CRDS-FY2007-GR-01

G-TeC 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）

独立行政法人科学技術振興機構 研究開発戦略センター
Center for Research and Development Strategy Japan Science and Technology Agency

Executive Summary

JST 研究開発戦略センター（CRDS）江口グループは、今後重要となる細胞レベルの研究領域として「幹細胞ホメオスタシス」を抽出した。本研究領域は、幹細胞を頂点とする細胞階層の恒常性維持と破綻の機構を解明することと定義しているが、戦略プロポーザルとして策定するにあたり、我が国の幹細胞研究の国際的な水準について、データ解析およびインタビューによる調査を実施した。その結果を以下に記す。

- 幹細胞研究所は北米が最も多く、次いでアジア太平洋エリア、欧州大陸、英国とアイルランドの順であった。
- 我が国は、拠点数に比して、特定の組織幹細胞や、リプログラムなどの幹細胞基礎研究の水準は国際的に高い。
- 我が国の幹細胞についての知的財産数は米国に次ぐ 2 位であり、その後にドイツ、英国が続いた。
- 我が国のヒト ES 細胞の樹立数は主要国と比して少なく、アジアにおいても中国や、韓国の方が多かった。
- 細胞移植治療の研究開発について全方位的に進める米国、造血系や神経系などの組織に選択集中する欧州および豪州と、研究戦略に明確な差があった。
- 細胞移植治療の臨床試験は、米国企業により先進的に進められていた。
- 米国の臨床試験内訳では、組織幹細胞に関しては血液疾患、心臓・虚血疾患、整形外科関連疾患、神経疾患で試験実績がみられるものの、ES 細胞に関しては神経疾患で試験直前段階のものが 1 件あるのみであった。
- 米国の研究者は、ヒト ES 細胞の医療産業上のメリットを認識しながらも、組織幹細胞による治療法の方が早期に実現するとコメントした。
- 国外では細胞移植治療の開発のみならず、がん幹細胞や、幹細胞を制御する化合物探索に関するプログラムが推進されていた。
- がん幹細胞研究は、米国癌学会の状況からも大きな潮流となることが予想された。
- 今後の幹細胞研究におけるエピジェネティクスの重要性が確認された。

上記をふまえて、我が国の幹細胞研究の今後のあり方について以下に記す。まず、細胞移植治療の研究開発については選択と集中が必要である。技術開発の観点に立つと、研究水準の高い組織幹細胞をベースにして、病因部位が限局している疾患あるいは移植効果が高い治療法開発を優先的に進めるべきである。第二に、ヒト ES 細胞も含めた幹細胞研究のメリットを活かすために、研究目標を、疾患発症や加齢に伴う組織機能不全の機構解明、幹細胞を標的とする創薬など、細胞移植治療以外にも拡大すべきである。今回の調査結果は、我が国が進めるべき幹細胞基礎研究についての戦略プロポーザル「幹細胞ホメオスタシス」に反映させていく。

目次

1. 背景と目的

JST/CRDS 江口グループは、平成 18 年 12 月に我が国の第一級の研究者を招聘した戦略ワークショップ「生体における細胞機能の特異性決定機構」* における検討から、基礎研究フェーズの推進戦略の構成要件として、①幹細胞の自己複製、②ゲノムの安定性と細胞周期チェックポイント、③細胞老化、④エピジェネティクスの重要性が確認された。これをふまえて、江口グループで検討した結果、今後の細胞研究の方向性として研究領域「幹細胞ホメオスタシス」を重要視すべきであるとの結論に達した。本研究領域は、幹細胞を頂点とする細胞階層の恒常性維持と破綻の機構を解明し、難治疾患を克服する再生医療の開発、疾患発症機構の解明と創薬基盤の構築、高齢期における予防医療に資することを目的としている。戦略プロポーザル策定のため、国内外の幹細胞研究を多角的な面から把握し、我が国がどのような方向性をとるべきか見出す必要が生じ、ここに国際技術力比較調査（G-TeC）を行なった。

1981 年、マウスで Embryonic Stem Cell（ES 細胞）が樹立されて以来、幹細胞研究は学術的観点のみならず、社会的、倫理的観点からも注目を集め、急速に発展してきた。特に 1998 年のヒト ES 細胞樹立は再生医療としての可能性を顕在化させ、幹細胞研究は、現在の医学では不治の病に対して根幹治療を提供すると人々から期待されている。かくして、幹細胞研究は、現在、多くの国の科学技術施策群において重要事項として位置づけられている。既に、米国を中心に再生医療、すなわち細胞移植治療の臨床試験が始まり、研究指針に関する国際協調も進み、今後、幹細胞研究は、細胞移植治療のみならず、がんや遺伝性疾患などの発症機構の解明、実験動物に代わる新規創薬試験系の提供など、目標を拡大しつつも、グローバルな連携の下、加速度的に進展するものと予想される。

本報告では、本邦の幹細胞研究が国際的に置かれている状況を、諸外国と多角的に比較分析した結果を報告する。まず、幹細胞研究の将来の応用の可能性を再確認し、幹細胞研究所の分布、各国における政策動向、知的財産の形成、臨床試験の状況などに関して多角的に比較分析した。さらに幹細胞研究に対して、莫大な公的、私的資金の提供が行われ、臨床試験事例が多くみられる米国を取り上げて、学会におけるがん幹細胞研究の潮流、および産学研究者にインタビューにより、詳細な調査を実施した。あわせて、英国に新設された幹細胞研究所についても設立趣旨、大学における位置づけなどの調査を行なった。以上を総合的に勘案し、今後、我が国がとるべき幹細胞研究の方向性を考察した。なお、今後、幹細胞研究に重要なアプローチとなるエピジェネティクスについては、先駆的に施策を展開している欧州を中心に別途調査し、G-TeC 報告としてまとめる予定である。

* JST/CRDS 江口グループ主催　戦略ワークショップ「生体における細胞機能の特異性決定機構」報告書　CRDS-FY2006-WR-10　平成 19 年 3 月発行　http://crds.jst.go.jp/output/rp.html

2. 調査方法

本調査は、CRDS 江口グループが、特任フェローである西川伸一氏（理化学研究所発生・再生科学総合研究センター　ディレクター）および宮園浩平氏（東京大学大学院医学系研究科　教授）の協力を得て、企画立案した。

調査は大きく分けて、幹細胞研究の多角的なデータに基づく国際比較解析、ならびに選定した国の研究者インタビューで構成されている。幹細胞研究の、研究所分布、国際協調、研究政策、知的財産、細胞移植治療の開発状況に関しては、各国政府の幹細胞研究関連施策文書、企業情報、および論文データを収集し、国際比較解析を実施した。また、米国および英国における、現地調査、研究者インタビューについては、実施概要を以下に示した。

■ Wellcome Trust Centre for Stem Cell Research Opening Symposium including “A celebration of 25 years of embryonic stem cell research in Cambridge”

概要；ケンブリッジ大学と Nature の共催で開催された首記シンポジウムに出席し、同大学に新設された幹細胞研究所に関する情報収集と、幹細胞研究の沿革と最新の進捗を調査した。

期間；平成 18 年 12 月 17 日～ 22 日

調査者；石井　哲也（CRDS 江口 G　アソシエイトフェロー）

日程

12 月 18 日；ケンブリッジ大学における ES 細胞 25 年記念講演
ケンブリッジ大学ウエルカムトラスト幹細胞研究センター開所式

12 月 19 日；世界をリードする幹細胞研究者 12 人の講演

12 月 20 日；出席国有志による幹細胞研究会

■ American Association for Cancer Research（AACR）総会

概要；ロサンゼルスにて開催された AACR（米国癌学会）2007 年度総会に出席し、幹細胞研究との融合が進むがん幹細胞の研究に関して調査した。

期間；平成 19 年 4 月 14 日～ 18 日

調査者；宮園　浩平（東京大学大学院医学系研究科　教授）

■米国の産学研究者へのインタビュー

概要；サンフランシスコベイエリアにある大学および企業を訪問し、ES 細胞および組織幹細胞の研究状況、政府と州の施策、細胞移植治療の臨床試験、幹細胞研究における細胞老化およびエピジェネティクスのアプローチ、米国からみた我が国の研究水準に関するインタビューを実施した。

期間；平成 19 年 5 月 6 日～ 11 日

調査者；石井　哲也（CRDS 江口 G　アソシエイトフェロー）
桜田　一洋（日本シエーリング㈱　執行役員　リサーチセンター長　／現　バイエル薬品㈱　執行役員　神戸リサーチセンター長）
山中　伸弥（京都大学再生医科学研究所　教授）

訪問先の選定；訪問先は、企業と大学の観点、ES 細胞と組織幹細胞の観点から検討し、企業 2 社および大学研究所 1 ヶ所、大学研究室 1 ヶ所、病院研究室 1 ヶ所を訪問することとした。具体的には、細胞移植治療の臨床試験をを先進的に進めている企業として ES 細胞技術で定評のある Geron Corporation、組織幹細胞で臨

床試験を実施しているStem Cell Inc.、カリフォルニア州でも幹細胞研究をリードしている大学幹細胞研究所としてStanford Institute for Stem Cell Biology and Regenerative Medicine、大学研究室として神経幹細胞研究で有名なDepartment of Neurosurgery, Stanford University、筋肉の幹細胞である衛星細胞で有名なNeurology Service, Veterans Affairs Hospitalを選定した。

インタビュー実施要領；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た。インタビュー記録は調査者全員で内容確認を行なった。

訪問日程

5月7日；	午後	Geron Corporation
5月8日；	午前	Stanford Institute for Stem Cell Biology and Regenerative Medicine
	午後	Stem Cell Inc.
5月9日；	午前	Department of Neurosurgery, Stanford University
	午後	Neurology Service, Veterans Affairs Hospital

3. 調査のまとめ

今回、幹細胞研究に関して国際比較調査を実施した結果、我が国の幹細胞研究は、他国と比して拠点数は決して多くはないが、インタビューで挙げられた日本人研究者の業績を踏査したところ、組織幹細胞では造血幹細胞や、神経幹細胞、肝幹細胞、衛星細胞などの研究、また、体細胞を多能な状態に戻すリプログラムなどの研究で、国際的に高い研究水準にあることが分かった。また、これまで形成されてきた幹細胞関連の知的財産数は米国に次ぐ位置を占めていることが確認された。特に 2000 年以降、学術的研究から基礎研究ステージにおける質の高い論文が生み出され、この状況にそう形で知的財産の形成が進展してきたことと理解された。幹細胞研究所における研究プログラムは大きく、全方位型、選択集中型、およびハイブリッド型の三分類になったが、我が国の限られた財源、細胞移植治療の早期実現を考えると、米国のような全方位型をとるのではなく、対象とする疾患、組織に優先順位をつける選択集中型やハイブリッド型を参考にして発展させるべきであると考えられた。我が国においてヒト ES 細胞樹立はガイドラン上、可能となっているものの、その樹立数は、主要国と比較して少なく、また同じアジアにおいても中国、韓国の方が多かった。ヒト ES 細胞株の利用性は基礎研究の推進において、重要であるが、我が国の ES 細胞樹立数は倫理的問題を考慮した結果ともいえる。一方、ヒト ES 細胞を含む幹細胞研究に州や私的財団から資金提供がなされ、再生医療関連のベンチャー企業が数多くある米国において、組織幹細胞では、血液疾患、心臓・虚血疾患、整形外科関連疾患、神経疾患で臨床試験実績がみられるが、ES 細胞に関しては一社が神経疾患で試験直前段階にあるのみであった。米国の複数の研究者は、ヒト ES 細胞の医療産業上のメリットを認識しながらも、組織幹細胞による治療法の方が早期に実現するとコメントした。臨床研究の状況と有識者のコメントから現状では、ヒト ES 細胞の臨床適用における安全性保障に際して未解決の課題があるといえる。国外では細胞移植治療開発プログラムのみならず、がん幹細胞や、幹細胞を制御する化合物探索に関するプログラムがみられた。がん発症の源とされる、がん幹細胞については、米国癌学会の状況からも今後大きな潮流となることが予想された。また、インタビューから今後の幹細胞研究における遺伝子発現の最上流制御機構であるエピジェネティクスのアプローチの重要性が確認された。さらに、生体内の環境変化により幹細胞にエピジェネティックな変化により幹細胞が不活性化し、加齢に伴う組織機能不全にいたる機構が想定されていることが分かった。今後、幹細胞からアプローチする老化研究の進展が予想される。

国内外の幹細胞の研究開発状況及び米国におけるインタビューを総合的に勘案し、今後、我が国がとるべき幹細胞研究の方向性を考察する。我が国が、細胞移植治療の実現に対する人々の大きな期待に早期に応えるには、疾患（あるいは組織）の研究対象について選択と集中が必要である。すなわち、国外の臨床試験の状況から研究対象として組織幹細胞を中心とし、その中でも我が国の研究ポテンシャルの高いものを重点的に進めるべきである。また、対象疾患は細胞移植治療の奏功性の観点から、組織の限局部位に原因がある疾患、例えば脊髄損傷や心筋梗塞などを優先に対象とすべきと考える。あるいは、骨髄移植などで移植治療の歴史的背景がある造血幹細胞や間葉系幹細胞も優先順位が高いと考えられる。一方、国外における幹細胞研究のメリットを最大限に活かした推進状況を鑑みると、今後、我が国の幹細胞研究においても、細胞治療以外にも研究目標を設定すべきである。その例として、実験動物に代わるヒト幹細胞をベースにした新薬試験系の提供が挙げられる。これは、化合物による内在性幹細胞の賦活化、ひいては疾患治療の可能性をも提示するものと考えられ、特に生体外自己複製の優位点からヒト ES 細胞を研究対象とすべきと考える。また、エピジェネティクスの観点から、がんや遺伝性疾患や、加齢に伴う組織機

能不全の機構解明も重要であり、これらについては、ES 細胞および組織幹細胞がともに研究対象となりえると考える。

2006 年 9 月、20.7%であった高齢化率は、2050 年には 35.7%と見込まれている。高齢化社会を迎える我が国は、医療費上昇のみならず、労働力や、QOL の低下など、国家の存立基盤に関わる課題に直面する。この状況を鑑みると、今後の医療は、加齢に伴う身体機能の低下や疾患に対する予防医療の進展と、難治疾患の克服が重要であり、健康寿命の延伸が求められる。戦略プロポーザル「幹細胞ホメオスタシス」は、生体における幹細胞を頂点とする細胞階層の恒常性の維持と破綻の機構を解明する領域と定義している。今回の国際比較調査の結果から、幹細胞基礎研究における、個々の研究課題における対象幹細胞の優先順位、研究課題間の相乗効果、疾患制御むけた時間軸の設定に関する大きな収穫があった。これを反映させて、難治疾患を克服する細胞移植治療、疾患発症機構の解明と創薬基盤、高齢期における予防医療に資する戦略プロポーザルの策定に反映させることとしたい。なお、近年、ライフサイエンスの多くの分野で重要となっており、「幹細胞ホメオスタシス」に密接に関わるエピジェネティクスについては、別途、国際比較調査を実施することにした。

4.1. 宮園　浩平（東京大学大学院医学系研究科　教授）

2007 年の AACR のトピックスは microRNA、Cancer stem cell、そして種々の新たな分子標的薬剤の報告であったと思われる。これらに関するシンポジウム、ミニシンポジウム、サンライズセッションが数多く行われた。とくに印象深かったのは Cancer stem cell ががん研究の分野で大きな注目を集めていることである。例年どおり、肺がん、乳がん、脳腫瘍などの「臓器別のがん」に関するシンポジウムが行われていたが、これらのセッションの多くで最初にその臓器の Cancer stem cell が取り上げられていた。ある演者の話しでは、今回の AACR 年次総会では Cancer stem cell に関する発表が 250 題にのぼったそうである。18 日午前に行われる予定だった Cancer stem cell のシンポジウムが予定変更となり 17 日午後に行われた。会場は変更になったため予定より小さめの会場になったと思われ、約 250 名程度収容可能の部屋であったが、多くの聴衆が集まり、床に座る人、立っている人でいっぱいとなった。カリフォルニア州の消防法に触れるということでシンポジウムが一時中断し、座っていない聴衆は全員、会場外に出されるという珍事まで起こった。

白血病の研究という観点からは、我が国の Cancer stem cell の研究者としては、慶応大学　須田教授、自治医大　小澤教授、九大　赤司教授らが挙げられる。東大　油谷教授はすでに肝臓がんとの関連で Cancer stem cell のマーカーに関する実験を行っているということで、今後の進展が期待される。また我が国には Wnt signal の専門家も多いことから（京大　武藤教授、東大　秋山教授、広島大　菊池教授など）、これらの分野からブレークスルーとなるような成果が得られることが期待される。我が国のがんの基礎研究の分野においても、Cancer stem cell が重要な位置を占めることになったことは間違いないであろう。

4.2. 桜田　一洋（日本シエーリング㈱　執行役員　リサーチセンター長　／　現　バイエル薬品㈱　執行役員　神戸リサーチセンター長）

本レポートでは、どのような方向で幹細胞の基礎研究を進めることで、医療としての実用化につながる成果が得られるかを考察する。

幹細胞基礎研究を実用化につなげるための現在最もポピュラーな治療戦略は“組織幹細胞や体性細胞の補充”である。すなわち幹細胞の自己複製や分化の研究から得られた基礎的な知見を、生体外での幹細胞の増幅や分化の制御に応用することで細胞治療法（細胞補充療法）を開発しようと考えられている。このような治療戦略は今後も様々な疾患治療に有用であることは確かであるが、このような戦略のみで多様な高齢者疾患に対する有効な治療法が開発することはできない。近年の組織幹細胞の基礎研究の進展から、成体組織中の組織幹細胞には増殖恒常性（Proliferative Homeostasis）と傷害後細胞新生（Insult induced cell genesis）という二つの機能があることが明らかになってきた。さらに加齢や慢性炎症により組織幹細胞の増殖恒常性が破綻し、その結果として組織の萎縮、過形成、異形成、新生物などの障害が発症することが示されてきた。これは従来の“治療の材料としての幹細胞”に新たに“疾患の原因としての幹細胞”という視点を加えることになった。このような視点が加わることにより、はじめて本格的な治療戦略が策定できるようになってきた。増殖恒常性の破綻の原因としては、幹細胞自身の老化 / 機能低下、幹細胞 Niche の機能変化、全身性のホルモンなどの環境変化に大きく分類される。幹細胞ニッチの機能変化が疾患の原因である場合には、細胞補充療法は機能しないはずである。同様に幹細胞自身の機能変化が疾患の要因である場合は、再生誘導因子を投与する治療法は無

効となる。従って、幹細胞の増殖恒常性の破綻機構を明らかにする基礎研究には、新しい治療戦略の組み立てに非常におおきな貢献をすることになる。また生体内で組織幹細胞が加齢に伴い機能変化するように、組織幹細胞は in vitro で増幅するプロセスで機能変化をする。従って、増殖恒常性破綻のメカニズムを明らかにすることで、移植用に組織幹細胞を増幅する技術に応用することも可能であろう。具体的な研究標的として現在、もっとも注目されるのは幹細胞のエピジェネテイックな変化である。特に加齢に伴う組織幹細胞の機能変化が、DNA のメチル化の正確な複製の失敗を原因とするのか（すり切れ仮説）、あるいは老化に共通するエピジェネテイックな変化を導く機構（誘導仮説）が存在するのかなどは重要な研究テーマのひとつと考えられる。また、幹細胞のエピジェネテイックな変化は細胞新生能の低下だけではなく､幹細胞のがん化でも現れることが示唆されている。このような誘導機構を明らかにできれば、組織幹細胞を標的としたリプログラミング療法や予防治療の開発によりがんをはじめ様々な疾患の新しい治療法の開発に貢献するものと考えられる。このような方向でのエピジェネテイック研究は、増殖恒常性の破綻とならび老化関連疾患の重要な要因となっている分裂後細胞老化（Post mitotic cell senescence）のメカニズムの解明につながり、アルツハイマー病に対する予防療法の開発などに貢献することが期待される。

傷害後細胞新生の細胞・分子メカニズムの解明も、再生誘導療法の開発だけではなく慢性炎症の結果生じる組織幹細胞の恒常性破綻の原因を明らかすうえで重要である。とくに生体組織での細胞新生には組織中の組織幹細胞以外にも免疫担当細胞など様々な細胞が寄与している点で発生中での細胞新生とは異なっており、このような細胞群の役割を包括的に明らかにしていくことも新しい治療法の開発に有効であろう。

細胞治療に有効な幹細胞技術を確立することも今後の重要な課題のひとつといえる。細胞治療の適応範囲を拡大する上で克服しなければならにことに、他家移植による免疫拒絶がある。移植細胞に伴う感染症の問題などを考えると自己由来の幹細胞を樹立する技術はきわめて重要である。また肝不全や心不全などの治療の場合、通常大量の移植用細胞が必要なことから、長期増幅により質が変化しない高機能の幹細胞が求められる。ES 細胞は適切な培養条件で増幅する限り幹細胞の内的な質の変化を抑制できる唯一の幹細胞である。しかし、現時点での ES 細胞の技術では自己由来の幹細胞を効率的に樹立することは容易ではなく、京都大学の山中らにより開発されたリプログラミングによる ES 細胞用細胞の樹立技術の開発は重要な研究課題となると考える。このようなリプログラミング技術の開発においても、生体組織中の組織幹細胞の内的な機能変化に関する理解が応用できることは言うまでもない。このようなオーダーメイドの ES 細胞は、再生医療という観点だけではなく機能的なファーマコジェノミックスなど創薬にも大きく貢献すると考えられる。

このように現状の課題を俯瞰すると、幹細胞を中心にすえた研究組織を立ち上げ基礎研究を推進することで大きな社会的インパクトが得られるものと期待している。

4.3. 山中　伸弥（京都大学再生医科学研究所　教授）

今回の米国調査に関する総合所見は以下の通りである。

戦略プロポーザル「幹細胞ホメオスタシス」の内容は、インタビューした大学研究者、企業研究者の全員が極めて重要であり、彼らの研究においても中心的な位置を占めていることが明らかとなった。特に Niche とエピジェネティックスに関する関心が高いと感じた。我が国においても、積極的に推進するべき課題であると考えられた。

我が国の幹細胞研究は国際的に高く評価されていることが再確認された。特に私達の開発したiPS細胞、慶應大学　岡野栄之教授の神経幹細胞、慶應大学　須田年生教授および東京大学医科学研究所　中内啓光教授の造血幹細胞、およびティッシュエンジニアリング分野は、世界をリードする研究であると複数の米国研究者が感じていることがわかった。これらの細胞や分野は、対象となる疾患も広汎であり、積極的に推進するべき分野であると考えられる。

幹細胞研究を行う上での研究費の支援状況や環境整備に関しては、日米のあまりの違いに愕然とした。ブッシュ大統領がヒトES細胞研究に反対の立場をとっていることから、アメリカでは連邦の研究費はヒトES細胞研究にはわずかしか支給されていない。しかしカリフォルニア州は10年間で3000億円、マサチューセッツ州は10年で1200億円を、ヒトES細胞を中心とした研究に支出予定である。さらに数十億円単位の寄付が、複数の個人から大学に寄せられ、これをもとに幹細胞研究センターの建物の新築や整備等が積極的に行われている。スタンフォード大学では現在、既存の施設を幹細胞研究センターとして大幅改修中であるが、同時に新しい建物も建築予定であり、その完成後はそちらに移転するとのことであった。私は昨年9月にカリフォルニア大学サンフランシスコ校を、同11月にはハーバード大学を訪問したが、幹細胞センターの充実ぶりに目をみはった。また魅力的な研究施設や高額の給与を条件に、大学間での研究者の引き抜きも活発であり、海外からも招聘をはかっている。スタンフォード大学でインタビューしたDr. Renee Reijo Peraは、カリフォルニア大学サンフランシスコ校から引き抜かれた直後であった。地方自治体からの研究費や個人からの寄付が期待できない我が国においては、国からの研究費が唯一の頼りであるが、文科省再生医療実現化プロジェクトの規模は10年間で200億円であり、アメリカの1つの州にも遠く及ばない。また我が国には真の意味での幹細胞センターは1つも存在しない。このままでは多くの優秀な研究者が日本から海外へと研究の場を移すことが危惧される。我が国も本腰を入れて幹細胞研究に取り組まないと、数年後には大きな遅れをとることは必至であり、早急な対策が望まれる。理研CDBに幹細胞に特化した附属研究施設を作る、現在公募中の世界最高研究拠点の1つとして、幹細胞をテーマとしたものを選出するなど、具体的な行動をおこす必要がある。

国民理解に関しては、アメリカではES細胞研究に対する姿勢が、大統領選挙や中間選挙の重要な論点の1つであったこともあり、国民の幹細胞に対する関心は高いと感じた。空港からのタクシーの中で運転手と幹細胞についての話題で盛り上がったが、日本では考えられないことである。国民の理解を得るためには、研究者が積極的に成果を発信することも重要であるが、政治家に重要性を理解してもらうことが重要であると感じた。

〈Appendix〉

A1. 幹細胞について

幹細胞はその由来から大きく分けて、胚由来の Embryonic Stem Cell（以下 ES 細胞と呼ぶ）と Tissue Stem Cell（以下、組織幹細胞と呼ぶ）がある。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。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。組織幹細胞は、生体にわずかに存在し、組織の維持、損傷の修復など、いわゆる組織の恒常性（ホメオスタシス）を担っている。組織幹細胞の分化能は由来する組織に限定され、また、組織の恒常性維持に対する寄与度合いも大きく異なる。以下に組織恒常性に対する寄与度合いを示した（図 1）。

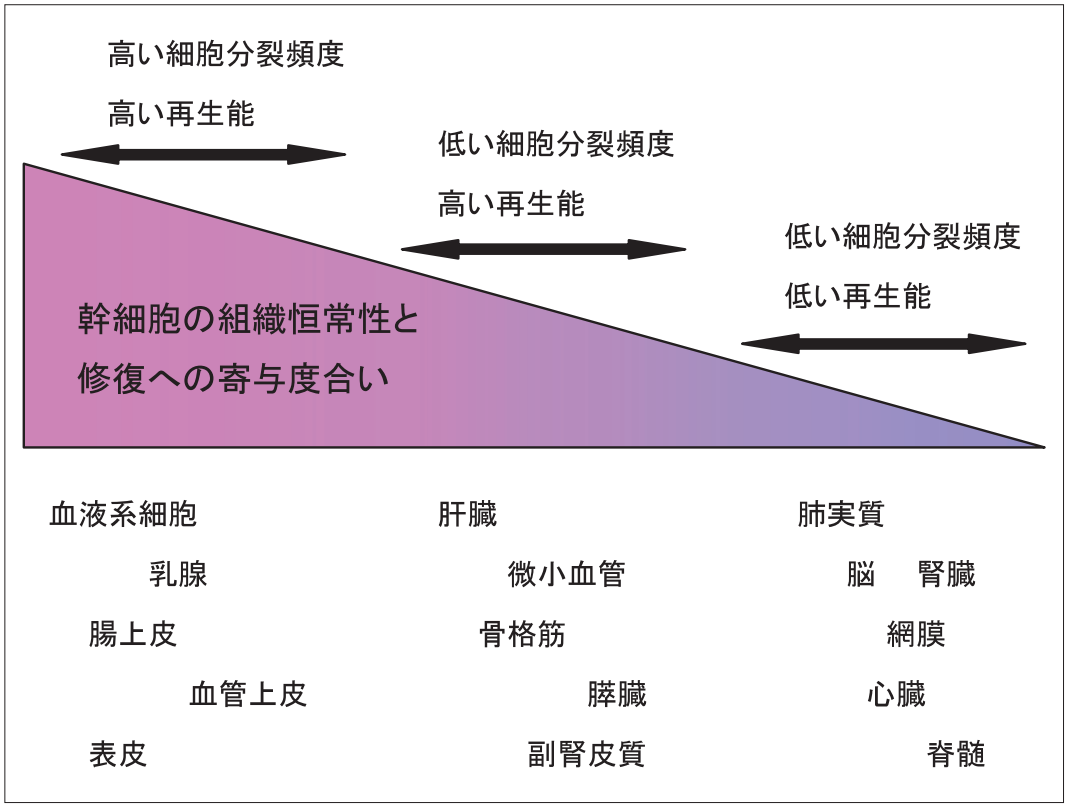

図 1. 組織幹細胞の組織恒常性に対する寄与度合い

下記出典図を改変したもの。

出典；Tomas A. Rando. Nature p1080, vol.441, June 29, 2006.

幹細胞は長期にわたり、自己と同じ細胞を複製する自己複製能と、ある生理条件で、自己と異なる、様々な組織系列の細胞に変化する分化能を有する細胞である。生体内における幹細胞が自己複製をするか、分化するかは、幹細胞自身に内在する制御因子と、生体内にある微小環境（以下 Niche と呼ぶ）により決定される。近年の幹細胞生物学の研究は、幹細胞特異的マーカーおよびシグナル伝達経路、また、Niche や生体外環境からの刺激が幹細胞に与える効果について急速に解明が進んでいる。言い換えれば、各々の幹細胞は、幹細胞特異的な因子およびシグナル伝達経路、形態および機能発現により規定される。表 1 に分子的同定が進んでいるヒト組織幹細胞の一覧を示した。

表 1. ヒト組織幹細胞の特徴と発生運命 (Fiona M. Watt & Kevin Eggan. Nature Review より)

	組　織	幹細胞	特異的な因子、シグナル経路
外胚葉	脳	神経幹細胞	BMI1, CD133, HSA^{lo}, nestin, Notch pathway, PNA^{lo}, SHH pathway, SSEA1, Wnt pathway
	皮膚、毛	バルジ幹細胞	α6-integrin, β1-integrin, CD34, CD200, *Dkk3* and *Wif1* expression, K15, SHH pathway, Wnt pathway
	乳腺	乳腺幹細胞	BMI1, CD24^{+}, CD29^{hi}, CD49f^{hi}, Lin^{-}
中胚葉	心臓	心臓前駆細胞	ISL1
	筋肉	衛星細胞	CD34^{+}, c-MET, M-cadherin, PAX3^{+}, PAX7^{+}
	間葉	間葉系幹細胞	BMPR, CD34^{+}, CD44, Lin^{-}, Sca1^{+}, SCF
	造血系	造血幹細胞	bFGF, BMI1, CD34^{+}, CD38^{-}, CD150^{+}, KIT^{+}, RUX1, Sca1^{+}, TAL1, TIE2, VEGF
内胚葉	肺	肺幹細胞	CCSP, Sca1^{+}, SSEA1
	肝臓	肝幹細胞	A6, CD34^{+}, Sca1^{+}, Thy-1
	膵臓	膵臓由来複能前駆細胞	CK19
	小腸	クリプト幹細胞	Bmp pathway, Notch pathway, Wnt pathway
始原生殖細胞	雄性生殖細胞	精原幹細胞	BMI1, Bmp pathway, ERM, GDNF pathway, NOS2, PLZF

URL; http://www.nature.com/nrc/posters/stemcell/index.html

組織幹細胞は、さらに、由来が胎児組織と大人組織でも区別されることがある。一方、近年の幹細胞生物学の最新技術により、ES 細胞様の、新しい多能性細胞が創出されている。体細胞核の各除去卵への移植、ES 細胞と体細胞の融合、あるいは特定因子の遺伝子導入などにより、ES 細胞様の多能性を体細胞に付与可能であることが実証されている。これらの技術は、エピジェネティクな機構により、体細胞核を受精卵と当価の発生初期状態に戻していると考えられており、体細胞核の初期化（リプログラム）と呼ばれる。なお、エピジェネティクスとは、細胞核における DNA やヒストンタンパク質の化学修飾様式による、遺伝子発現の最上流制御機構を扱う研究分野である。細胞移植治療は一般には他家移植となるが、この技術は患者から得た細胞をベースに多能性細胞を作製するため、自家移植となり、移植時の免疫拒絶を回避できる可能性がある。しかし、ヒト ES 細胞株の樹立と同様に、リプログラムの研究においても、核移植などのアプローチによっては卵ドナーを用いる必要があり、倫理的な観点を慎重に配慮しなければならない。

A2. 幹細胞研究の比較調査結果

A2. 1. 研究所の分布

図 2 に主な幹細胞研究所の世界分布を示した。2006 年時点で 132 の幹細胞研究所が存在し、その内訳は、北米エリア 50、南米エリア 3、英国とアイルランド 17、欧州大陸 21、中東エリア 5、アジア太平洋エリア 26、およびオーストラリア 10 となっている。この結果から、世界的に幹細胞研究所が林立していることが確認されるとともに、アジア太平洋エリアの幹細胞研究所の数は、北米エリアに次ぐ多さとなっている。なお、アジア太平洋エリアの内訳は、中国 7、台湾 2、韓国 4、日本 4、米国 1、シンガポール 2、マレーシア 1、タイ 1、インド 3 となっている。韓国の幹細胞研究のレベルは高いとされており、また、中国の拠点数の多さにも我が国は注目しなければならない。英国とアイルランドおよびオーストラリアの研究所数も際立っている。世界で最も拠点数が多い北米エリアについては、表２に幹細胞研究所を有する機関名を挙げた。

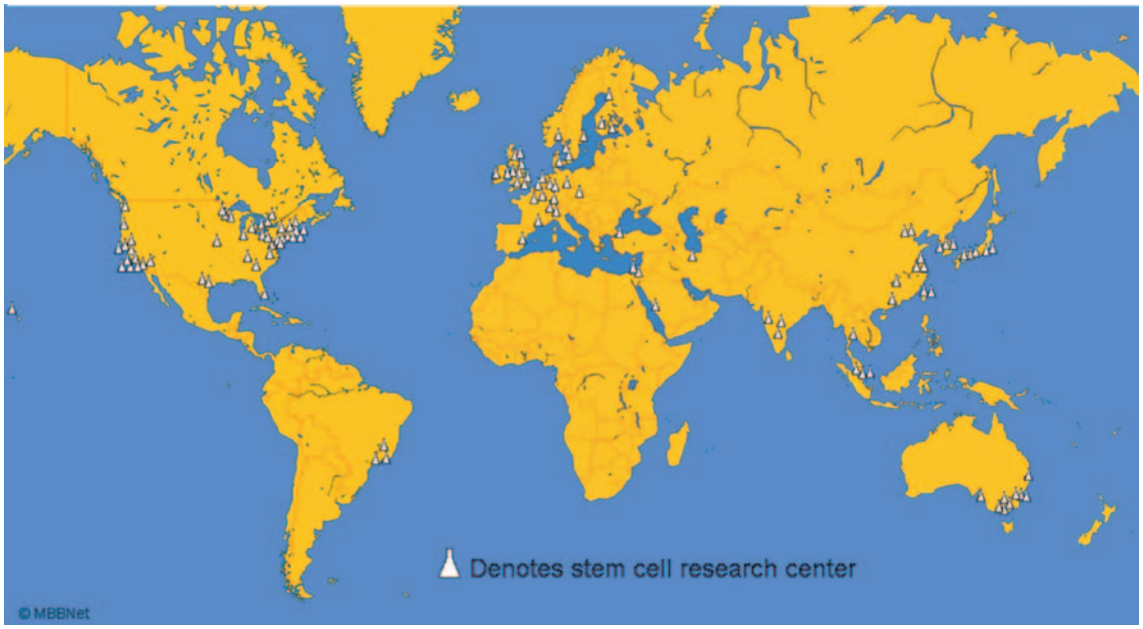

図 2. 幹細胞研究所の分布

図の白い三角は幹細胞研究所を示している。William Hoffman 氏（MBBNet, University of Minnesota）より許可を受けて転載した。詳細情報は、以下の HP を参照。
http://mbbnet.umn.edu/scmap/scresearchmap.html

表 2. 北米における幹細胞研究所を有する研究機関（50 機関）

University of Washington/Hutchinson Cancer Center	Baylor University
Oregon Stem Cell Center	University of Toronto
University of California Davis	Robarts Research Inst.
University of California San Francisco（UCSF）	McMaster U, Ontario
University of California Berkeley	Ottawa Health Research Institute
Stanford University	Children's Hospital Boston
Caltech	Massachusetts General Hospital
University of California Los Angeles（UCLA）	Massachusetts Institute of Technology
University of Southern California	Whitehead Institute
Reeve-Irvine Research Center	Harvard University
University of California San Diego	Yale University
Burnham Institute, La Jolla	University of Connecticut
Salk Institute, La Jolla	Columbia University
Scripps Res. Institute, La Jolla	Rockefeller University
Stowers Institute, Missouri	Sloan-Kettering Institute
University of Minnesota	Weill-Cornell Medical College
Mayo Clinic	Mount Sinai School of Medicine
University of Wisconsin	Albert Einstein College of Medicine
Northwestern University	Rutgers University / UMDNJ
University of Michigan	Coriell Institute, New Jersey
Case Western R University /Cleveland Clinic	Princeton University
University of Pittsburgh	Johns Hopkins University
Wake Forest University	Duke University
Vanderbilt University	National Institutes of Health
University of Texas Houston	University of Georgia

A2. 2. 研究プログラム

幹細胞の多様な分化能を活かして、組織の損傷や機能不全を補完する、細胞移植治療の実現が期待されている。幹細胞を生体外で自在に自己複製させ、そして特定組織系列へ分化させ、患者に必要量の細胞を安全に移植することができれば、目下、治療法がない神経変性疾患、心臓血管系疾患、骨格筋疾患、糖尿病、造血系疾患などの根幹治療を提供するものと考えられている。この場合、移植する幹細胞の由来で、自家細胞治療と他家細胞治療に区別される。自家の場合、自分自身の幹細胞を生体外へ取り出し、体内に戻すことからテーラーメイド医療となるため、コストが問題となると考えられる。他家の場合は、免疫拒絶を制御するための薬剤の併用が必要となる場合も考えられるが、より多くの人々に治療用細胞を提供可能と期待され、医療産業としてのメリットは大きい。しかし、組織性幹細胞は一般に生体内微小環境から生体外へ置かれた場合、細胞機能や自己複製能が低下するため、培養技術開発の余地があり、場合によってはコストも問題となると考えられる。自家、他家、いずれの幹細胞治療においても重要と考えられる技術項目を以下に挙げる。

① 治療用幹細胞を生体外において自己複製させる
② 治療用幹細胞を生体外において治療用途に応じて分化させる
③ 免疫拒絶を受けることなく移植細胞を生着させる
④ 移植細胞による腫瘍を形成させない

⑤　移植細胞により他組織の機能に生理的悪影響を及ぼさない
⑥　移植細胞が生体内で期待される機能を発現し、治療効果をもたらす
⑦　移植細胞による治療効果を持続させる

幹細胞は、細胞移植治療のみならず、創薬プロセスにおける試験系に供することも考えられている。すなわち、安全性、薬効試験に、げっ歯類、霊長類などの実験動物が供されるが、前臨床試験の段階で、動物ではなく、ヒト幹細胞をさまざまな組織系列に分化させた系で評価を行なうという構想である。現在、特定遺伝子をノックアウトした動物疾患モデルなどで前臨床試験が行なわれるが、種の違いもあり、ヒト体内で起こる疾患発症機構とは異なる部分がある。そのため、臨床試験実施段階における事故が報告されているが、ヒト幹細胞をベースにした試験系は、効果的な前臨床試験とともに被験者リスクの回避の観点からも有意義であると考えられる。これらの目的には組織幹細胞とともに、生体外における自己増殖に優れた ES 細胞も適している。また、実験動物の使用を減らすことで、近年、強く訴求されている動物愛護の観点で意義もあると考えられている。また、患者由来の体細胞のリプログラムにより得た多能性細胞をベースに、特定疾患の新薬スクリーニング系を構築することが可能とされている。

図 3 に、主要な幹細胞研究所における研究プログラムを、幹細胞の種別、研究対象組織、対象疾患の観点から 3 つのカテゴリーで分類し、例示した。ここで、全方位型プログラムは広範囲な疾患あるいは組織を対象にした治療技術プログラムを主体に幹細胞研究を推進していくもの、選択集中型は疾患あるいは組織を絞って、治療技術プログラムを推進していくもの、ハイブリッド型は治療開発プログラムのみならず、幹細胞基盤技術開発プログラムの割合が顕著なものとして分類した。各分類の事例から米国は、大きな資金を背景に実施している全方位型プログラムが特徴であるが、スタンフォード大学のようにハイブリッド型もある。また、ヒト ES 細胞を明示的に示している傾向もみえる。一方、スウェーデンやオーストラリアでは、幹細胞操作技術の観点あるいは疫学的な観点から選定したと予想されるいくつかの治療開発技術プログラムをベースにした研究プログラムを設定している。ハイブリッド型では、対象とする組織および疾患を、基盤技術開発プログラム、治療技術プログラムの中で明確にしていない傾向があるが、がん幹細胞研究や、化合物スクリーニングも取り込んだ研究ポートフォリオが興味深い。我が国に関しては、限られた財源を考えると、ハイブリッド型および選択集中型として、研究プログラムを発展させるべきであろう。

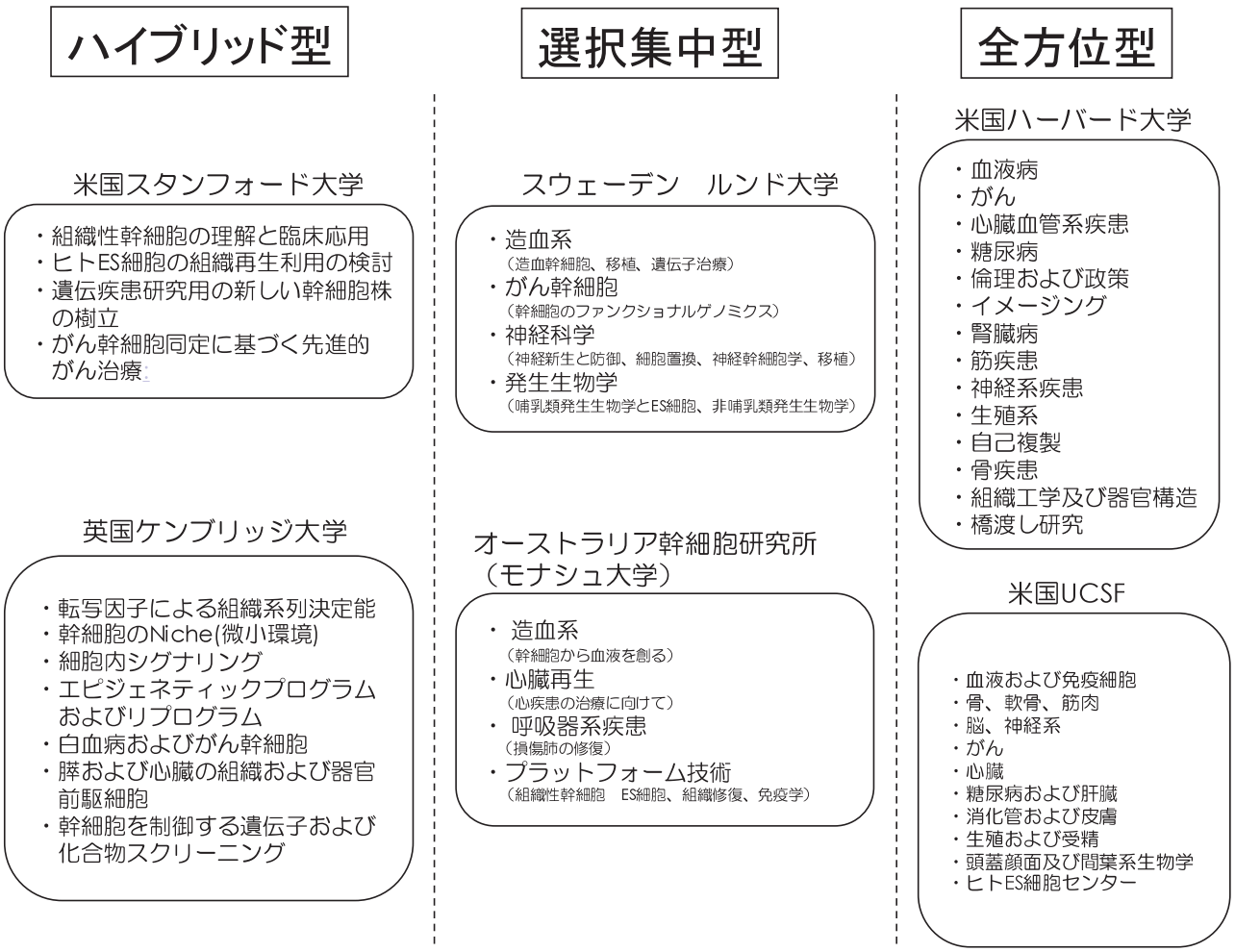

図 3．主要な幹細胞研究所におけるプログラム

各研究所の HP に掲載されているプログラムを 3 分類した。

A2. 3. 国際協調

既述の通り、各国において幹細胞研究を取り巻く状況は宗教、倫理観、人々の幹細胞の理解などの点から異なるが、研究コミュニティー主導で幹細胞研究の推進に関する国際協調をとる動向が生まれている。International Society for Stem Cell Research（ISSCR）は、2002 年に設立された世界最大の幹細胞研究に関する学会である。ISSCR は、2006 年 12 月、ヒト ES 細胞を扱う研究に関する国際指針を公表した（http://www.isscr.org/guidelines/ISSCRhESCguidelines2006.pdf）。具体的には、研究者サイドによるヒト胚や卵子提供を伴う研究の慎重な計画および実施の要領、また、研究管理サイドによる研究計画の適切な審査、さらに卵子提供者に対するインフォームドコンセント文書例など実際的な内容を示している。各国の幹細胞研究に共通に内在する倫理的課題を研究コミュニティー主導で国際協調的に解決しようとする動向は極めて意義深い。我が国においては、国内情勢をよく鑑みつつ、この指針の合理性を取り込み、幹細胞研究を適切に振興すべきであろう。

また、International Stem Cell Forum（ISCF）は幹細胞研究への資金配分機関が主なメンバーであり、幹細胞研究に関する情報提供、研究や教育プログラムの運営、バンク事業などのサービスを提供している（http://www.stemcellforum.org.uk/）。ISCF の実務組織である International Stem Cell Initiative 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進めている。世界各地の 17 研究施設で

異なる方法でつくられた 59 のヒト ES 細胞を初めて比較分析し、そのデータにもとづいて標準化を進めている。我が国も京都大学で作製された 3 株について、この取り組みに協力する予定であるが、貴重なヒト ES 細胞に関する資産を活かす国際協調にさらに貢献すべきである。

A2. 4. 研究政策

図 4 に、2007 年現在における世界各国の幹細胞研究に関する政策の状況を図示した。ここでは、国家政策を対象とし、幹細胞研究への公的資金の利用性に基づき分類している。したがって、私的財団の資金の利用性は考慮されていない。“Various Techniques Allowed”とされた国では、公的資金を用いた幹細胞研究において、体外受精治療に伴う余剰胚を用いることによる、あるいは体細胞核の移植を含むクローニング技術による ES 細胞樹立が許可されている。英国、ベルギー、スウェーデン、イラン、イスラエル、インド、シンガポール、中国、韓国、南アフリカ、そして、我が国が該当する。“IVF donations Allowed”とされた国では、ES 細胞樹立は体外受精治療に伴う余剰胚を用いる方法は許可されているが、体細胞核の移植等の技術による樹立は許可されていない。オーストラリア、ブラジル、カナダ、フランス、スペイン、オランダ、台湾などが該当する。“Restrictive”とされた国では、胚を用いた研究を全面的に禁止、あるいは輸入胚のみ研究許可とするなど厳しい規制を施行している、あるいは規制がない国を示す。“Restrictive”に該当する国としては、オーストリア、アイルランド、ノルウェイ、ポーランド、ドイツ、イタリア、米国が該当する。米国については国全体としては“Restrictive”に位置づけかれるが、カリフォルニア、コネチカット、ニュージャジー、マサチューセッツの各州は“Permissive”に位置づけられ、州によって政策が異なることが特徴である。

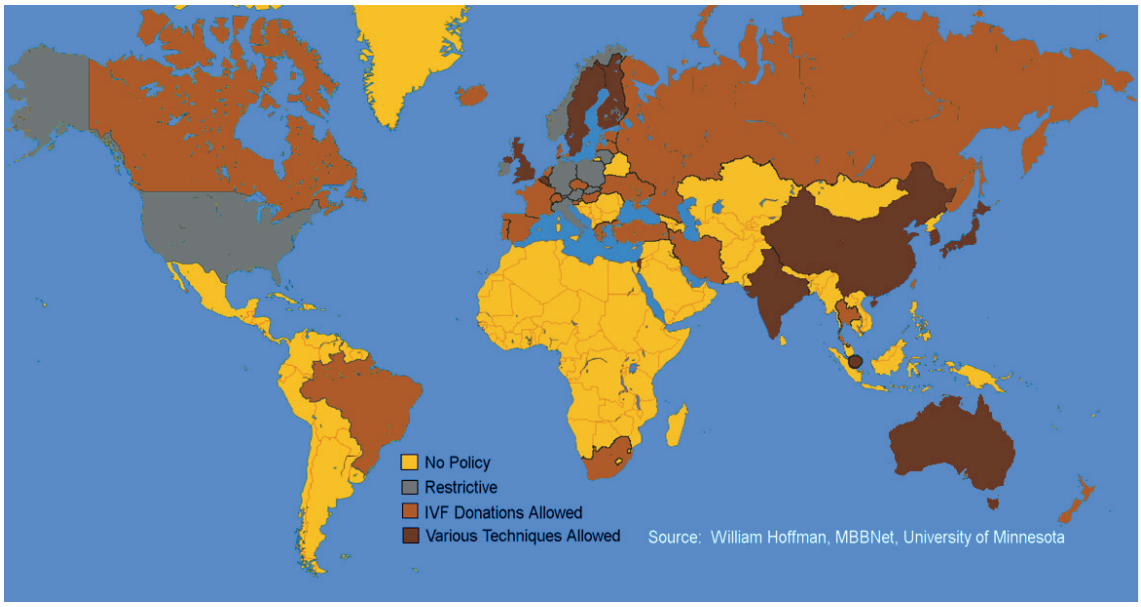

図 4. 各国における幹細胞研究の政策

William Hoffman 氏（MBBNet, University of Minnesota）より許可を受けて転載
http://mbbnet.umn.edu/scmap.html

幹細胞研究に対する公的資金サポートの状況について欧州および米国の主なものを以下、表 3 に示した。欧州では、EU の FP6 で欧州の 17 拠点が参画するコンソーシアム、Euro Stem Cell が継続中である。また、ヒト ES 細胞の特性解明と情報共有にむけた ESTOOLS が昨年より開始している。英国では、厚生省と通商産業省の連携により、UK Stem Cell Initiative が 10 年間の戦略として進んでいる。英国はマウス ES 細胞樹立などの輝かしい歴史的成果を背景に今後の産業化の課題を直視しながら、拠点や人材育成も含めて、幹細胞研究に対する英国の姿勢を示している。米国では 2001 年以来、ブッシュ大統領の拒否権発動によりヒト ES 細胞研究に対する連邦政府資金提供が規制されている状況であるが、既存のヒト ES 細胞株や組織幹細胞を中心に NIH からサポートは続いている。一方、カリフォルニア、コネチカット、ニュージャージーでは州独自でヒト ES 細胞を含む幹細胞研究を振興している。特に、カリフォルニアでは単年度で 300 億円以上のファンディングを 10 年間にわたり実施しているが、今後、ニューヨーク州がカリフォルニア州に比肩する巨額投資を行なうとみられる。我が国では文部科学省の再生医療の実現化プロジェクトが代表的な施策であるが、ここに取り上げた州の資金にみたない。英国厚生省の審議会資料（Http://www.advisorybodies.doh.gov.uk/uksci/）によると、上記に挙げた国以外で、国家的サポートを強化している国として、中国、韓国、シンガポールを、また、サポートが顕著な国として、オーストラリア、イスラエル、スウェーデンを挙げている。

表 3. 主な幹細胞研究に対する公的資金

所　管		政　策	実施（年）	投資金額	単年度円換算（億円）
EU	EU FP6	European Consortium for Stem Cell Research	2003-2010	Euro 12M (2006-2010)	5
		ESTOOLS	2006-2010	Euro 12M (2006-2010)	5
英国	厚生省＆通商産業省	UK Stem Cell Inititative	2006-2015	£ 100M (2006,2007 の 2 年分)	120
米国	NIH	幹細胞関連研究資金	-	$ 609M (2006 年度)	750
	カリフォルニア州	Proposition 71	2005-2014	$ 300M (単年度)	370
	コネチカット州	幹細胞研究費	-	$ 20M (2006 年度)	25
	ニューヨーク州	Stem Cell Innovation Fund	10 年間の予定	$ 210M (単年度)	260
	ニュージャージー州	幹細胞研究所建設費	-	$ 270M (2007 年以降)	330
日本	文部科学省	再生医療の実現化プロジェクト	2003-2012	200 億円	20

*ニューヨーク州については、2008 年に投票予定

図 5 は、2006 年 1 月までに論文、プレスリリースなどで公表されたヒト ES 細胞樹立数の集計結果である。ヒト ES 細胞は生殖補助医療の余剰胚を利用して樹立する国が多いが、倫理的な観点から慎重な審査が必要となっている。最も多い“Unknown”、144 株は多国籍企業が樹立した数を表している。これを除くと、スウェーデン、米国の 2 国が 60 以上で、圧倒的に多い。次いで、韓国 31、中国 21 となっている。以後は、7 から 10 株の間で、インド、オーストラリア、イスラエル、ロシア、英国、ベルギー、チェコ、デンマーク、トルコ、フィンランドが続く。我が国は、3 株と、Unknown を除いて 15 位の位置づけにある。我が国のヒト ES 細胞樹立数は、幹細胞研究の国際的水準を考えると、同じアジアの中国、韓国に比して少ないと述べざるをえない。ヒト ES 細胞の樹立については、平成 13 年に策定された「ヒトＥＳ細胞の樹立及び使用に関する指針」に従うところであるが、3 株という実績は、このガイドラインが樹立のみならず使用についても規定していること、あるいはガイドラインの運用によるものと考えられる。

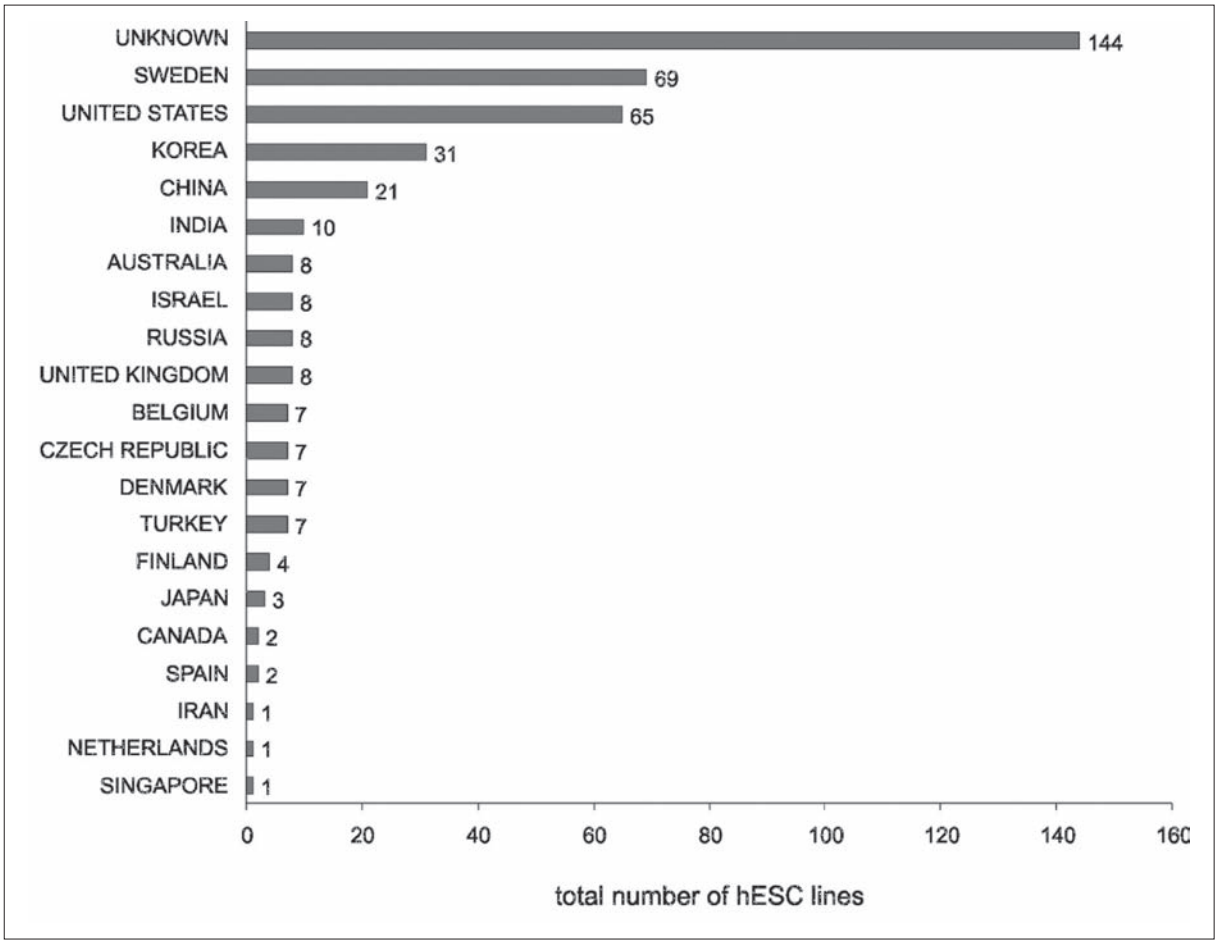

図 5. 各国のヒト ES 細胞樹立数

2006 年 1 月までに論文、プレスリリースなどで公表されたものを集計した。
出典；Anke Guhr et al. Stem Cells Vol. 24 No. 10 October 2006

A2.5. 知的財産

図 6 に“Stem Cell”というキーワードで検索された、1993 年から 2004 年の 17800 特許を集計した結果を示す。黒（低い）から赤（高い）の色彩で特許活動を図示してある。縦軸右のバーから、世界的な傾向として、2001 年から 2003 年にかけて一時低下傾向がみられるものの、年々、幹細胞関連の特許が増加していることが明らかである。また、横軸上のバーから調査全期間では、我が国は米国に次ぐ特許数となっている。しかし、過去コンスタントな活動をしている米国に対して、我が国は 2000 年に高い活動がみられるが、2004 年は活動の低下もみられる。産業的な見地から特許活動の継続的な振興が重要となっている。他国をみると、ドイツ、英国、フランスも近年は日本と似た傾向がある。一方、デンマークおよびイスラエルでは、近年、活発な特許活動がみられ、幹細胞の産業化を狙う国として注目すべきである。

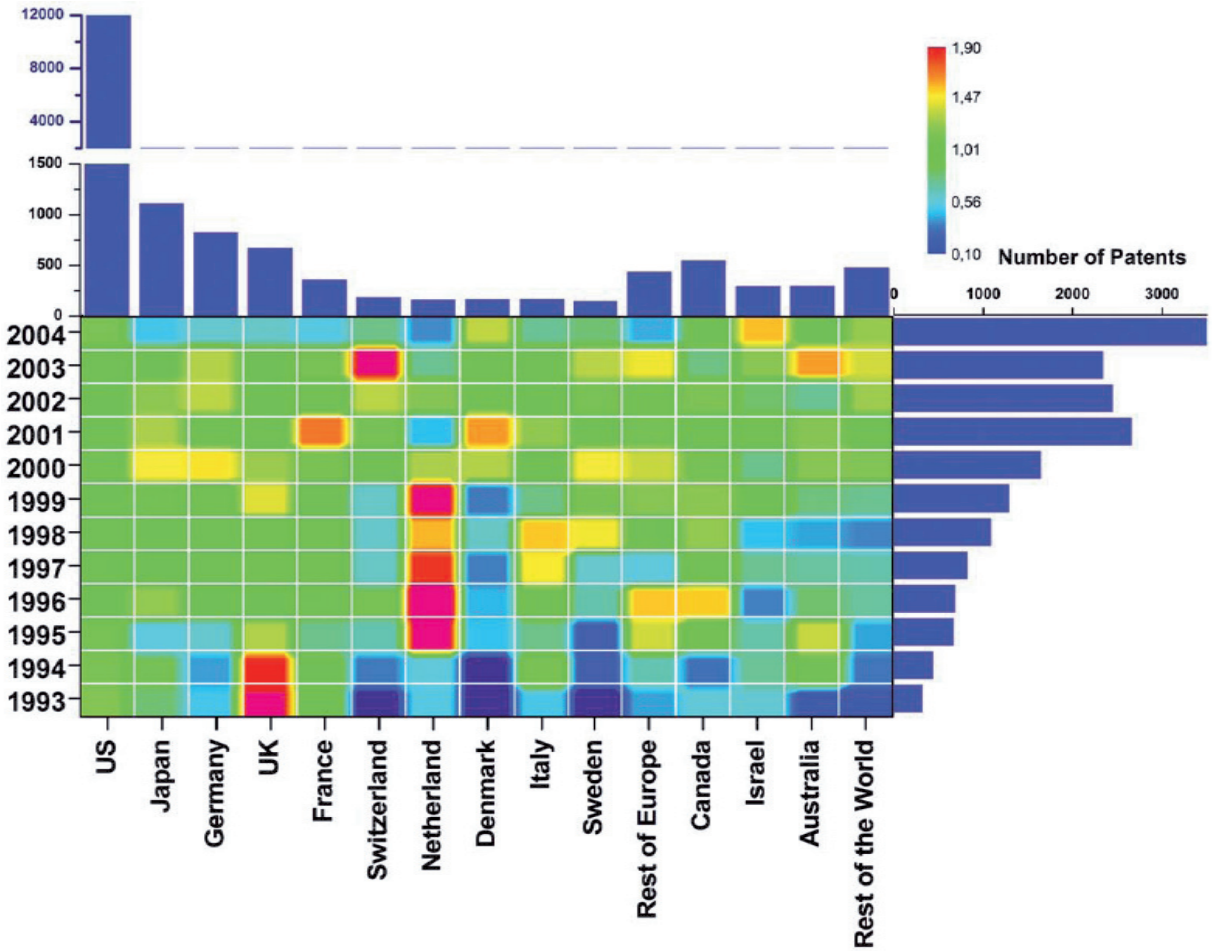

図 6. “Stem Cell”関連特許の動向

出典；UK Stem Cell Initiative Report & Recommendations, November 2005
1993 年から 2004 年の当該特許、17800 件を、国別、年次別のサブカテゴリーに分け、特許化活動指標（0.1-1.9）で算出した。この指数は両軸で標準化しており、黒（低い）から赤（高い）の色彩で特許活動を可視化してある。詳細は以下の URL を参照のこと。
URL；Http://www.advisorybodies.doh.gov.uk/uksci/

A2. 6. 細胞移植治療の開発状況

NIH の行政サービスの一つである臨床試験データベース、CLINICALTRIALS.GOV において、“Stem Cell Transplantation” をキーワードに幹細胞の移植に関する臨床試験の状況を調査した結果、586 件が検索された。これには、若干数の検索目的外の試験も入っているが、幹細胞の移植に関連した様々な段階の臨床試験に関して世界における、およその実施件数を表しているとみられる。これをさらにエリア毎に解析したところ、米国 424、欧州 123 が圧倒的な件数で、次にカナダ 26、中東 25、アジア 24 となった。我が国の件数は 3 と基礎研究の進展状況を考えると多くない。目下、厚生労働省の厚生科学審議会　科学技術部会　ヒト幹細胞を用いた臨床研究の在り方に関する専門委員会において、臨床試験のガイドライン策定が 2002 年から進められている。

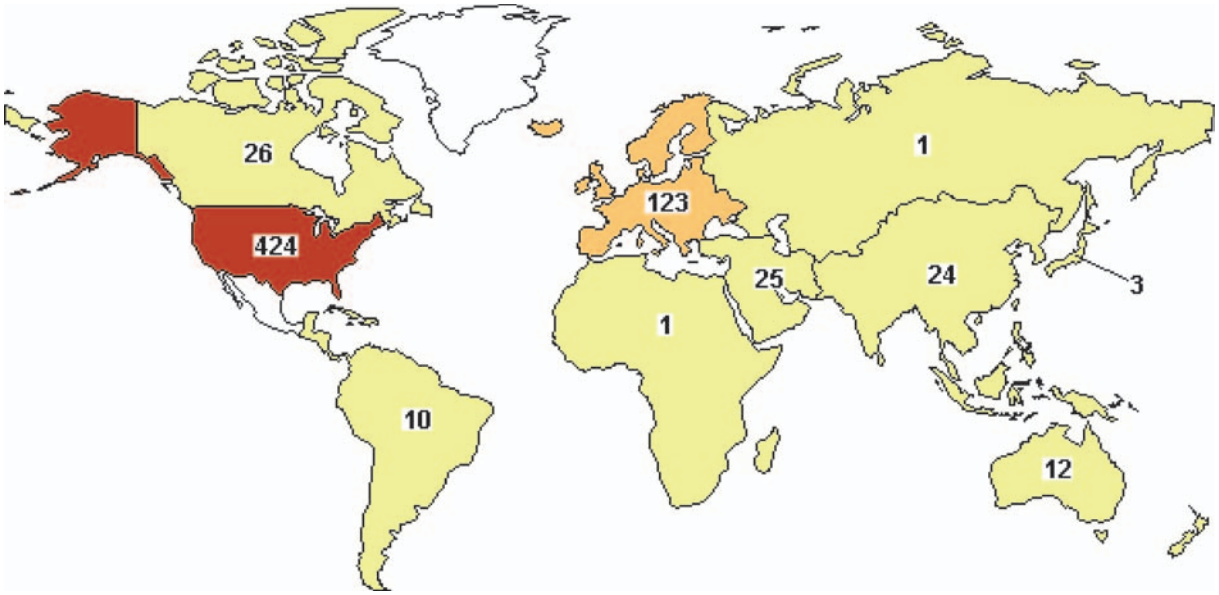

図 7. 幹細胞臨床試験の動向

2007 年 6 月時点で “Stem Cell Transplantation” で検索した結果を世界分布出力した。
URL ;　http://www.clinicaltrials.gov

表 4 に、企業が主体となって進めている幹細胞治療の開発状況を示した。2007 年 6 月のインターネット調査で、Investigational New Drug Application（IND）申請以上の段階に達しているケースとして把握されたのは 14 件であった。内、11 件は米国企業によるもので、他は、英国企業、オーストラリア企業、イスラエル企業であった。また、用いている細胞は造血幹細胞、あるいは間葉系幹細胞が多く、血液疾患、心臓、虚血など循環器系統の疾患の治療適用を試みる傾向がある。これは、今日までの骨髄移植や、臍帯血輸血による治療実績が背景にあるものとみられる。また、骨髄由来の間葉系幹細胞を用いた骨・軟骨修復の方向性が明らかである。さらに、神経疾患については、胎児由来の神経幹細胞をベースに、脳卒中、Batten 病の治療として開発している。神経幹細胞は生体外において自己増殖させる技術開発は比較的進んでいるとされている。神経疾患においてのみならず、ここに挙げた案件において唯一となる ES 細胞由来のオリゴデドロサイト前駆細胞による脊髄損傷治療に向けて開発が米国で進められている。ES 細胞は培養系において組織性幹細胞に比較して高い自己複製能を有しており、また、生体外における神経系への分化制御技術は高い水準にあるとされ、それらの特徴を活かした開発であろうが、

14 件中 1 件とは少ないようにみえる。その理由としては、移植細胞群中に混入している ES 細胞による移植後の腫瘍形成の課題にあると推察される。移植細胞中から ES 細胞を除去しておく、あるいは、移植細胞に腫瘍形成能がないことを実証する必要があると考えられる。カリフォルニアの Novocell 社は 1 型糖尿病治療に向けてヒトインスリン産生細胞をポリエチレングリコールで被覆して移植することで、免疫拒絶を回避しつつ、インスリンの生体内へのデリバリーを可能とする技術を有しており、現在、Phase Ⅱにて試験中である。一般に、他家移植の場合は、免疫拒絶を克服するために免疫抑制剤を用いることが多いが、Novocell 社の技術はこれを克服するものとして興味深い。

表 4. 細胞移植治療の開発状況（CRDS まとめ）

用途	企業名（HP）	国籍	由来、利用細胞	対象疾患	段階	備考
血液疾患	Gamida-Cell Ltd.（www.gamida-cell.com）	イスラエル	さい帯血由来、造血幹細胞	血液悪性腫瘍	Phase Ⅱ	オーファンドラック指定
	Osiris Therapeutics Inc.（www.osiris.com）	MD	骨髄由来、間葉系幹細胞	急性移植片対宿主拒絶症	Phase Ⅱ	オーファンドラック指定
	ViaCell Inc.（www.viacellinc.com）	MA	さい帯血由来、造血幹細胞	血液悪性腫瘍	Phase Ⅱ	
心臓、虚血疾患	Athersys Inc.（www.athersys.com）	OH	骨髄由来、多能性前駆細胞	急性心筋梗塞	2007 年 IND 申請予定	
	Angioblast Systems（www.angioblast.com）	NY	骨髄由来、間葉系前駆細胞	慢性心虚血	Phase Ⅰ	オーストラリア
	BioHeart Inc.（www.bioheartinc.com）	FY	自家骨格筋由来、筋原細胞	鬱血性心不全	Phase Ⅲ	欧州
					Phase Ⅰ	
	Osiris Therapeutics Inc.（www.osiris.com）	MD	骨髄由来、間葉系幹細胞	急性心筋梗塞	Phase Ⅰ	
	Arteriocyte Inc.（www.arteriocyte.com）	OH	自家骨髄由来、CD133+ 細胞	慢性心虚血	Phase Ⅰ	
整形外科関連疾患	Aastrom Biosciences Inc.（www.aastrom.com）	MI	骨髄由来、間葉系幹細胞	骨髄修復	Phase Ⅰ	
	Mesoblast Ltd.（www.mesoblast.com）	オーストラリア	骨髄由来、間葉系幹細胞	骨・軟骨修復	Phase Ⅰ	オーストラリア
	Osiris Therapeutics Inc.（www.osiris.com）	MD	骨髄由来、間葉系幹細胞	軟骨修復	Phase Ⅰ	
神経疾患	ReNeuron Group Plc.（www.reneuron.com）	英国	胎児由来幹細胞	脳卒中	2007 年 IND 申請	
	Stem Cell Inc.（www.stemcellsinc.com）	CA	胎児由来神経幹細胞	Batten 病	Phase Ⅰ	
	Geron Corporation（www.geron.com）	CA	ES 細胞由来オリドデンドロサイト前駆細胞	脊髄損傷	2007 年 IND 申請	

＊国籍は明記がない場合は米国であり、国籍に代わり所在の州を示した。
＊開発段階は米国での臨床試験の Phase を示す。それ以外の国での開発の場合は備考に示した。
＊ IND；Investigational New Drug Application　人への新薬投与を行なう臨床試験の許可申請

A3. サイトレポート

A3. 1. 調査：英国ケンブリッジ大学幹細胞研究センター記念シンポジウム

■概要

2006 年末、ケンブリッジ大学幹細胞研究センターの開所にあたり、同センターとNature の共催で開催された首記記念シンポジウムに出席し、幹細胞研究所の研究戦略、およびシンポジウムに参加した各国の研究者から幹細胞研究の沿革と最新の進捗を調査した。

ケンブリッジ大学は学部横断の研究イニシアチブを策定しているが、その中で幹細胞イニシアチブはフラッグシップとして位置づけられている。2001 年以来、A.SURNI 教授らにより、幹細胞に関する基礎研究から臨床、すなわち再生医療への橋渡しを目指して進められている（http://www.stemcells.cam.ac.uk/）。この過程で、￡48M（約 120 億円）かけて施設建造を行ってきた。今回､さらにウェルカムトラストなどより￡10M（約 25 億円）のファンディングを受け、1981 年のマウス ES 細胞樹立を端として英国が世界を先導して進めてきた幹細胞研究の基礎研究部分を強化するため、ウェルカムトラスト幹細胞研究センター（WTCSCR）を設立した（http://www.cscr.cam.ac.uk/）。設立を記念して、12 月 28 日は ES 細胞 25 周年記念シンポジウムとセンター開所式、29 日は世界をリードする 12 人の幹細胞研究者の講演、30 日は西川　理研 CDB ディレクターの紹介により幹細胞研究センター所長、A.SMITH 教授らとの幹細胞研究会に出席した。以上の情報と WTCSCR の研究スコープから、今後の幹細胞研究におけるエピジェネティックなアプローチおよびがん幹細胞などの疾患モデルの重要性が示唆された。詳細については以下、日程ごとに報告する。

■ 12 月 18 日　ES 細胞 25 周年記念シンポジウムとセンター開所式典

1981 年に ES 細胞の概念を提唱する 2 つの歴史的論文が発表された。英国の論文投稿者はケンブリッジ大学の M.J.EVANS らであり、このシンポジウムでは彼が当時の様子についてユーモアを交えながら、EC 細胞（Embryo-derived teratocarcinoma cell）から ES 細胞への概念の変遷を紹介した。一方で彼が Ph.D. 学生として当時指導していた A.BRADLEY 教授（Sanger Institute）らが、ES 細胞樹立に関わった当時の研究実務者としての逸話を披露した。これらの業績は、60 年代以降の英国主導の EC 細胞の流れを汲んだものであり、本分野における英国の底力を顕示していた。しかし、近年では世界的には再生医療への応用という観点で同分野は米国主導となっていたことも事実である。その米国が目下、政府方針により幹細胞研究に対する国の助成が頓挫している状況にあり、英国はこれを機に一気に米国に差をつけようとしている。これが現在の英国の幹細胞研究に対する姿勢であり、全英的に強力に当該分野を推進している状況にある。この日の最後には、ケンブリッジ大学副学長 A.RICHARD 教授およびウェルカムトラストの Sir W. CASTELL、のスピーチの後、ウェルカムトラスト幹細胞研究センターの新所長、A.SMITH 教授により開所式が行われた。新センターはウェルカムトラスト以外に MRC やウルフソン財団によるファンディングを受けており、英国の幹細胞研究の推進施策の一環となっている。SMITH 所長は、前 Edinburgh 大学幹細胞センター所長であり、EUROSTEMCELL の拠点リーダーである。若手所長を据え、充実した設備と教育体制で世界から優秀な PhD 学生、PD を集めて、センターを起爆剤に臨床のダイナミズムを

高めようとしている。世界の若手研究者をひきつける魅力的な研究拠点形成の指向は、財務省、教育省、通商産業省による Science & Innovation Flame Work の思想に沿ったものといえる。センターは現在教官を世界中から募集中であり、今後 5 年かけて施設整備を行い、幹細胞生物学の Ph.D. プログラムを実施する予定とのことであった。本センターの目下の研究スコープは以下の通りである。

- 転写因子におる組織系列決定能
- 幹細胞の Niche
- 細胞内シグナリング
- エピジェネティックプログラムおよびリプログラム
- 白血病およびがん幹細胞
- 膵臓および心臓の組織および器官前駆細胞
- 幹細胞を制御する遺伝子および化合物スクリーニング

12 月 19 日　幹細胞研究者の講演

この日は、世界をリードする幹細胞研究者 12 人による講演会であった。表５に講演リストを示す。内訳は、米国が 2 人、カナダが 1 人、オランダが 1 人、オーストリアが 1 人、日本が 3 人、英国が 4 人となっており、我が国の幹細胞生物学における研究レベルの高さが伺われた。日本人内訳は、理研 CDB から西川伸一ディレクター、丹羽仁史チームリーダー、京都大学再生研の山中伸弥教授である。

全般的には、幹細胞の自己複製と分化、すなわち非対称分裂に関与する転写因子の同定、機能解明を示したものが多かった。特に、ES 細胞の多様な組織へ分化する能力、多能性の発現機構の解明が目立っていた。これは、幹細胞の細胞移植医療への応用を考えれば当然のことである。一方で、4 のエピジェネティクスによる研究アプローチ、また、5 の幹細胞と癌の関係は、「幹細胞ホメオスタシス」に通じるところがあった。さらに、9 の京大　山中教授のマウス繊維芽細胞からの ES 細胞様の多能性細胞樹立は、ES 細胞樹立に関わる生命倫理問題を回避できるのみならず、分化した細胞の“若返り”が可能であることを示した画期的な業績として前日のシンポジウムでも取り上げられ、世界的な研究成果であると再認識した。

表 5. 幹細胞研究センター開所記念シンポジウムの招聘講演

1	Dr Gail Martin, University of California, San Francisco	From embryonic to adult stem cells: an FGF signalling odyssey
2	Dr Janet Rossant, Hospital for Sick Children, Toronto	Stem cells and early lineage development
3	Dr Hitoshi Niwa, Centre for Developmental Biology, Kobe	Transcription factors regulating self-renewal and differentiation of ES cells
4	Prof Azim Surani, Wellcome Trust/CR-UK Gurdon Institute, University of Cambridge	Germ line, stem cells and epigenetic reprogramming
5	Dr Maarten Van Lohuizen, Netherlands Cancer Institute, Amsterdam	Role of Polycomb group repressors in stem cells, cancer and development
6	Professor Meinrad Busslinger, IMP, Vienna	Lineage commitment and development plasticity of lymphocytes
7	Dr Ron McKay, National Institute for Health, Bethesda	Controlling the growth and differentiation of ES cells
8	Dr Shin-ichi Nishikawa, Centre for Development Biology, Kobe	Questions that are difficult to address without ES cell culture
9	Professor Shinya Yamanaka, University of Kyoto	Induction of pluripotent stem cells from fibroblast cultures by defined factors
10	Dr Fiona Watt, WTCSCR, University of Cambridge	Epidermal stem cells and lineage selection
11	Dr Michaela Frye, WTCSCR, University of Cambridge	Regulating epidermal stem cell fate
12	Professor Austin Smith, WTCSCR, University of Cambridge	The ground state of pluripotency

＊WTCSCR；Wellcome Trust Center for Stem Cell Research

■ 12 月 20 日　幹細胞研究会

本会は、出席国有志で若手研究者が未公開データを持ち寄り、今後の研究の方向性に関するディスカッションを密に行うために開催されたものである。会の性格上、具体的な内容を記すのは控えるが、幹細胞特異的因子の同定はかなり進んでるように感じた。従って、今後は生体内外における幹細胞の動態制御には、エピジェネティクスによる遺伝子発現の上流制御機構を解明することが、幹細胞の医療応用の観点で、重要ではないかと感じられた。

■我が国の幹細胞研究のあり方

幹細胞研究は、どのように人体が成長し、維持されているかを解明することを通じて、再生医療として根幹治療方法の基盤技術を提供するだけではなく、疾患発症メカニズムの理解解明、疾患モデル創出、創薬試験系をも提供するものである。我が国では、関連のトップダウン型の研究プロジェクトは、“再生”という言葉を冠したものが多いが、国外では Stem Cell を冠したものが多い。この Stem Cell Initiative には近年、概念が受容されつつある Cancer Stem Cell も含まれることが多く、癌治療への従来とは異なる治療戦

略を提供することが期待されている。我が国の施策においても、幹細胞研究のより広い波及効果を明示する概念の拡張が必要であろうと考える。また、近年、ライフサイエンスに広く、取り入れられつつあるエピジェネティクスのアプローチが、幹細胞研究の更なる前進に必要と感じた。

図 7. Wellcome Trust Center for Stem Cell Research の全景

A3. 2. 調査：米国がん学会（AACR）2007 年次総会

■概要

AACR2007 年次総会において発表された報告のうち、幹細胞とがんの関連、とくにがん幹細胞、Cancer stem cell に関する話題を中心に最新の動向について報告する。まず、Cancer stem cell の定義、生体からの分離アプローチに触れた後、学会演題から研究動向を紹介し、Cancer stem cell の今後の展望について述べる。

■ Cancer stem cell とは何か？

Cancer stem cellあるいはCancer-initiating cellの定義としてP.B. Dick（Ontario）は、1）An apex of neoplastic hierarchy, 2）Able to sustain neoplastic clone, 3）Able to initiate tumor in transplantation assay, 4）Self-renewal capacity の 4 つをあげている。さらにその特徴は more quiescent and drug resistant, altered niche requirement, altered migratory properties, intrinsic heterogeneity などがあげられよう。Cancer stem cell の研究はまず白血病の研究分野から始まり、2004 年以降になって脳腫瘍や大腸がん、乳がんなどのCancer stem cellが次々と報告された。今回の発表でも多くの研究者は白血病の Cancer stem cell の話しから始め、発表の後半で固形がんの Cancer stem cell について触れる、ということが多かったようである。Cancer stem cell の分離には組織を壊して stromal cell から分離することが必要な固形がんよりは、FACS で容易に分離することができる白血病がアプローチしやすいということであろう。我が国でも血液学の分野でまず Cancer stem cell の研究が盛んになっ

たことは十分にうなずける。

Cancer stem cell の分離には CD34（白血病）や CD133（固形がん）など種々の表面マーカーが報告されており、これを用いて Magnetic beads を用いて分離するという方法が広く用いられている。M.S. Wicha（Ann Arbor）は Aldehyde dehydrogenase（ALDH1）を標的として Aldefluor+ cell を用いて stem cell の分離を行っていた。SP（side population）fraction から分離する方法は最近あまり広く使われていないようで、Cancer stem cell については SP fraction の重要性は現在議論となっている問題の一つのようである。

乳腺の stem cell については乳腺細胞を分離してマウスに移植したさいに腫瘍を作るものというストラテジーで行われている。C.J. Eaves（Vancouver）のデータではこうして得られた乳腺の stem cell は estrogen receptor（ER），progesterone receptor（PR）はともに陰性であるが、SP fraction にある細胞は breast stem cell ではないということであった。

Cancer stem cell 関連の発表

総会で主な Cancer stem cell 関連の発表を以下に挙げた。特に注目すべきものについては演題前に*を付した。なお、多くの演題は以下の AACR HP から参照することができる。

URL: http://www.aacr.org/home/scientists/meetings--workshops/annual-meeting-2007/webcast-sessions.aspx

4 月 15 日

Plenary session: Elaine Fuchs（New York）“Stem cell, morphogenesis and cancer”

4 月 16 日

Sunrise session:

*C.J. Eaves（Vancouver）“Regulation of stem cell functions”

Symposium（Lung cancer: From stem cells to therapeutics）:

C.B. Kim（Boston）“Stem cells in normal lung and lung cancer”

Symposium（Developmental Signaling Pathway）:

*H. Clevers（Netherlands）“Wnt and Notch control（cancer）stem cells in the intestine”

Symposium（New Concepts in Organ Site Research: Breast Cancer）:

*J. Visvader（Australia）“Stem cells in breast development and cancer”

4 月 17 日

Sunrise session:

*J.E. Dick（Ontario）“Cancer initiating cells: From leukemia to solid tumors”

Forums（Translating the Cancer stem cells hypothesis to cancer patient care）:

C.T. Jordan（New York），R. De Maria（Italy）

Late-breaking plenary session:

M.M. Taketo（Kyoto）“A novel mechanism of colon cancer invasion”

Symposium (New concepts in organ site research: Malignant gliomas):

*P.B. Dirks (Ontario) "Brain tumor stem cells"

Symposium (B.D. Clarkson Symposium on Stem cells and Cancer Stem Cells):

*D.T. Scadden (Boston) "Cancer and the niche"

*M.F. Clarke (PaloAlto) "Progenitor cells giving rise to cancer stem cells"

C. Jamieson (San Diego) "Cancer stem cell targeted therapy"

*M.S. Wicha (Ann Arbor) "Stem cell in breast carcinogenesis"

4月18日

Sunrise session:

C. Jamieson (San Diego) "Cancer stem cells: An evolutionary concept"

AACR Award:

K. Polyak (Boston) "Breast tumor progression; the role of stem cells and the microenvironment"

■細胞生物学の分野から

Cancer stem cellの研究はいわゆるstem cellの専門家だけでなくcell biologyの専門家にとっても多くの注目を集めており、E. Fuchs（New York）やH. Clevers（Netherlands）らがCancer stem cellについて発表を行っていた。とくにCleversはstem cellの維持には彼が専門とするWnt signalが極めて重要であるという考えからWnt signalに関与する転写因子Tcf4の標的遺伝子を用いてCancer stem cellを同定することを試みた。その結果、消化管のLabel-retaining cellが特異的に発現するCancer stem cellの有用なマーカーを同定し、このマーカーを発現した細胞は複数の細胞に分化できることを報告した。

■ Cancer stem cellを標的とした治療

Cancer stem cellを標的とした治療やCancer stem cellのnicheに関する研究についてもいくつか報告があった。DickはhyaluronanreceptorであるCD44が白血病のblastic cellに発現し、細胞の運動や接着に関係しており、CD44をモノクローナル抗体で活性化することでleukemic cellの分化（M1からM5へ）が促進されることからCD44を標的とした治療の有効性を報告した。

■今後の展望

このようにCancer stem cellに関する数多くの発表があった一方でK. Polyak（Boston）はこうした方法が本当にCancer stem cellを分離しているのか、と疑問を投げかけた。Stem cellあるいはprogenitor cellを分離していることは間違いないが、本当にこれらがCancer stem cellなのかは今後も慎重な検討が必要であろう。そうした中でM.S. Wichaは正常のBRCA1の機能が低下するとALDH+細胞が増え、ERやPR陽性細胞が減ることからBRCA1の機能の低下がCancer stem cellの形成に関与しているのではないかと報告した。最近、Myeloproliferative disease（真性多血症）でJAK2の変異が重要であることが報告されたが、stem cellに何らかの遺伝子異常が起こることが種々の臓器に特異的なCancer stem cellの発生に重要ではないかと思われる。

A3. 3. インタビュー：米国ジェロン社

Geron Corporation

230 Constitution DR, Menlo Park, CA 94025, US

1990 年設立、本社 Menlo Park，職員数 90 人。テロメラーゼ標的の創薬と ES 細胞による細胞治療の開発を進めている。

先方対応；Jane S. Lebkowski, Ph.D. Senior Vice President

以下、事項別にインタビューに対する回答を記した。

■米国で細胞治療を実現させる上での必要事項

米国、特にカリフォルニアにおいては各業界を俯瞰してみると、公的機関における幹細胞研究へのファンディングは、California Institute for Regenerative Medicine（CIRM）により Seed, Comprehensive grant とも巨額であるし、UC Discovery Grant や私的財団からのファンディングも十分活用できる。産業界においては、我々のようなベンチャー企業が、CRO（Contract Research Organization）や、IRB（Institutional Review Board）、FDA と連携し、鋭意開発を進めている。幹細胞研究についての国民理解については、周知のとおり、州によって状況は異なるものの、総じてよい方向に転じているといえる。以上から、この治療方法の実現に向けて、目下不足している点はなく、各機関が連携し、更なる努力を怠らないのが肝要である。

■特に ES 細胞による再生医療の実現に向けて

大きく分けて技術的ハードルと非技術的ハードルがあるが、前者に限れば、特に治療グレードの ES 細胞の特性を把握、制御することである。特定系列へ分化させる前の、細胞の増殖、維持、スケールアップのプロセスにおいて、分子マーカーなどの観点から細胞状態や Total population における目的細胞の割合のモニターが重要であり、前提条件としてフィーダー細胞を用いない培養方法や、動物由来原料を用いていない培養液の開発が必要である。そのためには、培養を最適化するための成分を特定することが必要である。FDA の審査においては、安全性、腫瘍形成性、非侵潤性が、細胞移植による疾患に対する効能評価に先立ち重要であるからである。そのために、非臨床試験では長期的にヒト ES 細胞が生着するマウスモデルを用いることが求められる。これらの非臨床試験は、低分子薬やタンパク質医薬と比べて多くの試験を実施することが必要であり、非常に大きなコストがかかる。

非技術的なハードルとしては倫理的な問題が挙げられる。しかし、実際に ES 細胞を用いた疾患の治療の有効性が臨床レベルで示されれば人工授精や無痛分娩などの場合と同様に倫理的な問題はおのずと解消されると考えている。

■ ES 細胞を用いた臨床試験

本年中に脊髄損傷の Phase 1 試験を目指している。ES 細胞を様々な系列に分化させた場合、現時点では神経系への分化効率が高いことから中枢疾患にまず焦点をあてた。また中枢疾患は多発性硬化症のように傷害部位が分散している場合には治療の標準化が難しいことから、傷害部位が限局しているパーキンソン病と脊髄損傷が対象候補となった。動物試験の結果 ES 細胞から誘導したドーパミン神経の脳内での生存率が低いことが明らかになり、脊髄損傷を第一候補として準備を進めている。その過程では FDA から膨大なデータ要求があるのだが、そこにおいては移植細胞の生存性や効能、安全性の観点をふまえて

統計的にデータの意義を明確化させなければならない。年内にはこれらの試験が終了し臨床試験に移行できる予定である。また、移植のタイミングの最適化は患者の選別に重要である。脊髄損傷の場合、急性期、亜急性期、慢性期などが選択の基準となるが、現時点では亜急性期での治療を目指している。

■治療用細胞の状態評価としてエピジェネティクスのアプローチはどうか

治療用細胞の評価に関しては、現在 FDA からは機能を指標にして実施することが要請されており、遺伝子発現情報などは求められていないことから現在は実施していない。将来、このような観点から評価が求められる可能性は考えられる。

■日本の関連研究コミュニティーのレベル

マウス ES 細胞については岡山大学の小林直哉先生の ES 細胞から肝細胞への分化技術は優れており共同実験を実施している。日本の再生医療は組織工学用のデバイスの研究が優れていることから、細胞に関する研究とデバイスの研究を連携させて再生医療を進展させたらよいのではないだろうか。また、トランスレーショナルリサーチ、レギュレーションの制定も重要である。近隣の韓国では捏造事件により、信頼が回復するまでかなりの時間が要すると考えられる。

■最後に

ES 細胞を用いた産業化を推進する観点からは、対象とする疾患の選択が重要である。例えば、同種移植によりどの程度移植細胞が生存するかは今後の臨床試験の結果から考察することが必要であるが、どの程度免疫寛容が誘導できるかで対象疾患が限定される。また肝臓や心臓の再生の場合には大量の細胞が移植に必要であり現実的ではない。たとえば肝臓の場合には 1×10^{11} の細胞が必要であり、これだけの細胞を確保するには数クローンの細胞からスタートしても半年間の培養が必要である。また、傷害部位が全身に分散している場合には移植治療の実施が困難であり、このような観点からも標的疾患を絞り込むことが必要である。

A3. 4. インタビュー：米国スタンフォード大学幹細胞研究所

Stanford Institute for Stem Cell Biology and Regenerative Medicine

1050 Arastradero Rd, Palo Alto, CA 94304, US

先方対応；Prof. Irving Weissman, Director

Dr. Renee Reijo Pera 他

■スタンフォード大学のライバル

カリフォルニアにおいては、UCSF がまず挙げられるが、Medical School しかない点と，Cancer Stem Cell Program がない点でスタンフォードが勝っている。他には UCLA-Caltech ラインがライバルであろう。神経幹細胞の大家、F.Gage がいる Salk Institute は機関全体としてみるとそれほどではない。スタンフォード幹細胞研究所は、研究と教育のプログラム、施設いずれも充実している。研究については、ES 細胞のみならず、組織幹細胞、Nuclear Transfer Cell, Cancer Stem Cell など多角的に取り組んでいる。教育については、生物学のみならず、医学部、工学部、また法学部の学生が幹細胞研究に関わるプログラムに参画できる仕組み作りを進めている。法学部の学生について

は幹細胞研究の倫理について教育する予定である。小規模の大学の学生でも参加できるようにする。また、スタンフォード大学の Office for Technology Transfer の活動量は MIT の 2 倍である。スタンフォードは全米でも先端をいくものである。

■活動資金

上記の研究と教育のプログラム、施設については、施設は Private からのファンドによるものだが、その他は CIRM の Seed, Comprehensive grant をメインソースとして運営しており、総額 27M$ の外部資金を獲得している。連邦のファンドはあてにしていない。今、研究所を製薬企業から借り、内装工事中であり、近く完成予定の後は全活動を展開できる。CIRM のファンドは大きく分けると、教育、トランスレーショナルチサーチ，研究開発に分けられ、いずれもカリフォルニア州にて執行されなければならない。また、これらのレビューは NIH グラントが採用している、同僚レベルの研究者が審査する Peer Review ではなく、卓越した研究者が審査する Expert Review により提案審査が行われている。貴重な財源の配分は Expert Review による審査でなされるべきである。

■細胞治療の実現は近い将来どのように成し遂げられるか

まず、造血幹細胞や神経幹細胞などの組織幹細胞の他家移植が技術的に可能になるであろう。造血幹細胞についてはすでに臨床応用されており、また神経幹細胞に関しては国内では既に、Stem Cell Inc. が Batten Disease* の臨床試験に入っている。神経幹細胞の利点は培養により大量に増幅できる点にある。骨髄の間葉系幹細胞に関してはさまざまな細胞に分化する能力が報告されているが生体内で直接細胞新生に働く機能は小さいと考えている。そのような観点から再生医療において ES 細胞は重要である。しかし具体的な臨床応用には他家移植の治療戦略であってもまだ時間がかかると考えられる。自己移植に関しては、スタンフォードでは核移植の研究を行っているが、京都大学　山中教授のリプログラミングによる ES 細胞誘導技術が確立されれば実用化に大きく貢献するものと考えている。

*Batten Disease；本疾患の説明は以下のステムセル社インタビューレポートに記載した

■大学での研究を実用化する上で必要な事項

大学での研究は最終的に実用化し患者に届けられなければ価値がないと考えている。そのような観点で我が大学における実用化に向けた研究は非常に活発である。しかし、実際の実用化の研究開発は大学ではなく企業が担うべきであると考えている。大学には技術シーズの創出を目指す研究に加えて教育の役割があり、実用化の研究に携わるべきではない。最終製品に仕上げて実用化することに関しては企業に任せることが大切である。もちろん、大学と企業の連携は極めて重要であり、私自身は造血幹細胞の仕事で Systemix という会社を、また、神経幹細胞の仕事で Stem Cells Inc という会社を立ち上げている。スタンフォードでは Technology Transfer Office がしっかりしており、大学で開発された新しい技術に関する特許は適切にベンチャー企業へとトランスファーされている。また大学研究者は企業の開発業務のアドバイザーを務めることにより技術移転を促進することが可能である。

■細胞治療の米国での審査体制

FDA による審査については、細胞治療を所管する CBER（Center for Biologics

Evaluation and Research）がCDER（Center of Drug Evaluation and Research）の下に組み込まれるという組織変更が行われ。優秀なBiologistがCBERを離職している。この結果、審査がCDERのChemistを中心に進められるようになり細胞治療の実用化が極めて厳しくなっている。臨床試験に進む事案のいくつかは停滞を余儀なくされているようである。

■国民の理解

幹細胞研究に関する倫理的な問題についての国民理解は、研究者としては常に努めなければならない。大学での基礎研究がすぐに実用的な治療法に応用されるわけではないことから、実用化を過剰に期待させるかたちでの理解を求めるべきではないと考えており、現在の研究レベルや実用化までにかかる時間などを誠実に伝える努力をしている。

■幹細胞研究における細胞老化とエピジェネティクス

細胞治療に向けたES細胞研究のみならずではなく、組織幹細胞やCancer Stem Cellなどを含むブロードメリットベースの幹細胞研究を考えたとき、今後大きな意味を持っていくであろう。京大の生田教授が私のラボにいたときの造血幹細胞自身の変化による老化が起きた事例を思い出す。それは正しくエピジェネティックな変化が主であろうし、個体老化にともなう組織機能の劣化もその延長にあるものであろう。

■日本の関連研究のレベル

日本の基礎研究のレベルについては、改めて理研CDBの西川、慶応大の須田、東大の中内の名前を出すまでもない。また、山中のリプログラミングの業績は、ヒトでも達成されれば正に素晴らしいものである。私は、彼らをライバルではなく、パートナーとして見ている。

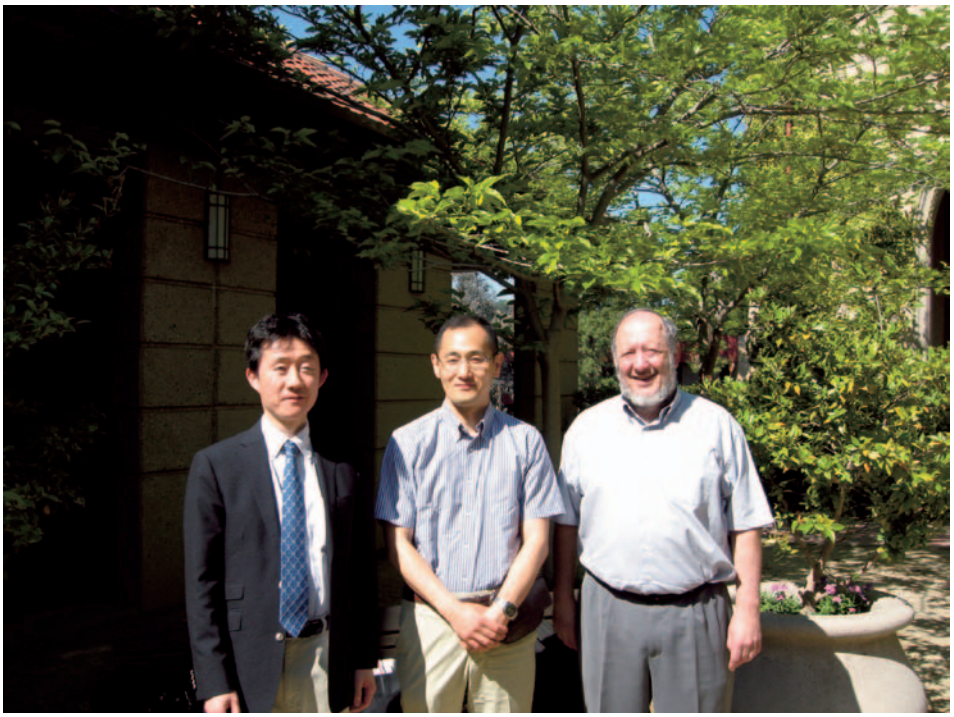

図 8. スタンフォード幹細胞生物学および再生医療研究所にて
右からProf. Irving Weissman、山中教授、桜田センター長

A3. 5. インタビュー：米国ステムセル社

Stem Cell Inc.

3155 Porter Dr, Palo Alto CA 94304, US

1988 年 Systemix 設立、1999 年より Stem Cell Inc. として幹細胞医療に特化。

本社 Palo Alto，職員数 50 人。組織幹細胞による細胞治療の開発を進めている。

先方対応；Ann TSUKAMOTO, Ph.D President CEO.

Nobuko UCHIDA, Ph.D. Vice President

■米国で細胞治療を実現させる上での必要事項

昨年から、Batten Disease の神経幹細胞治療の臨床試験 Phase1 を進めている。その観点では FDA-CBER の組織変更により、主要な職員が Biology から Chemistry に変わったことによる影響は大きいものと考えている。我々の臨床試験の申請では、主に Safety のデータのみで Efficacy について要求はなかったものの、FDA の方針が大きく変わり、臨床試験のスケジュールが大きく変更を余儀なくされるときく。その他の点では、一部の業務は大学研究者と連携しており、彼らの存在も重要。こちらの研究所では、治療用細胞の生産はできないため、別途 GMP 施設を借りている。企業単独では細胞移植治療の開発はできない、様々な連携が重要である。幹細胞研究の国民理解は、いうまでもなく重要である。機会がある毎に情報提供などを通じて心がけている。

■ ES 細胞ではなく、組織幹細胞による細胞治療をめざす理由

ヒト ES 細胞の技術は未完成な部分がある。例えば、分化させるのに労力・コストがかかること、分化させた後も依然としてヘテロな細胞集団であること、また移植後の腫瘍形成の課題などがある。ES 細胞は未だ未来の技術であると考える。その点、組織幹細胞は由来する組織にもよるが、これらの課題は少ない。

■ステムセル社の組織幹細胞の技術

我々は神経幹細胞については胎児由来の神経幹細胞を培養により大人型の神経幹細胞に調製する技術を有している。そして、採取した細胞を生体外でまとまったスケールで一定期間機能を維持したまま培養増幅することができることから、スケールアップも可能である。これらは十分に検討された培地成分、フィーダー細胞フリーでの培養技術によるものである。生体外における細胞は分子マーカーの発現や in vivo、in vitro の機能性を元に品質をモニターしている。

■神経幹細胞を用いた臨床試験

2006 年 11 月に Oregon Health & Science University's（OHSU）Doernbecher Children's Hospital にての Batten Disease の神経幹細胞治療の Phase 1 試験を実施している。この疾患はレアで致命的な遺伝性神経変性小児疾患である。原因は、リソソームの酵素が先天的に欠損しているため、代謝されるべき物質が蓄積し神経細胞の機能を阻害するものと考えられている。他社で実施されている酵素補充療法では酵素の脳内移行が難しいことから、神経幹細胞を脳内に移植することで移植幹細胞から分化誘導された細胞由来の酵素を患者脳内にて機能させるのが当社の基本的な治療戦略である。また今回の臨床試験は安全性と有効性を確認することが目的である。この病気を治療対象に選んだ理由は、アルツハイマーやパーキンソン病など様々な神経変性疾患とは異なり機能的な神経系

の再生を必要としないことから現時点での神経幹細胞の技術により実用化が可能であると考えたからである。また、臨床試験に協力してくれる病院との連携が可能であったことも理由のひとつである。さらにパーキンソン病に関しては、2002 年当時、中絶胎児脳の用いた試験で否定的な結果が報告され、業界にパーキンソン病への神経幹細胞の応用が否定的に考えられていたのも背景にある。結果的には賢明な選択であったと考えている。オーファンな疾患ではあるが、酵素欠損の疾患はこのほうかにも多数存在し、将来これら疾患への応用も可能と考えている。この試験を順調にすすめ、この分野の治療のディファクトスタンダードを構築したい。

■治療用細胞の状態評価としてエピジェネティクスのアプローチはどうか

わが社の基礎研究では取り入れているが、治療用細胞のモニターなどには使っていない。

■日本の関連研究コミュニティーのレベルをどうみているか

慶応大学の岡野先生は神経幹細胞でとても評価が高いと思う。ここにおられる山中先生も素晴らしい仕事をされている。基礎研究はよいのだが、臨床試験などへ進んでいる事例がみられないように思う。

■日本の研究者や企業でライバルは？

米国内なら、組織幹細胞では Osiris Therapeutic 社、ES 細胞の Geron, など何社かあるが、神経幹細胞の領域では当社が先行している。

図 9．ステムセル社にて

右から石井、Vice President Nobuko UCHIDA、桜田センター長

A3. 6. インタビュー：米国スタンフォード大学神経外科部門

Department of Neurosurgery, Stanford University
1201 Welch Rd, Palo Alto, CA 94304, US
先方対応；Associate Prof. Theo Palmer

■研究資金の状況

建物とインフラは大学のもの、研究費は連邦資金（NIH, DOD, NSF, DOE）、マイケル J フォックス財団などの私的財団いくつか、企業との共同研究、個人からの寄付が主、大学の教室費は極わずかである。なお、10 人のラボの場合、年平均で 1.1M$ かかると言われている。私のラボの場合､年によるが 1 から 3M$ で運営している。これはサラリーを含めた額である。

■神経変性疾患の場合、細胞治療は近い将来どのように成し遂げられるか

1. 組織幹細胞の自己あるいは他家移植がまず可能になるであろう。その中でも、骨髄やさい帯血移植などのほとんど調製の必要がないものが使われるであろう。この場合は、血球系前駆細胞による免疫能の改善としての意味合いが強い。次に、骨髄由来間派系細胞や神経前駆細胞など GMP が関係してくるところ、その次に、遺伝子操作が加わるものの順である。骨髄や臍帯血移植による治療効果は幹細胞というよりは造血系細胞による内在性の再生の促進と考えられる。このように、再生医療においては組織幹細胞の再生を促進するさまざまな要素を明らかにすることが大切である。
2. 組織幹細胞の次に、ES 細胞が来ると思われるが、腫瘍形成の問題の解決が必要である。
3. 最後に来るのが、核移植やリプログラムによる細胞である。まず、ヒト細胞での検証が必要であるし、また腫瘍形成とインプリンティングの問題、また、その他予測できないような生物学的問題もあろうと思われる。

■疾患制御に向けた生体内神経幹細胞を賦活化させる化合物の探索

in vitro アッセイが重要であり、薬剤スクリーニングが既に行われている。しかし、まだ用いる細胞の改善が必要である。例えば、成人の神経前駆細胞は細胞寿命が短く、GABA 系のインターニューロンに対する分化能に限定されることや、細胞老化に伴い増殖能や分化能が低下するなどの問題があることが課題。胎児の神経前駆細胞は成人と比較して増殖能や分化能は高いがやはり細胞寿命などの限定要因も多い。一方、ES 細胞は寿命が長く、様々なニューロンのサブタイプに分化する能力を有しているが、誘導方法にコストと時間がかかるなどの問題がある（半年以上かかる場合もある）。結論としては実用的な in vitro アッセイとしては更なる改良の余地がある。

■組織幹細胞研究における細胞老化とエピジェネティクスについて

非常に重要である。我々の研究室でも主要な取り組み一つである。鍵となる視点は Niche であろう。神経、血管、免疫系いずれでも重要である。また加齢に伴う神経幹細胞の機能喪失があるが、それは幹細胞自身のエピジェネティックな変化によるものと Niche からのシグナル不全によるもの両方であろう。したがって、創薬のターゲットは幹細胞と Niche それぞれありうるし、両ターゲットに対する治療薬もありうる。

■日本の関連研究のレベルをどうみているか

この 20 年で日本の基礎研究のレベルは極めて高いものとなったと思う。特に、発生学、遺伝学、分子モデリングなどは掲出に値する。ライバルはたくさんいるが、慶応の岡野、シェーリングの桜田、京大の高橋淳と高橋政代、元東大の中福（現在、米国シシナチー、Childrens hospital）が挙げられる。また、京大の山中のリプログラム、京大の影山による Notch シグナル、東海学園大の篠原による“VZ における Gi2/G- 共役レセプター”などの業績がすばらしい。京大、理研 CDB、東大からランドマークとなる論文は多く生み出され、特に神経パターン、シグナル、多能性などの分野でよい論文が出ている。

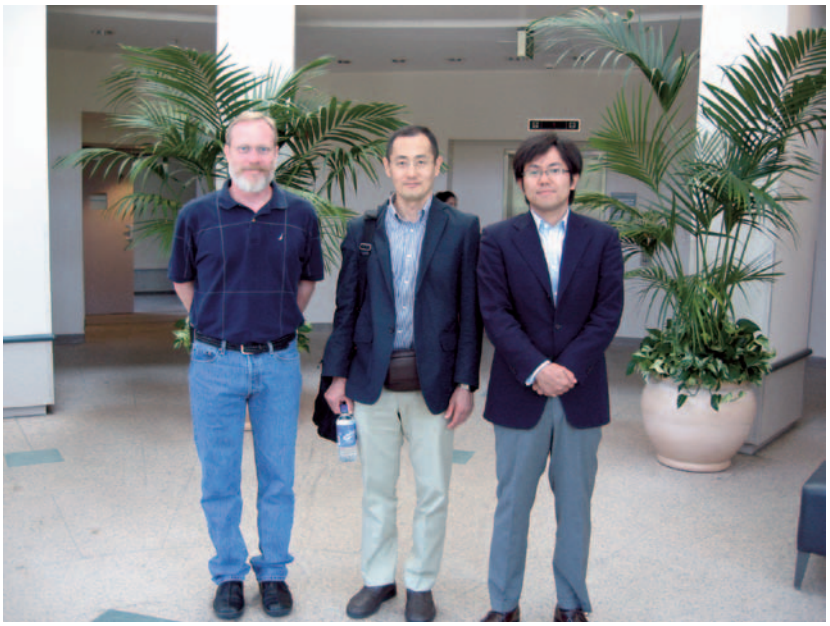

図 10. スタンフォード大学にて
右から石井、山中教授、Associate Prof. Theo Palmer

A3. 7. インタビュー：米国退役軍人省パロアルト病院神経学教室

Neurology Service, Veterans Affairs（VA）Hospital
3801 Miranda Ave., Palo Alto, CA 94304-1290, US
先方対応；Assoc. Prof. Thomas Rando

■研究活動資金

NIH Director's Pioneer Award を筆頭とする NIH グラントが 3 つ、その他 VA や Private Fund などである。NIH からが約 60%、VA からが 10 から 15%をしめる。現在のところ、CIRM のプログラムには応募していない。目下、このプログラムはヒト ES 細胞を使った研究、中でも NIH によりサポートされていない研究に特化しているからだ。後に組織幹細胞の公募が始まれば、応募することになるだろう。

■研究の展開状況

私の研究は骨格筋を対象としている。大きく分けると①筋幹細胞研究、②筋ジストロフィーの発症機構と遺伝子治療、③加齢に伴う筋組織機能の低下機構解明、④筋細胞生物学である。我々は、筋肉という組織において、疾患と加齢による機能低下を平行して見ながら研究を進めているのである。

■筋幹細胞と加齢に伴う筋組織の機能低下機構

筋幹細胞の研究は、Niche を考慮に入れながら、筋幹細胞におけるシグナル伝達の解明を中心に展開している。これまでの成果として、筋幹細胞の G0 離脱と分化に dominant なシグナル経路として、Notch や Wnt 経路を同定してきた。こちらの知見をベースに、筋加齢マウスをモデルにして、ヒトの加齢にともなう筋組織の機能低下機構の解明につなげたい。目下のところ、加齢にともない筋幹細胞が減少するのではなく、活性化刺激に対する反応性が低下すると考えている。さらにいえば、活性化因子の減少より、抑制因子の増加が主役と考えている。

■筋ジストロフィーなどの筋変性疾患への細胞治療の可能性

結論をいうと、治療法としては細胞治療ではなく、遺伝子治療が有望だと考えている。筋肉は全身にある組織であるため、原因遺伝子が特定されている場合なら、局所的な組織の置換や幹細胞の移植による細胞治療よりも、従来から検討されている遺伝子治療の方が効果的であると考えている。

■組織幹細胞研究におけるエピジェネティクス

筋幹細胞を考えたとき、重要なアプローチであり、我々の研究室でも導入している。加齢にともなう筋組織の機能低下機構においても、エピジェネティックな影響により、上述の筋幹細胞の重要なシグナル伝達が不全となり、筋組織の再生がうまくいかなくなると考えられる。その元になるエピジェネティックな変化の契機は Niche から来るもの、あるいは老化により生成された血液中のなんらかの因子によるものと考えられる。このような加齢に伴う組織幹細胞の機能低下は生体組織の幹細胞に普遍的に観察されるものであり、その原因を明らかにすることによって様々な疾患の治療や予防医療への発展につながれば幸いである。

■老化研究所の副所長の立場から老化関連疾患について

発生はプログラムされた生命現象であるが、老化はプログラムされていない現象であると考えている。老化に伴う各種疾患については、組織依存的な側面があり、ターンオーバーと再生のバランスが重要となる。例えば、皮膚、造血系、腸管は両方とも活発であるが、筋肉や肝臓はターンオーバーが低いものの、再生力は高い組織である。一方、脳や心臓は両方とも低い。この 3 種類の分類でいけば、後者になるほど、細胞治療法の研究と同時に post mitotic cell senescence（細胞分裂後老化）という観点から予防医療の研究の重要性が増すと考えられる。例えば、再生医療の可能性が取りざたされるアルツハイマー病については、細胞治療ではなく予防医療の方が重要であると思われる。細胞治療をしても一度損なわれた神経回路まで再構築できるだろうか。しかし、脊髄に対しては有効であろうし、また再生力がある組織ならば様々な慢性疾患に有効であるかもしれない。

なお、VA と兼務しているスタンフォード老化研究所はバイオロジーだけではなく、政治学、経済学、法学など分野横断的な活動をしている。

■日本の関連研究のレベルをどうみているか

研究レベルは高い。具体的には、筋肉に関する研究では武田伸一（国立精神・神経センター神経研究所　部長）など優秀な研究者はたくさんいる。

G-TeC 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）

平成 19 年 7 月

独立行政法人 科学技術振興機構
研究開発戦略センター
江口グループ