

解 説

「再生医療の到達点と課題」

小出 直史¹⁾

¹⁾理化学研究所 多細胞システム形成研究センター 網膜再生医療研究開発プロジェクト 研究員

理化学研究所の小出と申します。よろしくお願いします。この中で理化学研究所（以下理研）のことを御存じの方、何人ぐらいお見えになりますか？——パラパラいる程度ですね。こちらの写真は、神戸にある理化学研究所の外観写真です。2000年より15年余り、第一線の研究開発を展開しています。理研自体はちょうど今年が創立100周年の節目の年を迎えているところです。

この写真では見えませんが、この隣に先端医療病院と神戸市立中央市民病院という病院が並んでいます。私が所属するラボのリーダーである高橋政代先生は、理研でできてきた基礎的なシーズを臨床応用すべく研究活動を行なっています。私は2013年の後半からこのプロジェクトに参加していて、再生医療の実現、そしてその後の事業化に向けた幾つかの取り組みに従事しています。

この写真は神戸アイセンター病院という病院です、ちょうどこの前の日曜日（11月26日）に開所式がありました。政治家や中央省庁の方々はじめ幅広く様な方々がお祝いと視察に来てくださいました。明後日12月1日から病院が開院し、神戸アイセンターは研究、医療、リハビリを一体化させた新しい医療開発の場として、神戸市などのサポートを受けながら取り組んでいきます。

今日は、大きく三つほどお話ししようと考えています。はじめに、再生医療について。次に、再生医療実現までのロードマップ。最後に、再生医療で求められる研究についてできるだけ噛み砕いてお届けしたいと思います。はじめに、再生医療とは？ということですが、世間一般、研究者それぞれがイメージするものや期待するものにギャップがあったりします。今日は専門家の立場から見た再生医療についてお話ししようと考えてい

ます。次に、私たちが行なっているRPEプロジェクトについて、その実現の道のりを簡単に紹介します。最後に、研究を実用化そして医療に昇華させていくために何をしているかをご紹介します。研究を実用化してこれはいいねと言われたものは世の中にあまたたくさんあるんですが、10年後20年後まで残っているものは意外と少ないです。再生医療もその一つになる可能性が十分にあるので、できるだけちゃんと残る形にすることが大切です。実用化の先にある医療としての定着を見越していろんな取り組みを行なっています。というような話をしようと思っていたんですが、若い方が結構多くてビックリしました。少し研究者向けのスライドであったため、学生さんにわかりやすい形ということで、同じスライドを使いますが、説明はもっとかみ砕いた形で簡単に行おうと思います。最後に質疑応答があると思いますので、ざくばらんにいろいろ聞いてください、答えられる範囲で答えます。

初めに「再生医療とは？」、という話を簡単に。

まず「健康と病気」と書きました。特に重い病気を持っていない、要は健常人と呼ばれる方は、日々仕事あるいは生活に意識のほとんどがいっていると思います。自分が重い病気かもしれないと考えることはほとんどないんじゃないかなと思います。

ただ、この環境が一変することがあります。それは、病気にかかったと気づいたときです。風邪であつたら2、3日寝込んでいれば治りますが、例えば「がん」などの重篤な病気や特殊な難病であつたりした場合、仕事や生活より治療に専念したい、あるいは病気のことを日夜考えざるを得ない環境に陥ってしまいます。そこで初めて出てく

る言葉として、「QOL (Quality of Life)」という言葉があります。

ここで初めてこの議論になるのはなぜかというと、治療に気がとられることで、本来充実感や幸福感のよりどころとなる仕事あるいはプライベート生活が二の次になってしまう。そのため、病気との付き合い方をどうしていくかが大切で、**Quality of Life** を大事に考えましょうという概念が提唱されていると思っています。

病気の治療を考える場合、現状やれることはお薬を飲む服薬だったり、外科的な手術だったり、医療機器のデバイスを使ったり、その他もろもろ、民間療法も含めていろいろなアプローチがあると思います。ただ、これらでは何ともならない場合は、やっぱり治療の可能性についてずっと考え続けることになります。そうすると、充実感のある仕事や楽しいプライベート生活についてほとんど考えることができなくなってしまいます。これらを **QOL** が低下すると表現しています。

再生医療はこの中でどこに当てはまるのかということですが、再生医療はこれまでである服薬とか外科手術とか医療機器とはまた別カテゴリーとして、新しい可能性の一つとしてこれからどういうふうに発展するかという、まだ芽が出た段階です。そのため、再生医療がどれぐらい **Quality of Life** に寄与できるかというのも、これからの研究開発にかかっていると言っても過言ではありません。

よく皆さんも調べられると思いますが、ウィキペディア上では何が書いてあるかというと、再生医学とは人体の組織が云々かんぬん書いてありますが、イメージが難しいですね。しっかりと定義されるほど普及もしていないしまだまだこれからというのが再生医療の現実じゃないかと思っています。なぜかというと、まだ再生医療が実現していないからです。そのため、再生医療を実現するためにどういうことが必要なのかということを経々考えながら、いろんなプロジェクトを同時並行的に動かしているわけです。

一般的に言う再生医療とは、体外でつくられた、試験管内でつくられた細胞あるいは組織をヒトの体に戻して一定の治療効果を期待するというんじゃないかなと思います。

そうするとやらないといけないことは大きく分けて二つあります。一つ目は移植する細胞をつくること。要は薬をつくる部分です。ここでは、発生生物学だったり細胞生物学というバックグラウンドをもとにした知見が非常に重要になります。そのため、細胞あるいは組織を原料として移植用の目的細胞や組織をつくる技術がないとそもそも話にならないわけです。しかしながら、例えば肝臓の細胞が作れるようになりましたとか、腎臓の細胞が作れるようになりましたと報告されると、まさにこれでもう治療まで終わったんじゃないかという表現をされるようなことも少なくありません。しかしながら、実は細胞ができて、まだお薬があるだけなので、それをどう使うかという開発をしないと先に進めません。この点は結構忘れがちところで、細胞があるからといって何も解決はしていなくて、「ようやくスタートラインに立っただけですよ」というのが現実です。最近では肝臓や腎臓も部分的に作れるようになりました。神経も含めていろんな細胞種がつかれるようになりました。しかしながら、それらはヒトに投与する段階でないものがほとんどです。したがって、いろんな細胞がスタートラインに立ち始めたというのが再生医療の現実かと思っています。

さて、移植する細胞ができたとして、もう一つやらないといけないことは何でしょう。それは移植手術をすることです。ここはお医者さんの出番になるわけですが、どういうふうに移植細胞を患部へ届けるかという移植方法の開発が必要です。これは全くの外科的なお話になりますので、基礎科学の専門家が口を出すところじゃないと思われる方も多いんじゃないかと思いますが、実はそうではありません。実際に手術をするのはドクターになりますが、彼らが使う道具を開発するのは、

お医者さん本人ではないことが多いわけです。したがって、移植用デバイスを供給するところの共同開発が非常に重要になってきます。そうすると、ドクターと対等に開発を進めることが重要です。ここで必要とされるのは、機械工学や材料科学だったりして、バイオ系とは全く関係ない工学分野の技術が非常に重要になります。細胞を移植する手順に直結するところです。したがって、ここで伝えたいことは、薬に相当するいい細胞ができたとしても、それだけでは決して医療としてはまだ成立していないということです。

そして、卓越した一つの専門性だけではなかなか解決しえない課題が多いということも、この問題をさらに難しくしている要因の一つかと思います。よく世間で言われている橋渡し研究（トランスレーショナルリサーチ）とか産学官連携とか、言葉は聞いたことあると思うんですが、これがなかなか実装できないというのは、これをコーディネートすることが非常に難しいからです。

また、従来型の医薬品開発とは違う部分がたくさんあるということです。これはルールづくりと書きましたが、例えば皆さんスマホを持っていられちゃっていると思いますが、スマホの画面で、大体皆さんフルカラーのもので、個体によって青が映らないとか緑が映らないということはほとんどないと思います。今、再生医療ではお薬の代わりとなるものが細胞になります。細胞は生き物になりますので、同じ細胞を準備しているつもりでも、バラツキと再現性の問題からは逃げられずそのコントロールが非常に難しいのです。こういった面でも、今までの薬の開発とはちょっと違った考え方を加えないとなかなか前に進めません。これは私たちだけではなくて、ほとんど全ての再生医療のプロジェクトで同じようなことが言われています。そのため、一つのキーワードとしては、「細胞純度」というのが非常に重要になります。例えば、先ほどiPS細胞から特定の細胞に変えるという話をしました。目的のものに変えるわけですが、全部が全部変わるわけではなくて、一部は

変わり切らないものとか、変わるのに失敗するものがあります。それらを除けないと、実は目的細胞の中に不純物が混ざっているということになります。医薬品、一般的に皆さんが飲まれている薬に関しては、不純物はほとんどない、あるいは精製工程が入っていますので、ほとんど純品を飲むことになります。ただ、移植細胞が不純物の混在した細胞集団でいいかどうかという議論も含めて、今までの医薬品開発とは違ったところに問題点の主軸があるということも非常に問題を難しく複雑化しています。実際、そういうややこしい状態のまま今どうなっているんですかという話ですが、ここでは、私たちが再生医療を実現するまでの道のりを紹介することで幾つかの説明の代わりとさせていただこうかなと思います。

私が所属しているのは理化学研究所の網膜再生医療研究開発プロジェクトで、取り扱っているのは眼科領域の再生医療です。今日は先頭を走っているRPEプロジェクトに関してご紹介しようと思います。

写真を載せてみました。メディアや講演などどこかで見たことあるよという人はいますか。高橋政代先生です。名前ぐらいは聞いたことあるよという人はいますか——そうですね。神戸だと知らない人は少ないんですけど、頑張り甲斐がありますということですね。

この人は高橋政代先生で、私が所属しているラボのプロジェクトリーダーをやっています。高橋先生は眼科医で、これまで日々、患者さんを外来で診ていました。そこで当然ながら治せる病気と治せない病気があるということに直面するわけです。治せる病気に関しては、服薬や手術などの方法がありますが、治せない患者さんを毎週あるいは1カ月に一度永続的に診察し続けるというのは意外と心労がかかるものなのです。患者さん自身も治らない病気を抱えているから当たり前のごとくストレスですが、それらを何もできずに診察し続けることはドクターにとっても非常にストレスなのです。そういった難病の一つに

AMD という病気があります。AMD は現段階で根治療法が存在しません。したがって、例えば 50 歳で AMD と診断された場合、30 年 40 年ずっと同じ患者さんを治せないまま進行していく病気を診ないといけません。

外来を一度見られるとわかると思いますので、機会があればそういう現実に触れられるといいかなと思います。何かしてあげたくても何もできないというのは非常に辛いものがあります。横で見ている私ですらしんどいなと感じましたので、それを毎週やっている先生たち、医師たちは大変な環境の中仕事されているのかなと思いました。

治療手段がないものに対して、新しい治療手段の提案として細胞療法ができないかということに着想しました。この背景は、高橋先生が留学されていたころ、神経幹細胞という概念が流行った時期でした。その頃、「神経も再生するんだ」ということがわかってきました。そこで、網膜も将来的には再生できるんじゃないかと当時先生は着想されたそうです。しかし、その当時高橋先生はまだ RPE や網膜を試験管で再構成する技術を持ち合わせているわけではなかったため、何とか網膜の細胞療法を実現させたい決意されたそうです。

それでは、AMD について簡単に御紹介します。

今日覚えて帰っていただきたいキーワードは、先ほどちょっと認知があまりになかったので、「高橋政代」という名前と「RPE」という細胞、この二つを覚えて帰っていただければと思います。まず、二つほど話そうと思っています。RPE と AMD、病気と細胞についての簡単な御紹介と、実際に患者さんがどういうふうに見えないのかです。難病で視覚障害となると全く見えていないと思われる人が多いですが、実はそうではないです。見えている、正確には光は感じられるけど、見えないところがあるというのが本質になります。じゃあ、どう見えていないのかというのを簡単に御紹介します。

はじめに、これが私たちが再生医療の対象とし

ている細胞で、これが RPE になります。そして、対象としている病気が AMD になります。こちらが RPE と AMD ですが、上半分、赤枠で囲ったものが細胞に関する解説で、下半分、青枠で囲ったものが病気に関する解説です。まず上半分の解説ですが、RPE とは一体何をしている細胞なのかということです。RPE は Retinal Pigment Epithelium という細胞で、網膜色素上皮と呼ばれています。神経から派生した上皮細胞です。網膜というのは眼球の外側にありまして、おおよそ 10 層の構造を持っています。その一番外側にある単層の上皮細胞が網膜色素上皮と呼ばれる細胞です。右端に RPE の写真を載せています。ちょっと細かくてわかりにくいかもしれませんが、六角形で敷石状の形をしていて、メラニンを発現しているため一部茶褐色に見えています。これが RPE という細胞です。さて、RPE のすぐ内側には光を感じる神経網膜という組織があります。それらの中には視細胞と呼ばれる光を受容する細胞があり、RPE はその視細胞の恒常性維持をしています。恒常性維持とは、視細胞が排泄するいろんなタンパク質があるんですが、それらのゴミを RPE が処理していて、お掃除屋さんみたいなことをしています。そのため、この RPE がやられてしまうと、ゴミがたまって、光を感じる視細胞たちはゴミ屋敷の中に住まないといけなくなります、そうすると非常に居心地が悪くなり視細胞たちがどんどん死んで減ってしまいます。そうなっていくと、最終的には光を感じられなくなってしまいます。

次に、下の青枠で囲った AMD についてですが、AMD は Age-related Macular Degeneration の略で、日本語では加齢黄斑変性と呼ばれています。AMD は年齢とともに発症する病気で、欧米では失明の原因の第 1 位です。日本では 4 位か 3 位だったと思います。RPE は視細胞の恒常性維持として掃除をしている他に、RPE の外側に走行している血管がと神経網膜のバリアを担っています。一度 RPE が変性などで脆くなると、血管が弱っ

た RPE を突き破って神経網膜の方へ浸潤してきてしまいます。そうすると、黄色い部分で示した神経網膜が物理的に障害されてしまいます。そうすると最終的には物理的に障害されてしまうことで神経網膜の機能が失われ、目が見えなくなる、光を感じられなくなるという症状をきたすのが AMD という病気です。

AMD 患者さんはどのように見えているかですが、左上の「健常」の絵が正常視力の人が見ているイメージです。人間は実は非常に限られたエリアしか見えていません。要は、視力が出るところは非常に限られていて、ここでいうと、緑の点線で囲った部分はピントが合っているのははっきり見えています。しかし、その周りには、健常の人であってもぼやっとなら見えていません。隣の人の顔を見た場合、その後ろの人の顔にはピントが合っていないため、いることはわかっていても、知人であれば誰がいるかも何となくはわかるかもしれない。だけど、その人の歯に青のりがついているかどうかまではわからないわけです。人は日常このようにものを見ているというわけです。さて、AMD という病気にかかった場合どうなるのでしょうか。黄斑と呼ばれる視力を出す部分の視細胞が選択的にやられてしまった場合、見たいところだけが選択的に抜けてしまいます。例えば新聞に書かれている文字が見えなくなります。見たいところ以外のぼやっとしているところはわかるので、通常例えば町を歩いたりとか日常生活をすることは、不自由ながらできないことはありません。ただし、物が見えなくなる、あるいはよく言われるのは、孫の顔がはっきりよく見えない。これは非常につらいと推察できます。そのため、これをどうするかですが、今やれることとしては、AMD の症状を緩和させるために、RPE を突き破るような血管の走行を抑制する薬で抗 VEGF という抗体があります。これを目の中に注射して血管の走行を抑えるということで対症療法としているのが現状です。しかしながら、1 回注射したらそれで終わりなのかというとそうではなく、効果は長

くても半年程度になります。早い患者さんだと 2、3 カ月に一度目の中に注射をします。対症療法のため継続的に入れ続けられないといけないのです。皆さん、想像してみてください。目の中に注射するって怖いですね。

もう一つ問題になるのは、この VEGF の薬が非常に高価で、1 ショット 15 万円から 20 万円ほどかかるということです。例えば仮に 2 カ月に一度注射したとしたら、年間 90 万の費用が必要です。学生の皆さんのバイト代からすると信じられない額だと思いますけれども、これが断続的に続くんです。どう思われますか？なかなか厳しい現実と思いませんか。これらの背景から、治療と再発を繰り返し、根治治療法がない厄介な病気の一つとして知られています。

冒頭で紹介した QOL の部分に立ち戻ってください。こういった背景の中、楽しく生活ができますかと言われたら、即答で「イエス」と答えられる人が何%いるのでしょうか？そういうつらい病気である反面、よく世間では、目の病気では死なないじゃないかと言う方がおられますが、死なないから軽く見ていい訳では決してありません。こんなにつらい環境にある人たちが日本中にたくさんいるのです。2 カ月に一度の注射をすればいいのかもしれませんが、しかし、根治できない診療をしないとイケない医師はじめ医療関係者の人たちの時間と労力も非常に重要な問題です。これらを解決するためにも新しい治療法が必要です。そういった背景もあり、再生医療には大きな期待をいただいている現状があります。

先ほどの図に戻りまして、高橋先生が 20 年ほど前にアメリカに留学されて細胞医療の可能性に期待を寄せる中、当時、移植する細胞自体がないし今すぐにはできないと、要は安定した細胞供給、薬の供給ができない中、これを解決すべく研究をスタートさせました。

こちらは笹井先生です。稀有なほどに優秀な科学者で、研究に真摯な先生でした。一つ目のブレークスルーとしては、視細胞、RPE と呼ばれる網

膜の組織を幹細胞から誘導する組織・器官発生の *in vitro* の再構成技術を世界で初めてつくりました。そこで何が解決したかという、細胞医療の可能性という一つのカードが揃いました。しかしながら、この段階では原料細胞が ES 細胞でした。ES 細胞は実は問題を幾つか抱えていまして、ES 細胞というのは人の余剰胚からつくられているため、カトリック系など倫理面の諸問題がありました。そのため、これを積極的な臨床応用に使うというのはいろいろハードルがあって、ES 細胞にかわる原料細胞の準備が課題でした。

そこで、二つ目のブレークスルーがありました。皆さん、山中先生は知っていますか？ 皆さん知っていますよね。山中先生は何をしたかという、体細胞の初期化技術というものをつくりました。山中先生がこの技術をつくったことで、ES 細胞に代わる細胞を原料として使って RPE をつくる技術ができる可能性が出てきました。そして、iPS 細胞から RPE を誘導して、ヒトに戻す可能性までたどり着きました。これが 2012 年、2013 年の話です。

それでは、RPE 移植について御紹介します。

RPE 移植は大きく分けて二つあります。はじめに RPE 移植のパターンについて御紹介して、次に手術、細胞をどうやって移植しているかについて御紹介します。

最初に移植パターンです。細胞をどういった形状で体に戻すかで、一つはばらばらの細胞を戻すパターン、もう一つは立体整形した状態で戻すパターンの 2 パターンがあります。RPE については、ばらばらの細胞懸濁液移植するパターンと、少し立体整形したシート状で移植する 2 パターンがあります。そして、原料となる細胞について、自分の細胞を使う自家移植と、自分の細胞ではない他人の細胞を使って移植する他家移植の 2 パターンがあります。マトリックスを描くと組み合わせで 4 パターンがあることになります。自家の懸濁液、自家のシート、他家の懸濁液と他家のシートとなるわけです。

自分の細胞からつくられた細胞を自分の体に戻すというのがサイエンティフィックにはベストになるため、はじめの試みは自家移植を実施することがベストであることは揺らぎありませんでした。懸濁液だとばらばらでどこに行くかわからないので、できるだけ立体構造がある方が塊で見やすいなどわかりやすいということで、一番最初の臨床試験については自家のシートを行いました。2013 年 6 月から患者さんのリクルートを開始して、2014 年 9 月に第 1 例目を世界に先駆けて移植しました。現在 3 年半ほどたちますが、大きな有害事象もなく、順調に推移しています。

そして、2017 年の 2 月からは他家の懸濁液移植にトライしています。こちらは今ちょうどリクルートが終了しまして、移植完了した症例の経過観察期間に入っています。来年の秋ごろには結果報告ができる見通しです。

では次に、細胞をどのように移植しているかを御紹介します。このスライドでは、ばらばらの細胞を移植する方法について、簡単に漫画にしました。赤の点線で囲った部分が病気の部分にです。赤い細い線が新生血管と呼ばれる悪さをする血管だと思ってください。この血管の状況がさほどひどくない、あるいは軽度に広範囲な広がりの場合にはシート移植が難しいため、ばらばらの細胞を拡散させる懸濁液移植が有利になります。この病気の部分については、そのまま残した状態で上から細胞で覆うような形で移植します。実験されたことがある人は、遠心するとこういうふうに細胞が固まるのは何となくイメージがつくと思います。これを移植媒体となる液体に懸濁して注入します。そうすると、細胞が病気の部分をこういうふうに押さえこむような形になり、症状を沈静化、あるいは抑えられる治療効果が期待できます。

他方、RPE シートについてですが、先ほどよりも病巣がアクティブで取り除いた方がいい場合にシートが適用になります。はじめにこの病気の部分をごそつと外科的にとります。血管抜去とよばれ、この術式は実は古くからやられてました。

しかし、血管抜去した場合、その後何も残らず空洞になってしまいます。**RPE** ごと無くなってしまいますので、将来的にはその上にある視細胞も無くなってしまいます。もちろん視機能も落ちてきます。そのため、手術としてリスクが非常に高いとされ、これだけをやる抜去術は最近あまり行われていません。近年は血管新生を止める薬ができてきましたので、それらを注射することで症状の進行はある程度ブレーキがかけられますので、最近積極的にこの治療方法はとられていませんでした。しかしながら、欠陥抜去後に入れるものがあれば話は変わります。シート移植に関しては、抜去をした後に綺麗な **RPE** シートを補充します。移植片がここに生着して正常な機能が保てれば一定の治療効果が得られることが期待され、シート移植が考案されました。

これらを背景に、御紹介した移植方法でサイエンティフィックにベストだった自家シート移植の計画を 2013 年からスタートしました。

この辺のピースがようやくそろってきて治療の可能性が見えてくると、実用化、事業化までの道のりを考えられます。すなわち医療に落としこむことに期待がかかってくるわけです。そうするといろいろな諸問題が立ちはだかります。ここまで到達して初めてわかることがあるわけです。やるとわかった課題が大きく二つありました。もちろん予想もしていたわけですが、改めて痛感したと言った方が正しいでしょうか。

課題の一つ目は、移植待機時間です。自分の細胞から **iPS** を誘導してその後目的の細胞を作って移植しますので、今日細胞をとって明日移植するみたいなことはできないのです。1 例目の自家移植については、細胞の製造に約 10 カ月と時間がかかりました。もちろんそれに付随して人もお金もかかります。そのためコストが高いねと。多方面から 1 例実施で 1 億円ですかと。何回も、耳にたこができるほど言われてきました。1 億円かかっているのはかかっているんです。この 1 億円を高いと思うか安いと思うかというのはまた別問

題ですが、実はこの 1 億円の内訳というのは、ほとんどが施設維持費と人件費なんです。自家移植の世界初症例の試験で一度にたくさんの人に試験をすることなんて絶対にできません。そのため、まず最初は 1 人からでした。1 億円の施設維持費がかかって 1 人しかできなかったから、1 分の 1 で 1 億かかったということです。これはなかなか理解していただけなくて「再生医療ってお金かかるんですね」と言われてきました。根本的には、コストももちろんですが、一番大きい問題は「時間」の問題でした。この問題がある限り、急性期や亜急性期の病気に対応することがほぼ絶望的であるという結論になります。例えば脊髄損傷のように事故で下半身不随になりそうな患者さんに自家移植では間に合わないということです。今下半身不随になるかならないかの瀬戸際の患者さんに対して「細胞は 10 カ月後です」と提案しても無意味なのです。症状が一定期間変わらないもので、かつ今すぐに生命機能などに影響が少ない病気には有効なのですが、そうじゃなくて、「今この瞬間に必要」あるいは「明日死んでしまうかも」という切迫した疾患に対してはほぼ絶望的に採用が難しいスキームです。これがまず一つ目の課題です。二つ目としてはコストベネフィットの議論で、これは先ほど少し触れたお金の問題です。これらがありますので、研究から治療そして医療へと発展させたいけど、企業からは「研究レベルですね」「事業性が…」とあしらわれてしまうのが現実でした。そのため、自家移植だけでは黄色信号が灯ってしまいました。対象とできる病気は限られることが議論になりました。

一方、この自家 **RPE** シート移植で実証できたこととして、体外でつくった **iPS** 細胞由来 **RPE** シートをヒトの体に戻して有害事象が起きなかったというのは人類として非常に大きな前進になりました。なので、再生医療に係る期待は現実味を帯びて非常に大きくなりました。しかし、自家移植だけでは全て解決できないということもここで再確認されました。

次に、あらかじめ準備できる細胞で再生医療が展開できれば、急性期対応などが解決できるのではないかということで、解決案として他家移植についての実現可能性が模索されるようになりました。また関連して、山中先生らが国策として iPS 細胞ストック事業というものを展開しています。他家移植しても免疫の拒絶が起きにくい iPS 細胞を作りました。それを細胞バンクとして事業化しているのが iPS 細胞ストック事業で、原料となる iPS 細胞が準備できたため、他家移植実現の準備が少しずつ整ってきました。

そこで、2017 年 2 月から他家移植について研究をスタートすることになりました。他家懸濁液です。今度はシートではなくて懸濁液の計画で、9 月の終わりで予定していた 5 例の移植手術が完了しています。先ほどの自家移植については、2013 年 6 月からスタートして、移植第 1 例が終わったのが 2014 年 9 月になります。一方、こちらは 2017 年 2 月からスタートして、わずか半年余りで 5 例が終わりました。iPS 細胞が準備できているのか一から作るの違いで、ここまでスピード感が違いました。これは普及について一石を投じるようなプロジェクトになると思っています。

今まで簡単に御説明したのが、再生医療実現までの道のり、どういうふうになんかやってきたかという話で、ここからは研究から実用化そして医療へということです。いい研究というのは世の中に数多ありますが、それを社会実装させる、実用化させられるかということ、達成しているものはそんなに多くないのです。さらにはそれらを標準化あるいは普及させるというところになると、さらにそこから数が削られてほとんど残らないのが現実です。ここからは、再生医療を難病治療や一般医療の新しいオルタナティブとして後世に残すために何をしているかを御紹介します。

臨床研究の実施体制とその準備ですが、これは自家シート移植の実施体制です。理化学研究所で細胞を作り、隣にある先端医療病院で手術を行って経過を見てきました。細胞を作るところと移植

する施設が一つずつで、全ての内容は 2 者のやりとりで遂行しました。これが他家移植になると、iPS を作る場所は京都大学 iPS 研究所、iPS 細胞から RPE へ分化誘導するのは理研、これらお薬となる細胞を作るところがそれぞれあって、それを提供する機関・病院が今回は 1 ヶ所ではなく 2 ヶ所としました。標準化するにあたり、一つの場所で作られた細胞をいろんな医療機関で提供できる仕組みを作らないと普及への道筋が見えませんので、そのリハーサルも兼ねて多施設実施に挑戦しました。今回は阪大病院と中央市民病院で実施することとしました。

先ほどの 1 対 1 の関係から、たかだか 4 機関になっただけでどれだけの仕事が増えるかという話ですが、なかなかわからないかもしれませんが、単純に倍とか 3 倍とかいう話では全然なかったです。皆さん、1 日でメールを何通ぐらい受けるかわからないですが、移植第 1 例目、本当にこの 1 例目、他家移植 1 例目の手術が行われる 1 週間、2 週間の間はメールの数が 1 日 200 通を超えました。目を通して返信するだけでも忙殺されそうでした。これはなかなか大変な仕事で、よくやりきったなと思ひ返しています。たかだか 4 機関でそうになりました。それを標準化しようと思ったときに、手で、アナログでやることで全部解決できるかといったら、そんなことは全然ないです。したがって、そこには機械化とか AI とかいろんな社会的な英知を入れないとなかなか解決が難しいということも後で紹介しようかなと思います。アカデミアは規模感に弱いのでアイディアが必要なのです。

これがスケジュール概略で、準備期間としては、一昨年(2015)の 5 月に 4 機関の協定書をつくりました。4 機関の協定書をつくって、その後倫理委員会を通して、特定認定委員会を通して計画が妥当かという判断をしていただいて、最後、厚労省の評価部会で了承をいただく。その後ようやく被験者募集ができる。さらっと、2017 年の 2 月から臨床研究をスタートしましたと言ったんですけど

も、実はそこまでに9カ月余りバタバタと準備をしていました。その後、2月6日にリクルートを開始しまして、5例が全部滞りなく終わりました。他方、戦略会議というものを行いました。これは4機関の主要メンバーが集まり、進捗や情報共有を行い、今後の展開について議論する会議で、今回のこの臨床研究に関しては全部で6回会議を行いました。

そして、今回は離れた施設へ細胞輸送を行い、移植する取り組みも成功させました。これは阪大チームとオペ終了後にこやかに撮った写真です。全てが予定通り運んで関係者が皆安堵した笑顔で写っています。苦労した反面、正直感慨深いものがありました。

二つ目ですが、臨床研究を実際にやったから得られることが本当に多いです。やらなくて机上の空論でいろんなことを言う人はいるんですが、やらないとわからないことが本当に多いですよという一部を紹介します。

ポイントはいっぱいありますが、真ん中に部分集合みたいな形で載せましたが、これ以外にも考えないといけないことが数多あります。これらの解決を一つ一つ理研でやってもキャパオーバーで、いろんな手助けがないとできないです。そのため、研究の段階まではまだいいですが、ここから実用化、標準化となったときは、企業はいろいろなプレーヤーに入っていただく必要があります。ここで簡単に挙げただけでも数多の課題があるということで、細胞製造部分だけで切り取っても本当にたくさんの課題があります。

細胞製造は結構フォーカスが当たりやすく、自動培養装置など、機械メーカーさんがよく作っています。それだけでは解決しきれないことも多く、いろんなことを総合的に合流させていかないと根本的な解決には至らないのです。

細胞を運ぶところもほとんど解決されていません。何が言いたいかというと、細胞をどれくらい雑に扱っていいか、あるいはどれくらい厳密に扱わないといけないかということがわからな

いと過剰な対策を施す側に、例えば揺れない車をつくとか、そういう方向にいつてしまいます。揺れない車を作るということは、防振・除震機能を搭載した車になりますから、当然専用車となります。もちろんお金がかかります。お金がかかるというのは、10万、20万、100万、数百万の議論ではなくて、1,000万、2,000万クラスのお金が軽く1台にかかるわけです。これを標準化させようと思ってたくさんのトラックを準備したら、それを患者さんの医療費へ反映させることになります。そのため、今回の臨床研究では電気も使わずに一切合財簡素化したもので運びました。

あとは、移植術や臨床検査も非常に重要で、患者さんの状態をモニター（可視化・定量化）することが非常に重要になります。正確かつ精度よくフォローアップするということです。先ほど病理の話も出ましたが、人が判断しているうちはどうしてもスループットや精度は一定以上上がらないです。これを解決するための検査技術の開発が非常に重要で、ここは基礎科学が積極的に介入するところかなと思います。

実際、研究から医療へということで、先ほどRPE細胞移植には4パターンあります、と紹介しました。さらに細かく分けるとこんなにいっぱいあります。これを誰がどの順番でどこから手をつけるのかということを経営的に議論しないと、それぞれでばらばらでやっているとなかなか医療普及まで落ちないです。それを誰がかじ取りするのは非常に重要で、研究者がやるのか、もしくはイノベーターがやるのか、もしくは企業がやるのか、あるいはそういう人たちではできなくてまた別のカテゴリーの人が要するのか、そういった議論がなかなかされていないのが現状なのかなと思っています。

この表で言うと、水色の部分が企業がやろうとしているところ、赤い部分がアカデミア（大学・研究機関）がやろうとしているところです。やろうとしているところを早くやる、やっているような状態にして一丁上がりというところまでどう

いうふうに持っていくかという、この時間と順序が非常に重要で、日々の議論のうち1、2割はこのような議論をしています。法律やガイドラインなどのルールや仕組みづくりに対応していくことも含めて、どうしたら普及できるか、どこがボトルネックなのかという議論を日々しながら進めています。

実際の開発項目についてですが、簡単に RPE プロジェクトでいうと、iPS 細胞の樹立、iPS 細胞から RPE を作る場所、そして RPE を懸濁液あるいはシートに加工します。それから最終製品を搬送して医療機関で手術します。手術する前には手術できるかどうかの臨床検査が、そして術後にはフォローアップも必要となります。

これを一つのラボで統合的に達成できるかというと、なかなか難しいです。そのため、企業をはじめとしていろんなプレーヤーに入っていく必要があります。例えば今必要とされていることとして、緑の矢印で書いたところは機械化が必要で、オレンジで書いたところは方法論の議論あるいはブラッシュアップが必要です。他方、紫のところに関しては科学的な開発要件が入っていますということで簡単に書きました。見ていただくとおわかりの通り、実はほとんど緑なのです。バイオの研究者でプロフェッショナルレベルの機械工作ができる人はほとんどいないと思います。今はバイオの研究者がこれらを全部実施しているんです。しかしながら、一番必要とされているのは、機械工作あるいは人間の手作業を機械化するところです。ここへどのように異分野の専門家に入ってきていただくかが重要な課題です。もっと言うと、実は再生医療の普及に必要なのは、バイオ以外の専門家の力がどのように入っていくのかにかかっています。スケールアウトとは、大規模生産すなわちスケールアップの対義語にあたります。大規模効率化によるスループットが高くなるということをセールスポイントとして挙げているシーンはよく見かけますが、これから再生医療に求められるものとしては、少なくとも

患者さんに合わせて少数多種類あるいは少数多並列を達成させる技術が必要となってきます。これがスケールアウトが示す意味になります。これもよく使われる議論で、これから5年10年はよく言われる言葉になるんじゃないかなと思います。少数多種類もそれに当たります。

ここは非常に重要ですが、大体こういう技術があつて何かに応用できませんかというふうにプレゼンをされる産学連携の取り組みは数多あるわけですが、大体ニーズを持っている人が必要としていないものが多いです。これは非常に自分勝手に聞こえるのかもしれないですが、困っている現場に対して直接何に困っているのかというのを聞いて、それに対して何かを作るのが一番効率的だと思います。私たちには、逆にニーズしかないです。技術がなくてニーズしかないので、何とかニーズを機械屋さんあるいは自分たちとは違う分野の人たちに伝えて、一緒に研究開発に参加してもらおうとことをしています。

ここも非常に重要ですが、シンプルと書いたのは何なのか。エンジニアの人はやっぱり難しいものが好きなのかと思います。職人冥利に尽きるところなのかもしれません。そういう方に気持ちよく仕事していただきかつスピード感を忘れないというバランス感を持った取り組みを心がけて日々取り組んでいます。機械屋さんによくある話で、この機器は非常に精密で厳密な制御ができますと紹介され、例えば「100分の1 mL 単位の精度で培地交換ができます」と。こちらとしては、「すごいですね。でも、我々人が手で培養するときに、1 mL 入れたつもりでも 1.1 mL 入っても多分気づかないです」と言うと愕然とされてしまいます。それらを含めて、本当に要るところと要らないところの優先順位をつけて、要るところはとことんこだわって、要らないところを極力無視していくというように、双方が気持ちよく開発に従事できるように上手にマネジメントすることが非常に重要だと感じています。

最後、スピード感と書きました。実はこれが一

番重要で、5年かけたらすごくいいものがつくれました、あるいはつくれますという提案をよくされますが、5年も経ったら細胞の作り方やそもそも必要かどうか自体も変わっているかもしれません。その頃には臨床の検査技術も変わっています。医療開発自体が本質的に流動的であるということを考えると、5年後にいいものができても、5年間その製法が採用され続けているという確証がないのです。そのため、5年後に採用しますという約束ができないのです。ここは議論が噛み合わないところでして、早く実施するための時間が何より重要なので、簡単なのが何より大事ですということを上手にマネジメントしていくことが非常に重要です。

簡単ですが、これでお話自体は終わろうと思います。

ありがとうございました。(拍手)

司会 どうもありがとうございました。

それでは、多少時間がありますので、質問、コメント、何でも。

フタキ 応用生物化学科の2年のフタキです。

RPEの自家シート移植のコストの話で、1億で1人と曲解されたみたいなニュアンスで言われていたんですけど、実際患者が複数人いた場合、1億でどのぐらいできますか。

小出 要は幾らになりますかという議論だと思うんですけど、端的に言うと、まず施設維持費が約数千万かかります。人を1人雇うので、どれだけ安く見積もっても年間500万かかります。もちろん一人ではすみません。そこで例えば、事業をやるための最低コストが年間1億程度かかる考えます。あとは移植手術をする人数で割り算することになります。1人であれば1億だしといった具合です。そのため全体コストである1億を幾つで割るかという議論になります。なので、ざっくり考えれば100人に移植するのであれば100万になることもあるかもしれないということです。

フナハシ 応用生物化学科2年のフナハシです。

RPEの移植を実用化するのに多分課題がいろいろあると思うんですが、あえて質問したいんですが、いつまでに実現したいですか。医療の現場でというか、私たちが使えるようにするには。

小出 これもよく聞かれる質問です。

時間に関しては、アズ・スーン・アズ・ポシブルと言うと逃げているんじゃないかとよく言われるんですけども、私たちは一秒でも早く届くようにやっているつもりです。なので、今ある諸課題に関してどの程度解決できるかによって変わりますが、課題を解決している数は同時並行的に並列してしまうもので、1個、2個、3個、4個ではなくて、10個、20個、30個、40個、100個みたいな話になってくるので、それが解決しながら前に進んでいく感じです。一つ解決したらまた次というように。本来は既存のルールの中でやるものですが、法律とガイドラインも変えながらやっている部分もあるので、どうやっても年単位になってくるかなと思います。

キムラ 応用生物化学科1年のキムラマサヤです。

iPS細胞ができてからずっと結構思っていたことなんですけど、ちょうど目の手術なので聞きたいと思います。

目の手術といえばレーシック手術が一番有名かなと私は思うんですけど、もし研究外だったら申し訳ないんですけど、レーシック手術は結構事故とかがよくささやかれているような印象があるんですけど、レーシック手術自体がなくなる可能性があるのか。また、事故に遭った方がまた網膜が治って見えるようになるのかについて質問したいと思います。

小出 ありがとうございます。

まず一番最初の話としては、レーシックでさわっているのは角膜になりますので、網膜は関係ないですというのが1点目です。

実は今とても大事なポイントについてのお尋ねでした。治療というのはリスクが伴います。これは結構忘れられがちです。例えば手術をすれば

手術リスクというのも必ずあるので、100 人あるいは1,000 人、1 万人やったら1 人、2 人、3 人は失敗、事故あるいはいろんなインシデントで有害事象が起きます。レーシックでよくうたわれているのは、その一例だと思います。手術で100%安全というのは絶対にないです。それは細胞自体が安全であるということも言い切れないし、手術自体も安全じゃないし、それを掛け算として医療としてドクターたちは医療行為としてやっているの、全部が置きかわるということにはならないと思います。

また、患者さんが治療法あるいは治療するしないを選択できる時代になるというのが非常に重要で、これだけのリスクがあるけれど手術やりますか、リスクがとれない場合どうしますか？どれがいいのでしょうか？という選択肢がたくさんあるというような、いろいろと選べる時代になっていくんじゃないかと思います。

キムラ ありがとうございます。

イシダ 応用生物化学科1年のイシダヒロユキです。

講演が始まる前に AMD の患者さんについて、アメリカだと第1位だとか、日本でも結構患者数があると聞いたんですけど、具体的には大体どれぐらいで、必要としている方は本当にこれをどれぐらい待っていらっしゃるんでしょうか、RPE の移植について。

小出 ありがとうございます。

これまた質問が難しいですけども、先ほどの手術リスクの話と少しかぶるわけですが、少し症状が出てきた人たちもフォローアップしようと思うと、潜在的な患者さんは70 万人近くいると思います、日本だけで。

日本と欧米は実はタイプが違って、先ほど懸濁液とシートの移植の話をしたときに、血管がアクティブなのとそうじゃないのというのを紹介したと思いますが、欧米はほとんどアクティブじゃないパターンです。日本では逆にアクティブなパターンが多いので、そこは治療の介入の仕方が若

干変わるというのが一つ。

あとは、どの程度まで進行したときに細胞医療をやりたいかということです。先ほどの選択肢の話と一緒にですが、普及までいけば、VEGF の注射をたくさんするのと1 発細胞医療するの、どちらやりますかと。それに多分コストの話が出てくるので、1 発15 万円の注射を年に5、6 回やるのを一生続けるか、もしくは、幾らかわからないですけども、仮に、1 発5,000 万円の細胞医療があったとします。それを1 回やれば一生大丈夫かもしれないというものがあった時に、どちらがいいですかという選択肢。また、エビデンスとして細胞医療は数名の症例数しかない反面、既存治療法、ここでいう VEGF の注射、についてはエビデンスはたくさんあるけれど、手間とコストがかかります。その場合、どちらがいいですか？というように治療方針を選べるような時代になっていくんじゃないかなと思います。

イシダ ありがとうございます。

ヤマサキ 応用生物化学科2年のヤマサキと申します。

初歩的な質問で恐縮ですけど、AMD の発生について、これって遺伝的に決定する疾患なんですか、それとも外的な要因で年とともに発症していく疾患なんですか、それとも完全にランダムなんですか。その辺をお願いします。

小出 ファミリアルなものももちろんありますし、基本的には孤発性かと思います。

ヤマサキ ありがとうございます。

ハヤシ 応用生物化学科1年のハヤシです。

細胞の運搬について、電気を使わないとおっしゃっていたんですけど、その具体的な方法を教えてください。

小出 ありがとうございます。非常にうれしい質問です。電気を使わないというのは非常に僕がこだわった部分です。大体温度管理する場合は電気を使って冷却機能あるいはヒーター機能を補うのですが、細胞を培養したり細胞を運んだりするときに、本当に温度が1度ずれたらまずいのかと

いうことについて検証しました。

その結果、影響がほとんどない温度帯があるということがわかりました。そのため1度単位の細かい制御は必要ないと判断しました。そのため、電気を使わずに、潜熱蓄熱材と呼ばれる液体と固体を行き来するポリマーを採用しました。液体個体の状態変化に伴って、熱を出したり熱を奪ったりするものです。それを断熱材の中に入れておくと温度が一定にできるわけです。

ただし、これは0.1度刻みのすごく精密なものではなくて、プラスマイナス0.3度とかの範囲でばらつくわけなんですけど、それでも問題ないということがわかっていたので、潜熱蓄熱材を使って温度制御しました。

タムラ 応用生物化学科1年のタムラです。

AMD という目の病気は再発が多いと言っていたんですけど、完璧に治すことはできるんですか。

小出 現状の医学ではできないとされています。

タカハシ 応用生物化学科1年のタカハシヨウタです。

自家移植ができるというのは想像できるんですけど、他家移植をする際に自家移植と同じ細胞をつくるために何か操作とかあるんですか。

小出 iPS細胞からRPE細胞をつくるのに関しては、基本的には全く同じです。違うのは材料となるiPS細胞です。

マキノ 応用生物化学科1年のマキノです。

臨床試験をされるに当たって、治験に選ばれる方はどのような基準で選ばれるんですか。

小出 臨床研究と治験というのはちょっと違うんですけども、臨床研究の場合には臨床研究実施計画書というものを策定します。その中に、こういう患者さんを組み入れますという選択基準をつくって、スコアが高かった人を選び出すということをしました。

例えば、患者さんが男性である女性である、女性が2点で男性が1点みたいな感じで項目ごとにスコアをつけていって、合計点数の高い人からリクルートするような形でやりました。

カトウ 応用生物化学科1年のカトウヒビキと申します。

再生医療の発足というか、そちらに関しては、一応人の細胞を使っているわけじゃないですか。そこで政府から、日本って規制が結構がんじがらめで、よく海外に留学というか研究室を移して研究する方も多いと聞きますが、何か政府から規制をかけられたりとかはありましたか。

小出 まず研究者がアメリカに行く理由は単純で、日本のグラントが少ないからです。要は研究資金が少ないからです。あとは、規模感として労力が少ないからなので、決して規制が厳しいからというわけでは多分ないと思います。

再生医療に関しては、日本で再生医療に特化した再生医療新法と呼ばれる法律があります。昨年から施行されていおり、これは世界に先駆けた法律になり、日本は再生医療を一番やりやすい環境にある国と言えます。

カトウ ありがとうございます。

司会 ほかによろしいでしょうか。あと2人だけにします。

トリイ 応用生物化学科2年のトリイです。

AMD に何で興味を持ったのか教えてください。

小出 私は眼科医でも何でもないのでAMD自体には興味は少なく、私の興味は、未開の地である再生医療の一番先頭にいるプロジェクトであるということです。

司会 どうしてもという方。

ヒビノ FRの2年のヒビノテツノリといいます。

実験でわかることが多いというふうにお話をされていたと思うんですけども、再生医療の実験の中で、いろいろあると思うんですけども、結果の中で一番印象に残った結果とか。過程の中で失敗とかも、失敗というか思った以上の結果が出たと思うんですけども、印象に残るものとかあったりしたら教えてもらえたらいいなと思います。

小出 ありがとうございます。

30秒でまとめるのはつらいですが、一番驚いた

のはやっぱり免疫の反応に関する所見です。サルで一定のデータはありましたが、ヒトでどうなるかというのは全くの未知数だったので、今回の研究・臨床研究の中で得られた知見というのは非常に大きかったのかなと思います。1年後に詳細を発表します、そのときにまとまったデータが出せるんじゃないかなと思います。

司会 まだまだいっぱい聞きたいことがあるようですけれども、もう6時になりましたので、すみません、今日はこれで全体の質疑応答は終わりたいと思います。

僕が授業をやっているにもかかわらずたくさん質問が出たのは経験ないんですけど、モチベーションが大事だなと思うんですが。冗談はさておき、針山先生にしても小出先生にしても、ぜひ自分の力で挑戦してなし遂げたいという強い意思とかモチベーションが根底にあるからこそ、いい仕事をなされてきたんじゃないかという気がいたします。

直接同じ仕事をしている人そんなにたくさんいないと思いますけれども、ぜひそういうチャレンジな経験を皆さん学んでいただいて、日々の勉強とか研究に生かしていただきたいと思います。

皆さん、どうもありがとうございました。(拍手)

アンケート用紙を出してください。