

### 3. 共同研究実施報告

#### (1) 研究体制の構築

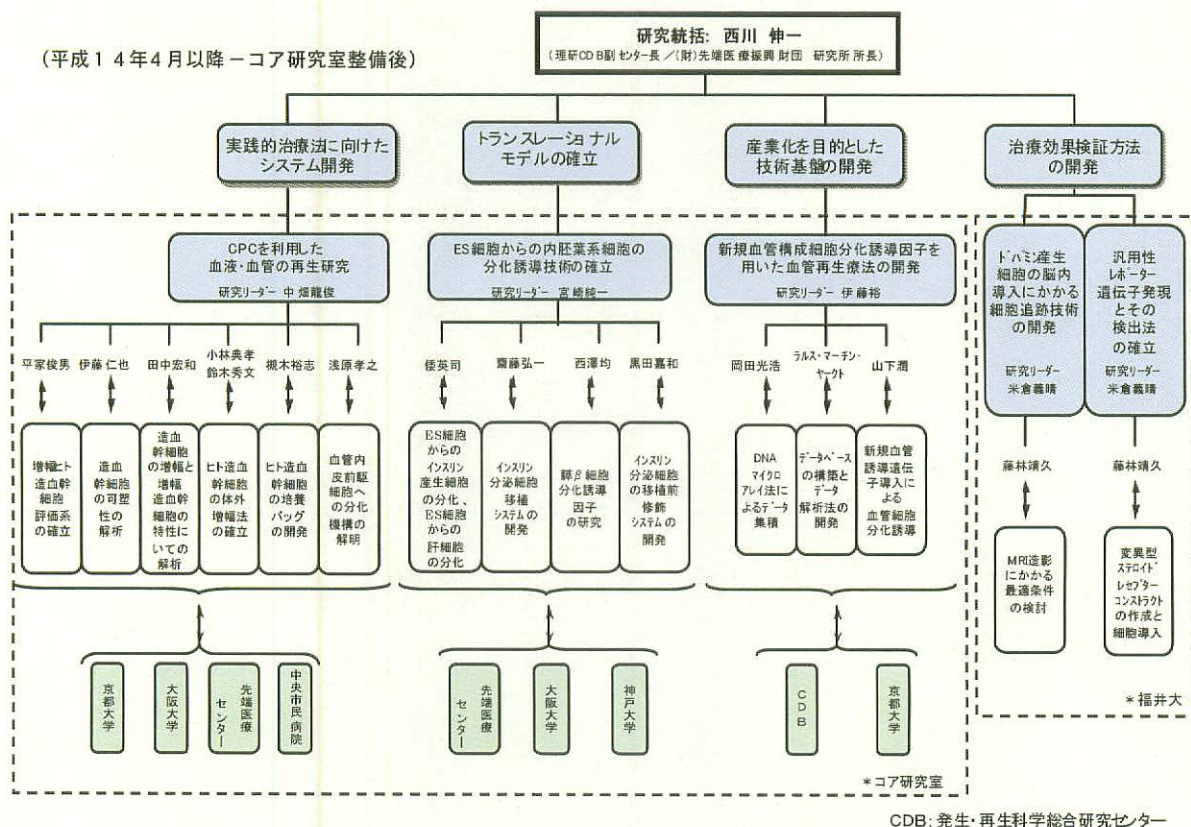


図5 共同研究体制（平成14年度以降）

本事業は、神戸のポートアイランド第2期工事部分に、再生医療の基盤技術に関わる研究施設や研究体制を整備することがまだ計画段階であった平成12年12月よりスタートした。神戸市が立ち上げた「神戸医療産業都市構想」のポテンシャルを活用し、神戸理化学研究所の発生・再生科学総合研究センターや先端医療センターといった中核施設が整備されたのが平成14年度のことである。中核施設建設中の2年間は、施設完成時にこの分野の企業誘致の核となりうる人・物がそろふことを最も重要な目的とし、まず広範囲の研究者に呼びかけ共同研究をスタートさせた。先端医療センター・コア研究室内の完成と同時に共同研究テーマの見直しを行い、神戸での研究活動を明確にした上で、再生医療実現化プロジェクトに向けて体制を強化したのが、上記の体制図5である。

#### (2) 共同研究体制の構築

##### 1. セル・プロセッシング・センター（CPC：細胞培養センター 以下CPC）を利用した血液・血管の再生研究（サービス型事業）

京都大学・中畑教授をグループリーダーとする本チームは、CPCを整備することから開始した。GMP対応CPCのハード・ソフトの両面を整備する為、キリンビール株式会社と連携を行った。また、GMPに基づいた細胞を製造するために、キリンビール株式会社、日本ベクトン・ディッキンソン株式会社、そしてタカラバイオ株式会社と共同研究を行い製造技術を確認した。

臍帯血増幅プロジェクトでは、ニプロ株式会社、ヘモネティクスジャパン株式会社と共同研究を行

い、全自動バッグ培養や細胞洗浄器ソフト開発を行った。

2. 治療効果検証法の開発

コア研究室を福井大学に置く本チームは、福井大学・米倉教授をグループリーダーとし、福井大学と先端医療振興財団の共同研究として研究開発を行った。

3. ES細胞からの内胚葉系細胞の分化誘導技術の確立（開発型事業）

大阪大学・宮崎教授をグループリーダーとする本チームは、ステムセルサイエンス株式会社と共同研究を行い、糖尿病の再生治療実用化を目指し内胚葉幹細胞株研究を行った。

4. 新規血管厚生細胞分化誘導因子を用いた血管再生療法の開発（蓄積型事業）

京都大学・伊藤助教授をグループリーダーとする本チームは、DNAマイクロアレイ遺伝子発現データシステムと遺伝子解析ソフトを田辺製薬株式会社と連携し開発した。

また、本ソフトの有効性を検証する目的から、神戸理化学研究所、京都大学、そして千葉県地域結集型共同研究事業と共同研究を行った。

(2) 研究テーマの推移

事業発足時から平成13年度末までは、神戸での研究拠点(コア研究室)が整備中という事情もあり、各大学を研究拠点とし、研究テーマを「広く、浅く」設定し、優秀な人的資材を確保することも視野に入れて様々な課題に取り組むこととした。1年後に各研究テーマの進捗状況・産業化の見込みという点から、実現性の高いもの、事業全体からみて基礎的蓄積として必須なテーマのみへの絞込みを行い、コア研究室開設の平成14年度時には、選別された研究チームのみが入居することとなった(図5参照)。

以下の図6が事業開始当初の研究体制であり、上記図5と比べると明確であるが、実践的治療に向け

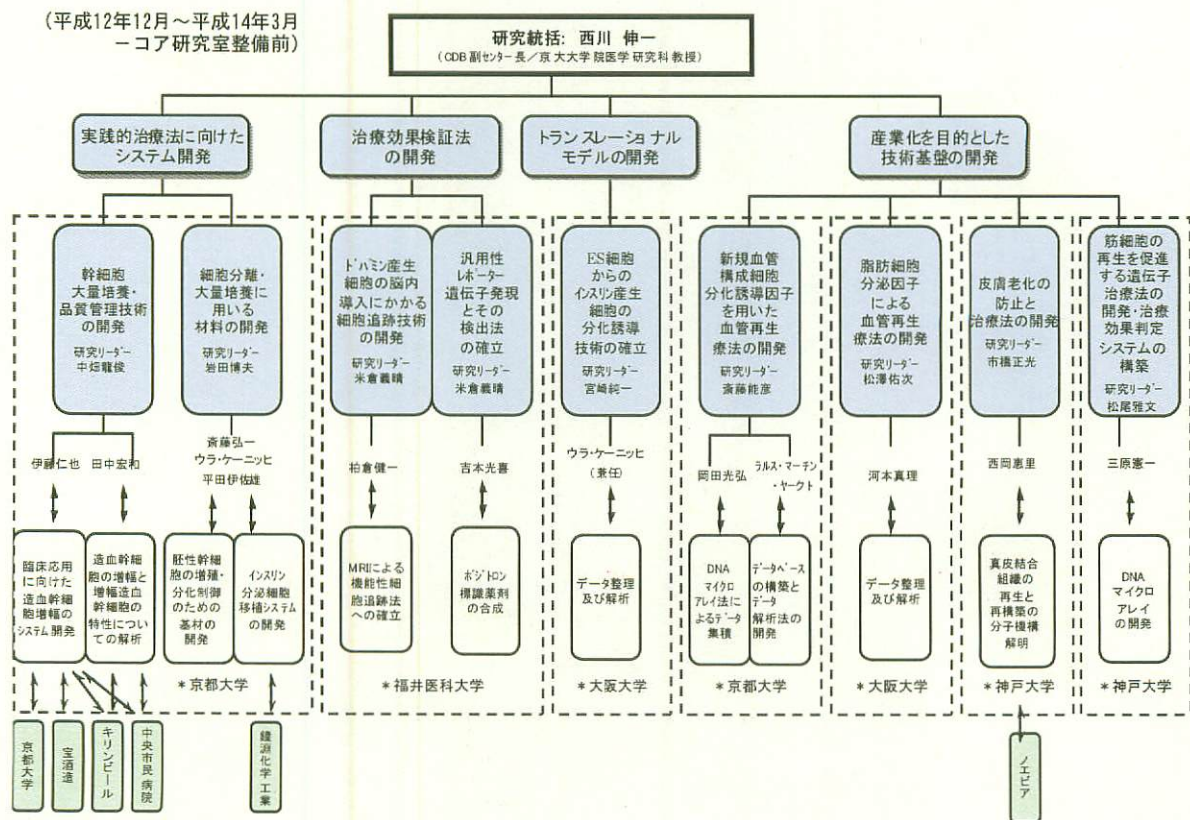


図6 共同研究体制（平成12年度～平成14年度）

たシステム開発から1テーマ、産業化を目的とした技術基盤の開発テーマから3テーマ削減しており、その一部は既存の研究テーマに吸収されることとなった。これにより、鐘紡化学株式会社そして株式会社ノエビアとの共同研究も本事業では終了した。

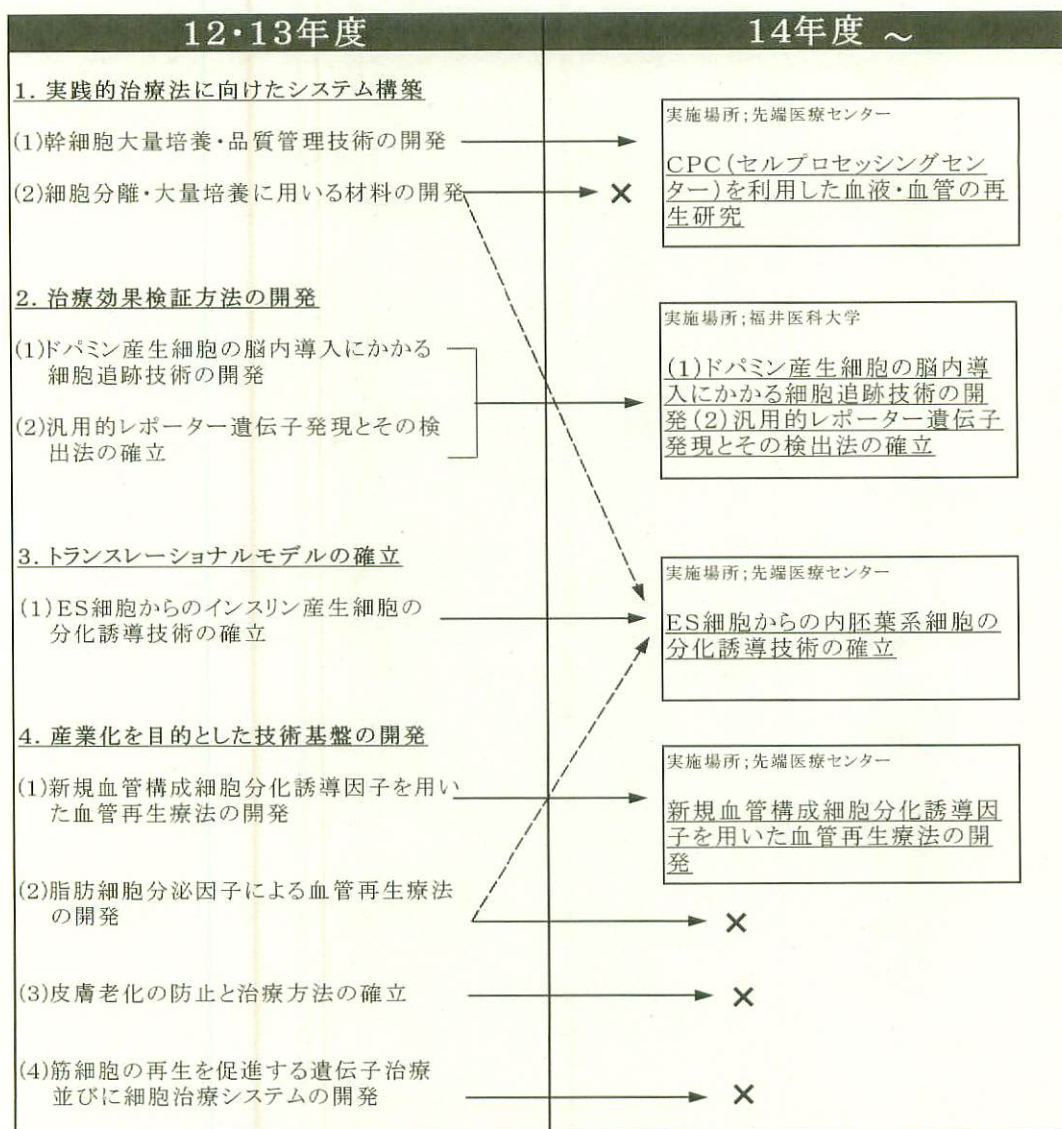


図7 研究グループの再編成(新旧対照)と各研究テーマの位置付け

また、中間評価の結果を反映し以下のとおり、各グループのテーマを以下のとおり再設定した。

1. CPCを利用した血液・血管の再生研究(サービス型事業)

- (1) GMP基準対応であるCPCの整備
- (2) 体外増幅臍帯血移植の臨床試験
- (3) 血管内皮前駆細胞移植・下肢血管再生治療

2. 治療効果検証方法の開発

PETを用いた細胞追跡法の開発と、PET・MRIを用いて標的とする機能を反映するPE

T、MRI造影薬剤の開発を行った。

3. ES細胞からの内胚葉系細胞の分化誘導技術の確立（開発型事業）

糖尿病の再生治療実用化を目指し、ステムセルサイエンス株式会社との内胚葉幹細胞株研究を開始

4. 新規血管構成細胞分化誘導因子を用いた血管再生療法の開発（蓄積型事業）

(1) DNAマイクロアレイ遺伝子発現データシステムの構築と解析ソフトの作成

(2) 当解析ソフトの有効性を検証する目的とした大学・他機関との共同研究

研究テーマの研究成果の詳細については、後述（3）研究成果の報告のとおりであるが、概要を下記に報告する。

1. CPCを利用した血液・血管の再生研究（サービス型事業）

(1) 再生医療においては、細胞を安全に扱うことが最も重要であることから、再生医療を行う為に必須の基盤であるCPCを立ち上げた。このCPCはGMP基準対応であり、細胞培養操作の安全性保証の為に不可欠な3基準書、手順書等も整備し、ハード・ソフト両面の整備を完成させた。

(2) 上記のCPCを、企業が臨床試験・治験を行う際に貸し出しを行うレンタル型CPCとしても事業化を進めている。企業がCPCを利用して臨床試験等を行う際のサポート体制も確立した。

(3) 下肢血管再生治療では、神戸市立中央市民病院と連携し14症例の臨床研究を行った。

(4) 体外増幅臍帯血移植の臨床試験に向けて準備を行った。

(5) 転写因子の蛋白結合部位のデコイペプチドを用いることで、転写因子活性をコントロールできるという概念を証明した。

2. 治療効果検証法の開発

PETを用いた細胞追跡法の開発と、PET・MRIを用いて標的とする機能を反映するPET、MRI造影薬剤の開発を行った。

3. ES細胞からの内胚葉系細胞の分化誘導技術の確立（開発型事業）

(1) Pdx-1遺伝子導入法を用いてES細胞を効率よくインスリン産生細胞へと分化させる技術を開発した。

(2) ほぼ全てのES細胞を内胚葉へと分化させうる無血清培地を開発し、また分化の過程をモニターするための表面マーカーを開発した。

4. 新規血管構成細胞分化誘導因子を用いた血管再生療法の開発（蓄積型事業）

(1) 最初に、ES細胞から血管構成細胞への分化に関するDNAアレイデータベースの構築からはじめ、最終的には血管系に限らずに様々な細胞系列の分化を追跡できる全く新しい機能ゲノミクスデータベースへと発展させた。データの蓄積と平行して、全く新しいデータ解析システムを開発し、現在国内外の施設へ導入が始まっている。

(2) 本データベースを利用した遺伝子探索を、神戸理化学研究所、京都大学、千葉県地域結集型共同研究事業などと共同で行い、血管発生に必須の遺伝子PlexinD1のほか、現在まで10種類を超える新しい遺伝子の同定に成功している。これにより、遺伝子解析ソフトの有効性が証明できた。