

iPS細胞研究の推進について（第一次とりまとめ）

平成20年7月24日
総合科学技術会議
基本政策推進専門調査会

1. はじめに

2006年に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った。そして、iPS細胞を再分化させ、得られた体細胞・組織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。

これを受けて、iPS細胞研究の強力な推進を図るため、総合科学技術会議にiPS細胞研究WGが設置された。当WGはこれまで合計9回の会議を開催し、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等についての検討を含め、以下のような推進方策をまとめた。

2. iPS細胞研究等の今後の進め方

iPS細胞研究を進めるロードマップについては、以下のようにまとめた。この分野の研究はまだ開始間もないため、再生医療実現に向けて解決すべき課題が多々ある。したがって、基礎研究と再生医療の実現に向けた研究を同時並行的に強化していく必要がある。また、iPS細胞を利用することにより、多くの種類の細胞を作製することができ、疾患病態解明・創薬研究が大きく加速される可能性があるため、iPS細胞を利用した疾患病態解明・創薬研究を推進する。

なお、今後の i P S 細胞研究に必要と考えられる研究課題の詳細については、別添にとりまとめた。

(1) 基礎研究

i P S 細胞が樹立されるメカニズムには、いまだ未知の要素が多数含まれており、また、このメカニズムの解明は、i P S 細胞樹立法の改良や、応用研究に向けた細胞分化誘導法の開発にとってもきわめて重要であるので、今後とも多方面からの解析を進める。

(2) 再生医療の実現に向けた研究

①腫瘍化の危険性がない i P S 細胞の樹立

腫瘍化の危険性がない i P S 細胞を樹立することが重要であり、i P S 細胞樹立方法の改良研究を進める。また、腫瘍化の危険性に関する安全性評価方法の開発を進める。

②再生医療の臨床研究

- ・ i P S 細胞を、目的とする細胞・組織に分化誘導する技術の開発研究を進める。また、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研究を進める。

このような安全性評価方法の開発や品質管理法の確立に関する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特徴を十分に考慮して安全性・有効性を確認して、臨床研究を進める。

- ・ i P S 細胞の再生医療研究の効率的推進のため、E S 細胞や体性幹細胞研究も並行して進め、そこで得られた分化誘導技術や目的細胞の分離技術等を i P S 細胞研究の促進に利用することが肝要である。
- ・ 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を設立する
- ・ 薬物治療、外科手術などの既存の治療方法との比較を行い、有効性、安全性及びコストを踏まえて、対象疾患を絞って臨床研究を進める。

(3) iPS細胞を利用した疾患病態解明・創薬研究

①疾患病態解明に向けた研究

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、疾患病態解明さらに治療法開発に役立てる研究を推進する。得られた患者由来のiPS細胞の遺伝子多型などDNA塩基配列情報と組み合わせることにより、疾患病態を効率的に解析する研究を進める。

②創薬を含む医学・薬学・工学の応用に向けた研究

iPS細胞を用いた疾病モデル細胞や生体機能発現細胞を作製し、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、開発段階から、規制当局との情報交換・意見交換が重要であり、iPS細胞利用研究の成果を規制研究に利用するとともに、規制研究の考え方を踏まえて、iPS細胞利用研究を進める。

関連機器開発に関しては、我が国の国際的な競争力を育成するため、及び、iPS細胞をはじ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な目的細胞分離装置等の関連する研究機器の開発研究を進める。

3. iPS細胞研究を促進する体制

(1) iPS細胞研究者層の拡大とiPS細胞の迅速な配付

iPS細胞研究を促進するためには、我が国全体のiPS細胞研究者層の拡大が急務である。従って、iPS細胞を樹立・維持している京都大学から、iPS細胞が広く迅速に配付されることが不可欠である。

従って、京都大学は、理化学研究所等の公的機関と連携し、知的財産権に配慮しつつ、速やかにiPS細胞の提供を進めるべきであり、研究材料提供契約(MTA: Material Transfer Agreement)などの規定もiPS細胞が広く使われることを促進する内容とすべきである。特に、民間企業へのヒトiPS細胞の配付は、「ライフサイエンス分野におけるリサーチツール特許の使用の円滑化に関する指針」(総合科学技術会議、平成19年3月1日決定)を適用して、広く利用されるようにすることを第一に優先し、迅速に配付すべきである。

(2) 包括的な研究組織の立ち上げ

平成20年4月、大学及び理化学研究所並びに各省庁の研究機関を含むiPS細胞等研究ネットワークが立ち上げられた。このネットワークを現時点での包括的な研究組織として、研究の進展とともに参加機関を増やし、発展・進化させていくことが期待される。

なお、包括的な研究組織内における有機的な連携や、情報交換を積極的に促進すると同時に、包括的な研究組織は、常に外部に開かれたものとして、排他的なものとならぬよう、留意すべきである。

また、包括的な研究組織において、中核的な拠点である京都大学iPS細胞研究センターは、理化学研究所、慶應義塾大学及び東京大学と連携して、研究の実施のみならず、技術的指導、施設・設備の供用、社会への情報発信等研究推進に関しても、我が国の主導的役割を果たすことが求められる。

また、地理的に近接している研究拠点は共通の研究目標を設定し、その下で研究を実施する主任研究者(Principal Investigator)に対して相互の身分を与え、研究者が相互の研究施設を自由に使用可能とするなど、機関や制度の壁を越え、一つの研究組織であるかのように融合するなど、中核的な拠点としての役割を果たしつつ、総力を結集して研究を実施するための工夫をする必要がある。また、外部研究者にも交流の場を提供することは有効である。

4. iPS細胞研究に対する国の支援の在り方

(1) 中核的な拠点の整備

iPS細胞研究の中核的な拠点には、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) 研究の推進への支援

各省は、本年度、iPS細胞研究に関する研究予算を大幅に増額している。また、「革新的技術戦略」(総合科学技術会議、平成20年5月19日決定)の中でも、重点的に推進すべき「革新的技術」としてiPS細胞研究関連の2つの技術が挙げられており、平成21年度においても、引き続き強力に研究を推進する必要がある。

このような研究資金については、府省の有機的な連携の下に、ここで掲げ

られたロードマップに従って、活用されることが必要である。

(3) スーパー特区制度の活用

i P S細胞研究は、先端医療開発特区制度の対象研究分野となっている。平成20年度に開始される先端医療開発特区制度に基づき、研究資金の統合的、効率的運用、開発段階からの規制当局との協議、特許出願の早期審査を行い、研究開発の加速に努める。

(4) 制度的な対応

研究の進展・進捗に合わせ、迅速にi P S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。i P S細胞研究加速に欠かせないES細胞研究を促進するために、ES細胞の分化誘導研究などの使用研究の際の手続きの緩和に関して、生命倫理専門調査会で検討を開始したところである。

また、同様に、ES細胞の臨床応用についても、指針、基準等の検討・整備が必要であり、検討を開始することとされている。

(5) 産業化に向けた起業支援

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、革新的創薬等のための官民対話の下に設置されているベンチャーWG等を活用して、バイオベンチャーの取り組みを積極的に支援する。

5. 知的財産戦略

(1) 国際的な知的財産戦略

激しい国際的な知的財産競争を勝ち抜くために、日本国内のみならず海外も含めた戦略的な特許出願及び取得を最速で行い、知的財産権を確保するために国としても迅速かつ強力な支援を行う。

なお、より戦略的な見地から、海外において得られた研究成果による知的財産についても、必要に応じてライセンス導入するなど、外部リソースの積

極的な活用も視野に入れ、知的財産ポートフォリオの構築を推進していくべきである。

(2) 知的財産の戦略的な管理・活用

- ・ 公的研究資金を用いて、今後創造される i P S 細胞研究関連の知的財産を、効果的に社会に還元するためには、知的財産を戦略的に確保し、管理・活用する体制を早急に構築すべきである。
- ・ 京都大学では、すでに有限責任中間法人 i P S ホールディングスが創設され、そのガバナンスの下に動く知的財産権管理・活用会社として、i P S アカデミアジャパン(株)が設立されている。しかし、より広範で統合的な組織の方が、カバーする範囲が広く、かつ、効率的な運用も可能であることから、i P S アカデミアジャパン(株)は、国内のすべての大学や研究機関及び製薬企業や医療機器企業などの民間企業も参加・利用できるように開かれたものになるべきである。その際、参加研究機関は、公的研究資金で得られた知的財産の管理・活用については、各機関の利益のみを優先することなく、最大限協力すべきである。

また、公的研究資金で得られた知的財産は、実施中の研究が競争面で不利になる場合などを除き、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。

(3) 先端医療関連技術の知的財産保護のあり方の検討

i P S 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、知的財産戦略専門調査会で検討され、知的財産戦略（総合科学技術会議、平成20年5月19日決定）に盛り込まれた。それを受けて、知的財産戦略本部がとりまとめた「知的財産推進計画2008」（平成20年6月18日決定）には、内閣官房、内閣府、厚生労働省、経済産業省、関係府省において、「医療分野に広く応用可能で国際的な研究開発競争や知的財産取得競争が激化している i P S 細胞関連技術を含む先端医療分野における適切な知的財産保護の在り方について、2008年度から直ちに検討を開始し、2005年4月に改訂された特許審査基準の運営状況及び先端医療分野の技術の特許保護に関する国際的な議論の動向も踏まえ、早急に結論を得る。」こととなっている。

6. 国際協力の在り方

このiPS細胞研究の目標は、最終的には、医療に活かして多くの人々の健康に貢献することである。そのためには、世界中の研究者が、競争を通じて、よりよい成果を目指すとともに、協力して新たな課題に挑戦することも必要となると考えられる。

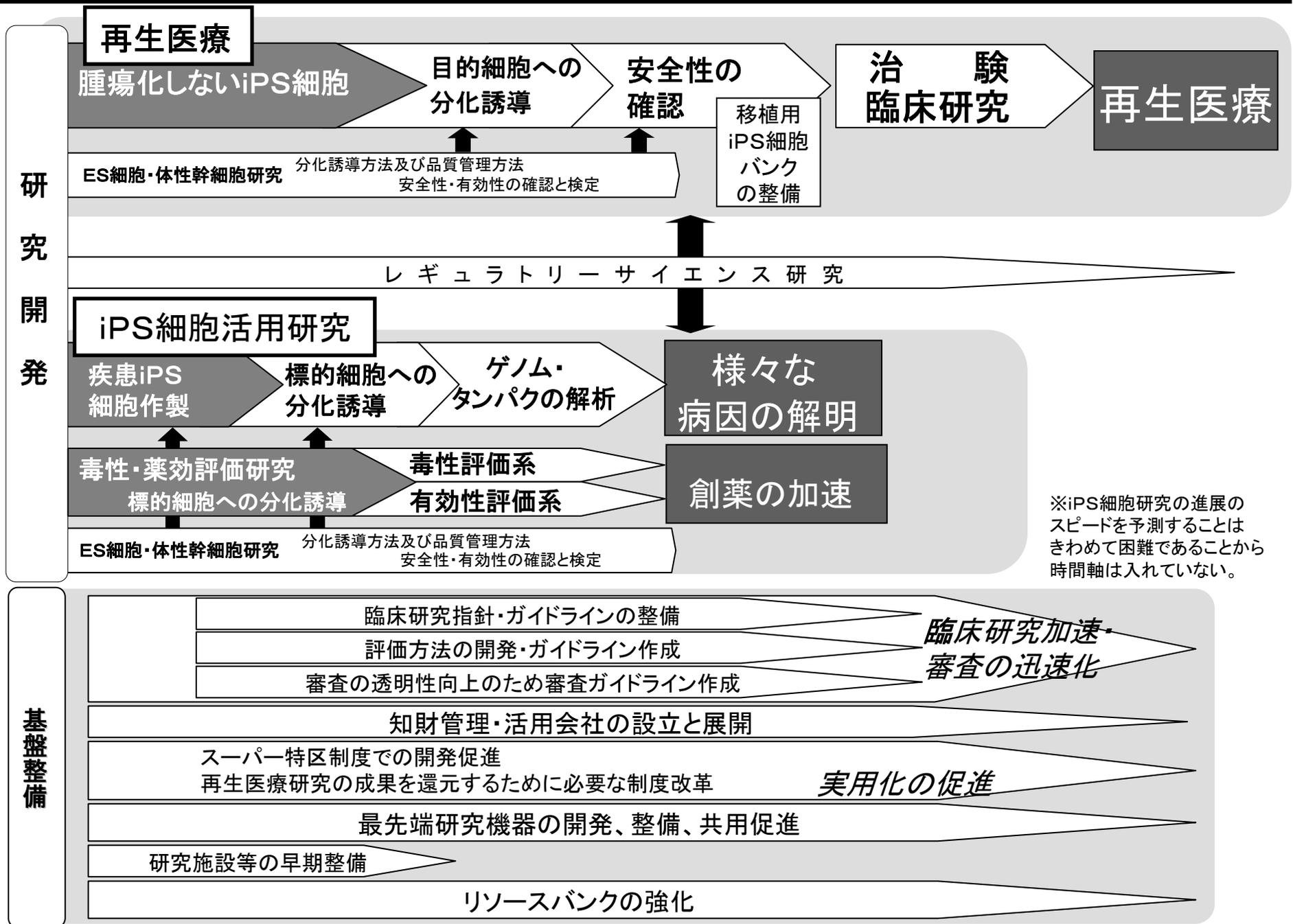
例えば、疾患iPS細胞研究などでは、国際ヒトゲノム計画、イネゲノム計画のように、より多くの疾患を早期にカバーするような国際分業体制も今後の研究の進展に合わせて検討すべきである。

7. おわりに

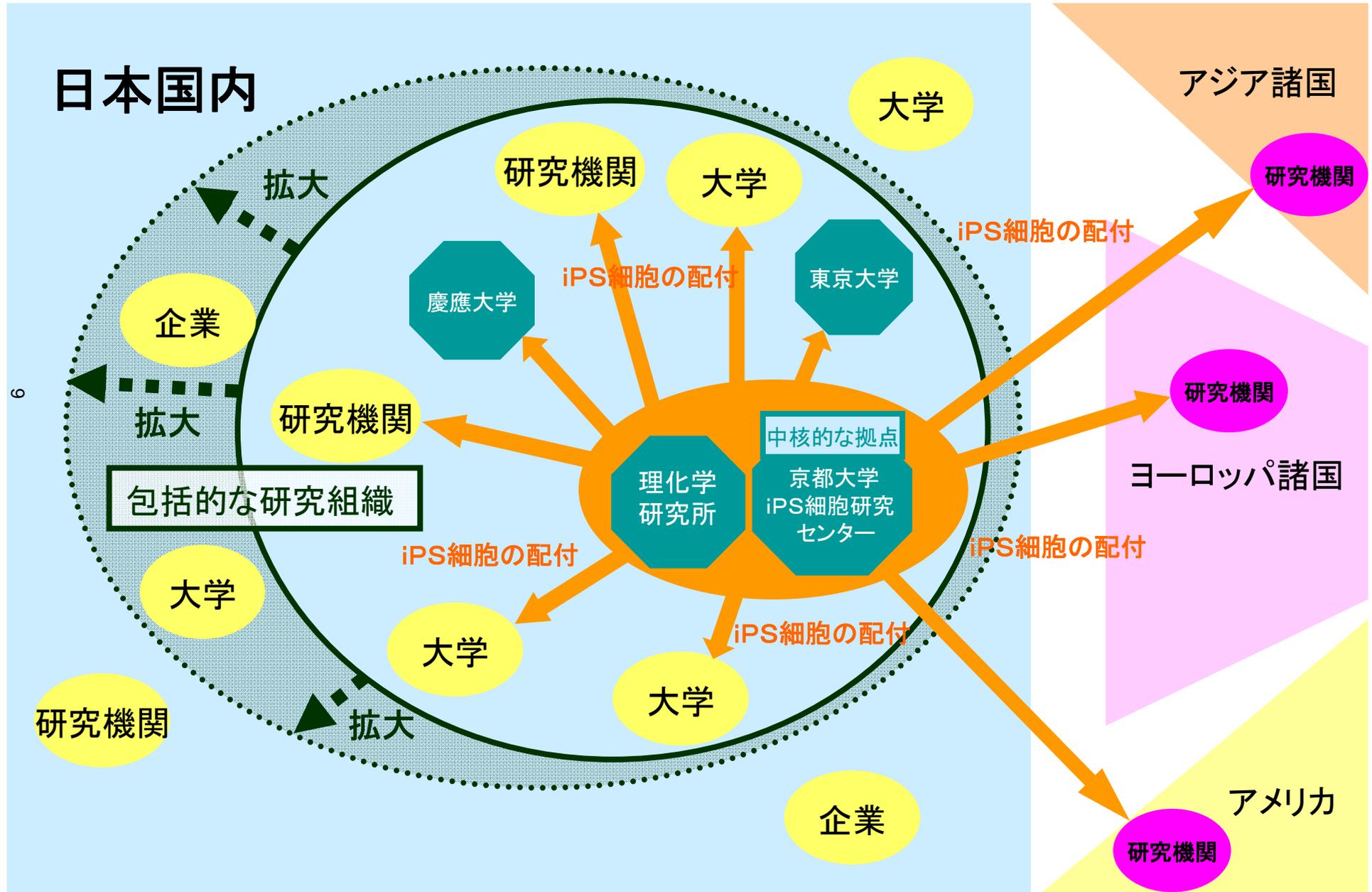
iPS細胞研究は、日本が世界に誇る画期的な成果であるが、海外との競争は激化している。この日本発の優れた成果を更に発展させ、国民生活の向上に結びつけるためには、研究を進めやすい環境作り（研究費、研究環境、体制、制度、知的財産環境の整備など）が不可欠である。

今後、この研究の更なる発展は、我が国の科学技術政策にとっての試金石とも言える。総合科学技術会議としては、引き続き、この研究を支援し、研究の進展に応じて必要な措置を講じていく。

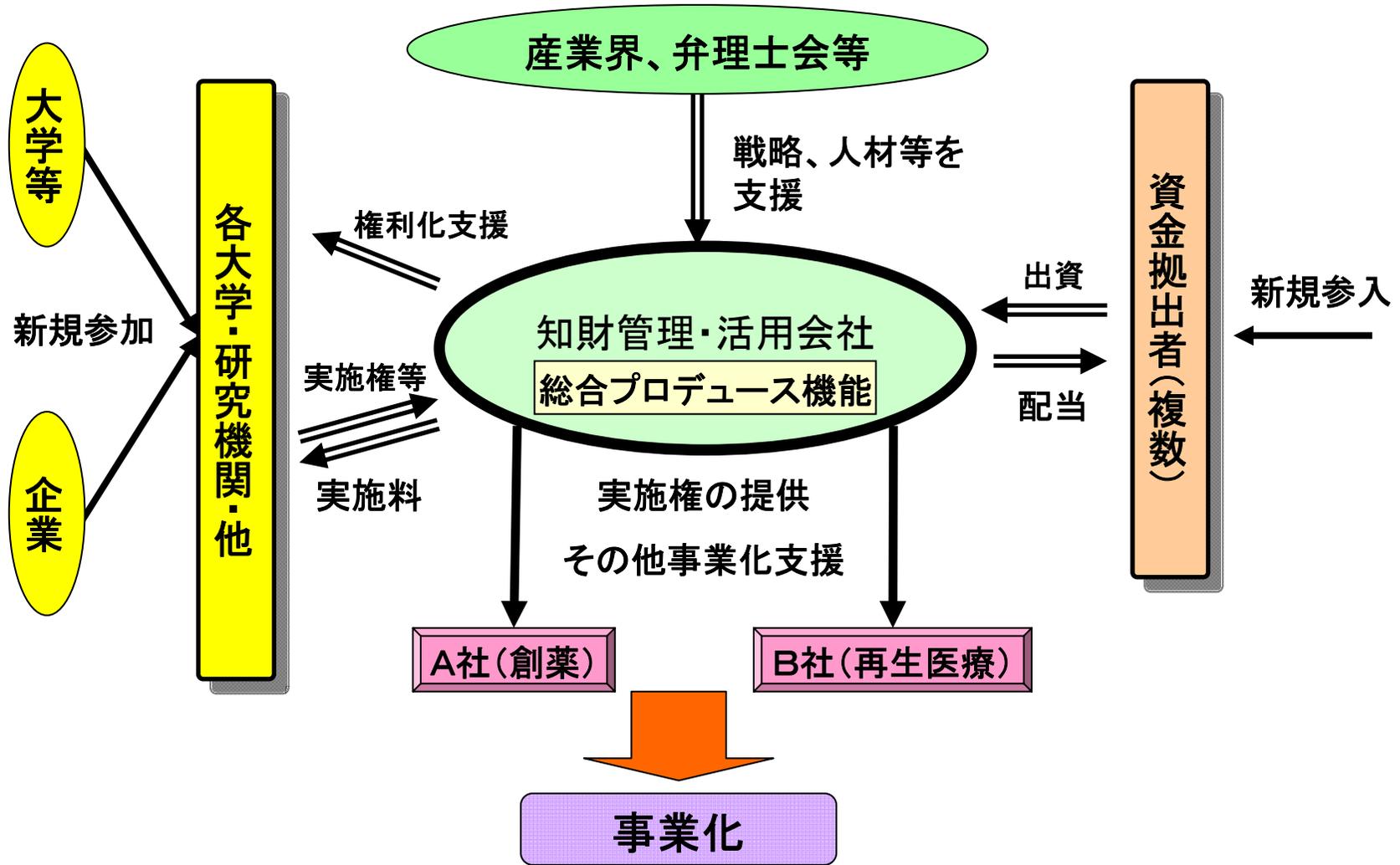
iPS細胞研究のロードマップ



包括的な研究組織のイメージ図



iPS細胞研究関連知的財産に関する 総合的支援体制のイメージ図



(別添)

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の研究、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極めて重要である。

2. 再生医療の実現に向けた研究

(1) 安全な iPS細胞の樹立及び目的とする細胞・組織の安全性確保

① iPS細胞樹立方法の改良を行い、腫瘍化の危険性のない iPS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 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。

② iPS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、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（分化促進・抑制など）
- ・ 安全かつ効率的な i P S 細胞や目的とする細胞・組織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（最適な移植形状、移植物の固定方法、非侵襲的手術方法、最大移植量、移植回数）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

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、必要性と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、安全性評価方法の開発研究、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、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、分化を促進したり、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や、移植後の増殖分化による強度の増加も考慮して、移植部位によっては不可欠であり、その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、保健医療上の必要性を踏まえ、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・専門家間での技術交流、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病態解明・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・変異情報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。

- ・ 神経細胞、心筋細胞等の採取困難な組織を患者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病態解明の推進
例えば、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する必要がある。
- ・ 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・生体機能発現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・生体機能発現細胞を作製し、薬剤の有効性評価系の開発及び標準化により、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、開発段階から、規制当局との情報交換・意見交換が重要であり、i P S 細胞利用研究の成果を規制研究に利用するとともに、規制研究の考え方を踏まえて、i P S 細胞利用研究を進める。

②民間との連携に当たって配慮すべき課題

- ・ 産業応用に向けたアカデミアの研究を促進するために、産学一体となって、難治疾患に立ち向かう必要があり、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・学・官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な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。