

CRDS-FY2009-GR-03

国際比較調査
iPS細胞の標準化に関する
技術開発、推進戦略、規制動向

INTERNATIONAL BENCHMARKING

Technology Development, Strategic Plan and
Regulation for Standardization of iPS Cells



エグゼクティブ サマリー

JST 研究開発戦略センター (JST-CRDS) ライフサイエンスユニット (ユニットリーダー: 浅島誠上席フェロー) では、2006 年、2008 年に開催してきた「ライフサイエンス分野俯瞰ワークショップ」において、今後重要となる研究領域として幹細胞研究を抽出し、これまでに戦略プログラム「幹細胞ホメオスタシスー再生医療の開発を加速する、幹細胞恒常性の成立機構の基礎研究ー」、戦略提言「緊急提言 ヒト人工多能性幹 (iPS) 細胞の作成成功を機に、関連の幹細胞研究を急速に促進するための緊急提言」、海外比較調査報告書「幹細胞ホメオスタシス国際技術力比較調査 (幹細胞研究)」ならびに「幹細胞ホメオスタシス国際技術力比較調査 (エピジェネティクス)」等の発表を通して当該研究分野の研究開発の推進に貢献してきた。2007 年 11 月のヒト多能性幹細胞 (iPS 細胞) の樹立後は、我が国の幹細胞研究の推進とそれらの成果の社会実装のひとつである再生医療研究の推進のために、ライフサイエンスユニットによる継続的な調査分析のみならず、G-TeC ユニットによる世界各国の当該分野の大規模動向調査を行ってきた。今回、ヒト iPS 細胞の樹立によって加速してきた iPS 細胞等の研究の社会実装、産業化において重要とされる iPS 細胞の「標準化」に関連する技術開発、推進戦略、規制管理の国際的な動向について、ライフサイエンスユニット、G-TeC ユニット、ならびに多細胞体構築技術チームが共同でインタビュー調査ならびに各種文献、府省レベルの会議における報告、審議に関する分析調査を実施した。その結果、以下のようなことが明らかになった。

1. iPS 細胞の標準化は世界的にも未確立である。すなわち、研究用途でも、臨床用途でも、iPS 細胞の樹立方法や評価技術の標準手法が確立されてはいない。一方、研究者コミュニティや幹細胞バンク管理者レベルでは合意形成にむけた国際連携が始まりつつある。多くの場合、これらの連携はヒト ES 細胞の品質管理の手法と体制を参考にしている。
2. 米国ならびに英国では、幹細胞バンク機能と品質管理の技術開発、技術普及機能を一体化した組織による幹細胞標準化戦略を図っており、そのような組織がヒト ES 細胞に関する国際標準の合意形成において主導的な役割を果たしてきた (WiCell Research Institute と Wisconsin International Stem Cell Bank や、英国 National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC) とその内部組織である UK Stem Cell Bank (UKSCB) が例に挙げられる)。iPS 細胞における標準化についても同様の国際戦略が進められる可能性は高いと考えられる。
3. 英国の UKSCB は、国内外に対しヒト ES 細胞を含む幹細胞株の無償供与を行っている。細胞株自体にはすでに価格が設定されており、かつ定期的に無償供与の是非を検討しているにもかかわらず設立以来無償を堅持している背景には「UKSCB が提供した細胞株を用いて研究したデータが増えることにより、幹細胞の標準化における UKSCB の業界内プレゼンスがより強固になる」という戦略が考えられる。
4. 欧州連合 (European Union、EU) は倫理観を含め文化の異なる国々の共同体であるため、欧州域内の医薬品等の審査・認可の中央機関である欧州医薬品庁 (European Medicines Agency、EMA) の策定する幹細胞関連法規制はあくまでも科学技術面で

の標準化を重視し、倫理面は各国の判断に委ねている。このため、ES 細胞と体性幹細胞を分けずに扱っている規制も多い。ルールの策定を技術面での規制に絞り、倫理的問題をその範疇に入れないことで、むしろ技術の標準化プロセスを容易にしているといえる。

5. 我が国においては、ヒト iPS 細胞の樹立成功後、iPS 細胞研究推進のための枠組みづくり、予算配分戦略が行政主導で進められてきたが、品質管理等の標準化に関する研究プロジェクトが本格化するのはいずれからである。国内に複数ある多能性幹細胞を扱うバンク機能の運営戦略の立案、iPS 細胞の品質管理に関わる研究者層の増加などの課題があるものの、これらに対する要素技術の開発戦略や iPS 細胞を含む幹細胞研究の推進を見据えた規制の整備は進みつつある。

上記をふまえて、わが国の幹細胞の標準化技術開発と管理体制の今後のあり方について以下のように提案できる。

1. iPS 細胞に関連する種々の技術の標準化は一国に閉じた課題ではなく、世界共通の課題にとらえ、国際的な合意形成を以って推進されることが望ましい。その過程では、我が国の研究者コミュニティが築いてきた iPS 細胞に関する知見と技術開発成果について積極的に発信し、合意形成を主導することが重要である。
2. 現在は欧米の幹細胞研究コミュニティが日本の iPS 細胞研究に対して高い評価を持っていることを前向きに捕らえつつも、激化する研究開発競争において日本発の成果、標準化に向けた提案が埋没することのないよう、我が国としての、iPS 細胞外交戦略を持ち、有力国の政策動向や研究開発戦略の推移について継続的な情報収集を踏まえて戦略の遂行や見直しを図る機能が重要である。
3. iPS 細胞に関連する種々の技術の標準化には、学術論文や標準報告書（**Technical Report**、**TR**）などを通して iPS 細胞を作成、評価、研究等する過程の透明性を確保することが重要である。これにより、標準的なプロトコールの開発やその改良が持続することが期待される。その過程で、技術研究組合制度の活用など多様な産学連携の仕組みを活用し、学術研究成果のよりスムーズな産業化を意識することが望ましい。
4. 日本国内に流通する iPS 細胞の品質管理、保管と配分のよりよいあり方についてはバンク機能を持つ組織における研究体制、予算配分の現状を考慮した検討が必要である。その際、技術的課題と倫理的課題との切り分けに配慮することが大事である。また、米国、英国に見られるようなバンク機能と品質管理技術の開発機能が一体化した管理組織の必要性も含めて検討することが望まれる。

Executive Summary

Since 2006, the Life Science Unit at JST-CRDS (Unit Leader, Makoto Asashima Principal Fellow) has held workshop “Overview of Life Science” biennially. In the discussion at the workshops our unit placed stem cell research as one of the most important areas in life science research, and provided several strategic proposals contributing to the progress of stem cell research and development in Japan (for detailed information in Japanese, <http://crds.jst.go.jp/output/index.html>). Especially since the successful establishment of human induced pluripotent stem (iPS) cell in November 2007, the Life Science Unit has kept monitoring the stem cell research strategies in other countries. In 2009, the G-TeC (Global Technology Comparison) Unit carried out a large-scale international survey related to translational research and industrialization of iPS cell technology. This report was made in our joint project across the Life Science Unit, the G-TeC Unit and the deliberation team for regenerative/artificial multi-cellular system research and development at JST-CRDS, to develop a strategic plan for standardization and quality control of iPS cells by an international survey, data analysis and interviews of the technology, strategy, and rules around this area.

1. So far, no established standardization in rules and technologies for iPS cell has been made in the world wide for both research and clinical purpose. However, researchers and stem cell bank community have started to collaborate for making international consensus around iPS cell standardization. In most cases, such collaborations are similar to those of human embryonic stem (human ES) cells.
2. In United States and United Kingdom, stem cell banks have their technology development division for quality control (e.g. WiCell International Stem Cell Bank and Wicell Research Institute, UK Stem Cell Bank and National Institute for Biological Standard and Control). Such organizations have played leading roles for the standardization of human ES cells, and may also work well for the standardization of iPS cell.
3. UK Stem Cell Bank currently delivers their stem cell lines for free (excluding shipping cost), while the price list of the stem cell lines has been published. This may reflect their strategy that more research data using the stem cell lines distributed by UK Stem Cell Bank make the bank more powerful in terms of their presence in international discussion.
4. Since the European Union (EU) is a united association across the European countries with various ethical values and cultures, the European Medical Agency (EMA) strategically focuses not on ethical aspect, but on the technical aspect in regulating stem cell research. This makes no difference between human ES cells and other stem cells in their regulation. This may work well in making the

standardization of stem cell technology more efficient

5. In Japan, we are still on the way to iPS cell standardization. Element technologies and regulations around them are developed, and then we need to develop the future management plan for stem cell banks Japan has, and to enhance the research community working for quality control technology..

Based on the above, JST-CRDS would provide following strategies for the standardization of iPS cells.

1. Standardization of the technologies (and regulations) related to iPS cells is an international issue, and Japan should actively lead the international discussion with the past experience and achievement in iPS cell research to build a consensus.
2. The current competitive advantage of Japan in iPS cell research will not last without strategic and continuous research and development. It is essential to monitor international trend in both policy and technologies in iPS cell research, especially in the standardization to steer and revise Japanese strategic plan.
3. Knowledge sharing in research through academic paper(s) or technical report(s) is important for the research community to facilitate the standardization of iPS cells. Japan should promote such activities. “Technology and Research Associations (in Japanese, Gijutsu Kenkyu Kumiai)” system may be useful expedient.
4. Japan should develop a strategy for banking and quality control of iPS cells, on the basis of current situations in the cell banks, the research activities, and the related budget. Wisconsin International Stem Cell Bank and UK stem cell bank, where banking, quality control, and technology development are in the same facility, may be a model for reference.

目 次

エグゼクティブサマリー /Executive Summary	
1. 背景と目的	1
2. 調査方法	3
3. 調査のまとめ	5
4. 調査メンバーの総合所見	
4.1. 石井 哲也 (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)	9
4.2. 浅島 誠 (産業技術総合研究所、JST 研究開発戦略センター)	11
<Appendix>	
A1. 用語の説明	14
A2. iPS 細胞の標準化ならびにバンク化に関する比較調査結果	
A2.1. 日本の多能性幹細胞バンク	16
A2.2. 世界の多能性幹細胞バンク	18
A2.3. iPS 細胞の標準化に関する国際協調	23
A2.4. 標準化技術開発の国際動向 (学術研究、特許)	26
A2.5. 標準化技術開発の国際動向 (推進政策、研究資金)	30
A3. サイトレポート	
A3.1. 米国における幹細胞バンク運営機関、研究機関関係者へのインタビュー	
ウィスコンシン大学 WiCell Research Institute	35
ハーバード大学 幹細胞研究所	37
カリフォルニア大学アーバイン校	39
A3.2. 米国科学研究資金配分機関関係者へのインタビュー	
国立衛生研究所	42
A3.3. 英国における関係機関担当者へのインタビュー	
欧州医薬品庁	44
英国医薬品庁	47
英国幹細胞バンク	48
バイオロジー・生物科学研究会議	52
医学研究会議	53
A 4. 日本国内の状況	
A4.1. 日本国内の iPS 細胞関連研究従事者	54
A4.2. 日本国内の iPS 細胞の標準化技術開発関連研究	55
A4.3. 日本国内の iPS 細胞標準化技術の推進施策ならびに規制動向	57

1. 背景と目的

2007年のヒト人工多能性幹細胞（iPS細胞）樹立技術の発表以来、国際的にiPS細胞の樹立技術の開発とそれを使用した実験手法の開発が進んでいる。iPS細胞は現在、体細胞の由来、導入する因子の組み合わせ、因子導入方法により様々なものが樹立され、多様な技術開発の報告が次々に発表されている。一方、世界に先駆けてiPS細胞の構築（京都大学山中伸弥教授）に成功した我が国では、国際的に高い評価を得ている発生・再生研究の水準の堅持、また先端医療の開発手段としての利用等、今後いかに同分野の研究を推進、振興していくべきかについて、行政機関を中心に戦略立案が進められている。とりわけ、「iPS細胞の標準化」については、当該分野の国際的なイニシアチブの獲得という観点から、早急な対応が必要となりつつある。本報告書における「標準化」とは、多様な研究グループが確立してきたiPS技術をヒトの医療応用に適するように均質化すること、また、均質化のためのプロセスや評価技術などをさす。標準化についてはアカデミアのみならず、産業界からもその必要性が言及され、細胞の評価項目や要素技術の抽出、および合意形成に向けた議論が始まり、有識者からの産学連携についての提案も行われている。第9回日本再生医療学会総会（2010年3月）においても、幹・前駆細胞の品質管理等、iPSの標準化に関連するシンポジウムが開催された。

このような背景を踏まえて独立行政法人科学技術振興機構 研究開発戦略センター（JST-CRDS）では、ライフサイエンス分野に関連する研究開発戦略立案を担当するライフサイエンスユニット、及び再生医療研究開発のさらなる展開戦略を検討中の「多細胞体構築技術」検討チームが合同で、iPS細胞標準化技術の開発戦略、標準化における国際連携、我が国に期待される役割、ならびに国際的なイニシアチブ獲得に向けた戦略について調査を実施した。

本調査では、① iPS細胞を含む多能性幹細胞標準化技術開発の各国の現状② iPS細胞の樹立と分配の管理体制の各国の現状、③ iPS細胞を含む多能性幹細胞の標準化に向けた国際連携、について、関係スタッフによる調査分析を行ったほか、当該分野の研究に詳しく、且つ海外の研究者コミュニティとの幅広いネットワークを持つ専門家に国際ベンチマーキング参加を依頼し、特に、米国と英国における幹細胞標準化関連施策の立案および推進、ならびに幹細胞バンクにおける品質管理体制や幹細胞の配分戦略についての現地調査を通じて我が国との比較を行った。

（参考）

- 財団法人 バイオインダストリー協会 経済産業省委託事業 平成20年度中小企業支援調査「iPS細胞の産業応用に向けた要素技術に関する調査報告書」報告書
- 松山晃文 再生医療実用化に向けた産学連携の新しいかたち—技術研究組合制度活用による再生医療イノベーションへの提案— 再生医療 9: 95-99, 2010.

2. 調査方法

本調査報告書は、JST-CRDS のライフサイエンスユニット（ユニットリーダー、浅島誠 上席フェロー）及び多細胞体構築技術チームが、石井哲也氏（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）などからの協力、ならびに文部科学省ライフサイエンス課、厚生労働省の参考意見を得て企画立案し、幹細胞標準化に関連する多角的なデータに基づく国際比較解析と現地調査（米国ならびに英国の研究者、幹細胞バンク担当者、科学政策担当者へのインタビュー）から構成されている。このうち、国際比較解析は幹細胞バンクの世界分布、標準化技術開発プログラム、発表論文データ、テクニカルレポート等のデータ分析に基づいて実施した。また、米国および英国における現地調査については下記の要領で実施した。

訪問先の選定： 訪問先の選定には、ES 細胞の標準化に関連する技術開発（樹立や保存）や細胞株の分配において実績のある幹細胞バンクのうち、今後同様の機能を iPS 細胞に展開することを見据えている組織、という観点、科学政策立案ならびに研究資金配分の観点を重視した。まず、米国では、National Stem Cell Bank を委託運営しているウィスコンシン大学 WiCell Research Institute、iPS 細胞の作成施設が拡充されたハーバード大学幹細胞研究所、そして、2009 年に連邦食品医薬品局 (Food and Drug Administration、FDA) による ES 細胞を用いた神経損傷治療の治験認可をうけた Geron 社と共同研究を行っているカリフォルニア大学アーバイン校を選定した。また、米国国立衛生研究所 (National Institutes of Health, NIH) も対象とした。また英国においては、標準化に関連した医薬品の規制動向の調査対象として欧州医薬品庁 (European Medicines Agency、EMA)、英国医薬品庁 (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency、MHRA) の他、ES 細胞の管理分配を行っている英国幹細胞バンク (UK Stem Cell Bank、UKSCB)、幹細胞研究関連予算を配分している医学研究会議 (Medical Research Council、MRC) ならびにバイオテクノロジー・生物科学研究会議 (Biotechnology and Biological Science Research Council、BBSRC) を選定した。

インタビュー実施要領： JST-CRDS の設立経緯とミッション、本調査の目的の説明資料とともに個々の訪問先に応じた質問票を作成し、事前に送付した。訪問当日は質問票に沿ってインタビューを実施し、インタビュー記録は調査者全員で内容確認を行なった。以下に、米国ならびに英国におけるベンチマーク調査の実施要領を記す。なお、インタビューには、ライフサイエンスユニット及び多細胞構築技術検討チーム（以下、ライフサイエンスユニット等と略記）が独自に行った調査に加え、JST-CRDS が国際比較調査として実施した G-TeC「幹細胞」に基づくものが含まれる。G-TeC (Global Technology Comparison) は、重要な科学技術領域や研究システムに焦点を当て、海外の状況を調査分析することで日本のポジションを確認し、今後取るべき戦略の立案に貢献することを調査の目的としている。そこで、G-TeC で得られたインタビュー結果については、本調査の趣旨に基づきライフサイエンスユニット等が必要な分析、解釈を加えたものを用いた (G-TeC 全体の成果については別途報告書にまとめ公開される)。

<米国ベンチマーク調査>

- ウィスコンシン大学 (University of Wisconsin) WiCell Research Institute
調査日：平成21年11月2日
調査者：福士 珠美 (CRDS ライフサイエンスユニット フェロー) ほか、2009年度調査・G-TeC「幹細胞」の一環として実施
- ハーバード幹細胞研究所 (Harvard Stem Cell Institute)
調査日：平成21年11月4日
調査者：浅島 誠 (CRDS ライフサイエンスユニット 上席フェロー)、福士 珠美 (CRDS ライフサイエンスユニット フェロー)、石井 哲也 (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 研究戦略本部 研究統括室長) ほか、2009年度調査・G-TeC「幹細胞」の一環として実施
- カリフォルニア大学アーバイン校 (University of California Irvine)
調査日：平成21年11月11日
調査者：福士 珠美 (CRDS ライフサイエンスユニット フェロー)
- 国立衛生研究所 (National Institutes of Health、NIH) ならびに国立脳卒中神経疾患研究所 (National Institute of Neurological Disorders and Stroke、NINDS)
調査日：平成22年1月22日
調査者：2009年度調査・G-TeC「幹細胞」の一環として実施

<英国ベンチマーク調査>

- 欧州医薬品庁 (European Medicines Agency、EMA)
調査日：平成22年2月8日
調査者：山本 雄士 (CRDS 臨床医学ユニット フェロー)
- 英国医薬品庁 (The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency、MHRA)
調査日：平成22年2月8日
調査者：山本 雄士 (CRDS 臨床医学ユニット フェロー)
- 英国幹細胞バンク (UK Stem Cell Bank、UKSCB)
調査日：平成22年2月9日
調査者：山本 雄士 (CRDS 臨床医学ユニット フェロー)
- バイオテクノロジー生物科学研究会議 (Biotechnology and Biological Sciences Research Council、BBSRC)
調査日：平成22年1月26日
調査者：2009年度調査・G-TeC「幹細胞」の一環として実施
- 医学研究会議 (Medical Research Council、MRC)
調査日：平成22年1月29日
調査者：2009年度調査・G-TeC「幹細胞」の一環として実施

3. 調査のまとめ

今回、iPS 細胞の標準化技術開発ならびに政策に関する国際比較調査を実施した結果米国、英国を含む欧州、日本において、それぞれ以下のような動向が明らかになった。

<米国>

- Wisconsin International Stem Cell Bank の運営母体であるウィスコンシン大学 WiCell Research Institute では、研究者・技術者を対象とした技術講習プログラムを実施しており、これを通じたプロトコルの統一化を図るほか、“Quality Control Testing” というサービスにより、バンク以外の機関で培養した幹細胞に対する評価も行っており、これらの業務を通じ WiCell 基準・メソッドの普及による標準化が進められている。このようなバンク機能と標準化、品質管理の技術開発研究の一体化戦略は欧米の幹細胞バンク組織において数多く見られる。
- 連邦政府予算によって幹細胞研究を推進する母体となる国立衛生研究所 (National Institutes of Health、NIH) には、2009 年 7 月にヒト ES 細胞に関する新しいガイドラインが設けられたが、細胞株が新規ガイドラインに合致しているかの NIH の承認手続きが遅れ、そのヒト ES 細胞を利用し、かつ連邦政府の助成を受けて行う研究に遅延が生じていた。そのため、研究者が iPS 細胞を利用する研究に方向転換しているケースが多く見られていたが、2010 年 1 月 29 日付けで WA01 (H1) が承認されるなど、現在は状況が改善されつつある。
- 2010 年 2 月に、NIH は 2010 年度の内部研究予算 (研究所横断型の NIH Common Fund 枠) による iPS 細胞センターを設置することを公表した (設置準備にあたっては、山中伸弥京都大学教授など国外の有識者からのヒアリングも行っていった)。今後当センターを中心に、国家戦略的な標準化技術開発や品質管理体制の充実が図られる可能性がある。
- ハーバード幹細胞研究所では、iPS 細胞に関する多様な作成手法の標準化のためにはそれぞれの研究者による樹立技術や評価技術の情報公開と共有が重要という認識を持っていた。また、標準化推進には研究目的で使用される iPS 細胞の無償配布が必要不可欠な要素であり、そのためには州政府予算などの公的資金による安定した幹細胞バンクが最適の体制であるとの認識を示した。
- カリフォルニア大学アーバイン校の Hans Keirstead 准教授は、Quality Control 自体は臨床応用上非常に重要だが、研究者が自前の GMP 水準の細胞樹立技術・設備をそろえていれば他の機関に委託して評価をうける必要はなく、行政、政府が標準化の作業そのものに関与する必要はないと考えていた。基礎研究から産業化の過程で、市場性を持ち、且つ品質の担保された幹細胞の特徴がおのずと次の研究開発用の幹細胞の質を担保する基準として使われていく Market-Driven Control によって淘汰されていくと予想されるので、産業界主導の標準化で十分ではないかという見解を示した。

＜英国を含む欧州＞

- 欧州の EU 加盟国における先端医療技術の審査は欧州医薬品庁（**European Medicines Agency、EMA**）の中央管理下に置かれている。EU 域内の経済自由化などを背景に、医薬品等の開発や流通に関する規制も統一ないし標準化が進められている。当初、幹細胞は細胞治療の一種に過ぎなかったものの、技術やニーズの発展に伴って幹細胞に対して別途規定を作成する必要性が高まり、EMA が主導して各国で遵守すべき最低限のルール作りが始まっている。また、幹細胞治療に特化したガイドラインも策定に向けて準備が着々と進められている。
- EU は倫理観を含め文化の異なる国々の共同体であるため、EMA の策定する幹細胞関連法規制はあくまでも科学技術面での標準化を重視し、倫理面は各国の判断に委ねる姿勢をとっている。このため、ES 細胞と体性幹細胞、幹細胞とその他の体細胞を分けずに細胞治療として、**Advanced Therapy Medicinal Product** というカテゴリーに組み入れ、研究開発や臨床応用に関する規制を定めている。ルールの策定を技術面での規制に絞り、倫理的問題をその範疇に入れないことで、むしろ標準化技術の策定プロセスを容易にしているといえる。
- 英国の UKSCB の母体である **National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC)** は生物製剤の標準化を担う機関であり、幹細胞の標準化確立についてもノウハウを有していると考えられる。これを反映していると考えられるのは、英国内外へのヒト ES 細胞株の無償供与である。細胞株自体にはすでに価格が設定されており、定期的に無償供与の是非を検討しているにもかかわらず設立以来無償を堅持している背景には、「UKSCB の細胞株を用いて研究したデータが増えることにより、幹細胞の標準化における UKSCB の業界内プレゼンスがより強固になる」ことを戦略的に具体化している表れと考えられる。
- UKSCB ならびに NIBSC は、幹細胞の品質管理技術の開発や臨床向けの応用研究に向けた実験を多く行い、さらに **World Health Organization (WHO)** との協業や **International Stem Cell Bank Initiative (ISCBI)** の立ち上げなどで国際的なプレゼンスを示している。このように、UKSCB 自体が優れた研究所でありかつ優れた発信機能を持っていることによって、同分野での **de facto、de jure** 双方での標準化の主導役として優位な立場を築いていると考えられる。一方、知的財産権について現時点で多くを主張していない点も興味深い。これは現状の知的財産権も、将来的な標準化の動向によっては脆弱なものとなりうることを予想している可能性もある。
- 英国は、自国が培ってきた ES 細胞研究の成果とノウハウに、日本の iPS 細胞研究の成果を組み合わせることで、世界的な幹細胞研究のイニシアチブを得られるのでは、と期待している傾向がある。

<日本>

- ヒト iPS 細胞の樹立成功後、iPS 細胞研究推進のための枠組みづくり、予算配分戦略が行政主導で進められてきたが、最先端研究開発支援プログラム「iPS 細胞再生医療応用プロジェクト」（プロジェクトリーダー：山中伸弥京都大学教授）をはじめとした、標準化、品質管理に関する研究プロジェクトが本格化するのはいずれからである。
- 国内に多能性幹細胞を扱うバンク機関が複数存在し、それらの位置づけや iPS 細胞の標準化、品質管理において求められる役割、恒久的な運営財源の確保等については、まだ不確定な要素が多い。
- iPS 細胞の標準化に関しては、京都大学等国際的に強みをもった研究機関を有する一方、品質管理（含技術開発）に関わる研究者層が欧米に比べて薄い懸念がある。
- ヒト iPS 細胞の樹立成功後、ヒト ES 細胞樹立、分配、使用に関する指針の改訂やヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全確保に関する指針案づくりが進められるなど、幹細胞研究全般の推進を見据えた規制の整備が進み始めている。

これらの調査結果、そして我が国の iPS 細胞研究の推進動向を踏まえ、以下の 4 点を考慮した標準化戦略の立案と遂行を提案する。

- iPS 細胞に関連する種々の技術の標準化は一国に閉じた課題ではなく、世界共通の課題と捕らえ、国際的な合意形成を以って推進されることが望ましい。その過程では、我が国の研究者コミュニティが築いてきた iPS 細胞に関する知見と技術開発成果について積極的に発信し、合意形成を主導することが重要である。
- 現在は欧米の幹細胞研究コミュニティが日本の iPS 細胞研究に対して高い評価を持っていることを前向きに捕らえつつも、激化する研究開発競争において日本発の成果、標準化に向けた提案が埋没することのないよう、我が国としての、iPS 細胞外交戦略を持ち、有力国の政策動向や研究開発戦略の推移について継続的な情報収集を踏まえて戦略の遂行や見直しを図る機能が重要である。
- iPS 細胞に関連する種々の技術の標準化には、学術論文や標準報告書（Technical Report、TR）などを通して iPS 細胞を作成、評価、研究等する過程の透明性を確保することが重要である。これにより、標準的なプロトコルの開発やその改良が持続することが期待される。その過程で、技術研究組合制度の活用など多様な産学連携の仕組みを活用し、学術研究成果のよりスムーズな産業化を意識することが望ましい。
- 日本国内に流通する iPS 細胞の品質管理、保管と配分のよりよいあり方についてはバンク機能を持つ組織における研究体制、予算配分の現状を考慮した検討が必要である。その際、技術的課題と倫理的課題との切り分けに配慮することが大事である。また、米国、英国に見られるようなバンク機能と品質管理技術の開発機能が一体化した管理組織の必要性も含めて検討することが望まれる。

4. 調査メンバーの総合所見

4.1. 石井 哲也（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）

2009年11月の米国現地調査は東海岸から西海岸にわたり、米国科学技術行政府 OSTP を始め、資金配分機関、Johns Hopkins や Harvard など主要大学、また学術団体 AAAS も含めて多岐に渡った。米国の幹細胞研究の重厚な研究者層と研究分野の Heterogeneity を尊重する懐の深さを肌で感じることができた。得られた視座から、我が国の幹細胞研究、なかでも iPS 細胞研究が今後進むべき道を以下考えてみたい。

iPS 細胞は現在、体細胞の由来、因子の組み合わせ、因子導入法により様々なものが樹立され、Nature、Science、Cell など科学誌で日々報じられている。先導的に iPS 細胞を世に放った我が国は、国際的なサイエンスの地位の堅持、また先端医療開発として、今後どのように研究を推進し、振興していくべきであろうか。現在、目指すべき方向性として、「iPS 細胞の標準化」が提唱されている。乱立した iPS 技術を医療応用に適するように標準化すること、また我が国の iPS 技術を世界標準にする意味が込められている。注意しなければならないのは、標準化は目標であって、達成に向けたアプローチではない。急速に進展している iPS 細胞研究は、今後どのようなアプローチをとるべきなのか。今、分水嶺にある。

多能性幹細胞の樹立技術として見た場合、ES 細胞と iPS 細胞の違いは、元の資源、樹立法、評価・選抜にある。ES の場合、元の資源は胚である。一方、iPS 細胞の場合、様々な体細胞が資源となりうる。樹立法についても因子組み合わせ、遺伝子導入法から、iPS 細胞は ES に比して様々な手段をとりうる。また、注目すべき点として、資源細胞と樹立された多能性幹細胞の株数の関係がある。ES 細胞の場合、凍結された余剰胚から得られるコロニー数は多くて数個で、それらから株を得る。iPS 細胞の場合、数十コロニーを得るのは通常で、1000 コロニー以上も珍しくない。しかも、ES 細胞の株間の特性差に比して iPS 細胞の場合、株間の性質は多岐にわたり、多能性幹細胞と呼べるものは少数で、Tumor like な細胞や、Nullipotent な細胞も多く含まれる。すなわち、iPS 細胞技術の最大の課題として、元の資源から生じる多数のコロニーから目的とする多能性幹細胞を選抜することが挙げられる。このとおり、iPS 細胞の標準化に至るアプローチを考える上での技術的ポイントは元の資源、樹立法、評価・選抜と少なくとも3点ある。また、iPS 細胞においては人工的な核初期化操作で、エピジェネティックな状態が ES 細胞と本質的に異なる可能性もある。インプリンティング遺伝子については注意を払う必要がある。

技術の標準化に先立ち、徹底した検討作業が今の iPS 細胞研究には必要である。しかし、iPS 細胞の技術が医療などに応用を図る上で非常に困難な、Primitive なものと断定するのは早い。なぜなら、iPS 細胞の樹立は ES 細胞と異なり元の資源を容易に得ることができ、また、樹立に倫理的な課題がほとんどないからである。試行錯誤ができるのである。胚以外の資源から容易に多能性幹細胞を得るといふ、絶対に不可能と思えるハードルを iPS 細胞はブレイクスルーした、後は開発に励むしかない。

さて、技術的な検討のアプローチについては、詳述したが、本当にそれで標準化が達成されるとは思えない。最近まで米国連邦政府によりヒト ES 細胞の研究支援は禁止措置を

とられていた。その一つの副産物として、その規制対象外となっていた Wisconsin 大学樹立の ES 細胞 H1、H9 株を事実上の標準株とたらしめた。その結果として多くの論文でコントロールとしてこれらの ES 細胞がみられる。ES のような規制をうけず、僅か 3 年ほどで多くの報告がある iPS 細胞の場合はどうしたらいいのか。つきつめて考えた場合、様々な由来、樹立法による iPS 細胞を同時に厳格に比較し、分化抵抗性がなく、ゲノム安定性に優れるような株を決定するしか方法はないように思われる。この試験を丹念に行い、また我が国の研究者間で厳格に比較を行い、また信頼のおける多国間で客観的に行っていくしか方法はないのではないかと。そして、そのように見定められた最適と考えられる代表的な iPS 細胞を実質無償で世界中に配布、技術普及していくことで、真の iPS 細胞の標準化につながる。また、iPS 細胞に関する特許は我が国では既に 3 特許が成立しているが、昨今、国際的に数多くの出願がなされており、英国や米国での関連特許の成立が報じられたのが記憶に新しい。盤石な特許権は、産業界における我が国の iPS 細胞技術の位置付けを確固たるものにする。

「iPS 細胞の標準化」という目標に向けたアプローチとして、①核初期化に関わる知見の集積、②国内および国際連携による技術比較、③代表的な iPS 細胞株の世界的な普及、④特許権の盤石化を挙げた。どれもが、地道な検討、活動の積み重ね、そのものではないだろうか。研究者は鋭意努力を続け、そして、国はその取り組みを手厚くサポートしてほしい。

4.2. 浅島 誠（産業技術総合研究所、JST 研究開発戦略センター上席フェロー）

ハーバード Stemcell Institute では Rubin 所長が化合物を用いた iPS 細胞研究に精力的に取り組んでおり、出口の見える研究をしていた。特に、Rubin 所長はアメリカの多くの企業と積極的に研究を進めている。また、若い企業の研究者や国内外の研究者を集めて新しい機器を開発しながら、世界の最先端の研究をしているという強い意志のもとに研究を行っていた。それは Wagers 教授についても同じである。さらに、我々はアメリカの ES 細胞の研究の第一人者であるハーバードの Melton 教授にも会って直接話を聞くことができた。その中で彼が強調したのは、日本の研究者の幹細胞研究への貢献度は極めて大きいことである。今後の方向としては、ヒト ES 細胞とヒト iPS 細胞の両方の利点を生かしながら世界をリードしていく姿勢が伺えた。

全体的に米国における幹細胞研究の動向を見ると、科学技術政策室（Office of Science and Technology Policy、OSTP）による幹細胞研究戦略のように国としての政策が整えられ、幹細胞研究に対しての支援が政策的に行われている。また、各大学や研究所においては、それぞれが持つ特色を生かしながら研究を行っている。例えば、ハーバード大学のように化学物質だけでヒト iPS 細胞をつくらうとする研究に特化したり、企業との連携が非常に強いところもある。その裏には、ヒト ES 細胞の研究が先行していたところもあった。一方、ジョンズ・ホプキンス大学やカリフォルニア大学サンフランシスコ校のように、セルエンジニアリングや iPS 細胞の創薬への道を探ったり、再生医療に向かっているところもある。幹細胞の研究ではこのように各大学や研究所が特色をもちながら、バランス良く研究を進めているということが今回の米国での政策とみることができる。また、企業の iPS 細胞や ES 細胞への参入も、この分野を活性化するのに大きな役割を果たしていると言えるだろう。

<Appendix>

A1. 用語の説明（一部の用語は CRDS 戦略プログラム「幹細胞ホメオスタシス－再生医療の開発を加速する、幹細胞恒常性の成立機構の基礎研究－」をもとに CRDS が改訂）

● 幹細胞 (Stem Cell)

幹細胞の特徴は、多能性と自己複製能をもつことである。幹細胞の分裂で生じた2つの娘細胞の内、一つは分化して特定機能をもつ細胞となり、もう一つは元の幹細胞と同じ多能性をもつ細胞となる。多能性の程度や樹立方法の違いで様々な幹細胞がある。

● 組織幹細胞 (Tissue Stem Cell)

組織幹細胞は、身体の組織に僅かに存在し、様々な機能を持つ細胞に分化する能力をもち、発生過程や、細胞死、損傷組織の修復の際、新しい細胞を供給する。ES 細胞に比べると、組織幹細胞は由来する組織に応じて分化能は限定されている。第3章 表1に組織幹細胞の一覧を示した。

● ES 細胞 (Embryonic Stem Cell)

ES 細胞は、胚盤胞と呼ばれる段階に発生した受精卵から、内部細胞塊を抽出し、フィーダー細胞とともに継代培養を繰り返して、「ES 細胞株」として作製する幹細胞。ES 細胞は、自律的に分化してしまうのが一般的で、多能な未分化状態を維持させること自体に技術を要する。ES 細胞特異的なマーカーには、Oct3/4, STAT3, Nanog などがある。

● iPS 細胞

induced Pluripotent Stem Cell の略称。従来、哺乳類では、幹細胞から組織の細胞への分化は一方通行な事象とされていたが、リプログラム（分化細胞の若返り）が可能であることが実証された。2006年に京都大学の山中伸弥教授によりマウス線維芽細胞にウイルスベクターを用いた4因子導入によってES細胞様の多能性幹細胞（iPS細胞）の樹立が達成され、2007年11月にはヒト皮膚からiPS細胞の樹立が達成された。ES細胞樹立に伴う倫理的問題を回避した多能性幹細胞の樹立方法として注目を浴びており、より効率的で安全性の高い樹立方法の開発が続けられている。ヒトiPS細胞の樹立手法は研究グループによって様々で、4つの遺伝子（Oct3/4, Sox2, Klf4, c-Myc）を、レトロウイルスベクターを用いてヒト皮膚細胞に導入する、Oct3/4, Sox2, Nanog, Lin28の4遺伝子を使用する、Oct3/4, Sox2, Klf4の3遺伝子を用いる、レトロウイルスベクターの代わりにレンチウイルスやアデノウイルスをベクターとして用いる、遺伝子を用いず化合物を用いる、など多様な手法が報告されている。そのため、どの樹立方法がどのような用途に適しているか（最適化）、また、研究の科学的妥当性の担保や産業化に向けた標準規格の確立（標準化）という課題が持ち上がっている。

● 米国国立衛生研究所 (National Institutes of Health, NIH)

米国メリーランド州ベゼスタを拠点に、27の研究所とセンター組織から構成されている連邦政府機関であり全米最大のライフサイエンス・医学系研究所である。内部予算による各研究所の運営の他、外部研究資金として、米国の連邦政府研究予算のうち、ライフサ

イェンス分野、臨床医学研究分野の大半を管理し、主に米国内の研究者を対象に配分している。2010年9月にiPS細胞センターを設立することを、同年2月に発表した。

● 米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration、FDA)

米国の連邦政府機関の一つで、保健社会福祉省 (Department of Health and Human Services) の下に設置されている。米国市民と動物に対する品質保証と安全を保証するために、薬事審査を始めとして、食品、医薬品、化粧品、医療機器、動物薬、玩具等の製造、市販に関する許可のほか、違反品の取締り等の行政機能を担う。

● 欧州医薬品庁 (European Medicines Agency、EMA)

欧州での医薬品等の審査・認可における中央審査機関である。EUにおける独立した規制当局として、欧州委員会 (European Commission) への答申を行う一機関 (Agency) である。EUの設立による域内の経済自由化などを背景に、医薬品等の開発や流通に関する規制も統一ないし標準化が進められている。新たな技術である細胞治療や遺伝子治療についても、こうした流れの中でEMAが主体的に法制度を準備しつつある。

● 英国医薬品庁 (The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency、MHRA)

英国における医薬品等規制機関であり、EMAがEU加盟国内の医薬品認可について技術的な規制を定めているのに対応した国内規制の整備を行なっている。

● 医療用品の製造品質管理規則 (Good Manufacturing Practice、GMP)

医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の規則であり、現状の国際標準である。日本でも厚生労働省令としてGMP順守が義務化されている。

● 標準報告書 (Technical Report、TR)

日本工業標準調査会が、先端技術分野等の技術進歩の早い分野において、日本工業規格 (JIS) とは異なる種類の標準に関連する情報類 (標準化関連情報、データ集など) として、公表内容自体はJISには適当ではないが、標準化の推進に資するものとして公表される文書のことをさす。誰にでも提案権利があるが、公表後5年以内に原則廃止される。ISO (国際標準化機構) のTS制度に相当する。

A2. iPS 細胞の標準化ならびにバンク化に関する比較調査結果

A2.1. 日本の多能性幹細胞バンク

日本国内で iPS 細胞を含む多能性幹細胞の管理配分を行っている主な機関は、理化学研究所バイオリソースセンター（研究用のヒト体性幹細胞、ES 細胞、iPS 細胞）、医薬基盤研究所（ヒト iPS 等）である。以下に両組織の詳細を記載する（ES 細胞に関しては京都大学 京都大学 物質-細胞統合システム拠点付属幹細胞医学研究センターにおいてナショナルバイオリソースプロジェクトの一環としてヒト ES 株の分配を実施している）。

- ・理化学研究所バイオリソースセンター（理研 BRC）

<http://www.brc.riken.jp/lab/cell/achivement/>

2008 年 3 月からマウス iPS 細胞の提供を開始し、2010 年 2 月現在、研究用幹細胞バンクとして、京都大学物質・細胞統合システム拠点 iPS 細胞研究センターから寄託された、4 株のマウス iPS 細胞（レトロウイルス 4 因子 1 株、c-myc を除くレトロウイルス 3 因子 1 株、プラスミド 4 因子 2 株）ならびに 2 株のヒト iPS 細胞（レトロウイルス 4 因子 1 株、c-myc を除くレトロウイルス 3 因子 1 株）の提供を有償（非営利活動であるが、必要実費を課金している。マウス iPS 細胞は 24,000 円、ヒト iPS 細胞は 28,000 円、ドライシッパーによる往復輸送費を含む）で行っている。これらは世界初の iPS 細胞バンク事業であり、理研 BRC 細胞材料開発室（中村幸夫室長）が管理にあっている。iPS 細胞バンクの開始後、2010 年 2 月時点で、海外 37 機関、国内 311 機関に対して合計 685 本を提供している。提供先はすべて非営利機関であり、営利機関への提供は京都大学自身で実施している。動物 iPS 細胞材料の提供の際には、所定の書式による「動物 iPS 細胞提供依頼書」と「生物遺伝資源提供同意書 (MTA)」を提出し、書類に不備がなければ、約 1 週間後に細胞が発送される。ヒト iPS 細胞株の提供を希望する者も、同様に理研 BRC 細胞材料開発室に、所定の書式による「ヒト iPS 細胞提供依頼書」ならびに「生物遺伝資源提供同意書 (MTA)」を提出し、書類に不備がなければ、約 1 週間後に細胞が発送される。両者ともに、細胞材料の利用促進と、権利・義務の関係を明確化するために、理研 BRC と提供依頼者との間で「生物遺伝資源提供同意書 (MTA)」を締結する。また、研究成果等の発表に際して、理研 BRC を介して細胞株が提供された旨を明示し謝辞を示すことが求められている（ヒト iPS 細胞の提供申込等の最新情報は <http://www.brc.riken.jp/lab/cell/hps/>、マウス iPS 細胞の提供申込等の最新情報は <http://www.brc.riken.jp/lab/cell/aps/> において適宜確認されたい）。

理研 BRC では、バンク業務のみならず、iPS 細胞の品質管理検査の質の向上に必要な技術開発研究や、各種講習会の運営に取り組んでいる。ヒト iPS 細胞技術講習会では国内の iPS 細胞研究従事者（主に、准教授、講師レベルを対象）への、iPS 細胞凍結保存技術の習得機会を提供し、研究者コミュニティ全体の技術力の維持向上に取り組みながら、理研 BRC が確立した iPS 細胞技術の普及による標準化に努めている。

- ・ 医薬基盤研究所生物資源研究部 (JCRB 細胞バンク)

<http://cellbank.nibio.go.jp/cellbank.html>

2009年4月より、ヒトiPS細胞の提供を有償で(一株50,000円)行っている。また、分譲手続き後、希望者には無料で培養講習を実施している。2010年3月現在、国立成育医療センター生殖・細胞医療研究部・梅澤明弘部長らから寄託された9種のうち5種を提供中であるが、他施設より寄託されたiPS細胞の分譲も現在準備中である。本バンクにおけるiPS細胞の管理、分譲は、創薬研究を始めとするiPS細胞研究推進を支えるとともに、内閣府の「先端医療開発特区(スーパー特区)」事業において採択された「ヒトiPS細胞を用いた新規in vitro 毒性評価系の構築」(研究代表者 水口裕之 医薬基盤研究所・遺伝子導入制御プロジェクトリーダー)におけるiPS細胞の標準化ならびに応用推進の一環としても実施されている。iPS細胞の提供を開始後、2010年3月現在、国内大学・国公立研究機関に対して44バイアルを提供している。2009年12月より営利機関への提供も開始し、現在問い合わせを受けている。また、海外の非営利機関への提供も開始している。これらのiPS細胞材料については、所定の書式に従った分譲依頼書・同意書、iPS禁止事項同意書によって申し込みを行い、不備がなければ翌週には細胞株が発送される。民間企業は提供依頼を行う場合、iPSアカデミアジャパン株式会社との知的財産使用に関する契約を締結する必要がある。また、細胞提供元である成育医療センターは、分譲後第1報目の論文発表の際には、当該細胞の樹立に関わった研究者らを共著者に加えることを希望している。

※医薬基盤研究所生物資源研究部遺伝子資源研究室では、平成21年度厚生労働科学研究事業「難治性疾患対策研究(ア)生体試料等の収集に関する研究」によって収集された患者資料の集中化と品質管理を行い、難治性疾患克服研究の効率的推進を図るために、「難病研究資源バンク研究開発事業」(研究代表者 亀岡洋祐 医薬基盤研究所生物資源研究部主任研究員)を開始した。当事業の分担研究において、検体からのiPS細胞の作成が計画されている。

A2.2. 世界の多能性幹細胞バンク

図 A2.2.1. に多能性幹細胞を取り扱っている幹細胞バンクの世界分布を示した。JST-CRDS が Nature Reports Stem Cells おいてオンライン配信された記事、ならびに In Vitro Cellular & Developmental Biology Animal 誌に掲載された幹細胞バンクに関するレビュー論文に記載された世界の幹細胞バンクの記述によって存在が確認された多能性幹細胞を扱っている幹細胞バンク機関の所在地を調べたところ、2010年3月時点で世界には少なくとも16ヶ所が存在した。その内訳は、北米エリア 3、英国 1、欧州・アフリカ大陸 3、中東1、アジア・オセアニア 8（日本の京都大学、理研 BRC、医薬基盤研 JCRB 細胞バンクを含む）、となっている。そのうち、6 機関が iPS 細胞の分配を行っている。iPS 細胞のみに特化したバンク、レジストリー機関は見つからなかった。このことより、iPS 細胞の樹立過程から使用者の管理を一貫して行っている機関の整備は ES 細胞におけるバンク機能に付加される形で設立され、管理体制が構築されていることが示唆される。現在、米国 NIH による iPS 細胞バンクや中国における世界最大規模の幹細胞バンクの設立構想が進んでおり、その動向を引き続き注視していく必要がある。

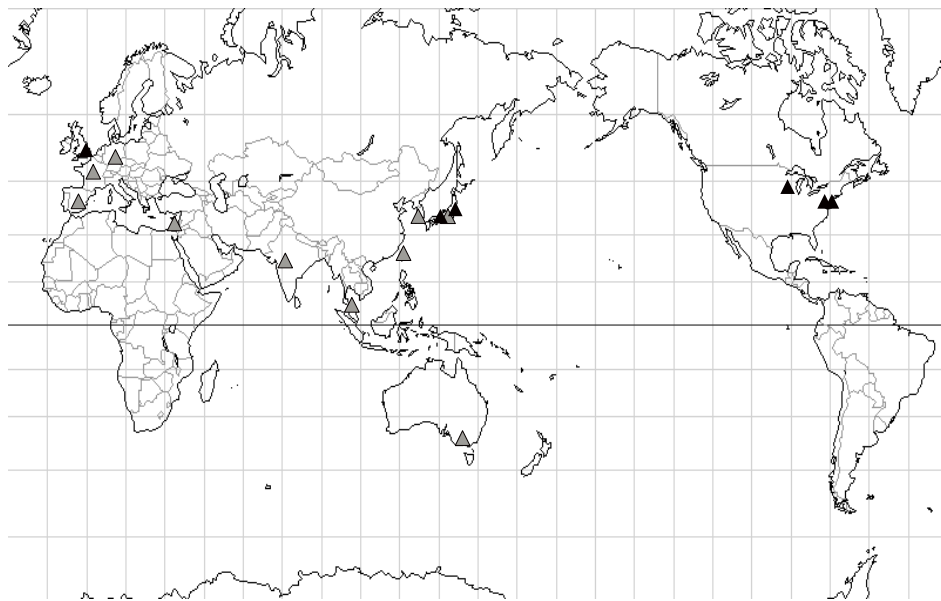


図 A 2.2.1. ヒト多能性幹細胞を扱うバンクの分布

(灰または黒色の三角は所在地を示す。黒色はヒト ES 細胞と iPS 細胞両方を扱っている機関)

(参考)

- Lucas Laursen. (Stem cell) banking crisis. Nature Reports Stem Cells Published online | doi:10.1038/stemcells.2009.122, 2009
- Jeremy Micah Crook & Derek Hei & Glyn Stacey. The International Stem Cell Banking Initiative (ISCBi): raising standards to bank on. In Vitro Cell Dev Biol-Animal. DOI 10.1007/s11626-010-9301-7

<世界の主な幹細胞バンクならびにレジストリー機関の概要（2010年3月現在）>

・ Wisconsin International Stem Cell (WISC) Bank（米国） <http://www.wicell.org/>

1999年に設立。2005年から2010年2月まで、NIHのContract 枠により US National Stem Cell Bank を運営してきた。2010年3月現在、US National Stem Cell Bank から引き継いだ20株のヒトES細胞と6株の改変済みヒトES細胞、7株のiPS細胞株を提供している。ウェブサイト上で、各細胞株に関する Certificate of Analysis（細胞の特性の他、継代を繰り返しても品質にばらつきがないことを示す証明書類）が公開されているほか、当該細胞株を使用した学術論文についても Citations という項目より確認することができる。提供依頼の初期手続きはオンラインで行うことができるが、提供同意書 (Agreement) はバンクの Contract Manager 宛てに郵送する必要がある。郵送された Agreement は担当者間で署名、承認され提供を依頼した機関の主任研究者宛てに返送される。その後細胞株の使用料（1000ドル）ならびに輸送料（配送先の国、地域に応じて Fedex による配送料が設定される）の振込確認、配送先の住所確認等を経て10日以内に細胞株が送付される。特に、iPS細胞の提供依頼を行う主任研究者に対してはヒトES細胞の培養経験の有無を重視し、WiCellの実施する Introduction to Human Pluripotent Stem Cell Culture course を受講することを推奨している。（より詳細な情報は、本報告書 Appendix A3.2. 34 ページから 35 ページを参照）。

・ Harvard Stem Cell Institute（米国） <http://www.hsci.harvard.edu/>

ハーバード大学の学部、病院を横断する幹細胞のバーチャル研究所。幹細胞研究の推進では Biology（基礎生物学）を尊重し、幹細胞の理解から発生、組織恒常性、そして老化の機構解明を目指し、それらの知見に根差した医療開発を進めている。ES細胞の研究で高名であるが、iPS細胞についても強力に研究を進めている。2008年8月に設立された iPS Core Facility プログラムによって、マサチューセッツ州総合病院の施設を用い、疾患特異的 iPS細胞の樹立と国際的な普及を目指している。ヒト試料の採取や細胞の樹立、凍結保存手法等については、WiCellの手続きを参考に、研究所独自の Standard Operating Procedures (SOP) を定めて公開している。2010年3月現在までに疾患特異的 iPS細胞は20種類樹立されたという報告があるが、そのうちの12種類と健常者のコントロール iPS細胞2種類を研究者向けに提供している（所内の研究者は無償、所外の研究者は500ドルという料金設定をしているが、現在、生物遺伝資源提供同意書 (Material Transfer Agreement, MTA) 上の問題で所外への提供は滞っているという情報がある）。また、所内の研究者（と共同研究を行っている所外研究者）向けに、疾患を指定して iPS細胞の樹立、提供をしてもらえる制度がある。この場合、サンプル収集、iPS細胞樹立、培養、特性評価（RT-PCR、免疫組織化学評価、胚葉体形成）、品質管理検査（DNA finger print、マイコプラズマ汚染、核型分析）、奇形腫形成確認等を行う。オリジナルの申請を行った研究者に樹立された iPS細胞が提供されてから8カ月を経過すると、一般研究者向けの提供が開始される。（より詳細な情報は、本報告書 Appendix A3.2. 36 ページから 37 ページを参照）。

・ Massachusetts Human Stem Cell Bank (米国)

<http://umassmed.edu/MHSCB/index.aspx>

2009年8月現在、ヒトES細胞2株とiPS細胞3株を提供しており（提供価格については情報が公開されていない）、主にがん、糖尿病、アルツハイマー病、パーキンソン病などの疾患特異的iPS細胞の樹立と配布を目指している。提供希望者は申請書の他、マサチューセッツ州立大学とMaterials Transfer Agreement (MTA)の契約が完了したことを示す書類、ヒトES細胞またはiPS細胞に関する専門講習の受講を証明する書類を提出する必要がある。品質管理については、生化学的手法によるマイコプラズマの検出ならびに細胞遺伝学的解析等を実施して対応している。また、ヒトES細胞に関する技術講習会を運営するなど技術普及にも取り組んでいる。

・ UK Stem Cell Bank (英国) <http://www.ukstemcellbank.org.uk/>

MRC(英国医学研究会議)とBBSRC(英国バイオテクノロジー・生物科学研究会議)の資金によってNational Institute for Biological Standards and Control (NIBSC)を母体に設立され、2003年よりヒトES細胞の提供を開始した。設立からの7年間で医学研究会議とバイオテクノロジー・生物科学研究会議から、幹細胞バンクの運営のために約1200万ポンドが支出されている。UKSCBのバンク業務には、ヒトES細胞株の取得、貯蔵、品質の管理、配布などがあり、品質管理では研究用途、臨床用途に分けて異なる基準を用いている。また、UKSCBでは受託した株や受託予定の株を段階別に分類しているが、2010年2月現在配布可能なヒトES株は15株、受託し品質検査を行っている株が約30株、その他未受託株となっている。幹細胞の品質管理や細胞株の特性検査、培養条件などを標準化して研究者に信頼性と再現性の高い細胞株を提供するため、UKSCB自体が研究施設をもち、細胞培養、保存、細胞特性の検査、安全性試験に特化した研究を行っている（他の研究施設との競合を避けるために、幹細胞を用いた基礎研究や産業化に向けた研究は一切行わないこととなっている）。また、Dr. Austin Smithの作成したiPS細胞もここで扱われ、研究が進められている。（より詳細な情報は、本報告書 Appendix A3.3.47 ページから48 ページを参照）。

・ Singapore Stem Cell Bank (シンガポール)

<http://www.sccc.a-star.edu.sg/stemCellBank.php>

2005年、シンガポール科学技術研究庁(A*STAR)によって、BMRC(Biomedical Research Council)の傘下にSSCC(Singapore Stem Cell Consortium)が設立された。SSCCは幹細胞研究費の配分等を調整する機関であり、SSCCの内部資金でSSCB(The Singapore Stem Cell Bank)が設立された。SSCBは主にシンガポールの研究コミュニティに対して高品質な幹細胞を提供すること等を目的としており、4種類のResearch GradeのES細胞株を、1株550USドルで提供している。幹細胞株の提供を受けるためには、SSCBに対して覚書(Simple Letter Agreement, SLA)を提出する必要がある。

・ Taiwan Stem Cell Bank (台湾) <http://www.tscb.bcrc.firdi.org.tw//index.do>

台湾のNational Science Council(NSC)が、非営利法人Food Industry Research and Development Institute(FIRDI)のワーキンググループBioresource Collection and

Research Center (BCRC) と契約して、2008年に発足した。2009年7月にヒト胚ならびにヒト ES 細胞研究の規制案が発表されたのを受けて、台湾国内の研究者が作成したヒト ES 細胞を内外の研究者へ提供する準備を進めている。米国の National Stem Cell Bank の実施していた品質管理手法に準拠した手続きをとって品質管理を行うとしている。

- ・ Australian Stem Cell Centre (オーストラリア)

<http://www.stemcellcentre.edu.au/>

2002年に設立され、Monash University (Victoria) と University of Queensland (Queensland) に設置された StemCore Core Facility によってヒト ES 細胞と iPS 細胞の提供を行っている公表しているが、提供に伴う申請手続きや提供している細胞株の詳細情報は十分に公開されていない。iPS 細胞を研究に用いる人材に向けて、iPS 細胞の樹立技術や特性評価に関する技術講習を2010年5月に開催予定である。

注1) NIH が Contract 形式で WiCell Research Institute に委託していた US National Stem Cell Bank (<http://www.nationalstemcellbank.org/>) を介した多能性幹細胞の分配は、2010年2月末で終了した。終了前は、非営利の研究機関の非営利目的の研究に対して、19の細胞株を1株あたり500ドル(国外の研究者には輸送料1000ドルが追加請求)で提供してきた。US National Stem Cell Bank は、Molecular Diagnostic Services, Inc. (MDS) が運営している Master Cell Bank (MCB) において品質管理が保証された幹細胞を用いて提供を開始した。MCB は Stem Cell Pluripotency Signature PCR によって各種幹細胞の多能性の品質検査を行っている独立団体である (<http://www.mds-usa.com/pluripcr.html>)。

注2) 以下の機関は In Vitro Cell Dev Biol-Animal. DOI 10.1007/s11626-010-9301-7 において、ISCBI にヒト ES 細胞等の配分を行っている幹細胞バンクとして記載されているが、機関 HP 上においてヒト ES 細胞等の管理、配分、品質管理に関する詳細の英文公表が見つからなかった(2010年3月)。

- ・ El Banco Nacional de Líneas Celulares National Bank for Stem Cell Lines (スペイン)
http://www.isciii.es/htdocs/terapia/terapia_bancocelular.jsp
- ・ Agence de la Biomedicine National Registry for hESC (フランス)
<http://www.agence-biomedecine.fr/>
- ・ Charité Cell Bank–Berlin-Brandenburg Center for Regenerative Therapies (ドイツ)
<http://bcrt.charite.de/index.php?id=28>
- ・ Tel Aviv Sourasky Medical Center Cell Bank (イスラエル)
<http://www.tasmc.org.il/e/&SearchClean=1>
- ・ National Centre for Cell Science (National Repository) (インド)
<http://www.nccs.res.in/>
- ・ Korean Stem Cell Bank (韓国)
<http://kscb.co.kr/eng/cell/cell2.php>

レジストリー

- ・ NIH Human Embryonic Stem Cell Registry (米国)

http://grants.nih.gov/stem_cells/registry/current.htm

NIH の研究支援対象となる幹細胞株の情報が登録、公開されている。表 A2.2.1 のように 2010 年 3 月現在は 43 株が登録されており、うち 27 株がハーバード大学からのものである。さらに、現在申請段階にあるものが 115 株、申請予定が 233 株ある。

表 A2.2.1 NIH Human Embryonic Stem Cell Registry の登録 (予定を含む)
細胞株数の内訳

機関名	幹細胞の株数			小計
	登録済み	申請段階	申請予定	
Harvard University	27	5	48	80
Children's Hospital Corporation	11		4	15
Rockefeller University	3			3
Novocell, Inc.	1			1
WiCell Research Institute	1			1
Reproductive Genetics Institute		47	178	225
University of California, San Francisco		11		11
Children's Memorial Hospital		11		11
Advanced Cell Technology, Inc.		8	1	9
New York University		7		7
Guangzhou Medical College		6		6
University of Connecticut		4		4
University of California, Los Angeles		3		3
Cellartis AB		3		3
University of Texas, Houston		2		2
Mt. Sinai Hospital		2		2
Jawahar Lal Nehru Centre for Advanced Scientific Research		2		2
Stanford University		1		1
California Stem Cell, Inc.		1		1
Reprogenetics, LLC		1	2	3
University of New South Wales		1		1
合計	43	115	233	391

- ・ European hESC Registry (欧州) <http://www.hescreg.eu/>

EU の FP6 における Specific Support Action under the 'Life Sciences, Genomics, and Biotechnology for Human Health' Priority の枠において支援されたレジストリー組織で、準備期間も含めたレジストリーへの当該資金の助成期間は 2007 年 4 月から 2010 年 4 月までである (レジストリーは 2008 年より発足)。2009 年 8 月現在 650 株のヒト ES 細胞、46 株のヒト iPS 細胞が登録されている。

- ・ International Stem Cell Registry (国際機関)

<http://www.umassmed.edu/iscr/index.aspx>

米国マサチューセッツ州立大学医学部に Massachusetts Life Sciences Center からの資金提供を受けて設立された組織である。2010 年 3 月現在、440 のヒト ES 細胞株、120 株のヒト iPS 細胞が登録されている。

A2.3. iPS細胞の標準化に関する国際協調

現在、iPS細胞の標準化に向けた国際協調としては、International Stem Cell Forum (ISCF) 内に設置されたプロジェクト組織の活動が挙げられる。ISCFは、英国の医学研究評議会の支援によって2003年に発足した国際組織で、設立当初は15カ国であったが、2010年時点では21カ国の組織が参加している。これまでにヒトES細胞を扱う研究に関する国際指針(2006年)など、国際的に影響力のある活動成果を発信してきた。ISCFによる決定事項は法的な拘束力のあるものではないが、ISCFにおける決定、合意事項が幹細胞研究全般におけるGlobal Standardの強力な候補になる可能性が高いことは確かであり、我が国もこれらの活動への積極的な参加や、議論の推移の掌握が継続的に必要であると考えられる。2010年現在、倫理や社会受容を扱うEthics Working Party (EWP)、知的財産関連案件を扱うIntellectual Property Rights (IPR)、幹細胞研究の基盤整備を取り扱うThe International Stem Cell Initiative (ISCI)、ならびに幹細胞バンクのより効率的な運営と国際連携を検討するThe International Stem Cell Banking Initiative (ISCBI)が設置されている。

International Stem Cell Initiative (ISCI)は英国の幹細胞研究者Peter Andrew教授(シェフィールド大学)が主宰している。幹細胞研究の基盤整備、特にES細胞の臨床応用に向けての基礎研究面についての議論を行う組織として発足した。世界中の幹細胞研究の実施機関に呼びかけて定期的に会合を開いており、2009年7月には国際幹細胞学会の会期に合わせてバルセロナ(スペイン)において会合が開催された。ISCIはこれまでに二期にわたるワーキンググループ(ISCI1、ISCI2)の活動を主導してきた。ISCI1は2003年から2005年にかけて実施され、ES細胞の細胞株の作成に関して、国際合意として満たすべき細胞株の特徴と基準についての合意形成を行い、成果をNature Biotechnology誌に発表した。ISCI2は、2006年に開始され現在も継続中である。このワーキンググループでは、ES細胞を治療へ応用する上で重要となる細胞株の特性に関する国際基準作成を行っている。現在、ES細胞のみならず、iPS細胞を含めた多能性幹細胞の国際基準作成のための新たなワーキンググループの設置に向けた準備が進められている。

また、臨床グレードのES細胞の取り扱いについて議論する組織として、英国幹細胞バンクの責任者であるGlyn StaceyがInternational Stem Cell Banking Initiative (ISCBI)を主宰し、世界中の幹細胞バンク機関に呼びかけて会合を開いている。現在ISCBIが把握している各国の幹細胞バンク機能は、オーストラリア、カナダ、中国、チェコ、デンマーク、フィンランド、ドイツ、日本、インド、イスラエル、韓国、シンガポール、スペイン、スウェーデン、米国の機関で、日本からは理化学研究所バイオリソースセンター(中村幸夫 細胞材料開発室長)が参加している。

ISCBI の主な活動目的は、

- 細胞株の品質管理における最低基準の確定
- 世界各国の異なる機関で作成される細胞株の特徴データを比較可能にする体制構築
- 細胞株や他の実験材料を国際的に交換できる体制構築

である。2008年2月に発表した、ヒト ES 細胞のバンキング、提供についてのガイドライン案に関しては、ウェブサイトを通じたフィードバックコメントの反映を経て 2009年12月最終ガイドラインが作成された。iPS 細胞の評価については、現在基準を策定中である。ISCBI 参加機関の中には財政基盤が盤石とは言い難い機関もあるが、英国、中国、韓国、シンガポールなどは、国家プロジェクトとして強力な推進支援を受けている機関も多数存在する。また、これまでは当該活動にあまり積極的に参画できなかった米国も民主党政権下での幹細胞研究政策の転換により、今後は本格的な参画が予想されている。

その他、iPS 細胞関連研究が今後大幅に増加していくことを見越して、カナダ幹細胞ネットワークが、生命倫理学者を交えた国際ワークショップ（日本からは加藤和人京都大学准教授が参加）を 2009年7月に開催し、iPS 細胞の倫理的な作成と普及のために具体的に検討すべき倫理的課題を Cell 誌上で発表した。それらは、1) プライバシーの保護、2) 同意および同意の撤回、3) 細胞提供者の権利の及ぶ範囲、4) 知的財産に関する課題、5) iPS 細胞の倫理的な使用法、6) 臨床応用に向けた課題、の 6 つである。

(参考)

- Steering Committee of International Stem Cell Initiative. The International Stem Cell Initiative: toward benchmarks for human embryonic stem cell research. *Nature Biotechnology* 23: 795–797, 2005.
- Oluseun Adewumi, Behrouz Aflatoonian, Lars Ahrlund-Richter, et al. Characterization of human embryonic stem cell lines by the International Stem Cell Initiative. *Nature Biotechnology* 25:803–816, 2007.
- Jeremy Micah Crook, Derek Hei, Glyn Stacey. International Stem Cell Banking Initiative. Consensus guidance for banking and supply of human embryonic stem cell lines for research purposes. *Stem Cell Rev* 5: 301-314, 2009.
- ISCI1 http://www.stemcellforum.org/isci_project/isci_1.cfm
- ISCI2 http://www.stemcellforum.org/isci_project/isci_2.cfm
- ISCBI ガイドライン案（2010年3月時点では、ガイドライン案のみ下記 URL より参照可能）http://www.stemcellforum.org/forum_initiatives/international_stem_cell_banking_initiative/iscbi_guidance.cfm
- Amy Zarzeczny, Christopher Scott, Insoo Hyun, Jami Bennett, et al. iPS Cells: Mapping the Policy Issues. *Cell* 139: 1032-1037, 2009.

● International Stem Cell Forum (ISCF) の参画機関 (2010年2月CRDS確認)
(最新の参画機関情報は http://www.stemcellforum.org/about_the_iscf/members.cfm
を参照)

- Academy of Finland (フィンランド)
- Australian National Health and Medical Research Council (オーストラリア)
- Californian Institute for Regenerative Medicine (米国カリフォルニア州)
- Canadian Institute for Health Research (カナダ)
- Chinese Academy of Sciences (中国)
- Czech Science Foundation (チェコ)
- Danish Centre for Stem Cell Research (デンマーク)
- Deutsche Forschungsgemeinschaft (ドイツ)
- INSERM (フランス)
- Instituto de Carlos Salud III (スペイン)
- Israel Academy of Sciences and Humanities (イスラエル)
- Italian National Institute of Health (イタリア)
- Juvenile Diabetes Research Foundation (国際組織)
- Medical Research Council (英国)
- Netherlands Organisation for Health Research and Development (オランダ)
- RIKEN (日本)
- Singapore Biomedical Research Council (シンガポール)
- Stem Cell Research Center (韓国)
- Swedish Research Council (スウェーデン)
- Swiss National Science Foundation (スイス)
- US National Institutes of Health (米国)

A2.4. 標準化技術開発の国際動向（学術研究、特許）

Thomson Reuter 社の ISI Web of Knowledge を用いて、2010 年 3 月 1 日現在の文献情報から、「Stem Cell(s)」、「ES Cell(s)」もしくは「iPS cell(s)」、ならびに「Standardization」もしくは「Quality Control」をタイトルまたは抄録に含む学術論文の発表数を 2000 年から 2009 年にかけて調査を行った。これには、若干数の検索目的外の内容を含む文献も入っているが、幹細胞に関連した様々な学術研究成果について、世界におけるおよその実態を示すものと考えられる。その結果、マウス iPS 細胞樹立の論文報告が行われた 2006 年を境に幹細胞の標準化、品質管理に関する論文数が増加している傾向がわかった。iPS 細胞に関する標準化、品質管理を扱う学術論文は、iPS 細胞の樹立メカニズムや手法開発に関する論文数自体が増加傾向にある背景を踏まえると、今後の更なる増加が見込まれる（図 A.2.4.1）。

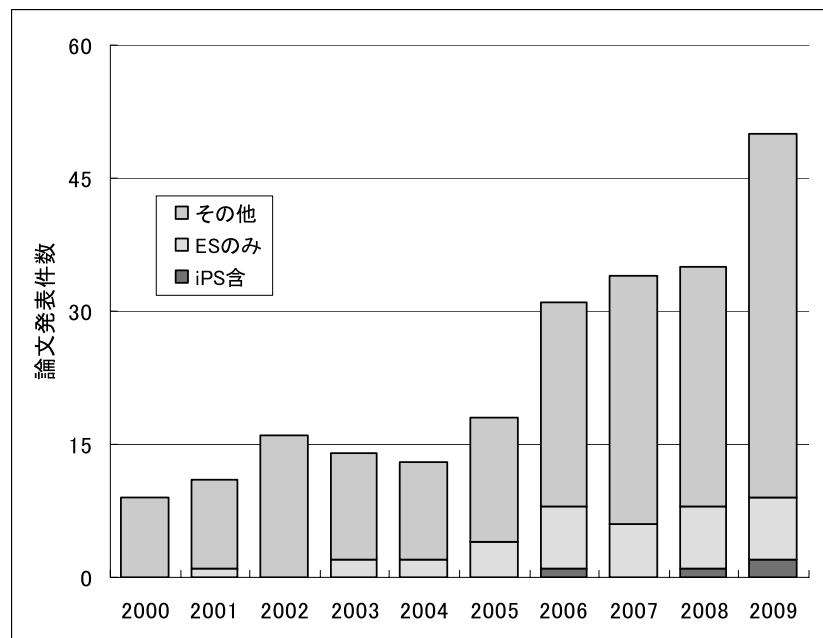


図 A.2.4.1. 世界の幹細胞標準化ならびに品質管理に関する学術論文の年次推移（「幹細胞 (Stem Cell(s))」と「標準化 (Standardization)」もしくは「品質管理 (Quality Control)」をタイトルまたは抄録に含む学術論文データをもとに CRDS 作成）

論文著者の所属国別（所属が複数国にわたる場合は全ての国をカウントした）に関して分析を行ったところ、2000 年から 2009 年にかけての幹細胞の標準化に関する学術論文の積算発表件数は米国、ドイツが突出しており、以下、英国、イタリア、オランダと続いている。iPS 細胞を含む発表件数に関しては、米国において 20 件余の発表がある他、ドイツ、日本、英国の発表数が拮抗している。我が国は他の国に比べて ES 細胞と iPS 細胞を含む標準化、品質管理に関する論文の占める割合が多いことが特徴といえる（図 A.2.4.2）。

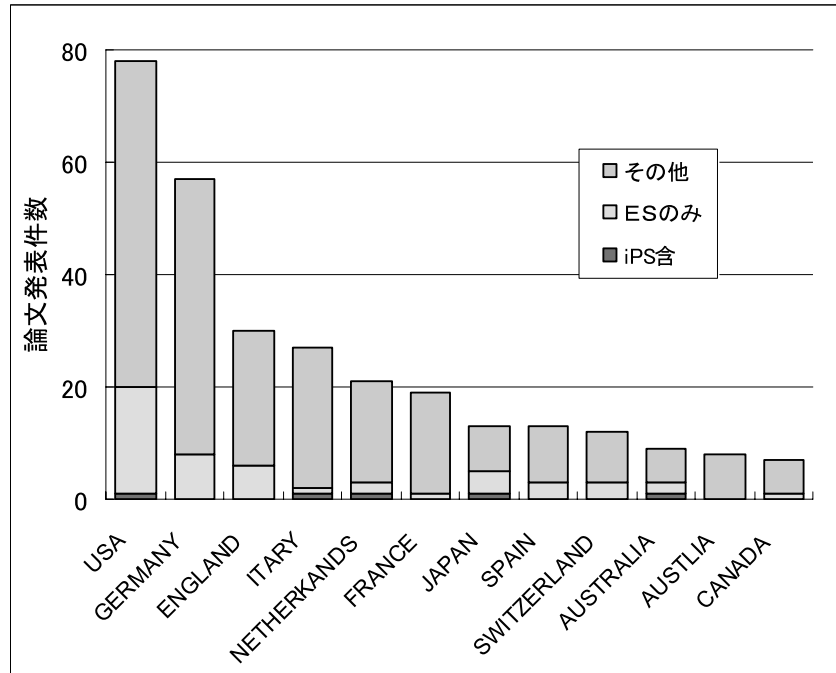


図 A.2.4.2 世界の幹細胞標準化ならびに品質管理に関する学術論文の発表者所属国（「幹細胞 (Stem Cell(s))」と「標準化 (Standardization)」もしくは「品質管理 (Quality Control)」をタイトルまたは抄録に含む学術論文データをもとに CRDS 作成)

また、関連論文が2報以上発表されていた研究機関に関して発表件数の上位20位を調べたところ、表 A.2.4.1 のように各機関において拮抗していることが明らかになった。最も多い米国のハーバード大学、英国の National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC) から4報の報告であり、京都大学が3報でこれに続いている。米国のハーバード大学はハーバード幹細胞研究所（2報の関連論文を発表）とも連携が深く、英国の NIBSC とともに、幹細胞バンク機能を持ち合わせた研究機関、研究グループが標準化ならびに品質管理に焦点を当てた研究成果を公表しているという傾向がわかる。特に、NIBSC はヒト ES 細胞の国際的な特性評価の指標に資する研究成果を発表しており、今後 iPS 細胞の標準化においてどのような研究を進めていくか、注目していく必要がある。他の機関からの発表数は2報ずつにとどまっており、我が国からは大阪大学、理化学研究所からも発表が見られる。このように、研究機関のレベルでは、米・英・日の三極構造の様相もうかがえるが、イスラエル、スペイン、ドイツ、フィンランドなどの研究機関もランクインしている。iPS 細胞の標準化については、今後さらに研究成果の公表や評価技術開発競争が激化することが予想されているため、発表件数の推移を継続的に分析していく必要があるだろう。

表 A.2.4.1 世界の幹細胞標準化ならびに品質管理に関する学術論文の機関別発表件数

機関名	文献数
Harvard University (米国)	4
National Institute for Biological Standards and Control (英国)	4
京都大学	3
American Type Culture Collection (米国)	2
Australian Stem Cell Center (オーストラリア)	2
Harvard Stem Cell Institute (米国)	2
Hebrew University Jerusalem (イスラエル)	2
Hospital Universitario Virgen de las Nieves (スペイン)	2
Kings College London (英国)	2
大阪大学	2
Rambam Medical Center (イスラエル)	2
理化学研究所	2
University of Bonn (ドイツ)	2
University of Missouri (米国)	2
University of Scheffield (英国)	2
University of Southern Calif (米国)	2
University of Tampere (フィンランド)	2
University of Wisconsin (米国)	2

JST-CRDS ではより最新の標準化技術開発に関する研究動向を掌握するために、2009年7月に開催された国際幹細胞研究学会 (International Society for Stem Cell Research, ISSCR) 第7回大会の演題検索サイトを用いて、「幹細胞 (Stem Cell(s))」と「標準化 (Standardization)」もしくは「品質管理 (Quality Control)」をタイトルまたは抄録に含む発表演題を検索した。その結果、ヒト ES 細胞もしくは iPS 細胞の標準化に関する発表は、以下の2件が見つかった。前者の発表は日本の研究グループ、後者はカナダのグループである。以下に発表名と演題名を記す。

・ Polouliakh, Natalia, Sakurada, Kazuhiro, Kitano, Hiroaki

Variation in gene expression in human iPS cell lines indicates the presence of reprogramming recalcitrant genes.

・ Jennifer Antonchuk, Jennifer Moody, Andrea Tegzes, Sharon Louis, Clive Glover, Terry Thomas, Allen Eaves

AggreWell™ 400 generates a uniform population of embryoid bodies (EB) from human embryonic stem cells: effects of modified MTESTRM1 formulations on stability and growth of AggreWell™ 400 EBs.

特許動向に関しては、データ検索サービスである Dialog の DWPI データベースに幹細胞 (stem cell、iPS cell、ES cell) に関する基本索引を持つパテントファミリーの件数を調査した。これには、若干数の検索目的外の件数も入っているが、幹細胞に関連した様々な特許申請に関して世界における、およその実態を表していると考えられる。2000年から2009年において、Stem Cell を基本索引のキーワードにもつ優先権出願件数 (注：複数の優先年を持つパテントファミリーあり) を調べたところ、2000年には1000件以下であったが、右肩上がりに増加し、2009年には4300件を超えていた。さらに、Standardization あるいは Quality Control を基本索引のキーワードに持つものを調べると、申請特許の総数の増加に伴って標準化や品質管理に関連するパテントファミリー数も増えている傾向が見られた (図 A.2.4.3)。出願者の所属国については米国 (15件) が最も多く、ドイツ (5件)、中国 (5件) が続いている。個別の特許の詳細についてはさらに精査が必要であるが、幹細胞技術全般において、標準化あるいは品質管理に関する技術開発への関心が高まっていることが示唆される。

出願件数

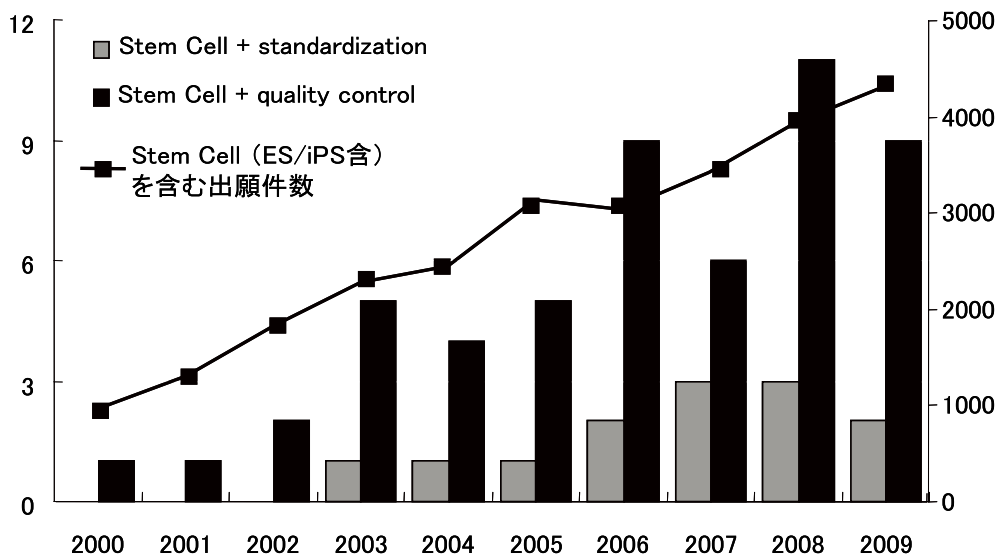


図 A.2.4.3 世界の幹細胞標準化ならびに品質管理に関するパテントファミリーの出願件数 (DWPI データベース基本索引に「幹細胞 (Stem Cell(s))」と「標準化 (Standardization)」もしくは「品質管理 (Quality Control)」を含むデータをもとに CRDS 作成)

A2.5. 標準化技術開発の国際動向（推進政策、研究資金）

幹細胞標準化技術開発に対する公的資金サポートの状況について以下、米国、英国、欧州に関する調査結果を述べる。

<米国>

米国連邦政府予算のライフサイエンス分野における主な資金配分組織は国立衛生研究所（National Institutes of Health, NIH）である。NIHの行政サービスの一つである外部研究資金採択課題データベース RePORT（Research Portfolio Online Reporting Tool）で検索された、2007年から2011年の研究費推移を図A2.5.1に示す。2009年時点の幹細胞研究費は約1200百万ドル（約1200億円）で、2007年、2008年のブッシュ政権時代予算から300百万ドルほど（約300億円）の増資が認められる。また、2009年の、NIH傘下研究機関における幹細胞研究採択件数及び配分額については、多い順にNCI（米国国立がん研究所）、NHLBI（米国国立心臓肺血液研究所）、NINDS（米国国立神経疾患脳卒中研究所）、NIDDK（米国国立糖尿病・消化器疾患・腎疾患研究所）、NCRR（米国国立研究資源センター）であることが分かる（図A2.5.2）。使用する細胞種毎の幹細胞研究費の割合の推移をみると2007年から2011年にかけて細胞種毎の幹細胞研究費の割合に大きな変化は見られないが、ヒト由来の胚性幹細胞の割合が2009年から増加傾向にあることが分かる（A2.5.3）。当該データベース上では、iPS細胞の標準化に関する外部研究資金の配分によるプロジェクトは見受けられなかった。

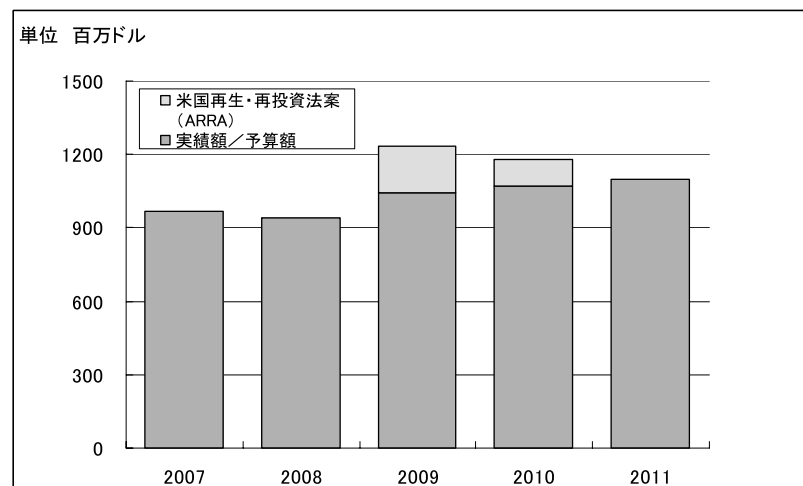


図 A2.5.1 NIHの幹細胞研究費の年次推移

(2006年～2009年は実績額、2010年～2011年は推計額を示す。)

配分額50万ドル以上のプロジェクトの合計。RePORTデータをもとにCRDS作成)

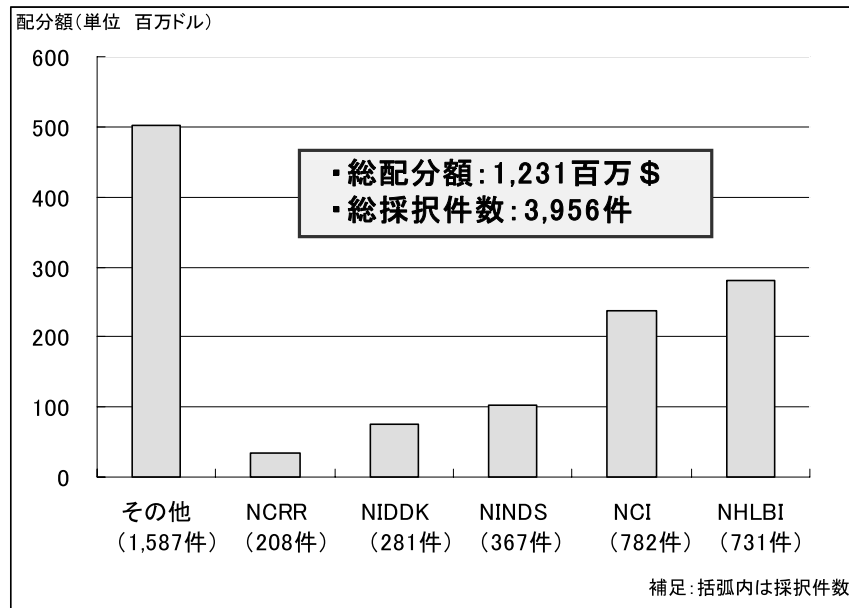


図 A2.5.2 2009 年 NIH 傘下機関における幹細胞研究費の機関別内訳
(配分額及び採択件数)
(RePORT データをもとに CRDS 作成)

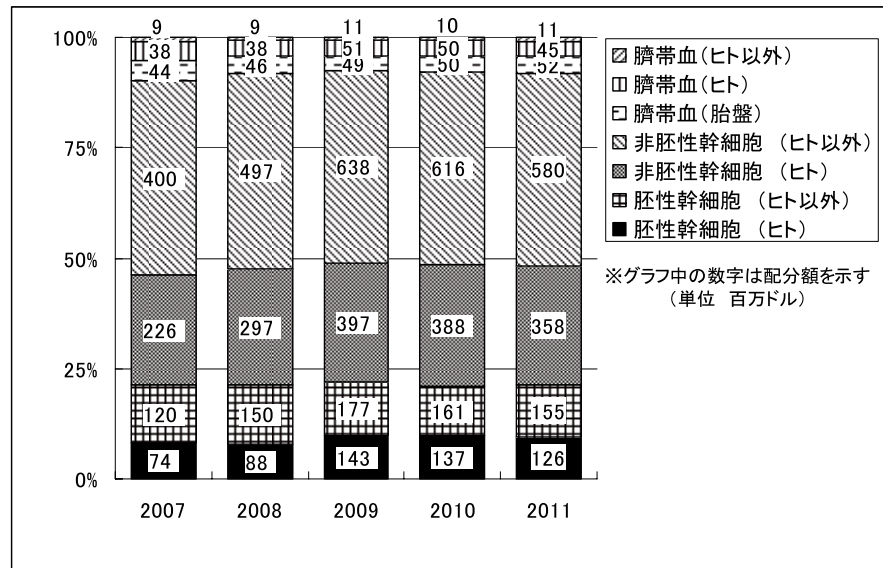


図 A2.5.3 幹細胞研究費の細胞種別内訳
(2007 年～ 2009 年は実績額、2010 年～ 2011 年は推計額の総額を 100%としたときの
細胞種別の内訳。細胞種については RePORT 上の分類に従った。RePORT データを
もとに CRDS 作成)

一方、2010年度のNIH内部研究予算Common Fund枠（2010年予算規模：総額17.8百万ドル）において、7つの新規プログラムが発足予定であるが、その中の1つとしてiPS Cell Centerの設立（2010年度予算規模：3百万ドル）が予定されている。同センターはiPSのバイオバンクとなることが期待されており、2014年を目処にGMP基準のiPS細胞作成が期待されている。2010年度はMichael Gottesman、Stephen Katz、そしてStory Landisをプログラムリーダーとして、センター長の任命、施設の確保、内外との連携にむけたパイロット研究で扱う疾患の選定が予定されている。その後、2011年よりiPSバイオバンクの設置とiPS細胞の収集に向けた健常者、各疾患患者のiPS細胞の樹立手法の最適化が計画されている。

(参考 URL)

・ RePORT (Research Portfolio Online Reporting Tool) <http://report.nih.gov/>

<英国>

英国における幹細胞関連研究費の多くは医学評議会 (Medical Research Council、MRC)、バイオテクノロジー、生物科学研究会議 (Biotechnology and Biological Science Research Council、BBSRC)、そしてウェルカムトラスト (Wellcome Trust) によって配分されている。以下、各組織における研究支援の現状について述べる。

● 英国医学評議会 (Medical Research Council、MRC)

MRCでは、2008年から2011年における研究資金配分計画に沿って、2009年から2010年にかけて投資される幹細胞関連の投資について、Scorecard 2009 – 2010内で言及している。それによると、戦略目標 (Strategic Aim) の第1テーマに掲げられている“Resilience, Repair, Replacement (復元、修復、代替)”におけるRepair and replacement枠において以下の研究分野に資金配分する予定である。

- ・ Translational stem cell research (Translational Stem Cell Research Committee 経由)
上限額 1件あたり 300万ポンド
- ・ Collaborative programmes for disease or system-based stem cell research
上限額 総額 500万ポンド
- ・ Joint call for strategic development grants (British Heart Foundation との共同募集)
上限額 総額 250万ポンド (一件当たり 3年以内の期間中に 75万~125万ポンド)
- ・ Joint call with the Californian Institute of Regenerative Medicine (CIRM) - to fund UK components of disease team research projects.
上限額 総額 500万ポンド (黄斑変性症と急性骨髄性白血病を対象とした、幹細胞をターゲットとする抗体治療研究)。

また、第2テーマ“Living a long and healthy life (長寿と健康な生涯)”のEnvironment and health枠において、MRC以外の研究評議会と連携した幹細胞研究と再生医療、薬剤運搬システム、イメージングと毒性評価技術の推進研究戦略を策定中である。Regulation Ethics and Governance枠でも幹細胞治療に関する規約の整備や幹細胞

研究の啓発に関する研究枠を策定中である。

(参考 URL)

- <http://www.mrc.ac.uk/Utilities/Documentrecord/index.htm?d=MRC005770>
- <http://www.mrc.ac.uk/Fundingopportunities/Calls/Strategicdevelopmentgrant/MRC005778>

● 生物科学研究会議 (Biotechnology and Biological Science Research Council, BBSRC)

BBSRC では申請者の目的や問題意識に基づいた生物科学の研究課題に対してボトムアップ型の助成を行っている。現在幹細胞研究の助成額が増加しているのは母体となる申請者数が増加しており、申請課題の質の高いものが多いことから、結果として採択課題に占める幹細胞研究の課題数が増えている傾向がある。2010年3月現在、BBSRC Oasis databaseにおいて Stem Cell をタイトルに持つ Grant 枠の採択課題数は 879 である。iPS 標準化に関するプロジェクトは見受けられなかった。

(参考 URL)

- BBSRC Oasis database <http://www.bbsrc.ac.uk/science/grants/advanced-with.aspx>

● ウェルカムトラスト (Wellcome Trust)

ウェルカムトラストにおける幹細胞関連研究費は 2006 年 12 月にケンブリッジ大学に設立された The Wellcome Trust Centre for Stem Cell Research を通して配分されている (設立時にウェルカムトラストが 1000 万ポンド、MRC ならびに Wolfson Foundation が 150 万ポンドを出資、以降はウェルカムトラストと MRC が研究費を支出)。また、2009 年には “Stream” (拠点形成等を通じた重点研究分野の推進費) 枠の MOLECULES, GENES AND CELLS カテゴリーにおいて、Wellcome Trust Centres for Cell-Matrix Research ならびに Gurdon Institute へ 570 万ポンドが配分された。その他、Strategic Translation Awards (橋渡し研究推進費、1 件あたり平均 330 万ポンド) においてヒト ES 細胞を用いた再生医療研究の助成や、幹細胞研究における生命倫理に関する助成も行っている。

< 欧州 >

欧州の主な資金配分組織は欧州委員会の **Seventh Framework Programme for Research and Technological Development (FP7)** である。欧州委員会の科学技術政策に関する情報検索サービス **CORDIS (Community Research and Development Information Service)** において「**Stem Cell**」というキーワードで抽出された研究プロジェクトは 110 件であり、内訳は **Health 枠** (EU 加盟国以外の国の研究者も参加可能な目標達成型国際共同研究) が 19 件、**Ideas 枠** (革新的技術の創出を目指すチーム主導型研究) が 23 件、**People 枠** (人材育成を支援する個人型研究) が 68 件であった。そのうち、**iPS 細胞**に関連するプロジェクトは **People 枠** の 4 件のみであり、**iPS 標準化**に関するプロジェクトは見受けられなかった (表 2.5.1)。

表 2.5.1. FP7 People 枠における iPS 細胞プロジェクト

(参考 URL)

• http://cordis.europa.eu/fp7/home_en.html

A3. サイトレポート

A3.1. 米国における幹細胞バンク運営機関、研究機関関係者へのインタビュー

○ウィスコンシン大学 WiCell Research Institute

対応者：

Dr. Erik J. Forsberg, Executive Director

Ms. Marian S. Piekarczyk, Assistant Director of Laboratory Operations

Ms. Tenneille E. Ludwig, Senior Scientist

Dr. Jeffrey M. Jones, Director of Research Services

● iPS 細胞研究への新規参入者の増大とその背景

国立衛生研究所 (National Institutes of Health, NIH) の新しい倫理指針にもとづいたオペレーションが遅れているため、セルラインが倫理指針に合致しているかの手続き、承認が遅れており、その細胞を利用し、かつ連邦政府の助成を受けて行う研究が遅れている。そのため、研究者が iPS 研究に流れている。この手続きは、NIH 内で 2 段階の委員会を経る必要がある。

● 国立衛生研究所 (National Institutes of Health, NIH) との契約について

WiCell の National Stem Cell Bank としての NIH の Contract 枠による契約は 4 年間であり、来年で契約が切れる。WiCell 内における研究と幹細胞の管理については、受けているグラント・ファンドによって Wisconsin International Stem Cell Bank と厳格に執行を仕分けているため、今後どのように幹細胞バンクを維持運営するかは未定である。
※インタビュー後、2010 年 2 末で NIH の Contract 枠による US National Stem Cell Bank の運営は終了した。2010 年 3 月現在、US National Stem Cell Bank から寄託された 20 株のヒト ES 細胞と 6 株の改変済みヒト ES 細胞、7 株の iPS 細胞株は WiCell の運営する Wisconsin International Stem Cell Bank を介して提供されている。

● 医薬食品庁 (Food and Drug Administration, FDA) によるクローズドミーティング

FDA がクローズドなミーティングを 2009 年 11 月上旬に開催した。FDA が主催するクローズドミーティングには 2 種類あり、CIRM や WiCell が参加している会議は何かを決定するものではなく、情報交換が主目的である。

● 幹細胞の品質管理について

ヒト多能性幹細胞に関して “Quality Control Testing” というサービスを処置の必要な分析試料数に応じた実費で行っているほか、所属研究者である Dr. Waisman が GMP 品質の細胞株樹立に特化した研究を行っている。Quality Control Testing は核発生的に (karyotypically) 正常な G-band が試験前と後、双方で発現しているかどうかで評価される。全ての分析は 3 回繰り返され、5 世代に渡る細胞の増殖の有無や分化能 (Oct 3/4 ならびに SSEA4 マーカーの発現) の有無を含む、培養細胞の全結果が依頼者に知らされる。

● 知的財産の管理について

WARF (Wisconsin Alumni Research Foundation) が、1920 年代からウィスコンシン大学の持つ知的財産に関する管理、外部交渉を請け負っており、WiCell に関しても同様である。

● 人材育成ならびにアウトリーチ活動について

4 種類の研修やサマーサイエンスキャンプなどのアウトリーチ活動を行っている。研修の予約は 2 月までいっぱいになっている。また政治家に対してのアウトリーチ活動も実践している。

● NIH の新ガイドラインについて

NIH のガイドラインより、国際幹細胞研究学会 (International Society for Stem Cell Research、ISSCR) のガイドラインの方が厳格。その理由は、ISSCR のものは各国共通でつくられるため、ドイツのような (カトリック系の国、民族の持つ人体、人命に関する倫理観に基づく規範体制全般を指すと推察される) 国が入ると厳しくなる。また、National Academy of Science が幹細胞の研究の実施体制や倫理手続きが適切であるかどうかをモニタリング、評価できる Oversight Committee の設置を推奨している。現時点では全米で 30 ~ 40 の大学が設置している。



WiCell の研究棟の前にて撮影

写真左より 津田フェロー、高崎専門官、Dr. Erik J. Forsberg、
Ms. Tenneille E. Ludwig、福士フェロー、Ms. Marian S. Piekarczyk

○ハーバード大学 幹細胞研究所

対応者：Dr. Lee Rubin, Director of Therapeutic screening

Mr. Brock Reeve, Executive Director

Dr. Douglas A. Melton, Scientific Director

● iPS 細胞バンクについて (Dr. Lee Rubin)

ハーバードでは、患者由来の iPS 細胞のバンクを設立し、学術研究者には無料で、企業には有料で配布する計画がある。これは ES 細胞で実施したのと同様である。細胞の配布を受けた人は、実際に使用した上で細胞に関する情報をフィードバックしなければならない、というようにすることで情報のデータベースが作成できる。これは非常に有用な情報となる。この ES 細胞で行ったのと同じことを iPS 細胞でも行うことになるのではないだろうか。一方で、一つの研究室が行うには細胞の配布が負荷の大きい仕事であり、今後の方向性を模索している。

● iPS 細胞作成方法の標準化について (Dr. Lee Rubin)

iPS 細胞の作成方法がまだ定まっていないことによって、現在行われている iPS 細胞を用いた研究は不完全な部分があるが、現在の技術で行われたことは必ず将来に作られるより完全な iPS 細胞でも役に立つという考え方で、政府も企業も iPS 細胞に投資をしている。



Dr. Lee Rubin を囲んで、
左より富士フェロー、石井室長、浅島上席フェロー、高崎専門官、金子フェロー
(撮影：津田フェロー)

● 知的財産について (Brock Reeve 氏)

ES 細胞において、以前は WiCell が知的財産に関して設定した条件が厳しすぎて、研究が阻害されることがあった。例えば大学と企業が共同研究で細胞を使用する際には、企業は 10 万ドルのライセンス料を支払わなければならなかった。そこでハーバードでは独自に ES 細胞を作成し、研究目的であれば無料で提供してきた。同様のことが iPS 細胞でも起こらないか懸念している。セルバンクの細胞は無料で配布されることが重要で、そうしないと研究の勢いを削いでしまう。

● セルバンクについて (Brock Reeve 氏)

マサチューセッツ州の資金でマサチューセッツ大学に ES 細胞と iPS 細胞のセルバンクが作られた。我々は細胞を提供しても良いと申し出た。州の資金でやれば、無料で細胞を配ることも可能になる。いずれにせよ、セルバンクの運営に専念する組織が必要であり、ハーバードはセルバンクビジネスを行うことは考えていない。

● 幹細胞の標準化について (Dr. Douglas A. Melton)

幹細胞の標準化は技術的な問題であり、研究コミュニティの中で改善され、自然に標準が決まるだろう。もし品質の悪い幹細胞を作って配布したならば、科学者はそれを使わないであろうから、問題はない。政府が関与するような問題ではない。



Brock Reeve 氏を囲んで、
左より富士フェロー、高崎専門官、浅島上席フェロー、石井室長、金子フェロー
(撮影 津田フェロー)

○ カリフォルニア大学アーバイン校

対応者：

Dr. Hans S. Keirstead, Associate Professor of Anatomy and Neurobiology Co-Director of the Sue and Bill Gross Stem Cell Research Center Director of the UCI-Africa Initiative Reeve-Irvine Research Center

● Geron 社の治験について

食品医薬品局（Food and Drug Administration, FDA）から 2009 年 10 月下旬に認可を受け、Clinical Hold という認可申請の留め置き状態から治験開始にむけてのプロセスが進み始めた。Clinical Hold の措置を講じられた理由は FDA と Geron の間の機密事項なので話すことができないが、FDA は Geron に協力的で、認可をするための助言と協議を繰り返してきた。こうしたことは FDA におけるすべての治験認可申請に共通していることで、申請の前段階から企業側の相談にのる場合もある。

● Geron 社と Keirstead Lab の関係について（共同研究の経緯）

2000 年に Dr. Keirstead 側が、研究のアイデア（当時未発表のもの）を Geron 側に持ちかけ、研究費とヒト ES 細胞の提供をうけた。今までに 450 百万ドルが投資されてきたが、研究体制は Geron 社と Keirstead Lab それぞれが独立している。Keirstead Lab は主に新規技術開発のための基礎研究を行っており、産業化に向けた前臨床、臨床研究、治験を Geron 社の研究組織が行っている。

● Geron 社と Keirstead Lab の関係について（知的財産所有権）

Keirstead Lab において開発された技術の特許は UC Irvine が権利を持ち、Geron 社とはライセンス契約を結んでいる。Geron 社は、UC Irvine の所有する特許によって得た利益の一部を UC Irvine へ支払う（うち Dr. Keirstead の受け取り分はごく少額であるが、Dr. Keirstead 自身はこの契約関係と共同研究体制に満足しているとのこと）。

● Geron 社との ES 細胞研究における連携関係を続けているモチベーション

ヒト ES 細胞において脊髄損傷に対する再生医療が実現することは非常に重要。現在の iPS 細胞はまだまだ脊髄損傷の再生医療に適したレベルへの樹立、培養、分化誘導の技術がそろっていない。ES 細胞において実績を積んでおくことが必ず強みになると考えている。

● iPS 細胞研究について

Dr. Keirstead 自身は California Stem Cells という会社との共同研究において iPS 細胞を用いた脊髄損傷治療に関する研究開発に着手している（成果は未発表とのこと）。iPS 細胞はまだまだ実用化への道が遠く、自己の細胞から iPS を作成し自身の体内に戻すという技術を確認させた企業は自身を知る限りにはない。費用と時間の面で大変なコストがかかる。現時点での Research Tool としての面白みは感じるが、臨床応用にはまだ時間がかかると考えている。その点で Drug Discovery への有用性に期待している。総じて「制約はあるが魅力的な題材」と言える。

● カリフォルニア再生医療機構（California Institute of Regenerative Medicine、CIRM）の研究投資について

Dr. Keirstead の研究の多くは現在 CIRM の投資と民間からの寄付（篤志家とリンツもしくはリンチ財団）によって成り立っている。CIRM のマイルストーン評価制度（研究開始後 2-3 年目に専門家による Peer Review を受け、当初設定した達成目標を満たさなかった場合は、当初の契約額や期間に関わらず、Ramp down 期間を経て研究助成が打ち切られる）は研究者によっていろいろな指摘があるが、自分自身は歓迎している。CIRM は州民の需要や投資に応える形で成果を上げる必要があるため、研究者からの要望を取り入れ迅速に対応はするが、マイルストーン評価については当面その制度が続くのではと考えている。

● 州政府による幹細胞研究の規制について

米国では連邦政府レベルの規制の下に、幹細胞研究を認めている州ごとの規制がある。カリフォルニア州は CIRM によって設立されたガイドラインが州のルールであり、それらはすべて National Academy of Science が作成、発行したガイドラインに準拠しているが、全米各地の州で参考にされている。（CIRM が使用を認めている幹細胞株は、国立衛生研究所の承認を受けたもの、英国の UK Stem Cell Bank が提供したもの、もしくは Human Fertilization and Embryology Authority が提供したか、使用を許可したもの、カナダ国立衛生研究所から National Stem Cell Oversight Committee の承認したヒト多能性幹細胞研究指針 G にしたがって提供されたもの、日本のヒト幹細胞の樹立と使用に関するガイドラインに準拠して提供されたもの、カリフォルニア州の規制基準 title 17, 18 section 100090 に準拠して提供されたもの、である。Keirstead 准教授はカリフォルニア州の規制基準 title 17, 18 section 100090 に準拠した細胞株を自身で樹立、使用している。）

● 幹細胞の標準化について（技術面）

Dr. Keirstead の研究室では自前の GMP 水準の細胞樹立技術・設備をそろえており、幹細胞の Quality Control に関して他の機関に委託して評価をうける必要はない。Quality Control 自体は臨床応用に関して非常に重要であると考えている。

● 幹細胞の標準化について（政策面）

行政、政府が標準化の作業そのものに関与する必要はないと考えている。よりフレキシブルなガイドラインを作り、研究を奨励することでアカデミアの研究者も企業も幹細胞研究に参入してくるのでその環境とガイドラインを整備することが行政に求められる役割であるとする。産業化の過程で、市場性を持つ質の担保された幹細胞の Characteristics がおのずと次の研究開発用の幹細胞の質を担保する基準として使われていくという Market-Driven Control によって淘汰されているだろう。そのような産業界主導の標準化で十分ではないかと考える。

● 日本の脊髄損傷研究（再生医療）について

Dr. Keirstead は6年前に幹細胞研究を始め、2005年に成果を初めて論文発表したばかりの「新参者」であり、それにあたって岡野栄之慶應大学教授の研究論文や彼とのディスカッションを大変参考にしてきた。彼らの研究グループによる動物の脊髄に細胞治療を施した世界初の成果等を高く評価している。日本において動物実験の次の段階（治験承認）になかなか進めないことには大変心を痛めており、そのために必要な支援など自分にできることがあれば積極的に関わっていきたいと考えている。

A3. 2. 米国科学研究資金配分機関関係者へのインタビュー

○ 国立衛生研究所 (National Institutes for Health, NIH)

対応者：

Dr. Story Landis, Director, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, Head, NIH Stem Cell Task Force

Dr. Ron McKay, Chief, Laboratory of Molecular Biology and Director, NIH Stem Cell Characterization Unit, Division of Intramural Research, National Institute of Neurological Disorders and Stroke

Dr. Pamela Robey, Chief, Craniofacial and Skeletal Diseases Branch, Division of Intramural Research, National Institute of Dental and Craniofacial Research and Director, NIH Bone Marrow Stromal Cell Transplantation Center

Dr. David Owens, Division of Extramural Research, National Institute of Neurological Disorders and Stroke

Dr. David Panchision, Molecular, Cellular & Genomic Neuroscience Research Branch, National Institute of Mental Health

Dr. John O' Shea, Scientific Director, National Institute of Arthritis, Musculoskeletal and Skin Diseases and Lead, NIH Intramural iPSC Initiative

Dr. Susan Marino, Office of the Director, National Institute of Neurological Disorders and Stroke

Dr. Ellen Gadbois, Office of Science Policy Analysis, Office of the Director, NIH

※食品医薬品局 (FDA) から以下の参加があった

Dr. Deb Hursh, Senior Investigator, Cell and Tissue Therapy Branch, Division of Cellular and Gene Therapies, Center for Biologics Evaluation and Research

● NIH 内部における iPS 細胞イニシアチブ計画

NIH 内部に iPS 細胞イニシアチブを立ち上げる計画があり (※)、コリンズ所長の指示で検討を進めている。山中伸弥京都大学教授を初めとして多くの人にアイデアを出していただきつつ、民族的に多様性のある集団の iPS 細胞を作ることや、ゲノムやエピゲノムの分析など研究所の強みが生きる方法を考えている。この中で数千の患者の iPS 細胞バンクを設立し、国際的に細胞を分配できるようにしたい。

※調査実施後の 2010 年 2 月に、NIH は 2010 年度の内部研究予算 (研究所横断型の NIH Common Fund 枠) による iPS 細胞センターの設置計画を公表した。NIH Common Fund では、NIH 内外の研究者の共同プロジェクトによる技術開発を推進するリソースとなる iPS 細胞のコアファシリティの設立、NIH 内部研究者をディレクターとする iPS 細胞センター研究室 (iPSC Center) の設立、そして内部研究者向けに、臨床応用を目指した iPS 細胞研究プロジェクトを立ち上げるための資金の提供を目指している (<http://commonfund.nih.gov/stemcells/>)。

- 2010年1月現在の NIH 全体における iPS 細胞研究支援動向
 1. 幹細胞に関連した2つの大きなイニシアチブ、「ベータ細胞コンソーシアム」と「前駆細胞生物学コンソーシアム」において、大規模なバーチャルの研究ハブを形成している。予算はそれぞれ約25百万ドル/年であり、どちらも iPS 細胞およびヒト ES 細胞を扱っている。
 2. 2008年までは幹細胞に対する投資がなかった国立精神衛生研究所 (National Institute of Mental Health、NIMH) においても、精神疾患患者由来の iPS 細胞研究へのファンドが開始された。2009年には米国再生・再投資法に基づくプログラム等を通して NIMH の幹細胞研究へ総額6.1百万ドル投資されるようになるなど、急速な幹細胞研究への重点化が見られる研究分野もでてきた。これらの研究の大部分が、ヒト iPS 細胞とヒト ES 細胞を比較する視点を持ったものである一方、研究を通して作成された iPS 細胞のバンキングについては、まだ具体的に定められていない。
 3. NIH 所内の幹細胞ユニットにおいて、20の ES 細胞株と6の iPS 細胞株の品質評価を行っている。iPS 細胞はパーキンソン病の男女それぞれ1名から得たものである。

- 国立神経疾患・脳卒中研究所 (National Institute of Neurological Disorders and Stroke、NINDS) における iPS 細胞関連研究

NINDS では、2009年度に幹細胞研究全体に約85百万ドルを投資しているが、そのうち約1100万ドルが iPS 細胞を対象にしたものである。また、米国再生・再投資法での大きな資金を活用して、3つの iPS 細胞コンソーシアム (ハンチントン病、ALS、パーキンソン病) を立ち上げた。疾患に焦点を置いた大きなアイディアのもとに人々を集めることを目的としている。予算は2年間でそれぞれに約3百万ドルずつである。

- NIH の幹細胞研究推進に対する考え方

ES 細胞研究の初期は、全く新しい分野で専門家も少なかったため、NIH は研究の推進に中心的な役割を果たした。iPS 細胞研究の場合には、既に分野が立ち上がりかけており、大きな支援は必要ないだろう。セルバンクや細胞の品質コントロールに関しては、NIH が主導する必要があるかもしれない。細胞の評価については、既に NIH で詳細に分析してきたものがあるが、所内だけで細胞の標準ということを決定的にも所外のコミュニティは納得しないであろう。今必要とされているのは、世界のトップエキスパートが細胞を持ち寄り、交換して評価することで、ベストな細胞を決めていくことだ。京都大学山中研究室でアルツハイマー患者の iPS 細胞を大量に作成しているのに、他所でも同じことをするのは資源の無駄遣いになる。NIH はその動きを促進することができると思う。また、体性幹細胞、ES 細胞や iPS 細胞のいずれが、ある病気の治療に有効なのかはまだわからない。それが明らかになるまで、すべての細胞を用いた研究手段を維持し続けることになる。

A3.3. 英国の幹細胞バンク運営機関、医薬品規制関連省庁関係者へのインタビュー

○ 欧州医薬品庁 European Medicines Agency (EMA 本部)

対応者：

Prof. Dr. Marisa Papaluca Amati, Deputy Head of Sector, Safety and Efficacy of Medicines, Pre-Authorisation of Medicines for Human Use

Dr. Patrick Celis, CAT secretariat,

Emer Cooke, International Liaison Officer

Veronika Jekerle, Quality of Medicines, Biologicals

● EMA の設立背景ならびに役割

EMA は、欧州での医薬品等の審査・認可における中央審査機関である。EU における独立した規制当局として、欧州委員会 (European Commission) への答申を行う一機関 (Agency) である。EU の設立による域内の経済自由化などを背景に、医薬品等の開発や流通に関する規制も統一ないし標準化が進められている。こうした流れの中で、新たな技術である細胞治療や遺伝子治療については EMA が主体的に法制度を準備しつつある。

● 規制の背景

これまで EU では、EU 指令 (Directive) を通して GMP、GCP などを含む医学系の研究開発関連規制について域内での標準化を行ってきた。EU 指令は加盟国に対して法的拘束力を持つ EU 法であり、加盟各国がその実施に向けた立法を行わなくてはならない (一方、EU 規則 (Regulation) はそれ自体が EU 加盟国に対して効力を有する)。たとえば、EU 内で行われる臨床試験については the EU Clinical Trial Directive (2001/20/EC) が臨床試験実施基準 (Good Clinical Practice) の指令として発令され、EU 加盟各国がこれに基づいて国内規制の整備を行った。また、同様の指令は医薬品や医療機器の審査基準、細胞や組織等の取り扱いなどについても発令されている (後述)。以下、EU として発令された細胞製剤関連の主な規制について記載する (図 A3.3.1)。

1. 細胞・組織の採取、調達、検査 (donation、procurement、testing) に関する品質管理や安全性の確保について、the Tissues and Cells Directive (2004/23/EC) があり、EU 加盟各国はこれに基づいて法令を定めている。これは Good Tissue Practice (GTP) に当たり、わが国では医薬発第 1314 号「ヒト由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」に該当する。

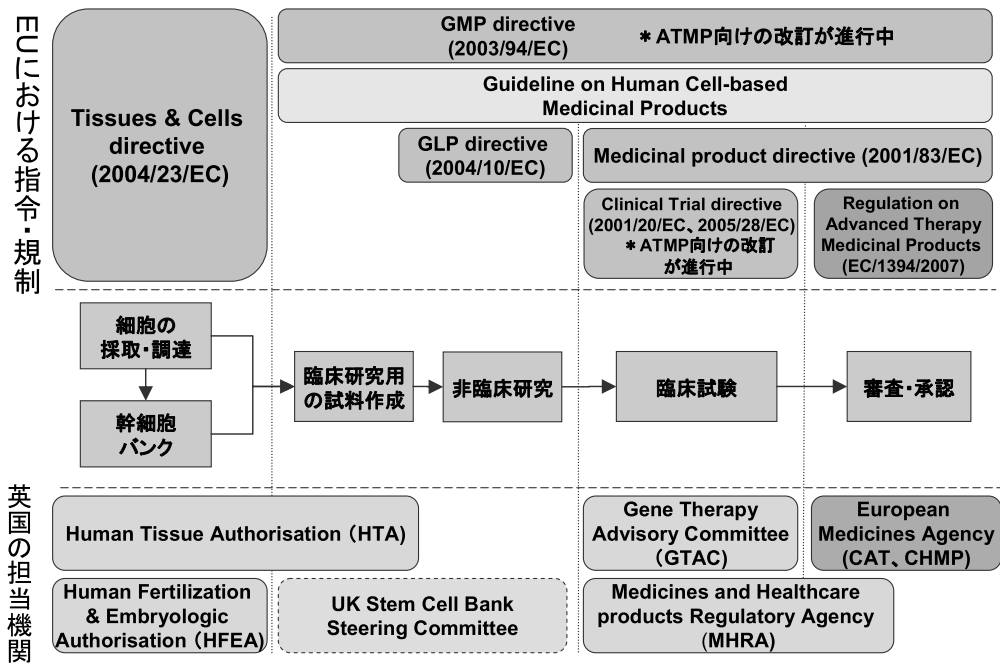


図 A3.3.1. 欧州におけるヒト胚性幹細胞関連の法規制と所轄機関

2. 製造工程にある細胞や組織に対しては医療用品の製造品質管理基準（GMP）が適用される。この GMP については、the GMP directive (2003/94/EC) があり、EU 加盟各国での医療用品の製造に関する規制はこれに基づいている。
3. 医薬品、医療機器の審査・認可については各々 the Medicinal Products Directive (2001/83/EC, 2003/63/EC)、医療機器は the Medical Devices Directive (93/42/EEC) が発令され、これに基づいて各国の審査機関が審査を行っている。一方、2004 年に Regulation (EC) No 726/2004 が制定され、高度な技術を要する医療や一部の感染症薬、抗がん剤、オーファンドラッグなどの販売承認審査については EMA が審査する体制となった。
4. 上記 Regulation (EC) No 726/2004 の施行後、2007 年 11 月 13 日に Regulation (EC) No 1394/2007 が制定され、遺伝子治療、細胞治療の審査等が組織加工製剤（tissue engineered products）とあわせて Advanced Therapies Medicinal Products (ATMP) として分類され、EMA 内で審査されるようになった。これにより、幹細胞も由来を問わず細胞治療の一種として ATMP の規定に従うこととなった。あわせて 2009 年 12 月には、ATMP に関する Directive(2009/120 /EC) が発令された。また、GMP、GCP についても ATMP 向けガイドライン（GMP は 2010 年末を目処に Directive の Annex2 を改訂）作成中である。

5. ATMP の審査の実運用は、EMA 内の審査部署である Committee for Advanced Therapies (CAT) が行い、その結果に認可を与えるのが Committee for Human Medicinal Products (CHMP) である。実運用基準には、the Guideline on human cell-based medicinal products があり、これは自己及び同種の viable cell を含む製剤や株化した細胞、遺伝子改変された細胞を含むすべてを対象としている（異種細胞に対しては別のガイドラインが存在）。同ガイドラインでは、製剤の Risk analysis, Quality and Manufacturing aspect, Non-clinical development, Clinical development について記載されている。
6. ES、iPS 細胞などの幹細胞も ATMP のカテゴリ内であるが、現在 Stem cell therapy に関する reflection paper（規制当局からの中間報告にあたるもの）が準備されており、近日中に公開討論されることとなっている。iPS が ATMP のどのカテゴリに入るか（例えば細胞製剤か遺伝子組み換え製剤か）は確定しておらず、期待される最終用途や機能によって判断するとのことである。いずれのカテゴリに分類されるにせよ求める基準は同じであるため大きな問題にはならないだろう、とのコメントもあった。

● EMA における移植医療の位置づけ

移植医療は医療行為とみなされ、製剤を用いる再生医療と区別されるため、the Tissues and Cells Directive（2004/23/EC）の管理下にあるが ATMP regulation とは関連しない。ここでは移植医療は、ドナーから臓器や組織を取り出してレシピエントに移植する行為が一連の行為として行われるものを指す。

● 中小企業による医薬品等の開発状況

EMA 内の Innovation Task Force が中小企業による医薬品等の開発を推進している。このためこうした中小企業の数が増加傾向。これらのうち 17% が ATMP を開発し、さらにその 57% が細胞製剤を開発している。

○ 英国医薬品庁 The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)
対応者

Dr. Siu Ping Lam, Deputy Director, Licensing Division

Dr. G Narayanan, Manager and Head, Biologicals and Biotechnology Unit, Licensing Division

Mr. Ian Rees, GMP Operations Manager & Senior Medicines Inspector

Mr. Matthew Garland, Policy Manager, International and Parliamentary

● 英国医薬品庁 (MHRA) の位置づけと役割

英国における医薬品等規制機関であり、EMA が幹細胞を含む高度医療 (Advanced Therapy Medicinal Product) を中央管理の対象として、その技術的な規制を定めているのに対し、英国内ではそれに対応した国内規制の整備を進めている。その一つが、欧州 GTP すなわち the Tissues and Cells directive (2004/23/EC) に対応した品質管理の枠組みである「Good Practice」の策定である。これは、細胞や組織の採取から検査、保存などの工程に関わる規制である。一方、幹細胞を用いた臨床研究、臨床試験に関しては現行の規制で対応可能とのコメントがあった。これは、MHRA が技術面での審査を行う機関であるため、幹細胞を用いた研究であっても、倫理的側面を問わずに細胞製剤としての評価が可能であることが理由の一つとされている。

● 特定の一症例に限って行われる医療行為への措置

ATMP を含め医薬品等の英国内での使用には MHRA からの承認が必要であるのに対し、医療機関などで特定の一症例に限っておこなわれる医療行為については、未承認のまま製造、供給、使用が認められている。これは、the Medicinal Products Directive 2001/83/EC の Article 5.1 で述べられ、MHRA Guidance No.14 に規定される「Specials」と呼ばれる規制の除外カテゴリに該当する場合か、同 directive の Article 3.7 及び Regulation (EC) No 726/2004 の Article 28.2 で述べられる「hospital exemption」に該当する場合である。「specials」は、医師や歯科医師などからの単発の依頼かつ依頼主の責任の下で使用される場合に、製造業者に対しても規制の免除が認められる特例である。この場合、the EU Clinical Trial Directive (2001/20/EC) の遵守や医療行為の審査・承認は必須ではないが、当該医療行為自体に対する倫理審査や製造工程の GMP 遵守は求められている。これらの除外カテゴリーを利用して幹細胞治療の臨床研究を実施することが可能である。

● MHRA による中小企業支援

MHRA では、ATMP に関連した中小企業に対して、彼らの保有するデータを MHRA が検討し始めた旨の Certification(証明書)を発行する業務を行っている。これは、中小企業のマーケットにおける信頼性の早期担保を目的に行われ、同分野の産業振興につながっている。

○ 英国幹細胞バンク UK Stem Cell Bank (UKSCB)

対応者

Dr. Glyn Stacey, Director of UKSCB

● 設立経緯と役割

UKSCB は、2003 年に MRC(英国医学研究評議会)と BBSRC(英国バイオテクノロジー・生物科学研究評議会)の資金によって National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC) 内に設立された。NIBSC は、英国保健省の管理下にある Health Protection Agency を監督官庁とし、試薬などさまざまな生物製剤に関する標準化を担当する機関であり、ヒト幹細胞もその対象となっている。その中で、幹細胞製剤の標準化のために設立されたのが、UKSCB である。また、NIBSC は World Health Organization (WHO) と協調して生物製剤の国際的な標準化も進めている。

● 業務内容

UKSCB では、倫理的手続きを踏まえて採取されたヒトの胚性および体性幹細胞を受託、検査、貯蔵し、求めに応じて倫理的に承認された用途のために米国を含む海外諸国も対象に研究者に提供している。現在、英国のすべてのヒト ES 幹細胞が UKSCB に登録される仕組みとなっており、これらの株はそれぞれ研究用途、臨床用途に分類されている(現状では臨床用途の株はない)。業務の透明性の確保、幹細胞の基礎研究や産業用途とのすり合わせの重視、幹細胞技術のベストプラクティスの普及、幹細胞の新たな用途を見据えた活動などが業務理念となっている。

● 細胞株の提供価格について

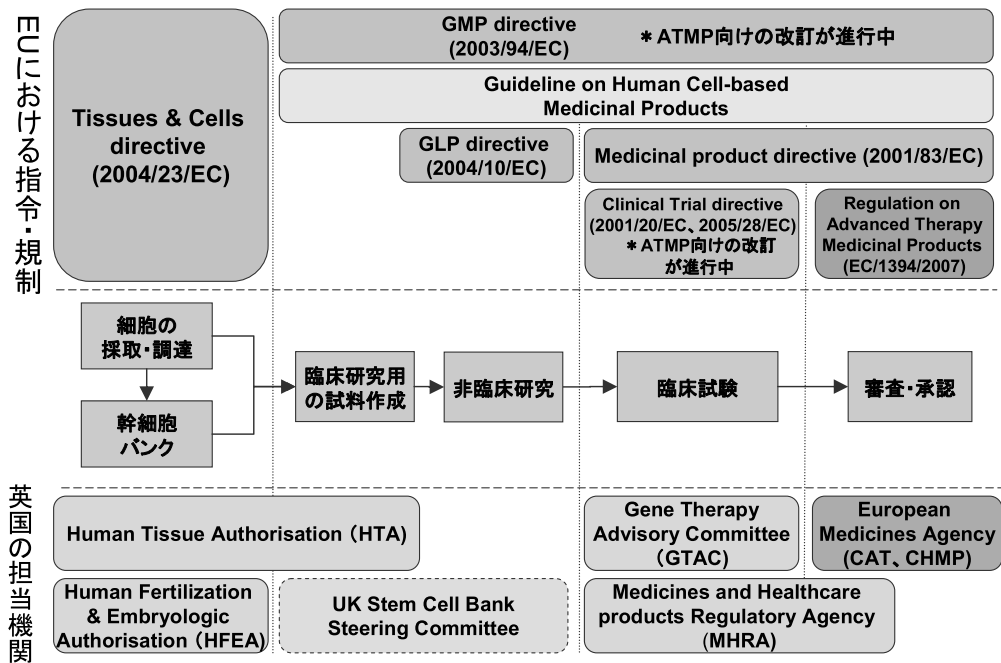
現状 UKSCB では、無償(輸送費のみ実費請求)で細胞株を提供しているが、価格は設定のみされている(表 3.3.1)。

表 A3.3.1 UKSCB の設定している幹細胞提供価格

研究用途				臨床用途			
非胚性		胚性		非胚性		胚性	
学術向け	企業向け	学術向け	企業向け	学術向け	企業向け	学術向け	企業向け
£ 250	£ 325	£ 550	£ 750	£ 750	£ 850	£ 1100	£ 1275

● 関連機関ならびに法規制

ヒト ES 細胞の樹立から研究ないし臨床用途へと流通されるまでのプロセスと関連省庁について図 A3.3.1. を再掲した。英国でヒト ES 細胞細胞を樹立する場合には、胚の取り扱いに関して Human Fertilisation and Embryology (HFE) Act に基づき、HFE Authority (HFEA) の承認を受ける必要がある。この際、得られたヒト ES 細胞は UKSCB に委託することとされている。樹立された細胞株は Human Tissue Act の対象となり、Human Tissue Authority (HTA)、Steering Committee for the UK Stem Cell Bank and for the Use of Stem Cell Lines (Steering Committee) が監督機関となる (Steering Committee は 2002 年 12 月に設立された MRC 所属の委員会)。臨床応用を意図した幹細胞株に対しては、Quality and safety regulations for use of human tissues in humans (2007) に基づき、HTA からの管理を受けることとなる。



(再掲) 図 A3.3.1. 欧州におけるヒト ES 細胞関連の法規制と所轄機関

● 幹細胞を用いた臨床研究の倫理審査

幹細胞を用いた臨床研究の倫理審査は、Gene Therapy Advisory Committee (GTAC) が行っている。GTAC は英国保健省内に設置された委員会であり、遺伝子を用いる臨床研究に対しても倫理審査を行う。また、同委員会は MHRA や Health and Safety Executive (HSE)、Human Tissue Authority (HTA) と共同で、英国保健大臣に対して幹細胞治療に関する助言も行っている。その他の業務としては、1) 幹細胞を臨床で用いるための英国内規制の整備、2) 未承認の遺伝子治療や幹細胞治療に対する倫理的な助言、3) iPS 細胞の臨床応用に向けた活動、4) 幹細胞治療に対する事前審査項目の設定、5) 遺伝子治療幹細胞治療の進歩に伴う全般的な活動があげられている。

● UKSCB のバンク業務の流れ

UKSCB のバンク業務には、ヒト ES 細胞株の取得、貯蔵、品質の管理、配布（無償）などがあり、品質管理では研究用途、臨床用途に分けて異なる基準を用いている。受託（予定）の株を段階別に分類しているが、2010 年 2 月現在配布可能なヒト ES 細胞株は 15 株、受託し品質検査を行っている株が約 30 株、その他未受託株となっている。図 3.3.2. にヒト ES 細胞の預託、提供の流れを示す。前述の HFEA の承認のもとで得られたヒト ES 細胞はすべて UKBSC に預託しなくてはならないが、この場合 MRC へ預託申請を行い、Steering committee が承認した場合に UKSCB との預託手続きが開始される。受託側の責任者は、NIBSC の所轄官庁である Human Protection Agency であり、知的財産権は樹立者が保有する。実際の受け入れに際しては、フィーダー細胞の受け入れの要否の確認や培養技術等のトレーニング期間も設けてある。これらの手続きは、海外から株を受け入れる場合も同等で、同じ基準（Code of Practice for the Use of Human Stem Cell Lines）を遵守することとなっている。一方、ヒト ES 細胞を用いた研究を行う場合には、研究者が研究内容等を含めて Steering committee から審査を受け、その承認を受けてから UKSCB および株の樹立者と契約を結び、株の提供を受けることになっている。また、一度提供を受けた幹細胞であっても、用途を変更する際には改めて Steering committee への申請が必要となる。

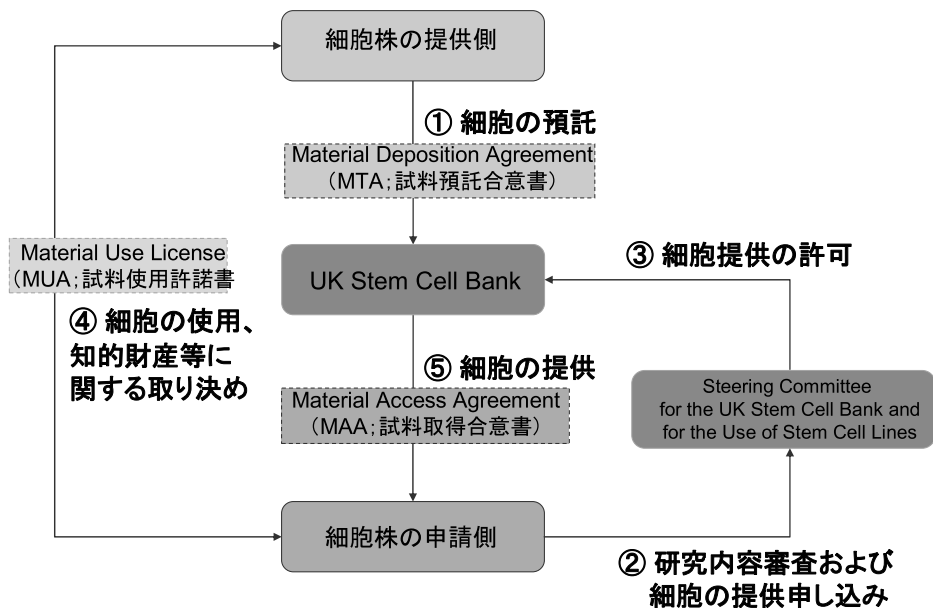


図 A3.3.2. UKSCB におけるヒト ES 細胞の預託、提供の流れ

● UKSCB における技術開発

幹細胞の品質管理や細胞株の特性検査、培養条件などを標準化して研究者に信頼性と再現性の高い細胞株を提供するため、UKSCB 自体が研究施設をもち、細胞培養、保存、細胞特性の検査、安全性試験に特化した研究を行っている（他の研究施設との競合を避けるために、幹細胞を用いた基礎研究や産業化に向けた研究は一切行わないこととなっている）。例として、FP7 の ESNATS (Embryonic Stem cell-based Novel Alternative Testing Strategies) に参加し、アストラゼネカ、GSK、ロシュ、リプロセル（日本企業）とともにヒト ES 細胞による毒性試験の開発が挙げられる（肝細胞と心筋細胞を用いた毒性試験にヒト ES、iPS 細胞を用いるための研究開発に資金を提供）。また、European Human Embryonic Stem Cell Registry (hESCreg) の代表パートナーとして欧州全体でのヒト ES 細胞の登録事業に参加するほか、International Stem Cell Forum (ISCF) の活動の一つである International Stem Cell Banking Initiative (ISCBI) を立ち上げ、ヒト ES 細胞のバンキング、提供についての国際標準ガイドライン（品質管理、倫理、流通など）を策定し、2009 年 12 月に発表した。今後の研究課題としては、幹細胞の培養技術、スケールアップ技術、保存技術の確立、in vitro での培養方法の確立、臨床用途に耐える同意書などの設定、科学的なリスク評価方法、国外との細胞株の授受、iPS 細胞の評価基準の策定などがあげられている。Dr. Austin Smith の作成した iPS 細胞もここで扱われ、研究が進められている。

（参考文献）

International Stem Cell Banking Initiative. Consensus guidance for banking and supply of human embryonic stem cell lines for research purposes. *Stem Cell Rev* 5: 301-314, 2009.

● 幹細胞研究を取り巻く規制動向の変化

幹細胞関連規制の一つである、Human Fertilisation and Embryology Act (1990) が 2008 年に改正され、体外に取り出されたすべての胚細胞がその対象となった。また、ヒトと動物の組み合わせ胚 (admix embryo) の研究用の使用（臨床用は未）が可能となった。その他、World Health Organization (WHO) が細胞治療に関する用語の標準化 (INN) を行っている。

A3.4. 英国の科学研究資金配分機関関係者へのインタビュー

○ バイオテクノロジー・生物科学研究評議会 (BBSRC)

対応者 : Mr. J Ben Sykes, Executive Director, UK National Stem Cell Network

Dr. Vicky N Jackson, Programme Manager, Integrative & Systems Biology Strategy Panel

● iPS 細胞研究の状況について

山中伸弥京都大学教授による iPS 細胞発見の直後に、医学研究評議会とバイオテクノロジー・生物科学研究評議会は、英国内の ES 細胞研究者に対し、iPS 細胞研究のためのプラットフォーム研究費を支援した。把握している範囲で、20 グループが iPS 細胞を扱っている。リプログラミングを理解するための基礎研究から、薬のスクリーニングや毒性試験などの応用までを含んでいる。iPS 細胞の臨床応用に取り組んでいる研究者はまだいない。

● ES 細胞と iPS 細胞の研究投資バランスについて

英国では最近、iPS 細胞によってもはや ES 細胞は必要なくなるという論調がメディアに取り上げられている。しかし、これは ES 細胞に関する倫理問題を気にしている一部の人々の影響であり、英国のファンディング機関の考えとは異なる。ES 細胞はこれまでも今後も iPS 細胞に対して情報を提供する位置づけであるし、iPS 細胞が ES 細胞と全く同じであるということが証明される日までそれは変わらないだろう。英国では、ES 細胞、iPS 細胞に関わらず、バランス良くよい研究に投資をしていく。

● 幹細胞のバンキングについて

英国には 2003 年に幹細胞バンクが設立され、14 の研究用ヒト ES 細胞が登録されている。研究目的であれば世界中の誰でも、無料で細胞を入手することができる。今後、iPS 細胞についても登録できるようにし、品質評価を行っていく予定がある。日本が iPS 細胞バンクを設立するのであれば、国際的な協力関係を是非築きたい。英国には ES 細胞における品質評価についても知見が蓄積しており、良い協力ができると思う。

● iPS 細胞の応用可能性について

iPS 細胞は、臨床応用の対象としては見ていない。まず最初は、疾患モデルのツールとして用いられるようになるだろう。また、創薬や薬の毒性試験としても用いられるだろう。一方で、英国の幹細胞に関する公的投資の約 3 分の 2 は成体幹細胞に対するものであり、この分野が最初に移植が可能になる。

○ 医学研究評議会 (MRC)

対応者：Sir Leszek Borysiewicz, Chief Executive

Dr. Catriona Crombie, Programme Manager

Dr. Mark Palmer, Head of International Strategy

● ES細胞とiPS細胞の研究バランスについて

iPS細胞の樹立手法の発見によって、ES細胞研究に反対する意味合いの変化があり、また二つの異なるアプローチを比較することが可能になった。政治的には、iPS細胞によってES細胞が必要なくなるわけではないということを理解してもらうのは大変だが、もしiPS細胞のインパクトがなければ、事態はもっと難しくなっていただろう。iPS細胞における多くの問題はES細胞と共通のものであり、iPS細胞のコミュニティはES細胞のコミュニティから学ぶことが重要。協力して共通の問題を解決できる。希少な疾患の患者からiPS細胞を得て細胞モデルとできることは、物事の見方を変えてしまうインパクトがある。iPS細胞は創薬に用いられるだけでなく、疾患のプロセスを理解するために非常に重要な要素となるだろう。

● 細胞のバンキングについて

移植を目的とした細胞バンクの場合、骨髄バンクで経験済みのことだが、免疫の問題を考えると各国でそれぞれのバンクを作るよりも、国際的なスタンダードを作って細胞を交換できるようにした方が良い。日本はiPS細胞の品質についての議論の最前線にいるが、国際的な議論にするために国際幹細胞フォーラムなどを使えば良い。細胞バンクを確立してから、国際的に交換することができないことが判明しても遅い。国際的なコミュニティの中で、誰もがイニシアチブだと認識するような文脈で、標準化を行うことを強く勧める。

● 幹細胞研究の社会受容について

医学研究評議会では、” ScienceWISE” という科学技術の社会受容に関するプログラムの中で、2008年に幹細胞に関する3回のワークショップを行ったが、英国国民は全体として、難病のために幹細胞の研究を行うことを支持していることがわかった。

● 国際連携について

EUが幹細胞研究において抱えている問題の一つは、各国でES細胞に関する法的枠組みが異なり、協力関係を築くのは困難なことである。一方で、医学研究評議会の幹細胞関連研究費は米国や他国の予算に比べれば、大海の水滴に過ぎず、国際的に協力することが必要と考えており、幹細胞の分野でEU以外の国との協力関係を増やす傾向にある。英国はES細胞に関する知見の蓄積があり、iPS細胞に強い日本との協力関係は非常に有益と考えている。

A 4. 日本国内の状況

A4.1. 日本国内の iPS 細胞関連研究従事者

科学技術振興機構の研究者関連情報検索サイト J-GLOBAL において「幹細胞」をキーワードに抽出される日本国内の登録研究者数は 2399 名であるが、「iPS 細胞」をキーワードに抽出される日本国内の登録研究者は 54 名と、未だ少数である。しかし、その専門分野は分子生物学のみならず、歯科学、薬学、内科学、免疫学など多様な分野にまたがっている（図 A4.1.1.）。また、「幹細胞」ならびに「標準化」両方のキーワードを満たす登録研究者は 2399 名中 55 名、「iPS 細胞」ならびに「標準化」両方のキーワードを満たす登録研究者は 2 名であった。このことから、iPS 細胞の標準化技術開発に従事する人材はいまだに少なく、早期育成の必要性が示唆される。

(参考 URL)

- ・ J-GLOBAL <http://jglobal.jst.go.jp/>

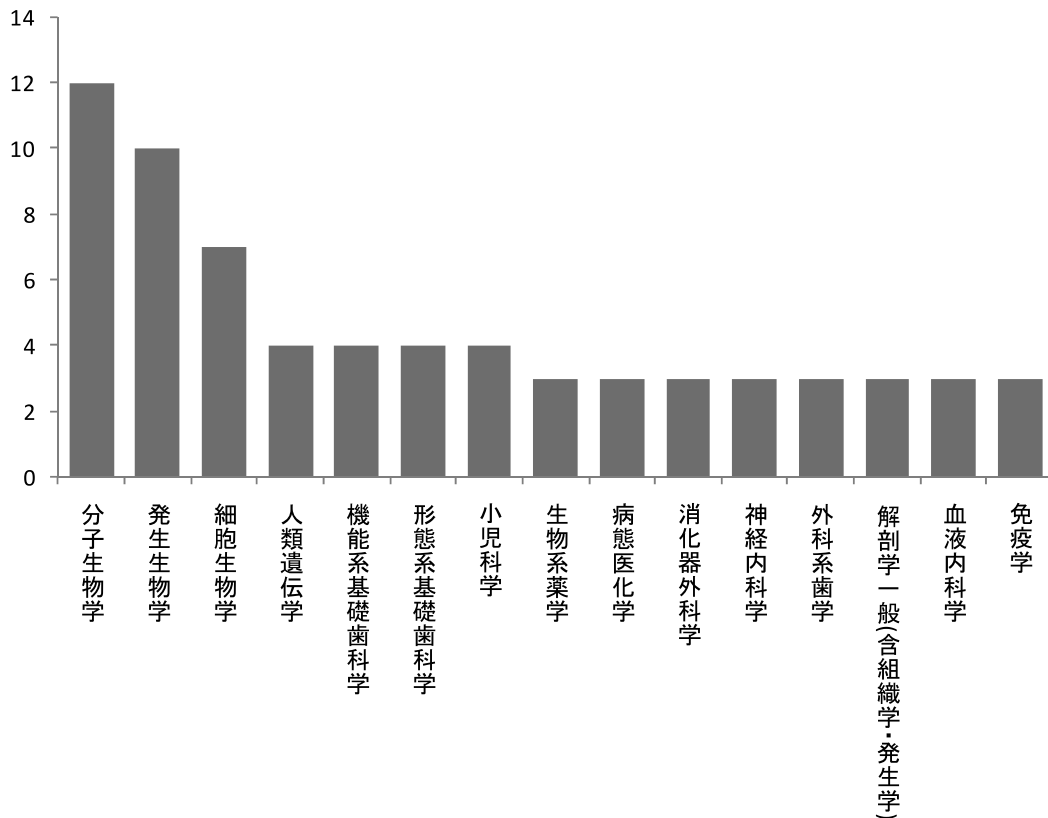


図 A4.1.1 日本国内の iPS 細胞関連研究従事者の分野別内訳

2010 年 2 月時点で“iPS 細胞”をキーワードに用いて検索し、3 名以上の登録研究者数が得られた分野の人数を示した。縦軸は登録研究者数、横軸はその所属分野を示す。

A4.2. 日本国内の iPS 細胞の標準化技術開発関連研究

2007年11月の京都大学山中伸弥研究室によるヒトiPS細胞の樹立成功以降、各省庁でiPS細胞に関連した研究推進が大きく加速されている。以下、主なプロジェクトを列挙する。

● 再生医療の実現化プロジェクト 第Ⅱ期（文部科学省）

ヒト幹細胞を用いた研究を通して再生医療の実現化を目指すプロジェクトであり、iPS細胞の標準化等を含むiPS細胞技術プラットフォームの構築を主要テーマの1つとしている。京都大学（研究代表者：山中伸弥教授）、慶應義塾大学（研究代表者：岡野栄之教授）、理化学研究所（研究代表者：笹井芳樹グループディレクター）、東京大学（研究代表者：中内啓光教授）の4拠点で連携し、iPS細胞の臨床応用を目指した細胞の標準化、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等を推進している。プロジェクトの実施年数は5年間（平成20～24年）で、予算規模は平成20年度が35.0億円、平成21年度が75.6億円となっている。

● 幹細胞産業応用促進基盤技術開発（経済産業省）

iPS細胞をはじめとする幹細胞をいち早く産業応用に繋げるために必要となる基盤技術の確立を目指すプロジェクトであり、独立行政法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構を通して平成21年度には10億円（当初予算）プラス5億円（補正予算）が2つの課題（研究用モデル細胞の創製技術開発、iPS細胞等幹細胞産業応用促進基盤技術開発）へ配分された。平成22年度は9億円が配分される予定である。「iPS細胞等幹細胞産業応用促進基盤技術開発」プロジェクトは、リーダーの鍋島陽一教授（京都大学）を中心に企業とアカデミアで連携し、iPS細胞作製の基盤技術の開発、iPS細胞等幹細胞の選別・評価・製造技術、及びiPS細胞等幹細胞を用いた創薬スクリーニングシステムの開発を目指した研究を推進している。プロジェクト実施年数は5年間（平成20～平成25年）で、平成21年度予算は5億円であった。

● 先端医療開発特区（スーパー特区）（内閣府）

先端医療に関する革新的技術の開発を阻害している要因を克服するため、研究資金の特例や規制を担当する部局との並行協議などを試行的に行うプロジェクトである。2008年度には標準的iPS細胞の開発等を目指す「iPS細胞医療応用加速化プロジェクト」が発足しており、再生医療の実現化プロジェクト（文部科学省）のヒトiPS細胞等研究拠点の研究機関をベースとして、それに国内大手製薬関連企業が参画している。2009年度は最先端の再生医療、医薬品・医療機器の開発、実用化を目指す研究テーマが募集され、iPS関係の研究テーマとして前述の「iPS細胞医療応用加速化プロジェクト（代表者：山中伸弥（京大）」と「ヒトiPS細胞を用いた新規in vitro 毒性評価系の構築（代表者：水口裕之（基盤研）」が採択された。プロジェクトの実施年数は5年程度となっている。

● 戦略的創造研究推進事業「CREST」、「さきがけ」(JST)

iPS細胞を基軸とした細胞リプログラミング技術の開発に基づき、当該技術の高度化・簡便化を始めとして、モデル細胞の構築による疾患発症機構の解明、新規治療戦略、疾患の早期発見などの革新的医療に資する基盤技術の構築を目指す研究を対象とするプロジェクトである。戦略目標「細胞リプログラミングに立脚した幹細胞作製・制御による革新的医療基盤技術の創出」のもと、チーム型研究のCREST「人工多能性幹細胞(iPS細胞)作製・制御等の医療基盤技術(研究総括:須田年生(慶大))」領域、個人型研究のさきがけ「iPS細胞と生命機能(研究総括:西川伸一(理研))」領域が発足している。CRESTでは「iPS細胞を用いた組織幹細胞誘導の確立と分子基盤の解明」等の17課題が推進しており、実施年数は5年(H20～)、予算規模はH21年度が10億円となっている。さきがけでは「生殖細胞の特性に基づく新しいリプログラミング手法の開発」等の21課題が推進しており、実施年数は3年もしくは5年となっており、予算規模はH21年度が3億円となっている。

● 戦略的創造研究推進事業「山中iPS細胞特別プロジェクト」(JST)

ヒトiPS細胞の実用化及び世界標準となるヒトiPS細胞樹立技術の完成を目指すプロジェクトである。研究総括の山中伸弥京都大学教授を中心に、滋賀医科大学、岐阜大学、自治医科大学と連携しながら、レトロウイルスによらないiPS細胞樹立方法の開発、ヒトiPS細胞とES細胞の比較解析、iPS細胞の安全性の検証、ヒト疾患特異的iPS細胞を持ち他疾患病態解析等の研究を推進している。プロジェクトの実施期間は5年(平成20～25年)で、予算規模は平成21年度が4億円となっている。

● 最先端研究開発支援プログラム「iPS細胞再生医療応用プロジェクト」(内閣府)

山中伸弥京都大学教授をプロジェクトリーダーとする。内閣府 最先端研究開発支援プログラム担当室により公開された研究概要は以下のとおり。「iPS細胞樹立技術の国際標準化を推進し、日本人の9割に移植適合する再生医療用iPS細胞バンクを構築する。また、iPS細胞による糖尿病、パーキンソン病、心筋梗塞、網膜疾患を対象とした再生医療の前臨床研究を実施する。これにより、世界に先駆けてiPS細胞に立脚した再生医療技術を確立する」。研究費総額(査定額)は、500,000万円(うち直接経費416,800万円)である。

● その他

科学研究費補助金(文部科学省・日本学術振興会)、厚生労働科学研究費補助金(厚生労働省)、再生医療推進基盤整備事業(厚生労働省)、保健医療分野における基礎研究推進事業(医薬基盤研究所)等においても、iPS細胞に関連する研究へのファンディングが行われている。

A4.3. 日本国内の iPS 細胞標準化技術の推進施策ならびに規制動向

我が国における、2007 年 11 月のヒト iPS 細胞の樹立成果報告後の、iPS 細胞標準化技術推進に向けた政策、規制対応や倫理に関する動向について、以下のように整頓した。

<推進政策>

- 2007 年 11 月、京都大学山中教授チームによるヒト iPS 細胞の樹立成功に関する成果発表を受け、文部科学省はわが国の iPS 細胞研究等を日本全体で戦略的に進めていくために「iPS 細胞研究等の加速に向けた総合戦略」を策定した。
- 2008 年 8 月、補正予算が閣議決定し「再生医療の実現化プロジェクト（平成 20 年～24 年）」を通して iPS 細胞研究拡充の基盤整備を目的とした iPS 細胞技術プラットフォームが設立された。本プラットフォームでは、iPS 細胞の臨床応用を目指した細胞の標準化や、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等が実施されている。
- 2009 年 6 月 24 日、文部科学省が iPS 細胞研究の総合かつ効率的な推進を図るため「iPS 細胞研究ロードマップ ～総合戦略（改訂版）の具体化～」を発表した。本ロードマップにおいて 5 年度、10 年度の iPS 細胞研究の具体的な目標が設定された（図 A4.3.1 参照）。当該ロードマップにおいて、特に喫緊に対応すべき重要な目標は『標準 iPS 細胞の作製と供給（標準化）』（高品質でリスクの少ない iPS 細胞を確実に作製し、それを正確に評価する技術の確立）とされている。

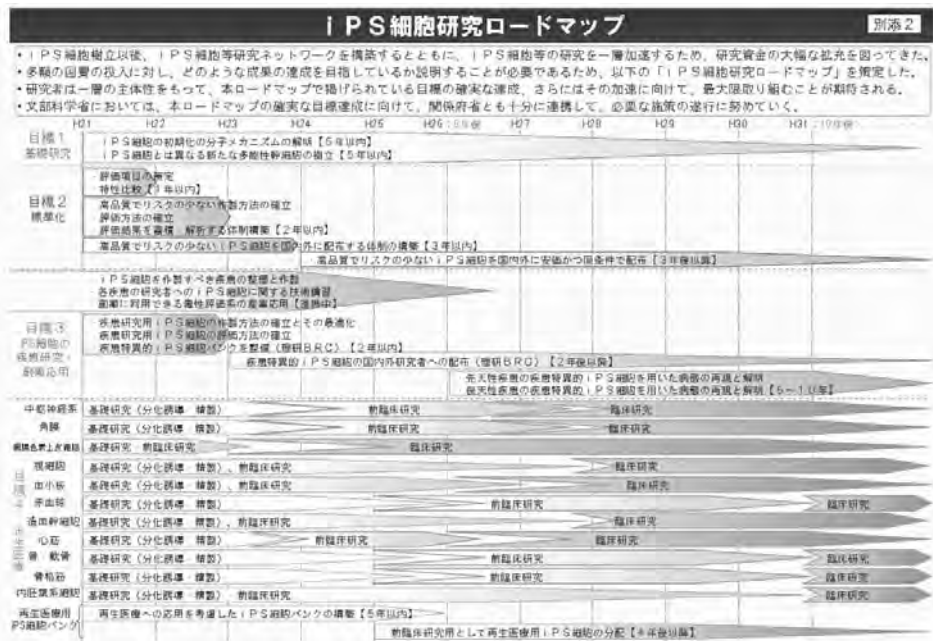


図 A4.3.1 「iPS 細胞研究ロードマップ ～総合戦略（改訂版）の具体化～」

http://www.lifescience.mext.go.jp/files/html/7_212.html

- 文部科学省、厚生労働省、経済産業省の各府省が実施する事業の実施者等で構成される「iPS 細胞等研究連絡会」（主査：京都大学 山中伸弥教授）を開催し、研究開発早期から緊密に連携し共通課題の検討や役割分担を明確化することにより、各省間の連携を図りつつ、必要な実施体制を整備している。
- 2009 年 11 月から 2010 年 2 月にかけて独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構平成 21 年度「再生医療技術戦略調査」委員会（委員長：東京女子医科大学 大和雅之教授）が開催された。当委員会は経済産業省が発表する再生医療分野における技術戦略マップ（2010 年版）案の作成に向けた調査検討が主たる活動である。委員会において、平成 21 年度の技術戦略マップにおける再生医療に関連する標準化技術開発シナリオの強化に向けた検討が行われた。

<規制対応、倫理など>

我が国の iPS 細胞等を用いた臨床研究の実施においては、原則厚生労働省所管の「臨床研究に関する倫理指針」及び「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」等が適用される。iPS 細胞を用いた生殖細胞作成に関しては、ヒト ES 細胞における生殖細胞作成の問題とともに、文部科学省において議論が行われてきた。以下、各省の規制関連動向（ヒト ES 細胞についての動向を含む）について述べる。

<文部科学省における規制関連動向>

- 2010 年 3 月現在、「ヒト ES 細胞の樹立及び分配に関する指針（平成 21 年 8 月 21 日策定）」ならびに、「ヒト ES 細胞の使用に関する指針（平成 21 年 8 月 21 日策定）」に則ってヒト ES 細胞を用いた研究を実施することが定められている。
- 上記指針の作成に携わってきた文部科学省の学術審議会 生命倫理・安全部会 特定胚及びヒト ES 細胞等研究専門委員会 ならびに ヒト ES 細胞等からの生殖細胞作成・利用作業部会では、ヒト ES 細胞、ヒト iPS 細胞及びヒト組織幹細胞（ヒト ES 細胞等）からの生殖細胞の作成に関する倫理規定の整備に取り組んできた。そして、2009 年 12 月 16 日から 2010 年 1 月 14 日において「ヒト ES 細胞の樹立及び分配に関する指針」及び「ヒト ES 細胞の使用に関する指針」の改正案、並びに「ヒト iPS 細胞又はヒト組織幹細胞からの生殖細胞の作成を行う研究に関する指針」の案に関するパブリックコメントを募集した。
- 2010 年 2 月、文部科学省は「ヒト ES 細胞の使用に関する指針」及び「ヒト ES 細胞の樹立及び分配に関する指針」の改正に係る総合科学技術会議への諮問を行った（「ヒト iPS 細胞又はヒト組織幹細胞からの生殖細胞の作成を行う研究に関する指針」に関して諮問に関する情報は 2010 年 3 月時点で公開されていない）。

文部科学省 学術審議会 生命倫理・安全部会 特定胚及びヒト ES 細胞等研究専門委員会並びにヒト ES 細胞等からの生殖細胞作成・利用作業部会における、ヒト iPS 細胞樹立後に開催された委員会における関連議題等として以下のものがあげられる。

- ・ 第 51 回 ヒアリング「成人皮膚細胞からの iPS 細胞樹立」
(発表者：山中伸弥 京都大学再生医科学研究所)
- ・ 第 53 回 ヒアリング「ヒト iPS 細胞とヒト ES 細胞の培養方法の比較と課題」
(発表者：笹井芳樹 (独) 理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター)
- ・ 第 58 回 資料配布 ヒト ES 細胞等からの生殖細胞作成・利用作業部会
「iPS 細胞からの生殖細胞誘導実験の規制に関する意見」
(西川伸一 (独) 理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター)
「iPS 細胞を用いた生殖細胞研究の医学的有用性」
(中内啓光 東京大学医科学研究所)

<厚生労働省における規制関連動向>

- 2008 年 2 月及び 9 月に厚生労働省から「ヒト (自己) 由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針 (薬食発第 0208003 号)」及び対応する「ヒト (同種) 由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針 (薬食発第 0912006 号)」が通知された。
- 2008 年 4 月、平成 20 年度厚生労働科学研究事業「ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全性確保に関する研究班 (班長：早川堯夫 (近畿大学薬学総合研究所長))」による、ヒト間葉系幹細胞等を中心とする体性幹細胞、iPS 細胞、ES 細胞などに由来する製品の薬事法下での臨床応用に向けた研究・開発、確認申請、評価等に関する課題検討が開始された。
- 2010 年 1 月、厚生労働科学研究事業「ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全確保に関する研究班 (班長 早川堯夫)」が「ヒト (自己) iPS (様) 細胞加工医薬品等の品質および安全性の確保に関する指針案 (中間報告)」並びに「ヒト (同種) iPS (様) 細胞加工医薬品等の品質および安全性の確保に関する指針案 (中間報告)」を公表した (再生医療 9: 139-151, ならびに 152-165, 2010)。
- 2010 年 3 月、厚生労働科学研究事業「ヒト幹細胞を用いた細胞・組織加工医薬品等の品質・安全確保に関する研究班 (班長 早川堯夫)」が「ヒト (自己) iPS (様) 細胞加工医薬品等の品質および安全性の確保に関する指針案」並びに「ヒト (同種) iPS (様) 細胞加工医薬品等の品質および安全性の確保に関する指針案」を公表した。

■報告書作成メンバー■

浅島 誠	上席フェロー	(ライフサイエンス ユニット)
金子 直哉	フェロー	(G-TeC ユニット)
佐藤 みず穂	フェロー	(G-TeC ユニット)
津田 博司	フェロー	(G-TeC ユニット 2009年12月まで)
石森 義雄	フェロー	(物質・材料 ユニット)
及川 智博	フェロー	(ライフサイエンス ユニット)
川口 哲	フェロー	(ライフサイエンス ユニット)
鈴木 響子	フェロー	(ライフサイエンス ユニット)
高野 守	フェロー	(ライフサイエンス ユニット)
福士 珠美	フェロー	(ライフサイエンス ユニット)
辻 真博	フェロー	(臨床医学 ユニット)
山本 雄士	フェロー	(臨床医学 ユニット)

※お問い合わせ等は下記ユニットまでお願いします。

CRDS-FY2010-GR-03

国際比較調査 報告書

「iPS細胞の標準化に関する技術開発、推進戦略、 規制動向」

Global Research

Technology Development, Strategic Plan and Regulation for Standardization of iPS Cells

平成 22 年 3 月 March 2010

独立行政法人科学技術振興機構 研究開発戦略センター
ライフサイエンスユニット、G-TeC ユニット、臨床医学ユニット
Life Science, G-Tec, and Clinical Medicine Units,
Center for Research and Development Strategy
Japan Science and Technology Agency

〒 102-0084 東京都千代田区二番町 3 番地

電 話 03-5214-7486

ファックス 03-5214-7385

<http://crds.jst.go.jp/>

© 2010 JST/CRDS

許可無く複写／複製することを禁じます。

引用を行う際は、必ず出典を記述願います。

No part of this publication may be reproduced, copied, transmitted or translated without written permission.

Application should be sent to crds@jst.go.jp. Any quotations must be appropriately acknowledged.

