

文部科学省 国家課題対応型研究開発推進事業

「再生医療の実現化プロジェクト（第Ⅱ期）」  
事後評価報告書

平成24年8月

再生医療の実現化プロジェクト（第Ⅱ期） 事後評価委員会

－ 目次 －

I. はじめに	1
II. 評価結果	
1. 事業全体の運営の評価	5
2. ヒト iPS 細胞等研究拠点の評価	
2-1	
京都大学 iPS 細胞研究統合推進拠点（京都大学）	7
2-2	
再生医療実現化を目指したヒト iPS 細胞・ES 細胞・体性幹細胞研究拠点（慶應義塾大学）	15
2-3	
ヒト iPS 細胞等を用いた次世代遺伝子・細胞治療法の開発（東京大学）	21
2-4	
ヒト多能性幹細胞の分化誘導・移植の技術開発と技術支援のための総合拠点（理化学研究所）	31
3. 個別研究事業の評価	
3-1 研究用幹細胞バンク整備領域	
3-1-1	
研究用臍帯血幹細胞バンク整備（先端医療振興財団）	34
3-2 幹細胞操作技術開発領域	
3-2-1	
ヒト iPS ならびに ES 細胞を用いた安全かつ効率的な造血幹細胞分化法の開発・複数遺伝子搭載型新規麻疹ウイルスベクターを用いた安全かつ効率的なヒト iPS 細胞樹立技術の開発（九州大学）	35
3-2-2	
ヒト間葉系幹細胞を機能性肝細胞として、移植医療に使用するための低分子化合物・細胞シートによる分化誘導技術の開発（鳥取大学）	36
3-3 幹細胞治療開発領域	
3-3-1	
重度先天性骨代謝疾患に対する遺伝子改変間葉系幹細胞移植治療法の開発（産業技術総合研究所）	37

3-3-2	
筋ジストロフィーに対する幹細胞移植治療の開発	38
(国立精神・神経医療研究センター)	

3-3-3	
iPS細胞由来血管前駆細胞を用いた新規血管再生医療の展開研究 (名古屋大学)	39

Ⅲ. おわりに	40
---------	----

再生医療の実現化プロジェクト (第Ⅱ期) 事後評価委員会 設置要綱	42
-----------------------------------	----

再生医療の実現化プロジェクト (第Ⅱ期) 事後評価委員会 委員名簿	43
-----------------------------------	----

## I. はじめに

再生医療の実現化プロジェクト（以下、「本プロジェクト」という）は、平成15年度からの10カ年計画（プロジェクト開始からの5カ年を第Ⅰ期とし、その後の5カ年を第Ⅱ期とする）で実施されており、細胞移植・組織移植によってこれまでの医療を根本的に変革する可能性を有する再生医療について、必要な幹細胞利用技術等を世界に先駆け確立し、その実用化を目指すものである。

第Ⅱ期（平成20年度～24年度）においては、社会のニーズを踏まえたライフサイエンス分野の研究開発プログラムとして、第Ⅰ期の成果及び再生医療に関する研究の現状を踏まえ、国民への効率的な成果還元のため「ヒト幹細胞を用いた研究」を中心とした研究開発を通じた再生医療の実現を目指してきた。

特に、平成19年11月のヒトiPS（人工多能性幹）細胞の樹立を受け、同細胞を活用した再生医療の実現について、拠点整備事業を含めた研究を進めてきた。

本プロジェクトの公募要項において、取り組むこととされている内容は以下のとおり。

### ◆ ヒトiPS細胞等研究拠点整備事業（4拠点）

再生医療分野において、世界をリードするイノベーションとなるような、ヒトiPS細胞を中心とした独創性の高いヒト幹細胞を対象とした革新的操作技術の開発、難病や生活習慣病等の治療を目指し、ヒトiPS細胞を中心に、ヒトES細胞等を用いた前臨床研究段階を目標とした治療技術の開発（安全性の検討等）を実施するために、4つの拠点を整備。

### ◆ 個別研究事業

#### ・ 研究用幹細胞バンク整備領域（1課題）

再生医療等の基礎やトランスレーショナル研究を推進する基盤としてヒト臍帯血由来細胞の提供を行う。

#### ・ 幹細胞操作技術開発領域（2課題）

世界をリードするイノベーション創出を目指し、独創性の高いヒト幹細胞を対象とした革新的操作技術の開発を実施。

#### ・ 幹細胞治療開発領域（3課題）

難病や生活習慣病等の治療を目指し、ヒトiPS細胞やヒトES細胞等を用いて、細胞移植等に使用する細胞の分化誘導法がある程度確立されている治療開発研究について、前臨床研究段階を目標とした治療技術の開発を実施。

本事業は、政府として取り組むべき国家的・社会的課題に対する研究開発を実施する「政策課題対応型研究開発事業」であり、研究目標及び成果目標を明確にしたうえで政府が重点的な投資を行うものであって、研究者の自由な発想に基づく研究とは異なり、事業実施者には厳正な評価を受けながら目標を達成することが求められている。事業内で実施される基礎研究を含む全ての研究活動は、この点に十分に留意したうえで実施される必要がある。

プロジェクト開始3年目にあたる平成22年には、外部委員からなる評価委員会による中間評価を実施し、その結果を受けて研究課題の整理統合、マネジメント体制の強化、拠点間の連携強化、目標の見直し等が行われた。

本年度は本プロジェクトの最終年度にあたるため、最終的な成果について、公正に評価を行うことを目的として、「再生医療の実現化プロジェクト（第Ⅱ期）事後評価委員会」を設置した。本事後評価委員会において、平成24年5月から、①事業全体の運営（プログラムディレクター（PD）、

プログラムオフィサー（PO）、②ヒト iPS 細胞等研究拠点の代表研究者、③ヒト iPS 細胞等研究拠点の分担研究者、④個別研究事業について、それぞれ書面による評価を実施した。また、書面評価の結果を元に、一部の課題については、平成24年7月にヒアリング評価も実施した。本評価報告書は、それらの結果や、文部科学省に対する委員からの意見をとりまとめて作成されたものである。

なお、本評価委員会における評価は、以下のような観点から実施された。

① 事業全体の運営（PD、PO）

i) プロジェクトの目標の達成状況について

○本研究事業による研究開発を通じた再生医療の実現状況はどうか

○国民への成果還元はなされているか。

ii) プロジェクト全体の運営について

イ) PD、POの主な役割は果たしていたか。

ロ) 中間評価における指摘への対応は適切になされていたか。

ハ) 事務局の対応状況についてはどうか。

事務局は、PD及びPOが実施する、本プログラム全体の研究進捗状況の整理等の補助的業務を適切に行っているか。

事務局は、再生医学研究と社会との関係を意識した普及・啓発活動や、科学コミュニケーションに関する活動を適切に行っているか。 等

② ヒト iPS 細胞等研究拠点の代表研究者

i) 拠点としての目標の達成状況、成果等について

イ) 研究成果の実用化に向けた取組状況はどうか

ロ) iPS 細胞の標準化技術の開発、疾患特異的 iPS 細胞の樹立・提供、外部への技術移転等、拠点としての役割は果たされているか。

ハ) 課題全体としての研究成果（論文、知財）はどうか

ii) 研究体制について

イ) 代表研究者のマネジメントは適切か。

ロ) 拠点内の研究実施体制は効率的であったか

ハ) 拠点内において代表機関及び分担機関間の情報共有・連携体制が効率的・効果的に機能しているか。

ニ) 本プロジェクトの他の課題と、必要に応じて情報共有・連携等を実施しているか。

ホ) 本プロジェクト以外の研究者、企業及び他府省等と連携しているか。

ヘ) 人材の育成は図られているか。

iii) 代表研究者の研究の成果について

イ) 代表研究者の研究の成果

ロ) 論文発表、特許件数

ハ) 外部への研究成果等の発信 等

③ ヒト iPS 細胞等研究拠点の分担研究者

- i) 研究の成果について
  - イ) 研究の成果
  - ロ) 論文発表、特許件数
  - ハ) 外部への研究成果等の発信 等
- ii) 研究体制について
  - イ) (分担機関の代表研究者の場合、) 分担機関の代表研究者のマネジメントは適切か。
  - ロ) 本プロジェクトの他の課題と、必要に応じて情報共有・連携等を実施しているか。
  - ハ) 本プロジェクト以外の研究者、企業及び他府省等と連携しているか。 等

④ 個別研究事業

- i) 目標達成状況について
- ii) 研究の成果について
  - イ) 研究の成果
  - ロ) 論文発表、特許件数
  - ハ) 外部への研究成果等の発信 等
- iii) 研究体制について
  - イ) 課題全体のマネジメントは適切か。
  - ロ) 本プロジェクトの他の課題と、必要に応じて情報共有・連携等を実施しているか。
  - ハ) 本プロジェクト以外の研究者、企業及び他省庁等と連携しているか。
  - ニ) 人材の育成は図られているか。 等

また、評価結果の記載については、評価点に基づき、A～Dの4段階またはA～Eの5段階の総合評価（合議評価）により、記載内容を決定した。

<プロジェクト全体の評価>

	記載内容
A	プロジェクト全体の運営に関する取組は大変優れていると評価できる。
B	プロジェクト全体の運営に関する取組は優れている。
C	プロジェクト全体の運営に関する取組は優れていることはない。
D	プロジェクト全体の運営に関する取組は十分であるとは言えない。

<拠点代表研究者の評価>

	記載内容
A	本研究課題の進捗状況及び得られた成果、拠点長のマネジメントは大変優れている。
B	本研究課題の進捗状況及び得られた成果、拠点長のマネジメントは優れている。
C	本研究課題の進捗状況及び得られた成果、拠点長のマネジメントは優れていることはない。
D	本研究課題の進捗状況及び得られた成果は当初の目的から遅れているとともに、拠点長のマネジメントは十分であるとは言えない。
E	本研究課題の進捗状況及び得られた成果は当初の目的から大変遅れているとともに、拠点長のマネジメントは不十分である。

<ヒト iPS 細胞等研究拠点の分担研究者、個別研究事業の評価>

	記載内容
A	本研究課題の進捗状況及び得られた成果は大変優れている。
B	本研究課題の進捗状況及び得られた成果は優れている。
C	本研究課題の進捗状況及び得られた成果は優れていることはない。
D	本研究課題の進捗状況及び得られた成果は十分であるとは言えない。
E	本研究課題の進捗状況及び得られた成果は当初の目的から大幅に遅れており、不十分である。

## II. 評価結果

### 1. 事業全体の運営の評価

事業名:	再生医療の実現化プロジェクト(第Ⅱ期)
PDの氏名・機関名:	高坂 新一 (国立精神・神経医療研究センター)
POの氏名・機関名:	赤澤 智宏 (東京医科歯科大学)
POの氏名・機関名:	梅垣 昌士 (大阪大学)

#### 1. 総評

**プロジェクト全体の運営に関する取組は大変優れていると評価できる。**

5年計画の4年目時点での評価としては、目標の達成状況および運営状況は優れており、PO、PDの努力は評価できる。一方、一部の課題で前臨床研究として中型動物実験に取り組み始めたばかりであり、巨額の研究費を使っているが、医療への応用・国民への目に見える還元はまだなされていないという指摘もある。しかし、再生医療実現化に不可欠な基礎研究を着実に進めたことにより国民の期待に答えていることも事実である。再生医療分野での国際競争は極めて激しく、最近のES細胞による網膜疾患(macular degeneration)治療や心筋の再生医療(CADUCEUS study, SCPIO study)など国外ではES細胞や体性幹細胞による再生医療が臨床研究まで進んでおり、我が国としてもさらなる努力が求められる。これから特に臨床応用に近いプロジェクトを加速するために国として環境整備や経済的支援を惜しむべきではない。

#### 2. プロジェクトの目標の達成状況について

本事業の目標は、1)ヒトiPS細胞・ES細胞を対象とした革新的操作技術の開発と2)それを活用した再生医療(治療技術)の開発を臨床研究に移行できる直前の「前臨床研究」の段階まで進めることである。1)については、iPS細胞の標準化に向けて細胞操作技術・細胞の品質・作成効率などの改良に取り組み安全性を向上させたことは評価する。しかし、国際標準化との比較検討や造腫瘍性について定量的にどれだけ改良されれば臨床応用できるのかなどの答えはでていない。2)については、網膜、角膜、神経(脊髄損傷)、心筋、造血幹細胞(血小板)の再生医療をほぼ前臨床研究のレベルまで高めた。その結果として、4課題が「再生医療の実現化ハイウェイ」に採択されたことは一定程度以上の「実現化」と評価する。しかし、国民への成果還元は、まだその段階ではなく、実用化される迄にはまだまだハードルがあるとの認識が必要である。研究用幹細胞バンク整備事業をNBRPへ採択・移行するまで維持・継続したことも成果と思われる。さらに疾患特異的iPS細胞の理研への寄託(注1)と研究者への提供体制を整備したことも評価できる。その他、「iPS細胞技術プラットフォーム」により全国の研究者に対して情報提供や技術支援を行うシステムを作ったことも評価する。

#### 3. プロジェクト全体の運営について

PD、POは精力的に活動し十分に機能したと思われる。拡大運営委員会、成果報告会、ワークショップ、サイトビジット等により、情報を共有して幅広い事業の進行状態を把握し、助言、具体的指導を行うなど、事業の効率化を図った。拠点内の個々のプロジェクトについては拠点長の裁量の強いところであるが、PD、POが精一杯の助言や指導をしたことを認める。中間評価における指摘に対しては、重複した研究の整理や連携の強化などにより、適切に対応した。一方、拠点事業と個別事業の連携の密度が、拠点間ほどは濃くないと思われる。事務局は「縁の下の力持ち」としてPD、POをよく補助したことを評価する。同時に再生医学研究と社会との関係を意識した普及・啓発活動を行ったが、充分であったか否かは不明の所もある。細胞の産業利用等まだまだ

ハードルの高い部分もあり、継続して国民理解を求める場の提供を行っていただきたい。同時に、患者や国民が再生医療に対してあまりにも過大な期待をもたないように、安全性の現状など再生医療に関する正確な情報を冷静に伝えることも重要であろう。

#### 4. その他特記事項

今後、疾患特異的 iPS 細胞バンクへの寄託事業と全国の研究者へのスムーズな提供をさらに加速することにより各種疾患の病態解明や新薬の開発において我が国が諸外国に後れをとらないようにしてほしい。

##### (注1)寄託

当該リソースに関する諸権利は移転せずに、バンク事業（保存・提供）への利用を認めていただく手続。提供者は、生物遺伝資源寄託同意書の中で提供条件を定めることも可能である。

課 題 名 : ヒト多能性幹細胞の分化誘導・移植技術開発と技術支援のための総合拠点
機関名・分担研究者名 : 先端医療振興財団・山本 勝彦

#### 1. 総評:

本研究課題の進捗状況及び得られた成果は優れている。
---------------------------

プロジェクト全体が、ほぼ順調な進捗を果たしてきているが、事務局としての機能が十分に果たせた結果と考えられる。

#### 2. 研究の成果について

主として、研究者自身の手を煩わせずに研究に没頭させると同時に、外部発信等の立案、対応、さらには技術の伝搬に関わる計画立案など、適切に行われていると考える。

#### 3. 研究体制について

事務局の機能上、PD、PO、関係省庁、各拠点との連携は必須。十分に果たしていると考ええる。

#### 4. その他特記事項

特になし。

## 2. ヒト iPS 細胞等研究拠点の評価

### 2-1 京都大学 iPS 細胞研究統合推進拠点（京都大学）

課 題 名：京都大学 iPS 細胞研究統合推進拠点
機関名・分担研究者名： 京都大学・山中伸弥

#### 1. 総評

**本研究課題の進捗状況及び得られた成果、拠点長のマネジメントは大変優れている。**

再生医療の実現化プロジェクトの中で、中枢の拠点として、最も重要な標準化に向けて正面から取り組まれたことは高く評価したい。培養法やフィーダー細胞、さらに組み込まない iPS 細胞作製法や、悪性化しやすい細胞の検出法なども含め多くの成果があった。しかし、iPS 細胞作製の標準化の世界的な合意には、まだ時間を要するのではないと思われる。

パーキンソン病に関するプロジェクトが、実現化ハイウェイに採択され、PMDA との話し合いを始め、他にも複数の前臨床研究への進展が見られたのは高く評価される。論文数や特許出願件数についても、他拠点と比べても十分な成果があがっている。

iPS 細胞の寄託や拠点間の意見交換、共同研究、更に人材育成についても着実に進められて来たことと評価される。

以上、拠点全体としては現時点における十分な成果をあげていると評価される。拠点内の各個研究者についての進展度にはばらつきが見られるが、この点については研究体制の項に記した。

#### 2. 拠点としての目標の達成状況、成果等について

ゲノム挿入のない iPS 細胞樹立方法の確立、数種の分化細胞については小動物モデルでの前臨床試験の段階に進んでいる、等、全体としては十分評価し得るレベルに達している。

iPS 標準化技術の開発についてはゲノム挿入のない iPS 樹立方法の確立、安全性評価等に成果をあげている。世界的な合意成立には、臨床研究の開始を待たねばならないだろう。疾患特異的 iPS 細胞については、74 株の樹立、そのうち 22 株の寄託等、成果をあげている。拠点間の共同研究の推進や情報の共有、研究者育成もよく進められている。

課題全体として論文 198 件、特許出願 80 件と他拠点に比べても多く、よく進められていることが期待される。

#### 3. 研究体制について

代表研究者のマネジメントについて、拠点内に複数の臨床応用を目指した優れた前臨床研究が出ていること、拠点内及び拠点間の情報交換、共同研究を進めていること、拠点内のみならず、拠点外の研究者についても育成の努力を続けたこと等、マネジメントについて高く評価される。

拠点内において、研究者の教育や、全体の発表会を開くなど、情報の共有・連携の努力がみられ、又、中間評価時における目標変更など、かなりの努力がなされた。

問題点は、拠点内の各グループの成果にばらつきが出ていることである。これだけ大きなプロジェクト、特に多種類の細胞の臨床応用を目指した研究のマネジメントを、1人の第一線の研究者に委ねることには無理がある。この点については考慮の余地があるのではないか。

#### 4. 代表研究者の研究の成果について

iPS 細胞の標準化については、特に力を入れていることを高く評価したい。iPS 作成の効率化、HLA ホモ接合体からの iPS 作成、バイオリソースセンターへの寄託など、一定の成果をあげている。安全性についても努力されているが、臨床研究に入る迄は国際的に合意出来る結論が出ないのはやむを得ないと考える。

臨床応用については、脊髄損傷治療に対し、動物による非臨床試験、PMDA との相談に基づき、iPS 細胞臨床開発を立ちあげたことは高く評価される。

発表については、一流紙への論文 4 5 件は十分、特許申請 5 8 件、特に外国特許も含め、高く評価。

## 5. その他特記事項

再生医療の実現化プロジェクト（第Ⅱ期）全体として見た場合、客観的に見ていた予測より早く、臨床研究が立ちあがりそうな気配が見られる。これは嬉しいことであるが、臨床研究に入ったグループを中心に、プロジェクト全体が情報を共有して、何を iPS 細胞医療応用の標準とするか、の検討を持続してほしい。

研究成果についてのマスコミの発表を見聞する時、山中拠点長は、常に慎重に言葉を選んで、患者さんに過剰な期待を抱かせないように、気を使っておられる。高く評価したい。

<b>課 題 名：</b> ヒト iPS 細胞を用いた造血・免疫疾患の機構解明と臨床応用に向けた新規基盤技術の開発／疾患特異的 iPS 細胞の樹立・提供
<b>機関名・分担研究者名：</b> 京都大学 中畑 龍俊

## 1. 総評

**本研究課題の進捗状況及び得られた成果は優れていることはない。**

造血・免疫疾患の機構解明の部分では、事業後半においては大きな成果は得られていない。また、疾患特異的 iPS 細胞の樹立の部分では、多数の疾患について「iPS 細胞を樹立した」とあるが、検証が終了していないものも多数含まれているとのことである。今後は、樹立した iPS 細胞を用いた成果が幅広い研究者コミュニティからあがるように検証と寄託を進めて欲しい。

## 2. 研究の成果について

造血・免疫疾患の機構解明の部分では、2008 年以来、公表された範囲では大きな成果は得られていない。CINCA 症候群での iPS 細胞で「疾患特異的な表現型を得た」とあるが、報告書からではどの程度、疾患機構の解明に役立つ表現形質なのか推測できない。一方、再生医療応用を目指したフィーダーの改善などの安全性への配慮は実施している。

疾患特異的 iPS 細胞の樹立の部分では、各種疾患・多数の症例について iPS 細胞を樹立したと記載されているが、拠点からの報告によると樹立途中で検証が終了していないものが多数含まれているとのことであった。進捗状況報告として不適切とみなされかねないので、十分に注意を払って頂きたい。今後は、樹立した iPS 細胞の検証を早急に完了、バンクへの寄託を迅速に行って頂きたい。

## 3. 研究体制について

報告書からは具体的な連携状況が読めないが、成果から見て一定の連携はなされたものと推察される。

## 4. その他特記事項

特になし。

課 題 名 : iPS 細胞を用いた間葉系幹細胞の同定と細胞治療の安全性評価／前臨床研究及び臨床研究の総合的推進
機関名・分担研究者名 : 京都大学 戸口田 淳也

1. 総評

**本研究課題の進捗状況及び得られた成果は優れていることはない。**

間葉系細胞への分化誘導は、他の施設と比べた優位性が不明確であり、研究実績としては不満が残る。一方で、FiT を稼働させた実績は、臨床研究へ向けた課題をクリアしたのものとして評価される。

2. 研究の成果について

iPS 細胞から間葉系幹細胞への分化能は、起源組織よりドナーの相違に起因することを確認したことは一定の成果であるが、骨髄や脂肪組織由来間葉系幹細胞の臨床応用を目指す研究が多い中で、iPS 由来間葉系幹細胞を用いる優位性の説明が必要である。また、他の施設での類似の試みと比べての優位性も不明確である。

*p16* 遺伝子のメチル化の評価については、iPS 細胞を用いた細胞治療用製品あるいはその中間体となる細胞の総合的な安全性評価法としての位置付けがわかりにくい。

FiT を立ち上げて cold run を実施したことは、今後の非臨床、臨床研究に向けた大きな課題を一つクリアしたと評価する。今後、GMP 基準として必要かつ可能な対応を検討し、定常的な施設管理・運営を目指してほしい。

論文発表については、期間後半の主要成果が投稿中のため詳細は確認できない。

3. 研究体制について

GMP 基準の細胞調製施設としての運営基盤が形成できた事を、他の研究者と共有して欲しい。共同研究は実施している。

4. その他特記事項

特になし。

課 題 名 : ヒト iPS 細胞を用いた神経再生医療実現化のための技術開発
機関名・分担研究者名 : 京都大学 井上 治久

1. 総評

**本研究課題の進捗状況及び得られた成果は優れていることはない。**

ALS モデルマウスのクリニカルスコアの改善は僅かであり、論文発表の実績も豊富とは言えない。使用した研究費の額に見合うかという視点からは、不満が残る。一方、移植細胞の多くがアストロサイトに分化していることを明らかにしており、今後の進展に期待する。

2. 研究の成果について

ALS モデルマウスへの移植実験を行っているが、そのクリニカルスコアの改善は僅かであり、有意差があるのかどうか不明確である。但し、組織学的解析によって移植細胞の多くはアストロサイトに分化していることを明らかにしており、今後の進展に期待される。

移植したアストロサイトが運動ニューロンの保護に有効かもしれないという栄養・増殖因子分泌効果も、既

に、多くの組織で言われていることである。  
論文も目立ったものがない。

3. 研究体制について

情報共有、連携は良いと判断される。

4. その他特記事項

特になし。

課 題 名 : 難治性筋疾患に対する細胞移植治療の開発
機関名・分担研究者名 : 京都大学 櫻井 英俊

1. 総評

本研究課題の進捗状況及び得られた成果は優れていることはない。

一定の成果はあるものの当初目的から見れば、道半ばである。iPS 由来骨格筋細胞による筋ジストロフィーの治療では、胎児型筋タンパク質ではなく、成人型タンパク質誘導の確認が必要ではないか。

2. 研究の成果について

ヒトiPS細胞から再現性良くかつ効率の良い骨格筋前駆細胞誘導技術、移植導入技術を確立している。マウスiPSによる実験はよく進んでいるが、ヒトiPS細胞での検討は基礎レベルに止まっているように思われる。

骨格筋細胞の純化法については、新しい知見が得られている。

3年間の成果は4報の論文として発表され、2件の特許申請がなされ研究成果の発信は適切に行われた。

3. 研究体制について

外部に対してiPS細胞の提供等は進めたものの、連携機関との連携状況、あるいはその効果等については明らかでない。一方で交流の努力は認められる

4. その他特記事項

特になし。

課 題 名 : iPS細胞を用いた心血管分化機構の解明と創薬研究システムによる心血管再生治療法の開発
機関名・分担研究者名 : 京都大学 山下 潤

1. 総評

本研究課題の進捗状況及び得られた成果は大変優れている。

大きな成果を上げているが、心機能低下に対する再生医療実現という視点から、他の方法と比較して優位性があるのかないのか、明確にして欲しい。

ヒト iPS 細胞の心筋細胞への分化誘導率を飛躍的に高めることに成功しており、マウス ES 細胞の分化細胞について移植の効果を示したことは評価される。

## 2. 研究の成果について

ヒト iPS 細胞の心筋細胞あるいは心筋前駆細胞へ分化誘導法を、サイクロスポリンが選択的に促進することを見出し、分化誘導率を飛躍的に改善したことは評価される。しかしながら、薬剤開発のための大きな目的の一つである、分化誘導に関わる遺伝子の同定には至らなかった。

一方で、心機能低下に対する再生医療という視点から見た場合、他の方法(骨格筋からの心筋細胞誘導、慶応拠点での心筋誘導など)との優位性が報告書のみではわからず、拠点事業として適切かどうかは判断が難しい。

成果は 17 報の論文として発表され、8 件の特許申請がなされ研究成果の発信は適切に行われた。

## 3. 研究体制について

適切な連携機関との連携がなされたと判断できる。

## 4. その他特記事項

特になし。

課 題 名 : 生活習慣病とその合併症を標的とするヒト iPS 細胞を用いた再生医療プロジェクト
機関名・分担研究者名 : 京都大学 中尾 一和

## 1. 総評

**本研究課題の進捗状況及び得られた成果は大変優れている。**

当初目的に沿って、十分な成果を挙げたと評価される。

## 2. 研究の成果について

ヒト iPS 細胞の脂肪細胞への分化誘導を世界に先駆けて開発し、また、ヒト脂肪萎縮症に類似する表現形を示す脂肪萎縮症ヌードマウスの開発に成功した。

さらに、血管内皮細胞への分化効率を飛躍的に高める技術を開発した。成果は 10 報の論文に発表され 2 件の特許申請がなされ、研究成果の適切な発信がなされた。

## 3. 研究体制について

研究成果に問題はないが、分担研究者間の連携がどのように促進され、成果につながったかは明確でない。また、脂肪細胞の研究に関して強力な体制がある一方で、配分金額を考慮すると、疾患由来 iPS 細胞を更に多数樹立する体制があってもよかったのではないかと。

## 4. その他特記事項

特になし。

課 題 名 : 生活習慣病とその合併症を標的とするヒト iPS 細胞を用いた再生医療プロジェクト
機関名・分担研究者名 : 京都大学 長船 健二

1. 総評

**本研究課題の進捗状況及び得られた成果は優れている。**

当初目的に沿って、十分な研究成果を挙げたと評価される。ただし、実用化まではかなり遠いという印象を受けた。あとはいかに実用化に持っていかということが重要と思われる。

2. 研究の成果について

ES 細胞の肝細胞への分化誘導技術を開発したが、ヒト iPS 細胞では成功しなかった。

一方で、中間中胚葉細胞への分化を効率よく誘導する増殖因子の組み合わせ、および低分子化合物の同定に成功した。成果は 2 報の論文として発表され、3 件の特許申請がなされた。これは分担者としての 3 年間の成果としては、極めて効果的であったといえる。腎臓再生に関しては、中間中胚葉を経て腎前駆細胞が作製可能になっているが、誘導した腎前駆細胞の分離法やヒトへの適応に関する検討が今後は必要であろう。

3. 研究体制について

企業との連携を進めているようであり、研究体制では特に問題はなかったといえる。世界的に競争の激しい肝臓を中止し、優位性が発揮しやすい腎臓に特化したことは評価できる。

4. その他特記事項

特になし。

課 題 名 : iPS 細胞を用いた内耳再生医療の開発
機関名・分担研究者名 : 京都大学 中川 隆之

1. 総評

**本研究課題の進捗状況及び得られた成果は優れていることはない。**

興味深い成果が得られているが、達成度については不十分な印象を受ける。特に中間評価で、研究の進め方、体制の見直しが指摘されたが、具体的な改善が検討されたように見受けられず、十分な成果をあげたとは言いがたい。

2. 研究の成果について

マウス iPS 細胞での研究から速やかにヒト iPS 細胞での研究に移行し、内耳前駆細胞への分化の効率化、神経節細胞の移植など、一定の成果は認められる。

しかしラセン神経節細胞再生と内耳細胞への分化誘導実験の両方を途中まで実施していたためか、内容が不十分な印象を受ける。

腫瘍形成のリスクに関して iPS 細胞の由来細胞の差違が腫瘍形成に関与することについては、どのような成果が得られたのか、今後の iPS 細胞開発にどのように利用できるかが不明確である。

別紙2の論文リストのうち本課題に関するものは2報のみと思われ、特許出願も無い。5年間の研究成果として十分とは言い難い。

### 3. 研究体制について

iPS細胞の培養方法や分化誘導法等の実験手技的な情報交換や連携はされていたようであるが、研究進捗に関する情報共有や連携協力が意識されていたのか疑問である。

### 4. その他特記事項

特になし。

課 題 名 : 細胞誘導の技術講習会・培養トレーニングプログラムの実施
機関名・分担研究者名 : 京都大学 浅香 勲

### 1. 総評

**本研究課題の進捗状況及び得られた成果は大変優れている。**

複数のスタッフによるチームを組んで作業を行い、講習会やトレーニングプログラムを通して多くの研究者とふれあい、内外に実施状況を発信している。実際の実施回数、のべの参加者も多い。本研究課題の進捗状況及び得られた成果は、大変優れている。実績を上げている様子なので、その効果まで踏み込んでフォローして頂きたい。

### 2. 研究の成果について

本分担研究者の課題はiPS細胞に関する技術講習やトレーニングであるために、論文につながる分担課題ではないが、トレーニングの手法などに工夫を凝らして、アンケート調査などによってフィードバックを怠らず、好評を博している。実際に、講習会や実技トレーニングの実施回数も多く、DVDの作成と配布なども行い、十分な数の参加者に、満足感をもって参加して貰っている。また、実施状況を国内のみならず国外にも発信して、アピールしている。地道な活動だが、短期間でiPS細胞誘導技術が普及し、参加した研究者の約半数が自ら作製したiPS細胞を研究に利用しており、国内iPS研究の裾野の拡大に確実に貢献した。同時に、年間6,500万円の予算をかけているのであるから、参加者が具体的にどのように活躍したかのフォローアップも欲しい。また、「国際競争力の向上」を目標に掲げるのであれば、別の視点(開発戦略の考え方等)も加味する必要がある。

### 3. 研究体制について

スタッフ間での役割分担を明確にして、課題を円滑に推進している。他の研究者との連携を密にして、最新の技術や成果を取り入れていると思われる。また、技術指導や講習を通して多くの研究者と連携してきた。さらに、本プロジェクトの培養技術の改良に合わせて講習内容やプログラムを改訂しており、他課題との情報共有・連携が意識されていた。十分な人件費を使用しており、ほぼ適切な研究体制と思われる。

### 4. その他特記事項

特になし。

<b>課 題 名</b> ： 国際競争を見据えた知的財産戦略／知的財産の管理・活用体制の強化／知的財産 ポートフォリオの構築
<b>機関名・分担研究者名</b> ： 京都大学 高須 直子

1. 総評

**本研究の進捗状況及び得られた成果は優れている。**

真に海外と対等に涉り合える特許戦略を構築できたかは、今後の特許の成立状況を見ないと判断できないが、多数の基礎出願、PCT 出願、各国移行を行っていることは評価できる。質や価値についての定量的な説明や研究者側からの実感についても情報があればなお良かった。

2. 研究の成果について

特許の成立状況を見ないと成果の直接の評価は難しいが、研究者になじみの薄い知財について、多数回に亘る講演や演習的な活動を行ったことは評価できる。件数のみではなくその質・価値にも定量的に関する定量的説明や、研究者側からの感想(例えば「大変に楽だった」「説明に時間がかかった」等)があれば、重要な指標となったと考える。

3. 研究体制について

プロジェクト内各機関の知財担当者とのネットワーク、連携体制が構築され、外部専門家の支援が受けられる体制が整備されたことは評価できる。なお、年度を分けて2人の専門家が担当した影響については不明。

4. その他特記事項

特になし。

## 2-2 再生医療の実現化を目指したヒト iPS 細胞・ES 細胞・体性幹細胞研究拠点 (慶應義塾大学)

課 題 名 : 再生医療の実現化を目指したヒト iPS 細胞・ES 細胞・体性幹細胞研究拠点
代表機関名・代表研究者名 : 慶應義塾大学 岡野 栄之

### 1. 総評

**本研究課題の進捗状況及び得られた成果、拠点長のマネジメントは大変優れている。**

疾患特異的 iPS 細胞の作成、神経に特化した分化誘導、脊髄神経損傷モデル動物での再生医療実験において優れた成果を挙げ、心筋や角膜の研究成果は「再生医療ハイウェイ」に移行したことは高く評価される。しかし、iPS 細胞の標準化、安全性については、基準の提案までには至らなかった。

### 2. 拠点としての目標の達成状況、成果等について

中枢神経系の再生医療に向けて研究対象を絞り、高いレベルで目標を達成した。iPS 細胞の神経幹細胞への分化誘導、マーモセット脊髄損傷モデルにおける移植と機能回復の検証に成功し、神経再生医療に向けて大きく前進した。HGF を用いたマーモセット脊髄損傷モデルにおける治療成果は、臨床治験に向けて始動した。心筋および角膜上皮の分化誘導についても検討し、「再生医療ハイウェイ」に移行したことも高く評価される。

一方で、iPS 細胞の標準化、安全性については、組込みのないベクター等を用いて iPS 細胞を樹立して解析し、あるいはリプログラミング因子のサイレンシングの検討など、多角的な検討を加えたものの、安全性、標準化の視点から、指標化の提案には至らなかった。

### 3. 研究体制について

研究代表者のマネジメントは適切に行われた。研究の推進、情報共有も効率的に行われ、研究者や企業への iPS 細胞の提供などを行った。また、技術講習会、トレーニングプログラムを実施し人材育成を図った。

### 4. 代表研究者の研究の成果について

マウス、ヒト iPS 細胞由来神経幹細胞をマウスあるいはマーモセット脊髄損傷モデルへ移植し、機能回復の検証に成功するなど、神経組織の再生医療に優れた成果を挙げた。組込みのないベクターを用いた iPS 細胞の作成などを行い、品質標準化に向けた検討・解析を行い前向きに取り組んだ。これらの研究成果は、161 報の論文、29 件の特許申請として発信されている。特許申請 29 件のうち 20 件が国外特許申請であることは注目される。今後は、脊髄損傷動物モデルとヒト脊髄損傷疾患との異同などを検討し、再生医療の実現に向けて具体的な検討を進めることが望まれる。

### 5. その他特記事項

特になし。

課 題 名 : 脊髄損傷に対する幹細胞治療の開発
機関名・分担研究者名 : 慶應義塾大学 中村 雅也

## 1. 総評

**本研究課題の進捗状況及び得られた成果は優れている。**

拠点代表者とほぼ一体化して、脊髄損傷モデルマウスの治療に取り組んでおり、大きな成果につながっている。この分担者なしでは、慶応拠点の成果はなかったものと思われるが、H22 年度以降の配分金額が過大にも見える。

## 2. 研究の成果について

拠点代表者とほぼ一体化して、ヒト iPS 細胞から分化誘導した神経前駆細胞の移植によりマウスおよびマーマーモセットの脊髄損傷の治療を行い運動機能の回復を確認したことを評価する。

一方、肝細胞増殖因子や GSK3 $\beta$  阻害剤による脊髄損傷の治療は厳密には幹細胞治療とはいえないと思われる。論文も成果を反映して出ている。

H22 年度以降の配分金額が過大に見える。基盤 B 及び CREST の分担と共通する部分も多い。

## 3. 研究体制について

代表者の指揮の下に、管理、連携、情報共有など全てにおいて、適切に運営されている。

## 4. その他特記事項

特になし。

**課 題 名 : ヒト iPS 由来造血幹細胞を制御する技術基盤の開発**

**機関名・分担研究者名 : 慶應義塾大学 須田 年生**

## 1. 総評

**本研究課題の進捗状況及び得られた成果は優れている。**

血球細胞分化制御のメカニズム、線維芽細胞から直接血球を誘導するダイレクトリプログラミングなど、大きな基礎的研究成果を上げており、論文発表もされている。しかし、当初の目標やヒト iPS 細胞そのものを取り扱った研究に関して、目に見える成果がやや不十分である。以上の成果を実用化事業の成果としてどのように評価するかは難しいところであるが、拠点全体として成果が上がっているのであれば、許容されとの意見もある。また、今得られている成果を今後どのように発展させるのかについても明らかにする方が望ましいのではないか。

## 2. 研究の成果について

山中 3 因子の線維芽細胞への導入で CD45 陽性細胞を 2 週間以内に直接誘導することに成功した事は、有用な成果と思われるが、本課題の目的にどこまで使用出来るかは不明である。

生殖細胞(PGC)からの多能性幹細胞(EG 細胞)の高効率的な誘導法を確立した事は、今後に期待出来る。

当初の目的の人工ニッチの構築などは、未だ達成されていない。また、ヒト iPS 細胞からの血球分化に直接関係する研究があまり行われていない。

拠点内での位置づけも含めた評価が必要とも考えられる。

## 3. 研究体制について

本研究の推進のために、研究室内のスタッフを適切に管理統括した。

4. その他特記事項  
特になし。

<b>課 題 名 : ヒト iPS 細胞を用いた心筋細胞の再生と臨床応用へ向けた基盤の開発</b>
<b>機関名・分担研究者名 : 慶應義塾大学 福田 恵一</b>

1. 総評

<b>本研究課題の進捗状況及び得られた成果は優れている。</b>
----------------------------------

ヒト iPS 細胞を用いて、その分化誘導機構に関してほぼ順調に成果を上げている。一方、国内外で行われている骨格筋からの心筋作成、ES からの心筋作成に比した優位性を明確にして欲しい。遺伝性不整脈患者由来の iPS も順調に作成しているが、症例数等十分か否かは検討が必要である。社会に対する情報発信は熱心に行われている。

2. 研究の成果について

ヒト iPS 細胞に対する Noggin および関連因子による心筋分化誘導を確立は非常に興味深い。G-CSF に関する研究も学術的な意義が高い。疾患特異的 iPS 細胞も、遺伝疾患での研究(しかも心筋分化と関連する内容)が進んでいる。予定していた 3 型を上回る 4 型の iPS を作成した点も評価する。しかし、各型何例程度の iPS を作成、観察し得た不整脈とは QT 延長と同一のものであったのか、不明である。論文発表、特許出願も活発に行われ、マスコミでの情報発信も十分である。一方、再生医療に应用するという観点から、国内外での他の研究に比べて優位性が不明確である。

3. 研究体制について

企業も含めて幅広く連携、情報共有を行っている。研究実施体制としては十分であると考えられる、

4. その他特記事項  
特になし。

<b>課 題 名 : 感覚器系のヒト幹細胞技術開発及び幹細胞治療の開発</b>
<b>機関名・分担研究者名 : 慶應義塾大学 榎村 重人</b>

1. 総評

<b>本研究課題の進捗状況及び得られた成果は優れている。</b>
----------------------------------

角膜上皮、また、角膜実質・内皮細胞の誘導について、基礎的検討のようにも見えるが、再生医療ハイウェイに導出された実績は評価される。

2. 研究の成果について

角膜上皮の作成に関しては、マウスおよびヒト iPS 細胞からの作成に成功しており、ハイウェイに導出され

ていることから、実用化が近いと評価されたものとする。

角膜実質・内皮細胞の誘導についても、同様である。ただし、本研究者が他の拠点や国外との競争に十分に打ち勝っているかどうか、発表業績からは明確ではない。

### 3. 研究体制について

各方面との連携、情報交換を十分に行っている。

### 4. その他特記事項

特になし。

<b>課 題 名</b> : フローサイトメトリーを用いたヒト体性幹細胞の分離と iPS 細胞樹立と基礎研究/iPS 細胞に関する標準化/iPS 細胞培養の技術講習会・培養及び樹立トレーニングプログラムの実施
<b>機関名・分担研究者名</b> : 慶應義塾大学 松崎 有未

### 1. 総評

**本研究課題の進捗状況及び得られた成果は優れている。**

ヒトの骨髄以外組織からの高純度体性幹細胞分離技術の確立は重要な成果であり、この分野の研究進展に貢献することが期待される。ヒト iPS 細胞の作成には至らなかったが、今後を期待したい。

### 2. 研究の成果について

マウス間葉系幹細胞由来 iPS 細胞は分化抵抗性が高くヒトでの検討は見送られたが、ヒトの骨髄以外の組織から高純度体性幹細胞が分離され、フローサイトメトリーでの品質評価法も確立されたことは評価できる。iPS 細胞研究の技術移転のための技術講習会を実施していることも評価できる。

### 3. 研究体制について

本プロジェクトの他の課題と、情報共有・連携を実施している。今後は、iPS 細胞研究の裾野を拡大することにより、再生医療研究のみならず当該技術を活用した関連研究の加速が期待される。

### 4. その他特記事項

特になし。

<b>課 題 名</b> : 知的財産戦略および管理・活用体制強化
<b>機関名・分担研究者名</b> : 慶應義塾大学 羽鳥 賢一

### 1. 総評

**本研究課題の進捗状況及び得られた成果は優れている。**

国内外特許情報の調査・論文との対比等を通して、研究者が知財戦略の重要性を認識したことは重要である。知的財産の確保・管理・活用の強化に貢献し、本プロジェクトの中で重要な位置づけを占める業務と言える。

## 2. 研究の成果について

国内外特許情報の調査・整理、論文との対比等を通して研究者に情報提供するとともに、研究者ミーティングに常時出席して研究進捗を把握して知財権確保を強化し、契約等の支援含め、知財を巡る様々の体制強化に大きく貢献した。国内 13 件、PCT12 件、およびこれら PCT に基づいた各国移行(米国、欧州、中国、カナダ、オーストラリア等)により多数国に特許出願等、国際競争力のある知的財産戦略を構築したことは評価できる。

## 3. 研究体制について

研究者ミーティングへの出席、セミナー開催、iPS 細胞ネットワークを介した他拠点との連携、情報共有が積極的に進められた。今後は MTA 契約の更なる増加が見込まれるため、将来の研究活動に関わるリスクを最小化する点に配慮した契約締結が期待される。

## 4. その他特記事項

特になし。

<b>課 題 名</b> : HLA バリエーションを有するヒト iPS 細胞樹立／HLA バリエーションを有するヒト iPS 細胞のクローン間におけるゲノム安定性評価／ヒト多能性幹細胞(iPS 細胞、ES 細胞)から作製した神経幹細胞の特性評価
<b>機関名・分担研究者名</b> : 国立病院機構大阪医療センター 金村 米博

## 1. 総評

**本研究課題の進捗状況及び得られた成果は優れている。**

研究という側面のみならず事業としても重要で、社会的、臨床的な意義も大きい。GMP レベルのヒト iPS 細胞プロセッシング技術に関しては、胎盤細胞の有用性の確認、無フィーダー細胞培養法の開発に成功し、十分な成果を上げている。ヒト iPS 細胞由来神経幹細胞バンキング化のための技術開発に関しても十分な成果を出しており、間もなく目標達成されると思われる。

## 2. 研究の成果について

様々なヒト由来細胞から iPS 細胞の作成が可能であることを確認した。また、胎盤脱落膜由来間葉系細胞(DMC)の詳細な細胞特性解析を実施し、安定した iPS 細胞の作成を可能にした。DMC より作成されたヒト型細胞外マトリクスを用いた無フィーダー細胞培養法に取り組み、新しい iPS 細胞の長期維持培養法を開発した。本技術を応用することで、CPC 内で、GMP 準拠でのヒト iPS 細胞樹立を実現することが可能になり得ると考えられ、今後の再生医療研究において十分にその成果を寄与出来るものと思われる。

## 3. 研究体制について

拠点内部(慶応義塾大医学部生理学教室、整形外科教室、実験動物中央研究所)で綿密な連携を行えている。同時に、他の拠点(理研拠点、京大拠点)との情報交換、共同研究体制を構築して、事業を実施している。ただ、企業との共同研究に関する明確な記載が見当たらず、特許出願は無い。

#### 4. その他特記事項

特になし。

<b>課 題 名：</b> 重症度免疫不全マウスを用いたヒト幹細胞由来の安全性確保のためのシステムの構築／疾患モデルマーマセットの確保と動物実験環境の提供
<b>機関名・分担研究者名：</b> 実験動物中央研究所 伊藤 豊志雄

#### 1. 総評

**本研究課題の進捗状況及び得られた成果は優れていることはない。**

共同研究において動物モデルを作成・提供するという縁の下の力持ち的役割は果たし、前臨床研究の開発が滞り無く行われた。その成果は他の研究分野にも十分な貢献を示している。本課題が達成され、得られる成果は臨床に大いに還元でき、国民に寄与されるものと思われる。ただ、本研究単独の評価は難しい面もある。また、マーマセットでの顕著な成果に比べると、免疫不全マウスでの成果はやや少ない。

#### 2. 研究の成果について

マーマセット iPS 細胞を胎肝由来線維芽細胞や成体肝から樹立したが、皮膚、骨髄など容易に採取できる部位から採取した細胞からの樹立は検討段階である。脊髄損傷マーマセットモデルでは、MRI による可視化などの技術開発を進めて前臨床試験に協力し、今後の臨床研究に大きく貢献した。免疫不全マウスによるヒト iPS 細胞の造腫瘍性評価システムについては、従来の方法と比較しての優位性が明確ではない。

#### 3. 研究体制について

3つの小課題にそれぞれ担当者に分担させていたが、各分野で十分な成果が出されており、マネジメントは適切であったと思われる。大学との連携については、慶應義塾大学医学部との共同研究が活発に行われた。一方、企業との連携については、この5年間は、独自の研究が分担研究者の所属する法人内で進展したが、現在、モデルマーマセットを用いた研究が企業から持ち込まれている。

#### 4. その他特記事項

特になし。

## 2-3 ヒト iPS 細胞等を用いた次世代遺伝子・細胞治療法の開発（東京大学）

課 題 名： ヒト iPS 細胞等を用いた次世代遺伝子・細胞治療法の開発

代表機関名・代表研究者名： 東京大学 中内 啓光

### 1. 総評

**本研究課題の進捗状況及び得られた成果、拠点長のマネジメントは優れている。**

拠点代表者は、ヒト iPS 細胞を用いた次世代・細胞治療法の確立に向けて着実な研究成果を挙げた。導入遺伝子が残らないセンダイウイルスを用いたヒト iPS 細胞の樹立に成功し、標準化に貢献した。また末梢血細胞由来のヒト iPS 細胞は、個人からの細胞提供を簡便にし、また血液系の細胞分化の素材としても十分に実用化を視野に入れる成果であった。さらに、患者から採取した iPS 細胞バンクの構築にも貢献した。

しかし、拠点を形成した分担研究者については、成果に乏しく、また本来実用化に資するという観点も貧弱で、代表者としては十分な指導力を発揮できていないと言わざるを得ない。ライフサイエンスに係る課題は多く、支援されなかった分野から見れば、結果的に極めて不当と見られることから、もし何らかの継続が必要な場合には、ここにある分担研究者を継続することには、十分な検討が必要である。

総合的に判断すれば、目的に向かって成果を着実に上げた研究代表者には気の毒であるが最高の評価を与えることに躊躇せざるを得ない。

### 2. 拠点としての目標の達成状況、成果等について

ゲノムに挿入を残さないセンダイウイルスによるヒト iPS 細胞を樹立し、また血清や異種フィーダー細胞に依存しない培養法など、ヒト iPS 細胞の安全性の検討に一定の成果を上げた。またヒト iPS 細胞の血小板やTリンパ球への分化誘導に関しては、前臨床試験段階まで進めたことは評価される。

ヒト iPS 細胞の標準化技術(定義が曖昧であるが、ここではがん原性が低く、移植後の安全性が期待できる)については様々な努力が見られた。おそらく与えられた時間内では限界に近い研究であったことは理解した上でも、安全性についてのやや楽観的な研究態度は気になるところである。すなわち、解析がまだ徹底しておらず、未分化な細胞を取り除いた後もなお、分化した細胞だけからも、がんが発生する可能性を視野に入れた研究が深まっていない。また細胞死の遺伝子装置を入れて、がんが発生すれば、それだけを殺すという安全性の考え方は考え方としては認められるが、果たして実行に移したときに可能かどうかの実験的検討がまだ十分でない。まずウイルスのチミジンキナーゼ遺伝子を、ヒト iPS 細胞にどのような方法で入れるのか、途中で脱落したり変異を起こしたりするものがどれほど発生するかなど、実施上クリティカルな研究成果がなければ到底実施に踏み切れるものではないであろう。

疾患ヒト iPS 細胞のバンクの構築や、技術移転など、目的に即した活動を行っている点で評価できる。

また、研究論文や知財については、質の高い 200 を越える報告があり評価は高い。

### 3. 研究体制について

代表研究者の拠点運営のマネジメントは結果から判断すると、自身の研究実施とは裏腹に、評価が高いとは言いがたい。拠点内の分担研究者は、それぞればらばらに研究をしており、巨額の投資に見合う成果を上げているとは言いがたい。したがって、拠点の目的は何であったのか、情報の共有や連携がなされたのか、拠点長のリーダーシップが実質的に発揮されたのかを判断すると、不十分であったと言わざるを得ない。

### 4. 代表研究者の研究の成果について

研究代表者についての研究に対する評価は、すでに 1 および 2 で述べた。ヒアリングの結果でも、実用化

に向かって十分な計画と成果とを上げている。安全性に関する認識については多少の批判を受ける必要があるが、この時点までの成果としては十分に評価できる。

#### 5. その他特記事項

研究代表者は、様々な基礎的知識と技術とを総動員して、ヒト iPS 細胞の実用化に向けて取り組んできた。実用化となると、配慮しなければならない多くの課題が出現し、基礎科学より一層の厳密な姿勢が要求される。それをよく意識しながらの研究スタイルは当プロジェクトにとって成功例の一つであろう。

<b>課 題 名 :</b> iPS 細胞に関する標準化(プラットフォーム事業の継続)/樹立された iPS 細胞の各種長期培養におけるプロスペクティブなゲノム安定性の総合的評価/iPS 細胞を臨床応用するための各種細胞への分化誘導システムの確立/iPS 細胞から誘導した分化細胞による前臨床研究推進のためのモデル開発/患者由来 iPS 細胞等の保存・供給システムの整備・運営/各種ソースから樹立される健康人および疾患特異的 iPS 細胞の樹立・保存・供給システムの整備・運営/iPS 細胞の基本的な培養技術講習会・培養トレーニングプログラムの実施
<b>機関名・分担研究者名 :</b> 京都大学 江藤 浩之

#### 1. 総評

**本研究課題の進捗状況及び得られた成果は優れている。**

ヒトES細胞、iPS細胞から血小板、赤血球、リンパ球などの各種血液細胞を作製するための基盤整備がなされており、前臨床研究でヒト iPS 細胞由来血小板の機能も確認され、今後の進展が期待される。ただ本研究者の業務範囲は多岐にわたっており、iPS 細胞の標準化については十分な成果が得られているとは言い難い。

#### 2. 研究の成果について

ヒトES細胞、iPS細胞から各種血液系細胞を作製する基盤整備について一定の進捗は認められるが、標準化とまで言えるかは疑問である。免疫不全マウスでのヒト iPS 細胞由来血小板の機能が確認され、また、疾患特異的 iPS 細胞の樹立・供給、技術講習等の努力は認められる。

#### 3. 研究体制について

代表研究者のマネジメント補佐としての貢献は評価できる。  
iPS 樹立に関してはハイウェイ課題メンバーや京大 CiRA との情報共有はなされているが、目標に関する具体的連携や血小板製剤の開発に関わる民間企業との連携等については、詳細不明で評価は困難である。

#### 4. その他特記事項

特になし。

<p><b>課 題 名 :</b> iPS 細胞に関する標準化(プラットフォーム事業の継続)/樹立された iPS 細胞の各種長期培養におけるプロスペクティブなゲノム安定性の総合的評価/iPS 細胞を臨床応用するための各種細胞への分化誘導システムの確立/患者由来 iPS 細胞等の保存・供給システムの整備・運営/各種ソースから樹立される健常人および疾患特異的 iPS 細胞の樹立・保存・供給システムの整備・運営/iPS 細胞の基本的な培養技術講習会・培養トレーニングプログラムの実施</p>
<p><b>機関名・分担研究者名 :</b> 東京大学 大津 真</p>

1. 総評

**本研究課題の進捗状況及び得られた成果は優れていることはない。**

研究分担者本人が主に担当した研究は多くはないが、研究グループの多くの仕事は世界的レベルである。研究分担者が直接行った仕事は、どちらかという、プロジェクトの統括、事業的な業務の遂行、技術移転や物の頒布など、本プロジェクトの「実用化」という趣旨に沿った活動を展開した。なお、ヒト iPS 細胞のゲノム不安定性に関しては、他のグループにおいてもこのように不安定なのか否か、気になるところである。

2. 研究の成果について

レトロウイルスベクターによる iPS 細胞作成を担当するなどして、活発な論文発表、特許出願を行ったが、やや補佐的な業務、研究と言うよりは事業のような成果が多いと感じられる。ただし、疾患特異的 iPS 細胞の樹立、寄託。細胞誘導に関する技術講習会、トレーニングを行い、技術啓発を実施している点は評価できる。論文は 21 件、特許 2 件の成果を上げている。なお、ヒト iPS 細胞のゲノム不安定性に関して、レトロスペクティブな検討で、各種株のゲノムの不安定性を検出したことは、今後の課題の提出に重要なポイントであるが、安定性を得る方法がプロスペクティブ・スタディで見出されていないのは残念である。

3. 研究体制について

プロジェクト内での連携などを、一定程度担当した。例えば、分担研究者との共同により、micro RNA による iPS 細胞の特性評価を実施した。また、ステムセルバンク長を兼任して拠点長のサポートもこなし、東大プロジェクトの運営に貢献した。企業との共同研究については、記載がない。

4. その他特記事項

特になし。

<p><b>課 題 名 :</b> iPS 細胞に関する標準化(プラットフォーム事業の継続)/樹立された iPS 細胞の各種長期培養におけるプロスペクティブなゲノム安定性の総合的評価/iPS 細胞の臨床応用における安全性強化技術の確立</p>
<p><b>機関名・分担研究者名 :</b> 東京大学 小川 誠司</p>

1. 総評

**本研究課題の進捗状況及び得られた成果は優れていることはない。**

研究分担者は、ゲノム不安定性に関する専門家として、重要で確実な知見を出すことによって、本プロジェクトに貢献した。彼らの高度の分析技術を用いてプロスペクティブに進められている研究で結果がようやく出つつある(論文発表などはまだである)。すべてのプロジェクト参加者の状況を精査しデータベースを作ってはどうか。なお、施設間の差異のみならず、培養条件などによる差異が検出される事を期待したい。また、本分担研究の最終目標は、「がん化などのリスクを最大限に抑える iPS 細胞樹立法、維持培養法等を明らかにする」と明記されており、この最終目標には未だ遠いと感じられる。

## 2. 研究の成果について

iPS 細胞の各種長期培養におけるゲノム安定性の評価を通して臨床応用における安全性技術評価の確立を行った。その結果は、がんにも認められるゲノムの不安定性などが観察され、さらなる培養法の検討が必要で、またテラトーマを形成しうる性質を持つ iPS 細胞について慎重な安全性の確認が必要であることを示した。すなわち、残念ながら、iPS ゲノムは retrospective でも、prospective でも安定性は保てなかったとも言える。ただし、このような結果をどう考えるかは示されていない。学術的価値の高い論文発表が行われているが、直接関連論文(本研究プロジェクト自体の成果の論文)は無い。

## 3. 研究体制について

4カ所に分けて培養法を別々に同一の細胞を培養しゲノム不安定性を見るなど、複数の機関、複数の研究室の間での比較検討も行われており、密接な連携と情報の共有が実行されている。企業との連携は明らかではない。

## 4. その他特記事項

特になし。

課 題 名 : iPS 細胞を臨床応用するための各種細胞への分化誘導システムの確立/iPS 細胞から誘導した分化細胞による前臨床研究推進のためのモデル開発
機関名・分担研究者名 : 東京大学 牛田 多加志

## 1. 総評

**本研究課題の進捗状況及び得られた成果は優れていることはない。**

新たな幹細胞の性質の発見は、その利用法の幅を広げると評価できる。一定の進捗は見られるが、ヒト iPS 細胞に関する培養系とミニブタでの研究が、現時点では融合していない

## 2. 研究の成果について

静水圧刺激によって iPS 細胞および ES 細胞から、軟骨細胞への分化を誘導し、三次元培養によって、厚みのある組織を形成できた。この事実は、これまでの限界を突破できる新しい細胞移植の方法にまで発展できることが期待できる。物理的的刺激に対応できることなど、意外性のある幹細胞の性質が明らかとなったことは評価できる。

中型モデル動物での iPS 細胞由来骨軟骨系の移植医療に関して研究が進んでいる。ヒト iPS 細胞の軟骨細胞への分化誘導についても一定の成果が出ている。しかし、未だ論文発表の段階ではない。

成果としては興味深いですが、結果の公表が不十分である。

### 3. 研究体制について

分担者の仲間と協力する体制と役割分担が出来ている。

### 4. その他特記事項

特になし。

課 題 名 : iPS 細胞を臨床応用するための各種細胞への分化誘導システムの確立/各種ソースから樹立される健常人および疾患特異的 iPS 細胞の樹立・保存・供給システムの整備・運営
機関名・分担研究者名 : 東京大学 辻 浩一郎

### 1. 総評

**本研究課題の進捗状況及び得られた成果は優れている。**

ヒト iPS 細胞から赤血球および肥満細胞の作製に成功した。前者を臨床レベルまで進めるにはまだ赤血球の脱核の完全にするなど課題も多いし、まだ前臨床試験まで進んでいない。

### 2. 研究の成果について

ヒト iPS 細胞からヒト赤血球や肥満細胞への分化誘導法を確立した。前者は自己 iPS 細胞由来ストローマ細胞を利用した動物細胞、動物血清に非依存的方法であり、稀な血液型の輸血に将来応用することが期待される。そのためには脱核を完全にするような工夫が必須である。

後者は in vitro で抗アレルギー薬のスクリーニングに応用できる。論文発表はあるが、掲載誌は impressive ではない。

### 3. 研究体制について

拠点内の情報共有、連携はなされている。しかし、別の拠点の理研バイオバンクの中村博士との赤血球産生プロジェクトにおける役割分担が不明である。同じ研究テーマをしているがどのように異なるのか？十分な情報交換がなかったのではないか。

### 4. その他特記事項

特になし。

課 題 名 : iPS 細胞に関する標準化(プラットフォーム事業の継続)/iPS 細胞の臨床応用における安全性強化技術の確立
機関名・分担研究者名 : 東京大学 渡辺 すみ子

## 1. 総評

**本研究課題の進捗状況及び得られた成果は十分であるとは言えない。**

iPS細胞の品質をmiRNAの発現パターンで評価する試みであるが、結論の得られている成果がなく、また論文数も最も少ない。

## 2. 研究の成果について

開始時の達成目標はmiRNAを用いたiPS細胞の品質管理であり、このために高速miRNAプロファイル解析法(mRAP法)によりヒトiPS細胞、ES細胞等のmiRNA発現パターンを調べた。しかし、この方法が本当にiPS細胞などの品質評価に有効であるかは未だ不明である。

qPCR-arrayによる品質管理の評価手法については、方法論の検討までであり、論文1件、特許0件という状況である。

特に、腫瘍原性の評価は目的とするiPS細胞ないしはiPS由来細胞のなかの非常にマイナーはポピュレーションの腫瘍化を検出できなければ意味がないが、その点の取り組みはなされていないように思える。

## 3. 研究体制について

本研究の実施に当たっては他の研究プロジェクトとの連携が非常に重要だが、通常の共同研究にとどまっている印象をうける。

## 4. その他特記事項

特になし。

**課題名：iPS細胞を臨床応用するための各種細胞への分化誘導システムの確立/iPS細胞から誘導した分化細胞による前臨床研究推進のためのモデル開発**

**機関名・分担研究者名：東京大学 齋藤 琢**

## 1. 総評

**本研究課題の進捗状況及び得られた成果は十分であるとは言えない。**

ヒトiPS細胞の軟骨分化誘導法は改良すべき点が多く残されており、ヌードマウス移植に至っていない。大型動物での移植も目処がたっておらず、当初目標に対して達成できた事項がほとんど無い。

## 2. 研究の成果について

マウス軟骨分化インジケータ-iPS細胞を樹立して最適化した軟骨分化誘導条件を応用し、ヒトiPS細胞から2型コラーゲンやアグリカンを高発現する軟骨様細胞を誘導する方法を確立してプレート型軟骨組織形成を行った。実際の軟骨と比較しコラーゲン発現量が1桁少なく、分化に3週間かかるなど改良すべき点が多く、ヌードマウスへの移植は成功していない。マウスiPS細胞から分化誘導した軟骨細胞を同種マウスに移植したところテラトマ形成が見られ、未分化細胞自殺システムの応用を検討中だが、これで安全性の問題が解消できるのか等、検討すべき事項が多い。

前臨床研究推進のため大型動物としてビーグル犬が検討されたがiPS細胞を樹立できず、移植モデルをミニブタに変更してiPS細胞の樹立を検討中である。難易度が高いためか、わかりやすい成果が出ていない。

### 3. 研究体制について

軟骨再生に関わる拠点内関係者(分担研究者3名)による情報交換、及び基盤技術担当の分担研究者による iPS 細胞に関わる技術指導が行われており、プロジェクト内における連携はなされている。大型動物での同種移植については、ジャパンファーム(株)の提供を受けている。

マネジメント、情報共有・連携は適切に実施されて現在の成果に結びついたが、成果として十分とは言えない。

### 4. その他特記事項

特になし。

課 題 名 : iPS 細胞から誘導した分化細胞による前臨床研究推進のためのモデル開発
機関名・分担研究者名 : 東京大学 星 和人

### 1. 総評

**本研究課題の進捗状況及び得られた成果は十分であるとは言えない。**

近交系ブタを用いた骨・軟骨複合欠損モデル系を確立したことは評価できるが、iPS 細胞による軟骨の再生医療研究は未だ道半ばであり実用化への道筋は立っていない。骨髄間葉系細胞など体性幹細胞による軟骨再生医療はすでに他のグループが先行している。

### 2. 研究の成果について

ミニブタで骨・軟骨複合欠損モデル動物を作製して3次元再生組織での検討から変形性関節症モデルとして適切であることを確認し、骨髄間葉系幹細胞をアテロコラーゲンに懸濁した組織を移植することで部分的な軟骨再生が確認された。現在、iPS 細胞による軟骨再生を実施中。iPS 細胞から作成した再生組織を移植した結果は確認できていない。

この研究に関する論文、特許は出していない。

### 3. 研究体制について

軟骨分化誘導法、*in vitro* 軟骨組織形成能等については、拠点内の軟骨関係の他の研究者と連携して進められた。

### 4. その他特記事項

特になし。

課 題 名 : iPS 細胞に関する標準化(プラットフォーム事業の継続)/樹立された iPS 細胞の各種長期培養におけるプロスペクティブなゲノム安定性の総合的評価/iPS 細胞の臨床応用における安全性強化技術の確立
機関名・分担研究者名 : 東京大学 菱川 慶一

### 1. 総評

**本研究課題の進捗状況及び得られた成果は大変優れている。**

本研究は、動物由来物質を排除したゲノム安定性を担保するヒト ES・iPS 細胞培養法の開発で一定の成果を挙げ、また、研究実施体制も万全で、外部への研究成果の発信も十分になされている。進捗状況、及び得られた成果は大変優れていると考えられる。iPS細胞、ES細胞を安定に培養できる基盤技術になる成果と考えられる。

開発技術は、多くの細胞研究者が使用してその有用性の検証を行う必要があり、そこで評価されない技術であれば使い物にならない技術と判断できる。本テーマでは、まず拠点内の他の研究者が客観的な評価おこない、その後技術を広めるという順序で実施されており、本事業により基盤となる技術が開発されたと評価できる。

### 2. 研究の成果について

ゼノフリーの培養方法を確立し、他プロジェクトへも同技術の伝承に努めていることから、他プロジェクトでも評価されている技術と判断できる。論文及び知財回収は適切。

### 3. 研究体制について

拠点内外の研究者と緊密な連携を取り、さらには企業協力のもとに、本技術を開発している。技術を他プロジェクトへも展開させる研究体制は、評価できる。

### 4. その他特記事項

特になし

課 題 名 : iPS 細胞を臨床応用するための各種細胞への分化誘導システムの確立

機関名・分担研究者名 : 東京大学 真鍋 一郎

### 1. 総評

**本研究課題の進捗状況及び得られた成果は優れていることはない。**

iPS細胞の樹立がマウスに限定されており、ヒトでの検討には至っていないこと。本成果の応用展開を評価系へ持ち込むとあるが、そうであればヒト細胞の樹立は必要。再生医療実現化のどこへ貢献できるのか不明瞭。他の研究者への技術供与、情報開示も少なく、成果報告の範囲ではプロジェクト全体への影響も少ない。

### 2. 研究の成果について

平滑筋細胞への分化誘導系の確立を行った。テーマとして、平滑筋細胞の分化と形質変換を支配する分子機序の解明が主たる目標であり、これについてはほぼ達成してはいる。表題である「臨床応用」と今回の研究成果の橋渡しについての検討が無く、成果として十分といえるのか疑問。

論文は20件であるが、特許出願はない。

研究成果等の外部発信はない。

### 3. 研究体制について

iPS 細胞の分化誘導の技術については、東大プロジェクト内において技術習得を行い、iPS 細胞作製技術に関わる人員の裾野を広げることができた。しかし、東大プロジェクト内の連携にとどまり、外部発信もなされていない。

#### 4. その他特記事項

特になし

課 題 名 : iPS 細胞から膵β細胞への分化誘導/iPS 細胞を臨床応用するための各種細胞への分化誘導システムの確立/iPS 細胞から誘導した分化細胞による前臨床研究推進のためのモデル開発
機関名・分担研究者名 : 東京大学 宮島 篤

#### 1. 総評

**本研究課題の進捗状況及び得られた成果は優れている。**

独自の技術とES/iPS 細胞から内分泌細胞への分化誘導系を組合せ、マウス iPS 細胞から膵島様構造を作成、マウスへの移植で高血糖の改善をみた実績はある。一方、ヒト iPS 細胞からの膵β細胞の分化誘導に成功した段階に止まっている。

#### 2. 研究の成果について

膵臓幹細胞から膵島を形成させる独自技術に、ES/iPS 細胞から内分泌細胞への分化誘導系を組合せ、マウス iPS 細胞から膵島様構造を作成し、Akita マウスへの移植で高血糖の改善をみた実績は評価される。世界的競争力はどの程度あるのかが問題。

STZ による高血糖マウスに独自性があるとは言い難く、こちらは活用することに力点をおくべきである。

ヒト iPS 細胞からの膵β細胞については分化誘導に成功した段階で、詳細な機能解析は進行中である。

#### 3. 研究体制について

無血清培養を目指す別グループとの連携がみられるが、基本的には研究室独自の手法の展開による研究の推進である。

#### 4. その他特記事項

特になし。

課 題 名 : iPS 細胞に関する標準化(プラットフォーム事業の継続)/樹立された iPS 細胞の各種長期培養におけるプロスペクティブなゲノム安定性の総合的評価/iPS 細胞を臨床応用するための各種細胞への分化誘導システムの確立/iPS 細胞の臨床応用における安全性強化技術の確立/ iPS 細胞の基本的な培養技術講習会・培養トレーニングプログラムの実施
機関名・分担研究者名 : 東京大学 道上 達男

## 1. 総評

**本研究課題の進捗状況及び得られた成果は優れていることはない。**

一定の成果が得られているものの、十分とは言えない。

## 2. 研究の成果について

ES細胞の成果を基に、ヒト iPS 細胞の培養方法、アッセイ法、樹立法の確立を目指して、より安全な培養法を開発する等の有用な成果が得られている。とりわけ、ゲノム安定性を保持した長期間のヒト iPS 細胞の無血清培養におけるヒトフィーダーの有効性を明らかにした。器官誘導系については、膵β細胞誘導のプロトコールを確立したが、論文発表はこれからである。また、様々な培養技術等を一般化するにはまだ至っていない。

## 3. 研究体制について

本プロジェクトの他の課題と連携して研究を行っているが、もっと広い交流が必要ではなかったか。

## 4. その他特記事項

特になし。

## 2-4 ヒト多能性幹細胞の分化誘導・移植の技術開発と技術支援のための総合拠点 (理化学研究所)

<b>課 題 名 :</b> ヒト多能性幹細胞の分化誘導・移植の技術開発と技術支援のための総合拠点
<b>代表機関名・代表研究者名 :</b> 理化学研究所 笹井 芳樹

### 1. 総評

<b>本研究課題の進捗状況及び得られた成果、拠点長のマネジメントは大変優れている。</b>
---

実用化プロジェクトとして網膜色素細胞が臨床研究段階となり「再生医療の実現化ハイウェイ」に採択された点は高く評価出来る。近々に臨床研究をスタートすべきだ。また、新たな立体幹細胞培養による自己組織化技術を開発したことは評価できるが、実用化については不透明なままである。今後の臨床実用化のに向けた取り組みの開始が望まれる。

### 2. 拠点としての目標の達成状況、成果等について

ヒト ES 細胞・iPS 細胞を用いた立体幹細胞培養による自己組織化技術を開発したことや、加齢黄斑変性症に対するヒト iPS 細胞由来の色素上皮移植の前臨床研究を行ったことが評価できる。特に後者は実用化に向けた取り組みとして評価できる。

また、網膜変性症やウィルソン病の疾患 iPS 細胞の樹立と寄託を行った。iPS 細胞の標準化技術の開発、疾患特異的 iPS 細胞の樹立・提供、外部への技術移転等、拠点としての役割について、iPS 細胞に関する技術・材料・情報面のインフラ整備に貢献した。

課題全体としての研究成果(論文、知財)については、論文発表で成果を上げており、加齢黄斑変性症に対するヒト iPS 細胞由来の色素上皮移植の前臨床研究を完遂しており、臨床応用に関しては、実用化に向けて一定の成果が認められる。

### 3. 研究体制について

代表研究者のマネジメントは適切におこなわれており、拠点内の研究実施体制についても良好。網膜色素上皮の移植に関しては、慶応、京大、東大拠点などと情報交換や共同研究を行っており、ニデック、J-TEC、DS ファーマ、住友化学、日本 BD、Invitrogen、住友ベークライト、カネカ等の企業との協力開発を進めている。複数の企業が参加しているが、実現化の際に問題となるのではないかと。利害の対立の調整が不可欠である。

### 4. 代表研究者の研究の成果について

代表研究者は以下の3点に関して研究の成果をあげており評価できる。①大脳基底核、小脳、視床下部などの選択的分化誘導に加え、眼杯や下垂体や大脳皮質の自己組織化による立体形成という新領域技術の開拓②ヒト iPS 細胞、ES 細胞の大量培養のための細胞死の抑制法の開発、③ヒト由来マトリックスによるヒト iPS 細胞の樹立と維持法の開発。

### 5. その他特記事項

特になし。

<b>課 題 名 :</b> 移植治療技術の開発/疾患特異的 iPS 細胞の樹立・提供
<b>機関名・分担研究者名 :</b> 理化学研究所 高橋 政代

## 1. 総評

**本研究課題の進捗状況及び得られた成果は大変優れている。**

拠点全体のバックアップ及び企業協力も得て、自家移植によるiPS細胞臨床応用を最も早期に実現できるテーマとして、優れた成果を出してきている。

## 2. 研究の成果について

網膜色素上皮細胞、視細胞を用いてマウス移植実験を行い、細胞の生着と機能性を確認し、さらに、サルを用いたiPS細胞由来の細胞移植を行い、自家移植では拒絶反応がおきないことを確認した。これらの成果により「再生医療の実現化ハイウェイ」に採用されたことは、注目される。臨床試験への要素技術の適用により、無血清 GMP 基準での iPS 細胞の作成、維持培養など、全工程を臨床応用に適した方法にすることを行ったことは特に高く評価される。

## 3. 研究体制について

臨床応用に向けたパイプライン化、腫瘍化や炎症の発生をモニターするためのイメージング技術の開発など、幅広い連携が効果的に行われたことが、本課題の成功につながっている。

## 4. その他特記事項

網膜色素上皮細胞移植については、早期臨床テーマとして文科省の「再生医療の実現化ハイウェイ」に移行した。

**課 題 名 : ヒト幹細胞技術の支援／iPS細胞に関する標準化**

**機関名・分担研究者名 : 理化学研究所 中村 幸夫**

## 1. 総評

**本研究課題の進捗状況及び得られた成果は優れていることはない。**

細胞バンク機能を筑波にたちあげたことは評価される。一方、研究目標として掲げた赤血球産生研究については、前駆細胞の樹立方法の確立にとどまっており、道半ばの状況である。

## 2. 研究の成果について

iPS細胞の寄託を受けて細胞バンク事業を立ち上げ、研究機関の要請に応じた供給も実施し、再生医療の実現化に向けた幹細胞材料(臍帯血、疾患特異的iPS細胞)の整備は進んできた。

赤血球の産生研究は、赤血球前駆細胞株の樹立方法の開発にとどまり、まだ中途の段階にある。

## 3. 研究体制について

バンク事業については拠点、各研究機関との連携は十分に行われているものの、研究テーマである赤血球産生に関しては、東京大学拠点の辻博士との連携が行われているのか不明である。

## 4. その他特記事項

細胞の保存、提供を目的として、細胞研究リソース棟を建築済み。今後の細胞バンクの拠点となっていく予定。

<b>課 題 名：再生医療対応ヒトES細胞樹立と長期安全性・品質保持システムの確立-戦略的ヒトiPS細胞を先導する基礎研究-</b>
<b>機関名・分担研究者名：国立成育医療研究センター 阿久津 英憲</b>

#### 1. 総評

**本研究課題の進捗状況及び成果は大変優れている。**

完全ヒト型ヒトES細胞培養システムを構築してiPS細胞にも応用しており、再生医療の実現化に向けて重要な基盤技術を確立した。ES、iPS細胞の評価にエピゲノムの視点を取り入れた点も評価される。ゼノフリーES細胞の寄託・分配や他機関との共同研究・連携を通じてその成果の展開が図られたが、ヒト由来成分使用の際は感染性因子混入への配慮が特に重要なため、対応状況に言及してほしかった。理研プロジェクトとの連携を強化して分担研究としてテーマを絞り込むことでさらなる活用が図られており、実現化プロジェクトの中で位置づけが難しかった基盤技術にかかわる個別事業として、成功した事例の一つと考えられる。

#### 2. 研究の成果について

ヒト組織由来フィーダー細胞を開発し、ゼノフリー培養条件下で非ヒト型シアル酸発現が認められないヒトES細胞を樹立して理研バイオリソースセンターに寄託し、培養技術講習会も実施した。幹細胞特性評価、評価基準として、細胞膜シアル酸の高感度分析法、アレイCGH法を導入し、各拠点との共同研究によりヒトiPS細胞への長期培養の影響を確認し、安定的な培養システムを構築した。

平成22年度以後、前臨床加速プログラムへ移行し、理研との共同研究で視細胞分化誘導系へのゼノフリーシステム化を検討中の他、同一組織からフィーダー細胞とiPS細胞をゼノフリー条件で作製・安定的に培養するシステムを構築した。

特許出願1件だが、もう少しあってもいい内容ではないか。

#### 3. 研究体制について

ゼノフリー条件下で確立したヒトES細胞の寄託・配布、培養技術講習会実施した他、ES細胞で確立した基盤技術を、本プロジェクトの他拠点との連携によりiPS細胞へ応用展開を図っており、適切な連携が図れている。

また、本研究成果をもとに厚生労働省の再生医療にかかわる委員会へ参加し、研究成果の展開が図れていると考える。

#### 4. その他特記事項

特になし。

### 3 個別研究事業の評価

#### 3-1 研究用幹細胞バンク整備領域

##### 3-1-1 研究用臍帯血幹細胞バンク整備（先端医療振興財団）

課 題 名：研究用臍帯血幹細胞バンク整備
代表機関名・代表研究者名：先端医療振興財団 原 宏

#### 1. 総評

**本研究課題の進捗状況及び得られた成果は優れている。**

中間評価結果を受け、研究者のニーズに合わせたバンク運営が行われてきたと考える。今後は文部科学省「ナショナルバイオリソースプロジェクト」の一課題として、引き続き研究者のニーズ把握を務めながら運用を行う組織となっていきたい。

#### 2. 目標の達成状況について

バンクの運営、倫理審査システム構築、新鮮臍帯血供給システム構築、細胞処理法の検討について、一部、計画よりも時間は要したが目的はほぼ達成された。502件の供給実績は高く評価すべき。他方、供給した臍帯血を用いた研究成果のフォローは必要だったのではないか。

#### 3. 研究の成果について

システム構築、供給実績を基に「ナショナルバイオリソースプロジェクト」への移行につなげることができた。

#### 4. 研究体制について

バンクの運営事業については、もう少し運営会議の頻度を上げ、機関間の連携強化を図る意識があっても良かったのではないか。

#### 5. その他特記事項

平成24年7月より「ナショナルバイオリソースプロジェクト」へ採択され移行した。

## 3-2 幹細胞操作技術開発領域

### 3-2-1 ヒト iPS ならびに ES 細胞を用いた安全かつ効率的な造血幹細胞分化法の開発 (九州大学)

課 題 名 : ヒト iPS ならびに ES 細胞を用いた安全かつ効率的な造血幹細胞分化法の開発/複数遺伝子搭載型新規麻疹ウイルスベクターを用いた安全かつ効率的なヒト iPS 細胞樹立技術の開発
代表機関名・代表研究者名 : 九州大学 谷 憲三郎

#### 1. 総評

**本研究課題の進捗状況及び得られた成果は十分であるとは言えない。**

造血幹細胞分化誘導について多面的な検討を行い、造血幹細胞の誘導技術についての知見を蓄積してきたが、種々の項目について検討中のものが多く、研究にメリハリがつかない。中間評価後の課題の集約が適切に進められたのか、疑問がある。臨床応用への見通しを含め、本研究課題が再生医療実現化に向けてどのような位置付けとなるか検討が必要である。

#### 2. 目標の達成状況について

中間評価以降、ウイルスベクターによる iPS 細胞樹立に注力されたが、麻疹ウイルスを用いた iPS 細胞樹立には成功していない。

造血幹細胞誘導に関する知見蓄積等、一定の成果は認められるが、課題集約が適切に行われたか等、プロジェクトとしての問題意識に疑問がある。

#### 3. 研究の成果について

中間評価以後注力してきた麻疹ウイルスを用いた iPS 細胞樹立についてはいまだ成功していない。造血幹細胞の分化誘導については、課題開始時に赤芽球系細胞への分化誘導候補遺伝子を同定し、課題整理後も継続しており、候補遺伝子を得て応用を検討中である。論文発表は多く造血幹細胞分化誘導関連のものが多い。特許3件のうち1件は明らかに本研究の成果ではない。

#### 4. 研究体制について

種々の方法論が検討されているが、検討中の事項が多く明確な成果は主張しにくい。期間ごとの成果を明確にする課題運営が必要ではないか。また、課題集約の努力がどのようになされたかわかりにくい。

理研、東大拠点からの技術供与を得、また拠点技術講習会への参加により、若手技術者の育成を行っている。

#### 5. その他特記事項

特になし。

### 3-2-2 ヒト間葉系幹細胞を機能性肝細胞として、移植医療に使用するための低分子化合物・細胞シートによる分化誘導技術の開発（鳥取大学）

課 題 名：ヒト間葉系幹細胞を機能性肝細胞として、移植医療に使用するための低分子化合物・細胞シートによる分化誘導技術
代表機関名・代表研究者名：鳥取大学 汐田 剛史

#### 1. 総評

**本研究課題の進捗状況及び得られた成果は優れていることはない。**

目標に対する達成度は高く、努力の成果は認められ、将来的にiPS細胞への応用の可能性も考えられる。しかし具体的な治療に用いるためのモデル実験までは進められておらず、分化誘導した細胞の特性もより明確に示す必要がある。

#### 2. 目標の達成状況について

ヒト間葉系幹細胞の Wnt/ $\beta$  カテニン経路抑制による肝細胞の分化誘導、低分子合成、探索に一応の成果が認められる。細胞シートを用いた移植の開発により、マウスに対する一定の効果を認めているが、分化誘導した細胞の特性解析はあまり行われていない。より臨床上の必要性が高いと考えられる慢性肝障害への効果は未検討である。

#### 3. 研究の成果について

ヒト間葉系幹細胞から肝細胞を分化誘導する低分子化合物を絞り込んだ。急性肝障害マウスモデルにヒト間葉系幹細胞から誘導した肝細胞シートを移植し、肝機能補助に有用であることが示唆された。本研究の成果を直接反映した論文は今後投稿予定だが、特許は3件出願されている。

#### 4. 研究体制について

学内の連携の他、分化誘導技術に関して東京大学、慶應大学等と共同研究を進め、細胞シート作製について東京女子医科大学から非常勤講師を迎えるといった体制整備がなされた。化合物入手に関しても東京大学、企業とも連携する等、連携が成果につながった。

#### 5. その他特記事項

特になし。

### 3-3 幹細胞治療開発領域

#### 3-3-1 重度先天性骨代謝疾患に対する遺伝子改変間葉系幹細胞移植治療法の開発 (産業技術総合研究所)

<b>課 題 名 : 重度先天性骨代謝疾患に対する遺伝子改変間葉系幹細胞移植治療法の開発</b>
<b>代表機関名・代表研究者名 : 産業技術総合研究所 弓場 俊輔</b>

##### 1. 総評

**本研究課題の進捗状況及び得られた成果は優れている。**

数少ない臨床テーマであり、再生医療の有用性を裏付ける貴重なプロジェクトと考える。臨床応用には未だ距離があるものの、近い将来の応用に向けて意義のある進展が認められた。

##### 2. 目標の達成状況について

中間評価以後、臨床における展開も図られている数少ないテーマである。臨床上の効果は今後の結果による。患者からの iPS 細胞樹立、間葉系細胞の増殖と移植、当該疾患の疫学調査と基礎的研究についても研究を行い一定の成果を挙げた。

##### 3. 研究の成果について

中間評価以後は、臨床に近い研究を目標に設定しているが、目標の達成に向けて着実に研究を進めている。臨床施設との連携が強力であり、情報共有も十分である。臨床論文も含めて10報の論文はあるものの特許出願はない。研究内容に臨床も含むために苦しいところがあるのは理解するが、数件の出願があってもいいのではないか。

##### 4. 研究体制について

基礎研究、臨床施設との連携による疫学調査と、関連施設との連携も適切に行われており、十分評価できる。

##### 5. その他特記事項

中間評価以後、目標変更を行い、実行。

3-3-2 筋ジストロフィーに対する幹細胞移植治療の開発  
(国立精神・神経医療研究センター)

課 題 名 : 筋ジストロフィーに対する幹細胞移植治療の開発
代表機関名・代表研究者名 : 国立精神・神経医療研究センター 武田 伸一

1. 総評

本研究課題の進捗状況及び得られた成果は優れていることはない。

中間評価により、期間内に達成すべき目標の変更が行われているが、新たな設定目標に対しての達成度は限定的であり、論文数は15編であるが特許出願はない。研究代表者の達成度自己評価70%前後は適切であり、もう少し成果を出してもらいたかった。

2. 目標の達成状況について

中間評価で、幹細胞を用いた治療から iPS 細胞中心の計画に変更され、ヒト iPS 細胞の骨格筋分化誘導方法の確立、筋幹細胞・筋前駆細胞の純化、移植方法の確立、疾患特異的 iPS 細胞の樹立と評価が、研究期間内に達成する目標として掲げられている。本目標に対しての達成できた内容は、筋ジストロフィー患者からの iPS 細胞の樹立、骨格筋芽細胞の分離方法の確立にとどまり限定的である。

3. 研究の成果について

変更目標に対しての達成度も不十分であり、論文数は適切ではあるが、特許出願はない。骨格筋幹細胞の分離として、ヒト骨格筋からの筋芽細胞分離方法は確立されたと報告されているが、すでに骨格筋芽細胞シートによる心筋再生治療が始まろうとしている段階での技術確立は遅いのではないかと。当初目的の遺伝子導入細胞移植とは、かなり離れてしまった研究となっている感は否めない。

4. 研究体制について

中間評価における目標変更が行われているが、以後京大拠点等関連研究機関との協力で研究は進められており、連携は適切。

5. その他特記事項

中間評価以後目標変更を実施。

3-3-3 iPS細胞由来血管前駆細胞を用いた新規血管再生医療の展開研究  
(名古屋大学)

課 題 名 : iPS細胞由来血管前駆細胞を用いた新規血管再生医療の展開研究
代表機関名・代表研究者名 : 名古屋大学 室原 豊明

1. 総評

**本研究課題の進捗状況及び得られた成果は優れていることはない。**

マウスを用いた iPS 細胞の分化誘導、血管新生における効果の確認、細胞シートの開発と移植法に成果を挙げ、近い将来の臨床応用に向けて意義のある進展が見られた。しかし、ブタ等の中型動物モデルでの前臨床試験にはまだ至っていない。

2. 目標の達成状況について

マウス iPS 細胞から、血管前駆細胞へ、そして内皮前駆細胞、血管平滑筋細胞へと分化誘導し、マウスにおいては加齢の影響があまりないことを確認した。さらに、これらの分化細胞の細胞移植(細胞シートも含む)における有効性と安全性を明らかにした。従って、当初からの目標であるマウスの系での研究が十分な成果を上げたと考えられる。ただし、従来のマウスの系における類似技術に対しての優越性がやや不明確であり、また、ヒト細胞での研究は今後に残されている。

3. 研究の成果について

マウス iPS 細胞の培養系での分化誘導、下肢虚血モデルでの有効性の確認、加齢マウスでも有効であることの検証(老化後の治療においても有効である可能性)、分化細胞のシートの作成、など研究は順調に進捗して、その成果は 24 編の論文にまとめられた。iPS 細胞から分化誘導した細胞を用いる優位性、細胞の単純移植ではなくシート移植であることの必要性、などは今後の検討課題である。また、目標である「新規血管再生医療」に係る更なる特許出願を期待したい。

4. 研究体制について

京大、自治医大との共同研究など、必要な連携は行われている。また人材育成に関しても、海外からの研究者を含めた若手研究者を多く取り入れると同時に、中学、高校の生徒に対しても研究内容を開示し、将来の研究者育成にも努めてきた。

5. その他特記事項

特になし。

### Ⅲ. おわりに

「再生医療の実現化プロジェクト（第Ⅱ期）」事後評価委員会では、事後評価を取りまとめるにあたり計5回の会議を開催し検討をおこなった。その中で、本報告書に記載した評価以外に、その他本事業に関する意見や事業を所管する文部科学省に対する意見も出された。以下に、その意見について掲載する。

#### ○その他事業に関する委員会からの意見

- ・疾患特異的 iPS 細胞の寄託、公開については、世界的な流れに乗り遅れないように、インフォームドコンセントや公開のルールを決定していくことが望ましいのではないか。
- ・研究者としての業績は優れているが、拠点長としてのリーダーシップをもう少し発揮していただければと感じられるところがいくつか見受けられた。拠点の分担研究者の進捗に大きなばらつきがあり、体制の調整が必要だったのではないかと思われる部分も見受けられた。
- ・今回のプロジェクトでは機関ごとの拠点体制を構築したが、必ずしも機能的な体制とは言いにくい面もあったように思われた。今後は機能別の拠点構築が望ましいのではないかと思われる。
- ・本事業のような政策課題対応型研究開発には多額の投資が行われている。その結果として政策的にも学術的にも優れた成果が多く得られた一方、「本研究課題の進捗状況及び得られた成果は優れていることはない。」や「本研究課題の進捗状況及び得られた成果は十分であるとは言えない。」などの評価が少なからず見られたことについては、選定の在り方や目標設定の吟味の方法などについて関係者は今後十分な検討を行うことが求められる。
- ・本事業における個別研究事業の意義についてはやや不明確なところがあり、成果も必ずしも十分ではない課題が多かったように見受けられる。

#### ○事業を所管する文部科学省に対する委員会からの意見

- ・我が国は基礎から実用に向かう部分が非常に弱いと言われて久しく、その部分を促進することは国の政策課題対応型研究開発の大きな使命であろう。
- ・本事業において、そもそもの目標設定に現実に即していない部分が見受けられており、今後は目標を設定する際に更なる注意が必要ではないか。
- ・課題を選定する際には、提案されている到達目標が過大ではないかどうか、十分慎重に検討することが望ましい。国費を用いて研究開発を行うのであるから、実効性と実現可能性を重視して研究課題を選定することが必要であろう。

再生医療は、これまでの医療を根本的に変革する可能性のある新しい治療法であり、国民の関心もきわめて高い。その中で本事業は我が国の再生医療関連の事業の中心をなす事業であり、いち早い実用化に向けて重点的な推進をおこなってきたところである。本事業の成果としてまとめると、主に以下の4つが挙げられよう。

1. 本事業実施課題の中から、iPS 細胞の実用化を目指す多くの課題が「再生医療の実現化ハイウェイ」に移行し、iPS 細胞を用いた初めての臨床試験が平成 25 年度にも予定されているなど、iPS 細胞の臨床応用が視野に入るまでに研究開発が大きく進捗した。
2. 一方で、4 拠点が連携して集中的な研究をおこなったことにより、iPS 細胞の利用に関して、更なる安全性の向上、樹立方法の改善（期間の短縮や効率の向上など）、分化誘導法の改善の必要性などの問題点が抽出され共有された。その結果、これらを克服するための方策として、iPS 細胞の初期化のメカニズムの解明等、iPS 細胞の臨床応用に向けた基盤技術の開発の必要性が共有された。
3. 立体培養法の確立など、再生医療の対象を広げる新たな関連技術が創出された。

4. 本事業により再生医療の実現化に向けた成果が次々と産み出され、それらの成果が報道やアウトリーチ活動によって周知が図られた結果、国民の再生医療分野に対する関心が大いに高まった。これが再生医療分野のみならずライフサイエンス分野への関心を高める素地となることが期待される。

しかしながら、再生医療の実用化による恩恵を国民に還元するには、上記の成果を踏まえた更なる研究、開発の加速が必要であろう。本章で掲載した各委員の意見をはじめとして、本事後評価報告書に記載された評価結果が、今後の再生医療関連施策の立案、実施に活用され、いち早い再生医療の実用化につながることを切に願いたい。

「再生医療の実現化プロジェクト」  
事後評価委員会 設置要綱

1. 設置の目的

委員会は、「再生医療の実現化プロジェクト」での進捗状況および成果について、公正評価を行うことを目的とする。

2. 組織等

- (1) 委員会は、ライフサイエンス分野の有識者で構成する。
- (2) 委員会には、主査を置き、文部科学省研究振興局ライフサイエンス課が指名する。
- (3) 主査は必要に応じて、副主査を指名することができる。副主査は主査に事故あるときは、その職務を代理する。
- (4) 委員会は、主査が召集する。
- (5) 委員会は、委員の過半数の者の出席がなければ開会することはできない。
- (6) 委員会の議事は、出席した委員の過半数の同意を持って決し、可否同数のときは主査の決するところによる。
- (7) 委員会に出席できない委員は、主査又は他の委員にその権限を委任することができる。この場合、当該委員は委員会に出席したものとみなす。
- (8) 委員の委嘱期間は、平成24年5月14日から平成25年3月31日までとする。

3. 守秘義務

- (1) 成果の評価の過程は、非公開とする。
- (2) 委員は、評価の過程で知り得た情報を他に漏らしてはならない。

4. 庶務

委員会に係る庶務は、文部科学省研究振興局ライフサイエンス課において処理する。

5. 附則

本要綱は平成24年5月14日から適用する。

「再生医療の実現化プロジェクト」  
事後評価委員会 委員名簿

上田 実	名古屋大学大学院医学系研究科 教授
牛島 俊和	国立がんセンター研究所 上席副所長
片倉 健男	国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部 特任研究員
勝木 元也	日本学術振興会学術システム研究センター 副所長
◎齋藤 英彦	国立病院機構名古屋医療センター 名誉院長
鹿野 真弓	医薬品医療機器総合機構規格基準部 部長
豊島 久真男	理化学研究所 研究顧問
山口 照英	国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部 研究員
吉田 光昭	公益財団法人がん研究会がん化学療法センター 所長
湯尾 明	国立国際医療研究センター研究所 疾患制御研究部 部長

(◎：主査)