

# 再生医療研究室

室長 金村米博

## 【概要】

再生医療研究室では、各種ヒト細胞を応用した「細胞治療」を新しい先進的な医療として確立させることを目標に、治療に使用する各種ヒト細胞の培養・加工プロセスの開発、治療用ヒト細胞の品質管理並びに安全性評価に関する技術開発などの研究を行なっています。また、ヒト幹細胞を応用した薬剤毒性評価系の開発と新規治療薬候補化合物の探索を目指した基礎的研究を実施しています。

## 【主な研究テーマ】

### 1. 治療用ヒト細胞培養プロセスの開発

治療に使用する各種ヒト細胞を培養・加工する方法として、ヒト細胞培養専用施設（セルプロセッシングセンター）の管理・運用法の開発、およびセルプロセッシングセンター内でのヒト細胞培養プロトコルの開発を行っています。また、細菌・真菌検査や遺伝子検査などを組み込んだ治療用ヒト細胞の品質検査法の開発などを行なっています。さらに、世界に先駆けて開発・導入した細胞培養用アイソレータシステムを用いたヒト細胞培養プロトコルの開発を手掛けています。

### 2. ヒト神経幹細胞および間葉系幹細胞の品質管理技術の開発

再生医療に使用する細胞として、組織幹細胞であるヒト神経幹細胞および間葉系幹細胞さらにヒト iPS 細胞由来神経幹細胞などを主な研究対象として、細胞増殖能、染色体構造、細胞表面マーカー発現様式、細胞分化能等を詳細に解析してこれら細胞の生物学的特性を明らかにし、医療応用するための細胞の品質管理に必要な項目の策定とその検査方法の開発を行っています。

### 3. 悪性脳腫瘍に対する細胞免疫療法の開発

脳神経外科との共同事業として、悪性脳腫瘍の症例を対象に、末梢血中のリンパ球を抗 CD3 抗体とインターロイキン 2 を用いて活性化させて後に点滴投与する細胞治療（活性化リンパ球療法）を実施しています。また、悪性グリオーマの症例を対象に、樹状細胞（DC）ワクチンを用いた新たな免疫療法の実施を行っています。

### 4. ヒト幹細胞を応用した薬剤毒性評価系の開発と新規治療薬候補化合物の探索

ヒト iPS 細胞由来神経幹細胞を主に使用して、各種薬剤の毒性評価をハイスループットで評価するシステムの開発を行っています。また、ヒト神経幹細胞やグリオーマ幹細胞を標的とする新規治療薬候補化合物の探索を実施しています。

## 【2012 年度研究発表業績】

A-0

Takenouchi T, Nakazawa M, Kanemura Y, Shimozato S, Yamasaki M, Takahashi T, Kosaki K. Hydrocephalus with Hirschsprung Disease: Severe End of X-linked Hydrocephalus Spectrum. Am J Med Genet A 2012;158A(4):812-815 (2012 年 4 月)

Ohta S, Misawa A, Fukaya R, Inoue S, Kanemura Y, Okano H, Kawakami Y, Toda M. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) promotes cell survival and proliferation of neural stem/progenitor cells. J Cell Sci 2012;125(Pt 13):3210-3220 (2012年7月)

Kanematsu D, Kanemura Y: Cellular properties of mesenchymal cells derived from the decidua of human term placenta and their applications for regenerative medicine. Biomaterials for stem cell therapy: State of Art and Vision for the Future (Edited by Loredana De Bartolo, Augustinus Bader) P.228-248, CRC Press (2013年1月)

Shofuda T, Fukusumi H, Kanematsu D, Yamamoto A, Yamasaki M, Arita N, Kanemura Y. A method for efficiently generating neurospheres from human-induced pluripotent stem cells using microsphere arrays. Neuroreport 2013;24(2):84-90 (2013年1月)

Fukusumi H, Shofuda T, Kanematsu D, Yamamoto A, Suemizu H, Nakamura M, Yamasaki M, Ohgushi M, Sasai Y, Kanemura Y. Feeder-free generation and long-term culture of human induced pluripotent stem cells using Pericellular Matrix of Decidua derived Mesenchymal cells. PLoS ONE 2013;8(1):e55226 (2013年1月)

Shofuda T, Kanematsu D, Fukusumi H, Yamamoto A, Bamba Y, Yoshitatsu S, Suemizu H, Nakamura M, Sugimoto Y, Furue MK, Kohara A, Akamatsu W, Okada Y, Okano H, Yamasaki M, Kanemura Y. Human Decidua-Derived Mesenchymal Cells are a Promising Source for the Generation and Cell Banking of Human Induced Pluripotent Stem Cells. Cell Med 2013; 4(3):125-147 (2013年3月)

Itoh K, Pooh R, Kanemura Y, Yamasaki M, Fushiki S. Hypoplasia of the spinal cord in a case of fetal akinesia/arthrogryposis sequences. Neuropathol Appl Neurobiol, in press

A-2

金村米博：第4章 幹細胞医療「シリーズ生命倫理学 第12巻 先端医療」シリーズ生命倫理学編集委員会編、P.60-84、丸善出版、東京、2012年7月

A-4

金村米博：悪性グリオーマに対する免疫療法の進歩「脳神経外科速報」22(9): P.1038-1047、2012年9月

A-5

金村米博：次世代シーケンス法を応用した先天性中枢神経奇形症候群患者の原因遺伝子探索。厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業（難病関係研究分野））平成24年度総括・分担研究報告書、印刷中、2013年3月

B-2

Numata R, Okumura N, Nakahara M, Ueno M, Kinoshita S, Kanemura Y, Sasai Y, Koizumi N. Cultivation of human corneal endothelial cells on a pericellular matrix prepared from human decidua-derived mesenchymal cells. Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology(ARVO),

Florida, USA, 2012 年 5 月

Kanemura Y, Shofuda T, Kanematsu D, Matsumoto Y, Yamamoto A, Nonaka M, Moriuchi S, Nakajima S, Suemizu H, Nakamura M, Okada Y, Okano H, Yamasaki M. In vitro Chemosensitivity of human glioma stem cells compared with that of normal neural stem cells from human iPS cells. ISSCR 10th Annual Meeting, Yokohama, Japan, 2012 年 6 月

Fukusumi H, Shofuda T, Kanematsu D, Yamamoto A, Suemizu H, Nakamura M, Yamasaki M, Sasai Y, Kanemura Y. Pericellular Matrix of decidua-derived mesenchymal cells is a versatile human substrate for both feeder-cell-free generation and long-term maintenance of human-induced pluripotent stem cells. ISSCR 10th Annual Meeting, Yokohama, Japan, 2012 年 6 月

Shofuda T, Kanematsu D, Yamamoto A, Fukusumi H, Mizutani M, Bamba Y, Suemizu H, Nakamura M, Okano H, Yamasaki M, Kanemura Y. Comprehensive analysis on stability of human induced pluripotent stem cells from decidua-derived mesenchymal cells. ISSCR 10th Annual Meeting, Yokohama, Japan, 2012 年 6 月

Okada Y, Miya F, Tomisato S, Kanemura Y, Koike M, Kohda K, Yuzaki M, Uchiyama Y, Tsunoda T, Yamanaka S, Okano H. Evaluation of human iPS cells by neural differentiation and tumorigenicity. ISSCR 10th Annual Meeting, Yokohama, Japan, 2012 年 6 月

Ohta S, Fukaya R, Misawa A, Kanemura Y, Okano H, Kawakami Y, Toda M. Macrophage migration inhibitory factor supports the proliferation and/or survival of neural stem/progenitor cells and glioma initiation cells. EMBL Conference: Stem Cells in Cancer and Regenerative Medicine, Heidelberg, Germany, 2012 年 8 月

Yoshitatsu S, Kanemura Y, Kanematsu D, Shofuda T, Yamamoto A. Differentiation potential of the human dermal fibroblasts (HDFBS). 4th Congress of the World Union of Wound Healing Societies, Yokohama, Japan, 2012 年 9 月

Kanemura Y, Sumida M, Yoshioka E, Yamamoto A, Kanematsu D, Matsumoto Y, Fukusumi H, Takada A, Nonaka M, Nakajima S, Mori K, Goto S, Kamigaki T, Maekawa R, Shofuda T, Moriuchi S, Yamasaki M. Systemic adoptive immunotherapy using autologous lymphokine-activated killer cells improves temozolomide-induced lymphopenia of glioblastoma patients. 2012 SNO 17th Annual Scientific Meeting, Washington DC, USA, 2012 年 11 月

Nonaka M, Bamba Y, Kanemura Y, Nakajima S. OVERCOMING BRAIN SHIFT DURING NEURONAVIGATION-GUIDED GLIOMA SURGERY. 2012 SNO 17th Annual Scientific Meeting, Washington DC, USA, 2012 年 11 月

Kinoshita M, Hirayama R, Chiba Y, Kagawa N, Nonaka M, Kanemura Y, Kishima H, Nakajima S, Hatazawa J, Hashimoto N, Yoshimine T. DIFFERENTIATION BETWEEN HIGH- AND LOW-GRADE MR NON-ENHANCING GLIOMAS USING PET-COMPARISON OF <sup>11</sup>C-METHIONINE, FDG PET,

AND 11C-METHIONINE/FDG DECOUPLING SCORE. 2012 SNO 17th Annual Scientific Meeting, Washington DC, USA, 2012 年 11 月

Fukusumi H, Shofuda T, Kanematsu D, Yamamoto A, Suemizu H, Nakamura N, Yamasaki M, Ohgushi M, Sasai Y, Kanemura Y. Feeder-free generation and long-term culture of human iPS cells using Pericellular Matrix of Decidua derived Mesenchymal cells. CiRA International Symposium 2013, Kyoto, Japan, 2013 年 3 月

Shofuda T, Fukusumi H, Kanematsu D, Yamamoto A, Yamasaki M, Arita N, Kanemura Y. A method for efficiently generating neurospheres from human-induced pluripotent stem cells using microsphere arrays. CiRA International Symposium 2013, Kyoto, Japan, 2012 年 3 月

#### B-3

金村米博：iPS 細胞研究を応用した難治性脳形成障害症の分子病態解析と新規治療技術開発の可能性。第 54 回日本小児神経学会総会、札幌、2012 年 5 月

#### B-4

原田敦子、西山健一、佐野正和、吉村淳一、岡本浩一郎、金村米博、山崎麻美、岡本伸彦、藤井幸彦：頭蓋骨膜洞を合併した Saethre-Chotzen syndrome の一例。第 40 回日本小児神経外科学会、岡山、2012 年 6 月

沼田諒平、奥村直毅、中原マキ子、上野盛夫、木下 茂、金村米博、笹井芳樹、小泉範子：ヒト脱落膜由来間葉細胞から作成したマトリクスを用いたヒト角膜内皮細胞培養法の検討。第 11 回日本再生医療学会総会、横浜、2012 年 6 月

根岸 豊、服部文子、安藤直樹、宮 冬樹、角田達彦、北井征宏、荒井 洋、岡本伸彦、加藤光広、山崎麻美、金村米博、小崎健次郎、齋藤伸治：網羅的遺伝子解析により難治性てんかん患児に同定された複合ヘテロ SCN2A 遺伝子変異。日本人類遺伝学会第 57 回大会、東京、2012 年 10 月

Kanemura Y, Sumida M, Yoshioka E, Yamamoto A, Kanematsu D, Matsumoto Y, Fukusumi H, Takada A, Nonaka M, Nakajima S, Mori K, Goto S, Kamigaki T, Maekawa R, Shofuda T, Moriuchi S, Yamasaki M. Clinical usefulness of systemic adoptive immunotherapy using autologous lymphokine-activated killer cells for glioma patients treated by temozolomide. 第 30 回日本脳腫瘍学会学術集会、広島、2012 年 11 月

#### B-6

森 康輔、埜中正博、横田千里、木谷知樹、押田奈都、金村米博、山中一功、中島 伸、山崎麻美：トルコ鞍内くも膜嚢胞の一例。第 63 回日本脳神経外科学会近畿支部学術集会、大阪、2012 年 4 月

横田千里、埜中正博、押田奈都、木谷知樹、森 康輔、金村米博、山中一功、中島 伸、竹林みよ子、山崎麻美、師田信人：機能的後根神経切断術を施行した脳性麻痺児の一例。第 63 回日本脳神経外科学会近畿支部学術集会、大阪、2012 年 4 月

木谷知樹、埜中正博、横田千里、押田奈都、森 康輔、金村米博、山中一功、中島 伸、山崎麻美：  
三次元融合画像をもとに手術計画を行い一期的に摘出が可能であった脳室内巨大成熟奇形腫の一例。第 63 回日本脳神経外科学会近畿支部学術集会、大阪、2012 年 4 月

森 康輔、埜中正博、横田千里、木谷知樹、押田奈都、金村米博、山中一功、中島 伸：第四脳室内類上皮腫の一例。第 64 回日本脳神経外科学会近畿支部学術集会、大阪、2012 年 9 月

木谷知樹、埜中正博、小笠原充幸、横田千里、押田奈都、森 康輔、金村米博、山中一功、中島 伸：  
三次元融合画像をもとにした手術計画で内視鏡下に実施した排膿ドレナージ術が有効であった視床部脳膿瘍の一例。第 64 回日本脳神経外科学会近畿支部学術集会、大阪、2012 年 9 月

#### B-8

金村米博：iPS 細胞を応用した小児神経難病の研究。第 5 回南大阪遺伝診療研究会、大阪、2012 年 9 月

金村米博：ヒト iPS 細胞由来神経系細胞を応用した薬物安全性評価システムの開発。日本学術会議薬学委員会生物系薬学分科会シンポジウム「iPS 細胞研究の創薬への応用」、東京、2013 年 1 月