

# iPS 細胞医療応用加速化プロジェクト

研究代表者 山中 伸弥 京都大学 iPS細胞研究所

## プロジェクトの背景・意義

「iPS 細胞医療応用加速化プロジェクト」では、公的研究資金の効率的な運用や、規制当局との並行協議を行うなど、スーパー特区プロジェクトの制度を最大限に活用して、標準的 iPS 細胞の開発に取り組んだ。それと同時に、ヒト iPS 細胞を用いた病態解明、薬剤探索、毒性試験、また拒絶反応を回避した細胞移植治療の開発を積極的に推進し、5 年間で iPS 細胞技術を活用した再生医療の原型を具現化することを目指した。このために、産学連携の有機的な体制をつくり、試料の円滑な流通や人的な交流もはかることとした。



図1. プロジェクト概要

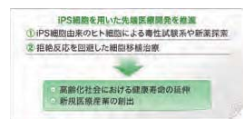


図2. 成果の社会的意義、有用性

参加研究者の最終ゴールは、研究成果を先端医療として早期に社会還元すること、すなわち、iPS 細胞技術を用いた創薬や再生医療を実現し、我が国の、また世界の人々の QOL (Quality of Life: 生活の質) のさらなる向上に貢献することとされた。

## プロジェクトの目標

プロジェクト参加研究者を1つの基盤グループと3つの開発グループに分け、各グループの目標を設けた。基盤グループが標準的 iPS 細胞の開発し、その過程で得られる iPS 細胞を各開発グループに提供することを担当した。開発1のグループは、新薬の毒性・効果評価系を開発、開発グループ2は、疾患特異的 iPS 細胞(患者の体細胞から作製された iPS 細胞)を活用した創薬への応用をそれぞれ担当した。また、開発グループ3は、細胞移植治療の開発を目指した。

本プロジェクトで産学連携のオールジャパン体制を構築し、その研究ネットワークを活かして iPS 細胞技術を利用した再生医療の基盤づくりを推進した。



図3. 成果実現へのロードマップ

## プロジェクトの実施体制

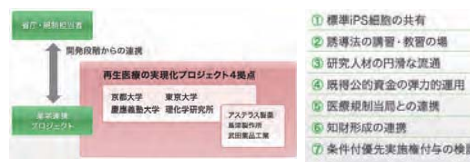


図4. 研究開発体制(左)

図5. プロジェクト内の環境整備 前記の項目を蓄えを進めることで、プロジェクトの目標の達成に向け、参加研究者同士の有機的な結びつきの円滑な支援した。(右)

## 各機関の役割

このプロジェクトは、文部科学省「再生医療の実現化プロジェクト」ヒト iPS 細胞等研究拠点の研究機関をベースとして、国内大手企業(アステラス製薬株式会社、株式会社島津製作所、武田薬品工業株式会社)の研究者とで構成された。ヒト iPS 細胞等研究拠点整備事業には、iPS 細胞研究統合推進拠点として京都大学、および慶應義塾大学、東京大学、理化学研究所が、iPS 細胞を活用した再生医療の実現化に向けての研究を推進した。

プロジェクト内では、産学連携体制として、人材・資金・規制において至適研究開発環境を形成する為、研究会開催の他、意見を交換できる場を Web 上にも設けプロジェクト内で可能な限り情報を共有化した。

また、将来の iPS 細胞を用いた細胞移植治療の臨床研究に備え、本プロジェクト参画研究者が厚生労働審議会での指針策定に協力した。

## 5年間の研究成果(全体図)

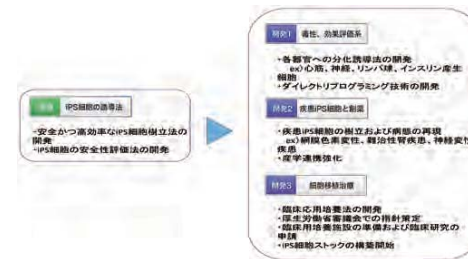


図6. プロジェクトの研究成果

## 5年間の研究成果(主な研究の具体的な成果)

### 基盤グループ

- iPS 細胞の樹立には、低酸素状態や p53 抑制が、促進効果を持つことを明らかにした。
- 腫瘍形成の要因とされる c-Myc に代え L-Myc を用い、効率と安全性を高めたヒト iPS 細胞作製に成功した。
- エピソーマル・プラスミドを遺伝子導入ベクターとして用い、細胞のゲノムに外来遺伝子挿入のないヒト iPS 細胞を効率よく樹立できることを示した。
- 卵細胞で強く発現する転写因子 Glis1 を用い、従来の方法に比較して安全かつ、非常に効率よく iPS 細胞を誘導できることを発見した。
- ヒト血液細胞からウイルスベクターを用いずに、高品質の iPS 細胞を効率よく簡便に作製する方法を開発した。

### 開発1グループ

- シクロスポリン A よりヒト iPS 細胞から心筋細胞等への分化誘導が促進されることを確認し、本法の有用性を示した。
- 分化誘導については、G-CSF と Noggin を用いて iPS 細胞から効率的に心筋を誘導する技術を、さらにミトコンドリアを指標にした心筋細胞の分画法を開発した。
- ヒトの皮膚細胞から、iPS 細胞を経ずに 2 週間て神経幹細胞を作ることになった。
- ヒト iPS 細胞から複数の化合物を用いて効率よくインスリン産生細胞を誘導する方法を開発した。
- マウス ES 細胞から試験管内で人工網膜組織として立体構造をもつ「眼杯」を再構成することに成功した。

### 開発2グループ

- 網膜色素変性患者から iPS 細胞を作製し、疾患発症機序の解明と創薬応用への有用性を報告した。
- 難治性腎疾患や神経変性疾患等の患者由来の iPS 細胞を樹立し、病態を再現した。

### 開発3グループ

- 様々な iPS 細胞から誘導した神経球の安全性をマウス脳への移植で検証し、由来細胞の重要性を確認した。
- 脊髄損傷モデルマウスへの iPS 細胞由来神経球移植により、脊髄損傷の治療可能性を確認した。
- iPS 細胞株をニューロスペアに分化誘導して免疫不全マウスに移植し、分化抵抗性細胞を除去すれば奇形腫発生は無いことを明らかにした。
- iPS 細胞から網膜上皮細胞を血清やフィーダー無で、低分子物質を用いる誘導方法を確認した。
- 加齢黄斑変性の細胞移植治療開発に関し、臨床研究実施の目的が立つ段階に到達した。

- HLA ホモ健常ドナーの臨床応用 iPS 細胞ストックが構築され、構築に向けた計画立案が進められた。

## 成果の実用化・産業化への貢献

### ● 再生医療用ヒトiPS細胞ストックの構築

当該プロジェクトの取り組みを進める過程で、iPS細胞は樹立から分化誘導までに月単位の時間を要すること、また、臨床用iPS細胞の調製となると高額のコストがかかることから、免疫拒絶反応を起こしにくいHLA型の細胞を持つ健常ドナーからあらかじめiPS細胞を樹立し貯蔵しておく「臨床用iPS細胞ストック」が構築された。京都大学CIRA内に設置されている細胞調製施設において医療用のiPS細胞を作製し、保存する計画が進められている。すでに、京都大学医学部附属病院の倫理委員会の承認を受け、2013年夏頃からストックの作製が開始され、臨床応用への第一歩が踏み出される。

### ● 再生医療

iPS細胞から作った網膜のRPEシートを、滲出型加齢黄斑変性で視力が低下した患者に移植する臨床研究に関して、理研の倫理委員会および移植を実施する先端医療センター病院の倫理委員会で承認され、厚生労働省による審査を通過すれば、2014年度中に移植が実施される予定である。また、本プロジェクト参画研究者が厚生労働審議会「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針の見直しに関する専門委員会」に委員として参加し、iPS細胞を用いた臨床研究の指針策定に貢献した。

### ● ヒト疾患特異的iPS細胞を用いた疾患病態解析と治療薬の開発

遺伝性ALSなどいくつかの疾患について病態を再現し創薬スクリーニングプラットフォームとして有効であることが示されたことにより、in vitroでの疾病モデル系の構築が加速化され、病因の形成機序や病態進行のメカニズム解明の進捗および有効な治療法が少ない疾患に対する新規治療薬の開発が期待される。

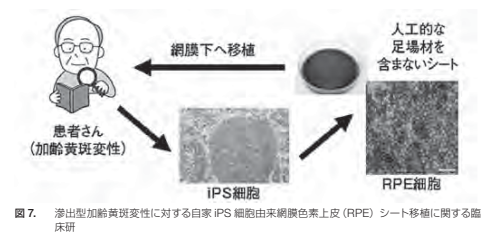


図7. 滲出型加齢黄斑変性に対する自家 iPS 細胞由来網膜色素上皮 (RPE) シート移植に関する臨床研究

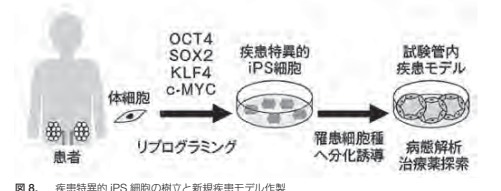


図8. 疾患特異的 iPS 細胞の樹立と新規疾患モデル作製