

再生医療への期待と現状

◆新しい動きはあるものの停滞感がある再生医療

再生医療の最近の動きとして、2017年3月から理化学研究所の高橋政代プロジェクトリーダーにより、iPS細胞を用いた加齢黄斑変性の臨床研究が、他人のiPS細胞から作製された網膜色素上皮細胞の懸濁液を用いて再開された。また、17年7月には、大阪大学の澤芳樹教授により、重症心不全患者に対する他人のiPS細胞由来心筋シート移植に関する臨床研究の計画が、学内の専門委員会に提出された。そうした新しい動きはあるものの、再生医療全体としては停滞感がある。

再生医療とは、生体が本来持つ自分自身の細胞や組織を再生する能力を医療に活かそうとする研究分野である。イモリやトカゲのように強力な再生能力はないが、人間にも傷口を塞いだり、骨折を直したりする再生能力が備わっている。人間には臓器の自己再生はできないが、そうした再生能力を上手く使えば、その元になる細胞や組織なら作れるかもしれない。世界的なドナー不足で、移植医療が行き詰まる中、それに替わるものとして再生医療が期待されてきた。

人間の場合、まず、再生医療の実用化が取り組まれたのは、皮膚や軟骨といった増殖能力のある細胞を用いたものだった。その視野を広げたのは、増殖する能力を持ち、かつ、多くの臓器の細胞に分化する能力を持つES細胞の発明であった。しかし、ES細胞は受精卵に由来する細胞であるという倫理的な問題があり、研究進展を遅らせた。そこに登場したのが、山中伸弥所長が発明したiPS細胞である。

日本では、iPS細胞の発明によって、新たな再生医療の展開が始まることになったが、再生医療の実用化を追う最近の動きを紹介しながら、全体に漂う停滞感の原因について考えてみたい。

◆再生医療関連の法整備が進んでから約3年が経過

13年11月に施行された「再生医療推進法」を基礎として、14年11月に「医薬品医療機器等法（薬機法）」と「再生医療等安全確保法（再生医療新法）」が施行され、約3年が経過した。日本発のiPS細胞等の医療応用を推進する目的で再生医療推進法は制定された。薬機法では再生医療に関する製品の枠組みを定義すると同

時に、再生医療新法では再生医療の安全性の確保に関する手続きや細胞培養加工の外部委託のルール等が取り決められた。(表1)

表1. 再生医療に関する法律

| 法律名 | 略称 | 施行日 |
|---|------------------------|-------------|
| 再生医療を国民が迅速かつ安全に受けられるようにするための施策の総合的な推進に関する法律 | 再生医療推進法 | 2013年11月27日 |
| 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律 | 医薬品医療機器等法 (薬機法) | 2014年11月25日 |
| 再生医療等の安全性の確保等に関する法律 | 再生医療等安全確保法 (再生医療新法) | 2014年11月25日 |

◆「テムセルHS注」と「ハートシート」の後が続かない再生医療等製品

薬機法の施行以前、日本では、再生医療に関する製品は、旧来の薬事法の下で医療機器として承認された、ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング (JTEC) のヒト (自己) 表皮由来細胞シート「ジェイス」とヒト (自己) 軟骨由来組織「ジャック」の2品目だけであった。その開発の歴史は、日本の再生医療実用化の歴史と重なるものがあり、その間に多くの再生医療ベンチャー企業が消えて行った。

旧来の薬事法が大幅に改定された薬機法では、新たに「再生医療等製品」が定義された。細胞を用いる治療法、遺伝子を用いる治療法が、これまでの医薬品や医療機器とは別の枠組みで取り扱われることになった。(表2)

表2. 再生医療等製品の定義

| | |
|-----|---|
| (1) | 人又は動物の細胞に培養等の加工を施したものであって、 イ 身体の構造・機能の再建・修復・形成するもの ロ 疾病の治療・予防を目的として使用するもの |
| (2) | 遺伝子治療を目的として、人の細胞に導入して使用するもの |

薬機法の施行後、15年9月に、JCRファーマのヒト (同種) 骨髄由来間葉系幹細胞「テムセルHS注」とテルモのヒト (自己) 骨格筋由来細胞シート「ハートシート」の2品目が加わった。また、16年9月には、JTECの「ジェイス」の先天性巨大色素性母斑への適応拡大が一部変更として承認されている。(表3)

表3. 薬機法下で承認された再生医療等製品

| 商品名 | 一般名 | 企業名 | 承認一変 | 摘要 | 承認日 |
|---------|----------------------|---------------------------------|-------------------|--|----------------|
| テムセルHS注 | ヒト（同種） 骨髄由来間葉系幹細胞 | JCRファーマ | 承認 | 点滴で静脈に投与し、造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病（急性GVHD）の治療に使用される。（希少疾病用再生医療等製品） | 2015年 9月18日 |
| ハートシート | ヒト（自己） 骨格筋由来細胞シート | テルモ | 条件及び 期限付 承認 | 開胸手術により心臓表面に対してシート状の細胞として適用することにより、標準治療で効果不十分な虚血性心疾患による重症心不全の治療に使用される。 | 2015年 9月18日 |
| ジェイス | ヒト（自己） 表皮由来細胞シート | ジャパン・ ティッシュ・ エンジニア リング | 一変 | 適応対象に「先天性巨大色素性母斑」を追加するための承認事項一部変更承認申請である。 | 2016年 9月29日 |

最近の明るい話題として、創業以来18期連続の赤字だったJTECが、19期目となる17年3月期に初めて黒字化を達成したことが挙げられる。しかし、親会社の富士フィルムなどからの受託開発によってようやく達成された黒字化であり、再生医療そのもののビジネスとしての難しさが解決されたわけではない。また、JCRファーマの「テムセルHS注」とテルモの「ハートシート」で勢い付くかに見えた再生医療等製品の申請であるが、それに続くものが出てこない状況にある。

これから長い時間がかけて臨床研究が行われるiPS細胞由来の製品が無いことは当然だが、この状況はJTECが苦勞していた頃と大きく変わっていない。「テムセルHS注」にしても、新法施行以前から準備が進められていた製品であり、新たな枠組みを利用した製品は「ハートシート」のみになるが、これも「条件及び期限付き承認」になっている。

再生医療等製品が出てこない理由の根本には、細胞を用いる治療法の臨床研究の難しさがあると思われる。再生医療新法で、細胞を安定に安全に供給する施設の法的な枠組みはできたが、細胞の培養にコストと時間がかかることは本質的な問題として残っている。

17年8月に、米国食品医薬品局は、スイス製薬企業ノバルティスが申請していたCAR-T療法を承認した。CAR-T療法とは、遺伝子改変を行ったリンパ細胞を用いてがん細胞を攻撃させるもので、画期的な治療法として期待されている。CAR-T療法は再生医療等製品の(1)と(2)の定義にまたがるような製品である。こうした製品の登場が再生医療等製品開発の活性化につながる可能性がある。

◆ iPS細胞の臨床応用だけに頼らない再生医療の発展を

再生医療新法の施行前の14年9月に、理化学研究所の高橋プロジェクトリーダーにより、加齢黄斑変性を対象に、世界初のiPS細胞を用いた臨床研究が行われた。この臨床研究は、結局、1例のみで中止されることになったが、再生医療新法の下、前述のように、17年3月から新たな臨床研究が実施されている。

この加齢黄斑変性への適用をはじめ、文部科学省によって15年に示された「iPS細胞研究のロードマップ」で想定されていた各種臓器への臨床研究開始時期に比べると、全般に遅れが出ている。しかし、17年7月に大阪大学の澤芳樹教授が重症心不全への適用の臨床研究に関して学内の審査委員会に申請を行った他、18年の開始を目指して、慶応義塾大学の岡野栄之教授が脊髄損傷への適用への臨床研究の準備を、京都大学の高橋淳教授がパーキンソン病への適用への医師主導治験の準備を進めていることが公表されるなど、iPS細胞の臨床応用への努力は続けられている。

この分野の動きが遅いのは、高橋プロジェクトリーダーが最初の臨床研究の際に指摘したように、自己のiPS細胞の利用では、時間もコストも掛かることに原因がある。この問題を軽減する目的で、今後の臨床研究では、他人に由来するiPS細胞の利用を想定しているものがほとんどになっている。

本当に有効性が示された再生医療は少ない。再生医療において、iPS細胞の実用化に期待がかかっているが、それには、まだまだ臨床研究という長い時間が必要である。その間に、例えば、CAR-T療法のようなものも含めて、iPS細胞以外の細胞を用いた再生医療にも目を向け、実用化の近いものから再生医療等製品として世に出してゆくことが大切ではないだろうか。そうした過程を経て、有効性が確立された治療法や再生医療等製品を積み上げていくことが、再生医療分野の発展には欠かせないだろう。

【戸潤一孔】