

平成27年度
革新的先端研究開発支援事業
「人工多能性幹細胞（iPS細胞）作製・制御等の医療基
盤技術」研究開発領域
課題事後評価結果

平成28年3月

革新的先端研究開発支援事業
「人工多能性幹細胞（iPS細胞）作製・制御等の医療基盤技術」研究開発領域
課題事後評価委員会

— 目 次 —

I. 概要

1. 研究開発領域の概要
2. 評価の概要
 - (1) 評価会の実施時期
 - (2) 評価委員一覧
 - (3) 評価の観点

II. 課題別評価結果

1. 平成〇〇年度採択研究開発課題
 - (1) 代表者：家田 真樹 (慶應義塾大学)
 - (2) 代表者：黒川 峰夫 (東京大学)
 - (3) 代表者：花園 豊 (自治医科大学)
 - (4) 代表者：宮島 篤 (東京大学)
 - (5) 代表者：山村 研一 (熊本大学)
 - (6) 代表者：吉田 稔 (理化学研究所)

I. 概要

1. 研究開発領域の概要

本研究領域は、近年著しい進歩の見られる、iPS細胞を基軸とした細胞リプログラミング技術の開発に基づき、当該技術の高度化・簡便化を始めとして、モデル細胞の構築による疾患発症機構の解明、新規治療戦略、疾患の早期発見などの革新的医療に資する基盤技術の構築を目指す研究を対象とするものです。

具体的には、ゲノミクス・染色体構造・エピジェネティクス解析を通じたリプログラムおよび細胞分化機構の研究、遺伝子導入の制御などの研究、リプログラムを誘導する化合物のハイスループットスクリーニングを行う研究、先天性疾患の患者細胞から作製された多能性幹細胞を用い疾患発症機構の解明を目指す研究などが含まれます。

さらには、こうした幹細胞研究と病態研究等の統合による、これまでにない新規治療法や予防医療の開発に繋がる研究も対象とします。

2. 評価の概要

(1) 評価の実施時期

研究終了時に実施。

(2) 評価委員一覧

研究開発総括

須田 年生 熊本大学国際先端医学研究機構 機構長

評価委員

佐々木 裕之 九州大学生体防御医学研究所 教授

塩見 美喜子 東京大学大学院理学系研究科 教授

高井 義美 神戸大学大学院医学研究科 特命教授

竹市 雅俊 理化学研究所多細胞システム形成研究センター チームリーダー

仲野 徹 大阪大学大学院生命機能研究科 教授

林崎 良英 理化学研究所社会知創成事業予防医療・診断技術プログラム プログラムディレクター

宮園 浩平 東京大学 大学院医学系研究科 教授

(3) 評価項目

本評価委員会においては、以下の評価項目に基づき総合的に評価が実施された。

①研究開発進捗状況について

- ・ 研究開発計画に対する達成状況はどうか

②研究開発成果について

- ・ 予定していた成果が着実に得られたか
- ・ 当初計画では想定されていなかった新たな展開やそれによる成果が得られたか
- ・ 成果は、科学技術上のインパクト、国内外の類似研究と比較した際のレベルや重要度などの点で、質的に高いものであるか
- ・ 成果は医療分野の進展に資するものであるか
- ・ 成果は新技術の創出に資するものであるか
- ・ 成果は社会的ニーズに対応するものであるか
- ・ 成果は研究開発目標の達成に貢献し、社会的なインパクトを与えるものであるか
- ・ 必要な知的財産の確保がなされたか

③実施体制

- ・ 研究開発代表者を中心とした研究開発体制が適切に組織されていたか
- ・ 十分な連携体制が構築されていたか
- ・ 国内外の研究者や臨床医、産業界等との連携によるネットワーク形成がなされたか

④今後の見通し

- ・ 今後研究開発成果のさらなる展開が期待できるか

⑤その他事業で定める事項

- ・ 研究開発費の執行状況は効率的・効果的であったか
(各グループの研究開発費は有効に執行されたか、購入機器は有効に活用されたか等)
- ・ インキュベータータイプに展開すべきものか

⑥総合評価

①～⑤及び下記の事項を勘案して総合評価する

- ・ 生命倫理、安全対策に対する法令等を遵守していたか
- ・ ユニットタイプについては、若手研究者のキャリアパス支援が図られていたか
- ・ 専門学術雑誌への発表並びに学会での講演及び発表など科学技術コミュニケーション活動（アウトリーチ活動）が図られていたか

Ⅱ. 課題別評価結果

1. 平成22年度採択研究開発課題

研究開発課題名

直接リプログラミングによる心筋細胞誘導の確立と臨床への応用

研究開発代表者名及び研究開発分担者名（研究機関名・職名は研究参加期間終了時点）

研究開発代表者

家田 真樹（慶應義塾大学医学部 専任講師）

研究開発分担者

なし

事後評価結果

ダイレクトリプログラミングによる心筋細胞誘導に関し、5年間のうちに、その効率化を着実に進め、優れた成果を上げた。マウスにおける生体内ダイレクトリプログラミングに加えて、ヒトの細胞でも心筋細胞誘導に成功し、誘導因子の同定やマウスとヒトとの違いを明かにするなど、科学的に重要な知見を得た。また、それらを確実に論文化している点は高く評価される。中間評価以降、繊維芽細胞の心筋転換のメカニズム検討もなされている。

当初計画どおりに予定した成果が得られている一方で、本研究は心筋梗塞などへの臨床応用を目標としていることから、今後、より臨床に即した病態モデルを構築し、問題点を明確にして課題に取り込むことが期待される。将来の実用化に向けては、誘導した細胞の代替性や効率、不整脈発生などの副作用の検討のほか、サルやブタ等の病態モデルでの治療効果の検証が必要である。

以上より、当初計画に照らして優れた成果が得られていると言える。

研究開発課題名

iPS細胞を用いた造血器腫瘍の病態解明と治療法の探索

研究開発代表者名及び研究開発分担者名（研究機関名・職名は研究参加期間終了時点）

研究開発代表者

黒川 峰夫（東京大学大学院医学系研究科 教授）

研究開発分担者

なし

事後評価結果

複数の造血器腫瘍疾患からの iPS 細胞樹立を成功させ、それらの細胞を用いて病態解析まで進めたことは高く評価される。また、新たな責任遺伝子候補の同定に至るなど、着実な進展が見られた。希少疾患であるため今まで得難かった細胞を、従来の細胞株の代わりに提供できるようになったことは大きな貢献と評価できる。これらの生細胞による薬剤スクリーニングは、新たな治療薬の開発につながる可能性があり、成果が期待される場所である。

一方で、おおむね計画どおりの成果を得たものの、病態解明や治療に大きく寄与するような成果までには至らなかった。これら疾患のゲノムやプロテオーム解析が急速に進んでおり、本研究への取り込みが期待される。インパクトのある論文化、知財の確保が重要である。

以上より、当初計画に照らして妥当な成果が得られていると言える。

研究開発課題名

ヒト iPS 細胞の高品質化とその検証・応用

研究開発代表者名及び研究開発分担者名 (研究機関名・職名は研究参加期間終了時点)

研究開発代表者

花園 豊 (自治医科大学分子病態治療研究センター 教授)

研究開発分担者

長嶋 比呂志 (明治大学農学部 教授)

事後評価結果

ブタのナイーブ型 iPS 細胞の樹立に関しては、「多能性幹細胞再樹立法」により、高品質な、キメラ形成能をもつ iPS 細胞の作出に成功した。また、免疫不全ブタ (SCID ブタ) の作成に関しても優れた成果を上げ、それらをクローンではなく繁殖により生産する技術のめどが立ったことは、大きな進歩である。ヒト細胞の生体内解析にはこれまで SCID マウスが用いられてきたが、大型動物で同様の解析が可能となることから、臓器作成などの再生医療に広く貢献することが期待される。また、実用化に向けた知財化や連携体制の構築は評価できる。

一部に遅れがあるものの、おおむね予定どおりの進捗を得ていることから、この特記すべき研究成果を科学的にインパクトのある論文に仕上げる必要がある。そのためには、現在残る課題を列挙し、問題点を明確にしていく必要がある。

以上より、当初計画に照らして妥当な成果が得られていると言える。

研究開発課題名

肝分化指向性 iPS 細胞からの高機能性肝組織の構築

研究開発代表者名及び研究開発分担者名（研究機関名・職名は研究参加期間終了時点）

研究開発代表者

宮島 篤（東京大学分子細胞生物学研究所 教授）

研究開発分担者

酒井 康行（東京大学生産技術研究所 教授）

落谷 孝広（国立がん研究センター分子細胞治療研究分野 分野長）

事後評価結果

iPS 細胞からの肝細胞分化誘導の研究を確実に進め、目標は十分に達成された。また、星細胞、中皮細胞の解析を進め、肝オルガノイド（細胞集合体）の作製にある程度成功したことは大きな成果と考える。確固たる基礎研究とともに応用に向けた研究も着実に行われ、これらの基礎研究の成果の臨床応用に関してもよく考察されている。今後の展開が必要であるが、肝臓の代謝やウイルス感染の検討など創薬研究への貢献が期待できる基盤技術が形成された。

課題内連携による成果については一部に遅れが見られるものの、全体として研究課題内外との連携体制は十分に構築された。論文発表や知財化の状況も良好と評価できる。

以上より、当初計画を上回る優れた成果が得られていると言える。

研究開発課題名

iPS 細胞による肝臓ヒト化モデルの構築と治療実験

研究開発代表者名及び研究開発分担者名（研究機関名・職名は研究参加期間終了時点）

研究開発代表者

山村 研一（熊本大学生命資源研究・支援センター シニア教授）

研究開発分担者

宮崎 徹（東京大学大学院医学系研究科 教授）

新井 郷子（東京大学大学院医学系研究科 准教授）

事後評価結果

iPS 細胞によるヒト肝細胞をもつマウスの作出に関して、いくつかの予期せぬ困難はあったが当初の目標を達成したことは評価できる。また、最終年度、宮島グループとの CREST 領域内共同研究により、肝前駆細胞の移植に成功したことは大きな成果である。今後、ヒト細胞の割合を高めた肝臓を持つマウスを作製し得るか、肝炎その他の肝疾患の病態モデルとなるか、などの研究の発展を見届けたいところである。

一部に遅れが見られるものの、おおむね計画どおりの成果を得ている。研究実施体制は適切に組織され、1 ヶ月ごとにチーム内ミーティングが実施されるなど、連携体制は妥当と評価できる。論文化や知財化に関しては、もう少しアウトプットを高めてもらいたかった。

以上より、当初計画に照らして妥当な成果が得られていると言える。

研究開発課題名

核エピゲノムとミトコンドリアゲノムの化学的制御とその応用

研究開発代表者名及び研究開発分担者名（研究機関名・職名は研究参加期間終了時点）

研究開発代表者

吉田 稔（理化学研究所吉田化学遺伝学研究室 主任研究員）

研究開発分担者

凌 楓（理化学研究所吉田化学遺伝学研究室 専任研究員）

後藤 雄一（国立精神・神経医療研究センター神経研究所 部長）

事後評価結果

研究者が得意とするエピジェネティクス制御による iPS 初期化の高効率化には成功しなかったが、数種類の新たなエピジェネティクス制御化合物の同定に至った。ミトコンドリア病患者由来の iPS 細胞によるミトコンドリアのゲノムの解析には著明な進展が見られた。すなわち、酸化ストレスによるヒトミトコンドリアのホモプラスミー化の発見、ミトコンドリア病 iPS 細胞の分化障害を改善する化合物の同定、その作用機序の解析は大きな成果と評価できる。

全体として、着実に業績が上げられ、基礎と応用の両面において今後の展開が期待できる。ミトコンドリア病の患者数を考えると、本研究は社会的ニーズに沿ったものであり、ミトコンドリア病のメカニズム解明と治療法開発への展開が大きく期待される。また、iPS 細胞とケミカルバイオロジーの融合のインパクトは大きく、今後、他の疾病の治療法探索へも波及すると考えられる。

以上より、当初計画に照らして妥当な成果が得られていると言える。