

1H06

幹細胞技術の標準化：技術分類と検討フレームワークの提案

○仙石慎太郎（京都大学），隅蔵康一（政策研究大学院大学），沖俊彦（東京大学）

今日、いわゆる万能細胞などの幹細胞技術の標準化努力が、細胞の解析方法やプロトコルの統一などを通じて世界的に進められている [1,2]。しかしながら、現行の取り組みでは、標準化の範囲が狭くとらえられ過ぎている懸念がある。本稿では、社会科学の知見に基づいて標準化の概念とその定義を再確認するとともに、科学技術経営の観点から、包括的なフレームワークを提案することを目的とする。

1. 標準化にむけた世界動向

1.1. 国際的枠組み

幹細胞の標準化の取り組みとしては、International Stem Cell Forum (ISCF)の2つのイニシアティブが顕著である。ひとつは International Stem Cell Initiative (ISCI)で、幹細胞研究の基盤整備、特に胚性幹細胞 (ES 細胞) の信頼できる基礎研究と臨床応用を念頭に、ES 細胞株として満たすべき特徴や基準について検討してきた。もうひとつは International Stem Cell Banking Initiative (ICSB)で、ES 細胞株のバンキング機能を備え、ES 細胞株の質的標準における minimum standard の設定、世界の異なる機関で作出される細胞株のデータを比較するための基準の策定、ES 細胞株や他のマテリアルを国際的に transfer するための体制やガイドラインの構築を行ってきた。

実用化段階では、世界最大の標準化機関である International Organization for Standardization (ISO) にも動きがみられる。現在、ISO-TC150 (外科用インプラント) に SC7 (再生医療機器) という組織が 2007 年に創設されており、再生医療に関する製品・サービスの規格設定を模索している。

1.2. 英国の取り組み

英国が標準化に向けたフォーラム形成に注力している。生物製剤の標準化を担う国立機関である National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC) の中に UK Stem Cell Bank (UKSCB) が設立された¹。UKSCB は幹細胞の品質管理技術の開発や臨床向けの応用研究に向けた試験の実施、また特に ES 細胞株についてはその無償供与を通じて、高い国際的プレゼンスを発揮している。

創薬支援技術のアプリケーションでは、具体的な取り組みがみられる。その一例が、2007 年 10 月に発足した SC4SM (Stem Cells for Safer Medicines) である²。SC4SM は、幹細胞を使った新薬候補物質の毒性試験技術の開発を目的とした官民コンソーシアムである。民間からは英 GlaxoSmithKline (GSK) 社、英 AstraZeneca 社、スイス Hoffman-la-Roche 社の欧州大手製薬3社が、政府関係機関からは英国保健省 (DH)、イノベーション・大学・技能省 (DIUS)、スコットランド政府、医学研究評議会 (MRC)、バイオテクノロジー・生物科学研究評議会 (BBSRC) が参加している。

1.3. 米国の取り組み

米国は、American Society for Testing and Materials (ASTM ; 米国材料試験協会) のカテゴリーF04 (医療及び外科材料並びに機器) 中の分科会で検討が行われているが、むしろ大学や産業界が標準化を主導している。

ヒト ES 細胞株を世界で初めて樹立した Thomson が在籍するウイスコンシン大学が運営母体である Wisconsin International Stem Cell Bank では、非営利研究機関の WiCell を通じて、ヒト ES 細胞を世界的に広く配布している³。現在は、Geron 社が、この ES 細胞「H9」株を用いて、脊髄損傷患者の治療を目的とした臨床試験を計画中であり、医薬食品局 (FDA) も臨床開発を認可した。仮に臨床開発が滞りなく進み、医療応用となった暁には、ここで用いられた細胞株や、FDA による審査内容や許認可基準が、標準形成の指針となる可能性がある。

このほかにも、ハーバード大学幹細胞研究所は

¹ <http://www.ukstemcellbank.org.uk>

² <http://www.sc4sm.org>

³ <http://www.wicell.org>

英 GSK と共同で、がん幹細胞の研究や心筋再生等を対象とした、創薬基盤技術の開発や疾患メカニズムの研究を実施している。米ファイザーは、2008年に英ケンブリッジ大学と連携して再生医療の研究拠点を立ち上げた。ヒト ES 細胞の分化制御技術、自家培養細胞治療のビジネスモデル立案などの4つの主要領域を設定し、研究を進めている。

1.4. 日本の取り組み

日本の取り組みは世界的にも特異であり、ヒト ES 細胞ではなく、ヒト誘導多能性幹細胞 (iPS 細胞) を中心とした標準化が先行している。この背景には、ヒト ES 細胞研究に対する過剰な規制が敷かれ続けたこと [3]、2007年と2008年のマウス及びヒト iPS 細胞のセンセーショナルな発見により、期待感が国内で著しく高まったこと等がある。文部科学省は「iPS 細胞等研究ネットワーク」を創設し、同省内の iPS 細胞研究に関する事業に参画している機関の間で、研究情報やマテリアルを効率的に共有するための体制を構築中である⁴。

2. 課題と標準化の戦略フレームワークの必要性

このように標準化の取り組みは随所にみられるが、いくつかの課題がある。

課題のひとつは、ヒト ES 細胞やヒト iPS 細胞など、現時点で存在する多能性幹細胞種、しかも特定の幹細胞種に限定される傾向がある点である。臨床現場の目的は効果的な治療であり、これを可能にするための技術機会は、必ずしも多能性幹細胞に限られるわけではない。したがって、標準化のフレームワークにおいては、組織幹細胞や死亡胎児由来幹細胞等のより臨床応用に近い幹細胞種も含む包括性が求められる。加えて、再生医療実現までの長いスパンを考えれば、現行のヒト ES 細胞やヒト iPS 細胞の欠点を克服した、全く新しいパラダイム転換の可能性も予見しておかなければならない⁵。

もう一つの課題は、標準化の検討対象が、極めて狭い範囲に設定されている点である。これまでの取り組みにほとんどは、糖鎖解析、エピゲノム解析、ゲノム解析、mRNA・タンパク発現解析をベースにした、細胞株のキャラクタリゼーションのための評価手法といった、水平な互換性標準⁶の設定が中心だった。しかしながら、標準化の概念

には、質的標準⁷、垂直な互換性標準⁸も含まれる [4]。質的標準としては、例えば最終製品・サービスの質的な要件を定める規格が、垂直な互換性標準としては、例えば異なる細胞種や細胞株から同一の分化細胞を再現的に誘導する技術といった、基本技術と周辺技術を結合するためのプロセス技術が該当する。

また、標準化のアプローチとしては、*de facto* (デファクト) 標準及び *de jure* (デジュリ) 標準⁹の分類が一般的である [5]。これに加えて、最近ではコンセンサス標準¹⁰が注目されている [6]。

標準化のフレームワークを考案するにあたっては、多様な技術機会や応用範囲を網羅し、標準化の対象やアプローチを考慮する必要がある。そこで我々は、表1に示すマトリクスを標準化の検討フレームワーク案として提案したい。

3. 主要な論点

3.1. 何を国際標準とするのか

国際標準化の当面の対象としては、その原義上、製品コンポーネントとしての幹細胞株、最低品質確保のための評価指標やプロシージャ等が該当すると考えられる。デファクト基準は市場取引の結果形成されるものであり、デジュリ基準は最終・製品サービスと各国の規制環境に依存するので、より長期的な施策となろう。

ただ、半導体分野等と異なり、基本技術である細胞株は、唯一の標準規格に収束する必要は必ずしもない。むしろ、目的や用途に応じて、複数の標準株が並立して存在するのが理想的と考えられる。なぜならば、細胞株に求められる質的基準が、最終製品・サービスに対する質的基準の影響を受けるからである¹¹。

3.2. 何が知財化の対象となるのか

知財化とは、その対象となる技術について特許権

⁷ Quality standard

⁸ Vertical compatibility standard

⁹ デファクト標準とは、市場取引プロセスを経てドミナント・デザインを獲得したものが得られる、事実上の標準である。デジュリ標準は、市場で最も利用されていたり、質的に優れている仕様が規格案として提出されて決定する標準と解される。

¹⁰ 国際的フォーラム等や業界団体等のグループの合意に基づいて設定される標準と解される。

¹¹ 例えば、再生医療用途では安全性が最重要項目となるが、医薬基盤技術用途では (人体に適用しないため) 全く重要にはならない。また、臨床用途であれば Good Manufacturing Practice (GMP) 基準で作出される必要があるが、基礎研究用途であれば必ずしもその必要はない。

⁴ <http://www.ips-network.mext.go.jp>

⁵ 事実我々は、10年前のヒト ES 細胞株の樹立成功時に、ヒト iPS 細胞株の樹立を予測できていない。

⁶ Lateral compatibility standard

を取得すること（成立した特許のクレームの中に記載されることとなる）、或いは、その対象となる技術が特許権の権利範囲に含まれるものとなることのいずれかである、とここでは定義する。その場合、知財化の対象は、細胞株といった標準化戦略マトリクス上の特定の要素に限局するのではなく、質的標準や2つの互換性標準を確保するために必要な、周辺技術が知財形成のポテンシャルとなるだろう。

ヒト iPS 細胞の特許は現在日米欧で成立しているが、複数の作出方法が提案されており、作出方法は導入因子と導入手段により規定される傾向がある¹²。幹細胞の維持培養技術と分化制御技術の多くは用途特許であり、既存特許の請求の範囲外の異手法や抜本的な技術革新により代替される。細胞改変技術¹³は再生医療における安全性の担保の点で比較的強い知財を形成する可能性があるが、現時点において標準となりうる技術は存在しない。このような状況では、国際的なコンセンサスの形成にはより多くの時間が必要だろう。一方、周辺技術は、多様な幹細胞腫 (ES 細胞、異なる作成手法の iPS 細胞、体性幹細胞等を含む。) を対象とすることができる。ただその場合、標準化戦略との連動が不可欠である¹⁴。

3.3. 何がブラックボックス化の対象となるか

ブラックボックス化とは、重要な内部機構を非開示とすることで技術上の差別化を図る方法論である。一般論としては、その対象は、最終製品・サービスのアーキテクチャと製造ノウハウ、最高品質を達成するための技術、標準化戦略の検討に不可欠となる基礎データなど、狭い領域でのデファクト標準を獲得するうえで有用な技術・知識が該当する¹⁵。

例えば、細胞の品質評価にかかわるある評価指標が、デジュリ標準やフォーラム標準の形成の過程で除外されたとしても、その指標や評価のためのノウハウが競合よりも高い品質の達成に貢献

し、かつそれが市場のニーズを満たすものであるならば、競争力のある有用な技術となる。また、特に多能性幹細胞に関しては、現在産業界が模索しているのは、大量調製を容易にするための技術群である[Dr. S. Minger, GE Healthcare, 私信]。このようなマニュファクチュアリングに依拠したいいわゆる「下流技術(downstream technology)」は、一貫したイノベーションを達成するためには不可欠な革新であり、今後益々注目されるだろう。

4. 標準化プロセスの提案

以上の考察に基づき、幹細胞技術の標準化は、まず(i) 特定の製品・サービスが市場に受け入れられる個別化 (individualization)、次いで(ii) この製品・サービスのコアとなる要素技術が標準として確立される標準化 (standardization) という2段階でなされると、我々は考える (図1) [7]。その理由は、医薬品・医療産業は国や地域ごとにルールが定められる規制産業である点にある。医薬・医療製品・サービスが流通するためには、各国の規制当局が予め定める基準をクリアし、許認可を得なければならない。許認可の要件とは、GMP で定められる製造基準、有効性・安全性基準などがあるが、これら要件のすべてが、その製品・サービス分野における質的標準に相当するからである。

個別化プロセスにおいては、イノベーションに向けた製品・サービスがいくつか顕在化してきている。具体的には、ヒト ES/iPS 細胞由来心筋細胞や神経細胞を用いた創薬基盤技術 (毒性・安全性試験系や標的探索のアッセイ系など)、組織幹細胞を用いた自家再生医療 (重度熱傷患者に対する皮膚移植など) は、既に製品・サービスとして販売されている。加えて、他の再生医療のアプリケーション (ES 細胞を用いた脊髄損傷の治療など)、個の医療 (personalized medicine) のための基盤技術、ハイブリッド医療機器等 (人工臓器など) の可能性も有望視されている [8]。これら製品・サービスは、各々異なる質的標準を形成する。

標準化プロセスは、個別化プロセスの後に生じると考える。これら製品・サービスが首尾よく許認可され、市場において占有的なポジションを得た暁には、本ビジネスのために最適化された幹細胞株、有効性・安全性の保障技術等などのコア技術が、元来の製品・サービスの拡販に伴いスピルオーバーすると考えられる。

ちなみに、日本では iPS 細胞の標準化が熱心に検討されているが、「次世代 iPS 細胞」の出現¹⁶の可能性を想定すれば、細胞株の質的標準や互換性

¹² 田中 (2008) 「iPS 細胞の科学、技術、イノベーション」、日本知財学会誌 5(1)

¹³ 例えば、ES 細胞の染色体への組み換え遺伝子導入技術、遺伝子導入による疾患モデル系の開発など (Sakurai K., et al, *Nucleic Acid Res.* 2010 38(7):e96; doi:10.1093)

¹⁴ 例えば、分化誘導の自動化のための機器開発の場合、特定の幹細胞種のみでは市場が限定されてしまい、あらゆる細胞種に対する汎用性がないと製品価値を最大化できない (垂直互換性)。また、安全性評価のための評価系や評価技術は、あらゆる細胞腫に対して適用可能な単一基準でなければ、規制として機能しない (水平互換性)。

¹⁵ 本論に関しては、新宅純二郎・江藤学編著、「コンセンサス標準戦略」、日本経済新聞出版社(2008)等が詳しい。

¹⁶ 例えば、Muse 細胞等が 2010 年に発表されている。

標準を制定するには時期尚早と思われる。現在は、多能性幹細胞に関しては、ヒト ES 細胞を中心に評価項目の設定が進められているが、規格の制定にあたっては、これらが用いられる製品・サービスのアプリケーションをより理解する必要があるだろう。現時点では、特定の細胞種に特化することがない、水平・垂直互換性の確保が図られるべきである。具体的には、異なる幹細胞種間の同一・相違性の効率的な検査の手段、特定の多能性幹細胞株において確立された技術の他細胞種への横展開などが挙げられる。

今後の展望としては、デジュリ標準の形成では、他の医薬品・医療機器分野と同様、規制監督機関の間の許認可・審査基準に関するハーモナイゼーションが肝要となる。コンセンサス標準の形成では、原義上、海外主要国の標準化推進主体、ユーザとなる業界・企業との連携を密にする必要がある。デファクト標準の形成では、世界最高品質の達成を目指した、際限無きチャレンジが粛々と進

められるべきと考える。

参考文献

[1] The International Stem Cell Initiative (2007) *Nature Biotech.* **25**, 803-816
 [2] Loring, J. F., Rao, M. S. (2006) *Stem Cells* **24** (1): 145-150
 [3] Kawakami, M., Sipp, D., Kato, K. (2010) Regulatory Impacts on Stem Cell Research in Japan, *Cell Stem Cell* **6** (5): 415-418
 [4] Teece, D. J. (1986) *Res. Policy* **15**(6): 285-305
 [5] Swann G. M. P. (2000) *The Economics of Standardization: Final Report for Standards and Technical Regulations Directorate*, University of Manchester, Manchester, UK
 [6] Weiss, M. and Cargill, C. (1992) *J. Am. Soc. Info. Sci.* **43** (8): 559-565
 [7] Sengoku, S., Sumikura K., Oki, T. (2010) *Proceeding of The XXII ISPIM Conference*
 [8] 横山周史, 仙石慎太郎, 産学官連携ジャーナル 2010年10月号 (印刷中)

	De facto 標準	コンセンサス標準	De jure 標準
質的標準	最終製品・サービス特性 (アーキテクチャ)	製品・サービスの主要コンポーネント (幹細胞株等)	規制 (GMP, 安全性等) ガイドライン (治験等)
互換性標準 (垂直)	十分な要求品質確保のプロセス技術	必要な要求品質確保のプロセス技術	規制・ガイドライン対応のプロセス技術
互換性標準 (水平)	十分な要求品質確保の評価技術	必要な要求品質確保の評価技術	規制・ガイドライン対応の評価技術

表1 幹細胞技術の標準化フレームワーク案

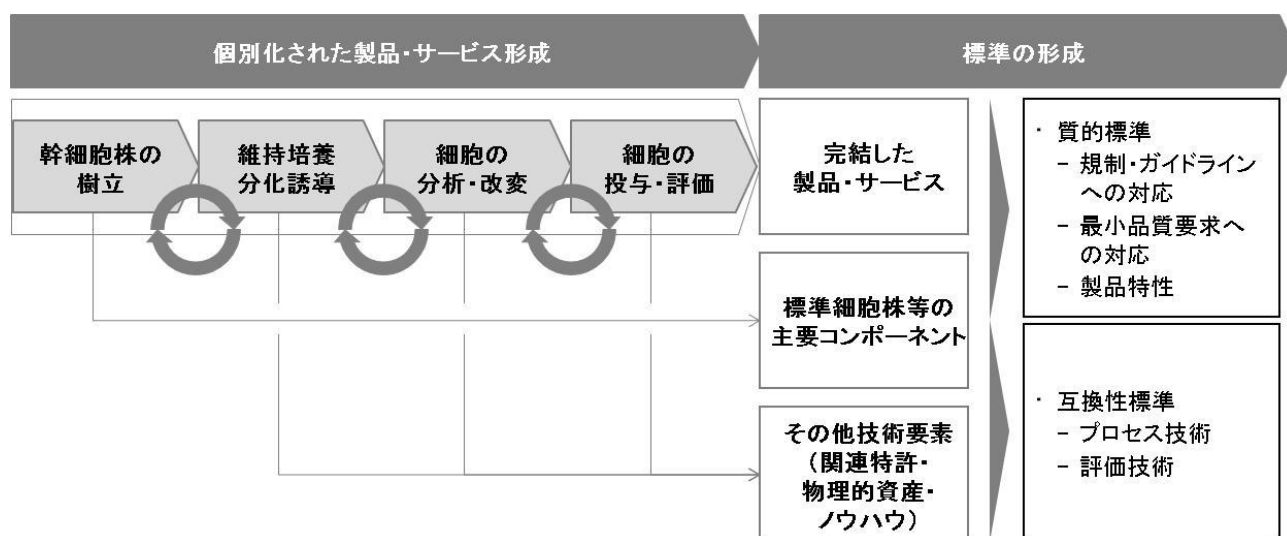


図1 標準化の推進プロセス案