

CRDS-FY2010-SP03

戦略イニシアティブ

ヒト多細胞体の構築・移植技術の確立と 実用化

STRATEGIC INITIATIVE

Research and Development of Human Cellular and
Tissue Engineering for Clinical Development



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

研究開発戦略センターでは、国として重点的に推進すべき研究領域や課題を選び、以下 3 種類いずれかの戦略プロポーザルとして発行している。

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

「ヒト多細胞体の構築・移植技術の確立と実用化」とは、生命を構成する基本単位である細胞の動態をシステムとして理解し操作するという、新しいライフサイエンスの研究潮流を活用し、その成果と、従来から推進されている再生医療研究、移植免疫研究、人工臓器技術開発などとの融合的展開を図ることによって、特定の生体機能を担う臓器・器官の一部または全体を再現する、ヒトの体内に移植、生着が可能な多細胞体を人工的に構築し、提供を実現することで革新的な医療技術の実用化を目指すものである。

本提案によって推進される研究の成果と技術開発により、代替治療法がなく喫緊に臓器移植が必要な疾患、障害を抱える人々へ安全でより生体機能に近い臓器・器官を提供できるようになるとともに、高額な医療費のかかる対症療法に代わって機能代償や臓器移植技術を適用できる疾患範囲を拡大し、脳死患者や健康な提供者から臓器提供を受ける際の倫理的問題、技術的課題を克服した移植医療技術を広く人々に提供できるようになる。これにより、我が国の健康長寿の礎を創出し、ライフサイエンス産業の新興を図り、国際的にも問題を引き起こしている臓器移植ビジネスをとりまく倫理的、法的、社会的問題を当該技術の普及によって解決していく（図1）¹。

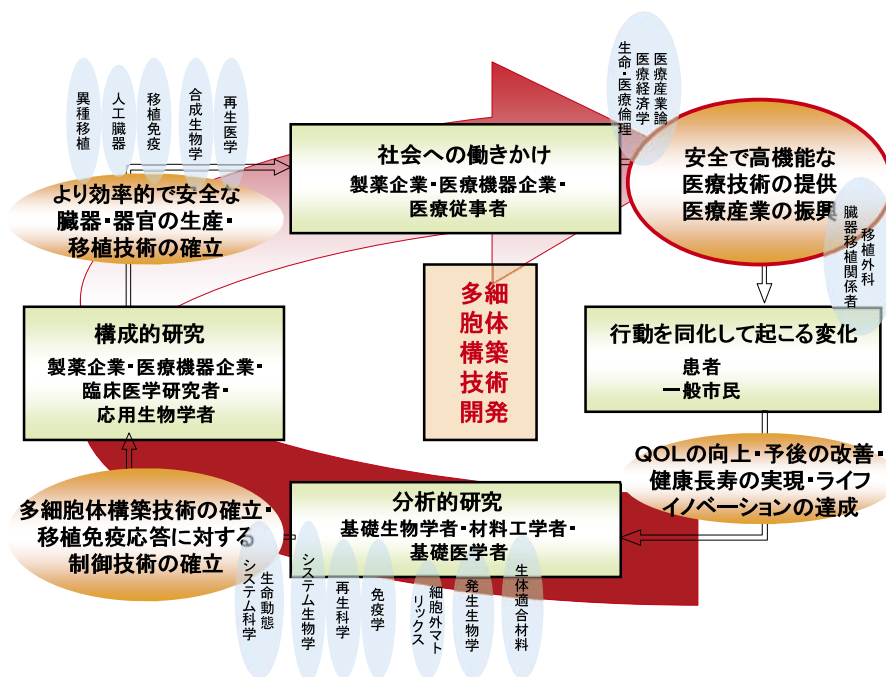


図 1. 本提案の達成目標と推進プロセスを構造化した概念図

現在、我が国においては、臓器移植にまつわる様々な制約により、人体由来臓器の移植における需要と供給の間に不均衡が生じており、移植用の人体由来臓器が欧米と比較して圧倒的に不足している。高齢化による慢性疾患患者の増加に伴い、人工透析患者数が年間約1万人ずつ増加すると予測されるなど、旧来の医療機器による治療技術の提供が限界

1 吉川弘之「研究開発戦略立案の方法論——持続性社会の実現のために——（独立行政法人科学技術振興機構 研究開発戦略センター、2010）における図 2（p3）ならびに図 14～18（pp. 21-25）をもとに作成
http://crds.ist.go.jp/about/method.html

に近づきつつある例も見られる。また、我が国のように移植用臓器が不足する先進国の患者が臓器移植に関する規制の整備が遅れている途上国、新興国において臓器移植を受ける例が近年増加しており、貧困層の臓器を「商品」として扱う臓器売買ビジネスの横行や移植臓器の確保を目的とした子どもの拉致・殺害事件の発生の伏線となっている。そのため、倫理的・人道的見地から、World Health Organization（世界保健機構、WHO）からは“移植用臓器の国内自給自足”を促す決議案が採択されている。このような背景から、ヒトの生体内に移植可能な臓器・器官の構築技術の確立は国内外において早急に求められており、社会的なニーズは高い。本プロポーザルにおいて提案する研究開発領域は、多細胞体構築技術の要素技術・基盤技術に資する研究開発から生まれた医療技術を実用段階へと進展させ、さらにその産業化を達成する段階まで到達させるものとして、以下の3つの研究開発課題からなる。

- 特定の生体機能を担う器官・臓器の一部または全体を再現する多細胞体の構築技術開発
- 構築技術が確立された多細胞体を効率的に作製する製造工程確立に有用な技術開発
- 生体に移植された多細胞体の生着率の向上、安全性の評価などに有用な指標の探索ならびに計測技術の開発

第一の課題は「特定の生体機能を担う臓器・器官の一部または全体を人為的に構築する」という観点から、各種の多能性細胞や生体適合材料などの革新的な操作手法による臓器・器官構築技術基盤の形成を目指す。第二の課題については「確実、迅速、大量、安価に多細胞体を作製する」という観点から、まず、多能性細胞や生体適合材料の品質管理、大量生産、ならびに安定供給システムの開発を推進し、さらに、臓器や器官の製造工程確立に有用な技術開発を目指す。第三の課題では「移植された多細胞体の生着とよりよい予後」という観点から、免疫寛容の分子レベルでの理解に基づく免疫制御技術開発、評価や製造工程の制御に有用なマーカーの探索と計測、評価技術開発、また、移植を受ける個々の患者に適した移植手術計画の立案や予後の評価を行う生体シミュレーションシステムの開発を含む。

研究推進体制としては、当該領域に関連する多様な要素技術・基盤技術の研究開発を個々の研究者、研究グループが独自に行いつつその成果を網羅的に共有し、さらには既存技術開発の適切な融合や活用も可能な体制が求められる。また、個別の要素技術開発研究グループが複数集まって、クリニカル・サイエンス主導の目的達成型研究開発を、実験施設と医療施設が併設されている拠点機関で推進することが望ましい。また個別の要素技術開発の成果を臨床研究、トランスレーショナル・リサーチなどを経て、さらに社会実装へと繋げていくクリニカル・デベロップメントを適切に進めるべく、ベンチャー企業を含む産業界との連携や規制当局との交渉機能を持つ組織を研究推進体制の中に組み込んでおくことも重要である。

本研究開発戦略では、特定の生体機能を担う細胞の集合体を目的に沿って3次元に構築する技術開発にかかる期間と生体内においてそれらの構築された器官が安全で恒久的に

機能するための安全性評価、移植に伴う免疫制御技術の確立、前臨床試験に計 10 年ほどかかることを想定し、多細胞体を効率的に作製するための設備の確立や治験を含めた全研究期間を 15 年間とする。

Executive Summary

The strategic initiative entitled "Research and Development of Human Cellular and Tissue Engineering for Clinical Development" provides the research and development strategy to apply recent technological achievement of cell dynamics biology to regenerative medicine, transplantation immunology, and artificial organ technology, which would progress the innovative tissue and biomaterial engineering to reconstruct multi-cellular structure(s) for specific vital function of human organ(s) ready to implant in human bodies.

The research and development plan suggested in this proposal would deliver safer and high-functioning artificial organ(s)/tissue(s) to patients who have no alternative treatment. It would also expand treatment opportunity using organ/tissue implants, resulting in reducing medical care costs on the patients currently depending on symptomatic therapy, and also solving ethical and technological (including immunology) problems of organ donation between humans. Thus, promoting this research and development strategy would improve health progress the industrialization of life science technologies, and resolve the global pending issues of ethical, legal, social implications of organ transplant businesses.

Currently, various regulations and limitations associated with organ donation/transplantation in Japan cause mismatch between the numbers of patients and donors of organ transplants, resulting in the shortage of organs for implantation. In addition, the number of patients who visit developing countries from developed ones for organ transplantation is increasing, which causes among poverty societies illegal organ trades or abduction and murder of children to retain organ supply for transplantation. Considering such situation, the sixty-third World Health Assembly of World Health Organization (WHO) adopted WHA63.22 on 21 May 2010, recommending each member country to develop a system for the altruistic voluntary non-remunerated donation of cells, tissues and organs in accordance with nation capacities and legislation². This adoption suggests that each nation should make considerable effort to provide sufficient organ supply for transplantation within its own country. Because social need for the organ supply is quite urgent, technologies to make up artificial cells, tissues, and organs would be anticipated internationally.

In this proposal, we recommend the following three research and development projects to progress technological basis and elements of three-dimensional tissue engineering followed by the clinical development and industrialization.

² http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_R22-en.pdf

- Development of cell and tissue engineering technology to reconstruct an organ or develop multi-cellular structures which retain vital function of the given organ
- Development of manufacturing process of an established artificial organs and multi-cellular structures
- Establishing immunological approaches to improve graft survival rate including development of useful indicators and measurement technology

The goal of the first project is to establish innovative technological basis manipulating various cells and biomaterials for making artificial organs and multi-cellular structures. The second project aims the establishment of well-qualified manufacturing process applicable to mass and stable production. The last one aims molecular-level immunological control system, in terms of immunological tolerance and development of indicators which measure the manufacturing processes, as well as a simulation system for the patient's vital condition.

Regarding the research team structure for these projects, it is required that each researcher (or research team) in the team set his/her goal and share his/her achievements across members. And it is recommended that both academic and clinical institutes are involved in the projects and integrate elemental technology for clinical science-oriented, goal-oriented research and development. Further, to facilitate clinical development which connects clinical science achievements to social benefits, it is important to keep close contact with both industries and competent authorities throughout the projects

In this initiative, 10 years are estimated to establish an initial manufacturing process of multi-cellular structure with specific vital function(s), and biological/medical progress for successful engraftment of the implanted artificial structures, which includes pre-clinical trial. Additional 5 years may be required to establish an efficient manufacturing process as well as to pass clinical trials, so that the estimated achievement period is at least 15 years.

目 次

第1章 提案の内容	1
第2章 投資する意義	5
第3章 具体的な研究開発課題	7
第4章 研究開発の推進方法	9
第5章 科学技術上の効果	12
第6章 社会・経済的効果	13
第7章 時間軸に対する考察	14
第8章 検討の経緯	15
第9章 国内外の動向	25

第1章 提案の内容

「ヒト多細胞体の構築・移植技術の確立と実用化」とは、近年顕著な進展がみられている細胞動態の可視化技術や、定量生物学、数理科学と生命科学の融合領域研究を推進できる大型拠点組織を活用し、再生医療研究、移植免疫研究、身体機能補そう技術開発などと融合的に展開することによって、ヒトの体内に移植、生着が可能な臓器・器官の一部または全体を提供することで医療技術開発研究の社会還元、産業化を目指すものである。この技術開発により、代替治療法がなく喫緊に臓器移植の必要な疾患、障害を抱える人々へ安全でより生体機能に近い臓器・器官を提供できるようになるとともに、高額な医療費のかかる対症療法に代わって臓器移植技術を適用できる疾患範囲が拡大され、脳死患者や健康な提供者から臓器提供を受ける際の倫理的問題、技術的課題を克服した移植医療技術が広く人々に提供されるようになる。これにより、我が国の健康長寿の礎を創出し、ライフサイエンス産業の新興を図り、国際的にも問題を引き起こしている臓器移植ビジネスをとりまく倫理的、法的、社会的問題を当該技術の普及によって解決していく（図1再掲）。

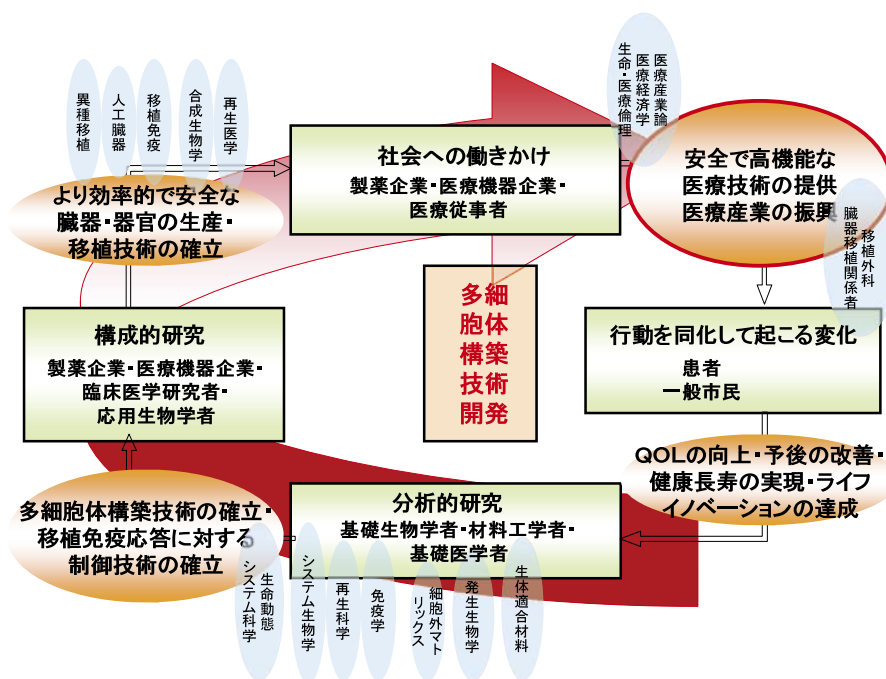


図1（再掲）．本提案の達成目標と推進プロセスを構造化した概念図

我が国では、幹細胞を用いた再生医療による細胞治療、組織修復治療、また生体適合性の高い材料開発などの分野において萌芽的研究が実施されているが、国内では生体適合材料などを用いた治験の実施基準が不明確で、審査期間も長期に亘り実用化が進みにくい。幹細胞研究に関しては、ヒト胚性幹細胞樹立の是非などの倫理的問題のほか、iPS細胞の作成や品質管理技術の標準化が未整備であること、幹細胞から特定の臓器が再構築される過程そのものの生物学的機序に不明な部分が多いこと、そして、人工的に作られた臓器を生体に移植した場合の免疫反応についての研究がまだ十分ではないことから、実用化への道のりは遠い。

これらの背景をふまえ、本プロポーザルにおいて提案する研究開発領域は、多細胞体構築技術の要素技術、基盤技術に資する研究開発から生まれた医療技術を実用段階へと進展させ、さらにその産業化を達成する段階まで到達させる研究開発を中心に推進する。その際、学術研究としての科学的価値の向上と共に、産業としての達成度を高めることに主眼を置き、研究開発のポートフォリオを作成して取り組んでいくことが重要である（図2）。

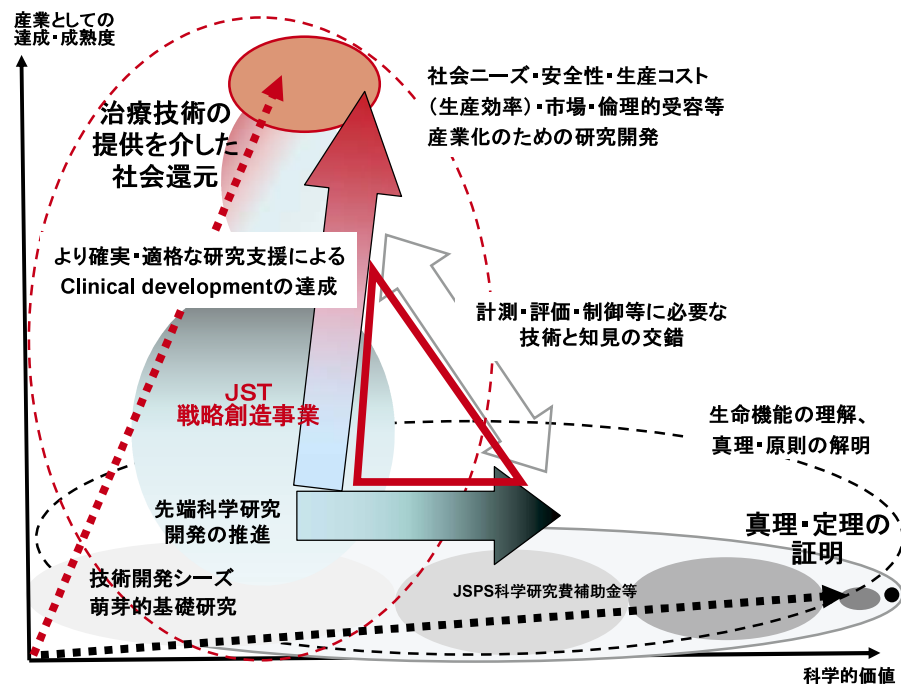


図2. 本提案において目指すべき達成目標の概念図

（自治医科大学小林英司教授（大塚製薬工場特別顧問）の原案をもとにCRDSが作成）

本提案では、具体的には以下の3つの研究開発課題を軸に展開、推進する。

- 特定の生体機能を担う器官・臓器の一部または全体を再現する多細胞体の構築技術開発
- 構築技術が確立された多細胞体を効率的に作製する製造工程確立に有用な技術開発
- 生体に移植された多細胞体の生着率の向上、安全性の評価などに有用な指標の探索ならびに計測技術の開発

第一の課題は「特定の生体機能を担う器官を人為的に構築する」という観点から、幹細胞の分化・増殖・誘導のメカニズムの理解と制御技術の開発に有用と考えられる、細胞（細胞集団）の様々な動態に関する定量計測と制御研究の基盤技術化を図り、そこに生体適合材料開発、細胞外マトリックス研究の成果を融合させ、各種の多能性細胞や生体適合材料などの革新的な操作手法による臓器・器官構築技術基盤の形成を目指す。この第一の研究開発課題の実現が、本提案の研究開発戦略の展開において必須である。第二の課題については「確実、迅速、大量、安価に臓器・器官を人工的に作製する」という観点から、まず、多能性細胞や生体適合材料の品質管理、大量生産、ならびに安定供給システムの開発を推進する。そして、多能性細胞の分化・増殖の制御に重要と考えられる周辺環境に関する生

命現象の計測に基づく臓器・器官構築メカニズムの解明ならびに数理モデルの確立、モデルに基づく工程の制御が可能な臓器・器官の製造工程確立に有用な技術開発を目指す。第三の課題では「移植された多細胞体の生着とよりよい予後」という観点から、免疫寛容の分子レベルでの理解に基づく免疫制御技術開発のほか、臓器・器官の製造工程の制御に有用な安全性と機能評価の指標となるマーカーの探索と計測、評価技術の開発を推進する。また、移植を受ける個々の患者の生体条件を的確に把握し、その条件に見合った器官デザインや移植スケジュール管理を行うための技術（例えば、分子レベルの生体細胞群のリアルタイム計測ならびに可視化技術、移植手術計画の立案や予後の適切な評価を行う生体シミュレーションシステムの開発）を扱う。

研究推進体制としては、当該領域に関連する多様な要素技術・基盤技術の研究開発を個々の研究者、研究グループが独自に行いつつその成果を網羅的に共有し、さらには既存技術開発の適切な融合や活用も可能な「プラットフォーム型（目標達成のための意思決定や進捗管理を行う一つの拠点組織に、個別の研究開発課題を実施する研究チームが参加し、研究開発のフェーズに応じて拠点施設への出入りが繰り返される）」「コンソーシアム型（複数の拠点組織がそれぞれの特性や目的に応じた研究開発体制を以って参加し、全体の目標達成のための意思決定や進捗管理を行う）」などが想定される。特定の生体機能を担う多細胞体の構築とヒトへの移植技術の実用化、という「クリニカル・デベロップメント」を目指すには、個別の要素技術開発研究グループが複数集まって、クリニカル・サイエンス主導の目的達成型研究開発を進めることが必要である。その際、臨床現場における臓器再生、移植医学に精通した研究者をリーダー格に含む「チーム型」の推進体制による研究開発を進めることが望ましい。クリニカル・サイエンス主体のチーム型研究の実施機関には、目的となる多細胞体の作製から移植手術までを一貫して実施できるよう、実験施設と医療施設が併設されていることが求められる。また、臨床研究、トランスレーショナル・リサーチなどを経て、さらに社会実装へと繋げていくクリニカル・デベロップメントを適切に進めるべく、ベンチャー企業を含む産業界との連携や規制当局との交渉機能を持っていることも重要である（図3）。

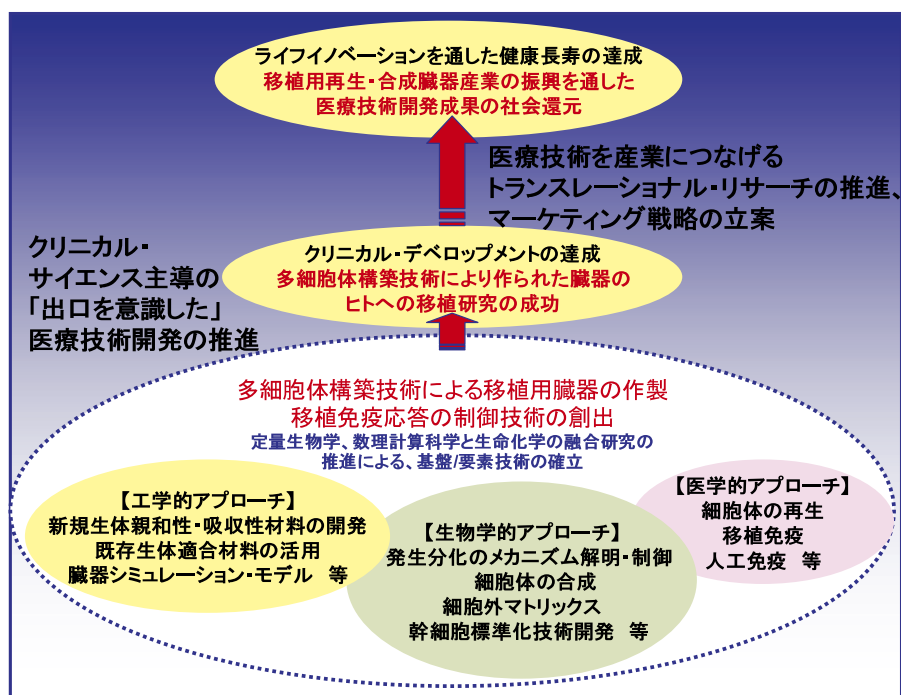


図 3. 本提案において想定される研究開発プロセス

第2章 投資する意義

「ヒト多細胞体の構築・移植」に関する目標達成型研究開発に投資することにより、既に国際的に高い研究水準にある我が国のiPS細胞などの研究を基にした発生・再生科学分野の発展的研究のみならず、それらを生体適合材料開発や異種移植研究、さらには免疫学研究と融合させる過程で波及的に生まれる学際的研究、また、これらの連携に有用な技術・情報基盤を提供することが期待される諸分野（数理科学と生命科学の融合研究、定量生物学、合成生物学、生体計測技術開発など）が効果的に推進される。また、これらの研究開発を産業化へと結びつけるための研究開発マネジメント組織における人材の雇用と育成により、「新成長戦略（平成22年6月18日、閣議決定）」における「ライフ・イノベーション」を支える科学的基盤の整備と「臓器・器官の構築と移植」という新たな医療産業分野への創出がはかられ、投資に見合った成果が期待できる。

現在、我が国においては、臓器移植にまつわる様々な制約により、人体由来臓器の移植における需要と供給の間に不均衡が生じており、移植用の人体由来臓器が欧米と比較して圧倒的に不足している。さらに、我が国では、高齢化による慢性疾患患者の増加に伴い、外部装着型医療機器を用いた、臓器の慢性機能不全治療における需要と供給のバランスは、機器の設置数としても、いずれ限界が来ると医療現場では予想されている。このような、将来にわたる長期的な移植用臓器の不足や医療機器による機能代償治療技術の提供機会の不足の問題は、2010年7月の改正臓器移植法施行後にも大幅な改善が見込めていないのが現状である。

こうした国内状況を背景に、海外において臓器移植手術をうける患者の例も報告されている。しかし、移植臓器の斡旋や移植手術を行う医療機関を仲介するサービスを提供する「移植ビジネス」に伴う国際的な倫理的課題（移植提供者の人権、同意方法、高額な価格設定、安全性の担保など）への懸念が生命倫理の専門家や人権団体から指摘されており、規制への動きが本格化している。2008年5月には、「臓器取引と移植ツーリズムに関するイスタンブール宣言」が国際移植学会によって発表され³、2010年5月には、World Health Organization（世界保健機構、WHO）が「人の細胞、組織、臓器の移植に関する指針」案を承認し、臓器移植問題委員会が、移植手術を受けるための渡航の自粛を求め、臓器売買の禁止を明記した決議案を採択した。また、我が国の患者が最も多く渡航移植を実施してきた実績を持つ米国においても、連邦政府が、2009年に他国からの移植患者を制限する方針を示すなど、各国における渡航移植の受け入れ禁止や大幅な制限が具体化されてきた。我が国における移植用臓器の不足を海外の人体由来臓器によって補うことは今後ますます困難になっていくことが予想される。

以上のように、ヒトの生体内に移植可能な臓器・器官の構築技術の確立および我が国で必要とされる移植用臓器を国内で調達できる技術開発、環境整備は、患者への治療機会の提供のみならず、医療経済、医療倫理の面からも必要とされており、社会的なニーズは高いと言える。

³ 日本移植学会アドホック翻訳委員会による翻訳文書
http://www.asas.or.jp/jst/pdf/istanbul_summit200806.pdf

本提案では、移植医療を必要とする患者、あるいは今後必要となる潜在受益者に対して、安定した機能代償治療の提供が可能となる技術の創出を目指す。その成果により、移植治療を受ける際の医学的課題が克服され、移植医療が広く人々に提供されて、我が国の健康長寿の礎を創出し、国民の健康と生活の質の向上、ならびに医療の質の向上が見込まれる。同時に、幹細胞研究の成果を産業化することによる我が国の国際競争力が強化され、さらには、国際的な問題となっている臓器移植ビジネスに関連する倫理的、法的、社会的問題を当該技術の普及によって解決することも可能となる。このように、本提案による研究成果は、我が国のみならず、世界的規模での移植医療の質の向上と関連する課題の解決を通じた人類全体の健康長寿の推進、サステナビリティの向上という貢献が期待できる。これらの効果より、研究への投資の意義は十分にあると考えられる（図4）。

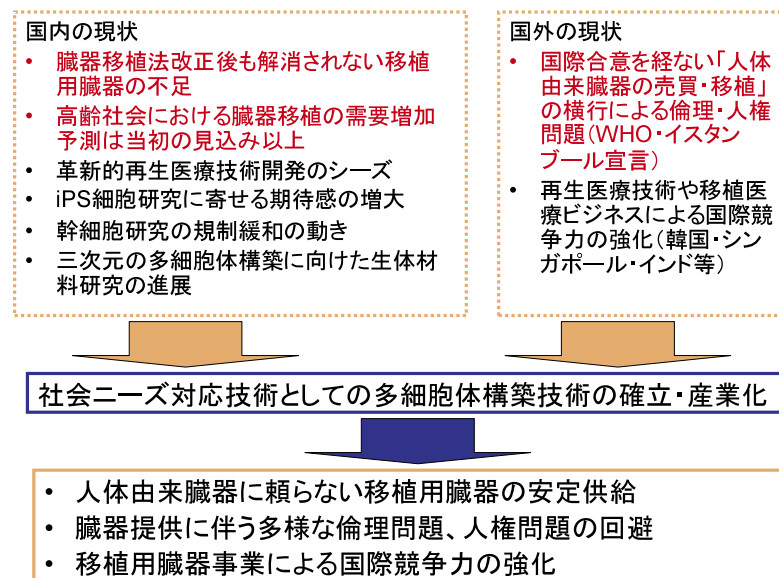


図4. 本提案の背景にある社会ニーズと技術開発の推進がもたらす効果

第3章 具体的な研究開発課題

本プロポーザルの研究開発課題は、「安全で機能性に優れた多細胞体」を「作製可能」とし、「安定的に大量生産」し、そして「生体において安全かつ恒久的に機能する」という観点から、3つの研究開発段階に分けられる。まず、「多細胞体を作製する」段階には、特定の生体機能を担った臓器・器官の一部あるいは全体を人為的に作製するための前段階となる、器官の発生・再生過程の詳細な理解に基づく効率的な多細胞体の構築手法、例えば、従来の培養手法を超越する革新的な材料と装置を用いた多細胞体の培養・分化誘導の手法、また、構築された多細胞体が目的に沿った生体機能を正常に再現しているかを評価する手法、に関連した研究開発が含まれる。次に、「多細胞体を安定的に大量生産する」段階には、「多細胞体を作製する」段階において確立された技術を、実験室で再現可能なレベルから、産業技術としての実効性を持つレベルの製造工程上で再現できるよう、「より早く、より大量に、かつ安定した」多細胞体の作製技術を展開するための研究開発が含まれる。さらに、「多細胞体が生体において安全かつ恒久的に機能する」段階では、移植された多細胞体に対する患者個々人の免疫反応の評価と制御を可能にする技術の他、生着率の改善を目指した移植技術ならびに患者の生体条件の評価や予測技術、などの研究開発が含まれる。

これらをふまえ、本プロポーザルでは、多細胞体構築技術の研究開発から生まれた医療基盤技術を臨床試験へ進展させることのできる段階まで、広義の基礎研究ならびに支援技術開発を推進する事を提案する。以下に個別の研究開発課題を列挙する。

○特定の生体機能を担う多細胞体の3次元構築技術開発

「特定の生体機能を担う臓器・器官の一部または全体を人為的に構築する」という観点から、以下の研究課題の細目を提案する。

- ・ 幹細胞の分化・増殖・誘導のメカニズムの理解と制御技術の開発
- ・ 細胞の凝集による3次元細胞体作製に有効な Scaffold（細胞外マトリックス、生体適合材料などを用いた足場素材）開発
- ・ 細胞ならびに細胞集団の力学動態研究を活用した細胞の人為的3次元配置技術開発
- ・ 細胞集団を適切に分化誘導するための増殖因子研究
- ・ 細胞集団への酸素・栄養供給を可能とする周辺環境（血管形成、配置を含む）整備のための研究開発
- ・ 上記研究開発項目などの基盤技術となる細胞内の生体現象の計測、分析、シミュレーション、モデル化研究
- ・ 臓器機能保存技術開発（提供臓器・器官の摘出からの時間経過に伴う機能低下を抑制する各種幹細胞や生体分子、薬剤、生体適合材料などの付与技術など）

○確立された多細胞体構築技術を用いて臓器・器官を効率的に作製するための技術開発

従来の再生医療技術開発の多くは、胚性幹細胞、体性幹細胞、人工多能性幹細胞など各種の幹細胞を増殖、分化させ目的の臓器へと誘導する手法の探索を試みてきたが、材料となる幹細胞自体の品質管理を含め、目的の臓器・器官を構成する組織へと分化誘導する技術は、産業としての成立が見込めるほどに精度の高い水準で多細胞体構築を実現できていなかった。本研究開発においては、産業化において必須の「確実、迅速、大量、安価に作製する」という観点を今まで以上に重視し、以下の研究課題の細目を提案する。

- ・ 各種の幹細胞の特性に応じた品質管理ならびに標準化に有用な技術開発
- ・ 多細胞体構築に用いられる生体材料の大量生産ならびに安定供給システムの構築
- ・ 幹細胞が臓器・器官を構成する組織に発達する過程（増殖と分化に関与する周辺環境の生物学的な解明などを含む）の詳細な理解に基づく数理モデルの確立
- ・ 上記モデルに基づく「工程の制御が可能な」多細胞体製造技術の開発
- ・ 作製された多細胞体の機能保存を重視した保管・輸送技術開発

○生体に移植された多細胞体（臓器・器官）の生着率の向上、安全性の評価などに有用な指標の探索ならびに計測技術の開発

「移植された多細胞体の生着とよりよい予後」という観点から、以下の研究課題の細目を提案する。

- ・ 免疫寛容の分子レベルでの理解に基づく免疫制御技術開発
- ・ 多細胞体を効率的に作製するための製造工程を制御するために有用な、安全性と機能評価の指標となるマーカーの探索と計測、評価技術の開発
- ・ 移植を受ける個々の患者の生体条件を的確に把握するための、分子レベルの生体細胞群の非侵襲的リアルタイム計測ならびに可視化技術
- ・ 計測、可視化されたデータを用いた移植手術計画の立案や予後の適切な評価を行う生体シミュレーションシステム開発

第4章 研究開発の推進方法

我が国でこれまで進められてきた多細胞体構築関連研究は、幹細胞を用いた再生医療による細胞治療、組織修復治療、また生体適合性の高い材料開発などの分野において実施されているが、これら個々の要素技術を結集して「移植に役立つ臓器・器官を人工的に作製、産業化する」という1つのベクトル方向に取りまとめ、適切なクリニカル・デベロップメントを経て、その成果を医療産業として社会還元につなげていくことが重要である。このためには、こうした方向性に沿って研究開発から産業化までを効率的に進めていくための推進体制や、研究内容のポートフォリオを作成する必要がある。

まず、基盤技術、要素技術開発研究を推進する体制としては、当該領域に関連する多様な研究開発課題を研究者、研究機関が個別に行いつつその成果を網羅的に共有し、さらには既存技術開発の適切な融合や活用も可能な「プラットフォーム型」、「コンソーシアム型」などが想定される。「プラットフォーム型」研究体制では、第3章で述べたような研究開発課題に沿って実施される研究開発全体に対するステアリング機能を持ち、コアファシリティ機能を供給可能な一つの拠点が設置される。各研究者は拠点組織の中に実験室を設置して個別研究課題を実施し、拠点組織が個々の成果を大枠の目的につなげていく進捗管理を行っていく。個別の研究目標が達成され、研究プロジェクトが完了すると、新たな研究開発に取り組むプロジェクトが実施されるため、研究者、技術者等の人材と実験装置の出入りが生じる（図5）。一方、「コンソーシアム型」の体制においては、個別の研究テーマや機能を持ついくつかの研究組織が対等な立場で研究全体のステアリングに関わり、コアファシリティ機能を分担する構造となる（図6）。

要素技術開発の成果を特定の生体機能を担う臓器・器官の構築に結び付け、その移植技術の確立を目指す、クリニカル・サイエンス主体の目的達成型研究開発のフェーズにおいては、臨床現場における臓器・器官の再生と移植医学研究に精通した者をリーダー格に含む「チーム型」研究が適している。クリニカル・サイエンス主体のチーム型研究の実施機関には、目的となる多細胞体の作製から移植手術までを一貫して実施できるよう、実験施設と医療施設が併設されていることが求められる。また、臨床研究、トランスレーショナル・リサーチなどを経て、さらに社会実装へと繋げていくクリニカル・デベロップメントを適切に進めるべく、ベンチャー企業を含む産業界との連携や規制当局との交渉機能を持っていることも重要である。

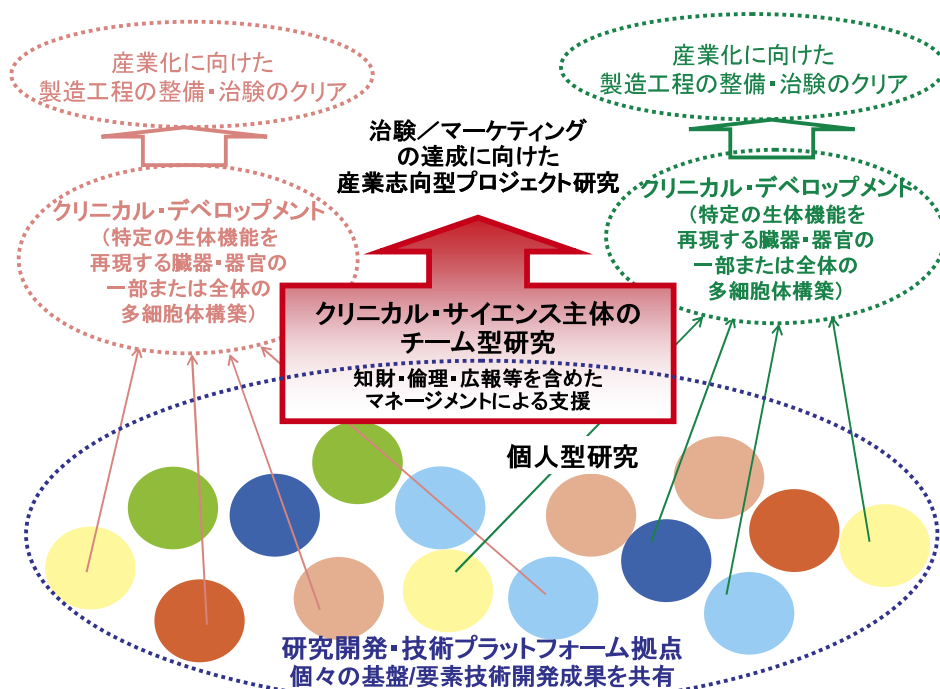


図 5. 本プロポーザルにおいて推進される研究開発の推進体制例（プラットフォーム型）の概念図

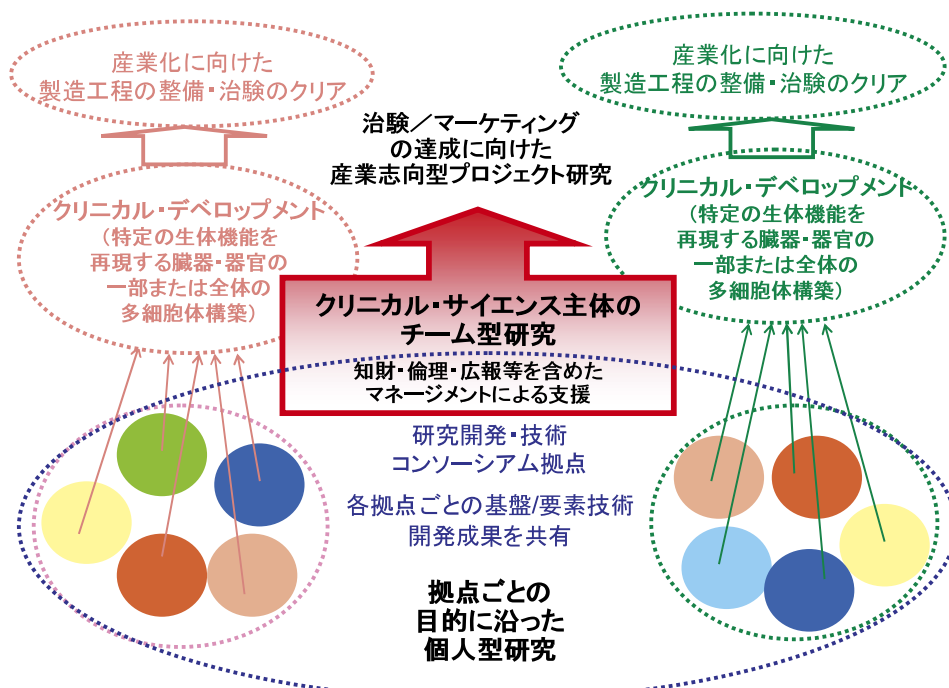


図 6. 本プロポーザルにおいて推進される研究開発の推進体制例（コンソーシアム型）の概念図

本提案における研究内容の実施においては、その実現可能性や将来的な社会インパクトを見据えた適切なポートフォリオを組むことによって、研究開発のリスクや投資効果を適切に管理することも必要である。

管理体制の例としては、研究開発人材の配置のみならず、開発された技術や基礎研究の成果について、臨床研究、治験を通して検証し、産業化に繋げていく過程を支える統合的マネジメント体制の受け皿となる組織を同時に築いておく必要がある。その様な組織は拠点となる施設の中に設置されることが望ましく、また組織の中には当該研究開発プロジェクト全体を統括できるマネジメント能力を持つリーダーのもと、高度な能力を持つ技術者、知財担当者、産業界や規制当局に対する説明・広報担当者が必要となる。その他、研究開発の途上に生じる倫理問題や、人為的に臓器・器官の構築が可能になることによって、移植目的および移植対象となる臓器・器官の多様化（身体機能のエンハンスメント、美容整形）や、生まれながらに持っている人体、生きている身体そのものに対する価値観の変容といった倫理的、社会的課題への対応を担う人材など、当該プロジェクトを支える組織的かつ多面的な人材配置が必須である。特に、我が国の学術研究機関において本研究開発を推進するには、個々の機関における知的財産戦略の強化と支援人材の確保が急務である。

また、研究成果の評価方法については、目的達成型研究としてのマイルストーンを設定し、その評価を移植医療の現場や産業界からの適正な視点によって行なうことが重要である。その際、産業化につながらなかったシーズ開発研究に対するフォローアップケア（研究投資のスローダウン、ランプダウンピリオド⁴の設定）を行い、新しい技術開発のシーズとして再度役立つ可能性を担保し、基礎研究者のモチベーションを下げない仕組みが重要である。また、中小規模であるベンチャー企業との連携に見合った小型の研究投資（50万円程度の試作品作成費の助成など）による産学連携研究への参入の敷居を低くして、「ものづくり」としての本研究開発への企業参加を促進することも有効と考えられる。

⁴ ランプダウンピリオドとは、カリフォルニア再生医療研究機構における研究支援プログラムにおいて、当初の契約で掲げられた目標（マイルストーン）を達成できなかったと、マイルストーンレビューにおいて判断された研究課題に関して、レビューまでに実施された研究成果の取りまとめを以て研究プロジェクトの閉鎖とするために必要な期間のことをさす。一度ランプダウンピリオドが設定されると、その間に必要な人件費や、成果の取りまとめに必要な追加実験にかかる経費のみが機構から配分され、当初の契約額との差額は機構に返還される。

第5章 科学技術上の効果

我が国における当該分野の萌芽的研究は、幹細胞を用いた再生医療による細胞治療、組織修復治療、また生体適合性の高い材料開発などの分野において実施されているが、生体適合材料の臨床試験実施認可の基準が現状では不明確であることや、国内における臨床試験の審査時間が長期にわたり、実用化が進みにくいこと、また、幹細胞研究に関しては、ヒト胚性幹細胞樹立の是非などの倫理的問題のほか、iPS細胞の作成や品質管理技術の標準化が未整備あること、幹細胞から特定の臓器・器官が再構築される過程そのものの生物学的機序に不明な部分が多いこと、そして、人工的に作られた臓器・器官を生体に移植した場合の免疫反応についての研究がまだ十分ではないことから、実用化への道のりは遠いと考えられており、それゆえに、革新的なパラダイムシフトを視野に入れた研究開発戦略が求められてきた。

本提案による多細胞体構築技術を用いたヒト臓器・器官の再現、合成は、これまでに我が国で蓄積された、遺伝子や生命の機能についての幅広い知識を融合的に活用し、失われた（あるいは低下した）生命機能を生物体内に再現、合成するための技術基盤を形成するものであり、学術研究としても産業技術としても多様な成果を産み出す可能性が高い。例えば、生体環境を利用した人工的な臓器再生・構築技術、生着率を飛躍的に向上させる移植技術（拒絶反応の抑制など）、革新的な生体材料などが想定される。また、本提案に関わる基盤技術の創出には、定量生物学や数理計算科学と発生生物学等の融合研究の発展が期待されているが、これらの融合研究領域を包括する「生命動態システム科学⁵」を戦略的に推進しようという動きがある。学術としてのライフサイエンス分野の進展においても、解析的な研究においてこれまで蓄積されてきた知識を、生命機能の人工的再現・合成という手法を用いて検証することで、より詳細かつ深化したレベルでの理解が進む。これまでの要素還元的で解析的な研究アプローチを通じて蓄積されてきた広範な生物学の知識と情報を「素材」として統合し、生命機能の再現、合成によって定量的に実証するような研究手法は、生命機能の理解がこれまでとは異なる統合的な視点から深まることが期待できる。

⁵ 「生命動態システム科学」という呼称は「生命科学と数理計算科学等の異分野の融合研究による「生命を動的システムとして理解し、操作するライフサイエンス」の暫定的な名称として文部科学省ライフサイエンス委員会「新たなライフサイエンス研究の構築と展開－第4期科学技術基本計画におけるライフサイエンス研究の基本的方向－（中間とりまとめ）」に記載されている。
http://www.lifescience.mext.go.jp/council/committee007_report.html

第6章 社会・経済的效果

第2章においてもふれたように、加齢や何らかの疾患によって、機能の重篤な低下あるいは機能不全となった臓器に対する移植医療のニーズは、既存の患者や今後さらなる増加が見込まれる高齢者において高まっていくことが予想される。それにも関わらず、脳死ならびに生体移植に関連する様々な制約により、臓器移植の需要と供給の間に不均衡が生じている。(社)日本臓器移植ネットワークの公表した情報⁶によると、平成22年1月末までに実施された脳死臓器提供86例から374件の移植手術が実施されている(うち心臓69、肺66、心肺同時1、肝臓67、脾臓12、脾腎同時50、腎臓103、小腸6)が、希望者数をみると、心臓169、肺147、肝臓273、腎臓11,795、脾臓178、小腸4と、移植手術の実施件数とは大きな隔たりがある。生体移植については、我が国は親族間(6親等以内の血族と3親等以内の姻族)における移植が主体であり、その実施症例数も限られている。このような状況を鑑み、改正臓器移植法(厚生労働省政策レポート参照⁷)において、臓器摘出に係る脳死判定の要件が変更され、15歳未満の小児からの臓器移植も認められるなど、臓器提供者の範囲を広げる取り組みが見られるが、提供患者の劇的な増加には繋がらないという指摘や改正内容の周知が未だ十分ではないという世論調査結果も報告されており(読売新聞社による2010年6月実施の面接方式による全国世論調査報告⁸)、抜本的な提供臓器不足の解決にならないことが懸念されている。

また、我が国において、移植希望者数に比して特にドナー数が不足している腎臓疾患患者に対しては人工透析による治療が行われているが、人工透析機器による治療には、2004年度時点で既に1.3兆円(国民総医療費の約4%)の医療費がかかっており、患者とその家族における経済的負担が増大している。それだけでなく、人工透析を必要とする患者数が我が国では毎年約1万人のペースで増加しており、現在各地に設置されている人工透析機器の数では、将来的に透析を必要とする患者全てに平等な透析医療を提供することが困難であることが予想されている(日本透析学会資料⁹)。さらには、第2章でも言及した臓器移植手術を受けるための渡航の自粛、臓器売買の禁止に向けた国際世論の高まりにより、ヒトの生体内に移植可能な臓器・器官の構築技術の確立は、国内のみならず、世界的に早急に求められており、社会的なニーズは高い。

本提案において推進する臓器構築技術の産業化を実現することによって、上記のような移植用臓器の不足の問題と同時に、人体由来臓器の確保に伴う様々な倫理的課題を医療技術の社会還元という形で解決することが可能である。また、移植用臓器作製技術という高度な技術開発を実現することで、我が国の医療産業の国際競争力の強化や周辺技術開発の活発化による雇用の創出、慢性的な臓器疾患患者の根治治療が可能になることによる医療費の削減などの経済的效果が見込まれる。

⁶ http://www.jotnw.or.jp/datafile/offer_brain.html

⁷ <http://www.mhlw.go.jp/seisaku/2010/01/01.html>

⁸ <http://www.yomiuri.co.jp/feature/20080116-907457/news/20100630-OYT1T00067.htm>

⁹ <http://docs.jsdt.or.jp/overview/index.html>

第7章 時間軸に対する考察

本戦略では、個々の基盤・要素技術開発を推進する個人型研究、またそれらを集約するプラットフォーム型、もしくはコンソーシアム型研究開発、を通して多細胞体を構築する技術開発にかかる期間と、クリニカル・サイエンス主体のチーム型研究において、実験動物やヒトの体内においてそれらの器官が安全で恒久的に機能するための安全性評価や免疫制御技術の確立にかかる期間が計10年ほどになることを想定し、それらを効率的に作製する製造工程の確立や治験を経て認可に至るまでを含めた全研究期間を15年間とする(図7)。この時間軸はハーバード大学の研究チームによるヒト表皮細胞のマウス細胞との共培養実験の成功から商品化に要した期間(約13年)(Green H, The birth of therapy with cultured cells. BioEssays 30: 897-903, 2008)、ならびに、東京女子医大の研究チームとセルシード社によって、動物実験から細胞シートを用いたヒト再生医療の事業化の達成に擁した期間(約15年)などの前例を踏まえて設定している((株)セルシード社のHP参照¹⁰)。

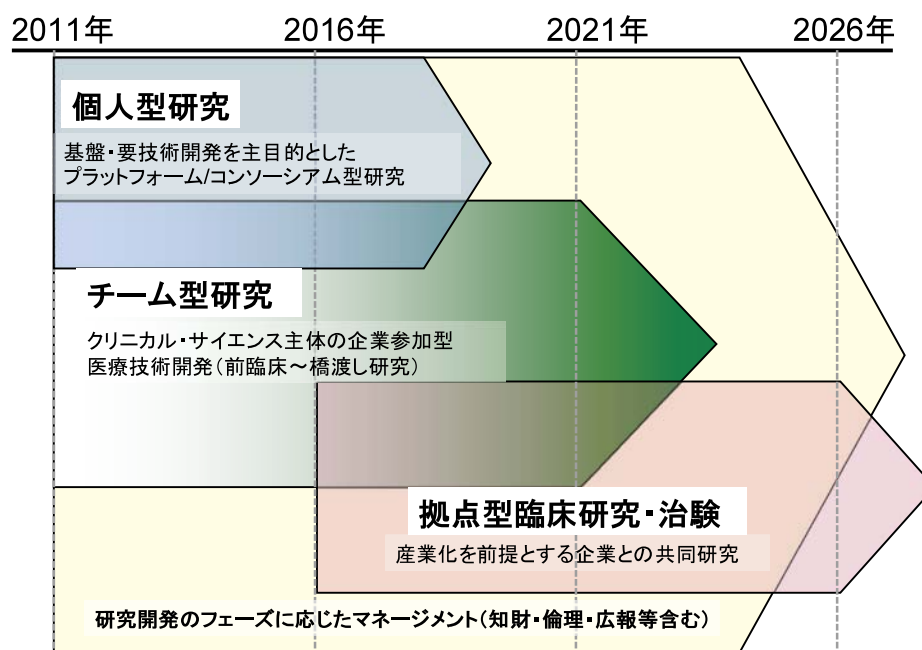


図7. 本提案における研究開発に要する時間軸の概念図

¹⁰ <http://www.cellseed.com/index.html>

第8章 検討の経緯

8-1. 有識者インタビュー

以下の有識者へ個別に訪問インタビューを実施し、研究内容、推進体制と課題、予想される成果などについて意見を伺った（氏名、所属はインタビュー当時のもの）。

坂口 志文	（京都大学 再生医学研究所）
大和 雅之	（東京女子医科大学）
三宅 淳	（大阪大学）
笹井 芳樹	（理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター）
関口 清俊	（大阪大学）
石原 一彦	（東京大学）
小林 英司	（自治医科大学、大塚製薬工場）
近藤 滋	（大阪大学）
金子 邦彦	（東京大学）
宮脇 敦史	（理化学研究所 脳科学総合研究センター）
松山 晃文	（先端医療財団）
梅澤 明弘	（国立成育医療センター）
上田 泰己	（理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター）
北野 宏明	（システムバイオロジー研究機構）
木村 廣道	（東京大学）
芦田 耕一	（ファストトラックイニシアティブ）
加藤 和人	（京都大学 人文科学研究所）
児玉 聡	（東京大学）
喜多村直実	（東京工業大学）
木賀 大介	（東京工業大学）
岩田 博夫	（京都大学 再生医学研究所）
田畑 泰彦	（京都大学 再生医学研究所）
福島 雅典	（先端医療財団）
藤本 陽子	（ファイザー株式会社）
伊藤 菁我	（前 協和メデックス）
中内 啓光	（東京大学）
本望 修	（札幌医科大学）
坂井田 功	（山口大学）

8－2. 府省、独立行政法人などとの意見交換、審議会・委員会への参加など

- 文部科学省ライフサイエンス課（幹細胞室）、ライフサイエンス委員会
- 経済産業省 技術戦略マップ 再生医療分野委員会
- (独) 新エネルギー・産業技術総合開発機構 医療技術開発部
- オランダ大使館 科学技術担当官

8－3. 各種学術集会における情報収集

- BioJapan2009 セミナー（2009年10月9日、パシフィコ横浜）
- PNDA 国際バイオリジクスシンポジウム（2009年10月9日、霞ヶ関ビル）
- JBIC2009 プロジェクト研究成果報告会（2009年10月30日、東京コンファレンスセンター・品川）
- 日本バイオマテリアル学会（2009年11月16-17日、京都テルサ）
- 日本人工臓器学会（2009年11月12-14日、新潟メッセ）
- 農業生物資源研コラーゲンビトリゲル公開シンポジウム（2009年11月20日、丸の内三菱ビル）
- BTJ プロフェッショナルセミナー（2009年12月21日、東京コンファレンスセンター・品川）
- iPS 研究ネットワーク合同シンポジウム 再生医学研究の最先端（2010年1月16日、東京国際フォーラム）
- 千里ライフサイエンス振興財団セミナー（2010年1月18日、千里ライフホール）
- イギリス大使館 日英合成生物学ワークショップ（2010年1月20-21日、英国大使館）
- ヒューマンサイエンス研究資源バンクセミナー（2010年1月27日、千里ライフホール）
- 日本再生医療学会（2010年3月18-19日、広島国際会館）
- Frontiers in Organogenesis（2010年3月23-25日、神戸理研CDB）
- 産総研ライフサイエンス分野シンポジウム（2010年4月16日、秋葉原コンベンションホール）
- スウェーデン大使館 ナノバイオセミナー（2010年5月13日、スウェーデン大使館）
- 日本細胞生物学会（2010年5月19-21日、大阪国際会議場）
- 日本組織培養学会（2010年5月20-21日、岡山大学創立五十周年記念館）
- International Society for Stem Cell Research (ISSCR) 8th Annual Meeting（2010年6月16-19日、米国サンフランシスコ）
- 日本組織移植学会（2010年8月28日、コラッセ福島）

8-4. 科学技術の未来を展望する戦略ワークショップ「生命動態システム科学を活用したヒト多細胞構造体（組織・器官など）の再構築技術」

<概要>

本ワークショップでは、多細胞体構築ならびに移植・生着技術に関する研究開発を戦略的に推進するために必要となる要素技術と基盤技術、またそれらを担う人材の確保やより効果的な研究開発戦略の推進体制の実現に重要と考えられる課題について、関連する研究開発に携わっている有識者7名からの話題提供と討論により、抽出と整理を行った。特に、有識者インタビューや各種学術集会を通じた情報収集作業を通して得られた仮説「生命動態システム科学の中核を成すと考えられている数理生物学、合成生物学的手法を技術プラットフォームとして活用しながら既存の生物学、工学、医学的アプローチを融合、発展させて多細胞体構築ならびに移植、生着技術に関する研究開発を推進する手法が有効である」の妥当性の検証、それを踏まえた具体的な研究開発課題の抽出、さらに、抽出された研究開発課題の推進方法の素案の作成を目的とした。その結果、招待参加者からの発表と、総合討論を通して以下のような共通見解が得られた（「生命動態システム科学」については第5章参照）。

- 生命動態システム科学を異分野融合プラットフォームに位置づけた多細胞体構築ならびに移植、生着技術に関する研究開発の展開可能性は大いにある。
- ただし、複数分野の知識を融合できる人材育成や、よりスムーズな産業化を支援する仕組み（人材育成、資金配分体制を含む）をきちんと作っていく必要がある。
- 包含される研究開発領域としては、生体計測技術の進展による1細胞レベル、もしくは細胞社会（細胞群）としてのダイナミクス（力学動態、分子レベルの免疫反応など）のより正確な理解と制御メカニズムの開発が、重要な鍵を握ると考えられる。

<日時、場所>

平成 22 年 3 月 8 日（月）13 時 30 分～17 時 30 分

科学技術振興機構 研究開発戦略センター（東京都千代田区二番町）

<出席者など>

○招待発表者（所属 役職）

笹井 芳樹（理化学研究所 発生・再生科学総合研究所 グループディレクター）

石原 一彦（東京大学大学院 工学研究科 教授）

宮脇 敦史（理化学研究所 脳科学総合研究センター チームリーダー）

金子 邦彦（東京大学大学院 総合文化研究科 教授）

坂口 志文（京都大学 再生医科学研究所 教授）

小林 英司（自治医科大学 教授、大塚製薬工場 特別顧問）

梅澤 明弘（国立成育医療センター 部長）

○JST-CRDS 参加者

浅島 誠（JST-CRDS 上席フェロー）

山本 雄士（JST-CRDS フェロー）

辻 真博（JST-CRDS フェロー）

石森 義雄（JST-CRDS フェロー）

鈴木 響子（JST-CRDS フェロー）

福士 珠美（JST-CRDS フェロー）

○オブザーバー参加組織（参加者氏名略）

文部科学省 ライフサイエンス課

文部科学省 研究振興局 研究振興分析官

理化学研究所 計算生命科学研究センター設立準備室

理化学研究所 神戸研究所

※招待発表者ならびに JST-CRDS 参加者の所属・役職名はワークショップ開催当時のもの。

【プログラム】

13:30 ～ 14:00 オープニング

- 開催挨拶 (CRDS 浅島 誠 上席フェロー)
- 連絡事項・資料確認など (CRDS)
- 提案趣旨説明 (CRDS)

14:00 ～ 15:00 セッション 1：幹細胞、再生医学、移植医療

- 坂口 志文 (移植免疫)
- 梅澤 明弘 (幹細胞)
- 小林 英司 (異種移植)

(休憩)

15:20 ～ 16:40 セッション 2：組織工学、材料工学、合成生物学

- 石原 一彦 (生体適合材料)
- 笹井 芳樹 (幹細胞、数理生物学)
- 宮脇 敦史 (計測技術)
- 金子 邦彦 (数理生物学)

(休憩)

17:00 ～ 17:50 セッション 3 総合討論

- 融合研究として推進すべき内容
- 制度的課題
- 人材育成
- ファンディング
- 研究推進の方法、時間軸

17:50 ～ 18:00 閉会挨拶、今後の活動予定 (CRDS)

8－5. 科学技術の未来を展望する戦略ワークショップ「ヒト多細胞体の構築・移植技術の確立と産業化に向けた研究開発推進戦略」

<概要>

本ワークショップは、平成 22 年 3 月開催の科学技術の未来を展望する戦略ワークショップ「生命動態システム科学を活用した多細胞体の構築技術」における有識者からの報告、意見などを踏まえ、今後展開すべき融合研究開発領域、社会ニーズや市場規模の面から早期の作製技術開発が求められている臓器、また本研究開発戦略を支える研究環境と人材育成において必要な行政支援に関する意識共有をはかり、真に産業に役立つ多細胞体構築・移植技術について、時間軸を含めた研究戦略を明確化することを目的として開催された。

招待参加者は分科会 1（既存技術と基礎研究成果の俯瞰に基づく「科学的観点から多細胞体構築が可能な臓器の研究進捗状況」の整理と「推進すべき研究開発項目」に関する検討）、分科会 2（クリニカル・デベロップメントの先にある医療技術の社会還元・医療産業の振興を実現するために必要な、「真の産業化を促進する制度（認可・規制含む）」「社会受容と倫理」に関する課題の抽出とその解決策の提案）、ならびに分科会 3（「クリニカル・デベロップメント（多細胞体構築技術による器官作製）の達成」を見据えた、「多分野融合・連携型の研究を推進する環境・ファンディング制度の整備」ならびに「多分野融合・連携型の研究開発や臨床研究への橋渡しを担う人材育成、キャリア形成」に関する課題の整理とその解決策の提案）に分かれてグループ討論を行なった。分科会における議論と総合討論を通して以下のような共通見解が得られた。

- 本提案において推進すべき研究開発領域は、個々の要素技術を 1 つのベクトル（ヒトに移植可能な臓器の人工構築技術の達成）に集約し、多細胞体構築技術の研究開発から生まれた医療基盤技術を医療産業へ到達させるものとして、学術研究としての科学的価値の向上と共に、産業としての達成度を高めることに主眼を置き、研究開発のロードマップを作成して取り組んでいくことが重要である。
- 基盤・要素技術の研究開発やクリニカル・サイエンス研究の評価については、目的達成型研究としてのマイルストーンを設定し、その評価を移植医療の現場や産業界を含めた適正な視点によって行なうことが重要である。その際、最終的には産業化につながらないと判断されたシーズ開発研究に対するフォローアップ（研究投資のランプダウンピリオド（P11 脚注参照）の設定）を行い、新しいシーズ研究開発などに繋がる可能性を担保するなど、参画研究者のモチベーションを下げない仕組みが重要である。
- 研究開発にあたっては、要素技術開発から前臨床、臨床研究、治験、産業化に繋げていく過程を支える統合的マネジメント体制を同時に築いておくことが重要である。その際、プロジェクト全体の統括マネジメントリーダーのもと、高度な能力を持つ技術者、知財担当者、産業界や規制当局に対する説明・広報担当者、生命・医療倫理担当人材など、マネジメントリーダーを支える組織的な人材配置が必須である。

<日時と会場>

平成 22 年 6 月 3 日（木）10 時 00 分～16 時 00 分

科学技術振興機構 研究開発戦略センター（東京都千代田区二番町）

<出席者など>

○分科会招待参加者（所属 役職）

伊藤 菁莪（前 協和メデックス 社長）
須田 年生（慶應義塾大学 医学部 教授）
小林 英司（自治医科大学 教授、大塚製薬工場 特別顧問）
田畑 泰彦（京都大学 再生医科学研究所 教授）
本望 修（札幌医科大学 特任教授）
木村 廣道（東京大学 教授）
藤本 陽子（ファイザー株式会社 部長）
松山 晃文（先端医療財団 グループリーダー）
加藤 和人（京都大学人文科学研究所 准教授）
増井 徹（医薬基盤研究所 部長）
木賀 大介（東京工業大学 准教授）
児玉 聡（東京大学 医学部 講師）
井上 悠輔（東京大学 医科学研究所 助教）
八代 嘉美（慶應義塾大学 医学部 特別研究助教）

○招待指定討論者（所属 役職）

中内 啓光（東京大学 医科学研究所 教授）
大和 雅之（東京女子医科大学 教授）

○コメント送付（所属 役職）

笹井 芳樹（理化学研究所 発生・再生科学総合研究所 グループディレクター）

○JST-CRDS 参加者

浅島 誠（JST-CRDS 上席フェロー）
山本 雄士（JST-CRDS フェロー）
辻 真博（JST-CRDS フェロー）
丸山 浩平（JST-CRDS フェロー）
鈴木 響子（JST-CRDS フェロー）
福士 珠美（JST-CRDS フェロー）

○オブザーバー参加組織（参加者氏名略）

文部科学省 ライフサイエンス課
文部科学省 研究振興局 研究振興分析官
厚生労働省 医政局研究開発振興課
明治大学 社会連携促進知財本部

※招待発表者ならびに JST-CRDS 参加者の所属・役職名はワークショップ開催当時のものの。

【プログラム】

10:00 ～ 10:20 オープニング

- 開催挨拶（JST-CRDS 浅島 誠 上席フェロー）
- 連絡事項（守秘義務、著作権関連）・資料確認など（JST-CRDS）
- 提案趣旨説明・参加者紹介（JST-CRDS）

10:20 ～ 11:40

セッション 3：3 月ワークショップ開催報告

- 開催内容報告（笹井芳樹グループディレクター紹介含）（JST-CRDS）
- 内容補足・分科会に向けての問題提起 小林 英司
- 報告に対するコメント 大和 雅之
- 報告に対するコメントとプレゼンテーション 中内 啓光
- 質疑応答・フロア討論

(休憩)

12:00 ～ 13:10

セッション 2.1：分科会 1

「医療技術の社会還元をゴールとした臓器構築技術の創出」の要素技術

座席移動

13:15 ～ 14:30

セッション 2.2：分科会 2、3

- 分科会 2：医療技術を真の産業化につなげるための「モノ・ヒト・制度・社会受容（倫理）」
- 分科会 3：基礎研究を医療技術開発につなげるための「モノ・ヒト・制度」

(休憩)

14:45 ～ 15：50

セッション 3 総合討論とまとめ

- 各分科会の報告（含 質疑応答）
- フロア討論
- 分科会提案のまとめに向けて

15:50 ～ 16:00 閉会挨拶、今後の活動予定（JST-CRDS）

8-6. 国際ベンチマーク調査

本プロポーザル作成にあたって、特に国際動向の把握が必要と考えられた技術開発、推進体制項目（幹細胞標準化技術、多細胞の3次元配置と形状維持技術、ならびに生体材料開発（含む細胞外マトリックス）研究、研究支援体制）について、国際ベンチマーク調査を実施した。幹細胞標準化技術については、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」（平成22年3月発行、CRDS-FY2009-GR-03）を通して発表した。他の項目に関する調査成果については国際ベンチマーク調査「多細胞体構築・移植技術」として発表予定である。

＜幹細胞標準化技術、ならびに iPS 細胞などの産業応用全般＞

調査対象国：米国

期間：平成21年11月1日～11月8日、11月12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）
（JST-CRDS G-TeC ユニット調査「幹細胞」に同行）

調査対象機関：ハーバード大学幹細胞研究所
ウィスコンシン大学 WiCell
カリフォルニア再生医療機構
カリフォルニア大学アーバイン校

調査対象国：英国

期間：平成22年1月27日～2月1日

調査者：辻 真博（CRDS 臨床医学ユニット フェロー）
（JST-CRDS G-TeC ユニット調査「幹細胞」に同行）

調査対象機関：Wellcome Trust
Medical Research Council
Biotechnology and Biological Sciences Research Council
Imperial College of London
University College of London
Cambridge University
Oxford University
Pfizer Regenerative Medicine

調査対象国：英国

期間：平成22年2月7日～2月11日

調査者：山本 雄士（CRDS 臨床医学ユニット フェロー）
調査対象機関：英国医薬品庁

欧州医薬品庁
英国幹細胞バンク

＜幹細胞研究開発の進捗、細胞群の3次元配置と形状維持技術、ならびに生体材料（含む細胞外マトリックス）研究に関する動向調査＞

調査対象国：米国

期間：平成22年6月16日～6月23日

調査者：福士 珠美（CRDS ユニット フェロー）

調査対象機関など：国際幹細胞研究学会（ISSCR）参加
Organovo, Inc

第9章 国内外の動向

本章に関しては、より詳細な報告を行う予定で国際ベンチマーク調査を実施中である。以下に平成22年8月時点に明らかになっている国内外の関連施策の状況について記述する。

9-1. 日本国内の関連施策

平成22年7月現在、幹細胞、再生医科学分野において以下のような関連施策が実施されているが、3次元の組織・器官の構築そのものを直接の達成目標に掲げたものはない。定量生物学や数理科学と生命科学の融合研究を推進する研究領域としての「生命動態システム科学」研究に関しては、文部科学省ライフサイエンス委員会「新たなライフサイエンス研究の構築と展開-第4期科学技術基本計画におけるライフサイエンス研究の基本的方向-（中間とりまとめ）」においてその重要性が明記されており、平成22年6月に閣議決定された「新成長戦略ー「元気な日本」復活のシナリオー」別表成長戦略実行計画（工程表）にも研究基盤整備の実施計画が明記されるなど、平成23年度以降の施策化が期待されている。その他の関連施策については、以下に実施中の研究領域名称と概要（配布予算が公表されているものに関しては予算額についても記載）を記す。

○内閣府『先端医療開発特区（スーパー特区）』

平成20年度から平成24年度にかけて、以下の関連課題が実施されている。

- iPS細胞医療応用加速化プロジェクト（代表研究者 山中伸弥、主な参画機関 京都大学 大阪大学・慶應義塾大学・東京大学医科学研究所・東京大学・理化学研究所）
- ヒトiPS細胞を用いた新規in vitro毒性評価系の構築（代表研究者 水口裕之、主な参画機関 独立行政法人医薬基盤研究所 国立医薬品食品研究所・国立成育医療センター・国立がんセンター・熊本大学・国立病院機構大阪医療センター・慶應義塾大学）
- 中枢神経の再生医療のための先端医療開発プロジェクト - 脊髄損傷を中心に - （代表研究者 岡野栄之、主な参画機関 慶應義塾大学 東北大学・大阪大学・京都大学・千葉大学）
- 細胞シートによる再生医療実現プロジェクト（代表研究者 岡野光夫、主な参画機関 東京女子医科大学 国立成育医療センター・長崎大学・大阪大学・東北大学）
- 先進的外科系インプラントとしての3次元複合再生組織製品の早期普及を目指した開発プロジェクト（代表研究者 高戸毅、主な参画機関 東京大学・東京大学医科学研究所・大阪大学・京都大学・東京医科歯科大学）
- 歯髄幹細胞を用いた象牙質・歯髄再生による新しい歯・歯髄炎治療法の実用化（代表研究者 中島美砂子、主な参画機関 国立長寿医療センター・愛知学院大学・長崎大学・（株）スカラテック機械工学・東京医科歯科大学）
- ICRの推進による再生医療の実現（代表研究者 西川伸一、主な参画機関 先端医療振興財団・京都府立医科大学・神戸大学・神奈川歯科大学・京都大学）

○内閣府『最先端研究開発支援プログラム』

本提案に関連する実施課題としては以下の 2 課題が挙げられる。

- 再生医療産業化に向けたシステムインテグレーション-臓器ファクトリーの創生-（中心研究者：東京女子医科大学 岡野光男 教授 研究支援担当機関 独立行政法人科学技術振興機構）

中心研究者が開発した細胞シート作製技術をもとに、再生医療において現状は手作業で実施されている組織再生工程をファクトリー化し、安全で高品質な再生組織の量産を図るとともに、細胞シートの大量培養と血管網付与技術による細胞シート多層化の実現により再生組織から再生臓器の創製に向けた基盤技術の確立を目的としている（交付金総額は 33 億 5,400 万円）。

- iPS 細胞再生医療応用プロジェクト（中心研究者：京都大学 iPS 細胞研究所 山中伸弥 教授 研究支援担当機関 京都大学）

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 細胞バンクの基盤を構築する他、糖尿病、パーキンソン病、心筋梗塞における iPS 細胞を用いた再生医療の前臨床研究の実施を目指している（交付金総額は 50 億円）。

○文部科学省『再生医療の実現化プロジェクト（第 II 期）』

細胞移植・組織移植において有用な幹細胞利用技術などの確立と実用化を目指している。現在、10 ヶ年計画のうちの第 II 期（平成 20 年度～24 年度）が実施されている（第 I 期（平成 15 年度～19 年度）は既に終了）。本プロジェクトにおいて、iPS 細胞を活用した再生医療研究拠点（京都大学、理化学研究所、慶應大学、東京大学）を整備している。

○文部科学省・厚生労働省『橋渡し研究支援推進プログラム』

医療としての実用化が見込まれる基礎研究に取り組んでいる研究機関を対象に、シーズ研究の推進戦略や薬事法に基づく試験物製造に向けた支援拠点としての整備を進めるとともに、拠点の整備状況を把握し、拠点間のネットワーク形成などによる国家レベルのサポートする体制を整備することを目的として、平成 19 年度に開始された。拠点の一つに「再生・細胞治療の橋渡し研究推進・支援拠点」（代表研究機関：財団法人 先端医療振興財団、研究代表者：田中 紘一）が採択されている。

○独立行政法人 科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業「iPS 細胞等の細胞リプログラミングによる幹細胞研究戦略事業プログラム」

文部科学省がヒト iPS 細胞の作製成功を受けて策定した「iPS 細胞（人工多能性幹細胞）研究などの加速に向けた総合戦略」を受けて、iPS 細胞を用いた診断・治療に向けた基盤技術開発などの効果的推進に向けた支援を目的とした以下の 3 研究開発領域が実施されている（3 領域の平成 20 年度の予算総額は 9 億 7,000 万円）。

- CREST「人工多能性幹細胞（iPS 細胞）作製・制御などの医療基盤技術」（研究総括：慶應義塾大学 須田 年生 教授）

平成 20 年度に開始された。近年著しい進歩の見られる、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もの。具体的には、ゲノミクス・染色体構造・エピジェネティクス解析を通じたリプログラムおよび細胞分化機構の研究、遺伝子導入の制御などの研究、リプログラムを誘導する化合物のハイスループットスクリーニングを行う研究、先天性疾患の患者細胞から作製された多能性幹細胞を用いた疾患発症機構の解明を目指す研究などが含まれる。

- さきがけ「iPS 細胞と生命機能」（研究総括：理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター 西川 伸一 グループディレクター）

平成 20 年度に開始された。iPS 細胞を樹立する技術によって大きなブレークスルーがもたらされると考えられる分野、すなわち、細胞のリプログラミング、分化転換、幹細胞生物学などを対象とする。これまでにない自由で創意に満ちた発想による基礎研究とともに、医療などに将来貢献できる基礎研究も対象とする。具体的には、1) リプログラム機構の分子レベルでの解析に基づくリプログラミング技術の高度化・簡便化、2) 幹細胞分化転換過程の解析と人的調節、3) iPS 細胞を用いたエピジェネティック過程の分子機構解析、4) iPS 細胞を駆使する疾患発症機構の解析、5) ヒト疾患モデルの構築などの研究が含まれる。

- 山中 iPS 細胞特別プロジェクト

ヒト iPS 細胞の実用化および世界標準となるヒト iPS 細胞樹立技術の完成を目指し、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 細胞を用いた疾患病態解析、の課題についての研究を推進している。

○独立行政法人科学技術振興機構 戦略的イノベーション創出推進事業

戦略的創造研究推進事業などの成果から産業創出の礎となる研究開発テーマを設定し、当該テーマの下で公募選定された産学連携による複数研究開発チームの下で長期一貫（最大 10 年間）した研究開発を進める目的で平成 21 年度に開始された。基礎研究から実用化まで長期一貫してシームレスに研究開発を推進することで、産業創出の礎となりうる技術確立し、イノベーションの創出を図る。

○独立行政法人理化学研究所 発生・再生科学総合研究事業

平成 12 年度に事業が開始され、理化学研究所に設置された発生・再生科学総合研究センターを通して実施されている。生物における発生・再生の制御システムを解明し、発生生物学の新たな展開を目指した基礎研究を推進するとともに、細胞治療・組織再生などの医学的応用につながるテーマのモデル的研究などを推進し、得られる成果を広く応用分野に向けて発信することを主目的としている（平成 22 年度概算要求総額は 14 億 1,300 万円）。

○独立行政法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構『iPS 細胞等幹細胞産業応用促進基盤技術開発』

平成 20 年度～ 25 年度にかけて実施予定、平成 21 年度予算は 5 億円。主に、「安全かつ効率的な iPS 細胞作製のための基盤技術の開発」「iPS 細胞等幹細胞の選別・評価・製造技術等の開発」「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」などが推進されている（プロジェクトリーダー 鍋島陽一、主な参画機関 京都大学）。

9 - 2. 海外の関連施策

【米国】

米国における再生医療研究は、米国陸軍における Army Medical Research and Materiel Command (MRMC) に従って設立された研究開発プログラム Armed Forces Institute of Regenerative Medicine (AFIRM¹¹) によって推進されている。本プログラムにおける研究開発は、戦争で負傷した兵士を対象とした治療技術開発が主な目的であるが、再生医療の基礎研究から治験までをカバーし、民間にその成果を還元できるよう、多様な医療機関が参画できる、コンソーシアム型の推進体制をとっている。多細胞体構築に関連する研究は主に Rutgers - Cleveland Clinic コンソーシアムと、Wake Forest - Pittsburgh コンソーシアムに参画する機関で行なわれている。AFIRM の研究費は上記 MRMC を通して配分されるが、その他に、参画機関が個別に研究資金を確保しており、海軍 (US Navy, Office of Naval Research)、空軍 (US Air Force, Office of the Surgeon General)、国立衛生研究所 (the National Institutes of Health)、退役軍人協会 (Veterans Administration) など連邦政府系の予算と州政府や財団などの予算も使われている。最初の 5 年間で \$250million の投資がされているが、うち \$109million が AFIRM、\$100million が連邦政府系の資金である。その他、州レベルではカリフォルニア州の California Institute of Regenerative Medicine (CIRM¹²) において再生医療の実現にむけた基盤、要素技術開発や橋渡し研究のための研究助成が行なわれている。CIRM のファンディングの特徴として、マイルストーンレビューシステムが挙げられる。研究課題ごとに一定期間内で達成すべき明確な目標 (マイルストーン) を研究者側と CIRM との協議、合意の上に設定し、達成目標を実現していないという評価が下された課題については、ランプダウン措置 (当初の助成予定より減額した研究費を一定期間与え、レビュー段階で報告された研究成果についての取りまとめや必要と認められた補足実験の遂行などの支援) が取られる。この措置により、臨床応用や産業化に至らなかった研究課題についても基礎研究としての成果をまとめて次の研究開発戦略を立てるための素材として活用できる余地を研究開発者に与えることができると CIRM 側では考えている (CIRM へのインタビュー調査は 2009 年 11 月に JST-CRDS G-TeC ユニットによって実施された。詳細な報告は、G-TeC 報告書『幹細胞』において 2010 年度中に発表予定である)。

¹¹ <http://www.afirm.mil/index.cfm?pageid=home>

¹² <http://www.cirm.ca.gov/>

【欧州】

European Strategy Forum on Research Infrastructures (ESFRI) という、欧州圏における共通の研究課題を発展させるために重要だと思われる基盤技術開発を推進し、それを通して新しい技術革新を誘導する戦略事業において策定されたロードマップの Biological and Medical Sciences (BMS) ワーキンググループ報告において、再生医療実現のための橋渡し研究の基盤設備ネットワークの全欧州的整備や合成生物学の基盤整備の必要性が指摘されている¹³。

国別に見ると、英国では 2005 年に発表された幹細胞イニシアティブ (UK Stem Cell Initiative) において、幹細胞を用いた医薬品開発のための官民共同コンソーシアムの設立が提言され、2007 年に発表された科学技術会議 (Council for Science and Technology) 「技術政策のための戦略的意思決定 (Strategic decision making for technology policy)」では重要科学技術課題の 1 つとして「細胞および組織治療」が取り上げられるなど、国家戦略の 1 つとして幹細胞を用いた再生医療研究が支援されている。関連する研究費として医学研究評議会 (Medical Research Council、MRC) が、2009 年より「医学応用に向けた幹細胞研究」のプログラムを公募しており、年 1,000 万ポンドの資金が計画されているが、生体材料研究や 3 次元の器官構築に関する研究開発を包含した戦略という観点からの投資は明確ではない。ドイツでは、Regenerative Medicine Research Initiative Germany (RMIG¹⁴) が生体材料工学、幹細胞生物学研究などの分野横断かつ多分野架橋の促進を目的に、ドイツ連邦教育研究省 (Bundesministerium für Bildung und Forschung、BMBF) とドイツ学術振興会 (Deutsche Forschungsgemeinschaft、DFG)、および州政府の資金によって 2007 年に設立され Berlin、Leipzig、Dresden、Hannover に研究拠点が設置されている。このイニシアティブの主なミッションは、橋渡し研究拠点としてのドイツの国際競争力向上を見据えて、内外の政策に即した再生医療を実現するコーディネーター組織、再生医療の認可組織としての発展を目指しており、再生医療分野の発展に必要とされる先端技術の共同開発、研究推進のためのコンサルテーション、若手研究者のトレーニング、広報、ELSI、医療技術への橋渡し支援などを実施している。また、RMIG-2-India marketing initiative という、ドイツ、インドの 2 国間連携事業が 2009 年に立ち上げられ、研究開発のみならず、マーケティングを視野に入れた国際協力を企画している。

提案の内容

投資する意義

課題
具体的な研究開発

方法
研究開発の推進

科学技術上の効果

社会・経済的效果

時間軸に対する考察

検討の経緯

国内外の動向

¹³ http://ec.europa.eu/research/infrastructures/pdf/esfri/esfri_roadmap/roadmap_2006/bms-report-roadmap-wg-2006_en.pdf#view=fit&pagemode=none

¹⁴ <http://www.rmig.org/welcome/>

■戦略プロポーザル作成メンバー■

浅島 誠	上席フェロー	(ライフサイエンス ユニット)	
福士 珠美	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)	
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)	
石森 義雄	フェロー	(物質・材料 ユニット)	平成 22 年 3 月まで
丸山 浩平	フェロー	(環境・エネルギー ユニット)	平成 22 年 4 月より

※お問い合わせ等は下記ユニットまでお願いします。

CRDS-FY2010-SP03

戦略イニシアティブ

ヒト多細胞体の構築・移植技術の確立と実用化 STRATEGIC INITIATIVE

Research and Development of Human Cellular and Tissue Engineering for Clinical Development

平成 22 年 9 月 September 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
Life Science Unit, 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.

ATTAATC A AAGA C CTAAC T CTCAGACC
CT CTCGCC AATTAATA
TAA TAATC
TTGCAATTGGA CCCC
AATTCC AAAA GGCCTTAA CCTAC
ATAAGA CTCTAACT CTCGCC
AA TAATC
AAT A TCTATAAGA CTCTAACT CTAAT A TCTAT
CTCGCC AATTAATA
ATTAATC A AAGA C CTAAC T CTCAGACC
AAT A TCTATAAGA CTCTAACT
CTCGCC AATTAATA
TTAATC A AAGA C CTAAC T CTCAGACC
AAT A TCTATAAGA CTCTAACT
ATTAATC A AAGA C CT
GA C CTAAC T CTCAGACC
0011 1110 000
00 11 001010 1
0011 1110 000
0100 11100 11100 101010000111
001100 110010
0001 0011 11110 000101

