

「ヒト幹細胞産業応用促進基盤技術開発」

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」

事後評価報告書（案）概要

目 次

分科会委員名簿	1
評価概要（案）	2
評点結果	5

はじめに

本書は、NEDO技術委員・技術委員会等規程第31条に基づき研究評価委員会において設置された「ヒト幹細胞産業応用促進基盤技術開発／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)の研究評価委員会分科会(第1回(平成26年10月14日))において策定した評価報告書(案)の概要であり、NEDO技術委員・技術委員会等規程第32条の規定に基づき、第41回研究評価委員会(平成27年2月20日)にて、その評価結果について報告するものである。

平成27年2月

独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構
研究評価委員会「ヒト幹細胞産業応用促進基盤技術開発／
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」分科会
(事後評価)

分科会長 後藤 俊男

「ヒト幹細胞産業応用促進基盤技術開発／

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)

分科会委員名簿

(平成26年10月現在)

	氏名	所属、役職
分科会長	ごとう としお 後藤 俊男	独立行政法人 理化学研究所 社会知創成事業 創薬・医療技術基盤プログラム プログラムディレクター
分科会長 代理	なかにし あつし 中西 淳	武田薬品工業株式会社 医薬研究本部 基盤技術研究所 主席部員 湘南インキュベーションラボ ディレクター
委員	くればやし よういち 榎林 陽一	独立行政法人 医薬基盤研究所 創薬支援戦略室 理事 兼 室長
	なかむら ゆきお 中村 幸夫	独立行政法人 理化学研究所 バイオリソースセンター 細胞材料開発室 室長
	みずぐち ひろゆき 水口 裕之	大阪大学 大学院薬学研究科 分子生物学分野 教授 独立行政法人 医薬基盤研究所 招へいプロジェクトリーダー
	よこやま ちかふみ 横山 周史	株式会社リプロセル 代表取締役社長

敬称略、五十音順

「ヒト幹細胞産業応用促進基盤技術開発」

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)

評価概要 (案)

1. 総論

1. 1 総合評価

iPS 細胞の登場後まもなくスタートした本事業は、iPS 細胞の創薬利用の可能性を早期に検証する上でも非常に重要なプロジェクトであった。中間評価後に創薬における安全性評価での活用、特に心臓毒性評価に絞り込んだことは慧眼で、iPS 細胞から効率よく心筋細胞を誘導する技術の開発に成功し、また、従来法よりも優れた新規の心筋細胞の機能評価系を構築した点は高く評価できる。本事業によって、これまでは構想の域を出なかった iPS 細胞の創薬での実用化の進展が期待される。

プロジェクト途中で iPS 細胞の創薬研究分野への応用に焦点を絞った点は適切であったが、心毒性検査技術開発グループと iPS 細胞から心筋細胞への分化誘導技術開発グループの連携がうまく取れなかったのは残念である。連携を図る予定であった民間企業がチームを外れた時点で、研究協力体制について考えることが必要であった。

1. 2 今後に対する提言

本研究で開発された技術(心毒性検査技術、分化誘導技術の両方)の実用化に向けて、日本製薬工業協会で活動しているヒト iPS 細胞応用安全性評価コンソーシアムとの連携を進めるとともに、薬事規制に向けた標準化も視野に入れ、産学連携による更なる実用化研究の発展に尽くして頂きたい。

疾患 iPS 細胞からの心筋細胞は、心毒性評価だけではなく有効性薬理評価にも使うことができるので、この面での展開を期待する。疾患 iPS 細胞の樹立は開始されているが、今後は、健常者由来 iPS 細胞の樹立・整備を含めた国家プロジェクトが必要である。

2. 各論

2. 1 事業の位置付け・必要性について

iPS 細胞を用いた医薬品の新たな安全性評価は、製薬企業の単独の取組では達成不可能である。新産業創出も含め、創薬基盤技術の開発を目指す健康安心イノベーションプログラムとも合致している。国家プロジェクトとして実施することには十分な意義がある。

iPS 細胞が発明されたばかりであり、市場や技術の動向も不確定な状況の中で、先進的な取り組みとして本プロジェクトを開始したことは大きく評価できる。プロジェクト終了時である現時点において、iPS 細胞の創薬応用は既定路線となっており、当時の先進性の正しさを裏付けている。

2. 2 研究開発マネジメントについて

iPS 細胞由来の心筋細胞を創薬分野に応用することを目指したプロジェクトであり、世界の最先端となる戦略的な目標であった。

実用化を意識した試験材料および機器の開発から測定方法、解析手法の開発、事業化に至るまで、合理的かつ合目的な研究開発計画が策定されていた。

iPS 細胞から効率よく心筋細胞を誘導すること、当該細胞を利用した機能評価系を確立することの双方において適任者が採択されていた。事業統括責任者および3名の研究開発代表者は十分に計画実施能力を備えているとともに、本事業に対する強いコミットメントを有している。ただし、心毒性検査技術グループと分化誘導技術グループとの連携をとれる体制をとるべきであった。

中間評価以降、心筋細胞に特化して実用的な創薬スクリーニング構築を目指したスリムな体制に移行し、心筋細胞の開発、測定技術の開発、測定結果のバリデーションの3つの要素技術に対して、効率的な研究開発マネジメントがされ、FDA や製薬協とのコンタクトなど、実用化に向けた取り組みもなされていた。ただし、より多くの企業への情報提供が不足した面がある。

2. 3 研究開発成果について

T 細胞を用いた iPS 細胞からの心筋細胞の高効率的作製方法の確立、および iPS 由来心筋細胞を用いた臨床予測性の高い心毒性評価方法の確立など、いずれをとっても世界最高水準の技術開発であり、最終目標を十分達成した。

特許は適切に取得されており、海外への出願もなされている。論文発表も十分にされている。

学会でのシンポジウムやメガファーマを巻き込んだ国際共同評価グループを立ち上げるなどの活動が展開されてきたことは高く評価される。今後も引き続き、iPS 細胞を用いた創薬の実際の担い手である製薬企業安全性評価担当者に向けたより一層の情報発信が重要となる。製薬協コンソーシアムとの連携強化も期待する。

iPS 細胞の創薬研究への貢献の情報発信が不足している。今後は、関連学会や研究会での情報発信に注力されたい。また、NEDO としても情報発信をして欲しい。

2. 4 実用化に向けての見通し及び取り組みについて

事業会社が参加しており、実用化に向けた成果の具体的な取り組みも実用化の見通しも明確である。今回の成果の実用化が進めば、細胞試料、測定機器および評価方法に関する受託研究など、新たな市場の創造につながる事が期待できる。

LSI メディエンスにおけるキットの市販、受託事業の開始などは評価できる。また、バリデーションデータは、製薬企業が本システムを導入するために必要なデータパッケージであり、十分に実用化を意識した取り組みとなっている。

実用化のための最重要課題としては、パネル細胞の整備があげられる。今後、本事業で作製した iPS 細胞由来心筋細胞や毒性評価システムについて、広く企業が活用できる取り組み

みを期待する。

3. 個別テーマに関する評価

3. 1 ヒト iPS 細胞等幹細胞から心筋細胞への高効率な分科誘導技術の開発

3. 1. 1 研究開発成果、今後に対する提言について

疾患 iPS 細胞由来の心筋細胞の分化誘導に末梢血の T 細胞を用いることを一般化し、学術的な意味でも高い成果を出した。さらに、複数の遺伝性 QT 延長症候群患者 iPS 細胞由来心筋細胞を用い、世界に先駆けて病態フェノタイプ解析に成功したことも重要な成果であり、十分目標を達成した。微量の血液から効率的に iPS 細胞を作製する技術も、その応用を考えると意義は大きい。他の研究機関と比較した場合の分化誘導効率や心筋の生産性の比較などのデータが明確化されれば、なお良かった。

今後、本事業の成果を活用して多数の健常人、患者から iPS 細胞を作製し、薬剤の反応性の個体差を検証するパネル試験系の開発を期待する。

3. 2 ヒト iPS 細胞等幹細胞から心筋細胞への高効率な分科誘導技術の開発

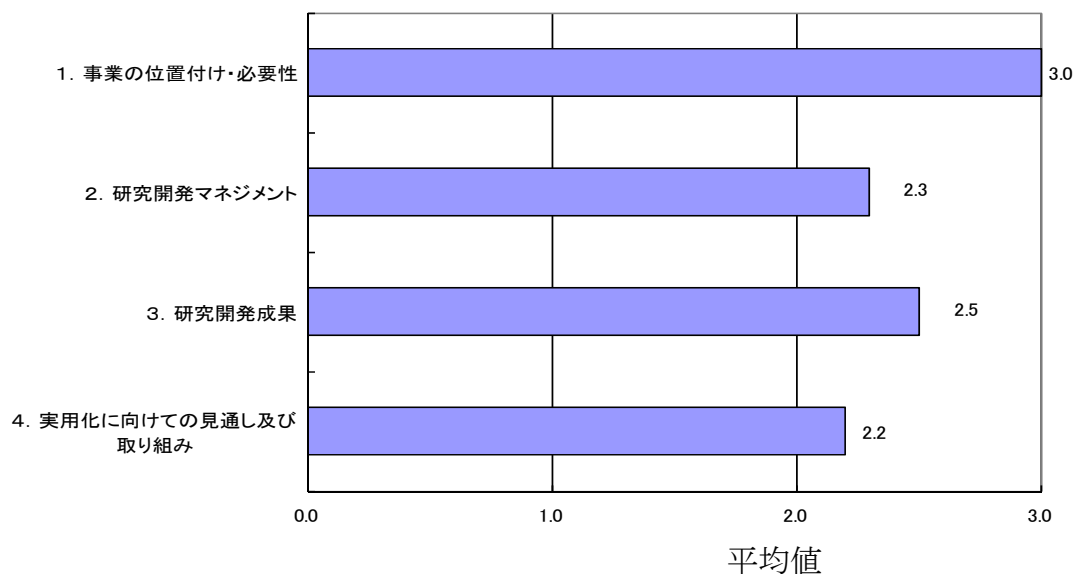
3. 2. 1 研究開発成果、実用化に向けての見通し及び取り組み、今後に対する提言について

ヒト幹細胞由来心筋を用いた FPD 方法、それを実行するハードウェアおよびソフトウェアの開発を行い、臨床予測性の高い心毒性スクリーニングシステムを確立したことは、従来の技術ではなしえなかった新たなブレークスルーを提供するもので、高く評価できる。

心筋の薬剤評価方法として、「ゆらぎ」という新しい測定方法の概念を提案し、証明したことは画期的である。LSI メディエンスが行ったモデル化合物を用いたバリデーションについても有用なデータとして評価できる。

薬剤の評価には多数の人間に由来するパネル細胞の整備が必須である。今後、本事業で作製した iPS 細胞由来心筋細胞を用いた検証が必要である。また、複数の iPS 細胞を用いて個体差が再現性よく検出できるか比較検討することも重要である。

評点結果〔プロジェクト全体〕



評価項目	平均値	素点 (注)					
		A	A	A	A	A	A
1. 事業の位置付け・必要性について	3.0	A	A	A	A	A	A
2. 研究開発マネジメントについて	2.3	B	A	B	B	B	A
3. 研究開発成果について	2.5	B	A	B	B	A	A
4. 実用化に向けての見通し及び取り組みについて	2.2	B	A	C	B	A	B

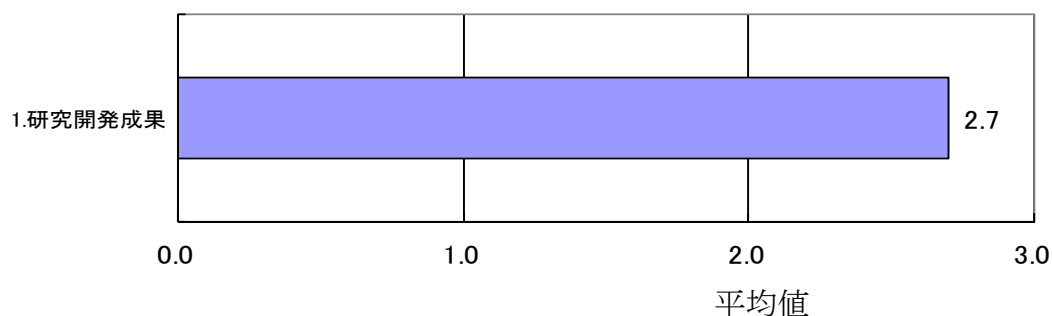
(注) A=3, B=2, C=1, D=0 として事務局が数値に換算し、平均値を算出。

〈判定基準〉

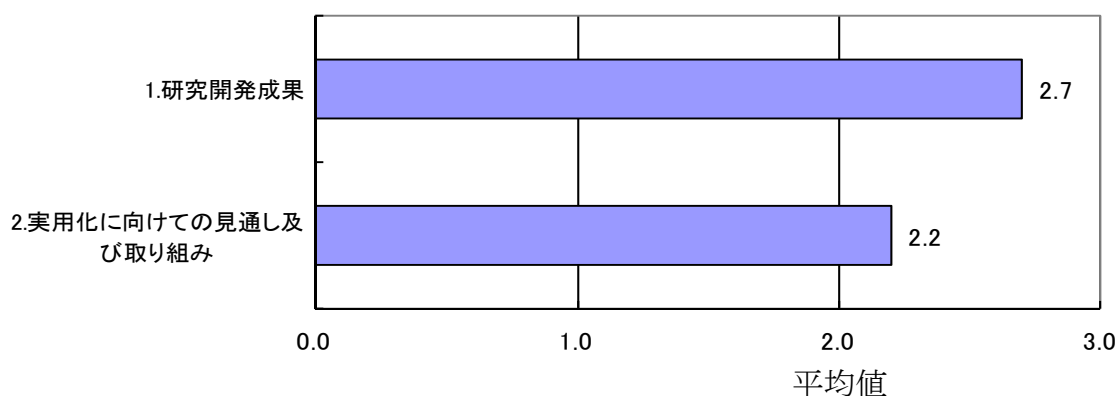
- | | |
|--------------------|--------------------------|
| 1. 事業の位置付け・必要性について | 3. 研究開発成果について |
| ・非常に重要 →A | ・非常によい →A |
| ・重要 →B | ・よい →B |
| ・概ね妥当 →C | ・概ね妥当 →C |
| ・妥当性がない、又は失われた →D | ・妥当とはいえない →D |
| 2. 研究開発マネジメントについて | 4. 実用化に向けての見通し及び取り組みについて |
| ・非常によい →A | ・明確 →A |
| ・よい →B | ・妥当 →B |
| ・概ね適切 →C | ・概ね妥当であるが、課題あり →C |
| ・適切とはいえない →D | ・見通しが不明 →D |

評点結果〔個別テーマ〕

ヒト iPS 細胞等幹細胞から心筋細胞への高効率な分科誘導技術の開発



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



個別テーマ名と評価項目	平均値	素点 (注)					
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							
1. 研究開発成果について	2.7	A	A	B	B	A	A
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							
1. 研究開発成果について	2.7	B	A	A	B	A	A
2. 実用化に向けての見通し及び取り組みについて	2.2	B	A	C	B	A	B

(注) A=3, B=2, C=1, D=0 として事務局が数値に換算し、平均値を算出。

〈判定基準〉

1. 研究開発成果について

- ・非常によい →A
- ・よい →B
- ・概ね適切 →C
- ・適切とはいえない →D

2. 実用化に向けての見通し及び取り組みについて

- ・明確 →A
- ・妥当 →B
- ・概ね妥当 →C
- ・見通しが不明 →D

研究評価委員会「ヒト幹細胞産業応用促進基盤技術開発」

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) 分科会

日 時：平成26年10月14日(火) 12:30～17:45

場 所：大手町サンスカイルーム27F D室

議事次第

<公開の部>

- | | | |
|--|-------------|-------|
| 1. 開会、資料の確認 | 12:30～12:35 | (5分) |
| 2. 分科会の設置について | 12:35～12:40 | (5分) |
| 3. 分科会の公開について | 12:40～12:45 | (5分) |
| 4. 評価の実施方法について | 12:45～12:55 | (10分) |
| 5. プロジェクトの概要説明 | | |
| 5. 1 「事業の位置づけ・必要性」及び「研究開発マネジメント」 | 12:55～13:10 | (15分) |
| 5. 2 「研究開発成果」及び「実用化に向けての見通し及び取り組みについて」 | 13:10～13:30 | (20分) |
| 5. 3 質疑 | 13:30～14:00 | (30分) |

(休憩) 14:00～14:10 (10分)

<非公開の部>

- | | | |
|---|-------------|------------------------|
| 6. プロジェクトの詳細説明 | | |
| 6. 1 ヒト iPS 細胞等幹細胞から心筋細胞への高効率な分科誘導技術の開発 | 14:10～14:55 | (45分)
[説明25分、質疑20分] |
| (休憩) | 14:55～15:05 | (10分) |
| 6. 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 | | |
| 6.2.1 基礎・基盤技術の開発 | 15:05～16:15 | (70分)
[説明45分、質疑25分] |

(休憩) 16:15～16:25 (10分)

6.2.2 実用化に向けての見通し及び取り組みについて

- | | | |
|--------------|-------------|-------|
| 7. 全体を通しての質疑 | 17:10～17:30 | (20分) |
|--------------|-------------|-------|

<公開の部>

- | | | |
|-----------|-------------|-------|
| 8. まとめ・講評 | 17:30～17:40 | (10分) |
| 9. 今後の予定 | 17:40～17:45 | (5分) |
| 10. 閉会 | 17:45 | |

以上

概要

最終更新日

平成 26 年 10 月 7 日

プログラム（又は施策）名	健康安心イノベーションプログラム		
プロジェクト名	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	プロジェクト番号	PO8030
担当推進部/担当者	バイオテクノロジー・医療技術部 担当者氏名 吉羽 洋一（平成 21 年 3 月～平成 21 年 9 月） 担当者氏名 上村 研一（平成 21 年 3 月～平成 23 年 11 月） 担当者氏名 大友 純（平成 21 年 10 月～平成 24 年 9 月） 担当者氏名 平林 集（平成 22 年 8 月～平成 25 年 7 月） 担当者氏名 知場 伸介（平成 25 年 4 月～平成 26 年 2 月）		
事業の概要	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。これにより、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。		
I. 事業の位置付け・必要性について	○ 事業の位置付け 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の実現を目指すことを目的に、低迷している国内外の創薬業界の活性化とこれにより期待されるバイオ・医療産業の発展に資する重要な課題であり、NEDO が関与し「健康安心イノベーションプログラム」の中の「幹細胞産業応用促進基盤技術開発」の一環として本プロジェクトを実施する。また、「医療イノベーション 5 か年戦略」（平成 24 年 6 月医療イノベーション会議策定）においても、「新薬開発の効率性の向上を図るため、iPS 細胞を用いた医薬品の安全性評価システムを開発」することが重要と位置づけられている。 ○ 事業の必要性 iPS 細胞の早期な産業応用が期待される創薬分野においては、近年、研究開発費が大幅に伸びている一方で、新薬の承認数は低下する傾向にある。特に、臨床開発の最終フェーズにおいて、有効性が確認できないことや、安全性等が原因となって開発中止となるケースが増加している。また、従来の非臨床試験及び臨床試験において安全性に何ら問題のなかった薬物でも、市販後において患者に実際に投与されてから初めて致死性不整脈を誘発することが判明したため急遽市場から撤退した事例もある。さらに制ガン剤や抗菌剤などの人体に毒性を持つことが知られている薬剤では、薬効と副作用は表裏一体の関係にあり、ヒトに対す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ことが開発候補薬として臨床開発に進めるかどうかを判断する上で非常に重要な技術課題となっている。このような事態を改善し、より安全性の高い医薬品を効率良く開発するためには、創薬研究のより早い段階で、開発候補薬のヒトでの薬効と安全性をより精度高く予測する基盤技術の開発を行うことが求められている。		
II. 研究開発マネジメントについて			

	委託先	○ (国) 東京医科歯科大学生体材料工学研究所 ○ (学) 慶應義塾大学医学部 ○ (株) 三菱化学メディエンス
情勢変化への対応		○ 平成 23 年 4 月「ヒト幹細胞産業応用促進技術開発」として基本計画を見直し、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変更した。プロジェクトの責任体制を明確にするため、PL を安田賢二教授に変更した。 ○ 平成 24 年 3 月、事業化に向けてより責任体制を明確にするため研究開発マネジメント体制を変更し、NEDO と各事業者の直接契約とした。
中間評価結果への対応		平成 23 年度当初に基本計画を見直し、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変更していた。また、HESI(Health and Environmental science)活動、およびユーザーフォーラムも取組を行っていた。中間評価において指摘を受けた事項は、既にその時点で措置済みとなっていたことから、「概ね現行どおり実施」として対応することにした。
評価に関する事項	事前評価	なし
	中間評価	平成 23 年度実施
	事後評価	平成 26 年度実施
Ⅲ. 研究開発成果について		<p>研究開発項目②「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」</p> <p>新規化合物の毒性を早期に確認することは新規薬剤開発の重要なステップであるが、特に QT 延長、不整脈の発生等、心毒性、心筋細胞への影響を調べることは重要である。本プロジェクトでは ES あるいは iPS 細胞から誘導した心筋細胞を用いて心毒性を効率よく検出するシステムの開発に取り組み、以下の成果を得た。</p> <p>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</p> <p>以下の技術開発を実現したことにより、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。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ヒト iPS 細胞の効率的な心筋細胞の誘導法を確立した。 2. 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。 3. 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。 <p>②-1iPS 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</p> <p>以下の技術開発を実現したことにより、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> <ol style="list-style-type: none"> 1. 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。 2. 「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

	<p>性解析技術の開発およびその自動化に成功した。</p> <p>3. 上記1. 及び2. 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>	
	投稿論文	「査読付き」51 件
	特許	「出願済」5 件、「登録」1 件、「実施」1 件（うち国際出願 1 件）
	その他の外部発表（プレス発表等）	新聞雑誌への掲載 109 件、展示会出展 2 件
IV. 実用化の見通しについて	<p>研究開発項目② 「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」</p> <p>②-1 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 健常者および遺伝性QT延長症候群由来のヒト iPS 細胞由来の樹立と心筋細胞への誘導は順調に経過しており、実用化は直前の状態まで進んでいると考えられる。これまで製薬業界では薬剤開発の際に、CHO 細胞等に hERG 遺伝子を発現させた細胞を用いて Ca⁺、Na⁺、K⁺イオンチャンネルの内K⁺チャンネルへの作用を見ることで、薬剤の催不整脈作用を判定してきた。いままで用いられてきた動物細胞ではなくヒト iPS 細胞由来の心筋細胞を用いることにより、hERG 試験の精度が向上することが期待できる。更に今回の研究で本邦初の健常者、遺伝性QT延長症候群の心筋細胞が流通すれば、各種イオンチャンネルに対する作用を見ることも可能になる。</p> <p>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 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。 この技術を基盤に iPS 細胞由来心筋細胞の細胞外活動電位を経時的に記録し、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 月より開始する。</p>	
V. 基本計画に関する事項	作成時期	作成時期 平成 21 年 1 月、制定
	変更履歴	<p>(1) 平成 21 年 1 月、制定</p> <p>(2) 平成 23 年 1 月、改訂。内外の研究開発動向に鑑み、研究開発項目①及び研究開発項目②を発展的に統合し、研究開発項目①「ヒト幹細胞実用化に向けた評価基盤技術の開発」を新たに設定。再生医療への応用を可能とする細胞源の確立を目標として、平成 23 年度から 5 年計画で新規に着手すべく改訂。なお、平成 22 年度補正予算により前倒しで着手。</p> <p>(3) 平成 24 年 3 月、改訂。研究開発マネジメント体制の確定等を踏まえて改訂。</p> <p>(4) 平成 25 年 2 月、改訂。幹細胞研究を取り巻く現状を踏まえ、1.(1)研究開発の目的部分に加筆。</p>

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)	→						

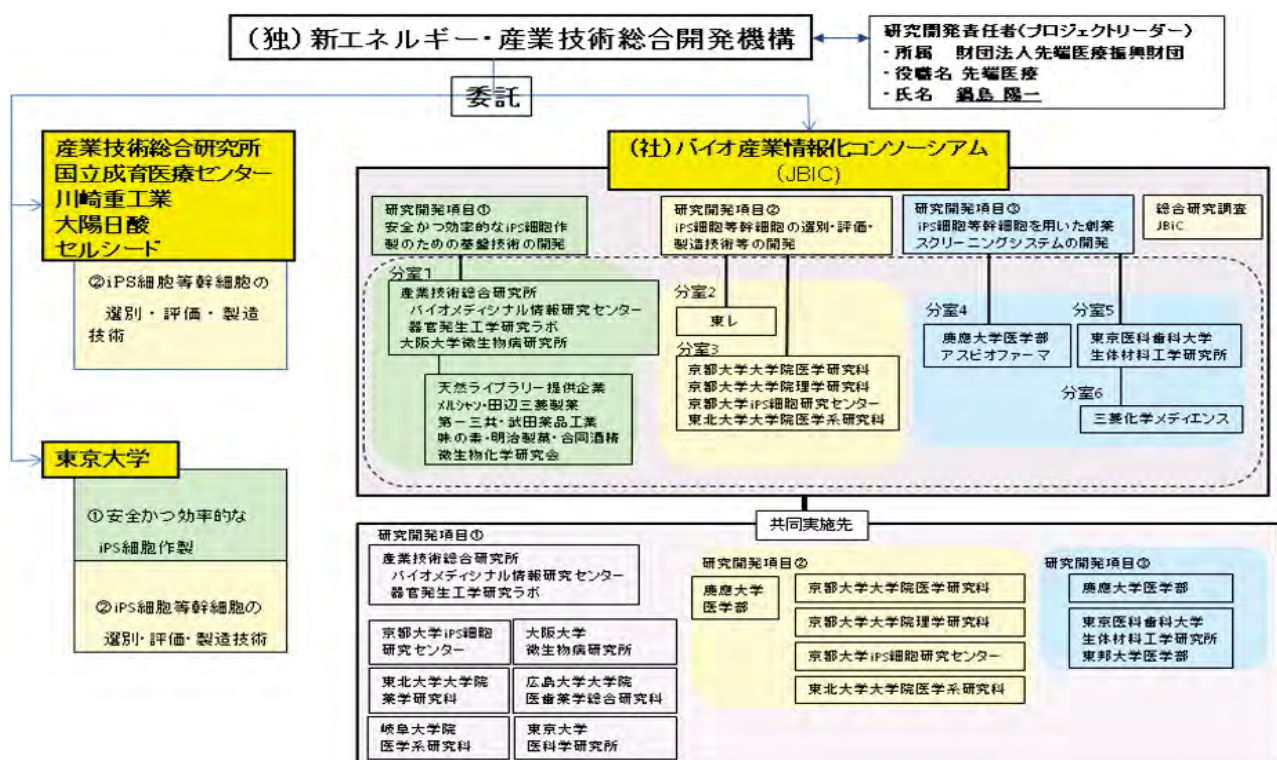
中間評価

事後評価

事業原簿 4頁

16

研究開発の実施体制(H20-22)



事業原簿 12-14頁

6

18

研究開発の実施体制(H23-25)

