

戦略的イノベーション創出推進プログラム(S-イノベ)
研究開発テーマ「iPS を核とする細胞を用いた医療産業の構築」
中間評価報告書

総合所見

本年のノーベル医学・生理学賞は、「成熟細胞が初期化され多能性をもち得ることの発見」に対して、核移植でそれを証明した John B. Gurdon 教授と iPS 細胞を発見した山中伸弥教授に授与されることが決定した。今回の受賞は基礎的な発見に対するものであるが、iPS 細胞はこれを機に研究が一層進展し、今後様々な臨床応用へと大きく発展していくことが期待されている。ヒト iPS 細胞技術が開発されたのは 2007 年であり、これをいち早く再生医療や医薬品開発に応用し、しかも産業化にまで発展させることを目標にして本研究開発テーマをスタートさせた P0 の慧眼に敬意を表したい。P0 が考えているように、今後の iPS 細胞の臨床応用の可能性を考えると、iPS 細胞が再生医療に利用できることを早期に示すことは極めて重要である。高橋班においてヒト 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臨床研究申請可能な段階まで到達し、既に倫理委員会へ書類を申請し、来年度での実施を視野に入れていることは極めて画期的な成果といえる。本研究開発テーマにおいては産学間で連携することにより、ステージ I の中で、すべての工程・試薬を臨床応用できるレベルとするとともに、作業手順書 (SOP) を作成し、First-in-human の準備がほぼ完了している。このように順調に成果が得られた背景には、再生医療製品の開発・上市経験のある株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング (J-TEC) を高橋班に参画させるなど必要と考えられる研究者を集結させ、強固な協力体制を築かせた P0 のリーダーシップによるところが大きかったと考えられる。

本研究開発テーマは、iPS 細胞を用いた再生医療のプロトタイプとしての位置づけにあり、後進の同様の製品開発・製造の迅速化に大きく貢献するものと考えられる。またステージ I ではヒト iPS 細胞由来網膜色素上皮細胞の分化・分離条件の最適化ツールの開発が行われ、今後、実際に製造方法の最適化が図られることで、わが国発の新規光毒性試験系の開発とその標準化が期待される。さらにヒト iPS 細胞由来網膜色素上皮細胞の製造の効率化のための自動培養 (及び遠隔モニタリング) 装置の開発を実施し、安定な品質を低コストで実現するための装置の実現の可能性を示した。ヒト iPS 細胞由来肝細胞を用いた、薬剤スクリーニング系の構築をめざした研究も行われ、肝細胞の製造に適した原材料としての iPS 細胞株が同定されるとともに、分化誘導法および 3 次元培養法などの最適化の検討が行われ、機能的ヒト肝臓組織に近い性質をもつ構造体を製造するための培養系プロトタイプが完成されている。

iPS 細胞技術は我が国発であり世界をリードできることや、再生医療や医薬品開発に応用できるポテンシャルを持ち、将来大きな産業の核になることが十分期待されることなどから、本研究開発テーマを引き続き行う意義は極めて大きいと考える。ステージ I ではヒト iPS 細胞の再生医療への応用のモデルケースとして、ヒト iPS 細胞由来網膜色素上皮細胞の加齢黄斑変性への適用を取り上げ進めてきたが、ヒト iPS 細胞由来肝細胞の開発研究班とその他のヒト iPS 細胞由来網膜色素上皮細胞を応用した研究班との連携については十分とは言えず、ステージ II に改めて真剣に考える必要がある。ステージ II より高橋班が「再生医療実現化ハイウェイ」に移行するとはいえ、製造方法の改善改良等に際しては、今後も研究開発を継続する 3 つの研究班との積極的な情報・意見交換を引き続き行うことが望まれる。高橋班の取り組みにより First-in-human の臨床研究への道すじは開かれたが、再生医療としての産業化への課題は残されている。産業化を進める上では、いずれ他家移植で 1 つの iPS 細胞を複数の患者に使用するためのロードマップを描き、企業視点からの課題の抽出と解決法をより明確化する必要がある。谷口班の薬効や毒性試験に提供できるヒト iPS 細胞由来肝細胞の供給においても、産業化の道すじを明確にする必要がある。

2. 研究開発テーマのねらい（目標）と課題の選考について

iPS 細胞技術は我が国発であり圧倒的な国際競争力をもっていることや、再生医療や医薬品開発に応用できるポテンシャルを持ち将来大きな産業の核になることが十分期待されることなどの理由から、本研究開発テーマを行う意義は極めて大きいと考える。中でも、iPS 細胞が再生医療に利用できることをまず証明することを本研究開発テーマの最も大きな目標に P0 が掲げたことは、今後の iPS 細胞の産業化利用にとって極めて重要なことと考えられる。フロントランナーとして網膜色素上皮移植（高橋班）が選考されたことは、分化誘導や純化技術が確立されていること、細胞数が少なくてもよいこと、移植後にもし問題が生じた場合でも早期発見と対処法があること、などの理由から、的確であったと考える。さらに、それを支える斎藤班、紀ノ岡班の選考も必須であったと考える。一方、肝細胞の供給を目指す谷口班の選定については、国際的優位性は高橋班ほど明確ではないように思われる。iPS 細胞を用いた再生医療の開発研究は現在加速的に進められており、本研究開発テーマで iPS 細胞が再生医療に利用できることが証明されれば、その成果は大きな波及効果を生み、多くの疾患領域で iPS 細胞の再生医療への応用が進められる可能性が期待される。

アドバイザーの構成についてはベストに近いメンバーであるが、今後の再生医療の核となるような成果を出すためには、さらに薬事専門家や倫理専門家、臨床医を入れるのが望ましいように思われる。また、班間の連携強化のために、アドバイザーを入れた全体会議の回数を増やすなどの方策が必要であると思われる。

ステージ II において高橋班が「再生医療実現化ハイウェイ」に移行することで本研究開発テーマから抜けることは、中心を失った印象を拭い去れない。継続して研究開発を行う 3 班に設定されているステージ II のゴールはおおむね妥当と思われるが、今まで以上に班間の連携を図る必要がある。

3. 研究開発テーマのマネジメントについて

個々の研究開発テーマのマネジメントについては非常によく配慮されている。特に、「細胞移植による網膜機能再生」については研究開発テーマ「iPS を核とする細胞を用いた医療産業の構築」の中核を担うテーマであり、再生医療そのものを牽引するものとして注目されているだけに、イノベーション創出を図るには恰好な課題である印象を受ける。本研究開発テーマでの特筆すべき成果は、高橋班において iPS 由来網膜色素上皮移植が臨床研究申請が可能な段階まで到達していることである。また、他の研究班においても概ね計画通りに進んでいる。これは、POのマネジメント力によるところが大きいと考える。最も重要なことは、本研究開発テーマ開始時より、各研究班内に必要と考えられる研究者を集結させ、強固な協力体制を築かせたことであり、これはまさにPOの手腕によるものである。例えば、高橋班では、再生医療製品の開発・上市経験のあるJ-TECを参画させなければ現段階まで到達していなかったと考えられる。斎藤班、紀ノ岡班は順調に研究が進んだ一方、谷口班については、産学の連携が表面的な時期があったようではあるが、POの指導により当事者が認識し、改善の方向に向かっている様子がうかがえる。また、アドバイザーとメンバーが全員集まる会議が2回しか行えなかったということであるが、POが各班会議に参加して（平均年3回）、進捗管理と評価、必要に応じて計画の見直しを行ったことが本研究開発テーマの成果を上げているもうひとつの要因と思われる。

POが設定しているステージアップのマイルストーン、評価基準、ステージアップの根拠も的確である。特に、ステージIで iPS 細胞による網膜再生医療の実現に集中的に取り組んだことが大きな成果に繋がったように思われる。

一方、班間での連携がうまくいかなかった点は、工夫を要すると思われる。POが個別会議に出席して新しい研究成果を全体にインプットされたことはある程度の効果を発揮したと思われるが、さらに班間の研究者同士の連携を強固にするためには、全体会議の回数を増やすなどして班間の人と人がface-to-faceで議論する機会を増やさなければならないように思われる。

高橋班が本研究開発テーマを抜け、再生医療の実現化ハイウェイに移行できたのは、本研究開発テーマの大きな成果である。一方、ステージIIでは疾患を問わず、iPS細胞利用拡大のためのイノベーションを目指す目標が設定されている。この目標はかなり挑戦的であるが、iPS細胞産業創出の鍵となるものであることからより明確に産業化までのロードマップを描いて研究開発を進めることが必要と思われる。今後は、細胞移植を支える周辺の技術について、班間の連携を一層高めるためのマネジメントの工夫が必要であろう。メディア等を介した社会への啓蒙及び発信は、各チームとも申し分ない。

4. 研究開発テーマとしての産業創出の核となる技術の確立に向けた状況

①課題評価の結果を踏まえた研究開発テーマの達成状況

全体として、順調に進捗していると評価できる。高橋班では計画よりも早いペースで研究が進み、臨床研究申請が可能な段階まで到達している。研究を通じた産学の連携で、相乗効果により一方だけでは到底なしえない成果が挙げられている。斎藤班では、次世代の網膜色素上皮細胞培養法を確立するとともに、これを発展させて産業創出の核となる光毒性試験ツールを開発した。また、独自の遺伝子導入技術を利用することにより、細胞の分化・分離条件、製造工程の最適化のツールとなる細胞を開発することに成功している。谷口班は、肝細胞の製造に適した原材料としての iPS 細胞株を同定するとともに、iPS 細胞から肝幹細胞の分化誘導法の確立および成熟肝細胞への 3 次元培養法の検討の最適化を行い、機能的ヒト肝臓組織に近い性質をもつ構造体を製造するための培養系プロトタイプを完成させている。紀ノ岡班では、自動培養装置に必要な個別化ミニ培養法および培養細胞観察機能という要素技術の開発を達成している。チップ型培養装置のプロトタイプを完成させたことは評価できる。

②産業創出の核となる技術の確立に資する成果、及び、最終目標達成の可能性

網膜色素上皮細胞の分化誘導法の確立、製造に関する作業手順書(SOP)の完成は、後進の同様の製品開発・製造の迅速化に大きく貢献するものと考えられる。成熟肝細胞への 3 次元分化誘導系、光毒性試験キット、チップ自動培養装置などの本研究開発テーマのステージ I の成果はすべて産業創出の核となる技術である。事業化へのロードマップを明確化すること、各班間の連携を強化することができれば、最終目標達成の可能性は大きいと考える。

③懸案事項・問題点、等

高橋班が抜けて、ステージ II には新たなゴールが設定された。谷口班、斎藤班ともに、かなり挑戦的な研究が設定されているので、必要に応じて、計画の修正やメンバーの追加などを行う必要があると思われる。

中間報告書の中ではステージ II 以降は疾患を問わず iPS 細胞の利用拡大のためのイノベーションを目指すことを計画しているが、高橋班以外の 3 つの研究班それぞれにおける最終製品（およびその中に含まれる最終目的細胞）は、当面はステージ I で想定していたもので開発を進める方が好ましく、その意味ではステージ II においてもその成果を高橋グループに還元することが望まれる。あまり早期から要素技術に汎用性を期待しない方がよいと考える。その理由は、加工した細胞を用いた医薬品・医療機器・アッセイ系に用いる場合、中間製品および原材料の品質規格や製造方法は、最終目的細胞に要求される品質により決定されるものであり、中間製品および原材料の品質から最終製品の品質がデザインできるものではないからである。汎用性に関しては、複数の用途への適用可能性を順々に検証（及び必要に応じて改善・改良）する方が却って近道であると思われる。

5. その他

加齢黄斑変性の再生医療のためには少量の細胞が用いられるので今までの培養方法で問題はないと思われるが、他の再生医療や薬剤スクリーニングのためには目的とする細胞を大量に調製する必要があることから、浮遊培養用バイオリアクターの利用など新規大量培養法も考慮する必要があるのではないかと。紀ノ岡班の目指す、新陳代謝型培養装置は魅力的な課題であるが、培地中の各成分（細胞からの排泄物も含む）のうちどれが細胞形質の維持に必要で、どれが不要であるかの判断は、まさに細胞形質（細胞の系統、分化段階）次第なので、たとえ高度な分析技術を持っていたとしても、目的とする細胞種が異なれば、改めて条件設定が必要になることには変わりはない。従って、システムの汎用性と、条件の再設定にかかる時間的・労力的コストとのバランスを十分考慮する必要はあると考える。

S-イノベは10年間のプログラムであることに大きな価値があると思う。ライフサイエンス分野での実用化（産業創出）には時間を要するので、このような長期プロジェクトを増やすことが望まれる。

以上