

開発動向

ES 細胞技術および再生医療に使用する製品・コアテクノロジー (Embryomics™) の研究開発、販売を行っている。細胞の特性解析、スケールアップ製造、精製に関する技術を持つ。自社サイト並びにミリポアを通じて、胚性前駆細胞株と培地等の関連製品を全世界に対して供給している。

また、2008 年には、WARF, International Stem Cell Corporation, Advanced Cell Technology から、ES 細胞、iPS 細胞に関する特許とそのアプリケーションに関するライセンスを受けている。

2008 年 8 月 21 日に子会社 Embryome Sciences 社が Advanced Cell Technology 社からウイルスフリーの iPS 細胞および ES 細胞分化技術に関する特許とアプリケーションのライセンス契約を締結。

2009 年 4 月 30 日には、カリフォルニア再生医療機構から \$4.7M の研究グラント獲得している。ターゲットは、大量生産と純化工程が容易な胚性前駆細胞を再生医療の細胞ソースとすることに置いている。

ES 細胞関連製品・サービス

(1) ESpan™ 胚性前駆細胞株と関連製品

胚性前駆細胞 (Embryonic Progenitor Cell) は、無限増殖性と万能性を保有する ES 細胞から、分化誘導された幹細胞や、更なる分化誘導で完全に分化細胞になりうる前駆細胞である。現在、細胞株 6 種類とそれぞれに最適化された ESpan™ という培地の販売を行っている。

対応論文：

Regen Med. 2008 May;3(3):287-308.

The ACTCellerate initiative: large-scale combinatorial cloning of novel human embryonic stem cell derivatives.

West MD, Sargent RG, Long J, Brown C, Chu JS, Kessler S, Derugin N, Sampathkumar J, Burrows C, Vaziri H, Williams R, Chapman KB, Larocca D, Loring JF, Murai J.

(2) ESpy™ (販売予定の細胞株)

ヒト ES 細胞からの分化細胞株。信号光を発する性質を持つので、in vivo 並びに in vitro での所在と分布を研究者はトラックすることが可能となる。

(3) Embryome Database

ヒト ES 細胞とその分化細胞に関わるデータベースを提供。2008 年から Targeted Therapeutics Consulting, Inc と共同で運営。

6. BrainStorm Cell Therapeutics, inc.

会社概要

- ・会社名 **BrainStorm Cell Therapeutics, inc.**
- ・事業領域 自家骨髄由来幹細胞移植による神経変性疾患治療の研究開発
- ・設立 2000年（2004年11月、Golden Hand Resources, inc から社名変更）
- ・社長・CEO President : Chaim Lebovitz、CEO : Rami Efrati
- ・国籍 米国
- ・住所 110 East 59th Street New York, NY 10022
- ・ホームページ <http://www.brainstorm-cell.com/>
- ・従業員 4名（2009年9月）
- ・株式公開 公開（OTC. BB: BCLI）

事業内容

BrainStorm Cell Therapeutics (BCT) は、神経変性疾患治療を目的とする骨髄由来成人幹細胞製品を研究開発している。

テクノロジーの基盤となる知的財産は、イスラエルの Tel-Aviv 大学 Rabin 医学センターの神経学の元トップである Eldad Melamed 博士、および同大学 Felsenstein 医学研究センターの神経科学研究所の教授である Daniel Offen 博士の研究成果である。BCT は、Tel-Aviv 大学の技術移管会社である Ramot 社と関連技術開発と商業化における全世界独占契約をしている。現在 ALS に集中して開発を行っており、2010 年中に ALS に対する臨床試験を開始する予定。将来的にはパーキンソン病や脊髄損傷などにも展開していく方針。

6. BrainStorm Cell Therapeutics, inc.

開発動向

現在 ALS のグリア細胞由来神経栄養因子 (GDNF) 産生細胞による細胞治療の臨床開発に向けて準備中であり、マウスモデルでの効果の証明、原料製造に関する契約などが進行中である。2010年2月に約 US2Mio\$ の開発資金の調達が確定したので、2010年中に臨床試験が開始される予定である。

将来的には、多発性硬化症、パーキンソン病、ハンチントン病、脊髄損傷 (Rutger 大学と共同研究中) にも手を広げていく予定である。

コア技術

コア技術 NurOwn™ は、Tel-Aviv 大学の Eldad Melamed 博士や Daniel Offen 博士の業績を基にした骨髄幹細胞をドーパミンや神経栄養因子 (NTF : NeuroTrophic Factor) を産生する細胞に効率的に分化させる技術である。

(1) NurOwn™ program 1

骨髄由来ドーパミン産生細胞を用いたパーキンソン病治療。

自家骨髄間葉系幹細胞を純化、増殖した後、ドーパミン産生細胞に分化誘導し、移植することにより、パーキンソン病治療を狙うプログラム。

(2) NurOwn™ program 2

骨髄由来神経栄養因子産生細胞を用いたパーキンソン病、ALS、脊椎損傷治療。

自家骨髄由来間葉系幹細胞から分化誘導した GDNF 産生細胞を移植することにより、パーキンソン病、ALS、脊髄損傷の治療を行うプログラム。

(NurOwn™ program 2 の臨床試験)

ALS を対象疾患とする臨床試験準備が最終段階にあり、2010 年内に安全性を確認する Phase II a が開始される予定である。Phase II a の内容は、症状が進んでいる少数の ALS 患者を対象に、その片方の脚に GDNF 産生細胞を注入し、注入していない脚との運動機能の回復度合いを比較するもの。その後、30-40 名の患者をエンロールする Phase II b で有効性を確認する予定。

準備作業は、2009 年に入ってから本格的に進められている。

同 2 月に Bio Medical Research Design 社とイスラエルでの ALS 臨床試験のためのコンサルタント契約を締結、

同 8 月に Protein Production Service LTD 社に GMP グレードの幹細胞用タンパク質生産を委託契約、

6. BrainStorm Cell Therapeutics, inc.

同 9 月に Harlan Biotech Israel 社と ALS の臨床試験のための前臨床安全性試験を完了するための戦略的契約、

同 10 月に臨床試験申請のための重要なマイルストーンである ALS 患者骨髄由来幹細胞が神経支持細胞に分化したことを発表している。

対応論文

STEM CELLS AND DEVELOPMENT 17:547-554 (2008)

Induction of Human Mesenchymal Stem Cells into Dopamine-Producing Cells with Different Differentiation Protocols

Ran Barzilay, Inna Kanm Tali Ben-Zur, Shlomo Bulvik, Eldad Melamed, and Daniel Offen.

J Mol Neurosci. 2009 Sep;39(1-2):199-210.

Induction of adult human bone marrow mesenchymal stromal cells into functional astrocyte-like cells: potential for restorative treatment in Parkinson's disease.

Bahat-Stroomza M, Barhum Y, Levy YS, Karpov O, Bulvik S, Melamed E, Offen D.

動物モデルにおける研究結果と対応論文

(1) 多発性硬化症

MSC を分化させ神経栄養因子を産生する細胞へと分化させた後、病理モデルマウスに ICV することで経過を見た。その結果、病気の進行を遅らせ、生存期間を延ばすことに成功した。分化していない MSC では、効果が弱い。in vitro では、分化細胞がマウスの免疫細胞を抑え、酸化によるダメージから神経細胞を保護することが判明した。

対応論文

J Mol Neurosci, 2009. 10 Nov.

Intracerebroventricular Transplantation of Human Mesenchymal Stem Cells Induced to Secrete Neurotrophic Factors Attenuates Clinical Symptoms in a Mouse Model of Multiple Sclerosis

Yael Barhum, Sharon Gai-Castro, Merav Bahat-Stromza, Ran Barzilay, Eldad Melamed, and Daniel Offen

(2) パーキンソン病

MSC から分化誘導した神経栄養因子産生細胞 (NTF-SC) の有効性を示す研究が、6-OHDA (神経毒) 誘発性パーキンソン病モデルラットを用いてなされた。ラットに 6-OHDA を投与後、同日に MSC または NTF-SC を移植し、アンフェタミン誘発性回転運

6. BrainStorm Cell Therapeutics, inc.

動 (amphetamine-induced rotations) を主要行動指数として測定したところ、NTF-SC 移植により、45%の指数の改善が見られた。さらに、MRI によって、移植細胞が損傷部位に移動していることも示された。

対応論文

STEM CELLS AND DEVELOPMENT Volume 18, Number 8, 2009

Protective Effects of Neurotrophic Factors-Secreting Cells in a 6-OHDA Rat Model of Parkinson Disease

Ofer Sadan, Merav Bahat-Stromza, Yael Barhum, Yossef S. Levy, Anat Pisnevsky, Hagit Peretz, Avihay Bar Ilan, Shlomo Bulvik, Noam Shemesh, Dana Krepel, Yoram Cohen, Eldad Melamed, and Daniel Offen

6. BrainStorm Cell Therapeutics, inc.

サイエンティフィック・アドバイザー・ボード

1. Eldrad Melamed, MD

Professor and Chair - Norma and Alan Aufzien Chair for Research of Parkinson's Disease, Tel Aviv University, Sackler School of Medicine.

2. C. Warren Olanow, MD, FRCPC

the Henry P. and Georgette Goldschmidt Professor and Chairman of the Department of Neurology and Professor of Neuroscience at the Mount Sinai School of Medicine in New York City

3. Andres M. Rozano, MD, PhD

the RR Tasker Chair in Functional Neurosurgery and a Canada Research Chair in Neuroscience at the University of Toronto,

Head of Applied and Interventional Research at the Toronto Western Research Institute

4. Jeffery Kordower, PhD

Rush Presbyterian-St. Luke's Medical Center as Professor of Neurosurgery and the Jean Schweppe-Armour Professor of Neurological Sciences

共同研究

- Tel-Aviv 大学 : MSC を機能的な神経様細胞へ分化させる技術開発の研究・ライセンスに関する契約 (2004年11月～)
- Rutgers 大学 : 脊髄損傷ラットモデルでの治療効果の共同研究 (2008年1月～)

7. PrimeGen Biotech, LLC

会社概要

- ・会社名 **PrimeGen Biotech, LLC**
- ・事業領域 ヒト精巣細胞由来幹細胞の研究・治療応用、iPS 細胞の研究開発
- ・設立 2002 年
- ・社長・CEO Thomas C.K. Yuen
- ・国籍 米国
- ・住所 213 Technology Drive, Irvine, CA 92618
- ・ホームページ <http://www.primegenbiotech.com/> (再開待ち)
- ・従業員 不明
- ・株式公開 非公開

事業内容

プライムセル (PrimeCell™) は、精巣細胞由来のヒト成体生殖幹細胞である。精巣細胞等の生殖細胞から多能性幹細胞を生み出すリプログラミングをコア技術としている。コア技術を活かし、iPS 細胞作成技術も開発している。

子会社

- **PrimeCell Therapeutics**

2006 年 5 月設立。精巣細胞由来ヒト生体幹細胞製品 PrimeCell™ の開発。

- **NewStem Biosciences, LLC**

研究目的子会社。2008 年に、ピッツバーグ大学等と共同で、月経血由来体性幹細胞に関する論文を発表。

7. PrimeGen Biotech, LLC

開発動向

開発品

臨床試験中の開発品はない。

コア技術

1. PrimeCell™

リプログラミング技術に基づいて作成される精巢細胞由来生殖幹細胞である。まだ、製品としての販売は開始されていない。

マウス精原細胞を細胞ソースとする万能性幹細胞を作成するプロトコルを確立した。当該幹細胞は、心筋細胞、神経細胞、軟骨細胞への分化能を確認済。霊長類（アカゲザル）の精原細胞を細胞ソースとして、プロトコルを検証している。また、出生後胎児マウスの卵巣細胞から生殖幹細胞への純化にも成功したと発表している。

対応論文

Reproduction. 2008 Jun;135(6):771-84.

Generation of multipotent cell lines from a distinct population of male germ line stem cells.

Izadyar F, Pau F, Marh J, Slepko N, Wang T, Gonzalez R, Ramos T, Howerton K, Sayre C, Silva F.

Hum Reprod. 2009 Jun;24(6):1480-91. Epub 2009 Feb 25.

Phenotypic and molecular characterization of spermatogonial stem cells in adult primate testes.

Maki CB, Pacchiarotti J, Ramos T, Pascual M, Pham J, Kinjo J, Anorve S, Izadyar F.

Differentiation. 2010 Feb 4.

Differentiation potential of germ line stem cells derived from the postnatal mouse ovary.

Pacchiarotti J, Maki C, Ramos T, Marh J, Howerton K, Wong J, Pham J, Anorve S, Chow YC, Izadyar F.

生殖幹細胞に関する研究者として、京都大学篠原隆司教授、チュービンゲン大学のグループが挙げられる。

関連論文

Cell. 2004 Dec 29;119(7):1001-12

Generation of pluripotent stem cells from neonatal mouse testis.

7. PrimeGen Biotech, LLC

Kanatsu-Shinohara M, Inoue K, Lee J, Yoshimoto M, Ogonuki N, Miki H, Baba S, Kato T, Kazuki Y, Toyokuni S, Toyoshima M, Niwa O, Oshimura M, Heike T, Nakahata T, Ishino F, Ogura A, Shinohara T.

Nature 456, 344-349 (20 November 2008)

Generation of pluripotent stem cells from adult human testis

Sabine Conrad, Markus Renninger, Jörg Hennenlotter, Tina Wiesner, Lothar Just, Michael Bonin, Wilhelm Aicher, Hans-Jörg Bühring, Ulrich Mattheus, Andreas Mack, Hans-Joachim Wagner, Stephen Minger, Matthias Matzkies, Michael Reppel, Jürgen Hescheler, Karl-Dietrich Sievert, Arnulf Stenzl & Thomas Skutella

2. 万能性幹細胞作成技術

2008年2月に、高効率物質配送システムを使用して、タンパク質とDNA分子をヒト皮膚、網膜、腎臓から採取した細胞に入れ込むことにより、培養期間1週間でES細胞に見られる万能性マーカーを発現する幹細胞コロニーを作成したことを発表。但し、その後正式の論文発表はない。

3. 月経血由来幹細胞作成技術

2008年に、ピッツバーグ大学との研究成果であるOCT-4, SSEA-4等の多能性マーカーを発現する月経血由来体性幹細胞に関する論文発表を行っている。

Cell Transplant. 2008;17(3):303-11.

Multipotent Menstrual Blood Stromal Stem Cells: Isolation, Characterization, and Differentiation

Patel AN, Park E, Kuzman M, Benetti F, Silva FJ, Allickson JG.

サイエンティフィック・アドバイザー

2007年4月にRudolf Jaenischがサイエンティフィック・アドバイザーになったとの発表があるが、現任しているかは不明。

8. StemCells, inc.

会社概要

- ・会社名 StemCells, inc.
- ・事業領域 神経幹細胞移植による中枢神経疾患を対象とする製品の研究・開発
- ・設立 1988年
- ・社長・CEO Martin McGlynn
- ・国籍 米国
- ・住所 3155 Porter Drive Palo Alto, CA 94304-1213
- ・ホームページ <http://www.stemcellsinc.com/>
- ・従業員 55名 (2008年12月)
- ・株式公開 公開 (NASDAQ: STEM)

事業内容

治療用製品開発プログラムのターゲットは中枢神経 (CNS: Central Nerve System) である。製品候補の HuCNS-SC® cells は純化されたヒト神経幹細胞で、既に神経セロイドリポフスチン症 (別名、バッテン病。稀少で致命的な神経変性疾患) に対する Phase1 を終了し、ペリツェウス・メルツバッハー病 (PMD: 髄鞘形成不全) に対する Phase1 の開始も FDA から認められている。将来的なターゲットとして、肝臓、膵臓の研究も進められている。

子会社

StemCell Science UK, LTD (2009年4月に買収)

SC Proven というブランドで、細胞培養用の培地を販売している。

8. StemCells, inc.

開発動向

コア技術

- ・組織修復、置換

ヒト神経幹細胞移植により組織を修復、置換するアプローチ。現状適切な治療が確立していない神経変性疾患を対象とする。

- ・ドラッグ・スクリーニング

幹細胞は、増殖過程、分化過程において様々な因子を発現するため、創薬のための情報ソースとなる。

- ・機能的ゲノム解析

発生初期の遺伝子のオン・オフ、環境要因からの遺伝子抑制が如何に機能発現に関わるかの解明。

- ・遺伝子損傷の修復

幹細胞は疾患部に生着し、長期間、組織修復再生に寄与することができるため、疾患部の遺伝子損傷を修復する可能性がある。

現在、組織、器官としての対象は、中枢神経であり、将来的な対象を肝臓、膵臓に置いている。

1. 神経幹細胞(HuCNS-SC)

2000年に、HuCNS-SC®の単離に成功した。脳組織から表面マーカー抗体を用いて純化している。これを治療応用に向けて開発中である。

HuCNS-SC®をバンク化し、免疫不全マウスへと移植する研究で、3つの主要な CNS 細胞タイプ（ニューロン、アストロサイト、オリゴデンドロサイト）に分化することに成功した。

対応論文

PNAS December 19, 2000 vol. 97 no. 26 14720-14725

Direct isolation of human central nervous system stem cells

Nobuko Uchida, David W. Buck, Dongping He, Michael J. Reitsma, Marilyn Masek, Thinh V. Phan, Ann S. Tsukamoto, Fred H. Gage, and Irving L. Weissman

8. StemCells, inc.

2. 臨床開発

(1) 神経セロリドリポフスチン症 (NCL)

2009年1月にPhase I 試験が終了した(2006年11月開始)。6名のNCLの幼児にHuCNS-SC®が投与された。2パターン(5億個と10億個の細胞、各3名)で患者の脳に移植され、医学的・神経学的・神経心理学的テストにて評価された。2009年6月にHuCNS-SC®が患者体内で安全にかつ長期にわたって生存することを確認した。

対応論文

Cell Stem Cell. Volume 5, Issue 3, 310-319, 4 September 2009

Neuroprotection of Host Cells by Human Central Nervous System Stem Cells in a Mouse Model of Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis

Stanley J. Tamaki, Yakop Jacobs, Monika Dohse, Alexandra Capela, Jonathan D. Cooper, Michael Reitsma, Dongping He, Robert Tushinski, Pavel V. Belichenko, Ahmad Salehi, William Mobley, Fred H. Gage, Stephen Huhn, Ann S. Tsukamoto, Irving L. Weissman, and Nobuko Uchida.

(2) ペリツェウス・メルツバッハー病 (PMD)

2008年12月にFDAからPMDに対する臨床試験の承認を得た。2009年11月よりUCSF小児病院にてPhase I を開始している。この試験は、4人のPMD患者を対象にして行い、12ヶ月以上の期間モニターしてHuCNS-SC®の安全性を評価するもの。

対応論文

PNAS 2005 102:14069-140 74

Human neural stem cells differentiate and promote locomotor recovery in spinal cord-injured mice

Brian J. Cummings, Nobuko Uchida, Stanley J. Tamaki, Desirée L. Salazar, Mitra Hooshmand, Robert Summers, Fred H. Gage, and Aileen J. Anderson

対応特許

WO/1999/011758 Cultures of human CNS neural stem cells (US Pat. 6103530)

WO/2000/047762 ENRICHED CENTRAL NERVOUS SYSTEM CELL POPULATIONS

3. 開発技術

(1) 脊髄関連疾患 (Spinal Cord Indications)

前臨床試験段階。カリフォルニア大学リブ・アーバインセンターの Aileen J. Anderson、Brian J. Cummings と HuCNS-SC による脊髄損傷モデルマウスを使った共同研究を行っている。

(2) 加齢黄斑変性症 (Age-related Macular Degeneration, AMD)

前臨床試験段階。2008年1月から、Casey Eye Institute at Oregon Health & Science University (OHSU)とのヒト神経幹細胞による加齢性黄斑変性症の治療に関する共同研究を開始。2009年5月に変性進行から網膜を保護したデータを発表。同年10月にはフォトレセプターの保護並びに機能保全に関する成果を発表。

(3) アルツハイマー病 (Alzheimer's Disease)

前臨床試験段階。NIHからの研究助成金を受け、McLaughlin Research InstituteのGeorge A. Carlsonと免疫不全トランスジェニック・マウスを使用したHuCNS-SC移植治療に関する共同研究を行っている。

4. その他のコア技術

(1) 肝幹細胞

Oregon Health Science UniversityのMarkus Grompe, Ph.D.と共同研究を行っている。研究成果として、ヒト肝臓幹細胞様の細胞ポピュレーションを発見し、hLEC(human Liver Engrafting Cell)と命名。そのin vitroでの培養系を開発し、胆管細胞と肝臓細胞に発現するマーカーを発現する前駆細胞へと導いた。また、in vitroで肝炎ウイルスに感染することができるため、C型肝炎の治療やワクチンのスクリーニング系に応用可能である(スタンフォード大学と共同研究)。マウスモデルでhLECを移植し、6ヶ月間マウス体内でヒトアルブミンの発現を確認している。

(2) 膵幹細胞

I型糖尿病の治療を目的とする研究で、膵臓細胞の中から膵臓幹/前駆細胞と考えられる細胞を発見した。現在、スタンフォード大学Seung Kimと共同研究しており、インスリン産生細胞の発生に関する研究を行っている。動物実験にて膵臓幹/前駆細胞の試験を行っている。

8. StemCells, inc.

サイエンティフィック・ファウンダー

1. Irving L. Weismann, MD

the Karel and Avice Beekhuis Professor of Cancer Biology, Professor of Pathology, and Professor of Developmental Biology at Stanford University and Director of the Stanford Institute for Cancer/Stem Cell Biology and Medicine, Palo Alto, California

2. Fred Gage, PhD

Professor, Laboratory of Genetics, The Salk Institute for Biological Studies, La Jolla, California and Adjunct Professor, Department of Neurosciences, University of California, San Diego, California

3. David J. Anderson, PhD

Professor of Biology, California Institute of Technology, Pasadena, California and Investigator, Howard Hughes Medical Institute

9. Cellular Dynamics International, Inc.

会社概要

- ・会社名 Cellular Dynamics International, Inc. (CDI)
- ・事業領域 iPS 細胞由来心筋細胞の販売、同細胞を用いた心毒性試験の受託サービス
- ・設立 2004 年
- ・社長・CEO Robert J. Palay
- ・国籍 米国
- ・住所 525 Science Drive Madison, WI 53711
- ・ホームページ <http://www.cellulardynamics.com/>
- ・従業員 65 名 (2009 年 7 月)
- ・株式公開 非公開
- ・事業内容

University of Wisconsin - Madison の James A. Thomson(Thomson)による iPS 細胞作成技術をコアとして、iPS 細胞を分化誘導した心筋細胞の販売と、同細胞を用いた心毒性試験の受託サービスを提供している。心毒性試験は、University of Wisconsin - Madison の Craig T. January の開発技術を基礎としている。今後は、心筋細胞以外の iPS 細胞由来分化細胞の開発と、プラスミドによる遺伝子導入法で樹立された iPS 細胞の利用が進められる。

CDI は、WARF のスタートアップベンチャーであり、Thomson が CSO を務める。

9. Cellular Dynamics International, Inc.

開発動向

iPS 細胞から分化誘導した心筋細胞の販売と、心筋細胞を用いた毒性試験の受託サービスを中心に事業を展開している。

開発品

1. iPS 細胞由来製品

(1) iCell iPS 細胞由来心筋細胞

創薬、薬効・毒性スクリーニング用途のヒト iPS 細胞由来心筋細胞 iCell を 2009 年 12 月 16 日より販売開始。同細胞の培養用培地も販売している。

・心筋細胞の構成

α ミオシン重鎖(Myh6)プロモータの制御下で単量体赤色蛍光蛋白質(mRFP)を発現、プラストサイジン耐性を示し、心筋細胞の単離と同定が同時に可能。

電氣的に活性な心房、結節、心室様筋細胞の混合物で、電気生理学的特徴を有し、投与された薬剤に対して望ましい電気生理学的及び生理化学的応答を示す。

・線維芽細胞由来 iPS 細胞

市販の線維芽細胞から CDI が樹立したヒト iPS 細胞株「CDI-MRB」のマスターセルバンクを利用。この iPS 細胞株の樹立には、2007 年に Thomson より報告された OCT4, SOX2, NANOG, LIN28 の 4 因子導入法が利用されている。

・用途

細胞利用アッセイとして、細胞生存率、アポトーシス、ATP 産生、酸化ストレス、ミトコンドリア機能不全など、電気生理学的試験として、通常のパッチクランプ記録、微小電極アッセイ(MEA)記録など。参考データを自社サイトに掲載。

対応論文：

(1) Science. 2007 Dec 21;318(5858):1917-20. Epub 2007 Nov 20.

Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells.

Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, Antosiewicz-Bourget J, Frane JL, Tian S, Nie J, Jonsdottir GA, Ruotti V, Stewart R, Slukvin II, Thomson JA.

(2) Circulation Research, 2009 Feb 27; 104(4): e30-41. Epub 2009 Feb 12

Functional cardiomyocytes derived from human induced pluripotent stem cells

Zhang J, Wilson GF, Soerens AG, Koonce CH, Yu J, Palecek SP, Thomson JA, Kamp TJ.

(2) その他の iPS 細胞由来分化細胞

in vitro アッセイ用のヒト iPS 細胞由来分化細胞として開発中のものに、肝臓細胞、神経細胞、造血系（血液）細胞としてマクロファージ、マスト細胞がある。

対応論文：

神経細胞

Nature Biotechnology, 2001 Dec; 19(12): 1129-33

In vitro differentiation of transplantable neural precursors from human embryonic stem cells

Zhang SC, Wernig M, Duncan ID, Brüstle O, Thomson JA.

造血細胞

Stem Cells, 2009 Mar; 27(3): 559-67

Hematopoietic and endothelial differentiation of human induced pluripotent stem cells

Choi KD, Yu J, Smuga-Otto K, Salvagiotto G, Rehrauer W, Vodyanik M, Thomson J, Slukvin I.

対応特許：

マスト細胞

US 20090275131 Method for production of mast cells from stem cells

2. hERG チャンネル薬剤候補スクリーニング（心毒性試験サービス）

1997年にCDI創始者Craig T. Januaryが開発した、hERGとの親和性を指標として薬剤スクリーニングを行う方法。HERG-1を強制発現させたHEK293細胞（ヒト胚性肝臓細胞）におけるhERGチャンネル阻害活性と濃度応答性との関係を判定する全細胞電位固定法技術を利用している。薬剤によっては温度に応じてhERG阻害特性が異なることが知られているため、GLP準拠アッセイは生理的溫度（体温）で実施される。非GLPアッセイは室温で実施される。

対応論文：

(1) Am J Physiol. 1997 Nov;273(5 Pt 2):H2534-8.

Blockage of the HERG human cardiac K⁺ channel by the gastrointestinal prokinetic agent cisapride.

Mohammad S, Zhou Z, Gong Q, January CT.

(2) Biophys J. 1998 Jan;74(1):230-41.

Properties of HERG channels stably expressed in HEK 293 cells studied at physiological temperature.

9. Cellular Dynamics International, Inc.

Zhou Z, Gong Q, Ye B, Fan Z, Makielski JC, Robertson GA, January CT.

対応特許：

US7,012,082 Method of correcting HERG channel dysfunction

3. その他

iPS 細胞樹立サービスは現在開発中。

iPS 細胞株の販売は行っていないが、個別の問い合わせに応じてライセンス。

コア技術

・ iPS 細胞技術

今後は、外来 DNA や癌遺伝子が染色体中へ組込まれる恐れのあるウイルスを用いた遺伝子導入法に代わる、プラスミドを用いた新たな iPS 細胞作成技術を利用する。

対応論文：

Science. 2009 May 8; 324(5928): 797-801. Epub 2009 Mar 26.

Human induced pluripotent stem cells free of vector and transgene sequences.

Junying Yu, Kejin Hu, Kim Smuga-Otto, Shulan Tian, Ron Stewart, Igor I. Slukvin, James A. Thomson

対応特許：

WO/2009/149233 Methods for the production of iPS cells using non-viral approach
(CDI に吸収合併される以前の Stem cell products Inc で出願された特許)

サイエンティフィック・ファウンダー

- ・ James A. Thomson, VMD, PhD, University of Wisconsin-Madison
- ・ Craig T. January, MD, PhD, University of Wisconsin-Madison
- ・ Timothy J. Kamp, MD, PhD, University of Wisconsin-Madison
- ・ Igor Slukvin, MD, PhD, University of Wisconsin-Madison

サイエンティフィック・アドバイザー・ボード

- ・ George Church, PhD, Professor of Genetics Harvard Medical School, Director of the Center for Computational Genetics
- ・ James A. Thomson, VMD, PhD, University of Wisconsin-Madison
- ・ Lee Hood, MD, PhD, President, Institute for Systems Biology Affiliate Professor, Immunology University of Washington

10. Fate Therapeutics Inc.

会社概要

- ・会社名 **Fate Therapeutics Inc.**
- ・事業領域 メイン事業領域は成体幹細胞技術と iPS 細胞技術を用いた低分子創薬、細胞治療は将来領域
- ・設立 2007年11月
- ・社長 Paul Grayson
- ・国籍 米国
- ・住所 3535 General Atomics Court Suite 200 San Diego, CA 92121
- ・ホームページ <http://www.fatetherapeutics.com/>
- ・従業員 34名 (2009年9月時点)
- ・株式公開 未公開
- ・事業内容

幹細胞技術や iPS 細胞技術を、従来の低分子化合物や生物製剤の創薬開発に適応することにより、例えば組織の修復や癌細胞の成長を阻害する効果を期待し、創薬開発や iPS 細胞を用いたオーダーメイド医療の開発を目指している。

2009年5月に、最初の臨床開発品 FT1050 の臍帯血移植時の幹細胞増殖に関する臨床試験を開始した。

Rudolf Jaenisch、Sheng Ding、Leonard Zon は、サイエンティフィック・ファウンダーであり、Stemgent にも参画。主に iPS 細胞作成用試薬を提供する Stemgent と共同して iPS 細胞の実用化を目指している。

10. Fate Therapeutics Inc.

開発動向

臍帯血移植時の造血幹細胞の増殖用途に FT1050 が開発ステージに入った。次期開発候補品として、オキシステロール類が骨形成誘導剤用途で研究されている。iPS 細胞技術、幹細胞技術を用い、低分子化合物の開発、細胞治療を目指す。

開発品

(1) FT1050

Stem Cell Modulator (SCM) の最初の臨床開発品である FT1050 (PGE2 誘導体と思われる) は、臍帯血中の造血幹細胞数の増殖作用を有する低分子化合物であり、サイエンティフィック・ファウンダーの一人である Leonard Zon によって発見された。白血病並びにリンパ腫の 12 名の成人患者に対する臍帯血移植利用における安全性と寛容性の確認を目的とするフェーズ 1b の臨床試験を、Dana-Farber Cancer Institute で 2009 年 5 月に開始した。

通常の臍帯血移植の場合、1 ユニットでは量的に足りないため、2 ユニット使用するケースがある。今回は、2 ユニットのうち、1 ユニットに対し FT1050 で前処理を行い、前処理を行っていない 1 ユニットと混合して移植する。

対応論文：

Nature. 2007 Jun 21;447(7147):1007-11.

Prostaglandin E2 regulates vertebrate haematopoietic stem cell homeostasis.

North TE, Goessling W, Walkley CR, Lengerke C, Kopani KR, Lord AM, Weber GJ, Bowman TV, Jang IH, Grosser T, Fitzgerald GA, Daley GQ, Orkin SH, Zon LI.

対応特許：

WO2007/112084 Method to modulate hematopoietic stem cell growth

(2) 骨形成誘導剤

2009 年 7 月 1 日付でニュースリリースされたライセンス情報に基づき、次期開発候補として骨形成誘導剤が想定される。ライセンス対象技術は、Farhad Parhami と Michael Jung との研究成果である。両者を共同発明者として現在公開されている特許出願 WO2007/098281 は、低分子化合物であるオキシステロール類の骨形成誘導用途の発明に関する。当該発明によれば、オキシステロール類は、間葉系幹細胞の分化を特異的に誘導する一方で脂肪細胞の増殖を抑制する作用を有するため、骨形成蛋白質(BMP)との併用により骨芽細胞の増殖を促し、骨粗鬆症の治療に有用な医薬候補として期待される。

FT1050 の開発スケジュールとライセンスングのタイミングに照らせば、骨形成誘導剤に関連する臨床試験の準備が進行中である可能性は高い。