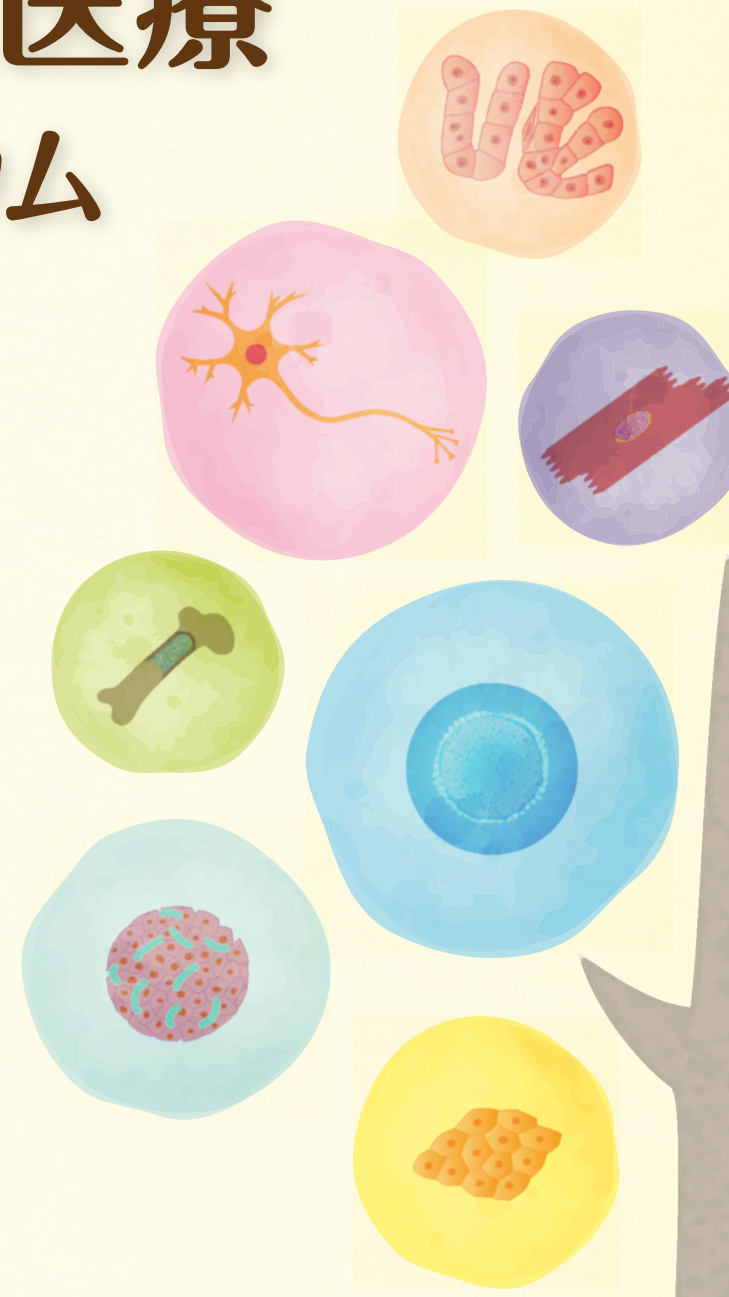
平成29年度

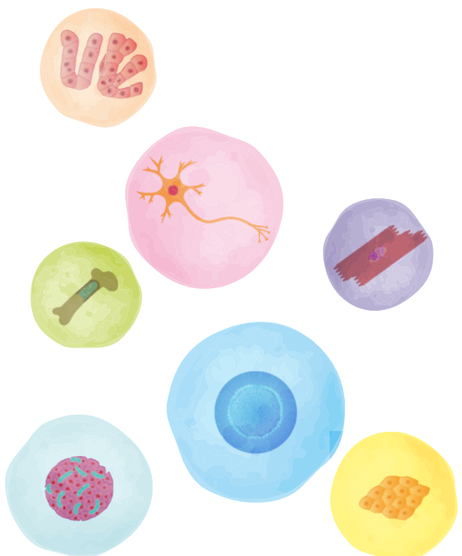
AMED再生医療
公開シンポジウム



講演録

平成30年2月6日開催

国立研究開発法人日本医療研究開発機構
Japan Agency for Medical Research and Development



目次

目次 …… 1

「平成29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 …… 7

事業説明　齋藤 英彦 …… 8

特別講演　山中 伸弥　iPS細胞 革新的医療を目指して …… 12

講演 第1部　正しく知ろう再生医療

松山 晃文　再生医療って何だろう …… 18

武藤 香織　再生医療における倫理 …… 22

関矢 一郎　ひざ痛に対する再生医療 ～滑膜幹細胞を用いた治験の開始～ …… 26

中村 雅也　脊髄損傷の患者さんを治したい！ - 脊髄再生医療はどこまで来たのか - …… 30

戸口田 淳也　iPS創薬 FOPの医師主導治験について …… 34

八代 嘉美　再生医療、知りたいことは何ですか？ ～再生医療相談窓口について～ …… 38

講演 第2部　再生医療研究の最前線

佐藤 伸　生物の持つタイムマシン機構!? 再生方法を両生類に聞いてみました …… 42

金森 敏幸　オーガン･オン･チップ ～新しい薬の見つけ方～ …… 46

長船 健二　iPS細胞を用いた腎疾患に対する再生医療の開発に向けて …… 50

閉会挨拶　菱山 豊 …… 55

ポスター集

ポスター紹介 目次 …… 58

ポスター紹介 …… 60

「平成29年度AMED再生医療公開シンポジウム」のウェブサイト

https://www.amed.go.jp/news/event/RMsympo2017.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リンクがありますのでご利用ください。

プログラム

13:00 – 13:05	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
13:05 – 13:15	事業説明	齋藤 英彦	再生医療実現プロジェクト　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
13:15 – 13:45	特別講演	iPS細胞 革新的医療を目指して 山中 伸弥	京都大学 iPS細胞研究所　所長／教授
13:45 – 15:30	講演 第1部	正しく知ろう再生医療	
		再生医療って何だろう 松山 晃文	医薬基盤·健康·栄養研究所 難治性疾患研究開発センター　センター長
		再生医療における倫理 武藤 香織	東京大学 医科学研究所　教授
14:15 – 14:30	休憩		
		ひざ痛に対する再生医療 ～滑膜幹細胞を用いた治験の開始～ 関矢 一郎	東京医科歯科大学 再生医療センター　センター長／教授
		脊髄損傷の患者さんを治したい！ – 脊髄再生医療はどこまで来たのか – 中村 雅也	慶應義塾大学 医学部整形外科学教室　教授
		iPS創薬 FOPの医師主導治験について 戸口田 淳也	京都大学 ウイルス·再生医科学研究所　教授 / iPS細胞研究所　副所長
		再生医療、知りたいことは何ですか？ ～再生医療相談窓口について～ 八代 嘉美	「再生医療等臨床研究を支援する再生医療ナショナルコンソーシアムの実現」 社学連携·患者参画担当　日本再生医療学会　幹事
15:30 – 16:15	休憩·ポスター解説		
16:15 – 17:00	講演 第2部	再生医療研究の最前線	
		生物の持つタイムマシン機構!? 再生方法を両生類に聞いてみました 佐藤 伸	岡山大学 異分野融合先端研究コア　准教授
		オーガン·オン·チップ ～新しい薬の見つけ方～ 金森 敏幸	産業技術総合研究所 生命工学領域創薬基盤研究部門 医薬品アッセイデバイス研究グループ　グループ長
		iPS細胞を用いた腎疾患に対する再生医療の開発に向けて 長船 健二	京都大学 iPS細胞研究所　教授
17:00 – 17:05	閉会挨拶	菱山 豊	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 – 18:00　展示時間

15:30 – 16:15　解説時間

講演録

主催者挨拶

末松 誠
日本医療研究開発機構
理事長

本日は多数AMED再生医療公開シンポジウムにご参加いただきまして、主催者を代表して一言ご挨拶を申し上げたいと思います。

AMEDが発足してからこの４月で満３年になります。AMEDが発足した時からの重要なプロジェクトに「難病･未診断疾患プロジェクト」があります。希少難病には先天性代謝異常というカテゴリーの病気がありまして、フェニルケトン尿症という病気のことを聞いたことがある方もいらっしゃるのではないかと思います。

AMEDが発足した時に我々は「３つのライフ」を支える医療分野の研究成果を一刻も早く患者さんに届けたいということをスローガンとして掲げました。３つのライフというのは、生命科学の生命と、それから皆さんの日常の生活、これもライフです。そして人生全体を考えるということでこれもライフになります。

この理想を言葉で終わらせないようにするのにどうしたらいいのか？ その課題に対して、先人の研究者や患者さん、そのご家族、製薬企業などの方々がどういう苦労をしてきたのかということの一つの例として、このフェニルケトン尿症の歴史をちょっとだけご紹介したいと思います。

この病気を最初に見つけたのは、ノルウェーのフェーリングさんという医師でした。患者さんの尿を調べて的確に診断する方法まで含めてこのフェーリングさんが最初に見つけました。

今生まれてくる赤ちゃんが例外なく受けておられる新生児マススクリーニングという検査があります。つまりたくさんおられる方の中でどなたがそのような病気に該当するかというのを的確に、間違いが最大限少なくなるように工夫した診断技術が確立したのは、病気が発見されてから実に４３年。１９７７年のことでした。そこまで時間が掛かりました。

この４０余年の間に国レベルで、全ての新生児の検査をやろうというところまでたどり着いたのか？ そこの原動力になったのは、患者さんのご家族の長い苦闘の歴史なくしては語れませんでした。皆さん、アミノ酸の一つであるフェニルアラニンという成分の入っていない食事というのはどれだけまずいものか想像できますか？ それをお子さんに食べさせるためにご家族はどういう工夫をやったのか。患者さんを持つお母さんですとかお父さんは、自分のもともとの仕事を捨てて、それ専用の治療用食品を開発しようと起業した方々もおられました。そういう志を持って、財産を全部使って、自分の子供だけではなく、他の患者さんのためにも頑張ろうと。こういう一人一人の立場で本当に努力をした結果が治療法、食事療法に結び付いたのです。患者さんに対する早期介入を可能にするための新生児のマススクリーニングの必要性も国を動かしてそういう患者さんのご家族やお医者さん一人一人が国を動かしてそれが実用化につながったという苦闘の歴史がありました。

４０年というギャップ、今は研究者の方々の弛まぬ努力、国の施策、あるいは民間団体の支援、あるいは企業の皆さんのご努力で、今そのギャップがどんどん短くなっていますけれども、その中でも今日のシンポジウムで取り上げる「**再生医療実現プロジェクト**」というのは難病だけではなくて、超高齢化社会に対応した、いわゆるコモンディジーズと呼ばれているものに対する課題解決も包含しています。今日はたくさんの研究が口頭発表やポスターで示されますが、日夜研究を実際にやられている先生方と患者さん･ご家族の接する場にもしたいと考えております。

このシンポジウムが実りあるものになることを願い、措辞ではありますけれど、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。

事業説明

齋藤 英彦

再生医療実現プロジェクト
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

再生医療実現プロジェクトの概要

再生医療の全体像

再生医療というのは、病気や怪我で機能不全になった細胞組織を、体外で作った新しい細胞組織に置き換えて再生する医療で、新しい医療技術です。この再生医療の特徴を一言でいうと、幹細胞を使うことです。

幹細胞には２種類あります（**図１**）。一つはもともと私たちの体のそれぞれの組織にある体性幹細胞です。例えば、血液を流れる赤血球は１カ月くらいで入れ替わるので、それを作るために骨髄に血液を作る幹細胞があります。このように、例えば心不全に対しては筋芽細胞、脳梗塞に対しては間葉系細胞などを移植してさまざまな病気を治す、これが体性幹細胞を使った再生医療です。

もう一つの幹細胞は、ES細胞、iPS細胞などの多能性幹細胞です。これはさまざまな細胞に分化できる細胞で、神経細胞、心筋細胞、網膜細胞などそれぞれの組織に合わせた細胞を作製し、それを移植することによって、脊髄損傷やパーキンソン病、心不全、加齢黄斑変性などさまざまな病気を治すというアプローチです。

図２のスライドは、現在AMEDがオールジャパン体制で進めている再生医療の研究開発事業の全体像です。

３種類に色分けをして示していますが、緑色は文部科学省による基礎研究の事業、赤色は厚生労働省による実用化の研究事業、青色は経済産業省による産業化を目指す研究事業として進められており、各省庁がそれぞれの研究開発の段階によって予算を獲得して全体で切れ目がないようなサポートが行われています。

現在、全体として130以上の研究課題が進められていますが、どれも全国からの公募により採択されたものです。そして、全ての研究課題がお互いに重複しないように情報交換を密に連携して研究を進めています。

各研究事業について

それぞれの研究事業について説明します。まず、文部科学省の**再生医療実現拠点ネットワークプログラム**についてです（**図３**）。これは京都大学のiPS細胞研究所を中心としたネットワークであり、その他に**再生医療の実現化ハイウェイ**、**幹細胞・再生医学イノベーション創出プログラム**、**疾患特異的iPS細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム**といった内容が加わっています。

その核となるiPS細胞研究所のプログラムは、安全で品質の高いiPS細胞を作り、それらをストックして、さまざまな疾患・組織について臨床応用を目指す研究拠点に提供します。

その研究拠点では、iPS細胞を、例えば眼疾患、心疾患、パーキンソン病、脊髄損傷などの各臓器に関連する細胞に分化させて臨床応用し、安全性をはじめとする結果をiPS細胞研究所にフィードバックします（**図４**）。

疾患特異的iPS細胞の利活用促進・難病研究加速プログラムは、難病を対象としたものです（**図５**）。例えば、パーキンソン病の患者さんの細胞からiPS細胞を作り、それを試験管の中で神経の組織に分化させます。その分化した細胞を使うことによってパーキンソン病の病態を再現して解明し、どういう薬が有効なのかという研究を加速させることで治療薬の創出を図ります。

次は厚生労働省による研究事業です。まず**再生医療実用化研究事業**に

図１

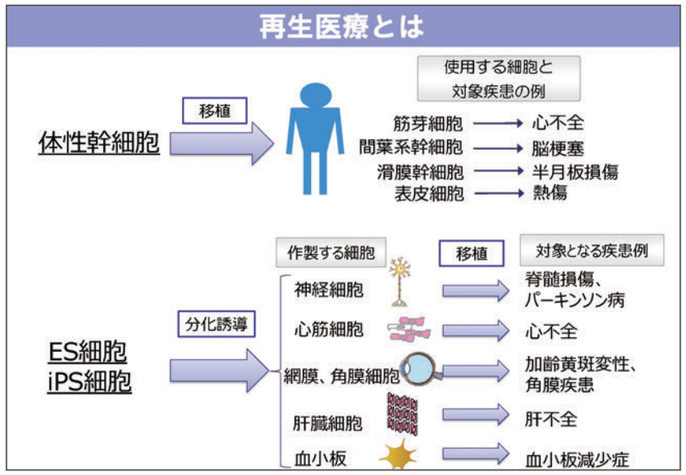


図２

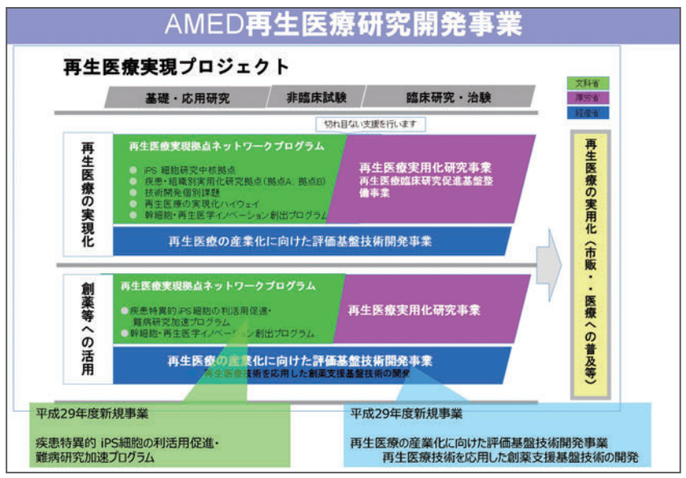


図３

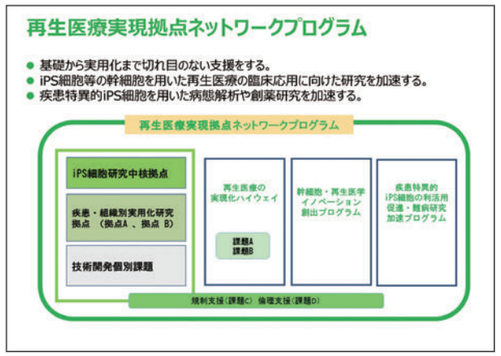


図４

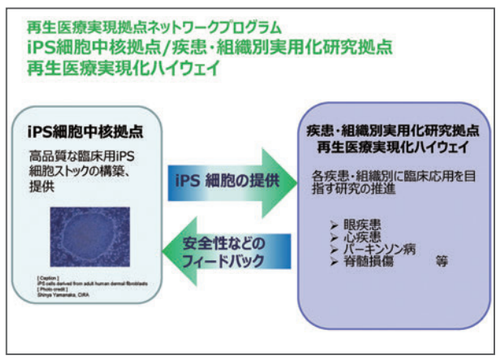


図５

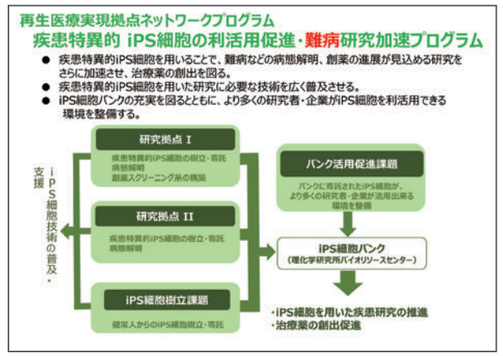
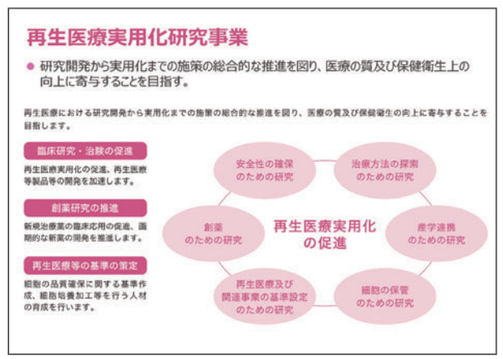


図６



ついて紹介します（**図6**）。再生医療の実用化を促進させるために、研究開発から実用化までの施策の総合的な進展を図り、医療の質と保健衛生上の向上に寄与することを目指すものです。

基礎研究や前臨床研究が終わった後、臨床に持っていくために、安全性を含めた厳格な品質管理、移植方法の探索、細胞の保管や輸送など、多岐にわたる研究をサポートします。

厚生労働省による研究事業としてはもう一つ、**再生医療臨床研究促進基盤整備事業**があります（**図7**）。再生医療の臨床研究を全国的に推進するための体制を作るもので、臨床研究に関わる技術的な支援や、人材の教育・育成、全国で行われているさまざまな再生医療のデータベースの作成とフォローアップなどを進めます。

続いて、経済産業省による**再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業**です（**図8**）。再生医療を広く普及させるためには、実験室レベルの研究では十分ではありません。例えば、実験室で作製する細胞の1,000倍以上の数の細胞を作る必要があり、そのためにはその量に対応しうる大型の培養装置や細胞を培養する培地が必要です。また、実験室ではできた細胞を研究者が実際に顕微鏡で見てその良し悪しを判定できますが、大量になるとそれではとても間に合わず、客観的評価方法のための機器開発などが必要です。この事業では企業と連携して再生医療の産業化に向けた研究を支援しています。

主な成果と課題

図9・**図10**は、再生医療に関するこれまでの主な進展状況をまとめたものです。

「臨床研究段階」は、人に対する有効性や安全性を確認するための研究です。例えば、加齢黄斑変性に対する他家（＝他人）のiPS細胞を用いた研究、C型肝炎由来の肝硬変に対する研究、中耳炎に対する研究などが進められています。

「治験段階」は、臨床研究の段階を終えて再生医療を製品として市販できるように承認を得るための研究です。水疱性角膜症、半月板損傷、脳梗塞に対する研究がそれぞれ進行しています。

創薬への応用という面では、非常にまれな整形外科領域の病気になりますが、進行性骨化性線維異形成症（FOP）に対する医師主導治験等が進められています。

安全性、製品化については**図10**のような内容になっています。

再生医療は社会から大きな期待が寄せられていますし、国際的な競争も激しいものがあります。一方で、まだまだ解決しなければならない課題が多く残されています（**図11**）。

例えば、再生医療全般に関していうと、安全性を含めた技術の検証が必要です。iPS細胞については、対象疾患や患者さんの状態によって、患者さんのリスクベネフィット（危険と利益）をよく考えて使用することが求められます。さらに、体性幹細胞、iPS細胞、ES細胞、いずれの幹細胞にも共通した課題として、まず人材の育成が挙げられます。また、幹細胞から小さな組織を作ることは可能ですが、複数の種類の細胞からなる大きな組織や臓器を作ることについては技術面やコスト面などで乗り越えなければならない課題が多くあります。さらに、再生医療が医療として普及するためには、既存の治療法と比べて、有効性や安全性、経済性で勝ることを証明しなければなりません。

本日の公開シンポジウムを通じて、再生医療の現状と課題を少しでもご理解いただければ幸いです。

図7

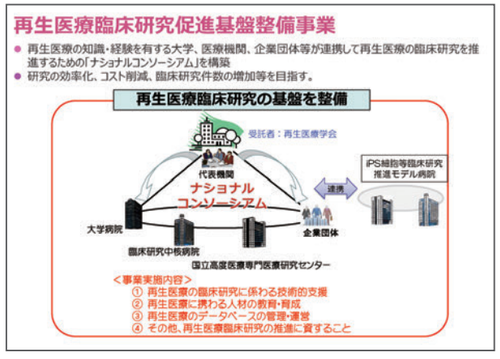


図8

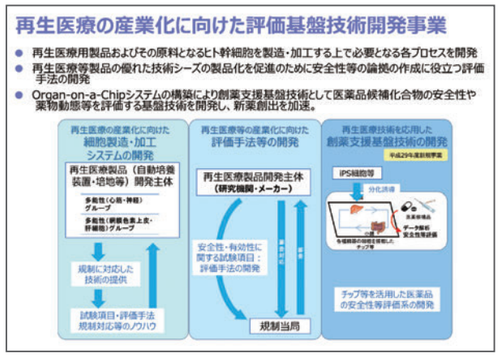


図9

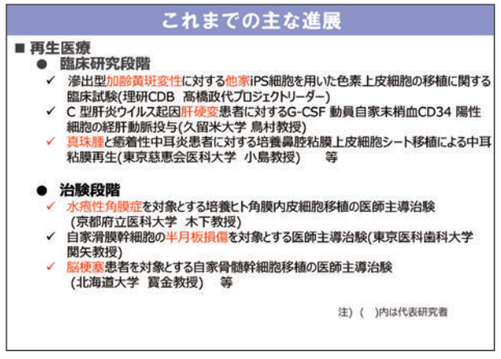


図10

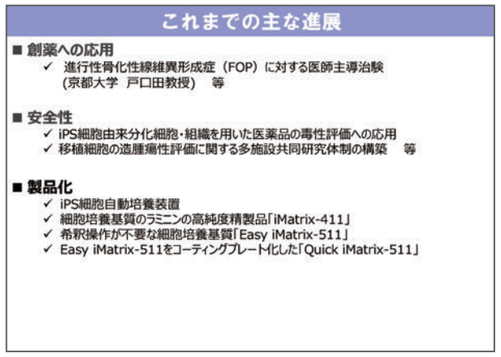
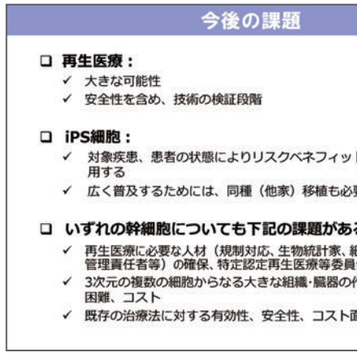


図11



iPS細胞 革新的医療を目指して

山中 伸弥

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

1987年7月
国立大阪病院 臨床研修医

1993年3月
大阪市立大学大学院医学研究科博士課程 修了

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

1枚の写真から

はじめにこちらの写真をご覧ください（**図1**）。この男性は、私を医学に導いてくれた恩人なのですが、ご存知の方はいらっしゃいますでしょうか。教科書で見覚えがある方は……いないと思います。これは私の父であります。

父は医師でも研究者でもありませんでした。大阪の東大阪で小さな町工場を経営していました。私が15歳くらいのときだったと思います。経営者といっても自分でヤスリを使って金属を削るなどの作業をするのですが、「作業中に脚がチクッとした」と夜に帰って来て言いました。脚を見ると、ズボンにほんの小さな穴があいており、ズボンをめくるとその下の脛（すね）の皮膚のところに赤く注射をしたような痕があります。何か当たったのだろうと思い、私は「大したことないやん」と言ってそのままにしたのですが、その夜から40度くらいの熱が出て、すぐに救急車で病院に運ばれレントゲンを撮りました。すると、脛の骨の中央に小さな小さな金属片が突き刺さっているのが写っていました。それが原因で骨髄炎になり、高熱が出たわけです。

異物があると熱は引かないので、翌日に早速、手術で取ることになりました。レントゲンで見えているからということで1時間の予定だったのですが、処置室に入ったきり5時間経っても出てきません。私もその後、整形外科医になって理解しましたが、レントゲンで見えているからといって体内にあるものはすぐには見つけることはできないのです。骨の中だったため余計に分からなかったようで、大出血をして、予定外の輸血をする羽目になってしまいました。

その後、骨髄炎はすっかり治ったのですが、その輸血が原因で肝炎になりました。当時の診断名は非A非B型肝炎。当時、A型とB型はありましたが、そのどちらでもない、原因の分からない肝炎という診断です。原因不明なので治療法がなく、しだいに悪化して5年後くらいには肝硬変になりました。

そういうこともあって、父は一人息子で跡取りの私に、「もう仕事は継がなくていい。代わりに医者になれ」と言うようになりました。珍しく父の言うことを聞いて私は医師になったわけですが、そのときにはすでに、父の肝硬変はずいぶん悪くなっていて、依然として薬はなかったため対症療法しかありませんでした。そして、私が医師になった翌年の1988年に57歳で亡くなりました。

図1

この父の死が臨床医になったばかりの私にとっては、人生で初と言っていいほどのショッキングな出来事で、せっかく臨床医になったのに自分の父親に何もしてあげられなかったという思いが強くあり、これが臨床医から研究者になろうと考えた理由の一つになりました。

医学研究が抱える二つの問題点

父を死に至らしめた病気は、その後どうなったでしょうか。父が亡くなった翌年の1989年、アメリカで原因のウイルスが見つかりました。C型肝炎ウイルスです。ですから、この病気はC型肝炎と呼ばれています。

原因が分かった時点で、世界中の研究者が治療法の開発に取り組みました。その結果、2014年に画期的な薬が日本で発売されました。例えば、その一つであるハーボニー®は飲み薬なのですが、1日1錠を約3カ月間飲み続けるとほぼ全ての患者さんからC型肝炎ウイルスが消えてなくなります。この薬があれば、父は死なくて済みました。しかし、この薬がなかったから、あのレントゲンに写っていた小さな小さな金属片が原因でその10年後に父は亡くなってしまいました。

これこそ、本日この場にいる、そして日本中、世界中で今も研究を続けている医学研究者が目指しているところであります。すなわち、「研究の力で、今は治らない病気や怪我を将来治したい」。C型肝炎の歴史は、研究の力が病気を克服した成功例といえます。

しかし、この成功例ですが、同時に私たち医学研究者が抱える二つの大きな問題点をとてもよく物語っています。一つは、原因のウイルスが見つかったのは1989年で、治療薬が日本で発売されたのは2014年です。25年という時間がかかりました。この間に一体何人の患者さんが命を失ったか分かりません。時間がかかる――これが、医学研究の一つ目の問題であります。

もう一つの問題点。このC型肝炎の薬は素晴らしい薬です。しかし、この薬を日本で1錠飲むと薬価（薬の価格）はどのくらいだと思いますか。本当に小さな薬1錠です。1,000円くらい？……5,000円？……1万円？……実は1錠約5万5千円です。治療には約90錠を飲む必要がありますから、一人の患者さんだけで約500万円もかかってしまいます。

日本は国民皆保険で、しかも高額療養費制度という素晴らしい制度があるため、患者さんの自己負担は多くの場合は少なくて済みます。しかし、その分は税金が負担することになるため、患者さんの病気は治っても国家が破産してしまうことになりかねません。私たち医学研究者が頑張れば頑張るほど、このような高額な新しい薬や治療法が次々と世に出てくるでしょう。先日アメリカでは、1人当たり1億円もかかるがんの新しい治療法が出てきました。

時間がかかる、国家の財政を圧迫するような高額医療になってしまう――これが私たち医学研究者が抱えている二つの問題点であります。これまで医学研究者は病気の原因を明らかにする研究をして、治療法を開発さえしていればよかったのですが、今はそれをいかに速く、そして低コストにするかまで考えなければ社会的責任を果たしているとはいえないと考えています。

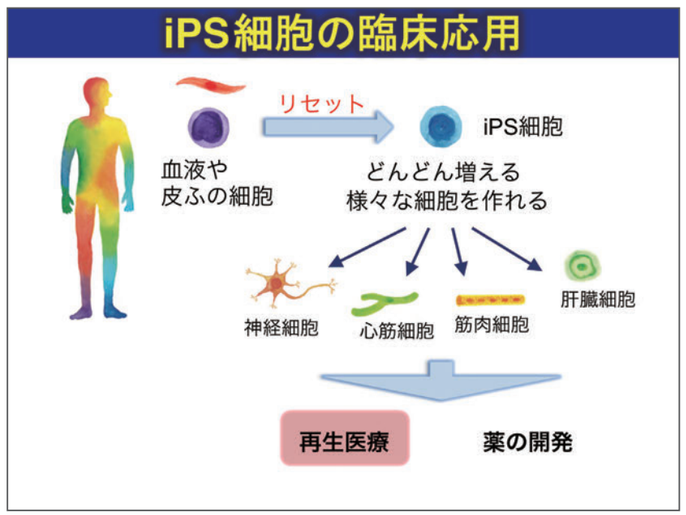
iPS細胞を使って病気を克服する

私はC型肝炎とは全く違う研究に進みました。その結果たどり着いたのがiPS細胞という技術です。2006年に初めて紹介したので、約12年が経っています。

iPS細胞は、細胞といっても私たちの体のどこを探しても存在していません。12年前まではこの世に存在していなかった細胞です。人工的に作り出した幹細胞（かんさいぼう）であり、しかも多くの細胞に変化する能力があるということで「人工多能性幹細胞」を意味する英語（induced pluripotent stem cell）の頭文字を取ってiPS細胞と名付けました。

iPS細胞の作り方は、まず血液や皮膚の細胞を採取します（**図2**）。これを私たちが開発した方法でリセットするのです。コンピューターは買ったときは新品でハードディスクが真っ白ですが、いろいろな情報が書き込まれていって、すぐにいっぱいになってしまいます。しかし、リセットボタンを押すと買ったときに戻る。私たちの体の細胞も同じで、受精卵のときは真っ白に近いと考えられていますが、

図2



母親のお腹の中でいろいろな臓器・細胞に変わっていく中でさまざまな情報が書き込まれているわけです。それをリセットしてもう一度受精卵に近い状態に戻す――これがiPS細胞の技術です。

iPS細胞になると二つの性質を獲得します。一つはどんどん増やすことができる性質です。ほぼ無限に増やすことができます。もう一つは、増やした後にいろいろ手を加えることで、脳の神経細胞、心臓の筋肉の細胞、体の筋肉の細胞、肝臓の細胞などさまざまな細胞を作ることができる性質です。理論的には体に存在する全ての細胞を作り出すことができます。

私たち医学研究者の目標は、研究の力で病気を克服することであると言いました。今はそれがより明確になって、「iPS細胞を使って病気を克服する」ことが、私たちの今後の最大の目標になっています。

iPS細胞の臨床応用 ―再生医療―

iPS細胞には二つの使い方が考えられます。再生医療と薬の開発です。まず、再生医療について紹介します。例えば肝硬変では肝臓の機能が失われて、解毒ができなくなります。iPS細胞やES細胞、幹細胞から、解毒能力のある肝臓の細胞を作りそれを移植することによって、臓器そのものを移植しなくても解毒の力を再生することが可能になります。これが再生医療です。

現在、iPS細胞を使った再生医療は日本が世界のトップを走っています。2014年、理化学研究所の高橋政代先生のチームが、iPS細胞を使って加齢黄斑変性という病気の患者さんに手術を行いました。加齢黄斑変性は網膜の病気です。人はものを見るときに網膜で光を受け止めているのですが、その網膜には黒い色素が沈着した1層の細胞が裏打ちされています。鏡も単にガラスだけではものは映りませんが、光を通さない膜が裏打ちされていることでものが反射します。それと同じです。その裏打ちされた細胞が加齢に伴って破れたり歪んだりすることによって光をしっかり受け止めることができなくなるのが加齢黄斑変性です。悪化すると失明にも至り、超高齢社会とともに日本でも患者数が多くなっている病気の一つです。

この病気の患者さんの皮膚の細胞からiPS細胞を作り、そこから網膜の裏打ちをしている細胞を作りました。それが**図3**にある顕微鏡写真です（左上のプラスチックシャーレの中に入っているのは肉眼で見たもの）。iPS細胞で作り直されたシート状の網膜細胞は受精卵に近い状態に戻しており、患者さんの傷んでいる細胞と入れ替えるという手術でした。

この1例目は大きな副作用もなく非常に良好で、それまで徐々に進んでいた視力低下がピタッとやみました。一方、手術をしなかった反対の目はその後も視力低下が進み、ほぼ失明状態になったということです。昨年（2017年）、論文発表されましたが、同時にこの1例目の経験から私たちは大きな課題を学びました。

図3

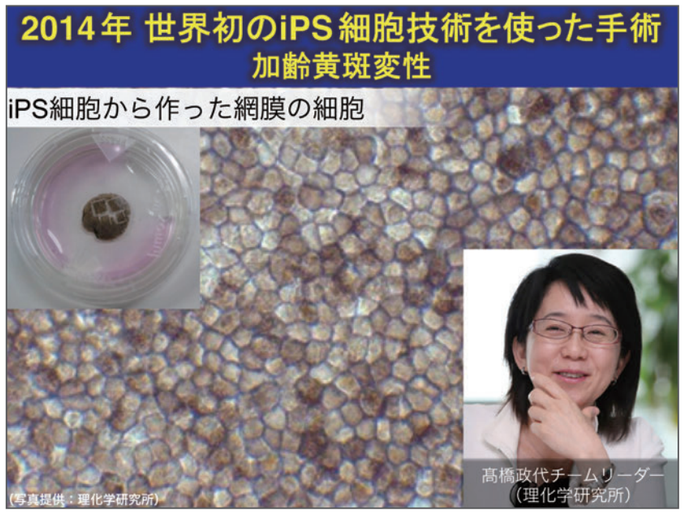
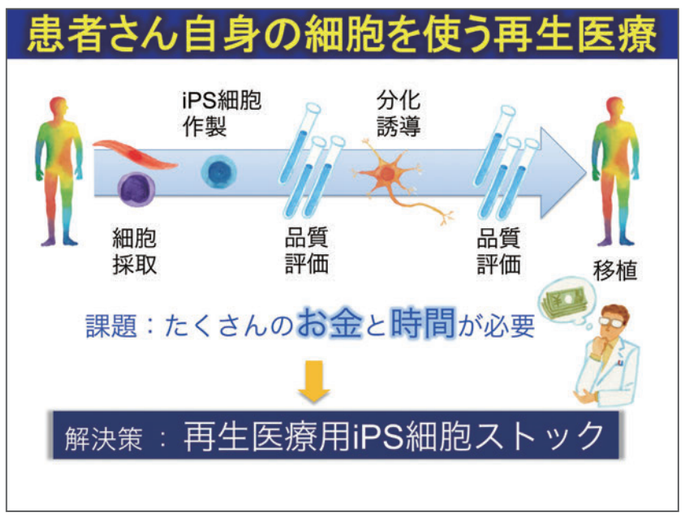


図4



1例目の手術は患者さん自身の皮膚の細胞からiPS細胞を作ったのですが、作製のステップが多岐にわたるため1年近くの時間がかかりました（**図4**）。1年という時間は、患者さんの状態が悪化して手術ができなくなる可能性もあります。心不全や肝硬変の場合だと、その間に亡くなってしまうことも少なくありません。

また、1人の治療のために1億円近いお金がかかりました。これも1人や2人だったらいいかもしれません。しかし、何万人という患者さん全員にそれだけの金額をかけられるものではありません。

患者さん自身のiPS細胞を使う方法は理想的かもしれませんが、お金と時間がかかりすぎることが課題として明らかになりました。そこで現在、私たちは「iPS細胞ストック」という取り組みをAMEDの支援のもとで進めています。

再生医療用iPS細胞ストック

iPS細胞ストックについて、服に例えて説明したいと思います。患者さん自身の細胞を使う再生医療は**図5**左のように、完全オーダーメードの服をその人ごとに採寸して作るというイメージです。出来上がりはその人にピッタリであることは間違いありません。ところが、時間がかかりますし、どうしても高額になります。

それでは大変なので服を一つだけ作り、それをみんなで着てもらえれば最も安上がりといえます。しかし、たまたまその服が合っている人はいいですが、多くの人は小さ過ぎたり、ブカブカだったりすることは容易に想像できます（**図5**右）。再生医療でいえば、自分の細胞を移植する自家移植と他の人の細胞を移植する他家移植にはそれぞれこのような問題が生じるのです。

そこで、私たちが取り組んでいる再生医療用のiPS細胞ストックは、たくさんの種類の服を既製品として準備しておくというイメージです。服の場合は10種類くらいそろえておけば、どんな体の大きさの方が来ても大体その人に合う、ほぼオーダーメードと変わらない服が準備できます（**図6**）。では、細胞ではどうすればよいのでしょうか。細胞の場合は大きさではなくて、免疫のタイプをそろえる必要があります。

免疫は、自分ではない、例えばウイルスや細菌、他の人の細胞などを全て敵とみなすというメカニズムです。そのおかげで私たちはインフルエンザにかかってもほとんどの場合は治りますし、病気に打ち克つことができます。これは、自分は自分としてちゃんと認識する、自分特有の免疫のタイプがあるからなのです。

つまり、さまざまな免疫のタイプのiPS細胞をそろえておけば、長い時間を待つことなくすぐに使えることができます。ただし、免疫のタイプには何万種類もあって、今、この会場におられる1,000人以上の方の中に、偶然にも同じ免疫のタイプをお持ちの方は恐らく1人もおられないと思います。一卵性の双子の兄弟・姉妹がいるのであれば別ですが、それ以外は親子でも兄弟でも免疫のタイプは

図5

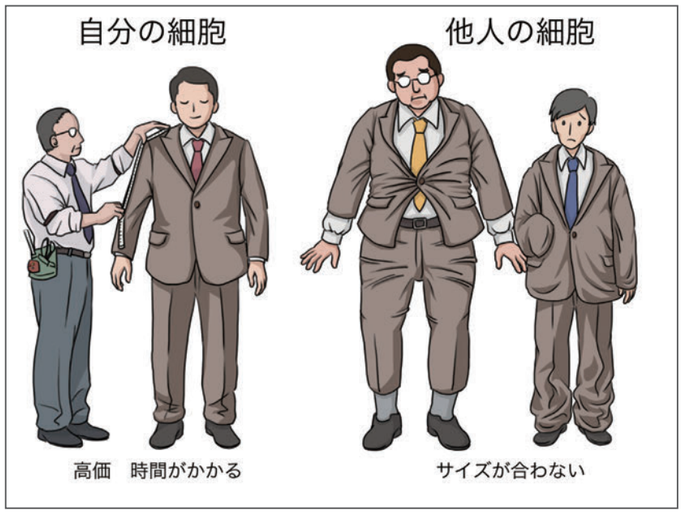


図6

違います。それくらい種類の多いストックをそろえることは到底できることではありません。

ところが、“スーパードナー”とも言うべき、特殊な免疫のタイプを持つ方が極めてまれにいるのです。血液型でいうとO型に近いようなタイプで、その人の細胞を他人に移植しても拒絶反応があまり起こらない、弱くて済むケースが多いと考えられる免疫のタイプなのです。私たちは現在、このスーパードナーの方からiPS細胞ストックを作っています。だいたい500人から1,000人に1人の割合という非常にまれであるため、一から探すのは大変です。探すだけで何十億円というお金がかかってしまいます。

幸いにも、私たちは日本赤十字社の血小板輸血、骨髄バンク、臍帯血バンクなどの事業の協力を得ることができるようになりました。こういった事業では非常に多くの日本人の免疫のタイプを調べているのです。倫理的に問題のないように配慮した方法で、複数のスーパードナーの方を見つけており、京都大学医学部附属病院（京都）、海上ビル診療所（東京）、名古屋第一赤十字病院（名古屋）の3カ所にて説明を行い、同意いただいた場合は採血をさせていただいています。臍帯血バンクの場合は臍帯血移植として使われなくなったサンプルの中から、スーパードナーに相当する免疫のタイプを提供していただきます。これらは、京都大学のiPS細胞研究所のクリーンルームで臨床グレードのiPS細胞を作製し、徹底的な品質評価を行ってストックして出荷する、という形をとっています（**図7**）。

iPS細胞ストックの進捗状況ですが、日本人で最も多い免疫のタイプをカバーするスーパードナーの方と2番目に多い方のiPS細胞はすでに提供しています。この2種類だけで日本人の24%、すなわち約3,000万人をカバーできる免疫のタイプとなっています。

そして、まもなく3番目、4番目、5番目の方の提供も開始します。ここまでそろうと、日本人の40%、すなわち約5,000万人をカバーすることが可能です。さらには6番目以降、14種類のスーパードナーの方を同定しており、あと2年ほどでこれらが作り終わる予定です。そうすると日本人の54%、6,000万人以上をカバーするストックになります。

実際に最も多い免疫のタイプをカバーするiPS細胞ストックは臨床研究で使われ出しています。昨年（2017年）3月、理化学研究所の髙橋政代先生が手術を実施しました。私たちCiRA（サイラ）、これはiPS細胞研究所の英語（Center for iPS Cell Research and Application, Kyoto University）の頭文字でありますが、CiRAがiPS細胞を作り、それを理化学研究所で網膜の細胞に変化させて、神戸市立医療センター中央市民病院あるいは大阪大学医学部附属病院で手術を行うという、関西の4つの機関の協力で行いました。昨年のうちに、予定していた5例全ての手術を終了しています。

先日その1例の患者さんに、手術に伴うと思われる副作用が見つかって再手術が行われました。再生医療でも手術が行われます。移植する細胞の安全性はもちろん大事ですが、手術手技や、その後の免疫抑制剤であったり、感染の予防であったり、手術に伴うさまざまなリスクが発生するので、それら全てを総括して臨床研究を評価することが求められます。その上で、この技術の向上のために、今後さらに症例数を増やしていく必要があると考えています。

また、iPS細胞研究所の髙橋淳先生はパーキンソン病の患者さんを対象に、iPS細胞から特殊な脳の細胞を作って移植するという治験を京都大学に申請し、今年あるいは来年には手術を開始するべく準備を進めているところです。

その他にも、心不全、脊髄損傷、輸血、がん、糖尿病、関節疾患などに対してiPS細胞ストックを使用する再生医療の計画が進んでいる状況です（**図8**）。

図7

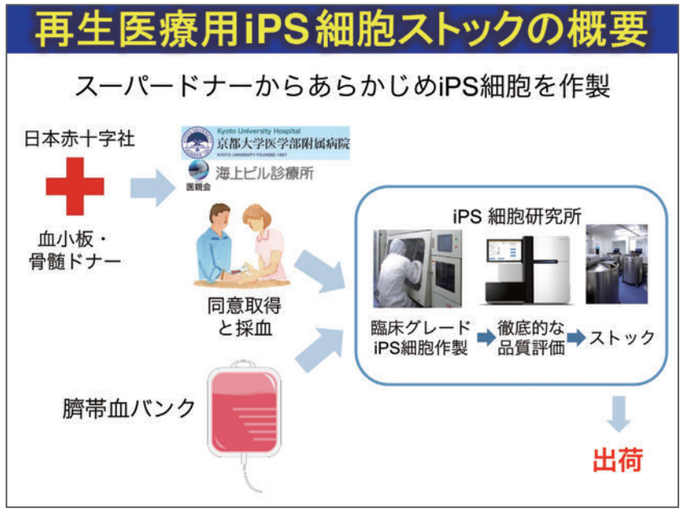
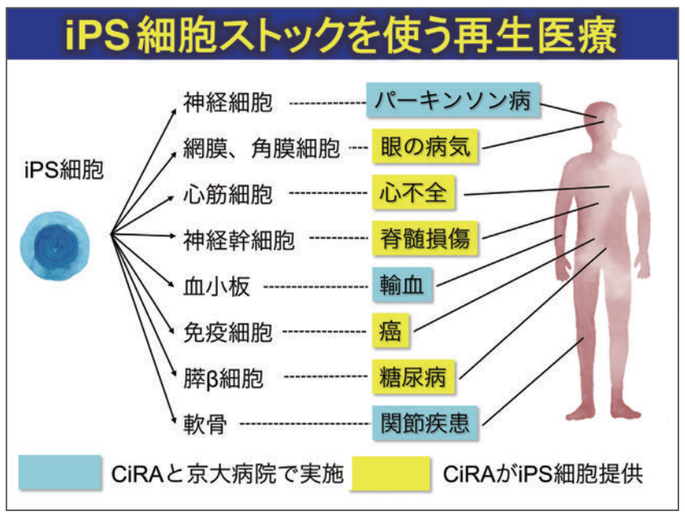


図8



iPS細胞の臨床応用 —薬の開発—

さて、再生医療と並び、iPS細胞が使われる方向性として薬の開発があります。C型肝炎の治療薬はウイルスの発見から25年もかかりました。なぜか。理由の一つに、ヒトの肝臓の細胞がなかなか入手できず実験材料がないという問題がありました。その点、iPS細胞やES細胞があれば、実験材料を大量に作り出すことが可能です。

本日は後ほどの講演で、iPS細胞研究所副所長の戸口田淳也教授から、FOP（進行性骨化性線維異形成症）という病気の紹介があります。その患者さんの1人がこの少年であります（**図9**）。

私たちの研究所に来ると、いつも「先生、これやってください」と言います。私は最初、この意味が分からなかったのですが、彼に聞いたところ、「僕たちの薬を早く作ってください、一日も早く作ってくださいという意味です」と言われて、非常に重い意味だと感じました。

その思いを背景に、戸口田先生たちがiPS細胞を使って薬を開発し、現在治験が行われているところです。

現在、国の指定難病は330疾患を数えますが、そのうち155疾患のiPS細胞をAMEDの事業として既に作製し、誰でも使える状態にしております。FOPが治験の最初の例になりますが、これからも多くの難病の創薬を進めていきたいと考えています。

私事ですが、2月はじめに別府大分毎日マラソンに参加しました。非常に悪天候の中、強風で心が折れそうになったのですが、脊髄損傷で車椅子に乗っている方々が沿道から応援してくださり、そのおかげで何とか完走することができました。私たちの研究開発はマラソンよりはるかに長い道のりで、大変でありますが、多くの患者さんからの応援をいただいて日々頑張ることができています。時間はかかるかもしれませんが、いつかそういった患者さんのご恩に治療という形で報いたいと考えております。

図9

講演 第1部

松山 晃文

国立研究開発法人
医薬基盤･健康･栄養研究所

難治性疾患研究開発･支援センター
センター長

略歴

1994年3月
大阪大学医学部 卒業

2001年3月
大阪大学大学院医学系研究科 修了
医学博士

2006年8月
厚生労働省 健康局 疾病対策課
ヒト幹細胞臨床研究対策専門官

2007年4月
厚生労働省 医政局 研究開発振興課
治験推進室長補佐･ヒト幹細胞臨床研究対策専門官

2007年10月
大阪大学医学部附属病院
未来医療センター　特任准教授

2009年5月
(財)先端医療振興財団
先端医療センター研究所　グループリーダー

2012年4月
(公財)先端医療振興財団
再生医療研究開発部門
再生医療開発支援部長

2014年4月
(独)医薬基盤研究所
難治性疾患治療開発･支援室　研究リーダー

2015年4月
(国研)医薬基盤･健康･栄養研究所
創薬資源部長

2017年4月～
(国研)医薬基盤･健康･栄養研究所
難治性疾患研究開発･支援センター長

再生医療って何だろう

あこがれの医療

私たちには大きな願いがあります。「どんな病気になっても治してもらいたい」。私も医療者ですのでその思いがあります。皆さまのそんな願いに寄り添いたい。そして、多くの研究者には夢があります。「あしたは治したい」。こういう思いで、私たち研究者は日々研究をしています。

では、具体的にどうやって治していくのかと考えたときに、薬で治すという考え方もあります。でも、そこで私たちが出会ったのが再生医療です。

再生医療については2001年に「Science」誌に掲載されており（**図1**）、その頃からどんな病気でも治るのではないかといわれてきました。例えば、骨や皮膚ではかなり実用化されてきています。膵臓では東京大学の宮島篤先生が世界のカッティングエッジ（最先端）を走っておられますし、心臓では大阪大学の澤芳樹先生や慶應義塾大学の福田恵一先生などが行っておられます。

多くの病気が治るのではないかと考えると、再生医療は私たち研究者にとっても「あこがれ」なのです。どんな病気になっても克服してくれる、そんな社会が待っているのではないかと信じて私たちは研究を続けています。

再生医療とは、患者さん自身や健康な方の体の一部から細胞や組織を取り出し、それに手を加えて、悪くなった体を修復したり再生したりする医療のことです。例えば、病気の患者さんの骨髄から細胞を採取して、そこにさまざまな手を加えて心臓や神経に変えて本人に移植する、これも一つの治療です。あるいは健康な方、例えばご両親や親戚、または全くの善意な方々から細胞や組織をいただいて、さまざまな組織、神経や心臓などを作って患者さんに移植する――この二つが再生医療です（**図2**）。

普通の医薬品による治療と再生医療ではどこが違うのでしょうか。それは、再生医療が人の体の一部分を使うという点です。例えば、漢方薬だったら漢方になる植物を取ってきて、それを薬にします。しかし、再生医療の場合は健康な人から体の一部を取ってくるわけです。これが、再生医療が非常に特殊である点といえます。

図3は再生医療について、文部科学省のホームページにあるものをまとめたものです。幹細胞には体性幹細胞と多能性幹細胞があり、何にでもなりうる多能性幹細胞にはES細胞とiPS細胞があります。体性幹細胞は元々体の中に存在しているものなので採取すればすぐに使えますが、ES細胞やiPS細胞は人の手をかなり加えなければなりません。ES細胞は受精胚を壊して作製するものもあり、iPS細胞は体の細胞から山中伸弥先生が発見した方法で作製するものです。幹細胞が持つ分化能力は、体性幹細胞の場合は限定的ですが、ES細胞、iPS細胞には多能性があり、理論的には全ての疾患が対象になると私たちは考えています。

しかし、iPS細胞の場合、自分の細胞を自分の体に戻したときには免疫細胞による拒絶反応はないのですが、他の方からの細胞や組織を使用したときには拒絶反応が見られます。

また、何にでもなりうる能力を持っているのであれば、体性幹細胞よりもES細胞やiPS細胞などの多能性幹細胞の方が未来があるのではないかと考えられるのですが、お金がかかるという問題があります。これは研究だけではなくて、患者さんに使用する際にも出てくる問題です。

このように、ES細胞やiPS細胞では免疫拒絶やお金の問題をどうクリアすればよいかという課題があるのですが、それを解決するのが、iPS細胞ではさきほど山中先生から紹介のあったiPS細胞のホモストックであり、ES細胞では国立成育医療研究センターや京都大学ウイルス･再生医科学研究所がストックしているES細胞バンクです。

幹細胞とは

幹細胞とは、要するに何にでもなれる、さまざまな細胞になれる細胞をいいます。全ての細胞になれる細胞が大本にあって、これは現在、ES細胞、iPS細胞ということで私たちは手に入れています。ここからさまざまなものに枝分かれしていって、最後は血管の内皮細胞になったり、肝臓の細胞や膵臓の細胞になったりします（**図4**）。

なぜ、幹（みき）細胞あるいは幹（かん）細胞と呼ぶのかというと、**図5**のイメージです。ES細胞、iPS細胞という幹が大本にあり、ここから枝分かれしてさまざまな細胞を作っていくことができるからです。

iPS細胞が樹立されるまでの道筋ですが、山中先生の考えは、分化した細胞から元の方向に戻ることは可能なのだろうかという科学的な疑問か

図1

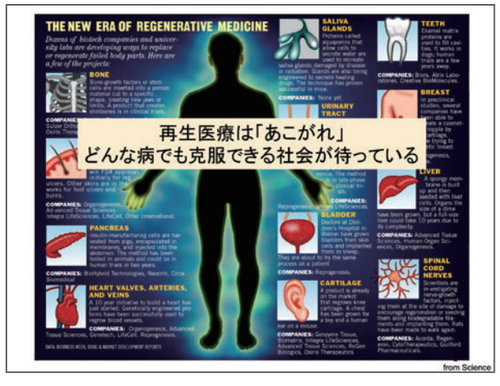


図2

図3

図4

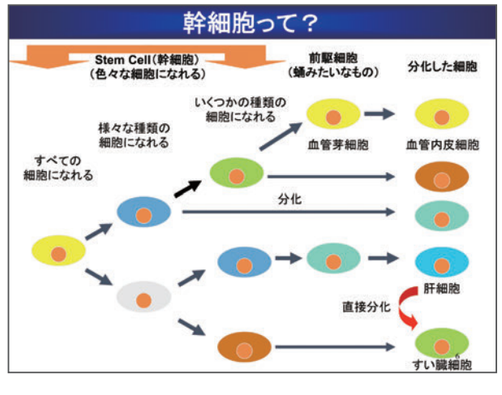
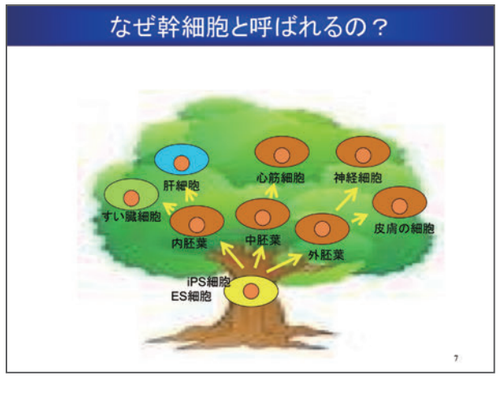


図5



ら始まったのだろうと思います。それまでは、幹から枝分かれしてしまったら元には戻らないというのが世界の常識でした。私が学生だった頃には、カエルであれば元に戻ることができることは知られていましたが、哺乳類ではできませんでした。

それを山中先生が山中４因子を発見し、分化した細胞を元に戻して全ての細胞になれるようにしました（**図６**）。山中先生がノーベル賞を受賞した理由はiPS細胞の樹立ではなくて、時計の針を元に戻すことが可能であるというリプログラミング（Reprogramming、初期化）の概念の発見でした。ラスカー賞（アルバート・ラスカー基礎医学研究賞）によってiPS細胞の樹立が受賞されたのです。

臨床までの道のり

通常、医薬品（低分子化合物）の開発工程は、システマティックになっていて階段を上るように進めていくことができます（**図７**上）。一方、再生医療の開発は、ぐるぐる回る工程になります（**図７**下）。実験室あるいは試験管の中で効果・安全性を検討し、次に病気の動物モデルを作って有効かどうかをチェックします。この動物実験は効けばいいというものではありません。移植したらがんになるかもしれないし、予想もしていないような副作用が出るかもしれないからです。そこで、続いて動物で安全性を検討します。さらに、もう少し安全に細胞を作れるかもしれないと考えたら、もう一回実験室に戻って効果・安全性の検討を行うのです。この工程を回していきます。

それを私たち、課題Ｃと呼ばれる規制のサポートチームが支援しています。有効かどうか（効力効果裏付試験）、安全かどうか（安全性試験）、移植後に体のどこに分布するか（体内動態試験）といった具体的なチェックを細かく行っていくのです。

やがて、「この細胞の作り方であれば効果があるのではないか」というものができてきます。その際に私がよく研究室のスタッフに言うのは、「自分のお父さん、お母さんにこの細胞を使いたいか」、あるいは「自分の子どもが病気になったら間違いなく使うか」ということです。それを踏まえた上で自信を持てるのであれば進めようと言います。そして、実際に人に投与する臨床研究や治験に進み、最終的に厚生労働省が認める再生医療製品というゴールに向かって走っていきます。

しかし、再生医療は医薬品に比べると患者さんの数が少ないという問題があります。また、臨床試験の過程で偽薬（プラセボ）を投与することが正しいのかという倫理的な問題も生じます。さらに、重篤な患者さんが多いため、医薬品だったら何千人単位で治験を行うことができるところ、再生医療の場合は10人、20人と少なくなってしまうという問題もあります。これらは実は世界的な問題です。それをカバーするために、日本では「有効性がありそうだ」という段階で厚生労働省が「仮免を与える」という制度を作りました。これは薬事法の改正によって世界に先駆けてできた日本が誇る制度といえます。

世界的に再生医療がどこまで進んでいるかを見てみると（**図８**）、ここ数年は韓国ががんばっており23品目が製品として販売されています。日本は現在４品目ですが、治験段階に入っていてもうすぐ皆さんのお手元に届くであろう製品がかなり多くあります。日本も負けているわけではありません。

しかも、iPS細胞による再生医療についていえば、まだ研究の最中なのですが、世界での1例目は日本で行われました。理化学研究所・高橋政代先生の臨床研究がそれで、患者さんの体の中にiPS細胞が入っていますが、もちろんがんはない状態です。私たちががんがないように作りました。

再生医療って何だろう

再生医療では、特に血液などからiPS細胞を作って、神経、心臓、角膜、骨や軟骨、網膜の細胞を作り患者さんにお届けするのですが、健康な人から体の一部をいただいて行う医療――これって、他の医療に似ていないでしょうか。臍帯血バンク、輸血、臓器移植、骨髄移植（**図９**）……すなわち再生医療とは、これらの細胞組織をご提供してくださった方の「まごころ」といえるのです。

再生医療って何だろう（**図10**）――再生医療とは「あこがれの医療」でした。それは「あしたの医療」になりつつあります。そして、皆さまも含めた「まごころの医療」だと、私は考えています。

図６

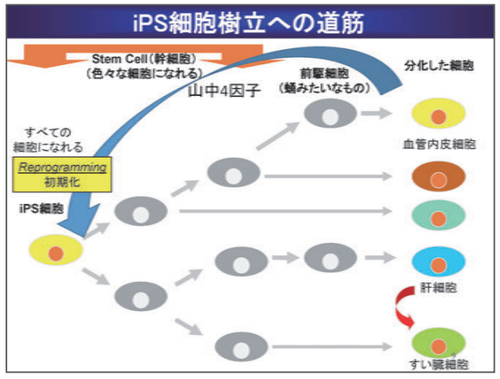


図７

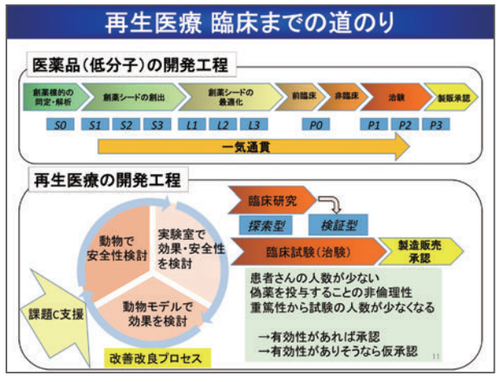


図８

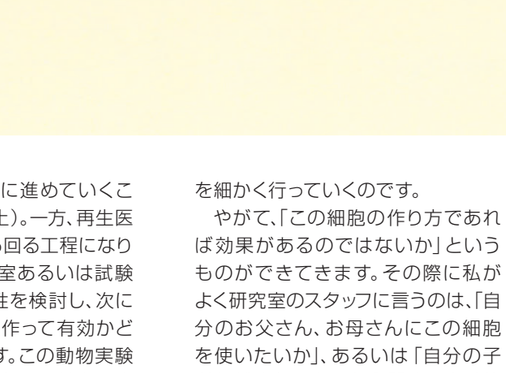


図９

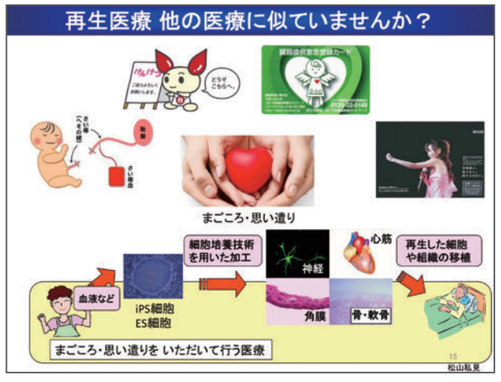
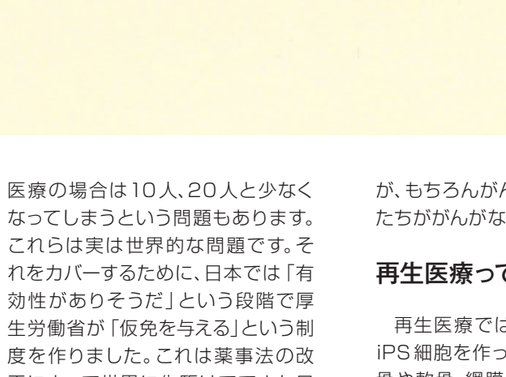


図10



再生医療における倫理

武藤 香織

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

1997年
財団法人 医療科学研究所　研究員

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

2000年
米国ブラウン大学 地域保健学教室
博士研究員

2002年4月
信州大学医療技術短期大学部　講師

2002年7月
博士(保健学)取得(東京大学)

2002年10月
信州大学医学部保健学科　講師(改組のため)

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

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)

2010年～
厚生労働省
厚生科学審議会造血幹細胞委嘱委員会
委員

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

2015年～
健康・医療戦略推進本部
健康・医療戦略推進専門調査会　委員

倫理的課題について考えるプロジェクト

私たちは、再生医療研究における倫理的課題について考えるプロジェクトを運用しています。このチームは、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分野の専門家によって学際的に構成されており（**図1**）、再生医療に関する各研究プロジェクトに対して、倫理面での助言や倫理教育を提供しています。

特に、iPS細胞を使った研究分野は世界でも最先端のことが行われているため、これまでに分かっていることやルールだけでは解決できないことが多いのが特徴です。したがって、私たちも日々、再生医療の倫理に関する研究を行っているところです。

私たちは主に三つの活動を行っています（**図2**）。まず挙げられるのが「倫理支援」です。研究に協力してくださる患者さんや一般の方々に対して、研究者は同意説明文書を作ります。その内容が分かりやすいか、説明しなければならない国のルールが十分に守られているかを研究者と共に確認したり、内容に対して私たちから提案をさせていただいたりしています。説明同意文書の補助資料も作成します。

また、全く未知の倫理的な問題に直面した際は、研究者と一緒になって考え、時には提案や倫理コンサルテーション（アドバイス）を行います。さらに、再生医療の研究分野では研究者と患者会との非常に強い連携が図られているので、両者が良い形で連携できるように間に入ることも私たちの仕事の一つと考えています。

この「倫理支援」を大きな柱として、研究者に対する「倫理教育」や、倫理的課題に関わる「調査研究」も行っています。

図1

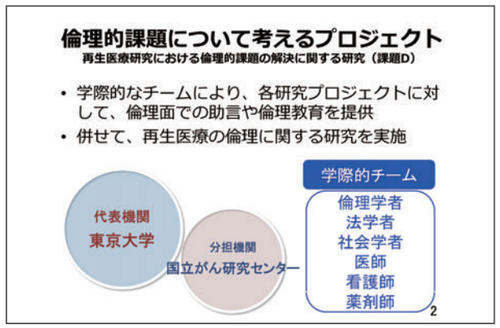


図2

研究の倫理性の確保

研究の倫理性を考えるときに重要になるのは、研究対象者を守らなければならないということです。そのための基本となる三つの視点があります（**図3**）。

一つ目は、研究対象者に十分な情報が提供されており、納得した上で研究に参加してくださっていることが大切になります。二つ目は、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どうかという点です。いくら納得の上で同意をいただいていたとしても、リスクや負担が大きいものは研究対象者には勧められないこともあります。そして三つ目は、研究対象者の選び方がフェアなものかどうかという点です。例えば、研究者が自分に都合のよい患者さんだけを恣意的に選んでいないかということです。

なぜこのような話をするかというと、再生医療だけに限りませんが、医学研究というのは研究者だけがいくら頑張っても実用化にはつながらないものだからです。未来の医療のためには、研究に参加していただけるボランティアの存在が必要になります。

再生医療の研究に参加していただけるボランティアには二つのタイプがあります。一つは血液や細胞を提供してくださるボランティア、もう一つはまだ研究段階の治療法を試してくださる患者さんのボランティアです。再生医療の実現のためには、このような研究対象者の協力存在が不可欠です。そこで、研究対象者を保護するため、研究計画を事前に審査する機構の整備や、適切なインフォームド・コンセント（十分な情報を得た上での同意）の実現などの仕組みが整えられてきました。

細胞を提供してくださるボランティア

まず、細胞を提供してくださるボランティアについて触れたいと思います。

再生医療研究は、細胞を使う人やその目的が非常に多様であるため、それに伴い一つの細胞株がどんどん増えていき、さまざまな実験に使用され、製品化されたり、治療法につながったりしていくという特徴があります（**図4**）。これは、最初に細胞を提供する段階にはとても想像できないようなスケールの世界観です。

再生医療を実現するためには、そのため、大学や公的研究所だけではなく、企業も巻き込んで実用化を進める必要があります。また、日本だけではなく海外の研究機関や企業との協働も必須になってきます。

ただし、これらの活動を通じて、細胞を提供してくださる方に直接的な利益がある可能性は非常に低く、さらにその成果が薬・治療などの形で成果として世の中に出てくるまでにも長い時間がかかるというのが現状です。「再生医療の実現を応援する」には、再生医療研究のこういった特徴についても理解していただく必要があると考えます。

以上のような研究の特徴を踏まえると、研究に参加するにあたり最初のインフォームド・コンセントでは、現時点で分かっていることを聞いて、その上で研究に参加するか否かを判断していただくことになります。このとき、途中で研究計画が変わったり、開始された後にさまざまな計画が加わったりすることがあることも理解していただく必要があります。しかも研究

図3

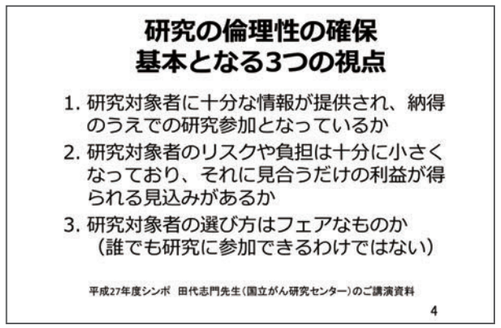


図4

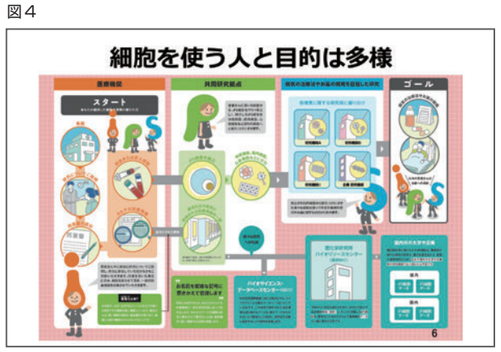


図5

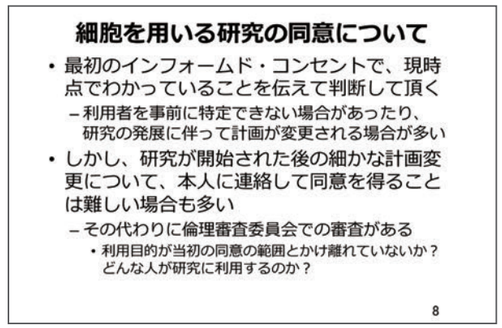
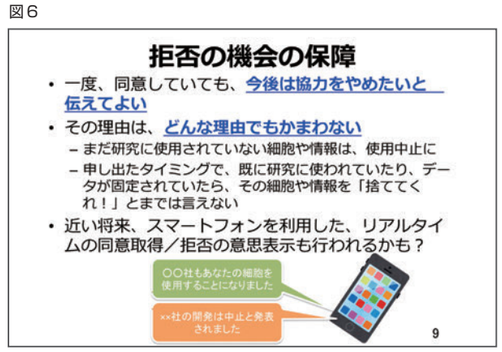


図6



計画の変更については、その都度本人に連絡が来て同意を得られるということは難しい場合が多いのです。その代わりに、倫理審査委員会などの審査機構が研究対象者に不利益を与えないかという点を常に考慮しながら研究計画の内容を審査するという仕組みになっています（23ページ**図5**）。

また、研究対象者には拒否の機会が権利として保障されています。一度研究への参加に同意したとしても、「今後は協力をやめたい」と言っても問題はなく、しかもそれはどんな理由でも構いません（23ページ**図6**）。

ただし、拒否を申し出ていただいたタイミングで、すでに研究に使われていたり、データが固定されていたりしたら、その細胞や情報を「捨ててください」とまでは言えないことは知っておいていただきたいと思います。

近い将来、スマートフォンを利用してリアルタイムに同意の取得あるいは拒否の意思表示が行われることになる可能性も考えられていて、そういったやり方が普通になるかもしれません。日本ではまだ倫理指針などで明確には認められていませんが、スマートフォンが使われることで研究者がもっと身近になり、研究の動向を知るチャンスが増えていけばと期待しています。

研究段階の治療法を試してくださる患者さんのボランティア

次に、まだ研究段階である治療法を試してくださる患者さんのボランティアについてお話ししたいと思います（**図7**）。まず知っていただきたいのは、ボランティアとして参加されるのはあくまでも研究であって「治療ではない」ということです。まだ確立されておらず、しかし、人間の身体で試してみないと分からない研究をしているのです。これらの活動は「臨床研究」や「治験」と呼びます。

したがって、どれだけ丁寧に、親切に、笑顔で、優しく説明されても遠慮なく断っていいのです。研究に参加された方の中には、「治験の説明をするときの先生が優しかったので参加します」という声も聞かれます。研究に参加していただけるのはとてもありがたいことですが、ご自分にとって負担が重かったりデメリットが多かったりする場合には、断る権利があることはぜひ知っておいてください。

研究開発はその段階によって明らかにしたい目的が異なります。したがって、行われる臨床研究や治験が必ずしも患者さんの病気に対して有効そうな物質を使うとは限りません。ある物質に関して人の体内での安全性を検証することが目的の場合もあれば、適切な用法・用量を調べたい目的の場合もあります。ですから、自分が参加する研究がどんな研究なのかを理解することが大切です。臨床研究や治験は病院で実施されますし、先生はいつも白衣を着ているので、どうしても「治療」と思ってしまいがちですが、「治療を受ける」のではなく「研究に参加する」ということをしっかり自覚していただきたいと思います。

また、研究の途中で調べた結果によっては、残念ながら参加してくださった方の体調に悪影響があれば、参加が打ち切りになる場合もあります（**図8**）。また、そのような方々が多そうであれば、臨床研究や治験そのものが中断になることも少なくありません。

このとき、自分のせいで研究が中止になってしまったと落胆される方もいるのですが、そうではありません。参加されたその方のデータのおかげで、科学的に大切なことが分かったのです。その貢献は非常に大きく、ぜひ誇りに思っていただきたいと思います。

今日の臨床研究や治験では、患者さんには非常に大きな役割が期待されています（**図9**）。

まず、臨床研究や治験に参加する機会があったら、自分の意思や体調をきちんと医療者に伝えることが大切な役割になってきます。ご自身の身体から得られるデータが将来を左右するのだという役割意識を持っていただけたら嬉しいです。また、研究計画の審査をする倫理審査委員会などに委員として入っている患者さんもいるかもしれません。倫理審査委員会などの場で、「一般の立場の委員」として、他の研究対象者の立場に立って専門家に意見を述べることはとても意義のあることだと思います。さらに、既に海外では取り組みが進んでいますが、今後は、医薬品や医療機器の開発の過程で、患者さんにとっての価値という視点から意見を述べること――これも患者さんの大きな役割になってくると考えます。

倫理の立場から私たちが気にしていること

最後に、倫理の立場から現在、私たちが悩んでいることを三つお話ししたいと思います。

一つ目は研究に協力して下さった方々の権利についてです（**図10**）。具体的にはいくつも課題があります。今後は、患者さんの意見を積極的に取り入れた研究を日本でも進めていくことになると思いますが、どのような進め方がよいのかということは議論していく必要があります。また、個々の研究の進捗や研究結果を一般の方に伝える機会がなかなかなく、伝え方も難しいという問題もあります。さらに、海外では研究活動から得た利益を患者団体と分け合うような取組み（ベネフィット・シェアリング）が行われていますが、例えば、献血をしてくれた方や臓器移植のドナーに対し金銭的な支払いをしていない我が国においては、どのような形が考えられるのでしょうか。

こうした課題は、結局、研究者とそれを支える人たちのパートナーシップとは何なのか、そして、どのように進めるべきなのかという問題につながっているのだろうと思います。

二つ目は新しい技術の適切な使い方です（**図11**）。例えば、動物の受精卵に、ヒトの臓器になるiPS細胞を入れることによって、動物にヒトの臓器を作ってもらうという技術があり、それに関するルールが緩和されるというニュースが最近ありました。このように、再生医療の基盤となる技術は次々に進歩しており、さまざまな新しい技術が頻繁に出てきます。新しい技術の使い道に関するルールを考えていかなければならないと思っています。

三つ目は再生医療研究に対する過熱報道です。研究の途中段階、つまり、いろいろなことがまだ科学的に明らかになっていない段階での報道は、科学的にも倫理的にも良いことではないと私は思っています。日本網膜色素変性症協会の研究推進委員会の方々も報道については非常に心配をされていて、この場を借りて、いただいたお手紙の中の一文を紹介したいと思います。「研究の初期段階で、個々の被験者の断片的な体験や経過が一般に広まることにより、研究の評価に影響が及ぶのではないか、と危惧している次第です。研究の途中経過を知ることよりも、落ち着いた環境で一日でも早く研究が進むことを希望しています」。

再生医療の研究には非常にたくさんの注目が集まっているのは事実でして、その声に応えるため、山中伸弥先生をはじめ、髙橋政代先生や多くの研究者が記者会見をすることがあります。しかし、記者会見を求めるあまり研究者の貴重な時間が奪われるのは悪循環であり、研究の進展を静かに見守る大人の姿勢も必要なのではないかと考えます。研究の透明性はもちろん大事ですが、何でも記者会見すればよいということではないと思っています。

患者さんや一般の方々にお伝えしたいのは、新聞やテレビで分かることは研究のごく一部でしかないということです（**図12**）。研究の進捗や利用状況などを知りたいときには、研究プロジェクトのウェブサイトやニューズレター、研究機関の倫理審査委員会のウェブサイトなどを見ていただくのがよいと考えます。

また、本日のこの場のような、研究成果が報告されるシンポジウムに参加して、ぜひ、研究者の声を生で聞いていただきたいと思っています。

図7

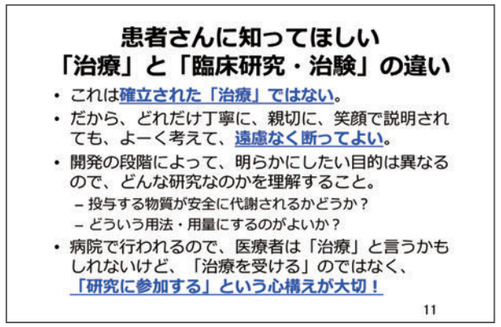


図8

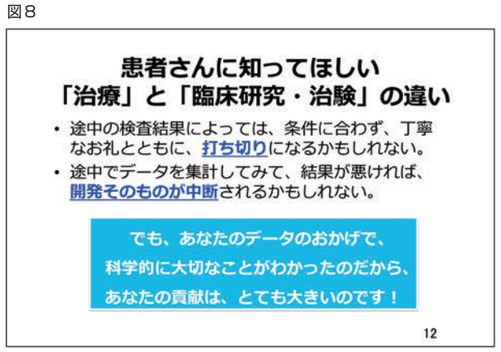


図9

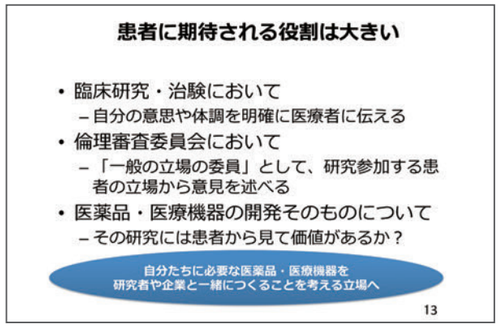


図10

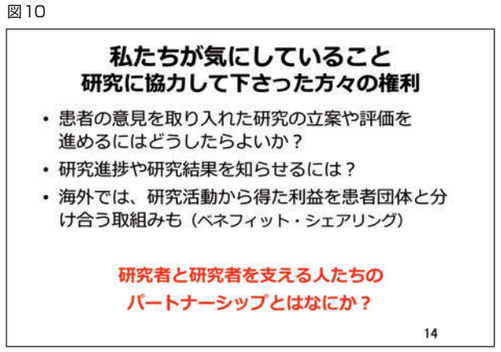


図11

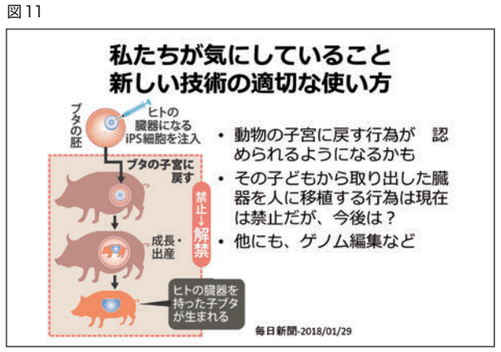
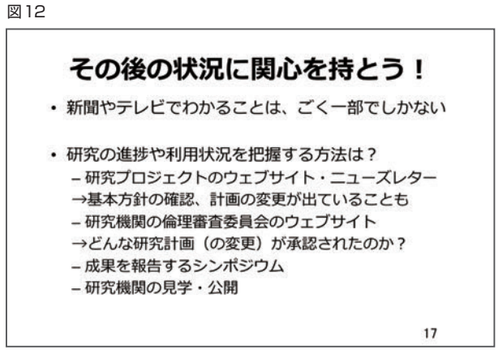


図12



ひざ痛に対する再生医療
～滑膜幹細胞を用いた治験の開始～

関矢 一郎

東京医科歯科大学
再生医療研究センター
センター長

略歴

1990年
東京医科歯科大学医学部 卒業
東京医科歯科大学整形外科 入局
関連病院で研修

2000年
東京医科歯科大学大学院卒業　医学博士
米国Tulane University ポスドク

2002年
東京医科歯科大学大学院 運動器外科学
助手

2006年
東京医科歯科大学大学院 軟骨再生学
助教授

2011年
東京医科歯科大学大学院 軟骨再生学　教授

2013年～
東京医科歯科大学
再生医療研究センター　教授
東京医科歯科大学大学院応用再生医学
教授併任

半月板を再生させる治療法の開発が求められている

半月板（はんげつばん）はひざの関節の中にある三日月型をした軟骨で、外側と内側に1つずつあります。さまざまな役割を果たしていますが、一番大きな役割はクッションです（**図1**）。

図2に示した変形性ひざ関節症というのは、主に加齢によって軟骨が摩耗する状態をいいます。摩耗するのは軟骨だけではなく、半月板も摩耗あるいは逸脱してその機能が低下します。逸脱とは半月板が外側にずれてしまう病態のことです（**図2**左下）。

変形性ひざ関節症は男性よりも女性に多く、年齢に伴ってその割合は増えていきます。女性では60歳代の60%、70歳代の70%、80歳以上になると80%が変形性ひざ関節症と診断されます。X線検査で関節の隙間が狭くなった方を変形性ひざ関節症と診断した場合、日本では約2,500万人が該当すると推定されており、そのうち、ひざの痛みなどの症状がある人は3分の1ですが、それでも約850万人と考えられています。

半月板の話に戻りますが、半月板損傷という疾患があって、これは外傷、繰り返しの負荷、加齢が原因で生じます。損傷のパターンはさまざまで（**図3**）、日本で行われる半月板損傷に対する唯一の温存手術（半月板を残す手術）は半月板の縫合術です。ただし、半月板縫合術の適用は非常に限定されており、血行が豊富な場所の円周状に沿った断裂のみです。それ以外の半月板損傷に対して手術をする場合は、切除術が行われます。

半月板損傷というのは若い人のスポーツ外傷というイメージを持たれているようです。厚生労働省の統計による半月板の手術件数を年齢ごとに見てみると（**図4**）、15～19歳にスカイツリーのようなピークがありますが、実際には富士山のような線を描き最も大きなピークは中高年齢者に認められます。半月板損傷とは若い人の疾患ではなく、中高年齢者に大変多い疾患ということになります。また、縫合術と切除術の割合を見てみると、若い人では半分くらいが縫合術の適用になっていますが、中高年齢者の場合は9割に切除術が行われているのが現状です。

図5はどちらも40代の男性です。右は正常な半月板を有しているひざですが、左は半月板を広範囲に切除して10年経過したひざです。半月板を切除するとクッションがなくなるため周りの関節の軟骨が早く摩耗してしまい、変形性ひざ関節症を発症してしまいます。そのため、半月板はできるだけ残した方がよいのです。

半月板の手術を行った95論文をまとめた結果によると、半月板縫合術の場合、4～10年の経過で30%の方が再手術になります（**図6**）。半月板損傷は縫ってもなかなか付かないことが多く再手術の割合が高いため、手術をする立場としてはどうしても取ってしまおうということになりがちです。しかし、取ってしまうと、例えば変形性ひざ関節症のような別の問題が生じます。この半月板損傷に対して治療成績を上げる、あるいは半月板が摩耗してしまった患者さんに対して、半月板を再生させるような治療法の開発が求められているのです。

半月板縫合後に幹細胞を移植する治験

そこで、私たちは滑膜（かつまく）由来の幹細胞に着目しました。関節の中は一つの空間を作っており、滑膜という膜で覆われています（**図7**）。この滑膜を約0.5g採取し、酵素でバラバラにして培養すると幹細胞を増殖させることができます。この滑膜由来の幹細胞は、iPS細胞と違って全ての組織に分化することはできませんが、軟骨あるいは半月板になりやすいという特徴があります。

約0.5gの滑膜を2週間培養すると、約5千万個の幹細胞を用意することができます。これをまとめて回収して、私たちは半月板あるいは軟骨がないところに移植する再生医療を進めています。

ブタの実験になりますが、ブタの半月板にすぐには治らないような傷を付けて縫合し、そこを滑膜幹細胞の浮遊液で10分間静置します（**図8**上）。すると、幹細胞が半月板の損傷した箇所と周囲の滑膜組織に接着するこ

図1

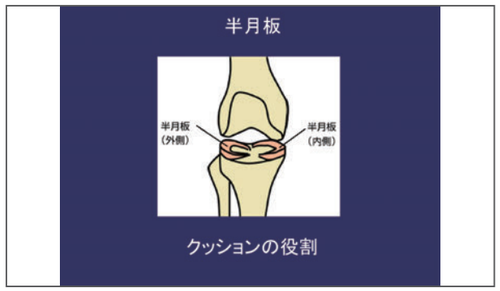


図2

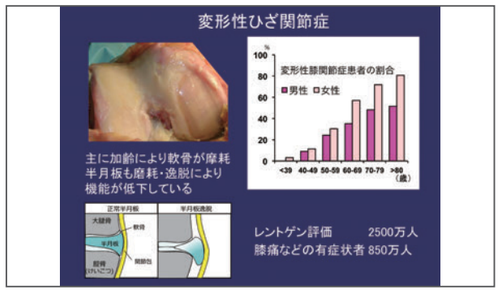


図3

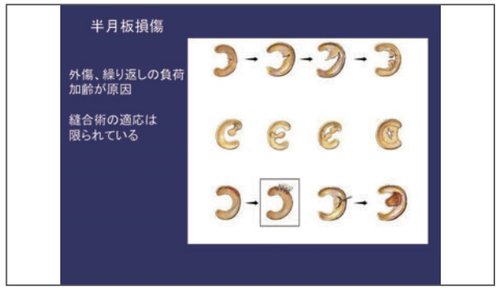


図4

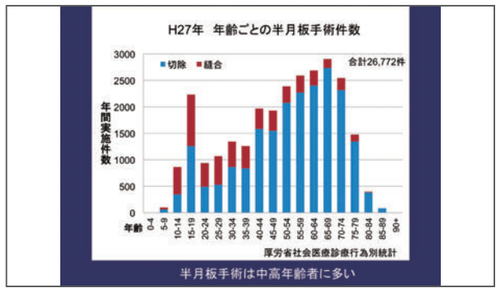


図5

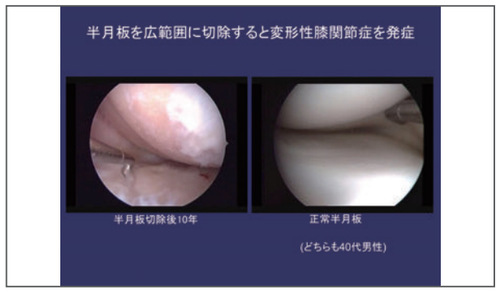


図6

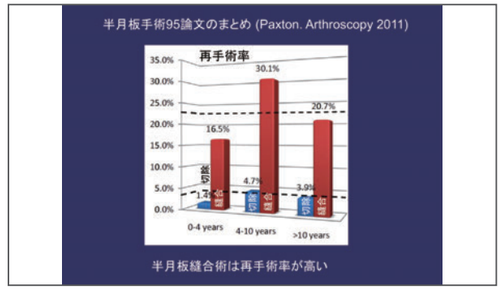
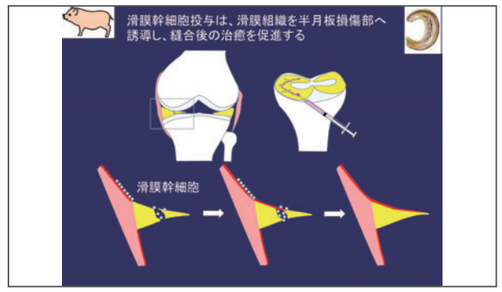


図7

図8



とが分かりました（27ページ**図8**下）。

滑膜幹細胞が接着すると、滑膜組織が半月板損傷部に誘導されて、同時に血管も入ってきて細胞が豊富に供給されます。このように、治りにくい半月板縫合の治癒が促進されます。

そこで、半月板縫合術の適応を拡大し、滑膜幹細胞の移植により治療成績の向上を図ることを目的に、いくつかの前臨床試験に続き、2014年に臨床研究を開始しました（**図9**）。細胞を増殖させるためには血液の成分が必要になるため、自己血を300mL採取します。半月板を縫合する際に滑膜を約0.5g採取し、自己血清を用いて14日間培養します。その後、ひざの中を見ながら半月板の縫合箇所に滑膜幹細胞の浮遊液を10分間静置することによって細胞を移植します。

図10は55歳の患者さんの例です。治療前の写真を見ると半月板がずれているのが分かります。このため、患者さんは、ひざの曲げ伸ばしの際にガクガクする、階段が怖くて上り下りができないなどの症状がありました。この半月板損傷に対して半月板の縫合を行いました。糸で縫ったため非常にもろく、これだけではすぐに切れてしまうリスクが高いと考えられました。そこで、患者さん自身の滑膜由来の幹細胞を移植したところ、1年後には半月板を縫合した直後と同じような形態を保っていました。この治療は単に半月板縫合術の成績を高めるだけではなく、滑膜幹細胞の移植による半月板の再生も期待できるものともいえます。

5人の患者さんにこの治療を行い、リスホルム・スコアという評価方法によって、痛み、不安定性、引っかかり感など8項目を100点満点で点数化しました（**図11**）。半月板縫合術を行うと縫合したところが痛むので一時的に点数が下がりますが、その後V字回復を示します。1年後には、治療前よりもはるかに高い点数になっています。現在、2年目まで経過を見ていますが、1年後と同じ状態が保たれています。

今回の臨床研究に参加した5人のうち3人はすでに反対ひざの半月板切除術を受けていましたが、全員が今回治療した側のひざに高い満足度を示していました。

さらに、厳密に治療効果を判定するため、2017年8月より医師主導治験（自家滑膜幹細胞による半月板損傷治療）を行っています（**図12**）。将来、産業化を目指しており、これまでは私たちが細胞を培養していましたが、治験では細胞培養を外注しています。

対象は変性半月板断裂の不安定性を主訴にする10人の患者さんです。別の言い方をすると、一般的には半月板切除術の適用になる方で、具体的にはフラップ断裂、放射状断裂、水平断裂や、これらの断裂がいくつか重なっている方が対象となります。

評価はリスホルム・スコアに加え、MRI（半月板の体積、高さ）、関節鏡などで行います。ただし、関節鏡は実際にひざの中に内視鏡を入れて見る検査なので、分かりやすい反面、患者さんの負担も少なくありません。そこで私たちは、関節鏡が不要になるような評価方法の開発を、現在行っています。

具体的には、質的MRIを使って3次元的に像を構築して、それを評価する方法です。例えば、**図13**に30歳代の画像がありますが、これは正常な半月板で、丸で囲った加齢により切れやすい場所は、この方では青く見えて正常であることを示唆しています。半月板変性断裂がある50歳代の画像は治験に参加した方で、正常では青色だったところが緑色になっていて、緑色は半月板の質が悪くなっていることを示唆しています。さらに、右は70歳代で人工ひざ関節の手術を受けた方の画像ですが、半月板が狭くなって外側にずれ、さらに赤く見え、半月板の質がさらに悪化していることを示唆しています。このように、MRIを3次元化することによって半月板の状態が分かりやすく示すことができるようになっており、今後はこの方法で滑膜幹細胞治療の効果を判定していくように計画しています。

滑膜幹細胞の関節内注射とMRI3次元解析による新しい評価方法

次の話題に移ります。滑膜幹細胞を、ヒアルロン酸の関節内注射のようにひざの中に注射して変形性ひざ関節症の進行を抑制していこうという臨床研究を現在行っています（**図14**）。

動物実験で次のようなことが示されました。動物の靭帯を切ると軟骨が早く減りますが、そのような動物に対して滑膜幹細胞を定期的に関節内に注射すると、幹細胞はまずひざの滑膜に取り込まれていき、軟骨の細胞外基質すなわちマトリクスと呼ばれるものを産生する効果、潤滑を促す効果、炎症を抑える効果がある物質を産生します。これが変形性ひざ関節症の進行を抑制するのです。現在、変形性ひざ関節症の進行を抑制する薬や注射はないのですが、私たちはこの幹細胞を関節内に注射する方法が有効であると考えています。

さて、このとき軟骨が減っていくかどうかを見るには、X線検査ではかなりの年数を必要とします。そこで、短期間で軟骨の変化を捉えることができるような評価方法も現在開発中です。

それは、ひざMRIの3次元解析による軟骨面積率の変化量で評価を行う方法です。**図15**中央の画像は厚さ0mm以上の軟骨全てを示しています。画像で軟骨がない箇所がありますが、関節鏡で見ると軟骨が実際にないことが分かります。このように軟骨の面積を示すことで定量評価が可能になります。**図15**下に3つ並ぶ画像の左が全ての軟骨で、中央が0.5mm以上の軟骨、右が1mm以上の軟骨です。このように条件を厳しく設定していくと、軟骨の面積の割合は減っていきます。玉ねぎを1枚ずつ剥がしていって丁寧に見ていくようなイメージです。

ひざの痛みを訴える患者さんに対し2回、間隔を開けてMRIの撮影を行いました。**図16**の横軸は2回の間隔期間、縦軸は軟骨の面積率を示します。ひざの痛みを訴える方は、軟骨面積率が1年間で18%減少することが分かりました。この評価方法を用いると、短期間で変形性ひざ関節症の進行を定量化することが可能です。

先ほど、変形性ひざ関節症に対する滑膜幹細胞の関節内注射の臨床研究についてお話ししました（**図17**）。本研究は幹細胞を用意するところまでは最初に紹介した試験の方法と同じですが、関節内注射は手術室ではなく整形外科の外来で行います。この注射を定期的に実施することによって、変形性ひざ関節症の軟骨の減り具合を抑えることができるか、あるいは軟骨を増やすことができるかを、MRIを3次元解析した新しい評価方法で調べていく計画を現在進めているところです。

図9

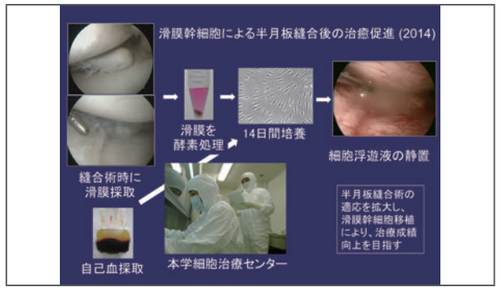


図10

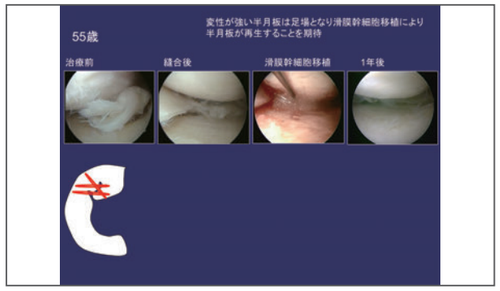


図11

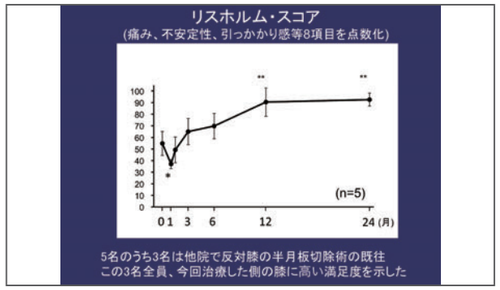


図12

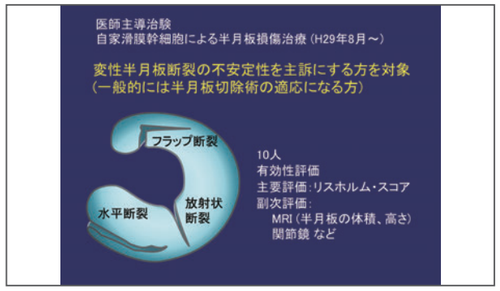


図13

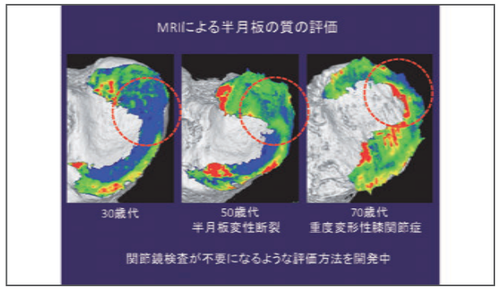


図14

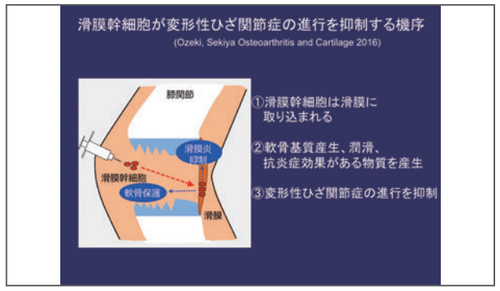


図15

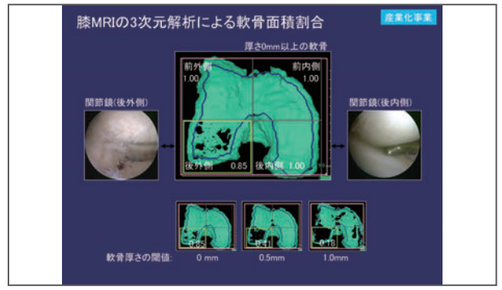


図16

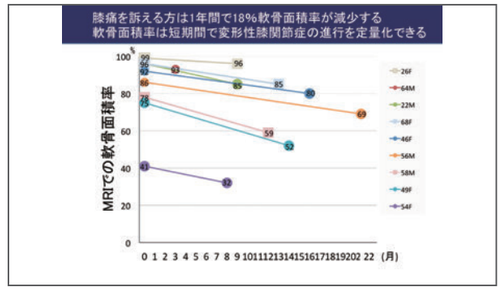


図17

講演 第１部

中村 雅也

慶應義塾大学医学部　教授
整形外科学

略歴

1987年3月
慶應義塾大学医学部 卒業

1998年1月
米国ジョージタウン大学　客員研究員

2000年10月
慶應義塾大学医学部　助手（整形外科学）

2004年4月
慶應義塾大学医学部　専任講師（整形外科学）

2007年10月
京都大学再生医科学研究所
非常勤講師兼務

2012年6月
慶應義塾大学医学部　准教授（整形外科学）

2015年2月～
慶應義塾大学医学部　教授（整形外科学）

2017年10月～
慶應義塾大学医学部　学部長補佐

脊髄損傷の患者さんを治したい！
ー脊髄再生医療はどこまで来たのかー

脊髄とはどんな組織

タイトルにありますように、私は脊髄（せきずい）損傷の患者さんを治したいという思いで約20年、研究を続けてまいりました。本日は、その研究の成果が現在どのあたりに来ているのか、課題は何なのかという点についてお話ししたいと思います。

はじめに、脊髄がどういう組織かということをお話しさせていただきます。簡単にいうと、脳の命令を手足に伝えるための導線と考えていただければよいと思います。もう少し具体的にいうと、運動に関しては脳に発電所があると考えてください。その発電所から起こった命令が、脊髄にある送電線を通り、首にある変電所で乗り換えて、変電所から送電線が出て手に向かい、筋肉というモーターを動かす。あるいは、腰までのびた送電線は、腰で変電所に乗り換えて、さらにそこから送電線が出て足に向かい、筋肉というモーターを動かす――こういうイメージです。

次に解剖の話をします。皆さん、自分の人差し指を立ててみてください。脊髄の太さはだいたいそのくらいです。この指１本の神経の塊の中に、脳からの情報の全てを伝える神経が通っているのです。だから非常に大事です。しかし、その硬さは卵豆腐ぐらいで、非常に柔らかいものです。人間の体というのは非常に良くできていて、脊髄は硬膜でできたチューブの中に存在して，そのチューブは髄液で満たされているので、髄液の中に浮いています。さらに、その周りを脊椎という骨で囲まれています。つまり、脊髄は周りの外力から守られた環境にあるわけです。

脊髄の断面図を**図１**に示します。脊髄に関係の深い細胞は、ニューロン、オリゴデンドロサイト、アストロサイトという３つです。ニューロンというのは、脊髄の中にある変電所と思ってください。脳の命令を伝える中継点です。その変電所から軸索という送電線が出ます。ご存知のように、実際の電線には混線しないように周りにビニールが巻いてありますよね。軸索という送電線の周りにはそのビニールに当たる組織があり、それがオリゴデンドロサイトで形成された髄鞘です。そして、ニューロンを支える細胞がアストロサイトという細胞です。この３種類を覚えておいていただければと思います。

脊髄に関する機能的な話をすると、正常な脊髄の機能が**図２**上部にある青色のあたりだとすると、中枢神経である脊髄には絶対に越えてはいけない線（赤）があります。この線を越えると、脊髄の機能に不可逆的な変化が起こります。

図１

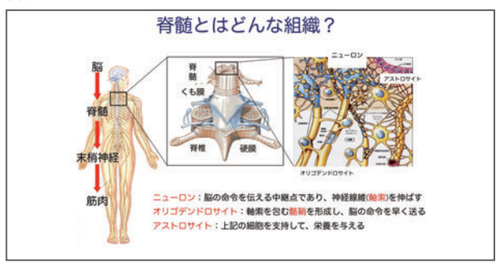


図２

皆さんは脊髄損傷と聞いてどのような症状を思い浮かべるでしょうか。一発の外傷でこの線を越えてしまう怪我です。**図２**左のMRI画像は、私が実際に治療した18歳のラグビー選手ですが、スクラムが崩れたときに首に大きな力が加わって、首の骨がずれてしまいました。このように脱臼してしまった患者さんに対して、私たち臨床家には何ができるかというと、この脱臼を整復するためにプレートで固定します。すると骨は一見きれいに治ったように見えますが、MRIでは黒い部分が脊髄なのですが、完全に切れてしまっているのが分かります。この画像を見て、ラグビー選手だった彼が現在、どういう状況か想像できますでしょうか。彼がいまできることは肩を動かすだけです。手も足も全く動きません。感覚もありません。しかし、私たちにできるのはここまでなのです。

脊髄損傷の原因にはこのような大きな外傷の他にもう一つのパターンがあります。加齢的変化です。日本は超高齢社会に突入していますが、高齢の方は首の骨に変形がきます。骨の棘ができたり、骨が少しずれてきたりする。そうすると、脊髄が徐々に圧迫を受けるのですが、それがゆっくりだと症状がなかなか現われません。そして、徐々に足がもたついたり、手がしびれてきたりして、そのうち家の中で転んでしまいます。**図２**右のMRI画像の患者さんもそうなのですが、74歳で家の中で転倒しました。こういった患者さんに対して私たちは壊れた骨を固定したり、脊髄の除圧をすることはできます。しかし、この線を越えてしまった後ではどうでしょう。この方ももう歩けません。食事も自分でできません。全介助です。そしてこれ以上、もう私たちにできることはありません。

脊髄再生医療の可能性と課題

だからこそ、脊髄の再生医療が長い間期待されてきたわけです。実際、私たちは10年以上にわたってiPS細胞を使った脊髄再生の研究を進めてきました。適切なiPS細胞から誘導した神経幹細胞をマウスあるいはサルの損傷した脊髄に移植することで、長期にわたる運動機能の回復が認められることを私たちはすでに報告しています（**図３**）。

脊髄に損傷を起こして３カ月が経ったサルを例に挙げます。手足に非常に強い麻痺があるので、お尻を押したり、床を叩いたりして刺激をしても、動くことができません。バーグリップテストという検査を行ってみますと、動物には目の前にペンを出すとそれをつかみ取る反射があるのですが、手がブルブル震えてつかむことができません。目の前にペンが体に対して垂直に出てくると何とか反応できるのですが、平行に出てくると、前腕の回内外という動きができないためつかめません。また、ペンが目線より少し上にあると、肩を上げる筋肉が障害されているので、ペンをつかむことはできません。続いて、ケージクライミングテストといって、サルをケージに逆さまにして吊り下げてみます。四肢の機能がしっかりしていれば、当然体幹を四肢で保持して、下に人がいるので方向転換して上に登って逃げていく行動を取るのですが、このサルは手足がほとんど利かないので、ズルズルと落ちてしまいます。脊髄が損傷を受けると、これだけ機能が障害されるのです。

それに対して、脊髄に損傷を起こした後、神経幹細胞を移植したサルは、盛んに動き回ることができるようになります。バーグリップテストでも前肢が非常に素早くペンに反応します（**図４**）。目の前に出てきたペンはもちろん、ペンを上に上げても、肩がちゃんと上がるのでつかみ取りに行きます。ケージクライミングテストでは、体幹をしっかりと保持して、方向転換をして逃げていくといった逃避行動を取ることができました。再生医療によりこれだけの機能的な改善が得られるということが分かりました。

神経幹細胞移植による機能回復のメカニズムですが（**図５**）、一つはニューロンのシナプス（接合部）が形成されて、上からの送電線を受け取って下に送電線をのばすという神経回路の再構築が考えられます。手をつなぐよう

図３

図４

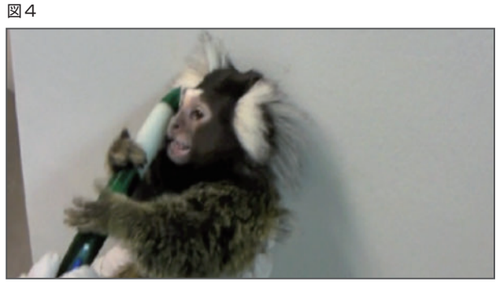


図５

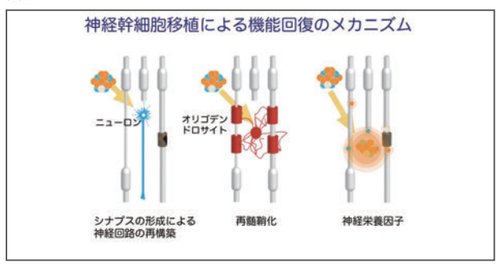
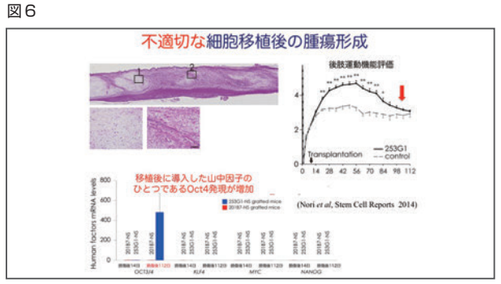


図６



なイメージですね。もう一つはむき出しになってしまった送電線にオリゴデンドロサイトが再髄鞘化といってビニールを巻き直すことで命令がしっかり伝えられる。あるいは神経がのびる際に神経栄養因子が働くといった３つのパターンを私たちは考えています。

一方で、不適切な細胞を移植してしまうと、腫瘍を形成します（造腫瘍性）(31ページ**図6**)。興味深いのは、腫瘍化する細胞であっても、移植後早期は機能が一度良くなって、腫瘍化に伴って機能が悪くなるという点です（**図6**右上グラフ)。その際に、山中４因子のうちの一つ(Oct4)の活性が、**図6**下グラフのように上がってしまうことも明らかになりました。

安全性を確立するために

そこで、ヒトに対してiPS細胞を用いた脊髄再生医療の実現に向けた話になりますが、当初は患者さん自身から細胞を取ってiPS細胞を樹立し、神経幹細胞に誘導して移植する自家移植を考えていました。しかし、まずiPS細胞の樹立に３カ月、さらに神経分化に３カ月と合計で約半年という時間を要すること、安全性の十分な検証と品質管理が難しいこと、そして何よりもお金がかかるということから、実際に臨床応用するのは困難でした。そこでボランティアから頂いた細胞から誘導されたiPS細胞のストックを利用する方向で研究を進めることにしました。

また、幹細胞移植後の腫瘍化について、私たちは長い時間をかけて検討してきました。一番良いシナリオは、良いiPS細胞から良い神経幹細胞ができて、造腫瘍性がないというものでしょう。一番悪いシナリオは、悪いiPS細胞から悪い神経幹細胞ができて、造腫瘍性があるという状況です。ところが、話はそう簡単ではなく、最初は良さそうに見えたiPS細胞が分化の途中で悪い神経幹細胞になり、造腫瘍性を有してしまうケースもあるのです（**図7**)。

そこで私たちが重視したのは、どのようにすれば良いiPS細胞から良い神経幹細胞に誘導できるかという点(分化誘導法の至適化）と、最終的な製品をどのように評価するかという点（神経幹細胞の評価法の確立）です。もちろん、iPS細胞の良し悪しはiPS細胞研究所でも検討していただいています。

私たちはさまざまな研究成果から、最終製品に対する多くの評価項目を選択しました。このような最終製品に対する評価項目とそれに関連する試験方法や判定基準をしっかり構築することによって安全な細胞を提供するということに取り組み、これに関してはほぼ完成したと考えています。

亜急性期脊髄損傷に対する臨床研究

私たちが考えている再生医療の最終ゴールは、慢性期完全脊髄損傷の患者さんを治すというところです（**図8**)。しかし、そのためにはステップを踏む必要があります。まずは亜急性期、怪我をしてから1カ月くらいの患者さんに対する臨床研究を行い、次に慢性期不全、怪我をして時間は経っているけれども不全損傷の患者さんに対する臨床研究を行います。不全といっても歩けるような患者さんではありません。感覚が一部残っている、あるいは足の筋肉の一部が動く程度の、非常に強い麻痺のある患者さんです。

最初のステップである亜急性期脊髄損傷の患者さんに対する臨床研究については、すでにiPS細胞研究所より細胞をいただいて、私たちの方で誘導し、造腫瘍性、安全性、有効性の検証を進めてきました。そして、いよいよ平成29年から臨床研究を開始する予定でした（**図9**)。ところが、私たちがまさに臨床研究で使おうと思っていた細胞が、細胞樹立の際に逸脱行為があったということで使えなくなってしまったのです。そのため、臨床研究は少し後ろ倒しになっています。ただ、私たちも立ち止まっているわけではありません。

すでにiPS細胞研究所で再度誘導した細胞を、私たちで分化誘導して、さまざまな評価検討項目をクリアした細胞に対して有効性･安全性の検証を行っています。そして昨年３月に、再生医療等提供計画の審査を行う特定認定再生医療等委員会に臨床研究実施計画書を提出しました（**図10**)。

その後の状況を簡単に説明します。私たちの臨床研究は当初の計画では、慶應義塾大学病院で神経幹細胞の移植を行い、1～2カ月間、状態を見た後に関連病院でリハビリを約半年にわたって行うというものでした。しかしそれが、学内の事前審査で「混合診療（保険診療と保険外診療を併用することで、原則として禁止されている）ではないか」という指摘を受けたのです。通常、脊髄損傷の患者さんには社会復帰に向けて150日間のリハビリが保険診療で認められているのですが、計画内容がその保険診療費と細胞移植に関する研究費で支払うものになっていたことで混合診療と指摘されたのです。

そこで、混合診療が認められる先進医療B（未承認の先進的な医療と保険診療を併用することを、特別に厚生労働大臣が認める制度）という戦略に変更しようということになりました。加えて、先進医療なので、細胞移植の有効性をよりしっかりと評価できるような計画に切り替える方向で検討することにしました。

脊髄損傷の評価尺度の一つにフランケル分類があります。当初の計画では、対象患者をフランケルA（運動･知覚ともに完全麻痺）とフランケルB（運動は完全麻痺で知覚はある程度保存）で進めようと考えていたのですが、細胞移植の有効性をよりしっかりと評価することを踏まえ、フランケルAの患者さんに切り替えることにしました。

そして昨年10月に特定認定再生医療等委員会での審査が再開されました。私たちとしては、遅くとも来年の３月までには臨床研究を開始したいと考えています。

慢性期脊髄損傷への再生医療に向けて

最後になりますが、慢性期脊髄損傷に対する取り組みを紹介します。

慢性期脊髄損傷のネズミに細胞を移植しました。**図11**写真のグリーンに光っている細胞を見ると非常にきれいに生着しているのが分かるのですが、機能的な改善は認められませんでした。このとき、**図11**右下にあるようにネズミに対して歩行リハビリを３カ月間行ったのですが、これにより機能的な改善が認められたのです。

そこで現在、私たちはロボットスーツ･HAL®を使った臨床研究を行っています。目的は、慢性期脊髄損傷の患者さんを対象に、細胞移植とHAL®を使ったリハビリテーションの融合による効果を見ることです。ただ、細胞移植とHAL®それぞれの効果が明確でなければ、融合してもどちらが効いたのか分かりません。そこで、まずはHAL®を用いたリハビリがどのくらいの効果があるのか、そして限界は何なのかを検証することにしました。現在、約15名の患者さんに対して進めているところです（**図12**)。

例えば、64歳の女性患者さんですが、頸椎(けいつい)脱臼による怪我から1年半が経っており、麻痺がかなり強い状態でした。当初HAL®を使用した歩行リハビリもスピードが非常に遅く、足をほとんど引きずっているような感じでした。それが、HAL®による歩行リハビリを60回行うことによって、HAL®の補助を受けながらでありますが、歩行が安定しスピードも早くなっています（**図13**)。

それでも、日常生活を自分で送ることができるようになったというレベルの回復ではありません。このようなHAL®の限界をしっかりと見極めた上で、今後は慢性脊髄損傷の患者さんに対する治療を見据えながら、細胞移植と融合させた臨床研究を行っていきたいと思います。

脊髄の再生医療について、その一部を紹介しました。本日は細胞移植とリハビリについて話しましたが、脊髄損傷は慢性期になればなるほど、例えば軸索伸展阻害因子の克服、栄養因子、画像評価、スカフォールド（足場材料）といったたくさんのピースを組み合わせる必要があります（**図14**)。私たちはこれらを検討しながら、今まで不可能といわれた慢性期脊髄損傷の患者さんを治せるような治療を世に出していきたいと考えています。

図7

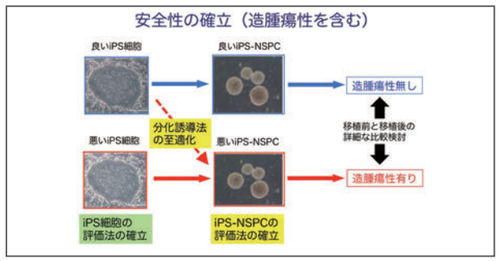


図8

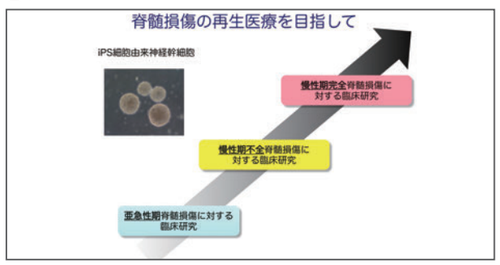


図9

図10

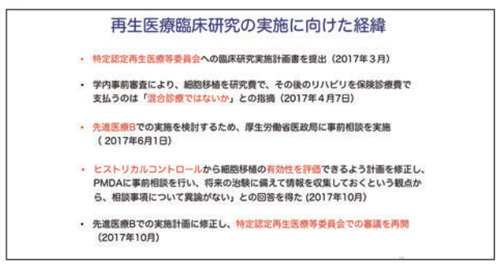


図11

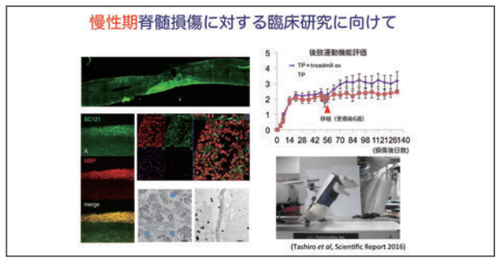
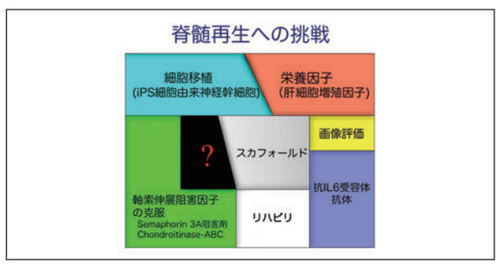


図12

図13

図14



講演 第1部

戸口田 淳也

京都大学
ウイルス・再生医科学研究所 教授
iPS細胞研究所　副所長

略歴

1981年3月
京都大学医学部 卒業

1989年7月
京都大学大学院医学研究科 修了　医学博士

1989年7月
ハーバード大学医学部
研究員(～1991年11月)

1995年7月
京都大学 生体医療工学研究センター
助教授

1998年4月
京都大学 再生医科学研究所　助教授

2003年2月
京都大学 再生医科学研究所　教授

2010年4月～
京都大学 iPS細胞研究所
教授/副所長(兼務)

2016年10月～
京都大学 ウイルス・再生医科学研究所　教授

iPS創薬 FOPの医師主導治験について

薬ができるまで

特別講演で山中伸弥先生がお話しになったように、iPS細胞の医療応用として二つの柱を考えています（**図1**）。一つはiPS細胞ストックを使った再生医療で、もう一つがこれから私がお話しする、iPS細胞を使って病気を調べ、薬を開発するというものです。

薬はどのようにできるのか――いろいろな道筋があると思いますが、有名なのはアスピリンという薬です（**図2**）。昔から中国で、柳の小枝で歯の間をこすると歯痛が和らぐとされていたそうです。ここから爪楊枝ができたといわれています。古代ギリシャでもヒポクラテスが、柳の樹皮を煎じて飲むと熱や痛みが和らぐということで使用しています。近代になると、柳の枝からサリチル酸という物質が抽出されました。これを薬にしたのがアスピリンで、今でも解熱消炎鎮痛薬として使われています。アスピリンのもとになった柳の効果は実地の経験に基づいて明らかになってきました。ですから、アスピリンという薬のケースは経験則からの創薬ということになります。

しかし、現代ではそのような経験に基づく創薬ではなく、科学的証拠に基づいた創薬が要求されています。どういうことかというと（**図3**）、まず病気の原因を探します。次にどのようなタンパク質がその病気を引き起こすかを調べます。そして次が大事になってきますが、薬の標的となるタンパク質を同定する。つまり、病気を引き起こすタンパク質の機能にその薬が関わることによって病気が治るという、そういった標的となるタンパク質を探します。標的となるタンパク質を探すことができたら、それに作用する薬を探します。そして最後に、実際にその薬が病気に効くかどうかを確かめるという段階を踏みます。

この中の「病気の原因を探す」から「標的タンパク質に作用する薬剤を探す」までの工程が、基礎研究、非臨床研究の段階です。実際に患者さんに薬を試す前の研究ですが、ここに非常に時間がかかるわけです。

患者さんに実際に薬を使って有効性や安全性を確認する試験、これを臨床試験（治験）といいますが、そこにたどり着くまでには数年、あるいは10年以上、もっとかかるかもしれません。そして臨床試験（治験）を経て、「このお薬を使ってもいいですか」と国に申請する。ここでもそう簡単には承認されません。「もう少し研究をしてください」となる場合もあります。

すなわち、最終的に薬ができるまでには10年、15年という年月がかかり、お金も数百億円かかるということになるのです（**図4**）。しかも、薬のもとになるたくさんの化合物を研究するところからスタートするのですが、最後のゴール、すなわち薬として世の中に出るのは3万種類に1個くらいといわれています。創薬というものがいかに難しいかがお分かりになると思います。

図1

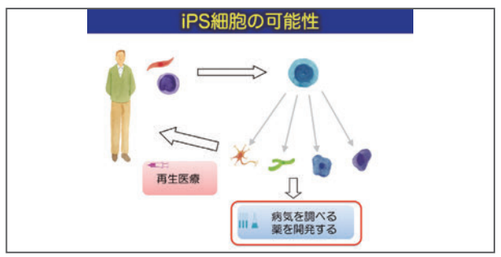
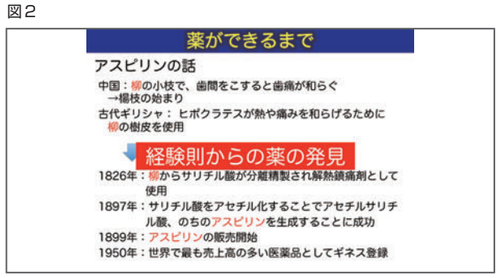


図2



遺伝病とiPS創薬

ここで遺伝病の話をします。遺伝病というのは遺伝子が原因で発生する病気です。何らかの原因で、生まれつきその病気の原因を持った方がいます。私たちの体の中には遺伝子が2万5千個くらいあるといわれているので、それぞれの遺伝子に病気があるとすれば2万5千種類の遺伝病があることになります。しかし、遺伝子の中には壊れた遺伝子を助けてくれるものもあるので、実際遺伝病の数は約1万種類といわれています。

そこで、遺伝病に対する薬を作るという話ですが（**図5**）、科学的証拠に基づいた創薬のステップに則るならば、まず遺伝病の原因を探さなければなりません。このステップは、遺伝子解析技術の進歩によって今ではそれほど難しい工程ではなくなっています。DNAの遺伝情報の全体をゲノムといいますが、ヒトのゲノムは数日間で全てが分かってしまいます。

しかし、遺伝病の原因が分かってもすぐに薬ができるわけではありません。そこで、薬ができるまでの各ステップに対してiPS細胞を使う――これがiPS創薬といわれているものです。

iPS創薬の流れを説明します（**図6**）。まず、遺伝性疾患の患者さんからiPS細胞（疾患特異的iPS細胞）を作ります。そのiPS細胞には患者さんが病気になった原因がそのまま残っています。一方、その病気になっていない方からiPS細胞（対照iPS細胞）を作ります。つまり、片方はその遺伝性疾患に関する遺伝子に異常があるiPS細胞、片方は遺伝子に異常がないiPS細胞ができます。

次に、その病気の原因となっている細胞（標的細胞）を誘導します。誘導というのは、例えば神経の病気であればその神経の細胞をiPS細胞から作ることが必要になります。ここで大事なことは、できたiPS細胞から作った神経の細胞に、患者さんの病気と同じようなことが起きているかという点です。つまり、神経の細胞が徐々に死んでいく病気の場合、培養皿の中で患者さんのiPS細胞から作った神経の細胞も徐々に死んでいくことが観察できるかどうか――「病態再現」といいますが、これが非常に大事になってきます。培養皿の中で病気をもう一度作り上げるというイメージです。

これができるようになったら、次は非常に大きなステップになります。つまり、培養皿の中で、この細胞はどうもおかしいということが分かったら、そのおかしいものを治すような薬を培養皿の中に加えていくのです。このプロセスをドラッグ・スクリーニングといいます。こうして、ある薬を培養皿の中に入れて、健常な人から作ったiPS細胞からできた神経の細胞と同じように「長生きする」かどうかを確認します。「遺伝子の異常は残ったままだが、長生きする」ということが分かれば、この薬は患者さんそのものに効くのではないかということが予想されるわけです。これがiPS創薬です。

進行性骨化性線維異形成症（FOP）の薬を作る

本日はこのiPS創薬の一つの成果を紹介させていただきます。山中先生も話

図3

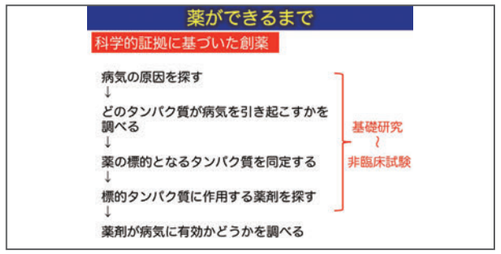


図4

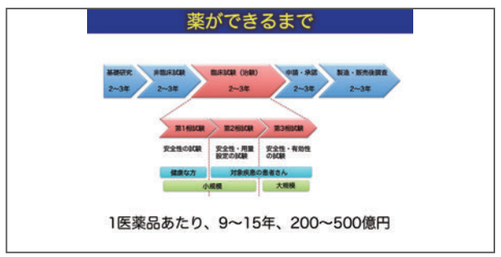


図5

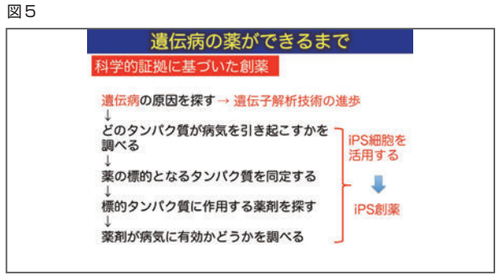


図6

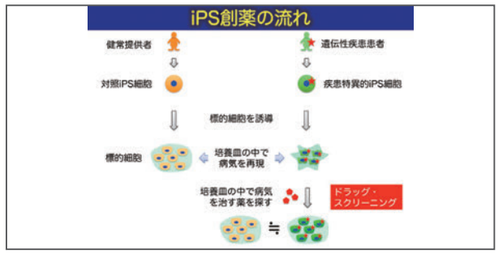


図7

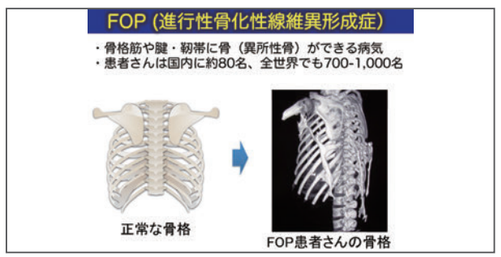
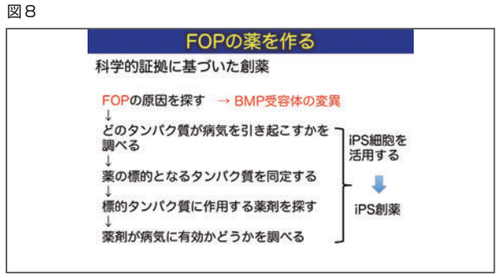


図8



されていた進行性骨化性線維異形成症（FOP）という病気です（35ページ**図7**）。この病気は、骨格筋や腱・靭帯の中に骨（異所性骨）ができてしまう病気で、患者さんは日本に80名ほどしかいないという非常にまれな病気です。正常な骨格と比べると分かりますが、背骨の周りに**図7**右に示すような骨ができてしまって、体が動かなくなります。

この病気は、骨を作るタンパク質である骨形成因子（BMP）の受容体に原因があることが2006年に分かりました。しかし、原因が分かったからといってすぐに薬ができるわけではありません。次のステップは、「どのタンパク質が病気を引き起こすかを調べる」になります（35ページ**図8**）。そこで、なぜBMP受容体に異常があると骨ができてしまうのか、これをiPS細胞を使って調べる研究を2010年から始めました。そのためにはまず、患者さんの体で何が起きているかを明らかにする必要があります。

FOPの自然経過をみると、患者さんは生まれたときに足の親指に少し変形があるのですが、その他は正常です（**図9**上）。そして、だいたい乳幼児期になると、首の後ろ側に小さな骨ができてきます（**図9**下）。

この病気は、しばらく進行しない時期があって、あるきっかけ、例えば転んで肩を打つなどするとそこに骨ができてしまう（骨化）。これをフレアアップといいます。そのときには痛み止めの薬などが処方されますが、骨化を止めることはできません。またしばらく病気が進まない時期があって、再びフレアアップを起こして……という具合に階段状の経過をたどって病気が悪化していくのがこの病気の特徴です（**図10**左）。成人になると、**図10**右のように体中に骨ができてしまいます。

ですから、この病気を理解するためにはフレアアップのときに何が起きているのかを調べることが必要です（**図11**）。筋肉の細胞の中に、腫れや痛みにつながる炎症細胞というのが入ってきます。この炎症細胞が徐々に細長い、皮膚の細胞のような細胞に変化して軟骨ができる――これがフレアアップのときに患者さんの体の中で起きていることなのです。いったん軟骨ができると、自然に骨に変わっていきます。つまり、この病気の一番大事なところは、フレアアップのときに皮膚の細胞のような細長い細胞が軟骨になってくる点だと考えられます。そこで、iPS細胞からこの軟骨の基になる細胞（前駆細胞）を作って、それがなぜ軟骨になっていくのかを研究することにしました。

その結果、アクチビンAというタンパク質が、FOPの患者さんの細胞に限って軟骨を作るシグナルを出すことが分かりました（**図12**）。**図12**下の画像は軟骨を作る実験の様子です。青いのが軟骨で、上がコントロール（対照）の前駆細胞、下がFOPの前駆細胞です。アクチビンAがFOPの患者さんの細胞にだけ軟骨を作るシグナルを出していることがご覧いただけると思います。

実際にアクチビンAによって、FOPの患者さんのような骨化が起きるのかを調べたのが**図13**の実験です。左側にコントロールの前駆細胞とアクチビンAを出す細胞、右側にFOPの患者さん由来の前駆細胞とアクチビンAを出す細胞を移植しました。その結果、右側にだけ、FOP患者さんで観察されるものと同じような骨化が起こりました。

さて、ここまでFOPの原因がBMP受容体の変異であり、アクチビンAというタンパク質が引き金になるということが分かりました（**図14**）。次は、薬の標的となるタンパク質を探すというステップになります。

そのためには、アクチビンAの作用を阻害する薬を探すことが必要です（**図15**）。約7千個の化合物の中から最終的に7個を選び、7個のうち5個までがmTOR（エムトア）というものを阻害する化合物でした。中でもシロリムスという化合物が一番有効であることが分かりました。

実際にシロリムスが、アクチビンAが誘導する異所性骨化を阻害できるのかを調べてみました（**図16**）。すると、だいたい3mg/kgから10mg/kgという量のシロリムスを投与すると、骨化が起こらなくなることが分かりました。また、アクチビンAを作用させてから2週間以内であれば骨化を抑制することも明らかになりました。アクチビンAによって骨が作られるのを、シロリムスが抑制するということが分かったのです。

ここまでで、iPS細胞を使った研究によって、薬の標的となるmTORというタンパク質複合体があって、それを阻害する薬であるシロリムスが有効であることが明らかになりました。次は、このシロリムスが患者さんに対して有効であるかどうかを調べるステップになります（**図17**）。

幸いなことにこのシロリムスは、他の病気に対してですが、すでに日本で使うことが認められている薬です。アスピリンの話に戻りますが、アスピリンは解熱消炎鎮痛剤として世界中で使われていました。ところが、抜歯後の痛み止めとして使うと出血が止まらないということがありました。これは副作用なのですが、この薬には血が固まらないようにする作用がある、すなわち血栓を予防できる薬であることが分かったのです。それにより、解熱消炎鎮痛剤だったアスピリンが抗血栓薬としても使われるようになりました。このように、最初ある病気に対して有効であることが認められた薬が他の病気にも使えることを、ドラッグ・リパーパシング（薬の再利用）といいます。

このドラッグ・リパーパシングでは、すでに基礎研究や非臨床試験の工程が終了しており、臨床試験（治験）の途中からスタートできるので、時間と経費の大幅な節約になります。そしてシロリムスはまさに、ドラッグ・リパーパシングの対象として考えることができました。

実際に薬として使うためには、厚生労働省に「薬」として承認を受けるための治験を経なければなりません。治験には企業（製薬会社）が主体となって行う治験（企業主導治験）と医師・研究者が主体となって行う治験（医師主導治験）があります。FOPの場合は非常にまれな病気なので、医師主導治験ということになりました。

FOPに対するシロリムスを用いた医師主導治験の概要を**図18**に示します。シロリムスを投与する患者さんと、それと全く同じ形をしている偽薬（プラセボ）を投与する患者さんを設定し、シロリムスが本当に効いたかどうかを確かめる試験を計画しました。

非常にまれな病気なので、京都大学以外に、東京大学、名古屋大学、九州大学にご協力いただいて、多施設共同試験として計画し、2017年9月から治験をスタートし、現在数名の患者さんに治療が開始されています（**図19**）。

私たちは2010年にFOPの研究を開始したので、この7年間で全く何もない状態から薬の治験へと進めることができたことになります。これが本当に効くかどうかはまだ分かりません。しかし、ここまでたどり着けたのは、やはりiPS細胞の力が極めて大きかったと考えています。

図9

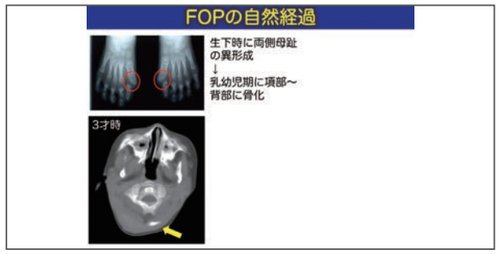


図10

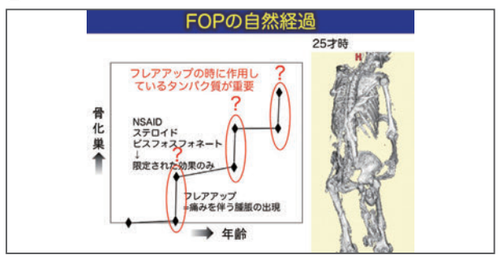


図11

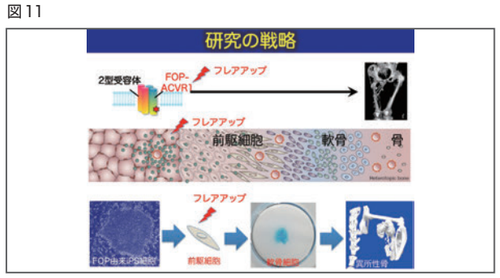


図12

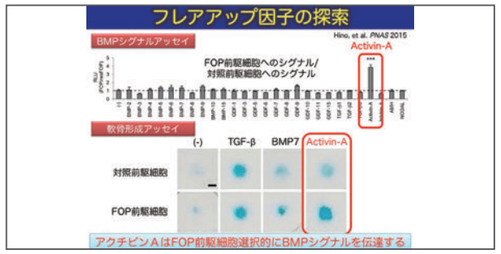


図13

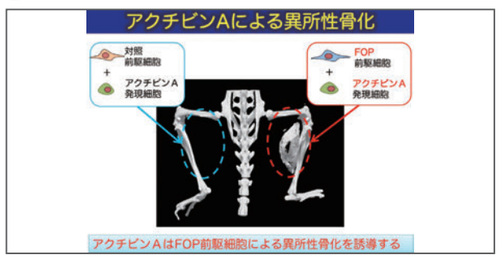


図14

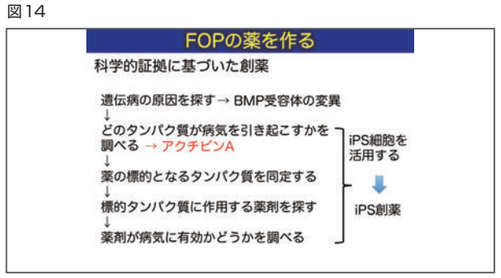


図15

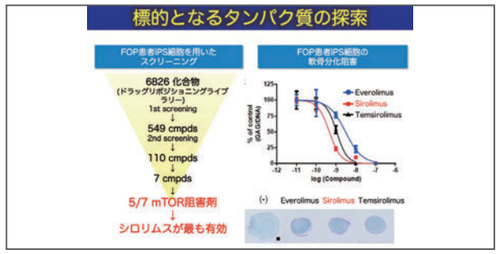


図16

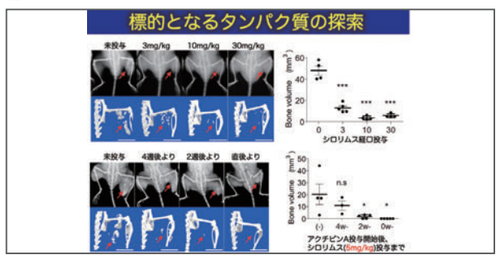


図17

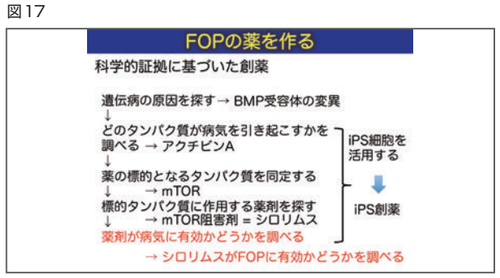


図18

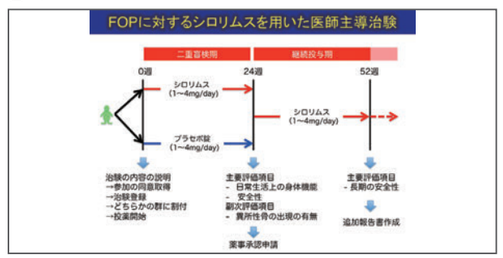


図19

再生医療、知りたいことは何ですか？
～再生医療相談窓口について～

八代 嘉美

「再生医療等臨床研究を支援する再生医療ナショナルコンソーシアムの実現」
社学連携･患者参画担当
日本再生医療学会　幹事

略歴

2003年
名城大学薬学部 卒業

2005年
東京大学大学院医学系研究科
医科学専攻 修了（医科学修士）

2009年
東京大学大学院医学系研究科
病因･病理学専攻 修了　博士（医学）
慶應義塾大学医学部
生理学教室･総合医科学研究センター
特任助教

2011年
東京女子医科大学 先端生命医科学研究所
特任講師

2012年
慶應義塾大学 総合医科学研究センター
幹細胞情報室　特任准教授

2013年～
京都大学iPS細胞研究所
上廣倫理研究部門 特定准教授

再生医療が期待されている背景

本日お話しさせていただくのは、現在、日本再生医療学会のナショナルコンソーシアム事業で準備をしている再生医療相談窓口というものについてです。現在、私は日本再生医療学会で、社会と研究現場をつなげる活動をしていますが、もともとは再生医療の基礎研究をしている人間です。再生医療の科学的な知識を使いながら、社会と再生医療を一緒につくっていける時代を目指していきたいと考えて仕事をしています。

ナショナルコンソーシアム事業というのは、日本の再生医療研究を進めるために、特定の機関というよりは、日本の再生医療研究の全てを支援することを目的としています。臨床研究を支援するモジュールなどさまざまなものがありますが、その中で現在行っている、社会と研究者をつなぐことを目指した仕事について話をさせていただきます。

現在、再生医療というものが非常に強く期待されている背景には、高度高齢化社会があります（**図1**）。現在の平均寿命は男性では80歳くらいといわれていますが、2060年くらいには84.19歳になるとされています。女性は90.93歳まで生きる社会になります。明治の初年度に日本で国勢調査が初めて行われた頃は男性で40歳くらいですから、その頃に比べると日本人は2倍くらいの時間を生きていくということになります。

人間の体は約37兆個の細胞で構成され、約200～300種類もの細胞が存在します。これらの細胞がそれぞれの働きをすることで「人間」という生命体の活動を維持することができるわけです。つまり、人が長い間生きていると、細胞も長い間にわたって支えていかなければなりません。

しかし、細胞が体の中で分裂をしてどんどん増えていく間に、細胞の中にもさまざまな「疲労」が蓄積され、衰えていきます。印刷物のコピーを繰り返していくようなものだと考えると分かりやすいでしょう。劣化したコピーでは組織や臓器の機能が果たせなくなり、最終的には病気となって現れてくるわけです（**図2**）。

そのような病気では、細胞が変化してしまっているので、元の状態には戻りません。正常なコピーがなくなってしまっているので、どうにもならないのです。例えば腎臓の細胞が衰えると機械を使って人工透析を行うことになります。あるいはインスリン産生細胞が衰えると糖尿病になり、インスリン注射という外側から薬を投与する方法がとられます。脊髄損傷のように、失った機能を代替できない病気も出てきます（**図3**）。

そのような病気に対して、細胞を使った治療、すなわち再生医療の研究が行われています。その目的は、機械や薬による「対症療法」から、細胞を用いて事故前あるいは病気前の状態に戻す「根治療法」を目指すことです。さまざまな細胞の基になる細胞から、神経細胞、血液細胞、心筋細胞といったいろいろな細胞を作り出すのが一般的な手法で、どんな細胞を出発点にすればいいのか、あるいはどういう種類の細胞を使うのが効果的かという研究が行われています。

一方、へその緒の血液である臍帯血を無届けで移植するというニュースをご覧になった方もいるかもしれません。そういう「治療」は世の中にたくさんあふれており、インターネットなどで検索をしてみると、糖尿病やがん、高血圧など、いろいろな病気に効果があるように見えるものもあり、あたかも万能薬のような印象を与えるようなものも少なくありません。

一般の方からの信頼を得るために

しかし、もしそれらが効果のないようなものであったとすれば、再生医療に対する信頼を損ねてしまいます。再生医療研究は、まだ一生懸命にさまざまな可能性を見つけ、研究を進める段階にあります。したがって、人件費だけに限らず、さまざまな材料費など、お金がとてもかかっています。その原資は、国民の皆さんからいただいている税金です。CiRA（京都大学iPS細胞研究所）の場合は寄付金もありますが、いずれにしても、研究を応援してくれる国民の皆さんから信頼を得た上で研究を進めていかないと、社会と共に再生医療の時代をつくることはできません。研究者が信頼を得るための基盤は、やはり再生医療を正確に語ることです。

再生医療や遺伝子医療などの現代のレベルを一番よく知っているのは、最前線にいる研究者です。先端の研究は、この公開シンポジウムのようなところに来て、講演やポスター展示などを見なければ分からないことがたくさんあります。そのため、一般の方々の中には、「分からないことはたくさんあるけれど、専門家に任せてしまえばいいではないか」、「お医者さんに任せておけば、きちんとやってくれるだろう」と思ってしまう方も多くいるのではないでしょうか。

研究者やお医者さんのほとんどは、一生懸命に仕事をしています。もちろん、研究が全てうまくいくのがよいのは言うまでもありません。ただ、一生懸命やってもお金をたくさん使っても、うまくいかないことはあります。一方で、一生懸命やっている研究者だけならいいのですが、悪意を持って自分の研究成果をよく見せようとするような人もいないとは限りません。いい加減な情報発信が、悪意の基盤になる可能性があるのです。

何かの不正が発覚したり、たくさんお金をつぎ込んだのに全く効果がないということになると、現場の状況を知っていないことが過剰な失望を招

図1

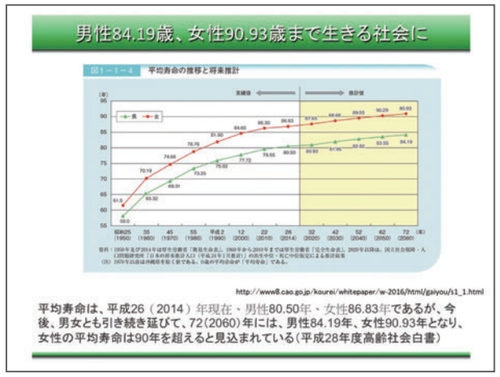


図2

図3

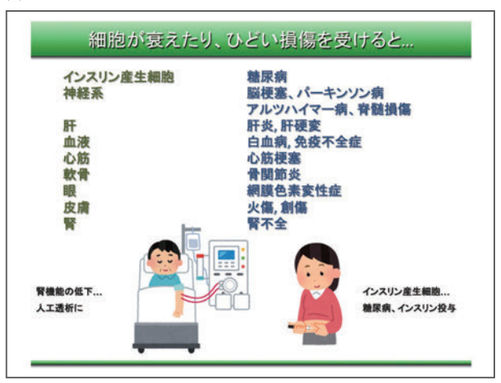


図4

いてしまう可能性があることを私たちは危惧するのです（39ページ**図4**）。

一般の方の中には、「再生医療研究はいろいろ行われていることは知っているが、どんな機関で受けられるのだろうか。どの病院でも可能なのだろうか」、「一般の人が再生医療の恩恵を比較的容易に受けられるのはいつ頃になるのだろう」といった疑問を持つ場合が出てくるかもしれません。

そういった、一般の方々が抱く疑問に対し正しい情報を伝えるために、日本再生医療学会の連携事業では、一般の方に知ってほしい基本的な情報を整理して伝えるホームページの整備を進めています。そこには、今年度末を目標に開設準備を進めている相談窓口の電話番号等を掲載して、「ホームページを見たのですが、まだ分からないことがたくさんあります」といった問い合わせをいただくようなシステムを考えています（**図5**）。

「研究」と「治療」

例えば、「再生医療の現状はどういうものなのだろうか」、「再生医療をうたっているクリニックがあるが、どうなのだろうか」、「再生医療の状況は多くの場合、どのような段階にあるのだろうか」といった質問が一般の方から来ることが想定されます。

多くの研究が進められている中で、基礎的な実験の結果が出てくると、次にそれを臨床に持っていき治療で使いたいということになります。そのためにはまず、細胞レベルで有効性と安全性を確認し、さらに動物レベルで有効性と安全性を確認するという、前臨床試験と呼ばれる工程を経なければなりません。それが終了して初めて人間に対して安全性が確認できるか、どのくらいの量を投与したら有効性として適切なのかといった、医師が患者さんに投与する段階に入ります。人間を対象としたこの段階のことを一般的に臨床試験と呼びます。

大事な点は、この一連の流れが全て、承認を受けるための「研究」であるということです。つまり、最初に研究者が細胞や動物に行っている前臨床試験の段階も、医師が人間に細胞を投与する臨床試験の段階も、実は同じ「研究」なのです。この「研究」の段階全てを経て、ようやく国の審査を受けて承認されるという流れになります。日本の場合は、承認をされると健康保険で大部分の費用が賄われます。いわゆる３割負担というものとして承認がされるという形です。

この「研究」の一連の流れは、一般に薬の場合では前臨床試験に約３～５年、臨床試験に移行してから約３～７年、そして審査の段階で１～２年かかるというのが通例ですので、一般的には約10年の時間がかかることになります（**図6**）。

現在臨床試験段階の再生医療研究も存在しますが、それは「治療」ではないのかという話になってきます。それはその通りで、臨床試験の段階では、医師が関わっているとしても治療ではありません。「研究」なのです。そのため、患者さんがこの段階で得られるメリットは、治る、ということにはなりません。これまで誰も受けていないような治療に最初に接することができる機会が提供される、ということのみです。投与する側の立場でも、この臨床試験の段階では、あなたを治します、ということはできないのです。この段階で最も重要な点は、将来の患者さんを助けるという、その最初の一段階になるということなのです。

それでは、インターネットのホームページなどでアクセスできる多くの再生医療情報というのはどうなのだという話になります。確かに「治療」と称して行われているものがたくさんあります。

治療の例と同じように、基本的にはこうした治療でも前臨床試験で、人間以外の状況では効果を確認しています。その後に臨床試験に入って、医師による投与が行われ、安全性が確認されることも多くあるのですが、ただしこの段階で医師や企業が、「この方法は効果があるため、いろいろな承認の手続きのプロセスを踏むのは時間がもったいない」と考えた場合に、医師による治療目的の投与が行われることがあります。

これが自由診療と呼ばれるもので、日本では、医師と患者さんの間で治療と認めた場合にはそういった行為を行うことができるのです。この場合、国が認めた認定再生医療等委員会という組織によって、実施される内容の科学的有効性などが確認されます。ただし自由診療は、治療として国に承認を受けるための全ての段階を経ているわけではありません。つまり、有効性や安全性について国レベルでは全く承認をしていないことになります。したがって、このような治療は保険治療としては承認されていないため、３割負担の金額で患者さんは受けることはできません。

現在、日本で、再生医療を用いた製品の中で保険診療として承認されているものは４つという状況です。ですから、インターネットなどで「治療」として社会で広く展開されているものは基本的には自由診療ということになっています（**図7**）。

確認してほしい４つのこと

現在はこのような状況にあるため、やはり新しい治療法について「知る」ということは重要です。例えば、臨床試験の形でなぜ行わなければならないのか、その段階のメリット、デメリットは何なのかということをちゃんと知るべきです。

新しい治療法に関心を持った際には、次の４つの項目について病院あるいはクリニックにきちんと確認していただきたいと思います（**図8**）。

・自分が受けようとしている新しい治療法はどういう段階のものなのか。
・どういうしくみで病気が治るのか。
・どのような危険性が予想され、どのようにして安全性を確保しているのか。
・良くないことが起こったときにどういう対応をしてくれるのか。

何を確認したらよいか分からない場合は、再生医療相談窓口に電話をかけて確認をしていただければと思っています。

私たちは、自由診療の多くは善意でなされていると信じています。しかし、そのような医師だけではないかもしれません。効くかどうか分からないけれども、再生医療への期待を利用してお金を稼ごうという悪意を持っている医師がいないとも限りません。ですので、仮に自由診療の病院やクリニックにかかることを考えた際には、先に示した４つの項目について確認し、医師がきちんと答えてくれるかどうかが重要になってくると考えます。そして、「一度持ち帰って考えたいのですが……」と言ったときに、きちんと帰してくれるのかどうかという点も大切です。

そして、不安なこと、疑問に思ったこと、理解できないことなどが出てきたときには、これから開設する日本再生医療学会の相談窓口にぜひご連絡いただければと思います。私たちも、こうした市中で行われている病院やクリニックでの行為について、皆さんがどのような点で困っているか、どういう形で病気の治療を進めてほしいと考えているかについてきちんと知りたいと思っています。日本再生医療学会が核となって、皆さんの声を集め、再生医療を実現していくために皆さんに還元していくべきものを、科学的な手法で分析し、発信し、政策提言を行い、新しい再生医療の時代を皆さんと共につくっていきたいと考えています。

図5

図6

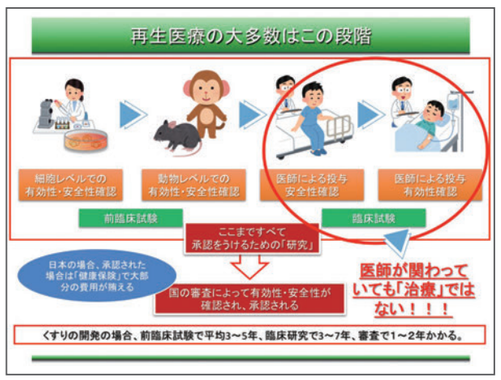


図7

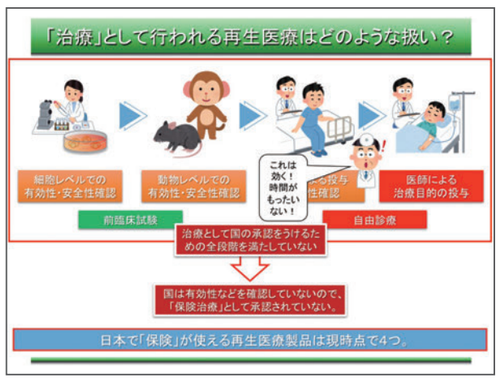
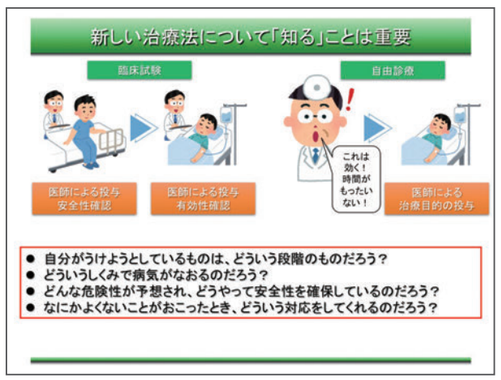


図8



講演 第2部

佐藤 伸

岡山大学
異分野融合先端研究コア
准教授

略歴

1997年4月
東北大学理学部生物学科

2006年3月
東北大学大学院生命科学研究科 生命機能科学
器官創生研究室 井出研究室にて
「生命科学博士」Ph.D. 取得

2006年4月
University of California Irvine, Postdoc
Gardiner/Bryant lab

2007年4月
同所、日本学術振興会海外特別研究員

2009年1月
岡山大学 テニュアトラック
異分野融合先端研究コア　助教(特任)

2010年10月
さきがけ「iPS細胞と生命機能(西川総括)」
兼任

2011年4月
岡山大学 テニュアトラック
異分野融合先端研究コア　准教授(特任)

2013年4月
岡山大学 異分野融合先端研究コア
准教授

生物の持つタイムマシン機構!?
再生方法を両生類に聞いてみました

ウーパールーパーの再生能力

私の話は他の先生と比べて少々異質なものになりますが、科学の持っている面白さと可能性を紹介できたらと思っています。また、AMEDが私たちの研究のような“夢”というものもサポートしてくれていることをご理解いただければと考えています。

私たちが研究に使っている動物はメキシコサラマンダー、通称ウーパールーパーと呼ばれているものです。この動物は非常にユニークな能力を持っていて、かわいいだけではありません。エラ、尻尾、四肢、内臓、心臓、脳、歯、顎はほぼ再生することができます(**図1**)。例えば脳の場合、致死性の部位でなければ6分の1程度を切除しても元に戻ります。心臓もある程度ちぎってしまっても完全に戻るのです。そのくらい非常に高い再生能力を持っています。

しかし、ヒトと比べて特殊な動物というわけではありません。魚類、両生類、爬虫類、鳥類、哺乳類という進化のベクトルに乗っている動物であり、まして地球外生命体でもありません。

私は、多くの動物がもともとウーパールーパーのような高い再生能力を持っていたにもかかわらず、進化の過程で何らかの変化が起こったことによってその再生能力をなくしてしまったのだと考えています。そこで、再生能力を持った動物を参考にして、ヒトの体にもそれを実現させようという、非常に壮大なイノベーションを私たちは狙っています。

この研究を進める上で、私たちは手足を使用しています。ここで申し上げておきますと、私たちは手足だけにフォーカスを当てた研究をしているわけではなく、個体全体にわたって高い再生能力を持っている動物の代表的な一例として手足を選んで研究しているということを覚えておいてください。

図1

図2

彼らは幹細胞を作り出すシステムを持っている

ウーパールーパーの四肢再生ですが、**図2**のような過程を経て、約1カ月で元の形をイメージするものができてきます。機能的な欠損を戻すのには2〜3カ月程度かかります。このときに大事なのは、中間的な構造として現れる再生芽と呼ばれるものです(**図2**黄色枠)。

なぜ大事かというと、再生芽の中にはたくさんのステムセル、すなわち幹細胞が詰まっているからです。この再生芽を作り出すのがウーパールーパーの一つ目の特徴といえます。

幹細胞の詰まった再生芽を作り出すという特徴は簡単な実験で証明することができます。遺伝子組み換えにより緑色に光るウーパールーパーを用意します。そこから皮膚を取って普通のウーパールーパーの手足の皮膚と取り替えます。すると、**図3**の画像Gのように皮膚は緑色なのにもかかわらず、筋肉は緑色に全く光らない(**図3**画像H)手足を作ることができます。これを切断して、再生の過程で皮膚の細胞がどこに行ったのかを追跡してみます。

図4の紫色は軟骨の領域を示しているのですが、再生した手足の中でもともと皮膚の細胞だった部分が軟骨の細胞に分化するのが認められます。この実験で分かったのは、コラーゲンなどを作って皮膚の張りを保っているような線維芽細胞が、再生過程でいろいろな細胞になる多分化能を獲得してさまざまなものになっていくということです。

ウーパールーパーは幹細胞を作り出すことができるシステムを持っています。しかも便利なことに、手であれば手の何にでもなれる細胞、足であれば足の何にでもなれる細胞、尻尾であれば尻尾の何にでもなれる細胞が現れるのです。このように、場に応じた幹細胞を作ることができるというのが一つのポイントとなっています。

図3

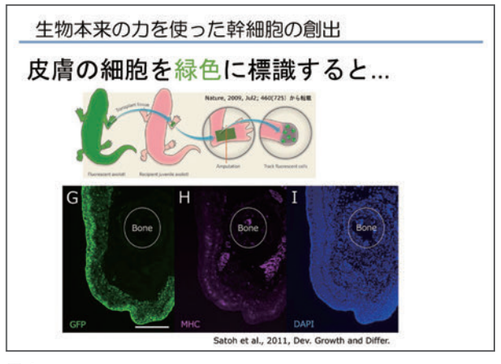
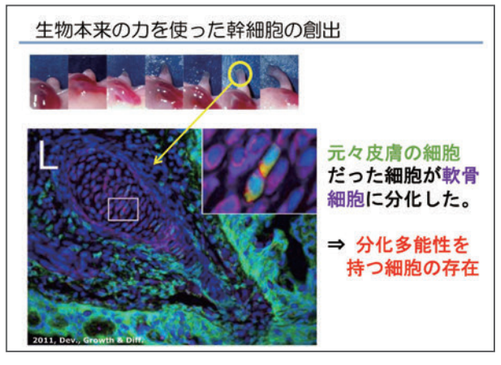


図4



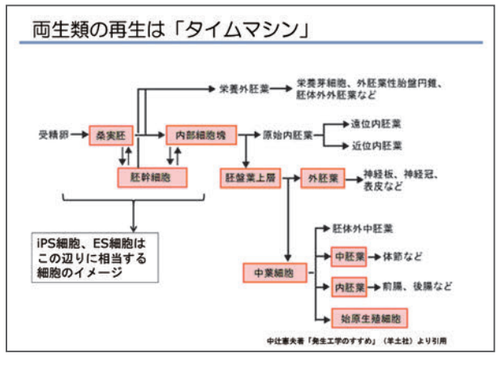
彼らは胎児期にタイムスリップする!?

ウーパールーパーのもう一つの特徴として胎児期に“タイムスリップする”ことが挙げられます。“タイムスリップする”と言い切ってしまうといろいろな方面から批判の声が出る可能性があるので、“タイムスリップするようなイメージ”とお考えください。

図5は受精卵が分裂を繰り返してさまざまに分化し、私たちの体ができるまでのプロセスを模式的に表したものです。iPS細胞やES細胞は受精卵に近い、工程のごく初期に当たります。山中伸弥先生が特別講演で「リセット」という言葉を使われていましたが、iPS細胞は50歳くらいの人をまさに0歳の赤ちゃんに戻すようなイメージです。ところが、0歳をもう一度50歳に戻すのには莫大なインプットをしなければなりません。例えば、私は大学職員をしていますが、0歳から大学職員を作るまでには膨大なインプットがどうしても必要になるのです。

一方、私たちが研究を進めている再生システム、すなわちウーパールーパーの再生は**図5**下部にある中葉細胞以降あたりに該当します。つまり、手足にある組織から少しだけ時間を戻してあげるのです。50歳くらいの人を0歳の赤ちゃんではなく、18〜22歳くらいまで戻すようなものです。そうすると、何にでもなれるのではなく、方向性はだいたい決まっています。すなわち、ウーパールーパーの実験でいえば、手足にしかなりません。理系・文系ぐらいは決まっていますが、職業選択の自由はあるようなイメージの細胞ができるのです。これは非常に

図5



便利で、心臓であれば心臓の幹細胞、尻尾であれば尻尾の幹細胞といったように、スタート時点がより実用側に近い細胞を彼らは自律的に作り出しているわけです。

このような細胞ができてくることを私たちは“タイムスリップする”と表現しています。ドラえもんであれば机の引き出しを開けてタイムマシンに乗ることでタイムスリップできますが、ウーパールーパーの持つタイムマシン機構はどのようなものなのでしょうか。これは長い間の謎でした。

そして、私たちが近年見つけた、ウーパールーパーにおける再生のカギは一つの大きな成果だと思っています。すなわち、FGF（線維芽細胞増殖因子）とBMP（骨形成遺伝子）です。これらのタンパク質はハエからヒトまで、ありとあらゆる生物が持っています。これからお話しする実験に使ったFGFとBMPもウーパールーパーのものではなく、ヒトとマウスのものです。このことは一つのポイントだと思っていてください。

再生のカギになる二つのタンパク質

例えば、ウーパールーパーの前足の付け根あたりに傷を付けます。廊下を走る赤ちゃんが転んで、床で足を擦りむいたようなイメージです。これだけでは足が生えてくることはありません。ただ単に修復が起こるだけです。いくら再生できる動物だからといって、傷を付けただけでは再生は起こらないのです（**図6**）。

次に、傷口にFGFとBMPを与えます。すると何が起こるでしょうか。

図7上は、赤ちゃんのときに手足が作られる過程です。最初に小さなふくらみができて、それがしゃもじのような形になって、やがて手足となっていきます。**図7**下に、傷口にFGFとBMPを与えたときの過程を示します。上と同じようなシステムが起こるのが分かるでしょうか。赤ちゃんのときに手足を作るようなシステムが、まさに傷口で再現されます。

すなわち、FGFとBMPという、ヒトとマウスが持っている遺伝子を使って、ウーパールーパーで再生を引き出すことができました。これをそのままにしておくと、最終的には**図8**下のようになります。これは、FGFとBMPで作ったものとは少し違うのですが、基本的なロジックは同じです。

図9のようにたくさんの手足を生やすことも可能です。これにより、場に応じた幹細胞を作り出し、場に応じたタイムマシン機構を働かせることができるカギの存在が明らかになりました。さきほど、ここで使用したFGFとBMPはウーパールーパーのものではなく、ヒトやマウスのものであったと言いました。つまり、ポイントは私たちヒトもそのカギを持っているということなのです。ウーパールーパーとの違いはそのカギでカギ穴が開けられるかどうかという点です。

最初に申し上げましたが、私たちはウーパールーパーの手足だけの再生研究をしたいわけではありません。ウーパールーパーの個体全体にわたる高い再生能力がどのようなメカニズムで支配されているのかを明らかにしたかったのです。そこで現在、四肢以外の他の器官にも同じような効果があるか、さまざまな研究を展開しているところです。**図10**左に示すように、例えばエラであれば、傷口からもう一つエラを生やすことができますし、尻尾をもう一本増やすようなアクションを引き出すこともできています。これらは全て、FGFとBMPを中心としたシステムで成り立っています。

さらに、私たちの発見は他の動物にも有効です。イモリ（**図10**右上）やカエル（**図10**右）にも完璧な効果を示し、同じようなメカニズムによって手足を生やすことができています。

それでは両生類以外ではどうか。実はニワトリにもある程度の効果があることが認められました。ニワトリはヒトと同様、全く再生することのない動物ですが、手首を落として（**図10**ニワトリ胚）、上腕の一部を落として、元と先をくっつけます。前腕が欠失した状態になるのですが、そこにFGFを与えるとこの中間部の欠失がきちんと戻ってくるようなアクションを引き出せるということが分かりました。

これらのことから、比較的広い範囲の動物にFGFとBMPを中心とした再生メカニズムが立ち上げられるのではないかと期待しています。さらに、ウーパールーパーは体全体にFGFとBMPを中心とした再生システムを動かしています。ですから、私たち高等脊椎動物の体でも、同じシステムで同様のアクションを引き出せるかもしれないという期待を持っています。

それが明らかになるのが50年先なのか100年先なのか、あるいは20年先なのかは分かりませんが、非常に野心的なイノベーションのプログラムとして、現在、**図11**に示す2点においてAMEDで中心的に研究を展開しています。

一つ目のFGFとBMPというカギ自体の存在は明らかになりました。今後はこのカギにどういったカギ穴があって、そのカギ穴の中にどのようなシステムが存在して再生プログラムが働いているのかを明らかにしていく必要があります。そのシステムを理解した上で、ヒトがなぜカギを持っているにもかかわらずカギ穴を開けることができないのかという問いにアプローチしていきたいと考えています。

同時に、二つ目のニワトリやマウスにおいてもカギを使ってどこまで開けられるのかという実験を進めていきたいと考えています。

哺乳類のカギ穴

最後にマウスへの応用を一例だけ紹介しようと思います。マウスの指の切断実験です。指を切るだけでは、もちろんヒトと同様に指が戻ることはありません（**図12**中）。

ところが、FGFとBMPを中心とした物質をある特定の組み合わせで効かせることによって、**図12**下のような何らかの構造を引き出すことができました。これが何かはまだ分かっていません。単なる骨の付属物かもしれませんし、もしかしたら指先が戻った構造なのかもしれません。

この部分について、あるマーカー遺伝子で標識する遺伝子を調べてみると、その構造と構造の間に関節のような構造が認められました（**図13**）。その遺伝子を評価したところ、関節であると評価ができるような遺伝子発現をしていることが分かりました。このことは、同じ哺乳類であるヒトもウーパールーパー型の再生ができる可能性を持つことを示しています。これを今後どうやってこじ開けていくかが、私たちの課題です。

図6

図7

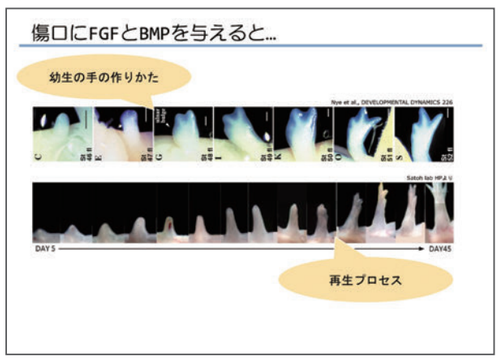


図8

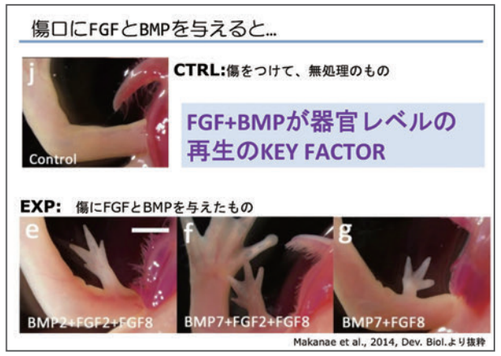


図9

図10

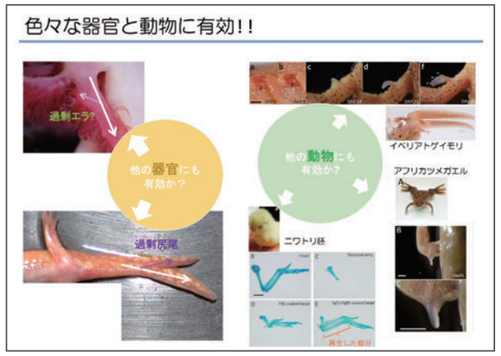


図11

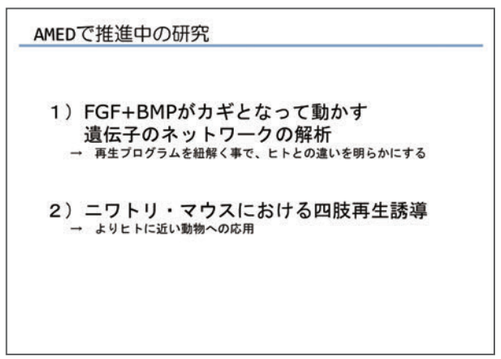


図12

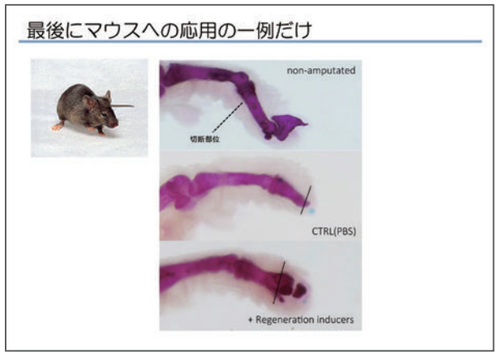
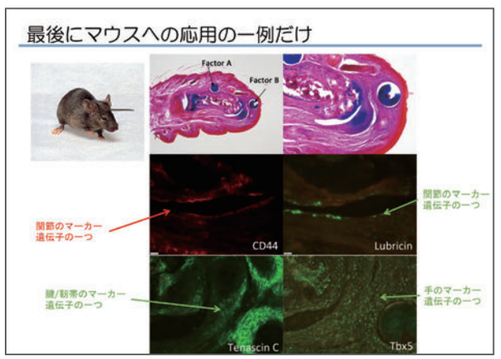


図13



講演第2部

講演 第２部

金森 敏幸

国立研究開発法人
産業技術総合研究所
創薬基盤研究部門
医薬品アッセイデバイス 研究グループ
研究グループ長

略歴

1985年３月
早稲田大学大学院理工学研究科 博士課程
前期応用化学専攻化学工学研究 修了

1985年４月
三菱レイヨン株式会社 入社 豊橋事業所勤務

1990年２月
早稲田大学理工学総合研究センター
客員研究員

1994年３月
博士（工学）号受領

1994年４月
湘南工科大学　非常勤講師

1995年４月
通商産業省工業技術院
物質工学工業技術研究所 入所　主任研究官

2001年４月
独立行政法人産業技術総合研究所
物質プロセス研究部門　主任研究員

2002年３月
同、機能集積材料グループ長

2003年８月
同、バイオニクス研究センター
バイオナノマテリアルチーム長

2011年４月
同、幹細胞工学研究センター
医薬品アッセイデバイスチーム長

2016年４月～
同、創薬基盤研究部門
医薬品アッセイデバイス研究グループ長

2016年４月～
国立大学法人筑波大学グローバル教育院
ライフイノベーション学位プログラム　教授

オーガン・オン・チップ
～新しい薬の見つけ方～

再生医療の研究により ヒトの細胞に対する 理解が深まった

現在、AMEDを中心に再生医療に関する研究が進められ、結果、世界に冠たる研究成果が出てきています。この研究成果が患者さんの福音になっていることは確かなのですが、もう一つ意義があって、それはヒトの細胞に対する理解が非常に深まったということなのです。そして、この深まった理解を他のところに展開していこうという機運が世界中で高まっています。その一つがこの話の副題にもなっている、人の細胞を使って新しい薬を見つける方法がないかという研究です。

薬の開発プロセスは（**図１**）、100万種くらいの候補化合物からはじまって、１万種くらいに絞り、さらに研究段階に応じて絞っていって、最終的に一つの化合物が薬として誕生します。最近アメリカで発表された論文によると、プロジェクトがスタートしてから薬ができあがるまでの期間は平均17年で、費用は約18億ドルになるといわれています。

図２左は製造業界において、総売上に対してどれくらいの研究開発費を投入しているかを見たものです。2010年の研究開発費の対売上高比率では、全製造業の平均が約４%であるのに対し医薬品は12%と、製薬会社が他の製造業に比べて非常に多くの研究開発費を投入していることが分かります。日本の製薬会社の売上高上位10社の平均年間研究開発費は約1,260億円(2010年)です。

このように非常にたくさんのお金を研究開発に投入しながら、新しい薬がなかなか出てこない状況にあるわけです。2010年からほとんど出ていない現状は、日本に限らず世界中の問題となっています。また、第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験といったヒトに対する臨床試験の段階で開発中止になると、それまでの研究費が全て水泡に帰すことになります。

図３は、化学物質評価のジレンマといわれるものです。創薬プロセスにおいては、ヒトの細胞を使って医薬品の安全性や有効性を評価しますが、この時期待できる機能は非常に単純で、高度な評価はできません。

一方、ヒトに対して行う臨床試験に入る手前では２種類以上の哺乳類による実験を必ず行いますが、動物実験では種差の問題があります。すなわち、動物実験で有効性、安全性が確認されたとしても、ヒトと実験動物では体内動態に違いがあって、動物による実験結果をそのままヒトには反映できないという問題です。

つまり、培養細胞によるアッセイ（分析･評価）および動物実験だけでは、ヒトに対する影響の予測が困難であり、そのこともあって、いざ臨床試験が実施されても第Ⅱ相試験あるいは第Ⅲ相試験で研究が中止してしまうという状況が世界中で多発しているのです。

さらに、動物実験についていうと、OECDガイドラインに則って、ヨーロッパでは動物を使って開発された化粧品は販売できなくなりました。そのため、日本の化粧品メーカーも動物を使って研究開発した化粧品についてはヨーロッパに輸出できないという状況があります。この背景には動物愛護の問題があります。

ペトリディッシュの驚き

図４はイギリスの細菌学者アレクサンダー･フレミングです。教科書的にはペニシリンを発見した人として有名です。写真に写っている赤枠の中にある物は何だかお分かりになりますか。微生物を培養するために使うペトリディッシュ(ペトリ皿)というものです。調べたところ、「ペトリ」というのは人の名前で、細菌学の祖として有名なロベルト･コッホの弟子ユリウス･ペトリからきています。このペトリがペトリディッシュを開発したのが1887年なのですが、すでに130年も経っている今でも全く同じもので細胞培養していることに驚かされます。130年間も続けていてよいものなのでしょうか。

例えば**図５**左のように、皮膚や粘膜などを形成する上皮細胞一つ見てみてもさまざまな構造を持っています。これが肝臓のような臓器になると、その構造はより複雑になります（**図５**右）。肝臓は肝細胞さえあれば肝臓の働きをするものだと思われてきましたが、実はそうではなかったのです。私は

図１

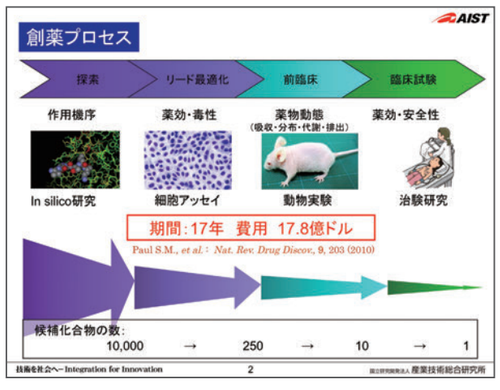
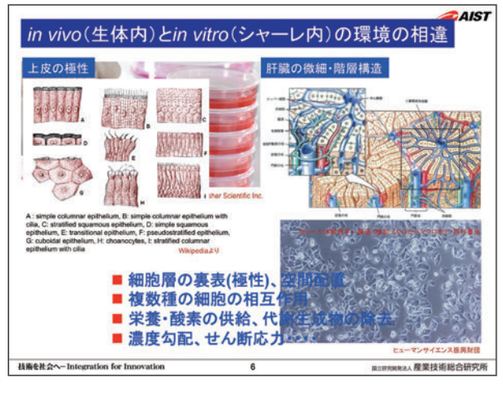


図２

図３

図４

図５



15年くらい前に人工肝臓の研究を行ったのですが、なかなかうまくいきませんでした。その頃は、肝臓の中にたった1%くらいしか存在しないような肝細胞以外の細胞が肝臓という組織の中でどのような働きをしているのかが全く分かっていませんでした。

ところが近年、ヒト細胞に対する理解が非常に深まったおかげで、このようにほんの少ししか存在しない細胞が、組織の中でどのような働きをしているかが分かってきたのです。さらに、同じ肝細胞であっても、その細胞が存在する場所によって働きが全く異なっているということも分かってきました。

そうすると、薬を評価しようとする場合に、細胞層の表裏や、細胞の空間配置なども考慮しなくて大丈夫なのだろうかという疑問が出てくるわけです。つまり、ペトリディッシュに培養した細胞を用いるという、130年前と全く変わらない方法で果たしてよいのかということです。

iPS細胞は普通の細胞に比べて非常に扱いにくいのですが、この研究によってヒト細胞全般に対して理解を深めることができました（**図6**）。その理解の深まりを細胞培養と細胞操作の周辺技術の発達に応用できないかという機運が世界中で高まっています。その一つが、薬の毒性評価や有効性評価への応用です。

実験の信頼性や臨床試験との相関を高めるための技術

マイクロエレクトロメカニカルシステム（MEMS）という技術があります。これは簡単に言うと、LSIやICのような、半導体チップに電子部品を組み込んで特定の機能を持った電子回路を作る技術がありますが、これを応用したものです。**図7**左の写真をご覧ください。下にギア（歯車）が写っています。一緒に写っているダニと比べるとその小ささが分かるかと思いますが、こんなに小さくてもきちんと動くのです。

これをさらに他分野に応用したのが、Lab-on-a-chipという考え方です。「Lab」というのは「laboratory（ラボラトリー）」、つまり実験室のことです。これは一つの実験室を、手のひらに乗るくらいの大きさのチップの中に作ってしまうというものです。

さらにもう一つ考えられているのは、μTAS（micro-total analysis systems）への応用です。考え方はLab-on-a-chipと基本的には同じですが、もう少し小さいイメージです。化学分析ではさまざまなプロセスが必要ですが、このチップの上にサンプルをのせれば、チップの上で実験室の全てのプロセスが自動的に行われるという技術です。

この技術自体は30年ほど前に出てきたのですが、ここ10年ほどの世界の動きとしては、ペトリディッシュの上に撒いて接着した細胞に薬を振り掛けて反応を判定するのではなく、MEMSやμTASの技術を使って細胞の培養環境を非常に精密に制御しようというものです。これはチップの上に体の組織や臓器の機能を作るという考え方で、私たち日本の研究者たちもこの技術開発に取りかかっているところです。

オーガン・オン・チップ

ここでもう一つ、organ-on-a-chip（organ：オーガン、臓器）という考え方を紹介します（**図8**）。これは、細胞を体内に近い状態で培養することで、薬の評価の精度が上がるのではないかという考え方です。例えば、細胞を肝臓の組織に近い状態で培養することができれば、それにより薬の評価を行うことにより、実際の肝臓に対する評価に近い結果を得ることができると考えられます。

そして、organを複数組み合わせることによって、体の中のシミュレーターを作れるのではないかというのが、organに複数形の「s」を付けたorgans-on-a-chipという考え方です（**図9**）。これは、複数の臓器の機能を発現させたチップを結合させるというものです。

では、なぜ「organ」から、複数形の「organs」にする必要があるのでしょうか。私たちが飲む薬はほとんどが小腸で吸収され、門脈を通って肝臓で代謝されて、分解されます。分解されたものが体中に回って、尿や、一部は便から体の外に出されます。もしこれと同じことをチップの上で行うことができれば、薬がどのようにして体内を巡っていくかを調べることができます（**図10**）。

そうすると、これはSFのような話になりますが、動物実験が不要になるのではないかと考えられているのです。これまでネズミやサルで行っていたものを、このチップで行うことができるようになるかもしれません。結果、種差の問題はなくなりますし、動物愛護にもなります。それがorgans-on-a-chipの大きな目的なのです。

図11の横軸は1アッセイあたりにかかるコスト、縦軸は試験に対する信頼性や、臨床試験との相関を示しています。矢印は現在の創薬プロセスです。現在は細胞アッセイの後に動物実験を行い、そこで有効性と安全性を確認した上でヒトへの臨床試験を行うという流れです。ここでの細胞アッセイとは、ペトリディッシュ上での実験を意味します。

しかし、ペトリディッシュの代わりにいろいろな臓器や組織の構造体を作るチップ（organ-on-a-chip、organs-on-a-chipなど）で評価できるようになれば、実験の信頼性や臨床試験との相関は高まることが予想されます。さらに、organs-on-a-chipを採用することでネズミやサルを実験に使わなくて済むかもしれません。そうなれば、現在の創薬プロセスを示す矢印が全体的に上に移動して、青色の点線で示した矢印のようになるのではないでしょうか。そのことによって、医薬品の開発が促進できるのではないか――こういうことを私たちは目指しています。

図6

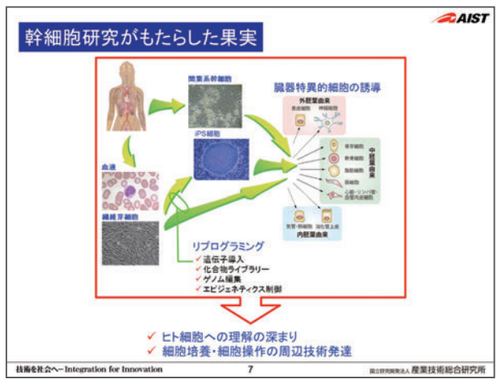


図8

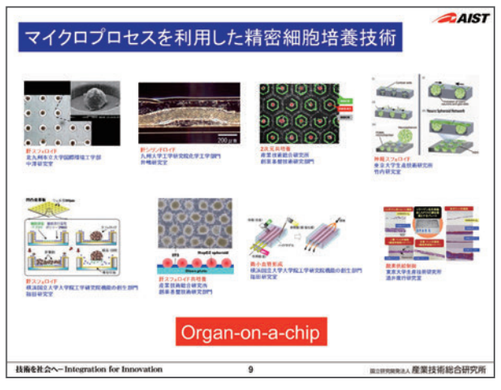


図7

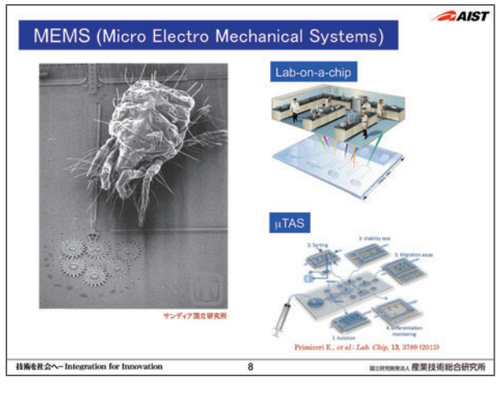


図9

図10

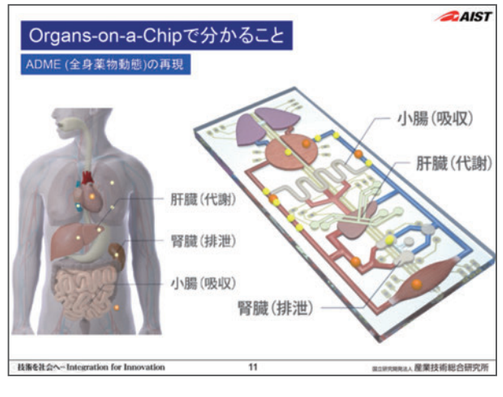
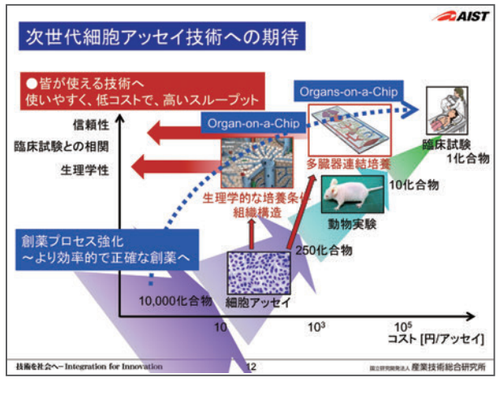


図11



講演 第２部

長船 健二

京都大学 iPS細胞研究所
教授

略歴

1996年３月
京都大学医学部 卒業
京都大学医学部附属病院 老年科(北 徹教授) 入局

1996年５月
市立舞鶴市民病院 内科

1996年10月
京都大学医学部附属病院 老年科

1997年４月
兵庫県立尼崎病院 腎臓内科

2000年４月
東京大学大学院理学研究科
博士課程(浅島 誠教授) 入学

2003年３月
同修了 理学博士取得

2003年４月
東京大学大学院総合文化研究科
(浅島 誠教授)
研究員

2005年４月
ハーバード幹細胞研究所/
ハーバード大学幹細胞再生生物学教室
(Douglas A. Melton教授)
客員研究員

2008年６月
科学技術振興機構(JST) さきがけ研究員
京都大学 iPS細胞研究センター 特任講師

2010年４月
京都大学 iPS細胞研究所 准教授

2014年10月～
京都大学 iPS細胞研究所 教授

慢性腎臓病に対する再生医療開発に向けたヒトiPS細胞から機能的な腎細胞と腎組織の作製

腎臓病の概要

腎臓はコーヒー豆のような形をしていて、腰のあたりに二つ付いている臓器です。その働きを簡単にいうと、生活で生じた毒素や余分な水分を尿として体外に捨てることです。

腎臓の中を細かく見ると、血液から尿をろ過する糸球体があります（**図1**左）。ろ過された尿は尿細管を通るのですが、尿細管は大事なものを体に再吸収してゴミだけを尿に捨てるという働きをしています。

腎臓の働きが悪くなると尿が出にくくなるので、毒素が体に溜まってしまいます。この状態を慢性腎臓病（CKD）といいます。CKDの患者さんは現在、日本に約1,300万人いるといわれています。成人の約7～8人に1人です。

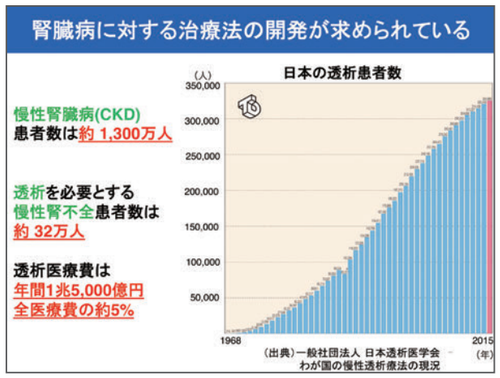
そして、CKDがさらに悪化すると慢性腎不全に至ります。腎臓病には治療法がなかなかなくて、慢性腎不全がさらに悪くなると、腎臓から体の中の毒素が捨てられなくなるため、血液透析といって週に2～3回クリニックに行き、ポンプによって血液を体の外に取り出して毒素のみを取り除く治療が必要になってきます。

血液透析を必要とする慢性腎不全の患者数は現在約32万人に上り、透析患者の数は年間約1万人ずつ増えています（**図2**）。そして、透析医療費は年間約1兆5千億円といわれており、これは全医療費の約5%に当たります。腎臓病は医学的のみならず、医療経済的な問題も生じているということがいえます。

腎臓病を完全に治す方法は腎移植くらいしかありません。ところが、移植となるとドナー不足という問題が常に関わってきます。約32万人の患者さんは32万個の腎臓があれば助かるのですが、ドナーは年間1,500人くらいというのが現状です。数が全く足りていないのです。

図1

図2



iPS細胞による二つのアプローチ

そこで、iPS細胞を用いてこの問題を解決したい――これが私の夢です。iPS細胞は、山中４因子を使って患者さん自身の細胞から作られる細胞で、ES細胞と同様に無限に増えることができ、また全身の細胞になることが可能です。さらに、ES細胞に関わる拒絶反応と倫理問題という２つの問題を解決できる細胞です（**図3**）。

iPS細胞を使った再生医療には、二つのアプローチがあると考えられます。一つは、どのような細胞や組織にもなることができ、しかも無限に増える特徴から、臓器の細胞あるいは組織を作り、それを移植して病気を治すというアプローチです。もう一つは、完全な臓器を新しく作って移植を行うというアプローチです。

腎臓病でいえば、iPS細胞から腎臓の細胞（腎細胞）を作り、これを移植して腎臓病の進行を遅らせるアプローチと、腎細胞から新しい腎臓を作って腎移植を行い、ドナー不足を解決するアプローチになります（**図4**）。

私の夢で最終的なゴールはもちろん後者のアプローチです。iPS細胞から新しい腎臓を無限に作ることができれば、透析治療を必要とする約32万人の患者さん全員を助けることができるからです。

しかし現在、iPS細胞からさまざまな細胞は作られるようになっていますが、臓器を作るとなると、サイズの問題や構造の複雑さの問題があるため非常に難しく、この最終ゴールはまだまだ遠い状況です。

ですから、私は最終ゴールの夢に向かって進む一方で、10年以内、可能であれば５年以内に腎臓病患者さんの役に立つことを実現させたいと考えています。それが、iPS細胞から作った腎細胞を移植して、病気の進行を遅らせるというものです。CKD患者さんが約1,300万人いて、悪化によって透析に至る患者さんが毎年約１万人ずつ増えていると言いましたが、病気の悪化を抑えることができれば、透析に至る患者さんの数を減らすことができます。透析は１回につき４時間くらいかかるので、透析をしないで済むのであれば、患者さんの生活の質も上がるでしょうし、一人の患者さんに年間約500万円、全体で約１兆５千億円がかかっている医療費に対しても、それを減らす効果があると期待されます。

iPS細胞から腎細胞を作る

現在、iPS細胞からはさまざまな細胞や組織を作ることができるようになりました。脳神経や心臓、血液の細胞などは比較的作るのが簡単です。一方、腎細胞はiPS細胞から作ることが特に難しい細胞の一つです。

難しい細胞を作る場合、研究者はまず発生の際に働く刺激について調べます。発生の仕組み（メカニズム）をまねして、同じような刺激を加えるということをするのです。

ヒトが母親のお腹の中で卵から赤ちゃんになり、大人になっていく発生の過程では、卵の細胞が赤ちゃんの腎細胞になる工程と、赤ちゃんの腎細胞が大人の腎細胞になる工程があり、それぞれに働く刺激が存在します（52ページ**図5**:緑色とピンク色の矢印）。iPS細胞は卵と同じようなものですから、緑の刺激を加えれば赤ちゃんの腎細胞になり、そこにピンク色の刺激を加えれば大人の腎細胞になると考えられます。ところが、これらの刺激自体が複雑で何なのかが不明であったため、研究が遅れていたのです。

緑色やピンク色の刺激は、物質的にはおおむねタンパク質（増殖因子または成長因子）か化合物です。つまり、タンパク質や化合物が何であるのかを

図3

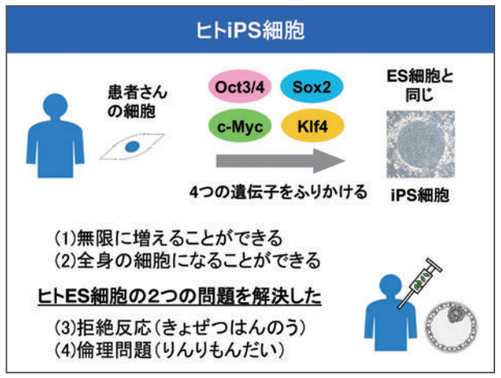
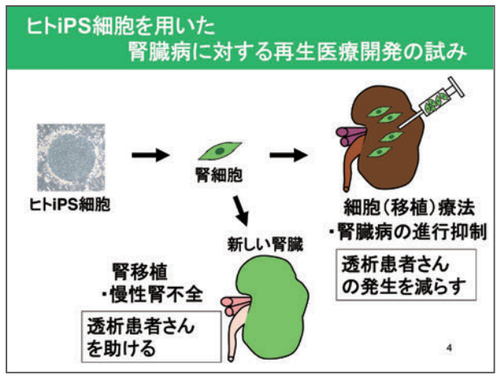


図4



つきとめて、それと同じものを、iPS細胞から大人の腎細胞に至る工程で加えるという研究が現在行われています。

そして、タンパク質と化合物が具体的にどういうものかは示しませんが、iPS細胞から赤ちゃんの腎細胞を作ることができるようになりました。**図6**中央の写真は赤ちゃんの腎細胞だけが緑色に染まるような特殊な染め方をしています。さらに、大人の腎細胞もできるようになっています。

このように、まだ完全ではなく、他の臓器と比べると遅れてはいますが、大人の腎細胞はだいぶできるようになっています。

一つ目のアプローチ

先ほど説明した二つのアプローチのうち、一つ目のアプローチ、すなわちiPS細胞から作った腎細胞を病気の腎臓に移植して腎臓病の進行を抑制するという研究について紹介します。

図7は急性腎障害のマウスに、iPS細胞から作った腎細胞を移植した試験の結果です。

腎臓の悪化を示す指標となる血液中のBUN（血中尿素窒素）、クレアチニンといった老廃物を見てみると、iPS細胞から作った腎細胞を移植したマウスでは、BUNもクレアチニンも上昇しないで抑えられているのが分かります。すなわち、腎細胞の移植によって腎機能の悪化を抑えられることが分かりました。

マウスの腎臓の組織を見てみます（**図8**）。矢印で示したピンク色の部分は障害されているところで、白い部分は腎細胞が壊れて細胞が少なくなっているところです。青くなっている部分は線維化といいます。

急性腎障害は数日単位で悪くなる腎臓病なのですが、iPS細胞から作った腎細胞を移植した組織が一番きれいで、その進行が抑えられていることが分かります。急性腎障害からCKDに移行することもあるので、急性腎障害を抑えることはCKDの進行を抑えることにもつながります。

二つ目のアプローチ

私の夢で最終ゴールである二つ目のアプローチ、すなわち、iPS細胞から完全な腎臓を作り腎移植をするというアプローチについて触れたいと思います。

先ほど示したように、iPS細胞から腎臓の基になる細胞（赤ちゃんの腎細胞）は作ることができます。それをある程度の大きさの塊にして刺激を加えます。腎臓はネフロン※が約100万個集まってできていますが、**図9**中央の写真はiPS細胞から作った腎細胞を使って作製した新しい腎臓です。白色の部分が糸球体で赤色と緑色が尿細管です。このように腎臓ができるのであれば、いますぐにでも医療に使えるのではと思われるかもしれませんが、この新しい腎臓の大きさは2～3mmほどしかありません。人間の腎臓は10cmくらいの大きさがあって、非常に大きいものを作るとなるとまだまだ改良が必要で、そのための研究を今後も続ける必要があります。

この2～3mmの腎臓をネズミの体内に移植しました。**図10**左の写真を見ると、糸球体と尿細管がきちんとできていることが分かります。しかも、注目していただきたいのは**図10**右の写真です。緑色が移植した先のネズミの血管なのですが、顕微鏡で詳しく見たところ、iPS細胞から作った糸球体とネズミの血管が組み合わさって尿がきちんとろ過されていることが分かりました。このことは、透析患者さんでも同様のことを実現する可能性が見えてきたことを示しています。

ろ過された尿をどうにかして体の外に捨てることができれば、透析からの完全な離脱は難しいものの、透析に毎週通う回数が減るとか、1回4時間の透析が2～3時間に短くなることはできるようになるかもしれません。これは患者さんにとっては非常に大事なことだと思っています。

血液から尿をろ過し、体の外に捨てることに関わる腎臓、尿管、膀胱、尿道などの臓器は、その基になる細胞が複雑で、二つ以上あります（**図11**）。一つは腎臓の基になる細胞で、これについては今まで述べてきた通りです。そして、もう一つの基になる細胞、すなわち尿管や膀胱の基になる細胞も最近作ることに成功しました。これらをうまく組み合わせて、尿をろ過し、それを膀胱で集めて体の外に捨てることを目指した研究を今後は進めていきたいと考えています。

※ ネフロン：糸球体とそれを囲むボーマン嚢を腎小体といい、この腎小体とそれに続く尿細管を合わせたものをネフロン（腎単位）と呼びます。ネフロンは腎臓の基本的な機能単位になっており、腎臓はネフロンが約100万個集まってできています。

図5

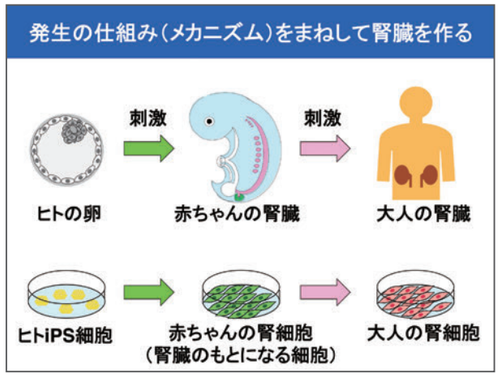


図6

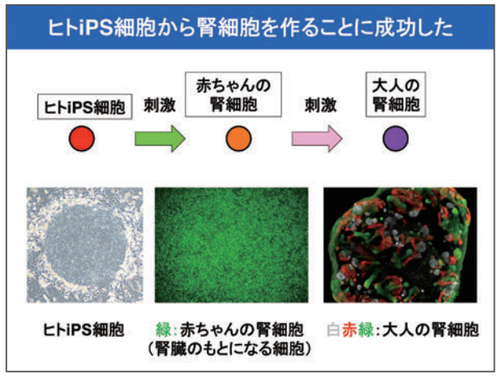


図7

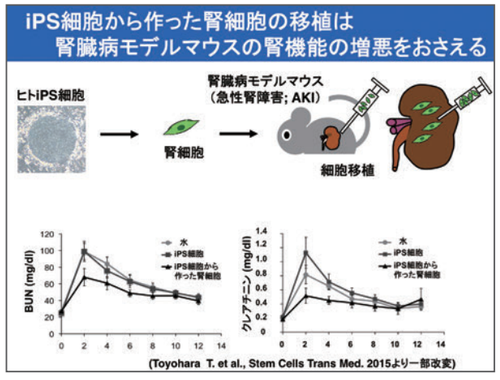


図8

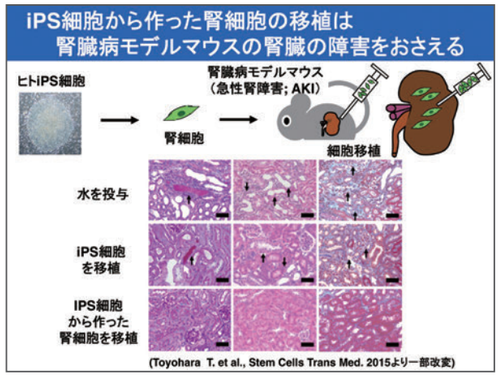


図9

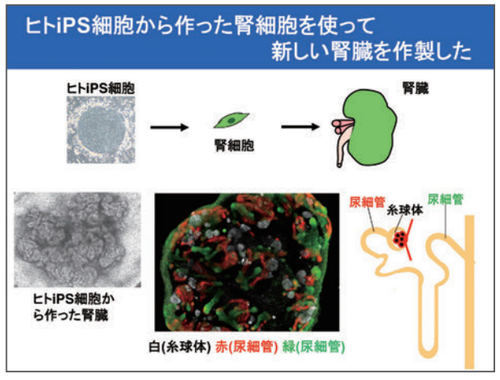


図10

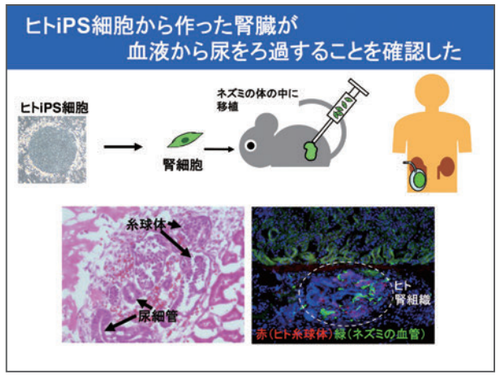
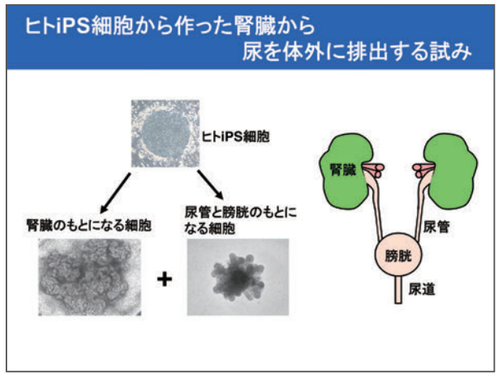


図11



講演第2部

閉会挨拶

菱山 豊

日本医療研究開発機構
理事

本日は平成29年度「AMED再生医療公開シンポジウム」にご来場いただき、また最後までご参加いただきましたことに厚く御礼申し上げます。

思い起こせば、2006年に山中伸弥先生がマウスのiPS細胞、そして2007年にはヒトのiPS細胞を樹立して幹細胞研究および再生医療研究に弾みがつきました。最近では、iPS細胞ばかりに予算を投入しているとの声も聞かれることがありますが、それは間違っています。iPS細胞の樹立によって新しい研究分野が切り開かれ、他の幹細胞研究も盛んになったのであり、こういった歴史を私たちは忘れてはいけないと思っております。

この10年間で再生医療研究が大きく進歩したことは、本日の成果発表にもあった通りでございます。また、大学や研究機関の研究成果が企業によって実用化されているもの、あるいは実用化を待つものが多数出てきております。さらに、iPS細胞を用いた病気の解明や創薬の研究が進んでいるということも、本日ご紹介があった通りでございます。

本日は、再生医療をめぐる倫理問題や患者さんの参加、市民とのコミュニケーションに関する講演もありました。再生医療を適切に進めるためには倫理的·法的·社会的課題に取り組むとともに、多くの方々からのご支持やご支援が必要であるということを改めて認識した次第でございます。

再生医療はこれまで順風満帆というわけではなく、いくつかの問題点も出てきております。私どもAMEDとしても、公正な研究を進めるため、研究者の教育用のさまざまな教材の開発等を支援しております。また、研究不正が起こらないようにするために各大学や研究機関の担当者が平素地道な活動をしているところで、AMEDとしてはそうした担当者たちのネットワークづくりも行っているところでございます。

10年前にはまだ夢でしかなかった再生医療は、本日お示ししましたように実現しつつあるところであります。AMEDといたしましても、基礎研究から医療の応用研究まで強力に支援をしていきたいと考えております。そのためには、皆さまの変わらぬご支援とご協力が必要であります。これからもどうぞよろしく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。

戦略推進部 再生医療研究課
https://www.amed.go.jp/program/list/01/02/