

日本医療研究開発機構 再生医療実現ネットワークプログラム事業 事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) iPS細胞を用いた希少疾患の研究促進のための研究者マッチング
(英語) Researcher matching to promote research on rare diseases using 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) 齋藤潤
(英語) Megumu Saito

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:
(日本語) 京都大学・iPS細胞研究所・教授
(英語) professor, center for iPS cell research and application, Kyoto university

II 研究開発の概要

ヒト iPS 細胞 (induced pluripotent stem cells: 人工多能性幹細胞) 技術の発明と改良により、希少難治性疾患の病態理解や治療法開発が加速的に進んでいる。ある疾患の患者さんから iPS 細胞を樹立すると (疾患特異的 iPS 細胞)、その患者さんのゲノム情報を反映した多能性幹細胞を得ることができる。この iPS 細胞を患者の罹患細胞へ分化させることにより、個々の患者の病態を *in vitro* で再現することができる。極めてまれな孤発例において、患者さんの正確な診断や病態解明に疾患特異的 iPS 細胞が不可欠であった例が報告されており、希少難治性疾患の診断、解析あるいは治療法開発に疾患 iPS 細胞技術が必須の貢献をなしていることを示している。

一方で、疾患 iPS 細胞を用いた病態モデル構築においてしばしば問題になるのは、iPS 細胞から分化細胞を誘導し、表現型を解析する技術が複雑であり、現在も多くの分化系のアップデートが続いていることから、iPS 細胞を用いた解析に参入したいと考える希少難治性疾患の研究者がいても、参入が難しいという点である。そのため、動物モデルや細胞株を用いた病態モデルに比べると、iPS 細胞を用いて研究を進めている研究者は少ないのが実情である。

希少難治性疾患については、症例の集積による診断治療技術の向上を目標として、コンソーシアムが構築されている。本邦では、IRUD (Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases: 未診断疾患イニシアチブ) が AMED の主導により 2015 年に構築され、世界的な希少難病コンソーシアムである IRDiRC などと連携して研究が進められている。IRUD では、Beyond Genotyping として、モデル生物ネットワークの構築事業が進められており、モデル生物研究者と臨床研究者のマッチングにより遺伝子変異による表現型の解析が進められている。モデル生物は極めて有効なツールではあるものの、遺伝子の機能がヒトと異なる場合もあるなど、ヒト細胞を用

いた表現型解析系が必要とされる場合もあり、その場合 iPS 細胞技術は有用なオプションであるが、これまで iPS 細胞を活用したことの少ない疾患研究者に対するその活用促進・裾野拡大のためには、iPS 細胞の活用実績が豊富な研究者との共同研究が望ましいと考えられる。

そこで本研究開発課題では、iPS 細胞を用いた分化系開発、疾患モデリングを行っている研究者(iPS 細胞研究者)と、IRUD などを含めた希少難治性疾患の研究者(疾患研究者)をマッチングさせ、同定された遺伝子変異を速やかに iPS 細胞を用いた表現型解析系に応用することによって希少難治性疾患の病態解明や治療法開発を加速することを目標とした。

研究方法は以下の通りである。

まず、マッチング事務局の立ち上げを行い、窓口業務として以下を実施した。

- マッチング課題の周知
- iPS 細胞研究者のリストの作成
- 疾患研究者の研究内容の収集と iPS 細胞研究者への掲示
- マッチング公募要領の作成と公開
- 課題運営会議の開催、運営
- マッチング評価委員会の開催、運営

実際のマッチングの手順は以下のとおりである。

- ① 疾患研究者に iPS 細胞研究者の情報を限定公開し、マッチングを希望する iPS 研究者及び解析を希望する症例を事務局に送付してもらう。
- ② 事務局で疾患研究者と iPS 細胞研究者のマッチングを実施する。
- ③ マッチング成立したペアで相談の上、研究計画書を事務局に提出してもらう。
- ④ 研究計画書をもとに、マッチング評価委員会で採択課題を決定する。
- ⑤ 採択課題に対して予算を配分し、研究を行ってもらう。

2020 年度は 9 月からの研究開始のため、IRUD 研究者から候補疾患を挙げていただいた。これらの疾患について、iPS 細胞研究者とのマッチングを行い、10 例のマッチング候補について、マッチング評価委員会で審議を行い、マッチングを承認した。

2021 年度は疾患研究者から 28 件の応募があり、そのうち 26 件でマッチングが成立した。審査の結果、このうちの 11 件が採択された。

2022 年度は疾患研究者から 19 件の応募があり、そのうち 19 件でマッチングが成立した。審査の結果、このうちの 11 件が採択された。

採択された各マッチングペアについて、iPS 細胞研究者の側と再委託契約を行って予算配分を行い、共同研究基盤の構築、及び疾患解析研究を遂行した。

本研究により、希少難病研究者に新たな表現型解析オプションを継続して提供することが可能となった。臨床からゲノム解析を経て、疾患 iPS 細胞研究に至る疾患研究の流れをより多くの研究者に利用していただくことにより、希少難治性疾患患者さんの診療・診断につながる新たな診療-研究ネットワークが構築されることが期待される。

The invention and improvement of human iPS cell (induced pluripotent stem cell) technology has accelerated the understanding of the pathogenesis of rare and intractable diseases and the development of therapeutic methods. When iPS cells are established from a patient with a certain disease (disease-specific iPS cells), iPS cells that reflect the patient's genomic information can be obtained. By differentiating these iPS cells into diseased cells, the pathology of individual patients can be reproduced in vitro. In extremely rare isolated cases, disease-specific iPS cells have been reported to be indispensable for accurate diagnosis and clarification of the pathophysiology of patients, indicating that disease iPS cell technology can make an essential contribution to the diagnosis, analysis, and development of treatments for rare and intractable diseases.

On the other hand, the technology for inducing differentiated cells from iPS cells and analyzing their phenotype is complex and is still being updated in many differentiation systems, which is often a problem in the construction of disease models using disease iPS cells. This makes it difficult for researchers of rare and intractable diseases who wish to enter the field of iPS cell-based analysis to do so. For this reason, few researchers are conducting research using iPS cells compared to pathological models using animal models or cell lines.

For rare and intractable diseases, consortia have been established with the goal of improving diagnostic and therapeutic techniques through the accumulation of cases. In Japan, IRUD was established in 2015 under the leadership of AMED. IRUD is promoting a project to establish a model organism network as "Beyond Genotyping," and is developing model-based phenotypic analysis of genetic mutations. This project is being conducted by matching researchers of model organisms with clinical researchers. Although model organisms are extremely effective tools, there are cases in which phenotypic analysis using human cells is necessary because gene functions may differ from those of humans, and iPS cell technology is a useful option. However, in order to promote the use of iPS cell technology to disease researchers who have never used iPS cells, it is desirable to conduct joint research with researchers who have abundant experience in the use of iPS cells.

Therefore, in this project, researchers who are engaged in the development of differentiation systems and disease modeling using iPS cells (iPS cell researchers) will be matched with researchers of rare and intractable diseases, including IRUD (Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases) (disease researchers). The goal was to accelerate the elucidation of the pathogenesis of rare and intractable diseases and the development of treatment methods by matching iPS cell researchers with disease researchers, and promptly applying the identified genetic mutations to a phenotypic analysis system using iPS cells.

The research methods were as follows.

First, a matching secretariat was set up, and the following were carried out as window operations.

- ✓ Dissemination of matching proposals
- ✓ Creation of a list of iPS cell researchers
- ✓ Collecting research details of disease researchers and posting them to iPS cell researchers
- ✓ Prepare and publish matching proposal guidelines
- ✓ Organize and manage proposal steering meetings
- ✓ Holding and operating the Matching Evaluation Committee

The actual matching procedure is as follows.

(1) Disclose information on iPS cell researchers to disease researchers on a confidential basis, and ask them to send iPS researchers who wish to be matched and cases they wish to analyze to the secretariat.

(2) The secretariat matches disease researchers with iPS cell researchers.

(3) The matched pairs will consult with each other and submit a research plan to the secretariat.

(4) Based on the research plans, the Matching Evaluation Committee determines the adopted proposals.

(5) Allocate a budget to the adopted proposals and have them conduct research.

In FY2020, IRUD researchers listed candidate diseases. Researchers studying these diseases were matched with iPS cell researchers, and the Matching Evaluation Committee deliberated on 10 candidate cases for matching and approved the matching.

In FY2021, 28 applications were received from disease researchers, and matching was approved for 26 of them. As a result of the review, 11 of them were adopted.

In FY2022, 19 applications were received from disease researchers, of which 19 were approved for matching. As a result of the review, 11 of them were selected.

For each adopted matching pair, a budget allocation was made through a recommissioning agreement with the iPS cell researchers, and the establishment of a joint research infrastructure and disease analysis research were carried out.

This research enabled us to continue to provide new phenotypic analysis options to researchers of rare intractable diseases. It is expected that more researchers will be able to use the flow of disease research from clinical to genome analysis to disease iPS cell research, thereby establishing a new medical treatment-research network that will lead to the treatment and diagnosis of patients with rare and intractable diseases.