

日本医療研究開発機構
再生医療実現拠点ネットワークプログラム
疾患特異的 iPS 細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム
事後評価報告書



I 基本情報

研究開発課題名： (日本語) 疾患特異的 iPS 細胞バンク事業
(英 語) Cell bank of disease-specific iPS cells

研究開発実施期間：令和 2 年 8 月 25 日～令和 5 年 3 月 31 日

研究開発代表者 氏名：(日本語) 中村 幸夫
(英 語) Yukio Nakamura

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：
(日本語) 国立研究開発法人理化学研究所バイオリソース研究センター・細胞材料開発室・室長
(英 語) Director, Cell Engineering Division, BioResource Research Center, RIKEN

II 研究開発の概要

本課題は一般の研究課題とは異なります。研究に必要となる研究材料を、研究者が使用できるように整備することを目的とした課題です。研究材料を整備する事業はバイオリソース事業と呼ばれており、日本においては様々な機関(大学等)がバイオリソース事業を実施しておりますが、例えば文部科学省ではナショナルバイオリソースプロジェクト(National Bio Resource Project, NBRP)として、多種多様な研究材料の整備を支援しています(補助金事業)。

国立研究開発法人理化学研究所バイオリソース研究センター(理研 BRC)は、「実験動物」「実験植物」「細胞」「遺伝子」「微生物」「情報」などの整備を実施する世界屈指のバイオリソース事業実施機関であり、上記の文部科学省 NBRP にも参画しています。本課題は、理研 BRC の「細胞」部門(通称「理研細胞バンク」)が、iPS 細胞の整備に特化した AMED 委託事業を実施したものです。

<細胞バンク事業について>

研究者は自分の目的に合致した細胞材料(通称「細胞株」)を作製(樹立)し、それをを用いた研究を実施し、論文発表等で研究成果を公表します。こうした研究成果の公表後には、作製された細胞が有用なものであればあるほど、その論文等を読んだ他の研究者が「発表(公表)された細胞」の利用を希望し、細胞作製研究者に発表細

胞の利用を希望します。こうした他の研究者の利用希望に対しては、特殊な事情がない限り、利用希望に応じて細胞を提供することが、作製／公表した研究者の道義的責任とされています。しかしながら、こうした提供希望が非常にたくさんとなった場合には、その頒布作業は、時間的にも、費用的にも、研究者の大きな負担となります。そこで、そうした研究者の頒布作業を代替する機関（事業）として、バイオリソース事業実施機関が世界各地に設置されています。理研細胞バンクは、1987年に事業を開始し、2001年からは理研バイオリソース研究センター（理研BRC）事業の一環として細胞バンク事業を継続しています。

<iPS細胞バンク事業について>

理研細胞バンクの従来事業では、ヒトがん細胞株や動物由来細胞株（主にマウス、ラット由来細胞株）が細胞バンク事業の中心でした。京都大学の山中伸弥教授は、2006年にマウスiPS細胞の作製方法を論文発表し、その功績によって、2012年にノーベル生理学医学賞を受賞しました。2007年に発表されたヒトiPS細胞技術は、再生医療への応用で注目を集めていますが、もう一方で、従来は入手不可能であった疾患細胞（疾患研究対象細胞）を疾患由来iPS細胞（通称「疾患特異的iPS細胞」という）から入手（分化誘導）することを可能とし、疾患特異的iPS細胞をプラットフォームとする疾患研究を可能としました。そして、当該研究の促進を目的として、疾患特異的iPS細胞の樹立を含む大型プロジェクトが世界各地で実施されることとなりました。iPS細胞技術発祥の地である日本でも、「再生医療の実現化プロジェクト」、「疾患特異的iPS細胞を活用した難病研究」、「疾患特異的iPS細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム」等の国家プロジェクトを中心として、多数の疾患特異的iPS細胞が樹立されてきました。特に、「疾患特異的iPS細胞を活用した難病研究」の中の樹立拠点プロジェクト（拠点長：山中伸弥教授）は、iPS細胞の樹立そのものを目的として実施された日本初の大型プロジェクトでした。

上記国内プロジェクトで樹立された疾患特異的iPS細胞は、全て例外なく理研細胞バンクに寄託されています。現時点で、理研細胞バンクは日本国内唯一の疾患特異的iPS細胞バンク機関です。これまでに寄託（移管）された疾患特異的iPS細胞は既に膨大な数に達していますが、その大部分が未培養状態であり品質検査も未実施であり、即時提供可能な状態には整備できていませんでした（研究者からの利用希望があっても、即座に提供できるような状態になっていませんでした）。

<本課題の目的>

細胞バンクで細胞の寄託を受けていても（細胞を預かっていても）、寄託細胞が即時提供可能な状態に整備できていない場合には、利用希望があった際に、整備に必要となる一定の期間（最低約三ヶ月）を利用希望研究者に待ってもらうことが必要となります。それは研究の遅延を意味するものであり、細胞バンク事業としては、需要のある細胞株に関しては、再現性を担保した高品質な細胞材料として、即時提供可能な状態に整備することを目指しています。そこで、本課題の第一目的は即時提供可能な疾患特異的iPS細胞の数を迅速に増やすことです。

<細胞材料の品質管理の重要性>

細胞バンク事業が世界的に各地で設置された第一義的な目的（役割）は、既述のとおり、細胞作製者に代わって不特定多数の研究者に細胞を頒布することでした。しかし、その後の展開としまして、細胞バンク事業による細胞材料の品質管理は、第一義的な役割にも増して重要な細胞バンク事業の役割となっています。

細胞バンクで寄託を受けた細胞にはマイコプラズマ感染や細胞の取り違い等、品質に問題のある細胞が多数存在します。かつては、寄託細胞の約30%にマイコプラズマ感染を、また、約10%に細胞の取り違いを検出しました。近年において寄託を受けたiPS細胞の中にも、マイコプラズマ感染や細胞の取り違いは存在しています。理研細胞バンクでは、最も感度の高い検査法（DNA染色法）にてマイコプラズマ感染を検査し、細胞の取り違いの

検出検査には、世界標準となっている Short Tandem Repeat 多型解析を実施しています。細胞の取り違い検査は他の全てのヒト細胞と比較することが必要でありまして、細胞バンクではそのためのデータベースを構築して運用しています。

本課題におきましては、上記を含めまして、細胞材料の基本的検査として、細胞を凍結保存状態から融解した際の生存率検査、細胞の形態確認、微生物汚染検査（細菌、真菌、マイコプラズマ、ウイルス）、細胞の取り違いを検証し排除するための検査（Short Tandem Repeat 多型解析検査）を実施することとしました。

<本課題のその他の目的>

細胞提供疾患の臨床情報は、疾患研究を実施するうえできわめて重要です。そこで、細胞採取病院及び寄託機関（細胞株樹立機関）の協力を得て、臨床情報の充実化を図る事が、本課題の第二の目的でした。

また、理研細胞バンクのウェブページ（ウェブカタログ等）の充実化、各種学会等における広報活動等を実施し、疾患特異的 iPS 細胞を活用した研究の普及に努めることも目的としました。

<本課題実施の結果について>

(1) 即時提供可能細胞の整備

単なる細胞培養作業（拡大培養）のみでなく、既述の品質検査を実施し、マイコプラズマ感染や細胞誤認等がない高品質な細胞を整備しました。1年目に103株、2年目に102株、3年目に102株を整備し、3年間で合計307株の整備を完了しました。

(2) 細胞付随情報としての臨床情報の収集と開示

疾患由来の細胞を用いて研究を実施するうえで、細胞を提供してくれた疾患の臨床情報はきわめて重要な情報となります。何故なら、同じ病名であっても、必ずしも症状や検査結果等が同じとは限らないからです。従って、疾患特異的 iPS 細胞を活用した疾患研究には、臨床情報がきわめて重要となります。

既に寄託を受けている疾患特異的 iPS 細胞で一番多いのは、「疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究」（平成24～28年度）の樹立拠点（拠点長：京大 CiRA 山中伸弥教授）において樹立された細胞であります。その多くに関して、細胞提供疾患の臨床情報の寄託を受けています。その他の細胞に関しても、臨床情報の寄託は徐々に増えてきました。そして、臨床情報の利用方法は、理研細胞バンクのウェブページにおいて公開しており、利用希望に応じて提供を行いました。

(3) ウェブページとウェブカタログの充実及び広報活動等：

- ウェブカタログにおける細胞付随情報（臨床情報、分化誘導法、論文情報等）の充実化及び検索機能の向上に努めました。検索機能向上の一例としては、「営利機関も使用可能」かつ「寄託者の承諾不要」かつ「寄託者との共同研究不要」という疾患特異的 iPS 細胞が一目で分かるように、ウェブカタログに掲載しています。また、iPS 細胞からの特定細胞の分化誘導法を掲載している論文を検索し、該当論文をウェブページで紹介しています。

- 理研細胞バンクから疾患特異的 iPS 細胞を入手して研究を実施している研究者に対してアンケート調査を実施し、その内容を検討して事業に反映しました。

- 疾患特異的 iPS 細胞に関連する AMED 課題の実施者と会議（バンク会議）を開催し、疾患特異的 iPS 細胞の利活用を促進するための方策等に関して検討を行いました。

- 関連する学会等においてブース展示を行い、広報活動に努めました。

1年目：コロナ禍の影響により、従来型の学会はほとんど開催されませんでした。日本薬理学会、日本分子生物学会においてウェブ形式（従来のブース展示の代用）の広報活動を実施しました。

2年目：日本小児科学会、日本神経学会、日本人類遺伝学会、日本癌学会、日本分子生物学会においてブース展示を行い、広報活動を実施しました。

3年目：日本神経学会、日本細胞生物学会、日本癌学会、日本分子生物学会、日本薬理学会、日本免疫学会においてブース展示を行い、広報活動を実施しました。

(4) 疾患特異的 iPS 細胞の提供実績

1年目：58 疾患に由来する、110 患者由来の 123 株、合計で 154 本の提供を実施しました。

2年目：50 疾患に由来する、117 患者由来の 150 株、合計で 212 本の提供を実施しました。

3年目：51 疾患に由来する、74 患者由来の 90 株、合計で 132 本の提供を実施しました。

疾患特異的 iPS 細胞を利用した研究が、日本において確固たる研究分野として定着したものと考えています。

<結言>

本課題の実施によって、疾患特異的 iPS 細胞を活用した疾患研究を急速に進展させ、様々な疾患、特に診断・治療等の技術開発が遅れている難治性疾患に関して、その基礎研究及び診断・治療・創薬等の開発研究を加速することに貢献できました。今後、本課題で提供した疾患特異的 iPS 細胞を活用した研究成果が、次々と公表されるものと期待しております。そして、多くの患者さんの福音となることを祈っております。

After publications of artificially modified bioresources such as cell lines, many other researchers want to use them for their researches. Basically, it is a duty of researchers who generated and published such bioresources to distribute them to fellow researchers. However, distribution of bioresources to fellow researchers is time- and cost-consuming process and a big burden for the researchers who generated them. In this context, cell bank works have been required in the biological research community and several major cell banks have been established around the world. The RIKEN cell bank is one of them.

The technology for establishing iPS cells was a landmark breakthrough in life sciences and the technology is attracting the attention of researchers not only in the field of regenerative medicine but also in the field of disease research. The iPS cells derived from patients are termed “disease-specific iPS cells” or “patient-specific iPS cells” and opened a brand-new way for researches of diseases by using the diseased model cells induced *in vitro* from disease-specific iPS cells. Therefore, a huge number of disease-specific iPS cells have been generated around the world. In Japan some national projects have strongly supported the researches using disease-specific iPS cells. Of note, the project focusing on generation of disease-specific iPS cells alone was a new paradigm in the community using cell materials. All such disease-specific iPS cell lines generated by national projects in Japan have been deposited in the Cell Bank of RIKEN BioResource Research Center (RIKEN Cell Bank).

However, the majority of those deposited cell lines above were not prepared for immediate distribution due to the capacity of cell bank work. The main purpose of this research subject was to increase the disease-specific iPS cell lines which would be immediately available for distribution following the quality control analyses to confirm free of contamination of microorganisms and free of misidentification between cell lines. In this research subject for three years, we aimed to increase 300 disease-specific iPS cell lines as the immediately available cell lines. In addition, the clinical information of the patients from which each disease-specific iPS cell line was derived must be necessary and essential for effective researches of each disease. Therefore, the second purpose of this research subject was to collect such clinical information of the patients in collaboration with the depositors who generated the cell lines.

Results:

We have finished expansion and quality control of 307 iPS cell lines in total for these three years.

We have collected clinical information and established a system to provide them upon requests of researchers in compliance with the regulations in Japan relating to personal information.

We have distributed disease-specific iPS cell line as below.

1st year: 123 cell lines derived from 110 patients covering 58 kinds of disease, 154 tubes in total

2nd year: 150 cell lines derived from 117 patients covering 50 kinds of disease, 212 tubes in total

3rd year: 90 cell lines derived from 74 patients covering 51 kinds of disease, 132 tubes in total

Conclusion:

Not only the increase of immediately available cell lines but also the distribution of clinical information have induced new utilizations of disease-specific iPS cells and have increased the number of researches in the relevant fields. Overall, this research subject has contributed to the rapid development of diagnosis and treatments for various diseases and of drug discovery, in particular for intractable diseases. Further continuous works of RIKEN Cell Bank must be essential for sustainable development of researches using disease-specific iPS cells, and thus we will do our best.