

11. 再生医療センター 生殖医療研究部・細胞医療研究部

センター長： 梅澤 明弘

【ミッション・目標】

当研究部では、受精からヒトとして成長する過程で生じる疾患の成立機序の解明とその予防、診断・治療法の開発をめざした研究を行っている。卵、精子、ES細胞・iPS細胞含む各種幹細胞を主な研究対象としており、さらに、生殖腺、胎盤、心臓、神経系、骨、軟骨、脂肪組織を研究対象に加え、幹細胞の機能を調節する分子機構の解明と臨床応用をめざした一連の研究を展開している。これらの基盤的研究をさらに臨床研究に進展させることにより、生殖医療ならびに再生医療に貢献することが当研究部の使命である。

1. 「いのちの萌芽(受精)」のエビデンスに基づいた考え方の提示

受精の膜融合過程は、精子の卵細胞膜への接着、融合、多精拒否からなる一連の現象である。本研究ではその分子メカニズムの解明に挑戦するため、膜融合過程に関わる因子群を明らかにし、その挙動を可視化することにより、受精における膜融合が、時間的・空間的にどのように形成されるのかを解析してきた。この研究から、不妊治療への道が開かれるとともに、受精以外の膜融合にも新しい概念を提案することができると考えている。

2. ヒト胚性幹細胞の樹立

国立成育医療研究センターでは、ヒトES細胞に関する医学研究が、生命倫理及び医の倫理に基づき、また「ヒトES細胞の樹立に関する指針」(平成31年4月1日厚生労働省・文部科学省告示第4号、令和4年3月31日一部改正)と「ヒトES細胞の使用に関する指針」(平成31年4月1日文部科学省告示第68号、令和4年3月31日一部改正)に基づき、適正に行なわれるよう、ヒトES細胞研究倫理審査委員会(以下「倫理審査委員会」)を設置し、ヒトES細胞樹立研究、使用研究及び細胞の分配に関してそれぞれ規定を定めている。現在、小児難治疾患克服に向けて、ヒトES細胞を用いた研究を進めている。今後も国の指針を遵守し我々の研究がヒト生命の萌芽の滅失の上に成り立っていることを常に認識し厳粛にヒトES細胞研究を行っている。

3. 再生医療・細胞治療

ヒト組織幹細胞を生体外で培養し、増殖させることに成功しており、幹細胞の分離・同定を行っている。細胞の生体外における培養技術とそれによる細胞数の確保とそれに続く分離技術は、再現性の高い生物実験系に基づいた細胞の基盤解明によってのみ可能となるものである。

4. 成育バイオリソースの構築

国立成育医療研究センターでは、病院内の整形外科、産婦人科、眼科、形成外科と研究所の連携により、骨髄、臍帯血、胎盤、子宮内膜を細胞供給源として研究を遂行している。臨床研究を前提としたad hoc委員会を設立し、臨床試験研究への具体的なロードマップの作製、医療に提供できる新たなヒト細胞の分離・培養法の開発を行っている。

【研究プロジェクト】

1. 受精の膜融合を制御する分子メカニズムの解明と不妊治療への応用
2. 卵の老化と胚発生メカニズムの解明→生殖の営みへの理解
3. ES細胞に関わる技術の確立と機能解析
4. ヒト幹細胞を用いた再生医療の前臨床研究
5. 成育疾患(特に先天性代謝異常症)に対する幹細胞治療
6. 成育バイオリソースーヒト臍帯血・子宮内膜・月経血・胎盤・軟骨・骨髄・眼球由来幹細胞ーの単

離技術の開発、多分化能の同定

7. 安全で高品質な細胞提供技術の開発
8. ES 加工医薬品開発に向けた取り組み

【研究体制】

部 長：梅澤明弘（細胞医療研究部/再生医療センター長兼任）
 室 長：宮戸健二（生殖細胞機能研究室）
 部 長：阿久津英憲（生殖医療研究部長、幹細胞・生殖学研究室室長兼任）
 専門職：da Silva Lopes Tiago Jose、渡部聡朗
 上級研究員：菅原亨
 研究員：伊藤愛主、岡田潔、宮本義孝、田村健一、大山賢二、赤平莉奈、原まり子、齋藤佳代子、
 栗山幹浩、田代明弓、康宇鎮、町田正和
 研究補助員：油谷理恵、井上麻由、一ノ瀬実、川崎友之、宮島星子、沈春参
 研究補助者：遠藤太賀彦、鈴木絵李加、中沢泉、吉田洋子、儀間愛子、
 荒川美和、亀田裕子、前田紗由美、
 事務補助員：川上妙子
 共同研究員：天ヶ瀬凜、石田誠一、絵野沢伸、大倉隆司、大山彰裕、神崎誠一、許懷哲、小堀千絵、
 古村眞、斉藤貴子、佐島頼子、高尾亜佑美、高木亮、高橋有希子、高橋正貴、嶽北和宏、
 田中尚、土屋風渡、豊田雅士、Dollet Constance Lisa Marie、中澤温子、中村栄作、那須道世、
 野中秀紀、野呂知加子、長谷川瑛洋、瀧本康史、前田真法、増田彰、松岡知奈、三浦巧、
 三浦望、守永健一、八木田万里、山内淳司、山田満稔、横溝陵、河野菜摘子、中村彰宏、
 馬場忠、原田裕一郎、磯野渉、井上允、佐々木健吾、竹内誠亮、田中裕一、塚本雅也、
 鶴田覚、中西梨奈、萩原悠介、平岩幹、福田篤、三森浩太郎、森田和樹、矢野栞、
 吉井祥子、吉村滋弘
 大学院院生：秋山彩瑛子、荒井智貴、伊藤怜、岸上遥映、眞田龍ノ助、柴田真侑、陳俊龍、藤田美都、
 細谷聡史、森舞、柳川隼也、吉原咲恵、片野太貴、加藤美里、
 安次嶺百音、高嶋風紗、金子和香那、川元勇樹、河野裕子、疋七菜、
 大学卒研究生：大塚卓人、尾崎大地、河住隼門、倉持颯、佐藤楓果、高橋弘人、松浦未波、堀池咲重
 インターン学生：羽山美澄、福永万穂、水野将慶、藤本啓

【共同研究体制】

1. 国立成育医療研究センター 臓器移植センター（ミニ腸、肝細胞、疾患 iPS 細胞研究）
2. 国立成育医療研究センター 周産期診療部（臍帯血・胎盤・子宮内膜に関する研究）
3. 国立成育医療研究センター IBD センター（ミニ腸を活用した難治性腸疾患研究）
4. 国立成育医療研究センター 整形外科（多指症に由来する細胞の樹立に関する研究）
5. 国立成育医療研究センター 研究所 周産期病態研究部（全ゲノムシーケンス解析とバイオインフォマティクス研究）
6. 国立成育医療研究センター 研究所 免疫・アレルギー研究部（DNA マイクロアレイ解析とバイオインフォマティクス研究）
7. 国立成育医療研究センター 研究所 小児血液・腫瘍研究部（幹細胞に対するモノクローナル抗体樹立・解析）
8. 国立成育医療研究センター 研究所 母児感染研究室（母児感染ウイルス感染モデルの研究）
9. 国立がん研究センター研究所（幹細胞の寿命延長に関する研究）
10. 国立精神・神経医療研究センター（骨格筋に関する情報提供）
11. 国立循環器病センター（心筋分化に関わる液性因子の同定）

12. 東京都健康長寿医療センター（糖鎖レクチンアレイを用いた細胞規格設定の研究）
13. Harvard University, Harvard Stem Cell Institute（ES細胞の樹立に関わる技術）
14. 慶應義塾大学 医学部 産婦人科学教室（卵子の老化に関わる因子の同定・エクソソームによる子宮機能の制御・子宮内共生細菌に関する研究）
15. 慶應義塾大学 医学部 形成外科学教室（ヒト幹細胞と皮膚毛髪にかかる前臨床研究）
16. 慶應義塾大学 医学部 呼吸循環器内科学教室（ヒト幹細胞の心筋組織への分化と細胞移植法）
17. 東京工業大学 工学部（抗がん作用を有するペプチドの有用性評価）
18. 京都大学 医生物学研究所（ヒトES細胞樹立研究と再生医療への応用研究）
19. 大阪大学 微生物病研究所（膜融合の分子メカニズムに関する研究）
20. 千葉大学 医学部（受精における生殖細胞の形態学的研究）
21. 東京大学大学院 工学研究科（生分解性ポリマーの提供）
22. 東京大学医学部附属病院（ヒトES細胞由来軟骨による気道再建の技術開発）
23. 宮崎大学 農学部（エピゲノム解析を用いたヒト細胞の規格化に関する研究）
24. 琉球大学 形成外科講座（脂肪組織由来幹細胞の品質評価に関する研究）
25. 京都府立医科大学（ヒト幹細胞の心筋組織への分化と細胞移植法）
26. 東京医科大学 病理学教室（細胞培養法における液性因子の有効性に関する研究）
27. 東京女子医科大学 産婦人科学教室（臍帯血・胎盤由来細胞を用いた骨格筋分化）
28. 弘前大学 消化器外科学講座（ミニ腸応用した消化器難治性疾患研究）
29. 福島医科大学 産科婦人科学教室（脳性麻痺の試験管モデル研究）
30. 福島医科大学 小児外科（ミニ腸を活用した成育期小腸疾患研究）
31. 東海大学医学部創薬・病態解析研究部門（ヒト多能性幹細胞による性差・多様性研究）
32. 東京女子医科大学先端生命医科学研究所（食道狭窄に対する拡張術後再狭窄を対象とした口腔粘膜及びES細胞に由来する上皮細胞製品の開発）
33. 早稲田大学生命医科学科（吸水性材料とマイクロファイバーの二層培養基材を基盤とした細胞からの子宮内膜組織の作製に関する研究）
34. 東京慈恵会医科大学産婦人科学講座（卵巣明細胞癌の体細胞系列遺伝子異常を病理スライドから予測する分類器の作成）
35. 日本医科大学（ウイルスベクターを用いた遺伝子治療に関する研究）
36. 国立研究開発法人産業技術総合研究所（cGMPに準拠した細胞培養法に関する研究）
37. 大日本印刷株式会社（ミニ腸による創薬基盤開発）
38. 富士フイルム株式会社（リコンビナントペプチドを用いた細胞培養の効率化に関する研究）
39. 中外製薬（株）（先天代謝異常に対する幹細胞治療法に対する前臨床研究）
40. ニプロ株式会社（間葉系幹細胞等の同種細胞ソースについての研究）
41. 積水化学工業株式会社（新規化学合成足場材の多能性幹細胞増殖および細胞状態評価）
42. 太陽日酸株式会社（幹細胞凍結保存システムに関する研究）
43. 株式会社ファンケル（多能性幹細胞由来ヒト腸オルガノイドを用いた食品成分の機能性評価）
44. ロート製薬株式会社（ヒトES細胞バンクの保管維持に関する研究開発）
45. 株式会社グライコテクニカ（医療用幹細胞品質管理の効率化を目指した実証研究）
46. 株式会社カネカ（多能性幹細胞および多能性幹細胞由来肝前駆細胞の浮遊培養の検討）
47. アステラス製薬株式会社（ヒトiPS細胞由来腸管オルガノイドを活用したトランスレーショナル研究）
48. 株式会社 Jiksak Bioengineering（iPS細胞を用いた三次元中枢神経組織の構築）
49. 株式会社メトセラ（心臓由来細胞を用いた心不全治療方法の開発に向けた組織分取及び細胞培養に関する研究）
50. 株式会社ツーセル（ヒト滑膜組織供給システムの構築）

51. 株式会社セルシード（多指(趾)症手術切除検体の軟骨再生シートの商用原料としての提供）
52. 株式会社 SCREEN（肝オルガノイドの長期培養に向けた試験系構築）

【研究の概要】

1. 受精・細胞融合に関わるエクソソームの発見から機能解明、更に不妊治療への応用

これまでの研究成果

受精は2つの生殖細胞、すなわち精子と卵子が“細胞融合”することによって新しいゲノムの組み合わせを持った次世代が誕生する最初の過程である。そのため、受精メカニズムの破綻は単なる細胞の機能不全を超えて、生物種の存続にかかわる問題になってしまう。一方、受精の基礎研究には長い歴史があるにもかかわらず、連続した複雑な過程を経ることからいまだに全容解明には至っていない。特に、精子と卵子の接着から膜融合に至る過程については、3つの膜タンパク質（CD9、IZUMO1、JUNO）を中心にした複数の膜タンパク質が重要な役割を果たしているものの、脂質が混ざることによって細胞膜が融合する原理については未解明である。今受精のメカニズムを解明することは、ひとの「いのち」について考えるきっかけとなる。また、受精は、2つの細胞間で起こるシンプルな細胞融合であるため、他の細胞融合（筋線維の形成、骨形成、感染症など）の分子メカニズムを解明するためのモデル系にもなりうる。また、受精とウイルス感染の類似性から、ウイルスの感染防御に貢献する薬剤の開発にも貢献できる。

最近の成果から精子は子宮内の免疫系からの攻撃にさらされ、精漿タンパク質によって精子が保護されていることが明らかとなった。新規の免疫抑制剤の開発という観点からも有用な研究である。

本年の成果

精子と卵子が融合することで、受精卵が作られる。しかし、精子と卵子が融合したからといって必ずしも全ての受精卵が細胞分裂を始める胚になるわけではない。受精卵が細胞分裂を始める＝「卵活性化」のためには、精子が卵子に融合したことを知らせるシグナルが必要である。このシグナルは、卵子内でカルシウム濃度が上昇し伝播していく現象であるが、そのためには、精子から卵子への物質の移行が必要となる。この物質は精子ファクターと呼ばれ、従来は「ホスホリパーゼCゼータ」1つと考えられてきた。しかし、イモリの研究では「クエン酸合成酵素」も精子ファクターとして働くことが知られている。我々は、この酵素や、酵素によって合成される「クエン酸」がマウスの卵活性化にどのように関係しているのかを研究した。「クエン酸」含有量が変わらない若いマウスでは、欠損させた「クエン酸合成酵素」の代わりに「クエン酸」が精子ファクターとして働き、正常に「卵活性化」が起こった。しかし、「クエン酸」が少ない精子では、「卵活性化」が起こりづらくなり、雄性不妊を発症することが分かった。本研究により、精子ファクターは少なくとも2つあること。さらに、第2の精子ファクターである「クエン酸合成酵素」が加齢によりその働きが弱まり、精子内で合成される「クエン酸」含有量も減少すると、雄性不妊を発症する可能性があることが明らかになった。

また、サプリメントとして接種することができる2つの物質（トレハロース、ラクトフェリン）が卵巣からの排卵の促進、母体の肥満による次世代への影響（肥満、高血糖）を抑制することを報告した。

さらに、精液中に含まれる細菌の増殖を抑制する作用（静菌作用）を担う物質（PATE4）を同定した。

2. 卵の老化と胚発生メカニズムの解明と生殖医療への応用

これまでの研究成果

卵細胞の機能を分子レベルで解明する研究を行ってきた。特にX染色体不活性化は受精卵発生過程でおこり着床周辺期までにダイナミックに変動し、その乱れは正常な発生を大きく阻害し胚性致死に至る。卵子でのX染色体不活性化制御機構のキーとなるのがヒストン核タンパク質の特定の化学修飾であることを明らかにした（Fukuda A, et al. Nat Commun, 2014）。さらに、卵子の生命発動させる機能としても重要であることを見出した（Fukuda A, et al. Plos Genetics, 2016）。更に研究を展開することで謎が多い初期胚発生に関わる分子メカニズム解明に新たな光を当てることができ、原因不明の機能性不妊の一端を明らかにする可能性がある。

本年の研究成果

受精卵での正常な発生・分化へとつながる分子プログラムを解明する研究を実施している。成果として、初期胚から着床以降の臓器発生の始まりでも X 染色体制御が重要であることを報告した (Fukuda, et al. FEBS Lett 2019)。さらに、卵子が受精後に全能性を獲得する分子メカニズムとして OCT4 が細胞内局在を時空間的に変動することで初期発生に重要な遺伝子群の発現制御を担うことを初めて見いだした (Reproduction 2016)。この業績に対して、生殖医療発祥の国イギリスの生殖生物学・医学分野の学会である Society for Reproduction and Fertility (SRF) から生殖生物学の分野へ顕著に貢献した論文として第 1 回 SRF-Reproduction Prize を受賞することができた。多能性幹細胞による X 染色体不活化機序と病態モデリングを可能する X 連鎖疾患病態モデリング研究基盤構築ができた (Motosugi, et al. Cell Rep 2021, Fukuda, et al. Stem Cell Reports 2021)。霊長類のモデル動物であるマーマセツトにおいて、iPS 細胞からの生殖細胞発生系を構築した (Ichimaru et al. bioRxiv, 2022)。霊長類初期生殖細胞発生研究の基盤となる技術である。

3. ES 細胞の樹立に関わる技術の確立と機能解析

これまでの研究成果

ヒト ES 細胞樹立が円滑に遂行されるため、胚提供機関の追加申請等に関して関係諸機関と連携をとりつつ遂行している。このヒト ES 細胞樹立研究が最大限有効に行われるように基礎研究を進めている他に、ヒト ES 細胞に関する培養技術や知見を海外の先端の研究所といち早く共有できるようにハーバード大学幹細胞研究所と共同研究を含めた人的交流を積極的に行っている。7つのヒト ES 細胞の樹立に成功し、国のバイオリソースとして登録され利用されている (SEES-1, SEES-2, SEES-3, SEES-4, SEES-5, SEES-6, SEES-7)。SEES-4, SEES-5, SEES-6, SEES-7 は、動物由来産物を全く使用しない環境で樹立された国内初のヒト ES 細胞株である。成育が樹立した ES 細胞の詳細な特性解析をまとめ国際誌へ報告した (Akutsu H, et al. Regen Ther, 2015)。理化学研究所バイオリソースセンターから成育 ES 細胞が提供されている (<http://cell.brc.riken.jp/shinkiteikyou>)。ヒト iPS 細胞に関しては、その樹立方法や特性解析を進めている。また、ヒト iPS 細胞の長期培養過程におけるエピジェネティック解析をゲノムワイドに行った成果を国際専門誌に報告した。その結果は国内外から注目され、ヒト iPS 細胞研究の推進に貢献している。

本年の研究成果

再生医療推進及びその周辺分野も含めた産業活性化を含めわが国においてヒト ES 細胞の臨床利用について法的枠組みが整備された。ヒト ES 樹立研究の実績をもとに総合科学技術・イノベーション会議委員および特定胚及びヒト ES 細胞等研究専門委員会委員として、旧 ES 指針 (「ヒト ES 細胞の樹立及び分配に関する指針」 (平成 21 年文部科学省告示第 156 号) 及び「ヒト ES 細胞の使用に関する指針」 (平成 22 年文部科学省告示第 87 号、令和 4 年 3 月 31 日一部改正) から臨床利用目的を明記した「ヒト ES 細胞の樹立に関する指針」 (平成 31 年文部科学省・厚生労働省告示第 4 号、令和 4 年 3 月 31 日一部改正) の作成に貢献した。ヒト ES 細胞臨床利用の法令及びガイドライン等の整備に貢献した。成育で樹立されたヒト ES 細胞を活用し、慶応大学を中心とした多施設共同研究によりヒト転写因子発現制御ヒト ES 細胞を構築し得られた貴重な研究成果は国際専門誌で報告した (Nakatake, et al. Cell Rep 2019)。これら貴重な細胞リソースは、ナショナルバイオリソースとして理化学研究所バイオリソースセンターへ寄託された。ヒト iPS 細胞に関しては、その樹立方法や特性解析を進めている。また、ヒト iPS 細胞の長期培養過程におけるエピジェネティック解析をゲノムワイドに行った成果を国際専門誌に報告した。その結果は国内外から注目され、ヒト iPS 細胞研究の推進に貢献している。ヒト ES 細胞から蠕動様運動も有する小腸オルガノイド作製に世界で初めて成功し国際誌 (Uchida, et al. JCI Insight 2017) へ報告し、国内外から注目された。さらに、COVID-CoV-2 の腸管感染モデルの構築に成功し NHK などメディアにも多く取り上げられた (Miyakawa, et al. Gastroenterology 2022)。加えて、組織マクロファージも内在化するミニ腸に成功し腸管疾患研究へ進む重要な成果を得た (Tsuruta, et al. CMGH 2022)。

4. ヒト幹細胞を用いた再生医療の前臨床研究

これまでの研究成果

子宮内膜及び胎盤由来細胞を用いた骨格筋分化の研究において筋ジストロフィーモデル動物への移植を行った結果、ヒト細胞が筋束の出現を確認した。筋ジストロフィーは進行性の筋力低下と筋萎縮を伴う筋繊維の変成・壊死・再生を主な病理像とする遺伝子性疾患の総称である。その中でジストロフィンの欠損による **Duchenne** 型筋ジストロフィーは最も高頻度に発生し、かつ最も重症な進行性筋疾患である。近年、組織幹細胞を用いた障害組織に対する再生医療が注目されており、筋ジストロフィーにおいても例外ではない。細胞源としては、筋芽細胞、骨髄細胞などがあげられ、筋再生の供給源として期待されている。我々は、手術検体から分離した子宮内膜細胞が骨格筋に分化可能であるという作業仮説をたて、筋ジストロフィーのモデル (**mdx/scid** マウス) に対しそれらの細胞が筋変成を修復することを明らかにした。手術検体から分離した胎盤由来細胞を用いて骨格筋への分化を検討した。方法としては、正常正期産の胎盤を7部位(羊膜中胚葉, 羊膜上皮, 絨毛膜, 絨毛板, 絨毛, 脱落膜, 臍帯)に分離の上、組織を間葉系幹細胞増殖培地にて培養し、胎盤由来細胞の骨格筋への分化を **In vitro** と **In vivo** で検討した。**In vitro** の場合は、免疫染色法で **Skeletal myosin heavy chain (MY32)** の発現を測定した。**In vivo** 場合は、胎盤由来細胞の **mdx** モデルマウス筋修復への寄与をヒト・ジストロフィンの発現を用いて測定した。治療モデルとしての科学性、倫理性の確保するために、臨床応用を想定した安全性の確認を行った。フローサイトメリーの解析により **CD13, CD29, CD44, CD55, CD59, CD73, CD90, CD105, CD166** 陽性で、**CD14, CD34, CD45** 陰性であることを確認した。次に、**in vitro** の検討では、**5-azacytidine (5mM)** で24時間前処理した胎盤由来細胞の **Skeletal myosin heavy chain** 発現を確認した。また、胎盤とマウス骨格筋芽細胞 **C2C12** との融合率を検討したところ、高率な融合能を胎盤由来細胞は示した。さらに、胎盤由来細胞の骨格筋細胞への分化を確認するため **mdx/scid** マウスを用いた移植細胞の骨格筋再生能を検討した。その結果、マウス骨格筋中にヒト・ジストロフィンの発現を確認した。胎盤は部位によって骨格筋への分化能に相違があることが判明し、特に胚外中胚葉である羊膜中胚葉、絨毛、絨毛膜、絨毛板には間葉系幹細胞が多く含まれることを明らかにし、国際専門誌に報告した。ブタを用いた心筋梗塞モデルの作出を行い、心筋梗塞治療に用いる細胞移植療法の有用性について検討を行った。また、同じくブタを用いて、ダブルルーメンカテーテルを用いた門脈細胞移植について、細胞投与経路の確認を行い、安全性の高い移植技術の開発を行った。

本年の研究成果

臨床検体からの初代細胞樹立と特性解析、および特定用途に対する研究開発を引き続き進めている。わが国の再生医療発展には、細胞ソースの樹立、評価、供給をサステナブルに行うことが極めて重要である。国立研究開発法人日本医療研究開発機構の再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業(国内医療機関からのヒト(同種)体性幹細胞原料の安定供給モデル事業)に採択され、わが国の再生医療発展の基盤となる事業にも取り組んでいる。安定供給モデル事業においては、商業利用に向けた審査体制を構築した。

5. 成育疾患に対する幹細胞治療法

これまでの研究成果

獣皮様母班、先天性角膜混濁、筋ジストロフィーに関する臨床研究に向けた倫理申請を行っており、倫理面での問題点を勘案しながら研究を進めていく。先天代謝異常を対象として骨髄間葉系細胞を含めた体性幹細胞を利用した細胞治療法の確立に向けた基盤研究を行う。さらに、これらの幹細胞を臨床応用するための安全かつ効果的な培養システムの確立をめざす。ムコ多糖 **VII** 型モデルマウスを用いた細胞治療法の安全性と治療効果を検討した。新規のヒト細胞供給源となるヒト細胞培養システムとして、月経血、臍帯血より間葉系細胞の培養を開始しており、それらが複数の分化形質を示すことを明らかにした。先天性代謝異常症患者に対する肝細胞移植を2例実施した。症例検討委員会から肝細胞移植の調整、移植実施に至るまでのすべての事務手続き及び実際のプロトコルの確認がなされた。これらのプ

ロセスの明確化が今後の幹細胞移植の大きな礎となる。再生医療等の安全性の確保等に関する法律に基づき、特定認定再生医療等委員会での審査を経て厚生労働大臣へ届出を行なった。

本年の研究成果

羊水由来 iPS 細胞による脊髄髄膜瘤の細胞治療モデルを国際専門誌へ報告し (Kajiwara, et al. Stem Cell Reports 2017)、国内外から注目された。また、ES 細胞の再生医療等製品 (HAES) を尿素サイクル異常症患者へ移植する医師主導治験を国に申請し、ES 細胞による治験について、予定症例数の移植を完了した。現在、完遂に向けた情報の取りまとめを行っているところである。

6. 成育バイオリソースーヒト臍帯血・子宮内膜・月経血・胎盤・軟骨・骨髄・眼球由来幹細胞ーの単離技術の開発、多分化能の同定

これまでの研究成果

現在までに継続して細胞寄託を行っている。また、成育バイオリソースが将来の再生医療ツールとして有用な性質を持つことを国際専門誌、国際学会に報告し、国内・外のメディアにも取り上げられてきた。成育バイオリソースの有用性について社会に示すことができた。具体的には爪母、靱帯、表皮、真皮、皮下脂肪、皮質骨、海面骨、硝子軟骨、骨膜、骨髄、肋軟骨、肋軟骨膜、耳介軟骨、耳介皮下脂肪、網膜、強膜、虹彩、角膜、子宮内膜、子宮筋、臍帯、臍帯動脈、臍帯静脈、臍帯血、胎盤、羊膜、絨毛膜板、絨毛、脱落膜に由来する細胞を樹立した。また、正常組織由来 iPS 細胞の樹立も順調に行われている。

本年の研究成果

手術検体からの細胞分離、培養と細胞寄託を継続している。さらに企業にも同様の検体提供を行う倫理申請が承認され、細胞の供給施設としての役割を強化した。細胞株を日本国内の公的細胞バンクに登録・活用され、国内の再生医学研究および医薬産業の発展に貢献している。

7. 安全で高品質な細胞提供技術の開発

これまでの研究成果

CPF (セル・プロセッシング・ファシリティー) を使用したヒト幹細胞の培養ならびに臨床研究への供給を課題として、研究部横断的な推進体制を構築した。手順書の整備を完了し、前実験として全ての手順の確認を行い、詳細に検討を行った。昭和大学との共同研究による間葉系幹細胞の供給体制が整備され、再生医療等安全性確保法に基づく特定細胞加工施設としての許可申請を行い、下肢虚血性疾患に対する細胞治療のための細胞加工を実施した。

本年の研究成果

これまでの CPF 運用のソフト面 (文章、手順書等) やハード面 (室圧管理、培養製造等) の実績をもとに、引き続き再生医療等安全性確保法下の第二種再生医療となる「先天性食道閉鎖症術後食道吻合部狭窄への自己由来口腔粘膜上皮細胞シート移植」の申請・承認と適切な運用のサポートを実施している。

8. ES 加工医薬品開発に向けた取り組み

これまでの研究成果

ES 加工医薬品の実現に向けた取り組みを開始した。高アンモニア血症を生じる先天性代謝異常症の患者の中で低体重やドナー適応者不在等の理由により即時的な生体肝移植手術が困難な患者に対して、橋渡しの治療法として ES 細胞由来の分化肝細胞移植治療を行い、その安全性評価を行うとともに根治的生体肝臓移植手術が施行可能となるまで高アンモニア血症による脳障害の予防や全身状態の管理を目的とした臨床研究を実施し、薬事戦略相談を経て治験申請を行った。細胞加工医薬品を取り巻く指針類の要求事項を明確になっており、着実に歩を進めている。一方で、SEES 細胞の造腫瘍性評価解析基盤を構築し、そのデータを研究者が活用できるように公開した (Park SJ, et al. Nucleic Acids Res, 2016.;

OpenTein: <http://opentein.hgc.jp/>)。さらに、ES 細胞の再生医療に関して社会との対話を進めるため、一般公開シンポジウムを開催した (ES 細胞シンポジウム「ES 細胞が照らす難病治療の新しい道—社会とリンクする再生医療への取り組み」場所：日本橋三井ホール (東京))。ES 細胞の再生医療等製品 (HAES) を尿素サイクル異常症患者へ移植する医師主導治験を国に申請した。医師主導治験「先天性尿素サイクル異常症に対する HAES 移植治療の医師主導治験—新生児期発症型患者を対象とした探索的試験—」を、有毒なアンモニアを体内で分解できない尿素サイクル異常症の生後 6 日の新生児に対して成功裏に実施し得た。この医師主導治験成功に対し、国内のみならず海外でも反響大きく、各種メディアで多数報道された。ES 細胞を使った人を対象にした再生医療は国内初めてであり、世界的にも肝臓への移植は初である。

本年の研究成果

わが国のヒト多能性幹細胞による再生医療製品開発で重要なガイドライン「ヒト細胞加工製品の未分化多能性幹細胞・形質転換細胞検出試験、造腫瘍性試験及び遺伝的安定性評価に関するガイドライン」(薬生機審発 0627 第 1 号) の策定に大きく貢献した。また、ES 細胞に関する全ゲノムシーケンス情報を公開し、ES 細胞のもつ特性についての情報共有を精力的に行った。

〔政策提言に貢献〕

阿久津英憲

1. 『「ヒト胚の取扱いに関する基本的考え方」見直し等に係る報告 (第二次) ～生殖補助医療研究を目的とするゲノム編集技術等の利用について (府政科技第 136 号)』(総合科学技術・イノベーション会議生命倫理専門調査会)
2. International Commission on the Clinical Use of Human Germline Genome Editing. A Consensus Study Report of the NAM, NAS and the Royal Society, “Heritable Human Genome Editing”, the national academies press .
3. 『「ヒト胚の取扱いに関する基本的考え方」見直し等に係る報告 (第三次) ～生殖補助医療研究を目的とするゲノム編集技術等の利用について (府政科技第 74 号)』(総合科学技術・イノベーション会議生命倫理専門調査会 2022 年 2 月 4 日)

【令和 3 年研究業績】

1. 誌上発表

(1) 英文原著

1. Sasaki K, Inoue M, Machida M, Kawasaki T, Tsuruta S, Uchida H, Sakamoto S, Kasahara M, Umezawa A, Akutsu H. Human Pluripotent Stem Cell-Derived Organoids as a Model of Intestinal Xenobiotic Metabolism. *Stemjournal*. 2021; 3(1): 1-10.
2. Shindo M, Tsumura H, Miyado K, Kang W, Kawano N, Yoshida T, Fukami M, Miyado M. Similar responsiveness between C57BL/6N and C57BL/6J mouse substrains to superovulation. *MicroPubl Biol*. 2021 Feb 25;2021:10.17912/micropub.biology.000375. doi: 10.17912/micropub.biology.000375.
3. Yazawa T, Sato T, Nemoto T, Nagata S, Imamichi Y, Kitano T, Sekiguchi T, Uwada J, Islam MS, Mikami D, Nakajima I, Takahashi S, Khan MRI, Suzuki N, Umezawa A, Ida T. 11-Ketotestosterone is a major androgen produced in porcine adrenal glands and testes. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2021 Feb 17;210:105847. doi: 10.1016/j.jsmb.2021.105847.
4. Yokomizo R, Fujiki Y, Kishigami H, Kishi H, Kiyono T, Nakayama S, Sago H, Okamoto A, Umezawa A. Endometrial regeneration with endometrial epithelium: homologous orchestration with endometrial stroma as a feeder. *Stem Cell Res Ther*. 2021 Feb 12;12(1):130. doi: 10.1186/s13287-021-02188-x.
5. Yamada M, Sato S, Ooka R, Akashi K, Nakamura A, Miyado K, Akutsu H, Tanaka M. Mitochondrial replacement by genome transfer in human oocytes: Efficacy, concerns, and legality. *Reprod Med Biol* 2021; 20(1): 53–61.

6. Motosugi N, Okada C, Sugiyama A, Kawasaki T, Kimura M, Shiina T, Umezawa A, Akutsu H, Fukuda A. Deletion of lncRNA XACT does not change expression dosage of X-linked genes, but affects differentiation potential in hPSCs. *Cell Rep*. 2021 Jun 8;35(10):109222. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109222.
7. Tsuneishi R, Saku N, Miyata S, Akiyama S, Javaregowda PK, Ite K, Takashima N, Toyoda M, Kimura T, Kuroda M, Nakazawa A, Kasahara M, Nonaka H, Kamiya A, Kiyono T, Yamauchi J, Umezawa A. Ammonia-based enrichment and long-term propagation of zone I hepatocyte-like cells. *Sci Rep*. 2021 May 31;11(1):11381. doi: 10.1038/s41598-021-90708-3.
8. Suwatthanarak T, Tanaka M, Miyamoto Y, Miyado K, Okochi M. Inhibition of cancer-cell migration by tetraspanin CD9-binding peptide. *Chem Commun (Camb)*. 2021 May 18;57(40):4906-4909. doi: 10.1039/d1cc01295a.
9. Yazawa T, Inaba H, Imamichi Y, Sekiguchi T, Uwada J, Islam MS, Orisaka M, Mikami D, Ida T, Sato T, Miyashiro Y, Takahashi S, Khan MRI, Suzuki N, Umezawa A, Kitano T. Profiles of 5 α -Reduced Androgens in Humans and Eels: 5 α -Dihydrotestosterone and 11-Ketodihydrotestosterone Are Active Androgens Produced in Eel Gonads. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 23;12:657360. doi: 10.3389/fendo.2021.657360. eCollection 2021.
10. Tanuma-Takahashi A, Inoue M, Kajiwara K, Takagi R, Yamaguchi A, Samura O, Akutsu H, Sago H, Kiyono T, Okamoto A, Umezawa A. Restoration of keratinocytic phenotypes in autonomous trisomy-rescued cells. *Stem Cell Res Ther*. 2021 Aug 25;12(1):476. doi: 10.1186/s13287-021-02448-w.
11. Fukuda A, Hazelbaker DZ, Motosugi N, Hao J, Limone F, Beccard A, Mazzucato P, Messana A, Okada C, San Juan IG, Qian M, Umezawa A, Akutsu H, Barrett LE, Eggan K. De novo DNA methyltransferases DNMT3A and DNMT3B are essential for XIST silencing for erosion of dosage compensation in pluripotent stem cells. *Stem Cell Reports*. 2021 Sep 14;16(9):2138-2148. doi: 10.1016/j.stemcr.2021.07.015. Epub 2021 Aug 19.
12. Fears R, Akutsu H, Alentajan-Aleta LT, Caicedo A, Campos de Carvalho AC, Čolić M, Cornish J, Cossu G, Debré P, Dierckxsens G, El-Badri N, Griffin G, Chingo-Ho Hsieh P, Inamdar MS, Kumar P, Abraham CM, Maciulaitis R, Al Mahtab M, O'Brien FJ, Pepper MS, Meulen VT. Inclusivity and diversity: Integrating international perspectives on stem cell challenges and potential. *Stem Cell Reports*. 2021 Aug 10;16(8):1847-1852.
13. Takagi R, Tanuma-Takahashi A, Akiyama S, Kaneko W, Miura C, Yamato M, Shimizu T, Umezawa A. Laminin-511-derived recombinant fragment and Rho kinase inhibitor Y-27632 facilitate serial cultivation of keratinocytes differentiated from human embryonic stem cells. *Regen Ther*. 2021 Jul 31;18:242-252. doi: 10.1016/j.reth.2021.07.004. eCollection 2021 Dec.
14. Tsumura H, Shindo M, Ito M, Igarashi A, Takeda K, Matsumoto K, Ohkura T, Miyado K, Sugiyama F, Umezawa A, Ito Y. Relationships between Slc1a5 and Osteoclastogenesis. *Comp Med*. 2021 Aug 1;71(4):285-294. doi: 10.30802/AALAS-CM-21-000012. Epub 2021 Jun 28.
15. Hasegawa A, Nakamura-Takahashi A, Kasahara M, Saso N, Narisawa S, Millán JL, Samura O, Sago H, Okamoto A, Umezawa A. Prenatal enzyme replacement therapy for Akp2^{-/-} mice with lethal hypophosphatasia. *Regen Ther*. 2021 Jul 5;18:168-175. doi: 10.1016/j.reth.2021.06.002. eCollection 2021 Dec.
16. Kobayashi S, Kawano N, Miyado K, Ohta R, Akimoto T, Hatakeyama T, Kawaguchi M. Effects of tris(1,3-dichloro-2-propyl) phosphate on epididymal sperm parameters in adult male rats. *The Journal of Veterinary Medical Science*, in press.
17. Kang W, Suzuki M, Saito T, Miyado K. Emerging role of TCA cycle-related enzymes in human diseases. *Int J Mol Sci*. 22(23):13057 (2021).
18. Yokomizo R, Nakamura A, Sato M, Nasu R, Hine M, Urayama KY, Kishi H, Sago H, Okamoto A, Umezawa A. Smartphone application improves fertility treatment-related literacy in a large-scale virtual randomized controlled trial in Japan. *NPJ Digit Med*. 2021 Nov 30;4(1):163. doi: 10.1038/s41746-021-00530-4.

19. Morohoshi K, Yamazaki T, Kito K, Sato B, Kang W, Hibino T, Yoshida M, Yoshida K, Iwamoto T, Yamada M, Miyado K, Kawano N. Identification of an antibacterial polypeptide in mouse seminal vesicle secretions. J Reprod Immunol, 148:103436 (2021).
20. Islam MS, Uwada J, Hayashi J, Kikuya KI, Muranishi Y, Watanabe H, Yaegashi K, Hasegawa K, Ida T, Sato T, Imamichi Y, Kitano T, Miyashiro Y, Khan RI, Takahashi S, Umezawa A, Suzuki N, Sekiguchi T, Yazawa T. Analyses of Molecular Characteristics and Enzymatic Activities of Ovine HSD17B3. Animals (Basel). 2021 Sep 30;11(10):2876. doi: 10.3390/ani11102876.
21. Wang JH, Ban LK, Lee HH, Chen YH, Lin HY, Zhu ZW, Su HY, Umezawa A, Almansour AI, Arumugam N, Kumar RS, Wu GJ, Higuchi A. Purification of Colon Carcinoma Cells from Primary Colon Tumor Using a Filtration Method via Porous Polymeric Filters. Polymers (Basel). 2021 Oct 5;13(19):3411. doi: 10.3390/polym13193411.

(2) 英文総説・著書
該当無し

(3) 和文総説・著書

1. 梅澤明弘：『女性（乳・子宮・卵巣など）』分野の再生医療，再生医療ポータル，一般社団法人日本再生医療学会，2021.2
2. 梅澤明弘：「巻頭言」，東京医科大学雑誌 第79巻1号，東京医科大学，2021.1
3. 梅澤明弘：「ヒト間葉系幹細胞－羊膜由来間葉系幹細胞の樹立」「間葉系幹細胞の培養と分化」，組織培養の技術 第4版 日本組織培養学会編集，株式会社朝倉書店，2021.6
4. 阿久津英憲：「ミニ腸：試験管内で臓器をつくる」，渋沢栄一記念財団機関紙「青淵」，2021;873:22-24.
5. 梅澤明弘：「特集：再生医療への期待 9. 先天代謝異常」，『Pharma Medica』，株式会社メディカルレビュー社，2021.12.10
6. 梅澤明弘：「4. 開発中の肝再生医療 6) ES細胞を用いた肝再生療法」，『臨牀消化器内科 特集：肝不全・肝硬変症に対する再生医療の新たな展開』，株式会社日本メディカルセンター，2021.12
7. 阿久津英憲：「理研バイオリソース研究センター20年の歩み－遺伝子リソースの利用から 遺伝子リソースの利用から細胞の寄託へ ヒト転写因子の網羅的解析を可能にするバイオリソース」，遺伝：生物の科学，2021, 75(6): 552-559.
8. 阿久津英憲：「再生医療の現況と今後の展望」，日本外科学会雑誌，2021, 122(1):57-61.
9. 阿久津英憲：「My Medicine(マイ・メディスン)-オルガノイド研究が拓く新しい医療のかたち－創薬研究の観点から 腸管オルガノイドによるマイ・メディスン」，医学のあゆみ，2021, 276(6):628-633.

2. 学会発表

(1) 国際学会講演・シンポジウム・招待講演

1. Hidenori Akutsu：「DEVELOPMENT OF HUMAN GUT ORGANOID MODELS BY INCORPORATION OF PSC-DERIVED MACROPHAGES TO INVESTIGATE INTESTINAL IMMUNE FUNCTION」，SSCR/JSRM 2021 Tokyo International Symposium, SSCR/JSRM, Tokyo, 2021.10.28

(2) 国際学会一般演題発表
該当無し

(3) 国内学会講演・シンポジウム・招待講演・教育講演・特別講演

1. 阿久津英憲：「iPS細胞を用いた腸管オルガノイドの分化誘導 Generating functional human gut organoids from pluripotent stem cells」，第20回日本再生医療学会総会 シンポジウム46 消化管疾

- 患の再生医療：基礎から臨床へ，日本再生医療学会，Web，2021.3.11-13
2. 阿久津英憲：「ヒト ES/iPS 細胞由来腸管オルガノイド（ミニ腸）による in vitro 臨床試験モデルの可能性 Human pluripotent stem cell-derived gut organoids as a model of intestinal xenobiotic metabolism」，第20回日本再生医療学会総会 シンポジウム35 再生医療技術応用による創薬基盤の課題と対策，日本再生医療学会，Web，2021.3.11-13
 3. 阿久津英憲：「ヒト ES細胞の研究から応用へ～ヒト ES細胞の取扱いに関する指針の理解とともに～」，埼玉医科大学倫理審査委員会学術集会，埼玉医科大学，Web，2021.3.4
 4. 梅澤明弘：「再生医療を志した私と今」，第36回松戸三田会総会企画講演会，慶應連合三田会会員松戸三田会，Web，2021.2.14
 5. 梅澤明弘：「再生医療の産業化に関する取り組み」，再生医療産業化フォーラム2021，公益財団法人神戸医療産業都市推進機構，Web，2021.1.20
 6. 阿久津英憲：「ヒト受精卵へのゲノム編集について理解しなければいけないこと」，第62回日本卵子学会学術集会 「教育講演1」・「胚培養士・倫理講習会」，帯広畜産大学 原虫病研究センター，Web，2021.6.25
 7. 梅澤明弘：「肝再生の可能性と障壁」，第57回日本肝臓学会総会，第57回日本肝臓学会総会，Web，2021.6.17
 8. 阿久津英憲：「日本人セルリソースから捉える新たな創薬開発モデルの探索」，第28回HAB研究機構学術年会 招待講演Ⅱ，特定非営利活動法人 HAB研究機構，Web，2021.6.3
 9. 阿久津英憲：「ミニ腸による腸管神経組織再生 in vitro モデル Development of human gastrointestinal organoids-Mini Guts- to investigate the enteric nervous system in vitro」，第58回日本小児外科学会学術総会 シンポジウム2 腸管神経再生；基礎研究から臨床応用まで，第58回日本小児外科学会学術総会，パシフィコ横浜（神奈川），2021.4.29
 10. 阿久津英憲：「ヒト受精卵ゲノム編集の包括的視点を通じた現在地、そしてその先」，第94回日本内分泌学会学術総会 教育講演13，群馬大学大学院医学系研究科 内科学講座 内分泌代謝内科学分野，Web，2021.4.22
 11. 梅澤明弘：「医療業界における遠隔診療のカタチ」，SoftBank World 2021，ソフトバンク株式会社，Web，2021.9.15-17
 12. 宮戸健二：「年齢にともなう男性機能の減退—精子と毛髪に共通した話—」，第31回関東アンドロロジーカンファレンス，Web，2021.9.15
 13. 梅澤明弘：「ES細胞を用いた肝臓治療」，Gene and Cell therapy conferences for 2021，ダイアログ株式会社，Web，2021.7.13
 14. 梅澤明弘：「新生児肝疾患に対するES細胞由来再生医療等製品を用いた再生医療の開発」，日本消化器病学会再生医療研究推進委員会セミナー，日本消化器病学会，Web，2021.7.10
 15. 梅澤明弘：「ES細胞を用いた先天性代謝異常症に対する再生医療」，第42回日本炎症・再生医学会シンポジウム10 『臨床応用に至った iPS/ES 細胞研究の最前線』，一般社団法人日本炎症・再生医学会，Web，2021.7.8
 16. 阿久津英憲：「ヒト胚・肝細胞研究に関連する倫理指針のポイント」，国立成育医療研究センターヒトES細胞倫理講習会，国立成育医療研究センター，Web，2021.7.8
 17. 阿久津英憲：「受精から捉える成育医学の応用研究と倫理」，日本小児科学会東海地方会 招請講演，公益社団法人日本小児科学会，Web，2021.7.4
 18. 梅澤明弘：「AIと病理」，基礎研究医養成活性化プログラムのセミナーおよび三重大学大学院セミナー，三重大学医学部，三重，2021.11.5
 19. 梅澤明弘：「小児外科分野における再生医療」，第37回日本小児外科学会秋季シンポジウム，PSJM2021事務局，東京，2021.10.30

(4) メディア掲載等

1. 梅澤明弘：「プレゼンテーションの極意」，環境省　ぐるプロジェクト　ラジエーションカレッジ，株式会社博報堂，事前収録，2021.10.21
2. 梅澤明弘：奨励賞受賞「商業利用に対応した再生医療の産業化に向けたヒト間葉系幹細胞の安定供給事業のモデル構築」，第2回細胞シート工学イノベーションフォーラム，株式会社セルシード，2021.11.1

(5) 教育・講義

1. 梅澤明弘：「病理学（各論）」，浜松医科大学　講義，2021.6.15
2. 阿久津英憲：「生命と医療の科学」，東京女子大学，2021.12.14
3. 阿久津英憲：「再生医療特論－再生医療とES細胞・生殖細胞」，神奈川県立医療福祉大学，2021.10.25
4. 阿久津英憲：「動物生命科学特論Ⅱ」，東京農業大学，2021.11.5
5. 宮戸健二：「動物生命科学特論Ⅱ」，東京農業大学，2021.12.18

【令和4年研究業績】

1. 誌上発表

(1) 英文原著

1. Motosugi N, Sugiyama A, Okada C, Otomo A, Umezawa A, Akutsu H, Hadano S, Fukuda A. De-erosion of X chromosome dosage compensation by the editing of XIST regulatory regions restores the differentiation potential in hPSCs. *Cell Rep Methods*. 2(12):100352 (2022).
2. Tanaka-Yachi R, Aizawa K, Shimizu K, Akutsu H, Nakamura K. DNMT1/PKR double knockdowned HepG2 (HepG2-DP) cells have high hepatic function and differentiation ability. *Sci Rep*. 12(1):21173 (2022).
3. Sekiya A, Takasawa K, Arai Y, Horike SI, Akutsu H, Umezawa A, Nishino K. Variation of DNA methylation on the IRX1/2 genes is responsible for the neural differentiation propensity in human induced pluripotent stem cells. *Regen Ther*. 21:620-630 (2022).
4. Morita K, Nakamura A, Machida M, Kawasaki T, Nakanishi R, Ichida J, Iwata T, Umezawa A, Akutsu H. Efficient reprogramming of human fibroblasts using RNA reprogramming with DAPT and iDOT1L under normoxia conditions. *Regen Ther*. 21:389-397 (2022).
5. Sugawara T, Kawamoto Y, Kawasaki T, Umezawa A, Akutsu H. A single allele of the hsa-miR-302/367 cluster maintains human pluripotent stem cells. *Regen Ther*. 21:37-45 (2022).
6. Miyamoto Y, Koshidaka Y, Murase K, Kanno S, Noguchi H, Miyado K, Ikeya T, Suzuki S, Yagi T, Teramoto N, Hayashi S. Functional Evaluation of 3D Liver Models Labeled with Polysaccharide Functionalized Magnetic Nanoparticles. *Materials (Basel)*. 15(21):7823 (2022).
7. Kawashima S, Yuno A, Sano S, Nakamura A, Ishiwata K, Kawasaki T, Hosomichi K, Nakabayashi K, Akutsu H, Saitsu H, Fukami M, Usui T, Ogata T, Kagami M. Familial Pseudohypoparathyroidism Type IB Associated with an SVA Retrotransposon Insertion in the GNAS Locus. *J Bone Miner Res*. 37(10):1850-1859 (2022).
8. Tanaka-Yachi R, Aizawa K, Shimizu K, Akutsu H, Nakamura K. Low-density cell culture enhances hepatic function through tight junction formation in HepG2 cells. *Biol Cell*. 114(9):225-236 (2022).
9. Kamijo S, Hamatani T, Sasaki H, Suzuki H, Abe A, Inoue O, Iwai M, Ogawa S, Odawara K, Tanaka K, Mikashima M, Suzuki M, Miyado K, Matoba R, Odawara Y, Tanaka M. MicroRNAs secreted by human preimplantation embryos and IVF outcome. *Reprod Biol Endocrinol*. 20(1):130 (2020).
10. Naiki Y, Miyado M, Shindo M, Horikawa R, Hasegawa Y, Katsumata N, Takada S, Akutsu H, Onodera M, Fukami M. Adeno-Associated Virus-Mediated Gene Therapy for Patients' Fibroblasts, Induced Pluripotent Stem Cells, and a Mouse Model of Congenital Adrenal Hyperplasia. *Hum Gene Ther*. 33(15-16):801-809 (2022).

11. Miyakawa K, Machida M, Kawasaki T, Nishi M, Akutsu H, Ryo A. Reduced Replication Efficacy of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Omicron Variant in "Mini-gut" Organoids. *Gastroenterology*. 163(2):514-516 (2022).
12. Gao Y, Tian Z, Liu Q, Wang T, Ban LK, Lee HH, Umezawa A, Almansour AI, Arumugam N, Kumar RS, Ye Q, Higuchi A, Chen H, Sung TC. Neuronal Cell Differentiation of Human Dental Pulp Stem Cells on Synthetic Polymeric Surfaces Coated With ECM Proteins. *Front Cell Dev Biol*. 10:893241 (2022).
13. Shindo M, Miyado K, Kang W, Fukami M, Miyado M. Efficient Superovulation and Egg Collection from Mice. *Bio Protoc*. 12(11):e4439 (2022).
14. Kang W, Katano D, Kawano N, Miyado M, Miyado K. Extra-mitochondrial citrate synthase controls cAMP-dependent pathway during sperm acrosome reaction in mice. *MicroPubl Biol*. 2022:10.17912/micropub.biology.000579 (2022).
15. Nagao K, Kato C, Ikemoto Y, Motojima T, Fujii K, Umezawa A, Miyashita T. PTCH1-null induced pluripotent stem cells exclusively differentiate into immature ectodermal cells with large areas of medulloblastoma-like tissue. *Discov Oncol*. 13(1):36 (2022).
16. Kang W, Ishida E, Amita M, Tatsumi K, Yonezawa H, Yohtsu M, Katano D, Onozawa K, Kaneko E, Iwasaki W, Naito N, Yamada M, Kawano N, Miyado M, Sato B, Saito H, Saito T, Miyado K. Trehalose Suppresses Lysosomal Anomalies in Supporting Cells of Oocytes and Maintains Female Fertility. *Nutrients*. 14(10):2156 (2022).
17. Rai D, Iwanami M, Takahashi Y, Komuta Y, Aoi N, Umezawa A, Seko Y. Evaluation of photoreceptor-directed fibroblasts derived from retinitis pigmentosa patients with defects in the EYS gene: a possible cost-effective cellular model for mechanism-oriented drug. *Stem Cell Res Ther*. 13(1):157 (2022).
18. Hayashi Y, Kashio S, Murotomi K, Hino S, Kang W, Miyado K, Nakao M, Miura M, Kobayashi S, Namihiro M. Biosynthesis of S-adenosyl-methionine enhances aging-related defects in Drosophila oogenesis. *Sci Rep*. 12(1):5593 (2022).
19. Akiyama S, Saku N, Miyata S, Ite K, Toyoda M, Kimura T, Kuroda M, Nakazawa A, Kasahara M, Nonaka H, Kamiya A, Kiyono T, Kobayashi T, Murakami Y, Umezawa A. Drug metabolic activity is a critical cell-intrinsic determinant for selection of hepatocytes during long-term culture. *Stem Cell Res Ther*. 13(1):104 (2022).
20. Yamatoya K, Nagai Y, Teramoto N, Kang W, Miyado K, Nakata K, Yagi T, Miyamoto Y. Cryopreservation of undifferentiated and differentiated human neuronal cells. *Regen Ther*. 19:58-68 (2022).
21. Sato B, Kanai S, Sakaguchi D, Yajima K, Matsumoto Y, Morohoshi K, Kagaya S, Izumo N, Ichinose M, Kang W, Miyado M, Miyado K, Kawano N. Suppressive Role of Lactoferrin in Overweight-Related Female Fertility Problems. *Nutrients*. 14(5):938 (2022).
22. Fujino A, Fuchimoto Y, Baba Y, Isogawa N, Iwata T, Arai K, Abe M, Kanai N, Takagi R, Maeda M, Umezawa A. First-in-human autologous oral mucosal epithelial sheet transplantation to prevent anastomotic re-stenosis in congenital esophageal atresia. *Stem Cell Res Ther*. 13(1):35 (2022).
23. Kobayashi S, Kawano N, Miyado K, Ohta R, Akimoto T, Hatakeyama T, Kawaguchi M. Effects of tris(1,3-dichloro-2-propyl) phosphate on epididymal sperm parameters in adult male rats. *J Vet Med Sci*. 84(1):153-156 (2022).
24. Inoue M, Tanaka Y, Matsushita S, Shimozaki Y, Ayame H, Akutsu H. Xenogeneic-Free Human Intestinal Organoids for Assessing Intestinal Nutrient Absorption. *Nutrients*. 14(3):438 (2022).
25. Miyata S, Saku N, Akiyama S, Javaregowda PK, Ite K, Takashima N, Toyoda M, Yura K, Kimura T, Nishina H, Nakazawa A, Kasahara M, Nonaka H, Kiyono T, Umezawa A. Puromycin-based purification of cells with high expression of the cytochrome P450 CYP3A4 gene from a patient with drug-induced liver injury (DILI). *Stem Cell Res Ther*. 13(1):6 (2022).
26. Tsuruta S, Kawasaki T, Machida M, Iwatsuki K, Inaba A, Shibata S, Shindo T, Nakabayashi K, Hakamada K,

- Umezawa A, Akutsu H. Development of Human Gut Organoids With Resident Tissue Macrophages as a Model of Intestinal Immune Responses. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 14(3):726-729.e5 (2022).
27. Miura K, Matsuura K, Yamasaki Itoyama Y, Sasaki D, Takada T, Furutani Y, Hayama E, Ito M, Nomura S, Morita H, Toyoda M, Umezawa A, Onoue K, Saito Y, Aburatani H, Nakanishi T, Hagiwara N, Komuro I, Shimizu T. Functional Evaluation of Human Bioengineered Cardiac Tissue Using iPS Cells Derived from a Patient with Lamin Variant Dilated Cardiomyopathy. *Int Heart J.* 63(2):338-346 (2022).
28. Lopes TJ, Rios R, Nogueira T. Computational Analyses Reveal Fundamental Properties of the Hemophilia Literature in the Last 6 Decades. *Bioinform Biol Insights.* 16:11779322221125604 (2022).
29. Lopes TJS, Nogueira T, Rios R. A Machine Learning Framework Predicts the Clinical Severity of Hemophilia B Caused by Point-Mutations. *Front Bioinform.* 2:912112 (2022).

(2) 英文総説・著書

1. Kang W, Suzuki M, Saito T, Miyado K. Emerging role of TCA cycle-related enzymes in human diseases. *Int J Mol Sci.*, 22(23): 13057 (2021). (査読あり)

(3) 和文総説・著書

1. 宮戸 健二 : からだを守る防御ネットワークの構築とその破綻：不妊症・ウイルス感染からの新展開. *ファルマシア*, 58 (1): 29-33 (2022).
2. 梅澤明弘 : 技術紹介「ES 細胞のプロジェクトについて」, 再生医療研究推進委員会ホームページ, 一般社団法人日本消化器病学会, 2022.5.26
3. 梅澤明弘 : 「編集後記」, 再生医療 vol.21-No.3, 一般社団法人日本再生医療学会, 2022.9.30
4. 梅澤明弘 : 「序にかえて」, 実験医学 2023 年 1 月増刊号『再生医療 2023』, 株式会社羊土社, 2022.12.1
5. 梅澤明弘 : 「生体模倣システム (MPS) の発展と創薬応用」, 週刊『医学のあゆみ』 285 巻 8 号, 医歯薬出版株式会社, 2022.11.10
6. 阿久津英憲 : 「小児医療の最先端—小児疾患患者からの iPS 細胞を用いた病態モデルの開発」, 医学のあゆみ, 2022, 282(5):345-350.

2. 学会発表

(1) 国際学会講演・シンポジウム・招待講演

1. Hidenori Akutsu: "Future of Humanity with Emerging Technologies", UNESCO The fourth roundtable on Ethics of Artificial Intelligence (AI) and Ethics of Genome Editing, UNESCO, Online, 2022.1.20

(2) 国際学会一般演題発表

該当無し

(3) 国内学会講演・シンポジウム・招待講演・教育講演・特別講演

1. 阿久津英憲 : 「ヒト多能性幹細胞における X 染色体不活性化の破綻」, 第 127 回日本解剖学会学術集会シンポジウム 5, 大阪大学大学院医学系研究科 解剖学講座 (神経機能形態学), オンライン, 2022.3.27
2. 阿久津英憲 : 「新たなモダリティとしての腸管オルガノイド作製と応用」, 第 21 回再生医療学会総会 シンポジウム 42, 東京女子医科大学先端生命医科学研究所, オンライン, 2022.3.19
3. 梅澤明弘 : 「小児疾患への同種組織由来肝細胞移植」, 第 21 回再生医療学会総会 シンポジウム 08 組織移植医療の有効性・安全性と将来への展望, 東京女子医科大学先端生命医科学研究所, オンライン, 2022.3.17

4. 梅澤明弘：「公式英文誌 Regenerative Therapy のひみつ」，第 21 回再生医療学会総会 シンポジウム 17 公式英文誌 Regenerative Therapy の将来展望，東京女子医科大学先端生命医科学研究所，オンライン，2022.3.17
5. 梅澤明弘：「ヒト同種体性幹細胞原料を安定した品質で提供する供給体制の成育モデルの実証」，第 21 回再生医療学会総会 シンポジウム 45 再生医療等製品用ヒト（同種）体性幹細胞原料となる細胞原料の安定供給体制の構築，東京女子医科大学先端生命医科学研究所，オンライン，2022.3.19
6. 梅澤明弘：「臨床応用にむけた重層扁平上皮細胞シートの製造方法の検討」，第 21 回再生医療学会総会 シンポジウム 42 実用間近！？消化管の再生医療（基礎研究から臨床まで），東京女子医科大学先端生命医科学研究所，オンライン，2022.3.19
7. 梅澤明弘：「線維芽細胞から分化誘導した視細胞様細胞の評価ーダイレクト・リプログラミングによる疾患モデルの可能性」，第 21 回再生医療学会総会 ショートプレゼンテーション 05 感覚器・神経 1，東京女子医科大学先端生命医科学研究所，オンライン，2022.3.17
8. 梅澤明弘：「小児気道狭窄に対するヒト胚性幹細胞（ES 細胞）由来軟骨を用いた気道再建の開発研究」，第 21 回再生医療学会総会 ショートプレゼンテーション 20 口腔・呼吸器・血液 2，東京女子医科大学先端生命医科学研究所，オンライン，2022.3.19
9. 梅澤明弘：「シングルセル RNA-Seq 解析によるヒト間葉系幹細胞の特性解析」，第 21 回再生医療学会総会 一般演題（口演）11 間葉系幹細胞・体性幹細胞 2，東京女子医科大学先端生命医科学研究所，オンライン，2022.3.18
10. 梅澤明弘：「自己口腔粘膜由来シート移植による先天性食道閉鎖症術後難治性吻合部狭窄への新規治療の臨床研究」，第 21 回再生医療学会総会 一般演題（口演）20 間葉系幹細胞・体性幹細胞 4，東京女子医科大学先端生命医科学研究所，オンライン，2022.3.19
11. 阿久津英憲：「ヒト ES 細胞の樹立と応用 2022」，第 1 回京都大学ウイルス・再生医科学研究所附属ヒト ES 細胞研究センターシンポジウム，京都大学ウイルス・再生医科学研究所附属ヒト ES 細胞研究センター，オンライン，2022.3.9
12. 梅澤明弘：「放射線の健康影響に関する情報発信」，環境省ぐるぐるプロジェクトフォーラム，環境省，東京，2022.2.28
13. 梅澤明弘：「AI ホスピタルの実装に向けて」，医療産業イノベーションフォーラム，一般社団法人医療産業イノベーション機構，Web，2022.1.12
14. 阿久津英憲：「A neuronal organoid-chip model for studying human periventricular white matter injury」 人工神経線維組織モデルの発展と、工学系から医学系への応用，Neuro2022 ゆいま〜る つながる脳科学，Neuro2022，オンライン，2022.6.30
15. 梅澤明弘：「細胞治療・再生医療」，第 63 回日本臨床細胞学会総会春期大会，公益財団法人日本臨床細胞学会，東京，2022.6.11
16. 梅澤明弘：「間葉系幹細胞を用いた再生医療の現状と展望」，第 69 回日本実験動物学会総会，公益社団法人日本実験動物学会，宮城，2022.5.18
17. 阿久津英憲：教育講演 2「腸管機能性評価に資する新たなモダリティとしての腸管オルガノイド開発」，第 58 回日本周産期・新生児医学会学術集会，東京大学医学部附属病院，大阪，2022.7.10
18. 阿久津英憲：シンポジウム 1「受精から捉える成育医学研究の現在地、そしてその先」，第 94 回日本組織培養学会，国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所，神奈川，2022.7.7
19. 梅澤明弘：「がん予防京都円卓会議：提言に向けて」，がん予防学術大会 2022 京都，京都府立医科大学分子標的予防医学，京都，2022.7.2
20. 梅澤明弘：「閉会挨拶」，知ろう×語ろう×軟骨再生医療のこれから 細胞シートを用いた変形性膝関節症の治療研究の最前線，東海大学，ビデオメッセージ，2022.12.10
21. 阿久津英憲：「ヒトゲノム編集の臨床応用に関する英米アカデミー国際委員会の報告について」，学術フォーラム「ヒトゲノム編集と着床前遺伝学的検査について考えるー新しい医療技術の利用の

- あり方」, 日本学術会議, オンライン, 2022.11.26
22. 阿久津英憲:「21 世紀のヒト胚研究は何処へ向かうのか」, 第 2 部シンポジウム「ヒト胚研究利用と 14 日ルール」, 公開シンポジウム「再生医療研究の ELSI: ヒト胚研究利用と 14 日ルール」, AMED 再生医療実現拠点ネットワークプログラム, オンライン, 2022.11.22
 23. 阿久津英憲:教育講演「再生医療の医療倫理」, 第 67 回日本生殖医学会学術講演会・総会, 東京医科大学 産科婦人科学分野, オンライン, 2022.11.3
 24. 阿久津英憲:特別講演 2「受精から捉える成育医学への応用研究の展開」, 第 25 回日本 IVF 学会学術集会, 一般社団法人 日本 IVF 学会, 兵庫, 2022.10.16
 25. 阿久津英憲:株式会社ニコンセミナー「小腸機能性評価に活用する新たなモダリティとしての“ミニ腸” 開発」, 再生医療 JAPAN 2022, 一般社団法人再生医療イノベーションフォーラム, 神奈川, 2022.10.12

(4) メディア掲載等

1. 梅澤明弘:「iPS 細胞と再生医療について」, 番組『千鳥のかいつまんで教えて欲しいんじゃ!』, TBS テレビ, 2022.2.14 放送
2. 阿久津英憲:「新型コロナウイルスの増殖性をミニ腸で検証～デルタ株とオミクロンの全く異なる特性を発見～」5 月 12 日 毎日新聞、日経バイオテク等で報道, 5 月 14 日 NHK テレビ ニュースで報道
3. 阿久津英憲:「世界初! 免疫機能を付与したミニ腸の開発に成功～炎症性腸疾患治療の開発、腸管免疫や腸内細菌分野への応用にも期待～」(6 月 29 日に毎日新聞、朝日新聞から取材を受ける) 6 月 29 日 マイナビニュース、陸奥新報等で報道

(5) 教育・講義

1. 梅澤明弘:「腫瘍病理学講座」, 浜松医科大学, 2022.6.6
2. 梅澤明弘:「免疫学」, 北里大学, 2022.7.11
3. 梅澤明弘:「動物生命科学特論 II」, 東京農業大学, 2022.11.11
4. 梅澤明弘:「分子病理学」, 東京医科大学, 2022.10.26
5. 阿久津英憲:「動物生命科学特論 II」, 東京農業大学, 2022.12.9
6. 阿久津英憲:「生殖補助医療胚培養基礎・臨床系講義 II」, 国際医療福祉大学, 2022.9.20
7. 阿久津英憲:「再生医療特論一多様性幹細胞の基礎知識と医療応用について」, 神奈川県立保健福祉大学, 2022.10.17
8. 宮戸健二:「応用生命科学特別講義 II」, 静岡大学, 2022.9.29-9.30

【令和 3 年・4 年度研究費】

公的研究費

1. AMED 再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業「iPS 細胞由来肝細胞とヒト肝細胞の相関性評価に関する研究」(研究代表者・阿久津英憲) 2019～2021
2. AMED 再生医療実用化研究事業「新規 Naïve 型幹細胞の創出と品質評価システムの開発」(研究代表者・阿久津英憲) 2019～2021
3. AMED 再生医療実用化基盤整備促進事業「再生医療等安全性確保法に従い実施される再生医療等臨床研究および再生医療等製品等の開発を目指す医師主導治験等を支援する再生医療ナショナルコンソーシアムの実現」(研究分担者・梅澤明弘) 2021～2023
4. AMED 再生医療実用化研究事業「重症高アンモニア血症を生じる尿素サイクル異常症に対するヒト胚性幹 (ES) 細胞由来再生医療等製品に関する医師主導治験と承認申請に向けた取り組み」(研究

代表者・梅澤明弘) 2019～2021

5. AMED 再生医療実現拠点ネットワークプログラム「成育期疾患 iPS 細胞樹立と新規病態モデルの研究開発」(研究代表者・阿久津英憲) 2020～2022
6. AMED 成育疾患克服等総合研究事業「ヒト受精胚の包括的視点を通した基礎的研究基盤を構築する研究」(研究代表者・阿久津英憲) 2019～2021
7. AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業「ヒト幹細胞加工製品の原料としての幹細胞及び最終製品中の加工細胞の品質評価に関する研究」(研究代表者・阿久津英憲) 2021～2023
8. AMED 再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業「再生医療等製品の製造に利用可能なヒト(同種)体性幹細胞原料を継続的かつ安定した品質で提供する供給体制の成育モデル(産業界連携)の構築と実証」(研究代表者・梅澤明弘) 2021～2023
9. AMED 再生医療実用化研究事業「「重症高アンモニア血症を生じる先天性尿素サイクル異常症に対するヒト ES 細胞由来肝細胞(HAES)移植治療の医師主導治験」の完遂」(研究代表者・梅澤明弘) 2022
10. AMED 革新的先端研究開発支援事業「霊長類生殖細胞形成における DNA メチル化の確立に関する研究」(研究代表者・渡辺聡朗) 2022
11. AMED 再生医療実用化研究事業「ヒト間葉系幹細胞を原材料とする再生医療等製品の臨床有効性に関連する品質特性の探索・解析手法の開発と国際標準化に資する研究」(研究代表者・梅澤明弘) 2022～2024
12. AMED 再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業「製品化戦略に基づいた、国産 MPS による創薬プラットフォームの実証研究」(研究分担者・阿久津英憲) 2022～2026
13. AMED 障害者対策総合研究開発事業「人工知能技術(AI)を活用した医療的ケア児に対する組織的支援体制の構築に関する研究」(研究分担者・梅澤明弘) 2020～2022
14. AMED 再生医療実現拠点ネットワークプログラム「ムコリピドーシス(ICD)を対象とした CRISPR/Cas3 システム編集技術により作製した胎児付属物由来造血幹細胞製剤の POC 取得」(研究分担者・菅原亨) 2021～2022
15. AMED 再生医療実用化研究事業「再生医療に資する細胞品質特性指標の探索法の開発」(研究分担者・梅澤明弘) 2019～2021
16. AMED 再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業「ヒト細胞加工製品の製造に向けた QbD に基づく管理戦略の構築と新たな核となるエコシステムの形成」(研究分担者・阿久津英憲) 2020～2022
17. AMED 難治性疾患実用化研究事業「希少難治性疾患の克服に関する ELSI 研究(Study on Ethical, Legal and Social Issues of Rare/Intractable Diseases)」(研究分担者・阿久津英憲) 2020～2022
18. AMED 難治性疾患実用化研究事業「難治性心血管疾患におけるマルチオミックス解析による病態解明と精密医療」(研究分担者・梅澤明弘) 2020～2022
19. ASTEP 産学共同(育成型)「ヒト iPS 細胞由来胎盤による安心・安全な化粧品原料の開発」(研究代表者・阿久津英憲) 2021
20. さきがけ「霊長類精子幹細胞に備わる老化抑止メカニズム」(研究代表者・渡部聡朗) 2022～2025
21. 細胞ストック基盤実用化事業(研究分担者・阿久津英憲) 2021
22. 科研費基盤研究(A)「『子供の生まれやすさ』と『感染症への罹りにくさ』をつなぐ分子メカニズム」(研究代表者・宮戸健二) 2019～2022
23. 科研費基盤研究(A)「生命発動と器官発生・制御に関わるヒト受精胚分子機序の解明」(研究代表者・阿久津英憲) 2020～2023
24. 科研費基盤研究(B)「小児がん及びヒト多能性幹細胞に対する畳込ニューラルネットワークによる分類器の創成」(研究代表者・梅澤明弘) 2020～2024
25. 科研費基盤研究(B)「様々なタイプの遺伝子改変マームセット作製に向けた新規発生工学技術の開

- 発」(研究代表者・渡部聡朗) 2020～2022
26. 科研費基盤研究(B)「小児気道狭窄に対する胚性幹細胞由来軟骨を用いた新規治療法の開発」(研究分担者・梅澤明弘) 2019～2022
 27. 科研費基盤研究(B)「全能性獲得へのロードマップ：幹細胞のミトコンドリア・ゲノム安定性機構の解明」(研究分担者・阿久津英憲) 2020～2024
 28. 科研費基盤研究(B)「再生分化による網膜の機能再現と網膜変性疾患の新規治療」(研究分担者・梅澤明弘) 2020～2023
 29. 科研費基盤研究(B)「ES 細胞由来小腸オルガノイドを用いた再生医療による短腸症候群の革新的治療」(研究分担者・梅澤明弘) 2021～2023
 30. 科研費基盤研究(B)「胚および子宮内膜由来の細胞外分泌顆粒に着目した着床不全の病態解明と新規治療法開発」(研究分担者・宮戸健二) 2021～2024
 31. 科研費基盤研究(B)「ブタを *in vivo* bioreactor として用いた、ヒト臍島再生療法の開発」(研究分担者・絵野沢伸) 2020～2022
 32. 科研費基盤研究(B)「ヒト胎盤・子宮内膜細胞のゲノム空間配置解明と疾患ゲノム研究への応用」(研究分担者・阿久津英憲) 2022～2024
 33. 科研費基盤研究(C)「加齢による妊孕性低下とそれを防ぐ分子メカニズムの解明」(研究代表者・康宇鎮) 2019～2021
 34. 科研費基盤研究(C)「免疫機能付与した小腸オルガノイドの活用による新生児期難治性腸炎の研究」(研究代表者・町田正和) 2021～2022
 35. 科研費基盤研究(C)「AAV ベクターおよび iPS 細胞による副腎皮質過形成症の遺伝子治療の開発」(研究分担者・阿久津英憲) 2019～2021
 36. 科研費基盤研究(C)「脂肪組織由来間葉系幹細胞を応用した非アルコール性脂肪肝炎への治療法と安全性」(研究分担者・梅澤明弘) 2019～2022
 37. 科研費基盤研究(C)「初期胚培養環境が哺乳類受精卵・子孫に及ぼす遺伝子変化に関する研究」(研究分担者・阿久津英憲) 2019～2021
 38. 科研費基盤研究(C)「美容形成外科における再生医療の隘路解消のためのヒト体性幹細胞の寿命制御」(研究分担者・梅澤明弘) 2019～2021
 39. 科研費基盤研究(C)「難治性リンパ管疾患に対する光温熱治療の開発」(研究分担者・梅澤明弘) 2021～2023
 40. 科研費基盤研究(C)「Unleashing the power of AI to create a novel treatment for hemophilia A」(研究代表者・da Silva Lopes Tiago Jose) 2022～2024
 41. 科研費基盤研究(C)「ミニ腸による食品成分の機能性評価新規試験管内モデルの開発」(研究代表者・佐藤星子) 2022～2024
 42. 科研費基盤研究(C)「ミニ腸の先天性小腸吸収不全病態モデルによる治療薬アッセイ系の開発」(研究代表者・三森浩太郎) 2022～2024
 43. 科研費基盤研究(C)「産科研究バイオモデルとしての胎盤オルガノイドの構築」(研究代表者・松岡知奈) 2022～2024
 44. 科研費基盤研究(C)「細胞性トロフォブラストサブタイプによる、トロフォブラスト融合メカニズムの解明」(研究分担者・宮戸健二) 2022～2024
 45. 科研費基盤研究(C)「三次元組織化胎盤発生モデルを基盤とした分化誘導最適化 AI モデルの開発」(研究代表者・川崎友之) 2022～2024
 46. 科研費挑戦的研究(開拓)「からだの働きが低下する仕組み：細胞外微粒子の形成機構の転換」(研究代表者・宮戸健二) 2021～2025
 47. 科研費挑戦的研究(萌芽)「ヒト味覚-小腸-脳関連モデルの構築と栄養生理・疾患研究への応用」(研究代表者・阿久津英憲) 2019～2021

48. 科研費挑戦的研究(開拓)「精巣細胞置換法によるマウス精巣における霊長類精巣作製」(研究代表者・渡部聡朗) 2022～2024
49. 科研費若手研究「羊水由来 iPS 細胞を用いた体表欠損の治療法の開発-脊髄髄膜瘤・腹壁破裂への応用-」(研究代表者・田沼有希子) 2019～2021
50. 科研費若手研究「新規胎盤遺伝子の機能解析と周産期病態モデル構築」(研究代表者・土田奈々枝) 2019～2021
51. 科研費若手研究「胎児治療による低フォスファターゼ症に対する新たな治療戦略の創成」(研究代表者・長谷川瑛洋) 2019～2021
52. 科研費若手研究「炎症性腸疾患の新たな in vitro 病態モデルの確立」(研究代表者・鶴田寛) 2019～2021
53. 科研費若手研究「細胞治療を用いた低フォスファターゼ症に対する新規胎児治療戦略の創成」(研究代表者・長谷川瑛洋) 2022～2024
54. 科研費学術変革領域研究(B)「生殖細胞を介した遺伝子改変霊長類作製技術の開発」(研究代表者・渡部聡朗) 2020～2022
55. 科研費特別研究員奨励費「M 細胞を標的とするヒトミニ腸モデル構築と小腸粘膜免疫応答の分子機構に関する研究」(研究代表者・塚本雅也) 2022～2024
56. 成育医療研究開発費「ES 細胞プラットフォームに基づく成育疾患に対する再生医療」(研究代表者・梅澤明弘) 2021～2023
57. 成育医療研究開発費「細菌叢由来 D-アミノ酸による母体環境の改善をめざした新たな生殖補助医療の開発」(研究代表者・宮戸健二) 2019～2021
58. 成育医療研究開発費「小児臓器移植医療の新規治療法開発・長期生着率向上を目指す研究」(研究分担者・阿久津英憲) 2021～2023
59. 成育医療研究開発費「難治性急性 GVHD の幹細胞治療有効性向上を目指す研究」(研究代表者・阿久津英憲) 2022～2024
60. 成育医療研究開発費「子宮内細菌叢を育てる：不妊・不育～胎児期から始まる生活習慣病リスクの改善法の探索」(研究代表者・宮戸健二) 2022～2024
61. 成育医療研究開発費「小児疾患を対象とした AI を活用した治療用タンパク質の設計パイプラインの構築」(研究代表者・da Silva Lopes Tiago Jose) 2022～2024
62. 国立高度専門医療研究センター医療研究連携推進本部横断的研究推進費「6NC ライフ・メディカル研究を加速するミニ臓器-バイオメディカル技術連携基盤構築」(研究代表者・阿久津英憲) 2022～2024

企業との共同研究

1. ニプロ株式会社「間葉系幹細胞の他家細胞ソースとしての可能性についての研究」(2017/10/1～2020/9/30) 阿久津英憲
2. 大陽日酸株式会社「ヒト生殖細胞向け凍結保存装置の評価及び、新たな関連要素技術の検討」(2019/4/1～2022/3/31) 阿久津英憲
3. アステラス製薬株式会社「ヒト iPS 細胞由来腸管オルガノイドを活用したトランスレーショナル研究」(2019/1/23～2021/3/31) 阿久津英憲
4. 株式会社ニコン「神経成熟モデルを用いた評価系と ES 細胞の品質評価系の開発」(2019/2/27～2023/3/31) 阿久津英憲
5. 株式会社ファンケル「多能性幹細胞由来ヒト腸管オルガノイドを用いた食品成分の機能性評価」(2019/4/1～2022/3/31) 阿久津英憲
6. 富士フイルム株式会社「ヒト iPS 由来胎盤オルガノイドの医薬応用基盤技術の開発」(2019/4/1～2022/3/31) 阿久津英憲

7. 積水化学工業株式会社「新規化学合成足場材の多能性幹細胞増殖および細胞状態評価」(2020/4/1～2022/3/31) 阿久津英憲
8. 大日本印刷株式会社「腸オルガノイド(ミニ腸)の製造技術の確立」(2021/4/1～2022/3/31) 阿久津英憲
9. サイフェーズ株式会社「ミニ腸作成技術と三次元プリンティング技術の融合によるヒト細胞からなる三次元腸管モデルの開発」(2022/7/1～2023/12/31) 阿久津英憲
10. 株式会社 Jiksak Bioengineering「iPS 細胞を用いた三次元中枢神経組織の構築」(2020/4/1～2022/3/31) 阿久津英憲

【その他】

[教育活動]

梅澤明弘

1. 北里大学 客員教授、非常勤教員
2. 東京農業大学 連携大学院客員教授、非常勤講師
3. 東北大学 連携大学院教授
4. 慶應義塾大学 非常勤講師
5. 東京医科大学 兼任教授
6. 浜松医科大学 非常勤講師
7. 三重大学 連携大学教授

阿久津英憲

1. 東京農業大学 連携大学院客員教授、非常勤講師
2. 東京医科歯科大学 連携大学院 NCCHD 成育医学 連携教授(分野長)
3. 国際医療福祉大学 非常勤講師
4. 福島県立医科大学 非常勤講師
5. 神奈川県立医療福祉大学 講師
6. 東京女子大学 講師

宮戸健二

1. 東京農業大学 連携大学院教授
2. 筑波大学 グローバル教育院 非常勤講師
3. 埼玉大学理学部 連携大学院准教授
4. 東京都立大学 連携大学院教授
5. 静岡大学 非常勤講師

[社会貢献]

梅澤明弘

1. 厚生労働省 厚生科学審議会臨時委員(再生医療等評価部会)
2. 厚生労働省 食品の安全確保推進研究事前評価委員会委員
3. 文部科学省 科学技術・学術審議会臨時委員
4. 環境省環境保健部放射線健康管理担当参事官室 評価委員
5. 環境省 ぐるぐるプロジェクト「ラジエーションカレッジ」発表部門審査員
6. 再生医療分野 ヒト細胞の製造システム開発ワーキンググループ委員
7. 次世代医療機器評価指標作成事業 再生医療ワーキンググループ委員
8. 日本再生医療学会 理事・評議員
9. 上智大学生命倫理研究所客員所員

10. 国立国際医療研究センター 特定認定再生医療等委員会委員
11. 東京医科大学 特定認定再生医療等委員会委員
12. 新潟大学 特定認定再生医療等委員会委員
13. 長寿医療研究開発費評価委員会委員
14. 医薬基盤・健康・栄養研究所 外部評価委員会委員
15. 日本医療研究開発機構 再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業（再生医療技術を応用した高度な創薬支援ツール技術開発）PS
16. 日本医療研究開発機構 再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業（再生・細胞医療・遺伝子治療産業化促進事業）PS
17. 日本医療研究開発機構 再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業（再生医療技術を応用した高度な創薬支援ツール技術開発）PS
18. 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業 課題評価委員
19. 日本医療研究開発機構革新的先端研究開発支援事業「根本的な老化メカニズムの理解と破綻に伴う疾患騎乗解明」研究開発領域 課題評価委員会 課題評価委員
20. 大阪母児医療センター 研究評価委員会委員
21. 和歌山県立医科大学 和歌山県立医科大学特定研究助成プロジェクト選考に係る審査委員
22. 公益財団法人世田谷区スポーツ振興財団要議員
23. 公益財団法人テルモ生命科学振興財団 国際交流助成選考委員
24. 公益財団法人テルモ生命科学振興財団 研究開発助成選考委員
25. 公益財団法人テルモ生命科学振興財団 テルモ財団海外研究開発助成選考委員
26. 加藤記念バイオサイエンス振興財団 選考委員
27. 黒住医学研究振興財団 小島三郎記念文化賞選考委員
28. Laboratory Investigation Senior Associate Editor
29. Regenerative Therapy Associate Editor
30. Stem Cell Research and Therapy Associate Editor
31. Scientific Reports Editorial Board Member
32. 週刊「医学のあゆみ」編集委員

阿久津英憲

1. 文部科学省 科学技術・学術審議会専門委員
2. 内閣府（科学技術・イノベーション担当）生命倫理専門調査会参考人
3. 日本医療研究開発機構 再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業（再生・細胞医療・遺伝子治療産業化促進事業）課題評価委員
4. 日本医療研究開発機構 再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業（再生医療シーズ開発加速支援）課題評価委員
5. 日本医療研究開発機構 再生医療実現拠点ネットワークプログラム（幹細胞・再生医学イノベーション創出プログラム）PO、課題評価委員
6. 日本医療研究開発機構 難治性疾患等実用化研究事業 課題評価委員
7. 日本医療研究開発機構 再生医療実現拠点ネットワークプログラム（基礎応用研究課題）PO、課題評価委員
8. 理化学研究所 バイオリソース研究センターリソース検討委員会委員
9. 沖縄県商工労働部ものづくり振興課 沖縄県医療産業競争力強化事業評価委員
10. 東海大学特定認定再生医療等委員会委員
11. 国立研究開発法人科学技術振興機構理事長 マッチングプランナープログラム専門委員
12. 特定胚及びヒトES細胞研究専門委員会動物性集合胚の取扱いに関する作業部会（文部科学省）

委員

13. 会津中央病院 医師臨床研修監理委員会委員
14. JST 研究成果最適展開支援プログラム（専門委員）
15. 内閣府 ヒト胚の取扱いに関する基本的考え方見直し等に係るタスク・フォース（構成委員）
16. 日本学術会議 医学・医療領域におけるゲノム編集技術のあり方検討委員会委員・幹事
17. 国立国際医療研究センターヒト ES 細胞研究倫理審査委員会委員
18. 京都大学ウイルス・再生医科学研究所 ヒト ES 細胞株樹立・分配事業検討委員会委員
19. International Commission on the Clinical Use of Human Germline Genome Editing（日本代表委員）

宮戸健二

1. Frontiers in Cell and Developmental Biology, Review Editor

[研究所運営への貢献]

阿久津英憲

1. 特定認定再生医療等委員会委員
2. 図書館運営委員会委員
3. 研究所評価委員会委員

宮戸健二

1. 研究所動物実験委員会委員長
2. 研究所実験動物利用者委員会委員長
3. 研究所遺伝子組換え実験安全委員会委員

[倫理委員会承認研究課題]

1. 2021-006 ムコリピドーシス（ICD）患者由来 iPS 細胞樹立と遺伝子解析
2. 2021-025 月経血由来の間葉系幹細胞分離技術および分離細胞を利用した多分化能評価システムの確立
3. 2021-027 ダーモカメラによるキメを主とした肌状態解析法の開発
4. 2021-092 臍帯血由来細胞を用いたライソゾーム病治療法の確立
5. 2021-178 病理解剖検体および病理組織切除検体を用いた病理組織切片カラーマネジメントに関する研究
6. 2021-130 生殖補助医療における胚移植時に移植カテーテルに付着した子宮内膜の細胞生物学的特性と不妊治療成績に関する検討
7. 2021-138 医療的ケア児の支援相談での AI 技術の有効利用のための世田谷区医療的ケア相談支援センターHi・Na・Ta で使用するフェイスシートの検討と情報の解析
8. 2021-206 リキッドバイオプシーを用いた小児移植後患者における急性期拒絶反応の診断方法の確立
9. 2021-282 消化管炎症性・腫瘍性疾患の病理スライドの機械学習を用いた臨床病理学的因子・予後や病理診断結果とその関連を明らかにする研究
10. 2022-024 慢性肝疾患病態進展バイオマーカーの探索
11. 2022-138 生殖細胞 DNA メチル化確立に関する研究