

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：再生医療用 iPS 細胞ストック開発拠点
2. 研究開発代表者：山中 伸弥（京都大学 iPS 細胞研究所）
3. 研究開発の成果

当拠点では、平成 29 年度末までに日本人の 30%~50%をカバーする iPS 細胞ストックを、また平成 34 年度末までに日本人の大半をカバーする iPS 細胞ストックを構築することを目標としている。今年度の成果を以下項目別に記載する。

1) 初期化メカニズムの解明、安全性の確立

初期化関連因子の解析を進めると共に、解析のための基盤技術として、新たな CRISPR/Cas9 システムやヒト細胞データベースの開発を行った。また標的細胞を安全かつ精密に識別できる新しい技術である「マイクロ RNA スイッチ」を開発した。各種分化誘導技術の改良や HLA ホモストックを用いた分化能評価、in vivo での有効性・安全性評価などの、臨床に向けた取り組みも多く実施された。

2) iPS 細胞の作製法および評価法、分化細胞のゲノム評価法の確立

従来の末梢血単核球に加え、臍帯血からも Ff-iPS 細胞を樹立する手法を確立した。iPS 細胞ストックの品質評価として、「出荷試験」および「参考試験」の評価項目等を定めた。エピゲノム解析に関してメチル化ドメインランドスケープとして可視化するパイプラインを導入した。安全性評価の観点から、全ゲノムシーケンスの解析結果から癌化につながる可能性のある異常を抽出するパイプラインの構築を実施した。

3) HLA ホモの免疫学的有効性の検証

ネットワーク所属機関より HLA ホモの免疫学的有効性検証結果の提供を受け、評価した結果、いずれの機関の試験結果も HLA (MHC) を一致させることにより、不一致の場合と比べて免疫反応が軽減していたため、現時点で他家移植用 HLA ホモストックは有用と判断し、引き続きストック構築を続行することを決定した。

4) iPS 細胞ストックの構築と供給

iPS 細胞ストックのデータ提供を行うため、昨年度に引き続き分化機関との閉鎖系ネットワークの接続を行うと共に、全ゲノムデータの転送を想定したインフラ整備やデータ量増大に伴うデータベースの拡張を行った。分化機関向けの培養講習は、今年度は CPC を用いた講習をネットワーク内の 5 機関・15 名に対して実施し、その 8 割以上より良く理解出来たとの回答を得た。規制問題については現時点で考え得る PMDA への相談は全て終了し、また細胞調製施設 FiT について、H27 年 5 月に再生医療等安全性確保法に基づく細胞培養加工施設の許可を取得した。保険に関しては、保険会社や弁護士と共に iPS 細胞ストックに関するリスクの洗い出しを完了した。ドナーリクルートに関しては、日赤血小板事業および骨髄バンクの協力を得て、HLA の頻度が比較的上位の数名の方より同意を頂き、採血を行った。また、厚労省、日赤および日本骨髄バンクの協力を得て、骨髄バンクの新規ドナー登録者の方に iPS 細胞ストックへの協力依頼を行う新たな体制を構築した。臨床用 iPS 細胞ストックの製造に関しては、最頻度 HLA ホモ末梢血由来の iPS 細胞ストックの製造と評価を行い、H27 年 8 月に出荷を開始した。また最頻度 HLA ホモ臍帯血、および HLA 第 2 位以降の末梢血からも iPS 細胞ストックの製造と評価を行った。ストック提供の公平性・透明性担保のため「iPS 細胞ストックの使用に関する審査委員会」を設置し、審査を経て、評価用ストックを 15 機関・25 プロジェクトに、また臨床用ストックを 5 機関に提供した。iPS 細胞ストックおよび分化細胞のゲノム解析データを蓄積し、より腫瘍化リスクの少ない細胞を選択できるように解析手法の改良を行った。さらに海外バンクの状況調査、関連する知的財産の取得と他社特許問題の解決、また再生医療普及のための関心調査についても年度当初の予定を着実に実施することで、拠点全体を側面からサポートした。