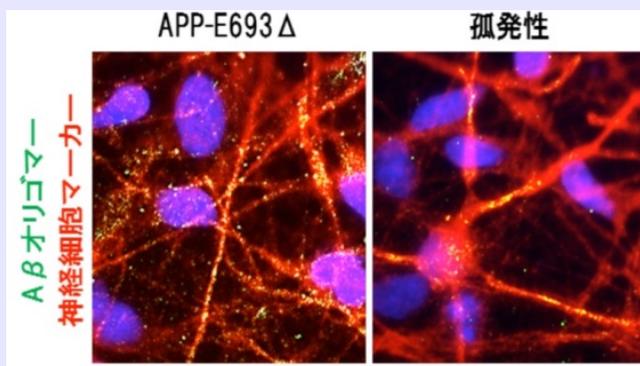


② 創薬・疾患研究における研究成果

疾患特異的 i P S 細胞を活用した難病・創薬研究に関する成果としては、以下のものが挙げられる。平成24年8月に、井上治久・C i R A 准教授の研究グループは、筋萎縮性側索硬化症<sup>1</sup>（以下、「ALS」という）患者由来の疾患特異的 i P S 細胞を用いて、ALSの病態を細胞レベルで再現するモデルを構築し、これまで知られていなかったALSの病態の一端を明らかにした。さらに、この病態モデルを用いてALSに対する新規治療薬シーズ<sup>2</sup>を発見した。

また、平成25年2月には、井上准教授の研究グループ（同上）と岩田修永・長崎大学教授の研究グループは、アルツハイマー病（以下、「AD」という）のうち、タイプの異なる患者ごとに疾患特異的 i P S 細胞を作製し、タイプごとに存在する病態を明らかにした<sup>3</sup>（図11）。

図11/ 神経細胞内に蓄積したAβの様子



注：1. AD患者（若年発症型：APP-E693Δと高齢発症型：孤発性）由来の i P S 細胞より生体外で分化誘導させ、病態を再現した神経系細胞  
 2. 緑色が蓄積したAβオリゴマー、青色が細胞の核、赤が神経細胞を示す。神経細胞内でAβが存在する場所は黄色（緑+赤）に見えている。コントロール（健常者）の神経細胞では、Aβオリゴマーは検出されない  
 資料：C i R A ニュースリリース

ADは、老年期認知症の中で最も多い疾患であり、脳内に老人斑といわれるタンパク質が蓄積する病理特徴が見られる。この老人斑の主成分がアミロイドベータ<sup>4</sup>（以下、「Aβ」という）である。Aβの過剰な蓄積がADの発症に深く関わっていると考えられていたが、病態への関与の仕方は、ヒトの脳の細胞では不明な点が多かった。本研究では、若年発症型（家族性）及び高齢発症（孤発性）AD患者の神経細胞・アストロサイト<sup>5</sup>内にAβオリゴマー<sup>6</sup>が蓄積し、種々の細胞ストレスを引き起こしているケースがあることを明らかにした。また、i P S 細胞技術による、疾患の病態解明及び創薬研究に加え、病態を予測し、適切な治療を提供する先制医療への道筋を示した。

1 筋肉が次第に萎縮し、全身の筋肉が動かなくなる病で、呼吸筋麻痺により亡くなる方が多い。運動ニューロン（神経細胞）に異常が生じることが原因であることが分かっているが、これまで有効な治療法は確立されておらず、日本では特定疾患に認定されている。  
 2 治療薬を開発する際にヒントとなる物質やアプローチ方法のこと  
 3 本研究では、若年性(家族性)ADの原因遺伝子であるアミロイド前駆体タンパク質（APP）に遺伝子変異をもつ患者と、家族歴のない高齢発症(孤発性)ADの患者の皮膚から i P S 細胞を作製し、大脳の神経系細胞に分化誘導させた。解析の結果、APP-E693Δと呼ばれる変異があると、Aβがオリゴマーと呼ばれる凝集体となって細胞内に蓄積し、小胞体ストレスと酸化ストレスを引き起こし、細胞死を生じ易くすることが分かった。また、ドコサヘキサエン酸（DHA）によって、これらの細胞内ストレスは軽減され、神経細胞死も抑制された。更に高齢発症の孤発性AD患者の中にもAPP-E693Δ変異と同様に、細胞内Aβオリゴマー及び細胞ストレスが見られるケースがあることが分かった。  
 Kondo T (近藤孝之) „et al.(2013)  
 Modeling Alzheimers Disease with iPSCs Reveals Stress Phenotypes Associated with Intracellular Aβ and Differential Drug Responsiveness  
 Cell Stem Cell 12, 487-496  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.stem.2013.01.009>  
 4 アミロイドベータ(Aβ)は40-42・43アミノ酸からなるペプチドであり、β-及びγ-セクレターゼ酵素の働きにより前駆体蛋白(APP: amyloid B protein precursor)から切り出される。  
 5 中枢神経系に存在するグリア細胞の1つ、アストログリア（astroglia）とも言う。  
 6 一般に、比較的少数のモノマーが結合した重合体のこと

### ③ 創薬・疾患研究に関する評価と今後の方向性

i P S細胞を創薬プロセスに利用するためには、質の高い疾患特異的 i P S細胞バンクを構築し、製薬業界、アカデミア等への利用を促進していく制度設計を検討する必要がある。さらに、各疾患の専門家が広く利用できるよう、疾患特異的 i P S細胞からの分化細胞・組織の調製プロトコルの標準化、技術指導などの支援体制の構築が必要である。

## 3 再生医療・創薬の実用化に向けた取組

上記のように、i P S細胞の樹立方法の発見によって、再生医療が早期に実現する可能性や創薬スピードが飛躍的に上がる可能性が、にわかに現実的なものとなってきた。しかしながら、究極の目的である「治療」の観点では、今、まさにスタートにたった段階である。実現に当たっては、安全性の確立や、i P S細胞から目的とする細胞や組織を作り出す技術などの基盤技術の確立、効率面及びコスト面などの観点で、妥当な治療体制の整備など研究環境において解決すべき課題も多い。

また、再生医療の実現に向けた取組は世界でも活発に進められており、グローバル化の進んだ今日、ひとたび優れた手法や関連製品が開発されると、世界中に普及する。つまり、我が国が、国内最先端の知見を蓄積したとしても、他国企業がさきに安全かつ効率的なサービス・製品を提供すれば、国内市場でも当該他国企業が強くなり、国内産業が育成されない可能性がある。逆に、我が国が他国に先駆けて安全かつ効率的な再生医療を実現できれば、我が国の企業が世界市場で活躍できる可能性が非常に高い。再生医療における世界的な開発競争は、既に始まっており、激化の様相を示している。このような状況に置かれた今日、我が国の取組がどのように進められているのか、順次見ていく。

### (1) 国際的な動向

幹細胞・再生医学研究の今後の方向性に関して議論された科学技術・学術審議会 研究計画・評価分科会「今後の幹細胞・再生医学研究の在り方について」（平成25年2月1日）によれば、E S細胞や間葉系幹細胞<sup>1</sup>等の臨床への応用については、ベンチャー企業などを中心に欧米諸国や韓国などで臨床研究が進んでいるが、i P S細胞を用いた臨床研究については、世界的にも今後の進展が期待されているところである。

再生医学関連の研究予算に関しては、我が国は約100億円（平成24年度）であるのに対し、米国はN I H<sup>2</sup>の年間予算だけでも約900億円、C I R M<sup>3</sup>は10年間で約3000億円、マサチューセッツ州は10年間で約800億円など連邦政府、州が多数の研究プログラムを開始しており、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。また、C I R Mはファンディングだけでなく、規制面のサポートや共同研究チームの構築など、研究の遂行を総合的に支援している。

さらに、N I Hは再生医療用 i P S細胞の製造をLonza社（スイス）、Cellectis社（フランス）に委託することを決定するなど（平成24年10月）、i P S細胞を用いた再生医療についての取組も加速している。

1 間葉に由来する体性幹細胞。間葉系に属する細胞（骨細胞、心筋細胞、軟骨細胞、腱細胞、脂肪細胞など）への分化能をもつ。  
2 米国国立衛生研究所  
3 カリフォルニア再生医療機構

## (2) 再生医療・創薬の実用化に向けた研究体制の整備

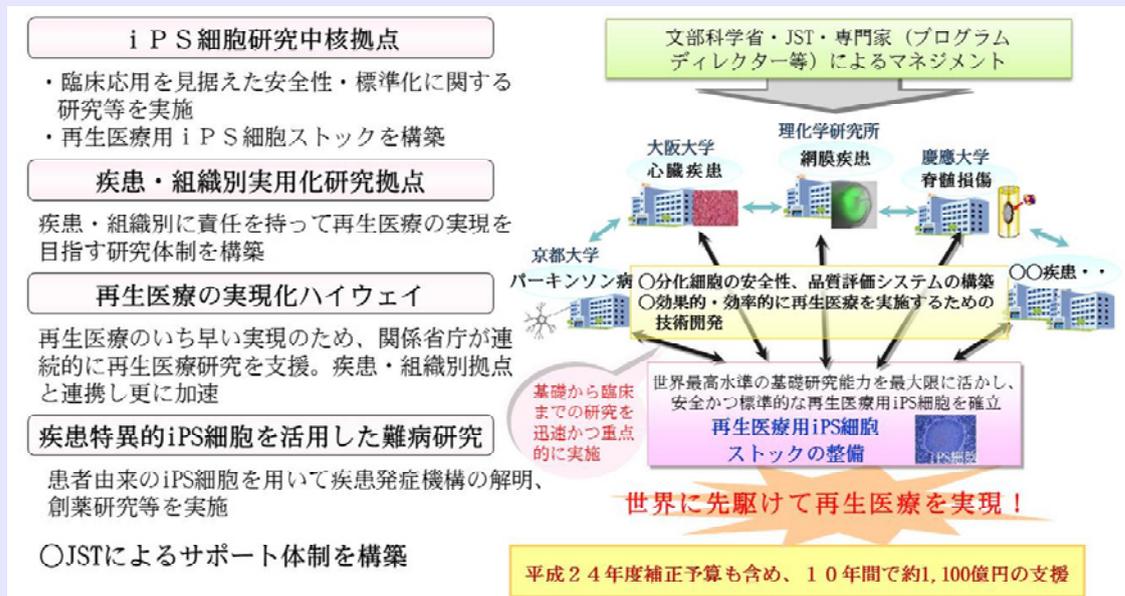
我が国の幹細胞・再生医学研究については、山中教授らのiPS細胞樹立により、iPS細胞関連の研究が着実に推進しており、論文数や論文の被引用回数も高く、研究ポテンシャルは世界トップクラスである。さらに、臨床や産業応用に必須である知的財産権の確保についても、京都大学のiPS細胞樹立等の基本技術に関する特許が日・米・欧州の主要諸国で成立するなど、現時点では、日本が優位な立場にある。しかし、世界的にも、その実用化に向けた取り組みは本格化しており、特にiPS細胞の創薬への利用に関する競争は激化している。

今後、我が国の優位性を活かしつつ、再生医療・創薬研究の実用化に当たり、製薬企業等と連携を図るとともに、文部科学省、厚生労働省、経済産業省の三省協働で推進する戦略的な取り組みを加速していくことが必要である。

### ・再生医療実現拠点ネットワークプログラム

政府は、iPS細胞等による再生医療を世界に先駆けて実現化するために、平成20年度より文部科学省が開始していた「再生医療の実現化プロジェクト（第2期）」を引き継ぎ、平成25年度以降の事業として、「再生医療実現拠点ネットワークプログラム」（図12）を策定し、関係省庁、大学等研究機関及び産業界が一体となって進めていく方針である。

図12／再生医療実現拠点ネットワークプログラム



資料：文部科学省作成

「再生医療実現拠点ネットワークプログラム」では、国際競争が激化しているiPS細胞を使った再生医療・創薬について、優位性を活かして研究開発を加速する。具体的には、iPS細胞研究中核拠点では、臨床応用を見据えた安全性・標準化に関する研究を実施し、再生医療用iPS細胞ストックを構築する。疾患・組織別実用化研究拠点では、疾患・組織別に責任を持って再生医療の実現を目指す研究体制を構築し、各拠点は疾患・組織毎に明確な実用化に向けたターゲットを定め、再生医療用iPS細胞ストックからの細胞等を用いて、研究開発を行う。その際、実用化に向けて必要となる課題を洗い出し、それを解決するための研究開発を行う。

政府は、平成23年度より文部科学省、厚生労働省及び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長期間（10～15年）にわたり支援する「再生医療の実現化ハイウェイ」を開始した。「再生医療の実現化ハイウェイ」（図13）では、基礎研究から臨床研究への迅速かつシームレスな移行を可能とする仕組みの構築を進めるために、文部科学省と厚生労働省が協働して科学研究費補助金事業の研究テーマの採択及び評価を実施する。評価結果が芳しくない研究テーマは、非臨床研究段階から支援を打ち切ることでスムーズな研究推進を図る。

図13／三省協働による再生医療の実現化ハイウェイ構想



資料：文部科学省作成

経済産業省は、基礎研究、臨床応用と並行して、再生医療の実現化を支える産業基盤の構築を進める。具体的には、幹細胞の培養及び品質評価、凍結保存まで連続的に行う装置の開発、培養・品質評価技術に関する国際標準化の推進、再生医療製品の評価手法の確立支援などを進める。

創薬への活用・新規産業の創出を加速させるには、患者由来の体細胞から作製したiPS細胞（疾患特異的iPS細胞）の活用による病態研究・治療法の開発を推進させる必要がある。そこで文部科学省は、患者由来細胞の収集及びiPS細胞の作製を進め、疾患特異的iPS細胞を用いた疾患発症機構の解明、創薬研究や先進医療・治療法の開発を行う体制を構築する。さらに、作製した疾患特異的iPS細胞をバンク化し、広く創薬・疾患研究に利用できる体制を構築する。また、他の治療法がない希少・難治性疾患に関しては、厚生労働省の難治性疾患克服研究事業「疾患特異的iPS細胞を活用した難病研究」と連携して進めていく（特集2-2（2）参照）。

経済産業省は、創薬プロセスにおける安全性評価に活用可能な創薬スクリーニングシステムの開発など、幹細胞による創薬支援の実現化を支える産業基盤を構築する。また、政府は、再生医療の実現化プロジェクトのヒトiPS細胞等研究拠点の研究機関をベースに、国内大手製薬関連企業が参画した産学連携の有機的体制で進めているiPS細胞医療応用加速化プロジェクトにおいて、ヒトiPS細胞を用いた病態解明、薬剤探索、毒性試験また拒絶反応を回避した細胞移植治療の開発を積極的に推進している。