

## 第 18 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

(2020 年 9 月 23 日開催)

### 評価・助言・提言

#### 細胞材料開発室(室長:中村 幸夫)

#### 1. 前回(昨年)委員会の指摘事項への対応は充分か

##### ① ゲノム編集技術等を応用した疾患特異的 iPS 細胞の加工細胞作製

- ユーザーの希望に応じて人工的に変異を導入した疾患特異的 iPS 細胞の作製にも対応されることだが、バンク事業全般において全てのユーザーのニーズに応えることは現実的に無理だと思われるので、この部分に関しては再検討が必要。特に作製要望に関する申請や作製費用に関する体系的なことと、どれから始めるかなどの優先順位の問題は考えなければならない点が課題である。「AMED の難病研究採択課題のみ」に限定する、ならびに予算措置も AMED が行うことを条件とするなど、無理の無い範囲かつ最大限成果が得られる内容を選択することも考える必要がある。
- ゲノム編集に関しては、関連開発チームとの連携で対処するとの対応は妥当である。
- isogenic control cell の作製に焦点をあてることについて、科学的に相当なチャレンジである。CRISPR/Cas9 を中心とした現行のゲノム編集技術には、まだ精度上課題がある(off-target およびその効果解析技術に対し何を適応し判断基準をどうするかなど)。個別の研究者が行うにはそれぞれの判断基準で論文投稿上審査されれば問題ないと思うが、ことバンク事業の延長線上で行うのは課題が多いように思う。不可能ではないが、1 件にかかる費用(お金、時間、労力)に対し効果(恐らく、非常に限られた研究者のみ恩恵)が課題であろう。パイロット的に実施するのは問題ないと思う。
- 一つの疾患 iPS 細胞に対してゲノムを修正して果たして科学的エビデンスがどれだけ得られるだろうか。修正するということでは、HDR の効果を期待するので変異をつくるというよりハードルが高い。そもそも、疾患の原因が単発の変異かどうか(その患者の他のゲノム領域は問題ないのか等)不明である。
- ゲノム編集技術の応用としては、ヒト ES 細胞の選択も検討すべきである。こちらは、ゲノム編集で疾患起因変異を誘導し疾患 ES 細胞をつくる。
- 総論として、ゲノム編集は必須の技術と考えるが、その技術整備のための研究開発は、相当戦略的に行って頂きたい。

##### ② オミックス解析

- 研究者コミュニティのニーズに答え、先を見越した形で対応するため、BRC 内の関連開発チーム連携は大いに推進すべきである。
- がん細胞株を中心としたオミックス解析情報の付加については、自前での解析も必要だが、論文や他バンク等の情報との連携も非常に有用であると考えられるので、検討いただきたい。
- オミックス情報の充実に関しては、新規採用した研究員により推進することが期待できる。
- これまでの臨床情報に加え、オミックス情報を加えられるよう、研究員の採用を決定したとの由。オミックスの技能を有する優れた研究者は現在多くの研究機関が求めている「取り合い」の状況にあるが、優れた人材を確保したこと(そのためには相応の努力があったと推察される)は高く評価すべきである。

## 2. 第7回 BRC アドバイザリーカウンシル(BRAC, 2019)の指摘事項への対応は充分か

### ① 細胞の知的財産権

- 知財所有者との交渉およびライセンス締結は、我が国の研究者の研究推進に資するところ極めて大であると言える。
- 契約締結に至ったリソースは、多くの研究者が優先的に求めていると思われるものであり、バイオリソース事業の専門家であるだけでなく、自身も生命科学研究者であり、その視点や研究現場を熟知したスタッフによって戦略策定が行われていることが伺われる。
- 汎用細胞株 Caco2 の知的財産権の件もそうだが、引き続き国際連携の同様のケースに関する情報収集を行い、対応をお願いしたい。
- 今後、細胞資源の知財に関する取扱いについては重要視すべき点であると考えられ、いち早く権利関係を明確にし、利用者にその情報を提供されている点は高く評価できる。今後も知財・権利関連の情報収集にも努めて頂き、利用者の成果普及に貢献して頂けるようお願いしたい。

### ② 寄託者が付ける使用条件

- 寄託者の承諾確認と対応は大変だと思うが、極めて重要なことなので引き続き対応をお願いしたい。
- 寄託時の使用条件の緩和に関しては、引き続き努力が必要である。

### ③ ホームページ(HP)の改善

- 試料の迅速な提供に向けて、HP の刷新が行われている。
- HP のリニューアルは大変よいことで、とても見やすく、美しくなった。使い勝手は、ユーザーから直接意見を受け付けるなど素晴らしい取り組みだと思う。1 点だけ気になったことは、フロントページで「English」への変換の際、アイコンが小さくとてもわかりにくいと感じた。
- ユーザーが求める情報および研究材料を迅速にユーザー負担が少なく提供するための施策として行われたウェブサイトの刷新は、我が国の研究者の研究推進に資するところ極めて大であると言える。従前のウェブサイトは、今日となってはやや古い印象をうけるレイアウトであったが、新しいものは分かりやすさとともにセンスにあふれるものでもあり、ブランディングの面からも優れているといえる。

## 3. 2019 年度の実績(事業実績と研究開発の成果)について

### (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の水準に達しているか

#### ① 総合評価

- 平均水準は優に超えていると判断される。
- 他のバイオリソースセンターに比類する世界トップレベルの水準に達していると評価する。
- 世界的水準を保っていると思われる。
- 主要なバイオリソースセンターの関連事業の水準に達している。さらに、それらと比較してもユニークな優位性を有している点として、細胞、遺伝子、個体などの様々なバイオリソースを横断的に提供している体制の一翼を細胞材料開発室が高いレベルで担っていること、また、疾患 iPS 細胞の株数の充実と関連技術の充実は、とくに高く評価すべきである。

#### ② 収集・品質管理

- 収集資源数に関しては世界においても突出した成果を挙げているので、これを提供実績につなげ

られるような方策を考えて、利用者ニーズに応えられるようにして頂きたい。

- 取り扱う細胞種の多様性、細胞品質管理の高さも非常に高いレベルにあると思われる。

### ③ 提供

2019 年度の提供実績についても十分な成果を挙げており、利用者のニーズを捉えた活動が実施できているものと考えられる。

### ④ その他

- 理研細胞バンクの特徴的資源である疾患特異的 iPS 細胞の提供においては増加傾向にあることから今後の事業実績についても期待できる内容である。
- 疾患 iPS 細胞などでは、リソースに付加価値をつけていく(用途やオミックス解析などで特性評価)取り組みが期待される。ただ、疾患 iPS 細胞への取り組みでは費用、時間、労力がかかる。サイエンスとしても、その評価手法や解析の観点、深度が日々進化していることも考慮すると「費用対効果」の点は気になる。

## (2)実績は理研 BRC の第 4 期中長期計画(2018 年度～2024 年度の 7 年間)に沿い適切か、また、センターの発展に貢献したか

計画に沿って十分な実績を挙げていると同時に、発表論文数や公開特許における提供リソースの実績を見ても利用者にとってなくてはならないバンクとして活動できていることが伺える。また、理研 BRC の中でもこれらの実績は群を抜いており、理研 BRC の存在を他の研究機関および営利機関に示すことにおいても大きな貢献ができているものと考えられる。

## (3)社会や研究コミュニティへの広報・情報発信は充分だったか

### ① 総合評価

- 格段に進歩したと思う。この努力が、企業等の営利団体での各種細胞の活用に繋がることを期待している。
- 広報活動、アウトリーチ活動等、適切なコミュニティへの発信が行われている。

### ② ホームページ(HP)の改善

- 広報・情報発信に関しては、様々な工夫を試行している点が認められ、評価できる。特にホームページの改訂については、現在のネット社会において非常に重要な要件であり、ユーザーフレンドリーなバンクの構築に向けた活動は高く評価できる。
- COVID-19 で通常の広報・情報発信はできなかったと思うが、HP のリニューアルもあり逆に当センターの活動を理解してもらうきっかけになったのではないかと。
- 一定の情報発信が行われており、特にウェブサイトの改訂等によって研究コミュニティへの情報発信は拡充したと評価される。

### ③ その他

- ユーザーに寄り添うために窓口を設けるなどの活動は継続的に行って頂き、更なるユーザーの獲得につなげて頂きたいと考える。
- BRC 及びその中での細胞材料開発室の重要性、本邦や世界の研究への貢献の大きさを鑑みると、社会(研究者コミュニティ以外)への情報発信はさらに拡充されることを期待する。私見だが、まずは大学の学部生レベルや、あるいは高校生(とくにスーパーサイエンスハイスクール事業採

択校など)への情報発信、あるいは、後者(かなりハイレベルな研究活動を行っているところも多い)に対してはリソースの提供を積極的に行うなどすることは、とても健全な形での良いアピールになるのではないか。

#### 4. 新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の事業への影響、その対応は適切か

##### ① 総合評価

- 対応基準が明確に定められ、感染状況を見極めながら、その対応基準に従って運用され、所内の安全を確保しながら事業の回復を図り、事業への影響が最小限に抑えられた。
- 研究社会においては全世界的な影響を受けており、研究所として適切な対応が実施できたものと評価できる
- オンサイト業務が必要となる内容であることから、事業への影響は不可避であったと理解する。感染拡大防止のため適切な対応がなされたと評価する。
- 世界的なパンデミックの中、職員の安全を守りつつバイオリソースの運用を担保することは大変なことだったと思う。ここまで大きな問題もなく乗り越えられているのは城石センター長はじめ中村室長や職員の皆様の多大なご尽力の賜と思われる。
- 感染症の動向が見えない中で、慎重に対応を行ったと評価される。対応は、少なくとも、これまでの時点では適切なものであったと言える。

##### ② 今後の対応

- 今後このような事態が発生した際に活かすことのできるようBCPの策定などを進め、どのような体制を構築すれば利用者への提供を停止することなく事業継続ができるかについても検討して頂きたい。その理由としては、感染拡大を防止することが第一優先であることは重々承知の上で、今回のようなパンデミックにおいてそれを克服するのは科学の力だと思う。その科学の力を支える生物資源事業が停止することは克服の機会を遅らせることにもつながる。海外のバンクも提供停止あるいは国外提供停止の措置をとったため、国内研究者においては必要とする研究資源の入手において非常に困ることが多かったと思われる。せめて「その時絶対に必要な資源のみ」を提供できる体制を「必要最低限の人員」で維持することが国際的な競争力強化ならび国際貢献に繋がる。
- 将来的には、このパンデミック下での取り組みを、世界の同様な組織との比較とともに検証することがあると思う。今後同様な事態が発生した場合に、世界の他地域への模範としてノウハウを残すことは大変重要である。これも、SDGsの取り組みになるのではないか。
- 同感染症に関する情報が増加している今後、科学的知見に基づいて適切かつ柔軟に、時々に応じた対応を取ることが重要である。
- COVID-19の影響につき、グローバルにバイオリソースを取り扱う施設はどうであったか、理研はどうであったかという検証は必要になってくるとと思われる。

#### 5. 2020年度の事業計画について

##### (1)計画は理研BRCの第4期中長期計画に沿い適切か、また、センターの発展に貢献するか

##### ① 総合評価

- センターの発展のため、適切に計画されている。
- 2020年度事業計画は中長期に沿ったもので適切であり、センターの発展に貢献する。

## ② 疾患特異的 iPS 細胞

- 大きな特色である疾患特異的 iPS 細胞の品揃えを拡大する計画は妥当であり、センターの発展に貢献するものである。引き続き、細胞株の品揃えを増やすと共に、付加情報の充実に努めていきたい。また疾患ごとに広く浅くという点と、狭く深くという点の両者を考慮して展開されたい。
- AMED 委託事業「疾患特異的 iPS 細胞バンク事業」に採択され、国のサポートの下、わが国の iPS 細胞研究のトップの研究者とともにバンク事業を併走できることは素晴らしい。

## ③ センター内連携

- センター内での連携事業や研究開発も進められており、非常に高く評価できるので、更なる連携強化によって、効率的な事業運営が図られることを期待したい。
- 研究開発チームとの連携によるゲノム編集 iPS 細胞の作製は、今後の需要を考慮すると重要なテーマではあるが、費用対効果を考慮して対応する事が必要である。

## ④ 助言・提言

- 事業計画・俯瞰図においては細胞種類ごとに今後展開を記載されていると思うが、全ての種類の細胞で事業拡大方針を打ち出すのは現実的に困難ではないかと考えるので、「動物細胞」、「マウス ES 細胞」、「マウス iPS 細胞」などについては現状維持を図るとともに、現在登録済みの資源の情報付加などの観点で利活用促進を図る展開などが示されるような計画図もあった方が良くはないかと考える。
- 広報やアウトリーチ活動は、従来型の活動は縮小するが、リモート開催の学術集会在少なくとも当面は主になる中で、新しい形を模索することが求められる。
- 技術供与についても、ウェブ会議システムや、実施者がウェアラブルカメラを装着するなどの形の実施を検討してはどうか。
- コロナ禍が悪化しない事、収束することを願うことには同意するが、長く続く可能性や、あるいは収束したとしても、あまり出張(移動)に時間をかけずにリモートで様々なことを行うという流れは続く可能性に立脚して、前向きな方法を検討していただきたい。

## (2)当初計画にない、新規に整備すべきリソース、研究開発、技術開発はあるか

### ① 新規細胞材料

がん組織に関して、前回の委員会では PDX に関するコメントがあったが、今後のバンク試料として考慮すべきと考える。

### ② 品質管理

バンク事業においては継続性が重要課題の一つとして挙げられるので、資源の保管(保存)における確認や改善などの研究開発・技術開発は目立たないが重要な要素である。新たな資源開発だけでなく、それら資源事業を支える基礎研究・基礎技術開発についても是非積極的に取り組んで頂きたい。

### ③ 個人情報保護

付随情報利用についてはヒトゲノム解析など個人情報保護に関する取扱い方法のルールなどが重要になるものと考えられるので、他機関を含めた連携が今後も重要と考える。

#### ④ COVID-19

- BRC のリソースで COVID-19 の研究開発に何らかに関係するもの、貢献できるものはないか。あるいは、COVID-19 の研究で BRC のものが使用されたとか。または、理研 BRC に特化せず、COVID-19 の研究とバイオリソースの関係した発表等をユーザーにアップデートして知らせることはとても重要である。HP のトップ画面にトピック的に窓口を設けると良い。HP の検索から、“COVID-19”を打ち込んでも何もヒットしないのでちょっと寂しい。
- COVID-19 に絡んだ成果やリソースの情報を HP 上で提示することは重要である。BRC はパンデミックに対して戦っている、グローバルにも協同しているというアピールにもなる。

#### ⑤ 情報発信方法

細胞の扱いに関する動画教材を作製・拡充してはどうか。細胞培養は多くの研究室で行われているものの、基本的事項が認識・理解されずに行われていることが多い。この問題への対応を担うのに我が国で最もふさわしいのは、BRC 細胞材料開発室であると思う。提供するリソースの柱として、モノとそれに関する情報(臨床情報やオミックス情報)に加え、ノウハウもより重視するという提案である。

### 6. その他(長期的展望からの助言や提言等)

#### ① 新規資金源

文科省、厚労省以外の競争的資金を活用すべく、農林水産省の所管する産業動物の分野への進出も考慮しては如何か。生産面での細胞保管という観点では、何らかの協働や連携が可能かもしれない。

#### ② 施設や大型機器の老朽化対応

細胞バンク事業においては、1987年の事業開始から既に33年が経過しており、設備等の老朽化も進んでいるものと考えられるので、これらの修繕・更新等も含めた計画も長期的な観点から必要と考えられるので、予算要求を含めて検討いただきたい。

#### ③ 研究開発プログラムとの連携

バイオリソース関連研究開発プログラムの各開発チームによる研究内容と、細胞材料開発室の研究内容には、必然的に重複する部分が発生すると思われることから、情報交換を密にして、効率的に研究が遂行されるよう勤めて頂きたい。

#### ④ 人材の確保・育成

- 人材の確保はどの研究機関においても大きな問題となっていると認識している。既に様々な取り組みをされていると認識しているが、継続性が重要視されるバンク事業においても積極的な人材確保を継続的に検討して頂きたい。そのためには最先端研究を実施する研究者とは一線を画した生物資源研究におけるキャリアパスの形成を、事業者として示す必要があるものとするが、この点に関する方針などはあるか。
- 細胞材料開発室・中村幸夫室長の後任選びは BRC にとってもユーザーにとっても極めて大事なことである。余人をもって代えがたいことではあるが、組織としてのご尽力をお願いしたい。

#### ⑤ 情報発信・関連リソースの充実化

- 世界の主要なバイオリソースセンターと比較した際の本センターの優位性をさらに強める取組

みが望まれる。具体的には、様々なリソースの横断的提供ということがこれに当たるだろう。これに関して、以下は全くの私見であるが、ウェブサイトで一つの入り口からそれらの情報にアクセスできたり、各材料の情報が繋がったり、というドライの取り組みはすでに行われているが、ウエットの部分、すなわち、例えば、遺伝子改変(又は自然発症)マウスはあるが、それに対応する ES 細胞が無いものについて ES の樹立を行い提供するとか、ヒト癌細胞があって原因遺伝子の変異の情報もあるが、変異遺伝子の全長をクローニングしたプラスミドが無い場合にはそれを作製し提供するとか、疾患 iPS 細胞がある場合に原因遺伝子の全長をクローニングしたプラスミドは必ずあるようにするなど、バイオリソースが横断的に揃うような取り組みを積極的に進めてはどうか。センター全体の課題であるが、細胞こそが生命の基本単位であるという認識は生命科学の世界で共有されているものであるため、細胞材料開発室が主導して取り組むことは自然かもしれない。

- 社会への広報を進めて、誰でも図書館の存在を知っているように、BRC の存在を知っている、というぐらいになると理想的だと思っている。理系で生物系に興味のある高校生や中学生の学習に貢献できれば、長期的には(あるいは、中期的には)我が国の研究の発展に繋がることは間違いなし、長期にわたってセンターの存在がより揺るぎのないものになることにもつながるのではないか。

#### ⑥ その他(ES 細胞株の利活用)

慶応大学の洪ラボから寄託された転写因子導入のヒト ES 細胞株は有用性が極めて高い貴重な細胞株だと思う。何年にも渡り多数の研究者(幹細胞学者、ゲノム解析学者、発生学者や数理学者など)が関わり作製してきたことをよく理解しているので、バイオリソースとして極めて一級品である。長期的にみて、こちらの活用も少し考慮頂きたい。