

平成28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29年2月2日開催



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	01
「平成28年度AMED再生医療公開シンポジウム」プログラム	03

講演録

● 主催者挨拶	大谷 泰夫	06
● 後援挨拶	坪井 裕	07
● 事業説明	齋藤 英彦	09
● 講演	山中 伸弥 「iPS細胞 10年の軌跡とこれから」	13
	宮島 篤 「iPS細胞由来の脾臓および肝細胞の創出と医療応用」	19
	梅澤 明弘 「ES細胞からつくる『バイオ薬』」	23
	紀ノ岡正博 「細胞製造性を鑑みた細胞生産システムの構築」	27
	武藤 香織 「再生医療研究の倫理」	33
● パネルディスカッション		38
● 閉会挨拶		48

ポスター集

● ポスター紹介	49
----------	----

「平成28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/event/RMsympo2016.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USTRAM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リンクがありますのでご利用ください。

プログラム

総合司会 **宅間 裕子** 日本医療研究開発機構 戦略推進部 再生医療研究課 課長

13:00～ ● 主催者挨拶

大谷 泰夫 日本医療研究開発機構 理事

13:05～ ● 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 10年の軌跡とこれから」

山中 伸弥 京都大学 iPS細胞研究所 所長 教授

「iPS細胞由来の臍島および肝細胞の創出と医療応用」

宮島 篤 東京大学 分子細胞生物学研究所 教授

「ES細胞からつくる『バイオ薬』」

梅澤 明弘 国立成育医療研究センター研究所 副所長

「細胞製造性を鑑みた細胞生産システムの構築」

紀ノ岡正博 大阪大学 大学院工学研究科 教授

「再生医療研究の倫理」

武藤 香織 東京大学 医科学研究所 教授

14:50～ ● 休憩

15:20～ パネルディスカッション

司会

畠 賢一郎 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
富士フイルム株式会社 R&D統括本部 再生医療研究所長

パネリスト

講演者5名

木村 徹 大日本住友製薬株式会社 取締役 執行役員
経営企画部長 兼 再生・細胞医薬事業推進担当

16:10～ ● 閉会挨拶

菱山 豊 日本医療研究開発機構 執行役

ポスター展示

12:00～18:00 ● 展示

16:30～18:00 ● 解説



平成28年度

A M E D 再 生 医 療 公 開 シ ン ポ ジ ウ ム

講演録



大谷 泰夫

Yasuo Otani

日本医療研究開発機構 理事

日本医療研究開発機構の理事の大谷でございます。本日、末松理事長が海外に出張中ということで、私のほうから一言、主催者を代表して御挨拶を申し上げたいと思います。

本日は、平成28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。

私どもAMEDは、国の決定に基づき、これまで文部科学省、厚生労働省、経済産業省、3つの省庁に分かれて実施されてまいりました医療分野の研究開発を一元化して実施するための新しい組織として、昨年の4月に発足したところであり、AMEDは発足以来、医療分野の研究開発を一刻も早く実用化して、患者さんやご家族のもとに届けること。これを目標として、日々の業務に当たっております。

本日のテーマである再生医療。これは国の健康・医療推進戦略におきまして、各省庁が連携して取り組む9つの連携分野の重要な課題があるわけですが、そのうちの一つに数えられております。この分野は新しい研究開発分野であり、注目度も大変高いわけですが、その進展は日進月歩であります。

本AMED再生医療公開シンポジウムは、今回で2回目となります。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、研究実施者の方々に講演やパネルディスカッション、そしてご覧のようにポスター展示をしていただいております。

昨年の第1回のこの会合にご参加いただいた方もいらっしゃるかと思いますけれども、特に細胞製品の創造や創薬の利用において、また一歩進んでいるということを実感していただけたと思います。参加者の皆様には、ぜひこの場を利用して最新の研究成果に触れていただければと考えます。

また、本日は患者さんやボランティアの方々にも多数お越しいただいております。新しい医療技術の研究の進展には患者さんのご理解・ご協力が不可欠であり、これまでにいただきましたご協力に心から感謝しております。皆さんには研究チームの一員として大変期待しておりますので、今後ともよろしくご理解・ご協力をお願いしたいと思います。

研究者の皆様、企業の皆様、そして患者さんと一丸となって、大きな可能性を秘めた再生医療が一日も早く患者さんのもとに届くよう、日本医療研究開発機構、AMEDも精一杯努力してまいります。

以上、冒頭のご挨拶にかえさせていただきます。どうぞよろしくお願い申し上げます。



坪井 裕

Hiroshi Tsuboi

内閣官房 健康・医療戦略室 次長

ただいまご紹介いただきました、内閣官房健康・医療戦略室次長の坪井と申します。本日、健康・医療戦略室長の和泉内閣総理大臣補佐官からご挨拶する予定でしたが、急遽やむを得ない事情がございまして、私からご挨拶をさせていただきます。

ご来場の皆様には、政府の健康・医療戦略への取組への多大なるご理解とご協力に関しまして厚く御礼を申し上げます。

健康な生活と長寿をあわせて享受することのできる社会、すなわち健康長寿社会を実現することが我が国の重要な課題であり、安倍内閣の成長戦略の柱としているところでございます。

政府では、平成26年5月に成立した「健康・医療戦略推進法」に基いて、安倍総理が本部長を務める健康・医療戦略推進本部の下で「健康・医療戦略」及び「医療分野研究開発推進計画」に基づき施策の推進をしております。

これらに基づき、日本医療研究開発機構(AMED)では、9つの重点プロジェクトの一つとして「再生医療の実現化ハイウェイ構想」の推進に取り組んでおります。

戦略・推進計画の策定から2年半が経ちまして、医療分野の研究開発を取り巻く状況の変化を勘案し、今、これらの見直しを行っているところです。

その中で、再生医療につきましては2020年までの達成目標の一つであった「臨床研究、または治験に移行する対象疾患の拡大」という点において、数値目標である15件が既に達成されたため、新しい戦略・推進計画では35件へと上方修正をして、再生医療の実現に資する取組みさらに強力に推進してまいりたいと考えております。

本日、この後にご講演をされる京都大学山中伸弥教授の開発されたiPS細胞をはじめとするヒト幹細胞などを利用した研究開発が進展をしています。これまでの成果として、平成26年9月には加齢黄斑変性に対するiPS細胞に由来する網膜色素上皮細胞シートの臨床応用をはじめ、ヒト幹細胞などを用いた研究の臨床研究や治験への移行数が累積で23件になっています。

また、昨日、厚生労働省の厚生科学審議会再生医療等評価部会におきまして、理化学研究所の高橋政代先生を中心とする研究グループによる、加齢黄斑変性患者への世界初の他人由来のiPS細胞から分化させた網膜色素上皮移植計画が了承され、今年前半にも実施されるとのことです。このiPS細胞はやはり京都大学CIRAの山中先生のグループにより作製されたものであり、再生医療の技術の更なる向上につながると期待しております。

さらに、平成28年度からは、研究の効率化等を図るため、

「ナショナルコンソーシアム」の構築が進められているとともに、拠点病院におきまして細胞培養加工支援や規制対応等を行う「iPS細胞等臨床研究推進モデル事業」が開始されているなど、オールジャパンでの再生医療の臨床研究を支援する体制の強化を図っているところです。

引き続き、再生医療の実現に向けた取組を推進するとともに、細胞を高品質かつ大量に製造する技術の開発など、再生医療を支える我が国の企業の国際競争力を高める取組も行っております。

なお、平成29年度政府予算案におけるAMEDの予算は、調整費を含め約1,440億円を確保しているところであり、再生医療の分野に対しては、当初予算では147億円を措置す

ることとしているなど、引き続き強力かつ着実に推進してまいりたいと考えております。

また、昨年秋に成立した平成28年度第2次補正予算では、この分野にさらに716億円が計上され、その中でAMEDが政府の出資を受け、産学連携による医療研究開発等を支援する新たな事業を予定しております。ここには550億円の予算が確保されており、近いうちに公募が開始される予定になっております。積極的にご活用いただければと思います。

最後になりますが、再生医療分野の研究から生み出される成果により健康長寿社会が実現することを期待いたしまして私からのご挨拶とさせていただきます。どうもありがとうございました。

再生医療の実現化 ハイウェイ構想



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2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

講演に先立ち、AMED再生医療研究事業の概要を簡単に説明します。再生医療というのは、けがや病気で障害を受けた細胞・組織を、体外で作った新しい正常な細胞・組織で置きかえる治療法です。

再生医療には幹細胞を用いますが、幹細胞には2種類あります。1つ目の幹細胞は、(図1)の上段に示した我々の体の各組織にある体性幹細胞を用いる方法で、例えば筋肉から筋肉のシートをつくり心不全の治療に使うとか、表皮の細胞から表皮をつくって熱傷の治療に使うとか、というものであり、心不全や熱傷の治

療については既に保険診療の中に組み込まれております。2つ目幹細胞は、(図1)の下段のES細胞あるいはiPS細胞などの多能性幹細胞を使う方法で、多能性幹細胞を神経細胞や心筋細胞などに分化誘導させ、その細胞を移植する方法です。図の右下に示したような疾患を対象に研究が進められています。加齢黄斑変性の患者さんに対して、自家のiPS細胞由来網膜細胞シートの移植が世界で最初に我が国で行われました。

次の図はちょっと複雑ですが、現在AMEDで行っている再生医療研究開発事業と今年度からの新たな支援事

図1

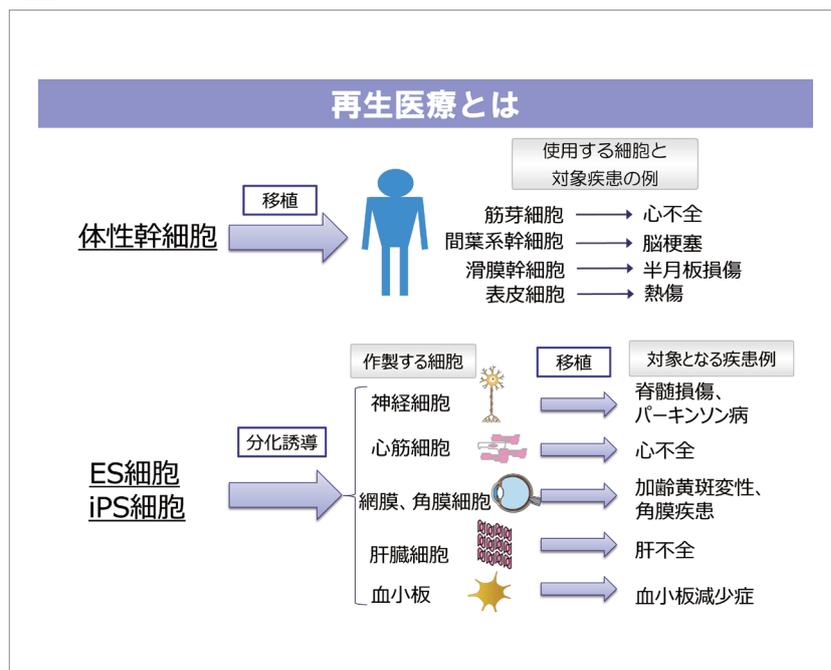
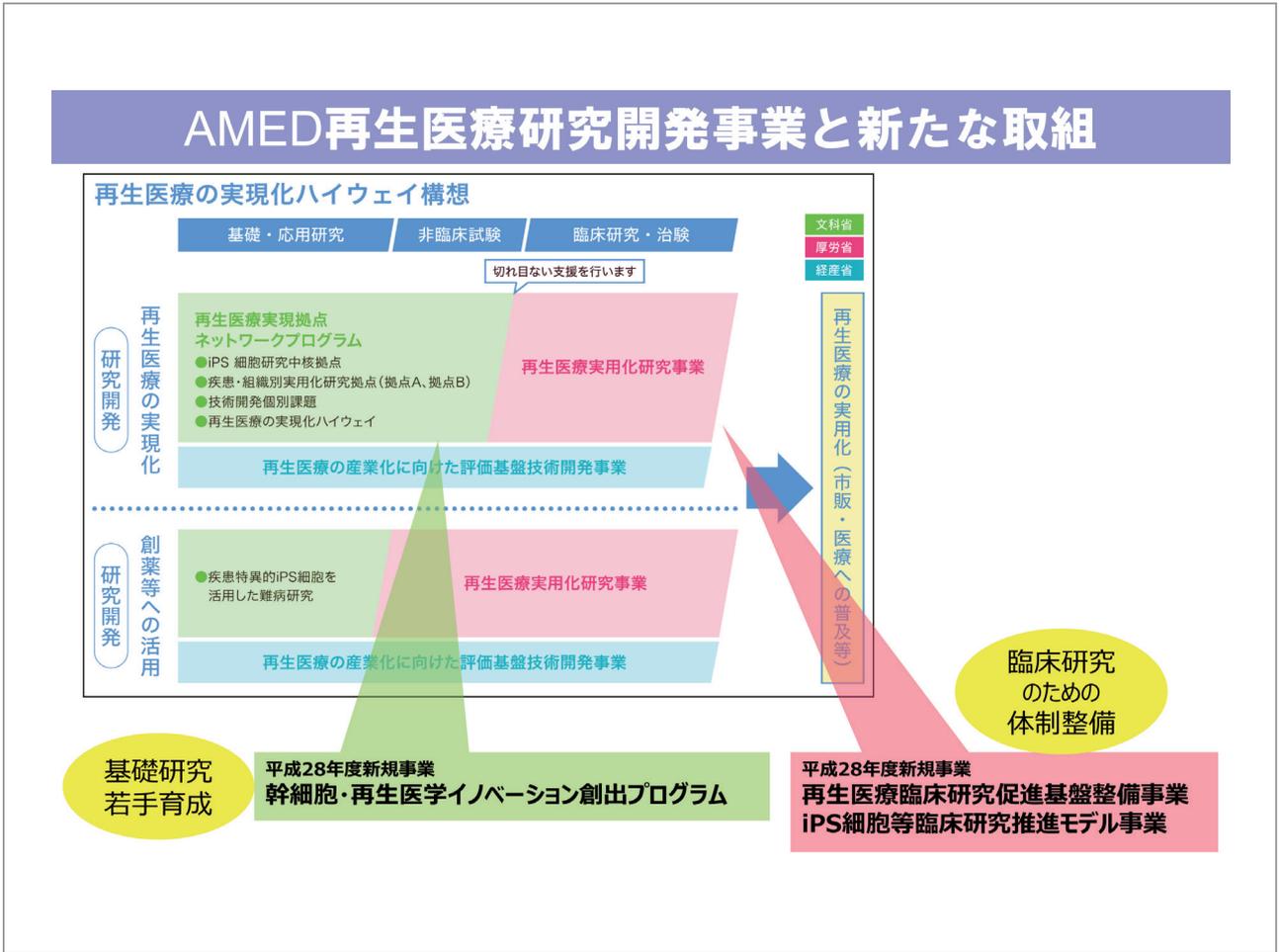


図2



業を俯瞰的に示したものです(図2)。全体を「再生医療実現化ハイウェイ構

想」と呼び、オールジャパン体制で進めています。図の左側の基礎的な研究

から、非臨床試験を経て、右側の臨床研究・治験、さらには、再生医療等製品の上市を目指し、細胞治療を医療として実現化するための支援体制であります。

この流れには2つあり、上段の「細胞治療を目指した再生医療の実現化研究開発」と下段の「iPS細胞などを用いて新しい薬を見つける、創薬等への活用の研究開発」があります。今年度からは、これらの既存の支援事業に加えて、2つの新しい取り組みを開始しました。最下段左側の『若手を育成するための基礎研究の強化』と右側の『臨床研究にスムーズに移行するための体制整備』であります。これらについては、後述します。

次に、各事業について、順番に説明します。

まず、最初は再生医療実現拠点ネッ

図3

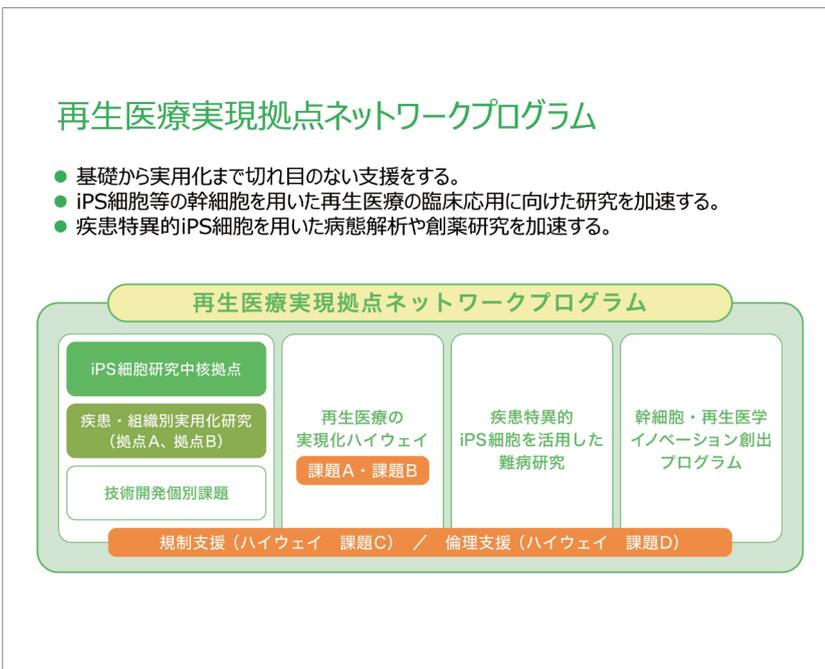
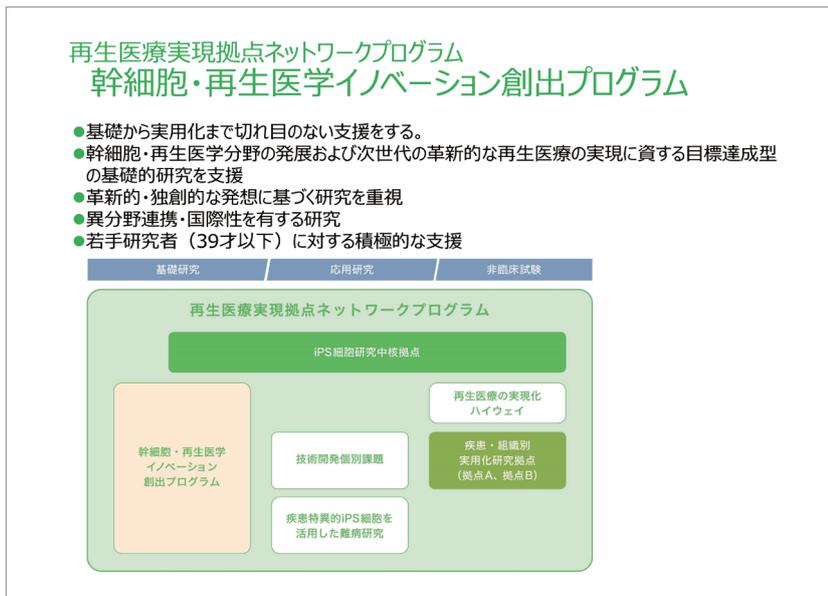


図4



トワークプログラム(図3)であります
が、この事業は大きな4本の柱からな
ります。

4本の柱のうちの左側の2本の柱
がいわゆる細胞治療に関するもので
す。その右隣の柱が疾患特異的iPS細
胞を用いたプログラムであり、難病の
患者さんの細胞からiPS細胞をつくり、
創薬への応用を目指しています。一番
右の4番目の柱が新しい取り組みで、
後ほど少し詳しく述べます。

これらの4本の柱を下から支えてい
るのが課題Cおよび課題Dが担当し
ている倫理面および規制面での支援
です。再生医療のような新しい治療法
には、生命倫理面の十分なディスカッ
ションや規制面をクリアしていくため
の戦略が重要となり、研究機関への
支援も必要となります。

次の図は、今年度から新たに始ま
ったイノベーション創出プログラム(図4)
に関する図で中長期的な視点から基
礎研究および若手育成への支援を目的
とした取り組みです。

基礎研究から前臨床研究へと研究
が進められた後、いよいよヒトに応用
する段階になりますが、臨床応用を
支援するのが実用化研究事業です(図
5)。臨床応用を開始する、あるいは、
進めていく上での安全性あるいは有効
性に関する質の高い検討を支援してい
ます。

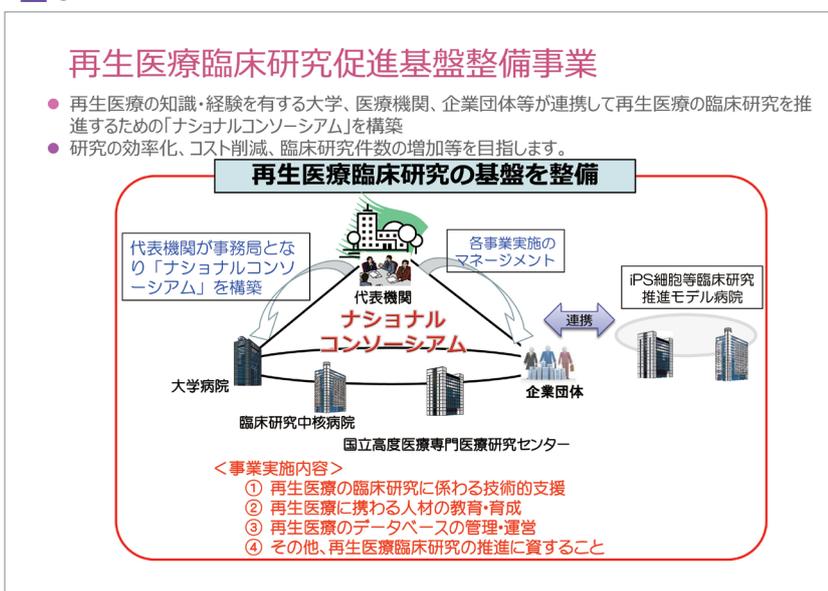
臨床研究を推進するための新しい
試みとして、基盤整備事業を開始して
います(図6)。大学病院、臨床研究
中核病院、あるいはナショナルセンタ
ー、企業などがナショナルコンソーシ
アムをつくり、臨床研究に必要な技
術的な支援、あるいは人材の教育・育
成、さらに最も重要なのは再生医療
のデータベースを国全体で作って行
こうというものです。

さらに、再生医療を医療として広
く普及させるためには、高品質で均
一な細胞を大量に安価に製造すること

図5



図6



できた細胞の品質を評価する手法の開発が必要です。(図7)に示した評価基盤技術開発事業では、細胞製造加工や評価手法の開発を支援しています。

最後に、これまでの成果ですが、冊子の中にも記載してありますので簡単に述べます。

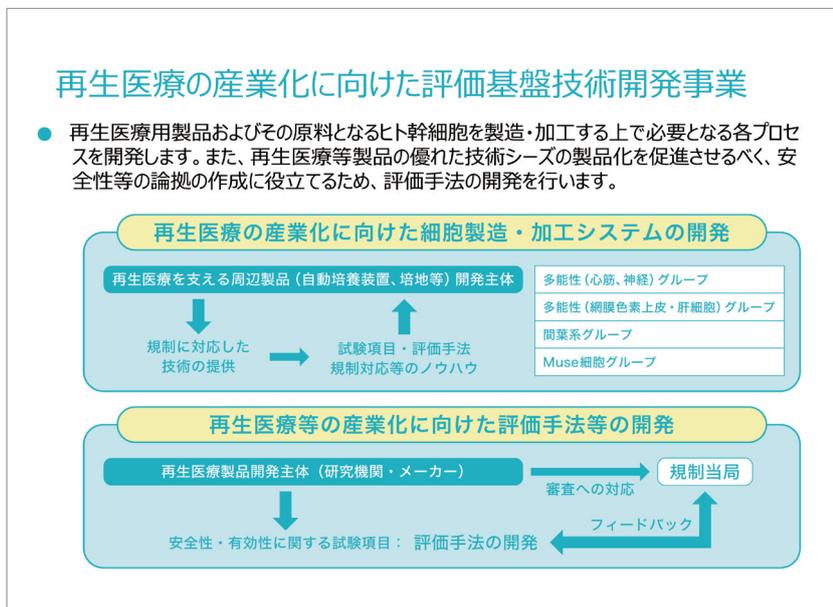
体性幹細胞を用いた再生医療は歴史が長く、治験の段階に進んでいるものの、例えば軟骨を用いた鼻の再生医療、臨床研究の段階にあるもの、例えば赤ちゃんの低酸素脳症に対する臍帯血の細胞治療や歯科の再生医療などがあります。iPS・ES細胞を用いた再生医療では、加齢黄斑変性の患者さんに自家iPS細胞由来網膜色素上皮シートが移植されており、血小板製剤あるいは心筋シート、脊髄損傷治療のための神経前駆細胞が臨床応用の一手手前にあります。

また、創薬への応用も大きな柱ですが、既にiPS細胞を用いた研究から神経難病の疾患モデルの作成や軟骨無形成症の病態を改善する薬剤の発見などの成果が上がっています。薬剤の毒性評価に用いることを目的としたiPS細胞から分化させた心筋細胞や肝

臓細胞の製品化も進んでいます。

このように非常に夢のある、可能性の多い再生医療ですが、コスト、規制科学、人材確保などに関して課題も残っています。また、有効性や安全性が確認された段階では既存の治療法との比較によるリスク・ベネフィットを考えていくことも必要となります。いずれにせよ、新しい医療でありますので、一步一步確実に、慎重に、安全面を担保しつつ研究開発を進めていきたいと考えています。

図7





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

iPS細胞 10年の軌跡とこれから

● iPS細胞の能力

私たちはiPS細胞研究所で研究を行っています。2010年にできた研究所で、間もなく設立から7年になります(図1)。大学の研究所ですが、論文を書くことが最終目標ではなくて、iPS

細胞という技術を医療応用することが私たちの使命、ビジョンです。

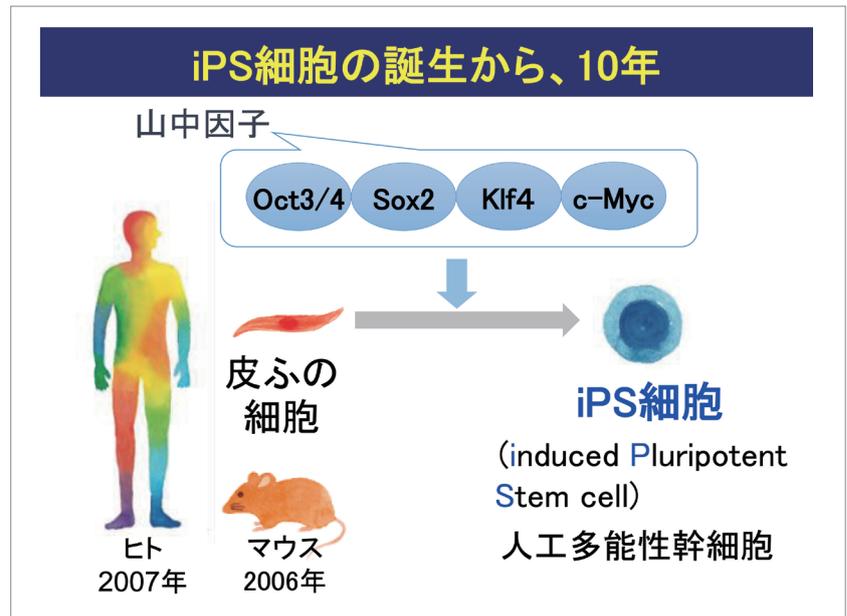
今年はちょうど、人間のiPS細胞ができてから10年を迎えます。マウスのiPS細胞は、人間よりも1年早くできたので、去年10年を迎えました(図2)。

山中因子とも呼ばれる4つの遺伝子

図1



図2



をネズミや人間の皮膚の細胞に導入すると、細胞が初期化されて受精卵に近い状態に戻ります。こうして人工的に作り出した多能性幹細胞が人工多能性幹細胞、その英語の頭文字をとってiPS細胞と名づけました。

当初は皮膚の細胞から作っていましたが、今はいろいろな細胞からつくることができます。今、私たちが材料として一番多く用いているのは、血液細胞です。

年に一度くらい、健康診断等で採血することがあると思いますが、そのときの試験管1本分の採血量で、iPS細胞

を作り出せます。

先ほどお伝えしたiPS細胞を作る4つの因子は、今は改良を加えまして因子の組み合わせが変わっていますが、それらを血液細胞に導入すると、iPS細胞に変わります。(図3)

血液細胞はほとんど増えませんが、iPS細胞はほぼ無限に増やすことができます。細胞の培養はプラスチックのお皿で行いますが、iPS細胞は、そのプラスチックのお皿何百枚、何千枚分に増やせます。増やした後、増殖因子やいろいろな薬剤で刺激を加えると、iPS細胞からさまざまな細胞を作り出

せます。

例えば、拍動する心臓の筋肉の細胞を大量に作り出せます。(図4)は何百個という細胞が映っていますが、一つ一つの細胞がばらばらに動くのではなく、連携して一体となって動きますので、肉眼でも拍動しているのがわかります。この心臓の細胞がわずか数カ月前までは試験管1本分の血液、もしくは小さな皮膚の塊だったと思うと、いまだに不思議な気持ちになります。

● iPS細胞の臨床応用

このiPS細胞技術を用いて、2つの医療応用を目指しています。再生医療と薬の開発です(図5)。iPS細胞には他にもいろいろな使い方があり、20年後、30年後にはさらに別の活躍をする可能性はありますが、まずは今後5年、10年で再生医療と薬の開発を行っていきたくと思っています。

本日のこのシンポジウムは再生医療がテーマのシンポジウムですので、残りの時間は再生医療に絞って、今の進捗状況をご紹介します。iPS細胞を使った再生医療においては、日本が世界の先頭を走っています。

2014年9月、高橋政代先生たちのチームが、加齢黄斑変性という病気に対して、iPS細胞を利用した臨床研究を行いました(図6)。加齢黄斑変性とは眼の病気で、網膜の一番後ろにある色素上皮細胞というシート状の細胞が、加齢に伴って破れたり、肥厚してゆがんだりしてしまう病気です。網膜は光を受け取る組織ですが、鏡には透明のガラスの後ろにフィルムがあるのと同じように、網膜も一番後ろには黒い一層の細胞があります。これが色素上皮細胞です。加齢黄斑変性を発症すると、網膜が光を受けとめることができなくなり、視力がどんどん失われていきます。日本人の失明原因の上位を占めている、今、日本でも患者さん

図3

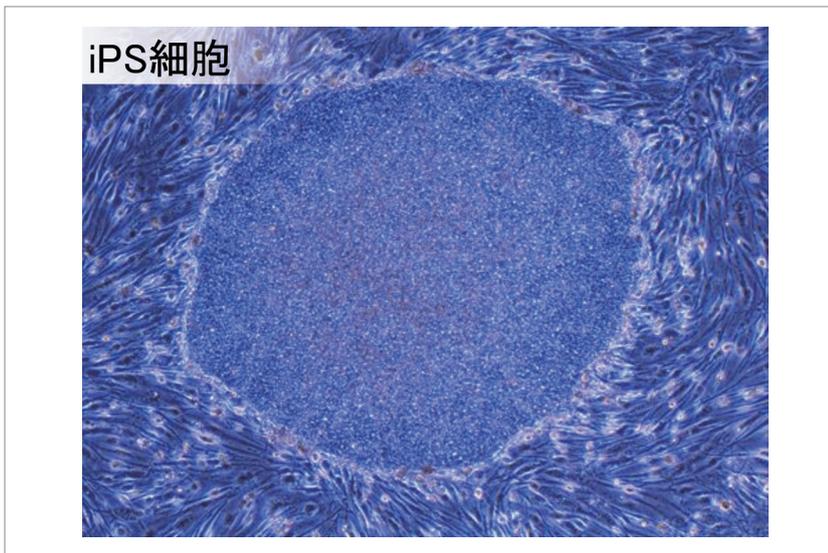


図4

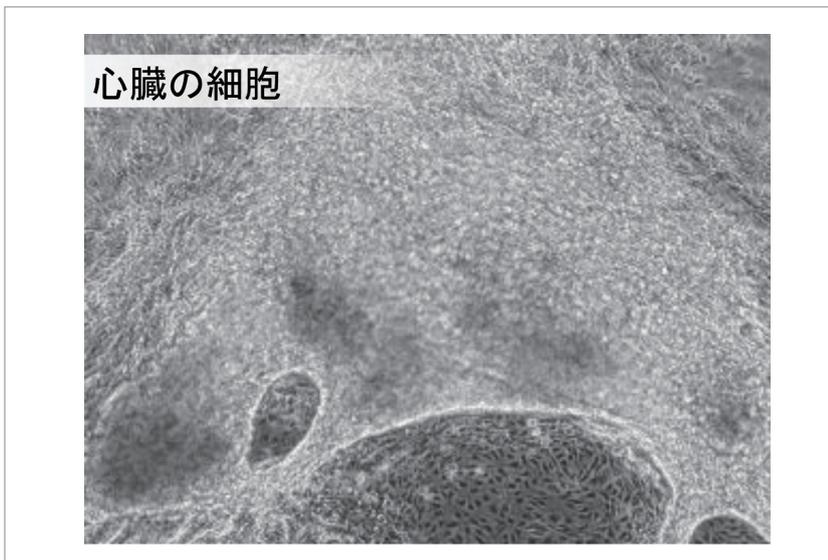


図5

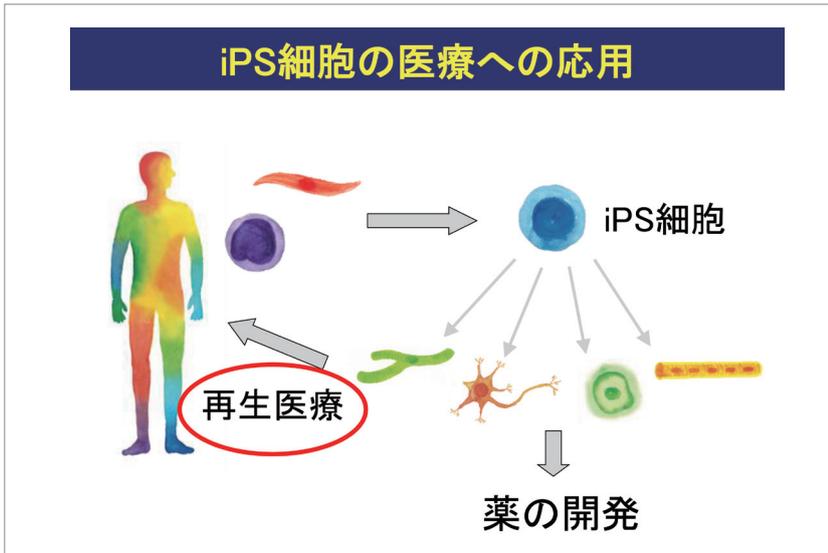


図6

世界初 加齢黄斑変性に対する臨床研究

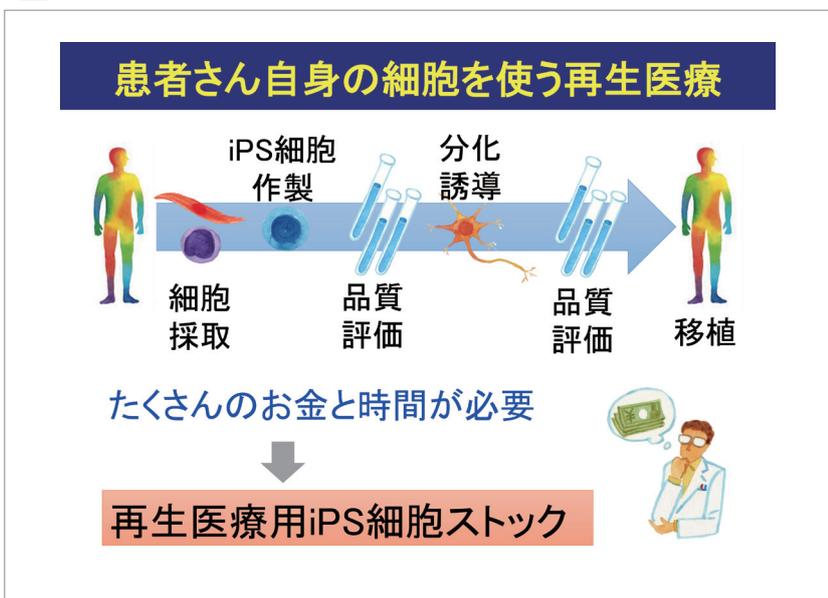
iPS細胞から作った網膜の一部の細胞

高橋政代
チームリーダー
(理研)

2014年9月実施

(写真提供: 理化学研究所)

図7



が増えている病気です。

この病気の患者さんの皮膚の細胞から、高橋先生のチームがiPS細胞を作り、そのiPS細胞から、色素上皮細胞のシートを作りました。そして、患者さんご自身の眼の中で傷んでしまっている網膜の細胞と入れかえる手術が行われました。手術からは2年以上の時間が経過いたしました。この1例目の臨床研究の一番の目的は、腫瘍形成やそれ以外のいろいろな免疫拒絶反応等の副作用がないことを確かめ、安全性を検証することでしたが、現在のところ、腫瘍形成や拒絶反応といった副作用は一切認めていません。手術をしなかった方の眼は、何度も眼の中に直接注射をする大変な治療を続けており、視力の低下が続いているということですが、手術をした方の眼は視力の低下が止まっており、患者さんは非常に喜んでいて聞いています。よって、1例目は大成功とっていいと思います。間もなく、『The New England Journal of Medicine』という臨床の中の非常に歴史のある雑誌から、この手術の結果が報告されます。

しかし、この1例目の経験から、私たちは患者さんご自身のiPS細胞を用いる自家移植の限界も感じました。

● iPS細胞ストックで多くの患者さんへ

iPS細胞を使った再生医療の一連の流れには、さまざまなステップがあります(図7)。皮膚もしくは血液の細胞を採取し、iPS細胞に変え、iPS細胞を増やしたところで一旦、品質評価を行います。そして、iPS細胞から網膜の細胞等に分化誘導して、最終的に移植に使う細胞の品質評価をもう一度行います。

全ての過程を合計すると、1年くらいの時間がかかってしまいます。1年

の間に患者さんの状態は変わっていきます。最初は手術の対象だったのが、1年もたつと手術ができない状態になることもあります。心不全や肝不全などの病気の場合は、1年もたつてしまうと患者さんが亡くなってしまふこともあるかもしれません。

もう一つの大きな課題は、費用がかかり過ぎることでした。私たちiPS細胞研究所は、細胞の品質評価、ゲノム評価、遺伝子の評価を担当しましたが、一人の患者さんの遺伝子解析を行うだけで数千万円のお金がかかりました。ですから、この時間とお金という点から、自家移植、患者さんご自身の細胞を使う臨床研究を10人、100人と広げていくのは実質的には無理であると判断しています。

そこで私たちは、患者さんご自身の細胞を使うかわりに、他の人からあらかじめiPS細胞を作ってストックしておこうと考えています。服に例えますと、オーダーメイドでスーツをつくると時間もかかりますし、随分高くなってしまいますが、いろいろなサイズの既製品をつくっておけば、すぐ提供できて、しかも価格も抑えることができるということです。

他人の細胞を何も考えずに移植し

てしまうと拒絶反応が起こります。拒絶反応を減らすためには、免疫のタイプを合わせる必要があります。しかし、免疫のタイプは複雑で、何万種類とあります。もし一卵性双生児のご兄弟・ご姉妹がいれば別ですが、それ以外は兄弟であっても親子であっても免疫のタイプが一致する確率は非常に低いのです。もし、このストックを何万種類と用意する必要があるとしたら、ものすごく高額な医療になってしまいます。

● 拒絶反応が起こりにくい免疫タイプを探す

しかし、幸いにして何百人かに1人の割合で、他の人にその方の細胞を移植しても拒絶が起こりにくい特殊な免疫のタイプをお持ちの方がいます。私たちは今、そういった方を探し出し、お願いし、その方の血液の細胞からiPS細胞のストックを作っています。

そのような数百人に1人の特殊な免疫のタイプの人を選び出す作業は、一からやると大変なのですが、幸いにも日本赤十字社等にご協力いただいております。例えば血小板ドナーや骨髓バンクドナー、臍帯血バンクといった

事業では、何万人という人の免疫のタイプの情報を既にお持ちです。(図8)

私たちは、そのような機関の協力を得ることができるようになりましたので、既に10名以上の方のお力添えをいただき、iPS細胞を作っています。そして、このiPS細胞を高橋政代先生に提供して、臨床研究を実施したいと思っています。

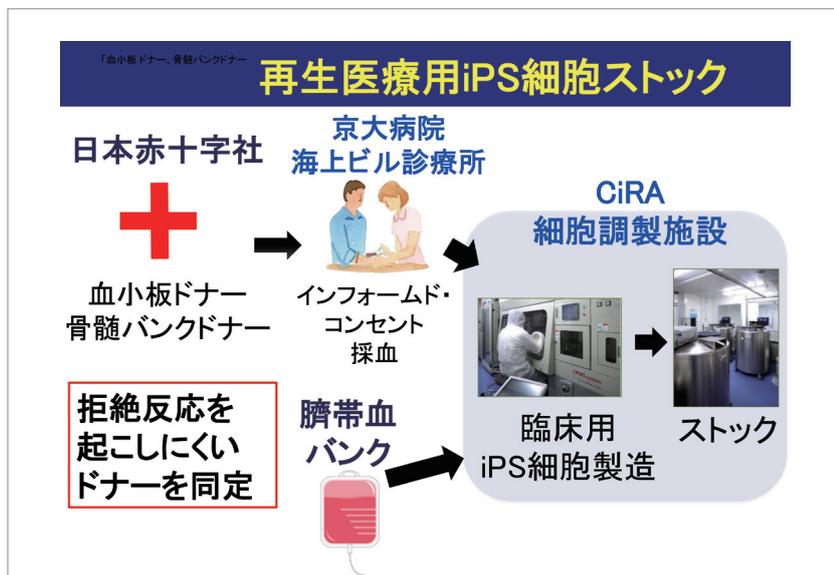
● 新たな臨床研究の実施

去年の6月に、この臨床研究の計画を発表しました(図9)。私たちiPS細胞研究所がiPS細胞を作り、それを高橋先生に渡して、神戸の理化学研究所で網膜の細胞を作ります。そして、手術は神戸市立医療センター中央市民病院と大阪大学大学院医学系研究科で行うというオールジャパン体制で行う臨床研究です。

これまでのiPS細胞ストックの実績として、2015年8月に血小板ドナーの方の末梢血由来のiPS細胞の提供を開始しました。そして、2016年8月には臍帯血由来のiPS細胞の提供を開始しました(図10)。この2つは同じ免疫のタイプをもっており、それは日本人で一番頻度の多い免疫のタイプです。この2つは、両方ともたった1種類の細胞で日本人の約17%、およそ2,000万人に移植できるすごい細胞です。

なぜ同じ免疫のタイプをもつiPS細胞を2種類作ったかという、これまでの研究で、免疫のタイプは同じであっても、ドナーの違いやオリジンの細胞の違いによって、作ったiPS細胞の品質が微妙に異なることがわかってきたからです。例えば、あるドナーからつくった細胞は神経に分化しやすいけれども、心臓には分化しにくいという特徴があります。でも、違うドナーからつくった細胞は心臓に分化しやすいといった違いがあることがわかってい

図8



番目に多い免疫のタイプの患者さんをカバーします。この細胞は日本人の約7%をカバーしますので、既に提供しているものと合わせると、日本人の約24%、約三千万人がカバーできるようになります。今後数年で日本人の30～50%をカバーできるiPS細胞ストックを作成したいと思っています。

また、先週提供中止となった臍帯血由来のiPS細胞は、多くの研究者から、非常に品質がいい、分化しやすいという高評価をいただいていたので、今週の月曜日から同じ臍帯血由来のiPS細胞の製造を再開しました。今年の9月には提供を開始し、この遅れを一日でも取り戻したいと考えています。

網膜に加え、角膜の病気や、パーキンソン病、心不全、脊髄損傷、血小板を作って輸血に使う、免疫細胞を作ってがんの治療に使う、軟骨をつかって関節疾患に使うなどのさまざまなプロジェクトで、このiPS細胞ストックを使った臨床研究、もしくは治験の準備が着々と進んでいます。数年後に実際の手術を開始したいと考え、いろいろな先生が一生懸命努力をされています(図12)。

● 未来に向けて

人間に移植するiPS細胞を作る。これは私の想像をはるかに超えて大変な作業でした。臨床用のiPS細胞は、研究用よりも10倍ぐらい大変だと予想していたのですが、実際に作ってみると100倍以上大変でした。

研究用なら1人でできる細胞なのですが、臨床用を作るとなると、50名以上がいろいろな役割を分担して、やっと数少ないiPS細胞を提供することができました。この写真は50名ですが、現在は70名に増えており、本当に一生懸命努力しています。

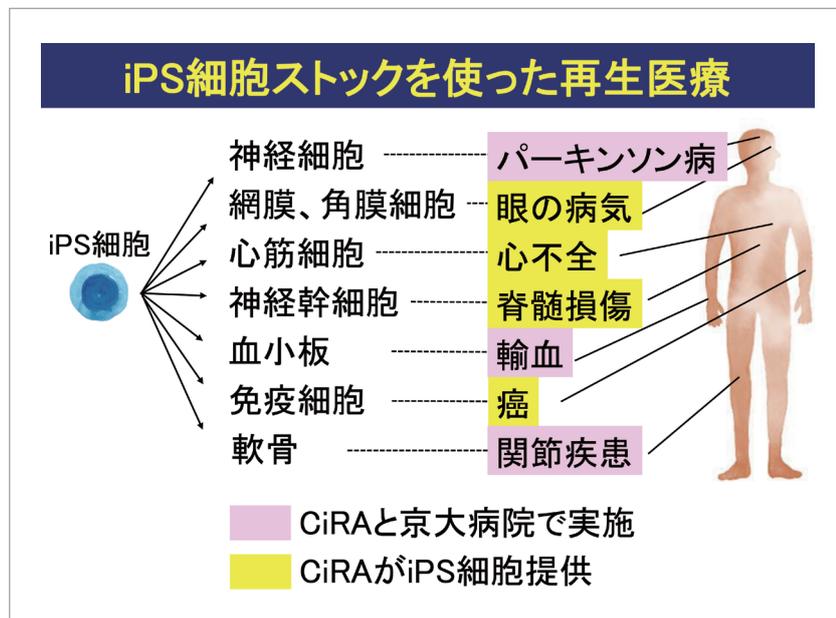
ミスが起こった可能性がありますが、これは作業した者の責任ではなく、予防や早期の発見ができなかった組織の問題です。その組織の長は私です。私の問題であると深く反省しております。同じことを繰り返さないように、今、私たちがやっている事業の意味の重さをさらに再認識して、今後はより慎重に続けていきたいと思えます。

iPS細胞ストック作製は70名程度で行っていますが、iPS細胞研究所全体

ですと、500名以上のスタッフが再生医療や創薬、そしてさらに未来に向けた新しい研究に取り組んでいます。本当にたくさんのメンバーが日夜、この瞬間も頑張っております。いろいろな難病で苦しんでおられる方、また、そのご家族がいます。まだまだ時間もかかりますが、これからも着実に頑張っ

て参りますのでご支援をお願い申し上げます。本日は誠にありがとうございました。

図12





宮島 篤
Atsushi Miyajima

東京大学 分子細胞生物学研究所 教授

略 歴

- 1980年
東京大学大学院理学系研究科
生物化学専攻修了
理学博士
- 1980年
静岡大学理学部 助手
- 1982年
米国DNAX分子細胞生物学研究所
ポスドク
- 1983年
米国DNAX分子細胞生物学研究所 研究員
- 1988年
米国DNAX分子細胞生物学研究所
主任研究員
- 1994年～
東京大学分子細胞生物学研究所
教授
(理学系研究科生物科学専攻 教授)
(新領域創成科学研究科
メディカル情報生命専攻 教授)
- 1999年
(財) 神奈川科学技術アカデミー
「幹細胞制御」プロジェクトリーダー
(～2004年)
- 2003年
東京大学分子細胞生物学研究所
所長 (～2009年)

iPS細胞由来の膵島および肝細胞の創出と医療応用

● 膵島移植のイメージ

これは膵島移植の絵であります、膵臓の中には内分泌細胞の塊で膵島という組織があり、この赤のがインスリンを作っているβ細胞です。

このβ細胞が破壊されますとインスリンが作れなくなり、血糖値のコントロールができなくなります。こうした患者さんに対してはインスリンを投与する治療が行われますが、インスリンの投与では血糖値が安定しない場合には、膵島移植という治療法があります。これはドナーの方の膵臓から膵島を分離して、それを患者の肝臓に投与するという治療法です(図1)。

大きな問題としては、このドナーが圧倒的に不足しているということ、他人の細胞ですので、免疫拒絶を抑えるために免疫抑制剤をずっと続けなければいけないこと、また、それによる副

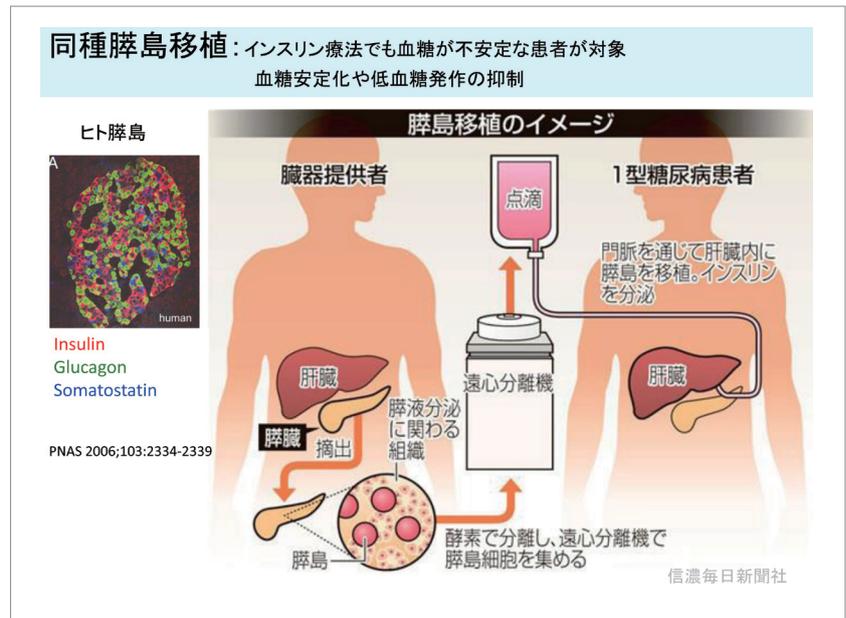
作用も大きな問題です。

そこで、私どものプロジェクトでは、こうした問題を解決するために、iPS細胞から膵島を作ること、さらに、このiPS細胞から作った細胞を移植後に免疫細胞から保護する移植法の開発を目指しています。

● 解決すべき課題

このプロジェクトが始まったときに、解決すべきいくつかの課題がありました。1つはこの分化誘導系の改良で、動物由来の成分を除いて、しかも効率よく膵島を作ることです。2つ目は、ヒトへの移植を考えますと、非常にたくさんの細胞が必要になります。10億個ぐらいになりますので、大量に培養するための技術開発が必要です。それからもう一つは、できた膵島を移植する上で、先ほどもお話ししました免

図1



疫拒絶の問題を避けるために、免疫隔離ファイバーという特殊な膜を使って細胞を閉じ込めて移植するという事です。そして、膵島の機能を試すために、マウスだけでなく、小型霊長類のマーモセットの糖尿病モデルを作りました。

このプロジェクトの現状を簡単に紹介したいと思います。

まずは、この培養の効率化あるいは無血清の動物の成分を含まない培

地での培養法を確立しました。さらに、当初の方法では、培養皿の上のiPS細胞を培養皿に付着したままずっと培養して分化させますが、この方法では大量に培養するのは非常に難しいことがわかりました。そこで、iPS細胞をこのように浮遊状態で細胞の塊として培養し、その状態で次々と分化誘導して、膵島様の細胞塊ができるようになりました。この緑色がインスリンを作っている細胞です(図2)。

しかしながら、まだこの培養系は大変なコストがかかり、ヒトの臨床応用には、培養コスト削減技術の開発が欠かせません。こうした検討は培養工学の専門の方をお願いしています。

次に、この膵島を細胞隔離膜に封入して免疫細胞からの攻撃を受けないようにするために、非常に細いファイバーの中に細胞を詰めるという技術を開発しました(図3)。このファイバーは半透過性の膜できていて、インスリンやグルコース等は自由に通過できますが、細胞は通過できません。ですから、膵島細胞は免疫細胞の攻撃から保護されていますし、逆にこのファイバーの中の細胞は外に出できませんので、iPS細胞でよく心配されるがん化の問題はこれにより大幅に軽減されるはず。

これはラットの膵島の細胞を今のファイバーに詰めて、それを糖尿病マウスの腎臓の皮膜下にマイクロカテーテルを使って挿入します。

このファイバーを挿入すると血糖値が直ちに下がって、その状態がずっと安定に保たれます。しかし、このファイバーを抜き取りますと血糖値が上がりますので、このファイバーの中の膵島の細胞が機能しているということがわかります(図4)。

このファイバーの強度をさらに高める改良を、現在も続けております。また、マウスでの実験は腎臓の皮下にすることでよいのですが、ヒトへの臨床応用を考えると、ヒトの腎臓皮膜下に移植するということはほとんど不可能ですので、移植法に工夫が必要です。このファイバーは、非常に細い糸みたいなものですから、自由に形状を変えることができます。最も単純な方法ですが、このファイバーをコイル状に巻き取ってマウスのお腹に入れていきます。マウスのお腹に入れておきますと、このラットの膵臓の細胞が3カ月以上はちゃんと機能しています。また、

図2

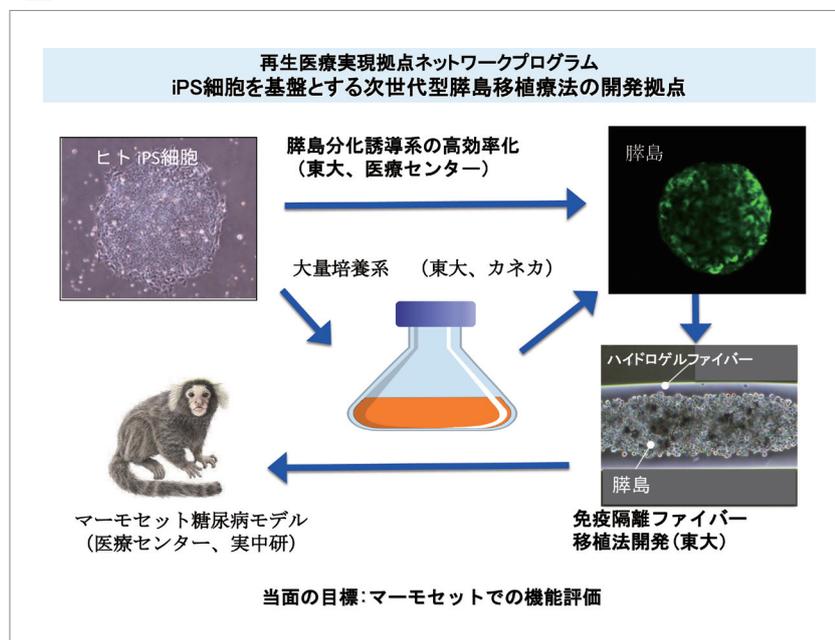


図3

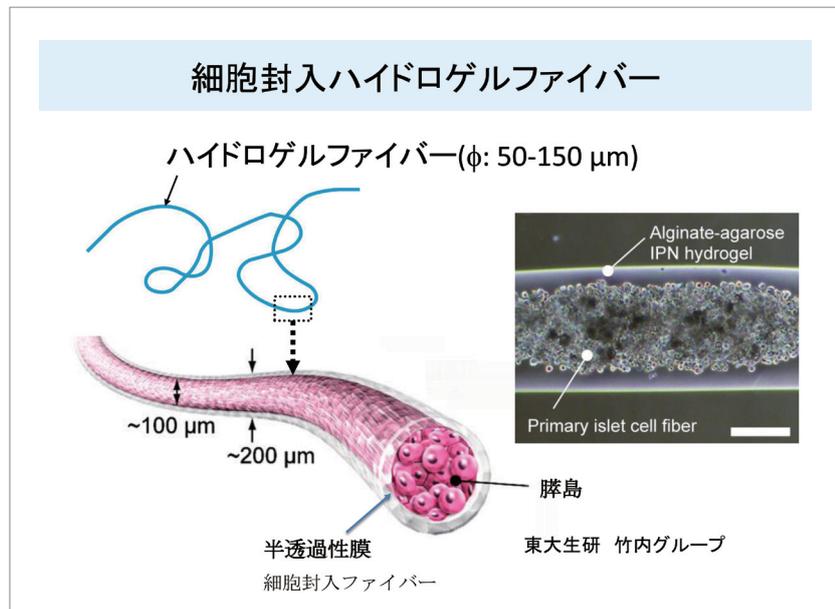


図4

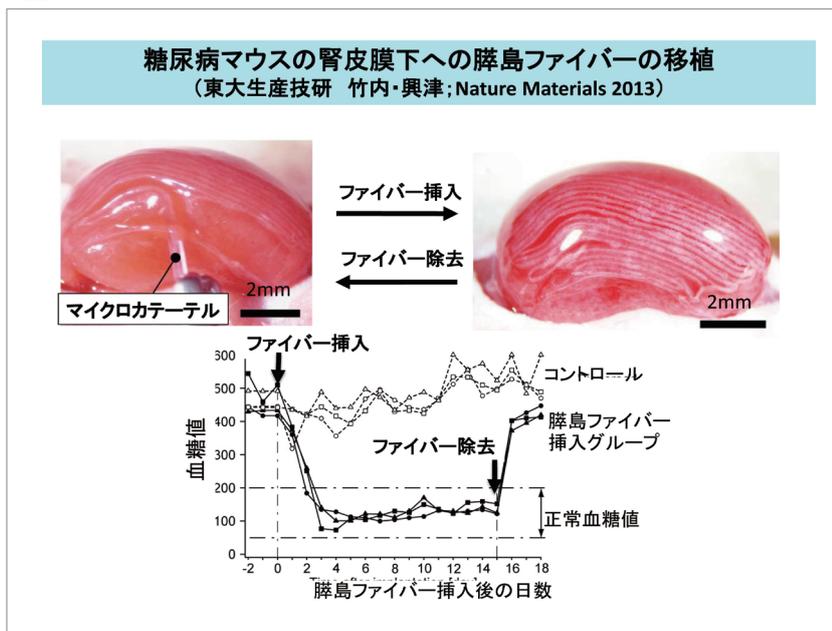
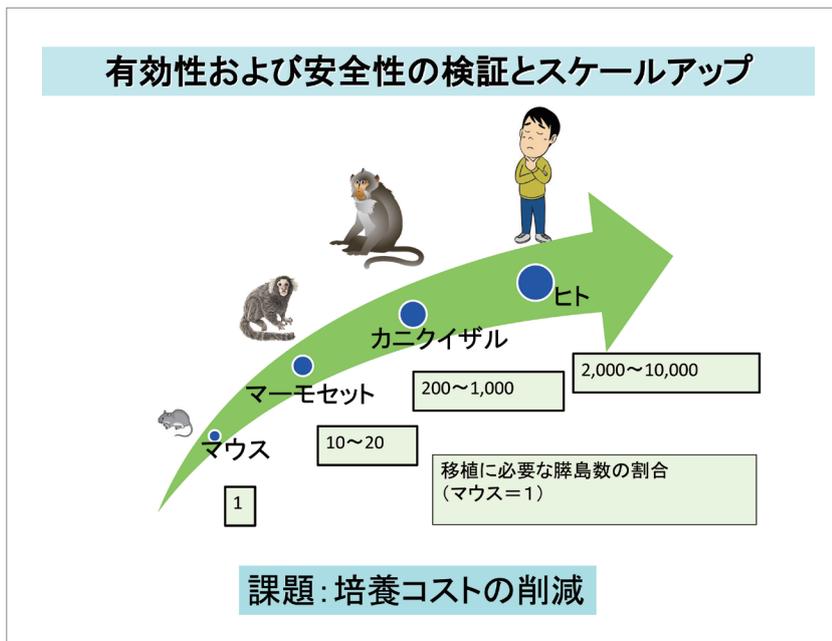


図5



このファイバーは同様にして取り出すこともできます。

● マーモセット糖尿病モデルで評価

次に、こうした基本的技術を元に、小型のサル（マーモセット）で膵島の機能評価をしています。そのためにマーモセットの糖尿病モデルを開発してきました。

マウスやラットでは、ストレプトゾトシンという薬剤を投与するとβ細胞が破壊されて血糖が上がって糖尿病状態になるのですが、マーモセットの場合にはこの薬剤の毒性が強く、大量に投与することができませんので、膵臓の一部を切除した後に、低容量のストレプトゾトシンを投与することで、糖尿病モデルが再現性よくできるようになりました。

iPS細胞から作った膵島のファイ

バーを先ほどのようにコイル状にして、マーモセットのお腹に入れますと、データは示していませんが、血糖値はすぐに正常化しますし、ヒトのインスリンの検出もできており、現在、この経過観察中です。

以上のように、iPS細胞から作った細胞を使って、マウスやマーモセットで、今、機能を確認しているところですが、ヒトの臨床のためには、この培養のスケールをマウスの1,000倍以上、マーモセットの100倍程度まで上げる必要がありますので、最大の課題は、この培養におけるコストをいかに安くできるかということにきております(図5)。

以上は再生医療実現ネットワーク拠点として、東京大学のグループ、国立国際医療センター、実験動物中央研究所、それから株式会社カネカのグループとの共同で進めております。

● 肝臓の構造と機能

次に、簡単ですが、肝臓について、我々の取り組みをお話したいと思います。

肝臓は、我々の体における代謝の中心臓器であり、肝細胞と言う肝臓の実質細胞は、薬の研究には非常に重要です。現在、移植に使わなかった肝臓から取り出して培養した肝細胞が創薬研究に使われていますが、肝臓から取り出した肝細胞は、培養により急速に機能を失ってしまうことやそもそもそうした細胞の供給が安定しないということで、ES細胞あるいはiPS細胞から肝細胞を作ったという論文は非常にたくさんあります。しかしながら、そうした肝細胞の機能は極めて限定的であるということが大きな問題であります。

そこで、肝臓の構造を考えますと、肝臓の実質細胞である肝細胞のすぐそばには類洞という肝臓に非常に特有

の血管が並走しております(図6)。

この血管を作っているのは類洞内皮細胞、星細胞ですから、肝細胞が十分に機能するためにはこういう細胞が必要だろうと考えています。

● iPS細胞から肝細胞を作ろう

私どものグループでは、この肝臓がどうやってできるかということを経年研究していき、肝臓の実質細胞である肝細胞と胆管の細胞が共通の肝前駆細胞から分化してくるということ、その他の非実質細胞の分化過程などをいろいろ詳しく研究していき、これらの細胞間の相互作用が肝臓の形成に重要であることを示してきました。

この肝前駆細胞は体外でも増やせることがわかっていますので、私どもの戦略は、まず、肝前駆細胞をiPS細胞から作り、それを増やした後に肝細胞に分化誘導すること、それと同時に、その他の肝臓のいわゆる非実質細胞の分化誘導系も作って、最終的にこれらを全部混ぜて肝組織を再構成しようという、かなり挑戦的な研究に取り組んでいます。

肝臓の分化誘導には、ヒトiPS細胞からの臍島分化誘導と同じように、発生過程を模倣して徐々に段階的に分化誘導しますが、その途中で肝臓の前駆細胞が現れます。この細胞の表面にCPMという分子が発現していますので、CPMを発現している細胞を分離して培養すると、この細胞はかなりよく増えます。増やした細胞は、分化条件により、肝細胞になったり、胆管の細胞になったりすることが確認できています。

次に、類洞内皮細胞です。この培養系もほぼできてきて、従来の内皮細胞への分化誘導系をさらに改変して、類洞内皮細胞に特有のタンパク質であるStabilinとかFactorⅧを発現する細胞を作ることができるようになりました。

図6

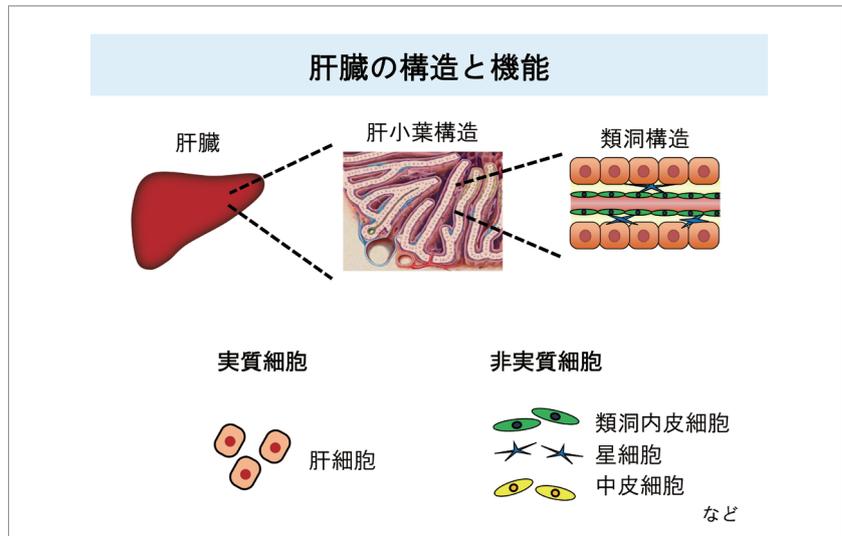
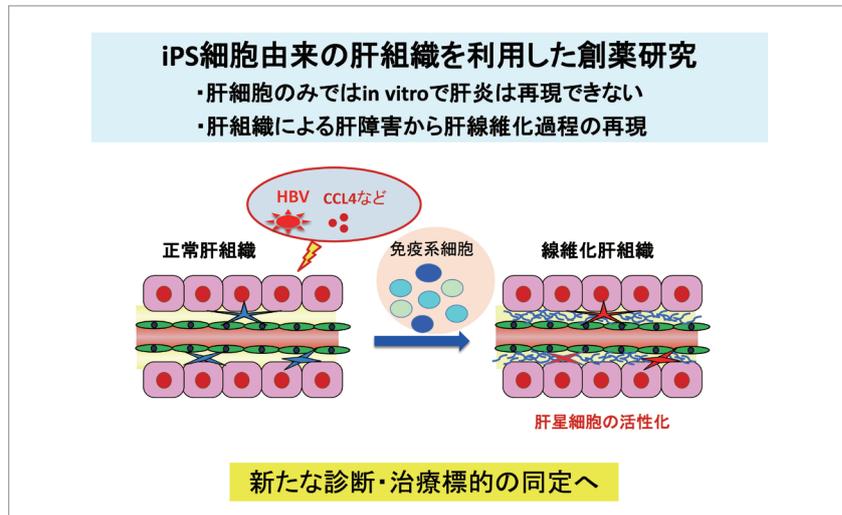


図7



それから、もう一つの類洞壁の細胞です肝星細胞というものがいますが、この培養系もできてきました。

現在、一つと同じiPS細胞から由来する肝前駆細胞と類洞内皮細胞、星細胞を混ぜて、肝組織を作ることを試みています。図に示すような形の肝組織が実際にできているわけではありませんが、肝細胞単独に比べて、こうした細胞を混ぜて培養する方が代謝機能はるかに高いことを確認しております。

● iPS細胞由来の肝組織を利用した創薬研究

私どもは、移植を当面の課題にしているわけではなく、これを使って肝

臓の病気の解明や、創薬研究に使いたいと思っています。その一つとして、肝炎ウイルス、特にB型肝炎ウイルスが私どもの肝臓の細胞に感染・増殖しますので、このウイルスの研究、あるいは肝障害から肝臓の線維化に至る過程を再現できないかといったことを検討しているところです(図7)。

この研究は、私どものグループを中心に、AMED委託研究費等によってサポートされて行っているものです。

詳細は時間の都合でデータをお見せしていませんが、ポスター会場の方に行っていただければ、もう少し詳しいお話ができると思います。

発表は以上です。どうぞご静聴ありがとうございました。



梅澤 明弘

Akihiro Umezawa

国立成育医療センター研究所
副所長

略 歴

1985年
慶應義塾大学医学部卒業

1989年
慶應義塾大学大学院医学研究科課程修了
(学位取得)

1989年
慶應義塾大学医学部 助手
(医学部病理学)

1991年
米国カリフォルニア大学サンディエゴ校内
科学教室 研究員

1992年
米国ワシントン・ホヤ癌研究所 研究員

1994年
慶應義塾大学医学部 助手
(病理学)

1995年
慶應義塾大学医学部 専任講師
(病理学)

1999年
慶應義塾大学医学部 助教授
(病理学)

2002年
国立成育医療センター研究所 部長
(生殖医療研究部)

2009年
国立成育医療センター研究所 部長
(生殖・細胞医療研究部)

2010年
国立成育医療センター研究所 部長
(生殖・細胞医療研究部)

2011年～
国立成育医療センター研究所
副所長/センター長
(再生医療センター)

2014年～
国立成育医療センター研究所 部長
(細胞医療研究部)

ES細胞からつくる『バイオ薬』

ご紹介ありがとうございます。国立成育医療研究センターの梅澤でございます。今日のiPS細胞はすごいですね。iPS細胞から肝臓、内皮、そして胆管、みんなできてしまう。今日はもう一つ、非常にiPS細胞に似て、兄弟と言われているのですけれども、『ES』という細胞の名前を憶えて帰ってください。

今日のお話のタイトルは「ES細胞からつくる『バイオ薬』」です。バイオ薬とは何でしょう。ひとことかというと、生ものです。生きているということです。生ものからできているお薬をバイオ薬といいます。このES細胞をつくっているのが国立成育医療研究センターです。成育といいます。子どもとお母さんの病院です。紹介します。

ここに見えるのが空から見た写真になります。これが病院です。肝臓の移植を毎週やっています。生体肝移植というわけです。この病院でお子さんに対して行っているわけです。その肝臓はお母様やお父様から頂戴しているわ

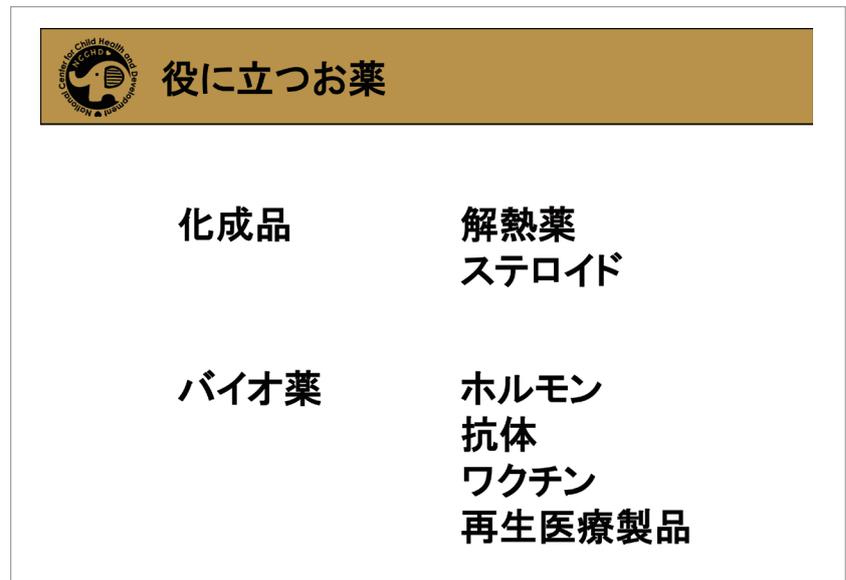
けです。そういった臓器とともに細胞としてのお薬をご提供できないかというのが私たちの望みです。

● バイオ薬について

どんなお薬があるのかなというのをご紹介します(図1)。お薬というと、皆さん思っているのは化成品と言われるものだと思います。今、風邪がはやっています。今日も寒いです。風が強いということだったですけれども、お風邪を召したときにはお熱を下げる薬や、それから、私、時々使っていますけれども、肌のアトピーに対するお薬があるのです。こういうものを化成品という、小さな化合物、小さな分子のお薬です。

それで、バイオ薬というものがタンパク質からできているのです。お肉と同じような成分からできている、タンパク質からできているものをバイオ薬と言います。ホルモン、インシュリンです。今日、iPS細胞からインシュリ

図1



ンを出すという話がありました。インシュリンは、バイオ薬、タンパク製剤です。それから、抗体です。オプジーボという名前を聞いたことはありますか。それから、ワクチンです。さらには、再生医療等製品はお薬が細胞なので、生きています。生きてるので、きちっとつくり上げて、育て上げていくイメージです。

● 再生医療等製品について

では今、どのような再生医療等製品があるのか。4製品出ています(図2)。解熱薬はマツモトキョシで売っていますけれども、この再生医療等製品は病院で処方されます。お医者さんから処方され、投与を受けるわけです。左から見ていきますと、軟骨、表皮です。皮膚製品は、ぺたっと貼るものです。それから、骨です。骨の中の製品です。それから、骨格筋。これらの再生医療等製品、お薬が今、病院で提供がされます。お医者さんから投与を受けることができているということになります。

では、左から2番目の製品を、ちょっと大きく映してみます。株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリングという会社が製造販売しています。皮膚製

品です。自家というのは自分から自分へという移植です。自家という業界用語なのでしょうか。それから、培養というのは培養してつくります。これは大体、大きさがどのぐらいかといいますが、はがき大です。このぐらいです。年賀状の大きさです。今、お値段が高いという話もありましたけれども、お値段が高かったのが、去年、少し安くされているというふうになっています。

こういう皮膚製品は何に使うかというと、まず、やけどの患者さん、大やけどの患者さんにきちっと貼ると治るということです。そして、国立成育医療研究センターという子ども病院では、大きいほくろの患者さんがいます。その大きいほくろの患者さんのほくろを取った後にこれを貼ることで治すということで、国が去年の9月、使いたいという薬事承認をしていただきました。病院の中で、保険で使うことができるようになりました。大きなほくろを削ることができて、このお薬で治すということです。3つ目は、皮膚が剥がれてしまうお子さんがいます。皮膚が剥がれてしまうので、すごく痛い。その痛みをとるのに、この皮膚のお薬を使います。剥がれてしまうので、そこに貼る。今、幾つかの大学病院等で研究しています。

● ES細胞を用いた再生医療

では、今日は名前を覚えて帰ってもらいたいES細胞です。iPS細胞は兄弟です。ESという名前を覚えてください。その下の難しい名前は胚性幹細胞、英語で言うとEmbryonic Stem Cellというそうです。

このES細胞は、発見したのはエバンス博士です。エバンス博士は、何と山中伸弥博士と同じ2007年、ノーベル医学生理学賞を受賞しました。このES細胞の発見・発明です。すごいですね。この先生が考えたES細胞を私たちはつくりました。

京都大学と国立成育医療研究センターでES細胞をつくりました(図3)。今日はわかりやすくするために、青く色をつけてあります。名前は下のところで。英語になっていますけれども、S、E、E、Sとなっています。SEというのは、私の組織の名前の成育、子どもとお母さんの病院です。その成育のSE。そして、右側がES。続けて、シーズと呼びます。音を聞くと種、お薬の種になるという気持ちをつけて、今日来賓で来ている人がつけてくれました。このシーズには、すごい特徴があるのです。

まず、無限にふえます。ずっと増えます。また、どんな細胞にでもなれます(図4)。今日の発表はすごかったですね。iPS細胞から肝臓、内皮、胆管、星細胞とかという細胞もできます。心臓にもなれるということ。最近、ミニ腸って聞いたことはありますでしょうか。メディア等で公表されましたが、腸全体にもなるのです。このES細胞を使って、世界ではいろんなお薬にしています。

眼のお薬が4つあります。韓国、アメリカ、イギリス、イスラエルで作られています。そして、今日もお話がありましたβ細胞を、糖尿病を治すお薬としてアメリカがつくっています。それ

図2



図3



図4

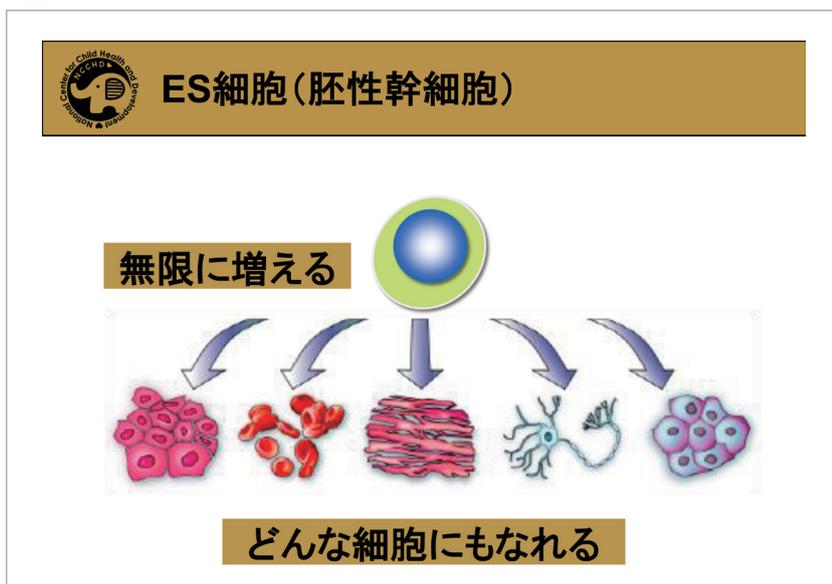


図5

ES細胞由来再生医療製品の製造

1. 製造工程における人為的な誤りの防止
2. 汚染及び品質低下の防止
3. 全製造工程を通じた一定の品質の確保

- A. 製造管理及び品質管理 (ソフト)
- B. 設備の構築 (ハード)

から、心筋細胞です。心臓がちょっと弱った方に対してフランスで、パーキンソンの病気に対してオーストラリアで、最後は脊髄損傷に対しまして米国でお薬をつくっているということです。

● ES細胞由来再生医療製品の製造

お薬といいましても生きていますから、しっかり育てようということです(図5)。製造工程における人為的な誤りの防止というものも大事です。それから、汚染の防止も大事で、品質が低下しないようにきちっとつくります。それから、製造工程を通じた一定の品質の確保ということで、この製造のソフト面、それから、設備といったハード面を、すごくよくわかっている人に教わりました。次のパネルディスカッションの司会をしていただく畠賢一郎博士が、取締役をする株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリングにコンサルティングをしました。次の話をする紀ノ岡さんにも構造設備の指導を受けました。そうしましたら、将来、自動培養装置もつくってあげると言ってくれました。ありがとうございます。

● 国立成育医療研究センターが提供する再生医療等製品について

今、このES細胞で肝臓の細胞、治療薬を開発しています。それから、開発するものとして、もう2つ開発しています。ですから、3つ用意しようとしています。

では、肝臓は何に使うかというと、病気のお子さんに対してです。アンモニアを代謝できないお子さんがいるのです。私たちはタンパク質を食べても、アンモニアができて代謝できません。ただ、それができないお子さんが

いとアンモニアが高くなって、残念な結果になったり、寝たきりになってしまうということです。それで、アンモニアを代謝できるお薬をES細胞からつくって、へその緒を通じて先生方に投与していただきます(図6)。治験薬はどうやってつくるのかといたら、1つ前の発表の宮島篤博士がたくさん論文を発表していました。それを一生懸命読むのです。土曜日とか日曜日に一生懸命読むことで勉強して、どうやってつくるのだろうというのを勉強して、そして、それをきちっとした製造工程に落とし込んで、つくっていくということになります。

● 患者会との連携について

では、もう一つ申し上げたいことがあります。よりよい研究の実施に向けて、患者会との連携をとっています。倫理支援課題(課題D:東京大学・武藤香織教授)との共催で「尿素サイクル異常症患者と家族の会」との意見交換会を行いました。研究の意義をご説明した後で、活発な質疑応答をいたしました。高アンモニア血症の兆候を迅速に見つけて重症化させない、肝移植を伴わない治療を目指すという思いを共有し、臨床研究の意義を語り合うということを行いました。その後、PMDA(独立行政法人 医薬品医療機器総合機構)と相談します。PMDAはわかりますか。PMEAという名称でテレビ番組『下町ロケット』にもちょっと出てきました。アメリカだとFDAという組織です。国を守る組織です。その相談にも一緒にご同行いただけるといふうに伺っています。患者・家族は研究開発の大切なパートナーだと思っています。私たちの病院の中には家族会が30を超える会があって、それがみんな集まって、いつでも病院の入り口のところに受付があって、ご相談できる仕組みがあります。

● 病気の克服へ向けて —チームを組むことの大切さ—

病気の克服に向けて、チームを組むということが大切と思っています(図7)。上から患者様、それから、医療従事者、産業界。産業界は島博士、次の司会の方です。研究者は宮島篤博士や紀ノ岡博士です。そして、行政。ルールを1府3省、厚生労働省、文部科学省、経済産業省、そして内閣府の方々と、実は始めたのは15年前なのですけれども、ずっと議論を重ねて、社会の中で議論を重ねてきて、そ

の結果としてES細胞がやっと薬として用意できる時期に来たのかなと思っています。最後に、このAMEDです。AMEDという、この公開シンポジウムの主催者です。日本医療研究開発機構という名前なのです。そのAMEDが、一緒になって私たちと研究テーマを、きちっとしたデザインをして、マイルストーンという、ちゃんと宿題をやったかなという、宿題を出してくれます。それで宿題をやったかなというのを大体、年3回やってくれます。そしてよりよい薬をつくれたらと思っています。以上です。ありがとうございます。

図6

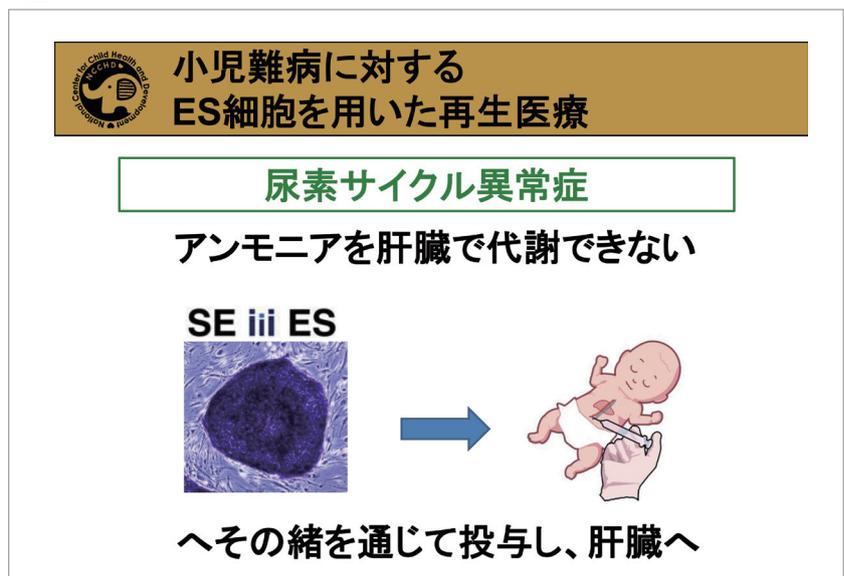
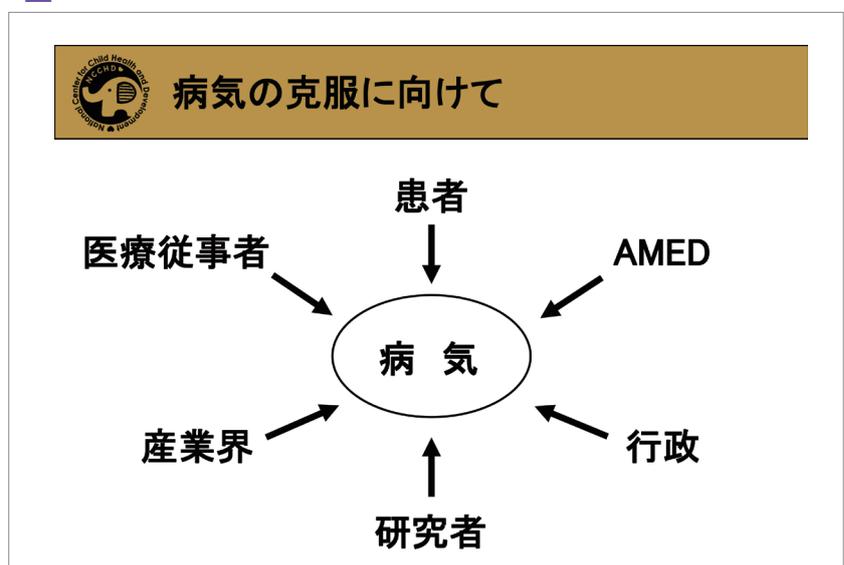


図7





紀ノ岡 正博

Masahiro Kinooka

大阪大学 大学院工学研究科
生命先端工学専攻 教授

略 歴

1989年3月
大阪大学基礎工学部化学工学科 学士

1991年3月
大阪大学大学院基礎工学研究科化学系専攻
修士

1996年1月
大阪大学
博士 (工学)

1991年6月
大阪大学基礎工学部
助手

2000年2月
大阪大学大学院基礎工学研究科
講師

2003年4月
大阪大学大学院基礎工学研究科
助教授

2009年4月
大阪大学大学院工学研究科
教授 (現在に至る)

細胞製造性を鑑みた 細胞生産システムの構築

● 細胞製造に向けた生物 化学工学者としての貢献

ご紹介、どうもありがとうございます。大阪大学の紀ノ岡です。よろしくお願ひします。私は少し工学的なお話を中心にしたと思います。キーワードとしては、本物をつくりたい、自分ひとりではできない、そして最後に、地味ですということをもっとにして開発を行っております。

まず、私の立ち位置ですけれども、多くの大学では、道具を作ったり、素材を作ったり、物を見つけたり、そういう基礎研究があるのですが、私のところはむしろいろいろな素材や道具をアレンジして世の中に出していきます。料理でいうと、料理人の立ち位置をとって相手方の食べる人に提供するという形で、プラットフォームを作っている研究になります。こういうプラットフォームを作る上では、まず自分ではできないということを認識して、地味

にやっ、皆さんで本物をつくりましようというポリシーになります。そういう中で、私たちはコトを起こしたいのです。特に今回の場合は再生医療でコトを起こすということで、再生医療としてのコトづくりということで考えています。

私が思うに、日本というのはどうしてもモノづくりという形で捉えやすいのですが、私が思っているのは、再生医療はまだスタートしたばかりなので、むしろコトを起こしているのだという意識のもとでモノを作ったり、ルールを作ったり、ヒトを作ったりという3つの要素でコトが起こるのではないかと考えています。

● 生物化学工学者から 見た類似性

当然、モノづくりの中には、こちらにありますように、物流であったり、細胞そのもの、プラスチック容器などの資材、原料、装置、設備、そしてデータ、サービス、トータルでモノづくりの技術が必要になってきます。それを支えるヒト、それをやっていいですという規制側のルール、さらには国際標準等の標準化という形で、全てがそろわないとなかなか、工学的に言うと、産業化につながらないと考えています。

その中で、私たちの考え方ですけれども、まず自分が教室の中で座っているときに、様々な物があります。それで、再生医療にはどういう物がありますかということをよくアナロジーで考えて、対比させて物を考えています(図1)。例えば事務室の中にはエアコ

図 1

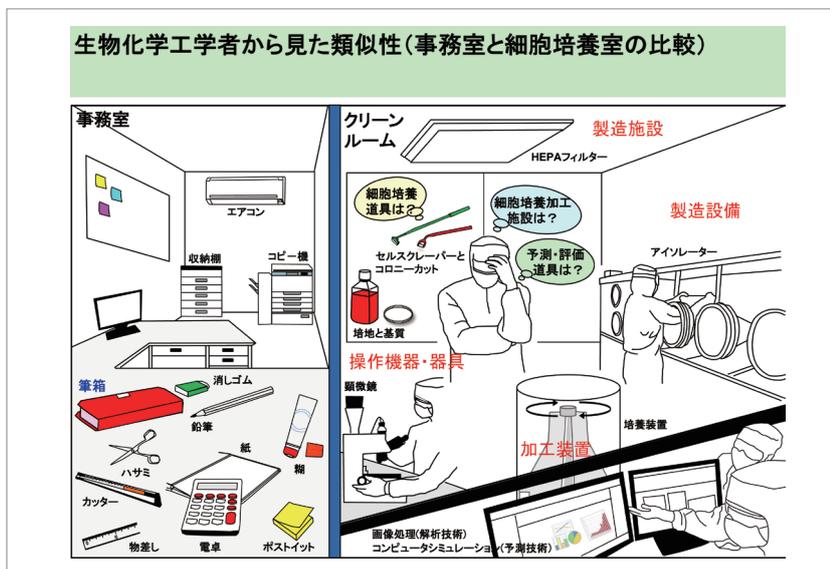
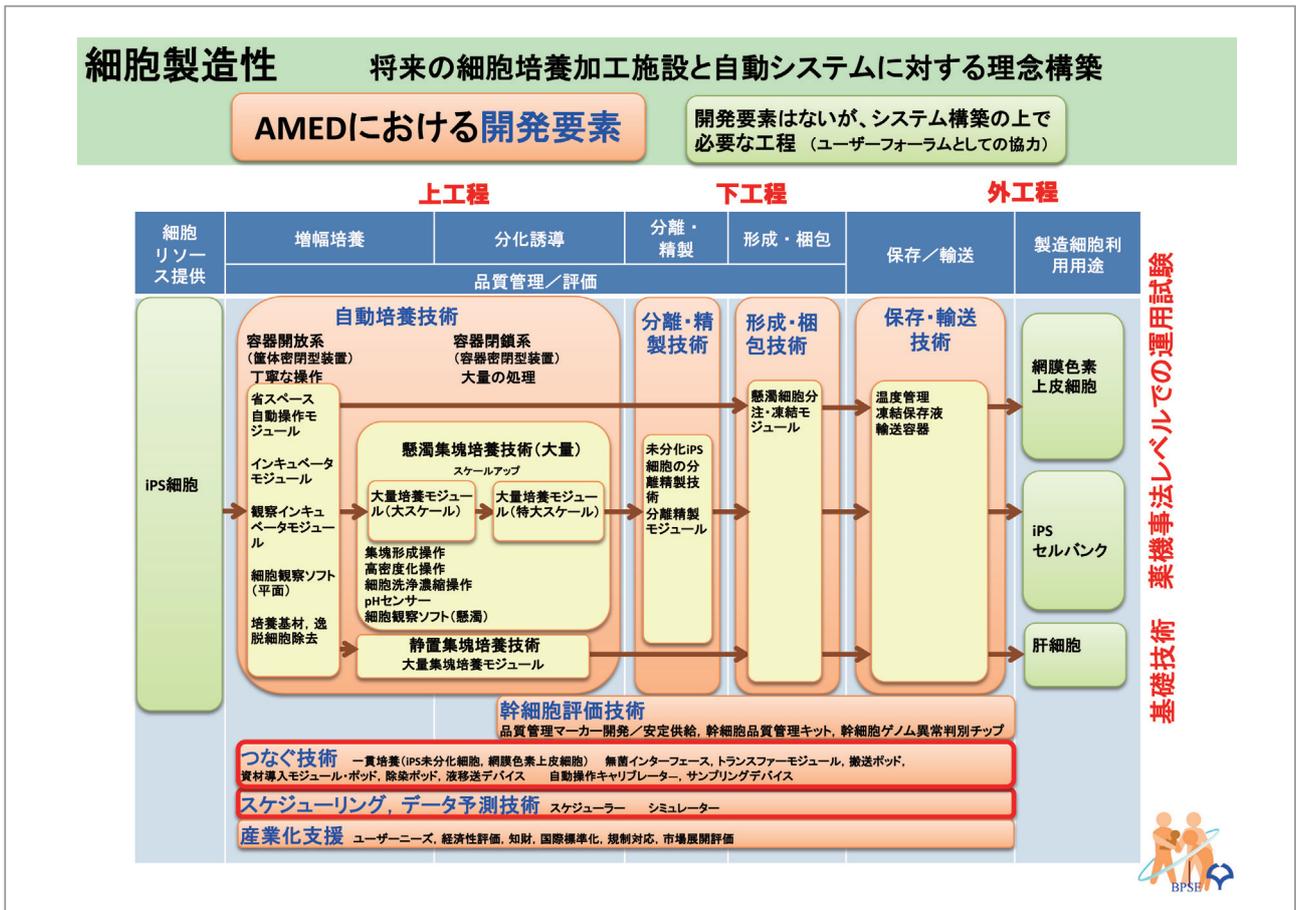


図 2



ンがあって、コピー機があって、自分の机があって、文房具があるという形になると思います。細胞を製造しようという観点になると、クリーンルームの中でエアコンに相当するのはHEPAフィルターを用いた空調施設、そして、操作する人にとって大切な道具、さらには、たくさんの細胞をふやすための加工装置で、最終的には計算をしたりする画像処理等のコンピューター処理が必要になってくると思います。こういうものを1つずつそろえて、全てがそろって初めて物がつくれると思っていますので、全ての物をどう集めて、どうアレンジしていくかというのが私たちのミッションになります。

また、その文房具を考えたときに、色々な道具があります。細胞を育てようというときに、餌があったり、さらにプラスチック容器があったり、それは文房具でいうところの書きやすい紙とか鉛筆とか、そういうものになりま

す。たまには消しゴムが必要です。そして、はさみ、カッター等の切るための道具、物をはかるための物差し、そういうものに対して、同じようにして培養の技術のところでも道具が必要だと思っています。

● 将来の細胞培養加工施設と自動システムに対する理念構築

そこで私たちのところでは、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と題しまして、その中の一つのグループを私は担当しております。こちらのほうについてのミッションについては、詳しくはポスターのほうで掲げておりますので、ご興味があったらお越しください。

その中で私たちは、対象となる細胞は何にしようかと考えたときに、網膜色素上皮細胞というものを対象とし

ました。網膜色素上皮細胞を対象にしたときに、そのつくる過程はiPS細胞から、まず細胞を増やしましょう、それで、細胞を綺麗なものにしましょう、箱詰めしましょう、そして、出荷しましょうという形で、最終的には、全て工程が必要になってきます。

細胞を増やしたり分化をさせるというところにおきましては、上工程と製造の中ではよく申し上げています。そして、分離・精製、または形成・梱包という形では下工程というものが、よくある工場の中でアップストリーム、ダウンストリームという形で紹介されています。ただ、再生医療の中では病院で使われて初めて価値が出てきますので、細胞を加工する施設から外に出して、病院の中で前処理をして初めて移植になります。そここのところの言葉は、これは造語になるのですが、私たちは外工程という形で表現して、英語で言うとアウトストリームという表現で、こ

図 4



スを持ったものが外に出ないようにどうしたらいいか、さらに、ある細胞とある細胞を混ぜないようにするにはどうしたらいいか、操作に対してはどのように安定性をとったらいいか、日常

管理をどのようにしていったらいいか、などです。これらの要素について、いわゆる運用の仕方をどのようにすべきか、ということを日々考えています。その中で、例えば細胞培養加工施

設をつくっていきましょう、その中に
入れる施設をつくりましょうという、
左上が例えばマニュアルで行う場合の
例になります。それをできれば右下の
ような自動の装置を使って、もう少し
簡便な形で物をつくれないうという研
究を行っております(図4)。

● 大阪大学の集中研にて
実証試験—モジュール方式
の製造システムの開発—

1つは、こちらに示しますような目
標を立てています(図5)。細胞加工
施設は大体300m²ぐらいの施設の中
の絵をこれは描いているのですけれど
も、少人数で実施可能、大体3人ぐら
いできるとすごくコストが助かりま
す。そして、アイソレータという無菌
の環境を維持しやすいところで作っ
ていく上で、自由にアイソレータという

図 5

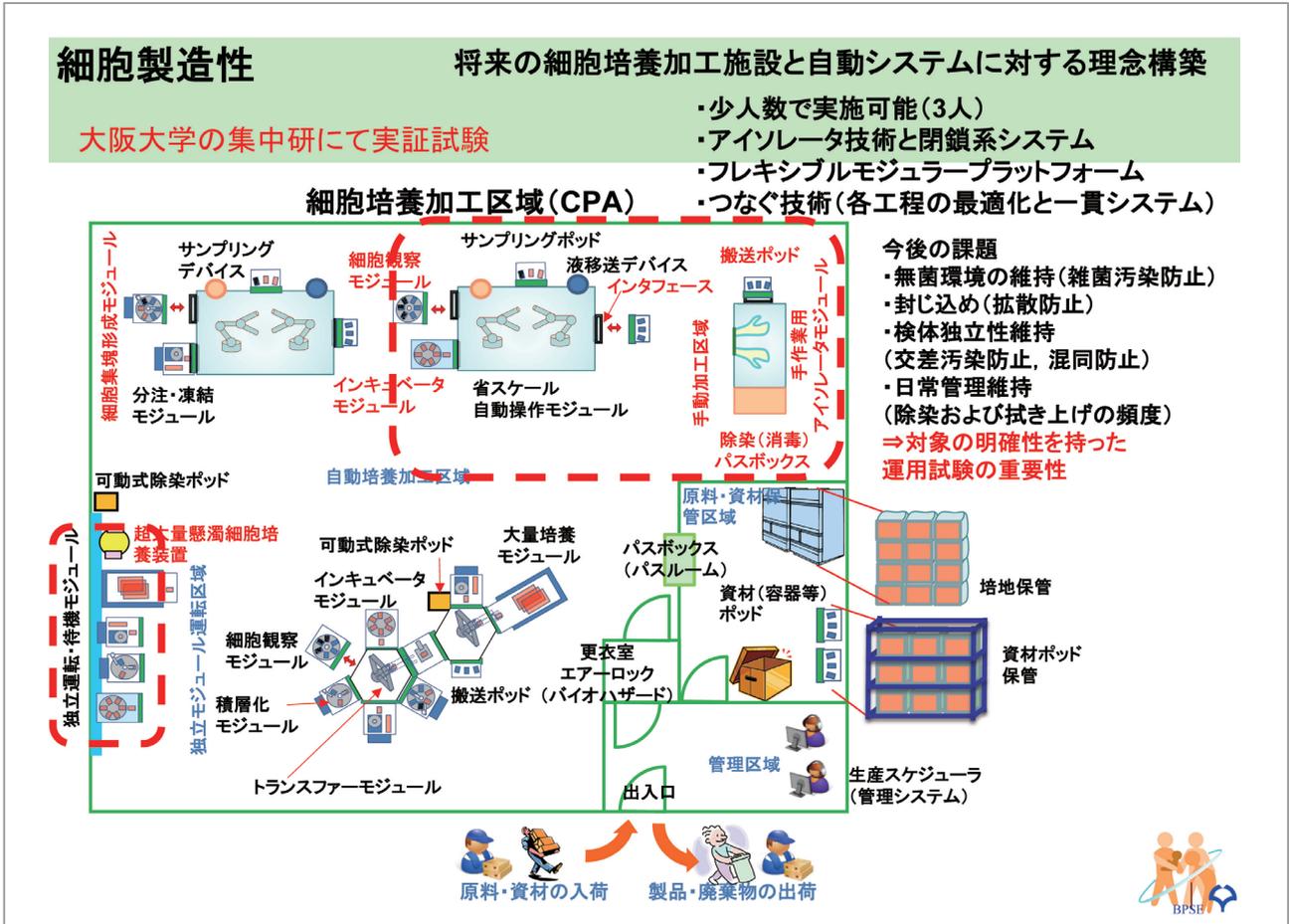


図6



道具を組み合わせるような形ができないかと考えています。最終的には、工程と工程をつなぐ技術というものが大切で、ようやく初めて細胞製造ができると思っています。

この中の例を1つご紹介したいと思います。

こちらに示しますように、これは一般環境の部屋で、実際の細胞加工ができるような部屋ではございません(図6)。まず、研究として行っています。このような装置をアイソレータと

いうのですが、それを用いて、基本的には手作業で行うところや自動で行うところ、そういうものをどうやって無菌のままつなぐかということで、資材導入モジュールという形で、モバイル型のものを連結させるという技術をつくっております。いかに、この連結がスムーズにいくかということがポイントになります。

さらに、細胞を維持しているところをインキュベータというのですが、インキュベータも使用しないときはほか

のところは単独で待機ステーションにとどめて、この中にガスが流れたり電気が来たりという形になります。必要ならば違うところにドッキングさせるということで、このドッキング機構について一生懸命考えています。

実際には、その装置の中では自動の操作を使って培養操作が行われるという形になって、いかに安定した、同じ繰り返しのきく動作を実現するかということを考えております。

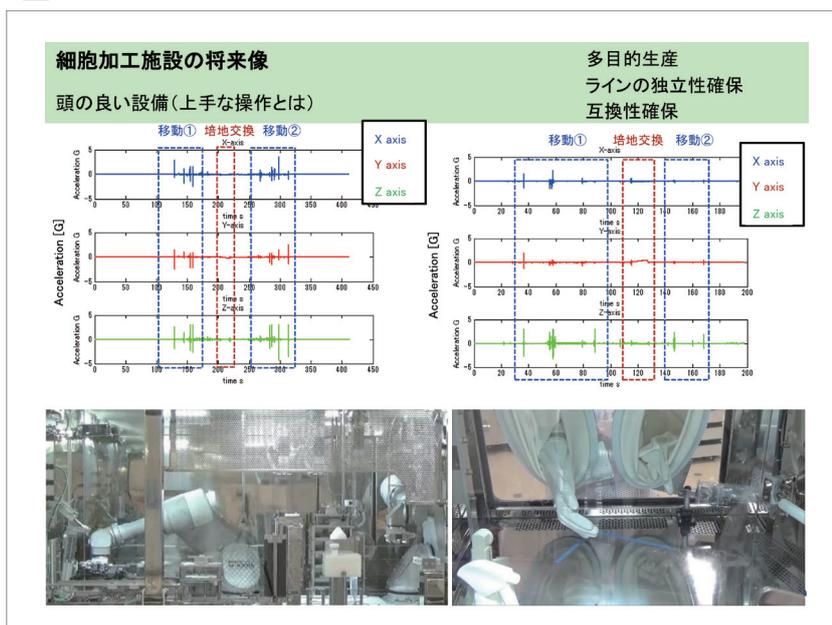
● 細胞加工施設の将来像

こういうことを考えたときに、まず人間の手で行われているものと機械で行われているものはどう違うのだろうかということに疑問に思います。先ほど申しましたが、人の手でAさんとBさんで違ってくるのですということもさることながら、人間と機械の間もどれだけ違うのだろうかということを考える必要があります。そのためには計る道具が必要だということで、こちらに示しますように、動作キャリブレーションというものを考えています(図7)。

この右側は今、人が手を動かして、その中に加速度センサーをつけて、その中で動かされている様子のデータが自動的にとれるようになっていて、細胞が揺さぶられているのかということに数字に表すことができます。それと左側のロボットが同じなのか、違うことなのかということと比較して、初めて人の操作と機械の操作が一緒ですね、どちらがいいですねということを定量的に判断する技術を作っております。これは将来的にはAさん、Bさんの違いもわかりますし、機械同士の違いもあって、細胞が何を感じているかということを生懸命考えようと思っています。

それを数字に表すと、例えば餌を交換することを培地交換というのですが、まずそちらのほうで動作をやって、

図7



容器を移動して、培地交換して移動するという、この一連動作でXYZ方向の加速度をはかることで、機械と手の作業の違いについて、現在、検討を行っているところです。将来的には、その動作の違いが明確になると、悪い状態でしたらよくするという形で、ロボットをもう少し改良していこうと考えております。

その中で、細胞を製造する上で細胞を見たいという要望がありましたので、培養しながら細胞を見る道具も作ってまいりました。インキュベータの中に観察するものを作り上げて、培養中に自動的に観察して、上手に培養できているかなということを定量的に判断する技術をつくっております。こういうことがわかるとうまく、本当に培養できているかという不安をいかに解消できるかということについても検討できるのではないかなと思っています。

● ヒトiPS細胞未分化性維持大量培養の効率化に関する研究

最後になりますが、1つ違った観点で申し上げたいと思います。

iPS細胞を培養するとどうしても未分化状態から逸脱した悪い細胞がたまに生まれてきます。逸脱している細胞と私たちは言っているのですが、そのところにボツリヌス菌由来のヘマグルチニンというものがあるのですが、そのタンパクの溶液を入れると、見事に逸脱した細胞を取り除くという技術を見つけ出すことができました。いわゆる培養しているところに細胞を増やしていくのは鉛筆と紙という関係に対して、取り除くというのは消しゴムの役割になるような物を見つけ出すことができました。こういう技術もあわせ持って、いかに安定して物をつくるかということについて考えていく

必要があるのではないかなと思っています。

将来的には、今の技術を今度は大量培養のほうに持っていこうということで、通常のディッシュであるとかフラスコというものに対して、もっとたくさん増やしたい、いわゆる事務室の中でのコピー機を作りたいと考えています。それも汎用のコピー機なのか、高速のコピー機なのかということを一生懸命考えております。

小さい100mLディッシュが大体10ccぐらいなので、それから比べると大きいのですが、100mL、5L、1L、20Lという形で、汎用のコピー機、高速のコピー機という、いろいろ駆動の仕方があるのですが、そういうものでiPS細胞を大量に培養する技術を現在考えております。

それと、この技術と、先ほど申し上げましたボツリヌス菌由来のヘマグルチニンというものは細胞の塊を割る機構も持っていて、いわゆる塊をはさみで切ってあげることができ、この技術を展開することで最終的には細胞を酵素を使って砕くのではなくて、より簡便な方法をつくり上げられるのではないかなと思っています。

● 将来に向けて — 細胞製造におけるデータ バーチャビリティ —

今後はこれまでご紹介したハードウェアに近い技術ができてくるのですが、最終的にはもう少しソフトウェアの技術が必要になってきます。いつでき上がるか、それと、患者さんに適したものができ上がっているかを予測するような、将来を見るような技術というものは、コンピューターの中のバーチャルの世界しかできませんが、データが最終的に集まってくると、実はそのデータを用いて、最終的には予測する技術に展開できるのではないかと考

えています。現在、これは角膜の上皮細胞を大阪大学の西田先生と株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリングの畠先生と一緒に研究を行って、コンピューターシミュレーションの技術を作っています。将来的には、患者さんがその細胞をいただくことが幸せだったのかということにつながればいいのではないかなと考えております。

本日お話しした研究は、様々なプロジェクトの中でご支援をいただいて、私たちの学生さんとともに、汗と涙、涙と涙というぐらい涙を流しながら、一生懸命やっています。ご清聴どうもありがとうございました。



武藤 香織

Kaori Muto

東京大学 医科学研究所
公共政策研究分野 教授

略 歴

- 1993年3月
慶應義塾大学 文学部
人間関係学科 人間科学専攻
卒業
- 1995年3月
慶應義塾大学大学院 社会学研究科
社会学専攻 修士課程
修了
- 1998年3月
東京大学大学院 医学系研究科
博士課程 国際保健学専攻
単位取得満期退学
- 2002年7月
博士 (保健学) 取得 (東京大学)
- 1997年~2000年
財団法人 医療科学研究所
研究員
- 2000年~2002年
米国ブラウン大学 地域保健学教室
博士研究員
- 2002年~2002年9月
信州大学 医療技術短期大学部
講師
- 2002年10月
信州大学 医学部
保健学科講師 (改組のため)
(~2007年3月)
- 2007年4月
東京大学 医科学研究所
ヒトゲノム解析センター
公共政策研究分野
准教授 (~2013年1月)
- 2009年4月~
東京大学 医科学研究所
研究倫理支援室 室長 (兼務)
- 2013年2月~
東京大学 医科学研究所
ヒトゲノム解析センター
公共政策研究分野 教授

再生医療研究の倫理

皆様、こんにちは。たくさん専門的なお話をお聞きになって、いろいろな研究が進んでいるのだということは伝わったかと思います。難しい言葉も幾つか出てきましたけれども、今お話があったように、研究者の方々が毎日一生懸命研究をされているということは伝わったかなと思います。私からはそういう研究者の皆さんの努力が無駄にならないように、また、成果をきちんと社会に送り出していけるように、倫理の立場から少しお話をさせていただきたいと思います。

先ほど梅澤先生のご講演でも紹介いただきましたけれども、私たちはこの「倫理的課題について考えるプロジェクト」を、お引き受けしております。メンバーは私も含めて、圧倒的多数が人文社会系のいわゆる文系の人たちで専門的でない立場から見て再生医療研究が適切に行われているのか、あるいは法律や倫理の指針などから見て妥当なのかということについて考え、

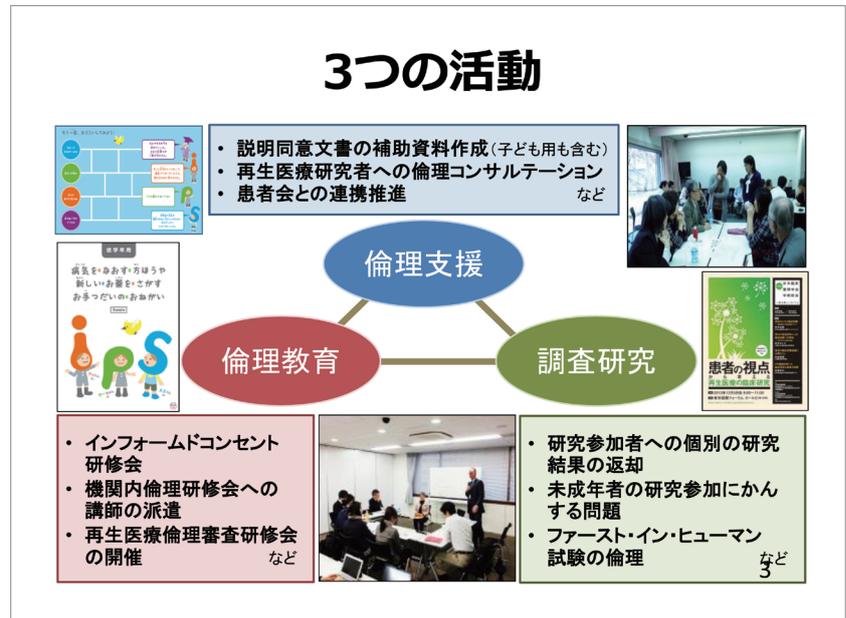
研究者の皆さんに対する教育の機会を提供しています。

● 活動の3つの柱

大きく分けると、倫理支援、倫理教育、それから調査研究という3つの柱がある(図1)のですけれども、倫理支援においては日々迷いながら、そして複雑なルールの中で理解が難しいというような研究者の方々から遠慮なく我々にご相談いただいています。また、こういう説明文書で本当にわかりやすいのだろうかとか、患者会の人たちと連携するにはどうしたらいいのだろうか、というようなご相談を受けたりしています。

倫理教育という観点では、先ほど研究者の方々にと申し上げましたけれども、実は研究者の方々だけでなく、研究者のやろうとしていることを審査する委員会の方たちにも行っています。倫理委員会とか倫理審査委員会

図1



と呼ばれるような、そういう方々に対してもちゃんと審査をしてもらうようにということを考えて研修会を開いています。

そして、こういう最先端の研究に係わっていると、ちょっと我々の今の社会のルールでは想像もつかない、いろんな新しい出来事が起こってくるということがあります。あるいは今までのルールの中ではちょっと対応できないような事態というものもあります。そういうことについて、我々としては研究をすることも仕事にしています。

● 基本となる3つの視点

さて、医学研究の倫理を考えると基本となる3つの視点というものを紹介したいと思います(図2)。これは昨年のシンポジウムにおいて、我々の仲間である国立がん研究センターの田代志門さんが紹介した内容と同じですけれども、我々がいつも気にしていることは、研究対象者の方に十分な情報が提供されて、皆さんが納得した上で研究に参加されているかということの確認です。

そして、研究対象者の方がその研究に参加することによって請け負うようなリスクあるいは負担というものは最小限のものになっているかどうか。また、それに見合うだけの利益はあるかどうかというようなことです。ただし、基礎的な研究のときには基本的にはご本人への利益はないようなことが多くあります。

そして、研究対象者の選び方は公正か、フェアかということです。研究は、「私が参加したいと思ったらいつでもだれでも参加できる」というものではなくて、多くの場合、研究を成功させるためには厳しい基準があります。この基準を無視して参加したいということになると、研究そのものが失敗してしまうこともありますし、また、研究に

図2

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)

平成27年度シンポ 田代志門先生(国立がん研究センター)のご講演資料

4

無理やり参加したご本人が健康面での被害を受けてしまうこともあります。ですので、非常に慎重に、そして公正に対象者を選ぶことが重要になります。

● 医学研究の特徴

研究に協力するためには他にも知っていただきたいことがあります。

例えば、学術の研究者だけが一生懸命頑張っても実用化にはつながらないので、企業の方々、そして企業といっても1社だけではなくて非常にたくさんの企業の方々、あるいは海外の企業の方々とも協力しながら実用化しないといけない。

そのことを理解していただいた上で血液とか細胞を提供してくださるボランティアの方が必要です。先ほど山中先生がiPS細胞ストックのお話をされましたけれども、ストックに提供してくださる方々は、ボランティアでご協力をお願いします。そのおかげで研究がさらに進んできて、昨日報道がありましたような臨床試験につながりましたが、今後、臨床試験対象者も増えるようになります。

ですので、研究対象者の方々の権

利や福祉を保護しながら研究を進めるための仕組みというものが整えられてきて、それがインフォームド・コンセントあるいは倫理審査という制度になっています。つまり、現代の研究者は勝手に自分の好きなように対象者を選んで、何も説明せずにその人を対象に研究をやるということは絶対に許されません。

● 細胞を使う研究の目的は多様

次にお話しすることは、倫理の立場から、血液や細胞を提供してくれるボランティアの方々に知っておいていただきたいと考えていることです。

こちらの絵(図3)は、私たちの研究チームの楠瀬まゆみさんが頑張って作ってくれたのですが、iPS細胞を使った研究における細胞の行方をわかりやすく示しています。

最初に血液とか皮膚とか体の一部をご提供いただく段階が「スタート」ですが、その後は非常に長い道のりがあります。共同研究の人たちがどんどん使っていくということもありますし、途中で海外の人と共同研究をするということもありますし、企業の人

図3

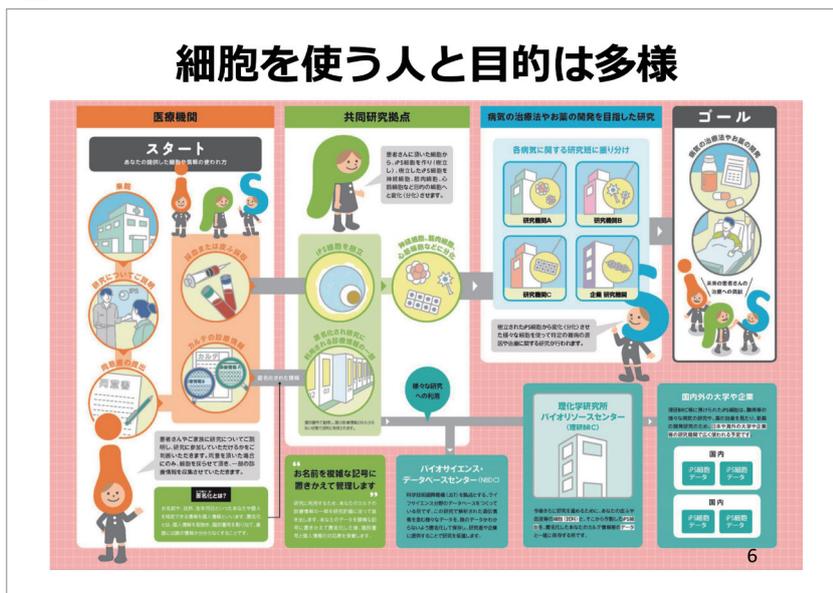


図4

細胞を用いる研究の同意について

- 最初のインフォームド・コンセントで、現時点でわかっていることから判断する
 - 利用者を事前に特定できない場合があったり、研究の発展に伴って計画が変更される場合がある
- しかし、研究が開始された後の細かな計画変更について、本人に連絡して同意を得ることは、なかなか難しい
 - 倫理審査委員会での審査 – 利用目的が当初の同意の範囲とかけ離れていないか？ どんな人が研究に利用するのか？

製品開発することもあります。最終的には研究によって得られた様々なデータは学術用のデータベースに入れられ、細胞株の中でも十分に意義が確立されたものはバイオバンクに預けられて、さらなる活用を図ります。

つまり、最初に皆さんの皮膚やカルテの情報とか血液をいただいた後、本当にたくさんの人たちが研究のためにそれを大切に使うって行くという流れがあって、最終的には誰かのための治療法になるということがゴールです。ですので、この長い旅を皆さんと一緒にやっていくのだということについて了承してくださった方には、研究にぜひ

参加してほしいという気持ちが研究者側にはあります。

ただし、このようなタイプの研究では、提供したご本人に直接的なメリットはないのです。ですので、ぜひとも再生医療の実現を応援したいと思われる方々はこういう営みについてもよく理解した上で応援していただきたいですし、研究に参加していただきたいと考えています。

このときに、ちょっと難しい問題として同意の問題があります(図4)。こういう長い道のりがあるので、研究を開始した時点ではどんな人がどういうふうに使っていくか、必ずしも約束でき

ない場合があったりします。ですので、少し将来のことはわからない状態ですが、最初のインフォームド・コンセントで、こういう研究なら協力してもいいと思っていただけるかどうかをご判断いただきたいと思います。どんな人が細胞を利用するのか、事前に特定できない場合があり、研究の発展に伴って計画が変わる場合もあります。

でも、研究が開始された後の細かな計画変更について、その都度ご本人に連絡をとって了承を得るのは非常に難しいし、かなり煩わしい面もあるかと思います。そのために、倫理審査委員会が皆様に代わって、提供してくださった方に不利益が及ばないかを審査することになっています。また、審査の結果は情報公開されています。

● iPS細胞ストックの提供に関する基本方針

iPS細胞ストックでは、提供に関する基本方針がウェブサイトで公開されています。

iPS細胞ストックに提供された細胞の用途は、再生医療の発展への貢献が目的で、それ以外のことには使われません。

また、利用する人たちは営利・非営利によらず、国内外を問わず、目的に合致する研究や事業を対象にしている、ドナーから取得した同意の範囲内で使いますということをお約束されています。

また、どんな研究機関でもいいというわけではなく、必要な実施体制を持っていることが確認されたところにしか配らないことになっています。

そして、ドナーとその近親者に関する個人情報やプライバシーには十分保護しますというお約束をされています。

この内容で信用できるかどうかというのは皆さんご自身の一人一人のお考え、価値観によって違うと思います。

ですので、いろんなことを質問していただいていいですし、仮に一旦同意をしてストックに提供されたとしても、今後はもうやめたいと思うときには、いつでもやめていいのです(図5)。これは研究に参加する方の大切な権利で、どんな理由でも構いません。もし間に合えば、まだ研究に使用されていない細胞や情報はきちんと使用中止になります。申し出たタイミングで、既に研究に使われていて、データが固定されていたら、それを「捨ててくれ!」とまでは言えないのですけれども。

今後なのですから、今、外国でも、また日本でも少しずつ考えられているのは、スマートフォンでリアルタイムに研究の進捗情報を見れるようにして、今「自分の細胞が〇〇社も使うことになったのだな」とか、「××社は残念ながら研究の開発が中止になったのだな」とか、そういうことがわかって、もっと研究参加者と研究開発の現場が近くなるような取組です。現時点はスマートフォンでインフォームド・コンセントをするというところまで普及していませんが、やがてそうなるかもしれません。

新聞やテレビが一番身近なメディアだと思いますけれども、そこでわかることは本当にごく一部で、とても大切な情報が他の大きなニュースがあると流れていってしまったり、小さい扱いになってしまったりということがあって、必ずしも研究開発のとても大事な情報を皆さんにお伝えできると限りません。

ですので、研究プロジェクトのウェブサイトとかニュースレターを見ていただいたり、倫理審査委員会のウェブサイトを見ていただいたり、それから、今日のようなシンポジウムに来ていただいたり、研究機関の見学・公開に参加していただくなど、いろんな形で関心を持ち続けていただきたいと思います。

● 患者さんに送るメッセージ

そして、もう一つ、今度は研究段階の治療法を試させてくださる患者さんに向けて送りたいメッセージを話したいと思います。

まず、これは確立された「治療」ではないということです。(図6)

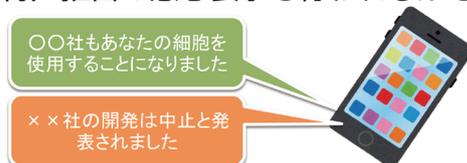
だから、医療関係者にどれだけ丁寧に、そして笑顔で説明されても断っていいということです。

臨床試験のお誘いを受けたことがある方はおわかりだと思いますけれども、治療を受けるときには、普通は皆さんが医療者に「ありがとう」とおっしゃると思うのですが、臨床試験や治療のときには皆さんが協力する側になるので医療者が非常に優しくしてくれると思いますけれども、その優しさのプレッシャーに負けずに、ちょっと自分には難しいなと思ったら、遠慮なく断ってください。それは皆さんに保障された権利です。

図5

拒否の機会の保障

- 一度、同意して提供したとしても、**今後はやめたいと伝えてよい**
- その理由は、**どんな理由でもかまわない**
 - まだ研究に使用されていない細胞や情報は、使用中止に
 - 申し出たタイミングで、既に研究に使われていたり、データが固定されていたら、その細胞や情報を「捨ててくれ!」とまでは言えない
- 近い将来、スマートフォンを利用した、リアルタイムの同意取得/拒否の意思表示も行われるかも?



11

図6

患者さんに知ってほしい 治療と臨床研究・治験の違い

- これは**確立された「治療」ではない**。
- だから、どれだけ丁寧に、親切に、笑顔で説明されても、よく考えて、**遠慮なく断ってよい**。
- 開発の段階によって、明らかにしたい目的は異なるので、**どんな研究なのかを理解すること**。
 - 投与する物質が安全に代謝されるかどうか?
 - 症状を改善する効果が見込めるかどうか?
 - どういう用法・用量にするのがよいか?
- 病院で行われるので、医療者は「治療」と言うかもしれないけど、「治療を受ける」のではなく、**「研究に参加する」という心構えが大切!**

14

また、この研究目的は、開発の段階によって結構、中身が違うので、有効性が必ずしも期待できるかどうかかわからないです。安全性を確認するための試験かもしれませんが、用法とか用量を決めるための試験かもしれないです。ですので、中身をよく理解していただくことは大事です。とにかく「研究に参加する」という心構えを持っていただきたいなと思います。

研究が開始されたら、指示どおりに通院したり、生活上の制限がいろいろ発生するので、それを守ったり、それをしていてわからなかったら質問したり、やはりちょっとやっていけないなと思ったら、非常に残念だけれども、我慢しないで参加の取りやめを申し出ていただけたらいいと思います。

途中の検査結果によっては、皆さんが参加し続けたくても打ち切りになって「済みません、ありがとうございました。条件から外れてしまったので、これで終わりです」と言われてしまうこともあるかもしれません。データの集計をしてみて、結果が悪い場合、開発そのものが中断になるかもしれません。これは研究者にとっても皆さんにとってもがっかりする体験なのですけれど

も、皆さんのデータのおかげで科学的に大切なことがわかったということなので、本当に大きな貢献なのです。なので、こういうこともあるかもしれないと思いながら、でも、ぜひ研究を盛り立てていけたらいいなと思っております。

● 患者さんに期待される役割は大きくなっている

最後なのですけれども、患者さんに期待される役割は非常に大きくなっていて、ただ単に研究の結果を待つ、いい治療法ができたらいいなと思うだけではなくて、研究者と一緒につくるという意識が非常に大事になってきました(図7)。患者さんはパートナーなのです。「被験者・患者との連携」から「被験者・患者の参画」へという形で、このAMEDの計画自体も見直しが進んでいます。ですので、もっと積極的に患者さんが意見を述べていいという環境が整いつつあります。

我々のグループでは、iPS細胞を使った臨床試験について、いろいろな意見を伺う機会をいろんな患者会の皆さんと持っています。ですので、これから

もこういう取り組みを続けて、皆さんの意見が反映されたよい研究がなされるように頑張っていきたいと思います。

これからも皆様のお世話になりながら、いい社会との接点、橋渡しをやっていきたいなと思っております。

ご清聴ありがとうございました。

図7

患者に期待される役割は大きく

- 臨床試験・治験において
 - 自分の意思や体調を明確に医療者に伝える
- 倫理審査委員会において(臨床試験・治験の実施計画を審議する場)
 - 「一般の立場の委員」として、研究参加する患者の立場から意見を述べる
- 医薬品・医療機器の開発そのものについて
 - 国の医療分野研究開発推進計画の見直し
 「被験者・患者との連携」から「被験者・患者の参画」へ

自分たちに必要な医薬品・医療機器を
研究者や企業と一緒に考える立場へ

司会者および登壇者の紹介

司会者



畠 賢一郎
Ken-ichiro 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
富士フィルム株式会社 R&D統括本部 再生医療研究所長

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業院歯科口腔外科 医員
1996年4月 名城病院歯科口腔外科 医員
1997年5月 名古屋大学医学部附属業院歯科口腔外科 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 名古屋大学医学部付属病院遺伝子再生医療センター 助教授
2004年1月 もり歯科医院
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
2015年6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 常務執行役員
富士フィルム株式会社 R & D統括本部 再生医療研究所長 兼任

パネリスト

山中 伸弥

京都大学 iPS細胞研究所 所長／教授

宮島 篤

東京大学 分子細胞生物学研究所 教授

梅澤 明弘

国立成育医療センター研究所 副所長

紀ノ岡 正博

大阪大学 大学院工学研究科 生命先端工学専攻 教授

武藤 香織

東京大学 医科学研究所 公共政策研究分野 教授



木村 徹
Toru Kimura

大日本住友製薬株式会社
取締役 執行役員
経営企画部長 兼 再生・細胞医薬品事業推進担当

略 歴

1984年3月 大阪大学基礎工学部卒業
1989年3月 京都大学大学院理学研究科修了(理博)
1989年4月 住友化学工業株式会社
1992年10月 住友製薬株式会社
2005年10月 大日本住友製薬株式会社
2010年6月 大日本住友製薬株式会社 研究企画推進部長
2012年4月 大日本住友製薬株式会社 事業戦略部長
2013年9月 大日本住友製薬株式会社 再生・細胞医薬品事業推進室長
2015年4月 大日本住友製薬株式会社 執行役員 再生・細胞医薬品事業推進室長
2016年6月～ 大日本住友製薬株式会社 取締役 執行役員
経営企画部長 兼 再生・細胞医薬品事業推進担当

● 梶氏(司会者)

皆さん、こんにちは。

先ほど、先生方のすばらしいご講演がありました。実は本日お越しになっている方々からとてもたくさんのご質問をいただきました。すごく重要なご質問ばかりで、ご関心の高さがよくわかったという感触を持っております。

パネリストの先生方、どうぞよろしく願いたします。

本日のパネルディスカッションはあらかじめいただきました会場の皆様方からのご質問を中心に先生方にコメントをいただきつつ進めていきたいと思っております。どうぞよろしく願いたします。

それでは、幾つかの質問を分けまして、まず再生医療の現状と課題という極めて大きな枠組みのお話からご質問を承りつつやっていきたいと思っております。

バイオサイエンスの観点からの再生医療の現状と課題

● 梶氏(司会者)

再生医療の現状と課題ということで、例えば「今の段階で再生医療を用いてできることは何ですか」という質問とか、一方で「再生医療の問題点や危険な点は何ですか」といった質問をいただいております。「幹細胞の培養や臨床技術の開発において、現在直面している課題と現段階で考える改善策をお教えいただければと思います」というご質問もいただいております。

まず、口火を切っていただいて、山中先生、このあたり、再生医療の現状と課題、それから、特に今、進んでいることといったことをコメントいただければと思います。よろしく願いたします。

● 山中先生

ありがとうございます。

私は自分のやっているiPS細胞に限ったことをお話します。iPS細胞はいろいろな細胞に分化できますが、私たちの体がどうやってできているかというと、まず細胞があり、その細胞が集まって組織をつくり、そして、幾つかの組織が集まって臓器をつかって、その臓器の集まりから私たちになります。

再生医療にもいろいろなレベルがありまして、細胞を再生する、組織を再生する、最終的には臓器を再生する。今、実現に近づいているのは、細胞を再生し、比較的単純な二次元(平面状)の組織を再生することです。例えば網膜の加齢黄斑変性は網膜の細胞をつかって、それを二次元の組織に

し、移植する。こういったものはここ数年以内の臨床応用、臨床試験が視野に入ってきています。

同時にそれをさらに超えた三次元の立体的な組織をつくる。さらには、臓器をつくるという研究も私の想像を超える速さで進んでいます。ですから、まだ数年後の臨床応用とはいかないと思いますが、10年、20年という時間の枠の中では立体的な組織の移植、もしかしたら私が生きている間にES細胞、iPS細胞からつくった臓器の移植といったものが起こるかもしれません。それぐらい、今の研究は進んでいます。

問題点は、今、私たちがつくれる多くの細胞は赤ちゃんのときの状態、もしくはもっと早い、おなかの中にいる胎児のときの状態に匹敵する細胞はES細胞やiPS細胞から心臓、肝臓の細胞をつくれるのですけれども、より成熟した大人の心臓の細胞、大人の肝臓の細胞をつくるというのは、まだ世界中の研究者が日々努力している段階ですので、そういう基本的な技術もまだ完成はしていません。

それに、十分に分化していない細胞を移植すると、移植した後にどんどん細胞がまたふえ出してしまって、その結果、腫瘍をつくってしまうという安全性の問題にもつながります。多能性幹細胞を使った研究の課題というのはいろいろありますが、私は一番の課題は目的の細胞をいかに完全につくって目的以外のものを排除するかと考えています。その研究が日進月歩で進んではいますが、まだ完成していません。

● 梶氏(司会者)

ありがとうございます。

iPS細胞が細胞の材料としては本当にすばらしい能力を持っていて、先生がおっしゃったように、三次元というのは本当にチャレンジングだとよくわかりました。

宮島先生、先ほど臓器の再生医療というお話をいただきましたが、この点はいかがでしょうか。

● 宮島先生

先ほどご紹介いたしましたように、私どもは肝臓の組織を作る、単に肝臓の実質細胞である肝細胞だけではなくて、ほかの肝臓の細胞も全部つくって、体外で肝臓の組織を作ることを一生懸命やっています。まだ完全なものではないのですが、いろいろな肝臓の細胞を混ぜて培養すれば肝臓の機能は明らかによくなります。また、肝炎ウイルスにもよく感染するようになりますので、これをさらに進めていきたいと思っております。



一方、膵島の方は、内分泌細胞の塊ができていて、β細胞だけではなくてグルカゴンをつくるα細胞も一緒にできていて、割といいものができつつあると思っております。機能もかなりよく出ますので、膵臓の方は比較的臨床に近いところにあると思います。ただ、先ほどもお話ししましたけれども、問題は肝臓にしる、膵臓にしる、非常にたくさんの細胞が要ということです。目の治療には比較的わずかな細胞でよいのですが、我々が目指している膵臓や肝臓ですと、10⁹というオーダーの細胞をつくらなければいけません。

そのためには、いろいろ技術的な問題もありますけれども、何よりもコストの問題が非常に大きいです。ウシ血清を含まない培養液というのはそれだけで非常に高価ですが、そこにさらにいろいろなサイトカイン(生理活性タンパク質)を、次々と加えて分化を誘導すると大変お金のかかる話でして、この培養コストの問題が解決しないとなかなか実用化には進めないと思っています。これは私どもだけで解決できる問題ではありません。産業界の方々には、培養液を安く作ってくれと常にお願しているのですけれども、そういう開発を進めていただければと思います。培養コストが我々にとっては一番の課題かなと思います。

先ほどもちょっとご紹介いたしましたけれども、私どもは膵島を移植するときに細胞隔離膜というものを使って移植することをやっておりますので、移植後に免疫系の攻撃を受けないと同時に、移植した細胞が細胞隔離膜の外に逃げ出さないということも狙っているわけですので、安全性の問題というのは比較的低いと思っています。とにかく移植用細胞をたくさん作るというのが今の我々にとって最大の問題です。

● 畠氏(司会者)

ありがとうございます。

今、10⁹個の細胞と先生がおっしゃいましたが、10億個ということですね。確かにヒトの体というのは一説に言うと60兆個の細胞でできていると言われますし、最近では37兆個だという話も伺います。ともあれ、何兆個という細胞でできているので、そのうちの10億個つくるといっても相当のお金がかかるということですね。企業側も安くつくれるように、相当覚悟しておかなくてはいけないようですね。

制度的枠組みの観点からの再生医療の現状と課題

● 畠氏(司会者)

また、別の観点からのご質問です。制度的枠組みの話です。ご参加の皆さんもご存じのとおり、我が国では新しい再生医療に関する制度が始まりました。研究者の皆さんのみではなく、産業界の方々、もちろん患者さんも新しい制度に対する期待は高まっているのではないかなと思います。例えば「海外で臨床試験済みの製品の導入や安全性が証明されている場合には、国内での安全性証明に関する規制がトゥーマッチにならないように国際ハーモナイゼーションがとられるべきだと思うが、現状を教えてください」とか「早期承認制度は思惑どおり実用化普及に本当に役に立つのでしょうか」というご質問をいただいております。

これに関しましては、先ほど梅澤先生にはES細胞のお話をいただきましたが、官のお立場もお持ちですので、梅澤先生、規制や制度に関するコメントをいただければと思います。

● 梅澤先生

ご質問、ありがとうございます。

制度に係る話です。我が国では、再生医療に関して、新しい制度ができました。1つは安全性確保法、長い名前ですが恐縮ですけれども、再生医療新法とも言われています。お医者さんの技術がしっかりした形で提供できるようにしようという法律です。もう一つは医薬品医療機器等法、これも舌をかみそうですね。「医薬品医療機器等」の「等」というところに再生医療が入っているのですけれども、その再生医療に関しまして、今、司会の畠様がおっしゃったような新しい制度がある。きちんと制度として動いているかどうかということでございます。実際、その新しい制度のもとで再生医療等製品が2つ承認されました。骨髄から作ったお薬と筋肉から作ったお薬という意味では、新しい制度のもとで適切に世の中に再生医療等製品が出ているのだなという感じがいたします。

もう一つ。2016年12月の頭に米国においてオバマ大統領のもとで新しい法律がアメリカでできました。法律の名前がTwenty-First Century Cures Actという法律です。日本の制度の枠組みのトップ、国立医薬品食品衛生研究所の方々がこのようなアメリカの法律を詳しく見えています。その中身を見てみると、何とおどろいたことに、日本が設計した制度、すなわち新しい安全性確保法ともう一つの医薬品医療機器等法の心の部分を、アメリカが12月に制度設計したということです。これは極めて重要なことを意味していると思います。我が国がつくったルールを世界に一つ一つ丁寧に

3年間説明をし続けたことが、このような12月の頭の新しい米国の法律成立につながったのかなと感じております。

以上です。

● 畠氏(司会者)

ありがとうございます。

まさに行政の方々のご活躍、ご努力ですね。いずれにせよ、こういった日本の制度が海外に影響を与えるというのはかなり珍しい例ですよ。

● 梅澤先生

当時から頑張っていた行政、また、それにかかわる学者の方々への感謝の気持ちはあります。

● 畠氏(司会者)

ありがとうございました。

制度的な枠組みでも、日本は先進的な取り組みであるという理解でよろしいかと思います。

実用化・産業化の観点からの再生医療の現状と課題

● 畠氏(司会者)

今度は、そこらいいよいよ再生医療をいかに普及させるか

という話題に移りたいと思います。そこで、恐らく産業化、または工学的な技術がかなり必要になってくるのだらうと思います。先ほど紀ノ岡先生にも機械の分野で大変興味深いご発表をいただきました。皆様方からのご質問の中にも「再生医療で移植する細胞の品質を均一にする取り組みはどのように行われているのでしょうか」といった質問とか「再生医療研究においてライフサイエンス企業に望むビジネスはございませんか」といった質問をいただいております。

紀ノ岡先生には、そういった実用化の観点からコメントをいただきたいと思います。よろしくお願いします。

● 紀ノ岡先生

畠先生、ありがとうございます。

まず皆さん、たくさん細胞をつくる技術は実は今、研究が盛んになっていて、かなりの量がつくれるようになってきました。コストの点については、これからどうやって作るかということはまだ議論になっています。ただ、今度はたくさん作ったものをどう保存するかという技術についてはまだまだ問題がいっぱいあります。

例えばiPS細胞を20Lぐらいの培養装置で作りましょう。そうすると、大体小さなクライオチューブが2万本ぐらいでき上がります。2万本をどうやって凍結保存するかというのがまだ見えません。そういう形でまだまだ技術としては、たくさん培養する技術とどうやって保存するかという技術の2つがないとなかなかできません。



さらに、例えば今日は網膜色素上皮細胞を挙げたと思うのですが、その保存されたものを病院で解凍して移植に使いましょうというときは、むしろ今度はどうやって、洗い、どうやって打ち込むかということについて、医療機器に相当する技術というものもこれから必要になってくると思います。

そういう意味で、トータルで物をつくれないと、きっと均一な品質を保証できるようなものがなかなかでき上がらないという形で考えています。今の意味でもって、いろいろな分野の技術を集めないとなかなかできないというのが一つになります。できないできないと言うとなかなかネガティブに思われるかもしれないのですが、できているものをよりたくさんの人にというところのハードルだと今は思っていたければと思います。

もう一つだけ申し上げたいのは、私は大学の人間なので、人をどう育てるかです。センスのいい人がこれから分野的には産業を支えると思っています。再生医療の中においては、再生医療の行いをつくる人、生み出す人のクリエイターと、行う人のお医者さん、それと支える人、技術を提供する人、さらに当然ですけども、武藤先生もおっしゃっていますが、応援する人、受ける人という形で皆さんが知識を持って一緒にやらないといけないということで、人材育成がこれからすごく大切になってくるのではないのでしょうか。そういうことができると、自然にセンスのいい人が新しい技術を作って、最終的には品質を担保、安定できるような製造もできるのではないかなと思っています。

● 畠氏(司会者)

ありがとうございます。

紀ノ岡先生は、再生医療学会の中でも細胞培養士というお立場を育成されておりますね。そのあたりはいかがでしょう。

● 紀ノ岡先生

今、私は日本再生医療学会の理事の一人であります。その中で私の主担当のところは再生医療を支える人、細胞を培養する人ということで、臨床培養士制度の委員会の委員長をさせていただいています。

例えば、これから培養する人をどう育てるかというときに、臨床培養士という形の資格をどうつくっていくかということは今考えています。将来的には、臨床培養士の初級、上級、さらにはもっと言うと施設を管理できるような人をつくっていくと、安定して物を作る技術につながっていくのではないかなと思っています。

● 畠氏(司会者)

ありがとうございます。人材というのはとても大切だということがよくわかりました。

それでは、産業界を代表しまして、木村先生、この再生医療の産業化という観点で今のご質問にお答えいただければと思います。

● 木村先生

私はほかの先生方と違って、産業界で再生医療の実用化に取り組んでいるわけですが、そうした中で今、何が課題になっているかにつき幾つか挙げさせていただければと思います。

1つは、iPS細胞あるいはES細胞から目的の細胞を作る技術というのは近年非常に進んでおりまして、実験室レベルではきれいな目的細胞を作ることができます。しかし、それを工業的に作るということになると話は別でして、実験室で作る場合は何回か作っていいものができればいいということになりますが、工業的には毎回同じ品質のものを作り続けるような技術に上げる必要があります。そうでないと、その医薬品あるいは再生医療等製品を自信を持って患者さんへ届けることができなくなるわけです。ロバストネスのある培養条件をつくるという必要があります。日本語では頑健性と訳すわけですが、人が変わったり、あるいは試薬の微妙な濃度が変わったりとか試薬のロットが変わったりしても安定した製品を作り続ける技術を確認するということです。

工業的に細胞を培養するということは抗体の製造などで長年されており、例えば2,000Lの大きなタンクで培養できる技術は確立されています。再生医療の違うところは、例えば多能性の幹細胞から目的の筋肉であったり、神経であったりという細胞を作る時には、何か月という期間がかかります。その間にいろいろなサイトカイン、細胞内シグナルの阻害剤あるいは刺激剤というものを細胞の様子を見ながら濃度やタイミングをコントロールしながら添加していった最終的な製品になるわけですが、そうしたところの再現性というものは必ずしもまだ完全ではないわけです。3か月かけて作った細胞が思ったとおりの機能を示さないということも現在の技術では良くあります。そういうことをいかにして少なくなるように条件を工夫するかということが、ロバストネスのある製造方法の構築ということになります。

その次に、臨床研究あるいは治験によって臨床効果を確認するところにも多数の課題があります。再生医療等製品の開発は制度としては既にできているものの、実際には全く新しい治療法として確立するには多くの課題を解決することが必要です。例えば、免疫抑制剤を使おうとしても、再生医療用に免疫抑制剤を使うということは承認されていないわけ

です。では、それをどうするかを考える必要があります。その他にも個々に詰めないことには前進できない課題が多数あります。産業化に向けてそれらを解決しながら一歩一歩進んでいる状況です。

● 畠氏(司会者)

ありがとうございました。

一つ一つ物をつくるところから先ほどの制度の問題、実は全く新しい医療を患者様、または先生方にどう伝えていくかということを含めて、まだかなりいろいろな挑戦が要るのだろうと感じました。ありがとうございます。



倫理の観点からの再生医療の現状と課題

● 畠氏(司会者)

そうしましたら、今度は倫理の点でもう少しお伺いしたいと思います。先ほど武藤先生のご講演の中にも、臨床研究に参加する患者さんの立場のお話がありました。これは再生医療に限ったことではなく、控え室でも、「こういうことを聞く機会というのは意外とないですね。」と話しておりました。会場からもご質問がありまして「iPS化した細胞株あるいは樹立後のES細胞株を臨床応用する場合、個人情報保護の観点から細胞提供者あるいは死亡している場合の家族への同意の取得はどのようにすればよいのでしょうか。それと

も、株化したものでは同意取得する必要はないのでしょうか」といった質問もいただいております。

武藤先生、この倫理の観点から最近の進展、トピック、解決すべき課題等を聞かせていただければと思います。よろしくお願いします。

● 武藤先生

ご質問、ありがとうございます。

iPS細胞ストックを始められるときに随分議論させていただいて、丁寧なインフォームド・コンセントの文章をつくらせていただきました。そのときは今、生きていらっしゃる方これから細胞を頂戴して、それを株化していくというプロセスに関して説明はしているのですけれども、例えば今あったような亡くなられた方のものとか、あるいは細胞の提供に同意されたのだけれども途中で亡くなられた場合とか、そういうときにどうなるのかというのは時々、ほかの研究でもいただくご質問ではあります。

基本的には、亡くなられた場合もご本人の生前の意思というのは尊重されます。何とかこれで新しい治療法の開発とか薬の開発につなげてほしいというご意思のもとで提供されたのだと考えるのが原則になります。ご遺族の申し出でどうしてもというときには誠実に対応することになるのだと思うのですけれども。

他方で、これは時々よそでも聞くのですけれども、長いこと研究に協力してくださった方が、私は80歳になったからもうやめたいという、すごく個人的な年齢の区切りをつけておられて、やめたいとおっしゃる方もいます。私が亡くなったらやめさせてくれということをあらかじめおっしゃる場合もあり



ますが、亡くなられた事実をどうやって研究者が把握するかというのも難しく、非常にプライベートなことなので、それを探って撤回をお認めするというのはなかなか実質的には難しいかなと思うときもあります。ただ、結構大事なテーマで今、議論しないといけないうことかなと思っております。

もう一つ、ホットピックとしては、iPS細胞から精子や卵子のもとになる細胞をつくることもできるようになってきています。少なくとも動物ではいろいろな実験の結果が論文になったりしていますけれども、生殖補助医療に使ったりしていいのかとか、もっと手前の段階で言うと、iPS細胞に由来する精子と卵子を受精させていいのかということなどが今は生命倫理の議論としては話題になっております。結構難しい問題が含まれていて、簡単な解決は難しいなと思うところで

● 畠氏(司会者)

生殖医療というのは極めて難しい問題と私もよくわかりますが、先生ご自身はどんなお考えというのはありますか。

● 武藤先生

iPS細胞の産みの親のお話を先に聞いたほうがいいですよ。せっかくなので山中先生はどう思われているかというのをお聞きしたいのですが。私自身は徐々にどこまでできるのかということを確認しながら、実際にそれがどんな研究に役立つかということを踏まえて基礎研究の段階は判断すべきだと思うのですが、それをすぐ生殖補助医療に使うというのはとてもまだ容認できないと思っております。iPS細胞由来の人間を産むということについてはどうかかなと思っています。

● 畠氏(司会者)

山中先生、いかがですか。

● 山中先生

iPS細胞を使って精子、卵子をつくるというのは、iPS細胞をつくった直後に私も問題として感じていました。

ES細胞が抱えている受精卵を使うという問題点を何とか克服して、ES細胞というすばらしい細胞の利用を促進したいという思いからiPS細胞の研究を始めて2006年にできたのですが、その問題は解決できたかもしれないが、すぐに新たな倫理的問題を生み出しました。

1つは精子や卵子をつかって、どこまで研究や生殖医療に使っていいのかという問題と、もう1つは動物の体内でiPS細胞やES細胞を使って臓器をつくるという研究をどこまでやっているのだという問題です。一つ解決するために研究を一

生懸命やって、できたと思ったらまた違う倫理的問題が出てきてしまったということです。10年前はiPS細胞から精子、卵子というものは全然できていなかったのですが、研究のスピードが速いので、早くからそういう議論をしてくださいということを私たちのほうからいろいろな人をお願いしたのを覚えています。実際、研究が物すごく速く進んで、本当に動物やサルでも精子、卵子ができる一歩手前まで行っています。

例えば不妊が男性だったら、精子ができないという方は、精子ができないから体外受精でも子供をつくることは困難です。理論的にはその方の血液からiPS細胞をつくって、精子をつくるということはできます。ただ、そうやってできた精子が本当に安全なのかという検証は本当に難しいのです。ちゃんと受精できるかどうかには始まって、ちゃんと発生が進むか、ちゃんと赤ちゃんが誕生するか、そして、誕生した赤ちゃんの成長が正常か、寿命が正常かまで考えると評価に100年ぐらいかかりますから、これは実際問題としてハードルは極めて高い。

ただ、同時にもう一つ私たちが考えるべきことは、今、実際に行われている治療はどうなのか。精子ができない人がどうしても子供さんが欲しい場合にどういう治療が行われているかという、AIDというほかの人の精子をいただいて体外受精して子供さんをもうけます。ですから、戸籍上のお父さんと生物学上のお父さんが違うということが実際に行われていて、それがもとで非常に苦しんでいる子供さんとか親御さんも世界中でたくさんできているという問題があります。その大きな問題をiPS細胞で解決できる可能性があるの、頭ごなしにだめだと決めつけられないなという思いもあります。ただ、安全性というものを考えると慎重にならざるを得ないとは思っています。

● 畠氏(司会者)

ありがとうございました。

武藤先生は、ご講演の中で文系とおっしゃっていましたが、恐らくサイエンスの部分とまさに文系の人材が活躍するような部分との調和だと思います。大変難しい問題を含んでいることもよくわかりました。ありがとうございました。

創薬応用の観点からの
再生医療の現状と課題

● 畠氏(司会者)

再生医療に関してもご質問をまだたくさんいただいているのですが、時間の関係上、少し割愛させていただきます

ます。きょうは再生医療の公開シンポジウムですが、創薬応用という話題に進みたいと思います。iPS細胞を創薬に使うという試みはもちろんなされております。ご質問の中にも「iPS細胞の作製によって期待される再生医療と創薬開発について、再生医療についてはシンポジウムなどでよく聞くのですが、まだまだ創薬の現状は余り報告されていないと思います。その点を少しコメントください」というご質問をいただいておりますので、山中先生、ご講演の中では創薬についてあまり触れられておりませんでした。ご発言お願いできますでしょうか。

● 山中先生

iPS細胞にとって再生医療は非常に大きな医療応用でありますが、それと同じぐらい創薬の分野で活躍できると思います。創薬というのは本当に長いステップで成功率も低いのですけれども、(iPS細胞を使うことで)患者さんの病気になっている場所の細胞を大量に研究者が使えるようになりましたので、今まで研究したくてもできなかったようないろいろな難病であるとか、動物では再現できない病気、もしくは動物では効く薬が人間の患者さんには全然効かないという病気の治療法開発でiPS細胞が活躍できます。例えば、運動神経が働かなくなって体を動かせなくなるALS(筋萎縮性側索硬化症)であるとか、全身の筋肉等に骨が出来てしまうFOP(進行性骨化性線維異形成症)という難病であるとか、そういう難病の治療薬開発で製薬会社の方とも協力していて、薬の候補も見つかってきています。

それは、比較的患者さんの少ない難病なのですが、もっといろいろな薬の開発においても毒性の検査でiPS細胞が利用できます。ある日本の製薬会社が非常に患者さんの多い病気の薬をその会社の命運をかけて開発されていました。フェーズ3という最後の段階の治験まで行って、従来の薬とは全然違う機序ではあるかにいろいろな意味で有用性があり、ほぼ承認直前だったのですが、アメリカでの治験で1,000人、2,000人に1人の割合と非常に頻度は少ないですけれども、マイルドな、非常に弱い肝障害が起こることがわかりました。議論はあったのですが、今、少しでも副作用が起こると訴訟の問題になる可能性もあって、結局会社の判断として、その薬は開発を断念するという事例もありました。

非常にもったいないのです。すごくいい薬で、1,000人の患者さんのうちの999人には今ある薬よりいい薬なのですが、1,000人に1人の人に起こるかもしれない肝臓の障害でもう使えない。これが薬の開発のジレンマであります。そういったところでiPS細胞を使って1,000人のヒトで実験はできないのですけれども、1,000人のヒトからつくったiPS細胞、ヒトからつくった肝臓の細胞だったら使えます。なぜ1,000

人に1人肝障害が起こるのか、そして、その肝障害が起こる1,000人のうちの1人の人を予見できないか。これができたらその薬はものすごくいい薬として復活するわけですから、そういうことも今はいろいろな製薬企業とも協力しながら進めています。

● 皇氏(司会者)

ありがとうございました。

創薬というところもとても有望な領域で、これからは細かところに神経が行き届いたような創薬というのも、これをきっかけにできる可能性を示唆していただいたような気がします。

これからの再生医療

● 皇氏(司会者)

かなり時間もたってまいりました。実はきょうこの中にも、学生さん、若い方々も多くおられると伺っております。そこで今度はこれからの再生医療、将来展望というところのお話をもう少しいただきたいと思います。いただいている質問ですけれども「これからは10年後、30年後、50年後、それぞれの未来はどのようになっていると思いますか。また、再生医療の分野はそれとともにどう変化していくとお考えですか」とか「私も現在研究していますが、研究するにはどのような能力が必要だと思えますか。また、それを鍛えていくにはどのようなことをやっていけばいいでしょうか」。こんなご質問をいただいております。

きょうご登壇の先生方はそれぞれ、先ほども紀ノ岡先生もおっしゃいましたように、教育ということに関してもすごくご熱心な先生方ばかりです。それも含めましてコメントお願いいたします。ここでは、先生方にパネルに一言書いていただいております。お話をいただくような形をとりたいと思います。

まず、お示しいただきながら、宮島先生からお願いできますでしょうか。

● 宮島先生

今後、10年、20年と経って行けば再生医療は間違いなく進むと思いますし、今、お話にあったような薬の研究も非常に進むのは間違いなさだと思います。ただ、私は基礎研究者ですので、ちょっと違う観点で書いてみました。

我々生命科学の研究者として、「生命とは何か」ということ



るにiPS細胞の技術、それにゲノム編集技術といったものを組み合わせていくことによって、体がどうできているか生命がどのようにできているのかといった生命科学の根源的なところに迫るのではないかとことを期待しております。

● 畠氏(司会者)

ありがとうございました。
そうしましたら、梅澤先生、お願いいたします。

● 梅澤先生

若い方に。「誠実」という言葉と「精進」という2つの言葉です。「精進」というのはどういう意味かという、頑張るという意味です。「誠実」というのは一生懸命という意味です。これは非常にポジティブのような言葉に聞こえるのですが、私自身は決してそういった観点で言っているわけではなく、ほかに方法、方向がないという感覚です。例えば方向性と言われても、自分が10代、20代、30代のときに何をやりたいと言われても、自分は何をやらなければいけないのかな、何をやっていいかがさっぱりわからない。でも、ある程度頑張ることはできるかなとか、ある程度一生懸命できることはある。



あと、斜に構えない。どうせできないよという感覚だけは持たずにやってみよう。私は高校時代にラグビーをやっていましたけれども、もう走れないよというのはたくさんありました。「もう嫌だ」と。監督に「もっと走れ」と。「もう無理だよ」と。そういうときにも、ある程度頑張りたいという気持ちです。それが1つ。

もう一つは、「鈍」です。AMEDからご指導を受けたときも、もちろん宿題をやっていたかなかったわけですから怒られますけれども、だからといってがっかりし過ぎない力というのはあるかなと思っています。「鈍」という感覚ですか。この3つをいつも思いながらやっています。

● 畠氏(司会者)

2枚書いていただいてありがとうございました。
それでは、紀ノ岡先生、お願いします。

● 紀ノ岡先生

私は典型的な大阪人ですので「ボケ、ツッコミ、オチ」がまず必要だと思っています。これは実際に私の研究室の中では物事を進めるに当たって、ここに書いていますように、「流れ」です。今日は筋肉ではなくて「筋(スジ)」のほうをどうす

るかというときにその「ボケ、ツッコミ、オチ」をふだんから言える子のほうが三手先まで読んでいるわけです。大阪人は何か会話する前に、大体落ちを考えてから発言します。それを日ごろからやって



いると、落ちがないとしゃべれません。落ちは三手先になりますので、かなり設計できているお話が流れると思います。

私も娘、息子がいますが、日ごろ大体その筋が流れるかどうかを言います。ふだんの夫婦の会話の中でこれを言うとかなり怒られるのですが、妻もよく話が飛ぶのですが、そこで飛ぶなと言ってしまいます。本当のお仕事をやる、勉強をするときにこの筋がちゃんとできているお子さんは再生医療だけではなくて、どの分野でも流れの中にちゃんと乗って筋を通して物が話せるといういい人材になると思います。ぜひこういう感覚で「ボケ、ツッコミ、オチ」という形を実践していただくといいのではないかなと思っています。

● 畠氏(司会者)

大阪の方の感性ということで見習いたいと思います。ありがとうございました。
そうしたら、武藤先生、お願いできますか。

● 武藤先生

落ちのない話をするによく指摘される東京人なのですけれども、申し上げたいのは「ひとりひとりが未来を支える強いキモチ」を持っていただきたい。きょうぼんやり話を聞きに来られた方もいらっしゃると思うのですが、ぼんやりしないで、みんなそれぞれできることがありますということで、支えようという意味を持っていただきたいというのがまず第1点目。



私も2枚あるのですが、いいですか。

2枚目は、私たちのようなことをやっている人たちをもっとふやしたいのです。切実な願いなのですが「文系・理系をまたいで支える人材急募」です。ぜひ何かあったらご相談にいらしていただきたいと思います。一緒に倫理のことも考えていきましょう。

ありがとうございました。

● 畠氏(司会者)

先生、ありがとうございました。
そうしましたら、木村先生、お願いできますか。

● 木村先生

私は「夢に向かってチャレンジ!」と書かせていただきました。再生医療そのものが産官学合わせて、日本の社会を挙げて夢に向かってチャレンジしているのだと思います。今、若い人に限らず日本の社会全体も、大きな夢を抱かないで計算高く妥当な目標に向かって進んでいるという傾向がありますが、大きな未来を作るためには夢に向かって、特に若い人には、チャレンジしていただくことが重要と思っています。よろしくお願いします。



● 畠氏(司会者)

ありがとうございます。
そうでしたら、最後に山中先生、お願いできますか。

● 山中先生

これは私のモットーでありまして「VW」ということでありまして、ドイツの車ではなくてVision & Hard Workなのですが、20年前に留学するときに今も尊敬している先生から教えてもらった、研究者として成功したかったらVWを心がけると言われたことです。これは研究だけではなくて私は常に心がけています。



要はぼやっとしたビジョンではなくて、しっかりしたビジョン、しっかりした目的を持って、目的を決めてしっかりとのおらずと頑張れますので、目的がはっきりしていないとまいち力が出ないのですけれども、例えば私は今、一生懸命走っているのですけれども、これも何となく健康のために走ろうと思っていると、きょうみたいに寒いとこれは健康に悪いからやめておこうということで走らないのですけれども、私の走りにとっては明確なビジョンがありまして、それはフルマラソンで3時間半を切って、別府大分マラソンを走りたいというのがビジョンでありまして、そのためにはきょうのような日も、多少二日酔いであっても、雨が降っても走るという強いビジョンのもとでハードワークをしているわけです。

それは趣味の世界ですけれども、人生における私のビジョンはiPS細胞という10年前に出会った技術を何としてでも患者さんに届けたい。しかも、遠い未来ではなくて、自分がまだ研究できる間ですから5年、10年という時間の間に届けたいというのが明確なビジョンです。そういう明確なビジョンを持っていたことがとても幸せだと思っていますし、こういう明確なビジョンがあるからいろいろな野を越え、山を越え

て、乗り越えて頑張ろうとできますので、今後も「VW」をモットーに若い方、自分の娘にも言っていましたけれども、何でもいいからはっきりした目的を持って行動してほしいとずっと言っていました。そうしたら上の娘は、結婚したいというはっきりした目標を持って、あっという間に相手を見つけて結婚することになってしまいましたが、それも「VW」です。

必ずしも成功はしないですが、iPS細胞の医療応用は必ず成功させたいと思っています。ただ、マラソンの3時間半が切れるかどうかというのははっきり言ってわからないのですけれども、一生懸命頑張って、たとえできなくても一つ残るものがあって、別府大分マラソンが走れなくても頑張ったという経験は100%残りますから、55歳にして成長できるのではないかなと思いますので、それが「VW」のたとえ失敗しても成長できるというのが私は最後の落ちだと思っていますので。ありがとうございます。

● 畠氏(司会者)

最初は私もフォルクスワーゲンかなと思ってしまいましたけれども、とても示唆に富んだお話でした。ありがとうございました。

時間も参ってしまいました。本当にきょうは先生方にいろいろ教えていただきました。もっともっとお聞きしたいことばかりで、また、質問をいただきながらお答えできない方々、本当に申しわけございませんでした。

そもそもAMEDも一つのオールジャパンということを目指しながら頑張っていくという、「融合」を理念に持っているのだろーと思います。産業界と学術と行政の方々との産学官連携というものがありますが、私はよく産学官患連携という話をさせていただきます。その最後の「患」は患者様にほかなりません。患者様も、ご自身のご病気を治すために、こういう先生方のお仕事をぜひ見守っていただくことが重要かと思っています。さらにきょうのお話を伺っていて、学生さん、一般の市民の方々など、患者さん以外の方々もビジョンを一つにして進めていくことが新しい医療の世界に先駆けて出しているキーワードではないかと、あらためて認識しました。

本日ご登壇の先生方、本当にありがとうございました。もう一度、拍手をお願いいたします。

それでは、このセッションを閉じさせていただきます。どうもありがとうございました。



菱山 豊

Yutaka Hishiyama

日本医療研究開発機構 執行役

皆さん、本日はご来場いただき、また、最後までご参加いただきましてどうもありがとうございます。

最初のご挨拶にもありましたが、高橋政代先生の加齢黄斑変性の治療のための臨床研究が昨日、厚生労働省の審議会にて基準適合性について確認されたところでもあります。ここに至るまで大変なご努力があったと私も感じておりまして、まさに他家の細胞治療がスタート地点に立ったというところでありまして、昨日は大変うれしいニュースを聞いたところです。

振り返れば15年ほど前、ヒトES細胞指針というものが見つかりました。そのころは、再生医療はまだ将来の夢でありました。そのときは、きょうご登壇いただきました梅澤先生、また、慶應の岡野先生、今は研究から引退されている西川先生、あるいは亡くなられた笹井先生といった方々に大きくご尽力していただきました。また、10年ほど前、先ほど山中先生のご講演がありましたけれども、山中先生がヒトiPS細胞を樹立されました。そのときに幹細胞研究と再生医療研究に弾みがついたわけでもあります。

最近、iPS細胞ばかりに予算をつけているのではないかと批判が研究者あるいは記者の方からされることもありますが、これはそうではなくて、iPS細胞の樹立によって他の幹細胞研究あるいは再生医療の研究費も増えた、そして、研究が盛んになって今に至ってきたというところなんです。先ほ

ご齋藤先生が間葉系の細胞の研究成果をご説明されてたっておりであります。ただ、今、山中先生も触れられましたが、iPS細胞の樹立で少し問題がありましたけれども、まだまだ確立した技術というわけではなく、日々発展している技術ということです。AMEDとしては、患者さんに安全で有効な治療法が早く届くようにご支援をしていきたいと考えております。

また、本日のテーマでもありました産業化も必要だと考えています。ただし、原材料となる細胞は皆様方、患者さんやボランティアの方から善意でいただいたものです。そのようなことにきちんと思いを致さなければいけないと考えております。こうしたことを忘れて、収益性とか利益だけに目が行ってしまおうということ避けなければならないと考えております。

本日は皆さんがお聞きし、見ていただいたとおり、再生医療は実現しつつあります。もう夢ではなくて、まさに実現しつつあるというところでございますので、私どもAMEDとしても強力に支援をしていきたいと考えております。そのためにも、ここにいらっしゃる皆様のご支援が大変重要でございます。これからも皆様のご支援やご鞭撻、あるいはアドバイスといったものをいただきたいと思っております。

本日はどうもありがとうございました。