

公開

複製禁止

「研究用モデル細胞PJ」
第1回事後評価分科会説明資料
資料5-2-1(公開)

健康安心プログラム
「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」プロジェクト
(研究実施期間:平成17年～平成21年度(5年間))

第1回事後評価分科会説明資料

議題4. プロジェクトの概要説明(公開)
4. 1「事業の位置付け・必要性」及び「研究開発マネジメント」

平成22年6月8日(火)

「研究用モデル細胞PJ」
第1回事後評価分科会説明資料
資料5-2-1(公開)

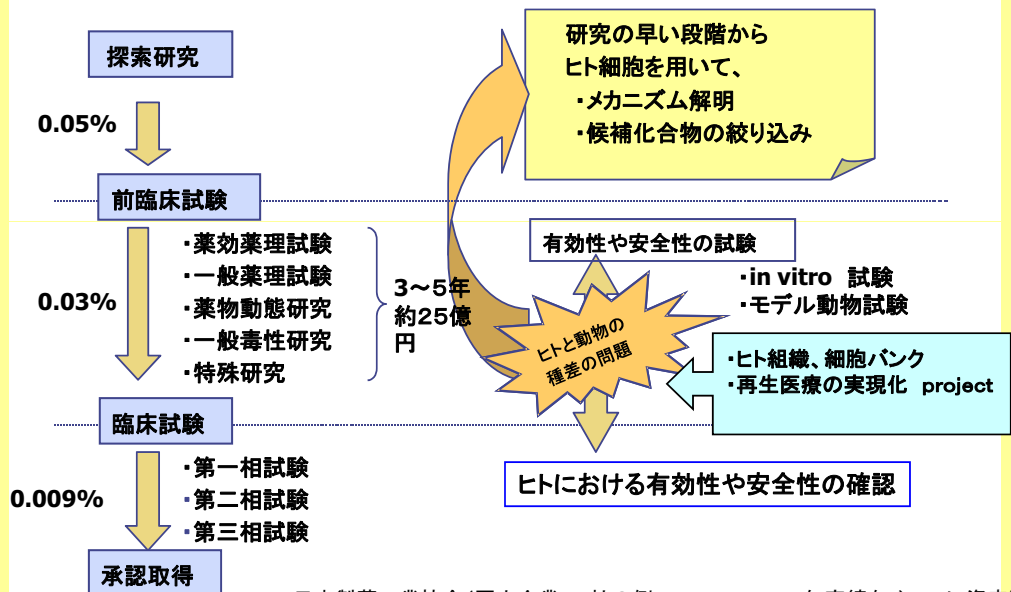
健康安心プログラム
「モデル細胞を用いた遺伝子機能等解析技術開発／
研究用モデル細胞の創製技術開発」
プロジェクト

I. 事業の位置づけと必要性について

1. 事業の背景と必要性について
2. 事業の概要と目的について
3. NEDO事業の妥当性について

事業の背景

医薬品の効率的な創製と安全性を高めるために(1)



日本製薬工業協会 (国内企業18社の例: 1995~1999年実績をベースに資産)

(NEDO発表資料から抜粋して作成)

健康安心イノベーションプログラム基本計画

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。

事業の政策的位置付け(健康安心プログラム)

ライフサイエンス分野の重視

健康寿命の延伸、QOLの向上、産業競争力強化

複数の手段を適切に組み合わせることが重要

モデル細胞・臓器による評価・in silicoでの予測により
動物実験の一部を簡略化、臨床段階での
効果的な薬剤候補の絞り込みが可能と成る。

再生医療

診断・治療機器

創薬・診断

ポストゲノム研究による基盤的知見・技術の充実

(経済産業省2007年技術戦略マップライフサイエンス分野より抜粋して作成)

事業原簿 添付資料 イノベーションプログラム基本計画

事業のNEDOにおける位置付け

NEDOにおける健康バイオ研究開発(NEDO発表資料を抜粋)

創薬プロセス: 創薬・診断シーズ探索 → 創薬ターゲットの絞り込み → 創薬候補となる化合物等の探索 → 民間等による臨床開発

<我が国の優位性の育成・強化>

- ・完全長cDNAリソース
- ・タンパク質機能解析技術

○機能性RNAプロジェクト(H17～)
未開拓領域への先行投資による我が国の優位性の確保

○糖鎖機能活用技術開発(H18～)
我が国が優位にある糖鎖遺伝子、解析技術を活用した優位性の強化

<創薬プロセス等への支援>

ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発(重点分野)

○研究用モデル細胞の創製技術開発

- 細胞アレイ等による遺伝子機能の解析技術開発(H17～)
- 化合物等を活用した生物システム制御基盤技術開発(H18～)

○新機能抗体創製技術開発(H18～)

個別化医療実現のための技術融合バイオ診断技術開発(重点分野)

- バイオ診断ツール実用化開発(H18～)
- 染色体解析技術開発(H18～)

基礎から臨床への橋渡し技術開発

画期的な薬剤候補化合物等を短期間で数多く創出

個別化医療等による健康安心社会の実現

遺伝子等を対象にした診断ツールの実用化(薬の適性な選択等)

健康安心プログラム

プロジェクト発足当初の事業の位置付け

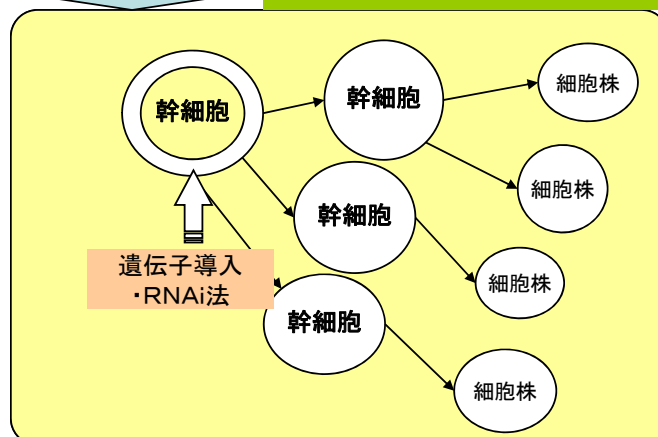
- ・研究開発の目的「モデル細胞を用いた遺伝子機能等解析技術開発／研究用モデル細胞の創製技術開発」は、「健康安心プログラム」において「ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発」として位置づけられている。
- ・医薬品開発における安全性や薬理評価の確実性の向上等、創薬に向けた研究開発を加速するためには、ヒト生体内における様々な反応や遺伝子の機能をより高い精度で解析するツールの開発が重要である。
- ・人体の組織や疾病等の様々なヒトモデル細胞株を創製するための基盤となる技術開発を行う。

事業原簿 16～18

事業目的の妥当性

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、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。

様々な組織・疾患を模した実験用モデル細胞株の創製



(NEDO発表資料から抜粋して作成)

事業原簿 16～18

ES細胞研究に関する社会状況

年代	海外の状況	国内の状況
1981年	マウスES細胞作出	
1995年	ウイスコンシン大学(米国)トムソン : アカゲザル由来ES細胞株樹立	
1998年	ウイスコンシン大学ヒトES細胞作出(米国ジェロン社が資金供与)	ヒト胚性幹細胞(ヒトES細胞)の作成過程においてヒト胚を使用することに伴い生じる生命倫理上の問題を検討するヒト胚研究小委員会が科学技術会議生命倫理委員会の下に設置。
2001年		「ヒトES細胞の樹立及び使用に関する指針」が告示され、運用を開始。
2003年		ナショナル・バイオリソースプロジェクト(文科省) : 京都大学再生医科学研究所がヒトES細胞作成分配拠点 京都大学再生医科学研究所ヒトES細胞株の樹立
2005年		京都大学からヒトES細胞株(KhES-1、KhES-2、KhES-3)提供開始(2007年までに使用研究30件以上に分配の実績) NEDO「モデル細胞創製」PJスタート
2006年～	欧米での再生医療用細胞資源等として研究が本格化	国内でも研究進展(例: 京大再生研で人工万能細胞iPSを世界に先駆け開発成功、理研CDBがヒトES細胞の継代効率を高める因子同定)

プロジェクト発足当初におけるヒトES細胞への期待(1)

ES細胞株の特性

- (1) 長期間の細胞増殖を、正常な性質を保持したまま**無制限**に維持できる細胞株である
- (2) 組織・臓器を構成するほぼ全ての種類の細胞に**分化**できる多能性をもっている

ヒトES細胞株の重要性

- (1) **細胞治療**に用いるために必要な機能をもつ細胞の供給
- (2) 組織工学による人工組織・臓器作製のための多種類**細胞材料**の供給
- (3) 基礎研究や**創薬研究**に必要なヒト細胞の供給

(NEDO発表資料から抜粋して作成)

プロジェクト発足当初におけるヒトES細胞への期待(2)

ヒトES細胞



治療・研究用細胞の供給源

- 再生医療への応用
 - ・細胞治療
 - ・組織工学による人工組織・臓器
- 創薬研究における利用→ヒトES細胞→日本人由来ES細胞
(2007年経済産業省技術ロードマップ)
- 海外の状況
 - ・英国、米国(カルフォルニア州、ウイスコンシン州、マサチューセッツ州など)、スウェーデン、イスラエル、シンガポールなど研究に積極的
 - ・米国(ジェロン社)、スウェーデン(CTS社)等ベンチャー企業の活躍
 - ・2007年度中には、米国で再生医療分野でのES細胞応用が本格化するものと予想
- 世界的なヒトES細胞研究の進展
ヒトES細胞に関する研究論文数
2002年 10 2004年 80 2005年 100以上
2006年～ さらに急速に増加

プロジェクト発足当初の事業の目標

○目的

ヒトES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、さらに様々な分化誘導因子を用いて分化誘導を制御する技術を確立する。

これら技術を用いて有用な研究用モデル細胞を創製する。

○目標

・中間目標

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。

・最終目標

ヒトES細胞から、神経系細胞、心筋細胞、肝細胞への分化誘導技術を開発し、さらに分化した細胞を加工し疾患モデル細胞などの、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し、創薬基盤研究における薬効評価系、安全性薬理試験系を確立する。

○研究開発期間

2005年度～2009年度

健康安心プログラム

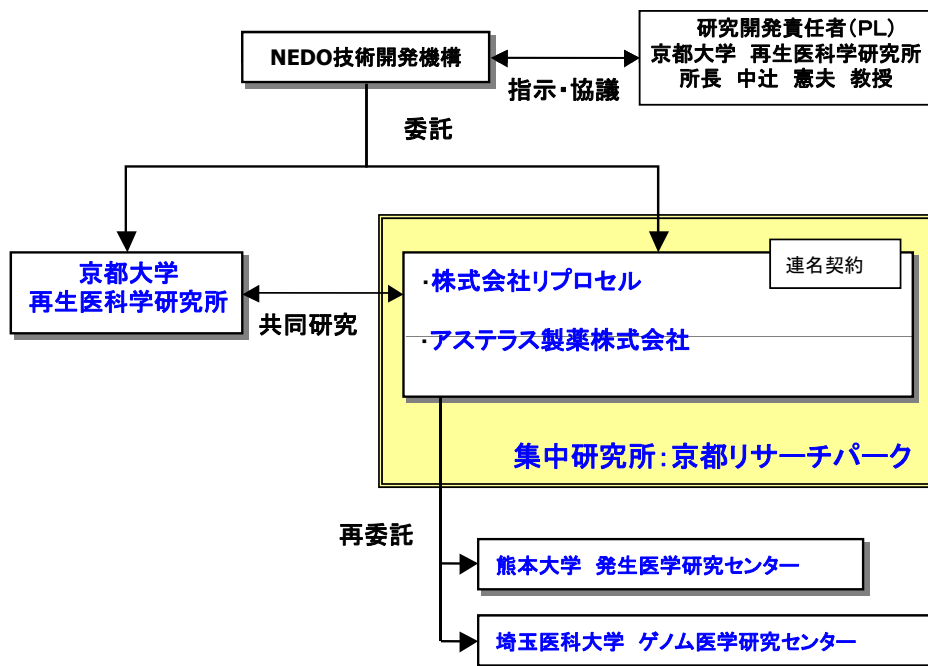
「モデル細胞を用いた遺伝子機能等解析技術開発／ 研究用モデル細胞の創製技術開発」 プロジェクト

I. 事業の位置づけと必要性について

II. 研究開発マネジメントについて

1. 実施体制について
2. 研究開発計画と研究開発予算について

プロジェクト発足時の実施体制(1)



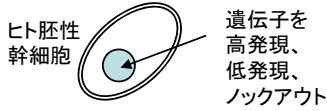
— 研究テーマの追加、産業応用化への布石 —

追加テーマの実施により、①分化誘導制御技術を高度化するとともに、②創製した細胞を用いて生体内の臓器組織と同様な応答を示す細胞集団を構築し、創薬に活用するツールの開発を追加することによって、より創薬支援技術としての付加価値を向上させた。

当初計画

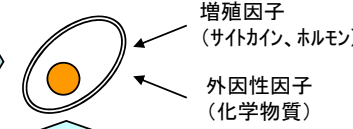
◆細胞加工技術

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



◆分化誘導制御技術

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



◆研究用モデル細胞の構築

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

神経細胞、心筋細胞、肝臓細胞の創製と細胞機能の評価

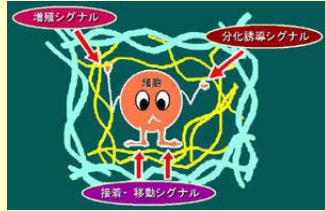
追加した研究テーマ

分化誘導制御効率の向上

構築した細胞を利用して、創薬で利用可能なツール開発

細胞外環境制御技術

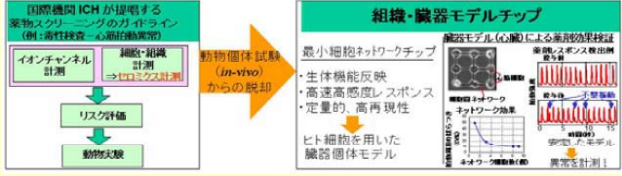
生体内における細胞外環境を人工的に再構築し、細胞の生存する空間を制御することによって、目的とする特定の細胞への分化誘導を制御する技術の開発



JST/ERATOの成果を活用し、個々の細胞に最適な誘導を促す条件探索。誘導効率、速度が高い条件を見極める。

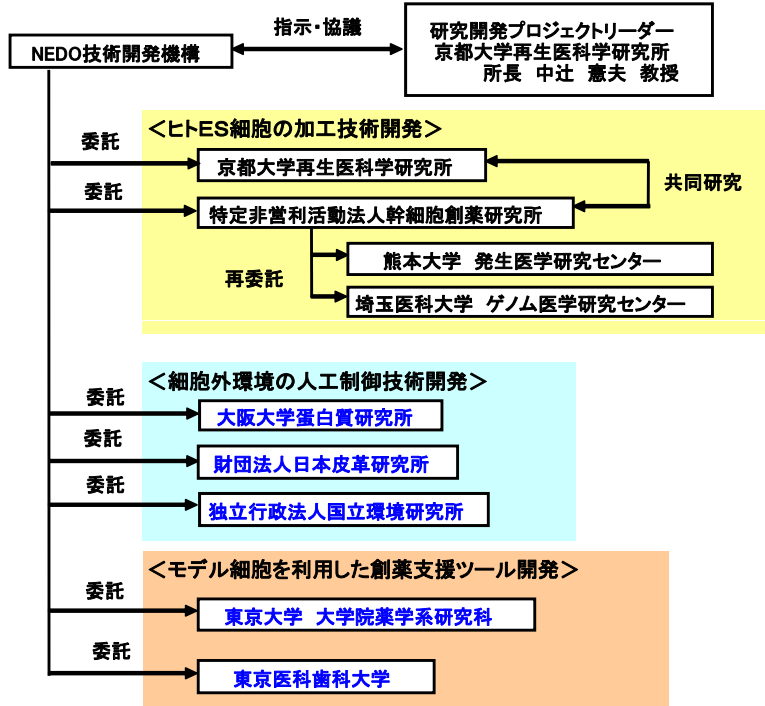
細胞集団ネットワーク構築技術

1細胞単位で細胞集団の空間配置・種類・数などのパターンを制御することで、臓器組織と同様な応答を期待できる細胞集団ネットワークをマイクロチップ上に構築し、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デバイスの構築

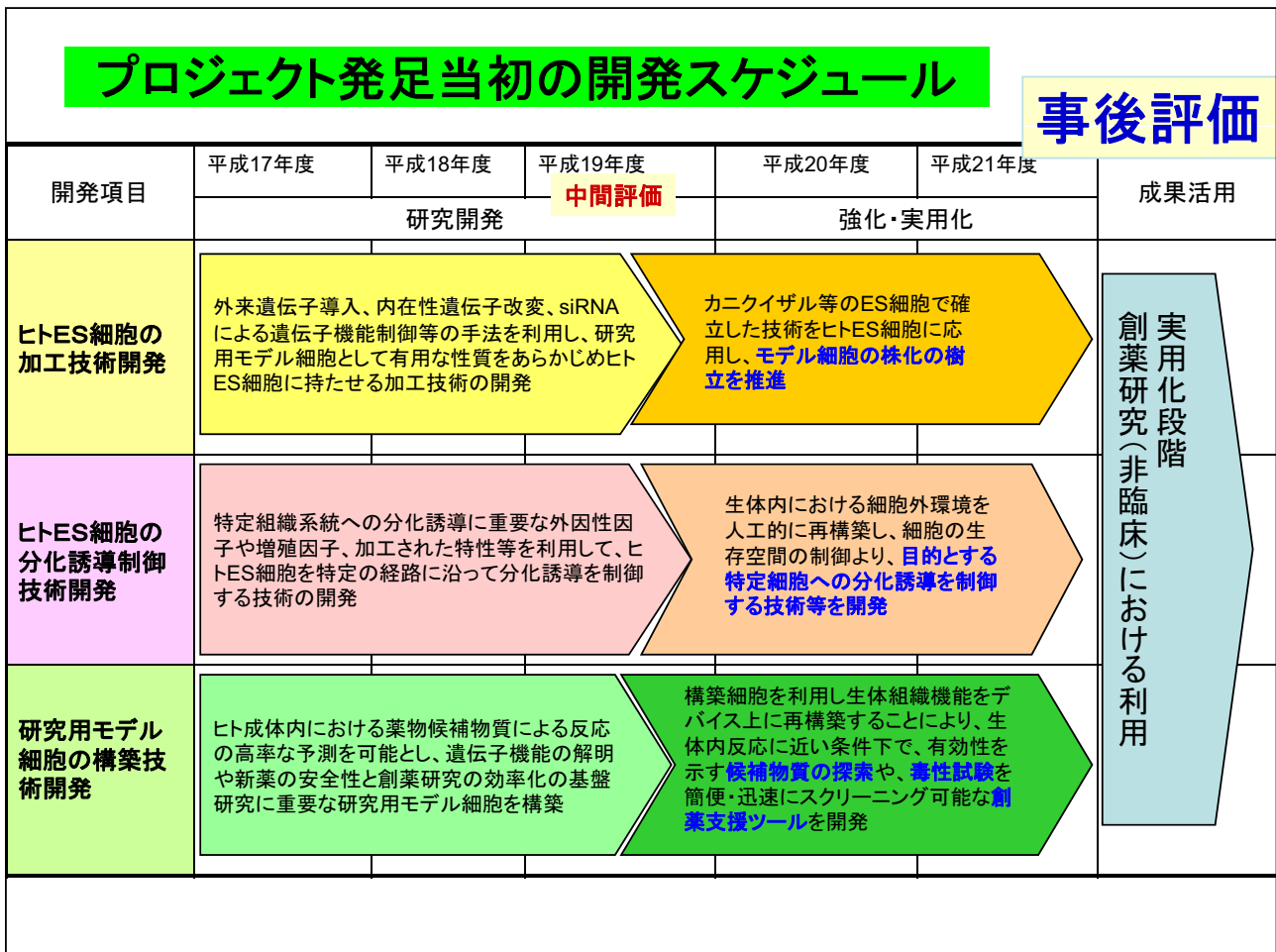


追加公募後の事業の実施体制(2)

研究用モデル細胞の創製技術開発 実施体制図



研究開発テーマ・実施機関 研究開発テーマ	研究実施分担機関								
	京 都 大	創 業 研	埼 玉 医 大	熊 本 大	大 阪 大	皮 革 研	東 京 大	環 境 研	医 科 歯 科 大
1. ヒトES細胞の加工技術開発									
①遺伝子導入と発現制御技術の開発	●	●	●						
②相同組換え技術の開発	●	●	●						
③RNA干渉法による遺伝子発現制御技術の開発	●								
2. ヒトES細胞の分化誘導制御技術開発									
①神経系細胞への分化誘導制御技術の開発		●							
②心筋細胞への分化誘導制御技術の開発	●	●							●
③肝細胞への分化誘導制御技術の開発	●	●		●					
④人工基底膜による分化誘導制御技術の開発					●	●			
⑤擬似基底膜を利用した分化誘導制御技術の開発								●	
⑥人工基底膜、擬似マトリックスの評価	●				●	●		●	
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		●							
②血液脳関門(BBB)モデルの創製		●							
③ES細胞由来肝細胞を用いた創薬支援のための薬物動態・毒性評価系の確率							●		
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									●



中間評価結果への対応

総合評価

- ① ヒトES細胞を使ったモデル細胞の創出は、生命倫理の観点から解決すべき課題も大きいですが、世界的に見ても今後の大きなテーマであり、ES細胞への遺伝子導入方法の検討や細胞株の作製に関して得られた成果は、創薬研究のみならず、再生医療などへの波及効果も期待できるので、意義は高い。
- ② 個々の課題がやや分散している印象があるものの、プロジェクトリーダーのもと、我が国のヒトES細胞研究の代表的な研究者で構成され、各テーマの連携体制はよく構築されている。



- ① 本研究のES細胞の分化誘導を中心とする技術はiPS細胞に対しても適用可能な技術と考えられるため、本研究の成果は、iPS細胞の実用化促進、および我が国の優位性確立にも貢献するものであり、実施意義はさらに大きいものになったと考える。そのため、iPS細胞に関する技術進歩を踏まえつつ、実用化のロードマップを見直しなどを行いプロジェクトの後半を効率よく進めた。
- ② 創薬産業利用に資する実用化を目指して、ニーズに基づいた優先課題を再確認し、モデル細胞の評価基準を明確化するとともに、情報交換・意思統一の強化を行った。なお、肝細胞研究については関係者でチームを作り毎月ミーティングを行うなど、統一的に評価できる体制を整え推進した。

開発予算（実績）

開発 予算 実績	会計・勘定（単位:百万円）	H17fy	H18fy	H19fy	H20fy	H21fy	総額
	一般会計	287	321	686	519	487	2,300
	特別会計	—	—	—	—	—	—
	総予算額	287	321	686	519	487	2,300

研究予算配分（合計）

京都大学再生医科学研究所	224百万円
幹細胞創薬研究所	1,441百万円
埼玉医科大学	
熊本大学	
大阪大学蛋白質研究所	296百万円
日本皮革研究所	20百万円
東京大学	92百万円
国立環境研究所	91百万円
東京医科歯科大学	136百万円
予算総額	2,300百万円