

最先端研究開発支援プログラム（F I R S T）平成22年度フォローアップに係るヒアリング  
（i P S細胞再生医療応用プロジェクト）

1. 日時 平成23年9月13日（火） 11：36～12：16

2. 場所 中央合同庁舎4号館12階 共用1211会議室

3. 出席者

相澤 益男 総合科学技術会議議員

本庶 佑 総合科学技術会議議員

奥村 直樹 総合科学技術会議議員

青木 玲子 総合科学技術会議議員

白石 隆 総合科学技術会議議員

川本 憲一 政策統括官（科学技術政策・イノベーション担当）付参事官（最先端研究  
開発支援プログラム担当）

4. 説明者

山中 伸弥 京都大学物質 - 細胞統合システム拠点iPS細胞研究センター・センター長  
（中心研究者）

林 秀也 京都大学iPS細胞研究所・副所長（研究支援統括者）

長田 直樹 京都大学iPS細胞研究所所長室・室長

5. 議事

【川本参事官】

大変お待たせしました。これより研究課題「iPS細胞再生医療応用プロジェクト」の平成22年度フォローアップに係るヒアリングを始めさせていただきますと思います。

このヒアリングにつきましては非公開で行わせていただきますが、後日、今後の研究発表、あるいは知的財産権等に支障が生じないということを確認させていただいた上で、議事概要については公開させていただきますと思います。

時間の配分につきましては、既にご連絡差し上げておりますが、研究課題側からの説明を10分、その後、質疑応答20分ということで計30分、これにつきましては時間を厳守ということでよろしく願いいたします。

説明に当たりましては終了3分前に予鈴、終了時間に本鈴を鳴らさせていただきます。時間がきましたら、途中であってもその後の質疑を優先するというので、説明を終了していただければと思います。質疑応答に当たっては、終了3分前にベルを鳴らさせていただきます。

それでは、説明の方をよろしく願いいたします。

### 【説明者】

私は、研究支援統括者の京都大学i P S細胞研究所の林でございます。本日は中心研究者の山中、それから研究統括の担当者の長田も出席させていただいておりますので、よろしく願いいたします。

それでは「i P S細胞再生医療応用プロジェクト」の平成22年度の研究進捗につきまして、私の方から説明させていただきます。説明は、主にお手元の資料として、こちらのF I R S Tの様式1である22年度研究進捗フォローアップ補足資料と、お配りさせていただいたパワーポイントの資料、それからF I R S Tの書面レビューによる質問・確認事項への回答票の3つの資料を使わせていただき、説明をいたします。

最初にこのパワーポイントの資料の2ページ目をご覧ください。この上の図が研究分担体制を示しており、研究体制は、中心研究者のもとに3つの研究グループ、すなわち、i P S細胞樹立方法の比較解析グループ、2番目が細胞特性の把握グループ、3番目がG M P準拠細胞調製グループの3つの組織からなっております。

またその下の図ですが、これが研究支援体制であり、研究支援統括者のもとに、当i P S細胞研究所内の支援組織として、秘書、あるいは研究統括、契約管理、国際広報、それに加えて、京都大学産官学連携本部、あるいは事務部との連携によりまして、知財ですとか事務の支援をしております。

それでは、補足資料1に戻りまして、順次、各研究グループの進捗について説明させていただきます。

2ページ目をご覧ください。第1グループのi P S細胞樹立の比較解析グループの進捗です。サブテーマとして「樹立技術の標準化」ということでまとめております。

22年度ですが、i P S細胞の誘導因子に関しましては、従来の誘導因子の一つであるc - M

ycに代わるものとして、ほとんど腫瘍原性が認められずに、かつ、iPS細胞誘導効率も上昇させることができる因子として、L-Mycを世界に先駆けて中川らが発見しました。このL-Mycを含む誘導因子の組み合わせが現状では最も適切と思われるが、より高い効率で質のよいiPS細胞が誘導できる因子の探索を今後も続ける所存です。

また、樹立法に関しまして、沖田らは、従来法より高い効率でiPS細胞を樹立できるエピソーマルベクターを用いた系の確立にも成功しています。この方法で樹立されましたiPS細胞のゲノムには、外来性遺伝子の挿入が認められないことから、腫瘍化のリスクを最大限減らすことが可能となりまして、より安全なiPS細胞の樹立という点で、大きな前進であると考えております。これらの点につきまして、当初の研究計画どおりに進められたと考えております。

そのほか、将来の臨床応用を想定して、iPS細胞の樹立や保存のためのフィーダー細胞や培地、あるいは培養基質や凍結法等についても鋭意検討を進めてまいりました。これらの課題に関しては、まだ検討段階であることが多く、現在、他機関との共同研究等を通じて、課題解決に取り組んでいるところです。

それでは次に、資料3ページ、4ページに移らせていただきます。これは第2グループが担当しています「細胞特性の把握」に関する研究進捗状況です。

細胞特性把握に関しましては、当研究所の強みを最大限に活用して研究に取り組んでいるところです。すなわち、多様な方法により樹立された多くのiPS細胞株を保有していること、また、さまざまな種類の細胞への分化誘導技術を保有すること、3番目には中心研究者のリーダーシップのもと、オープンな議論と密接な連携のできる研究体制を整備している、ということが特徴かと思えます。

そこで、細胞特性の把握につきましては、樹立されたiPS細胞から種々の細胞——例えば心筋細胞、神経細胞、血液細胞、肝細胞、骨格筋細胞等々への分化誘導の検討を行うとともに、得られたシーズのiPS細胞株の詳細な特性評価を行ってきました。研究計画等で提示していますように、検討項目といたしましては三胚葉への分化能力、分化抵抗性細胞の存在頻度、細胞表面抗原、多能性マーカーの発現様式、網羅的遺伝子発現解析、ゲノム安定性評価等々を検討しました。

このうち、網羅的な解析をさらに進めるために、バイオインフォマティクス研究者の採用を予定しておりましたが、予定より若干遅れが生じ、まだ採用には至っておりません。ゲノム安定性においては、一部外部研究機関との委託契約により、SNPsアレイ解析を実施し、既に確立されておりますiPS細胞株での解析を進めているところです。

当研究所では、今後ゲノムやエピゲノムのさらなる網羅的解析が不可欠となることから、今年度中には、生物情報科学分野の専門家を採用して、情報環境整備体制を強化する方針でございます。

それでは、最後に第3グループの進捗につきまして、説明させていただきます。資料としては、書面レビューの質問・確認事項の回答票の2のロードマップを用いて、説明させていただきます。併せて補足資料の5ページも参照いただけたらと思います。

22年度につきましては、当研究所に設置しております細胞調製施設、Cell Processing Center、CPCの立ち上げにおいて、GMP準拠の機器の設置を完了して、稼働可能とするために適格性評価、IQ、OQ、PQを終了しました。また、GMP文書系の整備に関しまして、GMPに準拠した3つの管理基準、すなわち製造管理、品質管理、衛生管理の基準書をはじめとする文書体系の骨格を構築するとともに、PMDAの簡易相談による指摘事項等を参考に改善を図っております。

現在、さらに細胞調製施設での試験培養を実施しており、無菌管理下での細胞培養、保存あるいは品質確認等のプロセス・バリデーションを実施すると同時に、不備については解消作業に努めているところです。

サブテーマ1及びサブテーマ2の検討結果を、このサブテーマ3の細胞調製施設内の試験培養に生かして、製造及び品質管理部門の安定的運営を実現するために、今後も計画どおり整備を進める予定です。

以上、様式1、補足資料をもとに3つの研究グループの研究進捗状況につきまして、説明いたしました。全体としてはおおむね計画どおりに研究が進んでいるものと考えております。

一部研究体制の強化につきましては、今後の課題として取り組む予定でございます。

説明は以上でございます。

#### 【川本参事官】

どうもありがとうございました。それではこれから質疑応答に移らせていただきたいと思います。

それではこれからの進行を本席先生、お願いいたします。

#### 【本席議員】

まず、全体的なロードマップの中で、エンドポイントとして、つまりこのFIRSTのプロ

プロジェクトとして何ができたら目標達成したという、具体的な点、1つか2つか、それはどういうことになりますか。このプロジェクト、iPSは非常に大きなプロジェクトですが、このプロジェクトとしてはどういう位置づけでしょうか。

**【説明者】**

最大の目標は、このプロジェクトの終了時に数株、1、2及び3株程度のGMPグレードの臨床研究に使えるiPS細胞株をつくり出したい。CiRAでは『FiT』と名づけておりますが、Cell Processing Centerでつくりたいというのが目標です。

**【本席議員】**

もしそうだとすると、そこには結局、安全性、つまりこれはヒトにうつ可能性は十分あるという検定も含むということでもいいんですね、このプロジェクトの中で。

**【説明者】**

はい、臨床応用、つまりヒトにうつことを前提としたiPS細胞の作製です。このプロジェクトの期間内にヒトにうつことはありませんが、ここでできた細胞の検定については、それを想定したものを含みます。

**【本席議員】**

そういう細胞が合格であると、そういう判定をできると。

そうすると、その標準化というところに入るのでしょうか、それは。このサブテーマの中でそれ、担当は2番目ですか、細胞特性、どこでそれをおやりになるのでしょうか。

**【説明者】**

それぞれが担当することになりますが、一番のメインはサブテーマ2の細胞特性の把握で、実際に作った細胞の評価ということでは、2が一番大切です。

**【本席議員】**

ということですね。現在、ここに関して、ゲノムワイドの解析を精力的にお進めになっているという、そういう理解ですね。

それで、そのゲノムワイドの解析とフェノタイプの解析、つまり生物学的にこういうものが、こうであればいいだろうということで、うたなくても予見可能な特性マーカーを確立すると、そういうことを目指しておられるわけですか。

**【説明者】**

はい。

**【本席議員】**

そういうことですね。

それで、その方向性で結構だと思うんですが、そういうことが一通り、今はまだ全部動いていないというふうに、この報告書から理解しましたけれども、それが完全に動き出す当面の目途というか、それはどのぐらいを考えておられますか。

**【説明者】**

現在の方法でつくっているiP S細胞、これはフィーダー細胞も使っておりますので、すぐにGMP対応は難しいんですけれども、現在の方法でつくられているiP S細胞については50株で比較検討いたしまして、どのマーカーで選べば安全かと、どの細胞からつくり、どの方法でつくったらいいかということはわかってきています。

ですから、その部分はほぼ完成しておりますが、今後、GMPに対応させるためにフィーダーなしの方法、また培地の検討を行っておりますので、それも大分進んでおりますので、新しいGMP対応可の方法でつくったiP S細胞を今後、これまでと同様の方法で検証するという2段階目に入る段階にあります。

**【本席議員】**

そのマーカーというのは、分子マーカーですよ。

**【説明者】**

はい。今、私たちが見つけているのは、一つは遺伝子発現でございますが、加えてDNAのメチル化によってもたらされているということもわかっています。

**【本席議員】**

そういうマーカーが確立しかけている状況であると。

**【相澤議員】**

標準化がこのプロジェクト全体の目標になっているわけですね。そこで、こういう理解でよろしいのでしょうか。サブテーマ1では、誘導技術の標準化、そしてサブテーマ2、それぞれの安全性、その他を含めて包括的な標準化、そういう理解でしょうか。

**【説明者】**

それに近いですが、サブテーマ1は、標準化というよりは新しい誘導方法の確立をします。ですから、そこでは評価まではしません。

標準化はサブテーマ2でやっています。サブテーマ2で、新しくできた方法、そしてもともとの方法を含めて、いろいろなiPS細胞をサブテーマ2で比較検討して、一体どの方法が一番分化効率がよくて、しかも移植後に腫瘍等のリスクが一番少ないかというのはサブテーマ2で行って、ベストな方法を決定したいという流れになります。

**【相澤議員】**

そうですか。伺った理由は、誘導技術そのものが標準化の対象でもありますよね。ですから、私が先ほど言いましたのは、サブテーマ1ではとにかく誘導技術に特化して、それで標準化されるのかなというふうに思ったんですが、そうではなくて、そこではむしろ、いろいろな可能性のある誘導技術を研究開発して、そして絞り込んでいって、そしてサブテーマ2のところで全体的な評価につなげると、そういう考えですね。

**【説明者】**

そのとおりであります。iPS細胞は、未分化のiPS細胞そのものを将来の再生医療に使うことはありません。それは必ず分化誘導したものを使いますので、テーマ1というのは未分化のiPS細胞をつくるまでのテーマになっておりますから、そこだけではきちっとした最終産物の評価はできません。あくまでも、研究2で分化させて、いろいろな評価を行って初めて1の評価もできるということになりますので。

**【相澤議員】**

そうすると、サブテーマ1というのは、そういうことであると、かなり前倒しの当初目標としたことが達成できるという、そういうような状況でしょうか。

**【説明者】**

そのとおりです。

iPS細胞の誘導法といいますか、どういう因子で、どういう遺伝子導入法であれば適切か、というところはほぼ完成しています。先ほど林が説明しましたL-Myc、またそれに加え、Glis1という、より最近報告した因子を用い、そしてエピソーマル・プラスミドを因子導入法に用いるということで、もうほぼ確定しております。その方法で今、PMDAともいろいろ、薬事相談する予定です。まだ確定していないのは、フィーダーフリー——動物成分をどう完全除去するかというところで、今まだ検討課題、検討途中にあります。ただ、それもラミニン等を用いることによって、フィーダーフリーでも十分いけるということはわかってきておりますので、これは今年度中にその部分も終わらせて、エピソーマルベクターを用いて、そしてフィーダーフリー、動物成分のないものでつくったiPS細胞を来年度以降、このサブテーマ2で評価します。評価方法はこれまでにすべて確立しておりますので。

**【相澤議員】**

もう一つ伺わせていただきたいのは、このFIRSTのプロジェクト開始されることによって、いろいろな基盤がまた整備されていると思いますが、国際的な研究競争状況を考えたときに、これだけでも不十分だと考えておられるのか、ここのところはここでという位置づけをされているのか、その辺は、なかなか難しい判断かもしれませんが、いかがでしょうか。

**【説明者】**

私たちの目標は非常に特化しております。この期間の終了時に再生医療利用可能なiPS細胞株を数株のみつくるということが目標でございますので、それに関しては、今のこのご支援で十分、本当にありがたく感じております。

問題は継続性でございます。5年終了後に初めて、そういう株が数株できて、それをさらに臨床研究にもって行って、有効性、安全性を確かめられたら、その数株を数十株と増やしていくことを期待、希望しているんですが、そのときの継続性をいかに担保するかが問題です。

今ここにおける林もはじめまして、私たちの研究所は今、180名教職員おりますが、そのうち160名以上がこういったプロジェクトでの雇用ですので、彼らの雇用をどう継続していくかというのが一番大きな課題になっていると思います。

#### 【白石議員】

2009年の春だったと思うんですけども、このプログラムが始まる前に先生、自民党の立国調査会で講演されたときのことを思い出しているんですけども、そのときも先生はそういう、そのところ、日本の大学における雇用のシステムの問題点というのをかなり強く指摘されておられましたけれども、それは要するに全然片づいていないという。

#### 【説明者】

いい方向には動いています。文部科学省もリサーチアドミニストレーターという概念を取り入れて、そういう方を5年単位で雇用すると。そして、その後、テニユアといいますか、正式職員の方向でという指導はあります。ただ、その数がまだ本当に限られているというのが現状ですが、2009年に比べると、このFIRSTは雇用改善という意味では格段の進歩でありましたし、ただ、やはりこれが日本の現状でした。いろいろな大学で同じ状況が起こっておりますので、そこが心配なところであります。

#### 【奥村議員】

知財の扱いについて一つ確認させていただきたいんですが、事前にフォローアップの補足資料というのをを出していただいております、その後、質問に対する回答書というのをいただいで、両方知財のところを拝見しておりますが、まず確認させていただきたいのは、本件に関する特許はすべからく京都大学が保有すると、のみが保有すると、そういう規定にされているのでしょうか。

この事前に出されておりますフォローアップの補足資料を見ますと、発明者は、所属が京都大学である、全員が京都大学に所属する研究者であるために、大学の規定にのっとり円滑に進んでいると、こういう表現になっておまして、ほかの所属の人が仮に発明に関与することがあればどうなるのかということの記述がやや見えにくいという点が一つと、それからこの追加のフォローアップ書面レビューの質問票でも、本学の規定にしたがって取り扱う方針としているというのは、京都大学の方針だろうと思うんですけども、出願人、それから発明者ですね、

この関係と全体の取扱規定をどういうふうに規定されているのかというポイントを、改めて確認させていただきたい。特に外国人、あるいは外国企業との関係において、どういう関係にされているのかということを知りやすくお話しいただけるとありがたい。

**【説明者】**

平成16年4月1日付で京都大学の発明規定というのがございまして、それに準じて、大学内でのルールということで運営されております。

基本的には、大学の教職員あるいは特定有期雇用の教職員等々、時間雇用の教職員が、全部大学の研究者の対象になります。それからあと、外国人の研究者につきましても、当大学の規定に合意をしていただいた方には、京大の規定に準じて出願ということになります。

基本的には発明者は、それぞれの立場を問わず、新しい事実を発見した人が発明者になります。出願に際しては職務発明等の届け出制度がありまして、基本的には京都大学が出願人になるのが大多数です。基本的にはこのようなルールで運営しております。

**【説明者】**

発明者が京都大学の教員の場合のみはもちろんそうでございますが、たくさん共同研究を行っておりまして、他研究機関と共同研究をした事例については、発明者が両方とも私と、例えば他機関の発明者が共同発明者になって、出願も京大及び他機関とが共同出願するという事例も複数ございます。

それから企業との連携も進めておりまして、その場合もあらかじめ共同研究契約を結びまして、発明者はもちろん実際に実験を担当する者ですが、出願に関しては京都大学と恐らく企業等が共同出願すると。外国企業ともそのような事例がございますので、必ずしも出願者のすべてが京大のみだということはありません。

**【本庶議員】**

さっきの安全性の分子マーカーがもしきちんと確立された場合には、これは極めて有力な知財の対象となると思うんで、その辺は十分に考えて戦略を立てていただきたいなと思って。

**【説明者】**

そのマーカーについても出願はしております。かなり広い範囲での出願を目指しています。

**【相澤議員】**

これはFIRSTだけに限らないで答えいただければと思うんですが、山中先生が、以前からオールジャパン体制でやりたいんだということを強く言われました。私どももその声にこたえるつもりでいろいろなことを今まで続けてきたつもりであります。

現時点でその体制が、山中先生が当初意図されたような形で展開しているのか、あるいは少し違うのではないかと、その辺はどう考えておられるでしょうか。

**【説明者】**

2007年のヒトiPS細胞樹立のときに比べると、格段に良くなっています。特に文部科学省を中心にオールジャパンという体制を早急に作っていただきまして、4拠点ということで中心に研究を進めていました。ですので、体制としてはオールジャパンでいかないとだめだという体制になりました。あとはやはり、研究者個々のつながりといいますか、好き嫌いというふうになってしまうかもしれませんが、どこまで密な連携ができるかというのは個々にかなり左右されていますが、それを考えても他機関の研究者とデータもシェアしていますので、ここは非常に助かっています。

あと、他のいろいろな関係省庁、厚労省、経済産業省というところも今後、さらにその輪は広げていけたらなんと、その方向でご努力いただいておりますので感謝しております。

**【本庶議員】**

青木先生、よろしいですか。

**【青木議員】**

標準化、私、技術がよくわからないので標準化の意味を誤解しているかもしれないんですけども、私が思った標準化というのは、標準化に成功させたら、こういう細胞をつくる場合に、山中の標準でやらなければいけないというふうになって、よって知財と同じぐらい強力な排他権と言ったらおかしいですけども、世界に対してリードを保つ一つの方法だと私は思ったんですが、そのように解釈してよろしいんですか。

**【説明者】**

結果としてそうなる可能性はあると考えています。ただ、私たちが思っているのは独占したいというよりも、この方法でつくって、この方法で評価したら、移植しても大丈夫だということをしっかり示したい。

ほかの外国の方は、別にそれにこだわらずに、日本ではこうだけど、私たちはこれでやって、これでもうまいこといくということが、これからは十分あり得ると思いますが、やはり日本が先導して、こういう形で実際初めてのファースト・イン・マンの成果も出していけば、結局外国もそれに従う。その上で私たちとしては、そのときの知財を企業等が押さえているとものすごく使いにくくなりますから、できるだけ京大及びアカデミックの知財だけでいけるような技術を選びたいということもファクターとして考えております。

**【青木議員】**

わかりました。どうもありがとうございます。

**【川本参事官】**

以上、どうもありがとうございました。

以上をもちまして、ヒアリングを終了させていただきたいと思えます。

—了—