

えているときに、これは田中紘一先生にもお知らせしてあれなんです、私の所属もかわりましたので、ここの名前とよくにているんですが、先端医療技術開発センターというのを設置して、私自身は、自治医大を一たん退職して企業と大学の二足のわらじを今やり始めて、先般もそうなんです、僕が今まさにやらなきゃいけないことは、実は心停止、献腎をふやす運動なりをしっかりとやらないと、何で献腎がふえないんだと。イスタンブール宣言のカバダーというのは、デッドボディのことは、心臓死及び脳死であって、脳死だけを指しているものではない。

ですから、肝臓のようになかなか難しいものは、最近マシンパーキュージョンとかいろんなクライテリアをイクステンシブに広げている要素がありますが、もともと腎臓は、世界じゅうで心臓がとまってから、カテゴリーAでもカテゴリー1から4までありますが、心臓がとまってからどうやって腎臓を取り出すかという、臓器を取り出すかというクライテリアがありますが、実は、これも移植学会の中で論議を呼んで、ある理事が今こういうことを持ち出すとA案をつぶされる可能性があるから、小林さん、余り動かん方がいいよというふうなことを言っていた方がおりました。

僕もそのように思うこともありましたので、やはり法案が終わってしまえば、我々が今まずやらなきゃいけないのは、デッドボディについて、いわゆるノーハートビートドナーについて、どれほど世界じゅうが今取り組んでいるかということ进行调查すべきであるし、2001年ロンドンで国際学会がありますので、世界じゅうでイギリスは今、肝臓でも一番に行こうとするぐらい心停止したから肝臓を採って、それを移植しようという試みも行われていますし、腎臓はマシンパーキュージョンも非常にはやってきていますので、ニューイングランドジャーナルでも心停止した患者さんの腎臓を採ってパーキュージョンした腎臓と心臓が、まだ脳死から採った腎臓の予後が5年間の予後が同等であるというのがことしのニューイングランドジャーナルオーギュネーションでかなりの大規模研究、2000から3000の予後調査をして報告されていることを見ると、世界じゅうでやはり心臓がとまってから臓器を採ろうということにすごい努力をしている。

我が国の状況に合わせれば、やはりこれを見直さずして脳死、脳死、フレッシュなフレッシュなということを読むというのは、やはり片手落ちじゃないかというふうに個人的には思っています、先般こういうツタの杉谷先生が、スーパーラピッドドネーションテクニックを若い泌尿器の先生方に普及させるということで、うちのセンターを5匹ブタを並べて一気に心停止させて臓器を採るというトレーニングをされたときに、大変おもしろいことを言っていた香川の先生がおられて、一度だけ献腎にいったんだけど、どこを切っているかよくわからなかったと。それほど献腎が数少ない中で技術トレーニングは行われていないということになると、これはやはり問題なんじゃないかなというふうなことを何とか持っていきたい。

ですから、私の一つのテーマとしては、国際比較の中で、やはり心停止をした人たちに対して、臓器をどういうふうに延ばそうかということは、世界じゅうで行われていることなので、日本にやはりアドレスをすべき一番重要な点かなと思っています。

もう一つ、移植学会から反対されていた項目で、生体ドナーの保護に関する国際比較、これは非常に重要なマターだったんですが、櫛島先生なんかは、生体ドナーのことにしても、法律に追い込むべきだという非常に大きな声を出して言われている方と私も親しいものですから、小林さんがそういうふうにシンクロナイズして動くとA案つぶされるよということのおしかりじゃないんですが、いろいろ言われていましたので、余り行動は起こしていないんですが、極めて重要なことは、イスタンブール宣言の生体ドナー保護の中で我が国の実情と合わない点がある。

これは実は、東大の武藤カチ先生と一緒に訳をしたときに、どんな点がまず合わないのかというふうなことをやはり各施設にちゃんと問いただすべきだと。一番重要な点は、例えばドナー保護の中に、生体ドナーになったときに、優先して脳死を受ける、

権利を受けるということを明記してあります。そういうことが果たして我が国に合うのかどうかということもきちっと調べておく必要がある。

それはどういうことかという、生体肝ドナーになりました、自分がドナーが今後、将来肝不全になったときには、優先して脳死を受ける権利があるということがイスタンブール宣言には書いてあるんですが、そのことをきちっと各施設がわかっていないこともありますし、読んでないこともありますし、問いただしてないこともあります。このアンケートでは、そういうようなイスタンブール宣言と現行の生体肝移植の調査が若干ずれているところを折り込んでアンケートをもうつくってございます。

先般行われました肝移植研究会の折、常任委員会は、調査委員会は委員長は里見先生がおられるんですが、里見先生はご欠席で猪股先生にお願いしてこのまとめたアンケートを肝移植研究会のドナー調査委員会としてアンケートを行うと。重要な点は、田中班の僕の分担のマスターとしてドナー保護に関する国際比較としてまとめた方が厚生労働省にきちっと提出もできるし、単なる何か学会のアンケートして雑誌に出しただけでは、やはり国に訴えるパンチが足りないのではないかと思います、この項目も報告の中に折り込ませていただこうかと思っています。

この報告は、9月の移植学会までに何とか間に合わせたいなと思っています。

田中先生から言われた、じゃその意識調査に対する国際比較に関してはどうかという、日ごろから主張しているんですが、医療関係者ですら、例えば、皮膚科の先生は移植に興味がないから、私は全く関係ありませんというふうなことを言われる方がいるし、医療者である以上、患者さんというか人間の生と死に立ち会わなきゃいけないというふうな義務を負っているわけなので、個人的に移植に反対だとか賛成だとかというふうなこと以外に、やはり医療者として移植に対して無関心でいるわけにいかないんじゃないか。

これはどういうふうにやはり持っていったらいいかという、やはり医学生の間から、専門科を決める前から、あなた方、移植のことについてどれくらい知っているのかというようなことを運動する必要があるだろうというふうなことで、昨年もステアリングメンバーのテヘランの倫理学者ですが、アリゾナバベルという先生とユニバーシティトークのつもりでユートークというふうな名前ですが、ことしの9月16日、学生さんにアンケートをしたりしたディベートもこの医学生教育に関する国際比較として、日本のデータとしてまとめて、それを一番経歴が長いのがタイの先生がよくやられているんですが、それとの比較を少しまとめられたらいいなと思っています。

去年のユートークで、彼がTTSのステアリングメンバーでイスタンブール宣言を求めた大きなコアメンバーになっていますが、京都大学、女子医大、福島県立医大、それから東北医大の学生があるので、今回は東京なので、もうちょっと大がかりに呼びかけて、何とか時間も少ないですが、学生の意識を高めるというのをデータに国際比較のものをまとめてみたいなと思っています。

大きく分けて、駆け足でしたが、三つのことについて、国際比較の報告を田中班の成果としてまとめてみたいなと思っています。

長くなりましたけれども、こんな風に思っている次第でございます。

●田中 ノンハートビートイングのやつは、我が国が歩む道としては、これは早急に追求しないといけないんですが、今回のニューヨークの会でもノンハートビートイングの話が出ていますし、日本で大学でやっていたのは、北大だけだったと思えますね。かなり網羅的な研究をしていたと思うので、現状ノンハートビートイングの移植について、現在の海外の状況というんですか、それはぜひ先生、調べていただいて、ほかの木内先生、猪股先生、あるいはほかの人も資料があれば、小林先生とか提供して集めていくという。

●小林 2001年に実はロンドンで。

●田中 2001年って、大分前です。

●小林 失礼しました。2010年、学会があって、ノンハートビートニングの、去年実は、キングスカレッジホスピタルから講師が来られてイギリスの状況なんかは、かなり肝臓でノンハートビートニングがふえ始めたというふうなことで、それほどドナーが足りなくて逼迫しているという風なことが述べられています。

●田中 一つの大きな違いは、僕らの考えた、僕も京大にいるときに、この研究どうしようかということ考えたときに、海外との大きな違いは、家族、レシピエントに説明するときに、バックアップ体制があるかないかと、こういう話ですよ。だから、あの当時はまだ成績が相当劣っていたので、結局バックアップ体制が脳死のバックアップ体制がある国と、全くそのワンチャンスにける日本と、家族にどう説明するのだと、レシピエント。

実際、海外の学会に行ったときに、あなたたちは、このノンハートビートニングのドナーであるということをどのように説明していくんですかという話の中で、二つ立場があって、きちんと説明するという人と、もうブレインデスと同じ死者からの移植であるということで、それを説明しないでいくという、判断は我々の方でやると、二つの立場がありましたので、現場として、実際どうしているかというのは、今キングスに1人、我々のところから行っているの、実際やっているところ、情報をいただくということとはできます。

それから、もう一つは。

●木内 そのノンハートビートニングで、ちょっとほとんど議論されないんですけども、常に心臓死後の提供ということが最近話題になるときは、使う側の論理ばかりが出てきて、その前の背景というのが余り議論に出てこないんですけども、一つは、日本が世界でも極めてまれな脳死の提供以前に心臓死後の提供を法制化した国であると。

これを外国で議論するときに、よく気軽に話す連中なんかは、よく脳死の概念も受け入れられていないのに、心臓死を先にできたんだねと、社会がそれを許したんだねという質問をよく受けるんですけども、それはより医学的にも社会的にもよりマージナルだという前提があって、たまたま日本は、それを先にしてきましたから、そこちょっと飛んでいっちゃっているんですが、よく現場で聞くのは、心停止の移植も、今も5段階のカテゴリーがあるということをいろいろなんですけれども、一時期余り最近話題にならないんですけども、心停止前に灌流用のカニューレションを既に鼠径部に入れているので、足の色が変わってしまっていて、遺族からクレームが出ると。

それから、当然ヘパリンの注入は、心停止前に行われていますから、実際には、心停止後移植といっても、摘出はそうなんだけれども、その準備は心停止前に行われている。

それと現場を1回見ると、結構想像していたのと違うなと思うのは、日本の場合ほとんどのケースがコントロールでのノンハートビートニングなので、実際には摘出が決まってから呼吸器を外されて人為的に心停止を導いているというケースが多くて、それを実際のイメージと食い違うために、遺族がショックを受けるというケースが実は、現場ではまああるみたいで、そういうインタビューに答えている方もおられましたけれども、そうすると、実は、心停止後というと、より脳死よりも揺るぎない概念のように聞こえますけれども、実は提供側のある泌尿器科の先生なんかは、これは一種の殺人のように思うと、自分では。そういうふうに思う人もいて、そっち側の問題、実は解決しているようでいて解決していない。

だから、そこら辺のもしかしたら、よく足の色が変わることに関しては、閣議決定でオーケーが出たという移植の先生もいるんですけども、閣議決定って何かと私いつも思うんですけども、意外に現場でそういう提供する側の視点からすると、その辺の議論がまだ実は残っているということは、実は覚えておいた方がいいんじゃないかなと思います。

ちょっと蒸し返すようであれなんですけれども。

●田中 かなりディスカッションされたわけなんです、町野先生、その辺は特別先生の方から。

関西医大もかなり訴えられて、大議論になったことがありますね。

●小林 木内先生の論議は、国際学会の中で日本の方が献腎の成績を、Ei病適応の大変いいというふうな話をされます。

●木内 必ず言われます。

●小林 スウェーデンのときに、あなた方は、カテゴリー5、いわゆるカテゴリー1は実は4までしかないんですが、5というのは、もう初めからねらっているんじゃないか、グレイじゃないかと。カテゴリーというのが、ちゃんと4段階あって、カテゴリー1というのは、いつ心臓がとまったかわからない。けど交通事故で病院に来ちゃった、家族がいいと言った、それで心臓なり臓器を取り出す。それからランクがあって、木内先生が言うように、コントロールして脳死が先に決まった。家族も来ていて、けど心臓がとまってからどうぞにしてあるというふうなのが、だんだんカテゴリーが、だんだん5に上がるとだんだんグレイに近づいていくと。

だから、日本の腎移植の献腎というのは、カテゴリー5だというふうなことを国際学会の中でバンバンたたかれた時代、たしか僕も国際学会に前に行ったときに、3年ぐらい前にあって、成績がいい、成績がいいと言うけれど、本当にデッドボディから採っているのかというふうなのがやはりディベートの中に残っていて、それはやはり先生が言うように、国際比較の中で、カテゴリーをきちっと決めて、自分ところはどのぐらいなのかというふうな問題点をまとめていくということは非常に重要なことだと思いました。

●田中 アプローチとしては、相対的臓器不足はますます深刻化する中で、やはり彼らの一つのアプローチが、逆に日本の今までのノウハウを相当そういうところに取り入れているという面もありましたので。

●町野 ちょっとよろしいですか。カテゴリー幾つと言われたのは、私は、実は余りよく知らないのですが、何か読めば簡単にわかるものがありますか。

●木内 お送りします。

●町野 そうですか、ありがとうございます。

同時に今のことを、かなり木内先生とかが言われたことは大切なので、今までは脳死のことだけに、要するに蘇生可能なのに、それを措置を施さずに採っちゃうんじゃないかということをいろいろ言われたんですね、脳死移植について。

心臓死についても、実は同じ問題がそこであり得るはずなんです、現実的に見ると。

とまったというので、蘇生措置を施さずにすぐ採っちゃうと。そういうことがないよというのをやはりやらなきゃいけないので、これからは心臓死の場合の判定基準というのをもしかしたらつくる必要があるのかもしれないですね。

●木内 意外に数字がないのは、心臓死の前に脳死判定される心臓死と、そこを全くパスしている心臓死との統計的な数字が全く出てこないんです。

●町野 2と3の違いですね、カテゴリーの。

●田中 コントロールとアンコントロールと大きく二つに分けていると。

一番こういうの、今回の問題も含めて、僕はもう残念ではないのは、日本は本当にペリーが来てようやく国を開くと。全く日本の医療というのは、閉鎖大国なんです。

今回の、まあ余談になりますけど、EPAでインドネシアのナースが来て、そして日本語教育を6カ月教えて全部ばらまいて。今何が問題かという、青森から九州まで全部1人、2人をいろんな介護施設とか、来た人たちは全部下の整理を、日本人のやりたくないところをやって、これが問題になっていますね。

我々もそうですけど、外国の人が来て、立派な人を連れてきて、手術も見たいわけですね。やはり外国の人たちが来て、一緒に我々行って手術ができるのに、何で日本はできないんだというのも一緒に、まあとにかく日本は、イスタンブール宣言とWHOのあのインパクトをかなり国会議員も行って、今まで日本の移植外科医たち、あるいはいろんな患者団体が野本先生以来、いろんなところを回ってきて、それで検討、検討ということできていたのが、海外からの圧力ということになると、さっと変わるというね、なんと情けない国だと。

特に、医療はこれほど閉鎖的である領域はないので、多分この世は恐らく変わらないのではないかと。

あのEPAでも、看護協会は、日本語を、あるいは日本医師会もそうですけれども、ライセンスを取るのに日本語でとらんといけないんですね。あんな漢字で医師免許を受けて通るはずがない。だから、まあ言い出したら、枚挙にいとまがないんですけれども、残念なのは、イスタンブール宣言、WHOという外圧でもって今回のものをブレイクスルーするのも、一つの大きな武器であったというのは情けない限りです。

そういうちょっと蛇足の話になりましたけれども。

●小林 田中先生、一言いいですか。

参考人質疑の時に、終わった後、国会議員20人から名刺をいただきましたが、4人におたくの学会って何人ですかというふうな質問だけで、イスタンブール宣言の解釈内容についてどうですかと聞かれたことは一度もなかったんです。それは何を物語っているかという、おたくの学会員はいっぱいいますか、選挙票、私にくださいという会話だけで、僕は国会議員は絶望的だとそのとき思いました。これは後でチョッキンしていただければ、済みません。

●田中 それでは、木内先生の。

●木内 先ほどの生体ドナーのあれなんですけれども、結局登録作業というのが、各施設の反対でかなり縮小していて、生体ドナーの追跡というの、この間の高原先生の班会議も大分項目が縮小してしまいましたですね。

結局、ドナーを追跡しようといっても、その検査費用をだれが払うのだとか、厚労省の人と一緒におられたんですけれども、いや、それが必要だということがわかったら、厚労省はそれを医療保険の対象にするからと。だから、必要だというデータを集めてほしいと。でも必要だというデータを集めるためには、その医療費の補助が要るというような議論でそのままで。

しかも記入する側が特にひとつの問題になったのは、ドナーで向精神薬を飲まざるを得なくなった人、これはきちっと数字としてとらえるべきだということで、特に抗うつ剤ですね。ところが調査項目には、そういうことを皆さん触れたがらないので、欧米で必ず出てくるような、サブスタンスビュースとか、麻薬に手を出すとか、あるいはお酒にあれすとか、特に抗うつ剤はきちっとデータとして欲しいんじゃないかという意見もあったんですけれども、やはりどんどん尻すぼみになっていますね。

だから、外圧があったのかなということ。

済みません、私の方は、実は例によって田中先生から一言お電話をいただいて、施設の話をやろうと思うと、そのキーワード、たった一つだけしかありませんでしたので、どういうふうに話題提供したらいいのか、実はわからなくて、私が持っている資料の中で、施設認定とか、施設の分布とか、施設間の違いとかいうものに多少関係しそうなデータを持ってきました。

皆さん、ご存じの数字ばかりだと思うんですが、一つは、これ腎移植の我が国の症例数別の施設数、ことしの一番新しい腎移植学会での数字なんですけど、年間1,200例の症例が行われているんですが、施設数がそれに対して130例あって、20例以上コンスタントに行っている施設は1割であると。11%で、ただその11%の施設が全体の46%の移植を行っている。皆さんよくご存じのいかに1割の施設が半

分をやっているという数字になります。

同じことを肝臓で見ますと、これはちょっと全体の合計なんですけれども、7月の肝移植研究会で出されたものなんですけど、累積で1,000例以上やっている施設は、京都大学、1施設だけ。

3けたの後半がゼロ、3けたの前半、100から499例が14施設で、この三つを合わせると大体24%の施設になると。ですから4分の1の施設がこれだけの数をしていくと。残りの4分の3の施設が、これちょっと施設数の分布が書いていないんですが、非常に少ない数である。

肝移植に関して、ほとんど生体肝移植なんですけれども、89年から昨年の末までに年間肝移植を行った施設数、経験というのは、1例でも入っているとここに入りますので、昨年1年間は62施設までふえているんですが、オレンジ色で書いたところは、その1年間には1例も行わなかった施設。

●田中 この休眠というのは、この1年間には1例もやらなかった。

●木内 この1年間にはやっていない、そうです。ですから、完全に休眠したわけではなく、次の年、また1例ポンとやったりする可能性はあるんですけれども、その年に関しては、休眠しておった施設ということで、約25%の施設は過去に1回はやっても、その年は全くお休みしていた。

●田中 これは、データベースどこからとったんですか。

●木内 これは肝移植研究会の。

●田中 年次報告。

●木内 いえ、まだ活字にはなっていませんけれども、口頭でちょっとスライドで梅下先生が使ったものをちょっときれいにしました。

実際、肝移植に関して、時々私講演で使うんですけれども、我が国で89年から施設別に肝移植実施数がどういうふうになってきたかと。ふだん使っているスライドには大学名がみんな入っておるんですが、この黄色の線というのは、実は、横に引きました点点は、以前に欧米で年間25例が一つのクオリティコントロールのラインではないかという提唱がされた時代のもので、実はそれは後で否定されている論文も出ていますけれども、最近ではその25のかわりに12という数字を使っている論文もありますけれども、1回でも年間症例が25を越えた施設を黄色で示してあります。

京都大学も含めて、全体的がこの3年間ぐらいは減少傾向にあって、ちょっとそれに逆方向の施設もありますが、現時点で一昨年の時点で、年間25例を越えている施設は3例だけと。

ちなみに恥ずかしいんですが、名古屋大学はピンク色で示してありますが、一時声を掛けたんですが、また少し低迷が続いているという状況であります。

一つ、これは脳死ということで、先日の肝移植研究会の宿題報告といいますか、アンケート報告に使ったスライドがあるんですけれども、実際、指定の13施設あります、ここに書いてありますように、97年指定が2施設、2000年指定が7施設、2003年指定が3施設あって、それぞれ13施設かアルファベットで書いてありますが、一つは脳死肝移植を実際受けた人の話、待っている人の話をしますけれども、どれぐらい役に立っているのかと、役にたっているというのは、母集団がどれぐらいいるのかという、この質問は各施設答えるのに大変だったと思うんですが、期間を限定して2006年4月から2009年の3月、これはなぜこの期間かという、保険が健康保険化されたということで、経済的な影響で断念する人が一応ないだろうということを前提とした3年間に、各施設に相談に来た患者さんです。

記入の条件は、来た時点で適応外とわかった人、あるいはちょっと調べたら、すぐこれはできないとわかった人を除いてもらって、ただ待っている間に手後れで適応外になった人はこれに入っていますけれども、それぞれの各施設が3年間でどれぐらい

の患者さんのリファーを受けたでしょうということで、合計1,800名の数字が出てまいりました。

問題は、この方のうち、どれぐらいが移植の恩恵を受けたか、これは患者さん側には理由がなかったことが前提になりますので、生体肝移植を実施した、脳死登録をせずにした人は、全国平均では33%ですけれども、施設別に見ると相当開きがある。Dという施設は80%以上、生体肝移植ができています。それから、Cという施設などは10%程度であるとか。ちなみに名古屋大学はHなんですけど20%から30%の間であります。

ですから、実際にはこの人たちは、脳死登録されていませんのでネットワークの統計にはもちろん全く出てこない。

これだけ施設間のばらつきがあるのは、一つは身体的な適応、提供者側、もらう側は一応一律にしてありますので、にはさほど大きな基準の違いがないとすると、この違いというのは、土地土地の家族の気質とかそういうものもあるとしても、かなり施設によって哲学が違っている可能性があるんじゃないかと。

続きまして、残りの人たちの中で、脳死待機の登録を実際に行った人は、全国平均では2割、20%ですけれども、これも温度差がかなりあって、実際には残りの方たちは、46%の方たちはいずれの登録も実施もせずにそのまま、もうその施設を訪れずにあきらめていくという状況です。これは18歳以上の成人なんですけど、同じことを小児でしますと、18歳未満にしますと、これは最初から小児はほとんど扱っていない施設もあります。

この脳死移植の前にこの小児のことも関係してくると思うんですが、実際には、照会数は大分減るんですが、こちらで250人合計あったということを見ますと、合わせて3年間で2,000人。以前の肝臓病学会の年間適応数の推定というのがほぼ2,000例でしたので、3年間でこの13施設合わせて2,000例の相談があったということは、推定全国の3分の1の患者さんがこの13施設を訪れているという単純推計にはなると思います。

小児の場合は、生体を実現した方はかなり多くて、100%の施設ももちろん少ない中ではありますし、平均で6割と。

それに対して脳死肝移植、どこまで登録しているかって、実際には余りしていない。8%しか登録は行われていなくて、残りの平均34%はどちらもせずに、結局あきらめているというか、望まれなかったのかもしれないですが、特に脳死、生体、いずれの恩恵も、脳死もこれから先、恩恵を受けないかもしれないが、受けない方たちの議論がほとんど統計から抜けてきているなど。しかもそれが施設によってかなりばらつきがあるなというのが印象です。

施設の意味を、症例数の意味をまた考えるときに、これは一つの論文なんですけれども、イタリアの論文で、症例を重ねるほど1例当たりの平均費用がどう変わってきたかと。最初はお金がかかるけれども、単純に言いますと、最初はお金がかかるけれども、症例数を重ねるにつれて効率化してきて、100万円から200万円ぐらいの経済効率がよくなりますと。ただ、もちろん病気別に見ると、劇症肝炎や門脈の血栓や腎障害のケースの方が当然お金がかかってくるので、疾患依存性であり経験依存性であると。

この症例数というのをどういうふうにとらえるかというのは、数がイコール質なのか、数がイコール経済性なのかということは、まだまだ議論する余地があるところなので…。

●田中           イタリアからの報告ですか。

●木内           これは、トランスプランテーションの雑誌に載っていた、イタリアの医療のある施設の医療費です。

●田中           一施設の。

●木内 一施設です。

ただ、当然この間に学習曲線だけではなくて、その学習曲線の中には、先ほどの13施設のことに出てきましたように、危ない症例には近寄らない。症例の選択という、そっち側の学習曲線も当然入っていると思いますので。

●田中 この移植症例数の横軸は、1施設で数がだんだん累積しているほど下がったけど、150例の以降はプラトーになりますよという解釈ですか。

●木内 横ばいになると、はい。

以上です。本当の話題提供だけで。

●田中 大変おもしろい。

実際に、脳死の移植を受けたのは、棒グラフの中に入れていないんですか。

●木内 移植を受けたといいますのは。

●田中 移植登録したんですね、それぞれの施設で脳死移植の登録をした。そのうち、実際実施した、それは当然わかるんですね。

●木内 実は、これは肝移植研究会のときの宿題報告にはそれ入っているので、ちょっともしあれでしたら。

今のご質問の答えは、これは先ほどのスライドで、これが実際に登録がなされた方のうち、その後の転帰なんですけれども、各施設別に見ると、下から順番に、一番下が脳死移植実施、2番目が生体に、今度のこちらの方たちは、登録した後に切りかえた生体。渡航移植、その上の三つが、これも今回細かく分けたんですけれども、取り消しを三つに分けて、よくなって取り消し、ほとんど急性疾患の場合ですけれども、悪くなって取り消し、多くが感染症とがんのケースですけれども、それ以外の社会的な事情による取り消し。白が今も待ち続けておられる方で、一番上の黄土色のところが待っている間に亡くなっている。

これは余り施設間の差がそんなにはないかなと思います。

だけど余り公式記録じゃないですね。

●田中 これは大変我が国の肝臓移植の実態をあらわしている貴重なデータですね。

●木内 特にほかの幾つかの施設の方からリクエストがあったのは、受けられなかった、どの施設もどれだけ手術をしているのかと、そこをぜひ聞いてほしいというリクエストがあったので、特にそういう風に聞くのは10%しかできていない施設なんですけれども、一つこれは公式には余り言えないんですけれども、この先ほど80%以上生体肝移植を行っているという施設の先生が、ドナーで抗うつ剤を必要とする人がこんだだけ大勢いるのはどうしてなんだろうということ言われていたので、そういうことと多少関係がある可能性があるなど。これは施設名は特に出しませんけど。

●田中 何か質問ありましたら。

それでは、ちょっと時間も押していますので、じゃ奥村先生、よろしく願いいたします。

●奥村 話題を提供するということで。

前にもお話ししましたがけれども、繰り返しになるかもわかりませんが、私たちリンパ球のハナジ、先生にいただいた免疫寛容、導入のストラテジーでインターナショナルにどういうところがどういうふうなストラテジーを行って、どれぐらい進歩があるかわからない。将来どういうふうにそれが展開されるかということ命題にもらっております、去年はMGH、ピッツバーグとMGHに行きましてストラテジーの現況を私たちの方法と比べてディスカッションした。それを報告させていただきます。

●田中 去年。

●奥村 去年、先生ところで予算をいただきまして、それを報告します。

ピッツバーグ、MGHがメジャーなんですけれども、私たちがやっている方法ももちろん紹介をしてディスカッションをしてまいりました。



私たちの方法は、細かいことは省かせていただきますけれども、リンパ球を活性化するのにT細胞がマネージャーの活性化の経路をここに書いてございますけれども、なぜか副刺激シグナルのところを切断して、T細胞のリセプターにだけシグナルを入れると、これは活性化の経路なんですけど、逆にT細胞がアナジーになるという現象が知られております。

これがそうなんですけれども、例えばメジャーな副シグナル、CD40、CD80/86からのシグナルを切断して、T細胞だけのここだけシグナルを入れますと、アナジーになる。アナジー、一体どういうステイタスかどうか、いまだに解析されていないんですけれども、とにかくこういう細胞をたくさんつくって、このようにスペシクなアナジー、T細胞をつかって、それをトランスファーしたいということを試みたわけなんですけれども、こういうところに抗体だけで移植反応、拒絶反応を抑制をして、トランスを整備させようという試みは、マウスその他ではまあまあうまくいくんですけども、ほとんど霊長類になると、うまくいかないということで、抗体の投与だけではとてもとてもだめだというのが現状でございまして、こういう細胞をとにかくアナジクな、まあしびれた細胞をつかってそれを入れましたということを考えてわけでございます。

これは、サルでずっと何年も前からやっている方法で、実際にサルのドナーと臍摘とリンパ球を混ぜまして、そのときにこういう、これは私たちが開発した抗体を入れて、2週間ぐらいたった、もちろんこのときに移植した後に、免疫抑制剤も使いますけれども、免疫抑制剤を約2週間ぐらい使ってリンパ球を減らして、その14日ぐらいするとアナジクができていであろうと思われるT細胞、アナジクな言い方によりますと、調節性のT細胞、概念なわけで、実際に調節線のT細胞とか、サブレッサとかいうT細胞を引きずり出した人はだれもいませんから、概念なわけなんですけれども、こういうものを入れて、それでここで免疫抑制剤をやめてしまうということで、サルで何匹か成功していたというのをもとにヒトにアプラインしようということをしたわけでございます。

●田中           この培養と誘導の間には増殖というのは先生やられないんですか。

●場集田        ないんです。

●奥村           非常に数としては、少ない数になる。実際に細かいスライドなんですけれども、ここを見ていただきますと、2、3年近くいけるサル、それは免疫抑制剤を使って後は何もしないわけですけど、最初、しっかりとしたんですけど、かなり長生きするサルというのを何年前に評価した。

このストラテジーをもとに、ヒトにりするということでやってもらいました。これは、どんな細胞が出てきているかということをおおざなりに調べたものなんですけれども、この中の一部がそういうことをしているわけで、反応性にF<sub>oxp</sub>3といっぱい出てきますけれども、その他に余り意味のないことだと大。

実際にこれ3年ぐらいついたサルに、ホストのサルの皮膚をFL、ドナーの皮膚のFLというのを見ますと、見事につきます。サードパーティが見事にリジェクトされるということで、ドナーにスペシクなトルランスが成立しているということを皮膚移植で調べたわけでございます。

MLRをやってみますと、サードパーティに対しては、その反応性が残っていますけれども、ドナーに対しては実際入れましてから、どんどん強いサッポウしなかったということで、アナジクなT細胞がつつい供給されているリンパ球にインフェクトする、アナジーをインフェクトする。ほっておいてもどんどん押さえるやつだけふえているという現象を見たわけでございます。

それで、普通にインカレッジなデータになりまして、ヒトのリンパ球でもやるということになったわけでありまして。

それからもう一つは、2、3年ついたマウスですが、いやサルの腎臓を病院所見を

見ていただきまして、非常にその慢性拒絶が少なく、ごらんのようにほとんど血管の効果等が見られない。もちろんプログレスが非常にいいということで、これは慢性拒絶がないであろうということで場集田君がアメリカに持っていて、この組織を見てもらいますと、そんなに強くはないんですけども、慢性虚血がないとは言えないと言われたと、MGHの連中はそういつていたそうです。

私は、もうないと、日本の病理学者が見ると、みんなないと言っているんですけども、外国のクライテリアでは、そう簡単には言えないということなので、非常に弱いんですけども、慢性拒絶をまだゼロにすることはできないということがわかりました。

ヒトでも同じようなストラテジーでごちゃごちゃしておりますけれども、全くドナーとレシピエントのリンパ球、ただ脾臓を採ったりなんかできませんものですから、リンフォフォレスしてリンパ球を採ってきて放射線を浴びせて、ここで抗体を心臓に培養して、ヒトも2週間ぐらいして、腎臓移植をして2週間ぐらいして移入するという方法を試みました。

これはどういう細胞がふえているかということですが、いわゆるTregと言われる細胞が出てきていることなんですけれども、これは余りこれがどういう意味があるかどうかということとはわかっておりません。

ヒトのリンパ球混合培養でやってみますと、やはり培養細胞を入れますと、ドーズレスポンスにドナーに対するMLRを押さええます。サードパーティに関しては、全く押さえないということで、ドナーにスペシクなアナジクなT細胞、アナジクなというか、抑制性のT細胞を導入することはできたというスタイルでございます。

実際の人の腎移植におけるプロトコルなんですけれども、サルと同じように14日ぐらいまで外でそのアナジクなT細胞を培養いたしまして14日目に誘導ということをやったわけでございます。

この間は、サイクロスポリン、その他シクロフォスファミド、このときに使いますけれども、こういうドラッグに関しましては、サルと多少ちょっと違いますけれども、免疫抑制剤をどういうふうにして切るかということなんですけれども、これにはMGHからニューイングランドジャーナルに発表されたMGHのやり方、放射線を浴びせたりなんかするやり方、ちょっとやり方が全く違うわけなんですけれども、彼らの場合は、1年とか1年半ぐらいして切っているわけで、僕は一つの我々の動物実験からの経験でそこら辺で切っちゃっていいんじゃないかと思えますけれども、寺岡先生は、非常に慎重でMGHの倫理委員会ということもございまして、非常に慎重に今お切りになっております。

これはやり方です。

次、何か非常にいいバグがあって、これはテクノロジーの話です。

それです。ね見てみますと、今のアナジクなT細胞を入れてから、サードパーティに対するレスポンス、それからドナーに対するリンパ球があります、このドナーに対するリンパ球のレスポンスを見てみますと、ドナーにスペシクにMLRを抑制している。だんだんとこれが強くなっていくということがわかります。

まだまだサイクロスポリンをお使いになっているわけで、サイクロスポリンの違いがMGHの従来への減らし方です。

黄色いのが今やってる減らし方ということで、減らしておりますけれども、実際に本当に切ってしまったときに、もっと差が出るのではないかというようなことを僕は思っているんですけども、いずれにしても、うまいぐあいにドナースペシクな毒性が効いているということでございます。

その次、最後ですが、これが現在の2カ月ぐらい前までの症例数なんですけれども、妹さんから弟さんへ、亭主から奥さんへ、お姉さんから弟へ、お母さんから子供へというような組み合わせでやっております、症例1に関しましては、サイクロスポリ

ング、もっと減らしてもいいんじゃないかと思うんですけどもこちら辺までです。

それから、クレアチニンの量なんですけれども、完璧にクレアチニンの方が下がっています。そういうことで、これが一番最近にやった、1カ月くらい前の症例です。ずっとふやしておりまして、来週やるのが7例目を開始ということで、ヒトでトライアルしているということでございます。

これは経過報告でございます。まだまだ完璧に、僕ら基礎の人間が考えるのと、臨床の先生が考えるのとえらい違いで、僕なんかこんなもの切っちゃっていいんじゃないかと思えますけれども、そうもいかないらしくて、そこら辺また次回ご報告できるんじゃないかと思えます。

以上です。

●田中　　そうするとこの5例のクリニカルトライアルでは、今のところ、10カ月は…。

●奥村　　これは10カ月、バイオキシ何回かやって、全然拒絶がないことがわかっているんですけど。多少この薬はきってしまった、これは何でしたっけ、ニッコウフェノール、これは切ってしまったんですけども、これはまだお使いになっている。2例目は、だんなから奥さんにで、これはほとんど切っていいだろうと、この間先生がおっしゃった、臨床的に切れるのではないかと思います。

やはり時間がたたないと、サプレッションが伝播してインフェクシャスにならないというあれがありますので、ある時期が必要だとは思いますが、しかしサイポロスポリンそのものが僕は疑問なんですけど、ずっと使っていると、サイクロスポリンそのものがサプレッサーT細胞に影響を与えるんじゃないかということを懸念する訳です。だから、サルと同じようにスパンと切ってというようなことをお願いしたいと思えますけれども、なかなかそこら辺は寺岡先生と意見が合いませんので。

●田中　　ちょっと怖いんでしょうね。

Tregはふえているんですか。

●場集田　　パーセンテージはふえているみたいです。

●奥村　　ふえています。いわゆる俗っぽい言い方、あんなものセルソーカーでふえているというのは、反応性でふえている。その中のどれが押さえるかというのはわかっていませんから、素人に言うときは、ふえている、ふえていると、そんなのは大うそで、わからないですからね。Tregという細胞をこうやって見つけ出すことができれば、確実にノーベル賞もらえますから、あんなものが概念なんです。あるかないかわからない。

ですけど、その中にあるはずなんです。現象で見ると、見事にあるんですね。

●田中　　そうすると、結論的には、動物実験的には、サードパーティへのMLRのレスポンスは保持されているけれども。

●奥村　　ずっとされています。人でもそうです。

●田中　　スペシクなアナジーになっている。

●奥村　　ヒトでもその傾向がございまして。まさに。

●田中　　猪股先生、何か。

●猪股　　そのリンパ球の状態というのは、ずっと持続しているんですか、アクスでかけたパターンというのは。

●場集田　　そのパターン、全然わかりませんよ。特に、CD4陽性のフォクシミリホジ、細胞というのが、術後は一過性にふえるんですけども、だんだんとこれがまた減ってきて、サルでもそうなんですけれども、数年たてば普通の状態に戻る。その状態でも急性の拒絶反応が押さえているということですね。

●田中　　そうすると、そのときには、結局免疫学的などということが起こりますかね。つまりアナジーになったリンパ球は、ナチュラルヒストリーとしては、コースとしてはだんだん少なくなってくる。

- 場集田 少なくなっている。
- 奥村 いやいや、新しく供給されます。
- 田中 胸腺の。
- 奥村 新しく供給されます。それにインフェクトする、次々に供給して、それがだんだん強くなっていく。供給する分子が何かということがわからないので。
- 田中 年齢による差はありますか。
- 場集田 ないですね、今まだ臨床例がサルの方は、ほとんど大体生後1年から3年ぐらいのを使っていますので、おじいさんのサルは使わないのでわからないですけども、臨床例で26歳から53歳まで、まだ5例ですけどもやっていて、そんなに大きな差はない。

ただ、最長齢が今10カ月です。今一番長い症例がですね。メインはまだ今若い症例がまだ2カ月ぐらいですかね。今後どうなっていくかちょっとわからないですけども、多分このポイントというのが、先ほど国際比較がありましたけれども、やはりこのサークルパソナイドを使うというのが、多分大きなポイントかなと思うんですね。

京都大学のコシバ先生のグループで使っていない。そして去年の移植学会で、まだモントリオールのグループとか、やはり同じような感じで、彼らはコシバグループと一緒に出口をふやして入れてやるという。このモントリオールのグループも全然骨髄を抑制しないあれがあるんですね。そのあたりがこの実験ストラテジーのキーポイントかなと思います。

なかなか国際的にも、加イ先生のグループというのも、今ちょっと話をしたんですけども、非常にやり方がすごく面倒で。

- 田中 面倒ですね、あれ。放射線をホリボリーレーションですかね。
- 場集田 いや、サイミクだけです。だから、加イ先生、これから何か省けるはずだとおっしゃっていたんですね。どれを省いていかよくわからないという状況で、そのあたりまたサルに返って実験しようという話をしていました。
- 田中 先生のところもシンプルですね。
- 場集田 シンプルにしたんです。
- 奥村 これをまたやりたいというオファーがございます、MGHから。それはそれでデータを全部提供して向こうでもやっていただきたいというふうに思います。
- 田中 全体のこのトレランス研究のまず位置づけを、そういうところで、どういうところで、そして今後何がもたらされるかということ先生の成果に入れていただく。そういうことですね。ありがとうございました。
- 場集田 あと加イグループも5例をやって、今8例目をやっているらしいんですけども、まだそんなに症例がふえていない。あとTIAのトレランスネットワークでいろいろほかの大学とのコラボをやってみようということは企画はしているんですけども、やはりその手法というのは、非常に複雑なんですね。まだできていない、普及していないということはまだあるみたいですね。
- 田中 加イ先生のところ、学会のたびに聞いているけれども、確かにコンプリケートデザインがかなりあれをやるのには大変で、評価ももう一つどこまでいっているかなという、個人的な印象ですけど。

はいわかりました。

- 松山 これは、先進医療にまだ出されていない。
- 田中 それは評価医療ですね。
- 猪股 それはお金を出すけれども、ほかの部分には保険診療でできるということ。
- 場集田 それは出します。
- 松山 まずだから臨床研究で5例ぐらいあれば、申請できるので。

出していただくと、そこで集めて、コレクタンスのデータが、恐らくこれはテクニックになると思うので、医療法上の保険収載、手技料で保険収載されていくはずなの

で、恐らくこういうテクニックというのは、一番最初にその先進医療になるので、スタンダードになりますから。

●場集田 わかりました。

●松山 やはりこういうシンプルなものが、後々で普遍化しやすいので、ぜひとも。

●田中 技術特許ももう一つ違いを。

●奥村 出したのは日本とどこですか、中国とか。

●松山 一応出してありますけどね。

●田中 国際特許まで。

●猪股 これはいわゆるCPCみたいな許可は要らないんですか。

●場集田 要ります、女子医大の。

●松山 女子医大のトゥインズのやつですか、新しくできたトゥインズじゃなくて、女子医大の病院の中にある。CPC。

●場集田 そうそう。

●松山 それだったら大丈夫、トゥインズがそこ、診療区域に今登録されていないので、今ちょっともめているんですね。

●場集田 それとウロとか消化器内科がガム免疫療法というのをやっています、ここで使っていましたけれども、それをお借りしてやっているという状況です。

●猪股 あれは、病院の中になきゃだめなんですか。

●松山 現状は、薬事法上、非常にグレイなので、恐らく平成22年を目途に認める方向で通知を出すんだろうという形になっていますけれども、今まだその通知は出ていないんだと思います。

●田中 それでは、少し移植で時間をとってしまいまして、申しわけございません。

それでは、再生医療について、一つは先ほど言いましたように、松山先生は、国の動向も非常に明るい方ですので、少し国の動向も含めて。

それから、ぜひこの研究班では遠藤さんの方は、少し強いメッセージを入れてくれたらありがたいです。どうぞ。

●松山 今お配りしたのは、先日の第7回の国際幹細胞学会で日本でFDA第一シェアの幹細胞のレギュレーションの違いというのを比較して採択していただいたので配付させていただいたということです。

本日のお題ですが、再生医療加速化への国の動向というかたちで、前半動向で、後半は比較で幾つか問題点を抽出できればいいかなということを考えている。こういうことでございます。

これは平成19年に最初できて、もう2年前になりますが、革新的医薬品・医療機器創出のための5カ年戦略というものでございます。これは恐らく政権が変わってもこの戦略は恐らく5カ年は動かないだろうというふうに言われております。

一つは、世界最高水準の医薬品・医療機器を国民に提供するという。もう一つは、医薬品・医療機器産業を日本の成長の牽引役にするという。半分は財界からのご要望があったということです。

特に、日本で非常に有利な部分をいうのをどうやって集中投下していくかということで、研究資金の集中投下並びに非常に難しいんですが、ベンチャー企業をいかに育成するか。

それから、なかなかいいものをつくっても、それをその治験に持っていけないということで、その臨床研究とか治験を何とかできるようにしませんかというようなお話。それから、アジアとの連携、審査の迅速、こういうものが出てきて、今革新的医薬品・医療機器創出のための5カ年戦略というのをやっています。

再生医療はどこに入るか、非常に難しいですが、再生医療は、今のところ医薬品と

医療機器のまん中ぐらいで、医療機器の機器の室の方が担当しているというところ  
です。

その中で、治験臨床研究、やはりこれがどうしてもうまく進んでいないと、なかなかいいシーズができていかないと。日本の場合は、デスリバーとか、あるいはそういう谷間によって臨床研究の方にまずは入っていかないと、そこが問題だと言われて  
います。

一方で、アメリカとかの場合、非常にシームレスに移行していくので、そこが強み  
だということ。それでありながら、アメリカはクリニカルハスキニッションと  
いってですね、FDAでとにかく成功体験をつくって、その中から課題を抽出しようという  
行政施策を行っていて、我が国でもようやくそれに気づいたところだということ  
です。

厚生労働省として、ちょうどここをやっているときに、僕、治験推進室長補佐で  
仕事をさせていただいたんですが、なかなか治験といっても、医薬品の治験は非常に皆  
さん強いんですが、デバイス系の治験が弱く、ぼろぼろでそこを何とかしなきゃい  
けないという問題意識がございました。

とにかくはまず、中核病院というものを10カ所程度、それからそれをサポートす  
るぶら下がるような医療機関を30カ所程度というものを指定して、そこを中心に、  
まずは傾斜生産方式ではないですが、集中的にできるところ。そこに人材をトレー  
ニングしていただいてだんだんと広がっていくという形式。やはり人・ソフトが一番大  
事だというふうに考えているということで、より質の高いCRCの育成、確保とい  
うのは大事だということで、欧米ではソプラーが中心になっていますが、日本でも医師  
会センター中心に今かなり動いています。

今医薬品のコーディネーターの確保というのはかなり進んできましたので、今後デ  
バイス、医療機器のコーディネーターの養成、確保というのは、非常に喫緊の課題で  
あるという認識があって、今まさにスタートしようというところ  
です。来年ぐらいで恐らく医療機器のCRCの育成するためのグラントが立ち上がるという  
ことで、今財務省と交渉していると伺っています。

あと、研究推進や承認審査のための環境整備ということで、臨床指針、非常にハー  
ドルが高くなったというご批判もあるんですが、臨床指針の見直しが行われて、4月  
1日から施行されています。

ここで皆さんよくおっしゃるのは、保険の問題なんです、レベルとしては、がん  
の場合は、実は保険をかけなくていいという、ちゃんとガス抜きはしているんですが、  
なかなか一部分だけ見てハードルが高くなったというご批判をよく受けます。これ実  
は、かなり正直なベースで言いますと、結構野党の一部の代議士の先生方が法律をつ  
くれと、臨床研究基本法をつくれというお話があって、その中でフランスの民法典と  
同じように、どうしてもきっちり保証のことを書かないとだめですよというような  
ことがあったりして、法律をつくっちゃうと、なかなか後で効率的な、あるいは弾力的  
な運用ができないので、実はこの辺で落とした、かなり苦労したというのが本当の  
ところ  
です。

医薬品審査の迅速化というの、かなり進んでいまして、今PMDAの人員体制の  
強化が行われています。問題は、教育する人の教育がなくて、そこをどうす  
るかということ、素人が100人入ってきても、すぐにパワーアップできるわけでは  
ないわけで、そこをどうするかということで、実は製薬業界をリタイアした人をいか  
に審査の場に引きずり込むか、あるいはドクターの中でもどちらかというと、デスク  
ワークがお好きな方もいらっしゃる、そういった人をどうやってこちらのサイド  
に引き入れるかということが今現在話を進めています。

それともう一つ、医療機器、特に治療に関するクラス3、クラス4といわれている  
ハイレベルのリスクの高い医療機器に関しては、日本は圧倒的に輸入超過になって  
います。診断機器に関しては、島津とか日立がありますから、非常に日本は強くて、輸

出、輸入ととんなんですが、なかなか危険性の高い部分が輸入超過になっているということで、そこをなきゃいけないという議論があります。

ただ、今完全に審査をオープンにしてしまうと、日本の医療産業というのは、非常に中小企業が多うございますので、彼らを全部つぶしてしまう形になると。極論は、彼らをつぶして焼け野原から日本人は再度立ち上がるんだとおっしゃる人もいらっしゃるんですが、なかなか今のこういう不景気の状況でそういうことができるわけではなく、何とか徐々にリリースしながら、日本の産業を育成していくんだという意識を持って今やっています。そこがだれかれの先生方にご不満みたいでいつもおしかりを受けていると。

この中で経済的評価のあり方というのは、今後非常に大事になるだろうと思います。中医協は、どうしても一方的にお金をつけているんですが、彼は、これをお金を幾らつけることによって、実はリターン、これだけ返ってくるとか、国民の保険料がどれぐらい軽減されるかという、そういう感覚が余りないので、そこを何とかしなきゃいけないという話をします。

先日、民主党の先生からお話があったときに、国会、あるいは大臣が管轄できるとするときに、やはり経済的強化ということをもうちよっとシステムティックにできるようなサブグループをつくらなければいけないんじゃないかという話をしたところで

です。今の治験の中核病院というのは、これは慶應、国立がんセンター、いわゆるNC系ですね。北里、大分、国立国際医療センター等が入っています。この10カ所が今後、特に医薬品を中心とした人材を育成して、ここで培ったノウハウというものを外に出していくんだらうと思っています。

この中で、実は一番水準が高いのは、国立病院機構本部ではないかと私は思っていますが、どうしても人によるところがあって、ここに1課長という非常にすばらしいMDがいらっしゃったんですが、彼が中心になってやっていて、実はここら辺の行政施策も彼がやっている。かなり人に依存するところが強いと。どうしても人の異動というのがかなりありますので、できるだけシステムのすることを考えています。審査に関しては、北里大学の竹内先生とか、FDA関連の先生がいらっしゃるの、やはりこの中では北里が圧倒的にトップだろうという印象を持っています。

治験拠点医療機関というのがありまして、さっきの10機関のところにもぶら下がるというイメージで、ここでもいろいろやっていただくんですが、かなりいろんな病院が入っています。

これは実は、決めるときに点数制にしてしまうと、東京に1カ所集中してしまっほとんど東京になるので、それはよくないだらうということで、日本全国8カ所のブロックに分けて、8カ所のブロックごとに最初15カ所は全部とっていくという形で均てん化を図りました。並びに、どうしても症例数になると、がんとかあるいは小児、それから産婦人科領域の治験というところが非常に難しくなるということがあって、小児科枠を二つと、産婦人科枠っていうのをを二つつくって、そのところは何とか捨うという方向でやっています。それで何とか府立保健センターが拾えて、聖隷浜松が小児科で頑張っていて、それから県立こども医療センターということで、やはりその、いかに子供に早く次の世代を支えるということでやらなきゃいけない、そういうようなサポートをしています。

これはあくまで医薬品でございまして、再生医療とかはなかなかうまく進まないというのがあって、もうちょっと再生医療というシーズに力を入れて、そのときは文部科学省さんにやっていただくと。橋渡し研究支援プログラムの実施機関です。

ですから、こっちの方はどちらかということ、入り口に近くて、これでできたものを次に中核拠点病院で拾って、最終的な産業化は、恐らく経産省さんにやっていただくんだらうというイメージで三省で連携をしています。

この橋渡し研究支援プログラムは、サポート機関というものがあって、これは実は田中先生主体の、先端医療振興財団の方でありまして、ここであらゆる機関がやるものをサポートして取りまとめをやっていただいています。

東北、北海道は、これは画期的なことで、北大と札幌医大と旭川医大が3者で組んでやっています。これが非常に文部科学省さんも歴史的に画期的なことだとおっしゃっていました。これ組んだおかげで北海道の300カ所の病院の治験ネットワークの確立がっちりできて、恐らく今治験は、一番北海道がしやすいという状態になっています。

東北、東大、京大、阪大、旧帝大ばかりですが、やはりこういうところはどちらかというとトランスレーショナルリサーチ、シーズに近い部分だということでそうなのかなと思います。

先端医療振興財団では、実際TR、実際自分たちもやるとともに、彼らの実務的なサポートというのをさせていただいていると。

再生医療に関しては、ここら辺を中心に仕事をやっていて、何とか1日でも早く患者さんにいいものを届けると。これは、内閣府からいただいた資料で、これは甘利大臣に再生医療学会が提出した規制改革の提言です。

実は、これは沢先生に頼まれて、自分が書いたんですけども、基礎研究から治験へ、これはあくまでも産業化ということで、どうしても規制改革というのは、患者さんに届けるという反面、産業化で日本の産業化を活性化しなければいけないので、治験という切り口で考えていますが、臨床試験のあり方、自家細胞を用いた臨床研究、それから、あと手術等で摘出されたヒト組織を用いた開発のあり方、これは所有権の問題とかもありますし、それから今回の臓器移植法の改正で臓器移植法9条2項の省令委託事項のところで載ってくる摘出された臓器が研究に使えないという問題は、恐らく今回、ちょっと田中先生のこの研究と絡んでくるのかなと。

かなり、学会の先生方、色めき立って使わせてくれと厚労省には陳情に行っているんですが、ただ、彼らはインフォームドコンセントを取らずに勝手に使っていたというのが余り白日のもとに出ると、移植法の改正が多分つぶれるだろうということではばらくちょっと黙っててくださいとお願いしたというのがあります。

今回、もう施行されますので、施行令、こまごまとつくっていく過程で、そのところ臓器移植コーディネーターの方々と一緒になって一緒にICを取っていただくという方向で、日本国内でヒューマンサンプルに使えるようにしていくという流れになるのかなと考えます。

ただ、あくまでも私は、自分で自分のどうしても研究に使わせていただくというサイドなので、生命倫理の方々はどうお考えになるのかというのは今後のご議論だと思います。

あと制度的な枠組みというのは、どうしても再生医療というのは、1対100とか1対1,000とかじゃなく、1対1とか1対10とか、非常にどちらかということ、係争倫理なので、やはり独特な制度が必要なんじゃないのということがある。ヒューマンリタリーユースデバイスという制度とか、コンパッショネートユースという米国の類似の制度を入れるべきではないかという議論があります。

HDUというのは、厚生大臣がイエスと言わなくても、安全性だけでもイエスだという形である程度認識されていれば、あとは各IRBの判断で勝手に使っていってすよというものです。米国では、年間4,000例以下の医療機器、デバイスに関して使われていて、例えば手術のレンチ間のシチュアの用具等、こういうものはヒューマンリタリーユースデバイス、人道的な使用という形で実質的に販売されます。

コンパッショネートユースの場合、特に再生医療の場合、難病の方を対象にすることが圧倒的に多くて、治験とかやっていたら症例数が日本でいなくなってしまう。そのところを1症例、一つの疾患でオーソライズされたら、残りは何とか使ってもいい



いですよという制度に拡張できませんかという話をしています。

このところは、ただ、治験の薬事法を若干変えなきゃいけないかもしれないので、コンパッショネットユースに関してはどうするかと今後のこと。

臨床試験の審査のあり方では、疾患の重篤度を勘案すべきであると。例えば今実は日本の審査というのは、物に対する審査です。物が100%安全かどうかということで議論をしています。

一方で、アメリカの場合、プロトコルで審査をしています。だから、ジェロンのESが確かにFDAに2月14日にアプルーを受けて1例目が先日スタートしたと伺っているんですが、あれはFDAのレビューアに聞くと、脊損というほぼ治らない疾患であって、患者さんが自分で責任をとれるから許したんだと。これが例えば膵臓β細胞とか、あるいは肝臓の再生だったら普遍性があるって、本当に安全かどうかかわからないが、もっと厳しい審査をもう1回しますよということ言っていました。ですから、彼らはプロトコルで審査しています。

一方で日本は、というのは非常に物に対する信頼性、高位性があるって、物に対して安全かどうか。そうじゃないんです。例えば心筋梗塞で1週間後、あるいは1カ月後に亡くなる患者さんに10年後の発がんのリスクというのを評価をしても、それはナンセンスですので、それはそうじゃないんですよという形で審査の方向を変えてくださいという話をしています。

これは、実は、今年度、早川先生というPMDAの顧問の先生がされている研究班で、医薬品の方の当たるんですが、医薬品の方では、ミニマムエッセンシャルリクアラメントという形で今議論を進めていて、平成22年度を目途に新しい通知を出すことになっています。

臨床研究の方は、医政局の方が今度新しいグラントを立ち上げて、今年度の補正予算か来年度の予算で臨床研究の部分の審査のあり方というものをガイドラインを作成する予定になっています。

半分再生医療学会にやってもらうのと、それから特にどうしても、アルの場合、免疫抑制剤にプロトコルがかかってくるので、これはやはり一律の長のある移植学会等に何らかサポートしていただければ非常にありがたいと思っていますところなんです。

あと、審査の迅速化・基準明確化で特に日本の場合、人に依存するところがあるって、担当官が変わるとノーということ結構あるというご議論があって、それを何とか変えなきゃいけないというのがあります。

こんな感じで今動いていまして、レギュレーションは、ことし、来年、平成21年、22年でかなりがらっと変わります。特にES、iPSの新しい基準が明示される予定になっています。

iPSをつくるかどうかって、まだ若干議論があるんですが、ESに特化した議論というのは、恐らく今年度中に研究班が取りまとめて、来年度は、室長通知が出る予定になっています。

そこで、どうしてもESとかiPSの場合は、フィーダー細胞でマウスの細胞を使っているんで、ゼノの移植をどうするかというご議論があります。

僕自身は、ゼノもどうなのかなと実は思うんですが、ただ、もしそういうものが医薬品、あるいは医療機器として申請が上がってきたときには審査しないといけないので、審査官たちからのご要望もありますので、今後つくっていくと。実は、1本医政局から通知が出ているんですが、みんな実は気づいていないというところが実際あります。

これは再生医療関係の国際比較で、今回の国際幹細胞学会で発表させていただきました。

再生医療の用語の定義から入るんですが、結構これ日本と外国で Regenerative Medicine と言うと、「はあ」というような顔をされたり、言葉が通じないんですね。

欧米では、エリスロポエチンとかインスリンとかこういうものを含めたバイオリジックスという非常に大きな概念の中でとらえられていて、TCエンジニアリング、セルセラピーというのがあります。ですから、場集田先生や奥村先生がされているのは、ある意味でバイオリジックスでありセルセラピーに入ると思います。

日本の場合、レジネーティブメディソンというと、まさにこの中だけでTCエンジニアリング、セルセラピーだけで、しかもリンパ球を使ったものはヒト肝指針に入っていないので、再生医療じゃないんだねという形で廃除している傾向があるんですが、そうじゃなくて、やはり同じ生物由来の製剤を使っているのだから、包括的な議論も必要だろうなということを考えているところです。

こういうような背景があるということを認識してください。

三極の違いなんですけど、特に細胞製剤で米国FDAはインデスティゲイシャルニューードラッグ、INDという治験薬に相当するものから、バイオレジカルライセンスアプルーバル、BLAという形になります。

場集田先生や奥村先生がされているものは、物でいくのかプロトコール、GTPブレイドでオーガントランスプラントと同じ対応でいくのか、非常に悩ましいところですが、2週間カルチャーされておられるので、恐らくMGHやBLA、INDからBLDこっちの方に多分行くだろうと思っています。

ここのプロトコールの書き方、やはりアメリカさすがに進んでいるので、こちらから情報が出すかわりに、向こうからこれ全部開示しろという形でもらった方が、多分日本でもプロトコールが早いと思います。

日本では、PMDAで治験から薬事承認から保険収載という流れなんですけど、見ているのは物、ものそのものです。なぜかという、物が非常にどう回るかというのが薬事法では非常に大事で、しかも日本の薬事法の特殊性は、物に対する安全性が信頼できなかったという、サリドマイド、スモンとか、ああいう薬害の反省から出てきたという、非常に後ろ向きの法律であるということから、そういうキャラクターなんですけれども、物であります。

欧州では、各国で審査、治験している、最終的にEMAで承認するんですが、ちょっとここでシステムが変わるという点になってディレクティブが出ています。昨年12月にディレクティブが出ていて、今調査中なんですけど、ここ1、2年でがらっとシステムが変わってEMAで中央審査になるということ。

ただ、フランスみたいに民法典の中で、保証のことが書き込まれているところと、それからドイツみたいにがちがちに医薬品法と医療機器法があるようなところと、UKみたいなところと、やはり考え方がちょっと違うところがあって。そこをどうやってEUで取りまとめていくかというのが、今非常に話題があるところと今コミュニケーションをとっていいと思います。

細胞製剤でここ、物という読見方としていたんですが、日本においては、実は手技という出口があるんですね。実際。

これは余談なんですけど、よく内閣府とかの資料で見ると思うんですが、日本の現状位置を見ておかないと、どこの集中、お金を投下するかということができないので、これは再生医療そのものですが、皮膚とか軟骨とか角膜、心筋、脊髄。いろいろあります。

iPSに関しては若干進んでいるかなというところがあります。最終的には、1日でも早く患者さんに到達することが大事であると。済みません、私自身、肝臓をやっているのだから、肝臓の治療の現状を見てみると、圧倒的に実は進んでいるのが骨髄単核球の移植では、山口大の先生方が圧倒的に進んでいます。これは我が国の宝だと僕は思っていますので、これは残念ながら、パテントを彼が押さえていなかったのだから、商品として物として出口がないんですね、産業界としては。

結局、ここのところはしょうがないので、先進医療から手技、保険収載、手技料と

して保険収載という出口、しかも今ルートがありません。

今だったら、もうちょっときちりしたパテントという概念なんですけど、当時彼らがし始めた10年ぐらい前は、リサーチャーが特許をとるということ自身がいかかわしいというふうに思われていた時代なので、なかなかそうではなかった。

同じようなものがイギリスとかで進めています。アメリカは、この部分では、一歩後塵を拝していて、むしろヨーロッパ、日本、それからインド、症例数ではイランとかそういうところも動いておったかと。

単離の幹細胞の培養というのがあって、これはドイツ、サイトネットグループというところが治験に入っています、これは圧倒的に入る。異種に関しては、米韓がいろいろやっているんですが、これは本当にいくかどうかわかりません。何かオーストラリアでもししたら治験に入るかもしれないという情報が入っています。

これは、More than minimal manipulate という形で、CPCの中でやる必要がないものです。バウム培養で効力、以降はMore than minimal manipulate という形で、ここからはきちりとした調整期、プロセスが入っています。寛容系幹細胞からつくったバイオ幹細胞からつくったりとか、ESからつくったりというのがあって、恐らく日本としては、知財がここら辺は余りないので、あきらめてここら辺を中心にやっていくのかなというところがあります。

ただ、あくまでも彼らはオートでやっているんですが、オート、自己の場合、遺伝性疾患に使えないという最大の難点があって、僕自身は、そういうことからある遺伝性疾患をターゲットにして研究を進めています。

その際に、最大にハイの問題になるのが免疫抑制剤で、免疫抑制剤をずっと飲ませ続けるのかと。リスクベネフィットを考えるとそれでいいのかと。

それから、臨床研究が終わった後に、そのお薬代をどうするのかという議論があって、実は、そこ保険局と折衝をしているんですが、なかなか頭を抱えているところに、奥村先生と場集田先生のあれが使えたらいいかなというのがちょっと、今非常にハッピーな気持ちになっています。

これは世界で実質的に販売されている、実質的にと書いているのは、有償治験を含むということで、日本で販売されていない、日本はおくれているんじゃないかというんですけども、日本の場合には、コストマーケットに出ないとお金は取らない。日本人というのは、非常に正直な民族性があるのでそうなんですけど、アメリカとかの場合、治験の場合にお金をとって治験をやっているんです。1症例1,000万円というお金をとって治験をしていると。だからこそ、実質的に販売しているということです。

世界じゅうで今承認されているのは、日本でいえばJTOGのジェイスという皮膚と、アメリカでエプセルという細胞培養。それから一時承認されてリトレーションされていますけれども、カーチセルという細胞ぐらいなので、実は、承認されてアプルーヴされて販売されているものは、ほとんど世界でもありません。日本が特段おくれているわけではないということを声高にいつも言っています。

軟骨はやはりかなり進んでいるのは、変形性関節症が約10万人ということで、マーケットが非常に大きいので、企業さんが算入しやすいところだと思っています。

今現在再生医療フェーズⅢでもうすぐ上がってくるのはどれかなとみると、これだけあって、間葉系細胞がやはり扱いだろと思うんですが、圧倒的に多いということと、シウネ化症とか、美容整形的なものがございます。

minimal manipulate のところでは、脂肪組織及び幹細胞を使った肛門周囲の瘻孔とか、これらの免疫抑制の作用であって、こういうのとか、センリツサイトリーがADS脂肪組織由来幹細胞を使った潰瘍性大腸炎の治験をドロップアウトを1,000件したとか。

これが現在の臨床研究なんですけど、日本では、これはあくまでもPMDAなので、

日本で実は臨床研究が300ぐらい走っていてですね。世界で実は一番臨床研究が多いんです、再生医療をやると。だから、それらが結構薬事法とか医療法で危ない案件が多過ぎて、余りオープンにできない数字でして、それは厚労省から表に出すなどおしかりを受けているので、多分出していないと思うんですが、日本では、きっちり入っているのがフェーズⅠ今が一つ、フェーズⅡが一つ、フェーズⅢを終わったのが軟骨の治験だと思っています。あれがちょっとどうなるかわかりません。

米国は、2004年のデータがあるんですが、4年間を見てみました。着実に進んできているんです。特にフェーズⅢが結構多いということです。ここを見てもらっているとフェーズⅡ、ここでドロップアウトしています。フェーズⅠ、フェーズⅡ、これは実際フェーズⅠ、ⅡAという形でアーリーフェーズで患者さんを使って有効性の検証、このⅠ、ⅡAをやっているところから見てみると、やはりこのところはかなりハードルがあるんだということがわかっている。

特に、川上先生とかは、よくそのIND化とおっしゃるんですが、川上先生はコマースベースのINDしか考えておられなくて、米国でもノンコマースのINDというのは、非常に水準が低くて、実は日本のヒト肝よりも審査は甘いです。

そういうことを考えると、日本が制度的に疲弊しているわけではなく、制度、通知を研究者の先生方が余りご理解せずに使いなしていかないというのが問題ではないかというのが僕の認識で、今私の仕事の半分は、そういう先生方からのご相談で、こうやったら早く承認されますよとか、こうやったら早く臨床できますよというアドバイスをするという作業です。そのおかげで毎日200通ぐらいメールが来て悲惨な状況になっています。

断わらないと仕事ってふえるんですね、そういう状況です。

これは米国のシステムなんですけれども、米国の場合は、臨床研究の前の動物実験からヒトに入るときに、パブリックヘルスサービスアクトというところに完全に入ります。アーティクル361条に入る。この中で、特に物に関しては、FDCアクトなんです。ですから、オーガントランスプランテーションの場合GTPに相当するんですが、その場合も、PHCSアクトの361条に包括されるという解釈になっています。

ただ、それ自身はGTPでオーガンの場合には、医薬品でもデバイスでもないので、351条、それからFDCアクトには入らないと。ここでいきなりすばらしいモデルがあったら、企業さんが拾ってくれて、コマースINDに入って、これはフェーズⅠに入るときはかなり水準が高いチェックをうけます。彼らもここでチェックしておかないと、フェーズⅡ、Ⅲでドロップアウトするので、それは答申のときかなり言われるみたいでかなりきっちりやっています。

一方で、ノンコマースINDって、大学にあるところは、日本のヒト肝よりもかなりずるずるで、こんなんでもいいのというぐらいの水準の低さで実は通っています。ただ、もっと水準を低くして、このところを早くしないといけないという考え方があって、とにかく成功体験をつくって、ここでとめりゃいいじゃないかと彼らは考えています。

要するに、この部分は、ちゃんと保険で保証がついているからいいんだと、ここが国が握っているだけなんだから、これを早くしましようという形でフェーズⅠのGMPのガイダンスも出ているのと、包括的なことでクリニカルパスフィニッシュという形で、とにかく早くしましよう。早くしましようと言っているんですが、議事録とかを見ていると、とにかく成功体験をつくって、成功体験の中から、何で失敗したのかこの部分はとか、あるいは何でここうまくいったのという議論をしましようということアメリカは進めています。

一方、日本のシステムの場合には、プレノンから二つのコースがあって、企業さんが行くコースと企業さんが行かないコースと、二つあります。企業さんが行く方は、薬事法下で行われるもので、物としてのマーケティング、頒布計画の業とかよく言わ