

平成 25 年度 弁理士の日 記念講演会 「iPS 細胞技術を取り巻く知的財産権の光と陰～発明の保護と利用の調和を考える～」

## 第 2 部 【一般講演 2】

# ヒト iPS 細胞が創る新しい創薬技術

株式会社リプロセル 代表取締役社長 横山 周史



### 要 約

2012 年京都大学の山中教授がノーベル賞を受賞され、世界的に iPS 細胞の研究開発および事業化が進んでいます。

株式会社リプロセルは 2003 年の設立以来、世界最先端の iPS 細胞技術を利用して事業化を進めてまいりました。

iPS 細胞は再生医療だけではなく、創薬応用も大きな柱の 1 つとして注目され、既に実用化が進んでいます。

本講演では、当社が世界で初めて製品化に成功した、ヒト iPS 細胞由来の心筋細胞、肝細胞、アルツハイマー病神経細胞などの創薬応用の具体事例を中心にご紹介したいと思います。

### 目次

はじめに

1. 株式会社リプロセルの紹介

2. 細胞ビジネス

3. ヒト iPS 細胞の創薬応用

3-1. 神経細胞

3-2. 心筋細胞

3-3. 肝細胞

おわりに

### はじめに

横山： iPS 細胞を使って創薬応用ということ最近よく言われておりますけれども、それを実際のビジネスとして展開しております、今日は、その話を中心にさせていただきます。弁理士の日記念講演会ということで、本当は知財の話をするべきかもしれませんが、私はそれほど知財に詳しくない部分がございます、主にビジネス面での話をさせていただこうと思います。

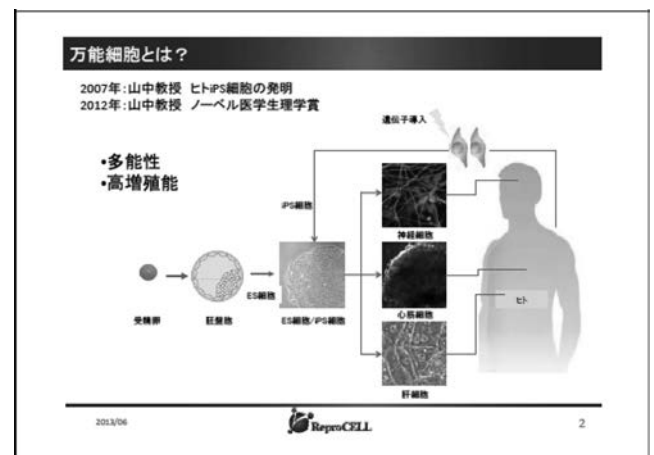
### 1. 株式会社リプロセルの紹介

まず簡単にリプロセルの紹介でございます。当社は 2003 年に京都大学の中辻先生と東京大学の中内先生、幹細胞の非常に有名なお 2 人の先生が設立した、社歴としては、10 年ぐらいある会社でございます。ヒトの iPS 細胞ができましたのが 2007 年ですので、その前から会社としては存在していたということになります。

iPS 細胞の前は ES 細胞というものを扱っておりまして、それでさまざまな事業展開をいろいろな研究開発も含めてやっておりまして、2007 年以降は同じ技術を使って iPS 細胞にも展開してきたという会社でございます。この分野で 10 年やっている会社というのは非常に老舗中の老舗でございますので、そういう意味ではさまざまなビジネスモデルとか技術をご紹介できると思います。

### 2. 細胞ビジネス

こちらは先ほどから何回かご説明があったと思えますけれども、ヒト ES 細胞とヒト iPS 細胞の成り立ちを書いたものです。



ヒト ES 細胞とヒト iPS 細胞の最大の特徴は、例えば心筋とか神経とか、さまざまな細胞組織に分化す

る、形を変えるという能力がございます。これを多能性と言いますが、もう1つ重要なところがございまして、これは増殖能がES細胞の状態、iPS細胞の状態で非常に高いということです。ヒトの細胞というのはそれほど簡単に増えません。例えばシャーレの中で何か細胞を取り出して増えるかという、それほどは上手く増えません。ところがiPS細胞というものは非常に増えます。理論的には、だいたい1週間で10倍ぐらい増えますので、2週間で100倍、3週間で1,000倍という形で、ほぼ無限大に増えることが可能になります。この2つの特徴、さまざまな細胞に形を変える多能性の能力と、非常に増えるという能力、この2つの能力を併せ持ったものということが、万能細胞と言われる由縁でございます。

これがなぜ重要かと言いますと、我々企業目から見ますと、今まで細胞というものはなかなかビジネスになり得なかった分野になります。例えばヒトの細胞は、従来は移植治療などを思い浮かべていただくといいますが、ドナー1人に対してレシピエント（患者さん）1人の1対1、例えば骨髄を採取して白血病の患者さんに移植する、この1対1の関係になっておりました。この中で会社が関与するところはあまりないんですね。例えば、コーディネーターがあったり、病院があったりという中で、なかなかビジネスとしては存在しなかったということになります。ところが、iPS細胞またはES細胞ができたことによりまして、細胞を無限に増やして、そこからさまざまな種類の細胞をさらに作ることが可能になりました。これによって、たった1人のドナーから複数の患者さんに移植が可能になります。つまりこの細胞を加工する部分、増殖してなおかつ形を変えるという部分が非常に重要になってきます。ここに新たに我々企業の役割というものが生じて、新たなビジネスができてくるということになります。

どういうビジネスができるのかということですが、iPS細胞を使ったビジネスモデルというものを4つ書いております。



一番右側の再生医療というのは非常にわかりやすいかと思いますが、例えばiPS細胞から神経細胞を分化して移植する、それで今まで治らなかった患者さんが治る、こういうものが再生医療というものです。ただ、会社目から見ますと、その前にさまざまなビジネスがあるというのがこのチャートです。例えば基礎研究の分野で言いますと、研究試薬というのがあります。これはお客様が大学の先生方で、大学で研究される際の試薬や機器といったものを販売していく。これは世界中の非常に多くの大学で研究開発をされていますので、既にビジネスとして大きく存在する分野ということになります。

2つめは、本日のメインのトピックになりますが、創薬応用というところですね。創薬応用は、先ほどiPSからさまざまな細胞が作れると申しましたが、これを患者さんに移植するのではなくて、製薬メーカーさんに販売するというビジネスモデルになります。製薬メーカーさんはその細胞を使って、彼らが持っている薬の候補化合物の評価を行います。例えばその薬が効いているのか効いていないのか、もしくは副作用があるのかなのか、こういうことを日夜大量に調べる必要がございまして、そのたびに細胞を購入して評価しては捨て、評価しては捨てというビジネスモデルになります。これは今まさに製薬企業さんで既に始まりだして、今後かなりの広がりを見せるだろうというビジネス領域です。当社は現在、この2つの領域にフォーカスをしているということでございまして、本日のトピックスはこの創薬応用ということですね。

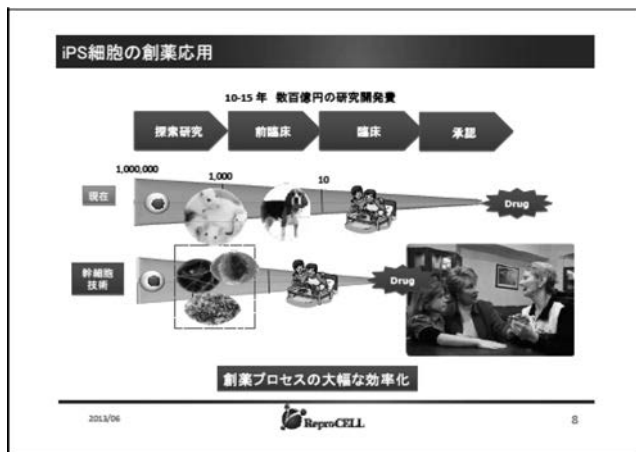
このビジネスモデルは矢印の向きに、裾野がどんどん広がっていくと思っております。現在はこの基礎研究、研究試薬がメインなんですけど、今後創薬というところが増えてきて、将来的には例えばテラーメイド

医療とか再生医療、こちらが非常に花開いてくるだろうと。こういう形で iPS 細胞を使ってさまざまな次世代型のビジネスがどんどん上乘せされるような広がりが考えられます。

### 3. ヒト iPS 細胞の創薬応用

創薬応用ですけれども、まずヒト iPS 細胞をなぜ創薬応用しなければいけないのか、そのニーズがあるのかということ。製薬メーカーさんが置かれている環境を簡単にご説明いたします。

文献を引用して日本における新薬の承認件数の年次推移をお示しします。時間が最近になればなるほど、なかなか新薬ができていないということがおわかりいただけると思います。薬作りが難しくなっているというのが現状です。一方、研究開発費の推移を示します。研究開発費は逆にうなぎ上りになっています。例えばこの黒い棒グラフは対売上比になりますけれども、2008年と言いますと、製薬企業さんにおける R&D コストは、対売上比で 20% を超え、他の業界に比べて非常に多額の研究開発費が注ぎ込まれています。先ほどのグラフと合わせますと、非常に多額の研究開発費が注ぎ込まれているにもかかわらず、なかなか新薬が出てきていないという現状があります。



こちらは一般論ですが、薬の開発のプロセスです。初めから終わりまで、だいたい 15 年ぐらいかかるというふうに言われています。1 つの新薬を開発するのに数百億、場合によっては 1 千億ぐらいかかると言われており、非常に時間とコストがかかるプロセスになります。

大きく分けると、探索、前臨床、臨床、承認という形で推移して行って、最終的にはヒトを使った臨床ということになってまいります。その前にやはり非常

に多くの動物実験が繰り返されます。ここがなかなかうまく早く進まないという原因でございまして、この部分に iPS 細胞を使った細胞、例えば iPS 細胞から作った心筋とか神経、こういう細胞を使ってやることによって、今まで数ヶ月かかっていた薬の評価が 1 日でできるとか、今まで 100 個しかできなかったものが 1 万個できるようになるとか、そういう形で非常に多くの医薬品の候補化合物を迅速に、しかも安く正確に判断しようというのが我々の狙いになります。そうしますと、例えばトータルの開発期間が大幅に短くなるのが可能であろうと思います。

あとは、細胞を大量に供給するためには細胞を無限に増殖しないとうまく行きません。iPS 細胞は先ほど申しましたように、増殖して、なおかつ形を変えます。これは実は iPS 細胞しか世の中には存在しませんので、ヒトの細胞を大量に供給する技術の代替技術というのは、今のところございませぬ。ですから、遅かれ早かれ、この動物実験というものが、完全にはなくなりませぬけれども、かなり iPS 由来の細胞に置き換わるのではないかと考えております。

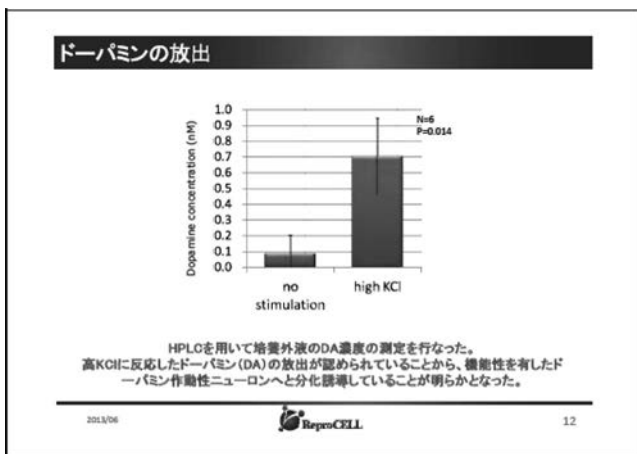
以降、具体的な事例をご紹介します。当社で販売しておりますのは、iPS 細胞から作り出した神経と心筋と肝臓、この 3 種類です。なぜ 3 種類かと言いますと、製薬企業さんで一番ニーズの高い 3 種類がこちらになります。例えば神経細胞で言いますと、アルツハイマー病であったり、パーキンソン病であったり、いまだ特効薬がないような領域がございまして、なおかつ患者さんも多い。この部分で製薬メーカーの方が非常に精力的に研究開発をされておりますので、その製薬企業の方に神経細胞を供給して、実験材料として使っていただく、これは非常にニーズの高いものになります。心筋と肝臓は後ほどご説明しますが、副作用を見る細胞になります。ですから、例えば風邪薬でも糖尿病治療薬でも抗癌剤でも、どんな薬でも必ず心筋と肝臓に対する副作用を見るということ。こちら非常にニーズの高い細胞ということになります。

当社の強みはどこかと申しますと、iPS から神経細胞、心筋細胞、肝細胞等のヒト細胞にどう作り分けるかということ。これを効率よく、なおかつ純度の高いものを的確に作っていく、これがわが社の技術そのものになります。

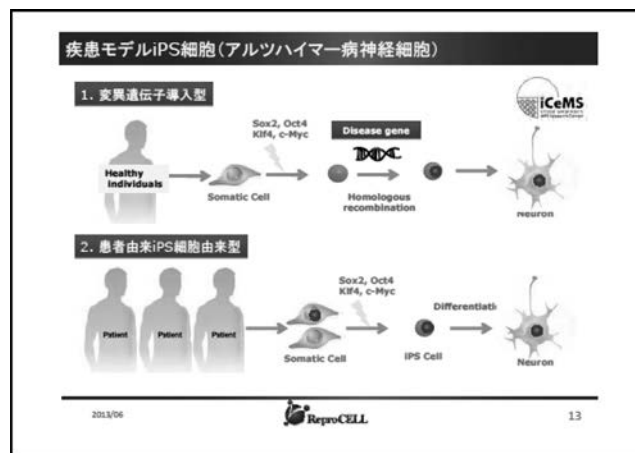
### 3-1. 神経細胞

神経から説明いたしますけれども、正常な形の神経とアルツハイマーモデルの2つを出しておりますけれども、正常なものと異常なものを見比べながら、例えばアルツハイマーの治療薬を作っていたり、パーキンソン病の治療薬を作っていたりということになります。

神経はネットワークを張っております。これを iPS 細胞から作るわけです。基本は、iPS 細胞というのはシャーレの底にペタッと貼り付いておりますが、ここにさまざまなブレンドの違う培養液を入れ替えることによって、うまく神経細胞にしていくということです。心筋とか肝臓も全く同じ原理でございまして、全く異なる培養液の組成、タンパク質やアミノ酸などさまざまなものが入っておりますが、そういうものをどんどん組成を変えることによって心筋にしたり神経にしたりしていくということです。



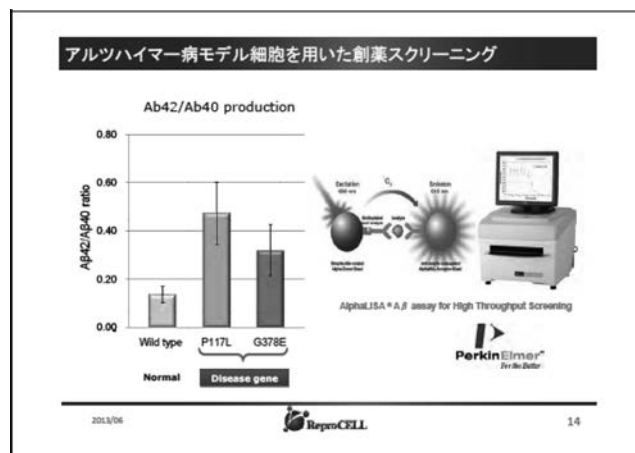
我々が作った神経細胞の中で、ドーパミン作動性神経というのがございます。ドーパミンをギュッと出すパーキンソンに絡むような細胞ですが、刺激しないものと刺激するもので比べまして、刺激しますとドーパミンがジワッと出てきます。こういうようなものが測定できており、機能性を有したドーパミン作動性ニューロンへと分化誘導していることがわかります。



次に疾患モデルということでご説明いたします。疾患モデルは病気の解明や治療薬の開発には非常に重要な細胞になります。一般的には、患者由来のものをよく聞かれると思います。例えば、患者さんの皮膚を取ってきて、皮膚から iPS 細胞を作って、そこから神経細胞を作ります。複数のいろんな患者さんから、こういうものを作っていくということが可能になってきます。例えば、アルツハイマーの患者さんの脳から神経を取ることは事実上不可能ですが、皮膚なら取れます。皮膚を取ることによって、患者さんの神経と似たようなものを作ってやろうというのが1つのコンセプトになります。

もう1つは、例えば遺伝子をあえて入れるという方法もございます。いろんな病気がございますが、原因の遺伝子がわかっている病気もございます。健常者から iPS を作って、そこに原因遺伝子を入れて、その遺伝子を持った iPS からさらに神経に変えますと、この神経細胞というのは確実に異常な遺伝子を持っていますので、異常な挙動を示すということです。

こういう2つの形で、いろいろ疾患モデルを作っていくということがございます。



これは遺伝子導入で作った事例ですが、アルツハイマーの患者さんは脳がギュッと萎縮して、脳の中に老人斑と呼ばれる黒い斑点が出ると言われています。その老人斑の基となる原因物質はアミロイドβと呼ばれるもので、これが正常なものと異常なものを比べてどのくらい差があるのかなのかというのを示したのがこのデータです。ノーマルと書いてあるのが、正常な人のアミロイドβの分泌量で、この2つは遺伝子を導入して、あえてアルツハイマーの患者さんに似たような神経細胞を作ったものですが、そうしますとアミロイドβの量がグッと上がってくる。つまり実際の患者さんに非常に近いような神経細胞ができているということです。例えば、この神経細胞にさまざまな薬をかけまして、異常なレベルが正常なレベルまでグッと戻れば、おそらくその薬は効くんじゃないか、こういうような形で薬の開発に使えるということでございます。

### 3-2. 心筋細胞

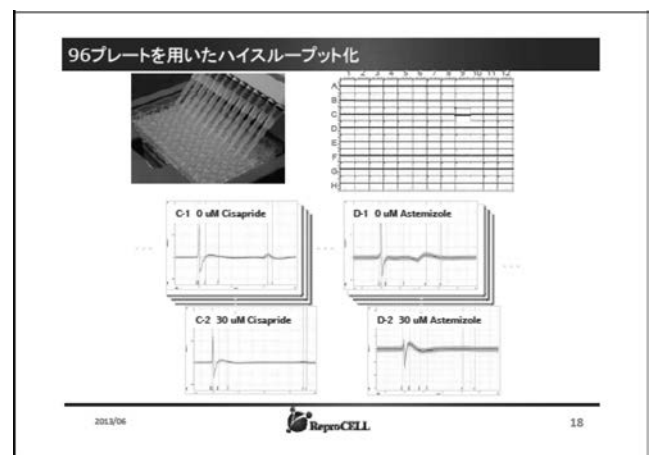
次に心筋細胞ですが、心筋細胞は毒性評価に使います。先ほどと同様に、シャーレの中にiPS細胞を培養して、そこからさまざまに培養条件を変えることによって、心筋細胞を作ることができます。動画で少しお見せいたしますが、1分間に40回、50回ぐらい拍動するような心筋細胞を作ることが可能になってまいります。当たり前ですが、ヒトの生きた拍動する心筋細胞をヒトから取り出すことは不可能です。ですから、iPS細胞によって初めて手に入れることができる細胞ということになります。

これを毒性評価に使いますが、例えばどんな薬でもそうですが、薬を飲んだときに必ず血液の中に薬が溶け出して血中濃度が上がります。それで体中を巡って必ず心臓に到達します。心臓に到達したときに、薬物と心臓が反応して、心臓発作が起きるとか止まってしまうということがあれば、例えば風邪薬を飲んで心臓が止まるような、非常に大きな副作用が出てくるということになります。ですから、あらゆる薬、抗癌剤でも糖尿病治療薬でもどんなものでも、心臓に対して何ら反応性を及ぼさないというのが薬の最低条件ということになってきます。

現在はいくつか測定方法がありますが、一番信憑性が高いのはイヌを使った試験でして、ビーグル犬に電極をつけて薬を打って、心臓が変な動きをしないか、

止まらないかということモニタリングしております。ただ、イヌを使う場合は、やはり数が限られます。1万個の薬の候補をひたすらイヌに打ってやるというわけにもいかない。そういう中で、やはり細胞というのは非常に便利なツールになります。

例えば、顕微鏡での拡大図を示しましたが、縦横1mm四方の顕微鏡写真に、ここに非常に小さい電極があります。この電極の上に拍動する心筋細胞をベタッと貼り付けます。シートになっておりまして、このシートを貼り付けますと、心筋が拍動して、電気信号が伝わって、心電図が撮れます。1分間に40回、50回ぐらいの人間の心電図が撮れてきます。この心筋細胞の上にさまざまな薬をふりかけまして、例えば毒性があれば、急に心筋が止まるということになると、拍動はご臨終状態になるわけです。そこまで行かなくても、拍動が速くなったり遅くなったり。そういうことであれば、その薬を飲めば、その患者さんはそういう副作用が起こるだろうという推論が成り立ちます。



これは実際に我々の試験でやっているものです。実際にはハイスループットと言いまして、多くの薬の混合化合物を一気に測定しましょうということが行われます。例えば、このプレートは100個の窪みがありまして、その窪みの中にそれぞれ心筋細胞がベターっと入っています。そこに100種類の違う薬を全部入れていきます。10cm × 10cm ぐらいのプレートにだいたい100種類の薬を同時に測定が可能になります。これをイヌを使って100種類やろうと思うと、ビーグル犬が100頭要るんですね。これに比べると非常に短時間でコンパクトにできるということで、将来的にはこのような形に置き換わってくるだろうと思います。なおかつ、これはヒトの心筋細胞です。イヌではなくてヒトの細胞ですから、ヒト特有の反応で動物ではわから

ないようなものまでわかるのではないかと期待されています。

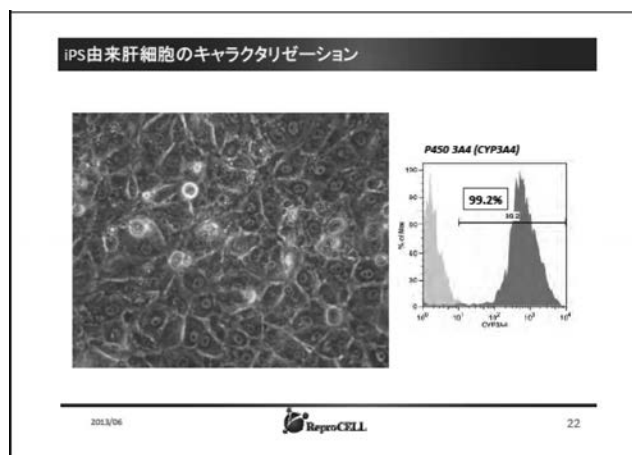
### 3-3. 肝細胞

肝臓も非常に重要な臓器でして、だいたいどんな薬も、アルコールもそうですけれども、肝臓で分解されます。代謝酵素というものが出まして、さまざまな薬が分解されていきます。血中濃度が上がったたり下がったりしていきます。代謝酵素もいろんな種類がありまして、個人差もありますけれども、CYP3A4 とか CYP2D6 等、いろいろあって薬を代謝します。新薬が出たときにも、体に入った薬がどのように薬が代謝されていくのかを見ていく必要がございます。

現状、肝臓の試験はどうやっているかと言いますと、肝臓は動物モデルというのが難しく、ヒトの実際の肝臓を使っています。ヒトの肝臓と言いましても、そんなに簡単に取れるものではありませんで、亡くなった方からインフォームドコンセントを得て頂くということになります。日本ではなかなか取れなくて、ほとんどアメリカやヨーロッパから亡くなった方の肝臓を冷凍保存して日本に送ってきます。これを製薬メーカーさんで使うという構図になります。

ただ、肝臓というのは非常に個人差が大きい臓器です。例えば A さんの肝臓を取ってきて試験をする場合、A さんの肝臓には限りがあって、増殖ができないので、どんどん切片がなくなっていく。最終的には A さんの肝臓がなくなれば、次は B さんの肝臓を使わざるを得ませんが、B さんの肝臓と A さんの肝臓はまた反応性が違いますので、A さんの肝臓では良かったものが B さんの肝臓では良くないとか、なかなか整合性が上手く取れないというところがございます。

そういう中で、iPS 細胞由来の肝臓というのは、iPS 細胞をどんどん増殖させて肝臓にしますので、1 人のドナーさんさえあれば、その種が全然尽きない。半永久的に同じ方の肝臓を供給できます。裏を返せば、いろんな方の肝臓を作ることができます。例えば、白色人種と黄色人種、黒人種、いろんな性別の方からどんどん皮膚を取ってきて、それを iPS にしておけば、そこから iPS 細胞をどんどん増やして肝臓をどんどん作ることができます。アルコールも人種によって強い弱いがございますように、薬に関しても分解できるできないというのはさまざま個人差がございますので、そういうパネルを用意しておくというのは非常に有用な



ものになると思います。

iPS から肝臓というのはなかなか難しいところがございますけれども、我々は大阪大学の水口先生と共同研究を含めてやりまして、ようやくヒト iPS 由来の肝臓を世界で初めて作ることに成功いたしました。こちらの写真ですが、この肝臓は全く動かないですけれども、だいたい1つの細胞の中に核が2つあったり、これが正常な肝臓です。あとは石畳状のこういう形状です。このような非常にヒトの肝臓に近いようなものが得られています。少し専門的にはなりますけれども、FACS という機器を使ってその純度を調べたものですが、99% ぐらい肝臓ができているということです。

これを実際に機能するかどうか、肝臓として試験に使えるかどうかということ进行测试しました。肝臓を先ほどと同じように100個穴の開いたようなプレートに入れて、実際にいろんな薬をかけて反応性を見てみたということです。一例ですが、リファンピシンとかデキサメサゾンとかいろんな薬を加えて濃度を上げていきますと、CYP3A4 という代謝酵素が誘導されてくるという現象が見られます。逆に下がるものもございまして、これは薬によって全部特性が違います。この特性は実際のヒトの肝臓と似たような挙動を示しているということで、ほぼヒトの肝臓に近いところまで今、来ているなというところがございます。

### おわりに

以上を簡単にまとめてさせていただきますと、iPS 細胞のビジネスにはさまざまございまして、基礎研究、創薬応用、テイラーメイド医療、再生医療というものがございまして、今、我々が力を入れてやっておりますのが創薬応用ということで、こちらに関しては、製薬メーカーさんのほうで去年、今年あたりから本格

的に検討が始まっているという状況です。当社としては、ニーズの高い心筋、神経、肝臓という、今までなかなかヒトから取れなかった細胞を iPS 細胞を使うことによって実際に得ることができる、つまり作り出すことができるということになります。なおかつ、アルツハイマーのような疾患モデルというのも可能になってまいりました。今後、こういうものを使いますと、

.....

動物実験がゼロにはならないとは思いますが、多くの動物実験を置き換えて、今までの薬作りの時間を短縮して、なおかつ非常に開発費も安くて安全な新薬を早く届けることに貢献できると考えております。以上でございます。

(原稿受領 2013. 9. 9)

## パンフレット「弁理士Info」のご案内

### 内容

知的財産権制度と弁理士の業務について、イラストや図を使ってわかりやすく解説しています。

一般向き。A4判30頁。

### 価格

一般の方は原則として無料です。

(送料は当会で負担します。)

### 問い合わせ/申込先

広報・支援・評価室

e-mail: panf@jpaa.or.jp

〒100-0013 東京都千代田区霞が関3-4-2

電話: 03(3519)2361(直)

FAX: 03(3519)2706

