

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」
テーマ事後評価報告書

総合所見

本研究開発テーマは、京都大学の山中伸弥氏が 2007 年にヒト iPS 細胞技術を開発したことにいち早く着目し、iPS 細胞技術を再生医療や医薬品開発に応用し、さらには産業化にまで発展させることを目標にして、2009 年度から 2014 年度にかけて 4 研究課題で実施された。本研究開発テーマの開始時期は、2012 年に「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 氏と iPS 細胞を発見した山中伸弥氏にノーベル医学・生理学賞が授与される数年前であり、早期に本研究開発テーマをスタートさせたプログラムオフィサー（PO）の慧眼に敬意を表したい。

本研究開発テーマ全体として、医療応用や産業創出に繋がる可能性のある種々の技術が 4 研究課題それぞれで生み出され、非常に大きな成果を挙げることができた。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を臨床研究申請可能な段階まで到達させ、世界初の臨床研究開始（2014 年 9 月）に大きく貢献したことは、極めて画期的な成果といえる。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、製造工程の最適化ツールとなる細胞を開発することに成功している。さらに、iPS 細胞の樹立から増殖・分化までの一連の操作に利用可能な Xeno-free 培地の開発に成功し、製品化に至っている。紀ノ岡班では、画像解析を併用した小型長期培養装置の開発に取り組み、高橋班等の細胞製造ユーザーへの技術提供という形で本研究開発テーマを支える役割を担った。また、ヒト iPS 細胞の大量培養システムの構築に資する様々な要素技術を確立した。これらの要素技術は、本研究開発テーマ終了後には様々な企業・研究機関に引き取られ、更なる開発が進められている。谷口班では、世界で初めてヒト iPS 細胞から血管網を持つ機能的なヒト臓器を創り出すことに成功している。これら一連の研究成果は、iPS 細胞を用いた臓器再生が技術的に可能であることを強く示唆するものとして極めて重要と考えられ、今後多くの疾患領域で iPS 細胞の再生医療への応用が進められることが期待される。

一方、iPS 細胞の再生医療での産業化には様々な課題が残されている。高橋班での成果の産業化を進める上では、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。谷口班の立体的な肝臓の構築についても、臨床研究へ向けた安全性の問題や成熟肝細胞の機能をどこまで獲得出来るのかが、今後の課題である。斎藤班の開発した光毒性試験系についても、産業化の道筋を明確にしつつ開発を進める必要がある。

本研究開発テーマは、iPS 細胞の臨床応用への道筋をつけたことから、大いに評価すべき

である。今後も iPS 細胞の実用化に向けて、重点領域の選択とそれをサポートする技術との連携、相乗効果を意図したテーマを組み立てる必要があるが、まずは本研究開発テーマのように製品（臨床に応用できる細胞）をイメージして遂行することが重要である。ヒト iPS 細胞技術によって作られる細胞の産業化の展開はまだ端緒に着いたばかりであり、今回の成功例を踏まえて、今後も引き続き産業化への展開を期待したい。

1. 研究開発テーマのねらい（目標）と課題の選考について

戦略的イノベーション創出推進研究事業として iPS 細胞技術が取り上げられ、その技術は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実施した意義は極めて大きいと考える。西川 P0 が掲げた当初の事業戦略は、主に iPS 細胞の臨床応用に最も近づいていると考えられる網膜色素上皮細胞を取り上げ、企業との強固な連携のもとに first in man を実現させる事、またその臨床応用を困難とする問題、例えば iPS 細胞からの大量分化細胞培養法や毒性試験用細胞の確立などの技術開発を行い、first in man への流れを加速させること、更にその技術を利用する産業の裾野を広げることにあり、妥当な目標であったと評価できる。

研究課題の選考については、実現可能な競争力のある分野を選んだことが重要なポイントであり、本研究開発テーマの開始時点で概ね妥当な選択であると判断できる。P0 の基本的な戦略に基づき、まず臨床応用に最も近づいている高橋政代氏の網膜色素変性症への臨床応用を採択した。フロンタランナーとして網膜色素上皮細胞移植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、細胞数が比較的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。高橋班を主軸として技術開発を側面から支援するグループとして紀ノ岡班と斎藤班の課題を選定し、また大量細胞培養と毒性スクリーニングの技術開発を目途に谷口英樹氏の肝臓細胞に関する課題を採択した。これら研究課題の支援なくして、高橋班による世界初のヒト iPS 細胞由来網膜色素上皮細胞の臨床応用成功はありえなかったと言って過言ではない。一方、高橋班を中心とした網膜色素上皮細胞を取り扱う研究課題に対し、大量培養と毒性スクリーニングを扱う研究課題の対象が肝臓細胞であることにはやや違和感があり、谷口班の卓越した技術を他の研究課題に反映させられるような研究課題構成を考慮しても良かったと思われる。第 II 期においては、高橋班が「再生医療の実現化ハイウェイ」へ発展的に移行したことにより、目標を「iPS 細胞からヒト肝臓細胞を調整するコストを 100 分の 1 以下に下げるときの技術開発を目指す」に変更し 3 班で研究開発が継続された。状況の変化に適切に対応した方針変更と評価するが、臨床応用に比べるとインパクトが少ないことは否めない。プログラムの仕組上できなかったかもしれないが、当初予算の関係で採択を見送った応募課題や臨床応用できる他の研究課題を追加選抜することができるようなシステムがあれば良かったのではないかな。

アドバイザーの構成については、各方面の専門家を配置していたが、臨床に関連した創薬の観点からより専門性を持っているアドバイザーが参加していることが望ましかったのではない。早期から薬事専門家、医薬品医療機器総合機構（PMDA）、倫理専門家、臨床医などに助言を求めるべきであったように思われる。また、各アドバイザーが具体的にどういう貢献をしたのかを、評価用資料に明記することが望ましかった。

2. 研究開発テーマのマネジメントについて

本研究開発テーマ発足時の P0 の運営方針は妥当である。しかし、第 I 期における全体の進捗会議が年 1 回あるいは 2 回という回数は、研究開発テーマ内研究者の目標の共有、研究の進展のための連携強化という観点からは必ずしも十分であったとは言えなかった。中間評価においても、アドバイザーとメンバーが全員集まる会議が少ないとの指摘があった。この指摘を受け、P0 は第 II 期の全プロジェクトマネージャーが集まる機会を何度も設け、一丸となって研究に取り組む体制を整え、全体会を開催して各班の若手も交えて議論することで、若手の育成にも寄与したと思われる。本研究開発テーマの規模は比較的小さいことを考慮すると、何よりもここに携わる研究者全員の連帯感が重要であろう。

各研究課題の評価と指導に関しては、P0 自らが記載しているように、高橋班への支援に注力したことにより、他の研究課題への指導がやや不足した感がある。しかしながら、谷口班、紀ノ岡班への研究計画の見直しも含めた助言指導は妥当であり十分評価されるべきである。開始当初では班間の連携に特に問題があると P0 が感じた谷口班に関しては、第 II 期において肝細胞調整コスト削減のための技術開発という目標を設定して紀ノ岡班、斎藤班との連携を深め、効率的な分化誘導法を新たな視点から検討し直した結果、世界で初めてヒト iPS 細胞から血管網を持つ機能的なヒト臓器を創り出すという画期的な成果を得ることに成功したことは評価できる。更に特筆すべき点は、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外部から集結させ、強固な協力体制を築かせたことであり、これはまさに P0 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・上市経験のある株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング（J-TEC）を参画させなければ臨床研究の開始は大幅に遅れていたはずである。また、紀ノ岡班についても、ES 細胞培養のエキスパートである医薬基盤研究所の古江-楠田美保氏が参加したことが、研究課題の進展に大きく貢献したものと考えられる。

3. 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

本研究開発テーマの研究課題数は少ないことから、個別の状況を以下に記述するが、全体として、産業創出に繋がる可能性のある種々の技術が本研究開発テーマで創出され、大きな成果を挙げることができたが、今後解決すべき課題も明らかとなった。

高橋班は、計画よりも速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することができた。ヒト iPS 細胞からの網膜色素上皮細胞の分化誘導、移植可能な細胞シー

トの開発、さらには評価用資料では余り記載されていないが動物への移植による安全性の確認、臨床研究の為の SOP の作成など、iPS 細胞由来ヒト網膜色素上皮細胞の臨床応用に関し卓越した成果を上げており高く評価される。再生医療の実現化ハイウェイ事業に移行後の高橋政代らによる世界初のヒト iPS 細胞由来移植細胞の臨床研究開始（2014 年 9 月）は非常に意義があり、本研究開発テーマによる戦略的支援によるところも大きい。また知的財産権も確保されており産業化への第一歩として本研究開発テーマの成功事例として挙げられる。これらの成果には、株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング（J-TEC）ならびに斎藤班による支援が大いに貢献していることも特筆に値する。ただ、安全性等の懸念から二例目以降が進んでいない状況にあり、今後、規制基準・安全性基準の整備について他省庁と十分に連携して検討を進めるべきであろう。

斎藤班の課題については、高橋班の研究に必須となる網膜色素上皮細胞の安定供給に向けた技術開発が求められていたところで、理化学研究所の笹井芳樹氏によって開発された 3 次元培養網膜組織を利用し、高効率な網膜色素上皮細胞の培養法を確立して、これを高橋班に技術移転したことは高く評価できる。更なる安全性、同等性の検討を要するために先が長い研究ではあるが、新規培養技術を開発し、網膜色素上皮細胞のコストダウンができる培養法の開発に貢献したことは各班の連携による成果の一つである。また、網膜色素上皮細胞の培養方法を光毒性試験のツールとする開発にも着手し、従来の試験法と比べ優位性が主張できる光毒性試験法を開発したことも評価すべきである。さらに、iPS 細胞の樹立から増殖・分化までの一連の操作に利用可能な Xeno-free 培地の開発に成功し、製品化に至ったことも評価できる。

谷口班における当初の目的は、iPS 細胞由来肝臓細胞の大量培養法の確立と、それを用いた薬効毒性試験への応用であった。第 I 期での平面培養系では、様々な検討をしたものの結果として特筆すべき成果が得られたとは言い難い。第 II 期からは、細胞の分化には細胞間相互作用や立体的空間配置が重要との認識から、iPS 細胞由来肝臓細胞と血管内皮細胞、間葉系幹細胞を混合 3 次元培養する手法を開発した。試験管内でヒト iPS 細胞から立体的な肝臓の原基を誘導する技術を開発し、このヒト肝臓原基を生体内で移植することによりヒト血管網を持つ機能的な肝臓が形成され、最終的に治療効果が発揮されることを明らかにした。世界で初めてヒト iPS 細胞からヒト肝臓原基を作出することに成功したことは高く評価される。この独創的成果は Science 誌の「2013 年の 10 大成果」の一つとして選ばれるに至った。一方、in vivo で成熟化した肝細胞が本来の成熟肝細胞の機能をどこまで獲得できるのかについて、今後安全性確認も含めて更なるエビデンスを示す必要がある。この技術は、当初目的の医薬品安全性評価というより臓器移植を視野に入れたものであるが、今後どういう産業応用を目指すべきかを議論する必要がある。また、株式会社クラレよりマイクロ空間培養プレートが発売できたことも評価できる。一方、谷口班の本来の目的であったはずの、薬効毒性試験への貢献に関する記載がないのは残念である。

紀ノ岡班の研究課題の当初目的は網膜色素上皮細胞の安全性を確認出来る自動培養法の

開発であった。第 I 期では約 4 週間にわたり培養液交換を自動で行え、かつ細胞の成熟過程をほぼ全視野で観察できるタイムラプスシステムを有するチップ型培養装置の開発をおこなった。この技術は、高橋班等の細胞製造ユーザーへの技術提供という形で本研究開発テーマを支える役割を担ったものとして、一定の評価をすべきである。しかし、この技術は大量培養には程遠く、また色素を持たない分化細胞に応用することの困難さに鑑み、今後更なる改良が必要となろう。第 II 期においてはヒト iPS 細胞の大量培養システムの構築に注力し、様々な要素技術を確立した。これらの要素技術は、テーマ終了後には様々な企業・研究機関に引き受けられ、更なる開発が進んでいる。現状の再生医療の大きな問題の一つはプロセス工学が未完成であることによる高コストにある。細胞の自動化装置が完成すれば、再生医療分野だけでなく細胞医療、また細胞を生産ツールとして利用する抗体医薬品・組換え医薬品への応用も期待できる。今後の GMP レベル生産に向けての SOP の整備、標準化など大量生産に向けての標準化が強く望まれる。今後、この成果を引き継いで進められている再生医療の産業化に向けた NEDO プロジェクトにおいてより有用な成果がでることを期待したい。

本研究開発テーマの設定目標に対する達成状況は、以上に示すように十分であると考えられる。ただし、本研究開発テーマで創出された技術が、開始当初目指したような社会の中核産業となるためには、これらの技術を用いて経済的・社会的に持続可能な医療システムを構築する努力を、今後も産学官連携のもとで続ける必要がある。

4. その他

産業創出を目指す割には本研究開発テーマ全体の予算規模が小さく、十分な研究推進に資する事が出来たのか若干疑問が残る。本研究開発テーマの多くの研究者が、関連して開始された再生医療の実現化ハイウェイや再生医療実現拠点ネットワークへ移動した理由もこの予算不足が背景にあったのかもしれない。

本研究開発テーマは、単なる研究事業の枠に留まらず、新しい医療産業基盤の構築という大目的を見据え、敢えて事業の枠を超えてフレキシブルな活動を展開したという点で、非常に特徴的であり、今後、医薬・医療開発に関する新しい研究開発テーマを設定・展開する際には大いに参考にすべきものと考ええる。

以上