

第 17 回理化学研究所バイオリソース研究センター細胞材料検討委員会

(平成 31 年 2 月 14 日開催)

評価・助言・提言

細胞材料開発室 (中村 幸夫 室長)

1. 細胞材料開発室の実績と計画

(1) これまでの実績は、世界の主要なバイオリソースセンターの関連事業(研究)の水準に達しているか

- 他の国際的な関連事業と比較して、同等のレベルに達していると評価する。
- 資源保有数において細胞材料開発室は世界一の保有数を確保しており、世界をリードする存在となっている。
- 他のセンターに比して、特に RIKEN BRC が以下に示すいくつかのユニークな日本の研究成果を活かした細胞株を整備していることは高く評価すべきである。
 - 日本人健常者 EBV 形質転換 B 細胞株を多数整備し提供可能としている。HLA 情報の付随は極めて有意義である。他国で同様もしくはよりサンプル数の多いコレクションができたとしても、日本人の HLA レパートリーとのコレクションとして、その意義が損なわれることはない。
 - 世界の様々な国で収集した EBV 形質転換 B 細胞株(園田・田島コレクション)は環太平洋、ユーラシア、アフリカに及ぶ。近年、進化生物学の発展が目覚ましく、より大きな意義をもつものになると期待される。
 - がん患者由来や早老症などの貴重な疾患由来 B 細胞株を整備している。
 - 臍帯血由来幹細胞を適切に分類した上で提供可能としている。
 - 多能性幹細胞では、マウス ES 細胞を多数提供し永続的な基礎研究領域への貢献は確固としたものであるとともに、ナショナルバイオリソースとしてヒト ES 細胞や疾患 iPS 細胞の提供は基礎研究のみならずより実用化へ向けた研究の発展に大きく貢献するものである。
- 細胞バンクの管理と運用に際し極めて重要な細胞品質管理において、International Cell Line Authentication Committee (ICLAC)の一員として誤認細胞の注意喚起や品質管理の重要性について積極的に世界に発信している。細胞バンクは、細胞種類や数で世界有数となるだけでなく、ISO9001 認証を取得し品質管理も世界基準で行われている。自施設が世界基準であるだけでなく、世界の細胞バンクあるいは研究の質を向上するのにも貢献している。
- 研究の水準においても細胞材料開発室ならではの特徴のある研究に取り組み実績を上げるとともに、このような活動により知名度の向上も図られているものと考えられる。
- BRC のマウス、細胞、遺伝子など連携した事業によって効率良い事業運営に繋がることや連携した新たな資源開発などの強みに繋がることは、BRC ならではの強みだと考えられるので、今後積極的に推進すべきである。

- 存在感を世界に示すためにも、もっと積極的に国内外への提供を促進する必要があると考えられる。日本国内でのプロモーションにとどまらず、世界のトップ細胞バンクとして十分な存在感を發揮すべきである。
- (2) 社会ならびに国内外の研究者コミュニティに貢献する実績を挙げているか
- 細胞供給に関して、国内のコミュニティに対する貢献実績は評価できる。国内外の多くのアカデミアおよび企業に質の高いバイオリソースを提供している。しかし、国際的な立場での業績はやや不十分である。
 - 細胞材料開発室が提供した細胞を用いて、研究論文、公開特許につながるものが非常に多く、社会ならびに研究者コミュニティに十分な貢献を果たしている
 - 品質管理の点で、誤認細胞に対する取組みは評価できる。
 - バンク化されている細胞株だけでなく、研究者が使用している細胞の微生物汚染や細胞間のコンタミを常に注意喚起していることはわが国の研究の質を上げ、維持することへの貢献が極めて大きい。適切に整備された細胞株を提供し続けることの貢献としてノーベル賞受賞となる成果にも寄与していることが顕著な例である。
 - 利用者の拡大につながると考えられる技術に関しても定期的に研修会を開催しており、その努力を評価する。地道で大変な活動ではあるが、是非とも継続して実施して頂きたい。但し、正確な評価のためには、具体的な参加人員の推移、職種等の情報を提示する必要がある。
- (3) 現在の活動及び計画は、第3期中長期計画期間もしくは前職における実績に基づいて、また BRC の第4期中長期計画(2018 年度～2024 年度の7年間)に沿っているか、適切か、及び、センターの発展に貢献するか
- 活動および計画は実績に基づき、計画に沿い、適切で、センターの発展に貢献するものと認められる。
 - 7 年間という期間においても流動性をもって対応すべき活動が生じる場合があると思われるが、積極的に最新知見等に対応できる能力と実績を有している
 - 加工 ES 細胞や疾患 iPS 細胞など今後ますます需要が高まると想定される細胞に関しても安定供給に向けた基盤が整備されてきている。
 - 新たに iPS 細胞の特性を追求し利活用を促進する研究チームを揃え、ゲノム編集技術を応用し新たに細胞材料を開発していく基盤も整備した。今後、ますます多様性を増し進みも加速する幹細胞研究に対応しセンターのさらなる発展に貢献するものとする。
 - 付随情報の充実に関して、iPS 細胞の細胞特性に関するチームが構築されたことは評価でき、期待できる。しかし、臨床情報に関しては、その重要性に関する認識はやや不足している。ゲノム編集の領域の拡大が記載されているが、現時点で必ずしも確立された技術とは言えず、どこまで BRC として進めていくべきなのか、また、現在の人員で可能なのかを検討する必要がある。

- (4) 第4期当初計画に加えて、新規に計画している整備すべきリソース、実施すべき技術開発、研究開発
- がん細胞に関しては、一定のレベルに達している、今後はより臨床面で有用な PDX 等への取組みも検討すべきである。
 - 多種多様な疾患に対して共通の臨床情報システムを構築する極めてことは極めて困難であり、例えば各疾患のレジストリシステムと連携することで、情報の共有を目指してはどうか。
 - リソース関連情報の充実は非常に重要であり、全てを自ら行うことは不可能だとしても、より多くの情報付加に対応するべく、既存のデータベースとの連携等を含めて統合的に様々な情報の取り扱いを行う部分が欠かせないと考えられる。特に重要と考えられるのが疾患とリソースとの関係に関する情報であり、個人情報として機微な情報ではあるが国民の健康・医療の発展には欠かせない研究において最重要であるので積極的に取り組んで頂きたい。
 - 細胞材料のドナーの臨床情報と、細胞材料そのもののゲノムやトランスクリプトームなどオミックス情報の統合をより推進すべきである。前者の推進は順調であるが、後者について、より注力してはどうか。例えば、
 - ゲノムに関して、エクソームなら外注でも10万円を切っている。提供数の多い株などから優先的になどの工夫をしながら進めてみてはどうか。品質管理にも繋がる。
 - 疾患 iPS 細胞については、SNP タイピング付随させてはどうか。従来、疾患 iPS 細胞を用いる研究のスキームは、疾患株すなわち発症している患者由来の株と健常株の比較というものだった。遺伝素因が決定的な疾患では、これが有用であるが、環境要因が多い疾患や多因子疾患では必ずしも有用ではない。そこで、患者 vs 健常者の比較ではなく、疾患感受性 SNP の有無でグループ分けして比較するというアプローチが始まっている。iPS 細胞のオーダーとして例えば、「rs〇〇〇〇〇の C アリルホモ、T アリルホモ、CT ヘテロ、を各3株欲しい」というものに答えられることは有意義なのではないか。我が国で行われた多くの GWAS 研究の成果の活用にも繋がる。
 - このようなアプローチで多因子疾患の研究・創薬への応用が進めば、多因子疾患は患者数が多く、これは市場が大きい企業の開発モチベーションが高いということからも、多くの患者への貢献ということからも、バイオリソースの貢献を飛躍的に拡大する。
 - トランスクリプトームについては、我が国が世界に誇る CAGE の技術があるので、FANTOM のチームと連携することで、世界最高レベルのデータになることは間違いない。これは、より厳密な「細胞表現系のカatalog」をつくることにもつながる。
 - 癌免疫や移植免疫がますます重視されている今日であるので、HLA 情報の拡充の意義も大きい。
 - オミックスデータの国際的統合プラットフォームとして ENCODE があるが、これにバイオリソースが付随しているようなものができれば、世界で極めてユニークなものになる。
- 以上の内容を実施するための財源については、インハウス予算の拡充か、あるいは AMED で事業を立てる等の様々な考え方があると思うが、具体的な提案を BRC が検討すべきである。

- 加工 ES 細胞や疾患 iPS 細胞をいかに効率よく品質を低下せず細胞バンク化することが重要である。手順での効率化、あるいは細胞調製での自動化の導入などを検討することも必要である。川崎重工の装置は有効かもしれないが、安定的なサポートが得られないのであれば、引き続き自動化を検討すべきである。
- 企業あるいは企業団体との連携等で効率よく利活用促進を図ることも検討すべきである。

2. SWOT 分析

(1) 提示された SWOT 分析の結果は妥当か

- ほぼ妥当と考えられる。
- 但し、もっと大きな視点で検討してもよいのではないか。上記の「(4)第4期当初計画に加えて、新規に計画している整備すべきリソース、実施すべき技術開発、研究開発」で記載したことなどは、opportunities に盛り込み得る。
- 強みは他にもあると思われる。例えば、各論的になるが、園田・田島コレクションは大きな強みで、これに今後欧州を加えて、世界を網羅することを掲げてはどうか？HLA 情報等、付随情報を段階的に拡充すればなお素晴らしい機会と言える。

(2) SWOT 分析に基づいた事業(研究)計画における対処方針は適切か

- 対処方針は適切である。
- もっと大きな視点で検討してもよいのではないか。
- iPS 細胞の保存供給体制の維持は、本邦初の科学技術の発展のための国策事業であり、是非、持続的な資金の獲得を目指すべきである。
- 2019 年度終了予定である AMED の疾患 iPS 細胞バンク事業を考慮し、何らかの引き続きのサポートは必要である。必要性の理解を鋭意求める必要がある。
- AMED との相談を進めるという内容では、他人任せな方針であり、AMED に限らず後続研究に関して他の省庁、他のプロジェクト、企業等との共同研究など様々な機会の設定を早急に行う必要がある。

3. 国際交流・国際化

(1) 国際交流に積極的に取り組んでいるか、国際的な科学技術のハブとして機能しているか

- 積極的に取り組んでおり、国際的な科学技術のハブとして機能している。
- iPS を生み出した国として、多数の疾患 iPS 細胞の整備等、日本のユニークネスを出している。
- ICLAC のメンバーとして、グローバルなレベルで細胞株の品質向上と個々での品質管理の重要性など発信し研究環境の向上に貢献している。
- 国際交流・国際化に関する情報はやや乏しい。国際交流に関してはもっと幅を広げ、積極的に技術・情報の共有に努めて頂きたい。国際的に同様の組織が多数存在する中で、理研 BRC の個性をどのように主張していくかを検討すべきである。

- 特に今後重要となる資源情報の連携に関しては何らかの国際的な枠組みが必要と考えられるので、世界有数の疾患特異的 iPS 細胞を保有している細胞材料開発室が世界をリードするような環境を目指すべきである。

4. PI 評価

- (1) PI は、BRC のミッションに沿った役割を果たしているか
 - リーダーとしてミッションに沿った責務を果たしていると評価する。
 - バイオリソースの整備では、既存の細胞株の運用だけでなく時勢をみて今後必要性が高まる疾患 iPS 細胞株などをいち早く事業化している。提供事業では、利用者による論文数が 1,000/年を越え特許数も 100/年以上に達するなど基礎から応用研究にわたり安定して貢献を続けている。細胞を適切に取り扱うことについては、微生物の汚染や細胞誤認の重大性について継続的に注意喚起を促し、ICLAC のメンバーとしても国際的に協力し適正な研究環境の普及に貢献している。BRC のミッションに沿い十分に役割を高度なレベルで果たしており、これら活動は国益ともなっている。
- (2) PI の研究開発実績は、次の3つ観点の国際標準を満たしているか。(i)成果のアウトプットに加えてインパクト、(ii)研究支援や理研内連携横断プログラム等の各研究室に固有なミッション、(iii)新研究分野の開拓、知財権の獲得及び商業化、科学に関する社会啓発、異分野融合、社会貢献
 - 各項目に関して、国際基準を満たす実績であると評価する。
 - 下記は、特記に値する実績と今後も実績を挙げるために実施すべき事項である。
 - (i) について:今後、提供数の増加の方策を講じ、資源保有が負担とならない事業運営を図る必要がある。
 - (ii) について:ヒト ES/iPS 細胞の技術講習会を定期的で開催し国内の研究基盤を支えている。
 - (iii) について:社会貢献としても大きいのは、PI が文部科学省の生命倫理・安全部会特定胚等研究専門委員会の委員を務めバイオリソースを管理・運用する専門の有識者として国の指針策定や今後のあるべき方向性など政策にも大きく貢献していることである。今後は、知財権の獲得及び商業化、異分野融合等を積極的に行い、効率良い事業運営を図ることが必要である。
- (3) PI は、主宰する室、チームの管理・運営に適切に取り組んでいるか。また、若手人材育成に努めているか
 - 適切な管理・運営の役割を果たし、若手人材育成に努めていると評価する。
 - 若手人材育成は非常に難しい課題と考えられるが、多くの努力がなされ成果を上げていると認められる。
 - 細胞材料開発室が行う事業の特殊性を活かした人材育成は十分可能と考えられるので、若手が BRC 内にとどまらず世界で活躍する姿を期待したい。

- 中堅以上の人材をいかに育成するか、より具体的には、現 PI の後任もしくは、何らかの事態において代理が務め得るような人材をどれくらいの時間のなかでいかにして育成するかも検討しておくべきである。
- シニア職員のキャリアアップや人材確保にも努めている。
- IATA 講習や ISO9001 に関する研修も定期的になされ全体として世界水準のバイオバンクが維持されるベースが築かれている。今後 PDCA サイクルを意識した事業運営の修正・改革も積極的に進め、室員が積極性をもって事業に参画する姿が見えるような報告等を期待する。

以上。