

厚生労働科学研究費補助金
厚生科学特別研究事業

異種移植の実施に関する実態調査
及び安全性確保に関する研究

平成15年度 総括研究報告書

主任研究者 吉倉 廣

平成16 (2004) 年 3月

厚生労働科学研究費補助金（厚生科学特別研究事業）
総括研究報告書

異種移植の実施に関する実態調査及び安全性確保に関する研究

主任研究者 吉倉 廣 国立感染症研究所長

研究要旨

異種細胞と共培養した上皮系組織の移植医療について、国内の実施状況を調査し、「異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針」を円滑に適用するために必要な事項について検討した。その結論を取りまとめ、「再生医療分野における異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針」に基づく 3T3-J2 株及び 3T3NIH 株をフィーダー細胞として利用する上皮系再生医療への指針（仮題）を策定した。

分担研究者

神田忠仁 国立感染症研究所遺伝子解析室長

A. 研究目的

異種移植においては、移植に用いる動物細胞、組織又は臓器由来の感染症について予測困難な問題が残されている。我が国では、平成13年度に、異種移植に起因する感染症に関する公衆衛生学の観点から「異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針」を策定し、平成14年7月9日付け医政局研究開発振興課長通知にて周知した。この指針では、異種移植の定義の一つとして、「体外において、ヒト以外の動物に由来する生きた細胞、組織又は臓器に接触したヒトの体液、細胞、組織又は臓器をヒトに移植、埋込み又は注入すること」とされ、マウスの繊維芽由来の細胞をフィーダー細胞として利用している培養皮膚はこの定義に該当している。しかし、培養皮膚は医療技術として定着し、多くの患者に適用されていることから、平成14年度から厚生労働科学研究費特別研究において、培養皮膚に対する異種移植指針の適用について検討して来た。今年度は、フィーダー細胞を使ったヒト組織の培養について、我が国の実施状況を調査し、それに基づいて適切な指針運用について更に検討した。併せて、各医療機関、研究機関における指針の運用上の疑義等を把握し、指針のより一層の周知徹底をはかることを目的とした。

B. 研究方法

1. 海外における異種移植の現状と規制状況を把握するために、分担研究者、国立感染症研究所神田忠仁が2033年10月6-9日の4日間、ス

ペインで開催されたWHO主催の「Ethics, Access and Safety in Tissue and Organ Transplantation: Issues of Global Concern」と題する会議に出席した。

2. 日本組織工学会会員を対象に、「異種細胞との共培養による再生医療の臨床応用の状況」に関するアンケート調査を行った。この調査では、培養されたヒトの組織に関する情報（組織名、試料としての保存状況）、用いられた異種細胞に関する情報（細胞株の名称、由来、共培養の方法、品質管理、保存状況）、及び有害事象の発生に関して回答を求めた。

3. 京都大学再生医学研究所井上教授、自治医科大学小澤教授、国立感染症研究所神田室長、国立動物衛生研究所清水所長、神戸大学法医学研究科丸山教授、主任研究者感染症研究所吉倉所長、厚生労働省医政局研究開発振興課の出席のもとに、皮膚移植に関する公衆衛生上の諸問題に関する討議を行った。

倫理面への配慮

倫理面への配慮が必要となる調査、研究等はない。

C. 研究結果

1. 「Ethics, Access and Safety in Tissue and Organ Transplantation: Issues of Global Concern」会議では、異種移植の実施における公衆衛生上の懸念は、国際的に共有されるべきものであるとされ、全ての国において、適切な安全性確保の枠組みなしにヒトへの異種移植を行ってはならないこと、及び、患者の追跡調査を行うネットワークの整備をはじめとする国際的枠組みの必要性が確認された（別添1資料4）。

2. 異種細胞との共培養による再生医療の臨床応用の状況調査票を545名の日本組織工学会会員に送付し、93名から回答を得た（回答率17%）。8施設において、皮膚、角膜、口腔粘膜がマウス由来3T3-J2株ないしNIH-3T3株と共培養され、治療に使われていた。これまで有害事象の発生があったとする回答は無かった。大部分の施設で、患者に異種移植に関する事項を説明し、インフォームドコンセントを得ていた（別添1資料3-1、3-2、3-3）。

3. 上記調査結果を踏まえ、マウス細胞と共培養されたヒト上皮系組織を使う医療における感染症問題について、適切なインフォームドコンセント、マウス細胞の品質管理、及び、試料の保存に関する事項を中心に検討委員会によって議論された（別添1）。最終文書として「再生医療分野における異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針」に基づく3T3-J2株及び3T3NIH株をフィーダー細胞として利用する上皮系再生医療への指針をまとめた（別添2及び3）。特に、マウス3T3細胞には、Todaro博士とGreen博士が樹立した3T3-J2株（Swiss albinoマウス胎児由来、約3倍体細胞）とAaronson博士が樹立したNIH3T3株（Swissマウス胎児由来、2倍体細胞）があるので、注意を要することが明らかにされた（別添1資料4）。

4. 異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針」に基づき、異種移植の実施を厚生労働省医政局研究開発振興課へ報告に用いる様式を定めた（別添4）。

D. 考察

取り纏めた文書を今後、医療現場に周知させる。今後の上皮系培養組織の移植に際して具体的な指針となると思われる。

E. 結論

「再生医療分野における異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針」に基づく3T3-J2株及び3T3NIH株をフィーダー細胞として利用する上皮系再生医療への指針（仮題）をまとめた。

F-H. 健康危機情報、研究発表、知的財産権の出願登録

何れもなし。

平成15年度厚生労働科学研究特別研究
異種移植の実施に関する実態調査及び安全性確保に関する研究
第1回 研究班会議

平成16年2月10日(火)

14:00-16:00

厚生労働省共用第6会議室

議 事 次 第

1. 厚生労働省医政局研究開発振興課長挨拶
2. 諸外国の状況---WHO 会議の報告 (国立感染症研究所 神田室長)
 - 資料 1-1 (報告概要)
 - 資料 1-2 (WHO 報告書関係部分抜粋)
3. 昨年度までの経緯 (厚生労働省 三宅課長補佐)
 - 資料 2-1 (昨年度研究報告)
 - 資料 2-2 (異種移植指針 (該当部分下線))
 - 資料 2-3 (臨床研究倫理指針)
 - 資料 2-4 (論点その他)
4. マウス細胞と共培養した皮膚、角膜等の臨床使用状況
(国立感染症研究所 神田室長)
 - 資料 3-1 (アンケート用紙)
 - 資料 3-2 (アンケート回答状況)
 - 資料 3-3 (実施施設のアンケート抜粋)
5. 3T3細胞のまとめ
資料 4 (3T3細胞のまとめ)
6. 問題点の討論
 - 共培養細胞の品質管理の問題
資料 5-1、5-2 (Epicelの品質管理試験)
 - インフォームドコンセント
 - 試料の保管状況
 - 患者の追跡調査
 - 適用組織の範囲
7. 今後の進め方について (国立感染症研究所 吉倉所長)

平成 15 年度厚生労働科学研究特別研究
異種移植の実施に関する実態調査及び安全性確保に関する研究
第 1 回 研究班会議

平成 16 年 2 月 10 日 (火)

日 時：平成16年2月10日（火）14：00～16：08

場 所：厚生労働省共用第6会議室

出席者：吉倉廣班長 井上一知班員 小澤敬也班員

神田忠仁班員 丸山英二班員 野本亀久雄オブザーバー

次 第

1. 厚生労働省医政局研究開発振興課長挨拶

2. 諸外国の状況・・・WHO会議の報告（国立感染症研究所 神田室長）

資料1 - 1（報告概要）

資料1 - 2（WHO報告書関係部分抜粋）

3. 昨年度までの経緯（厚生労働省 三宅課長補佐）

資料2 - 1（昨年度研究報告）

資料2 - 2（異種移植指針（該当部分下線））

資料2 - 3（臨床研究倫理指針）

資料2 - 4（論点その他）

4. マウス細胞と共培養した皮膚、角膜等の臨床使用状況

（国立感染症研究所 神田室長）

資料3 - 1（アンケート用紙）

資料3 - 2（アンケート回答状況）

資料3 - 3（実施施設のアンケート抜粋）

5. 3T3細胞のまとめ

資料4（3T3細胞のまとめ）

6. 問題点の討論

共培養細胞の品質管理の問題

資料5 - 1、5 - 2（Epicelの品質管理試験）

インフォームドコンセント

試料の保管状況

患者の追跡調査

適用組織の範囲

7. 今後の進め方について（国立感染症研究所 吉倉所長）

○吉倉班長 皆さんおそろいようですので、始めますか。

○三宅課長補佐 はい、お願いいたします。

○吉倉班長 議事次第だと、課長さんからのあいさつなんですが、よろしくをお願いします。

○石塚研究開発振興課長 本当に年度末も近づきまして、メンバーの先生方にはお忙しい中、お集まりいただきましてありがとうございます。

ごらんのように、再生医療の進展に伴いまして、こういった異種移植の問題というものも、臨床の現場では大変切実な問題というところがございます。

御案内のように、この問題は3年越しで議論されてきましたのでございますが、お陰様で昨年には指針というものを下させていただくことができまして、今後、この問題についても、更に関係方面に対して一つの方向づけというようになったと思います。

その後のいろいろな調査、また、アンケート結果というものも本日、資料として用意させていただいたわけでございますが、更に、この議論を深めていただきまして、各臨床現場の状況に即した対応というものを今後また検討してもらいたいというように思っております。

何とぞよろしく、御議論のほどをお願い申し上げます。

○吉倉班長 どうぞよろしくをお願いします。

ちょっと最初に、旅費の件なんですが、そろそろ研究費が払い込まれるようなので、前は私が立替え払いになったんですけれども、今回はもうぎりぎりのことで、ちょっと遅れますが、後で払い込まれるだろうと。よろしくをお願いします。

それでは、神田さんからWHOの会議の報告から行きましょうか。

○神田班員 資料を事前に出しておりますが、10月6日～9日、マドリードでWHO主催の会議がありました。会議のタイトルは、そこに書いてとおりです。

「移植医療の現状分析とWHOの役割を討論する」という目的で、26か国の移植医療に関わる専門家として移植外科医、行政担当者、あるいは私のような感染症の研究者等が参加しました。

会議の主要なテーマはヒトからヒトへの臓器移植でした。その部分の要点だけまとめます。移植医療は有効な治療法として確立しているが、その恩恵を受けているのが富める国に偏っている懸念があること。一体、実態はどうなっているのかを調べようとする、信頼できる統計はほとんどないということが議論されました。脳死者からの臓器提供が、その後の臓器の生着でも一番いいわけですが、これは世界的にうまくいかず。移植臓器が不足している。それには、文化や宗教的な背景の問題があって、非常に複雑な議論でした。

3つ目は生体からの移植で、貧しい国で臓器の売買があるということが議論になり、臓器の売買は原則的に禁止するべきであるとの結論で一致しました。

角膜とか造血幹細胞の移植に関しては、品質管理の問題や、あるいはドナープールを大きくするための国際的な協調体制に不備があることが議論されました。

異種移植に関しては、移植臓器の不足を解消して、かつ、うまく行き出せば臓器をほぼ無限に供給できる可能性があることから、一旦、うまくいったという報告がどこかから出ると、急速に世界じゅうに広がる可能性がある。技術的には、いつ臨床試験が行われても不思議がないくらいなレベルに来ているという前提で、感染症の問題を中心に議論されました。

議論の中で、合意した点を3つまとめておきました。

まず「いかなる国においても異種移植の臨床試験を開始する前に、安全性を確保するための行政的な規制を整理しなければならない」。規制なしにやってはいけないということです。その規制の中には、患者の追跡調査を確実にを行うための具体的な手段と感染症の報告義務をしっかりと含む規制をつくらなければならないという点。

それから「国際的な追跡調査のネットワークの構築が必要である」。それをするためには異種移植の定義、あるいはガイドラインが国際的に共有されているということが前提になる。この部分にWHOの関与が今後必要であるという議論です。

それから、3番目に、WHOに何をしてほしいかについて参加者から出た意見が最終的にまとめられました。各国の異種移植の規制に関する基本原則の確立と、行政的規制の確立に向けての努力を援助すること。

症例の登録を含む異種移植の国際的なサーベイランスシステムをつくること。

異種移植が公衆衛生上のリスクを持つことを明確にした、適切なインフォームドコンセントのモデルを示すこと。この3点について、WHOの役割が期待されているという議論でした。

これの10月に行われた会議の議論をまとめて、1月にWHOのエグゼクティブボードへ、引き続き移植医療にWHOが関わるべきかどうかを諮問をされたました。エグゼクティブボードは重要性を認め、今後もWHOは移植医療の健全な発展に関わっていくということのようです。

○吉倉班長 これは前に、WHOとOECDが一緒にやって、一応、感染症に関するサーベイランスのガイドラインが出来ていますが、あれのステータスはどうなっているんですか。

○神田班員 あれをアップデートな状態に改定すべきだという議論でした。

○吉倉班長 だから、ないわけではなくて、あれを改定した方がいいだろうということですね。

よろしいですか。ちょっと今日、少し議論しなければいけない部分もあるので、報告がこれでよければ、次に行きたいと思います。

そうしたら、その次は、資料1-2は、これの英文のエグゼクティブサマリーと、それから、異種移植の部分の抜粋ですね。

それでは、その次、昨年度までの経過をお願いします。

○三宅課長補佐 昨年度までの経過を、私の方から少し報告させていただきます。

この研究は、平成13年度から始められているわけでございます。

平成13年度は、豚の肝臓や脾臓をヒトに臨床応用する場合に、公衆衛生上に何を考えておかなければいけないかということで検討をしていただきました。それが資料2-2になっております報告、「異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針について」でございます。これにつきましては、平成14年7月に我々の課の方から都道府県等を通じ関係者に情報提供をさせていただいたものでございます。

さて、平成14年度研究についてです。まず、資料2-2の5ページ目の異種移植の定義でございますが、「本指針において、異種移植とは、次に掲げることをいう。

a ヒト以外の動物に由来する生きた細胞、組織又は臓器をヒトに移植、埋め込み又は注入すること」。

つまり、豚の心臓であるとか肝臓を人体の中に埋め込むなりすることを主に想定するaと、それから「b 体外において、ヒト以外の動物に由来する生きた細胞、組織又は臓器に接触したヒトの体液、細胞、組織又は臓器をヒトに移植、埋め込み又は注入すること（接触には、共培養による間接的な接触を含む。）」となっております。

つまり、人体外で透析のフィルターの代わりに豚の腎臓細胞を使うのも異種移植であり、再生医療分野でヒトの皮膚を培養増殖させる際にマウス細胞と混合培養するような場合も異種移植と定義されています。

平成14年度は、再生医療分野の一部の医療においてマウス細胞と混合培養しており、つまり、異種移植の定義に入るものがすでに臨床応用されているということで、この指針のまま適用範囲をしっかりと検討しようということになりました。その背景としては、米国ではエピセルという、既に1,000名以上臨床応用されているものがあり、ある程度安全性が確立されているのではないかと、また、FDAにおきまして、その製品に関して異種移

植についての要件を緩和するという情報があつたわけです。

その報告が、資料 2-1 になります。

資料 2-1 が昨年度の報告でございまして、具体的には、ここにございます最終ページ、別添 3 に、ある程度の方向性がまとめられたところでございます。

これを少しまとめさせていただきましたのが、資料 2-4、論点メモというところでございます。議論の前提と、今年度の議論をしていただくに際しまして、用意をさせていただいたものでございます。

まず、平成 14 年度の検討範囲は、マウス繊維芽由来の細胞をフィーダー細胞、つまり、ヒトの皮膚を増殖をさせるための細胞として利用する場合について検討をしました。

そして、備考にございますように、米国におけるエピセル、3T3-J2 という名前の付いた細胞の規制状況を念頭に置いて議論を行っているわけです。

検討結果としては、このように平成 13 年度の指針の一部を適用するという結論となったようです。

先ほどの資料 2-2 の方に、また戻っていただきたいんですが、資料 2-2 で今回、培養皮膚についての指針について適用する部分を下線で引いてございます。

まず目次から、どのような指針になるか、もう一度復習をしていただきたいんですけども、まず、6 つの部分からなっております、1 番は総則で、目的であるとか基本原則、考え方を述べております。

この原則におきましては、ほかの指針や法令があるものについては、この指針の対象としない。それから、別にお示ししました臨床研究に関する倫理指針と併せて指針となること。臨床研究倫理指針で足りない部分について、異種移植特有の部分について、ここでは指針を示す旨述べております。

2 番につきまして、異種移植の実施及び審査の体制、実施する前の審査や移植をする際に必要な人員について定めております。

3 番につきまして、実施をする前に計画書を書くこと。それから、インフォームド・コンセントをしっかりと紙で取りなさいということが書いてございます。

4 番で、主にドナー、心臓を取り出すような豚をイメージしてつくられておりますので、ドナー動物というものについて規制をし、5 番で、移植後について公衆衛生上の観点からどう追跡するか、どう感染対策をするかについて述べ、そして 6 番につきまして、公衆衛生上の管理として報告制度として異種移植を実施した場合については全例を報告をすることということが述べてあるわけです。

その中で、どの部分を適用することとしましたかという、次のページからになります。

「前書き」を飛ばしまして、「総則」も飛ばしまして、「異種移植の実施及び審査の体制」も関わっておりません。

そして、3番から、ページでは11ページの「移植実施計画書の内容及び審査」というところから適用となっております。

具体的には、「3.3 インフォームド・コンセントの方法及び内容」で、インフォームド・コンセントの部分はすべて適用することになっておりまして、ドナー動物に由来することが判明している病原体による感染の可能性であるとか、(4)で、接触者に対してはドナー・レシピエントである移植を受けた者というのは、周りの接触者、性的交渉等においてバリアとなるようなコンドーム等を使われた方が危険性が減りますとか、それからまた、そのようなことをするような接触者については、すべて、私は異種移植をされた者である旨を言うべきであるというのが(5)でございます。

(8)におきましては、定期的に検査を行う必要があります。

(10)で献血、または臓器移植等すべてを禁止する。

(11)では、出産する際に子どもにも感染してしまう可能性がある。

(13)におきまして、死後、剖検される。

この中で、該当する部分を適用することとなっております。

その前提としましては、先ほども申しました臨床研究倫理指針のインフォームド・コンセントの取り方、倫理委員会での討議等は前提となっているところでございます。

次のドナー動物につきましては、今回はすべて、そのものではございませんので抜かしてございます。

ただし、資料2-4に戻っていただきますと、ここではちょっと番号がおかしくなっているんですが、「検討結果」の(1)「皮膚の培養に使用する細胞のワーキングセルバンクについて、指針の別添1のうちからマイコプラズマ属に関する検査等、適切なものをあらかじめ選択し、スクリーニング検査を含めた品質管理を実施する。移植の実施に当たっては、品質管理の具体的方法等について、予め研究計画書の中で規定する必要がある」ということで、使用する細胞の安全性について確保するように、ここで述べているわけでございます。

そういうわけで、4番は適用されておりませんで、次が5番となっております。25ページでございます。

「移植後の感染対策」である5番の中の「5.1.1 移植患者の微生物学的監視」で、

この中で（１）、移植後、定期的に調べなければならない。

（５）、何か感染症等が疑われたときには検査をしなくてはならないということ。

（７）で、施設を移動する場合は、その患者さんがほかの病院に行く場合には、そこにもきちん通知をして、そこで検査をしてもらうべきであることが書いてございます。そして、その次が、この５．２、５．３につきましては、周りの医療従事者等、近親者等についても何らかの危険性があるので、その対策について述べあるわけですが、そこは抜かしております、29ページの「５．４ 移植患者等の記録」で記録の保存、50年間保存すべきものとして、病原体暴露記録も含めたすべてを記録しておくべきであるということが書いてあります。

そして、次が最後でございますが、公衆衛生上の管理のところにつきまして、6．１．１、実際に異種移植を実施したら全例報告するということは適用せず、6．１．２、感染症発生時、何か感染症が発生したら報告する項目を適用してございます。

適用範囲は以上のことございまして、ほかに、資料２－４に戻っていただきますと、（２）（３）で付け加えております、（２）最終培養製品について、フィーダー細胞が存在するか否かの確認試験を実施すること、それから、（３）最終製品の試料を冷凍保存しておくべきことということが述べられてございます。

厚生労働省の他の動きとして、少しだけ付け加えさせていただきますと、ジャパン・テッシュ・エンジニアリングという培養皮膚の企業化をしているところが、次のページを見ていただくとわかりますが、これは新聞の記事でございますが、自家培養皮膚、まさに3T3J2を使った培養皮膚の臨床試験が、既に始まっております。

それから、次のページをめくっていただきますと、ヒト幹細胞等を用いた臨床応用の在り方に関する専門委員会ということが、ずっと審議が続けられていて、なかなか終わりが見えないのですが、少なくとも、数年以内にヒト幹細胞を用いた臨床研究に関する倫理指針が策定されることになっております。

今までの他の倫理指針等と同様に告示され、遺伝子治療指針と同様の扱いとなりますと、計画段階で審議会ですべきかやるべきでないかの判断がされることになると思います。

このヒト幹細胞、今回の培養皮膚と再生医療の幹細胞を含んでおりますので、この指針が策定されれば、そちらが包括的に考えてくれることになると思います。

そういう意味では、この数年、とりあえずどうしてもやっておかなければいけないところにつきまして、本日、議論をいただきたいと思っております。

○吉倉班長 いいですか。

○三宅課長補佐 はい。

○吉倉班長 そうすると、多分、これは次の、4番目の議事をやってから、また戻った方がいいと思うんですが、もうかなりまとめてくれたんですけども、最初はありとあらゆる異種移植を頭に入れた指針をつくったわけですね。これが移植学会のものを基にして、それでやったんですけども、その後、実際皮膚移植については、これを全部やるのは現実的でもないというので、ここでも何回か議論をやりました。それがさっきの抜粋したところですね。資料2-4の参考。ここの論点メモの(1)から(3)までを一応残したということです。それでこれを告示か何かで出そうとしたところで作業は今、終わっているわけですね。

だから、簡単に言うと、この(1)から(3)までのところをもう少しエラボレートして、本当にこれでいいかという事を決めないといけない。

これ以上、たくさん項目を広げるのは余り適切ではないんですが、これでもまだ、ちょっと多過ぎるのかもしれない。4番目の報告が終わってから、もう一回戻ってみたいと思いますが、特に今のところで御質問ないですね。

それでは、4番目のネズミのものをやってください。

○神田班員 それで、我が国でマウス細胞との共培養で組織の再生をして臨床応用するという臨床が、どの程度、実際に行われているのかを調べようということで、平成16年1月に日本組織工学学会の会員にアンケート調査をいたしました。

そのアンケート調査の書式が資料3-1にあります。基本的には施設名と総括責任者と連絡先。

異種細胞との共培養による再生医療をやっているかやっていないかと、やっている場合には症例数と第1例の時期がいつから始まったかということですね。一体、人のどういう組織を培養しているのか。共培養に使った細胞の名前と入手先。細胞の品質管理、これは基本的に感染性微生物の否定試験ですが、それはどんなことをやっているか。どういう形でマウス細胞とヒト組織が接触しているか。共培養に使った細胞の保存状況、移植したヒト組織の保存状況、患者の追跡調査の有無、異種移植に関する事項についてのインフォームド・コンセントの取得、有害事象の有無、これらに関して聞いたわけです。

基本的には7施設、該当する医療を実施しておりました。

その中で、大阪大学と京都府立医科大学では間接的な接触というふうに答えておりますが、この実態はまだよくわかりません。

使用した動物細胞の種類は、3T3というマウスの細胞ですが、これは実は、世間で3

T3とされているものは2種類ありまして、これは資料4に付けてあります。

先ほど出てきたエピセルですが、アメリカで1987年辺りから臨床応用がされていて、既に1,000例以上の実施例があるということですが、共培養に使われる細胞は3T3スイスアルビノから取ったもので、これは、ハワード・グリーン博士が直接分与した細胞でJ2株と呼ばれています。それを使っているところが名古屋大学、聖マリアンナ医科大学、新潟大学の3施設で、ここではエピセルと基本的に同じ細胞をグリーン博士から直接分与されたということです。

それから、恐らくこれもその系統ですが、3T3スイスアルビノと書いてあり大日本製薬で販売している細胞で、もとはATCCのCCL-92という細胞です。東京女子医科大学が表皮の培養にこの細胞を使っています。

この細胞は、3T3スイスアルビノ由来でJ2と同じ起源と思われませんが、株としては違っている可能性があります。

そのほかに、同じスィスマウスのエンブリオ由来ですが、アルビノではない、インブリードのマウス由来の細胞がありまして、それがNIH3T3と呼ばれている。これを使っているのが大阪大学と、それから、東京大学医科研、京都府立医科大学の3か所でありま

す。これは明らかに違う細胞で、例えばJ2株が約三倍体であるのに対して、これは2倍体の細胞で、むしろ接触阻止がよくかかるので、1980年代にいろんなオンコジーンを分離するのに使っていた細胞です。

それから、もう一つ重要なことは、この共培養に使った動物細胞の品質管理がどの程度されているかということですが、これは資料3-3をながめていただくとわかるんですが、新潟大学ではマスターセルバンクシステムをつくって、かなりよく調べています。

それ以外では、大阪大学ではいわゆる細菌・真菌、マイコプラズマの否定試験をやっているんですが、それ以外の施設では基本的に品質管理に関する条項は一切やっていないんですね。

もう一つ、試料の保存状況ですが、これも施設によってまちまちです。

追跡調査も施設によってまちまちでした。この辺は、モニタリングという項目を横にながめていただくとわかるんですが、4年間追跡調査をやっている名古屋大学、あるいは大阪大学でも適宜、検査をしています、全く何もしていない聖マリアンナ医科大学とか新潟大学のような施設もありました。

もう一つ、インフォームド・コンセントの問題があって、この医療は異種移植に該当す

ること、動物由来の感染があり得ることを含むインフォームド・コンセントを取得している大阪大学や聖マリアンナ医科大学のような場合もありますし、一切していない東京大学医科研とか、回答用紙にマルだけ付けて返ってきており実態がわからない施設もありました。

以上です。

○吉倉班長 というような報告で、一応、異種移植の指針は出ているけれども、皮膚に関して、どういう具合に指針を使うかというのがはっきり出ていないこともあって、かなりばらばらということですね。

だから、WHOのそういう議論もあり、これはやはり、早急に審議をやった方がいいのではないかというのが、事務局からの話だろうと思います。

それから、もう一つは、これは私の感想なんですけど、これだけ返事してくれていますからね、これで報告をやっていないからお前は悪いとするのも、これはこれで問題でしょう。実態はこれで非常によくわかったわけで、そうすると、これの実態を踏まえて、今度はもう一回指針をどうしようかという議論になろうかと思うんですね。

3 T 3 細胞のまとめは、さっき済んだのでしょうか。

○神田班員 はい、やってしまいました。

○吉倉班長 そうすると、今度は「問題点の討論」のところに行っているのかな。

○三宅課長補佐 今のお話ですけれども、吉倉班長にこの調査をやっていただいたわけですが、ここの資料3-1の2ページ目をみますと、「本研究班においては、この調査の集計・検討結果を施設名も含め、報告書として取りまとめると共に国立感染症研究所のホームページ上で公開することを予定しております」というふうに、施設名を公開することを前提として報告をいただいているわけです。

それから、資料3-2を見ますと、件数で545人の日本組織工学会を対象にアンケート調査をやっていただいたわけですが、その回答率といたしましては、施設としては64施設から返ってきて、そこに入っている日本組織工学会の会員数で言うと93人、つまり、有効回答率は17%ということになります。その中で、異種による再生医療の実施を「有り」と回答した施設が8施設あったわけでごさいます。

○吉倉班長 さっき7と言っていたね。

○三宅課長補佐 最後に、東京歯科大学市川から来たので、追加しました。

○神田班員 これは、今、初めて見ました。以前下さっていた集計では7施設です。

○吉倉班長 了解。

それで、ただ、これは回答率 17%といっても、やっていないところは返事しない可能性があるから。

○三宅課長補佐 はい。

○吉倉班長 いや、17%回答といっても、全然関係ない人たちも多いから。

○三宅課長補佐 関係ないから、回答しないところは多いと思います。

○吉倉班長 回答率は、いいのではないかという。

○三宅課長補佐 日本組織工学会の上田先生なり、日本組織工学会の次期会長の予定である岡野先生のお二人には、実際やっているところはもうほとんど目星がついておりますので、そういうところに声をかけていただいているんですね、神田班員。

ということで、大体やっているところは回答をいただいているのではないかと思います。

○吉倉班長 大体、回答率はそう悪くはないのではないかという具合に思うんですが。それで、品質管理の問題のところで資料 5-1 と 5-2 を使うということですね。

どうでしょうか、ここで資料 5-1 と 5-2 もやってしましましょうか。その後で、先ほどの皮膚移植に関する指針をどれぐらい使うかというのもまとめてやろうかと思いません。

それでは、これもやってしましましょう。そうすると、資料は全部終わってしまうから。

○神田班員 資料 5-1 は、昨年エピセルという培養皮膚を作っているアメリカの会社に行って、貰ってきた資料と同じものです。多分、世界じゅうで一番実績があつて、企業として培養皮膚をやっている会社が共培養に使う細胞をどういうふうに品質管理をしているかという文書です。

資料 5-1 から大事な点だけ抜粋したのが資料 5-3 ですが、資料 5-2 は何だろう。

○三宅課長補佐 資料 5-2 は、この 2 つ自体は、我々が J-T E C に依頼して、公開の許可もいただいた上にいただいた資料です。

それが資料 5-1 と 5-2 で、似たようなものですが、それを資料 5-3 として神田班員にまとめていただいたものです。

○吉倉班長 神田班員にまとめてもらったものでやりましょう。

○神田班員 まずは、アインザイムの分析をして細胞を同定しています。

細菌・カビ、マイコプラズマの否定試験をやっています。これは、アメリカの F D A の規定に従ったマスターファイルがあつて、それに従ってやっております。

ウイルスの否定試験は、かなり丁寧にやっていて、ウイルスに感受性のある細胞に J 2 細胞の溶解液等を感染させた後で C P E が出るか、赤血球の凝集や吸着が起きるかを調べ

ています。

あるいは生育したマウスないしは乳飲みのマウス、モルモット、発育鶏卵の漿尿膜や卵黄嚢に接種して、何も増えてこないことを確認しています。

「感染性微生物の有無」という6番の項目では、マウスに感染ないしは持続感染することがよくわかっているウイルスを対象にして、細胞溶解液をマウスに接種して、ウイルスに対する抗体が上がるかどうかで調べるといった検査をしています。

培養に使う牛血清由来の感染性のものがあるかないかもリストアップしたウイルスを対象に調べています。

一番重要なレトロウイルスに関しては、ゼノトロピック、あるいはエコトロピックレトロウイルスを、延長S+L-と延長XCブランクアッセイで調べています。

更に、電顕でレトロウイルス様の粒子があるかないかを観察しています。

細胞溶解液の逆転写酵素活性をはかって、レトロウイルスがいるかないかを見るという検査もやっています。

最後に、細胞の腫瘍原性をソフトアガーでのコロニーアッセイで調べています。

このようなマスターセルバンクの品質管理を行い、合格した細胞を使ってワーキングセルバンク、あるいはプロダクションセルバンクを作るわけです。実際に培養に使う段階で、だんだん項目を減らしていきます。基本的にはコンタミの否定試験とウイルスの否定試験をやった後でプロダクションに持って行って、そこでも更にコンタミのないことを確認した上で、実際に使う寸前に、もうひとつ検査をしています。フィーダーに使うときに放射線を照射して細胞の増殖能を失わせるわけですが、その照射によってレトロウイルスの活性化が起きているかどうかを更にもう一回調べています。それで、最終的に腫瘍原性とか染色体数とかを、最終産物に関しても調べてから臨床に使うという、きちっとした検査をやっています。

これがたたき台というか、参考になる。我が国でもここまでやれるかどうかわかりませんが、共培養に使う細胞の品質管理のモデルというか、お手本になるやり方だと思います。

○吉倉班長 このマスターセルバンクはどこで、ワーキングセルバンクはどこか、何かそんなのは書いてあるんですか。

○神田班員 どこかで保存するかですか。

○吉倉班長 全部の項目について、頭からしっぽまで。

○神田班員 頭からしっぽまでやったのはマスターセルバンクで、その次が、2ページ目にマスターワーキングセルバンクの検査が書いてあります。

○吉倉班長 わかりました。

1 ページから 2 ページ目の項目 12 までがマスターセルバンクですね。

○神田班員 マスターです。

○吉倉班長 それで、その次。

○神田班員 マスターワーキングセルバンクという言葉が出てきています。

○吉倉班長 それで、ワーキングセルバンクが、その次の 2 ページ目の。

○神田班員 真ん中です。

○吉倉班長 真ん中辺のものね。細菌・カビなどはという。

それで、これを使って、今度はプロダクションセルバンクをつくるんですか。

○神田班員 このプロダクションセルバンクというのが、ワーキングセルバンクのことだ
と思うんです。

○吉倉班長 でも、重複していますね。細菌・カビ否定試験とか。

そうか、マスターセルバンクがあって、そこからワーキングセルバンクをこう取り出し
て、それが結構あるのかもしれない。

○三宅課長補佐 J-T E C で聞いたとき、継代培養を何代もすると、突然変異等で違う
性質のものになってしまう可能性があるので、グリーン博士から分けてもらうときに、5
代だか 7 代までの継代までしか使ってはいけないよというふうに言われているそうです。

ですから、そういうふうにマスターがあって、それを何個かに分けたものをまた冷凍保
存してマスターワーキングセルバンク、更に、それを一つ取り出して増殖させて、プロダ
クションセルバンクとする。かなり重層のセルバンクをつくっていました。

○吉倉班長 3 T 3 だけ飼っていると、だんだんモコモコと増えて、腫瘍化したような感
じになりますね。それで、こういう 3 段階ぐらいになっているわけですね。

そうすると、あともう一つ、資料で感染症情報センターのこれ、ちょっと説明をお願い
します。

○神田班員 これは資料の何番でしたか。

○三宅課長補佐 資料番号なしで、当日配布でお配りさせていただいた資料でございます。

○神田班員 今年から感染研の感染症情報センターのホームページの中に「異種移植」と
いう項目をつくりまして、このガイドラインを掲載しています。異種移植のガイドライン
の N I H 版のような関連するリンクが取れる状態で掲載しています。

○吉倉班長 これは要するに、こういう具合にして情報提供をしようとする。

それから、今後、皮膚移植にしても合意されて通知か何かが出れば、そういうところで

公開していこうということです。

そうすると、早速、問題点の討論に入った方がいいと思うんですが、この順序でいきましようか。「共培養細胞の品質管理の問題」というので、先ほど神田班員から説明がありましたように、3 T 3というのは2種類、あるいはN I H 3 T 3というのも2種類ある。それがごちゃごちゃに使われているわけですね。

大阪のものはN I H 3 T 3で、東大の医学部のものもN I H 3 T 3で、J 2は名古屋、聖マリ、新潟、それから、東京女子医のは、これは多分J 2と同じでしょうね。

○神田班員 由来は。ただ先生、文献を調べてもJ 2株はなかなか出てこないんですよ。多分、グリーンさんが持っているサブクローンなんですね。

○吉倉班長 これは、Todaro と Green ので発表した論文があるんですよ。それが雑系由来なんですね、雑系スイス。それで気持ち悪いというので、この Aaronson がN I H 3 T 3を取ったんですね。3 T 3という名前が付いたのは10の3乗で3日置きに飼うので3 T 3。

それで、Aaronson は純系のN I Hスイスから取った。一方、それがN I Hから来たというので、普通の雑系スイスからの3 T 3もN I H 3 T 3と書いているときもある。今、神田班員が言われたようにごちゃごちゃ。これは、調べれば生物学的にどうか、遺伝学的に調べられますね。

○神田班員 サザンプロットをやると、どっちのセルかが一目瞭然にわかります。

○吉倉班長 まずは何をおいても、少なくとも皮膚移植に関してはどっちの3 T 3を使っているのか明らかにして、それで使う必要があるのではないかなという具合に思います。

ということですが、あと、こういう2種類のがあって、それで先ほど神田班員がまとめてくれたのが、資料何番でしたか。

○三宅課長補佐 3 T 3のまとめは、資料4でございます。

○吉倉班長 資料4ですね。

○神田班員 最後の東京歯科大学が入っていないんですが、東京歯科大学がはっきり3 T 3: N I Hと書いてあるから。

○吉倉班長 東京歯科大学は、これは。

○神田班員 多分、3番のグループですね。

○吉倉班長 3番のグループというのは。

○神田班員 N I H 3 T 3。

○吉倉班長 N I H 3 T 3ですね。

○神田班員 このATCCのグループだと思いますね。

○吉倉班長 まずは2種類あるというのがわかって、それで、アメリカで皮膚移植に使って、安全性が確かめられたというのはJ2なわけですね。

○神田班員 そうです。

○吉倉班長 それで、NIH3T3についてはわからないわけですか。

○神田班員 わからないです。

○吉倉班長 それほど歴史がないという状況。

だから、NIH3T3についてはJ2と同じに扱っていいかどうかという、どういう具合にしたら同じように扱っていいかという、そこが一つ、先生方にお考えいただく必要があるかと思います。

あと、それに関係して、この資料5-3で神田班員がまとめてくれたマスターセルバンクの品質管理という、そのの処。それから、ワーキングセルバンクの品質管理の、日本でやる場合の適用の仕方ですね、そのの辺。

それから、一番最後に染色体数とか腫瘍原性、確かに飼っていると盛り上がって増えてきて、その辺の試験をどの辺で要求するかですね。

多分、ワーキングセルバンクでうまくいっていても、プロダクションセルバンクに来ると途端にモコモコと増えるというのは、細胞の場合はあり得るんですね。

ちょっと先生方の、今のこの細胞の取扱いについて、御意見をいただきたいと思います。

小澤班員、これ、どうですか。

○小澤班員 ちょっと質問してよろしいですか。

○吉倉班長 どうぞ、お願いします。

○小澤班員 この異種移植の場合には、メインの問題は確かに感染症でしょうけれども、本当にそれだけでいいのか、それとも、やはり細胞のトランスフォーメーション、お話にありましたように、そういう腫瘍原性ですね、移植した細胞自体が腫瘍化する場合もあれば、そういう細胞を今度はレシピエントの方でDNAか何かを取り込んで、ホストの細胞も腫瘍化する可能性は全く否定することはできないと思うんですけれども、そういう腫瘍まで含めて議論をするんですか。感染症に限定するんですか。

○三宅課長補佐 平成14年の指針ですけれども、異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針でございまして、移植患者、医療従事者等への異種動物由来感染症の感染及び伝播を防止するためなんです。

公衆衛生上、つまり、本当にインフォームド・コンセントを完全に受けた患者さん、レ