

最先端研究開発支援プログラム（FIRST）中間評価に係るヒアリング
（iPS細胞再生医療応用プロジェクト）

1. 日時 平成24年10月18日（火）13:00～13:50

2. 場所 中央合同庁舎4号館4階 共用第2特別会議室

3. 出席者

相澤 益男 総合科学技術会議議員

奥村 直樹 総合科学技術会議議員

平野 俊夫 総合科学技術会議議員

青木 玲子 総合科学技術会議議員

今榮東洋子 総合科学技術会議議員

大西 隆 総合科学技術会議議員

山本 雅之 東北大学大学院医学系研究科長・教授（外部有識者）

辻 省次 東京大学 医学部附属病院神経内科教授（外部有識者）

長洲 毅志 エーザイ株式会社 理事／チーフサイエンティフィックオフィサー付担当部長（外部有識者）

江頭 健輔 九州大学大学院医学研究院 循環器病先端医療研究開発学教授（外部有識者）

西島 和三 持田製薬株式会社医薬開発本部専任主事／東北大学未来科学技術共同研究センター客員教授／東京大学大学院農学生命科学研究科特任教授（外部有識者）

倉持 隆雄 内閣府政策統括官（科学技術政策・イノベーション担当）

中野 節 内閣府官房審議官（科学技術政策担当）

中川 健朗 政策統括官（科学技術政策・イノベーション担当）付参事官（総括担当）

河内 幸男 政策統括官（科学技術政策・イノベーション担当）付参事官（最先端研究開発支援プログラム担当）

4. 説明者

山中 伸弥 京都大学 iPS細胞研究所/物質-細胞統合システム拠点 教授 所長（中心

研究者)

林 秀也 京都大学 iPS細胞研究所 特定拠点教授 副所長 (研究支援統括者)

長田 直樹 京都大学 iPS細胞研究所 特定研究員

高須 直子 京都大学 iPS細胞研究所 特定研究員

梶村 正治 京都大学 iPS細胞研究所 事務長

星野 利彦 京都大学 iPS細胞研究所 教授

5. 議事

【事務局】

それでは、定刻より少し早いかもしれませんが、お揃いでございますので、ただ今から最先端研究開発支援プログラム F I R S T の中間評価のヒアリングを始めさせていただきます。

本日は、研究課題「i P S 細胞再生医療応用プロジェクト」の中間評価に係るヒアリングでございます。

お手元の資料、本日の出席者をお配りしております。座席表のとおりでございます。それから、本日の配付資料、これもお手元の配付資料一覧のとおりでございます。過不足等ございましたら事務局のほうにお申し付けいただきたいと思っております。

このヒアリングでございますが非公開で行っております。後日、今後の研究発表、あるいは知的財産権等に支障が生じないことを確認した上で、議事の概要を公開させていただきます。

説明に当たりまして、課題全体の研究の進捗度合いと目標の達成見通しについて、あるいは国際的な優位性、サブテーマの役割、相互関係を含めて簡潔で明瞭なご説明をお願いしたいと思います。時間の関係でございますけれども、研究課題側からの説明15分、質疑応答を35分とさせていただきます。時間厳守をお願いしたいと思います。説明に当たりまして、終了5分前に予鈴、終了時間に本鈴を鳴らさせていただきます。時間が来ましたら説明の途中であっても終了していただきたいと思っております。質疑応答では終了3分前にベルを鳴らさせていただきます。

それでは、研究課題側からの説明をよろしくお願いいたします。

【説明者】

京都大学 i P S 細胞研究所の山中でございます。本日は現在ご支援いただいております i P S 細胞再生医療応用プロジェクトの現在までの進捗状況について、また今後の見直しについて

簡単にご説明申し上げます。

私たちのこの研究の大きな目標というのはiPS細胞という新しい技術でございますが、この技術、作製方法の標準化、それから評価方法を確立させて、そして実際に患者さんの体内に投与することが可能なレベルのiPS細胞をつくる技術、またそれに伴うさまざまな制度上の問題を解決し、この5年の間に、技術面及び制度面等をしっかり準備するということが達成目標であります。このスライドはこの5年間の研究の工程表を示しております。

まず、行っておりますことはiPS細胞の樹立方法、いろいろな方法で樹立することができますが、その比較解析でありまして、後ほど順番にお示しいたしますが、順調に研究が進んでおります。また、いろいろな方法でつくったiPS細胞の特性の把握、これも現在鋭意進めております。さらにiPS細胞を実際に臨床応用するために、GMP、Good Manufacturing Practiceに沿ったiPS細胞の作製が必要でありまして、そのGMP対応ということも行っております。そのためには、Cell Processing Center、CPCの立ち上げが必要でありましたし、文書体系、GMPに伴う文書の整備も必要でありましてそれをこれまで行ってきました。

また、CPCの稼働に際して、iPS細胞をつくる前に、骨髄細胞の培養をそこで行いまして、バリデーションも行っております。さらには、PMDAとの対面助言も複数回受けておりまして、現在このiPS細胞の再生医療応用に向けた準備に向けて全力を挙げて進めているところであります。

まず、iPS細胞の樹立方法の比較解析でございますが、まずどの細胞からiPS細胞をつくるべきかという課題に取り組んできました。ヒトのES細胞をコントロール、対象として用いまして、iPS細胞のオリジンとしては臍帯血、それから末梢血、また皮膚の線維芽細胞、それから親知らずに由来します歯牙細胞、4種類の細胞からiPS細胞を樹立いたしまして、樹立したiPS細胞の神経細胞、心筋細胞、血液細胞、そして肝臓細胞、幹細胞への分化能を比較検討いたしました。その結果、ES細胞と比較いたしまして、臍帯血に由来するiPS細胞、末梢血、これは多くの場合はT細胞由来でございますが、この血液に由来するiPS細胞の分化能がES細胞と比較しても同等かさらにそれを上回る分化能を示すということがわかりました。一方、皮膚の線維芽細胞や歯牙細胞由来のiPS細胞は一部の分化能がES細胞に比べると若干劣るということもわかっております。

一方、ドナーの方への侵襲でございますが、臍帯血はもう既にサンプルを準備しているものでございますので、侵襲はございません。末梢血は採血という小さな侵襲で済みます。一方、

皮膚細胞はバイオプシーを行う必要があって、中程度の侵襲があるということになります。これらのことから総合的に考えまして、分化能とそれからドナーの方への侵襲の大きさを考えまして現在私たちは臍帯血及び末梢血から再生医療のiPS細胞をつくろうというふうに考えております。

一方、iPS細胞をつくるための遺伝子導入法でございますが、当初はレトロウイルスで作成したわけでございますが、レトロウイルスの場合はゲノムへの挿入という問題がございますので、現在はこのようなエピソーマルベクターを用いまして、また因子も当初は4因子、OCT3/4、SOX2、KLF4、それからC-MYCでございましたが、現在はC-MYCをL-MYCという腫瘍形成能のほとんどないMYCでございますが、それに換え、またさらにLIN-28という因子、それからp53の機能を抑えるdominant negative formのもの、これら合計6つの遺伝子をエピソーマルベクターで一過性に発現させて、iPS細胞を樹立するという方法を採用することを、このFIRSTの研究成果として既に決定しております。

それから、iPS細胞の安全性にかかわる評価の現在の進捗状況でございますが、たくさんの、50近いiPS細胞株、それからコントロールといたしましてES細胞株から、神経細胞への分化、理化学研究所の笹井先生が開発された方法を行っております。それによりますと神経細胞への分化させた後にその評価を行うという検討を進めてまいりました。

その結果、このグラフにお示ししておりますが、ここでは、横軸はiPS細胞もしくはES細胞のそれぞれのクローンを示しております。ES細胞は赤で示しております、同じくクローンで複数回実験を行っている場合は、縦にドットで複数のデータを示しております。縦軸は、神経細胞へ分化させた後に残っている未分化細胞の割合、分化しそねた細胞の割合でございますが、基本的にこの方法ではほぼ100パーセントの分化を誘導できるはずの方法を用いておりますが、このスライドを見ての結果、大多数のiPS細胞、約8割のiPS細胞及び赤で示しましたES細胞は確かに95%以上の効率で神経細胞に分化いたしまして、未分化細胞の残存はほとんどないということが確認できました。

しかし、左のほうの“Bad”として記載しました7クローンでございますが、49クローンのiPS細胞を調べたうちの7クローンですので、7分の1ぐらいの割合でございますが、それらの一部のiPS細胞につきましては、神経分化誘導後にもかかわらず未分化細胞が最大で20%近く残ってしまうということがわかっております。これらの未分化細胞が残存しますと、患者さんの生体に移植した後も増殖を続けまして、奇形種をつくる可能性が非常に高いという

ふうにおもわれます。ですから、これらのクローンは使うべきではない。一方、“G o o d” クローンと名づけました i P S 細胞クローンは E S 細胞と遜色ない分化能を示すということがわかっております。

これらの“B a d”クローン、“G o o d”クローンを実際にヒトの神経細胞に分化させた後にマウスの脳内にこれはヒトの細胞でございますので、免疫不全マウス、スキッドマウスを用いておりますが、免疫不全マウスに移植した場合どうなるかということ MR I を用いて移植組織の大きさの検討を行いました。

右側に結果を示しておりますが、“B a d”クローンから由来した神経細胞を移植した場合は、前例において移植片の増大、この下の図で白いかたまりで示されているのが、増大した移植片でございますが、このような細胞の増大とそれからこれを組織的に解析いたしますと神経以外のさまざまな細胞が認められまして、やはり奇形種、テラトーマが形成されたということがわかりました。

一方、未分化細胞の残存のない“G o o d”クローンや E S 細胞に由来する神経細胞を移植した場合は、この右側に見られますように、大多数において細胞の増殖はほとんど認められませんでした。1例だけ細胞の増殖を認めているクローンがございますが、右から3番のクローンでございますが、これは H 9 という E S 細胞株に由来する神経細胞がこのような増殖を認めましたが、“G o o d” i P S 細胞に由来する神経細胞は、左端の1例は細胞の増殖を認めましたが、それ以外のものでは増殖は認められておりません。このようなことから、作製した i P S 細胞を選別することによって、E S 細胞同程度、もしくは E S 細胞を上回る安全性の i P S 細胞が樹立できると考えております。

それから、この分化能力、神経系への分化能力の限定をお示しいたしましたが、それに加えて心筋、赤血球、肝細胞への分化誘導をここに示しました。多数の i P S 細胞及び E S 細胞株で評価しております。また、遺伝子発現の網羅的な解析、それからエピゲノム、DNA のメチル化を含め、エピゲノムの解析、また次世代シーケンサーを用いた全ゲノム解析やゲノム安定性の解析も多数のクローンについて行ってございまして、これらの結果からも i P S 細胞を選別することによって E S 細胞と同程度もしくは E S 細胞を上回る安全性の i P S 細胞が樹立できるということを確認しております。

このように技術的には再生医療応用可能な i P S 細胞を樹立する技術ができてきましたが、もう1つの技術的な壁は G M P への対応でございまして、こちらはフィーダーフリー培養法による G M P レベルでの i P S 細胞の作製に取り組んでおります。そのためには、阪大の関口先

生と共同研究で laminin-511 と呼ばれるマトリックスを用いた樹立を行っております。この方法によって、Single cell での培養が可能です。従来の凍結保存法、マイナス80℃の凍結保存も可能でありますし、また培地につきましては、国産の培地、GMP対応の培地を現在作製し、既に準備が済んでおります。

また、この系を用いまして、フィーダーフリー系での血液細胞由来の iPS 細胞の樹立のプロトコールも既に完成しております。Cell Processing Center、CPC での文書化、SOP 化も既に終了しております。

また、PMDA 等の事前面談も複数行っておりまして、ドナーリクルートにつきましては PMDA の指摘を既に解決いたしまして、こちらは臨床研究が京大病院の倫理委員会によって既に承認されております。また、作製方法につきましては、現在も PMDA からいただいたご指摘を改善するべく検討を進めているところでありますが、基本的にはすべて対応できるというところまで来ております。

これらのことから現在実際に臨床応用できる iPS 細胞ストックの作製に年明け早々に着手する予定でありまして、これを一刻も早く完成させて、この下に示しておりますようないろいろな先生方に実際に臨床に使えるグレードの iPS 細胞を供給して、その細胞を用いた全臨床の研修、動物実験を行っていただきたいと考えております。来年中には供給可能であると考えております。

また、ドナーのリクルートでございますが、これは他家移植になりますので、HLA をマッチさせるために HLA ホモのドナーの方をリクルートして、iPS 細胞を樹立する予定であります。今日は、詳細は省きますが日本人の頻度の高い HLA をホモでお持ちの方を 5 名から 10 名見つけて、iPS 細胞をつくることによって日本人の 50% がカバーできるということがわかっております。

さらに多くの日本人、90% の日本人をカバーするためには 150 名のドナーの同定が必要ですが、まずは臨床研究のためには日本人の 30% から 50% をカバーいたしましたら十分と考えられますのでフェーズ I として、京大病院で過去に HLA を調べられた方、また日赤との連携、さらには臍帯血バンクで臨床登録を外れた臍帯血、これらを用いる準備を今進めておりますので京大病院のことにしましては、京大病院の承認を得ておりますので、現在実際ドナーのリクルートに既に入っております。これらの 5 名から 10 名のドナーの方を同定して iPS 細胞、第 1 号は先ほど言いましたように、ドナーの同意が得られ次第、来年早々に作製を開始したいというふうに考えております。

これが第1号のiPS細胞ストックの製造スケジュールでございまして、年明けに樹立を開始いたしまして、正常解析分化細胞の評価等を行って、このFIRSTが終了するまでにはiPS細胞、実際のストックを完成させたい。第1号につきましては完成させたいと。その目途が立っているという状況であります。

以上、非常に簡単であります、現在の進捗状況でございます。

【事務局】

ありがとうございました。

それでは、質疑応答に入ります。以下の進行を平野先生、よろしくお願いいたします。

【有識者議員】

では、質疑応答に入りたいと思います。今、iPS細胞、どういう細胞から樹立したらいいのかとか、初期化、因子の最適化、安全性等含めて非常に着実に進行しているというお話をお伺いさせていただきました。私の方から質問ですけれども、GMP準拠技術の開発ということでフィーダーフリー培養法、これもいろいろな培養技術を樹立されたということでしたけれども、これは実際にこの方法でヒトのiPS細胞が樹立できたと理解していいのでしょうか。

【説明者】

GMP外では、実験室では既に樹立しておりますので、年明けからはGMP、CPC内での樹立を開始します。

【有識者議員】

そのときにこのフィーダーフリーで樹立したこのiPS細胞も先ほどの分化能、“Bad”クローンとか、“Good”クローンというお話がありましたけれども、その“Bad”クローンの範疇に入るものが樹立されるということですね。

【説明者】

非常に大切なご指摘でございまして、今日お見せしたデータはすべてフィーダー細胞上でつくったiPS細胞データでございますが、その後フィーダーフリーで作製した細胞も同じ評価をしておりまして、大部分が“Good”クローンということが確認できております。ただ、

フィーダーフリー法の技術が完成したのが比較的最近でございますので、その方法でつくった細胞の評価がまだ十分とは言えない、ほかの組織、機関にもほとんど出していない状況です。ですから少なくとも最初の数例につきましては、CPC、GMPレベルの作製はフィーダーフリー法に加えまして、従来のフィーダー法でも樹立する準備を進めております。そのためにフィーダー法をCPC内に持ち込んで、マスターセルバンク化することに既にそれは完了しておりますので、当初は両方のほうでつくって、それを比較検討して、フィーダーフリー法が十分に従来のほうに置き換わるということが確認できたら、フィーダーフリー法に完全に移っていきたいと考えております。

【有識者議員】

確認なのですけれども、今使われているフィーダーというのはヒト由来の細胞ですか。

【説明者】

これはマウスの株細胞でございます。

【有識者議員】

それはやはり臨床応用には使えないということですか。

【説明者】

使えないことはありません。今、実際日本で臨床応用されているジェイスと言われる皮膚細胞がございしますが、これもマウスのフィーダー細胞上で培養されておりますので、ウイルス試験等を済ませて、そういったコンタミがないということが確認できた場合はマウスの細胞でも可能ではあるのですけれども、理想を言いますとやはりフィーダーフリー、ゼノフリーが望まれますので、最終的にはそちらに移行したいと考えております。

【有識者議員】

このフィーダーフリーの培養法というのは何か特殊なものが入っているのか、あるいはこれは特許のことでもあるかもしれませんけれども、これをやったから成功したというような鍵となる分子はあるんですか。

【説明者】

1つはやはりマトリックスでありまして、フィーダー細胞はiPS細胞のカルチャーの底面、底への付着を促進するという効果もございますが、それを、lamininを用いることによって、フィーダー細胞そのものを用いなくても効率よくできるようになったというのは非常に大きいと思います。

培地は今海外でもたくさん開発されておりますが、やはり海外の製品というのはいつ製造が中止になったりするかわからない面もありますので、国産のものに置き換えている、また特許も考慮して、特許上の制約が少ないものが既にできておりますので、それを用いたいと思いません。

【有識者議員】

ほかの方、何かご意見などありますか。

【有識者議員】

非常に明確な目標設定とそれに対して着実に成果を上げておられるということで、十分に理解をすることができました。

お伺いしたいのは、初期化因子についてなんですが、今日、ご提示いただいたのがこの研究プロジェクトとして進めていくところの、最適化したものであるという形で理解してよろしいのかどうか。

【説明者】

作製法、特に因子につきましては、現在、これまでの治験の中では今のものが最適と思っておりますが、これは今後もさらにアディショナルな因子が増えていく可能性は十分あると思えます。

【有識者議員】

十分あるという、そういう理解ですね。

【説明者】

ですから、PMDA等といろいろ相談しておりますのは、その作製法が変わるたびにまた1

からやり直しとなつては、これは技術が発展しなくなってしまうので、作製法は変わる可能性がある。しかしできた細胞の評価で、製品としての細胞がある基準を満たしたものは作製法にかかわらず用いることができる。そのような審査をお願いできないかということに科学的な根拠を示して今相談をしているところでありまして、今後もよりそういうことをしていく必要があると思っています。

【有識者議員】

そういうことだと、今、初期化因子についての国際的な、これは多分競合状態が非常に激しいのではないかと思うのですが、その辺の状況はいかがでしょうか。

【説明者】

ものすごい競争があります。私たちがFIRSTに関連する研究として新たな初期化因子、またはiPS細胞の誘導効率を上げる因子の探索は鋭意行っておりまして、今日はお示ししていませんが、幾つも見つかってきています。ですから、そういったものを今後、海外からも別の因子がたくさん出ているんですが、答えは1つではなくて、ある1つの組み合わせしかできないということもありませんし、1つの正解でないといけないということでもありませんので、私たちとしてはできるだけ因子を自分たちで見つけてしっかり押さえて、知財的に問題ないものを使う。海外のグループが報告して非常に知財的に制約が大きいものがあつたとしたら、それはあえて使わない。それは使わなくても大丈夫でございますので、そういう戦略で、すべてを日本で発表するというのは不可能でございますので、ただ日本でも大事な因子はどんどん発表して行って、そこで知財で守っていこうというふうに考えています。

【有識者議員】

極めて知財戦略上も難しいところだと思うのですが、今のような形で進められていくということで、知財関係の方とは非常に密な……。

【説明者】

今日も知財担当者が同席しておりますし、リアルタイムに出願、論文を出すはるか前に特許は出願しておりますので。

【有識者議員】

2点ですけれども、知財のお話が今ありましたけれども、今日ご報告いただいたこの知財に関係するのは、この30テーマの中でも具体的で戦略的なプロジェクトだと私は大変高く評価しております。これは先生ご自身の知財に対する認識が高いのと恐らく知財部門を担当されている部署のいわゆる戦略性なり、高い技術があるからだろうと思っているのですが、お伺いしたいのは、かなり海外特許も出されているので、この維持費用はどなたが負担されているのか。これからどうされようとしているのかというのが1点です。それから、実施許諾が外国の企業からも来ているかどうか。知財に関しては、この2つを教えてください。

もう1つの大きな質問は、一言で言うと先生がアメリカでされているご研究とこの京都大学、C i R Aでされている、一言で言うと何が違うのは、平易に言っていただけると大変ありがたい。普通の国民がわかるように言っていただけるとありがたい。

【説明者】

1点目につきましては、私がお答えすべきか、高須がお答えすべきか。私ができる範囲でお答えしますと、基本的にやはり国からのご支援で知財の獲得及び成立した知財の維持は行っています。J S T等のものが中心であります。しかし知財が成立したことによって、ライセンス収入等も入ってきておりますので、そういったものでJ S Tから支援していただいたお金は返していくということもしておりますので、願わくば、ライセンス収入等で独り立ちできるような状態に持っていきたいとは思っております。

【有識者議員】

J S Tの枠組みでやっていらっしゃるのですね。

【説明者】

具体的にはJ S Tからいただいている資金とあそこらのF I R S Tの資金と運営費交付金、大学に交付される資金、3種類で知財を賄っております。

【説明者】

あと突発的にインターフェアレンス、訴訟等も考えられますので、そういう費用というのは

なかなか国からのお金は急には出ないと思いますので、そのあたりは民間からの、i P S細胞基金ということで民間の方からの寄付をそういう非常事態にも充てたいと考えております。

海外のライセンス、アカデミアジャパンという会社を京都大学がつくってございまして、そちらがライセンス交渉を一手に引き受けてやっていただいておりますが、国内だけではなくて海外のいろいろな会社から既にライセンス供与をしております。

【説明者】

そちらもちょっと補足しますと、現在60社に特許ライセンスをしております、そのうち大体40社が日本、20社が海外ということになっております。

【説明者】

日米の切り分けでございますが、これは当初は明確な切り分けがありました。2007年の段階では日本では少なくとも私は人間のES細胞を使うことができませんでしたので、ES細胞との比較検討はアメリカで行う。日本ではi P S細胞の研究をどんどん行う。しかし、現在では日本でもヒトのES細胞を私たちも使えるようになって、その切り分けもなくなってしまって、今は実は明確な切り分けはありません。アメリカの方はアメリカの雇用している人のアイデアでやっている。日本は日本のアイデアでやっていくということで、そのあたりは知財の契約も相当シビアに京大とアメリカのグラッドストーンの研究所の間で交渉いたしまして、日本でできたものは日本、アメリカでできたものはアメリカ、両方でできたら、僕の頭の中がどれだけ分けられるかというのがかなり難しいところではあるのですけれども。

【有識者議員】

先ほど初期化因子の組み合わせがたくさんあるとおっしゃられましたけれども、世界中でいろいろな研究者がいろいろな組み合わせをやって、先生もやっておられて、その中で必須の因子というのはあるのですか。これだけは抜くことはできない、ほかはいろいろ変えられるけれども、ということが1点と、臨床応用するときには当然先生は一生懸命やっておられるんですけども、安全性というのは常に、先生もそれはよく意識してやっておられると思うんですけども、そのときに先生としては今の初期化因子のこともありますけれども、先ほど“G o o d”とか“B a d”とか言われましたけれども、現時点でどういう基準を満たしたときにいけるだろうと先生は今考えておられるのか。その2点をお聞きしたいのですけれども。

【説明者】

初期化因子につきましては、今のところはOCT 3/4と言われる因子、これは必須であろうと考えていますが、将来、OCTを化合物で変えたりというような研究が出てくるという可能性は十分あると思っています。できるだけ幅広い特許を取得して、範囲が及ぶようにというのは一生懸命やっておりますが、そのあたりは今後も引き続き頑張っていかなければ駄目だと思っております。

安全性につきましては、非常に難しい問題で、私たちが言えることはいろいろなin vitroでの分化能であるとか、それからゲノムのシーケンスを決めて、ミューテーションと思われるものが入っているものは除外するとか、そういうことはもちろん行いますが、やはり一番大切なのは、実際移植する、分化させた細胞、まさに移植する状態の細胞を動物に移植して、1年、2年という経過で安全であるということを確認しない限り、なかなか特に、最初は、First in manの場合は使えないのではないかと考えています。

幾つかの例えば網膜の黄斑変性に対する網膜色素上皮細胞等については、その条件をクリアする細胞はつくれるという確証はありますが、しかしそれでも動物実験で検討できるのは1年、長くて2年ですので、ヒトに投与して10年、20年となった場合に本当に大丈夫なのかと言うと、残念ながらリスクはゼロであるとは言えません。その場合は、これはもう仕方ないですので、万が一動物の安全性を確かめたものをヒトに投与して、万が一、腫瘍等ができてしまった場合に対応ができるかどうかということにかかってくると思います。その場合も網膜の場合は既に観察できますし、それから万が一細胞の増殖を認めた場合は早期にレーザー照射で焼いてしまうという対応もできますし、本当の最悪の場合は眼球摘出という、これは最悪の場合ですけれども、はっきりした方策がございますのでそういった意味からも網膜が万が一のときも想定外ではなくて、きちんと対応できるということで網膜については、比較的早いのではないかと。

それ以外の脳の中に移植するアプリケーションですとか、脊髄内に移植するアプリケーションについては、細胞の安全性はやはり動物実験でできる限り見ますが、万が一の事態が起きたときにしっかり対応できるという方策がそれぞれの研究者の方が示せたときに、初めて臨床研究に入れるのではないかと、そこがやはりもう数年かかるのではないかと考えています。

【有識者議員】

その点、慎重にお願いしたいと思います。やはり新しいことですから、あまり慎重になっていると何もできない。しかし、やらねばならない。やると何が起こるかわからない。先生もご存じだと思いますけれども、もう何十年か前にフランスで、スキッドマウスを利用した遺伝子治療が行われました。あれは非常にうまくいった。20例ほど症例ができてうまくいったにもかかわらず、10年、20年後に白血病が出てしまった。そういうことで非常に不幸にも研究が全部ストップしたのですよね。そのような事例がありますので、ぜひできる限り慎重にしてください、前に進んでいただきたらと思います。

【説明者】

先生のお言葉は非常に重たいお言葉ですので、ぜひ……。それとともに社会の議論と言いますか、スキットの患者の方、ご家族の方が起こったことに対してやらなかったほうがよかったと思われているのか、その治療をしたことによって少なくとも5年、10年の間は普通の子供さんと変わらないくらいの生活ができて、その治療をしなかったら無菌室から出られなかったとか、そういう状態だったわけですので、そのあたりの、やはり議論と言いますか、研究者、専門家だけではなくて、一般の方の議論もやはりやっていかないと駄目かという気がしています。

【外部有識者】

1つ、2つ。1つは、先生の目標、おやりになることで標準化とか評価法の話、それから制度、ご提案ということでしたが、制度については先ほどお話があったような作製法を変えてもというところがメインなのでしょうか。ほかに何か制度に対するご提言があったのでしょうか。

【説明者】

制度につきましては、まさにこのプロジェクトは実は、このプロジェクトを審査する制度がないのです。と申しますのは、例えば厚生労働省にヒト幹細胞を用いた新しい治療に対する専門の委員会がございまして、そちらの承認を得て臨床研究を大学等で行うんですけれども、そのヒト幹指針見直し委員会で審査する範囲というのは、1つの研究課題の中で患者さんから幹細胞を採取して、移植細胞に変化させてそれを移植するという一連の研究で評価されるわけですが、今、私たちがしようとしているのは、そうではなくていろいろな使い方ができるiPS細胞をまずいったんつくっておく、そしてそのiPS細胞を原料としていろいろな先生方が網

膜に使いたい、脊髄に使いたいという申請はまた別に行うという二段構えになります。

現在、一段階目、i P S細胞の作成というストックをつくるということに関しては、基本的にそれを審査する場所がないという状況でありまして、審査する場所がないということはそれをつくったものが後々本当に使えるかどうか、100パーセントの保証がないという、ある意味見切り発車、やはり待ってられないということもございますので、そのあたりの審査体制と言いますか、仕組みがちょっと後追い、今ご検討を厚生労働省でいただいていると思うんですけれども、そのあたりは私たちの進捗状況も情報共有しながらしっかりご相談していく必要があります。

【外部有識者】

ストックなのですけれども、HLAのお話を伺ったのですけれども、HLAで見ただけでいいのでしょうか。いろいろなほかにもマーカーがあると思うのですけれども。

【説明者】

そのとおりでございまして、これはあくまでも他家でございまして、HLAはマッチさせますが、それでも自家にはなりませんので、恐らく免疫抑制剤は必要ではないかというふうに考えています。ただ、免疫抑制剤の種類であるとか量がHLAを考慮しない場合に比べて、少なくて済むのではないかと。それによって患者さんの副作用の軽減、その後の移植の生着率が少しでも向上するのではないかとということで合わせないよりは合わせるべきではないかという程度の考えを持っています。

それともう1つは、他家の場合はHLAを合わせても恐らく部位にもよって、網膜はもともと拒絶反応が非常に起こりにくいところですから、網膜に関してはそうではないかと思いますが、ほかの部位は恐らく拒絶反応が惹起されるので免疫抑制剤は必要と考えているのですが、逆にそれを利用して、先ほどの想定、万が一の事態が起こったときに、細胞が増殖し出したというようなときに、逆に免疫抑制剤を切ることによって、その細胞をアタックしてもらおうという一つの対処法もあるのではないかとということで、自家と他家を比較した場合に、自家には感染症の恐れがないとか、拒絶が起こらないというメリットはあるんですが、他家の場合は、あらかじめ十分に細胞の検討ができるということと、経済的には間違いなく他家のほうが優れています。1対1か1対他家ということで優れておりますし、拒絶反応を逆手にとって、特に当初は何が起こるかわからないですので、細胞が暴走し出したときに、あえて免疫抑制剤

をストップして増殖を止められるかもしれないということで、そこも実際に本当にどうか、止まるかどうかを見ないと駄目だと思いますけれども。

【外部有識者】

i P S細胞を樹立するときに使う細胞の由来によって、分化の方向性とか分化能が違うというデータをお示しになられていて、大変面白いと思って見ているのですが、このことの理論的な背景というのはどんなふうにお考えになっているのでしょうか。

【説明者】

これは幾つかの論文で、ソマティックメモリー、エピジェネティックメモリーと言いますか、元の細胞のメモリーが残っているということがかなり言われているのですが、今、私たちが調べている範囲では、あれは間違っていると思っています。もとの記憶が残っているのではなくて、初期化の過程でかなり細胞がいったん相当不安定な状況になります。それがまた元に戻るというか、戻る必要がありますが、それが戻り切らなかったクローンが一部出てきます。要するに、不完全な初期化。そういった細胞が分化抵抗性を示すということがわかってきていますので、それはあくまでも元の細胞のメモリーではなくて、初期化過程でいったん元の細胞が何であっても、いったん相当エピジェネティックに不安定な状態になるんですが、それが戻り切らなかったものは駄目というか、分化抵抗性を示すということで、単純な元のメモリーが残っているというのは、恐らく私たちは間違いだと思っています。そのあたりもそういう論文を出しても、海外の方と戦いになってなかなか通してもらえないのですけれども、恐らくそうだと思います。

【外部有識者】

血液や臍帯血を使って、今後HLAのバンクをつくっていこうということだと思うのですが、リンパ球はリアレンジメントをしていると思います。リアレンジメントをした細胞の初期化と普通のリアレンジメントなしの細胞の初期化の間で、差はないのかという点については、どんなお考えなののでしょうか。

【説明者】

細胞の種類が変わりますと遺伝子の導入効率も変わってしまいますので、なかなか初期化さ

れやすい、されにくいというのを比較するのがなかなかできないのです。単純にはできないのですけれども、しかし少なくともT細胞からであっても、もしくは末梢血にも存在するCD34陽性、リアレンジメントが起こる細胞であっても、どちらからもiPS細胞ができるということは間違いありません。これまではほとんどT細胞由来のものを使っていて、非常に良質というか分化能のいいものができているのですが、それが、リアレンジメントが何らかの影響を及ぼすかどうかというところがなかなかまだわからない点もありますので、同時進行でCD34陽性細胞からの樹立も準備は進めています。

ただ、PMDAの方と相談していると、むしろ由来がはっきりしているほうが審査がしやすいというのがあって、その場合由来がはっきりするという意味では、T細胞由来でしたら、リアレンジメントを見るとこれは間違いなく終末分化したT細胞が由来ですということが言えるので、そのメリットからはT細胞もメリットがあるという、それはレギュラトリーサイエンスと言いますか、審査をどうやったら通るかという、ある意味駆け引きみたいなのところもあると思うんですけれども。

【外部有識者】

手技的な簡単さというところからもT細胞の方が簡単かもしれないですけれども、もし差があったりすることを考慮すると、本当に良質なものをつくるにはCD34陽性のほうがいいかとも思います。

【説明者】

臍帯血からつくったものは、恐らくそれもCD34細胞を単離してからつくっているわけではありませぬので、本当に臍帯血からつくった場合は由来が何だったかというのがちょっと、臍帯血ですとしか言えない状態なんですけれども。

【外部有識者】

3点、質問させていただきたいのですが、1点は、ES細胞とiPS細胞で多少質的な違いがあるという話がございましたけれども、その機構は何かという、理由は何かというのが1つです。それから、第2点ですが、ゲノム上の品質チェックということで、エクソームを使っていらいっしょるように拝見したんですけれども、ご存じのようにエクソームはエクソーム領域にしても、9割程度しかカバーできないという技術的な制約もありますし、構造変異のチェッ

クができないということがありますので、これはやはり全ゲノムでやったほうがいいのではないかとというのが2点目です。それから、3点目非常に大きな話になるんですが、私は神経内科なので、神経難病に関心があるわけですがけれども、神経系の疾患のその治療を考えたときには、単に細胞ができて移植すればそれでよくなりますという世界ではないと思います。やはり移植した細胞がネットワークをつくり、神経系として機能するということが必要で、それは非常に大きな研究分野が必要で、そこを推進するためには、これは日本全体で考えて大きな研究のフレームワークをつくって、総合的に研究を進めていく必要があると思います。その3点についてご意見をいただければ。

【説明者】

E S細胞とi P S細胞でございますが、ちょっと私の言い方が誤解を与えたかもしれないのですが、端的に言うとi P S細胞の大部分はE S細胞と区別が付きません。例えば、私たちの研究室でi P S細胞とE S細胞を培養していて、ラベルするのを忘れて、どんな手段でもいいからどっちがE Sかi P S細胞かを言えと言ったら、言えない。i P S細胞がたくさん存在しています。

ただ、i P S細胞、1回の実験で何十株できてくるのですが、そのうちの2割、3割のものは明らかにE S細胞と違いますし、ほかのi P S細胞とも違います。その何が違うかと言うと先ほどの山本先生のご質問にも関係してきますが、初期化が不完全で止まっているものについてはもう明らかにE S細胞とも違いますので、今、このE S細胞とi P S細胞というのは、アメリカは大変な状況がずっと続いておりまして、今は大統領選挙で争点の1つになっております。アメリカの研究者にとったらE S細胞というのは、科学研究が政治家によって邪魔をされたシンボルみたいになっておりますので、何としてでもE S細胞研究を死守するという一部の研究者の方々がおられて、そういった方はi P S細胞というのは二面性があって歓迎するけれどもE S細胞をアタックする材料にも使われる。

今回のノーベル賞受賞についても、だからE S細胞がいないことを証明されたというようなことをすぐ言う人もいますので、「Nature」とかの論文を見ても歪められた論文があると僕は思っていますが、少なくとも私たちは半分以上のi P S細胞はもう区別つかないと思っています。ですから、区別つくものを除外する必要が絶対にあると思っています。

それと2つ目も非常に大切なご質問で、何百というクローンをやる上では、エクソームしかできないという今の段階では限界があるんですが、少なくとも……。

【外部有識者】

今は、コストが下がっていますし。

【説明者】

そうですね。少なくとも今作製している再生医療用のiPS細胞クローンについては、これはもう全ゲノムを決めて、何もないというかミューテーションが全くないクローンというのは恐らく僕らがいくら探しても出てこないと思うんですけれども、最も少ないものを供給したいと思っています。

3つ目が、これは本当に大きな問題で、例えば脊髄損傷1つにとっても、岡野先生等のご研究で、神経幹細胞を早期に移植すると、回復が見られるという、これは確かなデータを挙げているのですが、何故かということについては、岡野先生も一生懸命研究されていますが、まだまだ完全にはわかっていない点が多いですので、脊髄という場所だけをとっても非常に複雑でありますので、脳内になってきますともものすごく複雑なネットワークですので、単に再生医療というだけではなくて、脳の理解という意味からもiPS細胞からつくったいろいろな神経系の細胞というのはぜひいろいろな先生を初めとする脳研究の先生方にツールとして使っていただきたいというのが、それによって研究がさらに、PCRができたときに、PCRがツールとして使われて、ものすごい研究が進んだと思うんですが、再生医療にとったらiPS細胞というのは移植する細胞そのものになるんですが、それ以外の大多数の研究にとったら、便利なツールとしての使用が日本でもっと広がったらいいと。アメリカは結構そうしてツールと使う方がたくさんおられて、アメリカにとってiPS細胞というのは再生医療というのは非常にマイナーな使われ方で、大多数の人が創薬、いろいろなツールとして使われておりますので、そのあたりはぜひ広がり期待しています。

【有識者議員】

この最先端研究開発支援プログラム、そもそもは山中先生が研究支援体制が重要なんだということを主張されていたので、その実現を目指してこの制度設計をした経緯がございます。そこでお伺いしたいのは、山中先生が自らこのプロジェクトを推進されているときに、この研究支援体制ということを積極的に取り組むことを可能にしたプログラムでもまだここが不十分である、あるいはもっと改善するべきであるというような点がありましたらご指摘いただきたい

いのですが。

【説明者】

まず、やはり基金化していただいたというのは画期的なことでもあります。これがなければ今日ここまでお話しした研究は全く進みませんでしたので、画期的なことで、私たちが今望んでいるのは、今後の継続性と言いますか、この後はどうなるのだろうか。

この前の大臣がおられた席で発言したのですが、私たち研究者はやはり評価を受けて、今30課題からスタートしましたが、30そのままずっとまた続くというのは、そんなに甘いはずがないし、そうはあるべきではないと思うのですけれども、しかしその30課題で、ものすごく巨額の1,000億ぐらいの国費で雇用されている支援者の方々がどうなってしまうのだろうかというのがものすごく、私たちの課題だけでも100名近い者を雇用しておりますし、それ30課題を全部とると恐らく1,000名を超える方が、支援者の方ですけれども、雇用されていると思うのですが、そういった方々が、プロジェクトの評価が低くてもストップしたときに、研究者が継続されないのは仕方ないのですけれども、支援者の方、優秀な、ものすごく頑張っておられる方が路頭に迷ったら、これはかなり心配だなというのを強く思っています。私たちのプロジェクトだけでなく、30課題すべて共通なのですけれども。

【有識者議員】

ちょっと変わった異なる視点ですけれども、若手研究者の育成状況ということで幾つかお書きいただいている、大学院生とかポスドクの人材育成等に取り組んでおられるとあるんですが、最後にブラジルの生態環境の現地調査という記述があったと思うのですけれども、この話はあまり今までの山中先生のお話には出てこなかったのですが……。

すみませんでした。これは次の課題でした。

【説明者】

1人、学生がブラジルに行きましたので、そのことかなと思って。

【有識者議員】

いや、すみませんでした、ちょっと手違いで。

若手研究者の育成について、どんなふうにお考えになっているか総括的な質問になってしま

いますけれども。

【説明者】

このFIRSTだけにとどまらないかもしれないのですが、やはり私自身が30代半ばで独立させていただいたことが、本当に今につながっていると思いますので、それと同じようなことを30代の人に、できるだけしてあげたいというのはすごく思っているんですが、実際、私たちの研究所、若手の人をPIとして、教授ではなくて准教授、講師で採用していますが、ちょっと反省しているのは、チャンスはそうやって与えているのですが、自分が忘れていたのは、独立は確かにさせてもらったんですが、実は研究科長であるとか、名目上の教授はいたんです、隣の教室の教授。そういった先生からいろいろな実は支援、メンター的な支援、僕自身がしてもらっていたのです。そのことをちょっと時間がたっていると忘れてしまっていて、今すごく反省しているのは、10人以上そうやって若い人を採用して、研究を頑張れとやっている、研究はみんな頑張っているのですが、その指導者と言いますか、研究室を主催する人としてのトレーニングをどこでも受けていないし、僕たちのところに来てからも十分できていなかった。研究の指導はお互いに行っているのですけれども、だからそのあたりがやはり独立はさせるべき、チャンスは与えるべきだと思うのですが、でもやはり僕ではまだ若すぎるのですが、やはり60歳とか、そういう経験豊かな人が、PIになった人であってもやはりサポートするような体制をやってこなかったなというのはすごく反省しています。それは反省しているだけではなくて何とか変えていこうとは思っているのですけれども。

【有識者議員】

今おっしゃっているのは、少し小ぶりの研究室が横にたくさん並んでいるような、そういう仕組みのほうがいい面もあるという。

【説明者】

それで独立させたほうが絶対にいいと思うのですけれども、でも独立したらもう知らんというか、ではやはり駄目で、やはり人間10人でもグループができるといろいろな問題とかが生じて、今までの日本の体制は教授の下で長いこと講師とか准教授をしてきて、何となしに教授がどうやって対応するかを見るチャンスがあつて自然に何となしに身につけてきて教授になったと思うんですが、それを今できるだけ若い人にチャンスということで、僕はそうしてもらっ

たので、チャンスを与えて、それはいい面であるんですが、ただ教授から学ぶというか、その期間が短すぎて、研究についてはいろいろなところで皆さんトレーニング受けているから頑張ってもらえないのですが、研究以外の研究室の管理とかそういった面でもうちょっとサポート体制が必要だなというふうに感じています。

【有識者議員】

では、時間ですのでこれで終了したいと思います。どうもありがとうございました。

【説明者】

どうもありがとうございました。