

iPS細胞研究WG 第1次取りまとめに向けての座長提案

平成20年4月30日

iPS細胞研究WG座長

§1 はじめに

1. はじめに

2007 年山中教授によってヒトの体細胞に少数の遺伝子を導入することによって、すべての細胞に分化可能な幹細胞(iPS)の作製が可能であることが示された。この知見は、これまでの生物学のドグマであった発生過程が基本的に不可逆的であることを覆し、細胞の完全なリプログラムが可能であることを示した点で極めて大きなパラダイムシフトをもたらした。さらにこの研究は一人一人の体細胞から iPS を作ることを可能にし、これを再分化させ、得られた体細胞を個人に戻すことにより免疫バリアーのない再生医療の実現の可能性を明確に示した。この発見は世界の再生医療のみならず、医学研究全般に大きな衝撃を与えた。第71回総合科学技術会議における福田首相の指示により、このような研究が今後の国民生活に及ぼす大きな影響、引いてはこの知見をもとにした新しい産業化を見据えて、iPS 研究を我国の英知を結集した効率的な進展を諮る方策を検討するWGを立ち上げた。6回のWGを開催し、当面の推進方策をまとめ、総合科学技術会議に意見を具申する。

§ 2 iPS細胞研究等の今後の方向性

1. 基礎研究

- 1) iPS細胞は解明すべき点が多く、基礎研究を強化することが応用への近道でもある。
 - 2) iPS細胞の成立機構の解明は、iPSの効率的作成に有効である。更に、新しい初期化、分化技術も開発できる可能性がある。
 - ・なぜ分化した細胞に、リプログラミングが起きて、多能性を持つのか。
 - ・発生生物学や分子生物学的との融合を図り、多能性の維持機構を解明する必要がある。
 - ・iPS細胞を作るために使われた遺伝子 (Sox2, Oct3/4, Klf4) は、どれも遺伝子の転写を制御する働きをもつが、その役割を解明する必要がある。
- (※1)
- ・染色体タンパク質の修飾、メチル化、マイクロRNAの関与について解明すべきである。
 - ・DNAレベルの変化は、どのように細胞の振る舞いに影響を与えるのか。
 - ・ES細胞で得られた増殖技術・分化技術などの知識を最大限に活用する必要がある。

2. 応用研究

1) 再生医療の実現に向けた研究

① iPS細胞の Version Up が重要

樹立方法の改善: より安全なベクターの使用、遺伝子が組み込まれないで初期化する方法、低分子刺激で代替する方法などを通じて、安全なiPS細胞を樹立する。(その他、細胞の大量培養技術、安定保存技術、安定供給法の開発が必要)

② 安全性を確認する方法の開発

- ・そのために、安全性評価方法の研究の拡充、大型動物での安全性評価研究等も検討する。
- ・安全性評価の方法開発は iPS細胞(又はバンク等の原材料となる細胞)、分化誘導した細胞、最終製品たる細胞の特殊性や臨床目的等により、多様な工夫が必要。

(※2)

③ 細胞治療

必要性及び実現性の高い疾患を標的とした優先順位を考えて行う。

(Ex. Stem Cells 社: Batten 病を標的)

④ 臨床応用へのロードマップ又研究戦略の作成が必要

- ・オーダーメイド方式かセミオーダーメイド方式を目指すか。

⑤ どのレベルまで安全性が確認されれば、臨床応用を始めるかについて

- ・必要性和安全性の均衡により判断する必要がある。
- ・レギュラトリーサイエンス研究を充実しその成果を踏まえて、分野ごとに判断する必要がある。→研究者と規制当局との対話の場を設ける必要がある。

具体的には指針づくり等の基盤となる研究班に研究者の積極的参加を求めることや、必要性及び実現性の上から絞り込まれたターゲットを臨床応用するための研究コンソーシアムに産・学・官が参画するなどを検討すべき。

- ・臨床利用に基礎研究、基盤研究等で得られる成果が最も有効に活用されるには、臨床

目的や最終製品とそれに至る過程をイメージしながら個々の研究・開発を進めることが肝要であるが、現段階では、基本的留意事項をまず提示するしかないが、各研究の進展や製品化に合わせ充実を図るべきである。(※3)

- ・iPS 細胞を再生医療に用いるため、安全性評価手法及び臨床指針を確立すべきではないか。

2)創薬を含む医学・薬学研究

①創薬研究

- ・安全性評価(方法)系の開発
- ・疾患ヒト iPS 細胞(患者由来)の利用
- ・疾病モデル、有効性評価系の開発

②関連機器開発

- ・安全かつ効率的な iPS 細胞の作成技術及び品質管理手法の確立に向けた要素技術の検討

3)細胞株ごとの違いが研究を混乱させる恐れがある。

個々の“Cell Line Work”による研究レベルの低下

- ・対策:各 iPS の品質管理→ reference iPS 細胞の必要性

(※4)

- ①短期的には、例えば特定の iPS 細胞をスタンダードとして設定する等、研究の再現性を高めるための対策を検討する。
- ②長期的には、どのような条件を満たせば iPS 細胞と呼べるのか、iPS 細胞の基準を明確化するとともに、その基準に対応する評価手法を確立する。

(※1)＜1. 2)に追加＞

- ・iPS 細胞を作るために有用な化合物の論理的設計を進める必要がある。

(※2)＜2. 1)②に追加＞

- ・必要性及び実現性の上から絞り込まれたターゲットを臨床応用するための研究コンソーシアムに産・学・官が参画するなどを検討すべき。(2. 1)⑤の一部の移動)

(※3)

＜2. 1)⑤の・の4つ目に語句訂正＞

提示するしかないがを「提示することが有益であり」に修正。

(※4)＜2. 4)に追加＞

- ・自由な研究を妨げない範囲で、iPS 細胞としての品質を担保する必要がある。

§ 3 iPS細胞研究に対する国の支援の在り方

1. 研究環境面で期待される支援策

- 1) 国際的に遜色のない優れた研究環境を実現するため、研究費、施設・基盤整備費を含めて、必要な支援を行う。
- 2) 海外での特許確保促進等の知的財産戦略を進めるための人的、資金的支援を強化する。
- 3) 先端医療開発特区制度を利用して、研究資金の統合的、効率的運用を可能とすることや、研究報告書作成などの事務の簡素化措置や、開発段階からの規制当局と協議の場の提供を受けるようにすべきである。(※1)

2. 制度面に関する対応の方向性

- 1) 臨床研究に向けて、研究の進展・進捗に合わせ、迅速に指針、基準等の整備を実施する必要がある。

(※2)

- 2) 審査の迅速化研究事業を実施する必要がある。遠回しな研究から迅速化に役立つ研究への切り替えが、スムーズにすすまない。

- 3) 可及的に臨床サイドと連携を取って、適切な in vivo 評価に近い視点に立った品質・安全性評価事業を推進することが、translational research を進める上で、重要である。

- 4) 品質・安全性については、iPS 細胞による治療と iPS 以外の細胞による再生医療、において、共通の評価も必要なので、両者も合わせた、評価事業を考えるべきである。再生医療においてすら、まだ不十分である。

- 5) そのために、安全性評価方法の研究の拡充、大型動物での安全性評価研究等の充実が必要。

・In vitro のテスト結果は、in vivo の結果を必ずしも反映しないなど知られており、ヒトでの有効性を期待できる評価をする上で、特に、大型動物による in vivo の結果にも視点をおいた研究事業も必要であると考える。

- 6) ES細胞研究(特に分化研究)の促進

・iPS細胞研究を促進する観点から、基盤となるES細胞研究についても促進する必要がある。そのためには、ES細胞の分化誘導研究などの使用研究の際の手続きを緩和すべきとの要望があるので、この問題について、早急に検討すべきである。(※3)

(※1)

<1. 3)を変更>

1. 3) 先端医療開発特区制度によって、研究資金の統合的、効率的運用を可能とし、開発段階からの規制当局と協議の場の提供を受けるようにすべきである。

(※2)

<2. 1)の次に2)として挿入>

- 2) 指針づくり等の基盤となる研究班に研究者の積極的参加を求めることも有用。

(※3)

<2. 6)の末尾を変更> 生命倫理専門調査会において検討が行われることとなった。

<2. 6)の末尾に追加>

また、民間企業でも ES 細胞研究を円滑に行えるようにすべきではないか。

§ 4 オールジャパン体制を築くための方策

1. 全国の関連の研究者が、山中教授を中心として、協力して研究を行えるような包括的な研究組織を、平成21年度のなるべく早い時期をめどに、立ち上げることが望ましい。
2. 当面、京都大学に設立されたiPS 細胞研究センターを中心とし、関連研究者の英知を集めるため、例えば、iPS 細胞の提供や共同研究契約締結等を通じて円滑な共同研究を行うための体制整備を行うなど、日本全体で総合的にiPS細胞を用いた研究を加速する。その際、特にiPS 細胞のリアルタイムの提供を重視する。

なお、共同研究の体制整備に当たっては、(※1)民間企業の参加を促進し、将来の包括的な研究組織への円滑な移行に配慮することが望ましい。

また、公的バイオリソース機関と連携し、iPS 細胞の幅広い研究者への提供により、関連研究の拡大を図る。

3. 共同研究への民間企業の参加の促進

4. 包括的な研究組織について、大学及び公的研究機関の研究者のネットワークについては、国内の iPS に興味・意欲のある研究者の英知を集結し、国民に還元できるようにするための組織とする必要がある。(※2)

5. 例えば以下の例のようないくつかの形態があり、それらは互いに排除するものではないと考えられる。

- ①若手研究者を京都大学 iPS センターに物理的に集結させる研究体制
 - ②文部科学省事業で選定された拠点を中心とするネットワークによる体制(※3)
 - ③個人ベースのネットワーク
- (※4)上記の①と②が中心となって包括的研究組織の運営規約の提案を行う。

6. iPS細胞研究に意欲のある研究者が、上記のiPS細胞研究センター、拠点ネットワーク以外の場所で研究する場合、それらの研究者への情報・研究材料を提供するなどの支援体制としては、共同研究契約に基づいて、当面は京都大学iPS細胞研究センターと理研バイオリソースセンターで対応すべきではないか。その際に実費などを請求して経費を確保することを考えてはどうか。(※5)

(※1)

<2. の※のところに「民間企業の参加を促進し」を追加して、3. を削除>

(※2)

<4. の□を変更>

のネットワークについてはを「が協力して」

(※3)

<5. ②の□をすでに追加>

選定された拠点を中心とする

(※4)

<5. の末尾の削除>「上記の①と②が中心となって包括的研究組織の運営規約の提案を行う。」を削除

(※5)

<6. の下線部「その際に実費などを請求して経費を確保することを考えてはどうか。」の削除>

§5 知的財産戦略

1. 知的財産確保体制の拡充

国及び民間は海外での特許確保促進等の知財戦略を進めるための人的、資金的支援を強化する。(※1)

2. iPS細胞による再生医療技術の研究を促進するため、iPS細胞研究に関連する先端医療技術に対する知的財産権保護のあり方については、どのようにすることが日本として得策であるかということについて検討する必要がある。

なお、この点については、知的財産戦略専門調査会で検討され、iPS細胞関連技術を含めた先端医療分野における適切な知的財産保護のあり方について、直ちに検討を開始し、早急に結論を得ることとされた。(平成20年4月17日)(※2)

3. 包括的な研究組織において、知的財産権のライセンスの一括管理等、知的財産権を戦略的に管理する体制についての検討を行うことが望ましい。

産官学連携した知財戦略コンソーシアム体制についても検討するべきである。(※3)

4. 今後はiPS細胞同様の優れた特許に対しては海外出願制度の拡充が必要である。

たとえば、iPS細胞応用技術の特許出願や将来iPS細胞研究に匹敵する発明が出てきた時に備えて、各省は、海外出願支援制度の拡充を進める必要がある。(※4)

(※1)

<1. 全面修正>

1. 日本のみならず、海外も含めた戦略的な特許出願及び取得を行い、戦略的な知財ポートフォリオの構築を推進すべく、特許情報の公表や審査基準の説明会等を通じた情報提供を行うとともに、必要な人的、資金的支援を強化する。

(※2)

<2. 全面修正>

2. iPS細胞研究に関連する先端医療技術に対する知的財産権保護のあり方については、iPS細胞による再生医療技術の研究を加速し、産業化の促進につなげるためには、どのようにすることが日本として望ましいのかということについて検討する必要がある。

なお、この点については、知的財産戦略専門調査会で検討され、iPS細胞関連技術を含めた先端医療分野における適切な知的財産保護のあり方について、直ちに検討を開始し、早急に結論を得ることとされた。(平成20年4月17日)

(※3)

<3. 全面削除意見あり>

<3. 最後の行削除意見あり>

「産官学連携した知財戦略コンソーシアム体制についても検討するべきである。」削除

<3. 改定案>

3. 研究開発によっては各研究成果から生まれる個々の知財を知財群としてまとめるパテントプールやパテントコンソーシアムの検討も必要であり、知的財産権の一括管理等により、戦略的にライセンスを行う体制についての見当を行うことが望ましい。

(※4)

<4. について、全面削除意見あり>

§ 6産業化の促進に向けた取組み

1. iPS 細胞ソースの確保

- ①ヒト iPS 細胞作製の際に、材料となるヒト体細胞をどのように確保するのか。
 - ・ゲノムシーケンス等関連研究の実施を含めた包括的なインフォームド・コンセントを取得する。(※1)
 - ・これまでの国家プロジェクト(ゲノム関連研究等)の成果と連動させ、より付加価値の高いデータの取得を可能とする。
 - ・民間企業の利用を含めたインフォームド・コンセントを取得する(のはどうか)。その際には、民間企業が利用する場合の留意点(例えば、連結可能なサンプルを提供できるか等)を検討する(してはどうか)。
- ②臨床試験に用いるほどの安全性が担保されていることが確認できたiPS細胞が得られるなら、iPS 細胞を用いたセミオーダーメイド再生医療を実現するため、主要なHLA 型の iPS 細胞を揃えた細胞バンクの設立を検討すべきではないかしてはどうか。
安全性を担保する方法については、研究者と規制当局との協調が必要である。

2. iPS 細胞の配布

最新のヒト iPS 細胞を民間企業にも供給する仕組みの整備が必要ではないか。

＜論点＞

- ①民間企業への配布にあたって必要となる、細胞提供者の個人情報保護を担保するための仕組みを構築する。
 - ②配布時点の細胞との同等性を確保・検証する仕組みを検討する。
 - ③配布に当たっては、産学双方の事務的な負担を最小限にとどめる仕組みとする。
- なお、配布体制としては以下のような候補が考えられる。(※2)
- ・京都大学iPS細胞研究センターから配布。
 - ・理化学研究所等のバイオリソースバンクから配布

3. iPS 細胞を用いた応用研究

- 1)産業応用に向けたアカデミアの研究を促進するために、例えば、どのような疾患のモデル細胞を求めているのか等、民間企業のニーズを具体的にアカデミアに伝えるべきではないか。
- 2)産業化の先行事例として、iPS 細胞を用いた医薬品等の毒性・有害性評価系の開発及び標準化を進めるべきではないか。
 - ①開発にあたっては、民間企業の知見を活用するために、厚生労働省及び経済産業省のプロジェクトをベースとした産学共同研究を進める。
 - ②医薬品の毒性評価系については、薬事申請への活用が可能な試験方法として確立するために、厚生労働省関連機関(医薬基盤研究所、国立医薬品食品衛生研究所、医薬品医療機器総合機構等)と協調して進めることが必要である。

4. iPS 疾患細胞モデル作製および病態研究を臨床施設・アカデミアと共同して進める必要があるのではないか。

- ①個別の医薬品開発に繋がる疾患モデル細胞、病態研究については、個別で進める方が

企業のインセンティブが働くと考えられるが、主要な疾患モデル細胞については、必要に応じて産官学共同開発を検討する。

- ②新規医薬品成分など二次特許については、アカデミアで検討している知財の一括管理の対象から除外することを原則とする。(※3)
- ③アカデミアが所有している関連知財について、民間企業が円滑にアクセスできる仕組みを整備する。整備に当たっては、民間企業の人的・資金的支援も含め、最大限の知見を活用する。(※4)

5. 分化誘導した細胞による治療の問題点

- ・安全面・コストの面から検討すべき課題。
- ・異種の動物由来の細胞、タンパクは使えないか、可能な限り除外した系で培養する必要がある。化学組成の分かった培地が必要である。(※4)
- ・既存の治療との厳しい競争になる。→ターゲットを絞って研究すべき。
(iPS 化が必要な症例を戦略的に決定する)
- ・臨床研究段階では、臨床上の効果や安全性と使用した製剤の特性・品質との因果関係がある程度明らかである必要はあるが、GMP 基準は必ずしも必要ではないと思われる。もう少し進んだ治験段階では、治験薬 GMP 的なものがあつた方が良いかも知れない。(特に培養工程が製剤の特性・品質を決定的に決めるような場合)

6. 今後さらにさまざまな iPS 細胞樹立技術の改良がなされ、また、さまざまなソースから細胞株が得られるが、どの時点でどの細胞を reference iPS 細胞とするかがキーポイントとなる。

- ①再生医療への応用を考えると、他家：同種移植を実施する場合にそなえ、公的で、良く特性解析がなされた細胞バンクを早い機会にとりあえず作ることも検討すべきである。
- ②各疾患ごとの細胞株の標準化が必要ではないか。
 - ・検証可能なマーカーなどの情報を付けて登録する必要があるのではないか。
 - ・国際的な “iPS Bank Registry” が必要ではないか。
 - ・最終的にアッセイに利用する細胞株については、全シーケンス解析も検討すべきではないか。

7. その他(※5)

1) アカデミアと産業界の積極的な連携

上記のような論点を議論できる、アカデミアと産業界の対話を引き続き積極的に進める。産業界としては、製薬企業のみならず、細胞の評価・培養等の関連要素技術を有する企業群も想定する。

2) 産業化に向けた企業支援

再生医療等の革新的な医療技術の産業化に当たってはバイオベンチャーが重要な担い手となるため、バイオベンチャーの取組みを積極的に支援する。

(※1)

<1. ①の変更>

①ゲノム解析研究等の実施の際に包括的なインフォームド・コンセントを取得するのはどうか。

(※2)

<2. ③の末尾の配布体制の候補削除;>

配布体制の候補に対してさらに検討する必要があるため候補部分の削除

(※3)

<4. ②に削除意見あり>

(※4)

<4. ③に語句をすでに追加>

人的・資金的支援も含め、最大限の

(※5)

<二行削除意見あり>

・異種の動物由来の細胞、タンパクは使えないか、可能な限り除外した系で培養する必要がある。化学組成の分かった培地が必要である。

(※6)

<7. その他をすでに追加>

§ 7 国際競争と協力、国際的動向を踏まえた我が国の研究推進の在り方

1. 海外研究者の参加とルール化

2. 国際ネットワーク等 (Stem cell Network of the Asia-Pacific region (SNAP)、International Stem Cell Forum (ISCF)) との協調

3. 海外企業との共同研究について (今後検討)