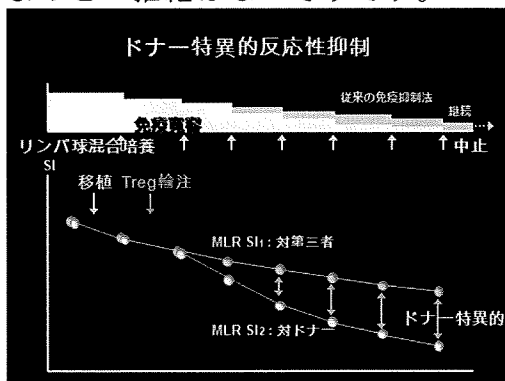


これは私たちの行っているプロトコールですけれども、抗CD80/CD86抗体の存在下でドナーとレシピエントのリンパ球を10日位培養しますと、ドナーに対して無反応のAnergicなT細胞をin vitroでつくることができます。AnergyのT細胞、細胞は死にはしないんだけど、ドナー細胞とだけ反応することができない細胞群です。

動物実験でこのAnergicな細胞を他の動物に移入しますと、その動物でもAnergyが誘導されます。すなわち寛容が伝染するという事実が判りインフェクシャストランスという概念ができたわけでございます。AnergyのサプレッサーT細胞の火種を移すとその火種がだんだんレシピエントの中で増えていくという感じです。図に示しましたが、抗CD80,CD86の存在下でドナーのリンパ球とレシピエントのリンパ球を10日から2週間ぐらい培養してAnergyなサプレッサーT細胞をふやし腎移植後10日目頃レシピエントのリンパ球を減らしたところに培養したサプレッサーT細胞を移入するというプロトコールです。

寺岡先生と私たちは去年から始めまして、9例目まで行ってまいりました。この方法を松山先生の御助言によりまして、高度先進医療に提出すべく書類作製中です。細々とした臨床経過は寺岡先生が御存知ですが、計画に従ってCsAを減らしており、いまのところ拒絶はないそうです。



ドナーに対する寛容の成立状態を知るのにMLRを行っております。細胞を入れてから、だんだん日にちが立ちますと3rd Partyに対しては、サイクロスポリンを減らしていきますから反応は強くなります。ところが、ドナーに対するMLRはどんどん低下してきます。要するに火種のサプレッサーがふえていきます。猿の実験で報告したのと全く同じようなことが起きているということを調べました。現在CsAその他の薬剤量を減らしているというのが現状でございます。

最後に慢性拒絶反応に関しまして、この細胞移入の方法で、寛容が成立して3年ぐらい生きた猿の腎をbiopsyしまして、その標本をMGHに持って行って見ていただきました。私達は全くないと思っておりましたが軽い慢性拒絶が起きているということを指摘されました。ですからまだまだこれに関してはいろいろ工夫していかなければならないということが現状でございます。

とにかく田中先生に、この班に入れていただきましたことを、グループを代表して感謝申し上げます。

以上でございます。

- 田中 大変びっくりするような成績で。これはその免疫原性、例えばほかの臓器にも。
- 奥村 他の臓器ではやっておりません。腎臓を選びましたのは拒絶反応が強いから、免疫学的な寛容成立機構を解析するのに有用と考えました。肝に関しまして藤堂先生が倫理委員会に現在同様のプロトコルを提出されております。肝移植後子供のときから長い間免疫抑制剤を使う必要がなくなればと願っております。
- 田中 いやだけど、ずっと自然に免疫寛容になったものを、今、心配していることの一つは、ずっと長期的なものを生検すると、やっぱりファイブプロセスがじわじわ進んでるんじゃないかなという、そこはちょっと心配しているんですが。その後、京大でどうなったか。
- 奥村 理論的にはヘルパー T 細胞が Anergy ですから、抗体もできないということを考えております。しかし今から長期的な経過観察が大切です。
- 田中 ちょっとコンセプトが全然 MGH とスタンフォード と大分違うみたいですが、何かほかにありますか。髙島移植など。
- 安波 これを入れた細胞はどの程度ずっと、入れられた方にどのぐらい生きていますか。
- 奥村 ドナーの細胞はみんな死んでしまう。
- 安波 全部死ぬんですか。
- 奥村 放射線を浴びせております。
- 安波 そういう意味ですか。あと、レシピエントの側にどういうことが起こっているかというのは M L R 以外のことで何か。
- 奥村 それは M L R が一番手っ取り早いと思います。猿では皮膚移植で確かめました。
- 田中 松山先生これは、例えば高度先進医療評価機能で、先進医療に入るとすると、先進医療に入った時には、ステップは次にマルチセットトリアルとかいうのも必ずやるんですか。
- 松山 高度医療評価の場合には、マルチ先端が可能なんです。先進医療に行ってしまうとマルチ先端ができないです。
- 田中 できない、ああそうか。
- 松山 そういうのもあって、実は高度医療の方がいいのかなとは思ったんですが、そこのところは今の行政でも 1 カ月ごとに何か、ちょっとどっちがいいというのは結構転ぶので、相談していると。
- 奥村 今、寺岡先生が書面を用意しておられます。
- 松山 基本的にベースは同じですから、どちらに出されるかは医政局の高官のミヤコさんか、あるいは保健局の方に聞いていただいて。
- 安波 自己免疫はどうなるんですか、自己免疫疾患に対して。
- 奥村 自己免疫疾患に関しましては、理論的には可能だと思います。自己と反応している細胞を外に出して、自己抗原がわかっているならば、その抗原に対して、T 細胞を Anergy にして返すという細胞治療の道があります。自己抗原が明らかな場合は可能だと思います。移植の場合はアロ抗原が明確ですから。
- 田中 この International Tolerance Network というのは、財団か何かですか。
- 奥村 アメリカの N I H 主導の基金のようです。
- 田中 ファウンデーションか何か。
- 奥村 はい、ファウンデーションです。
- 田中 そうすると、これを先生のところで申請すれば、お金がおりると。
- 奥村 日本国にも適用されるんじゃないかとは思っています。それも Kawai 先生に聞いてみます。
- 田中 そうですね、ぜひそういうのに日本が入ると。
- 安波 多分、先生 N I H だと思うんですよ、これ Tolerance Network。
- 田中 そうですか。

- 安波 はい、結構すごいお金が出ていて。
- 田中 お金が入ってくるんですね。
- 安波 何カ所かずっと Islet も入っていると思うんですけど、例えば Camillo Ricordi に、Hering とか ああいうところが、Shapiro が入ってますよ。
- 田中 こう申しますのは、やっぱり国際共同治験をこれからリードしていこうと思うと、先生のようなこういう我が国初の取組みを入れて、ちょっとリードしてもらわないと。
- 奥村 どうもありがとうございました。
- 田中 ありがとうございました。
- 田中 それでは、次は再生医療の方で、安波先生には特に私が個人的にも移植医療と再生医療が今後どのように融合するかということで、一つのターゲットの中に、膵島細胞移植というのがあったものですから、それが我が国の動向を含めて、国際的な動向と、ぜひ研究、あるいは臨床、そういう分野でこの班研究に入っていていただいて活動をお願いしたいと、そういう経緯で安波先生、前回来られませんでしたので、きょうはそれを含めて、ぜひ御報告していただきたいと思います。
- 安波 ありがとうございます。

最初に、田中先生がきょうのごあいさつで、労働行政にどのようにこれを反映させるかという先生の問いがございましたけれども、一つは糖尿病、今、非常に問題になっている糖尿病はこういう治療法もあるという、一つの方向性が出ると思いますし、それを通して社会的に、この糖尿病ということを開発できるのではないかと。さらに、現在はこの膵島移植は心停止から来ているんですけど、今現在の心停止の移植というのは腎移植と、あと皮膚や角膜がありますけれども、そういうものにさらに膵島というものが加わって、こういうこともできるだということをお訴えることができるんじゃないかと、そういうふうに思います。

ただ、しかし、この治療はまだ確立された医療ではございませんので、こういうものを進めるときに厚生労働省なり、国としてどういうふうにかこうのを取り上げて、新たな部門を打ち出すべきかということをご検討いただければいけないんじゃないかということが大きな問題だろうと思います。

きょうは膵島のことをお話ししますが、皆さん御存じのようにインシュリン依存糖尿病に対して膵島の移植を行います。非常に重要な点、強調したいところは、膵島は膵臓の臓器、ドナーですけども、この膵島は膵臓の中のわずか容積にして一、二%しか占めないということです。人の膵臓は約100グラムありますけど、この中に膵島が100万個あります。この一、二%しか占めないものを移植するために臓器を移植している、98%は外分泌で必要ないんですけども、それをやっている。膵島はこれだけは取って侵襲が非常に少ない医療ということをやっているわけがあります。

実際に臓器移植は、もう皆さん御存じのように、膵腎同時移植を行いますけれども、既に確立されている。しかしながら、膵島は2000年に世界の成功例が報告されてきて、これは主に脳死ドナー、日本では2004年、ここにおられる田中先生が第1例目をなさいました。今、日本で18例行われている。2006年に福岡大学でも行いましたが、その後は酵素に使うリベレースというものの製造過程にウシ成分を使っていることが判明し、BSEの危険があるということで、一時ストップしまして、ようやくいろいろ整備が整って、この4月過ぎぐらいから再開しようということになっております。

具体的には、この超音波ガイド下に肝門脈を穿刺して、単離膵島を移植するわけがあります。これがこの今、成績はどうなっているかということで、この2000年に Shapiro というカナダの方が発表された論文で、この1人の糖尿病の患者さん、IDDMの患者さんを膵島移植すると2回か3回して初めてインシュリンがオフにできる。一旦はインシュリンをやらなくてもよかったですけれども、その後の患者さんをフォローすると、グラフトは機能しているけれども、だんだん、移植膵島機能が悪化して再度インシュリン治療しなければいけなくなる人が非常に多かったです。

ところが、ごく最近になりまして、このantithymocyte globulinを使った治療法をすると、そういうことがないと。一旦、インシュリン治療がオフにできればずっといいのではないかということで、今、これがアメリカにおいても、トライアルが今、行われているところで、どのぐらいいいかということだと思ふ。これが現在の膵島移植の現状であります。

そうするうちに、これ去年ですけれども、膵島移植、長期はどうかということで、始まって大分たちますが、これはケースレポートであります、10年以上、この膵島移植でインシュリンが全然要らなくて経過したと、これは腎移植後の膵島移植でありますけれども、これもやはりATGとステロイド、MMF、サイクロスポリンでやったということで、こういうふうな症例もあらわれてきていますので、非常にいい条件が行けばインシュリン・オフですと、もう長期にわたって臓器移植と同じような成績が膵島でも得られるんじゃないかということを示している成績ではないかと思ひます。

我が国ですけど、今のところこの6カ所、一部、神戸大学が去年からいろいろ事情がありまして外れまして、現在6カ所でこれを進めるということで体制ができております。今まで、これ京大のデータが主だと思ふんですけれども、日本で18人に移植しております。成績を見ても、我が国、心停止ドナーからの移植で、これはインシュリン・オフじゃなくて、C-peptideのレベルでどのぐらいいいかということを見ているんですけれど、大体2年で58%がこのC-peptideが0.37ナノグラム。欧米の脳死ドナーでは先ほどのデータで大体70%ですから、心停止でも一応これぐらいのデータは出るということだろうと思ひます。

現在、この膵島移植を高度医療に申請中でありまして、これは新しい、先ほど申しましたantithymocyte globulinを導入して、従来の免疫抑制と違えた、何といいますか、改善した方法でということです。それからもう一つはこのエンブレル、TNF-alphaをターゲットにしてやる。これは移植してすぐ、後でまた申しますけれども膵島を、肝臓に移植しますけれども、そこで非常に壊れる。このエンブレルを使うことによって、生着率がよくなるのではないかと。さらにメンテナンスはこのサイクロスポリンなり、このタクロリムスとMMFでやろうというふうな、こういうプロトコールでもう始めようとしております。

●田中 ちょっと話の途中ですが、この研究で日本のコントリビューションというのはどこに。まだ、日本でしょうか。

●安波 これがアメリカでもう同時に行われているし、日本でもこれを心停止です。

●田中 米国はあれですか。先生の研究の主なターゲット、TNF-alphaですか。

●安波 これは次に出てきます。そして、そういうことはいずれにしても、今までは1人、インシュリン治療からオフするには、やはり2回か3回移植しなくては、ここがもう最大の、この膵島移植の大きな課題なんです。1回でやれば、もう臓器移植と完全に入れかわってしまうというところがあります。さらに、1回というか、1人の患者さんから2人でもできれば、非常に何というのか、さらにすばらしいということになるんですけれど、何でそういうふうなことが必要になっているかということで、データとしてはこの移植して非常に早期から細胞が壊れてしまう。そういうふうなことが報告されています。実際には同じ数を移植されているにもかかわらず、これが正常なんですけれど、こっちが移植された後の人で、わずか36%しか生着していないと。

この移植した膵島が壊れる機序はどういうところがあるか、そしてそれをいかに克服するかということが非常に大きな問題で、よく知られているのは免疫抑制剤によってβ細胞が壊れる。それから高血糖によっても壊れる、それからもちろん拒絶反応、それから自己免疫でも壊れる。私たちはこの移植して早期に、いろいろな理由があって肝臓に移植するんですけれど、ここがベストなサイトかどうか、まだわかりませんが、現在のところここだけでしか、そういう機能が報告されていないところもあり、ここで、移植すると、場所特異的に、例えば炎症反応とか起こ

て壊れるような、いわゆる自然免疫拒絶反応というようなことを考えまして、そういうことが起こっているのではないか。

これも2005年になりますけれども、そのメカニズムとして、膵島を門脈から入れますと肝臓の中のNK T細胞が活性化されて、そこでサイトカインを産出する好中球が出てきて、そして膵島を破壊するというメカニズムを見つけました。さらに、そのNK T細胞と好中球とサイトカイン、こういうのを標的にするとone donor、one recipient、one donor、two recipient、これマウスの話ですけど、そこまですることができるということがわかりました。これがその代表的な絵なんですけど、これ肝臓の中に膵島があって、ここにインシュリンがこう染まっていますけど、こちらの膵島は、これは生きています膵島、こちらはもう核がピクノーシスになって死んでいる膵島、この場面だけ見ても、生きていますのはここだけですから3分の1ぐらい、もっと少ないでしょうか、それぐらいです。この茶色がこのGr-1陽性細胞、好中球が来ているわけです。これをソーティングするとこういうふうな細胞が出てくる。こういうことがわかりました。

では、NK T細胞がどういう機序で活性化されるのかということで私たちはこのHMGB1というのに注目しました。これはhigh-mobility group box1 proteinといって、もともとは核にある、DNA結合プロテインで、これはいろいろ細胞にストレスが加わりますと、これが外に出ていろいろなことを起こす。このNFκBを介して炎症を起こす。それからいろいろな免疫細胞、担当細胞から分泌されるということが言われております。これがこの実際に膵島の拒絶に、いわゆるアーリーのロスにかかわっているかどうか、ストレイロフォワードに抗体を使ってみました。そうすると、これマウスでも同じことでして、one donor one recipientできなくて、200個、これは1匹のドナーから取れる膵島なんですけど、これは糖尿病のマウスに移植しても血糖は下がらない。ところがこの抗体1回だけ移植するときに、投与すると下がる。コントロール抗体で下がらない。

では、どこにそのHMGB1が出ているかということ免疫染色してみますと、これは移植した膵島、肝臓にある膵島で、これが膵臓で、これが単離膵島ですけど、よく見ると、これこちら拡大しているんですけど、核にあるんですけど、この核にあったHMGB1がこの移植してすぐ、6時間後には細胞質に出てきている。ナイーブな膵臓では核にあるし、単離膵島でも核だけでほかのところに出てない。すなわち、移植して何らかの、膵島にストレスがかかったときに出ていないか。じゃあ、実際にその出ているのが血中にも出ているのではないかと調べてみます。

そうすると、この糖尿病動物をつくるときに、ステプトシンというものを使いますけれども、これを使うとβ細胞が壊れて糖尿病になるわけですけど、それに壊れるに従って、血中のHMGB1が高くなる。戻って、移植しますとまた上がるということで、恐らくこちらはステプトシンでβ細胞が壊れて、こちらは移植したために、移植した膵島の中のHMGB1が出ているのではないか。じゃあ、どこにHMGB1が一番あるかということで、その臓器と細胞のHMGB1濃度を調べてみたわけです。そうしますとThymus、Lung、Spleen、Liver、Pancreas、非常に驚いたのはIsletに非常にこれが多い。肝臓のNK、NK T、T、B、これにソーティングしてみましてもあんまりそう多くはない。

これはなぜかはわからない、興味が尽きないところなんですけど、ここが膵島にこのHMGB1が非常にある。恐らくはこの膵島にインスリン産生細胞が、膵島だけですけども、そこ何か細胞のサバイバル等がかかわっているんじゃないかと思うんですけど、それはわからないです。いずれにしても、膵島にHMGB1が非常に多い。そして、じゃあ、その膵島が壊れるときに本当に出るのかということで、単離膵島を24時間培養して、サイトトキシンサイトカインとしてインターフェロンγ、IL-1β、TNFαをまぜますと膵島が死ぬんですけど、光っているところが死んだ細胞になります。

こういうふうに死ぬモデルで実際に培地のHMGB1濃度をはかると、コントロ

ールではこういうふうにならないんだけど、こういうサイトトキシン、サイトカインを入れるとパラレルに出てくる、HMGB1が出てくる、すなわち膵島が障害を受けると外に出てくる。その後に、出てきたものがどうなるか、短く御説明申し上げますけれども、出てきたHMGB1が肝臓のDCを刺激して、CD40を介してIL-12の産生をふやします。このIL-12がNKT細胞に刺激して、インターフェロン γ 、それからこのGr-1陽性細胞を刺激して、このサイトカインを出して、Isletが壊れると、こういうふうなメカニズムがわかりました。HMGB1のレセプターはTLR-2とRAGE、それからTLR-4も言われていますけれども、今回のこのシステムではTLR-2とRAGEがかかっているということがわかりました。

今度はこれがすべて、いわゆる生着をよくする、何といたしますか、ターゲットになるわけです、この例えばHMGB1を、それからTLR-2、RAGEにしても、CD40、CD40Lでもよろしい。IL-12を標的にしてもよろしい。NKTを標的にしてもよろしい。これは α ガラクトセルセラミドを何回も投与するとNKTがダウンレギュレーションしますけれども、そういうことでもよろしい。それからGr-1でもよろしいということになって、恐らく人でも同じようなことが起こっているのではないかと。

もう一つ重要なことは、今までは膵島の移植では拒絶反応のマーカーは全くなかった。腎移植であればクレアチニンがちょっと上がる、肝移植はちょっと肝機能が悪くなってビリルビンが上がりますけれども、膵島の場合、移植した後にだめならもう完全にだめになってしまうわけです。このHMGB1はもし、アッセイをして非常にセンシティブなものを開発すれば、移植した膵島に何かまずいことが起これば、これが予知できるのではないかと、そうすると例えば免疫抑制剤を使い続けるとか、使い続けるのをやめるとかの指標になるかもしれない。

もう一つはIsletのバイアビリティーがわかる。移植する前にどのぐらい、その取れた膵島がバイアビリティーがいいかという、非常に簡便でいい方法がないんですけど、これをはかることによって、それが一つ反映する可能性があるんじゃないかと。これは非常に臨床的にも意味があるんじゃないかというふうに思っております。

現在では、なぜこのHMGB1が出る、最初はじゃあ何かということで、現在それでやっております、恐らくは虚血ではないかと、酸欠ではないかと。門脈に移植しますけど、新しく動脈ができるまでにこの膵島が虚血状態に置かれると思うんですけど、そこが引き金になっているんじゃないかということで、現在、進めています。どういうことをやっているかと言いますと、このIsletをチャンバーの中に入れてまして、ここに低酸素、1%酸素、5%CO₂、94%窒素、こういうふうなガスで培養しまして、この培地の酸素濃度をはかりますと、普通は大体このぐらい、130、140ぐらいあるんですけど、こういうので培養しますとすぐ下がります、大体20ミリメートルHgぐらい。門脈で40ミリメートルですけども、こういうふうな状態が保てる。

ここで膵島がどういうふうなことになるのか、それがいかに防げるかということ、今一生懸命やっているところです。これ、普通に培養しますと全く変化起こりません。これはHE染色でインシュリン染色か、タネルで染色しています。ところが6時間低酸素で培養しますと、こういうふうにもう周囲が少し、中が死んでしまうような状態に来て、12時間するともっとクリアに、この細胞が死んでしまう。セントラルネクロシスが起る。これはインシュリン染色ですが、タネル陽性細胞というのはこちらの方で12時間たって、初めて出てくるんですけども、どうもこの当初のネクロシスによって、低酸素で細胞が死ぬメカニズムがどうもある。これを完全には防ぎ得ないにしても、少しの間でもそういうことを制御できる方法ができればこの膵島の生着も非常によろしいのではないかと。

皆さん御存じのように、膵島の臓器そのままではなくて、これから細胞、膵臓を取ってきて、膵島を分離して、そしてこれを移植してというところがあります。これが例えば、ここらでも非常に膵島が低酸素、1時間、2時間、2時間以上でしよ

うか、2時間ぐらいはさらされているわけですが、それでかなりのことロスがある。行為の、ここで言ったような方法で移植してすぐに壊れるというのはほとんどこれで解決したんじゃないかと思えます。臨床であとやるのみではないかと。さらに、移植、ここは移植再生であります。これは肝臓の中に移植した膵島ですけども、200日ぐらいたった膵島で、僕は一番強調したいのはここです。

これはインシュリンを染色しているんですけど、これは胆管の細胞なんです。胆管の細胞がインシュリン出ている。今これも一生懸命やっております、どうも膵島というのは肝臓の中にもととの、何ていいますか、胆管と膵管は非常に近くてそういうこともあり得るのだらうと思うんですけども、膵島があることで非常にニッチがよくなって、胆管細胞、もしくはほかのところから来た細胞がインシュリン産生細胞に変わる可能性があるんじゃないかということで。そういうようなことにもできる。移植した細胞がうまく生着して、さらに少なくてこういうものができてきて、さらに少なくて済むようなことができれば非常にいいんじゃないか。現在のところは、臨床では、もうここで、少なくとも1人1回移植だけでできるような方法を何とかしなくてははいけないと。単離方法も改善しなければいけない。そして移植した膵島がうまくできる、これは次のステップでそういうふうなことになっているということでもあります。

One donorからmore、1人以上の移植ができるようになる。これは日本からのオリジナルということで、私たちはできるんじゃないかというふうに思っております。最後にこの共同研究ですけど、私たち、膵島移植、福大病院全体、それからあと理研の谷口先生、もう10年来いろいろお教え願っていますけども、ずっとNK T細胞でIsletに関して、移植データをお教え願っているわけであります。

以上です。

- 奥村 肝臓に入れられるわけですか、ほかの臓器はないんですか。
- 安波 ほかの臓器は膵島が生着するためには、血流が必要で、それがあがる程度コンパートメントが必要になります。実験的には例えば腎皮膜も入れますし、それからあと大綱も入れられますし、脾臓にも入れられますし、腸管膜に入れた人もいます。ただ、うまく生着して、結果が、特に大動物で下がって、うまく機能したということで、今のところ大動物では肝臓部位だけ。だけど、それが本当にいい、先ほど最初に言いましたけど、いい場所かどうかわかりませんので、ほかのところでもうまく機能するところがあれば、今言ったことが全部もう解決してしまうかもしれないということはありません。
- 田中 ほかに何か質問は。先生のこの最初のスキーマのところの一連のものは、もう知財特許は。
- 安波 出しています。
- 田中 おさえているんですか。そうするとパブリッシュも一応インプレスと書いているから。
- 安波 そうです。
- 田中 そうすると、全体的にここまで来て、最初のプロトコルをちょっと見せてくれますか。これを踏まえたプロトコルが変わり得るとしたら、免疫抑制剤のプロトコル、ステロイドはこの最初のものに入っているんですね。
- 安波 いえ、入ってないです。
- 田中 これは入っていないんですか。入っていないんですね。
- 安波 サイモグロブリンとあと、エンブレルとこの二つですね、変わったところは。これは海外でもこのプロトコルで走っていて、恐らく有効性はまだ証明されていないんですけど、単発的というか、少ない症例での動きはあって、マルチセントラトリアルというのは今行われているんです。この何年かで、本当に新しかったのは、一旦移植してインシュリンが要らなくなったのに、また要るといのがこのサイモグロブリンの方がどうもいいみたいで、それをすると、そういうことは一たんこのオフになれば、ずっとそれが続くというところが一番の、この最近のあれだと思わうんですけど、さらにその次に、では何回もではなくて1回だけに何と

かしないと、本当の確立した標準医療にならないというところがあって、そこでやる。

それプラスこれをちゃんと、何回だとしても少なくとも血糖はびたっとよくなるわけですから、そういうことがあれば、長期には合併症にもいい方向に行くんじゃないかということが別の評価の仕方だと思いますけど。

●田中 そうするとここに今、先生のスタディーが入るとしたら、二層法のあれも一応、虚血を少し、予防するというところでですね。

●安波 そうです。

●田中 それ以外に、何か。

●安波 単離のところですか。

●田中 単離のところ、なるほど。

●安波 この方法が虚血を防ぐ方法で単離をすると、データが出ていますけれど、従来では単離してその膵島を移植しても血糖が下がらないような状況の数の膵島を。

●田中 そこでは抑える。

●安波 全然、もうびたっと下がると。いわゆる、そういう単離のときに受ける障害を非常に少なくできて、臨床でやれば今まで悪かったのもびたっとよくなるというところが十分あり得ると思います。

●田中 ですから、1,000以下のところでは要するに、今のゲリ、インシュリン、グローバルな膵島細胞移植の臨床データと、それと新しい治験と、一応、知財もすべておさえる。それは成果を公表しても大丈夫だと。

●安波 大丈夫です。

●田中 よろしいでしょうか。

それでは次に、遠藤さんお願いします。これも非常に重要な研究で、遠藤さんは今日本の再生医療の分野でポラリスという企業の方でリーダーシップをとっている方です。よろしくお願いします。

●遠藤 では、企業の観点からの国際比較というのを実施しましたので、簡単に御紹介したいと思います。今回はこの班研究で四つ検討しました。最初の1、2の項目は既に発表していますので、簡単に説明させていただき、本日は3と4を中心に行きたいと思っています。3番目としては、研究開発型の製薬企業に対するアンケート調査を実施しています。4番目としては新興国においては、先端医療に対するプロジェクトの状況を紹介したいと思います。

まず、最初に再生医療の製品開発の段階の国際的な状況というのをお示ししたいと思います。こちらにあるのが、各地のデータベース等を検索して上がってきた製品の一覧で、国別に分けております。米国がもちろん一番多くて全体で104、日本が上位より5番目のところで4製品というような状況になっています。このうち、発売されている製品が24品目です。

次に、これらの製品を市場領域別に分類してみました。大分類としては組織工学的性格の強い製品として、皮膚や軟骨、骨、角膜、それ以外としては細胞療法的な細胞を投与するような方法を用いた製品に分けています。臓器の細胞組織工学製品に関しましては、皮膚と軟骨が圧倒的に多い。細胞療法では、がん、次に循環器等が目立っております。

その次に見ましたのが、再生医療という新しい分野における各国のガイドラインがどのようになっているのかを見てみました。各国として日米欧を対象とし、欧州にはEMEAという組織がございます。米国はFDA、日本は厚生労働省。ガイドラインの数、これはどんどん変わっていますが、昨年調べた状況では22、17、14でした。ガイドラインの中身は目次の項目から安全性と有効性と品質という三つの分類で見ました。一つのガイドラインで複数の項目を扱っているものもございます。

この中で特徴的なのはまず、ガイドラインの数は各地域においてそれほど大差ありませんが、日本においては有効性に関するガイドラインがまだほとんど出ていない、というよりも実際はゼロです。有効性とはどういうものかと言いますと、例え

ばある製品を開発する場合、どういう動物モデルを使ったらいいのかとか、あるいは臨床試験における有効性の評価指標、そういうものに関するものですが、そういうものが基準として出ていなくて、臨床試験に入る前の安全性と品質に関するガイドラインはかなり充実しています。つまり安全性と品質が強調され過ぎている感があります。

これがどのような影響を実際に製品開発に与えるのかということを紹介したいと思います。私が実際開発している製品の事例なんですけれども、当社はドイツから技術移転を受けまして、製品開発を実施しています。この製品は培養軟骨なんですけれども、2002年の後半からドイツで発売されています。このドイツの会社がアメリカのFDAに治験を開始する申請をしたときに、初回の質問事項で15項、そして15項の追加で5項（合計20）、次に2007年にTGAというのはオーストラリアです、オーストラリアに申請した場合は照会事項が6項、当社が2008年に厚生労働省治験開始前に質問したら37項、それ以降においても、追加が13項、またさらに追加があるという状況です。

この表では、縦軸が症例数になっています。症例数は今現在もう1,600、1,700例ぐらいまで行っていますが、一般論としてはこの期間に相当数の症例数が得られていますので、安全性に関して新しい有害事象が発生したりとか、あるいはこれまでとは異なった製品プロファイが出てれば、もちろん安全性に問題がありとなりますが、そういうのは全く起きていませんので、むしろ製品としての信頼感が上がっていると思われませんが、照会事項は非常に多いという状況です。

なぜこういうのが起きるのかと言いますと、一番下の方に少し記載させて頂きましたが、Principleとruleの違いじゃないのか。日本の当局の方、申請書類を、基本的には恐らくプロトコルに従ってチェックをして、これがある、ない、ない場合には照会事項という形で来ているように見受けられます。しかし、海外の当局の方は、まず、プロトコルチェックはありますが、次にそれ以外の、例えば品質のデータの実績等で対応できるかどうかという判断のもとに、製品評価がされているので、実際にオーストラリアにおいては照会事項数が、申請時点において臨床経験がかなり蓄積されていたために減っていました。日本においては、海外で幾ら症例が蓄積されても、動物実験あるいは品質規格で相当の時間を消費してしまうという状況が生まれています。

あとは、これ参考なんですけど、希少疾病、オーファン薬に関する簡単なまとめですけれども、システムの違いはありますが、日本においては右の方ですが、再生医療関係あるいは遺伝子関係では1品目しか指定を受けていません。FDAでは60で、欧州では29製品です。これは時系列で見たら黄色が日本ですが、茶色っぽいのがFDAで、青いのがEU。年度別ではこのような推移になっています。だんだん（オーファン指定製品が）増えています。希少疾病の中での先端医療では遺伝子医療と細胞療法があり、左の方が細胞療法で右の方が遺伝子医療のオーファン指定の状況になっております。

次に、昨年8月から9月にかけて日本製薬工業協会に対してアンケート調査というのを実施いたしました。こちらは郵送式で無記名・選択式です。対象としたのは再生医療の製品のみで、例えば細胞培養の器械等は除外しております。回答率は43.5%です。まず、最初に再生医療とのかかわり方で、まず何かやっていますかという質問したところ、実際やっているのが4割強、検討中が2割で、興味がないのが3割なので、比較的皆さん興味があるというのはわかりました。

次に、製品開発を意思決定する上でどういうものが重要なのかという質問をしてみました。通常、企業が意思決定する場合、経営戦略と研究開発とマーケティング、営業的な観点があるため、それぞれで質問してみました。

まず経営戦略の観点からでは、まず、製薬メーカーに聞きましたのは、やはり新薬の分類になっていないと困るというのが結構回答としてありました。今現在、再生医療は医療機器的な扱いになっています。あと、再生医療の分野で国内外で大きな売り上げの製品はまだ出ていませんので、やはり成功事例が欲しい。次の回答も

それにリンクしていますが、やはりリスクが分散できないとなかなか困るというような経営的な回答がありました。

研究開発の観点に関しては、やはり橋渡し等で十分なテクノロジートランスファーをしてほしい、企業におけるノウハウの蓄積がまだ十分ではないというのが強調されています。それは開発リスクをどこまでとるのかということなんですけど、橋渡しでかなりのところまで行けば、当然、企業としては助かりますので、バランスの問題かなと思っていました。次に、薬事的な申請要件が明確にしてほしいという回答がありました。マーケティングところでは当然なんですけど、すべての会社が答えたのは、やはり売り上げの高い可能性のある製品が欲しい。次には、通常のコストベネフィットがよい、あるいは高薬価が期待されるというような回答がございました。

次に、技術の確保に関しては当然ですが、大学、研究機関等のテクノロジーのトランスファー、あるいはベンチャー企業等に大きな期待があり、自社で全部やろうというのは少数派でした。

次に、再生医療の市場規模に関してどのぐらいかという質問をしましたら、再生医療製品に対してはかなり小さい売り上げを見ていると思います。今現在、新薬の市場規模は恐らく全世界で50兆円ぐらいあると思いますので、再生医療全体、300億円、ピーナッツのように非常に小さな規模というふうに見ている。これは恐らく大手の製薬企業がなかなか入ってこない理由の一つだろうと思っています。単品当たりの売り上げに関しても、10億円あるいは100億円以下という意見が大多数を占めております。

次に、再生医療の可能性に関しては、非常に長期、20年、30年で医療を革新する可能性があると思っている方は過半数以上があったというのがあります。

次に、興味がある市場分野は恐らく、それぞれの会社の興味ある点に重なると思うんですけど、がん、移植、免疫、難病等が上がっています。

次に、国際競争に関しては、やはり当然、基礎研究でも製品開発でもアメリカがリーダーシップをとるだろう。今回、アンケートを日本でやりましたので、日本が2番目に来ています。そのほかの国は主な主要国が上がってきています。

最後の質問でしたが、薬事環境に関してどういうものが望まれるかということをしたところ、まず規制要件が国際的に統一されないで日本でやったものがまた海外で繰り返しになりますので、非常に困りますという意見が非常に強く出ています。先ほどの、海外のところに関係したQuality、Safety、Efficacyに関する要件をより明確化してほしい。次には、再生医療に関しては新規の承認体系を構築してほしい。これ、どういうことを考えているのか、ちょっと具体論はわかりませんが、製品のプロファイが恐らく非常に異なるということ踏まえた回答だろうと思います。

最後のスライドになりますが、新興国における薬事優遇政策の効果・戦略、特に日本においては製品開発が停滞しています。薬事のハードルを下げてほしいという要望等も聞きますので、実際にそれが起きたらどういうことが起こるのかということで、新興国、特に中国でインタビューしてきました。これは昨年6月、11月で、まず、基本としては自国の新規産業育成及び。

●田中 直接行ってきたんですか。

●遠藤 行ってきました。行ったのは先端医療の中で再生医療でなくて、遺伝子医療の会社に行ってきました。今現在、世界で承認されている遺伝子治療薬は中国の2社だけです。アメリカでも、イギリスでもどこでも承認されてなくて、中国だけで、製品名がGendicineとOncorineで、深圳と上海の会社です。韓国では世界初のものではありませんが、再生医療としては日本より先行している。これらの製品の開発時のデータを見せてもらいましたら、日米欧の基本的な審査基準に対して、はるかに未達です。そのため、中国以外では基本的には売っていない。例外としてインドとかパキスタンといった発展途上国に細々と輸出しているようです。

承認はPhase 1 とPhase 2 の試験成績だけ、Phase 3 は実施していない。すべての

開発業務は中国国内で、試験報告書は中国語です。製造に関しては中国のGMP基準に適合している。開発した中国の企業は自分たちのデータが海外では足りないということを知っていますので、必ずしも積極的に海外でライセンスで開発したいという意思を持っているわけじゃないようです。

最後の二つが、非常に興味深かったのは、遺伝子治療に関しては特に海外、欧米の患者さんは非常に興味を持っておりまして、これまでに約2,000例が中国に行って治療を受けています。これは新しい形のMedical Tourismではないかと思えます。日本からも数百名単位で行っているそうです。入院期間は約1カ月で、費用としては300万円から350万円ぐらいを徴収しているようです。中国ではこれを新たな産業として位置づけて、外国人専用のクリニックで、今、全国で10カ所ぐらいで展開が始まっています。これはカナダの会社がやっているんですけども、そういうような形で中国で規制するより、むしろ患者の選択権、市場原理に任せてやっていこうというような、これまでとは異なるパラダイムで事業をやっているという状況が生まれてきています。

まとめとしましては、まず製品開発に関しては残念ながら、今、日本はおくれているという状況があります。ガイドラインに関しても有効性ではなく、非臨床の部分が強調されている傾向がある。承認審査基準を国際基準以下にするならば、国際的には当然ながら認知されない。その一方で、大手製薬企業は少し二の足を踏んでいる状況があり、新興国はこれまでとは違う、先進国とは異なる事業パラダイムというのを考え始めているというのがあります。

今後の検討課題としては、やはり審査に関してもう少し柔軟性、principle-basedと表現してもらいましたが、持っていただければ助かるというのがあります。今、規制当局の方でベンチャー企業に対してサポートを与えて下さっていますが、やはり大手が入ってこないとなかなかしんどいところがありますので、大手企業に対しても開発インセンティブが生まれるような薬事行政があれば非常に助かるのではないかというふうに考えています。やはり3局で開発する場合、治験をしなければならぬ、その治験が入りやすい環境というのが生まれれば非常によいと思っております。

以上です。

- 田中 非常に貴重な調査をしていただきました。松山先生何かコメントありますか。
- 松山 勉強になります。
- 安波 中国の、具体的にどういう治療、病気が対象になってしているのか。
- 遠藤 今現在、中国で承認されている遺伝子治療薬は頭頸部がんです。ただし、探索的に膀胱がんとか、胃がんに対して内視鏡等で投与を行っています。ほとんどの文献が中国語なので、非常に厳しいんですけども。ただ、中国で承認されたこのGendicineとOncorineという製剤は、二つとも実はアメリカで他の会社が開発していて、Phase 2もしくはPhase 3まで行った製品のため、必ずしもいいかげんな製品では実はないです。アメリカの会社がある段階で開発を断念したものを中国の会社がライセンス、全部買い取って、データを買い取って、中国で追加試験を実施して早期承認を受けた。アメリカの患者さんは自国で開発されたのを知っていたので、中国等に個人ベースで今行っています。実際に中国の上海交通大学に行き、先生に聞いたら、患者さんから個人で電子メール等で連絡を受けて、先生としてはボランティアでやっている。ですから、これがもしシステムティックにどこかの企業がすれば、多分、何万名という患者さんがこれを受ける可能性があり得るんじゃないかなと思いました。
- 安波 具体的にGendicineはどのような薬ですか。
- 遠藤 これは、遺伝子組み換えのアデノウイルス製剤ですp53異常のあるがん細胞に特異的に作用します。
- 田中 国際基準、国際規格というものでないと、市場性に関しては中国、これから外には出られないと。

- 遠藤 ただし、患者さんが中国まで来るそうです。
- 田中 患者さんが来るからビジネスには成り立つと。
- 遠藤 疑似国際化が図られるという。
- 田中 逆の意味で。例えば、先端医療センターでも国際共同治験が1例、2例言われてくるのは、そのベースがあるのは上海とか、そういうところから日本で1例、2例とか割り当てが来るという。
- 遠藤 この薬剤は中国で約2万名が遺伝子治療を受けています。その1割が海外から来た外国人です。すべて中国で実施です。保険はきいていないそうです。
- 田中 日本の遺伝子治療はどうなったらそんな、だれか御存じないですか。岡山大学で何か
- 遠藤 岡山の例、たしかアメリカでやっていたと思います。
- 田中 あとは阪大の下肢血管の、HGFですか。そうすると、これはこのインタビュー、あるいはこのアンケートをそのまま載せればメッセージになるという感じですね。
- 遠藤 もしかしたら、先端医療に対しての考えが変わる可能性はあり得ると思います。
- 田中 そうすると、そのアンケートをとった方法論とか、どういうとことかいうことをきちんと出しておかないと、その出どころが問われるときにあれですね。この遠藤さん、この研究班の費用を使って。
- 遠藤 これは自費で行ってきました。
- 田中 自費で行ったんですか。
- 遠藤 はい。
- 田中 そうするとちょっとまたあれですね、別問題ですね。ああ、そうですか。そうするとちょっとその辺は分けて記載した方がいいかもしれません。
- 猪股 中国の治療ははっきり患者さんにメリットが合っているんですか、それともそうではないんですか。そこがやはり。
- 遠藤 公表されている論文はかなり有効率、奏効率高いです。60数%、進行がんなんですが。
- 猪股 そこが客観的に認められるかどうかというところが、やっぱりその国内での評価の問題になるかもしれませんね。
- 遠藤 海外からはやはり臨床試験の実施の方法論に関しての批判はかなりあります。
- 田中 ありがとうございます。
それでは最後に、皆さん、iPS細胞では大変注目しているでしょうから、これについての再生医療実現のための課題を松山先生お願いします。
すみません、中国はどこどこへ行ったんですか。
- 遠藤 上海と深圳です。
- 田中 深圳。
- 遠藤 深圳は香港の近くです。30分ぐらいです。
- 安波 中国はそういうレギュレーションはないんでしょうか。
- 遠藤 意図的に下げているんじゃないですか、基準を。形上は日本と同じような審査体制にはなっていますが、審査の仕方が多分違うような気がします。
- 田中 では次に、松山先生お願いします。
- 松山 iPS細胞による再生医療の実現のための課題ということで、今現在、PMDA顧問の早川先生を中心としたグループで、実はiPS細胞のレギュレーションというものをつくっています。再生医療の2月号にそのドラフトが一たんリリースされまして、皆さんからパブコメのような形で御意見をいただく予定になっております。そのときに、ベースとしてiPSをやるとしたらどんなことが問題かということ議論にしたスライドですので、これをちょっと本日お話しさせていただきます。今、iPS細胞関連技術の実用化の出口というのが実は三つございます。

というどうしても患者さんに直接というイメージが非常に強くて、Human Useというものの、それから実際ハードルが低いのはi P S細胞の産業利用、それから既に宝さんとかやっておられますが、i P S細胞の再生医学での活用と、これは試薬とかいうことで、宝さん等がかなりやっておられると。

i P SのHuman Useの部分で、いろんな先生方がこのごろどうやったら保険医療化ができるとか、デバイスにできるかということをおっしゃっているんですが、なかなか体性幹細胞でも保険医療化が進んでないという現状をかんがみると、実はかなりハードルが高いのではないかという問題があります。これはそのレギュレーションの立場、遠藤さんからかなりおしかりを受けたので、非常につらい立場ではあるんですけども、一方で申請者側と審査側が丁々発止の駆け引きができないというのが実際のところで、聞いていることと違うポイントで答えられると、そのポイントに対する、また疑問が出てきて、どんどん泥沼化していくというのが実際のところで、もうちょっと答えぶりを変えればもうちょっとすんなりと行くのかなというところはあります。

これは先進医療のときでもそうです。おのおのの出口で、ポートフォリオを構築したりとか、S W O T分析、S W O T分析このごろしゃれた先生方よくされるんですが、ただ、大きな間違いはS W O T分析というのは出口の部分がはっきりしているからS W O Tができるんであって、i P Sみたいなシーズに近いところがあってS W O T分析するというのは、これS W O T分析の最初のスタートと全く異なると。それからPipe line分析やValue Chainとか、こういうものはやっぱり必要なのに今現在せずに単純に騒ぎ過ぎているのかなという感覚がございます。これちょっと、もうちょっとしっかり出口を見据えないと、今現在のi P S関係で300億円のお金が落ちていきますけれども、恐らく、全く全部むだになるだろうと思います。

とりあえず、ちょっとこの話をさせていただきますと、i P SのHuman Useの戦略で、事業化戦略という形にすると、どうしても知財、規制、マーケティング、こちら辺が非常に大きな問題になる、これは間違いないと。ただ、知財に関しては今回、京大さんが日本国内でi P Sのpatentを成立させるために、4因子と3因子という形で、哲学的な概念の部分捨てられたんですね。先日、シンガポールのグループからも報告ありましたが、山中4因子はすべて代替できるということで、現実的に日本国内でi P Sのクリニカルアプリケーションは難しいが、海外では簡単にできてしまうというような、パイプの悲劇と呼ばれていますが、そういう状況になるのではないかと考えております。

それから京大でも欠けているのは、パッケージング化が非常に下手なのと、出口を考えて、事業化するときには製品をイメージしてpatentと書かないといけないんですが、それが全くできていない。サイエンティフィックに非常に積み上げて、すばらしい特許の請求項だと思っているんですが、多分あれはちょっと使いものにならないなという感じがすると。あと、契約の部分ではノウハウにかかる秘密保持契約で、こういう情報というものはどうやって漏えいしないようにするかって非常に大事です。以前、キャノンの知財の部長の方とお話しさせていただいたときに、情報というのはすべて漏れるものだ。ただ、こういうことによって、漏えいするスピードを遅くすることによって、そのタイムラグでお金をもうけるものだというところをおっしゃっていました。

それから規制戦略ということで、規制をどう活用するかです。規制が敵だと思うのではなくて、以前、田中克平部長がおられたときはゴールキーパーというよりは、ちゃんとアシストしてくれる人たちが必要だというふうにおっしゃっていましたし、こういうソフト、それからハード、ハードの部分は古くなるので、これはもうすべて外部に出すべきだと思います。山中先生にも言っているんですが、京大の建物をつくって、今C P Cをつくって、クリニカルアプリケーションに5年後、10年後にはそのハードは使えなくなるので、今、全くむだだと。だからその部分は外部委託すべきだというふうに申し上げております。

薬事規制に関しては、これは本当に不幸なことなんです、審査官が厳しい、非

常にprincipleから離れているとおっしゃいます。確かにそれは認めざるを得ないと思うんですが、それは人材育成が日本のシステムにないからだと思います。これは医学部の社会学系で、むしろこういう人材を育成するような講座をつくっていくべきだと私は思っています。

あと、マーケティングですけど、どうやって国際標準化していくかということです。これは奥村先生の方法もそうですけど、どうやってそのデファクトスタンダードして、世界でやってもらうか。恐らくファーストインマーケットで、しかも症例数が多くて、例えばニューイングランドとか、ランセットにぽんと出たら、それが間違いなくデファクトスタンダードになって、全体の75%ぐらいのシェアを占めるはずなので、そのための戦略を立てるということが大事だろうと。あと、コスト評価というのも大事で、例えば膵臓移植、非常にコストがかかります。膵臓移植と膵臓移植で比較したときに、患者さんにとって間違いなく膵臓移植の方がメリットがあるんですが、コストということを考えてみた場合、個人的には膵臓の患者さんにはメリットがあるけれども、国民という観点から考えてみた場合、例えば10倍のコストがかかってしまう場合には膵臓移植の方がいいのではないかという議論がどうしても保健局的には出てきてしまうので、そういうことを含めてお考えになっていただければいいだろうと思います。

例えば、免疫抑制剤とかトータルでかかるコストで考えると、恐らく膵臓移植の方が長い目で見るとコストダウンできるだろうと思うんで、そういう議論をされたらいいのかなと思っています。

知財戦略の話で、これはもう以前にお話をしたんですが、医薬品みたいにかっちりしたもの、医療機器みたいに個々の部品、部品ごとにパテントがしっかりしているものと、再生医療というのはかなり性格が違います。再生医療の場合、どこまでが自分のパテントで、どこからが相手のパテントかわからないので、そのところは非常に議論が難しいと。しっかりとラインを引いてしまうと、今度は外に攻められないので、そのところでちょっと考えるべきなのかなと。

このところはアカデミアとか、企業と、それからパテントトローラーの活用戦略の差の認識ということですね。日米でもかなりTLOのあり方、問題があります。日本のアカデミアのTLOの大きな問題は企業さんが共同研究で入ってくると、最初に突払いで金を払えと。企業さんの的にはどうしても、海のものとも山のものともわからないので、最初はお金ではなくて、守秘契約でゆっくりやりたいわけで、どうしてもTLOの場合、特認教授とかいう形で任期がついている、任期内で金をもうけなきゃいけないという切迫観念があるのか、どうしても高いお金を提示しようとして産学連携が失敗しているという悲惨な状況があると。それを考えるとTLOのあり方、再考の時期だと思っています。

それから特許に関しましては、今現在アメリカでもかなり変わってきています。アメリカの当然先発明主義から、先願主義に変わったということになっているんですが、今、アメリカの学会からの要望で二、三年以内にもしかしたら先発表主義に変わるかもしれないと言われていています。これは学会等で発表された後に、1年以内であればデータを追加すれば、要するにプライオリティーを与える、特許を与えるということです。これは何を意味しているかと言うと、日本から論文をサブミッションしたときに、彼らがとめて自分たちが新しいデータだという顔をしてやると。そのところ、経産省の特許庁とか、総務課長とも先日話をしたんですが、なかなかそういう高いレベルから考えておられる政治家というのは今いないので、10年後には日本は今のままだと負けるだろうと思います。

規制戦略の部分ですが、このところ、薬事規制と構造と、この部分、非常に大事、これはよくお出しするんですが、日本は非常に特殊で薬事法のトラックと、医師法、医療法トラックと二通りあると。ここから医師主導治験、あるいは企業主導という形で拾っていければ、物の償還価格として見ていただけるんですが、なかなかこっちの保険収載で行ってしまうと、お医者さんの腕ということになるので、一部のところしかできないと。これを何とか連携しなければいけないということがあ

ります。

我々、これを考えるとき、どちらのトラックが迅速かということをも当然考えないといけないうのと、それからハードルがどうかと。ハードルは実は、薬事法の確認申請に関してはかなりわかりやすく変わってきています。一方で、こちらの方で行くヒト幹細胞の方は、昔はこういう指針がありませんでしたから、ハードルが上がったということがあって、ほぼ均等に来ているだろうと。

アメリカの方ではクリティカルパスイニシアチブ、C P I という行政施策があって、とにかく成功事例をつくって、その中から問題点を発掘しましょうというふうに変わってきています。なぜかという、先進的なドラッグデバイスが出てきてないからです。そのときに、アカデミア発のシーズをいかにPhase 1 に持っていくか。要するに確率的に成功する事案が同じであれば、Phase 1 で入ってくる数がふえれば期待値がふえるわけですから、そういう発想でPhase 1 G M P ガイダンスというものが発出されています。そういう一つ一つのガイドラインを読んで、これは例えばこんなニュアンスがあるという、そういう翻訳文で結構レビューとか書かれている日本の先生いらっしゃいますが、もっと包括的な行政施策ということで、高い観点からこの施策、あるいはこのガイダンスがどんな背景からつくられているのかということも議論していかないといけないと思っています。ただ、残念ながら厚生労働省にはそれをやるキャパがありません。国民の皆さんから毎日苦情のお電話をいただいて、僕も向こうにいたときです、毎日4時間ぐらい患者さんの御不満とか患者会からの御不満を聞いたり、愚痴を聞いたりしていましたので、それを考えると、ちょっとなかなか難しいのかなと。

i P S 細胞株を使った医薬品ができるとしたら、上乘せ規制がかかります。当然、その i P S の中でintra-homogeneityとinter-homogeneityと言っていますが、ラインの中でも不均一性がありますし、それから株間での不均一性をどうするかということがあります。それから一たん分化させても残存した未分化によってテラトーマをつくるという話もありますし、それから一度エピジェネティックに非常に不安定になっていますから、変異によって無限増殖性を再獲得する問題が出てくるので、ここは議論する余地があるだろうと。ただ、この部分は今回出している確認申請の新しいガイドラインに入れると、ハードルが高くなり過ぎるので、今回はあえてオミットしています。今後、こういう問題が出てくるのであれば、そのとき議論しましょうという形になっています。フィーダー細胞のガイドラインに関しては、現在、京大の末盛先生中心におつくりいただいているところです。

i P S 株由来の製造と評価、こういう6ステップで考える。体細胞をとってきて、初期化 i P S 樹立して、バンク化します。バンク化してから分化・培養して製品をつくって、ここでバンク化することもありますけど、最終的にHuman useと。体細胞、自己使うのか、同種を使うのか、これ当然考えないといけないうし、それから同種の細胞の場合、外形上傷害罪、これ済みません、町野先生の勉強させていただいている間に、こんなことばかり書くようになってきたというか、我々医師として気づかなかったことに気づかせられているんですが、こういう問題とか、それから遺伝性の問題、健康状態とか、そういうものも議論しなきゃいけない。

初期化 i P S の樹立の段階では使用する遺伝子、ベクター、導入試薬の安全性と品質と、こういうものを当然議論しないといけないう話になりますし、それから陰圧C P C、当然ウイルス使うので、カルタヘナ法も絡みますし、陰圧のC P C の管理。多分こちら辺は薬剤師さんにやっていただくんだろうということで、薬剤師会の先生方とお話をしています。

たんぱく質で導入するという場合もあるだろう、それからフィーダー細胞を使うかどうか。フィーダー使うんだったら、マスターセルバンク、ワーキングセルバンクを作成する必要があるあって、今現在、まともなワーキングセルバンクとかマスターセルバンクを使える企業というのはジェイテックさんしかありません、日本には。

i P S のバンク化のところ、どうやってそのセルラインを選択するかという議論も当然出てきますし、今、京大の方はH L A をそろえた i P S 細胞バンク化とお

っしゃっているんですが、本当にこれがそのHLAをそろえたら、免疫原性を回避できるのかという議論は全くなされていない、「だろう」ということでお金が、研究費が投下されているゆゆしき問題だということ。それから実はHLAそろえなくても、こういう細胞から持ったもの、案外リジェクトされないということを我々は経験的に知っているの、本当にこれが必要なのか、単なる研究者の誤判断になってないのかというところは議論しています。

iPS細胞特異的な品質管理、特に経代後の安定性と染色異常ということで、ESの場合は例えば、末盛先生みたいに非常にうまい方が飼うと、非常に安定的にパッセージが20でも40でも比較的安定したものがとれるんですが、iPS細胞の場合、山中研でやってもパッセージが二、三代すると、キャラクターがかなり変わると、これはよく知られている。これを多分解決しないとiPSは使えないだろうというのが早川先生の御意見でした。

分化培養のところは当然、条件設定、多分ここが一番パテントになりやすいと思うんですが、もしパテントをお書きするとしたら、どうやって抑えたらいいのか、要するに攻めるパテントで書くのか、あるいは守るパテントにするのか、要するに人から攻められたときに、あなたのパテントじゃないから自分たちできますよという形にするのか、あるいは、例えばアメリカとかでやっている人たちにお金ちょうだいねという形の戦略で攻めるようなパテントを書くのか、そこはそういうイメージが全くなく、今、研究者は書いているので、今後ちょっといかがなものかというところはあります。

こういう分化培養では同一性とか、製造率、担保とか、それから腫瘍形成の検証があります。これは株ごとに必要だというのはみんなの考え方なので、現状ではホトを使ったiPSというものは、すべて株ごとにやるとしたら、これGLPレベルでやろうとしたら、これ1株で実は3億円かかります。今、私、厚労科研を使って、体性幹細胞のGLPをやっているんですが、安全性の評価だけで2.5億円かかります。iPSの場合もほぼ同じことを求められるとしたら3億円ぐらいかかるだろうと。ディスカウントしても3,000万円から4,000万円、一株ごとにかかるというのが現実です。

これを本当にするのかというところは、山中先生はここをまけろとおっしゃっているんですが、なかなかそれは行政サイドとしては難しいと。あと、非細胞成分との融合の場合、脱分化ということが出てきます。体性幹細胞の場合、脱分化のことは余り検証しなくていいんですが、iPSとかESの場合にはコラーゲンとかでまぜたときに脱分化するんじゃないかという議論がかなり出てきます。

それから移植後の過形成も多分否定しないといけないということもありますし、対象疾患、患者さんとかの選択適切性というのは多分必要になってくるんだろうと思います。それから5年前、6年前に比べて、やはり生物統計学的方法というのはかなり変わってきていますので、このところをもうちょっときっちりやるんだろうというところはあると思います。

マーケティング戦略に関してはいつの機会にかお話をさせていただきます。貴重なお時間どうもありがとうございました。今、皆さんこちらにいらっしゃいますということです。どうもありがとうございました。

- 田中 松山先生、こういうことを考えると、ロードマップを考えたときに、いわゆるこういうトップランナーたちの臨床研究の、一体どの辺になったら出てくるというか、今の予想も含めて。
- 松山 iPSのクリニカルアプリケーションではやはり、高橋雅代先生の何とかやってみるしかないだろうと、臨床研究で。あれも初めから治験という多分無理なんで、うまくいってくればいいですけど、変な話あれが途中で転んだとしても途中で失敗体験というのができてくるだろうと、そこから何を学ぶかということだと思います。今のアカデミアというのは成功したら発表するんですが、失敗したらクローズにするので、失敗体験を共有できないんです。それと同じことをみんな繰り返しているというところがあるのかなと。

ただ、i P Sに入る前に、私はE S細胞の方が早いと、やはり思っていますし、もう京大の高橋淳先生のもんが何とか出てくれれば、それをi P Sに流すと。E Sより先にi P Sというのはちょっと早いかなという感覚を私自身は持っています。

- 田中 何かご意見・ご質問はありますか。非常にわかりやすく話してくれました。私はちょっと機器開発の方にも興味を持っているものですから、ちょっとそういう意味の目でもちょっと見させていただいたんですけれど。
- 松山 何開発ですか。
- 田中 機器開発。
- 松山 機器開発だとしたら、恐らく投与する部分までのトータルの臨床治験のプロトコールにして、並行して投与デバイスまで含めて治験をするという形になると思う。だから、高橋先生のものであればシート上で移植しないとほとんどファンクションしないので、そのためのデリバリーデバイスの開発。デリバリーデバイスに関してはメスと同等であればクラス1になると思いますし、比較的低いだろうと。もしクラス3になるにしても日本でそれを開発して、国際的なスタンダードにデバイスとしてそのI S Oに持っていくことができれば世界標準になりますので、そういう戦略があるだろうと。経門脈的に投与するときも、恐らく経門脈に投与する、ちょっとした工夫とか先生方されていると思うんですね、安波先生とか、そういうものを同時に走らせて、データを集めて承認に持っていくというのが一つあるかなと思います。セルディングーとかの場合はクラス3、クラス4になりますので、恐らくうまく持っていけば企業さんが買い取ってくれるかなと。
- あと、術後の、特にi P SとかE Sの場合にはフォローアップの部分が非常に大事なので、例えばトレーサビリティを見るMRIとか、画像診断とかというのも非常に重要なファクター、開発要素になってくるかなと思います。
- 田中 藤島細胞のトレーサビリティなんかいうのは研究もされているんですか。
- 安波 されています。MRIとかでやるんですけれど、難しい、それは非常に大事なことだと思います。
- 田中 よろしいでしょうか。きょうの班会議をこれで終わらして、これでこの研究班の班会議自体はもう今年で終わりです。
どうもありがとうございました。

臓器移植法改正の今後の課題

「2009年度第2回田中班会議」での報告

2010年1月24日(日)

町野朔(上智大学法学研究科)

厚生労働省臓器移植対策室
臓器移植委員会
作業部会

**改正臓器移植法改正と施行のための
作業**

臓器移植法改正案：A・B・C・D・E・A'

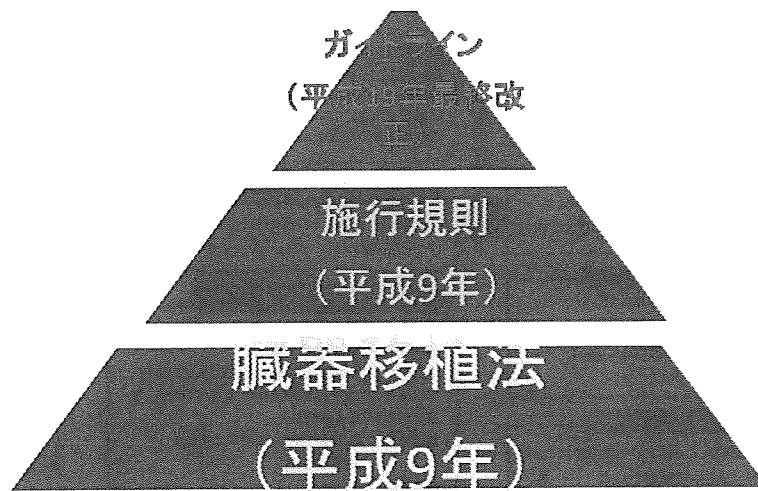
- A案**
 - ・中山太郎外5名提出
 - ・第164回国会
- B案**
 - ・石川啓一外1名提出
 - ・第164回国会
- C案**
 - ・寺田新一外2名提出
 - ・第168回国会
- D案**
 - ・橋本洋介外6名
 - ・第171回国会提出
- E案**
 - ・川田雄平外提出
 - ・子どもの権利保障法改正案
 - ・第26号
- 修正A案**
 - ・南野知高外提出

厚生労働省(臓器移植対策室)資料から

臓器の移植に関する法律(現行法)と改正法 比較表

	現行法	改正法	施行日
親族に対する優先提供	○当面見合わせる(ガイドライン)	○臓器の優先提供を認める	平成22年1月17日
脳死判定・臓器抽出の要件	○本人の生前の書面による意思表示があり、家族が拒否しない又は家族がいないこと	○本人の生前の書面による意思表示があり、家族が拒否しない又は家族がいないこと(現行法と同じ) 又は ○本人の意思が不明(拒否の意思表示をしていない場合)であり、家族の書面による承諾があること	平成22年7月17日
小児の取扱い	○15歳以上の者の意思表示を有効とする(ガイドライン)	○年齢に関わりなし	
被虐待児への対応	(規定なし)	○虐待を受けて死亡した児童から臓器が提供されることのないよう適切に対応	
普及・啓発活動等	(規定なし)	○運転免許証等への意思表示の記載を可能にする等の施策	

臓器移植法の体系と改正



5

臓器の移植に関する法律 施行規則(厚生省令)の改正

- 親族優先提供関係(平成22年1月17日施行)
 - 判定に関する記録(規5条)
 - 臓器の摘出に関する記録(規6条)
 - 臓器のあっせん帳簿(規13条)
- 本人Opt-Out不存在+遺族Opt-In(平成22年7月17日施行)
- 小児脳死判定(平成22年7月17日施行)
- 虐待死した児童からの臓器提供の忌避(平成22年7月17日施行)
- 普及啓発活動(平成22年7月17日施行)
 - 省令の改正不要?