今後の幹細胞・再生医学研究の在り方について

改訂版

平成２７年８月７日

平成２７年１１月１１日一部改正

科学技術・学術審議会　研究計画・評価分科会

ライフサイエンス委員会　幹細胞・再生医学戦略作業部会

目次

１．はじめに・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・１

２．幹細胞・再生医学研究の現状と課題・・・・・・・・・・・・・・・・３
（１）幹細胞・再生医学研究に関連する我が国の動向・・・・・・・・・３
１．政策動向・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・３
２．再生医療に係る制度的枠組み・・・・・・・・・・・・・・・・・４
３．研究動向・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・４

（２）国際的な動向・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・６

（３）今後の課題・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・８
１．幹細胞に関する基礎的な研究の深化・・・・・・・・・・・・・・８
２．臨床応用に係る諸課題への対応・・・・・・・・・・・・・・・・９
３．革新的な研究開発及び iPS 細胞を用いた創薬・疾患研究の推進・10
４．規制対応・生命倫理の専門家による課題解決及び研究支援人材の育成・確保 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・11

３．今後の幹細胞・再生医学研究の推進に向けた提言・・・・・・・・・12
（１）幹細胞・再生医学研究の継続的かつ効率的な支援・・・・・・・12
（２）再生医療の安全性確保・・・・・・・・・・・・・・・・・・・12
（３）疾患特異的 iPS 細胞の利活用促進・・・・・・・・・・・・・・14
（４）長期的視野に立った再生医療分野の人材育成・確保 ・・・・・・15
（５）国際競争力の強化に向けた戦略的な国際標準化 ・・・・・・・・15

４．おわりに・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・17

（別紙）「iPS 細胞研究ロードマップ」

１．はじめに

幹細胞を用いた再生医療は、細胞移植・組織移植により、これまで不可能であった難治性疾患の根治を目指す革新的医療技術であり、幹細胞・再生医学研究はその基盤を支える研究分野である。

文部科学省では、再生医療の実現化に向けて、「再生医療の実現化プロジェクト」を平成 15 年度から 10 か年計画で開始した。その後、平成 19 年 11 月の京都大学山中教授によるヒト人工多能性幹細胞（iPS 細胞）の樹立という画期的な研究成果を受け、iPS 細胞研究等を日本全体で戦略的に進めていくために、平成 19 年 12 月に「iPS 細胞（人工多能性幹細胞）研究等の加速に向けた総合戦略」を策定した。これを受けて、科学技術・学術審議会　研究計画・評価分科会　ライフサイエンス委員会の下に幹細胞・再生医学戦略作業部会を設置し、平成 20 年度からは「再生医療の実現化プロジェクト（第Ⅱ期）」として、ヒト iPS 細胞を中心とする幹細胞・再生医学研究を重点的に推進してきた。

その結果、幹細胞による再生医療の臨床応用及び実用化が視野に入るまでに進捗したことを受けて、幹細胞・再生医学戦略作業部会では、平成 24 年 5 月に「今後の幹細胞・再生医学研究の在り方について」（以後「報告書」という。）を取りまとめ、国際的にも競争の苛烈な幹細胞・再生医学分野についての戦略的な推進方策及びオールジャパンでの支援方策等を策定した。文部科学省では、報告書を踏まえ、平成 25 年度より「再生医療実現拠点ネットワークプログラム」を開始し、10 年間で約 1,100 億円の支援を実施しているところである。

平成 24 年 10 月に京都大学山中教授がノーベル生理学・医学賞を受賞したこともあり、報告書をとりまとめた平成 24 年以降も再生医療に関する期待、関心は依然として高い。平成 25 年度以降、我が国の医療分野の研究開発体制については、健康・医療戦略推進本部の設置、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（以後「AMED」という。）の設立等大きな転換が図られたが、再生医療は引き続き重点化すべき研究分野と位置づけられている。一方、平成 25 年から平成 26 年にかけて再生医療に係る制度的枠組みが整備され、再生医療等製品の早期の実用化に対応した承認制度については世界からも注目されている。他方、再生医療分野における企業活動についても、再生医療イノベーションフォーラム（FIRM）の企業会員が設立 4 年で 150 社を超えるなど活発化している。

そのような中、平成 26 年 9 月には滲出型加齢黄斑変性の患者への iPS 細胞由来細胞加工物の第 1 例目の移植手術が実施され、iPS 細胞を使った再生医療の第一歩が踏み出された。実施に当たっては、厚生労働省厚生科学審議会科学技術部会ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会において審査が行われたが、その時点でのサイエンス水準でコンセンサスが得られた安全性に関する基準がなく、世界初の事例であることから、慎重を期して、遺伝子解析の結果も踏まえ、実施の可否が判断された。一方、第 2 例目については、移植を予定していた細胞の遺伝子解析の結果を踏まえ、移植手術を実施する否かについて研究者間で議論を行った結果、慎重を期す等の観点から研究実施機関として自主的に移植手術を延期する判断がなされた。

これらの再生医療を取り巻く急速な変化を踏まえ、今般、幹細胞・再生医学戦略作業部会において、改めて研究の現状や国内外の動向を調査し、今後の幹細胞・再生医学研究の推進に向けた提言を取りまとめた。文部科学省に対しては、本とりまとめを受け、関係府省における取組とも十分に連携しつつ、関係施策を早急に実施することを期待する。

２．幹細胞・再生医学研究の現状と課題

（１）幹細胞・再生医学研究に関連する我が国の動向

１．政策動向

医療分野の研究開発における我が国の政策について、平成 25 年度に大きな転換が図られた。「日本再興戦略」（平成 25 年 6 月 14 日閣議決定）において、成長戦略を実行・実現するものとしての「戦略市場創造プラン」のテーマの一つに「国民の『健康寿命』の延伸」が位置づけられ、「健康・医療戦略」（同日関係閣僚申合せ）も踏まえ、革新的な医薬品・医療機器・再生医療等製品の実用化のため、医療分野の研究開発の司令塔機能の創設等の施策が策定された。

同年 8 月 2 日、健康・医療戦略推進本部の設置が閣議決定され、健康・医療戦略の推進及び司令塔機能の本部の役割として、医療分野の研究開発関連予算の総合的な予算要求配分調整等を担うとされた。なお、健康・医療戦略推進本部は、平成 26 年 5 月 23 日の「健康・医療戦略推進法」（平成 26 年法律第 48 号）の成立に伴い、同年 6 月 10 日からは同法に基づく法定の本部として引き続き司令塔機能を担っている。

また、「日本再興戦略」では、一元的な研究管理の実務を担う独立行政法人の創設も掲げられ、平成 26 年 5 月 23 日に「独立行政法人日本医療研究開発機構法」（平成 26 年法律第 49 号）が成立し、平成 27 年 4 月 1 日に AMED が設立された。

再生医療については、「日本再興戦略」や「健康・医療戦略」等において重点化すべき研究分野とされている。具体的な取組として、平成 25 年 8 月 30 日に健康・医療戦略推進本部により決定され、平成 26 年度より開始された各省連携プロジェクト「再生医療の実現化ハイウェイ構想」において、文部科学省、厚生労働省、経済産業省の関連する研究開発プログラムを統合的に連携し、１つのプロジェクトとして一体的な運用を図っている。平成 27 年度以降は AMED において基礎から実用化までの一貫した研究管理を行っており、予算規模としては、平成 27 年度は 143 億円の支援を行っているところである。

文部科学省においては、平成 25 年度より再生医療実現拠点ネットワークプログラムにおいて、10 年間で約 1,100 億円の支援を行っているほか、科学研究費助成事業、戦略的創造研究推進事業（CREST、さきがけ）等を通じて研究を振興している。また、理化学研究所多細胞システ

ム形成研究センターや、発生・再生医学に関連する京都大学再生医学研究所や熊本大学発生医学研究所等の国立大学附置研究所においても活発な研究が行われている。

２．再生医療に係る制度的枠組み

再生医療に係る制度的枠組みについては、平成 25 年 4 月 26 日に議員立法「再生医療を国民が迅速かつ安全に受けられるようにするための施策の総合的な推進に関する法律」（平成 25 年法律第 13 号）が成立し、同年 11 月 20 日には「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」（平成 25 年法律第 85 号。以下「再生医療等安全性確保法」という。）及び「薬事法等の一部を改正する法律」（平成 25 年法律第 84 号）が成立し、再生医療の実用化を促進する制度的枠組みが整備された。

再生医療等安全性確保法では、再生医療等のリスクに応じた三段階の提供基準と計画の届出等の手続、細胞培養加工施設の基準と許可等の手続を定め、細胞培養加工について、医療機関から企業への外部委託が可能となった。また、平成 25 年法律第 84 号により成立した「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」（昭和 35 年法律第 145 号。医薬品医療機器法）では、「再生医療等製品」が定義付けられ、その特性を踏まえ、均質でない再生医療等製品については、有効性が推定され、安全性が確認されれば、条件及び期限を付して早期に承認できる仕組みが導入され、海外からも注目されている。

さらに、再生医療等安全性確保法等の成立により、ヒト胚性幹細胞(ES 細胞）の医療利用についても法的枠組みが整備されたため、法律の施行に合わせ、平成 26 年 11 月 25 日に「ヒト ES 細胞の樹立に関する指針」（平成 26 年文部科学省・厚生労働省告示第 2 号）及び「ヒト ES 細胞の分配及び使用に関する指針」（平成 26 年文部科学省告示第 174 号）が告示された。

３．研究動向

「平成 25 年度特許出願技術動向調査報告書（概要）　幹細胞技術関連」（平成 26 年 2 月　特許庁）によると、幹細胞研究についての論文発表件数（平成 20 年～平成 24 年）は、我が国は米国、中国に次いで第 3 位である。また、所属機関別論文発表件数（平成 20 年～平成 24 年）では、上位 30 位までに我が国から 5 研究機関（京都大学、東京大学、

慶應義塾大学、大阪大学、理化学研究所）が入っており、幹細胞・再生医学分野における我が国の研究水準は依然として高い。論文で扱われている幹細胞の種類別の比較（平成 20 年～平成 24 年）では、iPS 細胞研究の割合が、日本、米国及び欧州において、それぞれ 9.8%、6.2%及び 2.6%であるように、我が国では他国と比較して、iPS 細胞研究の割合が高いことが特徴として挙げられる。

幹細胞関連技術に関する特許出願件数（平成 18 年～平成 23 年）は、米国に次いで 2 位であり、幹細胞の種類別の比較では、他国と比較して、論文動向と同様に iPS 細胞研究の割合が高い。iPS 細胞の基本特許については、京都大学が世界 30 か国 1 地域で取得しており、特に我が国では iPS 細胞を作製するための遺伝子が特定されていないため、より広範な iPS 細胞の作製方法が包含される、より強固な特許権を保有している。一方、技術区分別の比較では、要素技術（分化制御技術等）の割合が欧米に比してやや高く、応用産業（再生医療・細胞治療等）の割合がやや低い。

iPS 細胞については、平成 18 年から平成 26 年までに報告された iPS 細胞関連の論文 8,046 報のうち、我が国は米国に次ぐ第 2 位であるが、平成 25 年、平成 26 年の論文発表数は 3 位の中国とほぼ同数であり、激しい競争にある（SCOPUS 論文データベースによる調査）。iPS 細胞論文の研究者別件数では、京都大学山中教授を筆頭に上位 20 位までに 7 人の日本人研究者が名を連ねている。

iPS 細胞の初期化メカニズムの解明も進んでおり、初期化され始めた細胞で TRA-1-60 が特異的に発現することや、LIN28 や FOXH1 が iPS 細胞の作製効率を上げることなどが報告されている。臨床応用に向けては、動物由来成分を含まない培地とラミニン 511E8 フラグメントにより、フィーダー細胞を使わないヒト iPS 細胞の樹立と効果的な培養方法が開発され、既に再生医療用 iPS 細胞ストックの製造に使用されている。また、滲出性加齢黄斑変性に対する臨床研究に続くものとして、ヒト iPS 細胞から血小板を安定的に大量に供給する方法の確立、あるいは iPS 細胞由来ドパミン神経前駆細胞のより安全かつ効率的な製造方法の開発等、臨床応用が期待される成果が順調に創出されている。一方、ヒト iPS 細胞から立体的な器官原基を誘導し、それを生体内に移植することでヒト血管網を持つ機能的な臓器を作製するという画期的な成果も創出されている。他にも腎臓、膵臓、小脳、赤血球、生殖細胞、神経堤

細胞等様々な細胞への分化誘導法について進展が見られており、線維芽細胞から直接軟骨細胞等を作製するダイレクトリプログラミングについて我が国から優れた成果が創出されている。

幹細胞を用いた再生医療については、間葉系幹細胞を始めとする体性幹細胞を用いた臨床研究が多く実施されており、これまでに 108 件が「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」（平成 25 年厚生労働省告示第 317 号。平成 26 年 11 月 24 日限りで廃止。）への適合性が承認され実施されている（平成 26 年 11 月 6 日時点）。「再生医療の実現化ハイウェイ」の 5 課題（うち体性幹細胞 4 課題、iPS 細胞 1 課題）においても適合性が承認され、既に厚生労働省との連携の下で First-in-human 研究が実施された。

このほか、具体的な再生医療等製品の開発として、脊髄損傷・脳梗塞に対する骨髄間葉系幹細胞を用いた医師主導治験も実施されている。平成 26 年 9 月には、ヒト間葉系幹細胞を利用した細胞加工製品について、造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病（GVHD）を効能、効果又は性能に、再生医療等製品としての製造販売承認申請が提出されており、承認を取得すれば我が国初の幹細胞を用いた再生医療等製品となる見込みである。

疾患特異的 iPS 細胞を用いた研究については、「疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究」が実施されているところ、その成果の一つとして平成 26 年 9 月に軟骨無形成症患者から樹立した iPS 細胞を用いて、高コレステロール血症治療薬であるスタチンが軟骨無形成症の病態を回復する可能性を示す論文が発表されたことが挙げられる。疾患特異的 iPS 細胞モデルを用いた疾患研究の有用性が示されたとともに、同細胞モデルを活用したドラッグ・リポジショニングの成果としても注目に値する。また、CRISPR/CAS9、TALEN などのゲノム編集技術を用いて、疾患特異的 iPS 細胞の原因遺伝子を修復する、あるいはコントロール iPS 細胞に原因遺伝子の変異を導入してモデルを作製する技術（isogenic iPS 細胞技術）も注目されている。さらに、ヒト iPS 細胞から分化させた細胞による新規毒性評価系への活用が期待される基盤技術の研究開発も進められている。

（２）国際的な動向

再生医療の臨床応用・産業化については、上市された再生医療製品数

を比較すると、欧米のみならず韓国にも先行を許している。最近では大手製薬企業も再生医療研究に参入しており、自社開発の他、研究機関、ベンチャー企業に高額な投資を行っている。

海外での多能性幹細胞を用いた再生医療については、ES 細胞を用いた研究開発が多く、ES 細胞から分化された細胞を患者に移植する臨床試験は平成 27 年 1 月時点で 9 件実施されており、既に約 40 症例の移植が行われている。

一方、iPS 細胞を用いた臨床研究は未だ実施されていないものの、平成 24 年 10 月に国立衛生研究所（NIH）が Lonza 社及び Cellectis 社に臨床用 iPS 細胞製造を委託することを発表し、平成 25 年 9 月には、Cell Therapy Catapult と Roslin Cells 社が臨床用 iPS 細胞を製造することを発表した。さらに、平成 27 年 2 月には Cellular Dynamics International（CDI）社が、cGMP 準拠 HLA“スーパードナー”iPS 細胞株を製造したと発表するなど臨床応用に向けた取組が進んでいることが窺える。

海外における iPS 細胞を用いた研究は、疾患特異的 iPS 細胞による病態解析研究と創薬研究が主であり、疾患特異的 iPS 細胞バンク構築も多くの国で進行中である。中でも、CIRM（California institute of regenerative medicine）は、CDI 社、Coriell institute 等への支援により、健康又は疾患を有する 3,000 名のドナーから、9,000 株の iPS 細胞を樹立する予定である。また、欧州ではアカデミアと大手製薬企業等がコンソーシアムを形成し、EBiSC（European Bank for induced Pluripotent Stem Cells）を設立した。年間 1,000 株が樹立可能であり、10,000 株の iPS 細胞を保管・配布を予定している。

臨床用 iPS 細胞バンクの構築も各国で進行中であり、臨床に用いる多能性幹細胞については、英国を中心とする国際幹細胞バンキングイニシャティブ（ISCBI）より、シードストック作製における留意事項について各国のバンクや樹立機関と共同で発表されている。さらに、各国の GMP グレード HLA ホモ iPS 細胞の標準化や国際協調等を進めることを目的とした GAiT（Global Alliance for iPSC Therapies）が立ち上げられており、今後の動向に注視する必要がある。

・各国のファンディング状況

米国の幹細胞研究へのファンディングについては、 NIH から平成

26 年に約 13.9 億ドル（約 1,668 億円）の支援を実施し、平成 27 年には約 14 億ドル（約 1,680 億円）、平成 28 年には約 14.4 億ドル（約 1,728 億円）の支援を予定している。さらに、国立科学財団（NSF）、国防高等研究計画局（DARPA）それぞれが再生医療研究に大型の予算をつけている。また、州単位の取組でも、CIRM は 10 年間で約 30 億ドルの支援を実施しており、資金投入量としては米国が他国を大きく引き離している。

EU では、平成 19 年から平成 25 年までに、科学技術イノベーション計画である第 7 次フレームワークプログラムにおいて、1.1 億ユーロ（約 154 億円）を ES 細胞研究分野に助成した。後継計画として平成 26 年に開始された Horizon 2020 においても幹細胞研究は重点化される予定である。

英国では、平成 24 年に約 7,700 万ポンド（約 138.6 億円）規模の支援が政府より行われた。加えて同年に発表された再生医療戦略（A Strategy for UK Regenerative Medicine）によると、再生医療に 5 年間で合計 7,500 万ポンド（約 135 億円）の投資を行うと発表されている。再生医療プラットフォーム（UK Regenerative Medicine Platform）に 2,500 万ポンド（約 45 億円）、細胞治療カタパルト事業（Cell Therapy Catapult）に 5,000 万ポンド（約 90 億円）が割り当てられ、前者では初期のトランスレーション、後者では製品開発後期と製品化へ向けた研究が目的となっている。

（３）今後の課題

１．幹細胞に関する基礎的な研究の深化

iPS 細胞の樹立、目的細胞への分化誘導等の基礎的な研究について、世界的に激しい競争の中にあっても、京都大学 iPS 細胞研究所をはじめとする我が国の研究機関で生み出されている成果は依然として世界最高レベルにあるといえる。特に、iPS 細胞の初期化機構、多能性幹細胞の未分化性の維持機構に関する研究については、現在も世界的に研究開発のイニシアティブを取っている。しかし、多くの細胞種への分化誘導の成果は上がっているものの、iPS 細胞の樹立・分化誘導を制御する分子メカニズムにはまだ謎が多く、更なる抜本的な技術の改善や分化誘導法の標準化に向けては、こうした原理の解明にも引き続き取り組む必要がある。

２．臨床応用に係る諸課題への対応

iPS 細胞等を用いた再生医療のいち早い臨床応用、産業化を見据え、臨床に用いる質の高い「再生医療用細胞ストック」の構築に向けて、国際動向にも留意しつつ推進する必要がある。また、目的細胞への分化誘導法の開発や臨床応用の幅を広げる基盤技術の開発に関しては進捗が見られており、引き続き前臨床研究及び臨床研究を加速する必要がある。その際、臨床応用に向けて、規制に対応するためのサポート機能の整備、安全性及び有効性を検証するための評価技術の整備、臨床研究・治験等を確実に遂行する体制の整備が課題となるが、特に再生医療の安全性確保に関する考え方については、iPS 細胞を用いた臨床研究の実施に際しての経緯（※）に鑑み、早急に整理する必要がある。

※iPS 細胞を用いた臨床研究の実施に際しての経緯

平成 26 年 9 月 12 日、独立行政法人理化学研究所と公益財団法人先端医療振興財団が実施する世界初の iPS 細胞を用いた臨床研究において、滲出型加齢黄斑変性の患者に、自身の皮膚細胞から作製した iPS 細胞を網膜色素上皮細胞に分化後、細胞シートを作製し網膜下に移植する第 1 例目の手術が実施された。これは、文部科学省が平成 15 年度より着手した「経済活性化のための研究開発プロジェクト（リーディングプロジェクト）」の 1 つとして 10 か年計画で開始した「再生医療の実現化プロジェクト」に始まり、文部科学省・厚生労働省・経済産業省が協働して、基礎研究から臨床応用まで一貫して支援する「再生医療の実現化ハイウェイ」を経て、First-in-human 研究までたどり着いた特筆すべき成果である。

第 1 例目の移植手術の実施に当たっては、厚生労働省厚生科学審議会科学技術部会ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会において審査が行われたが、その時点でのサイエンス水準でコンセンサスが得られた安全性に関する基準がなく、世界初の事例であることから、慎重を期して、遺伝子解析の結果も踏まえ、実施の可否を判断した。また、第 2 例目については、移植を予定していた細胞の遺伝子解析の結果を踏まえ、細胞移植を実施するか否かについて研究者間で議論を行った結果、慎重を期す等の観点から研究実施機関として自主的に移植手術を延期する判断がなされた。

幹細胞研究においては、遺伝子変異やエピゲノムの変化についての研究がまだ十分ではないため、腫瘍化の可能性についても未解明な点が多

い。また、多能性幹細胞を用いる場合には、残存する未分化細胞の除去が求められる。したがって、iPS 細胞等の臨床応用に当たっては、これらの安全性を巡る課題を充分に踏まえた対応が必要である。これらの課題は、現在進められている再生医療用 iPS 細胞ストックについても同様である。

他方、iPS 細胞を用いた再生医療は我が国が先行しているものの、ES 細胞を用いた再生医療については欧米では既に治験が行われており、非常に競争が激しいことを再認識すべきである。臨床応用に当たっては、制度的枠組みの整備により ES 細胞の臨床応用への道も開かれたことから、幹細胞の種類を問わず、その特性に応じて最適な手法を活用することが必要である。

我が国には体性幹細胞を用いた多くの臨床研究の実績があり、培養や移植法等の技術が開発されるとともに、治療に伴う種々の隘路についても知識が蓄積されているものの、他国と比較して上市されている再生医療製品数は依然として少ない。幹細胞を用いた再生医療のいち早い臨床研究・治験への移行や産業応用に向けては、このような知見を学会や企業団体等において相互に活用する取組の活性化が必要である。

３．革新的な研究開発及び iPS 細胞を用いた創薬・疾患研究の推進

これまでの研究で臨床研究に進み出した疾患以外にも、iPS 細胞等から治療に必要な細胞や組織を調製する幹細胞操作技術の開発が必要な難治性疾患も多く存在する。これらを克服するために、再生医療の対象疾患を拡げるような革新的な基盤技術開発が必要である。既に、無血清凝集浮遊培養法や組織オルガノイド、脱細胞化・再細胞化といった三次元の立体器官構築に向けた基盤技術が創出されているものの、組織・臓器レベルでの再生医療に向けては、機能的差異のない器官を人為的に構築する技術、器官形成のスピードや大きさを自由に操る技術、組織工学的手法も利用して目的とする組織を作製する技術等について更なる研究開発が必要である。

一方、iPS 細胞は再生医療にとどまらず、医学分野への多面的な貢献が期待されるが、なかでも創薬や疾患研究への応用について世界中で急速に研究が進んでいる。我が国でも、疾患特異的 iPS 細胞を用いた病態再現、病因解明について優れた成果が創出され、また、理化学研究所バイオリソースセンターへの疾患特異的 iPS 細胞の累計寄託数も 800 株を

超えるなど順調な進捗が認められるものの、iPS 細胞を病態解明や創薬により一層利用するためには、さらに質・量ともに充実した iPS 細胞バンクを構築し、アカデミア、製薬業界等への利用を促進していくような制度設計を検討しなければならない。研究者・企業が広く iPS 細胞を利用できるようにするためには、iPS 細胞からの分化細胞・組織の調製のためのプロトコルの標準化、技術指導等の支援体制をさらに推進する必要がある。

４．規制対応・生命倫理の専門家による課題解決及び研究支援人材の育成・確保

iPS 細胞研究が臨床段階に移る際には、出口を意識して適切な臨床研究がなされるかが重要である。そのためには、早期より独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）の薬事戦略相談を活用し、治験を目指していく必要性がある。また、「再生医療実現拠点ネットワークプログラム」において実施している、前臨床及び臨床研究段階での規制対応についての専門家によるサポートは、迅速な臨床応用に繋がるものと期待され、今後も継続することが重要と考えられる。さらに、治療を受ける国民への情報提供や再生医療の普及にむけた対話が重要であることから、同じく実施している生命倫理の専門家によるサポート及び研究により再生医療に係る倫理的課題を見いだし、丁寧に対応していく必要がある。近年、生殖系列細胞の分化誘導に関する研究が進展していることから、幹細胞技術の生殖医療への適用については、早い時期から倫理的、法的、社会的観点からの議論を行う必要があろう。

一方、企業活動の活発化に伴い、アカデミアから高い専門性を有する研究員・技術員が企業に異動するといった事例や、細胞培養に従事する人材について適格者がなかなか見つからないといった事例が聞かれる。臨床培養士、細胞培養士といった学会認定制度はあるが、現状として、大学等教育機関では再生医療の体系的な教育は行われていないため、再生医療の現場を担う研究支援人材の育成・確保が急務となっている。

３．今後の幹細胞・再生医学研究の推進に向けた提言

平成 24 年 5 月に本作業部会でとりまとめた前回報告書を踏まえ、平成 25 年度より開始した「再生医療実現拠点ネットワークプログラム」においては、京都大学 iPS 細胞研究所を中核拠点とした研究機関の連携体制を構築し、関係府省との連携の下、iPS 細胞等を用いた革新的な再生医療・創薬をいち早く実現するための研究開発を推進してきたところである。

今後の幹細胞･再生医学研究の推進に当たっては､前回報告書の３．（１）基本的な考え方及び３．（２）具体的な推進方策を踏襲しつつ、幹細胞・再生医学研究の現状と新たな課題を踏まえ、以下の提言を行う。

（１）幹細胞・再生医学研究の継続的かつ効率的な支援

幹細胞・再生医学研究の発展には継続的な基礎研究の推進が必要である。もとより iPS 細胞は我が国発の画期的な成果であり、特に基礎研究部分について我が国の研究レベルは世界最高水準にあるといっても過言ではない。これまでの我が国の知見やノウハウが散逸することを避けるためにも、安定的かつ長期的な研究支援が必要である。また、幹細胞・再生医学の基礎的・基盤的研究において優れた成果が得られた課題には、実用化まで遠くても支援が途切れないような取組が必要である。一方､応用研究、臨床研究を含めた再生医療分野全体の資源配分については､論文動向等の客観的な指標も取り入れて､我が国の国際競争力の高い領域に研究資源を集中させることも重要であり､常に基礎研究と応用研究とのバランスを考慮して研究開発を推進する必要がある。AMED においては関係各省とも連携しつつ研究開発が推進されることを期待する。

（２）再生医療の安全性確保

再生医療の安全性確保は幹細胞の種類を問わず重要であるが、特に iPS 細胞由来分化細胞の安全性確保は iPS 細胞の臨床応用に向けた喫緊の課題である。

多能性幹細胞である ES/iPS 細胞を再生医療に用いる場合の特有の懸念として、良性腫瘍を含む腫瘍形成及びがん化の可能性が挙げられる。このうち、iPS 細胞由来分化細胞からの腫瘍発生のメカニズムとして、未分化細胞や目的外細胞の残存、腫瘍発生に関連するゲノム変異、プラスミドに由来する外来遺伝子の残存等が想定されている。

このうち、未分化細胞や目的外細胞の残存については、分化細胞において留意し適切に評価する必要がある。安全性確保に向けては、これら細胞の残存を細胞の不均一性として捉え、遺伝子発現等を指標に定量的に評価することが有用であろう。大量の細胞集団から不均一な細胞を検出する技術開発については更なる進展が望まれる。また、腫瘍形成の可能性の高いマイナーポピュレーションのクローナルな増殖がないことを検出するために、「ヒト（同種）iPS（様）細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針（平成 24 年 9 月 7 日薬食発 0907 第 5 号厚生労働省医薬食品局長通知別添）」等に準じて、培養期間を超えて培養した細胞について、目的外の形質転換を起こしていないことや目的細胞以外の細胞が異常増殖していないことを明らかにすることも有用であろう。

一方、腫瘍発生に関連するゲノム変異については、PMDA 科学委員会が平成 25 年 8 月にとりまとめた「iPS 細胞等をもとに製造される細胞組織加工製品の造腫瘍性に関する議論のまとめ」において、「細胞の種類、製造方法、あるいは対象疾患や使用目的等も踏まえて、COSMIC 等の既存のがんゲノム変異データベースも参考にして、合理的な範囲で確認対象とする遺伝子を決める必要がある」とされている。腫瘍で報告されているゲノム変異に加えて、健常人で加齢に伴い蓄積するゲノム変異、体性幹細胞や皮膚細胞など移植用細胞において培養により生じるゲノム変異などのデータを総合的に収集、解析し、合理的な基準を設定する必要がある。加齢に伴うゲノム変異の意義の評価については、既存のバイオバンク拠点との連携も検討すべきであろう。

また、移植細胞のがん化リスクの指標としてエピゲノム状態を評価することについては、「正常な」エピゲノム状態は細胞種ごとや細胞の状況（培養細胞か生体内の細胞かなど）によって異なること、エピゲノム状態には生理的なふらつきがあること、現状のエピゲノム変化の検出感度は 10～20%程度であることなどから、中長期的に更なるサイエンスの進展が望まれる。

安全性確保に向けた取組として、原料となる iPS 細胞については、iPS 細胞研究中核拠点で作製する再生医療用 iPS 細胞ストックにおいて、遺伝子解析により危険なプラスミドの残存がないことを確認し、腫瘍発生に関連するゲノム変異に留意する観点から明らかなドライバー変異を有さないことに加え、最もゲノム変化の少ない株を選択する方針であり、当面こ

のような取組を継続することが必要である。

また、疾患・組織別実用化研究拠点等における研究開発においては、分化誘導法の至適化により、対象疾患ごとに適切な動物モデルを用いた同所移植（臨床で用いる部位への移植）による *in vivo* 造腫瘍性試験で腫瘍を形成しないプロトコルの確立が必須であり、さらに未分化細胞や目的外細胞の残存及び腫瘍発生に関連するゲノム変異に留意し、移植する細胞種ごとに科学的に妥当な安全性及び品質評価法を確立することが肝要である。

臨床研究の実施に当たっては、適応疾患ごとにリスクとベネフィットについての検討を十分に行い、治療を希望する患者に対し遅滞なく再生医療を届けることが必要であろう。臨床研究に向けた安全性の評価指標・基準の当面の考え方については、厚生労働省とも十分に情報を共有し協力しながら早急に定める必要がある。

一方、多能性幹細胞を用いる再生医療は新しい医療技術であることから、科学的に妥当な評価指標・基準の作成に向けて、その基となる知見を積み重ねる必要がある。今後実施される前臨床研究及び臨床研究において、原料となる幹細胞の種類に関わらず、移植に用いる細胞の遺伝子解析結果を蓄積する取組や、遺伝子変異を有する目的細胞の *in vivo* 造腫瘍性試験等を実施する取組など、評価指標・基準の明確化等に資する研究（レギュラトリーサイエンス研究）について、厚生労働省とも連携して推進することが期待される。

（３）疾患特異的 iPS 細胞の利活用促進

疾患特異的 iPS 細胞を用いたドラッグ・リポジショニングの可能性を示す成果が報告され、また、京都大学 iPS 細胞研究所と製薬企業が iPS 細胞技術の臨床応用に向けた共同研究契約を締結するなど、創薬ツールとしての iPS 細胞の利活用について改めて注目されている。

希少性・難治性疾患のみならず、common disease や多因子疾患に対しても、疾患特異的 iPS 細胞の活用は有効であることが期待されており、引き続き厚生労働省等とも連携して、疾患特異的 iPS 細胞の樹立を行い、これらを用いた疾患発症機構の解明、創薬研究や先制医療（個への介入による発症予防等）、治療法の開発を行う取組をより強化する必要がある。

疾患特異的 iPS 細胞バンクについては、基盤整備が進められているところであるが、寄託された iPS 細胞をより広く創薬、疾患研究等に利活用できるように、目的細胞への分化能の確認、一定の品質が得られる再現性の

高い標準化プロトコルの付与、病歴を追跡可能な標準 iPS 細胞株やゲノム編集技術を活用した遺伝子改変株の整備等、バンクとしての機能を質・量ともに拡充する取組の強化が必要である。また、研究用 iPS 細胞バンクの国際動向に鑑み、企業等が iPS 細胞を創薬ツールとして活用できるよう、インフォームド・コンセントの内容等 iPS 細胞に係る権利についての情報を整理して開示することも必要である。さらに、創薬研究に当たっては、製薬企業等とも連携を図るとともに、研究の進捗に照らして既存のアカデミアの創薬スクリーニング拠点の活用も検討すべきである。

（４）長期的視野に立った再生医療分野の人材育成・確保

今後、我が国が再生医療研究での国際競争に対抗していくためには、継続的な人材育成は必須であり、若手研究者に対する知見やノウハウの共有も重要である。加えて、再生医療の実用化に向けては、臨床培養士、細胞培養士等の細胞培養技術を習得した技術者の育成や、医療倫理・安全を熟知するなど、より高度な専門性を持った指導的立場の人材の育成・確保も必要である。高い能力を持つ人材が適切に評価され、活躍できるような仕組みの整備も重要であろう。また、再生医療分野への人材参入を促すには、その人材個人が将来どのようなキャリアを歩んでいくことができるかという観点から、アカデミアや企業におけるキャリアパスを整備することも重要である。以上を踏まえ、再生医療支援人材の育成にあたっては、「教育」「資格」「雇用」の 3 点に留意し、アカデミアだけでなく、日本再生医療学会や再生医療イノベーションフォーラム等とも連携して推進することが望まれる。

一方、知財・契約・規制対応等の関連業務を担う研究支援員が長期にわたって着実に業務を行えるよう措置することも必要である。また、各研究機関においては、研究費の獲得を担うリサーチアドミニストレータや、科学技術コミュニケーション、生命倫理に係る人材の活用が有用であると考えられる。

（５）国際競争力の強化に向けた戦略的な国際標準化

幹細胞・再生医学研究の国際競争力の強化には、戦略的な知財戦略に加え、細胞の作製方法、品質評価等についての戦略的な国際標準化に向けた取組も必要である。幹細胞から各種細胞への分化誘導法について、欧米では既に産業利用や医療応用を見据えた分化プロトコルの標準化を図る取組

が行われており、注視する必要がある。

特に、臨床用 iPS 細胞の標準化は、iPS 細胞の臨床応用及び産業化に向けて重要である。我が国では、iPS 細胞研究中核拠点である京都大学 iPS 細胞研究所において、他家移植に向けた再生医療用 iPS 細胞ストックの構築を進めているところであるが、米国においても既に cGMP 準拠 HLA ホモ iPS 細胞株が製造され、GAiT において臨床用 iPS 細胞バンクの標準化や国際協調等が議論される予定である。iPS 細胞の品質管理等について我が国の優位性を維持していくためには、iPS 細胞の樹立から分化過程についてのマルチオミックスデータ等を蓄積し、標準化に資する iPS 細胞の特性評価に取り組むとともに、各国の規制動向や GAiT を始めとした取組について積極的な情報収集を行うことが必要である。iPS 細胞の国際標準化に向けては、iPS 細胞の臨床応用で先行している我が国から戦略的に情報発信を行うことが必要であろう。

４．おわりに

再生医療は、疾病の根治あるいは他に代替手段の無い重篤な疾患の治療として期待され、「日本再興戦略」や「健康・医療戦略」等において重点化すべき研究分野となっており、国民の多くが早期の実用化に期待を寄せている。その期待に応えることが、国及び再生医療研究に携わる関係者等の責務である一方、新しい医療技術であることから、安全性と有効性を慎重に見極めつつ、倫理面にも十分な配慮に努め、着実に進めていくことが必要であり、社会への広報活動や啓発活動を通して、国民全体に正確な情報が提供されるように努めることが求められる。特に、安全性については、今般とりまとめた提言も踏まえ、iPS 細胞等を用いた再生医療を世界に先駆けて利用する機会が国民に提供されるように、関係府省が連携して安全性確保に向けた研究開発、評価指標・基準の明確化を進めることを期待する。

一方、我が国の幹細胞・再生医学分野の研究水準をさらに高めるには、再生医療や創薬の実用化といった出口指向の取組のみならず、再生医療の対象疾患拡大あるいは高度化に資するシーズの源泉となる基礎的・基盤的研究への支援や研究者・研究支援者の人材育成を怠ってはならない。

最後に、我が国発の画期的成果である iPS 細胞については、引き続き世界をリードしていくことが望まれる。そのためには、成果について積極的に情報を発信していくとともに、研究者コミュニティ内で国際動向等についての情報の共有化に努め、iPS 細胞のデファクト・スタンダードの確立を主導することを目指して戦略的に進めることが必要である。

（参考）

本報告書の別紙として、ロードマップを示す。

（別紙）

iPS 細胞研究ロードマップ

平 成 27 年 11 月 11 日
幹細胞・再生医学戦略作業部会

（1）初期化メカニズムの解明

【実施中】

- iPS 細胞の初期化分子メカニズム解明を目的として、体細胞から iPS 細胞に変化する過程（初期化過程）を、オミックス解析等の手法により網羅的に解析

【2～3年以内】

- 上記の解析結果に基づいた、初期化分子メカニズムの同定

（2）再生医療用 iPS 細胞の作製・供給と安全性確保

【完了】

- 動物由来成分を含まない培養方法の確立

【実施中】

- iPS 細胞の品質を維持する樹立・培養方法の検討
- iPS 細胞の品質及び安全性評価の評価項目の策定
- 「再生医療用 iPS 細胞ストック」の構築

【2～3年以内】

- 高品質（増殖能や多分化能等の品質が良好であること）で腫瘍化のリスクの少ない iPS 細胞の作製方法の確立とその最適化
- 高品質で腫瘍化のリスクの少ない iPS 細胞の評価方法の確立
- iPS 細胞由来移植細胞の腫瘍化リスク評価の改善に資する解析方法の創出
- 日本人の3～5割をカバーする「HLA ホモドナー由来再生医療用 iPS 細胞ストック」の構築
- 免疫拒絶の回避を目指した HLA ホモドナー由来 iPS 細胞の免疫学的解析

【7～8年以内】

- 同定した初期化分子メカニズムに基づき遺伝子発現の人工的な制御などを行い、高効率及び高品質の iPS 細胞の取得とそれに伴う iPS 細胞の安全性向上を実現
- 上記の高効率・高品質な iPS 細胞樹立法を用いた、日本人の大半をカバーする「HLA ホモドナー由来再生医療用 iPS 細胞ストック」の構築

（3）革新的な幹細胞操作技術による器官産生技術の確立

【実施中】

- 自己組織化技術や組織オルガノイドなどによる立体器官構築技術の開発
- 幹細胞と組織工学的手法の融合による立体器官構築技術の開発
- 組織幹細胞の生存と活性化を制御する微小環境(niche)の解明
- 発生・再生科学におけるエピジェネティクスの役割の解明

【一部達成済み】

- 目的細胞を直接作製することを可能にする細胞リプログラミング技術（ダイレクトリプログラミング等）の開発

【5年以内】

- ヒト iPS 細胞から移植のための立体器官の構築法を、網膜、下垂体、腸管上皮、膵島、肝臓、腎臓、角膜などに関して自己組織化技術などで確立
- iPS 細胞由来の組織幹細胞を、上記で解明した微小環境の知見を用いて、移植可能な量まで大量培養する技術を確立
- iPS 細胞への分化制御遺伝子導入などにより、短い期間で目的の分化細胞を産生する培養方法の開発
- 生体内に元来存在する幹細胞の賦活化技術の確立

【10年以内】

- ヒト iPS 細胞から移植のための立体器官の構築法を肺組織、大脳、小脳、副甲状腺、副腎などに関して技術確立
- 持続的で高度な機能再建を可能にするために、iPS細胞から作製した立体器官の形、大きさや器官内血管造成などを制御する技術を確立

（4）疾患研究・創薬のための疾患特異的 iPS 細胞の作製・評価・バンク構築

【完了】

- 疾患特異的 iPS 細胞の標準的樹立法の確立

【実施中】

- 疾患特異的 iPS 細胞バンクの整備
- 利用者への疾患特異的 iPS 細胞の配布
- 疾患特異的 iPS 細胞を用いた病態解明
- 各疾患の研究者への iPS 細胞に関する技術講習
- 創薬に利用できる毒性評価系の産業応用

【一部達成済み】

・ 疾患特異的 iPS 細胞の立体培養により、高度な病態再現をするヒト立体組織を大脳、小脳などに関して作製できる技術の確立
・ 希少性のため、あるいは同意書が得られないなどの理由で iPS 細胞を樹立するための体細胞が得られない疾患について、標準 iPS 細胞にゲノム編集技術を用いた疾患の原因となる遺伝子変異の導入（isogenic な疾患モデル iPS 細胞）

【2年以内】
・ 疾患特異的 iPS 細胞バンクの充実（標準iPS細胞及びゲノム編集技術を用いた遺伝子改変株の整備）
・ 分化誘導法の標準化と品質評価法の確立

【5年以内】
・ 疾患特異的 iPS 細胞の活用による新規薬剤等の臨床応用

（5）iPS 細胞を用いた再生医療研究

A. 神経系

1. ドパミン産生神経細胞
・ iPS 細胞からの分化誘導技術の確立【完了】
・ 霊長類における前臨床試験【ほぼ完了】
・ 臨床応用※開始【1～2年後】

2. 神経幹細胞
・ iPS 細胞からの分化誘導技術の確立【ほぼ完了】
・ 霊長類における前臨床試験【開始済】
・ 臨床応用開始【3年程度】

B. 感覚器系

3. 角膜
・ iPS 細胞からの分化誘導技術の確立【ほぼ完了】
・ 霊長類における前臨床試験【ほぼ完了】
・ 臨床応用開始【1～2年後】

4. 網膜色素上皮細胞
・ 臨床応用【開始済】

※ヒトを対象とした研究開発段階（臨床研究又は治験）をいう。以下同じ。

5. 視細胞

- iPS 細胞からの分化誘導技術の確立【ほぼ完了】
- モデル動物への前臨床試験【開始済】
- 臨床応用※開始【3～4年後】

C. 循環器系

6. 心筋

- iPS 細胞からの分化誘導技術の確立【ほぼ完了】
- モデル動物への前臨床試験【ほぼ完了】
- 臨床応用開始【2年程度】

D. 血液系

7. 血小板

- iPS 細胞からの巨核球細胞株の分化誘導技術の確立【ほぼ完了】
- モデル動物への前臨床試験【開始済】
- 大量培養･回収技術の完成【1年以内】
- 臨床応用開始【1年程度】

8. NKT 細胞

- iPS 細胞からの分化誘導技術の確立【ほぼ完了】
- モデル動物への前臨床試験開始【1年以内】
- 臨床応用開始【2～3年後】

9. 赤血球

- iPS 細胞からの赤芽球細胞株の分化誘導技術の確立【ほぼ完了】
- 赤芽球細胞からヒトに投与可能な赤血球を得る脱核および大量培養技術の確立【3～4年後】
- モデル動物への前臨床試験開始【5年以降】
- 臨床応用開始【7年以降】

10. 造血幹細胞

- iPS 細胞からの分化誘導技術の確立【3～5年後】
- モデル動物への前臨床試験開始【7年以降】
- 臨床応用開始【10年以降】

※ヒトを対象とした研究開発段階（臨床研究又は治験）をいう。以下同じ。

E. 消化器系

11. 肝臓

- iPS 細胞からの分化誘導技術の確立【1～2年後】
- モデル動物への前臨床試験【開始済】
- 臨床応用※開始【4年程度】

F. 内分泌系

12. 膵β細胞

- iPS 細胞からの分化誘導技術の確立【ほぼ完了】
- モデル動物への前臨床試験開始【1年以内】
- 臨床応用開始【4年程度】

13. 下垂体

- iPS 細胞からの分化誘導技術の確立【3年以内】
- モデル動物への前臨床試験開始【3年以内】
- 臨床応用開始【8年程度】

G. 腎尿路系

14. 腎臓

- iPS 細胞からの分化誘導技術の確立【3～5年後】
- モデル動物への前臨床試験開始【5年以降】
- 臨床応用開始【10年以降】

H. 運動器系

15. 軟骨

- iPS 細胞からの分化誘導技術の確立【ほぼ完了】
- モデル動物への前臨床試験開始【1年以内】
- 臨床応用開始【2～3年後】

16. 骨格筋

- iPS 細胞からの分化誘導技術の確立【ほぼ完了】
- モデル動物への前臨床試験開始【1～2年後】
- 臨床応用開始【5～6年後】

※ヒトを対象とした研究開発段階（臨床研究又は治験）をいう。以下同じ。

I. その他

17. 毛包

- iPS 細胞からの分化誘導技術の確立【2年程度】
- モデル動物への前臨床試験開始【2～3年後】
- 臨床応用※開始【4～5年後】

18. 分泌腺

- iPS 細胞からの分化誘導技術の確立【3年以内】
- モデル動物への前臨床試験開始【3～4年後】
- 臨床応用開始【5～6年後】

19. 歯

- iPS 細胞からの分化誘導技術の確立【5年以内】
- モデル動物への前臨床試験開始【5年以降】
- 臨床応用開始【7年以降】

なお、本ロードマップは公表時点における見込み、予測に基づき目標を設定するものであり、実質的に異なる結果を招き得る不確実性を含んでいる。

※ヒトを対象とした研究開発段階（臨床研究又は治験）をいう。以下同じ。

（参考文献）

１．ドパミン産生神経細胞

- Doi D, et al. Stem Cell Reports. 2014;2(3):337-50. 臨床用移植細胞の製造法、細胞移植の効果と安全性を高めるためにドパミン神経前駆細胞を純化する方法を開発したという論文

２．神経幹細胞

- Nori S, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2011;108(40):16825-30. マウス亜急性期脊髄損傷モデルにおいてヒト iPS 細胞由来神経前駆細胞移植による運動能改善を報告した論文
- Kobayashi Y, et al. PLoS ONE. 2012;7(12):e52787. コモンマーモセット亜急性期脊髄損傷モデルにおいてヒト iPS 細胞由来神経前駆細胞移植による運動能改善を報告した論文
- Nori S, et al. Stem Cell Reports. 2015;4(3):360-73. マウス亜急性期脊髄損傷モデルにおいてヒト iPS 細胞由来神経前駆細胞の腫瘍原性に関係する可能性のある遺伝子同定を報告した論文

３．角膜

- Hayashi R, et al. PLoS One. 2012;7(9):e45435. フィーダー細胞を用いた角膜上皮分化誘導法に関する論文
- Hara S, et al. Stem Cells Dev. 2014;23(18):2190-201. 角膜内皮前駆細胞の単離・培養法に関する論文
- Yoshihara M, et al. PLoS One. 2015;10(3):e0117581. 新規角膜内皮マーカーに関する論文
- Hatou S, et al. Tissue Eng Part C Methods. 2013;19(12):901-10. 角膜内皮の Na,K-ATPase ポンプ機能バリデーション
- Inagaki E, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013;54(12):7258-65. ヒト角膜内皮細胞でのクローディンサブタイプの発現パターン
- Hatou S, et al. Stem Cells Dev. 2013;22(5):828-39. 角膜実質由来神経堤幹細胞から作製した角膜内皮様細胞
- Yoshida S, et al. Stem Cells. 2006;24(12):2714-22. 角膜実質由来神経堤幹細胞の分離培養

４．網膜色素上皮細胞

- Kawamata S, et al. J Clin Med. 2015;4(1):159-71. in vivo 造腫瘍試験の設計
- Kamao H, et al. Stem Cell Reports. 2014;2(2):205-18. iPS-RPE 細胞の有効性
- Kanemura H, et al. Sci Rep. 2013;3:2334. RPE 細胞分泌物による iPS 細胞の除去
- Kuroda T, et al. PLoS One. 2012;7(5):e37342. 残留 iPS 細胞の高感度検出

５．視細胞

- Assawachananont J, et al. Stem Cell Reports. 2014;2(5):662-74. ３D 網膜シートの視細胞変性モデルマウスへの移植。マウスの ES/iPS 細胞から分化した網膜シートをマウスの網膜変性モデルに移植し、移植片の発育時期と生着について調べた。胎児相当時期の若い

網膜組織は移植後視細胞の層構造を構築して生着、成熟し、ホストの細胞とシナプス形成する可能性を免疫組織学的に示した。

- Kuwahara A, et al. Nature Comm. 2015;6:6286. ヒトES細胞からの良質な3D網膜の作製。ヒト ES 細胞から、網膜幹細胞を維持しつつ、長期的に良好な形態を安定維持する分化培養方法を確立した。

６．心筋

- Kawamura M, et al. Circulation. 2012;126(11 Suppl 1):S29-37. ブタ心筋梗塞モデルに対するヒトiPS細胞由来心筋シート移植の有効性と安全性
- Kawamura M, et al. Circulation. 2013;128(11 Suppl 1):S87-94. ブタ心筋梗塞モデルに対する有茎大網とヒトiPS細胞由来心筋シートのコンビネーション移植による移植細胞生存率の向上
- Kawamura T, et al. PLoS One. 2014;9(10):e111064. マウスiPS細胞由来心筋細胞における糖鎖構造の解析
- Higuchi T, et al. Cell Transplant. 2015 Jan 20. 心筋梗塞ラットに移植したiPS細胞由来心筋細胞の機能的電気的な同期
- Kawamura T, et al. Stem Cells Transl Med. 2015 Sep 16. ヒトiPS細胞由来心筋細胞における糖鎖構造の解析
- Tohyama S, et al. Cell Stem Cell. 2013;12(1):127-37. 多能性幹細胞と心筋細胞の代謝をメタボロームによって解析した結果、多能性幹細胞は解糖系にエネルギー産生を依存しており、心筋細胞はミトコンドリアが発達しているため酸化的リン酸化により効率的にATPを産生することができることを解明した。さらに、心筋細胞がブドウ糖の代わりに乳酸を利用できることから無糖乳酸培地を用いることで多能性幹細胞を除去し心筋細胞のみを純化精製することに成功した。
- Hemmi N, et al. Stem Cells Transl Med. 2014;3(12):1473-83. 回転浮遊培養をもちいて多能性幹細胞から心筋細胞を大量に分化させる事に成功した。しかし、分化後に残存した未分化細胞のために腫瘍を形成することが明らかになった。そこで無糖乳酸培地を用いた代謝純化システムにより心筋細胞を純化し移植後の腫瘍化を抑える事に成功した。
- Matsuura et al. Biochem Biophys Res Commun. 2012;425(2):321-7. 3次元浮遊撹拌懸濁培養により、世界で初めてヒトiPS細胞由来心筋細胞の大量分化誘導および分化した心筋細胞を用いたヒト心筋シート開発に成功した。
- Matsuura et al. Tissue Eng. Part C 2015;21(3):330-8. メチオニンがヒトiPS細胞の増殖・生存に必須である一方、ヒトiPS細胞より分化誘導された心筋細胞には必須でないことを明らかにし、ヒトiPS細胞より分化誘導した心筋細胞等を用いた細胞シート中の未分化iPS細胞除去に成功した。

８．血小板

- Nakamura S, et al. Cell Stem Cell. 2014;14(4):535-48. ヒトiPS細胞から作成した増殖

可能な巨核球株が臨床レベルの血小板を産生可能であることを示した。

- Nakagawa Y, et al. Exp Hematol. 2013;41(8):742-8. バイオリアクター中における２つの異なった水流がヒト iPS 細胞由来の巨核球による血小板産生を促進することを示した。

８．NKT 細胞

- Ren Y, et al. Int Immunol. 2014;26(10):551-61. NKT-iPS 由来のクローンマウスを作製したところ、野生型やトランスジェニックマウスに比べて、体内に NKT 細胞が多量に存在することがわかり、NKT 細胞の分化研究にも有用であることが示唆された論文
- Vizcardo R, et al. Cell Stem Cell. 2013;12(1):31-6. メラノーマ抗原特異的なヒト CD8 T 細胞（キラーT 細胞）を iPS 細胞技術を利用して大量に作製した論文。NKT ではないが、ヒトでも T 細胞系を再生できることを示した論文
- Watarai H, et al. J Clin Invest. 2010;120(7):2610-8. マウスモデルで iPS 細胞技術を介して大量に作製した NKT 細胞が抗腫瘍効果において機能的にも十分であることを示した論文

９．赤血球

- Kurita R, et al. PLoS One. 2013;8(3):e59890. ヒト iPS 細胞および臍帯血造血細胞から赤芽球細胞を誘導したのち、ガン遺伝子付加による増殖能の盛んな赤血球前駆細胞を作製し、赤血球の大量生産に向けた方法を確立した論文。臍帯血由来の細胞株は、成人型ヘモグロビンを発現しており臨床に最も近い成功例と言える。
- Hirose S. et al. Stem Cells Reports. 2013;1(6):499-508. ヒト ES 細胞や iPS 細胞から増殖能の盛んな赤血球前駆細胞を生体内の正常な赤血球造血に必須な因子の強制発現系を応用して作製し、赤血球の大量生産に向けた方法を確立した論文
- Ochi K, et al. Stem Cells Transl Med. 2014;3(7):792-800. ヒト ES 細胞や iPS 細胞から作製した赤芽球（赤血球前駆細胞）での胎児型ヘモグロビンが消失できない理由（BCL11A 発現欠如）を明らかにし、成人型ヘモグロビン発現した完全ヒト赤血球製造に向けた問題点および解決策を提示した論文
- Hirata S, et al. J Clin Invest. 2013;123(9):3802-14. 造血幹細胞の維持、血小板製造に必須なトロンボポイエチンがヒト赤血球製造に必須であり、従来からのエリスロポイエチンだけでは in vitro でのヒト赤血球製造は不可能であることを明らかにした論文
- Giarratana MC, et al. Blood 2011;118(19):5071-9. 臍帯血・骨髄由来造血前駆細胞由来の赤血球作製に関する論文

１０．造血幹細胞

- Sturgeon CM, et al. Nat Biotechnol. 2014;32(6):554-61. ヒト ES/iPS 細胞における胎仔型造血細胞と成体型造血細胞を区別するマーカーに関する論文
- Doulatov S, et al. Cell Stem Cell. 2013;13(4):459-70; ヒト ES/iPS 細胞を用いた免疫不全マウス造血系の短期再構築に関する論文
- Gori JL, et al. J Clin Invest. 2015;125(3):1243-54. ヒト ES/サル iPS 細胞を用いた免疫不

全マウスの造血系再構築に関する論文

- Suzuki N, et al. Mol Ther. 2013;21(7):1424-31. 腫瘍を介した造血細胞作製に関する論文
- Amabile G, et al. Blood. 2013;121(8):1255-64; 腫瘍を介した造血細胞作製に関する論文

１１．肝臓

- Takabe T, et al. Nature. 2013;499(7459):481-4. iPS 細胞から血管構造を持つ機能的なヒト肝臓を創り出すことに成功
- Takabe T, et al. Nat Protoc. 2014;9(2):396-409. ヒト iPS 細胞から臓器を作製する詳細な手法を発表。また最適な培養方法・移植手法を見出した。

１２．膵β細胞

- Saito H, et al. PLoS One 6, 2011;6(12):e28209. マウス胎児膵臓細胞の培養系を確立して in vitro で膵島の形成を示し、その培養系をマウス iPS 細胞からの分化系に適用して、機能的な膵島の作成を行い、in vivo での機能を示した。膵島分化誘導系の元となる論文。
- Shinohara M, et al. Biotechnol. Prog. 2014;30(1):178-87. 酸素透過マイクロウェルを用いた効率的な細胞凝集化に関する報告．従来に比べて単位面積当たりの形成凝集体数を 8 倍まで増やすことができた．本実験はマウス膵ベータ細胞株での知見であるが，平面での iPS 細胞からの膵島分化法では，最終段階でこの凝集化法を用いる。
- Onoe H, et al. Nat Mater. 2013;12(6):584-90. マイクロファイバーにラットの膵島細胞を封入して糖尿病モデルマウスの腎皮膜下に挿入すると血糖を正常化することを明らかにした。移植法の基盤となる論文。
- Kawaguchi Y et al, Nature Genetics 2002;32(1)128-134. 調節因子の膵臓の分化における役割を調べた論文。Ptf1a が膵決定遺伝子として働くことを示した。
- Fukuda A et al, Clinical Investigation 2006;116(6):1484-93. 調節因子による異所性膵臓が形成されることを示した論文。Hes 1 ノックアウトマウスでは、PDX 1 陽性領域内に異所性 Ptf1a 発現を契機とした異所性膵組織が形成されることを示した。
- Fukuda A et al, Diabetes 2008;57(9):2521-31. 調節因子による細胞分化を調べた論文。膵臓への運命決定には Ptf1a 発現量が一定の閾値を超えることが必要だということを報告した。
- Toyoda T et al, Stem Cell Res 2015;14(2):185-97. 移植用膵細胞の作製条件を示した論文。ヒト ES/iPS 細胞から移植用の膵細胞を作製する条件を明らかにすることを目的とした研究において、細胞密度と相関して膵芽細胞への分化が促進し、細胞塊を作製して培養することでさらに効率は良くなり、出来た細胞塊をマウスに移植するとインスリン分泌機能を有することが確認された。

１３．下垂体

マウス ES 細胞から、in vitro 培養のみで機能的な視床下部および下垂体細胞の分化方法を確立。

- Wataya T, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008;105(33):11796-801.
- Suga H, et al. Nature. 2011;480(7375):57-62.

１４．腎臓

- Toyohara T, et al. Stem Cells Transl Med. 2015;4(9):980-92. マウス急性腎障害モデルに対するヒト iPS 細胞由来腎前駆細胞を用いた細胞療法に関する論文

１５．軟骨

- Yamashita, A., et al. Stem cell reports 2015;4(3):404-18. ヒトiPS細胞を軟骨に分化させる方法を開発し、動物モデルを用いてその有効性と安全性を検証した。

１６．骨格筋

- Sakurai H, et al. PLoS One. 2012;7(10):e47078. ヒト iPS 細胞由来の沿軸中胚葉から、発生学を模倣した方法で筋細胞分化に成功した論文。
- Tanaka A, et al. PLoS One. 2013;8(4):e61540. ヒト iPS 細胞から転写因子の強制発現によって筋細胞誘導を行った論文。移植による筋再生も効率は低いながらも確認している。
- Li HL, et al. Stem Cell Reports. 2015;4(1):143-54. DMD 患者由来ヒト iPS 細胞に遺伝子修復を行い、筋細胞分化によりジストロフィンの発現も確認した論文。

１７．毛包

- Nakao K, et. al. Nature Methods. 2007;4(3):227-30. 器官原基法の開発
- Toyoshima KE, et al. Nature Communications 2012;3:784. マウスにおける再生毛包原基による毛包再生の実証
- Asakawa K, et al. Scientific Reports 2012;2:424. マウスの再生毛包による毛包再生の実証
- Sato A, et al. J Dermatol 2012;39(8):682-7. 毛包移植による神経の再生

１８．分泌腺

- Ogawa M, et al. Nature Commun. 2013;4:2498. 唾液腺欠損モデル

１９．歯

- Ikeda E, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2009;106(32):13475-80. 歯欠損モデル

ｉＰＳ細胞研究ロードマップ（１）

平成27年11月作成

H27　H28　H29　H30　H31　H32：5年後　H33　H34　H35　H36　H37：10年後・・・

（１）初期化メカニズムの解明

・体細胞からｉＰＳ細胞に変化する過程の網羅的解析結果に基づいた
　初期化分子メカニズムの同定

（２）再生医療用 iPS細胞の作成・供給と品質・安全性確保

・ｉＰＳ細胞の品質を維持する樹立・培養方法の検討
・ｉＰＳ細胞の品質及び安全性評価の評価項目の策定

・高品質で腫瘍化のリスクの少ないｉＰＳ細胞の作製方法の確立とその最適化
・高品質で腫瘍化のリスクの少ないｉＰＳ細胞の評価方法の確立

・ｉＰＳ細胞由来移植細胞の腫瘍化リスク評価の改善に資する解析方法の創出

・日本人の3～5割をカバーする「ＨＬＡホモドナー由来再生医療用ｉＰＳ細胞ストック」の構築

・免疫拒絶の回避を目指した　ＨＬＡホモドナー由来ｉＰＳ細胞の免疫学的解析

・同定した初期化メカニズムに基づく高効率及び高品質のｉＰＳ細胞の取得と
　それに伴うｉＰＳ細胞の安全性向上を実現

・日本人の大半をカバーする「HLAホモドナー由来再生医療用
　ｉＰＳ細胞ストック」の構築

ｉＰＳ細胞研究ロードマップ（２）

平成27年11月作成

H27　H28　H29　H30　H31　H32：5年後　H33　H34　H35　H36　H37：10年後・・・

（３）革新的な幹細胞操作技術による器官再生技術の確立

- 自己組織化技術や組織オルガノイドなどによる立体器官構築技術の開発
- 幹細胞と組織工学的手法の融合による立体器官構築技術の開発
- 組織幹細胞の生存の活性化を制御する微少環境の解明
- 発生・再生科学におけるエピジェネティクスの役割の解明

- 目的細胞を直接作製することを可能とする細胞リプログラミング技術の開発

- ｉＰＳ細胞から網膜、下垂体、腸管上皮、膵島、肝臓、腎臓、角膜などの立体器官構築技術確立
- ｉＰＳ細胞から分化させた組織幹細胞の大量培養技術確立
- 短期間で目的の分化細胞を産生する培養方法開発
- 生体内に元来存在する幹細胞の賦活化技術の確立

- 肺組織、大脳、小脳、副甲状腺、副腎などの立体器官構築技術確立
- 立体器官の形、大きさや器官内血管造成等の制御技術確立

（４）疾患研究・創薬のための疾患特異的ｉＰＳ細胞の作製・評価・バンク構築

- 疾患特異的ｉＰＳ細胞を用いた病態解明
- 各疾患の研究者へのｉＰＳ細胞に関する技術講習

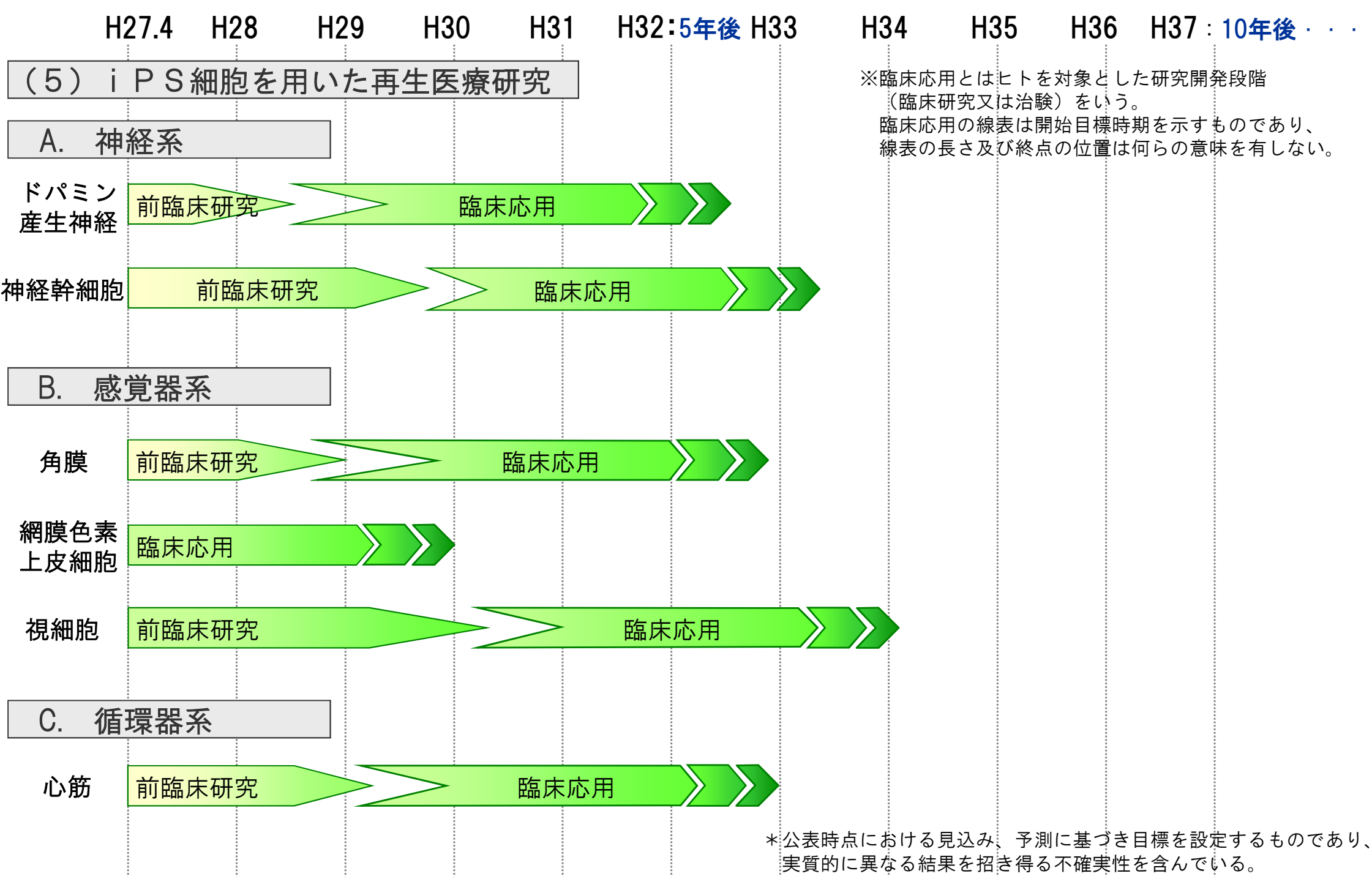
- 創薬に利用できる毒性評価系の産業応用
- 疾患研究用ｉＰＳ細胞の立体培養技術の確立

- 疾患特異的ｉＰＳ細胞バンクの充実（標準ｉＰＳ細胞及びゲノム編集技術を用いた遺伝子改変株の整備）
- 分化誘導法の標準化と品質評価法の確立

- 疾患特異的ｉＰＳ細胞の活用による新規薬剤等の臨床応用

ｉＰＳ細胞研究ロードマップ（３）

平成27年11月作成

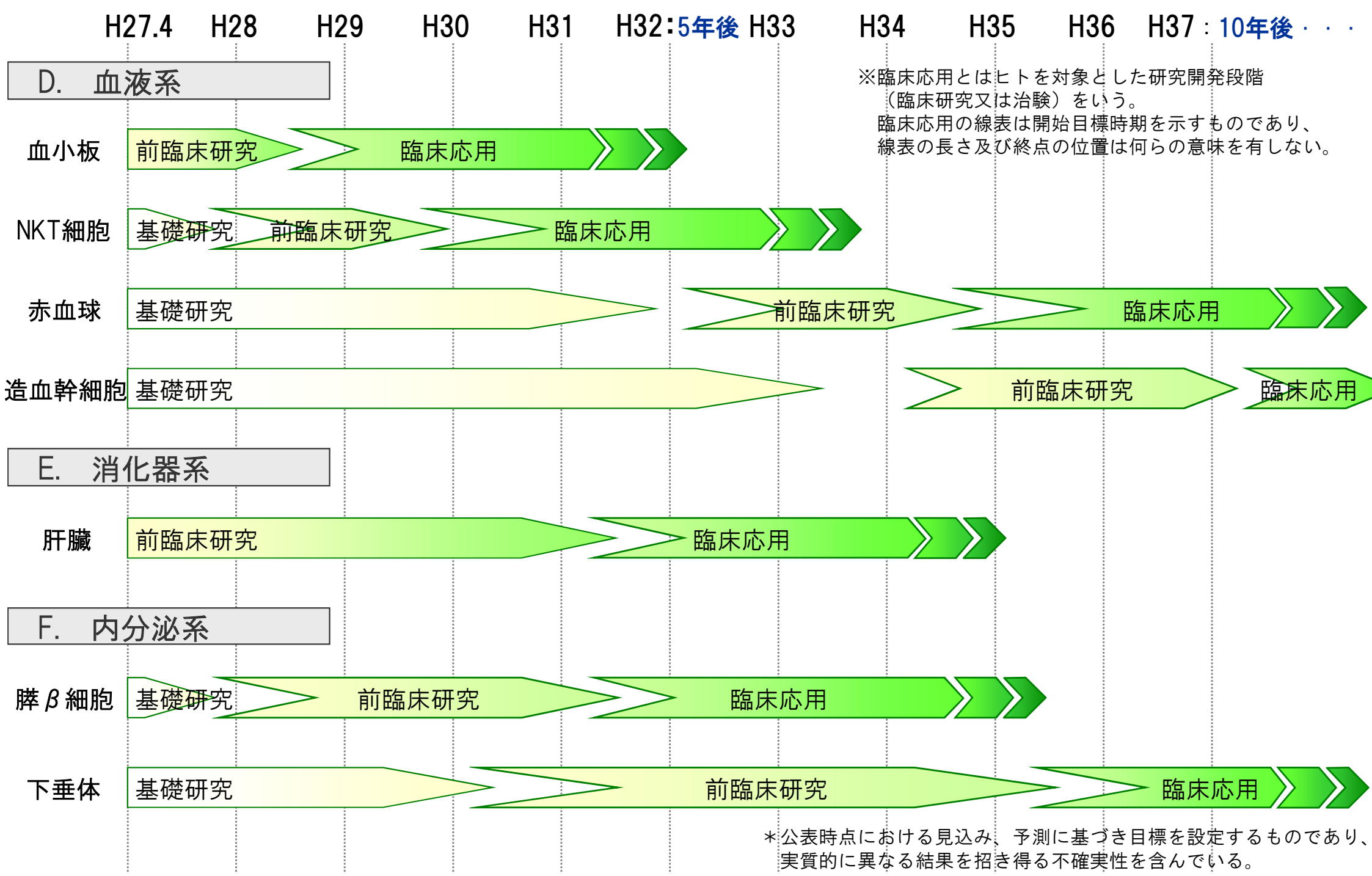


※臨床応用とはヒトを対象とした研究開発段階（臨床研究又は治験）をいう。
臨床応用の線表は開始目標時期を示すものであり、線表の長さ及び終点の位置は何らの意味を有しない。

＊公表時点における見込み、予測に基づき目標を設定するものであり、実質的に異なる結果を招き得る不確実性を含んでいる。

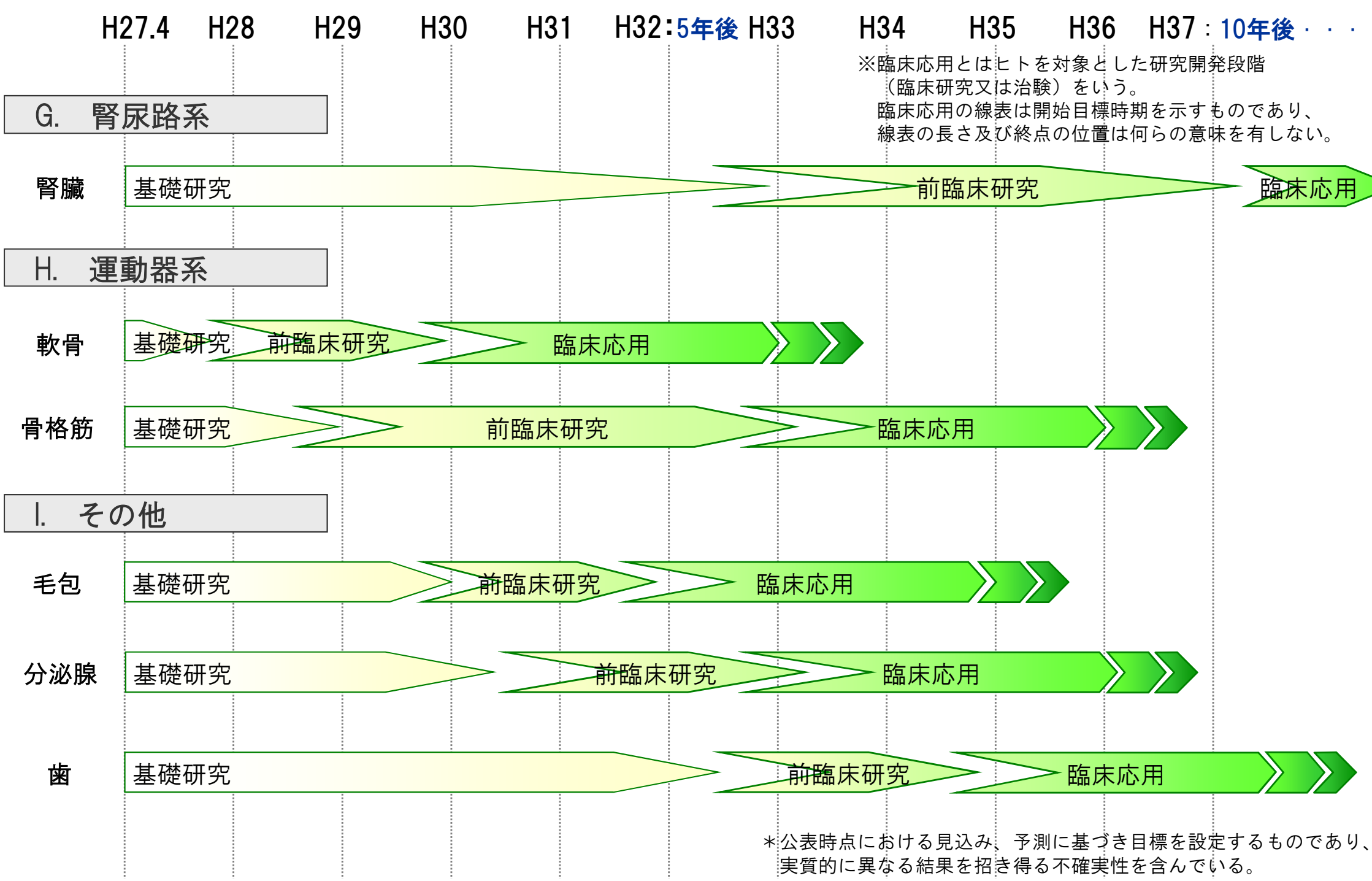
ｉＰＳ細胞研究ロードマップ（４）

平成27年11月作成



※臨床応用とはヒトを対象とした研究開発段階（臨床研究又は治験）をいう。
臨床応用の線表は開始目標時期を示すものであり、線表の長さ及び終点の位置は何らの意味を有しない。

＊公表時点における見込み、予測に基づき目標を設定するものであり、実質的に異なる結果を招き得る不確実性を含んでいる。

ｉＰＳ細胞研究ロードマップ（５）

平成27年11月作成