

平成27年度

AMED

再生医療

公開シンポジウム

講演録 & ポスター集

平成28年1月25日開催

Regenerative Medicine

主催：



国立研究開発法人 日本医療研究開発機構

後援：

内閣府、文部科学省、厚生労働省、経済産業省

目 次

◆目次	1
◆「平成27年度 AMED再生医療公開シンポジウム」プログラム	3
講演録	
◆主催者挨拶 末松 誠	6
◆後援挨拶 和泉 洋人	7
◆事業説明 齋藤 英彦 「再生医療の実現化ハイウェイ構想」	8
◆講演 山中 伸弥 「iPS細胞がひらく新しい医学」	11
高橋 淳 「iPS細胞を用いたパーキンソン病治療に向けて」	19
越智 光夫 「関節軟骨再生 ― 基礎から臨床へ ―」	24
阿久津 英憲 「社会に行き渡る医療を目指した再生医療関連産業化」	28
田代 志門 「再生医療における倫理」	32
◆パネルディスカッション	37
◆閉会挨拶	45
ポスター集	
※詳細は48-49ページの「ポスター集 目次」をご覧ください。	
◆ポスター紹介	47
◆事業紹介	119

「平成27年度AMED再生医療公開シンポジウム」のウェブサイト

<http://www.amed.go.jp/news/program/RMsympo2015.html>

- 本冊子のPDF版は、上記のウェブサイトからダウンロードできます。
- 講演映像がインターネット動画配信サービスUSTREAMの「日本医療研究開発機構（AMED）公式チャンネル」にてご覧いただけます。上記のウェブサイトにはリンクがありますのでご利用ください。

13:00~

主催者挨拶 末松 誠

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 理事長

後援挨拶 和泉 洋人

内閣官房 健康・医療戦略室 室長／内閣総理大臣補佐官

13:10~

事業説明 齋藤 英彦

再生医療の実現化ハイウェイ構想
プログラムディレクター／
再生医療実現拠点ネットワークプログラム
プログラムスーパーバイザー／
国立病院機構 名古屋医療センター 名誉院長

13:20~

講演

「iPS細胞がひらく新しい医学」

山中 伸弥

京都大学 iPS細胞研究所 所長 教授

「iPS細胞を用いたパーキンソン病治療に向けて」

高橋 淳

京都大学 iPS細胞研究所 副所長 教授

「関節軟骨再生 ― 基礎から臨床へ ―」

越智 光夫

広島大学 学長

「社会に行き渡る医療を目指した再生医療関連産業化」

阿久津 英憲

国立成育医療研究センター研究所
生殖医療研究部 部長

「再生医療における倫理」

田代 志門

国立がん研究センター
研究支援センター 生命倫理室長

休憩

15:20~

パネルディスカッション

司会 赤澤 智宏

再生医療実現拠点ネットワークプログラム
プログラムスーパーバイザー代行／
東京医科歯科大学 大学院保健衛生学研究科 教授

パネリスト 畠 賢一郎

講演者5名

再生医療実用化研究事業 プログラムオフィサー／
株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング
取締役 常務執行役員 研究開発本部長

16:10~

閉会挨拶 大谷 泰夫

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 理事

ポスター展示

12:00~

展示

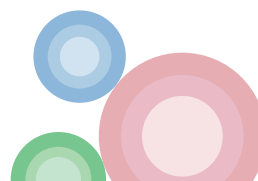
16:30~

解説



平成 27 年度

AMED 再生医療 公開シンポジウム



講演録



末松 誠

Makoto Suematsu

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 理事長

本日は平成27年度AMED再生医療公開シンポジウムに多数の皆様にお越しいただきまして、ありがとうございます。一言、ご挨拶を申し上げたいと思います。

図の右上にあるロゴマークですが、これはAMEDの再生医療研究課の皆さんで相談して作ってくれた再生医療を象徴するロゴマークです。Lが3つありますが、昨年4月にAMEDが発足してから、「3つのLIFE」ということで「生命」と「生活」と「人生」を応援する研究を推進しようというキャッチフレーズを象徴しています。

本日は、患者さんやボランティアの方々にたくさんお越しいただいています。患者さんからいただいた細胞から作製した疾患特異的なiPS細胞というものがありますが、今、その細胞の樹立数が着実に増えてきていて、これを研究者は創薬研究のところで利活用します。その仕事の中から新しい薬が見つかることに大きな期待をしております。このようなところでご協力いただいている患者の皆さんには、研究チームの一員として私どもは大変に期待しておりますので、ぜひ今後ともよろしくお願いします。心より感謝しております。

また企業の皆さんにおかれましても、今後とも大学等の研究機関と協力して再生医療の早期実現に取り組んでいきたいと考えています。

私どもAMEDは昨年4月の発足から9カ月が経ちましたが、再生医療に関しては、既に一昨年、医薬品・医療機器等の法律、再生医療等安全性確保法が成立しています。このような枠組みに加えて、今まで難病研究については、厚生労働省と再生医療に大きな支援をいただいている文部科学省の2省に分割されていましたが、AMEDでは予算の運営ルール等を均一にすることによって両省の協力関係が組みやすいように多面的な制度改革をしております。

AMEDは全国の研究者の希望を吸い上げ、規制の改革にも取り組んでおりまして、そうした中で大きな可能性を秘

めた再生医療が一日も早く患者さんたちのために使えるようにしていきたいと考えています。

最後になりますが、本日はAMEDが推進する再生医療研究開発事業の中から、臨床応用を目指す研究に加えて、産業化の現状あるいは再生医療を取り巻く倫理の問題等についてもプロフェッショナルの先生方にご発表いただく予定です。また、ポスター展示においては本事業に取り組んでいる拠点・課題の研究の進捗状況も発表させていただきます。実施している先生方と直接話す機会に、患者さんとそのご家族だけでなく、今日は再生医療のフィールドに興味を持っておられる高校生の皆さんも来られていると聞いていますので、ぜひこの場を利用して最新の研究成果に触れていただき、再生医療の領域を皆さんで後押ししていただければと考えております。

以上、私の挨拶に代えさせていただきます。どうもありがとうございました。

【図】

平成27年度再生医療公開シンポジウム

開催にあたって

- 患者ボランティアの皆様へ

iPS細胞を活用した創薬研究や、臨床研究/治験への参加などのご協力に心より感謝申し上げます。
- AMEDとしての取り組み：難病克服プロジェクトとの連携強化
 - ✓ 平成28年より「研究費の効率的な運用」を実現しました。研究者の創意工夫によって開発速度の最大化が可能になります。
 - ✓ iPS細胞を活用した創薬研究とこれまでの難病研究との連携を強化し、研究成果の早期実用化を目指します。
 - ✓ AMEDは安全性を確保しつつ、スムーズな研究開発を支援します。
- 企業の皆様へ

再生医療の実用化に向けて、積極的な参画をお願いします。



和泉 洋人

Hiroto Izumi

内閣官房 健康・医療戦略室 室長

内閣総理大臣補佐官

皆さん、こんにちは。和泉でございます。本日は、このシンポジウムに多数の方にご参加いただきましてありがとうございます。

日本は皆さんのご案内のとおり、世界最高水準の平均寿命を実現しています。この平均寿命というのは、物理的に生きている時間です。平均寿命が延びたこともとても大事なのですが、健康寿命を延ばしていきたいと思っています。

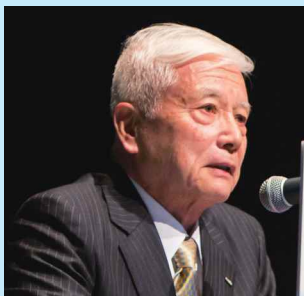
ちなみに、今から100年くらい前、大正何年かになりますが、60歳で定年するとほとんどの人はその後1年くらいで亡くなりました。その時に奥さんは56歳くらいなのですが、その後5年くらいで亡くなりました。今はどうなっているのでしょうか。65歳の定年になると、男性ですらあと15年生きます。女性との年齢差は縮まっているのですが、その時に63歳くらいでそこから四半世紀は生きるのです。この生活が健康なのか、病気なのか、寝たきりなのかで全然違いますし、日本の経済や社会生活にとっても極めて大きな影響があるので、安倍政権は現在、総理を本部長にして健康・医療戦略推進本部と少し難しい名前ですが、政府、民間企業、そして皆さん方のような国民を挙げて健康寿命を延ばしていこうとしています。そのことが日本の超高齢化社会におけるすべての方々の幸せであり、かつ国の持続的な成長につながるというつもりで、この政策を進めています。

再生医療は末松理事長からも話がありましたが、平成26年時点で再生医療等製品は日本でまだ2品目しかなくて韓国やアメリカに後れを取っています。それがさまざまな制度改正を通じてかなり加速化されています。そしてまた、末松理事長はちょっと遠慮してお話になりましたが、AMEDができるまでは厚生労働省、文部科学省、経済産業省と、日本が得意な縦割りの中でばらばらに研究が進んでいて、非常に効率が悪かったです。

それが安倍政権の下で、日本医療研究開発機構というものができて、すべての予算をそこに集めてなるべく基礎研究から臨床まで効率的に進めていこうという体制がやっとなできました。そうした体制を通じて、そしてまた医療や介護、福祉の環境整備を通じて、冒頭に申し上げました健康寿命の延伸を何とか実現したいというのが今の政権の強い思いです。

この後に講演される京都大学の山中伸弥教授、ノーベル賞受賞者ですが、開発されましたiPS細胞のヒト幹細胞などが着実に臨床、そして将来の実用化に向けて進んでいます。そういう中で、このような新しい取り組みがしっかりできるように政府としてこの日本医療研究開発機構とも協力し、そしてまた民間とも協力して環境整備を進めていきたいと思っています。

日本の医療分野の研究開発費はまだ少ないのです。随分増やしましたが、まだ少ないです。どのくらい少ないかといいますと、かつて山中伸弥先生は研究費を稼ぐためにマラソンに出場しました。世界最先端の頭脳が研究費を集めるためにマラソンに出ることがないように、我々政府としてしっかりと研究費も確保します。何度も言いますが健康長寿です。私は今62歳ですから、普通にいくとあと18年生きます。その18年を健康でありたい。健康長寿社会を実現するために、皆さん一緒に頑張りましょう。ありがとうございました。



齋藤 英彦

Hidehiko Saito

再生医療の実現化ハイウェイ構想
プログラムディレクター

再生医療実現拠点
ネットワークプログラム
プログラムスーパーバイザー

国立病院機構 名古屋医療センター
名誉院長

略歴

1963年3月
名古屋大学医学部 卒業

1968年3月
名古屋大学大学院医学研究科修了 医学博士

1976年7月
米国 Case Western Reserve 大学医学部
内科 Assistant Professor

1979年7月
米国 Case Western Reserve 大学医学部
内科 Associate Professor

1982年7月
佐賀医科大学教授（内科学）

1984年10月
名古屋大学教授（内科学第一講座）

1991年7月
名古屋大学医学部長 併任
（～ 1995 年 6 月）

1998年11月
名古屋大学医学部附属病院長 併任
（～ 2000年10月）

2001年4月
国立名古屋病院
（国立病院機構名古屋医療センター）院長

2002年4月～
名古屋大学名誉教授

2006年4月
JR 東海総合病院（名古屋セントラル病院）
院長（～ 2011年3月）

2006年4月～
国立病院機構名古屋医療センター
名誉院長

事業説明

再生医療の実現化ハイウェイ構想

講演に先立ちまして、簡単に本事業の概要を説明いたします。

昨年4月に文部科学省、厚生労働省、そして経済産業省がそれぞれ持っていた予算を日本医療研究開発機構（AMED）に集約して一括管理して効率よく研究を進める体制が整いました（図1）。

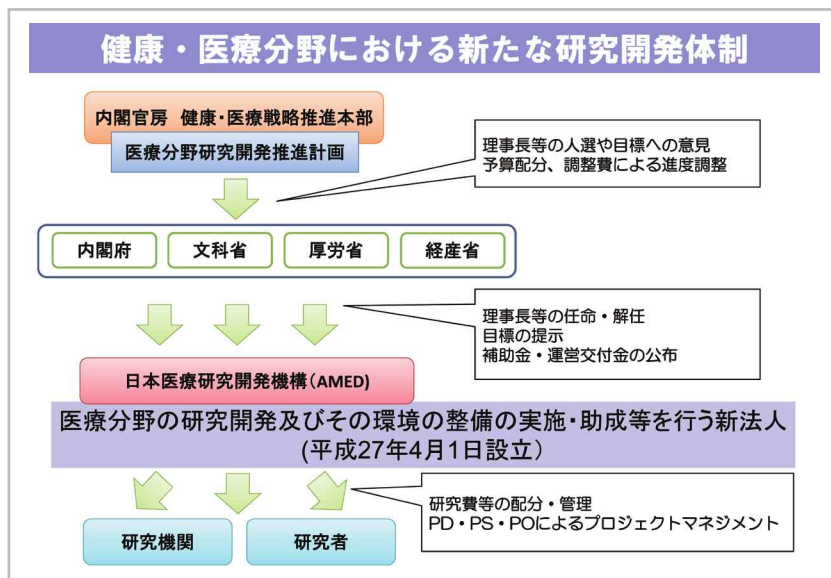
AMEDの事業の中では、がんあるいは感染症と並んで再生医療の研究推進が大きな柱となっています。再生医療は、病気や怪我で役に立たなくなった組織や臓器を体外でつくった細胞や組織で置き換える医療です。従来、治療するのが非常に困難であった難病の有効な治療方法として期待されています。

再生医療の特徴は、幹細胞を使うと

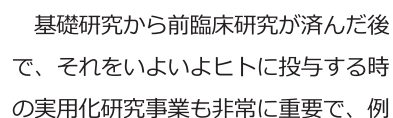
ころです（図2）。幹細胞には2種類ありまして、体性幹細胞は私たちの体のそれぞれの組織にいる幹細胞で、例えば皮膚なら皮膚の幹細胞、軟骨には軟骨の幹細胞、心臓には心臓の幹細胞があります。例えば筋肉の芽の細胞から心筋をつくって心不全の治療をする、あるいは、皮膚の細胞を体外で増やしてやけどの治療を行うということが既に行われています。

もう一つの幹細胞が、図2の下方にある多能性幹細胞と呼ばれる細胞で、特にiPS細胞はさまざまな細胞、神経、心筋、肝臓に分化する能力を持っていますので、分化して組織・臓器をつくり、それを用いて脊髄損傷、パーキンソン病、心不全などの治療をします。

【図1】



再生医療とは



例えばヒトに移植するとなると製造過程もより厳格に、適切な品質管理の下でつくる必要がありますし、さらにできた細胞の保存、輸送、あるいはどのように移植するかという方法の研究が必要です（図5）。

このような再生医療を国民に広く普及するためには、産業化が不可欠です。例えば小規模の実験室レベルの研究を発展させて安く大量に細胞を培養するためには、自動培養装置や培地、あるいは品質を評価する機器が必要になりますが、その開発は企業にも参加していただいて進めています（図6）。

簡単に二、三の成果を紹介しましょう。まずiPS細胞関係では、皆さんもよくご存知のように既に1年半前、神戸の理化学研究所で加齢黄斑変性症の治療の世界初の治療が行われました。それから、HLAの細胞ストックの提供が既に開始されています。さらに、臨床応用への準備段階としては、パーキンソン病に対するもの、血小板の製造、それから心筋シート

の臨床応用が間もなく始まるころです。さらに薬の開発という点では、疾患特異的iPS細胞プログラムで厚生労働省の難病班と協力し、患者さんのご協力を得まして、まれな骨・軟骨疾患に対して病態の解明と治療薬の同定が進んでいます。

それから体性幹細胞を使った再生医療ですが、こちらのほうが長い歴史があり、現在は滑膜の細胞を使った膝の半月板の再生、あるいは角膜の内皮細胞の再生、それから骨・軟骨の再生、あるいは肝臓の再生の臨床研究が既に始まっており、試験先進医療段階にあるものとしては肝硬変に対するものや子供の心不全に対するものが既に行われています。

安全性につきましても、例えばiPS細胞の造腫瘍性に関する研究が非常に進みましたし、先ほど述べました

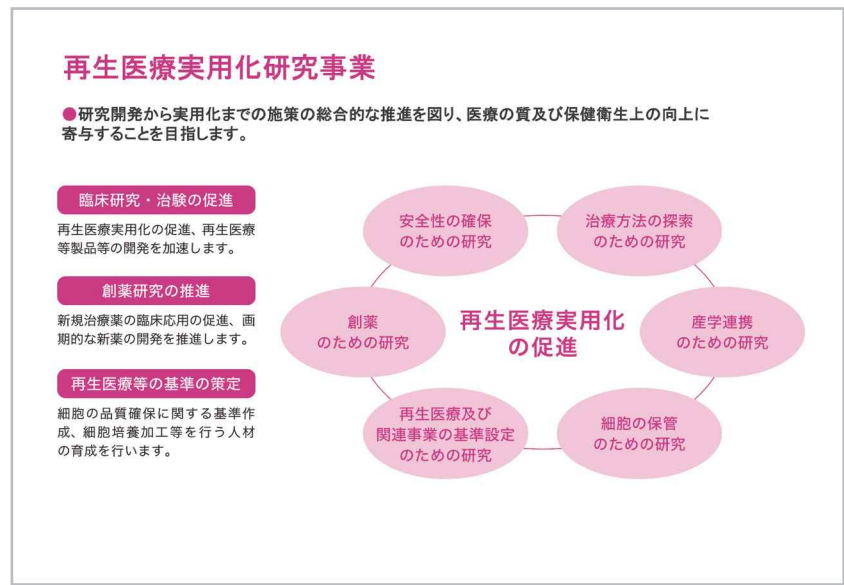
倫理面のこと、あるいは製品化については、例えば細胞を培養する時に培養面に細胞がくっついて増えやすいような基材が開発され、既に市販されています。

再生医療は現在、社会から非常に大きな期待が寄せられていますし、国際的にも激しい競争があります。一方、

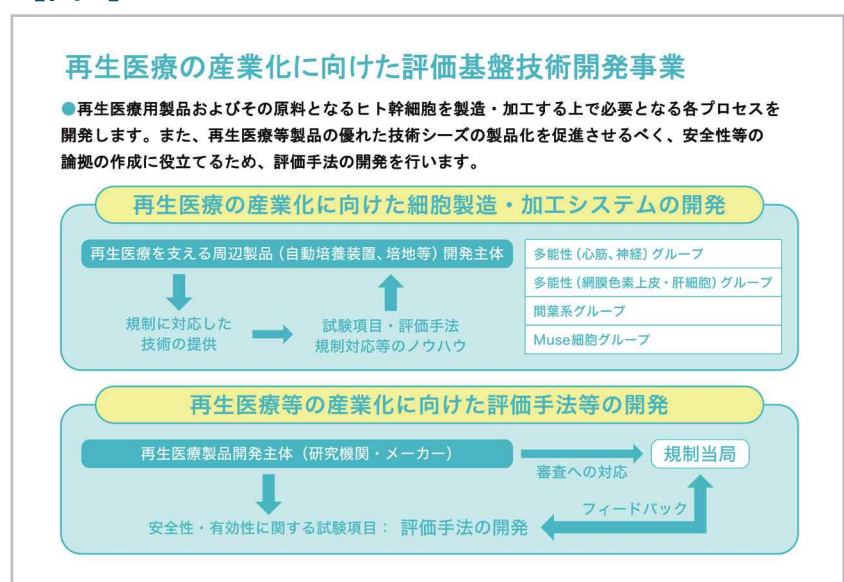
再生医療の臨床応用にはまだ課題も残されており、慎重に進める必要があります。再生医療の安全性と有効性を見極めつつ、一步一步着実に前進することが必要だと思います。

本日はどうか皆さん、最後まで講演を聞き、再生医療の現状をご理解いただければ幸いです。

【図5】



【図6】





山中 伸弥

Shinya Yamanaka

京都大学 iPS細胞研究所
所長 教授

略歴

1987年3月
神戸大学医学部 卒業

1993年3月
大阪市立大学大学院医学研究科博士課程
修了

1987年7月
国立大阪病院 臨床研修医

1993年4月
Postdoctoral Fellow, Gladstone Institute
of Cardiovascular Disease, San Francisco,
CA, USA
Research Fellow, University of California,
San Francisco, CA, USA

1996年1月
日本学術振興会 特別研究員

1996年10月
大阪市立大学医学部薬理学教室 助手

1999年12月
奈良先端科学技術大学院大学
遺伝子教育研究センター 助教授

2003年9月
奈良先端科学技術大学院大学
遺伝子教育研究センター 教授

2004年10月
京都大学再生医科学研究所
再生誘導研究分野 教授

2007年8月
Senior Investigator, Gladstone Institute
of Cardiovascular Disease, San Francisco,
CA, USA

2007年9月
Professor of Anatomy, University of
California, San Francisco, CA, USA

2007年10月
京都大学物質—細胞統合システム拠点
教授

2008年1月
京都大学物質—細胞統合システム拠点
iPS 細胞研究センター センター長

2010年4月
京都大学iPS 細胞研究所 所長

2012年6月
京都大学iPS 細胞研究所 教授

2012年6月
京都大学 物質—細胞統合システム拠点
連携主任研究者

2013年4月
京都大学 物質—細胞統合システム拠点
学術顧問

講演 1

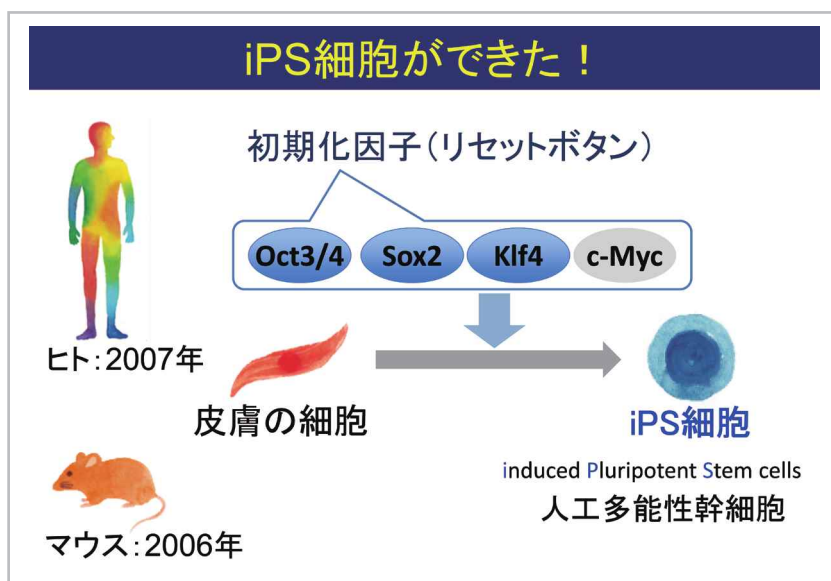
iPS細胞がひらく新しい医学

iPS細胞発表

今から10年前、皆さん自分が何をしていたか覚えていらっしゃるでしょうか。多くの方は、10年前のことですから急に言われてもわからないと言われると思いますが、私は10年前の1月に何をしていたか明確に覚えています。このiPS細胞という技術を世界の研究者に初めて、カナダで行われた学会で発表しました。世界中の研究者が集まっていた。その時の反応は、「本当だったらすごいね」という程度のものであったと思います。なぜ信じてもらえなかったかということ、このiPS細胞は非常に簡単にできるからです。4つの遺伝子の組み合わせを私たちの研究室で見つけ、これらの遺伝子を最初はマウスの皮膚の細胞に導入しました（図1）。今日は高校生も来られていると思いますが、高校の授業でもできるような技術です。そういう簡単な方法で、皮膚の細胞だった細胞が万能細胞であるiPS細胞になる。受精卵からつくる万能細胞にES

細胞というものがありますが、そのES細胞とほとんど区別がつかないような万能細胞が、たった4つの因子を入れるだけでネズミの皮膚細胞からできるという簡単な方法であったため、信じてもらえなかった、というのがちょうど10年前でした。その後、2006年8月に論文で正式に報告を出しましたが、論文になってからもなかなか信じてもらえずに非常に悔しい思いをしたことを覚えています。しかし、翌年2007年には私たちを含む世界中の複数のグループが、同じ遺伝子の組み合わせで人間の皮膚の細胞からiPS細胞ができるという報告をほぼ同時に行いました。それによって、信じてもらうことができたようになったのですが、同時に、世界中の研究者を巻き込んだ研究と開発のものすごい競争が2007年くらいから始まりました。

【図1】



iPS細胞の能力

最初のiPS細胞は皮膚の細胞からつくりましたが、今は皮膚以外の多くの細胞からつくることができます。いま私たちがiPS細胞づくりの中心としているのは血液の細胞です。少数の遺伝子を外から送り込むと、まったく性質も能力も外観も違う細胞になります。それがiPS細胞、万能細胞です。いったん万能細胞になると、ほぼ無限にどんどん増えだします。体には200種類以上のさまざまな細胞が存在していますが、iPS細胞は、増やした後でいろいろな刺激、薬の刺激などを適切に加えると、さまざまな細胞をつくりだすことができます。どんな細胞かというと、拍動する心臓の細胞、脳の細胞、肝臓の細胞などありとあらゆる細胞を、元々は少量の血液細胞だった細胞から大量につくりだすことができます（図2）。こういった細胞は10センチくらいのプラスチック皿の上で培養するのですが、iPS細胞を使うとほぼ無限に増やすことができるので、こういう何百枚ものプラスチックの皿に心臓の細胞をiPS細胞からつくりだすことができます。この技術を使いますと、脳の病気の人であれば脳の細胞、心臓の病気であれば心臓の細胞と、病気になっている部分の細胞をiPS細胞から大量につくりだすことができるようになりました。

iPS細胞研究所の設立と目標

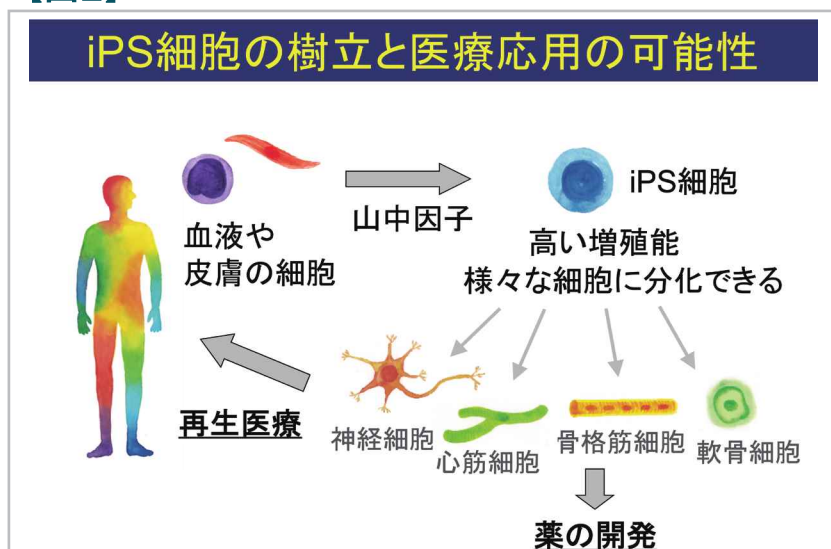
この技術を用いて今、私たちは2つの医療応用を目指しています。1つが再生医療です。そして2つ目が薬の開発、創薬です。いま日本中、そして世界中の多くの研究者がこの2つの医療応用を目指して、ある時は協力しながら、そしてある時は競争しながら日夜、研究を進めています。

iPS細胞をつくる最初のステップは、私の研究室の10名くらいの小さなグループで行いましたが、再生医療や薬の開発という実際の患者さんの元に届けるという医療応用の段階になると、10人

というチームだけではできません。それぞれの患者さんをみながら病気の研究をされているフィジシャンサイエンティスト、診療しながら研究している先生方、そして薬の研究開発を行っているプロの方々、そしてまた研究を支援するような知的財産の専門家、こういうシンポジウムを企画するサイエンスコミュニケーターなど、いろいろな人材が集まらないとiPS細胞の医療応用を実現することはできません。そこで京都大学では、いろいろな人材を集めて、iPS細胞の2つの医療応用を推進するために新しい組織をつくりました。それがiPS細胞研究所です（図3）。文部科学省のご支援で非常に

立派な最先端の研究施設をつくっていたいて、ここを舞台に新しい京都大学の部局である私たちの研究所が2010年4月1日に設立しました。日本語名はiPS細胞研究所ですが、英語名はセンター・フォー・iPSセル・リサーチ・アンド・アプリケーション。最後の「アプリケーション」というのは「応用」という意味ですが、これが私たちにとっては一番大切な単語です。頭文字を取ってCiRA（サイラ）と呼んでいますが、最後のAが私たちの使命です。すなわち、私たちの使命はiPS細胞の医療応用です。

【図2】



【図3】



2010年に研究所ができた時に目標を掲げました（図4）。まず、iPS細胞は新しい技術ですから、この基盤技術をしっかり確立して知的財産を公的機関である京都大学がしっかり確保すること。これが1つ目です。2つ目は、再生医療用のiPS細胞のストックをつくって国内外に提供すること。3つ目は、そのストックの細胞を使ってiPS細胞の再生医療の臨床試験を開始すること。そして4つ目は、患者さん由来のiPS細胞を使って難病や希少疾患の創薬を大学で行うこと。この4つです。本日は時間の関係もありますので、3つの再生医療に関わるところについて簡単に紹介したいと思います。

知的財産の確保

順番は少し前後しますが、まず知財について、そして3番目の再生医療の臨床試験について、そして最後にiPS細胞のストックについて、お話ししたいと思います。研究所ができた時に、まず知財の確保に全力を尽くしました。製薬会社の現役の知財部の方に頼み込んで、製薬会社を辞めて研究所に移ってもらい、知財の確保に臨んできました。知財というのは民間企業にとっては、ある技術を独占するためのものですが、私たちが知財にこだわったのはまったく逆で、iPS細胞という技術を独占させないために知財にこだわりました。なぜかといえば、早い段階から欧米のベンチャー企業などがある技術を独占してしまうと、その技術で画期的な薬ができたとしても、ものすごく高額な医療になってしまいます。去年、肝臓の画期的な薬ができました。飲み薬を3カ月飲むだけで肝臓から肝炎のウイルスが消えてしまうという薬ですが、非常に小さな錠剤です。この1錠がいくらくだと思われませんか。1錠8万円です。なぜそんなに高くなってしまふのか。一つには、早くから欧米のベンチャーがその技術を握っていたからだと思います。同じようなことを

【図4】



【図5】



iPS細胞では決して起こしてはいけないという思いから、知財の確保に京大として一生懸命に取り組んできました。その成果として、現在、京都大学が保有しているiPS細胞の樹立に関わる基本特許は世界中で成立しています（図5）。日本、アメリカ、ヨーロッパを含む世界30カ国と1地域で特許が成立していますので、これによって世界の誰もがiPS細胞技術を使える状態にすることができました。ですから、

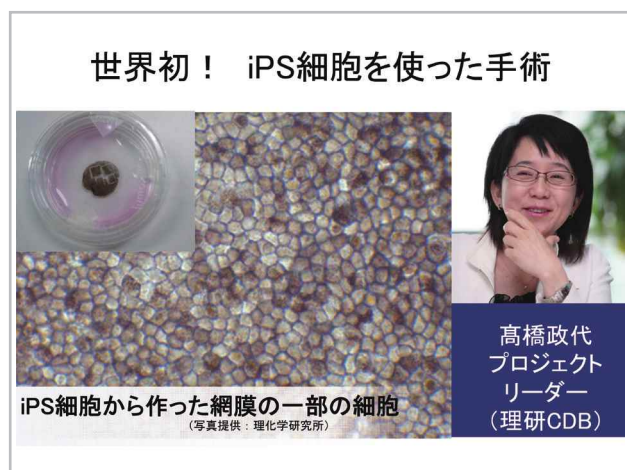
1つ目の目標については相当部分、達成できていると考えています。

世界初の臨床応用

いよいよこのiPS細胞を使って再生医療を実現していく必要がありますが、こちらもこれまで国から非常に大きな支援をいただいたおかげで、iPS細胞を使った再生医療に関しては日本が世界でも先頭を走っていると思います。その中でも、いくつかの病気やけ

がについては臨床応用が間もなく始まると言われています。この中でも、早いものでは既に臨床応用が始まっています。神戸の理化学研究所の高橋政代先生のチームの研究です（図6）。黄斑変性といわれる視力がどんどん落ちてしまう病があります。加齢に伴うもので、高齢化に伴い日本でもどんどん増えていますが、光を受け止める網膜の一番後ろに真っ黒な1層の細胞があります。その細胞があるから光をしっかりと受け止められるわけですが、加齢に伴ってその真っ黒な1層の細胞の層が破れてしまったり、逆に分厚くなってしまったりして光をきちんと受け止められなくなる。これが加齢黄斑変性の原因です。1年半前に、加齢黄斑変性の患者さんの皮膚の細胞からiPS細胞を高橋政代先生のチームがつくられて、そしてiPS細胞から健康な網膜の細胞をつくり、患者さんの痛んでしまった網膜の細胞と入れ替えるという手術を行われました。1年半が経過しましたが、患者さんは非常に経過がよいとのこと。副作用はもちろんありませんし、治療前は毎月、網膜に直接注射しないと視力がどんどん低下していたのですが、手術後はそういう注射をしなくても視力の低下は起こっていないということで、非常に順調に経過していると高橋先生から伺っています。まさに臨床応用が既に始まっている例です。

【図6】



パーキンソン病の治療に向けて

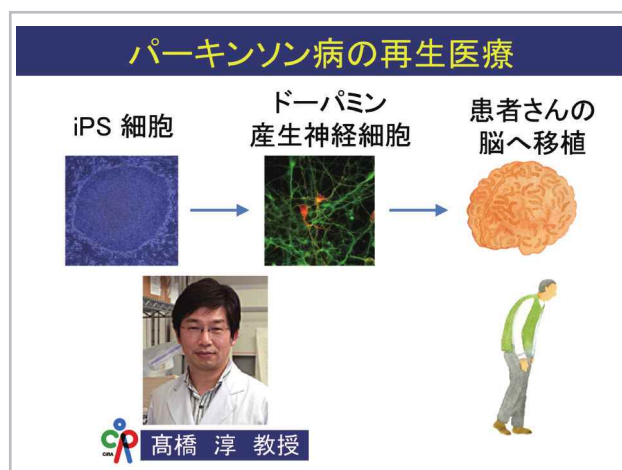
私たちの研究所でも臨床応用に向けて日々努力しています。次に臨床応用できるのではないかと考えているものを2つ紹介します。1つ目がパーキンソン病です（図7）。パーキンソン病も、高齢化とともに日本でどんどん患者さんが増えています。脳の中の特殊な神経細胞、ほんの一握りの細胞なのですが、その一握りの細胞の機能が加齢に伴って低下し、その結果、患者さんは全身の筋肉の細胞や骨の細胞は何とないのに、全身のスムーズな動きができなくなってしまう。それが進行していくというのがパーキンソン病です。私たちの研究所の副所長の一人でもある高橋淳先生は、人間のiPS細胞からパーキンソン病の原因である脳の神経細胞をつくりだすことに成功しています。そして、この細胞を患者さんに補うことによって機能を再生しようということで、サルのパキンソン病モデルを使って、安全性と効果の確認を着々と進めています。こちら1年2年といった時間で、臨床研究または治験という臨床応用に持ち込めると期待しています。

iPS細胞由来の血小板と赤血球を輸血に

もう一つ、臨床応用に非常に近いと

期待しているのは、iPS細胞から血液の細胞をつくる研究開発です。私たちの同僚の江藤教授が日々、研究開発を進めています（図8）。血液の中にはたくさんの細胞があり、血小板という出血した時に血を止める役割をする細胞と、もう一つ赤血球という酸素を運搬する非常に大事な細胞をiPS細胞からつくることに成功されています。そして、iPS細胞由来の血液細胞を輸血に使おうと考えています。輸血には献血があると思われるかもしれませんが、確かに、今は献血で必要な輸血量が確保できていますが、日本ではこれから献血する若者はどんどん減り、逆に輸血が必要な高齢者がどんどん増えていきます。5年後には、献血だけでは輸血が足りなくなります。それも、何万、何10万人という単位で、輸血すれば助かる命が助からなくなってしまいます。このままではそういう時代が5年後10年後には来てしまいます。何とかしなければいけないのですが、江藤先生がiPS細胞から血液をつくったことにより、iPS細胞なら何度でも血液をつくることができますので、これも非常に有力な献血を補う方法として期待されています。江藤先生は、献血事業を行っている日赤とも協力しながらこの計画を進めています。

【図7】



脊髄損傷と心不全も

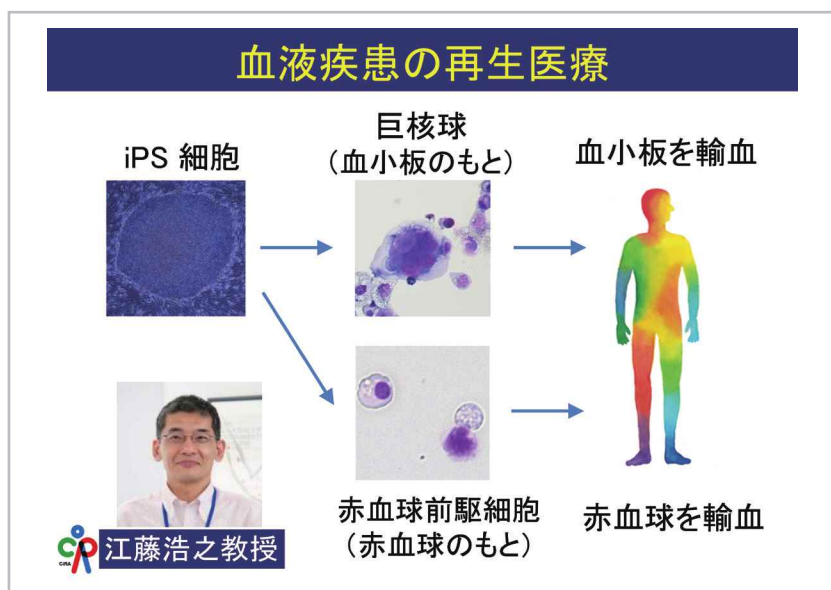
これ以外にも、他の機関と協力しながらいくつかの医療応用が進んでいます。例えば慶応義塾大学と協力して脊髄損傷の患者さんに対し、iPS細胞からつくった神経細胞のもとになる前駆細胞を移植して麻痺の軽減を図ろうという研究があります（図9）。こちらでも着実に研究開発が進んでいます。

また、日本では心不全もどんどん増えています。寝たきりになってしまう場合もあります。アメリカでは心臓移植という臓器移植がたくさん行われ、多くの命が助かっていますが、日本ではいろいろな理由から心臓をはじめとする臓器移植はほんの一握りしか行われていません。毎年何百人という、心臓移植をすれば助かる方が亡くなっています。そういった方にiPS細胞を使って何とか助けられないか。大阪大学の澤先生とは5年以上、共同研究を進めていますが、iPS細胞から心臓の細胞をつくり、それをシート状の立体構造にして心不全で寝たきりになっている患者さんの心臓に貼り付けて心臓の収縮力を強め、心不全の軽減を図ろうとしています。数年以内に臨床研究、治験に持ち込みたいと考えています（図10）。

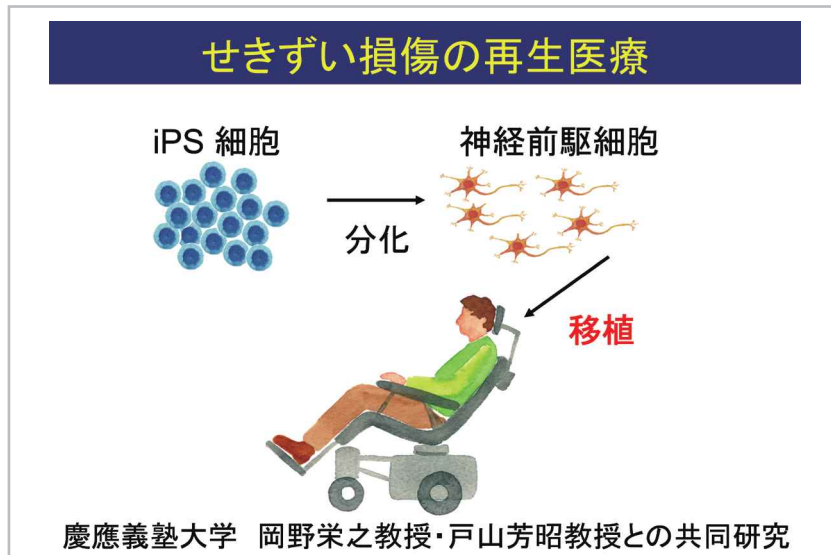
iPS細胞ストック計画

iPS細胞は理論的には皆さんお一人お一人からつくることができます。しかし実際は、患者さん一人一人からつくるとお金と時間が非常に掛かります。お金については、今は何千万円という単位で掛かってしまいます。また時間も、半年から1年くらいかかってしまいます。心不全などの急を要する病気はたくさんあります。半年も1年もかけていては、その間に患者さんは亡くなってしまうかもしれません。費用や時間という実用化するための課題をどうしたら解決できるかを考えて始めたのが、私たちの2つ目の目標であ

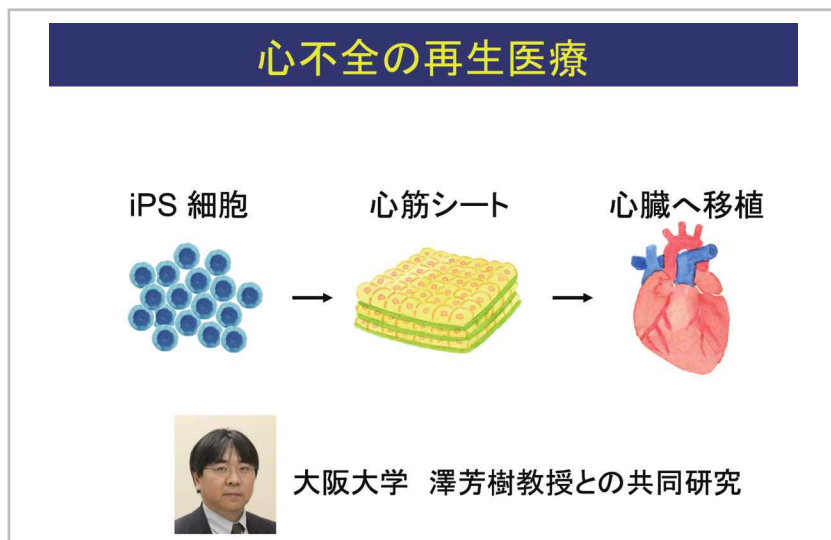
【図8】



【図9】



【図10】



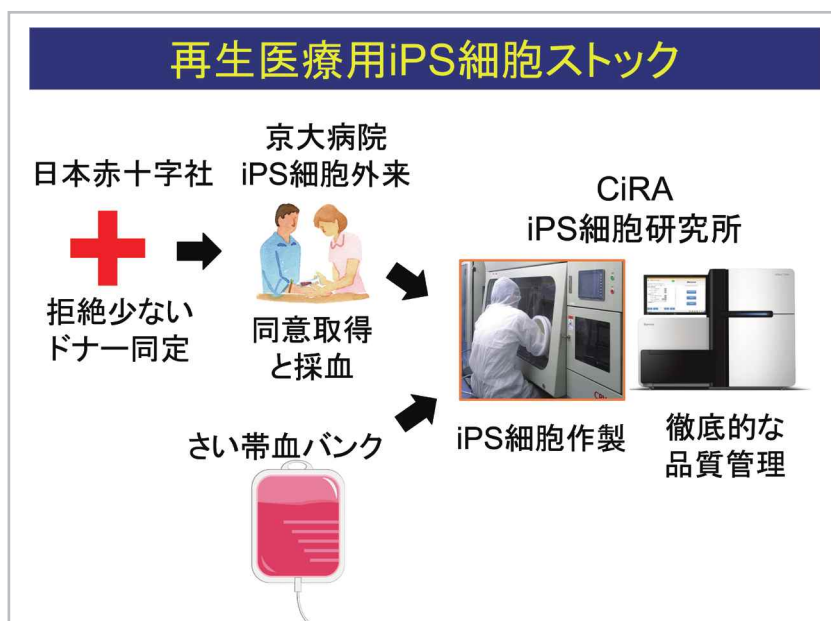
るiPS細胞ストックです（図11）。患者さんご自身の細胞を使うのに掛かる費用と時間を何としても低減しなければいけません。そこで、患者さんお一人お一人からつくるのではなく、予めiPS細胞をつくっておこうというのがストック計画です。

どこからつくるかというと、ご自身の細胞でない場合に起きる拒絶反応を何とかしなければいけません。他人の細胞を移植すると拒絶反応が起こって、患者さんを苦しめることになります。そこで私たちは今、日本赤十字社と協力して拒絶反応の少ない特殊なドナーを見つけ出し、その方の細胞からiPS細胞をつくっています。また、臍帯血バンクという事業がありますが、そちらに保存されていて、もはや臍帯血移植という目的には使わなくなったサンプルがたくさんあり、その中から拒絶反応を起こしにくいものを探し出し、iPS細胞研究所に持ち込んで移植用のiPS細胞を現在つくっているところです。予めつくことで時間は十分できますので、徹底的な品質管理が行えるという利点もあります。私たちの研究所CiRAにはこのようなクリーンルームがあります。製薬会社などの企業にはよくありますが、大学にはあまりありません。非常に厳重なクリーンルームを最初から研究所の中につくり、こちらでiPS細胞を作製しています。

拒絶反応が起こりにくいHLA型を探す

拒絶反応をどうするかということが、このストックプロジェクトの最大の課題になります。ご自身のiPS細胞であれば拒絶反応を心配する必要はないのですが、他人の細胞ですので、どうやったら拒絶反応を少なくできるか。難しい科学的な話は省きますが、この会場の中でも恐らく数名くらいはそういう方がおられるのです。そういう方の細胞を他の人に移植しても、拒絶反応があまり起こらない。そういう貴重な人が数百人に1人くらいおられます。細胞の血液型と言われ

【図11】



【図12】



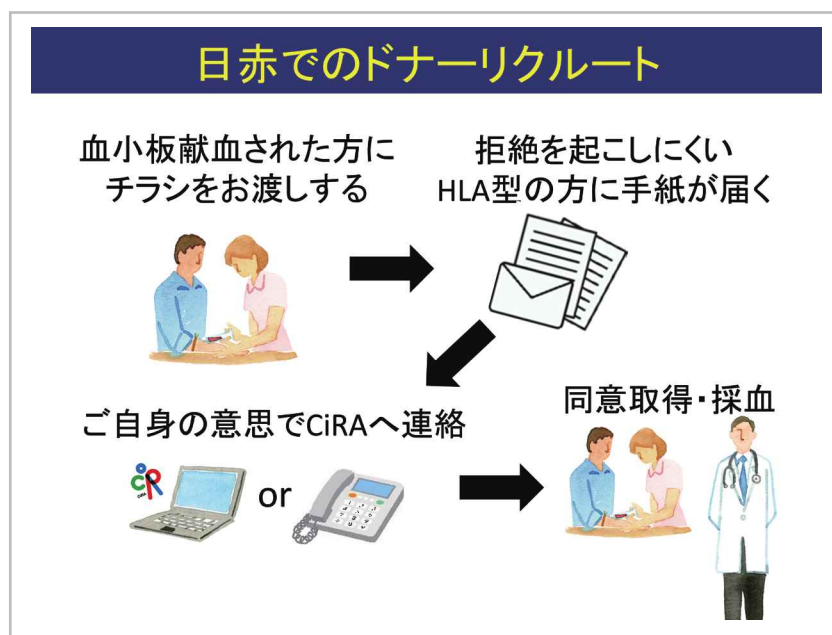
ているHLA型というものがあります。HLA型には何万種類もあって、この会場には1,000人くらいの方がおられますが、同じHLA型というのは一卵性双生児の方でない限りおられません。そのくらい偶然には一致しないのですが、数百人に1人くらい特殊なHLA型をお持ちの方がいて、その方のiPS細胞由来の細胞であれば他の人に移植しても拒絶が起こらない方がいます。そういう方を数10名探してきてiPS細胞をつくるだけで、日本人の8〜9割に当たる1億人くらいに移植できるストックができるのです。です

からストックは何万種類ではなく、数10種類のiPS細胞をつくるだけでよいということがわかっています。ただし、こういう貴重な方を数10名、一から探そうと思うと、数10万人のHLA型を調べる必要があります。1人のHLA型を調べるのに3万円くらい掛かりますので、相当なコストの掛かる作業になってしまいますが、HLA型をあらかじめ調べている事業が日本にいくつもあります。私たちはそういうところに協力いただいて、奇特定の細胞のドナーを効率よく見つけることができるようになりました。どうい

機関に協力していただいているかという
と、この4つの機関です（図12）。

京大の附属病院は私のセンターのすぐ横にあるわけですが、こちらに移植を行っている移植外科があり、そこでHLA情報を持っています。また、日本赤十字社の献血事業、骨髓バンク、臍帯血バンク。この4つの機関・プロジェクトはHLA情報をそれぞれの目的で調べていますので、こういったところと協力することによって、拒絶反応を起こしにくい特殊なHLA型のドナーを効率よく見つけることができるようになりました。日赤の献血事業でも血小板移植に協力していただいています（図13）。血小板の献血をされたことのある方がいるかもしれませんが、血小板のドナーの場合にはHLA型を調べることになっています。そこは何万人というHLA型情報をお持ちです。血小板献血をされた方に、iPS細胞のストックに関するチラシをお配りして説明しています。そして、特殊な拒絶反応が起きにくいHLA型だとわかった方には、日赤から直接、手紙を送っていただきます。この段階では私たちはドナーの方とのコンタクトはまったくありません。そして、手紙を受け取られた血小板輸血に協力された方が「iPS細胞のストックにも協力しよう」と思っていた

【図13】



いた場合には、ご本人の意思で私たちの研究所に連絡していただいて、そこで初めて研究所としてコンタクトでき、さらに同意を得られた場合には京大病院で採血し、先ほどの研究所のクリーンルームでiPS細胞をつくるという、一連の流れになっています。

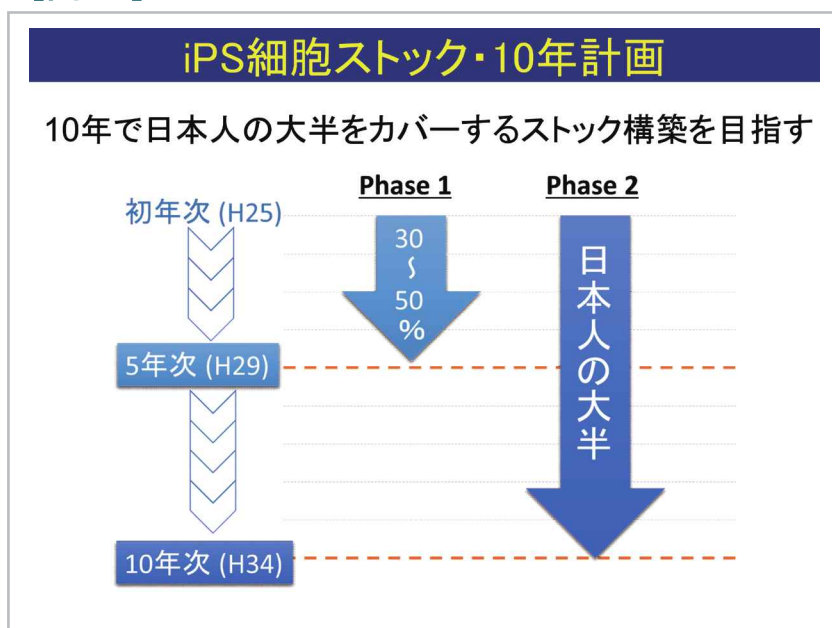
ついにiPS細胞ストックが供給開始

AMEDにご支援いただき、今は10年間計画で日本人の大部分をカバーするiPS

細胞ストックづくりに取り組んでいます（図14）。平成25年から開始して現在は3年目です。当初は非常に苦労しました。まず、ドナーの方をどうやって見つけるか。そして、つくったiPS細胞の品質評価をどう行うか。いろいろな課題が山積みでしたが、たくさんのスタッフが日夜努力して、正月もお盆も返上で頑張ってくれたおかげで完成させ、去年の8月6日に第1号のiPS細胞ストックの供給を開始しました。メディアでも取り上げていただいたので、覚えておられる方もいるかもしれませんが、日本人で一番頻度の高いHLA型で、しかも先ほど言いましたように他の方に移植しても拒絶反応が起きにくい型として、日赤の血小板ドナーの方にご協力いただきました。そしてiPS細胞をつくって、品質評価したものを提供しました。このたった1人のドナーに由来するiPS細胞だけで日本人の17%。ですからこの会場の中の恐らく200人くらいの方の将来の病気に使える可能性のあるiPS細胞です。現在、第2号目、第3号目の作製に取り組んでいます。

この細胞はAMEDに支援していただいている多くの機関、理化学研究所、大阪大学、慶応義塾大学、横浜市立大学、またいろいろな製薬企業にも既に

【図14】



提供しています(図15)。こういったものを使って今後は急速に臨床応用が始まると思っています。このように4つの達成目標を掲げて6年前に研究をスタートしましたが、幸いに4つとも多くのスタッフの努力によって順調に進んでいます。今後も引き続き頑張っていきたいと思っています。

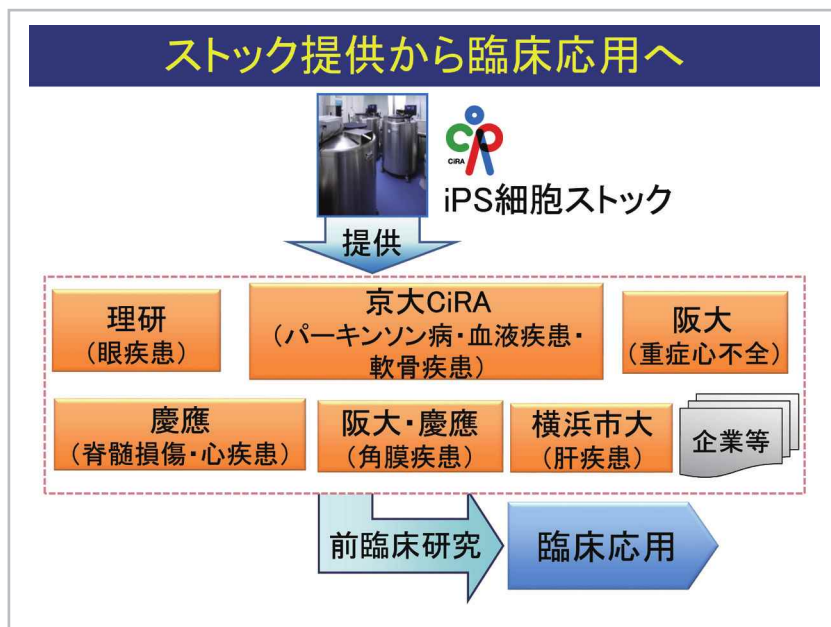
臨床応用には最適な道を

最後に、再生医療の普及のために、日本ではいくつかの達成方法があります。臨床研究という方法、そして治験という方法もあります。臨床研究を行った場合にも、先進医療につながる場合と、臨床研究の後に治験を行って製造・販売を行う場合もあれば、最初から治験を行って製造・販売を行う場合というふうに、日本では他の国と違っていろいろなやり方があります。これが日本の特徴ですが、これは非常によいことだと私は思っています。今日はいくつかのアプリケーションについてお話しましたが、どの経路を通れ

ば一般的な治療というゴールに一番近いのかというのはそれぞれのアプリケーションによって異なります。それぞれに最適な道を選ぶというのは、日本の非常に有利な立場だと思いますので、これからも私たちは、最初からどれと決めつけるのではなくて、ゴー

ルに到達するために一番早く、安全な方法で進めていきたいと思っています。これからも一生懸命に頑張っていますので、どうぞご支援、ご声援をよろしくお願いいたします。本日は誠にありがとうございました。

【図15】





高橋 淳

Jun Takahashi

京都大学 iPS細胞研究所
副所長 教授

略 歴

1986年2月
京都大学医学部 卒業

1996年4月
京都大学医学部脳神経外科 研修医

1993年3月
京都大学大学院医学研究科博士課程修了
博士（医学）

1993年12月
京都大学医学部脳神経外科 助手

1995年1月
米国ソーグ研究所(Dr. Fred Gage)
ポストドク研究員

1997年1月
京都大学医学研究科脳神経外科 助手（復職）

2003年8月
京都大学医学研究科脳神経外科 講師

2007年4月
京都大学再生医学研究所
生体修復応用分野 准教授

2012年7月～
京都大学iPS細胞研究所
臨床応用研究分野 教授

2014年5月～
京都大学iPS細胞研究所 副所長

講演2

iPS細胞を用いたパーキンソン病治療に向けて

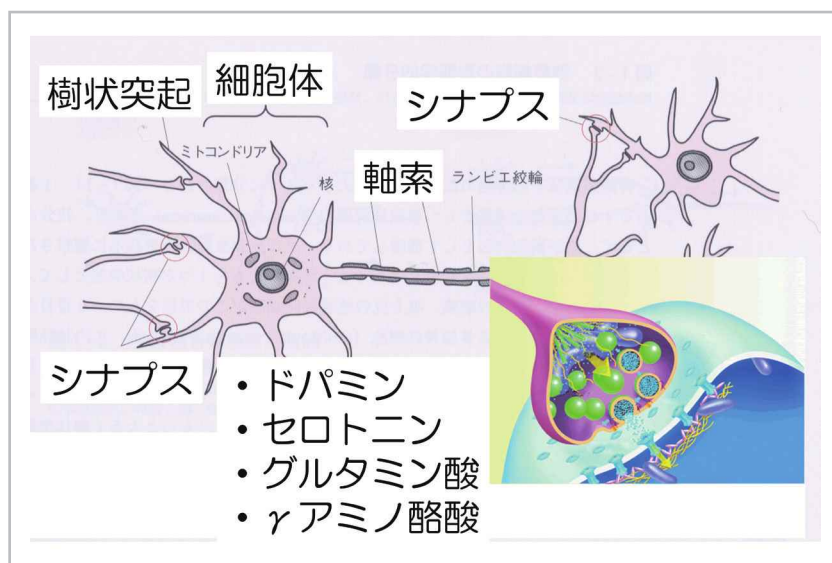
ヒトは細胞でできている

本日まで私が申し上げたいことは、ヒトは細胞でできているということです。そして細胞が組み合わさってヒトの臓器や体はできています。人間の病気は3つしかありません。細胞がどんどん増えてしまう病気、細胞は増えも減りもしていないけれど動きがおかしくなっている病気、そしてもう1つは細胞が減ってしまつて体の動きが悪くなる病気。その3つがあるのです。

神経は教科書的に言うと、図1のような形をしています。細胞体とい

うのがあって、小さな樹状突起が出ています。これは別の神経からの信号を受け取る部分です。さらに1本の長い軸索が伸びていて、これが別の神経に信号を伝えます。両者が繋がった部分をシナプスと言います。このシナプスをもう少し拡大してみると、このように末端が膨れていて、そこから神経伝達物質が放出されて次の神経にその信号が伝わっていきます。神経伝達物質にはドーパミンやセロトニンなど多くの種類があります。

【図1】



脳はネットワークであり、化学工場でもある

こう考えると脳の捉え方には二つあることが分かります。一つは、神経と神経がつながっているネットワークであるということです。だから頭部外傷などのようにネットワークが壊れるような場合には、神経回路を作り直す必要があります。二つ目として、化学工場であるとも捉え

ることができます。ネットワークそのものはちゃんとあるけれど、神経伝達物質が出過ぎてしまう、あるいは足りないために脳の機能が悪くなることがあります。この場合は、神経伝達物質を調節することが必要になってきます。こういう脳の構造あるいは働きに基づいて神経の病気を治療していますが、それにはいくつかの方法があります。やはり一番メ

インとなるのは薬です。あるいは、電気的な刺激によって脳の活動を調節する方法があります。さらに、やや試験的になりますが遺伝子治療も行われています。直接細胞に遺伝子を入れて神経を死にくくします。これらはすべて、神経細胞死をいかに少なくするか、残された神経細胞を使っていかにやりくりするかという治療法です。これに対して細胞治療、細胞移植というのは、新たに外から細胞を補う方法であって、根本的に考え方が違います。

ヒトの脳は再生能力を失ってしまった

切れたトカゲのしっぽがまた生えてくるように、切れた神経突起がまた生えてくればいいと思われるかもしれませんが、それが狭い意味での、あるいは本当の意味での再生ということです。しかし残念なことに、なかなか現実にはそうはいきません。実は我々の体の中で、そういう細胞の入れ替わりが起きている場所がいくつかはあります。例えば、皮膚あるいは腸です。我々の皮膚の細胞というのは、実は日夜どんどん新しいものと入れ替わっています。腸もそうです。しかし、残念ながら中枢神経である脳や脊髄は、細かい議論はありますが実質的には再生しないのです。下等な生物ほど再生能力は高いのですが、進化するに従って再生能力を失ってきました。人間では脳や脊髄の神経がまた生えてくるということは残念ながらあまり期待できないということで、再生医療、細胞移植を行うということになります。

細胞移植で失われた細胞を補う

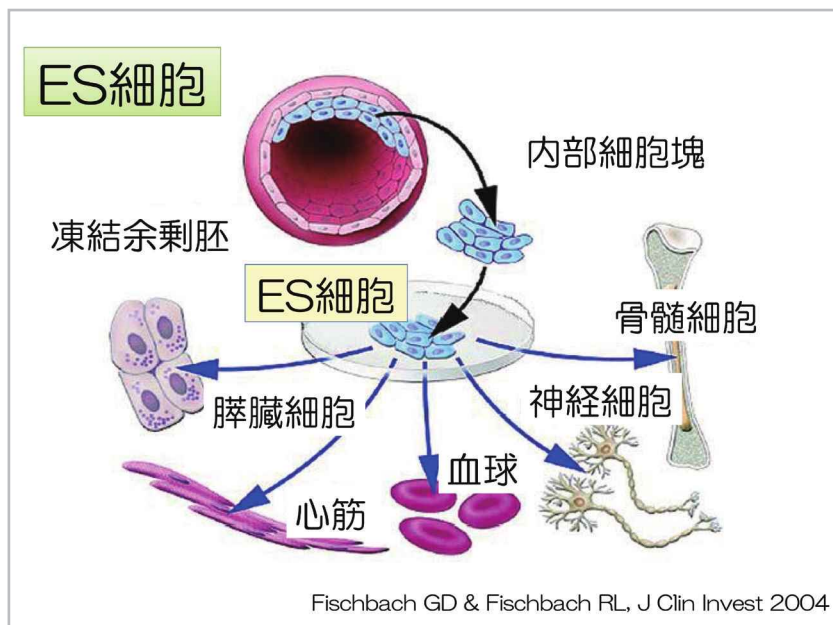
では、細胞移植のための細胞の材料はどこから取ってくるかということですが、大まかに言うと2つあります。1つは胎児細胞移植。これはもう少し文学的あるいは哲学的な言い方

をすると、神様が作った細胞、すなわち自然界にある細胞を使う。臓器移植でもそうですが、元々自然界に存在しているものを使うということになります。もう1つはES細胞やIPS細胞、あるいはほかの幹細胞などから作った細胞、すなわち人間が作った細胞を使うということです。家でも服でも、人類の歴史というのは必ずこの道をたどります。まずは自然界にあるものを使い、続いて人間の手で加工したのを使います。

細胞移植でも同じように、まずは自然界にある胎児細胞を使って行わ

れてきましたが、いよいよ人間の手で作った幹細胞を使う時代になってきました。幹細胞の代表選手はES細胞です。ES細胞は受精卵から作ります。受精卵が数回分裂すると、図2のような形になります。これが子宮に着床すると周りの部分が胎盤になって、中の細胞の塊がどんどん分裂し分化して体になります。なので、この細胞塊は元々どんな臓器にもなる能力を持っています。この部分を取り出して長く培養できるようにした細胞がES細胞です。培養条件を変えることによって、ES細胞から

【図2】



心筋細胞や神経細胞などあらゆる臓器の細胞を作り出すことができます。また無限に増やすことも可能です。これらの性質を利用して、再生医療の材料として役立てることに期待が寄せられています。

同じ性質をもったiPS細胞も同様に再生医療の材料として期待されています。ここで言いたいのは、人類はいよいよ自然界にあるものではなく、自分たちの手で必要な細胞を必要な量だけ作るということができるようになってきたということです。

パーキンソン病ではドーパミン神経細胞が減少する

さて、そういう背景の中で我々はパーキンソン病の治療を目指しています。ではパーキンソン病とは何か。中脳の黒質という脳の奥深い部分にドーパミンという神経伝達物質を出す神経があります。これが長い軸索を延ばして行って、線条体という場所でドーパミンを放出します（図3）。このドーパミン神経細胞が徐々に減って脳内のドーパミンの量が少なくなることによって、体が震えたり、体のこわばりができたり、さら

には体の動きが落ちてくるのがパーキンソン病です。多くは50歳以降に発症し、日本には14万人の患者さんが言われています。つい先日、厚生労働省から新しい統計が出ましたが、それでは16万人に増えているという状況です。

パーキンソン病では薬が効果を発揮するためにもドパミン神経細胞が必要

パーキンソン病の治療では、少なくともドパミンを薬で補ったり、あるいは手術で電極を埋め込んで電気的な刺激を加えたりということが行われます。そういういろいろな治療法があるのに、細胞移植をわざわざする必要があるのかと言われたりします。あるいは逆に、細胞移植ができれば薬は全く要らなくなるのですかというようなことを言われたりするのですが、そういう単純な問題ではないという話をします。

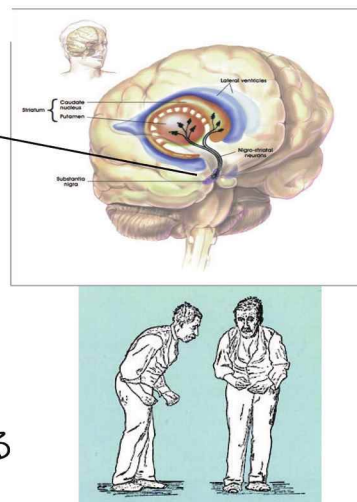
元気な時には中脳にドパミン神経細胞がたくさんあり、ドパミンを作ってそれを線条体でたくさん放出しています。それで体がうまく動いている。パーキンソン病になると、図4のように、このドパミン神経細胞の中に余分なタンパクが溜まってどんどんドパミン神経細胞が減っていきます。病気が発症した時点で、既に元気な時の1/3とか1/4くらいに減っていると言われています。それにともなっ

【図3】

パーキンソン病とは？

中脳黒質の
ドパミン神経細胞
が進行性に脱落することにより、手足のふるえやこわばり、運動低下などが生じる疾患。

多くは50歳以降に発症し、日本には約14万人の患者さん（米国65万人）がいると言われる。



て脳の中のドパミンの量も減ってくるので、体の動きが悪くなっていきます。

そこで足らなくなったドパミンを薬として補おうとしても、それはうまく脳に行き渡らないということがあって、いろいろ工夫されたのがL-ドパです。これはドパミンを作る元になる小さな物質なのですが、L-ドパを飲むと脳の中に入っていて、体が非常に動くようになることが分かりました。今でもL-ドパはパーキンソン病の薬物治療において重要な位置にあります。

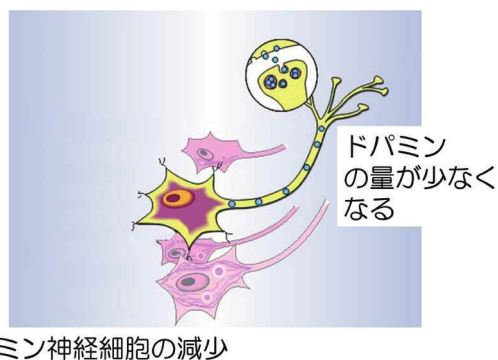
ただ、ここで見過ごされがちな重要なポイントが一つあります。というのは、L-ドパそのものが効いているわけではありません。L-ドパからドパミンが作られ

て、そのドパミンが効いているのです。そのドパミンを誰が作っているかというと、病気であるにもかかわらず残っているドパミン神経細胞がL-ドパからドパミンを作っているのです。ですから、確かにL-ドパは非常によく効くのですが、L-ドパが効くためにはドパミン神経細胞が必要なのです（図5）。

そのドパミン神経細胞が減っている、あるいはさらに減り続けていくのがパーキンソン病です。ですから、最初のうちはL-ドパでよいのですが、どんどん病気が進行してドパミン神経細胞が減ってくると、薬の量が増えてくる、あるいはいろいろな副作用が出てきます。そこから先

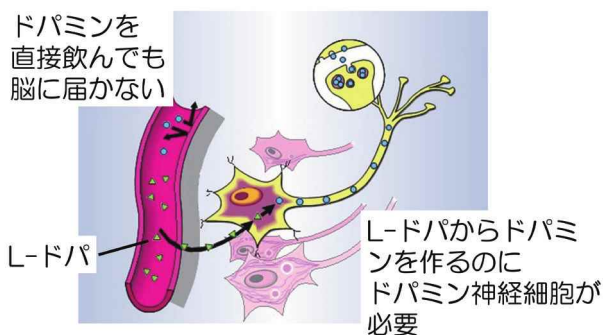
【図4】

パーキンソン病になると…



【図5】

薬を飲む…



の有効な治療がなかなかなくて体が動かなくなる、あるいは寝たきりになるというのが現在の状況です。

細胞を中心とした再生医療

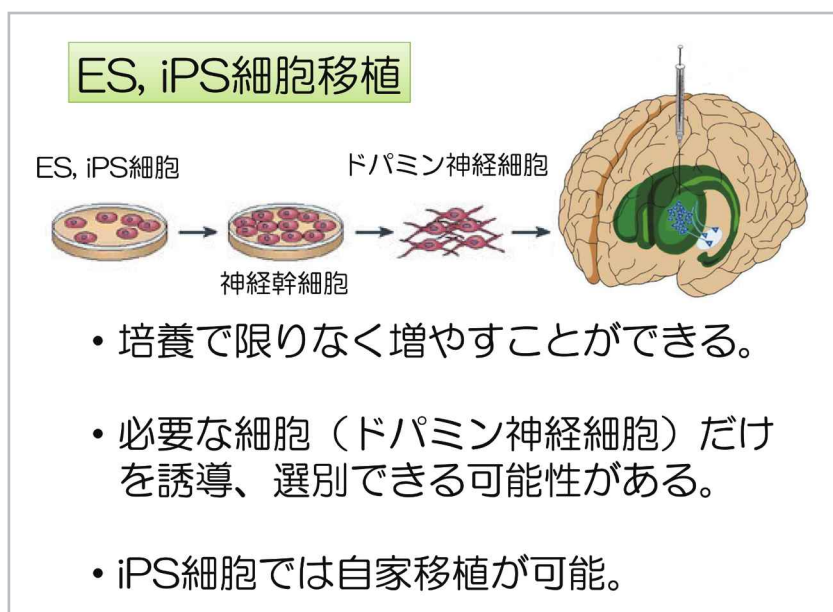
そういうことを考えると、やはり根本的にドパミン神経細胞が減っている問題があります。だから、ドパミン神経細胞を補います。移植した細胞に何を期待するかというと、移植した細胞からドパミンが放出されてドパミンが補える。あるいは、移植した細胞がL-ドパからドパミンを作るのを助けるということです。特に後者の仕組みに注目すると、細胞移植によって薬物治療を助けるということです。

逆の考え方もできます。すなわち、薬が細胞移植を助けるという考え方です。たとえば、細胞移植において、その細胞が生着しやすいような環境を作る、あるいは軸索がよく伸びるような環境を作るといったような、そういう薬の使い方もできるわけです。そう考えると、薬と細胞というのは相乗効果を期待できるような関係にあって、薬の概念そのものも変わりつつあるということです。薬が病気の細胞に直接働きかけるのではなく、細胞を助けるために薬を使うというようなこともこれからなされていくと思います。

それから、最初に申し上げたように脳というのは神経細胞でできたネットワークです。

細胞はそこにあるだけではだめで、きちんとネットワークを作る必要があります。そうすると、リハビリテーションなどの形で、筋肉からの指令を受けながら神経回路を作っていくということも必要になってくるわけです。ですから、薬、リハビリテーション、そして細胞の3つが補い合って相乗効果をもたらすということが重要です。しかし、最初に申

【図6】



しましたように人間の体というのは細胞でできています。いよいよES細胞やiPS細胞が出てきたことによって細胞というものを扱えるようになり、ようやくこの3つがそろった時代になりつつあります。細胞を中心とした治療法「Cell-based therapy（セル・ベースド・セラピー）」がこれから発展していくのではないかと思います。

パーキンソン病に対する細胞移植治療

さて、パーキンソン病に対する細胞移植については図6のような戦略で行います。まずiPS細胞をどんどん増やし、そこから必要なドパミン神経細胞だけを作って、それを移植するということです。我々の研究室では既に3年くらい前に、これで臨床に行くという細胞の製造法を確立しました。そこからかれこれ2年以上、その製法で作った細胞の有効性や安全性を検証している段階です。疾病モデルのサルを用いた細胞移植実験で最長2年間の観察をしました。腫瘍を作らずに多くのドパミン神経細胞が生着し、症状がよくなるということを確認しています。現在は、本当に実際に臨床で行

う作り方で細胞を作って、最後の検証をしている段階です。

iPS細胞で自家移植が可能になった

最後に自家移植と他家移植の話をしてします。iPS細胞の大きな特長は、自分の細胞で自分を治すことができるということです。これまでは他人の細胞を使うという選択肢しかなかったのですが、自分の細胞で治すことができるようになったのは非常に画期的なことですし、iPS細胞のすばらしい一面であると考えています。図7に示すように、自家移植では現時点ではまだ非常に時間とコストが掛かりますし、病気の人から作った細胞が本当に働くのかどうかという点も課題です。しかし、今まではこういう選択肢がありませんでした。「幸福」とは「選択肢が増えること」です。新たな選択肢ができたというのは意義のあることだと考えています。

我々はカニクイザルを使って自家移植と他家移植を直接比較する実験もしています。自家移植では免疫反応が起きないこと、他家移植では免疫反応が起きるけれども強い反応ではないことを確認しました。自家移植の場合には免疫抑制剤を使わずに良好な細胞移植ができると考え

ています。また他家移植では、iPS細胞研究所で作られた免疫反応が起こりにくい臨床用iPS細胞を使う予定です。

最後に

まとめです。細胞を扱うことができるようになった今、薬とリハビリテーションと細胞が三位一体となって、より効果の高い治療ができる時代が来たと言えます。パーキンソン病治療に必要なドーパミン神経細胞は既に効率よく作られるようになっています。それから、iPS細胞の出現により自家移植が可能になった、すなわち自分の細胞で自分を治すという時代が来たということです。以上です。ご静聴ありがとうございました。

【図7】

自家移植	vs.	他家移植
自分の細胞を 自分に移植する。 - 免疫反応がない。 - 観戦の危険性が極めて低い。 - 患者毎に細胞のチェックが必要。 - 患者さんのiPS細胞が正常に機能するか不明		他人の細胞を 自分に移植する。 - 免疫抑制が必要。 - 未知病原体感染の可能性あり。 - 移植前の細胞状態で準備可能。 - 機能のよい細胞を前もって準備できる。



越智 光夫

Mitsuo Ochi

広島大学 学長

略 歴

1977年3月
広島大学医学部 卒業

1983年9月
ウィーンローレンツペーラー病院
ウィーン大学形成外科
バピア大学（イタリア）
ルンド大学（スウェーデン） 留学

1995年9月
島根医科大学整形外科 教授
（～2002年3月）

2002年4月
広島大学院
医歯薬学総合研究科整形外科 教授

2006年1月
ペルージャ大学（イタリア） 客員教授

2007年4月
広島大学病院 病院長
（～2011年3月）

2008年4月
広島大学 理事（医療担当）
（～2011年4月）

2009年5月
ハーバード大学医学部
マサチューセッツ総合病院 客員教授

2010年6月
イオニア大学（ギリシャ） 客員教授

2011年5月
広島大学 理事・副学長（医療担当）
（～2012年3月）

2012年4月
広島大学 学長特命補佐
（～2015年3月）

2013年7月
カリフォルニア大学
アーバイン校 客員教授

2013年8月
広島大学病院スポーツ医科学センター
センター長（～2015年3月）

2014年3月
ハサヌディン大学（インドネシア）
客員教授（～2016年3月）

2015年4月
広島大学 学長

講演3

関節軟骨再生－基礎から臨床へ－

関節軟骨の構造

皆さん、こんにちは。広島大学の越智です。それでは、時間が限られていますが関節軟骨再生のお話をしたいと思います。広島から来たのですが、雪の影響で新幹線が遅れていて順番がどうなるか心配だったのですが、プログラムとおりの順番で関節軟骨の話させていただきます。

まず、膝関節の上側には大腿骨、下側には脛骨（けいこつ）があり、真ん中に半月板という軟骨の一種があります。よくスポーツ選手がけがをすることです。関節は非常に滑らかな組織で、1日に何万回動かしても60年70年もちょうど滑らかな滑る機構になっています。

ところが、20歳の女性の関節軟骨欠損の場合、けがで起こったものですが、滑らかな関節面ではなくなりますので、相対する脛骨の関節面にも悪影響が出てきます。これは放置していると治りません。というのは、関節軟骨にはいくつかの特徴がありますが、最も大きな特徴は血管と神経を欠いているということです。血管がないと治らないのです。例えば髪の毛。血管がありませんから、いくら丁寧に扱っても治らないと想像できますが、それは血行がないからです。例えば、皮膚が切れた時に糸で縫い合わせますね。糸がくっつけているように思いますが、実はくっつけているのは糸ではないのです。糸はよい条件をつくるだけで、治すのは自分自身の体です。出血が起こると、その中に細胞がいます。成長因子のようなものが出て、治すような因子があるので治るのです。したがって、血管がなければ治らない。軟骨層には、血管はないのです。その下の層

の骨まで行くと血管があって、出血が起こります。したがって軟骨には自己修復能力がないので、この20歳の女性の関節軟骨欠損は、放っておくと遅かれ早かれ変形性膝関節症になります。早い場合には、30歳代で変形性関節症という状況になる可能性があります。

自家培養軟骨細胞移植

いま変形性膝関節症で約1,000万人が日本では苦しんでいると言われていいます。65歳以上の方であれば人工関節という非常によい方法があるのですが、人工関節の耐久年数は10年から20年と言われていいますし、若い人は活動性が高いのでもう少し早く壊れてくる可能性があるのです。20歳代の方にはこの方法は適用できません。したがって、何らかの方法で関節軟骨の部分欠損を治す必要があるわけですが、私どもは1996年、世界に先駆けて、内視鏡を使ってあまり体重がかからない部分から少量の自家軟骨をとり、その細胞をばらばらにし関節軟骨の細胞をアテロコラゲゲンの中に入れ細胞を培養し、増やします。そして軟骨様組織をつくって移植して、骨膜のパッチで覆うとよく治るということを証明してきました。欠けた部分をきれいにして、そこに1カ月ほどかけて培養した軟骨様の組織を入れて骨膜のパッチでふたをするという方法です。15歳の男性の膝の欠損は、親指大の欠損でした。私たちの方法で治療して15年後に内視鏡を行う機会がありました。非常によく治っていました。この方は高校野球をやっていたということです。非常によい成績だろうと思います。

自家培養軟骨ジャック

術後成績がよかったということで、この方法は北海道大学から島根大学、広島大学にわたって5カ所の大学病院あるいは病院で治験を行いました。患者さんの軟骨組織を少量とって、蒲郡市にあるジェイテック（株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング）に送って1カ月かけて軟骨様組織をつくってもらって、患者さんに再入院していただいて移植するという方法です。30例行って、93.3%が「極めて有用」か「有用」という成績を収めました。2013年にこの方法は保険適用を受けています。ただし、変形性膝関節症を除いた外傷性の軟骨欠損、あるいは離断性骨軟骨炎という軟骨がはげるような病気で、欠損面積が4平方センチメートル以上に適用されています。現在では全国209施設で、どの都道府県でも保険診療で受けられる治療になっています。

この方法は自分の軟骨組織を使いますので、免疫応答もないということで非常によい方法ではあるのですが、大きく切開しないといけないうことと、先ほどのiPS細胞とは違って多くの細胞を得ることがなかなか難しいという欠点もあります。それを改善する次のステップを考えて実際に臨床応用していますので、紹介させていただきます。できれば内視鏡を使って、大きく切開しないで治療したいというのが私たちの夢です。注射で治すということです。

関節鏡視下自己骨髄間葉系細胞移植

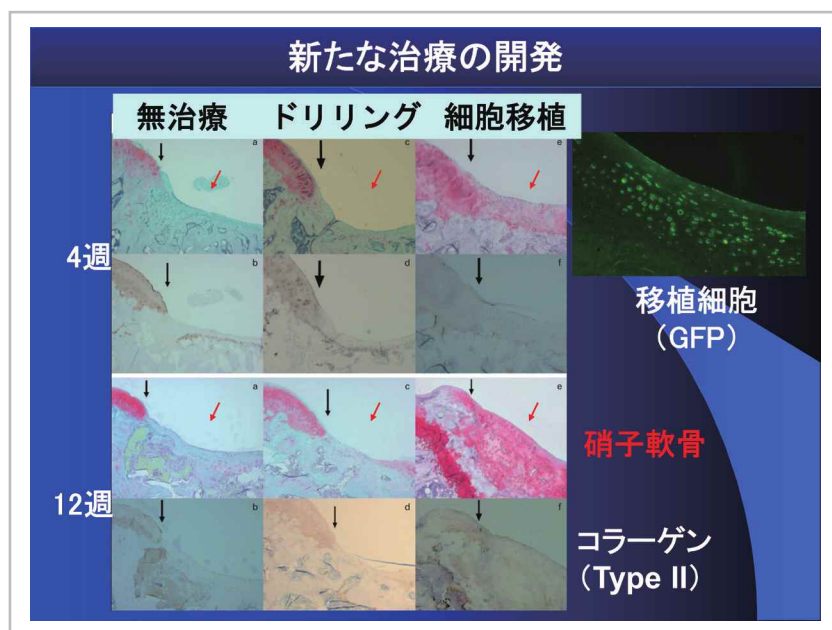
先ほど言いましたように骨まで穴を開けると出血が起こるので、ある程度は治す力があります。これは内視鏡視下で行うよい方法なのですが、出血に含まれる細胞の数が足りないという欠点がありますので、自分の骨髄の間葉系幹細胞をあらかじめ

め取って増やしておいて注射すれば、よりよい成績になるのではないかというアイデアです。この部分は治療しなかった欠損部位で、治っていません。赤い部分が軟骨です。ドリルで穴を開けると、少しだけ治っている部分があります。ドリルで穴を開けた上に細胞を注射すると、このように非常によく治ることがわかりました（図1）。現在では関西の大学病院を中心に、私と武庫川女子大学の脇谷先生と一緒になっ

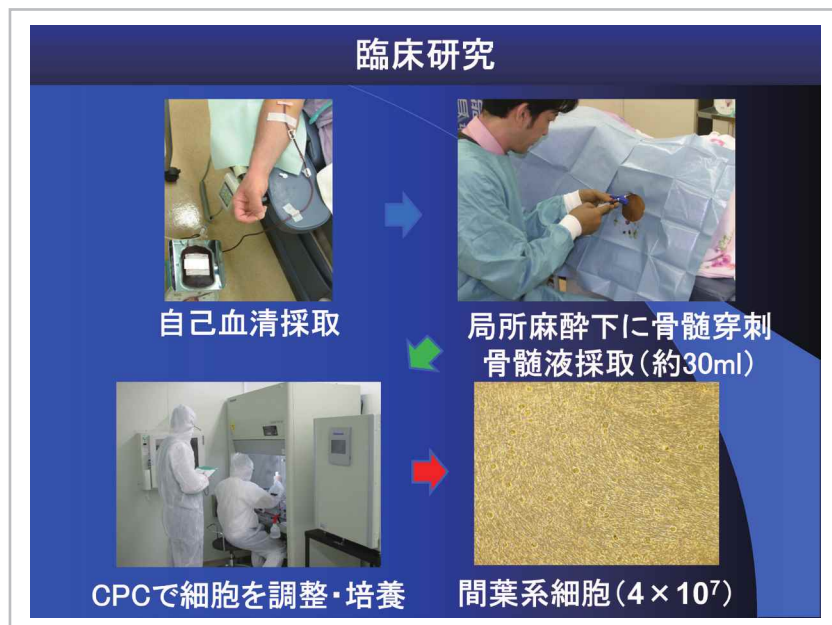
て、多施設の共同臨床研究を行っています。

1例目は50歳の男性で、内側に軟骨が欠損しているのです。人工関節には少し早く、自家の培養軟骨移植は大腿骨と脛骨の両者に欠損があるので難しいということで、この方法を選択しました。局所麻酔で骨盤から骨髓液をとり、それを増やして、細胞数を 4×10^7 の7乗個、4,000万個にします（図2）。内視鏡で関節の中をのぞき、脛骨と大腿骨の骨が出

【図1】



【図2】



ているところを、アイスピックのようなもので穴を開けていきます。そうすると少し出血が起こります。最後に培養した細胞を注入します。

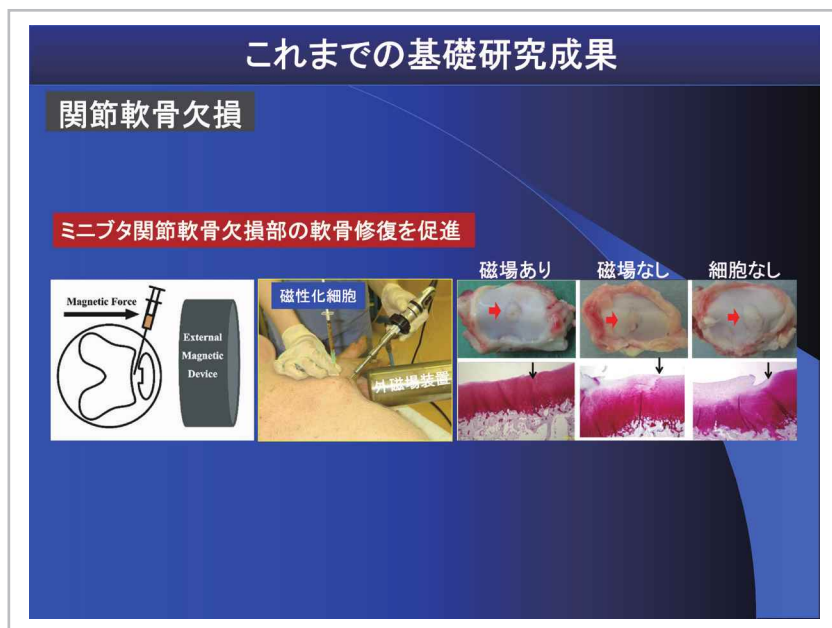
ところが、動物実験で一つわかったことは、あまりたくさんの細胞を入れすぎると、膝の関節の中に遊離体というもの形成されるということで、細胞が少ないと軟骨はできにくいし、多過ぎても遊離体を形成するということがあります。したがって少量の細胞を注入して、悪いところにだけ集めるような方法を開発したい、細胞が拡散しないような方法がよいと考えました。

磁気ターゲティングによる新治療

それはどういうふうにしてやるかということですが、私自身は磁石を使おうと思いました。磁石も、単に磁石だけで集められるかというところではなくて、細胞に鉄粉を食べさせるわけです。鉄粉なんか食べさせて大丈夫ですかとよく言われるのですが、これはMRIで既に静脈注射している鉄粉です。これを細胞に食べさせると、磁石の力で細胞を思うところに持っていけるようになります。鉄粉は最終的には細胞から吐き出されて、ヘモグロビンをつくるのに使われますので、心配ありません。力があって小さい磁石を日立（株式会社日立製作所）がつくってくれたので、それを使っていろいろな実験を重ねました。

動物実験では、ミニブタに軟骨欠損をつくり、鉄粉を食べさせた細胞を入れて外から磁石でコントロールし、1週間経っても欠損部にたくさんの細胞がいることがわかりました。また欠損をつくってから1カ月後に細胞を入れて、3カ月後に見ると欠損部が白い軟骨様組織で覆われていることがわかりました。大きな切開はしておらず、内視鏡を入れるための5ミリくらいの

【図3】



穴を2個開けて行っている方法です。実際に、磁場があった場合と磁場がない場合を比べると、これは組織の像なのですが、磁場があるほうがよくできていることがわかりました（図3）。それで、パテント（特許）を確保した上でいろいろやってきましたが、AMEDの再生医療の実現化ハイウェイプロジェクトに採択され、今も実際に行っているところです。

磁性化骨髄間葉系細胞の磁気ターゲティングによる骨・軟骨再生

この方法も広島大学とジェイテックが一緒にやろうということです。これはin vivo（生体）イメージングで、入れた細胞が本当に集まっているのかということをお目にかけますと、磁場がない場合には細胞は膝の関節の中で拡散しています。一方、磁石で欠損部に集めるとピンポイントで集積していることがおわかりになるとと思います（図4）。1カ月後に取り出して、入れた細胞が脳や心臓などに移動していないかどうかを見ても、そういうことはまったくなくて膝に集中して残っているということもわかりました。さらに、が

んが生じないかなどいろいろな実験を積み重ねて、臨床に入りました。これは1年ちょっと前に「ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会」で了承を得て、5人の患者さんに欠損面積としては2平方センチメートル以上ということで行いました。主には有害事象があるか、安全かどうかということと、次によく治っているかどうかということ調べました。昨年（2015年）2月6日に発表されて2月7日に新聞が取り上げてくれています。

自己骨髄間葉系細胞の磁気ターゲティングによる関節軟骨欠損修復の臨床研究

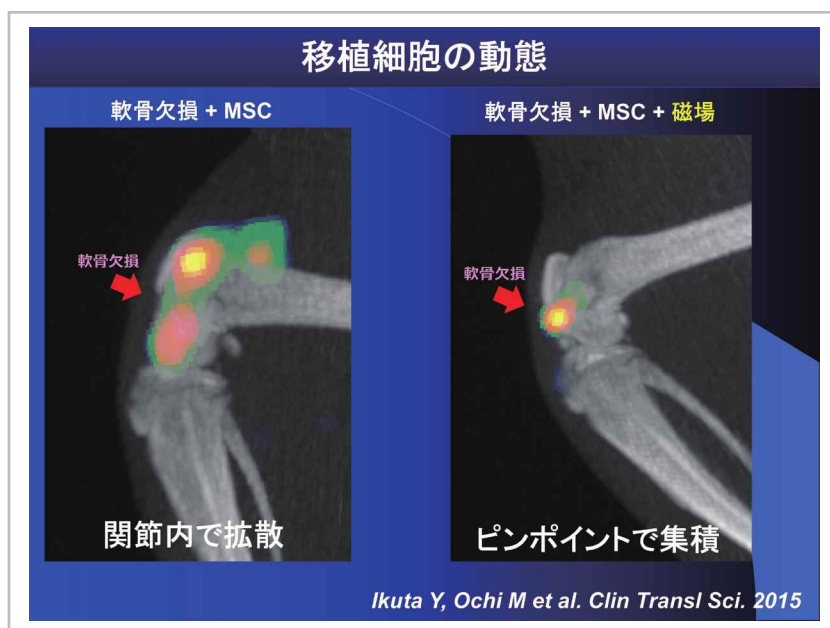
1例目の患者さんをお目にかけます。これは脛骨の面が壊れています。18歳の女性ですが、テニスで使い過ぎた。骨髄から骨髄液をとって細胞を増やして、増やした細胞に鉄粉をつけます。壊れた軟骨をきれいに掃除して、アイスピックのようなもので小さな穴を開けると、出血が起こってきます。その上で、磁石を下に置いて細胞を打ち込んでいます。これで本当にうまく集まってい

るのかと思われるかもしれませんが、ちょっと比べてみる（図5）と、磁気ターゲティングがない場合には拡散しています。磁石で集めると、欠損部に集中して集まるということです。この患者さんは6週目ではまだあまりよく治っていないのですが、24週経つとかなり軟骨様の組織ができてきています。

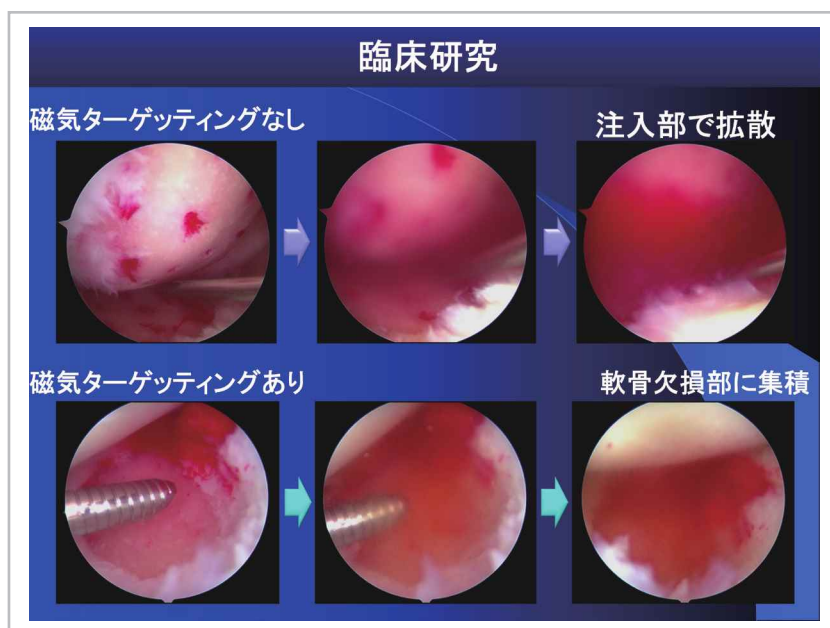
2例目の患者さんは51歳で、エアロピクスをする方です。同じ方法で治療しました。手術の前には欠損部がありますが、6週間経つと少し組織ができてきて、24週後には軟骨様の組織がかなりできてきました。

超伝導バルク磁石という2000万円と非常に高価なものから、ネオジム磁石という永久磁石は100万円の安価なものまであり、永久磁石を用いて全世界で共同研究を行おうとしているところです。より体にやさしい軟骨治療を目指して頑張っています。島根医科大学、広島大学、そしてジェイテックの皆さんと一緒にやってきた成果です。ご静聴いただきありがとうございました。

【図4】



【図5】





阿久津 英憲

Hidenori Akutsu

国立成育医療研究センター研究所
生殖医療研究部 部長

略 歴

1995年3月
弘前大学医学部 卒業

1995年4月
福島県立医科大学産科婦人科

2002年3月
福島県立医科大学医学研究科博士課程
修了（学位取得）

1995年5月
福島県立医科大学医学部
産科婦人科学講座

1995年8月
総合会津中央病院産婦人科 医員

1999年1月
米国ハワイ大学医学部
解剖生殖生物学教室 研究員

2002年4月
福島県立医科大学医学部
産科婦人科学講座 助手

2002年10月
米国国立老化研究所遺伝学研究室 研究員

2004年4月
米国ハーバード大学
分子細胞生物学部 研究員

2005年3月
国立成育医療研究センター研究所
生殖・細胞医療研究部生殖技術研究室
（現：幹細胞・生殖学研究室 室長）

2007年4月～
東京農業大学 客員教授

2009年4月～
国際医療福祉大学 非常勤講師

2013年6月～
東京医科歯科大学連携大学院
連携教授（NCCHD成育医学分野長）

2014年8月～
福島県立医科大学
多能性幹細胞研究講座 特任教授

2015年7月～
国立成育医療研究センター研究所
生殖医療研究部 部長

講演4

社会に行き渡る医療を目指した 再生医療関連産業化

細胞が患者さんへ届く過程

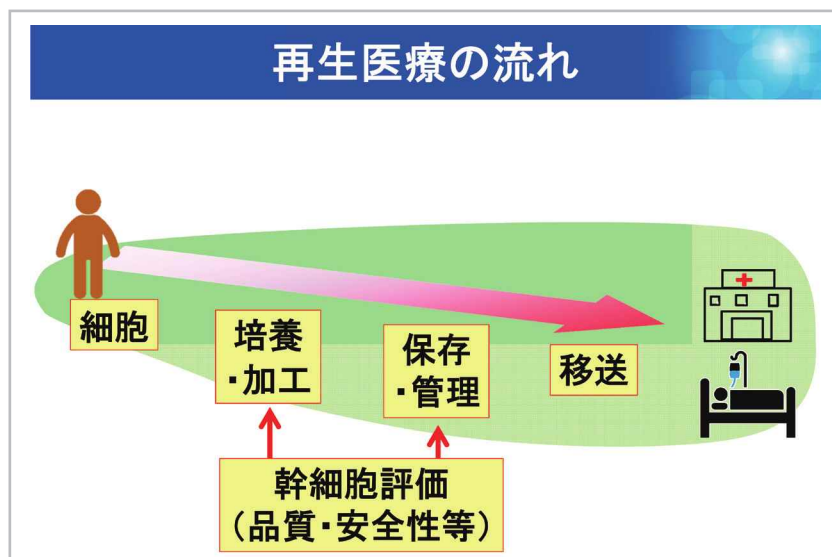
よろしくお願いします。国立成育医療研究センターの阿久津です。本日は、タイトルとしては難しいかもしれませんが、わかりやすく基礎的なことから発表したいと思います。再生医療は細胞を使った医療ですが、その仕組みの基本的なところから説明していき、最後のほうでは私たちが行っているAMEDの委託事業の成果を簡単に説明したいと思います。

まず再生医療ですが、再生医療の主役は細胞です。細胞の出どころとしては、患者さん自身から得られる場合、そして他の人から得られる場合の2つが存在しています。いずれの場合も、細胞が患者さんに届いて治療が行われることになるわけですが、細胞単体が

簡単に患者さんの元へ届くわけではありません。

再生医療は、細胞が患者さんへ届く過程においていくつかのステップ、過程が存在しています（図1）。まず、細胞を採取し、増やす、育てるところです。さらに、場合によっては医療の目的によって細胞を変化させるような工程が必要になってきます。その過程において、細胞を保存したり適切に管理することが必要となってきます。いずれにおいても、細胞の製造工程において品質や安全性を評価することが必要になってきます。そして最終的には、つくった細胞を病院に適切に届けるという工程も全体の中では非常に重要な過程となります。

【図1】



いろいろある幹細胞

それでは、これまでのお話にもiPS細胞や軟骨細胞といったさまざまな細胞が出てきましたが、再生医療で使う主役となる細胞について、もう一度簡単に考えてみたいと思います。幹細胞

には、さまざまな幹細胞があります（図2）。私たちの体の組織の中にも幹細胞は存在しています。幹細胞というのは、つまりどんどん増えるという能力を持った細胞です。それとともに、自分自身以外の細胞に変化する能

力、「分化」という能力を兼ね備えた細胞が幹細胞ということになります。

どんどん増えるといっても、なかなか見当がつかないと思います。こちらはヒトのiPS細胞がどんどん増える様子です。このようにiPS細胞やES細胞は無限に増える能力を持っています。一方で、幹細胞にもさまざまな種類があります。私たちの体の組織の中にも幹細胞は存在していて、それを体性幹細胞と呼んだりしますが、体性幹細胞が増える様子をお見せします。これが私たちの組織の中から樹立した体性幹細胞です。細胞の形態としてはiPS細胞とだいぶ違うのですが、どんどん増える様子がわかると思います。

しかしながら、この体性幹細胞はiPS細胞やES細胞とは違って、無限に増殖することはありません。増殖する能力は限られた細胞ということになります。これは体性幹細胞で先ほどと同じ細胞なのですが、このように時間が経つと、細胞が分裂し増殖する能力は非常に限られた状態になっています。

このようにさまざまな幹細胞の種類が存在しているわけですが、細胞の種類や特性をよく知るということは、私たちが再生医療を行う上で、さらには再生医学研究を進める上でとても重要です。

幹細胞にも番付がある

幹細胞をある視点から見ると、その能力によって分類することができます。ここでは分化する能力、つまり細胞が変化する能力に着目して分類してみたいと思います。細胞を能力別にランキングできるわけですが、相撲で言う番付みたいなものになると思います(図3)。つまり、幹細胞にも番付があるということで幹細胞番付としています。相撲の場合には序の口、幕内、大関、最終的には横綱ということになります。

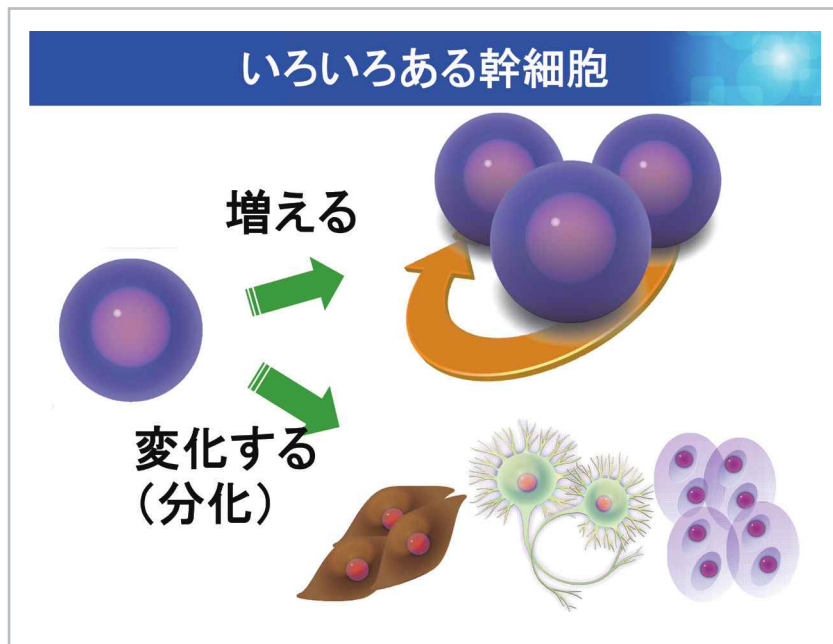
これを細胞に置き換えてみます。分化する能力では、ES細胞とiPS細胞は非常に高い分化能力を持っています。私たちの体のすべてになる能力を持っているということ

で、横綱ということになると思います。同じ幹細胞であっても分化する能力が限られている細胞もあります。それが体性幹細胞ですが、大関より下ということになるかと思います。さらには、分化する能力がない細胞もあって、これは序の口あたりということになると思います。

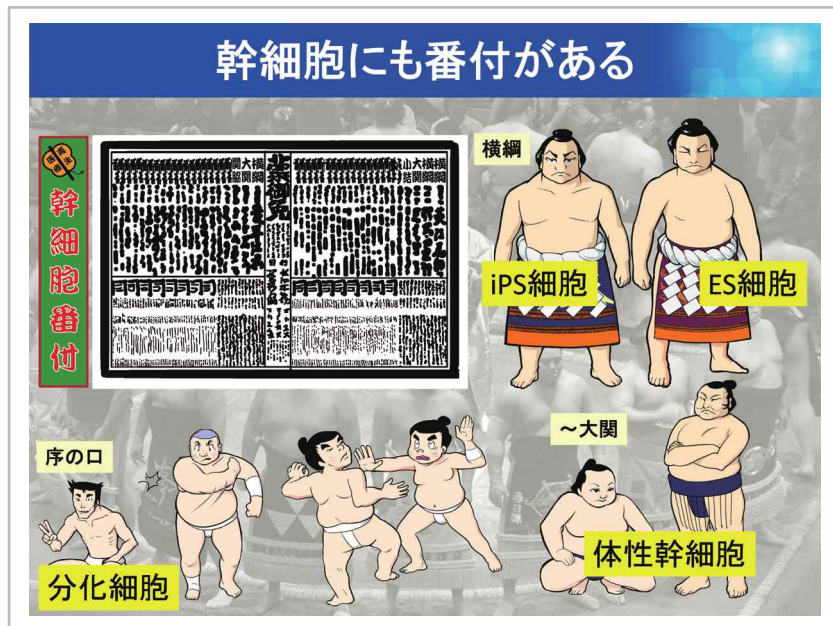
こういった考え方をすると、iPS細胞樹立のダイナミズムがすごくよくわかり

ます。分化した細胞からiPS細胞ができるわけですが、分化した細胞は序の口ですから、序の口から次の日には横綱になっているということです。それがiPS細胞の樹立です。昨日、初場所が終わって大関の琴奨菊が初優勝しました。幹細胞番付では、分化する能力が逆転することは絶対ないということは付け加えておきます。

【図2】



【図3】



社会へ行き渡すために、2つの考え方

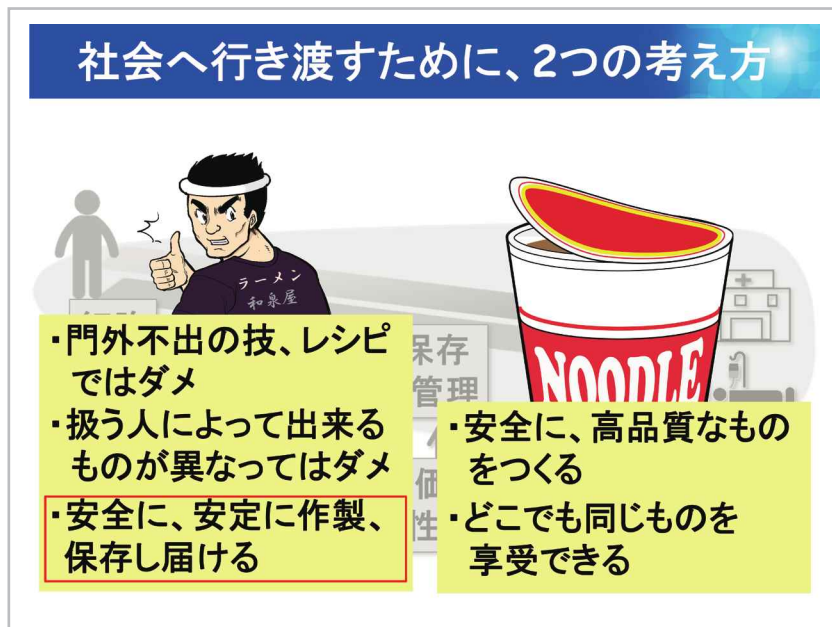
再生医療の製造という話に戻ります。再生医療を社会により広く行っていくためには、先ほど示したような流れに基づいて進めていくことが必要です。まず、細胞を採取します。その細胞を増やし、場合によっては細胞を変化させることが必要になってきます。その過程において細胞を保存したり管理することが必要ですし、さらにはそれを評価し、最終的には病院まで適切な細胞を適切に届ける移送という工程が必要になります。このような一連の流れがあって再生医療は適切に進んでいくと考えられます。

再生医療の製造と言ってもなかなか理解しにくいと思いますので、一つの例で説明します。再生医療をより社会に行き渡らせるためには、基本的には2つの考え方があると思います。ラーメンで考えてみましょう(図4)。とてもおいしくて行列のできるラーメン屋さんがあったとします。そのラーメンを食べるためには、ラーメン屋さんのある場所に行かなければなりません。より多くの人があるラーメンを食べるためには、そのラーメン屋さんに門外不出のレシピなどがあるだけではだめなわけです。作る人によってできるラーメンが違ってはだめなのです。つまり、安全に安定したものをつくってたくさんの人に届けることが必要になります。ラーメンを他の場所へ、さらにはより多くの人に届けるためには、ある作り方をすれば他の場所でも同じラーメンを再現できる状態にあることが非常に望まれるということになります。

もう一つ、考え方があります。カップラーメンです。カップラーメンであれば、安全に高品質なものをたくさんつくることができます。北海道であろうが沖縄であろうが、ど

こでも同じラーメンを食べられるわけです。しかし、これを実現するためには非常に高度な設備、工程管理が必要です。細胞は生ものなのです

【図4】



再生医療の製造システムとは

再生医療の製造ということを考えると、どちらかと言うとカップラーメンに近いような製造が実現へと近づいてきています。これは東京女子医科大学の岡野先生らがシステムの開発を進めてきています。さらに最近では、大阪大学の紀ノ岡先生らのグループが発展させたものとして再生医療の製造システムのモジュラー化の開発を進めています(図5)。これらを応用して、iPS細胞を使った再生医療の産業化に向けた細胞製造と加工システムの開発が進められています。紀ノ岡先生の研究についてはポスター発表もありますので、後ほどポスターでご確認いただければと思います。

もう一つは、ヒト間葉系幹細胞を使った再生医療の製造システムの開発です。これは私たちが行っているものですが、対象が体性幹細胞ですからiPS細胞やES細胞と違って増殖する能力が限られており、分化する能

で、取り扱いが難しいのですが、日本では世界有数の技術力がその可能性を近づけてきました。

力も限られているのですが、日本においては臨床研究を中心に多くの再生医療が進んでいます(図6)。

体性幹細胞では、細胞を採取し、加工した細胞を保存管理し、最終的には病院に届けるという全体のシステムの中で進んでいます。こちらは先ほどの例で言えば、どちらかと言うと町のラーメン屋さんを増やすとか、それぞれのラーメン屋さんの効率を上げるといったような感覚に近いかもしれません。そのためには、各工程で必要とされる要素技術を製品化したり、技術をサービスできるように、必要な人たちに早く届けることが重要になってきています。

私たちは体性幹細胞における種々の技術について研究開発を進めていますが、最近、一部の成果を製品化して社会へ届けることができるようになってきましたので、その例を紹介いたします。例えば細胞を分離・精製する装置や、通常は手で培養する部分を自動で培養する方法、あるいは細胞を育てる環境をサポートする製

品の開発を行っています。細胞の評価方法を製品化し、より多くの人が利用できるような形にしてきました。細胞の保存・管理の面では、細胞を保存して移送する過程の温度を一括管理できるシステムもできてきました。凍結保存液に関しては、非常に品質の高いものができるようになってきました。

こういった形で再生医療を支える周辺製品や技術を開発し、それをいろいろなところに届けることで私たちは再生医療のすそ野を広げ、再生医療が社会にしっかりと根づくことをサポートできていると考えています。

“メイドイン福島”で再生医療の産業化へ貢献

製品開発のバックストーリーを一つお話ししたいと思います(図7)。先ほど言いました細胞を凍結保存する製品です。これはゼノアック社が開発し、昨年、世界基準であるGMP(医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準)準拠の凍結保存液を2種類、製品として売り出すことができました。福島県郡山市に世界基準の工場を準備し、そこで製造されているものです。しかしながら、2011年の東日本大震災でこの会社は非常に大きなダメージを受けました。そこから現在、このような世界基準の高品質な製品を製造するに至っています。

メイドイン福島で再生医療の産業化に貢献しているということです。つまり私たちは、再生医療全体を進めるとともに、その周辺産業で日本における新しい産業を活性化させたいという願いも持っています。

謝辞はスライドに代えさせていただきます。ご静聴どうもありがとうございました。

【図5】

再生医療の産業化に向けた細胞製造・加工システムの開発

ヒト多能性幹細胞由来の再生医療製品製造システムの開発
(網膜色素上皮・肝細胞) 研究代表者: 紀ノ岡正博教授(大阪大)



資料: FIRST Program 東京女子医科大学 岡野光夫先生

【図6】

ヒト間葉系幹細胞由来の再生医療製品製造システムの開発
研究代表者: 阿久津英憲



【図7】

再生医療の産業化に向けた細胞製造・加工システムの開発

再生医療を支える周辺製品・技術を開発
→製品化



世界基準の設備で製造されマスター
ファイル(日・米)に登録

GMP準拠凍結保存液



3種(日本・米国・欧州)及びPIC/SのGMPに対応



2011年3月11日
ゼノアック社

“メイドイン福島”で再生医療の産業化へ貢献



田代 志門

Shimon Tashiro

国立がん研究センター
研究支援センター 生命倫理室長

略 歴

2000年
東北大学文学部 卒業

2006年
日本学術振興会 特別研究員PD採用

2007年
東北大学大学院文学研究科
博士課程後期 修了（社会学専攻分野）
博士（文学）

2009年
東京大学大学院医学系研究科 特任助教
（医療倫理学分野）

2012年
昭和大学研究推進室 講師

2015年
国立がん研究センター 研究支援センター
生命倫理室 室長

講演5

再生医療における倫理

皆さん、お疲れさまです。もう2時間近く最先端の医学研究の話をお聞きになり、そろそろお疲れかと思いますが、あと15分ほど倫理の話をさせていただきますしたいと思います。

実はAMEDの再生医療のプロジェクトの中では、倫理的課題について考えるプロジェクトにも支援をいただいています。私は国立がん研究センターに所属していますが、東京大学のメンバーと一緒に学際的なチームを作り、各研究課題に対して倫理面で助言したり、倫理教育を提供したりしています。また同時に、再生医療の倫理に関

する研究も行っています（図1）。

ここで一つ大事なことに、「学際的なチーム」で取り組んでいる、ということです。倫理の問題というのは倫理学者だけが考えるような問題ではなく、今日お越しの一般市民や患者の立場の方、そういう方も含めて考えていく必要があります。実際、私たちのチームには倫理学者、法学者、社会学者、医師、看護師、薬剤師といったさまざまなバックグラウンドの人たちがおり、そうした多様な立場から一緒に考えることを大事にしています。

【図1】



医学研究には一般の科学研究と違う点がある

さて、倫理の話をする前に、医学研究には一般の科学研究とは少し違うところがあるという点を確認しておきたいと思います（図2）。その話を大前提としてしなければならないと思っています。つまり、物理や化学の研究は、ある意味では研究者が実験室の中である程度のことのできるものです

が、医学研究の場合には、研究者だけが頑張っても実用化にはつながらないということがあられるわけです。

今日も何度かお話がありましたが、今日お越しの方の中にも、既に研究に協力したことがある方がいらっしゃるかもしれません。例えば健康な方であっても、自分の血液や細胞を提供するボランティアという形で医学研究に貢献することができます。

山中先生が先ほどHLA型の話のところで「奇々な方」という言い方をされていましたが、そういう方はそういう形で貢献できるわけです。あるいは患者さんであれば、研究段階の治療法を実際に自分で試してみようという形でのボランティアも可能になっています。つまり、こういう人たちがいないと、医学研究というのはあるところから前に進まなくなってしまう。

逆に言うと、研究に参加してくれる患者さんや健康な人たちを十分に「守る」ということも大事になってくるわけで、そのために1970年代くらいから世界中で、医学研究に参加してくれる人たちの人権と、安全や福祉をしっかり守りながら研究を進めていくという仕組みがだんだんと整ってきました。

人権を守るための仕組み

皆さんも恐らく聞いたことのある言葉だと思いますが、一つには「インフォームド Consent」という言葉があります。これは一般的な医療でも当たり前に使われているわけです。つまり、十分な情報が提供されて、研究者と医学研究に参加する健康な人や患者さんが話し合い、よく納得した上で「では参加しましょう」ということで研究に参加する。そういうことが当たり前になってきたわけです。

もう一つの仕組みは、「倫理審査」というものです。この仕組みは、研究者側からは独立した第三者的な視点で、医学研究の専門家や医療者、私のような倫理の専門家、法律の専門家、さらには一般の方、場合によっては患者代表の方が入ってみんなで議論し、本当にこの研究を進めてよいのかどうかということをチェックするという重要な役割を担っています。これはどんな形であっても、医学研究を実際に臨床応用するためには、どこかで通る仕組みです。

では実際に医学研究の倫理性を確保しようと思えば、いったい何を考えなければいけないのでしょうか。これは

【図2】

再生医療を含む医学研究の特徴

- 物理や化学の研究と違い、研究者の側だけが頑張っても実用化につながらない
- 未来の医療のために、「血液や細胞を提供してくれるボランティア」や「研究段階の治療法を試してくれる患者」の存在が必要
- そのため、研究に参加する人々の権利や安全・福祉を保護しつつ研究を進めるための仕組みが整えられてきた
－「インフォームド・ Consent」や「倫理審査」

4

【図3】

研究の倫理性の確保 基本となる3つの視点

1. 研究対象者に十分な情報が提供され、納得のうえでの研究参加となっているか
2. 研究対象者のリスクや負担は十分に小さくなっており、それに見合うだけの利益が得られる見込みがあるか
3. 研究対象者の選び方はフェアなものか（誰でも研究に参加できるわけではない）

5

再生医療にかかわらず全ての医学研究で、最低限この3つだけは注意しようということが言われています（図3）。

1つは、先ほど言ったインフォームド Consentです。研究対象者に十分な情報が提供され、納得した上での研究参加になっているかどうかということがまずは問われるわけです。

もう一つは、リスクや負担、利益に関わる問題です。リスクや負担が十分に小さくなっていて、それに見合うだけの利益が本当にあるのかどうかということを研究者とは別の立場から確認しなければいけません。

そして最後に、研究対象者の選び方がフェアなものかどうかということです。先ほど越智先生のスライドの中に、患者さんが研究に参加する際に、満たしていなければいけない基準についてのリストが出てきました。実は研究というのは、誰でも参加できるわけではないのです。科学的な評価をするため、そして研究に参加する人の安全を守るために非常に厳しい基準が定められています。その基準をどう設定するかということは、臨床研究を計画するうえで、とても重要な問題になります。

リスクと利益

さて、今日は特に2つ目に挙げたリスクや利益ということについて、私たちが普段、研究者とディスカッションしている内容を紹介してみたいと思います。これは非常に難しい問題です。そして、個別性が高いために一般的なことは言いにくいと思います。でも結局のところ、本当にその研究をやってよいのかどうかというものの最終的な判断は、リスクと利益をどう考えるかというところに行き着きます。

研究参加に伴うリスクや負担はいろいろあります。研究用に採血する場合、例えば皆さんが献血する時にもリスクはゼロではないわけです。あるいは、研究用に集められた情報に非常にセンシティブなものが含まれていて、そういうものが漏えいしてしまうリスクはないのか。あるいは、臨床研究であれば、移植された細胞ががん化するかもしれない。そういったいろいろなリスクがあるわけです。

今日登壇された先生方は皆さんそうですが、こういったリスクを可能な限り小さくするためには何をしたらよいかということで、日々真摯な取り組みが続けられています。ただ、その一方で、意外と正面切って議論されない点があるのは、研究参加に伴う「利益」についてです。リスクや負担の裏側には利益があるわけで、何か得るもの、メリットはいったい何だろうということを同時に考えていく必要があります。それを考えていくと、研究と普段の医療とはかなり違うということがはっきりしてくると思います。

参加による利益には2種類ある

研究の倫理を考えていく際、研究参加がもたらす利益にはまったく異なる2種類があると考えられています（図

【図4】

研究参加のもたらす2つの「利益」

1. 直接的利益 (direct benefits)

－ 参加した患者個人にとっての治療上の利益
(利益＝治癒やQOLの維持・向上)

2. 将来的／社会的利益 (aspirational benefits)

－ 研究の成果から将来世代が得られる利益
(利益＝重要な医学的発見や治療法の開発)

・ ただし、参加する研究のタイプによっては、「直接的利益」は見込めない場合も

4)。一つは直接的な利益です。例えば患者さんが自分の病気を治したいと思って研究に参加し、実際に何らかの効果があったとすると、これは一般の医療と同じような利益です。

ただし、研究の場合の利益はそれだけではないわけです。それは「社会的な利益」とか「将来的な利益」と言われますが、その研究が終わって成果がまとめられて、それが世に問われることによって初めて将来世代が確立した医療を受けることができる、そういった利益です。この場合の利益は、必ずしもその研究に参加した人に返っていくものではなくて、別の集団に返っていくような利益です。

そして、参加する研究のタイプによっては、参加した人には直接的なメリットがないような研究も当然あるわけです。例えばどういう研究でしょうか。このプロジェクトの中でも支援させていただいている研究ですが、患者さんからiPS細胞を作って病気の原因の解明や治療薬の開発を目指す研究があります。これは遠い将来に巡り巡ってということもあるかもしれませんが、基本的には研究に協力してくれた一人一人の患者さんの治療にすぐに役立つ研究ではないわけです。つまり、未来の医療へ

の投資をやっているわけです。⁷

ですから、こういう研究に協力すると、普段の治療とはまったく違う関係ができてきます。普段、皆さんが病院に行って何らかの治療をしてもらったら、医療者に「治してもらってありがとうございます」と感謝すると思います。しかし、こういう研究の場合にはむしろ逆の関係になるわけです。研究者から患者さんに「研究に協力して将来の医療のために貢献してくれてありがとう」というような、こういう関係ができるわけです。

図5は私たちが作っている再生医療研究協力感謝状というものですが、例えばこういうものを使って研究に協力してくれた人に感謝してはどうかという提案もしています。

直接的利益の見込めない研究もある

さてその一方で、実際に直接的な利益が見込めるかもしれないような研究もあります。これは患者さんに新しい治療法を試すような研究で、社会的にも一番注目されているものです。ただ、この場合にも研究の段階によって利益の見込みは相当に違うわけです。世界で初めてというケースから、既に数十人が受けていて安全だということはだいたいわ

かっていて、あとはどのくらい効くかということを検証する研究まで、相当にバリエーションがあります。

ただ、これも普段の治療とは違いがあるということを私たちは常に気にしています。一つは、これは最初にお話したことですが、研究というのはあくまでも科学的な評価、そして参加する人の安全を守らなければいけないので、特定の基準に合う人しか参加できないということがあります。そしてもう一つは、直接的な利益はあるかもしれないけれど、あくまでも見込みにとどまるという点も、通常の医療とは違う点だと思います。

実際この点に関して、再生医療に関する国際学会（ISSCR）のガイドラインでも、こんなふうに注意喚起しています。「研究対象者には、幹細胞を用いた臨床試験に参加することで期待できる効果をできる限り正確に伝えること。研究対象者が他の治療法を選択する場合には、なお慎重な説明が必要である。インフォームドコンセントに際しては、細胞療法が非常に初期的なものであり実験的な要素を含むことが強調されなくてはならない。研究対象者が治療効果について誤解しないよう、最大限努力することが重要である。」（Guidelines for the Clinical Translation of Stem Cells）国際的にもこういったことが指摘されているわけです。

社会からの過大な期待

特に再生医療の場合には社会的な期待が大きく、マスメディアでも頻繁に研究動向が紹介されています。そのため、実際に研究に参加する患者さんの期待も、通常の研究より高くなってしまいがちです。

そのため、研究者には社会からの過大な期待を適切にマネジメントする役割があるのではないかとといった問題提起がされています。そして私の見るところでは、日本の再生医療

の研究者はこの問題に関してかなり真摯に向き合ってきたように思われます。その一つの例ですが、これは山中先生も紹介された世界初のiPS細胞を用いた臨床研究の時に、何度も新聞で「ライト兄弟のたとえ」が出てきました。皆さん覚えていらっしゃるでしょうか。

例えば、これはその時の新聞記事の一つです。「iPS細胞を使った治療は世界でも前例がないだけに、医療行為として根づかせるには相当に時間がかかる。移植後にがん化するリスクが残るため、治療効果が期待できたとしても、医療の現場で使いこなすようになるには安全性を突き詰めていかなければいけない」。だから、これは「300メートルしか飛べなかったライト兄弟の初飛行」のようなものだ。「危険もあるし、一緒に治療に臨みたい人だけ臨床研究に参加してほしい」。このくらい初期段階にあるものであって、それでも本当に一緒に飛びたい人だけ一緒に飛んでほしいというメッセージを出されていたわけです。

適切な利益への期待とは

これはまだ誰も正解を知らない話ですが、こういう世界初の再生医療の研究において、適切な利益への期待というのはいったいどういうものなのでしょうか（図6）。もちろん大前提として、繰り返しお伝えしたように、研究参加には社会貢献の側面があり、参加に伴う制約があることを理解することは必要だと思います。そして、リスクや利益の判断を冷静に行うことも必要でしょう。これまでの研究成果をよく吟味し、他の似たような治療法と比べてメリットとデメリットを十分に考える。ここまでは社会的にも合意が得られているのではないかと思います。

でも結局のところは、研究者とともに「これに賭けてみよう」と思えるかどうかということになるわけです。最初の話に戻りますが、物理や化学の研究と違うところは、ライト兄弟のどちらかは研究者ですが、もう一方は患者が担当するというのが医学研究の特徴だと思います。かなり昔の話ですが、ポール・ラムゼイという生命倫理の研究者は、これを

【図5】



指して医学研究というのは研究者と患者との「共同の冒険」である、と指摘しました。

研究者と患者の ディスカッションが重要

最後に話をまとめて終わりにしたいと思います(図7)。再生医療における倫理は、これまでではどちらかというと基礎研究が中心だったわけですが、ここ数年で臨床応用に向けてどういうふうを考えていったらよいのかということが大きな話題になっています。研究参加のあり方も、血液や細胞を提供してもらうという形から、細胞を実際に投与して安全か有効かを確認するという形に大きく変わってきました。

結局のところ、ここにおいては研究者や患者が何をリスクや利益と捉えてどう理解していくのかということがポイントになってきます。研究の早い段階から研究者と患者・市民が情報共有していくことは、その一助となると私自身は考えています。その意味では、こういうふうに一般の方に向かって研究者が話題提供し、ディスカッションする場は非常に重要です。私の話は以上です。ご静聴ありがとうございました。

【図6】

適切な「利益」への期待とは？

- 研究参加には社会貢献の側面があることや参加に伴う制約を理解する
 - 研究対象者を「守る」ためのルールがあること、誰でも参加できるわけではないこと
- リスクや利益の判断は冷静に
 - これまでの研究成果を評価し、他の似たような治療法と比べてみる
- 最後は研究者とともに「これに賭けてみよう」と思えるかどうか
 - ライト兄弟のどちらかは「患者」が担当する

14

【図7】

まとめ

- 「再生医療における倫理」は現在、臨床応用へと大きく展開しつつある
 - 研究参加のあり方も、血液や細胞を提供してもらうという形から、細胞を投与し、安全性や有効性を確認するという形へ
- 研究者や患者が何をリスクや利益と捉え、どう理解するかがポイントに
 - 研究の早い段階から研究者と患者・市民が情報共有していくことはその一助となる

15

パネルディスカッション 司会者および登壇者の紹介

司会者



赤澤 智宏

Chihiro Akazawa

再生医療実現拠点ネットワークプログラム プログラムスーパーバイザー代行
東京医科歯科大学 大学院保健衛生学研究科 教授

略歴

1988年3月 東京医科歯科大学医学部 卒業
1989年5月 東京医科歯科大学附属病院横須賀共済病院 研修医
1994年3月 東京医科歯科大学大学院医学研究科（内科学系） 修了
1994年4月 カリフォルニア州ソーク生物学研究所ポスドクトラルフェロー
1999年4月 国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第一部第一研究室長
2007年1月 東京医科歯科大学大学院保健衛生学研究科分子生命情報解析学分野 准教授
2010年1月～ 東京医科歯科大学大学院保健衛生学研究科分子生命情報解析学分野 教授

パネリスト



畠 賢一郎

Kenichiro Hata

再生医療実用化研究事業 プログラムオフィサー
株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング 取締役 常務執行役員 研究開発本部長

略歴

1991年3月 広島大学歯学部 卒業
1995年3月 名古屋大学大学院医学系研究科博士課程 修了
1995年4月 名古屋大学医学部附属病院歯科口腔外科 医員
1997年8月 名古屋大学医学部口腔外科学講座 助手
2000年4月 名古屋大学医学部組織工学寄附講座 助教授
2002年6月 名古屋大学医学部附属病院遺伝子再生医療センター 助教授
2004年10月 株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング 取締役 研究開発部長
2009年7月 株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング 常務取締役 研究開発部長
2013年1月～ 株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング 常務取締役 事業開発室長

山中 伸弥

京都大学iPS細胞研究所所長 教授

高橋 淳

京都大学iPS細胞研究所副所長 教授

越智 光夫

広島大学 学長

阿久津 英憲

国立成育医療研究センター研究所 生殖医療研究部 部長

田代 志門

国立がん研究センター 研究支援センター 生命倫理室長

Q1

2014年9月に加齢黄斑変性という目の難病に対する治療として世界で初めてiPS細胞を用いた臨床研究が行われました。iPS細胞を用いた再生医療がいよいよ基礎研究の段階から臨床応用へと大きく踏み出したわけです。その一方で、「iPS細胞についていろいろとニュースがあがっています。例えば、治療はまだ目の1例に止まっています。なぜiPS細胞を用いた治療がたった1例のみと進んでいないように見えるのでしょうか。何か問題があるのですか。」という質問が寄せられましたが、いかがでしょうか。

A1 山中先生

非常に難しい質問といえます。講演の中でも少しお話ししましたが、高橋政代先生の1例目の移植は、患者さんご本人のiPS細胞を使った移植です。2例目以降も同じように患者さんご本人の細胞で行う予定だったのですが、やはりお一人お一人からつくるといのは、つくるのにもお金が掛かりますし、それ以上に細胞の評価が、私たちのiPS細胞研究所が細胞の評価を担当して、最新鋭のいま使える機械をすべて使って徹底的に調べなさいという厚生労働省の委員会のご指示もありましたので調べたのですが、その品質評価だけで数千万円のお金が掛かりました。

その結果、1例目はゴーサインを出しました。2例目の患者さんも予定されていてそれも私たちが評価しました。ただ、評価はするのですが、実際のところ基準というのは全くない状態です。そのような最先端の検査を移植する細胞の評価に使うというのは、世界中でまだ誰も行っていませんでしたので、まず自分たちで基準をつくりましたが、これまでの細胞移植から考えると相当に厳しい基準にしました。

その非常に厳しい基準で、2例目の患者さんのiPS細胞をやはりお金を掛けて評価したところクリアしなかったということで、高橋先生にその結果をお返ししました。ただ、従来の細胞移植の基準であればまったく問題なく移植に使われるような細胞ですので、高橋政代先生も相当に悩まれましたが、最終的にはいろいろな理由から移植は行わないということで、非常に安全を重視して決断されたということです。その決断が正しかったかどうかというのは、これからもずっと議論していく必要があるのですが。



その段階で新しい法律ができました。再生医療等の安全を確保するための法律ができて、その法律ができる前に認められた臨床研究であっても、もう一度その新しい法律の下で許可を得る必要が出てきました。いま高橋先生は、新法の下でもう一度許可を取る準備を進めておられます。そういうこともあって結局、1例の患者さんということで形としては終わってしまっているのです。

このことから、時間は非常にかかっていますが、再生医療を推進するための法律をつくっていただいて、そのために立ち止まらざるを得なかったのですが、長い目で見ると、その新しい法律の下で今後は進んでいくと思います。短期間で見ると、いったん立ち止まらざるを得なかったのですが、長期で見ていただくと、これは必要な一旦停止であったということだと思います。

同時に、私たちがつくっているiPS細胞ストック、拒絶反応が少ない他の方からつくったiPS細胞ですが、それが患者さんご自身の細胞と比べて本当にどのくらい効果があるのか、どのくらい安全なのかということを十分に比べる必要がありますから、そういうことを調べるための臨床研究をできるだけ早く高橋政代先生と行いたいと思っています。できるだけ今年中くらいには再開していきたいと考えています。

Q2

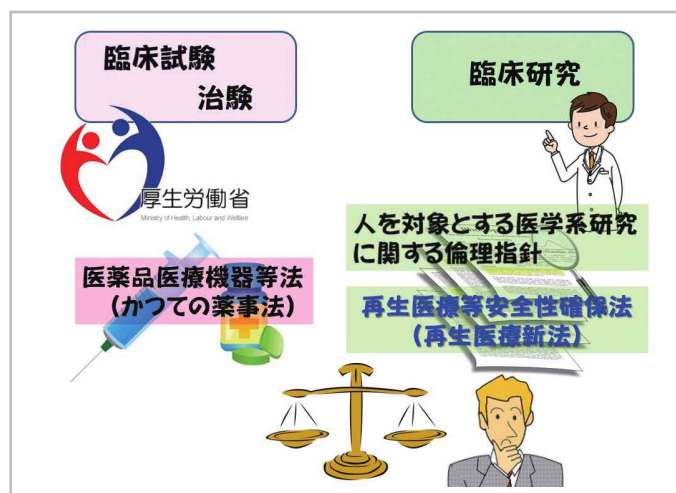
ご講演の中でも出てきましたが、「臨床応用」あるいは「実用化」といった表現があり、「治験」という言葉も出てきました。こういう言葉は皆さんにも私にもなじみのない言葉ですが、きちんと約束が決まっている言葉です。簡単にご説明いただけますか。

A2 畠先生

先ほどの山中先生のご講演にも「臨床研究」「臨床試験」という言葉が出てきました。実はこの言葉は臨床応用を進めていく上では大変に重要な言葉なので、もちろん企業でこういったことを担当されていてご存知の方も多いかと思いますが、いったん皆さんと共有してみたいと思って図を1枚用意してきました(図)。

「臨床試験」という言葉と「臨床研究」という言葉があります。臨床試験は、ほぼイコール「治験」という言葉です。それから、臨床研究という言葉ですが、この両者は極めて簡単に区別できまして、国が認めた試験、国がやってよいと認めた試験を「臨床試験」と呼びます。一方で臨床

【図】



研究というのは、先生方がぜひやりたい、ぜひ進めたいということで進めているものです。

その目的はこうということです。治験・臨床試験のほうは薬や医療機器を開発するために行う試験です。これが結果的には製品となって出てきます。つまり、これをやりたいというモチベーションは、企業側が製品を出したいということにほかありません。一方で臨床研究のほうは、先生方が新しい医療を開発したいということで、先生方が論文を書いたり、患者さんに対してどうしてもやりたい、というモチベーションで進めていくという違いがあるということです。

臨床試験・治験のほうは、厚生労働省と申請する側（企業）が行うわけですから、安全性や有効性を証明するきちんとしたルールが必要です。この中には、昔は薬事法と呼ばれていましたが最近は薬機法、医薬・医療機器等法と呼ばれるような法律があって、その法律にきちんと準拠して、国と申請する側の言葉が一致した形で進めています。それに対して再生医療のヒトへの応用というのは、両方が合意しなければいけないという客観性の面で、特に再生医療についてはまだわからないことが多いために、国も申請する側もかなり苦労しているということが、進まない一つの背景と言えるかと思います。

一方で臨床研究は、ヒトを対象とする医学系研究に関する倫理指針というものがあります。これに基づいて先生方が、患者さんをきちんと治したいというモチベーションで進めているものです。結果的には、再生医療のようなまだよくわからないものでは、最初からきちんとしたプロトコールはできないし、変更しようとする手続きが複雑になる。しかし、それでは信頼できないというところのバランスをとるのが難しく、なかなか前に進まなかったということがあります。

そこで、臨床研究についても法律をつくってきちんとし

ようということ、再生医療等安全性確保法というものができあがりました。我が国では海外に比較して先生方のモチベーションでやる臨床研究のトラックが大変に進んでいて、この法律も海外から注目されているところです。海外では、企業と国が協力してやる治験という形が多くて、先生方のモチベーションで進める研究は少ないので、我が国ではこれをきちんと活用しながら先生方のモチベーションに沿って進めていくことが大切です。

それから、今日お越しいただいた方々も含めて一般の方にこういうことをよく理解していただいて、大事に育てていく必要があるだろうと思います。海外では、日本でできたこのルールが本当にうまく活用されるだろうか、本当に信頼性の高い医療ができるのだろうかということを見ています。今日ご登壇の先生方のようにきちんとやられている先生方がぜひこのルールを活用し、早く患者さんに再生医療を届けることができるようになることが必要かと思います。



Q3

「臨床研究」と「臨床試験」は課題に応じて適切に選択していくということかと思います。では、倫理の点からはどのような問題が出てくるか、解説をお願いします。

A3 田代先生

山中先生のコメントにもありましたように、今はあまり進んでいないように見えるということについては、大きく2つあると思います。1つは仕組みの話だと思います。畠先生からお話がありましたが、まったく新しい法律、世界にも他に比べるものがないような新しい仕組みができたわけです。その中で、過去に一度許可された研究をもう一度許可申請しなければいけないとか、法律ができて最初の年ということもあって、研究者からすると手続きを進めること自体が大変だったと思います。

ただ、こういう仕組みが、本当に再生医療が世の中に浸透するためによい役割を果たしたかどうかという評価については、5年10年という単位で見なければいけないものです。そういう意味では、一つは仕組みの話として、新しい法律ができて大きな変化があった1年であって、その中で試行錯誤してきたということ、皆さんにはまずお伝えしたいと思います。

もう一つ、中身の話として、世界で初めて行うようなことなので何の基準もなく、まずはその基準からつくっていか

なければいけない大変さということを山中先生がおっしゃっていたと思います。これは倫理面でもまったく同じで、比較するようなものがないところでどうやって判断していけばよいかというのは本当に難しい話だと思うのです。

先ほど畠先生から、治験と臨床研究という2つのトラックが日本にはあるという話がありました。倫理面での取り組みということでは、どちらにも共通した、「倫理審査」と一般に呼ばれる仕組みがあります。治験の場合には「治験審査委員会」と呼ばれていて、医療機関ではIRB（Institutional Review Board）と呼ばれたりもしますが、再生医療の新しい法律の中では「認定再生医療等委員会」と呼ばれています。認定というのは、国が認定して再生医療を審査する委員会という意味です。

日本では法律が別々なので違う組織のように見えるかもしれないのですが、大きく言えばどちらもいろいろな立場の専門家、一般の方、法律や倫理の専門家、場合によっては患者代表が入って、その研究を本当に前に進めるべきかどうかということを議論するという意味では、同じようなものだというふうに理解していただければと思います。

諸外国では、治験でも治験以外でも研究対象者を保護するための委員会は共通になっていることがあり、その中で、本当にこの研究は大丈夫か、インフォームドコンセントは大丈夫かということを見てゴーサインを出すことになります。特に最先端の研究になれば、その判断はケース・バイ・ケースにならざるを得ないところがあります。その時に恐らく大事な点は、研究を推進する立場からは少し引いた立場で、客観的に見て本当によいか悪いかということを立場の違う人たちが議論することです。

ただ実は、この「ちょっと距離を取る」というのが非常に難しく、特にこういうまったく新しい治療アプローチの場合、全面的に賛成という人と全面的に反対という人が出てきて、あまり生産的な議論にならないとか、妥協点が見つかりにくいことがあります。今日この会場にいられている方々も認定再生医療等委員会のメンバーになるかもしれませんので、そういう立場で是非積極的に参加していただき、本当に建設的な議論をしていただくことが大事です。そして、過剰でも過小でもない形で適切に評価し、よいと思われるものを世に出していくということを、これから世界に先駆けてやっていかなければいけないのではないかと考えています。

実際、私たち倫理グループでも、一般の立場でこういう委員会に入っている方々に適切な情報を提供し、かつトレーニ



ングしていくことをこれからどうやっていけばよいか議論しているところです。

Q4

「産業化や工業化への障壁にはどのようなものがあるでしょうか」といったご質問をいただいています。これから再生医療に取り組んでいくのは医療機関だけでなく、さまざまな産業が再生医療に興味を持っておられることがよくわかります。産業化を加速するために、例えば国や企業がどのようにしてどのような問題に取り組んでいくのか。簡単にご説明いただけますか。

A4 阿久津先生

医療の産業化という意味では、日本の場合にはQ2に対するご説明にあったように2つのアプローチがあります。治験で進めていくのか、それとも日本特有の臨床研究で進めていくのかということです。その意味で法律として昨年、きちんとした形の法律がそれぞれできあがったところです。今後はそれに則って行うということになります。

私はたとえ話としてラーメン屋さんということを行いました。実際にはラーメンとは違って、細胞は生ものであるということが大きな特徴です。ですから、治療に使えるものをつくっていくという意味でも、生ものを扱った評価が非常に難しいというのが現状です。細胞は貴重なものでもありますし、工程の中で細胞をきちんと評価していくことが一つの重要な観点になります。

もう一つは、医療を行う人たちが治験として行うのか、あるいは再生医療新法に基づいて臨床研究を行っていくのかということによっても、使う道具や評価するものの基準がだいぶ違ってきます。その先で、自分たちがやっているものを世界に持っていきたいということも、一つの重要な点になります。



あるいは、現状で再生医療がたくさん行われているのは体性幹細胞であったりするのですが、そういった既に行われている医療を下支えするような、あるいはその効果を上げていくということを考えると、また理念というかポジショニングは違ってきます。ただ、現状で既に再生医療を行っている人たちに話を聞いてみると、まださまざまなポイントで自動化したいとか、移植細胞を作り上げる工程の中でより高度な製品や技術を求めている、実際に産業化という視点で見ると今まで気づかなかったことが多々あります。

ですから、今後、再生医療の産業化を進めていくに当たっては、大学などのアカデミアだけでなく企業の人を含めて、さまざまな人が一体となって行っていくことが非常に重要ではないかと思っています。

Q5

「自分の細胞を他の人の治療に使用してもらえるのであれば、私も協力したいです」「iPS細胞の登録にはどのような手続きが必要でしょうか」「少しでも最新の再生医療情報、治療法に接するにはどうしたらよいでしょうか」といったご質問をいただきました。こういった点でこの会場におられるお一人お一人がどういう形で参加していくのがよいのか、ご意見をお聞かせください。

A5 山中先生

iPS細胞を含む幹細胞を使った再生医療については、最新の情報は今日のような一般の方向けのシンポジウム等を私たちの研究所（京都大学iPS細胞研究所）でも定期的で開催していますし、AMED主催のものもありますし、再生医療学会でも行っています。また、それぞれの機関ではホームページで最新の情報を発信するようにしていますので、そういったところから情報をアップデートしていただけたらと思います。

今日お話ししたiPS細胞ストックへのご協力についてはHLA型が特殊な方に限られますので、基本的には誰でもというわけにはいかないのです。講演で述べましたように、日赤の血小板ドナーであるとか骨髄バンク、臍帯血バンクを通してHLA型が適している方に、日赤から、骨髄バンクから、または臍帯血バンクから直接連絡が行きますので、もし連絡が来た場合にはぜひご協力いただきたいと思います。

Q6

少し具体的な病気の話をおうかがいしたいと思います。「パーキンソン病について、再生医療への適応はまだ先になるのでしょうか。そして、iPS細胞の投与の危険性について教えてください」という質問について、iPS細胞の応用の危険性という点も含めて、お答えいただけますでしょうか。

A6 高橋先生

我々のプロジェクトでは、3年くらい前にはこの細胞の作り方で臨床に行けるというようなプロトコルを固めました。「こういう製法でつくり、その細胞はこういう細胞をこ

ういう純度で含んでいる。こういう細胞が含まれていてはいけない」ということをネズミの実験あるいは実験室の実験で確認しました。

それ以降、いろいろなヒトからのいろいろなiPS細胞を使っていろいろなドパミン神経を作りもう一度モデルサルに移植しました。最長2年間の経過観察を行い、腫瘍を作らずに多数のドパミン神経細胞が生着し、症状もよくなることを確認しました。

その後、実際に臨床に使う試薬を使って、臨床用の特殊な非常にクリーンな培養室で臨床用の細胞をつくりました。そして現在は、その臨床用の細胞の有効性と安全性を最終的にチェックしている段階です。ですので、準備段階としてはかなり詰めめの段階に来ていると思います。

iPS細胞の応用の危険性について、よく言われていることは、

生体内で、我々の場合には脳ですが、脳の中で移植した細胞が増えるかどうかというようなことです。我々はセル・ソーティングという方法で、増える可能性のある細胞を取り除く技術を確立しました。また、それでも万が一、何か起こった場合には、放射線を当てることによって増殖を抑えることができるというデータも固めています。

もう一つ、iPS細胞をつくる段階で遺伝子に異常が起こらないかという懸念があります。我々は何度も細胞をつくって遺伝子を調べて、危険な変異が生じていないiPS細胞ができるということも確認しています。



Q7

「リウマチ患者の関節破壊の再生は可能でしょうか。再生医療の応用についてお尋ねします」という質問について、軟骨の再生という点では、体の中のどの部位にどのくらいまで応用が可能かを含めて、教えてください。

A7 越智先生

リウマチ患者さんの関節はリウマチという病気によって破壊されるわけですので、そのリウマチの機序そのものを制御する、病気を制御した後に軟骨を移植するという可能性は将来的にはあると思うのですが、現時点ではやっていません。将来的にリウマチが十分に制御できるようになれば、可能性としては出てくると思っています。

軟骨の再生について、私自身は、関節軟骨であればどの部位でも可能だと思っています。膝、肘、足首の関節には

既に臨床的に応用して治療していますが、他の部位でも可能だと思います。ただ、股関節のような部位は、関節全体を筋肉が覆っていてなかなかアプローチしにくいということがあるので、できたら内視鏡によって磁石を用いた治療が非常に有効ではないかと考えています。



Q8

「臨床応用における日本の国際的な存在感というのはどの程度だろうか」というご質問や「再生医学は世界的にはどの程度実用化されているか」といった疑問が寄せられています。このような点から世界の動向について、簡単にご説明いただけますでしょうか。また、「日本が仮にiPS細胞の治療の実用化で世界初となった場合、そのような治療法、そのような製品は世界において事実上、標準的なものになりますか」という質問が寄せられていますが、どのような形で世界の標準を取ったらよろしいでしょうか。

A8-1 山中先生

越智先生のように体にある幹細胞を使った医療というのは、日本でも相当に進んでいますし、アメリカやヨーロッパでもかなりいろいろな治療が実際に行われています。私たちの目指しているiPS細胞、もしくはiPS細胞と性質は同じES細胞を用いた再生医療という点では、まだそれほど世界を見ても行われていません。アメリカで脊髄損傷に対する臨床試験と、目の病気に対する臨床試験はES細胞を使って行われていますし、日本では高橋政代先生のiPS細胞を使った目の病気の臨床研究が行われていますが、まさにこれからわっと広がる夜明け前という状況です。

iPS細胞に関しては準備段階では日本が一番進んでいると思いますので、まだいろいろなハードルはありますが、どんどん乗り越えてこれからも世界の中で目標にされるような地位を保っていきたいと思っています。

A8-2 畠先生

日本の治療法や製品が世界の標準的なものになるかどうか、まさにそこはすごく重要なポイントで、先ほどの私の話の中でも臨床研究という日本独自のトラックがあるという話をしましたが、海外から見て日本から出たものが標準にならないことだけは避けたいというふうに、私だけでなく、少なくともここにおられる皆さんはそう思っておられ

ると思います。

実際に今、海外でどんなものが出ているかというと、この瞬間の産業化という観点で見ると皮膚です。糖尿病で下肢潰瘍などができている患者さんに人工の皮膚を導入する、これは今アメリカでどんどんやられていて、それも他人の細胞を使ったものです。その意味では、他人の細胞を使った再生医療が海外では標準になっているということです。山中先生のご講演にもありましたように、iPS細胞は他人の細胞であっても十分に使えるというお話がありましたが、それはこれから一つの大きな動きになるだろうと思います。

一方で、先ほど越智先生のお話にあったように、iPS細胞ではなく私たちの体にあるような細胞を使う、自分の細胞を培養して使うというのはまだ海外でも成功事例はそれほどありません。そういう点で我々には、他人の細胞を使って大量生産するというトラックと、自分の細胞を増やして戻すという新しい医療、従来の医薬品や医療機器ではない、ある意味では細胞培養のサービス業みたいなものも、場合によっては日本ならではのものになる可能性もあるかもしれません。

すなわち、日本のものがどう標準化していくかということでは、昔から言われている日本のモノづくりの適切性、品質確保の方法などを中心に努力して、ぜひとも日本が標準をつくって世界に発信していきたいと思っています。

Q9

この会場におられる高校生から寄せられた質問ですが、「再生医療に関する仕事にはどういったものが将来できてくるのか。そして、その仕事に就くためにはどのような勉強をしたらいいでしょうか」、再生医療の発展に今後どういった人材が必要なのか、そういった点についてアドバイス、そして若い人たちへのメッセージをいただけますか。

A9-1 高橋先生

再生医療とかiPS細胞、幹細胞に興味を持っていただいて、若い人たちにどんどんこの分野に入って切磋琢磨していただくというのは非常にありがたく思います。今日の僕の発表でも強調したのですが、便利なツールが出てきたぞという感じで捉えるのではなくて、大きな歴史の中で、極端な言い方をすると、この宇宙の営みの中でiPS細胞あるいは再生医療がどういう意味を持っているのかというようなことまでしっかりと考えて、勉強していただきたいなと思っています。

ちょっと宣伝になりますが、去年、京都で医学会総会とい

うのが行われました。その展示として、iPS細胞が見つかった道のりなどを解説し、さらにその発見過程を追体験していただけるようなシミュレーションゲーム（iPad用アプリ「iPSマスター」）をつくりました。タイミングよく2週間くらい前にそれがAppStoreにアップロードされましたので、すべての方に楽しんでいただけるようになりました。

そこには、山中先生がiPS細胞発見に至るまでの道のりとか、あるいは特に中高生に向けたサイエンスに取り組む心得が山中先生からのメッセージとして入っていますので、ぜひそれを見ていただきたいと思います。iPS細胞研究所のホームページに行っていいただければすぐに見つかりますので、ぜひよろしく願いいたします（<http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/faq/ips-master.html>）。

A9-2 越智先生

私自身は再生医療をやってきたのですが、別に最初から再生医療をやろうと思って医師になったわけではないのです。高校生の皆さんには、生命科学にも興味を持っていただきたいのですが、それとともに好奇心をぜひ維持していただきたいと思っています。自分が見つけたおもしろいことを突き詰めていこうとするような考え方でずっとやっていて、その先に再生医療があればいいなというふうに思っています。なかなか難しいことではあるのですが、ぜひ好奇心を維持していただきたいと思っています。

それから、別に再生医療は医師にならなくても研究という分野が非常に大きくあって、山中先生も医師ですがあまり治療には関わっておられませので、そういう分野もあるということを理解していただいて選択していただければと思っています。

A9-3 阿久津先生

私が所属しているのは国立成育医療研究センターという小児の病院です。私たちの施設ではこの4月から、こどもの看取りの施設を開設します。それはということかという、残念ながら現状、私たちが無力でどうにもできない病気が小児の分野ではまだまだたくさん存在しています。ですので、若い人たちには再生医療というワードに限らず興味を持っていただいて、広く学んで、そしてこういった分野に1人でも2人でも入っていただければと強く思っています。

もう一つは、私自身も苦労しているのですが、英語がもしできたらとてもよいのではないかと考えています。以上です。

A9-4 田代先生

私自身は文学部で博士号を取って、ここ10年くらいは

医学部や病院で働いているのですが、痛切に感じるのは、こういったことを社会的に適切に進めていくにはいわゆる文系とか理系という枠を超えて、医療や医学研究のことが十分にわかりつつ、かつ法律や倫理の勉強をしていく人が非常に重要だということです。

実際、海外で再生医療の倫理を考える人たちの中には、例えば生物学で博士号を取った後に法律や倫理の勉強をしてこういう世界に入ってくる人もいますし、あるいは法律や倫理学で学位を取って、その後で公衆衛生大学院のようなどころに行って医療のことを勉強してこういう世界に入ってくる人もいます。

日本の場合にはどうしても単線的というか、ある時期に文系・理系がはっきり分かれてしまって、お互いに何をやっているのかよくわからなくなってしまうことがあると思います。しかし、こういう新しい領域で本当に誰も正解がわからないようなところでは、幅広く社会全体を見渡しながら再生医療がどういうふうに適切に進んでいったらいいのかということ判断するために、いろいろな分野で学際的に活躍できる人材がどうしても必要だと思います。その意味で、理系に行ったら理系の道しかないとか、文系に行ったら文系の道しかないということではなくて、分野横断的にこういう問題を扱っていく人が次の世代には是非必要だと思っています。

A9-5 畠先生

私どもは7年前からやけどの患者さんに皮膚を提供してきていたのですが、非常に空想力が必要でした。つまり、再生医療の最初の製品が出た時には、先生方も使い方がよくわからないとおっしゃるし、輸送にもいろいろな困難がありました。自分たちで担いで新幹線に乗って運んだというような形です。やってみると、すさまじい空想力が必要だったのです。つまり、車はつくったけれど道がないという時代ですね。

それを考えると、できる限り空想力、イマジネーションの力が必要で、1つの研究に没頭する力も非常に必要なのですが、一方で、「これを広げていくにはこういうものが必要だろう」というような空想力が必要です。

ではどうしたら空想力が身につくのか。私もその答えは持っていません。先ほど田代先生がおっしゃったことに近いのかもしれませんが、あまり決め打ちで一つの知識を身につけるといより、いろいろなものに興味を持って、いろいろなものを自分の興味に結びつけて「これは使える、あれは使える、これはおもしろい」。例えばテレビのコマーシャルで見たものを「これはおもしろい、使えそうだ」という関連づけるような、そういった考え方が普段か

ら必要なのではないかと思います。

A9-6 山中先生

特に高校生の皆さんが来られているということですので、自分が高校生の時にはどうだったかなと思い起こしてみると、35年くらい前ですが、まさか将来、自分がiPS細胞の研究をしたり、再生医療に取り組んだりしているなんて夢にも思っていなかったです。ですから、将来がどうかはわからないので、あまり高校生の時から自分のやりたいことや可能性などを決めつけてしまうのはよくなくて。

僕が高校の時にやっていたことで今すごく役に立っていることもいくつかあって、一つは、いろいろな勉強以外のクラブ活動とか、バンドも組んでいましたし、いろいろな自治会の活動もやっていました。そういう中で、いろいろな失敗をしたり、いろいろな問題を解決したりしたこと。解決できなかったことも多かったのですが、そういうことで身についたことが今すごく役に立っていると思いますし、また、スポーツをやっていたので、それによってついた体力と根性は間違いなく役に立っていると思います。これまでにパネリストの先生方が言ったこととずいぶん重なっていると思いますが、好奇心を持っていろいろなことにチャレンジしてください。

最近の高校生は、特にここに来られているような人たちは放っておいても勉強はすると思うのですが、勉強以外のことでいろいろなトライ＆エラーをやって、失敗することで成長していくと思います。それが将来どんな仕事に就いたとしても、きっと役に立つと思います。それが巡り巡って再生医療であれば、僕たちとしてはうれしいですが、将来は本当にどうなるかわかりません。

私たちの研究所にも、私たちのように理系出身の研究者がたくさんいますが、銀行から来てもらっている人もいれば、保険会社から来てもらっている人もいます。彼らは理系か文系かということでは文系ですが、彼らがいなければ進まないというくらい活躍してくれています。ですから、どんな仕事に就いても結局は再生医療に携わっているかもしれないし、また違う分野に行っているかもしれません。

あまり決めつけずに、いろいろなことに挑戦してもらいたいと思います。

阿久津先生が言われたように英語は僕もまったくそうで、若い間であればどんどん身につきますから、話す・聞くのほうですが英語力はそれこそどんな仕事についても宝物になりますから、ぜひ力を入れていただくとよいと思います。

Q10

今日はどちらかというと医療という観点からのシンポジウムだったと思いますが、再生医療の基礎的な研究という意味ではどんなところに期待しておられますか。

A10 山中先生

iPS細胞も10年前までは完全な基礎研究で、あまり応用のことなどは考えていなかったですね。ですから、一見、役に立つか立たないかわからないような基礎研究が、10年後20年後にものすごいブレイクスルーがあって、実際に役に立つということがすごく多いです。私たちはiPS細胞の臨床応用を着実に目指していくと同時に、第2のiPS細胞と言うと言い過ぎかもしれませんが、そういう新たな次のブレイクスルーになるような研究に、特に20代30代の若い研究者がどんどん挑むような、そういう機会を与えていきたいと思っていますので、基礎研究はこれからも本当に今まで以上に大切にしたいと思っています。





大谷 泰夫

Yasuo Otani

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 理事

本日は大変長時間にわたり、熱心にご聴講いただきましてありがとうございました。雪という交通事情を乗り越えてお越しくださった方もいらっしゃるかもしれません。感謝いたします。また、ご登壇いただきました先生方におかれましては、講演や質問の中でわかりやすく丁寧なご説明をいただきました。心から感謝を申し上げます。また、パネルディスカッションを進行いただきました赤澤先生にも、水際立った裁きを見せていただきまして、心から御礼を申し上げます。

総括しますと、まず今日はAMEDが実施を担っております国の「再生医療の実現化ハイウェイ構想」につきまして、冒頭に齋藤プログラムディレクターから概要とこれまでの成果をご紹介いただきました。続きまして、その構想に実際に参加していただいている先生方にご登壇いただき、臨床応用を行うプロジェクトだけではなく、再生医療を社会で受け入れ、幅広く普及させるために必要となる産業化に寄与するプロジェクトや、また倫理の観点からもご講演いただきました。

新しい医療技術の開発は基礎研究に始まり、動物モデルを使った有用性の検証、安全性試験、そして臨床研究や治験

などの臨床応用を行います。その後、製品化、あるいは医療として定着させ、普遍的な医療技術にしていきたいと思います。そのような過程を経るに当たって、本日まで講演いただいたプロジェクトは、再生医療実現のためにいずれも必要不可欠なプロジェクトであります。また、このほかにも、ポスターでご紹介していますが再生医療の実現を目指してさまざまな熱心な研究が展開されているわけでもあります。

本日のご議論にもありましたが、まさに今日は最先端の部分の議論を開陳していただいたわけですが、再生医療は新しい枠組みが整備されました。こういった中で治験や臨床研究等の適切な制度を選択して研究開発がスムーズに進むように、私たちAMEDは研究開発を強力に支え、一日も早く患者さんに新しい医療を提供できるように努力してまいります。

言うまでもなく再生医療の分野は、急ぎながらも一歩一歩着実に進めていく必要があります。本日は若い方々にも参加いただいておりますが、今後も皆様のご理解やご協力をいただきますことをお願い申し上げまして、本シンポジウムの最後の言葉としたいと思います。今後ともどうぞよろしくお願い申し上げます。ありがとうございました。



