

(別紙1)

## 総括研究報告書

課題番号：29-1

課題名：成育疾患に対する再生医療に関する研究

主任研究者 (所属施設) 国立成育医療研究センター  
(所属・職名 氏名) 再生医療センター長 梅澤明弘

(研究成果の要約) 本研究では「A: 気管孔開存に対するヒト ES 細胞を原料とするパッチグラフト」、「B: 肝不全に対するヒト ES 細胞由来再生医療等製品」の有効性・安全性に関する検討を医師主導治験により実施する。そのための治験薬 GMP 体制の構築、製造法の頑健性および暫定的品質規格の妥当性の確認を行い、治験に向けた製造体制を最終的に整える。また、治験実施計画書(案)を作成し、薬事戦略相談を活用して治験実施計画を最終化し、GCP 体制の構築、治験計画届の提出、治験を実施する。治験実施中及び治験後は、承認申請に向けた報告書及びコモン・テクニカル・ドキュメントの整備を実施し、早期の薬事承認を目指す。

### 1. 研究目的

本研究では「A: 気管孔開存に対するヒト ES 細胞を原料とするパッチグラフト」、「B: 肝不全に対するヒト ES 細胞由来再生医療等製品」の有効性・安全性に関する検討を医師主導治験により実施する。そのための治験薬 GMP 体制の構築、製造法の頑健性および暫定的品質規格の妥当性の確認を行い、治験に向けた製造体制を最終的に整える。また、治験実施計画書(案)を作成し、薬事戦略相談を活用して治験実施計画を最終化し、GCP 体制の構築、治験計画届の提出、治験を実施する。治験実施中及び治験後は、承認申請に向けた報告書及びコモン・テクニカル・ドキュメントの整備を実施し、早期の薬事承認を目指す。

### 2. 研究組織

研究者	所属施設
梅澤 明弘	国立成育医療研究センター
金子 剛	〃
守本 倫子	〃
山谷 明正	〃
阿久津 英憲	〃
藤野明浩	〃

武田 伸一 国立精神・神経医療研究センター  
矢澤 隆志 旭川医科大学  
豊田 雅士 東京都健康長寿医療センター

### 3. 研究成果

#### A: ヒト ES 細胞を原料とするパッチグラフト

本年度は製造工程における閉鎖系ユニットによる自動化についての検討を行った。大量培養が可能な分化細胞を安定的に供給することが可能となる。また、昨年度に引き続きマイクロミニブタを利用した実験系の構築を継続した。新生児未熟児医療の進歩にとともない、多くの重篤な合併症のある生命が救われる一方で、救命のために行われた気管内挿管が、そのまま抜管困難となる例も増えてきている。具体的には長期気管挿管のため声門下狭窄や気管狭窄が起こり、抜管困難な状態となる場合も少なくな。また、長期管理された気管切開孔を塞ぐと気管狭窄となり、気管切開孔が閉じない例も多い。このような症例に再生気管パッチグラフトを使用して気道狭窄部の内腔を拡げ、気管切開孔を塞ぐことにより生命の危険を防ぐとともに、患児の生活の質(QOL)を著しく改善する可能性が高く、特に小児医療ではそのニーズは高い。

## B: ヒト ES 細胞由来肝細胞製剤

本製剤においても安定供給が可能な製造工程に関する検討を実施した。昨年度に引き続き ES 細胞由来の肝細胞製剤に関する新たな製造法の開発を継続した。小児肝不全の患者に対しては、肝臓移植手術が有効な根治療法であるが、患者の体重が小さい場合（5kg 以下）や、ドナーの問題（ドナー適応者不在等）等により肝臓移植手術が困難な場合がある。このような患者では内服療法等の保存的療法が行われるが、全身状態管理の問題が指摘されている。再生医療等製品を用いることで、ロット管理された、均一で安定した製品を供給することが可能となり、ドナー不足の解消につながる。さらに、本研究により、広範な肝臓疾患に対する再生医療等製品の開発につながることを期待される。

「A: 気管孔開存に対するヒト ES 細胞を原料とするパッチグラフト」、「B: 肝不全に対するヒト ES 細胞由来再生医療等製品」の開発は、従来までに治療法のない患者に対する新たなアプローチとなる。そのための治験薬 GMP 体制の構築、製造法の頑健性および暫定的品質規格の妥当性の確認を行い、治験に向けた製造体制も構築に向けた取り組みは重要であり、成育疾患の克服に向けた大きな一歩となる。

### 4. 研究内容の倫理面への配慮

#### ヒト細胞を用いることに対する倫理的配慮

本研究では、ヒト由来細胞および実験動物を用いた研究が予定されている。機関の外部委員を含めた倫理審査委員会において生命倫理、安全管理を厳重に審査する。倫理委員会の承認かつ実施施設の長の許可を得

て、全ての研究を遂行する。国立成育医療センター研究所においては、ヒト間葉系細胞の培養に関し、研究面において既に倫理審査を受け、承認を受けている（国立成育医療研究センター受付番号 49、平成 15 年 10 月承認、受付番号 55、平成 16 年 11 月追加承認、受付番号 146、平成 17 年 4 月承認、受付番号 156、平成 17 年 7 月承認、受付番号 197、平成 18 年 6 月承認、受付番号 201、237、238、平成 19 年 6 月承認）。また、それぞれの組織については倫理的な手続きおよび考え方が年次毎に異なると予想され、「ヒト幹細胞等を用いる臨床研究に関する指針」に従い、最新の社会的な影響を十分に考慮する。なお、研究協力者に倫理専門家を加え、本研究遂行にあたって新たな倫理的問題が生じないように、常にモニタリングを行い、必要に応じて意見交換を行う予定である。

#### ES 細胞に関する倫理

国立成育医療研究センターでは「ヒト ES 細胞の樹立及び使用に関する指針」に基づきヒト ES 細胞に関する医学研究が適性に行われるよう、ヒト ES 細胞研究倫理審査委員会が組織されている。ヒト ES 細胞研究に関する各種規程（「ヒト ES 細胞研究倫理審査委員会規程」「ヒト ES 細胞樹立に関する規程」「ヒト ES 細胞分配に関する規程」「ヒト ES 細胞使用に関する規程」）も整備され、機関全体として生命倫理及び医の倫理に基づき適切に行う（国立成育医療センターヒト ES 細胞研究倫理審査委員会：

<http://www.ncchd.go.jp/essaibou/es.htm>）。

申請者らは、当該センターが定期的（年 2 回以上）に開催している生命倫理に関する講演を受講し、適切な生命倫理観を身につけ常に配慮し研究を実施する。

国立成育医療センター研究所（機関内番号 ES 倫 2）、文部科学大臣確認番号:18 諸文

科振第 832 号

### 実験動物を用いることに対する倫理的配慮

実験動物を用いる研究については、国立成育医療研究センター動物実験指針に準拠して研究を実施する（承認番号 2003-002, 2005-003）。特に、動物愛護と動物福祉の観

点から実験動物使用は、目的に合致した最小限にとどめる。またその際、麻酔等手段により苦痛を与えない等の倫理的配慮をおこなう。実験者は、管理者と相互協力のもと適切な環境のもと飼育管理を行う。