

～iPS細胞+AIによる個別化予防の実現に向けて～

幹細胞を用いた化学物質リスク情報共有化コンソーシアム

2020年度年会

「日本発の毒性予測システム」

プログラム



日 程 : 2020年7月17日 (金) 11:00-16:40
年会長 : 諫田 泰成 (国立医薬品食品衛生研究所)

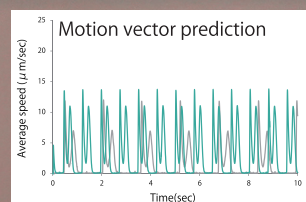
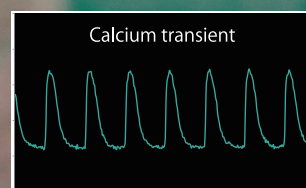
<https://scchemrisc.stemcellinformatics.org/nenkai2020.html>

ナカライテスク株式会社は iPS 細胞関連の基礎研究・創薬研究をサポートします

AscleStem® シリーズ

■心筋細胞

薬剤耐性遺伝子非導入
毒性試験・スクリーニングに



■分化誘導培地

サイトカイン不要
2D, 3D どちらの培養法にも



AscleStem® Cardiomyocyte Differentiation Solution
(製品コード：13166-05 + 15345-24 + 15346-14)

■分散試薬

効率的・穏和に分散
長期分化誘導時にも



AscleStem® Cardiomyocyte Dissociation Kit
(製品コード：17080-44)

QR コードで Web へアクセス！

弊社 Web サイトでは、製品に関する詳しい情報を公開しています。右記 QR コードより、製品情報ページへアクセスしていただけます。
※QR コードは株式会社デンソーウェアの登録商標です。



目次

2020 年度年会長挨拶	2
開催概要	3
プログラム	4
オンライン配信アクセスの手順について	5
講演	7
コンソーシアム活動報告	9
参加団体、役員、委員一覧	11

幹細胞を用いた化学物質リスク情報共有化コンソーシアム 2020 年度年会 年会長挨拶

2020 年度年会 「日本発の毒性予測システム」 開催にあたって

化学物質の安全性評価は、従来の動物を用いる手法からヒト細胞や AI などを用いた新たな手法に向けた流れが加速しています。

本コンソーシアムでは、産官学が連携し、品質が安定な日本人由来の多能性幹細胞を用いて化学物質の毒性予測が可能なデータベースを構築し、今後、企業や研究の現場で毒性評価に活用していただくことを目指しております。コンソーシアム発足から 2 年を経過し、具体的なデータをもとにして議論を行う段階に進んでおり、将来の毒性評価に発展できるように取り組んでおります。

そこで今年は「日本発の毒性予測システム」をテーマにして、ヒト ES/iPS 細胞の品質ならびに毒性評価法の開発で高名な先生をお迎えし、ヒト ES/iPS 細胞を活用した毒性試験の実現に向けて考える場を提供できれば、と考えております。

COVID-19 の影響でオンライン開催となりましたが、できるだけ多くの関係者の皆様にご参加いただけたら幸いです。

2020 年度年会
年会長 諫田 泰成
(国立医薬品食品衛生研究所)

開催概要

年会名称	幹細胞を用いた化学物質リスク情報共有化コンソーシアム 2020 年度年会
テーマ	日本発の毒性予測システム
会 期	2020 年 7 月 17 日 (金)
年会長	諫田 泰成 (国立医薬品食品衛生研究所)
主 催	幹細胞を用いた化学物質リスク情報共有化コンソーシアム
事務局	幹細胞を用いた化学物質リスク情報共有化コンソーシアム事務局 〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 53 京都大学 iPS 細胞研究所藤渕研究室内 TEL:075-366-7093 Email:scchemrisc@cira.kyoto-u.ac.jp
運営事務局	株式会社コンベンションリンケージ内 〒604-8162 京都市中京区烏丸通六角下ル七観音町 634 TEL:075-231-6357 Email:scchemrisc2020@c-linkage.co.jp
協 賛	イルミナ株式会社 ナカライテスク株式会社

 illumina®

 nacalai tesque
The quality for certainty.

幹細胞を用いた化学物質リスク情報共有化コンソーシアム
2020 年度年会
〈オンライン ミーティング〉

「日本発の毒性予測システム」

【プログラム】

- 11:00～11:10 開 会: 年会長挨拶
- 11:10～12:00* **講演1** 座長: 山下 潤 (京都大学 iPS 細胞研究所)
「幹細胞研究の進捗と ES/iPS 細胞の品質管理」
阿久津 英憲 (国立成育医療研究センター研究所再生医療センター)
- 12:00～12:50 (休憩)
- 12:50～13:15 **総会議案採決報告** (会員限定: Zoom 配信)
- 13:15～15:15* **コンソーシアム活動報告**
毒性物質選定タスクフォース委員会
委員長: 曾根 秀子 (横浜薬科大学薬学部)
プロトコル策定タスクフォース委員会
委員長: 鈴木 睦 (協和キリン株式会社)
細胞標準化タスクフォース委員会
委員長: 山下 潤 (京都大学 iPS 細胞研究所)
毒性予測システム開発委員会
委員長: 藤渕 航 (京都大学 iPS 細胞研究所)
- 15:15～15:40 (休憩)
- 15:40～16:30* **講演2** 座長: 曾根 秀子 (横浜薬科大学薬学部)
「発生毒性代替法試験 Hand1-Luc EST 法の開発」
斎藤 幸一 (住友化学株式会社)
- 16:30～16:40 閉 会: 代表挨拶

*講演時間に質疑応答(各 5 分)を含んでおります。

オンライン配信アクセスの手順について

1. 配信ツール

年会のオンライン配信は IBM Streaming Service を使用して配信されます。アプリ等のインストールは不要です。

2. ログイン URL

<https://video.ibm.com/channel/XPXYC9gRcng>



3. ログインパスワード

パスワードは、参加者登録がお済みの方にメールにてご連絡いたします。
(7月16日(木)16時頃配信予定)

4. アクセス手順

①ログイン画面

メールでお送りしているパスワードを用いて、ログインをお願いいたします。



パスワードを入力して視聴してください。

パスワード

再生

②配信画面

時間になりましたら配信がスタートいたします。



5. 質疑方法

発表に対してご質問がある場合は、「Q&A」欄よりお知らせください。

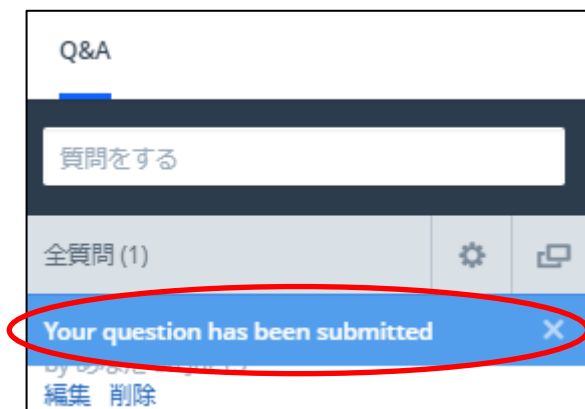
① お名前、ご所属先を入力してください。(例 山田太郎(京都大学))



②送信が完了しましたら、下記の文言が表示されます。

座長がコメント欄に寄せられた質問の中から、適宜発表者へ質問いたします。

主催者側で承認された質問のみ配信画面に表示されます。



6. 注意事項

視聴にあたって、有線 LAN 接続を推奨いたします。インターネット環境により、通信が安定しない場合があります。

7. 禁止事項

- ・パスワードを他者へ譲渡し、講演内容を閲覧させる行為。
- ・録音、録画、スクリーンショット等を用いてのデータ流用、転用等。

【講演 1】

演題: 幹細胞研究の進捗とヒト ES/iPS 細胞の品質管理	
講師: 阿久津 英憲	
所属: 国立成育医療研究センター研究所再生医療センター	
略歴: 国立成育医療研究センター研究所再生医療センター 生殖医療研究部部長 1995 年弘前大学医学部卒業後、福島県立医科大学産婦人科へ入局。99 年から 2 年間半、ハワイ大学医学部柳町隆造研究室研究員。2002 年福島県立医科大学で博士号を取得、産婦人科助手。その後、米国国立老化研究所遺伝学研究室およびハーバード大学分子細胞生物学部研究員。05 年国立成育医療研究センター研究所室長、14 年より現職。 また、2007 年より東京農業大学にて客員教授、2009 年より国際医療福祉大学にて非常勤講師、2013 年より東京医科歯科大学連携大学院 NCCHD 成育医学にて連携教授(分野長)を務めている。	
要旨: ヒト多能性幹細胞 (Pluripotent Stem Cells; PSCs) としてヒト胚性幹 (ES) 細胞の樹立が報告されてから 22 年にもなる (Thomson JA, et al. Science 1998)。この間、新たな多能性幹細胞としてヒト人工多能性幹 (iPS) 細胞が樹立されるとともに (Takahashi K, et al. Cell 2007)、2010 年にはヒト ES 細胞による世界で初めての First in Human 再生医療が亜急性脊髄損傷に対して行われた。PSCs は無限の自己複製能 (self-renewal) と身体を構成するあらゆる細胞へ分化することが出来る多能性 (Pluripotency) を有する。その特性から応用の可能性が幅広く期待され、疾患・病態研究、創薬開発や再生医療など実利用へと展開されてきている。産業利用を考える場合、そのリソースとしての PSCs の品質管理の観点は用途によって異なることが想定される。さらに、PSCs の基礎的研究の進展から多能性の階層性の理解も深まってきた。本講演では、最近の幹細胞特性に関する知見を概説し PSCs の品質管理について応用する観点から研究成果も含め報告したい。	

【講演 2】

演題:発生毒性代替法試験 Hand1-Luc EST 法の開発	
講師:斎藤 幸一	
所属:住友化学株式会社	
略歴: 住友化学株式会社先端材料開発研究所 フェロー 早稲田大学大学院理工学研究科応用化学専攻(応用生物化学)博士課程前期修了後、1985年住友化学工業株式会社安全性研究所(現生物環境科学研究所)へ入所。97年～98年大阪大学先端科学技術共同研究センター共同研究員、大阪大学薬学部受託研究員。2008年より住友化学株式会社生物環境科学研究所分子生物グループ、細胞科学グループにてグループマネージャー(上席研究員)を歴任後、2016年より住友化学株式会社先端材料開発研究所上席研究員、2019年より現職。	
要旨: 発生毒性は、一連の胎児の発生過程における、早期死亡、形態異常、発育遅延等への毒性影響で、多くの場合、妊娠動物を用いた発生毒性(催奇形性)試験で評価されている。この試験は多くの実験動物を使用する等の理由から、代替法の開発が切望されている。In vitro 試験法により発生毒性を評価する試みは、古くは無脊椎動物ヒドラや哺乳動物以外の脊椎動物(魚、鳥類など)の胚または胚由来の細胞の凝集塊を用いた方法、哺乳動物の全胚培養や胚の器官(肢芽、口蓋)の micromass 培養等、今までに多くの方法が報告されてきた。一方、近年、ES 細胞を利用した評価法が注目されている。ES 細胞は受精卵から発生した胚盤胞由来の細胞で、無限に増殖する性質と様々な組織・細胞に分化する多能性を有している。従って、ES 細胞の分化の過程は個体発生の過程を模倣しており、この分化過程に化学物質を暴露することで、被験物質の発生への影響が評価可能と考えられている。 1997年に Spielmann らにより初めて報告された、マウス ES 細胞の心筋分化過程を用いた EST (Embryonic Stem cell Test) 法は、発生毒性試験の in vitro 評価法として今までに様々な研究が進められてきた。1990年代後半から ECVAM(European Centre for the Validation of Alternative Methods)において実施された大規模バリデーション試験で、70～80%の精度と報告され、動物を使用しない新しい試験法として注目された。しかし、後にいくつかの問題点が指摘され、未だ代替法としてはガイドライン化されていない。 そこで、我々は、NEDO プロジェクト「高機能簡易型有害性評価手法の開発:培養細胞を用いた有害性評価手法の開発-催奇形性予測試験法の開発」に参画し、マウス ES 細胞を用いた新しい発生毒性試験の代替法試験(Hand1-Luc EST 法)の開発を進めてきた。本講演では今までの我々の取り組みと現状を紹介する。	

【コンソーシアム活動報告】

毒性物質選定タスクフォース委員会（委員長:曾根 秀子 横浜薬科大学薬学部）

本委員会では、ヒトへの高精度な予測・外挿を行うために、ヒト臨床データがそろっている物質を優先的に選定することに合意している。これまでに、関根委員からの提案の肝毒性 25 物質を、最優先物質として公表し、その後 100 物質 > 200 物質 > 1000 物質の設定方法とロードマップについて、議論してきた。100 物質 医薬品～200 物質 は、インパクトがありかつヒト細胞の実験データがある物質群、さらに 1000 物質へと、インパクトは希釈していくような段階を経るのが望ましい、という議論や、200 物質までは、ヒトで影響の報告があるものが良い。その次は、動物実験のデータやヒト細胞での実験データのあるもので良いのではないかという意見があった。昨年末までに、250 物質については、メールで各委員に送り、異論がなかったことで、事務局によって公表されている。現在、残りの物質について、各委員に照会中である。その間、これまでの化学物質リストを再精査して整理し、優先順から 5 層に分類した。その内訳を紹介する。

プロトコル策定タスクフォース委員会（委員長:鈴木 睦 協和キリン株式会社）

データベースを作成してゆくには、その根幹となる Wet 実験の部分を出来るだけ共通化しておくことが重要である。現時点では、CiRA における理論細胞解析分野、藤渕研究室で行われている実験及び実験プロトコルでデータが集積されており、色々な検討が進んでいる。今後、データベースが大きくなる、あるいは実験担当者が変わるなどの変化に備えるため、さらに ES 細胞-iPS 細胞のデータブリッジが可能となれば、iPS 細胞によるスクリーニングをメーカー等で実施し、ES 細胞データベースを用いて評価することも今後は視野に入れていることなどから出来るだけ手技の統一化を試み推奨してゆくことが必須となる。そこで現状では、藤渕研究室で実施されている手法に対し、どのような点を注意、改善することで手技の統一化ができるかを藤渕研究室のプロトコルで実際にデータ習得をしながら、コンソーシアムに情報を頂き、確認している段階である。今後、記載すべき観点等をフィックスされた段階で、コンソーシアムとして本格的な標準的なプロトコルを提案する。

【コンソーシアム活動報告】

細胞標準化タスクフォース委員会（委員長:山下 潤 京都大学 iPS 細胞研究所）

本毒性評価の最も先進的・独創的な部分は、
 エピゲノム的にできるだけオープンになっている細胞を用いることにより、
 薬剤に反応して多くの遺伝子発現が変動しうるため、
 種々の臓器・細胞に対する毒性を一度に検証できることであり、その点では、
 最もエピゲノム的にオープンな細胞と考えられる「ナイーヴ型ヒト ES 細胞」が最適
 しかし、ヒト ES 細胞:風評上使いにくい(特に企業)
 ナイーブ型細胞の培養まだ安定していない 等の問題も残っており、
 当面の方針としては、
 最初の DB は現状(プライム型ヒト ES 細胞)でデータ蓄積
 その後 iPS 細胞への移行
 新規化合物の試験は iPS 細胞で行う
 適切な細胞株の選択・提示
 CiRA にて樹立検討した細胞株から選択
 リプライムド細胞/ナイーブ型細胞の可能性:検討継続 とする。

毒性予測システム開発委員会（委員長:藤渕 航 京都大学 iPS 細胞研究所）

本コンソーシアムでは、組織的に「系の標準化」、「評価物質選定」、「データベース化」、「渉外」支援に取り組んできたが、これらが進行し、今回その 11 番目のマイルストーンとして「毒性予測システムプロトタイプ開発」が加えられた。委員会では、どの様な予測システムが必要か、表示する内容、プロトタイプの概要について議論があり、その結果について説明する。また、プロトタイプシステムで学習させる予定の 40 化合物から予算や毒性カテゴリーによる調整を行い、24 化合物の選定を行った。また、現在、KhES-3 細胞を用いて腎毒性物質 6 種、神経毒性物質 2 種のシーケンサーデータを取得し、徐々にプロトタイプのデータベースが構築されつつある。

これらの ES 細胞データを iPS 細胞で活用するためには ES-iPS 細胞間の情報ブリッジングシステムが重要となるが、ブリッジングの精度を上げるためには、高品質な iPS 細胞を選別する必要がある。細胞間の類似反応性を検出する実質ベースの取り組みとして、先の 40 化合物を健常人 iPS 細胞に曝露して ES 細胞との細胞毒性の IC50 類似性を見るプロジェクトを開始した。これら幾つもの取り組みを統合し、年内に初めて予測システムプロトタイプが完成する予定である。

幹細胞を用いた化学物質リスク情報共有化コンソーシアム

〈参加団体〉

(2020 年 7 月現在 50 音順)

企業・法人会員

エーザイ株式会社
協和キリン株式会社
株式会社資生堂
住友化学株式会社
株式会社ツムラ
日産化学株式会社

協賛

安全性評価研究会(谷本学校)

〈役員〉

代表

藤渕 航 (京都大学 iPS 細胞研究所)

副代表

鈴木 睦 (協和キリン株式会社・安全性評価研究会)

幹事

柿木 基治 (エーザイ株式会社)
上月 裕一 (株式会社資生堂)
竹内 和也 (日産化学株式会社)
堀 妃佐子 (サントリーMONOZUKURI エキスパート株式会社)

〈顧問〉

諫田 泰成 (国立医薬品食品衛生研究所)
小島 肇 (国立医薬品食品衛生研究所)
曾根 秀子 (横浜薬科大学薬学部)
山下 潤 (京都大学 iPS 細胞研究所)

〈運営委員〉

赤堀 有美 (一般財団法人化学物質評価研究機構)
澁澤 幸一 (積水メディカル株式会社)
高島 浩二 (株式会社ボゾリサーチセンター)
谷 英典 (国立研究開発法人産業技術総合研究所)
富ヶ原 祥隆 (住友化学株式会社)
中山 明子 (株式会社ツムラ)

〈学術委員〉

北野 宏明 (特定非営利活動法人システム・バイオロジー研究機構)
末盛 博文 (京都大学ウイルス・再生医科学研究所)
関野 祐子 (東京大学大学院薬学系研究科)
藤田 聡史 (国立研究開発法人産業技術総合研究所)

〈会員数〉

105 名 (2020 年 7 月 16 日現在)