

再生医療
の 実用化・普及に
必要な

「こと」

Seminar
Report

日時：2018年3月23日(金)
パシフィコ横浜/会議センター

〈座長〉梅澤明弘

国立成育医療研究センター研究所
再生医療センター



講演①

網膜再生医療
「もの」から「こと」へ

高橋政代

理化学研究所
多細胞システム形成研究センター
(現 生命機能科学研究センター)

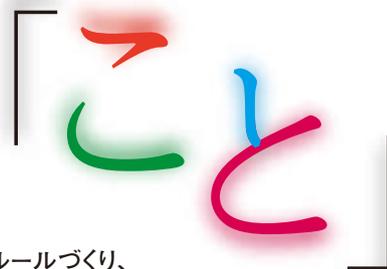
講演②

ことづくりに向けた
細胞加工施設のイノベーション

佐々木洋二

ダイダン株式会社
再生医療事業部

再生医療の実用化・普及に 必要な



再生医療の実用化には、研究はもちろんのこと、法律などのルールづくり、細胞製造体制や保存、輸送といった周辺技術の整備も不可欠だ。iPS細胞治療を世界で初めて実施し、トレンドを牽引する高橋政代理化学研究所プロジェクトリーダーの講演から、実用化への道を探った。

講演①

網膜再生医療 「もの」から「こと」へ

高橋政代

理化学研究所 多細胞システム形成研究センター
(現 生命機能科学研究センター)



世界初の快挙達成のカギ

私たちは2014年に滲出型加齢黄斑変性の患者を対象に、世界で初めてiPS細胞を用いた細胞治療を行った。臨床研究を申請したのは、その1年半前であり、5、6年前に臨床に踏み切れるところまで到達していた。なぜ私たちが他に先駆けて実施できたのか。それは、ひとつの戦略に基づいて研究を進めたからだと思っている。

私はたびたび、「未来から遡る現在」というキーワードを用いてきた。現在のルールに従って、できることをしようと考えるのではなく、ゴールを見据えて今を考えていく。つまり、網膜の再生医療はこうあるべきだという未来図を描き、そこから遡って何をすべきかを考えていくというアプローチだ。

移植したのは患者本人iPS細胞由来の網膜色素上皮。iPS細胞は、分化誘導の過程で、遺伝子の変異を起こすことがあり、変異した細胞が混ざっている移植治療に用いることはできない。だが、色素上皮は研究者間でコンセンサスのとれているマーカーが数多く存在するうえ、メラニン色素を含んで茶色いため、確実に識別し純化できると確信していた。私たちは、iPS細胞が登場して以来5年間、どんな作り方を

しても、どんな細胞から作っても、そこにあるのは色素上皮細胞だけであるという同一性の証明を行い、満を持して臨床研究に臨んだ。色素上皮を選んだことが、世界初の成果につながったことは間違いない。

また、当初から治療の実用化をにらみ、免疫抑制剤は使用しないという方針を貫いてきた。iPS細胞は遺伝子を操作するので危険だという声がいまも根強く、安定しているES細胞を使って成果を出している研究も数多く存在する。しかし、ES細胞は免疫抑制剤を使う必要がある。高齢者の病気である加齢黄斑変性の患者に免疫抑制剤でリスクを負わせることが、治療として果たして適切かどうか。そう考えれば、iPS細胞の選択は自明だった。

この1例目の患者については、術後3年が経過し、症状の進行は止まっている。免疫拒絶や腫瘍形成などの副作用もない。また、色素上皮の外側にあつて、色素上皮や網膜神経細胞に栄養を運んでいる血管の層へ好影響を与えていることも確認された。移植した色素上皮が正常に機能し、血管内皮増殖因子を分泌していることを意味するものだ。

2017年からは他家由来iPS細胞の色素上皮移植にも乗り出している。他人の細胞

を用いることができれば、自家移植に比べ、費用も時間も大幅に減らすことができ、再生医療の実用化は大きく近づく。私たちは、免疫拒絶反応が起こりにくいスーパードナー由来のiPS細胞を入手し、それを色素上皮に分化誘導し移植することができた。この臨床試験では、細胞の輸送、保管でも多くの知見を得ることができた。現在、安全性の確認を進めているが、いよいよ実用化を見据えた臨床研究に取り掛かろうとしているところだ。

変化に素早く対応するには

もっとも、実用化に向けてはまだ多くの課題があることも事実だ。

今年1月には網膜上に網膜上膜という薄い膜ができる合併症を報告した。様々な原因で起こり、ES細胞でも起こる。手術して問題なく除去したが、改善策を考えているところだ。このほかにも手術の合併症は起こりうるし、慎重すぎることによって、患者が悪くなる不作為のリスクもある。また一口に加齢黄斑変性といってもさまざまな病型があり、手術なので細胞の数や治療のアプローチを一例一例変えていく必要がある。

悲願である視細胞の移植も、10年以上

標準作業手順を積み上げているが、ビジネス化を考えるのは、まだこれからという段階だ。

さらにこれから新しい課題が見つかるかもしれないし、新たな科学技術が登場して研究のトレンドが大きく変化する可能性もある。こうした変化にいかにか素早く対応するか。それには、私見だが、治験に5年、10年と長い時間をかけるのではなく、臨床研究で見つかった課題をすぐに基礎研究にフィードバックして改善を行い、メソッドを洗練させていくことが望ましい。場合によっては、慎重には慎重を期す既存の治験のあり方も、変えていく必要があるかもしれない。

あり方を考えるという意味では、CPF (Cell Processing Facility=細胞加工施

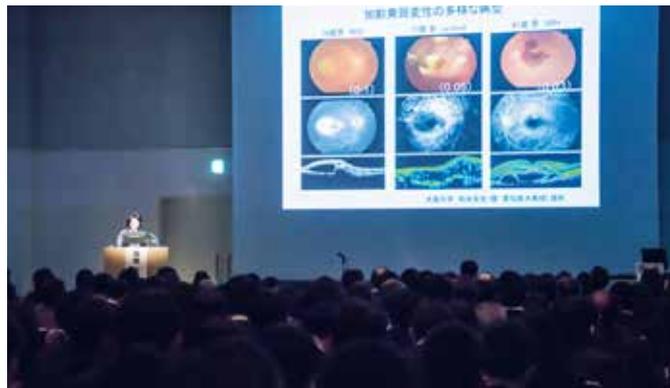
設)も同様だ。現在のCPFは極めて厳重で重厚な施設となっている。一般に、手術室の清浄度はCPFと比較すると低いが、手術部位の絶対清浄を確保することで、患者への感染などは発生しない。つまり、患部の絶対的な清浄が確保できれば、部屋全体の清浄度に過剰に敏感になる必要もない。細胞培養も同じで、局所の絶対清浄を確保することの意義が認められれば、CPFの設置コストも大きく下げられる。こうしたルールの変更も検討していくべき課題だ。

不確実と向き合う

このように実用化に向けては、いくつも課題があり、その一つひとつで不確実性と向

き合っていく必要がある。計画にそって一歩一歩進めていけるのが理想だが、突然新たな問題が発生して、見直しを迫られるケースも多々あるだろう。

反対に、突如優れた技術が登場して、ロードマップに転換が起こることも考えられる。その技術は、いまはまだ起業家の頭の中にしかないかもしれない。しかし、技術開発は同時多発的に行われており、ピースが一つそろっただけで、一気にブレークスルーが起こることもあり得る。再生医療のみならず、周辺領域の基礎研究や、企業などで行なわれている技術開発にも目を配り、課題を乗り越え、産業界と協働して実用化を急ぎたい。



講演②

ことづくりに向けた 細胞加工施設の イノベーション

佐々木洋二

ダイダシ株式会社 再生医療事業部



CPFを再現したラボを構築

再生医療の実用化に向けて、検討を深めたい課題の一つに、院内CPFがある。

臨床研究でもそうだが、手術を伴う治療となれば、患者が入院しているその施設で細胞シートの加工などを行うことになる。当然、病院施設内にCPFが設置されているべきだが、既存の施設のなかに、厳重な基準を満たすCPFを増設するのは、そもそもスペースがなく現実的ではない。そこで我々が考えているのがブース型のCPFだ。手術室などを想定した大きなスペースのなかに、我々が得意とする気流の制御技術を駆使したブースを設置。扉は設けていないが、清浄度がグレードCの部屋内に設

置した場合で、ブース内の安全キャビネットはグレードAを確保できる。

他にもCPFには、イニシャルコスト・ランニングコストを抑え、作業にとって使いやすい環境となっていることなど求められる要件は多い。こうした課題の解決を目指し、我々は、神奈川県川崎市のライフイノベーションセンター内に、セラボ殿町というラボを構え、ブースを2台設置した大部屋型のCPFを設置して研究を重ねている。もちろん、ユーザーである医療従事者の意見は貴重で、ワークショップ、情報交換会も頻繁に行っている。このセラボ殿町を基点にして、オープンイノベーション的な発想で理想的なCPFを開発し、再生医療の普及・実用化を支援したいと考えている。