

山中 iPS 細胞特別プロジェクト 追跡評価報告書

総合所見

山中 iPS 細胞特別プロジェクトは、山中伸弥博士らによるマウス人工多能性 (iPS) 細胞の樹立 (2006 年)、ヒト iPS 細胞の樹立 (2007 年) を受け、この技術を再生医療や創薬スクリーニングなどの技術革新へと繋げるため、細胞初期化のメカニズムを解明すると共に、安全で効率のよい iPS 細胞作成技術や分化誘導技術を開発することを目的として実施された (2008 年 4 月～2013 年 3 月)。そこでは 5 つのグループが連携して研究を進め、戦略目標「細胞リプログラミングに立脚した幹細胞作成・制御による革新的医療基盤技術の創出」に資する優れた成果が得られた。また、この間の 2012 年に山中博士がノーベル生理学・医学賞に輝いたことは特筆すべき出来事であった。

本研究プロジェクト終了後はこれらの成果に立脚して、(1) 安全な iPS 細胞を効率的に樹立する方法の開発、(2) iPS 細胞の安全性の検証、(3) 初期化の分子メカニズムの解明、(4) iPS 細胞を用いた病態解析と薬剤探索、の 4 本柱で積極的な研究が展開された。その主な研究成果として、フィーダーフリー (マウスの培養補助細胞を含まない) iPS 細胞培養系の開発と安全な iPS 細胞を樹立するプロトコルの策定、主要組織適合遺伝子複合体 (MHC) ホモ・コキイザル iPS 細胞由来のドーパミン産生細胞を用いた非臨床試験の成功、初期化に関与する新規因子・ヒト内因性レトロウイルス・細胞代謝状態の発見、進行性骨化性線維異形成症をはじめとする希少疾患の病態再現と薬剤スクリーニングが挙げられる。これらの成果は、細胞初期化の理解を大きく前進させ、iPS 細胞の応用への基盤の確立に資するものであり、高く評価できる。また、本研究プロジェクトの研究成果を活用して、自己 iPS 細胞由来網膜色素上皮細胞の加齢黄斑変性患者への移植が実施されるなど、着実に臨床応用が進みつつあることは社会にとって大きな朗報である。

本研究プロジェクト実施中および終了後の研究成果は、多くの著名なジャーナルに発表され、知的財産権の確保も適切に行われ、開発された技術や iPS 細胞リソースは国内・海外、基礎・応用を問わず広く利用されている。本研究プロジェクトの波及効果は、世界中で iPS 細胞を用いた研究が行われ、臨床応用が開始され、関連するベンチャー企業や産業プラットフォームが次々と誕生していることから明らかである。本研究プロジェクトに参画した研究者の多くが昇進・栄転し、新たな研究費の獲得に成功し、様々な賞を受賞するなど、人材育成も順調であった。

以上を総合し、山中 iPS 細胞特別プロジェクトは、実施期間中に得られた優れた研究成果を基盤として、プロジェクト終了後も基礎・応用の両面で順調に発展しており、その学術と社会への貢献は高く評価できる。

1. 研究成果の発展状況や活用状況

本研究プロジェクト期間中の重要な成果として、ウイルスベクターを用いない iPS 細胞作成の成功、新しい初期化因子 Glis1 の発見、ヒト疾患由来 iPS 細胞の樹立と病態再現、薬剤スクリーニングや大型動物への展開などがあった。研究プロジェクト終了後の研究は、これらの成果に立脚して、(1) 安全な iPS 細胞を効率的に樹立する方法の開発、(2) iPS 細胞の安全性の検証、(3) 初期化の分子メカニズムの解明、(4) iPS 細胞を用いた病態解析と薬剤探索という 4 本柱で積極的に進められた。以下、各項目に沿って研究の発展状況と研究成果の活用状況について述べる。

(1) 安全な iPS 細胞を効率的に樹立する方法の確立

まず、安全で高品質のフィーダーフリーの iPS 細胞培養系が開発され、我が国におけるヒト iPS 細胞誘導の標準プロトコルともいえるべきものが確立された。具体的には、マウス由来フィーダー細胞に替えて組換えラミニン断片をゼノフリー（異種成分を含まない）培地と組み合わせ、高品質のフィーダーフリー培養系が構築された。そこでは本研究プロジェクトの成果を取り入れつつ、個々の研究者・企業ではなし得ない多くの最適化作業が実施された。この標準プロトコルに従って樹立・維持されたヒト iPS 細胞は、世界初の自己 iPS 細胞由来網膜色素上皮細胞の加齢黄斑変性への臨床応用などへ繋がった。この成果のわが国における再生医療への貢献は非常に大きい。

また、本研究プロジェクトにおいて発見され、事後評価で特筆された新規初期化因子 Glis1 は、加齢黄斑変性の臨床治療に使用した iPS 細胞の作成過程でがん遺伝子 c-Myc の代わりに使用され（Glis1 と L-Myc が使用された）、プロジェクトの研究成果が安全な iPS 細胞の樹立に役立てられている。さらに、移植医療においては、iPS 細胞から別の細胞を分化誘導する過程で残存する iPS 細胞の腫瘍形成リスクが問題となるが、細胞種特異的な miRNA の性質を応用した細胞分離ツール（miRNA スイッチ）が開発された。今後、効率的なハザード低減法として広く応用されることが期待される。

(2) iPS 細胞の安全性の検証

iPS 細胞由来神経系細胞の腫瘍形成リスク低減を目的として、利用すべき iPS 細胞の適切な選択基準を明らかにし、その後の臨床応用を目指した研究（再生医療実現拠点ネットワーク事業など）に大きく貢献した。また、本研究プロジェクトで樹立された MHC ホモ・カニクイザル iPS 細胞は、iPS 細胞由来ドパミン産生細胞のパーキンソン病治療への有用性検証を目的とした非臨床試験に応用され、動物モデルにおいて MHC 適合が有用であること、並びに移植細胞に明らかな危険性はないことを示した。これは、MHC（ヒトでは HLA）の適合による他家移植の可能性を科学的に証明した重要な成果であり、ヒト iPS 細胞由来ドパミン細胞の世界初の治験開始へと繋がった（2018 年）。今後、カニクイザルやブタ iPS 細胞は、分化誘導した細胞の移植の有用性や安全性を検討するツールとして活用されるものと予想される。

(3) 体細胞初期化の分子メカニズムの解明

本研究プロジェクト実施中の研究成果として初期化因子 Glis1 の発見があったが、終了後の更なる研究の展開により、例えば山中 4 因子のひとつである Klf4 の長さの違いが細胞の初期化の程度を変化させること、ホメオボックスを持つ転写制御因子である HHEX と HLX がヒト iPS 細胞の作成効率を上昇させる新規初期化因子であること、ヒト内因性レトロウイルスの動的な制御が iPS 細胞への初期化過程・分化能の再確立に重要であること、初期化には酸化的リン酸化と解糖系のハイブリッドな細胞代謝が重要であることなどの新しい発見がなされた。これらの発見を通じ、体細胞から iPS 細胞に至る過程には様々なステージがあり、各ステージにおいて多彩な因子が関与することが明らかになった。これにより、各ステージの細胞を入手し、それぞれの細胞の特性を評価することが可能になり、今後開発される iPS 細胞の加工製品の品質の恒常性・再現性の確保のために有用な知見を与えることが期待される。

(4) 疾患特異的 iPS 細胞による病態解析と薬剤探索

様々な疾患特異的な iPS 細胞の樹立および特定の細胞種への分化誘導を通じて、これまで解析が困難であった希少疾患の発症メカニズムを解析し、治療薬を効率的にスクリーニングする試験系が開発された。例えば、進行性骨化性線維異形成症由来 iPS 細胞を用いて培養皿内で病態を再現し、異所性骨化を抑制する薬剤（低分子化合物）としてラパマイシンが同定され、この薬剤を用いた治験が開始された（2017 年）。また、薬剤の心毒性評価など安全性評価のための細胞系を構築するなど、創薬研究の様々なステージへの波及効果があった。これらの試験系を使用することにより、これまで治療法の乏しかった多くの希少疾患において、有効性が期待できる医薬品候補が次々と同定されつつある。

以上 4 項目の研究成果は、本研究プロジェクト終了後 4 年間（2017 年まで）で 101 報の論文として結実したことから、当時の研究推進力（5 年間で 119 報）が十分に保たれ、優れた研究成果が生み出されたと考えられる。また、研究成果に基づいて多数の特許出願が行われ、知的財産権の確保も適切に行われた。

2. 研究成果から生み出された科学技術や社会・経済への波及効果

(1) 研究成果の科学技術の進歩への貢献

本研究プロジェクトの成果が科学技術の新たな潮流の創出に貢献したことは、その後の当該分野の世界的な動向を見れば明らかである。山中 4 因子の発見に始まり、本研究プロジェクト実施中および終了後の新規初期化因子の発見、初期化プロセスやメカニズムの解明により、幹細胞生物学や再生医療の概念や方法論は大きく変化した。例えば、体細胞を別の体細胞に直接運命転換する（iPS 細胞を経ない）ダイレクトリプログラミング技術も、山中 4 因子が細胞の運命を巻き戻すことに端を発しているといつて過言ではない。また、その興味とインパクトの大きさ故に、最先端の単一細胞分離技術や多階層オミックス解析技術が真っ先に iPS 細胞研究に適用され、これらの技術の普及や改善を先導している。さらに、細胞初期化や分化誘導技術の進歩に付随して細胞培養条件・安全性評価・品質管理

の技術も大きく改善し、再生医療や創薬研究の全般に波及効果があった。

以上より、本研究プロジェクトの研究成果は、科学技術の進歩に多大な貢献をしていると評価できる。

(2) 研究成果の応用に向けての発展

本研究プロジェクト終了後、研究成果の再生医療や創薬研究へ向けての応用への準備と、実際の疾患への応用が着々と進められつつある。例えば、本研究プロジェクトの研究成果である安全で効率のよい iPS 細胞の作成プロトコルは、再生医療用 iPS 細胞ストックの構築（再生医療実現拠点ネットワーク事業）に大きく貢献した。また、自己 iPS 細胞由来網膜色素上皮細胞の加齢黄斑変性への応用（理化学研究所など、2014 年）を皮切りに、パーキンソン病（京都大学）、心不全（大阪大学）、骨髄損傷（慶應義塾大学）、血小板減少症（京都大学）、急性移植片宿主病（富士フイルム）などの疾患への臨床研究・治験が開始されつつある。本研究プロジェクトへの参加に関わりなく、多くの機関においてこのような研究が進んでいることは、本研究プロジェクトの研究成果の社会的な波及効果の大きさの現れである。創薬研究においては、iPS 細胞を用いて培養皿内で希少疾患の病態を再現し、その系を用いて有効な薬剤のスクリーニングが実施されている。進行性骨化性線維異形成症などでこのアプローチの有用性が示され、産業界でも疾患由来 iPS 細胞を活用した創薬・医薬品安全性評価のエコシステム構築に関する議論が進んでいる。以上のような医療応用や技術開発では産学連携が必要不可欠だが、当該分野では特徴ある技術を保有するベンチャー企業が多数起業しており、本研究プロジェクトの社会的・経済的波及には多大なものがある。

(3) その他の特記すべき波及効果

本研究プロジェクトに参画した多くの研究者が昇進・栄転し、新たな研究費の獲得に成功し、様々な賞を受賞するなど、この分野の将来を担う人材の育成において多大な成果があったことは高く評価できる。本研究プロジェクトで育った若い研究者たちが、今後学术界と産業界の橋渡しをする重要な人材として活躍することを期待する。

本研究プロジェクトから発展した産業界とのネットワーク形成として、2015 年に京都大学 iPS 細胞研究所と武田薬品が発表した共同研究プログラム Takeda-CiRA Joint Program for iPS Cell Applications (T-CiRA) がある。このプログラムでは、心不全、糖尿病、神経疾患、がん、難治性筋疾患の克服に向けて、iPS 細胞技術を用いた新薬や細胞治療の開発を目指す 10 年間の共同プロジェクトが進められている。これは産業界への波及効果の好例である。

3. その他

iPS 細胞は次世代の医療を担う非常に有用なツールである。社会的・経済的効果を考え

ると、安全性、機能性に優れた細胞を安定的に、かつ安価に供給する仕組みを構築する必要がある。そこでは、人工知能、ロボティクスなどの最先端技術が活躍すると思われる。本研究プロジェクトの将来への発展に向けて、これらの技術を駆使した産官学連携による推進体制をより強化する必要がある。

わが国でも iPS 細胞の臨床応用が複数の機関で開始されつつあるが、そこに到るまでの道のりが長く感じられる場合がある。諸外国に伍して、さらには世界に先んじてこの技術を臨床や産業に応用するためには、国を挙げて迅速な展開が可能な仕組みを加速することが重要である。

一方、all Japan という精神も大事だが、海外との協力も重要である。本研究プロジェクト開始当初と比べ、国内外の大手製薬関連企業による iPS 細胞加工製品の開発が活発化しており、京都大学 iPS 細胞研究所の再生医療用 iPS 細胞ストックとは別のソースから iPS 細胞を調達している研究者・企業も多い。現在、International Stem Cell Banking Initiative、International Stem Cell Initiative や The Global Alliance for iPSC Therapies といった国際プラットフォームにおいて、臨床用 iPS 細胞ストックの品質の在り方・妥当性に関する議論が進んでいる。わが国もこうした世界的なコンセンサスの形成に積極的に参加し、相互協力により効率的に課題の解決を図ることが重要である。