CRDS-FY2013-SP-03

戦略プロポーザル

先制的自己再生医療の確立に向けた基盤的研究の推進

～これからの再生医療研究のあり方～

STRATEGIC PROPOSAL

Promoting of Basic Research on Preemptive Medicine using Self-Repairing

-A Future of Regenerative Medicine Research-

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

エグゼクティブサマリー

本プロポーザルは、バイオマーカーに基づいて病態を予測し、早期介入を行う“先制医療”を実現するための方策の１つとして、ヒトが持つ自己再生能力を最大限に引き出す“自己再生”を用いた新しい医療技術“先制的自己再生医療”の確立に向けた基盤的研究の推進を提言するものである。

わが国は、世界に先駆けて少子高齢化が急速に進展し、また医療費・介護費は税収額と肩を並べる水準にまで達している。従って、医療費の抑制と高齢者が健康で社会貢献できる社会とが両立できる「健康長寿」をいかに実現させるかが重要である。そのためには、適切な治療効果を持ちつつ適切なコストにおさまる医療技術の確立が不可欠である。

一般に、病態進行と治療効果は反比例し、病態が悪化するほど高額な医療費を要することとなる。独立行政法人　科学技術振興機構　研究開発戦略センター（以下、JST-CRDS）では、2010 年に、バイオマーカーを用いて発症を予測し、発症前介入を行なう新しい医療コンセプト「先制医療」を提言した。このコンセプトには、重篤なイベントが発生する前の段階における予防介入（重症化予防・合併症予防）も含まれている。

一方で、現実問題として、先制医療で、全疾患またはすべての個人において、疾病の発症を完全に予防することは不可能である。したがって、まずは先制医療で発症もしくは重症化予防を試みるが、それでも発症・重症化に至るケースにおいて、他に治療方法がなくなった場合に、細胞や組織、臓器そのものの機能を代替するために再生医療を適用するというのが、将来、有力な医療の姿として描くことができる。

このような再生医療に対する期待から、わが国でも研究が推進され、様々な再生医療技術が確立されてきたが、累積した適用例を分析すると、移植した細胞が直接機能代替しているのは、表皮や角膜、軟骨などの限られた組織のみであり、他の組織では、移植した細胞からの分泌物等がレシピエントの体内に既に存在する細胞（内在性細胞）に働きかけ、自己再生させるという間接的なメカニズムで治療効果が得られている場合も多いことがわかってきた。このような間接的なメカニズムである場合、病態の進行とともに内在性細胞の自己再生能が低下し、治療効果も低下していくことが想定される。このことから、現在の再生医療で想定されている介入時期は極めて病態が進行した時期であるが、介入時期をより早期にシフトさせることで、さらに高い治療効果が得られる可能性がある。しかしながら、現在の再生医療で行われているような細胞移植を治療の早期段階にシフトすることは現時点では多くのリスクを伴う。細胞治療は、その作用メカニズムに不明な点が多く、安全性と有効性が安定しないため、他に治療方法がない場合の選択肢としては正当化されるが、早期に他の治療法に優先して適用するには治療手法として成熟していない。したがって、細胞治療の作用メカニズムを明らかにすることが、再生医療の早期介入という選択肢を可能なものにするとともに、介入方法を細胞移植から低分子医薬やバイオ医薬の投与などの他の方法で代替できる可能性がある。細胞移植の課題であるコストの点を考慮すると、投薬などの別の介入方法へのシフトは重要な検討課題である。

本プロポーザルでは、細胞治療などの治療メカニズムを解明し、内在性細胞を制御した再生（自己再生）を利用し、先制的もしくは早期に介入する「先制的自己再生医療」の基盤的研究の推進を提言する（図 1)。先制的自己再生医療では、深刻なイベントが起こる前に自己再生させることで、より安価で高い治療効果を目指す。

先制的自己再生医療とは

ここでいう「先制的」とは、広義の先制医療を指し、病態の発症を予防する段階だけでなく、発症後の各病態進行のフェーズで更なる進行を防ぐ段階での治療も含む概念である。また、「自己再生」とは、内在する細胞に働きかけることで、組織及び機能を再生させることを指し、必ずしも再生医療研究の中心的存在である幹細胞にこだわらない。つまり、先制的自己再生医療とは、病態を予測し、発症もしくは重症化を予防するために、内在性細胞に働きかけ、組織及び機能を再生させる新しい医療コンセプトのことである。

先制的自己再生医療の確立のための、具体的な研究開発課題として、以下の 3 課題を提言する。

課題１：介入コンセプトの確立
課題２：先制的介入診断技術の開発
課題３：介入技術の開発

先制的自己再生医療を確立するためには、まずは自己再生がどのように起こっているかの理解が必須となる。そのため、「課題１：介入コンセプトの確立」において、再生医療やその他臨床の場面で観察される自己再生現象の分子メカニズムを解明し、介入コンセプトを確立する。また、先制的自己再生医療では、介入時期の判定が非常に重要であるため、「課題２：先制的介入診断技術の開発」において、バイオマーカーの開発や診断システムの開発を行う。さらに、「課題３：介入技術の開発」において、「課題１：介入コンセプトの確立」で得られた知見を応用した自己再生促進物質等の開発やドラッグデリバリーの開発を行い、介入手法の技術開発を行う。

対象疾患としては、先制医療の主なターゲットである加齢性疾患とする。例えば、循環器疾患や脳神経疾患、腎疾患、内分泌疾患、肝疾患、消化器疾患、膵疾患、自己免疫疾患、骨格系疾患などが考えられる。これらの疾病は、加齢により発症確率が高まるものであり、一定年齢に達した者に先制的自己再生医療を適用することにより、社会全体での医療コストを低減することが期待される。先制的自己再生医療が医療技術として確立できれば、わが国の健康長寿社会の実現に多大な貢献ができる。

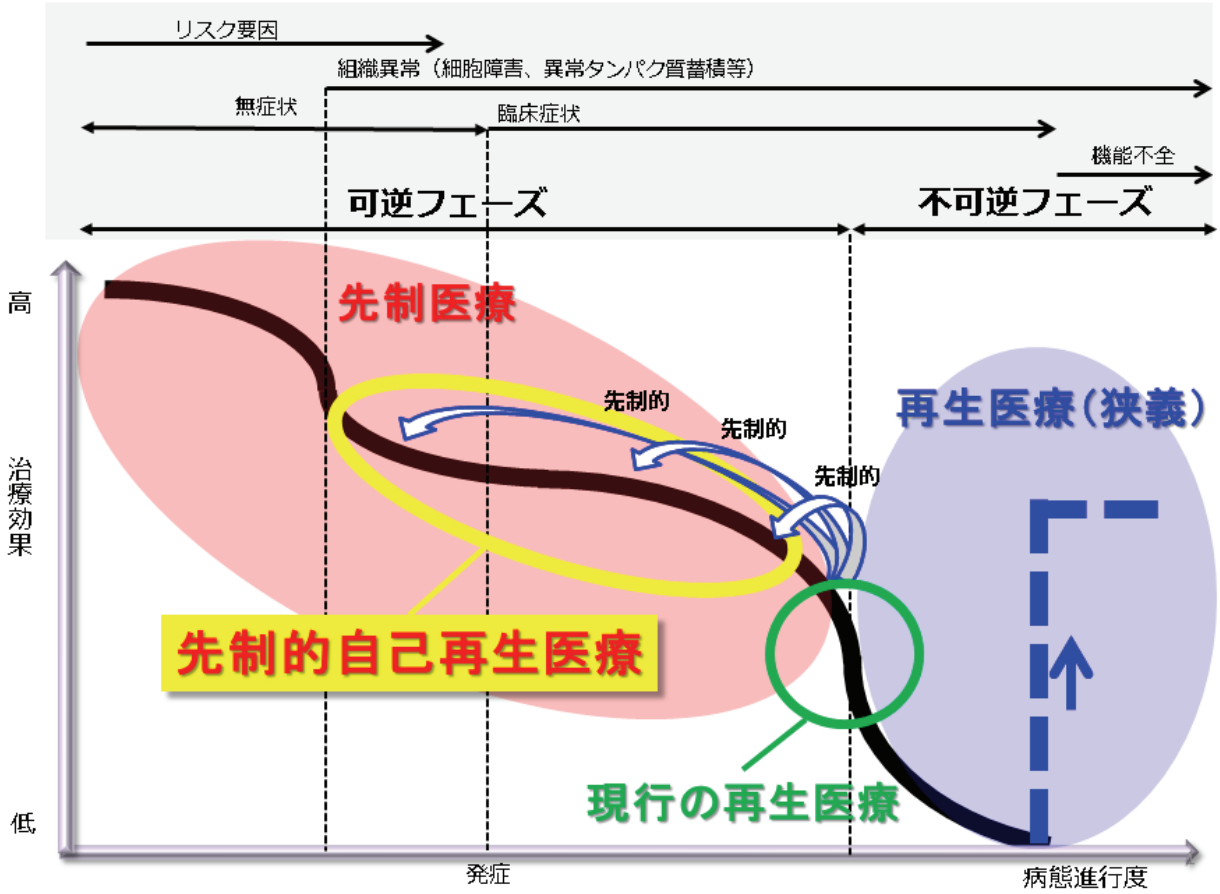


図１　先制的自己再生医療の概念図

ここでの「先制医療」とは、発症予防・遅延のみならず、重症化予防も含めた医療コンセプトである（赤領域）。一方、「再生医療（狭義）」とは、体外で調整した細胞を患者に移植し、大きく損傷もしくは重症化した臓器や組織の機能を直接代替し、機能再生させる医療を指す（青領域）。すなわち、移植細胞からの分泌物等による内在性細胞賦活化による再生（自己再生）は含まない。「現行の再生医療」は、対象部位によって「狭義の再生医療」を実践できているものもあれば、「自己再生」によるものもある（緑枠）。「現行の再生医療」の介入時期をより早期にシフトさせることで、「先制的自己再生医療」を確立し、より治療効果の高く安価な医療を確立する（黄枠）。

Executive Summary

This strategic proposal aims to promote basic research that helps achieve preemptive medicine, by which clinical conditions are predicted with biomarkers and early intervention can be made; arguably one such strategy is to specifically focus on the self-repairing capacity of human cells that enables an innovative medical technology - “Preemptive Medicine using Self-Repairing”-.

Japan faces the issue of rapidly aging population combined with the diminishing number of children alongside the increasing the nation's total medical and care service expenditures. The latter came up with almost the same level of tax revenue of the nation. Therefore it is critical to reduce medical cost and to enhance the nation’s healthy life-span whereby the aged can play a major productive role in the society. This cannot be achieved without medical technologies that help strike a right balance between therapeutic efficacy and appropriate medical cost.

In general, the more the state of diseases progresses, the less therapeutic efficacy can be expected, resulting in the increase in medical cost. In this view, in 2010, Center for Research and Development Strategy (CRDS), Japan Science and Technology Agency (JST), made a proposal on the new medical concept - preemptive medicine - with a view to predicting clinical conditions by using biomarkers and enabling early intervention both against the onset of diseases and the progression of the state of diseases.

The realty is that it is difficult to completely prevent all possible disease of every single individual. Therefore, a possible blue print of future medicine is that regenerative medicine provides alternative therapeutics for patients whose clinical conditions became severe at irreversible phases even after preemptive medicine is performed. However, our analyses on current technologies of regenerative medicine indicate that under the current technologies, only in limited cases such as epidermis, cornea, and cartilage, recipients’ tissues can be replaced for functional substitution by cell therapy. Instead, what we currently have is technologies that can give indirect therapeutic effects to targeted patients’ own cells (endogenous cells) by humoral factors secreted from transplanted cells. In this process, the more the state of diseases progresses, the less therapeutic efficacy will be expected due to the decrease of the capacity of self-repairing of cells. On the other hand, interventions of current regenerative medicine are made at very late stages of clinical conditions. Theoretically, if earlier interventions of regenerative medicine become possible, much higher therapeutic efficacy would be expected. However, it is technically difficult with current technologies. One of the reasons is the lack of understanding of functional mechanisms as well as safety and efficacy of cell therapy. Therefore, regenerative medicine (cell

therapy) can be considered as a last resort of therapy when others are ineffective but not ideal to use it from early stages of clinical conditions. If those mechanisms are uncovered, early interventions would be possible and even cell therapy would be replaced with other therapeutic approaches such as chemicals and biological drugs. Such change will also be important in terms of reducing the expensive cost of cell therapy.

We hereby propose a strategy to promote basic research that helps enable preemptive self-repairing medicine" (Figure 1). Our aim is to achieve affordable and efficient therapies by shifting intervention points from later phases where current regenerative medicine is expected to play a major role, to early phases by preemptive self-repairing medicine.

Concept of "Preemptive Medicine using Self-Repairing

The term "preemptive" in this proposal indicates that prevention not only against the onset of diseases but also the progression of diseases. The term "self-repairing" indicates that the functional regeneration of tissues through the intervention on recipients' own cells. Therefore, the concept of the latter is not limited to that of stem cell research. In fact preemptive self-repairing is a new medical concept which helps predict clinical conditions by using biomarkers, and prevent the progression of diseases by utilizing the self-repairing capacity of recipients' own cells.

In order to achieve preemptive self-repairing, three major strategies of basic research are proposed.

Strategy 1 : The establishment of interventional concepts
Strategy 2 : The development of the diagnostic technologies for the early intervention
Strategy 3 : The development of intervention technologies

In Strategy 1, molecular mechanisms of self-repairing in regenerative medicine or other clinical cases are uncovered and interventional concepts are developed. In Strategy 2, biomarkers and diagnostic systems are developed to identify right timing of interventions. In Strategy 3, therapeutic technologies, such as self-repairing accelerating/inhibiting substances and drug delivery systems, are developed by utilizing what is achieved by Strategy 1.

This proposal targets aging-associated diseases, including amongst others, cardiovascular, cranial nerve, kidney, endocrine, liver, digestive, pancreas, auto immune, and musculoskeletal diseases. We believe that achieving "preemptive self-repairing medicine" contributes to realize a healthy aging longevity.

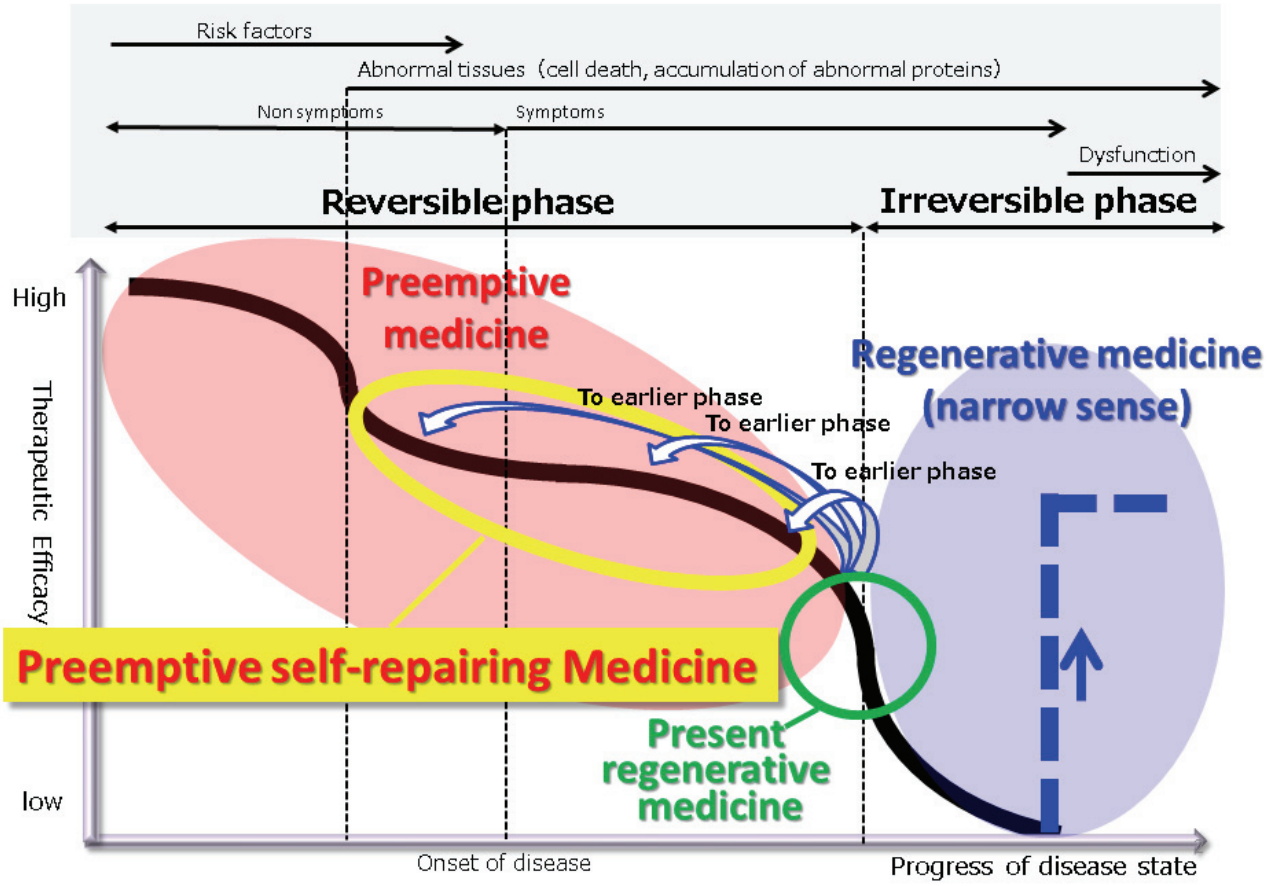


Figure 1 The concept of "preemptive self-repairing medicine"

The term "Preemptive Medicine" here indicates a medical concept, including not only prevention/delay against the onset of diseases but also the progression of diseases (red area). One the other hand, "Regenerative Medicine (narrow sense)" aims to achieve functional recovery of heavily damaged organs or tissues by transplanting cells, which are cultured outside of a recipient's body (blue area): The latter does not include the indirect therapeutic effects to targeted patients' own cells (endogenous cells) by humoral factors secreted from transplanted cell(self-repairing). In "current regenerative medicine", some enable "regenerative medicine in the strict sense" and others do "self-repairing" (circled in green). "Preemptive self-repairing medicine" is the approach to achieve higher therapeutic outcomes and reasonable cost by advancing the interventions of the "current regenerative medicine" to earlier clinical phases (circled in yellow).

目　　次

エグゼグティブサマリー

Executive Summary

１．研究開発の内容 ····· 1
２．研究開発を実施する意義 ····· 8
　２－１．現状認識および問題点 ····· 8
　２－２．社会・経済的効果 ····· 11
　２－３．科学技術上の効果 ····· 12
３．具体的な研究開発課題 ····· 13
４．研究開発の推進方法および時間軸 ····· 18

付録１．検討の経緯 ····· 21
付録２．国内外の状況 ····· 24
付録３．専門用語説明 ····· 29

1. 研究開発の内容

本プロポーザルは、バイオマーカーに基づいて病態を予測し、早期介入を行う“先制医療”を実現するための方策の１つとして、ヒトが持つ自己再生能力を最大限に引き出す“自己再生”を用いた新しい医療技術“先制的自己再生医療”の確立に向けた基盤的研究の推進を提言するものである。

一般に、病態が進行するほど治療効果は低下する。例えば、肺がんでは、フェーズが上がるほど生存率が下がり[1]、アルツハイマー病では、発症後では根本的な治療が困難と言われている[2]。現在の医療技術の多くは、感染症予防などを除き、事後的なものであり、患者の QOL と医療コストの低減といった背景から、早期介入、さらに言えば発症前からの介入（先制医療）に関する研究が盛んになってきている。狭義の先制医療は、発症前の介入を指すが、発症の予防・遅延だけでなく、発症後の重症化の予防も先制医療に含めて定義される場合もある。

一方で、現実問題として、先制医療で、全疾患またはすべての個人において、疾病の発症を完全に予防することは不可能である。したがって、まずは先制医療で発症もしくは重症化予防を試みるが、それでも発症・重症化に至るケースにおいて、他に治療方法がなくなった場合に、細胞や組織、臓器そのものの機能を代替するために再生医療を適用するというのが、将来、有力な医療の姿として描くことができる。

治療手法の重要な選択肢である再生医療技術を分析すると、機能不全に陥った臓器や組織を直接代替しているのは、表皮や軟骨、角膜などの一部の組織に留まっている。その一方で、移植した細胞からの分泌因子などが、レシピエントの体内に既に存在する細胞（以下、内在性細胞）に働きかけることにより再生（以下、自己再生）する間接的なメカニズムで治療効果が発揮されるケースも多いことがわかってきた（付録 2 参照）。このような間接的なメカニズムで治療効果が得られている場合、細胞治療の介入時期は、治療効果の大小に大きく関係するものと予想される。例えば、筋芽細胞シートによる重症心不全治療では、極めて重症化すると治療効果が得られないことが明らかになっている[3]。これは、病態進行によりレシピエントの自己再生能が低下したためと考えられる。逆に、現在の再生医療技術の多くは、先制的もしくは早期介入により治療効果の向上が期待できるとも言える。しかしながら、細胞移植による間接的効果は、その作用メカニズムに不明な点が多く、安全性や有効性が安定しておらず、他の治療手段がない場合の介入には正当性があるが、早期の介入手法としては多くのリスクを伴う。このため、細胞治療の作用メカニズムを明らかにできれば、先制的もしくは早期の介入に現実味が帯びる。さらに、介入方法を細胞移植から低分子医薬やバイオ医薬の投与など別の介入方法に置き換えられる可能性もあり、細胞治療の一つの課題であるコストの問題も解決できる可能性がある。

1 全国がんセンター協議会 http://www.gunma-cc.jp/sarukihan/seizonritu/zen_seizonritu2003/9.html
2 医療の俯瞰報告書～認知症（特にアルツハイマー型認知症）について～（CRDS-FY2009-WR-09）
3 科学技術未来戦略ワークショップ報告書「先制医療のための自己再生システムに関する基盤技術の開発」（CRDS-FY2013-WR-13）

このような自己再生は、再生医療以外の臨床の場面においても、しばしば観察される。例えば、急性腎障害は介入なしに回復し得ること（慢性腎臓病では通常起こらない）[3]や、慢性膵炎でのステロイド投与による治療効果は、過剰な炎症を抑えることなどで膵臓組織が自己再生すること[3]などがある。これらの事例は、細胞が自己再生能力を保持していることと、現在の医療では、その自己再生能力を必ずしも十分に引き出せていないことを示唆している。

疾患は、リスク要因の蓄積による細胞障害や異常タンパク質の蓄積などの組織異常から始まる（図２）。この組織異常の始まる時点が、治療効果が著しく低下する第一番目のポイントであると考えられる。また、組織異常が始まっても、すぐに臨床症状が出るとは限らず、無症状の期間がある場合も多い。組織異常の進行がある一定の境界を超えると、臨床症状が出始める。一般的には、この時点が発症と呼ばれる。さらに組織異常が進行していくと、治療効果も低下し、この組織異常がある一定以上進むと、死滅や変性した細胞が優勢となり、臨床症状を改善できない不可逆なフェーズに入る。この不可逆フェーズに入る段階が、第二番目の治療効果が低下するポイントとなる。この不可逆フェーズにおいては、通常の医療では治療効果がほとんど得られない。このため、細胞を機械のパーツのように入れ替え、人体の臓器・組織の機能を再建してしまおうとするコンセプト（狭義の再生医療）が存在し、その実現を目指して、現在、多くの再生医療研究が行われている。これは、一部組織については実現しているが、現在の再生医療の多くのケースでは、移植細胞が内在性細胞に作用することによる自己再生によるものであり、かつ、他の治療法では効果がほとんど得られない場合に実施されている。したがって、現在の再生医療は、可逆フェーズの後期（自己再生）と不可逆フェーズ（狭義の再生医療）にまたがった形で位置づけることができる。

そこで、本プロポーザルにおいては、狭義の再生医療を目指す現在の再生医療研究の方向性だけでなく、先制的もしくは早期に介入する先制的自己再生医療の重要性を示し、その基盤的研究の推進を提言する（図２）。ここでいう「先制的」とは、病態の進行を予測し、先手を打つことを意味する。すなわち、可逆フェーズにおいて、病態の発症を予防する段階もあれば、発症後の各病態進行のフェーズで更なる進行を防ぐ段階も含まれる。

また、「自己再生」とは、内在性細胞に働きかけ、組織及び機能再生ができればよいこととし、再生医療研究の中心的存在である幹細胞にこだわるものではない。ヒトにおいても介入せずとも自己再生が起こる能力（自己治癒能力）を有しているが、ここでは、通常の自己治癒における自己再生を超える能力を引き出すことを目標とする。

具体的な研究開発課題は以下の３課題である。

１．介入コンセプトの確立

内在性細胞による再生現象がみられる臓器・組織を対象とし、自己再生現象の分子メカニズムを解明する。さらには、自己再生の限界とその解除法を明らかにすることで、通常の自己治癒における自己再生を超える能力を引き出すような介入コンセプトを確立する。

自己再生現象の例としては、間接的メカニズムが作用している再生医療からの知見（例えば、筋芽細胞シートによる心機能改善）や、臨床の場面における知見（例えば急性腎障害からの再生）などが挙げられる。また、先制的自己再生医療の有力なターゲットである組織幹細胞やそのニッチを理解するため、幹細胞システムの分子メカニズムを明らかにする。さらには、両生類や魚類など高再生能をもつ動物の再生原理を理解し、将来的には、ヒトが本来持ちえない再生能を獲得する研究への応用を検討する。

２．先制的介入診断技術の開発

介入時期の診断や、治療効果判定に必要となる各種バイオマーカー（疾患マーカーや修復マーカー、疾患横断的マーカー等）を開発する。その開発アプローチとしては、幹細胞システム破綻と疾患との関係からのアプローチと、疫学からのアプローチの 2 つを行う。また、バイオマーカーは単独では精度が低いことが予想されるため、複数のバイオマーカーを組み合わせ、早期診断プログラムを開発する。さらに、疾患モデル動物を用いることで、疾患の可逆フェーズを理解するとともに、バイオマーカー開発にも応用する。なお、ここでいうバイオマーカーは、血中や尿中の生化学的な物質だけでなく、画像診断なども含めて広くとらえることとする。

３．介入技術の開発

「１．介入コンセプトの確立」から得られた知見を応用し、自己再生を促進もしくは抑制する物質を探索する。また、自己再生の促進は、がん化促進の可能性があるため、適切な場所に適切な時期に適切な量を運ぶドラッグデリバリーシステム（DDS）の研究も並行して行う。具体的には、ナノテクノロジーの利用や細胞を用いたデリバリーなどが想定される。

本プロポーザルにおける先制的自己再生医療は、新しい医療技術の確立という一つの府省に留まる研究開発内容ではないため、新設が予定されている日本医療研究開発機構（仮称）で府省をまたぐ取組として行われるべきである。また、基礎研究で終わらせないため、出口を意識して研究を総括するヘッドクオーターを設置する。ヘッドクオーターは、研究総括（基礎研究および臨床医学に精通）及び、アドバイザリーボード（半数以上は民間企業の人材）、日本医療研究開発機構（仮称）の職員（目利きによる民間企業との連携促進、国の研究機関との連携調整）から成る。このような体制で推進することにより、早期の社会還元を目指す。

対象疾患としては、先制医療の主なターゲットである加齢性疾患とする。例えば、循環器疾患や脳神経疾患、腎疾患、内分泌疾患、肝疾患、消化器疾患、膵疾患、自己免疫疾患、骨格系疾患などが考えられる。先制的自己再生医療が医療技術として確立できれば、わが国の健康長寿社会の実現に寄与できると考える。

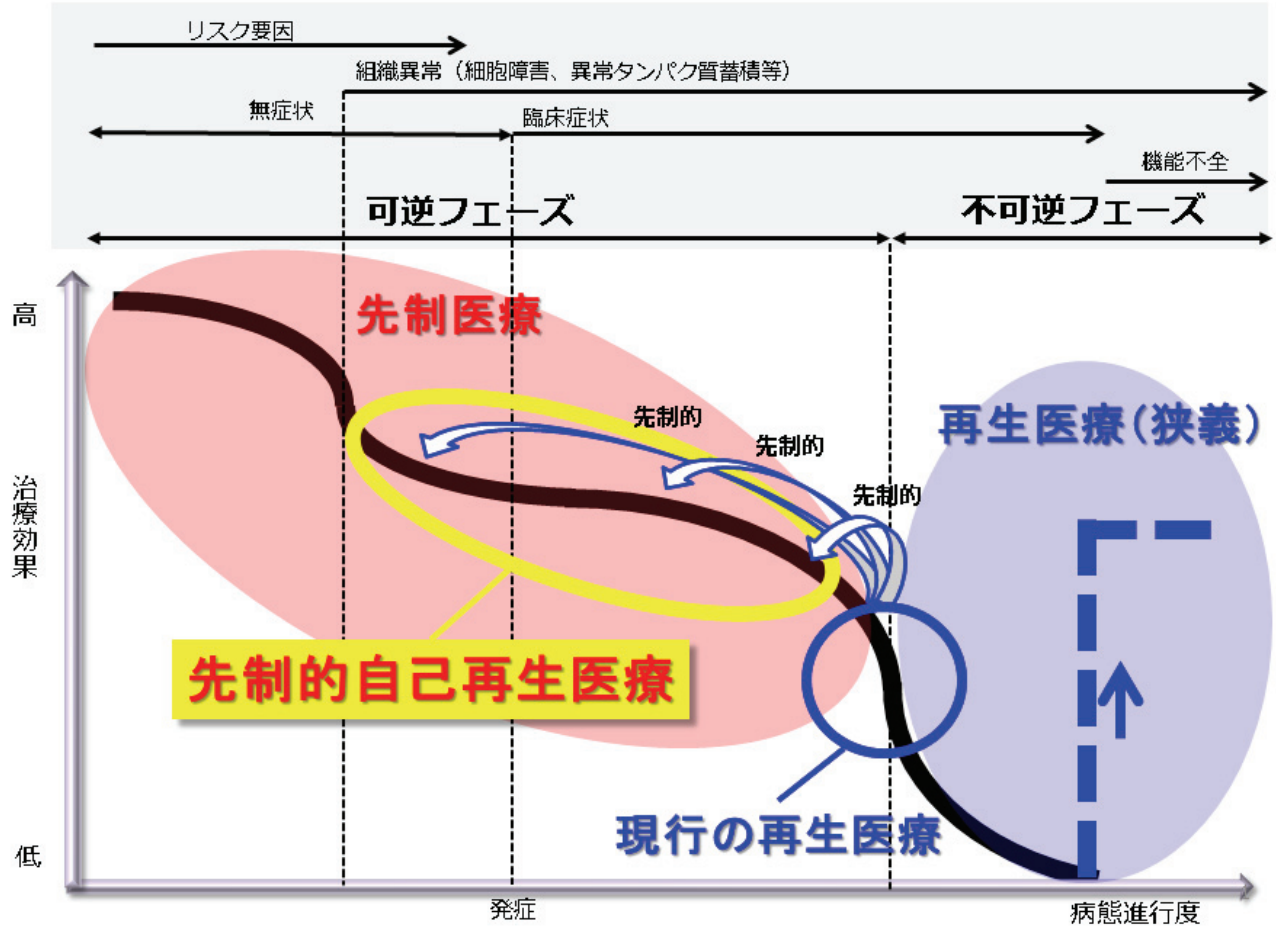


図２　先制的自己再生医療の概念図（再掲）

【コラム①】心臓の自己再生

大阪大学の研究グループは、2007 年 5 月から筋芽細胞シートを用いた重症心不全治療の臨床試験を行っており、患者によっては左室補助人工心臓から離脱するまでに至っている。この成果は、わが国の再生医療研究の一つの大きな成果として認識されているところである。この筋芽細胞シートを用いた細胞治療の分子メカニズムを解析した結果、移植した筋芽細胞が分泌するサイトカイン（HGF や VEGF、FGF、SDF-1 など）によって自己再生が起こることが明らかにされている。大阪大学の研究グループは、細胞を用いない治療法の開発にも取り組んでおり、近年、注目すべき成果が出てきている。

大阪大学の研究グループは、筋芽細胞シートでの心機能回復の際に、プロスタグランジン(※)活性が上昇することに注目した。プロスタグランジンの一種であるプロスタグランジン I2 のアゴニスト（ONO1301）を用いたところ、心臓の線維芽細胞や平滑筋細胞に作用し、HGF や VEGF、FGF、SDF-1 の産生促進作用があり、動物実験レベルで心機能改善もあることを見出した。この ONO1301 の作用機序は、心臓だけではなく、他の臓器への適応拡大も期待され、その経済的効果は 5 兆円とも試算されている。

また、大阪大学の研究グループは心臓の幹細胞ニッチの解析を行い、構成成分の一部を明らかにした。この構成成分を、急性心筋梗塞モデルラットに移植すると骨髄由来の間葉系幹細胞の移植部位への集積がみられ、血管新生を主とした作用により、心機能が改善しうることがわかってきている。

このように、細胞移植を伴う自己再生から、細胞を用いない自己再生へシフトできるエビデンスが出てきており、先制的自己再生医療の実現可能性が示唆される。

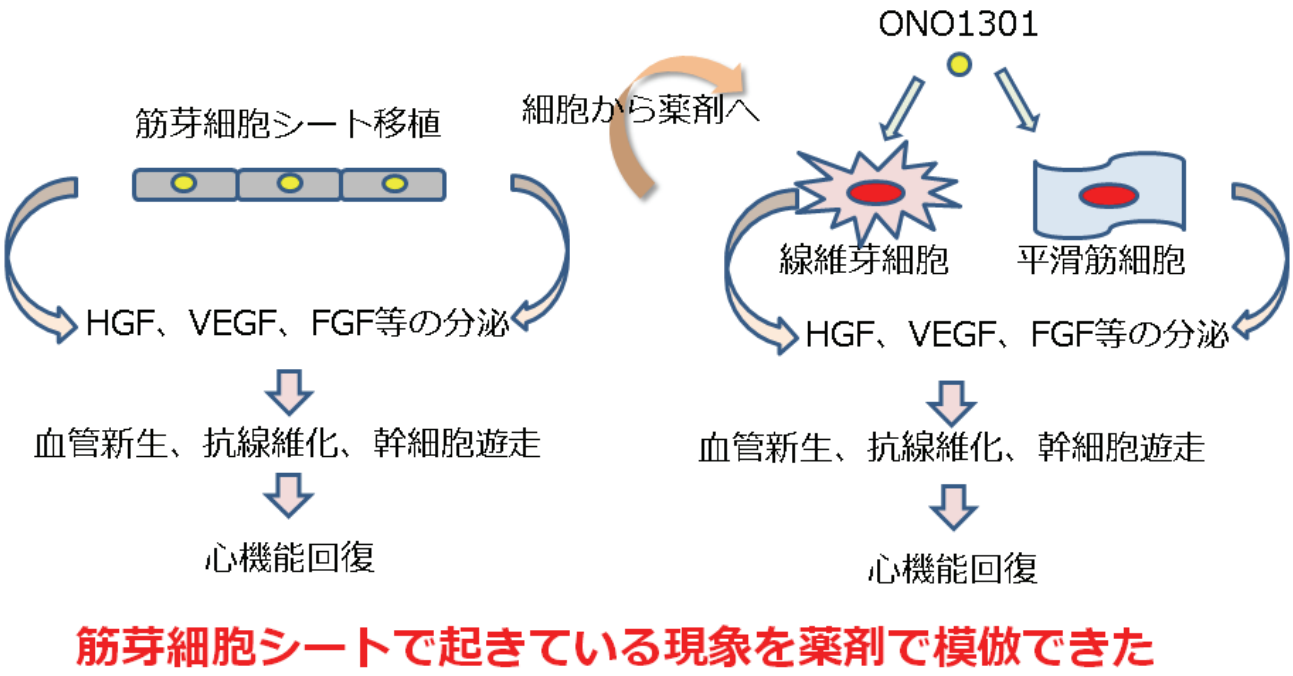


図３　心臓における自己再生

※ プロスタン酸骨格をもつ一群の生理活性物質。プロスタグランジン I2 の他に、プロスタグランジン E2 やプロスタグランジン F2α などがあり、それぞれ様々な生理活性を持つ。

【コラム②】腎臓の自己再生

急性腎障害は、低下した腎機能がほぼ完全に回復することが知られており、腎臓には内因性の再生力の存在が示唆されている。したがって、腎臓は、先制的自己再生医療の主なターゲットの一つと考えられる。本コラムでは、腎臓の内因性の再生力の研究を精力的に行っている、京都大学の研究グループの 2 つの研究事例を紹介する。

事例①

一般に、慢性腎臓病が進行し、腎臓の線維化が起こると回復や再生は困難であると考えられている。また、慢性腎臓病が進行すると、腎性貧血になることも知られていたが、そのメカニズムは明らかではなかった。京都大学の研究グループは、2011 年 10 月、腎臓の神経堤由来の線維芽細胞とエリスロポエチン（造血に関係するホルモン：EPO）産生細胞が筋線維芽細胞（myofibroblast）に形質転換することにより線維化と腎性貧血が起こることを明らかにした。さらに、形質転換した myofibroblast はエストロゲン受容体調節薬で元に戻すことも可能であることを示した。この腎臓の線維化の可逆性は腎臓の内因性の再生力を示唆するものである。

事例②

慢性腎臓病により障害された尿細管は骨形成因子の一つである BMP7 により自己再生することが知られており、内因性の再生力が期待できる組織である。しかし、BMP7 は様々な細胞に作用する成長因子であるため副作用が強く、BMP7 自体を薬として応用することは困難であった。京都大学の研究グループは、2006 年 1 月、腎臓に BMP7 を阻害する因子（USAG-1）が存在し、USAG-1 が内因性 BMP7 の腎保護作用を抑制することで病態を悪化させることを明らかにした。すなわち、USAG-1 を阻害する医薬品を開発すれば、内在する BMP7 の腎保護作用が働き、もともと有する再生力を活用した糸球体や尿細管の再生が期待できる。さらに、USAG-1 は腎臓特異的に発現していることから、副作用を最小限にすることも期待できる。

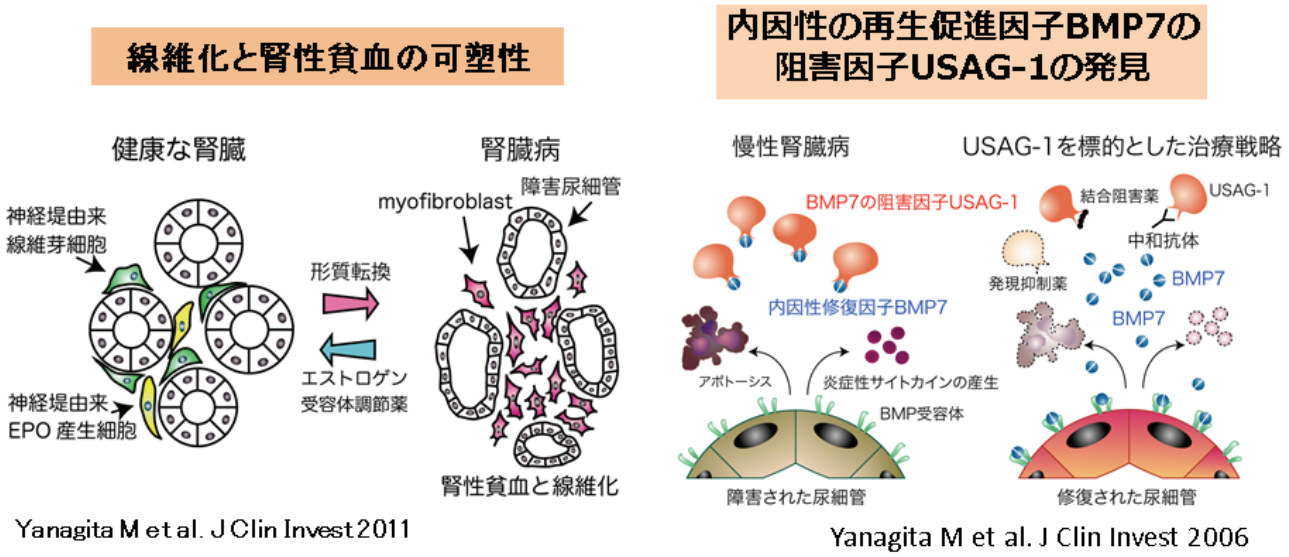


図４　腎臓における自己再生

【コラム③】加齢と自己再生力

加齢による老化現象は、疾患の大きな要因となる。その理由の一つは、老化とともに再生力が低下することである。例えば、C 型肝炎ウイルスに起因する肝硬変は、ウイルスによる肝細胞の障害と自己再生が繰り返される結果、肝臓が線維化してしまう疾患であるが、肝硬変の進行率は、C 型肝炎ウイルス感染時の年齢に依存するというヨーロッパのデータがある。具体的には、例えば 20 歳で感染すると肝硬変の進行率は緩やかであり、数十年経過してから発症する。一方、50 歳で感染すると肝硬変進行率は著しく、10 年もすると肝硬変となる。これは、年齢が高くなるほど自己再生力が低下するため、肝硬変の進行率が高くなることが原因と考えられている。

また、急性腎障害は、ほぼ完全に回復することが期待できる疾患であるが、高齢者の場合は状況が異なる。実は、高齢者が末期腎不全に至る原因は、慢性腎臓病よりも急性腎障害が多く、また、慢性腎臓病と急性腎障害を併発しているケースがさらに多い状況となっている。若年者の急性腎障害は、回復が期待できるが、高齢者の急性腎障害は、難治性であり、これは、加齢による自己再生力の低下が原因になっていることが示唆される。

このように、加齢に伴う自己再生力の低下が様々な疾患に影響を及ぼす可能性がある。自己再生力が失われた時点で、先制的自己再生医療を行うことは困難であるため、自己再生力の見極めが一つのポイントとなるとも言える。

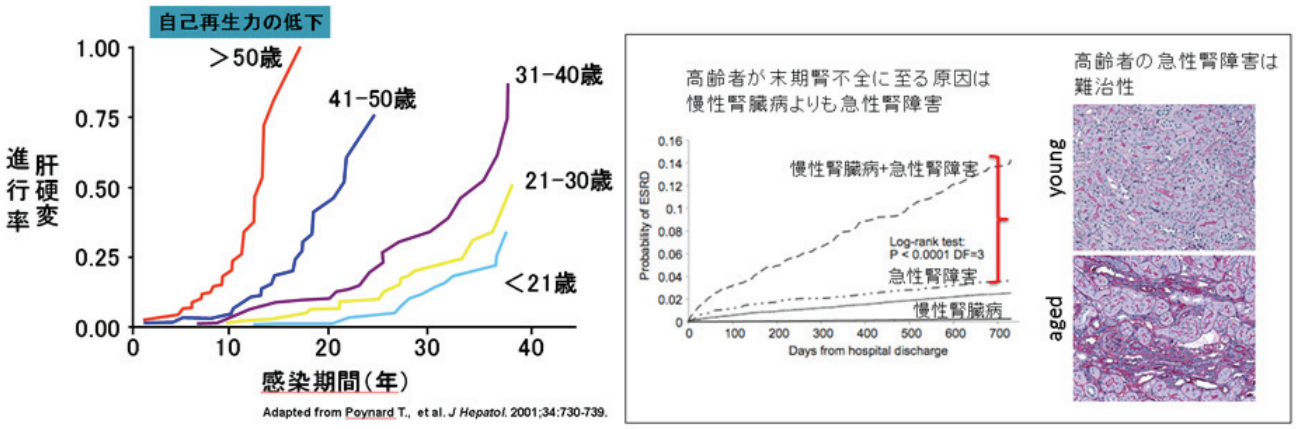


図５　加齢と自己再生力

2. 研究開発を実施する意義

2－1．現状認識および問題点

わが国では、世界に先駆けて少子高齢化が急速に進展し、加齢に伴う疾患患者数が増大するとともに、年間 38.4 兆円（平成 24 年度）にも上る医療費[4]は国家予算を圧迫している。これら問題を解決するためには、健康長寿社会を実現する必要があり、高い治療効果を有し、かつ適切なコストで実施できる医療技術の確立が必須である。現在の医療技術のほとんどは事後的な治療であるが、一般に病態進行と治療効果は反比例するため、今後の医療技術の方向性としては早期介入が重要である。このような背景から、独立行政法人　科学技術振興機構　研究開発戦略センターでは、2010 年に、バイオマーカーを用いて発症を予測し、発症前介入を行う新しい医療コンセプト「先制医療」を提言した[5]。本コンセプトは、第 4 期科学技術基本計画においても、わが国の重要領域の一つとして言及されている。なお、同コンセプトは、重篤なイベントが発生する前の段階における予防介入（重症化予防・合併症予防）も含んだ概念である。

一方、再生医療は、現状は、究極の事後的医療として捉えられている。つまり、臓器・組織が完全に障害されて、他に代替治療がない場合に適用することが想定されている。その意味で、先制医療とは相補的であり、実現できればインパクトは高い。しかしながら、表皮や角膜、軟骨などの一部の組織を除き、現在行われている再生医療技術のほとんどは、移植した細胞から分泌される因子などによる間接的な治療効果であり、移植した細胞が、障害された臓器などの機能を直接代替するという狭義の再生医療ではない。これまで、世界中で損傷した臓器・組織を機械のパーツのように入れ替える狭義の再生医療を目指して研究が行われてきたが、上述の一部の組織を除き、いまだ実現していない。

この狭義の再生医療の治療根拠の多くは臓器移植にある。臓器レベルの移植では、延命効果や患者 QOL の向上がみられること[6]から、体外で臓器レベルの移植細胞を調整することができれば、長期的な治療効果は期待できる。しかしながら、現在において臓器を人工的に構築できた例はない。現在、細胞シートの積層化や脱細胞化技術、3 次元プリンタ、自己組織化技術、胚盤胞補完法などのアプローチにより、臓器作製の研究が行われているが、決定的な技術となっていない。また、臓器レベルの細胞数を調整するとなると膨大なコストがかかることが予想される。

そのため、現在行われている再生医療のほとんどは、臓器レベルではなく、部分的な細胞移植である。これらの再生医療は、上述の通り、移植細胞の間接的効果によるものがほとんどであり、機械のパーツを入れ替えるような治療効果は得られていない。その理由の一つとして、既に形成されているレシピエント側の細胞間相互作用ネットワークを破たんさせずに、移植細胞を組み込むことが難しいとする説がある[7]。臓器は明確なシステム境界

4 厚生労働省　平成 24 年度医療費の動向 http://www.mhlw.go.jp/topics/medias/year/12/dl/iryouhi_data.pdf
5 戦略イニシアティブ　超高齢社会における先制医療の推進（CRDS-FY2010-SP-09）
6 厚生労働省　心停止・脳死臓器移植成績の日米比較 http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/zouki_ishoku/gaiyo_02.html
7 幹細胞医療の実用化技術と産業展望（2013）（シーエムシー出版）

があり、臓器移植では全体としてのシステム破綻を起こしにくいが、部分的な細胞移植では、システム境界が不明瞭な部分への移植となるため、システム破綻を起こしやすいというものである。ここで挙げた説は、あくまで一説であるが、部分的な細胞移植で狭義の再生医療が行えていない現状から考えると、何かしらのブレークスルーが必要であると考えられる。

したがって、当面の再生医療は移植細胞による間接的効果が主流となると考えられる。しかし、この場合は細胞を入れ替えるわけではなく、内在性細胞の自己再生能に依存するため、他の医療技術と同様、高い治療効果を得るためには、介入時期を早期にすることが必要であると考えられる。つまり、病態が進行し、内在性細胞の自己再生能が減衰・消失した時点で行っても効果は期待し難い。例えば、筋芽細胞シートの重症心不全治療においては、LVEF（左心室全体の修復機能の指標）25%以下となる極めて重症化した患者では治療効果が出ないことが知られている。逆に言うと、現在行われている再生医療でも、早期介入できれば、より高い治療効果が得られると考えることができる。

しかしながら、現在の細胞治療は、その治療効果がどのようなメカニズムで得られているか不明な点が多く、安全性や有効性が安定しないため、他の治療手段がない場合の介入は可能であるが、早期の介入を行うことは現在のところ難しい。逆にそのメカニズムを明らかにできれば、早期介入の実現可能性が高まるとも言うこともできる。さらに、介入方法を細胞だけでなく、低分子医薬やバイオ医薬などの他の方法で代替できれば、細胞治療のコスト面の問題も解決することができる。

一方で、先制的介入にも課題が存在する。先制医療は、概念としては首肯できるが、リアリティーがないという懐疑的な意見もある。それらの意見は、先制医療を行う上で必須の技術である、病態の進行を反映するバイオマーカー開発などの早期介入診断技術と、介入技術を確立することが難しいことによるものである。

多くの組織は、組織幹細胞を頂点とする幹細胞システムにより、細胞の入れ替わりが起こっている。例えば、高い放射線を浴びると様々な組織の組織幹細胞に異常が生じ、幹細胞システムが破たんすることで、細胞の入れ替わりができなくなり、死に至ることが知られている[8]。その幹細胞システムが、例えば加齢により自己再生能力が低下することで、疾患の原因となる可能性がある。この自己再生能力と疾患の病態進行との因果関係を明らかにできれば、組織幹細胞が介入ターゲットとなるだけではなく、これまでの網羅的解析では見つかってこなかったバイオマーカーが発見できる可能性がある。すなわち、先制医療に必要とされる、早期介入診断技術の開発と介入技術の確立に現実味が帯びると思われる。

今回提言する先制的自己再生医療は、現在の細胞治療や臨床の現場で知られている自己再生のメカニズムを明らかにし、より早期介入へシフトさせ、重篤なイベントが起こる前の先制的介入（重症化予防）、さらには、発症前の先制的介入へ展開することで、より高い治療効果を得るという再生医療の新しい考え方である。ここでの介入の方法としては、細胞だけでなく、低分子やバイオ医薬など他の介入技術も想定している。

これまでのわが国の再生医療研究は、基本的に狭義の再生医療を目指して行われてきた。わが国は元々、学問としての発生生物学や幹細胞生物学が強いことなどもあり、再生医療

8 緊急被ばく医療「地域フォーラム」テキスト（平成 20 年度版）https://www.remnet.jp/lecture/forum/index.html

研究のレベルも高い。また、先制的介入は想定していないものの「再生誘導」という研究領域で、「自己再生」に近い研究は行われている。このようなレベルの高い豊富な人的リソースを事後的治療のみに注力するのではなく、早期介入が実現しうる先制的自己再生医療にも充て、先制的自己再生医療の研究と狭義の再生医療の研究を車の両輪のように推進すべきである。これらは相補的な関係であり、かつ、お互いに研究成果をフィードバックすることができるため、双方にとって有効かつ効率的な研究推進が期待できる。このような研究推進により、将来、国民に本当に必要とされる医療技術が確立できると考える。

2－2．社会・経済的効果

本プロポーザルの内容を遂行することにより、以下の社会・経済上の効果が期待できる。

○健康長寿社会の実現

先を見越した医療の実現により、発症もしくは重症化が予防され、疾患に苦しまないという患者の高い QOL が実現でき、健康長寿社会の実現が期待できる。これは、金銭に変えられない喜びとなり、豊かな社会を実現できる。この健康長寿社会の実現により、高齢者の就労が促進され、生産人口が増加し、わが国の産業競争力の強化にもつながる。一方、負の面としては、高齢者の就労が増えることで、若い人の雇用が脅かされるなどの可能性があり、健康長寿社会が到来したときの社会システムの在り方を検討しておく必要がある。

○医療費・介護費の削減

先制的自己再生医療により、疾患発症者、重症者の減少が期待され、医療費の高騰にも歯止めがかかることが期待できる。例として、腎不全による人工透析を先制的自己再生医療によって半年遅らせることを想定し試算する。人工透析に係る医療費は年間 500 万円[9]とされており、また、新規導入数は年間 3 万 8 千人[10]であることから、新規透析患者に係る年間の医療費は 950 億円である。仮に、検査対象患者を GFR ステージ G3b（130 万人）[11]、検査費用を 1 万円、介入対象患者を 3 万 8 千人（透析新規導入数）、介入費用（抗体医薬を想定）を 75 万円／半年とすると、先制的自己再生医療にかかるコストは 415 億円となり、535 億円の医療費を軽減できることになる。

また、骨粗鬆症による大腿骨頸部骨折の年間の医療費・介護費用は 8100 億円とも言われている[12]。検査対象患者を骨粗鬆症患者数（1280 万人）、検査費用を 1 万円、介入対象患者を 15 万人（骨折発生数）、介入費用（低分子医薬を想定）を 3 万 6 千円／年とすると、先制的自己再生医療に係るコストは年間 1334 億円となり、年間 6766 億円の医療費を軽減できることになる。

○一般医療としての普及により、治療選択肢が増える

細胞治療はコストが高いため、一般医療として普及するかに疑問を持つ意見も多い。先制的自己再生医療の研究が進み、投薬等の細胞を用いない介入による自己再生促進が可能になれば、治療コストが低減し、一般医療として普及する可能性がある。

○産業競争力の強化

先制的自己再生医療というコンセプトは、海外では、まだ見当たらない状況である。海外に先駆けて、わが国が医療技術として確立できれば、海外への医療パッケージの輸出やわが国への医療ツーリズムなどを通して、外貨の獲得が期待できる。

9 腎不全　治療の選択とその実際　2012 年版 http://www.jsn.or.jp/jsn_new/iryou/kaiin/free/primers/pdf/sentaku_book.pdf
10 日本透析医学会 http://docs.jsdt.or.jp/overview/pdf2013/p004.pdf
11 日本腎臓学会　CKD 診療ガイド 2012 http://www.jsn.or.jp/guideline/pdf/CKDguide2012.pdf
12 日本の未来を拓く医療　治療医学から先制医療へ（2012）（診断と治療社）

２－３．科学技術上の効果

本プロポーザルの内容を遂行することにより、以下の科学技術上の効果が期待できる。

○現行の再生医療への応用

間接的効果（移植細胞の分泌物等による効果）の細胞治療は、効果がある患者と効果がない患者が存在する。その原因の一つは、本プロポーザルで論じている病態の進行状態であるが、細胞治療の作用メカニズムに未知の点が多いことも一因である。したがって、本プロポーザルで細胞治療の作用メカニズムが明らかになれば、患者の層別化が可能になり、効果のある患者のみに細胞治療を行うことができるため、対象患者への高い治療効果と非対象患者への不要な治療を減らすことができる。

また、細胞治療では、移植細胞の低い生着率が大きな課題となっているが、移植先の環境を考慮せずに細胞移植が行われている結果とも考えられる。本プロポーザルが提言する研究を推進することで、生体内で起きている現象が明らかにできれば、移植先環境の解明にもつながり、移植細胞の生着率の向上にも貢献できる。

○汎用性技術（バイオマーカー、ドラッグデリバリー等）の確立

本プロポーザルでは、バイオマーカーの開発やドラッグデリバリー技術の確立も課題として挙げている。これら技術は、汎用性のあるものであり、既存薬への応用も期待できる。

○疾患の本質の理解

各バイオマーカーで病態進行をモニターすることにより、疾患の本質を理解できる。つまり、ここでは、先制的自己再生医療にフォーカスしているが、他の介入方法を模索する基盤知識にもなりうる。

○恒常性維持の理解の深化

生物は、恒常性を維持することで生体機能を保っている。この恒常性維持の理解は、言い換えると生命の本質である動的平衡を理解することであり、学術的価値も高い。従来の仮説にとらわれているがゆえに見逃されている現象がないか検証することで、さらなる理解が深まることが期待できる。

3. 具体的な研究開発課題

先制的自己再生医療を確立するため、以下の３つの研究開発課題を提言する（図 6）。「課題１：介入コンセプトの確立」において、再生医療やその他臨床の場面で観察される自己再生現象の分子メカニズムを解明し、介入コンセプトを確立する。「課題２：先制的介入診断技術の開発」においては、先制的自己再生医療に必須である早期診断のためのバイオマーカーの開発や診断システムの開発を行う。さらに、「課題３：介入技術の開発」において、「課題１：介入コンセプトの確立」で得られた知見を応用した自己再生促進物質等の開発やドラッグデリバリーの開発を行い、介入手法の技術開発を行う。

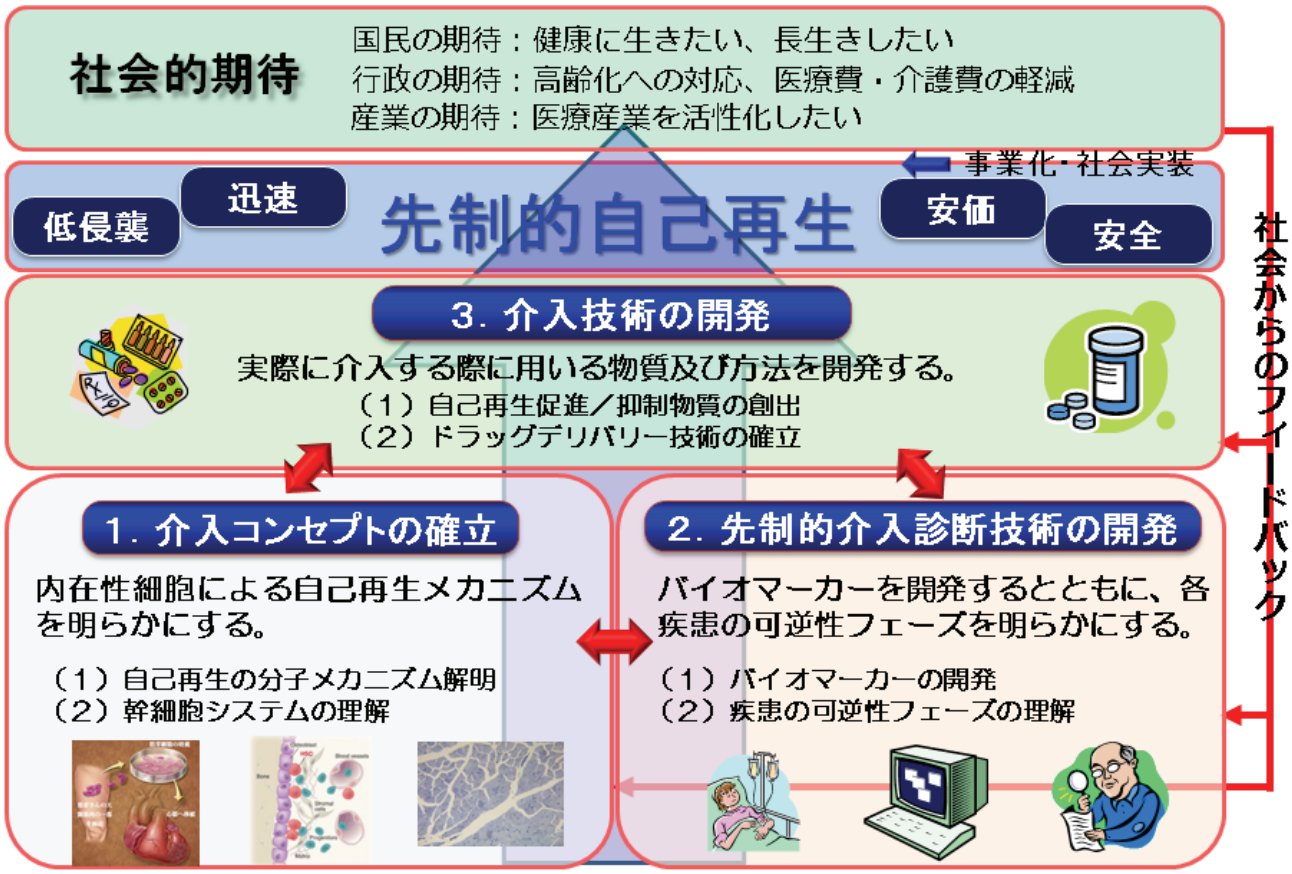


図６　研究開発課題

１．介入コンセプトの確立

本課題は、内在性細胞による再生現象がみられる臓器・組織を対象とし、自己再生現象の分子メカニズムを解明する。さらには、自己再生の限界とその解除法を明らかにすることで、通常の自己治癒における自己再生を超える能力を引き出すような介入コンセプトを確立する。自己再生現象の例としては、間接的効果による再生医療からの知見（例えば、筋芽細胞シートによる心機能改善）や、臨床の場面における知見（例えば急性腎障害からの再生）などが挙げられる。また、先制的自己再生医療の有力なターゲットである組織幹

細胞やそのニッチを理解するため、幹細胞システムの分子メカニズムを明らかにする。さらには、両生類や魚類など高再生能をもつ動物の再生原理を理解し、将来的には、ヒトが本来持ちえない再生能を獲得する研究への応用を検討する。具体的な内容は以下の通りである。

（1）自己再生の分子メカニズムの解明

現行の再生医療（細胞治療であるが治療効果は自己再生によるもの）の自己再生や、臨床で観察される自己治癒による自己再生のメカニズムを分子レベルで解明することにより、自己再生の促進及び抑制の原理を理解し、介入コンセプト（何の効果を狙ってどこに介入するか）を確立する。

○自己再生に関わる分泌因子（サイトカイン等）の同定

細胞治療で用いられる移植細胞からの分泌物の実体を明らかにし、個々の因子の自己再生における役割を明らかにする。

○自己再生に関わる細胞の同定と自己再生プロセスの解明

細胞治療による自己再生や、生命が本来持つ自己治癒における自己再生に関わる細胞を、in vivo イメージングなどの技術を駆使することで同定するとともに、それら細胞が自己再生においてどのような役割を担っているかを明らかにする。さらに、自己再生促進因子や自己再生阻害因子の同定や、その他、物理的環境なども含めた解析を行うことで、自己再生プロセスの解明を行う。

○自己再生の限界とその解除法の開発

細胞治療による自己再生や、生命が本来持つ自己治癒における自己再生がどの程度の再生力を持つかを明らかにするとともに、その限界を解除する方法を開発する。例えば、対象とする臓器・組織を構成する細胞が人為的な処理により、どの程度可塑性を示すかを検証し、その可塑性が治療へ貢献できるかを検討する。

○高再生能動物の再生メカニズムの理解

両生類や魚類などの高再生メカニズムを明らかにする。将来的には、ヒトが本来持ちえない再生能を獲得する研究への応用を検討する。また、なぜ哺乳類は高再生能を進化の過程で維持しなかったかを明らかにし、高再生能獲得のリスクへの理解を深める。

（2）幹細胞システムの理解

組織幹細胞は、先制的自己再生医療において、有力な介入ターゲットである。組織幹細胞を頂点とする幹細胞システムを理解することで、介入コンセプトを確立する。また、ここで得られた知見は、後述する「２．先制的介入診断技術の開発」の「（１）バイオマーカーの開発」にも応用する。従来の仮説にとらわれず、最新の計測技術を用いて現象を理解していくことが必要である。

○組織幹細胞およびニッチ細胞の同定

in vivo イメージングなどの技術を駆使し、組織幹細胞およびニッチを形成する細胞を同定し、生体のどの場所に幹細胞システムがあるかを明らかにする。

○幹細胞ニッチの解明および人工ニッチの開発

ニッチを形成する細胞がどのように組織幹細胞の維持・分化を制御しているかを明らかにする。さらに、人工的にニッチを制御できるか検討する。

○組織幹細胞から最終分化メカニズムの理解

組織幹細胞からどのようなメカニズムで分化細胞へ最終分化するかを明らかにし、人工的にそれを制御できるか検討する。

2．先制的介入診断技術の開発

本課題は、介入時期の診断や、治療効果判定に必要となる、疾患マーカーや修復マーカー、疾患横断的マーカー等、各種バイオマーカーを開発する。その開発アプローチとしては、幹細胞システム破綻と疾患との関係からのアプローチと、疫学からのアプローチの 2 つを行う。また、バイオマーカーは単独では精度が低いことが予想されるため、複数のバイオマーカーを組み合わせ、早期診断プログラムを開発する。さらに、疾患モデル動物を用いることで、疾患の可逆フェーズを理解するとともに、バイオマーカー開発にも応用する。なお、ここでいうバイオマーカーは、血中や尿中の生化学的な物質だけでなく、画像診断なども含めて広くとらえることとする。具体的な内容は以下の通りである。

（1）バイオマーカーの開発

先制的自己再生医療を行うために必要なバイオマーカー開発を行う。幹細胞システムの破綻と疾患との関係からのアプローチ、及び疫学からのアプローチからバイオマーカーを開発する。開発したバイオマーカーを早期診断システムに応用することで、診断方法の確立を目指す。

○幹細胞システムの破綻と疾患との関係からのアプローチ

生体組織は組織幹細胞を頂点とする幹細胞システムにより、細胞の入れ替わりが起き、動的平衡を保っている。この動的平衡の破綻は、疾患につながることが予想されるが、証明されているものは少ない。そこで、「1．介入コンセプトの確立」の「（2）幹細胞システムの理解」と連携し、老化や環境要因による幹細胞システムの破綻が疾患の原因となりうるかを明らかにする。疾患の原因となる場合、幹細胞システムの状態と疾患の病態との因果関係を明らかにし、疾患特異的な傷害マーカーや修復マーカーを開発する。動物実験で得られた候補マーカーをバイオバンクと連携し、ヒトサンプルで検証を行う。

○疫学からのアプローチ

既に行われているもしくは計画されているコホート研究やバイオバンク（バイオバンクジャパン、東北メディカルメガバンク、100 万人ゲノムコホート等）と連携し、バイオサンプルを入手し、メタボローム解析やプロテオーム解析を行う。疾患特異的な因子の同定はもちろんであるが、疾患横断的な要素である老化や炎症などを反映するバイオマーカー探索も行う。

○早期診断プログラムのプロトタイプ開発

バイオマーカーは、単独では診断の確度まで及ばないことが予想される。そのため、情報科学を活用し、複数のバイオマーカーの組み合わせの検討を行う。最終的には、早期診断プログラムのプロトタイプ開発につなげる。

（２）疾患の可逆フェーズの理解

病態の進行度や患者の老化の状態により、疾患の状態は可逆フェーズと不可逆フェーズの２つに大別することができる。既に不可逆フェーズにある時期では、先制的自己再生医療を行うことはできない。そのため、疾患の可逆フェーズを明らかにする必要がある。

○疾患モデル動物の創出

疾患の可逆フェーズを検証するためには、ヒトの疾患の病態を正確に反映するモデル動物が必要となるため、現段階で疾患モデル動物がない疾患に関しては、まずは疾患モデル動物の創出を行う。

○疾患の可逆フェーズの検証

疾患モデル動物を用い、発症前から発症、重症化に至るまでの時系列データの収集を行い、疾患における可逆フェーズの検証を行う。さらに、「（１）バイオマーカー開発」と連携し、可逆フェーズまたは、不可逆フェーズを反映するバイオマーカーを開発する。最終的にはヒトサンプルでの検証を行う。

３．介入技術の開発

本課題は、「１．介入コンセプトの確立」から得られた知見から、自己再生を促進もしくは抑制する物質を創出する。また、自己再生を促進する薬剤は、がん化促進の可能性があるため、適切な場所に適切な時期に適切な量を運ぶドラッグデリバリーシステム（DDS）の研究も並行して行う。具体的には、ナノテクノロジーの利用や細胞を用いたデリバリーなどが想定される。

（１）自己再生促進／抑制物質の創出

○自己再生促進物質の創出

本課題は、自己再生を促進もしくは抑制する物質を効率的に探索するため、ヒト幹細胞などから分化誘導した組織断片を利用するなどのスクリーニングシステムの開発を行う。そのスクリーニングシステムを用い、「１．介入コンセプトの確立」から得られた知見を応用し、候補物質の絞り込みを行う。絞り込まれた候補物質は、生体内で検証する。自己再生促進の方法としては、必要なサイトカインなどを組織幹細胞等に直接作用させる方法と、薬剤などをニッチ細胞や他の臓器に作用させ、その細胞や臓器から自己再生に必要なサイトカインやホルモン等を放出させる間接的な方法が想定される。また、自己再生を抑制しているメカニズムが明らかとなった場合は、その抑制を効率的に解除できるもの（例えば抗体）を作製し、自己再生効果を確認する。

○自己再生抑制物質の創出

自己再生の過剰な促進は、がん化の可能性がある。このため、自己再生を抑制する物質の探索も行う。

（2）ドラッグデリバリー技術の確立

○ナノテクノロジーの応用

例えば、障害部位の血管の隙間が、正常組織の血管と比べて大きい[3]ことを利用し、障害部位に特異的に届ける技術を確立する。一方で、がん組織も同様に血管の隙間が大きくなっていることが知られているため、細胞特異的な認識ができる工夫（例えば、B 型肝炎ウイルスの肝細胞認識部位をナノカプセルに埋め込むなどの知見がある[13]）も必要となる。

○細胞を用いたデリバリー

骨髄組織や脂肪組織、羊膜組織などに存在する間葉系幹細胞の障害部位への集積する性質を利用し、障害部位へ特異的に届ける技術を開発する。また、その集積メカニズムを明らかにすることで、将来的には非細胞化も検討する。

13 JST 新技術説明会資料 https://shingi.jst.go.jp/past_abst/abst/p/13/1329/kyudai_8.pdf

4. 研究開発の推進方法および時間軸

【研究推進方法】

研究開発推進体制としては、図７のような体制を想定している。本プロポーザルで提言する先制的自己再生医療は、新しい医療技術の確立という一つの府省に留まる研究開発内容ではないため、新設が予定されている日本医療研究開発機構（仮称）で府省をまたぐ取組として実施されるべきである。また、最終的には先制的自己再生医療という新たな医療コンセプトへつなげる必要があるため、基礎研究で終わらないよう、出口を意識して研究開発を行う必要がある。そこで、研究を総括するヘッドクオーターを設置する。ヘッドクオーターは、研究総括とアドバイザリーボードおよび日本医療研究開発機構（仮称）の職員から成る。研究総括は、基礎研究と臨床医学に精通した人材が望ましい。また、アドバイザリーボードは、出口を意識するという意味で、半数以上は製薬会社などの民間企業の人材で構成させる。また、日本医療研究開発機構（仮称）の職員が目利きにより、研究成果と製薬会社をつなぐ役割を果たし、官民一体となって実用化を成し遂げる。なお、先制的自己再生医療は、1 社で実行できる医療概念ではないため、製薬会社は pre-competitive な部分を定義し、コンソーシアムを構築した上で参画する必要が出てくると考えられる。各課題は基本的には公募による研究プロジェクトとするが、必要に応じて国の研究機関と連携する。例えば、臨床試験を行う際に、国立高度専門医療研究センターと連携するなどが想定される。なお、その連携調整はヘッドクオーターの日本医療研究開発機構（仮称）の職員が行うこととする。各課題の研究グループは、定期的に研究方針及び進捗について、ヘッドクオーターに報告し、助言を得るような体制を構築する。

また、既に述べた通り、細胞治療の効果の多くは、自己再生によるものであるため、既に研究開発が実施されている再生医療研究の知見を、課題１介入コンセプトの確立へ応用する。課題１で自己再生メカニズムが明らかになれば、既存の再生医療研究への知見のフィードバックも期待できる。このように、既存の再生医療研究とは車の両輪のように推進することで、Win－Win の関係が構築できる。さらに、臨床観察から自己再生能を予測できる場合がある。例えば、急性腎障害は、ほぼ完全に回復しうることが臨床的に知られており、その知見から、腎臓が自己再生能を持ちうることを推測できる。このように、臨床現場には、自己再生のヒントが他にも埋もれている可能性があり、臨床観察の知見を積極的に取り入れるべきである。

臨床試験を行う上では、先制的であるが故の課題も存在する。未病者への介入のため、リスクとコスト、ベネフィットの詳細な説明を行い、受療同意を得る必要がある。そのためには、確度の高いエビデンスを提示できるかが重要になる。また、規制科学に基づくガイドラインも産業化の段階では必要になる。

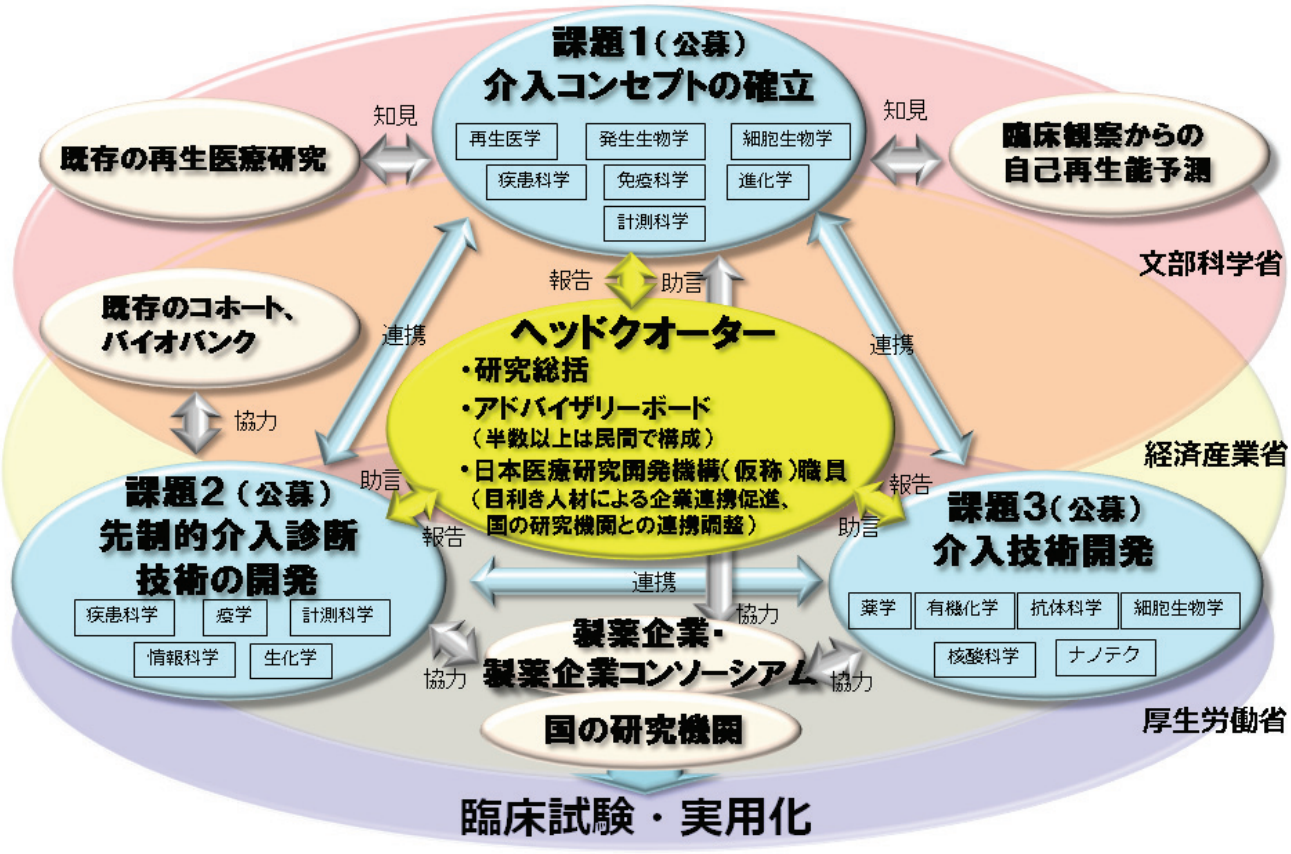


図７　研究開発の推進体制

【時間軸】

図８のような時間軸を想定している。介入コンセプトの確立のための研究期間は５年程度とする。既に自己再生能を持つことが予想されている臓器・組織は多数あるため、それらをまずは研究対象とする。また、既存の再生医療研究や臨床観察研究が進行し、新たな再生能が予想された次第、新たに介入コンセプトの確立のための研究を行う。自己再生メカニズムの概要がわかり始めた段階で、再生促進薬のスクリーニングなどの介入技術の開発を行う。

バイオマーカー探索とドラッグデリバリーに関しては、先制的自己再生医療に限らず汎用性があるため、研究プロジェクト開始当初から研究を行い、成果が出次第、先制的自己再生医療または他の医療技術へ応用する。その後、臨床研究・試験を経て承認され、先制的自己再生医療技術が確立される。自己再生の原理解明研究から数えて、約 10 年程度で先制的自己再生医療技術を確立する。基本的には、重症化予防の先制的自己再生医療が早期に実現されると予想されるが、発症を防ぐ先制的自己再生医療の場合は、一見健康に見える未病患者に介入するため、社会の理解が不可欠である。したがって、先制的自己再生医療技術確立後も、社会への普及活動が必要となる。また、先制的自己再生医療に限らず、先制医療全般が社会へ普及するためには、国民の健康医療情報を標準化するためのプラットフォームも必要となってくるであろう。この健康医療情報プラットフォーム構築により、個々人の時系列データが得られ、それらデータをビッグデータ解析することにより、個々

人における診断の確度がさらに上昇し、社会の先制医療に対する信頼が得られることが期待される。

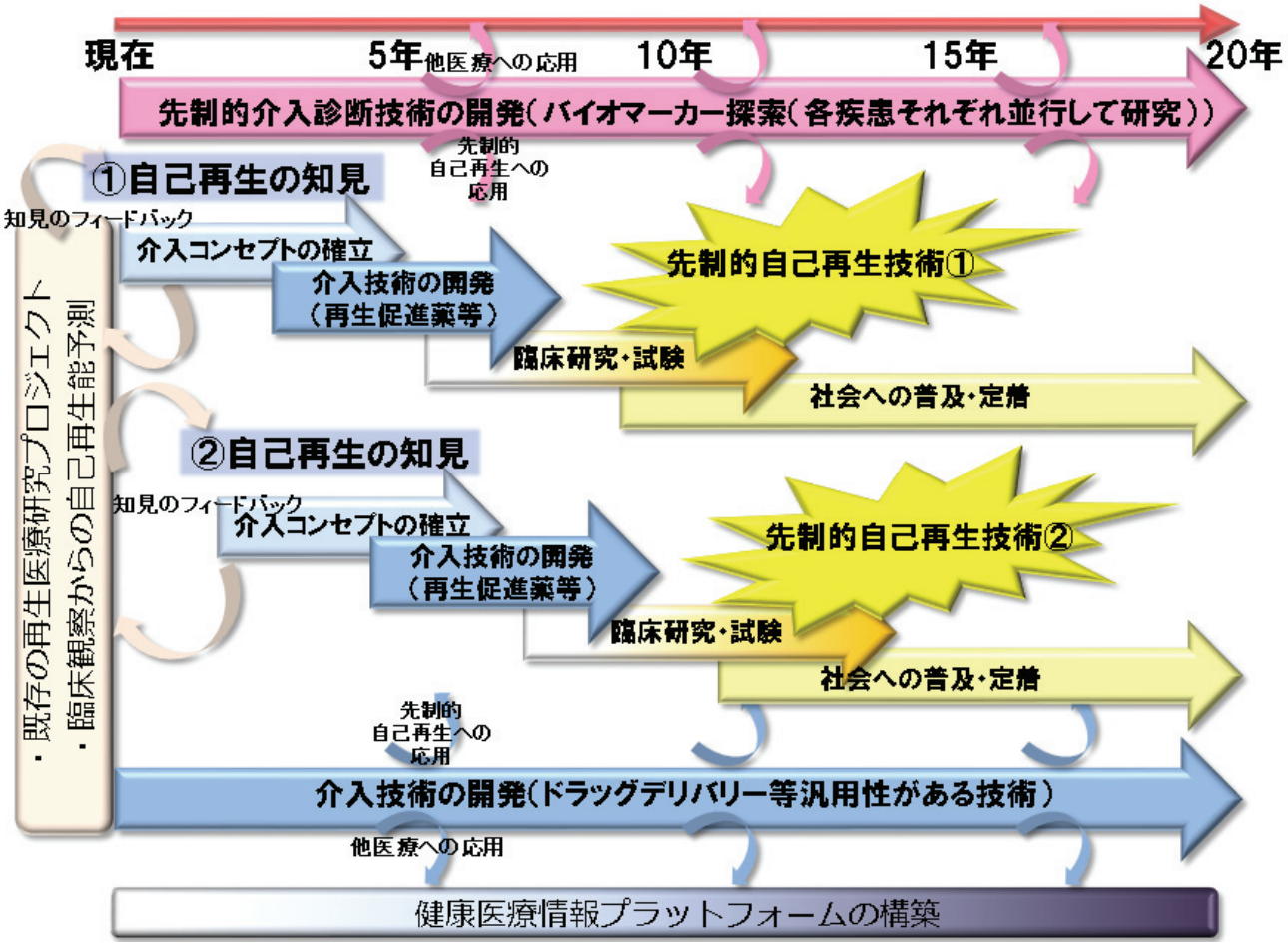


図８　時間軸

付録1. 検討の経緯

（1）有識者インタビュー

本プロポーザルの作成に当たり、関連する研究領域に高い専門性を有する有識者へ個別にインタビューを実施し、研究内容や推進体制、研究シーズなどについて意見を伺った（平成 25 年 6 月～平成 26 年 1 月に実施）。

晶　利明　（田辺三菱製薬株式会社　担当部長）
石井　優　（大阪大学大学院医学系研究科　教授）
岩田　博夫（京都大学再生医科学研究所　所長）
岩間　厚志（千葉大学大学院医学研究院　教授）
上田　実　（名古屋大学大学院医学系研究科　教授）
長船　健二（京都大学 iPS 細胞研究所　准教授）
落谷　孝広（国立がん研究センター研究所　分野長）
栗崎　晃　（産業技術総合研究所幹細胞工学研究センター　チーム長）
洪　繁　　（慶応義塾大学医学部　専任講師）
洪　実　　（慶応義塾大学医学部　教授）
後藤　典子（金沢大学がん進展制御研究所　教授）
近藤　亨　（北海道大学遺伝子病制御研究所　教授）
齋藤　英彦（再生医療実現化ネットワークプログラム　プログラムディレクター）
坂井田　功（山口大学大学院医学系研究科　教授）
澤　芳樹　（大阪大学大学院医学系研究科　教授）
須田　年生（慶應義塾大学医学部　教授）
田口　明彦（先端医療振興財団先端医療センター　部長）
田村　宏治（東北大学大学院生命科学研究科　教授）
永井　良三（自治医科大学　学長）
鍋島　陽一（先端医療振興財団　先端医療センター　センター長）
根本　知己（北海道大学電子科学研究所　教授）
濱崎　洋子（京都大学大学院医学研究科　准教授）
平尾　敦　（金沢大学がん進展制御研究所　教授）
平山　良孝（アステラス製薬株式会社　主席研究員）
本望　修　（札幌医科大学付属フロンティア医学研究所　教授）
湊　長博　（京都大学大学院医学研究科　研究科長・医学部長）
南野　徹　（新潟大学大学院医歯学総合研究科　教授）
宮川　繁　（大阪大学大学院医学系研究科　講師）
柳田　素子（京都大学大学院医学研究科　教授）
山岡　哲二（国立循環器病研究センター研究所　部長）
山西　弘一（阪大微生物病研究会　理事長）

※50 音順、敬称略。所属、役職はインタビュー実施当時。

（2）ワークショップ

本プロポーザルの策定に当たり、開催したワークショップの開催日時と参加者を記す。

① 自己再生促進技術に関する戦略検討会

日時：平成 25 年 7 月 9 日（火）　14：00-17：30

場所：科学技術振興機構東京本部別館 2 階会議室

プログラム：

1．趣旨説明等

○主催者挨拶　浅島　誠（CRDS 上席フェロー）

○CRDS 検討経緯、趣旨、出席者紹介　西村　佑介（CRDS フェロー）

○研究領域イントロダクション　桜田　一洋（CRDS 特任フェロー、ソニーCSL シニアリサーチャー）

2．自己再生原理の解明

○幹細胞ニッチ

須田　年生（慶應義塾大学）

○モデル生物

田村　宏治（東北大学）

○計測技術

根本　知己（北海道大学）

3．自己再生と疾患

○加齢と疾患

岩間　厚志（千葉大学）

○疾患マーカー

落谷　孝広（国立がん研究センター研究所）

4．自己再生促進技術の開発

○生体材料、DDS

山岡　哲二（国立循環器病研究センター研究所）

○ケミカル・生体高分子

栗崎　晃（産業技術総合研究所）

5．総合討論

※本ワークショップについては、概要のみを以下の報告書に掲載。

科学技術未来戦略ワークショップ報告書「先制医療のための自己再生システムに関する基盤技術の開発～これからの再生医療研究のあり方～」（CRDS-FY2013-WR-13）

② 科学技術未来戦略ワークショップ

「先制医療のための自己再生システムに関する基盤技術の開発」
～これからの日本の再生医療研究の在り方～

日時：平成 25 年 12 月 20 日（金）　13：00-18：00

場所：科学技術振興機構東京本部別館 2 階会議室

プログラム：

1．趣旨説明等
主催者挨拶　浅島　誠（CRDS 上席フェロー）
趣旨説明　西村　佑介（CRDS フェロー）

2．先制医療の将来性
鍋島　陽一（先端医療振興財団先端医療センター　センター長）

3．各疾患における先制的自己再生の可能性
○循環器疾患
澤　芳樹（大阪大学大学院医学系研究科外科学講座心臓血管外科学　教授）
（代理：宮川　繁　講師）
○脳血管疾患
田口　明彦（先端医療振興財団先端医療センター再生医療研究部　部長）
○腎・内分泌疾患
柳田　素子（京都大学大学院医学研究科腎臓内科学　教授）
○消化器・肝疾患
坂井田　功（山口大学大学院医学系研究科消化器病体内科学　教授）
○膵疾患
洪　繁（慶応義塾大学医学部坂口光洋記念システム医学講座　専任講師）
○自己免疫疾患
湊　長博（京都大学大学院医学研究科免疫細胞生物学　教授）
（代理：濱崎　洋子　准教授）
○老化と疾患
南野　徹（新潟大学大学院医歯学総合研究科循環器内科学　教授）

4．先制的自己再生の産業化と社会実装
○産業化の課題
晶　利明（田辺三菱製薬株式会社　研究本部研究企画部　担当部長）
○社会実装の課題
桜田　一洋（CRDS 特任フェロー、ソニーCSL シニアリサーチャー）

5．総合討論

※本ワークショップの詳細は、以下の報告書に掲載。
科学技術未来戦略ワークショップ報告書「先制医療のための自己再生システムに関する基盤技術の開発～これからの再生医療研究のあり方～」（CRDS-FY2013-WR-13）

付録2. 国内外の状況

多能性幹細胞（ES 細胞や iPS 細胞）を用いた細胞治療が治療法として承認された例は世界でもまだ存在せず、研究段階のものである。わが国では、世界に先駆けて iPS 細胞を用いた細胞治療の臨床研究(対象疾患：加齢黄斑変性)が予定されている[14]。海外では、iPS 細胞を用いた細胞治療の臨床研究はまだないが、ES 細胞に関しては、臨床研究が既に数件行われている[15]。

細胞治療で承認されているのは“体細胞”や“体性幹細胞”を用いたもののみであり、体細胞としては、特に皮膚や軟骨が多い傾向にある[16]。また、通常、再生医療とは呼ばないが、がん治療のために免疫細胞を移植する細胞治療もある。体性幹細胞については、特に“間葉系幹細胞”が注目されている。間葉系幹細胞は骨髄や脂肪組織などに含まれる細胞で、軟骨、骨、脂肪などへの多分化能を持つ細胞である。近年では、神経や肝細胞、その他組織の細胞へも分化することが報告されている。しかし、最も注目すべき間葉系幹細胞の効果は、間葉系幹細胞からの分泌物などによる“栄養効果”とされている。間葉系幹細胞は障害部位に集積する性質を持っており、障害場所で各種サイトカインなどを放出し、障害部位にもともとある細胞を修復すると考えられている。このような集積の性質により、薬物を効果的に届ける“ドラッグデリバリー”も同時に行えていると言える。わが国においても、肝硬変や脳梗塞などで間葉系幹細胞を用いた臨床研究が行われている。特に脳梗塞は、医師主導治験が行われており[17]、今後の展開が注目される。

わが国の再生医療技術を分類すると以下の通りとなる（図９）。移植細胞が直接機能を代替する狭義の再生医療が行えている部位は、表皮や軟骨、角膜など限定された部位であり、むしろ、移植細胞からの分泌物等による間接的効果が多いことが明らかとなった。これは、わが国だけの特徴ではなく、世界の再生医療技術を分類しても同様の結果となる。この間接的効果は、「細胞を用いない再生医療」も成立する可能性を示唆するものであるが、この「細胞を用いない再生医療」を目指す研究は、わが国では、以前から「再生誘導」として研究が展開されてきた。既に血管や骨、歯周組織などでは、臨床研究も行われてきている。最近では、突発性難聴の患者にインスリン様成長因子を含んだ生体材料を投与することで、再生誘導が起こり、症状が改善することが示された。この「再生誘導」は、本プロポーザルの「自己再生」と親和性が高い研究領域であり、この知見を活かすことが期待できる。また、わが国では、歯髄由来幹細胞の培養上清（幹細胞から分泌された様々なサイトカインが含まれている）を用いて、肝硬変や糖尿病を治療する臨床試験を 2014 年春から開始するとの動きもある[18]。

14 理化学研究所トピックス 2013 http://www.riken.jp/pr/topics/2013/20130730_1/
15 第 15 回 厚生科学審議会科学技術部会 ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針の見直しに関する専門委員会　資料 http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002171t-att/2r98520000021797.pdf
16 2013 年版　再生・細胞医療研究とビジネスの展望（2013）（シードプランニング）
17 札幌医科大学プレスリリース http://web.sapmed.ac.jp/jp/section/publicity/03bqho00001xq8z8-att/03bqho000021lydu.pdf
18 新たな事業の開始及び株式会社クオリーメン及び株式会社ジェネシスとの業務提携契約の締結に関するお知らせ http://www.tandch.com/upfile/20131220161638082013122 0.pdf

一方、国外においても「細胞を用いない再生医療」は、注目されており、英国の再生医療戦略[19]においては、「Stimulation of Endogenous Repair」として、項目が設けられている。また、「細胞を用いない再生医療」を予感させる論文がいくつか発表されている。例えば、膵臓β細胞の増殖をコントロールするホルモンの同定[20]や、microRNA による心臓再生[21]などが挙げられる。しかしながら、この「細胞を用いない再生医療」を「先制医療」と結びつけ、国の重要領域として推進されている例はない。

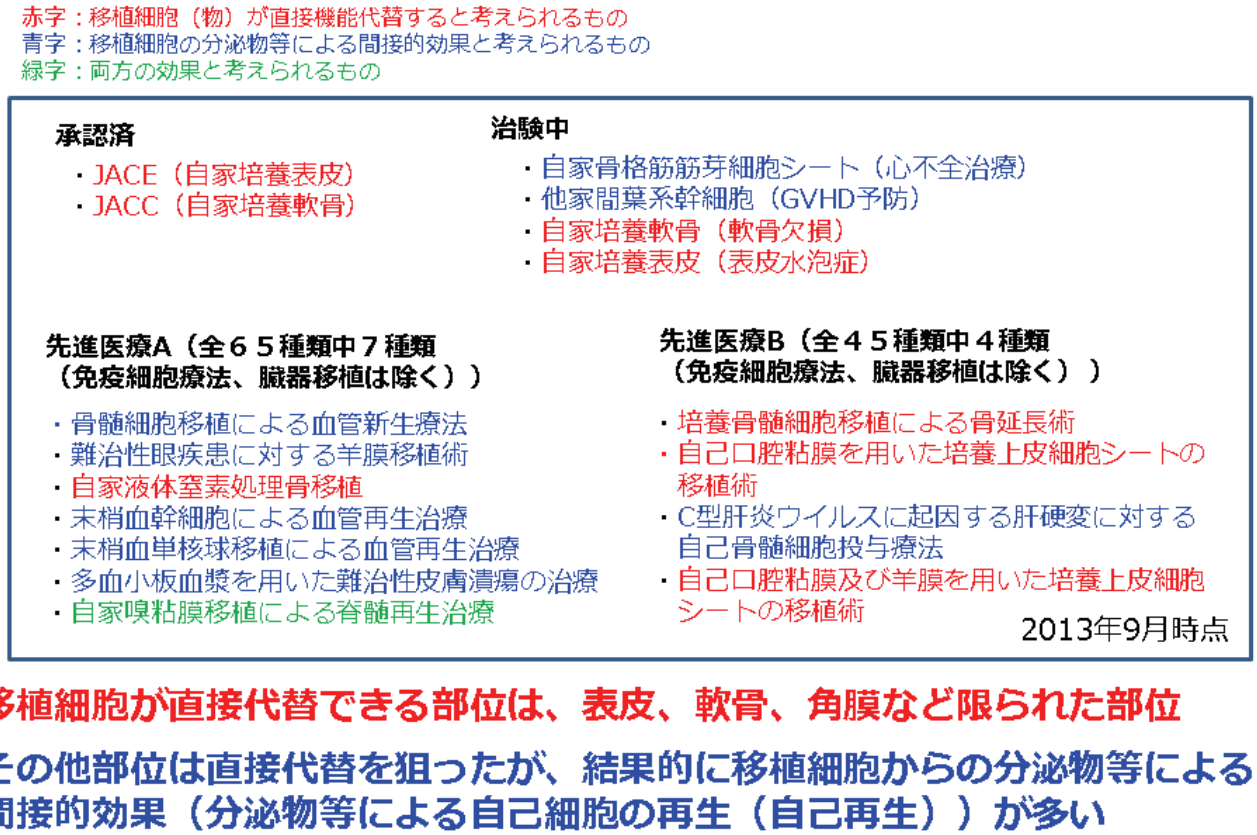


図９　わが国の再生医療技術の分類

付
録

19 A Strategy for UK Regenerative Medicine (2012)(MRC)
http://www.bbsrc.ac.uk/web/FILES/Publications/1203-strategy-uk-regenerative-medicine.pdf
20 Cell. 2013 May 9;153(4):747-58
21 Nature. 2012 Dec 20;492(7429):376-81

以下、国内外の再生医療に関する主なファンディングについて記載する。

【国内の再生医療に関する主なファンディング】

主体	プログラム名	概要
内閣府	科学技術振興調整費	総合科学技術会議の方針に沿って科学技術の振興に必要な重要事項の総合推進調整を行うための経費。再生医療関係では以下の課題がある。 ・多能性幹細胞由来移植細胞の安全性評価研究 ・iPS 由来再生心筋細胞移植の安全性評価 ・再生医療本格化のための最先端技術融合拠点
	最先端研究開発支援プログラム	世界のトップを目指した先端的研究を推進することにより、我が国の中長期的な国際的競争力、底力の強化を図るとともに、研究開発成果の国民及び社会への確かな還元を図ることを目的。再生医療関係では以下の課題がある。 ・iPS 細胞再生医療応用プロジェクト ・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－
	最先端・次世代研究開発支援プログラム	将来、世界をリードすることが期待される潜在的可能性を持った研究者に対する研究支援制度であり、政策的・社会的意義が特に高い先端的研究開発を支援。再生医療関係でいくつかの課題が推進されている。
文部科学省（科学技術振興機構）	再生医療実現拠点ネットワークプログラム	目的や実施内容に応じた 2 種類の拠点を構築。iPS 細胞研究中核拠点の長期的かつ柔軟な支援を行うとともに、疾患・組織別実用化拠点によるいち早い臨床応用の実現、我が国の iPS 細胞関連産業（再生医療・創薬、細胞製造、装置、培地）の育成を目指す。
	CREST（人工多能性幹細胞（iPS 細胞）作製・制御等の医療基盤技術）	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。
	さきがけ（ｉＰＳ細胞と生命機能）	日本発となる 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。
	戦略的イノベーション創出推進プログラム（iPS を核とする細胞を用いた医療産業の構築）	科学技術の発展や新産業の創出につながる革新的な新技術の創出を目指した JST の基礎研究事業等の成果を基にテーマを設定し、そのテーマのもとで実用化に向けて、長期一貫してシームレスに研究開発を推進。 最新のｉＰＳ細胞研究に基づきながら、この技術に期待が集まる再生医療や医薬品開発を支える新しい医療産業基盤の構築を目標。
	国際科学技術共同研究推進事業（幹細胞のエピジェネティクス）	我が国の優れた研究成果を世界に発信することを視野に入れ、我が国の競争力の源泉となり得る科学技術を、諸外国や地域と連携することにより相乗効果を発揮させ、相互に発展させることを目的とする。 カナダと連携して、幹細胞のエピジェネティクスの研究が推進されている。
厚生労働省	iPS 細胞等の臨床研究の安全基盤整備支援	移植に用いたヒト幹細胞を「ヒト幹細胞アーカイブ」に保管しておき、移植から時間が経過した後に、移植に用いたヒト幹細胞について遡って調べることを可能にし、ヒト幹細胞移植の安全性・有効性を長期的にフォローアップできるようにする。
	iPS 細胞を利用した創薬研究支援	難病等の患者由来のヒト iPS 細胞等を用いて、当該疾患に対する創薬シーズの探索及び各種薬剤候補物質の安全性の評価系の確立。
	再生医療臨床応用実用化推進事業	再生医療の臨床応用に向けて、細胞培養加工等トレーニングセンターを東西 2 ヶ所の研究拠点を設置。
経済産業省（新エネルギー・産業技術総合開発機構）	ヒト幹細胞産業応用促進基盤技術開発	ヒト 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： ヒト幹細胞から心筋などの細胞に効率よく分化させ、これを利用して、開発候補薬の潜在的な致死性不整脈を誘発する可能性を、ヒト個体と高い相関性をもって予測する創薬スクリーニングシステムの開発を行う。 ヒト幹細胞実用化に向けた評価基盤技術の開発： 様々な細胞に分化する能力を有するヒト幹細胞の産業利用促進の重要な基盤となる、品質の管理されたヒト幹細胞の安定的な大量供給を可能とする基盤技術の開発
	次世代機能代替技術の研究開発	生体内で自己組織の再生を促すセルフリー型再生デバイスや少量の細胞により生体内で自律的に成熟する自律成熟型再生デバイスを開発するとともに、心臓移植までの長期待機治療が在宅で可能となる技術（小型補助人工心臓）の確立を目指す。
文部科学省、厚生労働省、経済産業省	再生医療の実現化ハイウェイ（再生医療実現拠点ネットワークプログラム）	再生医療のいち早い実現のため、関係省庁が連続的に再生医療研究を支援するとともに、疾患・組織別拠点と連携しさらに研究を加速。

【国外の再生医療に関する主なファンディング】

国・地域	主体	プロジェクト名	概要
米	NIH	NIH 全体：各研究所・センターの合計	・2009 年 3 月 9 日大統領令 13505 号により、米国においてヒト胚性幹細胞の研究実施が可能となり、保健福祉省(HHS)を通じ、国立衛生研究所(NIH)は、同年 7 月 7 日に米国の幹細胞研究に関するガイドラインを示す。 ・2002 年から 2012 年までで、合計約 99 億ドルの研究助成を実施。 ・2012 年度は幹細胞研究（ヒト幹細胞、動物を含む）に合計約 14 億ドルを助成。 http://stemcells.nih.gov/research/funding/pages/Funding.aspx
米	カリフォルニア再生医療機構	多数	・カリフォルニア州の「カリフォルニア幹細胞研究医療法」により 2004 年に設立され、10 年間で幹細胞研究に総額 30 億ドルの支援を計画、2006 年から年間約 2.5 億ドルの助成を実施。 http://www.cirm.ca.gov/our-progress/summary-cirm-rounds-funding
米	ニューヨーク幹細胞科学	多数	・ニューヨーク州が行っている 2007 年設立の幹細胞研究プログラムであり、幹細胞科学の全領域における 153 の研究助成プログラムを実施､2009 年から 2012 年までに約 1 億ドルを、州を横断した 24 の研究機関に助成。 http://www.nystem.org/sites/default/files/documents/files/esscb-pivotal-years.pdf
欧州	EU	第 7 次研究枠組み計画（FP7）	・2007 年から 2013 年までに、1.1 億ユーロを胚性幹細胞研究分野に助成、その FP7 の後継枠組み計画として、2014 年から 2020 年までに、Horizon2020 が実施される。 ・Horizon2020 においても、幹細胞研究は重点化される予定である。 http://blogs.nature.com/news/2011/12/stem_cell_research_supported_i.html http://www.timeshighereducation.co.uk/420382.article
欧州	Innovative Medicine Initiative (IMI)	European Bank for Induced Pluripotent Stem Cell	・IMI は、医学研究開発における欧州最大の産学連携パートナーシップであり、EU 及び欧州製薬団体連合会からそれぞれ 10 億ユーロのファンドにより、合計 20 億ユーロ予算で事業展開。 ・IMI は EBiSC に対して 2014 年から 2019 年までに、3500 万ユーロを支出し、iPS 細胞バンクを英国ケンブリッジ大学を中心に構築し、10,000 セルラインの準備を目指す。 http://www.ebisc.org/
欧州	EU	EuroStemCell	・2010 年 3 月に第 7 次研究枠組み計画（FP7）により、幹細胞・再生医療分野の研究パートナー事業として、９０の在欧研究所に対し、4 年間で 83 万ユーロを支出。 ・アルツハイマー、がん等の疾患別研究、造血幹細胞、肝臓、腎臓等の器官別研究、並びに法倫理社会的観点から、幹細胞・再生医療研究を推進する学際的研究パートナー事業。 http://www.eurostemcell.org/
英国	保健省	UK Stem Cell Initiative	・2005 年度予算で設立、2006 年から 2015 年にかけての英国における幹細胞研究の長期戦略（UK Stem Cell Initiative）が公表された。主な戦略目標は、幹細胞研究における産学連携の強化、幹細胞研究インフラの整備、幹細胞研究に関するファンディングの統合、研究規制の緩和などである。 ・例えば 2010 年度の再生医療分野に対する政府系ファンディングは約 7300 万ポンドが、バイオテクノロジー生物科学研究会議（BBSRC）、 工学物理研究会議 （EPSRC）、経済社会研究会議（ESRC）、医学研究会議（MRC）、国立衛生研究所（NIHR）､技術戦略委員会（TSB）の 353 のプログラムを通じて助成された。 http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/+/www.dh.gov.uk/ab/UKSCI/index.htm http://www.bbsrc.ac.uk/web/FILES/Publications/1203-strategy-uk-regenerative-medicine.pdf
英国	BBSRC, MRC, EPSRC	再生医療プラットフォーム (UKRMP)	・政府報告書「英国再生医療戦略」2012 年 3 月 28 日をうけ、バイオテクノロジー生物科学研究会議（BBSRC）、工学物理研究会議 （EPSRC）並びに、 医学研究会議（MRC）が合同で、『UK 再生医療プラットフォーム（UKRMP)』を 2013 年に設立。 ・分野横断的研究ハブの設立と、臨床、基礎分野の橋渡しを目的に、 約 450 万ポンドを研究ハブに、約 2000 万ポンドを研究施設・設備に利用。 http://www.ukrmp.org.uk/
英国	UK Stem Cell Foundation	Stem Cell Research	・幹細胞研究推進に向け、2005 年に設立されたチャリティーであり、これまで、胚性幹細胞、iPS 細胞、幹細胞を利用した研究プロジェクトに対し、1400 万ポンドを助成。 http://www.lifesciencesscotland.com/solutions/scotland's-strengths/stem-cells.aspx

英国	MRC, BBSRC	UK Stem Cell Bank	・2003 年 1 月に MRC 及び BBSRC のファンディングにより、世界初の幹細胞バンクとして設立される。目的は、ヒト幹細胞（成人、胎児、ヒト杯）の準備により、国内外の研究推進と、早期治療法の構築のための臨床・産業・アカデミア研究者間の協力推進。 ・所管は国立生物学的基準規制機構（NIBSC)。設立予算は約 920 万ポンドでその後、外部資金なども獲得しながらプロジェクトを継続。 http://www.mrc.ac.uk/Achievementsimpact/Storiesofimpact/Stemcellresearch/index.htm
英国	Oxford 大学他、産業界からロッシュ、ファイザー、サノフィ等	stemBANC	・糖尿病、認知症等の疾患研究、及び創薬における化合物の安全性評価に利用可能な、高品質な 500 の iPS 細胞のセルラインの構築を目指す。 ・5600 万ユーロの予算により、2012 年 10 月 1 日から 5 年間でプロジェクトを実施。 http://stembancc.org/index.php/facts-and-figures/
英国	BBSRC, MRC 等政府機関及び、AstraZeneca, GSK, Roche 等産業パートナー	Stem Cell for Safer Medicine	・幹細胞利用による創薬研究開発を目的に、安定的な幹細胞のバンクの設立と、産学連携推進のための研究開発コンソーシアム。 ・肝疾患、及び循環器疾患に関するドラッグ・スクリーニングプロジェクトを実施。開始予算は約 100 万ポンド。 http://www.workshop.the-rmc.org/level9_cms/download_user/pdf/Bonner.pdf http://www.bbsrc.ac.uk/web/FILES/Publications/1203-strategy-uk-regenerative-medicine.pdf
独	BMBF	Stem Cell Research for Alternative Treatment Options	・再生医療分野の橋渡し研究：2010 年開始の複数プロジェクトに合計約 3000 万ユーロ助成 ・多能性・万能性幹細胞研究：2013 年までに 51 のプロジェクトに対し 1500 万ユーロを助成 ・幹細胞利用した再生医療研究：2008 年から 2012 年までに 57 のプロジェクトに対し 1900 万ユーロを助成 ・ティシュ―エンジニアリング：2000 年から 2009 年までに 3600 万ユーロを助成 http://www.bmbf.de/en/10781.php
カナダ	カナダ保健省､州政府、財団等	多数	・2006 年から 2011 年までのカナダ連邦資金による幹細胞・再生医療分野のファンディングは 2.78 億ドル。 ・その内 36%がカナダ保健研究機構（CIHR)、23%がカナダイノベーション基金（CFI)、10%がカナダ研究所ネットワーク（NCE）などを通じて助成されている。 http://www.ic.gc.ca/eic/site/lsg-pdsv.nsf/eng/hn01746.html
カナダ	Stem Cell Network	多数	・幹細胞創薬研究：2011 年から 2015 にかけ、20 から 25 のプロジェクトに総額 200 万ドルを助成 ・インパクト研究：橋渡し研究に関して、各プロジェクトに約 10 万ドル、また公共政策研究に関して、各プロジェクトに 5 万ドルを助成。2011 年から 2015 年にかけ、全体で 10 件から 20 件のプロジェクトを助成 ・細胞治療：総額 150 万ドルを助成。 http://www.stemcellnetwork.ca/
中国	中国科学院（CAS)	CAS 全体	・ES、NTES、iPS 細胞に関する細胞バンクの構築、また霊長類を利用した前臨床試験等を目的にこれまで 2000 万ドルを助成。CAS - 天津幹細胞・再生医療センター、北京大学幹細胞センター、並びに上海幹細胞研究所を中心に、戦略的研究が進められている。 http://www.stem-cell-forum.net/chinese-academy-of-sciences/ 以下全引用 『2006 年からは、政府が幹細胞と再生医学研究に対する支援を強化し、幹細胞研究は“発育と生殖研究”という重大科学（基礎研究）計画の重要な要素として『国家中長期科学技術発展計画（2006-2020）綱要』に組み込まれ、2006-2007 年だけで 7 件の基礎研究の重大プロジェクトが計画され、この基礎の元に 2007-2008 年には研究費交付プロジェクトが倍になった。この他に、国家 863 計画と国家自然基金委員会などもここ 2 年で一連の幹細胞と再生医学に関するいくつかの重要問題に的を絞った大型研究プロジェクトを設定している。』 http://www.spc.jst.go.jp/hottopics/0812saisei/report03.html

付録3. 専門用語説明

● in vivo イメージング
生体内で起こっている現象を、体外から測定する方法。プローブと呼ばれる目印を用いる場合が多いが、近年はプローブを用いない手法も開発され始めている。

● 幹細胞システム
組織幹細胞（造血幹細胞や神経幹細胞など）を頂点とする階層の概念。組織幹細胞から分化し、分化細胞（血球細胞や神経細胞など）ができる。細胞老化や物理的障害などで正常に機能しなった分化細胞は、組織幹細胞から新たに分化した分化細胞に置き換わっていく。

● 幹細胞ニッチ
組織幹細胞の増殖・分化を制御する微小環境のこと。

● 急性腎障害
数時間から数日の間に、急激に腎機能が低下する状態。尿から老廃物を排出できなくなり、体液の恒常性が維持できなくなる。

● 国立高度専門医療研究センター
厚生労働省が所管する 6 法人（国立がん研究センター、国立循環器病研究センター、国立精神・神経医療研究センター、国立国際医療研究センター、国立成育医療研究センター、国立長寿医療研究センター）のこと。

● コホート
疾患の原因を明らかにするために行われる観察研究。同じ集団を追跡して観察する前向きコホートと、過去の記録に基づき疾患の発症を調べる後ろ向きコホートがある。

● 再生誘導
生体が本来持つ自己治癒を介して、生体組織の修復によって再生させる概念。特に生体材料を利用して、細胞の増殖、分化を制御する場合が多い。

● サイトカイン
細胞から放出される生理活性タンパク質の総称。細胞の増殖や分化などを制御するなど、様々な生理活性を持つ。

● 自己治癒能力
生体が本来持つ治癒する能力。傷を治す機能である自己再生機能と、外部から侵入する細菌などと戦う機能（免疫）の 2 つから成る。

● 疾患モデル動物

ヒトの疾患と同じような症状や病態が起こるように作出された実験動物。ヒトを対象にできる実験は限られているため、疾患モデル動物を用いることで研究が大幅に進む。一方で、ヒトと疾患モデル動物の間には、差異が少なからずあり、疾患モデル動物での結果がヒトで再現できない場合も多く、治療法の開発に必ずしもつながっていないことが問題視されており、それを克服するため様々な取り組みが行われている。

● ドラッグデリバリーシステム

薬物の効果を最大限に発揮、または副作用を最小限にするために、理想的な体内動態に制御する技術のこと。必要な場所に必要な量を必要な時に供給することを目指す。

● 日本医療研究開発機構（仮称）

わが国の医療研究は、主に文部科学省、経済産業省、厚生労働省により行われているが、縦割りによる非効率な研究が行われているとの指摘を受けて、新しい独立行政法人（日本医療研究開発機構（仮称））を設立し、予算を一元化することが計画されている。

● バイオバンク

疾患モデル動物の研究だけでは、ヒトの疾患を理解できないため、ヒトサンプルで行う必要がある。ヒトサンプルを集めて研究者に提供する仕組みのこと。

● バイオマーカー

疾患の存在や進行度を反映する生物指標のこと。血液や尿中のタンパク質などを指す場合が多いが、基本的には、ヒトが発する疾患を反映する生体情報全てを指し、血圧や体温、画像診断などの情報も含まれる。

● レシピエント

臓器移植や細胞移植などで、移植を受ける患者。なお、提供する側はドナーと呼ぶ。

謝辞

本プロポーザル作成にあたって、有識者インタビューやワークショップなどにおいて、各先生方に貴重なご意見並びに最新の研究動向などの情報提供を賜りました。心より感謝申し上げます。

また、科学技術振興機構　研究プロジェクト推進部　箕口滋主査及び今林文枝主査には、検討当初に多大なご協力を賜りました。深く感謝申し上げます。

■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・臨床医学ユニット）
西村　佑介	フェロー（ライフサイエンス・臨床医学ユニット）
辻　真博	フェロー（ライフサイエンス・臨床医学ユニット）
飛田　浩之	フェロー（ライフサイエンス・臨床医学ユニット）
峯畑　昌道	フェロー（ライフサイエンス・臨床医学ユニット）
矢倉　信之	フェロー（ライフサイエンス・臨床医学ユニット）
中本　信也	フェロー（ナノテクノロジー・材料ユニット）
己斐　裕一	フェロー（政策ユニット）
波羅　仁	副調査役（戦略研究推進部）
アドバイザー：	
桜田　一洋	特任フェロー（ライフサイエンス・臨床医学ユニット） シニアリサーチャー（ソニーコンピュータサイエンス研究所）

※お問い合わせ等は下記ユニットまでお願いします。

CRDS-FY2013-SP-03

戦略プロポーザル

先制的自己再生医療の確立に向けた基盤的研究の推進

～これからの再生医療研究のあり方～

STRATEGIC PROPOSAL

Promoting Basic Research on Preemptive Medicine using Self-Repairing

- A Future of Regenerative Medicine Research-

平成 26 年 3 月　March 2014

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・臨床医学ユニット
Life Science and Clinical Research Unit, / Center for Research and Development Strategy
Japan Science and Technology Agency

〒102-0076　東京都千代田区五番町 7 番地
電　　話　03-5214-7481
ファックス　03-5214-7385
http://www.jst.go.jp/crds

©2014　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 CTAACT CTCAGACC

CT CTC G CC AATTAATA

T AA TAATC

TTGCAATTGGA CCCC

AATTCC AAAA GGCCTTAA CCTAC

ATAAGA CTCTAACT CTC G CC

AA TAATC

AAT A TCTATAAGA CTCTAACT CTAAT A TCTAT

CTC G CC AATTAATA

ATTAATC A AAGA C CTAACT CTCAGACC

AAT A TCTATAAGA CTCTAACT

CTC G CC AATTAATA

TTAATC A AAGA C CTAACT CTCAGACC

AAT A TCTATAAGA CTCTAACT

ATTAATC A AAGA C CT

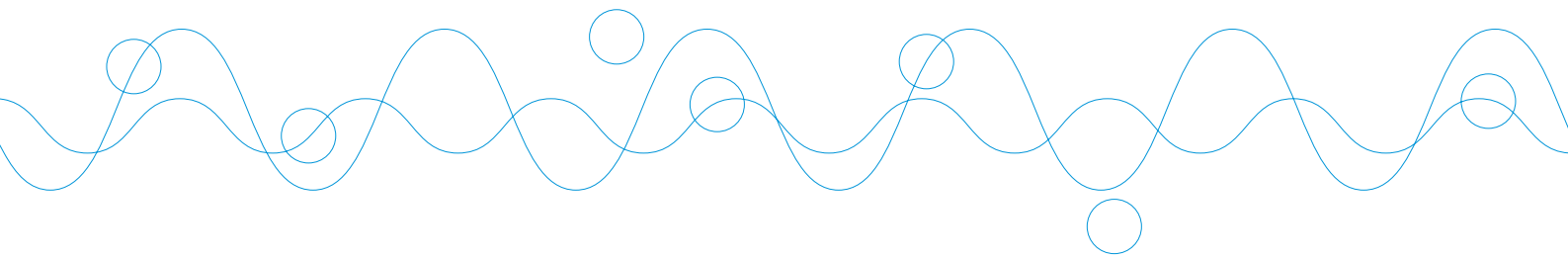
GA C CTAACT CTCAGACC

0011 1110 000

00 11 001010 1

0011 1110 000

0100 11100 11100 101010000111

001100 110010

0001 0011 11110 000101