

多能性幹細胞の標準化コンセプトの再考

仙石慎太郎¹, 隅蔵康一², 沖俊彦³, 中辻憲夫^{1,4}

¹ 京都大学 物質-細胞統合システム拠点, ² 政策研究大学院大学, ³ 東京大学 医科学研究所, ⁴ 京都大学 再生医科学研究所

要旨:本報告は、多能性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、多能性幹細胞技術のマネジメントのためのフレームワークの提案を目的とする。まず我々は、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。結果、以下の2つの課題が指摘された:ひとつは、あらゆる幹細胞種が医療・産業応用を可能にする技術機会として検討評価されるべきである一方、現行の標準化施策や取り組みが既存の多能性幹細胞種の各々に閉じている点である。もう一つは、標準化の検討課題が、他の産業分野のそれに比べて、極めて狭義に設定されていることである。そこで我々は、これらの課題への方策として、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構築・提案した。本フレームワークの活用により、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、研究開発の競争力向上の手段として位置付けることができるようになる。とりわけ注目すべきは質的標準の形成であり、最終製品・サービス、また特に多能性幹細胞株が論点になると考えられる。そして、これら標準化の施策は、2段階のプロセス、すなわち特定の製品・サービスの上市と質的要求を満足する個別化プロセス、次いでこれを構成する要素技術が互換性標準として確立される標準化プロセスを経て進行すると推論される。

キーワード: 胚性幹細胞、誘導多能性幹細胞、標準化、知的財産、再生医療

出典: Sengoku, S., Sumikura, K., Oki, T. & Nakatsuji, N., *Stem Cell Reviews and Reports*, DOI:10.1007/s12015-010-9204-8

イントロダクション

幹細胞の標準化努力は、昨今は細胞のキャラクターゼーションやプロトコルの統一等の観点から、世界各地で推し進められている[1]。そのなかでも、International Stem Cell Forum (ISCF)の2つのイニシアティブは顕著である。ひとつは International Stem Cell Initiative (ISCI)で、幹細胞研究の基盤整備、特にヒト胚性幹細胞(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[2,3]。もうひとつは International Stem Cell Banking Initiative (ICSBI)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[4]。

英国は、標準化に向けたフォーラム形成に注力している。具体的には、UK Stem Cell Bank (UKSCB)

が、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)の中になが設立された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も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[5]。民間からは英グラクソスミスクライン (GSK) 社、英アストラゼネカ社、スイスのホフマン・ラ・ロシュ社の欧州大手製薬3社が、政府関係機関からは英国保健省 (DH)、ビジネス・イノベーション・技能省 (BIS)、スコットランド政府、医学研究評議会 (MRC)、バイオ

¹ <http://www.ukstemcellbank.org.uk>

² <http://www.sc4sm.org>

テクノロジー・生物科学研究評議会 (BBSRC) が参加している。

米国は、米国材料試験協会 (ASTM) 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。一例として、ウィスコンシン大学が運営母体である Wisconsin International Stem Cell Bank (WISC) 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、ここで用いられたヒト ES 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 (HSCI) は GSK 社と共同で、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。また、米ファイザー社は、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。ここでは、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。

日本の取り組みは世界的にも特徴的であり、ヒト誘導多能性幹細胞 (iPS 細胞) の標準化が先行している。この背景には、ヒト ES 細胞研究に対する厳しい規制が敷かれ続けたこと [6,7]、またマウス及びヒト iPS 細胞の画期的な成功が国内研究者によって為されたことにより [8]、期待感が著しく高まったことが理由としてある。文部科学省は「iPS 細胞等研究ネットワーク」を創設し、同省内のヒト 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。

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の各々に限定される傾向がみられる点である。临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、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ければならない。

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の多くは、糖鎖解析、エピゲノム解析、ゲノム解析、メッセンジャー RNA・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 (lateral compatibility standard) の確立が中心だった [9]。しかしながら、標準化の概念には、質的標準 (quality standard)、垂直互換性標準 (vertical compatibility standard) も含まれる [9]。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。

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 [10]。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 [11]。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。

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表 1 に提案する。

コンセンサス標準形成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、要求品質を確保する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標準が、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。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

³ <http://www.wicell.org>

⁴ <http://www.ips-network.mext.go.jp>

表1 幹細胞技術の標準化のための戦略的フレームワークの提案

標準化の対象・アプローチ	デファクト標準	コンセンサス標準	デジュリ標準
質的標準	最終製品・サービス	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) 安全性・有効性ガイドライン
垂直 互換性標準	最高品質を保証するプロセス技術	要求品質を確保するためのプロセス技術	規制・規制ガイドラインを確保するためのプロセス技術
水平 互換性標準	最高品質を保証する評価技術	要求品質を確保するための評価技術	規制・規制ガイドラインを確保するための評価技術

いため)全く重要にはならない。また、臨床用途であれば、製造管理・品質管理(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。

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。

幹細胞及び関連技術は一般的にいくつかの技術区分に分類され、細胞株の樹立技術、維持培養技術、特定細胞への分化制御技術、細胞解析技術、医療用途の細胞改変技術、細胞投与技術等がある[12]。ES細胞技術に関しては、その基本特許は少数の機関が権利を保持している。その一方で、応用・周辺技術分野の知的財産は多様な国地域の比較的多くの機関に所有されており、これら特許の権利範囲は基本特許に比べて狭い傾向にある[13]。

既存の関連特許を検討した結果、知財形成が不均等に行われていることが確認された。合計 219 件の関連特許のうち、細胞株の樹立技術、維持培養技術及び分化誘導技術を対象としたものが各々 63,53 及び 86 件であった一方、その他の応用技術に対する特許は 7 件と僅少であった(2010 年 3 月時点の分析による)。さらに、これら関連特許を精査したところ、そのほとんどはいわゆるプロセス特許であり、特定の幹細胞種や細胞改変の方法論に限定されており、代替的技術の登場で置換されうるものである。

ヒト ES 細胞の基本技術に関連する主な特許は、ウィスコンシン大学卒業生研究財団(WARF)が保有しているが、幹細胞の知財の運用・活用の点で課題となることもあった[13,14]。ヒト ES 細胞の基盤となる技術は、ウィスコンシン大学において確立されており、ヒト及び霊長類 ES 細胞株の樹立方法(製法)及び製造物特許として、US Patent 5, 843,780(霊長類 ES 細胞株とその樹立法)、US Patent 6,200,806 (ヒト ES 細胞株とその樹立法)及び US Patent 7,029, 913(ヒト ES 細胞)を保有している。WARF はさらに US Patent 6,200,806 の継続出願として、ヒト多能性幹細胞を請求項とした出願(US patent application 20,050,158,854)を 2005 年 7 月 21 日に提出している。

このような状況は、2007 年のヒト iPS 細胞作成成功により変化すると期待されていたが、図らずもより複雑化する結果となった。理由はいくつかあるが、その一つは、iPS 細胞自体を包括的に特許請求の範囲とすることが困難な点である。iPS 細胞の特徴を先行する ES 細胞のそれと差別化することは、物理的(例えば、細胞膜の表面抗原や遺伝子発現パターン等)、また機能的にも困難であり、新規性を特許請求の範囲に表現することは必ずしも容易ではない⁵。

実際、ヒト iPS 細胞については発明者及び京都大学により比較的広範囲の樹立方法及びその製造物が PCT 出願として申請された(WO2007/069666)。しかしながら、日本では、最小範囲の請求項である *oct4*, *sox2*, *klf4* 及び *c-myc* 遺伝子を利用した樹立方法のみが 2008 年に分割出願されて特許として認められた(特許第 4,183,742 号)。その後、複数の機関が異なる作出手法により、iPS 細胞株の樹立方法に関する特許を出願している(例えば、特許第 4,411,362 号)。これらの特許の請求範囲は、特定の作成方法に依拠すると考えられることから、比較的狭く設定される可能性がある。この課題については、更なる検討が待たれるところである。

その一方で、周辺技術分野、例えば培養、評価、製造の機器・試薬等については、多様な幹細胞種をその対象としうることから、比較的多くの知的財産権の獲得機会がある。ただし、製造技術の価値は多くの細胞種を包含する汎用性(垂直互換性標準に該当)を伴うことが条件となる。加えて、細胞製品の質的評価に際しては、あらゆる細胞種に適用可能で、とり

5 付け加えれば、体細胞の初期化による多能性幹細胞作成という概念は、除核卵子への体細胞核移植による、いわゆるクローン胚由来 ES 細胞株として、少なくともマウスにおいて既に報告されていたことも、新規性を制限する要因となっている可能性がある。

わけ規制上の要求を満足しうる、共通の評価軸でなければならない(水平互換性標準に該当)。

本検討から得られるのは、研究開発での競合優位性を高めていくためには、特許のみならず標準化対応におけるリーダーシップの発揮を、知財形成の過程で考慮しなければならないという示唆である。

何が「ブラックボックス化」の対象となるか

ブラックボックスとは、一般論としては、例えば最終製品・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、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。例えば、細胞の品質評価にかかわるある評価指標が、デジユリ標準やコンセンサス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[S. Minger 博士, GE Healthcare, 私信]。このような製造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的要素であり、今後益々注目されるだろう。

ブラックボックス化された技術が果たす重要性の例として、ヒト ES/iPS 細胞技術の創薬基盤技術への応用を挙げる。株式会社リプロセルは、2003 年 2 月に東京都に設立されたバイオテック企業である。リプロセル社は、京都大学再生医科学研究所及び東京大学医科学研究所における幹細胞研究の成果を社会還元することを目的に設立された。現在、同社の事業には、ES/iPS 細胞用研究試薬の販売、幹細胞を用いた創薬スクリーニングおよび毒性試験受託、臨床検査受託サービス等がある。

幹細胞を用いた創薬スクリーニング支援事業として、ES/iPS 細胞由来心筋細胞を用いた QT 延長試験の受託サービス「QTempo」を育成してきた[15]。心筋における QT 延長という現象は、心筋毒性の発現と相関することから、FDA などの規制当局による新薬の審査では必須項目に設定されている。現在は、QT 延長試験には動物個体から摘出した心臓、或いはそこから分離した細胞を用いているが、個体由来なため大量で安定な供給はできず、コストと期間の高止まり要因となっている。そこで同社は、カニクイザル ES 細胞由来の心筋細胞を用いた「QTempo」を開発した。本試験系は従来の系と比べ、細胞サンプルの調整が容易であり、大量の薬剤候補のスクリーニングを効率的に行うことができる。そして現在は、ヒト ES/iPS 細胞を用いた系も導入されており、治療実態により近い系の構築にも成功している。

図1 リプロセル社「QTempo」のビジネス・システム

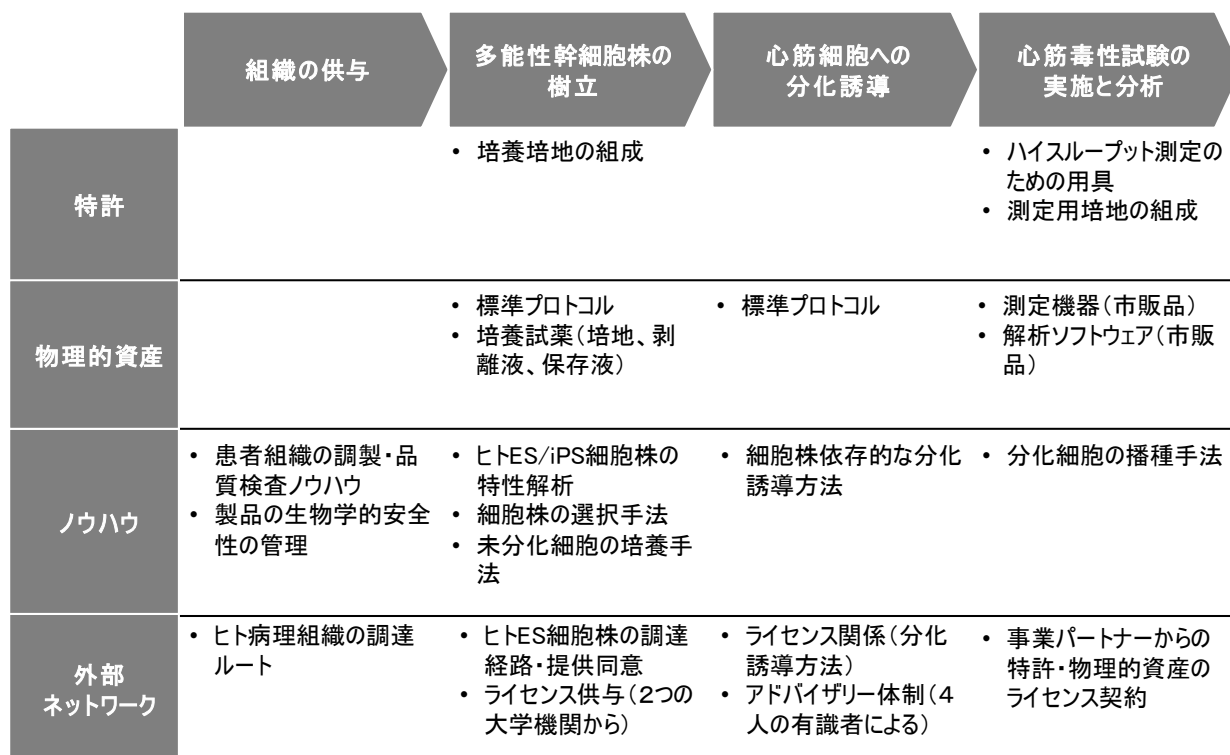


表1に、「QTempo」のビジネス・システムと要素技術の一覧を示す。特許に着目すると、維持培養技術における培地には組成特許が成立しているが、製品として販売されているので、誰でもライセンス・フリーで利用可能である。ES/iPS細胞から心筋細胞への分化誘導方法も、現在は複数の手法が提唱されている。唯一、解析技術において、独自技術によるハイスループット化が図られているのみである。つまり、特許による権利保護の価値貢献は限定的である。

むしろ、「QTempo」の価値の源泉は、幹細胞株の樹立、維持培養、分化誘導及び解析の各要素技術の有機的な結合とビジネス・システムのすり合わせによる、最終製品・サービスの質的向上に見出すことができる。実際、「QTempo」の運用においては、測定結果が思わしくないとき、分析方法の改善のみならず、検証が維持培養・分化誘導方法、さらには最適な多能性幹細胞株にまで及んでいる。

標準化のプロセス

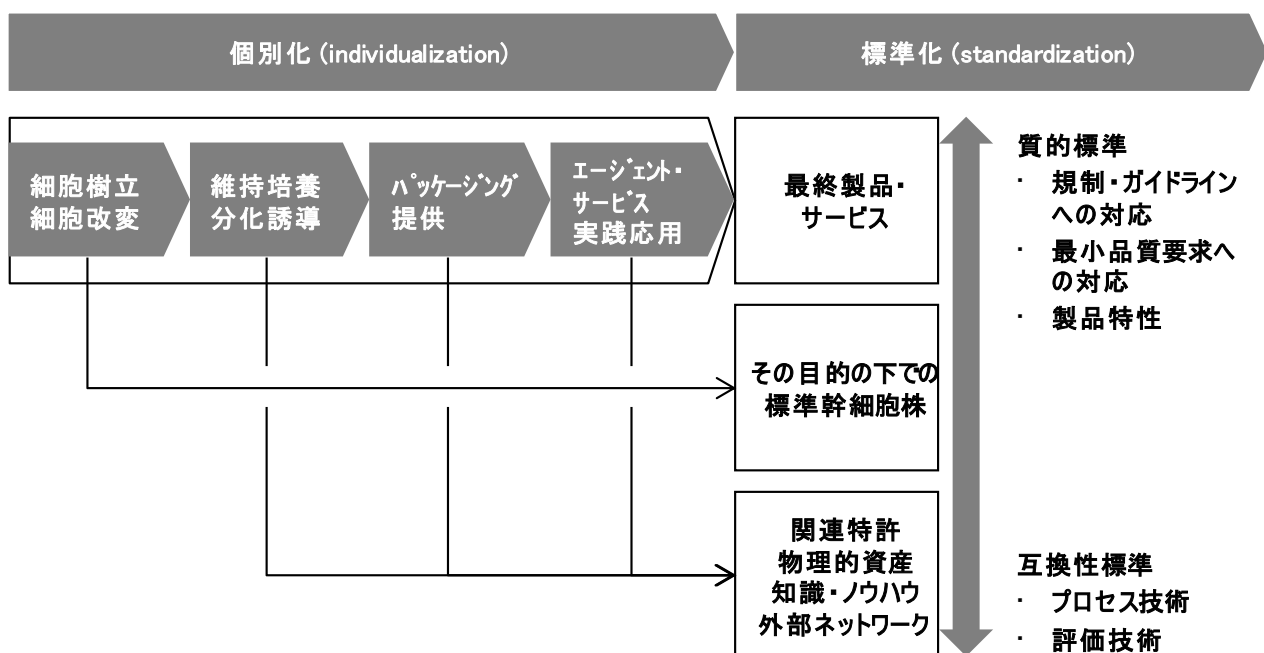
多能性幹細胞技術の標準化は、以下の2段階で行われると考える。第一段階は、特定の製品・サービスが市場に受け入れられる個別化であり、次いで、この製品・サービスの中核を形成する要素技術が標準として確立される標準化である(図2)。その理由は、医薬品・医療産業は国や地域ごとにルールが定められる規制産業である点にある。医薬・医療製品・サービスが流通するためには、FDA や欧州医薬品庁(EMA)のような各国の規制当局が予め定める基準をクリアし、認可されなければならない。許認可の要件

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クセシ系など)は、既に製品・サービスとして販売されており、ヒトES細胞を用いた脊髄損傷の治療などの再生医療応用も開発中である。更に、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の可能性も有望視されている[リプロセル社横山博士、私]。これら製品・サービスは、各々異なる質的標準を形成する。これら製品・サービスが首尾よく認可され市場に受け入れられた暁には、幹細胞株とくに卓越した幹細胞株といった重要技術要素、要求品質を満たすためのプロセス・評価技術が、元来の製品・サービスの拡販に伴い浸透していくと考えられる。

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のイメージの理解が必要だろう。ヒトiPS細胞の標準化は熱心に検討されているが、新規のリプログラミングの方法論が今後出現する可能性を想定すれば、細胞株のコンセンサス標準の制定は、拙速に走ることなく慎重な議論が必要であろう。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

図2 幹細胞技術のイノベーションを成功裏に導くための2段階アプローチの提案



互換性の確保が求められる。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 [16,17]、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。

謝辞

Stephen L. Minger 博士と横山周史博士にはインタビューを通じて洞察と助言を賜った。また、内閣官房及び経済産業省のご関係者には貴重なご示唆を頂戴した。事例研究に際しては、株式会社リプロセル（神奈川県横浜市）に多大なご協力を頂いた。本研究は文部科学省世界トップレベル研究拠点(WPI)プログラムの助成により行われている(仙石・中辻)。深く感謝の意を表したい。

利益相反

中辻は、株式会社リプロセルのファウンダーの一人である。いかなる著者も、利益相反、とりわけ金銭的な利益相反が無いことをここに表す。

参考文献

- [1] Loring, J. F., Rao, M. S. (2006). Establishing standards for the characterization of human embryonic stem cell lines. *Stem Cells*, 24(1), 145-150.
- [2] Adewumi, O., Aflatoonian, B., Ahrlund-Richter, L., et al. (2007). Characterization of human embryonic stem cell lines by the International Stem Cell Initiative. *Nature Biotechnology*, 25, 803-816.
- [3] Akopian, V., Andrews, P. W., Beil, S., et al. (2010). Comparison of defined culture systems for feeder cell free propagation of human embryonic stem cells. *In Vitro Cellular & Developmental Biology - Animal*, 46, 247-258.
- [4] Crook, J. M., Hei, D., Stacey, G. (2010). The International Stem Cell Banking Initiative (ISCBI): raising standards to bank on, *In Vitro Cellular and Developmental Biology - Animal*, 46, 169-172.
- [5] Wadman, M. (2007). New tools for drug screening. *Nature Reports Stem Cells*, doi:10.1038/stemcells.2007.130.
- [6] Nakatsuji, N. (2007). Irrational Japanese regulations hinder human embryonic stem cell research. *Nature Reports Stem Cells*, doi:10.1038/stemcells.2007.66.
- [7] Kawakami, M., Sipp, D., Kato, K. (2010). Regulatory impacts on stem cell research in Japan. *Cell Stem Cell*, 6(5), 415-418.
- [8] Takahashi, K., Tanabe, K., Narita, M., Ichisaka, T., Tomoda, K., Yamanaka, S. (2008). Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*, 131, 861-872.
- [9] Teece, D. J. (1986). Profiting from technological innovation: Implications for integration, collaboration, licensing and public policy. *Research Policy*, 15(6), 285-305.
- [10] Swann, G. M. P. (2000). The economics of standardization: final report for standards and technical regulations directorate, Manchester: University of Manchester Press.
- [11] Weiss, M., Cargill, C. (1992). Consortia in the standards development process. *Journal of the American Society of Information Science*, 43(8), 559-565.
- [12] Maherali, M., Hochedlinger, K. (2008). Guidelines and techniques for the generation of induced pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell*, 3(6), 595-605.
- [13] Bergman, K., Graff, G. D. (2007). The global stem cell patent landscape: implications for efficient technology transfer and commercial development. *Nature Biotechnology*, 25, 419-424.
- [14] Vrtovec, K. T., Scott, C. T. (2008). Patenting pluripotency: the next battle for stem cell intellectual property. *Nature Biotechnology*, 26, 393-395.
- [15] Asai, Y., Tada, M., Otsuji, G., Nakatsuji, N. (2010). Combination of Functional Cardiomyocytes Derived from Human Stem Cells and a Highly-Efficient Microelectrode Array System: An Ideal Hybrid Model Assay for Drug Development, *Current Stem Cell Research and Therapy*, 5(3), 227-232.
- [16] Kim, K., Doi, A., Wen, B., et al. (2010). Epigenetic memory in induced pluripotent stem cells. *Nature*, 467, 285-290.
- [17] Polo, J. M., Liu, S., Figueroa, M. E. et al. (2010). Cell type of origin influences the molecular and functional properties of mouse induced pluripotent stem cells. *Nature Biotechnology*, 28, 848-855.