

News Release

2010 年 11 月 19 日

京都大学 物質－細胞統合システム拠点

論説「多能性幹細胞の標準化コンセプトの再考」を発表 ～技術経営学の視点から～

仙石慎太郎 京都大学物質－細胞統合システム拠点 (iCeMS＝アイセムス) 准教授は、**隅蔵康一** 政策研究大学院大学 准教授、**沖俊彦** 東京大学医科学研究所 特任助教、**中辻憲夫** iCeMS 教授らと共著した論説「多能性幹細胞の標準化コンセプトの再考」を発表し、米国東部時間 2010 年 11 月 18 日に米科学誌「ステムセル・レビューズ・アンド・レポート」電子版に掲載されました。本論説は、多能性幹細胞の技術標準コンセプトを国内外の取り組みに基づき再考するとともに、多能性幹細胞の技術マネジメントのためのフレームワークの提案を目的としています。

まず著者らは、多能性幹細胞や関連技術に関する国際標準化の施策と、特にイギリス・アメリカ・日本における取り組みを精査し、以下の 2 つの課題を挙げています。ひとつは、あらゆる幹細胞種の医療・産業応用の可能性が検討されるべきであるのに、現行の標準化施策や取り組みが ES/iPS 細胞に限定されている点です。もう一つは、標準化の検討課題が、他の産業分野に比べ、極めて狭義に捉えられている点です。そこで著者らは、これらの課題への方策として、技術経営学の観点から、技術標準化の戦略的フレームワークを構築・提案しました。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ります。そして、これら標準化の施策は、まず個別化、次いで互換性を持つ標準化、というプロセスを経ると考えられます。

1. 世界の取り組み：イギリス・アメリカ・日本を例に

幹細胞の標準化は、昨今は細胞の特徴づけやプロトコルの統一等の観点から、世界各国で推し進められています。主要なものとして、国際幹細胞フォーラム (ISCF) による 2 つの施策があります。ひとつは国際幹細胞イニシアティブ (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ます。もうひとつは国際幹細胞バンキング・イニシアティブ (ICSBI) で、ヒト ES 細胞株のバンキング機能を備え、ヒト ES 細胞株の品質水準や、世界の異なる機関で作ら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ます。

イギリスでは、標準化に向けたフォーラム形成に注力しています。具体的には、英国幹細胞バンク (UKSCB) が、生物製剤の標準化を担う国立機関 National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC) の中に設立されました。UKSCB は幹細胞の品質管理技術の開発や前臨床試験の実施、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ます。

創薬支援への応用でも具体的な取り組みがみられます。その一例が、2007 年 10 月に発足した SC4SM (Stem Cells for Safer Medicines) です。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す。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)、バイオテクノロジー・生物科学研究評議会 (BBSRC) が参加しています。

アメリカでは、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ますが、むしろ大学や産業界が標準化を主導しています。一例として、ウィスコンシン大学が運営母体であるウィスコンシン国際幹細胞バンク (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ます。医薬食品局 (FDA) が、米ジェロン社による ES 細胞「H9」株を用いた脊髄損傷患者の治療を目的とした臨床試験を認可し、同社が実施しました。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ります。

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ます。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ました。ここでは、ヒト ES 細胞の分化制御、自家培養細胞治療のビジネスモデル立案など 4 つの主要領域を設定し、研究を進めています。

日本の取り組みは世界的にも特徴的であり、ヒト人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) の標準化が先行しています。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、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、期待感が著しく高まったことが理由としてあります。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す。

2. 課題と、標準化の戦略的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世界各国で進んでいますが、いくつかの課題があります。ひとつは、ヒト ES 細胞やヒト iPS 細胞など、特定の幹細胞種に限定して取り組む傾向がみられる点です。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 ES/iPS 細胞に限られるわけではありません。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ます。加えて、再生医療の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りません。

もう一つの課題は、標準化の検討対象が、極めて狭い範囲に限定されている点です。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、細胞株の特徴づけのための評価手法の確立が中心でした。しかしながら、標準化の概念には、品質標準と互換性標準も含まれます。品質標準としては、例えば製品・サービスの質的な要件を定める規格が対象となるし、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します。

また、標準化のアプローチとしては、デファクト・スタンダード（事実上の標準）とデジュリ・スタンダード（規格・法律上の標準）に加えて、最近ではコンセンサス・スタンダードが注目されています。これは、国際的フォーラムや業界団体等の合意に基づいて設定される標準のことです。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ります。そこで著者らは、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図1のとおり提案しています。コンセンサス・スタンダード形成の当面の対象としては、製品の一部としての幹細胞株、品質を確保するための評価指標や手順等が該当すると考えられます。デファクト・スタンダードは市場取引の結果形成されるものであり、デジュリ・スタンダードは製品・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ります。

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ありません。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ます。なぜなら、細胞株に求められる品質標準が、製品・サービスに対する品質基準の影響を受けるからです。例えば、再生医療用途では安全性が最重要項目となりますが、医薬基盤技術用途では（人体に適用しないため）全く重要にはなりません。また、臨床用途であれば、製造管理・品質管理（GMP）基準で作られる必要がありますが、基礎研究用途であれば必ずしもその必要はありません。

標準化の対象・アプローチ	デファクト・スタンダード	コンセンサス・スタンダード	デジュリ・スタンダード
品質標準	製品・サービス	製品・サービスの主要部品（幹細胞株など）	規制（GMP、安全性など）、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	有給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	有給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

図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：

これまでは評価手法（水平互換性標準）の確立が中心だったが、標準化の概念には、品質標準や垂直互換性標準も含まれる。品質標準としては、例えば製品・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。

3. 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、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、とここでは定義します。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ります。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ます。その一方で、応用・周辺技術の知的財産は多様な国・地域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ります。

既存の関連特許を調査した結果、知財形成が不均等に行われていることが分かりました。合計 219 件の関連特許のうち、細胞株の樹立技術が 63 件、維持培養技術が 53 件、分化誘導技術を対象としたものが 86 件であった一方、その他の応用技術に対する特許は 7 件と僅少でした（2010 年 3 月時点）。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す。

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りました。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）及び製造物特許を保有しています。WARF はさらに継続出願として、ヒト多能性幹細胞を請求項とした出願を 2005 年 7 月 21 日に提出しています。

このような状況は、2007 年のヒト iPS 細胞作成の成功により変化すると期待されていましたが、図らずもより複雑化する結果となりました。理由はいくつかありますが、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す。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ありません。

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特許協力条約（PCT）に基づく国際出願として申請されました。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ました。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ます。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ります。この課題については、更なる検討が待たれるところです。

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ります。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を伴うことが条件となります。加えて、細胞製品の品質評価に

際しては、あらゆる細胞種に適用可能で、とり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りません。この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におけるリーダーシップを、知財形成の過程で発揮しなければならないという示唆です。

4. 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、製品・サービスの設計や製造ノウハウ、最高品質を達成するための技術、標準化戦略に不可欠となる基礎データなど、デファクト・スタンダードを獲得するうえで有用な技術・知識などが該当します。例えば、細胞の品質評価にかかわる評価指標が、デジュリ・スタンダードやコンセンサス・スタンダード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れば、競争力のある有用な技術となります。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す。このような製造に依拠したいわゆる下流技術は、一貫したイノベーションを達成するためには不可欠な要素であり、今後益々注目されるでしょう。ブラックボックス化された技術の例として、ヒト ES/iPS 細胞技術の創薬基盤研究への応用があり、事業として既に手がけている国内バイオテクノロジー企業もあります。

5. 標準化のプロセス

多能性幹細胞技術の標準化は、まず特定の製品・サービスが市場に受け入れられる個別化プロセス、次いで、この製品・サービスの中核技術が標準として確立される標準化プロセスの2段階を経ます。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ためです。医薬・医療製品・サービスが流通するためには、米国 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りません。許認可の要件には、GMP で定められる製造・有効性・安全性などの基準がありますが、これら要件のすべてが、その製品・サービス分野における品質基準に相当するからです。

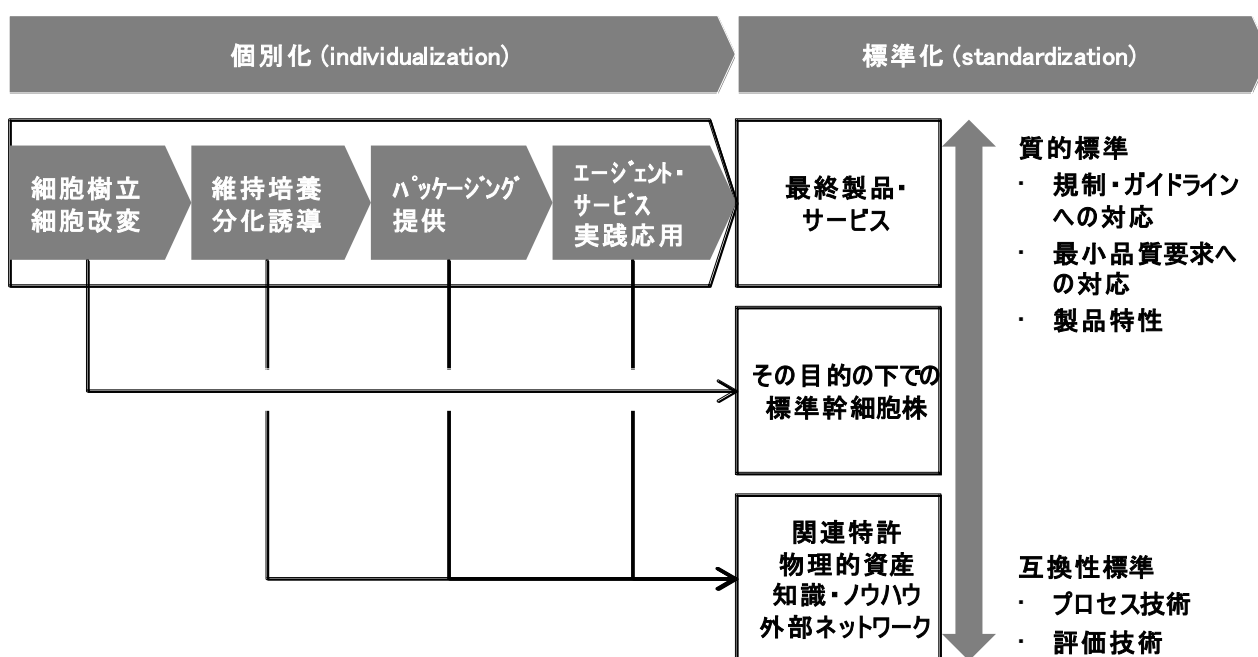
個別化プロセスにおいては、イノベーションに向けた製品・サービスがいくつか顕在化してきています。具体的には、ヒト ES/iPS 細胞由来の心筋細胞を用いた創薬基盤技術は、既に製品・サービスとして販売されており、ヒト ES 細胞を用いた脊髄損傷の治療などの再生医療応用も開発中です。更に、個別医療のための基盤技術、ハイブリッド医療機器等の可能性も有望視されています。これら製品・サービスは、各々異なる品質基準を形成します。また、首尾よく認可され市場に受け入れられた場合には、卓越した幹細胞株等の重要技術要素、要求品質を満たすためのプロセス・評価技術が、元来の製品・サービスの拡販に伴い浸透していくと考えられます。

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ますが、規格の制定にあたっては、これらが用いられる製品・サービスの応用イメージの理解が必要です。ヒト iPS 細胞の標準化も熱心に検討されていますが、新規のリプログラミング（初期化）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・スタンダードの制定にあたっては、慎重な議論が必要で

あり、現時点では、特定の細胞種に特化することがない、互換性の確保が求められます。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展開などが挙げられます。

今後の展望としては、デジュリ・スタンダードの形成では、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・審査基準に関する協調が肝要となります。コンセンサス・スタンダードの形成では、海外主要国における標準化の推進主体、ユーザとなる業界・企業との連携を密にする必要があります。デファクト・スタンダードの形成では、世界最高品質の達成を目指した、際限なきチャレンジが粛々と進められるべきと考えます。

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



文献情報

“Redefining the Concept of Standardization for Pluripotent Stem Cells”

Shintaro Sengoku, Koichi Sumikura, Toshihiko Oki, and Norio Nakatsuji

Stem Cell Reviews and Reports | Published online: 18 Nov 2010 | DOI: 10.1007/s12015-010-9204-8

問い合わせ先

仙石 慎太郎 (せんごく しんたろう)

京都大学 物質－細胞統合システム拠点 (iCeMS) 准教授

Tel: 075-753-9782 | Fax: 075-753-9786 | E-mail: sengoku-g@icems.kyoto-u.ac.jp

飯島 由多加 (いじま ゆたか)

京都大学 iCeMS 事務部 国際広報セクションリーダー

Tel: 075-753-9755 | Fax: 075-753-9759 | E-mail: yutaka-ijima@icems.kyoto-u.ac.jp