ES細胞のトキシコロジーへの応用
(2) 発生毒性分野への応用

Toxicological research using ES cells (2) Developmental toxicity

○冨樫 幸一
住友化学（株）生物環境科学研究所 分子生物グループ

Molecular Biology Group, Environmental Health Science Laboratory, Sumitomo Chemical Co., Ltd.

医薬品、農薬、化学品等の有用な化学物質の開発において、その安全性評価は、多くの場合、実験動物を用いた毒性試験が必要である。実験動物を用いた動物試験は、近年、動物福祉の観点から、Replacement（代替）、Reduction（削減）、Refinement（改善）の3Rの理念が浸透し、動物実験代替法の開発が積極的に進められている。また、発がん性、生殖・発生毒性、免疫毒性等の試験は、試験期間、費用といった側面からも、簡便かつ精度の高い代替法試験の開発が望まれている。発がん性においては、 Ames 試験に代表される各種変異原性試験の開発が進められているが、発生毒性分野では効果的な試験が非常に少ないのが現状である。このような状況下、最も注目されている発生毒性分野の試験として、欧州で開発されたEST（Embryonic Stem Cell Test）がある。ESTは、マウスES細胞の心臓分化過程における化学物質が及ぼす影響を指標の一つとして、発生への影響を評価する試験である。ESTの利点は、正常な培養細胞であるES細胞を用いて実験動物を使用しない点、そして、ES細胞特有の様々な組織に分化するという性質（多能性）を利用し、発生過程を模倣している試験である点等があげられる。一方、評価方法の問題や試験実施に習熟した技術が必要な点等の課題も指摘されている。そこで、本研究では発生毒性分野の代替法試験としてのESTの現状と課題を中心に、我々がNEDO（独立行政法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構）の支援で行っている新しい取り組み、そして、ES細胞の毒性分野での将来の可能性をIPS細胞の利用も含めて紹介したい。

iPS細胞の安全性評価への応用に関するスーパーテ区事業計画

Application of IPS cells for safety assessment

○山田 弘
(独)医歯薬基盤研究所トキシゲノミクス・インフォマティクスプロジェクト

Toxicogenomics & Informatics Project, National Institute of Biomedical Innovation

独立行政法人医薬基盤研究所（以下「基盤研究所」と呼ぶ）と全国の関係研究機関と連携した研究課題「ヒトiPS細胞を用いた新規in vitro 毒性評価系の構築」は、内閣府、文部科学省、厚生労働省、経済産業省等が平成20年に公募を行った「スーパーテ区（先端医療創薬特区）」に採択された。基盤研究所は、研究代表者（水口祥之）が所属する基盤研究所を中心に、国立医薬品食品衛生研究所、国立教育医薬センター、国立がんセンター、筑波大学発生医学研究所、国立医薬品医療機器総合開発機構、総合研究開発機構等の提携研究所等により構成されており、それぞれの強みを基に役割を分担し、基盤研究を進めていく予定である。

iPS細胞研究においては、iPS細胞研究を全国に広がるための、その横断的実験装置である「iPS・幹細胞創薬基盤プロジェクト」を平成20年7月29日付けで発足し、今回特別に参加する研究者をも含めて同プロジェクトに併任している。研究としては、1）性別、年齢、病態等の様々なバイアリエーションを有したヒトiPS細胞コレクションの作成、2）再生性のある安定したヒトiPS細胞培養系の確立のための品質管理・品質評価法の開発、3）遺伝子導入技術の応用による目的細胞への高効率分化誘導技術の開発と分化誘導細胞コレクションの構築、4）トキシゲノミクス解析を応用した新規in vitro 医薬品毒性評価システムの開発に関連した研究を行っている。

本研究により構築されるヒトiPS細胞を用いた新規in vitro毒性評価系は、これまで毒性試験において課題とされてきた種差の壁の克服あるいはヒトにおける薬物体質性反応を評価する手法を可能とする一歩であると考えている。本研究では、本スーパーテ区事業計画の要旨について紹介する。