



第11回医薬品レギュラトリーサイエンスフォーラム

ヒトiPS細胞を利用した 安全性薬理試験法の 実現に向けて

抄録集

日時 26年12月9日^火
13時～17時20分

場所 日本薬学会長井記念館 長井記念館ホール
主催 日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会



概 略

ヒト iPS 細胞の実用化として、創薬応用への関心が高まっている。
創薬応用のなかでも、医薬品の有効性・安全性評価への応用は、
医薬品の承認申請との関係から見て、
重要なレギュラトリーサイエンスの研究課題である。
分化細胞の薬理学的特性は、iPS 細胞株の分化指向性の違いや、
分化誘導法の違いで異なる可能性があり、
その実用化のためには、薬理試験法における結果の再現性や、
ヒト有害反応の予測性を科学的に検証しなければならない。
現在、医薬品安全性評価への応用可能性が検討されている分化細胞は、
心筋細胞、神経細胞、肝実質細胞である。
実際にこれらの細胞を使った薬理試験はどこまで可能になっているのか、
技術的な課題、細胞供給体制の現状などについて、
さらに、FDA が昨年提案した ICH E-14 の廃止と
S7B の改訂に関する国際動向について話題を提供する。



プログラム (敬称略)

	総司会	入江 智彦	国立医薬品食品衛生研究所 薬理部
13:00 開会挨拶	北條 泰輔	医薬品医療機器総合機構・ 日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会	
▼			
13:05 「ヒト iPS 細胞由来分化細胞の安全性薬理試験への応用」	関野 祐子	国立医薬品食品衛生研究所 薬理部	
▼	座長：関野 祐子		
13:15 「肝臓の代謝酵素誘導評価法の確立」	石田 誠一	国立医薬品食品衛生研究所 薬理部	
▼			
13:30 「安全性薬理試験へのヒト iPS 細胞由来神経細胞の応用 —神経特異的影響評価の可能性と課題」	佐藤 薫	国立医薬品食品衛生研究所 薬理部	
▼			
13:45 「催不整脈予測は可能か？」	諫田 泰成	国立医薬品食品衛生研究所 薬理部	
▼			
14:00 「ヒト iPS 細胞応用安全性評価コンソーシアムでの 取り組み及び今後の課題」	宮本 憲優	日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 基礎研究部会TF2 (エーザイ株式会社)	
▼			
14:45 休憩			
▼	座長：石田 誠一		
15:00 「ヒト iPS 細胞から効率的かつ安定的に 肝臓を分化誘導する方法の開発」	白木 伸明	熊本大学 発生医学研究所 多能性幹細胞分野	
▼			
15:45 「ヒト iPS 細胞の効率的神経分化誘導法と in vitro 安全性薬理試験への応用」	金村 米博	(独)国立病院機構大阪医療センター	
▼			
16:30 「ヒト iPS 細胞からの効率的心筋細胞誘導」	山下 潤	京都大学 iPS 細胞研究所	
▼			
17:15 閉会挨拶	白神 誠	日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会長・ 日本大学薬学部	

ヒト iPS 細胞由来分化細胞の安全性薬理試験への応用

関野 祐子

国立医薬品食品衛生研究所 薬理部

要 旨

医薬品は治験段階や上市後であっても予想外の有害作用の発生により開発中止や市場撤退を余儀なくされるケースが数多く報告されている。医薬品候補化合物の開発中止原因として、「毒性の判明」が占める割合は30%以上にも上る。新薬開発の早い段階でヒト特異的な有害作用を簡便かつ確実にスクリーニングできれば、医薬品の安全性が確保され、医薬品の開発コスト削減などの成果が実現できることになる。ヒト iPS 細胞から誘導された分化細胞を新薬開発の非臨床試験段階で用いることには、動物実験の種差の問題を克服する、医薬品の有害反応から患者を守る、医薬品候補化合物のヒット確率を高める、などの様々な成果が期待されている。

国立医薬品食品衛生研究所の薬理部では、ヒト iPS 細胞株の安定した培養技術の確立と心筋細胞への分化誘導、ヒト iPS 細胞由来神経幹塊からの神経細胞分化誘導、ヒト iPS 細胞由来肝細胞の医薬品候補化合物による酵素誘導・毒性発現などの研究をおこなっている。平成22、23年度には「ヒト由来肝細胞の安全性薬理試験への応用可能性のための調査研究」（厚生労働科研費）を行った。ヒト iPS 細胞由来の分化細胞は、誘導条件、培養条件などの違いにより異なる薬理学的特性を示すために、公表されている論文データからは応用可能性が評価できないことが判明した。さらに評価手法の標準化の遅れが、iPS 細胞を用いた医薬品評価法開発の大きな障害となっていることを報告した。そこで、平成24年度からは「ヒト iPS 分化細胞を利用した医薬品のヒト特異的有害反応評価系の開発・標準化」研究にとりかかり、実験プロトコルを提案し、そのプロトコルによる実験結果の再現性を検証する研究を開始した。特に心筋細胞の場合、同一 iPS 細胞株から誘導され組織細胞マーカータンパク質発現により規格化された分化細胞が数種類入手可能となったことから、心筋細胞を利用した薬理試験法の標準化から着手した。

我々は現在、産官学のオールジャパンの体制でヒト iPS 細胞を用いた安全性試験法の開発および実用化に向けて問題点を検証している。特に、ヒト iPS 細胞由来の分化心筋細胞については、多施設間で実験データの再現性が確認できるよう、評価法の標準化作業を行い、現在、複数の製薬企業とともに複数の被験物質に対する薬理応答を検証するバリデーション研究を行っている。これらの研究成果により、ヒト iPS 細胞由来心筋細胞を使った安全性薬理試験が可能となり、市場撤退のリスク回避につながることを期待できる。さらに、近年世界的に制限されつつある動物実験に代わる評価法の推進にも貢献できる。

略 歴

東京大学薬学部卒業後、1980年から東京女子医科大学助手、1991年に医学博士号（生理学）取得した後、生理学研究所、東京都神経科学総合研究所にてポスドクとして研鑽をつみ、1993年10月より、さきがけ研究21の専任研究員となり三菱化学生命科学研究所で独立ラボを構えた。1996年4月より群馬大学医学部の助手として就任し、講師、助教授（2002年）、2005年より東京大学医学研究所の助教授（准教授に改名）を経て、2010年1月から現職である。専門は、神経科学、生理学、薬理学。

MEMO

A series of horizontal dashed lines for writing, filling most of the page.



肝臓の代謝酵素誘導評価法の確立

石田 誠一

国立医薬品食品衛生研究所 薬理部

要 旨

現在、厚生労働省、アメリカ食品医薬品庁（FDA）、欧州医薬品庁（EMA）により、医薬品開発における薬物間相互作用の評価に関するガイドライン・ガイダンスの策定が進められている。厚生労働省より公布予定の「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（案）」によると、薬物の *in vitro* 酵素誘導性試験では3ドナー以上のヒト初代培養肝細胞を用いることが求められている。しかし初代培養肝細胞のドナー間差（ロット差）や安定供給に問題があるため、これら問題を克服する細胞資源としてヒト iPS 細胞由来肝細胞が注目されてきている。推奨されている3名以上のドナー由来の肝細胞の少なくとも1ドナー分を代替できれば薬物相互作用評価における負担が軽減され、その結果、医薬品開発の早期におけるガイドライン（案）の適用が容易になると期待される。

本講演では、ガイドラインに述べられている薬物の *in vitro* 酵素誘導性試験を概説したのち、我々の実施した現在入手可能な市販ヒト iPS 細胞由来肝細胞に関する薬物代謝酵素チトクローム P450（CYP）発現誘導能を評した結果を報告する。本評価はCYP活性、薬物動態関連遺伝子の発現、および、アセトアミノフェンに対する毒性発現を指標とした機能評価の一環として行ったが、一昨年度に実施した同様の試験に比べ、CYP発現誘導能を含む機能発現や再現性で向上が認められた一方で、解決すべき問題点も明らかとなった。それらをふまえ今年度よりスタートした厚生労働科学研究「ヒト iPS 細胞由来肝／小腸細胞による再現性のある薬物代謝酵素・トランスポーター等の薬物誘導性評価試験の開発」での取り組みを紹介したい。

参 考

医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（案）

<http://www.nihs.go.jp/mhlw/20131488.pdf>

略 歴

1988年	東京大学薬学部卒業
1993年	東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了博士（薬学）
1993年 - 2000年	癌研究会癌研究所嘱託研究員
1997年 - 2000年	Duke 大学 Medical Center, Howard Hughes 医学研究所研究員
2000年 - 2008年	国立医薬品食品衛生研究所薬理部主任研究官
2008年 - 現 在	国立医薬品食品衛生研究所薬理部第三室長 専門 薬物動態学、分子薬理学

MEMO

A series of horizontal dashed lines for writing, filling most of the page.



安全性薬理試験へのヒトiPS細胞由来神経細胞の応用 —神経特異的影響評価の可能性と課題

佐藤 薫

国立医薬品食品衛生研究所 薬理部

要 旨

創薬過程の非臨床段階にヒトiPS細胞 (hiPSC) 由来神経細胞を用いたin vitro評価系を導入することによりヒト中枢予測性が向上すると期待されている。中枢神経系高次機能の基盤マシナリーであるシナプスは、一方で、神経細胞特異的な障害メカニズムとなっている。例えば、興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸が細胞外に過剰に存在すると、本来、シナプス可塑性に必要なNMDA型グルタミン酸受容体から過剰のCa²⁺が流入し興奮毒性が引き起こされる。興奮毒性は非常に広範囲の神経障害に関わる神経毒性メカニズムである。そこで、これまで国内外で使用可能となっている7種類のhiPSC由来神経細胞においてNMDA受容体が機能しているかどうかについてCa²⁺イメージング法における薬理的検討によって比較検討した。さらに、Ca²⁺イメージング法およびプレシナプス、ポストシナプスの成熟マーカーによってシナプス成熟についても比較検討した。その結果、最近hiPSC由来神経細胞にある傾向が現れてきていることがわかった。本フォーラムではその傾向の意味、そして将来への展望について議論したいと思う。

略 歴

平成5年 3月 東京大学薬学部卒業
平成7年 3月 東京大学大学院薬学系研究科修士課程修了
平成8 - 10年 日本学術振興会特別研究員 (DC2)
平成10年 3月 東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了
平成10年 4月 厚生省入省国立医薬品食品衛生研究所薬理部厚生技官
平成13年 4月 国立医薬品食品衛生研究所薬理部厚生労働主任研究官
平成16年 10月 米国コロンビア大学神経病理部 James = E = Goldman 研究室留学
平成17年 10月 国立医薬品食品衛生研究所薬理部で研究再開、現在に至る
平成19年 10月 国立医薬品食品衛生研究所薬理部第一室長、現在に至る

論 文

1. Shigemoto-Mogami Y, Hoshikawa K, Goldman JE, Sekino Y, Sato K. Microglia enhance neurogenesis and oligodendrogenesis in the early postnatal subventricular zone. *J Neurosci*, 34(5), 2231-2243 (2014)
2. Takaki J, Fujimori K, Miura M, Suzuki T, Sekino Y, Sato K. L-glutamate released from activated microglia downregulates astrocytic L-glutamate transporter expression in neuroinflammation: the 'collusion' hypothesis for increased extracellular L-glutamate concentration in neuroinflammation. *J Neuroinflammation*, 9, 275 (2012)
3. Sato K, Kuriwaki J, Takahashi K, Saito Y, Oka J, Otani Y, Sha Y, Nakazawa K, Sekino Y, Ohwada T. Discovery of a tamoxifen-related compound that suppresses glial L-glutamate transport activity without Interaction with estrogen receptors. *ACS Chem Neurosci*, 3 (2) , 105-113 (2012)

MEMO

A series of horizontal dashed lines for writing.



催不整脈予測は可能か？

諫田 泰成

国立医薬品食品衛生研究所 薬理部

要 旨

ヒト iPS 細胞は、今まで入手が困難であったヒト細胞が利用可能になることから創薬への応用が大変注目されている。特に、ヒト iPS 細胞を用いて創薬早期に医薬品候補化合物の安全性を評価できれば、医薬品開発の効率化やコスト削減、被験者の安全性確保などが実現できると考えられる。

医薬品の安全性を評価するうえで、薬剤性不整脈は極めて重要である。ICH S7B ガイドラインの hERG 試験において、カリウムチャネル阻害による QT 延長を評価することにより、一定の成果があげられている。しかしながら、hERG 試験には偽陽性があるため有用な医薬品候補化合物を見落とすことや hERG 以外の機序による不整脈を拾えない可能性などが指摘されており、QT 延長作用のみでは薬剤性不整脈の評価としては不十分である。ヒト iPS 細胞由来心筋細胞は hERG チャネルを含めたマルチイオンチャネルを発現していることから、QT 延長に特化した現行の試験法と比較して催不整脈作用の予測性が高い可能性が期待される。

このような状況のもと、FDA を中心として新たな非臨床試験法として CiPA (Comprehensive in vitro Proarrhythmia Assay) が提案された。評価のエンドポイントを QT 延長から催不整脈作用に変更して、マルチイオンチャネルアッセイ、ヒト幹細胞由来心筋細胞、インシリコによって医薬品の心臓安全性を包括的に評価する新たなパラダイムであり、今後の展開が非常に注目される。

本講演では、ヒト iPS 細胞由来心筋細胞を用いた催不整脈予測に関する現状と課題を共有し、さらには将来的な ICH ガイドラインを見据えた展望についてもあわせて議論したい。

略 歴

1993年東京大学薬学部卒業、1997年東京大学大学院薬学系研究科博士課程を中退し、同年防衛医科大学校薬理学講座助手。ピッツバーグ大学幹細胞研究センターの留学を経て、2008年より現職。iPS 細胞、癌幹細胞など様々な幹細胞を用いて、創薬への応用を目指しています。専門は分子薬理学、幹細胞生物学。

論 文

1. Hayakawa T, Kunihiro T, Ando T, Kobayashi S, Matsui E, Yada H, Kanda Y, Kurokawa J and Furukawa T. Image-based evaluation of contraction-relaxation kinetics of human-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes: correlation and complementarity with extracellular electrophysiology. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* (in press).
2. Hirata N, Yamada S, Shoda T, Kurihara M, Sekino Y, and Kanda Y. Sphingosine-1-phosphate regulates cancer stem cell phenotype via Notch signaling. *Nature Communications* 5: 4806 (2014).
3. Yamada S, Kotake Y, Demizu Y, Kurihara M, Sekino Y and Kanda Y., Isocitrate dehydrogenase 3 as a novel target of tributyltin in human embryonic carcinoma cells. *Scientific Reports* 4: 5952 (2014).
4. Nakamura Y, Matsuo J, Miyamoto N, Ojima A, Ando K, Kanda Y, Sawada K, Sugiyama A, Sekino Y. Standardization of testing methods with iPS derived cardiomyocytes for evaluating drug-induced repolarization delay. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 124: 494-501 (2014).
5. Kuroda T, Yasuda S, Kusakawa S, Hirata N, Kanda Y, Suzuki K, Takahashi M, Nishikawa S, Kawamata S and Sato Y. Highly sensitive in vitro methods for detection of residual undifferentiated cells in retinal pigment epithelial cells derived from human induced pluripotent stem cells. *PLoS ONE* 7, e37342 (2012).
6. Kanda Y, Hinata T, Kang SW and Watanabe Y. Reactive oxygen species mediate adipocyte differentiation in mesenchymal stem cells. *Life Sciences* 89: 250-8 (2011).

MEMO

A series of horizontal dashed lines for writing, filling most of the page.



ヒト iPS 細胞応用安全性評価コンソーシアムでの 取り組み及び今後の課題

宮本 憲優

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 基礎研究部会 TF2 (エーザイ株式会社)

要 旨

薬剤候補の安全性を予測することは創薬における探索初期の段階から重要で、iPS 細胞技術は、再生医療や薬効評価への応用のみならず、安全性評価への応用に向けても期待されている。薬効評価に関しては、疾患 iPS 細胞を用いるなど各社で独創性の高い評価系を構築し競合的に研究が進められているが、安全性応用に関しては健康成人由来の iPS 細胞分化誘導細胞を用い製薬企業間でプロトコルを共有して一般化することが望まれる。日本製薬工業協会では2013年7月に、ヒト iPS 細胞応用安全性コンソーシアム (CSAHi) を発足させ、現在、製薬協加盟企業28社、安研協加盟企業8社、協賛企業24社、及び大学や国立研究機関のアドバイザー委員と連携して、ヒト iPS 細胞由来分化心筋・肝臓・神経細胞を用いた各種安全性評価技術について、新規医薬品開発への応用可能性を実験的に検証し、将来的展望も含め実用に向け世の中に提言する目標に向かい研究を進めている。本発表では、心臓チーム、肝臓チーム、神経チーム及び細胞性状解析チームの進捗を要約して示し、安全性応用に向けた今後の課題を紹介する。

略 歴

1991年 3月	筑波大学大学院博士課程医学研究科修了
1991年 4月～現在	エーザイ株式会社
1994年 4月～1997年3月	熊本大学医学部附属遺伝発生医学研究施設形態発生部門博士研究員
2000年 6月～2003年1月	Howard Hughes Medical Institute and Department of Molecular Genetics, University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas, 米国 博士研究員
2010年 1月～現在	筑波大学医学医療系准教授 (連携大学院)
2010年 4月～2012年3月	東京医科歯科大学非常勤講師
2012年12月～現在	日本製薬工業協会医薬品評価委員会基礎研究部会 タスクフォース2 (旧タスクフォース5) リーダー
2013年 7月～現在	「ヒト iPS 細胞応用安全性評価コンソーシアム (CSAHi)」 リーダー
2014年 8月～現在	NEDO 技術委員

論 文

1. Narita Y, et al.. Mol. Cancer Ther., Vol. 13, 823-832, 2014
2. Nakamura Y, et al.. J. Pharmacol. Sci., Vol. 124, 494-501, 2014
3. Yamazaki K, et al.. Pharmacol. Pharmacy, Vol.5, 117-128, 2014
4. Uesugi M, et al.. J. Pharmacol. Toxicol Methods, Vol. 69, 177-188, 2013
5. Nakazawa CM, et al.. J. Recept. Signal Transduct. Res., Vol. 33, 224-233, 2013
6. Hihara T, et al.. Hum. Exp. Toxicol., DOI: 10.1177/0960327112474848, February 19, 2013
7. Taniguchi T, et al.. J. Cardiovasc. Pharmacol., Vol. 59, 377-386, 2012
8. Tokuhara N, et al.. J. Biol. Chem., Vol. 285, 33294-33306, 2011

MEMO

A series of horizontal dashed lines for writing, spanning the width of the page.



ヒト iPS 細胞から効率的かつ安定的に 肝臓を分化誘導する方法の開発

白木 伸明

熊本大学 発生医学研究所 多能性幹細胞分野

要 旨

ヒト人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) を用いた再生医療は、糖尿病やパーキンソン病などの根治療法として期待されている。さらに、医薬品安全性および毒性試験の材料として、iPS 細胞由来細胞を用いる試みが始まっている。我々は、これまでヒト ES/iPS 細胞から内胚葉組織である肝臓^(1,4)・膵臓⁽⁵⁾・小腸⁽⁶⁾への分化誘導方法を構築してきた。それぞれの組織への分化に適した培養基材と培養液を組み合わせることで効率的な分化誘導が可能となった。具体的には、足場素材として支持細胞⁽⁴⁾、人工基底膜⁽³⁾、ナノファイバー⁽²⁾を利用した分化誘導方法を開発した。培養液としては、ES/iPS 細胞におけるメチオニン (Met) 代謝に着目した新たな分化誘導方法を開発した。ヒト iPS 細胞を未分化状態において Met 除去培地で短時間培養することにより、細胞の増殖は抑制され、のちの三胚葉への分化が促進した。さらに、未分化な細胞と比べ分化した内胚葉細胞は Met の要求性が低いという性質を利用して、内胚葉への分化過程において Met 除去培地で培養することにより、残存する未分化な細胞に対し特異的に細胞死を誘導することができ、その後の肝臓分化の効率化に成功した。また、分化効率を簡便に評価する目的で ELISA を利用した内胚葉分化測定キットの開発⁽⁷⁾やアルブミンレポーター導入 iPS 細胞の樹立⁽⁸⁾も行ってきた。本講演では、我々が構築してきた分化誘導方法について概説し、肝臓への分化を効率よくかつ再現性良く行うために我々が注意・工夫していることについて紹介する。また、これまでの検討で明らかになったヒト iPS 細胞から肝臓細胞への分化における細胞外環境の役割についても合わせて報告する。

略 歴

1999年	3月	熊本大学・薬学部卒業
2006年	3月	熊本大学大学院医学研究科博士課程修了、博士 (医学)
2006年-2009年		熊本大学・発生医学研究センター・幹細胞制御分野にて、研究員
2009年	4月	熊本大学・発生医学研究所・多能性幹細胞分野にて、助教に就任
2014年	9月	同上にて、准教授に就任

論 文

1. Shiraki N, et al. 2014. Methionine metabolism regulates maintenance and differentiation of human pluripotent stem cells. *Cell Metab.* 19 (5) :780-94.
2. Yamazoe T, Shiraki N, et al. 2013. A synthetic nanofibrillar matrix promotes in vitro hepatic differentiation of embryonic stem cells and induced pluripotent stem cells. *J Cell Sci.* 26. 5391-9
3. Shiraki N et al. 2011. Efficient differentiation of embryonic stem cells into hepatic cells in vitro using a feeder-free basement membrane substratum. *PLoS One.* 6 (8) :e24228.
4. Shiraki N, et al. 2008. Differentiation of mouse and human embryonic stem cells into hepatic lineages. *Genes Cells.* 13 (7) :731-46.
5. Sakano D, Shiraki N, et al. 2014. VMAT2 identified as a regulator of late-stage β -cell differentiation. *Nat Chem Biol.* 10 (2) :141-8.
6. Ogaki S, Shiraki N et al. 2013. Wnt and Notch signals guide embryonic stem cell differentiation into the intestinal lineages. *Stem Cells.* 31 (6) :1086-96
7. Iwashita H, Shiraki N et al. 2013. Secreted cerberus1 as a marker for quantification of definitive endoderm differentiation of the pluripotent stem cells. *PLoS One.* 8 (5) :e64291.
8. Umeda K, Suzuki K, Yamazoe T, Shiraki N et al. 2013. Albumin gene targeting in human embryonic stem cells and induced pluripotent stem cells with helper-dependent adenoviral vector to monitor hepatic differentiation. *Stem Cell Res.* 2013. 10 (2) :179-94.

MEMO

A series of horizontal dashed lines for writing, spanning the width of the page.



ヒト iPS 細胞の効率的神経分化誘導法と in vitro 安全性薬理試験への応用

金村 米博^{1,2}

¹ (独) 国立病院機構大阪医療センター・臨床研究センター・再生医療研究室

² (独) 国立病院機構大阪医療センター・脳神経外科

要 旨

医薬品を含む種々の化学物質は、成体神経系に対する急性および慢性（遅発性）神経毒性や、発達途上の胎児や小児に対する発達神経毒性を引き起こす可能性が報告されており、その安全性確保には、これら神経毒性に対するリスクアセスメントが重要であり、そのための適切な評価系の開発が求められている。現在の神経創薬・毒性研究は、主に実験動物を用いた in vivo 曝露試験が使用されているが、生物種差、コスト、スループット、動物愛護の観点から多くの問題を有し、より効果的な代替試験法の開発が模索されている。近年開発された iPS 細胞作製技術は、倫理的課題を回避した手法で多数のヒト多能性幹細胞の作製を実現する画期的な技術であり、ヒト iPS 細胞を応用した in vitro 創薬・毒性研究は次世代の新技术としてその実用化に大きな期待が寄せられている。そこで本発表では、ヒト iPS 細胞の効率的神経分化誘導法の概説を行い、当研究室でのヒト iPS 細胞を応用した in vitro 神経創薬・毒性研究の成果を報告し、本技術の可能性を考察する。

略 歴

1993年大阪大学医学部医学科卒業。大阪大学医学部附属病院（脳神経外科）、国立大阪病院（脳神経外科）で臨床研修後、1996年大阪大学大学院医学系研究科入学。2000年課程終了、博士（医学）取得。国立大阪病院（臨床研究部）レジデント、(独) 産業技術総合研究所ティッシュエンジニアリング研究センター研究員、同セルエンジニアリング研究部門研究員を経て2005年4月より(独) 国立病院機構大阪医療センター臨床研究部室員、2008年7月より現職（室長）。

論 文

1. Bamba Y, et al.. Differentiation, polarization, and migration of human induced pluripotent stem cell-derived neural progenitor cells co-cultured with a human glial cell line with radial glial-like characteristics. *Biochem Biophys Res Commun* 447:683-688, 2014
2. Fukusumi H, et al.. Feeder-free generation and long-term culture of human induced pluripotent stem cells using pericellular matrix of decidua derived mesenchymal cells. *PLoS One* 8: e55226, 2013
3. Shofuda T, et al.. A method for efficiently generating neurospheres from human-induced pluripotent stem cells using microsphere arrays. *Neuroreport* 24:84-90, 2013
4. Kanemura Y, et al.. In vitro screening of exogenous factors for human neural stem/progenitor cell proliferation using measurement of total ATP content in viable cells. *Cell Transplant* 14:673-682, 2005
5. Kanemura Y, et al.. Evaluation of in vitro proliferative activity of human fetal neural stem/progenitor cells using indirect measurements of viable cells based on cellular metabolic activity. *J Neurosci Res* 69:869-879, 2002

MEMO

A series of horizontal dashed lines for writing, spanning the width of the page.



ヒト iPS 細胞からの効率的な心筋細胞誘導

山下 潤

京都大学 iPS 細胞研究所

要 旨

我々は、ES 細胞及び iPS 細胞を用いて心血管細胞の分化発生及び再生に関する研究を行ってきた。すなわち、ES細胞から系統的に血管細胞の分化と血管形成を再現できる独自の分化誘導系を開発した (Nature, 2000)。iPS細胞に関しても、マウスiPS細胞からの心血管細胞の分化誘導 (Circulation, 2008) およびヒトiPS細胞の効率的な心筋細胞分化誘導及び純化に成功した (PLoS One, 2011a, 2011b)。現在、これらの技術を応用してヒト iPS 細胞からの様々な心血管細胞分化誘導法の開発と、その再生医療応用並びに細胞モデル構築研究を行っている。Uosaki, PLoS One, 2011の方法をさらに改変し、中胚葉誘導後にDkk1 (wnt阻害) を添加する代わりにVEGF (血管内皮増殖因子) を添加することにより、心筋に加えて内皮細胞及び血管壁細胞の3種細胞を同時に誘導することに成功した。同方法により誘導した心血管細胞を用いて心臓組織の細胞構成を模した細胞シートを作製し、ラット心筋梗塞モデルに移植し、心機能の回復と梗塞巣の縮小に加えて移植後1ヶ月以上に渡る効率的細胞生着を認めた (Sci Rep, 2014)。同心臓組織シートを用いた新しいin vitro細胞組織モデルの構築も進めている。また、3種細胞をそれぞれ高効率高収量で誘導する方法も開発している。心筋細胞に関しては、95%以上の純度での誘導と長期に渡る純度維持が可能な誘導法を開発し、心毒性評価用細胞としての応用を検討している。

略 歴

- 平成2年 3月 京都大学医学部卒業
- 平成5年 4月 京都大学大学院医学研究科博士課程 (生理系専攻) 入学
- 平成10年 3月 京都大学医学博士
- 平成12年11月 京都大学大学院医学研究科分子遺伝学・助手
- 平成14年 5月 同・助教授
- 平成15年 9月 京都大学再生医科学研究所附属幹細胞医学研究センター
幹細胞分化制御研究領域・助教授 (独立)
- 平成22年 4月 京都大学 iPS 細胞研究所・准教授 (改組・兼任)
- 平成24年 7月 京都大学 iPS 細胞研究所 (CiRA)・教授

論 文

1. Masumoto H, **Sci Rep**, 2014
2. Uosaki H, **Circ Cardiovasc Genet**, 2013
3. Yamamizu K, **Cell Stem Cell**, 2012
4. Masumoto H, **Stem Cells**, 2012
5. Uosaki H, **PLoS One**, 2011
6. Yamamizu, **J Cell Biol**, 2010
7. Narazaki G, **Circulation**, 2008 <Circulation, *Best Paper Award* in Basic Science>

MEMO

A series of horizontal dashed lines for writing, spanning the width of the page.

