

臍帯血による再生医療研究会
第10回学術集会プログラム・講演抄録集

2025年10月25日（土）

虎ノ門ヒルズ森タワー 5FホールA

会長 山原 研一

兵庫医科大学 先端医学研究所 分子細胞治療部門 部門長・教授

第10回「臍帯血による再生医療研究会」学術集会

会長挨拶

第10回「臍帯血による再生医療研究会」学術集会を、2025年10月25日に東京・虎ノ門ヒルズ森タワーにて開催させていただきます。記念すべき第10回の節目にあたり、会長を務めさせていただきますことを大変光栄に存じます。

本研究会は、臍帯血をはじめとする胎児付属物由来細胞の再生医療応用について、基礎から臨床、さらには社会実装に至るまで幅広く議論を重ねてまいりました。今回の学術集会においても、脳性麻痺や低酸素性虚血性脳症、自閉症スペクトラム障害、脳血管疾患など、従来治療の限られていた領域に対して臍帯血・胎児付属物を用いた細胞治療の可能性を示すなど、我が国における再生医療研究の発展に少なからず寄与してきたものと考えております。

今回の学術集会は、10周年を記念し、本研究会代表世話人相良祐輔先生、評議員甲斐俊朗先生にご講演を賜り、これまでの歩みと今後の展望をご共有いただきます。さらに、新宅治夫先生による低酸素性虚血性脳症に対する自己臍帯血幹細胞治療研究、濱崎考史先生による自閉症スペクトラム障害に対する臍帯血治療の開発、また東京大学医科学研究所の山崎聡先生による臍帯血造血幹細胞を用いた細胞製剤開発に関する特別講演など、極めて充実したプログラムを企画いたしました。加えて、全国の先生方からの一般講演・トピック紹介を通じて、最新の基礎研究や臨床応用への取り組みについても広く議論いただきます。

本研究会が積み重ねてきた知見と交流が、新たな10年に向けて臍帯血を用いた再生医療の未来を切り拓く一助となることを願っております。多くの皆様のご参加を心よりお待ちしております。

最後に、本学術集会の開催にあたりご尽力いただきました事務局をはじめ関係各位に深く感謝申し上げます。

令和7年10月吉日
兵庫医科大学医学部
先端医学研究所分子細胞治療部門
部門長・教授 山原 研一

研究会のご案内

開催日：2025年10月25日（土）

場所：虎ノ門ヒルズ森タワー 5FホールA

〒105-6390 東京都港区虎ノ門一丁目23番1号～4号

■学 術 集 会

現地開催となります。

[受付] 9:00より

[開始] 9:30より（16:00まで）

[会場] 5階 ホールA2+3

[参加費] 3,000円

■評 議 員 会

[開始] 12:30より（13:30まで）

[会場] 5階 ホールA2+3

■情 報 交 換 会

[開始] 16:00より

[会場] 5階 ホールA4

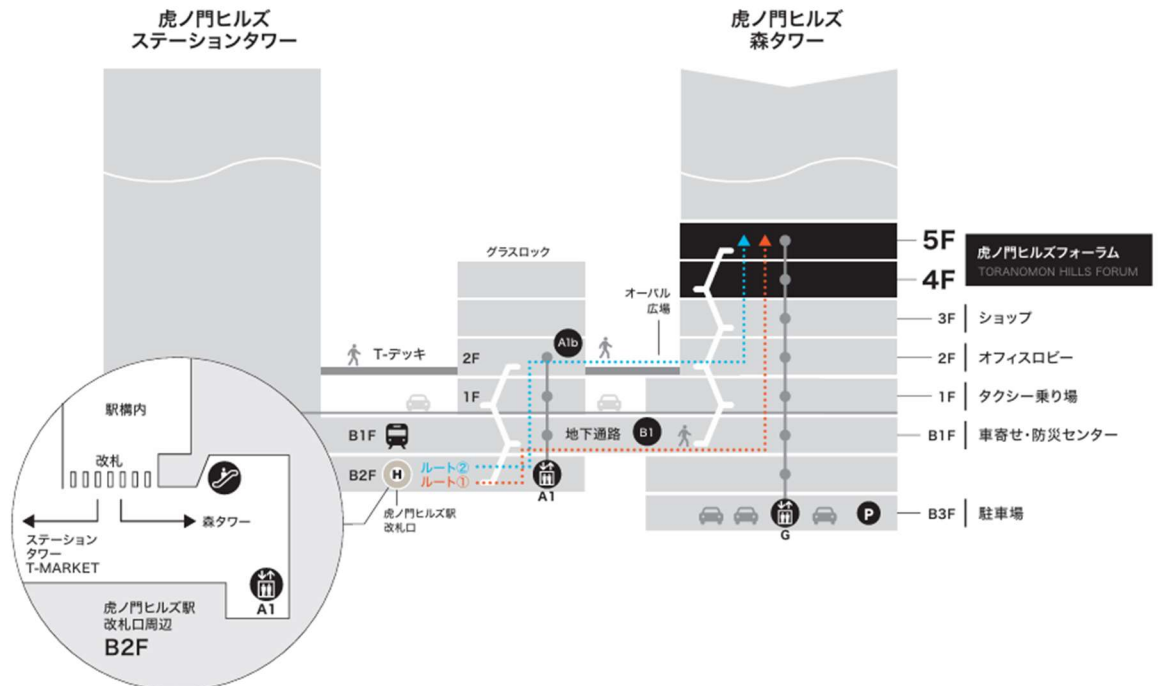
[参加費] 5,000円

会場案内図

■虎ノ門ヒルズ森タワー5階 ホールA



■虎ノ門ヒルズ駅からのアクセス



第 10 回学術集会日程表

学術集会（ホールA 2 + 3）	
9:00～9:30	受付開始
9:30～9:35	開会挨拶 山原研一（第10回学術集会長）
9:35～10:20	10周年記念講演Ⅰ 「公的さい帯血バンクの現状」 座長：藤枝 幹也（高知大学 医学部 先端医療学推進センター） 演者：甲斐 俊朗（認定NPO法人 兵庫さい帯血バンク）
10:20～11:05	10周年記念講演Ⅱ 「臍帯血の可能性」 座長：新宅 治夫（大阪市立大学大学院医学研究科 地域周産期新生児医療人材育成 寄附講座、藤井会香芝生喜病院小児科） 演者：相良 祐輔（高知大学 医学部 先端医療学推進センター）
11:05～11:15	休憩
11:15～11:30	一般講演Ⅰ 「濃縮型有機溶媒不含細胞凍結保存液による細胞の凍結保存」 演者：和田 淳（ソラリスバイオ株式会社）
11:30～11:45	一般講演Ⅱ 「フィーダー細胞 OP9 を用いた効率的 M2 マクロファージ・Angiogenesis-inducing cells (AiC) の誘導」 演者：武田 由紀（兵庫医科大学 医学部 脳神経外科学講座）
11:45～12:00	一般講演Ⅲ 「治療メカニズムに基づき最適化された CD34 陽性細胞を分離するための次世代技 術（マイクロ流体デバイス）」 演者：小川 優子（神戸医療産業都市推進機構 脳循環代謝研究部）
12:00～13:30	休憩、評議員会
13:30～14:00	会長講演 「胎児付属物由来幹細胞の臨床応用に向けた研究開発とその経験」 座長：田口 明彦（神戸医療産業都市推進機構 脳循環代謝研究部） 演者：山原 研一（兵庫医科大学 先端医学研究所 分子細胞治療部門）
14:00～14:15	トピック紹介 「マウス脳出血モデルへの胎児付属物間葉系間質細胞の急性期静脈投与の効果」 座長：田口 明彦（神戸医療産業都市推進機構 脳循環代謝研究部） 演者：藏本 要二（兵庫医科大学 医学部 脳神経外科学講座）
14:15～14:45	10周年記念講演Ⅲ 「低酸素性虚血性脳症に対する自己臍帯血幹細胞治療研究」 座長：関 博之（埼玉医大総合医療センター 総合周産期母子医療センター） 演者：新宅 治夫（大阪市立大学大学院医学研究科 地域周産期新生児医療人材育成 寄附講座、藤井会香芝生喜病院小児科）
14:45～15:00	トピック紹介 「自閉症スペクトラム障害に対する臍帯血治療法の開発」 座長：関 博之（埼玉医大総合医療センター 総合周産期母子医療センター） 演者：濱崎 考史（大阪公立大学 医学部 発達小児医学講座）
15:00～15:10	休憩
15:10～15:55	特別講演 「臍帯血造血幹細胞をソースとした細胞製剤への展開」 座長：山原 研一（兵庫医科大学 先端医学研究所 分子細胞治療部門） 演者：山崎 聡（東京大学医科学研究所 システム疾患モデル研究センター 細胞制 御研究分野）
15:55～16:00	閉会あいさつ 相良 祐輔（研究会代表世話人）
16:00～18:00	情報交換会（ホールA 4）

講演要旨

10周年記念講演

講演Ⅰ

「公的さい帯血バンクの現状」

座長：藤枝 幹也（高知大学 医学部 先端医療学推進センター）

演者：甲斐 俊朗（兵庫さい帯血バンク）

講演Ⅱ

「臍帯血の可能性」

座長：新宅 治夫（大阪市立大学大学院医学研究科

地域周産期新生児医療人材育成寄附講座

藤井会香芝生喜病院小児科）

演者：相良 祐輔（高知大学 医学部 先端医療学推進センター）

講演Ⅲ

「低酸素性虚血性脳症に対する自己臍帯血幹細胞治療」

座長：関 博之（埼玉医大総合医療センター

総合周産期母子医療センター）

演者：新宅 治夫（大阪市立大学大学院医学研究科

地域周産期新生児医療人材育成寄附講座

藤井会香芝生喜病院小児科）

公的さい帯血バンクの現状

甲斐俊朗

認定 NPO 法人 兵庫さい帯血バンク

我が国にさい帯血バンクが創設されてから 30 年が経過した。その間、1999 年に日本臍帯血バンクネットワークが設立（当初 8 バンクが参加）され、全国各地のさい帯血バンクの臍帯血情報を一元管理し提供を容易にするため「臍帯血検索システム」の構築・運用（2000 年稼働）、また、移植臍帯血の品質を高く維持するための連絡協議機関として活動してきた。2004 年には 11 のバンクが参加していたが、その後、統合が進み、「移植に用いる造血幹細胞の適切な提供の推進に関する法律（造血幹細胞移植法）」（2012 年制定、2014 年施行）の下、6 バンクが臍帯血供給事業者（公的さい帯血バンク）として厚生労働省から認可を受け、臍帯血の採取、調製、保存、検査及び引渡し（情報管理その他これらの業務に付随し、または関連する業務として厚生労働省令で定める業務）の業務を遂行している。

臍帯血バンクと委託契約を締結した全国約 110 か所の採取施設での臍帯血採取は、同意を得た妊婦からの無償の提供であり、ドナーリクルート、提供のための説明・同意取得、および、採取も無償の行為の上で成り立っている。公的バンクは営利を目的としてはならず、その財源は国の交付金および臍帯血管管理料（移植医療機関が得る移植術の保険点数 66,450 点のうち 40,800 点分がさい帯血バンクに支払われる）、および寄付金等で賄われている。

臍帯血移植は、当初小児を対象として実施されていたが、移植技術の進歩、新規薬剤の開発、高品質の臍帯血の保存等により成人・高齢者に拡大してきた。①ドナーのリスクがない、②慢性移植片対宿主病の発症率が少ない、③高い移植片対白血病効果がある、④HLA 不一致が許容される、⑤移植の必要な時に速やかに移植が可能である、などの利点があり、一方、骨髄や末梢血幹細胞移植に比べ生着不全の頻度は高いが（1-2% vs 5-10%）、生存率に関しては差がないとの報告がなされている。近年は、年間約 1350 の移植が実施され、2015 年以降は骨髄バンクを介した移植数より多い。

また、移植成績は移植臍帯血に含まれる CD34+細胞数と有意に関係することが明らかにされ、さい帯血バンクは CD34+細胞をより多く含む臍帯血の保存数を増やすことが求められている。臍帯血の保存率（保存数／採取数）は 10 数%であり、高品質臍帯血の保存には採取量を増やす採取技術の向上と同時に、採取件数を増やす必要がある。近年、登録公開されている臍帯血件数は 10,000 本程度で微増傾向にあるが、利用率の高いものは 1/3 弱であり、90% を占める成人・高体重患者への移植にとり、その保存数は十分とは言えない。

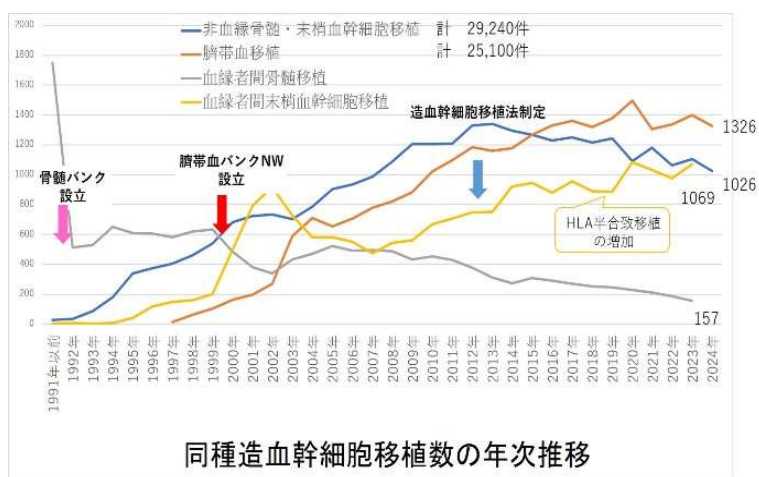
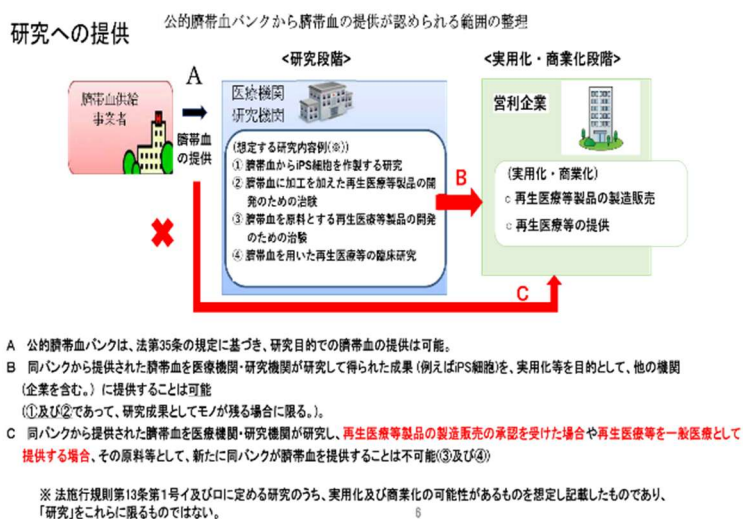
一方、採取・搬送・調製臍帯血数の増加に伴う搬送・検査・医療材料費などの増加並びに昨今の諸物価の高騰に見合う、補助金交付額や臍帯血管管理料の増額はなく、バンク事業は赤

字となってきた。①採取量増を図ることによる高品質臍帯血の保存率の向上、②バンク事業の現状に見合う補助金交付や臍帯血管理料の増額がさい帯血バンク事業継続のための喫緊の課題といえる。

造血幹細胞移植法（法第 35 条）では、臍帯血供給業務の遂行に支障のない範囲で、研究目的（臨床研究を含む）での臍帯血の提供は可能とされており、また、研究機関が研究して得られた成果を、実用化等を目的として、他の機関（企業を含む）に提供することも可能（研究成果としてものが残る場合に限る）である。しかし、バンクから提供した臍帯血を医療機関・研究機関が研究し、再生医療等製品の製造販売を受けた場合や再生医療等を一般医療として提供する場合、その原料等として、新たに臍帯血を提供することは不可能となっている。

妊婦の善意で提供され、採取施設の多くのスタッフのボランティア精神に支えられている採取臍帯血の多くが保存されずに廃棄されている。また、保存・公開された臍帯血の内細胞数の少ないものも、多くは利用されずタンクの中に眠ったままであり、10 年を目途に廃棄されていく。

臍帯血を用いた再生医療など新たな医療の実現には、アカデミアだけではなく企業の参画も必須であり、そのための法的、倫理的、社会的事項を整理・認識し、善意の塊である公的バンクにある臍帯血の新たな医療への適応拡大について法改正等再検討する必要があるのではないかと思われる。



10周年記念講演Ⅱ

臍帯血の可能性

相良 祐輔（代表世話人）

高知大学 医学部 先端医療学推進センター

二十世紀末からの急速な科学の進歩は、様々な豊かさを提供し、その便利さは、生活の在り様を大きく変えました。医学にも、幾つかの目覚ましい発見とそれに伴う医療技術の改善の効果が、治療成績に表れています。一方、その急速な発達に負の影響も現れてきました。生活習慣病の蔓延やアンチエイジング現象を招いている現実は、その一つかもしれません。

私達の領域では、遺伝子操作の技術、クローン技術に伴う注目すべき影響です。女性の体内でのみ具現化され、不可侵の自然現象と考えられていた妊娠が、ヒトの裁量次第で、如何様にもできるという、生殖医学のパラダイムに大転換が起きたのであります。

小児脳性麻痺に関わる時、可能な限り、普通の子供の生活をと、心から願います。それゆえに、最も命の原点に近い臍帯血の幹細胞に一切の手を加えない治療の効果を、検討してきました。人が人らしく生きていけるための医療のために、医学の進歩は必要です。臍帯血の幹細胞による医療に携わる私達の大事は、オルダス ハックスレイの警告やアシマロ会議、カタルヘナ議定書を忘れないことだと考えています。

明日の医療を目指される方々に、医科学の進歩を、人が人として生きるための医療・医療学の確立にと、お願いしたいのです。

10周年記念講演Ⅲ

低酸素性虚血性脳症に対する自己臍帯血幹細胞治療

新宅 治夫

1. 大阪公立大学大学院医学研究科
地域周産期新生児医療人材育成寄付講座
2. 藤井会香芝生喜病院小児科

脳性麻痺を予防するために低体温療法がガイドライン化されて全国で実施されるようになり、死亡する重症仮死児は少なくなったもののその半数以上に脳性麻痺の後遺症が認められることが明らかとなり新しい治療法が望まれていた。2014年にCottenらが低酸素性虚血性脳症（HIE）に対する自己臍帯血幹細胞治療の安全性と実施可能性を報告し、2015年には日本でもHIEに対する自己臍帯血幹細胞治療に関する臨床研究が始まった。第1相試験で実施した6例で安全性が確認され（表M. Tsuji, et. al. Sci Rep. 2020）、2021年より第2相試験が開始されている。臍帯血は分娩後に破棄されるものであり、採取に関しての倫理的な問題はきわめて少なく、また自己の臍帯血投与が可能であり免疫拒絶反応に対する危惧も生じないため周産期HIE治療の幹細胞源として最適と考えられる。

実施6症例の概要

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4	症例 5	症例 6
在胎週数	38gw1d	40gw0d	41gw4d	39gw5d	38gw5d	39gw5d
生下時体重(g)	2436	2507	3024	4086	2723	2723
アプガー スコア	2/5	0/0	2/2	5/6	2/7	1/3
特記事項	胎盤早期剥離	臍帯脱出	母 心肺停止	分娩停止	回旋異常 分娩停止	母 くも膜下出血
血液ガス pH	7.2	6.9	7.1	7.2	7.1	7.0
Base deficit	7.4	20	9	5.1	10	7.0
Sarnat 重症度分類	II	III	II	II	II	II
Thompson スコア	15	12	9	12	15	9
年齢	7歳7ヶ月 2015/4/28	7歳1ヶ月 2015/10/8	6歳9ヶ月 2016/2/5	6歳3ヶ月 2016/8/2	5歳21ヶ月 2016/12/19	4歳1ヶ月 2018/9/26
DQ (年齢)	88 (1歳半)	-	55 (1歳半)	110 (1歳半)	109 (1歳半)	108 (1歳半)
日常生活 動作	ADHD	経管栄養	痙性	正常	正常	正常
頭部MRI (年齢)	正常 (1ヶ月)	基底核異常 (32日)	基底核異常 (1ヶ月)	正常 (10日)	正常 (10日)	正常 (30日)

この自己臍帯血幹細胞治療は、低体温療法と同時に実施するため成熟児のみが対象であるが、中枢神経に対する有効性が確認できれば低体温療法の対象にならない早期産、低出

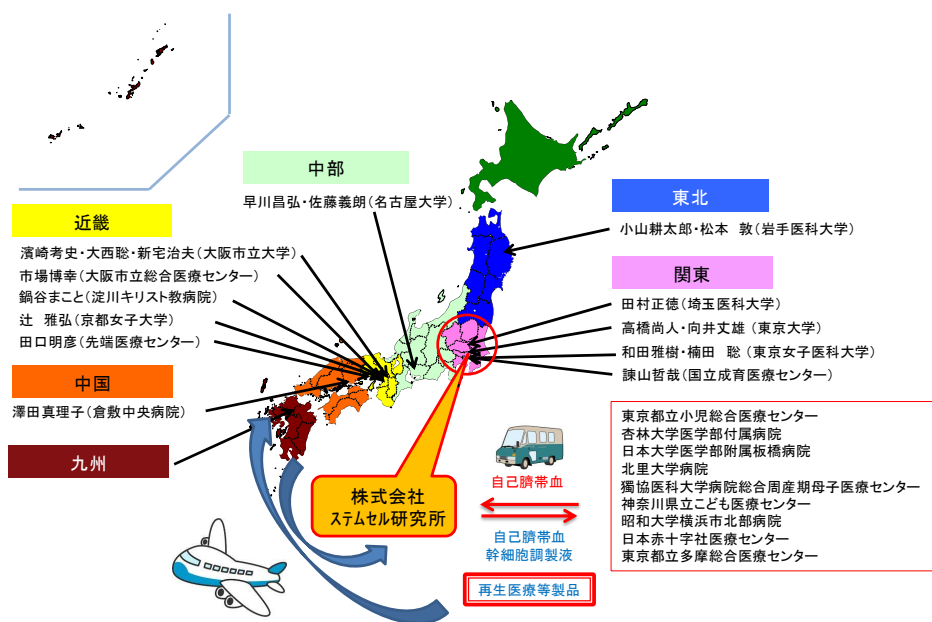
周産期における脳性麻痺の予防のための治療戦略



生体重児にも自己臍帯血幹細胞治療単独での適応拡大が期待できる。さらに現在確立した治療法の無い極低出生体重児のPVLや超低出生体重児のIVHに対しても新しい治療として自己臍帯血幹細胞治療の安全性と実施可能性を検討すべきであると考えられる(図)。

このHIEに対する自己臍帯血幹細胞治療は、株式会社ステムセル研究所の協力により脳性麻痺の治療へと発展し、さらに兄弟間での他家臍帯血幹細胞治療の臨床試験も行われている。我が国の周産期医療における再生医療の現在の取り組みを概説し、脳性麻痺を限りなくゼロにするための新たな脳保護戦略の可能性を示したい。

AMED研究班(脳性麻痺予防研究会)



一般講演

座長：山原 研一（兵庫医科大学 先端医学研究所

分子細胞治療部門）

講演Ⅰ

「濃縮型有機溶媒不含細胞凍結保存液による細胞の凍結保存」

演者：和田 淳（ソラリスバイオ株式会社）

講演Ⅱ

「フィーダー細胞 OP9 を用いた効率的 M2 マクロファージ・Angiogenesis-inducing cells (AiC) の誘導」

演者：武田 由紀（兵庫医科大学 医学部 脳神経外科学講座）

講演Ⅲ

「治療メカニズムに基づき最適化された CD34 陽性細胞を分離するための次世代技術（マイクロ流体デバイス）」

演者：小川 優子（神戸医療産業都市推進機構

脳循環代謝研究部）

一般講演 I

濃縮型有機溶媒不含細胞凍結保存液による細胞の凍結保存

和田淳、南出実菜、岡本大樹、遠藤真樹、石川格靖
ソラリスバイオ株式会社

(緒言) 我々は、有機溶媒や動物由来成分を含まない新しい細胞凍結保存液 (Stem Design™ ELSSA OSFree、以下 ELSSA) を開発し、本年 5 月に発売した。ELSSA は、静脈注射剤で使われている成分のみで構成されている。ELSSA を細胞凍結保存液に用いることで、細胞移植における医療安全性の向上に貢献できる可能性が考えられる。ただ現行の ELSSA は、細胞外液を完全に置換して用いるように設計されている。一方、臍帯血の凍結保存では通常、血漿などの細胞外液を完全に置換せず、血漿を含むバフィーコート層にジメチルスルホキシド (DMSO) 含有細胞凍結保存液濃縮液を添加して混和した後に凍結を行っている。そこで我々は、ELSSA の主要成分を含む濃縮型有機溶媒不含細胞凍結保存液の開発を試みた。

(方法) 開発中の改良型 ELSSA の主要成分を 8 倍濃度で溶解し、これを HBSS(+) で 4 倍または 2 倍濃度に希釈した、濃縮型有機溶媒不含細胞凍結保存液 (濃縮 ELSSA 改) を調製した。細胞は、当社動物由来成分不含培地 (Stem Design™ MSC Culture Medium AF) 中で subconfluent まで培養した Jurkat 細胞を用いた。調製した濃縮 ELSSA 改を、終濃度が 1 倍、終量が 800 μ L になるように Jurkat 細胞の培養液に直接添加し、2 mL 丸底凍結保存バイアルに入れ、4 $^{\circ}$ C に予冷したアルミブロックに立て、-80 $^{\circ}$ C のディープフリーザーで一晩以上凍結させたのち、37 $^{\circ}$ C の湯浴中で解凍し、回収細胞数・生細胞率を検討した。対照には DMSO 含有濃縮保存液 (55% DMSO, 5% Dextran-40) を用いた。

(結果) 培養液 1.00 mL に換算した回収細胞数と生細胞率は、濃縮 ELSSA 改による凍結では、8 倍希釈液 : 1.91×10^6 /mL, 84.6%、4 倍希釈液 : 1.88×10^6 /mL, 81.0%、2 倍希釈液 : 1.88×10^6 /mL, 82.2% で、DMSO 含有濃縮保存液では、8 倍希釈時 (DMSO 終濃度 6.88%) : 1.73×10^6 /mL, 78.2%、4 倍希釈時 (DMSO 終濃度 13.8%) : 1.97×10^6 /mL, 88.0% であった。

(考察) 移植用臍帯血を含む殆どの細胞は現在、DMSO を用いて凍結保存されている。DMSO 不含の保存液も販売されているが、他の有機溶媒を含んでおり、問題の解決には至っていない。今回、有機溶媒を全く含まない新しい凍結保存液 ELSSA の改良・濃縮型である試作開発品 (濃縮 ELSSA 改) にも十分な細胞凍結保護効果があることが、Jurkat 細胞を用いた実験で確認できた。今後、臍帯血造血幹細胞の保存条件の最適化を行なうことで早期の製品化につなげたく、現在、共同研究先を募集している。

一般講演Ⅱ

フィーダー細胞 OP9 を用いた効率的 M2 マクロファージ・ Angiogenesis-inducing cells (AiC) の誘導

武田 由紀¹⁾、山原 研一²⁾、高木 俊範¹⁾、藏本 要二¹⁾、土居 亜紀子³⁾、土江 伸誉⁴⁾、
相馬 俊裕²⁾、松山 知弘³⁾、中込 隆之³⁾、吉村 紳一¹⁾

1) 兵庫医科大学 医学部 脳神経外科学、2) 兵庫医科大学 先端医学研究所 分子細胞治療
部門、3) 兵庫医科大学 先端医学研究所 神経再生研究部門、4) 兵庫医科大学 リハビリ
テーション学部 作業療法学科

【背景】

虚血性疾患を対象とした血管新生療法では、骨髓液、臍帯血、あるいは末梢血から採取した単核球分画由来の血球系細胞が細胞ソースとして検討されてきました。具体的には、単核球分画そのものや、その分画から単離される CD34 陽性細胞、血管内皮前駆細胞を用いた検討がなされてきましたが、その血管新生効果はいまだ十分なものではありません。

我々は、臍帯血 (Umbilical cord blood, UCB) 細胞をフィーダー細胞である OP9 と 18~24 時間共培養することで、血球系細胞の血管新生増進能力を増強し、表現型を M2 型へ誘導することを見出しました。これは、既報のサイトカインを用いた誘導法 (7~10 日前後) と比較し、短時間で効率的な誘導方法です。我々はこの OP9 誘導血球系細胞を Angiogenesis-inducing cells (AiC) と位置付け (Sci Rep. 2023 Jan 6;13 (1) :262、特願 2022-154854)、その細胞特性、特に血管新生への特性変化に関する検討を進めました。

【方法】

臍帯 AiC を 3 次元培養 (Matrigel) し、in vitro における血管新生能の評価を行いました。OP9 共培養が細胞表現型に及ぼす影響については、フローサイトメトリーおよびシングルセル RNA シークエンス (scRNA-seq) を用いて解析しました。さらに、脳梗塞モデルマウスに臍帯 AiC を静脈投与し、免疫組織染色による組織学的評価を行うことで、in vivo における血管新生促進効果を検証しました。

【結果】

臍帯 AiC は、3 次元培養 (Matrigel) においてネットワーク構造を形成、scRNA-seq 解析において M2 signature gene の発現の亢進が確認されました。また、フローサイトメトリー解析においても M1 から M2 への強力なシフトが確認されました。脳梗塞モデルマウスへの静脈投与において、梗塞巣周辺領域での血管新生の促進、神経学的機能評価による神経障害の改善が見られました。

【結論】

本研究では、OP9 との共培養により強力かつ迅速に M2 マクロファージを誘導する方法を確立し、モデルマウスにおいて脳梗塞により誘発される神経障害の改善を実証しました。

一般講演Ⅲ

治療メカニズムに基づき最適化された CD34 陽性細胞を分離するための次世代技術（マイクロ流体デバイス）

小川 優子¹⁾、三橋 久子²⁾、杉田 正太郎³⁾、石川 稜³⁾、田口 明³⁾、保井 一太²⁾、
木村 貴文²⁾、田口 明彦¹⁾

¹⁾ 神戸医療産業都市推進機構 脳循環代謝研究部

²⁾ 日本赤十字社近畿ブロック血液センター

³⁾ 京セラ株式会社 プリンティングデバイス開発部

CD34 陽性細胞は『造血能』と『組織再生・修復能』という 2 つの機能を有する。我々は虚血性疾患に対して、CD34 陽性細胞が持つ組織再生・修復能を応用した治療法の開発を行って来た。CD34 陽性細胞を含む分画を得るための手法としては、赤血球沈降促進剤 (HES) を用いた分離または比重液を用いた比重遠心法が挙げられる。比重遠心法を用いた分離の場合、操作に熟練を要することから、自動細胞分離装置が開発された。この分離装置は閉鎖回路で処理するため無菌的であるという点や CD34 陽性細胞を含む単核細胞の回収率が比較的良いという利点がある一方で、治療効果の妨げとなる凝集塊由来の変性細胞の混入率も高いという欠点が挙げられている。そこで我々は、従来とは全く異なるメカニズムに基づく、次世代の CD34 陽性細胞分離技術（マイクロ流体デバイス）に着目した。

マイクロ流体デバイスは水力学的濾過法に基づき、流路下で細胞をサイズに従って精密に分離し、更には濃縮まで同時に行うことが可能な分離手法である。遠心を行うことなく目的細胞を得ることが出来ることから、生体内により近い状態での血球細胞の分離が可能となる。本法を用いて臍帯血を分離したところ、臍帯血中における 9 割近くの CD34 陽性細胞を回収することが可能となった。すなわち、本法では既存法では得られなかった幹細胞の回収が可能となった。また、デバイス分離した細胞は分離過程で遠心を行わないことから細胞へのダメージが少ない。そのため、組織修復能を評価するための *in vitro* アッセイ法の結果において、既存法で得られた細胞に比して治療効果が高いことが明らかになった。

臍帯血は CD34 陽性細胞を豊富に含む細胞ソースで、新生児低酸素性虚血性脳症や自閉症スペクトラム障害に対する治療法の開発が進んでいる。しかし、十分な臍帯血量が確保出来るケースばかりではないことから、臍帯血からより多くの細胞数を、治療に最適化された条件で分離するための技術開発は必須であると言える。治療効果の高い CD34 陽性細胞をより多く回収可能なマイクロ流体デバイスは、臍帯血を用いた再生医療において極めて有用な細胞調整法であると言える。

会長講演

「胎児付属物由来幹細胞の臨床応用に向けた研究開発と
その経験」

座長：田口 明彦（神戸医療産業都市推進機構
脳循環代謝研究部）

演者：山原 研一（兵庫医科大学 先端医学研究所
分子細胞治療部門）

会長講演

胎児付属物由来幹細胞の臨床応用に向けた研究開発とその経験

山原 研一

兵庫医科大学 先端医学研究所 分子細胞治療部門

胎児付属物（臍帯、羊膜、胎盤など）は、出産時に廃棄される組織である一方、豊富な幹細胞源として注目されている。これらに由来する間葉系幹細胞（MSC）や造血幹細胞は、倫理的制約やドナーへの侵襲が少なく、免疫・炎症調節作用や多分化能を有することから、再生医療における極めて有望な細胞資源である。

私たちの研究グループでは、2000年代より羊膜、絨毛膜、臍帯など各種胎児付属物由来MSCの基礎研究を進めてきた。特に羊膜MSCについては、2008年以降、炎症・免疫関連疾患モデルにおける治療効果を世界に先駆けて報告し、その免疫・炎症調整能を国内外で発表してきた。また最近では、臍帯血、更には骨髄において、血管新生を強く誘導する細胞群（Angiogenesis-inducing Cells: AiCs）を見出し、その特性を報告している（一般講演II参照）。

羊膜MSCについては、基礎研究で得られた成果を発展させ、急性移植片対宿主病（GVHD）やクローン病への臨床応用に向けた橋渡し研究を展開してきた。しかし、年度ごとの交付に依存するアカデミア研究には限界があることを実感し、研究成果を確実に臨床開発へつなげるため、大学発ベンチャーシーテックスを設立した。結果、得られた資金を活用し、開発を進めてきたものの、再生医療等製品に求められる製造および品質管理は非常に高コストであり、事業継続の困難さも明らかとなった。

現在は、末梢血単核細胞を用いた血管新生療法に焦点を当て、移植用細胞足場Injectable Cell Scaffold (ICS) との組み合わせによる革新的治療を開発している。2025年8月には新たに大学発ベンチャーセルフォールドを創業し、公的資金でスタートした探索的治験の継続と上市を目指した活動を展開中である。ICSは表面をハイドロキシアパタイト単結晶で覆った生体分解性マイクロスフェアであり、造血幹細胞を含む単核細胞を担持して局所に長期間保持し、血管新生因子を持続的に放出する技術である。アフエレーシスにより得られる自家細胞を培養せずに用いることで再生医療等製品の規制対象外とし、ICSを医療機器として開発することで、重症下肢虚血に対する安価かつ有効性の高い新規治療の実現を目指している。

本講演では、胎児付属物由来幹細胞研究の基礎から臨床応用への展開、さらにアカデミア研究者が特に再生医療等製品の臨床開発を現実化する過程で直面する課題と、大学発ベンチャー創業を通じた解決策について、私自身の経験を踏まえて概説する。

トピック紹介

「マウス脳出血モデルへの胎児付属物間葉系間質細胞の急性期静脈投与の効果」

座長：田口 明彦（神戸医療産業都市推進機構
脳循環代謝研究部）

演者：藏本 要二（兵庫医科大学 医学部 脳神経外科学講座）

「自閉症スペクトラム障害に対する臍帯血治療法の開発」

座長：関 博之（埼玉医大総合医療センター
総合周産期母子医療センター）

演者：濱崎 考史（大阪公立大学 医学部 発達小児医学講座）

トピック紹介 I

マウス脳出血モデルへの胎児付属物間葉系間質細胞の

急性期静脈投与の効果

藏本要二¹⁾、辻翔一郎¹⁾、武田由紀¹⁾、土江伸誉²⁾、山原研一³⁾、吉村紳一¹⁾

¹⁾ 兵庫医科大学・脳神経外科学講座、²⁾ 兵庫医科大学・リハビリテーション学部、

³⁾ 兵庫医科大学・先端医学研究所・分子細胞治療部門

胎児付属器は出産後に破棄されるが、間葉系形質細胞(Mesenchymal stromal cells:MSC)を分離培養が可能で、細胞獲得に伴うのドナーへの侵襲はなく、様々な生理活性物質の分泌能が他のMSCより高く、有望である。我々は胎児付属器である羊膜や臍帯からMSCを分離培養、それを脳出血モデルマウスへ投与し治療効果ならび投与法の最適化のため、複数の行動学的検査で検証し、その機序について研究してきた。羊膜由来MSCを脳出血モデル作成24時後に 10^5 個の高用量と 2.5×10^4 個の低用量の2用量を設定し、先行研究で用いた 10^6 個の脂肪由来MSCとの比較した。オープンスペース水泳試験、水迷路試験、受動的逃避検査において高用量羊膜由来MSCの障害改善効果を認めた(図1)。次に投与タイミングの評価としてモデル作成24時間後と72時間後に 10^5 個の羊膜由来MSCを投与すると24時間後投与でオープンスペース水泳試験に置いて障害改善効果を認めた。以上から急性期投与ではモデル作成24時間後に 10^5 個の羊膜MSC投与が最も有用であった。

臍帯由来MSCでは、先の高用量と低用量を用いて、モデル作成24時間後に一回投与と、72時間後に2回目の投与を加えた、用量かつ投与回数の最適化実験を行った。用量は高用量が、1回投与よりも2回投与の方が治療効果が高く、低用量一回投与は治療効果を認めなかった。

この機序として、脳局所での羊膜由来MSCを投与するとTUNEL染色での細胞死の減少や蛋白解析で炎症に関与するiNOSやTNF α の発現の抑制があり、フローサイトメトリーでも炎症に関与するマクロファージやミ

クログリアの減少も合わせて認めた。臍帯由来MSCでは脳出血部とその周囲からRNAを抽出後PCRを施行すると、TNF α の抑制、炎症抑制に関与するTSG6、神経成長因子であるGDNF、血管増生因子であるVEGF α の亢進を認めた。この細胞死や炎症抑制や修復促進する機序が脳の外にもないか、全身と脳局所との炎症を中心に解析中である。

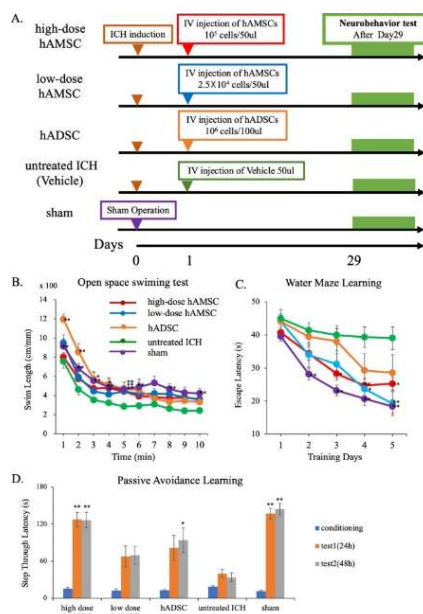


図1 羊膜由来MSCの行動試験

トピック紹介Ⅱ

自閉症スペクトラム障害に対する臍帯血治療法の開発

濱崎考史¹⁾、柿下優衣¹⁾、服部妙香¹⁾、小野寺 理恵²⁾、立石千晴³⁾、平井香^{1) 4)}

¹⁾ 大阪公立大学・発達小児医学講座、²⁾ 京都府立医科大学・臨床研究推進センター (CTREC)、³⁾ 大阪公立大学・臨床研究・イノベーション推進センター (CCRI)、

⁴⁾ 大阪公立大学・神経精神医学講座

自閉症スペクトラム障害 (ASD) は、社会的コミュニケーションおよび対人相互反応の障害、限定された興味や反復的行動を特徴とし、世界的に有病率が増加している発達障害である。認知行動療法や一部の向精神薬が治療選択肢として存在するが、効果は限定的であり、新規治療法の開発が強く求められている。近年、臍帯血由来細胞が有する免疫調節作用や神経保護作用に注目が集まり、脳性麻痺など小児神経疾患において安全性と有効性を示唆する報告がなされている。ASD においても、免疫異常や神経炎症が病態に関与することが指摘されており、海外では自家臍帯血を用いた臨床研究が進展し、特に Duke 大学の第Ⅱ相試験ではコミュニケーションスキルなどの改善が報告されている。

しかしながら、本邦においては再生医療法の下で ASD に対する臍帯血投与が実施された例はなく、安全性・有効性の検証は未だなされていない。本研究は、海外の知見を踏まえ、ASD 児に対する自家臍帯血有核細胞投与の安全性および有効性を探索的に評価することを目的とする。主要評価項目には、国際的にも広く用いられ、社会的適応の改善を捉える Vineland-II を設定し、加えて国内医療機関で汎用されている心理発達検査を副次評価項目とする。現在、オープンラベルで 20 例を組み入れる計画を進行中であり、得られる知見は本邦における再生医療的アプローチによる ASD 治療の実現可能性を示す第一歩となることが期待される。

特別講演

「臍帯血造血幹細胞をソースとした細胞製剤への展開」

座長：山原 研一（兵庫医科大学 先端医学研究所
分子細胞治療部門）

演者：山崎 聡（東京大学医科学研究所 システム疾患モデル
研究センター 細胞制御研究分野）

特別講演

臍帯血造血幹細胞をソースとした細胞製剤への展開

山崎 聡

東京大学医科学研究所・システム疾患モデル研究センター・細胞制御研究分野

臍帯血は、豊富に得られ倫理的制約も少ない造血幹細胞 (hematopoietic stem cell: HSC) の供給源として、これまで世界中で数多くの移植治療に利用されてきた。しかし臍帯血 HSC の臨床応用には、移植に必要な細胞数が限られていること、さらに生着・造血回復が遅延しやすいことが大きな課題として存在する。そのため臍帯血の臨床利用は依然として限定的であり、骨髄移植や末梢血幹細胞移植に比べて適応の幅が狭い状況にある。こうした問題を克服するために、近年、臍帯血 HSC を体外で長期にわたり造血幹細胞増幅を可能とする培養系の開発が進展している。特定のシグナル伝達経路の制御や新規小分子化合物の応用により、自己複製能を維持したまま臍帯血 HSC を数百倍規模に増幅できることが報告され、これによりドナー数や細胞量の制約を超えた応用の可能性が拓かれつつある。さらに、ゲノム編集技術の革新は臍帯血 HSC の応用範囲を飛躍的に拡大している。CRISPR/Cas を中心とする精密な編集手法により、遺伝子変異の修復、耐性因子の導入、あるいは腫瘍特異的抗原を標的とする人工受容体の付与が可能となった。これにより、単なる造血再建の資源にとどまらず、遺伝子改変を伴う新規細胞製剤として臍帯血 HSC を活用できる展望が示されている。具体的には、白血病や再発難治性血液腫瘍に対する治療耐性克服戦略、鎌状赤血球症やファンconi貧血などの遺伝子治療応用、さらには CAR 遺伝子を導入した HSC を起点とする長期持続型免疫細胞療法などが挙げられる。これらの取り組みは、従来の骨髄移植に依存していた造血再建医療の枠組みを刷新するだけでなく、患者適合性やドナー不足といった従来の移植医療の制約を克服する可能性を秘めている。今後、造血幹細胞生物学、ゲノム編集技術、そして細胞製剤開発研究を統合することで、臍帯血由来 HSC は安全かつ持続的に利用可能な「次世代再生医療の基盤」として臨床現場に実装されていくことが期待される。

< 寄付 >

株式会社ステムセル研究所
株式会社アーガスサイエンス
八洲薬品株式会社
株式会社シーテックス
医療法人社団やまゆり会
和研薬株式会社