

【産業競争力懇談会 2019年度 プロジェクト 最終報告】

【iPS 細胞の産業利活用に向けたエコシステム構築】

2020年2月12日

産業競争力懇談会 **COCN**

【エクゼクティブサマリ】

1. 本プロジェクトの基本的な考え方と目的

我が国は超高齢化社会を迎え、医療費は右肩上がりが増大し続け、国民概算医療費は2018年度で42.6兆円に上る等、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1.4兆円（2016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、日本では再生医療での利活用（臨床研究含む）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、細胞入手等の多くの課題があり、iPS細胞の産業利活用エコシステムの構築が急務である。

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のエコシステムを発展させ、共通基盤が貢献する再生医療、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

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た。さらに、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、提言として取りまとめた。2018年度の最終報告書で公開したiPS細胞の産業利活用エコシステムのあるべき姿を図1に示す。

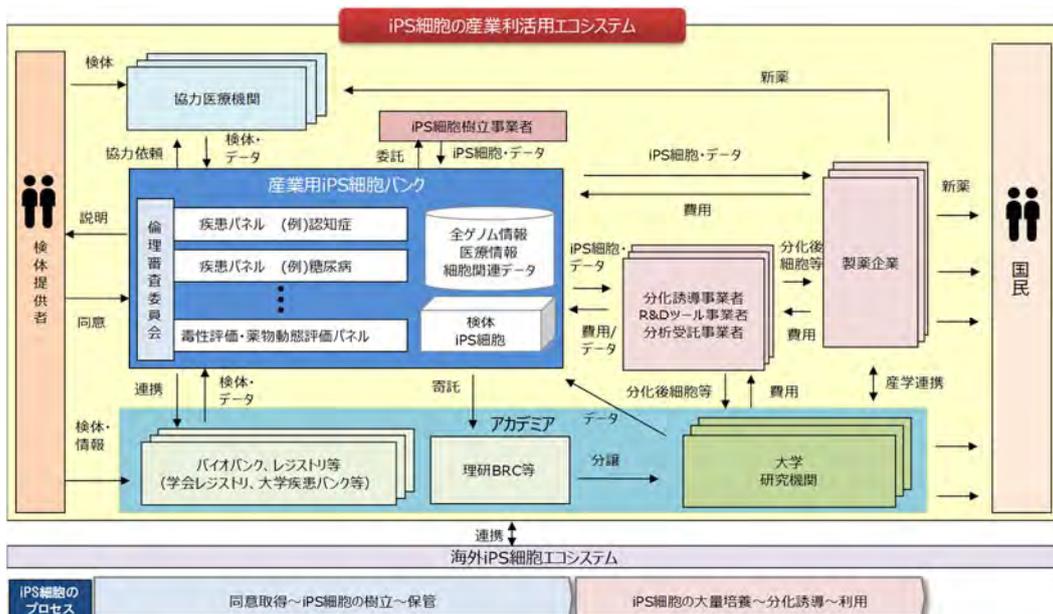


図1. iPS細胞の産業利活用エコシステムのあるべき姿

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、基本的に競争領域である大量培養以降では、基盤技術等に関して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と提言した。細胞バンクに始まり、大量培養、分化誘導、評価系の構築等と、創薬利用に至るまでに様々な技術的なハードルが分散・点在しているが、産官学の力を結集して iPS 細胞の創薬利活用から始まり産業利活用の面でも日本が世界を牽引することが望ましい姿である。

3. 2019 年度に検討した産業利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 3 つの主要な課題に対する深堀の議論をプロジェクト内で結成したワーキンググループで実施した。以下がその概要である。

- ① 製薬企業からみた課題と詳細ニーズの把握（ニーズ側の視点）
 - ・ 協調領域となる毒性評価や薬物動態評価に関して、ヒト iPS 細胞応用安全性評価コンソーシアム (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。特に心筋細胞の利活用は進んでいる。
 - ・ iPS 細胞の高効率樹立、迅速分化、オーガンオンチップ評価、自動培養等といった iPS 細胞周辺技術が急速に発展しつつある。
 - ・ 製薬会社のシーズとなる創薬候補品を探すための製薬会社のニーズと、iPS 細胞関係のバンク情報、技術などをマッチングさせるために、情報共有のプラットフォームの構築が必要である。
- ② 創薬ニーズを満たす試料のバンクのあり方（バンク側の視点）
 - ・ 国内の主要な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)と製薬企業にとって重要な各種情報(調査票情報・生理学検査情報等)を保管する TMM バイオバンクが整備されつつある。
 - ・ TMM バイオバンクで保有する試料は 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。TMM バイオバンクのデータ基盤へ iPS 細胞の創薬利活用に必要な機能を追加し、製薬企業のニーズを満たすバイオバンクとして活用が必要である。
- ③ 高品質、低コスト、標準化の実現に向けた技術動向調査（シーズ側の視点）
 - ・ 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誘導後の細胞の R&D ツールとしての使用状況について技術面から整理した。
 - ・ 技術シーズのミッシングピースを明確化するため、①に記載がある情報共有のプラットフォームの構築が必要である。

以上のワーキンググループでの議論の結果から整理すると、iPS細胞由来のエコシステムの構築を目指す上で、課題として大きく2点があり、その解決策としての提言は以下とした。

- (課題1) 産業利活用できる iPS 細胞、並びに医療情報等のデータの整備
- (解決策として提言1) 既存の枠組みに加え、東北メディカル・メガバンクの活用(データ基盤含む)
- (課題2) 創薬研究等での利活用に向けたニーズとシーズのマッチング
- (解決策として提言2) 情報共有を加速するプラットフォームの構築

但し、これらの課題は創薬が対象とする疾患、適用する創薬プロセスにより、具体的に収集すべき検体及び付随情報、技術開発の目標等が異なる。そのため、まずは製薬企業で利活用できる複数の疾患モデルまたは毒性評価等の評価系の更なる構築を目指し、東北メディカル・メガバンク、理研BRC等の活用を促進する。その状況を情報共有プラットフォームを利用して、産業利活用しやすい枠組みやルールを抽出し、今後の適用拡大を目指したエコシステムの構築を実証しながら推進するべきである。実施に際して、生体試料や医療情報及びゲノム情報を取扱う上で、倫理面での検討が非常に重要である。さらに、分化誘導技術、評価系の技術などの確立にはアカデミアにおける研究開発が重要である。検体を提供し、その成果を享受する国民に対しても、理解を求めることが必要である。そのため、情報共有を加速するためのプラットフォームには産官学で検討・発信する仕組みが必要である。

以上のことから、コンソーシアムを中心とするエコシステムの形成に至る次のステップとして、本最終報告書では、細胞リソースとして東北メディカル・メガバンク等の利活用を推進し、情報共有を加速させるためのプラットフォームの構築を産官学で推進すること、を提言とする。その実施形態の模式図を図2に示す。

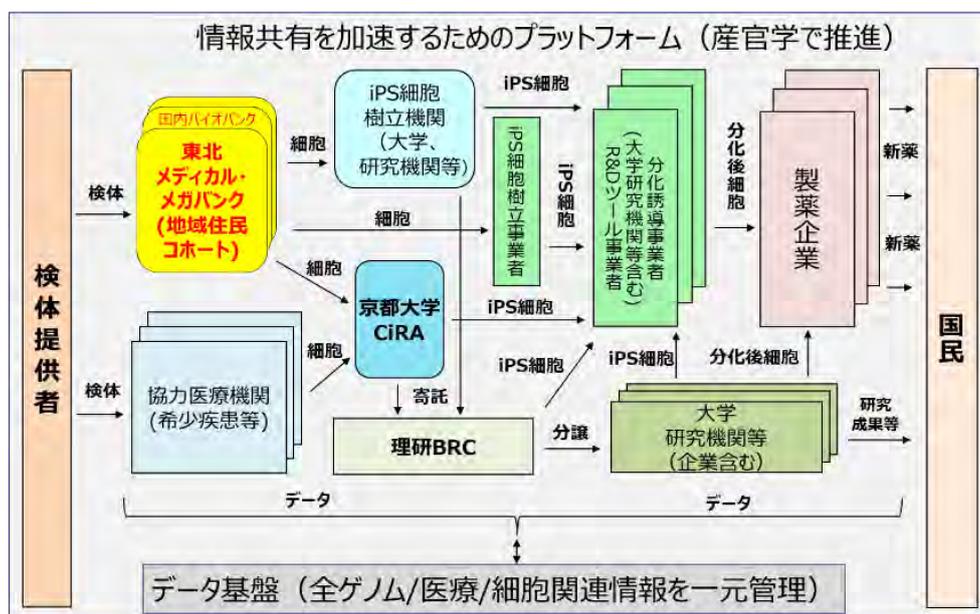


図2. 提言の模式図

本提言が、迅速かつ適切に実行されることで iPS 細胞の産業利活用が多くの方々の健康に寄与していくことを強く願っている。

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と今後の期待	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	9
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	12
3-4. データ基盤構築の必要性	13
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	14
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	14
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	15
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	17
4-3-1. 東北メディカル・メガバンクのコホート研究	17
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	17
4-3-3. 細胞に紐づく情報、試料・情報の利活用	18
4-4. 疾患特異的 iPS 細胞の利活用促進と今後の展望	19
4-5. 国内バイオバンクとの連携の可能性	20
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	21
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	21
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	22
5-3. 海外における iPS 細胞の関連技術動向調査	24
5-4. 産業利活用へ向けた最新技術の権利とその課題	26
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 ...	27
6-1. 各課題に対する解決策と提言	27
6-2. 実現に向けたロードマップ	29

【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	株式会社シード・プランニング	塩川 園子
21	メンバー	株式会社シード・プランニング	久保 延明
22	メンバー	株式会社シード・プランニング	阪口 舞
23	メンバー	株式会社シード・プランニング	棚部 絵見子
24	メンバー	株式会社島津製作所	高橋 雅俊
25	メンバー	株式会社島津製作所	野田 幸太郎
26	メンバー	株式会社島津製作所	上田 雅之
27	メンバー	株式会社島津製作所	植木 昌也
28	メンバー	株式会社島津製作所	御石 浩三
29	メンバー	清水建設株式会社	柿本 隆志
30	メンバー	第一三共株式会社	横田 博
31	メンバー	第一三共株式会社	小清水 右一
32	メンバー	第一三共株式会社	門嶋 大輔
33	メンバー	第一三共株式会社	高鳥 登志郎
34	メンバー	大陽日酸株式会社	宮野 聖
35	メンバー	タカラバイオ株式会社	横田 和拡
36	メンバー	武田薬品工業株式会社	山本 恵司
37	メンバー	武田薬品工業株式会社	藤本 利夫
38	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
39	メンバー	株式会社三菱総合研究所	中村 弘輝
40	メンバー	三菱商事株式会社	杉本 二郎
41	メンバー	三菱商事株式会社	吉田 直弘
42	メンバー	三菱商事株式会社	望月 啓一
43	メンバー	三菱商事株式会社	濱中 志郎
44	メンバー	日本アイ・ビー・エム株式会社	金子 達哉
45	メンバー	日本アイ・ビー・エム株式会社	原 忠司
46	メンバー	日本アイ・ビー・エム株式会社	岡崎 直人
47	メンバー	日本アイ・ビー・エム株式会社	高野 敦司
48	メンバー	株式会社 IHI	福地 泰彦
49	メンバー	株式会社 IHI	石井 浩介

#	区分	企業・大学・法人名	氏名
50	メンバー	ときわバイオ株式会社	松崎 正晴
51	メンバー	ときわバイオ株式会社	中西 真人
52	メンバー	国立大学法人東北大学	峯岸 直子
53	メンバー	国立大学法人東北大学	石田 典子
54	メンバー	株式会社 iPS ポータル	平峯 靖
55	メンバー	株式会社マイオリッジ	牧田 直大
56	メンバー	株式会社マイオリッジ	足立 峻吾
57	メンバー	株式会社マイオリッジ	依田 真由子
58	メンバー	株式会社マイオリッジ	石田 賢太郎
59	メンバー	ヤマトロジスティクス株式会社	久保田 妙子
60	メンバー	ヤマトロジスティクス株式会社	実本 卓
61	メンバー	一般社団法人 再生医療イノベーションフォーラム	大友 純(兼務)
62	オブザーバー	経済産業省	新階 央
63	オブザーバー	経済産業省	中尾 祐輔
64	オブザーバー	経済産業省	渡邊 佳苗
65	オブザーバー	文部科学省	宅間 裕子
66	オブザーバー	文部科学省	宮武 祐樹
67	オブザーバー	文部科学省	高木 友里恵
68	オブザーバー	文部科学省	清水 亨
69	オブザーバー	厚生労働省	山本 匠
70	オブザーバー	厚生労働省	富樫 直之
71	オブザーバー	厚生労働省	田井 貴
72	オブザーバー	国立医薬品食品衛生研究所	佐藤 陽治
73	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
74	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
75	COCN 担当実行委員	国立大学法人東京農工大学	宮浦 千里
76	COCN 担当実行委員	第一三共株式会社	久保 祐一
77	COCN 担当実行委員	株式会社日立製作所	田中 幸二
78	COCN 企画小委員	日本電気株式会社	武田 安司
79	COCN 企画小委員	株式会社日立製作所	菊地 達朗
80	COCN 事務局長	一般社団法人 産業競争力懇談会	中塚 隆雄
81	COCN 副事務局長	一般社団法人 産業競争力懇談会	五日市 敦
82	COCN 副事務局長	一般社団法人 産業競争力懇談会	佐藤 桂樹
83	メンバー	株式会社日立製作所	西内 重治
84	メンバー	株式会社日立製作所	甲斐 隆嗣
85	メンバー	株式会社日立製作所	大黒 浩
86	メンバー	株式会社日立製作所	雨宮 健介
87	メンバー	株式会社日立製作所	助川 直伸
88	メンバー	株式会社日立製作所	吉田 輝
89	メンバー	株式会社日立製作所	高丸 和也
90	メンバー	株式会社日立製作所	本郷 茜
91	メンバー	株式会社日立製作所	三溝 勝広
92	メンバー	株式会社日立製作所	山口 晶
93	メンバー	株式会社日立製作所	福島 宗親
94	メンバー	株式会社日立製作所	小笠原 志郎
95	メンバー	株式会社日立製作所	水沼 貞
96	メンバー	株式会社日立製作所	奥村 憲司
97	メンバー	株式会社日立製作所	片岡 信典
98	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、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、直面する超高齢化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、生き生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、Society5.0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、その対照群となる健常人 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、近年のゲノム編集技術、オルガノイド技術、オーガンオンチップ等の萌芽的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¹もあり、iPS 細胞の利活用によるバイオエコノミーが今後、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、並びに、分化誘導を含む製薬企業のニーズにマッチする関連技術や仕組みを実現する iPS 細胞の産業利活用に向けたエコシステム構築の整備が期待されており、提言としてまとめることが望まれている。

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 年度に実施した。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結成し、個別に議論して最終報告書を纏めた。

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した。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、最終報告書の提言としてまとめた。

1-2. 本プロジェクトの目的

本プロジェクトでは、推進テーマを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」として、実現するための提言をまとめて最終報告書で公表することを目的とした。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ための道筋を示す。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、

¹ 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」

iPS 細胞の付随情報（細胞提供者の健康データや遺伝情報、細胞製造プロセス情報）の匿名化データベースの整備、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テーマに入れて議論した。iPS 細胞による疾患研究と創薬分野では、①疾患 iPS 細胞を活用することで、病態を再現することが可能となり、②疾患 iPS 細胞と健常人 iPS 細胞を活用することで、薬効等を比較でき、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。本プロジェクトは図 1-1 に示すように、スコープを創薬支援としている。

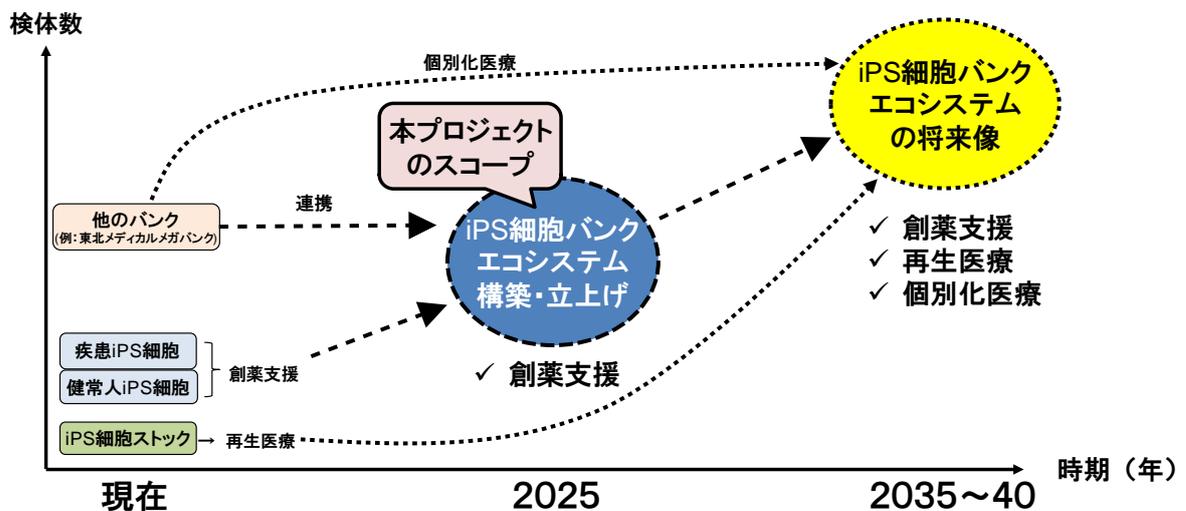


図 1-1. iPS 細胞の産業利活用エコシステムが目指す将来像と本プロジェクトのスコープ

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て、提言としてまとめた。

2018 年度に示したあるべき姿を社会実装するにあたり、2019 年度では、隘路となる 3 つの主要な課題に対して本プロジェクト内に課題ごとに深堀の議論をするワーキンググループを結成し、解決策を検討した。各ワーキンググループの課題は下記の①～③とした。

- ① 製薬企業から見た課題と詳細ニーズの把握（ニーズ側視点）
- ② 創薬ニーズを満たす試料のバンクのあり方（バンク側視点）
- ③ 高品質、低コスト、標準化の実現に向けた技術動向調査（シーズ側視点）

これら課題を含めた全体像とその解決策を議論する WG 活動の位置づけについては、図 2-1 に示す。

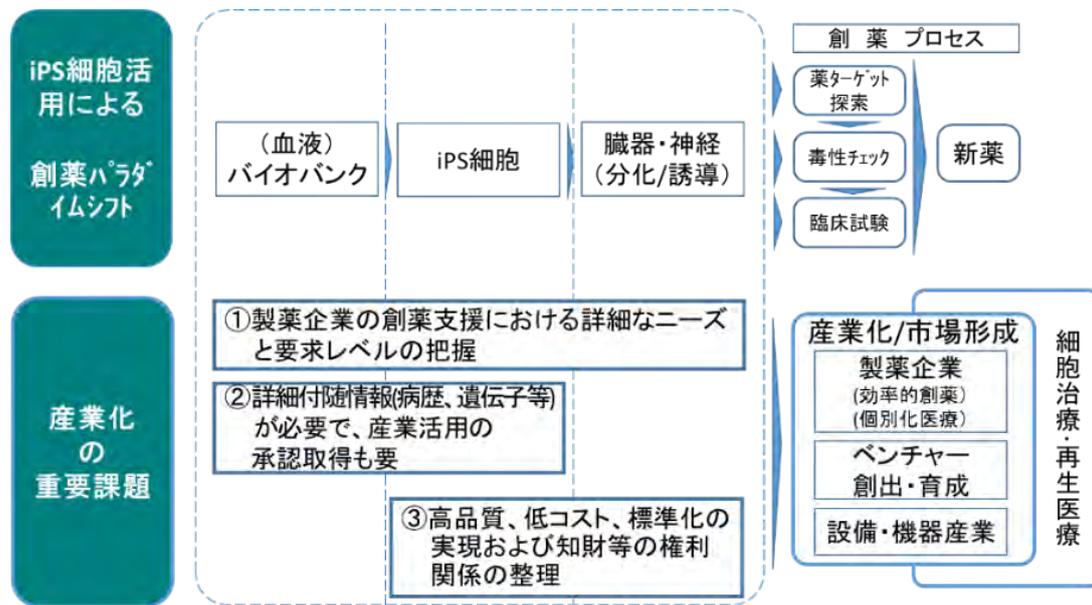


図 2-1. 産業化の重要課題とワーキンググループの位置づけ

それらワーキンググループの議論で整理した内容を取り纏め、それらをプロジェクト全体会議にて参加メンバーで議論した。それらの結果を提言としてまとめた。本プロジェクトの進め方は図 2-2 に示す。最終報告書では、課題①に関するワーキンググループでの議論の結果は最終報告書の 3 章、課題②は 4 章、課題③は 5 章、それらを総括した提言は 6 章に記載している。

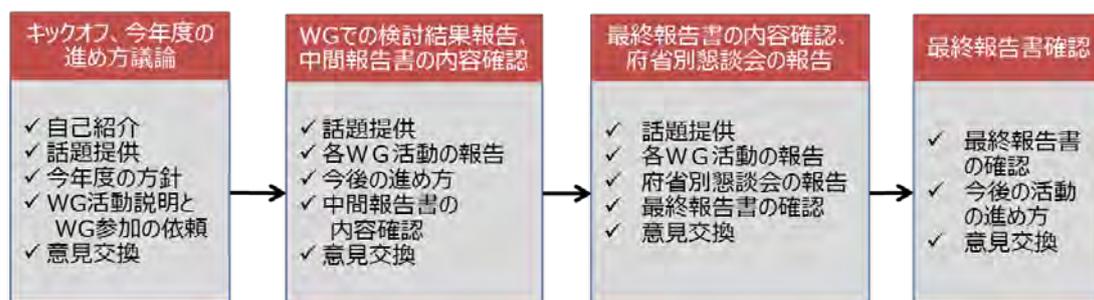


図 2-2. 本プロジェクトの進め方

3. iPS 細胞を活用した創薬のニーズと今後の期待

3-1. 創薬プロセスにおける iPS 細胞利活用の現状分析

我が国は世界に先駆けて超高齢化社会を迎え、医療費は右肩上がりが増大し続け、国民医療費総額は 2018 年度で 42.6 兆円に上り²、医療費の削減と医療の質の向上という難しい課

² 出典：厚生労働省「平成 30 年度 医療費の動向について」

題に直面している。その中で、国内の医薬品研究開発費 1.4 兆円（2016 年度）³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大型の iPS 細胞バンク（CIRM（米国）、EBiSC（欧州）等）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ープである、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に分かれるが、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（図 3-1）。詳細は 2018 年度の最終報告書を参照して頂きたい。

図 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 健康人	—	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 健康人	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	健康人 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	健康人 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

2019 年度にワーキンググループで議論した中で、協調領域でのニーズを 3-2 項、競争領域でのニーズを 3-3 項、データ基盤構築に関するニーズを 3-4 項に示した。

さらに、製薬会社へのヒアリングの際に高いニーズの一つとして、細胞樹立や細胞製造等に関する CRO 企業（Contract Research Organization）への委託があった。iPS 細胞の CRO 企業は国内でも多くの企業が立ち上がっており、世界的にも有望な企業が多い（図 3-2）。ただし、これら企業は各々得意な技術分野があり、製薬会社にとってコンタクトは個別に

³ 出展：製薬協「DATA BOOK 2017」

ならざるを得ない現状から、マッチングが加速し難い一因となっている。一元的な情報共有を担い、マッチング等を取りまとめる情報共有プラットフォームの仕組みが必要である。

図 3-2. iPS 細胞に関する CRO 企業の一例

企業名	実施内容				備考
	細胞採取	iPS 細胞樹立	iPS 細胞提供	分化誘導	
ときわバイオ		○	○		スルス RNA ベクター特長
iPS ポータル	○	○	○		関西特区に参画
リプロセル		○	○	○	海外 3 社買収
富士フイルム CDI	○	○	○	○	米 CDI 社を買収
タカラバイオ		○	○	○	Cellartis 連携
ニコン・セル・イノベーション		○	○	○	LONZA 連携
マイオリッジ		○	○	○	低コスト化技術

(各社 HP より抜粋し、独自に作成)

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、ヒト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。この分野は製薬企業にとっては協調領域となり、既にヒト iPS 細胞応用安全性評価コンソーシアム (CSAHi: Consortium for Safety Assessment using Human iPS Cells) が立ち上がっている。

CSAHi は、iPS 細胞関連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、健康人 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 (JPMA: Japan Pharmaceutical Manufacturers Association) 医薬品評価委員会 基礎研究部会が、2012 年 12 月に立ち上げたタスクフォースチーム TF5 である。JPMA 加盟企業以外にも、安全性試験受託研究機関協議会 (JAEL: Japan Association of Contract Laboratories for Safety Evaluation) 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、JACL 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。京都大学 iPS 細胞研究所 (CiRA)、大阪大学、東京大学及び国立医薬品食品衛生研究所 (NIHS) の先生方が有識者メンバーとして参加した。現在は、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¹⁻⁵⁾。CSAHi の大きな特徴の一つとして、CSAHi 内では知的財産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 では各社の知的財産が利活用可能か判断し、一般化普及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。

次に、具体的な CSAHi の成果に目を向けると、成果として先行したのはヒト iPS 細胞由来心筋細胞を用いたリスク評価に向けた共同研究である。医薬品規制調和国際会議 (ICH: International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use) による ICH-E14 ガイドライン^{6,7)}と ICH-S7B ガイドライン^{8,9)}により、医薬品候補の催不整脈誘発の可能性を QT/QTc 間隔の延長をリスクマーカーとして確認することがガイドライン化されており、ヒト iPS 細胞由来心筋細胞を用いた検証すべきリスク評価試験法の課題設定が明確であった。催不整脈作用陽性の 12 医薬品と 3 種の異なる MEA (Micro-Electrode Array) 機器を用いた多施設検証試験では、参加した 16 施設のどの施設でもすべての医薬品でほぼ均質なヒト iPS 細胞由来心筋細胞の FPD 延長作用結果を取得することが可能であることを示唆している¹⁰⁾。CSAHi は医薬品候補化合物の臨床試験導入に向けた評価目的に限らず、より早期段階で安全なリード化合物や医薬品候補化合物の選別をする目的で共同研究を進めているが、規制に関わる日本医療研究開発機構 (AMED: Japan Agency for Medical Research and Development) の研究費プロジェクト (JiCSA: Japan iPS Cardiac Safety Assessment) とも連携し、情報交換を行い、目的が合致するところでは CSAHi と JiCSA との団体間共同研究も実施し、オールジャパン体制での研究促進に貢献している。CSAHi メンバー企業の中には、JiCSA や米国 Cardiac Safety Research Consortium の Comprehensive in vitro Proarrhythmia Assay (CiPA) など規制に関わる共同研究に直接参加している企業もあり、ICH Working Group で行われている iPS 細胞由来心筋細胞のガイドラインへの取り込み可能性の議論に注目している。CSAHi における、致死性催不整脈に関わる共同研究は一段落しているが、一部の企業が、心収縮機能障害や心筋細胞毒性に関わる試験法開発のために共同研究を継続している。

CSAHi 肝臓チームは、肝毒性評価と薬物代謝評価でのヒト iPS 細胞由来肝臓細胞の利用可能性を検討してきた。薬物代謝に関わっては、少なくとも 5 種類の CYP 分子 (CYP1A、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A) の発現や活性が凍結ヒト初代培養肝細胞と同等レベルであることが求められている。結果として、CSAHi ではヒト初代培養肝細胞に置き換えることができるヒト iPS 細胞由来肝臓細胞が現段階では存在しないという結論に至り、CSAHi 肝臓チームは、実験検証的共同研究が休止状態となり一旦解散したが、一部メンバーから情報交換ネットワークとして重要な場であったため、CSAHi 肝臓情報交換チームとしての復活を予定している。

中枢神経領域に関しては、MEA を用いたヒト iPS 細胞由来神経細胞の電気生理的薬物応答を指標とする痙攣誘発予測可能性を検討することになった。施設間実験をおこなったところ、参加した 6 施設のいずれも痙攣陽性薬物と陰性薬物の作用分離判断が実施できたことから、2019 年度から本格的な施設間共同研究を実施する運びとなった。現在では MEA 記録データから薬物誘発痙攣徴候を判断するための研究は CSAHi と AMED プロジェクト (iNSENS: iPS Non-clinical Experiments for Nervous System)、HESI NeuTox MEA (米) という国際団体間連携による議論が可能な状況となっている。2019 年度に新たに CSAHi 神経チームを再構成するためにメンバー募集をしたところ、現在までに、製薬企業 11 社、CRO5 社、国の研究機関や大学 9 機関、iPS 細胞関連ベンチャー及びプロバイダー 7 社、機器メーカー及びプロバイダーその他 5 社 (計 34 社・機関) 参加、内、海外から研究機関 1 機関、iPS 細胞ベンチャー 3 社、機器メーカー 2 社 (計 6 社・機関) が加盟してきている。現在、神経細胞活動を電気生理学的に記録した MEA データを多指標パラメータとして数値化し、AI 手法も含めたデータ解析法による既知痙攣誘発陽性薬物の作用機序予測法の原型を確立し、多施設間パイロット検証試験が進められている。この手法は、MEA 以外として、よりハイスループットである Ca イメージング機器、より複雑な解析が可能となる生細胞イメージング機器によるデータ解析にも応用展開を試みている。本データ解析手法の一般化に成功した場合、将来的に、疾患 iPS 細胞を用いた薬効評価や安全性評価に関する共同研究に発展する可能性も考えられ、今後の CSAHi 神経チームの成果が期待されるところである。

さらに、CSAHi には細胞性状解析チームという、各チームの扱う iPS 細胞材料のマイクロアレイなどオミックスデータを用いて性状解析して、試験結果と合わせた議論を展開しているチームも存在する。また、AMED は、ヒト iPS 分化誘導細胞を用いた医薬品の安全性評価法の開発研究として、他に肝臓細胞と神経細胞に関して 2 つのプロジェクトを走らせている。

(3-2 項の参考文献)

- 1) 宮本憲優：ヒト幹細胞技術の薬剤安全性応用に向けた製薬企業の取り組み、そして世界動向及び団体間連携。バイオマテリアル—生体材料— 2015. 33. 206-211.
- 2) 宮本憲優：ヒト iPS 細胞技術を用いた薬剤誘導リスク評価への取り組みと課題。Pharmstage 2015. 15. 5-9.
- 3) 宮本憲優：ヒト iPS 細胞由来分化細胞の安全性薬理試験への応用。実験医学 2016. 34. 557-563.
- 4) 宮本憲優：ヒト iPS 細胞由来細胞の安全性研究利活用。谷本学校 毒性質問箱 第 21 号。サイエンティスト社 (印刷中)。
- 5) ヒト iPS 細胞応用安全性評価コンソーシアム。
<http://csahi.org/index.html> [2019. 5. 8]
- 6) Guidance for industry. E14 clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs. FDA CDER. 2005.
- 7) 非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価。厚生労働省。2009.
- 8) Guidance for industry. S7B nonclinical evaluation of the potential for delayed ventricular

repolarization (QT interval prolongation) by human pharmaceuticals. FDA CDER. 2005.

- 9) ヒト用医薬品の心室再分極遅延 (QT 間隔延長) の潜在的可能性に関する非臨床的評価. 厚生労働省. 2009.
- 10) Takasuna K, Asakura K, et al: Comprehensive in vitro cardiac safety assessment using human stem cell technology: Overview of CSAHi HEART initiative. J Pharmacol Toxicol Methods 2017. 83. 42-54.

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手にするために大変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。その中でも特に、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による創薬の効率化が必要不可欠な状況となり、製薬会社から期待されている。

一般的な医薬品の創薬プロセスと iPS 細胞の利活用に関する全体像を図 3-3 に示す。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国内の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、新規参入や大型投資がしづらい状況にある。また、競争領域であるが故、情報共有がし難く、現状の期待や要望がこれまで明らかにされる機会が非常に少なかった。しかしながら、現在では疾患特異的 iPS 細胞の創薬利活用は非常に期待されており、図 3-4 に製薬会社の iPS 細胞への期待と要望をまとめた。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る動きが始まりつつある。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

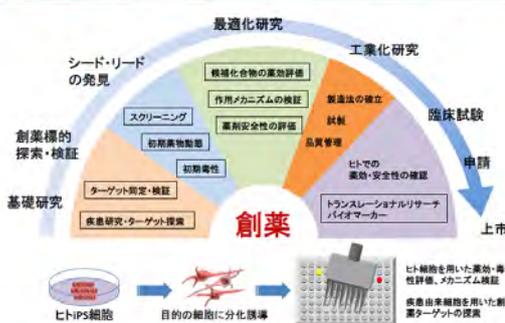


図 3-3. 創薬プロセスと iPS 細胞の活用

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 3-4. 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)

さらに近年では iPS 細胞周辺技術が急速に発展し、下記技術（一例）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つつあり、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急速に進んでいる状況にある。わが国でもこの競争に乗り遅れないように注力していく必要がある。

- ・ 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
- ・ オーガンオンチップやオルガノイド等による高次評価系の利用
- ・ プレシジョンメディシンによるリアルワールドデータの利用

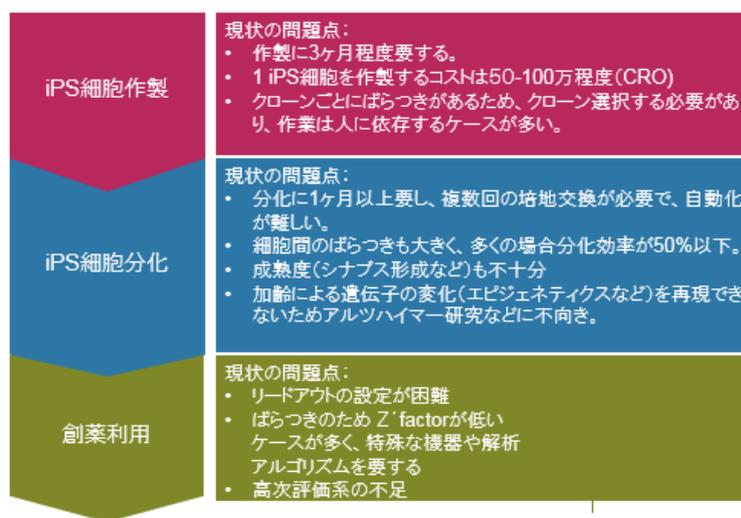


図 3-5. 創薬利用する上でボトルネックとなる課題

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 3-5 にまとめた。これら問題点を解決し、技術の急進を適切にピックアップして、創薬への利活用を促進させる情報共有プラットフォームを世界に先駆けて日本で整備、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。

3-4. データ基盤構築の必要性

製薬企業などが疾患特異的 iPS 細胞を創薬に利活用する際には、創薬の目的に応じた疾患患者からの細胞と必要な付随情報を共に入手できる環境が望まれている。これは健常人 iPS 細胞においても同様である。

特に、創薬目的に応じた患者や、その患者から樹立された iPS 細胞の有無を簡便に検索できたり、患者情報や家族歴、臨床データ、樹立方法や品質検査結果などの細胞情報、IC（インフォームドコンセント）の取得内容や権利関係などの付随情報一式が参照できる検索システムに対するニーズは高い。また、検索の結果、すでに樹立され保存されている iPS 細胞の中に目的の細胞がない場合や、あったとしても臨床データ等の付随情報の不足や IC の内

容などにより創薬への利活用が困難となる場合に備え、オンデマンドで目的に応じた患者を探して創薬活用可能な IC と十分な付随情報を付加した細胞の採取を行える環境も同時に求められる。

このような要望に応えるためには、細胞のドナーとなる患者のリクルートから製薬会社における創薬利活用に渡る一連のバリューチェーンをエコシステムとして構築する必要があるが、それを支えるデータ基盤の存在もまた重要となる。

製薬会社側のニーズに応えられる患者や細胞の検索システム、患者情報や臨床データなどの要配慮個人情報も含めた付随情報の整備と管理、細胞の樹立方法や品質などの細胞情報の整備、IC の内容や細胞の権利関係の整理と管理、分化誘導に関わる協調領域情報と競争領域情報の整理と管理など、エコシステムを円滑に運用するために必要となる基本的な機能や、オミックス情報などを組み合わせたデータ解析など創薬研究を支援する機能の拡張も見据えたデータ基盤の構築が必須である。図 3-6 に概念図を示す。

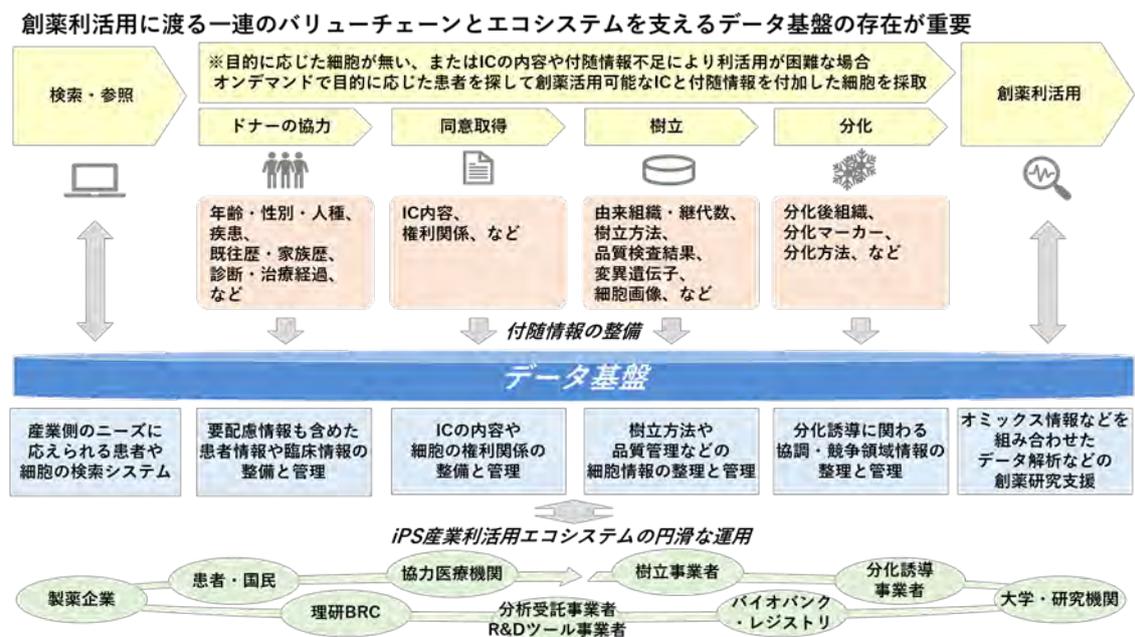


図 3-6. データ基盤概念図

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 (PBMC: Peripheral Blood Mononuclear Cells) に Epstein-Barr ウィルスを感染させた不死化 B 細胞 (LGL: Lymphoblastoid Cell Line) 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、LGL 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、LGL 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の 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¹、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²。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³。さらに、50 万人規模の UK Biobank^{4,5}（試料収集 2006～2011）および 100 万人規模を目指す All of US Research Program⁶（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 LGL 樹立を確認しており⁷、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。

本章ではワーキンググループで議論した結果として、4-2 項に国内バイオバンクの状況整理と現状、4-3 項に東北メディカル・メガバンクの状況、4-4 項に疾患特異的 iPS 細胞樹立拠点の状況、4-5 項に国内バイオバンクとの連携の可能性を示す。

（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.ctsu.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⁸。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⁹。また、LGL 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）¹⁰や三重大学¹¹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、JPHC¹²（多目的コホート研究）、J-MICC¹³（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。図4-1に主な国内のバイオバンクの調査結果を示す。

	バイオバンク・ジャパン	ナショナルセンター・バイオバンクネットワーク	東北メディカル・メガバンク	京都大学病院 クリニカルバイオリソースセンター	岡山大学病院 バイオバンク	難治疾患バイオリソースセンター	三重大学 バイオバンク 研究センター	日本人由来B細胞株・DNAバンク	理研細胞バンク
実施主体	東京大学医科学研究所、理化学研究所	国立がん研究センター、国立循環器病研究センター、国立国際医療研究センター、国立精神・神経医療研究センター、国立成育医療研究センター、国立長寿医療研究センター	国立循環器病研究センター、国立国際医療研究センター、国立精神・神経医療研究センター、国立成育医療研究センター、国立長寿医療研究センター	国立国際医療研究センター、国立精神・神経医療研究センター、国立成育医療研究センター、国立長寿医療研究センター	国立国際医療研究センター、国立精神・神経医療研究センター、国立成育医療研究センター、国立長寿医療研究センター	国立国際医療研究センター、国立精神・神経医療研究センター、国立成育医療研究センター、国立長寿医療研究センター	国立国際医療研究センター、国立精神・神経医療研究センター、国立成育医療研究センター、国立長寿医療研究センター	国立国際医療研究センター、国立精神・神経医療研究センター、国立成育医療研究センター、国立長寿医療研究センター	国立国際医療研究センター、国立精神・神経医療研究センター、国立成育医療研究センター、国立長寿医療研究センター
設立	2003～2018年 (試料収集)	2011年10月 (バイオバンクネットワーク設立)	2012年 (2013年5月～試料収集)	2017年11月 (2013年9月キャンサーバイオバンク設立)	2015年4月	2013年2月	2010年6月	2005年 (1984年遺伝子バンク・細胞バンク設立)	2001年 (1987年ジーンバンク事業開始)
対象 (試料提供者数)	患者 (約27万人) 2018年5月	患者 (約7万人、登録者数含む) 2019年3月	地域住民 (約15万人) 2019年9月	健康人・患者 (約4,600人) 2019年6月	患者 (約5,500人) 2019年10月	患者 (約6,000件) 不明	患者 (7,600検体) 2017年	健康人・患者 (約2,200人) 2019年10月	ヒト (健康人、病歴保有者、患者)、マウス、その他の動物、植物、2019年9月 ヒトiPS細胞 (健康人92人、疾患特異約753人) 日本人由来LCL: 245人、モングロイド由来LCL: 150人他
血液細胞試料数	-	約13,700人 (末梢血生細胞) 国立循環器病研究センター、他	約14.4万人 (末梢血単核球) LCL: 約3,500人 増殖T細胞: 約3,900人	-	3,616人 (末梢血単核球)	LCL: 700症例	不明	LCL: 約2,200人 (PSC細胞株約1,000人, JBIC細胞株約1,200人)	ヒトiPS細胞 (健康人92人、疾患特異約753人) 日本人由来LCL: 245人、モングロイド由来LCL: 150人他
試料の種類	DNA/血清	全血/血漿//血清/DNA/RNA/凍結組織等/リンパ芽球・その他の培養細胞/髄液/尿/便等	DNA/血清/血漿/尿/末梢血単核球/臍帯血単核球/LCL/増殖T細胞	全血/全血DNA/血漿/血漿DNA/内視鏡生検組織(がん部、非がん部)	血清/血漿/パフィーコート/末梢血単核球/尿/尿水/胸水/気管支肺胞洗浄液/組織等	DNA/細胞 (各種癌細胞株、初血液(血清・血代培養細胞、原因型)/血液細胞/不明先天異常症患臓器/DNA等 者由来LCL) 等	不明	日本人由来 LCL・DNA	細胞 (臍帯血細胞/幹細胞/iPS細胞/LCL等) 他
データ備考	・患者情報 (性別/年齢/診断/既往歴/服薬/飲酒/喫煙/身体・体重/血液・血液生化学/一部感染 (HBV, HCV) 情報)	・患者情報 (性別/年齢/既往歴/家族歴/飲酒/喫煙) ・血液・尿検査情報 ・病型情報 (主病名/併存病名) ・付加医療情報 (薬剤情報/検査情報/特殊治療)	・コホート調査における調査情報 ・血液・尿検査情報 ・生理検査情報 ・MRI検査情報 ・ゲノム配列情報 ・オミックス情報 ・各種医療情報	・臨床情報/検査情報/問診情報 ・オンテマンド検査システムなど) と連携、臨床検査結果や投薬記録などの豊富な診療情報を提供 等を支援する産学連携の枠組み	・臨床情報 ・情報システム (電子カルテ、検査システムなど) と連携、臨床検査結果や投薬記録などの豊富な診療情報を提供	・不明	・利用は共同研究のみ ※他にも佐賀大学等、大学病院内あるいは共同研究を対象として血液細胞を収集するバイオバンクあり	・不明	・リソース (委託・寄託元により異なる (東京大学医科学研究所、京都大学、他より委託・寄託)
引用	日本医療研究開発機構 (AMED) /ゲノム医療研究支援/バイオバンク/バイオバンク情報一覧・バイオバンク最新情報 (https://www.biobank.amed.go.jp/biobank/index.html) およびバイオバンク情報一覧に記載の各HPより								

図 4-1. 主な国内のバイオバンクの調査結果

(4-2 項の参考文献等)

8. https://biobankjp.org/info/shiryu_panf.html
9. 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: Tohoku Medical Mega bank) 計画では、東北大学 (ToMMo) と岩手医大 (IMM) 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^{14, 15, 16, 17}。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、地域自治体を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 (LIMS: Laboratory Information Management System) 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 の試料提供に役立てている。

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 / γ 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 5,600 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 3,000 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) 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 細胞研究所の山中伸弥所長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人由来の 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ンシーケ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。現在、理研 BRC では iPS 細胞のカatalog を公開 (<https://cell.brc.riken.jp/ja/hps>) しており、必要な iPS 細胞を探すことが可能になっている。

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、国内と比較して予算・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、利活用の促進を目指したり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、長年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 ToMMo 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。ここで樹立した iPS 細胞は理研 BRC で寄託され、理研 BRC より提供する計画である。

TMM に保管されている約 15 万の試料には、①付随情報が充実している、②iPS 細胞取得の同意済、③三世代コホート研究が充実、等々の特長があり、製薬企業が創薬研究に活用するための条件が揃っている。そこで、国内バイオバンクとの連携のモデルケースとして実際

に活用を検討することが必要である。そこで、TMM を例に国内バイオバンクと連携したエコシステムの模式図を図 4-2 に示す。これまで AMED 事業である疾患特異的 iPS 細胞樹立プロジェクトで検体を収集していた協力医療機関に加え、TMM からの検体も必要に応じて活用することで、製薬企業が必要とする iPS 細胞を提供することがより一層可能となる。実現へ向け、関係機関への協力を提言とする。

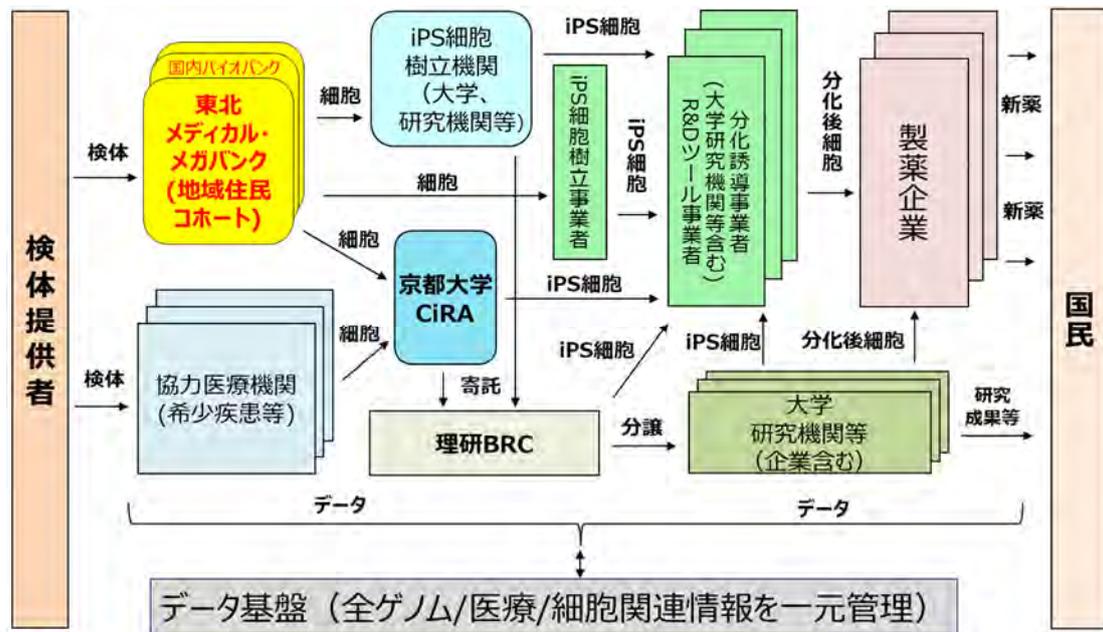


図 4-2. 東北メディカル・メガバンクとの連携

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した細胞の使用状況について整理した。現在の iPS 細胞作製の解決すべき問題点として、①iPS 細胞の初期化の不完全さや染色体の不安定性の原因の解明が必要であること、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、バンクに寄託されている iPS 細胞の品質や特性の均一性を担保すること、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、自動化による再現性の高い iPS 細胞の作製と、その作製工程の記録により品質の保証が求められること、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提供するベンチャーが多数存在するため、特に競合状況にある心筋分野にフォーカスし、市場が顕在化していない状況で各ベンチャーが今後どのように研究開発を展開しようとしているのかを精査しているが、本分野が適切な協調/競争領域になりにくい状況であることが推察される。iPS 細胞由来心筋細胞関連企業の例を図 5-1 に示す。

現状、政策や政府補助金によって多くのベンチャーが本分野の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て競争していくことが望まれている。今後より効果的な産業化を目指すための方策として、各ベンチャーからのヒアリングを行い、適切な競合環境を整備することであるべき協調領域の方向性を明示していくための情報共有のプラットフォームを構築することが必要である。

本章では、ワーキンググループで議論した、5-2 項にエコシステム構築に必要な基盤技術、5-3 項に海外における技術動向、5-4 項に産業利活用に向けた最新技術の活用状況について示す。

細胞販売	社名	マイオリッジ	富士フイルム CDI	タカラバイオ (iHeart Japan)	Axol bioscience	Ncardia	リプロセル	幹細胞&デバイス 研究所
	本社	日本	米国 (日本)	日本	英国	ベルギー	日本	日本
	製品名	CarmyA	iCell心筋細胞2.0 iCell心筋筋撃細胞	Miracell cardiomyocytes cardiomyocyte3D	Ventricular/ Atrial cardiomyocytes	Pluricyte Cardiomyocyte kit	Reprocardio2	SCAD-MT™ Cardiomyocytes
	特徴	プロテインフリー培地での分化誘導による心筋細胞と成熟化	薬理応答に一番よく使用されている心筋細胞	京都大学iPS細胞研究所によって研究開発されたヒト心筋細胞の作製技術を導入	心筋細胞を心室筋と心房筋に区別して生産	低い静止膜電位 (~78mV)を示す心筋細胞	3Dバイオプリンターによる3次元心臓様構造体の作製	ナノファイバー上での培養による3次元配向性心筋細胞
細胞加工	社名	セルフアイバ	TARA	novoheart	Biolife4D			
	本社	日本	米国	カナダ	米国			
	形状	ファイバー	ワイヤー	オルガノイド	オルガノイド			
	特徴	細胞をファイバー状に加工	細胞をワイヤー上にして心筋細胞の収縮力を測定/Heartオンチップ	心室筋心臓組織片 / 心臓オルガノイドチャンバー	3Dバイオプリンティングによる心臓			

図 5-1. iPS 細胞由来心筋細胞関連企業の例

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 細胞から分化した成熟化した細胞や組織が手に入れられるよう調製プロトコルの標準化や技術指導などの支援体制構築も必要である。そのためには、協調領域の設定を定義したうえで新しい技術を持つベンチャーも加えた完成度の高いエコシステムを構築する必要がある。

本報告書 3 章でも報告されている通り、製薬会社の iPS 細胞に対するニーズは、「標的分子探索」「薬効薬理評価」「毒性評価」「薬物動態評価」と多岐に渡っており、これらをまとめて議論すると議論が発散してしまうため、本項においては健常人 iPS 細胞を用いた毒性評価に焦点を当てることとする。創薬プロセスにおいて、薬剤の反応と細胞の遺伝的バックグラウンドとの相関を解析することは、データの質を向上させるためには非常に有用な手段の一つとなり得る。しかしながら、一企業の中で遺伝的バックグラウンド等のソースが整備された iPS 細胞株を複数種類そろえ、全てを分化誘導し、ハイスループットに薬剤評価を行うことのできる細胞パネルを作製することは困難である。そこでエコシステムの例として 4-2 項の東北メディカル・メガ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を活用し、誘導効率が高い均質な iPS 細胞の樹立を行い、効率的な分

化誘導や細胞の成熟化、さらには細胞の組織化技術等を結集することで、遺伝的バックグラウンドに分けた創薬に有用なハイスループット系 iPS 細胞由来分化細胞評価パネルを作製することを示したい。この例を図 5-2 に示す。本パネルについては、第 4 章記載の東北メディカル・メガバンクにおいて保存されているゲノム情報やコホート情報が付随している細胞試料から iPS 細胞を樹立し、神経や心筋等の必要な種類の分化細胞へ分化誘導を行い、複数ドナーの細胞が入っている ready-to-use なプレートを作製するというものであり、このアッセイ系により薬剤の反応と細胞の遺伝的バックグラウンドとの相関を解析することのできる質の高いデータを取得することが可能になる。そしてエコシステムの一連のバリューチェーンとして、これらを製薬やアカデミアで創薬・疾患研究に資することで、国際競争力のある iPS 細胞バンクによる創薬基盤を整備していくことが望まれる。

また、毒性評価等の協調領域になりやすい分野以外の、標的分子探索や薬効薬理評価等の競争領域においても、同バリューチェーンを活用し、各企業のニーズに合わせた疾患 iPS 細胞を用いることで応用可能である。

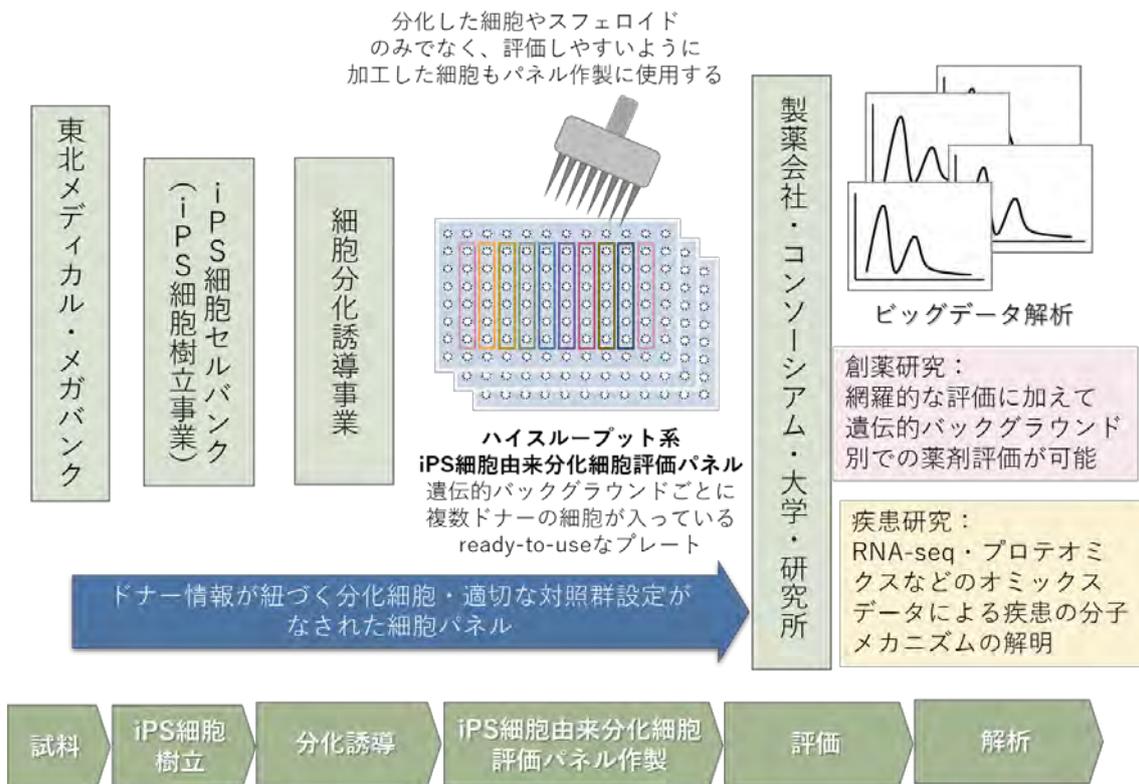


図 5-2. iPS 細胞由来分化細胞評価パネル

米国では、これらの一連の自動化の実証が進んでおり、特に NYSCF (New York Stem Cell Foundation; ニューヨーク幹細胞財団) はハーバード大学と共同で NYSCF Global Stem Cell Array® と呼ぶ自動化装置を開発し¹、2015 年に Nature Method でその効果を発表した²。国内においても、日立製作所が 2019 年 3 月にニュースリリースした iPS 細胞大量培養装置など、iPS 細胞に関する高度な要素技術を有している会社が多数ある。それらが一体で課題を解決するような

サポーターディングインダストリー業界の集約や情報共有のプラットフォームの構築が必要である。
 (5-2 項の参考文献等)

1. <https://nyscf.org/research-institute/global-stem-cell-array/>
2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26237226>

5-3. 海外における iPS 細胞の関連技術動向調査

海外ではセルバンクの利活用が進んでいることに加え、ゲノム編集技術を用いた疾患モデルを製薬会社に提供する事業をおこなっているベンチャー企業も顕在化している。現状、ゲノム編集技術には高額なライセンス料などの問題があり、企業での商用ライセンスの使用には高いハードルがある。しかしながら、疾患特異的 iPS 細胞と健常人 iPS 細胞での比較とは異なり、ゲノム編集技術を用いることで疾患 iPS 細胞とコントロール株の遺伝的バックグラウンドを同等にすることができ、分化株における実験的バラつきを最小限に抑えることが可能である。今後日本においても、iPS 細胞セルバンクを補完する技術としてゲノム編集技術を用いた疾患モデルを提供する企業が出てくることが望まれる。海外の先行事例を図 5-3、図 5-4 に示す。

また海外で先行する他の事例として、オーガンオンチップなどの技術が挙げられる。この技術について図 5-5 に示す。すでに米国では、in vitro での臓器機能発現とそれによる医薬品アッセイ開発がベンチャー企業を中心に進められている。しかしながら、これらの技術に対する有用性の評価は未だ海外においても低く、この分野における価値の高い製品を生み出すためには、製薬会社や細胞製造会社、チップ製造会社等がより協調していくことが必要である。

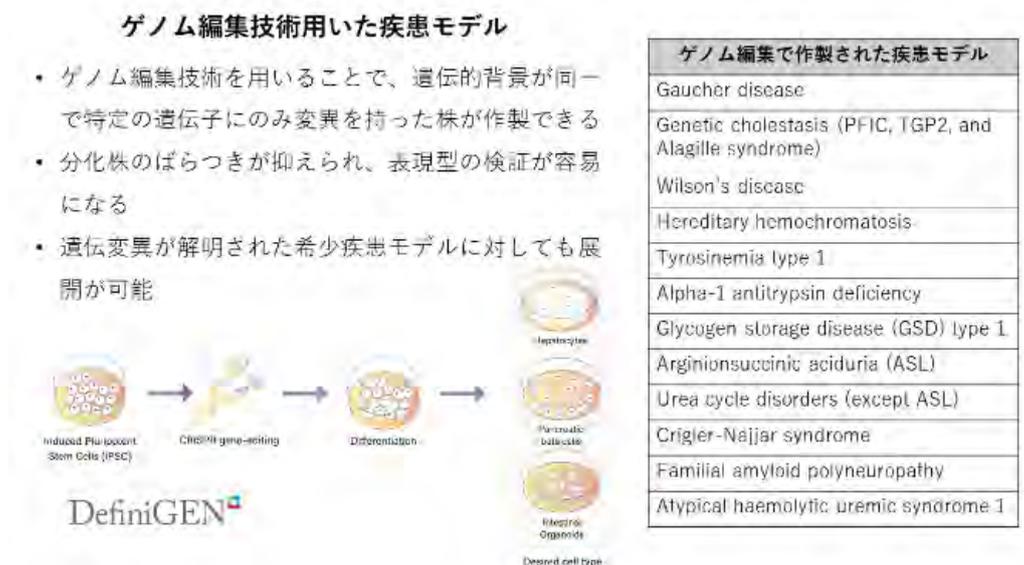


図 5-3. 海外先行事例

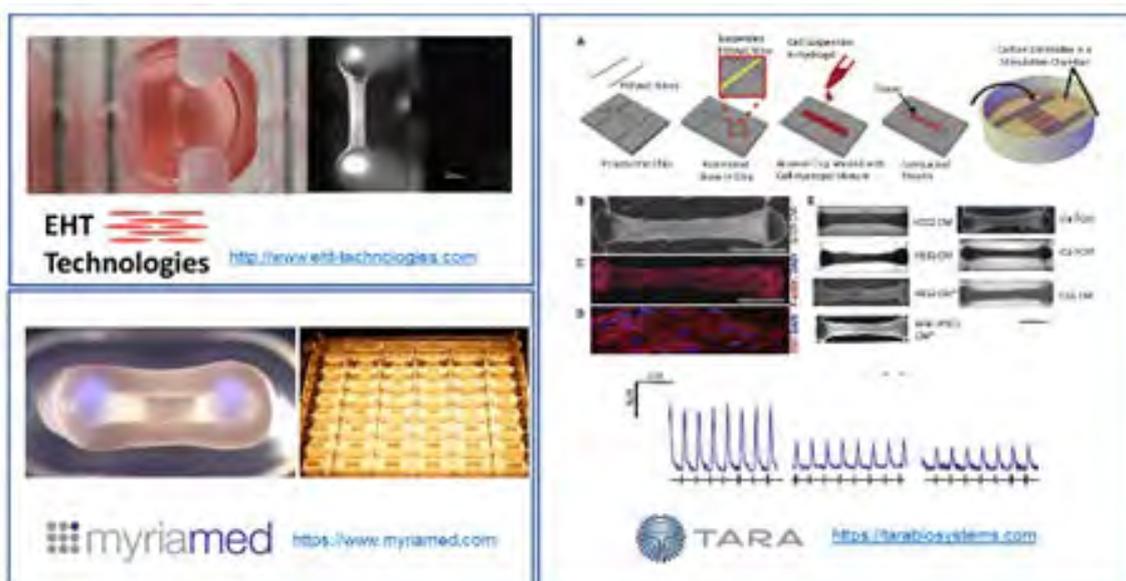


図 5-4. 海外先行事例

産学連携での創薬、疾患メカニズム研究に貢献する
human on-a-chipの作製

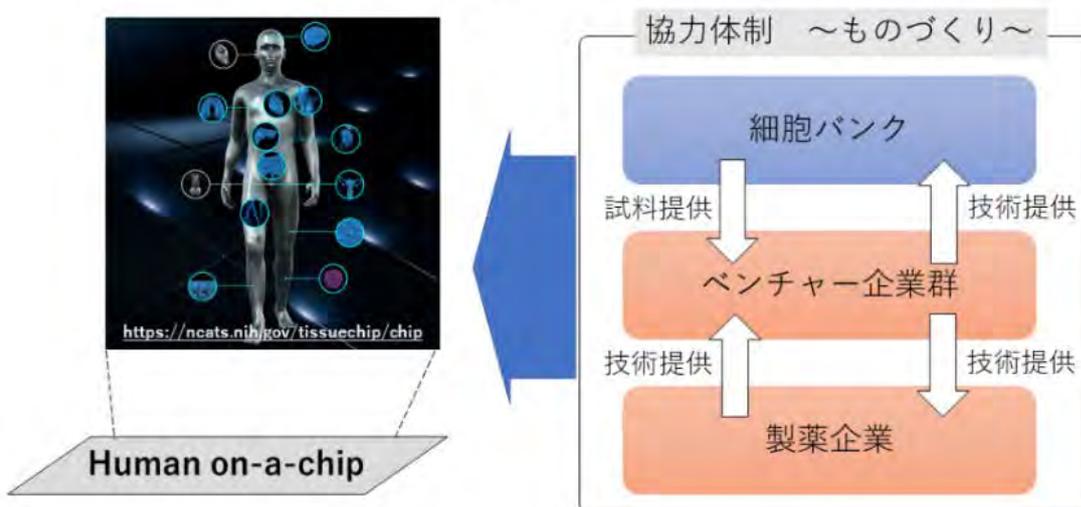


図 5-5. 最終目標：human on-a-chip 作製

さらに近年、AI 技術を用いて心筋のプライマリー細胞より得た供試データを基に、薬剤応答における iPS 細胞由来心筋細胞の未熟さを補う試みがなされている。こうした AI 技術のバイオ分野への応用は、iPS 細胞由来分化細胞の共通の問題点である“成熟化”を補完する技術として今後着目すべきものである。これからの時代、AI やシミュレーション技術により in vitro のアッセイ系の有用性を向上させた付加価値の高い製品を開発するとともに、需要側の細かなニーズにあった製品を、技術力を持つベンチャー企業が提供していけるビジネスモデルを構築していくことが重要である。

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 年以上が過ぎ、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、前項で取り上げたように、海外で先行するセルバンク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。その原因としては、海外と比べて日本は 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のある技術を多く保持しながら、現状では本質的な競争が促されにくい状況にあることが推察される。今後は、5-2 項で述べた iPS 細胞由来分化細胞評価パネルの作製をもとに日本が保有する高い技術力を結集させたエコシステムを構築するとともに、5-3 項で挙げた海外での先行技術も積極的に取り入れ、分野に捉われずに科学技術の力を結集して先導的な挑戦を続けるシステムを構築していく必要がある。そのためにも、競合優位性のあるテクノロジーを組み合わせたビックピクチャーを掲げ、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が必要である。そのため、産官学が一同に集まり情報共有を加速するプラットフォームの構築をすることが重要である。

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. 各課題に対する解決策と提言

上記の 3、4、5 章で示したワーキンググループで検討した解決策を下記にまとめた。

①製薬企業からみた課題と詳細ニーズの把握（ニーズ側の視点）

創薬プロセスのなかで、協調領域となる毒性評価や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。特に心筋細胞の利活用は進んでいる。

さらに近年では、iPS 細胞の高効率樹立、迅速分化、オーガンオンチップ評価、自動培養等といった iPS 細胞周辺技術が急速に発展しつつある。現状、利活用が進んでいないそれら技術の利活用が今後促進されれば、競争領域を含む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くなるため製薬企業の期待が大きい。

製薬会社のシーズとなる創薬候補品を探すために製薬会社のニーズと、これらの最近の技術動向や CSAHi における活動といった iPS 細胞関連技術シーズをマッチングさせるために、情報共有のプラットフォームやマッチングの仕組みを構築することが解決策として必要である。

②創薬ニーズを満たす試料のバンクのあり方（バンク側の視点）

国内の主要な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)と製薬会社にとって重要な各種情報(調査票情報・生理学検査情報等)を保管する TMM バイオバンクが整備されつつある。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。TMM バイオバンクのデータ基盤に iPS 細胞の創薬利活用に必要な機能を追加し、製薬企業のニーズを満たすバイオバンクとして活用することが解決策として必要である。

③高品質、低コスト、標準化の実現に向けた動向調査（シーズ側の視点）

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誘導後の細胞の R&D ツールとしての使用状況について技術面から整理した。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、協調をしており、さらに各社が有効で国際競争力のある技術を開発、事業化していくために、現状、個別対応となっている製薬企業のニーズを共有していく仕組み(ガラパゴス化しない仕組み)をエコシステムに取り入れていかなければならない。そのため、①に記載がある情報共有のプラットフォームを構築することが解決策として必要である。

以上の議論の結果から整理すると、iPS 細胞由来のエコシステムの構築を目指す上で、課題として大きく以下の 2 点があり、その解決策としての提言を以下に示す。これら課題は独立して検討するものではなく、双方が解決して初めて、エコシステムの構築が達成できるものである。

(課題 1) 産業利活用できる iPS 細胞、並びに医療情報等のデータの整備
(解決策として提言 1)

既存の枠組みに加え、東北メディカル・メガバンクの活用 (データ基盤含む)

(課題 2) 創薬研究等での利活用に向けたニーズとシーズのマッチング
(解決策として提言 2)

情報共有を加速するプラットフォームの構築

これらの課題は創薬が対象とする疾患、適用する創薬プロセスにより、具体的に収集すべき検体及び付随情報、技術開発の目標等が異なる。そのため、まずは製薬企業で利活用できる複数の疾患モデルまたは毒性評価等の評価系の構築を目指し、それら検討の中で、産業利活用しやすい枠組みやルールを抽出し、今後の適用拡大を目指しエコシステムを構築することを実証しながら推進するべきである。ただし、実施に際しては、生体試料や医療情報及びゲノム情報を取扱う上で、倫理面での検討は非常に重要であり、また、分化誘導技術、評価系の技術などの確立にはアカデミアにおける研究開発が重要であるので産官学で検討する必要がある。産官学の役割については、2018 年度の最終報告書の図を若干見直した図 6-1 を示す。

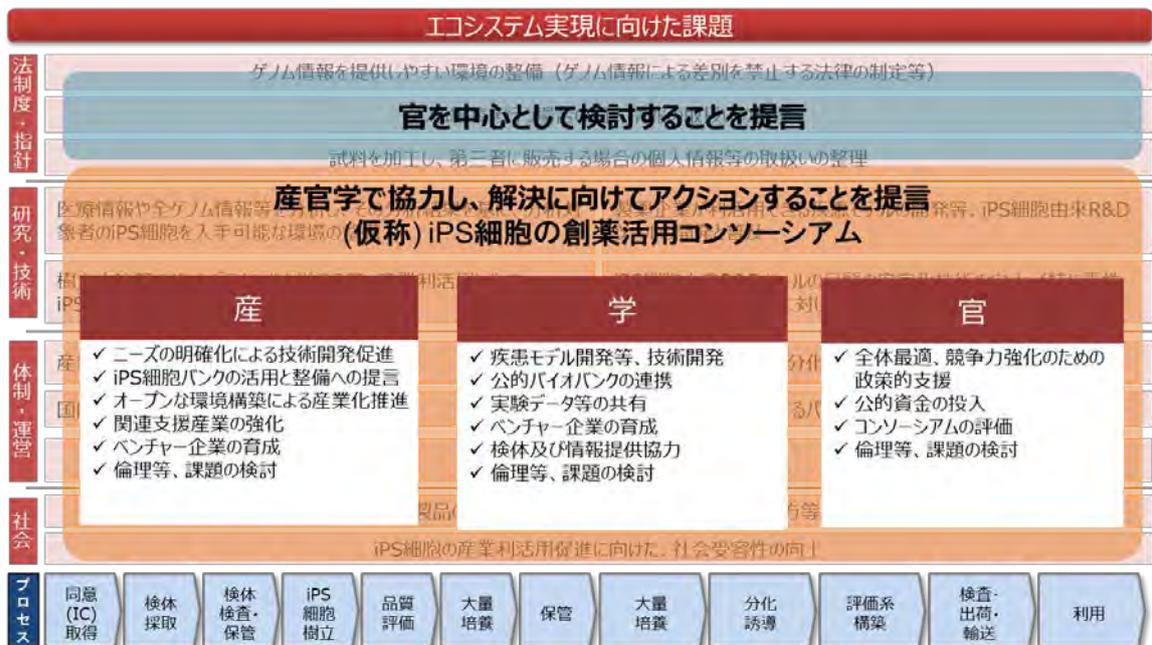


図 6-1. 産官学の役割

以上のことから、本最終報告書では、細胞集めに東北メディカル・メガバンクの利活用を推進すること、iPS細胞に関する情報共有を加速するプラットフォームの構築を産官学で推進すること、を提言とする。その実施形態は図4-2に情報共有を加速するプラットフォームを加えた形となり、模式図を図6-2に示す。

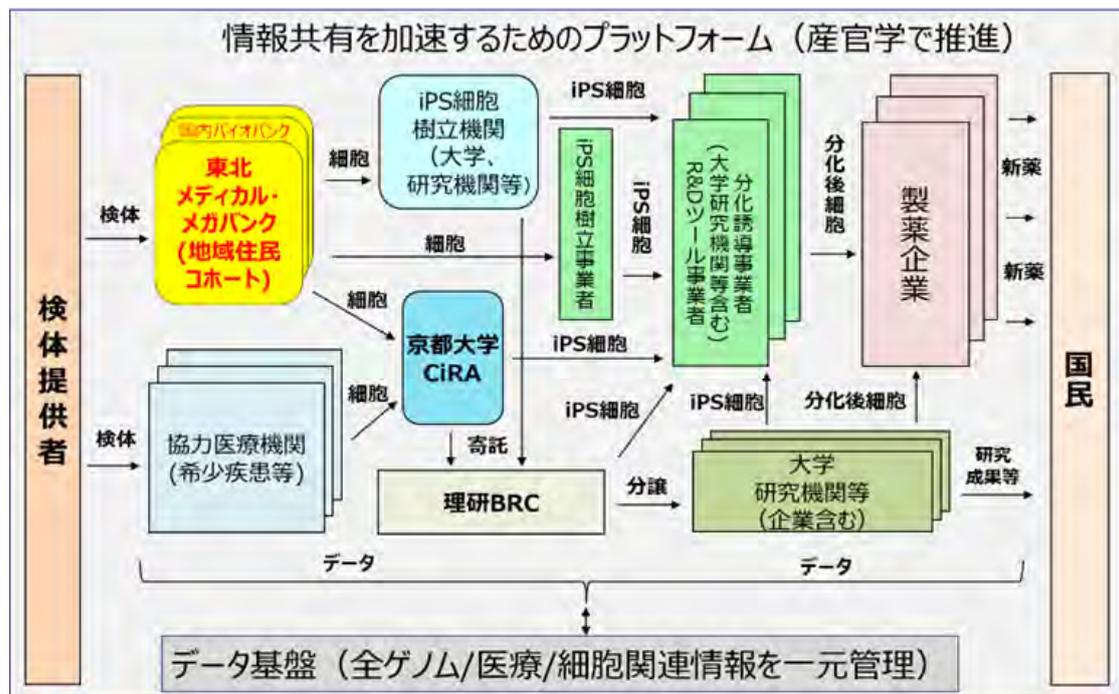


図6-2. 提言の模式図

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年度の具体的な深堀の議論と提言内容の結果を踏まえ、実現までのロードマップ（案）を図6-3に示す。また2019年度の活動を踏まえ、情報共有を加速するプラットフォームをベースにして、2021年度以降に立ち上げる目標のコンソーシアム（案）（構成を図6-4に示す。詳細は2018年度の最終報告書を参照）に向けた準備のため、ニーズ・シーズの整理、体制・ルール整備、対象疾患の選定、産官学の連携と支援、活動計画の策定に着手するための情報共有を加速するプラットフォームの構築と東北メディカル・メガバンクとの連携を2020年度に推進する活動をするを提言とする。

エコシステムの実現までのロードマップ



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)

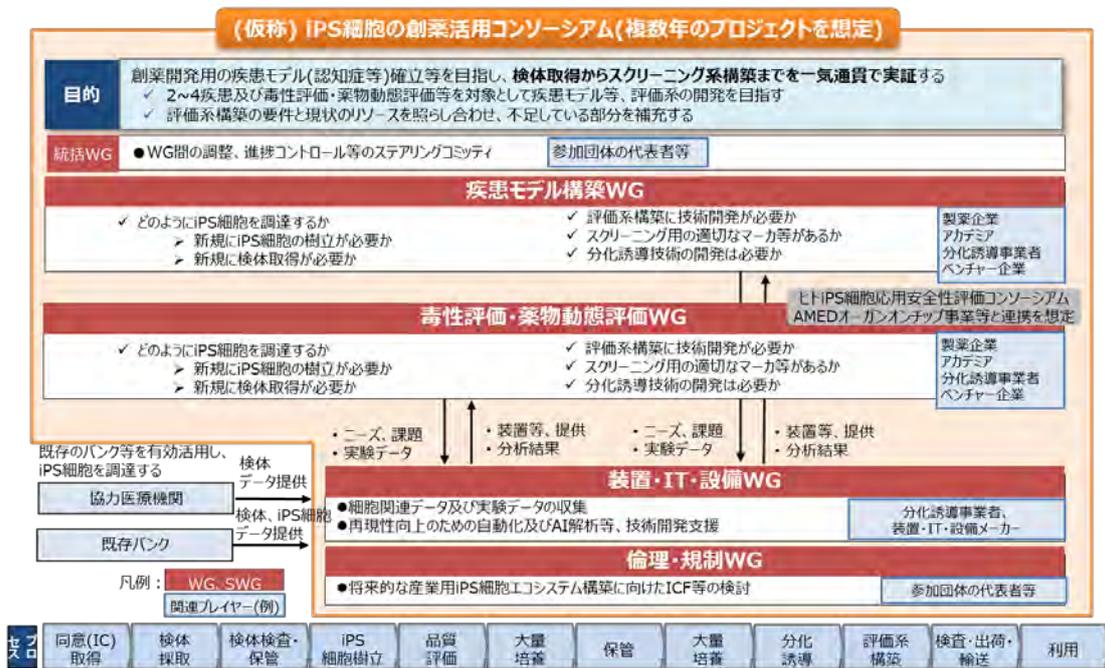


図 6-4. コンソーシアム(仮)の構成案

—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