

## 患者さんご自身の細胞を使った再生医療実用化への挑戦

—培養皮膚・培養軟骨の開発・製造・販売経験から得たもの—

(株)ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング 代表取締役 社長 畠 賢一郎

### 【略歴】

1991年3月	広島大学歯学部卒業
1995年3月	名古屋大学大学院医学研究科 博士課程修了（医学博士）
1997年8月	名古屋大学医学部口腔外科学講座助手
2002年6月	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10月	(株)ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング 取締役 研究開発部長
2015年6月	富士フイルム(株) 再生医療研究所長 兼任
2017年11月	(株)ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング 代表取締役 社長
2019年4月	富士フイルム(株) バイオサイエンス&エンジニアリング研究所 副所長 兼任

### 1. はじめに

『再生医療』は誰しも耳にする言葉となっている。京都大学山中伸弥教授が確立した iPS 細胞がこれをさらに有名にした。私たちはこの言葉ができる直前の 1999 年 2 月に再生医療を事業化する企業を設立した。特にこだわったのは、患者さん自身の細胞（自家細胞）を使って、再生医療に用いる人工的な移植組織を作ることである。医療に使われるものとはいえ、通常の医薬品や医療機器とは違う。私たちがどのようなことに悩まされつつ、この「ものづくり」をしてきたのか。その概要をお示ししたい。

### 2. 自家細胞を使った再生医療製品を作る

私たちはこれまでに患者さんの細胞を使った製品をふたつ世に出してきた。ひとつは大やけどの患者さんに適用する培養表皮であり、もうひとつは膝の軟骨欠損を修復するための培養軟骨である。どちらもその原料は患者さんの組織であり、それを培養して作っている。

このうち、皮膚の再生医療は 1975 年に米国の H.Green らによって確立された方法をもとにしている。彼らの報告では、およそ切手サイズのヒト正常皮膚から、2 週間の細胞培養で全身を覆うほどの膜状の表皮ができることが特徴である。大変薄いものであるが、短時間に大きなものができ、広範囲にわたる重症のやけどに用いることが可能である。1981 年にこれが世界で初めて臨床応用され、1984 年には全身の 97%にもおよぶやけどの男児を救命したとの報告がなされた。

私たちはこの培養表皮を製品化すべく、1999 年にベンチャー企業を設立した。設立当時は、こうした自家細胞を使った移植組織については取り扱いが定まっておらず、むしろ容易に医療機関に提供することができるかと想定していた。医療機関からの委託（注文）を受けてこれを培養する、いわゆるサービス業としての体裁を整えることを考えて事業を開始した。しかし、起業するや否やこれが薬事法の規制に該当するものと定義され、製造販売承認を取得する必要があるがあった。その結果、通常の医薬品や医療機器同様に製品として開発を行い、多くのプロセスを踏んで事業を始めなくてはならなかった。

安全性をいかに確保すべきか、有効性をいかに評価すべきか。これまでの医薬品や医療機器とは全く異なったものである。患者さんの細胞を使った一品ものということも、難しさを増す要因である。原料となる組織はヒトによってばらつきが生じる。高齢の方と若い方では細胞の増え方もちがう。さらに、完成した製品を輸送する仕組みをつくらなくてはならない。再生医療の製品は生きた細胞である。容易に劣化したり、場合によっては細胞が増えてしまう。これを製品とするには、たくさんの協力者の知恵を結集する必要があった。

起業から約 10 年、苦闘の末 2007 年にわが国初の自家細胞を用いた培養表皮の製造販売承認を厚生労働省からいただくことができた。同様に 2012 年には、広島大学整形外科越智光夫教授の開発された培

養軟骨を製品化し、その製造販売承認をいただくことができた。再生医療を実施するため、患者さん自身の培養細胞を製品として作り上げる。まずは、一步前に踏み出したのである。

### 3. 自家細胞を使った再生医療産業を創る

再生医療関連企業のひとつの目標は、再生医療を整然と患者さんのもとに届けるため、その産業を立ち上げることである。海外では、患者さん以外の細胞（同種細胞）を使った製品が主なものである。これら細胞利用製品の売上の9割以上が同種細胞製品であり、自家細胞を用いたものは1割にもみない。その理由は、同種細胞を用いた製品はロットを形成することで大量生産が可能であり、原材料規格も設定しやすく、出荷規格を満たさなかったものは倫理的な抵抗感もなく廃棄できる。さらに、作り置きが可能であり、緊急的な使用に対応できることも長所だろう。

そもそも再生医療の火付け役となった最大の長所は、自分自身の細胞を使った移植組織ができることである。自らの細胞を使っているために免疫拒絶を回避でき、不慮の感染も防ぐことができる。しかし実際には、自家細胞製品が同種細胞製品とくらべて製造業としての業態に合致しないため、産業を形成するほどの現実味にかけるとされてしまった。あらためて自家細胞を用いた再生医療が産業になりにくい原因を考えてみると、①原料である患者さんの細胞性能には個人差にまつわるばらつきが存在する、②受注生産・テーラーメイドである、③一品ものであり大量生産に向かない、④個人の細胞を扱うため失敗が許されず、不適合品であっても倫理的理由により廃棄制限がかかる、⑤往復の輸送が必要であるうえ、それが生きた組織・細胞である、⑥事業自体、医薬品・医療機器のルールを遵守する必要がある、等があげられる。これらを合理的に解決しなくてはならない。現時点で自家細胞を用いた再生医療等製品を提供している企業はわが国でわれわれを含め3社である。お世辞にも再生医療産業ができたとは言えない。その一方で、一品もので製造の失敗が許されない自家細胞の製品であるからこそ、わが国のものづくりの強みを遺憾なく発揮でき、海外との競争に勝ち残っていくものではないかとも考えている。

私たちは、こうした考えのもと自家細胞の再生医療産業を創りたいと願っている。

### 4. 自家細胞を使った再生医療文化をつくる

自家細胞を用いた再生医療が一般化するとはどういうことか。現在、再生医療を受けようと思っても、それを実施している医療機関はきわめて少ない。その治療を受けた患者さんもほとんどいない。薬であれば、投薬されるとそれがどんなもので、どのように服用すれば良いのか、一般の方々はおおよそ理解している。再生医療の場合はどうか。いまだ実験的な医療をおそろおそろ受けるような印象をお持ちになっているのではないか。

自家細胞を用いた再生医療の将来は、ひきつづき培養表皮や培養軟骨といったように、再生医療等製品として患者さんのもとに届けられるのか。または、別のスキームで医療が進んでいくのか。そこで、ひとつばかげた医療を空想してみる。たとえば、病気になった臓器や組織をいったん体の外に取り出して、そこで治療するというものである。通常であれば、内科的であるにせよ、外科的であるにせよ、臓器や組織の修復は患者さんの体の中で行われる。それを、あえて一定期間体外に取り出して、そこで治療する。これを生体外医療（*ex-vivo* Medicine）と定義したい。その際、必要となる技術は、①取り出した臓器（組織）を維持管理する技術、②同臓器（組織）を修復する技術、③一定期間患者さんの生命やその臓器の機能を維持するための補助臓器、④修復した臓器を体に戻す移植技術、である。実は私たちが自家細胞を用いた再生医療とって手がけている内容は、①と②に相当するものかもしれない。将来、様々な臓器（組織）で、こうした生体外医療がなされることも興味深い医療の発展と言えないだろうか。

一方、こうした高度な医療が発展・普及するにつれて、当然ながら医療費の高騰にまつわる課題が生じる。そうでなくても政府はいかに医療費を削減するか思案している。再生医療という夢の医療が現実味を増すため、こうした高額医療をどう受け入れるのか。まさに自家細胞を使った再生医療文化をつくる意義がここにもあるだろう。

本講演では、参加者のみなさま方に自家細胞を用いた再生医療にまつわる話題提起をさせていただきたい。再生医療事業を通じて得た私たちの経験をもとに、今後、この夢の医療がどうなっていくのか、考えるヒントのひとつになれば幸いである。