

### 特別な技術から生物医学の基盤技術へ

以下の小文は、この研究講演会のために予備的に集めた文献や情報を紹介することを目的とした、参加者のための資料である。限られた日程の中で、極めて短時間で作成したものであり、校正も十分でなく、誤りも多いと思われる。あくまで参加者のための予備的な資料であり、引用などを想定していない。

はじめに

「iPS 細胞技術は、損傷された組織を復元させるというような再生医療だけでなく、従来の医薬品の研究開発を革新する可能性を秘めており、こうした方向への研究が加速されている。とくに注目されているのが、高速スクリーニング (HTS) の質と効率を飛躍的に向上させる可能性である。この講演会では、京都大学の山中伸弥教授らの技術を実用化することをめざして設立された iPS アカデミアジャパン株式会社の開発部門の責任者と、米国のベンチャー会社 (Cellular Dynamic International, CDI) の研究者に、この分野の現状を解説していただくこととした。後者の企業は、ES 細胞作成に成功した米国のウィスコンシン大学の James Thomson 教授らによって設立された企業であり、ES 細胞の分化誘導等の技術を有し、さらに独自の方法で iPS 細胞の実用化をめざして先端的な研究を行っている。得がたい機会なので、創薬のためのスクリーニングを担っている製薬企業の研究者を始め、この領域に関心にある幅広い研究者の来聴を歓迎する。」

これは、この講演会の第1回に当たる「創薬における iPS 細胞からの分化誘導細胞とスクリーニング」と題する講演会を昨年2月に開催した時の開催趣旨である。それから約1年8ヶ月が経過するが、その間のこの分野の進歩は目覚ましいものがある。今回の講演会も、iPS アカデミアジャパン株式会社からこの夏に分社して誕生した iPS ポータル社と CDI 社の研究担当者の講演が大きな割合を占めるために、前回と同じ趣旨ではないかと思われるかもしれない。たしかに、そうした面がなきにしもあらずだが、主催者としては、前回とはまったく認識を新たにしてこの会を準備した。残念ながら諸般の事情で、学会シーズンであり、この領域の研究者たちも多く行事に関与されているため、この会への参加も難しい状況にある。そこでこの会に参加してくださる協力者への感謝の気持ちを含めて、この会を意義ある機会とするための情報提供と提言を以下に試みる (敬称は略させていただく)。

### 加速している ESC/iPSC 技術の進歩

CDI 社の生みの親である Thomson らのヒトの胚盤胞からの ES (Embryo Stem) 細胞作成の論文が発表されたのは 1998 年である (Thomson98)。ヒト胚盤胞の構成要素である細胞は、発生の段階が進むにつれ、さまざまな細胞に分化していく。それを自然な状態から人工環境に移すことができれば、発生過程をなぞって、体を構成するさまざまな体細胞を人工的に作成することができる。その後、胚性幹 (Embryo Stem, ES) 細胞からさまざまな組織や臓器を人工的に誘導していくことは、発生学の研究者たちの大きな課題になった。

したがって再生医療あるいは、細胞プログラミング技術は、つまるところ多能性を有する細胞を作成する技術と、多能性を利用して個別の特性を有する細胞に分化させる技術に集約される。前者は、さまざまな裾野の里から山に登っていくような仕事であり、後者は山から下って、さまざまな里に下る道を進むことである。

胚性の多能性細胞の利用は、最初の細胞として自然な発生過程の初期に位置する胚を構成する細胞を利用する方法であり、ヒトの場合は、倫理的な問題がつきまとう。日本発と言われる iPSC 技術の衝撃的な論文が発表されたのは、2006 年であるが (Takahashi06)、これは山に強引に登ってしまう方法もあることを示した技術として画期的だった。この時、すでに分化している細胞 (最初はマウスの胚線維芽細胞 *embryo fibroblast*) を、胚性幹細胞に似た多能性 *pluripotent* を備えた細胞に戻す、山に登る力になったのが、後に *Yamanaka factor* とも呼ばれるようになった 4 つの遺伝子セットである。これらの遺伝子は、本来の場所や役割とは別に発現させられるので、その活用は *ectopic expression* と呼ばれる。

iPS 細胞が短期間に広く受け入れられるようになった理由の一つは、この方法が効率は低いものの (最初は 1%) 再現性に優れており、多くの研究室が追試に成功したことだ。ヒトの自然な受精卵を扱わなくてよいという点は、普及のための大きな推進力になった。かくして、iPS 細胞技術の研究には、多くの研究者が参加し、さまざまに分化している細胞を iPS 細胞に *reprogram* する方法と iPS 細胞からさまざまな体細胞へ分化させる方法とが、精力的にしらべられてきた。*Yamanaka factor* に代わる遺伝子の組、挿入の方法、遺伝子に代わる低分子など、多くの可能性がしらべられた。そうした努力の中で iPS 細胞技術の実用化の大きな障害になると考えられていたがん遺伝子 *c-Myc* を必要としない方法も見つかってきた。それとともに、iPS 細胞の技術は、当初期待されていた (細胞移植による) 再生医療だけでなく医薬品開発への応用が注目されるようになった。ちょうどこの時期 2011 年は、製薬産業における危機が認識され、研究開発の新しいモデルを求める試みが盛んになってきた時期である。1990 年代の後半は、ヒトゲノム解読技術とその随伴技術の進歩が、大きなインパクトを与えたが、現在は、ES 細胞と iPS 細胞技術の活用が大きくなっているように見える。

## 薬づくりへの 2 つ応用

山中らのグループが、iPS 細胞の応用として薬づくりを重視する方向を明確に打ち出したのは、2 年ほど前のことである (Inoue11)。その一つは、医薬品の安全性試験への利用であり、もう一つは、患者の細胞から作成した iPS 細胞 (の集合) を、ミニ患者とみなす *Patient-on-a-dish* のアイデアである。前者については、すでに心筋への影響と肝臓への影響を評価する研究が盛んに行われている。この流れの先にあるのは、まず、いわゆる前臨床試験をパッケージにすることであろう。つまり、もしそうした試験が規制機関で認定された医薬品の安全性試験の一部になれば、いずれの薬の開発においても通過しなければならない検査となる。パイプラインの視点からすれば、そこでは製薬会社間の競争はない。したがって製薬会社は、共同でことにあたることができる。同じことは、行政に規制されている化学物質の安全性 (毒性) や、健康食品やサプリメントなどの安全性の検査についても言えるだろう。したがって民間企業間の関係や国と民間企業との関係、それらと試験法の基礎に関心のあるアカデミアとの関係をとることは、難しくないとと思われる。さらに、この問題は、国際的にも統一 (調和、*ICH*) されることになるだろう。

一方、iPS 細胞による疾患モデルの作成は、目標を何処に置くかにもよるが、課題が多いように見える。こうした応用における最初の課題は、iPS 細胞から疾患に関係した臓器を特徴づける細胞に分化させる技術を確立することである。

例えば血液学分野では、さまざまな血液細胞から iPS 細胞を誘導することと、iPS 細胞をさまざまな血液細胞の分化させる技術が開発されている (Focosi14) iPS 細胞からの神経細胞への分化の研究も、安全性と薬

効評価、および細胞移植治療への応用を視野入れて活発に行われている。ここではチャンネルの機能を電気生理学的に計測する技術が基礎になっている。中枢神経系 CNS を構成する神経細胞が崩壊していく神経変性症には、アルツハイマー疾患、パーキンソン病、ハンチントン病などが知られているが、なかでもアルツハイマー疾患は、高齢化が進む先進国共通の社会的な脅威になっている。そのような疾患をリプログラム化された神経細胞を移植して治療することや、疾患モデルになる細胞系をもちいて、低分子薬や生物製剤を開発する研究は、大きな関心をもたれている。そのため材料となるヒト胚性幹細胞 hESC は、国際的な需要に対処できるようにいくつかの公的機関や大学に登録されている。例えば、欧州では 700 の ESC と 52 のヒトの iPS 細胞 hiPSC が登録されている。マサチューセッツ大学には、1303 の hESC と 281 の hiPSC が登録されており、NIH には hESC の cell line が登録されているという (Viero14)。これらは、氷山の一角のような事例であり、ESC と iPSC を含め、如何に活発な研究が行われているかをうかがわせる数字である (Okano14)。

注) 今回講演される CDI 社は、iPS 細胞から安全性試験系と疾患モデル系の基礎となる各種の分化細胞の確立に成功しているという。同社の資料によれば、2009 年の心筋細胞から本年の骨格筋や (ドーパ) ニューロンの作成まで、9 種類の分化した細胞系の作成に成功したと発表されている。

このようにヒトの各種の体細胞から iPS を作成する技術と、iPS 細胞から各種の研究や試験や (移植) 治療のための分化した体細胞を作成する技術が、長足の進歩を遂げている。それによって、医薬品開発における前臨床試験の精度を飛躍的に高める可能性が見えてきた。その意義は、コストや効率だけではない。仮に毒性や副作用的な応答が見られたとき、その原因を解析する可能性が開けてきた意義も大きいと思われる。研究目的に沿って分化された細胞は、薬効の判定にも使われうる可能性がある。さらに患者の疾患特性の原因が例えば遺伝的なものであれば、それを修復した細胞を *ex vivo* で作成して、これを患者に移植する方法も研究されている。ここでは genome editing のような技術を使うことを想定している。さらに分化した細胞を移植するという、再生医療の最初の概念に沿った治療の研究も iPS 細胞を使って行われている。

その中でも実用化が早いと思われる最近の成果が、京大の妻木らの軟骨無形成症の治療薬の開発をめざした研究である (Yamashita14)。この研究では患者が採取した体細胞から iPS 細胞を作成し、それを軟骨細胞に分化誘導した。その軟骨細胞では、患者と同じような軟骨形成異常が観察された。それに対して収集の薬剤を投与したところスタチンに異常な形成を改善する効果が見出された。そこで軟骨無形成症モデルとなるマウスにスタチンを投与したところ軟骨の正常や増殖が観察されたという (<http://www.jst.go.jp/pr/announce/20140918/>)。この研究は、「患者から iPS 細胞を作成することに意義がある」という研究概念の証明 proof of concept (POC) の例であろう。また、Drug Repositioning の方法論としても新しい方法論を提示している。

しかし患者からの iPS 細胞を作成することが、常に治療法の開発の可能性を示唆するわけではないであろう。ヒトの疾患は、単一遺伝子による疾患のように単一細胞の変異だけで特徴づけられるものだけではない。とくに、がんは多様性が桁違いに大きい疾患だ。アルツハイマー疾患のような神経変性症も、単一細胞だけで薬効をしらべられるのか、細胞間のネットワークとして見なければならぬか、疑問がある。要するに多細胞動物であるヒトの特徴である細胞間のネットワークの世界を再現 (あるいは模倣 mimic) するためには、均一な細胞でもその間にネットワークが存在したり、均質細胞の集合だけではなく多種類の細胞が干渉しあうこと、さらにそれらが 3 次的に関係しあうことなど、だんだん生体に似た微小環境を人工的に作成したりして

いく必要がある。さらに最近注目されている腸内細菌叢の関与などを含めると、患者から採取した細胞から iPS を作成する方法論が万能と言うわけではないが、創薬開発の重要なプラットフォーム技術であることは間違いないであろうと期待されている。

このように iPS 細胞の技術は、薬づくりにおいても基盤的な技術であることが、急速に認識されるようになってきた。それはノックアウトマウスのような普遍的な技術になった。それと同時に、Genome-Pathway/Network to Disease Mechanism & Target という研究の基軸路線をヒトで実践できる可能性を開いた。だが、この路線を進むには、まだ多くの課題が待ち構えていることもすでに認識されている。これについては、実践的視点からの Santostefano らの Review にわかりやすい解説がある (Santostefano14)

## 発生と再生

iPS 細胞の技術は、発生における細胞系譜の間を飛び移る技術であるから、しらべてみるべき飛び方は非常に多く存在する。そして今、実際に多くの跳ぶルートが、分子レベルでこまかくしらべられている。そこで新たに浮上してきたのが、低分子で ES 細胞や iPS 細胞を制御する技術である (Theunissen13、Li13)。その目標は、細胞の運命 Cell Fate を制御できる低分子を発見することである。もし、そのような化合物が発見できれば、in vivo での細胞、組織、臓器再生治療の道が開かれる。そのための基礎研究は、iPS 細胞の応用にも直結している。例えば iPS 細胞の安定的な培養や維持、誘導技術にも関係している。もちろん低分子の代わりにタンパク質やペプチドを考えることもできる。ES 細胞などは、その近くに位置する他の細胞に作用して (paracrine) 治療効果を示す可能性があることが指摘されている。細胞の運命を変えられれば、山に登らず、里から里に移動する経路が開かれるかもしれない。そのような研究は、薬の探索と同じようにスクリーニング系を開発して、実験することができる。

ここでは、細胞や組織の移植と補完的な in vivo における再生医療の基礎研究があり、薬づくりの新しい領域ともなりうる可能性を秘めている (Längle14)。このような研究は、最初の段階では、製薬会社ではなく (あるいはただけではなく)、アカデミアでの基礎に直結した応用研究になるであろう。

## Body-on-a-chip

ペトリ皿の中に生体の特徴を備えた微小空間をつくることは、生物工学者の聖杯 Holy Grail というべき研究目標だ。ES 細胞の研究でも、Stem Cell Niche と呼ばれる性質を異にする細胞の集合領域の重要性が知られている。がんの治療薬の開発でもがん細胞の周囲の Microenvironment の役割が注目されている。患者の病態の特徴を考慮した細胞集合を作成するためには、発生やがん化の過程で起きている現象を、再現できるほどの複雑性を備えている空間をつくり出す必要がある。そのような複雑な構造を発生のような自然の精妙な過程に頼らず、人為的に作り出すことは、非常に難しいであろう。その意味では、複雑性をご破算にしてしまう分化以前の状態に戻すことの方が簡単なのかもしれない (ただし、それが簡単だとは、iPS 細胞ができるまでは予想した人は少なかったのだろう)。

例えば、あるヒトのさまざまな臓器の iPS 細胞を作成し、それらの集団を空間的に区切りながらも、血液に相当する還流で相互に作用しあうような仕組みがつくれたとする。そうすれば、例えば、ある薬が肝臓に相当する細胞集団で代謝され、他の臓器に対応する集団に運ばれて作用する過程をしらべてみるができる。

それはヒトによる薬効や安全性の代替になる。しかも個人の特徴を備えさせることもできる。

ただし、生体の細胞集団間の相互作用の本質は3D構造でなければ発揮されないことは、容易に推察される。そのような事例としては、線虫の初期発生における WNT の役割や、惜しくも故人となられた笹井（芳樹）によってなされた PS 細胞からの網膜組織の生成実験などでも示されている。

ここでは、生命現象における進化と発生過程で培われてきた精妙な仕組みを、どれだけ還元的（工学的）に再現できるが成否をわけることになる。iPS 細胞は、この生物工学者たちの夢の研究に新しい道具を提供したことになる。ちなみに、CDI 社の科学アドバイザーは、George Church, James Thomson, Lee Hood の3名である。その Hood は Systems Biology の旗を振っていることで知られているが、彼の研究所の目標も、ヒトに限りなく近い、微小チップの開発だとしていた（Church はゲノム研究のリーダーの一人）。

### Analysis by Synthesis による生命科学の根本問題の研究

よく知られているように、iPS 細胞技術は、“Nuclear Reprogramming”と呼ばれる系列に属する。この言葉を使ったのは核移植 Nuclear Transfer を使ってクローンカエルを 1958 年に作成した J. B. Gurdon である。この技術はその後、クローン羊（ドーリー）、クローンマウスなどと発展してきた。ヒトに関しては倫理上の問題で行われていないことになっている。だが、昨年ついにヒトのクローン胚の生成に成功したことが Tachibana らによって報告された（ただし、10 細胞を少し越える段階まで、Tachibana13）。ちなみにこのグループはミトコンドリアの置換治療にも挑んでいる。ミトコンドリアの異常は、新生児で発見される深刻な疾患の一つである（その治験を FDA は公聴会を開きながら先延ばししたと批判されている）。

再生医療の実用化は、当初ベンチャー企業などが期待したほどのペースでは進まなかったが、基盤技術は着実に前進している。iPS 細胞技術の進歩は、再生治療の新しい可能性を開拓しており、また医薬品開発の新しいプラットフォームの構築を急ピッチで進めているが、発生における細胞の運命を支配する機構や因子の研究をも刺激している。

それは iPS 化する因子の探索や iPS 化された細胞を安定的に増やし、維持していく培養技術の進歩と表裏の関係にある。こうした研究は、与えられた細胞の多能性、状態、特徴などを知る指標の探索と、それらを制御する方法の探索に帰着するが、そうした研究は、発生学の長年のテーマと表裏の関係にある。

単一の受精卵から性質を異にするさまざまな細胞が分化していく過程は、遺伝テープである DNA ではなく、それがそれぞれの細胞の中で、どう読まれているかという仕組みの解明につながる。この意味で Epigenetics の問題であるが、その問題は細胞のがん化や老化の問題と表裏の関係にある。iPS 細胞を生体に戻した時に、がん化する可能性を排除することは、iPS 細胞の再生医療への応用上の大きな課題である (Lee13, Winzi14)。それらを含め RNAi などを活用する Epigenetic な研究の課題は、非常に多いと思われる。また DNA に変異のある細胞を修復する genome editing の技術も重要視されている。単一細胞の認証を行うためには、単一細胞での計測技術が確立されていなければならないことも自明である。

工学には、昔から何かをつくる、あるいはつくろうとすることによって、その対象を理解することができるという、Analysis by Synthesis と呼ばれる考えがあった。iPS 細胞は、まさに新しい細胞をつくることで、細胞の潜在的な性質を理解する新しい方法論を提示した。この意味では、医療という応用的な領域の道具であると共に生物学研究の基本的な道具になってきている。かくして細胞の技術は、発見から 10 年に至らない短い期間に、生物医学の基本的な技法に成長した。

iPS 細胞の技術は、マウスとヒトを主な研究対象（材料）としてきたが、これからは他のモデル動物、例え

ば線虫やゼブラフィッシュなどを使った研究 (Aitlhadj14, Rando14) も盛んになると思われる。これらのモデル動物で試せることには、大きな制限があるが、例えば、細胞の運命を変えるような低分子化合物のスクリーニングなどでは、有用であろうと期待されている (Rando14)。

### 広がる研究の輪

今や、ES 細胞と iPS 細胞の研究は、生物医学の基礎と応用の双方に非常な勢いで拡散している。実用化への努力が盛んになるにしたいが、解決すべき課題も次々と浮上しているように見える。薬づくりのスクリーニングへの応用にしても、損傷された組織を修復するにしても、品質が保証された大量の細胞を用意するスケールアップの問題があるが、同時に、それらの細胞の内部の分子状態を計測し、分子相互作用や経路網の状態や変化を解析する研究も盛んになるであろう。そうなれば、成果目標も技法の面でも思いを異にする専門家たちが、共同で仕事をする機会が増えることになる。

例えば、薬づくりならその目標は、化合物の構造の創出にあり、知的財産はその特許だけとなる。それがもし臨床研究であれば、**First-in-Human** が目標になるだろう。データ解析の専門家であれば、新しいアルゴリズムの考案になる。その他、それぞれの研究目標と価値観を異にする研究者やその支援者たちが、うまく共同で仕事をしなければならない。彼らは大手の製薬会社、スタートアップしたばかりのバイオフーマ、バイオテック会社、大学、国の研究機関、さらには NGO (例えば患者支援団体) など、さまざまだろう。このような関係者の多い新しい技術の **bench-to-bed** への移転を円滑に進めるには、とくに製薬会社、バイオテック会社とアカデミアの連係が重要だと指摘されている (例えば Sartipy14)。

製薬にも関係しているが、毒性研究や (環境を含む) 化学物質の安全管理 **Chemical Safety** の問題も、異なる専門家の共同作業を必要とする。化粧品や食品などの研究もしかりである。感染症の研究との親和性も高くなっていくであろう。そのような波紋は非常な速さで広がっていくと思われるので、円滑に情報や知識を伝播する特別な工夫が必要になるであろう。

### ICT の活用という視点から

最後に、ES/iPS 細胞研究の発展と普及に ICT をどう活用するか、について考えてみたい。iPS 細胞技術の出発点である **Yamanaka Factors** の発見は、理研の EST データベース (FANTOM) と、NCBI が始めた **digital differential display (DDD) program** を使った ES 細胞に随伴する転写物の解析によって行われた (Tanabe14)。リプログラム化された細胞の **Epigenetic** な変化は、**RNAi** のような手法でしらべられる。いずれも **Bioinformatics** が大きく寄与している領域である。その他、様々な局面で、ICT の活用は研究基盤的な役割を果たしている。したがって研究者の世界であれば、ICT を含めて必要な道具なら何でも使うのが当たり前である。問題は、そこに ICT の活用、とくに **Bioinformatics** の視点から見た、新しい魅力的な課題がないかである。おそらくそうした課題は、沢山見つかっているであろう。

そのひとつは、ある細胞を iPS 細胞に誘導する時、起きている変化が確率的 **Stochastic** か否かという問題である。これについて山中は、部分的に確率的であるモデルを提唱している (Yamanaka09)。最近米国の研究グループがやはり確率的モデルとして詳しい解析をしている (Armond14)。こうした問題や、形態形成における 3 次元構造の意義など、生物学の基礎的な問題として昔から知られている興味深い課題は沢山ある。

現在、iPS 細胞と ES 細胞の研究は、親和性が高くなっている。薬づくりとの親和性も高まっている (Christ13)。その中核になるのは、細胞の多能性を誘導する分子と、分化を誘導する分子の発見あるいはデザイン、それらの作用に関わる細胞内の複雑な経路のからみあい进行を明らかにすることである。そこで使われる知識や技法は、分子生物学や薬の開発のために蓄積されてきた技法と共通しており、計算化学やバイオインフォマティクスについても同じことが言える。

ICT の活用の核心になるのは、データからの知識の抽出である。だが、ウェットな実験に関する理解や、研究の背景にある生物医学の深い知識なくして、知識抽出 (帰納的なデータ解析) だけを担当することはできない。この意味では、iPS 細胞の普及を加速する仕事に関わる情報計算技法の仕事は、バイオインフォマティクスの拡大しつつあるフロンティアの一つであろう。そのフロンティアにおいて、先行しているのが、薬の安全性や毒性評価、化学物質の安全性、食品の中の機能的な成分の探索などの問題である。この領域で、専門を異にする新しい研究者の共同研究や交流を試みることは、すぐにでも考えてもよい課題である。

もう一つ ICT の活用に関係している基本的な課題がある。それは、ES/iPS 細胞技術に関する理解を深め、社会からの視点、生活者からの視点から考えてみられる知識や情報を提供し、共有する仕組みをつくることである。山中らは、90%の日本人が iPS 細胞を、免疫的な拒否反応なく使えるようにするために、HLA 多型に関し 140 種類のクローン細胞を用意したバンクを作成することを提案している。また、それだけの多型を収集するためには、16 万人の協力が必要だと推定している (Tanabe14)。

ヒトの細胞は *de novo* では作成できない。自然な細胞にはすべて時間的に拡散している進化と発生の系譜という 2 重の戸籍がある。核移植や iPS 細胞の技術を含む細胞のリプログラミング技術によって作成 (正しくは性質を変換された) 細胞に関しても、そうした操作の記録を随伴させた細胞の戸籍を維持していく必要があるだろう。それをすべてのリプログラムされた細胞で実施していくことは、大変手間と経費が必要な作業になるだろう。しかしもし、ヒトから採取している組織や細胞を、生殖細胞に誘導できるとするなら、ある個人が細胞を (バンクに) 提供することは、クローンや人工的手段での結婚がなされるかもしれない可能性が生ずることを意味する。

だから、そのようなことが起きうること、あるいはそのようなことは起きえないことを、一般の生活者に理解せしめるための、細胞のリプログラミングに関する知識を提供する (EPC/iPSC Literacy を高める) 必要がある。社会的には、これは Direct-to-Consumers (DTC) の遺伝やゲノム検査でも考えておかなければならない課題であろう。ただし、今年突如起きた、STAP 細胞事件で明らかになったように、現在のメディアは、細胞のリプログラミング技術を適切に伝達する能力をもっていない。また、問題が発生した研究機関の広報部門も、そうしたコミュニケーション能力を持ち合わせていなかったようだ。かつてつくばで科学万博が開催された時、海外のメディアが、日本の施設は「科学を情緒的に伝えようとしている」と報道していたが、その習慣は、iPS 細胞や STAP 細胞についても言えるように思われる。「STAP 細胞」事件は、細胞が分化能を持っていることを証明することや、細胞の素性を把握することが如何に難しいかを示している。

リプログラミングによって生成された細胞の安全性や安定性を、厳密に証明することは、現在の生物医学の知識をもってしては、難しいであろう。だが、例えば医学の現場で使われている麻酔の作用は、まだ解明されていない。一世紀以上使われているアスピリンについても同様だ。生活者の賢明な選択を可能にするには、正しい情報と知識をわかりやすく伝達することだ。しかし、研究開発が猛烈なスピードで展開されている領域で、それを実践するのは難しい仕事である。だが、この革新的な技術の普及には、その難しい仕事はどうしても必要だろう。

おわりに

薬づくりに iPS 細胞技術を積極的に活用しようという動きは、製薬産業の危機が認識されるようになった時期、2011 年から顕著になってきた。製薬会社における動きも、盛んになってきており、民間と国とアカデミアの連係への動きも、すでに始まっている。問題は、そうした動きをどれだけ加速できるかである。

「薬づくりの新しい R&D モデルを探る」をテーマとしたこの連続セミナーでは、自社完結的に薬の開発を進めてきた大手製薬会社のモデルが見直されている事例を多く見てきた。それに関わる国と民間会社、会社と大学、国と民間と NGO など、多様なパートナーリングに基づく新しい仕組みづくりへの試みが行われているのを知った。

だが、パートナーリングを基礎とする、製薬会社外の研究組織をうまくつくりこむことは、それほど簡単なことではない。iPS 細胞の活用を加速するような仕組みをどうつくったらよいかは、すでに考えられている。それを「ICT を活用することでさらに加速することを考えてみたらどうか」、というのが私たちの提言である。

#### 参考文献

本文中で、ように参照している文献を以下にリストする。ほとんどは無料でダウンロードできる。例えば、最初の文献は、Thomson06 と略記されている。以下、同様。

- James A. Thomson et al. Embryonic Stem Cell Lines Derived from Human Blastocysts, *Science*, 282(6): 1145-1147, 1998
- R. P. Halley-Stott, V. Pasque and J. B. Gurdon, Nuclear reprogramming, *Development* 140, 2468-2471 (2013).
- Takahashi, K. and Yamanaka, S. (2006) Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 126 (4), 663–676.
- H. Inoue and S. Yamanaka, The Use of Induced Pluripotent Stem Cells in Drug Development, *Clinical, Pharmacology & Therapeutics*, 89(5): 655-661, 2011.
- K. Tanabe et al. Induction of pluripotency by defined factors, *Proc. Jpn. Acad., Ser. B* 90:83-96, 2014.
- D. Focosi et al. Induced pluripotent stem cells in hematology: current and future Applications, *Blood Cancer Journal* (2014) 4, e211.
- C. Viero et al, Getting it right before transplantation: example of a stem cell model with regenerative potential for the CNS, *Front. Cell Dev. Biol.*, 13 August 2014



- H. Okano and S. Yamanaka, iPS cell technologies: significance and applications to CNS regeneration and disease, *Molecular Brain* 2014, 7:22.  
<http://www.molecularbrain.com/content/7/1/22>
- A. Yamashita et al. Statin treatment rescues FGFR3 skeletal dysplasia phenotypes, *Nature*, 513:507-571, 2014.
- K. E. Santostefano et al, A practical guide to induced pluripotent stem cell research using patient samples, *Laboratory Investigation* (2014), 1–10
- A. S. Lee et al, Tumorigenicity as a clinical hurdle for pluripotent stem cell therapies, *Nature Medicine*, 19(8):998-1004, 2013.
- Maria Winzi, Maciej Paszkowski-Rogacz and Frank Buchholz, Another Brick in the Wall: RNAi Screens Identify New Barriers in iPSC Reprogramming, *Cell Stem Cell* 15,:116-118, August 7, 2014.
- T. W. Theunissen and R. Jaenisch, Molecular Control of Induced Pluripotency, *Cell Stem Cell* 14:720-734, June 5, 2014
- Wenlin Li et al. Chemical approaches to studying stem cell biology, *Cell Research* 23:81-91, 2013.
- Daniel Längle et al. Small Molecules Targeting in Vivo Tissue Regeneration, *ACS Chem. Biol.* 9, 57–71, 2014.
- T. W. Theunissen et al. Systematic Identification of Culture Conditions for Induction and Maintenance of Naive Human Pluripotency, *Cell Stem Cell* 15, 471–487, October 2, 2014.
- M. Tachibana et al. Human embryonic stem cells derived by somatic cell nuclear transfer. *Cell* 153 (6), 1228-1238, 2013.
- Wenlin Li et al. Chemical approaches to studying stem cell biology, *Cell Research*, 23:81-91, 2013.
- Daniel Längle et al. Small Molecules Targeting in Vivo Tissue Regeneration, *ACS Chem. Biol.* 9, 57–71, 2014.
- J. M. Kelm and R. Marchan, Progress in “body-on-a-chip” research, *Arch. Toxicol.* 09 September 2014. On line.
- Jong Hwan Sung et al. Using PBPK guided “Body-on-a-Chip” Systems to Predict

Mammalian Response to Drug and Chemical Exposure, *Exp Biol Med* (Maywood), 239(9): 1225–1239. September 2014.

• Layla Aitlhadj and Stephen R. Stürzenbaum, *Caenorhabditis elegans* in regenerative medicine: a simple model for a complex discipline, *Drug Discovery Today*, 19(6):730734, June 2014

• T. A. Rando, Of fish and man, *Nature Chemical Biology*, 10:91-92, 2014.

• Peter Sartipy and Petter Björquist, Employment of the Triple Helix concept for development of regenerative medicine applications based on human pluripotent stem cells, *Clinical and Translational Medicine* 3:9, 2014.

• S. Yamanaka, Elite and stochastic models for induced pluripotent stem cell generation, *Nature*, 460j2 : 49-51, July 2009

• J. W. Armond et al. A stochastic model dissects cell states in biological transition processes, *Nature SCIENTIFIC REPORTS*, 4 : 3692, 2014.

• George J. Christ et al. The Pharmacology of Regenerative Medicine, *Pharmacol Rev* 65:1091-1133, July 2013.

.....

iPS に関する文献は、急速に増えているため、門外漢がとりあえずその全体を把握することは、極めて難しい。下記の論文は、それに続く 6 つの関連論文を紹介しているもので、概略を把握するのに有用と思われるので紹介する。すべて無料でサイトから入手できる。

M. Rao and J. M. Gottesfeld, Introduction to Thematic Minireview Series: Development of Human Therapeutics Based on Induced Pluripotent Stem Cell (iPSC) Technology, *THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY* VOL. 289(8): 4553–4554, 2014. (<http://www.jbc.org/content/289/8/4553.full>)

1. Kolaja, K. (2014) Stem cells and stem cell-derived tissues and their use in safety assessment. *J. Biol. Chem.* 289.

2. Engle, S. J., and Vincent, F. (2014) Small molecule screening in human induced pluripotent stem cell-derived terminal cell types. *J. Biol. Chem.* 289.

3. Scheiner, Z. S., Talib, S., and Feigal, E. G. (2014) The potential for immunogenicity of autologous induced pluripotent stem cell-derived therapies. *J. Biol. Chem.* 289.

4. Peterson, S. E., and Loring, J. F. (2014) Genomic instability in pluripotent stem cells: implications for clinical applications. *J. Biol. Chem.* 289,
5. Harding, J., and Mirochnitchenko, O. (2014) Preclinical studies for induced pluripotent stem cell-based therapeutics. *J. Biol. Chem.* 289,
6. Li, M., Suzuki, K., Kim, N. Y., Liu, G.-H., and Izpisua Belmonte, J. C. (2014) A cut above the rest: targeted genome editing technologies in human pluripotent stem cells. *J. Biol. Chem.* 289.

## 参考情報

### 1. 前回の講演会と最近の研究集会

今回の研究講演会は、昨年（2013年2月13日）にサイバー研究所（Institute for Cyber Associates, ICA）が主催した「創薬における iPS 細胞からの分化誘導細胞とスクリーニング」に続くものである。この集会の案内サイト <http://join-ica.org/ws/130213.html> で、その時の資料を入手できる。

2. CBI 学会 2014 年大会：10月28日(火)–30日(木)に開催される「iPS, ion channel, *in silico* が拓く、新しい創薬パラダイム」をテーマとするこの大会 (<http://cbi-society.org/taikai/taikai14/index.html>) では、iPS 技術の創薬への応用をめざした複数のセッションが、プレナリー（主会場での講演）、スポンサードセッション、フォーカストセッションなどとして開催される。プログラムの頁 (<http://cbi-society.org/taikai/taikai14/program.html>) から辿れば、簡単な予稿を入手できる。

3. 厚生労働科学研究費による「ヒト幹細胞を用いた再生医療の臨床実用化のための基盤構築に関する研究」のサイト（厚生労働科学研究費補助金）<http://regenerativemedicinehw.hgc.jp/ja/>

### 4. Body-on-a-chip に関する集会案内

4a. シンポジウム：細胞アッセイ技術の現状と将来、2013年11月25日(月)、東京大学生産技術研究所コンベンションホール、主催：細胞アッセイ研究会

([http://envchem.iis.u-tokyo.ac.jp/sakai/data/society/program\\_131016.pdf](http://envchem.iis.u-tokyo.ac.jp/sakai/data/society/program_131016.pdf))

4b. シンポジウム：細胞アッセイ技術の現状と将来、2012年12月10日(月)、東京大学弥生講堂一条ホール、主催：細胞アッセイ研究会

([http://park.itc.u-tokyo.ac.jp/kitamori/CHEMINAS/pdf/symposium\\_cell\\_assay\\_2012\\_12.pdf](http://park.itc.u-tokyo.ac.jp/kitamori/CHEMINAS/pdf/symposium_cell_assay_2012_12.pdf))

4c. シンポジウム：細胞アッセイ技術の現状と将来、2015年1月13日(火)、東京大学生産技術研究所コンベンションホール、主催：細胞アッセイ研究会 ([http://www.hab.or.jp/other/1st%20circular%20\(2014\).pdf](http://www.hab.or.jp/other/1st%20circular%20(2014).pdf))

5. 第18回武田科学振興財団生命科学シンポジウム、"iPS Cells for Regenerative Medicine"

2015年1月15日(木)–16日(金)、14日はサテライト：

<http://www.takeda-sci.com/program.html>

.....

6. 株式会社 i P S ポータル社 <http://ipsportal.com/publics/index/92/>

京都大学発の iPS 技術の普及を目的に設立されたのが iPS アカデミアジャパン社だ。この会社は、京大が保有する i P S 細胞の特許管理、京大が作成した iPS 細胞の配布、iPS 細胞技術の実用化支援という 3つの事業を柱としていたが、このうちの iPS 細胞技術の実用化支援の部分は、分社化され独立した会社となった。これが iPS ポータル社である。

7. Cellular Dynamic International <http://www.cellulardynamics.com/>

同社の製品を使った研究論文は、以下で閲覧できる。

<http://www.cellulardynamics.com/tech/publist.html>

8. 再生医療に関わるその他の情報と機関 (参考文献、Christ13 より)

- Armed Forces Institute of Regenerative Medicine <http://www.afirm.mil/>
- United States House of Representatives of the Regenerative Medicine Promotion Act of 2011 (HR 1862).
- Alliance of Regenerative Medicine <http://www.alliancerm.org/>
- Alliance of Regenerative Medicine 2012 Annual Report.

<http://alliancerm.org/sites/default/files/ARM-Annual-Industry-Report-2012.pdf>

- National Institutes of Health Center for Regenerative Medicine ([www.crm.nih.gov](http://www.crm.nih.gov))
- NIH FACT SHEET Regenerative Medicine  
[http://report.nih.gov/NIHfactsheets/Pdfs/RegenerativeMedicine\(NIBIB\).pdf](http://report.nih.gov/NIHfactsheets/Pdfs/RegenerativeMedicine(NIBIB).pdf)