

## 再生医療の実現化プロジェクト第 期への提案

平成19年6月5日

再生医療の実現化プロジェクト推進委員会

## 目 次

	ページ
1．はじめに	2
2．再生医療研究の動向	
(1) 再生医療研究の重要性	3
(2) 再生医療研究の世界の現状	3
(3) 再生医療研究の我が国の現状	5
(4) 再生医療研究の方向性	8
3．再生医療の実現化プロジェクトの推進方策	
(1) 再生医療の実現化プロジェクトの現状	10
(2) 再生医療の実現化プロジェクトの方向性	11
4．再生医療の実現化プロジェクトの第 期への提案	
(1) 再生医療の実現化プロジェクト全体	14
(2) 研究用幹細胞バンク整備領域	15
(3) 幹細胞操作技術開発領域	17
(4) 幹細胞治療開発領域	18
5．おわりに	20
再生医療の実現化プロジェクト推進委員会 名簿	21
用語集	巻末

## 1. はじめに

再生医療の実現化プロジェクトは、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)として、平成15年度からの10ヵ年計画(プロジェクト開始からの5ヵ年を第1期とする)で実施されている。リーディングプロジェクトは、我が国経済を活性化する観点から、産学官の関係者が一体的に推進し、そのポテンシャルを最大限に活用して行う研究開発プロジェクトである。本プロジェクトは、理化学研究所発生・再生科学総合研究センターの西川伸一副センター長をプロジェクトリーダーとして、「研究用幹細胞バンク整備領域」、「幹細胞操作技術開発領域」、「幹細胞治療開発領域」の3領域を設定し、研究開発を進めている。

本プロジェクトは、科学技術・学術審議会研究計画・評価分科会において評価を実施することとしており、平成17年度には、第1期における中間評価(プロジェクト開始から3年目の評価)を実施し、中間評価を踏まえ研究実施体制を見直した上で、5年目を迎えるところである。

今般、第1期の終期である平成19年度を迎えるため、第1期に向けて、再生医療研究の動向、本プロジェクトの現状を踏まえ、今後の方向性・第1期に向けた提案を再生医療実現化プロジェクト推進委員会において議論を進めてきた。

本報告書は、その議論を取りまとめたものである。引き続き、本プロジェクトが推進され、本プロジェクト発の再生医療が一日も速く実現されることを願う。

## 2. 再生医療研究の動向

### (1) 再生医療研究の重要性

再生医療は、幹細胞工学や組織工学等の新規技術を駆使し、疾病等で損なわれた細胞や組織を再生させる開発研究およびその実践を行う医学領域である。その中でも幹細胞を利用した細胞移植・組織移植はこれまでの医療を根本的に変革する可能性を有する新しい医療技術であり、脳や心臓等の元来再生能力の低い組織にも応用が期待される。

最近、対処治療型の医療から予防と根治を目指す医療への転換が求められる中、再生医療は失われた細胞を取り戻すという点で根治治療の一つの切り札と考えられる。特に、従来有効な治療法がなかった難病に対する治療法開発においても大きな期待が寄せられている。

この様に再生医療は単に移植医療の延長（例えばドナー不足の解消）に留まらず、より大きな医療への貢献をする重要な研究開発領域である。

### (2) 再生医療研究の世界の現状

昨今、米国・カナダ、欧州の先進国では、再生医学の基礎研究並びに応用研究に非常に多くの投資と基盤整備を行なっている。幹細胞に関しては、体性幹細胞および胚性幹（ES）細胞の両面で基礎基盤研究と応用に向けた橋渡し研究が精力的に行なわれている。これらの研究は、たとえば、ハーバード大（米国）、ケンブリッジ大（英国）、スタンフォード大（米国）、ルンド大（スウェーデン）をはじめとする多くの中核大学、米国国立衛生研究所（NIH）、カロリンスカ研究所（スウェーデン）、ソーグ研究所（米国）などの中核研究所、マサチューセッツ総合病院（米国）、コロラド大学病院（米国）、オレゴン大学病院（米国）などの中核研究開発系病院などで展開されている。さらに、それらと密接に関連して、特に米国では多くのベンチャー企業（例ジェロン社、アドバンスト・セル・テクノロジー社、ステムセル社など）も参入し、個別の要素技術の先端レベルでの開発に貢献している。

また、予算面では、公的な研究開発費に限っても、非常に大きな研究開発予算措置が幹細胞研究に欧米で始まっている。さらに、民間の研究開発費がこれに加わり、本邦の幹細胞関連研究の一桁以上のスケールとなっている。

#### 米国の状況

米国では、積極的にヒトES細胞などから有用細胞を産生し、再生医療や産業利用を行なう志向性が強く、ベンチャー企業であるジェロン社は比較的簡単に分化誘導でき、分離培養も簡単なヒトES細胞由来のグリア細胞を用いて、ヒト脊髄損傷の急性期の患者への移植（免疫抑制剤下）の多機関臨床試験申請

を食品医薬品局（FDA）に対して予定している。

また、体性幹細胞では、平成18年11月にオレゴン健康科学大にて胎児由来の神経幹細胞がバッテン病（神経変性疾患のひとつ）患者に移植された。これは、脳の再生医療に神経幹細胞が使用された初のケースであり、用いた幹細胞はベンチャー企業において死亡胎児の脳組織から取り出して培養し、増やしたものであるとともに、FDAより臨床試験が認められ公的な手続きのもと行われた治療である。

さらに、ヒト由来細胞を用いた実用化（産業化）について、米国では過去にATS（Advanced Tissue Science）社やOrganogenesis社の同種培養皮膚製品がFDAの認可を受けた実績がある。

資金面では、生命倫理の観点から政府系の予算の使用制限があるため、民間資金による研究支援が盛んである。例えば、カリフォルニア州では「プロポジション71」により、10年間にわたって、毎年約3億ドル、合計30億ドル（約3,500億円）という巨額の資金をES細胞関連の研究に投資することが州民の直接投票において決定された。東海岸の複数の州もこれに倣い、同様の投資を決定している。

#### 欧州の状況

欧州では、各国の対応は生命倫理に関する国内の意識の違いからまちまちであるが、英国、北欧、イタリアなどで積極的にヒトES細胞の研究が行なわれている。逆に、ドイツおよびフランスでは、ヒトES細胞関連の研究より、体性幹細胞の研究に力点がある研究が多い傾向にある。英国は、マウスES細胞の初めての樹立、クローン羊ドリーの作成など先導的な研究開発での役割を果たしてきたが、ヒトES細胞に関しても（クローン胚由来も含めて）積極的な開発を行っており、欧州のオピニオンリーダーとなっている。

資金面では、各国の積極度の違いはあるものの、欧州連合閣僚会議でヒト幹細胞を含めた形でライフサイエンス研究開発に欧州全体としての大型予算（年間数千億円）を措置することを決めている。それを受けて、欧州全体のヒト幹細胞に関するコンソーシアム（Euro Stem Cell, 1200万ユーロ（19億円））が2003年より2006年まで行われており、2007年よりは増額の上、継続が決まっている。

#### その他の各国の状況

これら欧米での取り組みに加えて、ヒトES細胞に関する研究がその他の国でも盛んになっている。イスラエルは、ヒトES細胞の樹立と分化に関して、

積極的に基礎研究を行なっている。また、韓国もヒトES細胞（クローン研究を含めて）に関し、国を挙げて取り組んでいる。シンガポールは幹細胞をはじめとするライフサイエンスのテクノロジー開発を、政府・民間を組み合わせた形で、多くの海外研究者・企業を招致しつつ展開している。

### （3）再生医療研究の我が国の現状

幹細胞を用いた再生医療は、その細胞ソースの観点から、大きく成体（あるいは胎児）組織内に存在する体性幹細胞と受精胚から樹立するES細胞およびその類似細胞に分けられる。しかし、これらの研究は独立しているものではなく、分化、誘導の過程等密接に関係しており、多くの研究テーマや研究機関において相互に関連付けて総合的に研究が進められている。

また、本邦の優れた生体肝移植や膵島移植などの移植医療や組織工学からのノウハウを取り込んだ学際的な臨床研究・臨床への橋渡し研究も現在盛んになってきている。

なお、再生医療研究に関しては、生命倫理及び被験者保護の観点から様々な指針等が定められており、これらに従った研究が実施されている。また、最近、総合科学技術会議でヒトES細胞研究指針の見直しが行われ、分配機関を設置することを可能にする等再生医療研究を推進するため、より弾力的な運用が可能となってきた。

#### 体性幹細胞

##### 【基礎研究】

我が国の体性幹細胞研究は高いレベルの基礎研究成果をこれまでに生み出してきた。特に、造血幹細胞では、幹細胞の維持遺伝子、維持環境因子、増殖因子、分化因子などの分子生物学・幹細胞生物学的研究は世界レベルをリードするものが多く、論文発表されている。例えば、本プロジェクトの成果の一つとして慶応大の須田らによる骨髄幹細胞のニッチ研究もその一つである。他の体性幹細胞も過去数年間多くの研究者が新規参入してきており、国際競争力のある成果も出始めている。また、臍帯血幹細胞の造血細胞を培養し、高い効率で赤血球を試験管内産生することも成功している（理研バイオリソースセンター）。神経幹細胞については、分子生物学的な解析がマウスで非常に進んでおり（東京大理学部、熊本大発生センター、慶応大など）、ヒト胎児由来神経幹細胞の大量培養法も確立されている（国立病院機構大阪医療センターなど）。間葉系幹細胞（脂肪組織や羊膜由来を含む）に関しては、大量培養法の研究や分化誘導の研究が盛んである。特に、本プロジェクトのプ

プロジェクトリーダーである西川らはマウスモデルではあるが世界で初めて間葉系幹細胞の起源を明らかにし、この分野に大きな貢献をした。

#### 【臨床研究・臨床への橋渡し研究】

体性幹細胞の臨床応用は骨髄移植（造血幹細胞）に代表される様に一般化した治療が存在する一方、現在、より高度な再生を目指した多くの橋渡し研究が国内研究機関において実施されている。

例えば、造血幹細胞についても国内の優れた基礎研究成果をもとに、臍帯血からの幹細胞の体外増殖培養にも成功し、医師主導型臨床研究が開始されている（京都大小児科他）。間葉系幹細胞については、培養増殖したものを組織工学の手法と組みを合わせて、骨再生等に臨床応用されている（奈良県立医大他）。さらに、歯槽骨再生への間葉系幹細胞の応用については、大学病院での先行研究（名古屋大口腔外科他）やベンチャー企業との共同開発による治験開始への取り組みが進んでいる。その他にも、骨髄及び末梢血由来の血管前駆細胞は高度に純化することが可能になり、四肢の動脈閉塞症（パーージャー病等）に投与され、順調な治療効果が上がっている（先端医療センター他）。

上記の骨髄・造血・間葉系幹細胞以外の幹細胞については、臨床応用の実施には至らないが、有望な成果が前臨床研究として挙がってきているものもある。例えば、神経幹細胞については、本プロジェクトの成果としてヒト胎児由来幹細胞の移植による脊髄損傷モデルサルでの治療効果の実証等が挙げられる。しかし現在の時点では、厚生労働省の「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」との関係でヒトへの利用は未だ検討段階に留まっている（慶應大医学部）。また、心筋再生に関しては骨髄間葉系幹細胞の移植の試みや培養骨格筋シートの移植が試みられようとしている。その他、羊膜上で培養したシート状の角膜幹細胞や口腔粘膜上皮は、角膜変性や角膜混濁のため移植にすでに臨床応用されている（京都府立医大、大阪大、慶應大など）。

このように先行した1) 骨髄・造血・間葉系幹細胞の臨床応用の高度化、および2) それに続く他の組織幹細胞の動物レベルでの応用研究などを臨床への橋渡し研究につなげる、の2点が現在の取り組みの主点と考えられる。

#### E S細胞研究

##### 【基礎研究】

我が国でのE S細胞の基礎研究は大きく、1) E S細胞の多能性（広い分化能の維持）に関する研究、2) E S細胞からの分化誘導（有用細胞の産生）

の研究、の2つの面で、世界をリードする優れた業績が生み出されてきた。

E S細胞の多能性に関しては、その分子機構の解明が急速に進みつつあり、理化学研究所や京都大などによりその制御遺伝子が複数明らかにされた。また、クローン胚由来のマウスE S細胞の研究が、受精胚由来E S細胞と同様の能力を有することも実証された（理化学研究所）。また、様々な体細胞の再プログラム化（初期化）によるE S細胞様の多能性細胞の樹立研究も盛んであり、世界のトップレベルの成果を生み出している。

一方、E S細胞からの分化誘導でも世界をリードする新しい知見が本邦の研究者から挙がってきている。本邦で開発された分化培養法で、造血幹細胞、血管細胞（内皮細胞、平滑筋細胞）、神経細胞（ドーパミン神経、運動神経、大脳前駆細胞、神経堤細胞など）、網膜細胞（網膜色素上皮、視細胞など）、心筋細胞、内胚葉幹細胞、脂肪細胞、間葉系幹細胞、皮膚表皮細胞、肝臓様細胞、精原細胞、巨核球などの分化誘導がまずマウスE Sで成功し、その一部は本プロジェクトなどにより順次ヒトE S細胞で再現されてきている。今後、その他の系においてもマウスE S細胞での迅速な分化誘導研究の展開の成果が、ヒトE S細胞の方法論につながるものが強く期待される。

また、未だ効率は高くないものの、膵インスリン産生細胞などの分化もマウス及びヒトE S細胞において可能であり、その効率化が望まれている。これらの多様な有用細胞は、まずマウスなどの小動物への移植研究で、生着や機能性を確認され、以下のように大型動物での前臨床研究へ展開するものも出始めた。

#### 【臨床研究・臨床への橋渡し研究】

ヒトE S細胞を用いた臨床研究については、現在指針策定に向けた検討が進められている段階であるため、我が国においては実施されていない。しかし、臨床研究も視野に入れた形で研究が進められている。

本プロジェクトの第 期開始に前後して、京都大において、国産のヒトE S細胞が文部科学省の告示した指針に基づき、3株樹立された。最近、指針に基づいた2番目の樹立機関として国立成育医療センターも新規のヒトE S細胞株を樹立することができるようになり、2つの機関で今後臨床応用に適合したGMP（医薬品製造管理基準）レベル管理のもとでのヒトE S細胞株が用意されることが望まれている。

大型動物での研究としては、カニクイサルE S細胞から分化させたドーパミン神経細胞を用いたパーキンソン病モデルサルへの移植研究の世界初の成功が良い例であり（京都大脳神経外科ほか）、ヒトE S細胞を用いた前臨床研究へと展開している。小動物レベルでは、網膜色素変性モデルラットにE S

細胞由来の網膜色素上皮の移植により、視細胞変性が抑制されることも実証された（京都大学探索医療センター）。

一方、ヒトES細胞の臨床応用が現実化する可能性が高まるなか、解決すべき問題も多い。ヒトへの投与を含む研究では、腫瘍化の問題や、自己由来でない細胞であるため拒絶反応制御などの問題があり、安全性の観点から詳細な検討と問題解決が必要となる。腫瘍化に関しては、移植細胞の純化による有害細胞の除去や安全性の検証法の樹立が大きな技術的課題になっており、多くの試みがなされている。また、拒絶の制御に関しては、免疫抑制剤投与プロトコール化、寛容導入法の確立、および再プログラム化など様々なレベルでの研究が行われている。

#### （４）再生医療研究の方向性

幹細胞の研究利用に関しては、その研究成果の蓄積に呼応して、研究者が従うべき指針の手続きの簡略化などが検討され、臨床応用への実現に向けた整備が着実に進んでいると考えられる。従って、一日も早い再生医療の実現に向け、規制側の検討と同時に、これまで以上に再生医療研究を引続き推進していくことが必要である。

特に、ヒトES細胞の利用開発は、体性幹細胞の利用と相反するものではなく、むしろ開発面では協同的あるいは相補的な面が多いと思われる。例えば、ヒト体性幹細胞は増殖に限界がある場合が多い。しかし、その制限のないヒトES細胞は移植のソースのみならず、創薬や安全性検定にヒト細胞として使うことも可能となると想定されている。

一方、ヒト胚に関わる研究では「生命の萌芽」としてヒト受精卵を捉えた慎重な生命倫理上の検討が一般に必要であるが、特に未受精卵と体細胞の核を組み合わせたクローン胚からES細胞を作る点に関しては国際的にも意見が大きく分かれている。拒絶を効果的に回避できる可能性がある反面、クローン人間の誕生につながりかねない恐れ、ヒト胚を生殖目的外で発生させることの是非、卵子提供などの問題点があるため、総合科学技術会議での議論を踏まえ、厳格な手続きのもとでの基礎研究に限ったクローン胚研究をのみ容認することになっており、そのための指針を策定中である。

このようにクローン胚研究では未だ多くの倫理的な問題点がある。また技術的にも、マウスとは異なり、ヒトクローン胚の作成は未だ制御できていない。

そのため、クローン胚を用いない体細胞からの E S 細胞様の多能性細胞の樹立技術の開発も期待されている。

この領域では、本邦の研究者が世界トップレベルの優れた研究を行ってきた。例えば、単為発生卵からのマウスの誕生や E S 細胞の樹立が可能となった（東京農大、理化学研究所など）。また、マウスの精巣から E S 細胞様細胞(GS 細胞)の単離培養の成功（京都大）、マウス E S 細胞と体細胞の試験管内融合による体細胞の再プログラム化（4 倍体 E S 細胞）や特定の染色体除去技術の開発（京都大）なども若手研究者による新規性の高い研究である。また、最近、培養した体細胞に 4 つの遺伝子(Oct3/4, Sox2, Klf4, c-Myc)を強制発現することにより、E S 様細胞（iPS 細胞）が樹立できることが実証された（京都大）。

このように体細胞の試験管内再プログラム化の研究が進展したが、今後ヒト体細胞への応用や安全性（腫瘍化など）の慎重な検討を行い、これまでのヒト E S 細胞研究と組み合わせて、受精卵由来 E S 細胞の代替になりうるかが今後の大きな課題である。また、別の観点からの拒絶回避法として、寛容導入がある。特に、本邦で発見された制御性 T 細胞（京都大）はその中心的な役割することが明らかとなり、principle-based な寛容導入法の開発が大きく期待され始めている。

さらに、材料工学、組織工学においても再生医療の実現に向けた取組が行われてきている。先に述べたシート状の組織の作成等も医工学分野の進展の成果といえる。このような医工学の成果を活用し、3次元構造の組織を効率的に構築する等の取組を連携していくことも重要であろう。

### 3. 再生医療の実現化プロジェクトの推進方策

#### (1) 再生医療の実現化プロジェクトの現状

先に述べた再生医療研究の我が国の現状において示したとおり、日本の再生医療研究は躍進している。第 期における本プロジェクトは、この躍進に貢献したと考えられ、その一例を以下のとおり示す。これらは、国内外で高く評価されている。

##### 研究用幹細胞バンク整備領域の成果

- ・ 5カ所の臍帯血バンクに細胞処理施設、理研BRCに細胞保存システム、東大医科研に on-line 管理運営システムを設置し、移植適応外となった臍帯血を全国の（民間企業を含む）研究者に供給するための体制を構築。凍結臍帯血（有核細胞）とCD34陽性幹細胞の提供を実施した。
- ・ 東大医科研にはFACS（細胞分離装置）コアラボラトリーを設置し、全国の再生医療の研究者に細胞分離支援を開始した。
- ・ 新規幹細胞の探索および組織幹細胞の増幅技術に関する研究等を行ない、造血幹細胞の能力を定量的に解析する方法の開発、造血幹細胞の自己複製の負の制御因子ならびに新しいマーカー分子の同定、低線量放射線照射を利用した組織再生法の開発に成功した。
- ・ 臍帯血細胞増幅に関する研究を公募。12件を採択し、臍帯血幹細胞の試験管内増幅の可能性について検証し、得られた結果を申請者に報告した。

##### 幹細胞操作技術開発領域の成果

- ・ 羊膜マトリックスを用いたヒトES細胞からのドーパミン神経細胞および運動神経細胞の産生法を開発をした。
- ・ 浮遊培養法（SFEB法）によるマウスおよびヒトES細胞からの大脳皮質および基底核の前駆細胞の産生に成功した。
- ・ 浮遊培養法（SFEB法）によるマウスES細胞からの網膜前駆細胞および視細胞の産生に成功した。
- ・ 浮遊培養法（SFEB法）によるマウスES細胞からの小脳前駆細胞の産生
- ・ 無血清培地を用いたマウスES細胞からの中胚葉および内胚葉前駆細胞の分化誘導と純化技術の開発をした。
- ・ マウスES細胞分化過程の網羅的遺伝子プロファイリングデータベースの作成を行った。
- ・ トリコスタチン処理によるマウスクローン胚及びクローン胚由来ES細胞産生の高効率化に成功した。
- ・ クローン胚由来ES細胞の完全な多能性の実証を行った。

- ・ マウス E S 細胞の多能性制御における Oct3/4, Sox2, Cdx2 の役割の解明をした。
- ・ LIF 以外のマウス E S 細胞の多能性維持シグナルの発見と製品化につなげた。

#### 幹細胞治療開発領域の成果

- ・ マウス皮膚細胞から E S 細胞に類似した万能幹細胞（多能性幹細胞）を誘導することに成功した。
- ・ 脊髄損傷の霊長類モデルの開発とそれを用いたヒト神経幹細胞による治療に成功した。
- ・ 中枢神経系外傷における反応性アストログリアの新しい役割の解明をした。
- ・ セマフォリン 3 A 阻害剤による損傷脊髄の再生誘導の開発をした。
- ・ マウス E S 細胞からの視細胞様細胞の誘導法の開発をした。
- ・ 塩基性繊維芽細胞増殖因子（bFGF）の徐放体を用いた血管新生療法に関する臨床試験を行った。

## （２）再生医療の実現化プロジェクトの方向性

（１）に掲げたような成果が現れている一方で、平成 15 年から事業を開始し、4 年を経過した現在、いくつかの指摘がなされてきている。これまでの成果を基に再生医療の実現を加速するためには、方向性を以下のように見直す必要があると考えられる。

- ・ 目標を「再生医療の実現化を目指す」としているが、抽象的であり、プロジェクト全体の目標を明確化すべきではないか。
  - 国民への成果還元をすすめ、各種の研究開発との重複を排除し、連携を強化するため、動物細胞ではなく、ヒト E S 細胞やヒト体性幹細胞を中心とした研究開発を実施することとする。
  - 各領域の目標について、全体の目標と整合を図りながら明確化し、公募時に明示し、審査基準にも反映するとともに採択時に当該目標の達成の可能性を重視し選考を行う。
- ・ 研究用幹細胞バンク領域においては、他の細胞リソースについても提供を検討すべきではないか。
  - これまでの臍帯血や神経幹細胞を研究者に供給する基盤を継続活用しつつ、ヒト E S 細胞やヒト（骨髄）間葉系細胞等の再生医療研究に二-

ズの高い細胞リソースについては、国内の研究者が利用しやすい環境を整備することとする。

- ・ 幹細胞操作技術開発領域においては、ヒトクローン胚の技術開発やヒト体細胞からの多能性細胞に関する技術開発を推進すべきでないか。
  - リプログラミングに関する研究等、国際的にも日本が競争力を持つ分野については、本プロジェクトにおいて積極的に取り組んでいくこととする。
  - ヒト体性幹細胞研究については、心血管分野における骨髄単核球を用いた治療のように医療において実用化されている分野は本プロジェクトの対象外にしつつも、骨髄間葉系細胞のように倫理面からその利用が期待されているもの等、医療において実用化されていない体性幹細胞にも重点をおいて推進していくこととする。
- ・ 幹細胞治療技術開発領域においては、課題ごとの研究進捗にばらつきがあるのではないか。
  - ヒト幹細胞を目的細胞に分化誘導できた疾患群についての治療技術を前臨床研究段階まで開発する領域とする。このため目的細胞を分化誘導する段階の研究開発は、幹細胞操作技術開発領域において実施するものとし、前臨床研究を終了したものは厚生労働省において実施するものとする。

なお、本プロジェクトと各種の研究開発との関係については、以下とおり整理されており、連携が図られている。しかしながら、限りある研究資金を効率よく活用するために、再生医療の実現に資する課題に選択と集中を図るためにも、関連する研究開発との重複排除をすすめて、連携強化を図っていく。

- ・ 理化学研究所発生・再生科学総合研究センターの研究開発との関係  
理化学研究所では、生物学に基づいた動物の発生・再生現象の解明を中心とした再生科学の研究を行っており、本プロジェクトではこのような動物を中心に得られた知見をヒト幹細胞に応用し医科学に立脚した治療技術の開発を行うことを中心としている。具体的には、各種動物の正常発生現象から細胞の分化誘導に関する遺伝子の解析を理化学研究所において行っており、このように得られた知見をヒト幹細胞において応用し、目的細胞を得て治療開発を行うのが本プロジェクトである。実際、本プロジェクトと連携を図った結果、理研での前臨床的な研究が大きく進展した。

・ 厚生労働省 厚生労働科学研究費補助金における研究開発との関係

厚生労働省の研究事業は、臨床研究（ヒトの幹細胞をヒトに投与する）を中心に、医療の標準化、一般化につなげる研究開発を進めている。一方、本プロジェクトで目指しているのは、臨床研究につなげるための良質の前臨床研究（ヒト幹細胞を疾患モデル動物に移植し、その有効性・安全性を評価）である。

また、本プロジェクトの成果を適切に医療へと結びつけるため、これまでも双方の担当官による連絡会議の開催や研究評価委員の交流等を行ってきたが、これらを踏まえさらなる連携強化（例：評価委員会の共同設置、研究成果発表会の共同開催等）を検討していく。

**現 状**

**方 向 性**

目標を「再生医療の実現化を目指す」としているが、抽象的であり、プロジェクト全体の目標を明確化すべきではないか。

- 国民への成果還元をすすめるため、動物細胞ではなく、ヒトES細胞やヒト体性幹細胞を中心とした研究開発を実施
- 研究の目標について、公募時に明示・審査基準に反映し、採択時に達成の可能性を重視

研究用幹細胞バンク領域においては、他の細胞リソースについても提供を検討すべきではないか。

- 臍帯血や神経幹細胞を研究者に供給する基盤を継続活用しつつ、ヒトES細胞やヒト（骨髄）間葉系細胞等の再生医療研究ニーズの高い細胞リソースについては、環境を整備

幹細胞操作技術開発領域においては、ヒトクローン胚の技術開発やヒト体細胞からの多能性細胞に関する技術開発を推進すべきでないか。

- 国際的にも日本が競争力を持つ分野については、本プロジェクトにおいて積極的に取組
- 医療において実用化されていない体性幹細胞等の技術開発にも重点をおいて推進

幹細胞治療技術開発領域においては、課題ごとの研究進捗にばらつきがあるのではないか。

- ヒト幹細胞を目的細胞に分化誘導できた疾患群についての治療技術を前臨床研究段階まで開発
- 目的細胞を分化誘導する段階の研究開発は、幹細胞操作技術開発領域において実施
- 前臨床研究を終了したものは厚生労働省において実施

#### 4. 再生医療の実現化プロジェクトの第 期への提案

##### (1) 再生医療の実現化プロジェクト全体

再生医療の実現化プロジェクトの方向性に沿った研究開発を進めていくためには、目標の明確化を図る必要があると考えられる。具体的には、現在の「再生医療の実現化を目指す」という目標を「ヒト幹細胞を用いた研究を通して再生医療の実現化を目指す」として明確化し、原則として動物幹細胞レベルに終始する研究開発を除外していくこととする。

しかし、体細胞の初期化研究等、動物細胞での十分な知見が未だ必須である研究開発課題も存在する。このような課題については、ヒト幹細胞への技術移転を進める明確な方向性を有する場合に本プロジェクトの対象とする。

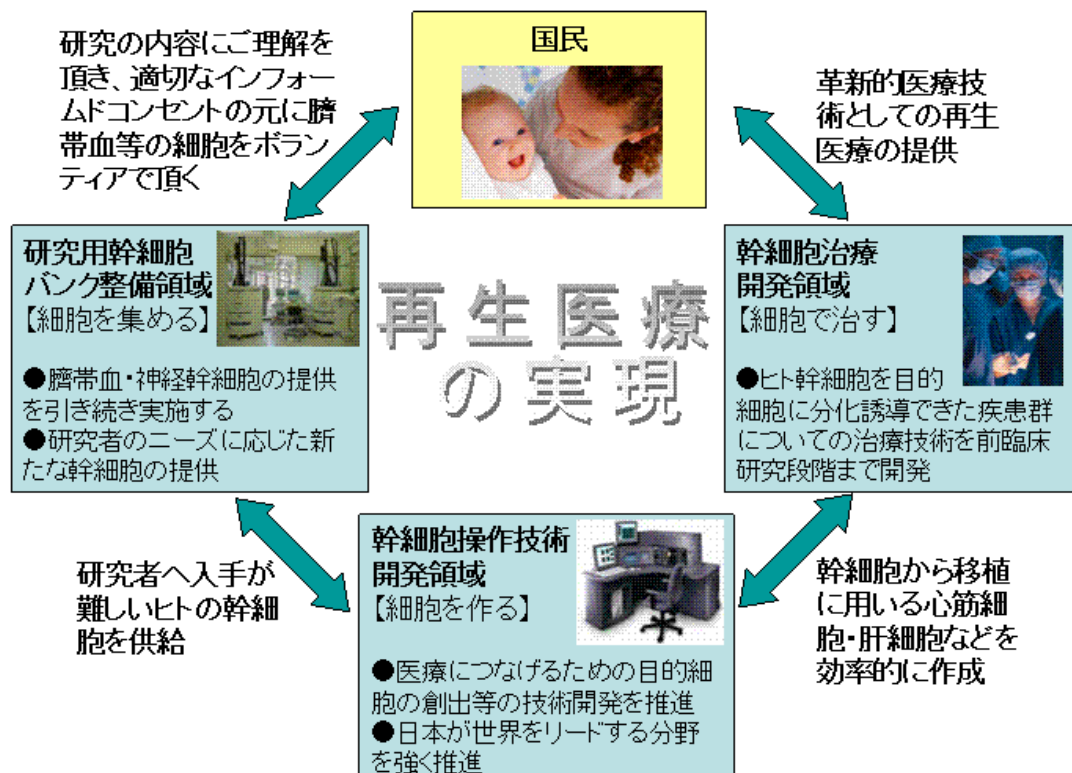
また、既に臨床研究が始まっている課題については、臨床への橋渡し研究から臨床研究に至るまでの研究に特化した研究費が別途あることを考え、本プロジェクト第 期の対象とはしないこととする。

本プロジェクトはこれまで「研究用幹細胞バンク整備領域」、「幹細胞技術開発領域」、「幹細胞治療開発領域」の3領域で推進してきた。この3領域は、成果の還元をうけるべき国民を中心に据えると、

- ・ 研究の内容にご理解を頂き適切なインフォームドコンセントの元に臍帯血等の細胞をボランティアで頂く「細胞を集める」領域としての「研究用幹細胞バンク整備領域」
- ・ 入手の難しい幹細胞の供給を受けて移植に用いる「細胞を作る」領域としての「幹細胞技術開発領域」
- ・ 幹細胞から作成された移植に用いる心筋細胞・肝細胞などを用いて、疾患モデル動物に対する細胞移植等により「細胞で治す」領域としての「幹細胞治療開発領域」

と位置づけることが可能であり、再生医療の実現を進める上で合理的なシステムであると考えられる。従って、引き続き3領域を設定して、本プロジェクトを推進することが望ましい。

なお、各領域についても、先に述べたような全体の目標と整合を図りながら目標を明確化し、公募時に明示し、審査基準にも反映するとともに採択時に当該目標の達成の可能性を重視し選考を行うこととする。



## (2) 研究用幹細胞バンク整備領域

現在、バンク整備領域で扱われている臍帯血、神経幹細胞については、投入された資金と比較すると提供数等が十分とはいえないという指摘がある。しかしながら、一定数のユーザーが存在しており、直ちに中止することはユーザーの負担になることが考えられる。この点に配慮しつつも、事業の効率化を図るため、細胞リソースの需給の実態を踏まえて臍帯血、神経幹細胞の提供を実施する。

特に、研究用臍帯血バンクについては、ボランティアの尊い気持ちの研究現場への連帯を可能にした、我が国初の取り組みであり、将来の方向性を先取りする重要性を担っている。従って、単に効率や需要の有無といった側面にとらわれず、第 期で確立した仕組みを様々なヒト細胞へと拡大するための重要なプラットフォームとして育成することも考慮すべきであると考えられる。

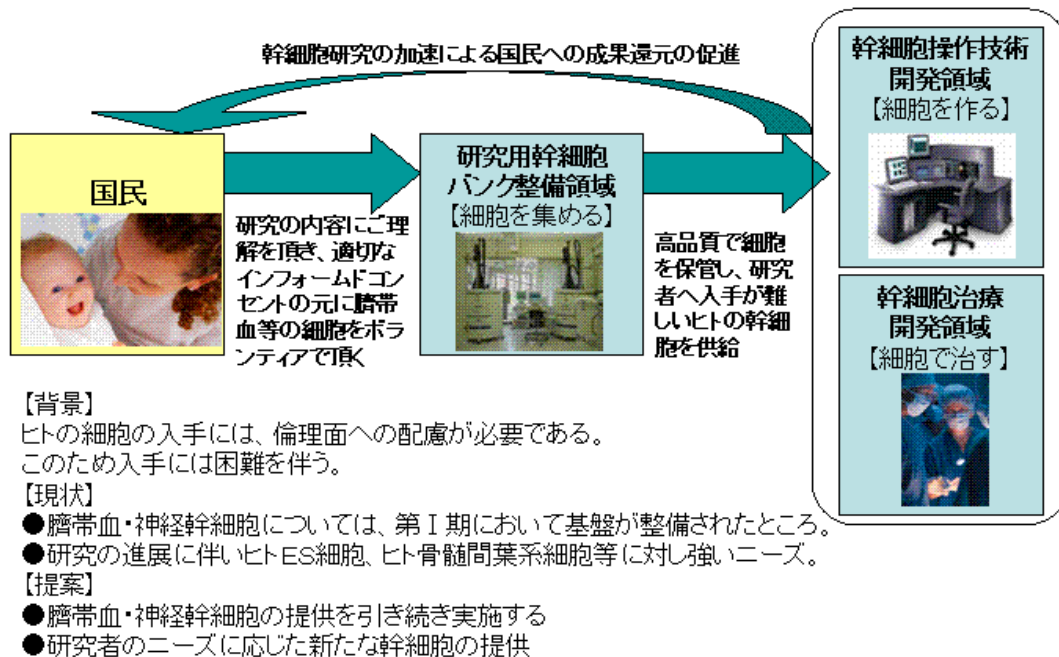
一方、臍帯血、神経幹細胞のみだけでなく、他の細胞リソースについても提供の要望がある。単純にリソース数を増やすことは、経費との関係もあり、ユーザーのニーズに十分に配慮すべきではあるが、ヒトES細胞やヒト(骨髄)間葉系細胞等の再生医療研究にニーズの高い細胞リソースについては、国内の研究者が利用しやすい環境を整備していくことが、再生医療の実現化には必要

であると考えられる。

具体的には、間葉系幹細胞、皮膚細胞、リンパ系細胞のように試験管内増幅方法が確立している細胞については研究現場での高いニーズが予想される。実施にあたっては、理化学研究所バイオリソースセンターやナショナルバイオリソースプロジェクト( )とも連携し、バンクとしてではなく、入手可能先を検索できるようなデータベースの整備や理化学研究所バイオリソースセンターへの寄託を条件とした細胞株の樹立に限定する等、現実的な方向で検討を進める。

なお、臍帯血の増幅技術開発等の体性幹細胞にかかる技術開発は、研究用幹細胞の効率的な提供との関係が深いと、本領域で実施されているが、本領域は研究用の幹細胞をユーザーの希望に応じ提供することに重点を置き、増幅技術等の技術開発は幹細胞操作技術開発領域等において実施することとする。現在、ヒト幹細胞を用いる研究が倫理委員会の設立、特殊施設が必要などのため、理工学部等では事実上不可能になっており、こういった機関の研究を支援するため公募による受託実験を本領域で実施している。しかし、今なお理工学部等では研究への敷居が高いため、幹細胞操作技術開発領域等において引き続き公募によるヒト幹細胞を用いた実験を提供する仕組みについて維持することが望ましい。

ナショナルバイオリソースプロジェクトでは、樹立等の開発要素は除外されている。樹立を当プロジェクトで担い、分配をナショナルバイオリソースで担う等の役割分担が考えられる。



これらにより、幹細胞研究が加速され、国民への成果還元が促進されることが期待される。

### (3) 幹細胞操作技術開発領域

基礎研究の発展から更に拡大している幹細胞の可能性を十分引き出して、実際の再生医療に利用できるレベルまで操作するためには、多くの幹細胞そのものに関する要素技術の開発および改良が必須である。たとえば体性幹細胞の増幅にかかる技術開発、ヒトES細胞の増殖・分化に関する技術開発、ヒトクローン胚由来ES細胞樹立のような技術開発は、医学応用へ大きな直接的貢献を生むことが期待され、イノベーション創出の観点からも推進していく必要がある。

第I期において本領域では、発展の特に目覚ましいヒトES細胞に関わる利用技術開発に大きな力点において、当該研究領域の中心的な研究機関の一つである理化学研究所において拠点型で研究を実施し、さらに補完的な体性幹細胞の研究を公募ユニットなどが拠点に参加する取組も行ってきた。しかしながら、過去数年間の国内での多様な幹細胞研究の発展や今後の臨床応用へのより具体的な連動を鑑みると、第I期については、これまでの研究体制にこだわらず、再生医療の実現に向けヒト幹細胞の試験管内操作技術を総合的かつ横断的にオールジャパン・レベルで開発する領域へと発展させ、世界トップレベルの要素技術の創出を目指すことが望ましいと考える。そのためには公募型で研究プロジェクトを提案する形が適当である。

具体的には、幹細胞治療につなげるための革新的操作技術を開発する領域と位置づけ、世界トップレベルを目指すために、例えば、本領域を多能性幹細胞技術開発（樹立法、維持培養法、分化誘導法など）、体性幹細胞技術開発（試験管内増幅法、大量分離法、新規幹細胞増殖因子など）、幹細胞加工技術開発（体細胞初期化/分化転換、安全性向上のための技術、組織形成法など）等にカテゴリー化するなど、最新の科学技術動向を反映して、公募に際し重点的に開発すべき課題及び到達目標を明示する。

また、本領域のミッションとして、あくまで世界をリードするイノベーション創出を目指し、独創性の薄い既存の技術の単なる改良などは優先しない。また、原則、5年間でヒトへの幹細胞治療開発における前臨床研究につながる可能性のある技術の開発を目指すものを対象とし、基礎研究で終始する見込みの強い研究は、体細胞初期化などの特に社会的必要性の高い一部の例外的な基盤技術やデータベースなどの基盤整備を除き対象としないこととする。

以上を踏まえるとイノベーション創出の観点から優先順位が高い分野としては、例えば、ヒトES細胞や未分化体性幹細胞からの移植治療用細胞の分化・分離技術、移植用ヒト組織幹細胞の試験管内増幅やそのGMP化技術、幹細胞の生体組織内での増殖誘導法の開発、幹細胞からの機能的組織の試験管内生産技術

などが考えられる。さらに、分化転換誘導法についても、潜在的に大きな可能性があり、推進すべきである。

なお、第2期においては、開発された要素技術の幹細胞治療開発領域への移行をさらに促進し、機能的な細胞産生が可能となったものは順次、幹細胞治療開発領域との連携を強化し、前臨床研究へつなげることを目指すこととする。



【背景】

医療につなげるためには、目的とする細胞の創出等の技術が必要。

(例: 心筋梗塞→心筋細胞、劇症肝炎→肝細胞、糖尿病→ベータ細胞)

【現状】

●ES細胞から神経系の細胞の効率的作成方法が確立しつつあり、日本が世界をリード。

●しかし、他の細胞については、マウス・サル細胞段階であり、ヒトへの応用が課題。

【提案】

●引き続き医療につなげるための目的細胞の創出等の技術開発を実施する

●培養方法、細胞初期化技術等はイノベーション創出にもつなげる日本が世界をリードする分野であり、強く推進

これらにより、再生医療の早期実現を図りつつ、再生医療分野を日本が強くリードすることが期待される。

#### (4) 幹細胞治療開発領域

本領域の成果は、難病等への治療につながると期待されるため、国民の関心が高いところである。しかし、当初の計画に比して幹細胞の分化誘導・移植技術自体の困難さが開始4年を経過したところで明らかになりつつあり、課題ごとの研究進捗にばらつきが生じてきている。

このため、目的細胞を分化誘導する段階の研究開発は、幹細胞操作技術開発領域において実施するものとし、ヒト幹細胞を目的細胞に分化誘導できた疾患群についての治療技術を前臨床研究段階まで開発する領域と位置づける。

一方、前臨床研究を終了したものは、実際の臨床への応用の観点から厚生労働省等の施策において実施するものとし、本事業の対象からは除外する。

実施するに当たっては、前臨床研究としての到達目標を明示し、例えば現時

点で霊長類等の大型動物で研究開発を進めているものは臨床研究へ、現時点でげっ歯類等の小動物で研究開発を進めているものは大型動物での前臨床研究への移行を目指すこととする。そのため、本研究開発領域への申請には一定のレベルの移植用細胞が現時点で得られている事を原則として、審査基準とする等、目に見える形での技術開発を推進する。

従って、現時点で移植用細胞の調製が主眼となる研究レベルの場合は、幹細胞操作技術開発領域の対象となる。なお、ヒトへの応用を念頭に置いた前臨床研究として、本領域においては移植の有効性の科学的実証のみならず、安全性の向上などの点も考慮すべきである。

この際、疾患の重要性、研究の進捗等から、優先順位が高い分野は、例えば、心筋細胞、神経幹細胞、多能性幹細胞（ES細胞・iPS細胞等）、血管前駆細胞、間葉系幹細胞（培養骨格筋前駆細胞を含む）、内胚葉系幹細胞を応用した移植研究、細胞や生体由来材料の生産などが考えられる。



**【背景】**

医療としての実用化のためには、目的の細胞を得るだけでなく、治療対象の疾患が確実に治癒する方法(移植方法)を検討し、動物モデルで治癒されることが証明されなくてはならない。  
(例: 静脈注射で細胞投与するのが一番良いか、受傷直後が一番良いか)

**【現状】**

- 難病等への治療につながると期待されるため、国民の関心が高い。
- 幹細胞の分化誘導・移植技術自体の困難さが開始4年を経過したところで明らかになりつつある。

**【提案】**

- ヒト幹細胞を目的細胞に分化誘導できた疾患群についての治療技術を前臨床研究段階まで開発
- 目的細胞を分化誘導する段階の研究開発は、幹細胞操作技術開発領域において実施
- 前臨床研究を終了したものは厚生労働省において実施

これらにより、これまでの研究成果が医療として国民への成果還元が直接的に行われる。

## 5. おわりに

これまで述べてきたとおり、第 期においては、領域、プロジェクト全体の目標を明確にすることとしており、各課題実施者の問題意識は明らかになり、再生医療の実現化が加速されると考えられる。

再生医療研究は、各研究領域を横断し取り組むべき研究であり、各課題の問題共有する場を積極的に設ける必要がある。具体的には、疾患別、目的細胞別、幹細胞別などの組み合わせを複数もたせ領域横断型のワークショップ等を開催する必要がある。また、現在本プロジェクトとは別に取り組まれている医工学分野との連携も重要である。

また、再生医療研究は、研究の進展が著しい分野であり、最新の科学的知見、必要性等を踏まえた研究内容の見直しについて推進委員会を中心に行っていく。これまでも推進委員会においては、各課題、領域、プロジェクト全体の目標と照らし合わせた資金配分決定を行ってきたが、引き続きこの決定権を強化していく。また、評価委員会の評価があった場合には、最大限この評価を尊重する。

今回提案した内容が実り、再生医療の実現化プロジェクトを引続き推進し、国民への成果還元が図られることを期待する。

再生医療の実現化プロジェクト推進委員会 名簿

岡野 栄之 幹細胞治療開発領域リーダー  
金田 安史 大阪大学大学院医学系研究科教授  
高坂 新一 国立精神神経センター神経研究所所長  
小林 恭二 作家(オブザーバー)(平成19年3月31日まで)  
笹井 芳樹 幹細胞操作技術開発領域リーダー  
佐藤雄一郎 神戸学院大学法学部准教授  
隅藏 康一 政策研究大学院大学政策研究科准教授  
辰井 聡子 横浜国立大学国際社会科学研究科准教授  
辻 浩一郎 東京大学医科学研究所准教授  
中内 啓光 幹細胞バンク整備領域リーダー  
中畑 龍俊 京都大学大学院医学系研究科教授  
西川 伸一 プロジェクトリーダー  
三宅 淳 産総研セルエンジニアリング研究部門総括研究員

(50音順)

委員長