

# 京都大学の医学・生物学領域における 産学官連携活動とiPS細胞技術の普及

京都大学 産学官連携本部 山本 博一

## 抄録

日本の大学にとって研究成果を社会に広く提供することは、教育研究に続く第三の責務となっている。大学は効果ある研究成果の提供のため、産学官連携の在り方を今日に至るまで模索し試行を続けてきた。そのさなかにiPS細胞技術は生まれた。

iPS細胞の発見が報告されて4年半がたつ。iPS細胞技術を一刻も早く普及させ患者さんへ届けることを目的として、京都大学ではiPS細胞研究所をはじめ最先端の研究を進めている。一方、上記目的達成のため、アカデミアが苦手とする仕事を分担する組織としてiPSアカデミアジャパンを立ち上げた。ここでは最近のiPS細胞技術の社会還元のための活動をiPS細胞技術の実用化の進行状況とともに紹介する。加えて、他の産学官連携の新しい試みについても紹介する。

教育基本法第七条(大学)に、「大学は……深く真理を探究して新たな知見を創造し、これらの成果を広く社会に提供することにより、社会の発展に寄与するものとする。」とある。研究成果の活用、社会への還元は教育、研究に続く大学の第三の責務となっている。産学官連携は、その第三の責務を実現するための重要な活動である。

日本ではバブル景気崩壊後、産業構造が変化する中でプロパテント政策が進められ、大学等技術移転促進法(1998)、産業活力再生特別措置法(1999)、知的財産基本法(2002)、国立大学の法人化(2004)など、科学技術創造立国を目指した知の創造と蓄積、産学官連携強化を目指した様々な施策がなされてきた。大学はその知的創造サイクルをまわす大事な要素の一つとされてきた。

しかし、プロパテント政策に基づく産学官連携の推進は大学にとってはなじみの薄い活動である。知財の創造とそのライセンス、企業との共同研究のありかたと契約などもふくめ、産業界と大学とが共に成果を享受し、社会へ広く提供することができる連携のあり方を今日に至るまで大学は模索し、試行を続けている。

そのような中、iPS細胞(人工多能性幹細胞、induced pluripotent stem cell)の発見がなされた。

## iPS細胞の樹立と他の幹細胞との比較

2006年秋、京都大学の山中らにより、マウス繊維芽細胞からiPS細胞を樹立したことが始めて報告された。続いて2007年にはヒトiPS細胞の樹立が山中らを含む複数の施設から報告された。

人間の皮膚などの体細胞に特定の遺伝子群(*Oct3/4*, *Sox2*, *Klf4*, *c-myc*など)を導入し、一時的に体細胞内で発現させると、それら体細胞は様々な組織や臓器の細胞に分化する能力とほぼ無限に増殖する能力を持つ細胞、iPS細胞(人工多能性幹細胞)に変化する。

様々な組織や臓器の細胞に分化する能力を持ち、かつほぼ無限に長時間自己を複製し続ける能力を持つ細胞は幹細胞とよばれている。幹細胞としてはiPS細胞以外にも体性幹細胞やES細胞(胚性幹細胞)が知られている。これら幹細胞は、損傷あるいは破壊された細胞組織を代替する治療である細胞治療、再生医療への応用が注目されている<sup>1)</sup>。体性幹細胞は成人の組織、たとえば骨髄などに少数ではあるが存在する幹細胞である。体性幹細胞にはがん化学療法後の免疫システムの再建にすでに使われている造血幹細胞や、骨髄移植を適応とした治療の行われている間葉系幹

1) 幹細胞ハンドブッカーからだの再生を担う細胞たち

[http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/pressrelease/pdf/stemcellhandbook\\_revised3\\_100501.pdf](http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/pressrelease/pdf/stemcellhandbook_revised3_100501.pdf) (iPS細胞研究所のHPから見るができます。)

細胞などがあり、すでに再生医療に使われている細胞群である。しかし通常これら体性幹細胞は体外で大量に増殖させることが難しく、また分化する細胞の種類も限られているという課題点を有している。

ES細胞(胚性幹細胞)は受精後5~6日して形成される胚盤胞の内部細胞塊から取り出し、培養することによって得られる。ヒトES細胞は1998年に始めて報告されている。生体を構成するあらゆる細胞に分化可能であることと、体外で大量に培養できることから、再生医療への応用が期待され様々な研究が続けられ知財が蓄積されてきた。現在ES細胞由来のオリゴデンドロサイト前駆細胞を用いた脊髄損傷を適応とする臨床試験が進行中である。またシュタルガルト病、加齢黄斑変性の米国IND<sup>2)</sup>申請が承認されている。しかし、ES細胞はその作製にあたって、受精卵を破壊する必要があることから生命倫理上の問題点が存在する。

山中らのiPS細胞を作る技術は、再現性が高く、比較的容易であり、またES細胞が有する倫理上の問題点も回避できることから<sup>3)</sup>、細胞治療、再生医療において体性幹細胞、ES細胞を凌駕する基本的かつ重要な技術として期待されている。また上記のように比較的簡単に作製できるiPS細胞は、創薬ツールとして、新薬を発見するための、また薬剤候補の安全性を確かめるための利用も期待されている。実際、この分野での利用は再生医療に先立ちすでに現実のものとなっている。

## iPSアカデミアジャパン株式会社の設立と活動

iPS細胞の技術が確立した2006年から2007年以来、京都大学はこの技術を可能な限り早く実用に供し患者さんに届けることを第一に、なるべくたくさんの方々に使っていただく仕組みを作り、息長く活用していただくことをミッションとしている。そのためには知財を適正な価格で広く世界にライセンスする仕組みが必要である<sup>4)</sup>。

また、iPS細胞を使った再生医療を現実のものとするためには、iPS細胞の作製技術のみならず、種々の体細胞への分化技術や細胞の評価技術など様々な研究成果・知財を利用する必要がある。それらには体性幹細胞、ES細胞で得られた研究成果も数多く含まれている。

従って、iPS細胞の再生医療を目指しての利用には、種々の関連の研究成果(知財)を相互に利用できる環境を整えることも重要であるとの認識もあった。これら目的を達成するためには、国内外の研究機関と国をまたいだ交渉を行う実務者の確保、迅速な意思決定体制や資金の確保が必須である。大学はもっとも効率的にこれらを実行できる組織運営を考え、この機能を学外に置くこととして、2008年6月にiPSアカデミアジャパン株式会社を設立した<sup>5)</sup>。設立の経緯等はすでに発表されているので、ここではくわしくは述べないが、同社は京都大学がガバナンスする一般社団法人iPSホールディングスの100%子会社として活動をしている<sup>6)</sup>。

同社は設立以来、iPS細胞技術の早い普及を目的として、京都大学のiPS細胞関連の知財を幅広くライセンスする活動を行ってきた。その過程で、国内外で様々な課題に直面してきたが、多くの方々の協力と努力のもとにそれらを解決してきた。

これまでに実施権許諾先は国内企業26社、海外企業5社の計31社となっている。

国内の実施権許諾先としては、研究ツールを提供する企業への許諾が先行したが、その後順次許諾先が増加し、製薬企業9社、化学関連企業4社、医薬関連試験受託企業3社などが加わっている。また2009年と比べ、2010年には実施許諾した企業数が急激に増加しており、また許諾先の業種も広がりを見せていることから、この技術が実用化に向かい様々な分野で確実に浸透していることがうかがわれる。

この背景には最近の実用化に向けての研究の進展がある。

2) IND(臨床試験実施申請資料): Investigational New Drugの略。米国で臨床試験を実施するには、あらかじめINDをFDAに提出し、試験実施の承認を得なければならない。米国では製薬企業による新薬の承認を目指した臨床試験(治験)から医師や大学の研究者による臨床試験、臨床研究まで、すべてINDの提出が義務付けられている。

3) もちろんヒトiPS細胞もヒト組織由来であるので、きちんとしたインフォームドコンセントのもとに使用目的等について組織提供者の同意を得て採取された細胞から作られたものであることが前提である。

4) ライセンスにかかるコストを無視した構造は、長期にわたり安定的に技術を広めることをかえって阻害する可能性がある。またこれまでの成果を次の成果を得るためにきちんと還元することも科学の発展には必須である。長期的な展望のもとに連携活動を行うことが重要と考えている。

5) iPSアカデミアジャパン株式会社 <http://www.ips-cell.net/j/index.php>

6) 京都大学のiPS細胞の知財管理 産学官連携ジャーナル Vol.5 No.6 2009  
iPS細胞研究の実用化に向けて LES JAPAN NEWS Vol.51 No.1, April, 2010

## 創薬ツールとしてのiPS細胞

iPS細胞では創薬ツールとしての利用が再生医療への応用に先立ち進んでいる。

製薬企業にとって、研究中の薬剤候補品のヒトでの効果、安全性をなるべく研究の早期に確かめ、候補品を絞り込むことは、その膨大な開発費を少しでも軽減することになり大変重要である。しかし、ヒト組織をこれら目的に使うことは大変難しく、代替方法の出現が待ち望まれていた。ヒトiPS細胞から分化した種々の体細胞が安定的に供給できれば、それを利用して薬剤候補品のより確実な絞り込みが可能である。たとえばヒトiPS細胞より分化した心筋細胞を使えば、ヒトでの薬剤性の不整脈の発症の可能性やその他の心毒性を簡便に予測することができる。実際にiPS細胞から品質の一定な心筋細胞を安定的に大量に生産する技術が既に存在し、薬剤の安全性評価の道具として販売されている。心筋細胞以外のiPS細胞由来の分化細胞も創薬ツールとして近い将来安定供給される見込みである。また患者さん由来のiPS細胞を使って疾患の発症メカニズムや病態を解明する研究も行われている。そこから、発症や病態に関与する分子をみつけ、それを標的とする新しい薬剤をスクリーニングすることも始まっている。

このような創薬ツールとしての利用が再生医療に先行して現実のものとなっている。

米国においては、iPS細胞技術を利用したビジネスを展開するバイオベンチャーが主要なもので3社ほど存在し、上記のような創薬ツールの開発や新薬の開発を目指している。それぞれが50～60名の研究者を擁し、昨年だけでも40～50億円前後の資金調達を成功させ、成長を続けている。日本にはiPS細胞技術をビジネスとする米国に肩を並べるほどのビジネスは存在しないが、京都大学の中辻、東京大学の中内らのES細胞の研究成果を利用する(株)リプロセルがiPS細胞由来の創薬ツールの開発販売を行っている<sup>7)</sup>。

iPSアカデミアジャパン(株)の実施権許諾件数の増加にはこれら実用化に向けた研究の進展とビジネスの増大が反映されてきているものと考えられる。

## iPS細胞の再生医療への利用に向けて

2006年にiPS細胞が見出されて以来、多くの研究者が

この分野で活躍をしている。最近では科学誌に掲載される、iPS細胞を取り扱った論文は月に100報に達しようとしている。

初期化のメカニズム解明などこの技術を使っでの発生の本質に迫る基礎的な研究は今後ますますさかんとあろう。またこれら基礎的な研究の発展により、iPS細胞の本質が解明され、実用化の面からはより安全なiPS細胞技術の確立へと進むことが期待される。

一方、iPS細胞を作る方法、初期化の方法を巡って、初期化因子の種類や数、それらを細胞内に運ぶベクターの種類、たんぱくや化合物を使った初期化法など、様々な方法が発表されてきたが、それら新規技術の発表は最近落ち着きを見せている。

iPS細胞は最初皮膚線維芽細胞から誘導されたが、より採取に簡便な細胞源からのiPS細胞の誘導がその後試されている。2009年以降次々と歯(歯髄、歯肉)、血液(末梢血、臍帯血など)からのiPS細胞の作製が報告された。特に2010年7月には、少量の末梢血から効率よくiPS細胞を作製できるとした発表が複数なされ、その中には、iPS細胞技術をビジネスとする米国のバイオベンチャー2社からの発表も含まれていた。また、iPS細胞研究の最先端をリードする京都大学iPS細胞研究所において再生医療への利用を目的とするiPS細胞技術の標準化に向けた研究も進んでいる。

比較的簡単に幹細胞(iPS細胞)を作ることができることがiPS細胞技術の特徴であるが、創薬ツールに加え、今後のバンクの構築、コホート研究などの用途に、そして再生



iPS細胞研究所(CiRA)(手前左)  
世界初のiPS細胞に特化した先駆的な中核研究機関として、2010年4月に設立された。現在、4研究部門がおかれ、活発な研究が行われている。

7) 株式会社リプロセルはiPS細胞由来の心筋細胞やiPS細胞培養用の培地などを販売している。 <http://www.reprocell.com/>



医療を目指して、様々な遺伝的背景をもった多種類のiPS細胞を作り、使用できる基盤が整備されつつある。

iPS細胞の再生医療への利用に関しては、最近日本で、サルiPS細胞から誘導した網膜色素上皮細胞をシートにしてサルの網膜に移植したとの報告がなされている。並行してヒトでの臨床研究を行う準備が順調に進んでいる。

最近iPSアカデミアジャパン(株)は国外企業に細胞治療分野(再生医療分野)における最初の実施権許諾を行った。

## iPSアカデミアジャパン(株)の新しい試み

当初、iPSアカデミアジャパン(株)が実施権を許諾できる特許は京都大学のiPS関連特許のみであったが、他大学の特許も順次加え、最近では米国iPierian社の特許(旧バイエル特許)も加え、現在そののべ件数は200件近くとなっている<sup>8)</sup>。これら特許を引き続きiPS技術の普及、実用化のために広く実施許諾をする業務を同社は続けていかねばならない。

一方、同社では最近企業向けにiPS細胞の提供を開始した。京都大学で作成された標準的なiPS細胞の提供を行っている。またiPS細胞の維持培養の培養体験コースを開催し、にぎわっている。コースは2日コース、3日コースが用意されており、凍結状態のiPS細胞を起こし、培養する過程を自ら体験できる設定となっており、企業の実際に細胞を扱う研究員が対象である。日本では、ES細胞の研究



iPSアカデミアジャパン株式会社はBioJapan 2010において、ライセンスや細胞提供など同社の事業について情報提供を行った。

が厳しい規制のもと大きな広がりを見ることなく、特に幹細胞の扱いに慣れた企業の研究者の数が大変少ない。培養体験コースはこのような人材不足が、iPS細胞技術のより一層の普及の妨げになることを少しでも解消しようとの考えからはじめた事業である。

## 産学官の連携を目指す多様な試み

産学の効果ある連携をめざす仕組みは様々である。ここでご紹介したiPS細胞技術のより早い社会への還元に向けたiPSアカデミアジャパン(株)の設立のような手法には先例があるわけではない。また、決して他のケースにそのまま応用可能とは思えない。

効果のある連携には、時代の流れを的確に把握し、大学の持つシーズそれぞれの特性にあわせて、最適な提携の方法を設計する必要がある。iPSアカデミアジャパン(株)の設立はその一例である。

日本の大学の特許の実施権許諾件数は順調に増え続け、平成21年度における許諾件数は5489件となった。しかし、その一件当たりの対価は減り続け、ここ3年ほどは1件当たり16~18万円となっている<sup>9)</sup>。これは米国の一件当たりの平均許諾価格の1/10以下である。

その原因については、大学における特許の位置づけ、特許を担う人材の雇用システム、実用的な特許を生むための研究環境と資金など様々な考察があるろうが、日本の大学と企業との間において、一般的に特許のライセンスが両者ともに満足いくディールとなっているとは言い難い。

最近、特に創薬の分野では特許のライセンスを受けるよりは、大学の研究成果を特許以前から連携して育てようとする傾向が強い。たとえば大学のユニークな研究に資金を提供する企業ファンドの設立の動きが日本においても見られるようになってきている。また共同研究を行うにあたってこれまでの経験から様々な工夫がされるようになってきている。

京都大学大学院医学研究科は、創薬の領域での企業との効率的な連携を目指して、日本で初めて企業と大学が対等な協力関係のもとにプロジェクトの運営を行うオープンイノベーションの場を立ち上げている。疾患領域ごとに医学研究科内の様々な分野の研究者と企業の研究者が一つの目

8) 昨年iPierian社より、将来の特許紛争を回避するために、同社保有の旧バイエル特許を京都大学に譲渡したいとの申し出があった。膨大な経費と時間のかかる特許紛争を回避することは、iPS細胞研究とiPS細胞技術の普及のより一層の加速につながると判断し、京都大学は2011年1月に譲渡を受けた。その結果として旧バイエル特許がiPSアカデミアジャパン(株)の特許リストに加わったものである。

9) 2010年度産学官連携データ 産学官の道しるべ <http://sangakukan.jp/>

的に向かって研究を行う場である。アステラス製薬とは「免疫制御領域の治療薬の創成」で研究が進んでいるが、加えて最近、武田薬品工業とは「中枢神経制御に基づく肥満症治療薬および統合失調症治療薬の創成」で、田辺三菱製薬とは「慢性腎臓病の革新的治療法を指向する基礎・臨床プロジェクト」で、大日本住友製薬とは「悪性制御研究プロジェクト」で、大型の連携研究がスタートしている。研究の進め方、成果の取扱いなどすべてプロジェクト内の意思決定機関において双方が対等の立場で意思決定することになる<sup>10)</sup>。

また、大学内には創薬のプロセスにおいて重要な技術ではあるが、製薬企業単独では得ることのできないいくつかの基盤技術が存在する。たとえば疾患iPS細胞もその一つといえる。それら基盤技術を掘り起こし、成果の取り扱いも含めて企業が使いやすい仕組みを考え、多くの企業に提供することも重要であり、そのための努力も行われている。

## おわりに

2008年6月に始まったiPSアカデミアジャパン(株)の挑戦は2年半を過ぎた。その間、iPS細胞技術の実用化は現実のものとなった。創薬ツールとしてのiPS細胞由来の分化細胞の利用は始まっている。iPS細胞の再生医療への応用もそう遠くない将来に患者さんでの検証が開始される可能性が高い。2006～2007年当時、研究者には非常なインパクトを持って迎えられたiPS細胞技術は、一方では日本の企業の関心を引くことはなかった。発表から4年半、官の強力なバックアップのもと進展を続けてきたiPS細胞研究において、最近実用化の具体例があらわれてきた。企業の間にも自身で具体的に手をつけられるのではとの関心が広がりを見せてきた。同社の実施権の許諾数も順調に増加しているが、旧バイエル特許が京大に譲渡され、今後京都大学の特許も国外で権利化されるに従い、国外での実施権許諾数も増加するものと予想される。

同社は特許の迅速なライセンスも含めた、大学では出来ない様々な事業を行うことにより、大学をサポートし、iPS細胞技術の普及、実用化のために働く組織として期待をされている。

iPS細胞技術の実用化を目指しての、京都大学の知的創造サイクルを回転させる試みは着実に歩みを始めている。加えて、iPS研究のような革新的な基礎研究を研究の早期から、産学が直接連携して実用化を目指す様々な工夫も盛んとなってきている。

今、大学は革新的な研究を数多く生み出すことが求められている。大学の研究成果を広く社会に提供するために、研究の早期から連携を図るとともに、米国の大学で最近見られるように、大学自身が研究の実用化に向けてPOC<sup>11)</sup>を取る組織を立ち上げることも選択肢である。これら動きをバックアップするために、大学の産官学連携部門には学のシーズに対する深い理解と、知財をはじめとする連携のためのツールへの知識やノウハウ、そして企業の情報を、高いレベルで維持しかつ利用できることが求められている。

iPS細胞技術においても、実用化、産業化の始まった今、より一層の質の高い産官学の連携が要求されている。

## Profile

山本 博一 (やまもと ひろかず)

1980 山之内製薬(現 アステラス製薬)入社  
2008 京都大学 産官学連携センター  
(現職) 京都大学 教授  
産官学連携本部  
大学院医学研究科社会健康医学専攻  
iPSアカデミアジャパン株式会社 技術顧問

10) Kyoto Univ. Model of Open Innovation for Drug Development. -Astellas Pharma-Kyoto University Project-. C. Saotome et al. Open Innovation Models in M8 Universities. -How we accelerate translation of our knowledge from bench to bedside? M8 Symposium. World Health Summit 2010. (October, 2010)  
11) POC (Proof of concept) 医薬品開発においては通常、薬剤候補物質の動物モデルあるいはヒトでの有効性が示されることを意味する。