

目次

目次	1
「令和元年度 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
講演 1	「網膜再生医療のリスクとベネフィット」	12
	高橋 政代	
講演 2	「バイオ 3D プリンタを使って細胞だけで人工血管をつくる」	18
	中山 功一	
講演 3	「ヒューマン・オルガノイドが拓く新しい医療」	24
	武部 貴則	
講演 4	「iPS 細胞が変えていく免疫細胞療法」	30
	古関 明彦	
講演 5	「再生医療の研究成果を適切に患者さまのもとにお届けするには」	36
	畠 賢一郎	
特別講演	「iPS 細胞 進捗と今後の展望」	44
	山中 伸弥	
特別セッション	「PPI（患者・市民参画）と再生医療」	
	レクチャー「社会と一緒に未来をつくる」	52
	八代 嘉美	
	パネルディスカッション	55
閉会挨拶	梶尾 雅宏	65

ポスター集

ポスター紹介 目次	68
ポスター紹介	70

「令和元年度 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/RMsympo2019.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 YouTube の「日本医療研究開発機構 (AMED) 公式チャンネル」にてご覧いただけます。上記のウェブサイトにはリンクがありますのでご利用ください。

プログラム

13:00-13:05 主催者挨拶 末松 誠 (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／国立病院機構 名古屋医療センター 名誉院長)

13:15-14:55 講演

高橋 政代 (理化学研究所 客員主管研究員)

13:15-13:35 講演1 「網膜再生医療のリスクとベネフィット」

座長:赤澤 智宏 (再生医療実現プロジェクト プログラムスーパーバイザー／順天堂大学医学部 教授)

中山 功一 (佐賀大学 医学部附属再生医学研究センター 教授)

13:35-13:50 講演2 「バイオ3Dプリンタを使って細胞だけで人工血管をつくる」

座長:片倉 健男 (再生医療実現プロジェクト プログラムオフィサー／国立医薬品食品衛生研究所薬品部 客員研究員)

武部 貴則 (東京医科歯科大学 統合研究機構 先端医工学創成研究部門 教授)

13:50-14:05 講演3 「ヒューマン・オルガノイドが拓く新しい医療」

座長:岩間 厚志 (再生医療実現プロジェクト プログラムスーパーバイザー／東京大学医科学研究所 幹細胞治療研究センター 幹細胞分子医学分野 教授)

14:05-14:20 休憩

古関 明彦 (理化学研究所 生命医科学研究センター チームリーダー)

14:20-14:35 講演4 「iPS細胞が変えていく免疫細胞療法」

座長:小澤 敬也 (再生医療実現プロジェクト プログラムスーパーバイザー／自治医科大学 免疫遺伝子細胞治療学(タカラバイオ)講座 名誉教授／客員教授)

畠 賢一郎 (再生医療実現プロジェクト プログラムオフィサー／日本再生医療学会 理事)

14:35-14:55 講演5 「再生医療の研究成果を適切に患者さまのもとにお届けするには」

座長:中西 淳 (再生医療実現プロジェクト プログラムオフィサー／武田薬品工業株式会社 T-CiRAシニアリサーチアドバイザー)

14:55-15:25 特別講演

山中 伸弥 (京都大学 iPS細胞研究所 所長／教授)

14:55-15:25 特別講演 「iPS細胞 進捗と今後の展望」

座長:末松 誠 (日本医療研究開発機構 理事長)

15:25-15:45 舞台変更・休憩

15:45-16:40 特別セッション (IPPI (患者・市民参画) と再生医療)

八代 嘉美 (神奈川県立保健福祉大学 教授／慶應義塾大学 医学部 訪問教授)

15:45-15:55 レクチャー 「社会と一緒に未来を作る」

パネルディスカッション

モデレータ 八代 嘉美 (神奈川県立保健福祉大学 教授／慶應義塾大学 医学部 訪問教授)

山中 伸弥 (京都大学 iPS細胞研究所 所長／教授)

高橋 政代 (理化学研究所 客員主管研究員)

15:55-16:40 パネリスト 畠 賢一郎 (再生医療実現プロジェクト プログラムオフィサー／日本再生医療学会 理事)

東島 仁 (山口大学 国際総合科学部 准教授)

坂井 めぐみ (立命館大学 衣笠総合研究機構 専門研究員)

16:40-16:45 閉会挨拶 梶尾 雅宏 (日本医療研究開発機構 理事)

ポスター展示・解説 (ポスター展示 12:00-18:00)

16:45-17:30 ポスター解説



講演録

主催者挨拶



末松 誠

日本医療研究開発機構 理事長

皆様、こんにちは。本日は「あなたとつくる、再生医療の今とこれから」ということで、多数ご参集いただきまして、誠にありがとうございます。

AMED はこの 3 月いっぱい、発足してちょうど 5 年になります。われわれは国民の皆さんから頂いた貴重な税金を使って、研究費を配るだけではなく、専門家のチームでしっかりした審査を行い、その審査のプロセスを全部記録に残し、透明性のある形で皆様から頂いているお金をどのように世の中に役立てるかをしっかり果たす場所であります。そのようなポリシーの下、患者さんやご家族のために 1 分 1 秒でも早く成果を配ることをミッションとして 5 年間やってまいりました。

そのような中で、1 人の研究者の努力ではどうしてもできないことを幾つかやってまいりました。一つに厚生労働省関係の難病の研究がございます。難病に関しては、例えば、10 万人、あるいは 50 万人、100 万人に 1 人というように数は非常に少ないのですが、皆様に考えていただきたいのは、地球全体で同じ病気の人が何人いるかと考えると、非常にたくさんの患者さんがいるはずで、残念ながら世界中でデータをまとめる仕組みにはまだなっていませんが、AMED はこれまで 5 年間、そのためのプログラムをオペレーションしまして、約 600 の疾患、日本のデータだけですと数人の患者さんしかいないような疾患でも、たくさんの国と協力して、データシェアリングというのをやりますと、結構な数の患者さんになってきます。そうすると企業が手を挙げて、そのための治療法を開発するというような循環が回るように努力してまいりました。

今日はこの後、山中先生のお話も伺えると思うのですが、京都大学 iPS 細胞研究所 (CiRA) で行っております再生医療用 iPS 細胞ストックの開発拠点というのがございますが、その事業もそのようなものの一つで、ここで作られた医療用の iPS 細胞を、どのようにいろいろな場所で使えるようにするか、私どもも微力ながらお手伝いをしていきたいと考えています。

AMED としては研究者の皆さんと情報共有を行い、そして患者さんのご協力も頂いて、研究開発を進めていくというスタンスを、これからもとっていききたいと考えております。そのような意味で、今日の再生医療のシンポジウムには非常に期待しておりますので、最後までぜひお楽しみいただければと思います。

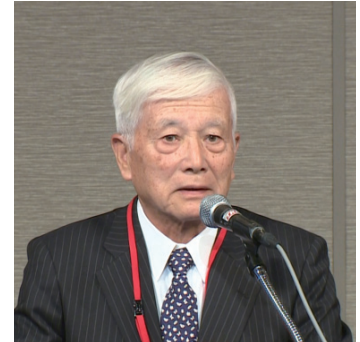
事業説明

さいとう ひでひこ
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
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



事業説明

AMED の再生医療事業の概要

再生医療は、けがや病気でなくなったり、あるいは機能を失った細胞を体外で幹細胞から作った新しい正常な細胞や組織に置き換えることを目指す医療です。幹細胞には2種類ありまして、体性幹細胞とES細胞、iPS細胞があります(図1)。体性幹細胞は、私たちの体の各組織にある細胞で、その特徴は1種類のその組織の細胞にしかありません。例えば、筋肉の幹細胞の筋芽細胞を増やして心不全に使う。間葉系幹細胞を増やして脊髄損傷やGVHDに臨床応

用する。あるいは膝の関節の滑膜の幹細胞を増やして半月板損傷を治す。あるいは皮膚の細胞をやけどの治療に使うということで、既に五つの疾患について保険適用されております。体性幹細胞の方が研究の歴史が長いため、はるかに進んでおります。

一方、ES細胞やiPS細胞の特徴は、いろいろな細胞になる能力を持っておりまして、神経、心筋、網膜、角膜、肝臓、血小板に分化させて、それを増やしてここにありますがような疾患に使うわけです。再生医療の一番の特徴は、生きた細胞を使うという点にあります。ここがいろいろな低分子化合物を使う治療とは違うところで、生きた細胞なので寿命が

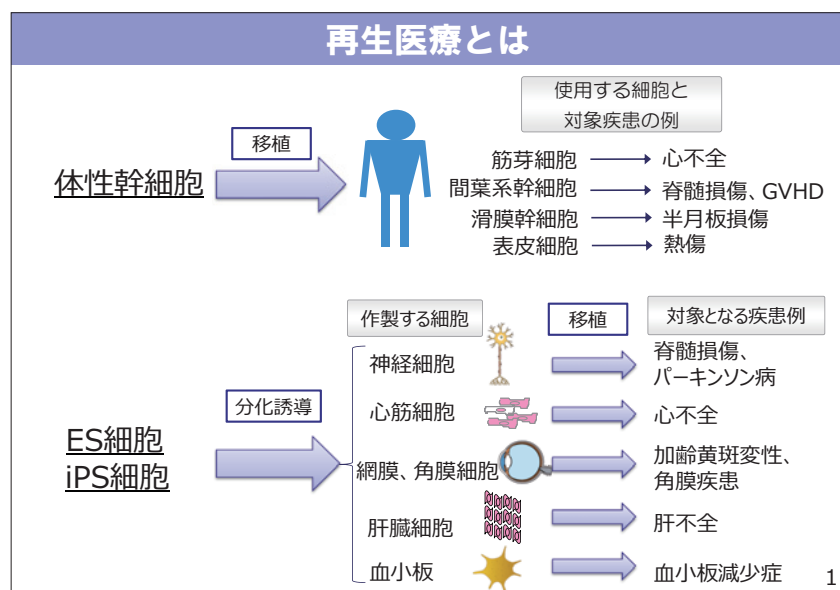


図1

あります。1 週間、長くても 10 日ぐらいしかもちません。そこに再生医療を実用化するときの最大の課題があるわけです。

AMED の再生医療実現プロジェクト

俯瞰図です（図2）。二本の柱がありまして、上段が細胞医療としての再生医療、下段が創薬への活用です。色分けは緑が文部科学省、赤が厚生労働省、青が経済産業省です。ご覧のように左の基礎・応用研究から非臨床、臨床研究へと進みます各段階で、切れ目なく支援を行いまして、1日でも早い実用化を目指すわけです。

免疫拒絶反応の少ないタイプの iPS 細胞を正常なドナーの方から作ってストックしておきます。またそのための基礎的な研究も併せて行っております。そしてそれをここにあります各臓器別に、例えば、心臓、肝臓、脾臓に提供して、それぞれの臓器を作ってもらい移植する。また関連して、例えば、培養装置の開発、培地の開発などさまざまなテーマがあります。ここで一番大事なのは、再生医療は全く新しい医療ですので、生命倫理的な側面、あるいは規制面、例えば、特許の問題などへの支援も AMED が行っております。

厚生労働省の研究事業

ヒトに応用するためには、さらに安全性の確保も必要ですし、作った細胞組織をどうやって、どこに移植するかということも大事です。そのようなことを行っております。(図4)

同時に、全国的にいろいろな大学や研究所で、

文部科学省のプロジェクト

このプロジェクトでは（図 3）、京都大学の iPS 細胞研究中核拠点で、先ほど出てきましたような

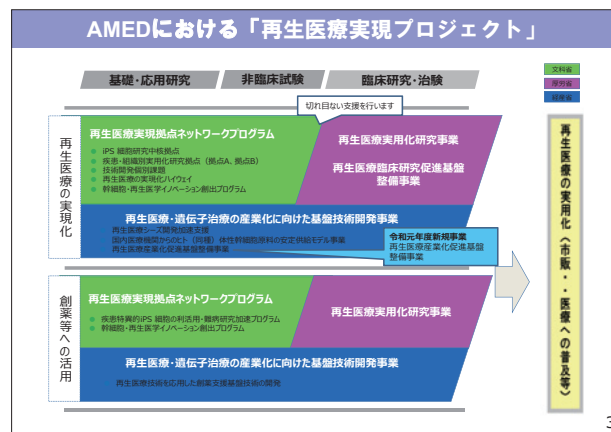


图2

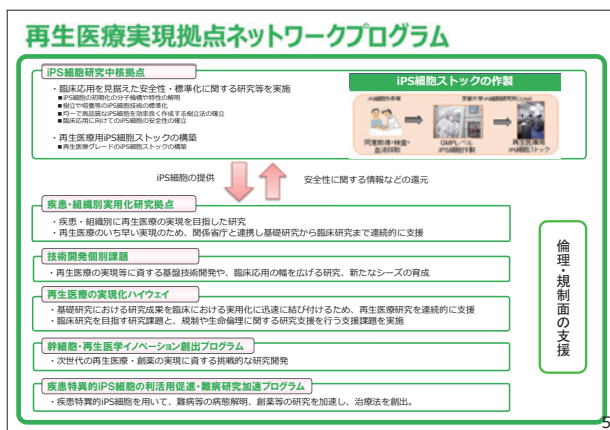


图3

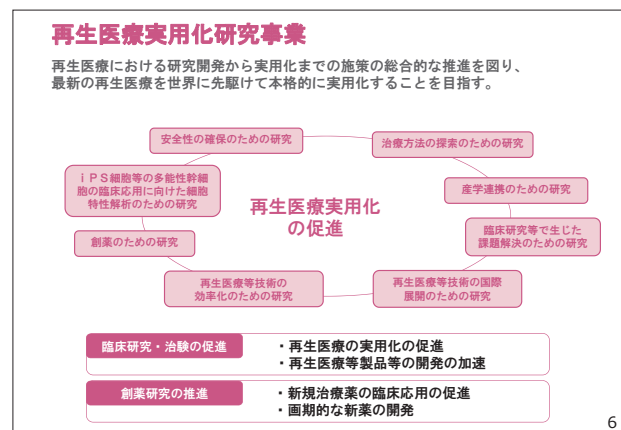


图4

再生医療の研究が行われておりますが、その共通基盤を支えるナショナルコンソーシアム事業も支援しております（図5）。ここでは、例えば、技術的な支援、人材の教育、それから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が作られています。

経済産業省の予算による事業

再生医療を広く普及させるためには（図6）、安全で高い品質を持つ細胞を、大量に安いコストで製造する必要があります。そのための研究がここで行われております。また、この開発事業におきましては、企業の協力、企業との連携が不可欠です。

今までの成果がここにあります（図7）。再生医療については、臨床段階への移行数、製造販売承認件数、先駆け審査指定制度。それから創薬への応用では、六つの疾患について候補品の同定、また健康な人、あるいはいろいろな病気の方から疾患特異的なiPS細胞を作って、これを理研のバイオバンクへ寄託したものがこれだけあります。

具体的な例

まず、パーキンソン病に対する他家の iPS 細胞ですが（図 8）、平成 30 年 10 月に 1 例目が行われてから、現在まで 3 例に実施されております。またヒトの iPS 細胞から軟骨を作る、それから血小板を作るという臨床研究も、間もなく開始される段階

です。さらに先ほどの免疫拒絶されることのより少ない、リスクの少ない iPS 細胞を作る基礎的な技術も研究されております。

さらに今までのストックを用いた臨床研究です(図9)。この後お話があると思いますが、神戸理研の高橋政代先生の加齢黄斑変性に対する臨床研究、それから大阪大学の心不全に対する臨床研究、同様に角膜の上皮細胞に対する臨床研究、さらには慶應大学では間もなく脊髄損傷に対するiPS細胞由来の神経細胞の移植が行われようとしております。

主なものを挙げました (図 10)。約 14 ~ 15 あるのですが、臨床研究と治験はどう違うかということ、いずれもヒトへの応用ですが、臨床研究は医師法の下に、医師の裁量権で行う研究です。一方治験は、企業が製品を製造して販売する許可を得るための研究です。この 14 くらいの中の約半分が体性幹細胞を用いるものです。例えば、代表的なものは、東京医科歯科大学の炎症性腸疾患に対する再生医療です。後ほどお話があると思いますが、佐賀大学では人工血管を作っております。それからさらに治験段階にあるものとしては、ES 細胞を使って、非常にまれな小児の難病を治療しようということで、わが国唯一の ES 細胞を用いた臨床応用があります。

今後の可能性と課題

大きな可能性があります。しかし、安全性を含めて、技術を検証しなければいけません。iPS 細胞については（図 11）、対象疾患、患者の状態によりリスク／ベネフィットを考えて使用します。iPS 細胞はがん化するのではないかなというようなことも

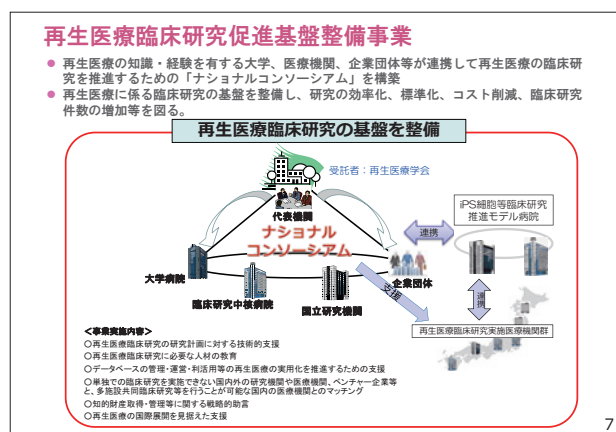


图5

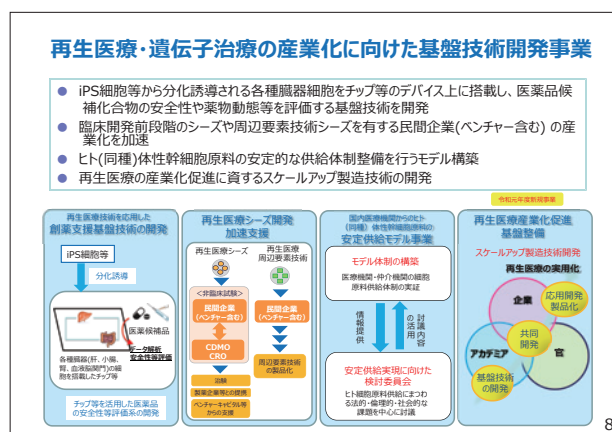


图6

一部で報道されておりますが、そこはがん化しないような細胞を作ってやるということです。それから、患者さん自身から iPS 細胞を作って分化して使おうとしますと、お金も時間もかかり過ぎます。従って、広く普及するためにはどうしても他人のものを使わなければいけません。ES 細胞については、やっと臨床応用が始まりました。いずれの幹細胞につきましても課題があります。第一は、3 次元で複数の細胞からなる臓器、例えば、肝臓や腎臓を作るのは技術的にまだ困難です。それからもちろん再生

医療以外にも他の治療がいろいろあるので、既存の治療法に対して有効性、安全性、それからコストの面で勝てるかということも重要です。さらに現在一番必要なことは人材の育成で、規制対応、生物統計家、細胞培養施設の指導者、あるいは再生医療は今、特定認定再生医療委員会で許可を得ることになっておりますが、その委員会の質が全国でまだばらばらであるということで、その質の向上が求められております。

「再生医療実現プロジェクト」のこれまでの成果

□ 再生医療

- 臨床段階への移行数 **42件** (H25~H30年度の累計)
- 製造販売承認件数 **5件** (現時点)
- 先駆け審査指定制度 **9件** (H31.2時点)

□ 創業への応用

- 開発候補品の同定 **6疾患** (H28.5時点)
- AMED再生事業で樹立、理研BRCへ寄託した細胞
 - 疾患特異的iPS細胞 **約550症例** (H30.1時点)
 - 健康人由来iPS細胞 **約60症例** (H30.1時点)

9

基礎研究・臨床試験の代表例

パーキンソン病に対する他家iPS細胞を用いた臨床試験
(京都大学・高橋 淳 教授)
※脳動脈硬化、脳の組織の一部(黄斑)に障害が起る能力等が低下する疾患
➢パーキンソン病に対して、他家由来iPS細胞からドーパミン神経前駆細胞を作製し、移植する臨床試験(予定症例数:7例)
➢平成30年10月に1例目の手術を実施

ヒトiPS細胞由来軟骨(particle)の開発
(京都大学・栗本 龍行 教授)
➢iPS細胞から良質な軟骨を大量に製造する技術の開発に成功
➢品質管理体制を構築するとともに、実験動物に移植し、関節内で軟骨として機能すること(治療効果)等の確認実施
➢臨床研究開始予定

血小板減少症に対する自家iPS細胞由来の血小板輸血に関する臨床試験
(京都大学・江藤 浩之 教授)
➢再生不良性貧血(骨髄)に伴う血小板減少症に対して、自己由来iPS細胞から血小板を製造し、輸血する臨床試験
➢血中の細胞数が減少する患者
➢平成30年5月に厚生科学審議会 再生医療等評価部会において了承(予定症例数:1例)

ゲノム編集技術で拒絶反応のリスクが少ないiPS細胞を作製
(京都大学・栗本 龍行 教授)
➢キラーT細胞にNK細胞両方からの拒絶反応を抑制し、移植細胞の作製を可能
➢12種類の遺伝子編集で日本人のゲノムに近づけ、世界的な利用への基盤を構築

10

再生医療用iPS細胞ストックを用いた臨床試験の代表例

加齢関連疾患に対する他家iPS細胞を用いた臨床試験
(理化学研究所・高橋 政次 プロジェクトリーダー)
※加齢に伴い、脳の組織の一部(黄斑)に障害が起る能力等が低下する疾患
➢加齢関連疾患に対して、健康人ドナー(他家)由来iPS細胞から網膜色素上皮細胞(RPE)を作製し、移植する臨床試験
➢平成29年に予定症例数(5例)の移植を実施
➢1年間の経過観察を経て、安全性を確認

心不全に対する他家iPS細胞を用いた臨床試験
(大阪大学・澤 秀樹 教授)
➢重症心不全に対して、他家由来iPS細胞から心筋細胞シートを作製し、移植する臨床試験
➢平成30年5月に厚生科学審議会 再生医療等評価部会において計画が条件付きで了承(予定症例数:3例)

角膜上皮幹細胞症候群に対する他家iPS細胞を用いた臨床試験
(大阪大学・西田 孝二 教授)
※角膜上皮幹細胞が減少し、角膜上皮の幹細胞が傷つき、新しい角膜上皮を供給できず視力低下をきたす角膜疾患の総称
➢角膜上皮幹細胞症候群に対して、他家由来iPS細胞から角膜上皮細胞シートを作製し、移植する臨床試験
➢令和元年7月に1例目の手術を実施

重症性閉鎖性骨髄損傷に対する他家iPS細胞を用いた臨床試験
(慶應義塾大学・前野 愛之 教授 中村 龍也 教授)
※外傷や炎症等によって、脳と脊髄をつなぐ神経の束が損傷し、麻痺を生じる疾患。重症性閉鎖性骨髄損傷2~4例
➢重症性閉鎖性骨髄損傷に対して、他家由来iPS細胞から神経前駆細胞を作製し、移植する臨床試験
➢平成30年11月27日に、慶應義塾特定認定再生医療等委員会において、第1例再生医療等提供計画が条件付きで認められた

11

今後の可能性と課題

□ 再生医療：
✓ 大きな可能性
✓ 安全性を含め、技術の検証段階

□ iPS細胞：
✓ 対象疾患、患者の状態によりリスク・ベネフィットを考慮して使用する
✓ 広く普及するためには、同種(他家)移植も必要

□ ES細胞：
✓ 我が国でも臨床応用が始まりつつある

□ いずれの幹細胞についても下記の課題がある：
✓ 3次元の複数の細胞からなる大きな組織・臓器の作製の技術的困難、コスト
✓ 既存の治療法に対する有効性、安全性、コスト面での比較
✓ 再生医療に必要な人材(規制対応、生物統計家、細胞培養施設管理責任者等)の確保、特定認定再生医療等委員会の質の向上

13

最近の主な進展 (2018~2019年度)

■ 再生医療

● 臨床研究段階

研究課題名	代表研究者	疾患
同種血小板輸血療法の上市に向けた開発	京都大学 江藤教授	血液疾患
難治性唾液腺萎縮症に対する高機能細胞治療薬E-MNOCに関する臨床試験	長崎大学 朝比奈教授	難治性唾液腺萎縮症
自家腸上皮幹細胞移植による炎症性腸疾患の粘膜再生治療に関する研究	東京医科大学 高田教授	潰瘍性大腸炎
革新的ハイパッド細胞療法の創出を目指した研究	大阪大学 金田教授	卵巣癌
重症性閉鎖性骨髄損傷に対するiPS細胞由来神経前駆細胞を用いた再生医療	慶應大学 中村教授	重症性閉鎖性骨髄損傷
iPS細胞由来角膜上皮細胞シートのfirst-in-human臨床試験	大阪大学 西田教授	角膜上皮幹細胞症候群
自己脂肪細胞幹細胞及び多血小板血漿を用いた歯周組織再生医療技術の妥当性及び提供方法の検討	順天堂大学 飛田准教授	歯周病
バイオ3Dプリンタを用いた造形した小口径Scaffold free細胞人工血管の臨床試験	佐賀大学 中山教授	人工血管

● 治験段階

研究課題名	代表研究者	疾患
重症高アンモニア血症を生じる尿素サイクル異常症に対するヒト胚性幹細胞(iPS)細胞由来再生医療等製品に関する医師主導治験	国立成育医療研究センター 研究所 梅澤副所長	重症高アンモニア血症
パーキンソン病、脳血管障害に対するiPS細胞由来神経細胞移植による機能再生治療法の開発	京都大学 高橋教授	パーキンソン病
重症心筋症に対するヒトiPS細胞由来心筋細胞シート移植による治療法の開発	大阪大学 澤教授	心不全
同種幹細胞由来間葉系細胞を用いた重症急性肝臓病移植片対宿主病に対する医師主導治験を目指した研究	東京大学 長村准教授	GVHD
同種歯根膜由来間葉系幹細胞シートによる歯周組織の再建	東京医科大学 若田教授	歯周疾患

12

網膜再生医療のリスクとベネフィット

たかはし まさよ
高橋 政代

理化学研究所 客員主管研究員

略歴

1986年	京都大学医学部卒業
1992年	京都大学大学院医学研究科博士課程(視覚病態学)修了
1992～1994年	京都大学医学部附属病院眼科 助手
1995～1996年	アメリカ・サンディエゴ ソーク研究所研究員
1997～2001年	京都大学医学部附属病院眼科 助手
2001～2006年	京都大学医学部附属病院探索医療センター開発部 助教授
2006～2012年	理化学研究所 チームリーダー
2012～2019年	理化学研究所 プロジェクトリーダー
2019年～現在	株式会社ビジョンケア 代表取締役社長



網膜の再生医療

再生医療にはいろいろな細胞の材料があります。(図1) 大きく分けると、移植する細胞が生み出す物質が周りを助けて再生するものと、失われた細胞の代わりになるという置き換える治療に分かれます。世界的にされているのは、例えば、骨髄の間葉系の幹細胞を点滴して、その栄養因子で治すというような、ファクターの方、物質の方を使う、薬のような治療が多いのですが、AMEDで育てていただいた治療の多くが、悪くなった細胞を置き換えるという、本当に再生しようというような治療です。そうしますと、手術も絡んできますので、細胞だけの話をしている治療にはなりません。

AMEDの再生医療研究は、医療を知っている人たちが中心になって動かしており、これは日本の非常に特徴的な、海外にはない状態です(図2)。海外は最初から企業の方が売れる細胞を作るというような形で進めていますが、日本は基礎研究と臨床を共に知っている者が進めており、図2は、既に日本の臨床で行われたものです。パーキンソン、われわれの網膜、心臓、脊椎。臨床研究という医師主導で行っております、レベルは非常に高いので、いわば治験のフェーズIという、iPSを使った安全性確認のプロジェクトが既に六つ走っています。こういう国は他にありません。

最大の特徴である基礎研究、ビジネスというか事業化と本当の治療になるところの両方を見据える位置にいる者が作っているということで、バランスの

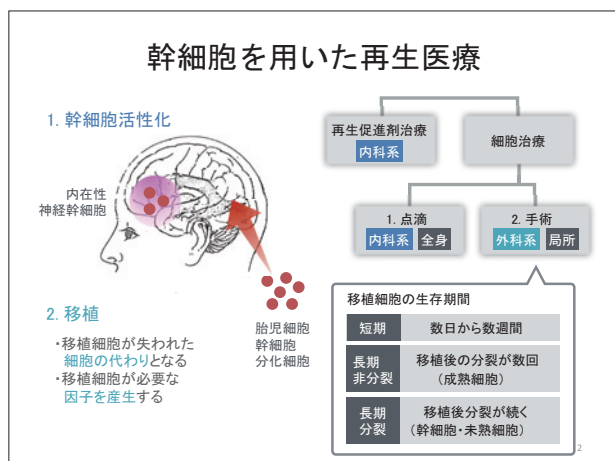


図1

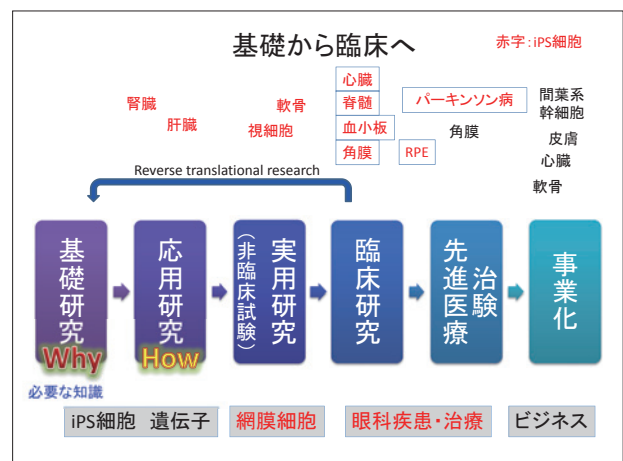


図2

いい治療になっていくのではないかと考えております。段階はありますが、多くが臨床研究まで到達し、ここで患者さまの治療をした上で、Reverse translational research という、もう一度基礎研究に戻って、改善し、どんどんいい治療にしていくというサイクルを回しております。これは日本の法律が持っている特徴です。

ガートナーのハイプ・サイクル

話が変わります。ガートナーのハイプ・サイクルというのがありまして、あらゆるイノベーション、新しい技術というのは、このサイクルに乗るといわれています（図3）。新しい技術ができると、期待が一挙に高まります。iPS で全部治る、何でも治るというようなイメージで、今まで語られたこともあるかもしれませんが、しかし、その技術が成熟してくると、思ったほどではないね。夢のような治療にはならないねという現実が見えてきます。今、iPS や再生医療はその域に達しておりまして、成熟してきたという意味でもあるのですが、現実としての課題も見えてきております。

私がアメリカに留学したとき、遺伝子治療でこのサイクルを見ておりました。70年代、80年代、夢の治療といわれた遺伝子治療が、90年代バッシングされ、非常に低調になった。海外では本物が生き残り、網膜などでは、失明するはずだった方が治るという遺伝子治療が続々と出てきております。日本はその当時、遺伝子治療をただただたたいて、ゼ

口までたたきました。そういうお国柄でもあり、再生医療は注意が必要なのではないかとも感じています。本当の治療はどれなのかを見極めてしっかりと歩みを進めなければいけないと思っております。基礎研究だけでなく、産業だけでなく、臨床あるいは患者さん側から見た治療の作り方をしなければいけない。世界的に再生医療の学会はたくさんありますが（図4）基礎研究者が中心の学会、企業が中心の学会と分かれております。話す内容や興味分野が違い、基礎研究の場合は遺伝子の話ばかり、企業の学会は大量生産の話ばかりなどです。日本の再生医療学会は真ん中の人たちが臨床から見た観点でやっておりますので、リスク／ベネフィットを考え患者さんにとって一番いい治療はどういうものかというのを考えているように思います。

リスク／ベネフィット

リスク／ベネフィットを、ご紹介します。再生医療は、細胞という生ものを使うというお話がありました。細胞というのは一定のものではなくてどんどん変わっていくものです。細胞には変化するリスクというのがあります（**図5：次ページ**）。もう一つ難しいのは、細胞だけではなくて、手術が関わるので手術のリスク、治療全体としてのリスクも考えなければいけません。一つ、医療者から見て思いますのは、これらが「危ないよ。リスクがあるよ」と言うことによって足踏みしてしまう、治療が遅れるリスクをすごく感じます。毎週外来をやっております

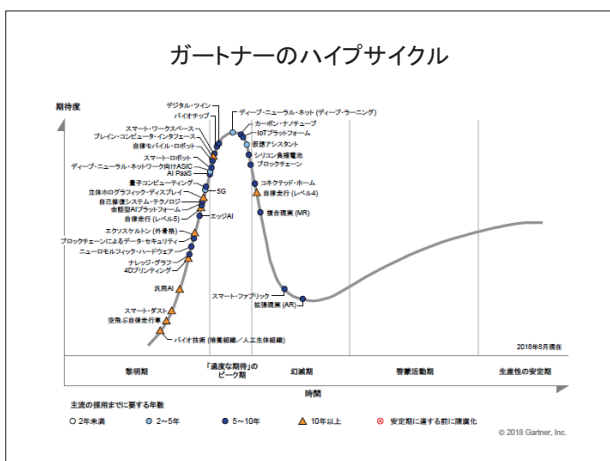


图3

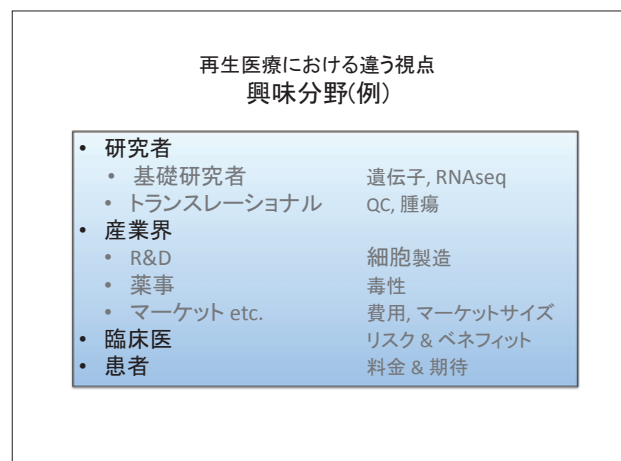


図4

が、刻々と悪くなっていく患者さんに、「いつできますか」と毎週聞かれます。リスクがあるからといって足踏みをしていると、失う時間がとても大きなリスクのように見えております。どのリスクが本当に重要で回避しなければいけないのか、それほど気にしないでいいか、見極める必要があります。難しいのですが、患者さん方に理解していただくことが一番重要で、患者さんの立場から、そのリスクは引き受けられるか、あるいは駄目かという判断もしていただく必要があるかと思います。

RPE 細胞移植

先ほど iPS 細胞の遺伝子異常の報道などがあったと言われましたが、私たちが 1 例目の細胞移植するとき、既に分かっていました。iPS 細胞にかかわらず、どのような細胞でも培養していれば遺伝子が変わります。変異が起こります。自分たちの体の中

でも日々異常が起こっていて、がんの細胞がどんどん生まれていますが免疫が攻撃して治しているというように、常に遺伝子異常があります。私たちが遺伝子診断をしていて知っているのは、正常な人などどこにもいません。正常な iPS などありません。必ず遺伝子異常はあると思って事に当たっています。例えば、iPS 細胞の塊の中に (図 6)、がんの遺伝子に異常がある細胞がまざっている場合も起こります。培養しているうちに増えたり減ったりします。最終的に必要な細胞だけをきちんと選んで、必ず安全な細胞にする。iPS ができてから 1 例目までの 5 年間でわれわれが繰り返したことです。

最終的にできた細胞はきちんと網膜の細胞になっており、安全であるということを確認し(図 7)、がんにならないということを徹底的に見た後、それがクリアされたから臨床にいつているわけです。遺伝子の異常があるという最初のスタートだけで、小さな石ころのリスクのことばかり見つめていると進めません。実は臨床にいくまでに、治療す

細胞治療のリスク

1. Cell risk – gene mutation etc.
細胞のリスク 遺伝子変異 etc.
2. Treatment risk – Immune suppression
治療のリスク 免疫抑制剤、手術手技
3. Patients' risk – deterioration risk
患者の持つリスク 不作為リスク(疾病の増悪)

図5

iPSC コロニーのHeterogeneity

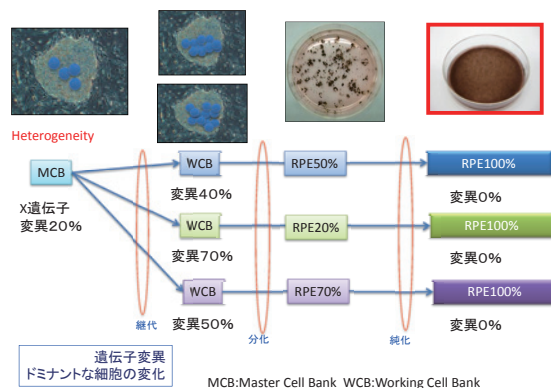


図6

過去の造腫瘍性試験

免疫不全マウスを用いた造腫瘍性の安全性評価試験

- NOD-SCID, NOGマウスにマトリゲルに包埋した細胞を移植することにより高感度で造腫瘍性を検出
- PA-1細胞、Hela細胞などの腫瘍細胞では、約10個の細胞で腫瘍形成が観察されている。

→極めて高感度のアッセイ系



	iPS作製方法 (遺伝子導入ベクター)	最終的なRPE製造・品質管理工程との差異
一次安全性試験 2010年11月～2011年9月	レトロウイルス、 センダイウイルス	大きい(原材料、製造方法、製造施設に顕著な差異)
二次安全性試験 2011年2月～2012年4月	プラスミド (shp53)	小さい(原材料、製造方法、製造施設に顕著でない差異)
三次安全性試験 2012年3月～2012年10月	プラスミド (Glis1)	最終的な製造・品質管理工程とほぼ同じ
追加試験 2012年4月～2013年1月	プラスミド (Glis1)	最終的な製造・品質管理工程とほぼ同じ
四次安全性試験 2012年12月～	プラスミド (Glis1)	最終的な製造・品質管理工程とほぼ同一

図7

第1弾 臨床研究

自家iPS-RPE 細胞シートによる加齢黄斑変性治療

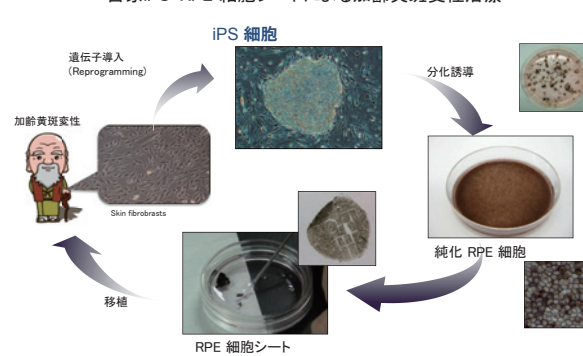


図8

るまでもっと大きな岩があるのだけれど、このような状況では、進めないということになってしまいます。

遺伝子と聞くと怖いというようなイメージがあるのかもしれませんが、誰でも遺伝子の異常は持っており、いかに安全にするかということを、日々やっていると思ってください。

遺伝子診断

1 例目の症例は無事終わりました (図 8)、患者さん本人から作った iPS 細胞を網膜にして患者さんに戻すという治療をしました。もう 5 年たっておりますが、移植した細胞はずっと同じ形で残っており (図 9)、移植した細胞が 5 年間残っている治療は、世界でもめったにないことです。視力は落ち着いて、それまでの注射の治療は完全にやめられる状況になっております。5 年たっても色素上皮は上に

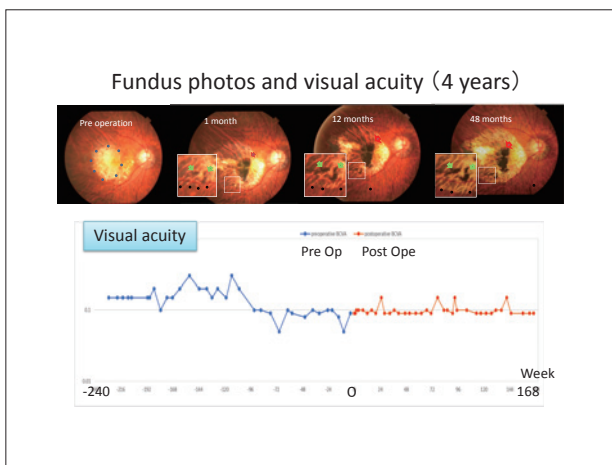


図9

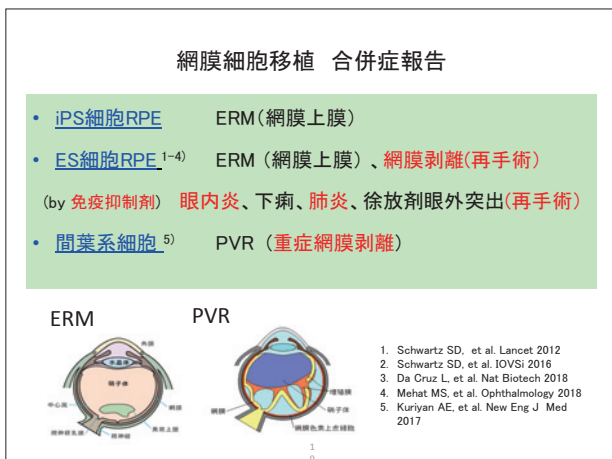


図10

乗っている網膜の細胞を守って働いているということもきちんと観察できており、1 例ではありますが、iPS から作った細胞がきちんと働く、生き残るということを実に証明できた症例でした。

当時、iPS 細胞はがんになるのではないかと、危険だと思われていましたが、一方安全だと思われていたのは脂肪から採った幹細胞です、おなかの脂肪吸引の幹細胞を、同じ網膜の病気に注射したマイアミのクリニックが、失明者を続々と出したという事件もありました。これから分かることは、細胞は危険・安全というだけでは話は進みません。手術が安全なのか、全体で安全にしなければいけません。既に網膜では ES を使った治療の結果がたくさん出ております (図 10)。何十人もの患者さんが治療されております。合併症をリスクマトリックスに置いてみました (図 11)。リスクはある／なしではなくて、リスクがしばしば起こるのか、めったに起こらないのか、どれくらい大きなリスクなのか、きちんとマトリックスにして考え対処しなければいけません。1 例目のときにがんになるのではないかとものすごく言われましたが、リスクはほとんどゼロでした。頻度は低く、われわれは手術による合併症の方が心配でした。世間の話し合いはどうしてもこちらばかり目が行ってそこではないという議論にどうしても陥りがちです、高齢者の方は、細胞よりも免疫抑制剤の方が危ないということもあるわけです。

もう一方、ベネフィットマトリックスというものもあります。どれくらい効くのかということで、チャンピオンデータと言いますが、効いた人の話だけを聞いていては駄目です。例えば、ES 細胞で作った

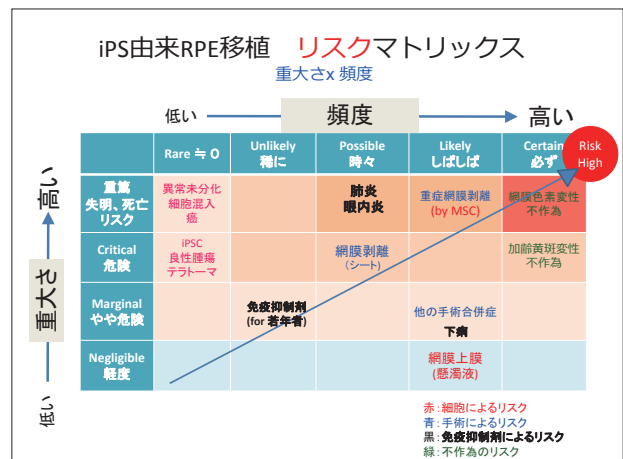


図11

網膜の細胞、同じ色素上皮細胞を移植して、視力がすごく上がりましたという論文です。0.1 ぐらいしかなかった人が、字が読めるようになった、0.6 ～ 0.7 になった。すごくいいのですが、われわれの細胞も同じ効果を出しますけれども、その頻度がそれほど高くないことを知っています。

この治療では、病状が安定する人が一番多くて、たまにすごくよく見えるようになる人がいます。治療というのはそういうものです。効果はばらばらです。すごく効いた人のことばかりを宣伝して効く治療だと思ってしまうと不幸なことです。効き目というのも実際にどれぐらいの頻度なのかというのを伝えていかなければいけない。これから現実になってきますので、本当にどの治療を受ける方がいいのか自分に当てはまるのかを、ぜひ勉強して当たっていただきたいと思います。

視細胞移植

最後に視細胞移植の話をしてします。今までは色素上皮というお話でした。網膜の断面図を見ますと (図 12)、視細胞という細胞が光を受け取っているのですが、それがなくなってしまう病気の方がいらっしゃいます。遺伝子の変異で光を受け取る視細胞がどんどんなくなって、視野が狭くなって見えにくくなる網膜色素変性という病気がありますが、現在は全く治療法がありませんので、iPS から視細胞を作って (図 13)、視細胞がなくなったところに移植するという治療を、われわれは今申請しております。今年の夏

ぐらいには治療ができると期待しております。

光を受け取ってものを見るための一番大事な視細胞がなくなりますので、新たに作って移植します。同じ網膜なのですが、先程の細胞と違ってこれは神経で、脳と同じ部分ですので、複雑な神経のネットワークに組み込まれて働く必要があります。これは脳の再生 (図 14)、中枢神経の再生の始まりでもありまして、科学的には非常に大きな進歩だと思います。

これだけが治療ではありません。網膜の方がたくさん来られていると思いますので、他の治療にも触れておきますと、全く治療法がなかった色素変性に、遺伝子治療、特殊なオプトジェネティクスという遺伝子治療、そして視細胞移植、人工網膜と、これほどたくさんの治療の芽が出てきております。100 年間、誰も治るとも思っていなかった病気ですが、今後 10 年ぐらいすると治療の選択肢が出てきます。医学の勝利が目前に来ているのではないかと思います。

人工網膜は既に FDA で認可されました。ただし、治療が非常に高く、効く方が少なかったので、

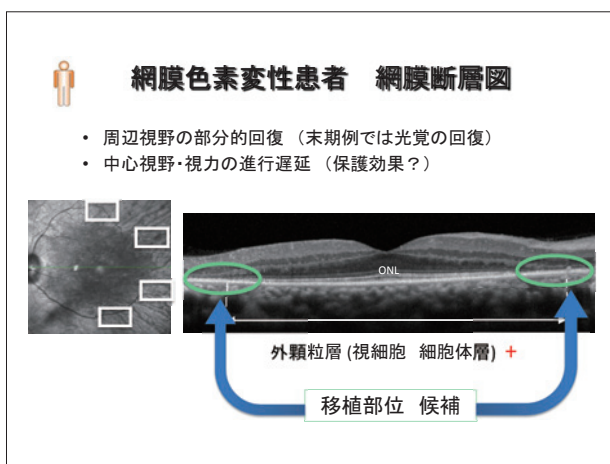


図12

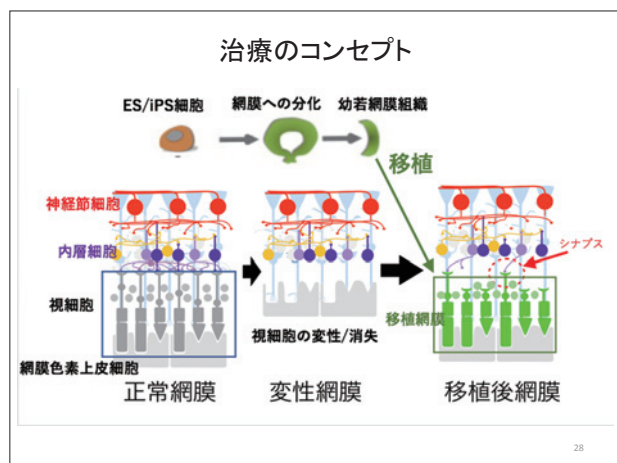


図13

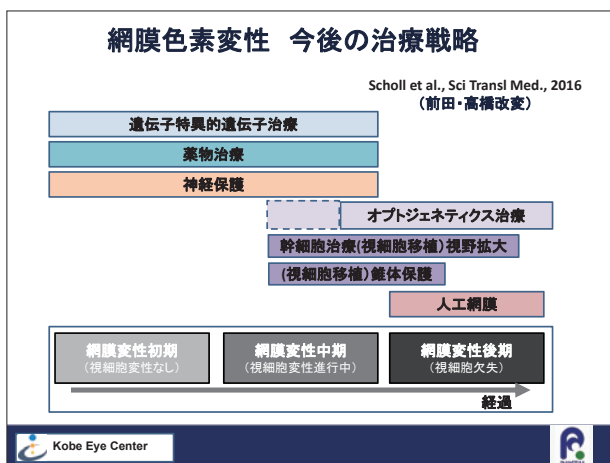


図14

FDA に認可されましたが、コストとベネフィットのバランスが悪くて、企業が供給しなくなったりしています。再生医療がそういうことになっては困りますので、われわれは次に、本当に効く人をどのように選ぶかという研究をしていこうと思います。

日本では遺伝子治療の芽がつぶされてしまったのですが、世界では生き残った本物の遺伝子治療でこの病気を続々と治しています (図 15)。また視細胞がなくなった後に、視細胞の代わりになるものを遺伝子で補う、人工のチップで補う、あるいはわれわれのように視細胞で補うという様々な治療が進んでいます。

いよいよ視細胞移植が始まります。私たちは AMED の最初の研究費で予定していた、まずは色素上皮を治す (図 16) 次に視細胞を治すというところまでできて、多くの病気は最終的には両方の細胞が悪くなりますので、残りの 3 年で両方を補う治療まで完成したいと思っています。この 10 年 AMED で育てていただいて、それを実際の治療にするためには、アカデミアだけでは難しいので、企

業の立場にもなって、自分でやらなければいけないと思っています。

視細胞はディッシュの中で作った立体の網膜 (図 17)、オルガノイドを使った初めての立体組織の移植ということになります。中枢神経ですのできちんとつながるかが非常に重要なのですが、それも動物実験でずっと確認してきました。移植したところ (図 18)、赤い点はきちんと光に反応していることが分かっていますし、見えなかったマウスが、光にきちんと反応して、見える行動をするというのも確認しました。

視細胞移植は先ほどのリスクマトリックスで言うと、全く治療法がなくて見えなくなっていく一方の患者さんですので、この場合はリスクというのはほとんどありません。こういう病気ですと治療する方がいいというようになります。同じリスクであっても病気によって違います。小さな視野で、この細胞の遺伝子はこうだから駄目なのだという議論に落ち込まないよう、患者さんのためになる治療を作りたいと思っています。

遺伝子治療

① 保護効果

- 九州大学 池田先生 (PEDF 遺伝子)
- Institute de la vision in Paris (RdCVF 遺伝子)

② 原因遺伝子の治療 (正しい遺伝子を追加=常染色体劣性のみ)

17 プロジェクト (英米仏独)

- 網膜色素変性 (RPE65, RPGR, PDE6A, PDE6B, RLPB1)
- 一色覚先天色覚異常 (CNGA3)
- コロイデレミア (REP1)
- 網膜分離症 (RS1)
- スタルガルト病 (ABCA4)

③ オプトジェネティクス (チャネルロドプシン遺伝子)

- RST-1 (米)
- halorhodopsin (仏)
- 東北大学 岩田先生

図 15

治療のコンセプト

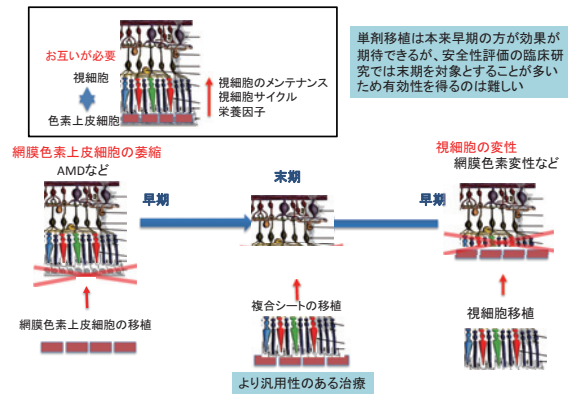


図 16

ES/iPS細胞からの 眼杯と網膜組織の分化培養技術の開発

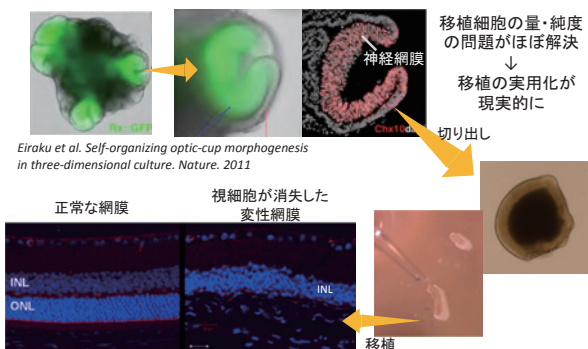


図 17

行動解析 移植の効果の確認

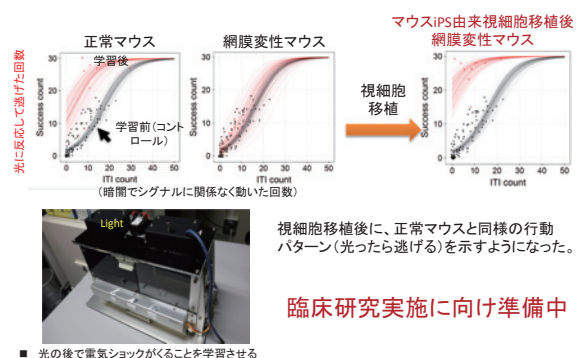


図 18

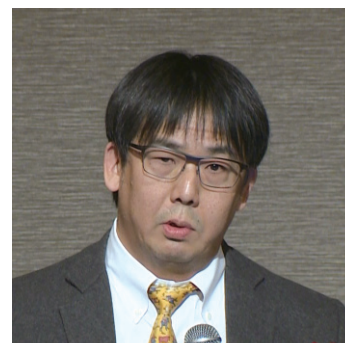
バイオ 3D プリンターを使って細胞だけで人工血管をつくる

なかやま こういち
中山 功一

佐賀大学 医学部附属再生医学研究センター 教授

職歴

1997年5月～1998年6月	福岡赤十字病院 整形外科研修医
1998年7月～1999年5月	公立学校共済組合九州中央病院 整形外科研修医
1999年6月～1999年11月	九州大学医学部附属病院 整形外科医員
1999年12月～2000年6月	独立行政法人国立病院機構九州医療センター レジデント(整形外科)
2000年7月～2001年3月	県立宮崎病院 レジデント(整形外科)
2005年4月～2006年10月	九州大学病院 整形外科医員
2006年10月～2009年9月	九州大学病院 特任助手
2009年9月～2010年3月	佐賀大学大学院工学系研究科 生体機能システム制御工学専攻(D)教授
2010年4月～2015年3月	佐賀大学大学院工学系研究科先端融合工学講座 教授
2015年4月～2017年3月	佐賀大学医学部臓器再生医工学講座 教授
2017年4月～2019年2月	佐賀大学医学部臓器再生医工学研究室 教授
2019年3月	佐賀大学教育研究院医学域医学系教授(医学部) 教授
2019年4月～継続中	佐賀大学医学部附属再生医学研究センター センター長 兼 教育研究院医学域医学系 教授
2019年4月～継続中	キングモンクット大学(タイ国) 客員教授
2020年1月～継続中	琉球大学 客員教授



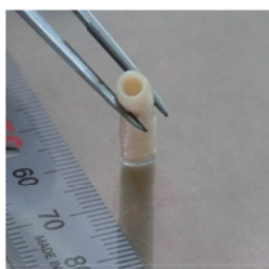
バイオ 3D プリンターの原理と人工血管について

われわれは細胞だけで立体的な構造体を作って、外科的に移植するという研究をしております。注射や飲み薬ではなかなか治療できない患者さんに対して、手術してパーツを入れ替えるようなことを目標にしております。3次元のデザインを入れると、元と同じような立体構造体ができる 3D プリンターが、今いろいろなところから出ているのですが、そ

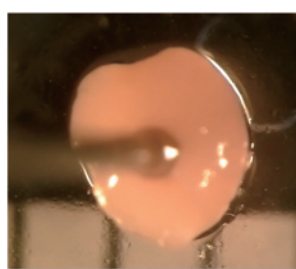
れのバイオ版、細胞専用の 3D プリンターを開発しました。今日は現在、AMED でサポートしていただいて臨床研究に入ろうとしています人工血管についてお話ししたいと思います(図 1、図 2)。

皆さんご存じのように、血管というのは血が流れる管です。今日いろいろな先生がお話しされていきますように、培養皿で細胞を増やすのは結構簡単です。増やした細胞を使って、注射や点滴で治す治療法は既に実用化されております。ただ、単純に培養して増やすだけでは、臓器の形にはなりません。

外科的に移植可能な臓器を細胞だけで作る！



チューブ状細胞構造体



ハート形心筋細胞構造体

図1



1. バイオ 3D プリンターの開発の経緯と現状
2. 細胞製人工血管について

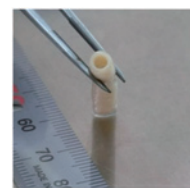


図2

外科的に移植可能な臓器を細胞だけで作る！

1990年代から、いろいろな研究者が細胞を使って人工的な臓器を作ることを試みております。一番有名なのがプラスチックやポリマーなどを臓器の形にして、そこに細胞をまぶして臓器を作るという方法です。大阪大学の澤先生をはじめ、東京女子医大の先生方のように、培養した細胞を重ねてシートを作って立体化するという方法もなされているのですが、大多数の世界中の研究者は、何らかの材料と細胞を組み合わせることで臓器を作ろうとされております（図3）。

ただ、再生医療に限らず、いろいろな人工材料を患者さんの体の中に埋めています。私は元々整形外科医ですが、人工関節の膝や股関節、そして心臓のステントなど、いろいろな材料が患者さんに埋められているのですが、人工材料はバイ菌に非常に弱いのです。めったにないのですが、万が一付いてしまうと、菌がバリアーを作ってしまう、いくら抗生剤を投与してもなかなか治らないので、基本的には汚染されたインプラントを取ることが一番重要とされております（図4）。

そういったことで、細胞だけで立体的なものを作ると非常に喜ばれるのではないかとずっと考えておりました。

今から約20年前にこの研究を始めて、ばらばらの細胞をただ置いておくだけで勝手に集まっていくという現象に注目しました。

一つ一つの粒が実際の細胞です。5分おきに撮った写真をつないだムービーですが、ただ置いておくだけできれいな細胞の固まりを作るという現象があ

ります。これは下等生物から高等生物でも見られる現象です。この集まった細胞の塊を何個か並べておくと、また一、二晩くらいでのりも接着剤も使わずにお互いがくっつきます。

これは前から知られていたのですが、これを応用して細胞の塊を積み木のように積み上げれば立体的なものができるのではないかと考えました。

具体的に食べ物に例えていますが、細胞を団子のようにしまして、いろいろな団子を用意してこれを並べていきます。

ただ、体の外に出すと細胞は乾燥に非常に弱いのので、基本的には培養液の中で積み上げなければいけません。積み上げ終わったら37度のインキュベーターと呼ばれる装置の中で保管して、細胞を発育させます。そうするとせっかく積み上げてもお皿を動かすだけで崩れてしまうので、何らかの方法で形を維持しなければいけないと思いました。

現在の3Dプリンターの完成！

そこで思い付いたのが串団子を作るという方法です。串刺しにしまして、串団子を並べてあげると、もし細胞が生きていれば隣り合った団子同士がくっつくだろう。くっついたところで針を抜いてあげると細胞だけのものができるのではないかというアイデアでした

これが一番最初のころの実験です。4本の針に細胞の団子を刺した写真です。食べ物にたとえていますが、海外では団子より焼き鳥の方が分かり

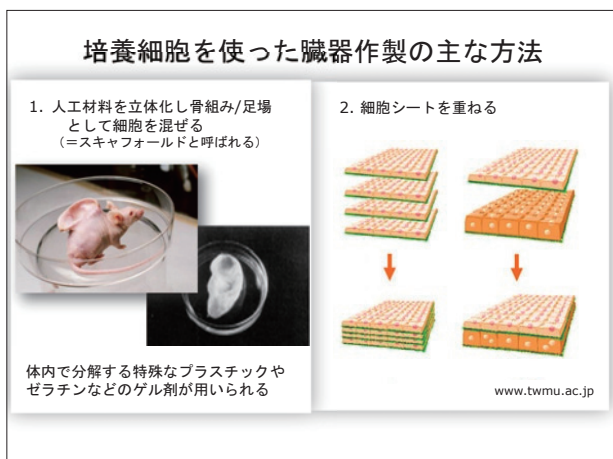


図3

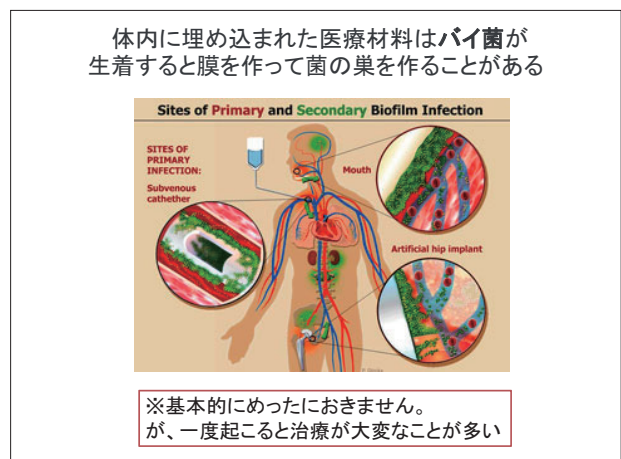


図4

やすいと思います。細胞は生きていますので、食べ物と違いまして一晩たつと隣り合った団子同士がくっつくことが分かりました。もう一つ大事なのは、離れているとくっつかないということです。従って、いろいろな形ができるだろうという非常に単純なやり方です。

これが実際のやり方です（図5）。たこ焼きのプレートに似た培養皿がありまして、一つの穴に5万個ぐらいの細胞をまきます。そうすると一晩二晩で細胞の団子ができます。このお皿だと96個の団子ができます。直径0.5mmの団子を串刺しにして並べるのは非常に面倒なので、あらかじめ生け花の剣山のようなデバイスを作って、そこにリムーバーを通した状態で団子を並べます。くっついたところで抜いてあげると非常に単純なやり方です。

これは海外で「kenzan method」と呼ばれるようになりました。

これが実際の剣山です（図6）。縦横1cmの中

に小さな針がたくさん並んでいます。これに直径0.5mmの細胞の玉を手で刺すのは無理だということが分かりまして、機械を作ろうとしたのですが、企業さんの協力がなかなか得られなくて、自分で頑張っってプログラムを勉強して、細胞の団子を自動的に認識してつかまえて、剣山の所定の場所に刺すというロボットを作ってみました。手作り感満載の安っぽい機械だったのですが、その後いろいろな企業さんからサポートを頂けるようになりまして、現在のバイオ3Dプリンターが完成しました（図7）。

細胞の玉をノズルで吸着して、いろいろな形の剣山に刺していきます。そうすると大体2～3時間で隣り合った団子同士がくっついていきます。

最初のうちは表面がトウモロコシのようにつぶつぶになっているのですが（図8）、数日たつとなめらかになりまして、針から抜くとこのようにチューブ状のものができます。

機械でやりますのでいろいろな形ができますし、

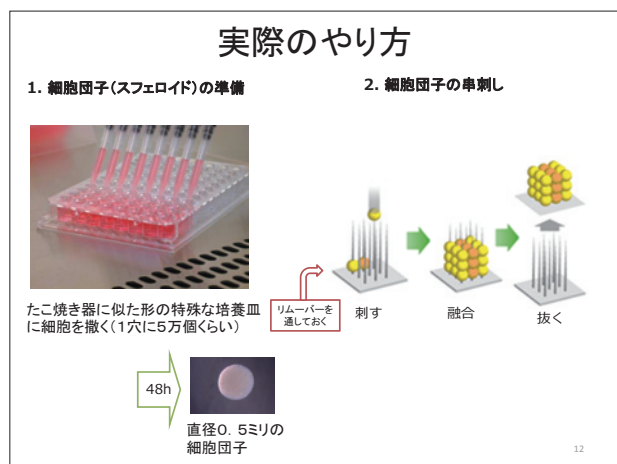


図5



図6



図7

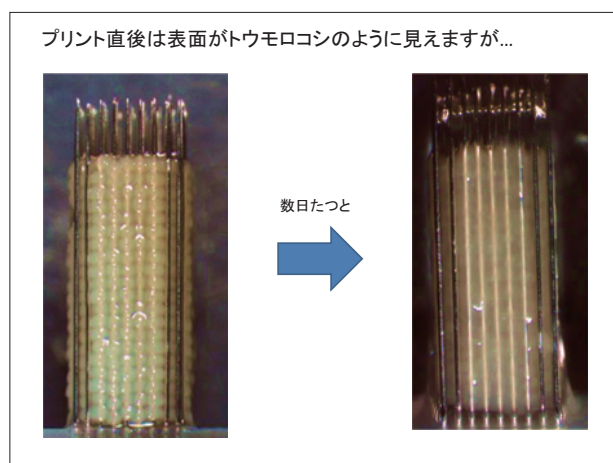


図8

いろいろな種類の細胞を並べることもできます。

大体は最初から混ぜて団子を作って並べる先生の方が多いです。そうすると細胞は構造体の中で勝手に動いてくれまして、正常の血管や臓器に近い形になっていきます（図 9、図 10、図 11）。

これはただ細胞を並べただけですが、正常な血管と同じような形状が見られます。

肝臓の細胞を混ぜてプリントすると、本物の肝臓と同じような構造が見られまして、形だけでなく機能も実際の肝臓に似てきます（図 12）。

心臓の細胞をプリントすると、ばらばらに拍動するのですが、一晩たつとみんなシンクロして拍動する構造体が出てきまして、針から抜くとこのようなことができます。

軟骨細胞をプリントすると、非常に硬い軟骨が作れるので、耳や鼻や関節などもできると思っています。

さらに細胞チューブを連結すると、お互いがくっ

ついてくるので、いくらでも長いチューブができることが分かりました（図 13：次ページ）。

長さ 7cm のものが今作れておりまして、非常に弾力性があり、中がなめらかなチューブができております。強度も非常にあり手荒に引っ張っても壊れることはありません。

どれぐらいの圧力に耐えられるか、人の血圧の 10 倍以上に耐えられることが分かりました（図 14：次ページ）。

今から 10 年前に文科省や NEDO、AMED からサポートしていただき、これを人工血管として使えないかという研究を佐賀の心臓外科の先生方と一緒に始めました。

特に透析の患者さんは腎臓が弱ってしまっているので、週に 3 回、4 時間ぐらいかけて血液を 4 リットル洗うという治療をされているのですが、1 度の透析で血液を 4L 流すので、太い血管が必要です。動脈と静脈をつなぐシャントというのを作って、そ

様々な形

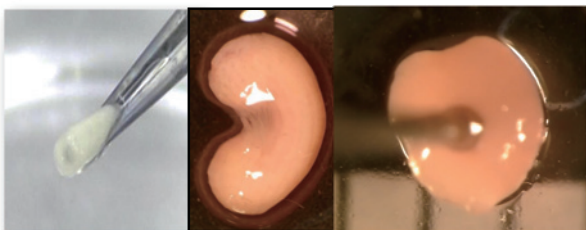


図9



血管内皮細胞入り団子を並べただけで...

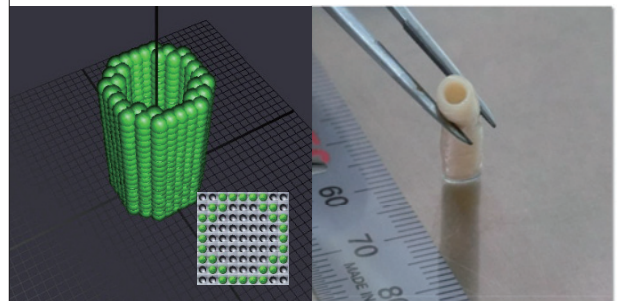
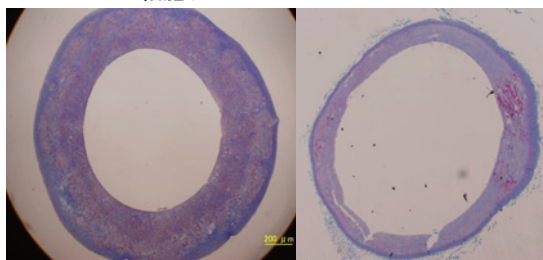


図10

バイオ3Dプリンタ製
細胞チューブ

正常の血管

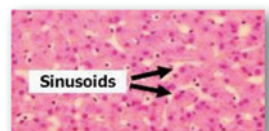
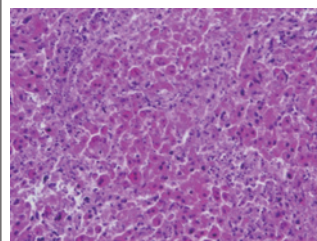


Masson trichrome

正常の血管と同じような構造を細胞が勝手に動いて作る
(自己組織化)

図11

肝臓細胞の混ぜ団子をプリントすると
正常の肝臓にそっくりな構造がみられる



微細構造だけでなく、代謝活性も生体の肝臓に似てくる

図12

ここに針を刺して血を洗うのですが、しょっちゅう太い針を刺すので、血管が駄目になってしまう方がいらっしゃいます（図 15）。

そういう方には、人工血管を使わざるを得ません。ただ、人工血管は生きておりませんので、針を刺すと針穴がふさがりません。血が漏れてしまい、大出血を起こしてしまったり、しょっちゅう針を刺すので、バイ菌が付いてしまい、緊急で人工血管を取らなければいけない方も結構いらっしゃるそうです。そういった方に細胞性の人工血管を使うと、非常に喜んでいただけるのではないかと考えました（図 16）。

人工血管をヒトで使う前に、動物できちんと確認しなければいけないので、ブタに移植するという実験を行いました。普通に外科の先生が使う道具できちんと縫うことができております。

縫い終わって血を流しているところです。超音波で見ると、きちんと血液が流れていることが分かり

ます。

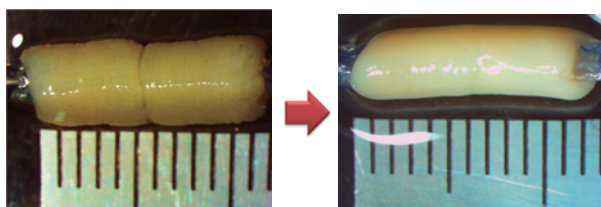
さらに最初は 1cm でやっていましたが、実際の患者さんを想定しまして、長さ 5cm のチューブを移植しております。

血が固まらないように、血管の内側にある内皮細胞が非常に重要なのですが、患者さんから内皮細胞を採ろうと思うと、どこかの血管を犠牲にしなければいけません。従って、最初は皮膚の細胞だけで作りました。

これを移植すると、表面がきれいに正常の血管と同じような構造になりまして、3 カ月たつとどこが移植したところか分からないぐらいで、手術した糸が残っているのようやくここが移植したところだと分かったのですが、顕微鏡で見ると（図 17）、正常の血管が再生しているということが分かりました。

さらに 1 カ月後に、透析に使う針で刺してみました。そうするときちんと血が返ってきて、さらに

連結すると立体化しても融合することが判明！

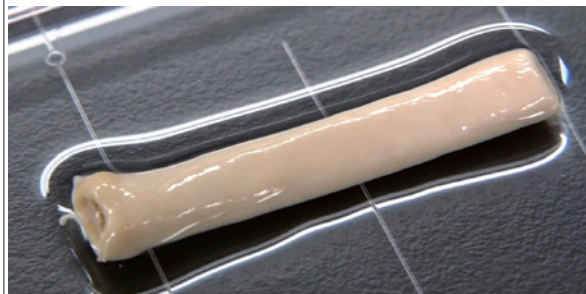


理屈の上ではいくらでも長い細胞チューブが作れる！

28

図 13

細胞製チューブ



長さ約 7cm

図 14

既存人工血管の問題点



- 細菌感染に対して脆弱
- 小口径は閉塞しやすい
- 穿刺されると修復されない



穿刺部位を変えられるように長い人工血管を入れている
⇔ 血栓や感染のリスクがあがる

図 15

皮膚の線維芽細胞だけを利用



コラーゲンをよく産生する

図 16

人工血管だと刺したところの血はなかなか止まらないのですが、指で押さえるだけできちんと血が止まりました。これは非常に大きなことです。

実際に移植して1カ月の血管構造体のブタで透析を行いました、きちんと透析することができました。佐賀大学の心臓血管外科の伊藤先生が代表になりまして、佐賀の方で臨床研究を行うという準備を進めております。

佐賀大学には細胞専用のクリーンルームがありませんので、愛知県の蒲郡市にあるジャパン・ティッシュ・エンジニアリングに患者さんの皮膚を送りまして、そこでプリントして、熟成させて、大体2～3カ月で佐賀に送り返して移植するという計画を立てております（図18）。

再生医療に関する法律が改正されたので、スタートが遅くなりましたが、昨年末に実際の臨床研究が開始できることになりました。

今、世界中の100以上のグループからいろいろ

なバイオ3Dプリンターが販売されているのですが、手術に耐えられるような強度を持っているものを作るのは、今のところわれわれだけです。他の皆さんは、いろいろな混ぜ物でようやく立体化しています。血管以外にもいろいろな臓器への応用が進んでいます。既に各大学の先生方に動物実験で非常に結果を出していただいております。

われわれの優位点は、自分自身の細胞を使い、バイ菌に強く、拒絶されないということです。そして細胞は生きていますので、注射針で刺しても穴はすぐ閉じますし、プリンターですので、いろいろな形の血管を作ることができます（図19、図20）。

最後になりますが、世界の常識とは全然違っていたのですが、細胞だけで立体的なものを作ることができました。将来的にはiPSの先生方と一緒に、自分自身の細胞でいろいろな臓器を作って移植するような医療が提供できるのではないかと考えています。

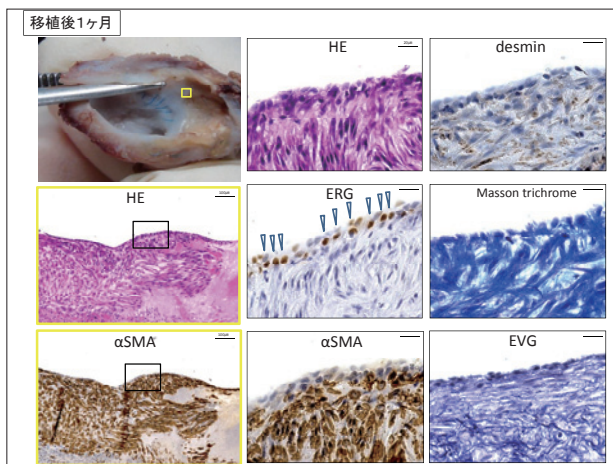


図17

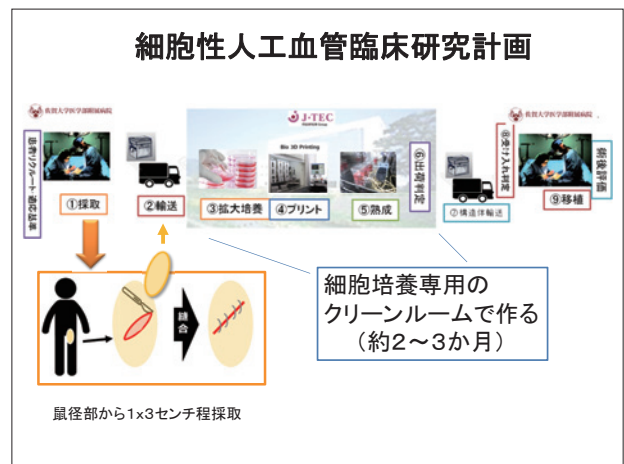


図18

当技術の優位点

- 自己細胞だけ
- 感染に強い
- 穿刺されてもすぐ止血できる
- 穿刺されても自己修復する
- 延長・形状変更も容易
(ex テーパー状、分枝など)



図19

まとめ

- 剣山方式で外科的に移植可能な細胞構造体を細胞だけで作製することに成功した
- 皮膚線維芽細胞だけで血管の機能および解剖学的な再生が得られた
- 他の器官・臓器再生への応用展開も期待できる

図20

ヒューマン・オルガノイドが拓く新しい医療

たけべ たかのり
武部 貴則

東京医科歯科大学 統合研究機構 先端医歯工学創成研究部門 教授

略歴

2011年	横浜市立大学 医学部医学科卒業
2011年	横浜市立大学 臓器再生医学 助手
2012年	横浜市立大学 先端医科学研究センター 研究開発プロジェクトリーダー
2013年	横浜市立大学 臓器再生医学 准教授
2014年	スタンフォード大学 幹細胞生物学研究所 客員准教授
2015年	シンシナティ小児病院 消化器部門・発生生物学部門 准教授(現職)
2016年	Takeda-CiRA Jointプログラム 研究責任者(現職)
2017年	シンシナティ小児病院 オルガノイドセンター 副センター長(現職)
2018年	横浜市立大学 先端医科学研究センター 教授
2018年	東京医科歯科大学 統合研究機構 教授(現職)
2018年	横浜市立大学 コミュニケーション・デザイン・センター センター長(現職)
2019年	横浜市立大学 特別教授(現職)
2014年ベルツ賞、2016年文部科学大臣表彰若手科学賞、2017年日本医療研究開発大賞AMED 理事長賞、2019年 第15回日本学術振興会賞、第15回日本学士院学術奨励賞、第30回日本医学会 総会奨励賞「外科系部門」を受賞。 専門分野は再生医学、コミュニケーションデザイン学。医学博士。	



オルガノイドとは

私どもはタイトルにございます、少し仰々しい名前なのですが、ヒューマンのオルガノイドという技術を使った研究を進めております。少し未来のお話をさせていただくというようにお考えいただけたら幸いです。ただ、未来に行く前に、まず臓器移植における現状の臨床の課題を少し議論させてくだ

さい。

先ほど高橋政代先生が、1例だけのミラクルを見ても仕方ないとおっしゃっていたかと思います。それと全く同じ状況が、臓器移植に関わる医療の現状にもございます。例えば、こちらの米国の統計では(図1)、1990年代から移植を待つ患者さんがどれぐらいいらっしゃるのかという毎年の変化を示しております。ブルーで見ていただきますように、毎年ずっと増え続けているという状況がある一方で、実

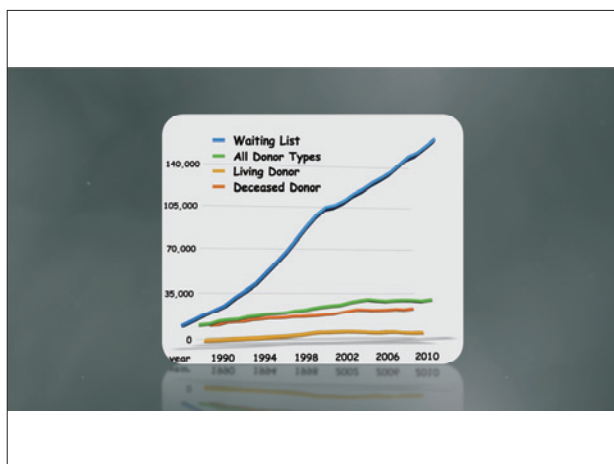


図1

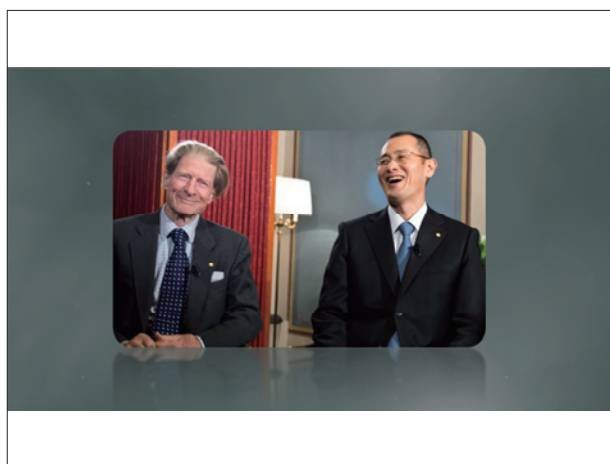


図2

際に受けている方がグリーンです。グリーン数はほとんど増えていないので、10 万人の方が待っている間に、非常に深刻な状況に至る可能性があるという状況でした。これは私自身、臨床の研修の中でも強く感じました。こういった状況から、元々は外科医に行こうと決めていたのですが、道を変え、研究者人生を歩むことになりました。

そしてその決断の後押しとなったのは、実はこの方たちの発見です（図 2）。私が医学生のとときに山中伸弥先生が、iPS 細胞を発見されました。これは言うまでもありませんが、万能細胞ですから、体の全ての細胞を作り出すことができるかもしれないという期待を持たれたわけですね。そこで私も臓器移植という現場の課題を解決するために、iPS 細胞研究に入り込もうと決めました。

さて、冒頭でお示したような患者さんを助けるために必要なものは、Organ、日本語で訳せば臓器ということになります。臓器移植ということと全く同じです。

一方、われわれが目指す、例えば、肝臓ということと考えますと（図 3）、このような非常に赤黒い、もしかするとレバーとして食べられている方もいらっしゃるかもしれませんが、体の中では一番大きな臓器の一つです。しかし、それだけではなく、ブルーや赤で示す血管あるいは胆管というさまざまな臓器がある非常に複雑なものです。一方、いきなり iPS 細胞からこのような巨大な臓器を作るというのは、感覚的にも何となく難しいのではないかと思っただけだと思うのですが、これは非常に難しいです。

これをどのように解決していくかと考えたときに、一つの間段階のマイルストーンとして設定したのがオルガノイドという言葉です（図 4）。オルガノイドというのは、今ご説明したオルガンという言葉と、オイドという何々のようなという二つの言葉のミックスです。シンプルには臓器のようなものと解釈できます。専門的にはオルガノイドと呼びますが、新聞報道等ではミニ臓器というような呼ばれ方もしますし、いわゆる臓器の赤ちゃんのようなものとお考えいただくと、最も正確な理解になるのではないかと考えています。

このオルガノイドは、臓器のようなものという非常に曖昧なものではなくて、きちんとした定義があります（図 5）。例えば、臓器の中の肝臓だけで考えてみても、大小さまざまな血管があります。従って、複数種類の細胞がいるというのが第 1 点目の重要な定義です。さらに、細胞がただ集まっているだけでは駄目で、構造を持って秩序を持つということが非常に重要です。この秩序を持って初めて、

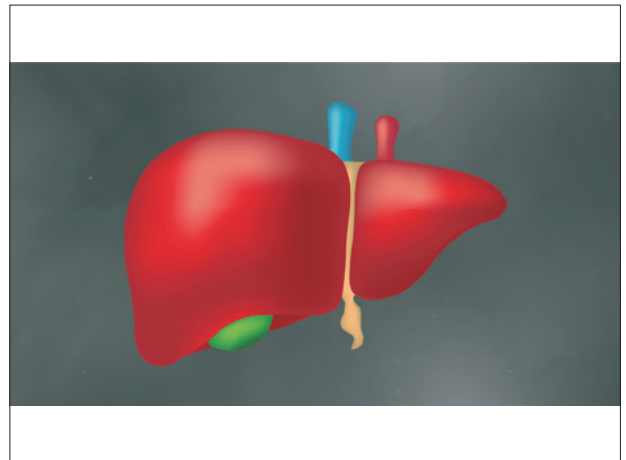


図 3

Organoid

= オルガノイド、ミニ臓器、臓器の赤ちゃん

図 4

Organoid (オルガノイド) の要件

1. さまざまな細胞
2. 構造化（秩序）
3. 機能発現

図 5

例えば、肝臓であれば血管の中にタンパク質を分泌する、あるいは胆管の中に不要物を排泄するというような機能が3番目として出てくるという形で、オルガノイドというのは定義を満たす必要があります。

どのように臓器は作られるのか？

われわれのゴールをもう一度確認したいのですが、こちらでお示しているのは(図6)、肝臓を光で可視化したモデルです。ブルーぽく見えているのが肝臓の細胞で、赤っぽく見えているのが血管です。私からすると、これは非常に美しい構造だと思のですが、パターンが六角形になっておりまして、肝臓は決まった配列を取る非常に美しい構造体です。

これがゴールではあるのですが、これをiPS細胞からどのように作るかということになりますと、わ

れわれが解析できるのは、実際にこの臓器はどのように成長してきたのか、発生してきたのかということです。従って私たちは、赤ちゃんの中で臓器がどのように作られていくのかというプロセスを愚直にまねして(図7)、そして人体が持っている臓器を作る力を引き出すというアプローチで研究を進めているところです。例えば、2013年の段階では、3次元的に臓器が立体になるタイミングをうまく模倣する培養系を確立し、3次元的不いゆるオルガノイドを提唱することができた成果を発表しました。その後も2015年、2017年、2019年と、徐々にではありますが体の中で徐々に複雑になっていく臓器の発展プロセスを培養シャーレの中で実現していくことを試みてまいりました。今日は一番最新の発展状況をご紹介したいと思いますので、5段階目の発展をご紹介します(図8)。

さて、肝臓というのは、体の中でこのような配置を取っております。まず目の前に見えるのが肝臓で

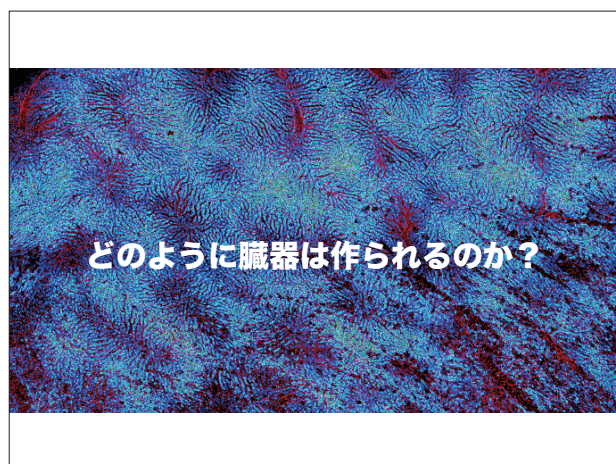


図6

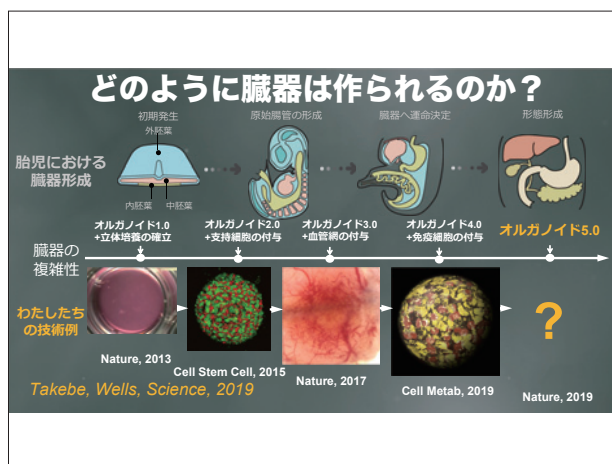


図7

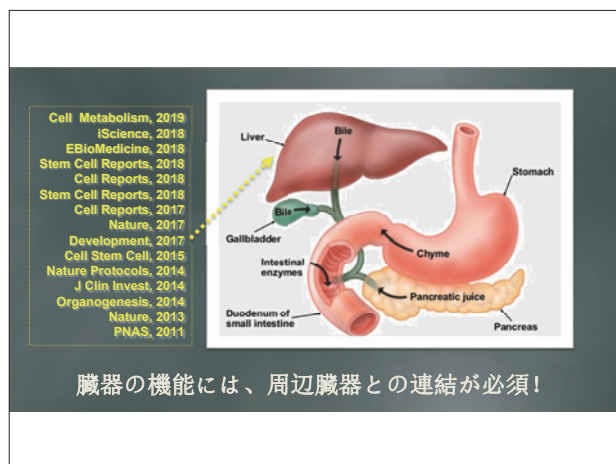


図8

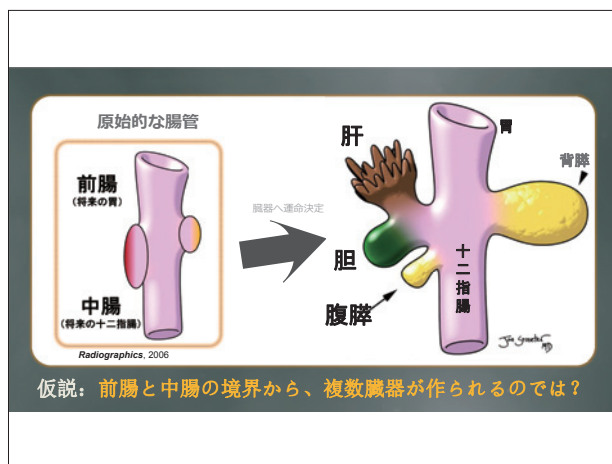


図9

す。これはいわゆる肝臓と認識いただけると思いますが、肝臓は体の中でぷかぷか浮いているわけではありません。隣の別の臓器である胆管というグリーンの組織、そして膵臓という右下にある黄色の臓器とつながって、十二指腸という腸の中に穴が開いてくるという構造を取っております。

一方、臨床の現場で、例えば、血管が詰まってしまうようなイメージで、隣の臓器の胆管が詰まってしまうと肝臓が壊れてしまいます。臓器を作ろうと考えたときに、隣の臓器とのつながりがなければ、もしかすると機能が長続きしない可能性があります。まとめますと、臓器の機能には周辺の他の臓器とのつながりもきつと必要になるはずだという仮説をわれわれは持っております。こうなりますと、臓器再生を考えると、多臓器をまとめて作らなければいけないという、かなり難しそうな開発なのですが、やはり体の中で臓器がどう分離していくのか、分かれていくのかということが参考になりま

す（図 9）。

少し専門的なのですが、体の中で肝臓というのは腸の管からできます。さらに言いますと、前側と真ん中側の腸という、二つの腸の領域が合体する合流部分で右側の初期的な肝臓、胆管、膵臓という臓器に変化します。従って、われわれがシンプルに考えた仮説は、前腸と中腸と書いてある胎児期の腸の二つの成分の間をうまく設計してあげれば、そこから徐々に肝臓、胆管、膵臓という臓器が出てくるのではなかろうかということです。

去年発表した成果です（図 10）。前腸と中腸の細胞を iPS 細胞から作ります。これは受精して 1 カ月ぐらいの人間の赤ちゃんの時期とお考えください。非常に不思議なのですが、これを合わせると何の改変をすることもなく、肝臓、胆管、膵臓の元になる細胞が出現することを発見しました。小池君と岩沢さんという 2 人の研究員の成果です。これはかなり職人芸的な培養ですが、最適な条件で培養すると、

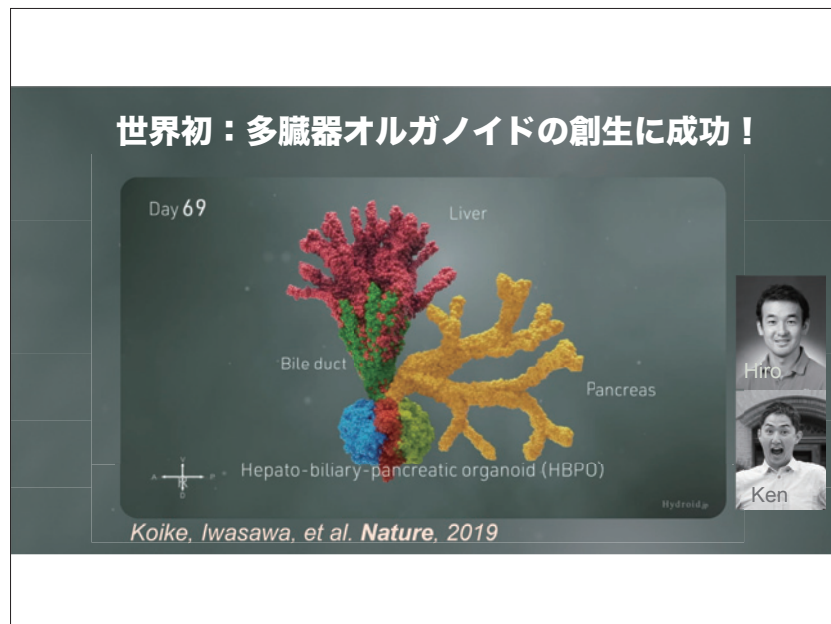


図10

長期間これを大きく育てていくこともできます。例えば、2カ月、3カ月培養してもまだ小さいのですが、1cm 程度の大きさの赤ちゃん臓器を作ることができます。

こうして出来上がりますと、肝臓が赤、胆管がグリーン、そして脾臓が黄色で、根元にある十二指腸はオレンジといった形で、連続的に一体的な臓器を作り出せることを見いだしております。こういった形で、われわれはまず第1段階として (図11)、今まで全くできなかった新しい臓器の作り方、いわゆるデザインのようなことの研究を行っております。

残りの時間では、これをどう使っていくかというお話にも少し触れさせていただきたいのですが、例えば、患者さんの細胞から臓器のようなものを作れば、患者さんの病気を模倣できるわけです。従って、お薬の選抜、最適なものを選ぶということにも役に立つかもしれません。あるいは移植ですとか、体外デバイスのような形で、3段階目は直接治療に使う

ということもできます。

薬というところでご紹介したいのは脂肪性肝炎という病気です (図12)。聞いたことがあるかもしれませんが、NASHという病気が近年、先進国では劇的に増えております。患者さんが圧倒的に増えておりまして、いわゆるウイルス性肝炎を超える勢いだといわれております。しかし、残念ながら今の時点で有効な薬は存在しません。その理由の一つに、ヒトの病気をモデルするシステムがないために、製薬会社での開発がなかなかうまくいかないという課題がありました。

大内、米山という2人の研究員が頑張っ、脂肪肝オルガノイドを作り出しました。かなり複雑ですので、簡単にご説明しますが、真ん中にオルガノイドがありまして、その周辺に炎症や線維化を担う細胞たちが取り巻いているというのが左側、そして右側で黄色く見えているのが中性脂肪です。従って、中性脂肪がびたびたに付いているミニチュアの肝臓

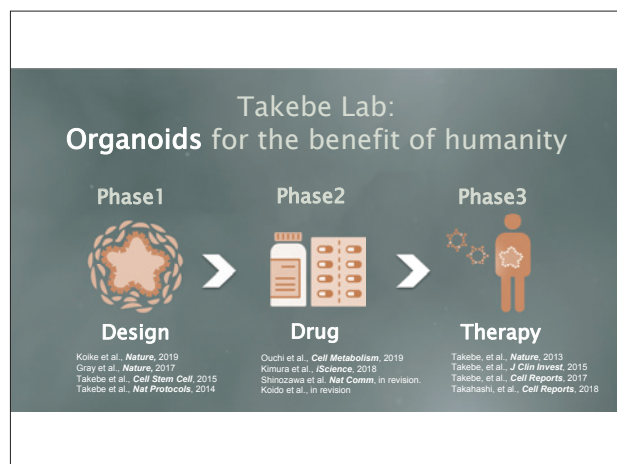


図11

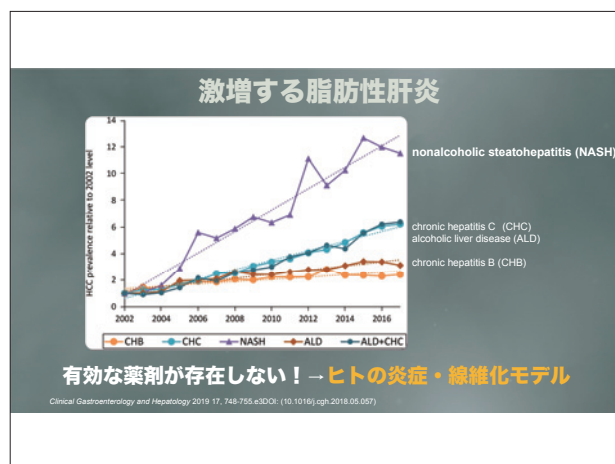


図12

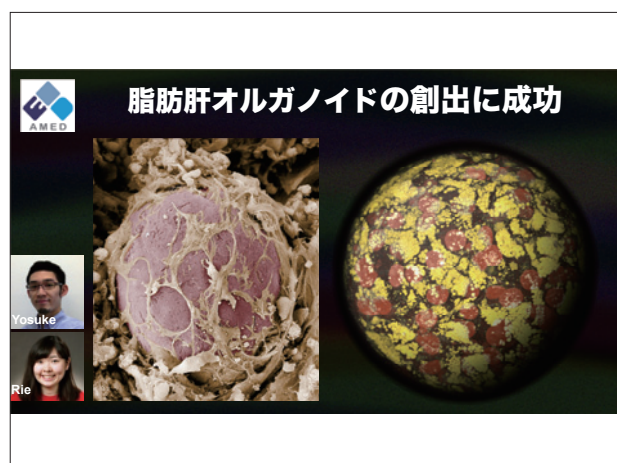


図13

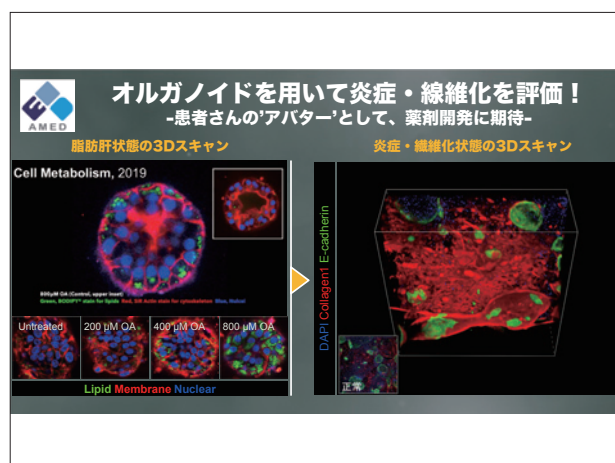


図14

がここにあります (図 13)。

この状態は、非常に効率的に定量することができます。つまり、数字にすることができます (図 14)。例えば、左側のように CT で断層スキャンを行いますと、立体的に脂肪がどれぐらいたまっているかというの判断できます。さらに右側では、長時間脂肪がたまっておりますと、線維化といってマトリックスがたくさん沈着するという現象が確認できるのですが、立体的にこのマトリックスの沈着というのでも評価できます。

まとめますと患者さんのアバターとして、病気の状態をお皿の中でテストすることができます (図 15)。何がいいかというと、例えば、384 ウェルプレートはお皿 1 個ぐらいの大きさなのですが、このお皿の中で何百という化合物をテストすることができることも分かっております。人間で何百もテストしていくことはほとんどできませんので、こういったことが効率的にできると、オルガノイドを診断に使うこともできるかもしれません。

そして、三つ目の治療用というところも少しだけ触れさせていただきますが、例えば、肝臓というの

は血を止めるタンパク質をたくさん作ります。従って、肝臓のオルガノイドから分泌されたタンパク質を、血が止まらない動物に投与すると、血を止めることができます。現在の治療と比べても、ほぼ同等の機能を持った血を止めるタンパク質をきちんと出すという機能が確認できます。こういった形で治療に使える可能性もあります。

東京大学、横浜市立大学、谷口英樹先生が中心となっている AMED のプログラムですが、これを肝疾患の難病の方に使うこともできます。移植すると、難病の肝臓が少なくとも短期間、中期間はレスキューできます。これを一日も早く、まずは短い期間でもサポートが必要な非常に重篤な難病の患者さんの治療に使えることを、われわれは目指しております。

iPS 細胞は患者さんや健常な方からも樹立できます。これは基礎研究にもパワフルなツールですが (図 16)、個別化医療という形で、直接的に患者さんの診断、あるいは製薬会社に使っていただき、そして最終的には医療応用するという形で、大きく三つの応用範囲に向けた開発を、これからも全身全霊で進めてまいりたいと思います。

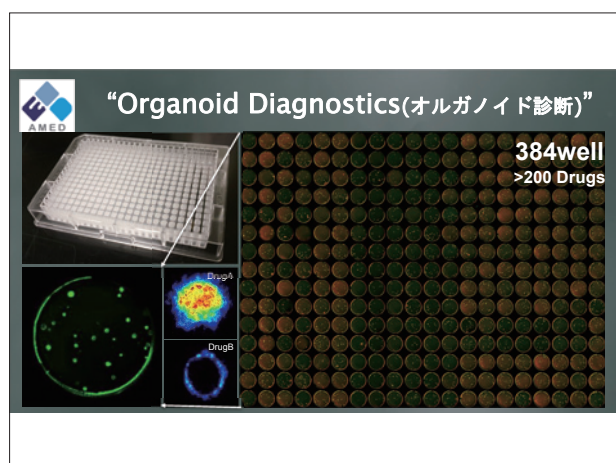


図15



図16

iPS 細胞が変えていく免疫細胞療法

こせき はるひこ
古関 明彦

理化学研究所 生命医科学研究センター チームリーダー

職歴	1980年4月1日	千葉大学医学部入学
	1986年3月23日	千葉大学医学部卒業
	1986年4月1日	千葉大学大学院医学研究科博士課程(病理系)入学
	1990年3月26日	同上修了
	1990年4月1日	文部教官 千葉大学医学部助手 附属高次機能制御研究センター(免疫機能分野)
	1991年12月16日	ヒューマンフロンティア長期研究員(ドイツ・マックスプランク免疫生物学研究所 1993年6月11日まで)
	1997年5月1日	文部教官 千葉大学医学部助教授 附属高次機能制御研究センター(高次神経分野)
	1998年4月1日	文部教官 千葉大学大学院医学研究科発生生物学教授
	2001年9月21日	理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター 免疫器官形成研究グループ グループディレクター(非常勤)
	2004年4月1日	独立行政法人理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター 免疫器官形成研究グループグループディレクター
	2006年4月1日	千葉大学客員教授、千葉大学医学部非常勤講師(2019年8月31日まで)
	2011年12月1日	独立行政法人理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター副センター長
	2012年4月1日	横浜市立大学大学院 生命ナノシステム科学研究科 客員教授(2014年3月31日まで)
	2012年9月1日	慶應義塾大学医学部 客員教授(現在に至る)
	2013年4月1日	独立行政法人(現、国立開発研究法人)理化学研究所 統合生命医科学研究センター副センター長、免疫器官形成研究グループ グループディレクター
	2018年4月1日	国立開発研究法人理化学研究所 生命医科学研究センター副センター長、免疫器官形成研究チーム チームリーダー(現在に至る)
	2019年9月1日	千葉大学大学院医学研究院 先端研究部門 高次機能治療学研究講座(細胞分子医学)教授(現在に至る)



I 研究開発の背景および基本構想

私たちは、T細胞という免疫細胞をiPS細胞から作って、それを使ってがん治療などを行っていくという、お仕事ですが、このT細胞というのは(図1)、基本的には一つ一つに違う顔があって、みんな違うものです。その結果、それを何に使うかというと、移植のときにその移植片がT細胞によって拒絶されるわけですが、そのときに認識される、このMHCとここに書いてありますが、HLAとも言うのですけれども、このHLAの上に抗原が載ったものをT細胞は認識して、それで活性化されるわけです。

私たちがフォーカスしているこのNKT細胞というのはT細胞の一つなのですが、他のT細胞とは非常に違う部分がある。このNKT細胞というのは

全て同じ顔をしているのです。T細胞受容体というのはもう何億通りのパターンがあるのですが、このNKT細胞は全て同じ顔をしている。しかも全ての人にあるわけです。何でそういうことが起きるかという、このNKT細胞が認識する組織適合抗原は

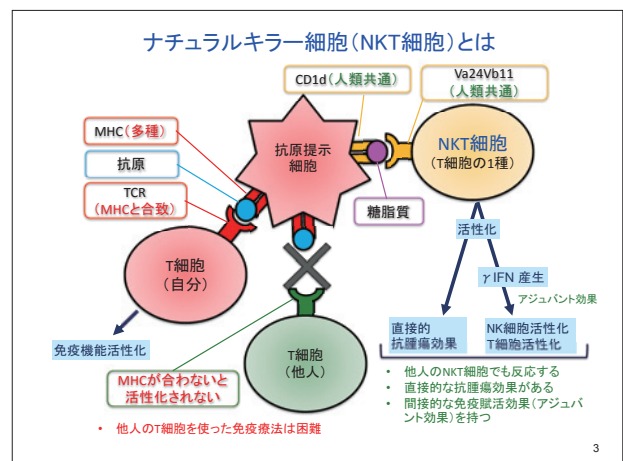


図1

全ての人で同じ組織適合抗原なのです。ですから、私の NKT 細胞を採ってきて皆さんの体の中にもし入れることができると、それはちゃんと皆さんの体の中で活性化することができる、そういうものなわけです。それを活性化するためには、この組織適合抗原の上に、今、私たちが使っているのは海綿から抽出したガラクトシルセラミドという糖脂質を使うのですが、これで活性化することができます。

私たちは、これを谷口克先生という方が 30 年前に発見されて、23 年前にはこれがものすごく強い抗腫瘍活性を持っているということをネズミで証明し、そこからこれを人間でがんの治療に使えないかということで研究を進めてまいりました。

この細胞を活性化しますと、何が起こるかといいますと、ものすごい量の γ INF というサイトカインを出すのですが、これが他の T 細胞を活性化したり、あるいは NK 細胞を活性化する、あるいはこの細胞自体が腫瘍を直接アタックする、そういった幾つかの違うメカニズム、「アジュバント効果」というのですけれども、そういう免疫賦活効果を介してがんをアタックする、そういう T 細胞であるということが分かっています。

そういうことがベースにあって、千葉大学で今まで肺癌と頭頸部癌（図 2）、これは、肺癌に対してはここに「抗原提示細胞」と書いていますけれども、これは樹状細胞という細胞なのですが、これが T 細胞を活性化させるのに必要な細胞ですけれども、その細胞を採ってきて、そこに NKT 細胞が認識する糖脂質を加えて、それを患者さんに戻してあげる、こういう治療をやると、明らかに肺癌の方は、これ

は NKT 細胞活性化療法なわけですが、NKT 細胞が活性化された人たちは、その後の生存期間が非常に長くなるということが分かってまいりました。

さらに、活性化療法に頭頸部癌に対しては自家の NKT 細胞を少し増やしてあげて一緒に投与するという、そういうことをしますと、いろいろな癌においてこのように効果が見られるということが分かってまいりました。ただ、この NKT 細胞を増やすのがお医者さんにはもうとんでもなく大変で、1 回の治療に使える量を毎回必ずしも作れるという状況ではなかったのも、そこで私たちはこの NKT 細胞を iPS 細胞から作れないか（図 3）、そういうトライアルを始めたわけです。

ただ、NKT 細胞を iPS 細胞から作るためには、NKT 細胞の顔を持っていないといけない。ですから、山中先生たちが作られているような普通の iPS 細胞を T 細胞の方に分化させてもいろいろな T 細胞ができてしまうだけで、NKT 細胞はできてこない。ですので、私たちは健康な方から NKT 細胞を頂いて、それを一遍 iPS にしてあげて、それをもう一度増やしながらか NKT 細胞に戻したものを使って治療を行おう。そしてこの最初の、今、恐らくすぐ近くまで来ているのですが、この治験におきましては、その安全性と効果を確認する、そういう段階まで今、近づいてきているわけです。

II iPS-NKT 細胞の開発状況

今までいろいろ涙ぐましいお話というのはいっぱい

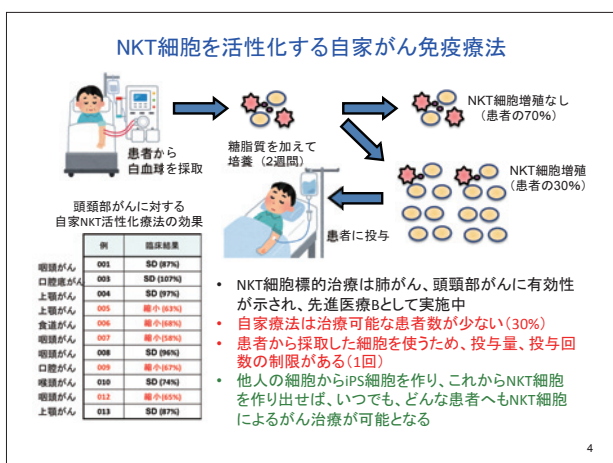


図2

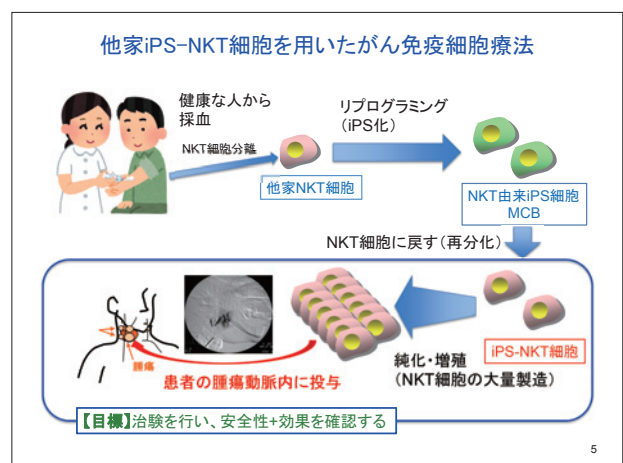


図3

いあるのですが、私たちはまずネズミで iPS 細胞から作った NKT 細胞がちゃんと抗腫瘍効果があるかということを見ると (図 4)、ほとんど元々体の中に持っている NKT 細胞と同じだけの効果があるということが分かった後に、その後人間に行こうとしたのです。私たちは元々ネズミの遺伝学者ですから、人間に行くというところはとんでもなく大変で、まず人間の NKT 細胞を iPS にするというだけで、それだけでも 3 年近くかかったわけです。でも、いろいろグチャグチャやっていると、最後はちゃんとできるようになりまして、それらをネズミと同じような方法でもう一度分化させると、ちゃんと NKT 細胞が山のようにできてくるということが分かってきました。

これらが本当に抗腫瘍効果があるのか (図 5)。これはネズミの腹腔に腫瘍を移植してあげて、そこに iPS 細胞由来の NKT 細胞を加えると、やはり腫瘍の増殖はものすごく強く抑えられる。このときは

NKT 細胞を活性化すらもしていないのですが、ちゃんと抑えることができるわけです。

またこれは少しややこしいあれですけども、この iPS 由来の NKT 細胞が人間の NK 細胞を活性化できるかどうかという、これはネズミの体の中で見ているのですが、ちゃんと NK 細胞を活性化することができます。ですから、ちゃんと抗腫瘍効果はこの細胞でも十分に担保されています。

では、本当に僕らが対象にしている頭頸部腫瘍、そういう細胞に対してちゃんと抗腫瘍活性があるのか (図 6)。これはネズミの皮下に頭頸部腫瘍を移植し、そこに iPS 由来の NKT 細胞を何回かこのように注射してあげると、確かにものすごく腫瘍の増殖を抑制することができます。だから多分できるだろうと考えています。

私たちはこれを他家の、ある一人の健常者から採った iPS 細胞をいろいろな方に使おうとしています (図 7)。そういう形でやろうとしていますの

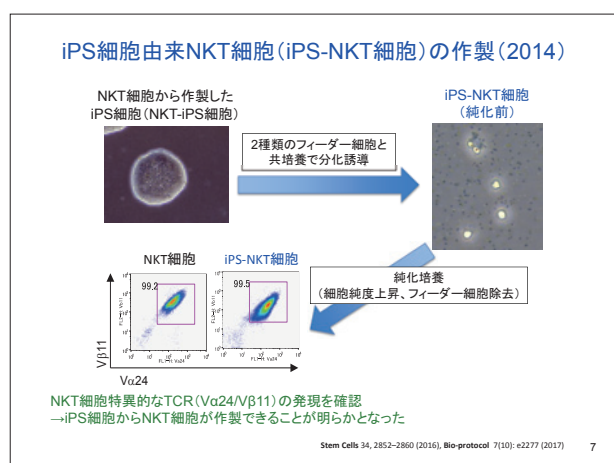


図4

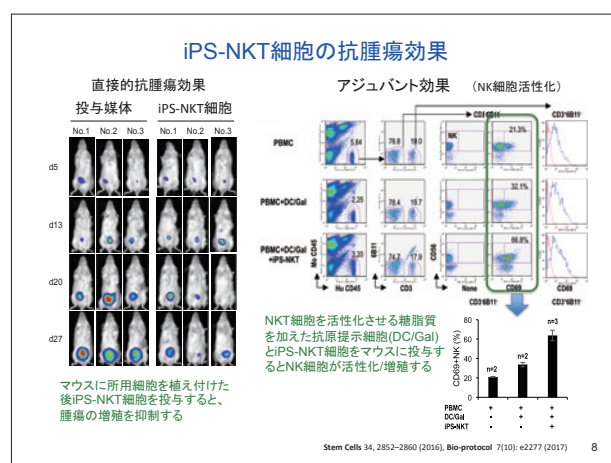


図5

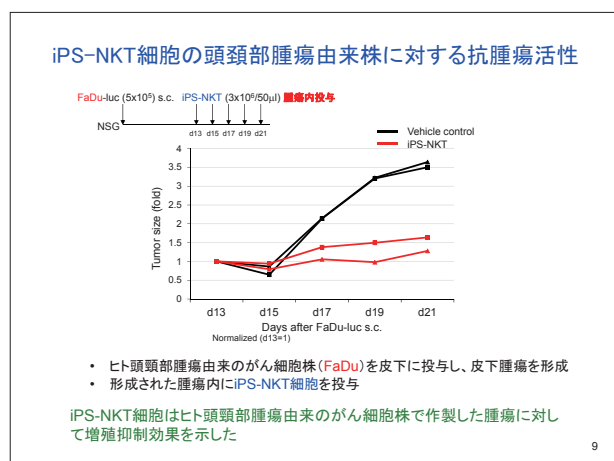


図6

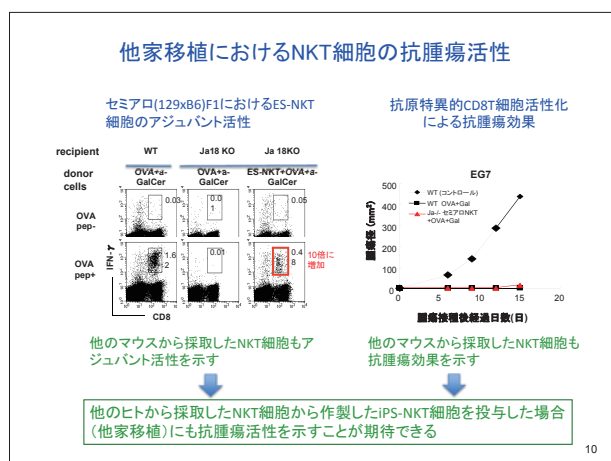


図7

で、そうすると、他の人の中で当然その細胞はいずれ拒絶されていくわけですがけれども、そういう拒絶される前にちゃんと効果をすり込むことができるかという、これはネズミでやった実験ですが、この他家の iPS 由来の NKT 細胞を使っても、ちゃんとこれは抗原特異的なキラー T 細胞を誘導して、それらがちゃんと腫瘍を抑制することが考えられます。できるということが分かりましたので、恐らく他家でやっていくことができるだろうと考えています。

今、私たちはどういう状況にいるかといいますと(図8)、これは実際に健常人のボランティア、他家ですから、一番大事なことは、これを移植することで皆さんを病気にしないこと、要するに感染症をうつさないということが非常に大事なポイントになりますから、ボランティアを50人ぐらい募ってまいりまして、その人たちからこういういろいろなウイルスや細菌の検査をして、リプログラムして、その

後にもう一度その人たちを3カ月後に再チェックして、そして大丈夫だったものについて、このマスターセルバンクを作って、それらがウイルスなどには感染していないということを今までにチェックしてまいりました。

もう一つ大事なことは、この入れた細胞自体が腫瘍を作ってしまったりしないか、そういう心配もあるわけですが、そこもこの造腫瘍試験（図 9）、この iPS 細胞そのもの、あるいは iPS に由来したこの NKT 細胞を免疫不全マウスの中に移植してあげたとしても、ちゃんとほとんど腫瘍形成は起きませんので、恐らくそういう造腫瘍性は問題ないということが分かってまいりました。

これもまた、これはAMEDのおかげで可能になったのですが、私たちは基礎研究者ですが、AMEDが理化学研究所の中に細胞製造施設（図10）を造ってくださりまして、もうほとんど工場のような場所で、そこできちんと手順書、記録書を



图 8

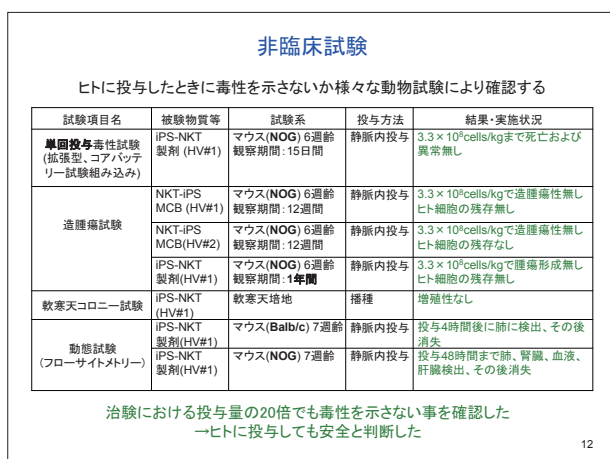


图9



図10

作りながら、いわゆる薬のレベルの、そういう iPS 由来の NKT 細胞を調製する、それができる環境に今なっているわけです。

今後これらを、実際に治験を行うのは千葉大学です。理化学研究所から千葉大学まで大体車で1時間、渋滞していると2時間ぐらいかかるのですが、この37℃を維持できる（図11）、そういうチェンバーの中に細胞を入れて、これらを千葉大学の方で、生理用食塩水のような、そういった

点滴に使うためのものに入れ替えて、それで調剤するわけです。そこで薬にして、それを実際に千葉大学で行います。

Ⅲ 臨床試験（治験）

私たちが今やろうとしていることは、やはりもう千葉大学で今まで頭頸部腫瘍については多くの経験

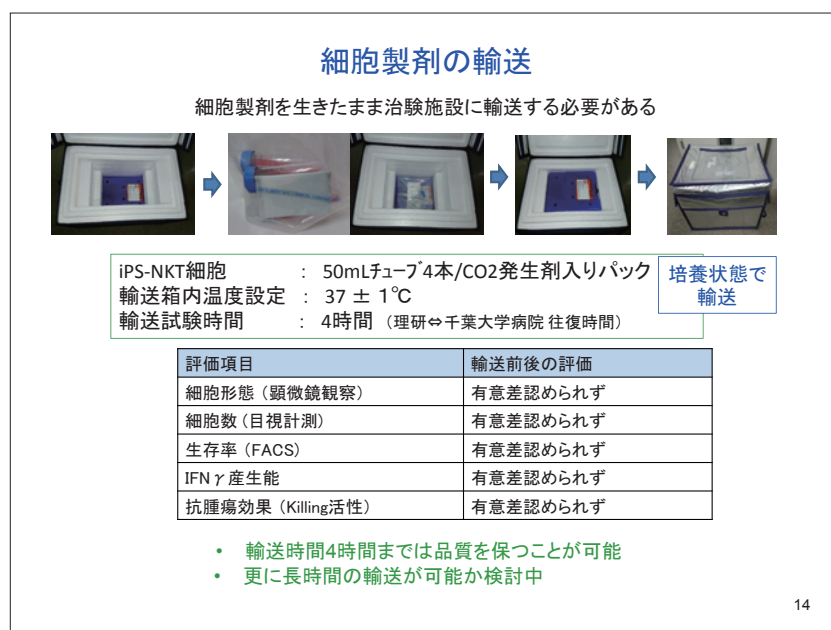


図11

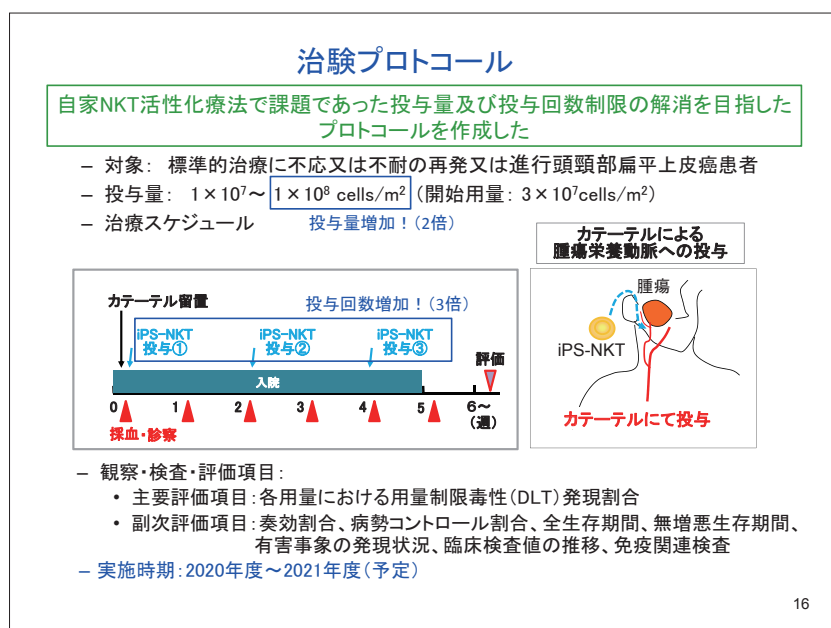


図12

をもっていますので、標準治療に反応しなくなってしまう（図 12）、そういう患者さまに対して、最初の量は恐らく 5000 万個程度の細胞を、癌の栄養動脈という、癌の近くまで行くわけですが、そこまでカテーテルを入れて、そこからこの iPS-NKT 細胞を入れるということを、これを 2 週間おきに 3 回行う。最初に 3 人の方で行って、それで様子を見て、有害事象がないようであればその次はその 3 倍の量に移す。これらを 2020 年度、できれば来年度の早いうちにこれを行っていきたいと考えているところです。

この iPS-NKT 細胞療法というのは（図 13）、恐らく今度工業生産ができるようになれば比較的安くなっていくのではないかと。それから、これは腫瘍の浸潤してくる T 細胞を誘導するような機能が分かっていますので、また、アジュバント効果も分かっていますので、比較的 PD-1 とかそういう生物製剤と

は違う、そういった治療に使っていただけるのではないかと考えております。

今回はこのところにいるわけですが、このフェーズⅡでは（図 14）、今度は企業治験としてもう少し大きい量でやっていく。もう一つは、対象疾患を今後拡大していく。さらには先ほど申しました樹状細胞と一緒に投与することで、ちゃんと NKT 細胞を体の中で活性化してあげる、そういう併用投与、そういった開発を行っていくことで、この iPS 由来の NKT 細胞を使ったがんの免疫治療の社会実装に向けた開発を進めていきたいと考えております。

安全性が担保されましたら、やはり局所まで行く細胞カプセルとして使えますから、遺伝子治療をここに上乗せしていくというのは一つの重要な開発の方向になっていくと考えております。

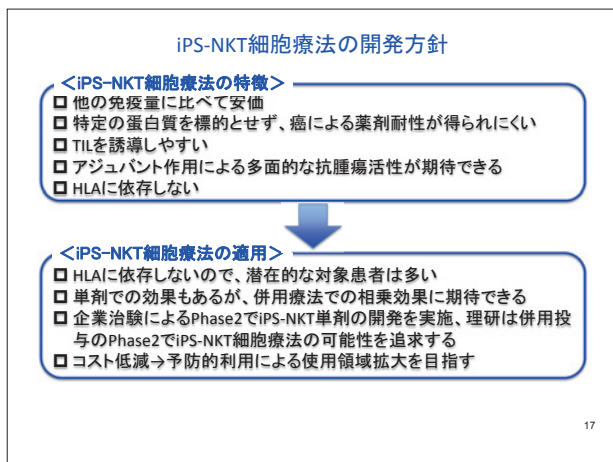


図13

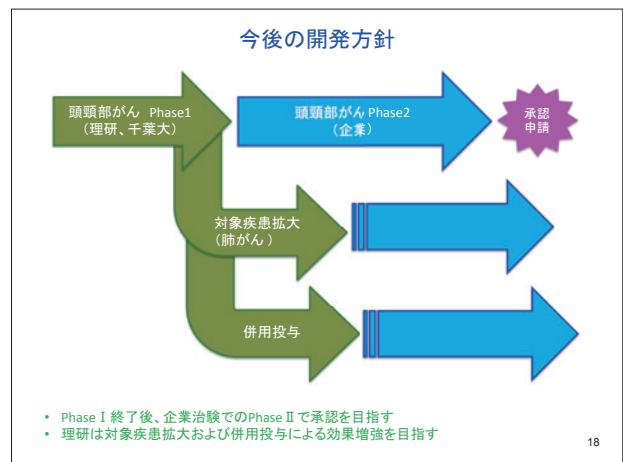


図14

- Phase I 終了後、企業治験でのPhase II で承認を目指す
- 理研は対象疾患拡大および併用投与による効果増強を目指す

再生医療の研究成果を適切に患者さまのもとにお届けするには

はた けんいちろう
晶 賢一郎

再生医療実現プロジェクト プログラムオフィサー
 日本再生医療学会 理事

職歴	平成3年3月	広島大学歯学部卒業
	平成7年3月	名古屋大学大学院医学系研究科博士課程修了(医学博士)
	平成7年4月	名古屋大学医学部附属病院歯科口腔外科医員
	平成8年4月	名城病院歯科口腔外科医員
	平成9年5月	名古屋大学医学部附属病院歯科口腔外科医員
	平成9年8月	名古屋大学医学部口腔外科学講座助手
	平成12年4月	名古屋大学医学部組織工学寄附講座助教授
	平成14年6月	名古屋大学医学部附属病院遺伝子再生医療センター助教授
	平成16年1月	もり歯科医院
	平成16年10月	株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング(以下 J-TEC) 取締役 研究開発部長
	平成21年7月	J-TEC 常務取締役 研究開発部長
	平成25年1月	J-TEC 常務取締役事業開発室長
	平成27年6月	J-TEC 取締役 常務執行役員
		富士フイルム株式会社 R & D統括本部 再生医療研究所長 兼任
	平成29年11月	J-TEC 代表取締役 社長執行役員
	令和元年6月	J-TEC 代表取締役 会長執行役員



再生医療の研究成果をいかに適切に患者さまにお届けするのか、また、こうした活動をわれわれがどのように進めているのかをご説明させていただきます。

研究成果と実用化

「素晴らしい研究成果が出た成果が出たらすぐ実

用化だ。」実際には、そうは行きません。まずは、誰が実用化するのかを考えるべきです。もちろん第1には、研究者や開発者ご自身が何かベンチャー企業をつくって実用化する。もしくは、患者さんの治療を行っている先生方が、やはり臨床に詳しいということで実用化をする。これもあり得ます。しかし、広く普及するためには、これまでの医薬品・医療機器を作ってきた企業の力も必要かもしれません。いずれにしても誰かがこれを担うというこ



図1

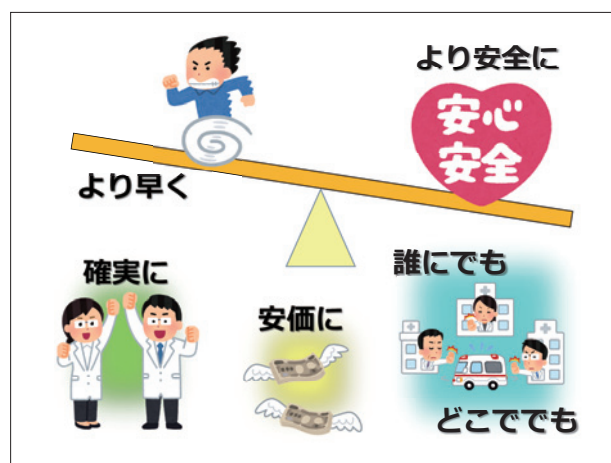


図2

とです (図1)。

実用化にあたって何を考えるべきでしょうか (図2)。少なくとも今、困っておられる方がいるわけですから、なるべく早くお届けする必要があります。ただし、お届けして治療に使われたけど、大変な副作用が出てしまっても困ります。早くお届けすることと、安心・安全にお届けすること、そのバランスがとても重要です。もちろん、確実に効果をもたらすことも大切です。「チャンピオンデータ」という言葉があります。10例に投与して1例のみうまくいった場合、これをもとに効果があると言い切ってしまうのも困りものです。ただ、その場合でも、これまで絶対に治らなかったものが治るのであれば、それはそれでもいいかもしれません。こうした許容範囲も病気の種類やそれぞれの患者さんのお気持ちで違う可能性があります。その治療の価値が一概に評価できない理由はここにあります。また、お近くにお住まいの方は受けることができるけど、遠くの

方は受けられないというのもあまりうれしいものではありません。さらに、安価であることも患者さんにとって好ましいでしょう。実はこうした実用化に向けた対応ひとつ一つが、しっかりとした根拠をもとに構築されるべきもので、それぞれ研究のテーマになり得る話なのです。全てをじっくり考えて患者さまのもとにお届けすることこそ、実用化につながるのです。

再生医療の多様性

一般に、再生医療はその取扱いに何が一番難しいのでしょうか。いろいろな先生方が素晴らしいものをお考えになって、さまざまな種類があります。例えば高橋先生は目のご研究、中山先生の血管、武部先生は肝臓を研究されておられます (図3)。さらに、このようなご研究は実用化を目指しています。まず

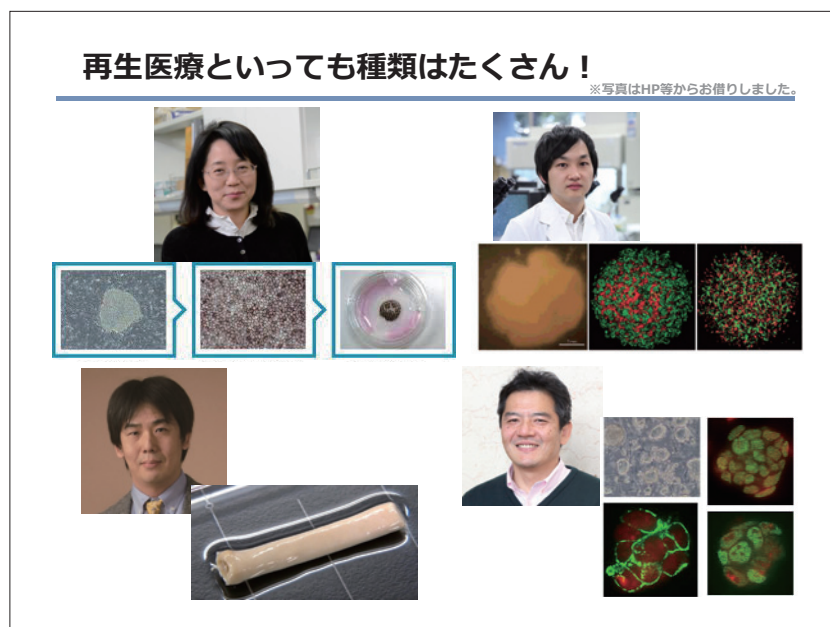


図3

は、こうした細胞がどのように培養され、どのように使われるのかを研究しなくてはなりません。そのあとには、こうした研究それぞれについて、より適切な実用化の方法があると考えられます。再生医療は、細胞を培養したり移植したりする組織を作ることが研究というのみでなく、そのあとの、使われ方を考案することも、重要な研究テーマといえるのです。先の先生方は、こうした実用化を十分に念頭に置いて研究を進めておられるのです。

再生医療の多様性を詳しく見てみましょう。例えば、患者さんご自身の細胞を使ったものと、患者さん以外の細胞を使ったもので、全く提供のモデルが変わります。患者さんご自身の細胞を使ったものと、患者さんから頂いた細胞を培養しご提供することになりますが、患者さん以外の細胞を使ったものと、材料としてどなたの細胞を使うのが問題になります。考えなくてはならないことが全く違ってくるのです。また、3次元で作られた臓器を移植するというものと、細胞を懸濁液にして注射や点滴投与するものとは、やはり全くちがう治療のスキームになります。もちろん、3次元の臓器を使うものと、これを移植する先生方の技術も治療の成績に大きな影響をもたらすでしょう（図4）。

投与した細胞がそのまま組織になって治っていくようなものと、一方で、細胞が出している生理活性物質のようなものが効果をもたらすものも違う種類といえます。移植した細胞や培養組織が体にきっちりくっつくのか、細胞はくっつかないけど、これが作り出すいろいろな物質が効果をもたらすという場合もあります。さらに、移植した細胞がそのまま

くっつく場合には、長い間の効果が期待できますが、細胞が出す生理活性物質に期待するものでは、その多くが一過性の効果を期待することになるでしょう（図5）。

繰り返しになりますが、再生医療というのはたくさん種類があって、使われ方もさまざまです。薬のように、よく似た形をしていて、「はい、日に3回飲んでくださいね」とか、「点滴しますね」という類のものではないのです。さまざまな種類のものが、それぞれの性能やうまみをうまく活用して、医療に応用されていくでしょう。どのように安全性や有効性を評価するか、一概に決めることはできません。そこも再生医療の特徴であり、難しさともいえます。作り方や、使われ方、さらにはそのものの評価の仕方も多種多様です。再生医療の「どこがうれしいのか」、「どこが難しいのか」ということをしっかりとご理解いただきながら、着実にこの領域を進めていくべきだと考えているのです。

自分の細胞と他人の細胞 それぞれの違い

先ほど患者さんご自身の細胞と、他の方の細胞の違いについて少しだけお話ししました。このことについて、もう少し詳しく見ていきましょう（図6）。まずは、普通の薬と違うところですが、細胞は生き物であるということです。それから、おそらく細胞ですから普通の化合物などと比べるとやはりばらつきがありそうですね。もちろん厳密に言えば、生き物ですから出荷時の状態と使用時

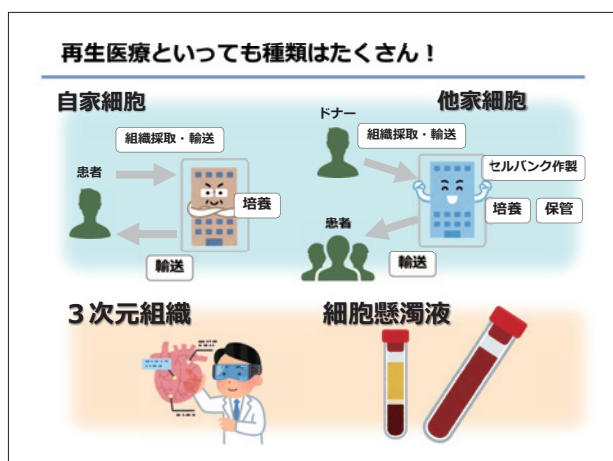


図4

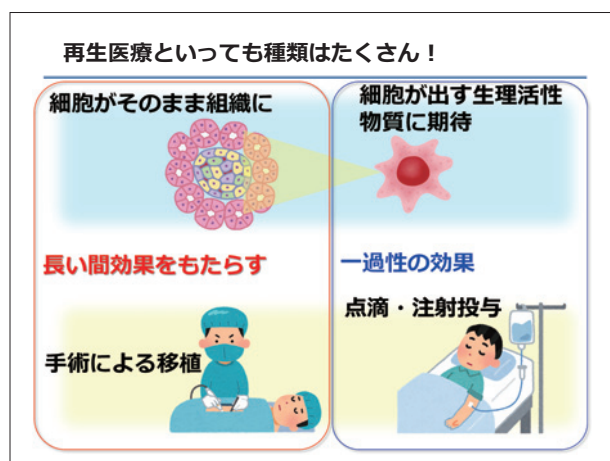


図5

の状態が同じではないことは明らかでしょう。さらに、薬と違って使用経験が浅いのも否定できません。

一方、患者さんご自身の細胞を使った場合はもっとたくさんの方が変わってきます。例えば、材料となる細胞は患者さんご自身の細胞ですので完全なオーダーメイドです。また、患者さんから組織をいただいて加工して戻すという往復の輸送が必要です。作るときの待ち時間が必要で、緊急的に使うものには向いていません。さらに、患者さんによっては均一な細胞かどうか分からないし、「培養中（製造中）不適合になりましたので廃棄します。」と言うと、患者さんにとっては「ちょっと待ってくれ。」となるかもしれません。そもそも作っている最中の半製品のようなものは誰のものなのかということも意見が分かれるでしょう。こうした考え方を含め、まだまだいろいろなことを解決する必要があるのです。そのために、より多くの方々に再生医療をご理解いただくことが重要なのです。

この二つの漫画（図7）のうち、ひとつは洋服屋さん、もうひとつはクリーニング屋さんです。洋服を扱うことは同じなのですが、ビジネスとしては全く違います。これになぞらえますと、他の人の細胞を使った再生医療は洋服のように製品を販売するところで、自分の細胞を使ったものは、お預かりして加工してお戻しするというクリーニング屋さんのモデルなのかもしれません。洋服屋さんは、もちろん製品規格がしっかりと定められたものを扱い、不良品は除かれます。一方、クリーニング屋さんはお預

かりした洋服に穴が開いていても、不良品として廃棄することはなく、とはいえ適切な過程を経てきれいにしてお戻しします。持ってこられたものを持って帰られるのも往復輸送ですよね。まさに、患者さんの細胞を使ったものと同じビジネスモデルです。このように、患者さんご自身の細胞を使った医療を支えるビジネスについて考えると、製品を提供するそれとは大きく異なります。もちろん、通常の薬などとも大きく異なっていますよね。

再生医療の実用化までの道のり

再生医療の実用化の道のりについて、順を追ってご説明したいと思います。五つのステップです。

1 番目のステップは研究に使う細胞や組織を確保することです（図8）。マウスやラットの細胞ではヒトとは違うことが多く、やはりヒトの細胞で検討

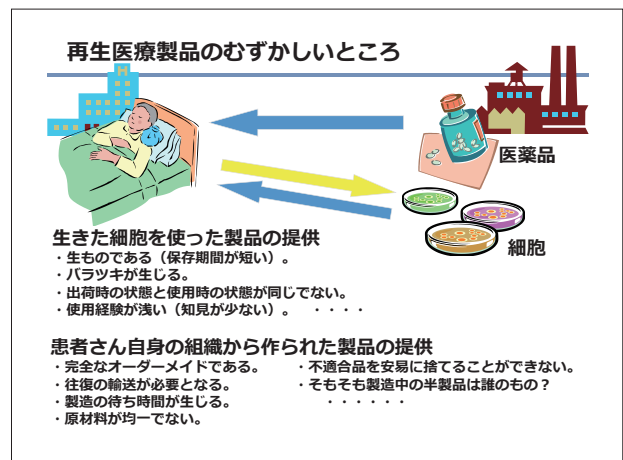


図6



図7

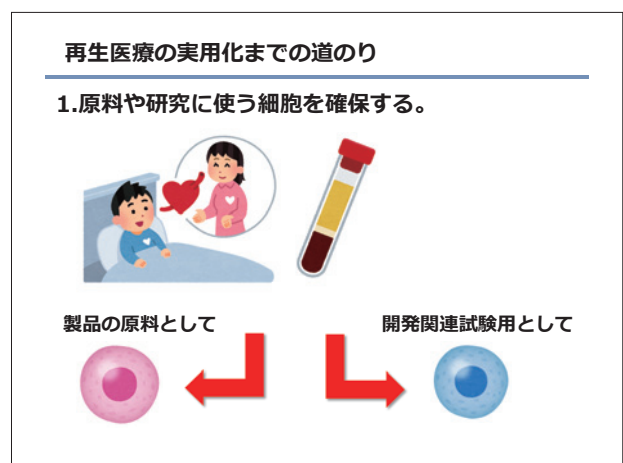


図8

することが必要です。これら細胞は、ご提供いただける患者さんのご理解・ご協力が重要であることは言うまでもありません。とりわけ、別の方の細胞を使った製品では、研究のためのみでなく原料としての細胞が必要になります。つまり、その方ご自身の細胞が製品となることの是非を十分にご理解いただかなくてはなりません。実は AMED では、ヒトの組織や細胞をいかに正しく利用させていただくかについて、その標準的扱いを考えるプロジェクトを設定しており、これにまつわる研究のご支援をさせていただいております。倫理的な内容を含め、提供される方にご迷惑にならないようにするにはどうしたらよいのか。これも実は科学のひとつです。

2 番目のステップとしては、培養方法・作る方法を決めることです（図 9）。ただ、細胞培養ができるというだけでなく、安定的にできるということが大切です。どなたの細胞でもできなくてはなりません。そうでなければ、誰にでも届けられるものがで

きないわけですから、いかに安定的に培養できるようにするのか。先生方に一生懸命研究していただいている内容です。

三つ目ですが、できたものの性質を知ることです（図 10）。「培養してこんなものができました。」だけではなく「それにはどれぐらいの細胞が含まれていますか？」とか「その細胞は生きていますか？」、「必要な機能を発揮できますか？」、「変なものは含まれていませんか？」、「どれぐらい保存できるものなのですか？」、「病原体の汚染はないですよ」などさまざまな疑問について明確な答えを持っておく必要があります。そのような内容すべてについて、出来上がったものをひとつ一つきちんと評価するわけです。先ほど申し上げましたようなチャンピオンデータではなく安定的に作ることができ、かつこれを正しく評価できることがとても重要なのです。

こうしたさまざまな評価の結果をふまえ、品質規格となる数値を作ります（図 11）。まずは「こんな

再生医療の実用化までの道のり

- 1.原料や研究に使う細胞を確保する。
- 2.細胞の培養方法・生産方法を決める。

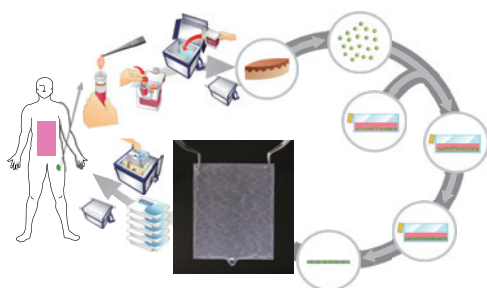


図9

再生医療の実用化までの道のり

- 1.原料や研究に使う細胞を確保する。
- 2.細胞の培養方法・生産方法を決める。
- 3.できたものの性質を知る。

- ☒ どれぐらい細胞が含まれているか・生きていますか。
- ☒ 必要な機能は発揮できるか。
- ☒ 変なものは含まれていないか。
- ☒ どれぐらい保存できるのか。
- ☒ 病原体の汚染はないか。



図10

再生医療の実用化までの道のり

- 1.原料や研究に使う細胞を確保する。
- 2.細胞の培養方法・生産方法を決める。
- 3.できたものの性質を知る。
- 4.品質規格をつくる。

安全性の品質
有効性の品質



図11

再生医療の実用化までの道のり

- 1.原料や研究に使う細胞を確保する。
- 2.細胞の培養方法・生産方法を決める。
- 3.できたものの性質を知る。
- 4.品質規格をつくる。
- 5.パッケージと輸送方法を定める。

- ☒ どのように輸送するのか。
- ☒ 保存期間はどれくらいか。
- ☒ 細胞は変なものにならないか。
- ☒ 保存液に変なものは混ざっていないか。
- ☒ 容器は安全か。
- ☒ 先生方は使いやすいか。



図12

ものです。」ということが分かれば、その効果のもととなる性能に応じて、定量的な評価ができるように数値化します。安全性を担保するための品質、それから有効性を担保するための品質を設定し、その品質試験を通じて、いわゆる高品質である「これから患者さんに使っても安心・安全だよ」というものを作っていくということが大切です。

最後のステップは、輸送方法を定める作業です(図12)。細胞培養したところから医療を行うところへ輸送は不可欠です。どのように輸送して、保存期間はどれくらい確保できるのか。細胞はその輸送中に変化しないか。保存液に変なものが混ざっていないか。容器は安全か。とりわけ先生方が使いやすいか。私たちはさまざまな再生医療の製品の容器を開発してきましたが、一番の考えどころは先生方の利便性です。開けてスッと使えることはとても大切です。こういった内容も再生医療を適切に患者さまに届けるための方策だと考えます。このようなステップを

経て、最終的には医薬品医療機器総合機構に審査をしていただくということです(図13)。

ここで、薬と違うところをもう一度皆さんと確認したいと思います(図14)。薬は、多くの場合はもともと体の中には存在しない物質ですが、その投与量に応じて作用がもたらされます。例えば、投与した量がすごく少ないと何も効果がありません。反対に投与しすぎると副作用が大きくなります。ちょうどいいところを見つけるということが薬の開発の大事なプロセスです。つまり、安全性と有効性が表裏一体であり、最適な投与量を定めることがもっとも重要であるのです。

一方、再生医療のものは少し違います。安全性と有効性がいわゆるお互いに相反関係にあるかというと、必ずしもそうとも言えません。例えば、細胞が癌化しないかなどというのは、少しの細胞でも癌化するかもしれませんし、たくさん入れても癌化しないかもしれません。薬とは違う考え方で安全と効果のバランスをとるべきなのです。

別の観点からも薬とは違った面が見えてきます。例えば、薬を見つけるということは、たくさんの化合物からどれがその疾患に効果をもたらすのか探す作業なのですが(図15)、もしかしたら再生医療はその逆なのかもしれません。というのも1種類の幹細胞がいろいろな効果をもたらすことが想定できます。例えば骨髄の幹細胞が複数の疾患治療に役立つかもしれません。患者さんのご意見はもちろんのこと、臨床現場の先生方と緊密に連携しながら、細胞がどのような効果をもたらすかを知ることが重要だと思います。

再生医療の実用化までの道のり

- 1.原料や研究に使う細胞を確保する。
- 2.細胞の培養方法・生産方法を定める。
- 3.できたものの性質を知る。
- 4.品質規格をつくる。
- 5.パッケージと輸送方法を定める。

↓

医薬品医療機器総合機構へ



図13

薬の開発とどこが違うの？

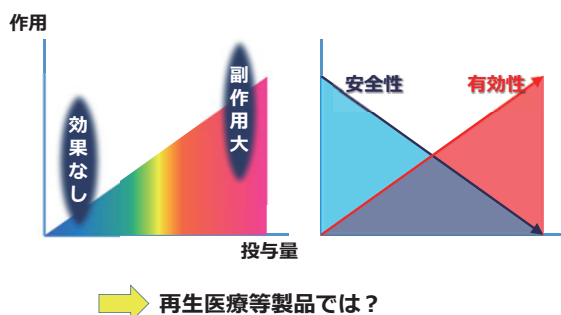


図14

薬の開発とどこが違うの？

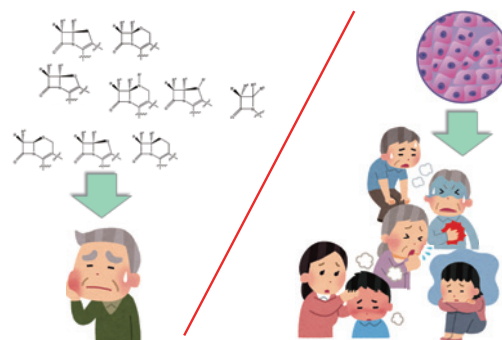


図15

再生医療の発展に向けた取り組み

私たちの国には再生医療を規制する法律が大きく分けて二つあります（図 16）。今日はあまり細かいお話はしませんが、ひとつだけ知っておいていただきたいことがあります。というのも、昔は『薬事法』と言っていた法律ですが、今は改正されて『医薬品医療機器等法』もしくは『薬機法』と言われたりします。その中の内容で、『条件および期限付き承認』というものについてです（図 17）。この概要は、「製品をより早く患者さんにお届けするために、安全性がしっかりと確保された段階でいったん世に出し、その有効性をさらに高めようというもの」です。先ほどお示しましたように、再生医療に用いる細胞の多くは、薬と違って安全性と有効性が用量に依存するわけではありません。さらに、先生方の手術手技の向上によって治療効果が高まる可能性があるものです。市場に出てから、より適切な使われ方がみつき、その価値を高めていく可能性をもっています。わが国の制度における挑戦は、実質的に再生

医療を規制するルールとしてはきわめて合理的なもののといえるのです。

一般に、研究者が作り上げた研究内容を患者さんにお届けするということを、トランスレーショナルリサーチといいます（図 18）。その一方で、臨床の現場から上がってきた課題やテーマを研究者が新たな研究内容として取り組むことをリバーストランスレーショナルリサーチと呼んでいます。先ほどお示しましたように、再生医療で最も大事なことのひとつに、お使いいただいた情報をきちんと開発現場や担当企業にフィードバックできることがあげられます。その活動を通じて、再生医療製品の価値をさらに高めていくこと。まさに再生医療の実用化の特徴であるとともに、お示した制度の意図するところでは、もちろん安全なものであることは絶対条件です。しかし、有効性についてはあくまでもそれが推定できる範囲での承認を通じて、その後にもっと良い治療方法に仕立て上げていくのです。

再生医療を適切に実用化するには、その医療を開発した研究者、臨床現場の先生方と患者さん、すべての関係者の連携が不可欠です。AMED はそういっ

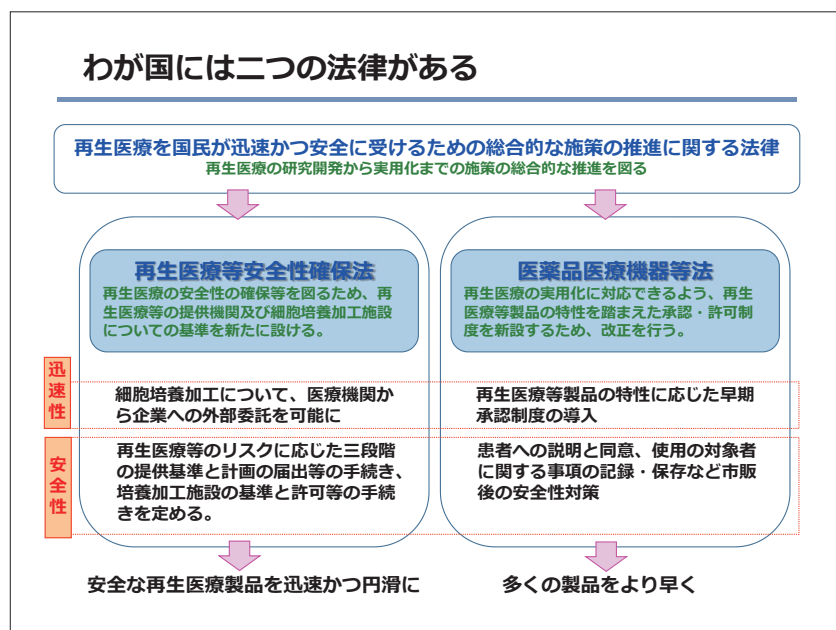


図16

た先生方へのご支援を通じてさまざまな経験をしてまいりました。単に医学・生物学的研究を進めるのみでなく、新たな医療を作り上げるといふことにほかなりません。そのキーワードは『革新性』、『実現性』、『信頼性』、そして『必要性』です。必要性の観点からは、患者さんの数が多いことが必要性の定義というわけではなく、希少疾患に悩まれる方々への貢献も大いなる必要性です。さまざまなことを考えながら、この再生医療の発展を目指していきたい

と思います。

以上、本日は再生医療の優れた研究をいかに実用化していくかというところをご説明申し上げました。ここにおられる全ての皆さん方のご理解が大変重要です。再生医療はまだ始まったばかりです。今後、さらにたくさんの方々のご支援をいただきながら、また、十分にコミュニケーションを取りながら進めていければと思っております。

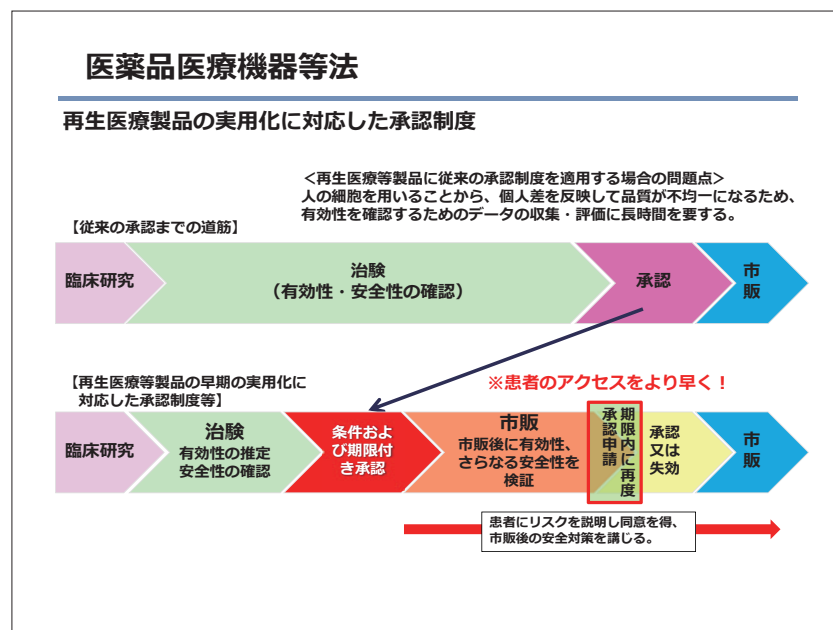


図17

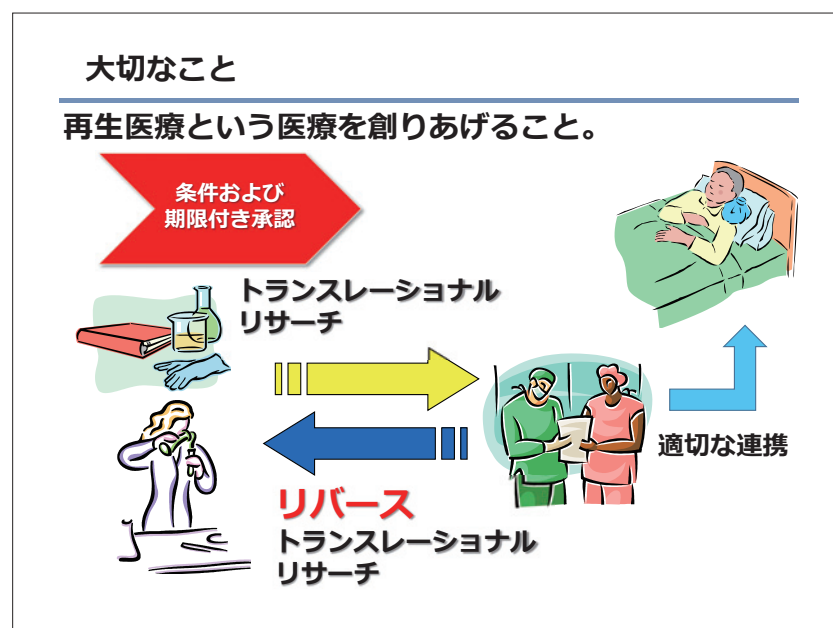


図18

iPS 細胞 進捗と今後の展望

やまなか しんや
山中 伸弥

京都大学 iPS 細胞研究所 所長／教授

職歴	1987年3月	神戸大学医学部 卒業
	1993年3月	大阪市立大学大学院医学研究科博士課程 修了
	1987年7月	国立大阪病院 臨床研修医
	1993年4月	Postdoctoral Fellow, Gladstone Institute of Cardiovascular Disease, San Francisco, CA, USA
		Research Fellow, University of California, San Francisco, CA, USA
	1996年1月	日本学術振興会 特別研究員
	1996年10月	大阪市立大学医学部薬理学教室 助手
	1999年12月	奈良先端科学技術大学院大学 遺伝子教育研究センター 助教授
	2003年9月	奈良先端科学技術大学院大学 遺伝子教育研究センター 教授
	2004年10月	京都大学再生医科学研究所 再生誘導研究分野 教授
	2007年8月	Senior Investigator, Gladstone Institute of Cardiovascular Disease, San Francisco, CA, USA
	2007年9月	Professor of Anatomy, University of California, San Francisco, CA, USA
	2007年10月	京都大学物質・細胞統合システム拠点 教授
	2008年1月	京都大学物質・細胞統合システム拠点 iPS細胞研究センター センター長
	2010年4月	京都大学iPS細胞研究所 所長
	2012年6月	京都大学iPS細胞研究所 教授
	2012年6月	京都大学 物質・細胞統合システム拠点 連携主任研究者
	2013年4月	京都大学 物質・細胞統合システム拠点 学術顧問



研究の力で病気を克服

私たちが取り組んでおります iPS 細胞研究の進捗と今後の展望・課題についてお話ししたいと思います。

最初に、ある男性をご紹介します。これは僕の父親で、僕は父親のことが大好きだったのですが、今からおよそ 30 年前、私が 25 歳のときに亡くなりました。その 10 年ぐらい前に仕事でけがをしまして、けがは治ったのですが、輸血が原因で肝炎になり、当時まだ治療法がございませんでしたので、やがて肝硬変になって随分苦しんで亡くなりました。私もいったん臨床医になったのですが、臨床医になったのに自分の父親にさえ何もしてあげることができなかったということが、その後、研究者になった大きな理由の一つです。父親が亡くなりましたのは 1988 年でしたが、その翌年に父親の命を奪った原因ウイルスがアメリカで見つかりました。C 型肝炎ウイルスというものです。本当に小さいウイルスですけれども、これで父は命を奪われたわけです。ただ、原因が分かりましたから、世界中の研究者や製薬企業がワースと治療法の開発に取りかかりました。その成果で、2014 年に画期

的な薬が販売されました。ハーボニーと呼ばれる薬で、何種類か出ていますが、これは本当に画期的な薬です。飲み薬、1 日 1 錠、3 カ月飲むだけで、99.9% の患者さんから C 型肝炎ウイルスが消えてなくなるという夢のような薬です。残念ながら 30 年前私たちは医師として手も足も出なかったのですが、今だったら父親は死ななくて済んだと思います。研究の力で病気を克服する、これがまさに私たち医学研究者が目指していることです。ですから、C 型肝炎というのは素晴らしい成功例ですが、同時に、私たちが直面している二つの大きな問題をものすごく物語っている例でもあります。

病気の原因が分かったのが 1989 年、治療薬が販売されたのが 2014 年ということで、その間 25 年、四半世紀かかりました。この時間がかかるということが医学研究の一つ目の課題です。二つ目、もっと大きな問題は、この飲み薬、1 錠 5 万 5000 円です(図 1)。最初は実は 10 万円ぐらいの価格がアメリカで付きました。これを 3 カ月飲みますから、結局 500 万円ぐらいの非常に高額な医療になっています。薬を作る原料費が数百万円かかるのであれば 500 万円は当然なのですが、この場合は、原料費は本当に化学物質ですから、低価格なのにこういう価格になる

と。去年はアメリカで1回の注射が200万ドル、2億3000万円という治療法まで登場しています。

私たち医学研究者は画期的な治療をつくるということがずっと目的です。では、何を成し遂げたら成功かといいますと、これまではもう画期的な治療法をつくればそれで成功だと胸を張って言えたと思いますが、もはやそれだけでは成功とは言えないと思います。これからは、画期的な治療法を低価格で、適正価格で提供する。これができて初めて成功したと堂々と言えるのではないかと考えております。

iPS細胞ストックの事業

では、私たちはiPS細胞研究所、英語名の頭文字でCiRAと略しておりますが、AMEDからのご支援で何をを目指しているかというと、iPS細胞を使った医療応用です。二つの大きな医療応用がございます。薬

の開発と再生医療です（図2）。今日、私の前の4人の演者から、再生医療を中心としたお話があったと思いますが、もう一つ、薬の開発也非常に大切な話です。まず再生医療について、少しお話しいたします。

再生医療では、iPS細胞を作り、iPS細胞の品質を評価し、iPS細胞から網膜の細胞や免疫の細胞や肝臓の細胞など移植する細胞へと分化させ、分化させた細胞をさらに評価して、それからようやく移植できるということで、非常にお金と時間がかかります。数カ月から1年近い時間と、1人当たり数千万円というお金がかかってしまいます。ですから、現状では胸を張って成功とは言えません。

私たちが今、どういう課題に取り組んでいるかといいますと、再生医療用のiPS細胞ストックをつくるという事業をAMEDのご支援で行っております（図3）。

これは2013年より国の事業として実施しておりますが、先ほどの畠先生のお話にありました他家移植です（図4）。他の方の細胞を移植します。何



図1

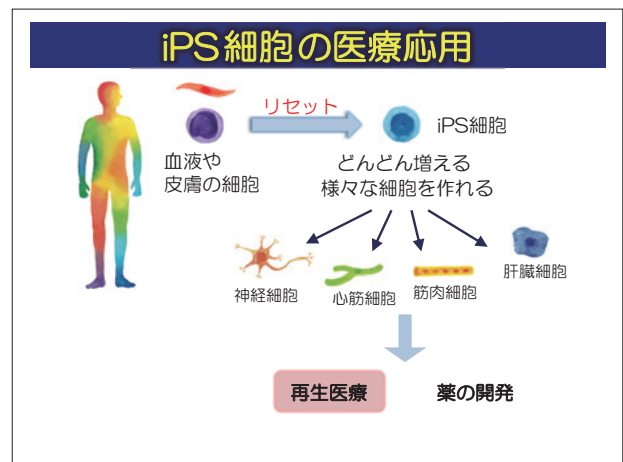


図2

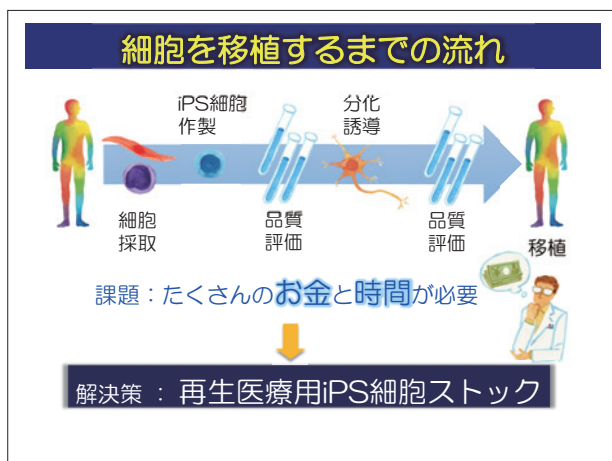


図3



図4

も考えないと拒絶されてしまいますが、恐らくこの会場にも一人か二人くらい特殊な免疫型をお持ちの方がおられます。その方の細胞を他の患者さんに移植しても拒絶反応が少ない。ゼロではありませんが少なく済むと、そういう非常に特殊な免疫型の方を、日本赤十字社の協力を得ることによって、既に20名以上同定しております。日赤は血小板ドナーや骨髄バンク、臍帯血バンクという事業で、10万人以上の日本人の免疫型を既に調べておられますので、日赤の協力を得ることによって、特殊な免疫型の方を見つけることができいております。その方から同意が得られました場合は、私たち京都のCiRA (iPS細胞研究所) にございます臨床用の細胞を作製するクリーンルームで、臨床に使える細胞を作って、あらかじめゲノム検査等の品質評価を徹底的に行って、凍結保存したストックとしていろいろな先生に提供する事業を行っております。

これまでに4種類の免疫型をカバーするiPS細胞を全部で7人のドナーの方から、合計27種類のiPS細胞を作製し提供しており、日本人のおよそ40%、大体5000万人ぐらいに拒絶の少ないiPS細胞を提供できるというところまで来ております。

このiPS細胞ストックは既に臨床試験に使われております(図5)。今日発表されました高橋政代先生が加齢黄斑変性で使われておりますし、大阪大学の西田幸二先生が角膜の病気を対象とした臨床研究を始められました。また、私の同僚の高橋淳先生は、パーキンソン病の治療を始められました。また、つい先日大阪大学の澤芳樹先生が重症の心不全の患者さんに対して、iPS細胞から作った心筋のシートを

貼り付けるという治験を開始されております。さらに、慶應義塾大学の岡野栄之先生が脊髄損傷に対する臨床研究。CiRAの妻木範行先生の膝の関節の軟骨損傷に対する臨床研究が、既に厚労省に承認されておりますし、理研の万代道子先生、高橋政代先生のチームの方ですが、もう一つの網膜の病気である網膜色素変性症に対する臨床研究が、大学の特定認定再生医療等委員会で承認されて、今後、厚労省へ承認を求めて提出されると伺っております。

このストックを使って、今、日本中のほとんどの研究はAMEDのご支援を受けて、今、お示した(図6)この青で書いてありますものは臨床試験が既に実施されていますし、黄色で示していますものは間もなく実施されると思いますし、それ以外に白で示しました、例えばiPS細胞から血液の一つである血小板を作って輸血に使う。また、先ほど武部先生がお話しされたと思いますが、肝臓の細胞を使って、父親のような肝不全の方を救命する。また、特に子どもさんに多い1型糖尿病に対して膵臓の細胞を移植する。将来的には腎臓の組織を作って腎不全、透析が必要な患者さんに投与して、透析に代わる治療にする。さらにはがんに対する免疫療法も研究が進んでいます。理研の古関先生の場合は特殊なT細胞からiPS細胞を作る必要がありますので、iPS細胞ストックは使っておられませんが、同じようなアプローチでストック細胞から免疫細胞を作るという研究もどんどん行われております。

このiPS細胞ストックの事業は間もなく8年目に入ります。これまでの成果といたしましては、多数の臨床グレードのiPS細胞を大学の先生方には無償



図5

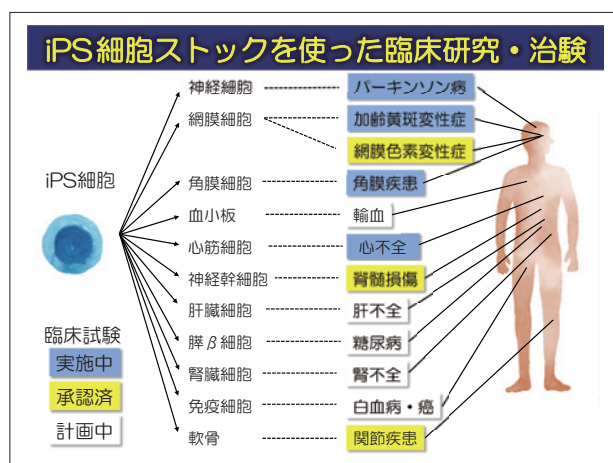


図6

で、そして企業の方々にも1株10万円で提供しております。実際作るのには数千万円の費用がかかっておりますが、それを10万円で提供しています。先ほど畠先生も言っておられたように、細胞は生き物です。できるだけばらつきを少なくするようにどんどん技術改良を加えていますが、やはり個性があります。それぞれの先生の使い方によって、適している細胞と適さない細胞がございます。こうやって27種類のiPS細胞を提供することによって、その中から各機関、各先生が最適のiPS細胞を選ばれて、そのそれぞれにとって最適の細胞を使って臨床試験に利用していただくことで、先ほどお示したようなプロジェクトの後押しになっていると自負しております。

同時に課題もたくさんございます。日本人の40%をカバーできると言いましたが残りの60%をどうするのだと。日本人と日本人以外の人では免疫のタイプが随分違いますので、日本人以外の人という問題に対しましては、いろいろなアプローチがございます。今、ゲノム編集という、免疫のタイプを書き換えてしまうという方法が実用化されていますので、こういう方法をストックで作ったiPS細胞に加えることによって、非常に少ない、10種類程度の株で日本人の残りの60%、さらには世界中の人々をカバーできる細胞が提供できるという見込みも立っております。

さらに、コスト面等からいろいろなユーザーの企業が患者さんごとにiPS細胞を使い分けるということにためらうということも実感として持っています。今のシステムでは、1種類の細胞で行う場合と、

10種類の細胞で行う場合、患者さんごとに一番いい細胞を使い分ける場合、10倍のお金と時間がかかります。1種類でも大変なのに、10倍はもう事業計画が立たないということで、なかなか使えない現状がありますが、私たちは何とかそういう企業が患者さん優先をできるように、これからも1株使うのに比べて、10株使っても時間とお金が10倍にならないように、工夫をして企業に患者さん優先の、患者さんごとに使い分ける必要があるときは使い分けることが可能になるように、今後も最大限に協力していきたいと思っております。

このiPS細胞ストック事業を行っております私たちですが、2013年から始めまして、最初の4年、5年、2017年くらいまでは、まだ世界で臨床に使えるiPS細胞を誰も作ったことがないという状況でしたから、世界で初めてのiPS細胞を作ることです。その後、いろいろなノウハウが蓄積し、人材も育ってきたおかげで、2年くらい前からストックするiPS細胞の作成に加えて、作った細胞をいかに有効に使っていただくか、より具体的には、企業の方々にいかに細胞を橋渡しするか、かなり力を入れて行っております。iPS細胞もそうですが、多くの研究は大学や理研のようなアカデミアで生まれます。ただ、アカデミアだけでは、10人程度の臨床研究はできるかもしれませんが、数百人、数千人という治験、さらにはPMDAから承認されて保険適用される治療法にするまで持つていくためには、やはり企業の協力、企業がそういうことを行う必要があります。企業にしっかりと技術を橋渡しする必要があります。この橋渡しがうまくいかないと、せっかくの技術も途中で頓挫してしまいます。

では、この企業への橋渡しが世界でどのように行われているかといいますと、一番成功しているのがアメリカです(図7)。アメリカは、iPS細胞に関しては、4年前ですがこういう会社、BlueRock Therapeutics というものができました。これは大きな製薬企業でありますバイエル社と、それからベンチャーキャピタルであるVersant Ventures という会社が合併で設立されたベンチャー企業です。目指しておられるのはiPS細胞を利用した再生医療。パーキンソン病と心不全が最初のターゲットで

企業への橋渡し事例：米国

✓ 民間からの巨額な投資で、ベンチャー企業が橋渡し

例) BlueRock Therapeutics

2016年12月
Bayer社とVersant Ventures社が合併で設立
iPS細胞を利用した再生医療の研究開発を手掛ける

資金調達額：2億2500万ドル（約250億円）

2019年8月
Bayer社が完全子会社化





高価格につながる！

図7

すので、まさに私たち、この AMED の事業としてやっている再生医療と完全に競合するような企業がアメリカでできています。

他にも複数できておりますが、彼らがすごいのは、まだ全然臨床研究のデータがない 2016 年の段階で、あっという間に 250 億円のお金を投資家から集めました。私たちが今までの 7 年間で AMED から支援していただいた 7 年分の国からの支援を上回る額を、民間企業があっという間に集めてしまった。この会社は昨年バイエル社が完全子会社化しています。これがアメリカの橋渡しです。資本主義だから仕方がないのですが、何かこうマネーゲームのようになってきて、最初の開発者（研究者）の思いは、会社を買収されることによってどこかに行ってしまうと、最後に残るのは投資家にいかにはリターンするかと、そういう状況になっているのではないかと思います。これはものすごくお金をかけますから、スピード、成功率は日本より高いのですが、残念ながら間違いなくこのアメリカ式の医療開発が、先ほどご紹介したような高価格、何千万円、何億円という最終製品のべらぼうな価格につながっている原因の一つであると考えております。

でも、アメリカはこういう形でベンチャーに、何百億という投資が集まり、大企業までちゃんと橋渡しできます。他の国、日本を含めてそれほどの投資はさすがにアメリカのように行きませんから、多くの研究開発が途中で力尽きてしまう。いわゆる「死の谷」といわれる状況で（図 8）、もうここから先はアメリカの企業が開発を進めてしまうと、そういうことを何度も繰り返してきました。

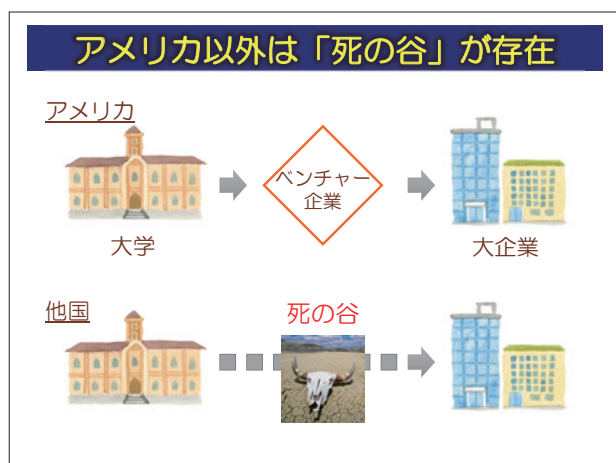


図8

これでは駄目だということで、いろいろな国がそれぞれのやり方で橋渡しを行っております。これはイギリスとカナダの例ですが（図 9）、両方とも政府がお金を出して、イギリスの場合は CATAPULT、カナダの場合は CCRM（Center for Commercialization of Regenerative Medicine）という橋渡しの機関を、国のお金を入れて設立しまして、ここがアカデミア発のいろいろな技術をしっかり企業に橋渡しするという事業をやっています。アメリカのように投資だけに頼ってはいけません。駄目で、国がお金を入れます。

日本も同じようにこの橋渡し機関に AMED を含むいろいろな国のお金が入っていますが、iPS 細胞に関しましては私たちの CiRA が既に橋渡し機関としての役割を果たしております。私たちは国からの支援と、それから一般の方からの寄付で財政が成り立っております。投資等は一切受けておりませんので、アメリカとは違うやり方ができます（図 10）。iPS 細胞ストックをアカデミアには無償で、企業には 10 万円で提供する。さらには iPS 細胞からそれぞれの細胞に分化させるお手伝いをする、品質評価のお手伝いをする、技術トレーニングをする、製造のノウハウや SOP（Standard Operating Procedures）と呼ばれる文書を提供する、知財のアドバイスをする、こういったことを非常に低コストでいろいろな企業に提供しております。

提供するだけでなく、いろいろな企業の方が、またユーザーの方が開発の途中で得られたさまざまな知見を、でき得る限り私たち CiRA に返していただいております。一方通行ではなくて双方向です。



図9

私たちは公的機関ですから、企業の方も安心していろいろなデータを返していただけます。また、それを他のユーザーの方にシェアすることができるようになっています。結局は公的機関である私たち CiRA を中心に、コストダウンや情報共有が可能なくみになっています。去年ラグビーで「ONE TEAM」という言葉が随分注目を浴びていますが、まさにこの iPS 細胞の医療応用に関しては、ONE TEAM で今、取り組んでおります。

これまで橋渡しの機能を大学の研究所である CiRA として行ってきました。それによるメリットはたくさんあります。まず、私たちが公的機関ですので、日赤のご協力を頂くことができました。もし私たちが民間企業だったら、日赤の協力はなかなか得ることができません。さらに国費と寄付で運営しておりますので、橋渡し先の企業にできるだけ低コストで細胞やいろいろな技術を提供して、各企業の負担を減らすことに貢献できています。また、情報の集約と共有が、やはり公的機関だからできるというメリットがあります。

ただ、大学であるが故の限界もあります。一つは、一生懸命 100 名近い職員が、正月も盆も返上で頑張ってくれているのですが、ほぼ全員が有期雇用です。京都大学の正職員ではありません。国立大学はもう正職員にする枠がないのです。頑張っている職員に正規雇用を提供できないという最大のデメリットがあります。また、国立大学の限界としては、細胞の商用生産ができない。将来開発がうまくいって、PMDA から承認していただいて、保険適用でいろいろな病院に出すときに、もう一度細

胞を作り直す必要がある恐れもあります。

メリットの部分を持続して、デメリットの部分を克服するためにはどうしたらいいかなと、この数年いろいろ検討いたしました。AMED や文科省の方々と検討した結果、私たちは公益財団法人を設立することを決定いたしました（図 11）。去年の 9 月に既に一般財団法人であります京都大学 iPS 細胞研究財団というものを設立しております。英語名が CiRA Foundation です。今、内閣府に公益認定を申請しております。その公益認定がスムーズにまいましたら、今年の 4 月 1 日から公益財団法人として活動を開始したいと考えております。

この公益財団、CiRA Foundation の使命は、最良の iPS 細胞技術を患者さんに適正価格、できるだけ価格を抑えた状態で届ける。そして一つの企業ではなくて、たくさんの企業を応援する（図 12）。これが私たちの使命です。そしてやはり“患者さん優先”を推進したい。どうしても利益を優先しますと、

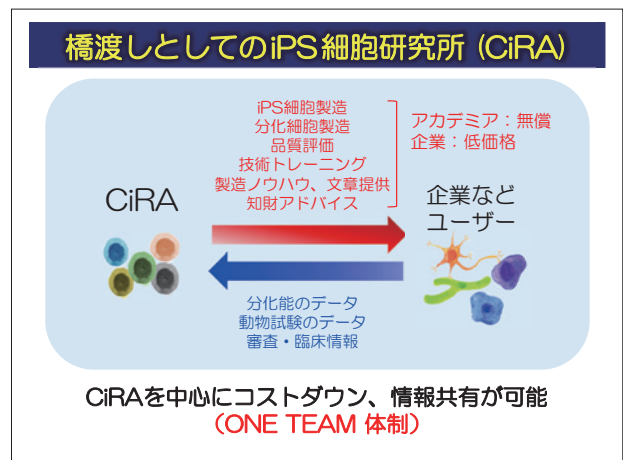


図10

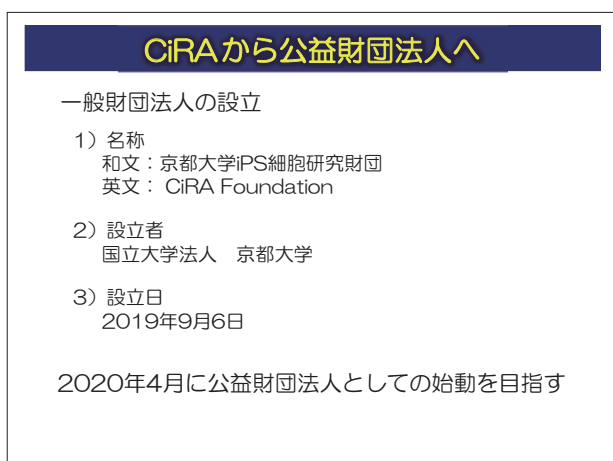


図11

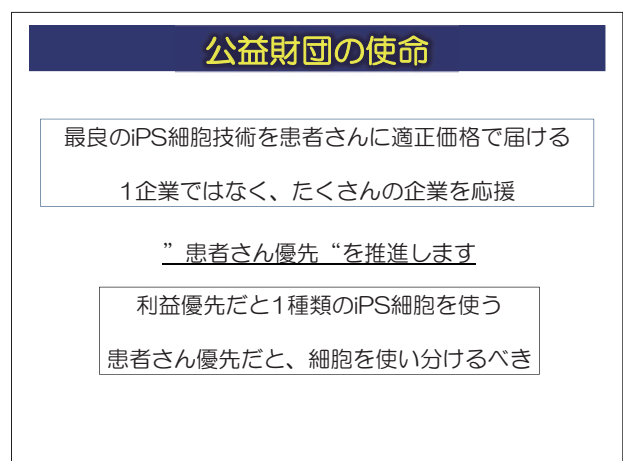


図12

1 種類の iPS 細胞を使って、免疫型が合わない方は免疫抑制剤を使うというアプローチになりますが、患者さんの状態によりましては、免疫抑制剤で、治療によってかえって全身状態が悪くなるということも非常に懸念されますので、患者さんごとに一番適した細胞、10 種類ぐらいを企業が使い分けてもきちんと採算が合うと、その後押しを公益財団として行いたいと考えております。

薬の開発に iPS 細胞

以上が再生医療でしたが、この再生医療と同じくらい薬の開発、もしかしたら再生医療以上に薬の開発に iPS 細胞が活用できます。いろいろな使い方がございますが、一つの使い方は (図 13)、難病、希少疾患と呼ばれている患者さんの血液の細胞から iPS 細胞を作りまして、その iPS 細胞から患者さんが病気になっておられる部分の細胞をもう一度作り直すことによって、病気を実験室で再現できるということが分かってきております。実験室で再現できると、そこにいろいろな薬の候補を試してみることができるので、薬の開発の時間と費用を短縮できるというように期待されています。

今日一つだけ例を挙げます。FOP (進行性骨化性線維異形成症) といわれる、患者さんが非常に少ない、日本で 80 名、世界でも 1000 名程度しかおられない希少疾患 (図 14) があります。これは一つの遺伝子の変異で起こりますけれども、おなかの中で赤ちゃんが生まれる前の精子や卵子ができるとき

に突然変異で起こると考えられておりますので、新しく生まれてこられる子どもさん、誰に起こってもおかしくない病気です。まれではありますが、偶然、たまたま骨の形成に大切な遺伝子に変異が入りますと、体中の筋肉の中に骨がどんどんできてしまうという大変な病気です。筋肉というのは伸び縮みするのが機能ですが、そこに骨ができてしまうと動かなくなってしまう。これは胸のレントゲン写真を絵にしたものですが、患者さんの胸では、正常の骨以外、肋骨や肩甲骨以外に、あちこちの筋肉に骨ができてしまいます。

日本は患者さんが 80 名しかおられませんが、私たちは iPS 細胞ができた直後に一人の患者さんに出会いました。それがこの山本君という少年、出会ったときは小学生です (図 15)。今はもう 20 歳くらいになられております。一見いつもにこにこされていて健康そうに見えるのですが、実は非常にやせておられます。どうしてかという、顔のほっぺたの筋肉にも骨ができてしまっていて、口を開けることができません。なかなか食べられないということで、やせてしまっていますし、背中の筋肉にも骨ができてしまっているので、少し前かがみになってしまっています。時々私たちの研究所に来られて、これは 2017 年に来られたときに写真を研究者と一緒に撮りました。そのときに山本君が僕たちに、「先生、これをしてください」と言われたので、僕たちはこうしているわけです。写真を撮り終わってから、「山本君、これはどういう意味?」と聞いたら、「先生、知らなかったのですか」と。「これは僕たちの薬を一日も早く作ってくださいの意味です」と言われて、

iPS 細胞を使って病気を再現する

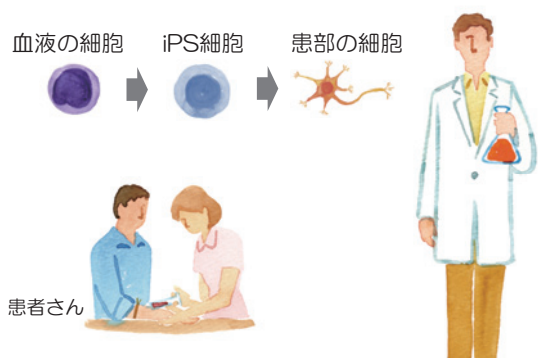


図13

希少難病 FOP (進行性骨化性線維異形成症)

- ・筋肉や腱・靱帯内に骨ができる
- ・患者さんは国内に約80名、全世界でも700-1000名

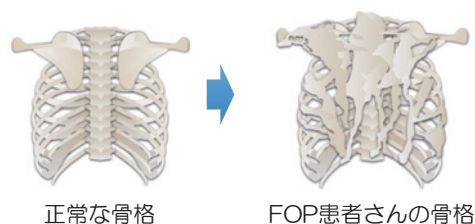


図14

愕然としまして、ものすごく重い意味ですが、知っていたらこのように笑えなかったかもしれません。

ただ、山本君も、いつも一緒に来られるお母さんも、恐らくは自分には間に合わないのではないかとすることはよく理解していただいています。やはり薬の開発は時間がかかります。ただ、同じ病気の子どもさんが、新しい患者さんが生まれてきますから、その次の世代の患者さんのために、一日も早く薬を作ってくださいというのが彼の希望です。

彼のこの思いを私たちの研究所の戸口田先生、池谷先生が受け止めて、iPS細胞を作りました（図16）。そうすると、iPS細胞から骨の基の軟骨を作ることができますが、FOPの患者さんのiPS細胞から軟骨が、青いものが軟骨なのですが、正常よりもいっぱいできるということが分かりました。ということは、実験室の培養用のお皿の中で患者さんの骨がいっぱいできるという病気を、一部ですが再現できたということになります。iPS細胞は無限に分裂させることができ、同じものを何百枚も用意でき

ますので、それぞれで違う薬の候補を試しました。特に、他の病気で既に臨床で使われている薬を試したところ、ラパマイシンといわれる、他の病気で使われている薬が、この異常な軟骨の形成を抑えるということが分かりました。

これは治験が2017年から始まっています（図17）。20名の患者さんが対象で、そのうちの一人に山本君も入っていますので、もしかしたら山本君にも間に合うかもしれませんが、長期の経過観察が必要ですので、今、慎重に効果を見届けているところです。

以上、非常に駆け足になりました。私たちは今、600名近い人間が京都で（図18）、そして今日お話しされたようないろいろな先生方と協力いたしまして、ONE TEAMでiPS細胞という日本発の、アカデミア発の技術を患者さんに適正価格で届けるよう全力を尽くしております。これからもご支援賜れたらと思っています。



図15

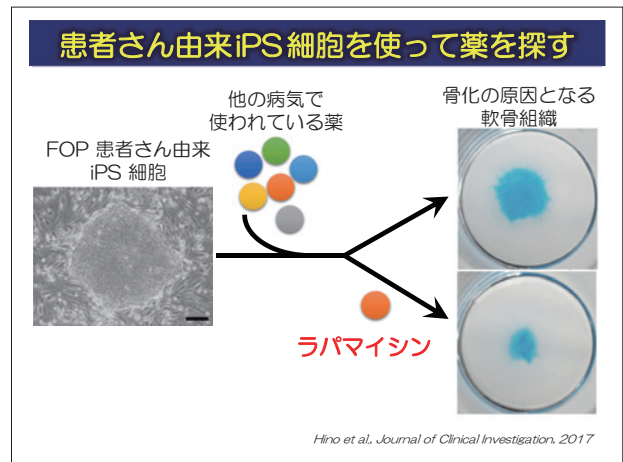


図16



図17



図18

レクチャー「社会と一緒に未来をつくる」

やしろ よしみ
八代 嘉美

神奈川県立保健福祉大学 教授
慶應義塾大学 医学部 訪問教授

略歴

神奈川県立保健福祉大学教授、慶應義塾大学医学部生理学教室訪問教授。専門は幹細胞生物学、科学技術社会論。造血幹細胞研究で学位を取得後、科学技術社会論の研究を開始し、幹細胞研究および再生医療に関する社会受容の形成、ヤコスト面などの社会実装に関する研究を開始する。2009年東京大学大学院医学系研究科博士課程修了。2009年、慶應義塾大学医学部生理学教室特任助教、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年慶應義塾大学医学部総合医科学研究センター特任准教授、2013年京都大学iPS細胞研究所特定准教授を経て2018年より現職。2019年より一般社団法人日本再生医療学会理事。



神奈川県立保健福祉大学、慶應義塾大学の八代でございます。今日は「社会と一緒に未来をつくる」という形のスライドを最初にお話させていただきます。

患者・市民参画（PPI）とは何だろうということ、皆さんあまり聞き慣れない言葉だと思います。今、このPPI（患者・市民参画）というのは、今日のイベントを主催しているAMEDさんが、国や研究者が患者さんと一緒に、社会と一緒に新しい医療をつくっていくために非常に力を入れて取り組んでいます。

ではAMEDさんが考える患者・市民参画とは何なのだろうというところですが（図1）、これはホームページから説明文を持ってきたものですが、『医学研究・臨床試験における患者・市民参画』とは、医学研究・臨床試験プロセスの一環として、研究者が患者・市民の知見を参考とすること、とする」と書いてあります。今日のような再生医療のイベントでなぜこういう話が出てくるのかということですが、今日いろいろな先生方がお話しされていたり、

後ろの方にはポスターが貼ってあったりしますが、そうしたものは基本的にはうまくいっていることなのです。いわばよい成果が出つつあるものです。ただ、その背後にはいろいろな研究があります。うまくいっているものもありますし、そうではない、うまくいかないものがあるということは、皆さんなんとなくはご存じだと思います。ただ、うまくいっていてもうまくいってなくても、研究者は一生懸命頑張っている、それに対して期待をされているという方がほとんどだと思います。

しかし、ここにお示しするものは新聞の紙面から持ってきたものです（図2）。一番右側のものは最も新しい話なので、皆さんご覧になったことも多いと思いますが、それが2017年、そして2011年ということで、実は数年おきに再生医療領域における期待を利用するような、不適切な行為が事件になっていることがあります。

今日、本当につい朝ここに来る前にtwitter、自分のSNSがピロンと鳴りました。誰かにフォローされたようです。何だと思って見たらこういうアカ



図1



図2

ウトでした。中の紹介文を見ると、「ノーベル賞を受賞した iPS 幹細胞培養上清が今、美容健康の最先端でありうんぬん」と書いてあって、「おいおい、何だこれは」と思ったわけです。そんなもの、iPS の培養上清で美容なんて、どこでやってるのかと思ったのですが、中のツイートを見ていくと、「間葉系幹細胞培養上清美容について」と書いてあって、それは iPS ではないでしょう。間葉系といったら他の所から採ってくる細胞だよなというところで、いかにもたちが悪い例だな、ということでご紹介しました。このように再生医療に対する期待や良いイメージを利用した残念な行為というのが社会にあるわけです（図 3）。そのような残念な行為、ある意味患者さんや市民の方の期待を利用してお金をもうけようというようなこともすごく今は見えてきている状況です。

ではそんな玉石混交の状況で、患者さん・市民が研究に携わる。生命科学や医学の専門知識がないひとたちがどうやって再生医療に関わったらいいのだろう、というように、皆さん思われると思います。

実は、研究や臨床研究と患者さん・市民との関わり方にも段階があります（図 4）。今日のテーマである「患者・市民参画」というのは、イギリスを中心とした欧米で先駆的に行われていて、これはイギリスで作られている資料を東大医科研の武藤香織先生が日本語に訳されたものです。ここで「参画」というのは、患者さんと市民が研究者とパートナーシップを結びながら、研究の計画、デザイン、管理、評価、結果の普及に関わることと説明されていて、なかなかハードルが高いことになります。その下の段階に「エンゲージメント」というものがあります。これは「研究終了後に研究者が結果の情報や知識を社会と共有すること」とあります。これこそが、ま

さに今日行われている、先ほどもまでの研究者の方々からのご発表、そして後ろのポスターの発表、それがエンゲージメントに当たるわけですね。つまりこのように、情報を発信して社会の皆さんにまず知ってもらうことが、社会の方々が研究に携わっていく、その第一歩になるわけです。

まず研究者が伝えること、そして患者さんと社会がそのことを知るということからその第一歩が始まっていく。PPI というのはそこからまず始まっていかないと、どこにも進めませんよということなのです。

患者さんに対して、あるいは社会に対しての情報発信の例としては（図 5）、これは iPS 細胞研究所で作られていて、今、市販されています。私も一昨年までは iPS 細胞研究所（CiRA）に在籍していましたけれども、当時は少数生産で広く売られている状況にはなかったのですが、最近になって、今、これはネット通販でも買えるようになりました。CiRA は講演などだけではなくこのような形で、iPS 細胞の情報に触れてもらおうというような活動をしているわけです。

また、私は日本再生医療学会で理事として広報的なこと、あるいはこの患者・市民参画を担当していますが、例えばインターネットの情報のサイトが見やすいかどうか、あるいは自分たちが知りたい情報



図3

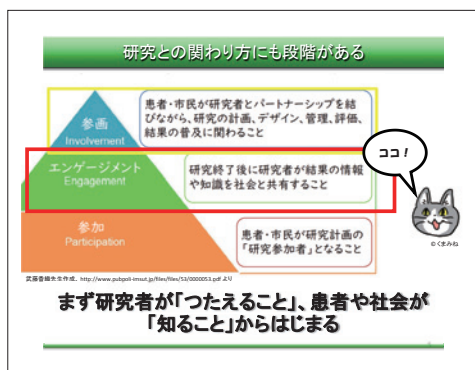


図4



図5

が伝えられているかどうかということ、患者さんから聞くためのイベントを実際にやっています。このときには研究者と一般の社会の方々、患者さんが同じ机を囲んでお話をします。そして情報交換、意見交換をするというような活動を行っています。

そうした知識を基盤にして、日本再生医療学会では患者さんや社会からのニーズに基づいて、「今、日本でどのような再生医療が行われているのか」ということを検索できるホームページを作っています。ホームページはこのアドレスになっています。もちろんこのインターネットのホームページだけでは分かりづらいという情報に関しても、より分かりやすく伝えられないか、そして患者さんが本当に現場で困っていることは何だろうかということ聞き取るための電話相談窓口も昨年来設置しています。電話番号はこちらの通りです。

また、今日後ろの方でポスター発表をやっている会場にも、ここにお示ししているインターネットのサイト、これのデモサイトも作ってありますので、もしご関心があればお立ち寄りいただければと思います。このような形で、情報発信活動あるいは患者さんや市民の方々に参画してもらう活動の礎となるものということ、再生医療領域では今、努力して進めているというところです。

やはり研究者、医療者だけで新しい時代をつくれるわけではありません（図6）。iPS細胞や再生医療というものの、もちろん山中先生のノーベル賞の受賞ということもあって、非常に皆さんたくさんの方々が関心を持っていただいていますし、情報に関しても、かつての生命科学の情報に比べれば、皆さんいろいろなことを知っていらっしゃると思います。ただ、やはり現場の話、たとえばどのぐらい進展しているのだろうかとか、あるいは今、そうした行為を受けることができるのか、対象となる病気は何なのか、そもそも研究とはどういうことなのか、こういうものはやはり難しいことはたくさんありますし、そんなことは専門家に任せておけばいいだろうと思われる方がたくさんいらっしゃると思います。また、そんな難しいことだったら、自分たちにできることなどきつとないと思われるかもしれません。ただ、研究者というのはその病気、あるいはその細胞に関

して、研究、科学として捉えることについてはもちろんエキスパートです。ただし、その人が必ずしも病気の当事者であるわけではないのです。どうしたことに対してその患者さんが困っているか、どういうニーズがあるか、本当は何をしてほしいのかということについて体感しているわけではありませんから、必ずしも全部を知っているわけではないのです。私達の立場からすれば、研究とはなにか、そして科学の知識はどうやってできるか、ということ、社会に知ってもらいたいと考えていますが、患者さんの立場、社会の立場、患者の知識や経験というものを皆さんが考えていただく。そして研究者に伝えていただく。そうしたことをできるということによって、より良い再生医療研究にしていきたいと考えているわけです。

もちろんこれはただ単にメールを書いて投書しようということではありません。再生医療研究では、臨床研究あるいは治験というものがありまして、疾患の治療をつくるという観点で何を確認しなければならないか、その研究の方向性を定めるというプロセスが必須になっています。そういう段階や、まずはこうしたイベント参加を通じて知っていただくということで、より皆さんに近い研究、そしてより良い再生医療研究というものをつくっていくための一つのステップを提供する。それが今、AMEDをはじめ、わたしたちが考えている「患者・市民参画」というもののなのです。

まず、パネルディスカッションに先立ちまして、お話の整理ということで皆さんにお話をさせていただきました。



図6

パネルディスカッション

モデレータ

やしろ よしみ
八代 嘉美 神奈川県立保健福祉大学 教授
慶應義塾大学 医学部 訪問教授

パネリスト

やまなか しんや
山中 伸弥 京都大学 iPS 細胞研究所 所長／教授

たかはし まさよ
高橋 政代 理化学研究所 客員主管研究員

はた けんいちろう
畠 賢一郎 再生医療実現プロジェクト プログラムオフィサー
日本再生医療学会 理事

ひがしじま じん
東島 仁
山口大学 国際総合科学部 准教授

略歴	2001年3月	慶應義塾大学文学部人間関係学科心理学専攻 卒業
	2003年3月	慶應義塾大学大学院社会学研究科心理学専攻 修士課程修了
	2005年3月	慶應義塾大学大学院社会学研究科心理学専攻 後期博士課程(途中退学)
	2007年3月	京都大学大学院生命科学研究所 修士課程修了
	2010年3月	京都大学大学院生命科学研究科 博士後期課程修了
	2010年4月～2011年3月	金沢大学大企業教育開発・支援センター 博士研究員
	2011年10月～2012年3月	英国議会科学技術局 Research Fellow
	2011年4月～2013年3月	学術振興会特別研究員(PD)/大阪大学
	2013年4月～2015年3月	信州大学 医学部 CITI JAPAN PROJECT 助教(特定雇用)
	2015年4月～2019年3月	山口大学 国際総合科学部 講師
	2019年4月～現在	山口大学 国際総合科学部 准教授



特別セッション

さかい めぐみ
坂井 めぐみ
立命館大学 衣笠総合研究機構 専門研究員

略歴	2009年3月	立命館大学産業社会学部 卒業
	2009年4月～2010年8月	株式会社ジェイエア
	2011年4月	立命館大学大学院先端総合学術研究科一貫性博士課程 入学
	2018年9月	立命館大学大学院先端総合学術研究科一貫性博士課程 修了 博士(学術)
	2018年11月～2019年3月	立命館大学生存学研究所・客員研究員
	2019年4月	立命館大学衣笠総合研究機構・専門研究員
	2019年4月	立命館大学大学院先端総合学術研究科・非常勤講師



八代先生 八代がモデレータを務めさせていただきます。

最初にご登壇いただきますパネリストの先生方のご紹介をさせていただきます。山中伸弥先生になります。続きまして、高橋政代先生です。そして畠賢一郎先生です。先ほどの講演会からのご参加となりますが、次のお二方に関しましてはこちらのパネルディスカッションからのご参加となります。山口大学国際総合科学部准教授の東島仁先生です。東島仁先生は、再生医療に限らず患者・市民参画について研究をされており、昨年までAMEDの臨床研究等における患者・市民参画の動向調査委員会で委員を務めていらっしゃいました。坂井めぐみ先生です。立命館大学衣笠総合研究機構の専門研究員でいらっしゃいます。坂井先生は、脊髄損傷の当事者でもいらっしゃいますが、患者・市民参画、特に患者さんと市民との関係性についての研究では、国内の第一人者でいらっしゃいまして、今日は研究者との意見交換のなかで患者参画のありかたをお示しいただこうということでお招きいたしました。

それでは、まず患者・市民参画の現状ということで、高橋政代先生に、スライドを踏まえて何かご意見、ご感想があれば伺えればと思います。

テーマ1

「PPI（患者・市民参画）の歴史と今」

高橋先生 いよいよ患者さまがもっと参画してくださる時代になるのかなという期待もあって、患者会の方や一般の方は、思っておられるよりもものすごく力になってくださっていて、もっと参画していただきたいと思っています。1例目をやったらと

きも、本当にできるかどうか分からない状況で、山中先生にすごく助けていただいたのですが、そのときも患者会の方が「応援していますよ」というのがどれだけ最後の力になったかというのは、想像以上です。もっと企画まで入っていただけるという、最後そこまで達していただけると、半分荷を背負っていただける、とても楽になるなと思って、ちょっと期待して聴いておりました。

八代先生 高橋先生の方から、患者さんが参画していただけることで研究者側の荷が軽くなる、というようなご発言を頂いたのですが、そうしたものに歴史的背景ということについて、坂井先生の方から少しお話しいただけますでしょうか。

坂井先生 ご紹介いただきましたように、脊髄損傷患者でもあります。今は医学史などを専門としているのですが、私が研究の道に進んだ初発の動機としましては、再生医療研究への患者としての関心というものがありません。医療と患者の関係というものを歴史的に見てみると、医療における患者というのは、パターンリスティックで、非対称的な関係でもありました。1970年代以降はだんだんとそれが改善されてきました。その背景にはインターネットの普及や患者の権利の向上が広まってきたということがあります。

私はその中でも臨床研究に患者がどうやって関わっていくのかということについていろいろ考えてきました。日本ではせきずい基金という患者会があります。せきずい基金は再生医療研究推進の活動をされていて、特徴的なのは臨床試験の計画の段階から関与した例があるということです。せきずい基金が重視さ



れていることは、被験者保護という点と同時に、生活者の視点を重要視されています。この生活者の視点というのは、慢性期患者というのは、病や障害と共に生きる生活というものが程度確立されていると思いますので、その慢性期患者としての生活の知恵です。その知恵は、臨床研究においてはなかなか考慮されないと考えています。そういう方は臨床研究をわらをもすが、思いでというよりは、自分の今の生活との関係から臨床研究を捉えるということがあると思います。患者というのはずっと治療を待ち望んでいて、臨床研究があったらすぐに参加するとお考えの方が多いかもしれませんが、実際はそんな単純なものでもなくて、そのような患者の多様性に目を向けるということも臨床研究や医学研究、そして医学においても重要になってくるのではないかなと思っています。

八代先生 やはり生活者の視点というところですね。患者さん自体も一生活者であって日常があるというのはすごく大事なお話だと思います。研究の中でみると生活者の視点というの、抜け落ちしまうというところもあるのかもしれないというところですが、東島先生はどのような知見というか、立ち位置から研究されているかお話しいただけますでしょうか。

東島先生 研究への患者・市民参画というのは研究開発の最初から最後、さらには終わった後にかけて、どの段階でも、全ての段階でも構わないのですけれども、より良い研究にするための方法について患者さんに一緒に考えていただくことです。具体的には、たとえばですが、患者さんの実態を知るために質問紙調査をやる場合に、研究者だけではなく、患者さんに、その質問紙の内容や配り方、回答

を頂く方法や結果の分析方法について一緒に考えていただく。そしてできればその質問紙調査の結果を社会にどう発信するかについても一緒に考えていただくというのが一つのやり方です。そういうことをやると、多角的に質問紙調査の項目や実施方法を検討できるので、結果的に、その研究の倫理的、社会的な妥当性、さらに科学的な妥当性も向上し、いろいろな意味でより良い研究結果にもつながることが期待できます。このように、みなさまと一緒に考えていただくというのが、研究への患者・市民参画の代表的な方法です。では、それぞれの研究を行うときに具体的にどうすればうまくいくのか、その方法を現在模索中というのが現状だと思っています。

八代先生 今、難病という話も出ていますが、例えば iPS 細胞研究で言うと、再生医療というのも大事ですけれども、疾患の創薬のターゲットや発症メカニズム研究というところもありまして、やはり iPS 細胞研究所では、特にそうした研究を難病の患者さんと一緒に進めてこられているということがあるとと思います。研究を進めるに当たって、やはり患者さんの声というのは力強い支えになるという理解でよろしいでしょうか。山中先生。

山中先生 本当におっしゃるとおりで、特に iPS 細胞研究所は独立した研究所ですので、京大医学部附属病院が近くにはありますが、でも徒歩 5 分ぐらいかかります。普段患者さんに接することはありません。基礎研究や非臨床試験という、患者さんにご協力いただく前の研究というのは、なかなか目に見える成果が表れないのです。数年間成果がないという中で、モチベーションを維持するのが研究



者は大変です。私自身はこういう会やいろいろな機会に、難病の患者さんやご家族に会う機会があって、そのたびにものすごく頑張らなければ駄目だと勇気づけられるのですが、でも、実際現場で働いている研究者の人たちはほとんど接する機会がないので、どうやってそういう研究員の人たちのモチベーションを維持するか。間接的にそういうお話をしたり、患者さんに来ていただくこともあります。もっと交流が必要と思っています。

もう一つだけ言いますと、去年オランダに行ったのですが、オランダというのは九州ぐらいの広さの国で、そこは、iPS細胞とは違うのですが、オランダ中の小児がんの患者さんが1カ所の病院に全部集まってきます。その病院には研究者もたくさんいて、研究スペースと患者さんのいるスペースが全く一緒なのです。同じエレベーターを使って、どこからが病院かほとんど分からないくらいです。だから研究者は常に患者さんを見ていて、患者さんの手術のサンプルなどもすぐもらったりして、だから医者ではない研究者であっても、常に患者さんに囲まれて日々研究していると、ものすごくモチベーションが高いと感じました。ですから、患者さんとの接点をもっともっといろいろな工夫で増やしていけたらいいなと思っています。

八代先生 オランダのがん病棟のような事例は日本では数少ないところなので、ぜひ取り込めればよいと思いますね。

今日のシンポジウムにおける先生方の講演を通じて、会場に来ていらっしゃる方、それから今日はインターネットのYouTubeでも中継されているようですが、皆さん、再生医療の基礎知識や現場の状況について、一端を知っていただけたのかなとも思いますけれども、今、再生医療の集めている期待も大きいのですが、実際に再生医療の研究をされている皆さんが、社会の期待にどこまで応えられているのだろうかというようなところ、あるいは逆に期待が大きくて、すぐにでも実現できるのではないかという夢のような、誤解されていると危惧されるようなものもあるのではないかと思います。実際に研究を進めていく中で、まだまだ課題も多く、そして発展途上であるというところだと思います。そうした段

階において、社会の期待に応えていくために、やはり越えるべきハードルなどというものはどういう状況かということについて、まず畠先生の方から答えいただければと思います。

テーマ2 「再生医療の今」

畠先生 再生医療というのは多様性があって、いろいろな種類のものがあるがゆえに、一律で「こうですよ」というご説明がなかなか難しいということですね。おそらく開発しておられる先生方も、それぞれのご研究すべてにおいて前例のないことだけに大変悩んでおられるでしょう。今日、武部先生はかなり先駆的な研究をご紹介されましたが、例えば高橋先生、中山先生、古関先生は、患者さんのすぐそばで、その多様性に打ち勝って、いろいろな形で解決されておられるわけです。先ほど八代先生のお話にもありましたが、このように多様性があり、かつ前例のないことを速やかに進めていくためには、まずは患者さんに適切にご説明することが重要であると改めて感じました。本日、私が実用化の観点でお話をしましたが、申し上げたかったのは、それぞれに課題はたくさんあって、しかし、それが一步一步確実に進んできていること。その成果として治療が存在するのだという、この背景をよくご理解いただきたいということです。

とはいえ今現在、多くの課題についてどのように解決するか、いわゆるブレイクスルーするポイントが集まり始めています。再生医療を進めていくためのプラットフォームとでも申しましょうか。そういう基盤がかなりできてきました。それによって、今後新しいものが出てきたときに、「あ、このパターンだ」



という形で進めていける状況が整ってきていることは実感しております。

一方、海外でつぎつぎに進んでいるのは、注射で一過性に効くような細胞投与というものが主流です。これはどちらかというとも薬のように取り扱えるものともいえます。一方で、まさに高橋先生、中山先生が開発されているような移植を前提としたものは、まだまだ理解が十分ではありません。今後は、こうしたものについても、そのプラットフォームができてくるでしょう。それも一般の方々を巻き込んだ形でできてくるというのは、とても重要です。とても地道ではありますが着実に進んでおり、これから楽しい時代になってくるように感じております。

八代先生 畠先生の方から、背景ができていたというようにお話がありましたが、実は日本はもう 2000 年代初頭から、政策的に非常に再生医療研究について大きな支援が行われてきています。そうした政策的な財政的な支援、そして法的な枠組みの支援ということも俯瞰して見ますと、実は欧米よりも先んじているということが言えるのですね。

日本の中でこれから適切な再生医療の臨床研究、治験の枠組みというのは、恐らく世界に先んじて枠組みを作っていけるのではないかなと思うわけですが、そうした中で、iPS 細胞を使った世界で初めての臨床研究を実施された高橋先生の方から、実体験も踏まえたお話を頂ければと思います。

高橋先生 まさに世界に先駆けた仕組みをつくっています。そうすると、世界的にもなかなか理解されないというところもありまして、今までと違う方法で、先ほど畠先生が言われたように、いろいろな多様性のある、特に置き換えの手術という、今までなかった治療をどうつくったらいいのだというのは、まだ世界中手探りで、その一つの形を日本は提示して見せていますが、日本の中でも理解されないということに結構苦しんでいるところはあります。

今回患者さんの参画ということで考えますと、すごく珍しいことなのですね。今日、山中先生が患者さんのための治療づくりということをすごく強調されたのですが、皆さん、「それは当然でしょう」「医療は患者さんのためでしょう」と思われているかも

しれませんけれども、今まで違ったのです。治療づくりというのは、患者さんをオリエンテッドではなくて、実はその薬を売るためのルールということとずっとつくられてきたという経緯があります。

今までの治験ですと、その作っている間というのは、患者さんや医者側も何が行われているか分からないという、隠されたわけではないのですが、表には出ない形でずっと開発されて、治療として薬が承認されて初めて医者たちも「あ、こんなものができたのだ」、あるいは患者さんたちも「こういう薬が治療できるようになったのだ」と分かるのが今までだったのですが、再生医療は皆さんの興味もあり、公的な資金でやっていることもあり、その作っている途中を全部オープンにして見てもらっていると。だから、今までとは全く違うし、そこに患者さん方が入ってくださると、本当に患者さんのための治療のつくり方という新しいものができるのではないかなと期待しています。

八代先生 高橋先生から、患者さんが入った形の新しい医療の形、これまでになかった医療の形というものがつくっていただけるのではないかとお話しいただきました。坂井先生にお伺いしたいのですが、日本における患者さんと医療研究との関係性というのは、他の国に比べるとどのような感じだったのかということをお伺いしたいなと思いますけれども、いかがでしょうか。

坂井先生 欧米ではもちろん 1970 年代ぐらいから生命科学研究への患者の関わりというものがありましたし、日本だとそれに比べると遅いというのはあったと思います。医者と患者の関係ということから考えますと、日本でも例えば乳癌の患者会が臨床試験を中止させる運動などもありましたけれども、もう少し対等なパートナーとして臨床研究計画に参画していくというのは、せきずい基金という団体が先駆的なのではないかなと考えています。

八代先生 日本ではせきずい基金が先駆的な、活発な活動をされてきたということもありますが、先ほど最初に私の説明プレゼンで、イギリスで先駆的に行われているというお話をしましたけれども、この辺りについて、どうしてそのような必然性が

あったのかということについて、少し東島先生の方から触れていただけるといいかなと思うのですが。

東島先生 イギリスは患者さんの研究への関わりというものを非常に重視している国で、患者さんや市民の皆さん、地域や疾患コミュニティの皆さんなどに医療に関する研究に関わっていただいて、より良い研究を一緒につくるための研究枠組みを整備して、そのような取組を促進しています。

似たような動きは、実はカナダやアメリカ、そしてヨーロッパのいろいろな国々で以前から進んでいます。開始時期は 1990 年代であったり最近であったり、ばらばらですけれども。その理由も実はいろいろありますが、建前ではなく実質的にいわゆる被験者さん、研究参加者さんをしっかりと保護し、患者さんや社会のためにより良い研究を行い、より良い医療や医療機器をつくり上げるというところ集約されます。たとえば過去に医師—患者間にあったような権力構造を越えて、研究者と患者がお互いの意見に尊重しあって対等にコミュニケーションしながら進めることで、より良い研究を生んでいきたい、という考え方です。このように、研究への患者・市民参画的なことを行う有用性については、いろいろな国で合意されていて、かつ、もう研究開発に必須のプロセスとして見なされて各種の取組が進んでいます。日本については、土台部分を AMED さんが尽力して着々と整備を進めてこられたところで、これからしっかりやっていくという理解ですね。

八代先生 歴史的な経緯から言って、やはり患者さんとお医者さんの関係性を見ると、治してもらう側ということで、お医者さんとの力関係、権力の勾配のようなものがどうしてもあったということが歴史的にもあると。それを是正するための一つの運動として、やはり患者・市民参画というものがあるというような理解かなと思いました。

再生医療のアプローチを臨床に届けたい、ということから iPS 細胞研究を始められた山中先生に、日本の再生医療の大きな部分を占める iPS 細胞研究の基盤を構築されているお立場から見て、今、越えていかなければならないハードルというようなものはどのようなものがあるか、最後にお聞きしたいところですが。

山中先生 まだまだハードルはたくさんあると思いますが、世界で初めての試みを日本がやろうとしています。残念ながら医療技術はほとんどがアメリカや欧米が先にされて、それを日本が後追いでやるということで、ある意味やりやすいのです。アメリカでの成功例を見てからやっていますから。でも、iPS 細胞に関しては、まさに高橋政代先生が真っ先にされたわけですが、世界中でやっていないことを日本でやっているというのは、他の分野ではいっぱいあるかもしれませんけれども、新しい治療法という意味では本当に少なく、結構アメリカは批判してきます。日本人が先にやるとは何事だというような感じでいろいろ批判してきます。今日畠さんが言われた条件付き承認などもかなり批判していますし、iPS 細胞についても、安全性などかなり批判されています。国内でも、アメリカがやっていないことを日本だけでやって、何か携帯と一緒にではないかというような批判もあって、そういうものを乗り越えながら一生懸命やっています。

分かっていたきたいのは、私たち、高橋政代先生もいつも自信に満ちあふれておられるのですが、僕もそう見えるかもしれませんが、実は研究者はものすごく日々迷い、悩み、その中でどうしたら患者さんに一番いいかということ判断しています。世界で初めてですから、正解はないわけです。先頭ということは、誰も目標にするものがないですからものすごく孤独です。その中でも進んでいかないと駄目ですので、ぜひそういう人間としての科学者を知っていただきたい。特に高橋先生等は本当に真っ先に走っていく、僕たちはそれを後で支援するだけだから、まだちょっと高橋先生の陰に隠れて「頑張ってる」という感じなのですから。

その上でやはり安全性というものはものすごく気を遣っています。例えば iPS 細胞の品質評価、ゲノム解析というのは、これはもう間違いなく私たちは世界の誰よりもお金と時間をかけて徹底的に調べています。その上で言いますが、正解は分からないのです。僕が本当に大切だと思うのは、新しいことをやるのを怖がる、新しいことをやるのを用心すること、これはもう非常に大切で、私たちも怖がり、用心してやっていますが、その上で、正しく怖がる、正しく用心することが本当に大切だと思います。

す。何が正しい怖がりで何が正しい用心かということを探している毎日です。怖がりすぎると何もできなくなってしまいます。例えば僕はその後飛行機に乗ってアメリカに行きます。年十数回アメリカに行っていますが、これも怖がりだすともう飛行機など乗れなくなります。間違いなく年に1機、2機は墜落して、何百人という方が亡くなっていて、もしそういう記事ばかり読んだら、やめてこうと、泳いでいこうかなとか。でも、泳いでいくとおぼれ死ぬか、サメに食べられてしまうかもしれないわけで、やはりいろいろ考えると、落ちる可能性は少しはあるけれども、飛行機に乗ってアメリカに行くのが一番いいのではないかなと思って行っているわけです。

再生医療も一緒に、正しく用心する、正しく怖がるとはどういうことか、日々模索の毎日ですので、ぜひこういう対話で、私たちも悩んでいるのだということを知っていただけたら本当にありがたいと思っています。

八代先生

今日のディスカッションは先生方の個人の人間性というか、何を頑張って何を悩んでいるのかということがよく見える話になっているのではないかなと思います。今までこうした形で各先生方が考えていらっしゃる再生医療の現状、そして再生医療と社会との関係性というところをお話しいただいてきましたが、今までお話しいただいてきた内容も踏まえて、やはり再生医療研究、そして生命科学者、そして医療者としての社会への責任、そして未来への責任を果たしていくということから、私たちはどうしていけばいいのか、今日のテーマ「あなたとつくる、再生医療のこれから」について、社会の皆さんにも考えてもらうために、どういうことをしていけばいいのだろうかということについて、市民参画について研究をされてきた東島先生、坂井先生の方からまずコメントを頂こうかと思っています。では、まず東島先生からお願いします。

テーマ3

「あなたとつくる、再生医療のこれから」

東島先生

患者・市民参画というのは、繰り返しですが、研究をより良くするためのもの

です。理念を実現する道は険しいので、それぞれの研究で実際に患者・市民参画を実効力をもつ形で行う方法は、今、模索中ということになるわけですが。大切なことは、患者・市民参画とは、現在そして将来にわたって研究開発をできるだけ円滑に、全体として研究開発に関わる様々な人、研究者や患者さんやご家族などにとって素晴らしい研究を円滑に行うための仕組みだということです。「研究スピードを落とし、手間を増やすやっかいなこと」ではありません。現在、私たちは、再生医療の場合に、研究者、それから患者さんや市民の皆さんなどひとり一人にとって、より有意義で、かつ負担が少ない形を模索中です。

例えば CiRA の研究者さん、第一線で活躍中の研究者さんに協力していただいて、今なさっている研究について、患者さんや市民の皆さんから助言を頂く機会を、年間に1～2回開催しています。そういうところに皆さんぜひ参加していただいて、意見を頂きたいのですが、何か大層なもののように見えてしまうようで、知識や、表明すべき意見がないと参加できないとお考えの方がいらっしゃるかもしれません。けれどもぜひ、素朴な疑問や懸念をお伝えいただきたい。それを研究者の側も真摯に受け止めて、一緒に、より良い方法について考える。解決策やアイデアを、その患者さんや市民の皆さんだけに提案して頂きたいわけではなくて、一緒に考えるための場ですので、本当に一緒に考えて頂く… ちょっとした発言が良いアイデアに結びつくかもしれません。個人的な相談はできませんが、皆さんの一言がより良い研究を生むかもしれません。そういう場に参加してくださる方をどう増やしていくのか、研究者も増やさないといけないうし、患者さんや市民の皆



さんも増やさなければいけない。間口を広げることが、個人的に大きな課題だと思っています。

八代先生 つい先日、東島先生にご一緒いただいた再生医療学会のイベントで、長崎に行ってきました。長崎ですと、非常に多くの高校生が参加してくれて、情報を発信する、「再生医療学会の情報をみんなに知ってもらうためにどうしたらいいですかね？」というような話をしたのですが、みんな一生懸命考えてくださって、逆にシンプルなお話をすごく一生懸命していただきました。その中で、「LINE というものがあるのですけれどもご存じですか」というような、「ごめんなさい、おじさん LINE は分かります」というような感じでお話したのですけれども、そのぐらいシンプルなことでも、銜いなく率直に言ってもらえるというのは、われわれ研究者側にとって非常に大きな活力にもなりますし、エネルギーになるなということは強く感じました。

坂井先生 今日先生方のお話をお聞きして、また再生医療研究というものの自体が、患者・市民の参画をより強く求めているのだということを感じました。誰もが患者参画として意見を求められるということに、これからそういう場に遭遇するか、参加することがあるかもしれません。ですが、その患者参画ということがここまで強く求められているからこそ、東島先生もおっしゃったように、すごく大層なものに感じて、何をしゃべっていいのかわからないとか、意見が言いにくいというのはすごく、今あると思います。

こういう機会に参加して知識を得る、その上で生活者としての視点、自分の生活と環境などから医学研究などを捉えて質問をぶつけてみる。また、夢の医療、いい医療といわれているそのもの、その研究自体を問い直すという視点もちろん患者参画においてすごく重要だと考えています。より良い医療をつくるために、患者と医療者の方が良きパートナーとして、そのパートナー関係が構築されていくことを望んでいます。

八代先生 坂井先生からは何度か生活者としての視点というお話を頂いています。病気を治す、

病気が良くなるということは何のためなのか。やはりそれは日常の生活を送るためだよねということが、本当に改めて認識されるようなご提言だったと思います。

畠先生 先ほど山中先生から「オールジャパン」という言葉の意味する日本の良さについてのご指摘がありました。実際に再生医療等製品を作ってみて、やはり日本人のこだわりに起因する優れた細胞培養技術というのは、おそらく誇るべきものであろうと思います。まさに「ものづくり」に関しては、本当に素晴らしいものがあります。そこで、本日のテーマである「あなたとつくる、再生医療のこれから」という観点から言いますと、やはり共通の価値尺度というものが大変重要なのではないかと思います。企業、それから研究者、患者さん、それぞれいろいろな立場や思惑があると思いますが、やはり治らない疾患を治す、もしくは難しい疾患を容易に治していけるような、そこに対する共通の価値尺度をどうつくり上げるかということではないでしょうか。それは、どちらかといえば日本人の気質に合致しているのではないのでしょうか。突出したひとつをつくり上げるというよりは、「みんなで同じものをつくっていこうよ」という考えが持てる、共通の価値尺度をつくるのが大切なのではないかと思います。

再生医療によって全力で何かを治すというよりは、もっと「あたりまえの医療」にして、普通に受けられるのだということを実現したいですね。そうすると、例えば医療機関の先生方、研究者、企業、それぞれ関係者がやるべきことが定まってくると思います。そのためにも共通の価値尺度を持って、ぜひともオールジャパンで日本ならではの実用化のあり方を考えてみる必要があるのではないかと感じました。

八代先生 畠先生は日本で最初に保険適用を受けた製品としての再生医療を社会に送り出したというところで、やはり共通の価値尺度をつくると、本当に社会に定着させる、そしてそれを当たり前にするということの重要性について今、お話を頂きました。

高橋先生 今の価値尺度というのは本当にそうだと思う、そこでこれから患者さんの参画と

ということが重要になってくるのですが、患者会の方に「どう応援したらいいですか」「何をしたらいいですか」と言われるときに、いつも私が答えるのは、「いや、もういてくださるだけでいいのです」と言っているのはきれいごとではなくて、その価値尺度をつくるための基準というものが、患者さんが見えていることということ。それを見れば、企業の方もやはり治したい、役に立ちたいと思うわけで、そこで価値がちゃんと一致するかなと思います。

そのときに、先ほどの構えてしまうとか、そうではなくて、そのままでいいのです。モチベーションを保つためにということもありますけれども、企業から来ている方も、研究している人も外来で見学していただくのです。患者さんの許可を取って。一度接してみると、全然研究に対する思い入れも違いますし、一度接すると、もうそのままでくださったら、それで全然違うのだということをぜひ知っていただきたいし、もっともっと参画していただきたい。

ただ、そのときに全然理解のない言葉を投げられると、「まだ治らないのか」とか、「すぐ見えるように、運転させてくれ」と言われると、ちょっとしんどいときもありますので、最初に言いました、計画から一緒に入ってくださったらすごく楽になるというのは本当で、山中先生はずるくて私の陰にいるらしいので、私が前で行けるのは、その先に患者さんがいるからなので、これはきれいごとではなくて、ぜひ一緒をお願いします。

八代先生 常に臨床家の立場から再生医療の研究、眼科治療の研究をされてきた高橋政代先生らしい力強いお言葉だったと思います。最後、高橋先生の後ろにいないだけではないはずの、むしろ先頭に立って一生懸命努力をされている山中先生からお言葉を頂ければと思います。

山中先生 いや、本当に後ろにおりますので、こういう再生医療を患者さんに届けるのは、やはり高橋先生なり、今日の古関先生なり、先頭で患者さんに接している臨床医であり、かつ研究されている先生が届ける役割ですから、僕たちはどちらかというと跳び箱の踏み台の役割だといつも思っています。自分たちでは飛べないのですが、他の先生方を

より高く、遠くまで飛んでもらうために絶対必要な立場だと思っています。今の治療法開発というのは昔とは随分違って、やはり患者さんから学ぶということがすごく大切になっています。昔の薬のように、1種類の薬で何万人、何十万人という人の血圧が下がるとか、そういう薬はもう大体開発が終わってしまっています。これからはもう同じ病気の名前であっても、一人一人患者さんは違い、同じ薬を投与しても効く方と効かない方がいるということがよく分かってきています。そういう方からも学んでいくということが非常に大切ですので、今まで以上に医師、研究者、そして患者さんの密な関係が必須です。そういうものを構築できた国が、医療では先頭を走っていくと思います。日本は国民皆保険という素晴らしい制度がありますから、それをうまく利用すれば、どこの国よりもいい医療制度、さらには研究開発につなげることができるはずですので、ぜひ皆さんと一緒にそういうことをやっていけたらなと思っています。

八代先生 本日は「あなたとつくる、再生医療の今とこれから」というタイトルで行われたイベントの中でのパネルディスカッションということで、皆さま方とお時間を共有してまいりました。実は、私は再生医療の普及のために、コスト（お金）の面からの生態系というか、産業構造というものも研究してきています。今お話を伺って来てやはり強く思うことは、患者さんの視点、患者さんの立場からどうした研究が求められているのか、そしてどうした治療が求められているのか、これは安全性に関してもそうですし、それから価格の設定、それから市場に持っていくためのさまざまな流通のシステム、いろいろなところも含めてそうです。これは先ほどもお話ししましたが、実は日本の再生医療というものは世界に先んじて制度的に進んできたものだということがあります。その制度をより良く、より皆さまに確実に届けるということのために、今日会場にお越しの皆さま、そしてネットをご覧になっている皆さまのお知恵をぜひお借りして、再生医療研究というものをより着実に皆さまの手元に届けられるように、そして国にもご支援を頂きながら、研究者一同努力をしていきたいと思っています。

閉会挨拶



梶尾 雅宏

日本医療研究開発機構 理事

本日は AMED 再生医療公開シンポジウムにかくも多数の方に、また、最後まで長時間にわたり熱心にご聴講いただきまして、大変ありがとうございます。AMED 発足から 5 年となりまして、先ほど理事長から申しましたとおり、患者さんのもとに 1 分 1 秒でも早く成果を届けるということを肝に、一貫して仕事をしてまいりました。本日の講演では、再生医療研究の最前線でご活躍されている先生方から、基礎研究、臨床治験、また治療という各ステージでの最新の研究成果をお話いただきましたが、3D プリンターとの分野融合や若手研究者の活躍など、さまざま、多くの研究者の方々が臨床研究や治験への移行をし、また、再生医療が今まで以上に皆さまの身近になってきているというようなことも感じていただけたのではないかと思います。

また、最後の特別セッションでは、「患者・市民参画」という見慣れない言葉だったかもしれませんが、先生方に大変分かりやすくお話しいただいて、「ああ、そういう話だったのか」と、意外とそんなに構えなくていいのではないかと、そのように感じていただけたのではないだろうかとも思っております。大変なじみのない言葉ではありますが、再生医療が皆さまの生命、生活、人生、そういったものに選択肢と可能性を広げていくためには、研究者、産業界だけというわけにはなかなかいかない。患者さんやボランティア、市民の方々とともに作り上げていくということが大事だと思っているところです。

再生医療の実現というのは大変長い道のりがかかるわけですが、これまで着実に歩みを進めて、本日までご紹介をいたしましたようなさまざまな仲間が増えてきて、新たなステージを迎える形になっているかと思います。

本日は、プログラムの最後としまして、AMED が推進しております再生医療研究のポスターの解説を後ろの方で行います。また、4 カ所の展示スペースも設けておりますので、本日まで参加の皆さまには、ぜひこの機会に再生医療の今というものに触れていただいて、再生医療のこれからへの応援団にもなっていただければと思っております。本日は誠にありがとうございました。

