

## 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) iPS細胞等幹細胞産業応用促進基盤技術開発

## 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

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利点を有する。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。

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。

こうした状況を踏まえ、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。

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。

なお、本研究開発は、遺伝子やタンパク質等の生体分子の機能・構造解析等を行うとともに、それらの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、成果を高度に利用するためのデータベース整備や先端技術を応用した高度医療機器開発等により、個別化医療・予防医療・再生医療の実現や画期的な新薬の開発、医療機器、福祉機器等の開発・実用化を促進することによって健康寿命を延伸し、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とする「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」の一環として実施する。

#### (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途をつける。

### 4. 事業内容

京都大学大学院医学研究科 鍋島陽一 教授をプロジェクトリーダーとして、以下の研究開発を実施する。実施体制については別紙を参照のこと。

#### 4.1 平成21年度委託事業内容

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」

iPS細胞の誘導に関わる新規因子(遺伝子及び化合物)の探索を行うとともに、従来法に比べて誘導効率を向上させることが可能となる適切な組み合わせに関する検討を行うとともに、樹立される細胞源としての安全性を向上させ、将来の再生医療用途の細胞源としても活用可能とするため、宿主細胞の染色体上にランダムに遺伝子が導入されることによって生じる腫瘍化の懸念がない遺伝子導入技術の開発を進める。

## ②「細胞の選別・評価・製造技術等の開発」

### (a) iPS細胞等幹細胞の評価・選別技術の開発

由来が異なる細胞から誘導されたiPS細胞等の様々な多能性幹細胞間における性質の差や、その差がもたらす特定の誘導法に対する感受性の違い等を明らかにするため、ギガシーケンサーを活用し、ゲノムの修飾、誘導因子のゲノム上の挿入箇所、遺伝子発現プロファイル解析等を組み合わせた手法、あるいは新規手法を用いて、細胞の性質や特徴さらに機能を評価し、選別するために有用なマーカーの開発及びこれらを用いて効率的に細胞を操作し、評価・選別する技術の開発を進める。

### (b) iPS細胞等幹細胞の品質管理、安定供給技術の開発

上記で開発した手法を用いて得られた特定の均質な細胞源を、均一な性質と品質を保持したまま長期間安定した維持・管理を行うとともに、利用者への安定した供給を可能とするために必要となる、細胞の安定供給技術の開発を進める。

## 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」

### (a) 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

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、心筋細胞への誘導効率を高める因子の探索を進めるとともに、心筋への効率的な分化誘導技術の開発を進める。

### (b) 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

心毒性等が報告されている既存薬等を用いて、既存法と比較等行うための心毒性評価システムの構築を開始するとともに、ヒト心筋細胞の機能検証を進める。

システム開発においては、実用化プロトタイプとなりうる装置システムの開発を最短で実現するため、チップ上にリエントリーモデルを構築し、その伝達速度や薬剤への応答特性を計測することで、よりヒトの応答に近いモデルの構築を進める。平成21年度中には創薬スクリーニングシステムとしての技術開発の基本的な部分については完了させる。

## 4.2 平成21年度事業規模

	委託事業
一般勘定(交付金)	510百万円(新規)

(注) 事業規模については、変動があり得る。

## 5. その他重要事項

### (1) 評価の方法

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23年度に実施する。

### (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16年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」(平成18年7月3日厚生労働省)、「ヒトに関するクローン技術等の規制に関する法律」(平成12年法律第146号)、「特定胚の取扱いに関する指針」(平成13年文部科学省告示第173号)、「ヒトES細胞の樹立及び使用に関する指針」(平成19年文部科学省告示第87号)等、関連指針を厳守する。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20～21年度の複数年契約を行う。

## 7. 年間スケジュール

平成21年9月	第1回研究開発推進委員会開催
平成22年1月	第2回研究開発推進委員会開催

## 8. 実施方針の改訂履歴

- (1) 平成21年3月26日制定。
- (2) 平成21年12月21日、加速予算の追加に伴う変更。

## 「iPS細胞等幹細胞産業応用促進基盤技術開発」実施体制

