

Figure 5 Multipotency of the iris stromal spheres. EGFP-positive iris stromal cells differentiated into neurons [A; βIII-tubulin (red), D; βIII-tubulin + EGFP (green) merge], glia [B; glial fibrillary acidic protein (GFAP) (red), E; GFAP + EGFP (green) merge] and smooth muscle cells [C; alpha smooth muscle actin (αSMA) (red), F; αSMA + EGFP (green) merge]. Pellet culture induced the differentiation of EGFP-positive iris cells into chondrocytes [G; Alcian blue, H; Aggrecan (red), I; TypeII collagen (red)]. Nuclei were labeled with Hoechst 33342 (blue). Scale bar: 50 μm (A–F), 100 μm (G–I).

Table 1 Differentiation efficiencies of the iris stromal spheres

	βIII tubulin+	Glial fibrillary acidic protein+	Alpha smooth muscle actin+
Differentiation efficiency ± SE (%)	11.5 ± 2.0 (N = 8)	28.8 ± 9.6 (N = 4)	74.0 ± 9.6 (N = 4)

Differentiation efficiencies to each cell lineage from the iris stromal spheres are expressed as means ± SE of 4–8 independent samples.

In vivo immunostaining for Sox10, p75NTR, and Ki67 suggested that these neural crest-derived cells showing *in vitro* sphere-forming abilities were originally retained in the IS on a quiescent state. On the other hand, there seemed to be some EGFP-negative cells existing in iris stromal part although it was difficult to confirm the co-expression of EGFP, Sox10, and p75NTR because of the differential expression, in cytoplasm, nuclei and on cell surface, respectively. To verify the neural crest-derived cells in adult tissue, it may be better to use other TG mice such as Wnt-1-Cre; EGFP mice in addition to P0-Cre; EGFP mice (Chai *et al.* 2000). At the same time, it can be thought that if the cells are EGFP-positive in P0-Cre; EGFP mice, they are surely originated from neural crest.

From FACS analysis, we showed that the iris tissue consists of 39.8% EGFP-positive cells comprising iris

stromal cells, and EGFP-negative cells, a large part of which were thought to be iris pigment epithelial cells. Although both EGFP-positive and EGFP-negative iris cells formed spheres, quantitative RT-PCR showed EGFP-positive spheres expressed significantly higher levels of neural crest markers such as Slug, Sox10 and p75NTR than EGFP-negative spheres. These data indicated that although both IS and iris epithelium contained cells with stem/progenitor cell like property, the nature of each cell may be different.

Furthermore, differentiation assays showed that the EGFP-positive spheres had the ability to differentiate into neurons, glia, chondrocytes, and smooth muscle cells, all of which are generated from the cranial neural crest in normal development. In the current culture conditions, they seemed to have high differentiation capability to smooth muscle cells and chon-

drocytes. Although we investigated differentiation into melanocytes, which is of trunk neural crest origin (Erickson & Goins 1995), only few melanocytic differentiations were observed (data not shown). Previous report showed that neural crest-derived multipotent cells from skin could differentiate into melanocytes (Wang *et al.* 2006). These findings may reflect differential characters of the crest cells between trunk (melanocyte) and cranial (IS) origins.

In particular, eye has a lot of tissues which are derived from neural crest. Among these tissues, corneal endothelial cells and stromal cells are more important for regenerative medicine, because both CEnd and stroma has almost no regenerative capacity *in vivo*. Corneal endothelial or stromal cells were migrated from 'periocular mesenchyme' in a developmental stage in the same way as iris stromal cells (Saika *et al.* 2001; Jin *et al.* 2002). So cell lineages of these tissues are thought to be developmentally close. Furthermore, the iris can be safely isolated by routine ophthalmologic surgery. These facts suggested that the multipotent neural crest-derived cells in IS have great potential as a cell source for the regenerative medicine of damaged these corneal tissues.

Taking altogether, we showed that 'neural crest-derived multipotent cells' are specifically retained in

the adult iris stromal part and can be isolated in sphere culture. To the best of our knowledge, this is the first report to isolate neural crest-derived cells with multipotency from the adult mice iris.

Experimental procedures

Animals

Transgenic mice expressing the Cre enzyme driven by the myelin protein zero (P0) promoter were crossed with the *CAG-CAT-EGFP* TG line (Yamauchi *et al.* 1999). In P0-Cre/floxed-EGFP double TG (P0-Cre; EGFP) mice, neural crest-derived cells were identified by evaluating EGFP expression after P0-Cre-mediated DNA recombination (Iwao *et al.* 2008). To eliminate pigmentation in the iris tissue of the double TG lines, these mice, originally of C57/BL6J background, were crossed with mice of an ICR background (Japan Charles River, Tokyo, Japan) for 5–6 generations. The P0-Cre recombinase TG mice were kindly provided by Dr K. Yamamura (Kumamoto University, Kumamoto, Japan). The *CAG-CAT-EGFP* TG mice were kindly provided by Dr J. Miyazaki (Osaka University, Osaka, Japan). All experimental procedures described in this study were approved by the Ethics Committee for Animal Experiments of Tohoku University Graduate School of Medicine.

Table 2 List of primers used for RT-PCR with corresponding amplicon sizes

Gene		Primer sequence (5'–3')	Product size (bp)
Sox2	Forward	CCGTTTTTCGTGGTCTTGTTT	313
	Reverse	ATACATGGATTCTCGGCAGC	
Nestin	Forward	AACTGCCCTAGAGACGGTGTCT	206
	Reverse	TCCCATTCACTTGCTCTGACTC	
Musashi1	Forward	GAGTTACACAGGCCTTGCCC	413
	Reverse	CCTCCTCCCTGTTTCAGTGG	
Snail	Forward	GAGGACAGTGGCAAAGCTC	423
	Reverse	CTTCACATCCGAGTGGGTTT	
Slug	Forward	GCACTGTGATGCCAGTCTA	347
	Reverse	AGCAGCCAGACTCCTCATGT	
p75NTR	Forward	CTGCTGCTTCTAGGGGTGTC	359
	Reverse	GAGAACACGAGTCCTGAGCC	
Sox9	Forward	AGCTCACCAGACCCTGAGAA	368
	Reverse	GATTCTCCAATCGTCCTCCA	
Sox10	Forward	GACTGAGCTGGCAAAGGAAG	332
	Reverse	GCGGAGAAAGGATCAGAGTG	
AP-2 α	Forward	GCTGGGCACTGTAGGTCAAT	372
	Reverse	TGAGGTAAGGAGTGGATCGG	
AP-2 β	Forward	CAGACGTGACAGCACCTGTT	393
	Reverse	TAGCAAGAAATCCAAAGCCG	
GAPDH	Forward	CCCCTAACAATCAAATGGGG	324
	Reverse	ATCCACAGTCTTCTGGGTGG	

Cell culture

Iris were enucleated from adult P0-Cre; EGFP mice (4–8 weeks) and digested in Dulbecco's modified eagle medium (DMEM) containing collagenase (Sigma-Aldrich, St Louis, MO, USA), trypsin (Nacalai tesque, Kyoto, Japan) and DNase I (Sigma-Aldrich) for 20 min at 37 °C. Isolated iris cells were cultured in DMEM/F-12 (1 : 1), supplemented with 20 ng/mL epidermal growth factor (EGF; Sigma-Aldrich), 20 ng/mL basic fibroblast growth factor (bFGF; Invitrogen, Carlsbad, NM, USA), B27 supplement (Invitrogen) and 10^3 U/mL leukemia inhibitory factor (LIF; Chemicon International, Temecula, CA, USA) at 37 °C, 5% CO₂. The cells were seeded onto non-adhesive 96-well culture plates (CellSeed, Tokyo, Japan) and cultured for 5–7 days. To obtain secondary spheres, primary iris spheres were dissociated with 0.05% trypsin/0.53 mM EDTA-4Na (Invitrogen) into a single-cell suspension and then re-seeded into fresh medium. Mouse MSCs were prepared from bone marrow according to previous report (Tsuchiya *et al.* 2003).

Immunohistochemistry

Cultured cells and frozen tissue sections were fixed with 4% paraformaldehyde and then stained with the following primary antibodies: anti-Nestin (G-20; Santa Cruz Biotechnology, CA, USA), anti-Sox2 (Y-17; Santa Cruz Biotechnology), anti-Sox10 (N-20; Santa Cruz Biotechnology), anti-Ki67 (Abcam, Cambridge, UK), anti-alpha smooth muscle actin (α SMA; Abcam), anti-p75NTR (Abcam), anti-AP-2 β (Cell Signaling Technology, Danvers, MA, USA), anti- β III-tubulin (Tuj-1; R&D Systems, Minneapolis, MN, USA), anti-collagen type II (Chemicon), anti-aggrecan (Chemicon), anti-glial fibrillary acidic protein (GFAP; Chemicon) and anti-GFP antibody (MBL, Nagoya, Japan). After washing with Tris-buffered saline, the slides were stained with Alexa Fluor-488 or Alexa Fluor-568 conjugated secondary antibodies (Invitrogen). All sections were counterstained with Hoechst 33342 (Invitrogen).

Flow cytometric analysis and cell sorting

For flow cytometry and cell sorting, a FACSAria (BD Biosciences, San Diego, CA, USA) was used. Sorted EGFP-positive and EGFP-negative cells were resuspended in sphere culture medium and cultured in non-adhesive 96-well culture plates.

Reverse transcription-polymerase chain reaction

Total RNA was obtained from harvested EGFP-positive, EGFP-negative spheres and MSCs using the RNeasy total RNA micro kit (Qiagen, Valencia, CA, USA). Reverse transcription was performed with the SuperScript First-Strand Synthesis System for RT-PCR (Invitrogen), according to the

manufacturer's suggested protocol. The RT-PCR thermocycle program consisted of an initial cycle at 94 °C for 5 min and 33 cycles at 94 °C for 30 s, 60 °C for 30 s and 72 °C for 30 s (PCR Thermal Cycler MP; Takara Bio, Shiga, Japan). Primer pairs are shown in Table 2. Quantitative real-time RT-PCR was performed using the ABI Prism 7900HT Sequence Detection System (Applied Biosystems Inc., Foster City, CA, USA), according to the manufacturer's suggested protocol. Primer pairs and TaqMan[®] MGB probes were designed with Assay-by-Design[™] (Applied Biosystems).

Differentiation culture

To induce neurogenic and glial differentiation, EGFP-positive iris spheres were cultured in the sphere culture medium without bFGF, EGF, or LIF for 7 days on dishes coated with ornithine and laminin. For chondrogenic differentiation, the spheres were cultured with hMSC Differentiation Bulletkit, Chondrogenic (Takara Bio) according to the manufacturer's protocol. Chondrogenic differentiation was observed by evaluation of the expression of type II collagen and aggrecan (Chemicon International), and staining with alcian blue (Diagnostic Biosystems, Pleasanton, CA, USA). Smooth muscle differentiation was induced in DMEM/F12 containing 2% FBS and 10 ng/mL TGF β 1 (R&D Systems) for 7 days.

Statistical analysis

Data are expressed as means \pm SE. Statistical analysis was performed using the Mann-Whitney rank sum test, and statistics were calculated using SIGMASTAT 3.5 (SPSS, Chicago, IL, USA).

Acknowledgements

This work was supported in part by Grants-in-Aid for Scientific Research from the Ministry of Health, Labor and Welfare and from National Institute of Biomedical Innovation in Japan.

References

- Campos, L.S. (2004) Neurospheres: insights into neural stem cell biology. *J. Neurosci. Res.* **78**, 761–769.
- Chai, Y., Jiang, X., Ito, Y., Bringas, P. Jr, Han, J., Rowitch, D.H., Soriano, P., McMahon, A.P. & Sucov, H.M. (2000) Fate of the mammalian cranial neural crest during tooth and mandibular morphogenesis. *Development* **127**, 1671–1679.
- Dupin, E., Calloni, G., Real, C., Goncalves-Trentin, A. & Le Douarin, N.M. (2007) Neural crest progenitors and stem cells. *C. R. Biol.* **330**, 521–529.
- Erickson, C.A. & Goins, T.L. (1995) Avian neural crest cells can migrate in the dorsolateral path only if they are specified as melanocytes. *Development* **121**, 915–924.

- Gage, P.J., Rhoades, W., Prucka, S.K. & Hjalt, T. (2005) Fate maps of neural crest and mesoderm in the mammalian eye. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **46**, 4200–4208.
- Iwao, K., Inatani, M., Okinami, S. & Tanihara, H. (2008) Fate mapping of neural crest cells during eye development using a protein 0 promoter-driven transgenic technique. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **246**, 1117–1122.
- Jin, E.J., Burrus, L.W. & Erickson, C.A. (2002) The expression patterns of Wnts and their antagonists during avian eye development. *Mech. Dev.* **116**, 173–176.
- Kanakubo, S., Nomura, T., Yamamura, K., Miyazaki, J., Tamai, M. & Osumi, N. (2006) Abnormal migration and distribution of neural crest cells in Pax6 heterozygous mutant eye, a model for human eye diseases. *Genes Cells* **11**, 919–933.
- Le Douarin, N.M. & Kalcheim, C. (1999) *The Neural Crest*. Cambridge, UK: Cambridge University Press.
- Lee, G., Kim, H., Elkabetz, Y., Al Shamy, G., Panagiotakos, G., Barberi, T., Tabar, V. & Studer, L. (2007) Isolation and directed differentiation of neural crest stem cells derived from human embryonic stem cells. *Nat. Biotechnol.* **25**, 1468–1475.
- Morrison, S.J., Csete, M., Groves, A.K., Melega, W., Wold, B. & Anderson, D.J. (2000) Culture in reduced levels of oxygen promotes clonogenic sympathoadrenal differentiation by isolated neural crest stem cells. *J. Neurosci.* **20**, 7370–7376.
- Morrison, S.J., White, P.M., Zock, C. & Anderson, D.J. (1999) Prospective identification, isolation by flow cytometry, and *in vivo* self-renewal of multipotent mammalian neural crest stem cells. *Cell* **96**, 737–749.
- Osumi-Yamashita, N., Ninomiya, Y., Doi, H. & Eto, K. (1994) The contribution of both forebrain and midbrain crest cells to the mesenchyme in the frontonasal mass of mouse embryos. *Dev. Biol.* **164**, 409–419.
- Saika, S., Liu, C.Y., Azhar, M., Sanford, L.P., Doetschman, T., Gendron, R.L., Kao, C.W. & Kao, W.W. (2001) TGFbeta2 in corneal morphogenesis during mouse embryonic development. *Dev. Biol.* **240**, 419–432.
- Toma, J.G., Akhavan, M., Fernandes, K.J., Barnabe-Heider, F., Sadikot, A., Kaplan, D.R. & Miller, F.D. (2001) Isolation of multipotent adult stem cells from the dermis of mammalian skin. *Nat. Cell Biol.* **3**, 778–784.
- Tomita, Y., Matsumura, K., Wakamatsu, Y., Matsuzaki, Y., Shibuya, I., Kawaguchi, H., Ieda, M., Kanakubo, S., Shimazaki, T., Ogawa, S., Osumi, N., Okano, H. & Fukuda, K. (2005) Cardiac neural crest cells contribute to the dormant multipotent stem cell in the mammalian heart. *J. Cell Biol.* **170**, 1135–1146.
- Tsuchiya, H., Kitoh, H., Sugiura, F. & Ishiguro, N. (2003) Chondrogenesis enhanced by overexpression of sox9 gene in mouse bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **301**, 338–343.
- Wang, C.E., Paratore, C., Dours-Zimmermann, M.T., Rochat, A., Pietri, T., Suter, U., Zimmermann, D.R., Dufour, S., Thiery, J.P., Meijer, D., Beermann, F., Barrandon, Y. & Sommer, L. (2006) Neural crest-derived cells with stem cell features can be traced back to multiple lineages in the adult skin. *J. Cell Biol.* **175**, 1005–1015.
- Yamauchi, Y., Abe, K., Mantani, A., Hitoshi, Y., Suzuki, M., Osuzu, F., Kuratani, S. & Yamamura, K. (1999) A novel transgenic technique that allows specific marking of the neural crest cell lineage in mice. *Dev. Biol.* **212**, 191–203.
- Yoshida, S., Shimmura, S., Nagoshi, N., Fukuda, K., Matsuzaki, Y., Okano, H. & Tsubota, K. (2006) Isolation of multipotent neural crest-derived stem cells from the adult mouse cornea. *Stem Cells* **24**, 2714–2722.
- Yu, H., Fang, D., Kumar, S.M., Li, L., Nguyen, T.K., Acs, G., Herlyn, M. & Xu, X. (2006) Isolation of a novel population of multipotent adult stem cells from human hair follicles. *Am. J. Pathol.* **168**, 1879–1888.

Received: 12 July 2010

Accepted: 29 November 2010

再生

Regenerative
Medicine

日本再生医療学会雑誌

医療

2011

5

Vol.10 No.2

別刷

メディカルレビュー社

〒541-0045 大阪市中央区道修町1-5-18 朝日生命道修町ビル TEL 06-6223-1469 FAX 06-6223-1245
〒113-0034 東京都文京区湯島3-19-11 湯島ファーストビル TEL 03-3835-3049 FAX 03-3835-3075

『再生医療』座談会

再生医療の産業化に対して 必要な仕組みとは



◆出席者（敬称略・発言順）

司会 桜田 一洋

株式会社ソニーコンピュータサイエンス研究所 シニアリサーチャー

森山 剛

オリンパス株式会社 研究開発センター 医療技術開発本部 次長

西田 幸二

大阪大学大学院医学系研究科 脳神経感覚器外科学（眼科学）教授

梶 賢一郎

株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング 常務取締役/研究開発部長

中西 淳

武田薬品工業株式会社 医薬研究本部 生物研究所 リサーチマネージャー

はじめに

桜田(司会) 本日はお忙しい中お集まりいただき、ありがとうございます。まずは自己紹介をかねて、私の再生医療とのかかわりについてお話しさせていただきます。

私は1995年頃協和発酵で、血液系での再生誘導活性を持つG-CSFやEPOのようなバイオ医薬品を他の組織や臓器で見つけようと考えたのが再生医療に携わるきっかけでした。その後、ソーク研究所のFred H. Gageのラボで成体脳の神経幹細胞を用いた神経新生の研究をする機会があり、帰国後主任研究員として組織幹細胞を用いた創薬のために再生医療グループを立ち上げました。

2004年に私はドイツのシエーリング社(会社合併によりその後、バイエル薬品)が神戸に新しくスタートした幹細胞・再生医療の研究所に所長として移籍しました。シエーリング社では、Spheramineというパーキンソン病の細胞治療の開発に関与し、FDAがどのようなことを問題視しているのかをかなり認識できたことは大きな経験でした。Spheramineはヒトの網膜色素上皮細胞をゼラチ

ンピーズにつけて線条体の中に移植するという治療法です。ここで求められた細胞の同等性に関するデータは、たとえば間葉系幹細胞で求められるものと比較するとはるかに厳しいものでした。これは、網膜細胞という脳の線条体にとっての異物を移植する治療法であったからです。

日本と比較して米国で再生医療が進んでいる理由は、臨床データがたくさん蓄積している点です。細胞治療の安全性と有効性の原則は、基礎研究からの演繹的推定ではなく、臨床研究という経験を積み重ねなければ獲得できません。それが米国にはあると感じました。ヨーロッパも医師主導の試験が多く行われてノウハウが蓄積しています。

日本では基礎生物学の研究には大きな投資が行われ優れた成果を上げています。しかし、臨床研究に関しては少し見劣りすることは否めません。今後どのように効率的にかつ安全に基礎研究の成果を臨床へトランスレーションしていくのかという本日の重要な論点であると考えます。

再生医療産業化の現状

■患者さんの立場に立つ

桜田 再生医療と一口にいっても、一人ひとり再生医療のとらえ方に違いがあると思います。まず、出席者各々の立場から、再生医療をどのようにとらえられているのかお話しさせていただきます。

では、森山さんから宜しくをお願いします。

森山 私は大学院を修了してから4、5年間生物学的安全性試験などをやっていたのですが、その後すぐティッシュ・エンジニアリング関係の仕事を始めました。始めたのは早いのですが、先生方のように成功した例がなく、おそらく失敗だけは人一倍多く経験しています。11年以上もやって挫折したという経験もあります。オリンパスに移ったのが7年程前ですが、その途中、NEDO(独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構)に4年弱いまして、その間も主に再生医療を担当していました。その後、またオリンパスに戻って、今軟骨を中心に再生医療をやらせていただいているというのが現状です。

再生医療はやはり規制と一体をなすものです。欧米と日本と制度的なものが違うということもあります。臨床研究と治験とをシームレスに行うといっても、日本ほど違うとシームレスになかなかできないと思います。そういう問題も含めて、非常に大きな問題もはらんでいると思います。ただ、再生医療は細胞がなければできないものもありますが、そうではないもの、デバイスだけでいいものについては無理に細胞を使う必要はないとも考えます。患者さんの立場に立って最も大事なものは何かという視点が重要かと考えています。

■研究者をサポートする人材の必要性

桜田 次に西田先生、お願いします。

西田 私は2000年から角膜の再生医療の開発とその臨床応用を始めました。現在、我々の技術は海外では企業治験が、国内においては、我々自身が多施設で臨床試験を行う段階にきています。

再生医療産業化の現状、また興味のある点というところ

では、私は研究者、アカデミアの立場からお話しさせていただきます。

“産業化”というのはアカデミアにおいては、特に日本では、なぜかあまり受け入れられない言葉で、産業化というとお金とか世俗的なことに結びつくと思われがちです。それがアカデミアの中の1つの問題かと思っています。産業化は新しい技術を世界に向かって広げていくための必須な条件であると理解している人が、アカデミアの中では少ないと思っています。

産業化について日本が足りないところは、規制の問題などいろいろあると思いますが、人材も挙げられると思います。幹細胞の研究をする優秀な研究者はたくさんいます。しかし、研究者だけではなかなかその技術を一般的・標準的医療に向かって世界に発信できない。研究者をサポートする、世界に広げていくようなマネージャーが同じ研究チームの中にいることが必要だと最近思っています。自分たちの研究を進めながら、いろいろな企業と折衝したり、あるいは海外の研究施設と話し合ったり交渉したり、それらを研究者が全部行うことはなかなかできません。自分自身もいつも困っていて、時間もありませんし、企業の人と話し合いにも行かなければなりません。企業の人と話し合う際は、やはり企業の人々のマインドも理解しなければならぬということがあります。自分では比較的理解しているつもりですが、契約ベースの話をされたりしたら、我々は素人なのでわからないですし、言葉がなかなか通じ合わない点も出てきます。ですから、同じ研究者の中でそういう人材が欲しいと常に思っています。知財室や産学連携室は大学の1つの仕組みとして置いてはいますが、それが各研究グループに有効に生かされるかという、必ずしもそうではありません。現に足りないですし、そういう役割を担っているという意識もおそらくないと思うので、それは大きい問題点であろうと思っています。

■薬剤の規制にあてはめられる再生医療

桜田 次に、島さんをお願いします。

島 私は2004年まで名古屋大学で口腔外科をやっていたとして、口腔粘膜細胞を培養して、患者さんに移植する

再生医療の産業化に対して必要な仕組みとは

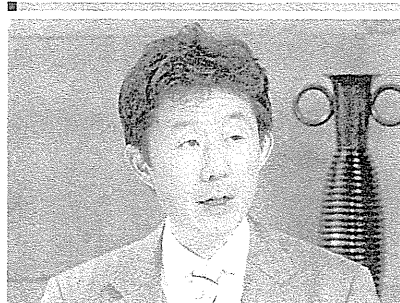
という研究をしていました。大学を退職して、現在はJ-TECで自家細胞を使った培養表皮や軟骨を作っています。ジェイス®は2007年に厚生労働省から製造販売承認をいただきました。その時までは再生医療産業化の鍵は規制であり、承認を取ることが最も重要だと信じていたのですが、いざやってみると、それ以外のハードルもとても大きく、いままさらながら気づかされました。たとえば、医薬品や医療機器と自家細胞を使った再生医療製品は似たものと考えられがちですが、実際の事業としては似て非なるものと思います。むしろ、医療行為に近いのではないのでしょうか。とりわけ日本は、何につけルールがしっかりと定められています。また、これらがきちっと守られています。しかし、一方では、きちっと守るけれども、柔軟性を欠くという短所にもなります。1つの悲劇は再生医療製品なるものが医薬品に近いがゆえに、その医薬品のルールをしっかりと守らせるような考え方が存在することです。これは規制に限らず、事業を進めていく上でのさまざまな慣習にもいえることです。医薬品や医療機器では当然の決めごとについて、自家細胞の再生医療製品では当てはめることが難しい。そのため毎日、いろいろな壁にあたっています。これに対して、弾力的な運用によって対応するのか、それとも再生医療を医療行為の一環として別のカテゴリーを作るのか。何かしら具体的な決断なしには、おそらく自家細胞を使った再生医療はなかなか発展しないだろうと思います。

■希少難病へのアプローチ

桜田 中西さん、お願いします。

中西 私は武田薬品工業の研究所で長い間研究しているのですが、創薬のターゲットを見つけるという上流を担当してきました。領域としてはアレルギーや呼吸器、最近では中枢の分野です。

5年程前に新しいことを考えなければいけないということで、武田薬品に再生医療のグループができました。再生医療ではなく、再生医療という名前の小さなグループです。再生医療というのは薬ですので、化合物や蛋白質など、これから薬を作っていく時にそういうもので体



桜田 一洋氏

1988年 大阪大学大学院理学研究科修士課程修了。同年 協和発酵工業(株)入社。同社東京研究所研究員、Salk研究所客員研究員、同社再生医療グループ主任研究員などを務めた後、2004年ドイツ Schering 社により新設された幹細胞創薬研究所の所長として移籍。会社の合併に伴い、BayerSchering Pharma(BSP)の日本研究統括、再生医療本部長、グローバル研究幹部会メンバーならびにバイエル薬品の執行役員リサーチセンター長を務め、2008年1月から米国のベンチャー企業 iZumi Bio 社で最高科学執行責任者を務めた。2008年9月より株式会社ソニーコンピュータサイエンス研究所 シニアリサーチャー。臨床データの新しいデータマイニング技術の開発に従事。1993年に大阪大学より理学博士を授与。

の再生能力を高めるような活性をうまく付け加える、他の薬と差別化できるような新しい薬を目指してグループがスタートしました。しかし、ここ5年間に、再生医療を取り巻く環境が非常に変わってくる中で、iPS細胞が発見された後、そのiPS細胞をどう薬に使うかという研究に少しずつシフトしているのが現状です。

確かに大手の、特に製薬企業が再生医療になかなか参入しないという問題があります。たとえば再生という観点から、今後は、薬の形はどんどん変わってくると思います。ですから、細胞あるいはいろいろな基材や組織工学なども含めて、今までやってきた化合物だけでなく、そういうものにできるだけ参入してほしいと個人的には希望しています。大きい会社の中の小さい勢力ですが、何とかそこをうまく動かせるようにアピールしていきたいと思っています。

もう1点は、今まで製薬会社はメジャーな疾患ばかり狙って、市場がないとなかなか開発できないと言ってきました。しかし、環境がどんどん変わって新しい薬を作っていくというのは非常に難しくなる中で、患者数が少なくとも有効な治療薬がない難病にも取り組むべきだと思っています。そのためのアプローチを考えた時に再生医療は絶対外せないと考えています。

桜田 ここで整理させていただきます。1つは治療戦

略の問題。森山さんが言われたように、疾患やそのステージによって細胞を使わなければ治せない場合、デバイスでできてしまう場合、あるいは薬や化合物でできてしまう場合などいろいろです。そういう中で、過去10年間の再生医療の中では共通して「自分自身の再生力を引き出す」という部分が重要な役割を担ってきました。もう一方の壊れた機械の部品を交換するように組織を入れ替えるという形の治療法も、たとえば西田先生の角膜再生では大きく進歩しました。そういうコンセプトの多様性が、薬とは非常に異なっている部分があると感じました。

もう1つは標準化という点です。自己の細胞を使う治療は医療行為に近く、他家の場合は医薬品に近いという違いはありますが、安全性・有効性に必要な同等性の要件という点では共通しています。

3番目は、西田先生がおっしゃった人材の問題です。基礎研究というのはモデル主導の研究です。しかし、臨床の問題はモデルでは絶対解けない。臨床試験が求められるのは、臨床の問題はデータに基づいて議論しなければならないからです。基礎研究の成果を実用化につなげるには、モデル主導の知識体系をデータ主導の知識体系につなげることができる人が必要です。アカデミアのなかでは高い評価となる『Nature』や『Cell』という雑誌に載る論文はモデル主導の知識です。そこから新しい医療の芽は生まれます。しかし、このような論文をいくら積み重ねても臨床応用にはつながりません。このような研究の役割分担をよく理解し、コンセプトを作っていく1つの大きな柱である「モデルとデータの統合」を行える人材が不足しているのです。

では、そういった観点を踏まえ、日本が欧米と比較して、再生医療はどのようなポジションにあるのかという観点でご紹介いただければと思います。

産業化の停滞の背景 —日本と欧米の比較—

桜田 私自身は米国でのパーキンソン病治療の話を見せていただいたのですが、森山さんはいかがですか。

森山 患者さんの症状に多様性はあるのですが、そもそも低分子量のものを中心とした薬と細胞というものは、薬がどれだけ分子量が大きくなって複雑になっても、細胞1個とってみると全く次元の違うレベルの話ですよ。細胞の表面マーカーがどうという話と比べて細胞1個は大きなものですから、分子から比べると桁が違う。それが薬事法と同じ審査体制で昔からきているということ自体が問題で、そこまで性状を調べなければいけないのかという問題もあります。

そういうことからすると、患者さんの症状に多様性があるので臨床研究が必要だと思います。日本ももちろん *ex vivo* や *in vitro*、動物の実験データは蓄積されるべきですが、欧米と違い本当の臨床研究データが、実は蓄積できていたかもしれないが、現実にはできていない。だから、非常にもったいないと思います。それがもしできていけば、欧米と同じかどうかわかりませんが、日本も同様に臨床に転用できるデータがとれていたのではないかと思います。

桜田 従来の医薬品も全部同じではないのですが、再生医療と比較すると共通した大きな違いがあります。従来の医薬品は、症状を緩和する即時応答的なものが中心でした。このようなタイプの医薬品は従来の科学の枠組みで対処できたことから、効率的に開発ができました。今製薬会社が新薬開発で大きな苦戦を強いられているのは、症状緩和では十分治療効果を出せない慢性疾患、変性疾患を対象にしなければならなくなったからです。自己修復力を引き出す再生医療ではまさに時間とともに変化していく慢性疾患、変性疾患に対する挑戦であると言えます。この点からは、再生医療は新しい科学の問題としても考えていかなければいけないところはあると思います。本日は、この議論は置いておき、臨床研究、治療の観点から再生医療産業化について議論をしたいと思います。

西田先生はいかがですか。フランスの治療の入りやすさ、プロセスで国の協力体制があったかなど。

西田 初めに研究員がうちに来て、技術は教えて帰したのです。一度フランスには付いていったのですが、あとはセルシードに任せました。聞いた話ではやはり規制

再生医療の産業化に対して必要な仕組みとは

当局と治験を行う場と、場の細胞を作るところと病院と、最初の時点からよく話し合う。話し合いながら進めていく。このプロジェクトをうまく成功に導くのだと、規制当局と会社が最初から話し合いながら成功に互いに導くという形のように見えます。日本は両方そういうマインドがあっても、途中から相談に行ってしまう形になります。最初から相談に行き、いいものに仕上げていくというようにはならないと思います。

桜田 フランスの規制サイドが過去にいくつか細胞治療を経験していたことが、西田先生の新しい治験に対する想像力や予想を生み出し、事前に安全性や有効性のための適切なガイダンスができたのではないのでしょうか。モデルで簡単に予想できないものは、経験に基づかなければならないわけですが、この経験がないと不安になります。

ミレニアム以降、ヨーロッパではフランスやドイツをはじめさまざまな国で、細胞治療の臨床試験が積極的に実施されてきました。ヨーロッパでは、経験をもっている人が新しい臨床試験を始める前に、適切な議論ができる程度に成熟してきているのではないのでしょうか。

西田 米国もそういう感じでしょうか？

桜田 そうです。米国の場合も経験が大きく影響していると言えます。このような力は一朝一夕では確立できません。日本の規制当局を批判するというよりは、規制当局と一緒に再生医療を進めていく中で少しずつノウハウが蓄積してくるはずで、いったん、臨床研究が動き出すと加速度的、指数関数的にいろいろなことがうまく進むようになると思います。日本には再生医療に関する臨床データ取得という点で経験がまだ不足している部分があると思います。

西田 梶先生はそのあたりの違いは感じられていますか。

梶 日本はおそらく科学レベル、すなわち研究業績からいけば世界のトップだと私は思っています。ただ一方で、産業や実際の医療に反映させるための仕組み作りがとても弱いと思います。たとえば、ヨーロッパでもEMAで承認が得られたものはベルギーのTiGenix社の軟骨1つで、次に続くものがほとんど出てこないという状況で



森山 剛氏

1985年 藤田保健衛生大学大学院医学研究科博士課程修了
大阪医科大学 助手
1989年 株式会社メニコン 主任研究員
2003年 オリンパス株式会社 次長
2004～2007年 藤田保健衛生大学医学部 客員講師
2006～2010年 独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構 主査
現在、オリンパス株式会社勤務
主に、再生医療の事業化に注力している。

ですが、一方でそれぞれ国独自のルールや、特に人道的な見地から使うような名目で再生医療製品を提供するビジネスが行われています。場合によっては輸出しているところもあったりします。これら事業を進めていく経験こそが、医療や産業を作り出す基礎になっていると思います。

これに対して米国では、同種細胞が事業の主体です。同種細胞を用いた再生医療製品は大量生産が可能で、品質の基準になるものが作りやすい点が挙げられます。つまり、通常の医薬品や医療機器と同じような事業形態を取りやすいでしょう。Organogenesis社のApligraf®は同種細胞を用いた複合型培養皮膚ですが、褥瘡などを対象に昨年約130億円の売上を計上したといわれ、再生医療としては立派な市場を形成しています。これらの例はすべて研究レベルの活動とは違って、産業化に特化した仕組み作りが相当進んでいると考えるべきでしょう。さらには、これら産業化をリードする人材が育つ環境にあり、そういった人たちの位置づけをきちっと定義している。これらが欧米と日本の大きな違いではないのでしょうか。

桜田 米国ではコーディネーターあるいは規制当局は非常に尊敬されるポジションです。そういう優れた人材が積極的にその能力を生かしたいという形で進んでいるところはあると思います。

梶 その部分が、遅れているか進んでいるかを決めて

いるように思います。

大手企業の再生医療への参入

桜田 中西先生は先ほど製薬企業の立場から希少疾患にも目を向けなければいけないというお話をされました。やはり日本の中で希少疾患へのシフトはまだタイミングが早いのでしょうか。

中西 先ほど希少疾患も考えなければいけないと言ったのは大部分、私の希望が入っているのですが、会社全体としてそう動くというところまではまだ来ていないと思います。しかし、新聞報道でも少し触れられています。今日本製薬工業協会(製薬協)の中で希少難病にどう取り組んでいくかという仕組み作りについて検討が始まっています。ですから、近いうちに、製薬協の中でそういう難病に各社が一緒になって取り組むような仕組みができる可能性が高いと思っています。

桜田 今の発言は非常に大事だと思います。どちらかというところでは研究者は技術志向、技術から治療、再生医療に向かっていく。しかし、中西先生がおっしゃったのは、日本国内で希少疾患をきちんととらえて、こういうところを治していかなければいけないということをニーズの側から考え、その結果国の中での疾患の優先順位が出てくる。そうすると、技術から再生医療に向かったものと、ニーズの側から見たものがうまく融合して、どういうところを今後やっていかなければいけないかということがクリアになってくる。技術や研究をベースにした思考では、自分の開発した技術のために再生医療をすることになってしまう。もちろん再生医療を牽引したのは技術です。技術とニーズの折り合いを見つけないかということでは、製薬協の動きは再生医療を今後進めていく1つのきっかけになるかもしれません。

中西 再生医療を考える際、必ずどういう疾患をやるかということや常に考えなければいけないと思います。今まで製薬企業は高血圧なり糖尿病なり、市場の大きい疾患に対して取り組んできたわけですが。そういう薬がだんだん満たされている中で、次に薬を出さなければいけない疾患というところ、患者数が少なくても本当に治療法が

ない、薬がないところにどんどん取り組んでいかないと、長い目で見た製薬企業の将来はないと思います。それとセットに再生医療というアプローチ方法も一緒に考えていかなければいけないと思います。

桜田 逆に製薬会社の側は行司役で、細胞を使わないで済む方法があれば、その選択肢があってもいい。細胞治療原理主義になる必要はない。その患者さんを治療するにはどの方法がいいのかという視点の中から、細胞でやらなければいけない疾患の状態というのが見えてくると。その結果、本当の意味で臨床が加速すると思います。すべての難病を細胞再生治療でやらなければいけないという理由はありません。いろいろなアプローチを考えていかなければいけないと思います。

たとえば、グラクソ・スミスクライン(GSK)が造血幹細胞を使って遺伝子細胞治療を行うという計画です。遺伝子が足りない部分を自己の造血幹細胞にvirus vectorに入れて補充しようというのは、ある種再生医療の発展型の重要な治療法です。GSKが動き始めたことは非常に挑戦的ですし、標準的にやりやすいと考えられているのかもしれない。この治療法の安全性・有効性を評価するのは大変ですが、少しずつ製薬会社が動いてきているという意味では、必ずしも再生医療が従来の医療から外れたものではないような感触を受けています。

産業化の課題

■前臨床のエビデンス

桜田 ここからは、新しい再生医療にとっての課題を整理できればと思います。

再生医療が進むプロセスでは患者さんの理解というのは非常に大きいです。初めての治療では事故も起こりうる、予想外のことが起こりうる、そんな中で、新しい治療を引き受ける患者さんは、実は再生医療を進めているもう1つの大事なプレーヤーです。そんな患者さんの志に答えるためには、患者さんの安全性を十分に考え、前臨床のエビデンスを積み重ねるのが、新しい医療を開発する医師であり企業の責任だと思います。その範囲をどのように定義していくのかというのは答えがないと思

再生医療の産業化に対して必要な仕組みとは

ます。海外ではうまく折り合いをつけて臨床開発に進んでいると思います。一方、国内では臨床での知見が十分でない中、非臨床、動物試験はどのような形で進めたらいいのかを決めるのはなかなか難しいのが現状です。そのような観点から、安全性や有効性をみるのにどういう点があるかということで、皆さんのご意見を伺うことにします。

■ 医薬品の動物実験を通じて得られる情報と、細胞を使った動物実験で得られる情報は全く違うものだと私は思います。たとえば再生医療で移植される細胞では、低分子化合物などの医薬品と異なり肝毒性や腎毒性が起こりにくいといえるでしょう。一方で、ものが突然ころっと変わってしまう。たとえば癌化してしまうなどというリスクも否定できないといえます。

私は再生医療の安全性に関しては、いわゆる regulatory science という領域に落とし込むしかないと思っています。すなわち、動物実験や数例の臨床研究を通じて安全性に関する完全な客観的根拠を示すことは難しいでしょう。たとえば、未知の感染性因子を否定することや、将来にわたって癌化するリスクを否定することは極めて困難です。つまり、ある程度の科学的合理性や妥当性をもって、どこかで誰かが「このように決めましょう」という形で示さざるを得ないだろうと思います。そういった結論を蓄積していく作業が不可欠です。

これに対し有効性についてはヒトの臨床研究ないしは臨床試験のデータが不可欠です。動物実験などの前臨床試験を通じて、ある程度有効性の想定はできますが、これらを客観的に記述したり、さまざまな規格設定のための定量的評価を行うことは説得力に欠けます。とはいえ、実験的な医療を進めることも現実的ではありません。さらに注意すべきは、移植を行う術者の技量や術前の診断能力も大きく影響します。自家細胞の場合、培養されたものの生理活性も同じでない可能性があります。統計学など、いわゆる一般に用いられている客観性をもって評価するのはとても難しいと思っています。

こうした客観的な根拠を得ることが極めて難しいことを十分理解した上でさまざまな科学的合理性をもった議論を進めていく。「だからだめ」というよりは、そうい



西田 幸二氏

1988年 大阪大学医学部卒業
 1989年 大阪厚生年金病院医員
 1992年 京都府立医科大学助手
 1998年 ソーク研究所(米国, サンディエゴ) 研究員
 2000年 大阪大学大学院医学系研究科 助手
 2001年 大阪大学大学院医学系研究科 講師
 2004年 大阪大学大学院医学系研究科 助教授
 2006年 東北大学大学院医学系研究科 教授
 2010年 大阪大学大学院医学系研究科 教授
 現在に至る

眼科医師として日常診療、手術をしながら幹細胞の研究と角膜の再生医療の開発に取り組んでいる。

う長所短所がわかった上で判断する能力が重要だと思います。これはまた regulatory science になるのかもしれませんが、その発展に期待したいと思います。

■ 森山 私も皮膚や骨軟骨や脂肪などで動物実験をいろいろ行いました。動物モデルも、モデル動物ではなく、マウス、ラット、イヌ、サル、ミニブタ、大きなブタまで安全性試験・有効性試験をやるわけですが、その都度結果が違うわけです。よく話題になりますが、イヌにはイヌの細胞を移植するのか、ヒトの細胞を移植するのか。結局、それは何をやってもおそらく正解がないのです。近畿大学の早川堯夫先生がおっしゃっているように minimum consensus package というか、非常にベーシックなところだけやって、あとはケース・バイ・ケースだという。薬のように今までの経験があれば、何例やりなさいと生物統計の専門家が評価もしてくれます。しかし、細胞を使ったものはあまり専門家がいなくて、動物実験もそうですが、何例やったらいいと誰も言ってくれません。生物統計学の評価も、薬はできるが細胞はできないという人が多くて、結局手探りでやっています。ですから、そういう基盤的なものとケースごとに違うものと分けて考える必要があると思います。

■ 桜田 その部分は今後科学的なコンセンサスを作って

いかなければいけないと思います。移植するすべての細胞の性質を動物実験によって掌握することは理論的に不可能です。ですから、ミニマムという観点では癌化に関するパラメータを明確にすることです。さらに細胞の同等性の問題が私は大事であると思います。細胞治療において完全な同等性を確保することは困難です。有効性と安全性の観点からの一定の同等性を臨床試験で担保しておくことで、万一副作用が起こったら、ここの部分がだめだということが絞り込めます。

同等性の問題は、すべての細胞に共通の基準を設けることが適切なのかという問題があります。たとえば、間葉系幹細胞の場合と、網膜色素上皮細胞の場合では測定で求められるパラメータの数や種類は異なっています。これは、培養工程でどの程度の多様性を生じるかという経験に基づいた判断です。幹細胞によって培養過程での多様化は異なっており、それぞれの細胞の特性にあった同等性の指標というものを見つけていかなければなりません。

1つ残った議論は、動物試験などで得られた結果をどのように患者さんや一般の人に伝えるかという問題です。たとえば、再生医療の分野では動物実験で変性が進んだ後に治る証拠はないが、変性の進行を防ぐ効果が検出される場合があります。このような治療法が、変性が進行した患者さんでもある程度効果を発揮するかもしれませんが、しかし、そのことは患者さんで調べないとわかりません。そのために、臨床試験においてどのようなステージの患者さんまでを対象とするのかについて常にグレーゾーンが存在します。この課題を克服するには、どれだけ誠実にかつわかりやすく臨床前の結果を患者さんにお伝えすることしかありません。

西田 今の議論に大体賛同しており、regulatory scienceでやっていくべきだと思います。いつまでたってもわからない部分があるということは、一方では我々自身、現場で実際に患者さんに手術をする人にとってはリスクがあるし、患者さんにとってもリスクがあるということです。ですから、何か起こったときに、あらゆることを想定して対応できる体制をとってほしいと思うのです。そういう観点からみると、再生医療は技術ベースなところ

が非常に多いと思います。細胞を入れたことによる全く未知なことが起こるかもしれないということで、ある程度、first in manの臨床試験を実施する施設を限るべきではないかと私は思っています。たとえば移植医療がハイレベルにできる施設は、日本でもそれほど多くはありません。そういう施設に限らないと、未知なことが起きた場合には対応が難しくなって、患者さんにデメリットになります。こういった事情も薬の治験とは少し違います。臨床試験を行う場所を限定するとか、新しい考え方が必要ではないかと思います。

もう1つは手術した後の細胞をトレーシングする新しい技術の開発が重要です。新しい検査技術や評価機械などの開発を同時に進めていくことが必要で、産学連携になると思いますが、それもregulatory scienceの一環として進めていくことが重要かと思っています。

桜田 西田先生に大事な点を言っていました。一般化できない部分は、臨床の先生や企業の開発者が経験、治療方法、治療戦略を統合することが必要です。世界で最初の再生医療をするということは、最高レベルの知を結集して、安全や有効性について最大限考えてやっていくことです。そういう意味では、なかなか1つの仕組みによって決められない部分があり、全く新しい治療法を開発する時は、西田先生がおっしゃったような形をとることは非常に大事ではないかと私も感じます。

■疾患の多様性

桜田 もう少し科学的な観点で議論を続けたいと思います。再生医療の対象とする患者さんの病気の多様性、多様化という問題が、従来の生命科学や医療が基盤としてきたことと少し違いがあると思うのです。これは非常に難しい問題ですが、そのあたり、どのようにとらえられていますか。

畠 少し的を外れてしまうかもしれませんが、再生医療という言葉の中に2つの異なる期待感が混同されている気がしてなりません。すなわち、再生医療というと、細胞を使ってこれまでは治らない疾患を治療していくという考え方と、一方で再生医療なのだから、再生させる、つまり元通りに治すという結果に主眼を置いた考え方の

再生医療の産業化に対して必要な仕組みとは

違いです。前者では、あくまでも治らないものを治すことに主眼を置いているので、果たして完全な元通りといえる状態が求められているか。また後者では、これまでは何らかの元通りでない状態が残っていたのが、再生医療によって完全に元通りになるという期待です。

仮に後者のように完全に元通りにするというのが再生医療であるならば、どこかで元通りにならない状態というのが生まれてくると思うのです。たとえば心臓でも、「今は大丈夫だけど、3年後にはあなたの心臓はもう移植しかない状態になるよ」ということを見つけて、「今だったら大丈夫」と言って再生医療を提供して元に戻す、再生させる。そういうことになると、おそらく今先生のご質問の中でいうと、今の病態の重症度だけでなく、性質も大変バラエティに富んできます。ですから、高性能な画像診断や臨床検査など、いろいろな技術の発展によって、診断能力や治療に対する予知性を高めることが必要です。ある意味では疾患のクライテリアをもっと細分化していくような作業も、場合によっては必要になってくるように思います。

桜田 ピントが外れているどころか、まさにそこがど真ん中です。言い換えると、大きな体の傷害を再生できるだけの生命科学の知識があれば、事故などによる傷害は別として、変性疾患として壊れていくプロセスの早い段階で幹細胞や再生医療の知識を治療に導入して、予防的な意味での再生医療、つまり大きな変性を起こさない治療が開発できるはずですが、ただそのためには変性疾患を早期に掌握できる新しい診断法と組み合わせなければいけません。

米国で細胞治療関連の企業の研究開発責任者と話をすると、大きな傷害の治療をするのは現実的に難しい。それは人の体が大きく、大きな傷害を治すには時間がかかるからです。ネズミが20日で誕生しますが、人では10ヵ月もかかります。それは*in vitro*で培養して移植する治療法であっても、体の中での再生を誘導する場合であっても、治療対象の傷害の大きさがある限度を超えると、現実的な医療の対象にはならない部分があるのです。そうすると再生医療の技術が人々の健康や幸せに貢献するためには、できるだけ早期に再生医療を使っていくこと



■ 晶 賢一郎氏

1991年 広島大学歯学部卒業
 1995年 名古屋大学大学院医学研究科博士課程修了
 1996年 名城病院歯科口腔外科勤務
 1997年 名古屋大学大学院医学研究科 助手
 2000年 名古屋大学医学部組織工学寄付講座 助教授
 2002年 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
 2004年より株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング
 現在 同社常務取締役・研究開発部長
 自家細胞を用いた再生医療製品の開発を通じて産業化に取り組んでいる。

が重要です。たとえば、治療戦略の中に幹細胞からの自己修復能の知識を導入することで、予防的な医療というものが定量可能なものへと転換していくことが可能であると思います。

一方で火傷や脊髄損傷、あるいは突然やってくる脳卒中のようにすべての組織障害を予防することはできません。予防的な再生医療と並行して、やはり再建的な再生医療というニーズはなくなりません。この場合、再生が完了するまでの時間を確保するための新しい発想が必要となります。

このように多様な病気を柔軟にとらえていくことで、再生医療を応用する機会は広がっていくと思います。「難病を治療する再生医療」から、「難病にさせない再生医療」へというキャッチフレーズが今後の再生医療を考える上でのキーワードになると思います。このように、別の角度からの再生医療についてのご意見はありますか。

中西 どうしても薬を念頭に置いて考えてしまうところがありますが、今までの薬や医療は、悪いものをどう防ぐか、取り除くかというところで働いて、病気が治る過程はヒトの体の再生能力に頼ってしまっているわけです。薬だけでは元に戻らないという病気もたくさんあります。体を元に戻すことが理想的ですが、それはかなり

狭い意味の再生医療だと思います。今の治療法ではどうしようもなく、だんだん悪くなるばかりだという病気もありますよね。少しでもその進行を止めることも非常に大事になってくると思います。今までの治療法、今までの薬でできないものが再生医療で可能になるのであれば、それも重要な再生医療の範疇だと思います。

桜田先生がおっしゃったような予防という面もそれとつながり、診断できるだけそういうどうしようもない状態にならないような再生医療も重要になってくると思います。

西田 今の話で、薬で治せなくて何か必要であるというところで、最近私が思うのは、再生させるという観点から薬をもう一度見直すことによって、新しい薬ができないかなということです。今までは再生という観点からは薬は作られていなかったと思うので、広い意味での薬を用いて再生を促すという、それが次世代の薬のコンセプトかなと思っています。

中西 おっしゃる通りだと思いますし、私の最初の自己紹介で再生医療のグループができたときのコンセプトはそういう薬を作ろうということでした。今後、新しい薬のキーになることは、再生を促すということと、予防の2つだと思います。

森山 予防というところで、桜田先生が言われたように、再生医療では大きくなってしまった損傷は対象外になってしまうわけですね。特に骨軟骨の硬組織の疾患は大きくなると自覚症状が出ません。そうすると、診断技術がもう少し上がって自覚症状が出る直前くらいにわかって、その段階でちょうど再生医療で十分治せる量で、なおかつ予防もできる。特に我々のやっている軟骨、膝のようなものは疾患の人口がこれから増えるので、そこを防げるというのはまさに診断が重要で、予防と絡めてできたらいいなと思います。

畠 治療技術ができれば、それを診断する技術も発展してきますよね。今は「治療できないので、あまり細かく診断しても意味がない」という発想になりがちですが、ある領域ならば治療ができると決まれば、それを細かく診断する技術は絶対に必要です。

桜田 骨軟骨、関節に関しても早い段階で移植すれば、

少量で進行を防げて、機能が落ちる時のカーブが非常に緩やかになります。それは病気の患者さんの検討と幸せに大きく貢献します。病気の進行を定量化できれば、予防といっても evidence-based medicine にちゃんと乗るはずですよ。

■医療経済— Auto・Alloの観点から—

桜田 次に、医療経済の観点の問題として、たとえば Auto(自家)と Allo(同種)の問題など、いくつかあると思います。このあたりはどうでしょうか。

畠 高度医療の高額化は最後まで残る課題だと思います。今の社会状況で、こうした高額な医療をふんだんに提供できる環境にあるとは思えません。ただ、私が考える産業化という言葉の中には、技術のコストダウンも含むべきと考えます。たとえばビデオデッキが今から30年ほど前に出た頃には25万円以上しました。お手持ちしか買うことができません。それが今1万円以下です。おそらく皆さんのご家庭にある電化製品すべて足しても、20年前と金額的にはあまり変わらないか、むしろ低く抑えられています。たとえば20万円するビデオデッキはお金持ちだけのものなので売らないとしたら、技術は進歩も無ければ、大衆化もしないということになります。同じものとして議論するのはいささか危険とは思いますが、医療も産業の観点からみれば、低コスト化を通じた大衆化をどのようにしていくのか、また技術革新がそこにもどのかかわるかを考えるところに来ているのかもしれない。

桜田 そういう観点でも早い段階で予防的な再生医療が発展すると、患者さんのポピュレーションが広がる。しかも、もしかすると少量ですから、1つひとつの治療法はそう高くない。またその結果によって、難病の発症を抑えられることで医療費の総額が逆に減ることになる。対症療法薬が減って、再生医療による根治が進んでいくというシナリオもあります。

では、AutoやAlloの問題ですが、Autoもある局面で非常に重要で、特に早期治療の場合にはAutoのほうが抵抗感は小さい。一方、Alloのほうがコスト的にも標準化しやすいという部分があります。このあたりは、どうで

再生医療の産業化に対して必要な仕組みとは

しょうか。

畠 再生医療という響きの中にはAutoに対する期待が大きいように思います。ただし、Autoは完全オーダーメイドものになって、高額になりがちです。Autoであって大量生産ができるような機械や新しい仕組みを作っていく。さらにこれをベースとしたレギュレーションや病院のインフラなどを整備し、低コストを実現する取り組みは重要だと思います。

桜田 Autoによる細胞治療の自動化を含めて、そういう概念ができていくことで、それは1つの柱になりますね。一方、一時的に再生の場を形成し自己修復能を引き出すための治療の場合には、いずれ移植した細胞は消えてしまってもいいのですから、Alloがさまざまなステージの疾患に対して広く有効に使える可能性はあるでしょう。

西田 Alloでも十分維持される免疫寛容状態の環境の組織はあります。たとえば角膜移植でも、我々が扱っているものでも、病気によっては生着して、すぐに免疫抑制剤も要らなくなるという病気もあります。ですから、その部位や疾患ごとに適するものを考えていくことが必要です。自動化については両方とも同じシステムでできると思います。

中西 適した疾患と適したケースがあると思いますが、たとえば米国の臨床試験ではおそらくAlloとAutoは半々だと思います。Autoの場合はおそらく医療行為がかなり前面に出てくるので、その中でその周辺の技術や産業が発達しています。Alloの場合は、たとえば薬に近いものをプロダクトとして想定できるので、それはそれでそちらの産業につながる。ですから、どちらがいいとは決めないで、それぞれに適した産業化が発達していくのだと私は思います。

日本と米国の違いの1つは、臓器移植が欧米で盛んに行われている点です。Alloについては、拒絶反応が起これば免疫抑制剤を使えばいいんだと、米国のサイエンティストと議論しても、そこにあまりこだわらないような議論が多い。一方、日本では、やはりAlloの場合は拒絶反応を何とかしないと薬として考えられないのではないかという議論が多い。今、間葉系細胞などで免疫を惹



中西 淳氏

1981年 東京大学薬学部卒業
 1986年 東京大学薬学系研究科博士課程修了
 1986年 武田薬品工業株式会社入社(生物工学研究所)
 1988～1990年 米国ハーバード大学医学部留学
 武田薬品工業株式会社創薬研究所、開拓研究所主席研究員を経て、
 現在、武田薬品工業株式会社生物研究所フロンティアリサーチグループ、
 リサーチマネジャー
 主に幹細胞を用いた創薬研究を行っている。

起しないようなシステムもあるので注目しています。

西田 Auto, Allo, その要素と患者数と、その2つの要素でモデルが変わってくるのかなと。2×2で4種類あるのですかね。それぞれによって、産業化のプロセスとモデル、最終形が変わってくると思うので、それぞれのモデルで企業側からどう考えらえているのかなとも思うのです。

森山 医療機器を作るという側からしても、先ほど中西先生はAutoならAutoの機器があると言われましたが、たとえば再生医療、細胞治療を含めて、手術室の1つの部屋の中で完結するようなものもあるわけですね。その場で患者さんのものを採って、すぐ簡単に加工して移植する時はそれ専用の簡単な装置が手術室に1台ずつ必要です。あるいは外部施設に出して、そこで大がかりに1ヵ月培養して、それから移植しなくてはいけないというのであれば、Autoもあるのですが、Allo用の別のシステムが必要です。ですから、医療機器側からいうとその市場がある程度あるのであれば、それぞれ専用のものができるでしょう。外部に作るのは共用のものですが、手術室だけ、あるいは診察室、処置室だけに特有なものもAutoはできると思います。

西田 Autoで希少疾患であれば、Autoだから手間がかかって、お金がかかって、かつ患者数が少ないと企業は当然やりにくい。

森山 それだけの条件だとどの企業でもやりにくいと思います。

西田 ただ、今対象になっているものは難病で、そういう種類のものが多いような気がします。だから、企業が参入できない要因は、1つはAuto×希少疾患で、企業は計算すると「それではビジネスは合わないのでやらないですよ」という要因もあるのではないかと考えていたのです。

森山 企業単独でコストの問題と市場の問題を考えると、やはりそういう結論になると思います。

桜田 ジェンザイム社は希少疾患の治療薬を高い価格で売ることができたので、患者さんが少なくても市場性ができたという部分があります。希少疾患に対して高い薬価を設定するのは、政策的な問題ですが、ニーズの観点から検討していくことは重要でしょう。

再生医療産業化への期待

桜田 最後に、産業化によって何が期待でき、どのような医療をもたらすのかという視点は、大事な部分になってくると思います。

今までの議論で予防的な再生医療があってもいい、やはり再建的な再生医療も重要であるという話も出てきました。再生医療の歴史をたどれば、Geron社の創設者で、Advanced Cell Technology社の社長を務めたマイケル・ウエストが1990年代に不老不死を掲げて事業化を始めたのが起源です。そのために、再生医療には常に「万能感」「何でも治せるという期待」を一般の人に持たれがちです。

しかし、科学の観点からするとゲノムのミューテーションに加えてepigeneticsによる遺伝子機能の修飾という現象が疾患や老化と深く関係することが明らかになってきました。加齢とともに体の状態が不可逆に変化し、死に向かっていくという流れの中に、我々の人生があるわけです。その中でどのように再生医療が一人ひとりの人生を幸せにするのに貢献できるのかという明確なビジョンを出すことは、再生医療の産業化にとって大切なことです。

そういった観点で、再生医療はどういうところをターゲットにしていくのか、再生医療は実際のところどういうところが対象になるのか。

森山さんから宜しくお願いします。

■「高齢者」「美容」「ペット」

森山 個人的な意見もあるのですが、これからの再生医療の対象の1つは高齢者に対する再生医療。もう1つは、皮膚などはそうですが、美容系のもの、加齢に対応するもの。さらにもう1つはペット。人間から離れますが、一部すでにペットの医療はかなり進んでいる。その3つは大きなインパクトがあると思います。

それと、これは許認可当局の対応にもよりますが、今まで診断だけというのが機器の場合多かったのですが、だんだん治療にも入り込んできています。再生医療もちろん治療の1つですが、人工心臓などもあります。私が今所属しているのも治療技術開発部という部署ですが、治療ということを経営も前面に出してやろうとしています。ですから、将来的には高齢化と美容とペットに関してであれば問題なくできるし、なおかつそれ以上の希少疾患であっても重要なものであれば、医療機器の団体としても、きっとそのあたりには手をつけていけると思います。

桜田 若返りの問題はepigeneticsの問題があり、生理的な初期化の不完全性の知見が増加してきた現在、簡単に実現できると思いません。しかし、高齢者に対して、美容も含めて、若々しくありたいという願い。また、歩行など日常生活という観点で、その機能を維持したいという高齢者のニーズは再生医療の標的であるととらえられていくということが重要であると理解いたしました。

森山 そうですね。

桜田 寝たきりを防いであげる。人生の最期まで自分たちの足で歩ける社会を作るということは、再生医療の1つのビジョンですね。

森山 美容というのはオプションであると思います。医療経済的な話ですが、再生医療が物としては高くても、大型の機械で診断するわけではない、あるいは入院期間が短くなる、非常に短い手術で済む。そういうことを考

再生医療の産業化に対して必要な仕組みとは

えると、決して医療経済的に悪いわけではなく、むしろトータルでは非常に良くなる。リハビリもちゃんとプログラムできていれば、非常に安く済む。疾患にもよりますが、そういうことは十分考えられると思います。

桜田 西田先生はいかがですか。

■体の機能の回復維持

西田 私はもともと再生医療は何を目指しているのかという、体の機能がキーワードだと思っています。体の機能の回復維持をなせるのは、再生医療の最も大きな長所です。たとえば薬であれば病気は治るかもしれないけれども、機能が回復しない場合も結構ある。だから、再生医療が目指すものは体の機能の回復維持。予防的という意味合いでは維持も含まれると思います。そういう意味で、再生医療については不老不死は私も必要ないと思います。病気の人の体の機能を回復あるいは維持させるということで、年をとっている人だったら、「健康で寿命まで生きましよう」という言葉になります。

桜田 その年齢に応じた機能を想定して、そういうところに戻してあげるようなイメージでいいわけですね。再生医療がその手助けになる治療に広く使われていけば、元気で人生をやっている、やり通せるということになります。

西田 ですから、まず治療法がない疾患に対しての再生医療を考えるというのは、入り口はそれで正しいと思います。それが発展して、治療の選択肢の1つとしての再生医療に広がっていけばいいと考えています。

桜田 では、畠先生。

■「局所パーツの再生」「生体外医療」「医療行為のチームプレイ」

畠 再生医療の実現について、私は3つの意義をイメージしました。

1つは、体の局所パーツをいかに再生させるという観点です。先ほどの不老不死をあえて意識するならば、加齢によって全体が変化していくことを止めるのではなく、著しく局所の機能が衰えたものに対して、それを全体と相応の調和がとれた状態にもっていくということで

す。再生医療の求めるものではないかと思います。

2点目は自家細胞がベースになるのですが、組織や臓器を体の外に出して治すという行為です。たとえば、切除が難しい位置にある悪性腫瘍について、いったん臓器を外に出して腫瘍を切除し、何らかの再発防止や組織再建を行って移植によって戻す。細胞培養など一連の行為に注目されがちですが、実際に自家細胞を用いた医療の要点は、ヒトの組織や細胞を体の外で治療するということです。再生医療はそういう生体外医療としての位置づけもあると考えます。それにふさわしいデバイスや手技などが確立されてくるのを期待したいと思っています。

3点目は、医療行為のチームプレーというキーワードだと思いますが、「医の倫理」の原則として古くからあるように、医療は医師の専任行為です。しかし、パラメディカルのみでなく企業も含めて、患者さんの治療に貢献するものは一体何なのか。これまで企業は、医薬品や医療機器といったものを通じて間接的に医療に関与してきました。しかし、これからは再生医療を通じて患者さんの細胞自体を加工するという、さらに踏み込んだ医療行為に近い行為を担う可能性があります。医師以外の方がどういう形でこれに参画すべきなのか。また、そこでどういう医療文化ができあがるのか。そういうところを、再生医療をきっかけとして考えてみるべきかと思っています。

桜田 最初の部分は西田先生と重なります。全体と比べて少し悪くなっている部分に戻してあげることで、高齢者に対して年齢に応じた状態というか、QOLを確保できるという点で共通しているところがあったと思います。2番目は非常にユニークなアイデアで、体に移植するのではなく、いったん外に出して治して、自分の臓器を戻しましょうという提案をされました。すべての体の大きな障害は脊髄損傷をはじめとして予防しきれないですから、そういう発想も非常に大事でしょう。

畠 たとえば肝硬変の患者さんの肝臓をいったん外に出して、線維化を抑制するような操作を行った後に戻してあげる。

桜田 その間は人工臓器を通しておく。それはベッドに縛り付けられるけれども、その間いったん外に出して

治しましょうというあたりは、今後考える上で、3番目の総合的な医療行為という中にも入ってくると思います。

では、中西先生、お願いします。

■ライフサイエンスビジネスへの融合

中西 なかなか大手の製薬企業が再生医療に入らない状況ですが、今どんどん環境が変わってきています。大手のビッグファーマでも、かなり再生医療に取り組み始めていると思います。いろいろな会社でも自分のところで研究を始めるわけでもなく、いろいろなベンチャーに投資したりして、再生医療に対する見方がかなり変わってきていると思います。

我々が5年前に再生医療のグループを作った時は、社内で細胞医療などの議論をすると、「まだまだ早い」と全然議論にならなかったのですが、今は本当に会社としてどう取り組むかということを真剣に議論しています。まだ動き始めるというところには行かないかもしれませんが、そういうものにどう取り組んでいくのか、どういうタイミングでどういう疾患に対して取り組んでいくのかということを、真剣に議論している最中だと思うのです。

そのときに注意しなければいけないのは、これは私の考えでもあるのですが、今まで薬を作ってきた領域があるわけです。会社の中でそのマーケットを中心した循環

器であったり、糖尿病であったり、大きなマーケットがあって、どうしてもその枠内でしか考えられないんですよね。その中で、では次の薬を再生医療でどうするかという。ですから、その中でしか考えられない場合、最適な形で再生医療に取り組むことが本当にできるのかということがあって、そこからもう一つ打開して、その枠を取り払って一番適した疾患は何かという議論が必要なのではないかと思っています。

そういう意味でリスクとベネフィット、特にベネフィットを考えた場合は、最初取り組んでいくのは、今まで治療法がなくて、薬では治せないような疾患から入っていくべきではないかと思っています。そういうところから、何十年か先には製薬企業の範疇を超えて、再生医療も含めたライフサイエンスビジネスみたいな形で融合していくことが、理想なのかなと思います。

桜田 その通りだと思います。製薬企業に期待したいのは、再生医療に取り組むことで、従来の観点にはないところから病気を眺めることが可能になることです。その結果、新しい治療法を生み出すチャンスになると思うのです。それは従来の治療パラダイムの中で形成された壁を壊し、新しいチームワークにより新しい医療を生み出していくと思います。それは製薬企業が、人々の健康や幸せに新しい貢献をし、明るい未来創成に携わることだと思います。

本日はありがとうございました。

特集 第64回日本臨床眼科学会講演集 原著

円錐角膜に対する全層角膜移植と深層表層角膜移植の 術後経過の比較

植松 恵 横倉 俊二 大家 義則 目黒 泰彦
針谷 威寛 布施 昇男 西田 幸二

臨 床 眼 科

第65巻 第9号 別刷
2011年9月15日 発行

医学書院