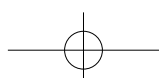
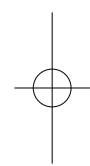
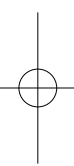
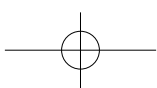
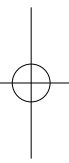
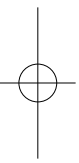
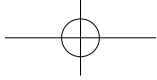
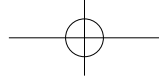


第 I 部分 对iPS细胞的期待与社会反响







第 1 章

课题：如何建立支援体制？

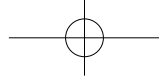
答案：从制备人类 iPS 细胞着手

1.1 与山中教授交换意见

2007 年，我当时在文部科学省担任生命科学课课长之职，11 月 30 日上午 9 时，我与同事一起拜会京都大学再生医学研究所的山中伸弥教授。事先获悉这个信息的 NHK 摄影记者早已闻风而动、严阵以待。山中教授的研究团队，从成人的皮肤细胞中成功地制备出了 iPS 细胞。2007 年 11 月 20 日，该成果在美国的权威性学术杂志《细胞》^[1]上公开发表，从而引起了大众媒体的广泛关注。

在同一天出版发行的全球顶级学术杂志《科学》上，刊载了威斯康星大学教授詹姆斯·汤姆森研究小组的一篇论文，宣布在 iPS 细胞的制备领域取得了成功。关于 iPS 细胞的研究工作竞争激烈，这两篇论文的发表充分证明他们的研究成果处于世界领先水平。汤姆森教授早在 1998 年就发表过论文，宣布在人类 ES 细胞的制备方面取得了成功，堪称人类干细胞研究领域的泰山北斗。

山中教授的研究团队，早在 2006 年 8 月，

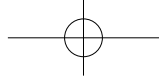


即发表那篇制备出人类 iPS 细胞科研成果论文的前一年就取得了丰硕的成果，在全世界率先从老鼠皮肤细胞中制备出了具有分化成各种体细胞功能的 iPS 细胞^[2]，在干细胞研究领域享誉全球。全世界研究人员都对他们的研究成果翘首以待，而竞争对手也在竭尽全力推进各自的研究工作。在体育界，一位运动员只要能够取得名次或许就能够获得褒奖；但是在科学界，向来只认第一而无所谓第二。

从 2005 年开始，文部科学省科学技术政策研究所（National Institute of Science and Technology Policy，简称 NISTEP）对那些在科学技术领域做出显著贡献的杰出人士（NISTEP 学者^[3]）进行了表彰。2006 年 12 月，山中教授当选为 NISTEP 学者。由于山中教授所领导的团队从老鼠的皮肤细胞中成功地制备出了 iPS 细胞，该成果为全球首创，因此在科学界获得了极高评价并且引起了广泛的关注。老鼠的 ES 细胞与体细胞相融合，在此基础上又进一步制备出了消除掉 ES 细胞原有染色体的多能性干细胞。凭借这项科研成果，京都大学的多田高副教授（当时）也同时当选为 NISTEP 学者，日本干细胞研究工作的活跃程度由此可见一斑。

山中教授参与了文部科学省所主持的再生医疗落实性项目（第 I 期），并且作为该项目研讨会的演讲嘉宾进行过两次演讲，因此我们这些文部科学省负责生命科学的工作人员有幸与他结识。为了准备这场访谈，我们首先联系了京都大学研究室，结果被告知山中教授正在德国出差，于是我们又向他下榻的酒店打电话，这样才确定了访谈的具体日程，并且在电话中就 iPS 细胞研究的政策支持问题与他简短地交换了意见。

此次拜会的目的是与山中教授充分交换意见，诸如就今后应该如何推进研究工作征询他的想法，请他当面说明在研究工作中存在哪些具体问题，等等，而不是单纯为了向他表示祝贺。就我



个人的经验而言，政府官员与学者之间进行交流，理应选择在学者所在的研究室进行，以便让对方充分享受主场之利，在访谈中能够无拘无束、畅所欲言。另外，我们不但能够实地考察研究室的大小、学者以及校研究生的人数，还可以掌握许多一手信息，现场观摩他们的研究设备、工作环境，等等，这些情况往往至关重要。

山中教授在访谈中指出：“日本在科研领域，团队建设薄弱，缺乏纵深配置，那些明明需要团队接力才能完成的任务，却非要指望由一个人来大包大揽；而美国在科研领域却有许多‘接力团队’，因此日本必须改变目前这种单兵作战的科研体制，积极打造‘日本团队’，以便集思广益、群策群力，全面推进科学研究工作。”山中教授认为，当务之急就是需要一个适合团队研究的工作场所（图 1-1）。关于这个设想，山中教授后来在拜会文部科学大臣、科学技术政策主管大臣时也都反复提及。在诸多意见中，山中教授尤其强调日本的研究机构过于独立、相互之间缺乏交流与合作，以致各自都在单打独斗。山中教授还在美国加利福尼亚州的格莱斯顿研究院（Gladstone Institutes）担任首席研究员，因此对美国的科研体制非常熟悉。根据他的描述，该研究所中的研究室对其他研究室完全开放，并且研究所的整体格局也适应这种开放型体制，各个研究室之间彼此相邻，实验室之间大多不过一墙之隔。山中教授殷切地希望，日本也能建立这种开放型研究所（图 1-2）。另外，山中教授还表示，希望与已经开展 iPS 细胞研究的庆应义塾大学、东京大学、大阪大学、东北大学、理化学研究所的相关研究人员共同推进研究工作。目前，凡是榜上有名的研究人员，都参与了“再生医疗落实性项目（第 I 期）”，我们政府官员与学者之间通过这个平台直接进行交流，从而奠定了研究团队的框架基础。



图 1-1 世界与日本的研究体制（根据山中伸弥教授提供的资料）

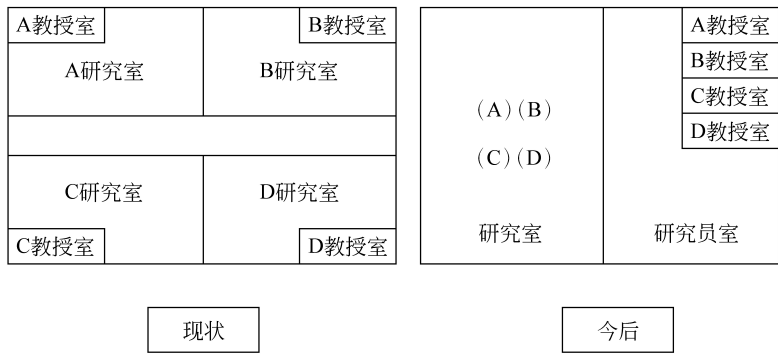
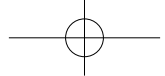


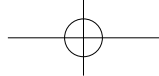
图 1-2 科研人员之间便于相互影响的开放型科研环境
（山中伸弥教授提供的资料）

我们向山中教授表示，iPS 细胞研究具有划时代的意义，政府当然予以支持；其中势必涉及短期实施与长期规划的问题，理应分清轻重缓急；政府的作用并不是单纯地扶持某所大学或研究所，而是全面振兴日本科学研究事业。通过这次拜会，我们与山中教授初步交换了意见，彼此之间增进了相互信任，并且为今后制定振兴科研体制的发展战略奠定了基础。虽然拜会山中教授的研究室尚属首次，但给我们留下了极其深刻的印象：再生医学研



究所坐落在一幢陈旧的建筑物中，而且山中教授的研究室也十分狭小简陋，研究环境着实不容乐观。目前担任理化学研究所胚胎科学及再生科学综合研究中心科研小组首席研究员的笹井芳树教授，早在数年前还在京都大学担任教授，当时我访问过他的研究室。笹井芳树作为战后京都大学医学院最年轻的教授，其研究成果也受到了广泛的关注，但他的研究室极其窄小陈旧。京都大学未能给这位年轻的教授提供一个良好的研究环境。由此及彼，不禁令人感慨万千。

山中教授研究室的拜会活动结束后，我们又与再生医学研究所的工作人员交换了意见。随后又拜访了京都大学总部，并且代表政府委托京都大学作为山中教授的后盾，叮嘱校方务必与其保持密切联系并且积极配合他的研究工作。当时，承担日常性科研辅助工作的科研支援部门或者叫作科研后勤部门还十分薄弱。例如，来自媒体方面的采访，来自患者的咨询，来自有关机构的演讲邀请，等等，不仅这些日常性事务急剧增加，而且处理这些杂务的工作人员严重不足，山中教授本人有时也要亲自接听采访的电话，以至于忙得焦头烂额。另外，山中教授原先供职于奈良尖端科学技术大学，调入京都大学不过数年而已，原先与行政机关之间几乎从未打过交道，并且他在京都大学也看似孤家寡人，对人情世故、与学校行政部门相互沟通等方面似乎一窍不通。后来，京都大学针对外部采访以及山中教授的日程安排管理方面倒是建立了一套严格的规章制度，原则上就是一律加以限制，结果就是矫枉过正，就连我给山中教授打个电话，有时也会被工作人员阻拦而无法传达。京都大学内部开始建立健全针对科研工作的合作机制以及知识产权方面的规章制度。以在京都大学内筹建 iPS 细胞中心(后文中详细叙述)大楼为核心的校园格局调整工作，由京都大学主管科研的理事松本纮教授(现京都大学校长)全面



负责并且得以顺利实现。

我们这次拜会之后，此前一直对山中教授等人的科研工作提供支援的科学技术振兴机构（JST）的理事广濑研吉等人也去探望了山中教授，双方就今后如何加速研究工作等具体的支援措施以及举办研讨会等问题交换了意见。由于山中教授在京都大学内的研究室非常狭小，而京都大学短期内又的确无法在校园里腾出一片宽敞的空间，鉴于这些客观情况，当时探讨过是否借用京都调查园地株式会社（KRP）的租赁研究室。后来在 JST 的支援下，KRP 的研究室经过一番改建装修，变成了山中教授的 iPS 细胞研究室。从 2008 年 8 月开始，iPS 细胞的研究工作终于在新体制下走上了正轨。

1.2 iPS 细胞的意义与来自社会上的广泛关注

所谓 iPS 细胞（图 1-3），就是通过向体细胞中导入基因，令细胞核重新编程而获得的人工诱导性多能干细胞。^[4] iPS 细胞的制备成功，尤其是人类 iPS 细胞的制备成功引起了广泛的关注，其意义主要有以下三点。

1.2.1 意义之一：颠覆了生物学的常识

首先，iPS 细胞的制备成功颠覆了胚胎生物学迄今为止的常识。^[5] 哺乳类动物，从一个受精卵开始产生细胞分裂，随后这些细胞分别发育成为人体的手、足、脑、眼、皮肤、肠等器官，而这些细胞一旦定型就不可能逆转，也不会转变成其他细胞。这就是生物学的基本常识。但是，山中教授等一线科研人员，居然可以让这些细胞具备逆转至其初始状态，具有转变成各种细胞的能力。也就是说，许多科研人员梦寐以求的体细胞重新编程居然成

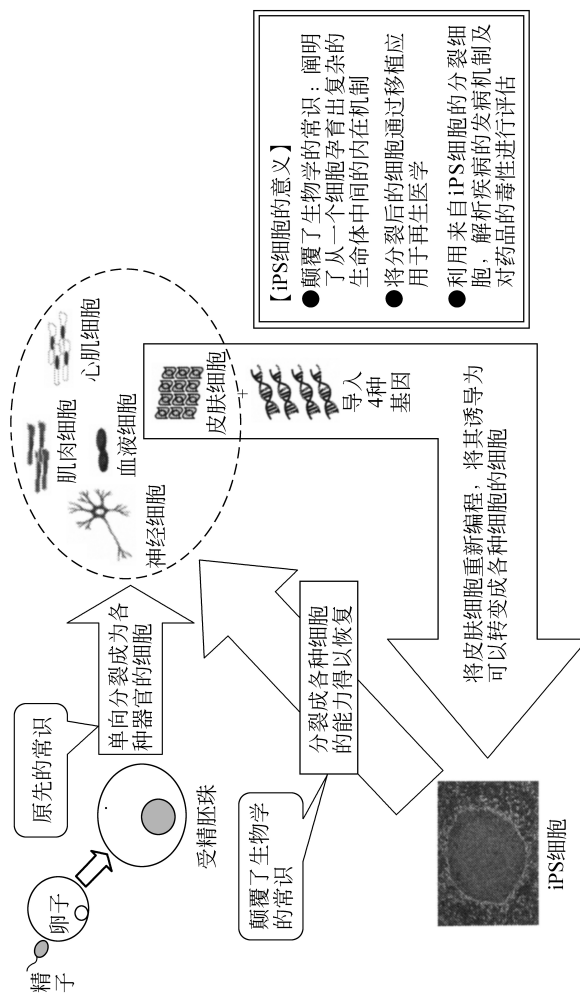
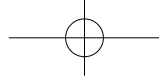


图 1-3 iPS 细胞

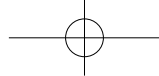


了现实。实验已经在哺乳类动物老鼠身上取得成功，必将在科学史上流芳百世。

至于针对医疗领域的应用问题，人类 iPS 细胞的制备无疑是重中之重。从国际竞争的角度出发，日本国内许多人强烈呼吁当初根本就不应该将老鼠 iPS 细胞制备成功的科研成果公之于世，以便确保独家之秘。但是，如果其他科研团队通过老鼠实验而取得了同样的成果并且率先公布的话，则山中教授及其团队的心血势必付诸东流。正如前文所述，科学界的竞争规则异常残酷，向来只认第一而无所谓第二。另外，就科学意义而言，即便目前只是在老鼠实验上获得了成功，但仍然不失为具有划时代的意义。若在企业，对于自己取得的科研成果，或许当真不必发表论文，只要申请专利即可。但是，对于那些由国家支持的科研项目来说，一旦有了新的发现、取得了新的成果，除了办理专利登记之外，尽快发表成果也是众望所归，以便明确政府开支的用途及流向，对全体纳税人有所交代。另外，iPS 细胞研究中蕴藏着巨大的应用前景，采取全球开放型的研究体制对于医学的进步必将产生深远的影响。

从 ES 细胞研究、克隆动物技术的研究出发，最终将多能基因诱导出来，这个结果是可想而知的。只要能够控制这些多能基因，就有可能从那些已经分裂了的体细胞中随心所欲地获取多能干细胞，在乐观派看来，这样的前景已是不言而喻。不过保守派的观点则是，若要将上述设想转化为现实，就必须对细胞内多数基因组的时空关系加以控制，^[6]也就是所谓的从时空上控制基因转录，这在技术上毕竟还存在极大的困难。

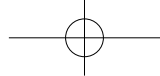
事情的发展进程也的确如此。大约在 2003 年，我开始从事生命伦理政策的起草工作。由于当时已经出现了 ES 细胞，即便提取胚胎、扼杀生命的伦理问题得以束之高阁，但是克隆技术的



关键在于核移植，基因重新编程的机理已经公之于世，而继续研究这种需要对每个人都实施一整套基因重新编程的作业流程，仅从成本上考虑显然就难以为继。因此有些专家学者对我提议：应该制造那些无须克隆技术即可具备多种功能的细胞。不过我当时却坚定地认为，这个建议违背了生物学的基本常识，纯属异想天开，并且多数专家学者也抱有与我一样的想法。然而山中教授所领导的研究小组，却在哺乳类动物老鼠身上率先突破，进而又在人类细胞上取得了成功，其研究成果颠覆了“常识”，堪称一石击起千层浪，足以证明原先被奉为金科玉律的生物学常识其实还有值得质疑的空间。iPS 细胞已经实现了重新编程，若能阐明其机理，令其中途逆转进程，就可以制备出各种各样的细胞，从而实现对细胞的任意操控，将来有望在系统生物学领域取得成果并且加以有效运用，甚至还会制造细胞。该成果将对再生医疗的发展做出极大的贡献，详情请见下文。

1.2.2 意义之二：为再生医疗开辟了新的可能性

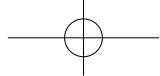
其次，就是将从 iPS 细胞中分裂出来的细胞用于治疗的可能性问题，即所谓的再生医疗。原先通过医药品对患者所实施的治疗，大多都是旨在缓解症状的对症疗法；而再生医疗则是从疾病的成因下手，有望彻底将其根治。例如，由 iPS 细胞制备角膜，治疗眼病；令神经细胞分裂，将其应用于脊髓损伤的治疗，等等。许多目前尚无有效治疗方法的疾病，今后都有治愈的可能。心脏外科专家大阪大学泽芳树教授就心脏疾病的治疗应用问题曾经公开表示：“iPS 细胞片层的作用机理十分明确，与心肌细胞同样可以连通生物电，有望直接传导心跳、改善心脏功能，哪怕只有这样一个功效，iPS 细胞的前景就不可限量。我在与京都大学山中教授的共同研究中，重点关注以下三个领域，即由 iPS 细胞分裂



诱导出高效率的心肌细胞、抑制畸胎瘤（teratoma）、向心衰动物模型中移植细胞片层。三线齐头并进，前景可期。”^[7] 泽芳树教授的研究室目前所进行的科研项目是，利用东京女子医科大学冈野光夫教授所提供的技术，将从患者身上提取的成肌细胞制备成细胞片层，然后贴在患者的心脏上，这种方法在心衰病症的治疗方面正在不断取得成功。

由于 ES 细胞与 iPS 细胞同样具备多能性，虽然面向再生医疗领域的应用前景十分乐观，但毕竟涉及提取胚胎、扼杀生命的伦理问题，相关情况将在本书第 4 章中详细论述。iPS 细胞可以从我们自身的细胞中制备出来并且无须毁灭胚胎，类似于 ES 细胞那样严重涉及伦理的问题并不存在（关于 iPS 细胞的伦理问题将在本书第 5 章详细探讨）。这对于 iPS 细胞医疗及其相关产业的应用前景来说无疑非常有利。

另外，若能从患者身上制备出 iPS 细胞，并且令其分裂成患者所需要的细胞，而这种细胞又能用于细胞治疗的话，那么就与使用自身细胞并无二致，或许以此就可以解决免疫排斥的问题。因为 ES 细胞治疗毕竟是在其他人的细胞中植入从 ES 细胞分裂出来的细胞，这种移植治疗所涉及的免疫排斥问题始终充满悬念，而 iPS 细胞却有望战胜这个困难，所以这个设想的确前景可期。但是，从自身 iPS 细胞制备出细胞并且将其用于治疗，也会涉及以下几个问题：第一，由于每个患者都要先制备 iPS 细胞，再将 iPS 细胞分裂制造成他们各自所需要的细胞，制造成本势必过于昂贵。如若成本始终居高不下，要么对医疗财政造成巨大的压力，要么就是极大地增加患者的经济负担。第二，制备 iPS 细胞需要花费时间，再从 iPS 细胞分裂制造出患者所需要细胞势必更加旷日持久，等到真正将其投入治疗难免存在缓不济急的问题。第三，从每个患者身上所制造出来的 iPS 细胞及其分裂后制造出来的各



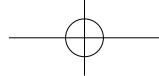
种细胞，可能质量参差不齐、优劣并存，在确保安全性方面存在问题。

为了解决这些问题，将来不妨考虑建立“细胞银行”，也就是说按照每个决定免疫系统的白血球 HLA（人类白细胞抗原）型号，事先准备好相应的 iPS 细胞。不过就目前的情形来看，iPS 细胞的制备方法还处于百家争鸣、各行其道的阶段，确保安全性问题一时还无法解决，因此为了投入治疗而建立“细胞银行”的设想显然为时尚早。不过为了做好准备而提前打下基础也的确很有必要，只有未雨绸缪，才能有备无患。

1.2.3 意义之三：解析疾病成因，用于新药开发

有望解析疾病的病理成因并且将其用于新药开发。在解析疾病成因、用于新药开发等方面的实践，或许能够比再生医疗领域的实际应用更早取得成果。基于这样的观点，美国对解析病因、开发新药方面的关注程度远在再生医疗之上。例如，对于神经系统、心脏等器官的组织病变，即便无法从患者身上提取组织或细胞进行研究，也可以从该患者的皮肤细胞入手制备出 iPS 细胞，然后将其分裂成神经细胞或心肌细胞，以便为研究病理机制提供帮助。

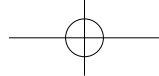
另外，这些分裂后再制备出来的细胞，有可能应用在药品标准物质的遴选上。例如，在心脏疾病的药品标准物质遴选方面，即便老鼠实验确认其安全有效，但对于人体来说是否同样安全有效，目前还并不清楚。当然，如果能够轻易地获取人类的心脏细胞并将其投入医学研究，固然可以检测出该药品是否有毒，但问题的关键在于无法从活人身上获取心脏细胞。而获取从 iPS 细胞中分裂出来的心肌细胞似乎并不困难，有关机构很想将其应用在药品标准物质的遴选方面。该系统由京都大学申请专利实施许可，



风投企业 ReproCELL 公司已经在销售相关产品。该公司总裁横山周史先生堪称是日本干细胞产业的第一人，我在与他交换意见的时候受益匪浅。横山周史总裁从风投产业的角度，就干细胞研究的问题发表了许多真知灼见，主要观点如下：

药品一旦进入人体，就会被肝脏分解。若能获取人的肝细胞，那么对于肝脏是否能够分解这种药物、是否可能产生毒害等问题即可迎刃而解，因此应该将其应用于各种药品标准物质的遴选方面。只要能够从 iPS 细胞中切实分裂出肝细胞，就会对新药开发做出极大的贡献。但是，由 iPS 细胞分裂制备出肝细胞的技术难度远在制备心肌细胞之上，因此要想将其过渡到实用化阶段还要花费很长一段时间。另外，药监局等机构在进行药品审查之际，对利用这种新技术进行毒性评估的方法是否予以承认，也是一个有待探讨的问题。

制药企业为了提高新药开发的效率，正在积极探索生物制剂。生物制剂就是在患者罹患某种疾病时所产生的相应标志物。例如，与前列腺癌相对应的前列腺特异抗原（Prostate Specific Antigen，简称 PSA，这是一种从前列腺分泌出来的物质，正常情况下不会流入血液中，而一旦罹患前列腺疾病就会渗入血液）就非常具有代表性。为了开发生物制剂，人体实验固然至关重要，但同时也是最大的一个难关，医药机构往往无法如愿。根据某项专业性调查的结果，制药企业及研发团队对现状及所存在的问题论述如下：①为了探索生物制剂，人体实验无疑最为理想；而动物实验可以进行各种可行性的尝试，若能二者兼备显然最具效率性。②虽然利用人体实验进行对比验证很有必要，但目前的问题在于，如何从正常渠道获取人体实验的资源？按照怎样的标准予以鉴定？③人体实验至关重要，但通过正常渠道获取实验所需的人体资源往往手续烦琐、费用昂贵，一想到这些实际困难就令人望而



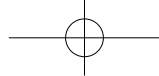
生畏。而人类 iPS 细胞只要技术上取得突破，就可以按照人们的需要任意转化为各种细胞，那么产业界的这些愿望即可获得满足。

1.2.4 来自社会的广泛关注

iPS 细胞具有重大的科学意义，并且肩负着社会的广泛期待，于是被赋予了一个多少带有几分感情色彩的称号——“万能细胞”，电视台、报刊等大众媒体的相关报道一时连篇累牍，以致普通民众也对其耳熟能详。根据《广辞苑》（大众词典）的释义，“万能”的意思就是对所有事物都具有效能，对各种问题都有巧妙的应对方法。虽说 iPS 细胞将来可能在各个医疗领域发挥作用，但其效能恐怕还是无法达到包治百病的地步，因此就我个人的见解而言，“万能细胞”的称号显然言过其实，而且容易招致误会。

京都大学副教授加藤和人的研究小组在《朝日新闻》（日本三大报刊之一）的配合下，以该报读者为对象开展了一场调查。^[9]其结果显示尽管人类 iPS 细胞制备成功的论文公开发表还不到一年，但在总共收到的 143 908 份答复中，回答“听说过 iPS 这个词”的人有 74%；“听说过再生医疗”这个词的则上升至 87%；高达九成的受访者回复说，关于 iPS 细胞、再生医疗的研究确有必要。另一方面，半数以上的受访者认为，建立健全相关法令、规章制度也很重要。这是一个十分值得关注的倾向，充分说明普通民众对再生医疗的关心不断高涨并且对其寄予厚望，但同时似乎也对尖端科研的推动方法感到忧虑。

但凡有关 iPS 细胞研究的研讨会，召集起来简直毫不费力，报名者总是应者如云，以致会场座无虚席，进入现场提问阶段时许多人都积极举手、踊跃发言。我本人也有机会参加这样的公开研讨会，因而有幸与诸多人士直接接触，交换意见，其中大多都对 iPS 细胞研究高度关心并且满怀期望。

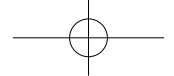


1.2.5 iPS 细胞研究是科学技术发展的综合成果

成功制备出像 iPS 细胞这样具有多能性的细胞，堪称全世界干细胞、胚胎科学研究人员过去可望而不可即的壮举。在 iPS 细胞制备的过程中，用到了京都大学多田高博士、理化学研究所丹羽仁史博士与林崎良英博士等人的研究成果，^[10]足以证明日本在干细胞研究领域水平高超，人才济济。正如理化学研究所神户分所副所长西川伸一所指出的那样，iPS 细胞研究之所以成为可能，是因为日本在科学研究方面具有强大的综合实力。^[11]

例如，在制备老鼠 iPS 细胞之际，山中教授的研究团队在遴选基因时精确搜索到 24 个，在精确搜索的过程中使用了 FONTOM。该数据库是由理化学研究所林崎良英博士的团队在有关国际机构的配合下建立起来的，他们搜集并总结了老鼠基因的相关动向，在计算机上所进行的基因精确搜索仅用几周时间就大功告成了。另外，丹羽仁史博士针对制备 iPS 细胞所必需的 Sox2、Otc3/4、Klf4 等三种赋有多能性的转录基因的机能提交了报告，并且明确指出自己在这些基因上倾注了全部心血。^[12]

支撑这项研究并取得突破的关键在于，日本掌握了诸多最尖端的基础技术，例如，转基因老鼠的制造技术、基因解析技术等。另外，可以在计算机上处理大量信息的生物信息学技术也是研究工作的重要工具。iPS 细胞的研究成果是集当代诸多科研成果与先进技术之大成的产物（图 1-4），这就是所谓的“长期潜移默化、一朝水到渠成”。相关药品的开发方面也同样如此，制造出疗效显著的良药决非朝夕之功，而是有赖于广泛而又深入的研究工作，正因为如此，日本企业在药品的开发方面才获得了成功。相关情形将在本书的Ⅲ部分详细论述。此外，各种尖端技术与知识产权的衔接问题看似与研究工作并无直接关联，但在科研成果的实用转化阶段，它却是一项非常重要的基础性工作，今后必将不断



得到强化。

一个值得注意的倾向是，iPS 细胞的研究工作还处于发展阶段，其知识体系尚未得到概括、总结，还不是一门确定性的科学。科学家每天都在努力研究，积极探索，不惜反复试错，以便将迄今还是未知数的诸多难题解析清楚。另外，某些目前被公认为正确的观点，或许在后来的研究工作中经受不住实践的检验而被淘汰，而经过实践检验的真理终将拨云见日、熠熠生辉。今后，日本将通过各种各样的研究工作，广泛积累知识、增进见地，以便厚积薄发，为科研成果的实用化开辟道路。

为了进行最尖端的研究工作，各种
尖端科学与技术支持不可或缺

科学技术的综合实力

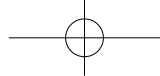


图 1-4 支撑 iPS 细胞研究的尖端科学与技术

1.3 综合战略的制定

1.3.1 为什么日本能够迅速建立起应对机制

接到 iPS 细胞制备成功的汇报之后，以文部科学省为首的行政机构可谓闻风而动，报刊媒体也对官方这个“难得一见的机敏

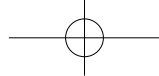


举措”予以了高度评价。我曾经就这个问题向报刊记者询问过个中玄机，其中一个重要因素就是，当时的文部科学大臣渡海纪三朗与科学技术主管大臣岸田文雄（2021年10月当选为日本首相）充分发挥了领导能力，对iPS细胞今后的研究方向做出了明确的裁示。尤其是渡海大臣迅速下达了相关具体指示，不允许行政条块分割的现行体制阻碍科学研究，必须迅速建立应对机制；加速建立覆盖全日本的科研管理体制；知识产权不得被几所特定大学所把持，相关应用项目理应由具备专业能力的产业界来主导，不得以行政机关为中心；不得利用山中教授的名气令其登台造势、琐事缠身，务必确保他能够集中精力投入科研领域。当时我每天早晚两次都会接到渡海大臣的指示，并且向他汇报情况。

另外，当时还是在野党的民主党国会议员竭力主张，对于日本首创的研究项目应该予以大力支持，朝野同舟共济、步调一致，最终形成了强大的推动力。2009年9月，日本政府完成了权力交接（民主党赢得大选而取代自民党组阁），民主党众议员川端达夫、前原诚司分别出任文部科学大臣及国土交通大臣。他们早在政权交替之前的2008年8月就参加了国会京都大学山中研究室考察活动，后来作为内阁大臣，又批准了加速iPS细胞研究的重点扶持项目。

报刊、电视新闻等大众媒体后来的大力宣传同样功不可没，不仅展现出了日本科学实力处于世界最高水平并且取得了丰硕的成果，还在报道中点明了国家对科研的投入与外国相比相形见绌的客观事实。在大众媒体的频繁报道下，国民对iPS细胞的关心程度水涨船高，作为行政机构当然也要及早予以应对。

大势所趋之下，主管国家财政预算的财务省对iPS细胞项目表示理解。每年9月，文部科学省开始对财务省就预算申请进行说明，这时我们就会将山中教授的出色成果予以详细的介绍。由

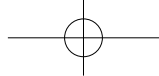


于媒体的大力报道，财务省官员居然对我们的汇报内容耳熟能详，并且当即予以充分的肯定。许多科研社团也就 iPS 细胞的出色性能以及研究成果中潜在的突破创新达成了共识，大家普遍认为应该把握全局，诸如海外在研究方面取得了哪些进展，日本应该采取什么政策，等等，在此基础上积极作为。文部科学省内部的相关部门也认识到了 iPS 细胞的重要性，并且在政策上予以大力扶持。我们这些主管生命科学政策的官员以前就与山中教授有过接触、彼此相识，而且对从事干细胞研究的一线学者了如指掌，遇到问题即可有的放矢，从而迅速做出判断，这对工作大有益处。这些有利因素完美结合，终于结出了幸运之果。

1.3.2 由主管大臣亲自交涉的预算申请

对于山中教授主持的 iPS 细胞研究的扶持工作，文部科学省最初是通过科学技术振兴机构的战略性创造研究推进项目（CREST）来予以具体实施的，后来则通过“再生医疗落实性项目（第 I 期）”，以及科学研究费补助款中的特别款项即“细胞核重新编程中的分子基础项目拨款”来加大了扶持力度。另外，京都大学的“物质－细胞综合系统据点”作为文部科学省所推动的世界顶级科研据点工程（WPI）之一，山中教授也得以成为其中一员并且获得扶持。

早在人类 iPS 细胞制备成功并公开发表之前的 2007 年夏天，文部科学省就对翌年（2008 年度）的预算申请展开了探讨，结论是推动包括 iPS 细胞在内的新型干细胞研究的综合进展确有必要。因此，决定将 2008 年度开始的“再生医疗落实性项目（第 II 期）”的预算额，从上个年度（2007 年度）的 10 亿日元增加至 1.5 倍，高达 15 亿日元。山中教授及其 iPS 细胞研究事业当时在社会上还默默无闻，而财政拨款的审核向来又以严厉著称，预算申请同比

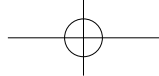


增加至 1.5 倍，这让我们觉得没有太大的把握，只不过是抱着姑且一试的心态。同年 9 月，在向财务省进行预算说明之际，我们郑重介绍了山中教授其人以及他的研究案例，明确指出日本干细胞研究正在取得进展，有必要推进人类干细胞的研究工作。另外，参与综合科学技术会议（内阁咨询机构）的国会议员当中也不乏有识之士，我们在应这些人士的要求而举行的听证会上，就“再生医疗落实性项目”做了说明。本庶佑议员就是这些有识之士中的一员，其本职工作也是从事医学研究，对于山中教授的研究价值自然洞若观火，因此提议国家对他进行扶持。于是“再生医疗落实性项目”的预算问题因涉及备受关注的 iPS 细胞研究项目，结果一举成为样板工程而被划入最优先拨款之列，审批工作也延缓至年底，由政府预算编制案的最终裁决程序，即财务大臣与文部科学大臣的直接交涉来解决。对于 15 亿日元的预算申请，财务省的初审答复（由事务官员决定）是维持上一年度 10 亿日元的水平；但大臣交涉的结果是，作为 iPS 细胞研究的相关项目在原有基础上追加 10 亿日元拨款，2008 年度政府预算案以 20 亿日元而告终，媒体曾经对此大力报道。

1.3.3 文部科学省的综合战略

为了加速为 iPS 细胞研究工作的进程，解析细胞重新编程的机制以及 iPS 细胞的深化问题，并且在全日本继续推进再生医疗技术的研发工作，文部科学省于 2007 年 12 月 20 日紧急成立了生命科学委员会，该委员会成员皆由生命科学领域的专家学者组成。文部科学大臣渡海纪三朗亲自莅临该委员会，并且指示大家探讨并制定相关政策，以便加速 iPS 细胞研究工作的深入进行。

根据该委员会提出的意见，文部科学省作为政府主管部门，将有关 iPS 细胞研究推进战略的各种扶持政策进行综合汇总，推



出了《iPS 细胞研究等尖端项目的加速发展综合战略》（2007 年 12 月 22 日文部科学大臣签发政令予以执行）。在同年 12 月 25 日召开的综合科学技术会议上，文部科学大臣渡海纪三朗对这个加速发展综合战略做了介绍。距离人类 iPS 细胞制备成功的论文公开发表才仅仅一个月，政府主管部门就出台了一整套措施，就连平时向来以批评见长的大众媒体也对政府雷厉风行的做法予以充分的肯定（前文已有叙述）。

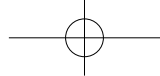
这项战略的制定分为两个部分，即目前可以直接实施的《本年度（2007）紧急扶持案》与今后实施的《翌年度（2008）以后的措施》，主要内容如下所示：

（1）为了推进全日本的研究工作，须设立战略执行总部，其成员由相关专家学者组成；机构名称为“干细胞、再生医学战略委员会（暂定）”；另外，作为推进研究工作的据点，应在京都大学校园内筹建“iPS 细胞研究中心”。

（2）为了加速 iPS 细胞等科研成果的应用研究，在确保研究经费充足的前提下，启动早期研究项目。

（3）为了确保知识产权，对于已经完成申请的基本专利，其知识产权将进一步得到强化；对于外围专利及海外专利的申请，也应予以支持。

文部科学省将其所采取的措施迅速汇总出台，距离人类 iPS 细胞得以确立的论文发表仅仅只有一个月时间，如此立竿见影的做法虽然出人意料，但毕竟勾勒出了一幅简明扼要的示意图，目前采取了哪些措施、今后应该如何运作等尽在掌握之中，政策上做到了有机衔接，具有很强的可操作性。这项综合战略提出，今后 5 年的研究经费预算为 100 亿日元，不料一年期间政府所投入的研究经费就超过了 100 亿日元，这个结果着实令人始料不及。另外，该战略的修订版及规划图（后文中加以叙述）也相继出台，

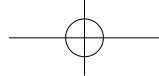


随着研究工作的不断深化，政策配合也要与时俱进。

1.3.4 干细胞、再生医学战略运营分会的成立及相关活动

为了实施这项综合战略并有所发展，生命科学委员会作为探讨以 iPS 细胞研究为主导的干细胞研究以及再生医学研究推进方案的专门机构，下设干细胞、再生医学战略运营分会，不过该运营分会并未冠以“iPS 细胞”之名。这是因为，iPS 细胞研究所取得的进展，都是建立在诸多现有研究成果的基础之上，通过振兴干细胞研究以及再生医学的整体研究，即可间接推进 iPS 细胞的研究工作。若将有限的科研经费全部集中在 iPS 细胞的研究项目上，势必就要削减其他项目的科研补助款以及干细胞研究的相关经费，对于这种明显厚此薄彼的做法，委员会中有人明确表示反对。因此最终决定不得为了片面加强 iPS 细胞研究而削减其他项目的科研经费。另外，研究人员主张为自己的研究领域增加科研经费固然顺理成章，但科研经费毕竟来自国家税收，归根结底由全体国民负担，行政机关若推波助澜甚至大包大揽，在取信于民上势必存在困难。反之，只要能够取得眼见为实的确切成果，再对国民说明增加科研经费的必要性，那么争取民意支持就会变得轻而易举。

该运营分会主任委员由理化研究所神户分所的西川伸一副所长担任。起步之初，委员都是清一色的干细胞研究人员；待到 2009 年，在知识产权领域具有深厚造诣的律师、制药企业的科研人员、癌症研究人员、风险投资机构等方面的专业人士开始陆续加盟。这是因为，委员会考虑到了下列诸多因素：大家普遍对 iPS 细胞研究寄予厚望，并且认定这个项目具有巨大而广阔的势能，不应局限于干细胞研究、再生医学这样狭小的范围内故步自封，尤其是围绕 iPS 细胞的知识产权问题今后势必长期持续；制

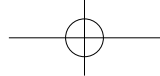


药企业对于承担产业应用的任务信心十足，理应听取产业界的意见；需要与癌症研究相互配合，iPS 细胞的标准化及实用化也需要进行广泛的探讨。

1.3.5 举办圣诞节研讨会

2007 年 12 月 25 日，科学技术振兴机构（简称 JST，文部科学省下辖的国立研发法人）主办的圣诞特别研讨会在京都举行。该研讨会的主题是“多能干细胞研究的冲击、iPS 细胞研究的未来”，这个研讨会其实在综合战略中已有规划，筹备工作在 11 月 30 日 JST 理事广濑先生（当时）一行拜会山中教授之后就开始了，能够在不到一个月的时间就顺利召开，显然是 JST 从管理层到普通工作人员上下一心、共同努力的结果。研讨会的主题正是当红学科而备受关注，尽管召集时间仓促但报名者依然应者云集。主办方唯恐会场人满为患，还特意准备了第二会场，以便听众能够在此通过投影转播共享主会场的盛况。听众来自社会各界，其中有些人是饱受疾病折磨的患者，与会的专家学者也不止京都周边的关西地区，来自东京、仙台的嘉宾也济济一堂、共襄盛举。另外还有许多新闻媒体工作者莅临现场。

登台演讲的贵宾，以山中教授为首，其次还有理化学研究所神户分所副所长西川伸一教授、东京大学医学研究所中内启光教授、自治医科大学花园丰教授、庆应义塾大学冈野荣之教授、理化学研究所胚胎及再生科学综合研究中心首席科学家高桥政代教授，等等。干细胞研究领域的顶尖学者群英荟萃，大家就建立举国一体的专家网络、研究工作多元化的重要性、iPS 细胞的出色性能与再生医疗研究领域的现状及前景、确保安全性等问题进行了充分的探讨。通过这场研讨会，当前所应解决的课题、今后的研究方向得以基本明确，同时对于普通民众来说也不失为一场信



息汇总、信息披露的重要活动。另外，原综合科学技术会议成员井村裕夫教授、岸本忠三教授这样的学界巨擘也莅临会场并发表致辞；登台致辞的还有文部科学省的副大臣松浪建四郎（当时）、京都大学理事松本纮（当时），以及主办方代表科学技术振兴机构理事长北泽宏一，他们分别就 iPS 细胞研究的重要性以及扶持政策的方向性等问题阐述了自己的看法。

1.4 网络的形成

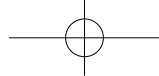
1.4.1 研究项目的启动

“关于再生医疗落实性项目”，其经费预算只要通过国会审核即可在新的财政年度直接拨付使用，于是相关项目从 2008 年 1 月 17 日开始公开招标。由于各方面都迫切要求政府予以迅速应对，因此所有计划都尽量提前，以便在当年推动并完成相关准备工作。同年 2 月 29 日，委员会选定了以下 4 家机构（括号内为研究项目负责人）作为“人类 iPS 细胞研究据点筹备项目”的基地：

- （1）京都大学（山中伸弥教授）；
- （2）庆应义塾大学（冈野荣之教授）；
- （3）东京大学（中内启光教授）；
- （4）理化学研究所（笹井芳树首席研究员）。

再生医疗落实性项目由厚生劳动省国立精神神经中心神经研究所所长高坂新一担任项目执行官，东京医科大学教授赤泽智宏担任运营官。

这些基地原本就在干细胞、再生医学领域取得过丰硕成果，优秀的专家学者大多云集于此。因此，委员会的既定目标是，各个基地都应该在再生医疗领域勇于创新、引领世界，具体来说，就是综合开发以人类 iPS 细胞为中心、具有高度独创性的人类干



细胞创新型操作技术，以及与治疗疑难杂症、生活习惯病相关的已经进展至临床研究阶段的治疗技术。

另外，委员会于同年4月7日确定了与基地筹建工作密切相关、旨在推进研究开放工作的“个别研究项目”的实施机构。“特别研究项目”包括以下三个组成部分：

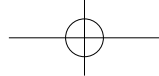
（1）筹建供研究使用的干细胞银行部分：提供脐带血以及其他人类干细胞，以便保障科研用途的后勤供给；

（2）干细胞制备部分：与干细胞本身密切相关的核心技术研究开发；

（3）干细胞治疗领域部分：旨在利用移植手段将从干细胞分裂出来的细胞用于治疗疑难杂症以及生活习惯病的研究开发。

据点筹建工作以及个别研究项目所选定的研究团队，其负责人的年龄清一色都在40~50岁之间，正是年富力强的阶段，并且其技术也处于世界顶尖水平，取得成果乃是众望所归。这个项目中，既包括脐带血业务，也包括涉及干细胞治疗研发领域的体性干细胞研究业务，但凡我们视野所及的关联领域皆在扶持之列，而不仅仅是为了单纯扶持 iPS 细胞研究。

文部科学省负责制定战略目标，具体实施机构则是JST。为了落实文部科学省下达的战略目标，JST对相关研究项目进行了公开招标，将其命名为“战略性创造研究推进项目”，并且负责具体实施。文部科学省为了推动有关 iPS 细胞研究，特意制定了十分具体的战略目标，即“通过立足于细胞重新编程的干细胞制备、控制等手段，研究开发具有创新性的医疗基础技术（CREST）”。JST加大了对山中教授研究团队的扶持力度，并且开始组织实施“iPS 细胞制备控制等医疗基础技术项目”以及“iPS 细胞与生命机能项目（前沿项目）”。随后，为了在新年度展开研究工作，JST于2008年1月28日开始公开招标。CREST型研究旨在确定



iPS 细胞的效率并且能够对其实施控制，由那些活跃在一线的研究人员担纲负责研究工作；而前沿型研究旨在解析细胞重新编程的内在机制，则以扶持年轻学者为主。CREST 型研究统筹由庆应义塾大学教授须田年生负责，前沿型研究统筹则由理化学研究所神户分所副所长西川伸一教授负责，二人各司其职。

上述研究扶持政策的对象，并非仅限于文部科学省所直属的大学以及理化学研究所，厚生省所管辖的国立精神神经中心、国立生育医疗中心，以及经济产业省所管辖的产业技术综合研究所的研究工作也享受同样的扶持政策。另外，正如前文所述，再生医疗落实化项目的项目执行官，由厚生省麾下国立精神神经中心神经研究所所长高坂新一担任。也就是说，文部科学省并非闭门造车，而是集结全日本的科研力量，争取从基础医学到临床医学全面开花。

1.4.2 iPS 细胞研究网络的形成与中央政府各个部门之间的相互合作

在处于最尖端水平的各个科研小组之间共享信息，在知识产权、研究材料的使用方面相互提供方便，无疑与提高科研效率、加速项目进程密切相关。关于这一点，当时的文部科学大臣渡海纪三朗不惜三令五申。因此，综合战略中明确指出，文部科学省与 JST 通力合作，启动了“iPS 细胞专家网络工程（以下简称‘网络工程’）”，京都大学 iPS 细胞研究中心承担该网络工程办公室^[13]的职责。另外，为了推进网络工程整体的顺利运营，还单独设立了网络工程运营委员会，委员长由山中教授担任；委员包括再生医疗落实性项目的项目执行官高坂新一、运营官赤泽智宏，CREST 型研究统筹主管须田年生，前沿型研究统筹主管西川伸一，以及文部科学省生命科学课课长（启动初期由我担任）（图 1-5）。

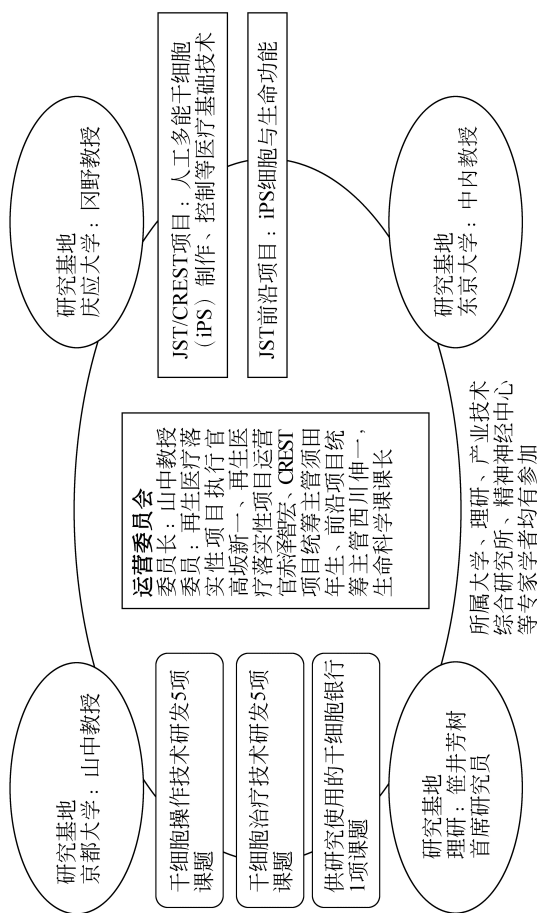
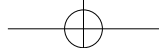
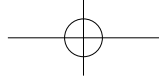
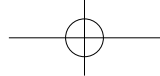


图 1-5 文部科学省 iPS 细胞专家网络工程



描绘宏图固然轻而易举，实际运营却是举步维艰。对于科研人员来说，普遍存在“同行是冤家”的现象，因此在信息共享的问题上虽然大家满口应承，但其实都是小和尚念经——有口无心。在网络工程初具规模之际，为了从知识产权的角度获取专业性的意见，文部科学省与内阁府知识产权战略总部办公室以及日本制药工业协会等产业界机构进行了探讨。最终的结果就是，规章制度的制定以及日常运营等庶务，皆由 iPS 细胞专家网络工程办公室全面接管。

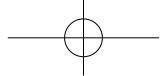
关于 iPS 细胞研究的振兴计划，具体措施几乎全部由文部科学省独家负责；后来，厚生劳动省、经济产业省等机构所制定的措施也得以充实其中。人类 iPS 细胞制备成功的论文发表之后，仅仅事隔一个月就取得了上述成果，虽然进展神速但相关政策毕竟局限于文部科学省的管辖范围内。从翌年（2008 年）开始，我们与厚生劳动省研究开发振兴处、经济产业省生物化学产业处密切联系、频繁会面、积极磋商，就日本首创的科研成果——iPS 细胞今后应该如何发展的问题进行了充分的探讨。其中涉及的产业化、知识产权、临床研究等课题，显然不是仅凭文部科学省一家之力就能解决的，政府各部门之间只有建立起这样密切合作的体制，才能迅速做出反应，相关情况将在第 2 章中详细论述。另外，综合科学技术会议也召集了 iPS 细胞研究工作组会议，提出了“加速 iPS 细胞研究工作的当务之急与推动方法”。综合科学技术会议的作用，并不是就个别研究项目的内容等细节问题下达具体的指示，而是打破中央政府内部（内阁府与各省之间）的条块壁垒，为我们指明前进的大方向。随着 iPS 细胞研究的进展，相关协调工作势必更加深入、广泛地进行，因此我们对综合科学技术会议所能发挥的这种战略协调作用寄予了厚望。



1.4.3 iPS 细胞研究所的成立及设施兴建

正如前文所述，作为 WPI 项目——“物质－细胞综合系统基地”的一个组成部分，“京都大学 iPS 细胞研究中心（CiRA:Center for iPS Cell Research and Application）”确定成为 iPS 细胞研究的基地，该中心于 2010 年 4 月落成，后来发展成为京都大学的一个正式的研究所，即“iPS 细胞研究所”。文部科学省决定对由山中教授担任中心主任的 CiRA 予以扶持，具体措施就是援建一栋 12 000 平方米的建筑物，该建筑物于 2010 年 4 月竣工。同年 5 月，研究所举行了启用仪式，研究工作得以加速进行。这栋研究大楼的设计充分体现了山中教授的设想（本章开头部分曾有提及）。实验室研究负责人所在的房间并不是单独隔离的单间，而是在一个大房间内集体办公，即便各自研究室的隶属关系不同，研究人员相互之间也能够通过这个开放型的实验室清楚地知道对方在做哪些实验，彼此之间交换意见也变得轻而易举。另外，教授作为研究工作的负责人，教授的研究室及会议室所使用的都是玻璃隔断墙，室内的所有动态室外都可以看得一清二楚。而在日本的其他大学却是各成体系，其他研究室都在从事哪些研究，彼此之间很难知情，共同研究根本无法开展；山中教授洞悉其弊，提议改进，因此我们在援建研究大楼的时候就充分采纳了他的主张。为了开展临床应用的研究工作，研究大楼中还特意设置了配备最尖端仪器的细胞培养室与动物实验室。

像这样的开放型实验室在日本并非没有先例，东京女子医科大学与早稻田大学共同设立的“东京女子医科大学、早稻田大学联合尖端生命科学研究教育机构（TWIns）”就是其中之一。TWIns 的实验室就是开放型的大房间，并且空间宽敞，可以确保研究人员之间便捷地交换意见。最近，日本各个大学为了加强各

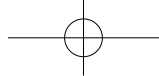


个研究室之间的相互交流，像这样的开放型研究室正在陆续增加。不过，有人对此表示了不同的看法，我们曾经收到过这样一份报告^[14]：就美国的科研体制而言，跨越研究室的交流活动并非长盛不衰，对于其他研究室的人员以及外来造访人员前来参观造访时，也存在内外有别的问题，当讲不当讲，讲到什么程度都是有规定的。回到日本来看，研究室与研究室之间的隔断墙其实非常低矮，简直令人吃惊。这两种意见针锋相对，与其说是日本与美国之间的客观差异，倒不如理解为研究机关或者主持研究室工作的负责人之间的主观差异更加确切。像 CiRA 新研究大楼这样，刻意在研究室之间不再设置隔离墙、保持良好通风的工作环境的确是个创举，我们希望利用这个建筑格局，促使研究人员之间相互激励，以便取得更加优异的研究成果。

2008 年年底，内阁会议确定通过了 2009 年度政府预算案，于是我们结合预算案，对《iPS 细胞研究等尖端项目的加速发展综合战略》进行了修订。在修订后的综合战略中，对内阁府及其他省厅、综合科学技术会议所制定的相关措施也有所涉及。主要的新列事项包括：建立健全旨在扩充 iPS 细胞研究基础的平台，通过产官学（即产业界、政府、学术界）相互合作的方式，为加速取得研究成果并且回报社会而对相关知识产权予以必要的扶持；推进内阁府、文部科学省、厚生劳动省、经济产业省这 4 个中央政府机构之间的相互合作，灵活运用“尖端医疗研发特区（即所谓的超级特区）”政策。

1.4.4 iPS 细胞技术平台与 iPS 细胞标准化

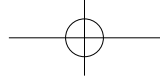
作为文部科学省“再生医疗落实性项目”第Ⅱ期工程，正如前文所述，以 iPS 细胞研究据点（京都大学、庆应义塾大学、东京大学、理化学研究所）为中心，扩展了 iPS 细胞研究的外延，



积极促进“iPS 细胞技术平台”的推广，以便充实大规模技术传播的基础。通过这个平台，可以举办 iPS 细胞制备技术、分裂技术讲习会，实施 iPS 细胞培养计划，制备并提供针对特定疾病的 iPS 细胞，推动 iPS 细胞标准化。该项目第Ⅱ期工程在 2009 年度的预算审核中获得通过，得以顺利进行。

正如前文所述，iPS 细胞在疾病研究领域可能会发挥巨大的作用，而对于那些日常研究中并不涉及干细胞领域的科研人员来说，势必与 iPS 细胞擦肩而过、渐行渐远。另外，有的学者对日、美两国的现状对比表示不满：美国的情况是，具备人类 ES 细胞相关经验的技术专家人数众多，因此很容易从其他领域调集人手参与 iPS 细胞的研究工作；而日本的情形则是，具备人类 ES 细胞相关经验的科研人员及科研支援人员（即二线梯队人员）为数不多。即便从现在开始增加人类 ES 细胞专家人数，积极扩充二线梯队，结果也是缓不济急，并无现实意义。因此，我们决定举办讲习会，实施 iPS 细胞培养计划，以便普及从 iPS 细胞转变为体细胞的分裂技术。就美国目前的情况而言，虽然布什总统领导下的联邦政府对人类 ES 细胞研究项目的经费拨款有所限制，但该项目获得了州政府以及民间科研资金的大力支持，以至具备人类 ES 细胞相关经验的科研人员及科研支援人员为数众多。

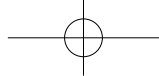
京都大学 iPS 细胞研究中心、理化学研究所生物资源中心以及厚生劳动省管辖的独立行政法人——医疗基础研究所，目前都可以向渴望使用 iPS 细胞的申请者提供相关产品。至于非营利学术研究机构所需要的 iPS 细胞，则由理化学研究所生物资源中心负责供应。但从知识产权保护的角度来看，如此分工并非没有瑕疵，正确的程序应该是这样的：首先，申请者向京都大学提交承诺书；再由京都大学出具供货承诺书；然后与理研生物资源中心办理下一步的交接手续。另外，在公布研究成果的时候，必须提



前 60 天通知京都大学；关于专利申请也是如此，在提交申请后的 60 天内必须通知京都大学。从 2009 年 10 月开始，相关手续得以简化，但仅限于申请者与理研之间的相关义务，具体规定是，研究成果的事前告知义务与专利申请中的事后告知义务全部取消。原先那套烦琐的手续不仅造成供货迟缓，而且显然也与推广使用 iPS 细胞的宗旨相违背。

另外，疾病研究人员为了解析疾病的机理，或许会擅自制备 iPS 细胞，如若对其放任自流，有时难免会造成不测之祸。因此，我们决定开设新业务，即由患者的体细胞制备 iPS 细胞，并且向申请者提供这种 iPS 细胞。关于这项业务，将在后文涉及细胞银行的内容中再详细叙述。

本书到此为止，关于“iPS 细胞”的叙述已经连篇累牍，并且向读者介绍了全球专家学者采用各种各样的方法制备 iPS 细胞的情况。但是到底应该如何鉴定 iPS 细胞？具有怎样的特征才算得上是 iPS 细胞呢？这些问题其实尚无定论。因此，为了在医疗、产业领域推广使用，就必须确定 iPS 细胞的定义以及确定其定义所需特征的具体“标准”。今后研究工作进展到实用化阶段，每当实施新药遴选、再生医疗的时候，iPS 细胞到底是用什么方法制备的？具有哪些特征？这些问题都必须明确做出交代。不过目前的问题在于，即便能够归纳出所谓的“特征”，但到底应该如何测定？测定的基准又是什么？这些最基本的确定条件依然悬而未决。另外，利用 iPS 细胞很容易分裂出神经细胞或胰腺细胞，这样的特征或许可以成立；虽然在多能性方面表现不佳，但在治疗方面比较适合，这种情况或许也可以算是特征。为了在客观上确切把握这些特征，就必须将其数值化。为了向实用化、产业化阶段顺利过渡，数值化工作就不能等到基础研究完成之后再从容探讨，而是必须从初始阶段就与基础研究并行作业，以便提前做



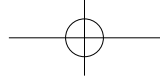
好准备。正如本书第2章“iPS 细胞研究规划图”中所述，标准化是一个迫在眉睫的重要课题。另外，学院派科研人员的强项是撰写研究论文，像标准化这样的基础性课题很难与论文结缘，学院派对此未必得心应手，事实上他们在实际工作中也毫无进展。因此，关于标准化的工作必须加强与产业界的通力合作，以便另辟蹊径、取得突破。

在 JST 刊行的产官学合作期刊上登载了一篇文章^[15]，明确指出了 iPS 细胞标准化以及为此建立横截面研究组织架构的必要性，而这种组织架构并不是一所大学、一个研究所或者一家企业能够完全凭借自身实力单打独斗完成的。关于这个问题，正如本章前文所述，日本在 iPS 细胞的标准化以及专家网络工程方面已经起步，并且正在全面推动既合作又竞争的科研体制。

1.5 iPS 细胞研究的伦理问题与安全性的相关探讨

1.5.1 伦理问题的应对

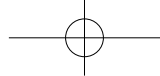
因为 iPS 细胞来源于体细胞，并且不伤害胚胎，与人类 ES 细胞相比，伦理问题并不突出，所以不必制定像《人类 ES 细胞指导方针》（本书第4章中详细介绍）那样详尽的规则。但是，iPS 细胞在原理上也是由精子、卵子这样的生殖细胞分裂出来的产物，而且完全可以使这些 iPS 细胞受精，然后用来制备胚胎，因此必须制定应对的办法。早在获悉人类 iPS 细胞制备成功的报告之前，文部科学省就制定了《关于制备人类 ES 细胞及其使用的指导方针》，其中明文规定以下事项：①不得将使用人类 ES 细胞所制备的胚胎向人体或动物胎内移植，不得使用其他方法将人类 ES 细胞培育成生殖个体；②不得将人类 ES 细胞导入人类胚胎；③不得将人类 ES 细胞导入人体胎儿；④不得将 ES 细胞制成生殖细胞。



iPS 细胞与 ES 细胞具有同样的能力，因此作为多能性细胞在伦理上存在共性，于是我们就 iPS 细胞及其伦理问题展开了探讨。经过政府各部门伦理委员会的初步审查形成了这样的结论：在事先向科学文部省报备的前提下，可以将 iPS 细胞制成生殖细胞但不得制成胚胎。2010 年 5 月，文部科学省在修正《人类 ES 细胞指导方针》《人类 ES 细胞的制备及分配指导方针》等的同时，还制定并公布了《关于开展由人类 iPS 细胞以及人体组织干细胞制备生殖细胞研究工作的指导方针》^[16]。

另外，美国生命伦理智库海斯汀中心（The Hastings Center）在其发行的学术杂志 2008 年 1—2 月刊上，刊载了一篇涉及 iPS 细胞伦理问题的论文^[17]。其中提出了这样的观点：虽然从患者那里获取 iPS 细胞的做法可以成立，但即便让对方切实签署了知情同意书，明确告知了相关风险，也难免令细胞提供者对治疗效果抱有过高的期望；另外，为了能够正确评估细胞的分裂能力以及临床研究的效果，研究人员可能将人类 iPS 细胞移植到实验动物体内，制备出嵌合体动物并且进行实验，这个事实也应该如实告知细胞提供者。人类 iPS 细胞还会成为从人体中获取的实验样本，其中涉及个人信息保护的问题（相关情况将在第 4 章中详细论述）。如果将人类 iPS 细胞用于解析人类染色体组，那么就必须严格遵守与人类染色体组相关的规则及规定。

2009 年 12 月，细胞生物学学术杂志《细胞》刊载了一篇由 17 名来自不同国家的研究人员共同完成、主题为“iPS 细胞：政策问题示意图（iPS Cell: Mapping the Policy Issues）”的评论剪辑^[18]。日本方面的代表是京都大学副教授加藤和人，他的专业领域就是科学传播。该评论剪辑提出了 iPS 细胞在伦理、法律、社会学等方面的诸多课题，并且着重列举了一些非常具体的问题，诸如细胞提供者的隐私保护问题、同意权及撤回同意权的问题，

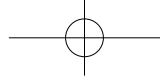


以及 iPS 细胞制备完成之后细胞提供者的权利问题，其中包括知识产权问题、iPS 细胞的人性化使用问题以及向临床阶段过渡的问题。这些课题中的大多数问题其实并非 iPS 细胞所特有，而是在处理来源于人体的细胞时所面临的共性问题，而且我们对其中的很多问题已经有所探讨。不过共性之中毕竟还存在特性，“iPS 细胞的人性化使用问题”想必就是 iPS 细胞所特有的问题，其中包括制备生殖细胞以及由此制备胚胎，将动物用来制备人类的脏器，即所谓制备嵌合体动物的研究，等等。关于生殖细胞的问题，日本的应对方针就是按照上述原则进行的。另外，关于嵌合体胚胎的研究问题，在探讨克隆技术的时候就已经引起了不少议论，当时的观点大致就是，将其视为“动物性集合胚胎”，按照《克隆技术规则法》及其下位法规《特定胚胎指导方针》的相关规定处理。不过关于将使用 iPS 细胞的动物制备成嵌合体动物的问题，还要有待今后予以充分的探讨。

1.5.2 安全性问题的应对

为了将新技术应用于医疗实践，造福于全体国民，首先必须确保安全并采取必要的保险措施，其中包括制定安全标准，科学、公正、迅速地实施安全审查，纳入医疗保险目录，等等。

如果无法确保安全性，那么许多新型治疗方法的实用化就根本无从谈起，诸如利用从 iPS 细胞分裂出来的细胞所进行的细胞治疗、利用组织工程学的方法所进行治疗，等等。例如，原本打算将 iPS 细胞分裂成血液细胞，结果却分裂成了骨细胞；原本打算用于细胞治疗的细胞却变成了癌化细胞，或者由细胞分裂出来的物质人类根本无法控制。如果造成这样无的放矢、事与愿违的结果，那么确保安全性云云显然就成了无稽之谈。但是，就目前的状况来看，要想实现完善可靠的分裂诱导还存在困难，而且

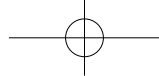


向 iPS 细胞中插入重新编程的基因时，其危险性如何目前还不得而知；重新编程后所造成的影响也尚未完全解析清楚^[19]。

医药品医疗器械综合机构（PMDA）是厚生劳动省所管辖的独立行政法人，担负医药品的安全审查工作。该机构的工作人员提议如下：作为其行政使命之一，就是在维护医药品的质量、安全性、有效性的同时，为如何合理、高效、现实地推动实用化指明方向，并且在必要的情况下予以政策扶持；为了促使药品能够早日问世、造福于患者而采取相应的措施，打造政策环境，通过制定指导大纲、组织各种评审咨询、合理化审查等方式来达到目的^[20]。今后，PMDA 有望发挥重大作用，关于 iPS 细胞的治疗技术将如何发展，以及判断其安全性及有效性所必需的明确标准，均由该机构相机把握并负责公示。以 iPS 细胞为主导的干细胞技术目前仍然是一项新技术，因此该技术的审查机构与研究机构应该从初始阶段就通力合作，以免各自为政、步调不一。不过届时也要避免出现另外一个倾向，那就是监管部门与业务部门沆瀣一气，必须在确保透明性方面建立有效的机制。

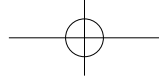
鉴于目前的这种状况，关于再生医学，也就是利用由以 iPS 细胞为主导的干细胞所分裂出来的细胞进行细胞治疗、利用组织工程学的方法所进行治疗等新型医疗技术，为了将其运用于医疗实践，就必须对有关安全审查的内容进行探讨。这将在本书第 7 章有关临床研究以及疗效的部分详细介绍，此处毋庸赘述。

人们对 iPS 细胞的关注日益高涨，并且对其寄予厚望。为了不辜负大家的期待并且切实取得信任，我们将在伦理性、安全性方面的问题上积极采取措施，并且及时向公众披露信息，信息披露必须做到通俗易懂。此外还要大力推行科学传播，相关情况将在第 IV 部分详细介绍。



注释：

- [1] K Takahashi et al. Induction of Pluripotent Stem Cell from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors[J]. Cell 131 (2007), 861-872.
- [2] K Takahashi, S Yamanaka. Induction of Pluripotent Stem Cell from Embryonic and Adult Human Fibroblasts Cultures by Defined Factors[J]. Cell 126 (2006), 663-676.
- [3] 参照 <http://www.nistep.go.jp/notice/nt061226.html>
- [4] 石井哲也. 什么是 iPS 细胞 [J]. 病理与临床, Vol. 27, No. 4 (2009), 338-343.
- [5] 冈野荣之. iPS 细胞实在神奇 [M]. 讲谈社 (2009), 14.
- [6] 同注释 [4]
- [7] 泽芳树. 将成肌细胞片层向心肌中移植 [J]. 病理与临床, Vol. 27, No. 4 (2009), 344-347.
- [8] 鸟山裕司. 与新药研发工艺相关的生物制剂研究环境——从问卷调查与专利申请分析的角度来观察日本所面临的课题 [J]. 政策研究新闻, No. 28 (2009), 1-6.
- [9] 川上雅弘, 加藤和人. 胚胎医学与社会之间的关系——胚胎医学面向社会的信息披露与伦理方面的思索研究 [J]. 再生医疗, Vol. 18, No. 4 (2009), 42-46.
- [10] 田边刚士, 高桥和利, 山中伸弥. 制备 iPS 细胞的轨迹与前景展望 [J]. 再生医疗, Vol. 7, No. 2 (2009), 83-89.
- [11] 参照 <http://www.stemcellproject.mext.go.jp/01/book01.pdf>
- [12] 丹羽仁史. 将多能性诱导进入分裂细胞的转录基因网络的结构剖析 [J]. 再生医疗, Vol. 7, No. 3 (2008), 46-50.
- [13] 网站主页 <http://www.iPS-network.mext.go.jp/>
- [14] 藤井直敬. 连接的大脑 [M]. NTT 出版 (2009), 67-68.
- [15] 横关智一. 日本的 iPS 研究——在总体战中建立具备横断面研究能力的组织架构乃是当务之急——回顾这一年 [OL]. <http://www.sangakukan.jp/journal/main/200910/pdf/0910-02.pdf>.
- [16] 指导方针, 参照 http://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n592_H01.pdf



- [17] Insoo Hyun.Stem Cells from Skin Cells:The Ethical Questions[R].Hastings Center Report 38, No. 1 (2008) , 21.
- [18] Amy Zarzeczny et al.iPS Cells :Mapping the Policy Issues[J].Cell 139(2009) , 1032-1037.
- [19] 沖田圭介,山中伸弥.人工多能性(iPS)细胞研究的现况[J].最新医学,第64卷,3月增刊号(2009),7-15.
- [20] 岳北和宏,广瀬志弘,鹿野真弓,早川尧夫.药监认可与病理——针对再生医疗早期实用化领域使用细胞、组织的医药产品审查[J].病理与临床,Vol.27, No.4(2009),386-391.