

## 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5月21日  
iPS細胞研究WG座長

## §1 はじめに

2006年山中教授によってマウス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人工多能性幹細胞(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、脊椎動物では、核移植などの特殊な例でのみ示されていた細胞分化のリプログラミングが、わずか4種類の遺伝子で、哺乳類の分化した細胞においても可能であることを示した点で、生物学に大きなインパクトを与えた。さらこの研究は、2007年にヒトiPSの樹立が報告されるに至り、一人一人の体細胞からiPSを作ることが可能になり、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提示するというパラダイムシフトをもたらした。

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バイオインダストリーの展開を見据えて、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。8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報告する。

## § 2 iPS細胞研究等の今後の方向性

### 1. 基礎研究

iPS細胞が生じるメカニズムに関わる基礎研究には、いまだ未知の要素が多数含まれている。今日、使われている Sox2、Oct3/4、Klf4などの遺伝子を導入する以外の新たな方法を探ることや、これらの遺伝子がどのようなしくみで細胞のリプログラミングを可能にするのかといった基礎研究は、iPS の効率的作成に有効である。更に、新しい分化技術とりわけ、幹細胞作成技術は、今後の応用研究にとっても極めて重要である。この際に、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。

iPS のリプログラミングのメカニズムは、発生学や分子生物学の基本的な命題である細胞運命決定機構の解明、遺伝子転写の制御機構の解明に双方向への影響を与えるものである。染色体タンパク質の修飾に関わるメチル化酵素、アセチル化酵素、脱アセチル化酵素、マイクロRNA などの研究を一層推進することが iPS 細胞の応用研究に向けてもきわめて重要である。

### 2. 実用化研究

#### 1) 再生医療の実現に向けた研究

##### ① 有効性の検証

疾患・対象臓器ごとに有効性の検証の科学的根拠を明確にする。

ヒトでの有効性を評価をする上で、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。(移動)

##### ② iPS 細胞樹立方法の改良、腫瘍化の確率がより低いiPS細胞を樹立することが重要

樹立方法の改善：ゲノムに組み込まれないベクターの開発、遺伝子を組み込ま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、腫瘍化の確率がより低い 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。

##### ③ 安全性(腫瘍化の確率)を確認する方法の開発

・ 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。

~~臨床サイトと連携を取って、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。(移動)~~

・ ~~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。(短縮)~~

・ 腫瘍化の指標となる分子マーカーの検索が重要

## 2) 疾患病態解明に関する研究

① 遺伝性稀少疾患など特に有効である。患者由来の iPS 細胞を作製し、疾患に関係する細胞へと分化させ、疾患の病態解明さらに治療法開発に役立てる研究を推進する必要がある。さらに、疾患ゲノム研究と組み合わせることが、疾患の理解や治療法開発に有益である。この際、研究を進めるには、患者の理解、協力が重要である。  
以下に具体例を下に示す。

- ・ 採取困難な組織(神経細胞、心筋細胞等)を患者 iPS 細胞から誘導し診断に応用する技術の確立
- ・ 患者より採取した組織と患者 iPS 細胞から誘導した同一組織を比較することにより、時間と空間を超えた新しいアプローチで病気の発症機構を解明
- ・ 患者 iPS 細胞から誘導した細胞を免疫不全動物に移植し、ヒト化疾患モデル動物を作成する技術の開発
- ・ 患者さんから作成した疾患特異的 iPS 細胞と疾患特異的動物 iPS 細胞を比較検討することによる疾患の病因、病態解明(例: 同じジストロフィン遺伝子変異があっても、ヒトでは発症するがマウスでは発症しない)

## ② 疾患研究を選定する場合に考慮すべき点

- ・ 個人情報保護の問題、
  - ・ インフォームド・コンセントの内容及び取得の方法
  - ・ 疾患特異的 iPS 細胞バンクの必要性、
  - ・ 企業を含む提供の条件、
  - ・ 知的財産管理、
- などに留意すべきである。(P)

## 3) 創薬を含む医学・薬学・工学応用研究

### ① iPS 研究を用いた疾患モデルを利用した創薬研究

- ・ iPS 細胞による疾病モデル、有効性評価系の開発により、特異的かつ効果的な創薬を推進する。  
また、毒性評価を含めた安全性評価(方法)系の開発と標準化を推進する。(P)
- ・ 疾患特異的 iPS 細胞と疾患特異的動物 iPS 細胞の比較検討による新規医薬品の開発などについて検討すべきである。
- ・ 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。

### ② 配慮すべき課題

- ・ 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必要がある。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。
- ・ ヒト iPS 細胞作製の際に、材料となるヒト体細胞を確保する場合、ゲノムシーケンス等関

連研究の実施等を含めて幅広くインフォームド・コンセントを取得する。また、産業化を見越して、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ことが望ましい。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。

- ~~・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。~~
- ~~・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。~~
- ・ 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。

### ③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(P)

### 3. 細胞治療の臨床研究(実地研究)

#### 1) 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、及び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。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産・学・官が参画する場を設けるべき。
- ・ 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。
- ・ 審査の迅速化のための研究事業を実施する必要がある。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である。
- ・ 細胞株ごとの違いが研究を混乱させる恐れがあるので、reference iPS 細胞の必要性、細胞株の標準化が必要である。そのため、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。

#### 2) 再生医療を進める上での課題

- ① 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細胞が得られる状況においては、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、良く特性解析がなされた、主要なHLA型のiPS細胞を揃えた公的な細胞バンクの設立を検討すべきではないか。

なお、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緊密な情報交換が必要である。

- ② 安全面・コストの面から検討すべき課題。

既存の治療との厳しい競争になるので、有効性、安全性及びコストを踏まえて、ターゲットを絞って研究すべき。iPS細胞による再生医療が必要な対象疾患を戦略的に決定する。

- ③ 臨床研究段階では、臨床上の効果や安全性と使用した製品の特性・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。(特に培養工程が製品の特性・品質を決定的に決めるような場合)(P)

### § 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  
先端医療開発特区については、「革新的創薬等のための官民対話」の意見を踏まえつつ、関係4府省が連携して推進することとなっている。iPS細胞研究については、研究環境整備のための各省調整を今後とも、総合科学技術会議で進める。(P)
- 4) 若手研究者の研究に対する自由な創意工夫が生かされ、画期的な研究成果が生まれる素地に留意した研究体制の実現を考慮すべきである。(P)

#### 2. 制度面に関する対応の方向性

- 1) 研究の進展・進捗に合わせ、迅速にiPS細胞を用いた再生医療関連の指針、基準等の整備を実施する必要がある。
- 2) iPS及びES細胞研究(特に分化研究)の促進
  - ・iPS細胞研究を進める上で、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り、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。
  - ・ただし、ヒト胚を用いたES細胞の樹立の手続きに関しては、従来どおり厳格であるべきである。
  - ・また、iPS細胞の分化研究に関しては、生殖細胞分化研究の可否に関し 今後も、議論を尽くす必要がある。

#### 3) 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。(移動)

#### § 4 iPS細胞研究促進体制を築くための方策(見出し変更 P)

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(P)を、平成21年度のなるべく早い時期をめぐりに、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、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. 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が協力して、国内のiPS研究に興味・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。

なお、研究組織の構築に際して、国内においては、情報の自由な伝達を妨げる排他的なネットワークとならぬよう、国際的には、本来あるべき研究者の協力体制・情報伝達を妨げて研究の推進を阻害することのないよう、その在り方が考慮されるべきである。(P)

4. 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個人ベースのネットワーク

上記の①と②が中心となって③の有志を含めて包括的な研究組織の運営規約の提案を行う。

(P)

5. 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公的バイオリソース機関と連携しで対応すべきではないか。(P)

6. 民間企業と京都大学 iPS 研究センター等の公的研究機関との共同研究は、別途規程を定めて、促進すべきである。(P)

7. iPS細胞の配布に当たって、配慮すべき課題

①民間企業へも早急に公的バイオリソース機関等を通じて、iPS細胞の配布を開始する体制を整備すべきである。

②iPS細胞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。

③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。

## § 5 知的財産戦略

1. 研究開発成果について、日本のみならず海外も含めた戦略的な特許出願や取得を行い、戦略的な知的財産ポートフォリオの構築を推進すべく、国・民間は、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(特に、知的財産の活用面での人材や外国出願等に関する支援)を強化する。(P)]
2. 先端医療関連技術の研究開発を加速するため、iPS細胞関連技術を含めた先端医療関連技術に対する知的財産保護のあり方については、知的財産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5月19日 総合科学技術会議決定)。
3. 今後も、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。  
例えば、iPS細胞応用技術や、iPS細胞技術に匹敵する技術に関する発明が出てきた時に備えて、各研究機関において海外出願に必要な経費の確保に配慮するとともに、各省は、海外出願支援制度の拡充を進めることも必要である。
4. 包括的な研究組織において、今後発生する知的財産権の効果的な成果還元を目指しライセンスの適切な管理や活用等、知的財産権を戦略的に管理する体制を構築するべきである。  
また、公的研究資金で得られた知的財産権は、データベース化等により、実用化に向けて、情報提供するべきである。(P)  
知的財産の管理・活用について、例えば、今後産業界とアカデミアが共同で設立する知的財産管理・活用会社の仕組みを活用するなど、効率的な体制を検討すべきである。
5. 知的財産権の活用者である産業界が主体となって、研究開発によっては、各研究成果から生まれる個々の知的財産を群としてまとめ、戦略的に一括管理し得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る。
6. アカデミアが所有している関連知的財産について、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。
7. 新規医薬品成分など二次特許については、再生医療の他の知的財産権との関連も薄いと思われることもあり、民間企業のインセンティブ向上のため、iPS 研究センター等の公的研究機関との共同研究から生じたものでも、知的財産の一括管理の対象から除外することが出来るような、規程を設けることも検討すべきである。(P)

## ~~§ 6 産業化の促進に向けた取組み(全て、他の箇所に移動)~~

§ 6 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

iPS細胞研究は、激しい国際競争が予想される。我が国としては、iPS細胞研究の更なる推進に向けて、国内の関連研究者に可能な支援を行う。

また、研究者による国際的な協力体制の構築は人類共通の利益にかなうものであり、積極的に支援を行う。

一方、知的財産権がからむ共同研究や、契約については、国益を優先し、注意深く進める必要があるので、情報の管理等をを厳重にする必要がある。(P)