

10. Fate Therapeutics Inc.

対応論文：

J Biol Chem. 2007 Mar 23;282(12):8959-68. Epub 2007 Jan 2.

Oxysterols are novel activators of the hedgehog signaling pathway in pluripotent mesenchymal cells.

Dwyer JR, Sever N, Carlson M, Nelson SF, Beachy PA, Parhami F.

対応特許：

WO/2007/098281 Oxysterol compounds and the hedgehog pathway: regents of the university of california

コア技術

(1) iPS 細胞技術

Fate は遺伝子操作を必要としない細胞のリプログラミングと分化における先発者の優位性を築いており、具体的には、以下に示す Rudolf Jaenisch と Sheng Ding が確立したリプログラミング法の改良技術を基礎としている。

Jaenisch は、Cre/lox システムで染色体からリプログラム因子を除去する系ウイルスフリー iPS 細胞を初めて樹立した(1)。Ding は、リプログラム因子として、低分子化合物を利用する技術(2)(3)、細胞導入性の蛋白質を利用する技術(4)を用いた非ウイルス非 DNA によるリプログラム法を初めて確立した。最近 Ding が見出した低分子化合物を組み合わせてリプログラミングの速度と効率を改善する方法(5)は、大量生産と産業応用に寄与すると考えられる。

Fate が有するこれらの iPS 細胞技術は、将来、新薬開発や薬理試験の新規な方法、オーダーメイド細胞治療、新たな治療を可能とする。

対応論文：

(1) Cell. 2009 Mar 6;136(5):964-77.

Parkinson's Disease Patient-Derived Induced Pluripotent Stem Cells Free of Viral Reprogramming Factors

Soldner F, Hockemeyer D, Beard C, Gao Q, Bell GW, Cook EG, Hargus G, Blak A, Cooper O, Mitalipova M, Isacson O, Jaenisch R.

(2) Cell Stem Cell. 2008 Jun 5;2(6):525-8.

A Combined Chemical and Genetic Approach for the Generation of Induced Pluripotent Stem Cells.

Shi Y, Do JT, Desponts C, Hahm HS, Schöler HR, Ding S.

(3) Cell Stem Cell. 2008 Nov 6;3(5):568-74.

Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic fibroblasts by Oct4 and Klf4

10. Fate Therapeutics Inc.

with small-molecule compounds.

Shi Y, Desponts C, Do JT, Hahm HS, Schöler HR, Ding S.

(4) Cell Stem Cell. 2009 May 8;4(5):381-4. Epub 2009 Apr 23.

Generation of induced pluripotent stem cells using recombinant proteins.

Zhou H, Wu S, Joo JY, Zhu S, Han DW, Lin T, Trauger S, Bien G, Yao S, Zhu Y, Siuzdak G, Schöler HR, Duan L, Ding S.

(5) Nat Methods. 2009 Nov;6(11):805-8. Epub 2009 Oct 18.

A chemical platform for improved induction of human iPSCs.

Lin T, Ambasudhan R, Yuan X, Li W, Hilcove S, Abujarour R, Lin X, Hahm HS, Hao E, Hayek A, Ding S.

サイエンティフィック・アドバイザー・ボード

- Robert S. Langer, JR., SC.D., Massachusetts Institute of Technology (MIT)
- Ram Sasisekharan, Ph.D., MIT
- Bennett M. Shapiro, M.D., コンサルタント、Merck の OB

サイエンティフィック・ファウンダー

Ding, Jaenisch, Zon は、Stemgent にも参画。

- Philip Beachy, Ph.D, Stanford University, Howard Hughes Medical Institute (HHMI)

Investigator

- Sheng Ding, Ph.D., The Scripps Research Institute
- Rudolf Jaenisch, M.D., Whitehead/MIT
- Randall Moon, Ph.D., University of Washington, HHMI Investigator
- David Scadden, M.D., Harvard Medical School, Harvard Stem Cell Institute,

Massachusetts General Hospital

- Leonard Zon, M.D., Harvard Medical School, Children's Hospital Boston, HHMI Investigator

11. Intercytex Group plc

会社概要

- ・会社名 Intercytex Group plc
- ・事業領域 ES 細胞由来分化細胞による細胞治療。線維芽細胞を用いた美容・整形・創傷領域の細胞治療
- ・設立 2000 年
- ・社長 Nick Higgins
- ・国籍 英国
- ・住所 St John's Innovation Centre, Cowley Road, Cambridge, CB4 1WS United Kingdom
- ・ホームページ <http://www.intercytexas.com/>
- ・従業員 3 名 (2009 年 11 月) : 75 名→50 名→3 名
- ・株式公開 2006 年 2 月に株式公開、ロンドン証券取引所 AIM コード「ICX.L」
- ・事業内容

自家線維芽細胞を用いた皺を伸ばす若返り治療、毛乳頭細胞を用いた増毛等の美容整形外科領域と他家皮膚細胞移植の皮膚科領域での事業を進めてきたのに加え、2008 年 12 月には ES 細胞株を持つ Axordia を買収し、幹細胞治療にも展開しようとしていた。

上場はしているが 2008 年度の売上は £0.17M、費用約 £12M (研究費約 £9M、管理費 £3M) の研究開発先行型。新たな方向性を求めて、2008 年 12 月に ES 細胞株 SHEF-1 の資産を持つ Axordia 社を買収合併、2009 年 1 月からリストラ体制に入り、研究者削減を行った。

経営状況は好転せず、9 月に株式取引停止、11 月に ES 細胞株資産をファイザーに売却を決定。2010 年には会社清算の見込み。

11. Intercytex Group plc

開発動向

以下の開発品がある。SHEF-1については、2009年11月にPfizerに売却。

(1) SHEF-1

ES細胞株。当該ES細胞を分化して得た網膜色素上皮細胞の移植による委縮型加齢黄斑変性症治療の開発を行っている。本開発は、University College London Institute of Ophthalmology (UCL)、Moorfields Eye Hospital、the University of Sheffield、及び Intercytex が関与し、Pete Coffey が率いる共同プロジェクト (The London Project to Cure Blindness) として進められている。2010年後半に Moorfields Eye Hospital で Phase I/II 開始予定。2009年4月、同プロジェクトを中心に進める UCL と Pfizer は、共同開発並びにライセンスに関する基本契約を締結した。

対応論文：

(1) Mech Dev. 2007 Nov-Dec;124(11-12):807-29. Epub 2007 Aug 15.

Embryonic stem cells and retinal repair.

Vugler A, Lawrence J, Walsh J, Carr A, Gias C, Semo M, Ahmado A, da Cruz L, Andrews P, Coffey P.

(2) Exp Neurol. 2008 Dec;214(2):347-61. Epub 2008 Sep 27.

Elucidating the phenomenon of HESC-derived RPE: anatomy of cell genesis, expansion and retinal transplantation.

Vugler A, Carr AJ, Lawrence J, Chen LL, Burrell K, Wright A, Lundh P, Semo M, Ahmado A, Gias C, da Cruz L, Moore H, Andrews P, Walsh J, Coffey P.

(3) Mol Vis. 2009;15:283-95. Epub 2009 Feb 6.

Molecular characterization and functional analysis of phagocytosis by human embryonic stem cell-derived RPE cells using a novel human retinal assay.

Carr AJ, Vugler A, Lawrence J, Chen LL, Ahmado A, Chen FK, Semo M, Gias C, da Cruz L, Moore HD, Walsh J, Coffey PJ.

(2) VAVELTA

自家線維芽細胞混濁液の注入施術。皮膚線維芽細胞によるニキビ、若返り治療に関し、英国では、認可を得て、2008年6月から小規模で開始している。当初120名の患者に対する施術から始まり、現在では16クリニックで施術が行われている。他の欧州、米国等への展開を企画。2本の第2相試験が進んでいる。皮膚粘膜水疱症 (Epidermolysis Bullosa) に関しては、8症例の臨床試験が完了し、結果は良好である。

11. Intercytex Group plc

対応特許：

WO2007138269 Tissue repair

(3) ICX-TRC

自家毛乳頭細胞の懸濁液注入による毛髪再生用製品。患者頭皮から毛乳頭細胞を採取し、3週間の培養で増殖させ、患者頭皮へ移植する。第2相試験中。

対応特許：

WO2003068248 Cell delivery system

WO2007109223 Cell co-culture for hair follicle production

(4) ICX-SKN

ヒトコラーゲンマトリックスに他家皮膚線維芽細胞を含む熱傷や急性創傷用製品。皮膚類似構造を有し、皮膚移植の代替品としての位置づけ。第1相試験で、12症例実施。

対応特許：

WO2006097707 Skin composition treatment

(5) Cyzact

フィブリンゲルマトリックスに他家皮膚線維芽細胞が播種された局所創傷用製品であり、創傷部位に移植して慢性創傷治療に利用する。2009年2月第3相試験の結果が悪く、継続しないことに決定。

対応特許：

WO2002072113 Wound healing using fibroblasts

WO/2005079822 Pharmaceutical composition comprising a fibrin matrix and dermal fibroblasts for the treatment of wounds

12. iPierian, Inc.

会社概要

- ・会社名 iPierian, Inc.
- ・事業領域 iPS 細胞技術を用いた創薬、細胞治療
- ・設立 2009年7月 (iZumi Bio と Pierian とが合併し設立)
- ・社長・CEO John P. Walker
- ・国籍 米国
- ・住所 951 Gateway Blvd. South San Francisco, CA 94080
- ・ホームページ <http://www.ipierian.com/>
- ・従業員 35名 (2009年10月現在)
- ・株式公開 非公開
- ・事業内容

iPS 細胞技術を使用した創薬、細胞治療の提供。現状は、まだ開発品はなく、研究開発段階にある。スタート時は、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、パーキンソン病、脊髄性筋萎縮症(SMA)の3つの神経変性疾患に集中。Gladstone Institutes と共同で石灰沈着性大動脈弁疾患(CAVD)の研究を進め、今後は製薬企業との共同研究を通じて心臓血管系や代謝性疾患へも拡大していく方針。

サイエンティフィック・アドバイザー・ボードに George Daley、Douglas Melton 等が入っている。

12. iPierian, Inc.

開発動向

現在は、開発品はなく、以下のコア技術の研究段階にある。

コア技術

患者由来 iPS 細胞を作成し、分化細胞の利用により創薬開発を促進。筋萎縮性側索硬化症(ALS)を中心に研究を進めている。

2009年10月には、Johns Hopkins University に委託される NIH の研究助成に参画、ALS の疾患 iPS 細胞を作成し、ALS に関連する運動ニューロン及びアストロサイトの機能解析を行うことを発表している。

(1) iPS 細胞技術

患者由来 iPS 細胞を作成し、創薬に活用し、最終的にはより安全で有効な治療に役立つ疾患関連モデルを構築する。

リプログラミングと分化技術と高度なシステムバイオロジー解析を組み合わせた疾患モデルの開発、治療ターゲットの同定、薬の前臨床試験、究極的には患者に対する安全で有効な治療の提供を実現することが目的。

(2) 分化技術

iPS 細胞を特定の細胞系統へ分化させて、疾患研究、創薬、新たな医療の開発に役立てる。
具体的なアプローチは以下の通り。

1) プルーフ・オブ・コンセプト (POC)

2008年に、John DimosがHarvard Stem Cell Instituteで行った筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者由来 iPS 細胞を樹立し運動ニューロンとグリア細胞へ分化させる技術を基礎としている。従来は、ALS 患者全体の10%に当たる家族型 ALS からしかモデルを作成できなかった。iPS 細胞技術は、遺伝要因と環境要因が複雑に相関して発症する ALS を対象とする研究ツールとして有用である。

対応論文：

Science. 2008 Aug 29;321(5893):1218-21. Epub 2008 Jul 31.

Induced pluripotent stem cells generated from patients with ALS can be differentiated into motor neurons.

Dimos JT, Rodolfa KT, Niakan KK, Weisenthal LM, Mitsumoto H, Chung W, Croft GF, Saphier G, Leibel R, Goland R, Wichterle H, Henderson CE, Eggan K. Dimos JT et al.

12. iPierian, Inc.

2) iPS 細胞技術の展開

患者由来 iPS 細胞株を分化・発症させる技術により、疾患モデル用途の確立を目指している。具体的には、臨床試験に匹敵する厳格な基準を適用することにより、ALS、脊髄性筋萎縮症(SMA)、パーキンソン病を含む主要疾患を対象として疾患タイプの同定と階層化を行う。上記の同定と階層化に基づき疾患特異的なヒトモデル系を確立・提供し、より有効な疾患特異的な治療技術の開発を促進する。

対応論文：

Cell. 2008 Sep 5;134(5):877-86. Epub 2008 Aug 7.

Disease-specific induced pluripotent stem cells.

Park IH, Arora N, Huo H, Maherali N, Ahfeldt T, Shimamura A, Lensch MW, Cowan C, Hochedlinger K, Daley GQ.

3) ES 細胞と比較した科学的有用性

ES 細胞は、iPS 細胞と同様に分化細胞を得ることができるが、生物学、病理学、病歴等の情報は得られず、特定の患者集団を標的とする治療薬や診断薬の開発に求められる疾患特異的な情報や発症過程の情報も提供しえない。

iPierian のプラットフォーム技術は、患者由来 iPS 細胞へリプログラムし、有用な疾患関連細胞へ分化させる、発症過程の情報が得られることができ、創薬開発における利点は大きい。

(3) 表現型解析法の開発

iPS 細胞から所望の細胞へ分化させて、細胞による疾患特異的な解析を行うことができる。疾患特異的 iPS 細胞から分化した細胞は、創薬開発の促進とコスト削減に寄与する。発症過程におけるドラッグディスカバリーが可能であることで、スクリーニングや早期毒性試験に現在採用されているアーティフィシヤルな *in vitro* モデルの限界を克服できるので、疾患動物モデルや遺伝的に改変した細胞株に置き換わるであろう。iPierian の技術は臨床開発の高い成功率をもたらす化合物の同定ばかりでなく、表現型と遺伝子型に照らして、患者の薬剤応答性の同定に利用することにより、創薬を促進するとともに薬剤開発コストの低減ができる可能性がある。

サイエンティフィック・アドバイザー・ボード

Harvard University の Daley と Srivastava が共同議長。Harvard Medical School (HMS) と University of California, San Francisco (UCSF) が中心。他に、取締役会議議長でもある Goodman、Melton、Rubin、Cowan、Hochedlinger をメンバーに含む。

・ George Daley, Co-Chair, Children's Hospital, Dana Farber Cancer Institute, HMS

12. iPierian, Inc.

- ・ Deepak Srivastava, Co-Chair, Gladstone Institute of Cardiovascular Disease, UCSF
- ・ Douglas Melton, Harvard Stem Cell Institute, Howard Hughes Medical Institute, Harvard University
- ・ Corey Goodman, National Academy of Sciences
- ・ Lee Rubin, Harvard Stem Cell Institute
- ・ Lennart Mucke, Gladstone Institute of Neurological Disease, UCSF
- ・ Benoit Bruneau, Gladstone Institute of Cardiovascular Disease, UCSF
- ・ Chad Cowan, HMS, Stowers Medical Institute
- ・ Kevin Eggan, Howard Hughes Medical Institute, Harvard University, Harvard Stem Cell Institute, Stowers Medical Institute
- ・ Matthias Hebrok, Diabetes Center at UCSF
- ・ Konrad Hochedlinger, HMS, Harvard Stem Cell Institute, Massachusetts General Hospital
- ・ Amy Wagers, Joslin Diabetes Center, Harvard University, Harvard Stem Cell Institute

関連研究機関との共同研究

- ・ Gladstone Institutes とは、CAVD の領域で協力。Srivastava を通じて関係がある。
- ・ 京都大学 iPS 細胞研究センター (CiRA) 山中教授とは、iPS 細胞技術の進展のために iPS 細胞株の改良について協力。

13. International Stem Cell Corporation

会社概要

- ・会社名 **International Stem Cell Corporation**
- ・事業領域 ES 細胞由来分化細胞の網膜疾患、糖尿病、肝疾患治療用途の開発、及び単為発生幹細胞、核移植幹細胞の研究
- ・設立 2006 年 6 月
- ・社長・CEO Andrei Semetchkine
- ・国籍 米国
- ・住所 California 2595 Jason Court Oceanside, CA 92056
- ・ホームページ <http://www.internationalstemcell.com/>
- ・従業員 35 名 (2008 年 12 月)
- ・株式公開 公開 NASDAQ (ISCO)
- ・事業内容

未受精卵から単為発生させた ES 細胞を開発。HLA タイピングによるバンク化を目指す。また、上記 ES 細胞から分化誘導した細胞の開発、製造、販売も手掛けている。糖尿病、肝臓疾患、網膜疾患の細胞治療に係わる細胞ソースを開発中である。網膜疾患細胞治療に関しては University of California, Irvine(UCI)の Hans Keirstead と共同研究中。

一体経営している 100%子会社の Lifeline Cell Technology (LCT) 社より、分化誘導培地、ヒト線維芽細胞、ヒトケラチノサイト、神経幹細胞製品等の細胞培養関連製品を提供している。

開発動向

主に、網膜疾患、糖尿病、肝臓疾患を対象とする細胞治療の開発を進めている。また、単為発生や核移植による幹細胞をコア技術として保有する。

開発領域

(1) 網膜疾患

2007年3月に University of California, Irvine (UCI) の Hans Keirstead と Macular & Retinal Degeneration Center と the Doheny Retinal Institute の両方に属する Kent Small とヒト ES 細胞由来分化細胞を利用する網膜治療を目的とする共同研究を開始。培養、選択、純化、網膜細胞への分化技術を完全にすることを目的としている。動物試験で評価した後、臨床試験に入る方針と発表しているが、目立った動きはない。

(2) 糖尿病

研究開発担当ディレクター Revazova を中心とする研究開発チームで、糖尿病治療に適した細胞向けの新規分化誘導方法を開発中である。

(3) 肝臓疾患

子会社 Lifeline Cell Technology を中心とするチームで、肝臓疾患に適した細胞の新規分化誘導方法を開発中である。

(4) その他

2009年1月に、レーザー角膜切除屈折手術 (photorefractive keratectomy : PRK) に培養ヒト角膜上皮細胞移植を併用した、細胞強化型 PRK の前臨床試験を開始。2009年5月の中間結果は良好。本技術は、視力矯正術 LASIK の代替技術として開発が進められている。なお、培養ヒト角膜上皮細胞として、後述の単為発生による ES 細胞株の利用も試みられている。

コア技術

(1) 単為発生による ES 細胞株 (phESC)

2007年に未受精卵から単為発生させて多能性を有する ES 細胞 (phESC) 6株を樹立した(1)。ヒト ES 細胞と同じ形態変化、幹細胞マーカー発現、高レベルの ALP 活性、テロメラーゼ活性を示している。phESC 株は、培養後、胚葉体を形成し、また免疫不全動物に移植するとテラトーマを形成した。また、各胚葉系への分化も確認されている。

2008年には、HLA ホモと HLA ヘトロのそれぞれのドナーから、HLA ホモである単為

13. International Stem Cell Corporation

発生ヒト幹細胞 (hpSC-Hhom) 4 株を樹立した(2)。hpSC-Hhom は HLA 適合組織のバンク化に適する。

なお、2009 年 3 月 9 日付の大統領令第 13505 号において ES 細胞研究に対する政府助成の禁止が解除されたことを受けて、2009 年 7 月 7 日付で発効された NIH ガイドライン によれば、研究使用目的のみで新たに作成された ES 細胞に関わる研究に対しては、NIH による資金助成は認められていない (人工授精目的で作成され、提供者からインフォームドを得る等の要件を具備した ES 細胞、成体幹細胞や iPS 細胞の研究は助成対象)。

2010 年 1 月現在、NIH の研究グラントで使用可能な ES 細胞株 は、Children's Hospital Corporation の 11 株、The Rockefeller University の 3 株、Harvard University の 27 株、Novocell, Inc. の 1 株の計 42 株。

論文

(1) Cloning Stem Cells. 2007 Fall;9(3):432-49.

Patient-specific stem cell lines derived from human parthenogenetic blastocysts.

Revazova ES, Turovets NA, Kochetkova OD, Kindarova LB, Kuzmichev LN, Janus JD, Pryzhkova MV.

(2) Cloning Stem Cells. 2008 Mar;10(1):11-24.

HLA homozygous stem cell lines derived from human parthenogenetic blastocysts.

Revazova ES, Turovets NA, Kochetkova OD, Agapova LS, Sebastian JL, Pryzhkova MV, Smolnikova VI, Kuzmichev LN, Janus JD.

(2) 体細胞核移植(SCNT)による幹細胞

脱核した未受精卵に、患者由来皮膚細胞の核を挿入して得た多能性幹細胞を、網膜細胞、膵臓細胞、肝臓細胞へ分化させて細胞治療に用いる。

(3) その他

受精卵を破壊しない単為発生幹細胞 (1) から分化誘導したヒト心臓細胞などの幹細胞関連の研究開発が行われている。

サイエンティフィック・ファウンダー

・ E.S. Revazova

元ロシア国立ガン研究所のチーフサイエンティスト。1997 年、60 歳の時に渡米後、帰化し現在米国市民。

サイエンティフィック・アドバイザー・ボード:

・ Hans S. Keirstead, PhD Associate Professor of Anatomy and Neurobiology and

13. International Stem Cell Corporation

Co-Director of the Sue and Bill Gross Stem Cell Research Center at the University of California, Irvine (UCI) Reeve-Irvine Research Center

・ Bernard M. Wagner, MD Emeritus Research Professor of Pathology, New York University Medical Center and Emeritus Clinical Professor of Pathology, College of Physicians & Surgeons, Columbia University

・ Michael Karas, PhD, MD FMC Corporation

・ Alan Copperman, MD Director of the Division of Reproductive Endocrinology, Vice-Chairman of the Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Science at Mount Sinai Medical Center

関連研究機関との共同研究

Russian Academy of Medical Sciences と共同研究契約を締結し、ES 細胞株の特性解析が行われている。同研究所において、単為生殖及び核移植の研究も可能。

2009 年 11 月に The Scripps Research Institute と共同研究開始。細胞治療に ISCO の単為発生幹細胞株が使用可能か否かの検証が目的。単為発生幹細胞由来網膜細胞による黄斑変性症治療が対象。

2007 年 3 月に UCI の Hans Keirstead をヘッドとする研究チームと網膜疾患、黄斑変性症と網膜変性症をターゲットとする研究契約を締結。

14. Medcell Biosciences Ltd

会社概要

- ・会社名 **Medcell Biosciences Ltd**
- ・事業領域 間葉系幹細胞を用いた腱損傷治療技術、スキャフォールドの製造販売
- ・設立 2002年9月
- ・社長 Michael Anderson
- ・国籍 英国
- ・住所 Minerva Building, Babraham Research Campus, Cambridge, CB 22 3AT, UK
- ・ホームページ <http://www.vetcell.com/medcell/>
- ・従業員 7名 (2009年11月時点)
- ・株式公開 未公開
- ・事業内容

自家骨髄由来間葉系幹細胞移植による腱損傷治療の開発と2種類のスキャフォールド製品の提供。

2009年11月19日付けニュースで、研究開発継続の資金調達ができないことから、自主清算手続きに入ったとのこと。保有資産を売却する方向で交渉が進んでいる模様。

開発動向

開発品

(1) MS-ten

自家骨髄由来間葉系幹細胞 (MS) 移植により腱 (Tendon) を再生する医療技術。なお、子会社 VetCell において、競走馬を対象とした同様の医療技術の開発が行われ、実用化されている。

1000 症例以上の競走馬での経験を踏まえて、ヒトについて下記の開発計画を公開している。しかし、実施に関する情報はない。

- ・フェーズ 1 : 骨髄由来 MS の培養と特定に係わる標準作業工程 (SOP) の確立
- ・フェーズ 2 : アキレス腱損傷治療における自家細胞移植の安全性と寛容性確認のためのヒト・パイロット・スタディ。アキレス腱炎を治癒できなかった 24 名の患者を対象に、2009 年第 1 四半期に開始予定、フォローアップ期間は 12 か月の見込み。
- ・フェーズ 3 : 100 名までのピボタル・スタディ (pivotal study) 実施と 12 - 18 か月のフォローアップ。2010 年第 2 四半期に開始し、2012 年第 2 四半期に終了する計画。

対応論文 :

Equine Vet J. 2003 Jan;35(1):99-102.

Isolation and implantation of autologous equine mesenchymal stem cells from bone marrow into the superficial digital flexor tendon as a potential novel treatment.

Smith RK, Korda M, Blunn GW, Goodship AE.

(2) 幹細胞バイオ・プロセッシング (Stem Cell Bio-Processing)

幹細胞の臨床応用に向けた、3次元培養を用いた大量培養技術の開発や、標準業務手順書 (NovaSOPs) の作成など。

(3) ノバポッド (NovaPod)

3次元培養用の細胞培養用プラスチック容器。

(4) テラグラス (TheraGlass)

スキャフォールド製造用素材。当該素材を利用したスキャフォールド製品 2 種、OsteoGlass と Mesotex を提供。OsteoGlass は、発泡により成形された 3次元スキャフォールドで、生体内の骨と直接結合しうる骨移植用部材。Mesotex は、他のポリマーと組み合わせられた繊維で編まれた柔軟性を有するスキャフォールドで、生体吸収性の組織再建用部材。

15. Novocell, Inc.

会社概要

- ・会社名 Novocell, Inc.
- ・事業領域 臨床用途のヒト ES 細胞由来インスリン産生細胞製造技術、移植細胞にカプセル化技術を適用した糖尿病の細胞治療技術の開発。
- ・国籍 米国
- ・設立 1999年8月
- ・社長 John S. West
- ・住所 3550 General Atomics Court San Diego, CA 92121
- ・ホームページ <http://www.novocell.com/>
- ・従業員 40名(2008年12月)
- ・株式公開 未公開

・事業内容

現在、以下の技術を用いて1型糖尿病の治療を目指している。さらには、2型糖尿病や他の慢性疾患への適応も研究されている。

1. 幹細胞工学: ヒト ES 細胞由来インスリン産生細胞等の内胚葉系の治療用細胞への分化。
2. カプセル化技術: 移植細胞をカプセル化し、さらに PEG 化することにより、患者の免疫システムから移植細胞を守ることが可能になる。

(設立並びに合併経緯)

1989年、当時、Washington University School of Medicine の David W. Scharp と Paul E. Lacy、の膵島移植に係わる共同研究をもとに CytoTherapeutics (現 StemCells Inc.) が設立された。Scharp が、別途設立した糖尿病に的を絞った Trancel は、1992年に Baxster Healthcare 社内の免疫拒絶膜技術グループと合体し Neocrin となった。Jeffrey Hubbell が発明し University of Texas へ譲渡された細胞カプセル化技術を含む Neocrin の技術資産は、1999年に設立された Novocell へ引き継がれ、2004年、幹細胞を用いた再生医療の開発を進める CyThera と、数少ない大統領承認 ES 細胞株の供給元である Bresagen の2社と三社合併し、現在の Novocell に至る。

開発動向

他家のカプセル化インシュリン産生細胞の1型糖尿病のフェーズ1,2の治験に関しては、2005年11月にFDA認可を受け、同年12月に開始し、2006年8月に12症例終了。

現在、以下のコア技術を用いて、ヒトES細胞からインシュリン産生細胞を大量製造する技術を開発中であり、上記他家移植の治験は中断している模様。

臨床試験

1型糖尿病のフェーズ1,2の治験に関しては、2005年11月にFDA認可を受け、同年12月に開始し、2006年8月に12症例終了。治験内容は、ドナーの膵臓から単離した膵島細胞をポリエチレングルコール（以下PEG）でコーティングしたカプセルに入れ、皮下移植し、安全性と有効性を試験するもの。Diabetes & Glandular Disease Research Associates, P.A、CHRISTUS Santa Rosa Transplant Institute で実施。

それ以降の治験の情報はなく、終了したという情報もないため、本治験は中断している模様である。詳細は以下のサイトを参照。

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00260234>

コア技術

(1) 幹細胞工学

ヒトES細胞から膵臓、肝臓等の内胚葉系へ分化誘導する技術を持っている。

現在、ヒトES細胞由来インシュリン産生細胞を開発中。インシュリン依存型の1型並びに2型糖尿病治療に用いる膵島細胞を大量生産することを目的としている。

対応論文

(1) Nat Biotechnol. 2005 Dec;23(12):1534-41. Epub 2005 Oct 28.

Efficient differentiation of human embryonic stem cells to definitive endoderm.

D'Amour KA, Agulnick AD, Eliazer S, Kelly OG, Kroon E, Baetge EE.

(2) Nat Biotechnol. 2006 Nov;24(11):1392-401. Epub 2006 Oct 19.

Production of pancreatic hormone-expressing endocrine cells from human embryonic stem cells.

D'Amour KA, Bang AG, Eliazer S, Kelly OG, Agulnick AD, Smart NG, Moorman MA, Kroon E, Carpenter MK, Baetge EE.

(3) Nat Biotechnol. 2008 Apr;26(4):443-52. Epub 2008 Feb 20.

Pancreatic endoderm derived from human embryonic stem cells generates glucose-responsive insulin-secreting cells in vivo.

15. Novocell, Inc.

Kroon E, Martinson LA, Kadoya K, Bang AG, Kelly OG, Eliazar S, Young H, Richardson M, Smart NG, Cunningham J, Agulnick AD, D'Amour KA, Carpenter MK, Baetge EE.

(4) Diabetes Obes Metab. 2008 Nov;10 Suppl 4:186-94.

Production of beta-cells from human embryonic stem cells.

Baetge EE.

(2) カプセル化技術

移植細胞を封入するカプセルに生体適合性を持つ PEG をコーティングすることにより、継続的な免疫抑制剤使用を不要とし、移植した膵島細胞による患者の血中グルコース濃度に応じたインシュリン産生を可能にする。

このカプセル化技術を用いて、30 例の糖尿病霊長類モデルを対象に血中グルコースの制御試験を行っている。同種他家の膵島細胞をモデル動物の皮下に移植し、30 日間はサイクロスポリン（免疫抑制剤）を低用量投与し、次いで 30 日間はサイクロスポリンの投与を中止して経過観察したところ、移植細胞は 20 か月機能し続けた。

これらは、1 型糖尿病患者に対する非臨床有効性・安全性試験として、2005 年 12 月に第 1 相、第 2 相の臨床試験の許可を FDA から受けた。

サイエンティフィック・アドバイザー・ボード

University of California, San Francisco (UCSF) と University of California, San Diego (UCSD) が中心。

- Jeffrey A. Bluestone, Ph.D, UCSF Diabetes Center
- Clark K. Colton : Massachusetts Institute of Technology
- Mike German, M.D., UCSF Diabetes Center
- Alberto Hayek, M.D., UCSD School of Medicine, Whittier Institute for Diabetes
- Matthias Hebrok, Ph.D., UCSF Diabetes Center,
- Orville G. Kolterman, M.D, Diabetes Research Center, UCSF
- Marc R. Montminy, M.D., Ph.D., Salk Institute for Biological Studies, UCSD
- James Shapiro, M.D., Ph.D., Clinical Islet Transplant Program, University of Alberta

関連研究機関との共同研究

- Invitrogen とは、同社の無血清、フィーダーレス培地の販売についてライセンスを許諾。
- 京都大学 iPS 細胞研究センター(CiRA)の山中教授とは、ヒト iPS 細胞由来膵臓細胞の作製について研究協力。
- Pfizer とは、Novocell の幹細胞由来膵臓前駆細胞を用いた創薬について非独占の共同研究契約を締結。

16. Stemgent, Inc.

会社概要

- ・会社名 **Stemgent, Inc.**
- ・事業領域 メイン事業領域は iPS 細胞作製のための培地、抗体、細胞株、初期化因子導入ウイルス等の研究ツールの販売
- ・設立 2008 年 6 月
- ・社長 Ian Ratcliffe
- ・国籍 米国
- ・住所 One Kendall Square Suite B6201 Cambridge, MA 02139 USA
10575 Roselle Street San Diego, CA 92121 USA
- ・ホームページ <http://www.stemgent.com/>
- ・従業員 25 名 (2009 年 10 月)
- ・株式公開 未公開
- ・事業内容

iPS 細胞を中心とした研究のための研究用消耗品、培地、抗体、細胞株等の販売に特化し、治療・創薬領域はターゲットとしていない。iPS 細胞作製の受託サービスも始めている。2009 年 11 月には Sigma-Aldrich と iPS 細胞作成用レンチウイルスベクターの全世界の独占販売契約を締結。

2009 年 4 月には Fate Therapeutics (Fate) と共同で、Catalyst と称するコンソーシアムを組成し、バイオテック企業、製薬企業、アカデミックな研究機関との連携を深めようとしている。また、アステラス・ベンチャー・マネジメント (Astellas Venture Management)、ジェンザイム・ベンチャーズ (Genzyme Ventures) 等の製薬系の VC も出資をしている。

対象市場を研究開発用と将来の治療用に分けて、パートナーである Fate と棲み分けを行っている。

16. Stemgent, Inc.

開発動向

iPS 研究を中心とした研究用製品ラインアップは、現在 177 アイテム (2009 年 12 月 12 日)。多くの製品は特許の非侵害の保証をしていない。

(1) 初期化遺伝子導入ウイルスベクター：40 アイテム ([Web Site へのリンク](#))

レンチウイルス、レトロウイルスベクターに、Sox2、c-Myc、Klf4、Oct4、Nanog、Lin28 を組み込んだものや、Dox 誘導性に発現させるもの、これらの因子を組み合わせたマウス用、ヒト用のキットも販売。

(2) 低分子化合物：45 アイテム

細胞の分化、増殖、未分化維持、iPS 細胞の作成に関連する天然、合成低分子化合物。MAPK シグナル伝達系の調節因子セットや、iPS 細胞樹立のためのキット等も販売している。

(3) 抗体およびバイオマーカー：67 アイテム

多能性マーカーや iPS 細胞マーカーを取りそろえている。間葉系幹細胞の解析や ES/iPS 細胞の解析キット等も販売している。

(4) サイトカイン：8 アイテム

マウス Wnt-5a、マウス Wnt-3a、ヒト SHH、ヒト BMP-4、ヒト TGF- β 1、ヒト Noggin、ヒト EGF、ヒト Activin を販売。

(5) 細胞株：3 アイテム

マウス iPS 細胞株を 3 種販売している。成体線維芽細胞から山中 4 因子でレトロウイルスを用いて作成したもの、胎児線維芽細胞から山中 4 因子でレトロウイルスを用いて作成したもの、山中 3 因子でレンチウイルスを用いて作成したものである。

(6) 培地：8 アイテム

ES 細胞、iPS 細胞用を含む 8 アイテムを販売。

(7) その他

iPS 細胞株樹立サービスやマトリクスとしてラミニンの販売を行っている

対応論文：

(1) Cell Stem Cell. 2008 Sep 11;3(3):346-53.