

添付資料①

イノベーションプログラム基本計画

健康安心イノベーションプログラム基本計画

平成22年4月1日

産業技術環境局

製造産業局

1. 目的

今後、世界に類を見ない少子高齢化が進展する我が国において、国民が健康で安心して暮らせる社会を実現することは喫緊の課題である。具体的には、個の医療を通じて健康寿命の延伸、QOL（Quality of Life：生活の質）の向上を図ることが求められている。

この目的を達成するため、創薬に資する基盤技術の開発、再生医療の確立、医療機器・福祉機器の開発等の手段を適切に組み合わせることによって、健康維持増進、疾患の早期診断、及び適切な治療法の提供を実現するほか、関連産業の競争力強化・ベンチャー企業の創出を図る。

2. 政策的位置付け

○新成長戦略（基本方針）（2009年12月30日）

強みを活かす成長分野として「グリーン・イノベーション」分野と「ライフ・イノベーション」分野を策定、人材育成や技術開発を後押しするほか、需要を創造すると同時に利用者の立場に立った社会ルールの変更に取り組む。また、政府は新たな分野に挑戦する人々を支援するとしている。

○革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略（2009年2月12日改訂）

内閣府、文部科学省、厚生労働省及び経済産業省の間において革新的な医薬品・医療機器の創出に向け、研究資金の集中投入、ベンチャー企業の育成、臨床研究・治験環境の整備、アジアとの連携、薬事法における審査の迅速化・質の向上、イノベーションの適切な評価、官民対話等、研究から上市に至る過程の一貫かつ集中的な支援を実施することとしている。

○「ドリームBTジャパン」（2008年12月11日BT戦略推進官民会議）

2002年に策定した「バイオテクノロジー戦略大綱」以降、バイオテクノロジーをめぐる状況が変化してきたことを背景に、新産業の育成・創出、食糧問題解決、バイオマス利活用等の課題に対処すべく、イノベーション強化11項目や官民が協働で取り組むべき最重点課題を策定した。

○新経済成長戦略のフォローアップと改訂（2008年9月19日閣議決定）

2006年6月に経済産業省がとりまとめた「新経済成長戦略」を、資源価格の高騰等の構造変化を踏まえフォローアップと改訂を行った。「資源生産性競争」時代における経済産業構造の構築、世界市場獲得と持続的発展のためのグローバル戦略の再構築、地域・中小企業・農林水産業・サービスの未来志向の活性化を3つの柱として、「新経済成長戦略」を強化した。

○「iPS細胞研究の推進について（第一次とりまとめ）」（2008年7月3日総合科学技術会議 iPS細胞研究WG）

iPS細胞研究の成果がもたらす医療への波及効果や新しいバイオインダストリーの進展等について検討を行い、iPS細胞研究を推進するための研究推進体制、国の支援の在り方、知的財産戦略、国際化協力の在り方等を取りまとめた。

○「イノベーション25」（2007年6月閣議決定）

生涯健康な社会形成に向けて中長期的に取り組むべき課題として、治療重点の医療から予防・健康増進を重視する保健医療体系の転換、生命倫理・安全性と医療技術促進政策の調和などをとりあげ、再生医療及び在宅医療・介護に係る社会還元加速プロジェクトを実施するとともに、臨床研究・臨床への橋渡し研究をはじめとする研究開発ロードマップの提示により所要の措置を講じていくこととしている。

○がん対策推進基本計画（2007年6月閣議決定）

がん対策基本法に基づき、国、地方公共団体及び関係者等が、がん対策を総合的かつ計画的に推進するために策定された基本方針であり、取り組むべき施策の一つとして「がん研究」が取り上げられている。具体的には、現状、診断薬・診断機器の開発、治療薬・治療機器の開発等が推進されているが、さらに、有用な早期診断技術についての研究開発の推進等に取り組むことが提示されている。

○新健康フロンティア戦略（2007年4月新健康フロンティア戦略賢人会議）、同アクションプラン（2007年12月）

健康寿命の延伸や生活の質の向上を図ることを目的として策定された新健康フロンティア戦略及び新健康フロンティア戦略アクションプランの中で、「人間の活動領域の拡張に向けた取組」及び「医療・福祉技術のイノベーション」において、「先進的予防・診断・治療技術の開発」や「医薬等ベンチャー・基盤産業支援対策」等の施策が提示されている。

3. 達成目標

- ①医薬品開発の成功確率の向上に資する技術開発や、基礎研究から臨床への橋渡し研究等を通じた、医薬品の上市期間の短縮や開発コストの低減を図る。
- ②再生医療の早期実現を目標とし、産業化を促進する。
- ③医療機器¹など先進的な技術開発等の推進による国際競争力の強化、厚生労働省との連携事業（医療機器開発ガイドラインの策定など）による開発から製品に至るまでの期間の短縮等を達成する。
- ④高齢者・障害者の自立促進や介護者の負担軽減等のため、優れた技術や創意工夫のある福祉機器の実用化支援を行う。

¹ 医療機器は、画像診断システムなどの「診断機器」、内視鏡下手術支援システムなどの「治療機器」、その他家庭用医療機器、歯科材料、眼科用品を含む。

4. 研究開発内容

I. 創薬・診断

I-1. 革新的医薬品の創出

(1) 糖鎖機能活用技術開発（運営費交付金）

①概要

我が国が強みを持つ糖鎖工学分野において、これまでに取得・開発した「糖鎖遺伝子ライブラリー」「糖鎖構造解析技術」「糖鎖合成技術」を活用し、癌や感染症など様々な疾病に関与する糖鎖の機能を解析する基盤技術を確立し、我が国の優位性を維持するとともに、創薬・診断等の分野における糖鎖機能の産業利用の促進を図る。

②技術目標及び達成時期

2010年度までに、糖鎖や糖タンパク質などの機能を分子レベルで効率的に解明するための基盤技術、糖鎖の機能解析・検証技術、及び、有用性が認められた糖鎖機能を産業利用するための基盤技術を開発する。

③研究開発期間

2006年度～2010年度

(2) ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発（化合物等を活用した生物システム制御基盤技術開発）（運営費交付金）

①概要

我が国が強みとする完全長cDNAライブラリーやタンパク質相互作用解析技術等を最大限に活用し、重要なタンパク質ネットワーク解析等により創薬の対象となるタンパク質の効率的な絞り込みを行うとともに、疾患等の生物現象を制御する化合物の探索まで、一貫した技術開発を行う。

②技術目標及び達成時期

2010年度までに、超高速・高感度にタンパク質の相互作用を解析する技術や疾患を制御する化合物の探索・評価技術を開発する。

③研究開発期間

2006年度～2010年度

(3) ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発（創薬加速に向けたタンパク質構造解析基盤技術開発）

①概要

創薬上重要な膜タンパク質は複合体を形成していることも多く、その構造解析及び相互作用の情報を取得することは創薬研究において重要であるが、その解析は非常に困難である。そこで、膜タンパク質やその複合体の構造情報を取得する新たな技術等の開発に向けて、タンパク質の立体構造及びその構造変化や膜タンパク質複合体の構造情報等の解析及び構造情報を基にした高精度なシミュレーション技術を開発する。

②技術目標及び達成時期

2011年度までに生体内に近い状態での膜タンパク質及びその複合体の構造解析手法、リガンド分子との相互作用解析手法を確立するとともに、当該技術から得られた情報に基づく in silico スクリーニング手法を確立する。

③研究開発期間

2007年度～2011年度

(4) 新機能抗体創製技術開発 (運営費交付金)

①概要

ポストゲノム研究や診断・創薬等において重要となっている機能を有する抗体を創製するため、創薬標的として産業利用上重要だが、解析が困難な膜タンパク質やタンパク質複合体を特異的に認識できる抗体を系統的に作成する技術や抗体の分離・精製を高効率に行うための技術の開発を行う。

②技術目標及び達成時期

2010年度までに、産業上有用と考えられるタンパク質やその複合体を特異的に認識する抗体を創製するための基盤技術、及び、製造コスト低減に向けた抗体の分離・精製等を高効率に行う技術を開発する。

③研究開発期間

2006年度～2010年度

(5) 基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発 (運営費交付金)

①概要

がん対策等の国民医療高度化を目指し、急速に発展している多様なバイオ技術の融合と医療現場への円滑な橋渡しによるイノベーションの創出・加速のため、総合科学技術会議のもと文部科学省及び厚生労働省と連携し、橋渡し研究の強化に一体的に取り組む。具体的には、民間企業と臨床研究機関(文部科学省や厚生労働省が整備する橋渡し研究拠点等)が一体となって行う、医薬品、医療機器、診断ツール等の開発を推進する。

②技術目標及び達成時期

2011年度までに医療現場及び臨床研究からのフィードバックに基づく研究開発により、医薬品、医療機器、診断ツール等の研究開発成果を円滑に実用化につなげる仕組みを確立する。

③研究開発期間

2007年度～2012年度

(6) 幹細胞産業応用促進基盤技術開発 (運営費交付金)

①概要

創薬プロセス効率化や再生医療への応用が期待される iPS 細胞等幹細胞について、産業応用に不可欠な基盤技術の開発や、iPS 細胞に関連した産業応用例創出の促進を行う。

②技術目標及び達成時期

2013年度までに、安全で効率的なiPS細胞の作製技術を開発するとともに、産業応用に繋げるために必要となるiPS等幹細胞の選別・評価・製造技術を開発し、産業上利用可能な創薬スクリーニングシステムを確立する。

③研究開発期間

2009年度～2013年度

(7) 後天的ゲノム修飾のメカニズムを活用した創薬基盤技術開発

①概要

がんや生活習慣病などの後天的疾患の原因として重要な因子である「後天的な遺伝子の変化（後天的ゲノム修飾）」を解析する技術や疾患との関連づけにより診断の指標を特定する手法の開発等を実施する。

②技術目標及び到達時期

2014年度までに、後天的ゲノム修飾解析技術開発として、極微量サンプルに対応した解析技術の高精度・高感度化、システム化を行うとともに、開発した技術やモデル動物等を活用し、後天的ゲノム修飾と疾患との関連づけを行う。また、探索的実証研究として、制御因子の探索・同定、制御に関する検証を行う。

③研究開発期間

2010年度～2014年度

I-2. 診断ツールの開発

(1) 個別化医療実現のための技術融合バイオ診断技術開発（運営費交付金）

①概要

我が国が有する微細加工技術・表面処理技術といったナノテク等の強みを活かし、染色体異常を高感度、高精度かつ迅速、安価で非コード領域までを検出するゲノムアレイや解析基盤技術開発を行うとともに、診断への応用を可能とする全自動解析システムの開発を行う。

②技術目標及び達成時期

2010年度までに、BACを用いた非コード領域を含むゲノム全領域を検出できる高精度ゲノムアレイを開発する。さらに、臨床現場において、微量サンプル（数ナノグラム）から、12時間以内に染色体異常（増幅、欠失、コピー数多型等）を、低コストかつ定量性・再現性を確保して検出ができる自動染色体異常解析システムのプロトタイプを開発する。

③研究開発期間

2006年度～2010年度

(2) 糖鎖機能活用技術開発（運営費交付金）【再掲】

(3) 基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発（運営費交付金）【再掲】

I-3. 創薬・診断に係る基盤整備

(1) 統合データベースプロジェクト

①概要

ライフサイエンス分野では、自身の研究成果と既存の研究成果と対比することにより、自身の研究成果の仮説を考案する手がかりが得られたり、新しい実用化の発想が得られたりする可能性があるため、国家プロジェクト等により産生された研究データを一括して活用できるデータベースが、産業界や社会から要望されている。

このため、政府全体の“生命科学データベース統合化の取組”の一環として、経済産業省関連の公的資金研究から産出される研究データを、産業上の有用性を評価のうえ、統合化し、産業界等に提供する。

②技術目標及び達成時期

2010年までに経済産業省関連機関により実施されたライフサイエンス分野の研究開発プロジェクトの成果に関する情報提供サイトを構築・運用する。また、ヒト遺伝子に関連した各種研究成果に関しては、平成17～19年度に実施したゲノム情報統合プロジェクトにおいて構築した「ヒト全遺伝子のアノテーション統合データベース (H-Invitational)」を基礎として、経済産業省関連の研究成果を連携して利用できるシステムを構築する。

③研究開発期間

2008年度～2010年度Ⅱ. 再生医療

Ⅱ. 再生医療

Ⅱ-1. 再生医療の実用化

(1) 次世代機能代替技術研究開発事業（うち、次世代再生医療技術研究開発）（運営費交付金）

①概要

生体内で自己組織の再生を促すセルフフリー型再生デバイスや、少量の細胞により生体内で自律的に成熟する自律成熟型再生デバイスの実用化を促進するとともに、これら再生デバイスにおける有効性・安全性の評価技術等を確立する。

②技術目標及び達成時期

2014年度までに、生体内で自己組織の再生を促進するための細胞外マトリクス、幹細胞誘導・分化促進因子等の再生医療技術を確立し、工学的技術との組み合わせにより、セルフフリー型再生デバイス及び自律成熟型再生デバイスを作製する。また、それらを用いて再生した組織等の有効性・安全性に関して、低侵襲で高精度な評価技術の標準化に取り組む。さらに、開発する再生デバイスを低侵襲に植込む技術を確立する。

③研究開発期間

2010年度～2014年度

(2) 基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発（運営費交付金）【再掲】

Ⅱ-2. 再生医療に係る基盤整備

(1) 医療機器開発ガイドライン策定事業

①概要

医療機器産業への投資、新規企業参入、医療機器研究開発の促進及び薬事法審査の円滑化・迅速化にも資する「医療機器開発ガイドライン」を厚生労働省との連携の下、産学の協力を得て、個別の機器ごとに策定し、国内での機器開発促進の環境整備を図るとともに、医療機器産業に製品として、または部品・部材の供給として参入しやすい環境を整備するための方策を検討し、医療機器分野の活性化・国際競争力の強化を図る。

②技術目標及び達成時期

2010年度までに、今後実用化が期待される先進的な医療機器について、工学的安定性や生物学的安定性等に関する詳細な評価基準を策定し、開発ガイドラインとして取りまとめる。また、平成21年度事業において検討・整理された医療機器産業への参入を促す方策や部材供給の活性化方策の具体化を図るため、様々なマッチング機会をコーディネートする人材育成や事業者の海外展開支援策並びに部材供給取引契約にかかるガイドラインの作成及びPL保険のあり方や普及方法等についてさらに検討を加え、医療機器産業の活性化に資するものとする。

③研究開発期間

2008年度～2010年度

III. 医療機器

III-1. 医療機器の開発

(1) がん超早期診断・治療機器総合研究開発プロジェクト（運営費交付金）

① 概要

がんの診断・治療の革新を一体の課題として捉え、多様な治療法選択が可能なより早期のステージのがんに対して、治療方針を決定するために必要ながん性状、並びに位置に関する正確な情報を確実に取得し、得られた診断情報に基づく侵襲性の低い治療を可能とすることで、患者のQOLを向上させる。

② 技術目標及び到達時期

診断機器システムとしては、分子プローブ等の薬剤並びにそれらの薬剤を用いる高感度・高解像度な画像診断システム、病理診断の効率・信頼性を向上させる病理画像等診断支援システム、遺伝子診断の信頼性を向上させる検体前処理技術を備えた血中がん分子・遺伝子診断システム等を開発する。

治療機器システムとしては、より侵襲性の低い外科的治療を実現する内視鏡下手術支援システム並びに高精度で容易なオペレーションを可能とするX線治療機器を開発する。

③ 研究開発期間

2010年度～2014年度

(うち、内視鏡下手術支援システムは 2007年度～2011年度)

(2) 基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発（運営費交付金）【再掲】

(3) 次世代機能代替技術研究開発事業（うち次世代心機能代替治療技術研究開発）（運営交付金）

①概要

小柄な体格にも適用可能な小型の製品で、血栓形成や感染を防ぎ、長期在宅使用が可能な植込み型補助人工心臓を開発する。

②技術目標及び達成時期

2014年度までに、小児を含めた小柄な患者への適用を可能とする、長期使用可能な小型の植込み型補助人工心臓を作製するとともに、有効性及び機械的・電氣的・生物学的な安全性の評価を行う。

③研究開発期間

2010年度～2014年度

Ⅲ－2. 医療機器の開発に係る基盤整備

(1) 医療機器開発ガイドライン策定事業【再掲】

①概要

医療機器産業への投資、新規企業参入、医療機器研究開発の促進及び薬事法審査の円滑化・迅速化にも資する「医療機器開発ガイドライン」を厚生労働省との連携の下、産学の協力を得て、個別の医療機器ごとに策定し、国内での機器開発促進の環境整備を図るとともに、医療機器産業に製品として、または部品・部材の供給として参入しやすい環境を整備するための方策を検討し、医療機器分野の活性化・国際競争力の強化を図る。

②技術目標及び達成時期

2010年度までに、今後実用化が期待される先進的な医療機器について、工学的安定性や生物学的安定性等に関する詳細な評価基準を策定し、開発ガイドラインとして取りまとめる。また、平成21年度事業において検討・整理された医療機器産業への参入を促す方策や部材供給の活性化方策の具体化を図るため、様々なマッチング機会をコーディネートする人材育成や事業者の海外展開支援策並びに部材供給取引契約にかかるガイドラインの作成及びPL保険のあり方や普及方法等についてさらに検討を加え、医療機器産業の活性化に資するものとする。

③研究開発期間

2008年度～2010年度

Ⅳ. 福祉機器

Ⅳ－1. 福祉機器の開発

(1) 福祉用具実用化開発推進事業（運営費交付金）

①概要

「福祉用具の研究開発及び普及の促進に関する法律」（福祉用具法）に基づき、高齢者・障害者及び介護者の生活の質の向上を目的として、生活支援分野、社会活動支援分野を中心とした福祉用具の実用化開発を行う民間企業等に対し、研究開発費

用の2/3以内を補助することで、多様な福祉ニーズに対応するとともに、当該分野における新産業の創出、成長の促進に資する。

②技術目標及び達成時期

高齢者、障害者の生活支援、社会参加支援に資する福祉用具の実用化開発を促進することにより、高齢者等の生活における負担の軽減を図り、安全で安心のできる生活を実現する。より具体的な目標として、各々の補助対象事業終了後3年経過した時点で50パーセント以上を製品化する。

③研究開発期間

1993年度～

IV-2. 福祉機器の開発に係る基盤整備

(1) 福祉機器情報収集・分析・提供事業

①概要

福祉用具法に基づき、民間による福祉機器の実用化のための研究開発を促進するため、福祉機器に関する産業技術に係る情報の収集・分析・提供事業を実施することで、当該分野における福祉機器の普及や新規産業の創出・成長の促進を図る。

②技術目標及び達成時期

各年において福祉機器に係るニーズ等の調査の実施及び福祉用具実用化推進事業で開発された福祉機器の各種展示会等への出展による情報収集・分析・情報の提供を実施する。

③研究開発期間

1993年度～

5. 政策目標の実現に向けた環境整備（成果の実用化、導入普及に向けた取組）

[標準化]

- ・各プロジェクトで得られた成果のうち、標準化すべきものについては、適切な標準化活動（国際規格（ISO/IEC）、日本工業規格（JIS）、その他国際的に認知された標準の提案等）を実施する。具体的には、統合データベースの情報やインターネットに公開されている情報資源等を相互運用するために、必要なデータ形式、フォーマット等の標準化を推進する。
- ・高齢者等支援機器については、関係省庁との緊密な連携の下、標準化等の手法による実用化及び普及の方策を検討する。

[導入普及促進]

- ・ゲノム研究の進展は、個人遺伝情報を用い、情報技術を駆使した幅広い医療・健康サービスによる人々の健康や福祉の向上、さらには新しい医療・健康サービス産業の育成に重要な役割を果たそうとしているが、その際、人権を尊重し、社会の理解と協力を得て、個人遺伝情報の厳格な管理の下で適正に事業を実施することが不可欠である。そのため、個

人遺伝情報を安全に保護するために作成した事業者が遵守すべきルール「経済産業分野のうち個人遺伝情報を用いた事業分野における個人情報保護ガイドライン（2004年12月17日告示）」（個人遺伝情報保護ガイドラインという）を適切に運用する。

[産業間連携]

- ・バイオベンチャーは商品を市場に送り出すまでに長期間を要する、研究開発のために多額の資金調達を必要とする、事業を行うために様々な規制・審査を経る必要がある等、他業種のベンチャー企業と比較して困難な問題を抱えていることが多い。そのため、バイオベンチャーの様々な問題に対して施策への反映を検討し、補助金等の施策の紹介を通じてバイオベンチャー振興を図る。
- ・「産業クラスター計画」に基づき、全国のバイオクラスターにおいて、企業間のネットワーク形成の支援、産学連携による研究開発プロジェクトの支援、地域系ベンチャーファンドによる資金調達支援等を実施していく。
- ・医療の進歩・国民の健康に貢献する医療機器・用具の産業技術力向上及び国際競争力強化を目指し、研究開発から市場化までのすべてのプロセスにおけるマクロな戦略の検討と、医療機器の重要性について社会的認知の向上を実現するための仕組み及び個別プロジェクトの形成をはかることを使命とした「医療技術産業戦略コンソーシアム（METIS）」が平成13年に設立され、平成21年10月より第4期に入っている。

[プロジェクト等間の連携について]

- ・ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発（化合物等を活用した生物システム制御基盤技術開発）については、タンパク質機能解析・活用プロジェクトの成果を活用することで、超高速・高感度にタンパク質の相互作用を解析する技術を開発する。
- ・ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発（創薬加速に向けたタンパク質構造解析基盤技術開発）については、「生体高分子立体構造情報解析」の成果を活用することで、膜タンパク質やその複合体の構造情報を取得する新たな技術等の開発に向けて、タンパク質の立体構造及びその構造変化や膜タンパク質複合体の構造情報等の解析及び構造情報を基にした高精度なシミュレーション技術を開発する。
- ・糖鎖機能活用技術開発については、糖鎖合成関連遺伝子ライブラリー構築、糖鎖エンジニアリングプロジェクトの成果を活用することで、糖鎖の機能を効率的に解析するための基盤技術を開発する。
- ・ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発の「化合物等を活用した生物システム制御基盤技術開発」、「創薬加速に向けたタンパク質構造解析基盤技術開発」については、必要に応じ、各々の成果を活用し、効率的、効果的な研究開発を図る。

[関係機関との連携]

- ・総合科学技術会議が推進する基本政策推進専門調査会 分野別推進総合PT ライフサイエンスPT及び科学技術連携施策（「生命科学の基礎・基盤」、「臨床研究・臨床への橋渡し研究」）の下、各プロジェクトについて、関係府省との適切な連携を図る。

[その他]

・一段と激化する特許戦争の中、成果実用化・効率的な研究開発を推進するため、プロジェクト企画段階から、研究テーマ周辺の論文及び特許状況のサーベイ実施やプロジェクト実施段階における特許出願後の事業化構想等、特許に関する戦略的取組（プロパテントアプローチの導入）を実施する。

・医療機器の審査体制の強化による薬事法審査の迅速化の観点から、2004年より独立行政法人産業技術総合研究所の工学系研究者を独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ派遣しているところである。

・福祉機器においても、中小企業等産業側の観点を福祉政策に活かすため2008年より独立行政法人産業技術総合研究所の職員を厚生労働省に派遣中である。

6. 研究開発の実施に当たっての留意事項

事業の全部又は一部について独立行政法人の運営費交付金により実施されるもの（事業名に（運営費交付金）と記載したものは、中期目標、中期計画等に基づき、運営費交付金の総額の範囲内で、当該独立行政法人の裁量によって実施されるものである。

なお、適切な時期に、実用化・市場化状況等について検証する。

7. 改訂履歴

- (1) 平成12年12月28日付けがん・心疾患等対応高度医療機器プログラム制定。
- (2) 平成14年2月26日付け健康維持・増進のためのバイオテクノロジー基盤研究プログラム基本計画制定。
- (3) 平成14年2月28日付け健康寿命延伸のための医療福祉機器高度化プログラム基本計画制定。がん・心疾患等対応高度医療機器プログラム（平成12・12・27工総第13号）は、廃止。
- (4) 平成15年1月27日付け健康維持・増進のためのバイオテクノロジー基盤研究プログラム基本計画制定。健康維持・増進のためのバイオテクノロジー基盤研究プログラム基本計画（平成14・02・25産局第4号）は、廃止。
- (5) 平成15年3月10日付け健康寿命延伸のための医療福祉機器高度化プログラム基本計画制定。健康寿命延伸のための医療福祉機器高度化プログラム基本計画（平成14・02・05産局第2号）は、廃止。
- (6) 平成16年2月3日付け制定。健康維持・増進のためのバイオテクノロジー基盤研究プログラム基本計画（平成15・01・23産局第4号）及び健康寿命延伸のための医療福祉機器高度化プログラム基本計画（平成15・03・07産局第17号）は、本プログラム基本計画に統合することとし、廃止。
- (7) 平成17年3月31日付け制定。健康安心プログラム基本計画（平成16・02・03産局第12号）は、廃止。
- (8) 平成18年3月31日付け制定。健康安心プログラム基本計画（平成17・03・25産局第1号）は、廃止。
- (9) 平成19年4月2日付け制定。健康安心プログラム基本計画（平成18・03・31産局第2号）は、廃止。
- (10) 平成20年4月1日付け制定。健康安心プログラム基本計画（平成19・03・20産局第5号）は、廃止。

- (11) 平成21年4月1日付け制定。健康安心プログラム基本計画（平成20・03・25産局第6号）は廃止。
- (12) 平成22年4月1日付け制定。健康安心プログラム基本計画（平成21・03・26産局第3号）は廃止。

添付資料②

技術戦略マップ(分野別技術ロードマップ)

創薬・診断分野

健康寿命の延伸、QOL（Quality of Life：生活の質）の向上は世界全体の願いであり、特に、今後、少子高齢化が他国に先駆けて進行する日本にとっては、喫緊の課題である。このために創薬・診断分野では、①「疾患の早期診断」、「適切な治療法の提供」によって、より良い医療サービスを提供していくとともに、②「予防医療による健康維持増進」によって、治療から予防へと転換し、より個人に適切に対応する「個の医療」を実現することを目指す。また、これらの手段の進展に伴い、健康産業のプレーヤー及び市場の拡大が見込まれる。

創薬・診断分野の目標実現に向けた各般の取組みを進めるため、導入シナリオ、技術マップ、技術ロードマップからなる技術戦略マップを策定する。導入シナリオは関連施策を含む、当該分野の全体像をまとめたものであり、技術マップ、技術ロードマップは以下に示す技術の観点から策定されている。

- ・ 治療にあたっての医薬品開発、疾患の早期発見及び個人の遺伝情報等に合わせた医薬品の投与を可能とする診断技術
- ・ 医療関連分野において共通基盤となるポストゲノム研究に係る知見・技術

また、技術戦略マップの策定にあたっては、医薬品の開発・上市には長期間を要することを踏まえて、今後 20 年間程度を見据えたものとする。

創薬・診断分野の技術戦略マップ

I. 導入シナリオ

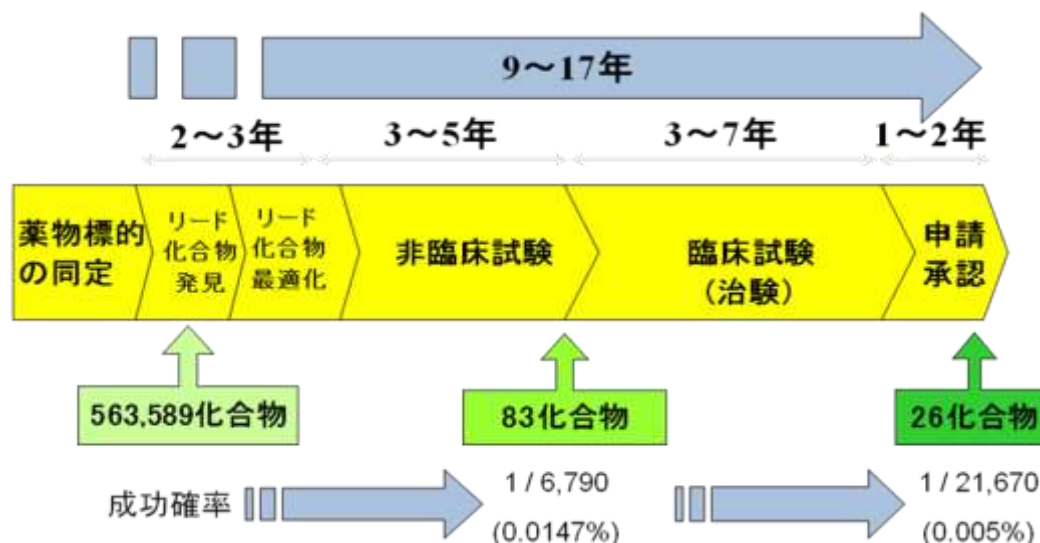
(1) 創薬・診断分野の目標と将来実現する社会像

今後、世界に類を見ない少子高齢化社会を迎える我が国において、国民が健康で安心して暮らせる社会を実現することは、喫緊の課題である。そのために創薬・診断分野が果たす役割は大きい。具体的には、①疾患を予防することによる健康維持増進、②疾患の早期診断・早期治療による迅速な社会復帰、③適切な治療法の提供による個々の医療の実現を通じて健康寿命の延伸、QOLの向上を図るとともに、本分野における関連産業の国際競争力強化を目指す。

(2) 研究開発の取組み

現在の創薬プロセスにおいては、1つの医薬品が製品化されるまでに9～17年程度の期間及び500億円を超える開発費が必要であるといわれている。研究開発費のうちの7割強は臨床試験までに投入されている。

図1 新薬開発の特質 (03年～07年の例)



出典：てきすとぶっく 製薬産業 2009

また、臨床試験開始後の成功確立が減少傾向にあることから、製薬企業における研究開発費の総額は増大し、創薬におけるR&Dリスクはますます高まる傾向にある。

我が国の企業の研究開発投資は、欧米と比べると規模で劣る。例えば全世界・日本の製薬企業の研究開発投資トップ5社を比べると、研究開発費・売上高ともに、規模の格差が顕著である。また、政府の研究開発規模も10倍近くの差がある。

一方で、このような状況下、売上高は必ずしも多くないが、医薬品の世界売り上げランキング50位以内に日本オリジンの医薬品が9品目入っており、差別化された領域

での強みが伺われる。

図2：全世界・日本の製薬企業トップ5社の比較

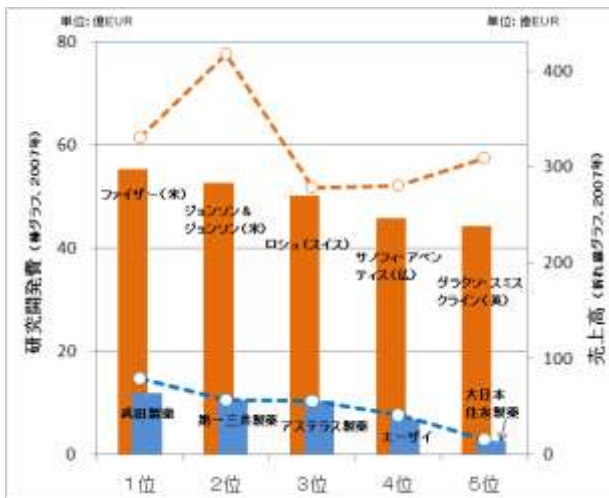
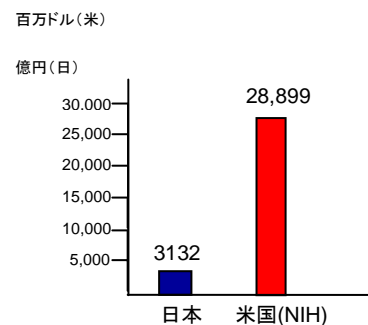


図3：政府における研究開発費の日米比較(2007年)



(出典) NIHホームページ、総合科学技術会議ライフサイエンスPTより経済産業省作成

(出典) European Commission The 2008 EU Industrial R&D Investment Scoreboard より経済産業省

また、バイオベンチャーは他分野ベンチャー企業以上に重要な役割を担うところであるが、企業数、ベンチャーキャピタルからの投資額、開発起源企業別にみたバイオ医薬品数において我が国のバイオベンチャーは、欧米との比較において未成熟といえる。

このため、我が国が少ない研究開発費で効率的な創薬を達成し、国際競争力を高めていくためには、基礎研究の成果を迅速に臨床に橋渡ししていくことを含め、産業界のニーズや我が国の強みを踏まえつつ、創薬プロセスにおける初期段階で成功率を高める研究開発に政府予算を投資していくことが重要である。

このような状況の中、経済産業省においては、ポストゲノム研究等により進展してきている遺伝子やタンパク質、糖鎖、RNA等の生体分子の機能・構造・ネットワーク解析やそれら研究を強力に推進するためのバイオツールやバイオインフォマティクスの開発、成果を高度に活用するためのデータベース整備等を行うことにより、個々人に適切に対応した医療、予防医療の実現や画期的な新薬の開発、健康維持・増進に係る新しい産業の創出に係る取組を行ってきたところである。また、文部科学省、厚生労働省、経済産業省における創薬分野の関連予算を俯瞰した図を【参考資料 1：平成 20 年度→21 年度医薬品研究俯瞰図】に示す。

また、日本製薬工業会が「革新的創薬等のための官民対話」において平成21年度重点化施策として「安全性バイオマーカー」や「疾患の進行度や治療効果の度合いを示すバイオマーカーの探索」を基礎研究領域として提言しているように、これまでのプロジェクト等により定量・同定されたバイオマーカーデータの生物学的意味づけと検証が今後重要となってくることがうかがえる。

(3) 関連施策の取組み

創薬・診断分野における将来像を実現するためには、研究開発のみならず、開発の迅速化や成果普及につながる制度整備、標準化等の関連施策を一体的に推進する必要がある。このため、政府関係機関において以下の取組がなされている。

[起業・事業支援]

- ・ バイオベンチャーの抱える諸問題に対し、「革新的創薬等のための官民対話」ベンチャーWG等の場を通じた取組。
- ・ 「産業クラスター計画」に基づき、全国のバイオクラスターにおいて、企業間のネットワーク形成の支援、産学連携による研究開発プロジェクトの支援、地域系ベンチャーファンドによる資金調達支援等の実施。

[導入補助・支援]

- ・ 個人遺伝情報保護ガイドラインの適切な運用
- ・ バイオインダストリー安全対策調査の実施
- ・ バイオ事業化に伴う生命倫理問題等に関する研究の実施

[ガイドライン整備]

- ・ 検体の品質管理マニュアル(JCCLS)、テーラーメイド医療用診断機器(DNAチップ)ガイドラインの積極的活用。
- ・ 「分子遺伝学的検査における精度保証に関するガイドライン」(OECD)に準拠した日本版ガイドラインの策定と積極的活用。

[規制・制度改革・他省庁との連携]

- ・ 総合科学技術会議が推進するライフサイエンスPT、革新的技術戦略、社会還元プロジェクト、iPS(induced pluripotent stem cell)細胞研究WGの下での関係府省間における適切な連携の実施。
- ・ 内閣府、文部科学省、厚生労働省及び経済産業省の間で2009年2月に改訂した「革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略」に基づき、研究資金の集中投入、ベンチャー企業の育成、臨床研究・治験環境の整備、アジアとの連携、薬事法における審査の迅速化・質の向上、イノベーションの適切な評価など、本分野における研究から上市に至る過程の一貫かつ集中的な支援の実施。【参考資料2-1：革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略の概要】
- ・ 「革新的創薬等のための官民対話」の場を通じ、医薬品分野のイノベーション創出と産業の国際競争力強化に係る諸施策の方向性に対する製薬業界、教育・研究機関、行政(内閣府、文部科学省、厚生労働省、経済産業省)のトップの認識の共有化。
- ・ 2008年7月22日に設置された「健康研究推進会議」による、先端医療開発特区(スーパー特区)制度の推進と各省が実施している臨床研究や橋渡し研究を一体的に運用していくための司令塔機能の発揮。【参考資料2-2：平成21年度健康研究関係施策額】

〔基準・標準化〕

- ・ バイオチップのデータ信頼性・互換性向上のための基準・標準化活動の推進。

〔知的基盤整備〕

- ・ 研究開発の企画段階から研究テーマ周辺の論文及び特許状況のサーベイ実施や研究開発の実施段階における特許出願後の事業化構想等、特許に関する戦略的取組の実施をサポート。

〔特許化〕

- ・ 特許庁は、2008年10月より現行の早期審査よりも更に早期に審査を行う「スーパー早期審査制度」を創設、早期の事業化を目指す発明やライフサイクルが短い発明への早期審査のニーズを充足させるべく制度を構築。

（４）海外での取組み

米国では、NIHにおける約3兆円の研究開発予算のうち、83%が大学や病院といった外部研究に充当され、10%がNIH クリニカルセンターなどの内部研究に充てられている。また、NIHにおける生物医療学研究を推進するため、NIHに属する27研究所全体として取り組むべき研究分野を見極めることを目的にNIHロードマップを2003年9月に作成している。

NIHロードマップでは以下の主要テーマについて取組が行われている。

①New Pathways to Discovery :

生体メカニズムの理解を主眼とした細胞や組織を構成する生体分子のネットワーク、分子イメージング、構造生物学、バイオインフォマティクス、ナノ医療等に係る研究開発。

②Research Team of the Future

専門分野を越えた学際的研究を行うチーム、新しい組織モデルの検討。

③Re-Engineering the Clinical Research Enterprise

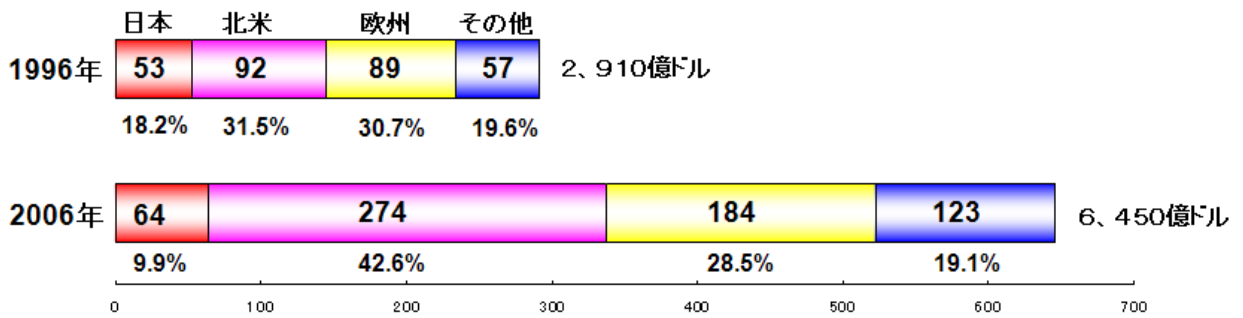
研究上の発見や諸成果を迅速に臨床現場に展開するためのシステム構築。

欧州では、科学技術に関する総合的なプログラム（Framework Programme）を3～4年単位で実施している。2006年12月には2007年～2013年の取組を示したFP7が策定・開始されている。FP7においては欧州レベルでの官民パートナーシップを実現化する新たな手法として共同研究イニシアチブが取り組まれており、6領域のイニシアチブの1つとして「革新的医薬品イニシアチブ」が展開されている。当該イニシアチブではアンメットメディカルニーズを含む医療領域に研究成果の迅速な橋渡しを促進する仕組みを構築することを狙いとしている。

（５）民間での取組み

過去10年で世界の医薬品市場はおおよそ倍近く拡大しているが、日本市場の伸びは2割程度にとどまり、結果として日本が占める割合は半減している。

図 4 世界の医薬品市場の推移



出典：「革新的創薬等のための官民対話」資料（IMS Health, IMS World Review 1998 2007）

こうした中、経営基盤の強化を図るため、企業間の再編や外部リソースの活用が進んでいる。

表 1：近年の再編動向（国内）

統合年	主たる企業名
2005年	・アステラス製薬（山之内製薬、藤沢薬品工業） ・大日本住友製薬（大日本製薬、住友製薬）
2007年	・第一三共（三共、第一製薬） ・田辺三菱製薬（田辺製薬、三菱ウェルファーマ）
2008年	・協和発酵キリン（協和発酵、キリンファーマ）

外部リソースの活用は経営基盤の強化を図ることに止まらず、企業にとってこれまで研究が立ち後れていた有用技術の早期導入に役立っているケースもあり、技術が国境を越える一つの契機にもなっている。

また、主要薬が相次いで特許切れになる「2010年問題」を見据え、米国企業を中心とした大規模な買収・合併の動きが加速していることも、今後の企業における研究開発に影響を与えることが予想される。

表 2：国境を越えた組織再編・技術提携

公表時期	内容
2008年5月	武田薬品工業がミレニアム・ファーマシューティカルズ社（米）を88億ドルで買収
2008年9月	ベーリンガーインゲルハイム（独）と北海道大学発ベンチャー、イーベックが5,500万ユーロで抗体作成技術のライセンス契約を締結
2009年1月	ファイザー（米）がワイス（米）を680億ドルで買収
2009年3月	メルク（米）がシェリング・プラウ（米）を411億ドルで買収
2009年3月	ロシュ（スイス）がジェネンティック（米）を468億ドルで買収

なお、iPS細胞研究をめぐる新しい動きとして、2008年7月に、京都大学をはじめ

とする iPS 細胞研究成果の産業界への円滑な移転を促進するため、「有限責任中間法人 iPS ホールディングス」が京都大学及び金融機関 3 社により設立された。

このほか、日本製薬工業会において、2008 年 11 月から活動期間 1 年として、iPS 細胞関連技術を研究する大学など各研究機関の知財戦略構築・遂行を支援するプロジェクトを開始している。

診断関連市場としては、2017 年には医療分野において 1 兆 3,000 億円、健康管理・予防分野において 1,500 億円の市場規模が見込まれる。特に医療分野では今後 10 年で 2,000 億円の伸びが見込まれ、製薬企業と素材・分析機器メーカー等の診断技術開発企業との連携、制度整備、標準化等のさらなる取組が重要となっている。

こうした中、診断ツールとして大きな役割を担う DNA チップをはじめとするバイオチップの標準化を推進することにより、バイオチップ関連の産業化の促進及び市場の創生を目的としたバイオチップコンソーシアムが 2007 年 10 月に設立され、国内連携を軸に DNA チップのデータ信頼性・互換性向上のための基準・標準化の取り組みを開始した。

(6) 改訂のポイント

- 世界・日本の製薬会社のトップ5の比較、政府における研究開発費の日米比較、世界の医薬品市場の推移のベンチマーク等を策定、変更した。
- 民間での取組みに、京都大学が中心となって設立した「有限責任会社 iPS ホールディングス」の記述を挿入した。
- 関連施策として、「健康研究推進会議」及び「先端医療特区」の記述を追加した。
- 導入シナリオに新規プロジェクトを追加した。

II. 技術マップ

(1) 技術マップ

国民にとって最大の関心事項である健康とは、病気になった場合に早期に健康状態に戻れること、そして、そもそも病気にならず健康であり続けることに大きく二分される。この 2 つのニーズに対応するためには、副作用の少ない最適な医薬品の提供を可能とするとともに、将来の疾患リスクを事前に把握した上で、各人において日々の健康管理を行える環境の整備が重要となっている。

このため、①「より良い医薬品の開発・提供」及び②「健康産業の創造（治療から予防への転換）」を研究開発の柱として位置づけ、ニーズに従って必要な技術を技術マップ上に俯瞰した。

① より良い医薬品の開発・提供

個々人の病態や遺伝的背景に応じて薬剤を選択することを可能とするためには、画期的な医薬品の開発を促進し、薬剤の母数を拡大することが重要であり、このためには、疾患メカニズムを踏まえ、医薬品のターゲットとなるタンパク質、糖鎖、RNA 等

の生体分子を探索・特定し、これを医薬品としていち早く市場化することが必要である。また、薬効や副作用の大小は個々人により異なるため、多数の医薬品の中から個々人に応じた最適な医薬品の選択・処方が求められている。このため、技術マップでは、画期的な医薬品開発のための技術課題と医薬品の最適な使用のための技術課題に分け、前者については、医薬品の種類と医薬品開発プロセスという軸から技術課題を整理している。

なお、疾患と医薬品との関係については、がんやその他の疾患を見ても、その疾患メカニズムはある特定の疾患の中でも異なっており、また治療用のターゲットが複数存在することから、開発過程において、それぞれの疾患に対し固有の医薬品形態にとられない複数のアプローチが取られている。

② 健康産業の創造

病気を予防するためには、自らの罹患リスクを遺伝的に認識した上で、日々の健康管理を行える環境の整備が必要であり、このための技術課題を整理している。さらに、バイオマーカーに着目し、当該技術より可能な予防及び超早期診断による健康維持のあり方について深化して検討を行い、技術マップを整理している。

また、①、②の戦略を推進するうえで重要となる「ゲノム情報等をベースとした新規診断技術」のビジネスモデルを【参考資料3】に示す。このビジネスモデルから以下の点が見込まれる。

- 現在の臨床現場における利用は治療に比べて相対的に保険点数が低いものの、健康産業を含む公的保険以外の自己負担、民間保険、雇用主負担等でカバーするエリアでの展開は有望である。
- 医薬品開発におけるファーマコゲノミクスの進展により、医薬品と診断法の一体化開発や臨床現場での薬物療法における投薬前診断分野における市場の成長性が期待できる状況である（ただし、この分野では診断技術を提供する企業と製薬企業との密な協業が必要）。

(2) 重要技術の考え方

この分野の具体的目標である

- ・ 画期的な医薬品をより早く効率的に提供することにより、優れた治療法を提供する。
- ・ 個の医療を支える薬剤のバラエティを拡大し、幅広い選択肢を提供する。
- ・ 個々人の特性・病態に合わせた最適な医療を実現する。
- ・ 疾患・罹患リスクの把握とこれに対応した予防・早期診断による適切な健康管理を実現する。

を踏まえて、下記の観点から重要技術を抽出し、技術マップに示している。

なお、我が国発の技術として脚光を浴びているヒト iPS 細胞については、再生医療分野だけでなく、創薬分野においても「健常人 iPS 細胞に由来する健常モデル細胞（心筋細胞、肝細胞など）を用いた毒性評価」、「患者 iPS 細胞由来の疾患モデル細胞を用

いた創薬スクリーニング」系の構築による創薬プロセスの効率化（成功率の向上やスピードアップ）や疾患メカニズム解明による新規医薬品の創出などに資する重要技術として幅広い観点から期待されており、技術マップ及びロードマップの該当箇所に明示している。また、iPS 細胞研究の展開には、これまで取り組んできている ES 細胞及び体性幹細胞における知見が大いに活用されるものであり、我が国における幹細胞研究全体の加速が期待できる。

① 「画期的な医薬品・診断技術の開発」

創薬シーズの創出、バイオマーカーの探索、疾病状態における細胞内分子状態の把握等、画期的な医薬品及び診断技術の開発のために重要であると考えられる技術・機器。

具体的には、画期的な医薬品ターゲットや各種診断マーカー探索のために重要となるゲノム、プロテオーム、糖鎖、RNA 等の生体分子とこれらの相互作用解析や、研究を支援する研究ツール・機器の開発といった診断・医薬品開発への応用に必要な技術開発が挙げられる。

② 「医薬品開発の効率化」

成功確率の向上、製造コスト低減、開発期間短縮等、医薬品開発の効率化のために重要であると考えられる技術・機器。

具体的には、医薬品開発の早期段階において毒性や薬剤有効性の評価に利用されるモデル生物系（iPS 細胞から構築されるモデル細胞を含む）の構築、細胞ネットワーク解析、バイオマーカーの活用、化合物ライブラリーの充実、ファーマコゲノミクス等が挙げられる。

③ 「QOL の向上」

診断の正確さや早期性・簡便性を向上し、日々の健康状態を把握し、疾病状況に応じた適切な医薬品投与や治療を可能とする技術・機器、また、将来の疾患リスクを予測可能とし、日々の健康状態の把握により疾患を未然に防ぐ技術・機器。

具体的には、遺伝子情報と疾患との関連解明のための研究開発で得られた情報を有効に活用したバイオマーカーの同定、薬剤投与前に医療現場において安価かつ迅速に個人毎の疾患状態を詳細に診断するためのツールの開発と測定データの評価方法の標準化、薬物動態の個人差を考慮した薬効・毒性把握等が挙げられる。

④ 「日本の強みが活かせる技術分野の更なる強化」

日本における研究が進んでいる分野や他分野での技術力を踏まえた分野等、現在及び将来の技術競争力を保持する上で重要であると考えられる技術・機器。

具体的には、糖鎖、完全長 cDNA、iPS 細胞作製技術、発酵技術、中間体生産技術、微細加工技術等が挙げられる。

⑤ 「波及効果の高い技術」

他分野への波及も含め、波及効果の高い技術・機器。

具体的には、新たな研究領域として開拓されつつあり、画期的な医薬品開発への寄与が期待される機能性 RNA 等が挙げられる。

(3) 改訂のポイント

- バイオマーカーの利用のうち、バイオチップについて「データの標準化」を追加した。

Ⅲ. 技術ロードマップ

(1) 技術ロードマップ

技術マップで抽出された重要技術を中心として作成したロードマップにおいては、個別技術の進展を示すⅢ、「技術進捗」、技術の進展により得られる直接的な効果を上記の重要技術の分類のうち①～③毎に示したⅡ、「具体的効果」、及び、この「具体的効果」がもたらす医療現場における変化をⅠ、「医療現場における進展」として三段階に分けて整理した。

例えば、具体的効果の部分では、①2010 年にはがんの抗体医薬のターゲットがほぼ探索され、2025 年には自己免疫疾患や生活習慣病及び精神・神経疾患等の発症メカニズムがほぼ解明されているなど、種々の疾患に対する分子レベルでの解明が進むとともに、これを活用した医薬品の開発が進展することが予想される。②また、医薬品の臨床時のドロップアウトを低減する、ヒト臨床症状を反映した疾患モデルの作製技術の確立等により、医薬品の成功確率が現在の 5%程度から 2025 年には 50%程度まで向上するなど医薬品の開発効率の向上が予想される。③更に、早期診断・確定診断に有効な疾患マーカー、罹患リスク診断マーカー及び健康モニターマーカーが順次開発され、予防のための環境が整備されるとともに、1 つの診断ツールで複数の薬剤の薬効を評価できるなど 2015～2025 年には個々人の特性を踏まえた治療方法を提供するための技術の確立が見込まれる。

これらの技術的効果により、現在の治療を中心とした医療から、予防を重視した医療へと変遷し、また、病気になった場合であっても、現在、治療困難な疾患も含め、患者の体質・遺伝情報や病態に応じた個別療法の提供が可能になるなど、個別化医療が進展していると考えられる。

(2) 改訂のポイント

- 疾患モデル動物に「ヒト化マウスによる疾患モデル系の確立」を挿入した。

Ⅳ. その他の改訂のポイント

○ベンチマーキングの更新

- 研究開発投資額・企業数の各国比較を追加した。
- 国際競争力ポジションの改訂を行った。
- 参考資料に平成 21 年度健康研究関係施策内示額を追加した。

創薬・診断分野の導入シナリオ

現状(2009年)

2010年

2015年

2025年

健康維持増進

～「疾患を予防する」ことが幅広く行われ、病気になる人が減ると共に、健康産業が拡大される～

疾患の早期診断

～疾患の早期診断により、早期段階での治療を行い、より早く回復すると共に医療費増大が抑制可能となる～

適切な治療法の提供

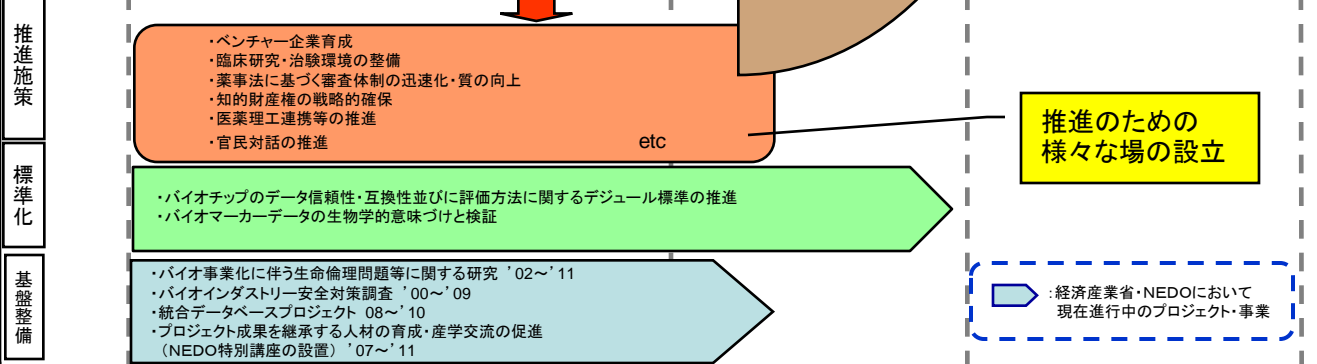
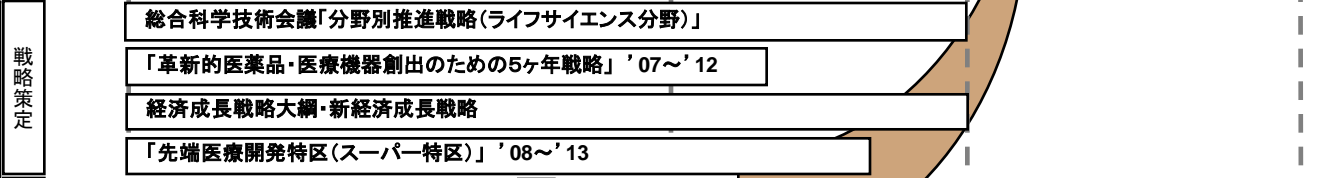
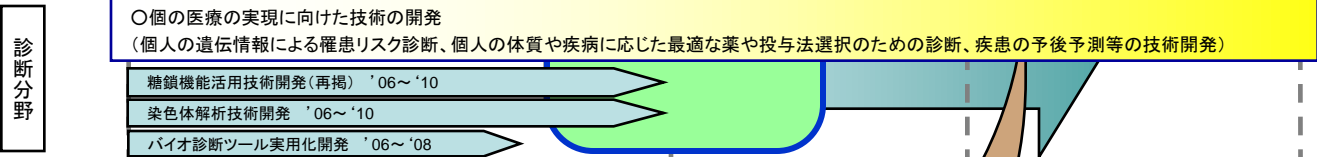
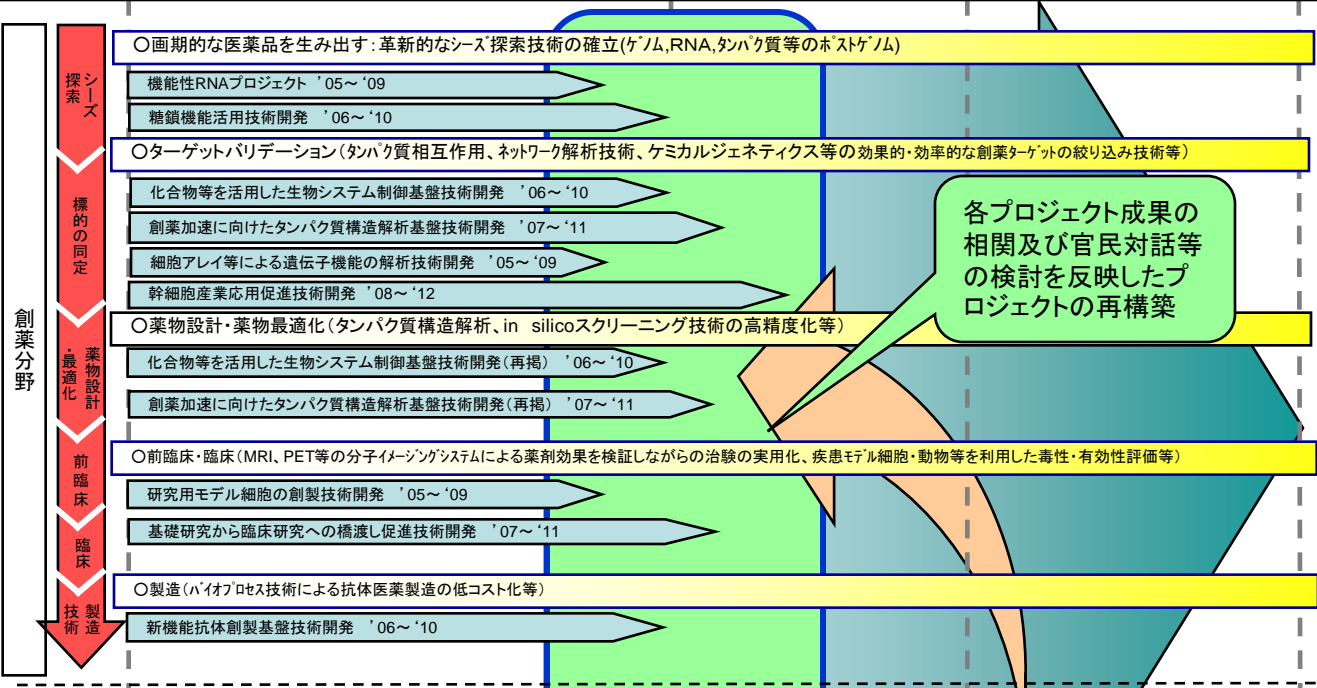
～治療がより低侵襲になり回復が早くなるとともに、患者の病状や個人差に基づき適切な治療法が選択できるようになり、治療効果の向上、QOLの向上が図られる～

将来像

疾患別・目標	がん患者 5年生存率	60% (20%向上※1)
	<生活習慣病関連> ・糖尿病 ・脳卒中 ・心疾患	・発生率の20%改善※1 ・死亡率の25%改善※1 ・死亡率の25%改善※1
産業構造	創薬 創薬ベンチャーの増加 異業種参入の進展	創薬開発プロセスの分業化の進展
	健康 健康管理と医療の連携による健康サービス産業の創出	健康産業の拡大

※1:健康フロンティア戦略(2005年-2014年)による。

創薬パイプラインに即した基盤技術の確立



創薬・診断分野の技術マップと重要技術(1/2)

ニーズ

重要技術の抽出項目	凡例
画期的な医薬品・診断技術の開発	水色
医薬品開発の効率化	黄色
QOLの向上	ピンク
強みが活かせる技術分野の更なる強化	茶色・太字
波及効果の高い技術	下線・太字

* マップ上、上記のいずれかの色がついている技術が重要技術

戦略1 より良い医薬品を生み出し、利用できるようにする

【革新的なシーズ探索技術の確立】

シーズ探索

○シーズを探索する方法としては、
 ・文献や学会発表の先行品調査から推測
 ・民間伝承療法(薬)調査から推測
 ・病態研究から明らかになった新規生理作用から推測
 ・ゲノム情報、新規疾患遺伝子から推測

従来技術

★臨床データとゲノム研究の統合的推進による疾患メカニズムの解明

○遺伝子機能解析
 ・ゲノム解読(DNAシーケンサー、PCR、ゲノム・mRNA、ゲノムの多様性(SNP、欠失等)、エピジェネティクス、比較ゲノム)
 ・遺伝子操作・導入技術(マイクロインジェクション、ベクター、導入試薬、機能性RNA)

○疾患遺伝子の推定
 ・マイクロアレイ、SNPs、ゲノム・染色体構造解析
 ・SNPアッセイ技術

○タンパク質の取得技術
 ・組換えタンパク質(動物細胞)
 ・無細胞タンパク質合成系
 ・ペプチド合成技術(修飾体・長鎖)
 ・新規原理に基づくタンパク質分離担体/手法
 ・特定機能分子の作出(ファージディスプレイ、キメラ抗体、ヒト抗体)

○タンパク質の機能解析
 ・発現頻度解析(マイクロアレイ、MS)
 ・相互作用解析(MS、プロテインチップ、SPR、クウォーツ、光学顕微鏡)
 ・一分子ソーティング技術

○タンパク質の構造解析
 ・結晶化技術
 ・タンパク質構造解析(電子・X線顕微鏡、NMR、X線レーザー、中性子線回折)

○タンパク質修飾
 ・糖鎖解析・制御
 ・糖鎖付加部位の推定(特にムン型)
 ・タンパク質/ペプチドへの糖鎖付加技術

○代謝物
 ・メタボローム解析

○幹細胞操作技術
 ・幹細胞作製・樹立技術
 (iPS細胞、ES細胞、組織間細胞等)
 <幹細胞共通技術>
 ・特定細胞の培養・分離
 ・分化・培養(クローン技術、分化マーカー)
 ・分離(フローサイトメトリ、セルソーター)

○細胞活用関連技術
 ・遺伝子/タンパク質発現の検出、一分子計測
 ・細胞内外分子の機能(定性・定量)
 ・動態解析(蛍光・共焦点・全反射顕微鏡)
 1細胞解析

○統合バイオロジー
 ・臨床インフォマティクス
 ・健康インフォマティクス

○研究基盤整備
 ・バイオリソース(サンプル、完全長cDNA、細胞株、微生物株、モデル生物等整備)
 ・各種データベース

★革新的な創薬コンセプトアプローチ技術の開発
 ○既存薬剤のマルチターゲット化技術
 ○ネットワーク創薬技術
 ・転写制御メカニズムの解析技術
 ○エピジェネティクス創薬技術
 ・環境・年齢要因などによる遺伝子発現
 ・RNA遺伝子
 ・メチル化、アセチル化解析技術

様々なレベルの情報を統合し生命現象の解明へとつな

【個別製品毎に特異的に見られる課題】

ターゲットハ'リ'ーション

○創薬標的タンパク質の同定方法としては、
 ・タンパク質の分離は二次元電気泳動法に依存する
 ・タンパク質の同定は伝統的な方法による
 ・遺伝子改変生物(ノックアウトマウスなど)も用い同定する
 ・評価用の標的タンパク質は、少量しか得られない
 ・ハイパフォーマンスを利用し配列情報検索、データマイニング'実施

○標的タンパク質の同定・解析技術
 ・極微量タンパク質操作技術
 ・定量的質量分析
 ・同一遺伝子からのmRNAの多様性(SV、TSSなど)やゲノムの多様性(cSNP、欠失など)を考慮したタンパク質解析技術

○標的タンパク質探索効率化
 ・標的タンパク質構造解析技術
 ・分子間相互作用解析技術
 ・膜タンパク質の汎用的解析技術
 ・ケミカルジェネティクス
 ・解析用タンパク質の大量発現系構築
 ・翻訳後修飾の反映・活性を保持したタンパク質生産
 ・膜タンパク質等難溶性タンパク質無細胞合成系・汎用解析系
 ・疾患モデル細胞(疾患ヒトiPS細胞の活用等)
 ・細胞内ネットワーク解析技術

糖鎖機能からのターゲット探索技術

○免疫原性のないタンパク質創製技術
 ・抗原性を呈さないタンパク質創製技術
 ・ステルス技術
 ・ヒト型免疫モデル実験動物/実験系の開発
 ○人工タンパク質創製技術
 ・低分子化合物・ペプチド化技術
 ・Long Acting 化技術

疾患特異的RNAの同定技術

○RNA配列設計技術
 ・サイレンシング効果の高い配列設計技術
 ・効果を高めるモディフィケーション技術

対象標的の同定技術

○体外細胞処理技術
 ○細胞機能測定技術
 ○特定細胞の分離・回収技術

治療効果・副作用等評価技術

○遺伝子組換え細胞の作成技術(発現系、支援機器/試薬)
 ・迅速発現安定株
 ・発現調整技術(KO/KI/KD/OE)

低分子化合物の薬物設計・

○創薬標的タンパク質と反応する化合物の選別・最適化
 ・多数の化合物をスクリーニングし候補化合物を見出す
 ・試行錯誤的にリード化合物の最適化を行う
 ・薬物構造活性相関(SAR)を利用し薬物構造を設計する
 ・invitro invivo試験で薬効スクリーニングを行う
 ・研究者の経験や勘に負うところが多い

○標的タンパク質に最適な薬物設計
 ・構造多様性に富んだ化合物ライブラリの構築
 ・ケミカルライブラリーの化合物機能アノテーション
 ・ドッキングベースの in silicoスクリーニング
 ・低分子・タンパク質親和性解析技術
 ・疾患モデル細胞(疾患ヒトiPS細胞の活用等)
 ○標的の特異的デリバリーを保持した薬物設計

バイオ医薬品の薬物設計・薬物最適化

○生体適合性と効果の最適化
 ・ナチュラルタイプに近い製剤を製造
 ・効果を向上させる技術は未完成

○効果的な抗体の作製技術
 ・抗体の半減期の適正化
 ・低分子化、アブタマー化
 ・特異性の向上
 ・無細胞系での発現系、宿主の改良
 ・抗体の改変技術

治療用ベクター開発(組込部位の特定・遺伝子毒性の低減技術)

○細胞内への高効率導入技術
 ○siRNA、ncRNAの作用メカニズム解析

安全性評価

○細胞機能/細胞内の分子挙動の測定技術/機器・試薬
 ・In vitro 安全性(毒性)・代謝。薬効評価技術

安全性評価、品質管理

○安全性評価、品質管理

前臨床・臨床

○治療対象化合物の薬効/安全性の確認
 ・疾患モデル動物を用いて既存薬との効果/安全性を比較
 ・薬物動態試験の実施
 ・製剤技術の開発
 ・急性/亜急性/慢性など毒性確認技術の実施

○生体そのまま薬効効果を検証できるイメージング技術
 ○疾患モデル細胞・動物(疾患ヒトiPS細胞の活用等)を利用したヒトでの有効性・問題点評価技術
 ○薬物動態シミュレーション
 ○細胞・臓器モデル(健康ヒトiPS細胞の活用等)による薬物代謝および安全性評価技術
 ○投与方法変更技術(静注から経口へ)
 ○ターゲットへのデリバリーシステムの開発
 ・DDS等の新規投与法の開発

品質(保存安定性)のための技術

○医薬品中間体製造のための発酵技術
 ○生合成・代謝変換遺伝子

低コスト、高効率な生産系の開発

・発現系・発現宿主・培養技術開発
 ・糖鎖修飾制御

低コスト、高効率な生産系の開発

・発現系・発現宿主・培養技術開発
 ○抗体製造の低コスト化技術
 ・動物細胞以外のヒト抗体産生の宿主開発
 ・精製技術開発

核酸医薬(遺伝子治療含む)

○低コスト、高効率な生産系の開発
 ・発現系・発現宿主・培養技術開発
 ○抗体製造の低コスト化技術
 ・動物細胞以外のヒト抗体産生の宿主開発
 ・精製技術開発

天然糖質原材料の開発技術(糖質医薬品)

・グリコサミノグリカン糖鎖原材料製造技術

細胞医薬

○細胞タイピング技術
 ○移植後の長期安全性、トラッキング

ワクチン

○DNAワクチン技術
 ○感染診断・検査技術

バイオマーカーの同定

○バリデーション、アッセイ法に関する技術開発
 ○ファーマコゲノミクス進展のための薬物の生体内作用機構の解明
 ○薬物と生体タンパク質の相互作用データベース

創薬研究開発前段階へのフィードバック

疾患状態の適切な把握に基づき薬剤評価

投与前診断ツール開発

○安価で迅速な疾患関連遺伝子多型等解析技術
 ○安価で迅速な細胞診断技術(遺伝子・タンパク質等の薬効標的分子・バイオマーカー)
 ○DNAチップの信頼性向上
 ○患者に負担をかけない生体試料採取法

戦略2における活用

1. 画期的な医薬品をいち早く生産できるようにする

課題解決のための技術

2. 医薬品の最適な使用方法を確立する

健康で長生き
病気になるたとしてもいち早く健康に戻りたい

個々の医療、健康安心社会の実現(個人に合わせた優れた治療法の提供・予防)・産業競争力の強化

・画期的な医薬品の迅速・効率的な提供
 ・薬剤パラエティの増加

個々の特性に応じた使用方法の確立

全医薬品共通

低分子化合物薬

(糖)タンパク質医薬

抗体医薬

核酸医薬(遺伝子治療含む)

糖質医薬

細胞医薬

ワクチン

診断ツール、診断キット

創薬・診断分野の技術マップと重要技術(2/2)

ニーズ

病気になるはず、健康でいたい

健康で長生き

戦略2 健康産業を創造する(治療中心から予防中心へ)

バイオマーカーの探索

戦略1のシーズ探索技術の活用

疾患の発生や健康状態の回復のエビデンスとして有用な分子やプロファイリングデータを探索。

現状と将来像

- 対象サンプル
- 生体試料
 - 遺伝子(配列情報)
 - 血液
 - 組織・疾患組織
 - 代謝産物

- 遺伝子
- ゲノム解読(DNAシーケンサー、PCR、ゲノム・mRNA、ゲノムの多様性(SNP、挿入・欠失等)、エピジェネティクス、比較ゲノム)
 - 遺伝子操作・導入技術(マイクロRNA、ベクター、導入試薬、機能性RNA)
 - マイクロアレイ、SNPs、ゲノム・染色体構造解析
 - SNPタイピング技術

- タンパク質
- サンプルの前処理技術
 - メジャータンパク質の除去技術
 - クロマトの多重化、多段階システム化
 - 分子分離分取技術
 - 機能解析
 - 発現顕度解析(マイクロアレイ、MS)
 - 相互作用(インタラクトーム解析(MS、プロテインチップ、SPR、クウォーツ、光学顕微鏡))
 - 分子ソーティング技術
 - 修飾
 - 糖鎖解析

- 代謝物
- メタボローム解析
 - 非侵襲サンプル(呼吸、汗、唾液、尿等)からのターゲットマーカー探索

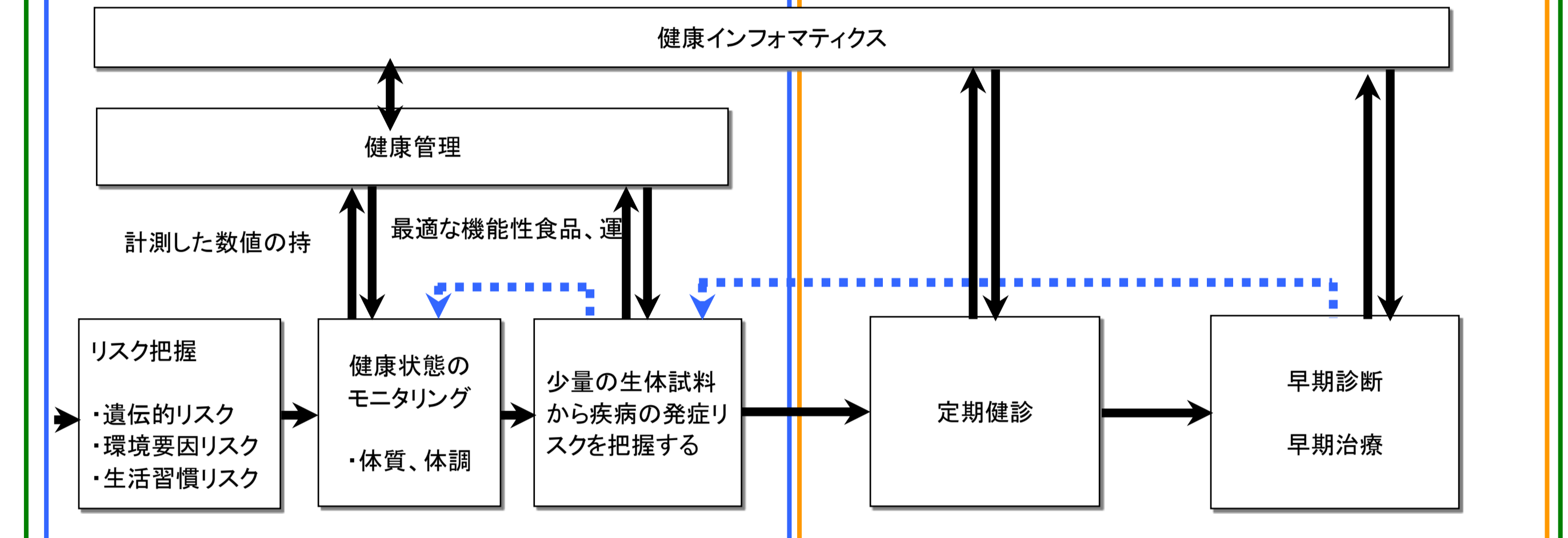
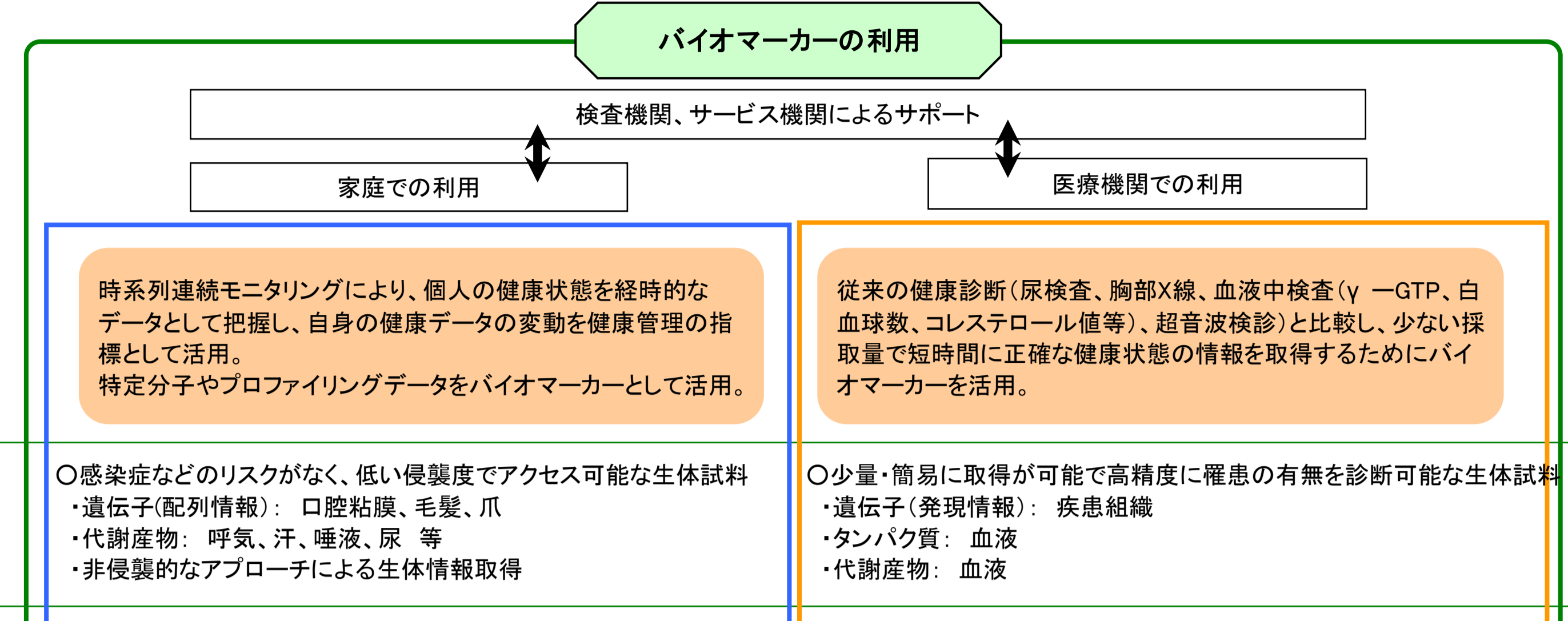
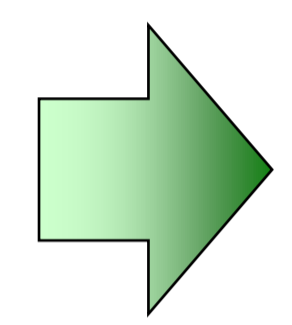
- 細胞
- iPS細胞の作製
 - 遺伝子/タンパク質発現の検出、一分子計測
 - 細胞内外分子の機能(定性・定量)
 - 特定細胞の培養・分離
 - 動態解析(蛍光・共焦点・全反射顕微鏡、細胞アレイ、1細胞解析)
 - 分化・培養(クローン技術、分化マーカー)
 - 分離(フローサイトメトリ、セルソーター)
 - 細胞表面特異的抗体の開発

- 組織
- 細胞間情報伝達(サイトカイン技術)
 - 染色技術(in situハイブリ、免疫染色)
 - 保存(凍結保存技術)

- 統合バイオロジー
- 臨床インフォマティクス
 - 健康インフォマティクス

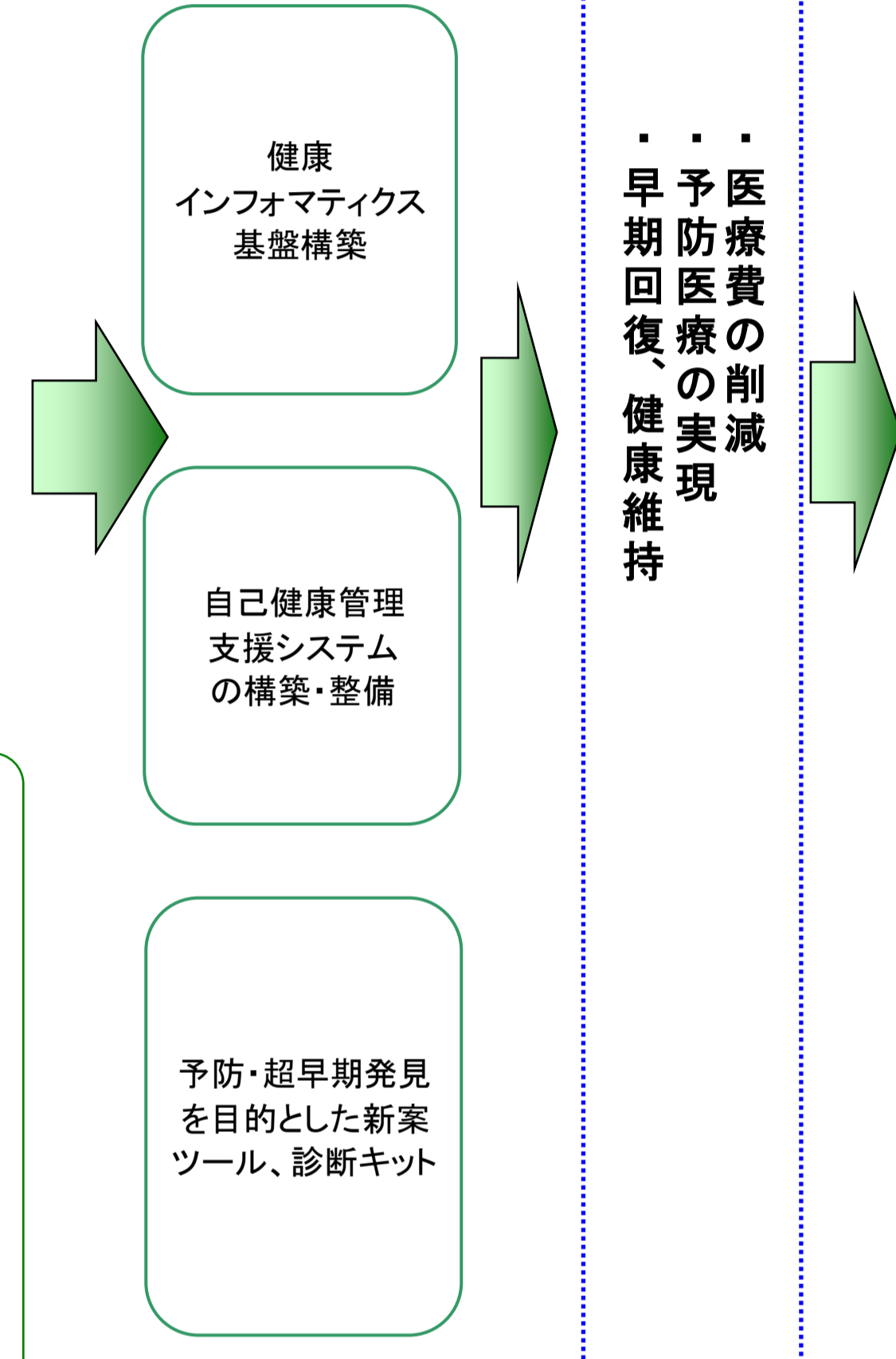
- エピジェネティクス
- 環境・年齢要因などによる遺伝子発現
 - RNA遺伝子
 - メチル化、アセチル化解析技術
 - 血液中のメチル化DNA検出技術

- 臨床サンプル
- 統計学的な視点を持った臨床サンプル収集
 - 臨床サンプルの保管や処理技術のプロトコル化



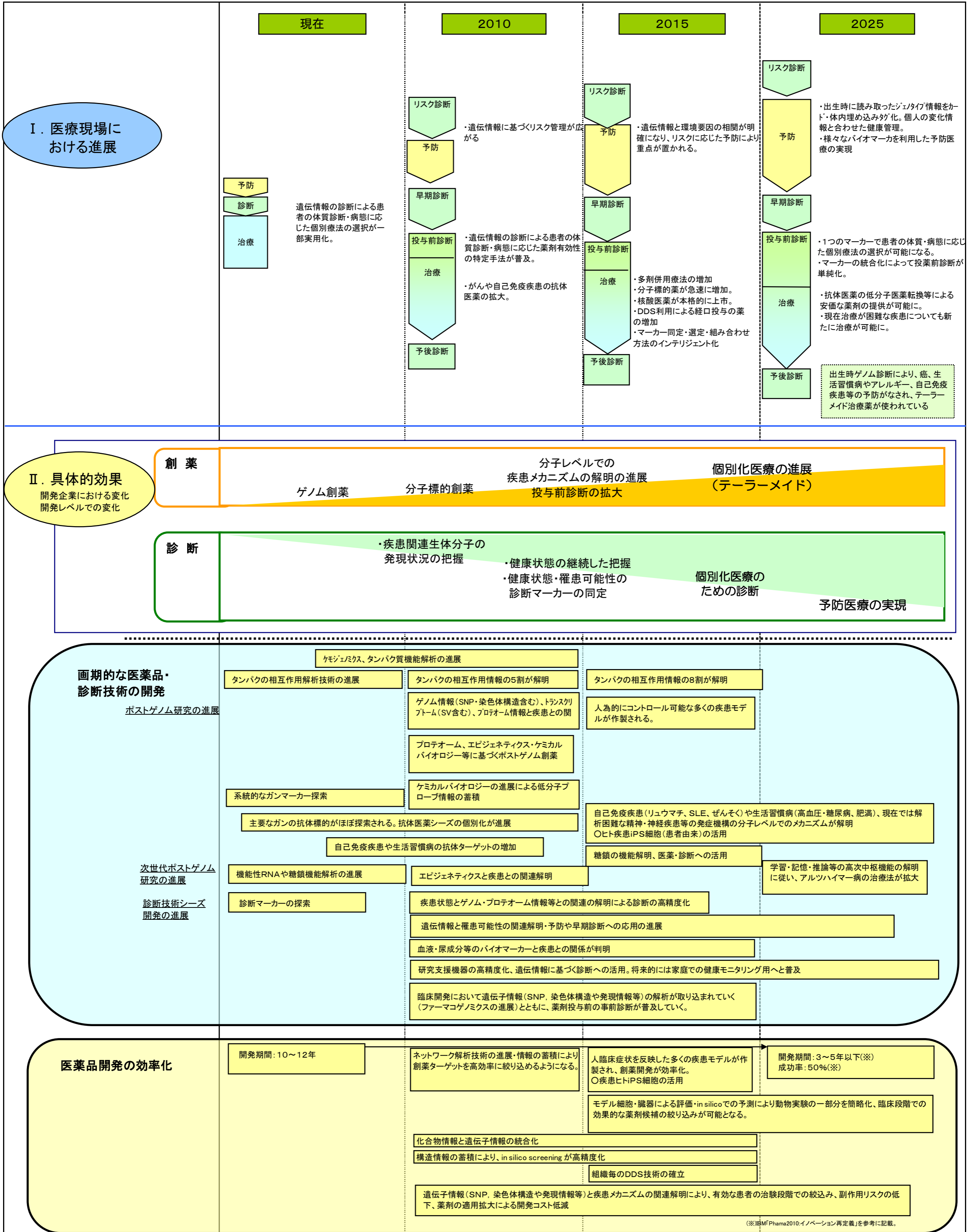
検査手段	特徴	検査項目
ゲノム解析	安価で取り扱いが容易、迅速で侵襲度の低い検査方法 安価なゲノム解析技術	○安価、微小、高速なゲノム解析技術(マイクロ加工技術、1分子解析) ○微量な臨床検体を利用したメチル化解析技術 ○染色体の構造解析技術
フェノタイプ解析	○非侵襲計測技術 ○酸化ストレス ○肝機能 ○腎機能 ○内臓脂肪 ○基礎代謝量 ○肌年齢 ○血糖 ○疲労度 ○中性脂肪 ○コレステロール	
タンパク質診断装置	○簡易計測技術	○低コスト、小型化(ベットサイドMS)、集積化(MS)技術 ○モノクローナル抗体取得技術、超高感度ELISA技術 ○自動化、超小型ELISA技術
代謝物診断(メタボローム解析)装置	○簡易・低コスト計測技術	○個々の整理現象に関するタンパク質の以外の細胞内低分子の量的、質的解析技術(CE-TOFMS)
細胞診断装置		○細胞内分子を対象とした高速解析技術 ○MEMS技術の活用 ○低コスト化 (超小型FCM) ○多項目同時分析 ○微量サンプルへの対応
バイオチップ	○遺伝子チップ(SNP、ハプロタイプ、染色体・ゲノム構造、メチル化、mRNA)、プロテインチップ、糖鎖チップ ○迅速かつ簡便、微量解析、前処理不要or組み込み、低コスト化、データ管理が容易、メンテナンスフリー(使い捨て)	○前処理時間の短縮 ○精度向上 ○解析コスト低減 ○多項目同時解析 ○データ評価法の標準化

検査基盤	技術	予防での活用
バイオインフォマティクス情報基盤	○ニュートリジェノミクスデータの整備 ○健康フォローアップシステム ○個人データの集積管理、セキュリティー技術 ○健康状態の分析支援 ○個人に合わせた健康管理情報の提供 ○機器間データ補正、データフォーマットの標準化、データ通信技術 ○標準物質の整備 ○在宅での予後管理 ○情報セキュリティー	<知識駆動型臨床支援・健康管理支援技術> ○臨床情報とゲノム情報の統合プラットフォーム化 ○ファーマコゲノミクス関連 ○疾患予測シミュレーション ○様々な医療画像の統合・リアルタイム表示技術
標識法、標識物質	○安価でシグナルの強い標識の開発 ○標準物質、絶対光量測定技術	○検出感度増強技術(EV) ○生体分子機能の定量化を可能とする蛍光物質・測定機器・測定方法 ○高性能量子ドット
非標識解析技術		○標識化することなく生態情報を検出可能とする技術(SPR等)
検体採取、検体処理	○侵襲度の低い、被験者が苦痛を感じない検体採取技術	○被験者が物理的・精神的苦痛を感じない検体採取技術 ○検体の保存・輸送技術 ○前処理行程の高精度化、集積化、自動化
健康訴求食品	○食品の安全性、有効性、機能性の評価技術	○食品の安全性、有効性、機能性の評価技術



個の医療、健康安心社会の実現(個人に合わせた優れた治療法の提供・予防)・産業競争力の強化

創薬・診断分野の技術ロードマップ



		現在	2010	2015	2025
医薬品の変化	低分子医薬	ゲノム情報に基づいた分子標的薬シーズの創製(標的:GPCR、核内レセプター、キナーゼ等)	より多くの疾患において、分子標的薬が活用されていく。	抗体医薬の機能を代替する低分子医薬実現	多くの疾患について低分子医薬が製造される。薬剤の適用拡大も進展。
	抗体医薬		ガンに対する抗体医薬がほぼ提供され、テーラーメイド型抗体治療が開始される。(例:個々人のガンの状態に合わせた抗体を処方できる)	パーキンソン・アルツハイマーに対する抗体療法が行われている。 抗体医薬の低分子化 DDS利用の抗体医薬(※)が上市される。(※:抗体そのものをDDSを利用して組織へ集中させる。) 細胞内分子を標的とする抗体が創製される。	
	核酸医薬		siRNAのサイレンシング機能を薬剤に利用 導入効率が良く、毒性が低いベクターが遺伝子治療に利用できるようになる。	RNAiの薬剤として使用が開始される。	
	(糖)タンパク医薬	バイオジェネリック(後発品)の上市	タンパク修飾技術やDDS利用の第2世代タンパク医薬への置換えが進む	プロテオーム情報に基づく新たなタイプのタンパク医薬が作られる。	
	糖質医薬				人工的グリコサミノグリカン医薬品
	細胞医薬		体外で分化させた細胞を用いた治療法が始まる。	遺伝子を改変した細胞を用いた治療が始まる。	特定の目的に応じて自在に細胞を制御できる技術が確立(人工臓器)
	ワクチン	細胞性免疫を誘導するワクチン開発(臨床試験開始)		免疫機能を増強制御する薬剤・方法が開発される。	生体防御機構の誘導を自在にコントロールできるワクチン
診断手法の標準化			検査対象マーカーのバリデーションによるEBD(科学的根拠に基づいた診断)が本格化	個別化医療への応用	
QOLの向上	利用の	診断情報をフィードバックし、医療情報と連携を図る			
	予防・早期診断	早期診断、確定診断に有効な“疾患診断マーカー(遺伝情報、タンパク、糖鎖情報等)”の開発	疾患メカニズム解析の進展により、罹患リスク診断に有効な“リスク診断マーカー”の開発が進展	遺伝的なリスクと生活習慣の相関解析の進展により、日々の健康管理に有効な“健康モニターマーカー”の開発が進展	
	最適な治療の選択	医薬品と診断薬の同時開発により、薬剤選択に有効な“薬剤応答性マーカー”の開発	単剤ごとの“薬剤応答性マーカー”	1つの薬剤応答性マーカーで複数の薬剤選択が可能なマルチマーカーの開発が進展	バイオマーカーの統合的利用 ・様々なバイオマーカーの組み合わせ利用 ・シミュレーションによる治療プロセスの医師と患者での共有化 ・臨床インフォマティクスの充実
	標準化の推進	検体の採取・保存・管理方法 測定データの評価方法 機器・試薬による新規測定方法 データ処理	遺伝情報に基づく薬剤投与前の副作用リスク・薬剤有効性の判定が普及	個人の時系列データの解析による基準値設定	
ガンにおける分子標的薬	・分子標的薬に対応したマーカー数はほとんどない(現在10:グリベック、イレッサ、リツキサン、ハーセプチン等)		がん治療薬の5割に分子標的薬が登場し、マーカーの需要性が増す	がん治療薬の9割に分子標的薬が登場し、マーカーの需要性が増す	
診断場所	検査センター		患者のそば(POCT)	生活の場で、自分でモニター	
検査対象	分子機能		細胞・臓器機能	個体機能	

	現在	2010	2015	2025
<p>Ⅲ. 技術進捗</p> <p>創薬(診断)</p> <p>【シーズ探索・ターゲットハリデーション】</p>				
シーケンサー	DNA解読技術の進展 SNP解析技術の進展	現在の100倍の速度 薬剤投与前診断技術への応用 遺伝子機能情報・疾患と多型情報・ゲノム構造の関連解明	現在の1000倍の速度:個人のゲノム解析が安価で可能に 診療所で簡便かつ安価に活用される。	疾患リスク把握・予防技術への展開 疾患メカニズム解明、創薬シーズを順次、分子標的薬開発へ展開。
エピジェネティクス	癌との関連等、一部で機能が示唆される。	癌メカニズムとの関係解明 多くの疾患でエピジェネティクスの関与が解明 DNA1分子レベルでの解析が可能に。 ツール開発 (DNAアセチル化・メチル化解析ツール)	ターゲット分子のエピジェネティックな制御に利用 体細胞のリプログラミング技術	移植医療への応用
機能性RNA	in vitroでの転写制御に利用 ツール開発、機能解明の進展 (ヒト以外生物も含む)	創薬ターゲット同定への活用	特定遺伝子の転写・翻訳制御による治療の実施	
DNA・発現頻度等解析技術	研究用の基本技術が確立しつつある。データの互換性や機器毎のデータの一致率の低さに課題。 ・疾患リスクと治療効果判定ができるゲノム解析 ・疾患リスクの関連ゲノムの研究がされている。	同時多項目診断チップの実用化 (コンテンツが順次増加するとともに、医療機関から家庭へと普及) 薬剤投与前の有効性・副作用診断ツールとしての活用が一部で実用化 ・多くの疾患リスクの解析方法が検査へ応用されている。 ゲノム構造・非コード領域等解析技術 (共通) コンテンツが充実し、非コード領域やスプライシングバリエーション・染色体構造と疾患との関連情報が取得可能 診断ツールとして実用化	治験データへの活用	●多くの疾患の効果判定がゲノム解析で可能となる。 個人・家庭レベルでの罹患可能性把握・健康モニタリング機
プロテインチップ・抗体チップ	検出感度の向上・タンパク質発現技術等要素技術の開発	血液・尿中のバイオマーカーの同定のためのツールや診断チップとして利用	診療所で簡便かつ安価に活用される。	
タンパク質取得技術	・組換えや発現が一般化し成熟しているが、インタクトなタンパク質の発現技術としては不十分。 ・無細胞合成系が実験室で実用 ・ペプチド合成技術が一般化し成熟	・発現・分離・精製技術が向上し、膜タンパク質/タンパク質の取得技術が確立 ・8割のタンパク質を取得 ・配列未同定の遺伝子によって、自動的に対応するポリペプチドが合成される ・各種の修飾体が自由自在に高収量で合成可能 ・遺伝子に対応する自動分子合成 各種の修飾体が自由自在に高収量で生産可能	・(ヒト発現臓器と同等の糖鎖構造や修飾をもつ)天然型糖蛋白質の発現や合成が自由自在となり、自動化されている。 ・天然型糖蛋白質(ヒト産生臓器と同等の糖鎖構造や修飾をもつ)の発現と合成が自由自在となり、自動化。 ↓ 検査標準試料の供給 GMPグレードの「個の組換え体/検査薬」が低コストで供給(ワクチン、抗体などを含む)	・必要に応じて患者別に治療に必要な治療薬を選択するための検査が可能(→「1分子ソーティング」の項)となり、「個の組換え体」がGMPで低コストで供給される。(ワクチン、抗体など)
分離担体・機器修飾	・合成担体等を利用した化学的クロマトグラフィーによる「分子群」ソーティング ・機械駆動型ポンプによる送液系 ・分光光学的モニタリング	・コンベンショナルな「分子群ソーティング」から「1分子ソーティング」への移行が模索され、実用化研究が進展。	・高速な「1分子ソーティング」が可能となり、生体分子は1分子毎に多数のパラメータ(サイズ、修飾、切断など)が解析され、その集合データによって特定の分子と病態との関連が調べられている。 ・用途によって、「分子群ソーティング」と「1分子ソーティング」が使い分けられる。	・「1分子ソーティング」が高速スケールアップされ、短時間で膨大な分子データの獲得が可能となり、個の医療・診断に活用されている。 ・極少量の検体から、同時に多数の分子について、それぞれ多項目パラメータの取得が可能となり、確定診断や健康管理に活用されている。
タンパク質相互作用解析	広範に解析中であり、いくつかの系では成果が出ている。	ハイスループット化・汎用性・検出効率・相互作用部位解析精度の向上 ターゲットが把握でき、タンパク質相互作用情報(マップ)が5割判明。	リアルタイムでタンパク質相互作用が1分子レベルで測定可能 (相互作用検出の蛍光プローブ等が進展) ターゲットが把握でき、タンパク質相互作用情報(マップ)が8割判明。	
糖鎖機能解析	構造解析の基盤技術に目処	構造解析装置が普及。 糖鎖解析が本格化、診断技術、バイオ医薬品評価等への実用化 大量合成技術開発	ガン、感染症、免疫等の分野において糖鎖機能の幅広い応用が行われている。 糖鎖によるバイオ医薬品機能制御が可能になる。	
構造解析技術	膜タンパク質発現技術の向上 結晶化の効率化	・NMR・軟X線レーザー・中性子線・低温電子顕微鏡(高分子タンパク質への適用拡大) ・単粒子解析等新たな構造解析技術の進展 構造情報解明の効率化・構造情報蓄積を通じた in silico screening への応用	膜タンパク質以外については、一次構造から推定可能に。 タンパク質の動的な構造変化が観察可能になる。	・特別な施設や機器を保有しなくても、検査対象となる高分子の構造や修飾は、制限られたパラメータを取得してデータベースで検索可能。
メタボローム解析	・ヒト、モデル動物由来の細胞、組織、その他生体材料(血液、尿、唾液など)中の代謝物の網羅的解析で、病態や薬剤応答性(薬効、毒性)のバイオマーカーの探索が始まっている。	・ヒト臨床サンプルやモデル動物でのメタボロームのプロファイリングデータベースの蓄積とアルゴリズムの進展で、ヒトの疾患マーカーや動物モデル系(げっ歯類)におけるヒト臨床予測マーカーが数多く見出されている。	・ヒトおよびモデル動物でメタボローム統合データベースが完備する。	・ヒト生体サンプルのメタボローム解析で、即日の病態診断、薬剤応答性予測が可能となる。

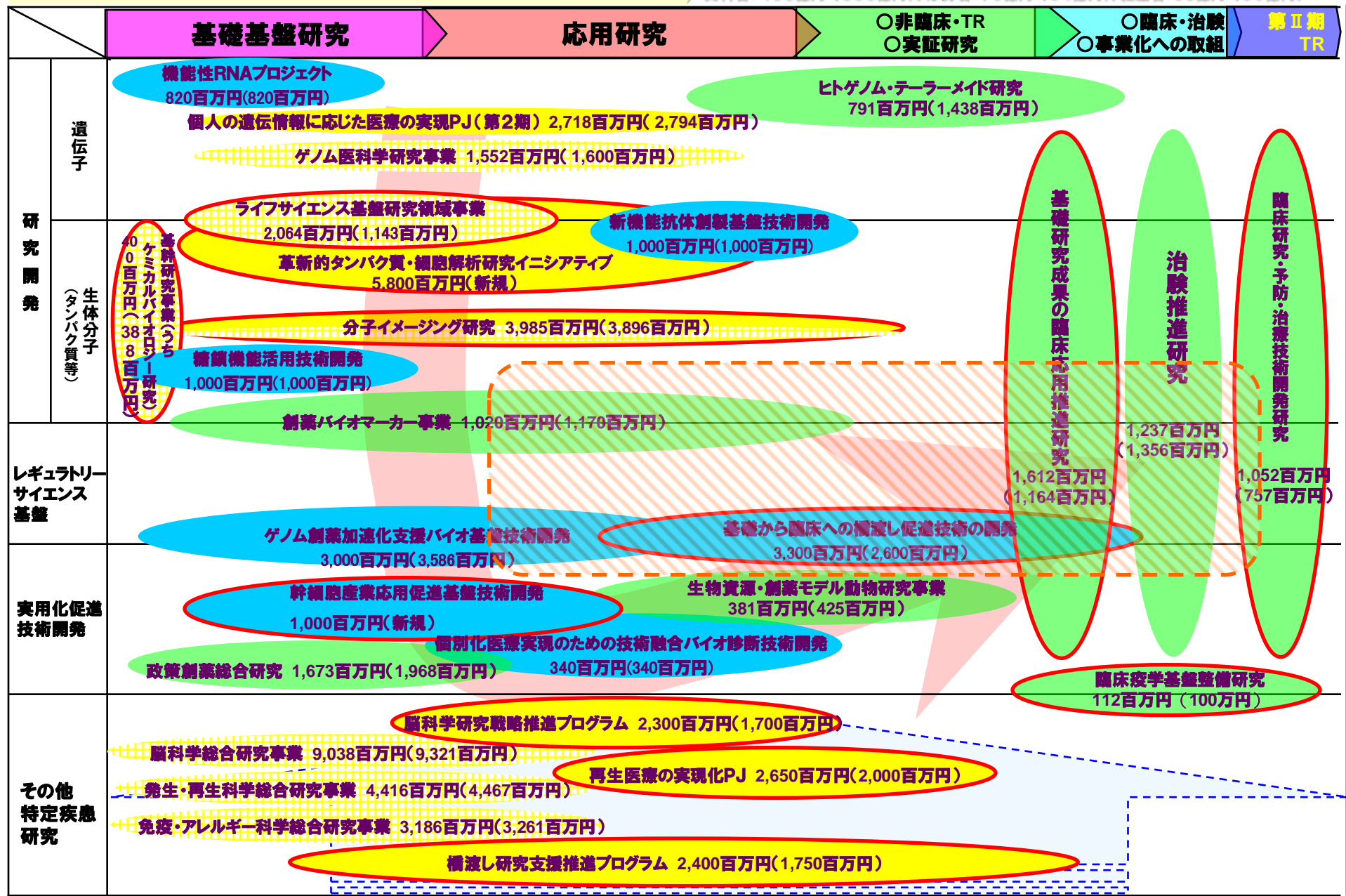
※「技術進捗」中の各枠の色は、「具体的効果」の「画期的な医薬品・診断技術の開発」(青)、「医薬品開発の効率化」(黄色)、「QOLの向上」(ピンク)にそれぞれ対応。
 ※「技術進捗」中の四角囲いは技術を、丸囲いは技術開発による成果を示す。
 ※下線で表記しているものは、ナノバイオ分野と関係の深い研究開発・技術要素を意味する。

	現在	2010	2015	2025
特定細胞・組織の培養・分離	<ul style="list-style-type: none"> ・浮遊細胞については、1細胞単位での分離が可能。 ・付着細胞については、レーザーを利用した特定細胞の分離が可能。 	<ul style="list-style-type: none"> ・性質を維持したインタクトながん細胞の分離培養が可能となりターゲット探索、薬剤開発が効率化される。 ・1細胞分離の全く新たな原理が登場。 		
疾患モデル動物・細胞系	<ul style="list-style-type: none"> 臓器モデル・細胞モデル(※)による創薬ターゲット絞り込み・ネットワーク解析(※)iPS/ES細胞等ヒト細胞による疾患モデル系の構築 多様な生物を活用した疾患モデル系の構築 ・疾患モデル数が少なく(特に霊長類)、データベースも不十分で、かつ統合されていない。 ・導入遺伝子の発現コントロールによる、疾患の程度の調節ができるモデル動物の開発は途上段 	<ul style="list-style-type: none"> ヒト化マウスによる疾患モデル系の確立 ・霊長類を含め、疾患モデル動物の作成技術の進展により、モデル数、種類が増加し、それら動物の維持・分与システムが確立される。 	<ul style="list-style-type: none"> 患者毎の性質を維持したインタクトながん細胞の分離培養が可能となる。 ・疾患モデルの動物種ごとのプロテオーム・メタボローム、メタボリズム(生理学的)解析法が確立し、系統化される。 	<ul style="list-style-type: none"> ・主要な疾患全てにおいてモデル動物が整備される。
細胞内ネットワーク解析 ／セローム	<ul style="list-style-type: none"> 細胞アレイによるネットワーク解析 セロミクス技術の進展 <浮遊細胞> ・1細胞単位での分析が可能。 ・レーザー光学系や高速演算系を備えたフローサイトメトリやセルソーターなどの設備が基幹施設で稼働 ・抗体磁気ビーズなどを利用した細胞の大量分離が可能。造血幹細胞移植などの移植細胞濃縮や不要細胞の除去が自動化、臨床利用。 ・一部に、診断目的で細胞膜マーカーや細胞内分子を定量的に測定。 ・移植細胞の品質管理に利用。 ・機器機材や消耗品となる試薬が高価で、運用が高コスト。 ・走化性因子の探索、走化性測定法の開発 	<ul style="list-style-type: none"> フローサイトメトリ用の機器開発元は、寡占状態から脱し、国内外各社で開発・市販される。特に低廉で小型な装置の実用化が始まる。 ・ハードウェアは次世代に移行し、より高速で安定な分離と解析が実現。 ・1細胞解析の全く新たな原理が登場。 ・抗体に依存しない細胞標識法や、分子標識法が登場し、実用化途上。 ・1細胞から多数(30以上)のパラメータが同時取得可能となっている。 ・走化性関連研究の成果として、細胞動態を指標とする創薬スクリーニングシステム開発 ・走化性関連研究の成果として、細胞動態制御薬の開発開始 	<ul style="list-style-type: none"> ・低価格のペンチトプ型のフローサイトメトリ装置が広く普及し、多様な疾患において細胞マーカーの検出類型や、定量化された臨床データが豊富に蓄積されている。 ・特定の表現型をもつ細胞に、1細胞単位で、核酸や蛋白質などを導入したり、機能を欠失する機能など、新たなモードが実現。 ・新たな原理に基づいた細胞解析装置や標識法、可視化法が実用化され、研究用に活用されている。 ・走化性関連研究の成果として、癌転移制御薬の開発 ・走化性関連研究の成果として、動脈硬化制御薬の開発 	<ul style="list-style-type: none"> ・個々の細胞の表現型と遺伝子型の参照データセットが揃っており、最少のパラメータセットを測定することによって、それぞれの細胞や細胞群、組織や臓器の運命や機能の変化について予測可能となる。 ・走化性関連研究の成果として、癌の転移の大半が薬により抑制可能に。
細胞内イメージング技術	<ul style="list-style-type: none"> 細胞内での各分子の挙動が平均値として検出されている。 分子間相互作用解析結果の生細胞内での検証 	<ul style="list-style-type: none"> 個々の分子の挙動がリアルタイムで解析可能になる。 分子イメージングのスループットの向上・高精度化によりスクリーニングに応用可能 	<ul style="list-style-type: none"> 1分子レベルでの解析可能 1分子レベルでの分子イメージングのスループットの向上・高精度化によりスクリーニングに応用可能。 	
臨床インフォマティクス	<ul style="list-style-type: none"> ・検査値の統合処理 ・多変量解析が一部で実施(卵巣癌) 	<ul style="list-style-type: none"> 情報の蓄積が可能となり、①シーズ探索に活用できる 血液・尿成分のバイオマーカーと疾患の関係が判明 ・テラーメイド医療の有効性の検証。 臨床データと各種omicsデータの統合 ・免疫ゲノム検査に至るまで ・検査方法の標準化・データの統一化が可能と 	<ul style="list-style-type: none"> ・臨床インフォマティクスデータが蓄積され、バイオマーカーのプロファイリングによるテラーメイド医療の治療が普及。 ・検査の多変量解析による効率化により、個人別基準値の設定・管理ができる 	<ul style="list-style-type: none"> 超早期発見、超早期診断が可能となり、罹患時点・罹患早期で治療が可能となる。 ・個人別の基準値データベースのカード化
【薬物設計/前臨床・臨床】				
<ul style="list-style-type: none"> ・ライブラリー構築、 ・化合物アノテーション、 ・低分子-タンパク相互作用解析 	<ul style="list-style-type: none"> タンパク質相互作用解析技術(Y2H, MS, タンパクチップ, SPR等) 化合物アノテーション・ケミカルジェネティクス HTS技術の進展 コンピケム・分子インプリンティング、構造多様性に富んだライブラリー構築 	<ul style="list-style-type: none"> in silicoと連携した化合物設計がハイスループットで可能に。 		
In silico スクリーニング	<ul style="list-style-type: none"> ・精度向上・情報量拡大により構造情報に基づいたドラッグデザインが可能。 ・複合体や標的タンパク質の相互作用も含めたスクリーニング 	<ul style="list-style-type: none"> 細胞機能をシミュレート可能なバーチャルスクリーニング技術が確立 	<ul style="list-style-type: none"> コンピュータ上での薬剤設計 	
抗体作製技術	<ul style="list-style-type: none"> 抗体の特異性向上・製造コスト低減技術 宿主の多様化 低分子化・アプタマー化 		<ul style="list-style-type: none"> 細胞内タンパクをターゲットとする抗体医薬の作製技術が確立 	
細胞医薬	<ul style="list-style-type: none"> 体外での細胞の分化制御技術 	<ul style="list-style-type: none"> 免疫原性の低い細胞の創出 	<ul style="list-style-type: none"> 疾患状態や外部刺激に応じて効用や細胞機能が制御できる細胞医薬 	
核酸医薬	<ul style="list-style-type: none"> siRNAを活用した核酸医薬開発におけるベクターの開発 	<ul style="list-style-type: none"> 導入効率が高く、毒性が低いベクターが遺伝子治療に利用できるようになる。 		
ヒト細胞による毒性・有		<ul style="list-style-type: none"> 細胞チップ技術とモデル細胞・臓器との組み合わせ 		
生体のまま薬剤効果を検証できるイメージング技術		<ul style="list-style-type: none"> 情報のデジタル化による網羅的解析・スループット向上 動物実験に適用するための分解能の向上・小型化 		
薬物動態シミュレーション	<ul style="list-style-type: none"> 半減期・変異原性については簡単に分かる。それ以外で課題がある。候補化合物を実際にアッセイせずに評価できるようにする。既に設計の段階でどの酵素に代謝を受けるかは織り込んだ上で開発が進展している状況。 	<ul style="list-style-type: none"> in silicoでの予測による動物実験の簡略化 	<ul style="list-style-type: none"> 個人差も反映したシミュレーションが可能になる(試験の対象の選択にも利用可能) 	

※「技術進捗」中の各枠の色は、「具体的効果」の「画期的な医薬品・診断技術の開発」(青)、「医薬品開発の効率化」(黄色)、「QOLの向上」(ピンク)にそれぞれ対応。
 ※「技術進捗」中の四角囲いは技術を、丸囲いは技術開発による成果を示す。
 ※下線で表記しているものは、ナノバイオ分野と関係の深い研究開発・技術要素を意味する。

		現在	2010	2015	2025
DDS (低分子・抗体)		<ul style="list-style-type: none"> ・ターゲティング、持続時間延長、溶解温度の改善等々、要素技術が多い。 ・ガンの場合はターゲティングが主要課題 ・ガン以外においては抗体医薬もデリバリーが課題 	<ul style="list-style-type: none"> リボソーム型の一部実用化、様々な接着因子の利用 ①低分子をリボソームに包み、膜上に抗体を入れることでターゲティング ②がん細胞と正常細胞内での代謝酵素の活性の差を利用する手法も存在。これらが実用化されていく。 	<ul style="list-style-type: none"> DDS利用抗体の実用化 細胞を利用した運搬技術が進展(タンパク医薬、抗体医薬) 	
	DDS (核酸)		<ul style="list-style-type: none"> (共通)ブラッドブレンバリア(BBB)の制御 導入効率が高く、毒性が低いベクターが遺伝子治療に利用できるようになる。 siRNAのサイレンシング機能を薬剤に利用 	<ul style="list-style-type: none"> RNAiの薬剤としての使用が開始 	
【製造技術】		<ul style="list-style-type: none"> バイオロジクス製造技術の改良(宿主:ウシ・ニワトリ・植物や糖鎖改変技術等) バイオロジクス製造技術の改良(分離精製技術・大量生産・低コスト化) 			
診断	【検査手段の開発】				
	ゲノム診断装置	<ul style="list-style-type: none"> ・DNAシーケンサーを利用 ・SNP解析が実施されている。 	<ul style="list-style-type: none"> ・疾患別解析ゲノムの統一化 ・解析装置の小型化・高速化 	<ul style="list-style-type: none"> 異型・多型を含めた個人レベルでの遺伝子情報解析 	<ul style="list-style-type: none"> 個人データのカード化・体内埋め込み型
	タンパク質診断装置	<ul style="list-style-type: none"> 一般生化学検査では、化学的多項目自動測定が可能。 	<ul style="list-style-type: none"> 質量分析装置に定量性を付加する技術の開発 	<ul style="list-style-type: none"> ・定量的MSの普及 ・蛋白質/糖/核酸などの広範囲なマーカー検出に定量的MSが利用される。 	<ul style="list-style-type: none"> ・ベンチトップ/ベッドサイドMSの開発 ・生体1分子毎に多項目(サイズ、修飾、切断など)が、同時計測可能となり、集合データによって特定の分子と病態との関連が調べられる。
	代謝物診断(メタボローム解析)装置	<ul style="list-style-type: none"> 分子特異的定量分析では、RIAやELISA。 	<ul style="list-style-type: none"> GC-MS、LC-MS、CE(キャピラリー電気泳動)-MS、NMRの活用により、多くの代謝物種の網羅的解析が可能 	<ul style="list-style-type: none"> すべての代謝物種の網羅的解析を可能とする、定量的・高感度解析手法が開発される。 	<ul style="list-style-type: none"> ベンチトップ/ベッドサイドで使用可能な低コスト化解析装置が開発される。 メタボロームデータベースの蓄積、アルゴリズムの進展で、オールインワン型病態診断装置が開発される。
	細胞診断装置	<ul style="list-style-type: none"> 光学的分子標識が必要/細胞膜分子 FCM:1細胞計測(散乱光・蛍光) ・高額大型装置(海外製寡占) ・高コストな運用 ・診断/臨床利用は限局(主に研究) 	<ul style="list-style-type: none"> 蛍光標識法が多様化/細胞内分子 FCM:1細胞計測(散乱光・蛍光) ・高性能高額機と低価格機の二極化 ・既存機器の低価格小型版が普及 ・診断/臨床利用へ展開 	<ul style="list-style-type: none"> ・ポストソーティング解析技術の融合 ・1細胞動的解析技術(*)の適用 ・非標識による細胞分子同定が可能 FCM/CS高性能低価格機の普及 ・診断/臨床ベッドサイドで常用 	<ul style="list-style-type: none"> ・浮遊細胞・付着細胞の双方について、1細胞の動的変動 多変量パラメータ ・細胞表現型と遺伝子型のプロファイリングデータによって、細胞/組織/臓器の運命や機能変動の予測が可能 ・1分子計測・1細胞計測が高速かつスケールアップされ多変量パラメータを高速演算が可能となる。 ・これにより、表現型と遺伝子型のプロファイリングや疾病/病型/疫学的データとの連鎖解析が可能となる。 ・その後、出力の単純化により、細胞/組織/臓器/個体の運命を予測可能となり、確定診断個の健康管理に活用
	細胞診断装置	<ul style="list-style-type: none"> ※FCM:フローサイトメトリ 1分子計測技術装置の発展と普及 ・標識法(高寿命蛍光・蛍光/分子プローブ) ・細胞内分子標識法 ・高出力半導体レーザー ・装置(顕微鏡装置/検出器/制御装置)の単純化と低価格化 ・新原理の出現 細胞機能改変技術の進展(核酸、蛋白質等の無毒性 高効率導入、機能発現/機能抑制/刺激付加) 	<ul style="list-style-type: none"> 分子群分離から1分子ソーティングへ 	<ul style="list-style-type: none"> 1分子ソーティングと1分子解析の融合 	<ul style="list-style-type: none"> 1分子計測値の集積により、特定分子群の特性を把握
細胞診断装置	<ul style="list-style-type: none"> 化学的クロマトグラフィーや電気泳動法による分子群分離～分子群モニタリング 	<ul style="list-style-type: none"> 診断ターゲット分子(タンパク質)の自在な創製 			
バイオチップ	<ul style="list-style-type: none"> 共通基盤 マイクロfluidicチップ ・サンプルの微量化 ・操作の簡便化 ・検査時間の短縮 	<ul style="list-style-type: none"> ナノfluidicチップ(20マーカー、100検体同時測定) マルチ解析の臨床応用(100マーカー以上、非標識検出) ・人工リガンド 	<ul style="list-style-type: none"> 統合バイオチップ:確定診断精度の飛躍的向上 複数のマーカーを利用して、1つの疾患の診断精度を向上 マルチバイオチップ 1つのバイオチップで複数の疾患を同時診断 パネル化して利用普及 		
核酸	DNAチップの実用化				
タンパク質	抗体チップの実用化				
細胞	プロテインチップの実用化				
組織	セルアレイの実用化				
組織	ティッシュアレイの実用化				
【検査基盤】					
バイオインフォマティクス	<ul style="list-style-type: none"> 臨床情報のデータベース化進展 ・タムの統一 ・画像データのストレージ ・データベース間の相互利用の実現 ゲノム情報の統合化 	<ul style="list-style-type: none"> 臨床情報とゲノム情報の統合プラットフォーム化 ニュートリジェノミクスデータの整備 遺伝子と食品の関係が明らかとなり、リスクに合わせた食生活の選択が可能になる。 ネットワークの拠点構築 多様性をもったゲノム情報の取得 高速で高精度な多変量解析技術の進展 	<ul style="list-style-type: none"> コンピュータ健康支援システムの普及 診断支援に活用 	<ul style="list-style-type: none"> 個別化された健康管理手法の確立 	
標識法、標識物質、可視化	<ul style="list-style-type: none"> ・蛍光発光感度(ng) ・BKGの抑制剤が一部開発されている(MPCホリマー)。 ・病理標本のテレメディスン化が一部で実施され 	<ul style="list-style-type: none"> 蛍光発光の感度UP (→fg) 	<ul style="list-style-type: none"> 標識体及び検出機器の改良により感度が更に向上し、複数の標識体が同時に使用可能(100マーカー)となりコストダウンする。 病理標本の画像解析システムが一般化 		
非標識解析技術	<ul style="list-style-type: none"> ・安定同位体による解析が研究レベルで使用されている。 	<ul style="list-style-type: none"> MS・MSの解析能があがり感度向上する。 	<ul style="list-style-type: none"> ベンチトップMS・MSの開発により普及 定性的検査から定量的検査へ 		
検体採取、検体処理	<ul style="list-style-type: none"> 侵襲度の低い検体採取技術の開発 汗、呼吸、尿、唾液などの侵襲度の低い検体の利用技術 抽出方法が施設・項目により異なる。フィルター上でDNA保存(標準化迄至っていない) 	<ul style="list-style-type: none"> DNA・RNA抽出の標準化 保存・輸送技術の一般化 	<ul style="list-style-type: none"> 保管する上での倫理規定を整備 		
共通基盤	<ul style="list-style-type: none"> バイオリソース (cDNA、微生物、動植物、モデル生物等) データベース整備(ゲノム、cDNA、SNP、ハプロタイプ、発現頻度、細胞内局在等の情報の統合化) 				

※「技術進捗」中の各枠の色は、「具体的効果」の「画期的な医薬品・診断技術の開発」(青)、「医薬品開発の効率化」(黄色)、「QOLの向上」(ピンク)にそれぞれ対応。
 ※「技術進捗」中の四角囲いは技術を、丸囲いは技術開発による成果を示す。
 ※下線で表記しているものは、ナノバイオ分野と関係の深い研究開発・技術要素を意味する。



革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略の概要

<参考資料2-1>

平成19年4月

平成20年5月(改定)

平成21年2月(改定)

内閣府・文部科学省

◎厚生労働省・経済産業省

世界最高水準の医薬品・
医療機器を国民に提供

医薬品・医療機器産業を日
本の成長牽引役に

日本先行開発・日本参加の世界同時開発を目指した施策群

①研究資金の集中投入

- ・医薬品・医療機器関連予算の重点化・拡充
- ・産官学による重点開発領域等の調整組織の設置
- ・研究開発税制の充実・強化
- ・先端医療開発特区における研究資金の統合的・効率的な運用の方策の検討
- ・先端医療開発特区に関連する研究資金の重点化・集中配分等

②ベンチャー企業育成等

- ・研究資金の拡充
- ・施設や機器の共用化等
- ・企業化支援体制の整備、OB人材の活用、相談窓口の充実等
- ・エンジェル税制の活用等に関する支援施策の拡充
- ・バイオベンチャーの国際展開支援の実施
- ・国民経済上重要な新技術の企業化開発の推進
- ・審査手数料の支援検討
- ・医療機器の部材提供を活性化する方策の検討

③臨床研究・治験環境の整備

- ・国際共同治験の推進
- ・国立高度専門医療センターを中心に産官学が密接に連携して臨床研究を進める「医療クラスター」の整備
- ・橋渡し研究拠点、再生医療拠点、臨床研究体制の整備
- ・医療クラスターを中心とした治験の拠点化・ネットワーク化・IT化
- ・医師や臨床試験を支援する人材の育成・確保
- ・医師等の臨床業績評価を向上させるための取組
- ・臨床研究の規制の適正化の推進
- ・中央IRB機能等を有し、高度な国際共同研究が実施可能なグローバルな臨床研究拠点の整備
- ・先端医療開発特区における研究開発側と規制担当との開発段階からの並行協議の場の設置

④アジアとの連携

- ・重要な疾病について共同研究推進
- ・東アジアで収集されたデータの活用方法の共同研究

⑤審査の迅速化・質の向上

- ・新薬の上市までの期間を2.5年間短縮(ドラッグ・ラグの解消)
- ・審査人員を倍増・質の向上(3年間で236人増員)
- ・承認審査の在り方や基準の明確化、GCPの運用改善
- ・全ての治験相談にタイムリーに対応できる体制の整備
- ・日米欧審査当局との間での共同治験相談の導入の協議
- ・新医療機器の承認までの期間を19ヶ月短縮(デバイス・ラグの解消)
- ・医療機器審査人員の増員・質の向上(5年間で69人増員)
- ・新医療機器・改良医療機器・後発医療機器の3トラック審査体制を導入し承認審査の合理化を促進
- ・医療機器の相談業務の質・量の向上
- ・医療機器GCPの運用改善

⑥イノベーションの適切な評価

薬価制度等における革新的な製品のより適切な評価等

⑦官民対話

関係省・研究機関・産業界の連携強化

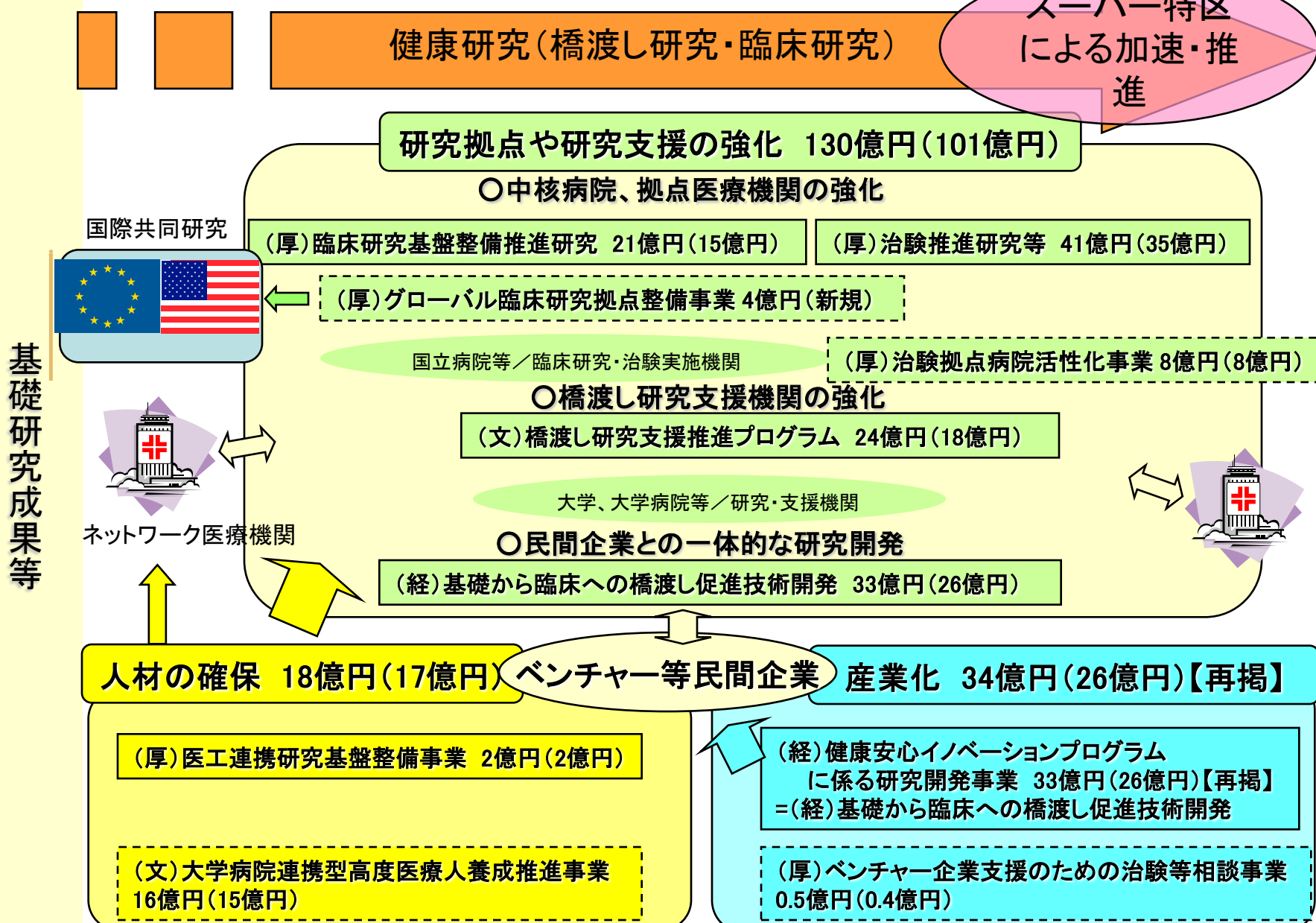
定期的な官民対話の実施

平成21年度健康研究関係施策 148億円 (118億円)

<参考資料2-2>

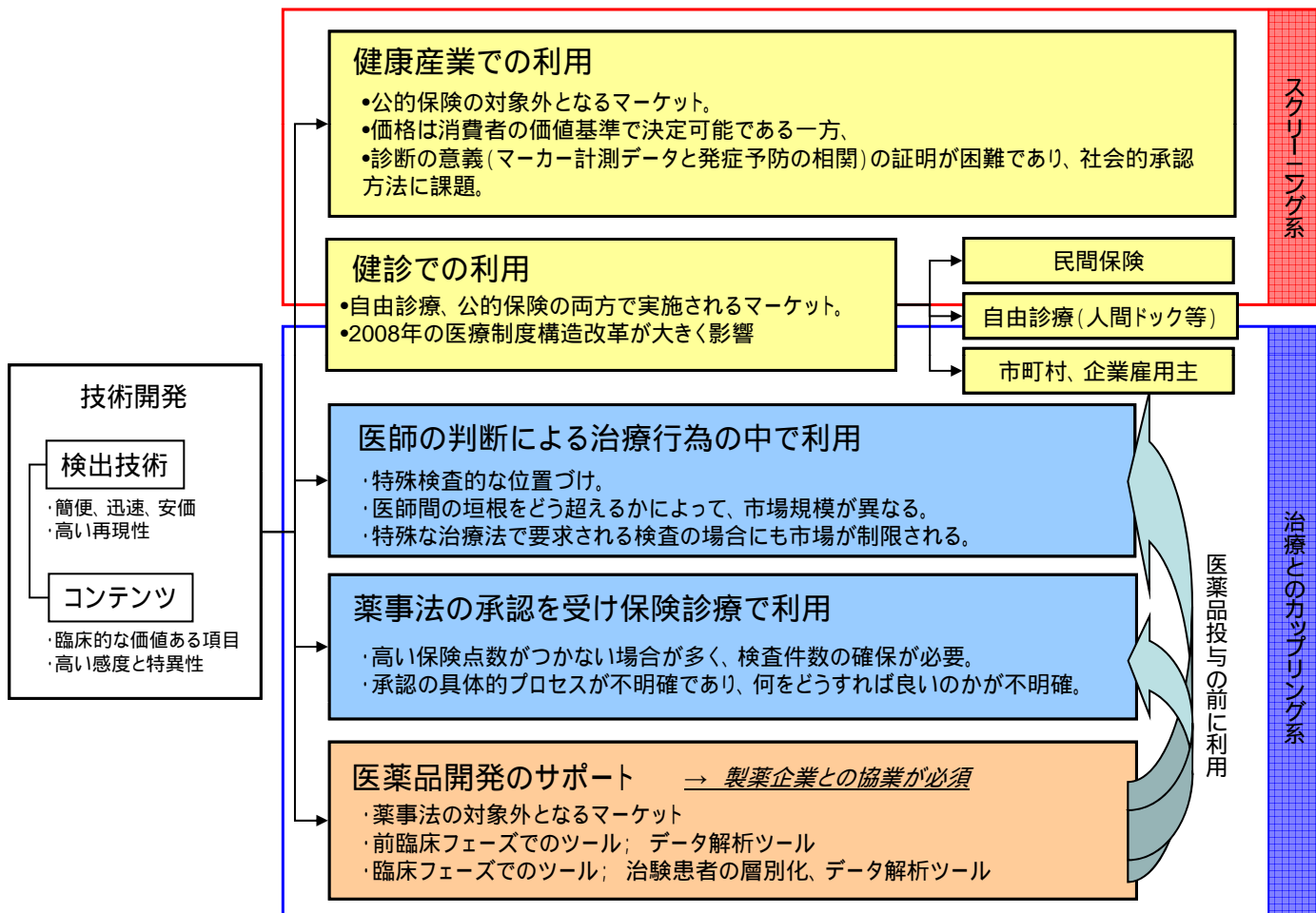
国民への画期的治療薬・医療機器・医療技術の迅速な提供

平成21年度各省予算のうち、健康研究推進研究にかかるものの額

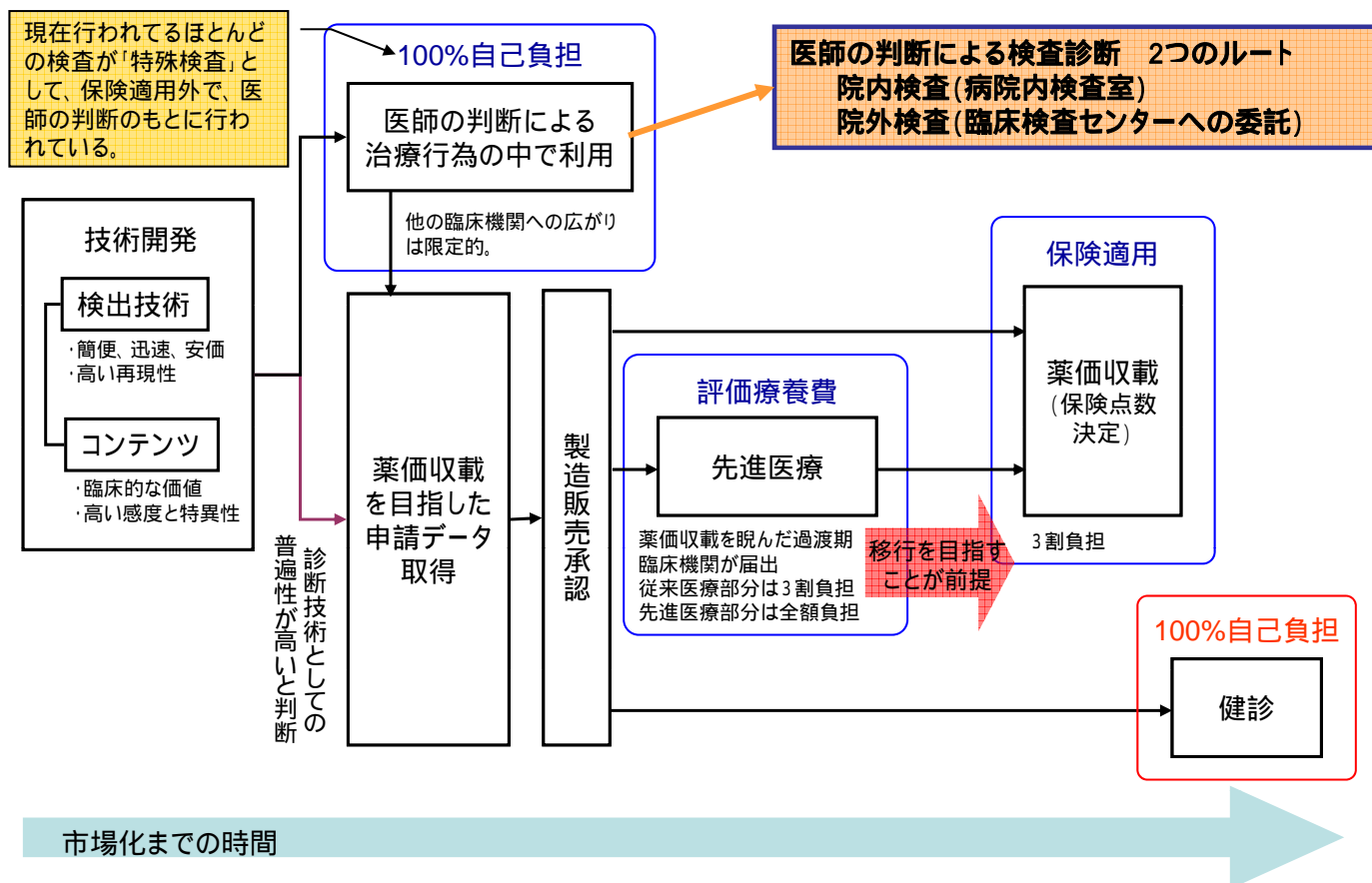


※平成21年度健康研究概算要求方針に基づく施策のうち、□:科学技術振興費 □:科学技術振興費以外。()内は、昨年度予算額。

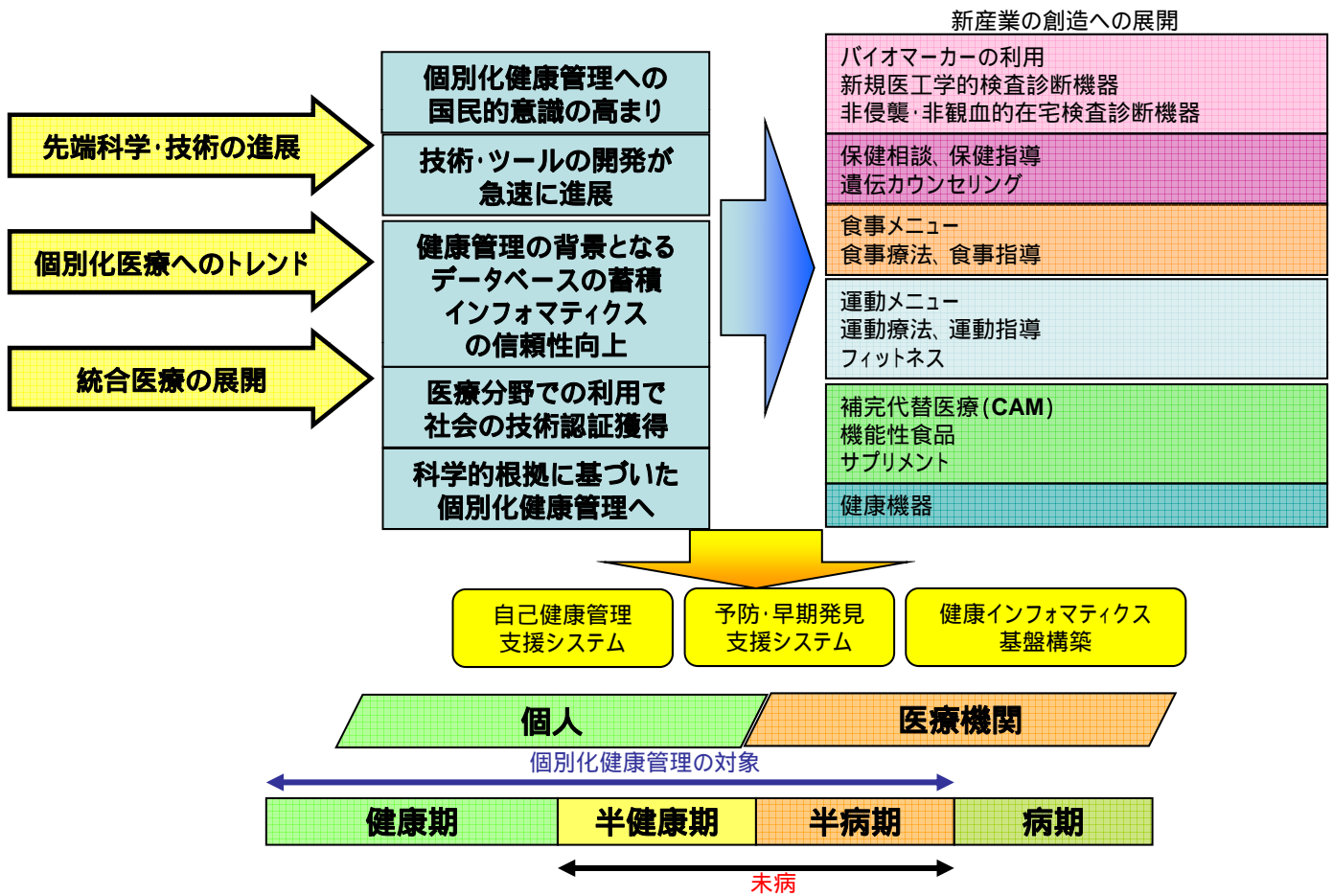
検査診断技術のビジネスエリア



医師による臨床現場での利用



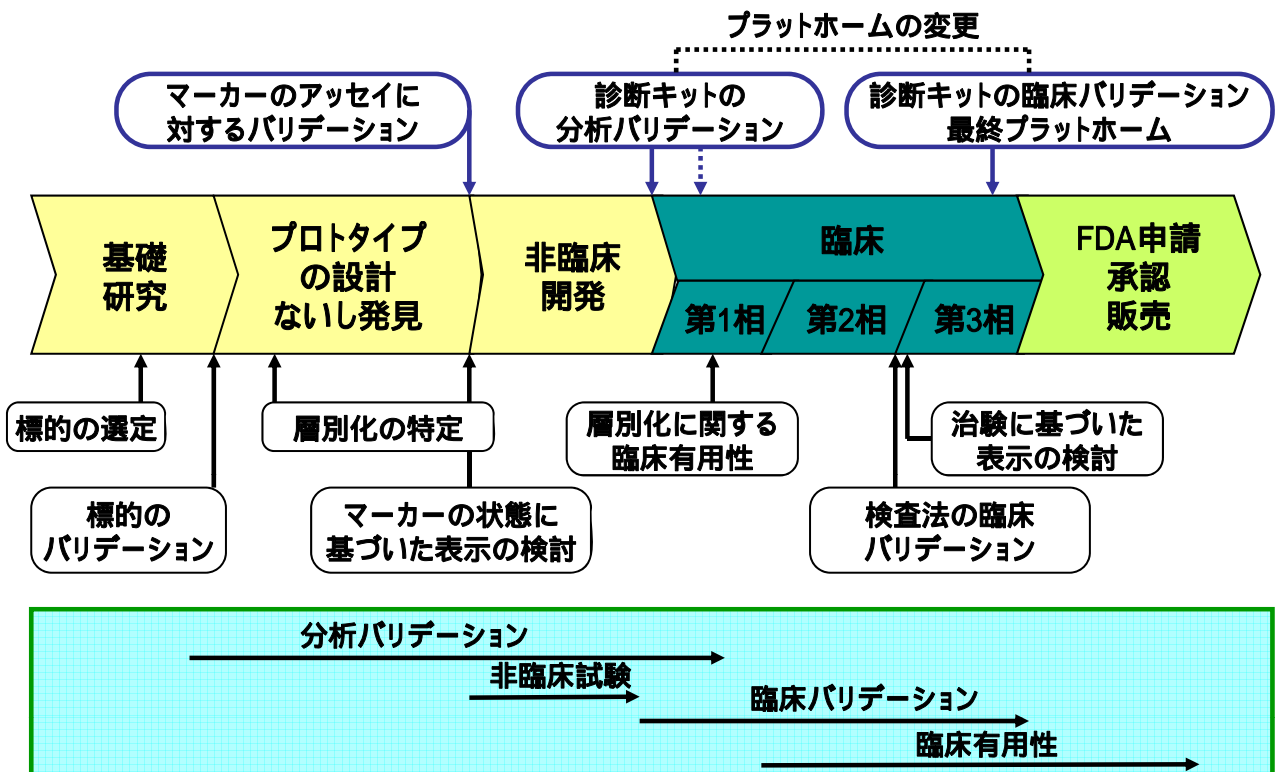
健康産業での利用



医薬品開発のサポート

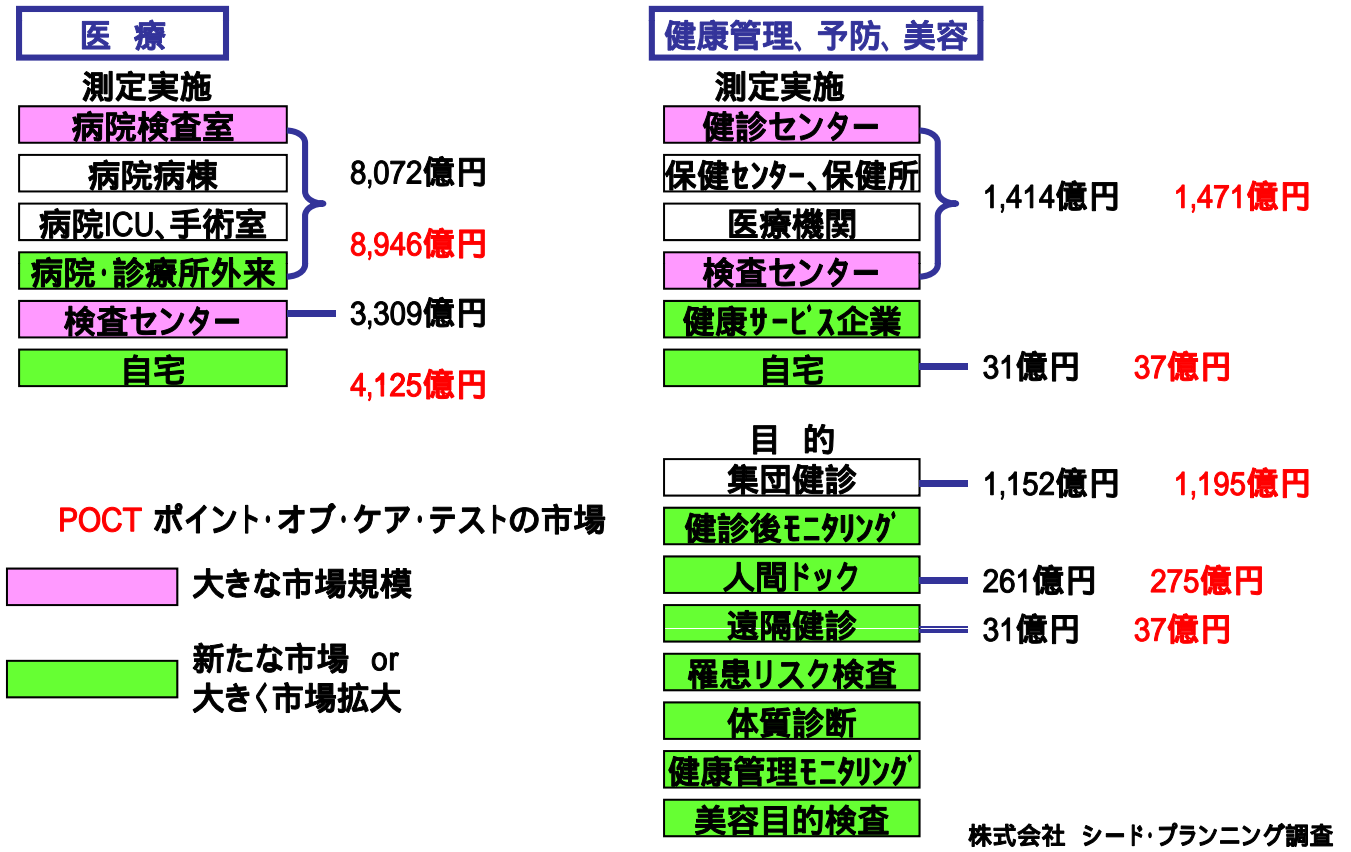
製薬企業との協業が基本

米国FDAが2005年4月のConcept Paperで提案している「医薬品と診断法の一体化開発」の考え方



検査診断市場の動向予測

(現在 10年後)



診断技術の利用場面

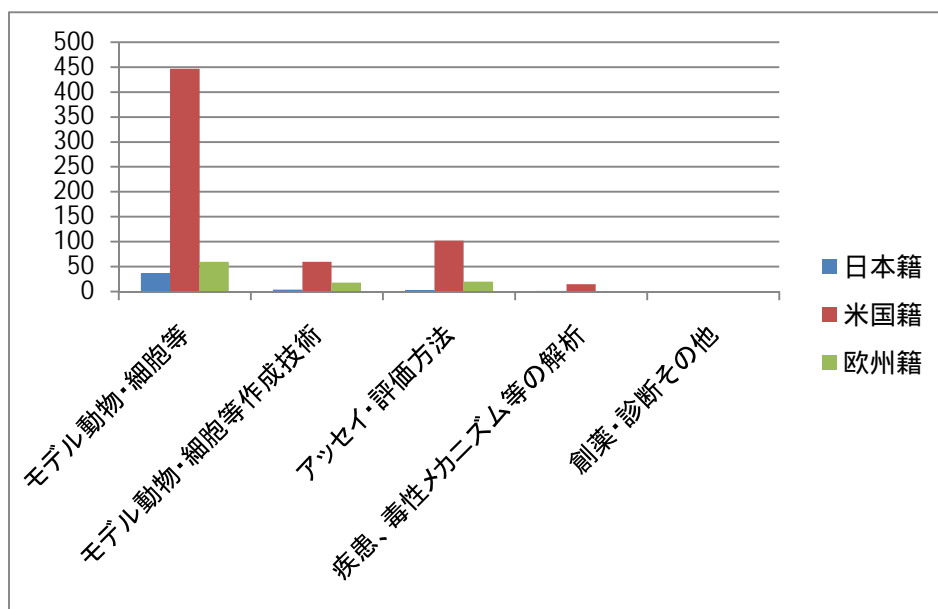
		診断の種類	試料及び測定対象	効果	診断技術	
家庭		罹患リスク診断	口内粘膜、血液など	多型	ゲノム塩基配列情報の多型による個人の体質を把握。ゲノムの多型情報及び疾患情報の相関を解明することが必要。	ゲノムシーケンス、インベーターアッセイ、DNAチップなど
		健康管理診断	汗、尿、唾液、呼吸、血液など	タンパク質、二次代謝産物など	罹患リスクに基づき個人毎のリスクに応じた健康管理をサポート。	イムノアッセイ、タンパク質チップなど
医療機関での検診		健康診断 (早期発見)	血液、尿、呼吸など	mRNA タンパク質、糖鎖、プロファイリングデータ	日々の健康管理や、健康診断などの定期検診に、年齢に応じた診断項目が追加され、疾患の早期発見に向けたファーストスクリーニングをサポート。	DNAチップ、イムノアッセイ、RT-PCR、質量分析装置など
		確定診断 (治療方針決定のサポート)	血液、疾患組織	mRNA、タンパク質、糖鎖、ゲノム構造など	疾患関連遺伝子の発現プロファイル解析や、疾患特異的なタンパク質などの生体分子の検出、画像情報を用いて疾患の種別や性質を特定。臨床情報との連携で最適な治療方針の決定サポート。	PET、CT、MRIなどのモダリティ 組織染色、RT-PCR、質量分析技術、DNAチップ、タンパク質チップなど
医療機関での臨床用途	薬物投与前診断	投与量	口内粘膜、血液など	多型	肝臓の薬物代謝酵素の多型等に応じた用量決定による副作用回避。	ゲノムシーケンス、イムノアッセイ、DNAチップなど
		奏功性	疾患組織	タンパク質など	薬剤の送達や取り込み能力などのトランスポーターの多型による用量決定で副作用回避。	
	予後診断	血液	タンパク質、二次代謝産物など	ターゲット分子、プロファイルデータ	薬が効くか効かないかを個人毎の病状や体質に応じて選択し、投与。	イムノアッセイ、組織染色、タンパク質チップなど
				治療効果や快復状態を診断し、適切な予後管理をサポート。	DNAチップ、イムノアッセイ、RT-PCR、質量分析装置など	
医薬品開発から得られた知見を活用し、診断目的にマッチしたバイオマーカーを選択						
	医薬品の開発過程	血液、疾患組織	mRNA、タンパク質、プロファイリングデータ	開発中の新薬の薬理メカニズムに基づき、薬が効く患者を選択し、臨床試験を行う。	DNAチップ、質量分析装置、タンパク質チップなど	

創薬・診断分野の国際競争ポジション

～平成 19 年度特許出願動向調査報 幹細胞関連技術～

近年 iPS 細胞で話題になっている幹細胞関連技術について、米国への産業応用特許出願を国籍別にみると、創薬・診断分野では米国籍、欧州国籍の出願が圧倒的に多いことがわかる。我が国では今後、iPS 細胞を活用した創薬ビジネス・再生医療ビジネスの創出が期待されているが、産業化へのハードルは高く出遅れた形となっている。

図 幹細胞関連技術の創薬・診断分野における国籍別出願数（米国への出願）



1980 年～2005 年（優先権主張年）のデータをもとに作成

出典：平成 19 年度特許出願動向調査報告書 幹細胞関連技術

添付資料③

プロジェクト基本計画

(健康安心イノベーションプログラム)
「ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発」
モデル細胞を用いた遺伝子機能等解析技術開発／研究用モデル細胞の創製技術開発」
基本計画

バイオテクノロジー・医療技術開発部

1. 研究開発の目的・目標・内容

(1) 研究開発の目的

本研究開発は、創薬に資する基盤技術の開発、再生医療の確立、医療機器・福祉機器の開発等の手段を適切に組み合わせることによって、健康維持増進、疾患の早期診断、及び適切な治療法の提供を実現し、個の医療を通じた健康寿命の延伸、生活の質の向上を図り、今後、成果に類を見ない少子高齢化が進展する我が国において、国民が健康で安心して暮らせる社会の実現をめざすことを目的とする「健康安心イノベーションプログラム」の中の「ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発」の一環として実施する。

製薬産業界では、ライフサイエンス研究における近年の技術的な発展によって蓄積されたゲノムの塩基配列情報や遺伝子発現情報、タンパク質の立体構造情報、タンパク質と低分子化合物の相互作用情報など、様々な情報を活用するゲノム創薬によって創薬プロセスを効率化し、安価な医薬品を迅速に上市することが可能となると期待されていた。

しかし、実際には投入する研究開発費が年々増加していつているにも関わらず、上市される医薬品の数はむしろ減少しており、ゲノム創薬におけるギャップが生じている。これは、近年のポストゲノム研究の進展により見出された創薬ターゲット候補から真の druggable gene を絞り込むことが困難であることや臨床試験以前での新薬の安全性評価及び薬理評価の制度が十分でないことが一因と考えられる。創薬プロセスの後期である臨床試験において薬剤候補がドロップアウトしてしまうと、それまでに投入した開発費が回収困難となってしまうことから、創薬プロセスの早い段階から効率的に創薬ターゲットを絞り込むための新規な技術の開発が重要な課題である。

本研究開発は、均質な遺伝的背景を有し、無限に増殖できるとともに、あらゆる細胞組織に分化できる多能性を有するヒト ES 細胞（ヒト胚性幹細胞）を対象に、遺伝子の相同組換え、RNA 干渉による遺伝子サイレンシング技術等を用いてヒト ES 細胞を加工し、様々な分化誘導因子を用いて分化誘導を制御する基盤技術を確立するとともに、当該技術を用いて遺伝子機能や細胞内ネットワークの解明、薬剤候補の安全性の向上といった創薬の基盤研究に資する研究用モデル細胞の創製を行うことを目的とする。

これにより、遺伝子機能・ネットワークや疾患メカニズムの解明を効率的に行うとともに、ヒト生体内において薬剤候補が示す反応を、従来に比べ、より高い精度で予測することが期待されるとともに、それによって新薬の安全性と医薬品開発の効率を向上させ、医薬品の迅速かつ安価な提供、高齢化社会における国民医療費の高騰化を抑制すると同時に、国民が健康で安心して暮らせる社会の実現に寄与することが期待される。また、本研究で得られる成果は再生医療の分野にも生かされるものと期待される。

(2) 研究開発の目標

①最終目標（平成21年度末）

ヒト ES 細胞の加工技術、分化誘導制御技術を確立するとともに、当該技術を用いて遺伝子機能の解明や新薬の安全性評価、創薬研究の効率化のための技術基盤として有用な

研究用モデル細胞を創製する。

②中間目標（平成19年度末）

ヒトES細胞の加工技術及び分化誘導制御技術の開発に目処をつける。

（3）研究開発内容

上記目標を達成するために、以下の研究開発項目について、別紙の研究開発計画に基づき研究開発を実施する。

- ・ヒトES細胞の加工技術と分化誘導制御技術開発及び研究用モデル細胞の構築

2. 研究開発の実施方式

（1）研究開発の実施体制

①本研究開発は、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構（以下、「NEDO技術開発機構」という。）が、単独ないし複数の原則、本邦の企業、研究組合、公益法人等の研究機関（原則、国内に研究開発拠点を有していること。ただし、国外企業の特別な研究開発能力、研究施設等の活用あるいは国際標準獲得の観点からの国外企業との連携が必要な場合はこの限りではない。）から公募によって研究開発実施者を選定後、共同研究契約等を締結する研究体を構築し、委託して実施する。

②共同研究に参加する各研究開発グループの有する研究ポテンシャルの最大限の活用により効率的な研究開発の推進を図る観点から、研究体にはNEDO技術開発機構が指名した国立大学法人京都大学再生医科学研究所 中辻憲夫教授を研究開発責任者（プロジェクトリーダー）とし、その下に研究者を結集して効果的な研究開発を実施する。

（2）研究開発の運営管理

研究開発全体の管理・執行に責任を有するNEDO技術開発機構は、経済産業省及びプロジェクトリーダーと密接な関係を維持しつつ、プログラムの目的及び目標、並びに本研究開発の目的及び目標に照らして適切な運営管理を実施する。具体的には、必要に応じて、NEDO技術開発機構に設置する委員会及び技術検討会等、外部有識者の意見を運営管理に反映させる他、四半期に一回程度プロジェクトリーダー等を通じて研究開発の進捗について報告を受けること等を行う。

3. 研究開発の実施期間

本研究開発の実施期間は、平成17年度から平成21年度までの5年間とする。

4. 評価に関する事項

NEDO技術開発機構は、技術的及び政策的観点から、研究開発の意義、目標達成度、成果の技術的意義ならびに将来の産業への波及効果等について、外部有識者による研究開発の中間評価を平成19年度、事後評価を平成22年度に実施する。なお、評価の時期については、当該研究開発に係る技術動向、政策動向や当該研究開発の進捗状況等に応じて、前倒しする等、適宜見直すものとする。

5. その他重要事項

（1）研究開発成果の取り扱い

①共通基盤技術の形成に資する成果の普及

得られた研究開発成果のうち、下記共通基盤技術に係る研究開発成果については、NEDO技術開発機構、実施者とも普及に努めるものとする。

a)ヒトES細胞加工技術

- b)分化誘導・制御技術
- c)安全性・有効性評価技術
- d)微細加工技術

②知的基盤整備事業又は標準化等との連携

得られた研究開発の成果については、知的基盤整備または標準化等との連携を図るため、データベースへのデータ提供、標準情報（TR）制度への提案等を積極的に行う。

③知的財産権の帰属

委託研究開発の成果に関わる知的財産権については「独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構新エネルギー・産業技術業務方法書」第25条の規定等に基づき、原則として、すべて受託先に帰属させることとする。

④成果の産業化

- a)受託者は、本研究開発から得られる研究開発成果の産業面での着実な活用を図るため、本研究開発の終了後に実施すべき取り組みのあり方や研究開発成果の産業面での活用のビジネスモデルを立案するとともに、立案した取り組みのあり方とビジネスモデルについて、研究開発の進捗等を考慮して、本研究開発期間中に必要な見直しを行う。
- b)受託者は、上記 a)で立案した取り組みとビジネスモデルを本研究開発終了後、実行に移し、成果の産業面での活用に努めるものとする。

（2）基本計画の変更

NEDO 技術開発機構は、研究開発内容の妥当性を確保するため、社会・経済状況、内外の研究開発動向、政策動向、プログラム基本計画の変更、第三者の視点からの評価結果、研究開発費の確保状況、当該研究開発の進捗状況等を総合的に勘案し、達成目標、実施期間、研究開発体制等、基本計画の見直しを弾力的に行うものとする。

（3）根拠法

本研究開発は、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構法第15条第1項第2号に基づき実施する。

（4）関連指針の厳守

当該プロジェクトの実施にあたっては、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」（平成13年度文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）及びヒトES細胞に関する研究については「ヒトES細胞の樹立及び使用に関する指針」（平成13年文部科学省告示第155号）を厳守しなければならない。また、本研究開発成果の事業化においては、「経済産業分野のうち個人情報を用いた事業分野における個人情報保護ガイドライン」（平成16・12・24 製局第1号）を厳守しなければならない。

6. 基本計画の改訂履歴

- （1）平成17年3月制定。
- （2）平成18年1月一部改訂。
- （3）平成20年1月一部改訂。プロジェクトリーダー名の記載。
- （4）平成20年7月、イノベーションプログラム基本計画の制定により、「（1）研究開発の目的」の記載を改訂。

（別紙）研究開発計画

研究開発項目「ヒト ES 細胞の加工技術と分化誘導制御技術開発及び研究用モデル細胞の構築」

1. 研究開発の必要性

遺伝子機能の解明や新薬の安全性や薬効を評価するには、従来、マウスやウサギなどの動物や長期間にわたって培養が継続されている株化されたヒト細胞を用いて評価を行っている。しかし、これらの細胞と実際のヒト生体内の細胞は異なった性質を有しているため、実際の生体内での反応を高い精度で予測することが困難であることから、臨床試験において安全性と薬効評価でドロップアウトする確率が高くなっており、実際の生体内の細胞に近い状態の細胞を用いた評価系の確立が必要である。

このため、無限に増殖できるとともに、あらゆる細胞組織に分化できる多能性を有するヒト ES 細胞由来の、均質な遺伝的背景を有したモデル細胞を利用することによって、前臨床試験の段階で臨床試験に進めるかどうかを、新薬の安全性と薬効の観点から、より確実に判断することを可能とする有用な研究用モデル細胞の構築が必要である。

2. 具体的研究開発内容

遺伝子機能の解明や新薬の安全性評価及び創薬研究の効率化に有用なヒト ES 細胞由来の研究用モデル細胞の構築を行うため、以下の技術開発を行う。

（1）ヒト ES 細胞の加工技術開発

外来遺伝子の導入や内在性遺伝子の改変、siRNA による遺伝子機能抑制などの手法を利用し、研究用モデル細胞として有用な性質をあらかじめヒト ES 細胞に持たせるための加工技術の開発を行う。

（2）ヒト ES 細胞の分化誘導制御技術開発

特定の組織系統への分化誘導に重要な役割を果たす外因性因子や増殖因子、加工された特性等を利用して、ヒト ES 細胞を特定の経路に沿った分化誘導を制御する技術の開発を行う。

これに加え、生体内における細胞外環境を人工的に再構築し、細胞の生存する空間を制御することによって、目的とする特定の細胞への分化誘導を制御する技術等の開発を併せて行う。

（3）研究用モデル細胞の構築技術の開発

開発した技術を利用して、ヒト生体内において薬物候補物質が示す反応を高い確率で予測することを可能とし、遺伝子機能の解明や新薬の安全性と創薬研究の効率化のための基盤研究に重要な研究用モデル細胞を構築する。

また、構築した細胞を利用し生体組織が有する機能をデバイス上に再構築することによって、より生体内の反応に近い条件下で、有効性を示す候補物質の探索や、毒性試験を簡便・迅速にスクリーニング可能な創薬支援ツールの開発を行う。

3. 達成目標

（1）最終目標（平成 21 年度末）

ヒト ES 細胞の加工技術、分化誘導制御技術を確立するとともに、当該技術を用いて遺伝子機能の解明や新薬の安全性評価、創薬研究の効率化のための技術基盤として有用な研究用モデル細胞を創製する。

（2）中間目標（平成 19 年度末）

ヒト ES 細胞の加工技術及び分化誘導制御技術の開発に目処をつける。

添付資料④

プロジェクト実施方針

平成18年度実施方針(案)

バイオテクノロジー・医療技術開発部

1. 件名:(プログラム名)健康安心プログラム

(大項目)ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発

(中項目)モデル細胞を用いた遺伝子機能等解析技術開発

(小項目)研究用モデル細胞の創製技術開発

2. 背景及び目的・目標

製薬産業界では、ライフサイエンス研究における近年の技術的な発展によって蓄積されたゲノムの塩基配列情報や遺伝子発現情報、タンパク質の立体構造情報、タンパク質と低分子化合物の相互作用情報など、様々な情報を活用するゲノム創薬によって創薬プロセスを効率化し、安価な医薬品を迅速に上市することが可能となると期待されていた。

しかし、実際には投入する研究開発費が年々増加していつの間にか、上市される医薬品の数はむしろ減少しており、ゲノム創薬におけるギャップが生じている。これは、近年のポストゲノム研究の進展により見出された創薬ターゲット候補から真の druggable gene を絞り込むことが困難であることや臨床試験以前での新薬の安全性評価及び薬理評価の制度が十分でないことが一因と考えられる。創薬プロセスの後期である臨床試験において薬剤候補がドロップアウトしてしまうと、それまでに投入した開発費が回収困難となってしまうことから、創薬プロセスの早い段階から効率的に創薬ターゲットを絞り込むための新規な技術の開発が重要な課題である。

本研究開発は、均質な遺伝的背景を有し、無限に増殖できるとともに、あらゆる細胞組織に分化できる多能性を有するヒト ES 細胞(ヒト胚性幹細胞)を対象に、遺伝子の相同組換え、RNA 干渉による遺伝子サイレンシング技術等を用いてヒト ES 細胞を加工し、様々な分化誘導因子を用いて分化誘導を制御する基盤技術を確立するとともに、当該技術を用いて遺伝子機能や細胞内ネットワークの解明、薬剤候補の安全性の向上といった創薬の基盤研究に資する研究用モデル細胞の創製を行うことを目的とする。

(1)最終目標(平成 21 年度末)

ヒト ES 細胞の加工技術、分化誘導制御技術を確立するとともに、当該技術を用いて遺伝子機能の解明や新薬の安全性評価、創薬研究の効率化のための技術基盤として有用な研究用モデル細胞を創製する。

(2)中間目標(平成 19 年度末)

ヒト ES 細胞の加工技術及び分化誘導制御技術の開発に目処をつける。

3. 実施内容及び進捗(達成)状況

集中研究の実施場所を京都リサーチパーク内に整備。平成 17 年 10 月にほぼ全ての設備の導入が完了。ヒト ES 細胞と性質が近いと言われるサル ES 細胞を用いた分化誘導条件検討を行うため前準備を行った。(アステラス製薬株式会社、リプロセル株式会社)

(1)ヒト ES 細胞の加工技術開発

a. ヒト ES 細胞への遺伝子導入と導入遺伝子発現制御技術の開発

ヒト ES 細胞に最適な遺伝子導入方法を確立することを目的として、最適な試薬と至適条件の検討のため、エレクトロポレーション法とリポフェクション法を中心に検討を進めた。エレクトロポレーション法については、電圧とパルスの型やパルス幅、パルス回数等を変化させ、様々な条件下での遺伝子導入効率の検討を行った。リポフェクション法については、市販されてい

るさまざまなリポフェクション試薬を対象にトランスフェクション条件(細胞密度、DNA量、リポソーム量、培養時間、培地など)の検討を進めた。(京都大学再生医科学研究所)

さらに霊長類のES細胞に対する高効率な遺伝子導入する新たな技術を開発するため、アデノウイルス、レンチウイルス、アデノ随伴ウイルスなど約10種類のウイルスベクターの導入効率を比較するため、GFPを組み込んだベクター系の構築を行った。(埼玉医科大学)

また、遺伝子導入法の開発の終了後にTet-On/Tet-Offシステム、Cre-LoxPシステム、エストロゲンレセプターシステム等の導入遺伝子の発現を制御の開発を順次行う予定であるが、平成17年度はサルES細胞を用いて、Tet-Off系の開発を進めた。遺伝子発現の制御はGFPをモニターとして検討し、Tet-Offが速やかに制御できるサルES細胞株を複数樹立することに成功した。(論文投稿中)(京都大学再生医科学研究所)

b. ヒトES細胞における相同組み換え技術の開発

平成17年度は、サル及びヒトES細胞から転写が活性化されており選別手法が確立しているHPRTゲノム遺伝子を単離し、相同組み換えベクター構築を進めた。なお、同一ベクターによる遺伝子導入効率の比較検討を可能とするため、作成したターゲティングベクターについては、株式会社リプロセル及び埼玉医科大学に供与を行っている。(京都大学再生医科学研究所)

また、aで用いたのと同じウイルスベクターを用いて染色体上のHPRTへの相同組替え効率を比較するため、ネオマイシン耐性遺伝子を組み込んだベクター系の構築を行い、サルES細胞を用いた導入実験を行うための準備を進めた。(埼玉医科大学)

c. ヒトES細胞におけるRNA干渉法による遺伝子発現制御技術の開発

平成17年度は、マウスES細胞を用いて、分化途上の任意の段階において遺伝子発現抑制を行うことができる新しいES細胞分化システムの構築を行った。すなわち、テトラサイクリン誘導性shRNA(short hair-pin RNA)発現システムを導入したマウスES細胞株を構築し、血管内皮細胞の分化途上において内皮分化に必須であるFlk1遺伝子発現の抑制を試みた。Flk1に対するshRNAを発現させた細胞において内皮細胞分化を阻害することに成功した(蟹江ら、平成17年度日本分子生物学会)。(京都大学再生医科学研究所)

(2) ヒトES細胞の分化誘導制御技術の開発

a. 平成17年度は、マウスES細胞を用いて、単一細胞レベルで心筋分化を誘導できる新しい心筋分化誘導系の構築、心筋前駆細胞の同定と純化および誘導心筋細胞の純化に成功した(Yamashita et al, FASEB J, 2005)。また、ペースメーカー細胞や刺激伝導系細胞、心室筋細胞等種々の心筋細胞が誘導できることも明らかにした。(京都大学再生医科学研究所)

b. ヒトES細胞において肝細胞への分化誘導技術の開発の前段階として、マウスES細胞を用い培養下での特定の時期に種々の成長因子を添加することにより、内胚葉前駆細胞、そして未熟な肝細胞への分化誘導条件の最適化の検討などを行った。特に内胚葉系の細胞分化には、アクチビンAが重要な役割を示すことを見出した。(熊本大学、京都大学再生医科学研究所)

また、次のステップである共培養法によって肝前駆細胞から成熟肝細胞に分化させるための条件検討も行った。肝前駆細胞から成熟肝細胞への分化誘導条件の検討に不可欠なヒトES細胞から肝細胞への分化誘導の検出が容易になるような、肝臓特異的発現遺伝子のプロモーター/レポーター(GFP)のベクター構築を進めた。(京都大学)

再生医科学研究所)

(3) 研究用モデル細胞の構築技術の開発

創薬プロセスにおいて有望と思われる細胞株に関する検討を進めた。(アステラス製薬株式会社、リプロセル株式会社)

実績額推移(百万円):	17年度	18年度	19年度	20年度	21年度
一般会計	238	750			

特許出願件数(件): 0

論文発表件数(報): 2

フォーラム件数(件): 0

4. 事業内容

(1) 平成 18 年度事業内容

国立大学法人京都大学再生医科学研究所教授 中辻憲夫をプロジェクトリーダーとして、遺伝子機能の解明や新薬の安全性評価及び創薬研究の効率化に有用なヒト ES 細胞由来の研究用モデル細胞の構築を行うため、以下の技術開発を行う。実施体制については、別紙を参照のこと。

①ヒト ES 細胞の加工技術開発

外来遺伝子の導入や内在性遺伝子の改変、siRNA による遺伝子機能抑制などの手法を利用し、研究用モデル細胞として有用な性質をあらかじめヒト ES 細胞に持たせるための加工技術の開発を進める。

②ヒト ES 細胞の分化誘導制御技術開発

特定の組織系統への分化誘導に重要な役割を果たす外因性因子や増殖因子、加工された特性等を利用して、ヒト ES 細胞を特定の経路に沿った分化誘導を制御する技術の開発を進める。

また、生体内における細胞外環境を人工的に再構築し、細胞の生存する空間を制御することによって、目的とする特定の細胞への分化誘導を制御する技術等の開発に着手する。

③研究用モデル細胞の構築技術の開発

ヒト生体内において薬物候補物質が示す反応を高い確率で予測することを可能とし、遺伝子機能の解明や新薬の安全性と創薬研究の効率化のための基盤研究に重要な研究用モデル細胞の構築を進めるため、培養条件や細胞選別条件の検討を進める。

また、構築した細胞を利用し生体組織が有する機能をデバイス上に再構築することによって、より生体内の反応に近い条件下で、有効性を示す候補物質の探索や、毒性試験を簡便・迅速にスクリーニング可能な創薬支援ツールの開発に着手する。

(2) 平成 18 年度事業規模

一般会計 750百万円(継続・新規)

※約4億円を追加公募

5. その他重要事項

(1) 運営・管理

当該プロジェクトの実施にあたっては、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(平成13年度文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)及びヒトES細胞に関する研究については「ヒトES細胞の樹立及び使用に関する指針」(平成13年文部科学省告示第155号)を厳守しなければならない。また、本研究開発成果の事業化においては、「経済産業分野のうち個人情報を用いた事業分野における個人情報保護ガイドライン」(平成16・12・24製局第1号)を厳守しなければならない。

(2)複数年度契約の実施

平成17～19年度の複数年度契約を行う。なお、平成18年度から追加して実施する研究テーマについては、平成18～19年度の複数年度契約を行う。

(3)年間スケジュール

平成18年9月、平成19年2月を目処に、研究開発推進委員会を開催する。

平成18年1月上旬・・・部長会

1月上旬・・・運営会議

1月下旬・・・追加公募開始

2月中旬・・・追加公募〆切

3月下旬・・・契約・助成審査委員会、採択決定

なお、応募総数が多い場合等、特段の事情がある場合を除き、公募締切から原則45日以内での採択決定を行う。

(注)事業規模については、変動があり得る。

平成19年度実施方針

バイオテクノロジー・医療技術開発部

1. 件名:(プログラム名)健康安心プログラム

(大項目)ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発

(中項目)モデル細胞を用いた遺伝子機能等解析技術開発

(小項目)研究用モデル細胞の創製技術開発

2. 根拠法

独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構法第15条第1項第2号

3. 背景及び目的・目標

製薬産業界では、ライフサイエンス研究における近年の技術的な発展によって蓄積されたゲノムの塩基配列情報や遺伝子発現情報、タンパク質の立体構造情報、タンパク質と低分子化合物の相互作用情報など、様々な情報を活用するゲノム創薬によって創薬プロセスを効率化し、安価な医薬品を迅速に上市することが可能となると期待されていた。

しかし、実際には投入する研究開発費が年々増加していつにわたるにも関わらず、上市される医薬品の数はむしろ減少しており、ゲノム創薬におけるギャップが生じている。これは、近年のポストゲノム研究の進展により見出された創薬ターゲット候補から真の druggable gene を絞り込むことが困難であることや臨床試験以前での新薬の安全性評価及び薬理評価の制度が十分でないことが一因と考えられる。創薬プロセスの後期である臨床試験において薬剤候補がドロップアウトしてしまうと、それまでに投入した開発費が回収困難となってしまうことから、創薬プロセスの早い段階から効率的に創薬ターゲットを絞り込むための新規な技術の開発が重要な課題である。

本研究開発は、均質な遺伝的背景を有し、無限に増殖できるとともに、あらゆる細胞組織に分化できる多能性を有するヒト ES 細胞(ヒト胚性幹細胞)を対象に、遺伝子の相同組換え、RNA 干渉による遺伝子サイレンシング技術等を用いてヒト ES 細胞を加工し、様々な分化誘導因子を用いて分化誘導を制御する基盤技術を確認するとともに、当該技術を用いて遺伝子機能や細胞内ネットワークの解明、薬剤候補の安全性の向上といった創薬の基盤研究に資する研究用モデル細胞の創製を行うことを目的とする。

(1)最終目標(平成 21 年度末)

ヒト ES 細胞の加工技術、分化誘導制御技術を確認するとともに、当該技術を用いて遺伝子機能の解明や新薬の安全性評価、創薬研究の効率化のための技術基盤として有用な研究用モデル細胞を創製する。

(2)中間目標(平成 19 年度末)

ヒト ES 細胞の加工技術及び分化誘導制御技術の開発に目処をつける。

4. 実施内容及び進捗(達成)状況

国立大学法人京都大学再生医科学研究所教授 中辻憲夫をプロジェクトリーダーとして、以下の技術開発を行った。

京都市リサーチパーク内に設置した集中研究所においてヒト ES 細胞を扱うための認可を取得し、ヒト ES 細胞を用いた本格的な実験を開始した。また、分化誘導技術及びモデル細胞の創薬で

の利用を強化すべく、追加公募により採択した課題との連携を進め、プロジェクト実施体制の強化を図った。

4. 1 平成18年度事業内容

(1) ヒト ES 細胞の加工技術開発

a. ヒト ES 細胞への遺伝子導入と導入遺伝子発現制御技術の開発

ヒト ES 細胞に最適な遺伝子導入方法を確認することを目的として、最適な試薬と至適条件の検討を進め、従来法に比べて数倍程度遺伝子導入効率が高まるトランスフェクション条件を見いだした。また、この条件は KhES1、KhES2、KhES3 いずれの細胞株においても最も遺伝子導入効率が高い条件であることを確認した。(京都大学再生医科学研究所)

また、Tet-On/Off システムについて、サル ES 細胞での経験を用いてヒト ES 細胞株での導入検討を進め、幾つかの細胞株を樹立した。しかし、サル ES 細胞に比べ、安定細胞株の樹立が困難であったことから、ベクターのデザイン等の再検討が必要であることを見いだした。(京都大学再生医科学研究所)

b. ヒト ES 細胞における相同組み換え技術の開発

HPRT1 遺伝子部位へのネオマイシン耐性遺伝子の導入について、サル ES 細胞において構築した相同組換え条件をヒト ES 細胞へ適用し、相同組換えに成功した。(幹細胞創薬研究所)

構築した種々のアデノウィルスベクターについて、サル ES 細胞を用いた遺伝子導入実験によって、一過性導入、安定導入、相同組換えの高効率化に成功した。また、サル ES 細胞で構築した系がヒト ES 細胞で再現出来るかどうかを確認するために必要な文部科学大臣の確認を得、ヒト ES 細胞の入手を完了した。(埼玉医科大学)

c. ヒト ES 細胞における RNA 干渉法による遺伝子発現制御技術の開発

マウス ES 細胞を用いて、分化途上の任意の段階において遺伝子発現抑制を行うことができる新しい ES 細胞分化システムの構築を行った新たに Cre-LoxP 遺伝子組換えシステムによる shRNA の制御性発現とエストロゲン受容体-Cre 遺伝子組換え酵素の融合タンパクによるエストロゲン制御性 Cre 発現システムを組み合わせ、エストロゲン誘導性に shRNA を発現させるシステムの構築を進めた。(京都大学再生医科学研究所)

(2) ヒト ES 細胞の分化誘導制御技術の開発

a. ヒト ES 細胞から神経系細胞への分化誘導技術の開発

Noggin を用いた神経幹・前駆細胞への分化誘導を行い、サル ES 細胞を用いた誘導実験により最適な誘導条件の検討を進めるとともに、ヒト ES 細胞への誘導条件の至適化を進めた。また、サル ES 細胞の胚様体から運動神経細胞への分化誘導の結果をもとに、ヒト ES 細胞の分化誘導条件の検討を行った。電気刺激(低電圧)によって細胞の生存率が向上することを確認した。(幹細胞創薬研究所)

b. ヒト ES 細胞から心筋細胞への分化誘導技術の開発

開発した心筋分化誘導系により作出した誘導心筋細胞の自動能に関与するイオンチャンネルを解析し、重要なチャンネルを明らかとした。(京都大学再生医科学研究所、幹細胞創薬研究所)

c. ヒト ES 細胞から肝細胞への分化誘導制御技術の開発

肝臓特異的発現遺伝子のプロモーター/レポーターのベクターをヒト ES 細胞に導入し、KhES1、KhES2、KhES3 いずれからも安定細胞株の樹立に成功した。これら樹立細胞株を用いて、内胚葉系の細胞への分化誘導に伴いレポーター遺伝子の発現が認められるいくつかの細胞株を見いだすことに成功した。(京都大学再生医科学研究所)

マウス ES 細胞から肝細胞分化を誘導する系をヒト ES 細胞への至適化を進めるとともに、マウス胎仔肝臓由来ストローマ細胞の不死化細胞株の樹立を行った。(熊本大学、幹細胞創薬研究所)

d. 分子構成を最適化した人工基底膜による ES 細胞の分化誘導制御技術の開発

マウス発生初期(E5.5~7.5)及び中期(E12.5、E14.5)のマウス胎児の前進標本を対象に 11 種類の全ラミニンサブユニット鎖を含む主要基底膜成分 20 個の局在解析を行った。また、ES 細胞の分化誘導への基底膜環境の影響を調べるため、 α 鎖の組成の異なる 5 種類のラミニンアイソフォームの発現系を構築し、精製法を確立した。(大阪大学)

人工基底膜を構成する成分として重要な IV 型コラーゲンを生物試料から非酵素的に精製する方法の開発を進めた。ウシ及びウシ以外の材料からの IV 型コラーゲン調製法検討を行い、IV 型コラーゲンの収量はウシがもっとも高いことを明らかとした。また調製した IV 型コラーゲンを二次元電気泳動で解析した結果、市販品とは異なる泳動パターンを示し、インタクトな性状を維持していることが示唆された。また、レンズカプセル IV 型コラーゲンに含まれる α 鎖組成を明らかとした。(日本皮革研究所)

e. 疑似基底膜を利用した ES 細胞の分化誘導制御技術の開発

ヒト ES 細胞の維持・分化誘導に特化した基底膜構造体を創製し京都大学に供与した。また、組織特異的な疑似基底膜を構成するため、基底膜構造体の形成に関わるヒトシンデカン接着受容体の遺伝子をクローニングし、安定発現株を作成した。(国立環境研究所)

f. 人工基底膜、疑似マトリックスの評価

国立環境研究所から提供された疑似マトリックスを用いてサル ES 細胞の培養を行い、有効性の評価を進めた結果、サル ES 細胞については未分化維持が不十分であり、培養条件の検討が必要なが見いだされた。また、大阪大学との共同研究により、ヒト ES 細胞がどのような細胞外基質により未分化性が維持されているのかについて検討を進めた。(京都大学再生医科学研究所、大阪大学、国立環境研究所)

(3) 研究用モデル細胞の構築技術の開発

a. 神経変性疾患モデル細胞の創製

モデル疾患として筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病、ハンチントン病を選定し、原因遺伝子を恒常的に発現するベクターの構築及び発現調整を可能とする Cre-loxP 系の発現ベクターの構築を進めた。(幹細胞創薬研究所)

b. 血液脳関門(BBB)モデルの創製

NSS 法を改良しヒト ES 細胞への適用を進め、BBB モデル構築に必要なアストロサイト、神経細胞の調製技術を確立した。また、初代培養細胞株等を用いて BBB 構築に向けた共培養モデルの試験的構築を行い、BBB 特性評価技術の検討を進めた。(京都大学再生医科学研究所、幹細胞創薬研究所)

c. ES 細胞由来肝細胞を用いた、創薬支援のための薬物動態・毒性評価系の確立

ヒト肝細胞を用いて定量的な評価を可能とするための方法論構築を目的としてコラーゲンサンドイッチ培養法の確立・最適化を行い、肝細胞間に胆管腔が効率良く形成され、胆汁排泄能力についても評価可能なことを確認した。本評価系を用いることによってヒトにおける肝取り込み・胆汁排泄・代謝すべての過程を in vitro で同時に評価できる可能性を見いだした。また、トランスポーターの機能を見る輸送実験に使用可能な肝細胞のスクリーニング作業を進め、高活性を示すロットの確保を行った。(東京大学)

d. オンチップ・ヒト組織・臓器モデルを用いた毒性・創薬支援技術の研究開発

ヒト ES 細胞由来の細胞を用いたデバイス構築のための基礎データ取得を目的に、細胞

集団の構成的配置技術と1細胞多電極アレイ刺激計測技術を組み合わせ、薬剤添加による細胞の応答計測を可能とするデバイス構築に関する検討を進め、参照電極の構成の改善及びノイズ低減技術の開発によって、従来の多電極システムでは細胞単位でしか取得できなかった信号を神経細胞の神経突起単位で計測することが可能となった。また、開発したバイスを用いて心筋モデル、神経モデルを用いた評価を進めた。(東京医科歯科大学)

4. 2 実績推移

	17年度	18年度	19年度	20年度	21年度
実績額推移(百万円): 一般会計(委託事業)	238	750	750		
特許出願件数(件):	0	0			
論文発表件数(報):	2	4			
フォーラム件数(件):	0	0			

5. 事業内容

5. 1 平成 19 年度事業内容

国立大学法人京都大学再生医科学研究所教授 中辻憲夫をプロジェクトリーダーとして、遺伝子機能の解明や新薬の安全性評価及び創薬研究の効率化に有用なヒト ES 細胞由来の研究用モデル細胞の構築を行うため、以下の技術開発を行う。実施体制については、別紙を参照のこと。

①ヒト ES 細胞の加工技術開発

外来遺伝子の導入や内在性遺伝子の改変、siRNA による遺伝子機能抑制などの手法を利用し、研究用モデル細胞として有用な性質をあらかじめヒト ES 細胞に持たせるための加工技術の開発を進める。

平成 18 年度に見いだしたトランスフェクション条件を用いて遺伝子導入した安定細胞株の樹立を行う。また、単一のプロモーターにより複数の導入遺伝子を効率よく発現することが可能な、ヒト ES 細胞に対する発現システムの構築を行う。遺伝子導入等の操作に対して高い耐性を持つサブラインが持つ特性の解析を進め、当該遺伝子の探索を行う。Tet-On/Off システムについては、リーク発現あるいは毒性の問題を解決しうるベクター構築の改変を進めるとともに、KhES1 以外のヒト ES 細胞株への適用を図る。(京都大学再生医科学研究所)

平成 18 年度に取得した HPRT1 遺伝子部位がネオマイシン耐性遺伝子に組変わったヒト ES 細胞株について、ネオマイシン耐性遺伝子から他の遺伝子に入れ替えを可能とするシステムの構築を進める。また、HPRT1 以外の領域への組み換えについても検討を進める。(幹細胞創薬研究所)

平成 18 年度に構築したサル ES 細胞での結果をヒト ES 細胞で再現するための条件を検討する。また、分化誘導効率の至適化をモニター可能な GFP ノックインモデル細胞株の創製を進める。(埼玉医科大学)

②ヒト ES 細胞の分化誘導制御技術開発

特定の組織系統への分化誘導に重要な役割を果たす外因性因子や増殖因子、加工された特性等を利用して、ヒト ES 細胞を特定の経路に沿った分化誘導を制御する技術の開発を進める。

平成 18 年度に引き続き、ヒト ES 細胞から神経細胞(Noggin を用いた神経細胞への分化条件の至適化と電機刺激による分化効率向上の検討等)、心筋細胞(心筋系列細胞への分化検証等)、肝臓細胞(分化誘導ヒト ES 細胞とマウス胎仔肝由来ストローマ細胞との共培養に

よる肝細胞成熟の検証等)への効率的な分化誘導条件の検討を進める。(京都大学再生医科学研究所、幹細胞創薬研究所、熊本大学)

器官形成が始まるマウス胚(E8.5~E10.5)の基底膜構成成分の局在解析を行い、マウス胚発生のほぼ全過程を通じた主要基底膜分子の発生段階依存的な発現制御の実態を解析する。また、ヒトラミニンアイソフォーム 10 種類の発現系を構築し、その精製法を確立する。(大阪大学)

平成 18 年度に開発した IV 型コラーゲン調製法により調製したウシ由来 IV 型コラーゲンの成分組成の詳細な解析を進める。また、性状を確認した IV 型コラーゲンを大阪大学蛋白質研究所に供与し、細胞接着能機能を確認することによって機能の確認を行う。さらに、大阪大学蛋白質研究所で作製した基底膜蛋白質と組み合わせ、二成分の再構築基底膜を構築し、マウス ES 細胞の培養を行うことによって、増殖・分化への作用を評価する。(大阪大学、日本皮革研究所)

ヒト ES 細胞の維持・分化誘導に特化した基底膜構造体の改良を行い、サル ES 細胞を用いて培養条件の詳細検討を進める。(国立環境研究所)

③研究用モデル細胞の構築技術の開発

ヒト生体内において薬物候補物質が示す反応を高い確率で予測することを可能とし、遺伝子機能の解明や新薬の安全性と創薬研究の効率化のための基盤研究に重要な研究用モデル細胞の構築を進めるため、培養条件や細胞選別条件の検討を進める。

心毒性評価系の構築については細胞系を含め、システムの至適化を進める(幹細胞創薬研究所、東京医科歯科大学)。神経変性疾患については選択した疾患原因遺伝子を安定的に発現する ES 細胞株の樹立を進める(幹細胞創薬研究所)。in vitro 血液脳関門(BBB)モデルについては、モデル構築に必要な血管内皮細胞及び血管周皮細胞の調製技術を確立するとともに、BBB モデル構築形態の検討を進める(幹細胞創薬研究所)。

平成 18 年度に確立したサンドイッチ培養肝細胞の系を用いて、各薬物動態制御分子を選択的に阻害する薬物を用いることで、薬物の胆汁排泄トランスポーターの寄与率を決定する方法論を確立する。また、ヒト肝細胞を用いて各種化合物の輸送クリアランスを測定した結果を用いて、ヒトにおける肝クリアランスを予測するための方法論の検証を進める(東京大学)。

平成 18 年度の検討結果を踏まえ、実際の製薬企業でのスクリーニングを念頭においた細胞ネットワークレベルでの多電極培養計測システムの開発を行い、より安価なシステムとなるよう装置仕様の簡素化を検討する。また、マウス及びラット由来の心筋や神経細胞を用いたネットワークモデルをチップ上への構成方法について検討を進める。(東京医科歯科大学)

5.2 平成 19 年度事業規模

一般会計 686百万円(委託事業・継続)

(注)事業規模については、変動があり得る。

6. その他重要事項

(1)評価

NEDO技術開発機構は、技術的及び政策的観点から、研究開発の意義、目標達成度、成果の技術的意義並びに将来の産業への波及効果等について、外部有識者による研究開発の中間評価を平成 19 年 7 月(予定)に実施する。

(2)運営・管理

当該プロジェクトの実施にあたっては、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(平成13年度文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)及びヒトES細胞に関する研究については「ヒトES細胞の樹立及び使用に関する指針」(平成13年文部科学省告示第155号)を厳守のうえ推進する。また、本研究開発成果の事業化においては、「経済産業分野のうち個人情報をういた事業分野における個人情報保護ガイドライン」(平成16・12・24製局第1号)を厳守する。

(3)複数年度契約の実施

平成17～19年度の複数年度契約を行う。なお、平成18年度から追加して実施する研究テーマについては、平成18～19年度の複数年度契約を行う。

7. スケジュール

平成19年9月、平成20年2月を目処に、研究開発推進委員会を開催する。また、中間評価を上期中に実施する。

平成19年3月上旬・・・部長会

3月中旬・・・運営会議

7月前後・・・中間評価

9月・・・第1回研究開発推進委員会

平成20年2月・・・第2回研究開発推進委員会

平成20年度実施方針

バイオテクノロジー・医療技術開発部

1. 件名:(プログラム名)健康安心プログラム

(大項目)ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発

(中項目)モデル細胞を用いた遺伝子機能等解析技術開発

(小項目)研究用モデル細胞の創製技術開発

2. 根拠法

独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構法第15条第1項第二号

3. 背景及び目的・目標

製薬産業界では、ライフサイエンス研究における近年の技術的な発展によって蓄積されたゲノムの塩基配列情報や遺伝子発現情報、タンパク質の立体構造情報、タンパク質と低分子化合物の相互作用情報など、様々な情報を活用するゲノム創薬によって創薬プロセスを効率化し、安価な医薬品を迅速に上市することが可能となると期待されていた。

しかし、実際には投入する研究開発費が年々増加していつにわたるにも関わらず、上市される医薬品の数はむしろ減少しており、ゲノム創薬におけるギャップが生じている。これは、近年のポストゲノム研究の進展により見出された創薬ターゲット候補から真の druggable gene を絞り込むことが困難であることや臨床試験以前での新薬の安全性評価及び薬理評価の制度が十分でないことが一因と考えられる。創薬プロセスの後期である臨床試験において薬剤候補がドロップアウトしてしまうと、それまでに投入した開発費が回収困難となってしまうことから、創薬プロセスの早い段階から効率的に創薬ターゲットを絞り込むための新規な技術の開発が重要な課題である。

本研究開発は、均質な遺伝的背景を有し、無限に増殖できるとともに、あらゆる細胞組織に分化できる多能性を有するヒト ES 細胞(ヒト胚性幹細胞)を対象に、遺伝子の相同組換え、RNA 干渉による遺伝子サイレンシング技術等を用いてヒト ES 細胞を加工し、様々な分化誘導因子を用いて分化誘導を制御する基盤技術を確立するとともに、当該技術を用いて遺伝子機能や細胞内ネットワークの解明、薬剤候補の安全性の向上といった創薬の基盤研究に資する研究用モデル細胞の創製を行うことを目的とする。

(1)最終目標(平成 21 年度末)

ヒト ES 細胞の加工技術、分化誘導制御技術を確立するとともに、当該技術を用いて遺伝子機能の解明や新薬の安全性評価、創薬研究の効率化のための技術基盤として有用な研究用モデル細胞を創製する。

(2)中間目標(平成 19 年度末)

ヒト ES 細胞の加工技術及び分化誘導制御技術の開発に目処をつける。

4. 実施内容及び進捗(達成)状況

国立大学法人京都大学再生医科学研究所教授 中辻憲夫氏をプロジェクトリーダーとして、以下の技術開発を行った。

(1)ヒト ES 細胞の加工技術開発(京都大学再生医科学研究所、幹細胞創薬研究所、埼玉医科大学)

1)ヒト ES 細胞への遺伝子導入と導入遺伝子の発現制御技術の開発

- ①同一プロモーターによる複数の導入遺伝子発現を効率よくできるシステムの開発を推進した。
- ②京都大学で樹立したヒト ES 細胞と遺伝子導入などの操作に対して耐性を持ち、増殖能が高い使いやすいサブラインについて、発現している遺伝子の網羅的な比較解析を行い、ヒト ES 細胞が使いやすい分子候補を見出した。
- ③ヒト ES 細胞での Tet-On/Off システム(化学物質テトラサイクリンにより遺伝子の発現を On/Off するシステム)の構築を行い、このシステムを用いヒト ES 細胞の分化誘導が可能であることを見出した。
- ④非増殖性組換えウイルスベクターを用いた、ヒトES細胞に高効率で遺伝子導入ができる系の開発に成功した。

2)ヒト ES 細胞における相同組換え技術の開発

- ①ヒト ES 細胞 (KhES-1) を用いて、世界的にみても非常に高い効率で HPRT (Hypoxanthine phosphoribosyltransferase の略) 遺伝子での相同組換えに成功した。
- ②さらに別のヒト ES 細胞株 (KhES-3) でも HPRT 遺伝子での相同組換えに成功した。

3)ヒト ES 細胞における RNA 干渉法による遺伝子発現制御技術の開発

- ①従来のテトラサイクリン誘導性システムより有効なシステムを構築した。
- ②より安定した発現が可能となるマイクロ RNA 発現による遺伝子発現による遺伝子発現抑制システムを構築した。
- ③shRNA (RNA干渉を起こすことができる短いヘアピン状のRNA) を誘導的に発現させることにより、遺伝子発現を特異的に抑制することに成功した。

(2)ヒト ES 細胞の分化誘導制御技術開発(京都大学再生医科学研究所、幹細胞創薬研究所、熊本大学、大阪大学、日本皮革研究所、国立環境研究所)

1)ヒト ES 細胞から神経系細胞への分化誘導技術の開発

ES 細胞から神経細胞への分化誘導技術の開発を目的として、「胚様体を介した神経系細胞への分化誘導技術」と「ES 細胞の単層培養による神経系細胞への分化誘導技術」について検討を行い、誘導効率の比較等を行い、神経分化誘導法の最適化を進めた。

2)ヒト ES 細胞から心筋細胞への分化誘導技術の開発

- ①ヒト ES 細胞から心筋を分化させる方法および心筋前駆細胞への誘導法について、その効率を大幅に改善する新たな方法を発見した。
- ②ES細胞由来心筋細胞の純化法の確立や、電気生理学的な特性解析法における基礎的な技術確立した。
- ③ES細胞由来自己拍動心筋細胞と静止心筋細胞におけるイオンチャネルの発現と機能解析し、HCNチャネルとT型Caチャネルが心筋自動能の維持に必須であることを明らかにした。

3)ヒト ES 細胞から肝細胞への分化誘導技術の開発

- ①肝細胞成熟能を有するマウス胎仔肝臓由来間葉系細胞株を同定し、初代培養を用いなくても肝細胞成熟を行うことが可能になった。
- ②AFP(肝臓のマーカータンパク質である α フェトプロテインの略)を指標としたヒトES細胞から内胚葉への分化誘導についても、共培養を用いず20%以上誘導できる条件を見出すことができた。
- ③共培養系(中胚葉由来細胞株を用いる)において、ヒトES細胞から成熟肝細胞マーカー発現細胞へ誘導する条件を見出した。

4)分子構成を最適化した人工基底膜による ES 細胞の分化誘導制御技術の開発

- ①マウス胎生 8.5~10.5 日胚における主要基底膜分子 20 種の免疫組織化学的解析を完

了し、胎生 5.5 日から 16.5 日までの発生各段階における基底膜分子構成の時空間制御を解明するための情報基盤が整備された。

- ②マウス生体内で発現する 11 種の全ラミニンアイソフォームの発現・精製法を確立した。
- ③IV 型コラーゲンとラミニンを組み合わせた第 1 世代人工基底膜の構築法を確立し、マウス ES 細胞を用いた人工基底膜の活性評価を行った。また、ヒト ES 細胞の継代維持効果のあるラミニンを見出した。

5) 擬似基底膜を利用した ES 細胞の分化誘導制御技術の開発

- ①ヒト ES 細胞の維持・分化誘導に特化した基底膜構造体の培養基質を創製し、ES 細胞分化研究グループへ提供した。
- ②また、基底膜形成受容体を安定発現する細胞株を作製し、基底膜形成に対する促進効果を確認した。

6) 人工基底膜、擬似マトリックスの評価

- ①ヒト ES 細胞上で特異的に発現している細胞外基質のラミニンを特定した。
- ②特定したヒトラミニンを用いても、ヒト ES 細胞が未分化状態を維持しながら拡大培養が可能であることを見出した。

(3) 研究用モデル細胞の構築技術の開発(京都大学再生医科学研究所、幹細胞創薬研究所、国立環境研究所、東京大学、東京医科歯科大学)

1) 神経変性疾患モデル細胞の創製

下記の代表的神経変性疾患原因遺伝子の変異遺伝子を発現する発現ベクターの構築を完了し、それら変異遺伝子をヒト ES 細胞へ導入し、変異遺伝子を安定発現する ES 細胞株の樹立を行った。

①アルツハイマー病モデル細胞構築

恒常的発現ベクターの構築を完了し、プレセニリン 1 (PS1) 安定発現株を樹立(遺伝子発現、蛋白質発現の確認)、さらに、PS1 安定発現株の神経分化能保持も確認した。

②筋萎縮性側索硬化症モデル細胞構築

恒常的発現ベクターの構築を完了し、スーパーオキシドジスムターゼ (SOD1) 安定発現株の樹立(遺伝子発現、蛋白質発現の確認)、さらに、SOD1 安定発現株の神経分化能保持も確認した。

③ハンチントン病モデル細胞構築

Cre-loxP 系(遺伝子組換え酵素 Cre とその標的配列である loxP 配列を用いることにより、遺伝子発現調節を可能とするシステム)発現調節ベクターの構築を完了し、Cre-loxP システムの動作確認及び変異ハンチンチン蛋白質の凝集塊形成を確認した。

2) 血液脳関門 (BBB) モデルの創製

①ES 細胞の血管系細胞分化誘導技術としてストローマ細胞 OP9 株との共培養法と 6 種のサイトカイン含有培地による分化誘導法を実施し、ヒト ES 細胞から血管内皮細胞や血管周皮細胞の分化誘導を確認した。

②開発モデル基軸となる血管内皮(前駆)細胞を量産調製するためのソーティング技術 (MACS 及び FACS) と増幅技術について検討を行った

③ヒト ES 細胞からの血管内皮細胞 (VE-cad 陽性) の高純度調製に成功した。

④mesh-fib デバイスの活用による近接共培養構築形態を事前検討した。

ウシ脳微小血管内皮細胞を用いて ES 細胞由来細胞の共培養効果を検討し、ES 細胞由来神経系前駆細胞のバリア形成促進効果を確認した。

3) ES 細胞由来肝細胞を用いた、創薬支援のための薬物動態・毒性評価系の確立

①サンドイッチ培養肝細胞による排出トランスポーターの寄与率解析法の確立ならびに、遊

離肝細胞の系において測定された取り込みクリアランスを利用して、肝クリアランスを予測するための方法論を構築ならびに複数の化合物を用いた検証を行った。

- ②19年度途中の開発委員会において、細胞分化に携わるチームからの要望に基づき、薬物動態スクリーニングに利用可能なレベルの肝細胞を定量的に判断するための明確な基準作りの一環として、CYP3A4、OATP1B1 の発現量をヒト肝細胞における発現量と定量的に比較可能な実験系の標準化ならびに標準となる肝細胞のロットの設定を行った。

4) オンチップ・ヒト組織・臓器モデルを用いた毒性・創薬支援技術の研究開発

特に心筋、神経細胞を用いた計測システム、計測手法の開発において以下の成果が得られた。

- ①1細胞ネットワーク計測システムの構築・薬剤添加実用計測系のハードウェアを試作構築し、データ集積を開始、光学計測と電気計測を組み合わせた評価ソフトウェアを考案し、開発に成功した。
- ②神経細胞1細胞孤立系の樹立とその自発活動発火計測技術・手法を開発し、興奮性・抑制性ニューロンの組み合わせによる神経ネットワーク構築技術の開発に成功した。
- ③蛍光標識 DNA アプタマーの開発に成功し、細胞への損傷が無く可逆的に標識・離脱できることを確認した。
- ④超高速 1細胞定量発現解析システムを開発し、超高速で評価が可能であることを確認した。
- ⑤サル ES 細胞由来の拍動細胞を用い1細胞レベルでのK、Ca、Na、薬剤に対する細胞の応答解析、細胞イオンチャンネルの発現状態の解析が可能であることを確認した。
- ⑥臓器モデル計測システムとして「心臓リエントリーモデル」「心肥大モデル」の原理検討に成功した。

以上、平成18～19年度において、分化誘導を行った細胞の機能評価を行うための各種デバイス及び計測システムを構築し、特定非営利活動法人幹細胞創薬研究所への設置を完了した。当該研究開発は所期の目標をほぼ達成したため、平成19年度で終了する。

4.2 実績推移

	17年度	18年度	19年度	20年度	21年度
実績額推移(百万円): 一般会計(委託事業)	238	750	725		
特許出願件数(件):	0	2	9		
論文発表件数(報):	2	23	42		
フォーラム件数(件):	0	0	0		

5. 事業内容

5.1 平成20年度事業内容

国立大学法人京都大学再生医科学研究所教授 中辻憲夫氏をプロジェクトリーダーとして、遺伝子機能の解明や新薬の安全性評価及び創薬研究の効率化に有用なヒト ES 細胞由来の研究用モデル細胞の構築を行うため、以下の技術開発を行う。実施体制については、別紙を参照のこと。

平成20年度は、平成19年度に実施した中間評価を踏まえ、以下の点を重視して実施する。

創薬産業の利用ニーズに基づき実用化への道筋を随時見直し、実用化可能性を考慮した優先課題への重点化を図る。また、構築したモデル細胞の評価基準を明確化するとともに、解析データを以降の開発にフィードバックしながら実用化に向けた開発を着実に進める。更に、必要

に応じて目標値の見直しや新規技術の導入を行うとともに、開発した技術の iPS 細胞への適用などを検討する。

(1)ヒトES細胞の加工技術開発(京都大学再生医科学研究所、幹細胞創薬研究所、埼玉医科大学)

1)ヒトES細胞への遺伝子導入と導入遺伝子の発現制御技術の開発

- ①平成 19 年度に見出したヒトES細胞が使いやすくなるため候補遺伝子の中から特に強い候補遺伝子約 20 個について、遺伝子発現を抑制し ES 細胞にどのような影響を及ぼすかについての検討を行う。
- ②Tet-On/Off システムについては、分化制御効果の確認を行うとともに、より毒性が低く感度を上げるためのベクターの改変などを含めて引き続き検討を行う。
- ③ウイルスベクターの系を用いたヒトES細胞への遺伝子導入に関する最適化の検討を進める。

2)ヒトES細胞における相同組換え技術の開発

- ①HPRT遺伝子を相同組換えしたヒトES細胞クローンにおいては、それをさらに利用するために必要な検討事項の確認を行っており、平成 20 年度においても引き続きその検討を進める。
- ②この相同組換え技術を応用した遺伝子置換技術と誘導遺伝子発現技術を発展させ、有用モデル細胞の創出を目指す。

3)ヒトES細胞におけるRNA干渉法による遺伝子発現制御技術の開発

- ①誘導性マイクロRNAの効果をマウスES細胞において確認する。
- ②誘導性cDNAレスキューシステムを構築する。
- ③構築されたシステムのうち最善のものをヒトES細胞へ導入する。

(2)ヒトES細胞の分化誘導制御技術開発(京都大学再生医科学研究所、幹細胞創薬研究所、東京大学、熊本大学、大阪大学、日本皮革研究所、国立環境研究所)

1)ヒトES細胞から神経系細胞への分化誘導技術の開発

- ①これまでに得られたES細胞からノギン(骨形成蛋白質 BMP の活性阻害因子の一つ)を用いて神経前駆細胞を分化させる技術により、さらに大脳神経細胞への効率的な分化誘導を試みる。
- ②様々な外来因子または細胞外基質を用いることで、ES細胞由来の生理学的機能性をもった神経細胞を効率よく成熟化させることを目指す。
- ③京都大学が樹立したヒトES細胞の2株(KhES-2とKhES-3)においても、これまでに確立した神経分化誘導方法が有効であるか確かめる。

2)ヒトES細胞から心筋細胞への分化誘導技術の開発

平成 19 年度までの成果を踏まえて、マウス ES 細胞において基礎基本技術を確立し、ヒト ES 細胞へ適用する開発を行う。

- ①効率的ペースメーカー細胞誘導及び純化法をマウス ES 細胞において確立する。
- ②ヒト ES 細胞由来の拍動心筋様細胞の純化法を確立する。
- ③ヒト ES 細胞由来の拍動心筋様細胞の特性解析を行う。
- ④ヒト ES 細胞由来の拍動心筋様細胞の細胞外電位測定法を確立する。
- ⑤ヒト ES 細胞由来の拍動心筋様細胞を用いた QT 延長(心電図上の QRS 群[Q 波または R 波]の始まりからT波の終了までを QT 間隔という、QT 間隔は心室の興奮が始まって[脱分極]から終わる[再分極]までの時間を示す。この QT 間隔が長くなることを QT 延長という)評価法を確立する。

3)ヒトES細胞から肝細胞への分化誘導技術の開発

平成 19 年度において得られた成果を踏まえて、以下の開発を行う。

- ①マウス ES 細胞からの分化誘導制御系を用いてどの程度成熟肝細胞としての特性を有しているのかを、初代培養と比較しさらに詳細な検討を行う。
 - ②AFPを指標としてヒトES細胞から分化誘導して得られる肝前駆細胞の分化誘導について、分化誘導率の向上、より安価な分化誘導法を検討する。
 - ③内胚葉系細胞、肝前駆細胞、肝細胞の純化法については、FACS(Fluorescence Activated Cell Sortingの略)法と薬剤による純化について検討を行い、薬剤による純化については純化が期待できる複数のベクター構築を行う。
 - ③東京大学杉山研究室で行われているヒト肝細胞機能検証系を導入し、ヒトES細胞由来肝細胞様細胞との比較を行う。
 - ④培養器材・細胞外基質の検討を行い、より成熟したヒトES細胞由来肝細胞の創出を目指す。
- 4) 分子構成を最適化した人工基底膜によるES細胞の分化誘導制御技術の開発
- ①平成 19 年度までの成果を踏まえ、研究開発の重点を人工基底膜の構築およびその高機能化に移し、ES細胞の選択的分化誘導における有用性を様々な細胞分化誘導系を用いて検証する。
 - ②基底膜分子構成のプロファイリングの対象を心筋や内胚葉細胞系譜、分化誘導の標的となる細胞群に絞り、生体組織を含めたより詳細な解析を行う。
 - ③最適化された人工基底膜の、ヒトES細胞の分化誘導系における有用性を検証する。
- 5) 擬似基底膜を利用したES細胞の分化誘導制御技術の開発
- ①ヒトES細胞の維持・分化誘導に特化した基底膜構造体のより精度の高い培養基質の創製を進める。
 - ②基底膜構造体基質及び擬似マトリックスを用いた幹細胞の新規培養技術を開発する。
- 6) 人工基底膜、擬似マトリックスの評価
- ①ヒトES細胞を未分化維持させたまま増殖させることが可能である人工基底膜、マトリックスの改良などのさらなる検討を行う。
 - ②ES細胞から特定方向への分化誘導が可能かどうかについての検討も行う。
- (3) 研究用モデル細胞の構築技術の開発(京都大学再生医科学研究所、幹細胞創薬研究、国立環境研究所、東京大学)
- 1) 神経変性疾患モデル細胞の創製
平成 19 年度に樹立した神経変性疾患原因遺伝子(野生型または変異型)を安定発現するヒトES細胞株を用いて、平成 20 年度はそれらのES細胞株の特徴付け(SOD1 酵素活性やβアミロイド産生変化など)を行うとともに、それらの株から目的神経系細胞への分化誘導法を試みる。
 - 2) 血液脳関門(BBB)モデルの創製
ヒトES細胞から調製された各種BBB構成細胞の共培養によるモデル構築の開発をプロジェクト関係機関の連携を強化し推進する。
 - 3) ES細胞由来肝細胞を用いた、創薬支援のための薬物動態・毒性評価系の確立
 - ①平成 19 年度に達成した予測法をさらに統合的に組み入れた全身の薬物動態を予測可能な数理モデルの構築を行うとともに、in vitro 実験の結果を利用した全身の薬物の血中濃度推移や臓器分布をリアルタイムに予測することを試みる。
 - ②薬物間相互作用について、ハイスループットに予測可能な実験系を構築することにより、迅速な相互作用予測技術を確立する。
 - ③平成 19 年度に引き続き、サンドイッチ培養肝細胞を用いた胆汁排泄クリアランスの絶対値の in vitro-in vivo の相関関係をより明確に探る予測系を確立する。

- ④ES 細胞由来肝細胞のより正確な性能評価を進めるため、代謝酵素・トランスポーターの発現量を定量可能とする系の構築をより多種類の分子について進める。
- ⑤肝細胞機能維持に細胞外基質がどのような影響を果たすかについて、種々検討を進める。

5.2 平成 20 年度事業規模

一般会計 550百万円(委託事業・継続)

(注)事業規模については、変動があり得る。

6. その他重要事項

(1) 評価

NEDO技術開発機構は、技術的及び政策的観点から、研究開発の意義、目標達成度、成果の技術的意義並びに将来の産業への波及効果等について、外部有識者による研究開発の事後評価を平成 23 年(予定)に実施する。

(2) 運営・管理

当該プロジェクトの実施にあたっては、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(平成 13 年度文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号)及びヒトES細胞に関する研究については「ヒトES 細胞の樹立及び使用に関する指針」(平成 13 年文部科学省告示第 155 号)を厳守し研究開発を推進する。また、本研究開発成果の事業化においては、「経済産業分野のうち個人情報を用いた事業分野における個人情報保護ガイドライン」(平成 16・12・24 製局第 1 号)を厳守する。

(3) 複数年度契約の実施

平成 17～21 年度、もしくは平成 19～21 年度の複数年度契約を行う。

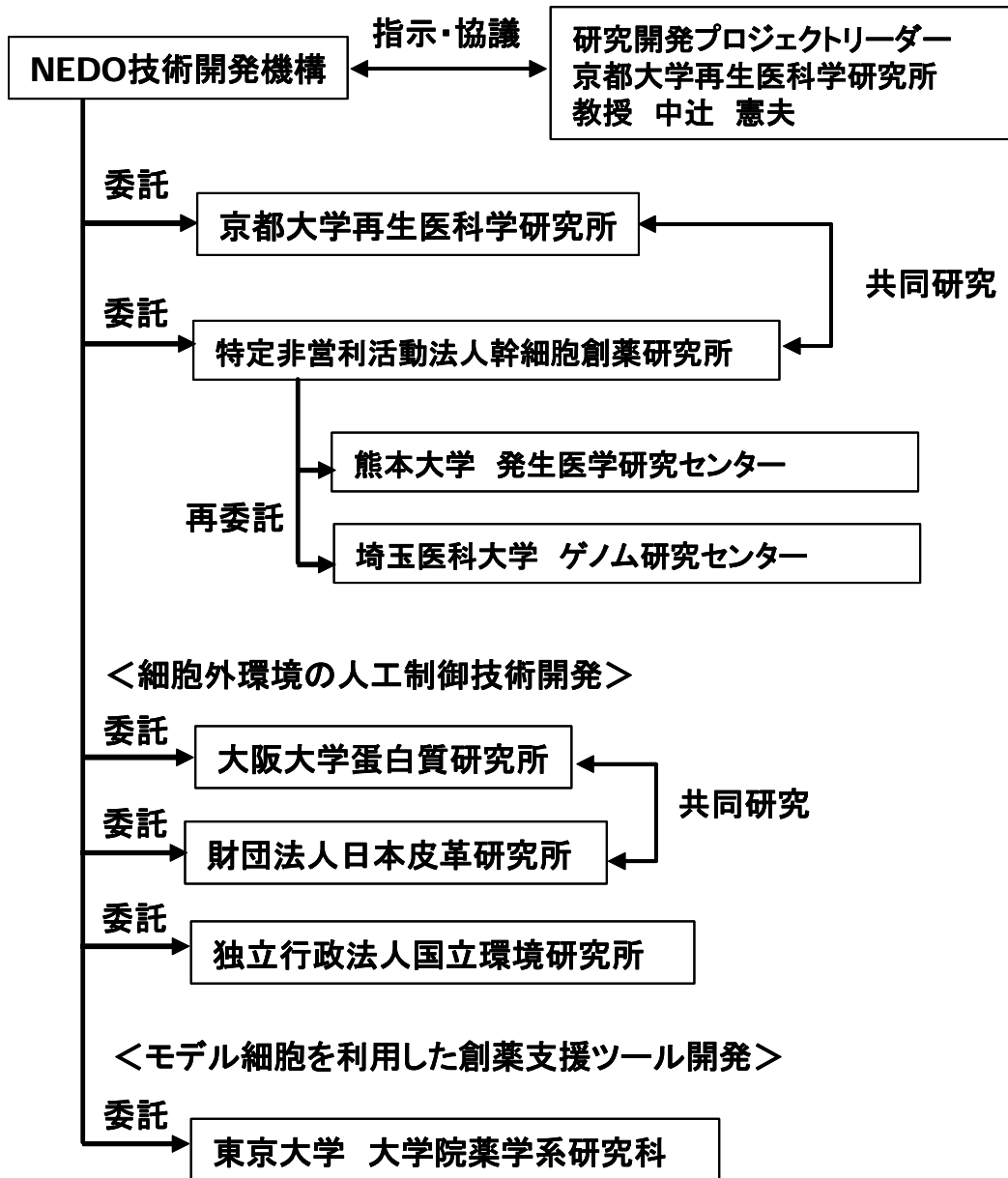
(平成 20 年度に 2 年間の延長契約を行う。)

7. スケジュール

平成20年10月 第1回開発推進委員会

平成21年1月 第2回開発推進委員会

平成20年度実施体制



平成21年度実施方針

バイオテクノロジー・医療技術開発部

1. 件名:(プログラム名)健康安心イノベーションプログラム
(大項目)幹細胞産業応用促進基盤技術開発
(中項目)モデル細胞を用いた遺伝子機能等解析技術開発
(小項目)研究用モデル細胞の創製技術開発

2. 根拠法

独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構法第15条第1項第二号

3. 背景及び目的・目標

製薬産業界では、ライフサイエンス研究における近年の技術的な発展によって蓄積されたゲノムの塩基配列情報や遺伝子発現情報、タンパク質の立体構造情報、タンパク質と低分子化合物の相互作用情報など、様々な情報を活用するゲノム創薬によって創薬プロセスを効率化し、安価な医薬品を迅速に上市することが可能となると期待されていた。

しかし、実際には投入する研究開発費が年々増加しているにも関わらず、上市される医薬品の数はむしろ減少しており、ゲノム創薬におけるギャップが生じている。これは、近年のポストゲノム研究の進展により見出された創薬ターゲット候補から真の druggable gene を絞り込むことが困難であることや臨床試験以前での新薬の安全性評価及び薬理評価の制度が十分でないことが一因と考えられる。創薬プロセスの後期である臨床試験において薬剤候補がドロップアウトしてしまうと、それまでに投入した開発費が回収困難となってしまうことから、創薬プロセスの早い段階から効率的に創薬ターゲットを絞り込むための新規な技術の開発が重要な課題である。

本研究開発は、均質な遺伝的背景を有し、無限に増殖できるとともに、あらゆる細胞組織に分化できる多能性を有するヒト ES 細胞(ヒト胚性幹細胞)を対象に、遺伝子の相同組換え、RNA 干渉による遺伝子サイレンシング技術等を用いてヒト ES 細胞を加工し、様々な分化誘導因子を用いて分化誘導を制御する基盤技術を確立するとともに、当該技術を用いて遺伝子機能や細胞内ネットワークの解明、薬剤候補の安全性の向上といった創薬の基盤研究に資する研究用モデル細胞の創製を行うことを目的とする。

(1)最終目標(平成21年度末)

ヒト ES 細胞の加工技術、分化誘導制御技術を確立するとともに、当該技術を用いて遺伝子機能の解明や新薬の安全性評価、創薬研究の効率化のための技術基盤として有用な研究用モデル細胞を創製する。

(2)中間目標(平成19年度末)

ヒト ES 細胞の加工技術及び分化誘導制御技術の開発に目処をつける。

4. 実施内容及び進捗(達成)状況

国立大学法人京都大学再生医科学研究所教授 中辻憲夫氏をプロジェクトリーダーとして、以下の技術開発を行った。

(1)ヒト ES 細胞の加工技術開発

1)ヒト ES 細胞への遺伝子導入と導入遺伝子の発現制御技術の開発

①同一プロモーターによる複数の導入遺伝子発現を効率よくできるシステムの開発を推進

した。

- ②京都大学で樹立したヒト ES 細胞と遺伝子導入などの操作に対して耐性を持ち、増殖能が高い使いやすいサブラインについて、発現している遺伝子の網羅的な比較解析を行い、ヒト ES 細胞が使いやすくなる遺伝子候補を見出した。さらにヒト ES 細胞でこれら候補遺伝子の発現を抑制することにより、ES 細胞が扱いやすいかどうかを検討できる評価系を確立した。この評価系により、ES 細胞を使いやすくなる遺伝子候補が、ヒト ES 細胞に対してどのような機能があるかを解析することが可能になった。
 - ③ヒト ES 細胞での Tet-On/Off システム(化学物質テトラサイクリンにより遺伝子の発現を On/Off するシステム)の構築を行い、このシステムを用いヒト ES 細胞を特定の方向へ分化誘導可能であることを見出した。
 - ④ヒト ES 細胞 (KhES-1 subline 1, KhES-3) とヒト iPS 細胞に対してヘルパー依存型アデノウイルスベクター、アデノ随伴ウイルス(AAV) ベクター、レンチウイルスベクター、リポフェクションを用いて一過性遺伝子発現の効率を検討した。ヘルパー依存型アデノウイルスベクターの場合は、細胞種を問わず高効率(90~100%)で遺伝子導入が可能であることを確認した。
 - ⑤熊本大学との共同研究で、肝細胞の成熟化を促進する遺伝子の候補である LIP や LAP 遺伝子を強発現するアデノウイルスベクターを産生した。
- 2)ヒト ES 細胞における相同組換え技術の開発
- ①ヒト ES 細胞 (KhES-1) を用いて、世界的にみても非常に高い効率で HPRT (Hypoxanthine phosphoribosyltransferase の略) 遺伝子座と、ROSA26 遺伝子座への相同組換えに成功した。
 - ②さらに別のヒト ES 細胞株 (KhES-3) でも ROSA26 遺伝子座への相同組換えに成功した。
 - ③HPRT 遺伝子座を相同組み換えしたヒト ES 細胞クローンの未分化性維持、高い増殖性能維持など ES 細胞として普及するために必要な条件に関する性状解析および核型解析による染色体数異常の有無の確認を行い、現在までのところ異常が見られないことを確認した。
 - ④KhES-1 の HPRT 遺伝子座、ROSA26 遺伝子座に対して好みの遺伝子を挿入できる遺伝子置換技術を確立した。また、KhES-3 の ROSA26 遺伝子座への遺伝子置換にも成功した。
 - ⑤遺伝子置換技術を応用し、KhES-1 の HPRT 遺伝子座単独での誘導的遺伝子発現に成功した。
 - ⑥肝細胞特異的なヒトアルブミン遺伝子座にマーカー遺伝子を組み込んだヘルパー依存型アデノウイルスベクターを産生した。また、神経細胞に特異的なヒト HB9 遺伝子座にマーカー遺伝子を組み込んだヘルパー依存型アデノウイルスベクターを産生した。
- 3)ヒト ES 細胞における RNA 干渉法による遺伝子発現制御技術の開発
- ①タモキシフェン投与により誘導的に発現させる新しい誘導性 shRNA (RNA 干渉を起こすことができる短いヘアピン状の RNA) 発現システムを構築し、マウス ES 細胞の分化途上において遺伝子発現を特異的に抑制することに成功した。この方法は、従来のテトラサイクリン誘導性システムより有効と考えられた。
 - ②またこの方法を上記項目 1) のヒト ES 細胞導入遺伝子の発現制御技術における Tet-OFF cDNA 発現システムと組み合わせて、ノックダウンレスキューシステムの構築を可能にした。
 - ③①の shRNA 発現システムは、徐々にサイレンシング(遺伝子発現率が低下)が起こる傾向があるという結果が得られ、より安定した遺伝子の発現が可能となるマイクロ RNA (miRNA: RNA 干渉を起こすことができる短い RNA) をタモキシフェンにより発現誘導することができ

る遺伝子発現抑制システムを新たに構築した。

- ④マイクロRNAをタモキシフェンにより誘導的に発現させることにより、マウスES細胞の分化途上において遺伝子発現を特異的に抑制できる予備的な結果を得た。この結果により、心筋等の分化に関与する種々の遺伝子群の発現抑制を行い、遺伝子機能解析及び細胞分化誘導への応用が可能となった。

(京都大学再生医科学研究所、幹細胞創薬研究所、埼玉医科大学)

(2) ヒトES細胞の分化誘導制御技術開発

1) ヒトES細胞から神経系細胞への分化誘導技術の開発

- ①ノギン(BMPシグナルの拮抗因子)を用いて効率的な神経前駆細胞への分化誘導法をこれまで確立していたが、さらに外来因子を用いることで、神経前駆細胞から各種の神経細胞への分化を促し、生理的機能をもつ成熟した運動神経細胞、GABA作動性神経細胞、そしてドーパミン作動性神経細胞を得た。
- ②神経分化誘導途中において神経前駆細胞の細胞数を増幅させる方法、さらにES細胞由来の運動神経細胞を濃縮する方法を確立した。
- ③KhES-1以外の京都大学で樹立されたヒトES細胞株の2株(KhES-2とKhES-3)においても、これまでに確立した神経分化誘導方法が適応可能であること、さらに、外国産のヒトES細胞(H9)由来である神経幹細胞からも、これまでに確立した同じ方法で運動神経細胞を誘導出来ることを確認した。

2) ヒトES細胞から心筋細胞への分化誘導技術の開発

- ①マウスES細胞からの心筋細胞及び心筋前駆細胞の誘導効率を従来の10-20倍促進する新たな方法を開発した(サイクロスポリンA投与方法)。マウスES細胞由来FLK1(マウス血管内皮細胞増殖因子受容体の一種)陽性細胞の約60%を心筋に誘導することができる、世界最高レベルと判断される誘導効率結果が得られた。同方法に関して、特許申請及び論文発表を行った。成果に関して日本経済新聞にて報道された。
- ②マウス人工多能性幹細胞(iPS細胞)からの心血管細胞誘導法を開発し、論文に発表した。
- ③ヒトES細胞由来心筋細胞(hESC-CMs)の拍動性を長期維持できる「長期再接着培養法」を確立した。
- ④浮遊培養法の併用により短期間で心筋機能を増強できた。
- ⑤「長期再接着培養法」により心筋特異的遺伝子発現の増加およびNa、Kイオンチャネル機能の成熟化に成功した。
- ⑥成熟化したhESC-CMsで、既知のチャネル阻害剤による明瞭なQT延長を検出できた。特にhERG試験で検出不可能であった化合物でin vivoを反映する結果を検出できた。

3) ヒトES細胞から肝細胞への分化誘導技術の開発

- ①肝細胞成熟能を有するマウス胎仔肝臓由来間葉系細胞株を同定し、初代培養を用いなくても肝細胞成熟を行うことが可能になった。さらに検討を行い、共培養系としてより効果のあるストローマ細胞由来のMLSgt細胞株を見いだすことに成功した。
- ②AFP(肝臓のマーカータンパク質である α フェトプロテインの略)を指標としたヒトES細胞から内胚葉への分化誘導についても、共培養を用いず20%以上誘導できる条件を見出すことができた。特にその中で、マトリゲル、アクチビン、HGFが重要な役割をしていることを見出した。
- ③共培養系(中胚葉由来細胞株を用いる)において、ヒトES細胞から成熟肝細胞マーカー発現細胞へ誘導する培養条件を見出し、アルブミン発現量を向上させるための培養条件を決定した。さらに、共培養系を用いず、擬似基底膜を利用して肝細胞への分化誘導

できる条件を見出した。

- ④ヒトES細胞と中胚葉由来細胞株との共培養で肝前駆細胞への初期分化誘導を行い、さらにコラーゲンコート皿への植替え及びMLSgt細胞との共培養を行い、肝前駆細胞を増幅・成熟させる技術の開発に成功した。本分化細胞において既知化合物による薬物代謝酵素の誘導が確認された。

4) 分子構成を最適化した人工基底膜による ES 細胞の分化誘導制御技術の開発

- ①I型コラーゲンと IV型コラーゲンの両方の長所を併せ持つI型/IV型混成コラーゲンゲルを基材とした改良型人工基底膜の調製法を確立した。また、ヘパラン硫酸プロテオグリカンおよびニドゲンの発現・精製法を完成し、これらを組み込んだ第二世代人工基底膜の作製に成功した。
- ②標的臓器を心臓と消化管内胚葉(肝臓、肺を含む)に絞り、発生段階の異なるマウス胎仔および成体臓器について解析を進めた。心臓発生初期では $\alpha 4$ 鎖ラミニンが心筋層と心内膜の間に主として発現し、発生が進行すると心筋細胞の周囲に $\alpha 2$ 鎖ラミニンを主体とする基底膜が形成されることを明らかにした。また、肝臓発生の初期では、 $\alpha 1$ 鎖および $\alpha 3$ 鎖を含むラミニンが類洞様構造部位に発現することを見出した。
- ③ノギン処理による心筋分化誘導系を導入し、心筋前駆細胞が再現性よく誘導されることを確認した。この方法を利用した人工基底膜の機能評価系を構築した。

5) 擬似基底膜を利用した ES 細胞の分化誘導制御技術の開発

- ①ヒト ES 細胞の分化誘導と成熟化に特化した、精度の高い基底膜構造体の培養基質を、ラミニン安定発現株や不死化肝実質細胞株、及び共培養細胞を用いて創製し、ES 細胞由来肝細胞分化誘導研究グループへ提供した。
- ②ラミニン安定発現株を用いて、簡略化した基底膜培養基質を作製する技術を開発し、胚葉体から神経への分化誘導について、十分効果が期待できることを確認した。
- ③シンデカン/293細胞は、基底膜構造体の形成を促進することを明らかにした。

6) 人工基底膜、擬似マトリックスの評価

- ①他の基底膜成分が揃っている場合は、特定のラミニン・アイソフォームが、胚葉体から神経への分化においてニューロン伸張などに効果を示した。
- ②さらにこの化学的組成が明確な培養条件下で培養したヒト ES 細胞は長期培養が可能であることを、未分化状態の維持、分化能の保持、正常染色体の保持などについて確認した。

(京都大学再生医科学研究所、幹細胞創薬研究所、熊本大学、大阪大学、日本皮革研究所、国立環境研究所)

(3) 研究用モデル細胞の構築技術の開発

1) 神経変性疾患モデル細胞の創製

- ①樹立した神経変性疾患原因遺伝子(SOD1、PS1、HTT 遺伝子の野生型または変異型)を安定発現するヒト ES 細胞株が神経分化能を失っておらず、神経細胞へ分化することを確認した。
- ②これらES細胞株から分化した神経細胞の特徴付け(SOD酵素活性や β アミロイド産生変化など)を行い、親株に比べ SOD1 発現細胞では SOD 酵素活性の増加、また変異型 PS1 発現細胞では β アミロイド産生の比率変化を確認した。
- ③幹細胞創薬研究所、遺伝子改変グループが開発した HPRT 遺伝子座への外来遺伝子を挿入する系を用いる神経変性疾患原因遺伝子を発現する挿入用発現ベクターを構築した。その発現ベクターの一部はヒト ES 細胞へ導入し、原因遺伝子が安定発現するヒト ES 細胞株を得た。

2) 血液脳関門 (BBB) モデルの創製

- ①ヒト ES 細胞から血管系細胞の高効率分化誘導法を新規開発した。
- ②血管内皮細胞のソーティング技術およびその量産化(継代増幅) 技術を確立することにより、モデル構築に十分な血管内皮細胞の供給体制を整備した。
- ③血管前駆細胞のソーティング技術を確立し、血管平滑筋(周皮)細胞の量産化技術を確立することにより、モデル構築に十分な血管平滑筋細胞の供給体制を整備した。
- ④コラーゲン線維基質 (fib) および超薄膜コラーゲン線維基質 (s.mesh-fib) から、基底膜構造体を有する培養基質 (sBM および mesh-sBM) を創製し、良好なバリア形成を実現できる培養基質を選択し、これを ES 細胞由来血管内皮細胞 (EC:ES-Endothelial Cell) 分化誘導研究グループに提供した。
- ⑤ヒトES細胞由来血管系細胞(血管内皮細胞および血管平滑筋細胞)や神経系細胞を組み合わせる血液脳関門 (BBB) モデルを構築し、静的バリア形成を確認した。

3) ES 細胞由来肝細胞を用いた、創薬支援のための薬物動態・毒性評価系の確立

- ①これまでに本プロジェクト中で構築した様々な予測法を統合的に用いることにより、全身の薬物動態を予測可能な数理モデルの構築を行うとともに、in vitro 実験の結果を利用した全身の薬物の血中濃度推移や臓器分布に関して pravastatin をモデル化合物として用い良好に予測することに成功した。
- ②薬物間相互作用について、肝細胞を用いるラット in vivo における複数の阻害剤による基質の濃度変化を比較的良好に予測することができる方法論を確立した。
- ③サンドイッチ培養肝細胞を用いた胆汁排泄クリアランスの絶対値の in vitro-in vivo の相関関係が scaling factor を用いることで比較的良好に予測可能であることを示した。
- ④ES 細胞由来肝細胞のより正確な性能評価を進めるため、前年度に続き、新たに MRP2, CYP2C9 の発現量をヒト肝細胞における発現量と定量的に比較可能な実験系の標準化ならびに標準となる肝細胞のロットの設定を行った。

(京都大学再生医科学研究所、幹細胞創薬研究所、国立環境研究所、東京大学)

4. 2 実績推移

	17年度	18年度	19年度	20年度	21年度
実績額推移(百万円): 一般会計(委託事業)	237	750	686	520	
特許出願件数(件):	0	2	9	1	
論文発表件数(報):	2	23	42	24	
フォーラム件数(件):	0	0	0	0	

5. 事業内容

5. 1 平成21年度事業内容

国立大学法人京都大学再生医科学研究所教授 中辻憲夫氏をプロジェクトリーダーとして、遺伝子機能の解明や新薬の安全性評価及び創薬研究の効率化に有用なヒト ES 細胞由来の研究用モデル細胞の構築を行うため、以下の技術開発を行う。実施体制については、別紙を参照のこと。

平成21年度は、最終年度であることから、創薬産業の利用ニーズに基づき実用化への可能性を考慮し、解析データを以降の開発にフィードバックしながら実用化に向けた開発を着実に進める。更に、必要に応じて目標値の見直しや新規技術の導入を行うとともに、開発した技術の iPS 細胞への適用などを検討する。

(1)ヒト ES 細胞の加工技術開発

1) ヒト ES 細胞への遺伝子導入と導入遺伝子の発現制御技術の開発

- ①平成19年度に見出したヒトES細胞が使いやすくなるため候補遺伝子の中から特に強い候補遺伝子約20個を見いだすことに成功している。また平成20年度には、遺伝子発現を抑制しES細胞が使いやすくなる効果に関する機能評価系を見いだした。平成21年度は、これらの評価系を組み合わせ、候補遺伝子がヒトES細胞に対しどのような影響を及ぼすかについての検討を行う。
- ②Tet-On/Offシステムについては、特定方向への分化制御効果の詳細な検討を行う。
- ③これまでの知見を元に、一過性もしくは持続的遺伝子発現の目的に応じて、例えば、肝細胞への分化誘導遺伝子の候補として HNF-1、HNF-6、C/EBP α を、神経細胞への分化誘導遺伝子の候補として HB9、Nol3 等を強発現するウイルスベクターを作成し、分化における効果を確認する。

2) ヒト ES 細胞における相同組換え技術の開発

- ①平成20年度に引き続き、HPRT 遺伝子座を相同組み換えしたクローンの性状解析を継続する。
 - ②遺伝子置換技術を分化誘導制御技術と融合させ、有用モデル細胞の創出を補助する。
 - ③ヘルパー依存型アデノウイルスベクターと比べて産生法が比較的簡便な AAV ベクターやレンチウイルスベクターを用いた相同組み換えの効率を上げるため、shRNAを用いたネガティブ選択法の改良を進める。
 - ④相同組み換えのヒト iPS 細胞への技術展開が可能かどうかの検討を行う。
- ## 3) ヒト ES 細胞における RNA 干渉法による遺伝子発現制御技術の開発
- ①誘導性マイクロRNAの技術をマウスES細胞において確立し、種々の細胞分化に関与する関連遺伝子を標的とした遺伝子発現抑制実験を行い、新規分子機構の解明と細胞分化方法を探索する。
 - ②Tet-OFF cDNA レスキューシステムと組み合わせ、新しいノックダウンレスキューシステムを構築する。
 - ③構築されたシステムのうち最善のものを用いたヒトES細胞システムを構築する。
 - ④以上の開発で得られた技術の、マウス及びヒト iPS 細胞への応用を試みる。
- (京都大学再生医科学研究所、幹細胞創薬研究所、埼玉医科大学)

(2) ヒト ES 細胞の分化誘導制御技術開発

1) ヒト ES 細胞から神経系細胞への分化誘導技術の開発

モデル細胞構築の際、必要とされる神経系細胞の分化方法の確立を行う。また、分化誘導時のコストを下げる方法を探索する。

- ①アストロサイトへの分化誘導方法の確立
- ②前脳領域のグルタミン酸作動性神経細胞への分化誘導方法の確立
- ③神経誘導時に必要である高価な組換え蛋白質(ノギンなど)の代替可能となる安価な低分子化合物の探索

2) ヒト ES 細胞から心筋細胞への分化誘導技術の開発

平成20年度までの成果を踏まえて、マウス ES 細胞において基礎基本技術を確立し、ヒト ES 細胞へ適用する開発を行う。

- ①効率的ペースメーカー細胞誘導及び純化法を確立する。
- ②効率的ヒトES細胞由来心筋分化誘導法を確立する。
- ③上記技術のマウス及びヒト iPS 細胞への移転・適用を行う。
- ④ヒトES細胞を用いたHTS系で心筋分化誘導促進物質を探索する。

- ⑤創薬スクリーニングを目的とした均質な成熟心筋細胞の大量取得法の確立を試みる。
 - ⑥QT 延長症候群に関する ES 細胞由来疾患モデル細胞を樹立する。
- 3) ヒト ES 細胞から肝細胞への分化誘導技術の開発
- 平成20年度までに得られた成果を踏まえて、以下の開発を行う。
- ①共培養系によって肝細胞成熟に効果のあることを確認したストローマ細胞由来の MLSgt 細胞株について、ヒト ES 細胞における肝細胞分化誘導における詳細な検討を進める。
 - ②AFP を指標として支持細胞を用いない実験系を用い、ヒト ES 細胞から肝前駆細胞への分化誘導を見出すことに成功した。さらにこの分化誘導方法では、マトリゲル、アクチビン、HGF が重要な役割を果たしていることを見出すことに成功しており、その知見をもとにさらなる分化誘導率の向上、より安価な分化誘導法について検討を行う。またその一方でヒト ES 細胞から分化誘導した肝前駆細胞を用い肝細胞の成熟能について検討を行う。
 - ③内胚葉系細胞、肝前駆細胞、肝細胞の純化法については、FACS (Fluorescence Activated Cell Sorting の略) 法と薬剤による純化について検討を行い、薬剤による純化については純化が期待できる複数のベクター構築を行う。さらに、これら開発技術および構築ベクターの利用により、モデル幹細胞も作出を進める。
 - ④培養器材・細胞外基質、培養条件の検討を行い、引き続きより成熟したヒト ES 細胞由来肝細胞の創出を目指す。さらに、ES 細胞由来の肝細胞についての機能評価を行う。
 - ⑤共培養による肝成熟誘導法を精緻化し、より成熟したヒト ES 細胞由来肝細胞の創出を目指す。最終的には薬物代謝酵素やトランスポーター機能を指標とした安全性薬理試験に資する肝細胞誘導法を確立する。
 - ⑥東京大学杉山研究室のヒト肝細胞機能検証系にヒト ES 細胞由来肝細胞を導入し、肝細胞機能の比較検討を行う。
- 4) 分子構成を最適化した人工基底膜による ES 細胞の分化誘導制御技術の開発
- ①ラミニン、IV 型コラーゲン、ヘパラン硫酸プロテオグリカン、ニドゲンに加え、標的細胞により選択的に発現する基底膜蛋白質を組み込んだ第三世代人工基底膜を構築する。また、増殖因子をあらかじめ固相化したオールインワン型人工基底膜の構築を検討する。
 - ②心筋と消化管内胚葉細胞(肝臓、膵臓を含む)を主な標的臓器として、引き続き臓器形成に伴う基底膜分子組成のプロファイリングを進める。また、成体の組織幹細胞周囲の基底膜分子組成を調べ、幹細胞ニッチの分子実体を解明する。
- 5) 擬似基底膜を利用した ES 細胞の分化誘導制御技術の開発
- ①ヒト ES 細胞の分化誘導に特化した基底膜構造体のより精度の高い培養基質の創製を進める。
 - ②ヒト ES 細胞由来肝細胞への分化誘導及び成熟化に最適な基底膜培養基質の仕様を確定し、分化誘導研究グループに安定供給する。
 - ③ヒト ES 細胞由来肝細胞または ES 細胞由来血管内皮細胞(EC)に分化誘導を掛けた、あるいは、分化過程にある未成熟細胞を、継代・増殖させるために、簡略化した基底膜培養基質(擬似基底膜基質)の仕様を確定し、両研究グループに提供する。
 - ④ヒトラミニン-10リコンビナントに、更に第4番目の遺伝子ヒトエンタクチンを安定発現させたリコンビナント γ LN10/EN 細胞株を作製し、これまでの基底膜基質 γ LN10-sBM を改善した基底膜基質 γ LN10/EN-sBM を創製・提供する。
- 6) 人工基底膜、擬似マトリックスの評価
- ①ヒト ES 細胞を未分化維持させたまま増殖させることが可能である人工基底膜、マトリックスの改良などのさらなる検討を行う、一方でヒト iPS 細胞への展開も行う。
 - ②ES 細胞からさまざまな基底膜を用い、分化方向、さらには特定方向への分化誘導が可

能かどうかについての検討も行う。

- ③ラミニンを除く他の主要基底膜成分共存下において、ヒト ES 細胞由来肝細胞または ES 細胞由来血管内皮細胞 (EC) への分化誘導と成熟化に最適なラミニン・アイソフォームを明らかにする。

(京都大学再生医科学研究所、幹細胞創薬研究所、東京大学、熊本大学、大阪大学、日本皮革研究所、国立環境研究所)

(3) 研究用モデル細胞の構築技術の開発 (京都大学再生医科学研究所、幹細胞創薬研究、国立環境研究所、東京大学)

1) 神経変性疾患モデル細胞の創製

神経分化誘導技術開発の結果を取り入れ、モデル細胞構築を行っていく。

- ①HPRT 遺伝子座への遺伝子挿入系を用いた神経変性疾患原因遺伝子を発現するヒト ES 細胞株 (第2世代) の作成を完了させる。
- ②SOD1 安定発現ヒト ES 細胞 (以前に樹立した株) を用いた疾患モデル細胞の構築を行う (ES 細胞由来アストロサイトとの共培養、運動神経細胞と筋細胞との神経筋結合など)。
- ③PS1 安定発現 ES 細胞 (第2世代) 由来の神経細胞での β アミロイド産生比率変化の確認、シナプス活動の観察などを行い、モデル細胞構築を行う。
- ④HTT 安定発現 ES 細胞 (第2世代) 由来の神経細胞での細胞死を確認し、モデル細胞を構築する。

2) 血液脳関門 (BBB) モデルの創製

- ①ヒト ES 細胞から調製した各種 BBB 構成細胞を組み合わせる BBB モデル化検討において、プロジェクト関係機関と連携しながら、更なる BBB 特性の獲得を追及するとともに、構築モデルの精度を検証する。
- ②ES 細胞由来血管内皮細胞 (EC) から血液脳関門モデルを作製するために最適な、基底膜構造体の培養基質 (sBM)、及び、超薄膜基底膜基質 (mesh-sBM) の仕様を確定し、ES 細胞由来血管内皮細胞 (EC) 研究グループに安定供給する。

3) ES 細胞由来肝細胞を用いた、創薬支援のための薬物動態・毒性評価系の確立

- ①前年度に構築した方法論を用いた薬物間相互作用の予測事例の集積による方法論の妥当性の評価、さらに、トランスポーター・代謝酵素など複数の分子が同時に薬物間相互作用の作用点となりうるような複雑なケースの相互作用についても、肝細胞を利用することで定量的に予測するための方法論を構築する。
- ②前年度に構築した生理学的薬物速度論モデルの考え方に基づき、さらに複数の化合物について、肝細胞実験などから得られたパラメータを利用することで、数理モデルを構築し、in vivo における薬物動態の予測の妥当性を評価するために事例をさらに集積させる。
- ③平成20年度度までに構築してきたラット・サンドイッチ培養肝細胞を用いた胆汁排泄トランスポーターの寄与率の解析法を、ヒト・サンドイッチ培養肝細胞における寄与率解析法へと拡張し、複数の化合物について解析することで、方法論の妥当性を評価する。
- ④平成20年度に引き続き、ES 細胞由来肝細胞の薬物動態評価系としての性能評価をさらに進めるため、複数の代謝酵素・トランスポーターの発現量を定量可能な系を構築し、標準化プロトコールの作成および標準化サンプルの発現量の調査を進める。また、簡便な活性評価法についても、標準化を図り、他施設に対して必要な技術協力をを行う。
- ⑤ヒト肝細胞の培養下における長期機能維持を目指して、細胞外基質を構築する研究グループと協力しながら、細胞外基質が長期培養条件下における薬物の異物解毒に関わる分子群の機能維持にどのような影響を果たすかについて、種々検討を進める。

⑥肝細胞機能維持に効果的な基底膜主要成分とそのアイソフォームを、基底膜培養基質(sBM)または擬似基底膜基質を用いて明らかにし、その培養方法についても確定する。

5.2 平成21年度事業規模

一般会計 475百万円(委託事業・継続)

(注)事業規模については、変動があり得る。

6. その他重要事項

(1) 評価

NEDO技術開発機構は、技術的及び政策的観点から、研究開発の意義、目標達成度、成果の技術的意義並びに将来の産業への波及効果等について、外部有識者による研究開発の事後評価を平成23年(予定)に実施する。

(2) 運営・管理

当該プロジェクトの実施にあたっては、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(平成13年度文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)及びヒトES細胞に関する研究については「ヒトES細胞の樹立及び使用に関する指針」(平成13年文部科学省告示第155号)を厳守し研究開発を推進する。また、本研究開発成果の事業化においては、「経済産業分野のうち個人情報を用いた事業分野における個人情報保護ガイドライン」(平成16・12・24製局第1号)を厳守する。

(3) 複数年度契約の実施

平成17～21年度、もしくは平成19～21年度の複数年度契約を行う。

(平成20年度に2年間の延長契約を行う。)

7. スケジュール

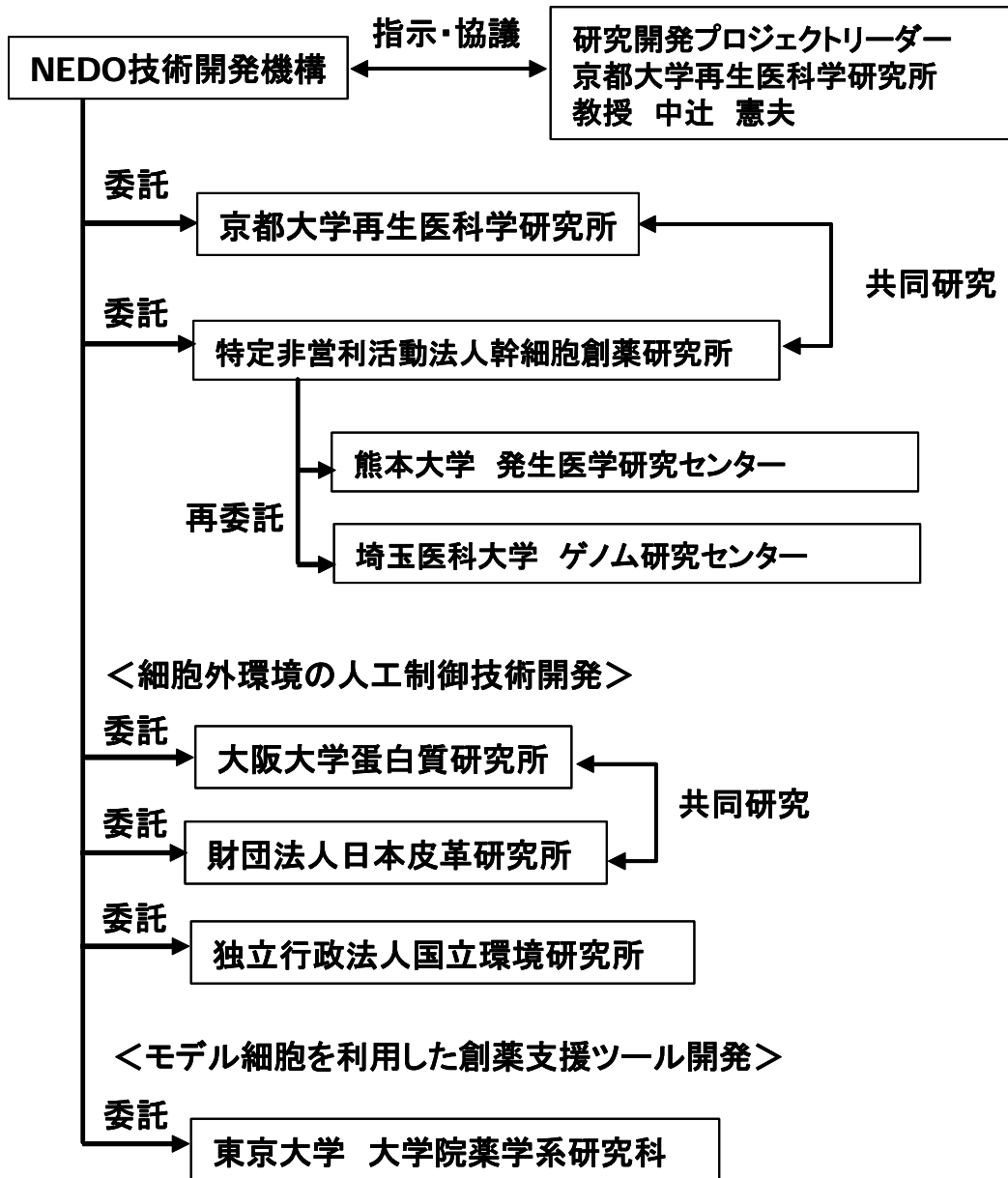
平成21年10月 平成21年度第1回開発推進委員会

平成22年 1月 平成21年度第2回開発推進委員会

8. 改訂履歴

平成21年3月5日制定

平成21年度実施体制



添付資料⑤

特許/論文/発表リスト

【知的所有権】

[知的所有権] 研究開発項目②「ヒトES 細胞の分化誘導制御技術開発」

ヒトES 細胞から神経系細胞への分化誘導技術の開発

番号	出願人	出願番号	出願日	状態	名称	発明人
001	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
002	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
003	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[知的所有権] 研究開発項目②「ヒトES 細胞の分化誘導制御技術開発」

ヒトES 細胞から心筋細胞への分化誘導技術の開発

番号	出願人	出願番号	出願日	状態	名称	発明人
001	京都大学	PCT/JP2008/066033	2008 年8 月29 日	出願済	Efficient and specific expansion of highly cardiogenic progenitors and cardiomyocytes from embryonic and induced pluripotent stem cells	顔培美、山下潤

[知的所有権] 研究開発項目②「ヒトES 細胞の分化誘導制御技術開発」

ヒトES 細胞から肝細胞への分化誘導技術の開発

番号	出願人	出願番号		出願日	状態	名称	発明人
001	国立大学法人 京都大学	60/660,692(仮出願 番号)	米国特許	2006/3/9(仮 出願日 2005/3/10)	出願済	In vitro differentiation and maturation of mouse embryonic stem cells into hepatocytes.	Norio Nakatsuji, Kentaro Yasuchika, Takamichi Ishii, Toshitaka Hoppo, Iwao Ikai, Tetsuo Hirose, Hideaki Fujii, Hajime Kubo, Naoko Kamo.
002	国立大学法人 熊本大学	PCT/JP2005/310324	国際出願	2006 年5 月24 日	出願済	ES 細胞の分化誘導方 法	桑昭苑、白木伸明、吉田哲、後藤秀生、桑 和彦
003	国立大学法人 熊本大学	特願2007-143225 PCT/JP2008/060029	国際 出願	2007 年 5 月30 日	出願済	ES 細胞から肝細胞の 分 化誘導方法	桑昭苑、白木伸明、梅田香穂子、桑和 彦
004							
005							
006							

[知的所有権] 研究開発項目②「ヒトES 細胞の分化誘導制御技術開発」

分子構成を最適化した人工基底膜によるES細胞の分化誘導技術の開発

番号	出願人	出願番号		出願日	状態	名称	発明人
001							

002							
-----	--	--	--	--	--	--	--

[知的所有権] 研究開発項目②「研究用モデル細胞の構築技術の開発」

擬似基底膜を利用したES細胞の分化誘導制御技術の開発

番号	出願人	出願番号	出願日	状態	名称	発明人
001						
002						

[知的所有権] 研究開発項目③「研究用モデル細胞の構築技術開発」

ヒトES 細胞から神経変性疾患モデル細胞の構築

番号	出願人	出願番号	出願日	状態	名称	発明人
001						
002						
003						

[知的所有権] 研究開発項目③「モデル細胞を利用した創薬支援ツール開発」

オンチップ・ヒト組織・臓器モデルを用いた毒性・創薬技術の研究開発

番号	出願人	出願番号		出願日	状態	名称	発明人
001	東京医科歯科大学	2007-78622	日本特許	2007/3/26	出願済 PCT	標的細胞に特異的に結合する核酸のアニーリングによる選択法	安田 賢二、安西 悠、寺藺 英之、福島 守
002	東京医科歯科大学	2007-111322	日本特許	2007/04/20	出願済 PCT	細胞応答計測装置及び方法	安田 賢二、金子 智行、鈴木 郁郎、寺藺 英之、服部 明弘、福島 守
003	東京医科歯科大学	2007-125474	日本特許	2007/5/10	出願済 PCT	神経細胞とグリア細胞の細胞識別方法	鈴木 郁郎、寺藺 英之、安田 賢二、福島 守
004	東京医科歯科大学	2007-130257	日本特許	2007/5/16	出願済 PCT	標的タンパク質に特異的に結合する核酸のハイブリダイゼーションによる選択法	安西 悠、安田 賢二、寺藺 英之、福島 守
005	東京医科歯科大学 三菱安全科学研究所	2007-152692	日本特許	2007/6/8	出願済 PCT	心臓リエントリーモデルチップおよび心臓リエントリーモデルチップによる薬剤の評価装置および方法	安田 賢二、杉山 篤、安東 賢太郎、野村 典正、寺藺 英之、金子 智行、福島 守
006	東京医科歯科大学 三菱安全科学研究所	2007-152696	日本特許	2007/6/8	出願済 PCT	モデル細胞による薬効評価装置	安田 賢二、杉山 篤、安東 賢太郎、野村 典正、寺藺 英之、金子 智行、福島 守
007	東京医科歯科大学 三菱安全科学研究所	2007-152711	日本特許	2007/6/8	出願済 PCT	心筋毒性検査装置、心筋毒性検査チップおよび心筋毒性検査方法	安田 賢二、杉山 篤、安東 賢太郎、野村 典正、寺藺 英之、金子 智行、福島 守

[論文・文献発表]

[論文・文献発表] 研究開発項目①「ヒトES 細胞の加工技術開発」

ヒトES 細胞への遺伝子導入と導入遺伝子発現制御技術の開発

番号	発表会社	発表者	タイトル	発表誌名	状態	発表日
001	京都大学	Ishii, T., Yasuchika, K., Fujii, H., Hoppo, T., Baba, S., Naito, M., Machimoto, T., Kamo, N., Suemori, H., Nakatsuji, N. and Ikai, I.	In vitro differentiation and maturation of mouse embryonic stem cells into hepatocytes.	Exp. Cell Res. 309, 68-77	査読 済み	2005/9
002	京都大学	Ikeda, R., MD; Kurokawa, M. S., Chiba, S., Yoshikawa, H., Ide, M., Tadokoro, M., Nito, S., Nakatsuji, N., Kondoh, Y., Nagata, K., Hashimoto, T.,	Transplantation of neural cells derived from retinoic acid-treated cynomolgus monkey embryonic stem cells successfully improved motor function of hemiplegic mice with experimental brain injury.	Neurobiology of Disease 20, 38-48	査読 済み	2005/10
003	京都大学	Sasaki E., Hanazawa, K., Kurita R., Akatsuka A., Yoshizaki T., Ishii H., Tanioka Y., Ohnishi Y., Suemizu H., Sugawara A., Tamaoki N., Izawa K., Nakazaki Y., Hamada H., Suemori H., Asano S., Nakatsuji N., Okano H. and Tani K.	Establishment of novel embryonic stem cell lines derived from the common marmoset (<i>Callithrix jacchus</i>).	Stem Cells 23, 1304-1313	査読 済み	2005/10

004	京都大学	Umeda, K., Heike, T., Yoshimoto, M., Shinoda, G., Shiota, M., Suemori, H., Luo, HY., Chui, DH., Torii, R., Shibuya, M., Nakatsuji, N. and Nakahata, T	Identification and characterization of hemoangiogenic progenitors during cynomolgus monkey embryonic stem cell differentiation.	Stem Cells 24, 1348-1358	査読済み	2006/3
005	京都大学	Suemori, H., Yasuchika, K., Hasegawa, K., Fujioka, T., Tsuneyoshi, N. and Nakatsuji, N.	Efficient establishment of human embryonic stem cell lines and long term maintenance with stable karyotype by enzymatic bulk passage.	Biochem. Biophys. Res. Comm., 345, 926-932	査読済み	2006/7
006	京都大学	Yasuda, S., Tsuneyoshi, N., Sumi, T., Hasegawa, K., Tada, T., Nakatsuji, N. and Suemori, H.	NANOG maintains self-renewal of primate ES cells in the absence of a feeder layer.	Genes Cells, 11, 1115-1123	査読済み	2006/9
007	京都大学	Adachi, K., Kawase, E., Yasuchika, K., Sumi, T., Nakatsuji, N. and Suemori, H.	Establishment of the gene-inducible system in primate embryonic stem cell lines.	Stem Cells, 24, 2566-2572	査読済み	2006/11
008	京都大学	Hasegawa, K., Fujioka, T., Nakamura, Y., Nakatsuji, N. and Suemori, H.	A method for the selection of human embryonic stem cell sub-lines with high replating efficiency after single cell dissociation.	Stem Cells, 24, 2649-2660	査読済み	2006/12
009	京都大学	Hosseinkhani, M., Hasegawa, K., Ono, K., Kawamura, T., Takaya, T., Morimoto, T., Wada, H., Shimatsu, A., Prat, S. G., Suemori, H., Nakatsuji, N., Kita, T.	Trichostatin A induces myocardial differentiation of monkey ES cells.	Biochem. Biophys. Res. Comm. 356, 386-391	査読済み	2007/3

010	京都大学	Nakajima, F., Tokunaga, K., Nakatsuji, N.	HLA Matching Estimations in a Hypothetical Bank of Human Embryonic Stem Cell Lines in the Japanese Population for Use in Cell Transplantation Therapy.	Stem Cells 25, 983-985	査読済み	2007/4
011	京都大学	Sumi, T., Tsuneyoshi, N., Nakatsuji, N., Suemori, H.	Apoptosis and differentiation of human embryonic stem cells induced by sustained activation of c-Myc.	Oncogene		2007/9
012	京都大学	Hasegawa, K., Cowan, A. B., Nakatsuji, N., Suemori, H.	Efficient multicistronic expression of a transgene in human embryonic stem cells.	Stem Cells		2007/7
013	京都大学	Suemori H., Norio Nakatsuji	Generation and characterization of monkey embryonic stem cells.	Methods of Molecular Biology 329:81-9.		2006/2
014	京都大学	Suemori H., Sasai Y., Umeda K., Nakatsuji N.	ES cell lines from the cynomolgus monkey (<i>Macaca fascicularis</i>).	"Embryonic Stem Cells, A Practical Approach" (Oxford University Press, NY, USA)		2006/4
015	京都大学	Suemori H.	Establishment and therapeutic use of human embryonic stem cell lines.	Hum Cell 19(2)65-70.		2006/5
016	京都大学	Fujimoto Y., Hasegawa K., Suemori H., Ito J., Nakatsuji. N.,	Molecular cloning and function of Oct-3 isoforms in cynomolgus monkey embryonic stem cells.	Stem Cells and Development 15(4), 566-574.	査読済	2006/8
018	京都大学	Hasegawa K., Yasuda S., Suemori H.	Superior transfection of human embryonic stem cells with Fu GENE HD transfection reagent	Biochemica .4, 19-21.		2006/10
019	京都大学	Tsuneyoshi, N., Sumi, T., Onda, H., Nojima, H., Nakatsuji, N., Suemori, H	PRDM14 suppresses expression of differentiation marker genes in human embryonic stem cells.	Biochem. Biophys. Res. Comm. 367, 899-905	査読済み	2008/3

020	京都大学	Ma, F., Kambe, N., Wang, D., Shinoda, G., Fujino, H., Umeda, K., Fujisawa, A., Suemori, H., Nakatsuji, N., Miyachi, Y., Torii, R., Tsuji, K., Heike, T. and Nakahata, T	Direct Development of Functionally Mature Tryptase/chymase Double Positive Connective Tissue-Type Mast Cells from Primate ES Cells.	Stem Cells 26, 706-714	査読済み	2008/3
021	京都大学	Nakatsuji, N., Nakajima, F. and Tokunaga, K	HLA-haplotype banking and iPS cells.	Nature Biotechnol. 26, 739-740	査読済み	2008/7
022	京都大学	Ishii, T., Fukumitsu, K., Yasuchika, K., Adachi, K., Kawase, E., Suemori, H., Nakatsuji, N., Ikai, I. and Uemoto, S	Effects of extracellular matrixes and growth factors on the hepatic differentiation of human embryonic stem cells.	Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 295, G313-G321	査読済み	2008/8
023	京都大学	Sumi, T., Tsuneyoshi, N., Nakatsuji, N. and Suemori, H	Defining early lineage specification of human embryonic stem cells by the orchestrated balance of canonical Wnt/b-catenin, Activin/Nodal, and BMP signaling.	Development 135, 2969-2979	査読済み	2008/9
024	京都大学	Miyazaki, T., Futaki, S., Hasegawa, K., Kawasaki, M., Sanzen, N., Hayashi, M., Kawase, E., Sekiguchi, K., Nakatsuji, N. and Suemori, H	Recombinant human laminin isoforms can support the undifferentiated growth of human embryonic stem cells.	Biochem. Biophys. Res. Comm., 375, 27-32	査読済み	2008/10
025	京都大学	Taura, D., Noguchi, M., Sone, M., Hosoda, K., Mori, E., Okada, Y., Takahashi, K., Homma, K., Oyamada, N., Inuzuka, M., Sonoyama, T., Ebihara, K., Tamura, N., Itoh, H., Suemori, H., Nakatsuji, N., Okano, H., Yamanaka, S. and Nakao, K.	Adipogenic differentiation of human induced pluripotent stem cells: Comparison with that of human embryonic stem cells.	FEBS Lett. 583, 1029-1033	査読済み	2009/3

026	京都大学	Yamauchi, K., Hasegawa, K., Chuma, S., Nakatsuji, N. and Suemori, H.	In vitro germ cell differentiation from cynomolgus monkey embryonic stem cells.	PLoS ONE 4, e5338	査読済み	2009/4
027	京都大学	Adachi, K., Suemori, H., Yasuda, S. -Y., Nakatsuji N., Kawase, E	The role of SOX2 in maintaining pluripotency of human embryonic stem cells	Genes to Cells	査読済み	2010/5
028	埼玉医科大学	Ohbayashi F, Balamotis MA, Kishimoto A Aizawa E, Diaz A, Hastly P, Graham FL, CaskeyCT, and Mitani K.	Correction of chromosomal mutation and random integration in embryonic stem cells with helper-dependent adenoviral vectors.	Proc Natl Acad Sci USA, 102: 13628-13633, 2005.	査読済み	2005/9/7
029	埼玉医科大学	Suzuki, K., Mitsui, K., Aizawa, E., Hasegawa, K., Kawase, E., Yamagishi, T., Shimizu, Y., Suemori, H., Nakatsuji, N. and Mitani, K	Highly efficient transient gene expression and gene targeting in primate embryonic stem cells with helper-dependent adenoviral vectors.	Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 105, 13781-13786	査読済み	2008/9
030	埼玉医科大学	Mitsui, K., Suzuki, K., Aizawa, E., Kawase, E., Suemori, H., Nakatsuji, N. and Mitani, K.	Gene targeting in human pluripotent stem cells with adeno-associated virus vectors.	Biochem. Biophys. Commun. 388, 711-717 Res.	査読済み	2009/10
031	京都大学	安達啓子、川瀬栄八郎、末盛博文、中辻憲夫	ヒトおよびサルES細胞の培養法～長期安定増殖を可能にする継代維持方法	バイオテクノジャーナル (2005)5、547-551.		2005/9/1
032	京都大学	中辻憲夫、長谷川光一、安達啓子、末盛博文	ヒトES細胞株の樹立研究と実用化への展望	医学のあゆみ. 220, 131-138		2007/1
033	京都大学	長谷川光一、末盛博文	ヒトES細胞研究の現状と展望	蛋白質核酸酵素 52,256-263		2007/3

034	京都大学	安達啓子、川瀬栄八郎、 中辻憲夫	ES 細胞—その万能性—	再生医療技術の最前線監修： 岡野光男、大和雅之 シーエム シー出版第3章細胞ソース 69-75 (2007)		2007/6
035	京都大学	末盛博文、中辻憲夫	使ってみたいバイオリソース大集 合 第12回:ヒトES 細胞	細胞工学. 26, 1172-1173		2007/10
036	京都大学	川瀬栄八郎	ヒトES 細胞	最新医学 64 巻3 月増刊号 「幹細胞研究の最近の進歩(前 編)」(2009) 507-516.		2009/3

[論文・文献発表] 研究開発項目① 「ヒトES 細胞の加工技術開発」

ヒトES 細胞における相同組み換え技術の開発

番号	発表会社	発表者	タイトル	発表誌名	状態	発表日
001	幹細胞創薬研究所	Sakurai K., Shimoji M., Tahimic C.G.T., Aiba K., Kawase E., Hasegawa K., Amagai Y., Suemori H., Nakatsuji N.	Efficient integration of transgenes into a defined locus in human embryonic stem cells.	Nucleic Acids Research doi:10.1093/nar/gkp1234	査読済み	2010/1/13
002	埼玉医科大学	Suzuki, K., Mitsui, K., Aizawa, E., Hasegawa, K., Kawase, E., Yamagishi, T., Shimizu, Y., Suemori, H., Nakatsuji, N. and Mitani, K	Highly efficient transient gene expression and gene targeting in primate embryonic stem cells with helper-dependent adenoviral vectors.	Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 105, 13781-13786	査読済み	2008/9

003	埼玉医科大学	Mitsui, K., Suzuki, K., Aizawa, E., Kawase, E., Suemori, H., Nakatsuji, N. and Mitani, K.	Gene targeting in human pluripotent stem cells with adeno-associated virus vectors.	Biochem. Biophys. Commun. 388, 711-717 Res.	査読済み	2009/10
-----	--------	--	---	--	------	---------

[論文・文献発表] 研究開発項目①「ヒトES 細胞の加工技術開発」

ヒトES 細胞におけるRNA 干渉法による入遺伝子発現制御技術の開発

番号	発表会社	発表者	タイトル	発表誌名	状態	発表日
001	京都大学	Yamashita JK.	Differentiation of arterial, venous, and lymphatic endothelial cells from vascular progenitors.	Trends Cardiovasc Med, 17: 59-63, 2007.	査読済み	2007/2/1
002	京都大学	Kamo N, Yasuchika K, Fujii H, Hoppo T, Machimoto T, Ishii T, Fujita N, Tsuruo T, Yamashita JK, Kubo H, Ikai I.	Two populations of Thy1-positive mesenchymal cells regulate the in vitro maturation of hepatic progenitor cells.	Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 292: G526-534, 2007.	査読済み	2007/2/1
003	京都大学	Hiraoka-Kanie M, Miyagishi M, Yamashita JK	Differentiation stage-specific analysis of gene function with inducible short hair-pin RNA in differentiating embryonic stem cells.	Biochem Biophys Res Commun, 351: 669-674, 2006.	査読済み	2006/12/22
004	京都大学	Yurugi-Kobayashi T, Itoh H, Schroeder T, Nakano A, Narazaki G, Kita F, Yanagi K, Hiraoka-Kanie M, Inoue E, Ara T, Nagasawa T, Just U, Nakao K, Nishikawa SI, Yamashita JK.	Adrenomedullin/cyclic AMP pathway induces Notch activation and differentiation of arterial endothelial cells from vascular progenitors.	Arterioscler Thromb Vasc Biol, 26: 1977-1984, 2006.	査読済み	2006/9/1

005	京都大学	Kono T, Kubo H*, Shimazu C, Ueda Y, Takahashi M, Yanagi K, Fujita N, Tsuruo T, Wada H, Yamashita JK	Differentiation of lymphatic endothelial cells from embryonic stem cells on OP9 stromal cells.	Arterioscler Thromb Vasc Biol, 26: 2070-2076, 2006.	査読済み	2006/9/1
006	京都大学	Nakao Y, Yoshida S, Matsunaga S, Shindoh N, Terada Y, Nagai K, Yamashita JK, Ganesan A, Soest van RW, Fusetani N.	Azumamides A-E: Histone Deacetylase Inhibitory Cyclic Tetrapeptides from the Marine Sponge Mycale izuensis.	Angew Chem Int Ed, 45: 7553-7557, 2006.	査読済み	2006/11/20
007	京都大学	Hisatsune H, Matsumura K, Ogawa M, Uemura A, Kondo N, Yamashita JK, Katsuda H, Nishikawa S, Chiba T, Nishikawa SI.	A high level of endothelial cell-specific gene expression by a combination of 5' flanking region and 5' half of the first intron of VE-cadherin gene.	Blood, 105: 4657-4663, 2005.	査読済み	2005/1/15
008	京都大学	Yamamoto K, Sokabe T, Watabe T, Miyazono K, Yamashita JK, Obi S, Ohmura N, Matsushita A, Kamiya A, Ando J.	Fluid shear stress induces differentiation of Flk-1-positive embryonic stem cells into vascular endothelial cells in vitro.	Am J Physiol Heart Circ Physiol, 288: H1915-1924, 2005.	査読済み	2005/4/1
009	京都大学	Yamamizu K, Kawasaki K, Katayama S, Watabe T, Yamashita JK	Enhancement of vascular progenitor potential by protein kinase A through dual induction of Flk-1 and Neuropilin-1	Blood, 114: 3707-3716, 2009	出版済み	2009/8/25

010	京都大学	Yamamizu K, Matsunaga T, Uosaki H, Fukushima H, Katayama S, Hiraoka-Kanie M, Mitani K, Yamashita JK	Convergence of Notch and β -catenin signaling induces arterial fate in vascular progenitors	J Cell Biol, in press	印刷中	
-----	------	---	--	-----------------------	-----	--

[論文・文献発表] 研究開発項目② 「ヒトES 細胞の分化誘導制御技術の開発」

ヒトES 細胞から神経系細胞への分化誘導技術の開発

番号	発表会社	発表者	タイトル	発表誌名	状態	発表日
001	幹細胞創薬研究所	Aiba K., Sharov AA., Cater MG., Foroni C., Vescovi AL. and Ko MSH	Defining a developmental path to neural fate by global expression profiling of mouse embryonic stem cells and adult neural stem/progenitor cells	Stem Cells, 24, 889-895	査読 済	2006/4
002	幹細胞創薬研究所	Aiba K., Carter MG., Matoba R. and Ko MSH.	Genomic approach to earlyembryogenesis and stem cell biology	Seminars in Reproductive Medicine 24, 330-339		2006/12
003	幹細胞創薬研究所	饗庭一博	ヒト胚性幹細胞から作成されるモデル 細胞と創薬研究	メディカル・サイエンス・ダイジェス ト、33 巻14 号、p9(1248)		2007/12
004	幹細胞創薬研究所	饗庭一博	胚性幹細胞から誘導された分化細胞 のゲノミクス解析	遺伝子医学MOO K別冊「進 み続ける細胞移植治療の実際－ 再生医療の実現に向けた科学・ 技術と周辺要素の理解－」第2 章 移植細胞のための周辺の基 礎生物医学p149-153		2008/8
005	幹細胞創薬研究所	和田圭樹、中辻憲夫	多能性幹細胞株の医療および創薬に おける活用の展望	Drug Delivery System (日本医学 館)、23(5), 569-574		2008/8

006	幹細胞創薬研究所	Aiba K, Nedorezov T, Piao Y, Nishiyama A, Matoba R, Sharova LV, Sharov AA, Yamanaka S, Niwa H, and Ko MSH	Defining developmental potency and cell lineage trajectories by expression profiling of differentiating mouse embryonic stem cells	DNA Research 16, 73-80	査読済	2009/2
007	幹細胞創薬研究所	Wada T, Honda M, Minami I, Tooi N, Amagai Y, Nakatsuji N and Aiba K.	Highly efficient differentiation and enrichment of spinal motor neurons derived from human and monkey embryonic stem cells.	PLoS ONE4(8): e6722	査読済	2009/8
008	幹細胞創薬研究所	Sakurai K, Shimoji M, Tahimic CGT, Aiba K, Kawase E, HasegawaK, Amagai Y, Suemori H and Nakatsuji N	Efficient integration of transgenes into a defined locus in human embryonic stem cells	Nucleic Acids Research, doi:10.1093/nar/gkp1234	査読済	2010/1
009	幹細胞創薬研究所	饗庭一博、尾辻智美、中辻憲夫	ヒトES 細胞の創薬産業における有用性	iPS 細胞の産業的応用技術、p69-76、CMC出版		2009/9
010	幹細胞創薬研究所	本田誠、饗庭一博、中辻憲夫	ヒトES 細胞株の遺伝子改変と神経細胞分化誘導によるAlzheimer 病モデル細胞	医学のあゆみ232 巻2 号 p123-127		2010/1
011	幹細胞創薬研究所	饗庭一博、櫻井健二、中辻憲夫	ヒトES 細胞から作成される疾患モデル細胞	実験医学増刊再生医療の最前線 2010、p211-126、羊土社		2010/1
012	幹細胞創薬研究所	和田圭樹・南一成・中辻憲夫	ヒト多能性幹細胞株(ES およびiPS 細胞株)を用いた分化誘導技術および HTS への応用展開	新薬展望2010 (医薬ジャーナル社)、46(S-1), 247-253		2010/1

[論文・文献発表] 研究開発項目②「ヒトES 細胞の分化誘導制御技術開発」

ヒトES 細胞から心筋細胞への分化誘導技術の開発

番号	発表会社	発表者	タイトル	発表誌名	状態	発表日
001	京都大学	Yanagi K, Takano M, Narazaki G, Uosaki H, Hoshino T, Ishii T, Misaki T, Yamashita JK	HCN and Cav3 ion channels confer automaticity of embryonic stem cell-derived cardiomyocytes.	Stem Cells	査読済み	2007/5
002	京都大学	Yamashita JK, Takano M, Hiraoka-Kanie M, Shimazu C, Yan P, Yanagi K, Nakano A, Inoue E, Kita F, Nishikawa SI.	Prospective identification of cardiac progenitor potentials by a novel single cell-based cardiomyocyte induction.	FASEB J, 19: 1534-1536, 2005.	査読済み	2005/9/1
003	京都大学	Huang H, Nakayama Y, Qin K, Yamamoto K, Ando J, Yamashita J, Itoh H, Kanda K, Yaku H, Okamoto Y, Nemoto Y.	Differentiation from embryonic stem cells to vascular wall cells under in vitro pulsatile flow loading.	J Artif Organ, 8: 110-118, 2005.	査読済み	2005/8/11
004	京都大学	Narazaki G, Uosaki M, Teranishi M, Okita K, Kim B, Matsuoka S, Yamanaka S, Yamashita JK	Directed and systematic differentiation of cardiovascular cells from mouse induced pluripotent stem cells	Circulation, 118: 498-506, 2008	出版済み	2008/7/14
005	幹細胞創薬研究所	饗庭一博、尾辻智美、中辻憲夫	ヒトES 細胞の創薬産業における有用性	iPS 細胞の産業的応用技術(監修：山中伸弥)、69-76、シーエムシー出版、東京(2009)		2009

006	幹細胞創薬研究所	Otsuji T.G., Minami I., Kurose Y., Yamauchi K., Tada M., Nakatsuji N.	Progressive maturation in contracting cardiomyocytes derived from human embryonic stem cells: Qualitative effects on electrophysiological responses to drugs.	Stem Cell Research, 4: 201-213	査読済み	2010
007	幹細胞創薬研究所	Asai Y, Tada M, Otsuji TG, Nakatsuji N.	Combination of Functional Cardiomyocytes Derived from Human Stem Cells and a Highly-Efficient Microelectrode Array System: An Ideal Hybrid Model Assay for Drug Development	Curr Stem Cell Res Ther. In press		2010

[論文・文献発表] 研究開発項目②「ヒトES 細胞の分化誘導制御技術開発」

ヒトES 細胞から肝細胞への分化誘導技術の開発

番号	発表会社	発表者	タイトル	発表誌名	状態	発表日
001	京都大学	Ishii, T., Yasuchika, K., Fujii, H., Hoppo, T., Baba, S., Naito, M., Machimoto, T., Kamo, N., Suemori, H., Nakatsuji, N. and Ikai, I.	In vitro differentiation and maturation of mouse embryonic stem cells into hepatocytes.	Exp. Cell Res. 309, 68-77	査読済み	2005/9
002	京都大学	Kamo N., Yasuchika K., Fujii H., Hoppo T., Machimoto T., Ishii T., Fujita N., Tsuruo T., Yamashita J.K., Kubo H., Ikai I.	Two populations of Thy1-positive mesenchymal cells regulate in vitro maturation of hepatic progenitor cells.	Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 292:526-534, 2007	査読済み	2007/2

003	京都大学	Ishii, T., Yasuchika, K., Machimoto, T., Kamo, N., Komori, J., Konishi, S., Suemori, H., Nakatsuji, N., Saito, M., Kohno, K., Uemoto, S., Ikai, I.	Transplantation of embryonic stem cell-derived endodermal cells into mice with induced lethal liver damage	Stem Cells 25, 3252-3260	査読 済み	2007/12
004	京都大学	<u>Ishii, T., Fukumitsu, K., Yasuchika, K., Adachi, K., Kawase, E., Suemori, H., Nakatsuji, N., Ikai, I., Uemoto, S.</u>	Effects of extracellular matrixes and growth factors on the hepatic differentiation of human embryonic stem cells	<u>Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2008 ; 295 (2): G313-21</u>	査読 済み	2008/8
005	京都大学・幹 細胞創薬研 究所	Fukumitsu, K., Ishii, T., Yasuchika, K., Amagai, Y., Kawamura-Saito, M., Kawamoto T, Kawase, E., Suemori, H., Nakatsuji, N., Ikai, I., Uemoto, S.	Establishment of a cell line derived from a mouse fetal liver that has the characteristic to promote the hepatic maturation of mouse embryonic stem cells by a coculture method.	Tissue Eng Part A. 2009; 15(12): 3847-56.	査読 済み	2009/12
006	京都大学・幹 細胞創薬研 究所	Ishii, T., Yasuchika, K., Fukumitsu, K., Kawamoto, T., Kawamura-Saitoh, M., Amagai, Y., Ikai, I., Uemoto, S., Kawase, E., Suemori, H., Nakatsuji N.	In vitro hepatic maturation of human embryonic stem cells by using a mesenchymal cell line derived from murine fetal livers.	Cell Tissue Res. 2009	査読 済み	In press
007	熊本大学	Shiraki N., Lai C-J., Hishikari Y. and Kume, S.	TGF- β signaling potentiates differentiation of embryonic stem cells to Pdx-1 expressing endodermal cells.	Genes Cells 10, 503-16, 2005.	査読 済み	
008	熊本大学	Kume, S.	Stem cell- based approaches for regenerative medicine.	Develop. Growth Diff. 47, 393-402, 2005.	査読 済み	

009	熊本大学	Shiraki,N.,Yoshida, T., Araki,K.,Umezawa,A., Higuchi,Y.,Goto,H., Kume,K.,and Kume, S.	Guided differentiation of ES cells into Pdx1-expressing regional specific definitive endoderm.	Stem Cells 26, 874-885, 2008	査読 済み	
010	熊本大学	Yoshida T., Shiraki N., Baba, H., Goto, M., Fujiwara, S., Kume K.and Kume S.	The expression patterns of Epiplakin1 in pancreas,pancreatic cancer and regenerating pancreas.	Genes Cells 13, 667-678,2008	査読 済み	
011	熊本大学	Shiraki, N., Umeda, K., Sakashita, N., Takeya, M., Kume K. and Kume S.	Differentiation of mouse and human ES cells into hepatic lineages.	Genes Cells 13, 731-746, 2008	査読 済み	
012	熊本大学	Shiraki,N.,Higuchi,H.,Harada,S,U meda,K,. Isagawa,T.,Aburatani, H.,Kume,K.,and Kume,S,.	Differentiation and characterization of embryonicstem cells into three germ layers.	Biochem. Biophys. Res. Comm. 381, 694-9, 2008	査読 済み	
013	熊本大学	Yoshida, T., Murata, K., Shiraki, N., Kume, K., Kume, S.	Analysis of gene expressions of ES-derived Pdx1-expressing cells: Implications of genes involved in pancreas differentiation. Develop. Growth Differ.	Develop. Growth Differ. 51, 463-472, 2009.	査読 済み	
014	熊本大学	Katsumoto, K., Shiraki, N., Miki, R., Kume, S.	Embryonic and adult stem cell systems in mammals: Ontology and regulation	Develop. Growth Diff. 52, 115-129, 2010	査読 済み	
015	熊本大学	Shiraki, N., Miki, R., Kume, S.	The potential of ES cells and tissue stem cells in the regenerative medicine of type I diabetes.	'Stem Cell in Medicine' (Edited by Kenichi Isobe) Research Signpost/Transworld Research Network, in press		
016	熊本大学	Shiraki N, Harada S, Ogaki S, Kume K. and Kume S.	Identification of DAF1/CD55, a novel definitive endoderm marker.	Cell Struct. & Function <i>in press</i>	査読 済み	

017	熊本大学	Higuchi Y, Shiraki N, Yamane K, Qin Z, Mochitate K, Hara M, Kume K and <u>Kume S</u>	The synthesized basement membrane substrata direct ES/iPS cells to differentiate into the pancreatic lineages.	J.Cell Science, <i>in pres</i>	査読済み	
018	熊本大学	桑 昭苑	「ヒトES細胞を用いた肝胆膵の発生分化と再生医学研究」医歯薬出版刊行(中辻憲夫他編集)『ヒトES細胞研究のネクストステージ』	医学のあゆみ220,153-157, 2007.		
019	熊本大学	桑 昭苑・谷口英樹	「消化器官における幹細胞研究の動向」共立出版刊行(菊池裕編集)『内胚葉分化の分子メカニズム』特集号	蛋白核酸酵素 52, 139-144, 2007		
020	熊本大学	白木伸明, 桑昭苑	「ES 細胞から膵β 細胞への誘導」 「ここまで進んだ幹細胞研究と再生医療2006」(田賀哲也他編集)	実験医学24 no.2, 182-187, 2006.		
021	熊本大学	桑 昭苑・谷口英樹	消化器官における幹細胞研究の動向 『内胚葉分化の分子メカニズム』特集号	蛋白核酸酵素 52, 139-144, 2007		
022	熊本大学	桑 昭苑	「ヒトES細胞を用いた肝胆膵の発生分化と再生医学研究」(中辻憲夫他編集)『ヒトES細胞研究のネクストステージ』	医歯薬出版刊行医学のあゆみ220, 153-157, 2007.		
023	熊本大学	桑 昭苑	「ES細胞から体性幹細胞を作る」シリーズ「幹細胞技術の現状と展望」(松崎文雄企画)	共立出版刊行 蛋白核酸酵素52(7):796-800, 2007.		
024	熊本大学	白木伸明、桑昭苑	「ES 細胞からの内胚葉系細胞の誘導」	培養細胞実験ハンドブック改訂第2版、羊土社(東京), 297 - 301, 2008		

025	熊本大学	樋口裕一郎、白木伸明、桑 昭苑	「ES 細胞をもちいて消化器系幹細胞を高効率に作製培養する技術」	『幹細胞の分化誘導と応用』119-126, 2009 株式会社エヌ・ティー・エヌ企画・編集 有限会社ブッカーズ		
026	熊本大学	梅田香穂子 桑 昭苑	「再生医療の現状と将来」	化学と教育57,no.10, 446-449,2009 年		
027	熊本大学	白木伸明、桑昭苑	「ES 細胞から膵細胞への分化」特集『肝胆膵領域における幹細胞研究の最前線』	「肝胆膵」誌59 巻4号,611-617 (2009)アークメーディア(株)		
028	熊本大学	三木梨可桑昭苑	「肝臓、膵臓の再生を支える幹細胞システムはどうなっているのか?」『特集: 幹細胞を用いた消化器再生医療の展望』	先端医学社 分子消化器病 6,no.4,332-337,2009.		
029	熊本大学	白木伸明桑昭苑	「各種幹細胞を用いた消化器官の再生医療」特集:再生医療の現状と進歩～ES 細胞、iPS 細胞と体性幹細胞の臨床への応用～	血液フロンティア2009 年11 月号 in press		
030	熊本大学	山添太士・白木伸明、桑昭苑	「ES 細胞由来分化肝細胞の創出」、『ヒト幹細胞による薬物代謝・トランスポート・副作用予測—iPS・ES 細胞・間葉系幹細胞を用いた新たな創薬スクリーニング』	医学の歩み232(2), in press		

[論文・文献発表] 研究開発項目②「ヒト ES 細胞の分化誘導制御技術の開発」

分子構成を最適化した人工基底膜による ES 細胞の分化誘導技術の開発

番号	発表会社	発表者	タイトル	発表誌名	状態	発表日
001	大阪大学	Kiyozumi, D., Sugimoto, N., and Sekiguchi, K.	Breakdown of the reciprocal stabilization of QBRICK/Frem1, Fras1, and Frem2 at the basement membrane provokes Fraser syndrome-like defects.	Proc Natl Acad Sci USA 103:11981-11986	査読済み	2006/8/8
002	大阪大学	Kiyozumi, D., Sugimoto, N., Nakano, I., and Sekiguchi, K.	Frem3, a member of the 12 CSPG repeats-containing extracellular matrix protein family, is a basement membrane protein with tissue distribution patterns distinct from those of Fras 1, Frem2, and QBRICK/Frem1.	Matrix Biol 26: 456-462.	査読済み	2007/3/30
003	大阪大学	Ido, H., Nakamura, A., Kobayashi, R., Ito, S., Li, S., Futaki, S., and Sekiguchi, K.	The requirement of the glutamic acid residue at the third position from the carboxyl termini of the laminin γ chains in integrin binding by laminins.	J Biol Chem 282:11144-11154.	査読済み	2007/4/13
004	大阪大学	Willberg, J., Hormia, M., Takunen, M., Kikkawa, Y., Sekiguchi, K. and Virtanen, I.	Lutheran blood group antigen as receptor for alpha5-laminins in gingival epithelia.	J Periodontol 78:1810-1818.	査読済み	2007/9/15
005	大阪大学	Fujiwara, H., Hayashi, Y., Sanzen, N., Weber, C. N., Emoto, T., Futaki, S., Niwa, H., Murray, P., Edgar, D., and Sekiguchi, K.	Regulation of mesodermal differentiation of mouse embryonic stem cells by basement membranes.	J Biol Chem 282:29701-29711.	査読済み	2007/10/5

006	大阪大学	Gao, J., DeRouen, M. C., Chen, C. H., Nguyen, M., Nguyen, N. T., Ido, H., Harada, K., Sekiguchi, K., Morgan, B. A., Miner, J. H., Oro, A. E., Marinkovich, M. P.	Laminin-511 is an epithelial message promoting dermal papilla development and function during early hair morphogenesis.	Genes Dev 22:2111-2124.	査読済 み	2008/8/1
007	大阪大学	Takashima, S., Yasuo, M., Sanzen, N., Sekiguchi, K., Okabe, M., Yoshida, T., Toda, A., and Nikaïdo, T.	Characterization of laminin isoforms in human amnion.	Tissue Cell 40:75-81.	査読済 み	2008/4
008	大阪大学	Virtanen, I., Banerjee, M., Palgi, J., Korsgren, O., Lukinius, A., Thornell, L. E., Kikkawa, Y., Sekiguchi, K., Hukkanen, M., Konttinen, Y. T., and Otonkoski, T.	Blood vessels of human islets of Langerhans are surrounded by a double basement membrane.	Diabetologia 51:1181-1191.	査読済 み	2008/7
009	大阪大学	Manabe, R., Tsutsui, K., Fukuda, T., Yamada, T., Kimura, M., Nakano, I., Shimono, C., Sanzen, N., Furutani Y., Fukuda T., Oguri, Y., Shimamoto, K., Kiyozumi, D., Sato, Y., Sado, Y., Senoo, H., Yamashina, S., Fukuda, S., Kawai, J., Sugiura, N., Kimata, K., Hayashizaki, Y., and Sekiguchi, K.	Transcriptome-based systematic identification of extracellular matrix proteins.	Proc Natl Acad Sci USA 105:12849-12854.	査読済 み	2008/9/2
010	大阪大学	Miyazaki, T., Futaki, S., Hasegawa, K., Kawasaki, M., Sanzen, N., Hayashi, M., Kawase, E., Sekiguchi, K., Nakatsuji, N., and Suemori, H.	Recombinant human laminin isoforms can support the undifferentiated growth of human embryonic stem cells.	Biochem Biophys Res Commun 375:27-32.	査読済 み	2008/10/10
011	大阪大学	Ido, H., Ito, S., Taniguchi, Y., Hayashi, M., Sato-Nishiuchi, R., Sanzen, N., Hayashi, Y., Futaki, S., and Sekiguchi, K.	Laminin isoforms containing the $\alpha 3$ chain are unable to bind to integrins due to the absence of the glutamic acid residue conserved in the C-terminal regions of the $\gamma 1$ and $\gamma 2$ chains.	J Biol Chem 283:28149-28157.	査読済 み	2008/10/17

012	大阪大学	Kariya, Y., Kato, R., Itoh, S., Fukuda, T., Shibukawa, Y., Sanzen, N., Sekiguchi, K., Wada, Y., Kawasaki, N and Gu, J.	N-Glycosylation of Laminin-332 Regulates Its Biological Functions: a novel function of the bisecting GlcNAc.	J Biol Chem 283:33036-33045.	査読済み	2008/11/28
013	大阪大学	Dainichi, T., Kurono, S., Ohyama, B., Ishii, N., Sanzen, N., Hayashi, M., Shimono, C., Taniguchi, Y., Koga, H., Karashima, T., Yasumoto, S., Zillikens, D., Sekiguchi, K. and Hashimoto, T.	Anti-laminin gamma-1 pemphigoid.	Proc Natl Acad Sci USA 106:2800-2805.	査読済み	2009/2/24
014	大阪大学	Taniguchi, Y., Ido, H., Sanzen, N., Hayashi, M., Sato-Nishiuchi, R., Futaki, S., and Sekiguchi, K.	The C-terminal region of laminin α 1 chains modulates the integrin binding affinities of laminins.	J Biol Chem 284:7820-7831.	査読済み	2009/3/20
015	大阪大学	Sato, Y., Uemura, T., Morimitsu, K., Sato-Nishiuchi, R., Manabe, R., Takagi, J., Yamada, M., Sekiguchi, K.	Molecular basis of the recognition of nephronectin by integrin α 8 β 1.	J Biol Chem 284:14524-14536.	査読済み	2009/5/22
016	大阪大学	Vuoristo, S., Virtanen, I., Takkunen, M., Palgi, J., Kikkawa, Y., Rousselle, P., Sekiguchi, K., Tuuri, T., Otonkoski, T.	Laminin isoforms in human embryonic stem cells: Synthesis, receptor usage and growth support.	J Cell Mol Med 13: 2622-2633.	査読済み	2009/8/13
017	大阪大学	関口清俊	再生医療・細胞組織工学のためのマトリックス生物学入門	再生医療のための細胞生物学、コロナ社、pp.76-98		2007/3/7
018	大阪大学	眞鍋理一郎、関口清俊	マトリックス組込型増殖因子とマトリックス工学	再生医療のための細胞生物学、コロナ社、pp.158-172		2007/3/7
019	大阪大学	山田雅司、関口清俊	細胞外マトリックスと増殖因子：細胞を制御するシグナル伝達の分子機構	再生医療のための細胞生物学、コロナ社、pp.76-98		2007/3/7

020	大阪大学	西内涼子、関口清俊	細胞接着因子の生物学	ティッシュエンジニアリング、日本医学館 pp.88-95		2007/6/27
021	大阪大学	浄住大慈、関口清俊	基底膜のカスタマイゼーションとその器官形成における役割	THE LUNG perspectives 15:336-340		2007/7/10
022	大阪大学	二木杉子、関口清俊	細胞外環境による形態形成の制御：新しい生物学の胎動、基底膜の多様性と形態形成の制御	細胞工学 26:1113-1117		2007/9/22
023	大阪大学	藤原裕展、関口清俊	細胞外マトリックスによる EMT の制御	細胞工学 27:321-325		2008/3/22
024	大阪大学	関口清俊	特集「細胞外基質—研究の新たな展開」に寄せて	生体の科学 59:82-83		2008/4/15
025	大阪大学	藤原裕展、関口清俊	初期胚細胞分化における基底膜の役割	生体の科学 59:111-117		2008/4/15

[論文・文献発表] 研究開発項目②「研究用モデル細胞の構築技術の開発」

擬似基底膜を利用したES細胞の分化誘導制御技術の開発

番号	発表会社	発表者	タイトル	発表誌名	状態	発表日
001	国立環境研究所	持立克身・古山昭子・細川剛	基底膜形成テクノロジーを用いた人工組織の構築	再生医療 5:365-371		2006
002	国立環境研究所・北海道大学	Hosokawa T, Furuyama A, Katagiri K, Betsuyaku T, Nishimura M, and Mochitate K	Differentiation of Tracheal Basal Cells to Ciliated Cells and Tissue Reconstruction on the Synthesized Basement Membrane Substratum In Vitro	Connective Tissue Res. 48: 9-18		2007

003	東京工業大学・ 国立環境研究所	Hoshiba T, Mochitate K, and Akaike T	Hepatocytes maintain their function on basement membrane formed by epithelial cells.	Biochem. Biophys. Res. Commun. 359:151-156		2007
004	ニッピ・ 国立環境研究所	Fujisaki H, Ebihara T, Irie S, Kobayashi T, Adachi E, Mochitate K and Hattori S	Keratinocyte apoptosis on type I collagen fibrils is prevented by Erk1/2 activation under high calcium condition	Connect Tissue Res. 48: 159-69, 2007.		2007
005	国立環境研究所	Furuyama A, Hosokawa T, and Mochitate K	Interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha have opposite effects on fibroblasts and epithelial cells during basement membrane formation	Matrix Biol. 27: 429-440		2008
006	北海道大学・ 国立環境研究所	Hosokawa T, Betsuyaku T, Odajima N, Suzuki M, Mochitate K, Nasuhara Y, and Nishimura M	Role of basement membrane in EMMPRIN/CD147 induction in rat tracheal epithelial cells.	Biochem. Biophys. Res. Commun. 368: 426-32, 2008		2008
007	国立環境研究所	細川剛・永野麗子・ 持立克身	再構成基底膜構造体 sBM 基質 - 精緻な人工組織を可能にする培養基質 -	遺伝子医学 MOOK 別冊 “進みつづける細胞移植治療の実際”(上巻) pp.211-217		2008
008	国立環境研究所	永野麗子・細川剛・ 古山昭子・持立克身	基底膜構造体を培養基質に用いた人工組織の構築	移植 43:10-16, 2008		2008

[論文・文献発表] 研究開発項目②「ヒトES 細胞の分化誘導制御技術の開発」

人工基底膜、疑似マトリックスの効果

番号	発表会社	発表者	タイトル	発表誌名	状態	発表日
001	京都大学・大阪大学	Miyazaki, T., Futaki, S., Hasegawa, K., Kawasaki, M., Sanzen, N., Hayashi, M., Kawase, E., Sekiguchi, K., Nakatsuji, N., and Suemori, H.	Recombinant human laminin isoforms can support the undifferentiated growth of human embryonic stem cells.	Biochem. Biophys. Res. Commun. 375, 27-32.	査読済み	2008/10
002	京都大学	The International Stem Cell Initiative Consortium, Veronika Akopian, Peter W. Andrews, Stephen Beil, Nissim Benvenisty, Jennifer Brehm, Megan Christie, Angela Ford, Victoria Fox, Paul J. Gokhale, Lyn Healy, Frida Holm, Outi Hovatta, Barbara B. Knowles, Tenneille E. Ludwig, Ronald D. G. McKay, Takamichi Miyazaki, Norio Nakatsuji, Steve K. W. Oh, Martin F. Pera, Janet Rossant, Glyn N. Stacey, and Hirofumi Suemori	Comparison of defined culture systems for feeder cell free propagation of human embryonic stem cells.	<u>In Vitro Cell Dev Biol Anim.</u> 46:247-58		2010/4

[論文・文献発表] 研究開発項目③「ヒトES 細胞の分化誘導制御技術の開発」

ヒトES 細胞から神経変性疾患モデル細胞の構築

番号	発表会社	発表者	タイトル	発表誌名	状態	発表日
001	幹細胞創薬研究所	Aiba K., Sharov AA., Cater MG., Foroni C., Vescovi AL. and Ko MSH	Defining a developmental path to neural fate by global expression profiling of mouse embryonic stem cells and adult neural stem/progenitor cells	Stem Cells, 24, 889-895	査読済	2006/4
002	幹細胞創薬研究所	Aiba K., Carter MG., Matoba R. and Ko MSH.	Genomic approach to early embryogenesis and stem cell biology	Seminars in Reproductive Medicine 24, 330-339		2006/12
003	NPO 法人幹細胞創薬研究所	饗庭一博	ヒト胚性幹細胞から作成されるモデル細胞と創薬研究	メディカル・サイエンス・ダイジェスト、33 巻14 号、p9(1248)		2007/12
004	幹細胞創薬研究所	饗庭一博	胚性幹細胞から誘導された分化細胞のゲノミクス解析	遺伝子医学MOO K別冊「進み続ける細胞移植治療の実際ー再生医療の実現に向けた科学・技術と周辺要素の理解ー」第2章 移植細胞のための周辺の基礎生物医学p149-153		2008/8
005	幹細胞創薬研究所	和田圭樹、中辻憲夫	多能性幹細胞株の医療および創薬における活用の展望	Drug Delivery System (日本医学館)、23(5), 569-574		2008/ 9
006	幹細胞創薬研究所	Aiba K, Nedorezov T, Piao Y, Nishiyama A, Matoba R, Sharova LV, Sharov AA, Yamanaka S, Niwa H, and Ko MSH	Defining developmental potency and cell lineage trajectories by expression profiling of differentiating mouse embryonic stem cells	DNA Research 16, 73-80	査読済	2009/2
007	幹細胞創薬研究所	Wada T, Honda M, Minami I, Tooi N, Amagai Y, Nakatsuji N and Aiba K.	Highly efficient differentiation and enrichment of spinal motor neurons derived from human and monkey embryonic stem cells.	PLoS ONE4(8): e6722	査読済	2009/ 8

008	幹細胞創薬研究所	Sakurai K, Shimoji M, Tahimic CGT, Aiba K, Kawase E, HasegawaK, Amagai Y, Suemori H and Nakatsuji N	Efficient integration of transgenes into a defined locus in human embryonic stem cells	Nucleic Acids Research, doi:10.1093/nar/gkp1234	査読済	2010/1
009	幹細胞創薬研究所	饗庭一博、尾辻智美、中辻憲夫	ヒトES 細胞の創薬産業における有用性	iPS 細胞の産業的応用技術、p69-76、CMC出版		2009/ 9
010	幹細胞創薬研究所	本田誠、饗庭一博、中辻憲夫	ヒトES 細胞株の遺伝子改変と神経細胞分化誘導によるAlzheimer 病モデル細胞	医学のあゆみ232 巻2 号 p123-127		2010/1
011	幹細胞創薬研究所	饗庭一博、櫻井健二、中辻憲夫	ヒトES 細胞から作成される疾患モデル細胞	実験医学増刊再生医療の最前線 2010、p211-126、羊土社		2010 /1
012	幹細胞創薬研究所	和田圭樹・南一成・中辻憲夫	ヒト多能性幹細胞株(ES およびiPS 細胞株)を用いた分化誘導技術およびHTS への応用展開	新薬展望2010 (医薬ジャーナル社)、46(S-1), 247-253		2010 /1

[論文・文献発表] 研究開発項目③「研究用モデル細胞の構築技術開発」

血液脳関門(BBB)モデルの創製

番号	発表会社	発表者	タイトル	発表誌名	状態	発表日
001	幹細胞創薬研究所	Tatsumi R., Suzuki Y., Sumi T., Sone M., Suemori H., Nakatsuji N.	Simple and highly efficient method for production of endothelial cells from human embryonic stem cells.	Cell Transplantation	投稿中	
002	幹細胞創薬研究所	鈴木豊, 巽理恵	ヒト幹細胞による薬物代謝・トランスポート・副作用予測-iPS・ES 細胞・間葉系細胞を用いた新たな創薬スクリーニング『In vitro 血液-脳関門モデルの創製ーヒトES 細胞を活用する新たな試み』	医学のあゆみ 232,128-132, 2010.		2010/1/9

[論文・文献発表] 研究開発項目③「研究用モデル細胞の構築技術の開発」

ES細胞由来肝細胞を用いた、創薬支援のための薬物動態・毒性評価系の確立

番号	発表会社	発表者	タイトル	発表誌名	状態	発表日
001	東京大学	Akihiro Yamada, Kazuya Maeda, Emi Kamiyama, Daisuke Sugiyama, Tsunenori Kondo, Yoshiyuki Shiroyanagi, Hayakazu Nakazawa, Teruo Okano, Masashi Adachi, John D Schuetz, Yasuhisa Adachi, Zhuohan Hu, Hiroyuki Kusuhara, and Yuichi Sugiyama	Involvement of multiple transporters in the membrane transport of olmesartan, a selective antagonist of the angiotensin II AT1-receptor, in humans	Drug Metab Dispos, 35, pp.2166-76		2007/9/6
002	東京大学	Kazuya Maeda and Yuichi Sugiyama	In vitro-in vivo scale-up of drug transport activities	Drug Transporters: Molecular Characterization and Role in Drug Disposition		2007/3/10
003	東京大学	前田 和哉	肝取り込み・排泄の予測	最新創薬学 2007 (遺伝子医学 MOOK7), pp. 123-134		2007/4/10
004	東京大学	前田 和哉	薬物トランスポーター:臨床医療での意義と in vitro 実験からの予測の留意点	薬剤学 67, pp. 47-58		2007/1/1
005	東京大学	Satoshi Kitamura, Kazuya Maeda, Yi Wang and Yuichi Sugiyama	Involvement of multiple transporters in the hepatobiliary transport of rosuvastatin.	Drug Metab Dispos, 36, pp.2014-23		2008/7/10
006	東京大学	Takao Watanabe, Hiroyuki Kusuhara, Kazuya Maeda, Yoshihisa Shitara and Yuichi Sugiyama	Physiologically based pharmacokinetic modeling to predict transporter-mediated clearance and distribution of pravastatin in humans.	J Pharmacol Exp Ther, 328, pp.652-62		2008/11/10
007	東京大学	Satoshi Kitamura, Kazuya Maeda and Yuichi Sugiyama	Recent progresses in the experimental methods and evaluation strategies of	Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 377,		2008/6/7

			transporter functions for the prediction of the pharmacokinetics in humans	pp.617-28		
008	東京大学	Takao Watanabe, Hiroyuki Kusahara, Kazuya Maeda, Hiroshi Kanamaru, Yoshikazu Saito, Zhuohan Hu and Yuichi Sugiyama	Investigation of the Rate-Determining Process in the Hepatic Elimination of HMG-CoA Reductase Inhibitors in Rats and Humans	Drug Metab Dispos, 38, pp.215-22		2009/10/29
009	東京大学	Hiroyuki Kusahara and Yuichi Sugiyama	In vitro-in vivo extrapolation of transporter-mediated clearance in the liver and kidney.	Drug Metab Pharmacokinet, 24, pp.37-52		2009/1/12
010	東京大学	前田和哉、杉山雄一	創薬における in vitro ヒト組織細胞を利用した薬物動態・薬効・副作用予測の重要性	医学のあゆみ 232, pp.83-88		2010/1/9
011	東京大学	前田和哉	胆汁排泄とトランスポーター	日本薬理学雑誌 135, pp. 76-79		2009/11/11
012	東京大学	Kazuya Maeda, Hiroshi Suzuki and Yuichi Sugiyama	Hepatic Transport	Drug Bioavailability, 2 nd edition		2009/10/1

[論文・文献発表] 研究開発項目③「モデル細胞を利用した創薬支援ツール開発」

オンチップ・ヒト組織・臓器モデルを用いた毒性・創薬技術の研究開発

番号	発表会社	発表者	タイトル	発表誌名	状態	発表日
001	東京医科歯科大学	Kazunori Matsumura, Kazuki Orita, Yuichi Wakamoto, Kenji Yasuda.	Phagocytic response to fully controlled plural stimulation of antigens on macrophage using on-chip microcultivation system.	J Nanobiotechnology 4, 2006, 7.	査読済	2006/8/16
002	東京医科歯科大学	Kensuke Kojima, Tomoyuki Kaneko, Kenji Yasuda.	Role of the community effect of cardiomyocyte in the entrainment and reestablishment of stable beating rhythms.	Biochem. Biophys. Res. Comm. 351(1), 2006, PP. 209-215.	査読済	2006/10/20

003	東京医科歯科大学	Ikurou Suzuki, Kenji Yasuda.	Detection of tetanus-induced effects in linearly lined-up micropatterned neuronal networks: application of a multi-electrode array chip combined with agarose microstructures.	Biochem. Biophys. Res. Comm. 356, 2007, pp. 470-475.	査読 済	2007/3/8
004	東京医科歯科大学	Tomoyuki Kaneko, Kensuke Kojima, Kenji Yasuda.	Dependence of the community effect of cultured cardiomyocytes on the cell network pattern.	Biochem. Biophys. Res. Comm. 356, 2007, pp. 494-498.	査読 済	2007/3/7
005	東京医科歯科大学	Hyonchol Kim, Koudai Oikawa, Naoya Watanabe, Masatsugu Shigeno, Yoshiharu Shirakawabe, Kenji Yasuda.	Identification of Size Differences of Gold Nano-particles on Cell Surface by Curvature Reconstruction Method using Atomic Force Microscopy.	Jpn. J. Appl. Phys. 46 (8), 2007, pp.L184 - L186.	査読 済	2007/2/16
006	東京医科歯科大学	Ikurou Suzuki, Kenji Yasuda.	Constructive formation and connection of lined-up micropatterned neural networks by stepwise photothermal etching during cultivation.	Jpn. J. Appl. Phys., 46(9B), 2007, pp. 6398-6403.	査読 済	2007/9/1
007	東京医科歯科大学	Koudai Oikawa, Hyonchol Kim, Naoya Watanabe, Masatsugu Shigeno, Yoshiharu Shirakawabe, Kenji Yasuda.	Measuring the sizes of nanospheres on a rough surface by using atomic force microscopy and a curvature-reconstruction method.	Ultramicroscopy, 107(10-11), 2007, pp.1061-1067.	査読 済	2007/10/1
008	東京医科歯科大学	Tomoyuki Kaneko, Kensuke Kojima, Kenji Yasuda.	An on-chip cardiomyocyte cell network assay for stable drug screening regarding community effect of cell network size.	Analyst, 132(9), 2007, pp. 892-898.	査読 済	2007/9/1

[学会・研究発表]

[学会・研究発表] 研究開発項目①「ヒトES 細胞の加工技術開発」

ヒトES 細胞への遺伝子導入と導入遺伝子発現制御技術の開発

番号	発表会社	発表者	発表内容	学会・研究名	発表日
001	京都大学	Norio Nakatsuji	Establishment and manipulation of monkey and human ES cell lines for biomedical and pharmaceutical research.	第5回日本再生医療学会総会 International Symposium on Regenerative Medicine – Prospects on Human ES cell-based Therapies	2006. 3.9
002	京都大学	Norio Nakatsuji	Establishment and manipulation of monkey and human ES cell lines.	日本組織培養学会第79 回大会 International Symposium “Frontiers in Human ES Cell Research.”	2006.5.24
003	京都大学	Norio Nakatsuji	Establishment and genetical alteration of monkey and human ES cell lines for biomedical research and drug discovery.	International Symposium on Stem Cells and Regenerative Medicine	2006.10.21
004	京都大学	Norio Nakatsuji	Embryonic stem cells as versatile tools for biology, cell therapy and drug discovery.	Symposium on Germ cells and earlymammalian development	2007.4.23
005	京都大学	Hasegawa K., Fujioka T., Nakamura Y., Nakatsuji N., Suemori H.	Isolation of human embryonic stem cell lines showing high cloning efficiency	International Sympodium on Germ Cells, Epigenetics, Reprogramming and Embryonic Stem Cells (Kyoto, Japan).	2005/11

006	京都大学	Ishii T, Yasuchika K, Fujii H., Naito M., Baba S., Hoppo T., Machimoto T., Kamo N., Suemori H., Nakatsuji N., Ikai I.	In vitro differentiation and maturation of mouse embryonic stem cells into hepatocytes.	International Symposium on Germ Cells, Epigenetics, Reprogramming and Embryonic Stem Cells (Kyoto, Japan).	2005/11
007	京都大学	Suemori H., Yasuchika K., Hasegawa K., Sumi T., Nakatsuji N.	Establishment and characterization of new human ES cell lines.	International Symposium on Germ Cells, Epigenetics, Reprogramming and Embryonic Stem Cells (Kyoto, Japan)	2005/11
008	京都大学	Yasuda S., Tsuneyoshi N, Sumi T., Hasegawa K., Tada T., Nakatsuji N., Suemori H.	Nanog maintains self-renewal of Primate ES cells in the absence of a feeder layer.	International Symposium on Germ Cells, Epigenetics, Reprogramming and Embryonic Stem Cells (Kyoto, Japan).	2005/11
009	京都大学	Hasegawa K., Suemori H., Nakatsuji N.	Establishment, Self-renewal Mechanism, and Preclinical Application of Cynomolgus Monkey Embryonic Stem Cells	First German-Japanese Symposium on Nonhuman Primates: Embryonic Stem Cells and Transgenesis (Gottingen, Germany).	2006/3
010	京都大学	Hasegawa K., Fujioka T., Nakamura Y., Nakatsuji N., Suemori H.	Establishment of human embryonic stem cell sub-lines showing high cloning efficiency.	Keystone Symposia: Stem Cells (Whistler, Canada).	2006/3
011	京都大学	Adachi K., Kawase E., Yasuchika K., Sumi T., Nakatsuji N., Suemori H.	Establishment of the gene-inducible system in primate embryonic stem cell lines.	20th International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress (Kyoto,2006).	2006/6

012	京都大学	Yasuda S., Tsuneyoshi N, Sumi T., Hasegawa K., Tada T., Nakatsuji N., Suemori H.	Nanog is sufficient for self-renewal of primate ES cells.	20th International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress (Kyoto,2006).	2006/6
013	京都大学	Adachi K., Kawase E., Yasuchika K., Sumi T., Nakatsuji N., Suemori H.	Establishment of the gene-inducible system in primate embryonic stem cell lines.	4th International Society for Stem Cell Research (Toronto, 2006).	2006/7
014	京都大学	Yasuda S., Tsuneyoshi N, Sumi T., Hasegawa K., Tada T., Nakatsuji N., Suemori H.	NANOG is sufficient for self-renewal of primate ES cells	4th International Society for Stem Cell Research (Toronto, 2006),	2006/7
015	京都大学	中辻憲夫	ヒトES 細胞株とバイオメディカル	R&D. BioJapan 2005	2005.9.7
016	京都大学	中辻憲夫	ヒトES 細胞株の樹立と利用：なぜ万能細胞と呼ばれるのか	ナショナルバイオリソースプロジェクト「細胞」シンポジウム	2005.9.29
017	京都大学	中辻憲夫	招待講演「ヒトES 細胞株の樹立と医学応用-なぜ万能細胞と呼ばれるのか」	第14回日本形成外科学会基礎学術集会	2005.10.14
018	京都大学	中辻憲夫	サルおよびヒトES 細胞株樹立による生物医学研究と創薬研究への応用	第53回日本実験動物学会総会公開シンポジウム「再生医学の現状と今後の展望」	2006.5.13
019	京都大学	中辻憲夫	ES 細胞が持つ不思議な能力と難病治療への期待-なぜ万能細胞と呼ばれるのか	京都大学再生医科学研究所第1回公開講演会	2006.7.29
020	京都大学	中辻憲夫	教育講演「ヒトES 細胞株の樹立と医学応用-なぜ万能細胞とよばれるのか」	日本人類遺伝学会第51回大会	2006.10.18
021	京都大学	中辻憲夫	ES 細胞研究をめぐる国内外の動きと創薬および医療活用への展望	かわさきサイエンス&テクノロジーフォーラム2006	2006.11.21

022	京都大学	中辻憲夫	ヒトES 細胞株の樹立と再生医療および創薬への活用	日本分子生物学会2006フォーラム シンポジウム「再生医療の最前線」	2006.12.7
023	京都大学	中辻憲夫	ヒトES 細胞をめぐる国内外の動きと再生医療および創薬利用への展望	第21回ライフサイエンス天城セミナー	2007.2.10
024	京都大学	中辻憲夫	ヒトES 細胞株の医学と創薬への活用：日本の現状と将来展望	第6回日本再生医療学会総会	2007.3.13
025	京都大学	中辻憲夫	ヒトES 細胞研究の現状と展望	第27回日本医学会総会	2007.4.6
026	京都大学	末盛博文	ヒトES細胞、その医療応用に必要なこと	第23回日本ヒト細胞学会大会市民公開シンポジウム「ヒトの臓器はどこまで再生できるか」(筑波)	2005/ 8/27
027	京都大学	末盛博文	ヒトES細胞と再生医療	第8回日本組織工学会シンポジウム「発生と再生の接点と展開」(東京)	2005/ 9/1
028	京都大学	安田晋也, 恒吉法尋, 角智行, 長谷川光一, 多田高, 中辻憲夫, 末盛博文	霊長類ES 細胞におけるNanog の機能	第28回日本分子生物学会年会(福岡)	2005/12/8-12/10
029	京都大学	安達啓子, 川瀬栄八郎, 中辻憲夫, 末盛博文	霊長類ES 細胞における遺伝子発現制御系の構築	第28回日本分子生物学会年会(福岡)	2005/12/8-12/10
030	京都大学	佐藤秀樹, 三浦 傑, 山口歌奈子, 末盛博文, 中辻憲夫, 宮崎純一, 岩田博夫	Pdx1 遺伝子を導入したカニクイザルES 細胞からインスリン産生細胞への分化誘導	第28回日本分子生物学会年会	2005/12/8-12/10
031	京都大学	藤岡剛, 安近 健太郎, 中村幸夫, 中辻憲夫, 末盛博文	ガラス化法を用いた簡便で効率よい霊長類ES 細胞の凍結保存法の検討	第28回日本分子生物学会年会(福岡)	2005/12/8-12/10

032	京都大学	長谷川光一	ヒトES 細胞を利用した研究の実際	東京医科歯科大学難治疾患研究所・病態生化学分野、医歯学総合研究科・研究開発学分野、医歯学総合研究科・肝胆膵総合外科学分野合同セミナー(東京)	2006/2
033	京都大学	安達啓子、川瀬栄八郎、角智行、中辻憲夫、末盛博文	Establishment of the gene-inducible system in primate embryonic stem cell lines.	Joint Forum (IFMS, IMEG, CDB) (京都)	2006/10/10
034	京都大学	恒吉法尋、安田晋也、角智行、長谷川光一、多田高、中辻憲夫、末盛博文	NANOG is an essential factor for undifferentiated proliferation of monkey ES cells.	Joint Forum (IFMS, IMEG, CDB) (京都)	2006/10/10
035	京都大学	川瀬栄八郎	ヒトES(万能)細胞を用いた遺伝子加工基盤技術の開発	野口基子先生退職記念講演シンポジウム(静岡)	2007/3/17
036	京都大学	安達啓子、末盛博文、中辻憲夫、川瀬栄八郎	ヒトES 細胞におけるSOX2 の機能解析	第七回日本再生医療学会(名古屋)	2008/3/14
037	京都大学	安達啓子、末盛博文、中辻憲夫、川瀬栄八郎	ヒトES 細胞におけるSOX2 の多分化能維持に関する役割	第31回日本分子生物学会(神戸)	2008/12/9
038	京都大学	安達啓子、末盛博文、安田晋也、熊谷英明、中辻憲夫、川瀬栄八郎	SOX2 のヒトES 細胞における未分化維持に関する役割	第九回日本再生医療学会(広島)	2010/3/18
039	埼玉医科大学	Fumi Ohbayashi, Emi Aizawa, Atsuhiko Kishimoto, Ko Mitani.	Frequency Of Random And Targeted Chromosomal Integration Of Helper-Dependent Adenoviral Vector.	The eighth annual meeting of the America Society of Gene Therapy	2005/6/2

040	埼玉医科大学	Fumi Ohbayashi, Atsuhiko Kishimoto, Kohnosuke Mitani.	FREQUENCY OF RANDOM AND TARGETED CHROMOSOMAL INTEGRATION OF HELPER-DEPENDENT ADENOVIRAL VECTOR.	第11 回日本遺伝子治療学会	2005/7/28
041	埼玉医科大学	大林 富美、三谷 幸之介	ヘルパー依存型アデノウイルスベクターのマウスES 細胞相同・非相同組換え頻度とその組み込み部位	第53 回日本ウイルス学会学術集会	2005/11/20
042	埼玉医科大学	Fumi Ohbayashi, Atsuhiko Kishimoto, Kohnosuke Mitani	FREQUENCY OF RANDOM AND TARGETED CHROMOSOMAL INTEGRATION OF HELPER-DEPENDENT ADENOVIRAL VECTOR.	The Gordon Research Conferences: The Science Of Viral Vectors For Gene Therapy	2006/3/12
043	埼玉医科大学	Ko Mitani	Frequency of random and targeted chromosomal integration of replication-incompetent adenoviral vector in mouse ES cells. 8th International Adenovirus Meeting	8th International Adenovirus Meeting	2006/9/1
044	埼玉医科大学	Ko Mitani, Fumi Ohbayashi, Atsuhiko Kishimoto, Masato Isono, Keiichiro Suzuki, Kaoru Mitsui, Kittiphong Paiboonsukwong, Emi Aizawa, Yuki Moroyama, Haruka Shiiba	Gene targeting with viral vectors for gene therapy and stem cell research.	The 2nd UK-Japan Gene Therapy Workshop	2006/10/12
045	埼玉医科大学	三谷幸之介	アデノウイルスベクターの改良と臨床応用の可能性	日本人類遺伝学会第51 回大会	2006/10/18

046	埼玉医科大学	Keiichiro Suzuki, Kouichi Hasegawa, Kaoru Mitsui, Emi Aizawa, Haruka Shiiba, Hirofumi Suemori, Norio Nakatsuji, Ko Mitani	Transient Gene Expression, Random Chromosomal Integration And Homologous Recombination in Cynomolgus Monkey Embryonic Stem Cells with Helper-Dependent Adenoviral Vectors	The tenth annual meeting of the America Society of Gene Therapy	2007/5/31
047	埼玉医科大学	Fumi Ohbayashi, Emi Aizawa, Atsuhiko Kishimoto, Ko Mitani.	Frequency Of Random And Targeted Chromosomal Integration Of Helper-Dependent Adenoviral Vector.	The eighth annual meeting of the America Society of Gene Therapy	2005/6/2
048	京都大学	中辻憲夫	ヒトES 細胞株の樹立と医学研究	日本生殖医療エンジニアリング研究会	2007.2.25
049	京都大学	中辻憲夫	ヒトES 細胞株の樹立と医学と創薬への応用	化学工学会第72年会	2007.3.20
050	京都大学	中辻憲夫	ヒトES 細胞株の再生医学と創薬への応用	第48回日本神経学会総会	2007.5.18
051	京都大学	中辻憲夫	ヒトES 細胞研究をめぐる国内外の現状と展望	第55回日本輸血・細胞治療学会総会	2007.6.1
052	京都大学	中辻憲夫	ヒトES 細胞株を用いた医学研究と産業利用の現状と将来展望	第6回国際バイオEXPO	2007.6.22
053	京都大学	Norio Nakatsuji	Human ES cell lines for biomedical research and drug discovery – Current status and future prospect.	Kyoto University 21st Century COE Symposium on Integration of Transplantation Therapy and Regenerative Medicine	2007.6.30
054	京都大学	中辻憲夫	ヒトES 細胞株の樹立と医学および創薬への応用	第28回日本炎症・再生医学会	2007.8.2

055	京都大学	Norio Nakatsuji	Human ES cell lines for biomedical research and drug discovery.	International Symposium on Regenerative Medical Therapy	2007.9.19 – 20
056	京都大学	中辻憲夫	ヒトES 細胞研究の国内外の現状と展望	21世紀COE シンポジウム「再生医療と生命倫理2」	2007.10.6
057	京都大学	中辻憲夫	ES 細胞を使った再生医療で病気を治す	かずさDNA 研究所開所記念講演会	2007. 10. 13
058	京都大学	中辻憲夫	ヒトES 細胞株の樹立と医学および創薬への応用	東京理科大学総合研究機構フォーラム	2007.11.12
059	京都大学	Norio Nakatsuji	Human embryonic stem cell lines for biomedical research and drug discovery.	2007 Seoul Symposium on Stem Cell Research	2007.11.15
060	京都大学	Norio Nakatsuji	Human ES cell lines for biomedical research and drug discovery.	Tissue Engineering International and Regenerative Medicine Society Asia-Pacific Chapter Meeting 2007	2007.12.3
061	京都大学	中辻憲夫	幹細胞研究における日本の現状と展望	第38 〃〃w系大学倫理委員会連絡会議「国際シンポジウム」	2008.1.25
062	京都大学	Norio Nakatsuji	Human and monkey ES cell Lines for biomedical research and drug discovery.	First International Symposium on Human Embryonic Stem Cell Research	2008.1.31
063	京都大学	中辻憲夫	ヒトES 細胞研究と医学および創薬への応用	Millipore Bio Forum Asia 2008	2008.3.7
064	京都大学	中辻憲夫	ES 細胞株を用いた基礎研究と医学および創薬への応用	科研費特定領域バイオ操作第5回公開シンポジウム	2008.3.7
065	京都大学	中辻憲夫	ES 細胞の驚異的能力と可能性—なぜ万能細胞と呼ばれるのか	京都大学附置研究所・センターシンポジウム	2008.3.8

066	京都大学	中辻憲夫	ヒトES 細胞株の樹立と医学および創薬への応用	第7 回日本再生医療学会	2008.3.13
067	京都大学	中辻憲夫	Pluripotent Stem Cell Lines for Biomedical Research, Drug Discovery and Regenerative Medicine.	国際シンポジウム『iPS 細胞研究が切り拓く未来』	2008.5.11
068	京都大学	中辻憲夫	多能性幹細胞 (ES/ iPS 細胞) はなぜ万能細胞と呼ばれるのか—研究の現状と医学応用の展望	大阪府立高等学校生物教育研究会総会	2008.5.14
069	京都大学	中辻憲夫	ヒト多能性幹細胞 (ES 細胞・iPS 細胞) の医学研究および創薬スクリーニングへの利用	第15 回HAB 研究機構学術年会	2008.5.16
070	京都大学	中辻憲夫	万能細胞(多能性幹細胞、ES/ iPS 細胞) 研究と再生医療および新薬開発への応用	未来エネルギー研究協会総会特別講演会	2008.5.30
071	京都大学	中辻憲夫	ヒト多能性幹細胞を用いた基礎研究と再生医療および創薬への応用	第31 回日本神経科学大会	2008.7.11
072	京都大学	Norio Nakatsuji	Embryonic Stem Cells and Other Pluripotent Stem Cells as Versatile Tools for Biology, Cell Therapy and DrugDiscovery.	Controlled Release Society' s 35th Annual Meeting and Exposition	2008.7.15
073	京都大学	中辻憲夫	多能性幹細胞 (ES/ iPS 細胞) の基礎研究および医学と創薬への応用	日経BP 社・インビトロジェン社共催Gateway 開発記念10 周年シンポジウム	2008.9.2
074	京都大学	Norio Nakatsuji	Application of embryonic stem cell lines to basic research and production of model cells for drug discovery.	National Health Research Institute Stem Cell Symposium	2008.9.22
075	京都大学	中辻憲夫	万能細胞 (ES/ iPS 細胞などの多能性幹細胞) の素晴らしい能力と医学および新薬開発への応用	西宮市第24 回ライフサイエンスセミナー	2008.10.3

076	京都大学	中辻憲夫	幹細胞医学の現状と未来：その応用の社会的インパクト	メディカルイノベーションフォーラム2008	2008.11.10
077	京都大学	中辻憲夫	ヒト多能性幹細胞 (ES/ iPS 細胞) を用いた基礎研究と医学および創薬への応用	日本バイオマテリアル学会シンポジウム2008	2008.11.17
078	京都大学	中辻憲夫	万能細胞 (ES/ iPS 細胞) とは何か、その不思議な能力と素晴らしい可能性	西宮市平成20 年度湯川記念科学セミナー	2008.11.29
079	京都大学	中辻憲夫	多能性幹細胞株の限らない可能性と医学および創薬への活用	日本薬学会第129 年会「創と療の伝統と革新」	2009.3.26
080	京都大学	中辻憲夫	ヒトES 細胞株を用いた疾患モデル細胞作成および創薬毒性スクリーニングへの応用	英国再生医療センターワークショップ	2009.6.22
081	京都大学	中辻憲夫	実用化が始まった多能性幹細胞 (ES/iPS 細胞)：新薬開発研究と安全性試験の必須ツール	第8 回国際バイオEXPO	2009.7.3
082	京都大学	Nakatsuji, N.	Embryonic and other pluripotent stem cells as versatile tools for medical research, drug discovery and toxicology testing.	Biotechnology Taiwan 2009. International Symposium of Stem Cells, Vaccine, and Molecular Medicine.	2009.11.7
083	京都大学	Nakatsuji, N.	Embryonic stem cells and other pluripotent stem cells as versatile tools for basic research, cell therapy and drug discovery.	11th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry.	2009.11.13
084	京都大学	Adachi, K., Suemori, H., Yasuda, S.-Y., Nakatsuji, N., and Kawase, E.	The role of SOX2 in maintaining pluripotency of human embryonic stem cells.	7 th International Society for Stem Cell Research (Barceelona)	2009.7.9

[学会・研究発表] 研究開発項目①「ヒトES 細胞の加工技術開発」

ヒトES 細胞におけるRNA 干渉法による遺伝子発現制御技術の開発

番号	発表会社	発表者	発表内容	学会・研究名	発表日
001	京都大学	Hiraoka-Kanie M, Yamashita JK	In vitro functional analysis of genes for cell differentiation using inducible short hair-pin RNA expressing-embryonic stem cells.	20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress	2006/6/22
002	京都大学	Hiraoka-Kanie M, Yamashita JK	In vitro functional analysis of genes for differentiation using inducible short hair-pin RNA expression system in embryonic stem cells.	The 19th Naito Conference. Molecular Basis for Maintenance and Differentiation of Stem Cells [II]	2006/11/15
003	京都大学	蟹江美奈, 山下 潤	ES 細胞における誘導性shRNA 発現系を用いたin vitro 遺伝子機能解析システム	第27 回日本炎症再生学会	2006/7/11
004	京都大学	蟹江(平岡)美奈, 山下 潤	テトラサイクリン誘導性shRNA 発現ES 細胞を用いた細胞分化におけるin vitro 遺伝子機能解析システムの構築	日本分子生物学会	2005/11/9
005	京都大学	Hiraoka-Kanie M, Yamashita JK	In vitro functional analysis of genes for cell differentiation using inducible short hair-pin RNA expressing-embryonic stem cells.	20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress	2006/6/22
006	京都大学	Hiraoka-Kanie Yamashita JK M,	In vitro functional analysis of genes for differentiation using inducible short hair-pin RNA expression system in embryonic stem cells.	The 19th Naito Conference. Molecular Basis for Maintenance and Differentiation of Stem Cells [II]	2006/11/15

007	京都大学	蟹江美奈, 山下 潤	ES 細胞における誘導性shRNA 発現系を用いたin vitro 遺伝子機能解析システム	第27 回日本炎症再生学会	2006/7/11
008	京都大学	蟹江(平岡)美奈、山下 潤	テトラサイクリン誘導性shRNA 発現ES 細胞を用いた細胞分化におけるin vitro 遺伝子機能解析システムの構築	日本分子生物学会	2005/11/9
009	京都大学	山下 潤	ES 細胞を用いた構成的アプローチによる血管分化多様化機構の解析.	日本血栓止血学会シンポジウム	2007/11/16
010	京都大学	山下 潤	ES 細胞を用いた新しい構成的アプローチによる血管分化多様化機構の解析と再構成.	第30 回日本分子生物学会ワークショップ「血管リンパ管研究の新展開」(オーガナイザー)	2007/12/14
011	京都大学	Yamashita JK	Cellular and molecular mechanisms for diversification of arterial, venous, and lymphatic endothelial cells.	THE U.S.-JAPAN COOPERATIVE CANCER RESEARCH PROGRAM WORKSHOP 2008 (invited)	2008/3/19
012	京都大学	Yamashita JK	Molecular mechanisms of arterial-venous specification.	第16 回日本血管生物医学学会・日韓合同血管生物シンポジウム(invited)	2008/12/3
013	京都大学	Yamashita JK	Vascular cell differentiation & diversification from ES and iPS cells	The 7th Korea-Japan Joint Symposium on Vascular Biology (invited)	2009/8/21
014	京都大学	Yamamizu, K, Yamashita JK	Augmentation of vascular progenitor potential by Protein kinase A through dual induction of Flk-1 and Neuropilin-1	Presentation of Young Investigator Award, The 7th Japan-Korea Joint Symposium on Vascular Biology	2009/8/20
015	京都大学	Yamamizu K, JK Yamashita	Differentiation and diversification of vascular endothelial cells in ES cell differentiation system.	2009 年日本分子生物学会ワークショップ(招請講演)	2009/12/12

016	京都大学	Yamashita JK	Novel roles of cyclic AMP pathway in endothelial cell differentiation and specification	14th International Congress of Endocrinology, Symposia (invited)	2010/3/26
017	京都大学	Hiraoka-Kanie M, Yamashita JK	In vitro functional analysis of genes for cell differentiation using inducible short hair-pin RNA expressing-embryonic stem cells.	20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress	2006/6/22
018	京都大学	Hiraoka-Kanie M, Yamashita JK	In vitro functional analysis of genes for differentiation using inducible short hair-pin RNA expression system in embryonic stem cells.	The 19th Naito Conference. Molecular Basis for Maintenance and Differentiation of Stem Cells [II]	2006/11/15

[学会・研究発表] 研究開発項目②「ヒトES細胞の分化誘導制御技術開発」

ヒトES細胞の神経系細胞への分化誘導技術の開発

番号	発表会社	発表者	発表内容	学会・研究名	発表日
001	幹細胞創薬研究所	饗庭一博	ヒトES 細胞由来のモデル細胞と創薬研究	第7 回日本再生医療学会総会	2008/3
002	幹細胞創薬研究所	村上学、井上治久、月田香代子、浅井康行、饗庭一博、上杉志成、中辻憲夫、高橋良輔	転写を標的とした家族性筋萎縮性側索硬化症新規治療法の開発	第49 回 日本神経学会総会	2008/5
003	幹細胞創薬研究所	Wada T., Honda M., Tooi N., Aiba K., Nakatsuji N.	High-efficient spinal motor neuron culture method to establish als model from human/monkey embryonic stem cells	6th ISSCR Annual Meeting	2008/6

004	幹細胞創薬研究所	Tahimic C.G.T., Sakurai K., Shimoji M., Honda M., Aiba K., Amagai Y., Nakatsuji N.	Human es cell-derived dopaminergic Neurons as tools for drug discovery	6th ISSCR Annual Meeting	2008/6
005	幹細胞創薬研究所	Aiba K., Nakatsuji N.	Application of human ES cells for drugdiscovery	4th Annual Stem Cell Asia Congress-Stem Cell Research and Application	2008/6
006	京都大学・幹細胞創薬研究所	井上治久、村上学、月田香代子、中辻憲夫、上杉志成、饗庭一博、浅井康行、高橋良輔	家族性筋萎縮性側索硬化症治療標的分子の標的細胞における発現モニタリングシステムの確立	第26回 日本神経治療学会総会	2008/6
007	京都大学・幹細胞創薬研究所	Murakami G. , Inoue H., Tsukita K., Asai Y., Aiba K., Amagai Y., Uesugi M., Nakatsuji N., Takahashi R.	Development of a high-throughput screening assay for drug discovery in SOD1-mediated ALS	第31回 日本神経科学大会Neuroscience2008	2008/7
008	幹細胞創薬研究所	Wada T., Honda M., Tooi N., Aiba K., Nakatsuji N.	High Efficiency Spinal Motor Neuron Differentiation Methods from Human Embryonic Stem Cells	第31回 日本神経科学大会Neuroscience2008	2008/7
009	京都大学・幹細胞創薬研究所	Inoue H., Murakami G., Tsukita K., Asai Y., Aiba K., Amagai Y., Uesugi M., Nakatsuji N., Takahashi R.	Development of a high-throughput screening assay for drug discovery in SOD1-mediated amyotrophic lateral sclerosis (ALS)	19th the annual International Symposium on ALS/MND	2008/11
010	幹細胞創薬研究所	本田誠、遠井紀江、南一成、和田圭樹、高橋良輔、木下彩栄、植村健吾、饗庭一博、中辻憲夫	ヒトES 細胞由来神経細胞を用いたアルツハイマー病モデル細胞	日本分子生物学会第31回年会)日本生化学会との合同大会	2008/12/
011	幹細胞創薬研究所	Kazuhiro Aiba	Human ES cell-derived cellular models for neurodegenerative diseases and cardiotoxicity assay	5th Stem Cell Research &Therapeutics	2009/3

012	幹細胞創薬研究所	Wada T., Tooi N., Honda M., Aiba K., Nakatsuji N.	Human pluripotent stem cell-derived neurosphere culture based neural differentiation control method and application	第7回幹細胞シンポジウム	2009/5
013	幹細胞創薬研究所	Aiba K., Sakurai K., Tooi N., Honda M., Wada T., Shimoji M., Nakatsuji N.	A site-specific gene integration system and human embryonic stem cell lines carrying neurodegenerative disease genes	第7回幹細胞シンポジウム	2009/5
014	幹細胞創薬研究所	饗庭一博	創薬のためのヒトES 細胞由来のモデル細胞	日本組織培養学会第82回大会	2009/5/
015	幹細胞創薬研究所	Sakurai K., Shimoji M., Tahimic CGT, Aiba K., Kawase E., Hasegawa K., Amagai Y., Suemori H., Nakatsuji N.	Efficient system to integrate functional genes into a defined locus in human embryonic stem cells	7th ISSCR Annual Meeting	2009/7
016	幹細胞創薬研究所	Wada T., Tooi N., Honda M., Aiba K., Nakatsuji N.	Stable and low-cost protocol of spinal motor neuron and astrocyte production from both human embryonic stem cells and human induced pluripotent stem cells for generating ALS model culture system	7th ISSCR Annual Meeting	2009/7
016	幹細胞創薬研究所	Aiba K., Tooi N., Honda M., Wada T., Shimoji M., Sakurai K., Nakatsuji N.	Generation of human embryonic stem cell lines carrying neurodegenerative disease genes using a site-specific gene integration system	7th ISSCR Annual Meeting	2009/7
017	京都大学・幹細胞創薬研究所	村上学、井上治久、月田香代子、浅井康行、饗庭一博、天貝裕地、上杉志成、中辻憲夫、高橋良輔	SOD1 関連ALS の創薬ハイスループット・スクリーニング・アッセイ系の確立	第32回日本神経科学大会 Neuroscience2008	2009/9
018	幹細胞創薬研究所	Wada T., Tooi N., Honda M., Aiba K., Nakatsuji N.	Neural lineage cell differentiation protocol from human embryonic stem cell and human induced pluripotent stem cell	第32回日本神経科学大会 Neuroscience2008	2009/9
019	幹細胞創薬研究所	Kazuhiro Aiba	Human ES cell-derived cellular models for drug discovery and development	第22回日本動物実験代替法学会	2009/11

020	幹細胞創薬研究所	Wada T., Aiba K., Tooi N., Inoue H., Takahashi R., Nakatsuji N.	Establishment of a human ES cell-derived familial ALS model	20th International Symposium on ALS/MND	2009/12
021	幹細胞創薬研究所	Aiba K.	Human ES cell-derived cellular models for drug discovery and development	日本分子生物学会第32 回年会	2009/12
022	幹細胞創薬研究所	和田圭樹、饗庭一博、遠井紀 江、井上治久、高橋良輔、中 辻憲夫	ヒトES 細胞由来家族性ALS モデル系の樹立	第9 回日本再生医療学 会総会	2010/3
023	幹細胞創薬研究所	本田誠、遠井紀江、南一成、 饗庭一博、中辻憲夫	変異型Presenilin1 発現ヒトES 細胞由来のアル ツハイマー病モデル細胞の構築	第9 回日本再生医療学 会総会	2010/3

[学会・研究発表] 研究開発項目②「ヒトES 細胞の分化誘導制御技術開発」

ヒトES 細胞の心筋細胞への分化誘導技術の開発

番号	発表会社	発表者	発表内容	学会・研究名	発表日
001	京都大学	Kentoku Yanagi, Hideki Uosaki, Takurou Misaki, Jun K. Yamashita	Cardiac ion channels constituting automaticity of pacemakers in embryonic stem cell-derived cardiomyocytes	第61 回日本循環器学 会	2007/3/17
002	京都大学	柳 賢徳, 山下 潤	ES 細胞由来心筋ペースメーカー細胞の自動能 維持におけるイオンチャネルHCN1, 4 および Cav3.1 の意義	日本心血管内分泌代謝 学会	2006/11/18
003	京都大学	山下 潤	ES 細胞を用いた心血管分化再生研究	第12 回KIX Cardiac Symposium.(invited)	2006/10/11
004	京都大学	山下 潤	構成的アプローチによる新しい心血管分化再 生研究	京都大学臨床心血管再 生研究会	2006/2/8
005	京都大学	山下 潤	ES 細胞研究に基づく新しい心血管再生治療戦 略の開拓	第9回循環器専門医懇 話会(招請講演)	2007/1/20
006	京都大学	山下 潤	ES 細胞を用いた心血管分化再生研究	第8回分子病態制御研 究会(招請講演)	2007/1/31

007	京都大学	Yamashita JK	Prospective identification of cardiac progenitors.	4th Annual Symposium of the American Heart Association Council on Basic Cardiovascular Sciences -Cardiovascular Repair and Regeneration. (Invited)	2007/7/30
008	京都大学	Yamashita JK	Effective cardiac regeneration in vivo by ES cell-derived cardiac progenitors.	Japan-Korea Cardiovascular Conference, 第72回日本循環器学会(招請講演)	2008/3/28
009	京都大学	山下 潤	ES 細胞及びiPS 細胞を用いた心血管分化再生研究.	心血管再生先端治療フォーラム(特別講演)	2008/7/5
010	京都大学	Yamashita JK	Specific Expansion of Cardiac Progenitors and Cardiomyocytes from ES and iPS Cells.	The Second International Cell Therapy Conference (invited)	2008/11/20
011	京都大学	Yamashita JK	Research for vascular development and regeneration using ES and iPS cells.	The 24th Kumamoto Medical Bioscience Symposium "Frontiers of Vascular Medical Science and Innovative Therapy" (invited)	2008/11/27
012	京都大学	山下 潤	ES 細胞及びiPS 細胞からの心血管分化.	BMB2008 シンポジウム: 1S1 多能性幹細胞を規定する因子群 -臨床応用を見据えて-(招請講演)	2008/12/9

013	京都大学	山下 潤	ES 細胞及びiPS 細胞を用いた心血管分化再生研究	熊本Science Frontier 研究会(特別講演)	2008/12/10
014	京都大学	山下 潤	iPS 細胞からの心血管系への分化誘導	第2 回iPS 細胞研究産業応用懇話会	2009/2/2
015	京都大学	山下 潤	ES 細胞・iPS 細胞からの心筋分化研究	第8 回日本再生医療学会総会シンポジウム「ES 細胞研究の現状と課題」(招請講演)	2009/3/5
016	京都大学	Yamashita JK	Research for cardiovascular development and regeneration with ES and iPS cells	Waseda-NUS Joint symposium, “Chemical EPIgenomics”- The fusion of epigenomics, stem cell biology and chemical biology - (invited)	2009/3/12
017	京都大学	Yamashita JK	Perspectives of induced pluripotent stem cells in regenerative medicine	第73 回日本循環器学会トピック「再生医療2009」(招請講演)	2009/3/20
018	京都大学	Yamashita JK	Cardiac Progenitors and Cardiomyocytes from Induced Pluripotent Stem Cells	第73 回日本循環器学会プレナリーセッション”Frontiers in Regeneration with Pluripotent Cells” (招請講演)	209/3/21
019	京都大学	山下 潤	ES 細胞及びiPS 細胞を用いた血管分化・多様化・再生機構の解析	日本内分泌学会シンポジウム「血管新生と心血管系内分泌の新展開」(招請講演)	2009/4/23
020	京都大学	山下 潤	ES 細胞およびiPS 細胞を用いた心血管分化再生研究	第11 回循環器再生医療研究会(特別講演)	2009/5/23

021	京都大学	Yamashita JK	Cardiovascular cell differentiation from ES and iPS cells.	EMBO Workshop, Lymphatic and Blood Vasculature: from models to human disease (invited)	2009/6/4
022	京都大学	山下 潤	再生医療の新展開 -ES 細胞及びiPS 細胞を用いた心血管分化再生研究-	第19 回臨床検査専門医会春季大会(特別講演)	2009/6/13
023	京都大学	山下 潤	ES 細胞及びiPS 細胞を用いた心血管分化再生研究	第12 回小児心血管分子医学研究会(特別講演)	2009/7/15
024	京都大学	Narazaki G, Yamashita JK	Cardiovascular cell differentiation from ES and iPS cells	FASEB Summer Research Conference 2009 (invited)	2009/8/3
024	京都大学	山下 潤	ES 細胞及びiPS 細胞を用いた心血管分化再生研究	日本薬学会「生体機能と創薬シンポジウム2009」(招請講演)	2009/8/26
026	京都大学	Yamashita JK	iPS cells for cardiovascular research	JSPS presents, Sweden - Japan Joint Colloquium, "Advances in Cellular Reprogramming and Stem Cell Biology" (invited)	2009/9/5
027	京都大学	山下 潤	ES 細胞及びiPS 細胞を用いた心血管分化再生研究	第14 回静岡健康・長寿学術フォーラム(招請講演)	2009/10/3

028	京都大学	Yamashita JK	Cardiovascular cell differentiation and diversification from ES and iPS cells	KSMBMB 2009 Annual International Conference, Symposium "Cardiogenesis, Angiogenesis, and Lymphangiogenesis" (invited)	2009/10/29
029	京都大学	山下 潤	iPS 細胞による心臓再生	第13 回日本心不全学会学術集会シンポジウム「心臓の再生医学の現状と展望」(招請講演)	2009/11/1
030	京都大学	Yamashita JK	Directed and Systematic Differentiation of Cardiovascular Cells from Mouse Induced Pluripotent Stem Cells	American Heart Association Scientific Session 2009, Groundbreaking Studies in the Practice of Cardiovascular Medicine: Circulation Editors' Choices (invited)	2009/11/14
031	京都大学	山下 潤	再生医療の最前線 —ES 細胞・iPS 細胞を用いた心臓・血管の再生—	日本化粧品技術者会大阪支部創立60周年記念行事(特別講演)	2010/1/27
032	京都大学	山下 潤	ES 細胞及びiPS 細胞を用いた心血管分化再生研究	第2回神戸生活習慣病研究会(特別講演)	2010/2/6
033	京都大学	Yamashita JK	iPS Cells for Cardiovascular Research and Regeneration	第74 回日本循環器学会フォーカスセッション(招請講演)	2010/3/6
034	京都大学	山下 潤	ES 細胞及びiPS 細胞を用いた心血管再生	第9回日本再生医療学会シンポジウム「心血管再生」(招請講演)	2010/3/15

035	京都大学	山下 潤	心血管細胞の分化制御機構の解明と医療応用に関する研究	日本心血管内分泌代謝学会高峰讓吉奨励賞	2010/3/31
036	幹細胞創薬研究所	尾辻智美、南一成、黒瀬裕子、山内香織、多田政子、中辻憲夫	ヒトES 細胞由来心筋細胞の長期拍動性維持と成熟化	日本分子生物学会第31 回年会	2008/12/9
037	幹細胞創薬研究所	Otsuji T.G., Minami I., Kurose Y., Yamauchi K., Tada M., Nakatsuji N.	Progressive maturation in long-term cultured cardiomyocytes differentiated from human embryonic stem cells	7th ISSCR	2009/7/10

[学会・研究発表] 研究開発項目②「ヒトES 細胞の分化誘導制御技術開発」

ヒトES 細胞の肝細胞への分化誘導技術の開発

番号	発表会社	発表者	発表内容	学会・研究名	発表日
001	京都大学	Ishii T, Yasuchika K, Fujii H., Naito M., Baba S., Hoppo T., Machimoto T., Kamo N., Suemori H., Nakatsuji N., Ikai I.	In vitro differentiation and maturation of mouse embryonic stem cells into hepatocytes.	International Symposium on Germ Cells, Epigenetics, Reprogramming and Embryonic Stem Cells (Kyoto, Japan).	2005/11/17
002	京都大学	石井隆道, 安近健太郎, 待本貴文, 末盛博文, 中辻憲夫, 齊藤美知子, 河野憲二, 猪飼伊和夫, 上本伸二	マウスES 細胞由来内胚葉細胞を用いた細胞移植による致死性肝障害モデルマウスの生存率改善効果	第6回日本再生医療学会(横浜)	2007/3/13
003	京都大学	Ishii T., Yasuchika K., Machimoto T., Suemori H., Nakatsuji N., Saito M., Kohno K., Uemoto S., Ikai I.	Cell transplantation of embryonic stem cell-derived endodermal cells into life-threatening liver injury model mice	17th APASL (Kyoto, Japan)	2007/3/28
004	京都大学	石井隆道, 安近健太郎, 待本貴文, 末盛博文, 中辻憲夫, 齊藤美知子, 河野憲二, 猪飼伊和夫, 上本伸二	マウスES 細胞由来内胚葉細胞を用いた細胞移植	第107 回日本外科学会定期学術集会(大阪)	2007/4/1

005	京都大学	石井隆道, 安近健太郎, 待本貴文, 末盛博文, 中辻憲夫, 斉藤美知子, 河野憲二, 猪飼伊和夫, 上本伸二	マウスES 細胞由来内胚葉細胞を用いた細胞移植	第107 回日本外科学会定期学術集会(大阪)	2007/4/11
006	京都大学	Ishii, T., Yasuchika, K., Machimoto, Y., Suemori, H., Nakatsuji, N., Saito, M., Kohno, K., Uemoto, S., Ikai, I.	Transplantation of embryonic stem cell-derived endodermal cells into life-threatening liver injury model mice	5th International society of stem cell research (Cairns, Australia)	2007/6/18
007	京都大学	石井隆道, 安近健太郎, 末盛博文, 中辻憲夫, 斉藤美知子, 河野憲二, 猪飼伊和夫, 上本伸二	マウスES 細胞由来内胚葉細胞を用いた細胞移植により致死性肝障害モデルマウスの生存率が改善される	第28 回日本炎症・再生学会(東京)	2007/8/2
008	京都大学	福光剣, 石井隆道, 安近健太郎, 末盛博文, 中辻憲夫, 猪飼伊和夫, 上本伸	ヒトES 細胞を用いた初期肝細胞への分化誘導法の検討	第7回日本再生医療学会(名古屋)	2008/3/13
009	京都大学	石井隆道, 安近健太郎, 福光剣, 末盛博文, 中辻憲夫, 猪飼伊和夫, 上本伸二	胆管癌における癌幹細胞としてのAFP 産生細胞	第7回日本再生医療学会(名古屋)	2008/3/14
010	京都大学	Ishii, T., Yasuchika, K., Fukumitsu, K., Suemori, H., Nakatsuji, N., Ikai, I., Uemoto, S.	Alpha-fetoprotein producing cells as a candidate for cancer stem cells of cholangiocellular carcinomas	43th ESAL (Milan, Italy)	2008/4/24
011	京都大学	Fukumitsu, K., Ishii, T., Yasuchika, K., Adachi, K., Kawase, E., Suemori, H., Nakatsuji, N., Ikai, I., Uemoto S.	The effects of extracellular matrices and growth factors on hepatic lineage differentiation of human embryonic stem cells	Digestive Disease Week 2008 (SanDiego, U.S.A.)	2008/5/20
012	京都大学	Ishii, T., Yasuchika, K., Fukumitsu, K., Konishi, S., Kajiwara, M., Kamimura, R., Sasaki, N., Suemori, H., Nakatsuji, N., Ikai, I., Uemoto, S.	Alpha-fetoprotein producing cells as a candidate for cancer stem cells of cholangiocellular carcinoma	4th Academic Surgical congress (Fort Meyers, USA)	2009/2/5

013	京都大学	福光剣、石井隆道、安近健太郎、天貝裕地、斉藤美保、川本達也、川瀬英八郎、末盛博文、中辻憲夫、猪飼伊和夫、上本伸二	ES 細胞を成熟肝細胞へ分化誘導させる細胞株の樹立	第8 回日本再生医療学会総会(東京)	2009/3/5
014	京都大学	Ishii T., Sasaki, N., Yasuchika, K., Kamimura R., Suemori, H., Nakatusji, N., Doi R., Ikai, I., Uemoto, S.	Alpha-fetoprotein-producing cells act as cancer stem cells in human pancreatic cancer	7th International society of stem cell research (Barcelona, Spain),	2009/7/8
015	京都大学	Ishii, T., Fukumitsu, K., Yasuchika, K., Kawase. E., Suemori, H., Nakatsuji, N., Ikai, I., Uemoto, S.	In vitro hepatic maturation of human embryonic stem cells using a mesenchymal cell line derived from murine fetal livers	7th International society of stem cell research (Barcelona, Spain),	2009/7/9
016	京都大学	Fukumitsu, K., Ishii, T., Yasuchika, K., Amagai, Y., Saitou, M., Kawamoto, T., Kawase, E., Suemori, H., Nakatsuji, N., Ikai, I., Uemoto, S.	Establishment of a cell line that possesses the ability to promote the hepatic maturation of mouse embryonic stem cells.	7th International society of stem cell research (Barcelona, Spain),	2009/7/9
017	京都大学	石井隆道, 安近健太郎, 末盛博文, 中辻憲夫, 猪飼伊和夫, 上本伸二	胆管癌においてAFP 産生細胞は癌幹細胞の特徴を持つ	第63 回日本消化器外科学会総会(札幌)	2009/7/26
018	京都大学	石井隆道, 安近健太郎, 福光剣, 川本達也, 天貝裕地, 猪飼伊和夫, 上本伸二, 川瀬栄八郎, 末盛博文, 中辻憲夫	ヒトES 細胞から機能性肝細胞への成熟分化法-マウス胎仔肝由来間葉系細胞株を用いて	第9 回日本再生医療学会総会(広島)	2010/3/18
019	熊本大学	Shiraki, N*, Yoshida, T, Araki, K., Kume, K., and Kume, S.	Mesodermal derived inducing activity for potentiating embryonic stem cell differentiation into pdx-1 expressing pancreatic cells	15th International Society of Developmental Biologists Congress.(Sydney)	2005/9/5

020	熊本大学	Yoshida, T*, Shiraki, N, Araki K, Kume K. and Kume, S.	Analysis of pancreatic progenitor cells derived from ES cells.	15th International Society of Developmental Biologists Congress.(Sydney)	2005/9/5
021	熊本大学	Shiraki, N., Tetsu Y., Araki K., Kume K., Kume S.	Mesodermal derived inducing activity for potentiating embryonic stem cell differentiation into pdx-1 expressing pancreatic cells.	International Symposium on Germ Cells, Epigenetics, Reprogramming and Embryonic Stem Cells	2005/11/15
022	熊本大学	桑 昭苑	ES細胞から内胚葉系譜への分化誘導	Joint Forum (IFMS,IMEG, CDB) (熊本)	2006/1/30
023	熊本大学	桑 昭苑	ES 細胞を用いた膵臓の再生医学の現状と展望 (招待講演)	第49 回日本糖尿病学会年次学術集会(東京)	2006/5/27
024	熊本大学	桑 昭苑	Directed differentiation of ES cells into endoderm cell lineages 」(招待講演)	第39 回日本発生生物学会(広島市)	2006/6/3
025	熊本大学	Shoen Kume	Directed differentiation of ES cells into pancreatic progenitors (招待講演)	第8回インスリンリサーチフォーラム(大阪)	2006/11/26
026	熊本大学	白木伸明、吉田 哲、荒木喜美、桑和彦、桑昭苑	ES 細胞からPdx1 陽性胚性内胚葉への正常発生に沿った分化誘導	第29回分子生物学会 2006 フォーラム	2006/12/6
027	熊本大学	Shoen Kume	ES cells as a tool for developmental biology and regenerative medicine of pancreas	International Workshop on Bioelectronics (Kumamoto)	2007/2/7
028	熊本大学	吉田 哲・白木伸明・桑 和彦・桑 昭苑	ES 細胞由来の内胚葉系細胞の解析と新規膵幹細胞マーカーの同定	幹細胞シンポジウム(淡路島)	2007/5/17
029	熊本大学	Nobuaki Shiraki, Tetsu Yoshida, Kimi Araki, Akihiro Umezawa, Yuichiro Higuchi, Hideo Goto, Kazuhiko Kume, Shoen Kume	「Guided differentiation of ES cells into Pdx1-expressing regional specific definitive endoderm 」	第40 回発生生物学会 第59 回細胞生物学会合同年会(東京)	2007/5/30

030	熊本大学	Tetsu Yoshida, Nobuaki Shiraki, Kazuhiko Kume, Shoen Kume	Search for the marker molecule of the pancreatic stem/progenitor cell	第25回内分泌・代謝学サマーセミナー(淡路島)	2007/7/17
031	熊本大学	桑 昭苑	「消化器系へのES 細胞の分化誘導と医学応用」〈招待講演〉	第7 回日本再生医療学会(東京)	2008/3/13
032	熊本大学	Matsuo, A., Yoshida, T., Kume, K. and Kume, S.	The characterization of liver progenitor during development and liver injury	41th Annual Meeting of the Japanese Society of Developmental Biology, Tokushima	2008/5/28
033	熊本大学	Shiraki, N., Umeda, K., Higuchi, Y., Goto, H. Araki, K., Sakashita, N., Takeya, M., Kume, K, Kume, S.	Differentiation of ES cells towards pancreatic and hepatic lineages.	第60 回日本細胞生物学会大会 (横浜)	2008/6/29
034	熊本大学	桑 昭苑	「ES 細胞を用いた消化器官の分化誘導」〈招待講演〉	第29 回日本炎症・再生医学会(東京)	2008/7/9
035	熊本大学	Shoen Kume	Guided differentiation of ES cells into pancreatic and hepatic lineages 〈招待講演〉	Academia Sinica Seminar (Taipei)	2008/8/20
036	熊本大学	Shiraki, N., Umeda, K., Higuchi, Y., Goto, H. Araki, K., Sakashita, N., Takeya, M., Kume, K, Kume, S.	Guided differentiation of ES cells towards pancreatic and hepatic lineages. Kumamoto	The 1st Joint Symposium of KAIST and Kumamoto University (Korea)	2008/9/9
037	熊本大学	Shoen Kume	Differentiation of ES cells into pancreatic and hepatic cells.	Suez Canal University-Kumamoto University G. CO E joint symposium (Ismalia)	2008/11/18
038	熊本大学	Shiraki, N., Umeda, K.,Higuchi, Y., Goto, H.Araki, K., Sakashita, N., Takeya, M., Kume, K, Kume, S.	支持細胞を用いたES 細胞から膵臓系譜内胚葉への正常発生に沿った分化誘導	第31 回日本分子生物学会年回・第81 回日本生化学会大会 合同大会(東京)	2008/12/8

039	熊本大学	Matsuo, A., Yoshida, T., Kume, K. and Kume, S.	The expression patterns of a candidate hepatic stem / progenitor marker gene during embryonic development and liver regeneration.	発生研再生研CDB慶應 ジョイントフォーラム(熊本)	2009/1/7
040	熊本大学	Shiraki, N., Umeda, K., Higuchi, Y., Goto, H., Araki, K., Sakashita, N., Takeya, M., Kume, K., Kume, S.	Differentiation of ES cells towards pancreatic and hepatic lineages using supporting cells.	発生研再生研CDB慶應 ジョイントフォーラム(熊本)	2009/1/7
041	熊本大学	Kume S	Stem cell research on digestive tissues. (招待講演)	第5回宮崎サイエンスキャンプ	2009/2/22
042	熊本大学	糸 昭苑	「幹細胞を用いた消化器官の再生医学研究」(招待講演)	第8回日本再生医療学会(東京)	2009/3/5
043	熊本大学	白木伸明、樋口裕一郎、山添太士、曾勤、持立克身、小林直哉、糸和彦、糸昭苑	「人工基底膜を用いたES細胞から肝細胞への分化誘導」	第9回日本再生医療学会総会 シンポジウム 「肝移植・再生」(広島)	2009/3/12
044	熊本大学	糸 昭苑	幹細胞を用いた消化器官の再生医学研究」(招待講演)	第112回日本小児科学会学術集会(奈良)	2009/4/17
045	熊本大学	糸 昭苑	「ES・iPS細胞から消化器官細胞への分化誘導研究」(招待講演)	医工学フォーラム(京都)	2009/5/29
046	熊本大学	糸 昭苑	「ES・iPS細胞から消化器官細胞への分化誘導研究」(招待講演)	先天異常学会(鹿児島)	2009/6/1
047	熊本大学	Yuichiro Higuchi, Keitaro Yamane, Nobuaki Shiraki, Zeng Qin3), Katsumi Mochitate3), Kazuhiko Kume and Shoen Kume.	Novel differentiation procedures of the mouse ES or iPS cells into pancreatic cell lineages.	ISSCR, Barcelona	2009/7/8
048	熊本大学	Nobuaki Shiraki, Zeng Qin2), Katsumi Mochitate2), Yuichiro Higuchi, Kahoko Umeda, Kazuhiko Kume and Shoen Kume.	Efficient differentiation of mouse and human ES cells into hepatic cells using feeder free basement membrane substratum in vitro.	ISSCR, Barcelona	2009/7/8
049	熊本大学	Shoen Kume	Differentiation of ES cells into pancreatic and hepatic cells	ISREC seminar (Lausanne)	2009/7/14

050	熊本大学	桑 昭苑	「幹細胞を用いた消化器官の発生再生研究」 (招待講演)	阿蘇シンポジウム(阿蘇)	2009/8/1
051	熊本大学	Shoen Kume	The Guided differentiation of ES cells into the pancreatic lineage	The 25th Kumamoto Medical Bioscience and Global COE Cell Fate Regulation Research and Education Unit Joint Symposium	2009/11/13
052	熊本大学	桑 昭苑	「幹細胞を用いた消化器官細胞への分化誘導」(招待講演)	大阪大学医療組織工学フォーラム(大阪)	2009/12/1
053	熊本大学	Matsuo Akira, Yoshida Tetsu, Miki Rika, Kume Kazuhiko, and Kume Shoen	Epiplakin1 marks the cholangiocytes and hepatic stem/progenitor cells in adult and injured liver	第32回日本分子生物学会(横浜)	2009/12/9
054	熊本大学	Shiraki,N.,Zeng,Q.,Mochitate K.,Higuchi,Y.,Umeda,K.,Kume K., Kume S.	Efficient differentiation of mouse and human ES cells into hepatic cells using feeder free basement membrane substratum in vitro.	第32回日本分子生物学会(横浜)	2009/12/9
055	熊本大学	Yuichiro Higuchi, Keitaro Yamane, Nobuaki Shiraki, Zeng Qin3), Katsumi Mochitate3), Kazuhiko Kume and Shoen Kume.	Synthesized basement membrane dependent differentiation procedures of the mouse ES or iPS cells into pancreatic cell lineages	第32回日本分子生物学会(横浜)	2009/12/9

**[学会・研究発表] 研究開発項目②「ヒトES細胞の分化誘導制御技術の開発」
分子構成を最適化した人工基底膜によるES細胞の分化誘導技術の開発**

番号	発表会社	発表者	タイトル	学会・研究名	発表日
001	大阪大学	Kiyozumi, D., Sugimoto, N., and Sekiguchi, K.	Cooperative function of three Fraser syndrome-associated extracellular matrix proteins Fras1, Frem2, and QBRICK.	20 th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11 th FAOBMB Congress	2006/6/19

002	大阪大学	Sekiguchi, K.	Untangling the complexities of the basement membrane: a 'matriomic' approach toward difining the customized extracellular microenvironment.	20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology	2006/6/20
003	大阪大学	Fujiwara, H., Hayashi, Y., Weber N. C., Emoto, T., Futaki, S., Murray, P., Edgar, D., and Sekiguchi, K.	Basement membrane prevents mesodermal differentiation of mouse embryonic stem cells through suppression of epithelial-mesenchymal transition.	20 th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11 th FAOBMB Congress	2006/6/20
004	大阪大学	Nikaido, T., Izumi, N., Takashima, S., Sekiguchi, K., Toda, A., Okabe, M., Yoshida, T., and Saito, S.	Human amniotic cells have side population cells and several types of the subunits of laminin isoform.	20 th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11 th FAOBMB Congress	2006/6/22
005	大阪大学	関口清俊	基底膜の多様性	大阪大学蛋白質研究所セミナー「基底膜研究の新展開」	2006/9/7
006	大阪大学	関口清俊	細胞外環境のカスタマイゼーションとマトリオーーム	第 52 回日本解剖学会東北・北海道連合支部学術集会	2006/9/16
007	大阪大学	関口清俊	細胞外環境のカスタマイゼーションとマトリオーーム	第 4 回糖鎖科学コンソーシアムシンポジウム	2006/10/24
008	大阪大学	Kiyozumi, D., Sugimoto, N. and Sekiguchi, K.	Reciprocal stabilization of Fraser syndrome-associated proteins.	American Society for Matrix Biology Biennial National Meeting 2006	2006/11/4
009	大阪大学	関口清俊	細胞の外に広がる世界:細胞外マトリックスを読む	佐藤了メモリアルシンポジウム・引き継がれた学問系譜	2006/12/16
010	大阪大学	Sekiguchi, K.	Molecular basis of adhesive interactions of cells with the basement membrane.	Glycobiology and Sphingobiology 2007	2007/3/1
011	大阪大学	関口清俊	基底膜の多様性とその細胞特異的カスタマイゼーション	第 6 回日本再生医療学会総会	2007/3/14

012	大阪大学	関口清俊	細胞による細胞外マトリックスの識別機構とその構造的基盤	大阪大学蛋白質研究所セミナー「放射光が拓く繊維高分子のルネッサンス」	2007/6/8
013	大阪大学	Sekiguchi, K.	Diversity and specificity of the adhesive interactions of cells with the basement membrane.	XIIIth International Symposium on Basement Membranes	2007/9/20
014	大阪大学	Ido, H., Ito, S., Taniguchi, Y., Hayashi, M., Sanzen, N., Manabe, R., Tsutsui, K., Nakano, I., and Sekiguchi, K.	Characterization of the gamma3 chain-containing laminins.	XIIIth International Symposium on Basement Membranes	2007/9/20,21
015	大阪大学	Yamaguchi, Y., Ohshima, M., Sekiguchi, K., and Otsuka, K.	Tetraspanin CD151 regulates morphology, motility and intracellular signaling of A549 human lung adenocarcinoma cells on laminin-10.	XIIIth International Symposium on Basement Membranes	2007/9/20,21
016	大阪大学	関口清俊	インテグリンによるラミニンの識別機構	大阪大学蛋白質研究所セミナー Current topics on cellular control mechanisms mediated by adhesion receptors(情報伝達マシナリーとしての細胞接着受容体—分子構造、シグナル、そして疾患まで—)	2007/11/1
017	大阪大学	関口清俊	生体内環境の網羅的プロファイリングとその再構築	第29回 日本バイオマテリアル学会大会、シンポジウム「タンパク質工学によるバイオマテリアルの合理的設計」	2007/11/26
018	大阪大学	井戸寛之、伊藤俊輔、谿口征雅、林麻利亜、三千典子、眞鍋理一郎、筒井 仰、中野伊津子、関口清俊	Characterization of the $\gamma 3$ chain-containing laminins.	第 80 回日本生化学会大会・第 30 回日本分子生物学会年会合同大会 (BMB2007)	2007/12/12

019	大阪大学	谿口征雅、井戸寛之、林麻利亜、三千典子、二木杉子、関口清俊	The C-terminal region of laminin beta1/2 chains regulates the binding-affinity to integrin alpha3beta1.	第 80 回日本生化学会大会・第 30 回日本分子生物学会年会合同大会 (BMB2007)	2007/12/12
020	大阪大学	関口清俊	Decoding the complexity and specificity of cell-basement membrane interactions.	第 80 回日本生化学会大会・第 30 回日本分子生物学会年会合同大会 (BMB2007)	2007/12/13
021	大阪大学	二木杉子、中野伊津子、眞鍋理一郎、筒井仰、三千典子、佐渡義一、関口清俊	マウス胚発生初期における基底膜蛋白質の局在プロファイル	第 40 回日本結合組織学会学術大会、第 55 回マトリックス研究会大会合同学術集会	2008/5/29
022	大阪大学	浄住大慈、武市真希子、佐藤祐哉、上村俊人、高木淳一、関口清俊	Qbrick ノックアウトマウス基底膜におけるインテグリンリガンドの発現低下	第 40 回日本結合組織学会学術大会、第 55 回マトリックス研究会大会合同学術集会	2008/5/29
023	大阪大学	李 紹良、乗岡尚子、原田兼司、井戸寛之、中村 彩、関口清俊	ヒトラミン 511 におけるインテグリン結合部位の探索	第 40 回日本結合組織学会学術大会、第 55 回マトリックス研究会大会合同学術集会	2008/5/29
024	大阪大学	Sekiguchi, K.	Molecular basis of basement membrane recognition by integrins.	Gordon Research Conference on Basement Membranes	2008/6/23
025	大阪大学	Futaki, S., Nakano, I., Manabe, R., Tsutsui, K., Sanzen, N., Sado, Y., Sekiguchi, K.	Diversification of the basement membrane composition during early stages of mouse embryogenesis.	Gordon Research Conference on Basement Membranes	2008/6/23,24
026	大阪大学	Tsutsui, K., Manabe, R., Sanzen, N., Nakano, I., Sado, Y., Futaki, S., Sekiguchi, K.	Construction of Mouse Basement Membrane Bodymap, an immunohistochemical image database of basement membrane proteins in mouse embryos.	Gordon Research Conference on Basement Membranes	2008/6/25,26

027	大阪大学	Taniguchi, Y., Ido, H., Sanzen, N., Hayashi, M., Nakano, I., Nishiuchi, R., Futaki, S., Sekiguchi, K.	The carboxyl-terminal region of laminin beta chains modulates the integrin binding activity of laminins.	Gordon Research Conference on Basement Membranes	2008/6/25,26
028	大阪大学	関口清俊	Customization of the basement membrane in embryonic development.	第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会合同大会 (BMB2008)	2008/12/10
029	大阪大学	浄住大慈、諸岡七美、杉浦信夫、木全弘治、関口清俊	基底膜分子 QBRICK の C 型レクチン様ドメインの機能	第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会合同大会 (BMB2008)	2008/12/12
030	大阪大学	佐藤(西内)涼子、山崎清、諸岡七美、中野伊津子、杉浦信夫、木全弘治、安永照雄、二木杉子、関口清俊	In silico スクリーニングによる機能未知細胞外マトリックス蛋白質 polydom の同定	第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会合同大会 (BMB2008)	2008/12/12
031	大阪大学	筒井仰、眞鍋理一郎、三千典子、中野伊津子、佐渡義一、二木杉子、関口清俊	Construction of Mouse Basement Membrane Bodymap, an immunohistochemical image database of basement membrane proteins in mouse embryos.	第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会合同大会 (BMB2008)	2008/12/12
032	大阪大学	武市真希子、浄住大慈、佐藤祐哉、上村俊人、高木淳一、関口清俊	組換えインテグリンを用いた in situ リガンド検出	第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会合同大会 (BMB2008)	2008/12/12
033	大阪大学	諸岡七美、佐藤(西内)涼子、山崎清、杉浦信夫、安永照雄、二木杉子、木全弘治、関口清俊	細胞外マトリックス蛋白質 polydom と結合する細胞外基質の探索	第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会合同大会 (BMB2008)	2008/12/12
034	大阪大学	Sekiguchi, K.	Customization of the basement membrane during embryonic development.	Gordon Research Conference on Fibronectin, Integrins and Related Molecules	2009/2/4

035	大阪大学	Sato, Y., Uemura, T., Morimitsu, K., Sato-Nishiuchi, R., Manabe, R., Takagi, J., Yamada, M., Sekiguchi, K.	Molecular basis of the recognition of nephronectin by integrin $\alpha 8 \beta 1$.	Gordon Research Conference on Fibronectin, Integrins and Related Molecules	2009/2/4,5
036	大阪大学	Sekiguchi, K	Customization of the basement membrane during embryonic development.	Yokosuka Science Festa 2009, 8th Pan-Pacific Connective Tissue Societies Symposium	2009/6/4
037	大阪大学	Taniguchi, Y., Ido, H., Sanzen, N., Hayashi, M., Nishiuchi, R., Futaki, S., Sekiguchi, K.	The carboxyl-terminal region of laminin beta chains modulates the integrin-binding affinities of laminins.	Yokosuka Science Festa 2009, 8th Pan-Pacific Connective Tissue Societies Symposium	2009/6/5
038	大阪大学	浄住大慈、武市真希子、佐藤祐哉、中野伊津子、関口清俊	Evaluation of physiological roles of integrin-binding activity of basement membrane protein QBRICK.	第 82 回日本生化学会大会	2009/10/22
039	大阪大学	佐藤(西内)涼子、二木杉子、藤崎ひとみ、佐々木純、川崎美和、林麻利亜、下野知性、小山洋一、服部俊治、関口清俊	Collagen I/IV composite gels as the platform for construction of basement membrane-like 3D matrix and their application to stem cell culture.	第 82 回日本生化学会大会	2009/10/22
040	大阪大学	佐藤祐哉、上村俊人、盛満圭介、佐藤(西内)涼子、眞鍋理一郎、高木淳一、山田雅司、関口清俊	Molecular basis of the recognition of nephronectin by integrin $\alpha 8 \beta 1$.	第 82 回日本生化学会大会	2009/10/22
041	大阪大学	片岡高志、下野知性、林麻利亜、八木芳子、浄住大慈、二木杉子、関口清俊	肝芽細胞の培養に適した細胞外基質の探索	第 9 回日本再生医療学会	2010/3/19

[学会・研究発表] 研究開発項目②「研究用モデル細胞の構築技術の開発」

擬似基底膜を利用したES細胞の分化誘導制御技術の開発

番号	発表会社	発表者	発表内容	学会・研究名	発表日
001	国立環境研究所	持立克身	基底膜構造を有する培養基質を用いた人工組織の構築	第9回日本組織工学会総会, シンポジウム4	2006/9
002	国立環境研究所	持立克身	基底膜構造体を培養基質に用いた人工組織の構築—細胞の極性と分化の制御をめざして	第6回日本再生医療学会総会, シンポジウム8	2007/3
003	国立環境研究所	持立克身	基底膜構造体を培養基質を用いた人工組織の構築	第34回日本臓器保存生物医学会総会	2007/11
004	国立環境研究所	持立克身	基底膜培養基質を用いた人工組織の機能構築	第10回日本組織工学会, シンポジウム2	2007/3
005	国立環境研究所	中村宣篤・細川剛・小高真希・曾勤・山古里織・持立克身	シンデカン接着受容体を利用した基底膜様構造体の形成促進	第81回日本生化学会大会	2008/12
006	熊本大学・国立環境研究所	Higuchi Y, Shiraki N, Zeng Q, Mochitate K, Yamane K, Kume K, and Kume S.	Novel differentiation procedures of the mouse ES or iPS cells into pancreatic cell lineages.	7th Annual Meeting of International Society for Stem Cell Research	2009/7
007	熊本大学・国立環境研究所	Shiraki N, Zeng Q, Mochitate K, Higuchi Y, Umeda K, Kume K, and Kume S.	Efficient differentiation of mouse and human ES cells into hepatic cells using feeder free basement membrane substratum in vitro	7th Annual Meeting of International Society for Stem Cell Research	2009/7
008	岡山大学・国立環境研究所	岩室雅也、小林直哉、持立克身、窪田康浩、清田正之	基底膜基質を用いた iPS 細胞からの効率的な肝細胞分化方法の確立	第9回日本再生医療学会総会	2010/3

[学会・研究発表] 研究開発項目②「ヒトES 細胞の分化誘導制御技術の開発」

人工基底膜、疑似マトリックスの効果

番号	発表会社	発表者	発表内容	学会・研究名	発表日
001	京都大学・大阪大学	Miyazaki, T., Futaki, S., Hasegawa, K., Kawasaki, M., Sanzen, N., Hayashi, M., Kawase, E., Sekiguchi, K., Nakatsuji, N., Suemori, H.	Recombinant human isoforms are effective in culture of human embryonic stem cells.	7 th International Society for Stem Cell Research (Barcelona)	2009/7/6
002	京都大学・大阪大学	宮崎隆道、二木杉子、長谷川光一、川崎美和、三千典子、林麻利亜、川瀬栄八郎、関口清俊、中辻憲夫、末盛博文	組み替えヒトラミニンアイソフォームを用いたヒトES細胞の未分化維持培養	第8回日本再生医療学会（東京）	2009/3/25

[学会・研究発表] 研究開発項目③「研究用モデル細胞の構築技術開発」

ヒトES細胞から神経変性疾患モデル細胞の構築

番号	発表会社	発表者	発表内容	学会・研究名	発表日
001	幹細胞創薬研究所	饗庭一博	ヒトES 細胞由来のモデル細胞と創薬研究	第7 回日本再生医療学会総会	2008/3
002	幹細胞創薬研究所	村上学、井上治久、月田香代子、浅井康行、饗庭一博、上杉志成、中辻憲夫、高橋良輔	転写を標的とした家族性筋萎縮性側索硬化症新規治療法の開発	第49 回 日本神経学会総会	2008/5
003	幹細胞創薬研究所	Wada T., Honda M., Tooi N., Aiba K., Nakatsuji N.	High-efficient spinal motor neuron culture method to establish als model from human/monkey embryonic stem cells	6th ISSCR Annual Meeting	2008/6

004	幹細胞創薬研究所	Tahimic C.G.T., Sakurai K., Shimoji M., Honda M., Aiba K., Amagai Y., Nakatsuji N.	Human es cell-derived dopaminergic Neurons as tools for drug discovery	6th ISSCR Annual Meeting	2008/6
005	幹細胞創薬研究所	Aiba K., Nakatsuji N.	Application of human ES cells for drugdiscovery	4th Annual Stem Cell Asia Congress-Stem Cell Research and Application	2008/6
006	京都大学・幹細胞創薬研究所	井上治久、村上学、月田香代子、中辻憲夫、上杉志成、饗庭一博、浅井康行、高橋良輔	家族性筋萎縮性側索硬化症治療標的分子の標的細胞における発現モニタリングシステムの確立	第26回 日本神経治療学会総会	2008/6
007	京都大学・幹細胞創薬研究所	Murakami G. , Inoue H., Tsukita K., Asai Y., Aiba K., Amagai Y., Uesugi M., Nakatsuji N., Takahashi R.	Development of a high-throughput screening assay for drug discovery in SOD1-mediated ALS	第31回 日本神経科学大会Neuroscience2008	2008/7
008	幹細胞創薬研究所	Wada T., Honda M., Tooi N., Aiba K., Nakatsuji N.	High Efficiency Spinal Motor Neuron Differentiation Methods from Human Embryonic Stem Cells	第31回 日本神経科学大会Neuroscience2008	2008/7
009	京都大学・幹細胞創薬研究所	Inoue H., Murakami G., Tsukita K., Asai Y., Aiba K., Amagai Y., Uesugi M., Nakatsuji N., Takahashi R.	Development of a high-throughput screening assay for drug discovery in SOD1-mediated amyotrophic lateral sclerosis (ALS)	19th the annual International Symposium on ALS/MND	2008/11
010	幹細胞創薬研究所	本田誠、遠井紀江、南一成、和田圭樹、高橋良輔、木下彩栄、植村 健吾、饗庭一博、中辻憲夫	ヒトES 細胞由来神経細胞を用いたアルツハイマー病モデル細胞	日本分子生物学会第31回年会)日本生化学会との合同大会	2008/12/
011	幹細胞創薬研究所	Kazuhiro Aiba	Human ES cell-derived cellular models for neurodegenerative diseases and cardiotoxicity assay	5th Stem Cell Research & Therapeutics	2009/3

012	幹細胞創薬研究所	Wada T., Tooi N., Honda M., Aiba K., Nakatsuji N.	Human pluripotent stem cell-derived neurosphere culture based neural differentiation control method and application	第7 回幹細胞シンポジウム	2009/5
013	幹細胞創薬研究所	Aiba K., Sakurai K., Tooi N., Honda M., Wada T., Shimoji M., Nakatsuji N.	A site-specific gene integration system and human embryonic stem cell lines carrying neurodegenerative disease genes	第7 回幹細胞シンポジウム	2009/5
014	幹細胞創薬研究所	饗庭一博	創薬のためのヒトES 細胞由来のモデル細胞	日本組織培養学会第82 回大会	2009/5/
015	幹細胞創薬研究所	Sakurai K., Shimoji M., Tahimic CGT, Aiba K., KawaseE., Hasegawa K., Amagai Y., Suemori H., Nakatsuji N.	Efficient system to integrate functional genes into a defined locus in human embryonic stem cells	7th ISSCR Annual Meeting	2009/7
016	幹細胞創薬研究所	Wada T., Tooi N., Honda M., Aiba K., Nakatsuji N.	Stable and low-cost protocol of spinal motor neuron and astrocyte production from both human embryonic stem cells and human induced pluripotent stem cells for generating als model culture system	7th ISSCR Annual Meeting	2009/7
016	幹細胞創薬研究所	Aiba K., Tooi N., Honda M., Wada T., Shimoji M., Sakurai K., Nakatsuji N.	Generation of human embryonic stem cell lines carrying neurodegenerative disease genes using a site-specific gene integration system	7th ISSCR Annual Meeting	2009/7
017	京都大学・幹細胞創薬研究所	村上学、井上治久、月田香代子、浅井康行、饗庭一博、天貝裕地、上杉志成、中辻憲夫、高橋良輔	SOD1 関連ALS の創薬ハイスループット・スクリーニング・アッセイ系の確立	第32 回 日本神経科学大会 Neuroscience2008	2009/9
018	幹細胞創薬研究所	Wada T., Tooi N., Honda M., Aiba K., Nakatsuji N.	Neural lineage cell differentiation protocol from human embryonic stem cell and human induced pluripotent stem cell	第32 回 日本神経科学大会 Neuroscience2008	2009/9
019	幹細胞創薬研究所	Kazuhiro Aiba	Human ES cell-derived cellular models for drug discovery and development	第22 回日本動物実験代替法学会	2009/11

020	幹細胞創薬研究所	Wada T., Aiba K., Tooi N., Inoue H., Takahashi R., Nakatsuji N.	Establishment of a human ES cell-derived familial ALS model	20th International Symposium on ALS/MND	2009/12
021	幹細胞創薬研究所	Aiba K.	Human ES cell-derived cellular models for drug discovery and development	日本分子生物学会第32回年会	2009/12
022	幹細胞創薬研究所	和田圭樹、饗庭一博、遠井紀江、井上治久、高橋良輔、中辻憲夫	ヒトES 細胞由来家族性ALS モデル系の樹立	第9 回日本再生医療学会総会	2010/3
023	幹細胞創薬研究所	本田誠、遠井紀江、南一成、饗庭一博、中辻憲夫	変異型Presenilin1 発現ヒトES 細胞由来のアルツハイマー病モデル細胞の構築	第9 回日本再生医療学会総会	2010/3

[学会・研究発表] 研究開発項目③「研究用モデル細胞の構築技術開発」

血液脳関門(BBB)モデルの創製

番号	発表会社	発表者	発表内容	学会・研究名	発表日
001	幹細胞創薬研究所	巽理恵, 鈴木豊, 角智行, 末盛博文, 中辻憲夫	ヒトES細胞から血管内皮前駆細胞の高効率分化誘導法	第9回日本再生医療学会総会(広島)	2010/3/18

[学会・研究発表] 研究開発項目③「研究用モデル細胞の構築技術の開発」

ES細胞由来肝細胞を用いた、創薬支援のための薬物動態・毒性評価系の確立

番号	発表会社	発表者	発表内容	学会・研究名	発表日
001	東京大学	山田 哲裕、前田 和哉、杉山 雄一	オルメサルタンの肝臓・腎臓における輸送メカニズムに関する検討	第21回日本薬物動態学会年会	2006/12
002	東京大学	久保 和也、前田 和哉、杉山 雄一	ボセンタンの肝取り込みにおける OATP ファミリートランスポーターの関与	第21回日本薬物動態学会年会	2006/12/1
003	東京大学	前田 和哉、平松 万里子、杉山 雄一	sandwich culture 培養系を用いたラット肝細胞における胆汁排泄の定量的予測系の確立のための検討	第6回日本再生医療学会総会	2007/3

004	東京大学	杉山 雄一	医薬品候補化合物の肝臓での解毒能をスクリーニングする細胞系の開発	第6回日本再生医療学会総会	2007/3
005	東京大学	久保 和也、前田 和哉、杉山 雄一	エンドセリン受容体拮抗薬ボセンタンの肝取込みにおける OATP ファミリートランスポーターの関与	第15回肝病態生理研究会	2007/5
006	東京大学	平松 万里子、前田 和哉、竹澤 俊明、Yi-an Bi, Kenneth R Brouwer、杉山 雄一	サンドイッチ培養肝細胞を用いた薬物の胆汁排泄過程におけるトランスポーターの寄与の検討	日本薬剤学会第22年会	2007/5
007	東京大学	前田 和哉、杉山 雄一	遺伝子多型が基質薬物の体内動態に与える影響の in vitro データからの予測法	CBI 学会第 275 回研究講演会	2007/5
008	東京大学	Yamada A, Maeda K, Kondo T, Shiroyanagi Y, Nakazawa H, Okano T, Adachi Y, Hu Z and Sugiyama Y	INVESTIGATION OF THE TRANSPORT MECHANISMS OF OLMESARTAN IN LIVER AND KIDNEY	Pharmaceutical Sciences World Congress (PSWC) 2007	2007/4
009	東京大学	Sugiyama Y	Predicting drug disposition and response in individual patients	Pharmaceutical Sciences World Congress (PSWC) 2007	2007/4
010	東京大学	Kubo K, Maeda K and Sugiyama Y	エンドセリン受容体阻害薬ボセンタンの肝臓への取り込みに対するOATPファミリートランスポーターの関与	第 15 回肝病態生理研究会	2007/5
011	東京大学	Watanabe T, Kusahara H, Maeda K and Sugiyama Y	トランスポーターを組み入れた生理学的薬物速度論モデリングによるヒトにおける薬物動態の予測と解析	第 15 回肝病態生理研究会	2007/5
		Hiramatsu M, Maeda K and Sugiyama Y	Analysis of the contribution of efflux transporters to the biliary excretion of drugs using B-CLEAR® (sandwich-cultured rat hepatocytes)	日本薬剤学会第 22 年会	2007/6
012	東京大学	Maeda K, Hiramatsu M, Bi Y, Takezawa T and Sugiyama Y	Analysis of the contribution of efflux transporters to the biliary excretion of drugs using B-CLEAR® (sandwich-cultured rat hepatocytes)	6th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences	2007/8
013	東京大学	Sugiyama Y.	PBPK Modeling for Transporter-mediated Drug Disposition in the Body: Prediction from In Vitro to In Vivo and from Animal to Human	8th International ISSX Meeting	2007/10

014	東京大学	Sugiyama Y.	Transporter-based Drug Interactions: When Have We Been Are We going?	AAPS Workshop on Enzyme and Transporter Based Drug Interactions	2007/11
015	東京大学	Sugiyama Y.	Transporter Mediated Drug-drug Interactions; Prediction from In Vitro to In vivo	The Impact of Pharmacokinetics in Modern Drug Development – 10 Years Later	2007/11
016	東京大学	Sugiyama Y.	The role of influx and efflux transporters in drug disposition	Joint Meeting of the Southeast Asian Western Pacific Regional Federation of Pharmacologists and the Australasian Society of Clinical and Experimental Pharmacologists and Toxicologists	2007/12
017	東京大学	Maeda K, Hiramatsu M, Watanabe T, Gong L-K, Debori Y, Takezawa T, Kusuhara H and Sugiyama Y	創薬ツールとしての肝細胞を用いたin vitro実験系からの胆汁排泄の定量的予測	第7回日本再生医療学会総会	2008/3
018	東京大学	Sugiyama Y.	Integration of In Vitro and In Vivo Data of Transporter Mediated Drug-drug Interaction and Pharmacogenomics	The 2nd Asia Pacific ISSX Meeting	2008/5
019	東京大学	Maeda K and Sugiyama Y	ヒト組織由来サンプルを用いたin vitro実験に基づくin vivo薬物動態予測法の現状と将来展望	第15回HAB研究機構学術年会	2008/5
020	東京大学	Watanabe T, Maeda K, Watanabe T, Debori Y, Kondo T, Kusuhara H, Sugiyama Y.	遊離肝細胞、腎スライスを用いた医薬品の消失の肝腎振り分けのin vitro予測法の検討	第15回HAB研究機構学術年会	2008/5
021	東京大学	Watanabe T, Maeda K, Watanabe T, Debori Y, Kondo T, Kusuhara H, Sugiyama Y.	トランスポーター基質となる医薬品の肝・腎クリアランスのin vitro予測法の検討	日本薬剤学会第23年会	2008/5
022	東京大学	Maeda K, Watanabe T, Watanabe T, Debori Y, Kusuhara H, Sugiyama Y.	遊離肝細胞を用いたin vitro取り込み実験の結果に基づくin vivo肝クリアランスの予測の検討	第16回肝病態生理研究会	2008/6

023	東京大学	Maeda K	トランスポーターレベルでの薬物間相互作用: in vitro実験データと臨床データの対応付け	CBI 研究講演会	2008/7
024	東京大学	Maeda K	薬物トランスポーターが関与する薬物間相互作用の事例解析と予測法の構築へ向けて	第12回薬物動態談話会セミナー	2008/8
025	東京大学	Sugiyama Y.	Non-selective inhibitors of hepatic influx and efflux transporters: Implications to pharmacokinetics and hepatic drug disposition	FDA Critical Path Transporter Workshop	2008/10
026	東京大学	Sugiyama Y.	P-glycoprotein and other efflux transporters (Bcrp, Mrp2) on the luminal membrane in absorption, distribution, and elimination	2008 AAPS Annual Meeting & Exposition	2008/11
027	東京大学	Gong L-K, Maeda K, Hiramatsu M, Takezawa T, Sugiyama Y.	Prediction of the relative importance of efflux transporters in overall biliary excretion from in vitro sandwich-cultured hepatocytes in rats	第23回日本薬物動態学会年会	2008/11
028	東京大学	Maeda K and Sugiyama Y	Investigation of the importance of transporter-mediated drug-drug interaction from the literature clinical information	第23回日本薬物動態学会年会	2008/11
029	東京大学	Maeda K, Sugiyama Y	ヒト凍結肝細胞を利用した薬物の肝取り込み・胆汁排泄の予測法	細胞アッセイシンポジウム	2009/1
030	東京大学	Maeda K, Gong L-K, Hiramatsu M, Takezawa T, Sugiyama Y.	サンドイッチ培養肝細胞を用いたトランスポーター基質のin vivo胆汁排泄クリアランスの予測	第8回日本再生医療学会総会	2009/3
031	東京大学	前田和哉、杉山雄一	ヒト薬物動態の定量的予測のためのヒト由来組織・細胞の活用	第16回HAB研究機構学術年会	2009/5
032	東京大学	前田和哉、北村吏司、杉山雄一	トランスポーターを介した薬物間相互作用による血漿中・組織中濃度の変動のin vitro実験に基づく定量的予測法の検討	日本薬剤学会第24年会	2009/5
033	東京大学	Maeda K and Sugiyama Y	QUANTITATIVE PREDICTION OF THE CLEARANCE PATHWAYS OF TRANSPORTER SUBSTRATES FROM IN VITRO EXPERIMENTS	7 th Retrometabolism Based Drug Design and Targeting symposium	2009/6
034	東京大学	Sugiyama Y	Drug Transporters in the New Drug Discovery and Development	3rd Asian Pacific Regional Meeting of ISSX	2009/5

[学会・研究発表] 研究開発項目③「モデル細胞を利用した創薬支援ツール開発」
 オンチップ・ヒト組織・臓器モデルを用いた毒性・創薬技術の研究開発

番号	発表会社	発表者	発表内容	学会・研究名	発表日
001	東京医科歯科大学	Yasuda K.	On-chip single cell based analysis: newly developed reconstructive approach for artificial tissue/organ formation.	20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress	2006/6/18
002	東京医科歯科大学	Yasuda K.	On-chip Single-Cell-Based Tissue/Organ Model Analysis: Newly Developed Reconstructive Approach for Artificial Tissue/Organ Re-Formation.	World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2006	2006/8/29
003	東京医科歯科大学	Yasuda K.	On-Chip Cellomics Assay: Artificial Re-Construction of Tissue Model for Cell Based Drug Discovery.	The 10th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (μ TAS2006)	2006/11/8
004	東京医科歯科大学	Suzuki I., and Yasuda K.	Plasticity in Single-Cell-Based Reconstructed Neuronal Network Pattern.	5th East Asian Biophysics Symposium and 44th Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan	2006/11/13
005	東京医科歯科大学	Yasuda K.	On-chip single-cell-based tissue/organ model analysis: newly developed reconstructive approach for artificial tissue/organ re-formation.	The 3rd International Symposium on Bioprinting & Biofabrication	2006/11/22
006	東京医科歯科大学	Yasuda K.	Yasuda K. On-chip single-cell-based analysis system for drug discovery.	Nanobio Tokyo 2006	2006/12/6

[新聞・マスコミ・その他 発表]

[新聞・マスコミ・その他 発表] 研究開発項目①「ヒトES 細胞の加工技術開発」

ヒトES 細胞への遺伝子導入と導入遺伝子発現制御技術の開発

番号	会社名	内容	掲載物	掲載日
001	京都大学	「新薬開発にES 細胞活用へ」の見出しで発表された。	朝日新聞	2005/10/29
002	京都大学	「ES 細胞使い新薬開発」の見出しで発表された。	京都新聞	2005/11/1
003	京都大学	「京大などES 細胞活用研究拠点」の見出しで発表された。	産経新聞	2005/11/1
004	京都大学	「ES 細胞使い新薬開発スタート」の見出しで発表された。	産経新聞	2005/11/8
005	京都大学	「再生医療真の切り札なるか？」の見出しで発表された。	読売新聞	2006/3/8
006	京都大学	「万能細胞を唯一提供」の見出しで発表された。	読売新聞	2006/3/11
007	京都大学	「全組織・臓器を修復」の見出しで発表された。	日刊工業新聞	2006/3/16
008	京都大学	「ヒトES 細胞は公共の資源」の見出しで発表された。	朝日新聞	2006/4/13
009	京都大学	「新薬の開発研究に利用」の見出しで発表された。	読売新聞	2006/6/5
010	京都大学	「ES 細胞新段階へ」の見出しで発表された。	日刊工業新聞	2006/6/9
011	京都大学	「国際協力で基準づくり」の見出しで発表された。	読売新聞	2006/6/12
012	京都大学	「免疫の拒絶反応軽減」の見出しで発表された。	日本経済新聞	2006/11/6
013	京都大学	「京大再生研人の融合細胞形成へ」の見出しで発表された。	京都新聞	2006/12/15
014	京都大学	「再生医療 議論急げ」の見出しで発表された。	京都新聞	2006/12/15
015	京都大学	「8 割 移植の拒絶反応軽減」の見出しで発表された。	毎日新聞	2006/12/22
016	京都大学	「日本人の8 割 移植可能」の見出しで発表された。	日本経済新聞	2006/12/22
017	京都大学	「受精卵使わずES 細胞」の見出しで発表された。	朝日新聞	2006/12/24
018	京都大学	「難病治療への効果期待」の見出しで発表された。	読売新聞	2007/3/2
019	京都大学	「ES 細胞 肝移植で病状改善」の見出しで発表された。	日本経済新聞	2007/4/30
020	埼玉医科大学・京都大学	「ES 細胞、遺伝子操作自在」の見出しで発表された。	日本経済新聞	2008/8/26
021	埼玉医科大学・京都大学	「ES 細胞効率よく成長」の見出しで発表された	毎日新聞	2008/8/26

022	埼玉医科大学・京都大学	「万能細胞の遺伝子操作」の見出しで発表された	朝日新聞	2008/8/26
023	埼玉医科大学・京都大学	「ES 細胞操作容易に」の見出しで発表された	京都新聞	2008/26
024	埼玉医科大学・京都大学	ES 細胞で新技術 自由に遺伝子操作」の見出しで発表された	読売新聞	2008/8/31
025	京都大学	京都大学山下研究室がES 細胞から血管細胞を誘導して行っている研究に関する特集記事	日刊工業新聞	200/12/13
026	京都大学	京都大学山下研究室がマウスiPS 細胞から心血管細胞の分化誘導に世界に先駆けて成功した。	日本経済新聞、京都新聞	2008/3/9
027	京都大学	サイクロスポリンA により、ES 細胞からの心筋分化誘導効率を従来の10倍以上亢進させた。	日本経済新聞	2008/12/8
028	京都大学	京都大学山下研究室のiPS 細胞研究論文がCirculation 誌年間ベスト基礎科学論文賞を受賞	メディカルトリビューン	2009/12/17

[新聞・マスコミ・その他 発表] 研究開発項目②「ヒトES細胞の分化誘導制御技術開発」

ヒトES細胞の神経系細胞への分化誘導技術の開発

番号	会社名	内容	掲載物	掲載日
001	幹細胞創薬研究所	「輸入細胞の販売開始国内の成果はどこへヒトES細胞由来分化細胞」の見出しで発表された	日経バイオテック	2008/9/8
002	幹細胞創薬研究所	「運動ニューロンの高効率分化ES細胞から誘導」の見出しで発表された	日刊工業新聞	2008/7/11
003	京都大学・幹細胞創薬研究所	「ES 細胞から「病気モデル」」の見出しで発表された	朝日新聞	2008/7/18
004	京都大学・幹細胞創薬研究所	「ヒトES細胞から病気のモデル細胞を作成」の見出しで発表された	毎日新聞	2008/7/20
005	京都大学・幹細胞創薬研究所	「神経変性疾患にES細胞」の見出しで発表された	読売新聞	2008/7/22
006	幹細胞創薬研究所	「万能細胞使う創薬研究活発」の見出しで発表された	日本経済新聞	2009/12/21

[新聞・マスコミ・その他 発表] 研究開発項目① 「ヒトES 細胞の加工技術開発」

ヒトES 細胞の心筋細胞への分化誘導制御技術の開発

番号	会社名	内容	掲載物	掲載日
001	京都大学・幹細胞創薬研究所	「ES 細胞から心筋細胞 心臓毒性チェックに新技術」の見出しで発表された。	朝日新聞	2007/6/25
002	京都大学・幹細胞創薬研究所	「ES 細胞から「病気モデル」」の見出しで発表された	朝日新聞	2008/7/18
003	京都大学・幹細胞創薬研究所	「ヒトES 細胞から病気モデル細胞を作成」の見出しで発表された	毎日新聞	2008/7/20
004	京都大学	「ES 細胞で神経疾患解明へ」の見出しで、発表された	読売新聞	2008/7/22
005	京都大学	「マウスES 細胞から「心筋」」の見出しで、発表された	日本経済新聞	2008/12/8
006	京都大学・幹細胞創薬研究所	「ES 細胞で症状再現」の見出しで、発表された	読売新聞	2009/7/4
007	京都大学・幹細胞創薬研究所	「万能細胞使う創薬研究活発」の見出しで、発表された	日本経済新聞	2009/12/21

[新聞・マスコミ・その他 発表] 研究開発項目② 「ヒトES 細胞の分化誘導制御技術開発」

ヒトES 細胞の肝細胞への分化誘導制御技術の開発

番号	会社名	内容	掲載物	掲載日
001	京都大学	マウスES 細胞由来の肝細胞に分化させ、それを移植することで病状改善したことを発表した。	日本経済新聞	2007/04/30

[新聞・マスコミ・その他 発表] 研究開発項目②「ヒトES細胞の分化誘導制御技術の開発」

分子構成を最適化した人工基底膜によるES細胞の分化誘導技術の開発立

番号	会社名	内容	掲載物	掲載日
001	大阪大学	「細胞のたんぱく質局在状態一阪大が電子画像化」の見出しでマウス基底膜ボディマップデータベースが紹介された	日刊工業新聞	2008/8/20
002	大阪大学	「マウス全身の組織倍率自由に観察」の見出しでマウス基底膜ボディマップデータベースが紹介された	読売新聞	2008/8/20
003	大阪大学	「臓器ごとたんぱく質画像 DB 化」の見出しでマウス基底膜ボディマップデータベースが紹介された	朝日新聞	2008/8/24
004	大阪大学	「たんぱく質の種類わかる画像」の見出しでマウス基底膜ボディマップデータベースが紹介された	朝日新聞	2008/9/1

[新聞・マスコミ・その他 発表] 研究開発項目③「研究用モデル細胞の構築技術開発」

ヒトES細胞から神経変性疾患モデル細胞の構築

番号	会社名	内容	掲載物	掲載日
001	幹細胞創薬研究所	「輸入細胞の販売開始国内の成果はどこへヒトES細胞由来分化細胞」の見出しで発表された	日経バイオテック	2008/9/8
002	幹細胞創薬研究所	「運動ニューロンの高効率分化ES細胞から誘導」の見出しで発表された	日刊工業新聞	2008/7/11
003	京都大学・幹細胞創薬研究所	「ES 細胞から「病気モデル」」の見出しで発表された	朝日新聞	2008/7/18
004	京都大学・幹細胞創薬研究所	「ヒトES細胞から病気のモデル細胞を作成」の見出しで発表された	毎日新聞	2008/7/20
005	京都大学・幹細胞創薬研究所	「神経変性疾患にES細胞」の見出しで発表された	読売新聞	2008/7/22
006	幹細胞創薬研究所	「万能細胞使う創薬研究活発」の見出しで発表された	日本経済新聞	2009/12/21