

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名：iPS細胞由来ヒト肝幹細胞ライブラリーの構築によるファーマコセロミクス基盤技術開発

2. プロジェクトマネージャー：谷口 英樹（横浜市立大学大学院医学研究科 教授）

3. 研究概要

本研究課題は、ヒト iPS 細胞を起点として、ヒト肝細胞の分化誘導までの様々な培養工程を標準化することにより、薬剤評価に使用することの可能な高品質で安価なヒト肝細胞を安定的に大量供給するためにヒト iPS 細胞から肝細胞への分化過程における極めて重要な中間段階として、「肝幹細胞 (hepatic stem cell)」を設定し必要とされる各要素技術と融合技術の開発を試みるものである。研究開発テーマ「iPS 細胞を核とする細胞を用いた医療産業の構築」における重要な達成目標の一つである医薬品開発を支える新しい産業基盤の構築のために、創薬スクリーニングに使用されているヒト機能細胞（特にヒト肝細胞）の安定的な大量供給体制を確立することを目指す。

4. 評価結果

(1) 研究の進捗状況及び成果の現状

肝臓を用いた再生医学については、胎児肝、ES、iPS など様々なソースから一定の数を得る事が可能になっている。また、最近では direct reprogramming など新しい方法も開発されている。しかし、では何を持って成熟肝細胞が誘導されたと言えるのかというバリデーションの問題、また細胞治療には大量の細胞を調整する必要がある、この課題を、安全性を担保しながらどう達成するかという問題を解決する必要がある。

本研究では、まず、ヒト iPS 細胞から肝幹細胞への分化誘導法の開発において、再現性のある iPS 細胞クローンを選別し、ヒト iPS 細胞から肝細胞系列への分化誘導を高率に行うことが可能になった。さらに本研究では、肝発生の初期プロセスに必須である未分化血管内皮細胞、及び未分化間葉系細胞との細胞間相互作用に着目し、それらの再現化による三次元的分化誘導系の確立を試みた。マイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析を実施したが、既存の方法によって分化誘導された各種分化段階のヒト iPS 細胞由来肝臓細胞のいずれと比較しても、ヒト成体由来肝組織片やヒト成体肝細胞に近い発現パターンを示した。さらに肝細胞の機能に関わる遺伝子群の比較検討結果からも、既存の方法と比して著明な分化誘導効果が生じていることが確認され、革新的な三次元分化誘導系となることが期待される。しかしながら、世界的な競争のなかで完全なリードを保っているとは言い難い。また、この方法を大量の細胞培養へと結びつけて行くかについての見通しは立っていない。

これら進捗の遅れは、参加するそれぞれのパートナーが谷口 PM の示す方向性に完全に統合されておらず、独自に研究を進めている事に起因すると思われる。全てのエフォートが将来の大量細胞培養可能なシステムの設計を目指して戦略的に集められると言ったリーダーシップが欲しい。

(2) 今後の研究に向けて

従来の細胞の分化誘導という概念とは一線を画する新規な三次元培養技術を確立できたことは、将来、再生医療技術への発展も視野に入れた開発となるかも知れない。しかし、この方法が本来の大量培養法の開発へつながるのかについてはまだ不明確である。また、ヒト肝幹細胞の移植による高置換率を有するヒト化肝臓キメラマウスは、薬剤スクリーニングには有用と考えられるが、既に確立した技術であり、イノベーションをもたらすプロジェクトとしてわざわざ取り組む必要はないのではないかと。総合的に見ると、今後限られた時間と資源で本研究課題を推進して

行く上では、研究開発目標を明確にし、それに基づいて研究内容を絞り込み iPS 肝細胞の商業的安定供給に資するものに集中する必要がある。そのためには、たとえ生物学的にあるいは学術的に評価できるものであっても取捨選択が必要なこともあろう。

(3) 総合評価

研究開発のアプローチが広範囲になり過ぎて研究開発力が分散し十分発揮されていない。研究開発目標を明確し研究開発項目を絞り込むことにより時間と資源も有効に配分され、スピード感を持った開発体制へと変貌できるだろう。一方、既に薬剤スクリーニング用の細胞が上市されるなど、競争はどんどん激化している。

今一度、競合他社の開発動向などを調査し環境分析を行う必要がある。その上で、競争意識を持って事業化に向けてのロードマップを作成し、達成すべき優先課題を抽出して研究計画と体制を再構築されることを望む。製薬メーカーからの参加も視野に入れるべきである。以上の結果から、総合評価をBとする。