

## 2. 研究課題の進捗状況

### (1) 全体の進捗状況

遺伝子改変マーマセットの作出・解析に向けて、特定神経機能阻害マーマセットの開発からアルツハイマー病モデルマーマセット開発に重点を移して集中して研究が行われている。アルツハイマー病モデルマーマセット作出に関して、遺伝子改変作出用のレンチウイルスコンストラクトを作製し培養細胞での発現を確認しており、ファウンダーマーマセットが誕生する見込みである。また、ヒト特異的遺伝子を強制発現させた遺伝子改変マーマセットの作出に向けて、先行的にヒト特有遺伝子を導入した遺伝子改変マウスを樹立し、脳構造の変化の解析を行い、マーマセットに最適化した解析方法の開発が進められている。さらに、内在性遺伝子の破壊あるいは改変を行うことができるノックアウトマーマセットに関して人工ヌクレアーゼによる方法により世界初のノックアウトマーマセットが誕生する見込みであり、遺伝子改変マーマセットの作出・解析については、概ね順調に研究が進捗している。

また、進化的な観点からの脳機能の解明に向けて、マーマセットの大脳皮質形成に関わる主な遺伝子についてマウスとは異なる発現様式を示す遺伝子を多数発見しているほか、局所神経回路の機能を効率よく制御する基盤技術として、注意・衝動性制御神経回路に着目した遺伝子改変マウスを複数ライン樹立して機能解析を行っており、霊長類における行動制御の分子基盤を解析する際の指標化を視野に入れている。マーマセットコロニーの悪化等の影響により当初計画からの若干の遅れがみられるが、動物管理運営体制が強化されコロニー状態の改善が図られたほか、研究対象の集中と選択や研究者の補強を図り、遅れが取り戻される見込みである。

### (2) 課題及び留意点等

遺伝子改変マーマセットの作出・解析については、脳機能の解明のモデル動物として、アルツハイマー病等の疾患モデルマーマセットやヒト特異的遺伝子を強制発現させた遺伝子改変マーマセットの作出に加え、ノックアウト・ノックインマーマセットの作出技術を確実に確立していくことが求められる。

進化的な観点からの脳機能の解明については、心を生み出す神経基盤の解明に応えるモデルとしてマーマセット等でどこまで解明が可能であるのか、また、脳機能の解明によりどのように心を生み出す神経基盤の解明に帰結するのかが不明確なところである。小テーマの成果をどのように統合して心を生み出す神経基盤を明らかにしていくかが不透明なところが懸念され、達成可能な明確な成果像とその見通しを明らかにしたうえで、それに向かって研究の加速・強化を図っていくことが求められる。

### 3. 研究の推進・支援体制の状況

#### (1) 全体の推進・支援状況

研究推進体制については、9つの小テーマを設定され、中心研究者が所属する慶應義塾大学（慶應）と共同研究機関である理化学研究所脳科学総合研究センター（理研BSI）及び公益財団法人実験動物中央研究所（実中研）等に所属する研究者が複数の小テーマに参画するように分担を決めて、連携して研究を推進している（図2）。また、プロジェクト全体の進捗状況の把握と推進のために、年2回開催される課題全体の運営会議や月に1回開催されるサブテーマ毎の運営会議が設置されている。

研究支援体制については、上記の3機関のそれぞれに支援組織（慶應：専任2名、兼任4名、理研BSI：専任3名、兼任5名、実中研：兼任4名）が設置されており、理研及び慶應の産学連携推進本部等の既存組織が協力して研究支援が行われている。理研BSI内には理研－慶應連携研究チームが設置され、理研BSIの持つ実験動物飼育及び共同利用機器に係わる支援サービスを活用し、効率的に研究推進できるように工夫されている。また、共同研究する理研BSI、慶應、実中研との間で、本プロジェクト推進に関する包括的な実施協力覚書、知的財産や研究成果の取扱い及び研究試料移転に関する包括的な取り決めを締結して、相互協力を行う体制が確立されている。

なお、知的財産権についての取組みとして、フォローアップ結果を受けて、研究者からの出願を待つ形から個々の小テーマリーダーと知財の専門家が面談することで有用な知財の積極的な発掘を進めるといった是正が図られている。



図2. 共同研究チームの関係

#### (2) 課題及び留意点等

研究推進体制については、各研究チームの構成員はその専門性を活かして小テーマに配置されており、さらに、構成員を増強するなどの確かな連携・協働体制が構築されている。また、昨年度のフォローアップでの指摘を踏まえ、当初の10の小テーマから研究の進捗状況に対応した適切な絞り込みが行われているが、残る研究期間内での目標達成に向けて、今後も研究進捗に応じ、適宜小テーマの優先度を踏まえて研究推進していくことが期待される。

研究支援体制については、関係機関内で効率化を図る体制を構築し、研究活動が円滑に進められるように取り組んでおり、特段の問題はない。

知的財産権の取組みについては、フォローアップでの指摘を踏まえて特許取得等に取り組んだ成果がみられる。本研究課題は基礎研究領域ではあるが、遺伝子改変マーカーモジュールなど技術的側面も大きくかつ重要な役割を持っていることから、明確な知財戦略をもとに、さらなる取組みの強化が期待される。また、今後は、遺伝子改変マ-

モセツのもつ有効性や汎用性をさらに広く社会へ広め、産業界との連携強化を促進していくことが期待される。

#### 4. 総合判断

本研究課題は、世界で唯一かつ独自の遺伝子改変霊長類技術を基にして、遺伝子改変マーモセツを用いた脳科学研究という新たな領域を開拓する研究が展開されており、脳の高次機能メカニズム解明により心を生み出す神経基盤の解明が達成されれば、その成果が創薬につながる可能性があるなど神経科学分野への波及効果が極めて大きく、世界のトップ水準の成果になることが十分に見込まれる。

この目標に対して、世界に先駆けて遺伝子改変マーモセツの作成に成功しており、ヒト疾患モデルマーモセツとしてアルツハイマー病モデルマーモセツや内在性遺伝子の破壊あるいは改変を行うことができるノックアウトマーモセツの作成の見込みを得ている。また、遺伝子改変が容易なマウスの利点を活かして、マウスで先行してヒト特異遺伝子の導入によるヒト特有の機能の研究を行い、マーモセツに最適化した解析方法の開発が進められており、概ね順調に成果が得られている。

ヒトの疾病にかかわる研究は、iPS細胞等の応用により直接ヒトを使うことにより、飛躍的に進む面もあるが、*in vivo*の必要性や、高次機能の特質表現型を示す動物での再現の必要性も増してくると考えられ、この点において遺伝子改変霊長類マーモセツという独自技術による神経基盤の遺伝学的解析の意義は高く、今後のノックアウト・ノックインによる疾患マーモセツが実験動物として活用されれば、アルツハイマー病等の創薬創製、医療革新への貢献が大きく期待される場所である。

しかしながら、本研究課題の主テーマの「心を生み出す神経基盤の遺伝学的解析の戦略的展開」に対して、脳の高次機能メカニズムの解明がどのように心を生み出す神経基盤の解明に帰結するのかが不明確であり、また、具体的な成果目標及びその達成の道筋が不透明なところである。残る研究期間内において達成可能な成果を明確にした上で小テーマの成果を集約して、研究を加速・強化し推進していくことが求められる。

以上を総合的に勘案して、本研究課題については、以下の取扱いとする。  
プロジェクトを継続とする。

研究課題名	がんの再発・転移を治療する多機能な分子設計抗体の実用化
中心研究者名	児玉 龍彦
研究支援担当機関名	分子動力学抗体創薬技術研究組合

## 1. 研究課題の概要

本研究課題では、分子動力学計算に基づいた分子設計手法により、がんの再発・転移を治療する多機能抗体創成を目指している。具体的な研究目標としては、以下のとおりである。

- 「1」 消化器と呼吸器の進行がんの原発巣と転移巣のデータを収集し、特異的な細胞表面分子を探索し、高い親和性で認識するモノクローナル抗体（単一の抗体産生細胞に由来するクローンから得られた抗体）を系統的に作製する技術を確立する。
- 「2」 抗体と抗原のX線結晶構造と熱力学的解析をもとに、高い親和性を持つヒト化 scFV 抗体を設計する分子動力学による高速シミュレーションシステムを確立する。
- 「3」 ヒト型化（低免疫原性）ストレプトアビジンを用いたプレターゲットング法による2mm径のがん塊を検出できるPETイメージングの診断技術と、それに対する放射免疫療法（RIT）を確立する。

目標達成に向けて、本研究課題は7つのサブテーマを設けて研究を進めている。

- [1] 分子設計抗体医薬をめざした抗原抗体の作製および解析
- [2] デザインを指向した抗原抗体相互作用の熱力学研究
- [3] がん治療標的タンパク質とその特異的抗体との複合体のX線構造解析
- [4] 多機能抗体インフォーマティクス・分子動力学設計
- [5] イメージングによる新規抗体化合物の評価とRIT用薬剤の開発
- [6] 次世代抗体医薬品の製剤化の基盤技術開発
- [7] 臨床における標的探索と抗体医薬品の診断医療への応用評価

## 2. 研究課題の進捗状況

### (1) 全体の進捗状況

計算科学だけでは抗体構造の予想や設計が難しい面があることから、結晶構造解析情報を利用して親和性を評価した高度な分子設計が行われている。ナノ秒レベルで水分子の移動を予測して改変抗体の抗原との親和性を迅速に予測する独自の分子動力学計算手法であるPMF（平均力ポテンシャル）法を開発している。計算速度は年々加速化しており、現時点では、従来法と比較して約10分の1の分子動力学計算コストで複合体タンパク質の結晶構造解析結果に基づき抗原・抗体の結合構造を計算が可能

である見通しを得ている。

一方、分子動力学計算における計算機能力部分については、スーパーコンピューター「京」の利用も含めて効率よく実施できる状況であり、多数の抗体の同時設計を迅速に行えることが可能となり、設計抗体の予測精度の達成の見通しが得られている。また、肝臓がん標的抗原抗体の結合構造予測等を行い、創薬への応用が着実に進められており、製薬企業との産学連携による新薬創製を實踐できる環境構築を目指しているところである。スーパーコンピューター等の IT 技術を利用した創薬（IT 創薬）手法が抗体医薬の推進に活用できるかどうかは今後の開発進捗にもよるものの、現状では、抗体設計のためのプログラムの改良等が進捗している。

## （2） 課題及び留意点等

結晶構造が得られている化合物の情報をもとにして計算機による分子設計を行い、実際的な計算時間内でのシミュレーションを可能としているが、計算機技術を活用した創薬分野においては計算機能力に依存する部分が多いところである。創薬化学における世界的な競争の中で、スーパーコンピューター「京」を利用にして研究開発を進める意義は大きい、ソフトウェアアルゴリズムによる計算コストのさらなる削減見通しも含めて、計算機技術自体の成果目標を具体的に示すことが求められる。

また、本研究課題のサブテーマは、結晶構造解析情報からの抗体作製、化合物スクリーニング等の基盤となる技術開発からそれに基づく抗体医薬、次世代抗体作製まで多岐に渡っており、やや総花的なところが懸念される。特に計算機シミュレーションによる抗体開発に向けた成果は基礎研究としてレベルは高いものの、抗体の実用化までには多くの課題があることが懸念され、分子設計抗体の実用化に向けて研究対象の集中と選択等による成果の集約が求められる。なお、計算機技術の活用による創薬手法が独創的かつ新しい創薬手法としてさらに広く認知されるためには、質の高い学術誌への投稿論文および特許取得が不可欠であることに留意する必要がある。

## 3. 研究の推進・支援体制の状況

### （1） 全体の推進・支援状況

研究推進体制については、7つのサブテーマを設定し、中心研究者が所属する東京大学と共同研究機関である大阪大学を中心として、参加大学と民間企業との技術研究組合にて推進されている。大学間、企業間、産学の連携が組合を通して図られ、スーパーコンピューターの早期稼働の実現や医薬品の実用化に向けて民間企業と先端的研究を行える体制の構築ができています。また、組合がスーパーコンピューターや重要特許を保持する形での知財財産管理や設備管理することで、参画企業間の円滑な運営が図られている。

プロジェクト全体の進捗状況の把握と推進のために、年2～3回開催する課題全体

の運営会議、毎週開催されるサブテーマ単位の運営会議が設置されているほか、中心研究者は、サブテーマの各研究者の研究機関訪問およびTV会議等を実施している。

研究支援体制については、技術研究組合である研究支援担当機関の下に支援組織（専任3名、兼任5名）が設置されており、参画機関の産学連携本部等の既存組織がこれに協力して研究支援が行われている。

## （2） 課題及び留意点等

研究推進体制については、技術研究組合を設置したことにより、民間企業を加えた各参画研究機関の協力関係がうまく機能し、また、スーパーコンピュータの購入を早期に行い、それにより各サブテーマで研究推進が図られているものと期待される。さらに加速的に研究を推進していくため、計算機活用による創薬技術の深化に向けたサブテーマの成果の集約が期待される。

研究支援体制については、技術研究組合の枠組みの中で参画研究機関が自律的かつ連携して研究活動行えるネットワーク型体制が構築されており、中心研究者が集中して研究できる環境を実現している。しかし、知的財産権に係る支援活動については、抗体関連は複数の領域（抗原の用途、ヒト化技術、培養技術、修飾技術、精製技術など）で特許が錯綜する領域であり、特許戦略として時機を十分に検討することも必要であるが、創薬の実現のためには、産業化に支障が出ないようにタイミングを逃すことなく特許化するよう十分に注意して戦略を策定して研究を図っていくことが必要である。

## 4. 総合判断

本研究課題の目標である、昨今の計算機能力の著しい進捗を反映して、計算機を活用した分子動力学計算に基づいた分子設計手法を確立し、がんの再発・転移を治療する多機能抗体を創成できれば、世界をリードするトップ水準の成果となることが十分に見込まれる。

この目標に対して、抗体の結晶化構造と比較した分子動力学シミュレーションによる設計抗体予測を可能とする見通しが得られている。生体内最適化した抗体の開発および臨床への応用技術開発も進んでおり、概ね研究計画に沿って進捗している。また、IT創薬による次世代医薬品開発プロセスを精密化し、かつ加速することを目指して、製薬産業と連携して臨床を見据えた新薬創製への現実的な道筋を描き、抗原の抗体に対する親和性を考慮した高度な分子設計が実施されつつある。

しかしながら、抗体医薬品の実用化に向けた研究開発において、結晶構造解析情報に基づき計算機による分子動力学計算を応用するという本研究課題の手法は、実用面では未知の新領域であり、また、抗体の作製、分子設計、実用化とサブテーマが多岐に渡り総花的であることが懸念される。中心研究者のリーダーシップのもとに研究目

標である分子設計抗体の実用化の達成に向けてサブテーマの成果を集約し、また創薬に活用する計算機技術の完成度を高め、新規の抗体を効率よく合理的に創成できる分子動力計算に基づく抗体設計技術を確立するとともに、その研究成果を論文・特許等により示すことが求められる。

以上を総合的に勘案して、本研究課題については、以下の取扱いとする。  
プロジェクトを継続とする。

研究課題名	高次精神活動の分子基盤解明とその制御法の開発
中心研究者名	柳沢 正史
研究支援担当機関名	筑波大学

## 1. 研究課題の概要

本研究課題は、睡眠／覚醒、エネルギー代謝やストレス・感情の制御などの高次中枢機能の制御メカニズムを、脳内リガンドとその受容体の機能解析から明らかにするとともに、高次精神活動の制御法開発基盤を確立することを目標としている。

サブテーマとして「睡眠覚醒の根本的なメカニズムの解明」を設定し、その下で(1) マウス脳波・筋電図の大規模測定系を確立し、睡眠覚醒の定量的パラメータに異常を来す突然変異家系を検索、(2)「眠気」の生化学的信号を最新のプロテオミクス・リポミクス手法を用いた探索、(3) 睡眠覚醒(眠気)の制御に直接の因果関係を持つ遺伝子を複数同定し、その機能の解析の検討を進めていた。しかし、(2)については統計学的にロバストなデータを得ることが困難であったことから、以下のように構成し直され、研究を進めている。

- ①エチルニトロソウレア(ENU)によるランダム変異体の睡眠覚醒スクリーニング
- ②オレキシン受容体選択的作動物質の医薬化学的最適化
- ③オプトジェネティクスを用いた睡眠覚醒制御機構の可視化と制御

## 2. 研究課題の進捗状況

### (1) 全体の進捗状況

ENUによるランダム変異体の睡眠覚醒スクリーニングについては、スクリーニング体制が立ち上がり当初計画通りに進捗し、約3,500匹をスクリーニングし検出された睡眠覚醒異常マウス29家系について遺伝性の検討を進め、8家系に睡眠覚醒異常遺伝を見出している。また、25万種の低分子化合物ハイスループットスクリーニングにより発見されたヒット化合物の構造に基づいてオレキシン受容体作動物質医薬化学的最適化を進め、活性を示す化合物に共通性の高い構造を見出したほか、オレキシン神経やGABA作動性神経特異的に神経活動の可視化システムを立ち上げ、視床網様核や視床下部の神経細胞の活動の可視化に成功している。

本研究課題の開始時から新規に立ち上げたENUによるランダム変異体の睡眠覚醒スクリーニング体制が軌道に乗り、睡眠覚醒異常の原因遺伝子の同定に向けた大規模スクリーニングの進捗により得られてきている結果は、本研究課題全体の推進力となっている。



## (2) 課題及び留意点等

睡眠覚醒異常に直接に関与する遺伝子が複数個発見できる可能性があり、同定されれば睡眠覚醒制御の分子機構解明に大きく貢献するものと期待される。しかしながら、最終的な成果目標が依然として曖昧なところがあり、残る研究期間内での目標達成の見通しが不透明なところがあることが懸念される。

ランダム変異体の睡眠覚醒スクリーニングで8家系に睡眠覚醒異常遺伝が見つかったものの、現時点では目的とされる遺伝子が同定される絶対的な確証は得られていない。スクリーニング体制も含めて研究体制が整えられた状況であることから、今後は、睡眠覚醒異常の遺伝子解析等を行い、それらが睡眠覚醒異常の原因遺伝子であることを確定するとともに、睡眠覚醒の根本的なメカニズムの解明に向けて研究を加速的に推進していく必要がある。

医薬化学的最適化については、現段階ではスクリーニングにとどまり、残る研究期間内で有用な化合物まで得られるかどうかは不確実なところであり、知的財産化も含めてどこまで成果目標として達成するかを検討する必要がある。睡眠覚醒制御機構の可視化と制御については、神経科学における新たなツールとして期待されるものの、デバイスを外科的に実験動物に埋め込む形のものであり、実用化されたとしても難易度が高く、研究ツールとしての広がりが懸念される場所である。動物実験への規制もあり、昨今のコンピュータ解析技術の向上も勘案して、非破壊的な観察の定量化も含めた他の手法も検討することが期待される。

## 3. 研究の推進・支援体制の状況

### (1) 全体の推進・支援状況

研究推進体制については、1つのサブテーマを中心研究者の直轄指揮下に置いて、円滑かつ有機的にプロジェクト全体の研究活動が実施されるよう管理運営しており、研究進捗に応じた研究推進体制が取られている。

筑波大学を中心に7つの研究機関が参画しているが、中心研究者は日本（筑波大学）と米国（テキサス大学、ハワードヒューズ医学研究所）を研究拠点としていることから、プロジェクト全体の進捗状況の把握と推進のために、各研究機関とTV会議システム等のITコミュニケーションツールを活用し、定期的に情報共有や打ち合わせが図られている。

研究支援体制については、筑波大学内に支援組織が設置されており、学内の産学連携本部がこれに協力して研究支援が行われている。昨年度のフォローアップ結果を受けて、支援体制の強化が図られ、役割分担の明確化、連絡調整の迅速・密接化を推進するための諸会議の新設の他、「総務・会計支援チーム」、「知財管理班」等が設置され、強化が図られたところである（図1）。

同様に昨年度のフォローアップで要改善と指摘された知的財産権の取組み強化に

については、筑波大の産学連携本部に知財管理部署を新設され、また、筑波大学、ハワードヒューズ医学研究所、テキサス大学との間で取り決め（MOU）がなされた他に、研究資材等の移転に関する協定（MTA）及び北里大学を加えた4研究機関による共同研究契約（CRA）を締結され、着実な取組みがなされている。このほか、若手研究人材の参画状況として、若手・女性研究者の積極採用に取り組んでおり、研究員の約7割が女性であることは特筆される。

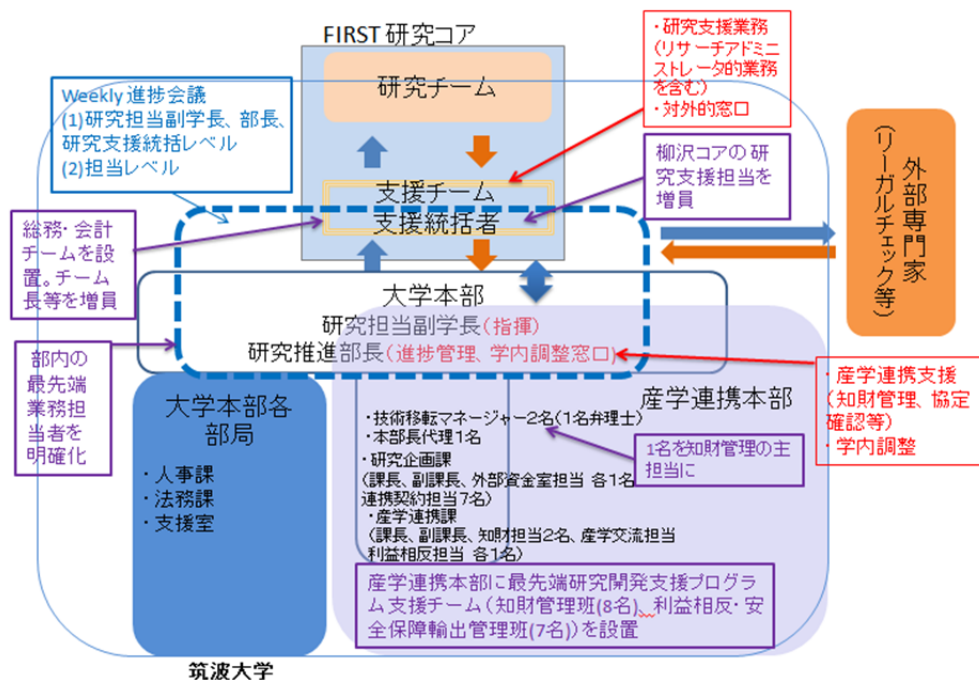


図1. 研究支援体制

## （2） 課題及び留意点等

研究推進体制については、中心研究者がサブテーマを直轄し、シンプルで一貫した体制が取られており、意思疎通等効率の良いプロジェクト推進がなされている。現時点において、学術論文が2件にとどまり、特許出願も未だになされていないことが懸念される。研究推進体制が立ち上がったことによる研究の加速化が期待されるため、残る研究期間においては学会発表に留まらず優れた学術論文、意義ある特許を多く創出して、研究成果を形に残すことが強く求められる。また、研究成果の発信により、若手研究者の研究へのモチベーションが向上し、研究推進の戦力にとどまらず、その能力をうまく引き出して将来のキャリアアップにつなげることが期待される。

研究進捗に応じた研究推進体制の見直しがなされていると勘案されるものの、研究成果としての学術論文および特許出願の創出を急ぎ強化すべく、本研究課題の加速化に向けた研究推進体制の一層の充実を検討することが必要である。

なお、研究支援体制については、当初からの課題の解決が図られ、研究支援体制は強化されており、特段の問題はない。

#### 4. 総合判断

本研究課題は、分子機構の観点から睡眠覚醒異常を解明し、高次精神活動の制御法開発基盤の確立を目指すもので、世界的に他に例を見ない独自性の高い研究であり、所期目標が達成できれば、社会的に意義の大きな、世界をリードするトップ水準の成果となることが十分に見込まれる。

この目標に対して、現状では睡眠覚醒異常の原因遺伝子の同定に向けた大規模スクリーニングが進捗し、8家系に睡眠覚醒異常遺伝子を見出す等の知見を得たところである。

しかしながら、得られた睡眠覚醒異常遺伝子候補家系から目的とされる遺伝子が実際に同定できるかどうか等、眠気に直接関与する化学物質の開発までの道筋が不明確なところがある。また、睡眠覚醒異常の原因遺伝子の同定、眠気に直接関与する化学物質の開発、睡眠覚醒制御機構の可視化という3つの観点から検討が進められているが、研究項目がそれぞれ有機的に連携して進められているか懸念されるところである。スクリーニング体制等の研究体制が立ち上がったところであるが、これまでに得られた研究成果の中で、学術論文が少なく、特許出願も未だになされていないため、現時点では世界をリードする研究開発が展開されているかどうか判断し難いところである。

本研究課題の目標である「高次精神活動の分子基盤解明とその制御法の開発」の達成に向けて中核となる「睡眠覚醒の根本的なメカニズム」を解明し、高次精神活動の制御法の確立までには、なお時間がかかることが懸念されるところである。実験対象のスクリーニング体制が整い、研究支援体制が強化されたことを踏まえ、本研究課題の最終目標を十分に見据えた上で、睡眠覚醒遺伝子の同定後の高次精神活動の制御法の確立に向けて、残る研究期間で達成する成果目標を明確にし、その達成に向けて、なお一層の加速的な研究開発が必要である。

以上を総合的に勘案して、本研究課題については、以下の取扱いとする。

プロジェクトを継続とする。

ただし、改善事項として FIRST プログラム期間中に最終的に達成する成果目標を明確にした上で、その達成に向けて研究開発を加速するために研究計画の見直しを求める。

研究課題名	iPS 細胞再生医療応用プロジェクト
中心研究者名	山中 伸弥
研究支援担当機関名	京都大学

## 1. 研究課題の概要

本研究課題では、iPS 細胞に立脚した再生医療の社会実装に向けた応用研究を推進するため、「1」乱立している iPS 細胞樹立技術の標準化を国際的規模で行なうこと、「2」体細胞や作製法の異なる iPS 細胞の多能性や移植安全性の評価を行い、世界標準と呼べるヒト iPS 細胞を見出すこと、「3」臨床応用に向けて、この標準技術を GMP（医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準）に準拠した調製システムとして完成させ、日本発の iPS 細胞技術による世界標準獲得を目指している（図1）。これら本研究課題の目標に向けて、実施する研究内容は以下の通りである。

### 「1」iPS 細胞樹立方法の比較解析

- ・ 様々な方法による iPS 細胞の樹立と 3 胚葉系組織への分化体細胞種、多能性誘導因子の組み合わせ、因子導入法、フィーダー細胞の選定、ES 培地、凍結保存法について、多様な iPS 細胞の樹立と比較解析を行う。

### 「2」細胞特性の把握

- ・ 3 胚葉系への分化能、分化抵抗性細胞の残存、細胞表面抗原、遺伝子発現様式、マウス、サルなどの動物を用いた移植試験による安全性評価を実施する。

### 「3」GMP 準拠細胞調製

- ・ iPS 細胞の樹立、維持培養、分化細胞調製についての標準作業手順書（SOP）の作成、細胞選別技術についての検討を進める。

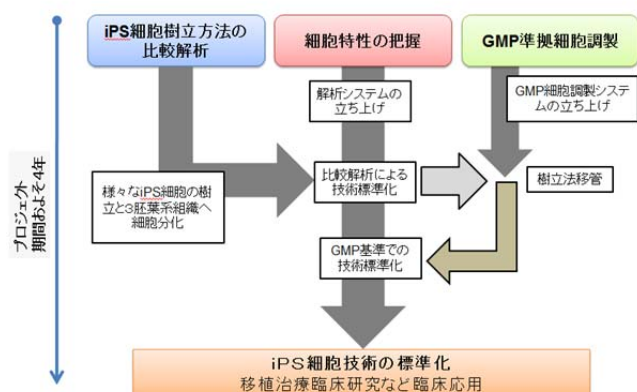


図1. 研究課題の概要

## 2. 研究課題の進捗状況

### (1) 全体の進捗状況

当初の計画通りに順調に進められており、初期化因子の導入技術開発から最適な初期化因子の組み合わせ、細胞評価系の構築、そして GMP 準拠技術の開発まで、一連の研究により着実に世界最先端の成果を創出して進捗している。

iPS 細胞樹立技術の標準化に向けて、ゲノムへ挿入がない遺伝子導入方法としてエピソームベクターを用いた樹立系の開発により、繊維芽細胞のほかに末梢血及び臍

帯血からも既存の方法より安全で高効率な iPS 細胞樹立に成功している。また、安全性を確保するために科学的根拠に基づき iPS 細胞を選別する評価系の構築がなされたほか、昨年度のフォローアップで指摘した安全性についても、分化抵抗性細胞株を評価する上での分子マーカーの絞り込みが行われる段階になっており、順調に進捗している。

GMP 準拠の iPS 細胞の標準化技術については、細胞調整施設 (CPC) 立ち上げが計画通りに行われ、GMP 対応システムを導入し、ヒトの研究に向けた準備が着実に進められている。標準化を行うため GMP 準拠に向けた準備 (設備、文書体系構築、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) への相談等) も順調に進んでいる。GMP グレードでの臨床用 iPS 細胞の樹立・維持培養を行う上で、培地のゼノフリー・フィーダーフリー化についても、CPC での実施を念頭に入れつつ、予定を前倒ししながら実施されている。臨床応用への展開として重要なフィーダーフリー培養法による iPS 細胞の作製が構築され、海外製品に依存していた iPS 細胞用培地の国内での安定した供給体制に道筋が得られている。さらに、これまで以上に研究課題の推進を図るため進めている GMP グレードの再生医療用 iPS 細胞ストックの実現についても順調に進捗している。

## (2) 課題及び留意点等

iPS 細胞樹立方法については、実験室と同レベルの細胞が CPC で製造できることが求められることに加えて、iPS 細胞の初期化因子の「唯一性」あるいは「絶対的優位性」は確保されていないところであり、この分野の研究はなお発展途上にある。基礎研究における成果の蓄積が重要であり、一層注力していくことが期待される。

GMP 準拠細胞調製については、前例がない分野での GMP 準拠が必要となることから、規制当局や PMDA 等と十分な意見交換が求められる。また、臨床応用にあたっては大量培養が必須であることから、培養施設基盤として早期からの準備が求められるものの、iPS 細胞化の手法や培養方法によって再構築もありうることに留意される。

## 3. 研究の推進・支援体制の状況

### (1) 全体の推進・支援状況

研究推進体制については、中心研究者が所長を務める京都大学 iPS 細胞研究所 (CiRA) のほか、委託研究機関として東京大学を含む7つの研究機関が参画して実施されている。

昨年度のフォローアップ結果を受けて、プロジェクト全体の進捗状況の把握と推進のために、課題全体の運営会議及び進捗把握のための会議が毎週設定されている。iPS 細胞の再生医療や創薬への応用については、隔週で専門の分科会による研究の進捗把握や意見交換の場が設けられている。また、臨床用 iPS 細胞作製とそれに関する細胞調製施設の本格稼働を議論する再生医療推進に関する会議体に加え、創薬に関する会

議体が新たに設置されており、研究の進展に合わせて柔軟な研究推進体制が組み立てられている。

研究支援体制については、研究支援担当機関である京都大学に、支援組織（専任 14 名、兼任 10 名）が設置されており、中心研究者と専門性の高い密なコミュニケーションをとることができるように、博士号取得者を中心として専門知識・スキルを有する人員で支援組織を構築している。また、研究マネジメント業務のサポート体制の拡充のために新たに中心研究者補佐を設置したほか、研究の進展に対応して臨床用 iPS 細胞作製と細胞調製施設の本格稼働を支援するための組織を設置する等、必要に応じ支援人員、組織の拡充が図られている。

知的財産権の取組みについては、京都大学 CiRA 及び産官学連携本部並びに京都大学がガバナンスを有する iPS アカデミアジャパン（以下 iPS-AJ 社）の三者で管理運用が行われている（図 2）。京都大学内にて出願および権利化まで行い、得られた権利の活用は iPS-AJ 社にて行う体制となっている。普遍的技術となり得る根幹特許と個別技術特許の両面から出願し、維持等については内容を評価し吟味することで特許費用の抑制を図っている。公的機関である京都大学が研究課題の要となる特許を取得することで、当該研究課題参画者を含む研究者コミュニティが安心して iPS 細胞技術の研究開発を行う環境を整えている。

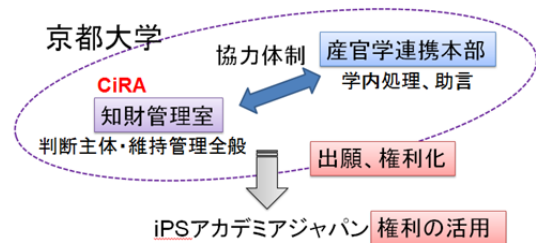


図 2. 京都大学 iPS 細胞関連  
知的財産権の取扱体制

若手研究者育成については、本研究の参加者全体に向けた研究発表を英語で行う等、国際レベルの若手研究者の育成が図られている。また、成果の社会還元に向けて、再生医療用 iPS 細胞ストックを推進するための組織が平成 24 年 2 月に新設され、本研究課題終了時まで外部機関に対して最初の iPS 細胞ストックを提供する予定となっている。

## （2） 課題及び留意点等

研究推進体制については、中心研究者の求心力のもと、効果的かつ効率的な研究推進体制が整備されている。本研究分野の研究者コミュニティ形成のさらなる拡充が期待される。

研究支援体制については、iPS 細胞の侵襲性や分化能、癌化の研究が世界中での競争や特許化の焦点であり、学術論文化、特許化、産業化、共同研究などの面で研究支援スタッフと連携して、引き続き強化していくことが期待される。

知的財産権の取組みについては、出願特許数や特許管理等に組織的な戦略性をもって十分な体制で臨まれており、アプローチも明確である。特許出願・維持に加え、権利取得後に想定される係争対応や実施許諾などで費用及び作業量が急増することが引き続き懸念されるため、十分な事前準備を継続して行っていくことが期待される。



#### 4. 総合判断

本研究課題により、臨床応用に向けた iPS 細胞技術の標準化に向けて、効率の良い、より安全な iPS 細胞樹立技術が確立され、iPS 細胞の標準化の評価基準策定及び GPC における臨床応用向けの GMP 準拠 iPS 細胞調製システムが完成されれば、iPS 細胞研究分野において世界のトップ水準であるだけでなく、日本がさらに世界をリードできる成果となることが十分に見込まれる。

研究課題の目標に対して、既存の方法より安全かつ高効率な iPS 細胞樹立系を構築し、また、分化抵抗性細胞株を評価する分子マーカーの候補を得ている。さらに、培地のゼノ及びフィーダーフリー化について予定より早く進捗しており、GMP グレードの再生医療用 iPS 細胞ストックが実現される見込みである。

研究計画が的確であり、かつ計画に沿って成果も着実に上がっているところである。本年度ノーベル生理学・医学賞受賞の栄誉にも輝いた中心研究者のもとで参加研究者・支援者らが一丸となり、最先端研究開発分野である iPS 細胞技術の標準化をリードする成果を引き続き創出し、貴重かつ人類に大きな貢献をもたらすことが十分に期待される。

一方、本研究課題は臨床応用に向けた iPS 細胞技術の標準化を目指すものであるため、iPS 細胞樹立方法の安全性、品質保証等を引き続き考慮することが期待される。また、今後の激しい国際競争下において優位性を維持確保するため、知的財産権の確保に加え、その土台となる基礎研究になお一層注力し、着実に進展させていくことが重要である。加えて、iPS 細胞技術の移植治療等の臨床応用に向けて、iPS 細胞移植による十分な治療効果を得るには、様々な分野の研究が総合的に発展する必要があるため、iPS 細胞技術が再生医療技術へと進展する各段階での研究推進方策を引き続き検討していくことが期待される。

以上を総合的に勘案して、本研究課題については、以下の取扱いとする。  
プロジェクトを継続とする。