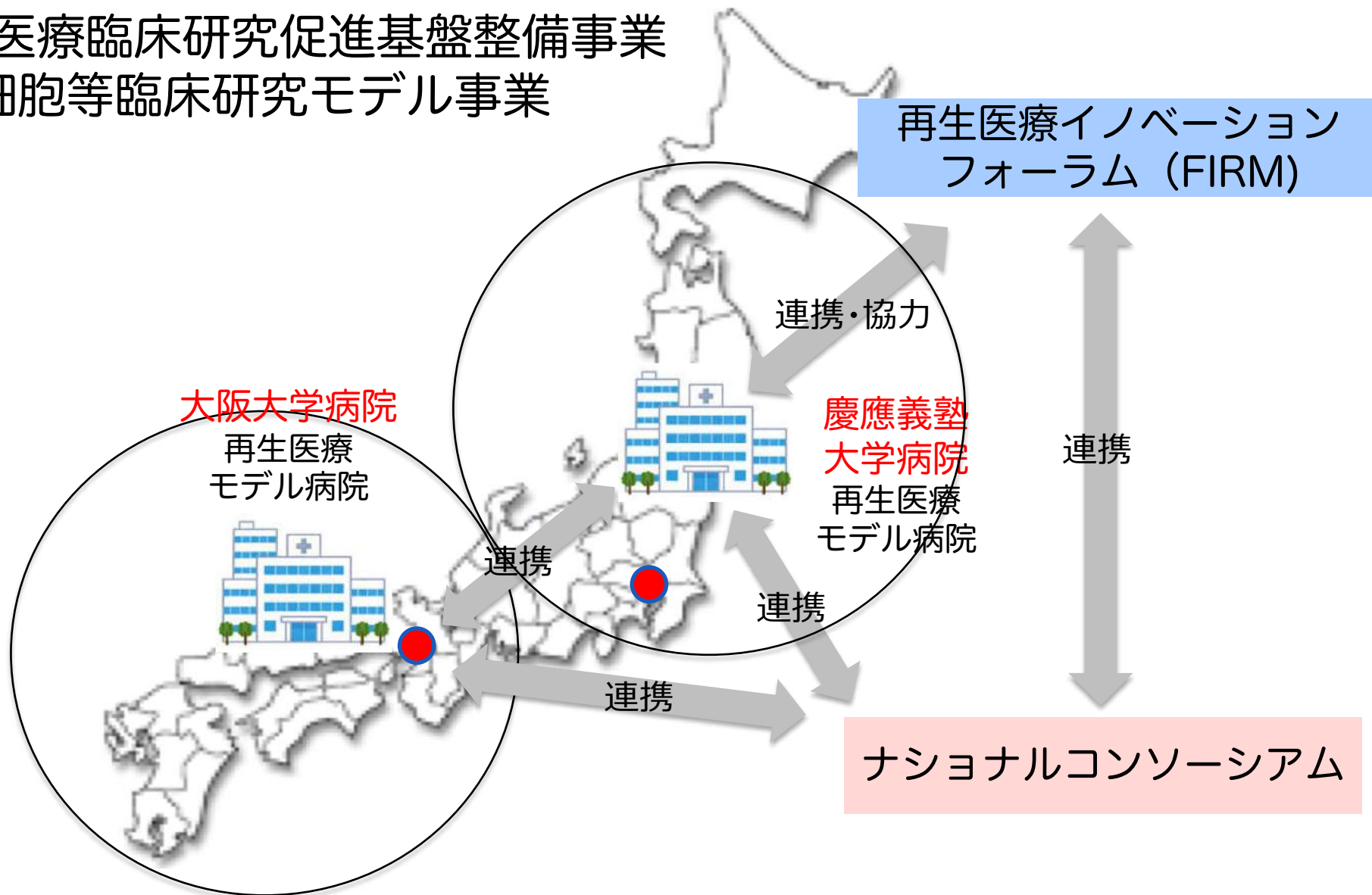


再生医療の社会実装に向けた殿町ライフイノベーション センターを中心とする今後の展望

慶應義塾大学 整形外科
中村雅也

日本における再生医療拠点病院構想

- 再生医療臨床研究促進基盤整備事業
- iPS細胞等臨床研究モデル事業



再生医療臨床研究促進基盤整備事業の成果（2016-2020）

iPS細胞等臨床研究推進モデル病院課題



・慶應義塾大学病院

脳脊髄神経領域におけるiPS細胞等を用いた臨床研究実施のための支援体制の確立と東日本における細胞培養支援体制の確立を目指す。



・大阪大学医学部附属病院

心臓、眼科領域におけるiPS細胞等を用いた臨床研究支援体制と西日本における細胞培養支援体制の確立を目指す。

iPS細胞を用いた脊髄再生医療に関する臨床研究の開始に向け、病院に細胞培養加工施設と再生医療等支援部門を設立した。臨床研究を12月より開始する。



iPS細胞を用いた網膜、角膜、重症心不全に対する臨床試験の開始、実施を支援し、細胞培養施設の拡張と細胞培養の外部受注を開始した。



再生医療ナショナルコンソーシアム課題

1. 臨床研究支援

再生医療等安全性確保法や医薬品医療機器等法に則る臨床研究推進に向けた技術的支援を行う体制を確立し、コンサルティング、アドバイザリー契約等を締結できる仕組みとする。

2. 人材育成

再生医療等の臨床研究～製造フェーズまでに資する段階別のコンテンツによる人材育成を行う。教科書版e-learningシステムを作成する。

3. 再生医療等患者登録データベース

再生医療等の臨床研究や再生医療等製品の使用成績調査の症例データを一元的に管理し、安全性・有効性情報の蓄積を図るとともに、スタートアップ企業等の製品化への参入障壁を緩和する。

4. 産学マッチング・知財アドバイザリー

専門の事務員を配置し、知財の専門家とアドバイザリー契約を結び、産学連携の推進とともに、知財相談を実施していく。

5. 社会学連携

患者団体等との交流を継続し、再生医療等に関する患者（市民）からの相談窓口を維持する。

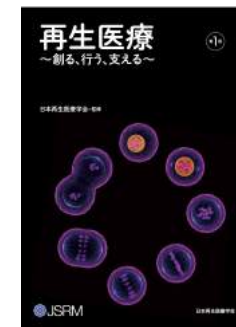
60件を超える臨床研究に関する支援を実施し、臨床研究開始したものが18件、治験開始したものが3件となった。また、再生医療提供計画と手順書の雛形を作成した。

教科書「再生医療」の出版とE-Learningシステムを公開し、臨床培養士の教育システムの運用を開始した。

National Regenerative Medicine Database(NRMD)を確立し、自立運営を開始するに至った。

再生医療バリューチェーンセミナー等をFIRMと共同開催運営し、学会と産業界の協力体制を構築した。

患者相談窓口を設置し、患者向けポータルサイトを開設。1万件を超えるアクセスを達成している。



世界のiPS細胞を用いた再生医療シーズの現状

Table 1. iPSCs that have begun to be used/are expected to be used in clinical trials

Disease	Condition	Cell therapy product (iPSC-derived)	Current status	Lab/company	Reference
AMD	Wet type	Autologous RPE cells	Clinical trial (completed)	<u>Masayo Takahashi lab</u>	Mandai et al., 2017a
AMD	Wet type	HLA-matched allogeneic RPE cells	Clinical trial (ongoing)	<u>Masayo Takahashi lab</u>	Sugita et al., 2020
AMD	Dry type	Autologous RPE cells	Clinical trial (protocol approved)	Bharti lab	Mandai et al., 2017b
Cornea disease	Epithelium damage	Allogeneic cornea epithelium	Clinical trial (ongoing)	<u>Nishida lab</u>	Hayashi et al., 2018
Cornea disease	Endothelium damage	Allogeneic cornea endothelium	Preclinical	<u>Shimmura lab</u>	Halou and Shimmura, 2019
Retinitis pigmentosa	Familial retinitis pigmentosa	Allogeneic retinal organoids	Clinical trial (protocol approved)	<u>Masayo Takahashi lab</u>	Mandai et al., 2017b; Tu et al., 2019
PD	Spontic	Allogeneic dopamine neurons	Clinical trial (ongoing)	<u>Jun Takahashi lab</u>	Kikuchi et al., 2017
PD	Spontic	Autologous dopamine neurons	Clinical trial (completed)	Kim lab	Schweitzer et al., 2020
SCI	Subacute	Allogeneic NS/PCs	Clinical trial (protocol approved)	<u>Okano and Nakamura lab</u>	Tsuji et al., 2019
Aplastic anemia	(Transfusion) refractoriness	Autologous platelets	Clinical trial (ongoing)	<u>Eto lab</u>	Ito et al., 2018
Heart failure	Myocardial infarction	Allogeneic myocardial sheet	Clinical trial (ongoing)	<u>Sawa lab</u>	Kashiyama et al., 2019
Heart failure	Dilated cardiomyopathy	Allogeneic cardiosphere	Clinical trial (protocol approved)	<u>Fukuda and Shimizu lab</u>	Kishino et al., 2020
GVHD	Steroid resistant GVHD	Allogeneic MSCs (Cymetus™)	Clinical trial (ongoing)	Cynatha Inc	Ozay et al., 2019
Fatal hepatic diseases	Metabolic liver disorder	Allogeneic liver buds	Preclinical	<u>Taniguchi and Takebe lab</u>	Takebe et al., 2013; Koike et al., 2019
Articular cartilage injury	Articular cartilage injury	Allogeneic cartilage cells	Clinical trial (protocol approved)	<u>Tsumaki lab</u>	Yamashita et al., 2018

AMD, age-related macular degeneration; GVHD, graft versus host disease; MSCs, mesenchymal stem cells; NS/PCs, neural stem/progenitor cells; PD, Parkinson's disease; RPE, retinal pigment epithelial; SCI, spinal cord injury.

(Okano et al, Development 2020)

世界の再生医療製品

カナダ (1品目)

Prochymal (同種間葉系幹細胞) 2012

米国 (14品目)

Epicel (自家培養表皮) 1988 → 2007
Dermagraft (同種培養真皮) 1997, 2001
TransCyte (同種凍結培養真皮) 1997
Apligraf (同種複合型培養皮膚) 1998
OrCel (同種複合型培養皮膚)
Carticel (自家培養軟骨) 1997
Osteocel plus (同種骨) 2005
Provence (自家培養細胞)
Laviv (自家培養線維芽細胞)
Hemacord (同種臍帯血造血前駆細胞)
Gintuit (歯科用同種複合型培養皮膚)
MACI (自家培養軟骨)
Trinity Evolution (同種骨前駆細胞/材料)
BIO4 (同種骨前駆細胞/材料)

ドイツ (9品目)

BioSeed-S (自家培養表皮細胞)
EpiDex (自家培養表皮)
Chondrotransplant (自家培養軟骨)
CACI/MACI (自家培養軟骨)
BioSeed-C (自家培養軟骨) 2001
Chondrokin (培養軟骨細胞)
CaRe S (自家培養軟骨) 2003
Chondrospere (自家培養軟骨)
CartiGro (自家培養軟骨)

オーストラリア (2品目)

Recell/CellSpray (自家培養表皮細胞スプレー)
Cartogen (自家培養軟骨)

出典：シードプランニング、J-TEC、他

デンマーク (1品目)

Cartilink-3 (自家培養軟骨細胞)

オランダ (1品目)

Cellactive (自家培養軟骨)

スウェーデン (1品目)

Hyalograft-C (自家培養軟骨) 1999

スロベニア (1品目)

ControArt (自家培養軟骨)

ベルギー (1品目)

ChondroCelect (自家培養軟骨) 2009

イタリア (2品目)

Laserskin (自家培養表皮)
Holoclar (自家培養角膜上皮) 2014

中国 (2品目)

ActivSkin (同種複合型培養皮膚)
CaReS (自家培養軟骨)

インド (4品目)

Stempeucel (同種骨髄間葉系幹細胞)
ReilNethra (不明)
ReilNethra C (不明)
CardioRel (不明)

シンガポール (2品目)

Chondrotransplant (自家培養軟骨)
Cartogen (自家培養軟骨)

ニュージーランド (1品目)

Prochymal (同種間葉系幹細胞) 2012

韓国 (22品目以上)

Chondron (自家培養軟骨) 2001
Holoderm (自家培養表皮) 2002
Kaloderm (同種培養表皮) 2005
Keraheal (自家培養表皮細胞スプレー)
Innolak (自家活性リンパ球)
Creavax-RCC (自家樹状細胞)
Immuncell-LC (自家活性リンパ球)
Hydrograft 3D (自家培養線維芽細胞)
Adipocel (自家培養脂肪細胞)
NKM (自家活性リンパ球)
RMS Ossron (自家骨芽細胞)
Articell (自家培養軟骨)
Autostem (自家脂肪細胞)
Queencell (自家脂肪細胞)
Cureskin (自家培養線維芽細胞)
LSK Autograft (自家培養表皮細胞)
Cellgram-AMI (自家骨髄幹細胞) 2011
Cupistem (自家脂肪幹細胞)
Cartistem (同種臍帯間葉系間細胞) 2014
NeuroNata-R (自家骨髄間葉系間細胞) 2014
Invossa (TGF-β導入同種培養細胞) 2017
JointStem (自家脂肪間葉系間細胞)

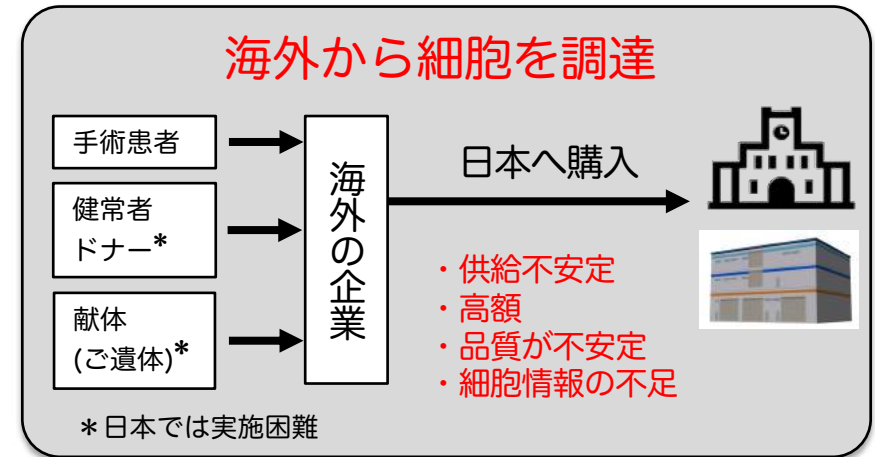
日本 (7品目) + 遺伝子治療用薬 2品目

ジェイス (自家培養表皮) 2007
ジャック (自家培養軟骨) 2012
テムセルHS注 (同種骨髄由来間葉系幹細胞) 2015
ハートシート (自家骨格筋由来細胞シート) 2015
ステミラック注 (自家骨髄間葉系幹細胞) 2018
キムリア点滴静注 (自家CAR-T) 2019
コラテジェン筋注用 (プラスミド製剤) 2019
ゾルゲンスマ点滴静注 (ウイルスベクター製剤) 2020
ネビック (自家培養角膜上皮) 2020

日本の再生細胞医療の製造上の課題

国内の現状

- ① 国内で調達したヒト細胞の用途が大学等の臨床研究に限られているため、**企業は細胞を海外から輸入**している。
- ② 企業にとって**製造施設への投資は過大な負担**であり、CMOへの委託もハードルが高い。
- ③ 日米欧で**異なる品質安全性に対応できず**グローバル展開が遅れる。



首都圏の有望シーズの社会実装機能を強化した実用化の促進

- ① アカデミアと連携して、「産業化まで使える細胞原材料」の調達・保管の仕組みの具体化と社会的な合意形成
- ② 散在する有望シーズの臨床試験開始を容易にし社会実装を加速するための、製造加工プラットフォームの構築（CPC設備の共同利用が必要）
- ③ 生産と品質評価の基盤が一体となり、グローバル基準に対応した高品質で安価な細胞を生産・供給する体制構築

殿町キングスカイフロント (リサーチコンプレックス事業)

69機関が進出決定(令和2年1月1日時点)

面積: 約40ha
 就業者数: 約4,500人
 うちライフサイエンス分野: 約1,400人
 うち研究者: 約500人
 (2018.3月末時点)

羽田空港跡地 第1ゾーン(約16.5ha)

・土地区画整理事業(UR)【道路・公園・駅前広場】
 ・第一期事業(敷地: 約5.9ha 延床: 約131,000㎡)
 施設名称: 「HANEDA INNOVATION CITY」
 事業主体: 羽田みらい開発株式会社(出資企業9社)
 設計施工者: 鹿島建設、大和ハウス工業
 主要用途: 研究開発施設(ラボ・大規模オフィス)、先端医療研究センター(東邦大学
 延床9,000㎡)、会議・研修センター(最大670名)、滞在施設(259室)、イベントホール
 (最大3,000名規模)、日本文化発信施設、飲食施設、水素ステーション等
 ※研究開発施設内の大区域施設活用スペース(仮称)羽田研究開発ラボ
 ユニット数: 17(1ユニット100~200㎡程度、用途はオフィス・ラボ)
 入居募集期間: 2019年9月~11月(第1期)、2020年1月~3月(第2期)

羽田空港跡地 第2ゾーン(約4.3ha)

・プロジェクト名称「羽田エアポートガーデン」
 事業主体: 羽田エアポート都市開発(株)(住友不動産
 (株)100%子会社)
 主要用途: 宿泊施設(1,717室)、空港直結の展望
 天然温泉約2,000㎡、飲食・商業施設(約90店舗)、
 イベントホール(約2,400㎡・最大700名)、会議室・バン
 ケット、バスターミナル(1日約900便発着する15停留所)

(仮称)羽田連絡道路

2020(R2)年度内を目指した整備推進
 (2017(H29)年9月30日起工式)

慶應殿町キャンパス

川崎生命科学・環境研究センター
 (LISE) (0.7ha)
 2013(H25)年3月運営開始

富士フィルム富山化学(株)
 川崎ラボ(0.3ha)
 2017(H29)年6月運営開始

ナノ医療イノベーション
 (ICONM) (0.8ha)
 2015(H27)年4月運営開始

CYBERDYNE(株) (1.5ha)
 工事着工に向け協議中

実験動物中央研究所(0.6ha)
 2011(H23)年7月運営開始

川崎キングスカイフロント
 東急REIホテル(客室数: 186室)
 2018(H30)年6月運営開始

リサーチゲートビルディング(RGB2)
 2017(H29)年10月運営開始
 ●慶應義塾大学
 殿町タウンキャンパス
 ●東京工業大学
 中分子IT創薬研究拠点
 ●神奈川県立保健福祉大学
 大学院
 ●大日本住友製薬(株)
 ●川崎市キングスカイフロント
 マネジメントセンター

Shimadzu Tokyo Innovation
 Plaza(仮称)【(株)島津製作所】
 延床面積: 約9,549㎡
 2021(R3)年4月開所予定

計画中

クリエイトメディック(株)
 研究開発センター(0.3ha)
 2016(H28)年6月運営開始

国立医薬品食品衛生研究所
 (2.7ha)
 2018(H30)年3月運営開始

殿町プロジェクトⅢ
 工期: 2019(R1)年1月
 ~2020(R2)年12月(予定)
 延床面積: 約12,000㎡
 構造・規模: 鉄骨造4階建て
 用途: 研究施設・事務所

日本メトロニック(株)
 メトロニックイノベーションセンター
 2017(H29)年9月運営開始

リサーチゲートビルディング(RGB1)
 2018(H30)年2月竣工
 ●株式会社遠伝子治療研究所
 ●セブイレブ(コンビニ)
 ●川崎殿町郵便局

JSR Bioscience and informatics
 R&D Center(略称JSR BIRD)
 【JSR(株)】(0.3ha)
 延床面積: 約6,440㎡
 2021(R3)年7月開所予定

川澄化学工業(株)
 殿町研究開発拠点(0.4ha)
 延床面積: 約6,285㎡
 2020(R2)年3月
 工事着手予定

ジョンソン・エンド・ジョンソン
 インスティテュート(東京サイエ
 スセンター) (0.3ha)
 2014(H26)年8月運営開始

日本アイソープ協会
 川崎技術開発センター(1.0ha)
 2017(H29)年6月運営開始

ライフイノベーションセンター
 (LIC) (0.8ha)
 2016(H28)年4月運営開始

ペプチドリーム(株) (0.5ha)
 2017(H29)年8月運営開始

(株)ヨドバシカメラ
 アップリケーター(14.9ha)
 2005(H17)年事業開始
 2017(H29)年2月増設

全日本空輸
 ANA殿町ビジネスセンター(3.0ha)
 ●ケータリング棟
 2011(H23)年運営開始
 ●管理棟
 2014(H26)年7月運営開始

■: 整備済・運営開始済
 ■: 整備中・整備予定

リサーチコンプレックス事業（中核機関：慶應義塾大学）

殿町の機関

慶應義塾大
iCONM
東工大
国立衛研
実中研
KISTEC

周辺の機関

東京大

再生医療

東邦大

国内の機関

日本の地域拠点大学

海外の機関

アジアのアカデミア

地域
イノベ

COI

その他

エコシステム1
知的創薬基盤

ナノテクノロジーと分子計算機化学をコアとした
革新的創薬支援技術活用基盤
iCONM、東工大、NIHS、iPark

エコシステム2
再生細胞医療
研究開発基盤

殿町をコアに構築される
再生・細胞医療品質評価基盤
KISTEC、慶應大、理研、NIHS、実中研

PEOPLE大創・活用
コンソーシアム

ヘルスケア・創薬活用基盤
慶應大、東邦大

エコシステム4
医療機器・
ロボティクス基盤

サイバニクス、ハプティクスを起点とする
医療・介護機器創出基盤
慶應大、KISTEC



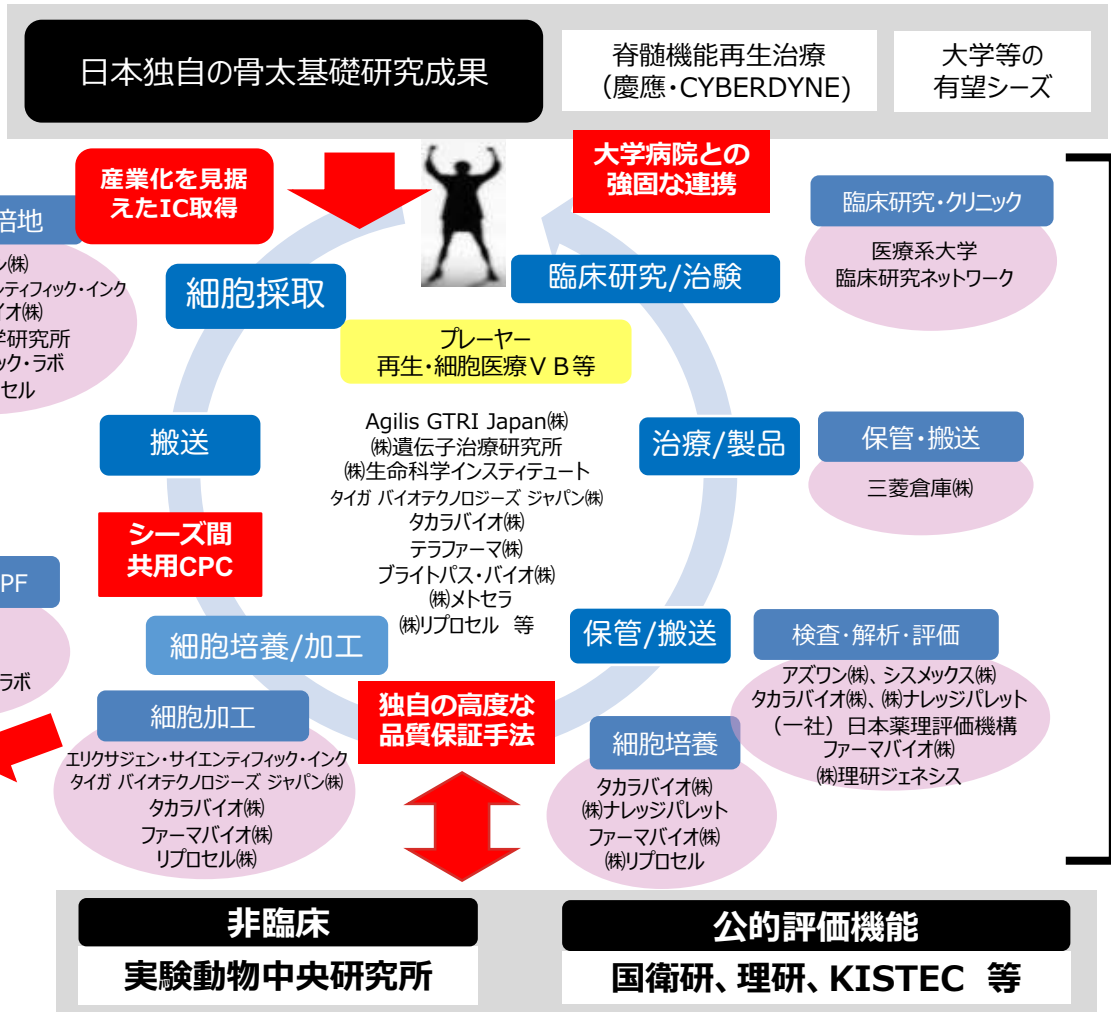
ロボティクス AI・ビッグデータ

近未来医療・ヘルスケアを創出するグローバル拠点

殿町における再生細胞医療バリューチェーンの構築

- ◎生産と品質評価の一体運営で最高品質特級細胞を安定して生産・供給しグローバル競争力を確保
- ◎殿町ライフイノベーションセンター(LIC)にコンパクトにバリューチェーンを構築

有望シーズの社会実装に向けた研究を殿町で展開し、LICの企業ネットワークを活用し事業化を加速

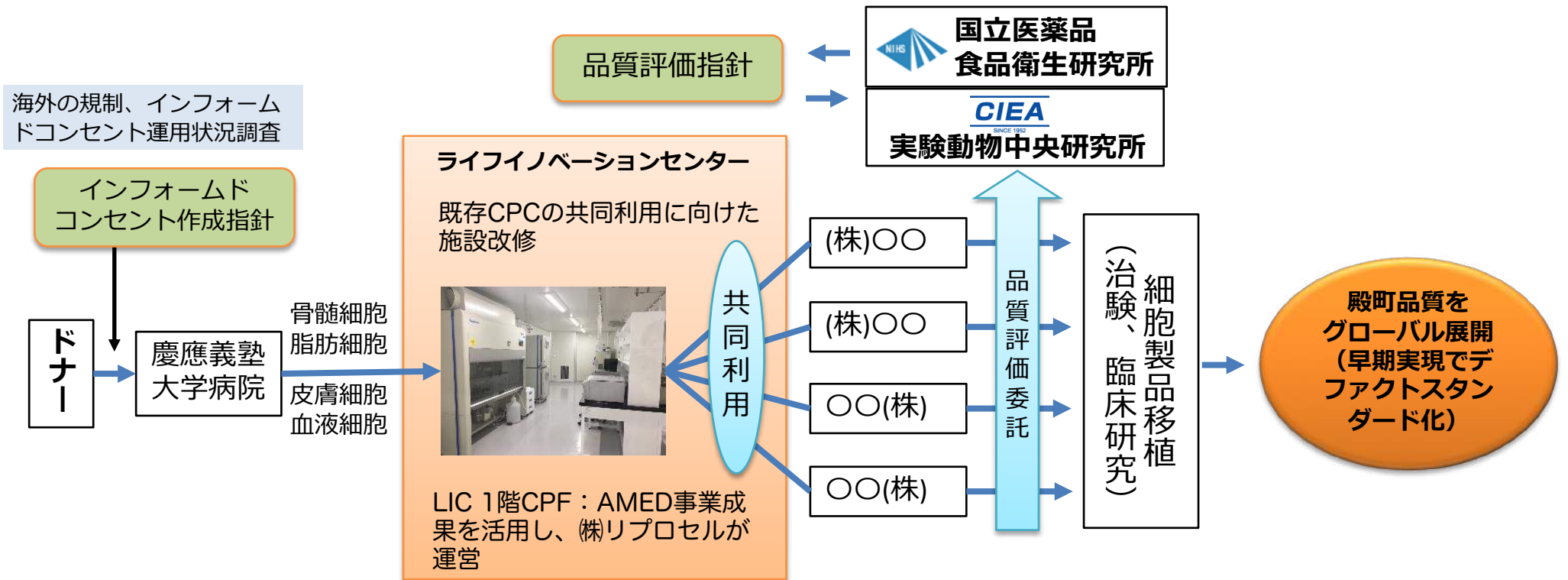


令和2年4月11日6社(事務局(株)ケイエスピー)
 かながわ再生・細胞医療産業化ネットワーク

LIC 1 階に整備したCPCを基盤に、臨床レベルの最高品質特級細胞を安定的に生産・供給するための仕組みを殿町の産学公融合の体制で実現！

殿町LICを核に再生医療の課題解決に挑戦！

- ①慶應病院が中心にグローバルに産業化まで使える原料細胞調達の仕組みを構築
- ②複数シーズでCPC設備を共同利用し細胞生産のスケールアップにかかるコストと時間を最小化
- ③生産と品質評価を一体で運営し、多様な細胞種のニーズに応える特級細胞の生産技術を確立
- ④殿町LICの企業・ベンチャー群も連携・協働し、再生・細胞医療バリューチェーンを実現



殿町再生医療用細胞の生産・供給拠点の構築

再生細胞医療の東の拠点
慶應義塾大学再生医療
モデル病院（信濃町）

川崎市殿町のライフイノベーション
センター内に、再生医療用特級細胞
の生産・供給拠点を構築



リプロセルとの連携

• 拠点病院の機能を活用し体制・手順を整備

- 病院内倫理審査委員会（IRB）組成
- 手術余剰サンプルの調達手順整備
- 商業利用可能なICの取得手順整備

信濃町

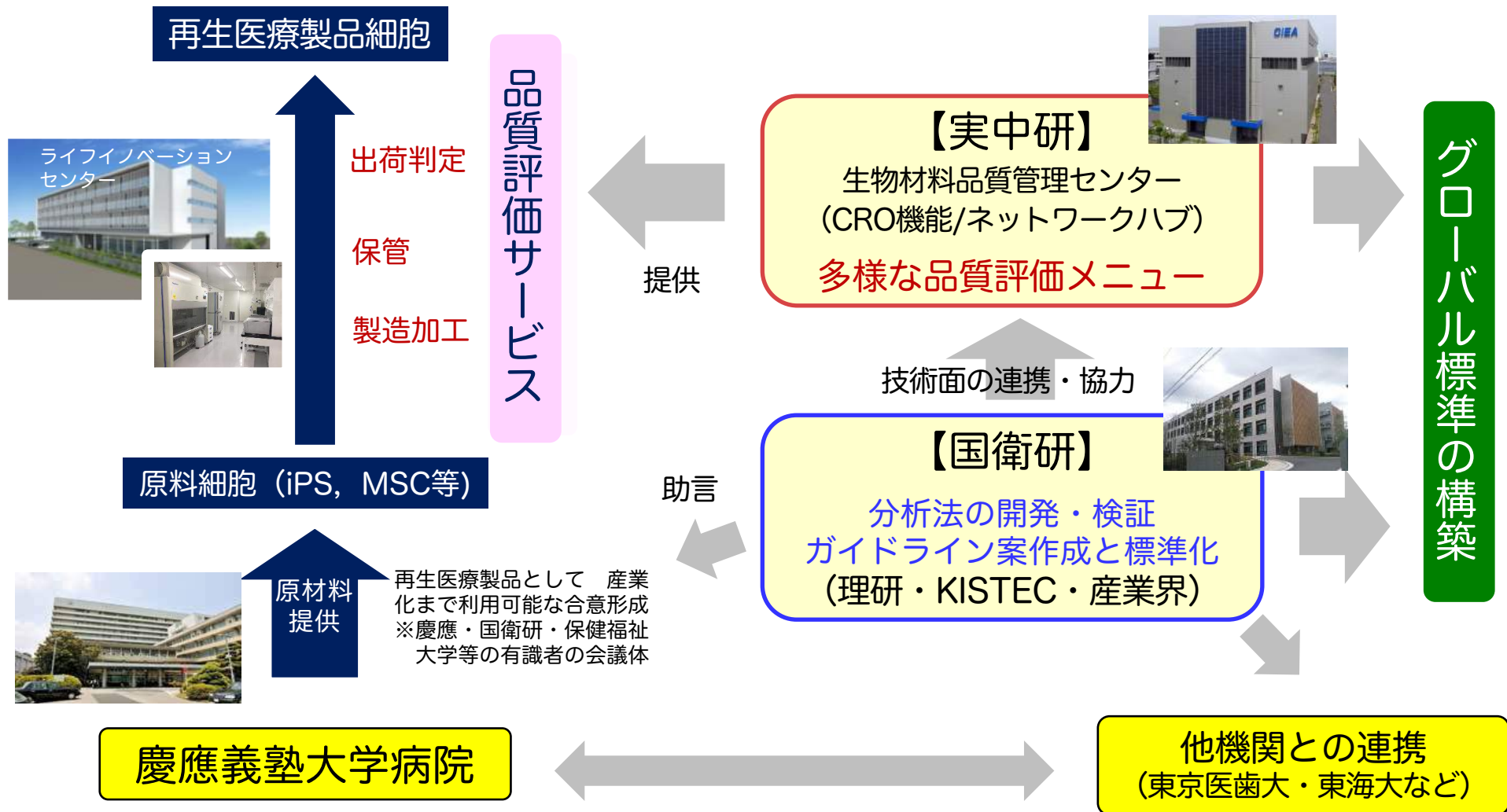
- 病院内CPCでの初代培養
- ドナー情報の記録、保管
- 匿名化した品質情報の保管と共有
- 細胞の出荷、搬送手順の構築

殿町

- 原料細胞受け入れ、記録、保管体制の構築
- 匿名化した品質情報の共有

- 細胞加工
- スケールアップ技術開発

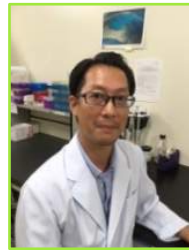
殿町再生・細胞医療品質評価基盤の構築



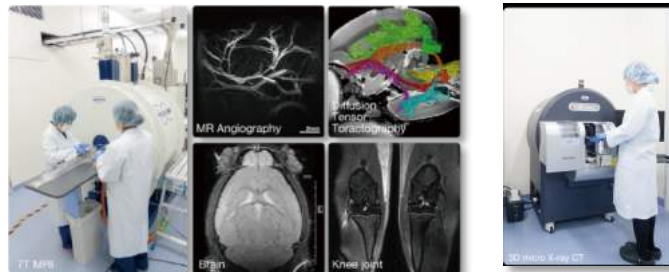
殿町（公財）実験動物中央研究所の取り組み

今回の殿町進出を契機に新薬開発支援に加えて、再生細胞医療の開発支援を決定した。
生物材料品質管理センターの設立と運営。

（公財）実験動物中央研究所 林元展人



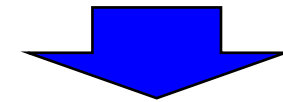
バイオメディカル分野に用いられる生物材料の微生物学的品質、遺伝学的品質の保証業務、造腫瘍性試験、凍結保存等を一貫して行うことのできるセンター



微生物側、動物側からの試験受託開始に向けたアプローチは概ね順調に推移

微生物側では HCV をはじめ HIV-1等5種の微生物検出系の確立が終了

動物側ではマウス評価モデルの候補となる新規1系統の育成・保存を開始する一方で、NOGマウスの長期飼育試験が終了



今後はセンター活動を通じて殿町等の研究活動を強力に支援

動物試験から再生細胞医療品質評価までのシームレスな企業相談窓口の体制を構築

殿町再生細胞医療の品質評価基盤で産業力強化



実験動物
中央研究所

※動物試験
企業相談
ワンストップサービス



国立医薬品食品
衛生研究所

佐藤陽治
※再生細胞医療レギュラ
トリーサイエンス担当



理化学
研究所

河合 純
※理研独自の
CAGE解析



神奈川県立産業
技術総合研究所

再生医療は細胞という「生モノ」を扱うという視点で産業力の強化に貢献！

「高い再現性で品質の高い最終製品（分化細胞）を製造（誘導）する」という目的に適った**素材**（例：専用の**細胞株**）またはその**規格**を選択する（**囲い込む**）ことが重要

データ
集約・解析

ものづくり

再生医療



パン酵母



ビール酵母



ワイン
酵母



味噌酵母



神経細胞



心筋細胞



血球



網膜

⇒ 例：よいもの(細胞医薬)をつくるための、よい原材料(iPS細胞)！

再生医療等製品は開発コストと対象群規模を踏まえると、国内市場～グローバル市場への展開が必須。国内で評価法を産学官融合で開発し、当評価法を国際標準した際の国内企業のアドバンテージを確保

再生細胞医療・サイバニクスとの融合による脊髄損傷の治療

非臨床研究

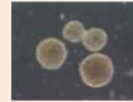
免疫不全マウス
マーモセットを
使用した基礎研究



慶應義塾大学医学部
実験動物中央研究所

臨床応用

亜急性期脊髄損傷に対する
iPS細胞由来神経幹細胞移植



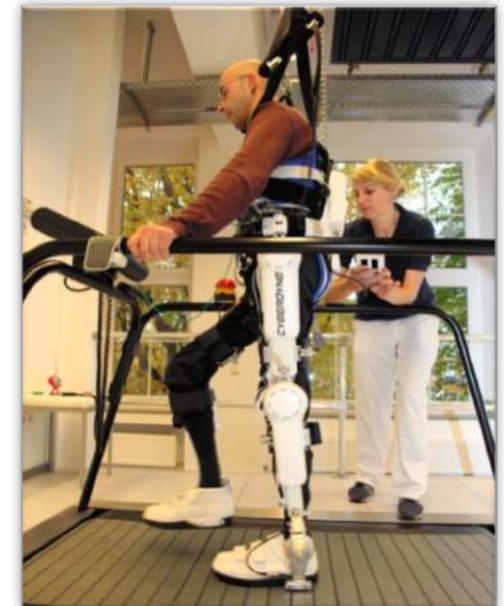
移植
(受傷後14-28日)

頸/胸髄 運動・感覚 完全麻痺

慶應義塾大学病院

慢性性期脊髄損傷に対する
iPS細胞由来神経幹細胞移植

HALを用いた機能再生治療と
の併用 (サイバーダイン社)



慢性期脊髄損傷に対するHAL[®]の有効性の検討

慶應義塾大学病院



慶應義塾大 殿町キャンパス



臨床研究

実施施設：慶應義塾大学病院、川崎殿町リサーチゲート2A棟

対象：脊髄不全損傷（受傷後半年以上）

脊髄腫瘍（手術後半年以上）

重篤な歩行障害を有し、機能回復がプラトーに達した患者

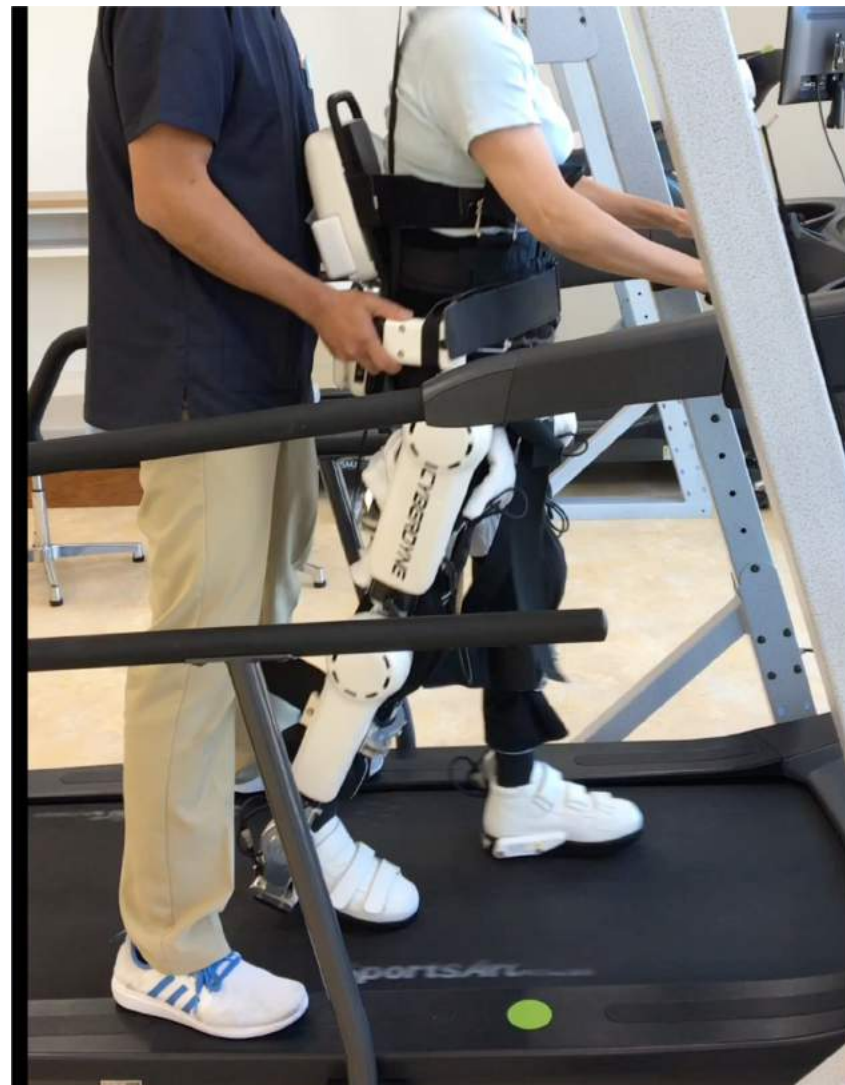
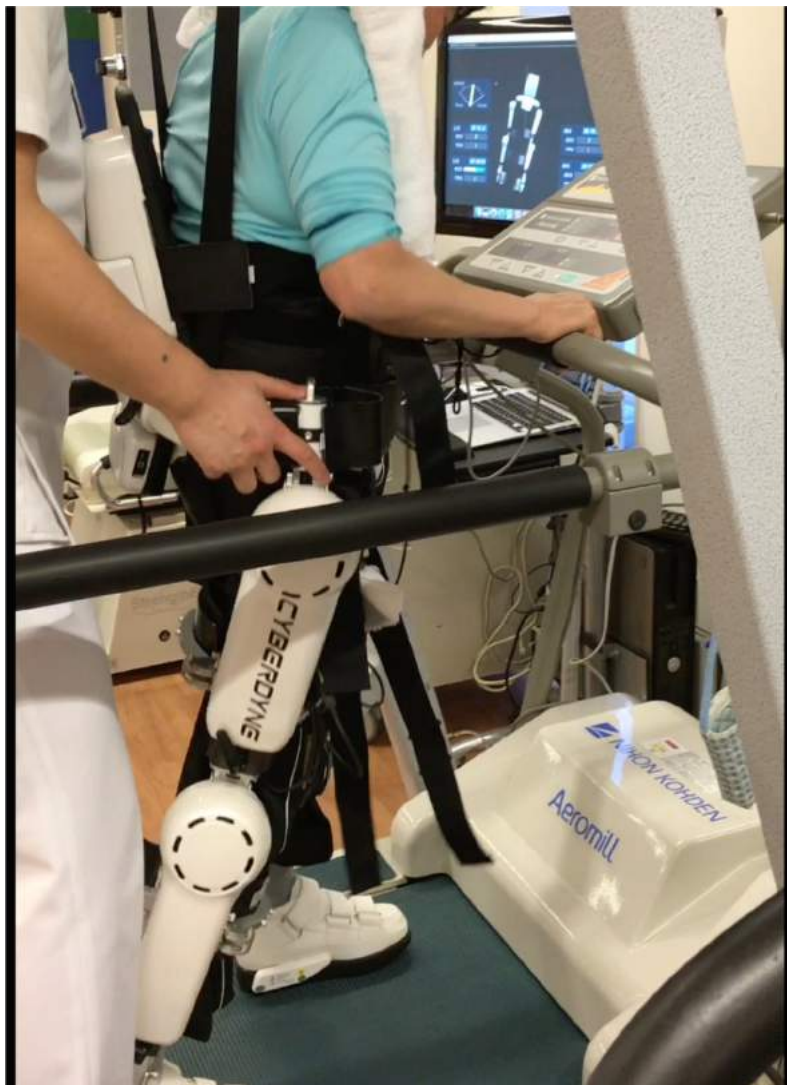
方法：HAL[®]を用いたニューロリハビリ1～3ヶ月（20～60回）

iPS細胞による移植治療とHALの融合に向けた基盤形成

58歳, 女性 胸髄損傷(ASIA-C) 受傷後5年6ヶ月

2回目

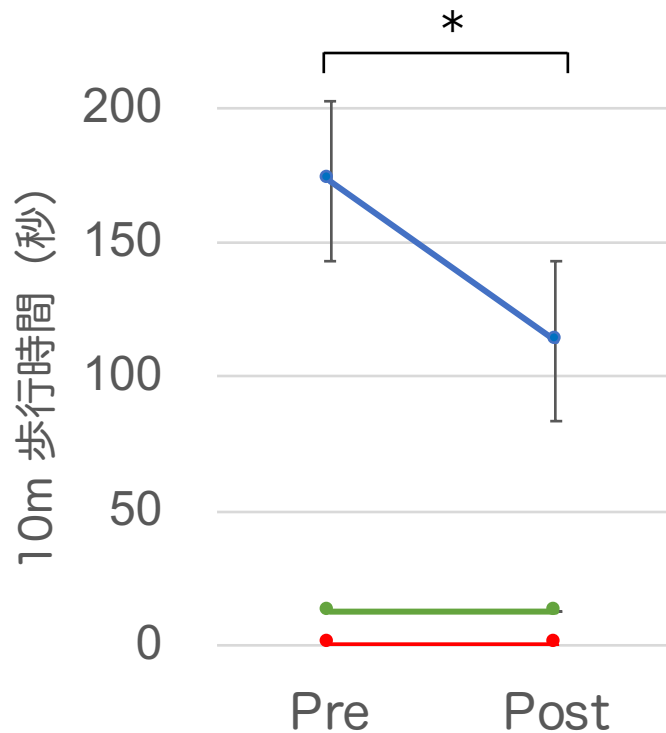
60回終了時



慢性期脊髄損傷に対するHALの有効性評価

歩行能力・バランス機能の改善傾向

- 歩行最大速度 ↑
- 座位バランス ↑



Low-WISCI-II

HAL 単独で機能改善は得られない

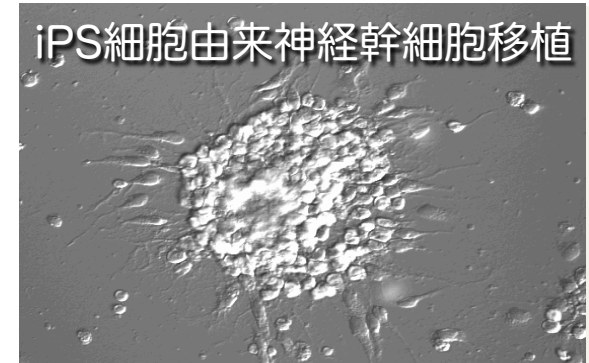
Middle-WISCI-II

HAL で機能改善が得られる

High-WISCI-II

HAL で機能改善は得られない

(Ogawara *et al*, Spinal Cord 2019)



中枢神経の再生医療を日本から世界へ

脊髄損傷に対する再生医療の実現



従来の治療法では治せなかった
他疾患への適応拡大

- 脳卒中
- 脱髄性疾患：多発性硬化症など
- 神経変性疾患
パーキンソン病、痴呆症など



殿町における再生細胞医療の将来のビジョン

