

International trend in the formation of intellectual property and standardization for stem cells technology

Drs. SENGOKU, Shintaro, Institute for Integrated Cell-Material Sciences (iCeMS), Kyoto University; SUMIKURA, Koichi, National Graduate Institute for Policy Studies (GRIPS); OKI, Toshihiko, Institute of Medical Science, the University of Tokyo (IMSUT)

幹細胞, ES 細胞, iPS 細胞, 標準化, 産学連携

1. イントロダクション

1.1. 目的と内容

本研究は、ヒト幹細胞の技術標準コンセプトを、グローバル及び地域レベルの取り組みの考察に基づき再考するとともに、技術経営に資する検討枠組みの提案を目的とする。

幹細胞科学技術のイノベーションの推進のためには、特許だけでなく標準化のリーダーシップ発揮を通じた知的財産形成を進めることが肝要である。本報告では、ヒト幹細胞のうち特にヒト胚性幹細胞 (ES 細胞) や誘導多能性幹細胞 (iPS 細胞) に代表される多能性幹細胞に着目し、研究開発における直近の代表的な成果を調査し、我々が提唱する標準化フレームワークに基づき検証する。そのうえで、我が国がヒト幹細胞の産業応用を効果的に進めていくための基盤技術開発と知財形成の方向性を考察する。

1.2. 技術標準化における課題

我々は本論に先行し、多能性幹細胞及び関連技術に関する国際標準化施策、及び特に英国・米国及び日本における国別の取り組み状況を精査した[1]。結果、以下の2つの課題が指摘された。

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の各々に限定される傾向がみられる点である。臨床上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

括性が本来求められる。加えて、再生医療実現までの長いスパンを考えれば、既存の多能性幹細胞の課題を改善した、全く新しいパラダイム転換の可能性も想定しておかなくてはならない。

もう一つは、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の多くは、糖鎖解析、エピゲノム解析、ゲノム解析、mRNA 発現解析、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、すなわち水平互換性標準¹の確立が中心であり、狭義に規定されていた感が否めない。

1.3. 標準化の検討フレームワークの提案

一般的に、標準の対象は質的標準²と互換性標準に分類され、後者はさらに水平或いは垂直³互換性標準に分類される[2]。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対象となるし、垂直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と考えられる。

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) 標準の分類が一般的である[3]。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。デジュリ基準とは、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決定する標準である。これに加えて、最近ではコンセンサス標準が目ざされてい

¹ Lateral compatibility standard.

² Quality standard.

³ Vertical compatibility standard.

表1. 幹細胞技術の標準化のための戦略フレームワーク

出典:[1]を筆者改訂

	De facto標準(事実上の標準) ・独自かつ国際的競争優位を担保できる技術群	コンセンサス標準 ・国際的枠組みのもとで開発される技術群	De jure標準(規格標準) ・日本・海外の規制に対応した技術群
質的標準 ・コンポーネント技術	最高品質の製品・サービス ・治療用ヒト幹細胞株(独自) ・医薬品評価システム ・オーダーメイド医療システム ・診断・治療システム	汎用性の高い要素技術 ・治療用ヒト幹細胞株(汎用) ・ヒト幹細胞調製・培養・保存・運搬システム ・ヒト幹細胞品質評価システム ・診断/治療ガイドライン	支援的技術・ノウハウ ・規制(GMP,安全性等) ・ガイドライン(治験等)
互換性標準(垂直) ・プロセス技術	十分な要求品質確保のためのプロセス技術 ・ヒト幹細胞調製培養・保存・運搬プロセス(クローズド)	必要な要求品質確保のためのプロセス技術 ・ヒト幹細胞調製・培養・保存・運搬プロセス(オープン)	規制・ガイドライン対応のためのプロセス技術 ・ヒト幹細胞調整・培養・保存・運搬プロセス(既存)
互換性標準(水平) ・評価技術	十分な要求品質確保のための評価技術 ・ヒト幹細胞品質評価マーカー(クローズド)	必要な要求品質確保のための評価技術 ・ヒト幹細胞品質評価マーカー(オープン)	規制・ガイドライン対応のための評価技術 ・ヒト幹細胞品質評価マーカー(既存)

る[4]。これは、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[5]。

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、技術経営学の知見との整合性、及び多様な技術機会に対する汎用性の観点から、技術標準化の戦略的フレームワークを提案した[1](表1)。

2. 技術標準形成の動向

以下、最新の研究開発事例に基づき、各種の要素技術別に、表1に掲げた戦略フレームワークを検証する。

2.1. コンポーネント技術①: ヒトES細胞株

株化された幹細胞はあらゆる製品・サービスにおける主要コンポーネントであり、質的標準を形成するうえで最も重要な検討対象の一つと考えられる。

多能性幹細胞ではヒトES細胞が先行しており、International Stem Cell Forum (ISCF)が運営する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、特にヒトES細胞の基礎研究と応用の信頼性向上を念頭に、ヒトES細胞株として満たすべき特徴や基準について検討を進めている。もうひとつは International Stem Cell Banking Initiative (ICSB)で、ヒトES細胞株のバンキング機能に備えて、ヒトES細胞

株の質的標準における最小標準の設定、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、ヒトES細胞株やマテリアルを国際的に技術移転するための体制やガイドラインの構築を行ってきている。

ISCIは全世界の主要なヒトES細胞株をその評価対象としているが、研究開発用途での利用では著しい偏在が確認されている。例えば、2010年度の国際幹細胞学会(ISSCR)のポスター発表の調査によれば⁴、ヒトES細胞を用いた研究381課題で用いられた株は合計81種類だが、H1、H7、H9の3株だけで全体の63%を占めていた。これらはいずれも米国Wisconsin大学及び関連機関で樹立・分配された株であり、H9株は米国Geron社が実施する脊髄損傷患者の治療を目的とした臨床試験で用いられている。この現象は、こと臨床応用に関しては、ISCI等によるコンセンサスの、また米国FDAの許認可によるデジュリ的な基盤の標準形成のもとに、ヒトES細胞株の選別とデファクト標準の形成が進行していることを示唆する。

2.2. コンポーネント技術②: ヒトiPS細胞株

ヒトiPS細胞株の確立手法は、培養環境の最適化のみならず、脱分化に用いる誘導因子、及び誘導因子の導入方法等の作出技術により規定される[6]。とりわけ昨今は導入方法に関する技術革新が顕著であり、当初のレトロウイルスベクターによる手法に加え、プラスミド、センダイウイルス、合

⁴ Scott CT et al. Nature Methods 7, 866-867 (2010)

成 mRNA、低分子化合物等による手法が考案或いは模索されている。特に合成 mRNA を用いた手法は、細胞核への非侵襲性、ウイルスベクターに依存せず安全性を満足しうる技術として、注目が高まっている⁵。現時点ではこれらの技術はいわば併存状態にあり、特定手法への傾斜は認められないが、相互比較と評価の試みは為されつつある。例えば González らは、安全性や誘導効率等の評価軸を設定し、臨床応用ニーズに着目した、既存手法の評価と検証を試みている⁶。

また、昨今の課題として、ヒト iPS 細胞のゲノム・エピゲノムの不安定性や不完全性、そのことに起因する潜在的ながん原性の問題があり、多数の報告がなされている⁷。現状はこれら異常性の把握のための基礎研究段階にあるが、一方で安定性・完全性を高める手法の開発も試みられている。米国 Horizon Discovery 社が同 Washington 大学との間で合意した、ヒト iPS 細胞の遺伝子改変技術の開発を目指した産学連携共同研究などはその一例である。

このように現状は、ヒト iPS 細胞株の標準を策定する段階に至っていないと判断される。臨床・産業応用の研究開発と、脱分化・分化誘導のメカニズム解明の基礎研究との共進が必要であろう。

2.3. プロセス技術①: 幹細胞の培養・保存技術

幹細胞の培養・保存技術は重要な周辺技術であり、質的要件とコスト・リーダーシップの両面で改善余地がある。そのため、幹細胞培地の最小構成要素を明らかにするための分析、生体由来成分を用いない、いわゆる *defined* な組成の培地或いは試薬の開発が盛んに行われている。また、仮に本技術で細胞種・細胞株間の汎用性が確立されれば、水平互換性標準の形成にもつながる。

その一例として、米国 Wisconsin 大学の Thomson らは、培地組成の網羅的な組み合わせ試験を実施し、液体培地中の主要成分を、8 種類の既知の化合物に絞り込むことに成功した⁸。この組成の培地を所定の表面処理を行った培

養環境で用いることで、ヒト ES 細胞の長期培養、ヒト iPS 細胞の効率的な作出、及び長期培養が可能であることを示した。同様の取り組みは他にも講じられており、質及び互換性の観点で取捨選択とデファクト化が進むと考えられる。

2.4. プロセス技術②: 幹細胞の分化・誘導技術

ヒト多能性細胞の分化・誘導手法は、特定の体細胞或いは体性幹細胞への再現的な分化・誘導において、重要な垂直互換性標準を形成する。具体的には、創薬・臨床応用上のアプリケーション・ニーズが顕在化しつつある、心筋、神経、肝細胞、及び血球細胞等における取り組みが顕在化している。

この領域では既に膨大な研究開発の蓄積があるが、最近の注目すべき技術として、ES 細胞から神経幹細胞株への分化誘導方法の開発事例がある⁹。多能性幹細胞から分化細胞ではなく、体性幹細胞の一種である神経幹細胞を誘導することで、安全性の高い各種ヒト ES 細胞由来神経細胞の安定供給に途が拓ける。また、神経幹細胞で確立された技術群と結合し、多様な神経細胞への分化・誘導も可能となる。また、これはマウス ES 細胞ではあるが、多能性幹細胞から立体的な網膜構造の再生に成功したとの報告もある¹⁰。細胞レベルに留まらない組織・器官の再生、より集合的な技術形成の好例といえる。

2.5. 評価技術

ヒト多能性細胞の品質評価手法は、異なる幹細胞種・幹細胞株間、また異なる由来或いは方法で誘導された分化細胞の特性を評価し検定するうえで、重要な水平互換性技術を形成する。とりわけ、先述したように、ヒト ES/iPS 細胞株間の相違が明らかになるにつれ、それらの効率的な解析と評価への技術ニーズが高い。

本技術の研究開発は、2010 年後半から 2011 年初頭にかけて著しい進展がみられた。代表的な報告事例は、例えば以下のとおりである：

- ゲノミクス、エピゲノミクス、遺伝子発現解析に基づく幹細胞種・株間比較評価軸の設定と評価コンセプトを

⁵ Warren L et al. Cell Stem Cell, 7(5): 618-630; Anokye-Danso F et al. Cell Stem Cell, 8(4): 376-388.

⁶ González, F. (2011). Nature Reviews Genetics 12, 231-242.

⁷ 例えば、Pera MF Nature 471, 46-47(2011), Lister R et al. Nature 471, 68-73 (2011)等。

⁸ Chen G et al. Nature Methods 8, 424-429 (2011)

⁹ Li W et al. the Proceedings of the National Academy of Sciences, doi:10.1073/pnas.1014041108

¹⁰ Eiraku, M. et al. Nature 472, 51-56 (2011)

提案¹¹

- 発現解析に基づく、ヒト ES/iPS 細胞由来内皮細胞の相違を検証¹²
- ゲノムワイドのエピゲノム解析による ES/iPS 細胞の特性を分析し、複数の iPS 細胞株間のバリエーションの度合いを精査、ハイスループット化の方策を議論¹³
- ヒト iPS 細胞株の分化能の安定性を検証¹⁴

2.6. 製品・サービス(創薬基盤技術の例)

多能性幹細胞のアプリケーション領域としては、再生医療・細胞治療のほか、創薬基盤技術としての応用が注目されている。具体的には、シード化合物探索のアッセイ系、心筋毒性試験系、肝毒性試験系等が考案されており、複数のバイオテック企業が実用化の取り組みを主導している。

最も顕著な事例は、米国 Cellular Dynamics International 社(CDI)の取り組みであろう。CDI は本年 3 月に、製薬大手 Hoffmann-La Roche との間で、2 年間の iPS 細胞由来心筋細胞の提供を合意した。提供された心筋細胞は、創薬スクリーニング・プロセスにおける心筋毒性試験、試験結果に基づく内部意思決定に活用される見込みである¹⁵。また、バイオテック企業間のアライアンスも活性化している¹⁶。

ただ、心筋・肝毒性試験のプロファイルは、医薬品の許認可における重要な判断基準である。よって今後は、企業及び企業連合が開発した製品・サービス群に基づきつつ、Stem Cells for Safer Medicine (SC4SM) のような官民コンソーシアムによりコンセンサス標準が、各国の規制・審査当局によりデジュリ的な標準が形成されていくものと予想される。

3. まとめと展望

上述の検証をもとに、現状理解と今後の展望をまとめる。

- 幹細胞株などの主要コンポーネント技術は、国際的枠組みの下でコンセンサス標準化が進められている。また、製品・サービス・アプリケーションとの結合で、特

定の株が選好される傾向がある。

- プロセス技術としては、複数の幹細胞種を対象とした培養・保存技術、異なる幹細胞種の結合を目的とした分化・誘導技術の開発が顕在化している。
- 評価技術としては、複数の幹細胞種を対象とした評価クライテリアの提唱、及び実証的方法論の開発が顕在化している。
- 製品・サービスの開発(創薬基盤技術への応用)は未だ途上だが、エンドユーザー企業との垂直連携や水平連携を通じたデファクト標準形成、官民コンソーシアムによるコンセンサス標準形成、及び各国の規制・審査当局が定めるデジュリ的な基準への対応が、相互に関係して進められていく可能性がある。

謝辞

本研究を進めるにあたり、株式会社プロセルの横山周史博士、株式会社 Medical Patent Research の竹田英樹氏には洞察と助言を賜った。深く感謝の意を表したい。

紙幅の都合により引用の多くを割愛したが、本研究は多くの幹細胞生物学者の不断の努力に基づくものであることを付記しておく。

参考文献(抜粋)

- [1] Sengoku, S., Sumikura, K., Oki, T., Nakatsuji, N. (2011). *Stem Cell Reviews and Reports*, 7(2): 221-226.
- [2] Teece, D.J. (1986). *Research Policy*, 15(6): 285-305.
- [3] Swann, G. M. P. (2000). *The economics of standardization: final report for standards and technical regulations directorate*, Manchester: University of Manchester Press.
- [4] Weiss, M., Cargill, C. (1992). *Journal of the American Society of Information Science*, 43(8), 559-565.
- [5] 新宅 純二郎, 江藤 学, 「コンセンサス標準戦略—事業活用のすべて」, 東京, 日本経済新聞出版社 (2008).
- [6] 隅蔵康一, 竹田秀樹, 「幹細胞の特許戦略」, 東京, 発明協会 (2011).

¹¹ Hanna JH, Saha K, Jaenisch R. *Cell* 143(12): 508-525 (2010).

¹² Li Z et al. *Stem Cells and Development*, doi:10.1089/scd.2010.0426.

¹³ Bock C et al. *Cell*, 144(3): 439-452 (2011).

¹⁴ Boulting GL et al. *Nature Biotechnology*, 29, 279-286 (2011).

¹⁵ Anson ED, *Clinical Pharmacology & Therapeutics* (2011) 89 5, 754-758.

¹⁶ また CDI は、米国 ViaCyte 社が開発したヒト iPS 細胞由来肝細胞の

誘導・作出技術のライセンスを受け販売を開始した。