

健康安心イノベーションプログラム
「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」
(事後評価)

2008年度～2013年度 6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

2014年10月14日

発表内容

1. 事業の位置付け・必要性
 - (1) NEDOの事業としての妥当性
 - (2) 事業目的の妥当性

2. 研究開発マネジメント
 - (1) 研究開発目標の妥当性
 - (2) 研究開発計画の妥当性
 - (3) 研究開発実施の事業体制の妥当性
 - (4) 研究開発成果の実用化に向けたマネジメントの妥当性
 - (5) 情勢変化への対応等

3. 研究開発成果
 - (1) 目標の達成度と成果の意義
 - (2) 知的財産権等の取得
 - (3) 成果の普及

4. 実用化に向けての見通し及び取組み
 - (1) 成果の実用化の見通し
 - (2) 実用化に向けた具体的取組み

1. 事業の位置付け・必要性

(1) NEDOの事業としての妥当性

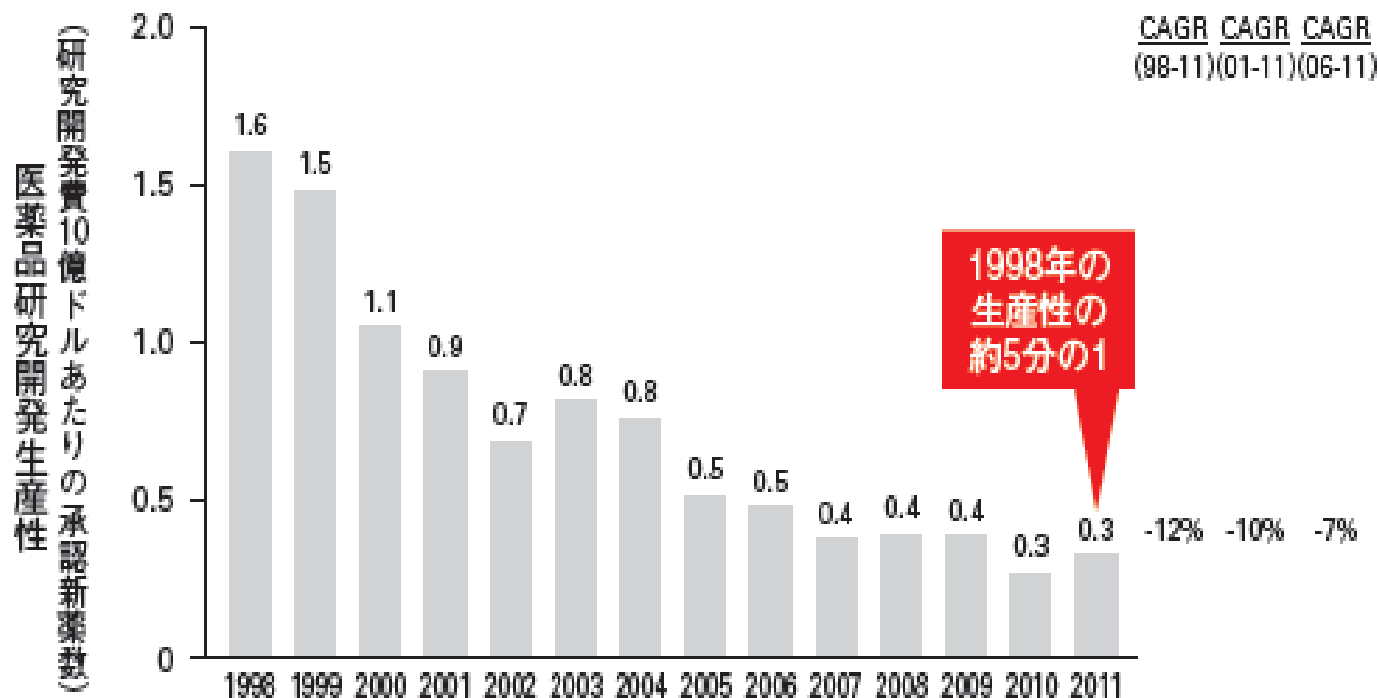
事業の背景

- 新薬開発においては、臨床試験で予期せぬ副作用が発現したために開発を断念するケースが多い。
- とくに心毒性(心室性不整脈等誘発作用)は極めて重大であるが、従来の動物試験等でヒトでの心毒性発症リスクを高精度に予測することは困難であった。
- ヒトiPS細胞から誘導した心筋細胞を心毒性評価に用いることにより、ヒトでの発症リスクの予測精度が大幅に向上し、結果として効率的な新薬開発につながることを期待できる。

1. 事業の位置付け・必要性

(1) NEDOの事業としての妥当性

医薬品研究開発生産性の推移



研究開発費 (yr-5)	24	27	31	35	38	43	50	54	61	69	79	88	96	108
承認新薬数	39	40	33	32	26	35	38	28	29	26	31	34	26	15

注：研究開発生産性 = 研究開発費10億ドルあたりの承認新薬数；研究開発投資から新薬承認まで5年のタイムアップを仮定（例：2011年承認の新薬は2008年の研究開発投資の成果と仮定し、2011年の新薬承認数35を2007年の研究開発投資額で除して算出）

分析対象は2011年時点のグローバルトップ20社

出所：EvaluatePharma、各社アニュアルレポート、ベイン分析

1. 事業の位置付け・必要性

(1) NEDOの事業としての妥当性

安全性が原因でグローバル市場から撤退した34医薬品の撤退理由の内訳

撤退理由	医薬品数	主な薬剤
肝毒性	13	トリグリタゾン、トロバフロキサシンなど
心毒性	14	シサプリド、テルフェナジンなど
その他	7	

1. 事業の位置付け・必要性

(1) NEDOの事業としての妥当性

心毒性評価における課題と解決のためのアプローチ

- ・ヒトへの外挿性／予測性の向上
- ・操作の簡便性、高い処理能力

安全性薬理試験
安全性薬理コアバッテリー
フォローアップ試験
補足的安全性薬理試験



臨床薬理試験
QT試験
薬物相互作用試験
マスバランス試験
...

安全性薬理コアバッテリー

- ・中枢神経系
- ・呼吸系
- ・心血管系

1. 覚醒無拘束下での血圧、心拍数、心電図に及ぼす作用(テレメトリー法)
2. Ikr電流に及ぼす作用
(ホールセルクランプ法; hERG導入細胞)
3. 心筋活動電位に及ぼす作用
(微小電極法; 摘出乳頭筋)



ヒトiPS由来心筋細胞を使用し、細胞外電位測定法(MEMS技術)を活用することにより、操作の簡便性・高い処理能力及び予測性の向上を実現する。

1. 事業の位置付け・必要性

(1) NEDOの事業としての妥当性

事業の目的

- 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。

1. 事業の位置付け・必要性

(1) NEDOの事業としての妥当性

NEDOが関与する意義

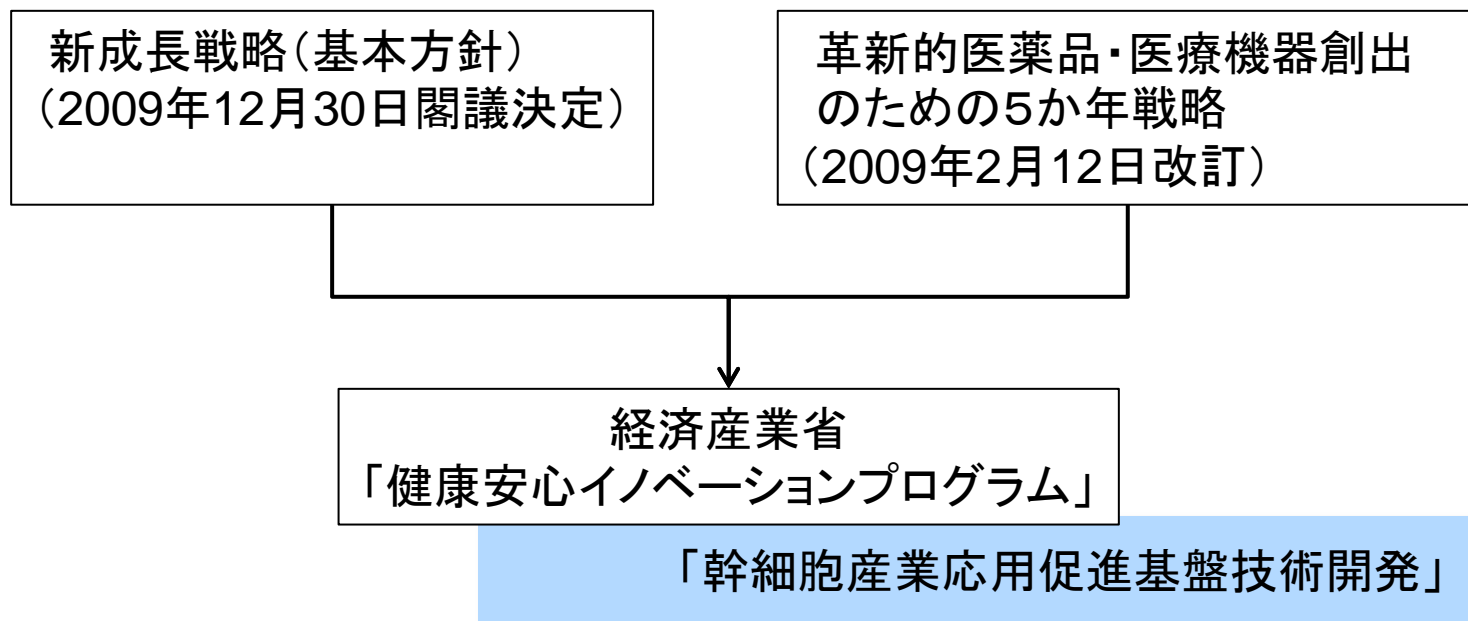
- iPS 細胞等の幹細胞技術の創薬応用には、基盤的な研究要素が多く、産学の知見を結集して開発を進めることが必要である。
- また、諸外国との競争に打ち勝って産業化を進めるためには、産学官の力を結集し、短期間で集中的な予算投下のもと早急に技術開発を行う必要がある。
- したがって、本事業をナショナルプロジェクトとしてNEDOが実施することには意義があると言える。

1. 事業の位置付け・必要性

(1) NEDOの事業としての妥当性

事業の位置付け

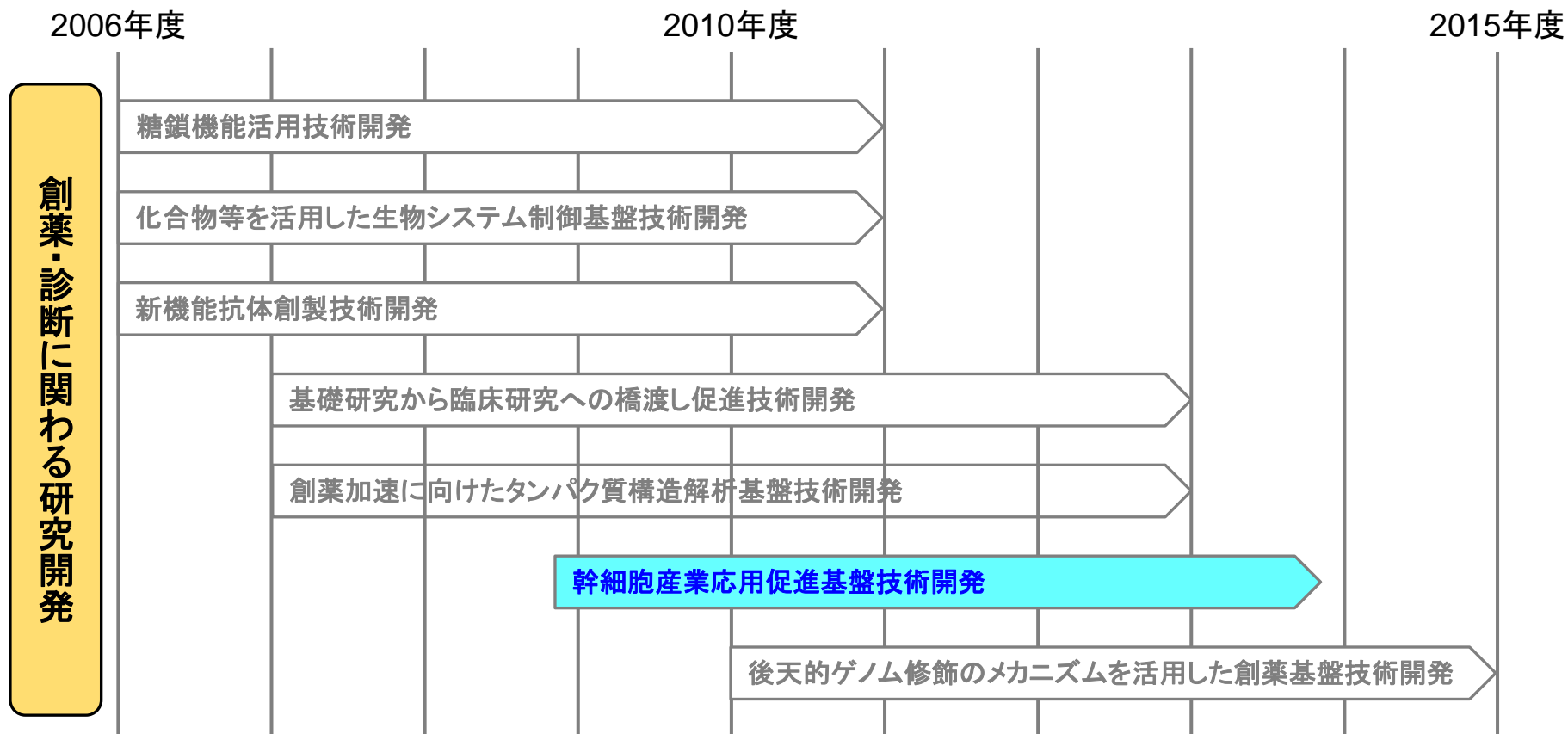
政策的位置付け



1. 事業の位置付け・必要性

(1) NEDOの事業としての妥当性

「健康安心イノベーションプログラム」における位置付け

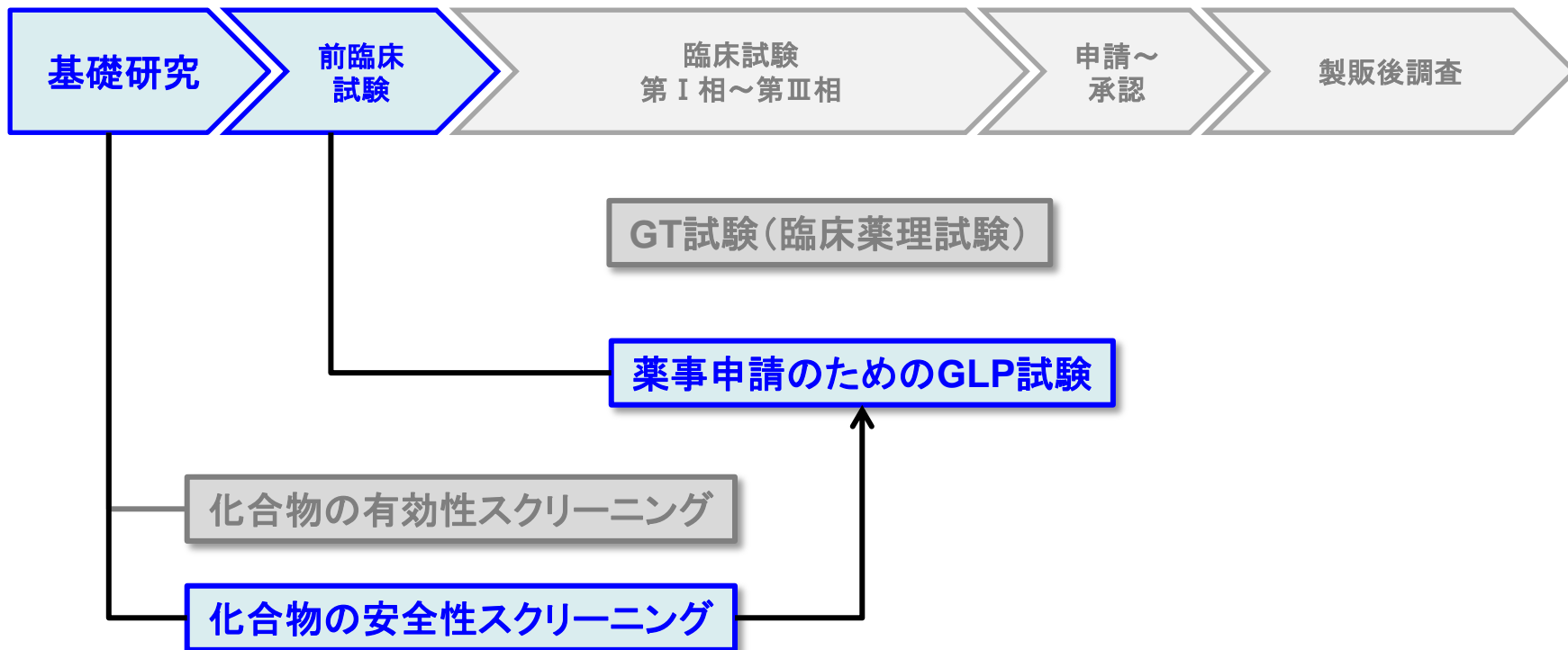


1. 事業の位置付け・必要性

(2) 事業目的の妥当性

事業の概要

創薬プロセスにおける位置付け



1. 事業の位置付け・必要性

(2) 事業目的の妥当性

事業の目標

- 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。

事業の特徴

- 健常者に加え、遺伝的に致死性不整脈リスクを持つ患者のiPS細胞由来心筋細胞を応用することにより、多面的なリスク評価が実施できる。
- 細胞外電位を測定するので、パッチクランプ法に比べ操作の簡便性、高い処理能力が期待できる。
- 解析系を高度化することにより、致死性不整脈発生の発生原因となる心筋細胞間の興奮伝導異常を直接解析することが可能である。

2. 研究開発マネジメント

(1) 研究開発目標の妥当性

研究開発項目の設定

- 事業の目的を達成するために、以下の研究開発項目を設定した。

研究開発項目②-1 ヒトiPS細胞等幹細胞から 心筋細胞への高効率な分 化誘導技術の開発	ヒトiPS 細胞から効率よく心筋細胞を分化誘導する方法の開発
	スクリーニングシステムへのヒトiPS 細胞由来心筋細胞の供給
研究開発項目②-2 iPS細胞等幹細胞を活用し た創薬スクリーニングシ ステムの開発	心筋毒性を検出する装置システム（ハードウェア）の開発
	解析・判断プロトコル・データベース（ソフトウェア）の開発
	システム評価
	バリデーション体制構築

2. 研究開発マネジメント

(1) 研究開発目標の妥当性

研究開発項目間の連携

研究開発項目②-1

ヒトiPS細胞等幹細胞から心筋細胞への高効率な分化誘導技術の開発

- (a) ヒトiPS細胞から効率よく心筋細胞を分化誘導する方法の開発
- (b) スクリーニングシステムへのヒトiPS細胞由来心筋細胞の供給

測定用に最適な
iPS由来心筋細胞
技術の供給

研究開発項目②-2

ヒトiPS細胞等幹細胞から心筋細胞への高効率な分化誘導技術の開発

- (a) 装置システム(ハードウェア)の開発
- (b) 解析・判断プロトコル・データベース(ソフトウェア)の開発

装置システム・
解析ソフトウェア技術
の提供

研究開発項目②-2

ヒトiPS細胞等幹細胞から心筋細胞への高効率な分化誘導技術の開発

- (c) システム評価
- (d) バリデーション体制構築

事業化

2. 研究開発マネジメント

(1) 研究開発目標の妥当性

研究開発項目毎の最終目標と設定根拠

	最終目標	設定根拠
研究開発項目② -1 (心筋細胞)	ヒトiPS細胞から効率的に心筋細胞を分化誘導する技術を開発し、このヒト再生心筋細胞を用いて創薬の際のQT延長作用を持つ薬剤のスクリーニングシステムを開発する。また、健常者と遺伝性QT延長症候群患者の症例から樹立したiPS心筋細胞を用いた不整脈誘発モデルを構築する。	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ためには、多様な患者由来のiPS細胞から適切な特性を持つ心筋細胞を効率よく誘導する技術が必要である。
研究開発項目② -2 (スクリーニングシステム)	ヒト幹細胞由来心筋細胞を用いて、in vitro系でありながらin vivo (臨床)レベルと同レベルでのヒトにおける安全域の程度が許容範囲となるかどうかを的確に推測する創薬スクリーニングシステム(心毒性検査技術)を開発する。	本技術を、開発候補薬の潜在的な致死性不整脈を評価する新規な技術として確立するためには、心毒性等が報告されている既存薬等を用いて、既存法との比較を行い、その有用性を確認する必要がある。
	医薬品等安全性・薬効薬理試験の新規メニューとして催不整脈作用評価試験を受託試験化する	実用化に向けて提供サービスの内容を具体化する。

研究開発のスケジュールと予算

※補正予算

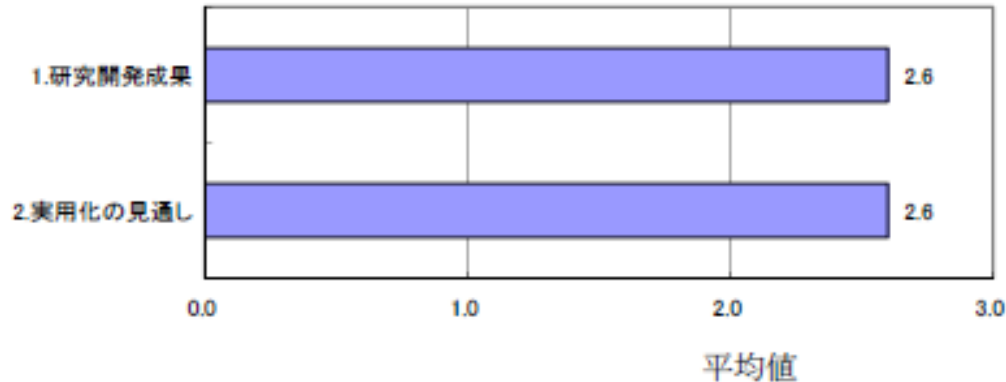
年度	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	
研究開発予算 (百万円)	550※	335	637	648	554	458		
研究開発項目②-1 (心筋細胞)	→							
研究開発項目②-2 (スクリーニングシステム)	→							

中間評価

事後評価

2. 研究開発マネジメント (2) 研究開発計画の妥当性

中間評価の評点



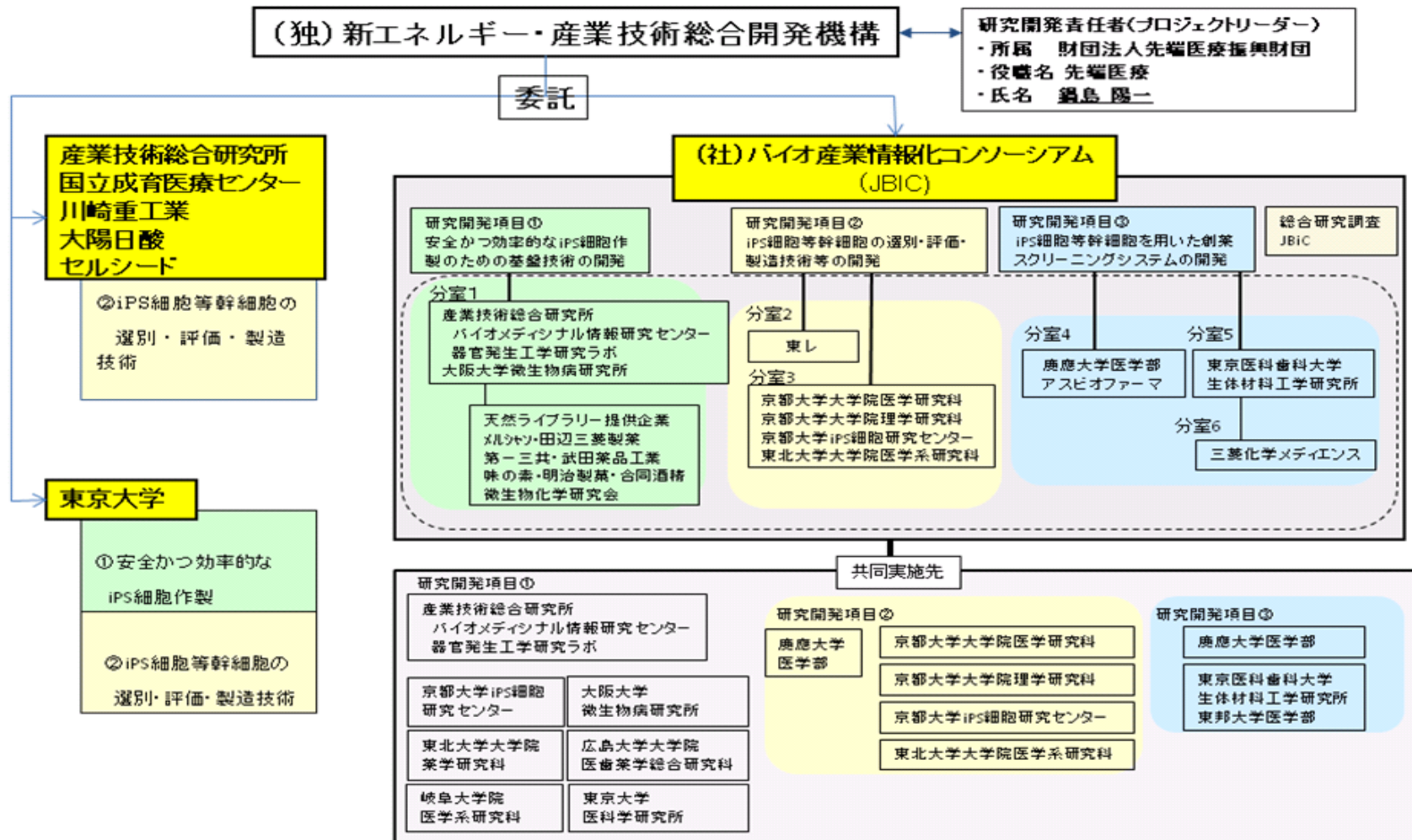
ヒトiPS細胞/ES細胞から心筋細胞を分化誘導する技術、分化誘導した心筋細胞を用いた創薬への応用のどちらも世界トップレベルの成果である。特に、心筋細胞増殖因子としてGCSF (granulocyte-colony stimulating factor; 顆粒球コロニー刺激因子)の新機能の発見、分化誘導因子としてのX-factor発見、またその組み合わせによる高効率かつ高純度の心筋細胞作製法を確立したことは画期的である。そして、得られた成果は心筋に副作用のある薬剤のスクリーニングや、心筋障害疾患のための治療薬開発へと発展することが期待できる。即ち、QT延長作用に限らず様々な影響への応用が可能と考える。また、幹細胞由来の心筋細胞の応用例の成功は、幹細胞由来の他の細胞(肝臓細胞等)の応用へとつながることが期待される。さらに、心筋細胞のネットワークを形成しECG (electrocardiograph; 心電図)の測定に成功し、そのゆらぎ測定法を知財化できたことはすばらしい。

一方で、iPS細胞から心筋への分化については、必ずしも完全なものではない。その技術革新は依然として必要である。

2. 研究開発マネジメント

(3) 研究開発実施の事業体制の妥当性

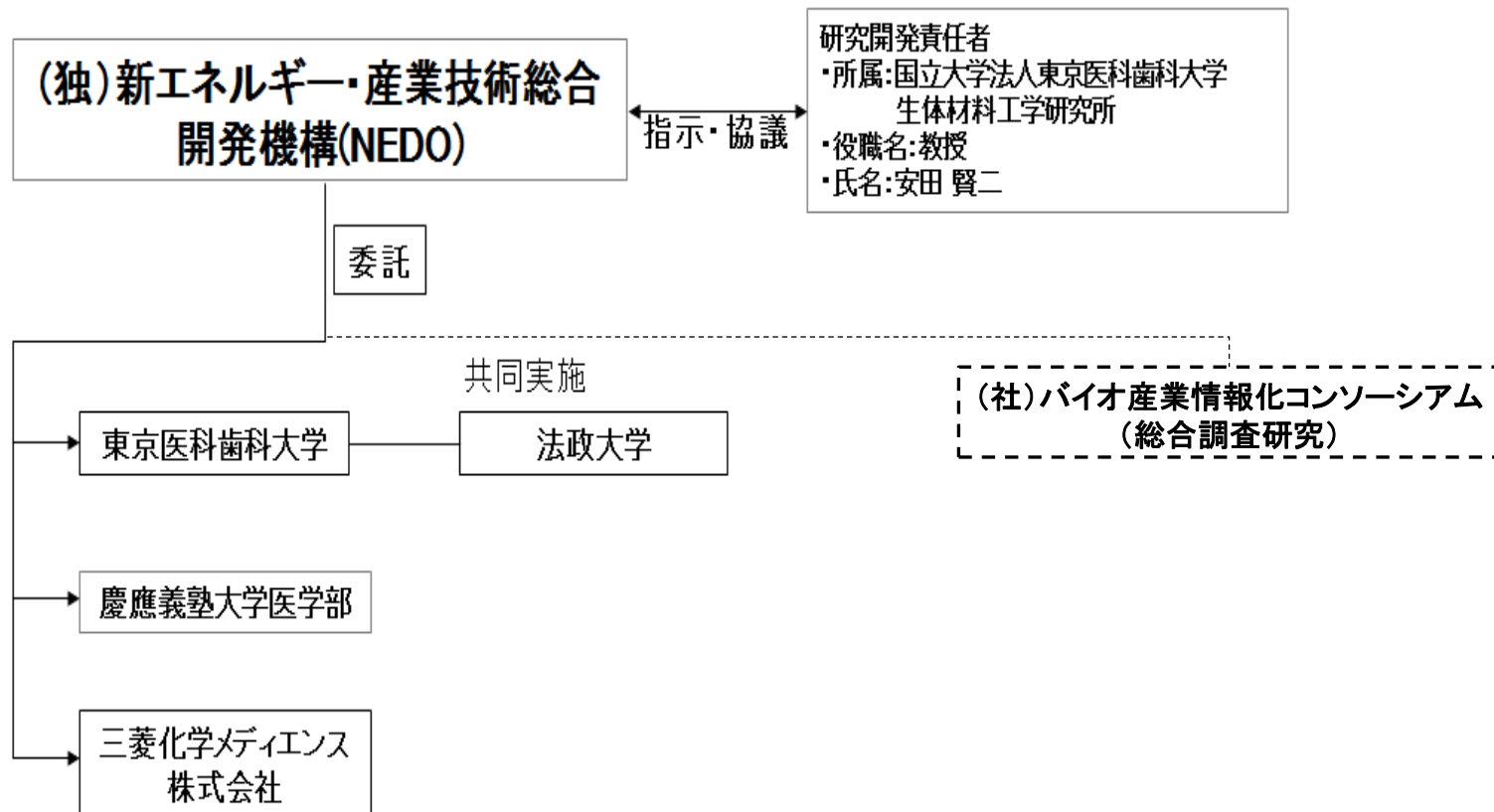
研究開発の実施体制(H20-22)



2. 研究開発マネジメント

(3) 研究開発実施の事業体制の妥当性

研究開発の実施体制(H23-25)



知財管理

- 「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、全て受託先に帰属させるものとする。

2. 研究開発マネジメント

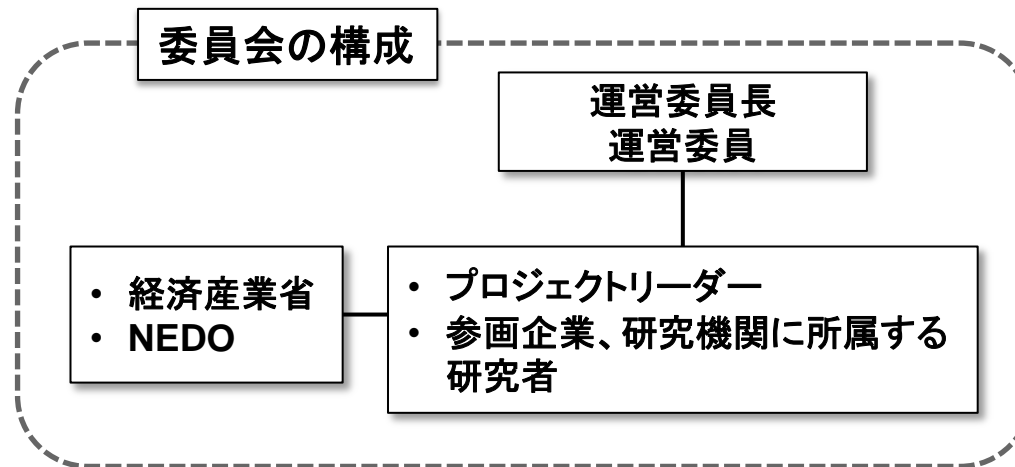
(4) 研究開発成果の実用化に向けたマネジメントの妥当性

研究開発の運営管理

○ 運営委員会の設置

千葉大医学部中谷教授を委員長とする外部有識者からなる運営委員会を最後の2年間に3回開催し、成果の最大化に向けて以下の内容を確認した。

- 研究開発の進捗・成果の共有
- 実用化に向けた研究方針の見直し



2. 研究開発マネジメント (5) 情勢変化への対応等

中間評価結果への対応(2009年8月実施)

評価コメント	対応
他省庁に関連したプロジェクトが多く存在する中で、NEDOのプロジェクトの位置づけ、差別化について、今後、より説明を行う必要がある。	本プロジェクトの3年目からは、本研究開発項目のみに集中し、創薬スクリーニング装置の実用化を目指した創薬応用へ向けた実施体制を確立させ、推進した。また、本研究開発項目以外の基礎的な研究開発項目に関しては、文科省の関連するプロジェクトで引き続き実施することとした。
多くの企業がコミットメントするような体制の構築を期待する。また、なるべく早い段階で規制当局との交渉も開始し、社会的なコンセンサス形成を進めてほしい。	HESI(Health and Environmental science)活動、およびユーザーフォーラムを活用し推進した。国衛研の協力の下、多施設バリデーションを実施し、その結果を受けて製薬協TFの検討も開始された。

3. 研究開発成果

(1) 目標の達成度と成果の意義

プロジェクトとしての達成状況

- 入手可能な健常人由来のヒトiPS等幹細胞及び心毒性等評価に有用な心疾患等患者由来のヒトiPS細胞等幹細胞から、潜在的な致死性不整脈を誘発する可能性を評価することが可能な、心筋細胞への効率的な分化誘導技術を開発した。
- 心毒性等が報告されている既存薬等を用いてシステム評価を行い、受託ビジネスに必要なバリデーションデータを取得した。
- 今後、データを蓄積することにより心毒性評価法としての有用性を確認すると共に、ICHガイドライン改訂をにらんで、規制当局や製薬会社との協力を進める。

3. 研究開発成果

(1) 目標の達成度と成果の意義

	最終目標	成果	達成度
② 1	ヒトiPS細胞から効率的に心筋細胞を分化誘導する技術を開発し、このヒト再生心筋細胞を用いて創薬の際のQT延長作用を持つ薬剤のスクリーニングシステムを開発する。また、健常者と遺伝性QT延長症候群患者の症例から樹立したiPS心筋細胞を用いた不整脈誘発モデルを構築する	全てのヒトから非侵襲的にiPS細胞を非侵襲的、効率的、短期間で樹立する方法として血液Tリンパ球からiPS細胞を樹立する方法を開発した。さらに、健常者、遺伝性QT延長症候群患者より、作出した再生心筋細胞を用いて不整脈解析モデルを構築した。	◎
② 2	ヒト幹細胞由来心筋細胞を用いて、in vitro系でありながらin vivo（臨床）レベルと同レベルでのヒトにおける 安全域の程度が許容範囲 となるかどうかを的確に推測する創薬スクリーニングシステム（心毒性検査技術）を開発する。	従来の「細胞電位」計測に加えて、催不整脈性の原因である「細胞の応答性のゆらぎ」、細胞間の興奮伝導をモデル化した「細胞ネットワーク」の観点からの興奮伝導の異常/ゆらぎに着目し、従来の細胞/動物実験等の非臨床系では予測困難であった偽陽性/偽陰性薬剤の正確な計測技術の原理開発に成功した。	◎
	医薬品等安全性・薬効薬理試験の新規メニューとして催不整脈作用評価試験を受託試験化する	iPS-CMの細胞外活動電位（ヒト心電図に似た波形）を経時的に記録し、被験薬の影響を評価するシステムを開発し、当該事業をH26年7月より開始	◎

3. 研究開発成果

(1) 目標の達成度と成果の意義

媒体	件数
査読付き投稿論文	62件
特許等	特許35件（うち国際出願24件） 実用新案／意匠登録 5件
その他の外部発表 （プレス発表等）	新聞雑誌への掲載125件、展示会出展7件

研究開発項目毎の成果と目標達成状況

研究開発項目②-1

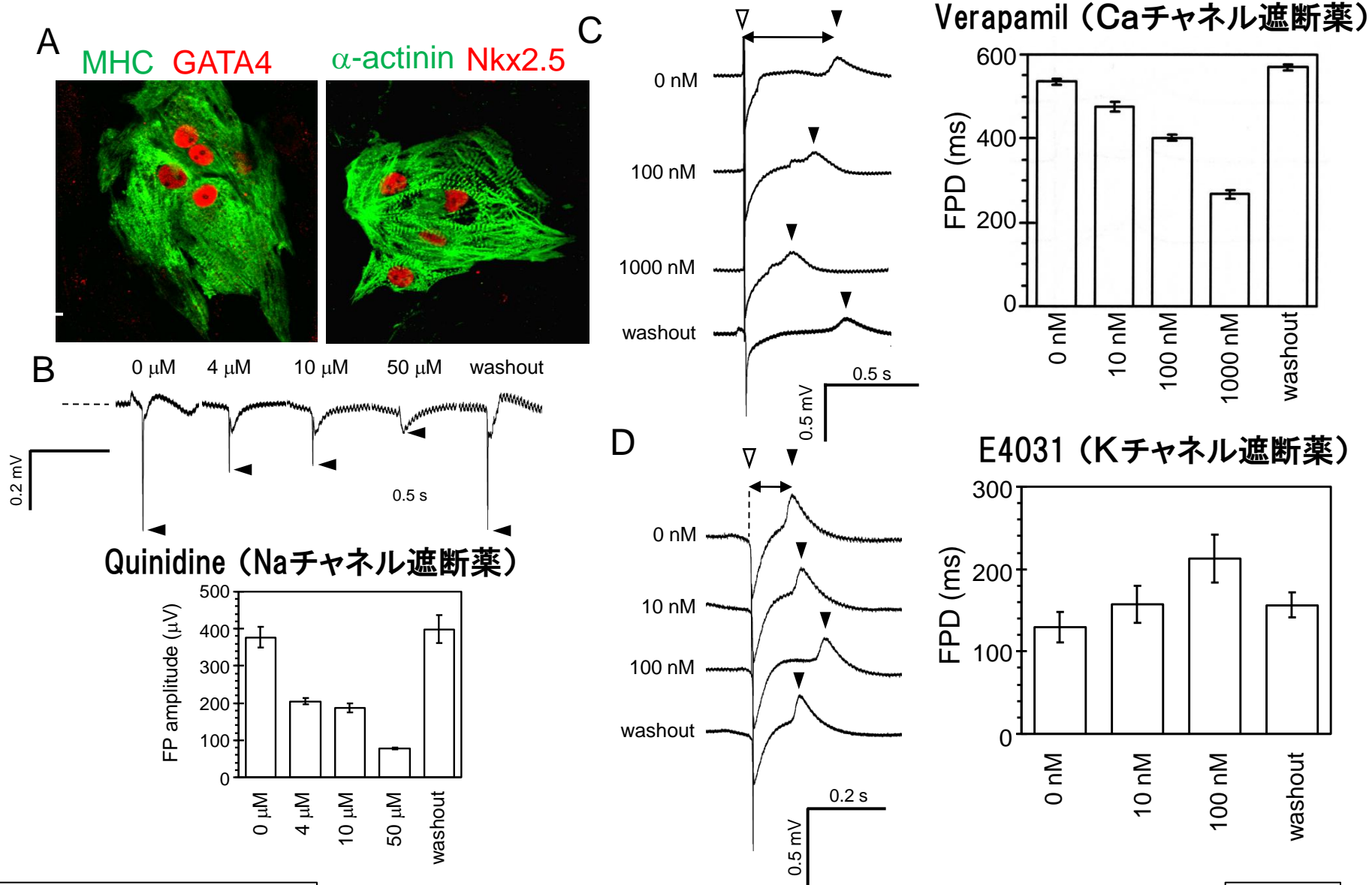
ヒトiPS細胞等幹細胞から心筋細胞への
高効率な分化誘導技術の開発

(慶應義塾大学医学部)

最終目標	成果	達成度
ヒトiPS細胞から効率的に心筋細胞を分化誘導する技術を開発し、このヒト再生心筋細胞を用いて創薬の際のQT延長作用を持つ薬剤のスクリーニングシステムを開発する。また、健常者と遺伝性QT延長症候群患者の症例から樹立したiPS心筋細胞を用いた不整脈誘発モデルを構築する	全てのヒトから非侵襲的にiPS細胞を非侵襲的、効率的、短期間で樹立する方法として血液Tリンパ球からiPS細胞を樹立する方法を開発した。さらに、健常者、遺伝性QT延長症候群患者より、作出した再生心筋細胞を用いて不整脈解析モデルを構築した。	◎
a) ヒトiPS細胞から効率よく心筋細胞に分化誘導する方法を開発する。	ヒトiPS細胞の効率的な心筋細胞の誘導法を確立した。(達成度:100%)	○
b) 健常者10例より皮膚生検し、ヒトiPS細胞を樹立し、心筋細胞に分化誘導すると共に、健常者iPS細胞由来心筋細胞間の心筋細胞としてのばらつきを観察する。	健常者10例からiPS細胞の樹立に成功した。さらに、皮膚生検を必要とせず、末梢血のT細胞を利用してiPS細胞を樹立する方法を開発した。(達成度:150%)	◎
c) 遺伝性QT延長症候群のうち、代表的な1型から3型の症例を選び、ヒトiPS細胞を樹立する。	遺伝性QT延長症候群1型、2型、3型、7型、ブルガダ症候群の症例からヒトiPS細胞を樹立に成功した。(達成度:170%)	◎

◎:目標以上、○:目標通り、△:目標以下

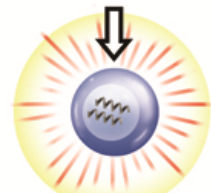
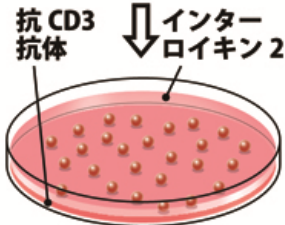
健常ヒトiPS細胞由来心筋によるフィールド电位FPの記録



今回開発された方法

培養

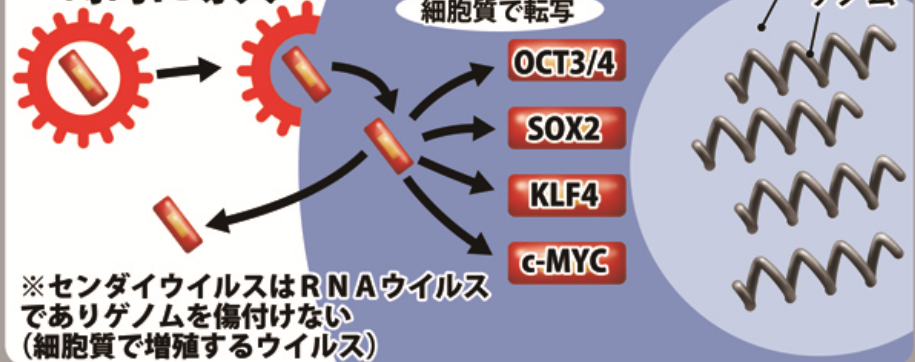
血液中のT細胞を
抗 CD3 抗体
+
インター
ロイキン 2
で
活性化する。



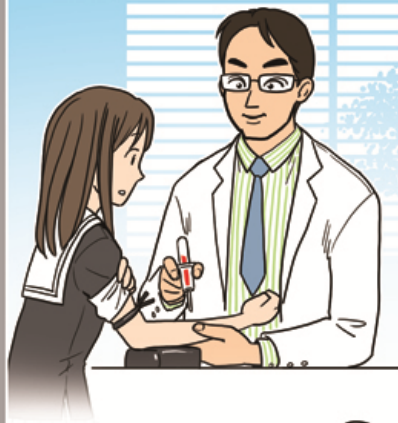
活性化T細胞は
センダイウイルスと
相性が良い
遺伝子導入まで
かかる期間は
数日間まで短縮

リプログラム遺伝子の導入

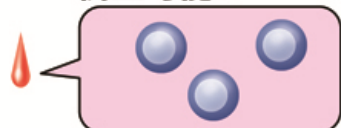
活性化されたT細胞と相性がいい
センダイウイルス
を使ってリプログラム遺伝子を
一時的に導入



採血



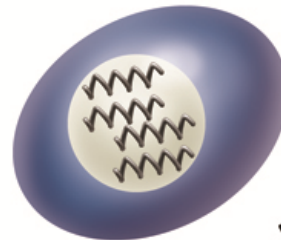
わずか一滴の血液
(0.1ml~) で
樹立可能!!



必要なのはT細胞

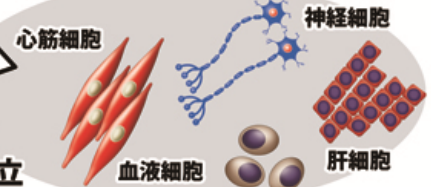
利点

- ゲノムを傷つけず挿入遺伝子も残らない → 腫瘍形成の頻度激減!! (安全性向上)
- 最小限の患者負担 (少量の採血のみ) → 女性や乳児でも可能
- 樹立にかかる時間が少ない → 臨床へ応用しやすい



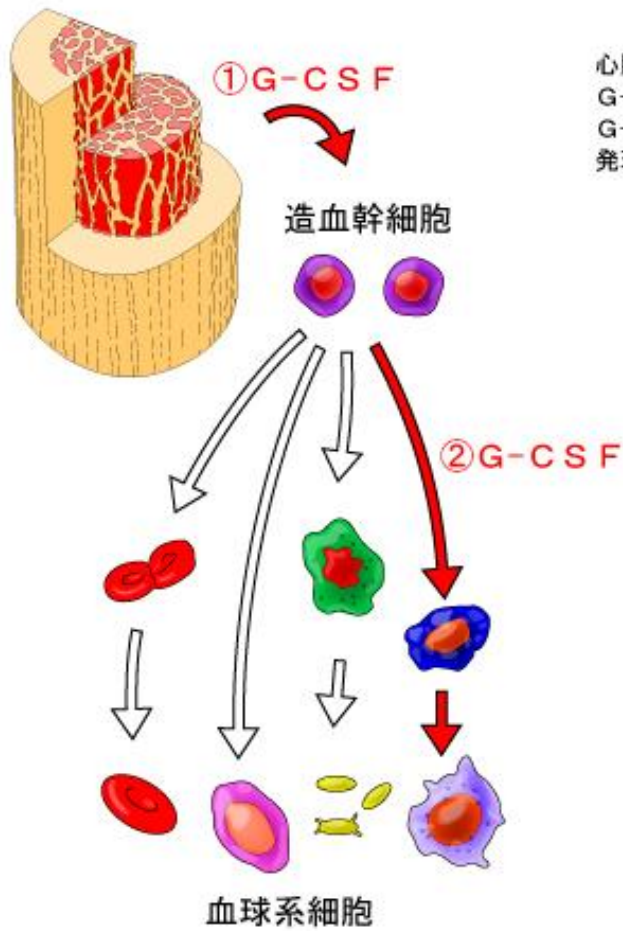
TiPS 細胞

再生医療へ応用
疾患 iPS 細胞の樹立

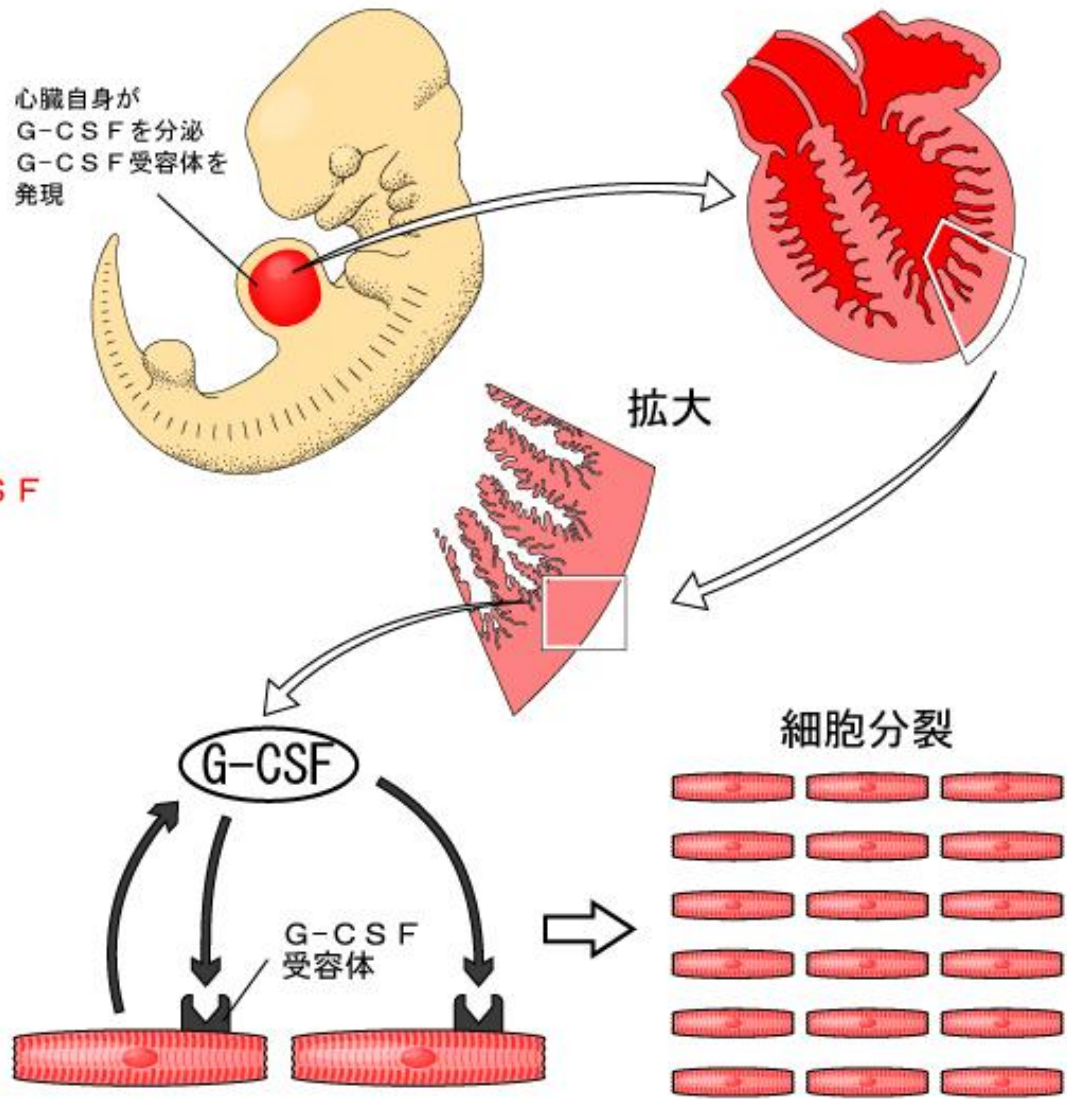


従来のG-CSFの役割

今回発見された役割



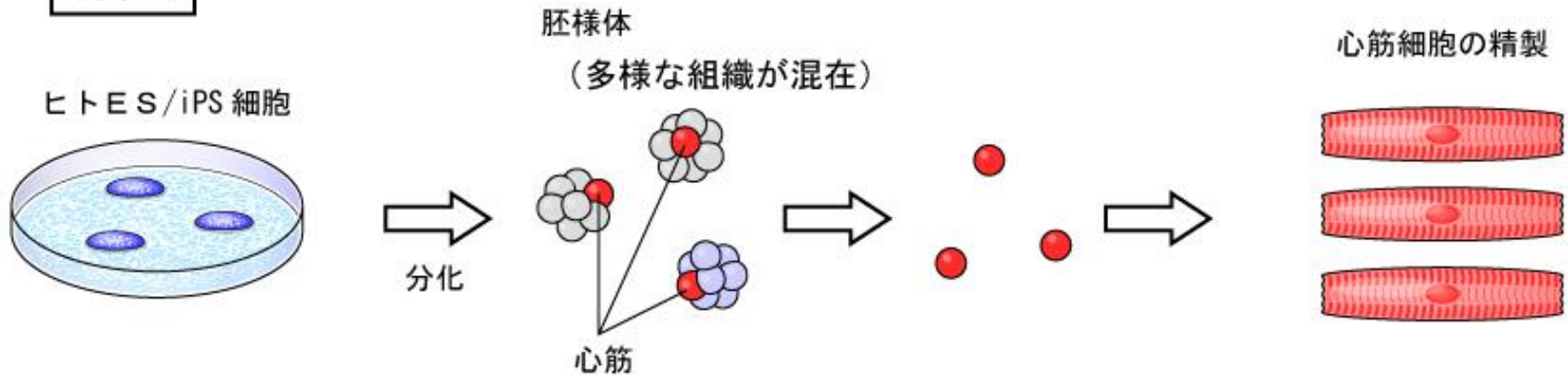
- ①造血幹細胞を血中に誘導
- ②造血幹細胞を顆粒球（白血球の一種）に分化



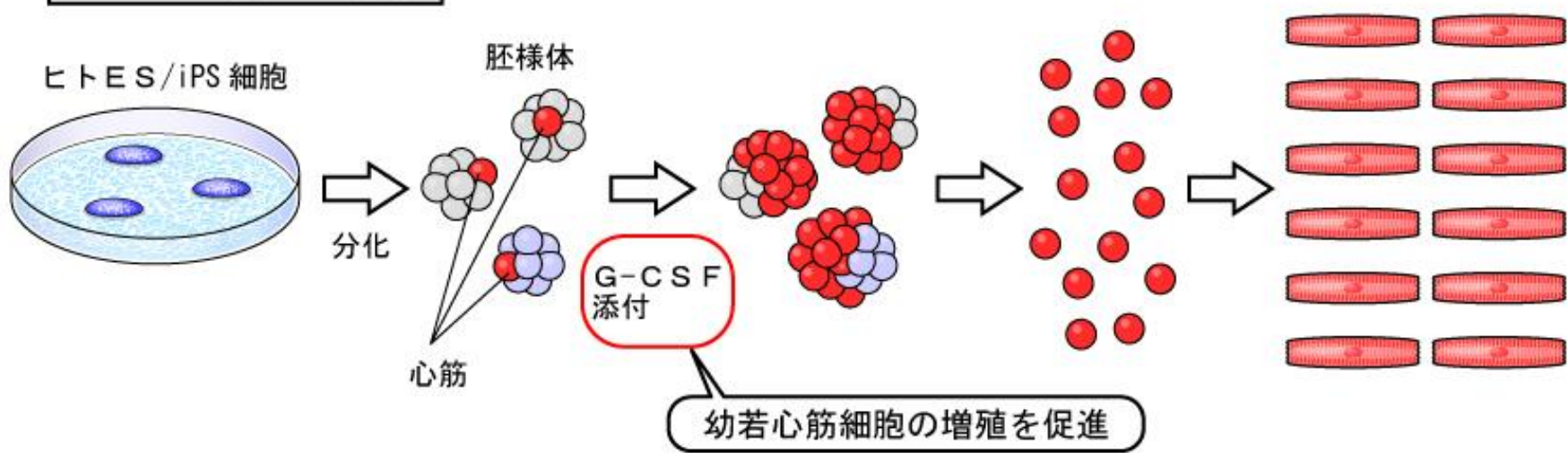
①心筋細胞が自分で分泌したG-CSFに刺激され細胞分裂を行う。

G-CSFの再生医療への応用

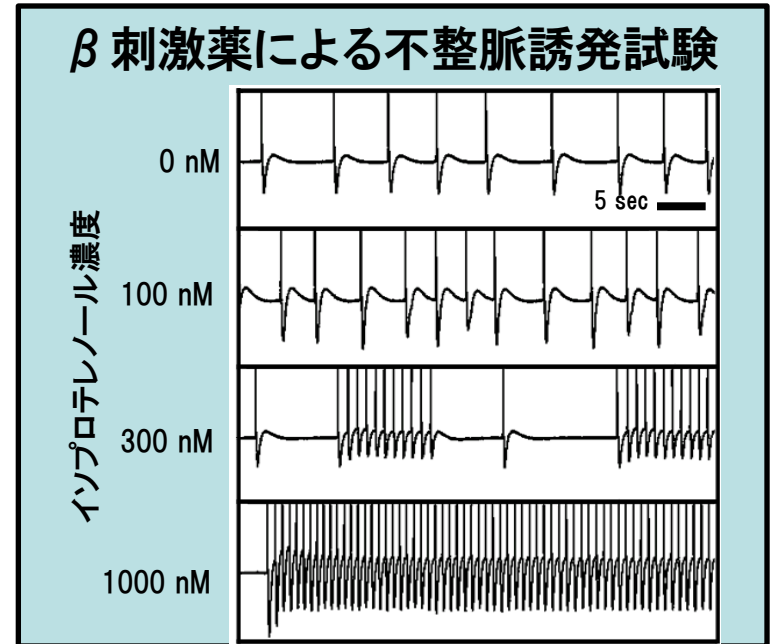
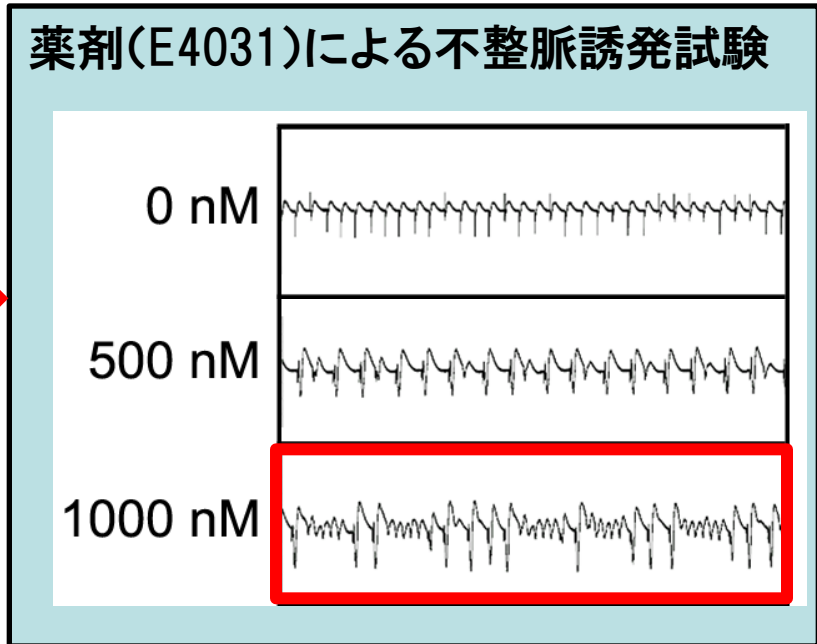
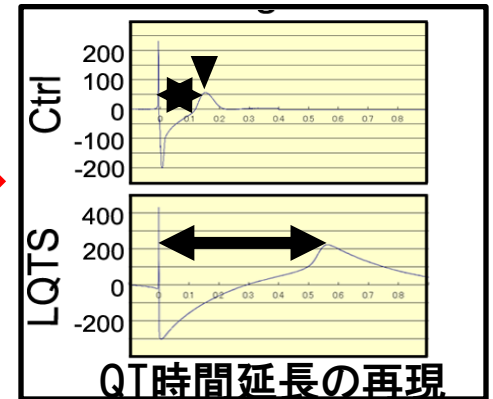
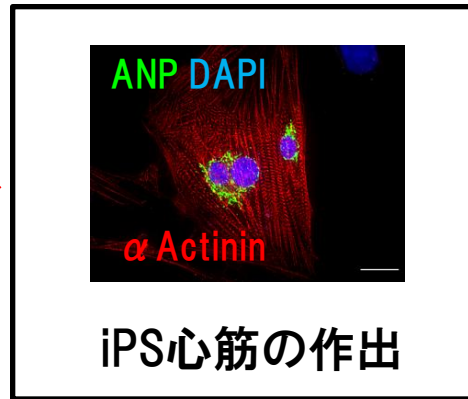
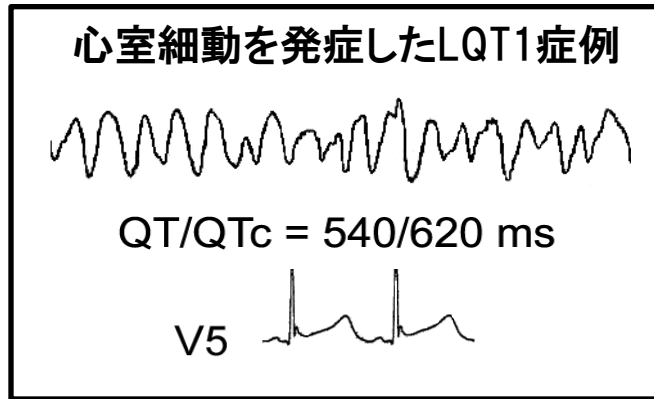
従来法



G-CSFを用いた方法



LQT1患者から作成したiPS心筋での不整脈誘発モデルの開発



ヒトiPS細胞等幹細胞心筋細胞への効率的な分化誘導技術の開発

心筋分化誘導技術の開発目標と結果、実用化の見通し

＜目標＞ヒトiPS細胞から効率よく心筋細胞に分化誘導する方法を開発する

＜結果＞ヒトiPS細胞の率的な心筋細胞の誘導法を確立した

＜実用化＞本技術を利用して、アスピオファーマに再生心筋製造技術を移転

健常者再生心筋の電気生理学的特徴の目標と結果、実用化の見通し

＜目標＞健常者10例よりヒトiPS細胞を樹立し、心筋細胞に分化誘導すると共に、健常者iPS細胞由来心筋細胞間の心筋細胞としてののばらつきを観察する。

＜結果＞健常者10例から末梢血T細胞を作出したiPS再生心筋の特徴を解析

＜実用化＞末梢血T細胞からセンダイウイルスを用いたiPS作製キットを発売

遺伝性QT延長症候群由来再生心筋を用いた不整脈解析モデルの開発目標と結果、実用化の見通し

＜目標＞遺伝性QT延長症候群症例から樹立した再生心筋による不整脈解析

＜結果＞1、2、3、7型症例由来iPS心筋による不整脈モデルを作製

＜実用化＞企業に譲渡し、不整脈モデルとして使用することが可能

3. 研究開発成果

(2) 知的財産権等の取得、(3) 成果の普及

研究開発項目②-1

ヒトiPS細胞等幹細胞から心筋細胞への高効率な分化誘導技術の開発

	平成21年	平成22年	平成23年	平成24年	平成25年	平成26年
特許出願	3 件	0 件	0 件	0 件	0 件	0 件
論文(査読付き)	6 件	3 件	3 件	5 件	2 件	3 件
研究発表・講演	9 件	15 件	10 件	9 件	11 件	10 件
受賞実績	1 件	5 件	11 件	3 件	3 件	5 件
新聞・雑誌への 記載	21 件	37 件	2 件	13 件	16 件	0 件
展示会への出展	1 件	2 件	1 件	0 件	0 件	0 件

研究開発項目②-2

iPS細胞等幹細胞を活用した創薬スクリーニングシステムの開発
(基礎・基盤技術の開発)

(東京医科歯科大学)

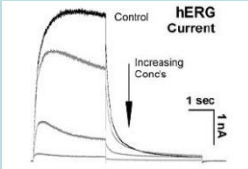
最終目標	成果	達成度
<p>ヒト幹細胞由来心筋細胞を用いて、in vitro系でありながらin vivo（臨床）レベルと同レベルでのヒトにおける安全域の程度が許容範囲となるかどうかを的確に推測する創薬スクリーニングシステム（心毒性検査技術）を開発する。</p>	<p>従来の「細胞電位」計測に加えて、催不整脈性の原因である「細胞の応答性のゆらぎ」、細胞間の興奮伝導をモデル化した「細胞ネットワーク」の観点からの興奮伝導の異常/ゆらぎに着目し、従来の細胞/動物実験等の非臨床系では予測困難であった偽陽性/偽陰性薬剤の正確な計測技術の原理開発に成功した。</p>	◎
<p>a) ヒトにおける安全域の程度が許容範囲となるかどうかを的確に推測する創薬スクリーニングシステム（心毒性検査技術）を実現するハードウェア技術を開発する。</p>	<p>MEMS技術を駆使した「ノイズ低減技術」「心筋細胞ネットワーク」による興奮伝導計測技術、「リエントリー」計測チップ概念、張力発生異常計測の概念など、従来のin vitro系では計測できなかったよりin vivoに近い情報の取得技術の開発に成功した。</p>	◎
<p>b) ヒトにおける安全域の程度が許容範囲となるかどうかを的確に推測する創薬スクリーニングシステム（心毒性検査技術）を実現するソフトウェア技術を開発する。</p>	<p>「細胞電位」パターンの変化と応答の時間的ゆらぎ解析技術、「細胞ネットワーク」の興奮伝導ゆらぎ、「発生張力」ゆらぎの計測からの総合的評価による催不整脈性解析技術の開発およびその自動化に成功した。</p>	◎
<p>c) a)、b)を組み合わせた「催不整脈性」予測技術の総合評価を行い、偽陰性、偽陽性薬剤の安全域の程度の評価の正確性を確認する。</p>	<p>a)、b)を組み合わせ「催不整脈性」予測技術によって従来のin vitro計測系では予測が困難であった偽陰性、偽陽性薬剤15薬剤について、すべての薬剤で、「細胞電位」「興奮伝導」「発生張力」の3つの観点から正確かつ定量的に投与量に対する安全域の程度が許容範囲の予測が可能であるquasi-in vivo技術となることを確認した。</p>	◎

創薬における心毒性検査の流れ

従来の技術

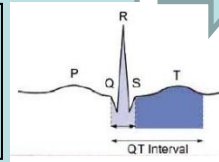
Kイオンチャンネル
阻害評価

hERG-HEK細胞
(Kイオンチャンネル)
パッチクランプ法



QT延長発生
による評価

動物個体計測
(イヌ、サル)
心電図法



本提案

薬物毒性
(致死性不整脈)
期外収縮発生
の予測

本来の目標

現状の計測

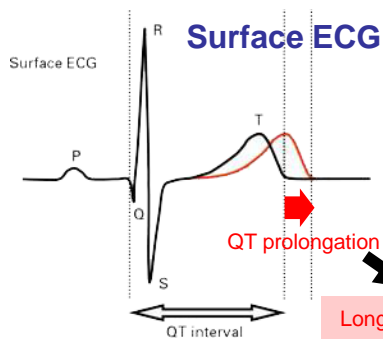
問題点

- ① ヒト心臓の応答 ≠ 動物(細胞、個体)の応答
- ② 期外収縮発生 ≠ QT延長発生 ≠ Kイオンチャンネル阻害(偽陽/陰性)

解決策

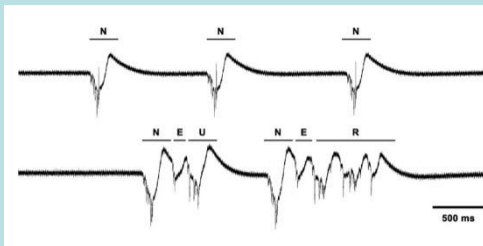
- ① ヒトES/iPS細胞由来心筋細胞の利用 → ヒト細胞(個体)の応答
- ② オンチップ・細胞ネットワーク計測 → 期外収縮発生の直接計測

従来のin vivo計測(心電図)

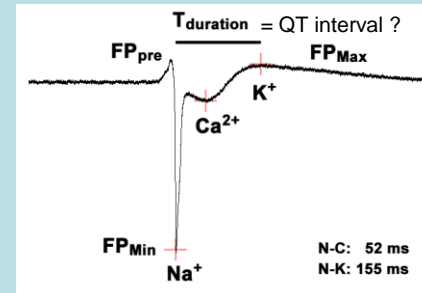


本技術(多電極法)Field Potential

(細胞ネットワーク電位計測)

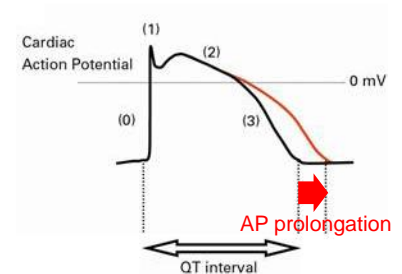


(1細胞電位計測)



従来のin vitro計測

(パッチクランプ法)
Action Potential



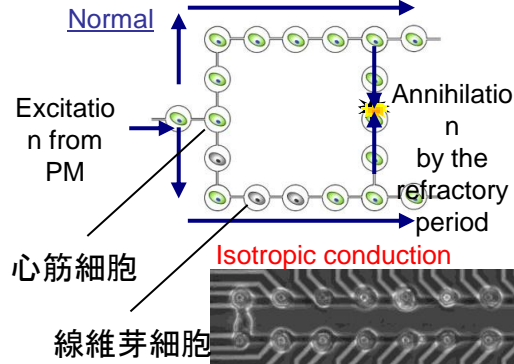
本技術の特徴: ① 1細胞シグナル計測(時間ゆらぎ) + ② 細胞間伝導シグナル計測(空間ゆらぎ)

創薬スクリーニングシステムの3つの基礎・基盤技術の開発

公開

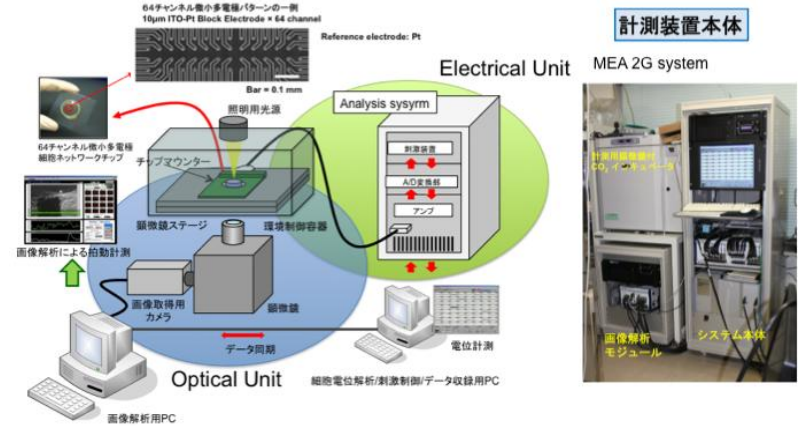
ハードウェア (細胞ネットワークチップ技術)

組織中の細胞配置を反映した細胞ネットワークとしての応答計測
(疑似ヒト個体モデル化)



ヒトiPS細胞分化
心筋細胞ネットワーク
リエントリーモデル

ハードウェア (計測システム技術)



ソフトウェア (解析手法、技術)

リエントリーモデル 細胞ネットワーク計測システム

On-chip TdP Assay (in vivo model) Pseudo-ECG解析

細胞ネットワーク直接計測

96-well plate

正常伝導
異常伝導

Sampling rate: ~ 1 kHz

オンチップ心臓モデル 総合計測システム

On-chip Total System (Channel + TdP assay) High-Spec Type

Single cell based network

2D sheet circuit

加算によるpseudo-ECG表示
伝導方向および伝導速度解析
各電極の波形解析 (異常部分の解析)

正常モデル
心肥大モデル

心筋細胞 線維芽細胞 PM: ペースメーカー細胞

Sampling rate: ~ 100 kHz

病理モデル構築

1細胞マルチイオンチャンネル 計測システム

On-chip Channel Assay (in vitro model) 波形解析

Single cell or small cluster (about 10 cell)

1細胞FPD計測

電極サイズ
φ10, 20, 50 μm

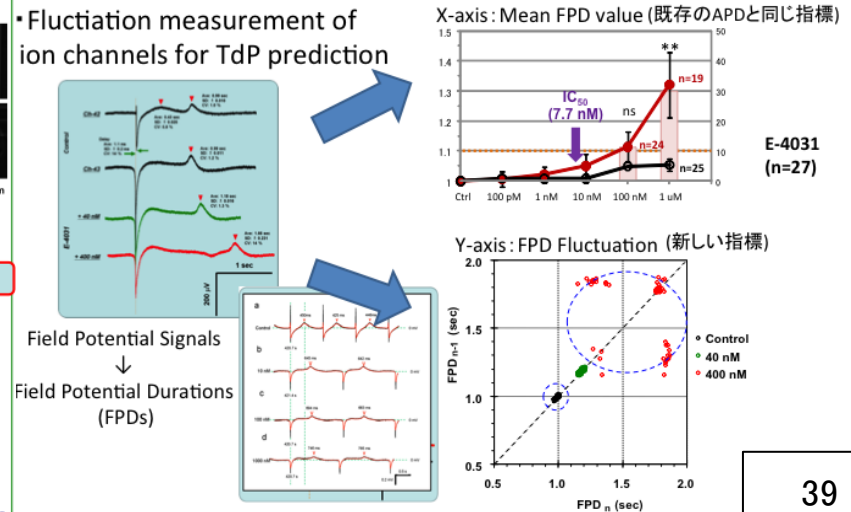
1細胞ゆらぎ計測

Field Potential (μV)

Time (ms)

FPD: 154 ms

Sampling rate: ~ 10 kHz



既存モデルと本モデルの比較(開始前)

公開

	In vitro IKr: HERG, APD	In vivo QT: Dogs, Monkeys	カールソン モデル: Rabbits	慢性房室ブ ロック:Dogs, Monkeys	オンチップ Q-in vivoモ デル
HERG (IKr)	△ (偽陽性/偽陰性)	△	×	△	○
Na, Ca, IKs	× (HERG) △ (APD)	△	×	△	○
QT	△	○	×	○	○
TdP (VT/VF)	×	×	○	○	○
パネル試験 対応	×	×	×	×	○
薬物量 (微量対応)	○ (~ μg)	×	×	×	○
		(~ mg)	(~ mg)	(~ mg)	○

既存モデルと本モデルの比較(プロジェクト終了時)

公開

	In vitro IKr: HERG, APD	In vivo QT: Dogs, Monkeys	カールソン モデル: Rabbits	慢性房室ブ ロック:Dogs, Monkeys	オンチップ Q-in vivoモ デル
HERG (IKr)	△ (偽陽性/偽陰性)	△	×	△	○
Na, Ca, IKs	× (HERG) △ (APD)	△	×	△	○
QT	△	○	×	○	○
TdP (VT/VF)	×	×	○	○	○
パネル試験 対応	×	×	×	×	○
薬物量 (微量対応)	○ (~ μg)	×	×	×	○ (~ μg)

既存モデルと本モデルの比較(プロジェクト終了時)

公開

	In vitro IKr: HERG, APD	時間ゆらぎの観点: FPD延長とFPDゆらぎの 2次元マッピング			室ブ Dogs, keys	オンチップ Q-in vivoモ デル
HERG (IKr)	△ (偽)	△	×	△		○
Na, Ca, IKs	×	細胞間伝搬計測の観点: 細胞ネットワークの疑似ECG計測				○
QT	△	○	×	○		○
TdP (VT/VF)	多様なヒトiPS細胞からの心筋 細胞の供給(パネル試験)			○		○
パネル試験 対応	×	×	×	×		○
薬物量 (微量対応)	○ (~ μg)	×	×	×	×	○ (~ μg)

研究開発項目②-2.1の成果と実用化

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 基礎・基盤技術の開発

ハードウェア部分の開発目標と結果、実用化の見通し

＜目標＞創薬スクリーニングシステムの細胞チップ、計測装置技術の開発

＜結果＞「ノイズ低減技術」「細胞ネットワークチップ(リエントリーチップを含む)」「興奮伝導」「張力発生ゆらぎ」計測装置技術を開発

＜実用化＞本技術についての特許出願を行い、一部については知財化を完了。

ソフトウェア部分の開発目標と結果、実用化の見通し

＜目標＞創薬スクリーニングシステムの解析ソフトウェア技術および細胞培養、評価プロトコルの開発

＜結果＞「細胞電位」波形変化、「細胞電位ゆらぎ」「細胞間興奮伝導ゆらぎ」「発生張力ゆらぎ」計測手法を考案し、これを実現する解析ソフトウェアを開発

＜実用化＞本技術についての特許出願を行い、一部については知財化を完了。

開発したシステムの評価についての目標と結果、実用化の見通し

＜目標＞「ハードウェア」「ソフトウェア」を組み合わせたシステムの催不整脈予測技術の総合評価

＜結果＞偽陰性・偽陽性15薬剤以上について評価を完了(含未発表)

＜実用化＞成果はHESI等の国際評価の会合にて紹介。

(欧米製品企業3社よりライセンスの提案あり。)

知的財産、成果の普及等

公開

年度	論文		学会発表			特許			その他	
	査読誌	解説・著書等	依頼・招待	一般・国際	一般・国内	国内	外国	PCT	展示会等	新聞等
H 20	0	0	2	0	0	3	11	2	0	1
H 21	6	3	5	8	3	0	2	1	0	6
H 22	9	5	15	5	3	2	0	0	1	4
H 23	8	5	11	5	5	3	3	1	0	0
H 24	10	5	6	14	5	3	2	1	0	5
H 25	7	2	12	10	4	0	0	1	0	0
合計	40	20	51	42	20	11	18	6	1	16
	60		113			35			17	

研究開発項目②-2-2
「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」
ー 実用化の見通しについて ー

LSIメディエンス
(旧 三菱化学メディエンス)

3. 研究開発成果

(1) 目標の達成度と成果の意義

要素技術開発の目標達成状況

最終目標	成果	達成度
医薬品等安全性・薬効薬理試験の新規メニューとして催不整脈作用評価試験を受託試験化する	iPS-CMの細胞外活動電位(ヒト心電図に似た波形)を経時的に記録し、被験薬の影響を評価するシステムを開発し、当該事業をH26年7月より開始	◎
多検体同時測定(スループットの向上) ・マルチウェル測定プレート開発 ・測定専用インキュベータの開発	・スループット向上のため最大8連のセルに培養したiPS-CMを用いて多検体同時測定を可能にした ・新たに測定専用恒温CO2インキュベータを開発。測定装置の計測部分を格納し安定的なデータ取得を実現	○
データ自動解析(データ再現性の向上) ・波形ピーク自動抽出ソフトウェア試作 ・強制刺激下実験法の確立	・多点電極上のiPS-CMから同時取得した波形を短時間で解析し不整脈誘発性の評価に重要なパラメータを自動算出するソフトウェアを搭載 ・iPS-CMの細胞外電位を強制刺激下で取得する機能を追加し、医薬品候補化合物の特性に合った最適な測定法が選択可能	◎

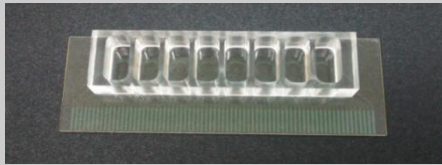
1. 多検体同時測定（スループットの向上）
 - マルチウェル測定プレート開発
 - 測定専用インキュベータの開発
2. データ自動解析（データ再現性の向上）
 - 波形ピーク自動抽出ソフトウェア試作
 - 強制刺激下実験法の確立

医薬品の催不整脈作用の予測を行う評価系を開発

ヒトiPS心筋を用いた心臓毒性評価の流れ

評価指標を標準化
 FPD：波形の間隔
 STV：間隔のばらつき
 EAD：異常波形

多検体同時計測
 (スループット向上)



8ウェルプレート



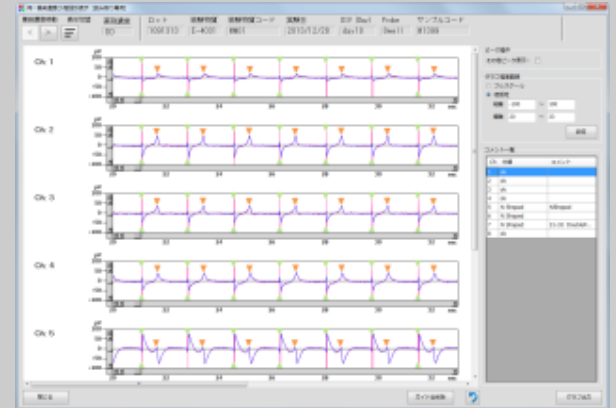
8ウェルプレートの各ウェルに8電極を配置 (64電極同時測定)

測定環境制御
 (データ精度品質向上)

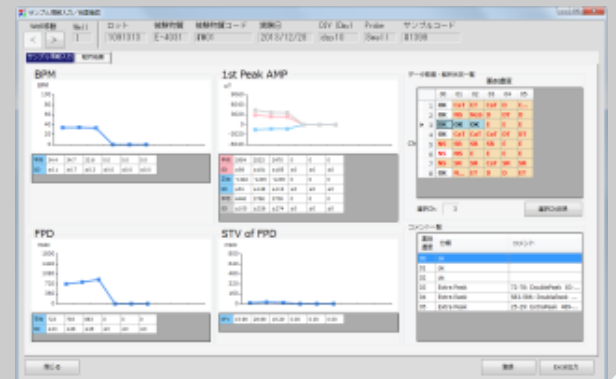


測定システム

当社独自のソフトウェア
データ自動表示



心毒性パラメータ表示



3. 研究開発成果

(2) 知的財産等の取得

事業化に必要な知財確立

種類	H21年	H22年	H23年	H24年	H25年	H26年
特許出願	—	1件*	—	—	6件**	—
学会等発表 (国内)	—	1件	—	—	1件	4件
学会発表 (海外)	—	1件	—	—	2件	—
新聞・雑誌 掲載	—	—	—	—	2件	18件
展示会等 出展	1件	—	—	—	1件	1件

* PCT出願(US,EU,JP)

** 国内特許(特許1、実新1、意匠4)

3. 研究開発成果 (3) 成果の普及-1

公開

NEDOプレスリリース

H26年7月2日 副作用を高精度に予測するシステムを開発 —ヒトiPS細胞由来の心筋細胞を使用—

	参加 報道機関	報道日	報道のみ	報道日
1	朝日新聞社	7月3日朝刊版	MONOist	7月2日ネットニュース
2	医薬経済社	未確認	日経バイオテック	7月3日ネットニュース
3	化学工業日報社	7月3日デジタル版	SANKEI BIZ	7月3日ネットニュース
4	科学新聞社	未確認	GOOニュース	7月3日ネットニュース
5	共同通信社	未確認	Yahoo ニュース	7月3日ネットニュース
6	産経新聞社	7月3日デジタル版	日経デジタルヘルス	7月3日ネットニュース
7	(株)じほう	7月3日デジタル版	日経産業新聞	7月4日朝刊版
8	日刊工業新聞社	7月3日デジタル版		
9	日経BP社(※)	7月3日デジタル版		
10	日本経済新聞社	7月3日デジタル版		
11	(株)マイナビ	7月3日デジタル版		
12	毎日新聞社	7月3日デジタル版		
13	薬事日報社	7月4日日刊版 8日デジタル版	7月 (※)	
14	日経バイオテック	7月30日オンライン版 9月1日版	日経BP社については別途取材 対応(7/18)	

3. 研究開発成果

(3) 成果の普及-2

● 学会等で技術紹介

1. H25年6月19日 第40回日本毒性学会学術年会(幕張)
「自社主催ランチョンセミナーで技術紹介」
2. H26年7月3日 第41回日本毒性学会学術年会(神戸)
「自社主催ランチョンセミナーでビジネス化紹介」
3. H26年7月26日 安全性試験受託研究機関協議会 主催セミナーで講演
4. H26年8月26日 (公財)ヒューマンサイエンス振興財団
第47回ヒューマンサイエンス・バイオインターフェース(東京)で講演
5. H26年10月16日 バイオジャパン NEDO主催で成果技術紹介(予定)

● 日本安全性薬理研究会主催の情報・技術交流会に参画(H26年年5月開催)

● ICHガイドライン改定に向けての対応

H25年年7月13日 FDA担当官がE14廃止とS7B改正を提案

CiPA: Comprehensive *in Vitro* Proarrhythmia Assay

複数のイオンチャネルを評価する*In Vitro*アッセイ、*In Silico*モデル、ヒト由来心筋細胞を用いた評価系を活用した医薬品の催不整脈作用評価の新たなパラダイムの検討

→ICH SE14の廃止、7A/Bガイドラインの改訂を目指す

パートナー: FDA, EMA, Health Canada, PMDA, NIHS, CSRC, SPS, HESI

➤ 国産iPS-CMを用いる評価にプロジェクト技術をH26年度より提供

実用化に向けての見通し及び取組み

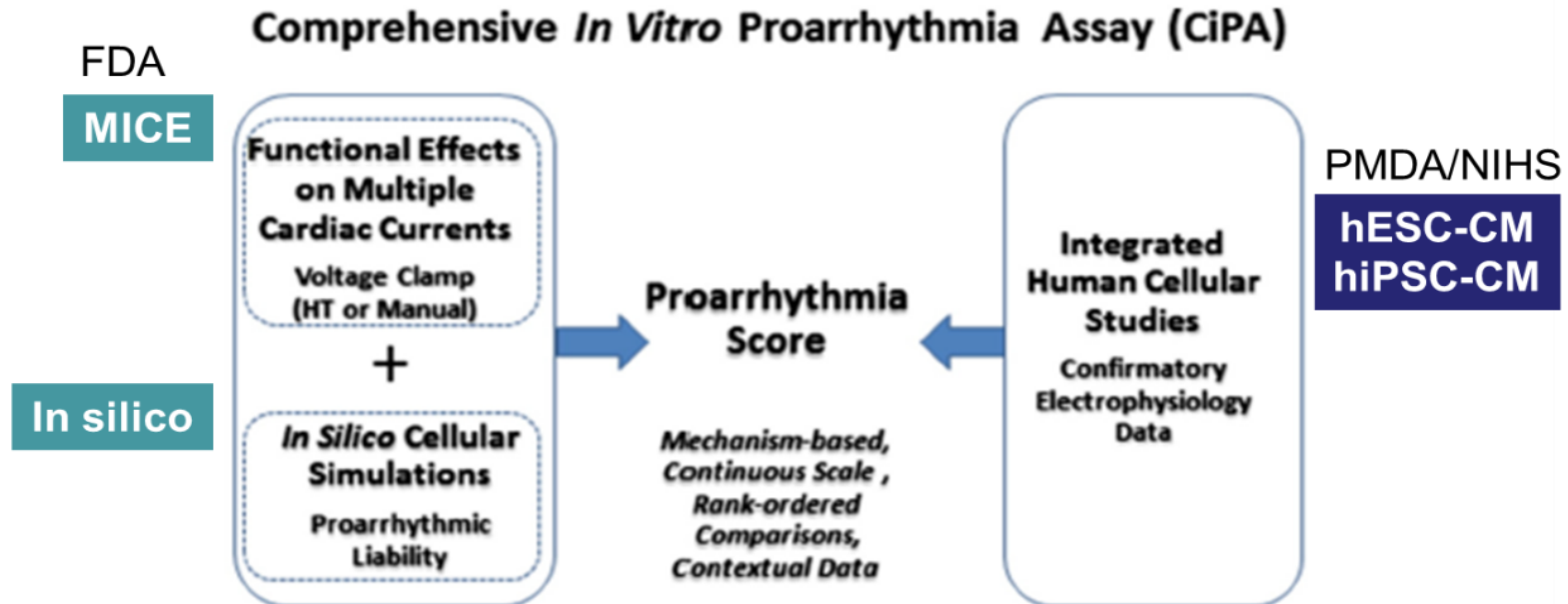
4. 実用化に向けての見通し及び取組み

(1) 成果の実用化の見通し（規制動向）

ICHガイドライン E14廃止、S7B改訂の動き

FDA提唱のICH S7B改定 (E14廃止) に向けて国内外でデータ集積

→ 2016年7月改定
(2015年7月廃止)



Rechanneling the cardiac proarrhythmia safety paradigm: A meeting report from the Cardiac Safety Research Consortium (Philip T. Sager *et al.* American Heart Journal Volume 167, Number 3 292-300)

Schematic of the elements of the CiPA. Abbreviations: HT, high throughput; Manual, manual patch voltage clamp.

4. 実用化に向けての見通し及び取り組み

(2) 実用化に向けた具体的取り組み

① ヒトiPS心筋を用いた心臓毒性試験の受託サービス開始

- ・ NEDOプロジェクトの成果として、ヒトiPS細胞由来心筋を用いて医薬品の催不整脈作用の予測を行う評価系を開発しました。
- ・ 本評価系の受託サービスを開始しました。

**多検体同時計測
(ペーシング機能)**



データ自動解析



鹿島研究所

4. 実用化に向けての見通し及び取組み

(2) 実用化に向けた具体的取組み

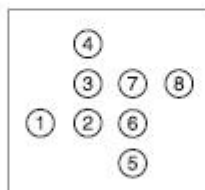
② 成果物の販売(アルファメッドサイエンティフックス社でライセンス生産・販売H26年4月)

MED マルチウェル・プローブ

- MED64-Allegro専用のプローブです。
- 8ウェルタイプ(8電極/ウェル)と4ウェルタイプ(16電極/ウェル)より選択可能です。
- 8ウェルタイプのウェルピッチは標準96ウェルプレートと同サイズです。



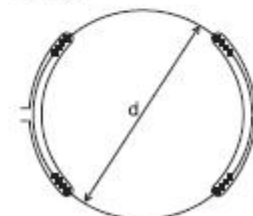
MED-P5NF30電極配列



MED-P5N801/811電極配列



参照電極配列
タイプE



型番	ウェル				記録・刺激電極			参照電極	
	数	孔径	高さ	ピッチ	数/ウェル	サイズ(c)	ピッチ(b)	配列タイプ	ピッチ(d)
MED-P5NF30	4	φ16 mm	10 mm	18 mm	16	□50 μm	300 μm	E	12 mm
MED-P5N801	8	φ7.5 mm	10 mm	9 mm	8	□50 μm	300 μm	E	5.5 mm
MED-P5N811	8	7.5 x 16 mm	10 mm	9 mm	8	□50 μm	300 μm	E	5.5 mm

* 本製品は独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)の委託業務の結果得られた成果を活用しています。<http://www.med64.com>

アルファメッドサイエンティフックス株式会社

事業化を目指して

NEDO成果 (FPD, STVによる催不整脈作用予測) を基盤とした in vitro 心毒性リスク評価試験

iPS技術の活用
心筋2Dシート/計測チップ・
(パネル化)

標準化・ガイドライン化への貢献

ヒトへの高い外挿性 ⇒ 創薬開発確度向上
利便性・簡便性 ⇒ 動物代替化・ヒト多様性対応
ハイスループット性 ⇒ 開発加速、開発コスト低減

汎く使われる創薬支援ツールとして提供