

(健康安心イノベーションプログラム)  
「ヒト幹細胞産業応用促進基盤技術開発」  
基本計画

バイオテクノロジー・医療技術部

## 1. 研究開発の目的・目標・内容

### (1) 研究開発の目的

多能性を有する幹細胞は様々な細胞に分化する能力を有している。適切に誘導を行うことで神経、心筋、膵臓β細胞など様々な細胞を得ることができる。このため、創薬における薬効評価や安全性薬理試験などの創薬スクリーニング、発生・分化や疾患メカニズムの解明、再生医療への応用など生命科学や医療への貢献が大きく期待されている。中でも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を容易に得られること、免疫拒絶反応を回避あるいは軽減可能であることなどから、有用な細胞源として期待が大きい。また、2012年に「成熟細胞が初期化され多能性を獲得し得ることの発見」がノーベル生理学・医学賞の対象となり、社会的にもiPS細胞を始めとする各種のヒト幹細胞の活用の促進につなげることが注目され期待が高まっている。

しかし、ヒト幹細胞を産業利用に繋げるためには、細胞の効率的な確保方法、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目的細胞を選別する方法、品質を維持・管理し培養する方法の確立など、「品質の確保されたヒト幹細胞の安定的な大量供給」を可能とすることが、幅広い応用に繋げていくうえでの根幹となる基盤技術として極めて重要である。このためには幹細胞の性質をよりよく理解した上で「幹細胞の品質評価指標」を設定することが必要である。

一方、ヒト幹細胞の産業応用として最も早い実用化が期待されている創薬分野では、ヒト幹細胞から分化誘導を行った各種ヒト細胞を、開発候補薬の有効性や安全性の評価に用いることで、開発効率の向上やリスクを低減する技術の開発が求められている。中でも安全性評価については、製薬企業全体で共通的に用いることが可能である。薬効と副作用は表裏一体の関係にあり、創薬研究のより早い段階で、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重要な情報である。このため、現在用いられている動物細胞ベースの技術を革新し、ヒト個体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が重要な課題となっている。

こうした状況を踏まえ、本研究開発は、様々な細胞に分化する能力を有するヒト幹細胞の産業利用促進の重要な基盤となる、品質の管理されたヒト幹細胞を安定的に大量供給する技術の開発を行う。また、ヒト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ヒトiPS細胞や、その他のヒト幹細胞等を、いち早く産業応用に繋げるとともに、培養装置や基材などの周辺産業を含めた国際市場への展開を図り、産業競争力の確保に繋げることが期待できる。加えて、①品質の管理された細胞源の安定的な供給体制の構築が促進され、再生医療の早期実現の促進、②創薬研究のより早い段階において、開発候補薬を効率よく絞り込むことが可能となり、開発期間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。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、「再生医療やその他幹細胞関連産業の実現化のため、iPS細胞等幹細胞を安定的に大量供給可能とする基盤技術を開発」することや、「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」することが位置づけられている。

## (2) 研究開発の目標

本研究開発では、ヒト幹細胞の産業応用、とりわけ臨床応用を妨げている根本原因となっている「ヒト幹細胞の品質評価指標」を策定し、再生医療への応用を可能とする品質レベルで管理されたヒト幹細胞を、安定的に大量供給可能とする技術を開発する。

また、ヒトiPS細胞等幹細胞から効率的に分化誘導したヒト心筋細胞等を用い、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と再現性をもって予測する心毒性評価システムを確立する。

## (3) 研究開発内容

上記目標を達成するために、以下の研究開発項目について、別紙の研究開発計画に基づき研究開発を実施する。

### ① ヒト幹細胞実用化に向けた評価基盤技術の開発(平成22～25年度)

(本研究開発項目は、平成20～22年度に実施した「安全かつ効率的なiPS細胞作製のための基盤技術の開発」及び「iPS細胞等幹細胞の選別・評価・製造技術等の開発」を発展的に統合し、平成23年度から5年計画で新規に開始する。なお、平成22年度補正予算により前倒しで着手する。)

### 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(平成20～25年度)

## 2. 研究開発の実施方式

### (1) 研究開発の実施体制

① 本研究開発は、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構(以下、「NEDO」という)が、単独ないし複数の、国内に研究開発拠点を有する本邦企業及び大学等の研究機関(国外企業の特別な研究開発能力、研究施設等の活用あるいは国際標準獲得の観点からの国外企業との連携が必要な場合はこの限りではない。)から公募によって研究開発実施者を選定後、共同研究契約等を締結する研究体を構築し、委託して実施する。

② 本研究開発に参加する各研究開発グループの有する研究ポテンシャルの最大限の活用により効率的な研究開発の推進を図る観点から、研究体にはNEDOが委託先決定後に指名する研究開発責任者(プロジェクトリーダー)を置き、その下に研究者を可能な限り結集して効果的な研究開発を実施する。

③ 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」については、国立大学法人京都大学iPS細胞研究所 副所長 中畑龍俊氏をプロジェクトリーダーとし、その下で細胞ソース毎に設置したサブプロジェクトリーダーが、それぞれの研究テーマの達成目標を実現すべく研究開発を実施するとともに、研究テーマ間に共通する事項に対しては連携の上で効率的に研究開発を進める。

細胞ソース毎に設置するサブプロジェクトリーダー

- ・ES細胞領域： 国立大学法人京都大学物質－細胞統合システム拠点 拠点長 中辻憲夫
- ・iPS細胞領域： 国立大学法人京都大学iPS細胞研究所 副所長 戸口田淳也
- ・滑膜由来間葉系幹細胞領域： 株式会社ツーセル 代表取締役社長 辻紘一郎
- ・Muse細胞領域： 国立大学法人東北大学大学院医学系研究科 教授 出澤真理
- ・間葉系幹細胞領域： 独立行政法人国立成育医療研究センター 研究所 生殖・細胞医療研究部 幹細胞・生殖学研究室 室長 阿久津英憲

- ④ 研究開発項目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」については、国立大学法人東京医科歯科大学生体材料工学研究所 教授 安田賢二氏をプロジェクトリーダーとし、その下に研究者を可能な限り結集して効率的な研究開発を実施する。

## (2) 研究開発の運営管理

研究開発全体の管理・執行に責任を有するNEDOは、経済産業省及び研究開発実施者と密接な関係を維持しつつ、プログラムの目的及び目標、並びに本研究開発の目的及び目標に照らして適切な運営管理を実施する。

具体的には、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」については、研究開発に参加していない外部有識者で構成される運営会議を組織し、目標達成に向けた研究開発マネジメント体制を構築する。研究開発項目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」については、機動的に会議を開催し変化に即応するとともに、研究開発に参加していない外部有識者で構成される運営会議を組織し、目標達成に向けた研究開発マネジメント体制を構築する。

## 3. 研究開発の実施期間

本研究開発の実施期間は、平成20年度から平成25年度までの6年間とする。

## 4. 評価に関する事項

NEDO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、外部有識者による評価を実施する。

研究開発項目①については、中間評価を平成25年度に実施する。

研究開発項目②については、中間評価を平成23年度、事後評価を平成26年度に実施する。なお、平成22年度を持って発展的に終了した研究開発項目については、終了時点までの成果をもって、平成23年度の中間評価の際に事後評価を実施するものとする。

中間評価結果を踏まえ必要に応じプロジェクトの加速・縮小・中止等見直しを迅速に行う。なお、評価の時期については、当該研究開発に係る技術動向、政策動向や当該研究開発の進捗状況等に応じて、前倒しする等、適宜見直すものとする。

## 5. その他重要事項

### (1) 研究開発成果の取り扱い

#### ① 共通基盤技術の形成に資する成果の普及

得られた研究開発成果のうち、下記共通基盤技術に係る研究開発成果については、NEDO、実施者とも普及に努めるものとする。

- a) 安全かつ高効率なヒトiPS細胞の作製技術
- b) 再生医療の細胞源として利用可能な品質を保持したヒト幹細胞の大量供給技術
- c) 各種幹細胞の性質に関する多次元情報を統合したデータベース

d) ヒト幹細胞から分化誘導した心筋細胞等を用いた安全性(毒性)等評価技術

## ②知的基盤整備事業又は標準化等との連携

得られた研究開発の成果については、知的基盤整備又は標準化等との連携を図るため、データベースへのデータ提供、標準案の検討や提案を積極的に行う。

## ③知的財産権の帰属

委託研究開発の成果に関わる知的財産権については「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、すべて委託先に帰属させることとする。

また、得られた研究開発成果の知財管理を適切に実施することとする。

## ④成果の産業化

a) 受託者は、本研究開発から得られる研究開発成果の産業面での着実な活用を図るため、本研究開発の終了後に実施すべき取り組みのあり方や研究開発成果の産業面での活用のビジネスモデルを念頭に置き研究開発を行うとともに、研究開発の進捗等を考慮し、これら取り組みのあり方とビジネスモデルについて必要な見直しを行う。

b) 受託者は、上記a)で立案した取り組みとビジネスモデルを本研究開発終了後、実行に移し、成果の産業面での活用に努めるものとする。

## (2)基本計画の変更

NEDOは、研究開発内容の妥当性を確保するため、社会・経済状況、内外の研究開発動向、政策動向、プログラム基本計画の変更、第三者の視点からの評価結果、研究開発費の確保状況、当該研究開発の進捗状況等を総合的に勘案し、達成目標、実施期間、研究開発体制等、基本計画の見直しを弾力的に行うものとする。

## (3)根拠法

本研究開発は、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号に基づき実施する。

## (4)関連指針の厳守

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」、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」、「ヒトに関するクローン技術等の規制に関する法律」、「特定胚の取扱いに関する指針」、「ヒトES細胞の樹立及び使用に関する指針」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」を厳守する。

## 6. 基本計画の改訂履歴

(1)平成21年1月、制定。

(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。

(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。

(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。

(5)平成26年1月、改訂。日本版NIHの創設に向けて、医療分野における研究開発関連予算の要求が一元化されたことに伴い、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」が平成25年度をもって中止になったことを受けて改訂。

## (別紙) 研究開発計画

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」(平成25年度末で中止)

### 1. 研究開発の必要性

幹細胞は、創薬における薬効評価や安全性薬理試験などの創薬スクリーニング、発生・分化や疾患メカニズムの解明、再生医療への応用など生命科学や医療への貢献が大きく期待されている。

しかし、ヒト幹細胞の示す性質は、提供者の年齢、由来する組織の違いや疾患の有無によって、特にiPS細胞においては樹立方法や樹立後の培養方法の違い等によっても異なることが指摘されている。こうした細胞源を産業応用、とりわけ再生医療のための細胞源として応用可能とするためには、安全かつ均一な性質をもった細胞の選別と、その品質を維持・管理することが必要である。

### 2. 研究開発の具体的内容

#### (1) ヒト幹細胞の安定な培養・保存技術の開発

研究者の手技の違いを排除し、一定条件での安定した培養操作を可能とするため、ロボット技術や画像処理技術などを組み合わせた自動培養技術を開発する。また、ヒト幹細胞の有用な性質を損なわずに安定培養が可能な、成分が明確かつ異種生物由来の成分を含まない培養液・培養基材を開発する。さらに、凍結融解後の回収率が高く、ユーザーへの提供方法を考慮した凍結保存技術の開発を併せて行う。

#### (2) ヒト幹細胞の品質評価指標の開発

由来する組織や樹立方法によってヒト幹細胞が示す異なる分化指向性や造腫瘍性等の性質の違いを、未分化な状態において簡便かつ迅速に評価・判別可能とする品質評価指標を開発する。具体的には、明らかにしようとする性質を設定し、様々なヒト幹細胞、iPS細胞の由来となる細胞、2.(1)の技術を用いて継代したヒト幹細胞などから、多次元の情報(核型、エピゲノム、ncRNA、遺伝子発現、タンパク発現、糖鎖など)を取得する。これらの情報をバイオインフォマティクス技術により統合的に関連づけたデータベースを構築するとともに、データの比較等によってヒト幹細胞の性質の記述に重要な項目をキーインデックスとして整理し、品質を評価する指標を開発する。

#### (3) ヒト幹細胞の品質管理・安定供給技術の開発

2.(1)と2.(2)の緊密な連携の下、インフォマティクスによる仮説の提示とウェットによる検証を繰り返すことによって双方向の情報フィードバックを行い、培養・保存技術と品質評価指標を同時並行的に向上させる。さらに、確立した品質評価指標に基づき、再生医療用の細胞源として利用可能な品質を担保したヒト幹細胞を、安定的に大量供給するシステム(一連の処理を連続的に自動処理可能な自動継代・大量調製システム)を構築する。本結果を踏まえ、ヒト幹細胞の評価基盤技術を確立するとともに、これを用いたヒト幹細胞の標準化原案の策定を行う。

### 3. 達成目標

#### (1) 最終目標(平成27年度)

「ヒト幹細胞の品質評価指標」を策定し、再生医療への応用を可能とする品質レベルで管理された4種以上のヒト幹細胞を、安定的に大量供給可能とするシステムを確立する。加えて、確立した品質評価技術をベースとするヒト幹細胞の標準化原案を策定する。

(2)中間目標(平成25年度)

ヒト幹細胞の培養操作を自動化した安定培養装置のプロトタイプを完成させるとともに、本装置を用いて複数の異なる性質を持ったヒト幹細胞の培養実験を通じて、改良の基礎となる培養液・培養基材のプロトタイプを完成させる。また、融解後の生存率が80%以上となる結保存技術を構築する。

加えて、細胞から得られる多次元情報の統合によって説明される、ヒト幹細胞の品質管理に有効な評価指標候補を複数策定する。

## 研究開発項目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」

### 1. 研究開発の必要性

ヒトiPS細胞等幹細胞は、ヒトの疾患メカニズム解明や薬剤感受性の試験などの創薬研究や、再生医療で用いる細胞源など、様々な分野での活用が期待されている。

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、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剤でも、市販後に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。そのため、前臨床の段階で開発候補薬の有効性が確認されいながら、従来の副作用評価技術では正確なヒトへの副作用の予測が困難だったため休眠化している多数の開発候補薬も、より安価で正確な評価技術が確立すれば上市できることが期待される。

こうした事態を改善し、より安全性の高い医薬品を効率良く開発することを可能とするため、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必要である。

### 2. 研究開発の具体的内容

#### (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

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や誘導工程の改良を、2.(2)の機能評価データを踏まえ、効率的な分化誘導技術を開発する。

#### (2)ヒト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、既存法との比較等によって心毒性等評価システムの有用性を評価するとともに、2.(1)で分化誘導を行ったヒト心筋細胞の機能の検証を行う。また、製薬企業等によるユーザー評価結果を踏まえてシステムの改良を行う。これにより、健常人及び心疾患患者における薬物の心毒性等を高精度に予測可能な創薬スクリーニングシステムの開発を行う。

### 3. 達成目標

#### (1)最終目標(平成25年度末)

健常人由来、心疾患患者由来のヒトiPS細胞等幹細胞を活用し、心筋細胞等へ効率的に分化誘導を行い、これを用いて開発候補薬の心毒性等の有無を高い感度と特異度をもって予測できる、製薬企業等が利用可能な創薬スクリーニングシステムを確立する。利用する心筋細胞については、通常フェーズ I 試験における治験者数と同等の体制となるような数の、異なるヒトiPS細胞等幹細胞から分化させたものを用いることが可能な、細胞供給の準備体制を整えるものとする。

#### (2)中間目標(平成23年度末)

心筋細胞等へ効率よく分化させる技術を開発し、同等の性質を有した細胞の提供を可能にする。正常者及び遺伝性QT延長症候群患者各3名からiPS細胞を樹立し、これらの細胞から心筋細胞を

誘導し、創薬スクリーニングシステムを確立する。また、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、そのユーザー評価を受け、システムの確立に向けて必要となる開発課題を明確化する。

以下、平成22年度末をもって終了。得られた成果を発展的に統合し、新たに研究開発項目①「ヒト幹細胞実用化に向けた評価基盤技術開発」に着手。

(別紙)研究開発計画

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. 研究開発の必要性

人工多能性幹細胞(iPS細胞)は、疾患メカニズム解明のための優れた研究材料として、また、再生医療や創薬における安全性評価など様々な応用分野での活用が期待される新たな細胞源であり、多能性幹細胞の一つと位置づけられている。また、ヒト体細胞組織から樹立できることから、ES細胞に比べて倫理的な障壁が少ないと考えられている。

一方、複数の研究者によってiPS細胞誘導の再現性が示されたこと、樹立にかかるコストも小さく、その学術的・産業的なインパクトが大きいことから、世界各国でiPS細胞に関する研究が急速な勢いで進められている状況にある。京都大学のグループでは、Oct3/4、Sox2、Klf4、c-Mycの4因子(現在ではガン遺伝子c-Mycを除いた3因子によっても誘導されることが示されているが、4因子に比べて誘導効率が低い)を、一方、ウイスコンシン大学のグループでは別の4因子(Oct3/4、Sox2、Nanog、Lin28)をレトロウイルスベクターによってヒト体細胞へ導入し、ヒトiPS細胞が誘導可能であることが報告されている。また、ハーバード大学のグループでは、4因子のうちのc-Mycの代わりに低分子化合物を処理することでiPS細胞が誘導可能であることを報告している。

このように異なる遺伝子の組み合わせ、あるいは化合物との組み合わせによってiPS細胞が誘導可能であることが示されており、より誘導効率の高い因子やその組み合わせがあることが予想されることから、より安全かつ効率的なiPS細胞作製技術のいち早い開発が重要な課題である。

### 2. 研究開発の具体的内容

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。

また、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併せて行う。

これら手法を組み合わせることによって、従来法に比べて誘導効率が高く、かつ、ガン化等の危険性が少ない、より安全性を向上させた細胞源の確立を可能とする新規iPS細胞誘導技術の開発を行う。

### 3. 達成目標

#### (1)最終目標(平成25年度末)

ヒトiPS細胞を誘導する遺伝子及び化合物等を複数種見だし、これらを組み合わせることにより、従来法に比べて安全で均一なヒトiPS細胞を効率よく作製する新規誘導技術を確立する。

#### (2)中間目標(平成23年度末)

これまでに報告されたヒトiPS細胞誘導因子に比べて誘導効率を高める遺伝子因子の探索を行い、少なくとも1つ以上の新規な誘導因子を同定する。また、遺伝子導入を代替し、ヒトiPS細胞の誘導を可能とする化合物等の探索・検討を行い、少なくとも1種以上の新規誘導因子を同定する。加えて、開発を進める遺伝子導入法、化合物等が腫瘍化を誘発する危険性が少ないことを確認する。

## 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」

### 1. 研究開発の必要性

iPS細胞や体性幹細胞等の自己由来の多能性幹細胞は、免疫拒絶反応を回避、あるいは軽減しうる再生医療用の細胞源として、さらには、疾患メカニズムの解明等の基礎研究や創薬スクリーニングへの応用が期待されている。

しかし、提供者の年齢、由来する組織の違いや疾患の有無によって、また、iPS細胞においては用いる誘導方法によっても、得られた細胞が示す性質が異なることが指摘されている。また、こうした細胞源を産業応用に供するためには、安定な幹細胞を確立・供給するための細胞操作技術の開発に加えて、個人及び集団によるゲノムの多様性も考慮しつつ、安全かつ均一な性質をもった細胞の選別と、その品質を維持・管理することが必要となる。

このため、こうした相関関係をゲノムレベルで詳細に解析し、その情報を活用することによって、iPS細胞等幹細胞を産業利用に繋げるために必要となる、安全かつ均一な性質を持った細胞源を供給可能とする、細胞の選別・評価・製造技術等の開発が重要である。

### 2. 研究開発の具体的内容

#### (1) 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、細胞の性質や特徴を評価し、選別するために有用なマーカーを開発するとともに、マーカー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行う。

#### (2) 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技術の開発を行う。

### 3. 達成目標

#### (1) 最終目標(平成25年度末)

種々の解析により、iPS細胞等幹細胞の性質を特徴づけるマーカーを用いて各種幹細胞の状態を的確に判定し、特定の性質を有する細胞のみを選別する技術を確立する。また、性質と品質を長期間安定的に保持可能とする細胞の品質管理技術を確立する。これら技術を組み合わせ、細胞の選別・評価・製造技術を確立し、品質が管理された細胞の安定供給が可能なシステムを構築する。

#### (2) 中間目標(平成23年度末)

iPS細胞等幹細胞について、樹立された株毎、あるいは各種幹細胞毎の性質を規定している因子を探索・同定するとともに、均質な細胞を選別・評価・製造するための基礎的知見を得る。