

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業  
(英語) Project focused on developing key evaluation technology: Evaluation for industrialization in the field of regenerative medicine

研究開発課題名： (日本語) 再生医療等の産業化に向けた評価手法等の開発  
(英語) Development of the evaluation for industrialization in the field of regenerative medicine

研究開発担当者 (日本語) 東京女子医科大学先端生命医科学研究所 特任講師 金井信雄  
所属 役職 氏名： (英語) Tokyo Women's Medical University, Institute of Advanced Biomedical Engineering and Science, Associate Professor. Nobuo Kanai MD. PhD

実施期間： 平成 28 年 6 月 17 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 体性幹細胞シート製品における迅速品質管理法の開発  
開発課題名： (英語) Development of the rapid quality control method for somatic stem cell sheet products

研究開発分担者 (日本語)  
所属 役職 氏名： (英語)

## II. 成果の概要（総括研究報告）

### ・ 研究開発代表者による報告の場合

（和文）

自己体性幹細胞を用いた再生医療等製品では、品質管理項目を設定していくうえで、いくつかの共通した課題が存在している。たとえば作用機序を考慮した重要品質管理項目の設定が困難であることや、迅速な微生物限度試験による評価法が存在していないことである。この再生医療の産業化に向けた課題を解決するため、以下の基盤評価技術の開発を進めている。

#### ① 製品の作用機序を考慮した重要品質管理項目の評価法の開発

作用機序が反映された品質管理項目の評価法を設定するため、治験で使用された上皮細胞シート、同様の工程で製造されているボランティアドナーの上皮細胞シートを用いて、次世代シーケンサーによる網羅的遺伝子発現解析を行っている。これまでに重要な候補遺伝子の選定が進められており、最終的に定量 PCR による簡便な製品アレイカードでの品質管理法を開発する。

#### ② 上皮細胞シート製品に適した微生物限度試験法の開発

後続の再生医療等製品開発のため、無菌試験だけでなく微生物限度試験による迅速な管理法の開発を進めている。これまで上皮細胞シート製品においてリスクの高い環境由来菌 X とヒト表皮常在菌 Y を選定した。最終的には定量 PCR による簡便な製品アレイカードによる微生物限度試験を開発する。

（英文）

There are common problems in the development of quality control test for autologous somatic stem cell medicine. For example, it is difficult to determine the critical quality attributes concerning the mode of action and there is no rapid evaluation test for the microbial limits. In this study, we are developing the base technology to solve the above problems to enable industrialization of regenerative medicine.

### 1. Development of the critical control attributes regarding the mode of action of cell-based product

In this study, we analyzed the global gene expression profile of oral mucosal epithelial cell sheets using next generation sequencer. We evaluated cell sheets from our clinical trial study and from volunteer donors in the same production grade, for the purpose of setting critical control attributes regarding the mode of action of the product. We have identified important candidate genes and will develop simple quality control tools by qPCR array card.

### 2. Development of rapid microbial limit test for epithelial cell sheet products

In subsequent development of regenerative medicine product, we provide rapid quality control tools that are not only sterility test but also microbial limit test. We selected Environmental Bacteria X and Skin Indigenous Bacteria Y, which carry a high risk of contamination in epithelial cell sheet products manufacturing. We will develop simple microbial limit test by qPCR array card.

### III. 成果の外部への発表

#### (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 3件、国際誌 3件）

1. Kobayashi S, Kanai N, Tanaka N, Maeda M, Hosoi T, Fukai F, Egushi S, Yamato M. Transplantation of epidermal cell sheets by endoscopic balloon dilatation to avoid esophageal re-strictures: initial experience in a porcine model. *Endoscopy International Open*. 2016, 04, E1116-E1123.
2. Eduard J, Sebastian S, Peter E, Nobuo K, Jennt E, Stephan L H, Ammar M, Teruo O, Ryo T, Takeshi O, Masakazu Y, Makoto K, Kartin M, Mei L, Masayuki Y, Magnus N, Jphan P, Pontus B, J-Matthias L. Transplantation of tissue-engineered cell sheets for stricture prevention after endoscopic submucosal dissection of the oesophagus. *United European Gastroenterology*. 2016, e-pub.
3. Hayakawa T, Harris I, Joung J, Kanai N, Kawamata S, Kellathur S, Koga J, Lin Yi-C, Maruyama Y, McBlane J, Nishimura T, Renner M, Ridgway A, Salmikangas P, Sakamoto N, Sato D, Sato Y, Toda Y, Umezawa A, Werner M, Wicks S, Report of the International Regulatory Forum on Human Cell Therapy and Gene Therapy Products, *Biologicals*, 2016, 44, 467-479.
4. 金井信雄. 細胞シート製品による食道再生治療, 先進医療 NAVIGATOR 今日の再生医療, 日本医学出版. 2016, 29-31.
5. 腰野蔵人, 金井信雄. 食道上皮再生シート製品の開発. 再生医療等製品の開発と実用化展望. シーエムシー出版. 2016, 165-166.
6. 腰野蔵人, 金井信雄. 自己上皮細胞シート製品による食道再生治療. メディカルサイエンスダイジェスト. ニューサイエンス社. 2016, 73-76.

#### (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Autologous epithelial cell sheet products for esophageal regeneration, 口頭, 金井信雄, TERMIS-AP, 2016/9/5, 国外
2. 上皮細胞シートによる食道再生治療の開発, 口頭, 金井信雄, 第 22 回日本遺伝子細胞治療学会, 2016/7/28, 国内
3. 上皮細胞シート製品による食道再生治療、その目指すところ, 口頭, 金井信雄, 第 37 回日本炎症・再生医学会, 2016/6/16
4. 作用機序を考慮した上皮細胞シート製品の開発, 口頭, 金井信雄, 第 16 回日本再生医療学会総会, 2017/3/8

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 体性幹細胞シート製品における迅速品質管理法の開発, 金井信雄, AMED 再生医療公開シンポジウム, 2017/2/2, 国内
2. 内視鏡治療と再生治療について, 金井信雄, サイエンスカフェ 2016 (公益財団法人テルモ生命科学芸術財団による全国約 30 名の理系高校生が参加する夏季特別授業), 2016/8/6, 国内

(4) 特許出願

該当なし

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業  
(再生医療等の産業化に向けた評価手法等の開発)  
(英語) Project focused on developing key evaluation technology: Evaluation for industrialization in the field of regenerative medicine

研究開発課題名： (日本語) 体性幹細胞シート製品における迅速品質管理法の開発  
(英語) Development of the rapid quality control method for somatic stem cell sheet products

研究開発担当者 (日本語) 株式会社セルシート 取締役細胞シート事業部門長 片山勝見  
所属 役職 氏名： (英語) CellSeed Inc. Director, Cell-Sheet Manufacturing Department.  
Katsumi Katayama

実施期間： 平成 28年 6月 17日 ~ 平成 29年 3月 31日

分担研究 (日本語) 上皮細胞シート製品に適した微生物限度試験法の開発  
開発課題名： (英語) Development of the rapid microbial limit test for epithelial cell sheet products

研究開発分担者 (日本語) 株式会社セルシート 取締役細胞シート事業部門長 片山勝見  
所属 役職 氏名： (英語) CellSeed Inc. Director, Cell-Sheet Manufacturing Department.  
Katsumi Katayama

II. 成果の概要 (総括研究報告：)

・ 研究開発代表者による報告の場合

・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者：東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 特任講師 金井信雄

(16be0104012h0001) 総括研究報告を参照。

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 件、国際誌 件）

研究開発代表者：東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 特任講師 金井信雄  
(16be0104012h0001) 総括研究報告を参照。

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

研究開発代表者：東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 特任講師 金井信雄  
(16be0104012h0001) 総括研究報告を参照。

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

研究開発代表者：東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 特任講師 金井信雄  
(16be0104012h0001) 総括研究報告を参照。

(4) 特許出願

研究開発代表者：東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 特任講師 金井信雄  
(16be0104012h0001) 総括研究報告を参照。