

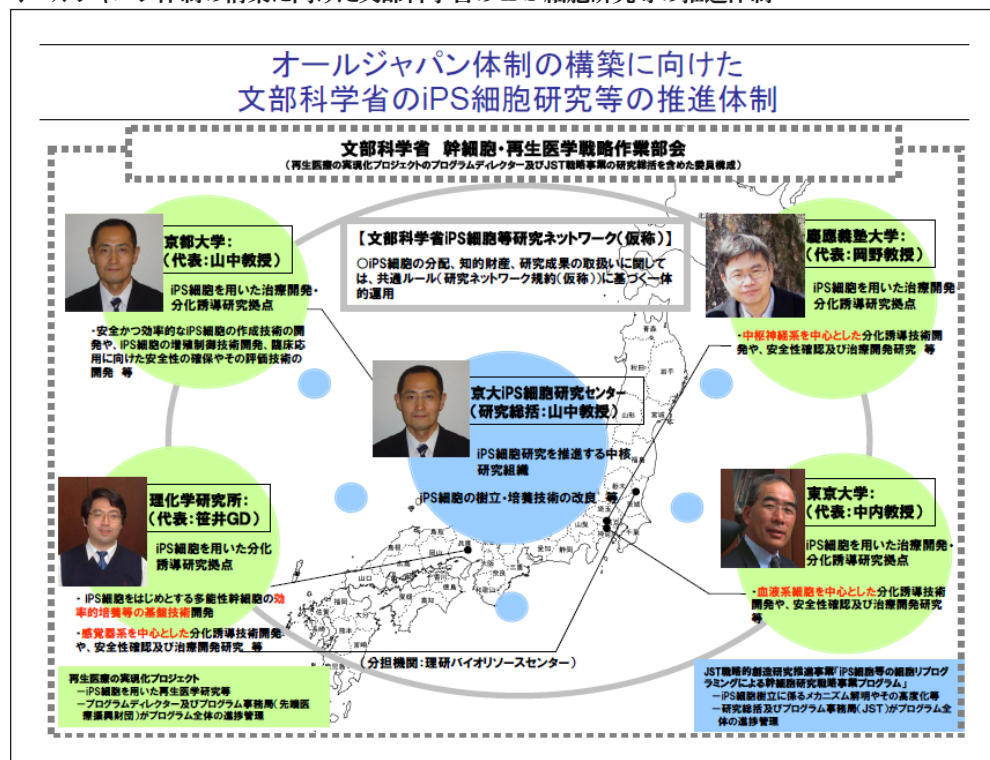
iPS 細胞に関する研究動向と課題

2006年8月、京都大学の山中伸弥教授が、分化した成熟細胞に4種類の遺伝子を導入することによって、万能分化能を有する細胞をマウスで作成することに成功し、この細胞は人工多能性幹細胞；iPS細胞（induced pluripotent stem cells）と命名された。このことは、分化した細胞から分化能を有する幹細胞を作成できるという新現象のみならず、細胞の分化は一方通行ではなく可逆的な現象であるという生物学における大きな発見であった。

2007年11月、マウスに於けるiPS細胞の発見の1年後、山中教授によりヒト細胞でもiPS細胞の作成が実証された。必要に応じて適切な細胞を用いてiPS細胞を作成することが出来るようになるので、再生医療をはじめとする細胞医療への応用や、ヒト細胞による医薬品候補化合物の評価などへの応用に大きな期待が寄せられている。さらにiPS細胞を用いた治療により、これまで困難であった難病の治療も可能となると考えられる。一方で、iPS細胞の応用には、分化誘導方法の確立や、安定性や安全性に関する情報の蓄積、安全を担保する仕組みの確立、産業化普及のための知的財産権の確立など多くの努力を要する。

iPS細胞はわずか2年前に日本で発見された非常に大きな新規科学概念であり、iPS細胞はその作成のシンプルさと分化能の多様性故に大きなイノベーションを起こし、多くの医学的恩恵をもたらすと期待される。その将来的インパクトを勘案するとともに、iPS細胞は何を我々にもたらしどのように我々の社会を変えていくのかについて俯瞰予測しつつ、その実現のためには今何が課題なのかについて考察する。

オールジャパン体制の構築に向けた文部科学省のiPS細胞研究等の推進体制



出典：参考文献²⁰⁾

iPS 細胞に関する研究動向と課題

鷲見 芳彦
客員研究官

1 iPS 細胞の発見

1-1

iPS 細胞とは

我々の体内は、受精後の限られた期間の過程に於いて各種臓器・器官へ分化し、その分化は不可逆的なものと長らく考えられてきた。

しかしながら、細胞分化に関する研究の進展に伴い、初期胚を培養して作製された胚性幹細胞 (ES 細胞; embryonic stem cell) や、我々の体内に多分化能を有する間葉系幹細胞 (MSC; mesenchymal stem cell) が発見され、個体形成後も多分化能 (multi-potency) を有する細胞 (stem cell) が存在することが明らかとなった。このような多分化能を有する細胞を探索し、手申にする研究努力が続けられてきた。

2006年8月、京都大学の山中伸弥教授が、マウスの成熟細胞の1つである皮膚細胞に、わずか4種類の遺伝子 (Oct3/4, Klf4, Sox2, c-Myc) を導入することによって、万能分化能を有する細胞をマウスで作成することに成功し、人工多能性幹細胞; iPS 細胞 (induced pluripotent stem cells) と命名された¹⁾。このことは、すでに分化・成熟した細胞も再度多分化能を獲得することができるというまったく新たな事実であり、分化は受精

後の一方方向に進展する現象ではなく可逆的な現象であるという、今までの既成概念を覆す発見であった。この多分化能獲得に必要な4種の遺伝子は、山中ファクター (Yamanaka factors) と呼ばれている。さらにマウス iPS 細胞の発見より1年後の2007年11月20日、山中教授らはヒト細胞でも iPS 細胞が作成できることを実証した論文を発表した²⁾。これは、言い換えれば、「患者と同じ遺伝子を持った分化細胞をいつでも大量に用意できる」ということである。

ヒト iPS 細胞の作成方法は、マウスのおときと同様の4種の遺伝子 (Oct3/4, Klf4, Sox2, c-Myc) を導入することにより、多分化能を獲得するというシンプルな方法であり、特殊な装置や手技を要するものではなく非常に汎用性の高いものであった。さらに、iPS 細胞樹立に必要な遺伝子は3種 (Oct3/4, Klf4, Sox2) でも可能であることが山中教授によって報告されており³⁾、発癌に関連する遺伝子 (c-Myc) が不要となり、より安全な方法となっている。また、当初は、発癌が懸念されるレトロウイルスベクター (retro virus vector; 遺伝子導入の際、遺伝子を載せる運び役としてレトロウイルスを用いたもの) を使用していたが、発癌の懸念の少ないプラスミ

ドベクター (plasmid vector; 遺伝子導入の際、遺伝子を載せる乗り物としてウイルスではない環状 DNA を用いたもの) を用いる改良方法も見出された⁴⁾。プラスミドベクターは、レトロウイルスと異なり、細胞の染色体を傷つけることなく遺伝子を細胞内に入れるので、発癌の危険性がより一層少ない安全な方法であると考えられる。さらに最近になって、ドイツ・マックスプランク分子医学研究所は、化学物質の助けを借りることにより Oct4 の1遺伝子のみでマウス iPS 細胞作成に成功している⁵⁾。

1-2

科学、医療への期待

iPS 細胞の発見の注目すべき点は、先に述べたように、種々の組織へ分化する能力は受精後の受精卵のみが有する能力ではなく、分化した細胞に遺伝子を導入することにより多分化能を再度獲得できるということを示したことにある。即ち、分化した細胞も、多分化能を受精卵の初期胚とほぼ同じ状態にリセットできるという新概念を実証したことにある。言い換えれば、今までのように多分化を有する細胞を「探し出す」のではなく「創

り出す」という考え方への変革であり、「必要とする時にいつでも準備できる」利便性、「個人個人の遺伝的形質を保持した多分化能細胞」を作り得るという意味でも、従来の考え方を一変させる新技術である。

最適な細胞を用いて必要な時点でiPS細胞を作成することができるようになるので、研究はもとより、医療や創薬など応用面での有用性

に大きな期待が高まってきている。特に、①医薬品候補化合物の安全性・有効性等を評価する際に、従来用いていた動物組織や動物細胞に代わって、ヒトiPS細胞から分化させて作製したヒト細胞や組織を用いるという創薬への応用、②疾患等によって失われた組織・機能の修復や再生を必要とする患者へ、患者本人のiPS細胞を作製して本人

の組織・臓器を再生・移植させて治療する再生医療への応用、③ヒトiPS細胞の種々のタイプをコレクションしたiPS細胞バンクを設立し、いつでも多くの患者に幅広く適応できるように準備する、④先天性疾患、難病を治療する、などの実用化への期待が大きい^{6, 7)}。

2 iPS細胞が引金となる科学技術革新

2-1

創薬への応用

iPS細胞の実用化について、最も早期に行なわれると期待されているのは、新たな薬を開発する、創薬の研究開発に於いての活用である。

多くの医薬品候補化合物を評価する場合、薬効の安全性・有効性をヒトで評価することが最良の方法であるが、実際のヒトで評価するには危険が伴い、また今まではヒトの細胞やヒト疾患モデル細胞などの入手も限られていたため、多くはマウスなどの動物細胞や疾患モデル動物において評価されてきた。しかしながら、動物細胞で認められていた薬効がヒトではみられない、或いは動物では認められなかった毒性がヒトに於いては発現するなど、種間の有効性の差異がしばしばあるため開発に時間がかかる、上市後に副作用が確認されるなど、評価系に課題があった。

今後、疾患患者由来のiPS細胞から分化させたヒトの疾患モデル細胞を用いるなど、iPS細胞を用いることによって、評価の初期からヒトにおける効果を確認することができ、脳神経や心筋など通常では採取不可能な部位の細胞も評価に利用できる。iPS細胞の利用

により、創薬のスピードが速まるとともにヒト細胞における精度の高い評価が可能となり、副作用などの情報も得られると予想される。

(独)新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)の委託事業として、iPS細胞から作製したヒト心筋細胞を用いた毒性の評価ツールの開発研究が2008年10月よりスタートした。これは、現行のNEDOプロジェクトで開発した心筋細胞の拍動を測定する技術を応用し、iPS細胞を用いた初期心毒性評価技術確立を目指すものである⁸⁾。ヒトの心筋細胞の入手は困難であったため、創薬評価の目的にはマウスなどの動物モデル細胞を使わざるを得なかった。しかし、iPS細胞技術によって作成されたヒト心筋細胞の入手が可能となり、薬剤候補化合物の有効性や副作用の直接観察評価が可能となり、将来的にはより有効性に優れ副作用の少ない医薬品を開発することが可能となる。さらに、動物細胞での評価などを省略することができるので、開発期間の短縮、開発費用の低減効果も期待されている。

(独)医薬基盤研究所は、種々の疾患患者からiPS細胞を作製し、薬剤候補化合物の毒性、代謝等の評価に必要な肝臓細胞などへと分化させる計画を立てている。これは、種々の性別、年齢、細胞種、遺伝的背景

のiPS細胞およびiPS細胞由来の分化細胞を準備しておき、創薬応用へ向けた技術開発を行うものである。特に、医薬品候補化合物のスクリーニング時点で詳細な毒性評価が可能となり、医薬品の安全性向上への寄与が期待される⁹⁾。

このような一般創薬への応用のみならず、将来的には個々の患者由来のiPS細胞を分化させ、患者毎の体質を鑑みた薬剤の効果や毒性を投与前にチェックすることができるので、個人別投薬管理などきめ細かい個の治療へも応用され、投与量の最適化、副作用の事前回避なども可能となると考えられる。

2-2

再生医療・細胞医療への応用 (自己細胞治療)

将来の夢として、iPS細胞への期待の中で、再生医療への応用は大きい。その1つの理由は、その多分化能にある。治療用の細胞の入手が困難であり細胞治療としての再生医療が思うように進んでいないという現実があったが、皮膚から多分化能を有する細胞を作製することができるiPS細胞が登場したので、再生医療のためにiPS細胞を作製し、必要とする細胞・

組織へ分化させ、移植治療へ適応できるという期待がふくらんでいる(図表1)。

特に、iPS細胞の登場に期待が寄せられているのは、患者自身の細胞を用いて治療する自己細胞治療においてである。即ち、患者自身の皮膚細胞からiPS細胞を作製して、治療に必要な細胞・組織に分化・培養し、提供者である患者自身の治療に用いる方法である。この場合、元の細胞は患者自身のものであるので、異物としては認識されず、免疫拒絶が起こらない。

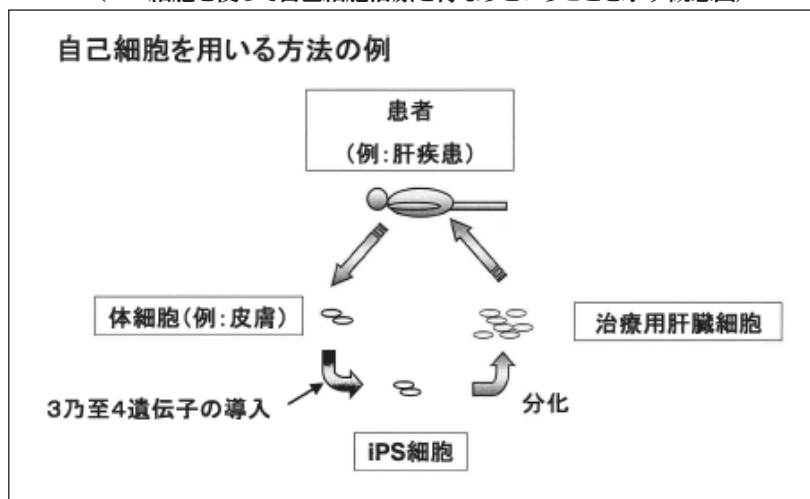
iPS細胞を作製するのに数週間以上必要なので、救急的な状況下では間に合わない。しかし、予め発症が予測されるような場合、例えば心筋梗塞の可能性が高い場合など、前もって本人のiPS細胞を作り心筋細胞を準備しておくなど、今までには考えられなかった、「救命対応医療」「予防医療」などの新しい医療の将来像が見えてくる。

東京大学の中内啓光教授らの研究チームは、ヒト皮膚細胞から作成したiPS細胞をもとに、増殖因子添加、骨髄細胞との共培養で、巨核球を経て血小板へ分化させることに成功している。この知見を基にすれば、白血球や赤血球等の血液系細胞作製も期待され、輸血の概念も変わると思われる。

2009年1月、米国食品医薬品局(FDA)は、米国ベンチャーGeron社(Geron Corporation)による、ヒトES細胞による対麻痺(paraplegia:両下肢のみの麻痺、下半身不随)患者8~10人への臨床試験を始めて承認した¹⁰⁾。これは、ヒトES細胞による世界初めての臨床試験であり、この領域においてもやはり米国が主導的イニシアチブを取って進められると考えられる。

今後、iPS細胞の安全性が検証され、iPS細胞由来の安全な分化細胞が確立されれば、iPS細胞も再生医療への応用が早く実現する

図表1 自己細胞治療の概念図
(iPS細胞を使って自己細胞治療を行なうということを示す概念図)



参考文献⁹⁾を基に科学技術動向研究センターにて作成

と思われる。

2-3

細胞バンクの利用 (同種細胞治療)

iPS細胞を利用した細胞治療のもう1つのアプローチは、細胞バンクを構築することによる汎用化である。

これは、自己のiPS細胞を本人の治療にのみ使う自己細胞治療ではなく、万人の細胞治療へ応用しようとするもので、同種細胞治療(ヒトからヒトへ、他者の細胞を使う治療)と呼ばれる。

ヒトの細胞表層には、個人を表現する様々な組織適合性抗原(HLA)の型があり、この型を合わせないと異物として認識され免疫的に拒絶され排除される。京都大学医科学研究所の中内啓光教授らの計算によると、この免疫拒絶の原因となる型の不適合をなくすため、型が異なるiPS細胞を約170種類用意すると、このうちのどれかは日本人の8割に適合させることができると考えられている^{11, 12)}。これは、細胞バンクとして多数のHLAタイプの異なる細胞を準備することにより、

他人の細胞から作られたiPS細胞を用いたとしても拒絶される可能性を最低限に抑えて、再生医療としての移植治療を可能にしようとするものである。

この細胞バンクを利用した疾患治療は、岡野栄之・慶應義塾大教授によって提唱されている。救急救命の細胞治療、例えば脊髄損傷の治療のように、神経細胞を移植するのは損傷から9日目ごろが最適とされるような場合、自分のiPS細胞を作成していると間に合わない。したがって、このような場合には、細胞バンクの中から免疫拒絶をされないiPS細胞のバンクの構築、さらには脊髄損傷治療用のiPS細胞由来の神経細胞バンクを予め構築しておくことが適当と考えられる¹³⁾。

現状の進展の一例として、(独)産業技術総合研究所の大串始主幹研究員は、抜歯した「親知らず」に含まれる間葉系幹細胞からiPS細胞を作成することに成功している。「親知らず」は従来捨てられていたので、iPS細胞バンクを作成するための細胞資源として有望と考えられている¹⁴⁾。

以上のようなiPS細胞バンクおよびiPS細胞から分化させた治療用細胞バンクの考え方は、同種細胞治療から異種細胞治療へ細胞治療の範囲を拡大させ、比較的頻繁

に起こりうる救急救命治療への適応が期待される。

2-4

先天性疾患、難病の治療

iPS細胞は先天性疾患や根治療法の無い難病の治療分野へも新たな扉を開くものと期待される。即ち、先天性疾患患者、遺伝的難病の細胞からiPS細胞を構築し、患者が持つ遺伝子損傷部位をDNAレベルで正常に修復した後に分化させ、体内へ戻すことにより正常に機能する組織・臓器を再生させる方法、あるいは難治性疾患部位にiPS細胞由来の正常細胞を移植して治療する方法である。血友病、先天性免疫不全症、パーキンソン病などが対象と考えられている。

すでに、米国ハーバード大学などの研究チームは、筋ジストロフィー、ダウン症、糖尿病、パーキンソン病をはじめ10種類の疾患患者の皮膚或いは骨髄細胞を利用し、iPS細胞を構築したと報告した^{15, 16)}。これとは別のハーバード大の研究チームは、筋萎縮性側

索硬化症(ALS)の高齢患者から、同様の目的でiPS細胞の構築を報告している¹⁷⁾。この領域でのiPS細胞の利用に関しては、現在のところ米国が圧倒的なスピードで主導権を取ろうとしているように思われる。

我が国では、京都大学と慶應義塾大学との共同研究で、ヒトiPS細胞から分化させた神経細胞を脊髄損傷後9日目のマウスに移植すると、損傷後無処置のマウスに比べて運動能力の有意な回復が認められたと2009年2月4日慶應義塾大学シンポジウムで報告された。これは、マウスにおける予備的実験ではあるが、疾患動物モデルでiPS細胞の有効性が初めて示された例である。

大阪大学では、京都大学・東京女子医科大学との共同研究で、マウス繊維芽細胞由来のiPS細胞を分化させて心筋細胞を作成し、これをシート状にして心筋シートを構築した。マウス左前下行枝を結紮して人工的に作った心筋梗塞モデルの梗塞部位へ、この心筋シートを移植したところ、心機能障害の改善および心臓左室拡大の抑制が認められたことが報告された¹⁸⁾。

2-5

臓器の修復

後天的理由で機能不全になっている臓器・組織を持つ患者からiPS細胞を作製し、体内に於いて再分化を起こさせることにより、正常な臓器・組織を再構築させるというチャレンジングな取り組みも開始された。

東京大学医科学研究所の中内啓光教授らは、膵臓の形成に必要な遺伝子を欠損したマウスを用いて、このマウスの受精卵を培養し胚盤胞まで育て、正常なマウスから作製したiPS細胞を注入した。その胚盤胞を代理母マウスの子宮に入れ誕生したマウスを調べると、正常に機能する膵臓が形成されていた。この方法で腎臓を形成させることにも成功しており、ブタなどの大型動物での取り組みが期待されている¹⁹⁾。もし、この方法がブタで成功すれば、重度腎機能不全患者のiPS細胞をブタの胚盤胞に入れることにより患者由来のiPS細胞から分化形成した腎臓を患者へ戻すことも夢ではなくなるかもしれない。

3 研究体制

3-1

国内研究協力体制

これまでに述べてきたように、iPS細胞は創薬をはじめ種々の研究資源となるのみならず、先端的な疾患治療のツールとして大いに期待されている。さらに本発見が世界に先駆けて京都大学山中伸弥教授により発見されたため、これらの基礎研究および産業への利用を主導的に推進するべく、いわゆ

る「オールジャパン体制」の研究体制が構築されてきている(図表2)。

「再生医療の実現化プロジェクト」のうち、ヒトiPS細胞を用いた研究を強力に実施するための拠点として、京都大学(代表：山中伸弥教授)、慶應義塾大学(代表：岡野栄之教授)、東京大学(代表：中内啓光教授)、(独)理化学研究所(代表：笹井芳樹グループディレクター)の4機関が選定され、この4機関を中心としてiPS細胞等研究ネットワークを形成し、鋭意ヒトiPS細胞の研究を責任持って

推進することとなる(図表3)。

この4機関とともに、iPS細胞研究を推進する我が国における中核組織として、iPS細胞研究センター(CiRA：研究統括：山中伸弥教授)を2008年1月京都大学に設置した。CiRAでは、安全かつ効率的なiPS細胞の作成技術の開発、iPS細胞の増殖制御技術開発、臨床応用に向けた安全性の確保やその技術の開発を担当する。具体的には、図表3に示す8個の目標を掲げ、iPS細胞の本質、安全な分化誘導技術等の基礎研究を受け持つ。

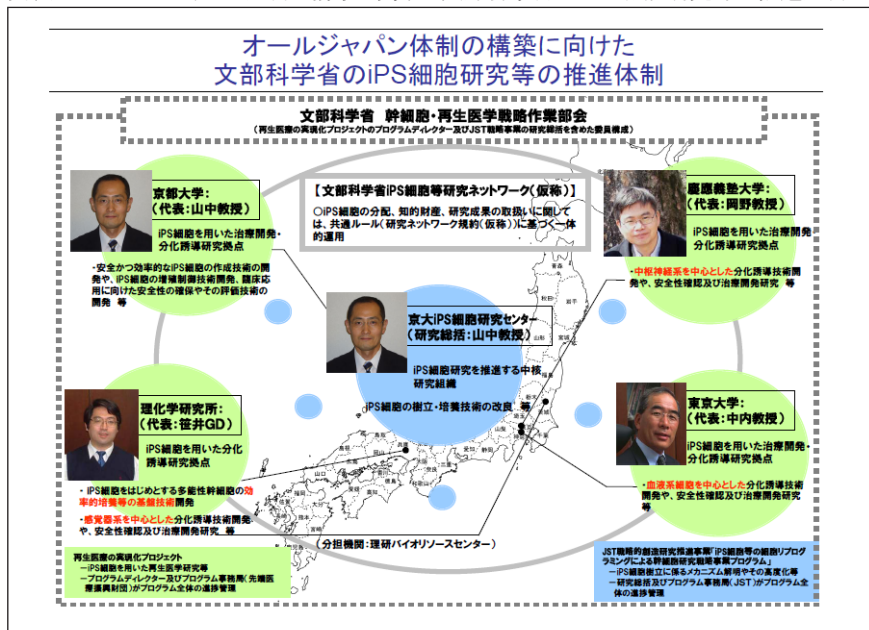
慶應義塾大学では、iPS細胞の再生医療実現化を目指した研究拠点として、ES細胞、体性幹細胞など、iPS細胞が見出される以前に培われてきた幹細胞利用の研究成果をiPS細胞の利用へ活用する使命を受け持っている。さらに図表3に記載の疾患への適応へ向け、霊長類モデルを含めた再生医療の前臨床研究の推進、その安全性と有効性を確認し、再生医療実現化を目指す。特に、中枢神経系を中心とした分化誘導技術開発や、安全性確認および治療開発技術研究に注力しようとしている。中枢神経系、造血系、心血管系、感覚器系の疾患を当面の標的として、多くのHLAタイプのヒトiPS細胞を樹立(目標200株)してiPS細胞バンクを構築するアプローチも視野に入っている。

東京大学では、医科学研究所の幹細胞治療研究センターを中心に、血液系細胞を中心とした分化誘導技術開発や、安全性確認および治療開発技術研究等を担当する。また、図表3に記載の特定疾患領域への応用の検討をおこなう。

(独)理化学研究所では、iPS細胞の効率的培養技術等の基盤技術開発、および感覚器系を中心とした細胞の分化誘導技術開発や、安全性確認および治療開発技術研究等を担当する。

図表3に記載の4機関以外にもいくつかの大学・研究機関でiPS細胞を用いた研究が開始されている(図表4)。その多くは、先天性疾患、遺伝的難病などの治療へ向けたアプローチである。

図表2 オールジャパン体制の構築に向けた文部科学省のiPS細胞研究等の推進体制



出典：参考文献²⁰⁾

図表3 ヒトiPS細胞等研究拠点整備事業に選定された4機関とその事業内容の概要

課題名		
代表研究機関	研究代表者	概要
京都大学 iPS 細胞研究統合推進拠点		
京都大学	山中 伸弥	萌芽期にあるヒト iPS 細胞研究を再生医療として正しくかつ迅速に成熟させるため、iPS 細胞研究センター (CiRA) を中心として、再生医科学研究所、医学部附属病院および物質・細胞統合システム拠点との、また、大阪大学や、それ以外の学外機関との強固な連携により、学内外の研究人材を柔軟に活かしつつ、本邦にとどまらず世界に貢献することを目的とする。 達成目標：① iPS 細胞の本態の解明、② 安全かつ効率的な iPS 細胞作成技術の開発、③ iPS 細胞の増殖制御および分化誘導技術開発、④ 疾患指向型プロジェクトによる分化細胞を用いた治療技術開発、⑤ 臨床応用における安全性の確保およびその評価技術の開発、⑥ iPS 細胞に関する知的財産の管理・運営体制の構築、⑦ iPS 細胞に特化した医療倫理の基盤形成、⑧ iPS 細胞技術の普及活動。そして、学外の関連機関との強固な連携や、研究人材の積極活用、および情報の共有化により、本邦における iPS 細胞研究を強力に推進する。
再生医療実現化を目指したヒト iPS 細胞・ES 細胞・体性幹細胞研究拠点		
慶應義塾大学	岡野 栄之	ヒト iPS 細胞・ES 細胞・体性幹細胞に関する自己複製、分化、エピジェネティックな制御機構や培養技術に関する基本的な理解を深める。これらの細胞を用いて、中枢神経系、造血系、心血管系、感覚器系の疾患を標的として、霊長類モデルを含めた再生医療の世界トップレベルの前臨床研究の推進を行い、その安全性と有効性を確認し、再生医療実現化を目指す。また、多くの HLA タイプのヒト iPS 細胞の樹立とセルプロセッシングを行い、ヒト iPS 細胞に関する研究基盤を強固なものとする。
iPS 細胞等を用いた次世代遺伝子・細胞治療法の開発		
東京大学	中内 啓光	医科学研究所の幹細胞治療研究センターを中心に、医学系研究科・医学部附属病院、分子細胞生物学研究所、総合文化研究科の4部局による研究協力体制を整え、前臨床試験を前提とした研究を強力に推進する。安全面と倫理面に十分配慮しつつ、患者から高品質ヒト iPS 細胞を樹立するシステムを確立するとともに、血液、血管、骨・軟骨、骨格筋・心筋、肝臓、膵臓、神経などの多臓器を iPS 細胞等を用いて再構築する系を開発する。また、iPS 細胞の特性を生かし、血友病や先天性免疫不全症等に対する遺伝子修復療法の開発など、新しい治療法の開発にも挑む。再生医療における人材育成に貢献する。
ヒト多能性幹細胞の分化誘導・移植の技術開発と技術支援のための総合拠点		
(独)理化学研究所	笹井 芳樹	ヒト ES 細胞・iPS 細胞を用いた神経系・感覚器系・血液系細胞の高効率の分化誘導技術開発を実施する。同時に、その安全性を向上させる培養技術開発や、産生された有用細胞の純化技術の基盤確立を行う。さらに、動物での移植研究を通じ、その in vivo での機能性を解析し、細胞治療などの医学応用への基盤を確立する。特に、網膜細胞(色素上皮細胞等)の移植については、ヒト iPS 細胞の利用を念頭に置いた前臨床研究を、中型動物のレベルで強力に推進し、加齢黄斑変性や網膜色素変性の治療に臨床応用可能な技術的確立を行う。 主拠点(発生・再生科学総合研究センター)と副拠点(バイオリソースセンター)の連携・協力により、iPS 細胞等のヒト幹細胞を幅広く本邦の再生医学研究に応用できるように、国内研究者への技術講習・移転、有用細胞株の作成・バンク・分配、プロトコール整備などを行う支援拠点として技術・材料・情報インフラ整備に貢献する。

参考文献²¹⁾を基に科学技術動向研究センターにて作成

3-2

国際研究協力

国際的な研究協力関係構築は、まだ端緒についたばかりである。後で述べるが、知財権取得で国際的な競

図表 4 4 機関以外の主たる iPS 細胞研究機関とその研究テーマ

研究機関	研究テーマ
東北大学	iPS 細胞を用いた自家角膜再生治療法の開発
名古屋大学	iPS 細胞由来血管前駆細胞を用いた新規血管再生医療の展開研究
名古屋市立大学	脳室周囲白質軟化症の幹細胞治療の実現化
大阪大学	iPS 細胞から誘導した心筋細胞を用いた拡張型心筋症等の心臓疾患治療
九州大学	ヒト iPS ならびに ES 細胞を用いた安全かつ高効率な造血幹細胞分化法の開発
熊本大学	iPS 細胞から膵 β 細胞への分化制御と糖尿病再生医療の基盤開発
国立精神・神経センター	筋ジストロフィーに対する幹細胞移植治療の開発
(独) 医薬基盤研究所	iPS 細胞を活用した薬効、副作用等の評価データベースの構築
(独) 産業技術総合研究所	重度先天性骨代謝疾患に対する遺伝子改変間葉系幹細胞移植治療法の開発

参考文献^{22~24)}を基に科学技術動向研究センターにて作成

争がある中での国際協力関係を良好に構築することは、現時点では多くの障壁があると思われる。

このような状況の中で、京都大学 iPS 細胞研究センター (CiRA) は、2008 年 9 月、米国企業ノボセル社 (Novocell, Inc.) と iPS 細胞をヒトの膵臓細胞へ分化させる研究で提携した。これは同センターが海外の企業と提携する最初のケースである。すでにノボセル社は ES 細胞を用いた膵臓細胞作製には実績があり、iPS 細胞を分化させて膵臓細胞作成に挑戦する。糖尿病の根本治療へ向けた試みであり、大きなニーズのある領域への第一歩となる²⁵⁾。

さらに、CiRA は、2008 年 10 月、カナダ・トロント大学 (University of Toronto) と研究協力覚書に署名した。これは、患者の細胞から作成する疾患特異的 iPS 細胞を使った難治性疾患の病態解明や新しい治療法の開発研究のための、iPS 細胞の誘導、維持、分化の技術に関する情報交換に関するものである²⁶⁾。

(独) 科学技術振興機構 (JST) は、2008 年 11 月に米国カリフォルニア再生医療機構 (CIRM; California Institute for Regenerative Medicine) との間で幹細胞に関する研究促進に係る協力協定を締結した。今後本協定に基づき、セミナーの開催や研究者の交流、国際シンポジウム等の開催による様々な国際協力研究活動の支援を行なう。

また、iPS 細胞等研究を担う若手研究者の研究合宿の開催や、iPS 細胞研究の情報共有・発信などを通じて、研究交流を行う環境の整備を推進する予定である²⁷⁾。

3-3

知的財産戦略の重要性

これまで述べてきたように、iPS 細胞は、医薬品創成や新規医療への応用が期待されているが、産業化のために iPS 細胞を直接的あるいは間接的に使用した場合には、その知的財産権、即ち特許の使用が不可避であり、特許権所有者への使用料が発生する。iPS 細胞とその関連技術は京都大学で初めて見出された知見であり、特許化されるべき多くの技術内容については京都大学が有利な状況にあると考えられる。しかし、現在までの米国をはじめとする各国での多くの研究の報告、そのスピードの速さを見ると、相当数の特許がこれらの研究機関、企業からも当然出されていると見るべきである。

現在までに公開された特許情報では、京都大学からのマウス iPS 細胞作成の最初の特許出願日が 2005 年 12 月 13 日 (日本出願)、同ヒト iPS 細胞作成方法を含めた国際出願日 (前出の日本出願日を優先日とする) が 2006 年 12 月 6 日である。これに対

し、他者からの最初の出願は、米国ウイスコンシン大学 (Wisconsin University) が 2007 年 3 月 23 日、米国マサチューセッツ工科大学 (MIT) Whitehead Institute for Biomedical Research が 2007 年 4 月 7 日、米国ハーバード大学 (Harvard University) が 2007 年 5 月 30 日、ドイツ・バイエル社 (Bayer AG) が 2007 年 6 月 15 日となっており、出願日で見ると京都大学が出した内容は他者特許に対し有利なポジションにある。事実、2008 年 9 月 12 日、iPS 細胞の作製方法に関する京都大学出願の最初の特許が日本で成立した²⁸⁾。何が権利として成立するのか、本特許が諸外国においても成立するかどうか、およびその後に出願された特許の成立可否等は、出願特許に記述された権利請求内容、および各国の特許の考え方等による。したがって、真に必要な内容が権利化されたのか、今後の推移に注目する必要がある。

京都大学は、2008 年 4 月に産官学連携センター内に iPS 細胞研究知財支援特別分野を設置し、その後 2008 年 8 月に iPS 細胞研究センター (CiRA) の研究戦略本部内に知的財産管理室を設置して、iPS 細胞に特化した知財管理に取り組み始めた²⁹⁾。

一方、日本製薬工業協会 (製薬協) は、2008 年 4 月に開催された経済産業省・文部科学省・厚生労働省の 3 大臣との官民対話の席で、iPS

細胞関連の研究成果の知財戦略についても、産業界の知財能力を組み込んだオールジャパンの支援体制を構築する必要があるとの提言を行っている^{30,31)}。しかしながら、現時点ではこのコンソーシアムは実現していない。製薬協は、常任理事会会社13社からの拠出金により1年間の時限的な対応として、iPS細胞関連の研究成果について

の知財戦略、特に米国における権利化を中心とした分析とアドバイス活動を行うこととし、そのための組織として本知財支援プロジェクトを2008年11月に立ち上げ、独自の活動を開始した^{32~34)}。

京都大学で取得するiPS細胞の作成方法に関する特許の知的財産を管理し、これを用いて医療・医薬の開発とその事業化を目指す企

業に対して特許発明等を実施する権利を許諾する目的で、iPSアカデミアジャパン(株)が2008年6月に設立された³⁵⁾。大学等の非営利機関には非独占のライセンスを原則として無償で、企業等の営利機関に対しては非独占ライセンスを有償で供与する方針である。現在(2009年2月時点)までに10社以上の企業とその交渉に入っている。

4 今後の課題

4-1

iPS細胞の標準化

まだ、iPS細胞形成についての基礎知見を得ている段階であり、何をもちいてiPS細胞とするのか、iPS細胞の定義はまだ曖昧である。実用化のためには、どのような基準を充たす細胞をiPS細胞と呼ぶのかという標準化と、その標準化のための技術開発が急務である。特に、iPS細胞を作成する際に分化能力の異なるクローンが得られるが、このクローン間の差異(クローン間変化)を検証できること、1クローンの中から培養・継代で起こる変化(クローン内変化)をコントロールすることなど、基礎的検証が必要である。

今後、世界各国でiPS細胞が使われることが予想され、世界共通仕様の標準化を日本の研究チームが世界をリードすることが望まれる。

治療方法の開発に集中するべきであると考えられる。特に、今まで治療法が無かった遺伝的疾患や難病治療へ向けた先進的取り組みへ積極的なアプローチが必要である。さらに、大きなニーズが予想される再生医療への適応の取り組みが急がれる。この分野については2-5で述べたように、米国がこれまでに培ってきたES細胞研究成果のバックグラウンドを活かして、すでに先行しているように思われる。

iPS細胞の発見の、人類に対する最も大きな貢献の1つは、難病、先天性疾患患者へ大きな治療への期待と希望を与えている点であろう。したがって、今早急に対応すべきこととして、難病、先天性疾患について、我が国が注力すべき対象疾患を選定すること、そして各々の注力疾患毎に、開発研究者と臨床医のチームを編成する必要がある。

の基準では、ヒト幹細胞を用いる臨床試験に関する指針³⁶⁾が適応可能と考えられるが、iPS細胞に特化した形での、有効性(ベネフィット)と安全性(リスク)のバランスを十分に評価した上で、適正かつ速やかに成果が利用されるように、基礎から応用へ導くための積極的指針を整備することが肝要である。そのためには、研究機関、監督省庁、産業界の相互交流を持ち、各々の意見が素直に指針へ反映されるようきめ細やかかつ活発な議論が不可欠である。

既に米国FDAはGeron社のES細胞を用いた臨床試験を承認している。加えて、2009年3月、米国のオバマ大統領はES細胞研究への連邦政府の助成を解禁する大統領令に署名した。ES細胞で得られる知見は、iPS細胞へ応用されるので、米国でのiPS細胞の臨床応用は今後さらに加速されると予想される。

過去の例として、再生医療のための日本の指針が厳格に過ぎ、科学的、技術的進歩に伴う指針の更新も遅れたことにより、再生医療の患者への適応が欧米に対し明らかに遅れをとっている現状がある。iPS細胞の臨床応用の指針についても、早急な設定が望まれる。もし、それがあまりにも保守的過ぎれば、日本のiPS細胞医療は育たず、先進医療技術が切磋琢磨できる米国

4-3

臨床応用の指針の設定

再生医療や疾患治療などの臨床への大きな期待があり、そのためには基礎研究から応用研究へのシームレスな流れを構築しておく必要がある。現在のところ、日本

4-2

ヒトの疾患治療

iPS細胞を用いなければできないことへの取り組みとして、ヒトの疾患治療への可能性の見極めと

医療およびそのサポーターの一人勝ちという最悪の結果も招きかねない。

4-4

知的財産戦略

本稿で述べた iPS 細胞の実用化例の中では、創薬への応用が最も早く、その次に疾患への細胞医療へ利用されると考えられる。特に難病への適応は、米国において基礎研究から約 10 年で臨床へ応用されようとしている ES 細胞に続き、米国でまず臨床応用されると考えられる。その市場の大きさ、実用化スピードの速さを考慮すると、日本における特許取得もさることながら、米国特許を確保することは重要である。

現在 iPS 細胞を作る方法の日本

特許は成立したが、作製方法によらない大きな概念での iPS 細胞そのものの特許化、難病治療のための各種患者から作成した iPS 細胞とその分化細胞に関わる特許などは基本中の基本と言わねばならない。さらには、日本においては医療方法の特許は認められないが米国においては特許として成立するので、米国特許を念頭においた出願戦略の立案が肝要である。また、欧州・日本は先出願主義であるので特許の出願日が重要で、同じ内容の特許ならば一日でも早く出願したものが権利を得るが、先発主義の米国では発明された日が重要でそれを証明する実験ノートがその証拠となる。したがって、iPS 細胞の全研究者のノート管理が、米国特許を取得するための基本となる。日本製薬工業協会、バイオインダストリー協会主催のライフサイエンス知財フォーラム(2009

年 1 月 28 日開催)では、iPS 細胞関連研究の競争の熾烈化に伴い、特許出願と学会発表の間隔が短くなってきており、米国の仮出願制度を活用する等の出願方法の見直しについて議論されている。

このように、知財戦略において米国特許の位置づけを重要なものと認識すれば、米国および国際特許取得において多くの経験を持つ民間企業の協力は必須である。また、研究活動から発明が成されると同時に特許を一刻も早く出願する必要がある、その意味においても、研究活動と知財活動は同時進行させるべきものである。したがって、本稿で紹介した製薬協の「iPS 細胞知財戦略コンソーシアム」のような仕組みは傾聴に値するものと考えられる。

日々新たな研究成果が出ている中で、知財戦略の体制作りは最も緊急の課題である。

参考文献

- 1) Takahashi K and Yamanaka S, Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors, *Cell* 126, 663-676 (2006)
- 2) Takahashi K et al., Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors, *Cell* 131, 861-872 (2007)
- 3) Nakagawa M., Koyanagi M., et al., Generation of Induced Pluripotent Stem Cells without Myc from Mouse and Human Fibroblasts, *Nat. Biotechnol.* 26(1), 101-106 (2008)
- 4) Okita et al., Generation of Mouse Induced Pluripotent Stem Cells Without Viral Vectors, *Science* 322(5903), 949-953, (2008)
- 5) Kim JB et al., Oct4-Induced Pluripotency in Adult Neural Stem Cells, *Cell* 136, 411-419, (2009)
- 6) 特別シンポジウム、「多能性幹細胞研究のインパクトー iPS 細胞研究の今後ー」、平成 19 年 12 月 25 日開催、報告書(独)科学技術振興機構ホームページ：
http://www.jst.go.jp/report/2007/071225_ips_sympo_report.pdf
- 7) 世界の幹細胞研究者により iPS 細胞の課題が討論された、科学技術動向、No.87、2008 年 6 月号、トピックス：
<http://www.nistep.go.jp/achiev/results02.html>
- 8) iPS 細胞研究に対する支援策について、経済産業省資料：
<http://www8.cao.go.jp/cstp/project/ips/haihu1/siryu7.pdf>
- 9) iPS 細胞の実用化に向けた共同研究の開始および研究体制の整備について、(独)医薬基盤研究所ホームページ：
<http://www.nibio.go.jp/cgi-bin/new/view.cgi?no=404>
- 10) Geron Receives FDA Clearance to Begin World's First Human Clinical Trial of Embryonic Stem Cell-based Therapy, Geron 社ホームページ：
<http://www.geron.com/grnopc1clearance/grnopc1-pr.html>

- 11) Nakajima F., Tokunaga K. and Nakatsuji N., Human Leukocyte Antigen Matching Estimations in a Hypothetical Bank of Human Embryonic Stem Cell Lines in the Japanese Population for Use in Cell Transplantation Therapy, *Stem Cells* 25, 983-985, (2007)
- 12) ヒト iPS 細胞等を用いた次世代遺伝子・細胞療法の開発、文部科学省ライフサイエンスの広場、ホームページ：
<http://www.lifescience.mext.go.jp/download/sr2/sr2-4.pdf>
- 13) 2008年5月11日開催の国際シンポジウム「iPS細胞研究が切り拓く未来」(独)科学技術振興機構ホームページ：
<http://www.jst.go.jp/pr/jst-news/2008/2008-06/page05.html>
- 14) 歯(親知らず)から iPS 細胞を樹立、(独)産業技術総合研究所ホームページ：
http://www.aist.go.jp/aist_j/new_research/nr20080825/nr20080825.html
- 15) Park, I.-H., et al., Disease-specific Induced Pluripotent Stem Cells, *Cell* 134, 877-886 (2008)
- 16) 難病患者細胞からの iPS 細胞の作成、科学技術動向、No.91、2008年10月号、トピックス：
<http://www.nistep.go.jp/achiev/results02.html>
- 17) Dimos JT, et al., Induced Pluripotent Stem Cells Generated from Patients with ALS Can Be Differentiated into Motor Neurons, *Science* 321, 1218 - 1221 (2008)：
http://www.cumc.columbia.edu/news/press_releases/stemcell-als-henderson.html
- 18) 三木健嗣 他、導多能性幹(iPS)細胞由来心筋細胞シートによる心筋再生治療法の検討、再生医療 8, Suppl, 254 (2009)
- 19) 中内啓光、細胞治療から実質臓器の再生医療へ、再生医療 7, Suppl, 74 (2008)
- 20) (独)科学技術振興機構ホームページ：<http://www.jst.go.jp/keytech/h20-1sanko.pdf>
- 21) 再生医療の実現化プロジェクト、ヒト iPS 細胞等研究拠点整備事業実施機関、(独)科学技術振興機構ホームページ：
<http://www.jst.go.jp/keytech/h20-1besshi.html>
- 22) 再生医療の実現化プロジェクト、文部科学省ホームページ：
<http://www.stemcellproject.mext.go.jp/gaiyo/index.html>
- 23) iPS 細胞使い心筋シート研究 京大と共同で、大阪大学ホームページ：<http://handaiweb.com/mygate-588-0.html>
- 24) 次世代・感染症ワクチン・イノベーションプロジェクト、資料(独)医薬基盤研究所ホームページ：
<http://www.nibio.go.jp/SuperTokku/Outline.html>
- 25) iPS 細胞からの胚分化誘導研究に関するノボセル社との提携について、2008年12月10日、京都大学ホームページ：
http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/news_data/h/h1/news7/2008/081210_1.htm
- 26) CiRA とトロント大学が研究協力覚書に署名、CiRA ニュースリリース、2008年10月16日：
http://www.icems.kyoto-u.ac.jp/cira/doc/081016_utoronto_J.pdf
- 27) JST とカリフォルニア再生医療機構(CIRM)との間の幹細胞研究に関する協力の覚書の締結について、(独)科学技術振興機構ホームページ：
<http://www.jst.go.jp/pr/announce/20081118-2/index.html>
- 28) 人工多機能幹細胞の作成方法に関する特許が成立(日本)、CiRA ニュースリリース：
http://www.icems.kyoto-u.ac.jp/cira/doc/080911_iPS_Patent_J.pdf
- 29) iPS 細胞研究センター(CiRA)ホームページ：
http://www.icems.kyoto-u.ac.jp/cira/j/cira_orga_stra.html
- 30) JPMA News Letter, 126, 10-12 (2008)：<http://www.meteo-intergate.com/news/letter/126/004.pdf>
- 31) 医薬品産業政策に関する意見ー5ヵ年戦略への提言を中心としてー、日本製薬工業協会資料、(独)福祉医療機構ホームページ：
[http://www.wam.go.jp/wamappl/bb13GS40.nsf/0/040978efe06d50d64925749b0024aa98/\\$FILE/20080804_7shiryu2-2-1~2.pdf](http://www.wam.go.jp/wamappl/bb13GS40.nsf/0/040978efe06d50d64925749b0024aa98/$FILE/20080804_7shiryu2-2-1~2.pdf)
- 32) 知財戦略本部会議資料ーヘルスケア産業の知財戦略ー、首相官邸ホームページ：
<http://www.kantei.go.jp/jp/singi/titeki2/dai21/siryu7.pdf>
- 33) 日本製薬工業協会が大学の iPS 細胞関連技術の知財戦略を支援、日経BP社ホームページ：
<http://chizai.nikkeibp.co.jp/chizai/etc/20081224.html>
- 34) 製薬協知財支援プロジェクトの活動について、JPMA News Letter, 130, 6-8 (2009)：
http://www.jpma-newsletter.net/PDF/2009_130_03.pdf

- 35) iPS アカデミアジャパン (株) ホームページ : <http://ips-cell.net/index.php>
- 36) ヒト幹細胞を用いる臨床試験に関する指針、平成 18 年 7 月 3 日厚生労働省、厚生労働省ホームページ : <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/iryousaisei01/pdf/01.pdf>

執筆者プロフィール



すみ
鷺見 芳彦

客員研究官
帝人株式会社 新事業開発グループ 研究企画推進部 先端バイオ企画担当部長
<http://www.teijin.co.jp>

医学博士。
血液の生化学、神経細胞の再生研究、創薬基盤研究などを経て、現在、バイオテクノロジーを利用した新しい研究開発と事業化の企画に携わる。iPS 細胞のような先端医療分野は、日本が世界をリードできる分野の 1 つ。不景気を吹き飛ばす旋風にもなれるはず。