

21世紀COEプログラム 平成15年度採択拠点事業結果報告書

1. 機関の 代表者 (学長)	(大学名)	東京女子医科大学	機関番号	32653
	(ふりがな<ローマ字>) (氏名)	みやざき しゅんいち<MIYAZAKI Shunichi> 宮崎 俊一		

2. 大学の将来構想

医科大学として100年以上の歴史をもち、国内最大規模の患者数を誇る付属病院を有する東京女子医科大学は、健康の最大化をキーワードに、複雑・高度化する医療の中で患者様の満足に限りなく挑戦している。本学においては、医学部、看護学部のみからなる私立医学系大学という特徴を生かして、理事長および多数の医学系研究者を含む理事会の絶対的な支持のもと、学長に大きな裁量権が与えられている。医局・講座を病院長・学部長の下に組織化し、病院長、医学部長、看護学部長と共に効率的な運用を図る一方、学長直轄の研究機関として先端生命医科学研究所を有する。このような体制下で、将来計画、人事、予算措置、研究スペース等の研究資源の活用、寄付講座の開設等で、きわめて柔軟な運用を達成している。

本学は、高度な最先端医療テクノロジーを迅速かつ的確に臨床活動に導入し、特色ある先端医療を達成する極めてユニークな取り組みを推進してきた。すでに他大学に先駆けて30数年前に医用工学研究施設を開設し、医学と工学の融合を目指した教育と研究を着実に推進してきた。本施設では、医学と工学の研究者が同一研究施設内で共同して研究開発を展開する体制のもと集学的な研究システムを構築し、多数の企業との間で産学共同研究を進めてきた。たとえば、人工臓器やメディカルデバイスに要求される高度な抗血栓性や国産初の術中MRI手術室の構築を強力に進め、その成果は世界から高く評価されてきた。対症療法や切除中心であった従来の医療を刷新する再生医療の誕生により、医用工学と臨床系諸科学研究のさらなる融合の促進が希求されている。本学はこのような時代要請に応えるべく、医用工学研究施設の取り組みをさらに発展させるために、2001年4月にこれを先端生命医科学研究所として発展的に改組し、医用工学、基礎生命諸科学、医学のさらなる融合に向けて研究・教育体制を整備した。これにともない、集学的なアプローチによって再生医療等の最先端医学をさらに強力に推進するべく、大学院医学研究科に先端生命医科学専攻を発足した。積極的に社会人に大学院教育の門戸を開き、先端医療技術の開発に取り組む企業研究者が多数、博士課程に在籍している。従来の専門別の縦型の枠組みを越えた体制

の中で、幹細胞研究、細胞シート化技術、再構成組織の移植・解析技術等、再生医療の基盤作りと実践を追求すると共に、研究者の教育、育成に力を注いでいる。

2003年に文科省ハイテクリサーチセンター「細胞シート工学研究センター」を設立した他、学長のマネージメントのもと、地上5階建てビルの学内施設を改修してCOE研究施設として利用するなど、学内での再生医療研究の体制整備を着実に進めてきた。このような全学を挙げての再生医療研究の支援のもと、本学先端生命医科学研究所で開発された細胞シート工学に基づく独自の新規角膜再生技術の臨床応用に成功し、2004年にNew England Journal of Medicine誌に初期臨床成績を報告した。一方、本学では骨髄、腎臓、肝臓、膵臓、皮膚、心臓など各種臓器の移植医療を進めている。腎移植手術数は年間100例を数え、現在まで2200例以上の腎移植（日本の全移植数の約1/3）を施行している。この他、世界で最初に患者由来の細胞と生分解性高分子製の足場から作製した人工血管の臨床応用に成功した。また、本学は「特色ある大学教育支援プログラム」（人間関係教育を含むテュートリアル教育—暖かい心を持ち、自己解決能力を持つ医師を育てる）、「現代的教育ニーズ取組支援プログラム」（産学連携による医工連携実践のための人材育成）、および再生医療教育研究のアメリカ拠点であるハーバード大学医学部と共同で、学術振興会（JSPS）先端研究拠点事業（拠点形成促進型）にも採択されている。

本COEプログラムでは以上の背景のもと、本学のきわめてユニークな医学と工学の融合に関する実績を基盤として、先端生命医科学研究所を中心としながら基礎系および臨床系各科を横断的に統合して再生医療の教育研究拠点として整備することを目的としている。すなわち、本学が誇る遺伝子解析技術、ゲノム解析技術、細胞治療技術、幹細胞技術、組織工学技術、移植医療技術をさらに発展させると共に、これらを統合し、再生医療の実践を強力に推進する。各科を再生医療という横糸で繋ぐ横断的なプログラムの遂行により、臨床応用を確実に加速させると同時に、ユニークな集学的アプローチを通して、次世代の世界のリーダーとなる研究者、医師を養成する研究教育拠点を確立し、人類の健康福祉に貢献できる基盤形成、人材育成をおこ

なっている。

### 3. 達成状況及び今後の展望

本学の拠点形成プログラム「再生医学研究センター」では、本学が誇る組織解析技術、遺伝子解析技術、ゲノム解析技術、細胞治療技術、組織工学技術、移植医療技術等を統合し、医工連携・産学連携の実践により、再生医療を強力に推進するための様々な研究で成果を上げることができ、中間評価ではA評価を受けた。この間に、本学が世界に先駆けて提案し体系的な研究を展開してきた「細胞シート工学」は国際的にもきわめて高い評価を確立し、様々な組織・臓器を対象に新規再生医療技術の開発が順調に展開している。細胞シート工学という世界初の新概念、新テクノロジーの創出により角膜再生、心筋再生では順調に臨床研究をスタートし、きわめて良好な成果を得ることができ、世界的に高く評価されている。また、本プログラムにより開発した培養自己口腔粘膜上皮細胞シート移植によるESD後に生じる食道人工潰瘍治療については、ヒト臨床応用のための準備を完了し、平成20年1月より患者のエントリーを開始した。この他、気胸や術中気漏の治療を目的とした培養自己線維芽細胞シートの患部移植や培養自己歯根膜細胞シート移植による歯周組織再生等の再生医療的治療技術は、いずれも大動物を用いた前臨床試験が終了し、順次、臨床研究を開始する予定である。

本プログラム学内公募研究課題を募集し、事業推進費を配分することで、若手研究者が自身の独自性を発揮できるよう研究指導することで、臨床各科からの参加により再生医療研究の裾野の拡大と再生医療の対象疾患の開拓が図られ、基礎系諸科学と各臨床系専門諸科学を統合する集学的拠点形成がさらに推進された。本学各科、各センターを再生医療という横糸で繋ぐ横断的なプログラムの遂行により、本学が長年にわたって取り組んできた医工連携・産学連携システムは、21世紀COEプログラムにより世界トップレベルの基盤を構築できたと考えている。臨床応用を確実に加速させると同時に、再生医療という新しい集学的な領域が求めるユニークな研究および教育により、次世代の世界のリーダーとなる研究者、医師を養成することができたと認識している。

早稲田大学とともに共有する「東京女子医科大学-早稲田大学連携先端生命科学教育施設(TWIns)」(総床面積20,000㎡)を2008年4月より開設し、21世紀

COEの成果を発展させる形で、医工連携・産学連携による先端医療の教育研究を強力に推進していく。この21世紀COEプログラムでの成功をさらに発展させると共に、国際共同研究を推進し、グローバルな視野をもち国際舞台で活躍できる医師・研究者を育成し、世界のメディカルセンターとして本学が健康福祉に貢献する基盤形成とする。我が国の再生医療は基礎研究や小規模な臨床研究では国際的にも高い評価を得ているものの、産業化の観点からは、欧米はもとより韓国や中国に対しても大きな遅れをとっていると言わざるを得ない。また、ドナー不足や免疫抑制剤の有害事象による移植医療の停滞や遺伝子治療の事実上のストップも、我が国の先端医療が抱える由々しき問題である。このような状況の中で、我々は世界に先駆ける細胞シート工学の発明によって、世界初の培養自己口腔粘膜上皮細胞による角膜上皮幹細胞疲弊症の再生治療、拡張型心筋症の培養自己骨格筋芽細胞シート移植による再生治療等を成功させてきた。再生医療の発展を支える人材の育成が世界規模で患者を救う大きな原動力となっていくと期待される。また、この医工連携・産学連携を実践しうる研究者と医師を育成する本拠点の形成事業の成果は、新規技術の有効性と安全性の確認をもとに、順調に産業化へと橋渡しするパスを確立し、国民が広く普く先端医療を享受できる社会を実現したい。我々は「再生医療」をキーワードとしてきたが、再生医療を中核として、医工連携・産学連携による「先端医療本格化」の実現を目指す。このような取り組みの結果、今後ますます大きくなると予測される医療機器の貿易赤字の改善が見込まれるのみならず、先端医療プロダクトの製品化を目指すベンチャー企業の誕生と、それにとまなう雇用機会の増大等、科学技術立国を目指す我が国において模範となるような先端医療産業社会の実現が期待される。育成した人材と海外研究者との積極的な国際共同研究の推進により、日本発の先進医療がグローバルに普及し、我が国の国際貢献の一助となると期待される。また、本学は、産官学、臨床研究機関および治験医など世界の薬事関係者(会員13000名)向け薬事関連資格教育機関であるRAPS(Regulatory Affairs Professionals Society)と早期から交流しており、その日本支部が2008年4月から本学内に設置されることから、国際共同治験を目指したグローバルな医師教育プログラムの構築を目指して協力体制をとる。

21世紀COEプログラム 平成15年度採択拠点事業結果報告書

機関名	東京女子医科大学	学長名	宮崎俊一	拠点番号	F32	
1. 申請分野	F<医学系> G<数学、物理学、地球科学> H<機械、土木、建築、その他工学> I<社会科学> J<学際、複合、新領域>					
2. 拠点のプログラム名称 (英訳名)	再生医学研究センター ～細胞シート工学を基盤とする組織・臓器再生医療の発展～ (The Center for Tissue Engineering and Regenerative Medicine)					
研究分野及びキーワード	<研究分野:再生医療>(細胞・組織工学)(生体機能材料)(再生医学)(組織培養・移植学)(遺伝子治療学)					
3. 専攻等名	医学研究科先端生命医科学系専攻、内科系専攻、外科系専攻					
4. 事業推進担当者	計 20名					
ふりがな<ローマ字> 氏名	所属部局(専攻等)・職名	現在の専門 学位	役割分担 (事業実施期間中の拠点形成計画における分担事項)			
(拠点リーダー) おかの てるお <OKANO Teruo> 岡野 光夫	先端生命医科学研究所・所長/教授	組織工学・バイオマテリアル・工学博士	研究統括、細胞シート工学による再生医学			
みぞぐち ひであき <MIZOGUCHI Hideaki> 溝口 秀昭	医学部(血液内科学)・学部長/教授	血液内科学、細胞移植・医学博士	研究統括、造血系、血管系の再生医学			
とうま ひろし <TOMA Hiroshi> 東間 紘	医学部(泌尿器科学)・教授	腎移植、尿路形成外科・医学博士	泌尿器の再生医学			
かさぬき ひろし <KASANUKI Hiroshi> 笠貫 宏	医学部(循環器内科)・教授	心不全、血管新生・医学博士	血管新生の再生医学			
のざき もとひろ <NOZAKI Motohiro> 野崎 幹弘	医学部(形成外科学)・教授	再建外科、組織工学・医学博士	皮膚皮弁組織の再生医学、血管誘導法の開発			
てらおか さとし <TERAOKA Satoshi> 寺岡 慧	医学部(腎臓外科)・教授	移植免疫学、臓器移植・医学博士	代謝系臓器・組織の再生医学			
いわた やすひこ <IWAMOTO Yasuhiko> 岩本 安彦	医学部(第三内科学)・教授	代謝内科学・医学博士	代謝系臓器・組織の再生医学			
かまたに なおゆき <KAMATANI Naoyuki> 鎌谷 直之	医学部(膠原病リウマチ内科)・教授	遺伝学、統計学・医学博士	再生医学のための遺伝子解析			
さいとう かよこ <SAITO Kayoko> 斎藤 加代子	医学部(小児科学)・教授	小児神経学、分子遺伝学・医学博士	筋組織の再生医学			
おだ ひであき <ODA Hideaki> 小田 秀明	医学部(病理学第二)・教授	分子病理学・医学博士	再生組織の病理学的評価			
まる よしろう <MARU Yoshiro> 丸 義朗	医学部(薬理学)・教授	血管と癌の分子生物学・医学博士	再生組織の薬理学的評価			
おおがわら ひさこ <OHGAWARA Hisako> 大河原 久子	総合研究所研究部・助教授	糖尿病学、組織工学・医学博士	膵組織の再生医学			
みたに しょうへい <MITANI Shohei> 三谷 昌平	医学部(第二生理学)・教授	分子遺伝学、ゲノム機能学・医学博士	再生医学のためのポストゲノム解析			
よこやま まさゆき <YOKOYAMA Masayuki> 横山 昌幸	先端生命医科学研究所・助教授	ドラッグデリバリー、バイオマテリアル・工学博士	再生医学のための遺伝子治療			
まつおか るみこ <MATSUOKA Rumiko> 松岡 瑠美子	先端生命医科学研究所・講師	循環器小児内科学、分子遺伝学・医学博士	小児先天性循環器疾患の再生医療			
しんおか としはる <SHINOKA Toshiharu> 新岡 俊治	医学部(心臓血管外科学)・教授	循環器小児外科学、組織工学・医学博士	循環器の再生医学			
あるが あつし <ARUGA Atsushi> 有賀 淳	医学部(消化器外科学)・准教授	消化器外科学、細胞療法・医学博士	消化器の再生医学			
きくち あきこ <KIKUCHI Akihiko> 菊池 明彦	先端生命医科学研究所・助教授	高分子材料・バイオマテリアル・工学博士	再生医学のための材料科学			
やまと まさゆき <YAMATO Masayuki> 大和 雅之	先端生命医科学研究所・准教授	組織工学、分子細胞生物学・理学博士	再生医学のための分子細胞生物学			
しみず たつや <SHIMIZU Tatsuya> 清水 達也	先端生命医科学研究所・准教授	循環器内科学、組織工学・医学博士	循環器の再生医学			
5. 交付経費(単位:千円)千円未満は切り捨てる ( ) : 間接経費						
年度(平成)	15	16	17	18	19	合計
交付金額(千円)	55,000	53,600	100,700	130,000 (13,000)	138,000 (13,800)	477,300

## 6. 拠点形成の目的

本拠点は種々の再生医療基盤技術（細胞培養、幹細胞同定・単離、バイオマテリアル、組織工学、細胞シート工学、新規移植法等）の整備と、その臨床応用を強力に進めることを目的とし、再生医療をヨコ糸として基礎と臨床各科を統合する新体制を整備し、広範な臨床現場で再生医療を強力に推進させる。その実現には、分子生物学、細胞生物学、高分子化学等の基礎系諸科学と各臨床系専門諸科学の結集が必要であり、きわめて集学的な拠点の形成が求められる。

本学はこれまで、骨髄、造血幹細胞、腎、肝、膵、心臓などの移植に積極的に取り組み、移植医療における日本の中心の一つとなっている。また培養表皮移植を早期に臨床に取り入れ、患者自己細胞を用いて組織工学的に作製した培養人工血管の臨床応用に世界で初めて成功した。さらに本学が世界に先駆けて開発した細胞シート工学を用いた培養角膜上皮移植の臨床応用にも2002年に成功するなど、再生医療においても大きな成果を上げてきた。一方、SNPs解析、ポストゲノム解析の分野でも大きな成功をおさめている。本拠点では、これまでに基礎・臨床各科、先端生命医科学研究所が各々築いてきた経験・技術をタテ糸に、再生医療をヨコ糸に束ねることで、遺伝子レベル、ポストゲノムレベルの安全性・適応症例の評価、治療に有効な細胞の確保、組織構築技術、移植技術を統合し、全学をあげて再生医療技術の開発と臨床応用に取り組む。すでに他大学、医薬・医療機器関連企業からも研究生、大学院生として多数の研究者を受け入れており、真の医工連携の土台ができていて、さらにこれを発展的に進化させ再生医療の創成に貢献することを目的とすることが本拠点の特色である。

21世紀の医療の主流の一つとなることが期待されている再生医療において、世界に先駆けて提案した細胞シート工学を中心とする新しい組織再生技術の確立を目指し、先端生命医科学研究所を中心とする理工学系研究者と再生医学研究を実践する学内臨床系研究者との協力を図り、真の医工連携を実現し、再生医療を実現すること、またそのための研究・教育環境を構築することが本拠点形成の目的である。本学は1998年、我が国の今後の医療技術の研究

面における進歩の基礎を築くべく、新エネルギー・産業技術開発機構（NEDO）からの委託事業として、通商産業省工業技術院、厚生省の協力のもとに、医療福祉機器技術開発プロジェクトを加速的に推進するための総合評価研究ラボシステムであるME（医学-工学）連携ラボを誕生させた。これにともない、2001年度より大学院に先端生命医科学系専攻を拡充し、創立30数年の医用工学研究施設を先端生命医科学研究所へと発展的に改組した。

集学的な方法による横断的な体制整備と新しい施設により学長支持の強力なシステムによって世界に先駆けた再生医療を推進させ、競争的環境の中で、世界的水準の研究基盤を整備し、社会に門戸を開いて研究者を集め、他大学を含む産、官、学共同の学問分野における連携を促進し、新世紀にふさわしい理想的な研究体制を確立することが目標である。わが国の生命医科学技術立国とそれを通しての国際貢献に大きな力を与えるべく、全学をあげての共同体制ができつつある。日本発の新しい治療技術を提出し続けることのできる研究開発拠点を目指し、特にその実現のために理工学者と医学者が真に連携し切磋琢磨する新しい場を目指し、新領域を創成する。

21世紀に最も期待されている新医療技術の一つである再生医療の一中心拠点として研究・教育・臨床に貢献する。国際交流を積極的に展開し、再生医療における国際的中心拠点となることを目指す。また、本申請の特徴である「各科横断」「医工連携」「産学連携」の重視とその実現は、21世紀の大学・研究機関が必然的に備えるべきものであり、その重要性は今後ますます増加していくべきものとする。



## 7. 研究実施計画

本学が世界に先駆けて提案した細胞シートを中心とする新しい組織再生技術（細胞シート工学）を中核として、本学先端生命医学研究所を中心とする理工学系研究者と再生医学研究を实践する学内外の臨床系研究者との協調をはかり、真の医工連携を実現して、再生医療を实践する。

想定される臨床応用までの時期を短期（角膜、食道等を対象とする培養上皮細胞シート移植）・中期（肝組織、心筋を対象とする積層化培養細胞シート移植）・長期（気管や膀胱等を対象とする上皮組織の他、分厚い平滑筋組織や結合組織をも含む複合組織の再生）の3つに分け、それぞれの重点対象について、戦略的研究を展開する。さらに積極的に学外との共同研究を推進し、学内だけでは不十分な点を補うことにも尽力する。具体的な研究課題を以下に示す。

- (1) 安全な細胞ソースの確立：多くの組織・臓器の再生医療では幹細胞の導入が求められていることから、臓器特異的分化細胞に加えて、種々の幹細胞の単利・増殖法の確立をおこなう。角膜上皮幹細胞疲弊症治療を目的とした培養上皮細胞シート移植では、細胞シート内に含まれる上皮幹細胞の量と質が予後を決定すると考えられる。また、角膜上皮幹細胞は輪部組織に局在し、上皮幹細胞のモデル系としてもきわめて有用である。DNA結合性蛍光色素を細胞外に排出するSP細胞として、きわめて上流に位置する角膜上皮幹細胞が単離できることを明らかにするとともに、その性状について検討する。角膜上皮幹細胞で得られた知見を口腔粘膜や食道、膀胱等の他の上皮細胞系に応用する。
- (2) 臨床応用可能な細胞培養条件の確立：現状ではほとんどの細胞培養系で牛胎児血清を添加しているが、異種感染の危険性を考慮すると、無血清培地ないし患者自己血清添加培地が望ましい。また上皮細胞の重層化と幹細胞の維持にはマウスフィーダー細胞との共培養系を用いている。これら異種動物由来物を除去する培養条件を探索する。また各種細胞成長因子を固定化した細胞シート作製用温度応答性培養皿を用いて、フィーダー細胞を代替しうる可能性を追求する。
- (3) 組織の再構成技術の確立：食道粘膜上皮が

ん切除部位への培養自己口腔粘膜上皮細胞シート移植、および気胸や術中気漏の治療を目的とした患部への培養自己線維芽細胞シート移植の臨床応用を目指す。これにより再生医療技術が外科手術にともなう合併症等の軽減に大きく役立ちうることを実証し、再生医療の適応拡大の可能性を検討する。また、培養自己歯根膜細胞シートによる歯周組織再生のヒト臨床のための前臨床研究をイヌ等の大形動物を用いておこなう。厚生労働省の「幹細胞の臨床応用に関する指針」に沿ったプロトコルへの一部改訂を同時におこなう。

肝組織や心筋組織の再生を目指して、細胞シートを積層して厚みをもった組織を再生させる技術を開発する。厚い組織を作製するためには毛細血管系の導入とホスト血管系への接続が必須であることから、三次元組織構造にもとづく特異的な機能発現の制御と毛細血管網を再構成組織内に同時に再生させる技術を開発する。肝細胞シート移植による肝組織再生技術の検討はブタを用いた大形動物実験までおこなうと共に、ヒト臨床像を十分に模擬しうる肝硬変モデルを作製し、臨床にあたっての問題点を抽出し解決法を検討する。

(4) 細胞シートおよび再構成組織の移植法の確立：形成外科を中心とするマイクロサージャリーや再建外科の技術をもとに、細胞シートや再構成組織の移植技術を最適化する。大形動物を用いた内視鏡による細胞シートの患部移植技術の開発により、非侵襲的な移植を実現し、適応拡大を目指す。

(5) 細胞・再構成組織および再生組織の評価法の確立：実験動物を用いた前臨床的研究で、移植する再構成組織や再生組織の評価法として、組織学的評価、生理学的評価の他に、TaqManプローブを用いたリアルタイムPCRによる組織特異的な遺伝子発現の定量的評価技術を構築する。

(6) GLP/GCP/GMP管理の再生医療の環境整備：これまでにGMP準拠のセル・プロセッシング・センターの構築し、試験的運用含め、各種手順書(SOP)の整備をおこなう他、治験のための確認申請に必要な各種データを採取する。

## 8. 教育実施計画

先端医療および、これを支える医療産業を進展させる上での日本の弱点の一つは、医学と理工学と産業とが密接に連携して互いのイメージを融合させ、効果的に新技術、新治療法、新装置、新システムを創成・開発するための強力な拠点がなく、医工産学協力を支援する基盤となる施設および教育システムの創設とその運営の支援は急務である。すなわち、先端医療技術開発を効果的に進めるためには、医学・医療サイドと理工学・技術サイドとが同じ拠点に集まって密接に意見、イメージの交流を行い、両者が真に融合して研究・開発を実施し評価することが必要である。このような背景のもと、本拠点形成プログラムでは、医学系研究者と理工学系研究者の真の融合・連携を通じて、再生医療の実践を目指す集学的・学際的なアプローチを可能とする研究教育拠点の具現化を目的としている。

また、欧米に比べ臓器毎に再分化された医局・講座間に十分な情報交換がなく、日本発の統合的な最先端医療技術の開発が遅れていることは明らかである。よって、本拠点形成プログラムでは、タテ割りの医局・講座体制に再生医療という横糸を通すことで、従来に存在しなかった横断的な研究教育の場を提供することができるよう、月に一度、所属医局を様々に異にする若手研究者全員が一堂に会する研究会を主催し、研究の進捗状況を報告すると共に、様々な角度から問題点の解決を議論している。すなわち、医工連携および産学連携と医局・講座の横断的連携が中核的コンセプトである。

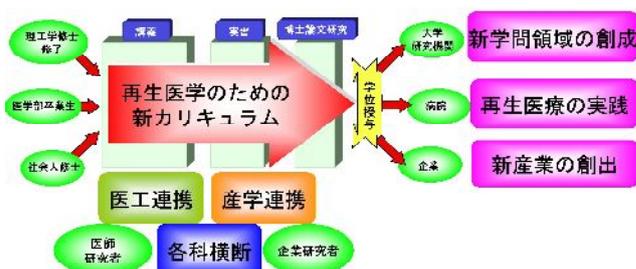
拠点リーダーが所長をつとめる東京女子医科大学先端生命医科学研究所（およびその前身である医用工学研究施設）は、永年にわたって多岐にわたる分野の集学的な結集を追求し、理工学と医学の連携の場となり続けてきた。また、大学院生のみならず、それぞれの専門分野に優れた実績と能力を備える中堅研究者を中核として、新領域の開拓に挑む勇気ある若手研究者を様々な分野から教職員ないし博士研究員として登用し、互いに時間と場所を共有する効率かつ集中的な研究環境を提供している。

また、従来型の学問諸分野や講座・医局といった比較的小さな枠にとらわれることなく、広

範な分野にわたって横断的かつ戦略的である続けるために、先端生命医科学専攻では、広く企業から学生を募ると共に、学内外の医局から臨床医の学生も同時に募り、両者が一学生同士として同じ時間と空間を共有する場としての教育・研究環境を提供している。

さらに、すでに公式な提携関係にある早稲田大学やユタ大学など国内外の大学とも人的交流がある。このような教育・研究活動を通じて、次世代臨床を担う先端再生医療の一研究拠点を構築し、世界に先駆けて新しい概念と手法を提供し続けることで、再生医療の実践と新産業の育成を目指してき努力してきた。我々は真の再生医療研究の推進には、理工学系研究者と医学系研究者の協調が欠かすことができないと確信している。拠点リーダーが所長をつとめる本学先端生命医科学研究所をはじめ学内には医学部としては例外的に多数の理工学系教員やポスドクを有しているものの、理工学系研究者と医学系研究者の構成比率を1:1とするという我々が考える理想からは現状は大きく乖離している。今後ますます多くの医学系研究者の参加が予想されることから、COE研究員、COE技術員を増員し、医工連携の推進を促進する計画である。

大学院生、若手研究者には積極的な学会発表、論文投稿を奨励し、国内外の学会発表には経費の援助をおこない、積極的に外部研究者からの批判を仰ぎ、より良い研究者となるべくより良い研究を推進するよう指導する。若手研究者にはさらに外国人教員による英語力、プレゼンテーション能力、ディベート能力の指導もおこなう。このような活動を通じて、大学院修了後に海外研究機関で活躍する人材を育成する。今後、具体的な国家プロジェクト等の立ち上げとその推進を通じて、真の産学官連携を実践できる人材を育成すべく努力する。



## 9. 研究教育拠点形成活動実績

### ①目的の達成状況

#### 1)世界最高水準の研究教育拠点形成計画全体の目的達成度

目的は概ね達成したと考えている。本学における拠点形成プログラム「再生医学研究センター」では、先進的な再生医学研究を通じて、医工連携・産学連携の実践により、様々な再生医療技術の開発に成功することができたと考えている。本学が世界に先駆けて提案し体系的な研究を展開してきた「細胞シート工学」は国際的にもきわめて高い評価を確立し、様々な組織・臓器を対象に新規再生医療技術の開発が順調に進んでいる。審査結果として、「出来る限り焦点を絞り、強化分野を順序づけし、その間の連携を一層強く進めていただきたい。また、これまでの実績を基盤にして、さらに不足領域を他領域、他期間の協力を得て再生医学の世界をリードする拠点となるよう配慮していただきたい。」との御指摘を得ており、臨床応用までに必要な研究期間を短期・中期・長期の3つに分け、それぞれで重点対象を設け、戦略的に研究を推進した。本プログラムにより開発した培養自己口腔粘膜上皮細胞シート移植によるESD後に生じる食道人工潰瘍治療については、ヒト臨床応用のための準備を完了し、平成20年1月より患者のエントリーを開始した。この他、気胸や術中気漏の治療を目的とした培養自己線維芽細胞シートの患部移植や培養自己歯根膜細胞シート移植による歯周組織再生等の再生医療的治療技術は、いずれも大動物を用いた前臨床試験が終了し、順次、臨床研究を開始する予定である。さらに学内だけでは不十分な点を補うために学外との共同研究を積極的に推進した。この結果、大阪大学眼科との共同研究による培養自己口腔粘膜上皮細胞シート移植による角膜上皮幹細胞疲弊症治療、および同大学循環器外科との培養自己骨格筋芽細胞シート移植による拡張型心筋症治療の臨床応用成功など国際的に高く評価される成果を得た。本プログラムで得られた研究成果は、比較的インパクトファクターの高い国際誌に多数掲載されており、今後も一流誌に掲載できるように努力していく。

また、本プログラム学内公募研究課題を募集

し、事業推進費を配分することで、若手研究者が自身の独自性を発揮できるよう研究指導にあたった。臨床各科からの参加により再生医療研究の裾野の拡大と再生医療の対象疾患の開拓が図られ、基礎系諸科学と各臨床系専門諸科学を統合する集学的拠点形成がさらに推進された。独創的な再生医療技術の開発とその臨床応用を目指して、学内の様々な医局の若手医師が再生医療研究に取り組むようになったことも本プログラムの成果の一つと考えている。また、多数の国内外との共同研究が進行中であり、として大学院生も受け入れている。

#### 2)人材育成面での成果と拠点形成への寄与

審査結果として、「これまでの実績を基盤にして、さらに不足領域を他領域、他期間の協力を得て再生医学の世界をリードする拠点となるよう配慮していただきたい。特に若手研究者の育成に当たっては、そうした点に留意した教育プログラムを工夫していただきたい」との御指摘を得た。これに十分応えるべく以下の取り組みをおこなった。

大学院先端生命医科学専攻ではバイオマテリアルや幹細胞等の一連の再生医療関連の講義と実習をおこなっているが、他の専攻からの受講も受け、広く学内の若手研究者に再生医療の重要性とその要素技術、臨床応用等に関する理解を広めることができた。また、若手研究者を対象に奨励研究の学内公募をおこなった。審査委員会の公正な審査にもとづき、1件あたり100～200万円の研究費を支給することで、若手研究者自身の独自性を発揮できるよう注意しながら研究指導をおこなった。この結果、支援を受けた本学博士課程の医師（本学附属病院消化器外科所属）のアイデアをもとに、本学消化器外科と本学先端生命医科学研究所との共同研究により、ガン治療後のQOL低下を防止するまったく新しい再生医療的治療技術の開発に世界に先駆けて成功した。本技術は現在、臨床応用が開始されるまでに至った。本学生は、学位取得後、本学消化器外科助教に就任し、また先端生命医科学研究所にも兼任するかたちで研究を継続しており、21世紀COEプログラムの典型的な人材育成の成功例であると言える。

セミナー、国際シンポジウムを通して最先端の研究成果および世界の研究動向を肌で感じる共に、招聘した著名な海外研究者と個別ディスカッションをおこなった。このような海外派遣およびディスカッションは、個々の若手研究者に高いモチベーションと研究意欲を与え、修得した先進的技術の導入による研究レベルの向上が得られた。また、大学院生、若手研究者には積極的な学会発表、論文投稿を奨励し、国内外の学会発表には経費の援助をおこなった他、外国人教員による英語力、プレゼンテーション能力、英会話の指導をおこない、国際コミュニケーション力を養わせることに努めた。本拠点形成プログラムにおけるこのような取り組み中で、次世代を担う強力な若手研究者が育成されつつあることを実感している。たとえば4年間の博士課程を3年で修了した若手研究者が、さらなる再生医療研究を展開すべく米国留学し、着実に研究成果をものにしている。また大学院生として本プロジェクトに参加している先端医療産業企業研究者は、医学系研究者との共同研究の中から全自動培養ロボットや組織工学製品の保存・流通支援装置の開発等の新規テーマを見出し、その一部はNEDO等の支援を得るに至っている。

### 3) 研究活動面での新たな分野の創成や、学術的知見等

新規に開発した培養自己口腔粘膜上皮細胞シート移植による角膜上皮幹細胞疲弊症治療の初期臨床成績は、医学会で最高の評価を得ているNew England Journal of Medicine誌（インパクトファクター=51.29）に報告することができた他、大阪大学循環器外科との共同研究による培養自己骨格筋芽細胞シート移植による拡張型心筋症治療の臨床応用成功など多数の国際的に評価される成果を得た。さらに、培養肝実質細胞シートの皮下移植による肝疾患の再生医療的治療技術の開発、国立循環器病センターとの共同研究による脂肪由来間葉系幹細胞シート移植による心筋梗塞の再生医療的治療技術の開発は、いずれもNature Medicine誌（インパクトファクター=28.58）に掲載することができた。また、角膜上皮幹細胞集団からのSP細胞（より未分化と考えられる上流に位置

する幹細胞）の単離し、移植に供する培養角膜上皮細胞シート中の角膜上皮幹細胞および前駆細胞の数と質を定量化するバリデーション技術を提案した。

食道粘膜上皮がん切除部位への培養自己口腔粘膜上皮細胞シート移植は、がん治療後の合併症を再生医療技術（培養自己上皮細胞シート移植）により軽減し、QOLを向上させることに成功した。ヒト臨床応用のための準備を完了し、患者のエントリーを開始している。

### 4) 事業推進担当者相互の有機的連携

本プログラム学内公募研究課題を募集し、事業推進費を配分することで、臨床各科からの参加により再生医療研究の裾野の拡大と再生医療の対象疾患の開拓が図られ、基礎系諸科学と各臨床系専門諸科学を統合する集学的拠点形成がさらに推進された。また、医学系研究者に対して人数的に不足がちな理工学系教員を補う目的でCOE技術員を雇用する他、社会人大学院生と積極的な共同研究を推進することで、当初実現を目標としていた医工連携、産学連携は十分達成できたと認識している。

### 5) 国際競争力ある大学づくりへの貢献度

拠点リーダーと事業推進担当者が海外の国際会議に多数招聘される等、本プログラムで追求している細胞シート工学を用いた再生医療技術は海外からも大変高く評価されており、高い国際競争力を有していると考えられる。インパクトファクターが比較的高い国際誌に多数研究成果が掲載されていることで、世界的に注目を受けている。現在投稿準備中のものを含め、これまでに得られた研究成果が投稿論文として公刊されることで、さらに高い評価が得られることが期待される。また、海外の学会等で積極的な成果発表に尽力した成果として、海外からの研究者採用の問合せが多数あり、海外での知名度のさらなる向上に大きな貢献があったものと思われる。

### 6) 国内外に向けた情報発信

公開シンポジウムを年度毎に計5回（うち1回は国際シンポジウム）開催して、国内外より著名な研究者を招聘し講演をたまわると共に、学

内の研究成果について客観的に評価していただく機会とした。また国内外の新聞・業界紙等に数多くとり上げられた。

#### 7) 拠点形成費等補助金の使途について（拠点形成のため効果的に使用されたか）

再生医療研究および細胞シート用培養表面の物性解析に必要とされる設備・装置を整備した他、GMP準拠のセル・プロセッシング・センターの構築とその運用に補助金を使用した。また、年度毎に開催する公開シンポジウムや定期的なCOEセミナーを開催し、国内外の著名な研究者の招聘費用およびその運営に用いた。

集学的要素が大きい再生医療研究を円滑に推進するためには、理工学系研究者と医学系研究者の両者が協力して研究を推進する医工連携が必須であると考え、拠点リーダーが所属する東京女子医大先端生命研に多数の理工学系教員およびポスドクを雇用すると共に、理学修士をもつCOE技術員を採用した。また外国人教員を新規に採用して英会話、英語論文執筆、ディベートの指導にあたった。

一方、若手研究者支援として、大学院生をCOE特別研究員（JSPS DC1）として採用した他、大学院生および若手研究者に国内外の学会発表費用の支援を積極的におこなった。また若手研究者を対象に奨励研究の学内公募をおこなった。拠点リーダー、学長、医学部長、付属病院長からなる審査委員会の公正な審査の結果、採択した。1件あたり100～200万円の研究費を支給し、若手研究者の研究支援をおこなった。

#### ②今後の展望

我々は真の再生医療研究の推進には、理工学系研究者と医学系研究者の協調が欠かすことができないと確信している。本学が長年にわたって取り組んできた医工連携・産学連携システムは、本学における拠点形成プログラム「再生医学研究センター」により世界トップレベルの基盤を構築できたと考えている。21世紀COEプログラムにおいて、本学各科、各センターを再生医療という横糸で繋ぐ横断的なプログラムの遂行により、臨床応用を確実に加速させると同時に、再生医療という新しい集学的な領域が求めるユニークな研究および教育により、次世

代の世界のリーダーとなる研究者、医師を養成することができた。2008年4月より開設した「東京女子医科大学-早稲田大学連携先端生命医科学研究教育施設（TWIns）」（総床面積20,000m<sup>2</sup>）を中心に、21世紀COEの成果を発展させる形で、医工連携・産学連携による先端医療の教育研究を強力に推進していく。また、早稲田大学以外にも連携の輪を広げ、理工学系大学院生が医学系研究者と共同して研究を展開する外部にも大きく開かれた再生医療推進のための教育・研究拠点となるべく努力していく。本プログラムの教育の基盤となる先端生命医科学専攻には、幸い先端医療機器メーカーの多数の研究者が大学院生として所属しており、産学連携の鍛錬の場を提供している。今後、具体的な国家プロジェクト等の立ち上げとその推進を通じて、真の産学官連携を実践できる人材を育成すべく努力したい。この21世紀COEプログラムでの成功をさらに発展させると共に、国際共同研究を推進し、グローバルな視野をもち国際舞台で活躍できる医師・研究者を育成し、世界のメディカルセンターとして本学が健康福祉に貢献する基盤形成とする。

#### ③その他（世界的な研究教育拠点の形成が学内外に与えた影響度）

本COEプログラム開始後、学内からの参加はもちろん、学外からも多数の共同研究の申し出があり、新規研究テーマがスタートしている。拠点リーダーである岡野や他の事業推進担当者も多く学会で招待講演、シンポジスト等として招聘された（年間60件以上）。

連携大学院を共同で運営し、再生医療に関する共同研究を展開している早稲田大学大学院理工学研究科の学生が第17回独創性を拓く先端技術大賞（フジサンケイビジネスアイ主催）を受賞した。受賞テーマ「体外での組織再生のための新規培養皿の設計～患者本人の細胞を用いた21世紀型医療をめざして～」は、本学先端生命医科学研究所でおこなった研究である。この他、本学の再生医療への取組みは、多数の国内外の新聞・業界紙や報道番組等の各種メディアで広く紹介していただいた。

## 21世紀COEプログラム 平成15年度採択拠点事業結果報告書

機 関 名	東京女子医科大学	拠点番号	F32
拠点のプログラム名称	再生医学研究センター ～細胞シート工学を基盤とする組織・臓器再生医療の発展～		
1. 研究活動実績			
①この拠点形成計画に関連した主な発表論文名・著書名【公表】			
<ul style="list-style-type: none"> <li>・事業推進担当者（拠点リーダーを含む）が事業実施期間中に既に発表したこの拠点形成計画に関連した主な論文等〔著書、公刊論文、学術雑誌、その他当該プログラムにおいて公刊したもの〕</li> <li>・本拠点形成計画の成果で、ディスカッション・ペーパー、Web等の形式で公開されているものなど速報性のあるもの</li> </ul> <p>※著者名（全員）、論文名、著書名、学会誌名、巻(号)、最初と最後の頁、発表年（西暦）の順に記入</p> <p>波下線（<u>          </u>）：拠点からコピーが提出されている論文</p> <p>下線（<u>          </u>）：拠点を形成する専攻等に所属し、拠点の研究活動に参加している博士課程後期学生</p>			
<p>N. Hibino, T. Shin'oka, H. Kurosawa, "Long-term histologic findings in pulmonary arteries reconstructed with autologous pericardium", <b>N. Engl. J. Med.</b>, 348, 865-867, 2003.</p> <p>G. Matsumura, N. Hibino, Y. Ikada, H. Kurosawa, T. Shin'oka, "Successful application of tissue engineered vascular autografts: clinical experience", <b>Biomaterials</b>, 24, 2303-2308, 2003.</p> <p>G. Matsumura, S. Miyagawa-Tomita, T. Shin'oka, Y. Ikada, H. Kurosawa, "First evidence that bone marrow cells contribute to the construction of tissue-engineered vascular autografts <i>in vivo</i>", <b>Circulation</b>, 108, 1729-1734, 2003.</p> <p>Y. Isomatsu, T. Shin'oka, G. Matsumura, N. Hibino, T. Konnuma, M. Nagatsu, H. Kurosawa, "Extracardiac total cavopulmonary connection using a tissue-engineered graft", <b>J. Thorac. Cardiovasc. Surg.</b>, 126, 1958-1962, 2003.</p> <p><u>Y. Shiroyanagi</u>, M. Yamato, Y. Yamazaki, H. Toma and T. Okano, "Transplantable urothelial cell sheets harvested noninvasively from temperature-responsive culture surfaces by reducing temperature", <b>Tissue Engineering</b>, 9, 1005-1012, 2003.</p> <p>T. Shimizu, M. Yamato, A. Kikuchi and T. Okano, "Cell sheet engineering for myocardial tissue reconstruction", <b>Biomaterials</b>, 24, 2309-2316, 2003.</p> <p>M. Harimoto, M. Yamato, A. Kikuchi and T. Okano, "Cell sheet engineering: Intelligent polymer patterned surfaces for tissue engineered liver", <b>Macromol. Symp.</b>, 195, 231-235, 2003.</p> <p>K. Nishida, M. Yamato, Y. Hayashida, K. Watanabe, N. Maeda, H. Watanabe, S. Nagai, A. Kikuchi, Y. Tano and T. Okano, "Functional bioengineered corneal epithelial sheet grafts from corneal stem cells expanded <i>ex vivo</i> on a temperature-responsive cell culture surface", <b>Transplantation</b>, 77, 379-385, 2004.</p> <p>Y. Tsuda, A. Kikuchi, M. Yamato, Y. Sakurai, M. Umezumi and T. Okano, "Control of cell adhesion and detachment using temperature and thermo-responsive copolymer grafted culture surfaces", <b>J. Biomed. Mater. Res.</b>, 69A, 70-78, 2004.</p> <p>M. Ebara, M. Yamato, T. Aoyagi, A. Kikuchi, K. Sakai and T. Okano, "Temperature-responsive cell culture surfaces enable "on-off" affinity control between cell integrins and RGDS ligands", <b>Biomacromol.</b>, 5, 505-510, 2004.</p> <p><u>Y. Shiroyanagi</u>, M. Yamato, Y. Yamazaki, H. Toma and T. Okano, "Urothelium regeneration using viable cultured urothelial cell sheets grafted on demucosalized gastric flaps", <b>BJU Int.</b>, 93, 1069-1075, 2004.</p> <p>Y. Akiyama, A. Kikuchi, M. Yamato and T. Okano, "Ultrathin poly(<i>N</i>-isopropylacrylamide) grafted layer on polystyrene surfaces for cell adhesion/detachment control", <b>Langmuir</b>, 20, 5506-5511, 2004.</p> <p>K. Watanabe, K. Nishida, M. Yamato, T. Umemoto, T. Sumide, K. Yamamoto, N. Maeda, H. Watanabe, T. Okano and Y. Tano, "Human limbal epithelium contains side population cell expressing the ATP-binding cassette transporter ABCG2", <b>FEBS Lett.</b>, 565, 6-10, 2004.</p> <p>M. Ebara, M. Yamato, T. Aoyagi, A. Kikuchi, K. Sakai and T. Okano, "Immobilization of cell-adhesive peptides to temperature-responsive surfaces facilitates both serum-free cell adhesion and non-invasive cell harvest", <b>Tissue Engineering</b>, 10, 1125-35, 2004.</p> <p><u>K. Nishida, M. Yamato, Y. Hayashida, K. Watanabe, K. Yamamoto, E. Adachi, S. Nagai, A. Kikuchi, N. Maeda, H. Watanabe, T. Okano and Y. Tano</u>, "Corneal reconstruction with tissue-engineered cell sheets composed of autologous oral mucosal epithelium", <b>N. Engl. J. Med.</b>, 351, 1187-1196, 2004.</p> <p>M. Ebara, M. Yamato, S. Nagai, T. Aoyagi, A. Kikuchi, K. Sakai, T. Okano, "Incorporation of new carboxylate functionalized co-monomers to temperature-responsive polymer-grafted cell surfaces", <b>Surface Science</b>, 570, 134-141, 2004.</p> <p>M. Yamato and T. Okano, "Cell sheet engineering", <b>Materials Today</b>, May, 42-47, 2004.</p> <p>A. Kikuchi and T. Okano, "Nanostructured designs of biomedical materials: applications of cell sheet engineering to functional regenerative tissues and organs", <b>J. Control. Rel.</b>, 101, 69-84, 2004.</p> <p><u>K. Itoga</u>, M. Yamato, J. Kobayashi, A. Kikuchi and T. Okano, "Cell micropatterning using photopolymerization with a liquid crystal device commercial projector", <b>Biomaterials</b>, 25, 2047-2053, 2004.</p> <p>N. Takeda, E. Nakamura, M. Yokoyama, and T. Okano, "Temperature-responsive polymeric carriers incorporating hydrophobic monomers for effective transfection in small doses", <b>J. Control. Rel.</b>, 95, 343-355, 2004.</p> <p><u>M. Nakayama and T. Okano</u>, "Polymer terminal group effects on properties of thermoresponsive polymeric micelles with</p>			

controlled outer-shell chain lengths”, **Biomacromolecules**. 6, 2320-2327, 2005.

H. Hatakeyama, A. Kikuchi, M. Yamato and T. Okano. Influence of insulin immobilization to thermoresponsive culture surfaces on cell proliferation and thermally induced cell detachment. **Biomaterials**. 26, 5167-5176, 2005.

T. Umemoto, M. Yamato, K. Nishida, J. Yang, Y. Tano and T. Okano. “p57Kip2 is expressed in quiescent mouse bone marrow side population cells”, **Biochem Biophys Res Commun**. 337, 14-21, 2005.

H. Hatakeyama, A. Kikuchi, M. Yamato and Okano T. “ Bio-functionalized thermoresponsive interfaces facilitating cell adhesion and proliferation”, **Biomaterials**. 27, 5069-5078, 2006.

T. Ohki, M. Yamato, D Murakami, R. Takagi, J. Yang, H. Namiki, T. Okano and K. Takasaki. “Treatment of oesophageal ulcerations using endoscopic transplantation of tissue-engineered autologous oral mucosal epithelial cell sheets in a canine model”, **Gut**. 55, 1704-1710, 2006.

K. Itoga, J. Kobayashi, M. Yamato, A. Kikuchi and T. Okano. “Maskless liquid-crystal-display projection photolithography for improved design flexibility of cellular micropatterns”, **Biomaterials**. 27, 3005-3009, 2006.

H. Sekine, T. Shimizu, J. Yang, E. Kobayashi and T. Okano. “Pulsatile myocardial tubes fabricated with cell sheet engineering”, **Circulation**. 114(1 Suppl), I87-93, 2006.

M. Nakayama, T. Okano, T. Miyazaki, F. Kohori, K. Sakai and M. Yokoyama. “Molecular design of biodegradable polymeric micelles for temperature-responsive drug release”, **J Control Release**. 115, 46-56, 2006.

Y. Miyahara, N. Nagaya, M. Kataoka, B. Yanagawa, K. Tanaka, H. Hao, K. Ishino, H. Ishida, T. Shimizu, K. Kangawa, S. Sano, T. Okano, S. Kitamura and H. Mori. “Monolayered mesenchymal stem cells repair scarred myocardium after myocardial infarction”, **Nat Med**. 12, 459-465, 2006.

T. Umemoto, M. Yamato, K. Nishida, J. Yang, Y. Tano and T. Okano. “Limb epithelial side-population cells have stem cell-like properties, including quiescent state”, **Stem Cells**. 24, 86-94, 2006.

S. Sekiya, T. Shimizu, M. Yamato, A. Kikuchi and T. Okano. “Bioengineered cardiac cell sheet grafts have intrinsic angiogenic potential”, **Biochem Biophys Res Commun**. 341, 573-582, 2006.

M. Yamada, K. Kano, Y. Tsuda, J. Kobayashi, M. Yamato, M. Seki and Okano T. “Microfluidic devices for size-dependent separation of liver cells”, **Biomed Microdevices**. 9, 637-645, 2007.

M. Nishi, J. Kobayashi, S. Pechmann, M. Yamato, Y. Akiyama, A. Kikuchi, K. Uchida, M. Textor, H. Yajima and T. Okano. “The use of biotin-avidin binding to facilitate biomodification of thermoresponsive culture surfaces”, **Biomaterials**. 28, 5471-5476, 2007.

K. Ohashi, T. Yokoyama, M. Yamato, H. Kuge, H. Kanehiro, M. Tsutsumi, T. Amanuma, H. Iwata, J. Yang, T. Okano and Y. Nakajima. “Engineering functional two- and three-dimensional liver systems in vivo using hepatic tissue sheets”, **Nat Med**. 13, 880-885, 2007.

H. Kubo, T. Shimizu, M. Yamato, T. Fujimoto and T. Okano. “Creation of myocardial tubes using cardiomyocyte sheets and an in vitro cell sheet-wrapping device”, **Biomaterials**, 28:3508-3516, 2007.

H. Hatakeyama, A. Kikuchi, M. Yamato and T. Okano. “Patterned biofunctional designs of thermoresponsive surfaces for spatiotemporally controlled cell adhesion, growth, and thermally induced detachment”, **Biomaterials**. 28, 3632-3643, 2007.

FQ. Nie, M. Yamada, J. Kobayashi, M. Yamato, A. Kikuchi and T. Okano. “On-chip cell migration assay using microfluidic channels”, **Biomaterials**. 28, 4017-4022, 2007.

Yang J, Yamato M, Shimizu T, Sekine H, Ohashi K, Kanzaki M, Ohki T, Nishida K, Okano T. “Reconstruction of functional tissues with cell sheet engineering”, **Biomaterials**. 28, 5033-5043, 2007.

T. Nozaki, M. Yamato, T. Inuma, K. Nishida and Okano T. “Transportation of transplantable cell sheets fabricated with temperature-responsive culture surfaces for regenerative medicine”, **J Tissue Eng Regen Med**. 2, 190-195, 2008.

BC. Isenberg, Y. Tsuda, C. Williams, T. Shimizu, M. Yamato, T. Okano and JY. Wong. “A thermoresponsive, microtextured substrate for cell sheet engineering with defined structural organization”, **Biomaterials**. 29, 2565-2572, 2008.

K. Hobo, T. Shimizu, H. Sekine, T. Shin'oka, T. Okano and H. Kurosawa. “Therapeutic angiogenesis using tissue engineered human smooth muscle cell sheets”, **Arterioscler Thromb Vasc Biol**. 28, 637-643, 2008.

R. Sasaki, S. Aoki, M. Yamato, H. Uchiyama, K. Wada, T. Okano and Ogiuchi H. “Neurosphere generation from dental pulp of adult rat incisor”, **Eur J Neurosci**. 27, 538-548, 2008.

N. Masuda, T. Shimizu, M. Yamato and Okano T. “Cell sheet engineering for heart tissue repair”, **Adv Drug Deliv Rev**. 60, 277-285, 2008.

Y. Tsuda, T. Shimizu, M. Yamato, A. Kikuchi, T. Sasagawa, S. Sekiya, J. Kobayashi, G. Chen and T. Okano. “Cellular control of tissue architectures using a three-dimensional tissue fabrication technique”, **Biomaterials**. 28, 4939-4946, 2007.

Y. Tanaka, K. Sato, T. Shimizu, M. Yamato, T. Okano and T. Kitamori. “A micro-spherical heart pump powered by cultured cardiomyocytes”, **Lab Chip**. 7, 207-12, 2007.

M. Yamada, J. Kobayashi, M. Yamato, M. Seki and T. Okano. “Millisecond treatment of cells using microfluidic devices via two-step carrier-medium exchange”, **Lab Chip**. 85, 772-778, 2008.

T. Umemoto, M. Yamato, Y. Shiratsuchi, M. Terasawa, J. Yang, K. Nishida, Y. Kobayashi and T. Okano. “CD61 enriches long-term repopulating hematopoietic stem cells”, **Biochem Biophys Res Commun**. 365, 176-182, 2008.

**②国際会議等の開催状況【公表】**

(事業実施期間中に開催した主な国際会議等の開催時期・場所、会議等の名称、参加人数(うち外国人参加者数)、主な招待講演者(3名程度))

(1) 2004年2月14日(土)・東京女子医科大学弥生記念講堂、COE公開シンポジウム「組織工学・再生医療の最前線」約400人(数名)、上田実先生(名大医、東大医科研)、岡野栄之先生(慶応大医)、水島裕先生(慈恵医大DDS研)を招待講演者としてお招きし、初年度の成果を報告すると共に外部からの客観的評価をお願いした。

(2) 2005年2月19日(土)・東京女子医科大学弥生記念講堂、COE公開シンポジウム「医工・産学連携が実現する再生医療」、約600人(数名)、須田年生先生(慶応大医)、小林英司先生(自治医大)、高戸毅先生(東大医)、菱山豊先生(政策研究院大)、宅間豊先生(日立メディコ会長)を招待講演者としてお招きし、第2年度の成果を報告すると共に外部からの客観的評価をお願いした。

(3) 2005年12月5日(月)・東京女子医科大学弥生記念講堂、国際シンポジウム「世界に羽ばたく日本発の細胞シート工学」、約200人(数名) Gregory L. Stahl先生(Harvard Medical School, USA)、Koji Kojima先生(Harvard Medical School)、小林浩士先生(千葉大学)を招待講演者としてお招きし、第3年度の成果を報告すると共に外部からの客観的評価をお願いした。

(4) 2006年7月20日(木)・東京女子医科大学弥生記念講堂、COE公開シンポジウム「再生医療本格化のための細胞シート工学」、約200人(数名)、梅澤明弘先生(国立成育医療センター研究所)、田中克平先生(医薬品医療機器総合機構)、徳増有治先生(経済産業省)を招待講演者としてお招きし、それまでの成果を報告すると共に外部からの客観的評価をお願いした。

(5) 2008年1月31日(木)・東京女子医科大学弥生記念講堂、COE公開シンポジウム「再生医療を実現する細胞シート工学—基礎から臨床へ/工学と医学の融合」、約250人(数名)、中内啓光先生(東大医科学研究所)、澤芳樹先生(阪大医)、西田幸二先生(東北大学医)を招待講演者としてお招きし、これまでの成果を報告すると共に外部からの客観的評価をお願いした。

## 2. 教育活動実績【公表】

博士課程等若手研究者の人材育成プログラムなど特色ある教育取組等についての、各取組の対象（選抜するものであればその方法を含む）、実施時期、具体的内容

審査結果として、「これまでの実績を基盤にして、さらに不足領域を他領域、他期間の協力を得て再生医学の世界をリードする拠点となるよう配慮していただきたい。特に若手研究者の育成に当たっては、そうした点に留意した教育プログラムを工夫していただきたい」との御指摘を得た。これに十分応えるべく以下に列挙する取組をおこない、それにより多様な研究成果を得ることができた。

- 大学院先端生命医科学系専攻ではバイオマテリアルや幹細胞等の一連の再生医療関連の講義と実習をおこなっているが、他の専攻からの受講も受け、**広く学内の若手研究者に再生医療の重要性とその要素技術、臨床応用等に関する理解を支援した。**またカリキュラムのよりいっそうの洗練と精緻化を目的として学内および東大、阪大、東北大、早稲田大、東京理科大等学外の専門家と意見交換をおこなっている。

- 細胞シート工学を用いた再生医療の短期的研究対象として角膜上皮、食道上皮、膀胱上皮を重点化し、**上皮幹細胞研究の第一人者である千葉大学理学部の小林浩士先生の研究室と共同研究を開始した。**この共同研究の成果として、種々の上皮幹細胞に関して大きな成果を得た。上皮幹細胞分野の研究が一層加速され、それらの成果は複数の論文に報告および投稿準備中である。

- 細胞外マトリックスを豊富に含む間質・結合組織の再生には生分解性高分子製足場を活用する従来型組織工学技術が有効であると考え、これと本拠点で精力的に研究を展開している細胞シート工学との融合を目的として、**ハーバード大学医学部のヴァカンティ教授らとの間で気管再生およびピッツバーグ大学バディラック教授らとの間で食道再生を具体的目標として共同研究を開始した。**2005年度以降、双方の技術を用いた大動物（ヤギおよびイヌ）への移植を開始し、若手研究者の交換短期留学も複数行われた。さらに本国際共同研究をもとに再生医療の国際的研究拠点となるべく、2005年に学術振興会（JSPS）の「先端研究拠点事業（拠点形成促進型）」に申請し、「再生医療本格化のための最先端組織工学・再生医学研究拠点形成を実現する国際交流」として支援を受けることにより、国際的な共同研究はさらに加速された。

- 国際的に活躍できる若手医師・研究者を育成することを目的として、**外国人教員を新規に採用し英会話、英語論文執筆、ディベートの指導**をお願いした。それらの成果として論文作成のスピードアップ、質の向上につながった。

- **若手研究者を対象に奨励研究の学内公募**をおこなった。多数の応募の中から、拠点リーダー、学長、医学部長、附属病院長からなる審査委員会の公正な審査を行い採択した。1件あたり100～200万円の研究費を支給すると共に、事業推進担当者を中心に豊富な研究経験をもつ中堅研究者が適切な指導をおこない、多数の興味深い研究成果が得られた。

- 大学院生、若手研究者の国内外の学会発表には**学会発表費用の支援**をおこなっており、また積極的に外部研究者からの批判を仰ぎ、より良い研究者となるべくより良い研究を推進するよう指導している。このような活動を通じて、すでに大学院修了後に海外研究機関でポスドクして活躍する卒業生も誕生している。

- 集学的要素が大きい再生医療研究を円滑に推進するためには、理工学系研究者と医学系研究者の両者が協力して研究を推進する**医工連携**が必須であると考え、拠点リーダーが所属する東京女子医大先端生命研に**多数の理工学系教員およびポスドクを雇用**すると共に、理学修士をもつ**COE技術員**を採用した。これらの研究者は、多くの研究成果を得、多数の論文として報告している。

- 本プログラムの教育の基盤となる先端生命医科学専攻には、幸い先端医療機器メーカーの多数の研究者が大学院生として所属しており、**産学連携の鍛錬の場**を提供できた。

- 本COEプログラム開始後、学内からの参加はもちろん、学外さらには海外からも多数の共同研究の申し出があり、新規研究テーマがスタートした。それにともない海外の共同研究先を含め海外から**本学を訪れる研究者は毎年多数**におよび、本学医師・若手研究者は彼らとのディスカッションや共同研究は、**国際的視野を身につける教育の場**となっている。

- 複数の大学院生を**COE特別研究員**として採用した。それらの大学院生は**研究成果を複数の論文**としてまとめ、課程を修了し博士号を取得している。

- 我々は真の再生医療研究の推進には、**理工学系研究者と医学系研究者の協調が欠かすことができない**と確信している。拠点リーダーが所長をつとめる本学先端生命医科学研究所をはじめ学内には医学部としては例外的に多数の理工学系教員やポスドクを有していた。採択後はさらに理工学系研究員、技術員を増員し、**医工連携の推進を促進**した。それにより医学部を卒業した医学系大学院生は、理工学系研究者から理工学的な知識を得ることが可能となり、彼らの研究をより深いものとした。また、理工学系研究者、大学院生は彼らの研究を**基礎研究にとどめず臨床研究**にまで広げることを可能にした。

21世紀COEプログラム委員会における事後評価結果

(総括評価)

設定された目的は概ね達成された

(コメント)

拠点形成計画全体については、細胞シート工学の独創的手法の発信拠点として再生医学研究センターが充実し、医学と工学が連携し、種々の自己細胞培養法とその臨床応用の拠点づくりに成功しており、評価できる。しかしながら、個人的な研究の色彩も依然として強く、拠点として成長するために今後の更なる努力を期待する。

人材育成面については、大学院・先端生命医科学専攻の充実により、多くの若手研究者が再生医療について学ぶシステムや、産学連携の細胞シートの技術の開発・応用に加えて、新たなシート開発のための優秀な研究者を育成しており、評価できる。今後は、医工学のコンセプトを深く、広く捉え得る人材を育成することも視野に入れることが望まれる。

研究活動面については、培養自己口腔粘膜上皮細胞シートを用いた新しい食道人工潰瘍の治療に臨床応用するほか、角膜再生の研究開発が行われ、さらに筋芽細胞、肝細胞、歯根膜細胞、脂肪由来間葉系幹細胞を用いた細胞シートの研究が発展し、効果はあがっており、評価できる。

補助事業終了後の持続的展開については、再生医学研究センターを発展させるほか、早稲田大学との連携先端生命医科学研究教育施設を開設しており、医工連携・産学連携の発展が十分期待できる。細胞シート技術がどこまで一般化できるかにも影響されるが、再生医学と同等の支援がなされることが望まれる。