

研究評価委員会  
「研究用モデル細胞の創製技術開発」(事後評価) 分科会  
議事要旨

日 時：平成22年6月8日(火) 12:45~18:00

場 所：大手町サンスカイルーム27F A室

出席者(敬称略、順不同)

<分科会委員>

分科会長	岡野 栄之	慶應義塾大学 医学部 生理学教室	教授
分科会長代理	谷口 英樹	横浜市立大学 大学院医学研究科 臓器再生医学	教授
委員	北村 俊雄	東京大学 医科学研究所	教授
委員	桜田 一洋	株式会社 ソニーコンピューターサイエンス研究所	シニア リサーチャー
委員	寺崎 哲也	東北大学大学院 薬学研究科	教授
委員	中西 淳	武田薬品工業株式会社 医薬研究本部 開拓研究所	主席研究員
委員	福田 恵一	慶應義塾大学 医学部 循環器内科	教授

<オブザーバ>

新階 央	製造産業局生物化学産業課	課長補佐
加藤 二子	同上	専門職

<推進者>

森田 弘一	NEDO バイオテクノロジー・医療技術開発部	部長
古川 善規	同上	主任研究員
大友 純	同上	主査
林 智佳子	同上	職員
貴志 治夫	同上	主査
宮川 知也	同上	主査
上村 研一	同上	主査
加藤 紘	同上	主査
勢藤 陽子	同上	主査
森本 幸博	同上	主査
植田 吉純	同上	主査
下川 晃彦	同上	主査

<実施者>

中辻 憲夫	京都大学 再生医科学研究所	所長 教授
川瀬 栄八郎	同上	特任講師
山下 潤	同上	准教授
饗庭 一博	幹細胞創薬研究所	主任研究員
櫻井 健二	同上	主任研究員
尾辻 智美	同上	主任研究員
南 一成	同上	研究員
横山 周史	同上	理事長
三谷 幸之介	埼玉医科大学 ゲノム医学研究センター	教授
糸 昭苑	熊本大学 発生医学研究センター	教授
関口 清俊	大阪大学 蛋白質研究所	教授
持立 克身	国立環境研究所 環境健康研究領域	上席研究員
中村 宣篤	国立環境研究所	
小高 真希	国立環境研究所	
曾 勤	国立環境研究所	
前田 和哉	東京大学 大学院薬学系研究科	助教
服部 俊治	(財)日本皮革研究所	所長
山本 卓司	同上	研究員
藤崎 ひとみ	同上	研究員

<NEDO 企画担当>

水谷 喜弘	NEDO 総務企画部	課長代理
-------	------------	------

<事務局>

竹下 満	NEDO 研究評価部	統括主幹
寺門 守	同上	主幹
吉崎 真由美	同上	主査
松下 智子	同上	職員
梶田 保之	同上	主査

一般傍聴者 1名

## 議事次第

### 【公開の部】

1. 開会、分科会の設置について、資料の確認
    - ・開会宣言（事務局）
    - ・事務局梶田主査より、分科会の設置について資料 1-1 及び 1-2 に基づき説明があった。
    - ・岡野分科会長挨拶
    - ・出席者（委員、推進者、実施者、事務局）の紹介（事務局、推進者）
    - ・配付資料の確認（事務局）
  2. 分科会の公開について  
事務局より資料 2-1 から 2-2 に基づき説明し、議題 5 「プロジェクトの詳細説明」及び  
ひ議題 6 「全体を通しての質疑」は非公開とすることが了承された。
  3. 評価の実施方法と評価報告書の構成について  
評価の手順を事務局より資料 3-1～3-5、及び資料 4 に基づき説明し、事務局案どおり了承された。
  4. プロジェクトの概要説明（公開）
    - 4-1 「事業の位置付け・必要性」及び「研究開発マネジメント」  
推進者（NEDO 大友主査）より資料 5-2-1 に基づき説明が行われた。
    - 4-2 「研究開発成果、及び「実用化の見通し」  
実施者（中辻 PL）より資料 5-2-2 に基づき説明が行われた。
- 4-1 および 4-2 の発表に対し、以下の質疑応答が行われた。

### 主な質疑応答

【質問】疾患患者由来の ES 細胞作製では成功確率はどの程度か？【回答】細胞提供者の情報は公開できないが、このプロジェクトでは、健常人由来の細胞を用いており、これを遺伝子改変して使っている。通常の ES 細胞では正常の胚盤胞があれば 50%以上である。

【質問】iPS 細胞に対する ES 細胞の優位性は、その同等性が得られることと思われるが、組換え細胞及び非組換え細胞で、例えば心筋細胞や肝臓細胞を作製した場合の同等性はどうか？創薬に使える程度と考えると良いか？【回答】親株の ES 細胞は均質性が高いと思う。分化細胞では、心筋の場合心筋毒性を検知できるかということになるが、10 数種の既知薬をテストすると全て正確に反映していた。

【質問】分化効率等を含めた生産量について実用に使えるレベルか？【回答】細胞種により異なるが、心筋細胞の場合、改良した培養法では十分なレベルに達している。神経細胞の場合、神経幹細胞、運動ニューロンへの分化は細胞種により異なるが、スケールを上げれば生産量は確保できる。

【質問】BBB モデルに関して、アダルト・ミミックまで行っていると考えると良いか？かなり初期ステージと考えるのか？【回答】外部との共同等でいろいろ培養法を研究することによりバリエーションを示すレベルまではきたと思うが、完成までには行っていない。しかし、これまではラットや牛のレベルであったのに対し、ヒトでも出来ること、大量で安定に作れる可能性を示したことに意義があると思う。今後研究を続ける必要がある。

【質問】プロジェクトのマネージメントに関して。ES 細胞の研究では in vitro で終末分化した高機能の細胞を安定的に、大量に作製することは難しい。一方肝細胞などは創薬での評価に既に使われてお

り、高い規格が設定されており、2つの間には大きなギャップがある。作製側はより高い品質を目指すのは当然であるが、低いステップであるが安定供給可能な細胞ならば、これを評価に使えないかという逆側からのアプローチも必要である。チームには評価側のメンバーもいるが、作製側と評価側でどのような対話があり、歩み寄ったのか？またその内容がこの分野の研究者に目標として示されることが望ましい。【回答】心筋の場合は、培養の工夫等によって QT 延長評価可能なレベルに達した。肝臓の場合、いろいろな評価パラメータがあること、また培養自体が困難であり、5年間で達成は無理であったが、細胞株よりは有効なものが出来ている。肝細胞については特別な連絡会を作り、評価系からの必要条件是既に把握しており、マーカー遺伝子、マーカータンパク質、アッセイ系や、作製された細胞の品質レベル付け等について相談しながらやってきている。

【質問】実施体制について。追加公募で NPO 法人「幹細胞創薬研究所」が作られ、かなりの研究費が使用されている理由は。【回答】(推進者)公募時点で、アッセイを担当する「リプロセル」が、採択後に NPO 法人「幹細胞創薬研究所」を作れることを明記していた。また ES 細胞使用に関して、当時倫理問題があり、使用が難しく、また使用には指針に沿った厳格なルールがあることから公益的な組織を作り、そこで一括使用することとした。プロジェクトとして ES 細胞が使用できるのは京都大学と「幹細胞創薬研究所」で、そのため予算配分も比較的が多いということである。京都リサーチパークの中に研究施設があり、研究者は海外を含め外部から雇用している。

【質問】A 製薬との関係は？【回答】同社からの出向者が研究しているが、組織的なつながりはない。

【質問】「リプロセル」や「幹細胞創薬研究所」の実用化に向けての動きは分かったが、企業からの出向者等を含めて研究している創薬の事業化へ向けての動きは怎么样了のか？【回答】出向者はここで高い技術や創薬ノウハウを身につけて企業に戻るの、その経験実績が創薬開発に生かされると思う。日本の大企業は新しい動きに慎重であるが、「リプロセル」がベンチャーとして動いている。同社も単独ではなく複数の企業と連携して動いており、心筋の試験提供や販売の実績がある。

【質問】BBB モデルに関して、今後出向元の企業で続けるのか？ NPO で行なうのか？【回答】BBB モデルについては企業との関係は自分が関与していないので分からないが、NPO 法人の知財は、公的な目的では使用できるし、参加企業は契約上使えると思う。神経疾患に関しては創薬、発症メカニズム等は今後続けて行きたい。低分子のケミカルスクリーニングに関しても研究は終わったが、ライブラリーを使った研究は東大と共同で続ける考えである。5年間相当な支援をいただいたが、今後はなくなってしまうので、このプロジェクトの成果で重要と思われるいくつかについては、引き続きやって行きたいが苦慮している。成果の応用面で産業界の支援がほしい。

【質問】樹立された 5 ラインは、個体を経っていないので、健全なゲノムを持っているか、表現型の違い、個体間の多様性の検証が、今後応用上必要だと思う。これについて説明してほしい。【回答】株間の個性は分化誘導の期間の長短等少しあるが、基本的には殆ど同じ。分化細胞の性質が異なるというようなことは見つかっていない。培養株は増殖を維持する際何らかのセレクションがかかるので、この点が個体を経っていないことよりも問題となる。国際的な ES 細胞の研究機関が 70 株程度の比較研究を行い、ES 細胞の 8 割程度はよく似ていると報告している。我々の 3 株についてもここ共同研究をしている。iPS 細胞ではもっとバラツキが大きい。

【質問】非常に貴重な株なのでギガシークエンサーで遺伝子をチェックする考えはあるか？【回答】初期のものから細胞は保存してあるので予算があればやりたい。

【質問】この成果をどのような形でコミュニティーに公開してゆくのか？例えばバンクに入れるとか、会社を通じて売り出とか、情報発信するとか、いろいろあるが。【回答】科学的な知見は既に論文発表しているものもあり、今後も最新の知見は世界に発信して行く。心筋細胞はリプロセル等から提供、販売される。神経疾患関連では新規な遺伝子を導入できるカセットを組み込んだ iPS 細胞等を研究ツールとして売り出すことを考えている。

【質問】研究者コミュニティーでニーズのある成果が沢山出ている。これらはどのような形で公開されるのか？【回答】海外からも細胞を欲しいという要望がきているが、ES 細胞を出すことは困難であるのでベクターを無償で供与している。従って論文を見た研究者は利用出来る。iPS 細胞であれば細胞供与は可能で、細胞を理研 BRC のような公的機関にデポジットして、そこから研究ツールとして売り出せるのでその相談を始めている。

## 【非公開セッション】

### 5. プロジェクト詳細説明

#### 5.1 ヒト ES 細胞の加工技術開発

##### 5.1.1 遺伝子導入と発現制御技術の開発

##### 5.1.2 相同組換え技術の開発

#### 5.2 ヒト ES 細胞の分化誘導制御技術開発

##### 5.2.1 神経系細胞への分化誘導制御技術の開発

##### 5.2.2 心筋細胞への分化誘導制御技術の開発

##### 5.2.3 肝細胞への分化誘導制御技術の開発

##### 5.2.4 人工基底膜による分化誘導制御技術の開発

##### 5.2.5 擬似基底膜を利用した分化誘導制御技術の開発

#### 5.3 研究用モデル細胞の構築技術の開発

##### 5.3.1 神経変性疾患モデル細胞の創製

##### 5.3.2 血液脳関門 (BBB) モデルの創製

##### 5.3.3 ES 細胞由来肝細胞を用いた創薬支援のための薬物動態・毒性評価系の確立

##### 5.3.4 ハイスループットスクリーニング(HTS)技術開発

(非公開のため省略)

### 6. 全体を通しての質疑

なし

## 【公開セッション】

### 7. まとめ・講評

#### 【講評】

福田委員：

いろいろな領域の話を知ることができた。マトリックスやスクリーニング等で期待できる成果を得ているテーマがある一方で、まだ研究半ばというものもあるので、引き続き頑張ってほしい。

中西委員：

中辻先生のプロジェクトは知っていたが、その内容について分からなかった。先月の公開シンポジウムやこの会議で詳しい話が聞けた。創薬に使えるような技術やモデルが出てきていると思う。日本の製薬企業は動きが鈍いが、これからは先生方も情報交換して、産業化に向けて進むことを期待する。

寺崎委員：

最初のプロジェクト審査の段階に参画して、大変チャレンジングなテーマで、どこまで達成できるかという懸念と期待を持っていた。一部はうまく行かなかったところもあるが、中辻先生の強いリーダーシップでプロジェクト全体としては成果が上がったと思う。未完成の部分は、完成に持ってゆくよ

うな仕組みを考えてほしい。今後の発展を期待する。

桜田委員：

実用化の観点ではいろいろバリエーションがあるが、このグループは世界の最先端の状況が分かっており、そのバリエーションも知っていると思う。また幹細胞を使ってどのように創薬にアプローチできるかを5年間で知ったということが重要で、このことが一番の財産である。研究担当者は難しい点、簡単な点等、外からは分かりにくいところが把握されていることが良く分かった。研究に関与した人は今後の関連研究の中でリーダーシップを取って進めてほしい。今後の発展を祈念している。

北村委員：

技術開発を中心とする5年間の進捗はすばらしい。この成果はiPSの研究にも影響を与え、補完的に使われて行くだろう。個人的にはES細胞の方が、倫理的なバリエーションさえなければiPS細胞より生理的であることが期待できると思う。この分野を発展させてほしい。

谷口分化会長代理：

個人的には日本のES細胞研究は再生医療にシフトし過ぎているように思う。もう1つの重要な出口として、創薬へのヒト細胞利用という点がある。このような状況の中で5年前に先駆けてプロジェクトがスタートし、一定の成果をあげている。先を行く孤独を随分と感じたと思いが下がる。この領域を開いた重要なプロジェクトであったと思う。この研究に携わった方は、今後この領域の日本のリーダーとして、この領域の全体の活性を高めていただければ、後続の研究者増えてくると思う。

岡野分科会長：

中辻先生は、日本で始めてヒトES細胞を樹立し、このような創薬への疾患モデル研究へと導いてきた。そのリーダーシップを今日改めて感じる事が出来た。NEDOとしても、このプロジェクトは終了したが、形を変えてでも、このようなプロジェクトは続けていただきたい。特にiPS研究に関しては、人工的に作った細胞であり、いろいろな研究が進んでいるが、大まかに言えば、reprogrammingのメカニズムと再生医療への標準化ということになり、創薬への応用は大事ではあるが強く意識されてはいないようだ。次のステップに行くためには、今回の成果が研究者コミュニティに何らかの形で還元できるようにする必要がある。ラミン等外国企業は既に販売しているので、半値で世界中に売り出す等、早く手を打つべきである。研究ツールやシステムは研究者コミュニティが利用できるようにそのためのシステムを考えてほしい。この研究内容も研究者でさえ意外と知らないのも、ここまで進んでいるとは思わなかった。これは見せ方の問題もあり、研究者よりもむしろNEDOで考える問題で、今後の発展に向けての良い状況を作ってほしい。

8. 今後の予定、  
事務局より資料6に基づき説明した。

9. 閉会

## 配布資料

- 資料 1-1 研究評価委員会分科会の設置について
- 資料 1-2 NEDO技術委員・技術委員会等規程
- 資料 2-1 研究評価委員会分科会の公開について (案)
- 資料 2-2 研究評価委員会関係の公開について
- 資料 2-3 研究評価委員会分科会における秘密情報の守秘について
- 資料 2-4 研究評価委員会分科会における非公開資料の取り扱いについて
- 資料 3-1 NEDOにおける研究評価について
- 資料 3-2 技術評価実施規程
- 資料 3-3 評価項目・評価基準  
標準的評価項目・評価基準 (参考)
- 資料 3-4 評点法の実施について (案)
- 資料 3-5 評価コメント及び評点票 (案)
- 資料 4 評価報告書の構成について (案)
- 資料 5-1 事業原簿 (公開)
- 資料 5-2 プロジェクトの概要説明資料 (公開)
  - 4.1 事業の位置付け・必要性及び研究開発マネジメント
  - 4.2 研究開発成果及び実用化の見通し
- 資料 5-3 プロジェクトの詳細説明資料 (非公開)
  - ヒト ES 細胞の加工技術開発  
(5.1.1 遺伝子導入と発現制御技術の開発)
- 資料 5-4 プロジェクトの詳細説明資料 (非公開)
  - ヒト ES 細胞の加工技術開発  
(5.1.2 相同組換え技術の開発)
- 資料 5-5 プロジェクトの詳細説明資料 (非公開)
  - ヒト ES 細胞の分化誘導制御技術開発  
(5.2.1 神経系細胞への分化誘導制御技術の開発)
- 資料 5-6 プロジェクトの詳細説明資料 (非公開)
  - ヒト ES 細胞の分化誘導制御技術開発  
(5.2.2 心筋細胞への分化誘導制御技術の開発)
- 資料 5-7 プロジェクトの詳細説明資料 (非公開)
  - ヒト ES 細胞の分化誘導制御技術開発  
(5.2.3 肝細胞への分化誘導制御技術の開発)
- 資料 5-8 プロジェクトの詳細説明資料 (非公開)
  - ヒト ES 細胞の分化誘導制御技術開発  
(5.2.4 人工基底膜による分化誘導制御技術の開発)
- 資料 5-9 プロジェクトの詳細説明資料 (非公開)
  - ヒト ES 細胞の分化誘導制御技術開発  
(5.2.5 擬似基底膜を利用した分化誘導制御技術の開発)

- 資料 5-10 プロジェクトの詳細説明資料（非公開）  
研究用モデル細胞の構築技術の開発  
（5.3.1 神経変性疾患モデル細胞の創製）
- 資料 5-11 プロジェクトの詳細説明資料（非公開）  
研究用モデル細胞の構築技術の開発  
（5.3.2 血液脳関門（BBB）モデルの創製）
- 資料 5-12 プロジェクトの詳細説明資料（非公開）  
研究用モデル細胞の構築技術の開発  
（5.3.3E S細胞由来肝細胞を用いた創薬支援のための薬物動態・毒性評価系の確立）
- 資料 5-13 プロジェクトの詳細説明資料（非公開）  
研究用モデル細胞の構築技術の開発  
（5.3.4 ハイスループットスクリーニング（HTS）技術開発）
- 資料 6 今後の予定

以上