

iPS細胞研究WG 第1次取りまとめ(案)

平成20年6月4日
事務局

§1 はじめに

2006年、山中教授ら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細胞)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。さらにこの研究は、2007年にヒトiPS細胞の樹立が報告されるに至り、一人一人の体細胞からiPS細胞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・組織(追加)を個人に戻すことにより免疫拒絶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の福田首相の指示に従い、iPS細胞研究の成果がもたらす医療への波及効果や新しいバイオインダストリーの進展を見据えて、iPS細胞研究の効率的な進展を図るため、iPS細胞研究WGを立ち上げた。合計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細胞が樹立されるメカニズムに関する基礎研究には、いまだ未知の要素が多数含まれており、今後とも進めて行く必要がある。

このメカニズムの解明はiPS細胞の効率的な作成方法や、新たなiPS細胞樹立方法の開発など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 iPS細胞樹立方法の改良を行い、腫瘍化の確率がより低いiPS細胞を樹立することが重要である。(腫瘍化しない安全なiPS細胞を樹立することは、再生医療の実現において最も重要な研究の一つである。)

また、その腫瘍形成の可能性を含めた安全性評価の方法開発の開発が重要である。

- ② iPS細胞の有効性の検証のため、疾患及び対象臓器ごとに、科学的根拠を明確にすることが必要である。
- ・ 目的とする細胞以外への分化の有無やその評価を行う必要がある。
 - ・ ヒトでの有効性を評価するうえで、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。

- ③iPS細胞を目的とする細胞・組織に分化誘導する技術及び分化誘導して得た目的細胞の品質や純度を確認する技術の開発が重要である。
- ④iPS細胞の利用研究の効率的推進のため、ES細胞や体性幹細胞研究を平行してバランスよく進めて行くことが重要。

2) 疾患病態解明に関する研究

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。

これは、いわゆる難病や遺伝性稀少疾患分野などで特に有効である。

さらに、得られた患者由来のiPS細胞の遺伝子多型をと疾患ゲノム研究の成果である、多型のデータベースと組み合わせることは、疾患の理解や治療法開発に有益である。

3) 創薬を含む医学・薬学・工学応用研究

- ①iPS細胞を用いた疾病モデル細胞を作製し、薬剤の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。

医薬品の有効性・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民間との連携に当たって配慮すべき課題

iPS細胞を用いた創薬においては、産学一体となって、難治疾患に立ち向かう必要があり、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。

- ③関連機器開発

我が国のiPS細胞を始めとした幹細胞の研究を推進するため、iPS細胞の大量培養装置や特異的細胞分離装置等の関連する研究機器について、開発を促進し、国際的な競争力を育成することが望ましい

3. 細胞または組織による再生医療研究

- 1) 臨床応用へのロードマップ及び、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、さらに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製品の特性や適応疾患のリスク・ベネフィットバランスならびに社会的・国民的理解・必要性等を考慮して、適切に判断する必要がある。

2) 再生医療を進めるうえでの課題

- ①細胞バンクの設立(追加)

今後、臨床試験に用いることができるまでの安全性が担保されたiPS細胞が得られる状況になれば、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、iPS細胞の公的な細胞バンクの設立を検討すべきである。

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ため、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である。そのため、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。

一方、経済性のみを追求するのではなく、保健医療での必要性を踏まえ、稀少疾病・難病が取り残されることのないよう留意する必要がある。

§ 3 iPS細胞研究に対する国の支援の在り方

1. 研究環境面で必要とされる支援策

- 1) iPS細胞研究の中核的拠点には、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) 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。
- 3) 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。

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細胞を用いた臨床応用に関して指針、基準等の整備を実施する必要がある。
- 2) iPS細胞及び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、体性幹細胞研究及び、ES細胞研究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。
ES細胞研究を促進するためには、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、生殖細胞の分化研究の可否につき今後も、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細胞研究を促進する体制

1. 当面、京都大学に設立されたiPS細胞研究センター（以下「iPS細胞研究センター」という。）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。

2. 当面のiPS細胞研究促進体制としては、

- ①若手研究者をiPS細胞研究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
 - ③京都大学と厚生労働省及び経済産業省の公的研究機関の研究者が連携するネットワーク
- 上記の①②③が組み合わさったiPS細胞研究複合体を目指す。

さらに、将来的には、企業の研究者の参加の可能性も検討すべきである。

3. 包括的な研究組織は、大学及び公的研究機関の研究者が協力して、国内のiPS細胞研究に興味・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り、国がそれを支援するべきである。また、次世代のiPS細胞研究を担う若手研究者の育成を支援するべきである。（追加）

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. iPS細胞研究を促進するためには、参加するiPS細胞研究者の数を増やすことが喫緊の課題であり、iPS細胞研究に意欲のある研究者への情報・研究材料を円滑に提供する必要があり、そのため、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て対応する必要がある。その体制整備に国は、資金面も含めて支援する。

- ①民間企業へのヒトiPS細胞を迅速かつ、柔軟に配付すべきである。
- ②iPS細胞の配付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。
- ③配付機関は配付時点の細胞との同等性を確保・検証する仕組み設ける。

5. 民間企業とiPS細胞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。

§ 5 知的財産戦略

1. 国は、大学や研究開発独法等からの研究開発成果について、日本国内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、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。特に重要な特許については必要な人的、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。

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、大学や研究開発独法等からのiPS細胞同様の優れた特許に対しては海外出願・維持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、海外出願支援制度の拡充を進めることが必要である。この対象となると認定された特許について、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。

また、包括的な研究組織において、今後発生する知的財産権を効果的に社会に還元するための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・活用する体制を構築すべきである。

4. 公的研究資金で得られた知的財産権は、対外的な情報提供に問題のある場合を除き、データベース化等により、実用化に向けて、情報提供すべきである。

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. 大学や研究開発独法等が所有しているiPS細胞関連の知的財産について、民間企業等も円滑にアクセスできる仕組みを整備すべきである。整備に当たっては、民間企業の人的・資金的支援も含め、最大限の知見等も活用する。

6. なお、新規医薬品成分など事業につながる可能性の高い特許については、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細胞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も検討すべきである。

§ 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、既に各国において、様々な方法でiPS細胞が作製される等、国際競争が激しくなっている。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、International Stem Cell Forum(ISCF), Stem Cell Network Asian Pacific (SNAP)などを通じた、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、注意深く進める必要があるので、情報の管理等を厳重にする必要がある。

§ 2 iPS細胞研究等の今後の方向性についての詳細とりまとめ(案)

1. 基礎研究

iPS細胞が樹立されるメカニズムに関する基礎研究には、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に関与しているのかといった基礎研究は、iPS細胞の効率的作製と密接に関係している。更に、新しい分化誘導技術とりわけ、体性幹細胞作製技術は、今後の応用研究にとっても極めて重要である。この際、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細胞のリプログラミングのメカニズムは、細胞運命の決定機構、及び遺伝子の転写制御機構と共通する点が多いことから、発生生物学や分子生物学などと密な連携をとりながら進めることが重要である。特に、染色体タンパク質の修飾に関わるメチル化やアセチル化、またマイクロ RNA による発現制御機構に加え、細胞分化や組織構築機構の研究を推進することが、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

①iPS細胞樹立方法の改良を行い、腫瘍化の確率がより低いiPS細胞を樹立することが重要である。(腫瘍化しない安全なiPS細胞を樹立することは、再生医療の実現において最も重要な研究の一つである。)

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、低分子化合物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、安定保存技術及び、安定供給法の開発が必要である。

②iPS細胞の有効性の検証のため、疾患及び対象臓器ごとに、科学的根拠を明確にすることが必要である。

- ・ 目的とする細胞以外への分化の有無やその評価を行う必要がある。
- ・ ヒトでの有効性を評価するうえで、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。
- ・ 非細胞成分との組み合わせで組織再生を目指す複合製品においては、iPS細胞と非細胞成分相互作用による細胞の機能的・形態的特徴や機能変化(分化抑制・亢進など)に関する評価技術開発などが必要である。

③iPS細胞を目的とする細胞・組織に分化誘導する技術及び分化誘導して得た目的細胞の品質や純度を確認する技術の開発が重要である。

- ・ 必要な技術開発と解析方法

移植する(iPS細胞)細胞組織が目的組織へ分化する指標、分化誘導条件、培地、培養方法。目的細胞組織の特性解析(発現マーカーなど)

iPS細胞と材料との相互作用による細胞の機能変化(分化亢進・抑制など)

・適切な分化誘導条件、培地、培養方法、iPS細胞が目的細胞・組織へ分化していくことをモニターできる指標の開発

④iPS細胞の利用研究の効率的推進のためのES細胞や体性幹細胞研究との連携・融合

iPS細胞の利用研究を効率的に進める上において、先行して研究が進んでいる他の幹細胞研究との連携・融合が非常に重要である。iPS細胞とほぼ同等の特性を有するES細胞は、既に知見の蓄積が多く、そのさらなる研究進展は直接にiPS細胞研究の先導的役割を果たす。また、それら2種の細胞の臨床応用技術開発には安全性確保などの共通点が多いため、今後とも融合的な研究開発が必要である。

また、iPS細胞などの多能性細胞は実際の治療でそのまま移植されることは考えにくく、必ず体性幹細胞と同等の中間段階の前駆細胞を経て、最終的な移植材料となる。従って、体性幹細胞の増殖や分離技術は、iPS細胞の利用技術に大きく貢献する。体性幹細胞研究、ES細胞研究、iPS細胞研究をバランスよく進めることが重要である。

⑤安全性(腫瘍化の確率)を確認する方法の開発

腫瘍形成の可能性を含めた安全性評価の方法開発においては、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、多様な工夫が必要である。腫瘍化の指標となる分子マーカーの検索、腫瘍化細胞を高感度・高精度で検出できる試験法の開発(非腫瘍化細胞の純度)などが重要となる。

2) 疾患病態解明に関する研究

①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。これは、いわゆる難病や遺伝性稀少疾患分野などで特に有効である。さらに、得られた患者由来のiPS細胞の遺伝子多型をと疾患ゲノム研究の成果である、多型のデータベースと組み合わせることは、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製する技術の開発。ただし、多くの増殖分化因子は種の壁を超えることが難しいため、重要な分子をヒト型に置き換えた、ヒト組織と同じ環境を提供できる動物モデルが必要である。
- ・ 疾患特異的ヒト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、病態解明の推進(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ことなど疾患発症機構の種特異性などにも留意)
- ・ 発生異常胎児由来のiPS細胞を用いた、発生異常のメカニズムや、催奇形性物質のスクリーニング

② 疾患研究を行う場合に考慮すべき点

- ・ ゲノムプロジェクトなど大規模国家プロジェクトとの協調

- ・ 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。

3) 創薬を含む医学・薬学・工学応用研究

① iPS細胞を用いた疾患モデル細胞を利用した創薬研究

- ・ iPS細胞を用いた疾患モデル細胞を作製し、薬剤の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。
- ・ 創薬プロセスの初期段階におけるスクリーニング系の開発については、産業界が活用できる技術分野の国家プロジェクトを活用し、早急に進める。
- ・ 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。
- ・ 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。
- ・ 医薬品の有効性・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)と協調して進める必要がある。

② 民間との連携に当たって配慮すべき課題

- ・ iPS細胞を用いた創薬においては、産学一体となって、難治疾患に立ち向かう必要がある。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。
- ・ さらに、新しい技術を利用することで将来の治療費用の実際の軽減が図れるのか、長期的視野での議論が必要。
- ・ 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、個別に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 応用に向けた、その他留意すべき倫理的課題

- ・ 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、ゲノム遺伝子解析その他関連研究の実施等を含めて行えるように、また、民間企業の利用を含めて幅広くインフォームド・コンセントを取得することを考慮し、付随する事項の問題点をあらかじめ検討する必要がある。

④ 関連機器開発

- ・ 我が国のiPS細胞を始めとした幹細胞の研究を推進するため、iPS細胞の大量培養装置や特異的細胞分離装置等の関連する研究機器について、開発を促進し、国際的な競争力を育成することが望ましい

- ・安全かつ効率的なiPS細胞の作製技術や品質管理手法の確立に向けて、培地の開発、細胞の取り扱いを容易にする技術等、アカデミアと企業が共同しながら要素技術を総合的に検討する必要がある。
- ・関連機器の開発にあたっては、アカデミアがどのような研究を進めているか、その情報にアクセスしやすいことが望ましい。(修正、追加)

3. 細胞または組織による再生医療研究

1) 臨床応用へのロードマップ及び、研究戦略の作成が必要

①細胞による再生医療

- ・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、さらに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うえ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である。
- ・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製品の特性や適応疾患のリスク・ベネフィットバランスならびに社会的・国民的理解・必要性等を考慮して、適切に判断する必要がある。
- ・細胞株ごとの違いが研究を混乱させる恐れがあるので、スタンダードとなる(reference) iPS細胞が必要であり、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組織による再生医療研究

分化組織に適合性のある材料は、細胞組織の再生能力をあげるとともに、早期の力学的・構造的に必要な環境を整えるためにも移植部位によって必要である。

2) 再生医療を進めるうえでの課題

①細胞バンクの設立(追加)

今後、臨床試験に用いることができるまでの安全性が担保されたiPS細胞が得られる状況になれば、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、iPS細胞の公的な細胞バンクの設立を検討すべきである。

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ため、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である。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。

一方、経済性のみを追求するのではなく、保健医療での必要性を踏まえ、稀少疾病・難病が取り残されることのないよう留意する必要がある。

③体制面について

実用化を視野に入れた研究開発においては、研究の初期段階からアカデミアと企業が連携することが望ましい。(追加)