

(別添)

## i P S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

i P S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、i P S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、E S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。

i P S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。特に染色体の修飾機構を含むエピジェネティクスやマイクロ 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、i P S細胞の応用研究に向けてもきわめて重要である。

### 2. 再生医療の実現に向けた研究

#### (1) 安全な i P S細胞の樹立及び目的細胞組織の安全性確保

① i P S細胞樹立方法の改良を行い、腫瘍化の危険性のない i P S細胞を樹立することが重要である。

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、腫瘍化の危険性がない i P S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。

#### (②、③順序入れ替え)

② i P S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特性、品質や純度を確認する技術の開発が重要である。

・ 適切な分化誘導条件の確立、培地、培養方法、i P S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や技術の開発

- ・ 目的細胞組織の特性解析（発現マーカーなど）
- ・ 目的細胞組織の品質評価技術開発
- ・ i P S細胞及び目的細胞組織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）
- ・ 安全かつ効率的な i P S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、安全なフィーダー細胞の開発、細胞の取り扱いを容易にする技術等、大学や研究機関及び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。

③目的細胞（製品）の安全性・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。
- ・ 最適な適用法（例、製剤形態、投与方法、用量）等に関する研究が必須である。
- ・ 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。

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

i P S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。i P S細胞とほぼ同等の特性を有する E S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 i P S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、i P S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、i P S細胞の利用技術に大きく貢献する。体性幹細胞研究、E S細胞研究、i P S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、i P S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）臨床応用へのロードマップ及び、研究戦略の作成が必要（全体移動）

### ①細胞による再生医療

- ・ 自己由来細胞か、同種由来細胞か、同種由来細胞の免疫学的適合性の程度、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。
- ・ i P S細胞及びそこから分化した目的細胞・組織が、再生医療に用いることができるかどうかは、安全性評価方法開発研究、品質管理方法等のレギュラトリーサイエンス研究の成果を踏まえて i P S細胞及び目的細胞・組織の特性や適応疾患ごとのリスク・ベネフィットバランス等を考慮して、適切に判断する。
- ・ 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） i P S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。将来的には、データを集積し、国際標準化を目指すべきであると考えられる。（国際標準化細胞の日本提案などが期待される。）

### ②細胞・組織による再生医療研究

目的細胞・組織に適合性のある材料は、細胞組織の増殖能、分化能を亢進したり、制御したり出来る可能性があるとともに、移植時の機械的な形状維持や適切な強度維持（移植後の増殖分化による強度の増加も考慮する）が、移植部位によっては不可欠であり、研究を進めることが重要である。

## （３）再生医療を進めるうえでの課題

### ①再生医療用細胞バンクの設立

今後、安全性が担保された i P S細胞が得られる状況になれば、 i P S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、 i P S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

既存の治療方法との、有効性、安全性及びコストを比較して、ターゲットを絞って研究すべきである。i P S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産・学・官連携及び橋渡し研究

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、そのためには、例えば、研究の初期段階から大学や研究機関と企業が連携することなど、基礎から臨床応用に至る各関係者間での技術交流、情報交流が不可欠である。また、基礎から応用への迅速化のための橋渡し研究が規制の視点も含めて重要である。

# 3. i P S細胞を利用した疾患・創薬研究

## (1) 疾患病態解明に関する研究

①患者由来のi P S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i P S細胞のゲノム配列や、遺伝子多型を決定し、疾患ゲノム研究の成果である、多型のデータベースと組合せることは、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i P S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i P S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i P S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 i P S 細胞と疾患特異的動物 i P S 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 i P S 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 i P S 細胞バンクの必要性
- ・ 企業への提供の条件
- ・ 知的財産管理

などに留意すべきである。

## (2) 創薬を含む医学・薬学・工学応用研究

### ① i P S 細胞を用いた疾患モデル細胞を利用した創薬研究

- ・ i P S 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。
- ・ 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 i P S 細胞と疾患特異的動物 i P S 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）と協調して進めることが必要である。また先端医療開発特区制度によって、開発段階から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民間との連携に当たって配慮すべき課題

- ・ i P S 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。

- ・ 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、ゲノム塩基配列決定、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、目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。