

「ヒト幹細胞産業応用促進基盤技術開発PJ」

中間評価第1回分科会説明資料

資料6-1

「ヒト幹細胞産業応用促進基盤技術開発」

(旧名称:「iPS細胞等幹細胞産業応用促進基盤技術開発」)

(中間評価)

(平成20年度～平成22年度 3年間)

プロジェクトの概要 (公開)

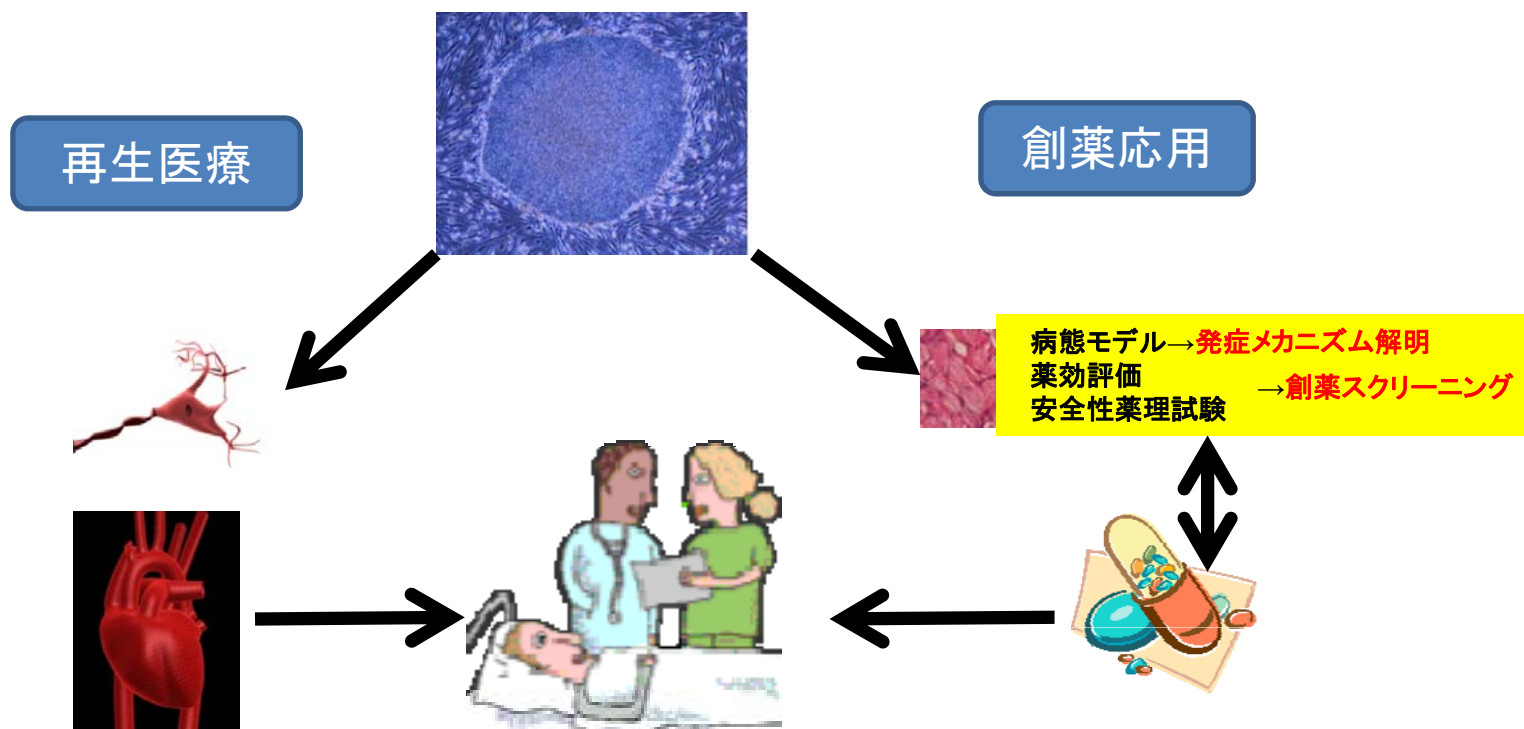
NEDOバイオテクノロジー・医療技術部

平成23年7月20日(水)

I . 事業の位置づけ・必要性

社会的背景(幹細胞の社会的ニーズ)

幹細胞は様々な組織に分化する能力を有しており、その性質を用いることで神経、心筋、膵臓β細胞等の様々な細胞を試験管内で得ることができる。これを用いることで従来は治療することが困難であった神経疾患や心臓疾患の根本的治療法の開発(再生医療)や、創薬分野におけるヒトの細胞を用いた薬効評価や安全性薬理試験などの創薬スクリーニングに利用できる可能性がある。



ヒト幹細胞の特徴比較

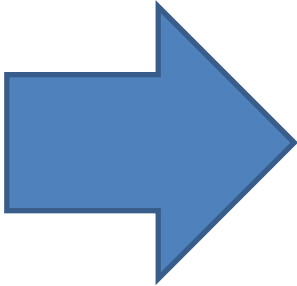
	メリット	デメリット
iPS細胞	<ol style="list-style-type: none"> 1. ほぼ無限に増殖する。 2. 多能性を有する。 3. 体細胞から作製できるので倫理的な問題を回避できる。 4. 疾患iPS細胞など様々な種類のiPS細胞が樹立できる。 5. 自家でも他家でも利用できる 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 由来細胞や誘導方法が同一であっても細胞間で性質が多様。 2. 継代を重ねると染色体の異常を生ずる場合がある。 3. 腫瘍を作りやすい。 4. 樹立に時間がかかる。 5. 樹立効率が低い。
ES細胞	<ol style="list-style-type: none"> 1. ほぼ無限に増殖する。 2. 多能性を有する。 3. 約20年の基礎研究の積み上げが存在。 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 樹立には受精卵を壊す必要があり倫理的なハードルが高く、多数の細胞を容易に樹立することができない。 2. 他家細胞の利用に限定される。 3. 継代を重ねると染色体の異常を生ずる場合がある。 4. 腫瘍化の可能性を否定できない。
間葉系幹細胞	<ol style="list-style-type: none"> 1. 正常組織中に存在。 2. 多分化能を有する。 3. 豊富な移植実績から安全性が高いと思われ、癌化の可能性は低い。 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 増殖能はES/iPSに劣る。 2. 体外での増殖、維持が難しい。 3. 自家が中心となる。
Muse細胞	<ol style="list-style-type: none"> 1. 無限に増殖はしないが、大量調整が可能。 2. 正常組織中に存在。 3. 1細胞から3胚葉性の細胞に分化する能力を有する。 4. Muse細胞の生体内分布から、骨髄移植ソースにMuseが含まれていた可能性が高く、造腫瘍性は低いと考えられる。 5. 損傷組織に遊走・生着し、機能的な細胞にも分化し、組織再生に寄与。 6. 自家でも他家でも利用できる。 	<ol style="list-style-type: none"> 1. まだ発見されて間もない細胞であり、細胞のキャラクターゼーションや体外での増殖養が細胞の性質に及ぼす影響など基礎的な検討が必要。
体性幹細胞	<ol style="list-style-type: none"> 1. 正常組織中に存在。 2. これまでの豊富な臨床経験から腫瘍性は低く、安全性が高い。 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 体外での増殖・維持が難しく、治療に必要な細胞量の確保が難しい。 2. 細胞源の採取が難しい組織(ex. 心幹細胞など)からは採取が難しい。

事業の背景と現状(iPS細胞)

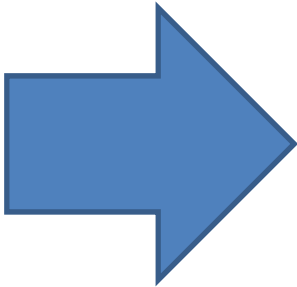
我が国が世界を先導している科学的成果である**iPS細胞**(人工多能性幹細胞)は、皮膚等の組織から作製可能であることから倫理的な障壁が低く、加えて遺伝的に多様な細胞が得られること、免疫拒絶反応を回避、あるいは軽減可能であること等から、有用な細胞源として期待が大きい。

しかし、iPS細胞等幹細胞を産業で利用するためには、細胞の効率的な作製方法、腫瘍化の問題、様々な状態が混在したヘテロな細胞集団からの標的細胞の評価・選別、品質管理方法の確立、機能発現のための細胞から組織への再構築技術の開発など、様々な解決すべき課題がある。

【 現 状 】



医薬・医療分野での産業応用の期待が大きい



解決しなければならない課題が多い

事業の目的(実施方針より)

本研究開発は、様々な細胞組織に分化できるヒトiPS細胞等幹細胞の産業利用を促進することを目的として、iPS細胞への**効率的な誘導因子の探索**を行う。同時に、多様な幹細胞操作技術の成果を活用し、iPS細胞の**新規誘導法開発**に結びつける。また、細胞源としてiPS細胞等幹細胞を一般に供給する上で必要となる、細胞の**性質や品質を評価する技術**や細胞の**安定供給を可能とする基盤技術**を確立する。さらに、iPS細胞等幹細胞から心筋などの細胞に効率よく分化させ、これを利用して、開発候補薬の潜在的な致死性不整脈を誘発する可能性を、ヒト個体と高い相関性をもって予測する**創薬スクリーニングシステムの開発**を行う。



我が国が世界を先導している科学的成果である**iPS細胞等幹細胞を、いち早く産業応用に繋げることが期待できるとともに、**創薬研究のより早い段階において、開発候補薬の効率的で的確な絞り込みを行うことが可能となり、創薬研究の短縮や研究開発費の削減、さらにはより安全な医薬品の開発の促進が期待される。

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。



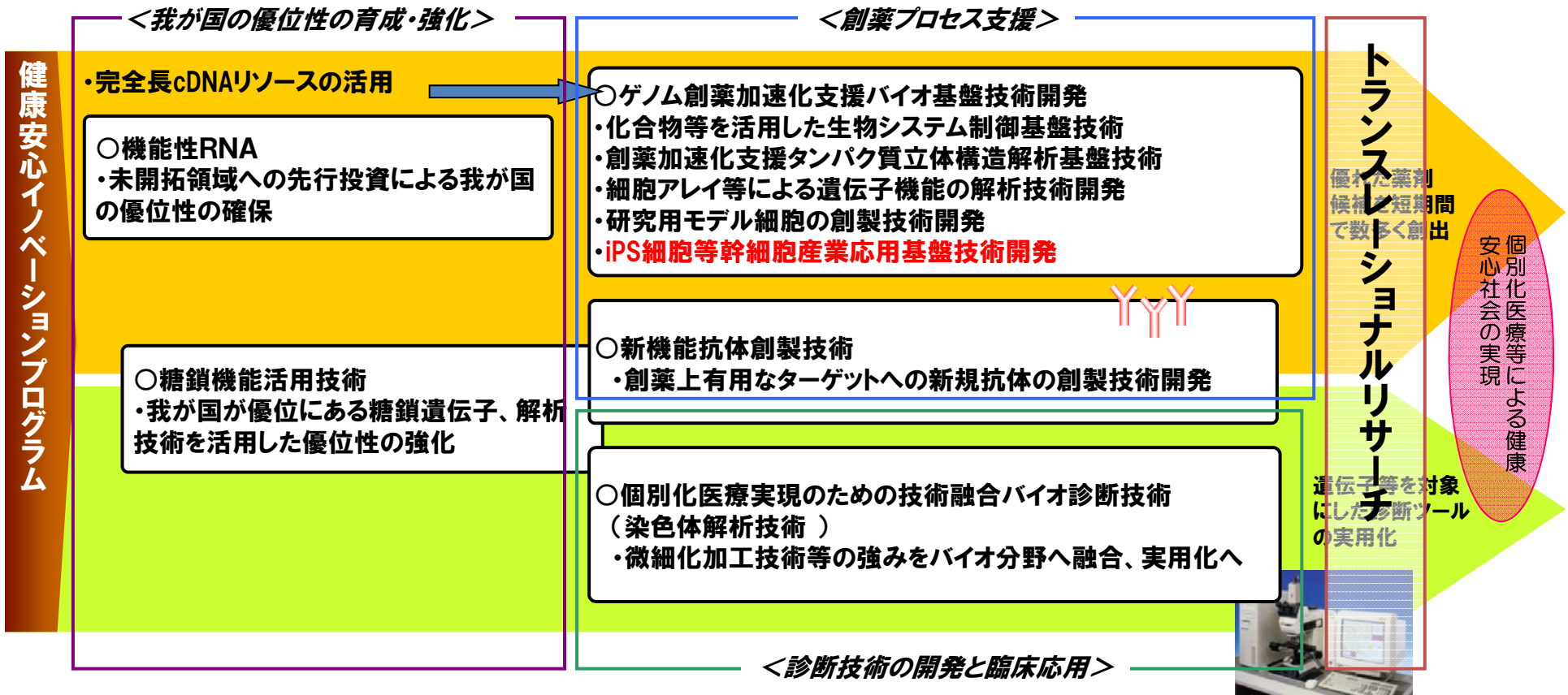
iPS細胞等幹細胞産業応用促進基盤技術開発

健康安心イノベーションプログラムにおける位置付け

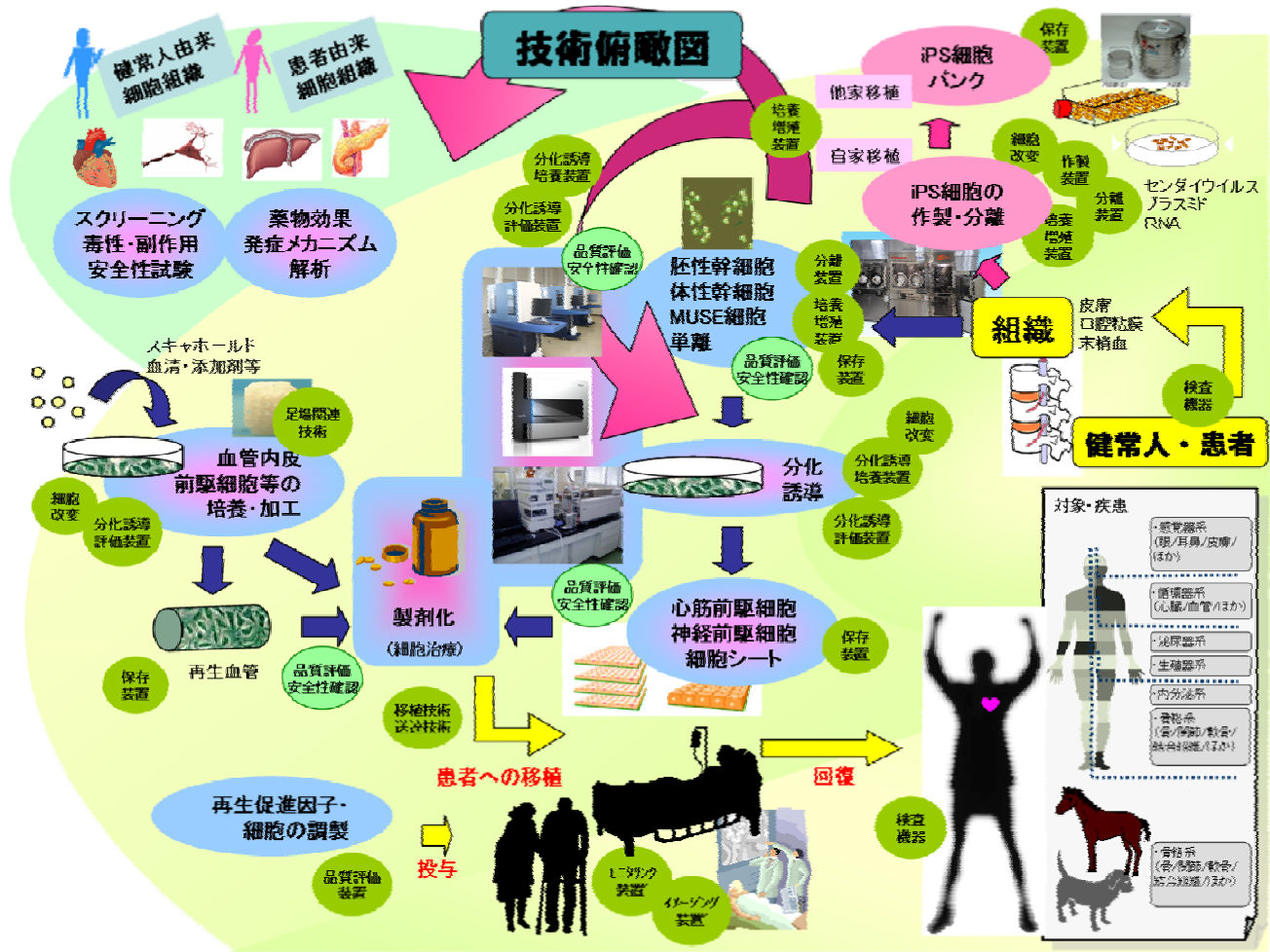
公開

- 創薬の技術的ボトルネックを解決し、創薬プロセスの高度化・効率化を目指す創薬加速化支援技術開発を重点的に推進。コア技術を開発し、創薬現場のよりリアルな具体的課題を解決。
- 研究成果の臨床応用を加速するため「臨床研究・臨床への橋渡し促進技術開発」を新たに開始。
- 個別化医療実現に向けた診断ツール開発を重点的に推進。新しい産業の創出を目指す。

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 → 非臨床 →



NEDO事業としての必要性(幹細胞の産業応用)



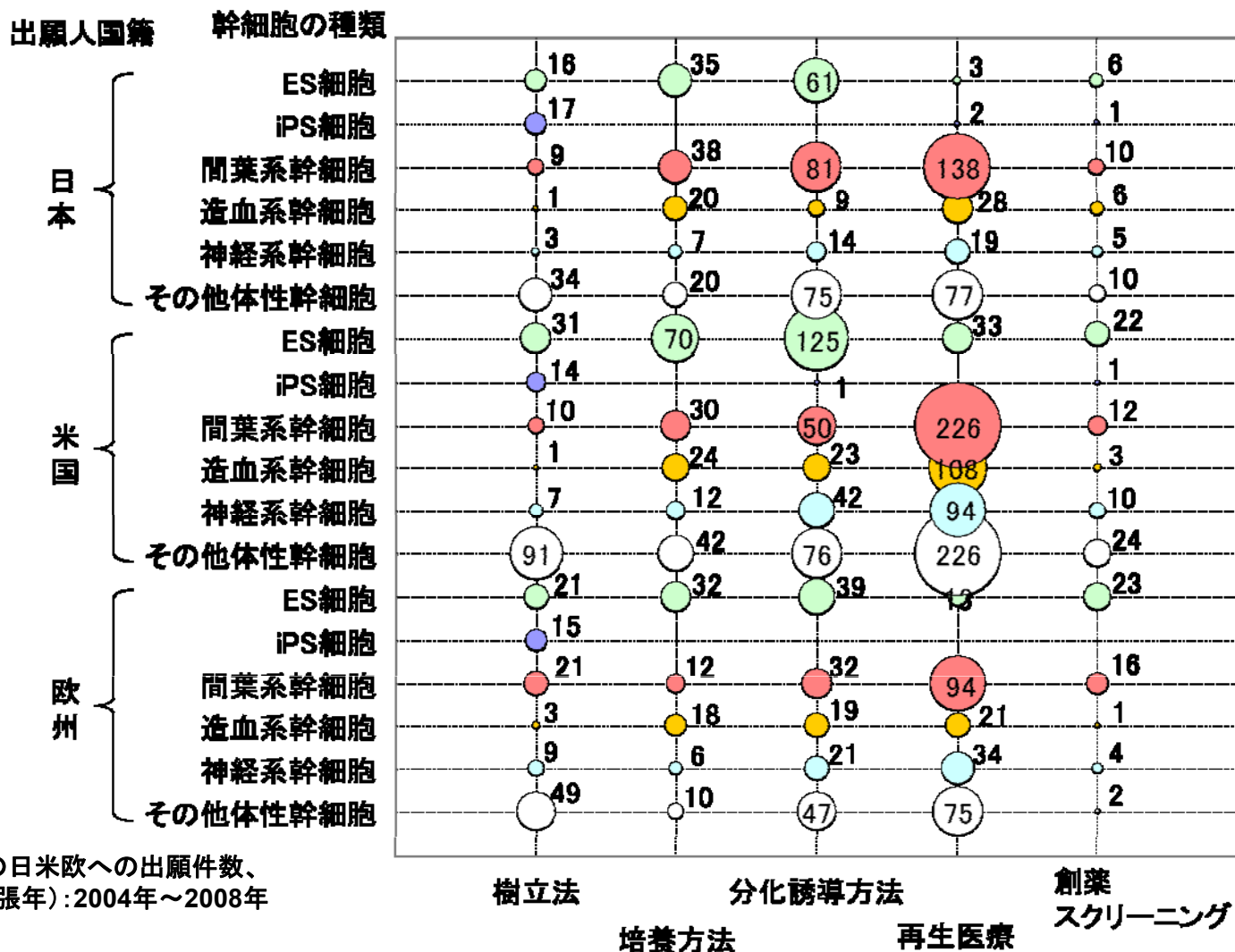
多数の技術の集合からなる技術開発が必須

=

NEDO事業

幹細胞関連技術の現状

日本の出願は欧州全体よりも優勢、日本の間葉系幹細胞は善戦しているが、iPS細胞においては特許出願件数は拮抗。
日本の創薬スクリーニング関連出願、ES細胞の応用に関する出願は劣位。



幹細胞関連技術の日米欧への出願件数、
出願年(優先権主張年):2004年~2008年

Ⅱ．研究マネージメントについて

事業の目標(実施方針より)

(1) 最終目標(平成25年度末)

安全で均質な形質を持ち、高い効率で心筋細胞へ誘導可能なヒトiPS細胞等幹細胞を活用し、性質と品質がそろったヒト心筋細胞等へ効率的に分化を行い、これを用いて開発候補薬の潜在的な致死性不整脈を誘発する可能性を、ヒト個体と高い相関性をもって予測する、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。

(2) 中間目標(平成23年度末)

従来法に比べ、より安全で高効率なヒトiPS細胞の誘導を可能とする新規誘導因子、新たな細胞操作技術を含む新規誘導法を少なくとも1つ以上見いだす。また、iPS細胞等幹細胞や分化誘導細胞の性質を規定する有用なマーカーの開発及び取得したマーカーを活用した選別、評価のための要素技術の開発に目途をつける。さらに、心筋細胞への誘導効率が高い分化技術の開発に目途をつけるとともに、同じ性質を持った細胞を選別し、毒性評価のための創薬スクリーニングツールとして活用する。毒性評価のための創薬スクリーニングシステムについては、ハードウェア及び解析ソフトウェアの試作を完了し、産業上実際に利用できるシステム構成となるよう目処をつける。

基本計画の内容(研究開発項目)

①安全かつ効率的なiPS細胞作製のための基盤技術の開発

- ・新規誘導因子の探索
iPS細胞の誘導効率を高めるため世界最大のヒト完全長cDNAライブラリーや天然物ライブラリーを駆使して新規の誘導遺伝子や最適なiPS細胞誘導物質を探索する
- ・安全性の高いiPS細胞の新規誘導法の開発
ガン化等の安全性の問題を解決するために、染色体に組み込まれないセンダイウイルスベクターによる誘導法の開発やウイルスベクターを使用しないセミンタクト法によるiPS細胞の新規誘導法を開発する

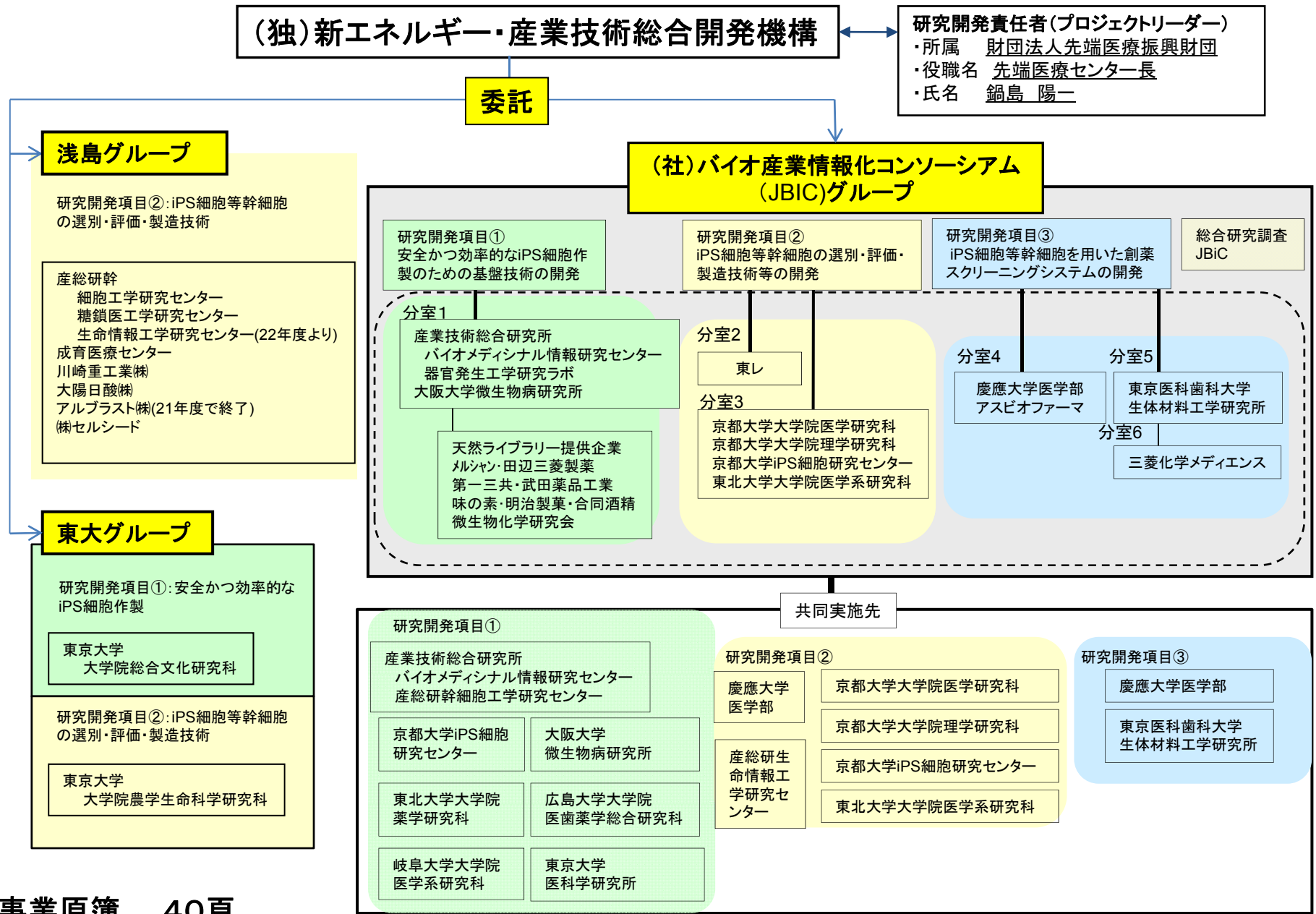
②iPS細胞等幹細胞の選別・評価・製造技術等の開発

- ・iPS細胞の判別・評価技術の開発
遺伝子発現、細胞表面糖鎖、形状、核型等網羅的な性状解析を行うことにより、良質なiPS細胞の指標となるマーカーを探索し、iPS細胞の標準化技術を開発する。
- ・iPS細胞の産業化に向け安定供給技術の開発
産業化するためにiPS細胞の自動選別・培養装置やiPS細胞に適した凍結保存システムを開発する

③iPS細胞等幹細胞を用いた創薬スクリーニングシステムの開発

- ・ヒトiPS細胞から目的細胞への分化誘導技術の開発
毒性評価用ヒトiPS細胞由来心筋細胞の効率的な製造技術を開発する。
- ・iPS細胞の産業応用として創薬プロセスにおける技術の開発
創薬研究において安全性を高精度で予測し創薬コストの低減につながる、ヒトiPS細胞由来心筋細胞を利用した心毒性評価システムを開発し、産業化を図る。

「iPS細胞等幹細胞産業応用促進基盤技術開発」実施体制



研究体制と成果のアウトプットイメージ

研究体制

プロジェクトリーダー: (財)先端医療振興財団 鍋島 陽一 先端医療センター長

研究開発項目1 安全かつ効率的なiPS細胞作製のための基盤技術の開発

1-1 誘導因子探索 五島(AIST)、山中(京大)、新家(AIST)
天然物ライブラリー供給企業(メルシャン、田辺三菱製薬、第一三共、武田薬品工業、味の素、明治製菓、合同酒類、微生物化学研究会)

1-2 誘導法開発 ①センダイウィルス法: 中西(AIST)、新家(AIST)
②セミンタクト細胞法: 村田(東大)

研究開発項目2 iPS細胞等幹細胞の選別・評価・製造技術等の開発

2-1 評価・選別 ①生体由来の多様な多能性細胞の比較
- 須田(慶応)、東レ、塩田(東大)、出澤(東北)、鍋島・中畑・藤吉(京大)
②iPS細胞間の比較
- 浅島(AIST)、平林(AIST)

2-2 品質、安定供給 阿久津(成育)、川崎重工、太陽日酸、セルシード

研究開発項目3 iPS細胞等幹細胞を用いた創薬スクリーニングシステムの開発

3-1 心筋分化誘導 福田(慶応)、アスピオファーマ

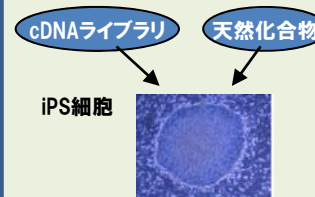
3-2 システム開発 安田(医科歯科)

3-3 システム評価 三菱化学メディエンス、ユーザーフォーラム(製薬企業及びCRO18社*で構成)

※アステラス製薬、アスピオファーマ、イナリサーチ、エーザイ、大塚製薬、小野薬品工業、興和、塩野義製薬、新日本科学、第一三共、大日本住友製薬、大腸薬品工業、武田薬品工業、中外製薬、三菱科学メディエンス、持田製薬、薬物安全性試験センター

アウトプット

①安全かつ効率的なiPS細胞作製のための基盤技術の開発



②iPS細胞等幹細胞の選別・評価・製造技術等の開発

技術の活用
同等の品質を保持した細胞の供給

③iPS細胞等幹細胞を用いた創薬スクリーニングシステムの開発



産業界、アカデミアでのiPS細胞の利用促進

産業応用事例の創出

臨床試験以前に開発中止となる医薬品を評価できる系の普及

創薬のコスト低減

患者由来の疾患モデル細胞を用いた疾患メカニズムの解明

革新的な創薬

市場⇒製薬企業、大学・研究機関、医療機関

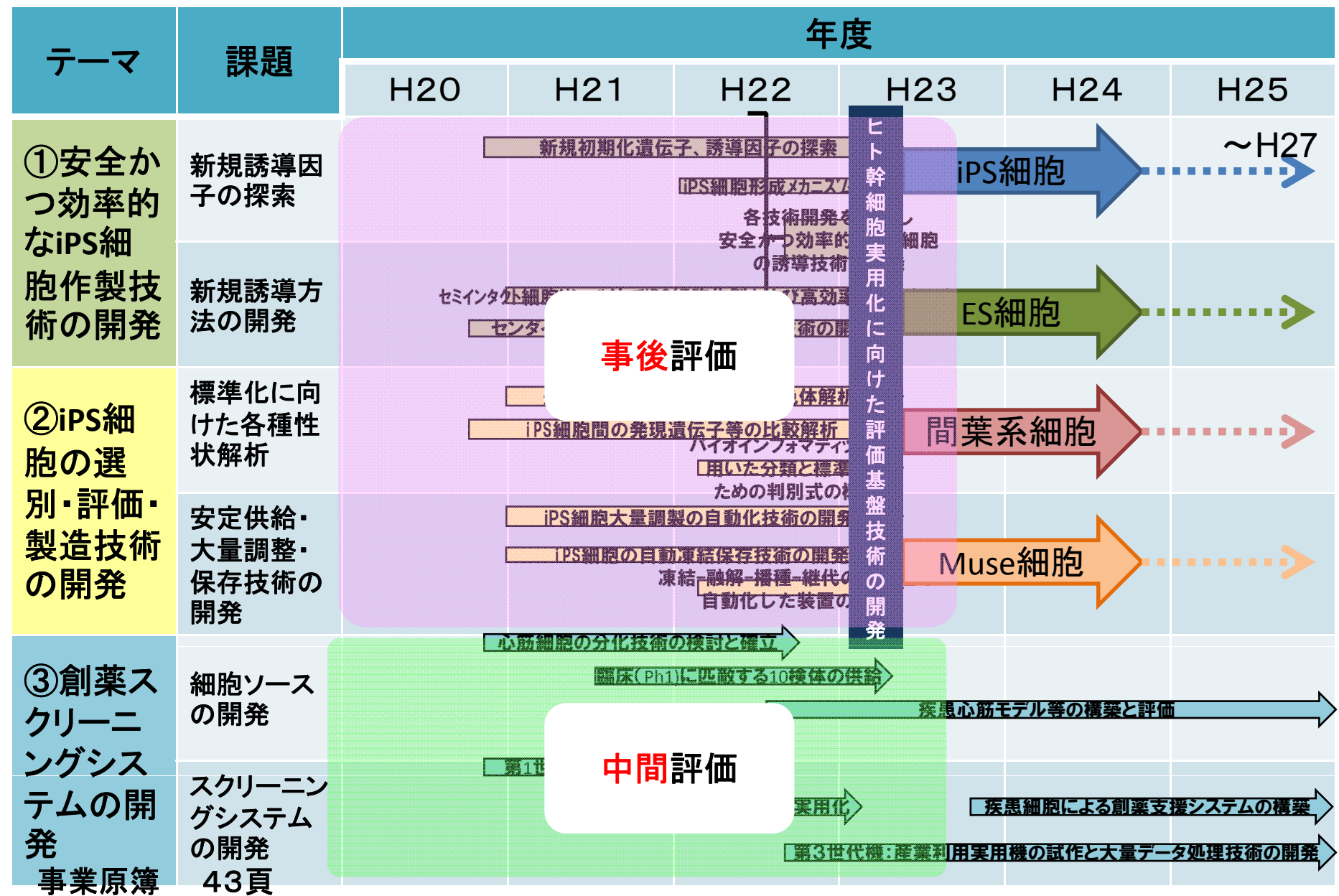
当初の研究開発計画

テーマ	課題	年度					
		H20	H21	H22	H23	H24	H25
①安全かつ効率的なiPS細胞作製技術の開発	新規誘導因子の探索		新規初期化遺伝子、誘導因子の探索	iPS細胞形成メカニズム解析			
	新規誘導方法の開発		セミンタ外細胞リール法でiPS細胞作製および高効率化・安全評価	センダイウイルスによるiPS細胞作製技術の開発		各技術開発を統合し安全かつ効率的にiPS細胞の誘導技術の開発	
②iPS細胞の選別・評価・製造技術の開発	標準化に向けた各種性状解析		遺伝子発現、クライコーム、染色体解析	iPS細胞間の発現遺伝子等の比較解析		バイオインフォーマティクスを用いた分類と標準化のための判別式の構築	
	安定供給・大量調整・保存技術の開発		iPS細胞大量調製の自動化技術の開発	iPS細胞の自動凍結保存技術の開発		凍結-融解-播種-継代の全行程を自動化した装置の開発	
③創薬スクリーニングシステムの開発 事業原簿	細胞ソースの開発		心筋細胞の分化技術の検討と確立	臨床(Ph1)に匹敵する10検体の供給		疾患心筋モデル等の構築と評価	
	スクリーニングシステムの開発 42頁		第1世代機:解析ソフトの開発	第2世代機:評価技術の実用化		疾患細胞による創薬支援システムの構築	第3世代機:産業利用実用機の試作と大量データ処理技術の開発

情勢変化への対応(基本計画の見直し)

	旧)基本計画	新)基本計画
目的	主にiPS細胞の創薬応用	主にiPS細胞の創薬応用 + ヒト幹細胞の再生医療応用を視野に
開発対象とする細胞種	主にiPS細胞	全てのヒト幹細胞 (ES細胞、iPS細胞、体性幹細胞(間葉系を含む))
PJ名	iPS細胞等幹細胞産業応用促進基盤技術開発	ヒト幹細胞産業応用促進基盤技術開発
研究開発項目	<p>①安全かつ効率的なiPS細胞作製のための基盤技術の開発</p> <p>②iPS細胞等幹細胞の選別・評価・製造技術等の開発</p> <p>③iPS細胞等幹細胞を用いた創薬スクリーニングシステムの開発</p>	<p>開発成果を踏まえ発展的に統合</p> <p>①ヒト幹細胞実用化に向けた評価基盤技術の開発 →H23より5年計画で新規に着手。H22補正により前倒しで着手。</p> <p>②ヒトiPS細胞等幹細胞を用いた創薬スクリーニングシステムの開発 →旧プロを継承。当初どおりH25で終了。</p>

見直し後の研究開発計画



事後評価

中間評価

ヒト幹細胞実用化に向けた評価基盤技術の開発

研究開発の運営管理

研究会合	開催目的	実施回数
研究推進委員会 (含:キックオフミーティング)	研究内容、成果の共有と実施者間の連携	4回
分科会等	研究開発テーマやグループ内での成果の確認等	8回
ユーザーフォーラム	製薬メーカー等への成果の公表	4回
バイオジャパン展示	成果の公表	1回

プロジェクト費用(研究グループごと)

(単位:百万円)

年度	H20年度	H21年度	H22年度	実績合計	H23年度予算
一般会計	1000	1010	906	2916	648

予算配分(合計)

研究グループ	主な実施施設	研究開発費合計
JBIC	産総研、慶大、医科歯科大、東レ、アスピオファーマ、三菱化学メディエンス 等	1,935 (66.3%)
浅島	産総研、成育医療センター、川崎重工業、大陽日酸、セルシード 等	755 (25.9%)
東京大学	東大	226 (7.8%)

プロジェクト費用(研究開発項目ごと)

(単位:百万円)

年度	H20年度	H21年度	H22年度	実績合計	H23年度予算
一般会計	1000	1010	906	2916	648

予算配分(合計)

研究開発項目		研究開発費合計
研究開発項目①	安全かつ効率的な iPS細胞作製のため の基盤技術の開発	599(20.5%)
研究開発項目②	iPS細胞の選別・評 価・製造技術の開発	1275(43.7%)
研究開発項目③	創薬スクリーニング システムの開発	1042(35.7%)