

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 医薬品等規制調和・評価研究事業
(英語) Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices

研究開発課題名： (日本語) (日本語) ヒト iPS 分化細胞技術を活用した医薬品の次世代毒性・安全性評価試験系の開発と国際標準化に関する研究
(英語) The development and international standardization of the next generation toxicity and safety assessment of medicines by utilizing human iPS differentiation cell technology

研究開発担当者 (日本語) 関野祐子
所属 役職 氏名： (英語) Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo,
Research Professor, Yuko Sekino

実施期間： 平成 28年 4月 1日 ~ 平成 29年 3月 31日

分担研究 (日本語) 分化心筋細胞の品質と分化誘導法の最適化に関する研究
開発課題名： (英語) Optimization of differentiation protocol for production of high quality cardiomyocytes from pluripotent stem cells

研究開発分担者 (日本語) 京都大学 iPS 細胞研究所未来生命科学開拓部門 准教授 吉田善紀
所属 役職 氏名： (英語) Associate professor, Center for iPS Cell Research and Application, Kyoto University, Yoshinori Yoshida

分担研究 (日本語) ヒト iPS 細胞由来心筋細胞によるヒト催不整脈リスク評価法の最適化
開発課題名： (英語) Optimization of human arrhythmia risk assessment method using human iPS cell derived cardiomyocytes

研究開発分担者 (日本語) 小野薬品工業株式会社 研究本部 安全性研究部 研究員 安藤 博之
所属 役職 氏名： (英語) ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. RESEARCH HEADQUARTERS SAFETY RESEARCH LABORATORIES MANAGER Hiroyuki Ando

分担研究 (日本語) ヒト iPS 細胞由来心筋細胞によるヒト催不整脈リスク評価法の最適化
開発課題名： (英語) Optimization of proarrhythmia risk assessment using human iPS cell derived

cardiomyocytes

研究開発分担者 (日本語) 帝人ファーマ サイエнтиスト 山本 渉

所属 役職 氏名: (英語) Teijin Pharma Limited, Scientist, Wataru Yamamoto

分担研究 (日本語) 国際標準化のための分化心筋の品質評価に関する研究

開発課題名: (英語) Quality control of human iPSC-derived cardiomyocytes for a global standard

研究開発分担者 (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所 薬理部、室長、諫田 泰成

所属 役職 氏名: (英語) National Institute of Health Sciences, Division of Pharmacology, Section Chief, Yasunari Kanda

分担研究 (日本語) ヒト iPS 細胞由来心筋細胞の電気的特性解析法

開発課題名: (英語) Analytical method of electrical properties using human iPSC-derived cardiomyocytes

研究開発分担者 (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所 薬理部、主任研究官、山崎 大樹

所属 役職 氏名: (英語) National Institute of Health Sciences, Division of Pharmacology, Research Fellow, Daiju Yamazaki

分担研究 (日本語) 分化神経細胞の薬理学的プロファイルの株間再現性に関する研究

開発課題名: (英語) Study about the reproducibility of pharmacological profile of each differentiated neuron strain

研究開発分担者 (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所 薬理部、室長 佐藤 薫

所属 役職 氏名: (英語) National Institute of Health Sciences, Division of Pharmacology, Section Chief, Kaoru Sato

分担研究 (日本語) 分化肝実質細胞の代謝酵素発現に着目した品質評価項目の再現性に関する研究

開発課題名: (英語) Evaluation of reproducibility of iPSC-hepatocyte quality control items based on expressions of drug metabolism-related genes

研究開発分担者 (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所 薬理部 室長 石田 誠一

所属 役職 氏名: (英語) National Institute of Health Sciences, Division of Pharmacology, Section Chief, Seiichi Ishida

分担研究 (日本語) 新規試験法の国際標準化プロセスの研究

開発課題名: (英語) Research on the process for international standardization of novel test methods

研究開発分担者 (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 安全性予測評価部室長 小島 肇

所属 役職 氏名: (英語) National Institute of Health Sciences, Second Section of the Safety Assessment Division, Biological Safety Research Center, section chief, Hajime Kojima

分担研究 (日本語) 分化神経細胞の細胞骨格タンパク発現に着目した品質評価法の開発

開発課題名: (英語) Development of quality assay using cytoskeletal protein of differentiated

neurons.

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人群馬大学大学院医学系研究科神経薬理学 教授 白尾智明
所属 役職 氏名: (英語) Gunma University Graduate School of Medicine, Department of Neurobiology and Behavior, Professor and Chairman, Tomoaki Shirao

II. 成果の概要 (総括研究報告)

ヒト iPS 細胞技術は、化学物質探索、毒性試験、安全性試験などの非臨床試験において、実験動物を使わない新しい試験法の確立を可能にした。我々の研究目的は、分化誘導した心筋細胞、神経細胞、肝臓細胞を使って、新しい信頼性のある試験法を開発すること、複数の研究施設によるバリデーション研究を実施して新しい試験法の信頼性・再現性・頑健性を確認すること、現在国際的に議論されている ICHS7B の改訂に資する科学的データを提出すること、さらにヒト iPS 細胞由来分化細胞を用いた新規安全性薬理試験法を公的試験法として提案し、ICH などの国際協議を通じて試験法の国際標準化を実現することである。本年度は、分化心筋細胞を使った多施設バリデーション研究が完了し試験法の妥当性を示し、国際バリデーション研究の開始を達成した。また、分化神経細胞と分化肝臓細胞についてはバイオマーカーとしてドレブリンと CYP3A4 を利用した信頼性のある試験法開発を達成し、今後施設内バリデーションと安定した分化誘導法の開発に進んでいる。

分化心筋細胞に関しては、60 化合物に関するバリデーション研究結果を解析して、ヒト iPS 細胞由来分化心筋細胞のヒト細胞としての電気生理学的特徴に関する論文発表を行い、さらに医薬品の Torsade de pointes (TdP) の発生リスク予測に関する論文発表を行った。どちらの論文についてもプレスリリースし、日経新聞に掲載された (平成 28 年 12 月 7 日付け、ならびに平成 29 年 1 月 23 日付)。さらに、分化心筋細胞については ICHS7B 改訂に関する国際バリデーション研究が開始され、FDA に 28 化合物の実験データを提供した。

分化心筋細胞に関する多施設バリデーション研究に使われた 60 化合物の選択とその臨床情報収集は、日本安全性薬理研究会により行われ、実験データは研究班が組織した Japan iPS Cardiac Safety Assessment (JiCSA) に参画する製薬企業の 4 社が収集し、研究班の心臓チーム全体で内容を吟味して論文を完成した。山本らは、ヒト iPS 細胞由来心筋細胞 (human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes; hiPSC-CMs) の基本的な電気生理学的性質のうち、特にヒト心電図波形における QT-RR 関係、QT 間隔の補正式と、致死性突発性頻脈 (Torsades de pointes; TdP) につながるとされる QT 間隔の延長という観点で、データを解析した。実験に使用した分化心筋細胞としては、市販品のうち大量に同じロットが入手できるものを選び、また計測装置としては、国産の多点電極アレイシステムを採用した。この研究により、分化心筋細胞から記録された電気生理学的特性が、約 5000 人の心電図から得られた特性とほぼ一致することが明らかとなり、ヒト iPS 細胞から分化誘導した心筋細胞が新薬候補化合物の人体への安全性を調べる有用なツールであるという科学的な根拠を世界で初めて提示した。安藤らは、60 種類にも上る化合物を用いて、薬剤誘発性の致死性不整脈 (Torsade de pointes, TdP) の発生リスク予測に関する大規模な検証実験を行い、吉永らとともにリスク予測法を提案し、ヒト iPS 細胞由来心筋細胞の予測精度を検討した。その結果、分化心筋細胞による TdP 発生リスク予測の精度は 83% という高い値を示した。このことは、ヒト iPS 細胞分化心筋細胞を使った安全性薬理試験法は、化合物の催不整脈リスクを予測するのに有用であることをしめしている。

また、ICHS7B/E14 改定に関する国際的な動向であるが、米国で組織された Comprehensive in vitro Proarrhythmia Assay (CiPA) というコンソーシアムが 2013 年から活動している。関野は、協力研究者である品川 (PMDA) とともにこの運営委員のメンバーとなって会議に参加し、ヒト幹細胞由来心筋細胞の検証に関するサブチームには JiCSA が参加している。JiCSA は日本安全性薬理研究会 (Japanese Safety Pharmacology Society) らのメンバーとともにこの国際動向に対応している。本年度は、CiPA の心筋サブチームの国際バリデーション研究の Phase II に参加して、化合物名がコード化された 28 化合物に関する実験データを提出した。FDA は一部解析を終了し、多点電極を用い

た試験法による実験データについては、参加施設間の高い相関関係が示された。ただし、分化心筋細胞の種類によっては複数の化合物に対する反応性に差があることも確認された。FDAは、ICH S7B/E14の改訂としてCiPAパラダイムを提案しており、ヒトiPS細胞由来心筋細胞がこのパラダイムのなかでどのように実装されていくのかが重要な課題であり、ヒトiPS細胞分化心筋細胞を用いた薬理試験法の位置づけが今後決められていくことになっており、この議論の展開において国立医薬品食品衛生研究所の果たすべき役割は大きい。

(英文)

Human induced pluripotent stem cell (hiPSC) technology creates new possibilities in the field of drug development for the establishment of new *in vitro* testing methods using human tissue cells which include chemical screening, toxicology and safety pharmacology. Aims of our project are to establish new reliable methods using differentiated cells from hiPSC, such as cardiomyocytes, neurons and hepatocytes; to perform validation studies for their reliability, reproducibility and robustness which are needed to standardize the methods; to propose the validated methods to be reviewed for the regulatory usage, and to integrate the methods into internationally accepted guidelines. In regard to hiPSC-derived cardiomyocytes, we have completed the large scale inter-facility validation study about a new safety pharmacological method using multiple electrode array system (MEA), analyzed data, and published two papers with a proposed new paradigm for risk assessment of drugs. Further, we have participated in the international validation study with 28 blinded compounds conducted by FDA. We have determined reliable biomarkers, such as drebrin for neurons and CYP3A4 for hepatocytes to develop new methods using hiPSC-derived neurons and hepatocytes. The validation process is in the beginning of a small-scale validation study just after an inter-laboratory validation. For the next step in the validation study, studies are needed for creating a large scale of standardized cells which show stable pharmacological responses.

Cardiomyocytes derived from hiPSC (hiPSC-CMs) have been increasingly used for the risk assessment of drug-induced QT prolongation by several pharmaceutical companies. Thus, the development of new cardiac safety pharmacological methods using hiPSC-CMs is the main target of our project. Using MEA platform, electrophysiological activities of hiPSC-CMs are recorded easily to assess QT prolongation and the proarrhythmic potential of drug candidates. Here we have established a standardized protocol in Japan, and shared the protocol with an international consortium, Comprehensive *in vitro* Proarrhythmia Assay (CiPA). In the fiscal year of 2016, we have completed a large-scale validation study for 60 chemicals. Chemicals used in this study were selected and clinical data of the compounds were collected by the Japanese Safety Pharmacology Society. Experiments were performed by four pharmaceutical companies from the Japan iPS Cardiac Safety Assessment (JiCSA). Commercially available hiPSC-CMs and MEA platform were used in our study. First, we analyzed basic the electrophysiological elements of hiPSC-CMs that correspond to clinical properties, such as QT-RR relationship, QT correction models and QT prolongation related to Torsades de pointes (TdP). Electrical activity of hiPSC-CM preparations were measured extracellularly and analyzed field potential duration (FPD) and inter-spike interval (ISI) quantitatively which correspond to QT and RR of human ECG. Plots of FPD-ISI were fitted with a positive linear regression line of which has a regression coefficient similar to that of human QT-RR plots in the Framingham heart study derived from 5000 people ECG recordings. This paper successfully shows that the hiPSC-CMs share similar electrophysiological properties to human hearts and will be reliable models for the assessment of arrhythmogenic potentials of drug candidates in human. Thus, MEA-based experiments using iPSCs-CMs would be a standard testing method to evaluate QT prolongation and proarrhythmic potentials.

We organized a multi-disciplinary consortium, JiCSA, to evaluate the usage of hiPSC-CMs for predicting the proarrhythmic risks using 60 compounds. Each drug was categorized as high, intermediate, or low risk based on its location within predefined areas of the two-dimensional map. We categorized 19 drugs as high risk; 18 as intermediate risk; and 17 as low risk. We examined the concordance between our categorization of high and low risk drugs against the torsadogenic risk categorization in CredibleMeds®. Our system demonstrated high concordance, as reflected in a sensitivity of 81%, specificity of 87%, and accuracy of 83%. In the US,

CiPA paradigm has been proposed to improve cardiac safety for regulatory approval. It aims to replace the preclinical hERG assay and the clinical tQT study required in the ICH S7B and E14 guidelines with more translationally relevant assessments of proarrhythmic risk. JiCSA is now collaborating with the CiPA myocyte team for an international validation study, and collecting MEA data using blinded compounds.

III 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 12件、国際誌 27件)

2016年

1. Anggraeni P, Koganezawa N, Ishizuka Y, Kojima N., Tanaka N, Nakano T, Shirao T “X-irradiation induces acute cognitive decline via transient synaptic dysfunction.” Rad. Res. 2016, 185, 423–430.
2. Barroso J, Ahn IY, Caldeira C, Carmichael PL, Casey W, Coecke S, Curren R, Desprez B, Eskes C, Griesinger C, Guo J, Hill E, Roi AJ, Kojima H, Li J, Lim CH, Moura W, Nishikawa A, Park H, Peng S, Presgrave O, Singer T, Sohn SJ, Westmoreland C, Whelan M, Yang X, Yang Y, Zuang V. Validation of Alternative Methods for Toxicity Testing, Chapter 14: International Harmonization and Cooperation in the Validation of Alternative Methods. Springer. 2016, Advances in Experimental Medicine and Biology 856, 343-386.
3. 花村健次, 白尾智明 「ヒト iPS 細胞由来神経細胞等を用いた医薬品の副作用予測」、iPS 細胞の安全・高品質な作製技術 技術情報協会 2016, pp. 170-174.
4. 井出吉紀, 山崎大樹, 諫田泰成, 関野祐子. ヒト iPS 細胞由来心筋細胞の活動電位イメージングの測定装置と実験プロトコルの開発、国立医薬品食品衛生研究所報告 2016, 第 134 号.
5. Kanda Y, Yamazaki D, Kurokawa J, Inutsuka T, Sekino Y. Points to consider for a validation study of iPS cell-derived cardiomyocytes using a multi-electrode array system. J Pharmacol Toxicol Methods. 2016, 81, 196-200.
6. 諫田泰成, 山崎大樹, 関野祐子. ヒト iPS 細胞を利用した心臓安全性評価の開発と国際標準化、レギュラトリーサイエンス学会誌, 2016, 6, 367-74.
7. 諫田泰成, 関野祐子. ヒト iPS 細胞を用いた新たな心臓安全性評価法の開発と国際標準化: JiCSA の取り組み、谷本学校毒性質問箱 2016, 第 18 号.
8. Kitaguchi T, Moriyama Y, Taniguchi T, Ojima A, Ando H, Uda T, Otabe K, Oguchi M, Shimizu S, Saito H, Morita M, Toratani A, Asayama M, Yamamoto W, Matsumoto E, Saji D, Ohnaka H, Tanaka K, Washio I, Miyamoto N. CSAHi study: Evaluation of multi-electrode array in combination with human iPS cell-derived cardiomyocytes to predict drug-induced QT prolongation and arrhythmia-effects of 7 reference compounds at 10 facilities. Toxicological Methods. 2016, 78, 93-102
9. 小金澤紀子, 白尾智明 「ドレブリン」脳科学辞典 2016, DOI:10.14931/bsd.7254.
10. 小島 肇. 医薬品, 医薬部外品, 化粧品安全性評価に用いることができる代替法, 薬剤学. 2016, 76(4), 243-246.
11. 小島 肇. 皮膚毒性評価に関する最近の話題, 評価方法, 第 17 回日本毒性学会生涯教育講習会テキスト. 2016, 89-108.
12. 小島 肇. 医薬品に係わる新添加物の安全性評価. 月刊ファームステージ. 2016, 16(6), 1.
13. 小島 肇. 有用性化粧品の処方とその活用, 第 14 章総合評価の方法. シーエムシー出版. 2016, 147-151.
14. 小島 肇, 西川秋佳. 日本動物実験代替法評価センター (JaCVAM) 平成 27 年度報告書. AATEX-JaCVAM.

2016, 5(1), 45-56.

15. 小島 肇. 皮膚細胞を用いた最新の in vitro 安全性評価研究. コスメティックステージ 2016-12, 2016, 1-4.
16. Kojima N, Yasuda H, Hanamura K, Ishizuka Y, Sekino Y, Shirao T. “Drebrin A regulates hippocampal LTP and hippocampus-dependent fear learning in adult mice” *Neuroscience*. 2016, 324: 218–226
17. Marx U, Andersson TB, Bahinski A, Beilmann M, Beken S, Cassee FR, Cirit M, Daneshian M, Fitzpatrick S, Frey O, Gaertner C, Giese C, Griffith L, Hartung T, Heringa MB, Hoeng J, de Jong WH, Kojima H, Kuehnl J, Leist M, Luch A, Maschmeyer I, Sakharov D, Sips AJ, Steger-Hartmann T, Tagle DA, Tonevitsky A, Tralau T, Tsyb S, van de Stolpe A, Vandebriel R, Vulto P, Wang J, Wiest J, Rodenburg M, Roth A. Biology-inspired microphysiological system approaches to solve the prediction dilemma of substance testing. *ALTEX*. 2016, 33(3), 272-321.
18. Nishizawa M, Chonabayashi K, Nomura M, Tanaka A, Nakamura M, Inagaki A, Nishikawa M, Takei I, Oishi A, Tanabe K, Ohnuki M, Yokota H, Koyanagi-Aoi M, Okita K, Watanabe A, Takaori-Kondo A, Yamanaka S, Yoshida Y (corresponding author). Research for Epigenetic Variation between Human Induced Pluripotent Stem Cell Lines Is an Indicator of Differentiation Capacity. *Cell Stem Cell*. 2016, 19(3), 341-354.
19. Ocegüera-Yanez F, Kim SI, Matsumoto T, Tan GW, Xiang L, Hatani T, Kondo T, Ikeya M, Yoshida Y, Inoue H, Woltjen K. Research for Engineering the AAVS1 locus for consistent and scalable transgene expression in human iPSCs and their differentiated derivatives. *Methods*. 2016, 101, 43-55.
20. Parr CJ, Katayama S, Miki K, Kuang Y, Yoshida Y, Morizane A, Takahashi J, Yamanaka S, Saito H. Research for MicroRNA-302 switch to identify and eliminate undifferentiated human pluripotent stem cells. *Scientific Reports*. 2016, 6, 32532.
21. Sasaki K, Makiyama T, Yoshida Y (corresponding author), Wuriyanghai Y, Kamakura T, Nishiuchi S, Hayano M, Harita T, Yamamoto Y, Kohjitani H, Hirose S, Chen J, Itoh H, Kawamura M, Ohno S, Takeuchi A, Matsuoka S, Miura M, Sumitomo N, Horie M, Yamanaka S, Kimura T. Research for Patient-specific Human Induced Pluripotent Stem Cell Model Assessed with Electrical Pacing Validates S107 as a Potential Therapeutic Agent for Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Plos ONE*. 2016, 11(10), e0164795.
22. Yamamoto N, Kato Y, Sato A, Hiramatsu N, Yamashita H, Ohkuma M, Miyachi E, Horiguchi M, Hirano K, Kojima H. Establishment of a new immortalized human corneal epithelial cell line (iHCE-NY1) for use in evaluating eye irritancy by in vitro test methods. *In Vitro Cell.Dev.Biol.-Animal*. 2016, 52(7):742-8.
23. Uchino T, Kuroda Y, Ishida S, Yamashita K, Miyazaki H, Oshikata A, Shimizu K, Kojima H, Takezawa T, Akiyama T, Ikarashi Y. Increase of β 2-integrin on adhesion of THP-1 cells to collagen vitrigel membrane. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2016 Jul 4, 1-6.
24. Sato K, Takahashi K, Shigemoto-Mogami Y, Chujo K, Sekino Y, (2016) Glypican 6 increases the level of functional N-Methyl-D-aspartate receptors in human induced pluripotent stem cell derived neurons, *Front Cell Neurosci*, 15 November 2016, doi: 10.3389/fncel.2016.00259.
25. Yamamoto W, Asakura K, Ando H, Taniguchi T, Ojima A, Uda T, Osada T, Hayashi S, Kasai C, Miyamoto N, Tashibu H, Yoshinaga T, Yamazaki D, Sugiyama A, Kanda Y, Sawada K, Sekino Y. Electrophysiological Characteristics of Human iPSC-Derived Cardiomyocytes for the Assessment of

Drug-Induced Proarrhythmic Potential. PLoS One. 2016 Dec 6;11(12):e0167348.

2017 年

26. Ando H, Yoshinaga T, Yamamoto W, Asakura K, Uda T, Taniguchi T, Ojima A, Shinkyo R, Kikuchi K, Osada T, Hayashi S, Kasai C, Miyamoto N, Tashibu H, Yamazaki D, Sugiyama A, Kanda Y, Sawada K, Sekino Y. A new paradigm for drug-induced torsadogenic risk assessment using human iPS cell-derived cardiomyocytes. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. 2017, 84, 111-127.
27. Izumi-Nakaseko H, Nakamura Y, Wada T, Ando K, Kanda Y, Sekino Y, Sugiyama A. Characterization of human iPS cell-derived cardiomyocyte sheets as a model to detect drug-induced conduction disturbance. *The Journal of Toxicological Sciences*. 2017, 42(2), 183-192.
28. Kanda Y, Yamazaki D, Sekino Y. Development of new pharmacological test methods using human iPS cell-derived cardiomyocytes. *Nihon Yakurigaku Zasshi*. 2017, 149, 110-114.
29. Kitaguchi T, Moriyama Y, Taniguchi T, Maeda S, Ando H, Uda T, Otabe K, Oguchi M, Shimizu S, Saito H, Toratani A, Asayama M, Yamamoto W, Matsumoto E, Saji D, Ohnaka H, Miyamoto N. CSAHi study: Detection of drug-induced ion channel/receptor responses, QT prolongation, and arrhythmia using multi-electrode arrays in combination with human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. 2017 (in press).
30. 小金澤紀子、花村健次、白尾智明、「ヒトiPS細胞由来神経細胞を用いた医薬品評価系の現状について」*日本薬理学雑誌*, 2017, 149: 104-109
31. Koganezawa N, Hanamura K, Sekino Y, Shirao T. "The role of drebrin in dendritic spines" *Mol. Cell. Neurosci.* , 2017, 10.1016/j.mcn.2017.01.004.
32. Kojima H. *Cosmetic Science and Technology: Theoretical Principles and Applications*, Chapter 51: Safety Assessment of Cosmetic Ingredients. Elsevier. 2017, 793-803
33. Li B, Ding S, Feng N, Mooney N, Ooi YS, Renf L, Diep J, Kelly MR, Yasukawa LL, Patton JT, Yamazaki H, Shirao T, Jackson PK, Greenberg HB. "Drebrin restricts rotavirus entry by inhibiting dynamin-mediated endocytosis." *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, Apr 17. pii: 201619266. doi: 10.1073/pnas.1619266114.
34. Nakanishi H, Miki K, Komatsu KR, Umeda M, Mochizuki M, Inagaki A, Yoshida Y, Saito H. Monitoring and visualizing microRNA dynamics during live cell differentiation using microRNA-responsive non-viral reporter vectors. *Biomaterials*. 2017 128:121-135.
35. Pamies D, Bal-Price A, Simeonov A, Tagle D, Allen D, Gerhold D, Yin D, Pistollato F, Inutsuka T, Sullivan K, Stacey G, Salem H, Leist M, Daneshian M, Vemuri MC, McFarland R, Coecke S, Fitzpatrick SC, Lakshminpathy U, Mack A, Wang WB, Yamazaki D, Sekino Y, Kanda Y, Smirnova L, Hartung T. Good Cell Culture Practice for stem cells and stem-cell-derived models. *ALTEX*. 2017, 34, 95-132.
36. Shirao T, Hanamura K, Koganezawa N, Ishizuka Y, Yamazaki H, Sekino Y. "The role of drebrin in neurons". *J. Neurochem*. 2017, 10.1111/jnc.13988
37. Takasuna K, Asakura K, Araki S, Ando H, Kazusa K, Kitaguchi T, Kunimatsu T, Suzuki S, Miyamoto N. Comprehensive in vitro cardiac safety assessment using human stem cell technology: Overview of CSAHi HEART initiative. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. 2017, 83, 42-54.
38. Ueki J, Nakamori M, Nakamura M, Nishikawa M, Yoshida Y, Tanaka A, Morizane A, Kamon M, Araki T, Takahashi MP, Watanabe A, Inagaki N, Sakurai M. Research for Myotonic dystrophy type 1 patient-

derived iPSCs for the investigation of CTG repeat instability. *Scientific Reports*. 2017, 7, 42522.

39. Yamamoto Y, Makiyama T, Harita T, Sasaki K, Wuriyanghai Y, Hayano M, Nishiuchi S, Kohjitani H, Hirose S, Chen J, Yokoi F, Ishikawa T, Ohno S, Chonabayashi K, Motomura H, Yoshida Y (corresponding author), Horie M, Makita, Kimura T. Allele-specific ablation rescues electrophysiological abnormalities in a human iPSC cell model of long-QT syndrome with a CALM2 mutation. *Hum Mol Genet* 2017 26(9):1670-1677

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. “NMDA receptors are involved in X-irradiation-induced decrease in drebrin clusters within dendritic spines of cultured hippocampal neurons in vitro.” ポスター、Shuchuan Miao, Kenji Hanamura, Anggraeini Puspitasari, Noriko Koganezawa, Tomoaki Shirao The 6th International Society of Radiation Neurobiology Conference, Nagasaki, Japan, February 12-13, 2016 国内
2. “Primary cultured hippocampal neurons prepared from drebrin knockout mice show the less immunoreactivity of MAP2 and NMDA subunits.” ポスター、Noriko Koganezawa, Yuki Kajita, Kenji Sakimura, Tomoaki Shirao. The 6th International Society of Radiation Neurobiology Conference, Nagasaki, Japan, February 12-13, 2016 国内
3. “HDAC inhibitors prevent synaptic dysfunction elicited by X-irradiation.”ポスター、Takashi Hiruma, Noriko Koganezawa, Puspitasari Anggraeini, Tomoaki Shirao. The 6th International Society of Radiation Neurobiology Conference, Nagasaki, Japan, February 12-13, 2016 国内
4. Stably Expressed APEX2 Identifies the Integration of iPSC-derived Cardiomyocytes in a Mouse Model of Myocardial Infarction, ポスター、羽溪健, 吉田善紀, 第 80 回日本循環器学会学術集会 仙台国際センター, 2016/03/19, 国内.
5. View and suggestion about how to promote progress and cooperation in Asia, 口頭, Kojima H, 2016 上海化粧品科学フォーラム, 2016/04/27-29, 国外.
6. Utility and adverse effects of iPSC cell-derived cardiomyocytes sheets on the heart with infarction. Current Medication for Cardiovascular Disease, 口頭, Sugiyama A, Mongolian-Japanese Joint Seminar for Medical Doctors in Mongolian National University of Medical Sciences, 2016/05, 国外.
7. 佐藤 薫, ヒト iPSC 細胞由来神経細胞の中樞神経系副作用リスク評価への応用可能性、シンポジウム 培養神経細胞の可能性「医薬品開発への応用を目指したモデル細胞の構築とその応用」, 2016/05, 国内
8. Development of high-efficient differentiation protocols from human iPSC cells to glutamatergic or GABAergic neural progenitor cells ポスター 久保祐亮, 山田茂, 犬塚隆志, 諫田泰成, 関野祐子 第 14 回幹細胞シンポジウム、2016 年 5 月 20 日、兵庫
9. 国際機関で承認されている in vitro 試験法, 口頭, 小島 肇, 日本組織培養学会 第 89 回大会, 2016/05/25-26, 国内.
10. ヒト不死化角膜上皮細胞を用いた三次元角膜モデルの有用性, 口頭, 山本直樹, 平松範子, 加藤義直, 佐藤淳, 中田 悟, 松井優子, 真野陽介, 原 和宏, 増蘭夕紀子, 中村政志, 小島 肇, 日本組織培養学会 第 89 回大会, 2016/05/25-26, 国内.
11. Toward a proposal of the revised ICH S7B: Update of the activities of Japan iPSC cardiac safety assessment (JiCSA) and CiPA, 口頭, Yasunari Kanda and Yuko Sekino, 5th Chinese Safety Pharmacology Symposium, 2016/05/25-28, 国外.
12. 「培養神経細胞を用いた認知症モデルとその創薬応用の可能性」AMED 再生医療実用化建久事業 シンポ

- ジウム 培養神経細胞の可能性「医薬品開発への応用を目指したモデル細胞の構築とその応用」、口演、白尾智明、千里ライフサイエンスセンター、大阪 2016/05/27、国内
13. ヒト iPS 細胞由来分化心筋細胞及び多点平面電極法を用いた TdP リスク分類法の開発, ポスター, 安藤博之, 吉永貴志, 山本涉, 朝倉圭一, 谷口智彦, 宇田宗晃, 小島敦子, 長田智治, 林誠治, 葛西智恵子, 宮本憲優, 田濑弘行, 山崎大樹, 杉山篤, 諫田泰成, 犬塚隆志, 澤田光平, 関野祐子, 第 43 回日本毒性学会学術年会, 2016/06, 国内.
 14. 薬剤誘発性不整脈のリスク評価に関するヒト iPS 細胞由来分化心筋細胞の薬理学的検討: I_{Kr} 阻害剤の逆頻度依存的な field potential duration 延長作用と催不整脈マーカーの探索, ポスター, 山本涉, 朝倉圭一, 安藤博之, 谷口智彦, 小島敦子, 宇田宗晃, 長田智治, 林誠治, 葛西智恵子, 宮本憲優, 田濑弘行, 吉永貴志, 山崎大樹, 杉山篤, 諫田泰成, 犬塚隆志, 澤田光平, 関野祐子, 第 43 回日本毒性学会学術年会, 2016/06, 国内.
 15. ヒト iPS 心筋細胞を利用した催不整脈性リスク評価と ICHS7B 改訂に関する国際動向について, 関野祐子, 諫田泰成, 第 43 回日本毒性学会学術年会, 2016/06, 国内
 16. 光学測定系による医薬品の催不整脈作用予測性の評価系構築, ポスター, 山崎大樹, 井出吉紀, 諫田泰成, 関野祐子, 第 43 回日本毒性学会学術年会, 2016/06, 国内
 17. ヒト iPS 細胞由来心筋細胞 Cor.4U を用いた多電極アレイシステムによる催不整脈作用評価系の検証—CSAHi - JiCSA の協働, ポスター, 高橋越史, 宮本香織, 森村馨, 森山友太, 前田早苗, 谷口智彦, 宮本憲優, 石村正和, 森田麻耶, 佐治大介, 大中浩貴, 田濑弘行, 小口正夫, 山崎大樹, 諫田泰成, 関野祐子, 北口隆, 第 43 回日本毒性学会学術年会, 2016/06, 国内
 18. “CaMKII β is localized in dendritic spines as both drebrin-dependent and drebrin-independent pools.” ポスター, Tomoaki Shirao, Yuko Sekino, Hiroyuki Yamazaki, The 7th ISN 2016 Special Conference of Neurochemistry, Coimbra, Portugal, June 1-4, 2016, 国外
 19. A new cell purification method for pluripotent stem cell-based regeneration, 口頭, Yoshinori Yoshida, The 3rd Munich Conference on Cardiac Development (German Heart Centre Munich), 2016/06/03, 国外.
 20. Japanese activities for alternative to animal testing around the world, 口頭, Kojima H, 6th Workshop & Training of Alternative Methods, 2016/06/19-22, 国外.
 21. 医薬品に係わる新添加剤の安全性評価における諸課題, 口頭, 小島 肇, 第 43 回日本毒性学会学術年会, 2016/06/29-07/01, 国内.
 22. 経済産業省プロジェクト「石油精製物質等の新たな化学物質規制に必要な国際先導的有害性試験法の開発: Arch-Tox」の計画概要, 口頭, 小島 肇, 第 43 回日本毒性学会学術年会, 2016/06/29-07/01, 国内.
 23. 牛摘出角膜を用いた混濁度及び透過性試験 (BCOP 法: 眼刺激性代替法試験) における角膜病理学的検査により弱刺激性物質の評価, ポスター, 伊藤浩太, 榊原隆史, 古川正敏, 奥村宗平, 越田 美, 川村公太郎, 松浦正男, 小島 肇, 第 43 回日本毒性学会学術年会, 2016/06/29-07/01, 国内.
 24. Yamazaki H, Arayama Y, Ishizuka Y, Sato K, Sekino Y, Shirao T, Thrombospondin-1 induces an axon formation in early developmental stage of human iPS cell-derived neuron, 第 39 回日本神経科学大会 2016/07, 国内
 25. 医薬品安全性評価に向けたヒト iPS 細胞由来肝細胞の肝薬物代謝能評価, 口頭, 石田誠一, 堀内新一郎, 黒田幸恵, 内田翔子, 石田 里穂, 金秀良, 関野祐子, 第 43 回日本毒性学会学術年会, 2016/07/01, 国内.
 26. “Nanoscale organization of synaptic proteins revealed by super-resolution imaging.” ポスター, Noriko

- Koganezawa, Shuchuan Miao, Yuko Sekino, Tomoaki Shirao, The 10th FENS Forum of Neuroscience, Copenhagen, Denmark July 2-6, 2016 国外
27. “The acute process of X-irradiation-induced decrease in drebrin clusters within dendritic spines of cultured hippocampal neurons is associated with NMDA receptor activity.”ポスター、 Shuchuan Miao, Anggraeni Puspitasari, Noriko Koganezawa, Natsume Tanaka, Tomoaki Shirao. The 10th FENS Forum of Neuroscience, Copenhagen, Denmark July 2-6, 2016 国外
 28. “Amyloid beta induced drebrin loss from synapses via histone deacetylase activity.” ポスター、Tomoaki Shirao and Yuta Ishizuka、 The 10th FENS Forum of Neuroscience, Copenhagen, Denmark July 2-6, 2016 国外
 29. Characterization of iPS cell-derived cardiomyocytes sheet by pharmacological and electrophysiological interventions under motion vector and field potential monitoring, ポスター、 Nakamura Y, Izumi-Nakaseko H, Cao X, Wada T, Ando K, Kaneda Y, Sekino Y, Sugiyama A, International and Interdisciplinary Symposium 2016 "Towards a New Era of Cardiovascular Research", 2016/07/12, 国内.
 30. Electrophysiological and pharmacological characterization of the conduction properties of human iPS cell-derived cardiomyocyte sheets, ポスター、 Izumi-Nakaseko H, Nakamura Y, Wada T, Ando K, Kanda Y, Sekino Y, Sugiyama A, International and Interdisciplinary Symposium 2016 "Towards a New Era of Cardiovascular Research", 2016/07/12, 国内.
 31. 「Thrombospondin-1 induces an axon formation in early developmental stage of human iPS cell-derived neuron」ポスター、 Hiroyuki Yamazaki, Yuki Arayama, Yuta Ishizuka, Kaoru Sato, Yuko Sekino, Tomoaki Shirao, 第 39 回日本神経科学大会 2016/07/20～22、国内
 32. 「Drebrin regulates expression pattern of NMDA receptor subunits」ポスター、 Noriko Koganezawa and Tomoaki Shirao, 第 39 回日本神経科学大会 2016/07/20～22、国内
 33. 「スパイン内のドレブリンの安定性は発達期のアイソフォーム変換によりアクチン細胞骨格依存的に増加する」ポスター、花村健次、白尾智明、 第 39 回日本神経科学大会 2016/07/20～22、国内
 34. 佐藤 薫、アストロサイト由来因子によるヒト iPS 細胞由来神経細胞における NMDA 受容体機能亢進、次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2016, 2016/08, 国内
 35. Strategy on the OECD TG in Japan, 口頭, Kojima H, 13th Annual meeting of Korean Society for Alternatives to Animal Experiments, 2016/08/19, 国外.
 36. The current status of non-animal test methods and prospects for Asian cooperation, , 口頭, Kojima H, 17th Annual Congress of European Society for Alternative to Animal Testing, 2016/08/24-27, 国外.
 37. Sato K, Takahashi K, Shigemoto-Mogami Y, Chujo K, Sekino Y, Astrocyte-derived factor increases the level of functional N-methyl-D-aspartate receptors in human induced pluripotent stem cell-derived neurons, SPS2016, oral communication and poster , 2016/09, 国外
 38. Sato K, Takahashi K, Shigemoto-Mogami Y, Chujo K, Sekino Y, Astrocyte-derived factor enhances NMDA receptor functions in human induced pluripotent stem cell-derived neurons, 第 59 回日本神経化学大会, 2016/09, 国内
 39. iPS 細胞の分化能評価, 口頭, 吉田善紀, Molecular Cardiovascular Conference II 東京ドームホテル, 2016/09/02, 国内.
 40. AOP の考え方, OECD による AOP プロジェクトの目的, 経緯と最終的なゴール, 口頭, 小島 肇, 第 23 回日本免疫毒性学会学術年会, 2016/09/06-07, 国外.

41. 「グリリアアセンブリにおける Drebrin-connexin 43 相互作用に関する研究」ポスター、石塚 佑太、山崎博幸、白尾智明、第 59 回日本神経化学学会大会、福岡、2016/09/08～10、国内
42. 「シナプスメーキングに基づき医薬品の認知機能影響リスクを予測する in vitro 評価系確立の試み」清水英雄、小針彩奈、須知由未子、関口敬洋、花村健次、白尾智明、田辺光男、関野祐子、佐藤薫、第 59 回日本神経化学学会大会、福岡、2016/09/08～10、国内
43. ヒト iPS 細胞由来肝細胞の現状と in vitro 薬物動態試験への適用に向けた取り組みと課題、ポスター、堀内新一郎、金秀良、黒田幸恵、内田翔子、関野祐子、石田誠二、第 2 回 次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム、2016/09/17、国内。
44. Electrophysiological and Pharmacological Characterization of the Conduction Properties and Automaticity of Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocyte Sheets, ポスター、Izumi-Nakaseko H, Nakamura Y, Wada T, Ando K, Kanda Y, Sekino Y, Sugiyama A, 2016 Joint Meeting of SPS, 2016/09/18, 国外。
45. Drug-Induced Torsadogenic Risk Prediction Using Human iPS Cell-Derived Cardiomyocytes and MEA System (II), ポスター、Takashi Yoshinaga, Hiroyuki Ando, Tomohiko Taniguchi, Takaaki Uda, Wataru Yamamoto, Keiichi Asakura, Atsuko Ojima, Raku Shinkyo, Kiyomi Kikuchi, Tomoharu Osada, Seiji Hayashi, Chieko Kasai, Hiroyuki Tashibu, Norimasa Miyamoto, Daiju Yamazaki, Yasunari Kanda, Atsushi Sugiyama, Kohei Sawada, Yuko Sekino, Safety Pharmacology Society 16th annual meeting, 2016/09/18-23, 国外
46. Electrophysiology Studies of iPS-derived Cardiomyocytes as a Surrogate of QT Prolongation, 口頭、Yasunari Kanda, Safety Pharmacology Society 16th annual meeting, 2016/09/18-23, 国外。
47. Drug-Induced Proarrhythmic Testing Methods Using VSD and Calcium Indicator in FDSS/uCell, ポスター、Daiju Yamazaki, Yoshinori Ide, Yasunari Kanda, Yuko Sekino, Safety Pharmacology Society 16th annual meeting, 2016/09/18-23, 国外
48. Cardiac Safety Assessment Methods for Human iPSC-Derived Cardiomyocytes: A Voltage Sensitive Dye Imaging with a High-speed CMOS Sensor and a Non-staining Imaging with Polarizers, ポスター、Yoshinori Ide, Michinori Ichikawa, Mariko Kobayashi, Kenji Tsubokura, Daiju Yamazaki, Yasunari Kanda, Yuko Sekino, Safety Pharmacology Society 16th annual meeting, 2016/09/18-23, 国外
49. Evaluation of Multi-electrode Array in Combination with Cor.4U Human iPS Cell-Derived Cardiomyocytes to Predict Drug-Induced QT Prolongation and Arrhythmia -Collaboration between CSAHi and JiCSA, ポスター、Takashi Kitaguchi, Yuta Moriyama, Sanae Maeda, Tomohiko Taniguchi, Masakazu Ishimura, Hiroyuki Tashibu, Masao Oguchi, Atsuhiko Yamanishi, Etsushi Takahashi, Kaori Miyamoto, Kaoru Morimura, Daisuke Saji, Hiroki Ohnaka, Daiju Yamazaki, Yasunari Kanda, Yuko Sekino, Norimasa Miyamoto, Safety Pharmacology Society 16th annual meeting, 2016/09/18-23, 国外
50. Drug-Induced Torsadogenic Risk Prediction Using Human iPS Cell-Derived Cardiomyocytes and MEA System (I) , ポスター発表, Ando H, Yoshinaga T, Yamamoto W, Asakura K, Uda T, Taniguchi T, Ojima A, Shinkyo R, Kikuchi K, Osada T, Hayashi S, Kasai C, Miyamoto N, Tashibu H, Yamazaki D, Sugiyama A, Kanda Y, Sawada K, Sekino Y, SAFETY PHARMACOLOGY SOCIETY, JAPANESE SAFETY PHARMACOLOGY SOCIETY, CANADIAN SOCIETY OF PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS JOINT MEETING, 2016/09/19, 国外。
51. Electrophysiological and Pharmacological Characterization of Human iPS Cell-Derived

- Cardiomyocytes As a Model for Predicting the Drug-Induced Arrhythmic Events in Human Hearts, ポスター発表, Yamamoto W, Asakura K, Ando H, Taniguchi T, Ojima A, Uda T, Osada T, Hayashi S, Kasai C, Miyamoto N, Tashibu H, Yoshinaga T, Yamazaki D, Sugiyama A, Kanda Y, Sawada K, Sekino Y, SAFETY PHARMACOLOGY SOCIETY, JAPANESE SAFETY PHARMACOLOGY SOCIETY, CANADIAN SOCIETY OF PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS JOINT MEETING , 2016/09/19, 国外.
52. The Effect of State and Rate Dependent IKr Channel Inhibition on the Action Potential in Human Cardiomyocyte: A Simulation Study by Comparison of the Original and IKr Markov State Model Incorporated O'Hara-Rudy Models, ポスター発表, Abe Y, Furukawa Y, Ohyabu Y, Ando H, Saito R, SAFETY PHARMACOLOGY SOCIETY, JAPANESE SAFETY PHARMACOLOGY SOCIETY, CANADIAN SOCIETY OF PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS JOINT MEETING , 2016/09/19, 国外.
53. “Epigenetic variation between human induced pluripotent stem cell lines is an indicator of differentiation capacity, ポスター, Masatoshi Nishizawa, Yoshinori Yoshida, Cell Symposia:10Years of iPSCs (Claremont Hotel & Spa, Berkeley, CA), 2016/09/26, 国外.
54. International validation study on Hand1-Luc Embryonic stem cell test (Hand1-Luc EST): A reporter gene assay using engineered mouse ES cells evaluate embryotoxicity in vitro, 口頭, Kojima H, 5th Annual meeting of American Society for Cellular and Computational Toxicology, 2016/09/29-30, 国外.
55. “Quantitative imaging analysis of amyloid beta toxicity using cultured neurons.” ポスター, Tomoaki Shirao, Yuta Ishizuka, Kenji Hanamura, Yasunari Kanda and Yuko Sekino, The 5th Annual Meeting of the ASCCT. Durham, NC, USA, 2016 September 29-30. 国外
56. Applicability of human iPS cell-derived hepatocyte to the safety test of drug candidate, 口頭, Seiichi Ishida, Shinichiro Horiuchi, Shoko Uchida, Yukie Kuroda, Su-Ryang Kim, Yuko Sekino, 日本薬物動態学会第 31 回年会, 2016/10/14, 国内.
57. “X-irradiation induces acute cognitive decline via actin reorganization in dendritic spines.” ポスター, Tomoaki Shirao, Anggraeni Puspitasari, Takashi Nakano and Noriko Koganezawa. The 62nd Annual International Meeting of Radiation Research Society. Big Island, HI, USA, 2016, October 16-19, 国外
58. “Irradiation effects on drebrin expression in cervical cancer.” ポスター, Permata TBM, Sato H, Puspitasari A, Koganezawa N, Noda S, Shirao T, Nakano T. The 62nd Annual International Meeting of Radiation Research Society. Big Island, HI, USA, 2016 October 16-19, 国外
59. 循環器領域における iPS 細胞の臨床応用に向けた研究, 口頭, 吉田善紀, 第 10 回日本薬局学会学術総会 国立京都国際会館, 2016/10/30, 国内.
60. “Developmental regulation of NMDA receptor subunits expression by drebrin” ポスター, Noriko Koganezawa and Tomoaki Shirao, Society for Neuroscience 45th Annual Meeting, 2016, San Diego, USA, November 12-16, 国外
61. iPS-cell derived cardiomyocyte disease modeling, 口頭, Yoshinori Yoshida, American Heart Association Scientific Session 2016 (New Orleans Morial Convention Center), 2016/11/15, 国外
62. JaCVAM における 3Rs 原則と動物実験代替法, 口頭, 小島 肇, 日本動物実験代替法学会第 29 回大会, 2016/11/15-18, 国内.
63. 培養角膜上皮モデル LabCyte CORNEA-MODEL24 眼刺激性試験の多施設バリデーション研究, ポスター,

- 萩原沙織, 篠田伸介, 仲原 聡, 小島 肇, 大森 崇, 遠藤麻衣, 佐竹真悠子, 池田英史, 西浦英樹, 笠原利彦, 山本祐介, 加藤雅一, 菅原 桂, 日本動物実験代替法学会第 29 回大会, 2016/11/15-18, 国内.
64. 不死化ヒト角膜細胞株 (iHCE-NY) を用いて作製した三次元角膜再構築モデルの眼刺激性試験代替法 ~再構築ヒト角膜様上皮 (RhCE) 試験法用性能標準の 30 物質 (TG492PS) に対する回復性を取り入れた予測性~, ポスター, 加藤義直, 山本直樹, 佐藤 淳, 中田 悟, 小島 肇, 日本動物実験代替法学会第 29 回大会, 2016/11/15-18, 国内.
65. Cys および Lys 誘導体を用いた皮膚感作性試験代替法 (ADRA 法) のバリデーション研究のための技術移転結果報告, ポスター, 藤田正晴, 笠原利彦, 山本裕介, 渡辺真一, 菅原経継, 若林晃次, 田原 宥, 堀江宣行, 藤本恵一, 高橋寛明, 黒川嘉彦, 小野 敦, 小島 肇, 日本動物実験代替法学会第 29 回大会, 2016/11/15-18, 国内.
66. タンパク質のアレルギー性を評価する *in vitro* 試験法の開発, ポスター, 松成夏美, 九十九英恵, 謝 丹, 岡朱音, 小島 肇, 板垣 宏, 日本動物実験代替法学会第 29 回大会, 2016/11/15-18, 国内.
67. 改良型コラーゲンビトリゲル膜チャンバーでの THP-1 細胞の細胞接着性及びサイトカイン産生量, ポスター, 内野 正, 宮崎 洋, 山 邦彦, 竹澤俊明, 小島 肇, 秋山卓美, 五十嵐良明, 日本動物実験代替法学会第 29 回大会, 2016/11/15-18, 国内.
68. Reducing false negative results in an *in vitro* skin sensitization test: The human cell line activation test, ポスター, VO P.T.H, Narita K, Nakagawa F, Kojima H, Itagaki H, 日本動物実験代替法学会第 29 回大会, 2016/11/15-18, 国内.
69. Guidance on use of alternative methods for testing in the safety assessment of cosmetics and quasi-drug, ポスター, Kojima H, Asian Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences (Asian Congress) 2016, 2016/11/15-18, 国内.
70. ヒト iPS 心筋と MEA システムによる新規薬剤誘発性 TdP リスク評価, 口頭, 山崎大樹, 諫田泰成, 関野祐子, 筋生理の集い, 2016/12, 国内
71. 薬物の心毒性の検出方法としてのヒト iPS 細胞由来心筋細胞シートの特徴づけ, ポスター, 中瀬古 (泉) 寛子, 中村裕二, 和田剛, 安東賢太郎, 諫田泰成, 関野祐子, 杉山篤, ダイバーシティ CHIBA 研究環境促進コンソーシアム 共同シンポジウム 合同研究発表会, 2016/12/03, 国内.
72. iPS Technology Revealed the Genetic and Functional Diversity Present in a Secondary AML Patient, ポスター, 蝶名林和久, 吉田善紀, American Society of Hematology "58th Annual Meeting & Exposition" (San Diego Convention Center), 2016/12/05, 国外
73. 多能性幹細胞からの心筋細胞分化成熟誘導法の開発, 口頭, 吉田善紀, 第 15 回京大病院 iPS 細胞・再生医学研究会, 2017/01/19, 国内.
74. 佐藤 薫, ヒト iPS 神経細胞で薬の副作用を予測する、再生医療の実用化に関するニーズ発表会, 2017/02, 国内
75. Classification of drug-induced torsadogenic risk using human iPS cell-derived cardiomyocytes, ポスター発表, Ando H, Yoshinaga T, Yamamoto W, Asakura K, Uda T, Taniguchi T, Ojima A, Shinkyō R, Kikuchi K, Osada T, Hayashi S, Kasai C, Miyamoto N, Tashibu H, Yamazaki D, Sugiyama A, Kanda Y, Sawada K, Sekino Y, 日本安全性薬理研究会, 2017/02/11, 国内.
76. Electrophysiological and pharmacological characterization of human iPS cell-derived cardiomyocytes for assessing drug-induced proarrhythmic potential, ポスター発表, Yamamoto W, Asakura K, Ando H, Taniguchi T, Ojima A, Uda T, Osada T, Hayashi S, Kasai C, Miyamoto N, Tashibu H, Yoshinaga T,

- Yamazaki D, Sugiyama A, Kanda Y, Sawada K, Sekino Y, 日本安全性薬理研究会, 2017/02/11, 国内.
77. The effect of state and rate dependent IKr channel inhibition on the action potential in human cardiomyocyte: simulation study by comparison of the original and IKr Markov state model incorporated O'HaraRudy models, ポスター発表, Abe Y, Furukawa Y, Ohyabu Y, Ando H, 日本安全性薬理研究会, 2017/02/11, 国内.
78. ヒト iPSC 由来神経細胞標本における NMDA 受容体由来興奮毒性感受性の評価について 高橋華奈子、重本一最上由香里、中條かおり、干川和枝、関野祐子、佐藤 薫、第 90 回 日本薬理学会年会, 2017/03, 国内
79. Special stain for detection of corneal histopathological changes in BCOP (Bovine Corneal Opacity and Permeability) assay, ポスター, Furukawa M, Sakakibara T, Itoh Kouta, Kawamura K, Matsuura M, Kojima H, 56th Annual meeting of Society of Toxicology, 2017/03/12-14, 国外.
80. "Toxic Effects of Astemizole on Neurite Growth and Synaptogenesis of CNS neurons" ポスター、Tomoaki Shirao, Noriko Koganezawa, Yuta Ishizuka, Hiroyuki Yamazaki, Kenji Hanamura, Yuko Sekino、The 55th Annual Meeting of Society of Toxicology, New Orleans LA, USA, March 13-17, 2017, 国外.
81. 日本における動物実験代替法研究の胎動、口頭、小島 肇, シンポジウム「日本における動物実験代替法の新たな技術展開」, 第 90 回日本薬理学会年会, 2017/03/15-17, 国内.
82. Development of high-efficient differentiation protocol from human iPSC cells to GABAergic neural progenitor cells using synthetic retinoid (ポスター) 久保祐亮, 山田茂, 犬塚隆志, 諫田泰成, 関野祐子 第 90 回日本薬理学会年会、2017 年 3 月 15 日～3 月 17 日、長崎
83. 「培養神経細胞を用いたハイコンテンツイメージングによるシナプスの解析」ポスター、岡 丈朗、花村 健次、白尾智明、第90回日本薬理学会年会、長崎、2017/03/15, 国内
84. 「Underlying mechanism of radiotoxicity effects on synaptic proteins」ポスター、Miao, S., Koganezawa, N., Shirao, T.、第90回日本薬理学会年会、長崎、2017/03/15, 国内
85. 「ベンゾジアゼピン系薬剤の培養海馬神経細胞シナプス数に対する作用—医薬品の中樞神経系有害反応予測のための新規 *in vitro* 評価系確立の試み」ポスター、清水英雄、小針彩奈、須知由未子、関口敬洋、花村健次、白尾智明、田辺光男、関野祐子、佐藤薫、第90回日本薬理学会年会、長崎、2017/03/15, 国内
86. 薬物性興奮伝導障害の検出手段としてのヒト iPSC 細胞由来心筋細胞シートの特徴付け、ポスター、中瀬古(泉) 寛子、中村裕二、和田剛、安東賢太郎、諫田泰成、関野祐子、杉山篤、第 90 回日本薬理学会年会, 2017/03/17, 国内.
87. ヒト iPSC 由来心筋細胞シートでの伝導と自発活動における Na⁺チャネル活性の制御、ポスター、中瀬古(泉) 寛子、中村裕二、和田剛、安東賢太郎、諫田泰成、関野祐子、杉山篤、第94回日本生理学会大会, 2017/03/30, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

- ・日本安全性薬理研究会学術年会(平成 27 年 2 月 10 日 11 日に開催)の前日に開催された、「ヒト iPSC 分化細胞技術を活用した医薬品の次世代毒性・安全性評価試験系の開発と国際標準化に関する研究」研究班/ 第 4 回 心臓安全性に関するシンクタンクミーティング 2017 合同公開シンポジウムのプログラム作成委員として、「ヒト iPSC 細胞由来神経細胞を利用した研究の紹介」を提案し、国民に対して標本作製技術の最新動向を紹介するとともに新たな薬効薬理試験法の開発の可能性に関する議論の機会を提供した。
- ・国内における iPSC 細胞を用いた *in vitro* 試験法の有用性の啓もう活動として、下記の招待講演を行った。
 1. 関野祐子: ヒト iPSC 細胞由来心筋細胞と神経細胞をもちいた薬理試験法開発の最近の動向 北里大学第 38

回白金シンポジウム「創薬と薬効・安全性評価における iPS 細胞活用の最前線」(2017.02.28)

2. 関野祐子: ICH ガイドライン S7B/E14 の改訂に向けた国際協調、「ヒト iPS 分化細胞技術を活用した医薬品の次世代毒性・安全性評価試験系の開発と国際標準化に関する研究」研究班/第4回 心臓安全性に関するシンクタンクミーティング 2017 合同公開シンポジウム 東京大学弥生講堂一条ホール (2017.02.09) 東京

3. 関野祐子: 培養神経細胞を使った薬理試験法開発と公定化のストラテジー、シンポジウム 培養神経細胞の可能性「医薬品開発への応用を目指したモデル細胞の構築とその応用 AMED 後援シンポジウム 千里ライフサイエンスセンター (2016.05.27) 大阪

・海外において、日本の当該研究の取り組みに関する話題提供として、下記のシンポジウム講演を行った。

1. Sekino, Y.: Assessment of Concentration-Dependent Drug-Induced Repolarization Delay and Arrhythmias in an iPS Cell-Derived Cardiomyocytes Model. The Use of Cardiomyocytes for the Assessment of Proarrhythmic Risk, Society of Toxicology (2016. 10. 25-26) Virginia USA

2. Sekino, Y.: Activity of Japan iPS Cardiac Safety Assessment (JiCSA) Toward the New Strategy of the Safety Pharmacology. 4th Cardio Symposium (2016. 09. 16-17) Vancouver, Canada

・製薬関係技術に関する読者を抱える、技術情報協会出版の本に執筆を行った。

1. 関野祐子「医薬品の安全性評価法へのヒト iPS 細胞由来分化細胞の利用」iPS 細胞の安全・高品質な作製技術 技術情報協会出版 pp. 101-109 (2016)

・新聞社のインタビューに対応し、本研究課題の研究目的について国民への説明を行った。

日本経済新聞社、共同通信社、日本工業新聞社

その他、分担研究者らのシンポジウム講演

1. 佐藤 薫、ヒト iPS 細胞由来神経細胞等を用いた新規 *in vitro* 医薬品安全性評価法の開発、AMED 「再生医療プログラム間連携のための情報交換会」, 2016/05, 国内

2. Human pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes as tools for development of new therapies, 吉田善紀, CDB-CiRA Exchange Seminar 多細胞システム形成研究センター, 2016/06/16, 国内.

3. 皮膚毒性評価に関する最近の話題, 評価方法, 小島 肇, 第 17 回日本毒性学会生涯教育講習会テキスト, 2016/07/02, 国内.

4. 代替法試験の基礎から最新知見まで, 小島 肇, マツモト交商 安全性試験セミナー2016/07/08, 国内.

5. 動物実験代替法の国内外の動向, 小島 肇, 皮膚基礎研究クラスターフォーラム第 11 回教育セミナー, 2016/07/14, 国内.

6. 佐藤 薫、薬はどのように創られるか、群馬大学医学部応用基礎医学講義, 2016/09, 国内

7. 医薬品食品領域での動物愛護管理法の現在と未来, 小島 肇, NPO 法人動物実験関係者連絡協議会 第 5 回シンポジウム 「動物愛護管理法」の過去・現在・未来, 2016/12/10, 国内.

8. 医薬品行政と国立衛研の役割, 石田誠一, 高崎健康福祉大, 2016/12/22, 国内.

9. セミナー「動物実験代替法の現状と展望」, 小島 肇, バイオインダストリー協会, 2017/01/13, 国内.

10. iPS 細胞入門、研究の実際と再生医療の展望, 吉田善紀, 兵庫県立川西緑台高等学校, 2017/01/24, 国内.

11. 患者由来 iPS 細胞を活用した有効性創薬応用, 吉田善紀, iPS 細胞ビジネス協議会第 23 回情報交換会 京都リサーチパーク, 2017/03/30, 国内

(4) 特許出願：なし

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 医薬品等規制調和・評価研究事業
(英語) Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices

研究開発課題名：(日本語) ヒト iPS 分化細胞技術を活用した医薬品の次世代毒性・安全性評価
試験系の開発と国際標準化に関する研究
(英語) The development and international standardization of the next
generation toxicity and safety assessment of medicines by utilizing
human iPS differentiation cell technology

研究開発担当者：(日本語) バイオフィーマシューティカル・アセスメント機能ユニット、
ディレクター 澤田 光平

所属 役職 氏名：(英語) Biopharmaceutical Assessment Core Function Unit, Director,
Kohei Sawada

実施期間：平成28年4月1日～平成29年3月31日

II. 成果の概要(総括研究報告)

研究開発代表者：国立大学法人東京大学・薬学系研究科・関野祐子 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧(国内誌 0件、国際誌 2件)

1. Ando H, Yoshinaga T, Yamamoto W, Asakura K, Uda T, Taniguchi T, Ojima A, Shinkyo R, Kikuchi K, Osada T, Hayashi S, Kasai C, Miyamoto N, Tashibu H, Yamazaki D, Sugiyama A, Kanda Y, Sawada K, Sekino Y. A new paradigm for drug-induced torsadogenic risk assessment using human iPS cell-derived cardiomyocytes. J Pharmacol Toxicol Methods. 2016; 84:111-127.
2. Yamamoto W, Asakura K, Ando H, Taniguchi T, Ojima A, Uda T, Osada T, Hayashi S, Kasai C, Miyamoto N, Tashibu H, Yoshinaga T, Yamazaki D, Sugiyama A, Kanda Y, Sawada K, Sekino Y. Electrophysiological Characteristics of Human iPSC-Derived Cardiomyocytes for the Assessment of Drug-Induced Proarrhythmic Potential. PLoS One. 2016 ;11(12): e0167348.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Clinical-relevance of the electrophysiological characteristics of human iPS cell-derived cardiomyocytes for the assessment of drug-induced proarrhythmic potential、口頭、Kohei Sawada、The 2016 Cardio Symposium – Advancement in Cardiac Safety Assessment and Cardiovascular Disease Models、2016/09/17、国外
2. Comparison of Drug-Induced Torsadogenic Risk Assessment from Different Platforms Using Human iPS Cell-Derived Cardiomyocytes、ポスター、Takashi Yoshinaga, Tomohiko Taniguchi, Kohei Sawada、The 2016 Cardio Symposium - Advancement in Cardiac Safety Assessment and Cardiovascular Disease Models、2016/09/17、国外
3. Simultaneous comparison of optical action potential and field potential in human iPS cell-derived cardiomyocytes、ポスター、Tomohiko Taniguchi, Norimasa Miyamoto, Kohei Sawada、Safety Pharmacology Society : 2016 Annual Meeting, 2016/09/19, 国外
4. Drug-Induced Torsadogenic Risk Prediction Using Human iPS Cell-Derived Cardiomyocytes and MEA System (II)、ポスター、Takashi Yoshinaga, Hiroyuki Ando, Wataru Yamamoto, Keiichi Asakura, Tomohiko Taniguchi, Atsuko Ojima, Takaaki Uda, Raku Shinkyō, Kiyomi Kikuchi, Tomoharu Osada, Seiji Hayashi, Chieko Kasai, Norimasa Miyamoto, Hiroyuki Tashibu, Daiju Yamazaki, Atsushi Sugiyama, Yasunari Kanda, Kohei Sawada, Yuko Sekino, Takashi ポスター、Safety Pharmacology Society : 2016 Annual Meeting, 2016/09/19, 国外
5. JiCSA Overview/Update、口頭、澤田光平、DIA Cardiac Safety Workshop in Japan, 2016/10/25, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

創薬研究におけるヒト iPS 細胞由来分化細胞の利用、澤田光平、第 38 回 白金シンポジウム、2017/02/28、国内

(4) 特許出願

特許出願なし。

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 医薬品等規制調和・評価研究事業
(英語) Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices

研究開発課題名： (日本語) (日本語) ヒト iPS 分化細胞技術を活用した医薬品の次世代毒性・安全性
評価試験系の開発と国際標準化に関する研究
(英語) The development and international standardization of the next
generation toxicity and safety assessment of medicines by
utilizing human iPS differentiation cell technology

研究開発担当者： (日本語) 滋賀医科大学医学部, 助教 (学内講師), 芦原 貴司

所属 役職 氏名： (英語) Shiga University of Medical Science, Associate Professor,
Takashi Ashihara

実施期間： 平成 28年 4月 1日 ~ 平成 29年 3月 31日

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：国立大学法人東京大学・薬学系研究科・関野 祐子 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 8 件、国際誌 5 件）

1. Li M, Kanda Y, Ashihara T, Sasano T, Nakai Y, Kodama M, Hayashi E, Sekino Y, Furukawa T, Kurokawa J: Overexpression of KCNJ2 in induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes for the assessment of QT-prolonging drugs. *J Pharmacol Sci* 2017, in press.
2. Kubo T, Ashihara T, Tsuboutchi T, Horie M: Significance of integrated in silico transmural ventricular wedge preparation models of human non-failing and failing hearts for safety evaluation of drug candidates. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2017, 83, 30-41.
3. Sonoda K, Watanabe H, Hisamatsu T, Ashihara T, Ohno S, Hayashi H, Horie M, Minamino T: High frequency of early repolarization and Brugada-type electrocardiograms in hypercalcemia. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2016, 21, 30-40.
4. Freyermuth F, Rau F, Kokunai Y, Linke T, Sellier C, Nakamori M, Kino Y, Arandel L, Jollet A, Thibault C, Philipps M, Vicaire S, Jost B, Udd B, Day JW, Duboc D, Wahbi K, Matsumura T, Fujimura H, Mochizuki H, Deryckere F, Kimura T, Nukina N, Ishiura S, Lacroix V, Campan-Fournier A, Navratil V, Chautard E, Auboeuf D, Horie M, Imoto K, Lee K-Y, Swanson MS, de Munain AL, Inada S, Itoh H, Nakazawa K, Ashihara T, Wang E, Zimmer T, Furling D, Takahashi MP, Charlet-Berguerand N: Splicing misregulation of SCN5A contributes to cardiac conduction delay and heart arrhythmia in myotonic dystrophy. *Nat Commun* 2016, 7, 11067.
5. 諫田泰成, 芦原貴司, 黒川洵子：ヒト iPS 細胞から成熟した心筋細胞の開発と安全性評価への応用. *日本薬理学雑誌* 2016, 147, 334-338.
6. Harrell DT, Ashihara T, Ishikawa T, Tominaga I, Mazzanti A, Takahashi K, Oginosawa Y, Abe H, Maemura K, Sumitomo N, Uno K, Takano M, Priori SG, Makita N: Genotype-dependent differences in age of manifestation and arrhythmia complications in short QT syndrome. *Int J Cardiol* 2015, 190, 393-402.
7. 中沢一雄, 稲田慎, 原口亮, 相庭武司, 池田隆徳, 芦原貴司：FSK イオンチャンネルモデルを用いた心臓興奮伝播の機能的シミュレーション. *生体医工学* 2015, 53, 151-159.
8. 井尻敬, 芦原貴司, 梅谷信行, 小山裕己, 五十嵐健夫, 原口亮, 横田秀夫, 中沢一雄：Shape Matching 法による心臓拍動のビジュアルシミュレーション. *生体医工学* 2015, 53, 130-137.
9. 稲田慎, Harrell DT, 原口亮, 芦原貴司, 蒔田直昌, 中沢一雄：コンピュータシミュレーションによるプルキンエ線維起源の心室性不整脈発生機序の検討. *生体医工学* 2015;53:106-114.
10. 芦原貴司、黒川洵子、諫田泰成、原口亮、稲田慎、中沢一雄、堀江稔：ヒト iPS 細胞由来心筋細胞シートの不整脈研究への応用可能性：in silico 不整脈学の観点から. *生体医工学* 2015, 53, 100-105.
11. 黒川洵子、古谷和春、中谷晴昭, 芦原貴司, 久田俊明, 杉浦清了, 岡田純一, 田保充康, 吉永貴志：医薬品安全性評価における in silico アプローチの可能性について考える. *心電図* 2014, 34, 326-329.
12. 芦原貴司：ICH S7B に関する今後の展望：新しいパラダイムの主な方向：In silico による心臓安全性薬理評価. *心電図* 2014, 34, 291-296.
13. 芦原貴司：TECH PLUS: In silico 心室筋モデルにより検討した iPS 細胞由来心筋細胞シートへの応用可能性. *不整脈+PLUS* 2014, 8, 12-13.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. ヒト iPS 細胞由来心筋の活動電位形成に関連する遺伝子の定量的発現解析：児玉昌美, 木村麗子, 酒

- 徳航平, 岩崎菜々美, 古谷和春, 永森收志, 芦原貴司, 古川哲史, 関野祐子, 諫田泰成, 黒川洵子. 第 136 回日本薬理学会関東部会, 2017/07/08, 東京(東京医科歯科大学). (予定)
2. ヒト iPS 細胞由来心筋細胞を用いた抗不整脈薬の評価: 黒川洵子, 芦原貴司, 諫田泰成. 国際心血管薬物療法学会日本部会第三回 J-ISCP 学術集会, 2017/06/17-18, シンポジウム, 東京(国立情報学研究所).
 3. In silico assessment of cardiac safety of drugs using integrated computer model of 2-dimensional transmural human ventricular wall: Kubo T, Ashihara T, Tsubouchi T, Yoshinaga T, Asakura K, Funabashi H, Horie M. 第 7 回日本安全性薬理研究会, 2016/02/19-20, ポスター, 東京(東京大学弥生講堂).
 4. Usefulness of integrated in silico human transmural ventricular wedge preparation models for safety evaluation of drug candidates: Kubo T, Ashihara T, Tsubouchi T, Bando K, Horie M. 第 8 回日本安全性薬理研究会, 2017/02/10-11, ポスター, 東京(東京大学弥生講堂一条ホール).
 5. Simulation of IQ-CSRC prospective study using integrated in silico 2-dimensional transmural human ventricular wedge preparation model: Kubo T, Ashihara T, Tsubouchi T, Horie M. SPS 2016 Joint Meeting of Safety Pharmacology Society, Japanese Safety Pharmacology Society, and Canadian Society of Pharmacology and Therapeutics, 2016/09/17-21, Poster, Vancouver (Vancouver Convention Center, Canada).
 6. Towards a New Era of Cardiovascular Research: Development of in silico human iPS cell-derived myocyte and its applicability to safety pharmacology: Ashihara T. International and Interdisciplinary Symposium 2016 (ISC2016), 2016/07/11-13, Lecture, Tokyo (Tokyo Medical and Dental University).
 7. In silico による心循環器毒性評価: 黒川洵子, 芦原貴司, 諫田泰成, 永森收志, 古谷和春. 第 43 回日本毒性学会学術年会, 2016/06/29-07/01, 指定シンポジウム, 名古屋(ウインクあいち).
 8. シンポジウム「インシリコアプローチによる心毒性予測の最前線」: 安全性薬理評価のニーズ実現に向けたインシリコ: 迅速薬理評価モデルから iPS 細胞由来心筋まで: 芦原貴司. 第 89 回日本薬理学会年会, 2016/03/09-11, シンポジウム(講演), 横浜(パシフィコ横浜).
 9. 内向き整流性カリウムチャンネルを過剰発現させたヒト iPS 由来心筋細胞を用いた薬理作用解析: 林英里奈, 木村麗子, 李敏, 安東朋子, 芦原貴司, 関野祐子, 古川哲史, 諫田泰成, 黒川洵子. 第 89 回日本薬理学会年会, 2016/03/09-11, ポスター, 横浜(パシフィコ横浜).
 10. シンポジウム 2「In silico 研究の現状: 課題と展望を探る」: 心臓安全性 in silico 評価の基礎から臨床: ヒト iPS 細胞由来心筋細胞の安全性薬理への応用に向けて: 芦原貴司. 第 7 回日本安全性薬理研究会, 2016/02/19-20, シンポジウム(招待講演), 東京(東京大学弥生講堂).
 11. In silico assessment of cardiac safety of drugs using integrated computer model of 2-dimensional transmural human ventricular wall: Kubo T, Ashihara T, Tsubouchi T, Yoshinaga T, Asakura K, Funabashi H, Horie M. 第 7 回日本安全性薬理研究会, 2016/02/19-20, ポスター, 東京(東京大学弥生講堂).
 12. ヒト iPS 細胞由来心筋の細胞株間差を補正するインシリコツールの開発: 芦原貴司. 平成 27 年度日本医療研究開発機構(AMED)研究費(医薬品等規制調和・評価研究事業): ヒト iPS 細胞由来心筋細胞株を成人心筋に橋渡しするためのインシリコツールの開発: 黒川班平成 27 年度第 3 回班会議, 2016/02/04, 口述, 東京(東京医科歯科大学).
 13. iPS 心筋による安全性薬理評価を in silico で科学する: 芦原貴司. 日本医療研究開発機構(AMED)レギュラトリーサイエンス研究シンポジウム: ヒト iPS 分化技術を活用した医薬品の次世代毒性・安全性評価試験系の開発と国際標準化: ヒト iPS 細胞分化技術がもたらす非臨床試験の変革, 2016/02/01, 招待

講演, 東京(よみうり大手町ホール).

14. イノベーションの実用化を促進するレギュラトリーサイエンス: 関野祐子, 吉田善紀, 芦原貴司, 安原一, 高砂 浄, 諫田泰成, 品川 香. 日本医療研究開発機構(AMED)レギュラトリーサイエンス研究シンポジウム, 2016/02/01, パネルディスカッション, 東京(よみうり大手町ホール).
15. Virtual iPS 心筋による安全性薬理評価に向けた取り組み: 進捗状況の報告: 芦原貴司. 平成27年度日本医療研究開発機構(AMED)研究費(医薬品等規制調和・評価研究事業): ヒト iPS 分化細胞技術を活用した医薬品の次世代毒性・開発と国際標準化に関する研究: 関野班平成 27 年度第 3 回班会議, 2016/01/22, 口述, 東京(TKP 東京駅八重洲カンファレンスセンター).
16. In silico による心臓安全性薬理評価への展望と課題: 芦原貴司. 持田製薬株式会社創薬研究所講演会, 2015/09/08, 講演, 御殿場(持田製薬株式会社創薬研究所).
17. ヒトが創った心臓: iPS 細胞から大人の心筋細胞を創る秘蔵のレシピ公開: 黒川洵子, 諫田泰成, 芦原貴司, 古川哲史. 生体機能と創薬シンポジウム 2015, 2015/08/27-28, シンポジウム(講演), 船橋(日本大学薬学部).
18. ヒトカリウムチャンネル遺伝子導入によるヒト iPS 細胞由来心筋細胞の成熟化のメカニズムー発現レベルからの考察: 児玉昌美, 李敏, 芦原貴司, 諫田泰成, 関野祐子, 古川哲史, 黒川洵子. 生体機能と創薬シンポジウム 2015, 2015/08/27-28, ポスター, 習志野(日本大学薬学部).
19. 再生医療と不整脈: Can computer simulation technique contribute regenerative medicine?: Inada S, Harrell DT, Haraguchi R, Ashihara T, Aiba T, Ikeda T, Mitsui K, Honjo H, Shibata N, Makita N, Kamiya K, Kodama I, Nakazawa K. 第 30 回日本不整脈学会学術大会/第 32 回日本心電学会学術集会, 2015/07/28-31, シンポジウム, 京都(国立京都国際会館・グランドプリンスホテル京都).
20. シンポジウム「新しいシミュレーション医学の小児循環器医療への応用」: In silico ヒト iPS 細胞由来心筋細胞の構築と不整脈研究への応用可能性: 芦原貴司, 黒川洵子, 諫田泰成, 関野祐子, 原口 亮, 稲田 慎, 中沢一雄, 堀江 稔. 第 51 回日本小児循環器学会総会・学術集会, 2015/07/16-18, シンポジウム(講演), 東京(ホテル日航東京).
21. ペーシング可能なヒト iPS 細胞由来心筋細胞を用いた QT 延長薬剤の作用解析: 黒川洵子, 芦原貴司, 諫田泰成, 古川哲史. 第 10 回トランスポーター研究会年会(JTRA2015), 2015/06/21, ポスター, 東京(慶應大学薬学部).
22. Spiral wave behaviors and antiarrhythmic drug efficacy in human induced pluripotent stem cell-derived myocardial sheet are different from those in original heart: A simulation study: Ashihara T, Kurokawa J, Kanda Y, Haraguchi R, Nakazawa K, Horie M. Heart Rhythm 2015 Scientific Sessions, 2015/05/13-16, Poster, Boston (Boston Convention & Exhibition Center, U.S.A.).
23. Antiarrhythmic drug efficacy in induced pluripotent stem cell-derived myocardium may be different from that in original heart: A simulation study: Ashihara T, Haraguchi R, Kurokawa J, Nakazawa K, Horie M. The 79th Annual Scientific Meeting of Japanese Circulation Society, 2015/04/24-26, Oral, Osaka (Grand Front Osaka).
24. Analysis of rate-dependence of drug-induced QT-prolongation in human iPS-derived cardiomyocytes: Kurokawa J, Hayashi E, Ashihara T, Kanda Y, Sekino Y, Furukawa T. 第 92 回日本生理学会大会, 2015/03/21-23, ポスター, 神戸.
25. シンポジウム「膜輸送体を標的とした次世代創薬研究に向けて」: 膜輸送体を標的とした iPS 細胞由来心筋の創薬応用: 黒川洵子, 芦原貴司, 諫田泰成, 古川哲史. 第 88 回日本薬理学会年会, 2015/03/18-20, シンポジウム, 名古屋(名古屋国際会議場).
26. バーチャル iPS 細胞由来心筋細胞の構築と応用に関する研究: 芦原貴司. 多階層生体機能学最終成

果報告会, 2015/03/04-05, 講演, 大阪(大阪大学中之島センター佐治敬三ホール).

27. A novel approach for evaluation of drug-induced QT prolongation using human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes: 黒川洵子, 岡田純一, 林英里奈, 芦原貴司, 吉永貴志, 杉浦清了, 李敏, 諫田泰成, 関野祐子, 古川哲史. 58th Annual Meeting of the Biophysical Society, 2015/02/07-11, Poster, Boston.
28. フォーカストセッション「in silico 不整脈予測における CiPA の考え方、および日本の取り組み」: パーチャル iPS 細胞由来心筋細胞への飽くなき挑戦: 芦原貴司. CBI 学会 2014 年大会(情報計算法学生物学会), 2014/10/28-30, フォーカストセッション(招待講演), 東京(タワーホール船橋).
29. Comparison of in silico human ventricular model assay with in vivo canine PK/PD analysis for predicting the cardiac safety of antipsychotic drugs: Kubo T, Ashihara T, Kadotsuji K, Katsura Y, Kobayashi A, Nomura N, Funabashi H, Horie M. CBI 学会 2014 年大会(情報計算法学生物学会), 2014/10/28-30, ポスター, 東京.
30. In silico assessment of cardiac safety of drugs using integrated computer model of failing heart: Kubo T, Ashihara T, Nomura N, Funabashi H, Horie M. The 14th Annual Meeting of Safety Pharmacology Society, 2014/10/19-22, Poster, Washington DC.
31. Evaluation of drug-induced QT-prolongation in human iPS-derived cardiomyocytes: 黒川洵子, 芦原貴司, 諫田泰成. 第 87 回日本生化学会大会, 2014/10/15-18, 口述, 京都(国立京都国際会館・グランドプリンスホテル京都).
32. ヒト iPS 由来心筋を用いた新規心毒性評価法の開発: 黒川洵子, 李敏, 諫田泰成, 芦原貴司, 関野祐子, 古川哲史. 平成 24 年度生理学研究所研究会, 2014/09/04, 口述, 岡崎(生理学研究所).
33. Spiral wave behaviors and antiarrhythmic drug efficacy in human induced pluripotent stem cell-derived myocardial sheet are different from those in original heart: A simulation study: Ashihara T, Haraguchi R, Kurokawa J, Nakazawa K, Horie M. The 36th Annual Congress of the European Society of Cardiology (ESC Congress 2014), 2014/08/30-09/03, Poster, Barcelona.
34. オーガナイズドセッション「心臓の多階層生体機能学を目指したシミュレーション研究の成果と進展」: ヒト iPS 細胞由来心筋細胞シートの不整脈研究への応用可能性: in silico 不整脈学の観点から: 芦原貴司, 原口 亮, 稲田 慎, 中沢一雄, 堀江 稔. 第 53 回日本生体医工学会大会(JSMBE), 2014/06/24-26, Organized セッション(講演), 仙台(仙台国際センター).

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 循環器領域における生体システム学: シミュレーションの循環器学・薬理学への応用: 芦原貴司. 文部科学省広域大学連携事業「臨床医工学・情報学」高度人材育成教育プログラム: プレプロフェッショナル教育プログラム: 臨床医工学入門コース, 2016/06/18, 大阪(大阪薬科大学).

(4) 特許出願 なし.

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 医薬品等規制調和・評価研究事業
(英語) Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices

研究開発課題名：(日本語) ヒト iPS 細胞からの評価法用心筋細胞の開発研究
(英語) The development of cardiomyocytes induced from human iPS cells
for toxicity and safety assessment of medicines

研究開発担当者：(日本語) 京都大学 iPS 細胞研究所 教授 山下 潤

所属 役職 氏名：(英語) Jun Yamashita, Professor, Center for iPS Cell Research and Application,
Kyoto University

実施期間：平成28年 4月 1日 ~ 平成29年 3月 31日

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者：国立大学法人東京大学・薬学系研究科・関野祐子 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0 件、国際誌 2 件)

1. Nakagawa Y, Nishikimi T, Kuwahara K, Fujishima A, Oka S, Tsutamoto T, Kinoshita H, Nakao K, Cho K, Inazumi H, Okamoto H, Nishida M, Kato T, Fukushima H, Yamashita JK, Wijnen WJ, Creemers EE, Kangawa K, Minamino N, Nakao K, Kimura T. MiR30-GALNT1/2 Axis-Mediated Glycosylation Contributes to the Increased Secretion of Inactive Human Prohormone for Brain Natriuretic Peptide (proBNP) From Failing Hearts. J Am Heart Assoc. 2017;6(2). pii: e003601.
2. Tian Z, Miyata K, Kadomatsu T, Horiguchi H, Fukushima H, Tohyama S, Ujihara Y, Okumura T, Yamaguchi S, Zhao J, Endo M, Morinaga J, Sato M, Sugizaki T, Zhu S, Terada K, Sakaguchi H, Komohara Y, Takeya M, Takeda N, Araki K, Manabe I, Fukuda K, Otsu K, Wada J, Murohara T, Mohri S, Yamashita JK, Sano M, Oike Y. ANGPTL2 activity in cardiac pathologies accelerates heart failure by perturbing cardiac function and energy metabolism. Nat Commun, 2016;7:13016.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

<シンポジウム>

1. 多能性幹細胞の心血管分化機構と再生医療応用, シンポジウム, 山下潤, 生化学会近畿支部シンポジウム, 2016/6/21, 国内
2. Cardiovascular reconstitution from pluripotent stem cells, Symposium, Jun K. Yamashita, Hypertension Summit 2016, 2016/5/31, 国内
3. 多能性幹細胞を用いた3D組織構築, シンポジウム, 山下潤, 日本炎症再生医学会シンポジウム「血管新生制御と3D組織構築」, 2016/6/16, 国内
4. 多能性幹細胞を用いた系統的心血管分化と3次元的心臓組織構築, シンポジウム, 山下潤, 第26回日本サイトメトリー学会・シンポジウム1「多能性幹細胞の戦略的分化誘導と応用への道のり」, 2016/7/23, 国内
5. iPS細胞を用いた心臓再生の試みー幹細胞から3次元的に組織を作るー, シンポジウム, 山下潤, 日本フットケア学会特別講演, 2016/10/9, 国内
6. Generation of 3-Dimensional Cardiac Tissue using induced pluripotent stem cells, Symposium, Jun K. Yamashita, Swiss-Kyoto Symposium, Kyoto, 2016, 2016/11/1, 国内
7. ヒトiPS細胞を用いた新しい3次元的心臓組織モデル, シンポジウム, 山下潤, 医工学フォーラム特別講演会, 2017/2/8, 国内
8. iPS細胞由来ミニ3D組織を用いた新しい病態モデル, シンポジウム, 山下潤, 第81回日本循環器学会学術集会・会長特別企画6「疾患iPS細胞ー臨床応用の現状と展開」, 2017/3/17, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
特になし

(4) 特許出願
なし

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 医薬品等規制調和・評価研究事業
(英語) Research on Regulatory Harmonization and Evaluation of Pharmaceuticals, Medical Devices, Regenerative and Cellular Therapy Products, Gene Therapy Products, and Cosmetics
- 研究開発課題名： (日本語) ヒト iPS 分化細胞技術を活用した医薬品の次世代毒性・安全性評価試験系の開発と国際標準化に関する研究
(英語) The development and international standardization of the next generation toxicity and safety assessment of medicines by utilizing human iPS differentiation cell technology
- 研究開発担当者 所属 役職 氏名： (日本語) 創薬基盤研究部門 ヒト細胞医工学研究ラボ長 中西 真人
(英語) Mahito Nakanishi, Ph.D.
Director, Laboratory for Research Laboratory for Human Cell Engineering, Biotechnology Research Institute for Drug Discovery
- 実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日
- 分担研究 開発課題名 (日本語) 標準化分化細胞作成における iPS 細胞の品質に関する研究
(英語) Development of novel reprogramming system for generating qualified human iPS cells used as a source of standard cardiac muscle cells.
- 研究開発分担者 (日本語) 創薬基盤研究部門 ヒト細胞医工学研究ラボ長 中西 真人
(英語) Mahito Nakanishi, Ph.D.
Director, Laboratory for Research Laboratory for Human Cell Engineering, Biotechnology Research Institute for Drug Discovery

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者： 国立大学法人東京大学・薬学系研究科・関野祐子 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0件、国際誌 7件）

1. Kimihiko Banno, Sayaka Omori, Katsuya Hirata, Nobutoshi Nawa, Natsuki Nakagawa, Ken Nishimura, Manami Ohtaka, Mahito Nakanishi, Tetsushi Sakuma, Takashi Yamamoto, Toshiyuki Yamamoto, Chikara Kokubu, Junji Takeda, Hidetoshi Taniguchi, Hitomi Arahori, Kazuko Wada, Yasuji Kitabatake and Keiichi Ozono. *Cell Reports*, 2016, 15, 1228-1241. Systematic Cellular Disease Models Reveal Synergistic Interactions of Trisomy 21 and GATA1 Mutations on Hematopoietic Abnormalities.
2. Kohji Okamura, Hironari Sakaguchi, Rie Sakamoto, Mahito Nakanishi, Ken Nishimura, Mayu Yamazaki-Inoue, Manami Ohtaka, Vaiyapuri Periasamy, Ali Alshatwi, Akon Higuchi, Kazunori Hanaoka, Kazuhiko Nakabayashi, Shuji Takada, Kenichiro Hata, Masashi Toyoda, and Akihiro Umezawa. *Scientific Reports*, 2016, 6, 26342. Acceleration of genomic mutation speed in XPA-deficient cells.
3. Ruxandra Dafinica, Jakub Scaber, Nidaa Ababneh, Tatjana Lalic, Gregory Weir, Jane Vowles, Andrew G. L. Douglas, Alexandra Fletcher-Jones, Cathy Browne, Mahito Nakanishi, Martin R. Turner, Richard Wade-Martins, Sally A Cowley and Kevin Talbot. *Stem Cells*, 2016, 134, 2063-2078. C9orf72 Hexanucleotide Expansions are Associated with Altered ER Calcium Homeostasis and Stress Granule Formation in iPSC-Derived Neurons from Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Dementia.
4. Alvaro Muñoz-López, Damia Romero-Moya, Cristina Prieto, Verónica Ramos-Mejía, Antonio Agraz-Doblas, Ignacio Varela, Marcus Buschbeck, Anna Palau, Xonia Carvajal-Vergara, Alessandra Giorgetti, Anthony Ford, Majlinda Lako, Isabel Granada, Neus Ruiz-Xivillé, Sandra Rodríguez-Perales, Raul Torres-Ruiz, Ronald W Stam, Jose Luis Fuster, Mario. F. Fraga, Mahito Nakanishi, Gianni Cazzaniga, Michela Bardini, Isabel Cobo, Gustavo F Bayon, Agustín Fernández, Clara Bueno and Pablo Menendez. *Stem Cell Reports*, 2016, 7, 602-618. Development refractoriness of MLL-rearranged human B-cell acute leukemias to reprogramming into pluripotency.
5. Yzumi Yamashita-Sugahara, Masahito Matsumoto, Yutaka Nakachi, Manami Ohtaka, Ken Nishimura, Mahito Nakanishi, Kohnosuke Mitani and Yasushi Okazaki. *Scientific Reports*, 2016, 6, 35908. An inhibitor of Fibroblast Growth Factor Receptor-1 (FGFR1) promotes late stage terminal differentiation of form NGN3+ pancreatic endocrine progenitors.
6. Masayuki Sano, Minoru Iijima, Manami Ohtaka and Mahito Nakanishi. *PLoS One*, 2016, 11, e0164720. Novel Strategy to Control Transgene Expression Mediated by a Sendai Virus-based Vector Using a Nonstructural C Protein and Endogenous MicroRNAs.
7. Ken Nishimura, Shiho Aizawa, Fransiska Liliani Nugroho, Emi Shiomitsu, Tran Thi Hai Yen, Bui Phuong Linh, Borisova Dmitrievna Evgeniia, Yuta Sakuragi, Hitomi Takada, Akira

Kurisaki, Yohei Hayashi, Aya Fukuda, Mahito Nakanishi, Koji Hisatake. *Stem Cell Reports*, 2017, 8, 787-801. A role for KLF4 in promoting the metabolic shift via CL1 during induced pluripotent stem cell generation.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Development and Application of Stealth RNA Vector、口頭、Mahito Nakanishi、2016 Annual Meeting of Korean Society for Stem Cell Research、2016/8/18、国外
2. ステルス型 RNA ベクターの開発と応用、口頭、中西真人、第9回日本 RNAi 研究会・第4回細胞外小胞学会、2016/9/2、国内
3. 安全性の高い純国産遺伝子治療用ベクターの開発、口頭、中西真人、第7回国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラム、2017/1/19、国内
4. ステルス型 RNA ベクターの開発と応用、口頭、中西真人、第6回ナノカーボンバイオシンポジウム、2017/2/28、国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当なし

(4) 特許出願

該当なし

平成 28 年度医療研究開発推進事業費補助金

(医薬品等規制調和・評価研究事業) 成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 医薬品等規制調和・評価研究事業
(英語) Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices

補助事業課題名： (日本語) ヒト iPS 分化細胞技術を活用した医薬品の次世代毒性・安全性評価試験系の開発と国際標準化に関する研究
(英語) The development and international standardization of the next generation toxicity and safety assessment of medicines by utilizing human iPS differentiation cell technology

補助事業担当者 (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部 部長 内藤幹彦
所属 役職 氏名： (英語) Mikihiko Naito, Head, Division of Molecular Target and Gene Therapy Products, National Institute of Health Sciences

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) iPS 由来心筋細胞の分化誘導法の標準化
分担課題名： (英語) Standardization of differentiation of iPS-derived cardiomyocyte

補助事業分担者 (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子医薬部 部長 内藤幹彦
所属 役職 氏名： (英語) Mikihiko Naito, Head, Division of Molecular Target and Gene Therapy Products, National Institute of Health Sciences

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：国立大学法人東京大学・薬学系研究科・関野祐子 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 0 件）

なし

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

なし

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

なし

(4) 特許出願

なし

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 医薬品等規制調和・評価研究事業
(英語) Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices

研究開発課題名： (日本語) ヒト iPS 分化細胞技術を活用した医薬品の次世代毒性・安全性評価試験系の開発と国際標準化に関する研究
(英語) The development and international standardization of the next generation toxicity and safety assessment of medicines by utilizing human iPS differentiation cell technology

研究開発担当者： (日本語) 独立行政法人国立病院機構大阪医療センター
臨床研究センター 先進医療研究開発部 再生医療研究室
室長 金村 米博

所属 役職 氏名： (英語) Division of Regenerative Medicine, Institute for Clinical Research,
National Hospital Organization Osaka National Hospital
Yonehiro Kanemura

実施期間： 平成 28年 4月 1日 ~ 平成 29年 3月 31日

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者： 国立大学法人東京大学・薬学系研究科・関野祐子 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 1 件、国際誌 1 件)

1. Fukusumi H, Shofuda T, Bamba Y, Yamamoto A, Kanematsu D, Handa Y, Okita K, Nakamura M, Yamanaka S, Okano H, Kanemura Y. Establishment of human neural progenitor cells from human induced pluripotent stem cells with diverse tissue origins. Stem Cells Int, 2016,2016: 7235757, 10pages.
2. 金村米博. 神経と再生療法「先進医療 NAVIGATOR 今日の再生医療」先進医療フォーラム編集、21-28、日本医学出版、東京、2016

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 金村米博：ヒト iPS 細胞由来神経前駆細胞を用いた in vitro 安全性薬理試験法の開発. シンポジウム 培養神経細胞の可能性「医薬品開発への応用を目指したモデル細胞の構築とその応用」、2016年5月27日、国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
なし

(4) 特許出願
なし

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 医薬品等規制調和・評価研究事業
(英語) Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices

研究開発課題名：(日本語) (日本語) ヒト iPS 分化細胞技術を活用した医薬品の次世代毒性・安全性評価試験系の開発と国際標準化に関する研究
(英語) The development and international standardization of the next generation toxicity and safety assessment of medicines by utilizing human iPS differentiation cell technology

研究開発担当者：(日本語) 白木伸明 東京工業大学 生命理工学院 准教授

所属 役職 氏名：(英語) Nobuaki Shiraki, Tokyo Institute of Technology, School of Life Science and Technology, Associate Professor

実施期間：平成28年 4月 1日 ~ 平成29年 3月 31日

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者：国立大学法人東京大学・薬学系研究科・関野祐子 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0 件、国際誌 1 件)

1. Ogaki S, Omori H, Morooka M, Shiraki N, Ishida S, Kume S. Late stage definitive endodermal differentiation can be defined by *Daf1* expression. *BMC Dev Biol.* 31;16(1):19. 2016

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 白木伸明 「アミノ酸代謝制御による幹細胞の未分化性維持と分化促進」JBA "未来へのバイオ技術" 勉強会「幹細胞の創薬利用と産学連携」2016年5月25日 (東京) 口頭発表 国内
2. 白木伸明 「多能性幹細胞におけるメチオニン代謝の役割」第4回がんと代謝研究会 2016年7月7日 (鹿児島) 口頭発表 国内
3. 白木伸明 「幹細胞の維持および分化におけるメチオニン代謝の役割」日本農芸化学会平成28年度関西支部大会 2016年9月16日 (滋賀) 口頭発表 国内
4. 白木伸明 「幹細胞におけるアミノ酸代謝の役割」第37回日本トリプトファン研究会学術集会

2016年12月11日（東京）口頭発表 国内

5. 門馬紗英子、白木伸明、及川彰、桑昭苑、「幹細胞の未分化維持及び分化におけるメチオニン代謝の役割」第68回日本細胞生物学会大会、2016年6月15日(京都) ポスター発表 国内
6. 神戸梓沙、白木伸明、木村宏、桑昭苑「ヒト iPS 細胞におけるメチオニン代謝とヒストン就職の役割」第39回日本分子生物学会年会 2016年12月1日（横浜）ポスター発表 国内
7. 古田奈央、荒川哲大、岩畑大悟、白木伸明、桑昭苑「未分化 iPS 細胞および分化過程における亜鉛の役割」第39回日本分子生物学会年会 2016年12月2日（横浜）ポスター発表 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
特にありません。

(4) 特許出願
なし

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 医薬品等規制調和・評価研究事業
(英語) Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices

研究開発課題名： (日本語) ヒト iPS 分化細胞技術を活用した医薬品の次世代毒性・安全性評価試験系の開発と国際標準化に関する研究
(英語) The development and international standardization of the next generation toxicity and safety assessment of medicines by utilizing human iPS differentiation cell technology

研究開発担当者 (日本語) 一般社団法人日本薬理評価機構 研究統括 犬塚隆志
所属 役職 氏名： (英語) Pharmacological Evaluation Institute of Japan (PEIJ)
Research Managing Director, Takashi Inutsuka

実施期間： 平成28年4月1日～平成29年3月31日

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：国立大学法人東京大学・薬学系研究科・関野祐子 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 1 件、国際誌 1 件）

1. 井出吉紀, 山崎大樹, 諫田泰成, 関野祐子. ヒト iPS 細胞由来心筋細胞の活動電位イメージングの測定装置と実験プロトコールの開発. 国立医薬品食品衛生研究所報告特論. 2016, 134, 9-16.
2. Inutsuka T, Role of common format data for studying new endpoints in microelectrode arrays (MEA) system. Curr Study Environ Med Sci 10, in press (2017).

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Cardiac Safety Assessment Methods for Human iPSC-Derived Cardiomyocytes: A Voltage Sensitive Dye Imaging with a High-speed CMOS Sensor and a Non-staining Imaging with Polarizers（ヒト iPS 細胞由来心筋細胞を用いた心臓安全性評価法：高速 CMOS センサーによる膜電位感受性色素イメージングと偏光板による無染色イメージング）, ポスター, Yoshinori Ide, Michinori Ichikawa, Mariko Kobayashi, Kenji Tsubokura, Daiju Yamazaki, Yasunari Kanda, Yuko Sekino, The 2016 SPS/CSPT/JSPS Joint Meeting, 2016/9/19-20, 国外

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. JiCSA の活動説明とラボの公開、JiCSA、LiC（ライフイノベーションセンター）開所式、2016/08/25、国内

(4) 特許出願

なし

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 医薬品等規制調和・評価研究事業
(英語) Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices

研究開発課題名：(日本語) ヒト iPS 分化細胞技術を活用した医薬品の次世代毒性・安全性評価試験系の開発と国際標準化に関する研究
(英語) The development and international standardization of the next generation toxicity and safety assessment of medicines by utilizing human iPS differentiation cell technology

研究開発担当者：(日本語) 黒川 洵子

所属 役職 氏名：(英語) University of Shizuoka, School of Pharmaceutical Sciences、Professor,
Junko Kurokawa

実施期間：平成 28年 4月 1日 ~ 平成 29年 3月 31日

II. 成果の概要(総括研究報告)

研究開発代表者：国立大学法人東京大学・薬学系研究科・関野祐子 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧(国内誌 1件、国際誌 5件)

1. Li M, Kanda Y, Ashihara T, Sasano T, Nakai Y, Kodama M, Hayashi E, Sekino Y, Furukawa T, Kurokawa J. Overexpression of KCNJ2 in induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes for the assessment of QT-prolonging drugs. *J Pharmacol Sci*, 2017, in press
2. Yang PC, Perissinotti L, López-Redondo F, Wang Y, DeMarco KR, Jeng MT, Vorobyov I, Harvey RD, Kurokawa J, Noskov S, Clancy CE. A multiscale computational modeling approach predicts mechanisms of female sex risk in the setting of arousal-induced arrhythmias. *J Physiol (Lond.)*, 2017, in press
3. Kodama M, Kurokawa J. A risk assessment of a common drug using xenograft model. *Annals of Translational Medicine*, 2017, **5**: 88.
4. Kurokawa J, Kodama M, Clancy CE and Furukawa T. Sex hormonal regulation of cardiac ion channels in drug-induced QT syndromes. *Pharmacology & Therapeutics*, 2016, **168**: 23-28.

5. Kanda Y, Yamazaki D, Kurokawa J, Inutsuka T and Sekino Y. Points to consider for a validation study of iPS cell-derived cardiomyocytes using a multi-electrode array system. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 2016, **81**: 196-200.
6. 諫田泰成, 芦原貴司, 黒川洵子: ヒト iPS 細胞から成熟した心筋細胞の開発と安全性評価への応用. 日本薬理学雑誌, 2016, 147, 1-5.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. ヒト iPS 細胞技術と in silico 技術を用いた薬物誘発性不整脈の予測、招待講演口頭発表、黒川洵子、県南生涯学習センター土浦、(2017.11.29-30) 構造活性相関シンポジウム. 国内(発表予定)
2. Effects of sex hormones on mitochondrial potassium channels. シンポジウム発表、Kurokawa J, Sakamoto K, Sendai international center, Japan (2017.9.14-16) The 8th Congress of the International Society for Gender Medicine. 国内(発表予定)
3. Local control of sex hormonal signaling regulation in cardiac ion channels. 招待講演 Kurokawa J (2017.6.21) Ion Channel Modulation Symposium, Cambridge, UK. 国外(発表予定)
4. ヒト iPS 細胞由来心筋細胞を用いた抗不整脈薬の評価、指定シンポジウム口頭発表、黒川洵子、芦原貴司、諫田泰成、東京一橋 国立情報学研究所(2017.6.18) 国際心血管薬物療法学会日本部会 第三回 J-ISCP 学術集会、国内(発表予定)
5. ヒト iPS 細胞とセルモーションイメージングを用いた心臓部位特異的な薬効評価法の基盤技術の開発. 口頭発表、鈴木結衣, 高橋健太郎, 児玉昌美, 諫田泰成, 山口賢彦, 早川智広, 松井 恵理子, 古川哲史, 黒川洵子 (2017.3.25-27) 日本薬学会第 137 年会、東北大学川内キャンパス、国内
6. セルモーションイメージングを用いたヒト iPS 細胞由来心筋細胞における心臓部位特異的な薬効評価. ポスター発表、鈴木結衣, 高橋健太郎, 児玉昌美, 諫田泰成, 山口賢彦, 早川智広, 松井恵理子, 古川哲史, 黒川洵子 (2017.2.10-11)、東京大学農学部弥生講堂(2017.2.10-11) 第 8 回日本安全性薬理研究会、国内
7. セルモーションイメージングとヒト iPS 細胞由来心筋細胞を用いた抗がん剤の慢性毒性評価. ポスター発表、酒徳航平、児玉昌美、諫田泰成、山崎泰広、関野祐子、黒川洵子、東京大学農学部弥生講堂(2017.2.10-11) 第 8 回日本安全性薬理研究会、国内
8. 薬剤性不整脈の発症性差に関わる分子メカニズム. スポンサーードシンポジウム講演、黒川洵子、ウインクあいち、(2017.1.28) 第 10 回日本性差医学・医療学会学術集会、国内
9. ヒト iPS 由来心筋細胞の動きベクトル解析による抗がん剤心毒性の評価法. 口頭発表、信州大学医学部、黒川洵子、児玉昌美、高橋健太郎、諫田泰成、古川哲史(2016.12.2) 第 26 回日本循環薬理学会、国内
10. Effects of anticancer drugs on contractile behaviors of human-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocyte monolayers evaluated with an image-based analysis using motion field imaging technique、ポスター発表、バンクーバー、カナダ。 Kurokawa J, Kanda Y, Kodama M, Sekino Y, Furukawa T. (2016.9.19-22) 2016 SPS/JSPS/CSPT 合同年会、国外
11. Regulation of cardiac ion channels by sex hormones.、口頭発表 Kurokawa J、東京医科歯科大学、M&D タワー鈴木記念講堂(2016.7.11-13) International and Interdisciplinary Symposium 2016 “Towards a New Era of Cardiovascular Research” 国内
12. KCNQ1チャネル分子複合体による多彩な細胞シグナル応答、口頭発表。 黒川洵子、児玉昌美、永森收志、福田俊、金井好克、古川哲史、生理研研究所(2016.7.4) 平成28年度生理研研究会「生体界面研究会」国内

13. ヒト iPS 細胞由来心筋細胞株を成人心筋に橋渡しするためのインシリコツールの開発、口頭発表及びポスター発表、東京、国際フォーラム. 黒川洵子 (2016.5.31) AMED が主催する「再生医療プログラム間連携のための情報交換会」国内
14. 心毒性評価に利用できる in silico 予測技術の調査. 平成 28 年度日本医療研究開発機構研究費 (医薬品等規制調和・評価研究事業) ヒト iPS 分化細胞技術を活用した医薬品の次世代毒性・安全性評価試験系の開発と国際標準化に関する研究、口頭発表、TKP 東京駅八重洲カンファレンスセンター、東京、黒川洵子 (2016.5.12)、国内
15. In silico による心循環器毒性評価. Non-clinical cardiovascular toxicology using *In silico* approaches. 7/1 指定シンポジウム、名古屋、ウインクあいち、黒川洵子、芦原貴司、諫田泰成、永森收志、古谷和春 (2016.6.29-7.1) 第 43 回日本毒性学会学術年会、国内
16. iPS 由来心筋を利用した 薬物誘発性不整脈の予測、口頭発表、東京医科歯科大学、M&D タワー2階 共用講義室1、黒川洵子 (2016.4.25) 第21回医科歯科大ハートリズム研究会、国内
17. iPS 由来心筋を利用した 薬物誘発性不整脈の予測. 口頭、黒川洵子: 第21回医科歯科大ハートリズム研究会、2016/04/25、国内(東京).

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

なし

(4) 特許出願

なし

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 医薬品等規制調和・評価研究事業
(英語) Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices

研究開発課題名：(日本語) ヒト iPS 分化細胞技術を活用した医薬品の次世代毒性・安全性評価試験系の開発と国際標準化に関する研究
(英語) The development and international standardization of the next generation toxicity and safety assessment of medicines by utilizing human iPS differentiation cell technology

研究開発担当者 (日本語) 学校法人東邦大学 医学部医学科薬理学講座 准教授 内藤 篤彦
所属 役職 氏名：(英語) Atsuhiko Naito. Associate Professor, Department of Pharmacology, Toho University Graduate School of Medicine

実施期間：平成 28年 4月 1日 ～ 平成 29年 3月 31日

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者：国立大学法人東京大学・薬学系研究科 関野 祐子 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 1件、国際誌 1件)

1. 内藤篤彦. Wnt シグナルによる幹細胞制御. 実験医学. 2016, 34(17): 46-51
2. Nakagawa A, Naito AT, Sumida T, Nomura S, Shibamoto M, Higo T, Okada K, Sakai T, Hashimoto A, Kuramoto Y, Oka T, Lee JK, Harada M, Ueda K, Shiojima I, Limbourg FP, Adams RH, Noda T, Sakata Y, Akazawa H, Komuro I. Activation of endothelial β -catenin signaling induces heart failure. Sci Rep. 2016, 6:25009.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Drug Discovery Against Heart Failure using hiPS-derived Cardiomyocytes. ポスター, Atsuhiko Naito. Keystone Symposia; Modern Phenotypic Drug Discovery, Big Sky USA, 2016/4/4, 海外.
2. Wnt シグナルと老化関連疾患, 口頭, 内藤篤彦, 第 16 回抗加齢医学会総会, 横浜, 2016/6/11, 国内.
3. Drug Discovery Against Heart Failure using hiPS-derived Cardiomyocytes. Masamichi Ito,

- Issei Komuro, Atsuhiko Naito. ポスター, International Society for Stem Cell Research Annual Meeting, San Francisco USA, 2016/6/23, 海外.
4. Variations of Drug Responses in Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes from Healthy Japanese Volunteers. 口頭, Atsuhiko Naito. Vancouver BC, Canada, 2016/9/20, 海外.
 5. Variations of Drug Responses in Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes from Healthy Japanese Volunteers. ポスター, Masamichi Ito, Issei Komuro, Atsuhiko Naito. American Heart Association Scientific Sessions, New Orleans, USA, 2016/11/15, 海外.
 6. iPS 細胞由来心筋細胞の創薬への応用. 口頭, 内藤篤彦. 第7回スクリーニング学研究会, 江戸川区, 2016/11/25, 国内
 7. Wnt signaling in Cardiovascular System. 口頭, Atsuhiko Naito. 第39回日本分子生物学会年会, 横浜, 2016/11/30, 国内
 8. iPS 細胞を用いた心筋症の病態解明と治療方法の開発, 口頭, 内藤篤彦. 第81回日本循環器学会学術集会, 金沢, 2017/3/17, 国内
 9. The role of Wnt signaling in aging and aging-related disorders. 口頭, 内藤篤彦. 第81回日本循環器学会学術集会, 金沢, 2017/3/18, 国内
 10. Variations of Drug Responses in Induced Pluripotent Stem Cell Derived Cardiomyocytes from Healthy Japanese Volunteers. 口頭, Masamichi Ito, Atsuhiko Naito, Issei Komuro, 第81回日本循環器学会学術集会, 金沢, 2017/3/18, 国内
 11. DNA damage to the cardiac fibroblasts induces cellular senescence and limits cardiac fibrosis after myocardial infarction, ポスター, Masato Shibamoto, Atsuhiko Naito, Tomoaki Higo, Jong-Kook Lee, Shungo Hikoso, Yasushi Sakata, Issei Komuro, 第81回日本循環器学会学術集会, 金沢, 2017/3/19, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

- ・該当なし

(4) 特許出願

- ・該当なし