

再生医療実現化プロジェクト」

追加説明事項 回答

平成 14年 10月 8日
文 部 科 学 省

1. 全般

研究期間 :何故 15年という長期計画なのか。15年という長期において柔軟性を維持する方策はあるか。

【研究期間が 15年である理由】

本プロジェクトは、現在では治療法が無い又は確立していない疾患 / 障害（パーキンソン病、せき髄損傷、腎不全など）について、幹細胞を用いた細胞治療技術を確立することや、ハイブリッド型の人工臓器を実用化することなどを研究開発のターゲットとしている。

各サブプロジェクトの具体的な研究開発テーマ毎の研究開発目標と、その達成時期については、前回の検討会（9/18）において提示したところであるが、研究目標の中には、短期的（5年以内）に実現すべき事項のみならず、目標達成のためには、研究手法の開発も含めクリアしなければならない技術課題も多く残されており、長期的研究開発を継続的に実現することが必要となっている。

また、本研究の成果は最終的には人に対して適用されることから、安全性の確認などについて万全を期す必要があることから、安全性の実証試験についても長期の期間を要することが想定される。

これらの理由により、本プロジェクトについては15年間程度の研究期間を要するものと想定している。

【15年と言う長期において柔軟性を維持する方策について】

本プロジェクトの実施に際しては、プロジェクトリーダー及び関係する専門家および有識者より構成される推進委員会を設け、具体的なプロジェクトの実施体制の検討を行うとともに、これとは独立した第三者の有識者より構成される評価委員会を設ける予定である。

推進委員会においては、常に最新の研究動向の把握に努め、プロジェクトの最適なパフォーマンスでの実施に注力するとともに、評価委員会では、あらかじめ設定された達成目標に対する進捗状況などについて、毎年度評価を行うとともに、当該達成目標の妥当性についても、再生科学分野の進展状況を踏まえてチェックすることとしている。

プロジェクトの開始後3年目、5年目などの節目には中間評価を実施し、プロジェクト全体のパフォーマンスが常に高いレベルで発揮できるよう、必要に応じて事業の見直しや、実施者の交代などの対応を行うことにより、プロジェクトの柔軟性を担保することとする。

公募型研究の詳細 :公募を予定する研究内容 (規模、テーマ、時期、予算配分、選考方法)や実施の仕組み。

再生科学の分野全体に占める基礎研究の比重は、他の分野に比べても高く、かつ、本プロジェクトは全体として15年という長期の研究開発期間を想定している。

このため、本プロジェクトにおいては、バンク整備や前臨床試験を目指した戦略的な計画研究に加え、基礎レベルの研究開発などの一部については、ある程度設定された研究開発目標の下、公募により、適切な研究者を採択し、研究開発を実施することを想定している。

具体的な公募テーマなどの詳細は、今後プロジェクトの推進委員会において選定されることになるが、公募のイメージとしては、以下の内容を想定している。

研究内容(案)

規 模：1 課題あたり数千万円～数億円 / 年程度を想定

テ ー マ：推進委員会において選定

時 期：課題毎の研究開発期間は3～5年が基本（延長もあり得る）
公募は3～5年ごとに実施。

予算配分：推進委員会において決定

選考方法：推進委員会の検討結果を踏まえ、文部科学省が決定。

実施の仕組み：選定された課題を実施する研究機関に対して、文部科学省が研究開発を委託。

推進委員会・評価委員会 構成と具体的機能、長期研究期間における研究テーマの改廃との関係等。

【推進委員会の構成と具体的機能】

構成

プロジェクトリーダー及び関係する有識者

具体的機能

- ・ 研究開発目標の設定。
- ・ 実施体制の検討。
- ・ 各研究開発課題に対する予算配分の基本方針の決定
- ・ プロジェクト参加機関、プロジェクトにより雇用する研究者の選定
- ・ 研究の進捗についての自己評価
など

【評価委員会の構成と具体的機能】

構成

発生・再生、細胞移植、遺伝子治療、産業界、マスコミ等の分野の有識者

具体的機能

- ・ 設定された研究開発目標に対する達成度の評価
(毎年度の評価、中間評価)
- ・ プロジェクトの効果的な推進に対する助言
など

【長期研究期間における研究テーマの改廃との関係等】

研究テーマの改廃等については、一義的にはプロジェクトの効果的な推進を行うことを担う推進委員会において判断され、実施されることになるが、評価委員会では、推進委員会における当該判断が妥当であるか否か、常にチェックすることとする。

従って、研究テーマの改廃など、プロジェクトの内容について大幅な変更を伴うような場合には、必ず評価委員会の助言を得ることとする。

知的財産権 :再生医療に係わる知的財産権の現状と課題、知的財産権への対応における考え方等。

【再生医療に係わる知的財産権の現状と課題】

【バイオテクノロジーの医療分野への応用に関する技術動向調査 (平成13年5月 特許庁調査報告書より)】

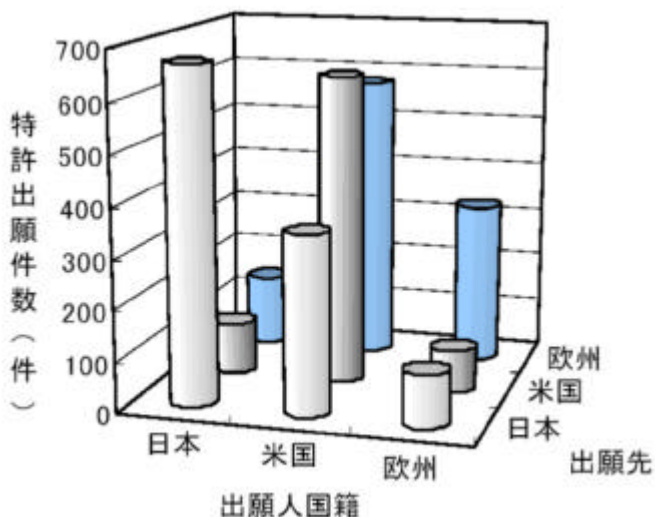
バイオテクノロジーの医療への応用に関して、遺伝子治療、コンビナトリアルケミストリー、ハイスループットスクリーニング、SNPs 関連技術及び再生医療の5技術についてデータベース検索(WPI)を用いて、1990～2000年の日米欧の特許出願、取得状況を調査。

これらについて、日米欧からの特許出願件数を出願人の国籍別に整理した結果、5技術すべてにおいて米国からの出願件数が非常に多く、米国の競争力が強い。欧州と日本を比較すると、再生医療に関しては日本からの出願件数が欧州からの出願より多いが、その他の4技術については欧州からの出願が日本からの出願を上回っている。

再生医療に関しては、他分野に比べて日本人出願人の特許件数も多いが、出願件数上位の日本企業の特許は、中空系型人工腎臓やセラミックス人工関節等のやや古い技術に属するものが多い。出願件数では上位にランクされていないものの、培養皮膚、軟骨細胞の培養、ハイブリッド人工肝臓といった、今後注目される組織工学関連分野で、メニコン、ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング、グンゼといった企業や名古屋大学等の研究機関から特許出願がされている。

ただし、発生工学関連では、幹細胞に関する特許取得が、米国では1990年代に、欧州では1990年代後半に急速に伸びてきているのに対し、日本では科学振興事業団(JST)、理化学研究所、大学TL0等から特許出願が増えて来ているものの、米国等に比べるとまだまだ少ないのが現状である。

再生医療に関する特許出願状況と主な特許出願人(1990～2000年)



NO	出願件数	出願人名	国籍	備考
1	67	テルモ	日	医療機器企業
2	34	GENETICS INST INC	米	ゲノムベンチャー
3	32	UNIV CALIFORNIA	米	大学
4	28	GEN HOSPITAL CORP	米	病院
5	24	US DEPT HEALTH & HUMAN SERVICE	米	米国政府機関
6	23	SMITH KLINE	英	大手製薬企業
7	22	UKR HUMAN REPRODUCTIVE FUNCTIONS CENTER		公的研究企業
8	21	GENENTECH	米	医薬ベンチャー
9	21	宇部興産	日	化学企業
10	19	人工血管技術研究センター	日	医療機器企業

ウクライナ

【知的財産権への対応における考え方等】

いわゆる日本版バイドール法の規定を適用し、国は研究開発実施機関より知的財産権を譲り受けないことを基本とする。

制度面・社会面での課題：研究実施において留意すべき制度面・社会面での課題とその対応。再生医療の ELSI (Ethical, Legal, and social implication) 研究と情報発信への対応。

再生医学においては、生きたヒト由来の細胞を研究や医療の材料として使うという点で、ELSI の問題を抜きにして語れるものでないことは明らかである。

従って、研究を実施する研究者においては、生命倫理問題について十分な理解を有することが前提であるとともに、当該研究者が所属する研究機関においては、生命倫理委員会などにおいて、倫理面での助言等を行う体制が構築されていることが重要である。

具体的な対応については、今後推進委員会においても十分に議論する必要があると考えているが、本プロジェクトの研究費の一部を、ELSI の問題に関連した研究や情報発信への対応のために措置することも含めて検討したい。

再生医療研究への取組み 文部科学省におけるその他の再生医療に関する研究開発の概要。

(1) 研究拠点方式による研究の推進

理化学研究所発生・再生科学総合研究センター

ミレニアム・プロジェクトの一環として、平成12年度に発足。センター長は竹市雅俊氏（元京都大学教授）。研究者等243名、30チームより構成。平成14年度予算額57億円。「発生のしくみの領域」、「再生のしくみの領域」を中心に、基礎研究分野の研究活動を実施。

(2) 競争的資金を活用した個人研究の推進

未来開拓学術研究推進事業

ミレニアム・プロジェクトの一環として、平成12年度に「発生・分化・再生」の研究分野が5年間設定された。動物の発生・再生現象のしくみを解明するとともにその成果を医療技術に応用して再生医療の実現を目指し、現在7課題について研究を実施している。

本研究分野は研究推進委員会を置き、研究分野の計画的推進について方針を定めるとともに、必要な助言や支援を行うなど、研究分野の推進に責任を持って当たる。研究推進委員長は、竹市雅俊氏。

戦略的創造研究推進事業（科学技術振興事業団）

戦略目標「技術革新による活力に満ちた高齢化社会の実現」の下で、平成12年度より、研究領域として「生物の発生・分化・再生」領域を設定。研究統括は堀田凱樹国立遺伝学研究所所長。

研究課題の募集は平成12年度～14年度まで。これまでに11課題が採択され、研究を実施している（平成14年度分については、現在選考中。）。

(3) 大学等における研究の推進

大学等において再生医療に関する研究を実施する主な機関は以下のとおり。

京都大学再生医科学研究所

山岡義生所長、教官定員60名。生体組織及び臓器の再生に関する学理及びその応用の研究を行う。

熊本大学発生医学研究センター

田賀哲也センター長、教官定員31名。分子遺伝学・分子生物学・細胞生物学などを基盤として発生学的視点から生命科学と医学の統合的研究を推進。

2. 幹細胞バンク

技術課題 細胞バンク設立までに段階的にクリアすべき技術的課題。将来の同種移植を想定した細胞安全性確保の為の研究計画。DNAチップ等を用いた幹細胞のゲノム解析は予定しているか。

本研究プロジェクトにおける幹細胞の収集には、臍帯血や骨髄などからの分離・抽出を行うことが中心になると考えられる。このうち、特に臍帯血については、現在既に活動している公的臍帯血バンクとの連携が必要不可欠である。

このため、既に厚生労働省との協議を開始するとともに、いくつかの臍帯血バンクの運営の中心となっている研究者との間で、具体的にどのような形態での協力が望ましいかなどの検討を開始したところ。

文部科学省における現段階までの検討においては、

- (1) 公的臍帯血バンクのいくつかに本プロジェクトより資金を補助し、バンクの整備を図るとともに、従来から治療目的に適さないとされてきた材料を様々な研究目的に利用できるようにし、人材料を実際に使った実験的研究を可能にする体制を確立すること
- (2) その上で、造血幹細胞を始め、臍帯、胎盤由来の様々な正常幹細胞株を樹立すること

などが、具体的な目標／検討課題として提起されている。いずれにせよ、特に(1)については、これまで推進に大きな努力を払ってきた厚生労働省との密接な連携を図ることが最も重要な課題である。

技術的課題としては、臍帯に存在する様々な幹細胞を抽出・株化し、凍結保存することが最も重要であり、まずはこの研究を中心に行う。

また、幹細胞の試験管内維持については出来る限り遺伝子導入を使わない方法の開発を目指す（現在、造血幹細胞についてはこのような方法はほとんど開発できていない。）。

幹細胞のゲノム解析（マイクロアレイ等による遺伝子発現解析）については、幹細胞制御技術の開発の一環として重要であり、本プロジェクトの一環として考えていく方向で検討中である。特にヒト幹細胞およびそこから分化した細胞を用いた遺伝子発現解析は、今後の創薬に重要な研究戦略となる。すでに、産総研ティッシュエンジニアリングセンター、慶應義塾大学、東大医科研の共同研究グループが pilot 的に始めている。

安全の問題については、プレ臨床研究をこの目的のために組織化していく（霊長類を用いた疾患モデルの開発等）。また、サービスでそれを行える仕組みも設立することが必要になる。しかし、安全とは確率論的なものであるということを正直に示し、プロセスを開示することで不安を払拭することが重

要であるものと考えられる。

また、実験的治療において安全性の確保の基準をどのように置くのかについては、まだ明確な結論が得られておらず、今後の検討が必要である。

バンク施設への考え方 :少数中核施設 or ネットワーク、Cell Processing Center や臍帯血バンクとの連動性、GMP基準や技術者等マンパワーへの対応、理研発生・再生科学総合研究センターの中核施設としての長短。

【少数中核施設 or ネットワーク、Cell Processing Center や臍帯血バンクとの連動性、GMP基準や技術者等マンパワーへの対応】

詳細には、最終的な予算規模を踏まえ、推進委員会において議論し、決定されていくことになるが、現段階においては、

- ・移送の際の細胞の寿命
- ・災害時のバックアップ機能
- ・GMP基準の施設の整備・維持経費や技術者等のマンパワーの適切な確保

などを考慮し、複数（東西2カ所等）に一定規模の拠点を整備することを想定している。

例：神戸先端医療センター・理研CDB(臍帯血)

産総研ティッシュエンジニアリングセンター(神経幹細胞、骨髄間質細胞)

慶應義塾大学医学部(神経幹細胞、樹状細胞)

東大医科研(臍帯血)

その際、現在ある10箇所の臍帯血バンクとの具体的な連携を図ることが重要であると考えている（いずれにしても、今後、厚生労働省及び臍帯血バンクとの具体的な協議が必要）。

また、組織幹細胞の内、大量培養系が確立しているものについては、細胞培養技術開発等を進めているCell Processing Centerと連携することにより、今後国全体として整合性の取れた計画としていく予定である。

【理研発生・再生科学総合研究センターの中核センターとしての長短】

同センターは発生・再生科学の一大研究拠点として整備されつつあり、隣接する神戸市先端医療センターも併せ関連する研究者も多数在籍していることから、バンクにおける研究の実施は可能であるが、広く幹細胞を提供するという業務を同センターで行うことについては、本来研究実施機関であるセンターの機能とは異なるものであり、理研における他のセンターとの関係を含め、今後検討する予定である。

幹細胞ソース 対象とする幹細胞および細胞供給源への考え方。臍帯血バンクとの連携の具体像。ES細胞に対する考え方。実用化の近い上皮細胞や線維芽細胞、間葉系幹細胞等への考え方。

【幹細胞及び細胞供給源への考え方。臍帯血バンクとの連携の具体像】

幹細胞の供給源としては、現在のところ臍帯血バンクがもっとも可能性が高いと考えられる。臍帯血バンクは細胞治療目的に整備されている唯一のバンクであるが、これと同時に研究利用（ただし、臍帯血移植に関連する研究に限る。）についてもインフォームドコンセントがとられた正常ヒト細胞の供給システムとしても機能している。

臨床への橋渡し研究にはヒト材料へのアクセスが必要であることを考えると、臍帯血バンクと如何に連携し、相互協力の体制を取れるのかを早急に具体的に決定する必要がある。

【ES 細胞に対する考え方】

ES 細胞については、現在、京都大学再生医科学研究所において樹立、提供に向けた準備が進められているところであり、長期的には、当然バンクの対象として検討していく必要があるが、現在はES 細胞に関する指針上もバンク事業は想定されておらず、国際情勢や各方面での検討をふまえつつ検討していく予定である。

【実用化の近い上皮細胞等への考え方】

上皮や、間質等は増殖技術等は既に確立している。従って、バンク設立のためには技術的というより、社会的、経済的課題の克服が中心になるのではないかと思われる。

また、これらは自己細胞を用いることが可能であり、既に活動を開始している、民間によるバンク等の活動状況を踏まえた検討が必要である。

幹細胞の提供先 : 幹細胞を提供する研究(者)の条件、商業的利用への考え方、有償・無償に対する考え、細胞提供における実費コストの確保の方策。

【幹細胞を提供する研究(者)の条件】

所属する研究機関において、当該研究者が行う研究に対して、倫理面からのチェックを行う体制が確保されていることなどが条件となるものと想定している。(臨床研究レベルでは現在、厚生科学審議会で指針を検討中。商品化された場合は、次の項目に示すとおり。)

【商業的利用への考え方等】

商業利用の場合、細胞・組織利用医薬品に分類されるため、薬事法の基準、考え方等が適用されることとなる。

欧米における幹細胞バンクの整備状況。

本年9月に、イギリスの Medical Research Council (MRC) が、世界で初めてとなる公的なヒト胚性幹細胞バンクの設立を表明した。本バンクでは、胚性幹細胞のほか、成人、胎児由来の幹細胞も保有し、疾病治療への適用を含めた医学研究を対象に供給する予定。

また、アメリカでは、非営利組織 American Type Culture Collection (ATCC) 傘下の National Stem Cell Resource (NSCR) が、種々の系統化された幹細胞及び新たに組織から樹立された幹細胞を供給しており、中国も、幹細胞バンクを備えた国立幹細胞研究所の設立を表明している。

なお、大学等の研究機関で個別に幹細胞を供給している施設は、国内外に多数あり、アメリカのベンチャー企業等では、幹細胞の企業化が進められている。

3.細胞治療技術

幹細胞の増殖技術 増殖技術の現状と課題、その対応と見通し

最近の 10 年の発展を考えると、今後様々な幹細胞の試験管内維持増幅が可能になるものと予想される。

ただし、いくつかの細胞についてはどうしても増幅刺激として、遺伝子導入が行われると思われるが、増殖因子の開発、ペプチド因子の細胞内移行法の利用などを通して、なるべく遺伝子導入を行わない技術を開発することが重要。

また、試験管内で増殖や分化を制御する技術は、すぐにかん化のメカニズムの理解、またそれに結びつく創薬へとつながるため、この意識をもって、課題に取り組むことが重要。

免疫拒絶反応の回避技術 :どのような技術までを対象とするか。再生医療における免疫寛容技術の現状と課題、その対応と見通し等。

ヒト ES 細胞での遺伝子ロックアウト技術の開発や、体性幹細胞における遺伝子ロックアウト技術の開発など、重要なテーマが存在し、実現については 5 年以内を予想している。

なお、本技術開発については、公募により新たなアイデアを募集することも想定している。

再生創薬研究 :生体内に存在する幹細胞を増殖 分化させる薬剤開発を対象とするか否か。

本プロジェクトにおいては、再生研究にあくまでも特化するべきであると考えている。

臨床研究 臨床研究への橋渡しへの考え方、課題等。

本プロジェクトの最終的な目標は、再生医療の実現化を図ることであり、本プロジェクトを実施することにより得られた基礎研究の成果を臨床研究へと適切に橋渡ししていくことは極めて重要であると考えている。

ただし、本プロジェクトにおいては、開始当初は幹細胞バンクの整備や基礎レベルの研究が中心となるため、詳細な臨床研究への橋渡しの枠組みは、今後、推進委員会を中心に検討がなされていくものと考えている。

現段階で想定される課題としては、例えば、正しくインフォームドコンセントが取られたヒト材料をMD以外の研究者も利用できるようにすることを臍帯血については実現すること等が考えられる。

4.ハイブリッド型人工臓器

技術課題 :ハイブリッド型人工臓器の実用化への技術課題

現在ハイブリッド型人工臓器の実用化の重要性は十分認識されている。特に技術課題として重要な点としては、

- (1)細胞をどの目的で使うかについてのアイデア
- (2)細胞を人工材料となじませる技術
- (3)ナノテクによるミクロデザイン

などがある。

工学により新しいデザインを構築することは重要であるため、公募などにより、是非従来にはない新しいアイデアを募集したい。

ただし、ハイブリッド型人工臓器の実用化の問題を、今回のこのプロジェクト全体に具体的にどう組み入れるかについては、今後詳細を検討することとしている。

研究体制 :リーダー、実施方法 (予算規模、実施場所、要員等)

現段階では、ハイブリッド型人工臓器に関するサブリーダーは確定していないため、詳細については、今後、適切なサブリーダーを選定し、詰めていくことになる。

ただし、本研究開発は公募により適切な研究者を選定して実施することが有効であると考えられる。その際には、

- ・企業が参加すること
- ・明確な目標を設定すること

などが重要であると考えている。