

総合科学技術会議が実施する
国家的に重要な研究開発の評価

「再生医療の実現化プロジェクト」について

総合科学技術会議
平成14年12月25日

目次

はじめに	i
審議経過	ii
評価専門調査会名簿	iii
評価検討会名簿	iv
1. 評価の実施方法	1
(1) 評価対象	1
(2) 評価目的	1
(3) 評価者の選任	1
(4) 評価時期	1
(5) 評価方法	2
① 評価過程	2
② 評価項目	2
③ その他	2
2. 評価結論	3
(1) 総合評価	3
(2) 指摘事項	4
① ヒト幹細胞バンク整備の在り方	4
② 細胞治療とハイブリッド人工臓器	4
③ プロジェクト期間	5
(3) その他留意点	5
① 薬事規制等への対応	5
② 知的財産権について	5
③ 制度面・社会面への対応	5
④ 推進委員会・評価委員会の在り方	6
《参考資料》	7
《参考1》	9
《参考2》	19
《参考3》	23
《参考4》	43

はじめに

研究開発の評価は、研究開発活動の効率化・活性化を図り、優れた成果の創造や研究者の養成を推進し、社会・経済への還元等を図るとともに、国民に対して説明責任を果たすために、極めて重要な活動である。中でも、大規模な研究開発その他の国家的に重要な研究開発については、国の科学技術政策を総合的かつ計画的に推進する観点から、総合科学技術会議が自ら評価を行うこととされている（内閣府設置法 第26条）。

このため、総合科学技術会議では、新たに実施が予定されている大規模な研究開発*について、その目標や達成度および効果等を、あらかじめ評価専門調査会で調査・検討し、その結果を受けて評価を行うこととしている（総合科学技術会議 平成14年4月23日）。

* 研究開発期間における設備整備費総額が約300億円以上、または設備整備費及び運用費等の総額が約500億円以上

「再生医療の実現化プロジェクト」は、平成15年度予算概算要求において文部科学省が新たに実施することとした研究開発であり、研究開発期間15年、研究開発費総額675億円の大規模新規研究開発である。総合科学技術会議では、評価専門調査会において当該分野の専門家や有識者を交え調査・検討を行い、その結果を踏まえて評価を行った。

本報告書は、この評価結果をとりまとめたものである。総合科学技術会議は、本評価結果を関係大臣に意見具申し、推進体制の改善や資源配分への反映を求めると共に、評価専門調査会においてその実施状況をフォローして行く。

審議経過

○第1回評価検討会(平成14年9月18日)

- ◆ 研究開発概要の説明と質疑
- ◆ 評価の視点(問題点・論点等)、調査・検討項目の整理

◎評価専門調査会(平成14年9月24日)

- ◆ 研究開発概要の説明と質疑

○第2回評価検討会(平成14年10月8日)

- ◆ 府省の追加説明
 - ◆ 論点・問題点の明確化と考え方の整理
- ⇒評価項目に対するメンバーの評価コメント提出

◎評価専門調査会(平成14年10月22日)

- ◆ 評価検討結果の中間とりまとめ

★総合科学技術会議(平成14年11月11日)

- ◆ 評価検討結果の中間とりまとめの報告・審議

◎評価専門調査会(平成14年11月27日)

- ◆ 評価報告書(案)の審議・決定

★総合科学技術会議(平成14年12月 日)

- ◆ 評価結論

評価専門調査会名簿

会長	桑原 洋	総合科学技術会議議員
	石井 紫郎	同
	井村 裕夫	同
	黒田 玲子	同
	白川 英樹	同
	松本 和子	同
	吉川 弘之	同

(専門委員)

石田 瑞穂	防災科学技術研究所研究主監
江崎玲於奈	芝浦工業大学長
大島美恵子	東北公益文科大学副学長
加藤 伸一	トヨタ自動車株式会社相談役
国武 豊喜	北九州市立大学副学長
末松 安晴	国立情報学研究所長
鈴木 昭憲	秋田県立大学長
谷口 維紹	東京大学大学院医学系研究科教授
寺田 雅昭	(財)先端医療振興財団副理事長
鳥井 弘之	日本経済新聞社論説委員
鳥居 泰彦	慶應義塾学事顧問
西室 泰三	株式会社東芝取締役会長
藤野 政彦	武田薬品工業株式会社取締役会長
増本 健	(財)電気磁気材料研究所長

「再生医療の実現化プロジェクト」 評価検討会名簿

井村 裕夫	総合科学技術会議議員
(座長) 藤野 政彦	評価専門調査会専門委員
岩田 博夫	京都大学再生医科学研究所教授
上田 実	名古屋大学大学院医学研究科教授
隅蔵 康一	政策研究大学院大学 助教授
中内 啓光	東京大学医科学研究所教授
中村 雅美	日本経済新聞社編集委員
松田 暉	大阪大学大学院医学系研究科教授

1. 評価の実施方法

(1) 評価対象

平成15年度予算概算要求された次の研究開発を対象とした。

◎「再生医療の実現化プロジェクト」

【文部科学省 平成15年度45億円／総額675億円】

(2) 評価目的

総合科学技術会議が実施する評価は、国の科学技術政策を総合的かつ計画的に推進する観点から、その目標や達成度及び効果等を評価し、推進体制の改善や予算配分に反映させることを目的としている。

本評価はこの目的に沿って実施した。

(3) 評価者の選任

評価専門調査会において、有識者議員、専門委員数名が中心になり、さらに外部より当該分野の専門家、有識者の参加を得て、評価検討会を設置した。

当該分野の専門家、有識者の選任においては、評価専門調査会会長および会長により指名された評価検討会座長がその任に当たったが、この際、予算概算要求段階において、当該研究開発に参加が予定されている研究者を排除した。

(4) 評価時期

予算概算要求された大規模新規研究開発を対象とする事前評価であり、その結果を推進体制の改善や資源配分に反映させる必要があるため、予算概算要求提出後、9月より調査・検討を開始し、総合科学技術会議本会議での中間報告と審議を経て、年内に評価結論を得ることとした。

(5) 評価方法

評価過程

- ・ 評価検討会において、当該研究開発の担当課室長・研究責任者(予定)から研究開発概要の説明(参考1)を受けた後、②の評価項目を念頭に問題点や論点、質問事項を整理(参考2)。
- ・ 質問事項について更に説明や回答(参考3)を受けた後、問題点や論点に対する考え方を議論。これを踏まえ、評価検討会メンバーから評価コメントを書面で回収(参考4)。
- ・ 評価検討会における調査・検討内容と評価コメントに基づき評価原案を作成。評価専門調査会と総合科学技術会議本会議での審議を経て評価結論。

評価項目

評価検討会では下記項目について調査・検討した。

- A. 科学技術上の意義
当該研究開発の科学技術上の目的・意義・効果。
- B. 社会・経済上の意義
当該研究開発の社会・経済上の目的・意義・効果。
- C. 国際関係上の意義
国際社会における貢献・役割分担、外交政策との整合性、および国益上の意義・効果。
- D. 計画の妥当性
目標・期間・資金・体制・人材や安全・環境・文化・倫理面等からの妥当性。
- E. 成果、運営、達成度等
投入資源に対する成果、運営の効率性、および目標の達成度等。評価結果の反映状況の確認等。

その他

評価検討会は非公開としたが、資料は原則として会終了後に公表、議事録は発言者による校正後に発言者名を伏して公表した。

2. 評価結論

(1) 総合評価

再生医療は従来の治療法を革新する可能性を秘めている。各種疾患や障害において、機能が低下ないし欠損した組織や臓器を再生することが出来れば、根治療法として治療成績を飛躍的に向上させることが可能となる。再生医療は、高齢社会を迎える先進諸国はもとより、将来的には世界中の医療に大きな貢献をもたらすものと考えられる。

我が国は、再生医療分野において、多くの科学技術的知見を蓄積し、高い潜在能力を有しているが、先進諸国の多くが再生医療分野への取組みを強化し、世界的な競争が激化している。このような状況において、国として当該分野の研究開発を積極的に推進し、基盤的な知的財産権を確保するとともに、国際的にも主導的な役割を果たすことが重要である。

本プロジェクトは、ヒト幹細胞を収集・分離・増殖することにより、再生医療研究に不可欠なヒト幹細胞を各種研究へ供給する体制を整備するとともに、プロジェクト実施機関での研究と公募研究の組み合わせにより、再生医療に関連した各種研究を広く推進することを目指していることから、国内の再生医療研究の推進に大きく貢献するものと期待される。

本プロジェクトで取り組むこととしている、幹細胞の再プログラミング・分化誘導・増殖技術等の研究開発により、再生医療の実施に必要な幹細胞材料の調達が広く可能となることはもとより、生物の分化・増殖機構の解明につながる重要な発見がもたらされるものと期待される。また、細胞治療に向けた安全性・効果評価法や免疫回避技術の開発により、細胞治療の臨床研究のための基盤技術が整うものと期待される。

したがって、本プロジェクトを推進することは適当であるが、以下の指摘事項及び留意点への対応が必要と判断された。

(2) 指摘事項

ヒト幹細胞バンク整備の在り方

再生医療の実施手法については今後の研究の進展によるところが大きく、当初より特定の幹細胞について主要組織適合性抗原に対応した大規模バンクを整備することは適切でない。当面はヒト臍帯血中の各種幹細胞を供給するリソースセンターとして、全国をカバーする基幹的な少数のバンクと、複数のセルプロセッシングセンターを整備し、各種幹細胞を多様な研究用途へ広く供給してゆくことが適当である。

この際、臍帯血は造血幹細胞や間葉系幹細胞等のソースとして大きな可能性を秘めており、また臍帯の血管内皮や結合組織も有用であることから、これらについて検討することが望ましい。一方、歯牙や脂肪組織等の新しい幹細胞ソースの開発も対象として検討することが適当である。また、必要に応じてヒトES細胞も対象として考慮すべきである。

なお、大規模バンクについては、幹細胞増殖技術の確立に見通しがついた段階で、厚生労働省が実施する臍帯血バンクと十分に連携して、幹細胞バンクを整備することが適当である。

細胞治療とハイブリッド人工臓器

幹細胞を用いた細胞治療の研究開発については、安全性の確保や免疫拒絶反応の回避に十分に配慮し、ミレニアム・プロジェクトにおける厚生労働省の再生医療分野の取り組みとも連携を図りながら、積極的に進めることが適当である。

一方、生体親和性材料と幹細胞を組み合わせにより3次元構造を取ったハイブリッド型人工臓器の開発は、異なる科学技術上の要素が加わり、異なった専門性に対する対応が必要となることに加え、現段階でその実現の姿が見通し難い面がある。この為、ハイブリッド型人工臓器については、別プロジェクトとすることも含め、研究の進展段階に適した実施方法について改めて計画を検討することが適当である。

プロジェクト期間

上記2点の考え方に伴い、プロジェクト期間を5～10年程度に短縮し、3～5年を1期とした段階的な推進とすることが適当である。

(3) その他留意点

薬事規制等への対応

幹細胞の提供先が基礎研究から臨床研究へ移行する段階において、幹細胞バンクが薬事規制等へ十全に対応する必要が生ずる。このため、バンク整備においては、当初より「細胞組織医薬品及び細胞組織医療用具に関する基準」(厚生労働省指針)や薬事法上のGMP (Good Manufacturing Practice) 等への対応を行うとともに、臨床治験さらには実用段階における商業利用も視野に入れる場合には、薬事規制の適合性について十分検討するなど、研究段階の進展に応じて十分な対応を行う必要がある。

知的財産権について

バンクから提供された幹細胞を用いた研究成果の効果的・効率的な成果の特許化・活用を図る為には、特許戦略やバイオに通じたTLO、専門人材の育成等が重要である。このために、組織的・戦略的な特許申請・取得に向けて、推進委員会が主導して継続的な検討を行うべきである。なお、研究成果の特許は、原則としてバンク側でなく研究実施者側に帰属することが適当と考えられる。

制度面・社会面への対応

再生医療が社会的に受け入れられるためには、適切な情報発信を行い社会的な理解を醸成することが重要である。一方、再生医療に対する制度面・社会面の整備は、その技術進展を踏まえながら検討・対応していかなければならない課題でもある。

このため、本プロジェクトにおいて一定の倫理的・法的・社会的研究（E L S I 研究）を実施するとともに、再生医療分野の知的財産や法律等の専門人材を育成してゆくことが適当である。また、本プロジェクトの進展や成果を積極的に広報してゆくことも、国民の理解を得る上で重要である。

推進委員会・評価委員会の在り方

本プロジェクトの成功には、推進委員会と評価委員会により、適切な目標の設定と明確な評価、さらにはプロジェクトの進捗や再生医療研究の進展に応じた柔軟な軌道修正が行われることが重要である。このため、役割、権限、責任を明確にした委員会の設置が重要である。

また、本プロジェクトは再生医療の実現化に向けた中核的な役割が期待されるものであり、科学技術面のみならず、医療・産業・国民等の視点もとりいれた、バランスのとれた委員構成が望まれる。

《参考資料》

総合科学技術会議

「再生医療実現化プロジェクト」評価検討会 資料

平成 14 年 9 月 18 日
文 部 科 学 省

再生医療の実現化プロジェクト

研究開発のターゲット: 幹細胞を用いた再生医療実現

経済・社会での活用に関する具体的ビジョン: 再生医療技術は、細胞移植・組織移植によってこれまでの医療を根本的に変革する可能性を有する新しい医療技術であり、その実用化は我が国経済活性化のみならず国民福祉の観点から極めて重要である。このため、再生医療実現のために必要な幹細胞利用技術等を世界に先駆け確立し、その実用化を実現する。

研究機関: 京大 西川伸一 教授、慶大 岡野栄之 教授等

参加が想定される産業界: 田辺製薬、エルティーティー研究所等

研究の概要: 800億円／15年(15年度概算要求額 45億円)

●ヒト幹細胞バンクの整備(5年以内に整備)

ヒト幹細胞の収集・保存・提供(各幹細胞を数万種類整備すると、おおよその日本人への再生医療用に対応可能)・・・短期対応
細胞移植に適用可能な幹細胞作製法の確立・・・中長期対応
幹細胞分化誘導・制御物質の探索とデータベース化

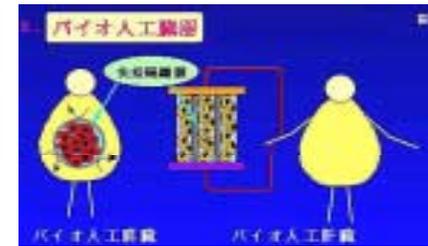
●幹細胞を用いた細胞治療技術の確立(5年以内に一部実用化)

○神経幹細胞の抽出・分化誘導・移植の実用化
パーキンソン病患者 約12万人

●ハイブリッド型人工臓器の開発(10年以内に一部実用化)

(生体親和性材料と幹細胞の組み合わせにより三次元構造を取り生体機能を実現する人工臓器)

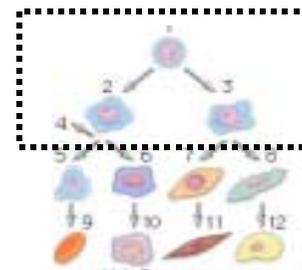
人工腎臓、人工すい臓の開発
腎臓透析患者数 約20万人
インシュリン依存性糖尿病患者数 約3万人



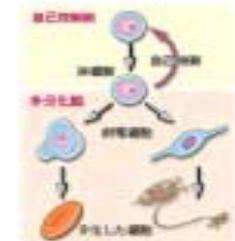
パーキンソン病治療等

ヒト幹細胞バンクの整備

ヒト幹細胞



分化誘導・制御物質探索とDB化



移植には、患者と適合する幹細胞が必要

経済活性化のための研究開発プロジェクト構想

1. プロジェクトの概要

(ア) 名称、(イ) 期間

名称	再生医療の実現化プロジェクト
担当府省 担当局課	文部科学省 研究振興局ライフサイエンス課
期間	15年間 第 期 (H20 まで)・ヒト幹細胞バンクの整備 第 期 (H25 まで)・幹細胞の分化誘導・移植の実用化 第 期 (H30 まで)・人工臓器の実用化

(ウ) 予算

(1) 総額

総事業費	800億円/15年間
国の負担額	675億円/15年間(調整中)
産業界の負担額	125億円/15年間(調整中)
負担方式	(検討中)
地方公共団体の負担額	-
負担方式	-

(2) 平成15年度の概算要求について

総事業費	50億円
国の負担額	45億円
産業界の負担額	5億円
負担方式	(検討中)
地方公共団体の負担額	-
負担方式	-

(エ) 目的

世界に先駆けて再生医療の実用化を実現するため、我が国における本分野における基礎的段階の研究を強化すると共に技術的さらに体制的な基盤の整備を図り、早期の実用化が見込まれる体性幹細胞利用技術を確立する。特に、再生医療技術によるパーキンソン病や生活習慣病治療技術の実用化を図る。

(背景等)

科学技術基本計画や分野別推進戦略等との関係
科学技術基本計画や分野別推進戦略等については、以下の通り指摘されている。

科学技術基本計画 (閣議決定、平成13年3月)

第2章 重要政策 2. 国家的・社会的課題に対応した研究開発の重点化
ライフサイエンス分野
移植・再生医療の高度化のための細胞生物学

分野別推進戦略 (総合科学技術会議、平成13年9月)

2. 重点領域

「活力ある長寿社会実現のためのゲノム関連技術を活用した疾患の予防・治療技術の開発」において、治療に関しては「再生医療」などの新しい医療技術を活用することの必要性を指摘。

3. 重点領域における研究開発の目標

(1)活力ある長寿社会実現のためのゲノム関連技術を活用した疾患の予防・治療技術の開発

再生医療・遺伝子治療

様々な幹細胞の分化、増殖を人為的に調節する技術を開発し、組織や細胞の欠失を伴う様々な疾病に対して安全な細胞治療を実現する。また、遺伝子治療のための基盤技術を開発する。

ライフサイエンスに関する研究開発の推進方策 (科学技術・学術審議会/研究計画・評価分科会、平成14年6月)

3. 2 国家的・社会的課題に対応し早急に進めるべき研究開発

「健康を科学する」

(重点的に資源配分する研究開発課題)

以上の認識に立ち、具体的には、以下の研究開発課題を重点的に進めることが重要である。

再生医療の実現

(オ) 目標、(カ) 内容

研究開発プロジェクトの目標、技術課題、研究開発方法等

プロジェクトの目標	目標達成のための技術課題	研究開発目標	研究開発方法・アプローチ	達成時期
・再生医療実現のための基盤整備	1．幹細胞バンクの整備	<ul style="list-style-type: none"> ・5年間で数万種類のヒト幹細胞の収集・保存 ・ヒト幹細胞の抽出・増幅技術の確立 	<ul style="list-style-type: none"> ・臍帯血等からの収集を実施 ・分離・保存・増殖・培養に係る技術の開発 	<ul style="list-style-type: none"> H20/3 H20/3
	2．多能性幹細胞作製のための新技術開発	<ul style="list-style-type: none"> ・我が国発の多能性幹細胞作製技術の開発 	<ul style="list-style-type: none"> ・分化の再プログラミング化技術等の確立 	<ul style="list-style-type: none"> H25/3
・幹細胞を用いた細胞治療技術の確立	1．分化誘導機構の解明とその利用技術開発	<ul style="list-style-type: none"> ・幹細胞から機能細胞への分化誘導機構の解明 	<ul style="list-style-type: none"> ・発生・再生関連因子の機能同定とネットワーク解明 	<ul style="list-style-type: none"> H20/3
		<ul style="list-style-type: none"> ・細胞治療技術の確立と臨床応用 	<ul style="list-style-type: none"> ・パーキンソン病、脊髄損傷、脳梗塞等の疾患治療等への応用 	<ul style="list-style-type: none"> H20/3
		<ul style="list-style-type: none"> ・骨髄由来多能性幹細胞を用いた血管系、骨格筋、肝臓を含む多くの臓器の再生医療にむけた基礎研究および臨床研究 	<ul style="list-style-type: none"> ・動脈閉塞症、心筋梗塞等治療への応用 	<ul style="list-style-type: none"> H25/3
			<ul style="list-style-type: none"> ・感覚器障害、糖尿病等治療への応用 ・筋ジストロフィー症等治療への応用 	<ul style="list-style-type: none"> H25/3 H25/3

	2. 幹細胞由来細胞の移植技術の開発	<ul style="list-style-type: none"> ・細胞移植技術の開発及び安全性・効果評価法の開発 ・移植可能な幹細胞の大量増殖技術の確立 ・移植による免疫拒絶反応の回避技術の確立 	<ul style="list-style-type: none"> ・霊長類疾患モデル等の開発による前臨床試験体制の充実化 ・幹細胞のホーミング機構の解明と利用技術開発 ・体外における安全で効率的な幹細胞の増殖技術を開発 ・マイクロカプセル等を用いた免疫回避法の開発 ・免疫寛容導入法の開発 	H20/3 H25/3 H25/3 H25/3 H25/3
	3. 細胞治療の高度化に資する研究開発	・幹細胞制御技術の開発	<ul style="list-style-type: none"> ・幹細胞の未分化維持機構の解明 ・新規再生関連遺伝子の同定と機能解明 等 	H25/3 H25/3
.ハイブリッド型人工臓器の開発	1. 人工腎臓実用化のための技術開発	人工腎臓の実用化	<ul style="list-style-type: none"> ・体内挿入可能な人工腎臓のマイクロ化 ・免疫寛容の技術の確立 	H25/3 H25/3
	2. 人工すい臓実用化のための技術開発	人工すい臓の実用化	・人工膵頭完成のため、インスリン分泌細胞の大量培養技術の開発	H25/3
	3. 人工肝臓実用化のための技術開発	人工肝臓の実用化	・前駆細胞から機能性肝細胞の大量培養技術の開発	H30/3
	4. 共通基盤的研究開発	ハイブリッド型人工臓器用材料等の開発	・モデル実験系の確立	H30/3

実用化の内容

実用化される成果	実用化の形態（内容）	時期
1. ヒト幹細胞バンクの整備	<ul style="list-style-type: none"> ・ヒト幹細胞の収集・保存・提供（各幹細胞を数万種類整備すると、おおよその日本人への再生医療用に対応可能） ・細胞移植に適用可能な幹細胞作製法の確立 	H20 頃
2. 幹細胞を用いた細胞治療技術の確立	・神経幹細胞等の組織幹細胞の抽出・大量増殖・分化誘導・移植の実用化	H20 頃 H30 頃

	・その他幹細胞の抽出・分化誘導・移植の実用化	
3. ハイブリッド型人工臓器	・人工腎臓、人工すい臓の実用化 ・人工肝臓の実用化	H25 頃 H30 頃

(キ) 実施体制

実施機関、組織（予定）

）参加が想定される大学及び研究機関の名称、その理由

大学又は研究機関の名称	参加の理由
理化学研究所神戸研究所 発生・再生科学総合研究センター	再生・発生科学の基盤的研究を世界的レベルで集中して実施。特に、ES細胞等の幹細胞を用いた、再生現象の基礎研究は、隣接する先端医療センター等との連携の下、臨床応用に結びつけることを念頭に置いて、世界に先駆けた先導的研究を推進。
慶応義塾大学医学部	幹細胞に関する基礎研究から前臨床試験を幅広く実施しており、再生医学に関する高いポテンシャルを有する。 また、再生医学に関する知的資産の管理も充実しており、活発に事業化している。 将来的には臨床試験を実施する計画も有している。
（産業技術総合研究所 関西研究所）	様々な組織の再生を、幹細胞を用いて、試み、成功させてきており、特に人工臓器開発の向けてのネックとなる、三次元構造の構築技術も多くの実績がある。
京都大学 再生医科学研究所	日本において、初めてES細胞樹立計画を承認されており、その技術水準は、サル等の高等霊長類で多くの成果が出ているように、非常に高いものである。幹細胞の増殖技術等、技術開発についても同時に行っていく。
東京大学医科学研究所	臍帯血バンクの拠点の一つであり、高い細胞移植技術を保有。

実施課題のうち、幅広く研究計画を公募し、優れた研究能力を有する機関に実施を決定することが適切な課題に関しては、課題選定委員会を開催して、選定する予定。

特に幹細胞増幅技術の確立が、バンク整備の成否を握っていることから、このプロジェクトについて様々な新しいアイデアに基づく研究を公募する。また、バンクの整備を通して、インフォームドコンセントの取れたヒト材料を利用できる体性を整え、臨床と基礎が協力できるプロジェクトを推進する。

推進委員会

プロジェクト・リーダー及び関係する有識者より構成される推進委員会（プロジェクトチーム）を設け、具体的なプロジェクトの実施体制の検討を行う。プロジェクト・リーダーを中心として、各研究開発課題に対する予算配分の基本方針の決定、プロジェクト参加機関、プロジェクトにより雇用する研究者の選定、などについても助言を行う。

(ク) 研究者

プロジェクト・リーダー候補者と略歴

候補者名	西川 伸一
年齢	54歳
所属、役職	京都大学大学院医学研究科 教授
略歴	<p>幹細胞研究についての世界の第一人者。基礎研究に止まらず、臨床応用を見据えた体系的な研究を推進しており、政府・ミレニアムプロジェクト(発生・分化・再生プロジェクト)のプロジェクト・リーダーとして発生・再生研究全般においても広い視野から研究開発を推進しており、適任である。</p> <p>昭和48年 京都大学医学部卒。独ケルン大学遺伝学研究所留学後、京都大学結核胸部疾患研究所助教授、熊本大学医学部附属遺伝発生医学研究施設教授等を歴任。</p> <p>平成5年より、京都大学医学部分子遺伝学教授。</p> <p>平成12年より、理化学研究所発生・再生科学総合研究センター・副センター長を兼任。</p>

主要研究者・候補者と略歴

候補者名	岡野 栄之
年齢	43歳
所属、役職	慶應義塾大学医学部 教授
略歴	<p>神経系の発生分化の分子生物学的研究、神経幹細胞を用いた再生医学について、大きな成果をあげてきている。昨年12月には、サルの脊髄損傷モデルを神経幹細胞を用いて快復させるという、先駆的な研究も実施し、注目を浴びている。</p> <p>昭和58年3月 慶應義塾大学医学部卒。大阪大学蛋白質研究所助手、米国ジョンス・ホプキンス大学医学部生物化学教室留学、東京大学医科学研究所化学研究部助手を歴任。</p> <p>平成6年9月 筑波大学基礎医学系分子神経生物学教授</p> <p>平成9年4月 大阪大学医学部神経機能解剖学研究部教授</p> <p>平成13年4月 慶應義塾大学医学部生理学教室教授</p>

候補者名	笹井 芳樹
年齢	40歳
所属、役職	京都大学大学院医学研究科 教授
略歴	<p>神経幹細胞を用いた研究については、世界初の成果を次々と上げているリーダー的研究者。基礎研究者という立場に止まらず積極的に臨床研究者と共同研究を行い、再生医療の実現を目指している。多くの幹細胞研究の基盤となる成果を元に、様々なニーズに応えるべく幅広く、多分野の研究者と協力して研究実施している。</p> <p>昭和61年3月 京都大学医学部卒。カリフォルニア大学ロスアンジェル</p>

	<p>ス校医学部客員研究員、京都大学医学部助教授を歴任。 平成10年5月 京都大学再生医科学研究所教授 平成12年5月 理化学研究所 発生・再生科学総合研究センターグループディレクター兼任</p>
--	--

(ケ) 評価体制

委員会名簿 (現在検討中)

発生・再生、細胞移植、遺伝子治療、産業界等から御参加いただく予定

予定評価時期

事業開始後、各年度末に評価委員会を開催し、次年度の研究体制、予算配分割合等に反映させる。具体的には、12月中に各研究班からの進捗状況等を記載した成果報告書並びにプロジェクト推進委員会からの自己評価報告書の提出を求め、それらに基づき、適宜、研究者からのヒアリングを実施して、公正で、客観的な評価を行っていく。

(コ) その他

既存プロジェクトとの役割分担

府省名	予算負担額	役割分担
文部科学省	140億円 (平成15~19年度までの総事業費)	リーディング・プロジェクト「ナノテクノロジーを活用した人工臓器・人工感覚器の開発」 ナノ・材料技術を用いた、生体適合材料の開発が主であり、本プロジェクトとの連携により、効果的な人工臓器の開発・完成への道が開けると考える。
理化学研究所 (発生・再生科学総合研究の推進)	57億円 (平成14年度)	既存事業において、発生・再生科学研究の基礎的・基盤的研究を実施しており、当該研究成果の活用により、本プロジェクトの効果的な実施に資する。

2. 府省における考え方

(ア) 科学技術上の意義：

(イ) 社会・経済上の意義：

(ウ) 国際関係上の意義：

我が国においてヒトES細胞やその他の幹細胞を活用して行う再生医学に関する研究が正に今立ち上がろうとしているところ。世界的にも激しい競争に曝されている分野であり、我が国としても世界に遅れず、先導しなければ、特許等の権利確保が遅れ、国民福祉の観点からも大きな足枷になる可能性がある。特に、長期的視野に立ったES細胞の研究に対し、体性幹細胞の利用は、これまでに科学的な知見が多く蓄積されており、緊急かつ集中的な取り組みが必要である。

また、再生医学がパーキンソン病（患者数約 12 万人）や腎臓病（人工透析患者数約 20 万人。約 1 兆円 / 年の医療費。）等の治療にとどまらず、老化に伴う様々な変性性変化を治療し QOL を取り戻すことまで視野に入れていることを考えると、4 5 億円の年間投資に対し、長期的には労働集約的な新しい医療産業分野が誕生すると考えている。事実、QOL を取り戻すための産業としてもっともわかりやすい化粧品産業が日本では 1 兆 5 千億の市場であることを考えると、この分野の将来性が理解できる。

（エ）計画の妥当性：

世界的なポテンシャルを有する当該領域の基礎研究を強力に推進し、基盤技術の確立と研究基盤バンクを整備し、実際の臨床応用に結びつけていくもので、計画は妥当と考える。

府省への質問事項

《文部科学省》

1. 全般

- ① 研究期間: 何故15年という長期計画なのか。15年という長期において柔軟性を維持する方策はあるか。
- ② 公募型研究の詳細: 公募を予定する研究内容(規模、テーマ、時期、予算配分、選考方法)や実施の仕組み。
- ③ 推進委員会・評価委員会: 構成と具体的機能、長期研究期間における研究テーマの改廃との関係等。
- ④ 知的財産権: 再生医療に係わる知的財産権の現状と課題、知的財産権への対応における考え方等。
- ⑤ 制度面・社会面での課題: 研究実施において留意すべき制度面・社会面での課題とその対応。再生医療のELSI(Ethical, Legal, and social implication)研究と情報発信への対応。
- ⑥ 再生医療研究への取組み: 文部科学省におけるその他の再生医療に関する研究開発の概要。

2. 幹細胞バンク

- ① 技術課題: 細胞バンク設立までに段階的にクリアすべき技術的課題。将来の同種移植を想定した細胞安全性確保の為の研究計画。DNAチップ等を用いた幹細胞のゲノム解析は予定しているか。
- ② バンク施設への考え方: 少数中核施設 or ネットワーク、Cell Processing Center や臍帯血バンクとの連動性、GMP基準や技術者等マンパワーへの対応、理研発生・再生科学総合研究センターの中核施設としての長短。
- ③ 幹細胞ソース: 対象とする幹細胞および細胞供給源への考え方。臍帯血バンクとの連携の具体像。ES細胞に対する考え方。実用化の近い上皮細胞や線維芽細胞、間葉系幹細胞等への考え方。
- ④ 幹細胞の提供先: 幹細胞を提供する研究(者)の条件、商業的利用への考え方、有償・無償に対する考え、細胞提供における実費コストの確保の方策。
- ⑤ 欧米における幹細胞バンクの整備状況。

3. 細胞治療技術

- ① 幹細胞の増殖技術: 増殖技術の現状と課題、その対応と見通し。
- ② 免疫拒絶反応の回避技術: どのような技術までを対象とするか。再生医療における免疫寛容技術の現状と課題、その対応と見通し等。
- ③ 再生創薬研究: 生体内に存在する幹細胞を増殖・分化させる薬剤開発を対象とするか否か。
- ④ 臨床研究: 臨床研究への橋渡しへの考え方、課題等。

4. ハイブリッド型人工臓器

- ① 技術課題: ハイブリッド型人工臓器の実用化への技術課題
- ② 研究体制: リーダー、実施方法(予算規模、実施場所、要員等)

《厚生労働省》

5. 厚生労働省における再生医療への取組み

- ① 再生医療の現状
- ② 厚生労働省における再生医療の研究開発の取組み

6. 臍帯血バンクの概要と連携の可能性

- ① 臍帯血バンクの概要
- ② 「再生医療の実現化プロジェクト」との連携への考え方

評価の視点(論点・留意すべき事項)について(案)

1. 主要な論点

a. ハイブリッド型人工臓器の開発をプロジェクトの一環とすべきか。

「再生医療の実現化プロジェクト」は、①幹細胞バンクの整備 ②幹細胞を用いた細胞治療技術の開発 ③ハイブリッド型人工臓器の開発 の3つの主要な研究開発で構成されている。

このうちハイブリッド型人工臓器の開発は、他の2つの研究開発とは相当異なる科学技術上の要素が加わること、実用化の段階が他の2つの研究開発よりも相当将来となること、今後の再生医療研究の進展によって最終的な姿が大きく変わりうることなど、一体のプロジェクトで取り扱う必然性が相対的に低いと思われる。一方、ハイブリッド型人工臓器を一体化することで、プロジェクト全体の期間が長期に及ぶことや、推進・評価面でも異なった専門性に対する対応が必要となるなど、プロジェクト全体に与える影響は大きい。

ハイブリッド型人工臓器はむしろ別プロジェクトとして切り分け、その研究フェーズに適した実施方法を採用の方が、効率的・効果的な研究開発が行えるのではないか。

b. 幹細胞バンクの在り方

幹細胞バンクの設立に異論は無いが、その在り方について更に明確化する点があるのではないか。バンク設立の目的は、研究材料の提供に加え、実用化を目指した数万人規模のバンクを整備するものである。その際、対象とする幹細胞とその供給源をどうするのか。技術的な見通しは大丈夫か。バンク事業を行う施設の整備や要員の手当をどのように対応するのか。提供において、費用・安全性・知的財産権・倫理性等の確保に問題はないか。

2. その他留意すべき事項

- ① 厚生労働省の臍帯血バンクとの連動について
臍帯血ネットワークと良好な連携体制を築き、臍帯の幹細胞源としてのポテンシャルを最大限活用することが条件ではないか。
- ② 細胞増殖技術の研究開発の見通しについて
本プロジェクトの成否が細胞増殖技術に大きく依存することから、その研究開発の見通しの見極めが重要ではないか。
- ③ その他の再生医療研究との連動について
幹細胞バンクが国家的視点から整備されるとともに、本プロジェクトの研究開発と日本中の再生医療研究の間に、公平で透明性の高い協調の仕組みが必要ではないか。
- ④ 研究実施における方法や対象について
 - ・ 公募型研究の進め方を明らかにすべきではないか。
 - ・ 臨床研究の円滑な実施への仕組みが必要ではないか。
 - ・ 免疫研究の範囲を資源制約上明確にすべきではないか。
 - ・ 生体内幹細胞への創薬的研究を対象とすべきではないか。
- ⑤ 知的財産権について
欧米が先行する中で、効果的・効率的な成果の特許化を図る為に、特許戦略やバイオTLOの整備等が必要ではないか。
- ⑥ 制度面・社会面の対応について
社会的な制度整備や国民理解の醸成に向けて、一定のELSI研究を含めた対応が必要ではないか。
- ⑦ 推進委員会・評価委員会の在り方
国民や研究者の視点から、透明で公正な推進委員会、評価委員会を整備することが重要ではないか。

「再生医療実現化プロジェクト」

追加説明事項 回答

平成14年10月8日
文 部 科 学 省

《文部科学省》

1. 全般

①研究期間:何故15年という長期計画なのか。15年という長期において柔軟性を維持する方策はあるか。

【研究期間が15年である理由】

本プロジェクトは、現在では治療法が無い又は確立していない疾患/障害(パーキンソン病、せき髄損傷、腎不全など)について、幹細胞を用いた細胞治療技術を確立することや、ハイブリッド型の人工臓器を実用化することなどを研究開発のターゲットとしている。

各サブプロジェクトの具体的な研究開発テーマ毎の研究開発目標と、その達成時期については、前回の検討会(9/18)において提示したところであるが、研究目標の中には、短期的(5年以内)に実現すべき事項のみならず、目標達成のためには、研究手法の開発も含めクリアしなければならない技術課題も多く残されており、長期的研究開発を継続的に実現することが必要となっている。

また、本研究の成果は最終的には人に対して適用されることから、安全性の確認などについて万全を期す必要があることから、安全性の実証試験についても長期の期間を要することが想定される。

これらの理由により、本プロジェクトについては15年間程度の研究期間を要するものと想定している。

【15年と言う長期において柔軟性を維持する方策について】

本プロジェクトの実施に際しては、プロジェクトリーダー及び関係する専門家および有識者より構成される推進委員会を設け、具体的なプロジェクトの実施体制の検討を行うとともに、これとは独立した第三者の有識者より構成される評価委員会を設ける予定である。

推進委員会においては、常に最新の研究動向の把握に努め、プロジェクトの最適なパフォーマンスでの実施に注力するとともに、評価委員会では、あらかじめ設定された達成目標に対する進捗状況などについて、毎年度評価を行うとともに、当該達成目標の妥当性についても、再生科学分野の進展状況を踏まえてチェックすることとしている。

プロジェクトの開始後3年目、5年目などの節目には中間評価を実施し、プロジェクト全体のパフォーマンスが常に高いレベルで発揮できるよう、必要に応じて事業の見直しや、実施者の交代などの対応を行うことにより、プロジェクトの柔軟性を担保することとする。

②公募型研究の詳細：公募を予定する研究内容(規模、テーマ、時期、予算配分、選考方法)や実施の仕組み。

再生科学の分野全体に占める基礎研究の比重は、他の分野に比べても高く、かつ、本プロジェクトは全体として15年という長期の研究開発期間を想定している。

このため、本プロジェクトにおいては、バンク整備や前臨床試験を目指した戦略的な計画研究に加え、基礎レベルの研究開発などの一部については、ある程度設定された研究開発目標の下、公募により、適切な研究者を採択し、研究開発を実施することを想定している。

具体的な公募テーマなどの詳細は、今後プロジェクトの推進委員会において選定されることになるが、公募のイメージとしては、以下の内容を想定している。

■研究内容(案)

規 模：1 課題あたり数千万円～数億円 / 年程度を想定

テ ー マ：推進委員会において選定

時 期：課題毎の研究開発期間は3～5年が基本(延長もあり得る)
公募は3～5年ごとに実施。

予算配分：推進委員会において決定

選考方法：推進委員会の検討結果を踏まえ、文部科学省が決定。

実施の仕組み：選定された課題を実施する研究機関に対して、文部科学省が研究開発を委託。

③推進委員会・評価委員会：構成と具体的機能、長期研究期間における研究テーマの改廃との関係等。

【推進委員会の構成と具体的機能】

構成

プロジェクトリーダー及び関係する有識者

具体的機能

- ・ 研究開発目標の設定。
- ・ 実施体制の検討。
- ・ 各研究開発課題に対する予算配分の基本方針の決定
- ・ プロジェクト参加機関、プロジェクトにより雇用する研究者の選定
- ・ 研究の進捗についての自己評価
など

【評価委員会の構成と具体的機能】

構成

発生・再生、細胞移植、遺伝子治療、産業界、マスコミ等の分野の有識者

具体的機能

- ・ 設定された研究開発目標に対する達成度の評価
(毎年度の評価、中間評価)
- ・ プロジェクトの効果的な推進に対する助言
など

【長期研究期間における研究テーマの改廃との関係等】

研究テーマの改廃等については、一義的にはプロジェクトの効果的な推進を行うことを担う推進委員会において判断され、実施されることになるが、評価委員会では、推進委員会における当該判断が妥当であるか否か、常にチェックすることとする。

従って、研究テーマの改廃など、プロジェクトの内容について大幅な変更を伴うような場合には、必ず評価委員会の助言を得ることとする。

④知的財産権：再生医療に係わる知的財産権の現状と課題、知的財産権への対応における考え方等。

【再生医療に係わる知的財産権の現状と課題】

〔バイオテクノロジーの医療分野への応用に関する技術動向調査(平成13年5月:特許庁調査報告書より)〕

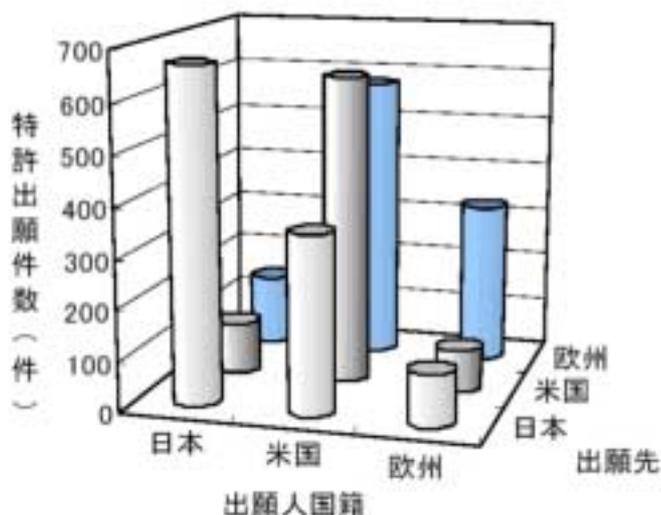
バイオテクノロジーの医療への応用に関して、遺伝子治療、コンビナトリアルケミストリー、ハイスループットスクリーニング、SNPs 関連技術及び再生医療の5技術についてデータベース検索(WPI)を用いて、1990～2000年の日米欧の特許出願、取得状況を調査。

これらについて、日米欧からの特許出願件数を出願人の国籍別に整理した結果、5技術すべてにおいて米国からの出願件数が非常に多く、米国の競争力が強い。欧州と日本を比較すると、再生医療に関しては日本からの出願件数が欧州からの出願より多いが、その他の4技術については欧州からの出願が日本からの出願を上回っている。

再生医療に関しては、他分野に比べて日本人出願人の特許件数も多いが、出願件数上位の日本企業の特許は、中空系型人工腎臓やセラミックス人工関節等のやや古い技術に属するものが多い。出願件数では上位にランクされていないものの、培養皮膚、軟骨細胞の培養、ハイブリッド人工肝臓といった、今後注目される組織工学関連分野で、メニコン、ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング、グンゼといった企業や名古屋大学等の研究機関から特許出願がされている。

ただし、発生工学関連では、幹細胞に関する特許取得が、米国では1990年代に、欧州では1990年代後半に急速に伸びてきているのに対し、日本では科学振興事業団(JST)、理化学研究所、大学TL0等から特許出願が増えて来ているものの、米国等に比べるとまだまだ少ないのが現状である。

再生医療に関する特許出願状況と主な特許出願人(1990～2000年)



NO.	出願件数	出願人名	国籍	備考
1	67	テルモ	日	医療機器企業
2	34	GENETICS INST INC	米	ゲノムベンチャー
3	32	UNIV CALIFORNIA	米	大学
4	28	GEN HOSPITAL CORP	米	病院
5	24	US DEPT HEALTH & HUMAN SERVICE	米	米国政府機関
6	23	SMITH KLINE	英	大手製薬企業
7	22	UKR HUMAN REPRODUCTIVE FUNCTIONS CENTER	※	公的研究企業
8	21	GENENTECH	米	医薬ベンチャー
9	21	宇部興産	日	化学企業
10	19	人工血管技術研究センター	日	医療機器企業

※ ウクライナ

【知的財産権への対応における考え方等】

いわゆる日本版バイドール法の規定を適用し、国は研究開発実施機関より知的財産権を譲り受けないことを基本とする。

⑤制度面・社会面での課題：研究実施において留意すべき制度面・社会面での課題とその対応。再生医療のELSI(Ethical, Legal, and social implication)研究と情報発信への対応。

再生医学においては、生きたヒト由来の細胞を研究や医療の材料として使うという点で、ELSI の問題を抜きにして語れるものでないことは明らかである。

従って、研究を実施する研究者においては、生命倫理問題について十分な理解を有することが前提であるとともに、当該研究者が所属する研究機関においては、生命倫理委員会などにおいて、倫理面での助言等を行う体制が構築されていることが重要である。

具体的な対応については、今後推進委員会においても十分に議論する必要があると考えているが、本プロジェクトの研究費の一部を、ELSI の問題に関連した研究や情報発信への対応のために措置することも含めて検討したい。

⑥再生医療研究への取組み:文部科学省におけるその他の再生医療に関する研究開発の概要。

(1)研究拠点方式による研究の推進

■理化学研究所発生・再生科学総合研究センター

ミレニアム・プロジェクトの一環として、平成12年度に発足。センター長は竹市雅俊氏(元京都大学教授)。研究者等243名、30チームより構成。平成14年度予算額57億円。「発生のしくみの領域」、「再生のしくみの領域」を中心に、基礎研究分野の研究活動を実施。

(2)競争的資金を活用した個人研究の推進

■未来開拓学術研究推進事業

ミレニアム・プロジェクトの一環として、平成12年度に「発生・分化・再生」の研究分野が5年間設定された。動物の発生・再生現象のしくみを解明するとともにその成果を医療技術に応用して再生医療の実現を目指し、現在7課題について研究を実施している。

本研究分野は研究推進委員会を置き、研究分野の計画的推進について方針を定めるとともに、必要な助言や支援を行うなど、研究分野の推進に責任を持って当たる。研究推進委員長は、竹市雅俊氏。

■戦略的創造研究推進事業(科学技術振興事業団)

戦略目標「技術革新による活力に満ちた高齢化社会の実現」の下で、平成12年度より、研究領域として「生物の発生・分化・再生」領域を設定。研究統括は堀田凱樹国立遺伝学研究所所長。

研究課題の募集は平成12年度～14年度まで。これまでに11課題が採択され、研究を実施している(平成14年度分については、現在選考中。)

(3)大学等における研究の推進

大学等において再生医療に関する研究を実施する主な機関は以下のとおり。

■京都大学再生医科学研究所

山岡義生所長、教官定員60名。生体組織及び臓器の再生に関する学理及びその応用の研究を行う。

■熊本大学発生医学研究センター

田賀哲也センター長、教官定員31名。分子遺伝学・分子生物学・細胞生物学などを基盤として発生学的視点から生命科学と医学の統合的研究を推進。

2. 幹細胞バンク

①技術課題:細胞バンク設立までに段階的にクリアすべき技術的課題。将来の同種移植を想定した細胞安全性確保の為の研究計画。DNAチップ等を用いた幹細胞のゲノム解析は予定しているか。

本研究プロジェクトにおける幹細胞の収集には、臍帯血や骨髄などからの分離・抽出を行うことが中心になると考えられる。このうち、特に臍帯血については、現在既に活動している公的臍帯血バンクとの連携が必要不可欠である。

このため、既に厚生労働省との協議を開始するとともに、いくつかの臍帯血バンクの運営の中心となっている研究者との間で、具体的にどのような形態での協力が望ましいかなどの検討を開始したところ。

文部科学省における現段階までの検討においては、

- (1) 公的臍帯血バンクのいくつかに本プロジェクトより資金を補助し、バンクの整備を図るとともに、従来から治療目的に適さないとされてきた材料を様々な研究目的に利用できるようにし、人材料を実際に使った実験的研究を可能にする体制を確立すること
- (2) その上で、造血幹細胞を始め、臍帯、胎盤由来の様々な正常幹細胞株を樹立すること

などが、具体的な目標/検討課題として提起されている。いずれにせよ、特に(1)については、これまで推進に大きな努力を払ってきた厚生労働省との密接な連携を図ることが最も重要な課題である。

技術的課題としては、臍帯に存在する様々な幹細胞を抽出・株化し、凍結保存することが最も重要であり、まずはこの研究を中心に行う。

また、幹細胞の試験管内維持については出来る限り遺伝子導入を使わない方法の開発を目指す(現在、造血幹細胞についてはこのような方法はほとんど開発できていない。)

幹細胞のゲノム解析(マイクロアレイ等による遺伝子発現解析)については、幹細胞制御技術の開発の一環として重要であり、本プロジェクトの一環として考えていく方向で検討中である。特にヒト幹細胞およびそこから分化した細胞を用いた遺伝子発現解析は、今後の創薬に重要な研究戦略となる。すでに、産総研ティッシュエンジニアリングセンター、慶應義塾大学、東大医科研の共同研究グループがpilot的に始めている。

安全の問題については、プレ臨床研究をこの目的のために組織化していく(霊長類を用いた疾患モデルの開発等)。また、サービスでそれを行える仕組みも設立することが必要になる。しかし、安全とは確率論的なものであるということを正直に示し、プロセスを開示することで不安を払拭することが重

要であるものと考えられる。

また、実験的治療において安全性の確保の基準をどのように置くのかについては、まだ明確な結論が得られておらず、今後の検討が必要である。

②バンク施設への考え方:少数中核施設 or ネットワーク、Cell Processing Center や臍帯血バンクとの連動性、GMP基準や技術者等マンパワーへの対応、理研発生・再生科学総合研究センターの中核施設としての長短。

【少数中核施設 or ネットワーク、Cell Processing Center や臍帯血バンクとの連動性、GMP基準や技術者等マンパワーへの対応】

詳細には、最終的な予算規模を踏まえ、推進委員会において議論し、決定されていくことになるが、現段階においては、

- ・移送の際の細胞の寿命
- ・災害時のバックアップ機能
- ・GMP基準の施設の整備・維持経費や技術者等のマンパワーの適切な確保

などを考慮し、複数（東西2カ所等）に一定規模の拠点を整備することを想定している。

例：神戸先端医療センター・理研CDB(臍帯血)

産総研ティッシュエンジニアリングセンター(神経幹細胞、骨髄間質細胞)

慶應義塾大学医学部(神経幹細胞、樹状細胞)

東大医科研(臍帯血)

その際、現在ある10箇所の臍帯血バンクとの具体的な連携を図ることが重要であると考えている（いずれにしても、今後、厚生労働省及び臍帯血バンクとの具体的な協議が必要）。

また、組織幹細胞の内、大量培養系が確立しているものについては、細胞培養技術開発等を進めているCell Processing Centerと連携することにより、今後国全体として整合性の取れた計画としていく予定である。

【理研発生・再生科学総合研究センターの中核センターとしての長短】

同センターは発生・再生科学の一大研究拠点として整備されつつあり、隣接する神戸市先端医療センターも併せ関連する研究者も多数在籍していることから、バンクにおける研究の実施は可能であるが、広く幹細胞を提供するという業務を同センターで行うことについては、本来研究実施機関であるセンターの機能とは異なるものであり、理研における他のセンターとの関係を含め、今後検討する予定である。

③幹細胞ソース:対象とする幹細胞および細胞供給源への考え方。臍帯血バンクとの連携の具体像。ES細胞に対する考え方。実用化の近い上皮細胞や線維芽細胞、間葉系幹細胞等への考え方。

【幹細胞及び細胞供給源への考え方。臍帯血バンクとの連携の具体像】

幹細胞の供給源としては、現在のところ臍帯血バンクがもっとも可能性が高いと考えられる。臍帯血バンクは細胞治療目的に整備されている唯一のバンクであるが、これと同時に研究利用（ただし、臍帯血移植に関連する研究に限る。）についてもインフォームドコンセントがとられた正常ヒト細胞の供給システムとしても機能している。

臨床への橋渡し研究にはヒト材料へのアクセスが必要であることを考えると、臍帯血バンクと如何に連携し、相互協力の体制を取れるのかを早急に具体的に決定する必要がある。

【ES細胞に対する考え方】

ES細胞については、現在、京都大学再生医科学研究所において樹立、提供に向けた準備が進められているところであり、長期的には、当然バンクの対象として検討していく必要があるが、現在はES細胞に関する指針上もバンク事業は想定されておらず、国際情勢や各方面での検討をふまえつつ検討していく予定である。

【実用化の近い上皮細胞等への考え方】

上皮や、間質等は増殖技術等は既に確立している。従って、バンク設立のためには技術的というより、社会的、経済的課題の克服が中心になるのではないかと思われる。

また、これらは自己細胞を用いることが可能であり、既に活動を開始している、民間によるバンク等の活動状況を踏まえた検討が必要である。

④幹細胞の提供先:幹細胞を提供する研究(者)の条件、商業的利用への考え方、有償・無償に対する考え、細胞提供における実費コストの確保の方策。

【幹細胞を提供する研究(者)の条件】

所属する研究機関において、当該研究者が行う研究に対して、倫理面からのチェックを行う体制が確保されていることなどが条件となるものと想定している。(臨床研究レベルでは現在、厚生科学審議会で指針を検討中。商品化された場合は、次の項目に示すとおり。)

【商業的利用への考え方等】

商業利用の場合、細胞・組織利用医薬品に分類されるため、薬事法の基準、考え方等が適用されることとなる。

⑤欧米における幹細胞バンクの整備状況。

本年9月に、イギリスの Medical Research Council (MRC) が、世界で初めてとなる公的なヒト胚性幹細胞バンクの設立を表明した。本バンクでは、胚性幹細胞のほか、成人、胎児由来の幹細胞も保有し、疾病治療への適用を含めた医学研究を対象に供給する予定。

また、アメリカでは、非営利組織 American Type Culture Collection (ATCC) 傘下の National Stem Cell Resource (NSCR) が、種々の系統化された幹細胞及び新たに組織から樹立された幹細胞を供給しており、中国も、幹細胞バンクを備えた国立幹細胞研究所の設立を表明している。

なお、大学等の研究機関で個別に幹細胞を供給している施設は、国内外に多数あり、アメリカのベンチャー企業等では、幹細胞の企業化が進められている。

3. 細胞治療技術

①幹細胞の増殖技術：増殖技術の現状と課題、その対応と見通し。

最近の 10 年の発展を考えると、今後様々な幹細胞の試験管内維持増幅が可能になるものと予想される。

ただし、いくつかの細胞についてはどうしても増幅刺激として、遺伝子導入が行われると思われるが、増殖因子の開発、ペプチド因子の細胞内移行法の利用などを通して、なるべく遺伝子導入を行わない技術を開発することが重要。

また、試験管内で増殖や分化を制御する技術は、すぐにがん化のメカニズムの理解、またそれに結びつく創薬へとつながるため、この意識をもって、課題に取り組むことが重要。

②免疫拒絶反応の回避技術：どのような技術までを対象とするか。再生医療における免疫寛容技術の現状と課題、その対応と見通し等。

ヒト ES 細胞での遺伝子ロックアウト技術の開発や、体性幹細胞における遺伝子ロックアウト技術の開発など、重要なテーマが存在し、実現については 5 年以内を予想している。

なお、本技術開発については、公募により新たなアイデアを募集することも想定している。

③再生創薬研究：生体内に存在する幹細胞を増殖・分化させる薬剤開発を対象とするか否か。

本プロジェクトにおいては、再生研究にあくまでも特化するべきであると考えている。

④臨床研究：臨床研究への橋渡しへの考え方、課題等。

本プロジェクトの最終的な目標は、再生医療の実現化を図ることであり、本プロジェクトを実施することにより得られた基礎研究の成果を臨床研究へと適切に橋渡ししていくことは極めて重要であると考えている。

ただし、本プロジェクトにおいては、開始当初は幹細胞バンクの整備や基礎レベルの研究が中心となるため、詳細な臨床研究への橋渡しの枠組みは、今後、推進委員会を中心に検討がなされていくものと考えている。

現段階で想定される課題としては、例えば、正しくインフォームドコンセントが取られたヒト材料をMD以外の研究者も利用できるようにすることを臍帯血については実現すること等が考えられる。

4. ハイブリッド型人工臓器

①技術課題:ハイブリッド型人工臓器の実用化への技術課題

現在ハイブリッド型人工臓器の実用化の重要性は十分認識されている。特に技術課題として重要な点としては、

- (1)細胞をどの目的で使うかについてのアイデア
- (2)細胞を人工材料となじませる技術
- (3)ナノテクによるミクロデザイン

などがある。

工学により新しいデザインを構築することは重要であるため、公募などにより、是非従来にはない新しいアイデアを募集したい。

ただし、ハイブリッド型人工臓器の実用化の問題を、今回のこのプロジェクト全体に具体的にどう組み入れるかについては、今後詳細を検討することとしている。

②研究体制:リーダー、実施方法(予算規模、実施場所、要員等)

現段階では、ハイブリッド型人工臓器に関するサブリーダーは確定していないため、詳細については、今後、適切なサブリーダーを選定し、詰めていくことになる。

ただし、本研究開発は公募により適切な研究者を選定して実施することが有効であると考えられる。その際には、

- ・企業が参加すること
- ・明確な目標を設定すること

などが重要であると考えている。

厚生労働省における再生医療への取組み

1. 再生医療の現状

(1) 医療について

① 造血幹細胞移植

骨髄、臍帯血、末梢血幹細胞の造血幹細胞移植については、すでに一般医療として定着しており、診療報酬上認められている。造血器腫瘍を中心に年間1700例程度の移植が行われている。

② 血管新生療法としての骨髄移植

閉塞性動脈性硬化症やバージャー病に対し、骨髄細胞を筋肉内に移植する臨床研究が行われ、良好な成績が得られている。現在、高度先進医療の申請が行われている。

② 培養皮膚移植

難治性皮膚潰瘍等に対し、多施設共同研究で良好な成績が得られている。診療報酬は現在のところ認められていないが、薬事法の範疇で規制されている。

(2) 安全規制について

① 薬事法

医薬品あるいは医療用具である、あるいはその申請を受ける場合、薬事法の適用となる。この場合、「細胞組織医薬品及び細胞組織医療用具に関する基準」(平成十三年三月厚生労働省告示第百一号)による規制を受ける。

② 薬事法外

自施設内で加工、あるいは移植という取扱いの場合、現状では薬事法の規制を受けない。この場合、現在検討中の「ヒト体性幹細胞を用いた臨床研究に関する指針」による規制を受けることとなる予定。

2. 厚生労働省における再生医療の研究開発の取組み

(1) 研究について

ミレニアム・プロジェクトの再生医療分野として平成12年より5年計画で研究を実施。①骨・軟骨、②血管、③神経、④皮膚・角膜、⑤血液・骨髄、⑥移植

技術・品質確保技術の6分野について臨床応用を目指した研究開発を行っている。現在までに以下の成果を得ている。

また、厚生科学研究(基礎研究成果の臨床応用推進研究事業)にて、細胞ハイブリッド組織移植、肝再生等のトランスレーショナルリサーチを開始し、医薬品副作用救済・研究調査機構にて平成12年より神経の再生分化研究及びヒト造血幹細胞の体外増幅法の開発に関する研究を併行して行っている。

①骨・軟骨

骨髄間葉系幹細胞を用いた注入型の骨移植を開発し、臨床応用を開始し商業化に向けた取組を行っている。軟骨については骨髄間葉系幹細胞を用い軟骨損傷患者への臨床応用を開始し、良好な成績を収めている。

②血管

閉塞性硬化性動脈症及びバージャー病患者に対する細胞治療を多くの施設で開始しており、これまでに良好な成績を収めている。また心筋梗塞患者に対し、骨髄間葉系幹細胞移植による治療を開始しており、有効であったとの報告もではじめている。

③神経

動物を用いた脊髄損傷モデル及びパーキンソン病モデルにおいて、神経幹細胞を用いた治療を行い、良好な成績を収めている。

④皮膚・角膜

難治性皮膚潰瘍、熱傷に対する皮膚細胞治療を多施設共同研究で行い良好な成績が得られている。またスティーブンス・ジョンソン病等の難治性角膜疾患に対する角膜細胞を用いた治療を開始しており、良好な成績を収めている。

⑤血液・骨髄

臍帯血を始めとする造血幹細胞を培養・増殖させる技術を開発している。

⑥移植技術・品質確保技術

大量に細胞培養する際に混入するウイルス等の危険因子の迅速かつ効率に検出する方法の開発。また、移植の際問題となる拒絶反応の機構を解明し、成績向上につなげている。

(2)研究費について

ミレニアム・プロジェクトの再生医療分野として平成12年より5年計画で研究を実施。①骨・軟骨、②血管、③神経、④皮膚・角膜、⑤血液・骨髄、⑥移植技術・品質確保技術の6分野について臨床応用を目指した研究開発を行っている。平成14年度予算11億400万円。

基礎研究成果の臨床応用推進研究事業については、平成14年度予算3億

8520万円。医薬品副作用救済・研究調査機構の予算については平成14年度1億8000万円。平成14年度の再生医療関係の研究費予算は総計16億6920万円。

(3) 指針の整備について

厚生科学審議会科学技術部会ヒト幹細胞を用いた臨床研究に関する専門委員会にて、ヒト体性幹細胞を用いた臨床研究に関する指針を策定中(平成14年度内告示予定)。ヒト体性幹細胞を用いた臨床研究に関する指針を策定後、ヒトES細胞を用いた臨床研究についても指針の検討を行う。

さい帯血バンクの概要と連携の可能性

1. さい帯血バンクの概要

(1) 経緯

平成9年12月	さい帯血移植検討会(*)の設置	
	* 厚生省保健医療局長・医薬局長の検討会	
	(座長: 斉藤英彦 名古屋大学医学部附属病院長(現国立名古屋病院院長))	
平成10年7月	さい帯血移植検討会中間まとめ	
	「5年(平成15年)を目途に2万個程度を整備」	
平成11年8月	日本さい帯血バンクネットワーク(任意団体)設立	
	「整備目標: 4年間(平成14年度まで)で2万個」	
平成14年	公開さい帯血数	9,966個(平成14年7月末現在)
	公的さい帯血バンク	10バンク(※別紙)

(2) さい帯血の目的外使用について

さい帯血移植検討会中間まとめ(平成10年7月27日)において、目的外使用の禁止がうたわれている。ただし、「使用されなかった臍帯血については、臍帯血移植に関連する研究に限ってあらかじめ妊婦及びその配偶者の承諾を得た上で、利用することができる。」とされている。

2. 「再生医療の実現化プロジェクト」との連携への考え方

厚生科学審議会疾病対策部会造血幹細胞委員会における検討を行う。

(別紙)

日本さい帯血バンクネットワークに参加している各さい帯血バンク

バンク名称	運営母体	分離・保存施設
北海道臍帯血バンク	北海道赤十字血液センター	北海道赤十字血液センター
特定非営利活動法人 宮城さい帯血バンク		東北大学医学部附属病院 輸血部
東京臍帯血バンク	財団法人献血供給事業団	東京大学医科学研究所 細胞プロセッシング研究部門
東京都赤十字血液センター 臍帯血バンク	東京都赤十字 血液センター	東京都赤十字血液センター
神奈川臍帯血バンク	昭和大学藤が丘病院	昭和大学藤が丘病院 臍帯血分離, 保存施設
東海大学さい帯血バンク	東海大学医学部	東海大学医学部
東海臍帯血バンク	東海骨髄バンク	東海臍帯血バンク データ管理部
特定非営利活動法人 兵庫さい帯血バンク		兵庫医科大学さい帯血バンク
中国四国臍帯血バンク	岡山大学医学部	徳島大学医学部附属病院 岡山県赤十字血液センター 広島県赤十字血液センター
福岡県赤十字血液センター 臍帯血バンク	福岡県赤十字血液センター	福岡県赤十字血液センター

日本さい帯血バンクネットワーク事務局

東京都港区芝大門1-1-3

日本赤十字社ビル東館6階

評価コメント

1. 主要な論点に対する意見

- ◆ 本プロジェクト全体の期間が長期に及び過ぎる(15年)と考えられる。5年間ごとの3期に分け、5年ごとの中間評価時と終了時の評価の上に立って、次期の5年間を計画すべきであろう。本領域の5年間の進展は、現状での予想を超えるものと考えられることから、それを踏まずに現状で15年間のプロジェクトを計画することは無理がある。
- ◆ 幹細胞バンク計画、臨床研究、種々のガイドラインの策定、さらに、産業化と厚生労働省との連携が不可欠な部分は非常に多い。連携が若干不足している印象を受けました。今後とも、密接に連携を取りながらプロジェクトを推進していただきたい。
- ◆ 臍帯血バンクの徹底的活用、骨髄・脂肪・歯牙などからの体性幹細胞の分離・増殖技術の確立、同種細胞の免疫寛容研究の遂行が重要である。
- ◆ 幹細胞バンクを作るにあたっては、各機関や国が保有する細胞を、どのような契約でバンクに入れるかについて、実務上スムーズに進むような方式の策定が必要と思います。
- ◆ バンクから提供された細胞を用いた研究の成果を特許出願する場合には、原則として、細胞の提供者と共有になるというよりは、各研究機関が自由に特許出願できるようにするのがよいと思います。
- ◆ 商業セクターへ細胞のライセンスを行う際のルールも明確化しておくべきです。
- ◆ 再生医療の本質は自己の細胞による臓器／組織の再生であり、アロ(同種異系)の移植を前提とした幹細胞バンクとは相容れないものがある。自己の体性幹細胞を増殖させる技術や免疫拒絶を制御する技術が確立すると何万件ものサンプルを保存できる施設は無駄になるのではないか？現時点では、実際の医療に貢献しているにもかかわらずハードやソフトの手当てがおこなわれている臍帯血バンクをしっかりと整備することが第一と考える。ついで、しっかりとした研究施設と関係しているバンクに関しては幹細胞研究所というような形で、幹細胞の分離法の確立、歯牙や脂肪組織といった新しい幹細胞のソースの開発、幹細胞の培養法の検討など、ヒト幹細胞に関する研究、材料の配付などを行えば良いのではないか。
- ◆ 推進委員会の性格・役割を明らかにすること。特に知的財産の扱いなど

について遺漏なきよう務めること。

- ◆ 研究の進展をしっかりとウォッチして、研究方向の一部変更など計画の見直しを含めて運用を柔軟にすること。
- ◆ 「ハイブリッド人工臓器」と再生医療とがどう結びつくのかについて一般の理解を得るのは難しい。下手をすると、(臓器・組織自体を生体由来細胞だけで作り上げるという)再生医療を誤解させることにもなりかねない。ハイブリッド人工臓器の研究開発はプロジェクトから切り離すか、できる部分だけを進めるよう計画を練り直すことも必要。そうすると、15年という長年月が必要かどうか。基礎・基盤研究だけあると、7～8年が適切ではないか。
- ◆ 人工臓器や臓器移植等の臓器置換療法に代わる、より本質的な治療法として再生医学の将来が期待されているのに、15年後の outcome がハイブリッド人工臓器というのでは情けない。パーキンソンや糖尿病にたいする細胞治療は結果はともかくとして、数年以内に試みられると予想され、長期的な目標にはならない。文部科学省の推進するプロジェクトはES細胞の樹立、遺伝子相同組み換えによるノックアウト技術、核移植によるクローン動物の作成などといった、真に創造的・基盤的な技術の発見・開発を目指すべきである。そういった観点から考えると、ハイブリッド人工臓器の開発は本来の担当である厚生労働省、経済産業省にまかせ、本プロジェクトでは実質臓器の再生を目標とすべきではないか。
- ◆ ①幹細胞バンクの整備 と、②幹細胞を用いての細胞治療技術の開発とは平行して進行するべきであるが、③ハイブリッド型人工臓器の開発とは次元が異なる。これには高分子化学の研究者や機械技術者の関与が必要であり、生物、医学、化学の研究者が総合的に取り組まねばならない。したがって、①、②とは質的に異なるので、適当な時期を考えて、異なるプロジェクトとしてスタートする方が良いと考えられる。

2. その他留意すべき事項に対する意見

- ◆ 推進委員会と評価委員会が非常に重要である。プロジェクトの開始当初に、研究者、推進員と評価委員の3者により、研究開発目標の設定を行い、それに従って評価を行う。15年と長期のプロジェクトであるので、中間評価の後に研究の中止や研究者の交代の指示など大きな権限を評価委員に与えることが必要であろう。
- ◆ 幹細胞バンクにプールされた細胞の研究用、商業利用の道を拓くこと。
- ◆ 幹細胞バンクにプールされた細胞のゲノム解析およびデータバンク化を

進め、将来の同種細胞移植に備える。

- ◆ 研究の進展度、成果を随時広報し、一般の理解を得ること。
- ◆ 細胞・組織の取得先を臍帯血バンクだけでなく多様化を図ること。
- ◆ バンクを開放し、できる限り多くの希望者が使えるよう整備すること。そのための人員、予算の確保を図ること。
- ◆ 特許戦略立案者の育成と各プロジェクトへの配備が必要と思います。
- ◆ ELSI 研究についても公募の上、テーマと研究者の選定を行い、当該分野を活性化させる必要があります。

3-A. 科学技術上の意義

- ◆ 本プロジェクトの科学技術上の意義は議論の余地が無い程に必要なものである。特に医療上の意義は重要である。
- ◆ 解析・分析的生物学はゲノムプロジェクトの達成で一段落したと考える。今後は再構成生物学へと進むであろう。本プロジェクトはヒトを対象とした再構成生物学の一端であり、さらに医療を視野に入れたものである。科学技術上の意義はもとより国民の福祉の向上の点でも意義が大きい。ただ、理研の発生・再生センターとの棲み分けからか、実用化に重点が置かれているため、15年計画にもかかわらず少し科学的夢に欠ける計画になっている。
- ◆ 再生医療はこれまで行われてきた人工臓器や臓器移植等の臓器置換療法に代わる、より本質的で将来性のある治療法である。また、再生医療は細胞の分化や増殖の制御機構といった生物学的にも重要な課題を含んでおり、科学技術の振興といった点からも大きな貢献が期待できる。
- ◆ 幹細胞バンクおよびその基盤技術の確立研究は、細胞療法、再生医療の実現に不可欠であり、その意義は極めて大きい。
- ◆ 幹細胞バンクは、研究のインフラを整備するという意味で、基礎研究上の意味が大きいと考えます。
- ◆ 再生医療は今後の医学の大きなテーマになる。特に計画で目指しているバンクの確立は、研究開発基盤作りのためにも是非必要。

3-B. 社会経済上の意義

- ◆ 意義は大きい。産業上の波及、応用が広いと思われる。ただ、計画によって得られた成果が産業化に生かせるような仕組み作り・仕組みの整備

が必要。

- ◆ 本プロジェクトの進展に伴って、医療に大きなインパクトをもたらし、実用化が進めば医療経済上に多大な効果が期待される。
- ◆ 高齢化社会を迎えて、組織臓器の再生による QOL の向上が実現すれば社会生活に多大な影響を与えるだろう。また、糖尿病やパーキンソン病などに関しては再生した細胞による細胞療法で効果が見込めることから、医療経済上の貢献も期待できる。多額の医療費が問題となっている人工腎臓などの人工臓器が再生臓器によって置き換わるようになれば、経済上も大きなメリットがあると予想される。そのためには腎臓をはじめとする複雑な機能を持つ実質臓器の再生の実現がカギとなる。
- ◆ 重工業や家電など我が国の産業を支えてきた産業に陰りが見える。一方、近い将来医療関連産業は大きく成長すると期待されているが、我が国では、高度な医療に用いる器機の多くは欧米からの輸入品であり、医療産業が順調に育っていない。次世代の産業を育てるという観点からも本プロジェクトの意義は大きいと考える。
- ◆ 幹細胞を利用した医療の全般的有効性を高め、ヒト細胞を医学目的に利用するあらゆる関連産業の発展を推進する。
- ◆ 基盤技術、応用技術の両面にわたり、戦略的に特許を出願し取得すれば、経済効果が大きいものと思われれます。
- ◆ 医療としてこの分野が確立すれば、社会的な意義もきわめて大きいものと思われれます。

3-C. 国際関係上の意義

- ◆ 発生学、生殖工学、免疫学、血液学などは我が国における研究レベルが諸外国と比較して相対的に高い分野である。これらの分野における知識技術の集積を利用して再生医学の研究に戦略的に取り組めば、大きな国際的貢献が望める。そのためには大動物や霊長類の疾患モデル作成のシステム、スピーディーな臨床治験が行える体制、また国益と言う観点からは組織的・戦略的な特許申請管理システムの確立が必須である。
- ◆ 日本発の技術が確立されるなら、国際的にも国内的にも医療面で大きな貢献をすることは確実である。
- ◆ 幹細胞バンクを海外の研究機関に対してオープンにするかどうかは、相互主義(バンクをオープンに提供している機関に対しては、こちらもオープンなポリシーを採るということ)の原則に則って進めるべきだと考えます。

- ◆ 国益上の意義はある。特にアジア諸国への波及(人材の養成・受け入れ、研究開発成果の移転など)を積極的に進めるべき。
- ◆ MHCなどの民族差を明らかにすることは国際貢献上も意義がある。
- ◆ 移植医療において、我が国では脳死ドナーがほとんどでないため、米国などで移植を受ける患者も多い。しかし、米国においてもドナーの不足は非常に深刻であり、決して我が国の患者を喜んで受け入れているわけではない。このような現状で、ドナーを必要としない医療として再生医療の発展を図ることは、非常に意義あることと考える。
- ◆ ヒト幹細胞をバンク化することで、現在は海外に依存している人工臓器分野と同じ轍を踏むことなく、日本独自の再生医療の展開が可能になる。

3-D. 計画の妥当性

- ◆ 文部科学省が推進するプロジェクトとしては臨床応用に比重が傾いているように思える。現在発表されている論文には再現性のないものも多く、いたずらに臨床応用を急ぐより将来の再生医学を担うような真に基盤的・想像的な研究成果ならびに知的財産権の取得を目指すべきではないか。
- ◆ 論点で議論した点が問題と思われる。その他の点では、目標、資金、体制、人材、その他に問題は無い。
- ◆ ハイブリッド人工臓器の研究開発を一部に限定するのであれば、15年は長すぎる。計画年限をもっと短くすべき。
- ◆ 計画実施の途中からでも力のある研究者・研究施設の参加を認めてもよいのではないか。
- ◆ 計画を進めるための人材は十分かどうか不安がある。研究者だけでなく、とくに研究補助者、バンクを維持する技術者などの確保は十分であるか。
- ◆ 対象疾患を限定しすぎないこと(細胞種を広く対象とする)。社会システム(幹細胞供給)と研究は同一ではない。
- ◆ 研究プロジェクトの進行に伴って新たな技術が生まれ、それに伴う倫理的問題も新たに発生すると思われるため、ELSI 研究の公募は頻繁に行い、本プロジェクトの直面する問題にフレキシブルに対応できるようにすべきです。
- ◆ 概ね妥当な計画になっているが、やはり15年の長期プロジェクトであることが気にかかる。実用化を目指しているため、安全性確認などで長期間を要することが理由であるが、安全性確認等は厚労省のプロジェクト

へ引き継ぎ行うべきであろう。15年となると研究者の世代交代もあり、また、科学的にも大きな展開が起こる可能性が大きい。いかにして長期間研究グループの活力を保つかが本プロジェクトの成否を握っている。

3-E. 成果、運営、達成度等

- ◆ 現段階では、特にありません。
- ◆ 成果、運営に関して、適切な評価委員会を造り、当然ながら明確な評価をするべきである。
- ◆ 推進委員会と評価委員会が本プロジェクトの成否を握っていると言っても過言ではない。そのためにも役割、権限、責任を明確にした委員会の設置が重要であろう。
- ◆ 基礎から応用さらに臨床研究、その後の産業化とヒトも意識も相当異なるグループへ研究成果を引き継いでいかなければならない。プロジェクトの運用に十分努力されることを望みます。
- ◆ 開発プロジェクトに対しては、プロジェクト開始当初は同一目標ではあるが、異なる方式を採用する複数のグループを走らせ、中間評価のときに絞り込むなどの工夫が必要かも。
- ◆ この分野の発展スピードは非常に速く、2-3年おきの評価では追いつかない。1年毎の評価を必ず実施すること。
- ◆ テーマ毎に大学縦断型のナショナルチームを作り、資金の集中的投入を図るべき。