

## 1H06

# 幹細胞技術の知財・標準形成：創薬基盤技術分野での展開

○仙石慎太郎（京都大学）

今日、幹細胞技術の標準化に向けた取り組みが世界各国で講じられている。とりわけ、毒性試験等の創薬基盤技術分野は、ニーズの顕在化に伴い、知財形成・標準化活動が活発化している。本発表では、かかる技術の知財・標準形成の動向を理解し、標準化推進のための論点整理を具体的に行うことを目的とする。第一に、技術プロバイダである大学・公的研究機関及びバイオテック企業、カスタマーである製薬企業及び業界団体、コンセンサス形成の官民コンソーシアムの事例研究から要素技術を抽出し、標準化の戦略フレームワーク上に整理した。第二に、各ステークホルダー間の関係性と強度を明確にした。そして考察から、コンセンサス形成体の役割と意義、今後の標準化活動における重要性を指摘した。

### 1. はじめに

#### 1.1. 目的と内容

幹細胞科学技術のイノベーションの推進のためには、特許のみならず、標準化のリーダーシップを発揮することが知的財産形成のうえで重要なことは論を待たない。しかしながら、標準化の議論はヒト誘導多能性幹細胞(iPS細胞)をはじめとする特定の幹細胞種に集中する傾向や、標準化の検討が過渡に技術的かつ狭い範囲の議論に陥りがちな点が危惧されている[1]。

本報告では、シーズ技術分野としてヒト胚性幹細胞(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、またニーズ分野として創薬基盤技術(心筋毒性の安全性試験)へのアプリケーションに各々着目し、各ステークホルダーの動向を観察する。抽出された要素技術に関しては、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[2]。そのうえで、かかるシーズ技術・ニーズ分野における標準化戦略と方策について考察する。

#### 1.2. 幹細胞技術標準化の戦略フレームワーク

一般的に、標準の対象は質的標準(quality standard)と互換性標準に分類され、後者はさらに水平或いは垂直互換性標準(horizontal or vertical compatibility standard)に分類される[3]。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[4]。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注目されている[5]。

これら先行研究、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、幹細胞の技術標準化の戦略フレームワークを提案している[1,2]。

#### 1.3. 創薬基盤技術:心筋毒性試験系

薬剤の副作用は、ときに深刻な被害を引き起こす。そのため、新薬開発過程では、候補化合物に対する物性、薬効、安全性、及び動態等の評価が必須のプロセスとされている。

安全性評価のための毒性試験は、かつてはヒトによる第I相臨床試験で実施されるのが常だった。しかしながら、副作用のなかでもとりわけ心臓に及ぼす副作用は、心停止を伴う重篤な副作用をもたらす。最悪の場合、上市後の製品の撤退につながることも少なく<sup>1</sup>、安全性のみならず、企業経営の点でも憂慮されている。そのため、近年ではより早い非臨床段階での対応、少量かつ多種類の候補化合物の毒性検査すなわちハイスループット・トキシコロジー(HTP-Tox)の導入が進められてきた。

心筋細胞には、Na<sup>+</sup>、Ca<sup>2+</sup>、K<sup>+</sup>といったイオンを特異的に通過させるイオンチャネルが存在し、イオンの細胞内外濃度の調整や興奮伝導・収縮を制御している。薬物によっては、これらイオンチャネルに影響して副作用を発現する。これが薬物誘発性QT延長症候群なる現象で、ときに重篤な副作用を誘発する<sup>2</sup>。

<sup>1</sup> 国際医学科学協議会(Council of International Organizations of Medical Sciences, CIOMS)のPharmacogenetics: Towards Improving Treatment with Medicines. CIOMS. Geneva (2005)に記載されている、1990年から2004年に市場撤退した34種の薬剤の7種は、本理由が原因である。

<sup>2</sup> 例えば、astemizoleは心電図上でQT間隔延長が観察、さらに

とりわけ、心筋細胞の遅延整流カリウムチャネルのサブユニットである HERG (human ether-a-go-go-related gene)と薬物との相互作用がカリウムイオンの流出を阻害し、心臓に直接的なダメージを与える事例が多数報告された。そのため、現在の創薬開発の安全性試験では、候補化合物が HERG チャネルに与える影響の有無を確認することが通例となっている。しかしながら、*in vitro* HERG チャネル阻害試験と、*in vivo* 試験(例えば、イヌ心電図による QT 延長性の測定)の有無とが一致しない場合もあり、*in vitro* HERG 試験の限界が指摘されてきている。

その点、ヒト ES/iPS 細胞由来心筋細胞を用いた試験系は、仮に実現すれば、第一にヒト由来の細胞であること、第二に心臓拍動など細胞全体の形態・動態観察が可能なこと、第三にイヌ等の動物試験に比べてより精度が高くかつ低コストである。このことから、*in vitro* HERG 試験に代わる新たな安全性試験系となる可能性が高く、ヒト多能性幹細胞のアプリケーション領域として注目を集めている。

## 2. 技術標準形成の動向

以下、ヒト ES/iPS 細胞由来心筋細胞の技術開発状況の事例研究結果を解説する。また、要素技術を標準化の戦略フレームワーク上に展開する(表 1)。

### 2.1. コンポーネント技術

#### 2.1.1. 幹細胞株

非営利的な取り組みとしては、International Stem Cell Forum (ISCF)が運営するイニシアティブのひとつ International Stem Cell Initiative (ISCI)が、これまでのところヒト ES 細胞株のコンセンサス標準形成に中心的に寄与しており、またヒト iPS 細胞でも同様の取り組みを進めている。また、International Society for Stem Cell Research (ISSCR)はヒト ES/iPS 細胞の学術研究・技術開発のフォーラムとして機能しており、標準形成に貢献している。これらはいずれもフォーラム型の組織であり、世界の主要な研究者及び研究機関が参画することでプレゼンスを確立している。

ヒト多能性幹細胞由来心筋細胞は、日独米の各企業から、製品として外販されている<sup>3</sup>。ただ、これら製品の質的評価は確立しておらず、相互製品間の互換性も検証されていない。今後は上記フォーラムで形成されるコンセンサス標準をレファレンスとし、各製品の評価が進められていくものと予想される。

は心臓性の突然死にいたることが報告され、以降は臨床で使用されていない。

<sup>3</sup> 日・リプロセル社、独・AXIOGNESIS 社、米・Cellular Dynamics International 社。

#### 2.1.2. 医薬品評価システム

欧州 EMA が求める要件としては、(1) *in vitro* での実用に耐えること、(2) 各種規制・ガイドラインが定める試験様式に準拠していること、及び、(3) 一定のデータベース/プラクティスの蓄積を伴うこと等が指摘されている。但し、現時点ではこれら要件を満了し、規制当局の承認に耐える評価システムは存在していない。規制当局による理解と受容は、市場における製品開発と共進的といえる。

製品開発の動向としては、核となる QT 延長測定技術は、拍動心筋細胞の心電図に相当する波形を非侵襲的かつ電気生理学的に測定する手法として確立済みである。よって、今後はより創薬ビジネスの実用に適合したシステムの開発が焦点となる。具体的には、ハイスループット化と小容量化が挙げられる。

ハイスループット化は、例えばニプロ(株)及び(株)プロセルが共同で、独 Multi Channel Systems MCS GmbH 社<sup>4</sup>の製品及び独自技術に基づく、96 穴プレートによる試験系を開発済みである。現在は、384 及び 1536 マイクロプレートへの実装、或いはマイクロ化学チップ等を用いた小型化が進められている。また、関連する別個の取り組みとして、エンドポイントアッセイ、カイネティクスアッセイ、タイムラプスアッセイなどの既存の自動化測定との融合による、細胞測定内容の多角化・精緻化が進められている。

### 2.2. プロセス技術

#### 2.2.1. ヒト iPS 細胞の作出技術

現状では、標準的なヒト iPS 細胞株は存在していない。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。

ヒト iPS 細胞株の作出手法は、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傾向にある[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。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<sup>5</sup>。

<sup>4</sup> <http://www.multichannelsystems.com/>

<sup>5</sup> 例えば、González, F. (2011). Nature Reviews Genetics 12, 231-242.

	<b>De facto標準(事実上の標準)</b> ・独自かつ国際的競争優位を担保できる技術群	<b>コンセンサス標準</b> ・国際的枠組みのもとで開発される技術群	<b>De jure標準(規格標準)</b> ・日本・海外の規制に対応した技術群
<b>質的標準</b> ・コンポーネント技術	<b>最高品質の製品・サービス</b> ・先進的な医薬品評価システム - ハイスループット化 - 小容量化	<b>汎用性の高い要素技術</b> ・標準的な幹細胞株 - ISCF/ISCI基準 - ISSCR標準 - その他基準	<b>支援的技術・ノウハウ</b> ・標準的な医薬品評価システム - In vitro化 - 試験様式 - データベース/プラクティス
<b>互換性標準(垂直)</b> ・プロセス技術	<b>十分な要求品質確保のためのプロセス技術</b> ・ヒトiPS細胞の先進的な作出技術 - miRNA法 - センダイウイルス法 - 低分子化合物による誘導 ・ヒトES/iPS細胞から心筋細胞への先進的な分化誘導技術 - 低分子化合物等による"robust"な誘導	<b>必要な要求品質確保のためのプロセス技術</b> ・ヒトiPS細胞の標準的な作出技術 - レトロウイルスベクター法 - プラスミド法 ・ヒトES/iPS細胞から心筋細胞への標準的な分化誘導技術 - SC4SM標準	<b>規制・ガイドライン対応のためのプロセス技術</b> ・ヒトES/iPS細胞から心筋細胞への標準的な分化誘導技術 - FDA標準 - EMA基準
<b>互換性標準(水平)</b> ・評価技術	<b>十分な要求品質確保のための評価技術</b> ・ヒトES/iPS細胞の先進的な品質評価基準・評価技術 - ゲノミクス・エピゲノミクス・プロテオミクス - 細胞形状・動態 ・ヒトES/iPS細胞由来心筋細胞の先進的な応答性評価基準及び評価技術 - 拍動数 - TdP - Na, Ca, IKs応答性	<b>必要な要求品質確保のための評価技術</b> ・ヒトES/iPS細胞の標準的な品質評価基準・評価技術 - ISSCR標準 ・ヒトES/iPS細胞由来心筋細胞の標準的な応答性評価基準及び評価技術 - In vitro QT延長	<b>規制・ガイドライン対応のための評価技術</b> ・ヒトES/iPS細胞由来心筋細胞の標準的な応答性評価基準及び評価技術 - FDA基準 - EMA基準 - その他の基準 ・既存の試験基準との互換性情報 - hERG - 慢性房室ブロック - In vivo QT延長

表1. 幹細胞技術の標準化のための戦略フレームワーク(心筋毒性試験の例)  
出典: [1]を筆者改訂

### 2.2.2. 心筋細胞への分化誘導技術

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。

ヒト ES 細胞及びヒト iPS 細胞から心筋細胞への分化誘導手法としては、複数手法がこれまで提案されている。しかしながら、いずれの場合も、サイトカイン等の高価かつ品質管理が困難な高分子化合物が用いられていることが、スケールアップ・産業応用上の課題として顕在化してきている。従って、今後の技術開発の一つの方向性は、これら高分子因子を代替する低分子化合物の開発、またそのことによる分化誘導プロセスの安定性や信頼性の向上、いわゆる「頑健(robust)」な分化誘導手法の確立と考えられる。

## 2.3. 評価技術

### 2.3.1. ヒト ES/iPS 細胞の品質評価基準・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。具体的には、2.1.1 節で論じたフォーラムが制定する評価基準或いは評価技術がこれに該当するが、本分野の科学技術の急速な進展に伴い、新たな基準・技術の導入も検討されてい

る<sup>6</sup>。

### 2.3.2. ヒト ES/iPS 細胞由来心筋細胞の品質評価基準・評価技術

次世代の評価基準及び評価技術としては、2.1.2 節で論じたように、in vitro QT 延長試験に収束しつつある。より先進的な評価基準として、各種イオンチャネルの動態、torsade de pointes 型心室頻拍(TdP)、代謝系の変動等が提起され研究が進められている<sup>7</sup>。

### 2.3.3. 既存の試験基準との互換性情報

これら標準・先進的技術を規制対応させていくためには、hERG、慢性房室ブロック、in vivo QT 延長等の既存の試験法との整合性及び互換性を検証する必要がある。従い、その検証手法・技術自体もひとつの互換性標準を形成しうる。

## 3. 標準化ステークホルダーの動向

<sup>6</sup> 例えば、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の提案、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、ゲノムワイドのエピゲノム解析による ES/iPS 細胞の特性分析、複数の iPS 細胞株間のバリエーションの度合いの精査、ヒト iPS 細胞株の分化能の安定性の検証等が挙げられる。

<sup>7</sup> 独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構「iPS 細胞等幹細胞産業応用促進基盤技術開発」記者説明会資料(平成 21 年 5 月 18 日)

各種ステークホルダー間の相互関係を検証する。まとめを図1に示す。

技術プロバイダは、コンポーネント技術、プロセス技術及び評価技術の開発・提供主体である。本分野の場合、技術シーズの開発は大学・公的研究機関が、提供はバイオテック企業が、各々産学連携のもとで進められるケースが一般的である<sup>8</sup>。

いずれの場合も、技術シーズの開発は、国・地方政府などの公的助成による資金提供が一般的であり、大学・公的研究機関・バイオテック企業と技術開発支援機関の間には密な支援関係が認められる。

また、製薬企業や業界団体などカスタマーとの関係構築も進んでいる<sup>9</sup>。但し、現時点では提携を通じた製品・サービスの提供は、試験的な段階に留まっているとみられる。

許認可機関は国際的なデジュリ標準の形成機能を担っており、本分野の現実としては、米・医薬食品局(FDA)と欧州医薬品庁(EMA)がこれに該当する。ただこれまでのところ、個別企業や製薬業界団体が許認可機関と連携する動きは観察されていない。

注目すべきはコンセンサス形成体の役割である。例えば、英国に拠点を置く官民コンソーシアム Stem Cells for Safer Medicine(SC4SM)は注目に値する。SC4SMは、英国科学省等の政府系機関、製薬企業4社<sup>10</sup>、英国内の複数の大学・公的研究機関<sup>11</sup>との提携関係を通じ、資金の獲得・供出と技術導入・育成を担っており、コンセンサス標準の形成に有意に寄与している。加えて、そのプレゼンスと実績に立脚し、EMA等の規制当局とのコミュニケーションを促進している。

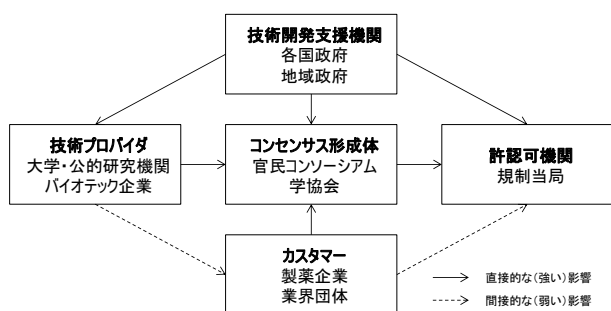


図1. 標準化形成のステークホルダーとコンセンサス形成体の重要性  
出典: 筆者作成

<sup>8</sup> 具体的には、(株)リプロセル（京都大学等と提携）、AXIOGENESIS GmbH（ベルギー・Brussels 自由大学等）、Cellular Dynamics International（米・Wisconsin 大学、Johns Hopkins 大学等）、Cellartis A/B（英・Dundee 大学等）等の産学連携が行われている。

<sup>9</sup> 例えば Cellartis A/B 社は英・AstraZeneca 等と、Cellular Dynamics International 社はスイス・Hoffman-La-Roche 社と提携している。

<sup>10</sup> AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Hoffman-La-Roche, 及びUCB の4社（2011年5月時点）。

<sup>11</sup> Bath, Edinburgh, Liverpool, Manchester の各大学、MRC Drug Safety Science 等（2011年5月時点）。

#### 4. まとめと提言

以上の検討から、創薬基盤技術（心筋毒性試験）分野における標準形成の要点をまとめる。

- かかる製品・サービスの一部は既に上市されているものの、安全性評価のための既存の規制要件との整合性は担保されておらず、故にデジュリ標準の形成には至っていない。
- 技術プロバイダは、技術開発支援機関の支援のもと、要素技術の大半を創出・提供している。但し、突出したプレイヤーは存在せず、またカスタマーとの垂直連携も限定的であり、強固なデファクト標準の形成には至っていない。
- コンセンサス形成体は、標準化の各ステークホルダーと直接の連携関係をもとにコンセンサス標準形成を推進しており、デジュリ標準形成にも貢献していくとみられる。

翻って日本の取り組みを伺うと、技術開発支援機関及び技術プロバイダは各々支援規模と技術開発能力の点で競合勢力と比肩しうるものの、許認可機関とカスタマー基盤は、国際的カバレッジの確保において、比較的脆弱と考えられる。とりわけ、国際的に通用するコンセンサス形成体は存在せず、このことが本邦発の技術による標準形成、製品・サービスの国際展開を中長期的に阻害する可能性を棄却できない。既存のフォーラムへの積極参画や新規フォーラムの設立等、各種の方策が早急に講じられるべきである。

#### 謝辞

本研究は内閣府最先端・次世代研究開発支援(NEXT)プログラムの支援のもと実施している。インタビュー企業・機関は全て非開示としたが、情報提供を通じた協力に深い謝意を表します。

#### 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] 仙石 慎太郎, 隅蔵 康一, 沖 俊彦, 幹細胞技術の標準化と知財形成の国際動向, 日本知財学会第9回年次学術研究発表会 (2011年6月)

[3] Teece, D. J. (1986). Research Policy, 15(6): 285-305.

[4] Swann, G. M. P. (2000). The economics of standardization: final report for standards and technical regulations directorate, Manchester: University of Manchester Press.

[5] Weiss, M., Cargill, C. (1992). Journal of the American Society of Information Science, 43(8), 559-565.

[6] 隅蔵康一, 竹田秀樹, 「幹細胞の特許戦略」, 東京, 発明協会 (2011).