umezawa, Keiya Ozawa, Yoji Sato, Yoshiki Sawa, Akifumi Matsuyama, Shinya Yamana, and Masayuki Yamamoto.	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	2015
Takao Hayakawa, Takashi Aoi, Akihiro Umezawa, Keiya Ozawa, Yoji Sato, Yoshiki Sawa, Akifumi Matsuyama, Shinya Yamana, and Masayuki Yamamoto.	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	2015
Moriyama H, Moriyama M, Ishihara 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.	23(18)	2211-24	2014
Moriyama M, Moriyama H, Ueda J, Matsuyama A, Osawa M, Hayakawa T.	BNIP3 plays crucial roles in the differentiation and maintenance of epidermal keratinocytes.	J Invest Dermatol.	134(6):	1627-35.	2014
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	141(1):	91-100	2014

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.	30(4)	483-8	2014
Toshio Morikawa, Kiyofumi Ninomiya, Katsuya Imura, Takahiro Yamaguchi, Yoshinori Akagi, Masayuki Yoshikawa, Takao Hayakawa, Osamu Muraoka,	Hepatoprotective triterpenes from traditional Tibetan medicine <i>Potentilla anserina</i> .	<i>Phytochemistry</i>	102	169—181	2014
Toshio Morikawa, Yusuke Nakanishi, Kiyofumi Ninomiya, Hisashi Matsuda, Souichi Nakashima, Hisako Miki, Yu Miyashita, Masayuki Yoshikawa, Takao Hayakawa, Osamu Muraoka	Dimeric pyrrolidinoindoline-type alkaloids with melanogenesis inhibitory activity in flower buds of <i>Chimonanthus praecox</i> .	<i>J. Nat. Med.</i>	68	539—549	2013
Takashi Kanamoto • Yoshinari Tanaka • Yasukazu Yonetani • Keisuke Kita • Hiroshi Amano • Masashi Kusano • Shinji Hirabayashi • Shuji Horibe	Anterior knee symptoms after double-bundle ACL reconstruction with hamstring tendon autografts: an ultrasonographic and power Doppler investigation	Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc			2014

Takashi Kanamoto • Yoshinari Tanaka • Yasukazu Yonetani • Keisuke Kita • Hiroshi Amano • Masashi Kusano • Mie Fukamatsu • Shinji Hirabayashi • Shuji Horibe	Patellar mobility can be reproducibly measured using ultrasound	J Orthopaed Traumatol	16	55-8	2014
Keisuke Kita • Yoshinari Tanaka • Yukiyoshi Toritsuka • Yasukazu Yonetani • Takashi Kanamoto • Hiroshi Amano • Norimasa Nakamura • Shuji Horibe	Patellofemoral chondral status after medial patellofemoral ligament reconstruction using second-look arthroscopy in patients with recurrent patellar dislocation	J Orthop Sci	19(6)	925-932	2014
T. Kanamoto, Y. Shiozaki, Y. Tanaka, Y. Yonetani, S. Horibe	The use of MRI in pre-operative evaluation of anterior talofibular ligament in chronic ankle instability	Bone Joint Res. E	3(8)	241-5	2014