

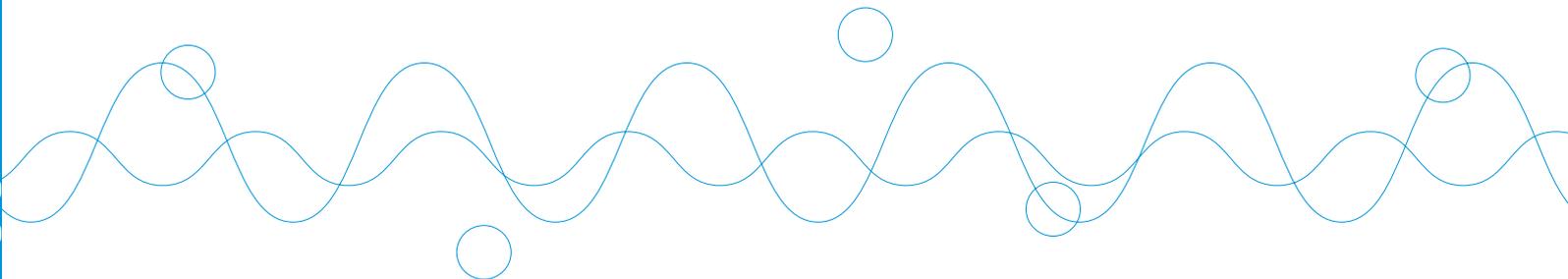
ATTAATC A AAGA C CTAAC TCTCAGACC
AAT A TCTATAAGA CTCTAACT
CTCGCC AATTAATA
TTAATC A AAGA C CTAAC TCTCAGACC
AAT A TCTATAAGA CTCTAAC
TGA C CTAAC TCTCAGACC

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化する、幹細胞恒常性の成立機構の基礎研究—

0101 000111 0101 00001
001101 0001 0000110
0101 11
0101 000111 0101 00001
001101 0001 0000110
0101 11
00110 11111100 00010101 011



ホメオスタシス；

恒常性。生体内や生体外の環境変化によらず、生体の状態が一定に保たれる性質、あるいは状態。

戦略イニシアティブ

国として大々的に推進すべき研究で、社会ビジョンの実現に貢献し、科学技術の促進に寄与する

○戦略プログラム

研究分野を設定し、各チームが協調、競争的に研究することによって、その分野を発展させる

戦略プロジェクト

共通目的を設定し、各チームがこれに向かって研究することによって、その分野を発展させると同時に共通の目的を達成する

エグゼクティブサマリー

幹細胞の機能変化を、腫瘍形成や老化の過程も含めて統合的に解明し、再生医療の開発を加速化する、幹細胞基礎研究の戦略を提案する。

戦略プログラム「幹細胞ホメオスタシス」とは、身体の組織において幹細胞が細胞階層を一定に保つ性質、すなわち、幹細胞恒常性に着眼した基礎研究の推進により、ヒト幹細胞を、生体外および生体内で制御する基盤技術を確立し、再生医療の臨床試験へつなげることを目的とする研究戦略である。研究対象の優先順位は、腫瘍形成リスクの観点から組織幹細胞、次いで多能性幹細胞とする。

再生医療は、細胞機能に立脚した治療法により、現代医学では治療困難な疾患を根治すると期待されている。我が国では、従来から、再生医療の一つである細胞移植治療に用いる細胞を調製するため、幹細胞の増殖や分化機構の解明に基づき、生体外細胞制御技術を開発する基礎研究を中心に進められてきた。しかし、基礎研究から臨床試験に移行するには、安全性、すなわち移植細胞が腫瘍形成などの副作用を起さないことを移植前に、生体外で保障する技術や、移植後、体内環境が変化しても治療効果を継続させる細胞移植最適化技術が必要である。すなわち、幹細胞恒常性の維持とともに、破綻のメカニズムの理解があってはじめて幹細胞の基礎研究から細胞移植治療の臨床試験に円滑に進むことが可能となる。一方、難治性疾患の一部に対しては細胞移植治療とは異なる再生医療が必要との見方が生まれつつある。幹細胞の生存場所を提供し、生理条件に応じて増殖の刺激を与える生体内のNiche（微小環境）に疾患原因がある場合、細胞移植を行っても治療効果は少ないと予想される。この場合は、幹細胞の微小環境に代わり、化合物などの刺激によって生体内の組織幹細胞を賦活化させ、細胞新生を誘導し、組織機能不全を回復させる再生医療が適している。この幹細胞賦活化治療の実現には、微小環境が異常となる原因を究明し、副作用を回避しつつ幹細胞を賦活化させる技術開発が中心となるため、幹細胞恒常性に着眼した研究が必要となる。ゆえに、ここに「幹細胞ホメオスタシス」を提言する。

本戦略では、様々な幹細胞のうち、再生医療で最初に実用化するとみられるヒト組織幹細胞を主要な研究対象とする。以下の4研究開発課題、

○幹細胞恒常性の維持に関わる 2 課題

- ・ 幹細胞のエピジェネティクス
- ・ 微小環境の機能に基づく幹細胞制御

○幹細胞恒常性の破綻に関わる 2 課題

- ・ がん幹細胞に基づく腫瘍形成リスク評価
- ・ 体内環境が幹細胞機能に及ぼす影響

の推進により、ヒト組織幹細胞を生体外および生体内で制御する基盤技術
を確立する。“幹細胞のエピジェネティクス”の課題は組織幹細胞のマ
ーカーを提供し、またその状態を形式化する役割を担うが、他 3 課題に
対して基盤情報をも提供する。様々な組織・器官を対象とする研究チ
ームを公募し、幹細胞制御技術を臨床試験へと進展させることので
きる段階まで到達させることを目標として 5 年間の研究開発を推進す
る。なお、本戦略では、多能性と高い増殖能をもつヒト ES 細胞など
の多能性幹細胞についても対象とするが、ES 細胞は組織幹細胞に
比して腫瘍形成の課題が大きい。ため、“幹細胞のエピジェネティ
クス”および“がん幹細胞に基づく腫瘍形成リスク評価”の 2 課
題に特化して、5 年間の研究開発を推進する。

「幹細胞ホメオスタシス」への投資により、様々な病因に対応可能な
再生医療の技術シーズを効果的に創出して、再生医療の開発を加速化
する。また、我が国の幹細胞研究は、幹細胞という視座に立つ人体
形成プロセスおよび疾患発症メカニズムの解明に向けた総合研究分
野として発展する。

目 次

エグゼクティブサマリー

第 1 章 提案する研究の内容	1
用語説明	4
第 2 章 研究投資する意義	5
第 3 章 具体的な研究開発課題	6
第 4 章 研究開発の推進方法	11
推進上の留意点について	13
第 5 章 科学技術上の効果	14
第 6 章 社会・経済的効果	15
第 7 章 時間軸に対する考察	17
第 8 章 検討の経緯	18
【付録】 国内外の状況	22

第1章 提案する研究の内容

「幹細胞ホメオスタシス」とは、幹細胞恒常性に着眼した研究の推進により、ヒト組織幹細胞を生体外および生体内で制御する基盤技術を確立し、再生医療の臨床試験へつなげることを目的とする基礎研究の戦略である。

本提案においては、再生医療を2つの治療アプローチから捉えている。その一つ、細胞移植治療は、生体外で増殖、分化させて調製した治療用の幹細胞あるいは分化細胞を生体内に移植し、生着した細胞が機能発現することで、治療効果を生むものである。ここにおいては、現在の科学技術水準を勘案し、複雑な構造をもつ組織・器官そのものではなく、組織の一部、あるいは組織の細胞群を移植する治療法の開発に限定する。もう一つの治療アプローチは、細胞移植ではなく、生体内に存在する組織幹細胞に直接作用するものである。幹細胞のNiche（以下、微小環境と呼ぶ）に疾患原因がある場合、細胞移植治療を行っても効果は少ないと予想される。この場合は、幹細胞の微小環境に代わり、化合物などの刺激によって生体内の組織幹細胞を賦活化させ、細胞新生によって不全状態にある組織機能を回復させる再生医療が重要となる。この治療法は、生体に内在する幹細胞に直接作用することから、ここでは、内在性幹細胞賦活化治療と呼ぶ。これらをふまえて、「幹細胞ホメオスタシス」では、細胞移植治療と幹細胞賦活化治療を包含する再生医療の実現に向けた研究開発を提案している。

本戦略の中心概念である幹細胞恒常性とは、組織・器官において幹細胞が細胞階層を一定に保つ性質をさす。老化した分化細胞や、傷害を受けた細胞の細胞死が生じると、微小環境にある組織幹細胞は、自己複製しつつ、分化細胞を生じ、組織機能発現に適した細胞階層を維持する。すなわち、生体内においては幹細胞を頂点とした至適な細胞階層により、組織機能が維持されている。このシステムの破綻は組織の萎縮、過形成、異形成による機能不全、また腫瘍形成などの疾患発症を引き起こす。この幹細胞恒常性に基づいた、本提案の研究開発は、

- 幹細胞恒常性の維持に関わる2課題
 - ・幹細胞のエピジェネティクス
 - ・微小環境の機能に基づく幹細胞制御
- 幹細胞恒常性の破綻に関わる2課題
 - ・がん幹細胞に基づく腫瘍形成リスク評価
 - ・体内環境が幹細胞機能に及ぼす影響

の4研究開発課題で構成される。まず、対象とする組織や疾患の特性に基

づき、細胞移植治療、あるいは内在性幹細胞賦活化治療のどちらの治療戦略を選択するか判断を行った後、上記4課題による5年間の研究開発により、生体外および生体内でのヒト組織幹細胞の制御技術を開発する。

それぞれの治療戦略における上記4課題による研究開発の内容を以下に説明する。細胞移植治療の開発には、幹細胞の自己複製や分化の解明に基づく生体外細胞制御技術に加えて、安全性、すなわち、移植細胞による腫瘍形成などの副作用がないことを移植前に、生体外で保障する技術や、移植後、加齢などで体内環境が変化しても治療効果を継続させる移植技術が必要である。すなわち、細胞移植治療は、幹細胞の正常状態のみならず、異常を起した幹細胞などに由来し、がんの源とされるがん幹細胞や、加齢に伴う体内環境の変化が幹細胞機能に及ぼす影響の理解があって、はじめて真の治療効果をもたらす、副作用のない細胞移植治療の本格的開発が可能となる。したがって、治療用細胞を調製するための“微小環境の機能に基づく幹細胞制御”の課題とともに、移植した幹細胞の機能が経年的に維持されるため、また高齢期の患者への移植を可能とするための“体内環境が幹細胞機能に及ぼす影響”の課題、そして移植細胞による腫瘍形成のリスクを低減したことを保障するため、“がん幹細胞に基づく腫瘍形成リスク評価”の課題による研究開発を行なう。“幹細胞のエピジェネティクス”の課題は組織幹細胞のマーカーを提供し、またその状態をエピジェネティック プロファイルにより形式化して、他3課題の基盤情報を提供する役割ももつ。内在性幹細胞賦活化治療の開発には、生体内の組織幹細胞を賦活化させるため、課題“微小環境の機能に基づく幹細胞制御”に取り組むとともに、同時に“体内環境が幹細胞機能に及ぼす影響”により、幹細胞の微小環境が機能不全となった原因を究明することで、幹細胞を賦活化する化合物やタンパク質の標的因子を効率的に同定することができる。また、幹細胞の不適切な賦活化により腫瘍形成など異常な状態へと誘導するリスクを低減するため、“がん幹細胞に基づく腫瘍形成リスク評価”の課題に取り組む。本開発においても、“幹細胞のエピジェネティクス”の課題は組織幹細胞の賦活化した状態を形式化するために必要である。

なお、様々な幹細胞のうち、生体外における高い増殖能をもち、医療産業上、大きなメリットをもたらすと期待されているヒトES細胞やiPS細胞などの多能性幹細胞についても研究対象とする。しかし、組織幹細胞に比して腫瘍形成のリスクが高いとされ、組織幹細胞の次に再生医療を担うとされている*ことから、ヒト多能性幹細胞については、“幹細胞のエピジェネティクス”、および“腫瘍形成リスク評価”の2課題に特化して、5年間の研究開発を推進する。

* JST/CRDS 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月発行 CRDS-FY2007-GR-01 <http://crds.jst.go.jp/output/rp.html>

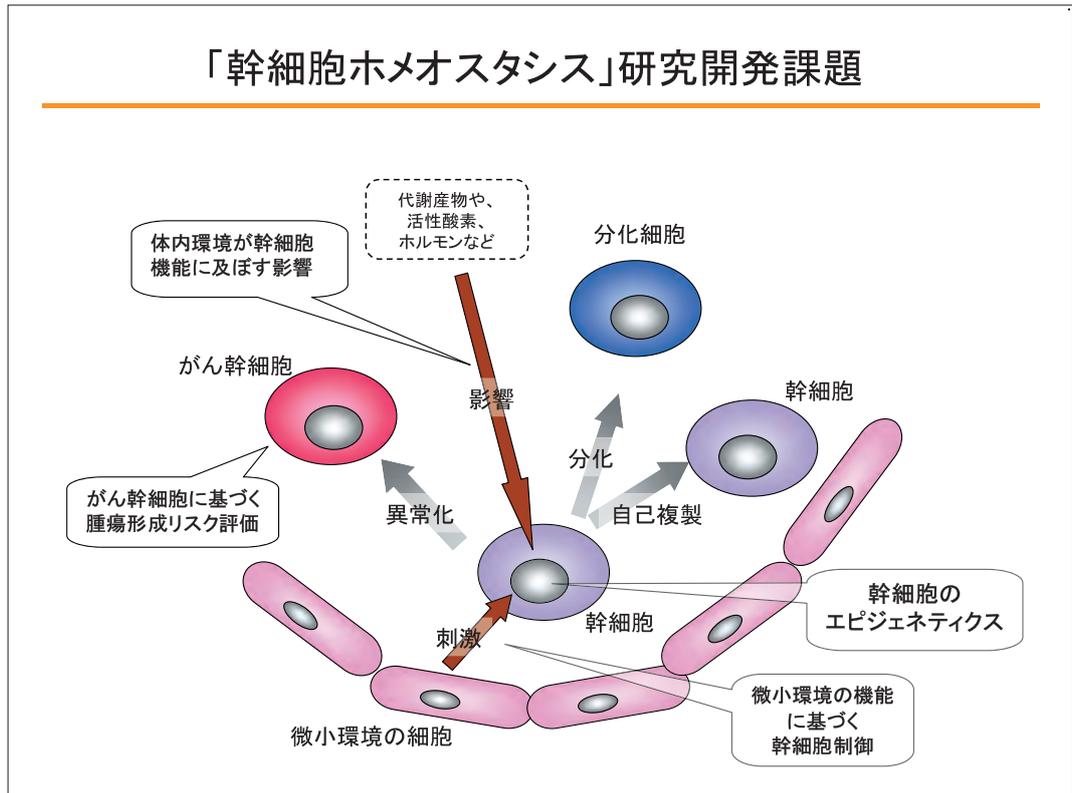


図 1. 「幹細胞ホメオスタシス」の研究開発課題の設定の考え方

幹細胞基礎研究から再生医療の臨床試験に円滑に移行するには、腫瘍形成など副作用や、変化する体内環境における持続的治療効果を考慮した、幹細胞恒常性の維持および破綻に基づいた研究開発が必要になる。具体的には、幹細胞恒常性の維持に関する課題であり、幹細胞の状態を形式化する“幹細胞のエピジェネティクス”、および幹細胞の自己複製および分化を制御する“微小環境の機能に基づく幹細胞制御”、また、幹細胞恒常性の破綻に関わる課題である、“体内環境が幹細胞機能に及ぼす影響”と、“がん幹細胞に基づく腫瘍形成リスク評価”の4課題である。

○用語の説明

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るのが一般的で、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繊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いる。2007年に第二世代iPS細胞が作製された。

がん幹細胞；Cancer Stem Cell、がん幹細胞は、がん組織中にわずかに含まれ、がん細胞を生産する“がんの供給源”とされている。第3章 表2にこれまで同定されたがん幹細胞を掲載した。通常の抗がん剤は作用しないため、抗がん剤治療後も生き残り、がんの再発を引き起こすと考えられている。がん幹細胞の起源は、組織幹細胞とする実験データが近年増えている。

エピジェネティクス；DNAの配列に変化を起さず、かつ細胞分裂を経ても伝達される遺伝子発現の制御機構。具体的には、細胞核内のDNAやヒストンタンパク質のメチル化やアセチル化などの化学修飾によって、組織特異的、時期特異的に遺伝子発現のオンオフが制御される機構をさす。DNAメチル化プロファイルなどで個々の細胞、また細胞の状態を区別できる。

第2章 研究投資する意義

「幹細胞ホメオスタシス」の投資意義は2つある。

第一に、治療効果と安全性の確保をともに考慮した幹細胞基礎研究の推進によって、有望な再生医療の技術シーズを臨床試験に提供することにある。幹細胞研究は、現代の医学では治療困難な疾患を根治する再生医療につながると期待されており、目下、世界の主要国において国家主導で進められている。世界における我が国の幹細胞研究の国際的な水準について、我が国は、一流科学誌における論文掲載実績や、近年の知的財産数（付録 図 5）においては世界的にも有数の位置づけにあるが、臨床試験の実施数（付録 図 6、表 3）は欧米に大きく遅れをとっていることが明らかとなった。再生医療の一日でも早い実現を希求する人々の期待、ならびに世界における幹細胞研究への投資状況（付録 表 4）を鑑み、研究対象の優先順位および推進方法について、軌道修正を行ない、研究投資を増額する必要がある。人に対して治療用細胞を移植する、あるいは新薬を投与する臨床試験の実施には、継続的治療効果と安全性を考慮した研究開発を基礎研究の段階から進める必要がある。「幹細胞ホメオスタシス」は、様々な幹細胞のうち、再生医療で最初に実用化するとみられるヒト組織幹細胞を主な研究対象とし、幹細胞恒常性に基づく研究の推進により、細胞移植治療に用いる細胞の調製の基盤技術に加え、治療効果と腫瘍形成のリスク低減を調和させた幹細胞制御の基盤技術を構築する。また、細胞移植治療では効果が少ない疾患に対する内在性幹細胞賦活化治療の開発において、微小環境の異常化の原因を究明し、副作用を回避しつつ幹細胞を賦活化させる基盤技術を創出し、さらに腫瘍形成などのリスクを低減することも考慮した開発を進めることができる。したがって、「幹細胞ホメオスタシス」への投資により、様々な病因に対応可能な再生医療の技術シーズを効果的に創出することで、再生医療の開発を促進する意義がある。

第二に、我が国の幹細胞研究を、幹細胞に立脚した総合研究分野として発展させる意義があげられる。幹細胞恒常性に基づく研究の推進によって、現在、ES 細胞、組織幹細胞、iPS 細胞、がん幹細胞など、急速に発展している幹細胞研究と、がん研究や、ポストゲノム研究の一部の分野を含むことで、広い範囲の研究者が問題意識を共有し、情報を交換できる研究分野として発展させることができる。これによって、人体形成プロセスの理解、悪性がんの進行機構、および加齢に伴う組織機能の不全化機構などの解明が飛躍的に進む。

第3章 具体的な研究開発課題

「幹細胞ホメオスタシス」の研究開発は、まず、臨床例に基づいて、治療開発の対象となる組織や疾患の特性に基づき、細胞移植治療、あるいは内在性幹細胞賦活化治療のいずれを優先的に開発すべきか決定する。これをうけて、幹細胞恒常性に基づいた研究開発課題によりヒト組織幹細胞を制御する基盤技術を構築する。

研究チームが対象とする組織幹細胞は種類によっては、生体中の対象幹細胞を明確に同定するためのマーカーを見出すことも研究開発の一環として必要である。表1に、組織幹細胞のマーカー、およびシグナル経路をまとめた。心臓前駆細胞や膵臓由来複能前駆細胞については、さらに分子的同定が必要であると考えられる。

表1. ヒト組織幹細胞の特徴と発生運命

	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	$\alpha 6$ -integrin, $\beta 1$ -integrin, CD34, CD200, <i>Dkk3</i> and <i>Wif1</i> 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 ⁺ , RUNX1, 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

(出典 Fiona M. Watt & Kevin Eggan. Nature Review)

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

なお、高い増殖能と多分化能から、組織幹細胞の次に細胞移植治療に用いられるとされるヒト ES 細胞や iPS 細胞などの多能性幹細胞についても研究対象とする。しかし、組織幹細胞に比して腫瘍形成のリスクが高いとされることをふまえて、本提案では、多能性幹細胞については、組織幹細胞に比して再生医療の開発においては初期段階にあると認識し、腫瘍形成リスク評価技術の確立を目標として研究開発を進める。

「幹細胞ホメオスタシス」の具体的な研究開発は、

- 幹細胞恒常性の維持に関わる2課題
 - ・幹細胞のエピジェネティクス
 - ・微小環境の機能に基づく幹細胞制御
- 幹細胞恒常性の破綻に関わる2課題
 - ・がん幹細胞に基づく腫瘍形成リスク評価
 - ・体内環境が幹細胞機能に及ぼす影響

の4課題を進める。図2に、これらの課題の相関を示した。「幹細胞のエピジェネティクス」は、上記の幹細胞恒常性の維持に関わる課題の一つであるが、同時に他3課題を支援する基盤情報を提供する。エピジェネティクスのDNAやヒストンの化学修飾プロファイルは、組織幹細胞の特性を規定する、すなわち各々の“組織幹細胞らしさ”を形式化する情報である。また、細胞移植治療における移植に適した細胞品質や、内在性幹細胞賦活化治療における賦活化した細胞状態を評価するための基盤情報を提供する。これを受けて、幹細胞恒常性の維持に関わる課題「微小環境の機能に基づく幹細胞制御」を、幹細胞恒常性の破綻に関わる2課題「がん幹細胞に基づく腫瘍形成リスク評価」および「体内環境が幹細胞機能に及ぼす影響」と関連させて研究開発を進める。

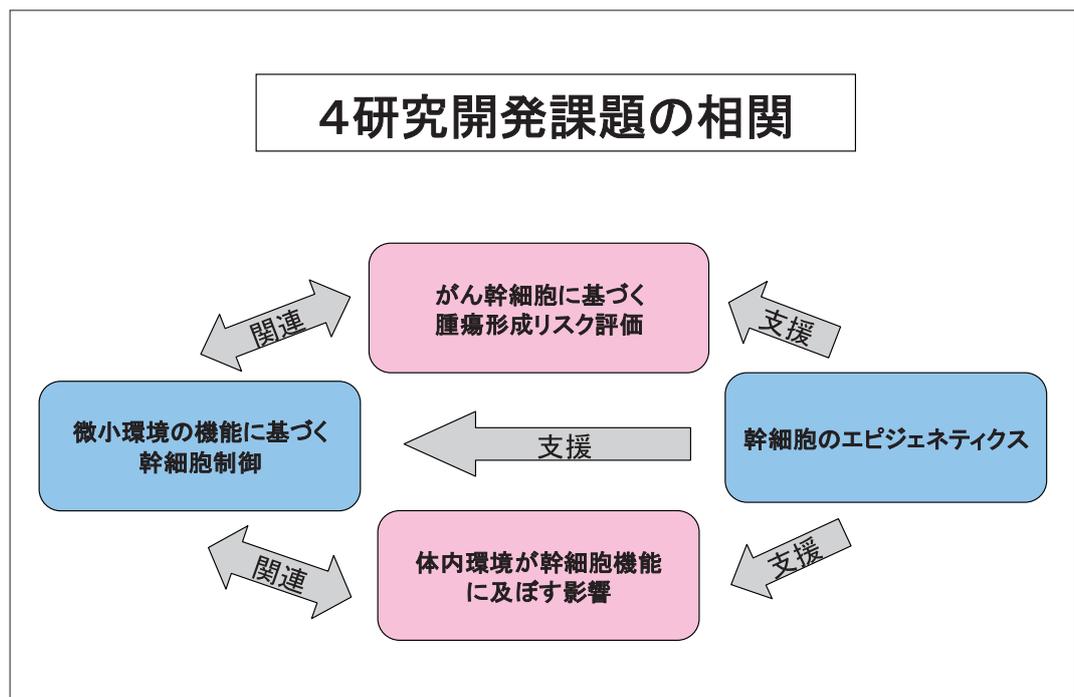


図2. 「幹細胞ホメオスタシス」の研究開発課題の相関

以下に、それぞれの課題について説明する。

「幹細胞のエピジェネティクス」

本課題では、生体内において組織幹細胞を同定するマーカー、ならびに、生体内外における組織幹細胞の状態を形式化する指標を確立する。

細胞核内の DNA やヒストンの化学修飾様式に基づくエピジェネティクスは、個々の遺伝子の時期特異的、組織特異的発現を制御するシステムを解明する研究分野であるが、同時に、個々の細胞を、また同じ細胞の状態を区別する手段も提供する。組織幹細胞で、十分に細胞生物学的に同定されているものについて、それらのエピゲノムを解析することは、「微小環境の機能に基づく幹細胞制御」、「がん幹細胞に基づく腫瘍形成リスク評価」、および「体内環境が幹細胞機能に及ぼす影響」の課題を効果的に推進する技術ツールとなる。近年、High Throughput Sequencer の登場により、エピジェネティック プロファイルを全ゲノムレベルで調べることが可能になりつつあるが、ここで対象とするエピジェネティック プロファイルは組織幹細胞に特異的な遺伝子を最優先とする。細胞移植治療における移植細胞の品質や、内在性幹細胞賦活化治療における賦活化効果を検証するための細胞状態を評価するための基盤として、有益な情報となる。以下に研究開発課題例を示す。

- ・ 組織幹細胞に特異的な DNA メチル化プロファイルの解明
- ・ 組織幹細胞の DNA メチル化状況の分化段階毎の比較
- ・ 様々な組織幹細胞におけるヒストン修飾様式の比較解析と同定指標の確立

「微小環境の機能に基づく幹細胞制御」

組織幹細胞および微小環境の細胞間相互作用を担うタンパク質の同定、および、これらのタンパク質から細胞核内へのシグナル伝達経路を解明し、自己複製に重要な因子の同定を行なう。そして、この因子を指標に、自己複製を始動させる化合物やタンパク質を探索する。

様々な組織において、通常は静止期にある幹細胞が、特定の生理条件下で刺激をうけて自己複製を始め、同時に分化細胞を生じるようになる。組織幹細胞は組織の特定の微小環境に存在し、微小環境を構成する細胞との相互作用の変化によって幹細胞が静止期から自己複製に移行させる契機が生まれる。組織幹細胞を生体外に取り出すと、長期間の継代培養はできないことから、微小環境は組織幹細胞の機能制御の上で極めて重要である。組織幹細胞および微小環境の細胞の相互作用を担う細胞膜表面にあるタン

パク質の同定、および、これらのタンパク質の相互作用の結果、細胞核内へ伝達されるシグナル経路において静止期にある幹細胞を自己複製に向かわせる因子の同定を行なう。この過程では「組織幹細胞のエピジェネティクス」により得られる DNA メチル化プロファイルを考慮に入れて推進する。組織幹細胞そのものの同定が不十分なものについては、この研究課題に先立ち、幹細胞特異的な因子を明らかにすることから着手することになる。この課題によって、細胞移植治療の場合は、治療用細胞を生体外で調製するための増殖・分化誘導技術の構築、あるいは内在性幹細胞賦活化治療の場合は、既存の化合物やタンパク質の中から賦活化させるための標的分子の候補探索を進める。以下に研究開発課題例を示す。

- ・ 組織幹細胞の微小環境の細胞生物学的、分子生物学的同定
- ・ 微小環境由来刺激を伝達する組織幹細胞内のシグナル経路の解明
- ・ 微小環境による幹細胞自己複製の始動機構の解明と責任因子の同定
- ・ 既存の化合物やタンパク質からの微小環境由来刺激を代替する物質の同定

「がん幹細胞に基づく腫瘍形成リスク評価」

この課題では、生体外で調製した組織幹細胞の中、あるいは生体内から採取した組織幹細胞の中において、腫瘍形成のリスクが高い細胞集団を同定する指標と検出方法をみいだす。

幹細胞、特に ES 細胞を動物体内に移植すると、しばしば腫瘍形成がみられる。この腫瘍の起源が移植した幹細胞、あるいはこれから分化した前駆細胞などである可能性があり、細胞移植治療による腫瘍形成のリスクを低減する、あるいはリスクがないことを保障することが重要である。また、この課題は内在性幹細胞賦活化治療の開発において、幹細胞の不適切な賦活化により腫瘍形成など異常な状態へと誘導するリスクを回避するためにも重要である。本研究においては、様々な組織で報告されているがん幹細胞のマーカー情報（次頁 表 2）を活用するが、対象とする組織によっては未同定であるため、がん組織におけるがん幹細胞の同定も行なう。これを元に組織幹細胞群における、がん幹細胞マーカーを有する細胞集団を感度よく検出する手法の開発を行なう。また、「幹細胞のエピジェネティクス」の課題で得られた知見や、がん研究で解明された染色体不安定性関連因子も腫瘍形成細胞集団の指標として活用する。以下に研究開発課題例を示す。

- ・ 様々ながん組織におけるがん幹細胞の同定との腫瘍細胞学的特性の把握

- ・正常幹細胞とがん幹細胞のエピジェネティック プロファイルの比較解析
- ・がん幹細胞マーカーを用いた組織幹細胞群中の腫瘍形成細胞の検出条件設定

表 2. 同定されたがん幹細胞

がん幹細胞の種類	特異的な因子、シグナル経路
脳腫瘍幹細胞	BMI1, CD133 ⁺
扁平上皮がん幹細胞	Deregulated integrin expression, Notch, SHH, Wnt activation
乳がん幹細胞	BMI1, CD24 ^{+/lo} , CD44 ⁺ , Wnt pathway active, SHH pathway active?
大腸がん幹細胞	CD133 ⁺
前立腺がん幹細胞	Side Population CD44 ⁺
急性骨髄性白血病幹細胞	BMI1, CD34 ⁺ , CD38 ⁻

(出典 Fiona M. Watt & Kevin Eggan. Nature Review)

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

「体内環境が幹細胞機能に及ぼす影響」

この課題では、老化を考慮に入れた体内環境が組織幹細胞の機能に及ぼす影響を把握し、この影響を抑制する技術を構築する。

代謝産物、活性酸素、ホルモンなどの体内環境の変化によって、組織幹細胞に影響を及ぼし、組織機能の不全を起すことがあると考えられている。その機構としては、体内環境が、直接、幹細胞に影響を及ぼして組織機能の不全を起す、あるいはまず微小環境の細胞に影響を与え、次いで幹細胞がその影響を受けて組織機能の不全を起すことが想定されている。これに基づき、本課題では、体内環境にある物質で組織幹細胞に影響を及ぼす実態を探索する、あるいはその影響を細胞核に伝えるシグナル伝達経路の重要分子を同定するものである。この研究においては、体内環境の加齢に伴う変化をも考慮する。特に、代謝産物については、メタボローム解析を進めることとする。これにより、細胞移植治療における、移植後の細胞機能の持続技術、あるいは高齢期患者への細胞移植技術を確立する。また、内在性幹細胞賦活化治療の開発に先立ち、幹細胞の微小環境が機能不全となった原因を究明し、幹細胞を賦活化する化合物やタンパク質が標的とする因子の同定に役立てる。

- ・組織幹細胞の自己複製能に影響を及ぼすメタボロームおよびプロテオーム解析
- ・老化モデル動物における組織幹細胞の自己複製に関わるシグナル伝達経路の活性化程度の評価
- ・老化モデル動物において活性酸素が組織幹細胞に与える影響の評価

第4章 研究開発の推進方法

我が国の幹細胞研究は、現在、基礎研究としては世界的に優れた水準にあるものの、治療用細胞あるいは新薬をヒトへ適用する臨床試験へつなげることが目下、遅れている。これを鑑み、「幹細胞ホメオスタシス」では、基礎研究に含まれる前臨床試験の重要性をふまえて、下記の図における、幹細胞制御技術を臨床試験へ進展させることのできる段階まで到達させる、(広義の)基礎研究を提案する。そのため、臨床試験への進展を意識した本研究の推進体制は、本研究のみならず、後の臨床試験を担う研究者を含むチーム型研究により5年間の基礎研究を行なうことを提案する。

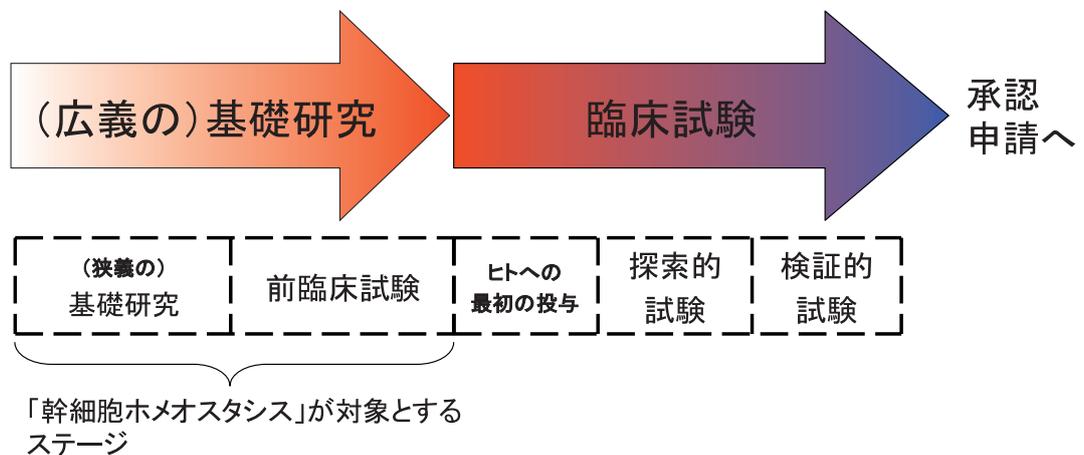


図3. 基礎研究から臨床試験への過程における本提案の位置づけ

具体的には、公募によって採択された様々な組織、疾患を対象とする研究チームにより研究開発を推進する。このチームは、2種のグループ、すなわち、

- ・病理グループ（先端医療を担う病院等の医師が主体）
- ・細胞技術グループ（公的研究機関、あるいは企業の研究者）

から構成される。病理グループは、臨床例に基づいて、治療法開発の対象となる組織や疾患の特性に基づき、細胞移植治療、あるいは内在性幹細胞賦活化治療のいずれを優先的に開発すべきか検討を行なう。この治療開発の方針をうけて、細胞技術グループがヒト組織幹細胞の生体外および生体内における操作の基盤技術を開発する。第3章で示した幹細胞恒常性に基づく研究を進め、試験管内における基盤技術が確立できた段階で、病理グ

ループおよび細胞技術開発グループによる連携推進により、前臨床試験を進める。ここにおいては、治療用細胞の調製効率や、目的細胞の純度などの品質基準をふまえつつ、実験動物を用いて、治療効果を確認するとともに、「がん幹細胞に基づく腫瘍形成リスク評価」の課題の成果を活かし、副作用の程度の検証を行い、ヒトに対する臨床試験へ進む可能性を見定める。以上の過程を考えると、「幹細胞ホメオスタシス」は、ヒト組織幹細胞制御の基盤技術確立の見極めには3年ほどかかることを想定し、実験動物を用いた前臨床試験を含めた全研究期間を5年とする。組織幹細胞の種類で、分子マーカーの同定あるいは自己複製機構解明の研究進捗が著しいものは「幹細胞のエピジェネティクス」、「がん幹細胞に基づく腫瘍形成リスク評価」および「体内環境が幹細胞機能に及ぼす影響」を中心に推進し、3年の研究開発期間とする。すなわち、本研究は、個々の研究を臨床試験へ進むことが可能な段階へ引き上げることを目標としているため、それが達成された場合は、5年未満で研究終了とし、臨床試験へ進むことになる。

○推進上の留意点について

- ・「幹細胞ホメオスタシス」の研究推進に関連して、ヒト細胞および組織の研究使用に際しては、各研究機関の倫理委員会の承認が必要である。
- ・ヒト ES 細胞の樹立・研究使用については、文部科学省 科学技術・技術学術審議会 生命倫理・安全部会にて策定され、平成 13 年に施行された「ヒト ES 細胞の樹立及び使用に関する指針」および平成 19 年に施行された「ヒト ES 細胞の樹立及び使用に関する指針改正」に従う。
- ・幹細胞研究の推進に関する国際協調をとる動向にも留意すべきである。International Society for Stem Cell Research (ISSCR) が、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。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ため、留意したい。
- ・International Stem Cell Forum (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。研究推進上、有益な情報となるので留意したい。
- ・ヒト幹細胞を用いた臨床試験の実施については、厚生労働省 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冠する専門委員会にて策定され、平成 18 年に施行された「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」を理解しておく。
- ・なお、上記の臨床試験に関する指針は、ES 細胞を除いた幹細胞であることに注意する。
- ・厚生科学審議会科学技術部会 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会による審査状況に留意する。

* <http://www.isscr.org/guidelines/ISSCRhESCguidelines2006.pdf>

第5章 科学技術上の効果

「幹細胞ホメオスタシス」の推進は、我が国の幹細胞研究を、再生医療の研究開発に止まらず、総合研究分野として発展させ、大きな波及効果をもつ。具体的には、3つの科学技術上の効果がある。

第一の効果は、「幹細胞ホメオスタシス」により、がん幹細胞、エピジェネティクスといった、がん研究やポストゲノム研究の一部の分野を含むことで、我が国の幹細胞研究をさらに発展させることである。幹細胞研究は、血液学を中心に今日まで生物医学における重要な分野として発展してきたが、ヒト ES 細胞樹立、クローン動物、ドーリーの誕生を契機として、その注目度はさらに高まり、世界的な潮流となっている。わが国においても、平成 14 年に幹細胞に特化した研究コミュニティである幹細胞シンポジウムが発足している。現在、ES 細胞、組織幹細胞、iPS 細胞、がん幹細胞など、急速に発展している幹細胞研究と、がん研究や、ポストゲノム研究分野の一部を統合し、推進することによって、広い範囲の研究者が問題意識を共有し、情報を交換できる総合研究分野として発展させることができる。これによって、幹細胞から組織・器官の構築、ひいては人体形成プロセスや、これらの破綻・異常のメカニズムの解明が飛躍的に進む。

第二に、幹細胞恒常性の不全に関する研究による、がん再発予防の技術シーズ創出が挙げられる。近年の幹細胞研究は細胞移植治療のツール提供のみならず、疾患発症機構に対する深い洞察の可能性を提示している。近年、様々ながんにおいて報告されているがん幹細胞は、新たながん細胞を生み、悪性化を担うがん組織における一部の細胞群とされている。抗がん剤を投与してもがんが再発するのは、極僅かに生存したがん幹細胞が新たにがん細胞を新生させるためと考えられている。組織幹細胞の中で腫瘍を形成するリスクをもつ細胞の同定過程から、がん幹細胞の分子マーカーについての有益な知見が得られる。これによって、正常な組織幹細胞と比較してがん幹細胞の異常部位を修復するなどの、がん再発予防についての研究開発に波及効果を与える。

最後に、幹細胞に着眼した老化研究の進展が挙げられる。我が国の高齢化社会の進行に伴い、老化に伴って身体機能はなぜ低下するのか、あるいは不全となるのか、という医学的命題に対する解の重要性が高まっている。幹細胞恒常性の破綻に関する研究によって、血液や、骨格筋などの組織において、老化に伴って機能が低下、あるいは不全となる現象に対する有益な視座を与え、予防医療のシーズを提供する老化研究を発展させる。

第6章 社会・経済的効果

社会的効果としては、まず、「幹細胞ホメオスタシス」の推進過程において、病理グループとして研究参加する大学病院等の、先端医療の開発力を向上させる効果があげられる。また、生活者の視点に立ったとき、本提案の推進で再生医療の開発が加速化することは、目下、有効な治療法がない神経変性疾患、循環器系疾患、筋変性疾患、糖尿病、血液系疾患などの患者やその家族に対して大きな希望を与えるものとなる。人口10万人あたりの傷病分類別患者数*で高い順に上位3疾患を列挙すると、

入院；「精神及び行動の障害」：255、「循環器系の疾患」：249、「新生物」：133

外来；「消化器系疾患」：1,019、「筋骨格系及び結合組織疾患」：769、「循環器系疾患」743

となっており、再生医療が実現し、社会に治療法として普及した段階では、上記の「新生物」を除いた疾患の多くを根治する医療を創出されると期待される。また、再生医療を受ける患者は、自己修復能力を補強して損なわれた生理機能を代償し、疾患を克服することによる精神的再生を経験するとみられる。再生医療の開発は、従来の医療とは異なる医療観を人々の間で共有する契機をもたらす。

経済的効果としては、再生医療が普及した段階では、根治治療による医療費削減、バイオテクノロジー企業の創業や雇用創出、ひいては税収の増加がみこまれる。再生医療の実現による波及効果について、一つのシミュレーションがある。米国カリフォルニア州が法案第71号「カリフォルニア幹細胞研究・治療 イニシアチブ」の審議過程において、10年で30億ドルの研究投資を行なった場合の経済的波及効果分析**をコンサルタント会社が実施した。その分析結果を抜粋し、再生医療による治療効果の小、中、大規模別にまとめたものを付録の表5に示した。人口3700万人のカリフォルニア州において、公的資金投入にともなう発行債券の返済期間を30年と設定し、この期間内の投資に対する回収金額を算出したところ、法案71号の執行に伴う税収および六大疾患への州医療費の支出削減、および特許料収入などで、小規模の治療効果が達成された場合、投資金額の120%、中規模の治療効果の場合、235%、大規模の治療効果の場合は750%の回収額が予想された。また、GMP基準の治療用細胞の生産・供

*厚生労働省 平成17年 患者調査の概況資料より抜粋

** http://www.analysisgroup.com/AnalysisGroup/uploadedFiles/News_and_Events/News/Proposition_71_report.pdf

給など、新たな医療産業を創出する結果、単年あたりの雇用数で 360,000～673,000 の雇用を生むことを見込むとしている。わが国においても、再生医療が実現した場合は、カリフォルニア州 法案 71 号のシミュレーション結果と同等以上の波及効果があると期待される。

第8章 検討の経緯

1. 科学技術の未来を展望する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」*

<概要>

平成 18 年 12 月 27 日開催の JST/CRDS 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」の結果、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、CRDS で検討した結果、今後の細胞研究の方向性として幹細胞恒常性の成立機構に関する研究を重要視すべきであるとの結論に達した。本領域は、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し、難治疾患を克服する細胞治療の開発、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、さらに G-TeC で検討を進めることとした。

○コーディネーター

西川 伸一（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）

宮園 浩平（東京大学大学院医学系研究科 教授）

○討議者

岡野 栄之	慶応義塾大学	医学部	教授
須田 年生	慶応義塾大学	医学部	教授
中内 啓光	東京大学	医科学研究所	教授
丹羽 仁史	理化学研究所	発生・再生科学総合研究センター	チームリーダー
山中 伸弥	京都大学	再生医科学研究所	教授
石川 冬木	京都大学	大学院生命科学系研究科	教授
原 英二	徳島大学	ゲノム機能研究センター	教授
平尾 敦	金沢大学	がん研究所	教授
正井 久雄	東京都臨床医学総合研究所	分子動態研究分野	参事研究員
石野 史敏	東京医科歯科大学	難治疾患研究所	教授
牛島 俊和	国立がんセンター	発がん研究部	部長

* JST/CRDS 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 平成 19 年 3 月発行 CRDS-FY2006-GR-10 <http://crds.jst.go.jp/output/rp.html>

塩田 邦郎 東京大学 大学院農学生命科学研究科 教授
 眞貝 洋一 京都大学 ウイルス研究所 教授

○オブザーバー

松尾 泰樹 (文部科学省研究振興局 ライフサイエンス課 課長)

所属、役職はワークショップ開催当時のもの、敬称略

2. G-TeC「幹細胞ホメオスタシス」 国際技術力比較調査 (幹細胞研究) **

<概要>

研究領域「幹細胞ホメオスタシス」は、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ことと定義し、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り調査を実施した。調査を結果ふまえて、我が国の幹細胞研究の今後のあり方について以下のようにまとめた。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。

○ 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シンポジウムに出席し、同大学の施設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)

○ 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)

** JST/CRDS 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 月発行 CRDS-FY2007-GR-01 <http://crds.jst.go.jp/output/rp.html>

○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、米国から見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（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；細胞移植治療の臨床試験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 を訪問した。

3. G-TeC「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)^{***}

<概要>

5月に実施した米国 G-TeC「幹細胞ホメオスタシス」において、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上で Epigenetics が重要であることが確認された。これをふまえて我が国のエピジェネティクスの国際的な水準と幹細胞研究との接点について調査した。その結果、欧州では、エピジェネティクスによる ES 細胞の特性解明のプログラムなど多様なエピジェネティクス関連のプログラムが先進的に推進されており、エピジェネティックな異常ががんや先天性疾患に関与していることが明らかになりつつあることが分かった。また、エピジェネティクスによる幹細胞の品質管理を事業とする企業もみられ、がんに対す

^{***} JST/CRDS G-TeC 報告書「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）印刷中

るいわゆるエピジェネティックドラッグが上市されていた。我が国におけるエピジェネティクスの振興のあり方について考察した。

期間；平成 19 年 6 月 3 日～8 日

調査者；石井 哲也（CRDS 江口 G アソシエイトフェロー）

牛島 俊和（国立がんセンター研究所 発がん研究部 部長）

佐々木 裕之（国立遺伝学研究所 人類遺伝研究部門 教授）

訪問先；EU FP6 Epigenome Network of Excellence 参画拠点である Spanish National Cancer Center、The Wellcome Trust/Cancer Research UK Gurdon Institute、Biotech Research & Innovation Centre / University of Copenhagen、EU FP6 Human Epigenome Project 参画拠点である The Wellcome Trust Sanger Institute を訪問した。

4. 有識者インタビュー

<概要>

平成 19 年 6 月～8 月の間に以下の有識者インタビューを実施し、ワークショップおよび G-TeC の結果を受けて策定したプロポール骨子について意見を求め、プロポーザル策定の参考とした。

インタビュー先；

赤司 浩一（九州大学病院 遺伝子・細胞療法部 教授）

高坂 新一（国立精神・神経センター神経研究所 所長）

須田 年生（慶応義塾大学 医学部 教授）

武田 伸一（国立精神・神経センター神経研究所 部長）

中内 啓光（東京大学 医科学研究所 教授）

中尾 光善（熊本大学 発生医学研究センター 教授）

永谷 憲歳（国立循環器病センター 研究所 部長）

所属、役職は当時のもの、敬称略

【付録】 国内外の状況

1. 知的財産数の傾向

“Stem Cell” というキーワードで検索された、1993年から2004年の17,800特許を集計した結果を下記に示す。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。

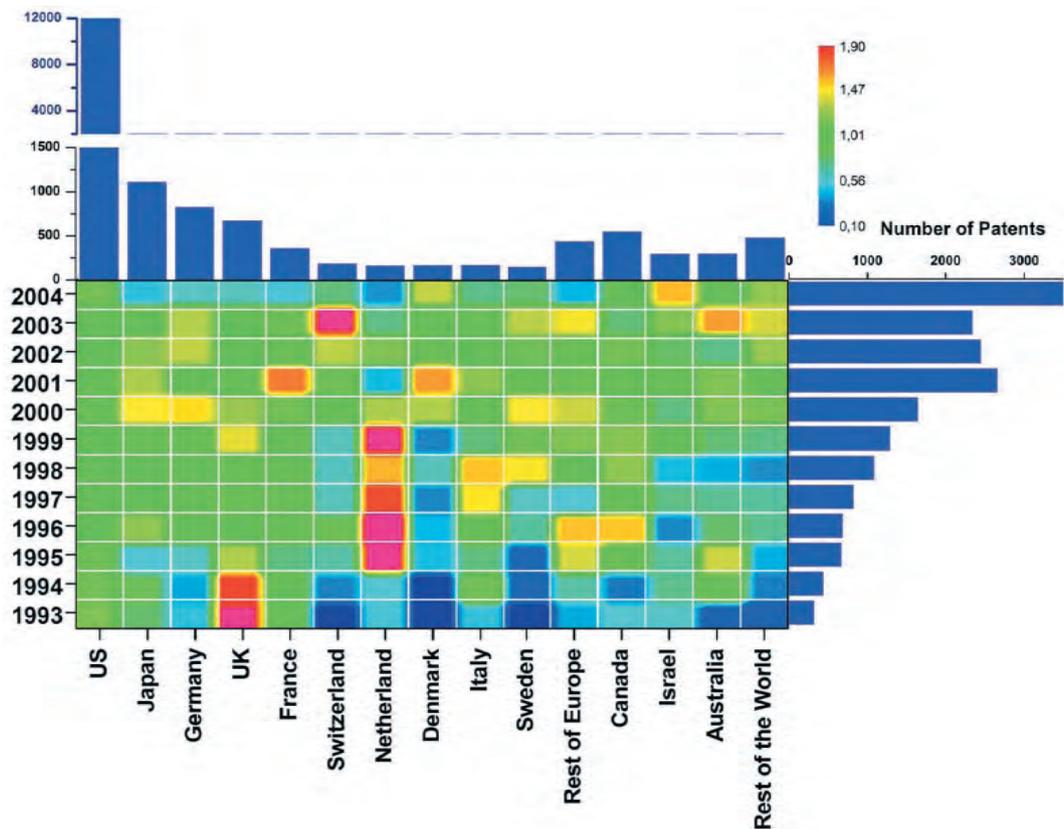


図 5. “Stem Cell” 関連特許の動向

出典：UK Stem Cell Initiative Report & Recommendations, November 2005

1993年から2004年の当該特許、17,800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/>

2. 細胞移植治療の開発状況

NIH の臨床試験データベースを用いて、“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、633 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思われる。これをさらにエリア毎に解析したところ、米国 454、欧州 132 が圧倒的な件数で、次に中東 36、カナダ 26、アジア大陸 24 となった。我が国は基礎研究の進展状況を考えると多くなく 4 例であった。この内訳は、慶応義塾大学の造血幹細胞移植、(財) 先端医療振興財団による CD34+ 細胞移植 2 例、都立駒込病院の骨髄由来細胞移植であった。

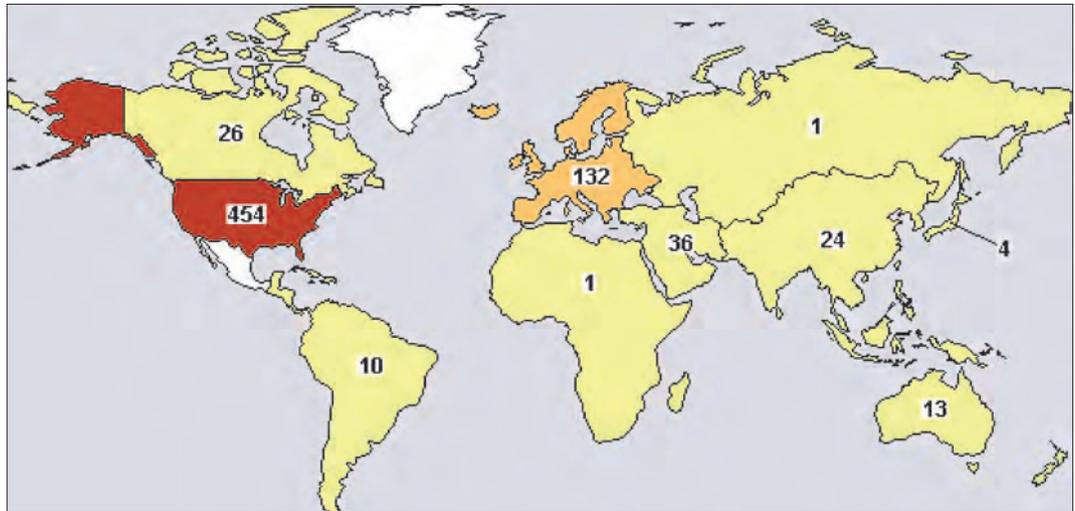


図 6. 幹細胞臨床試験の動向

2007 年 10 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>

3. 幹細胞治療の開発状況

表 3 に、企業が主体となって進めている開発状況を示した。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増殖能を有しており、研究者の注目が集まっている。また、生体外における ES 細胞から神経系への分化制御技術は最も進展しているとされる。にも関わらず、ES 細胞由来の分化細胞による臨床試験が、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。

表 3. 細胞移植治療の開発状況（JST/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	オーファンドラッグ指定
	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	オーファンドラッグ指定
	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
	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 細胞由来オリゴデロサイト前駆細胞	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

4. 幹細胞研究に対する主な公的資金

主なものを以下、表 4 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、EuroStemCell 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。このプログラムでは ES 細胞のエピジェネティック プロファイルの解明も含まれている。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。英国厚生省の審議会資料 ([Http://www.advisorybodies.doh.gov.uk/uksci/](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 4. 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 Initiative	2006-2015	£ 100M (2006, 2007 の 2 年分)	123
米国	NIH	幹細胞関連研究資金	—	\$ 609M (2006 年度)	749
	カリフォルニア州	Proposition 71	2005-2014	\$ 300M (単年度)	369
	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)	258
	ニュージャージー州	幹細胞研究所建設費	—	\$ 270M (2007 年以降)	332
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

5. 幹細胞研究への投資の回収ケーススタディー

人口 3700 万人の米国カリフォルニア州において、10 年で 30 億ドルの研究投資を行なった場合の経済的リターン分析結果を抜粋し、再生医療による治療効果の小、中、大規模別にまとめたものを表 5 に示した。本研究投資に伴い発行した公債の返済期間を 30 年と設定した。返済期間の発生する利子を含めると総額 54 億ドルの投資になる。公債返済期間、30 年間

において投資に対する回収金額を算出したところ、研究費の使用に伴う税金および六大疾患への州医療費の支出削減、および特許料収入などで、小規模の治療効果が達成された場合、投資金額の120%、中規模の治療効果の場合、235%、大規模の治療効果の場合は750%の回収額と予想した。また、GMP基準の治療用細胞の生産・供給など、新たな医療開発支援サービスを創出する結果、単年あたりの雇用数で360000～673000の雇用を生むことを見込むとしている。

表5. 米国カリフォルニア州 法案第71号、「カリフォルニア幹細胞研究・治療イニシアチブ」の経済的波及効果分析

	小規模の 治療効果	中規模の 治療効果	大規模の 治療効果
州予算における支出費用 ¹	\$5,355	\$5,355	\$5,355
州予算への回収金額			
1) 法案71号直接執行による税収額	240	240	240
2) ライフサイエンス活動増加による税収額 ²	2,206	4,411	4,411
3) 六大疾患 ³ への州医療費の支出削減額 ⁴	3,444	6,887	34,437
4) 特許料収入額 ⁵	537	1,073	1,073
合計	6,427	12,611	40,161
支出費用に対する割合	120%	235%	750%
州予算を含まれない州全体への回集金額 ¹			
・健康医療費の削減額 ⁶	9,180	18,359	91,797
	171%	343%	1714%
推定雇用創出数 ⁷			
・法案71号直接執行による雇用数	47,480	47,480	47,480
・ライフサイエンス活動増加による雇用数	312,847	625,695	625,695
合計	360,327	673,175	673,175

1 単位：百万\$

2 活動増加割合；小規模：2.5%、中規模：5%、大規模：5%を適用

3 六大疾患； 脳梗塞、心筋梗塞、糖尿病、パーキンソン病、脊髄損傷、アルツハイマー病

4 支出削減割合；小規模：1%、中規模：2%、大規模：10%を適用

5 実施料率；小規模：2%、中規模：4%、大規模：4%を適用

6 削減割合； ；小規模：2.5%、中規模：5%、大規模：5%を適用

7 雇用創出数；1雇用・単年

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化する、幹細胞恒常性の 成立機構の基礎研究—

CRDS-FY2007-SP-05

独立行政法人 科学技術振興機構 研究開発戦略センター

平成19年10月

江口グループ

(ライフサイエンス分野担当)

〒102-0884 東京都千代田区二番町3番地

電話 03 (5214) 7481

ファクス 03 (5214) 7385

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

平成19年10月

©2007 JST/CRDS

許可なく複写・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。
