

再生医療の現状と課題

国立病院機構名古屋医療センター名誉院長

AMED 再生医療プログラムディレクター 齋藤英彦

【略歴】

最終学歴：昭和 43 年 3 月 名古屋大学大学院医学研究科修了、医学博士
昭和 54 年 7 月：米国 Case Western Reserve 大学医学部内科 Associate Professor
昭和 57 年 2 月：佐賀医科大学教授（内科学）
昭和 59 年 10 月：名古屋大学教授（内科学第一講座）
平成 3 年 7 月：名古屋大学医学部長 併任（～7 年 6 月まで）
平成 10 年 11 月：名古屋大学医学部附属病院長 併任（～12 年 10 月まで）
平成 13 年 4 月：国立名古屋病院（国立病院機構名古屋医療センター）院長
平成 14 年 4 月～：名古屋大学名誉教授
平成 18 年 4 月～：JR 東海総合病院（名古屋セントラル病院）院長（～23 年 3 月まで）
平成 18 年 4 月～：国立病院機構名古屋医療センター名誉院長

はじめに

再生医療とは、病気や怪我で失われた体の細胞や機能を回復する医療である。傷害を受けた細胞・組織を、「幹細胞」を呼ばれる細胞から体外で作った新しい正常な細胞・組織で、置き換えることを目指す。これまで困難であった難病の治療としても期待されている。この 10 年で大きな進歩があり、我々の体の各組織にある組織幹細胞から作った皮膚、軟骨、心筋、間葉系幹細胞などを用いた再生医療が、火傷、軟骨損傷、心不全、骨髄移植の合併症、脊髄損傷を対象として保険診療として許可されている。国は、平成 15 年頃から、再生医学・医療研究を推進するために大型研究費を出してきた。文部科学省は基礎研究、厚生労働省は臨床研究、そして経済産業省は産業化研究をそれぞれサポートしてきた。再生医療は大きな可能性を持つ治療法であり、国際的にも激しい競争となっている。平成 27 年 4 月から日本医療研究開発機構（AMED）が設立され、上記の 3 省と連携して、予算を一元的に管理し、基礎から臨床、産業化まで切れ目なく一貫した支援を行う体制が整備された。

幹細胞とは何か？

幹細胞は自己複製能（自分と同じ細胞を作る能力）と分化能をあわせ持つユニークな細胞である。通常の細胞は分裂するときに 2 個の同じ細胞に分かれるが、幹細胞は一つは自分と同じ幹細胞ともう一つは少し分化した細胞に非対象的な細胞分裂をする。幹細胞には 2 種類あり、一つは体性幹細胞と呼ばれ一つの組織にしか分化能力を持たないものである。皮膚の幹細胞は皮膚にしかならない、軟骨の幹細胞は軟骨にしかならない、骨髄には血液幹細胞が存在して赤血球、白血球、血小板を作る。もう一つは多能性幹細胞（ES 細胞、iPS 細胞）である。神経、骨、肝臓、膵臓、角膜など色々は細胞に分化する能力をもつ（右表）。ヒトの受精卵を破壊して作製するという生命倫理上の問題が ES 細胞には存在する。

各種幹細胞の比較

幹細胞	倫理的問題	腫瘍化	増殖力	免疫拒絶	臨床応用
体性	無	無	弱	無(自家) 有(他家)	骨髄移植 臍帯血
ES細胞	有	有	強	有	可能
iPS細胞	無	有	強	無(自家) 有(他家)	可能

AMED の支援する再生医療実現プロジェクト（図）

AMED の再生医療課は年間約 1 5 0 億円の予算で 200 近い研究を推進している。細胞治療を目指すものと創薬への応用を目的とするものがある。以下、研究の発展段階により、基礎から産業化まで、3 つに分けて述べる。

1) 基礎研究～前臨床研究

文部科学省の予算でサポートされるもので、細胞治療を目指す研究は次のような仕組みで進んでいる。患者本人の細胞を初期化して iPS 細胞を作り目的細胞に分化させて移植する自家移植が理想である。しかし、時間が長くなることとコストが莫大になることが欠点である。そこで他家（同種）移植が現実的である。京都大学 iPS 細胞研究所（CiRA）で免疫拒絶反応が起こりにくい白血球型（ホモ HLA 型）を持つ健康人から iPS 細胞を作り、十分に品質を確認した後で、臓器・組織別の各拠点に配布している。現在、日本人の約 3 5 % をカバーする細胞が出来ている。臓器・組織拠点には、心臓（阪大）、糖尿病（東大）、脊髄損傷（慶応）、肝臓（横浜市大）、パーキンソン病（京大）、軟骨（京大）、網膜（理研・神戸）、がん（理研・横浜）などがある。分化誘導の過程で未分化細胞をなるべく除去するために色々な工夫がされている。iPS 由来の網膜色素上皮細胞の加齢黄斑変性に対する世界最初の移植が約 3 年前に行われた。安全性にも問題はなく、一定の有効性もあるようである。また、心筋、パーキンソン病、脊髄損傷、血小板に対する臨床研究もまもなく開始される予定である。我が国では iPS 細胞研究が世界で一番進んでいる。ES 細胞は欧米の方が研究は盛んである。CiRA ではストック事業とともに、iPS 細胞の新しい効率のよい樹立法や HLA 型に拘束されない iPS 細胞の樹立の研究が行われている。体性幹細胞の応用では培養腸上皮細胞を用いた潰瘍性大腸炎に対する再生医療も進んでいる。

創薬への応用は、様々な病気の患者から iPS 細胞を作り、それを目的とする細胞に分化させて病態を研究する。例えば、パーキンソン病の患者の血球や皮膚から iPS 細胞を作り、ドーパミン産生細胞に分化させると正常とは異なる形質を示す。患者の脳細胞を採取することは出来ないが、この方法ならば試験管の

中で病態を再現できる。そして病態を改善する薬をスクリーニングすることも可能である。この方法はES細胞ではすることが出来ない iPS 細胞に有利な分野である。

2) 臨床研究と治験

厚生労働省の予算でサポートをうけて、動物実験から人への応用を橋渡しするものである。例えば糖尿病の研究で膵臓のベータ細胞（インシュリンを分泌）を iPS 細胞から作り、マウスに移植して血糖をコントロールできる。しかし、人へ応用するためには、マウスに必要な細胞の数千倍から一万倍の細胞を作製しなければならないし、より一層の安全性の確認が必要である。また、移植法もマウスとヒトでは異なる。

多くの体性幹細胞による再生医療がこの段階に来ている。脳梗塞、尿失禁、下肢虚血、表皮水泡症、変形性関節症、歯周炎などである。臨床研究と治験の違いは、前者は医師の裁量権により行われるのに対して、後者は再生医療製品を薬事法に基づいて製造・販売の承認を受けるために行われる。安全性についても後者の方が厳しい基準をクリアすることが求められる。さらに新しい技術として知財も重要である。外国の特許とぶつからない方法での細胞作製が求められる。AMED は規制研究も進めている。

3) 産業化研究

経済産業省の予算で行われる研究で企業との密接な連携の下に進める点に特徴がある。再生医療を普及させるには大量の品質の優れた細胞を低コストで作製することが不可欠である。細胞をバラバラにするための酵素、培地、培養機器、品質評価法などの開発を行う。培養機器も手動ではなく自動化する方がよい。新薬の開発において前臨床の動物実験（マウス、ウサギなど）の段階では見られなかった副作用が臨床段階で発見されることがある。その場合には開発は中止となりそれまでの時間とお金が無駄となる。ヒトの組織を使い毒性評価をすることは容易には出来ないため、肝臓毒性や心毒性がヒトに使ってはじめて明らかになることもある。ヒト iPS 細胞から大量のヒト心筋や肝細胞を作り、開発の早い段階で毒性スクリーニングをすれば効率が良い。さらに organs-on-chip という in vitro で iPS 細胞由来の小腸と肝臓を灌流して薬の吸収・代謝を模倣する技術も開発されている。

今後の課題

再生医療は大きな可能性があり将来が期待できる。しかし、安全性を含めてまだまだ技術の検証が必要である。iPS 細胞および ES 細胞については移植後に腫瘍が形成されることがある。慎重に株を選んで臨床まで進む注意がいる。また、株により分化しやすい組織があるので、目的により選別する。1種類の細胞からなる組織・臓器は作成可能になったが、複数の細胞からなる3次元の大きな組織・臓器（腎臓、肝臓）の作製は技術的に困難である。最近、異種動物の体内で臓器を作る技術が開発された。たとえ技術的には可能になっても生命倫理の検討が必要である。また、再生医療に必要な人材（規制対応、生物統計家、細胞培養士）の確保も課題である。これらの解決により安全性、有効性を確認したとしても既存の治療法とコストの上での競争が待ち受けている。そして医療として広く普及するには保険診療として認められることが必須であろう。

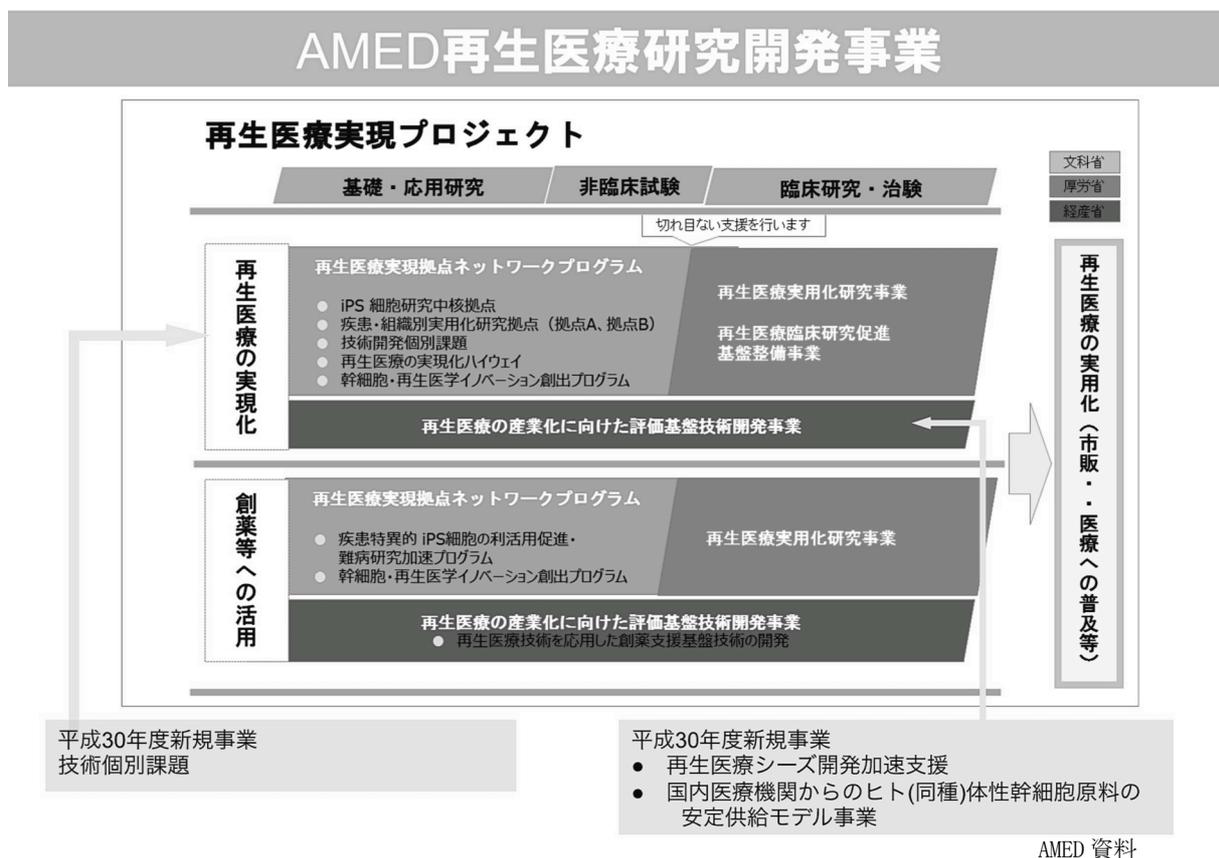


図. AMED の支援する再生医療実現プロジェクト