

【産業競争力懇談会 2019年度 プロジェクト 中間報告】

## 【iPS 細胞の産業利活用に向けたエコシステム構築】

2019年10月3日

産業競争力懇談会 **COCN**

## 【エクゼクティブサマリ（中間）】

### 1. 本プロジェクトの基本的な考え方と目的

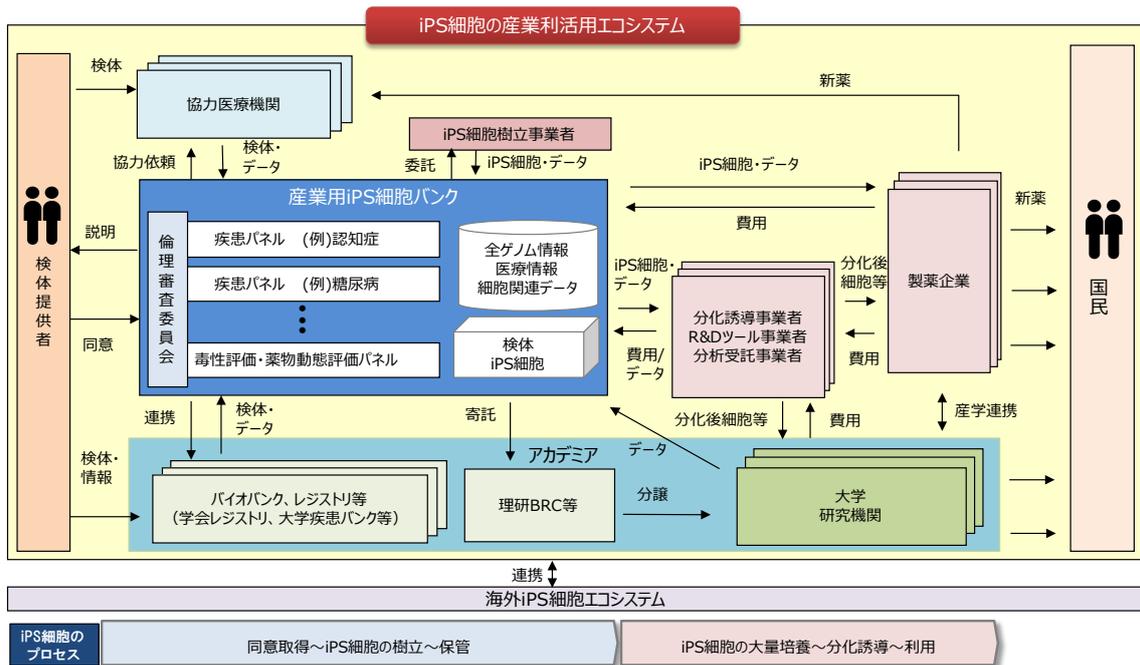
我が国は少子高齢化に伴い、医療費は右肩上がりが増大し続け、国民概算医療費は2017年度で42.2兆円に上る等、医療費の削減と医療の質の向上という難しい課題に直面している。また、国内の医薬品研究開発費は1.5兆円（2014年度）に拡大し、効率化が求められている。これら課題の解決に向けて、iPS細胞は、再生医療への利用はもちろん、新規医薬品開発の強力なツールとなることが期待されている。欧米では創薬利活用を目的としたiPS細胞バンクが整備される等、創薬での利活用が先行している。一方で、日本では再生医療では先行しているが、製薬企業を中心とする創薬での利活用は、細胞入手等の課題があり、iPS細胞の産業利活用エコシステムの構築が急務となっている。

本プロジェクトでは、創薬利活用を主な対象とした、「iPS細胞の産業利活用に向けたエコシステム構築」を目的とする。当該エコシステムの構築により、画期的に創薬研究が効率化し、開発コストの削減を通じて、健康福祉の向上、医療費の削減に繋がることが期待される。将来的には、創薬支援に向けた産業利活用エコシステムを発展させ、共通基盤が貢献する再生医療、層別化医療、個別化医療等も含めたiPS細胞の幅広い産業利活用の促進を目指す。

### 2. 2018年度に実施した検討と提言

本プロジェクトでは、製薬企業におけるiPS細胞に対するニーズ等を基に、iPS細胞の産業利活用エコシステムのあるべき姿を検討し、そこから実現に向けた課題及び課題解決に向けたアクション案を検討し、取りまとめた。製薬企業へのヒアリングでは、創薬研究に利用可能なiPS細胞の品質等に対する直近のニーズから、層別化医療等に利用できるよう、リアルワールドデータ等、付随情報が紐付いたiPS細胞の整備に対する将来的なニーズまで、多様なニーズが挙げられ、日本における産業利活用エコシステムの構築に対する製薬企業の期待が大きいことが確認された。

2018年度に公開したiPS細胞の産業利活用エコシステムのあるべき姿を図に示す。検体提供者からの同意取得からiPS細胞の保管までを産業用iPS細胞バンクが主に協調領域として担い、大量培養以降は基本的に競争領域であるが、基盤技術等に関してはオールジャパンの体制で開発を加速し、様々なiPS細胞由来の製品及びサービスが展開できるような環境があるべき姿である。細胞バンクに始まり、大量培養、分化誘導、評価系の構築等、創薬利用に至るまでに、様々な技術的なハードルがあるため、産官学の力を結集してiPS細胞の創薬利用等、産業利活用の面でも日本が世界を牽引できるようにしたい。

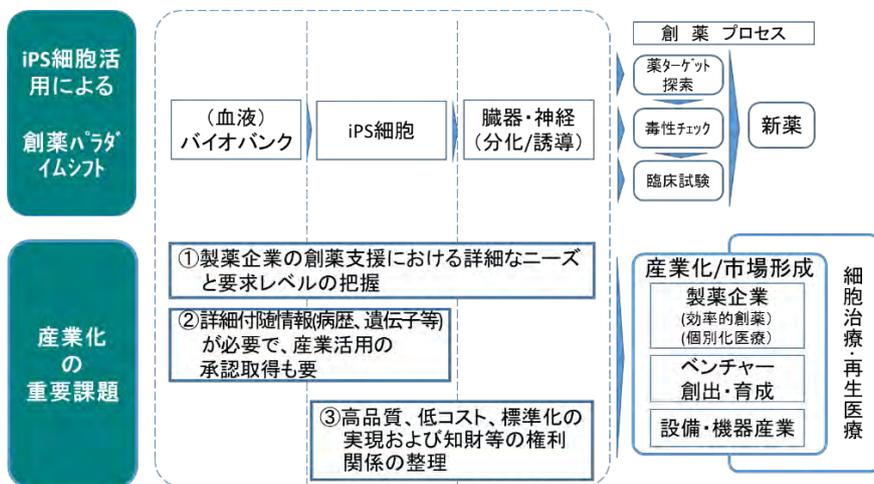


図：iPS細胞の産業活用エコシステムのあるべき姿

### 3. 2019年度に検討する産業活用エコシステムの実現に向けた課題と解決策

2019年度は、上記に示したエコシステムを実現するため、隘路になる主要な課題に対して深堀の議論を実施して、解決策を模索する。これにより、エコシステム実現に向けて大きく前進させる。

具体的には以下の3つの課題である、①製薬企業からみた課題と詳細ニーズの把握②創薬ニーズを満たす試料のバンク（詳細付随情報(病歴、遺伝子等)が必要で、産業活用の承認取得要)、③高品質、低コスト、標準化の実現および知財等の権利関係の整理の課題。③に関しては、iPS細胞関連企業(ベンチャー企業等)が有する最先端技術の動向を調査する。これらの課題に対してワーキンググループを結成し、個別に議論してきた。



#### (1) 創薬側からみた課題と詳細ニーズの把握

創薬プロセスのなかで、毒性評価&薬物動態評価に関して、ヒト iPS 細胞応用安全性コンソーシアム (CSAHi) にて iPS 細胞の利活用の仕組みが構築され、活動が進んでいる。

また、創薬プロセス全体においても特に表現型を細胞レベルで検討しやすい iPS 細胞由来病態モデルの利活用が必要不可欠となっている。さらに、最近では、iPS 細胞周辺技術が急速に発展し、iPS 細胞の高効率樹立、迅速分化、オーガンオンチップ評価が可能になりつつあり、iPS 細胞利活用に向けた環境が整いつつあり、製薬企業の期待も大きく、エコシステムの構築が望まれている。

これらの最近の動向や CSAHi における活動を踏まえた展開が有効である。

#### (2) 創薬ニーズ（付随情報）を満たすバイオバンク

様々な国内のバイオバンクを調査した。特に東北メディカル・メガバンク (TMM) 計画で大規模前向きコホート研究が実施され、参加者の試料(血液・尿)と各種情報(調査票情報・生理学検査情報等)を保管する TMM バイオバンクが構築された。2013 年に設立され、現在の試料数は、15 万 500 人である。また、TMM バイオバンクは、京都大学との共同研究により、保存試料 (PBMC) から、iPS 細胞の樹立ができることが実証され(2019 年 4 月 11 日、プレスリリース)、保有する試料が iPS 細胞作製のためのリソースとして活用できることが確認された。製薬企業のニーズを満たすバイオバンクとして活用できる見通しを得た。

#### (3) 高品質、低コスト、標準化

エコシステムの構築に必要な一連の技術動向の調査として、セルバンク構築から iPS 細胞樹立までのテクノロジーの課題と分化後の使用の状況について整理した。

また、多くのベンチャーなども参入してきているが、各社のヒアリングから、今後どのように研究開発を展開するかを見通すことが難しく、適切な協調と競争がなされにくい状況も推察される。ベンチャー、および、機器・設備事業者などが限られた経営資源を集中し、競争、協調をして、さらに有効で競争力のある技術を開発していくために、製薬業界のニーズを共有していく仕組みをエコシステムに取り入れていくことも大事であることがわかった。

### 4. 最終報告書に向けた検討上の課題と展開

現時点では、国内バイオバンクとの連携、ベンチャー企業等の有する技術調査と連携、さらに製薬企業の iPS 細胞利活用の現状を整理し、エコシステム構築への隘路事項を解決する道筋を示し、最適なシナリオ構築を目指している。最終報告書に向けて、2018 年度に示した社会実装及び産業化へのロードマップ実現を具体化する。また、産官学が一体となって解決するための具体的な施策を検討し、提言に盛り込む予定である。

## 目次

【プロジェクトメンバー】 .....	2
1. 本プロジェクトの背景・目的 .....	4
1-1. 本プロジェクトの背景 .....	4
1-1-1. Society 5.0時代のヘルスケアに対する iPS 細胞への期待と将来像 .....	4
1-1-2. 2018年度の提言内容を実現するための深堀議論と施策 .....	5
1-2. 本プロジェクトの目的 .....	5
2. 本プロジェクトの進め方 .....	6
3. iPS 細胞を活用した創薬のニーズ .....	7
3-1. 創薬プロセスにおける iPS 細胞利活用の現状分析 .....	7
3-2. 製薬企業の協調領域における iPS 細胞に対する現状と期待 .....	8
3-3. 製薬企業の競争領域における iPS 細胞に対する現状と期待 .....	9
4. 国内バイオバンク等との連携による産業利活用に向けた体制構築 .....	11
4-1. 海外バイオバンクの状況整理と細胞試料収集の現状 .....	11
4-2. 国内バイオバンクの状況整理と細胞試料収集の現状 .....	11
4-3. 東北メディカル・メガバンクの現状と連携に向けた課題 .....	12
4-3-1. 東北メディカル・メガバンクのコホート研究 .....	12
4-3-2. 東北メディカル・メガバンクにおける細胞試料の収集・調整・保存 .....	13
4-3-3. 細胞に紐付く情報、試料・情報の利活用 .....	14
4-4. 疾患特異的 iPS 細胞の利活用促進と今後の展望 .....	15
4-5. 国内バイオバンクとの連携の可能性 .....	16
5. ベンチャー企業等が有する最先端技術の動向調査と産業化に向けた施策 .....	16
5-1. iPS 細胞の樹立/大量培養/保管/分化誘導などの現状の課題 .....	16
5-2. エコシステム構築に必要な基盤技術の整理とその課題 .....	17
5-3. 海外における iPS 細胞の関連技術動向調査 .....	17
5-4. 産業利活用へ向けた最新技術の権利とその課題 .....	17
6. iPS 細胞の産業利活用エコシステムの実現に向けた本プロジェクトからの提言 ...	18
6-1. 各課題に対するアクション .....	18
6-2. 実現に向けたロードマップ .....	19

【プロジェクトメンバー】  
表 1 プロジェクトメンバー

#	区分	企業・大学・法人名	氏名
1	リーダー	株式会社日立製作所	大友 純
2	サブリーダー	第一三共株式会社	三浦 慎一
3	リーダー補佐	株式会社日立製作所	小林 豊茂
4	リーダー補佐	株式会社日立製作所	清水 康一郎
5	特別アドバイザー	国立大学法人京都大学	山中 伸弥
6	アドバイザー	国立大学法人京都大学	高須 直子
7	アドバイザー	国立大学法人京都大学	中畑 龍俊
8	メンバー（座長）	国立大学法人京都大学	齋藤 潤
9	メンバー	国立大学法人京都大学	大澤 光次郎
10	メンバー	国立大学法人東京大学	関野 祐子
11	メンバー	国立研究開発法人 理化学研究所	中村 幸夫
12	メンバー	iPS アカデミアジャパン株式会社	白橋 光臣
13	メンバー	iPS アカデミアジャパン株式会社	工藤 周三
14	メンバー	旭化成株式会社	本多 淳一
15	メンバー	旭化成ファーマ株式会社	鈴木 眞
16	メンバー	旭化成ファーマ株式会社	石津谷 俊則
17	メンバー	株式会社 AGC 総研	熊谷 博道
18	メンバー	AGC 株式会社	塚本 洋子
19	メンバー	エーザイ株式会社	宮本 憲優
20	メンバー	株式会社島津製作所	高橋 雅俊
21	メンバー	株式会社島津製作所	野田 幸太郎
22	メンバー	株式会社島津製作所	上田 雅之
23	メンバー	株式会社島津製作所	植木 昌也
24	メンバー	株式会社島津製作所	御石 浩三
25	メンバー	清水建設株式会社	柿本 隆志
26	メンバー	第一三共株式会社	横田 博
27	メンバー	第一三共株式会社	小清水 右一
28	メンバー	第一三共株式会社	門嶋 大輔
29	メンバー	第一三共株式会社	高鳥 登志郎
30	メンバー	大陽日酸株式会社	宮野 聖
31	メンバー	タカラバイオ株式会社	横田 和拡
32	メンバー	武田薬品工業株式会社	山本 恵司
33	メンバー	武田薬品工業株式会社	藤本 利夫
34	メンバー	株式会社三菱ケミカルホールディングス	金井 浩之
35	メンバー	株式会社三菱総合研究所	中村 弘輝
36	メンバー	日本アイ・ビー・エム株式会社	赤坂 亮
37	メンバー	日本アイ・ビー・エム株式会社	岡崎 直人
38	メンバー	日本アイ・ビー・エム株式会社	原 忠司
39	メンバー	日本アイ・ビー・エム株式会社	金子 達哉
40	メンバー	日本アイ・ビー・エム株式会社	高野 敦司
41	メンバー	株式会社 IHI	福地 泰彦
42	メンバー	株式会社 IHI	石井 浩介
43	メンバー	ときわバイオ株式会社	松崎 正晴
44	メンバー	ときわバイオ株式会社	中西 真人

#	区分	企業・大学・法人名	氏名
45	メンバー	国立大学法人東北大学	峯岸 直子
46	メンバー	国立大学法人東北大学	石田 典子
47	メンバー	株式会社 iPS ポータル	平峯 靖
48	メンバー	株式会社マイオリッジ	牧田 直大
49	メンバー	株式会社マイオリッジ	足立 峻吾
50	メンバー	株式会社マイオリッジ	依田 真由子
51	メンバー	株式会社マイオリッジ	石田 賢太郎
52	メンバー	ヤマトロジスティクス株式会社	久保田 妙子
53	メンバー	ヤマトロジスティクス株式会社	実本 卓
54	メンバー	一般社団法人再生医療イノベーションフォー	大友 純(兼務)
55	オブザーバー	経済産業省	新階 央
56	オブザーバー	経済産業省	中尾 祐輔
57	オブザーバー	経済産業省	渡邊 佳苗
58	オブザーバー	文部科学省	宅間 裕子
59	オブザーバー	文部科学省	宮武 祐樹
60	オブザーバー	文部科学省	高木 友里恵
61	オブザーバー	文部科学省	清水 亨
62	オブザーバー	厚生労働省	山本 匠
63	オブザーバー	厚生労働省	富樫 直之
64	オブザーバー	厚生労働省	田井 貴
65	オブザーバー	国立医薬品食品衛生研究所	佐藤 陽治
66	オブザーバー	国立研究開発法人 日本医療研究開発機構	熊谷 博行
67	オブザーバー	国立研究開発法人 日本医療研究開発機構	高倉 浩二
68	COCN 担当実行委員	国立大学法人東京農工大学	宮浦 千里
69	COCN 担当実行委員	第一三共株式会社	久保 祐一
70	COCN 担当実行委員	株式会社日立製作所	田中 幸二
71	COCN 企画小委員	日本電気株式会社	武田 安司
72	COCN 企画小委員	株式会社日立製作所	菊地 達朗
73	COCN 事務局長	一般社団法人 産業競争力懇談会	中塚 隆雄
74	COCN 副事務局長	一般社団法人 産業競争力懇談会	五日市 敦
75	COCN 副事務局長	一般社団法人 産業競争力懇談会	佐藤 桂樹
76	メンバー	株式会社日立製作所	西内 重治
77	メンバー	株式会社日立製作所	甲斐 隆嗣
78	メンバー	株式会社日立製作所	大黒 浩
79	メンバー	株式会社日立製作所	雨宮 健介
80	メンバー	株式会社日立製作所	助川 直伸
81	メンバー	株式会社日立製作所	吉田 輝
82	メンバー	株式会社日立製作所	高丸 和也
83	メンバー	株式会社日立製作所	三溝 勝広
84	メンバー	株式会社日立製作所	山口 晶
85	メンバー	株式会社日立製作所	福島 宗親
86	メンバー	株式会社日立製作所	小笠原 志郎
87	メンバー	株式会社日立製作所	水沼 貞
88	メンバー	株式会社日立製作所	奥村 憲司
89	メンバー	株式会社日立製作所	片岡 信典
90	メンバー	株式会社日立製作所	大土井 智

## 【本文】

### 1. 本プロジェクトの背景・目的

#### 1-1. 本プロジェクトの背景

##### 1-1-1. Society 5.0時代のヘルスケアに対するiPS細胞への期待と将来像

世界に先駆けて、少子高齢化に伴う超高齢化社会を迎えた我が国において、①個別化医療の実現による Quality of Life の向上、②医療費適正化による持続的な健康長寿社会の実現、③治療法・医薬品開発の効率化による、医療・ヘルスケア分野の国際的な産業競争力の強化、などが強く求められ、質の高い保険医療システムを維持・強化しつつ、直面する超高齢社会の課題をいかに解決するか、世界の注目が集まっている。

我が国において、2016年1月22日に第5期科学技術基本計画が閣議決定され、世界に先駆けた「超スマート社会」の実現（Society 5.0）を目指す方針が決定している。「超スマート社会」とは「必要なもの・サービスを、必要な人に、必要な時に、必要なだけ提供し、社会の様々なニーズにきめ細やかに対応でき、あらゆる人が質の高いサービスを受けられ、年齢、性別、地域、言語といった様々な違いを乗り越え、生き活きと快適に暮らすことのできる社会」であり、「人中心の社会」とも定義される。そこで、経団連より2018年3月20日に「Society 5.0時代のヘルスケア」が提言された。この提言において、Society 5.0時代のヘルスケアを実現することにより、これまで治せなかった病気の治療や予防を行い、国民、ひいては人類全体の健康改善に与し、国連の提唱するSDGs（The Sustainable Development Goals）の達成に寄与し、日本発で世界の課題解決に貢献する新しいモデルを産業界としても目指す方針となっている。Society 5.0時代のヘルスケアのコンセプトとして、①技術的なトレンドは、データ化される個人、進歩するバイオテクノロジー、②ヘルスケアの姿は、未病ケア・予防へのシフト、個別化されるヘルスケア、個人の主体的な関与、③生まれる価値は、Quality of Life の向上、Quality of Society の向上、が提言され、新たなヘルスケアサービスの展開を目指す。今後、ライフコースデータの収集や活用、人体の仕組みの解明といった技術進歩はヘルスケアの適用拡大と深化をもたらす。それにより、これまで「医療」が中心であったヘルスケアは、健康増進のための健康管理や、未病段階のケアや予防まで拡大する。ゲノム医療、再生医療、デジタル療法等の新しい医療技術や医療知識が誕生することで、診断や治療が個人に最適化・個別化され、Society 5.0時代のヘルスケアは、それらの変化が最適に組み合わせられた姿である。

個人の検体から簡単に作製でき、個人の遺伝情報に基づく細胞や組織の挙動を再現できるという特徴を有するiPS細胞は、遺伝情報等、分子レベルのデータ、細胞や組織レベルのデータ及び個人の全身レベルであるヘルスケアデータ（検査値等）を結び付けることで、新たな知見を見出す可能性を有した強力なツールとなることが期待されている。

再生医療や創薬支援、ゲノム編集技術による細胞のデザイン等、技術進歩にともなう各国政府や企業における新たな治療法の開発競争は世界規模で激化しており、とどまることが

ない。我が国は iPS 細胞による再生医療の応用の可能性を世界に先駆けて示したが、我が国がこれからも世界の先頭を走り続け、国民や人類の健康に貢献するためには、高度医療を推進する基盤の整備が不可欠である。特に近年においては、疾患特異的な iPS 細胞を使用することで、疾患の病態を体外で研究することが可能になってきている。そのため、疾患特異的な iPS 細胞と健常人 iPS 細胞を利活用することで、創薬段階を中心とした薬の開発をより効率的におこなうことが可能になりつつある。更に、ゲノム情報等の最新の生命科学の知見との組み合わせにより層別化医療、個別化医療への利活用の期待が広がってきている。また、iPS 細胞による創薬研究のみならず、近年のゲノム編集技術、オーガンオンチップ等、iPS 細胞を他の技術と組み合わせることで新たな産業が生まれる可能性もある。創薬ツールへの細胞の利活用も含めた再生医療の世界的な市場規模は、2050 年には、38 兆円に及ぶとの推計<sup>1</sup>もあり、iPS 細胞の利活用の領域が今後、急速に拡大していくことが期待される。

そのため、産業界として、健常人の iPS 細胞及び疾患特異的な iPS 細胞等、産業化に適した iPS 細胞及びそれを提供管理する iPS 細胞バンクを中心としたエコシステムの整備が期待されている。さらに実用的な iPS 細胞バンクとして、ゲノム情報や疾患情報を含めた匿名化したデータベースが付随されることが好ましい。

#### 1-1-2. 2018 年度の提言内容を実現するための深堀議論と施策

上記に示したエコシステムのあるべき姿を実現するための深堀の議論を 2019 年度に実施する。具体的には、①製薬企業の創薬支援における iPS 細胞利活用の現状と今後の期待、②国内バイオバンク等との連携による産業利活用に向けた体制構築、③ベンチャー企業等が有する最先端技術の動向調査と産業化促進へ向けた施策、に関してワーキンググループを必要に応じて結成し、個別に議論して最終報告書を纏める。

現時点では、国内バイオバンクとの連携、ベンチャー企業等の有する技術調査と連携、さらに製薬企業の iPS 細胞利活用の現状を整理し、エコシステム構築へのシナリオを検討中である。最終報告書に向けて、2019 年度に示した社会実装へのロードマップを再構築し、課題に対するアクション案を具体化する。また、産官学が一体となって解決するための具体的な施策を検討し、最終報告書の提言に盛り込む予定である。

#### 1-2. 本プロジェクトの目的

本推進テーマでは、創薬利活用を主な対象とした、「iPS 細胞の産業利活用へ向けたエコシステム構築」を目的とする。将来的には、創薬支援に向けた iPS 細胞産業利活用エコシステムを発展させ、再生医療、層別化医療、個別化医療等も含めた iPS 細胞活用の促進を目指す。さらに、創薬における薬理評価・毒性評価への応用を目指した疾患特異的 iPS 細胞及び健常人由来 iPS 細胞のバンクの整備、高品質な細胞を安定供給できる体制の構築、iPS 細胞の付随情報（細胞提供者の健康データや遺伝情報、製造情報）の匿名化データベースの整備、

<sup>1</sup> 出典：経済産業省「平成 24 年度中小企業支援調査(再生医療の周辺産業に関する調査)報告書」

世界の現状を分析して日本発で自律的に運用可能なエコシステムの構築、国際連携と標準化を目指す。iPS細胞による疾患研究と創薬分野では、①疾患 iPS細胞を利活用することで、病態を再現することが可能となり、②疾患 iPS細胞、健常人 iPS細胞を利活用することで、薬の開発をより効率的に行うことが可能となり、③ゲノム情報等、最新の生命科学技術との組み合わせにより、層別化医療、個別化医療への利活用が期待される。この創薬支援に向けた iPS細胞の産業利活用エコシステムを発展させ、図1に示すような再生医療や個別化医療等も含めた iPS細胞バンクを中心としたエコシステムの将来像の実現を目指す。

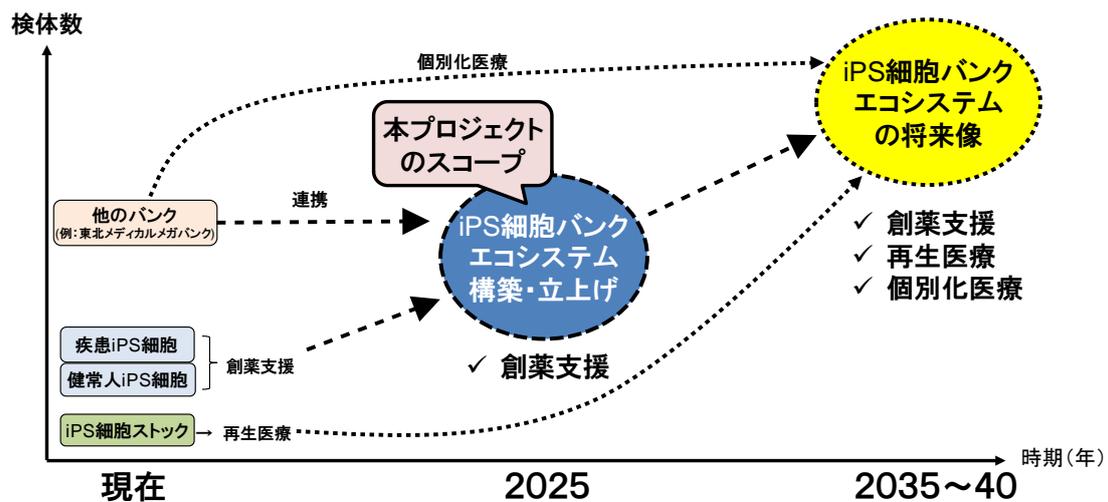


図1 iPS細胞の産業利活用エコシステムが目指す将来像と本プロジェクトのスコープ

## 2. 本プロジェクトの進め方

2018年度は、創薬利活用に向けた iPS細胞バンクの想定利用者に対するヒアリング等を行い、iPS細胞および iPS細胞バンクに関するニーズを整理し、エコシステムのあるべき姿の仮説を構築した。次に当該仮説に基づき、あるべき姿の実現に向けた課題と課題解決に向けたアクション案について整理した。

2019年度はあるべき姿を社会実装するにあたり、さらに深掘り議論すべき幾つかの項目を整理し、ワーキングチームでの議論を開始した。それらの議論で整理した内容を取り纏め、最終的な提言としてまとめる。本プロジェクトの進め方は図2に示した。

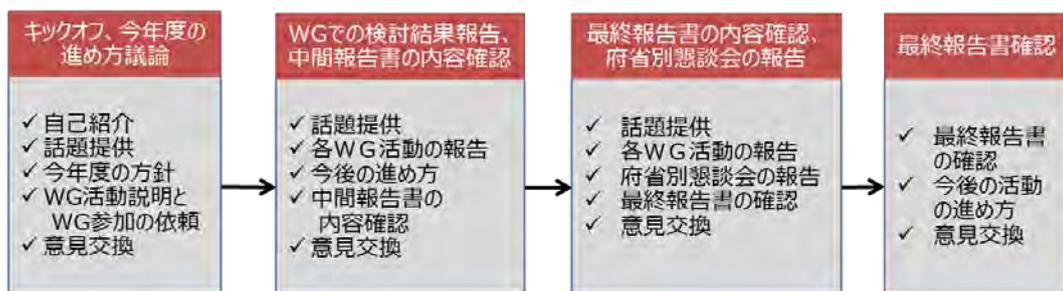


図2 本プロジェクトの進め方

### 3. iPS 細胞を活用した創薬のニーズ

#### 3-1. 創薬プロセスにおける iPS 細胞利活用の現状分析

我が国は少子高齢化に伴い、医療費は右肩上がりが増大し続け、国民医療費総額は 2017 年度で 42.2 兆円（内、後期高齢者医療費は 16.0 兆円）に上り<sup>2</sup>、医療費の削減と医療の質の向上という難しい課題に直面している。その中で、国内の医薬品研究開発費 1.5 兆円（2014 年度）<sup>3</sup>の効率化が求められている。iPS 細胞の創薬利活用はその医薬品研究開発の強力なツールとなる可能性があり、産業界に与える影響は非常に大きい。欧米では創薬利活用を目指した iPS 細胞バンクが立ち上がり、日本においても iPS 細胞バンクを中心としたエコシステムの構築が急務な状況となっている。

本プロジェクトのスコップである、2025 年時点でのエコシステムのモデルを導出するため、製薬企業からのニーズを十分に把握することが重要である。また、製薬企業での iPS 細胞の利活用は多岐に渡ることが想定され、各利用用途での iPS 細胞に対するニーズは大きく異なると予想される。特に利用用途に応じて協調領域と競争領域と分かれるが、各々の現状と期待を次項より示す。2018 年度の本プロジェクトの活動では、製薬企業内での iPS 細胞の利活用が想定される分野として、標的分子探索、薬効薬理評価、毒性評価、薬物動態評価に大別し、それぞれ iPS 細胞の利活用に対する期待、課題等についてヒアリングを行い、ヒアリング結果を以下の通りに纏めた（表 3-1）。詳細は 2018 年度の最終報告書を参照して頂きたい。

表 3-1. 創薬研究における利用目的ごとの iPS 細胞に関する製薬企業のニーズ

利用目的	対象	個体差評価への期待	提供される細胞の状態	必要とされる分化後細胞	ICHガイドライン化等の評価系プロトコルの登録	付随情報	今後、期待する技術開発
標的分子探索	疾患患者 健常人	—	iPS細胞 分化後細胞	対象疾患に依存	—	細胞に関する情報 全ゲノム情報 病歴（検査結果等） 細胞フェノタイプ	疾患モデルの開発
薬効薬理評価	疾患患者 健常人	高い	iPS細胞 分化後細胞	対象疾患に依存	—	細胞に関する情報 ゲノムによる層別化情報 細胞フェノタイプ	疾患モデルの開発
毒性評価	健常人 副作用患者	現状、 判断不能	分化後細胞	心筋 肝臓 神経 腎臓等	必要	細胞に関する情報 薬物副作用に関する情報	分化後細胞の成熟化 分化後細胞の品質安定化
薬物動態評価	健常人 副作用患者	現状、 判断不能	分化後細胞	肝臓 腎臓 腸管 血管等	—	細胞に関する情報 薬物副作用に関する情報	分化後細胞の成熟化 分化後細胞の品質安定化

<sup>2</sup> 出典：厚生労働省「平成 29 年度 医療費の動向について」

<sup>3</sup> 出展：製薬協「DATA BOOK 2017」

### 3-2. 製薬企業の協調領域における iPS 細胞に対する現状と期待

毒性評価及び薬物動態評価における iPS 細胞への期待は、人への外挿性の高いモデル開発により、臨床試験の前段階にて人での毒性等が高度に予測可能になることである。それにより、国民の健康福祉の向上、臨床試験での開発中止及び販売中止によるリスク低減による製薬企業における新薬開発の効率化が期待される。

製薬企業における iPS 細胞技術を活用した協調領域での創薬利活用の事例として、ヒト iPS 細胞応用安全性コンソーシアム (Consortium for Safety Assessment using Human iPS Cells: CSAHi) の活動が挙げられる。CSAHi は、人工多能性幹細胞 (induced pluripotent stem cells: iPSC) 技術の創薬利活用を目指す製薬企業中心のコンソーシアムである。創薬利活用の中でも、各社の独自性が求められる薬効評価目的と比較して、安全性評価目的では確立された手技・手法が科学的に一般に認められる確固たる方法であることが理想となり、規制レベルではプロトコルが標準化されることが望まれるため、競合企業間での共同研究が成立しやすい。そのため CSAHi では、健常人 iPS 細胞由来心筋・肝・神経細胞と既知副作用陽性薬物を用いて、共同で作成したプロトコルに基づき、新規医薬品開発への応用可能性を実験的に検証し、将来的展望も含め実用に向け世の中に提言する活動が展開されている。

CSAHi を設立したのは、日本製薬工業協会 (Japan Pharmaceutical Manufacturers Association: JPMA) 医薬品評価委員会 基礎研究部会が、TF5 と呼ばれる 2012 年 12 月に立ち上げたタスクフォースチームである。JPMA 基礎研究部会で、iPSC 技術の有用性に着目し、創薬応用に向けた非競合的共同研究が実施できないか議論されていたところ、山中伸弥京都大学教授がノーベル賞を受賞されたタイミングと重なり、製薬企業 20 社が JPMA からのタスクフォースチームへの参加募集に登録することになった。TF5 で議論が進められた結果、JPMA 加盟企業以外にも、安全性試験受託研究機関協議会 (Japan Association of Contract Laboratories for Safety Evaluation: JAACL) 加盟企業からもメンバーを募った共同研究を展開することになり、2013 年 7 月に TF5 が事務局となり JPMA の外に CSAHi を設立することになった。設立当初第一期のメンバー企業は、JPMA 加盟企業 28 社、JAACL 加盟企業 8 社の計 36 社からなり、心筋チーム・肝臓チーム・神経チーム及び細胞性状解析チームの 4 チームに分かれ、各種リスク試験法に対する検討がなされた。CSAHi ではメンバー企業から入会金や年会費を集めることなく、各社が実費を負担することにより運営されている。メンバー企業の手弁当制に加えて、CSAHi に所属することをメリットと考える 25 社から成る協賛企業による、CSAHi 共同研究目的利用でのデモ機器の無償レンタル、消耗品や iPSC 関連商品のディスカウントなどの協力が、CSAHi の共同研究を大きく後押しすることになった。また、京都大学 iPS 細胞研究所、大阪大学、及び国立医薬品食品衛生研究所の先生方が有識者メンバーとして、最先端の基礎研究から規制に関わる研究まで幅広い見地から意見をいただく環境も整った団体となった。JPMA のタスクフォースチーム (当時 TF2) の任務が 2017 年 3 月で完了した後も、CSAHi は参加企業により自主運営され、2019 年 4 月以降メンバーの再構築を経て第四期とする活動が進められてい

る。

CSAHi の大きな特徴の一つとして、CSAHi 内では知財を発生させないと規約に盛り込んでいるところにある。CSAHi では各社の知財が利活用可能か判断するところに重点を置き、各社が知財を確保し終えた案件が持ち込まれて実験的検証が進められている。この活動をヒントに、CSAHi は関連企業が創薬に利活用できるような知財を生み出すことを歓迎し、別途契約が必要となる共同研究が組まれることを促進するマッチングの場を提供している。

さらに新規知財が生みだされた後に、再度 CSAHi に持ち込まれて検証試験が組まれるようなサイクルが回り、創薬に関わるノウハウが全体的に底上げされることが理想とされる。その実例として、iPS 細胞関連商品のニーズに合わせた改良と各種機器で測定されるデータ解析のためのアルゴリズム開発がある。iPSC 関連商品の改良は知財が関わる部分のため CSAHi での議論後は各社持ち帰りの案件となるが、各種機器で測定された記録データから何を数値指標パラメータにするべきかといった議論はオンタイムでアルゴリズムが改良されて機器に搭載されている。このような取り組みは CSAHi における協賛企業制が廃止され、協賛企業が正式メンバー企業として登録されるに至った背景となっている。

具体的な CSAHi の活動内容と成果、さらに本提言活動との連携に関して、最終報告書にまとめる。

### 3-3. 製薬企業の競争領域における iPS 細胞に対する現状と期待

近年では低分子化合物からバイオ医薬品へと創薬の主流が移行し、創薬の成功確率が非常に低く、基礎研究から承認まで到達するケースは極めて狭くなり、世界中で創薬の種を入手するために激しい競争がなされている。さらに各製薬企業における疾患領域の絞り込みが進み、希少疾患の創薬が増加している。中枢神経系の創薬は全疾患領域の中でも最も成功確率が低い領域で、安全性と有効性の問題による創薬中止がその主因となっている。中枢神経系の疾患に適切なモデルがないために、薬効・毒性評価が難しいことが原因と考えられており、表現型を細胞レベルで検討しやすい iPS 細胞由来病態モデルの利活用が必要不可欠となっている。このように iPS 細胞を用いた病態モデルの活用による創薬の効率化が期待されており、それに対する投資もおこなわれている。

一般的な医薬品の創薬プロセスと iPS 細胞の活用に関する全体像を図 3-1 に示した。日本における iPS 細胞の創薬利活用に対する取り組みは、3-2 項に記載の安全性評価を中心とした協調領域での検討は始まりつつあるものの、競争領域である創薬での利活用は製薬会社や疾患によって取り組みは様々で統一性がなく、新規参入しづらい状況にある。しかしながら、疾患特異的 iPS 細胞の創薬利活用が非常に期待されており、製薬会社の iPS 細胞への期待と要望を図 3-2 にまとめた。製薬企業のこれら期待に応えるため、アカデミアでは多くの患者からの iPS 細胞を樹立し、各種リードアウト（表現型）と組み合わせたパネル化を進めている。そのため、今後は iPS 細胞に関連するデータの検索を容易にすることで、製薬企業がアクセスしやすくすることが重要である。

医薬品の研究開発(創薬)プロセスとiPS細胞の活用

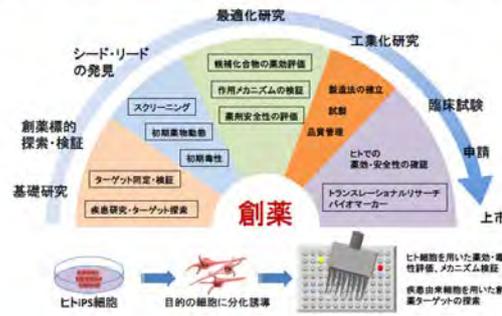


図 3-1 創薬プロセスと iPS 細胞の活用

疾患特異的iPS細胞への期待と要望

- MTAベースでの使用
  - 現状では共同研究による使用に限られている
    - ・ 契約手続きに時間がかかる
    - ・ 同時に複数の製薬企業との共同研究が難しい
- 疾患特異的iPS細胞作製の情報提供
  - どのような疾患のiPS細胞がどの機関で作製されているか
- 疾患特異的iPS細胞バンク
  - 製薬企業が使用できる(創薬への使用を前提とした)
  - MTAによる分与
  - 妥当な価格
  - 病歴・投薬等の情報の提供(連結不可能)
  - 孤発性疾患のiPS細胞
  - 分化細胞、前駆細胞のバンク
- iPS細胞のライセンス

図 3-2 iPS 細胞への期待と要望

(第 11 回 文部科学省 幹細胞・再生医学戦略作業部会での、武田薬品工業 中西 淳 博士の発表資料より抜粋)

近年では iPS 細胞周辺技術が急速に発展し、下記技術の利用で iPS 細胞の高効率樹立、迅速分化、臓器様評価が可能になり iPS 細胞の創薬利活用に向けた世界的な競争が日進月歩で進んでいる状況にある。

- ・ CRISPR 等の遺伝子編集技術の利用
- ・ 単一細胞解析などの革新的技術の利用
- ・ オーガノンチップやオルガノイド等による高次評価系の利用
- ・ プレジジョンメディシンによるリアルワールドデータの利用

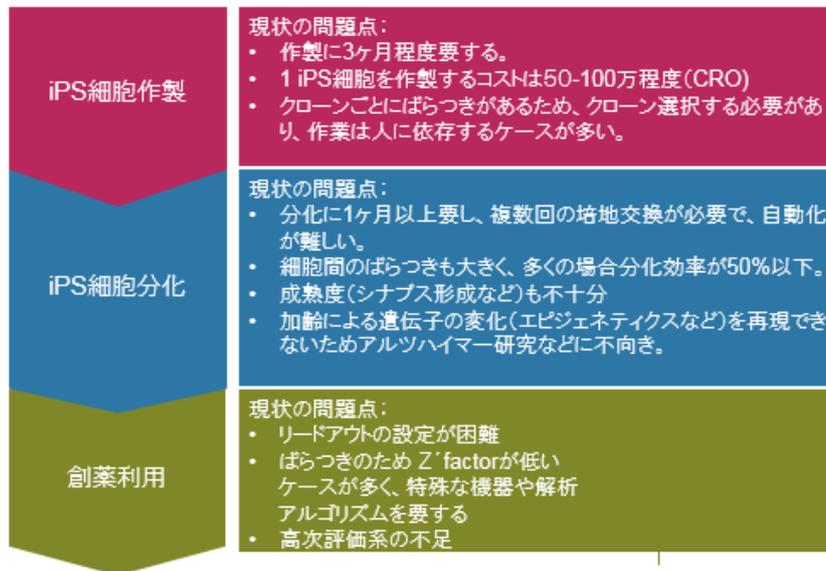


図 3-3 創薬利用する上でボトルネックとなるプラットフォーム構築の問題点

このような背景の中、iPS 細胞を創薬で利活用するための、現状の問題点を図 3-3 にまとめた。これら問題点を解決し、創薬への利活用を促進させるプラットフォームを日本で整備、成立することで、日本発の創薬を促進させることが可能になる。

## 4. 国内バイオバンク等との連携による産業利活用に向けた体制構築

### 4-1. 海外バイオバンクの状況整理と細胞試料収集の現状

バイオバンクは北欧中心にかなり古くから存在したが、当時は感染症対策などの血清保存に限られていた。その後、末梢血単核球 (peripheral blood mononuclear cells, PBMC) に Epstein-Barr ウィルスを感染させた不死化 B 細胞 (lymphoblastoid cell line, LCL) の利用が始まった。ゲノム解析に大量の DNA を要した当時において、LCL は疾患遺伝子研究や組織適合性抗原の研究に重要な役割を果たし、LCL を収集するバイオバンクも構築された。

2000 年代に遺伝子解析を主とするバイオバンクの構築が進み、病院併設型のバイオバンクとともに一般住民を対象とするコホート研究の試料・情報を収集するバイオバンクが増加した。しかし、現在検索可能な欧州 607 のバイオバンクの中で PBMC を保管するバイオバンクは 46 と少なく<sup>1</sup>、既存のバイオバンクにおいて細胞試料の収集・保存が一般的であったとは言い難い。

一方、近年設立された大規模バイオバンクでは、PBMC などの血液細胞試料の収集が広く行われている。National Biobank of Korea (試料収集 2008~) では一部参加者の血液細胞試料が保存されている<sup>2</sup>。ドイツの German National Cohort (試料収集 2014~) では PBMC が標準的な試料として収集されている<sup>3</sup>。さらに、50 万人規模の UK Biobank<sup>4,5</sup> (試料収集 2006~2011) および 100 万人規模を目指す *All of US Research Program*<sup>6</sup> (Precision Medicine Initiative、試料収集 2018~) では、細胞試料として 10% DMSO を凍結保護剤として添加した全血 (それぞれ、ACD、ヘパリン Na 添加) が保存されている。UK Biobank はパイロット研究としてこのような細胞試料からの LCL 樹立を確認しており<sup>7</sup>、調整作業の自動化が困難な PBMC の代替として、自動分注装置による調整が可能な DMSO 添加全血試料が採用されたと推察される。

(4-1 項の参考文献等)

1. <https://directory.bbmri-eric.eu/menu/main/app-molgenis-app-biobank-explorer>  
2019/9/3 検索、以下も検索日は同日
2. *Osong Public Health and Research Perspectives* 3, 177, 2012
3. *Eur J Epidemiol* 29, 371, 2014
4. Protocol No: UKBB-PROT-09-06 (Main Phase)
5. <http://biobank.otsu.ox.ac.uk/crystal/list.cgi?it=10&vt=-1>
6. *NEJM* 381, 668, 2019, Table S3
7. *Int J Epidemiol* 37, i41, 2008

### 4-2. 国内バイオバンクの状況整理と細胞試料収集の現状

国内最大のバイオバンクであるバイオバンクジャパン (東大・理化学研究所、試料収集 2003~2018 年) は 20 万人規模の生体試料を収集し、多くの重要な論文を報告してきたが、保存試料は血清と DNA のみであり、細胞試料の収集は行われていない<sup>8</sup>。ナショナルセンタ

ーバイオバンクネットワーク（ネットワーク構築 2011～）では6箇所の国立高度専門医療研究センターの試料・情報が保管され、カタログデータによると細胞試料の収集も行われている<sup>9</sup>。また、LCLについては、理研細胞バンク（理化学研究所バイオリソース研究センター）、日本人由来B細胞株・DNAバンク（医薬基盤・健康・栄養研究所）、難治疾患バイオリソースバンク（東京医科歯科大学）などが保有している。

2010年代に入って大学病院単位でのバイオバンク設立が相次ぎ、岡山大学（試料収集～2015）<sup>10</sup>や三重大学<sup>11</sup>のバイオバンクなどではPBMCが保管されており、今後もPBMC試料を収集・保管するバイオバンクが増えることが期待される。

一方、大規模な一般住民コホート研究として、JPHC<sup>12</sup>（多目的コホート研究）、J-MICC<sup>13</sup>（日本多施設共同コホート研究）等が以前から活動しているが、それらでは細胞試料の収集は行われていない。また、個々の研究者レベルでは、患者皮膚由来の線維芽細胞や末梢血由来のLCLを多数保管していると推察されるが、わが国の古いゲノム倫理指針の影響もあって、二次利用に関するインフォームドコンセントが取得されていない場合も多く、iPS細胞作製や第三者利用が可能な試料は少ないと予想される。造血幹細胞移植用の臍帯血バンクの細胞も、研究利用としてiPS細胞作製に使用できるが、提供者情報が限定的である可能性は残る。

（4-2 項の参考文献等）

8. [https://biobankjp.org/info/shiryo\\_panf.html](https://biobankjp.org/info/shiryo_panf.html)
9. [http://www2.ncbiobank.org/Search/Search\\_](http://www2.ncbiobank.org/Search/Search_)
10. <http://biobank.ccsv.okayama-u.ac.jp/>
11. <http://www.medic.mie-u.ac.jp/biobank/>
12. <https://epi.ncc.go.jp/jphc/index.html>
13. <http://www.jmicc.com/>

### 4-3. 東北メディカル・メガバンクの現状と連携に向けた課題

#### 4-3-1. 東北メディカル・メガバンクのコホート研究

東北メディカル・メガバンク（TMM）計画では、東北大学と岩手医大が協力し、東日本大震災被災地域である宮城県（全域）と岩手県（沿岸部と一部の内陸地域）を対象として、2つの大規模前向きコホート研究が実施され、参加者の試料・情報を保管するTMMバイオバンクが構築された<sup>14, 15, 16, 17</sup>。地域住民コホート研究では、2013年から2016年度までの4年間に岩手県32,913人、宮城県54,952人の登録があり、参加者の平均年齢は約60才、男女比はほぼ2対3であった。同様に、三世代コホート研究では、宮城県内の妊婦を中心に、その出生児、児の父、祖父母、兄弟を対象とし、73,529人の参加者が登録された。

2017年度からは、上記両コホート参加者を対象として詳細二次調査が開始され、すでに6万人以上の参加者の協力が得られており、今後の長期間の追跡による全世代のライフコース情報と生体試料の蓄積が期待されている。

（4-3 項の参考文献等）

14. J Epidemiol 26, 493, 2016
15. Tohoku J Exp Med 248, 45, 2019
16. <https://www.megabank.tohoku.ac.jp/>
17. <http://iwate-megabank.org/>

#### 4-3-2. 東北メディカル・メガバンクにおける細胞試料の収集・調整・保存

一次調査の採血は、地域自治体が実施する集団型の特定健診会場、地域支援センター（宮城県内7箇所）・サテライト（岩手県内5箇所）、産科医療施設（妊婦採血および臍帯血採取）において実施され、詳細二次調査の採血は地域支援センター・サテライトにおいて実施されている。血液細胞用の採血管は室温にて保管・搬送され、一部を除いて宮城県内からは当日、岩手県内からは翌日午前中にバイオバンクに運ばれ、受入当日中に処理・保存された。全ての採血および受入・処理・保存の日時はシステムに記録されている。単核球収集には、標準的に5ml（宮城二次調査7ml、臍帯血8ml）のヘパリンNa添加採血管が用いられ、比重遠心法によって得られた単核球は、一人当たり保存チューブ2本（宮城二次調査は3本、臍帯血は4本）に分注され、液体窒素気相にて保管されている。

上記コホートの試料として、これまでにバイオバンクに保存された試料の総数は366万本を超えている（2019/8）。そのうち細胞試料は、PBMC 一次調査 125,697人 249,607本（細胞数  $3.7 \pm 1.1 \times 10^6$ /本）、二次調査 50,709人 136,531万本（細胞数  $3.5 \pm 1.3 \times 10^6$ /本）、臍帯血単核球 提供者数 18,530人 79,227本（細胞数  $7.9 \pm 3.6 \times 10^6$ /本）である。

また、全ゲノム情報が付随している提供者の試料を中心に、凍結保存PBMCを解凍後、B細胞とT細胞に分離し、B細胞はEpstein-Barr ウィルスを感染させ、T細胞は増殖刺激を与えて培養を行い、不死化B細胞として3,452人 12,835本、増殖T細胞として3,854人 14,780本を保存している。不死化B細胞の樹立効率は86.7%、増殖T細胞の保存効率は99.8%であり、対象となった細胞の大半が初期に収集された古い細胞であり、複数回の保管庫間の移動があったことを考慮すると問題ないレベルと考えられた。

なお、液性試料の分注やDNA調整には自動装置を導入しているが、単核球の分離および培養細胞試料の作製は手作業となるため、ヒューマンエラーを最小限に抑え、タイムスタンプを記録するために、バーコードを使った管理システム(Laboratory Information Management System: LIMS)を用いている。また、月1回のマイコプラズマ抜き取り検査を実施して陰性を確認しているほか、マスアレイシステム(Multiplex PCR-MS解析による40個未満の遺伝子多型解析)を用いて細胞試料由来DNAとゲノム情報、コホート情報との一致を確認する体制を確立し、エラー検出および正しいIDの試料提供に役立っている。

#### 4-3-3. 細胞に紐づく情報、試料・情報の利活用

試料とともに利用可能な前向きコホート情報としては次のようなものがある。

自己申告情報として、参加時の基本調査票情報（身長・体重 / 血液型 / 最終学歴 / 運動 / 飲酒 / 喫煙習慣 / 食習慣 / 家族構成 / 健康状態 / 体質 / 仕事状況 / 睡眠 / ストレス / 人とのつながり / 行動 / 抑うつ症状 / 東日本大震災の被災状況 / 住居変更回数 / 女性の健康 / 疾患既往歴 / 家族歴 / 服薬状況）、定期的に郵送等により得られる追跡調査票情報（病歴・治療歴 / 体重 / 仕事状況 / 喫煙・飲酒 / こころの元気さ / 家族関係等）、三世代コホート研究における子供の生育時期に沿った調査票情報等がある。

成人参加者については、血液検査情報（末梢血一般 / 血液像 / 特異的 IgE / GOT / GPT /  $\gamma$ GTP / 血糖 / HbA1c / グリコアルブミン / 総コレステロール / HDL コレステロール / 中性脂肪 / 尿素窒素 / クレアチニン(eGFR) / 尿酸 / 血清ペプシノゲン / ヘリコバクターピロリ)と一部参加者の詳細検査情報（眼科的検査（眼底・眼軸長・眼圧・網膜断層写真） / 聴力検査 / 呼吸機能検査 / 口腔内診察 / 家庭血圧 / 頸動脈エコー検査 / 体組成計 / 踵骨骨密度 / 脚伸展力検査 / MRI 検査）がある。

ゲノム情報などの解析情報取得も進んでいる。すでに 5600 例を超える全ゲノム情報を有しており、本年度中には、更に 3000 例の全ゲノム情報と、ほぼ全ての参加者の DNA アレイ情報が得られる予定である。

さらに、疫学研究として公的データ等を利用し、すでに住民基本台帳等による転居や死亡の情報、国民健康保険情報等の行政情報のほか、乳幼児健診情報、がん登録等の疾患登録情報の取得が進められている。診療情報利用の同意も得られており、追跡調査票や公的データによって得られた疾患発症情報に基づいて病院カルテの情報を利用し、東北大学病院などの電子カルテからの情報抽出についても検討を進めている。

TMM 計画における同意取得時の説明文書では、試料・情報の二次利用の用途の 1 つとして、「からだの組織や臓器に分化する能力をもった幹細胞株などとして保存・活用することで、病気の原因を明らかにする研究や、体質に合った治療法を調べる研究を行うことを考えています。ただし、幹細胞株などから生殖細胞（精子や卵子、受精卵）や臓器を作ることはいたしません。」と記載されており、iPS 細胞作製に関する同意も取得済みである。また、「分譲」としての試料・情報の提供に関する同意も取得されている。「分譲」の場合には、倫理的に必要な範囲の研究内容公開は求められるが、研究によって得られる詳細な情報は TMM 計画とは共有されず、知的財産権は提供先の研究者に属する。

試料・情報利用の可否は、研究者が所属する機関の倫理委員会における研究計画の承認と、外部委員主体の試料・情報分譲審査委員会（年 3 回開催）の審査により判断される。情報のみを利用する研究等については、試料・情報分譲審査小委員会が随時メールベースでの審査を行っている。また、提供までに要する期間を短縮するため、共同研究契約、MTA (Material transfer agreement)、DTA (Data transfer agreement 日本語)の雛形を活用している。

#### 4-4. 疾患特異的 iPS 細胞の利活用促進と今後の展望

iPS 細胞は、患者を含む特定の個人由来の多能性幹細胞として樹立できる点で画期的であり、患者から樹立された iPS 細胞（疾患特異的 iPS 細胞）を用いた難治性疾患の病態解析、創薬、治療法開発が期待されている。日本医療研究開発機構 (AMED) は、平成 24~28 年度の間、再生医療実現拠点ネットワークプログラム・疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究事業において、京都大学 iPS 細胞研究所所長の山中伸弥を研究開発代表者として、「疾患特異的 iPS 細胞樹立促進のための基盤形成」という研究開発課題（通称：樹立拠点）を実施した。この課題の目的は、様々な疾患特異的 iPS 細胞の樹立、及び疾患責任遺伝子に改変を加えたヒト iPS 細胞の作製を行い、それらの細胞を公的な細胞バンクに寄託し、我が国における疾患解析や創薬研究等の研究基盤を確立することであった。

樹立拠点は、複数の医療機関と連携して、688 例の患者さんから試料採取を行った。このうち、疾患 iPS 細胞 243 疾患 403 例より 2,427 クローンを樹立した。これらのクローンは、所定の性状評価を実施し、必要な情報を付加したうえで、国立研究開発法人理化学研究所バイオリソース研究センター（以下、理研 BRC）へ寄託された。また、並行して、明らかな重篤な疾患を持たないドナー（健常対象者）からの iPS 細胞樹立と寄託も実施した。ゲノム編集技術を応用した遺伝子改変 iPS 細胞株の構築にも取り組み、47 クローンのレポーター組み込み iPS 細胞および遺伝子改変 iPS 細胞を構築し、理研 BRC へ寄託した。これら一連の成果と並行して、iPS 細胞樹立のためのドナーリクルートシステムの確立、樹立・性状評価のパイプライン構築など、疾患 iPS 細胞研究の基盤となりうるシステム、技術の開発を行った。

以上のように多数の疾患 iPS 細胞が樹立され、これが寄託されることによって疾患研究が推進されることが期待されたが、一方で疾患研究の対照群となりうる、疾患研究や創薬研究に使用可能な健常者由来の iPS 細胞の整備が十分でなかったため、現在、「疾患特異的 iPS 細胞を用いた疾患発症機構の解明、創薬研究や予防・治療法の開発等をさらに加速させるとともに iPS 細胞の利活用を促進する」（AMED ホームページより）ことを目標に「iPS 細胞樹立課題」として、健常人 100 例程度から iPS 細胞を樹立し、これを理研 BRC へ寄託して研究に供する事業を実施している。

従来の疾患 iPS 研究のほとんどが遺伝性難病を対象とした症例-対象研究であり、罹患者が多い多型疾患の報告は少なく、対照群の設定がさまざまであり、研究デザインが安定していない。これら一連の AMED 事業において、病歴情報を付随させた多数例の疾患・健常人 iPS 細胞の構築を行うことにより、変異や多型の情報を考慮した適切な疾患対照群の設定が可能になり、iPS 細胞を使用した病態解析や治療法開発がさらに加速することが期待される。また、今後、多数の多型患者由来 iPS 細胞を対象とした、コホート研究による信頼性・検出力の高い研究が求められると考えられる。その場合においても、ドナー情報や全エクソシークエンスを含むオミックスデータなどを統合して管理する大規模な対照群 iPS 細胞の確立が有用であり、これらのリソースは、iPS 細胞の遺伝子発現プロファイルや分化細胞の機能とドナーから得られた多型データとの関連を見出す研究など、ゲノム医学と幹細胞生物学

とを融合させる新たな横断的研究のプラットフォームになりうる貴重な資源である。

疾患 iPS 細胞のバンキング事業は、非常に重要な基盤事業であることに疑いがなく、米国、欧州では複数の機関でその確立が進められている。その多くは、国家レベルのプロジェクトで、予算・規模ともに格段に大きい。ただ、これらのバンクプロジェクトはお互いに競合するわけではなく、対象疾患、人種、樹立細胞などが異なるバンクの間で相補的に運用される必要がある。従って、本邦における独自性を活かしつつ、健常人 iPS 細胞群を中心として汎用性の高いバンクを構築することにより、世界各国のバンクと連携して、疾患 iPS 細胞研究を推進することが可能である。

今後は、これらの iPS 細胞をスムーズに分譲するための仕組みの構築や、これらの iPS 細胞を使って得られた成果のデータベース化など、リソースの価値を高める方策が重要と考えられる。同時に、ドナーの追跡やデータベースの維持など、長期にわたる維持が必要な事業をどのように継続するかを考えていくことが必要である。

#### 4-5. 国内バイオバンクとの連携の可能性

東北大学 TMM は 2016 年から京大 CiRA との共同研究を開始しており、京大 CiRA に送付した 6 人分の保存 PBMC 全てから iPS 細胞が樹立され、その未分化性、三胚葉性分化能等の検討において、京大 CiRA が保有する iPS 細胞と同等の性質を持つことが示された（2019 年 4 月 11 日プレスリリースより）。これにより、TMM 計画が保有する保存 PBMC が、iPS 細胞作製のためのリソースとして活用できることが確認された。

### 5. ベンチャー企業等が有する最先端技術の動向調査と産業化に向けた施策

#### 5-1. iPS 細胞の樹立/大量培養/保管/分化誘導などの現状の課題

iPS 細胞の産業利活用のエコシステム構築のために必要とされる一連の技術動向の調査として、セルバンク構築から iPS 細胞樹立までのテクノロジーの課題と分化後の使用の状況について整理した。現在の iPS 細胞作製の問題点として、①初期化の不完全さや染色体の不安定性が何によってもたらされるか明らかにされていない点、②iPS 細胞由来の種々の細胞が創薬研究に有用であることは明確であるが、既存バンクの iPS 細胞では特性のばらつきや不安定性が認められ、製薬企業の用途に大きな問題となる点、③培養工程の自動化による標準化および製造コストの低減が重要であり、自動化によって再現性の高い iPS 細胞の作製と、iPS 細胞作製工程の記録を残す品質保証が求められる点、が挙げられた。また分化誘導後の技術・サービスについては現状提供するベンチャーが多数存在し、特に競合状況にある心筋分野では市場が顕在化していない状況で多くの企業が参入している。各社のヒアリングから、今後どのように研究開発を展開するかを精査することが難しく、適切な協調と競争がなされにくい状況が推察される。多くのベンチャーは政策や政府補助金による事業支援を受けており、ベンチャーが業界としての課題を共有しながら限られた経営資源を集中し競争をしていくことが望まれている。より効果的な産業化を目指すための方策として、協調/競争領域の設定により他ベンチャーとの協調と競合領域を明示し、

適切な競争環境の整備を提言として示すことで、あるべき協調領域の方向性を盛り込んでいきたい。

## 5-2. エコシステム構築に必要な基盤技術の整理とその課題

創薬プロセスで疾患 iPS 細胞の利用を促進するには、質の高い iPS 細胞バンクを構築し、製薬業界、アカデミア等が利用しやすくする制度設計を検討する必要がある。さらに iPS 細胞からの成熟化した分化細胞・組織が手に入れられるよう調製プロトコルの標準化、技術指導などの支援体制構築が必要である。

5-1 項で協調領域の設定を定義したうえで先行例を上げ、新しい技術を持つベンチャーを加え完成度を高めたエコシステムを構築する必要がある。そしてムーンショットを示し、共通課題を解決すべくイノベーションを促進することが有用であると考えられる。具体例として、まず 5-1 項の課題解決に資すると考えられる、4-2 項の東北メディカルバンクを活用した遺伝的バックグラウンド等のソースが整備されたセルバンクと誘導効率が高い均質な iPS 細胞樹立を実現する技術を活用することが考えられる。それらのシーズを活用して iPS 細胞から心筋や神経などを分化誘導し、より成熟化した細胞を作ることを例示したい。このようにエコシステムの一連のバリューチェーンとなるよう、それらが薬効評価系として創薬、研究開発に資することで、国際競争力のある iPS エコバンクシステム展開につながっていくことを示し、それらの有用性を最終報告書に向けてまとめる。

## 5-3. 海外における iPS 細胞の関連技術動向調査

近年日本では、難病治療薬候補が患者由来 iPS 細胞を用いた創薬研究から見つかってきており、長い年月をかけても成功確率が低い薬の開発を iPS 細胞により効率化できることが示されている。一方、ゲノム編集技術などを用いて疾患 iPS 細胞モデルを提供するベンチャーや、オーガンオンチップなど細胞と基盤となる材料開発などの学際的分野では、海外が先行している傾向がみられる。iPS 細胞の創薬支援としての本格的な実装に関しては越えなければいけないブレイクスルーは多岐にわたると考えられるが、利用可能な様々な技術を検討し議論をより深めるために、グローバルでの事例や動向を整理し最終報告書に向けてまとめる。

## 5-4. 産業利活用へ向けた最新技術の権利とその課題

iPS 細胞の発見から 10 年が過ぎ、再生医療分野における臨床応用での利用が急速に進み、日本としてはグローバルに先駆けて施策を打ってきた背景の中で、これまで培った技術基盤をベースにして iPS 細胞の持つ価値を最大限に引き出し、医薬品開発の効率化、個別化医療の実現、医療費最適化による持続可能なエコシステムの構築などを通じて、産業競争力の強化を進めることが強く期待されている。しかしながら、5-3 項で取り上げたように、海外で先行するセルバンクの活用や疾患モデル提供サービスを含んだエコシステムがマーケットで存在感を増しており、日本は後れを取っている。海外と比べ、セルバンク

構築や iPS 細胞の樹立、分化誘導技術、低コスト化、安定製造技術など優位性を保持している技術を多く持ちながら現状の状況では本質的な競争が促されにくい状況からそのポテンシャルが活かされていないと推察される。そこで競合優位性のあるテクノロジーを組み合わせたムーンショットの例示を行い、より本来的な競争力が発揮されるように、政策的な関与を得られることを可能とする提言をしていきたい。

## 6. iPS 細胞の産業利活用エコシステムの実現に向けた本プロジェクトからの提言

### 6-1. 各課題に対するアクション

2018 年度の提言では、①法制度・指針の課題（主に官に向けた提言）、②研究・技術、体制・運営。社会の課題（産官学に向けた課題）を整理し（図 6-1）、課題解決へ向けたアクション案の概要を提示した（図 6-2）。詳細は 2018 年度の最終報告書の提言を参照して頂きたい。

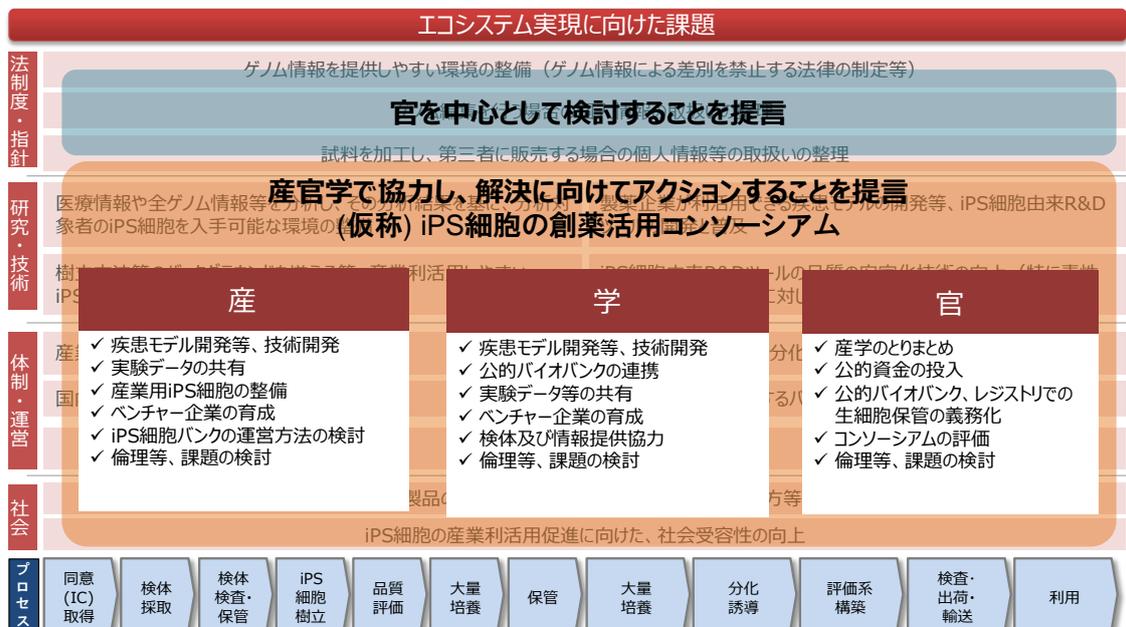


図 6-1. 2018 年度の提言で示した課題と提言するアクションの概要

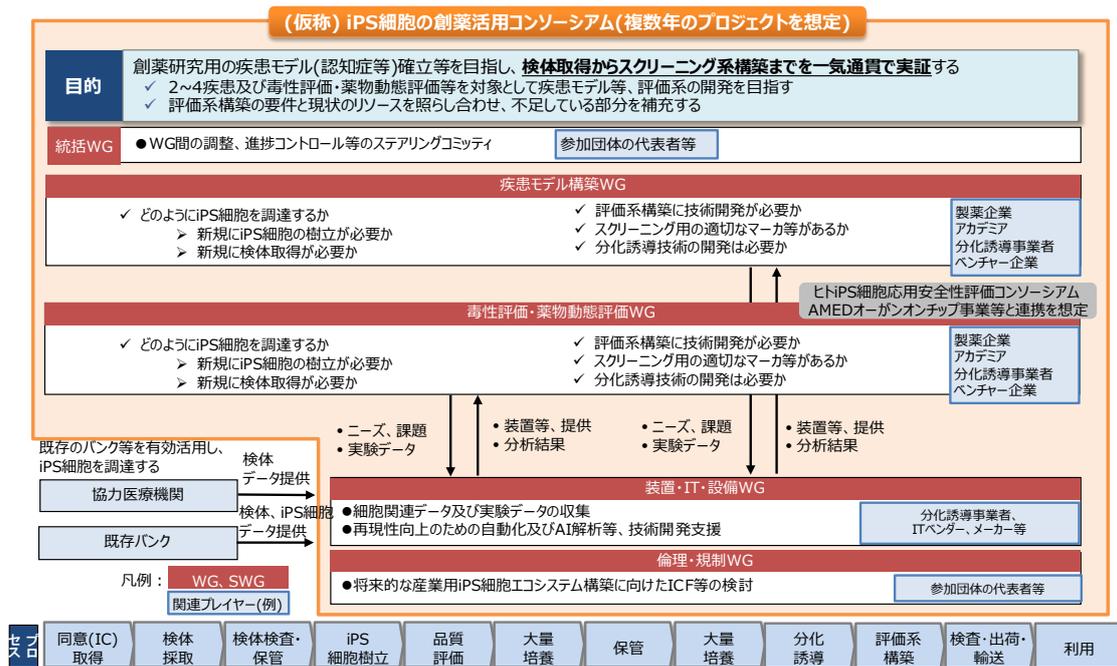


図 6-2. 産官学でのアクション案

2019年度は、2018年度の提言内容に対して、より具体的な3つの新たな項目に関する課題に関して、産官学へ向けた課題として整理し、さらに解決に向けたアクション案を検討し、最終報告書にまとめる。

## 6-2. 実現に向けたロードマップ

2018年度での提言内容に加え、2019年度の活動結果を想定し、実現までのロードマップ(案)を以下に示した(図6-3)。最終報告書に向けてさらに具体的なロードマップとそのアクション案を検討する。本年度の活動と平行し、2020年度のコンソーシアムの立上げに向けた準備のため、ニーズ・シーズの調査、体制・ルール整備、対象疾患の選定、活動計画の策定に着手することも視野に入れる。さらに、国のプロジェクトとの連携に関して、関係省庁や関係者へヒアリングの実施を検討する。

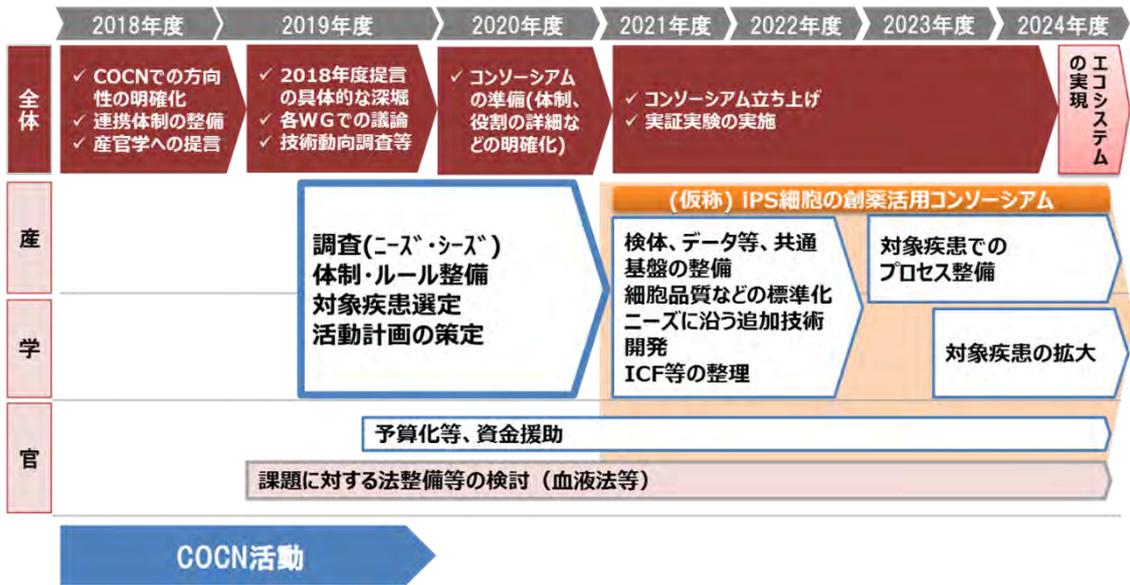


図 6-3. iPS 細胞の産業利活用エコシステムの実現に向けたロードマップ (案)

—以上—

一般社団法人 産業競争力懇談会（COCN）

〒100-0011 東京都千代田区内幸町 2-2-1

日本プレスセンタービル 4階

Tel : 03-5510-6931 Fax : 03-5510-6932

E-mail : jimukyoku@cocn.jp

URL : <http://www.cocn.jp/>

事務局長 中塚隆雄