第XI次 学術推進会議 報告書

再生医療の未来について

令和４年５月

日本医師会 学術推進会議

令和４年５月

日本医師会
会 長　中　川　俊　男　殿

学術推進会議
座 長　門　田　守　人

第XI次学術推進会議報告書

学術推進会議では、令和２年 12 月 17 日開催の第１回会議において、貴職より「再生医療の未来ついて」との諮問を受けました。

これを受けて６回の会議を開催し、鋭意検討を続け、ここにその結果をとりまとめましたので、ご報告申しあげます。

第XI次学術推進会議委員

座　長　門田　守人（日本医学会長、堺市立病院機構理事長）

副座長　河野　雅行（宮崎県医師会長）

委　員　門脇　　孝（日本医学会副会長、虎の門病院長）

森　　正樹（日本医学会副会長、東海大学医学部長）

飯野　正光（日本医学会副会長、東京大学ﾆｭｰﾛｲﾝﾃﾘｼﾞｪﾝｽ国際研究機構機構長特別補佐）

磯　　博康（日本医学会副会長、大阪大学大学院医学系研究科社会医学講座教授）

岸　　玲子（前日本医学会副会長、北海道大学環境健康科学研究教育センター特別招へい教授）

小玉　弘之（秋田県医師会長）

須藤　英仁（群馬県医師会長）

安田　健二（石川県医師会長）

広岡　孝雄（前奈良県医師会長、広岡西部診療所院長）

寺下　浩彰（前和歌山県医師会長、寺下整形外科理事長）

河村　康明（山口県医師会長）

池田　琢哉（鹿児島県医師会長）

本望　　修（札幌医科大学医学部附属フロンティア医学研究所神経再生医療学部門再生治療推進講座教授）

中村　博幸（東京医科大学茨城医療センター呼吸器内科科長／教授）

武部　貴則（東京医科歯科大学統合研究機構先端医歯工学創成研究部門教授）

澤　　芳樹（大阪大学大学院医学系研究科保健学科未来医療学寄付講座教授、前日本再生医療学会理事長）

岡田　　潔（大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学整形外科特任准教授、日本再生医療学会常務理事）

目　　次

Ⅰ．はじめに ……1

Ⅱ．再生医療を取り巻く社会状況について
　１．　再生医療の現状と展望 ……2
　２．　再生医療技術に関する規制と臨床応用への取り組みについて　…6

Ⅲ．先端的再生医療の実現に向けた取り組み
　１．　重症心不全に対する再生医療 iPS 細胞から作成した心筋細胞
　　シート～Regenerative medicine for severe heart failure～…11
　２．　神経再生医療の現状と展望 ……17
　３．　iPS 細胞を用いたパーキンソン病治療 ……24
　４．　肝硬変症に対する再生医療の開発
　　－間葉系幹細胞、再生誘導剤、Exosome（エクソソーム）－　…28
　５．　角膜の再生医療の現状と展望 ……35
　６．　網膜再生「医療」の開発 ……40

Ⅳ．将来の再生医療に向けた展望について
　１．　オルガノイド医療の展望 ……43
　２．　Muse 細胞のもたらす医療イノベーション ……48
　３．　再生医療実用化の現状と将来展望 ……53

Ⅴ．まとめと提言 ……57

　講演資料 ……末尾に添付

Ⅰ．はじめに

再生医療とは、細胞や組織の再生能力、治癒能力を応用し、障害された組織や臓器を修復することで、これまで治療困難であった疾病や外傷を治癒することを目的とした医療である。30 年前にはなかった治療概念であるが、近年において、日本は世界に冠たる再生医療先進国である。日本は、この 30 年間の間に大変大きなアドバンテージを得てきた。

まず一つ目は、なんといっても山中伸弥教授の iPS 細胞の開発とノーベル生理学医学賞の受賞である。以後、日本政府は政策的にその実用化に大きく舵を取り、また、世界に先駆けて、再生医療の法的枠組みを整備し、その実用化、普及化を国内外に向けて促進してきた。その結果この再生医療分野の研究が橋渡し研究につながり、樹立から 10 年での iPS 細胞の実用化はもとより、間葉系幹細胞を用いた製品化も進み、世界のトップランナーとなっている。更なる本分野の発展が期待される中、様々な研究成果や、課題も見えてきている。この領域はアカデミアが発信させ、世界の人を救う貢献を日本からという思いから開発臨床応用を主導してきた。しかし、医療は普遍性が重要であり、薬や医療機器のように再生医療も普遍性すなわち製品化が重要である。そのためにはアカデミアから企業にうまく橋渡しし、勝ち抜ける国際競争力を持った製品の一刻も早い開発が期待される。

再生医療の発展においては、近年の幹細胞における基礎研究の画期的進歩がその臨床応用を促してきている。さらに工学的技術を駆使して細胞に足場材料を提供する組織工学の応用も進んでおり、足場材料と細胞を組み合わせた製品開発も進んで来た。これらの基礎的研究における実績を基に、応用研究の成果を出すスピードも増してきているが、同時に、安定した原料の供給や、製造体制の強化など、産業化への課題も明らかになってきている。また、再生医療関連法は、再生医療の特性を踏まえその健全な発展を促すものとして世界から注目されているが、法施行から 5 年以上が経過し、科学の発展と制度上の課題も指摘される様になってきている。

以上の状況を踏まえ、今後、さらに再生医療を発展させるために、今回これまでの再生医療に関する制度や研究の成果を取りまとめ、検討を加えることで、新たな再生医療の未来の構築に資することを期待するものである。

Ⅱ．再生医療を取り巻く社会状況について

1．再生医療の現状と展望

近年の幹細胞による再生医療基礎研究の画期的進歩とそれを実現する臨床応用への橋渡しについて、政府も橋渡し研究事業を始め大きく進めてきた。

しかし、産業化については、大量培養技術による安定した原料の供給や、製造体制、アカデミアからの橋渡しが必ずしもスムーズではない。この点は諸外国に見劣りする。たとえばイギリスのカタパルトドイツのフラウンホッファーなどの施設は、半官半民であったり、国営であったり、国の絶対的な支援が日本と異なる点であり、我が国においても、産総研等がこの役割を担うべきではないかと考えられ、国の支援を改めて期待する。

再生医療関連法は、再生医療の特性を踏まえその健全な発展を促すものとして世界から注目されているが、法施行から 5 年以上が経過し、科学の発展と制度上の課題も指摘される様になってきている。

さらに重要なことは、次の戦略として日本が誇る基礎研究のさらなる発展によるキーテクノロジーを開発することであり、この支援も国に働き掛けないといけない。すなわち、国の支援と産業界の本気度をもっと引き合わせたい。再生医療の発展は、救えなかった命を救える一方で、また医療費への負担等もそのうち課題となってくるので。

以上の背景を踏まえ、今後のさらに再生医療を展開し臨床的に普遍的治療へと発展させるためには、今回の再生医療に関する制度や研究の成果の取りまとめをもとに、日本医師会の果たすべき役割を一層明確にしながら、日本医師会こそが中心的役割を担っていくべきものと思われる。

１．再生医療の発展と日本再生医療学会の役割

再生医療は、難病に苦しむ患者を救うことを主眼として幹細胞や組織工学技術等をもちいた新しい治療法として開発が開始され、現在も発展途上期であり、まだ成熟期には達していない。世界でも必ずしも軌道に乗ってるとは言い難いなかで、我が国では iPS 細胞の登場そしてノーベル賞以来、集中的資金が投入されて、再生医療全体が各領域において、世界に先駆けた開発が展開されている。さて、本学会では、その設立理念に基づき、再生医療研究ならびにその応用としての治療方法の開発を強力に促進するとともに、臨床開発における隘路、とくに薬事規制等における開発側からみた課題を検討し、その積極的解決方法を模索し、実行するため、2012 年から周期的に YOKOHAMA 宣言を発信し、再生医療への適切な規制のあり方を求めた結果、議員立法による「再生医療推進法」、薬事法

改正「医薬品医療機器等法」による再生医療の章立て、そして「再生医療等安全確保法」などの再生医療関連の法制化が進んだ。これらの法制度を基盤に、世界の再生医療先進国として、日本から世界に向けて再生医療の展開普及が大いに期待されるとともに、世界で最も革新的な再生医療製品に対する早期承認制度は、世界各国やグローバル企業からも絶大なる評価を受けており、その成果が上がりつつある状況である。

さらに2016年から日本医療研究開発機構(AMED)の委託によるナショナルコンソーシアム(NC)事業を開始し、臨床研究支援、人材育成、認定制度、データシステムや産学/社学連携、国際連携等の各種の事業を遂行してきた。今までは各研究機関内に属することの多かったこれらの仕組を日本全国へとスケールアップさせることで、臨床研究レベルにおいても再生医療の普遍化を進めることを目指している。そして、特にデーターシステムとしては学会による信頼保証による市販後調査 PMS のための日本再生医療データーベース (NRMD) が本格的運用に入っている。すなわち、これらの活動によって、再生医療学会はいままさに、行政と一体化した再生医療の発展特に産業化推進に向けて、2nd stage に入った。特に、NC事業は再生医療の発展に大きく貢献してきたが、今後は学会が掲げる再生医療普遍化に向けて、特にアカデミアから企業への橋渡し、産業化の推進が最も重要となっている。そのうえで、NC事業の今後のあり方や特にSustainabilityを考えた議論が今まさに重要と考える

２．精密医療 Precision Medicine

これまでの、特にここ10年の医療の進歩は、過激といっても過言ではないほどのスピードで進歩している。世界の情勢は、ふと見落としていると地球周回遅れを感じさせるスピード感であり、いち早く新しい医療技術や基礎研究の応用を取り込んだり開発したりすることで、この10年間において医療は大きく進んだと言っても過言では無い。さらに、直近の世界情勢はきわめて読みにくい状況になっている。技術の進歩とくに IT や AI 等の技術革新の医療への導入はもちろん良い因子だが一方で、拡散しすぎる SNS や国家の関係つまりは人間のエゴや人種のポピュリズムは過激で複雑すぎる。そこで、私は今後の医療の未来予想図として最良と最悪の二つのパターンを予想している。

おそらく、医療技術革新によって、まずAI診断ゲノム医療による医療の合理化が達成される。そうすると予測医学で予防医学が進歩する。一方、ロボテイックス等革新医療機器で治療手技が超低侵襲化し、医師の活動や領域も大きく変化する。一方、iPS細胞による再生医療が完成すると、臓器機能が修復され臓器不全が克服されていく。さらに、がんや循環器疾患など多くの病気や感染症が制御されたり克服される。ひょっとすると、アンチエージングも科学の進化で現実

のものとなり、老化の制御や認知症も回復できるようになる可能性がある。その結果、多くのヒトが元気に天寿を全うし、欧米や日本は人生 100 才以上の時代になりうるのではないか。

一方、最悪の場合は人のエゴが災いする。巨大国家のエゴやポピュリズムは、国家間の争いを激化し、SNS 等の情報過多は人の心を扇動し国家の壁や境界が崩れていくかもしれない。そうするとの国連や WHO の機能が低下し、環境が悪化する。そうすると、再び鳥インフルエンザのような人獣共通感染症などによる耐性ウイルスや耐性細菌等の制御不能な感染が起こりうるが、誰も制御できなくなる。現に新型コロナウイルスは未知の感染症としてパンデミックを引き起こし世界を震撼させ、まさに病める地球と化している。そして AIDS 以上に免疫破綻をおこす新たな致死的疾患もおこりうる。そうすると再び世界で多数のヒトが感染症で死亡する。一方、AI が人間の能力を上回り制御不能になる可能性も高い。そして人も自然淘汰されていく。結果、人生 80 才時代は続かず、かつての日本のような平均寿命がさがる可能性もあるかもしれない。

近未来が、このような最悪の状況を避け最良の世界に近づけるために重要なのが、Precision Medicine である。オバマ大統領が政権の最終段階で一般教書演説に盛り込んで世界的に注目された、患者の個人レベルで最善な治療法を分析選択しほどこすことである。2030 年の Alternative world における実現されている医療の姿の中に、Precision Medicine と AI, Robotics そして iPS 細胞による再生医療があげられる。すなわち、現在の医療の進化そして合理化を全うしていくと、すでに開発が始まっているこの四つの因子がうまく相乗効果をだしあって、近未来医療に貢献していることが、近未来の最悪の状況を回避するために大変重要ではないかと考えられる。

３．Precision Medicine による再生医療の発展

世界の期待の中で再生医学が毎年発展し進化し続けている。しかし、医学が医療に結ぶ付くためにはトランスレーショナルな研究が必要である。すなわち実験データーどおりに臨床試験が進まないことも予想される。それは、当然ながら、個体間の格差の少ない動物モデル由来の実験データーに比し、臨床試験では、病態や病歴、病気のメカニズム等の個人間格差が極めて大きいからである。再生医療の治療行為における効果は動物実験で明白であっても、臨床例においては、Responder をうまく抽出して試行しない限り、その大きな展開は得られないかもしれない。これから発展が期待される再生医療においては、「この治療はこういう症例に有効である」というエビデンスが重要であるからである。このことは、もちろん再生医療に限らないが、特に再生医療には、細胞というより不均一な治療素材を使うが故の Disadvantage がある。その点において、Real World

Evidence を築くための Data Base をもとに、AI を駆使した、Responder の探索が不可欠となってくる。この点が、再生医療と Precision Medicine の接点であり、その相乗効果が、最適な Responder に施行する有効な再生医療の確立に不可欠と考える。このことは、抗がん剤治療等の他の医療と同等であろう。

一方、臨床研究や自由診療などの保険診療外の枠組みでの再生医療においては、再生医療安全確保法と呼ばれる安全性を確保することが規制において義務付けられている。しかし、特に自由診療においては、この枠組みの範囲ではあっても、ビジネスが優先され、過大広告ともとれるような期待感をあおる謳い文句によって、実際にクリニック等で医療行為がなされている。確かに安全性は確保されていると思われるが、Evidence には乏しく、実際の医療現場では混乱を招いている例も少なくない。したがって、臨床研究はもとより自由診療においてもしっかりとしたデーターベースの確立のもとに、Precision Medicien を駆使した Evidence の確立により、安全で有効な臨床研究や自由診療が実施されるべきと考えられ、その観点からの法整備が望まれる。

従って、今後の Precision Medicine の発達による他の治療領域に及ぼす効果は計り知れない。Precision Medicine によって本格的な安全かつ有効な再生医療の時代に突入する日が来ることを期待してやまない。

２．再生医療技術に関する規制と臨床応用への取り組みについて

再生医療は、一般的には、ヒトの生きた細胞等を用いて、病気やけがで失われた機能の再生や、難治性の疾病の治療を行うことを目的とすると認識されている医療である。これまで治療困難であった疾病や外傷を治療しうる新しい医療分野として、国民の関心も高く、今後の推進、普及が期待できる分野であるが、開発途上の技術であるが故の、その先端的医療を取り巻く環境の未成熟性も問題となっている。本項目では、現在の日本における再生医療を取り巻く規制の状況と、臨床応用に向けての支援への取り組みについて説明する。

1．再生医療と規制の流れと現状

再生医療という用語が日本に広がりを見せ始めたのは2000年代になってからであった。それまでの日本においては、細胞移植としての治療法があり、代表的なものが骨髄移植という形で、1930 年代に世界で最初の報告があって以来、実際に 1970 年代には米国、英国で技術の開発が進み、日本では 1991 年に日本骨髄バンクが設立されて、骨髄移植が一般的に行われるようになったという背景がある。一方、膵島移植という技術について、膵臓から膵島を分離して、分離膵島を移植すると糖尿病等の治療に使えるということが1967年に米国で報告されて、日本では2004年に国内初の膵島移植に成功している。

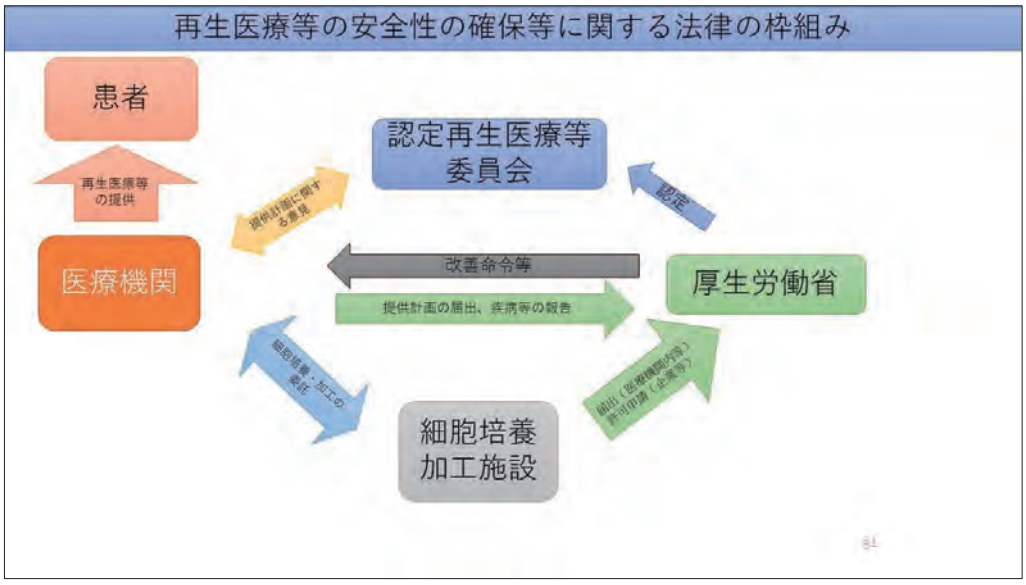
上記のような細胞移植の技術を背景として、組織工学（tissue engineering）と呼ばれる概念が 1993 年に Science 誌に Tissue Engineering という題名で発表された。これは生細胞と、細胞が生着、増殖する足場、サイトカイン、この３つを要素として臓器や組織を工学的に再生しようという概念である。日本でもこの考え方が2000年代に広まり、組織工学を応用した再生医療の実践への試みが行われるようになってきた。しかし、実際に医療として再生医療を実践する際には、安全性の課題や、倫理的な課題があり、これらの問題に対する一定の指針を示すための議論が日本でも2004年から始まり、2006年に「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」が制定されるに至った。しかし、本指針はあくまで臨床研究を対象とした指針であり、法的強制力もないため、再生医療の安全性を適切に確保しつつ、推進していくためには一定の法整備が必要ではないかという議論が起こり、2012年９月から、厚生労働省では厚生科学審議会科学技術部会の下に、再生医療の安全性確保と推進に関する専門委員会が設置され、新たな枠組みについて議論が開始されることとなった。

2013年１月には日本経済再生に向けた緊急経済対策（2013年１月11日閣議決定）において、再生医療の安全性等を確保しつつ、細胞培養加工の医療機関

外委託も可能となるような枠組みを整備することとされ、再生医療に関する新たな枠組み作りは加速化されることとなり、専門委員会でも法の枠組みについて議論されるようになった。さらに 2013 年 4 月には第６回日本経済再生本部における総理指示として、厚生労働大臣は再生医療安全性確保法案を国会に提出すべく作業進めることとされ、同年の臨時国会において、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」が審議された上で、2013 年 11 月に法案は成立し、2014 年より施行されるに至った。また、同時に改正薬事法であり、新たに再生医療等製品というカテゴリーが設けられた「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」（医薬品医療機器法；薬機法）も施行されている。

再生医療等安全性確保法の趣旨は「再生医療等の迅速かつ安全な提供等を図るため、再生医療等を提供しようとする者が講ずべき措置を明らかにするとともに、特定細胞加工物の製造の許可等の制度等を定める。」とされており、適切な再生医療の迅速な提供のためのルールを示している。再生医療等の提供を実施する機関は、提供計画を厚生労働省へ届出て、必要に応じて改善命令等に対応すること、提供計画に関して、認定再生医療等委員会に意見を求めること、細胞培養・加工を外部に委託する際には基準を満たした施設に委託することが必要となる（**図１**）。

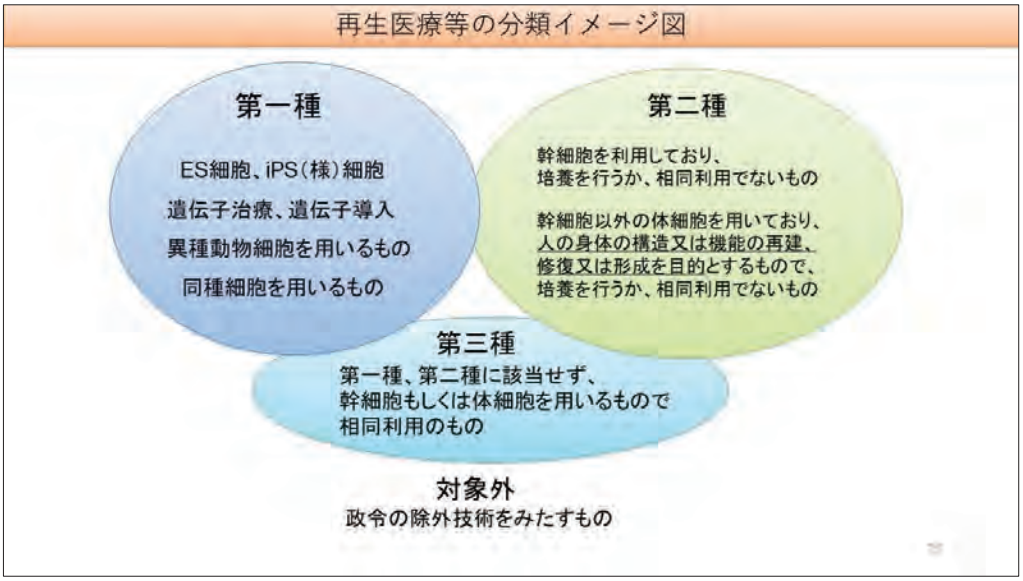
図１



また、認定委員会は厚生労働省から認定を受ける必要がある事、細胞培養加工施設は医療機関から委託を受ける場合は、あらかじめ届出又は許可申請を行ない、基準を満たすことが求められている。再生医療等安全性確保法下では、再生医療はそのリスクに応じて第一種から第三種までの３つのカテゴリーに

分類される（**図２**）。

図２



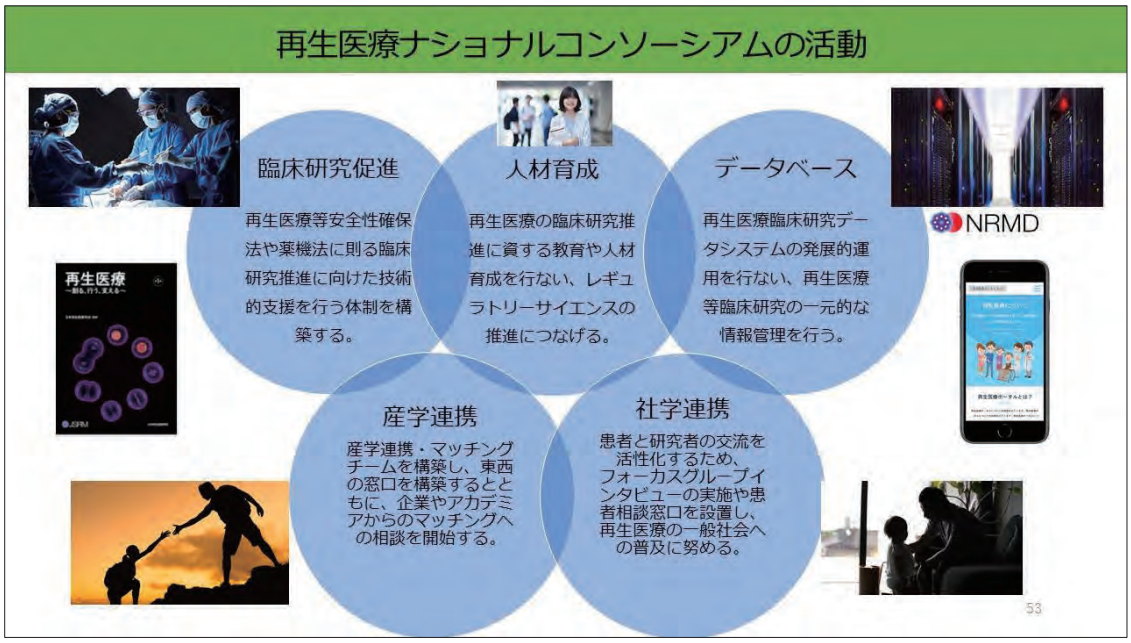
提供計画の届出については、第二種、第三種再生医療等はそれぞれ特定認定再生医療等委員会と第三種のみを取り扱う認定再生医療等委員会の審査を経て、管轄の地方厚生局で届出が受理されれば、実施が可能となる。第一種の場合は特定認定再生医療等委員会の審査を経て、届出が受理されてから法令が定める（基本 90 日）提供制限期間を経過した後に、実施が可能となるとされており、この提供制限期間中に厚生労働大臣は必要に応じて計画変更命令を出すことができる。実際には厚生労働省の厚生科学審議会再生医療等評価部会に第一種提供計画は諮られており、90 日以内に評価できない場合は、提供制限期間を延長できる仕組みになっていることから、実質的な審議が行われているのが現状である。また、再生医療等提供に関する計画は膨大な資料を必要としており、その準備の観点から大きな労力を要することが再生医療提供に係る一つの問題点といえる。

２．再生医療の臨床応用への取り組みと再生医療ナショナルコンソーシアム

前述の法的背景の下、再生医療に関する研究開発の適切でスムーズな推進されることが期待されるようになった。しかし、当時、限られた機関でしか実施されてこなかった再生医療等臨床研究に関して、その経験や技術が多くの期間で共有されていないという問題点があった。よって、日本再生医療学会としては、2012 年の YOKOHAMA 宣言に基づき、国内に散在するシーズを集約し、効率的に臨床研究を実施できるよう支援し、基礎から臨床研究、治験への移行を促

進するネットワークを形成し、開発の経験・技術、教育体制、データの共有構造を構築して行くことを企画した。この企画は、2016 年に日本医療研究開発機構（AMED）が公募した再生医療臨床研究推進基盤整備事業に採択され、再生医療ナショナルコンソーシアムの実現と題した委託事業として実施されることとなった（**図３**）。

図３



本事業の中での課題は企画段階では、（1）「再生医療の安全に関する法律」に準拠した臨床研究の促進のための技術支援、（2）再生医療に携わる人材の教育訓練システムの確立、（3）再生医療臨床研究用データベースの管理としていたが、より広範な活動を目指して、2017 年からは、（4）産学協同マッチングおよび知的財産戦略の推進、（5）再生医療への患者と一般の参加の促進を追加した。実施体制として、日本再生医療学会の事務局内に、本事業専任の事務局を設置し、再生医療学会内のナショナルコンソーシアム運営委員会にて事業を統括することとした。

5 つ課題の内、臨床研究支援に関しては、ネットワーク委員会（2019 年より臨床研究委員会に名称変更）を組織し、分担機関となった東京大学、大阪大学、慶應義塾大学、東京医科歯科大学、京都大学 iPS 細胞研究所、順天堂大学、国立成育医療研究センター、国立医薬品衛生研究所、理化学研究所などの組織から専門家を委員やオブザーバーとして配置した。支援の内容としては、臨床研究等のプロトコールに対する助言、再生医療等提供計画の作成支援、細胞培養

加工施設の運用に関する助言、臨床研究等の実施医療機関や細胞培養加工施設に対する情報提供や紹介とした。再生医療の推進に関連する人材教育としては、再生医療に関する総合的な教科書の作成と、E-Learning システムの構築を行った。多くの研究機関や規制当局の方々の協力を得て、第１部：再生医療等の基盤、第２部：再生医療等の提供、第３部：細胞の加工・製造、第４部：文書管理の内容からなる再生医療の総合的教科書として、テキストブック「再生医療～創る・行う・支える～」が 2019 年 3 月に販売を開始した。また、この内容を E-Learning 形式で学習できるシステムに関しても開発を同時並行で進め、こちらも 2019 年 3 月より運用を開始した。

また、本事業の中で、再生医療の臨床研究から市販後までのデータを一元的に管理するデータベースの構築を目指すこととなった。本データベースは National Regenerative Medicine Database（NRMD）と呼称し、2017 年から運用を開始した。NRMD は臨床研究（CR）と市販後調査（PMS）の二つの区分で構成され、さらに内部で 2 階建て構造とした。1 階部分に該当する部分には、疾患に寄らず、共通した基本的な患者データが登録される。一方、2 階建て部分では、各疾患に対応した個別のシステムを構築し、それぞれのデータが登録される形式になっている。NRMD は日本の医薬品医療機器総合機構（PMDA）と共同で設立されたもので、1 階部分に該当するシステムは PMDA によって開発されたものを無償貸与で受けたものとなっている。加えて、厚生労働省は 2017 年 9 月に「再生医療等製品患者登録システムへの参加等について（依頼）」と題した医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知にて、NRMD の利用促進について言及している。

NRMD を活用することで、様々な臨床での使用例を集積し、製品の安全性と有効性を評価するための臨床研究から市販後調査までのシームレスな橋渡しが可能になると期待されている。NRMD は 2018 年 10 月から運用を開始した。本データベースは、今後、日本医学会に設置された再生医療レジストリ協議会と連動し、適切な再生医療等製品の普及に資することが期待されている。

上記のナショナルコンソーシアム活動を通して、再生医療を継続的に推進していく仕組みを構築し、再生医療のエコシステムと呼べるものを日本に実現できることを目指している。また、将来的には、日本の再生医療が国際的に普及し、日本の再生医療の基準が国際基準になっていくような活動につながることを期待するものである。

Ⅲ．先端的再生医療の実現に向けた取り組み

１．重症心不全に対する再生医療
iPS 細胞から作成した心筋細胞シート
～Regenerative medicine for severe heart failure～

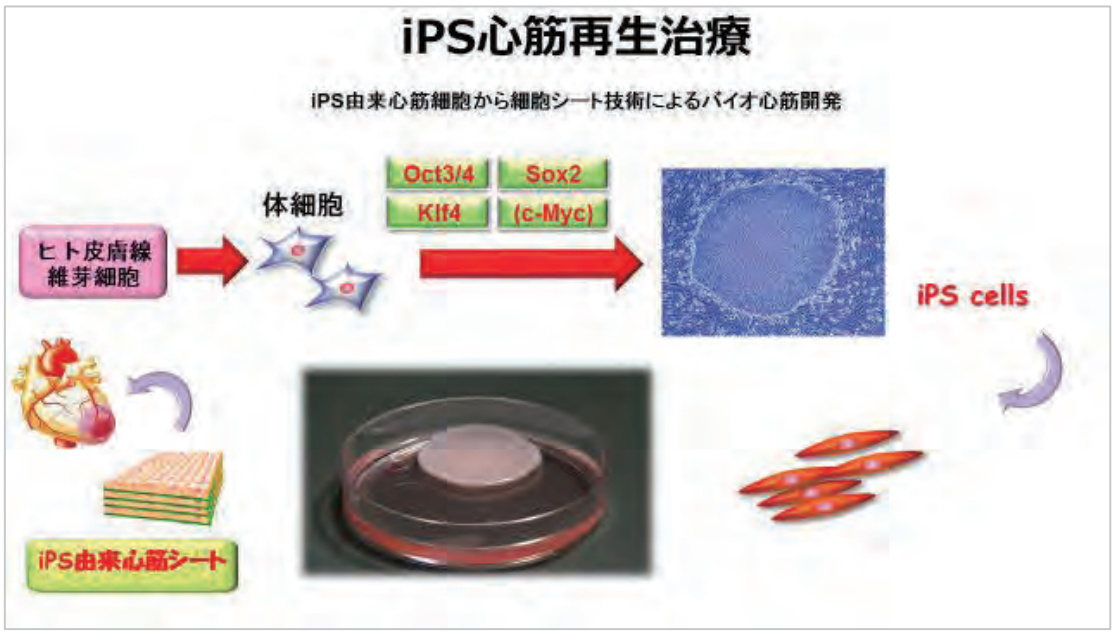
１．iPS 細胞による心筋再生治療

2007 年 11 月、山中伸弥教授らがヒト iPS 細胞の樹立に成功したニュースは世界中を駆け巡り、再生医療実現化に対する期待は大いに高まっている。実際に、ヒト iPS 細胞の樹立が報道され、山中教授らが報告した雑誌「Cell」のオンラインサイトで閲覧できる、iPS 細胞から作製された心筋細胞が拍動している動画を見たときの衝撃は記憶に新しい。さらに山中教授は 2012 年 10 月にノーベル生理学医学賞を受賞された。この快挙は、これまでの生命科学のメカニズムを説き明かす大変大きな発見であるとともに、これまで治療法が無かった難病の患者さんにも光が届く可能性が大いに期待され、発見から 8 年でのノーベル賞受賞となった。

さらに、2014 年には神戸理研の高橋政代プロジェクトリーダーは、世界初の iPS 細胞を用いた網膜再生の臨床試験に成功し、さらに 2017 年には CiRA 由来の他家 iPS 細胞を用いた臨床試験も開始した。2018 年には京都大学高橋淳教授がパーキンソン病に対する iPS 細胞治療を、2019 年には大阪大学西田教授が角膜に対する iPS 細胞による再生医療を開始した。このように iPS 細胞の安全性検証等のもと各臓器への治療応用がいよいよ始まった。

我々は心臓再生治療開発において、これまで筋芽細胞シートを用いて、臨床研究や臨床治験を行ってきたが、シート化する細胞源として筋芽細胞では、Responder は限られてくるし、その治療効果のメカニズムは、あくまでも筋芽細胞から分泌される成長因子等の影響が大きく、自己の組織修復能を賦活化し、心機能が改善させることにあり、失われた心筋組織を本格的に修復・再生するためには、やはり心筋細胞を補充することが必要で、現時点ではサイトカイン補充療法が中心であるが、最終的には iPS 細胞由来の心筋細胞による細胞補充療法が実現すれば、この再生治療こそ“真”の心筋再生治療と呼べるのではないかと考える。（**図１**）

図 1

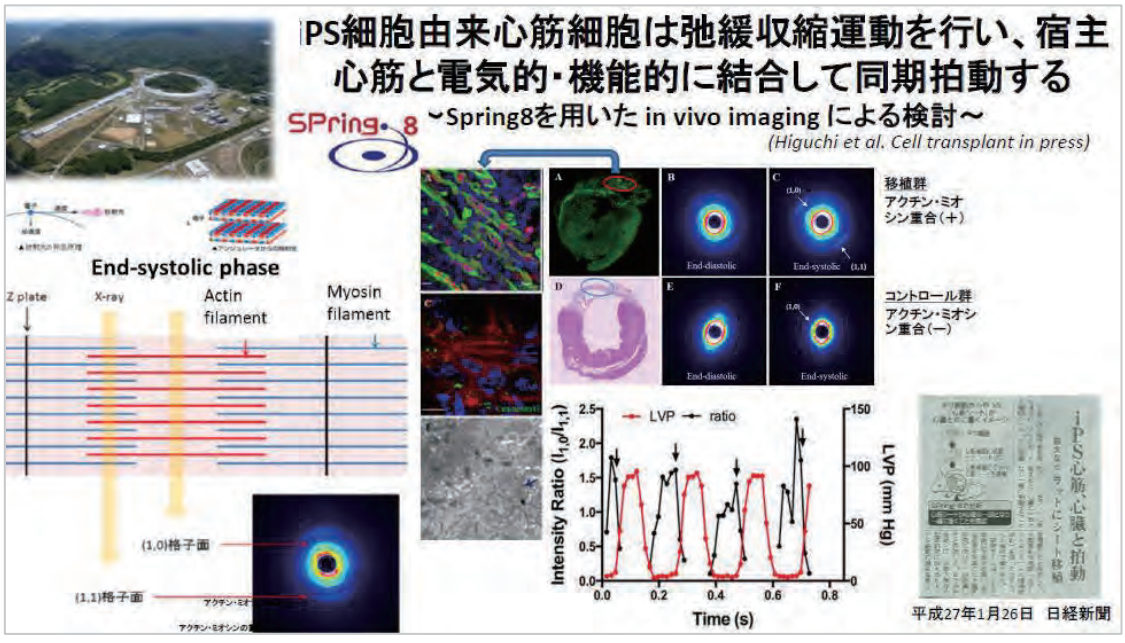


２．iPS 細胞由来心筋細胞シートの非臨床研究

著明な線維化を呈し、心筋細胞を多量に失った高度心不全に対しては、失った健常な心筋細胞を補うことが必要であり、心筋細胞移植が、心筋細胞の枯渇した梗塞巣に、健常な心筋細胞を補填する治療になりえるものと思われる。近年、体細胞より iPS 細胞が誘導され、様々な細胞に分化することが報告されたが、同細胞より心筋細胞に生理的、解剖学的に相同性の高い、心筋細胞を誘導することが可能となっている[1)]。

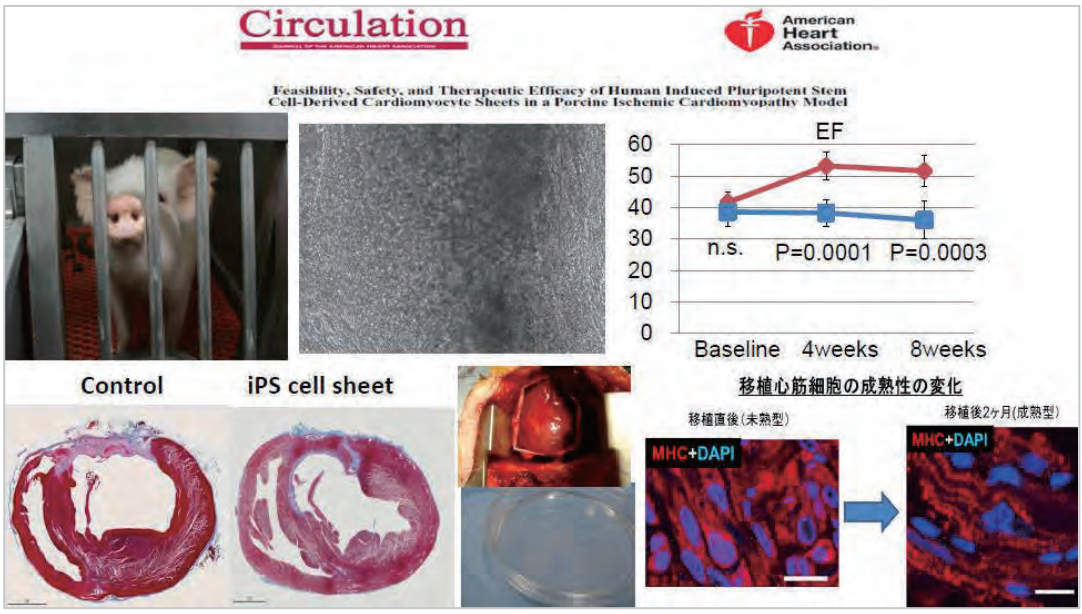
同心筋細胞を用いて、心筋細胞シートを作成することが可能であり、大動物心不全モデルを用いた同組織の Proof of Concept も得られている[2, 3)]。（図 2）

図 2



また、移植した iPS 細胞由来心筋細胞シートはレシピエント心内で、収縮弛緩を繰り返し、作業心筋として機能する可能性があることが示されると同時に、iPS 細胞由来心筋細胞シートは、レシピエント心と同期して挙動しており、同組織の拍動がレシピエント心に対して直接作用する可能性があることが示されている。また、iPS 細胞由来心筋細胞シートは作業組織として機能するだけではなく、同組織から肝細胞増殖因子をはじめとしたサイトカインが分泌され、移植した臓器に血管新生を起こさせ、血流の改善がおこることも示されている。(**図 3**)

図 3

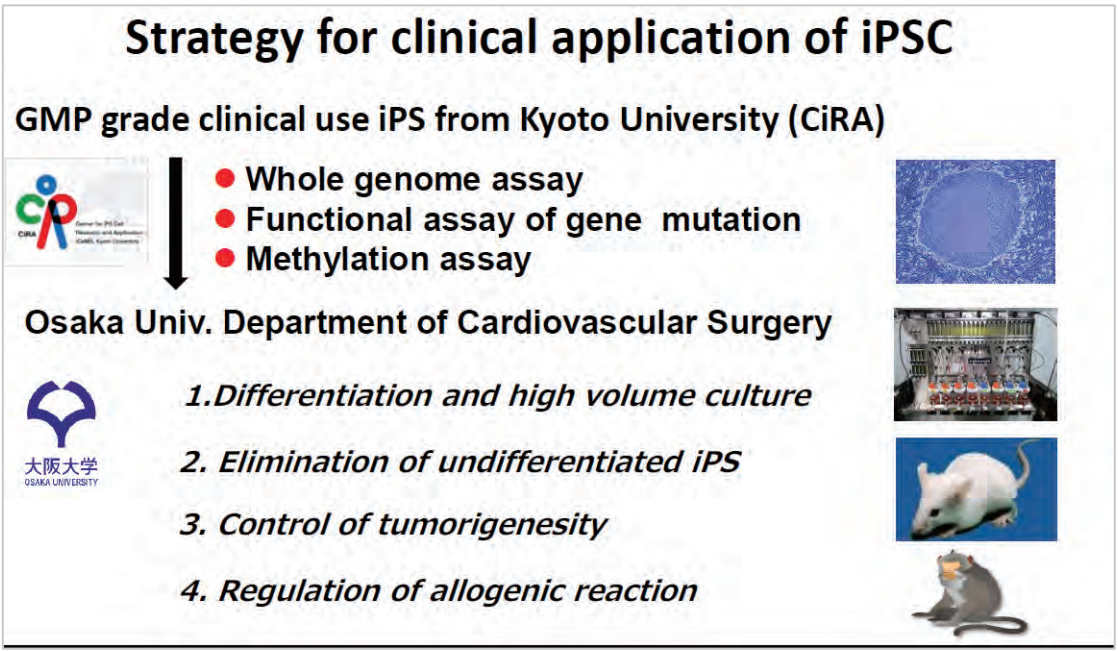


また、iPS 細胞に発現している N-glycan 等の補体の発現パターンは、心筋細胞への分化過程において、成熟心筋細胞と類似した発現パターンになってきていることが示されており、iPS 細胞由来心筋細胞の免疫原性を検証する上で重要であるものと思われる。また、HLA ホモ iPS 細胞由来心筋細胞は、カニクイサルの同種移植実験において、免疫原性を抑制することが知られており、臨床応用の際には CiRA が構築している HLA ホモ iPS 細胞を HLA マッチングした患者に移植することが免疫学的に有効であることが予想される。今後、移植 iPS 細胞由来心筋細胞の生着効率を促進させることにより、より有効性を向上させることが可能であると思われる。in vivo での生着効率の向上には、iPS 細胞の免疫原性の抑制、移植組織に対する栄養血管の構築が必要である。免疫原性の抑制に関しては、iPS 細胞由来心筋細胞を移植した際の免疫反応のメカニズムの解明等の基礎的研究が必須であるものと思われる。また、組織を維持しうる栄養血管の構築に関しては、新生血管は血管内皮細胞を裏打ちする平滑筋細胞を有するような

機能的血管が必要であり、豊富な血管網を有する大網と iPS 細胞由来心筋細胞シートを同時移植することにより、心筋細胞の生着が維持されることが非臨床研究で解明されている。

本細胞の心不全への応用においては、安全性の検討、細胞の大量培養法の開発が重要である。大量培養法に関しては、すでに基本技術は開発されており[4]、臨床応用化を進めている。また同時に同細胞の安全性の検証を十分に行うことが重要であり、すでに、未分化細胞のマーカー、および NOG マウスを用いた造腫瘍性に関わる安全性の検証システムが確立されている（**図４**）。

図４

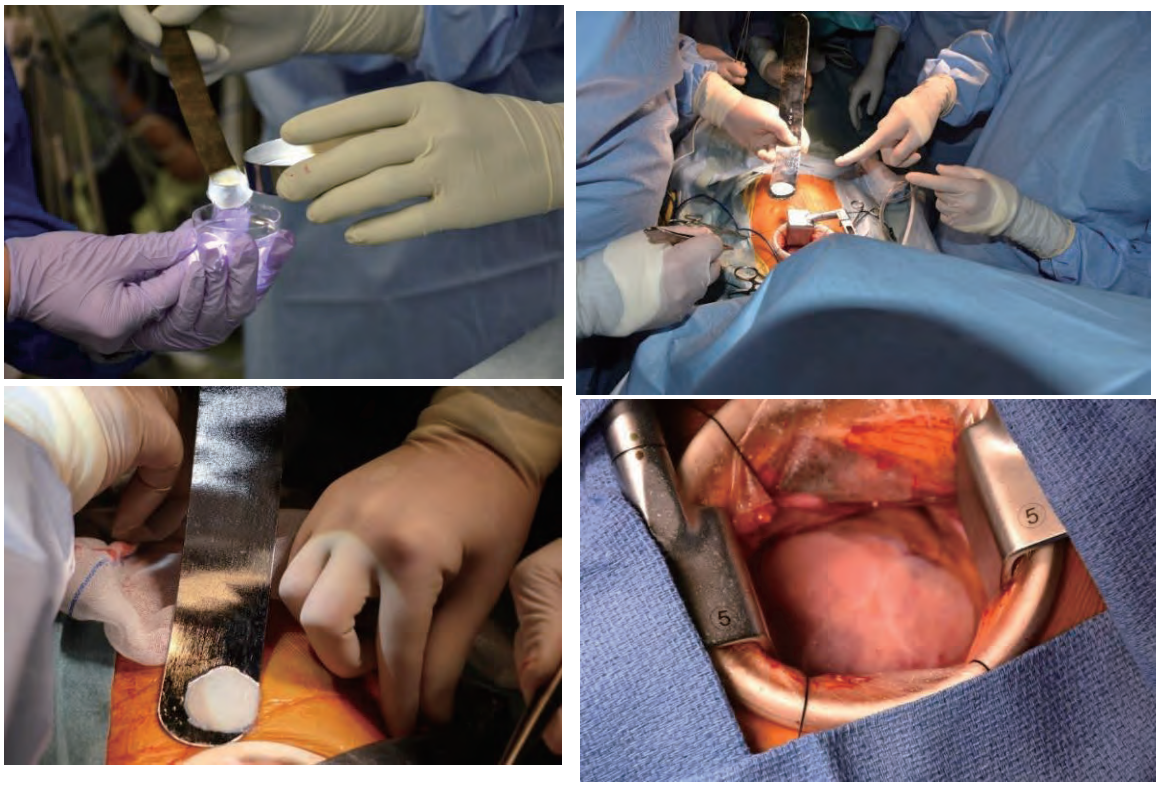


そして iPS 細胞臨床株を用いて、本来の造腫瘍性に関する安全性だけではなく、分化誘導後に癌化を促す遺伝子異常が発生していないかの検証も行ってきた。これらのレギュラトリーサイエンスを構築し、安全性確保のデーターに基づく臨床研究のプロトコールを申請し、第一種特定認定委員会及び厚労省再生医療評価部会での承認が得られた（**図５**）。

図 5

我々はすでに、人に投与する iPS 細胞臨床株からの十分な量の心筋細胞の大量培養とその造腫瘍性や遺伝子変異などの安全性が検証しえた。その結果の基に、厚生労働省の再生医療部会での臨床研究実施の承認が、また PDA における医師主導治験実施の承認が得られ、2020 年 1 月 20 日に、世界初の iPS 細胞による再生医療の心不全患者への医師主導治験が開始された（**図 6**）。現在 3 例に実施し、順調に経過している。今後は、医師主導治験の成果を踏まえて、薬事承認を経て、製品化し「再生医療の普遍化」につながっていくことが期待される。

図 6



参考文献

1) Yu T, Miyagawa S, Miki K, et al. In Vivo Differentiation of Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes. Circ J.

2) Kawamura M, Miyagawa S, Miki K, et al. Feasibility, safety, and therapeutic efficacy of human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocyte sheets in a porcine ischemic cardiomyopathy model. Circulation;126:S29-37.

3) Kawamura M, Miyagawa S, Fukushima S, et al. Enhanced survival of transplanted human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes by the combination of cell sheets with the pedicled omental flap technique in a porcine heart. Circulation;128:S87-94.

4) Matsuura K, Kodama F, Sugiyama K, et al. Elimination of remaining undifferentiated induced pluripotent stem cells in the process of human cardiac cell sheet fabrication using a methionine-free culture condition. Tissue Eng Part C Methods 2015;21:330-338.

２．神経再生医療の現状と展望

はじめに

我々は、自己培養骨髄間葉系幹細胞を静脈内に投与することで、脳卒中や脊髄損傷など多くの難治性神経疾患を対象とした神経再生医療の研究開発をしている。その中でも脊髄損傷が最初に治療薬（再生医療等製品）として承認され、既に、保険診療を開始している。

１．脳梗塞患者に対する自己培養骨髄間葉系幹細胞を用いた自主臨床研究と医師主導治験

2007 年、脳梗塞患者に対する自主臨床研究として、自己血清を用いて自己の培養骨髄間葉系幹細胞（MSC）を培養し、病変がテント上であった脳梗塞患者 12 例を対象に静脈内投与を行い結果を集計した[1,2]。症例は、脳梗塞急性期の一般的な治療が終了した後の亜急性期にエントリーした。また、重症度に関しては、軽症例や極端な重症例は除外した(具体的には modified Rankin Scale が 3～5、かつ Japan Coma Scale が 0～100 の患者を対象とした)。

結果の詳細は既に原著[1)]で報告しているが、NIHSS および mRS での評価において、回復スピードが移植によって統計学的に有意に加速されることが判明した。脳梗塞後のナチュラルコースとしての自然回復が緩慢になってくるこの時期において、症状改善が更に加速される結果となった。

以上の結果から、現在、治験薬“自家骨髄間葉系幹細胞（ＳＴＲ０１）”は、脳梗塞に対しても医師主導治験を実施中である。

２．脊髄損傷患者に対する自己培養骨髄間葉系幹細胞を用いた医師主導治験

私たちは 2013 年より、自己培養骨髄間葉系幹細胞を治験薬（ＳＴＲ０１）として脊髄損傷患者を対象に医師主導治験を実施し[3)]、薬機法下で再生医療等製品として一般医療化された。2013 年 10 月に治験届を提出して医師主導治験を開始、2016 年 2 月に厚生労働省の再生医療等製品の“先駆け審査指定制度”（下記参照）の対象品目の指定を受け、2018 年 12 月に共同開発を進めているニプロ株式会社が、ヒト細胞加工製品　０２　ヒト体性幹細胞加工製品　ヒト（自己）骨髄由来間葉系幹細胞　再生医療等製品　『ステミラック注』として、“早期承認制度”（下記参照）により、厚生労働省から『条件及び期限付承認』が付与され、2019 年 2 月に薬価収載された。

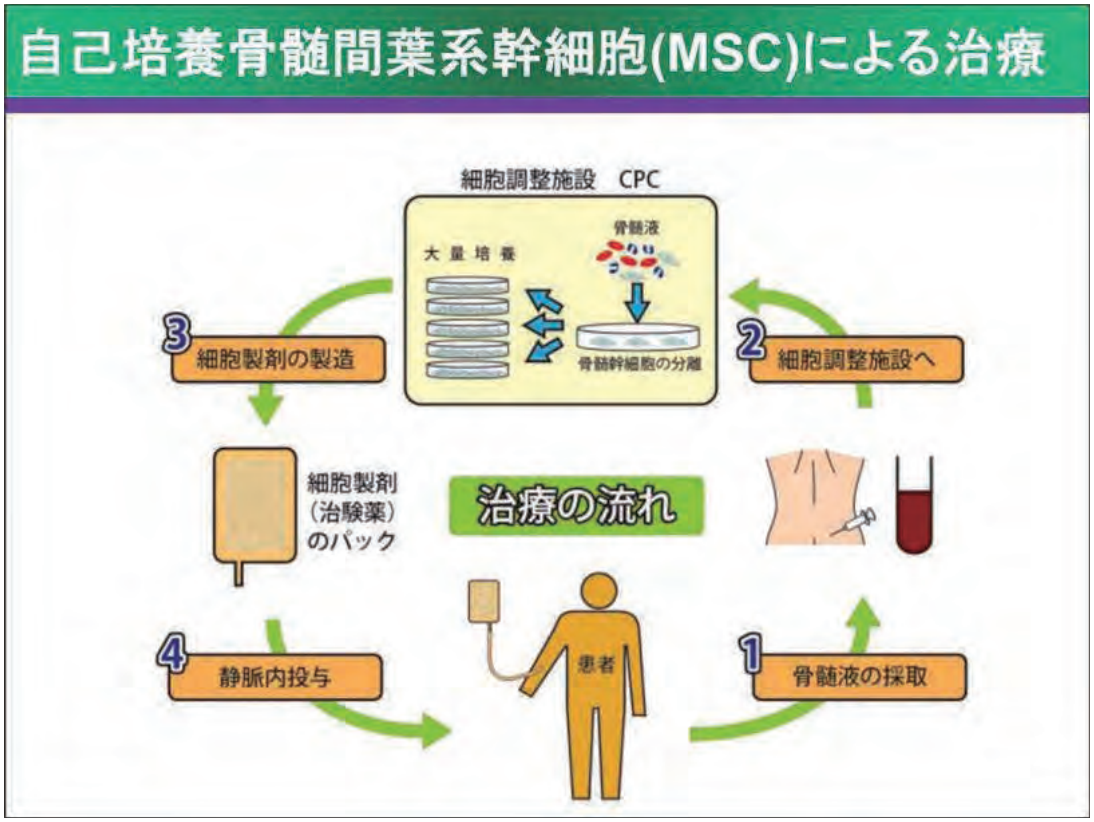
このように、自己培養骨髄間葉系幹細胞製剤『ステミラック注』は、脊髄損傷患者に対する世界初の再生医療等製品として、厚生労働省から『条件及び期限付承

認』された。薬事承認され保険収載されたので、正式に薬価がつき、公的健康保険と高額療養費制度等の制度が適応された。このため、患者負担は最小限に抑えられる。

2019 年 5 月より脊髄損傷患者の受け入れを開始し、2019 年 7 月から再生医療等製品　『ステミラック注』を実臨床で使用開始している（**図 1**）。

https://web.sapmed.ac.jp/hospital/topics/news/stemirac.html

図 1



３．承認範囲

今回承認されたものは、ヒト細胞加工製品　02　ヒト体性幹細胞加工製品、ヒト（自己）骨髄由来間葉系幹細胞、再生医療等製品　ステミラック注である。

【効能、効果又は性能】

脊髄損傷に伴う神経症候及び機能障害の改善。ただし、外傷性脊髄損傷で、ＡＳＩＡ機能障害尺度がＡ、Ｂ又はＣの患者に限る。

【用法及び用量又は使用方法】

骨髄液の採取は、患者の全身状態等を考慮した上で、脊髄損傷受傷後 31 日以

内を目安に実施する。また、製品が製造され次第、可能な限り速やかに投与する。

【承認条件及び期限】

＜承認条件＞

1. 緊急時に十分対応できる医療施設において、脊髄損傷の診断・治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本品の使用が適切と判断される患者に対して、バイタルサインの確認、臨床検査によるモニタリングや管理等の適切な対応がなされる体制下で本品を使用すること。

2. 条件及び期限付承認後に改めて行う本品の製造販売承認申請までの期間中は、本品を使用する症例全例を対象として製造販売後承認条件評価を行うこと。

＜期限＞　７年：本品は条件及び期限が付された品目である。

４．骨髄間葉系幹細胞の作用メカニズム

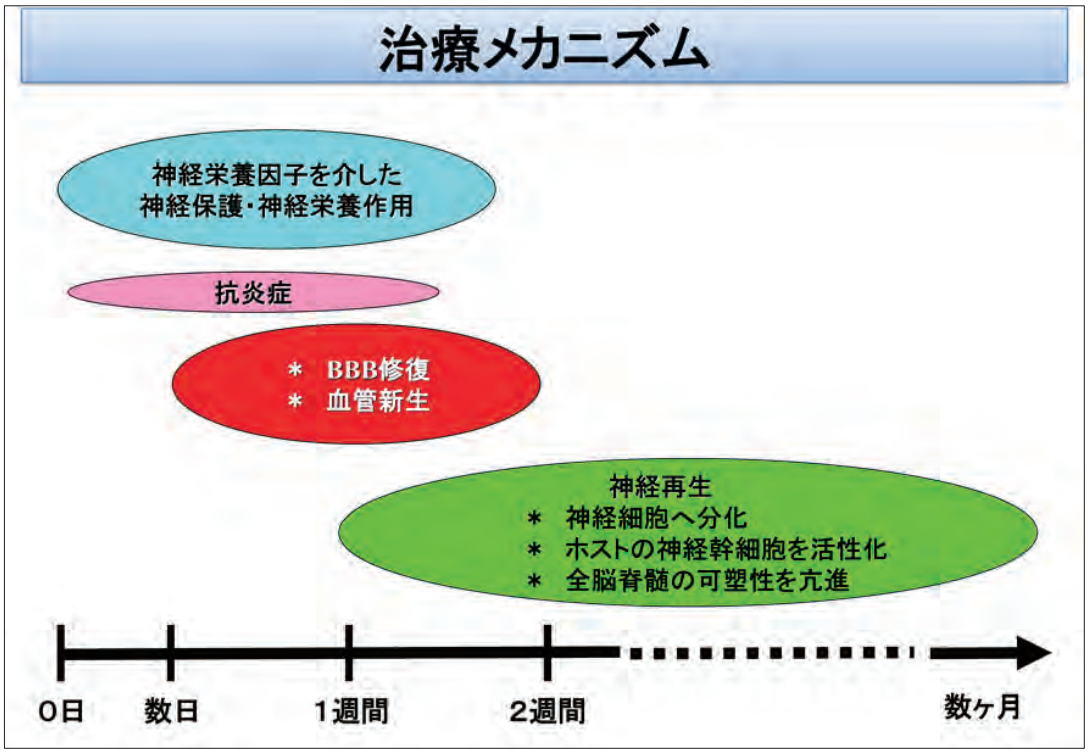
我々は 1990 年代初頭より、脳梗塞や脊髄損傷等の動物モデルに対して骨髄間葉系幹細胞をドナー細胞として注目し、特に経静脈的に投与することで著明な治療効果が認められるという基礎研究結果を多数報告してきた[2)]。これまでの前臨床試験より得られた作用メカニズム（非臨床 POC）は、①移植細胞の病巣への集積（ホーミング効果）、②移植細胞による神経栄養因子を介した神経栄養・保護作用、抗炎症作用、③脱髄軸索の再有髄化、④神経再生（神経系細胞への分化）、損傷軸索の再生や軸索の Sprouting、⑤血液脊髄関門の安定化等、⑥可塑性の亢進、と考えられ、治療効果は、時間的にも空間的にも多段階に発揮されるため、一回の投与で高い治療効果を発揮することが期待できることが判明している。

４-（２）　全脳脊髄の再生

上記のように、MSC は損傷局所の再生を誘導する他、損傷周囲さらには反対側の正常脳の可塑性を亢進することが判明している[4,5)]。さらに、脊髄損傷モデルラットにおいて、MSC 投与後に、脳の可塑性亢進が機能回復に重要であることが分かった[6)]。

このように、脳神経の再生治療は、損所局所の再生だけではなく、CNS 全体の再生が重要である。その点では、細胞は局所に移植されるのではなく、静脈内に投与することで、CNS 全体に行き届かせることが望ましいと考えている（**図２**）。

図２



５．更なる基礎研究の発展と適応拡大の可能性

前述のように、MSC の治療メカニズムは多岐に渡っているが、特に、全脳脊髄の可塑性を亢進させる作用は、慢性期や変性疾患の治療にも大きく貢献すると思われる。

以上より、MSC は、いわば自己治癒力に大きく貢献している幹細胞と言って良いと考えられる。既に、動物実験レベルでは、下記のような様々な神経疾患に効果が確認されている。

１）慢性期脳梗塞[7)]
２）慢性期脊髄損傷[8)]
３）脳出血[9)]
４）蘇生後脳症[10)]
５）パーキンソン病[11)]
６）プリオン病[12)]
７）発達脳における低酸素性虚血性脳症[13)]
８）てんかん[14)]
９）ALS[15)]
１０）認知症[16)]

さらに、亜急性期脳梗塞、慢性期脳卒中、慢性期脳損傷、慢性期脊髄損傷、認知症、ＡＬＳの６疾患については、現在、医師主導治験を実施しており、臨床における効果と安全性を検証しているとろである。

おわりに

MSC は脳卒中をはじめとする難治性神経疾患に対する治療戦略にパラダイム・シフトを生み出すものと考えており、特に“自家骨髄間葉系幹細胞（ＳＴＲ０１）”は多くの難治性神経疾患に対して静脈内への投与で治療効果を発揮することから、様々な疾患に適応拡大が期待されており、更なる研究が望まれている。

＜文献＞

1)　Honmou, O., Houkin, K., Matsunaga, T., Niitsu, Y., Ishiai, S., Waxman, S.G., Kocsis, J.D. Intravenous administration of auto-serum expanded autologous mesenchymal stem cells derived from bone marrow into stroke patients. Brain, 134: 1790-1807, 2011.

2) Honmou O, Onodera R, Sasaki M, Waxman SG, Kocsis JD. Mesenchymal stem cells: therapeutic outlook for stroke. Trends Mol Med. 18: 292-297, 2012.

3) Honmou O, Yamashita T, Morita T, Oshigiri T, Hirota R, Iyama S, Kato J, Sasaki Y, Ishiai S, Ito YM, Namioka A, Namioka T, Nakazaki M, Kataoka-Sasaki Y, Onodera R, Oka S, Sasaki M, Waxman SG, Kocsis JD.: Intravenous infusion of auto serum-expanded autologous mesenchymal stem cells in spinal cord injury patients: 13 case series. Clin Neurol Neurosurg. Apr;203:106565, 2021.

4) Suzuki J, Sasaki M, Harada K, Bando M, Kataoka Y, Onodera R, Mikami T, Wanibuchi M, Mikuni N, Kocsis JD, Honmou O. Bilateral cortical hyperactivity detected by fMRI associates with improved motor function following intravenous infusion of mesenchymal stem cells in a rat stroke model. Brain Res. 1497:15-22, 2013.

5) Nagahama H, Nakazaki M, Sasaki M, Kataoka-Sasaki Y, Namioka T, Namioka A, Oka S, Onodera R, Suzuki J, Sasaki Y, Kocsis JD, Honmou O: Preservation of interhemispheric cortical connections through corpus callosum following intravenous infusion of mesenchymal stem cells in a rat model of cerebral infarction. Brain Res. 1695:37-44, 2018.

6) Oshigiri T, Sasaki T, Sasaki M, Kataoka-Sasaki Y, Nakazaki M, Oka S, Morita T, Hirota R, Yoshimoto M, Yamashita T, Hashimoto-Torii K, Honmou O. Intravenous infusion of mesenchymal stem cells alters motor cortex gene expression in a rat model of acute spinal cord injury. J Neurotrauma, 36(3): 411-420, 2019.

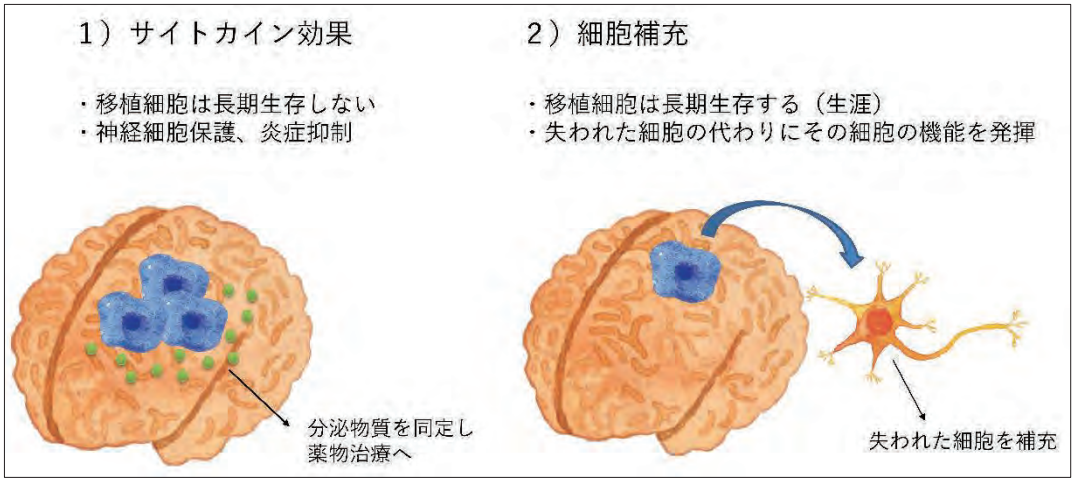
7) Namioka T, Namioka A, Sasaki M, Kataoka-Sasaki Y, Oka S, Nakazaki M, Onodera R, Suzuki J, Sasaki Y, Nagahama H, Kocsis JD, Honmou O. Intravenous infusion of mesenchymal stem cells promotes functional recovery in a rat model of chronic cerebral infarction, J Neurosurg, 1:1-8, 2018.
8) Morita T, Sasaki M, Kataoka-Sasaki Y, Nakazaki M, Nagahama H, Oka S, Oshigiri T, Takebayashi T, Yamashita T, Kocsis JD, Honmou O. Intravenous infusion of mesenchymal stem cells promotes functional recovery in a model of chronic spinal cord injury. Neuroscience 335:221-231, 2016.
9) Nakazaki M, Sasaki M, Kataoka-Sasaki Y, Oka S, Namioka T, Namioka A, Onodera R, Suzuki J, Sasaki Y, Nagahama H, Mikami T, Wanibuchi M, Kocsis JD, Honmou O. Intravenous infusion of mesenchymal stem cells inhibits intracranial hemorrhage after recombinant tissue plasminogen activator therapy for transient middle cerebral artery occlusion in rats. J Neurosurg 127:917-926, 2017.
10) Zheng W, Honmou O, Harada K, Suzuki J, Liu H, Houkin K, Hamada H, Kocsis JD.: Therapeutic benefits of human mesenchymal stem cells derived from bone marrow after global cerebral ischemia. Brain Res. 1310; 8-16, 2009.
11) Inden M, Takata K, Nishimura K, Kitamura Y, Ashihara E, Yoshimoto K, Ariga H, Honmou O, Shimohama S. Therapeutic effects of human mesenchymal and hematopoietic stem cells on rotenone-treated parkinsonian mice. J Neurosci Res. Jan;91(1):62-72, 2013.
12) Song CH, Honmou O, Ohsawa N, Nakamura K, Hamada H, Furuoka H, Hasebe R, Horiuchi M.: The effect of transplantation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells on mice infected with prion. J Virol. 83(11): 5918-5927, 2009.
13) Sakai T, Sasaki M, Kataoka-Sasaki Y, Oka S, Nakazaki M, Fukumura S, Kobayashi M, Tsutsumi H, Kocsis JD, Honmou O. Functional recovery after the systemic administration of mesenchymal stem cells in a rat model of neonatal hypoxia-ischemia. J Neurosurg Pediatr, 22:513-522, 2018.
14) Fukumura S, Sasaki M, Kataoka-Sasaki Y, Oka S, Nakazaki M, Nagahama H, Morita T, Sakai T, Tsutsumi H, Kocsis JD, Honmou O. Intravenous infusion of mesenchymal stem cells reduces epileptogenesis in a rat model of status epilepticus. Epilepsy Res 141:56-63, 2018.
15) Magota H, Sasaki M, Sasaki Y, Oka S, Ukai R, Kiyose R, Onodera R, Kocsis JD ,Honmou O. Intravenous infusion of mesenchymal stem cells delays disease progression in the SOD1G93A transgenic amyotrophic lateral sclerosis rat model. Brain Res. 15; 1757, 2021.
16) Nakazaki M, Sasaki M, Sasaki Y, Oka S, Suzuki J, Sasaki Y, Nagahama H, Hashi K,

Kocsis JD, Honmou O. Intravenous infusion of mesenchymal stem cells improves impaired cognitive function in a cerebral small vessel disease model. Neuroscience Jun 408: 361-377, 2019.

３．iPS 細胞を用いたパーキンソン病治療

プラナリアなど、いわゆる初期生物でみられるように、本来の、あるいは狭い意味での「再生」とは自己修復である。すなわち、失われた組織を自分の内在性幹細胞によって修復する。ヒトにおいても擦り傷が自然に治るように僅かな自己修復能力は残っているが、基本的には失われた組織は元には戻らない。特に中枢神経系は再生能力が低く、外傷や変性疾患で失われた神経細胞は再生されない。多くの脳卒中や外傷の患者さんが後遺症に悩んでおられることがその事実を物語っている。

現在、再生医療といえば、細胞移植による組織再生を指す場合が多い。作用機序としては大きく二つに分けられる（**図１**）。



一つは、移植細胞から分泌されるサイトカインによって細胞死を抑制する、あるいは内在性の再生を促進するというもの。間葉系幹細胞を用いた細胞移植が主で、移植細胞は数ヶ月で消滅する。これは現在広く行われている薬物治療と同様の戦略であり、将来的には移植細胞が分泌するサイトカインあるいはエクソソームの同定に繋がり、細胞は使われなくなるであろう。

もう一つは、移植細胞がその組織の細胞として生着し機能するというもので、ES/iPS 細胞を用いた細胞移植に多くみられる。特に神経疾患においては、神経回路が繋がっているということが重要なので、細胞移植による神経回路再構築を目指すことになる。そのために ES/iPS 細胞からその組織に必要な神経細胞を

誘導し、移植し、軸索伸展を促す。

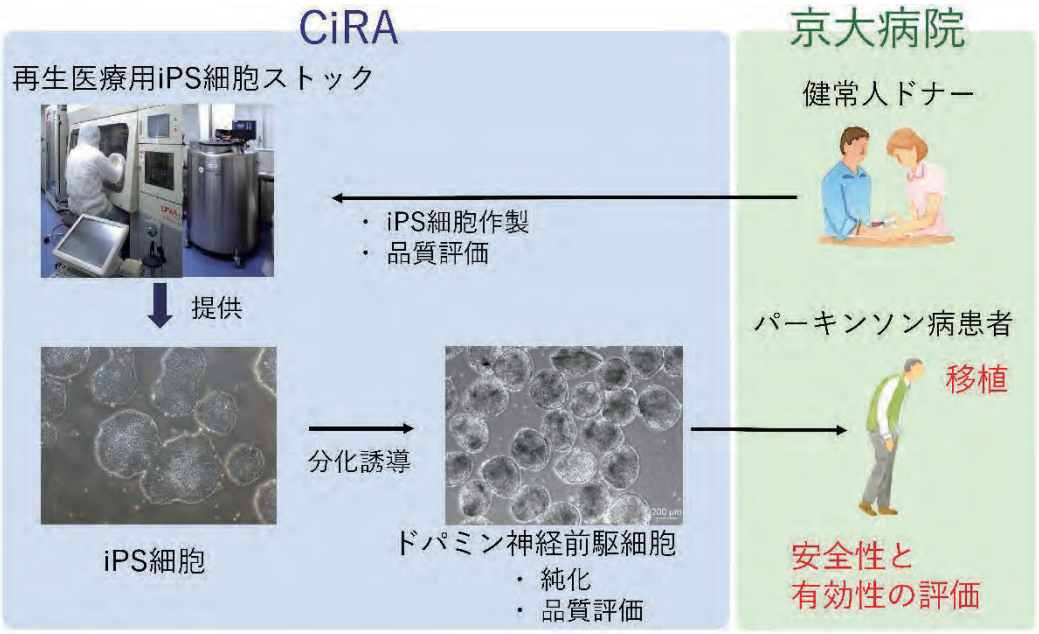
神経系の対象疾患としては、脳梗塞、頭部外傷、脊髄損傷やパーキンソン病などの神経変性疾患がある。他に、網膜や蝸牛など感覚器の神経変性も対象となる。上で述べたどちらかの機序、あるいは両方を期待した細胞移植が試みられている。我々はパーキンソン病に対する iPS 細胞を用いた細胞移植治療を目指しており、以下に、一つのケーススタディーとして紹介する。

パーキンソン病は中脳黒質から線条体に投射するドパミン神経細胞が進行性に脱落する神経変性疾患で、主に振戦、筋強剛、無動などの運動機能障害を呈する。失われたドパミン神経細胞を補う目的で 1987 年に胎児の中脳黒質細胞移植が行われて以来約 400 例の移植が行われてその有効性が証明されており、近年では約 20 年にわたって症状改善や細胞生着がみられた症例も報告されている[1)]。しかし、胎児組織の利用には倫理的課題があり、かつ十分な量の細胞を得るのが難しい。そこで ES/iPS 細胞の利用に期待が寄せられている。

ES/iPS 細胞はあらゆる臓器の細胞に分化することができる。ここでは詳細を省くが、移植のためのドパミン神経細胞を誘導するには、受精卵から神経系組織、中脳腹側に存在するドパミン神経細胞へと分化する発生過程を培養皿の中で再現する。さらに我々は、増殖の危険性のある未分化細胞を取り除き、ドパミン神経細胞を濃縮する目的でセルソーティングという技術を取り入れた[2)]。こうして細胞製造方法を確立したのち、臨床応用のシミュレーションとして、カニクイザルモデルを用いた移植実験をおこなった[3)]。この実験では合計約 500 万個のヒト iPS 細胞由来ドパミン神経細胞を 8 頭の両側線条体に移植し、最大 2 年間の経過観察を行った。スコア評価とビデオ記録による自動運動量定量化によって神経症状を解析したところ、有意な症状改善と運動量増加が確認できた。脳切片の組織学的解析では片側あたり約 64,000 個（両側では 128,000 個）のドパミン神経細胞生着が明らかとなり、悪性所見は認められなかった。

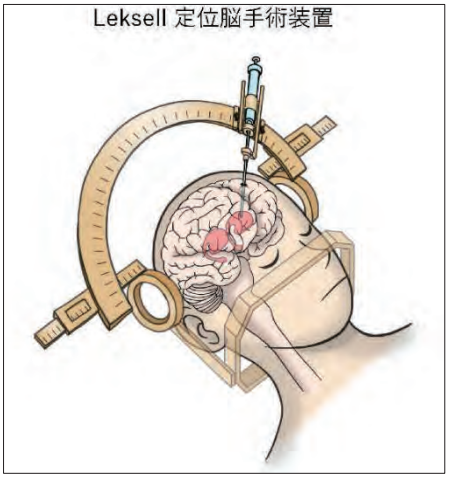
臨床試験では京都大学 iPS 細胞研究所で作製された臨床用細胞株を使用する。この細胞は日本人に最も多い HLA 型をホモ接合体として有し、HLA を合わせることによって移植後の免疫反応の軽減が期待される。我々は、この臨床用細胞株を用いて、iPS 細胞由来ドパミン神経細胞の安全性と有効性を念入りに検証し、医師主導治験に臨んだ（**図２**）。

図２：パーキンソン病に対する細胞移植治験の概要



治験の目的は「ヒト iPS 細胞由来ドパミン神経前駆細胞のパーキンソン病患者被殻への移植における安全性および有効性の評価」である。京都大学医学部附属病院で 7 例の患者に細胞移植を行い、移植後 2 年間経過観察する。薬物療法での症状コントロールが難しくなった中程度のパーキンソン病患者が対象となる。全身麻酔下に両側穿頭術を行い、左右の被殻にそれぞれ約 240 万個の細胞を定位的脳手術の手法で移植する（**図３**）。我々は 2018 年 10 月に第 1 例目の移植手術を行った。

図３：定位的脳手術による細胞移植



このように、再生医療の実現には基礎研究に基づいた科学的根拠が重要であり、臨床用細胞株を用いての安全性・有効性確認が必須である。さらに基礎研究と臨床応用実現の間に横たわる「死の谷」を超えるためには、様々な方面との連携が必要となる。まずは、最終的な再生医療等製品を製造販売する企業。また、再生医療等製品を審査承認する規制当局。いわゆる産官学連携を、開発早期から最終製品を想定しながら進める必要がある。さらには臨床応用の現場となる診療科や病院の臨床試験部門。忘れてならないのが、患者さん。臨床医学の基本は「患者さんから学ぶ」ということであり、臨床試験開始はゴールではなく新たなステージの始まりである。動物実験では限界があり、臨床にいって初めて分かることが多く存在する。臨床応用で抽出された課題をもう一度基礎研究で検討する、いわゆるリバース・トランスレーションを繰り返すことによって理想的な治療法の開発が可能となる。

以上、パーキンソン病を例に取り神経疾患に対する再生医療を紹介した。基本的な部分は神経疾患であれ他の疾患であれ共通である。多くの方々が力を合わせて、再生医療を理解しより良くする社会を築くことを期待します。

文献：

1) Barker RA, Drouin-Ouellet J, Parmar M: Cell-based therapies for Parkinson disease—past insights and future potential. *Nat Rev Neurol.* 11: 492-503, 2015.

2) Doi D, Samata B, Katsukawa M, Kikuchi T, Morizane A, Ono Y, Sekiguchi K, Nakagawa M, Parmar M, Takahashi J: Isolation of Human Induced Pluripotent Stem Cell-derived Dopaminergic Progenitors by Cell Sorting for Successful Transplantation. *Stem Cell Rep.* 2: 337-350, 2014.

3) Kikuchi T, Morizane A, Doi D, Magotani H, Onoe H, Hayashi T, Mizuma H, Takara S, Takahashi R, Inoue H, Morita S, Yamamoto M, Okita K, Nakagawa M, Parmar M, Takahashi J: Human iPS cell-derived dopaminergic neurons function in a primate Parkinson's disease model. *Nature* 548: 592-96, 2017.

４．肝硬変症に対する再生医療の開発
－間葉系幹細胞、再生誘導剤、Exosome(エクソソーム)－

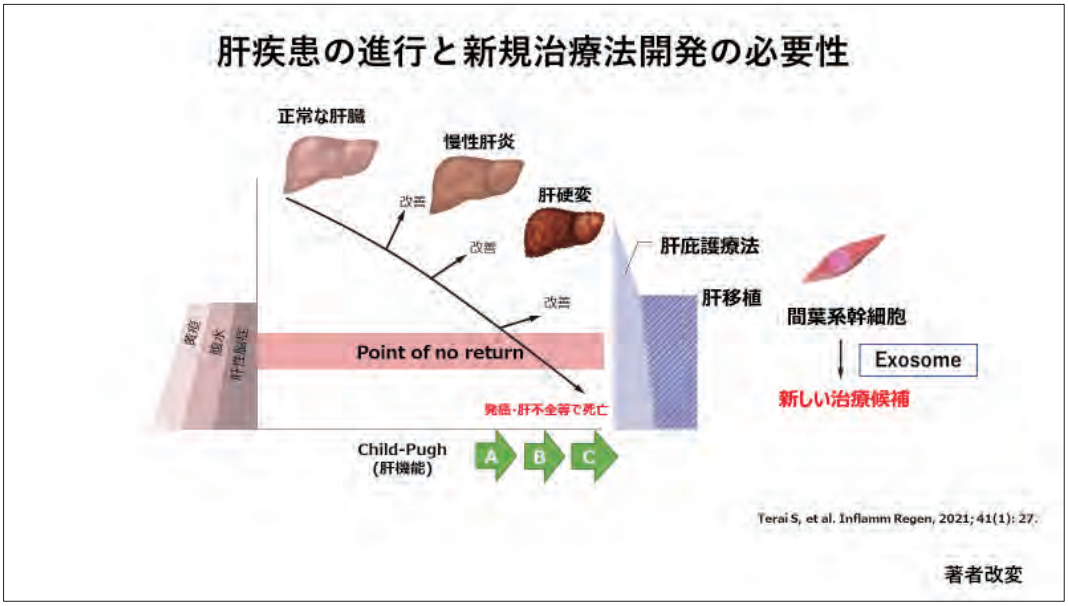
１．肝臓病の現状と進行

肝臓は再生能力が高い臓器として知られており、そのため肝炎から肝硬変と病気が進行するまで症状がでにくい臓器であるため“沈黙の臓器”と言われている。その再生能力は肝硬変が進行する程、低下することも知られている。

現在の肝臓病はウイルス性の B 型肝炎、C型肝炎、さらに最近では肥満による非アルコール性脂肪肝炎が原因で、治療が十分に行われない場合、長期の肝障害、それに引き続く線維化が進行し肝硬変に至る。肝硬変は、肝機能が保たれた代償性肝硬変と黄疸、腹水、肝性脳症などの症状が出現し始める非代償性肝硬変に分けられる。肝硬変全体では 40 万人の患者が本邦にはおり、肝移植だけでは、悪化した肝硬変患者を救えない状況が続いており、新規治療の開発が望まれている。

我々は肝硬変の患者の持つ再生能力をいかに導きだし、肝硬変患者の線維化改善、再生促進を促す事ができるかを考え、間葉系幹細胞を用いた細胞治療、HMGB1 ペプチドを用いた細胞フリー治療、エクソソームの基礎研究を行い、さらに臨床開発へとつなげてきた（図１）[1, 2]。

図１：現在求められている新しい治療法（再生療法）の必要性



２．細胞治療、間葉系幹細胞を用いた治療の開発

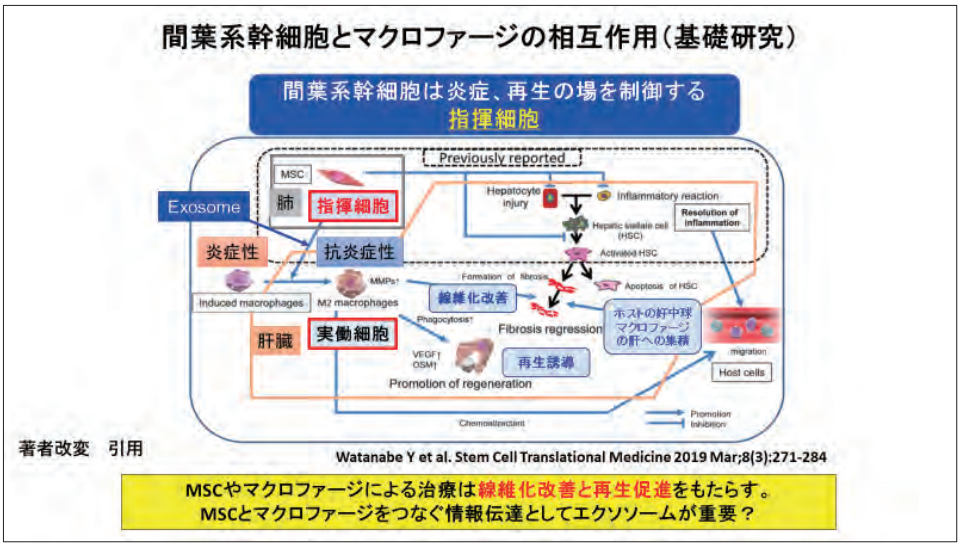
2003 年に山口大学にて世界で初めて実施した肝硬変症に対する“自己骨髄細胞投与療法”を開始した[3)]。基礎、臨床研究を通じて、自己骨髄細胞を投与することで肝硬変症の肝線維化が改善しそれに伴い肝硬変に肝再生が誘導されることを明らかした（臨床研究　2003 年 11 月 14 日開始)。これは全身麻酔下にて 400ml の自己骨髄液を採取、単核球細胞を採取し末梢血管より投与、6 カ月間の肝機能を評価する試験である。2004 年より多施設臨床研究（韓国延世大学、山形大学、国立国際医療研究センター、沖縄ハートライフ病院）も推進し、一つの Proof of Concept として、自己骨髄細胞投与により、肝硬変症の線維化改善、伴う肝機能の改善を明らかにした（**図２**）[3，4，5)]。

図２：自己骨髄細胞投与療法から明らかになった肝線維化改善に引き続く肝再生誘導効果

しかし、自己骨髄細胞投与では全身麻酔の適応限界があり、多くの肝硬変症患者の救命はできないため、骨髄中の有効細胞を求めて引き続き 2015 年より新潟大学にて、他家間葉系幹細胞の利用を目指した研究を開始した。間葉系幹細胞の肝硬変症モデルに対する治療の効果発現の本体は、末梢から投与された間葉系幹細胞は主に肺で“指揮細胞”として働き、“実働細胞”としてマクロファージを抗炎症にすることが本体であることを基礎研究で明らかした（**図３**）[6，7)]。

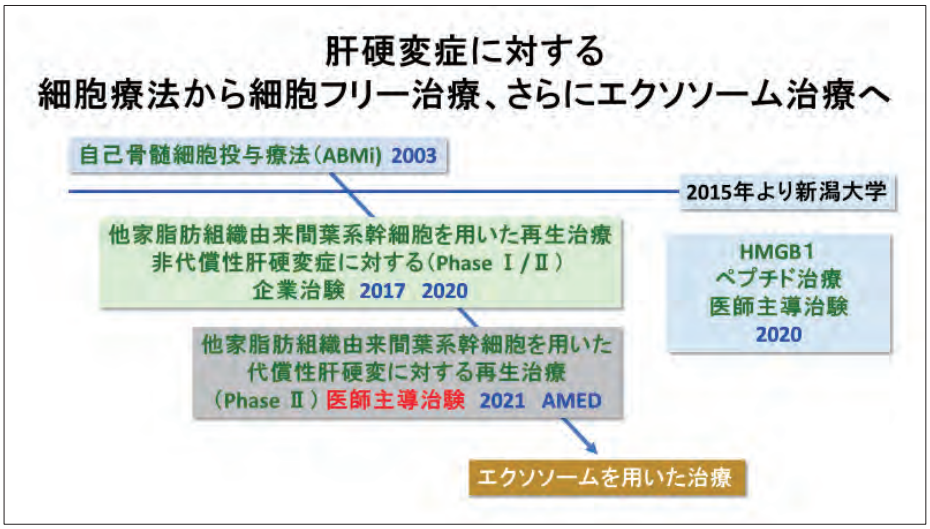
図３：間葉系幹細胞とマクロファージの相互作用

末梢血管から投与された間葉系幹細胞は肺にいき、エクソソームを出すことで、マクロファージを抗炎症性に変え、線維化改善、再生誘導をする。



実際に細胞療法の分野では、共同研究者でもある Edinburgh 大学の Prof. Stuart Forbes らかが中心に自己マクロファージ療法の Phase Ⅰが実施されたところであり、また安全性に問題ないことが評価された[8]。臨床面では、2017 年より非代償性肝硬変症（Child-Pugh B）に対する他家脂肪組織由来間葉系幹細胞投与療法のロート製薬との企業治験（Phase Ⅰ/Ⅱ）を進めてきた。さらに現在、肝硬変でのより早期での再生医療の展開を目指して、安全性が確立されつつある間葉系幹細胞をより症状の軽い代償性肝硬変を対象とし、現在 AMED 再生医療実用化事業の支援を受け、代償性肝硬変症（Child－Pugh A）に対する他家脂肪組織由来間葉系幹細胞を用いた医師主導治験の準備を開始し 2021 年度より実施予定である（図４）。

図４：現在我々が進めている臨床開発

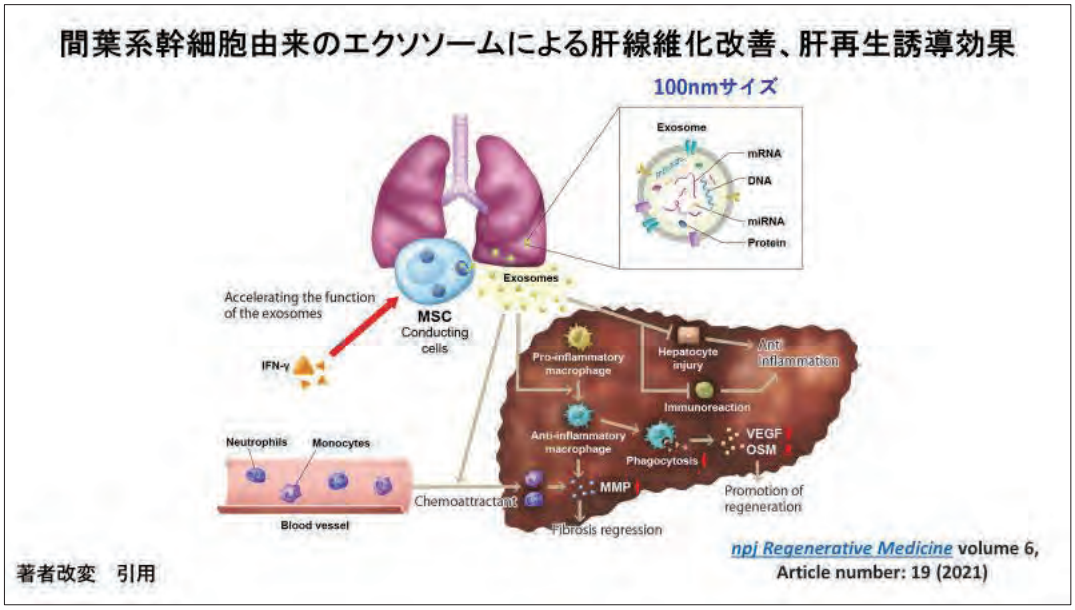


また、肝硬変症分野での他家脂肪組織由来間葉系幹細胞の安全性評価を踏まえ、COVID19 を起因とする重症肺炎に対する他家脂肪組織由来間葉系幹細胞の臨床治験も開始されており、再生医療の分野は臓器横断的な研究の進行も可能である。

３．細胞フリー治療の開発

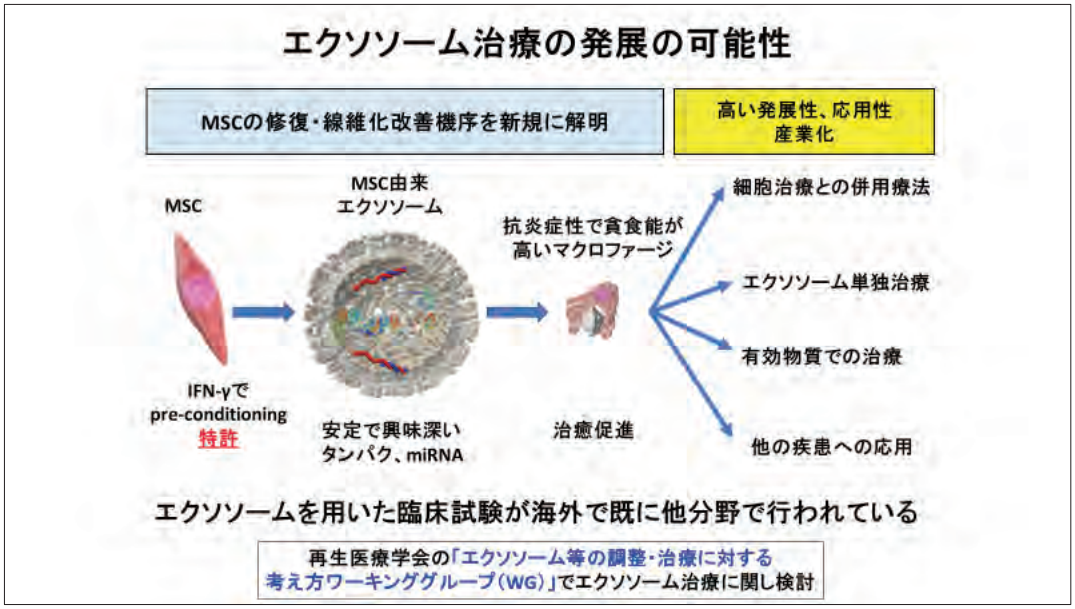
細胞フリー治療として新たに二つの方向の基礎研究・臨床展開を行っている。一つはエクソソーム治療法の開発である。間葉系幹細胞から分泌されるエクソソームは、細胞から分泌される直径 50-150 nm の物質であり、 その表面は細胞膜由来の脂質、タンパク質を含み、内部には核酸やタンパク質などを含んでいる。我々の基礎研究より、肝硬変症の治療において、末梢血管からの間葉系幹細胞は肺にいき、そこで分泌されたエクソソームが肝硬変部に存在するマクロファージを抗炎症性マクロファージに変化させることを明らかにした（**図５**）[9]。

図５：間葉系幹細胞由来のエクソソームによる肝線維化改善、肝再生誘導効果



現在さらにこのエクソソームを用いた治療を行うため、日本再生医療学会の“エクソソームの調整、治療に関するＷＧ委員”として、次世代のエクソソームを用いた治療法の開発も現在準備している（**図６**）。

図６：エクソソーム治療の発展の可能性



もう一つは、ペプチドを用いた治療法の開発である。基礎研究より HMGB1 の部分ペプチド製剤の肝硬変モデルに対する有効性を明らかにし[10]、2020 年 12 月からは肝硬変症に対する間葉系幹細胞を誘導する HMGB1 部分ペプチド製剤を用いた医師主導治験を現在新潟大学医歯学総合病院で開始している（Phase Ⅱ、肝硬変では世界初の実施、ステムリムとの共同研究、大阪大学　玉井　克人教授との共同研究）（図４）。

４．今後の展望

肝硬変症の場合は、患者自身が、備え持つ肝臓の組織修復能力（再生力）を導き出す安全かつ有効性のある、普遍性の高い治療を、患者に届けることが重要である。その観点で、我々は他家間葉系幹細胞を用いた、非代償性肝硬変に対する治験に着手し、さらに現在、より組織修復能が強いと推定される代償性肝硬変に対する医師主導治験を行い、間葉系幹細胞がどのような病態に有効なのか世界で初めて明らかにしたいと考えている。細胞フリー治療として、現在我々が行っている HMGB1 部分ペプチド製剤の医師主導治験は、間葉系幹細胞を投与せずに体内に誘導できる可能性のある治療として考えており、このような製剤は今までに肝硬変分野でなく世界初であり、新たな可能性を持つ研究である。

現時点では十二分な規制が整っていない為、基礎研究の進展を図っている段階であるが、エクソソーム治療の開発は、今後、新たな細胞医薬の考え方にもつながり、再生医療の可能性をより大きく広げる分野と考えている（図６）。

本研究はAMED, 科学研究補助金、ロート、ステムリム、塩野義製薬との助成で進めている。

Reference

1) Terai S, Tsuchiya A. Status of and candidates for cell therapy in liver cirrhosis: overcoming the "point of no return" in advanced liver cirrhosis. J Gastroenterol. 2017 Feb;52(2):129-140. doi: 10.1007/s00535-016-1258-1. Epub 2016 Sep 8. PMID: 27631592.

2) Terai S, Tsuchiya A, Watanabe Y, Takeuchi S. Transition of clinical and basic studies on liver cirrhosis treatment using cells to seek the best treatment.Inflamm Regen. 2021 Sep 16;41(1):27. doi: 10.1186/s41232-021-00178-3. PMID:34530931; PMCID: PMC8444392.

3) Terai S, Ishikawa T, Omori K, Aoyama K, Marumoto Y, Urata Y, Yokoyama Y,Uchida K, Yamasaki T, Fujii Y, Okita K, Sakaida I. Improved liver function in patients with liver cirrhosis after autologous bone marrow cell infusion therapy. Stem Cells. 2006 Oct;24(10):2292-8. doi: 10.1634/stemcells.2005-0542.Epub 2006 Jun 15. PMID: 16778155.

4) Kim JK, Park YN, Kim JS, Park MS, Paik YH, Seok JY, Chung YE, Kim HO, Kim KS, Ahn SH, Kim DY, Kim MJ, Lee KS, Chon CY, Kim SJ, Terai S, Sakaida I, Han KH. Autologous bone marrow infusion activates the progenitor cell compartment in patients with advanced liver cirrhosis. Cell Transplant. 2010;19(10):1237-46.doi: 10.3727/096368910X506863. Epub 2010 Jun 3. PMID: 20525430.

5) Saito T, Okumoto K, Haga H, Nishise Y, Ishii R, Sato C, Watanabe H, Okada A, Ikeda M, Togashi H, Ishikawa T, Terai S, Sakaida I, Kawata S. Potential therapeutic application of intravenous autologous bone marrow infusion in patients with alcoholic liver cirrhosis. Stem Cells Dev. 2011 Sep;20(9):1503-10.doi: 10.1089/scd.2011.0074. Epub 2011 May 11. PMID: 21417817.

6) Watanabe Y, Tsuchiya A, Seino S, Kawata Y, Kojima Y, Ikarashi S, Starkey Lewis PJ, Lu WY, Kikuta J, Kawai H, Yamagiwa S, Forbes SJ, Ishii M, Terai S. Mesenchymal Stem Cells and Induced Bone Marrow-Derived Macrophages Synergistically Improve Liver Fibrosis in Mice. Stem Cells Transl Med. 2019Mar;8(3):271-284. doi: 10.1002/sctm.18-0105. Epub 2018 Nov 5. PMID: 30394698;PMCID: PMC6392382.

7) Tsuchiya A, Takeuchi S, Watanabe T, Yoshida T, Nojiri S, Ogawa M, Terai S.Mesenchymal stem cell therapies for liver cirrhosis: MSCs as "conducting cells"for improvement of liver fibrosis and regeneration. Inflamm Regen. 2019 Sep9;39:18. doi: 10.1186/s41232-019-0107-z. PMID: 31516638; PMCID: PMC6732839.

8) Moroni F, Dwyer BJ, Graham C, Pass C, Bailey L, Ritchie L, Mitchell D, Glover A, Laurie A, Doig S, Hargreaves E, Fraser AR, Turner ML, Campbell JDM, McGowan NWA, Barry J, Moore JK, Hayes PC, Leeming DJ, Nielsen MJ, Musa K, Fallowfield JA, Forbes SJ. Safety profile of autologous macrophage therapy for liver cirrhosis. Nat Med. 2019 Oct;25(10):1560-1565. doi: 10.1038/s41591-019-0599-8.Epub 2019 Oct 7. PMID: 31591593.
9) Takeuchi S, Tsuchiya A, Iwasawa T, Nojiri S, Watanabe T, Ogawa M, Yoshida T,Fujiki K, Koui Y, Kido T, Yoshioka Y, Fujita M, Kikuta J, Itoh T, Takamura M,Shirahige K, Ishii M, Ochiya T, Miyajima A, Terai S. Small extracellular vesicles derived from interferon-γ pre-conditioned mesenchymal stromal cells effectively treat liver fibrosis. NPJ Regen Med. 2021 Mar 30;6(1):19. doi:10.1038/s41536-021-00132-4. PMID: 33785758; PMCID: PMC8010072.
10) Nojiri S, Tsuchiya A, Natsui K, Takeuchi S, Watanabe T, Kojima Y, ; Watanabe Y, Kamimura H,Ogawa M, Motegi S, wasawa T, Sato T, Kumagai M, Ishii Y, Kitayama T, Li, YT, Ouchi Y, Shimbo T, Takamura M, Tamai K, Terai S Synthesized HMGB1 peptide attenuates liver inflammation and suppresses fibrosis in mice. Inflammation and Regeneration 2021 2021 Sep 27;41(1):28. doi: 10.1186/s41232-021-00177-4. PMID: 34565478;PMCID: PMC8474861.

5．角膜の再生医療の現状と展望

1．角膜上皮幹細胞と角膜疾患

角膜上皮は角膜の最表層に存在する厚さ約 50 μm の重層扁平上皮であり、表層細胞のタイトジャンクション形成やムチン産生により外界とのバリア機能を担っている。角膜上皮幹細胞は、角膜と結膜の境界に位置する輪部と呼ばれる組織の上皮基底部に存在する。輪部上皮の基底細胞は p63、ABCG2、N-cadherin などのマーカーを発現し、一方で角膜上皮型分化マーカーのケラチン 3, 12 を発現せず、また細胞分裂が緩やか（slow-cycling cell）であるなどの性質を有している[1)、2)]。

Stevens-Johnson 症候群や眼類天疱瘡、熱傷、化学外傷などの重篤な眼表面疾患により、輪部の角膜上皮幹細胞が消失あるいは機能不全に陥ると、幹細胞からの角膜上皮細胞の供給が行われないため、隣接する結膜上皮が侵入し、角膜混濁など重篤な視力障害が起きる。

2．培養角膜上皮シート移植

角膜上皮幹細胞疲弊症に対して、幹細胞を補うコンセプトの下、アロ角膜移植が行われたが、重症眼表面疾患では拒絶反応やドナー不足が課題であった。これに対し開発されたのが自己細胞を用いた培養角膜上皮移植である。培養角膜上皮移植の最初の成功例を示したのは 1997 年の Pellegrini らの報告である[3)]。彼女らは、片眼性の角膜上皮幹細胞疲弊症に対し、健常眼の角膜輪部組織を少量採取し、重層化した角膜上皮シートを作製、ディスパーゼで上皮シートを剥離しコンタクトレンズ上にのせて移植した。その他に羊膜やフィブリンゲルなどの基質上で培養して作製したシートを移植する方法も報告された。しかし、これらの方法では酵素処理に伴いシートが脆弱化することや基質とホスト角膜実質との接着が不良であることなど課題が残されていた。

筆者らは、上記の問題を解決すべく温度応答性培養皿を用いた独自の自家培養上皮細胞シート移植法を世界に先駆けて開発した（**図 1**）[4)]。治験においてその有効性及び安全性を検証し、その結果、本製品は現在ネピックとして本邦初の眼科領域の再生医療製品として承認されている。

3．培養口腔粘膜上皮シート移植

片眼性の疾患については瞭眼から健常な輪部組織を採取し、角膜上皮シートを作製することが可能であるが、両眼性の難治性角結膜上皮疾患では、自己の輪部上皮を細胞ソースに用いることは不可能である。そこで筆者らは、細胞ソース

として自己由来の細胞を用いることにこだわり、口腔粘膜細胞上皮を用いて眼表面再建を行う独自の治療法の開発に成功した（図 1）[5]。方法は、自己の口腔粘膜組織を少量採取後に、上皮細胞を単離し、温度応答性培養皿上で培養して培養口腔粘膜上皮細胞シートを作製する。出来上がったシートは透明であり、角膜上皮幹細胞から作製したシートと同様のバリア機能を有していることを証明した。筆者らは First-in-human の臨床研究、つづいて多施設共同医師主導治験を行い、その結果をもとにオキュラルとして本邦 2 品目の眼科領域再生医療製品として承認を得ている。

図1：温度応答性培養皿を用いた自己培養上皮細胞シート移植法

a：2×2㎜の輪部組織（片眼性）あるいは口腔粘膜組織（両眼性）を患者から採取→酵素処理で幹細胞・前駆細胞を含む上皮細胞を単離→上皮細胞を温度応答性培養皿上で培養（37℃）→温度を下げて（20℃）培養上皮細胞シートを剥離→患眼へ移植

b：回収した培養上皮細胞シート。作製したシートは透明である。

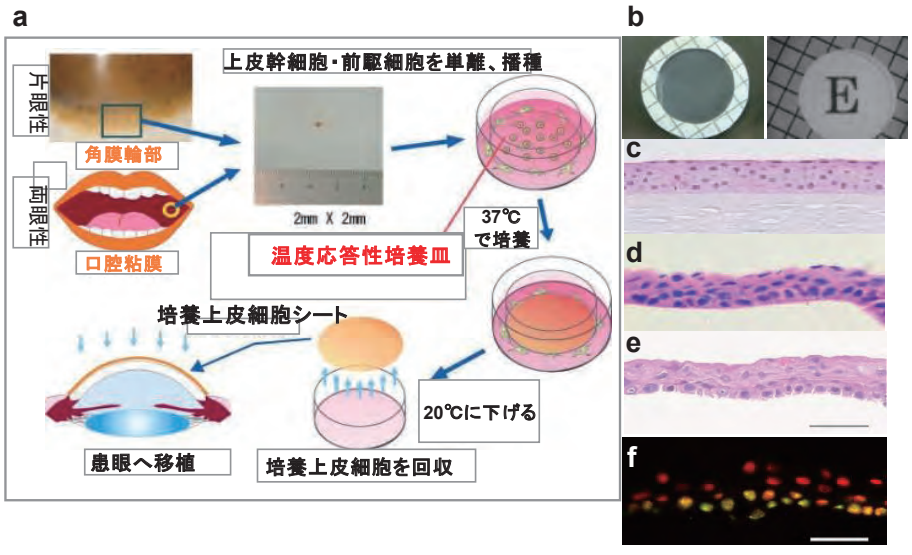
c：生体角膜上皮の HE 染色像

d：培養角膜上皮細胞シート HE 染色像。生体角膜と同様に重層化した培養上皮細胞シートが作製できている。

e：培養口腔粘膜上皮細胞シート HE 染色像。角膜シート同様に重層化した上皮細胞シートが作製できている。

f：培養角膜上皮細胞シートの p63 免疫染色像。培養上皮細胞シートの基底部に p63 陽性の角膜上皮幹細胞・前駆細胞が存在している。（Bar： 50μm）

図1



4. iPS 細胞由来角膜上皮シート移植

山中らが開発した iPS 細胞は臨床応用に向けた応用研究が加速的に進められ、2014 年に理化学研究・高橋政代らの研究チームにより、世界初の iPS 細胞由来網膜色素上皮細胞移植が行われた[6]。

これに対し我々は、ヒト iPS 細胞を用いた角膜や網膜等の原基を含む眼の細胞系譜が層状に規則正しく配行したコロニーである SEAM（self-formed ectodermal autonomous multi-zone）の誘導法を開発し、そのなかから角膜上皮幹細胞・前駆細胞を単離し、角膜上皮組織を作製可能であることを世界に先駆けて Nature 誌に報告した[7), 8)]。SEAM 法により作製した角膜上皮組織は角膜上皮分化マーカー（PAX6、K12、p63、MUC16）を発現する機能的な上皮シートであり、動物実験により角膜上皮バリア機能の再建が可能であることが示された。

iPS 細胞由来組織の臨床応用にあたっては、安全性、特に造腫瘍性が最も懸念されている。我々は未分化 iPS 細胞の残留評価試験や免疫不全マウスへの移植による造腫瘍試験等を実施し、その安全性を検証してきた。また、細胞源については、拒絶反応を回避するために自己の iPS 細胞を用いる自家移植が理想的であるが、iPS 細胞の樹立や目的細胞への分化誘導が不安定、高コスト、作製に長期間（数か月）を要するといった課題がある。

近年、自己の iPS 細胞を用いた自家移植にかわって、複数の HLA ホモドナー由来 iPS 細胞をストックし、HLA が適合した iPS 細胞を用いる他家移植が京都大学 iPS 細胞研究所（CiRA）を中心に進められている。この方法では自家移植と比較して iPS 細胞が均質、製造期間が短い（数週間）、低コストといった利点がある。我々はこの HLA ホモドナー由来 iPS 細胞を用いた他家角膜上皮細胞シート移植の First-in-human 臨床試験を計画し、2019 年 3 月に国の承認を得た（**図 2**）。

続いて同年 7 月には世界に先駆けて 1 例目の iPS 細胞由来角膜上皮細胞シート移植を施行した。これまで 4 例も移植を実施し、現在、慎重に経過を観察している。

図 2：iPS 細胞を用いた角膜上皮再生治療法の概要

自家移植では患者の末梢血等の体細胞より樹立した iPS 細胞を、他家移植では HLA ホモドナー由来 iPS 細胞バンクを用いる。

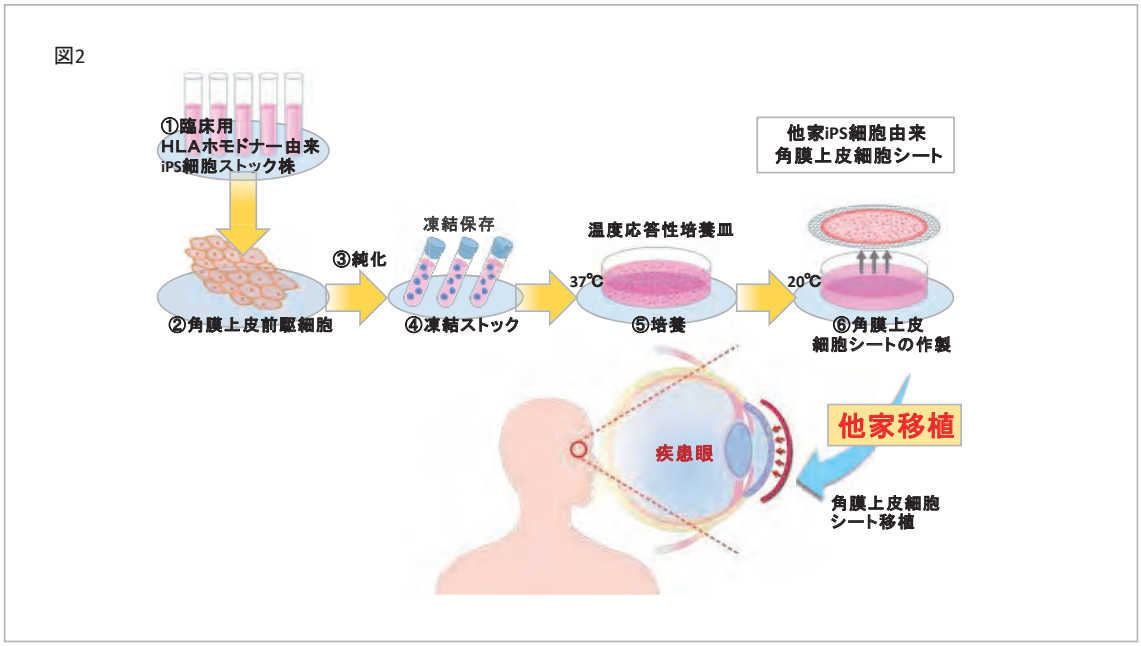
①iPS 細胞を角膜上皮細胞へ分化する

②得られた角膜上皮幹・前駆細胞をセルソーティングなどで純化する

③角膜上皮前駆細胞の凍結ストックを作製する

④上記を重層化培養し角膜上皮細胞シートを作製する

⑤角膜上皮細胞シートを剥離し、移植する



5. おわりに

組織工学の技術を応用することでこれまでに大きく進歩してきた角膜上皮の再生治療は、iPS 細胞をいう新しいツールが加わった今、ますます発展していくと予想される。医療として確立されるために成熟するには効果と安全性、コストのバランスが取れた治療法である必要がある。我々を含めて今後のさらなる研究が望まれる。

文献

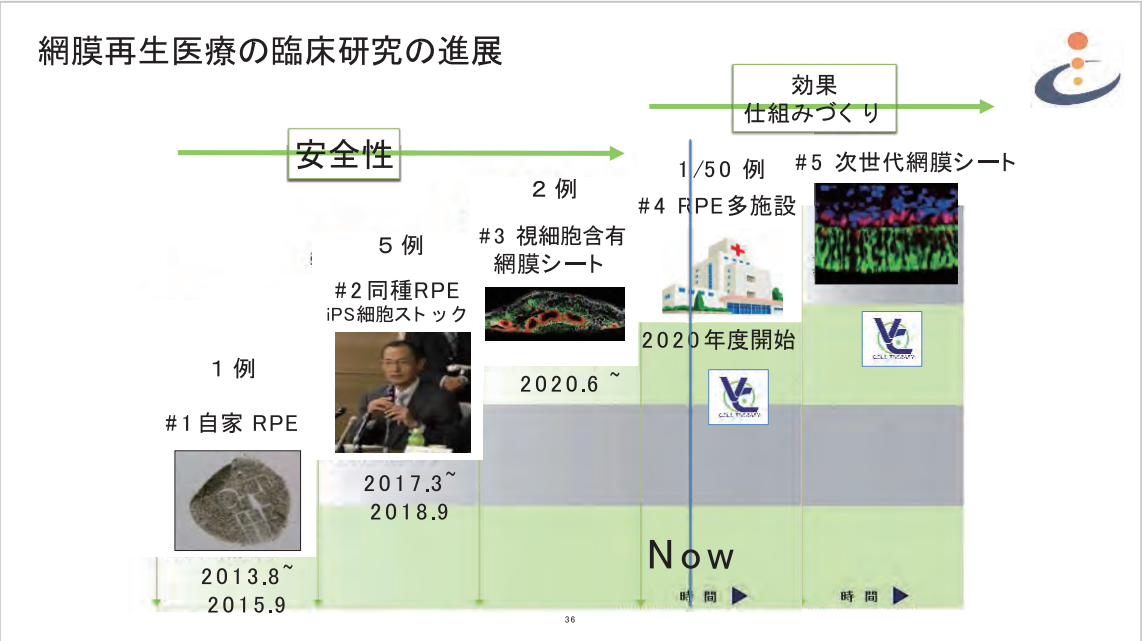
1. Cotsarelis G, Cheng SZ, Dong G, et al.: Existence of slow-cycling limbal epithelial basal cells that can be preferentially stimulated to proliferate: implications on epithelial stem cells. Cell 57:201-209, 1989.
2. Hayashi R, Yamato M, Sumide T, et al. N-Cadherin is expressed by putative stem/progenitor cells and melanocytes in the human limbal epithelial stem cell niche.

Stem Cells 25:289-96, 2007
3. Pellegrini G, Traverso CE, Franzi AT, et al.: Long-term resroration od damaged corneal surfaces with autologous cultivated corneal epithelium. Lancet 349: 990-993, 1997.
4. Nishida K, Yamato M, Hayashida Y, et al.: Functional bioengineered corneal epithelial sheet grafts from corneal stem cells expanded *ex vivo* on a temperature-responsive cell culture surface. Transplantation 77:379-385, 2004.
5. Nishida K, Yamato M, Hayashida Y, et al.: Corneal Reconstruction Using Tissue-Engineered Cell Sheets Comprising Autologous Oral Mucosal Epithelium. N Engl J Med 351: 1187-1196, 2004.
6. Mandai M, Watanabe A, Kurimoto Y, et al.: Autologous Induced Stem-Cell-Derived Retinal Cells for Macular Degeneration. N Engl J Med 376: 1038-1046, 2017.
7. Hayashi R, Ishikawa Y, Sasamoto Y, et al.: Co-ordinated ocular development from human iPS cells and recovery of corneal function. Nature 531:376-380, 2016.
8. Hayashi R, Ishikawa Y, Katori R, et al.: Coordinated generation of multiple ocular-like cell lineages and fabrication of functional corneal epithelial cell sheets from human iPS cells. Nat Protoc. (4):683-696 2017

６．網膜再生「医療」の開発

自家 iPS 細胞由来網膜色素上皮（iPSC-RPE）細胞移植をスタートとして、網膜再生医療開発を進めてきた。2014 年の自家 iPSC-RPE シート移植で当時危険な細胞として捉えられていた iPS 細胞の安全な使用法を提示し、2017 年の HLA 適合同種 iPSC-RPE 懸濁液移植では他家移植でも全身的免疫抑制を行わずに拒絶反応をコントロールすることができることを示し、2020 年にはそれまで難しいと思われていた成体中枢神経のシナプス再形成やネットワーク再構築の証拠を様々な動物実験で得て網膜シート移植を２例の網膜色素変性患者に行った。自家移植した RPE 細胞シートは 7 年を経ていまだに生着しており接した視細胞層を維持し機能している。RPE と視細胞移植それぞれ安全性確認の Phase1 はほぼ終了し、現在はそれまで RPE 移植では加齢黄斑変性のみであった適応疾患を旧来の病名を超え細胞治療から見た疾患概念（RPE 不全症）に広げて RPE の Phase2 に相当する臨床研究を行なっている。こうして日本独自の再生医療の法体系に則り臨床研究とリバーストランスレーショナルリサーチのサイクルを繰り返すことで、より効果的な治療作りが進みいよいよ標準治療を作る段階になってきたが、全く新しい分野である再生医療ではこれまでになかった様々な課題があることがわかってきた。

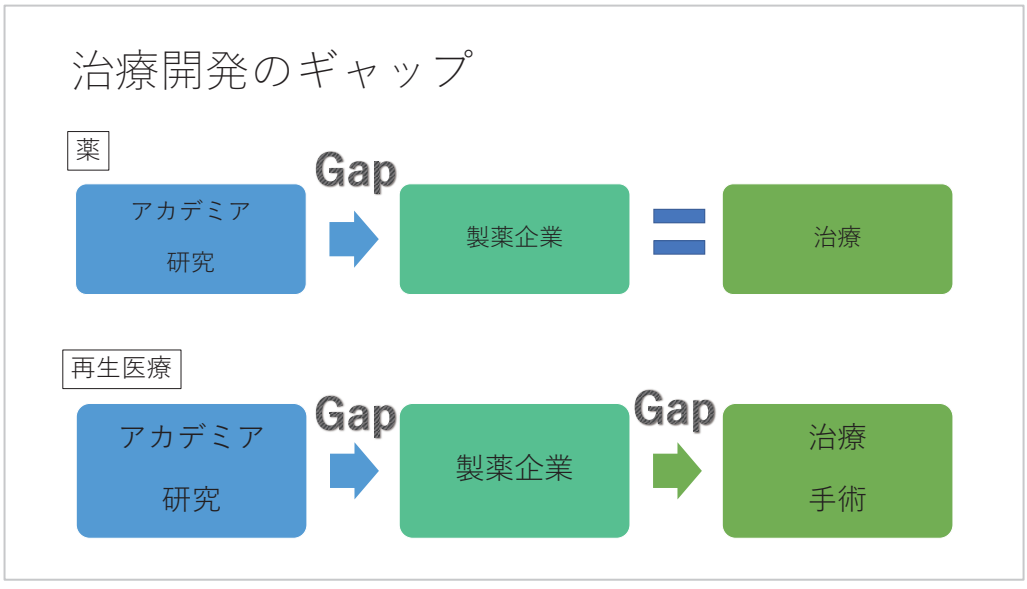
図１



近年、先進的な治療は非常に高額となっており、網膜色素変性の RPE65 遺伝子治療はアメリカで両眼 9000 万円である。網膜変性疾患の中で唯一視機能を向上させることができる希少疾患に対する根治的な治療はその効果を考えれば高くないとも言える（ただし最近は永続すると思われた効果も数年で減弱することがわかってきている）。再生医療も高額となることが予想されるが、全てが新しく、また手術療法なので、多くの治療は手術療法の常である試行錯誤がこれからも必要であり、いきなり目覚ましい効果とはならない症例も多いと考えられる。これまでの薬剤のように治験をして RCT で統計学的有意差があるので保険診療としては、効果の見込めない大量の方が手術されてしまう高額な賭けとなってしまうし、保険財政も破綻する恐れがある。重要なことは患者の選択と手術法の完成であり、製品だけでは治療として成り立たない、最初から学会（医療者）と共に作らなければならない治療である。

病院から見れば、これまでの経験に基づいた高度な検査やノウハウを投入し、時間をかけて患者選択し難易度の高い手術をしても、その時間や人件費に見合う保険点数がつかなければ、通常の手術をたくさん行う方が良くインセンティブを失うであろう。先進的、高度な治療を施す病院に利益が出る仕組みを作らず医療費を削減するだけでは、世界が享受する医療の進歩を日本では望めなくなるかもしれない。このように再生医療は医療の仕組みまで考えなければせっかくこれまで治療法のない難治症例に有効な治療であっても最初を間違えるとダメな治療と評価されサステナブルな医療とはならない。これまでの市場オリエンティドな製品開発でなく、病名ではなく症例をカテゴライズして有効例だけを抽出するカテゴライズドメディスンにする必要があると考える。

図２



以上をまとめると、再生医療はこれまでの低分子化合物と異なり、製品＝治療ではない、製品ができても外科的治療であるので、ＲＣＴで有意差が出たからといって誰でもやって良い治療ではない。医療財政的にも規制当局の製品としての承認とは別に学会がガイドラインなどで適応や治療施設をしっかりと考える必要がある。

しかし、まだ世界的にも再生医療の外科的特性が認知されていないと感じる。手術に伴う製品であり薬事法の時代には医療機器にも分類されていたが「なま物」である、という今までの医療にはない特殊性を医薬、医療機器、再生医療製品の第３の章として薬機法に改訂し、さらに再生医療等安全確保法で治験に近いレベルの臨床研究とリバーストランスレーショナルリサーチを促す仕組みを再生医療学会と厚労省が一緒に作った日本は、再生医療に関しての考え方が世界から何歩も進んでいると感じる。その日本の特殊なシステムを使って、医療をよく知るものがベンチャー企業を作り、医療や病院の利益も考え、かつビジネスとして成り立つ（＝標準治療となる）ように治療を作ることは最終的に患者にとっても利するものであると考えビジネス側に籍を置いている。

再生医療の分野では医療者が開発の中心にいる日本と異なり医療をビジネスとした世界の規制に必要以上に引っ張られることなく、患者にとって医療者にとっても最も良い形の再生医療と医療システムを作っていきたい。

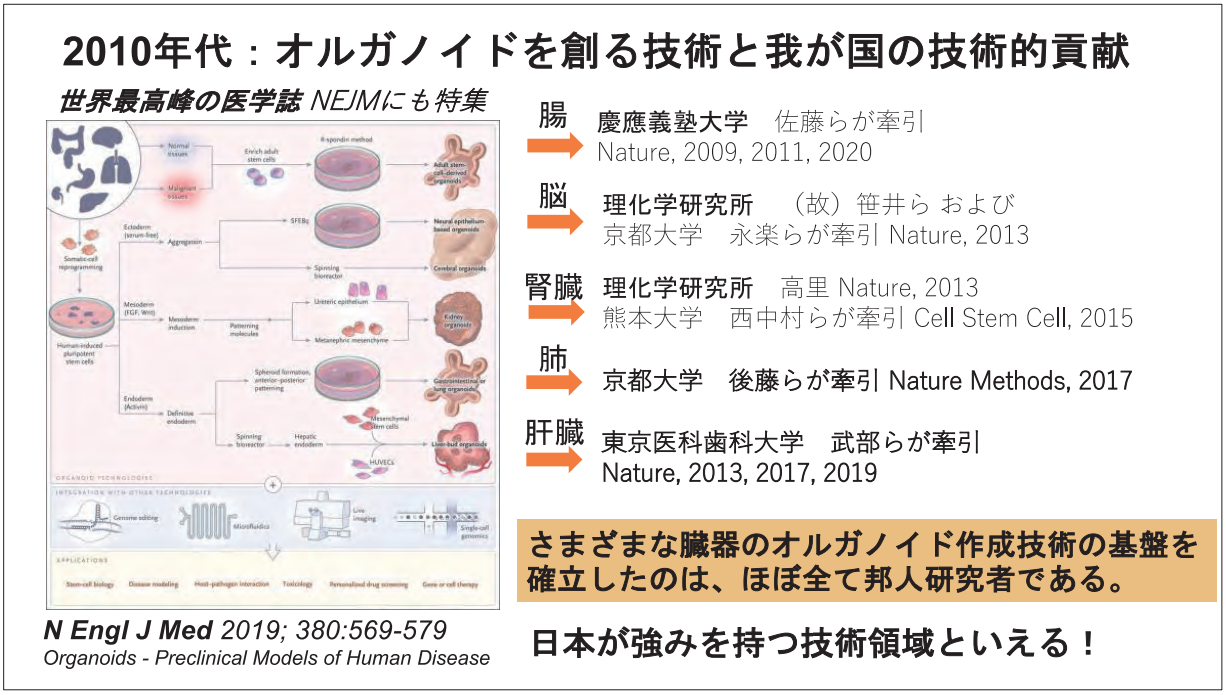
Ⅳ．将来の再生医療に向けた展望について

１．オルガノイド医療の展望

はじめに

近年、急速に進歩を遂げた幹細胞生物学や発生生物学における新知見を駆使することで、さまざまな器官におけるオルガノイドを創出する手法が続々と開発されている。オルガノイド（Organoid）とは、人為的に創出された器官に類似した組織体といえる。一般にオルガノイドは、器官形成に寄与する幹・前駆細胞の集合体から、生体内における発生や再生過程で生じる生物学的プロセスを人為的に模倣することにより創出される。オルガノイドは解剖学的・機能的に生体内に存在する器官に近い特徴を示すことから、これまで研究対象とすることが困難であったヒトにおける様々な生命現象に迫ることが可能となった。また、患者に由来する疾患オルガノイドを用いることで、臨床試験に至る以前にヒトにおける反応を予測する技術としても活用が期待されている。本稿では、我が国が牽引してきたともいえるオルガノイド創出技術を起点として、医学研究への活用を目指す研究の最新動向をレビューする（**図１**）。

図１．オルガノイド創出を試みる研究の動向



オルガノイド研究の動向

感染症モデル

肺オルガノイドを用いたインフルエンザウイルス感染と炎症応答の再現(1)．胃のオルガノイドを用いた *Helicobacter pylori* の感染と上皮障害(2, 3)、肝臓オルガノイドを用いた B 型肝炎ウイルスの感染(4)など、次々とヒトに特徴的な感染症病態の試験管内再現を行う研究が進展している。また 2016 年には、脳オルガノイドの多列型リアクターの開発を組み合わせることでジカウイルスを用いた小頭症に類似した表現型の再現、さらには、有効性が期待される薬剤のスクリーニングを行う報告もなされた(5)。新型コロナウイルス感染症モデルに関する報告も急激な増加を認めており(6)、非ヒト動物では研究が困難であった病原体の生活環の再現等に基づき、疾患発症の理解を深め創薬シーズに展開するための重要な基盤となるであろう。

遺伝性疾患モデル

嚢胞性線維症は、CFTR 遺伝子異常を原因とする全身性の疾患であり、上皮／粘膜を介するクロライドと水の輸送が障害される。呼吸器系の繰り返す感染に基づく呼吸不全が致死的な要因となることが知られるが、患者 iPS 細胞由来の肺オルガノイドを用いることで、CFTR が欠落すること、低分子化合物を用いた表現系の緩和が可能であることが示された (7)。Dekkers らは、患者の直腸生検サンプルを用いたオルガノイドを用いることで簡便に試験可能な膨張アッセイ系を確立することで、クロライドの輸送の異常を評価することに成功している(8) 。この他にも肝オルガノイドを用いることで、Alpha 1-antitrypsin 欠損患者の病態再現や、銅代謝異常の再現とレスキュー(9)、Alagille 症候群を模倣する胆管オルガノイドの作成(10)、なども報告されるなど、遺伝性疾患のモデルとしての活用が進んでいる。

腫瘍モデル

大腸(11)、前立腺(12)、膵臓(13)、肝臓(14)、乳腺(15)など、さまざまな癌種において、患者由来生検サンプルを用いた癌オルガノイドの創出が続々と報告された。マルチオミクス解析の結果から創出されたオルガノイドや、その異種移植片は、原発巣の状態を反映しているのみならず、抗腫瘍薬の反応性や、オルガノイドの病理学的悪性度と予後相関などについても立証が進みつつある。佐藤らのグループはこれら培養系の基盤となる腸オルガノイド作成法を確立したのみならず、癌オルガノイド研究の先駆者であり、大腸がん(16)や膵臓がん(17)、胃がん

(18)のオルガノイドの樹立、ひいては、ゲノム編集技術を駆使することで悪性度の増加とともに培養に必要なニッチ因子への依存度が変化することに着目し、多段階発がんプロセス過程の理解に活用している。これらのアプローチによって、腫瘍オルガノイド（Tumoroid）のゲノム異常別のパネルが確立すれば、将来的に「Tumoroid trial In a dish」のような概念が確立されるものと期待される。

オルガノイド医療の展望

個別化医療

患者に由来するオルガノイドを活用すれば、In vitro において遺伝的特徴を反映した疾患表現系をアッセイできることから、最適な薬剤の選抜などの観点から個別化医療への展開が期待されている。実際、嚢胞性線維症患者由来結腸オルガノイドを用いて、極めてレアな遺伝型を持つ患者に奏効すると予測される薬剤が選別され、治療が成功したことは記憶に新しい(8)。腫瘍オルガノイドについても同様の期待が寄せられており、安全で有効な抗がん剤の効果を予測する臨床試験などが続々と進行している。

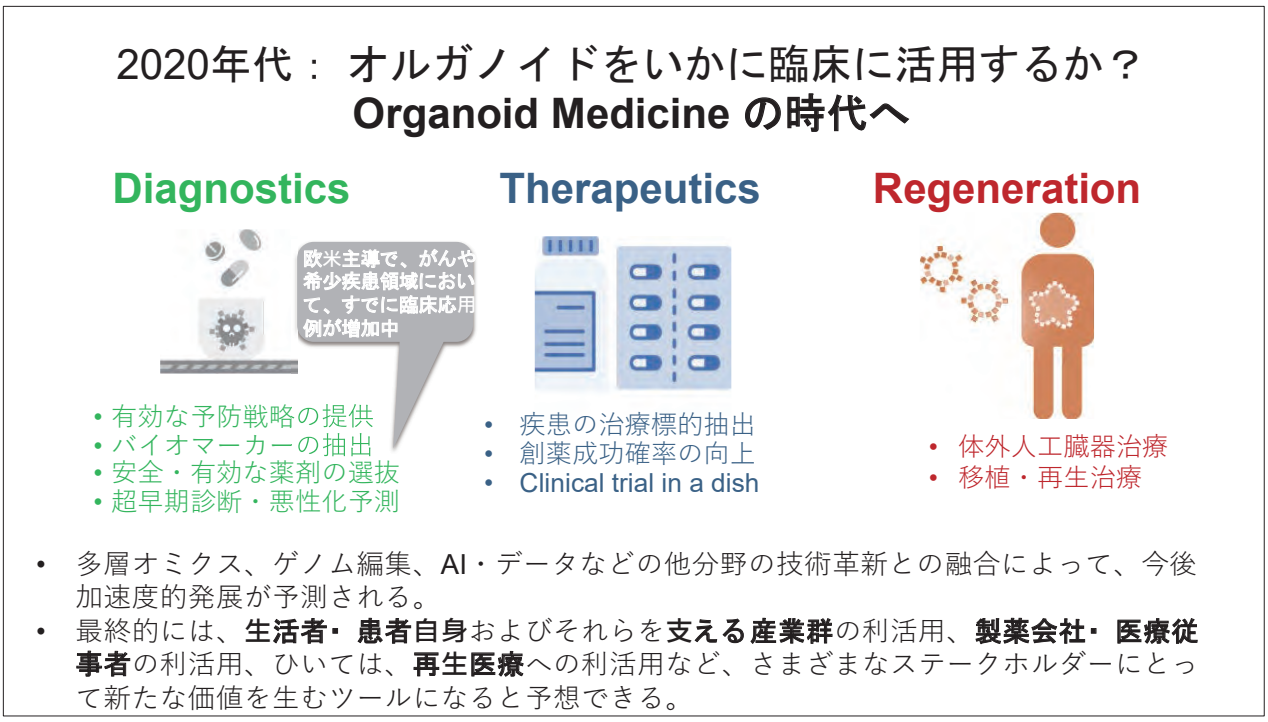
再生・移植医療

2013 年 多能性幹細胞に由来するヒト肝オルガノイド移植により肝不全モデルの生存を大きく改善することが示された(19) 。その後も、組織幹細胞を用いた腸オルガノイドを用いた移植による腸上皮の再生(20)や、同じく組織幹細胞を用いた肝オルガノイドによる代謝性疾患の治療などが報告されている(21)。本邦でも東京医科歯科大学のグループを中心に、近年、粘膜上皮再生を目的とした腸オルガノイド移植が計画されており、実現すれば世界初のオルガノイド移植医療になるものと期待されている。今後も、重篤な病態をきたす難病患者を対象に、オルガノイド移植による治療法の探索が進むであろう。

結び

オルガノイド研究の急速な進展により、特にヒトを対象とした正常・疾患研究、ひいては、創薬・移植応用へ向けた革新的なツールとしての活用に期待が集まっている（**図２**）。今後、臨床家を含めさまざまな医科学研究者の先生方に活用いただくとともに、上記に限らない様々な医学分野において臨床医学への還元が進むことを願ってやまない。

図２．オルガノイドを用いた臨床応用の方向性



参考文献

1) M. J. Ciancanelli *et al.*, Infectious disease. Life-threatening influenza and impaired interferon amplification in human IRF7 deficiency. *Science* **348**, 448-453 (2015).

2) S. Bartfeld *et al.*, In vitro expansion of human gastric epithelial stem cells and their responses to bacterial infection. *Gastroenterology* **148**, 126-136 e126 (2015).

3) K. W. McCracken *et al.*, Modelling human development and disease in pluripotent stem-cell-derived gastric organoids. *Nature* **516**, 400-404 (2014).

4) Y. Z. Nie *et al.*, Recapitulation of hepatitis B virus-host interactions in liver organoids from human induced pluripotent stem cells. *EBioMedicine* 10.1016/j.ebiom.2018.08.014 (2018).

5) X. Qian *et al.*, Brain-Region-Specific Organoids Using Mini-bioreactors for Modeling ZIKV Exposure. *Cell* **165**, 1238-1254 (2016).

6) S. Mallapaty, The mini lungs and other organoids helping to beat COVID. *Nature* **593**, 492-494 (2021).

7) A. P. Wong *et al.*, Directed differentiation of human pluripotent stem cells into mature airway epithelia expressing functional CFTR protein. *Nat Biotechnol* **30**, 876-882 (2012).

8) G. Schwank *et al.*, Functional repair of CFTR by CRISPR/Cas9 in intestinal stem cell organoids of cystic fibrosis patients. *Cell Stem Cell* **13**, 653-658 (2013).

9) S. Nantasanti *et al.*, Disease Modeling and Gene Therapy of Copper Storage Disease in Canine Hepatic Organoids. *Stem Cell Reports* **5**, 895-907 (2015).
10) M. Huch *et al.*, Long-term culture of genome-stable bipotent stem cells from adult human liver. *Cell* **160**, 299-312 (2015).
11) M. van de Wetering *et al.*, Prospective derivation of a living organoid biobank of colorectal cancer patients. *Cell* **161**, 933-945 (2015).
12) D. Gao *et al.*, Organoid cultures derived from patients with advanced prostate cancer. *Cell* **159**, 176-187 (2014).
13) S. F. Boj *et al.*, Organoid models of human and mouse ductal pancreatic cancer. *Cell* **160**, 324-338 (2015).
14) L. Broutier *et al.*, Human primary liver cancer-derived organoid cultures for disease modeling and drug screening. *Nat Med* **23**, 1424-1435 (2017).
15) N. Sachs *et al.*, A Living Biobank of Breast Cancer Organoids Captures Disease Heterogeneity. *Cell* **172**, 373-386 e310 (2018).
16) M. Fujii *et al.*, A Colorectal Tumor Organoid Library Demonstrates Progressive Loss of Niche Factor Requirements during Tumorigenesis. *Cell Stem Cell* **18**, 827-838 (2016).
17) T. Seino *et al.*, Human Pancreatic Tumor Organoids Reveal Loss of Stem Cell Niche Factor Dependence during Disease Progression. *Cell Stem Cell* **22**, 454-467 e456 (2018).
18) K. Nanki *et al.*, Divergent Routes toward Wnt and R-spondin Niche Independency during Human Gastric Carcinogenesis. *Cell* **174**, 856-869 e817 (2018).
19) T. Takebe *et al.*, Vascularized and Complex Organ Buds from Diverse Tissues via Mesenchymal Cell-Driven Condensation. *Cell Stem Cell* **16**, 556-565 (2015).
20) S. Yui *et al.*, Functional engraftment of colon epithelium expanded in vitro from a single adult Lgr5(+) stem cell. *Nat Med* **18**, 618-623 (2012).
21) M. Huch *et al.*, In vitro expansion of single Lgr5+ liver stem cells induced by Wnt-driven regeneration. *Nature* **494**, 247-250 (2013).

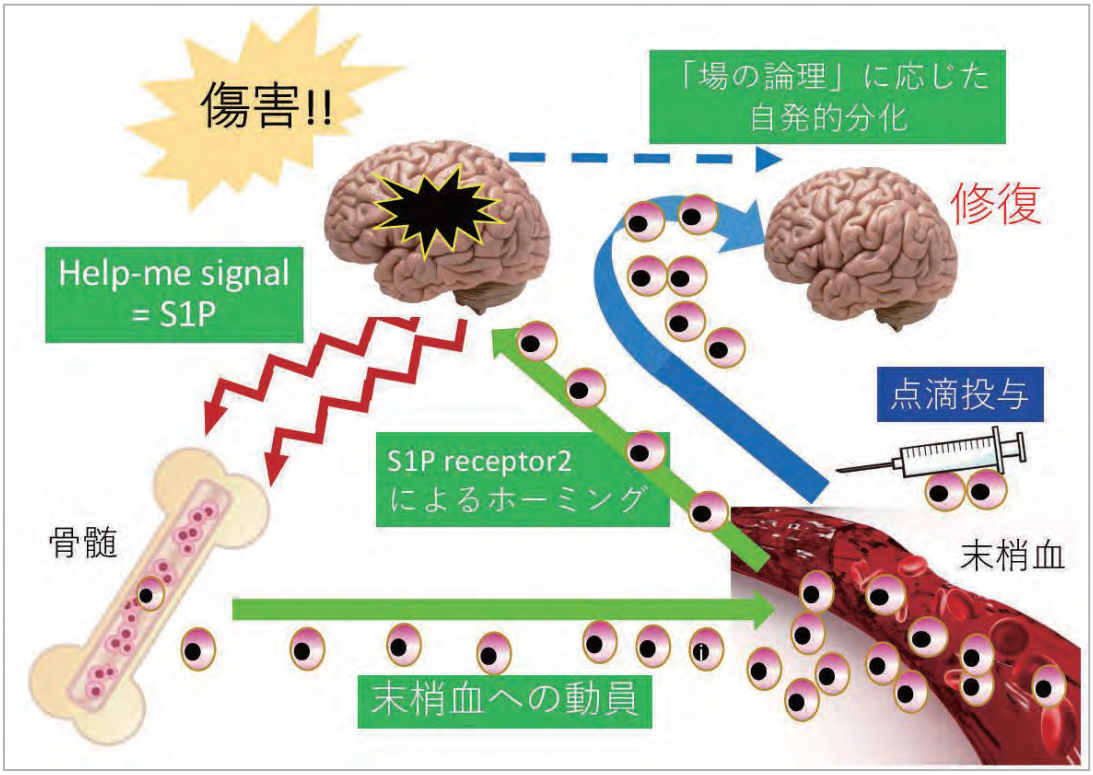
２．Muse 細胞のもたらす医療イノベーション

１．血液を介して全身に分布する Muse 細胞

Multilineage-differentiating stress enduring (Muse)細胞 はヒト成人生体に存在する多能性幹細胞マーカーSSEA-3 で標識される多能性幹細胞であり、Nanog, Oct3/4, Sox2 などの多能性因子の発現、１細胞からの３胚葉性細胞への分化能、自己複製能、ストレス耐性、非腫瘍性を特徴とする[1]。定常的に骨髄から末梢血に動員されて各臓器に分配され、組織に応じた自発的な分化によって傷害細胞・死細胞を置換し、組織恒常性の維持に関わっていると考えられている[2]。傷害組織から出される警報シグナルに対する受容体を発現するため、傷害部位を検知して集積し、「場の論理」に従って傷害細胞と同じ細胞種に分化することで傷害細胞を置き換え、修復をする（**図１**）[2]。

図１　Muse 細胞の組織修復機構

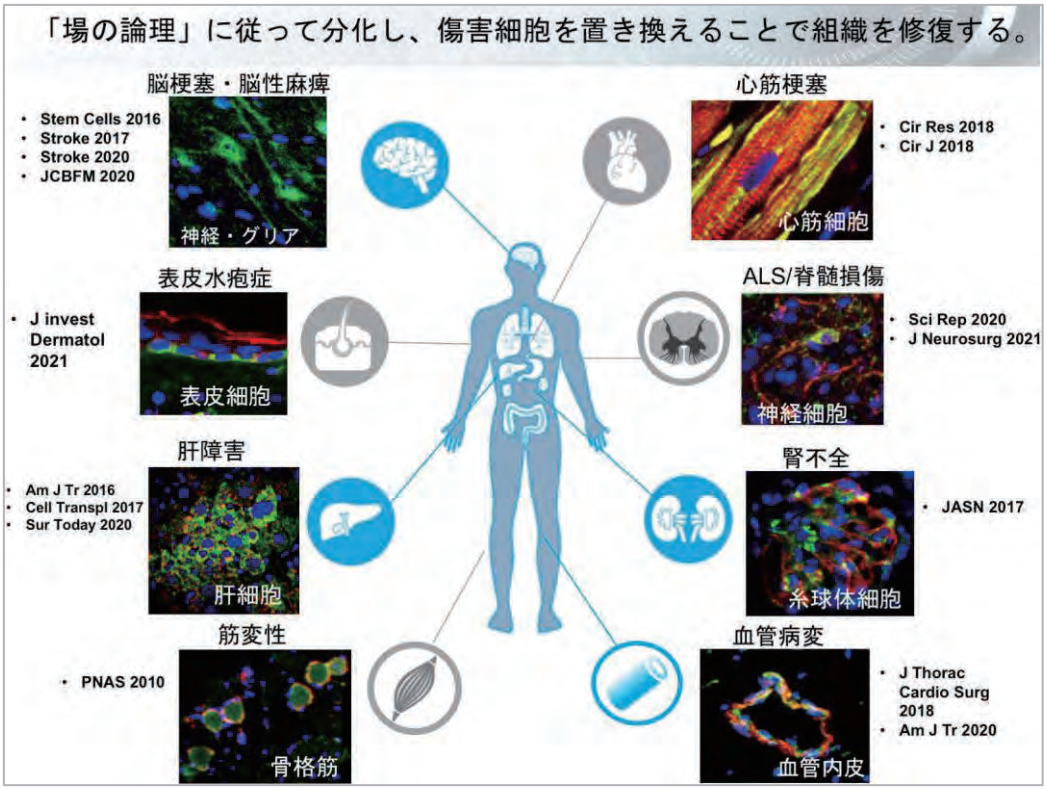
（Kushida Y et al. Muse Cells Are Endogenous Reparative Stem Cells. Adv Exp Med Biol. 2018;1103:43-68.より改変）



Muse 細胞は血管などを含めて組織を構成する複数の細胞種に同時に分化が可能である（**図２**）。Muse 細胞が組織修復に関わっていることは臨床のデーターからも示唆されており、心筋梗塞や脳梗塞の患者では発症後急性期の血中 Muse 細胞数は平常時に比べて有意に増加すること、またその上昇率が慢性期における機能回復と相関することなどが示唆されている [3,4]。ただ基礎疾患などにより Muse 細胞の活性が低下していたり、組織傷害が広範な場合には、内因性の Muse 細胞だけでは修復が不十分となる。そのような場合には、活性のある Muse 細胞を外から投与することで、修復効果が上がることが期待できる。また Muse 細胞は免疫寛容を誘導するため、ドナー由来細胞の使用は HLA 適合検査や長期にわたる免疫抑制剤を必要とせず、機能的細胞として生体内に長期間生存することが可能である。

これらの特性から「点滴による修復治療」を可能とする（**図３**）。

図 2　Muse 細胞の多能性による「場の論理」に応じた分化



点滴で治療が可能になれば、一般医療として普及することができる。そうなれば、医療は大きく変わる可能性がある。また生体に備わる修復機構を最大限に活用する医療は安全性にも優れている。現在まで脳梗塞などの７つの疾患を対象に「ドナー由来 Muse 細胞」の「点滴による治験」が行われている（**図３**）。

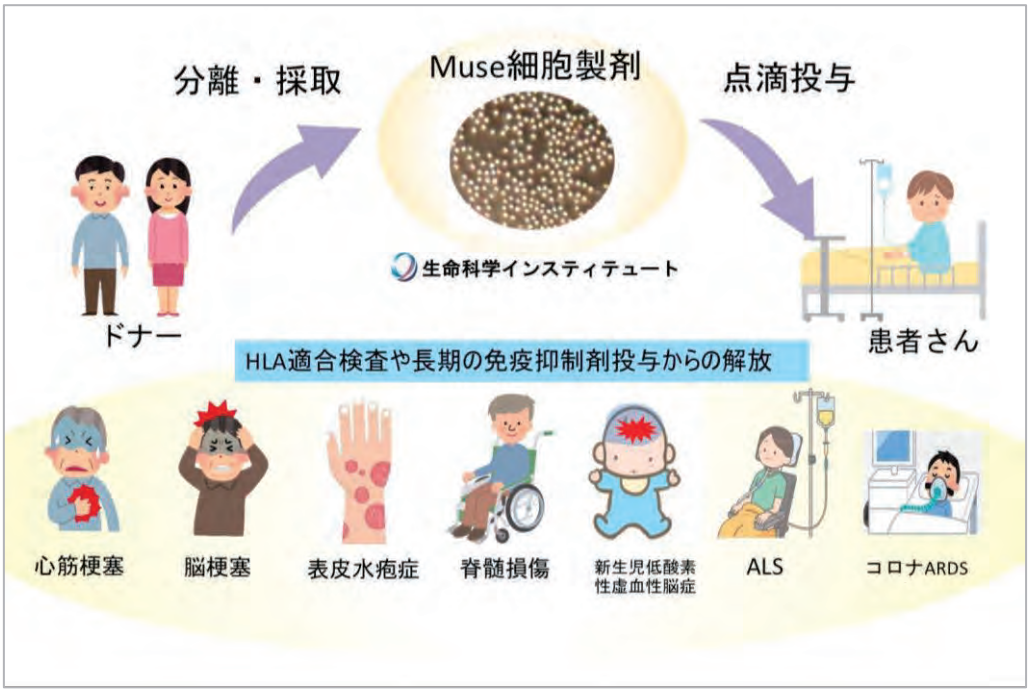
２．点滴で特異的に傷害部位に集積する機構

ターゲットとする臓器に届けるために、Muse 細胞は外科的アプローチを必ずしも必要とせず、点滴での投与が可能である。Muse 細胞の傷害部位への特異的な遊走では sphingosine-1-phosphate (S1P)-S1P receptor 2 システムが中心的な役割を果たしている[5]（**図１**）。S1P は細胞膜外膜にある sphingosine を基質とし、細胞質内にある酵素によってリン酸化されて合成されるものであり、細胞が傷害を受けると積極的に合成される。Muse 細胞は S1P receptor 2 を発現し、S1P を検知して傷害部位に集積する。S1P は細胞膜から合成されるため、臓器特異性を超えた普遍性のある傷害シグナルである。そのため様々な疾患の点滴での治療が可能となる。

３．遺伝子導入や分化誘導操作を必要としない

Muse 細胞は多能性であり、生体を構成する様々な細胞に分化できる。傷害組織に集積すると、「場の論理」に従って組織を構成する細胞に分化し、修復をする（**図３**）。例えば心筋梗塞モデルでは自発的に心筋細胞や血管の細胞に分化し、脳梗塞モデルでは神経細胞とグリア細胞に分化する（**図２**）[5,6,7]。大脳皮質運動野で神経細胞に分化した Muse 細胞は神経線維を伸ばし、延髄で錐体交差し反対側の脊髄内を下降して錐体路に組み込まれる[6,7]。一方、大脳皮質知覚野で神経細胞に分化した場合は、ホスト神経細胞とシナプスを形成し、反対側の四肢の電気刺激に応じて体性感覚誘発電位を引き起こす[6]。これら運動性と知覚性の両方の回路網を再建することで、Muse 細胞投与は脳機能改善をもたらすと考えられている[6,7]。

図３　Muse 細胞製剤での臨床試験



４.HLA 適合検査や長期の免疫抑制剤投与を必要としないドナー由来 Muse 細胞

ウサギ心筋梗塞モデルでは、免疫抑制剤を投与しなくても他家 Muse 細胞が半年にわたり心筋細胞として心臓組織内で生存し、梗塞領域の縮小と心機能回復が減弱せずに維持されることが示唆された[5]。Muse 細胞は他家細胞であっても、長期間免疫攻撃を免れて分化状態を維持しながら組織内に生存することができる。そのメカニズムの全容は未解明であるが、胎盤での免疫寛容に関わる HLA-G が Muse 細胞でも発現することが機構の一つとして示唆されている[5]。

５．Muse 細胞のもたらす bystander 効果

Muse 細胞は長期間組織に留まり生存するため、HGF, VEGF 等を含めた組織保護効果、MMP-1.-2,-9 などの抗線維化効果、また抗炎症や抗アポトーシス効果も効果的に持続することが示唆されている[5]。血管内皮細胞などに分化することで血管新生を行うだけでなく、血管保護効果もあり、部分肝移植などのモデルにおいて静脈投与による高い血管保護効果が報告されている[5,8]。

６．脳梗塞の二重盲検治験

本試験では、標準的な急性期治療を行った後でも身体機能障害を有する脳梗塞発症後 14 日から 28 日以内（機能障害が安定する亜急性期の中程度～重度の機能障害を有するケース（歩行・トイレ・食事・入浴等に常に介助が必要、あるいは寝たきり・失禁があり常時介護が必要）を対象とし）の患者を対象に、Muse 細胞製品 CL2020 あるいは偽薬を HLA 適合検査や免疫抑制剤無しに、点滴で単回投与された。主要評価項目である CL2020 投与後 52 週までの安全性について、臨床試験を進めるうえで問題となる重要な副作用は臨床試験期間を通して認められず、良好な忍容性が確認できた。CL2020 投与では、公共交通機関を利用できるなど介助なしに身の回りのことができる状態まで回復した方が、投与後 52 週（1 年）後で約 7 割（22 人中 15 人）に達したが、偽薬投与では約 38%(8 人中 3 人）であった。さらに CL2020 投与では約 3 割（22 人中 7 人）が日常生活には問題がなく、職場復帰を果たせる状態になったが、偽薬投与では職場復帰を果たされたケースはなかった（これら治験の結果については学会発表済みであり、現在投稿準備中)。

７．将来展望

ドナー由来の臓器や細胞を移植する場合、通常は HLA の適合や免疫抑制剤が必要である。しかし Muse 細胞ではいずれも必要としない。ドナー細胞の利用は汎用性が高く、急性期にも投与できることは利点である（**図３**）。また組織修復作用と共に抗炎症作用などを持ち合わせているため、組織破壊と炎症が合わさ

ったような疾患への適応も期待される。ただ慢性疾患では警報シグナル S1P のはっきりとした上昇が期待できないことと、線維化が進行すれば「場の論理」が消失してしまうため、別のアプローチが必要となるであろう。今後の検討・検証が求められる。

引用文献

1) Kuroda, Y. et al. Unique multipotent cells in adult human mesenchymal cell populations.Proc Natl Acad Sci U S A 107, 8639-8643, doi:10.1073/pnas.0911647107 (2010).
2) Kushida, Y., Wakao, S. & Dezawa, M. Muse Cells Are Endogenous Reparative Stem Cells. Adv Exp Med Biol 1103, 43-68, doi:10.1007/978-4-431-56847-6_3 (2018).
3) Hori, E. et al. Mobilization of Pluripotent Multilineage-Differentiating Stress-Enduring Cells in Ischemic Stroke. J Stroke Cerebrovasc Dis 25, 1473-1481, doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.12.033 (2016).
4) Tanaka, T. et al. Mobilized Muse Cells After Acute Myocardial Infarction Predict Cardiac Function and Remodeling in the Chronic Phase. Circ J 82, 561-571, doi:10.1253/circj.CJ-17-0552 (2018).
5) Yamada, Y. et al. S1P-S1PR2 Axis Mediates Homing of Muse Cells Into Damaged Heart for Long-Lasting Tissue Repair and Functional Recovery After Acute Myocardial Infarction. Circ Res 122, 1069-1083, doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.311648 (2018).
6) Uchida, H. et al. Transplantation of Unique Subpopulation of Fibroblasts, Muse Cells, Ameliorates Experimental Stroke Possibly via Robust Neuronal Differentiation. Stem Cells 34, 160-173, doi:10.1002/stem.2206 (2016).
7) Uchida, H. et al. Human Muse Cells Reconstruct Neuronal Circuitry in Subacute Lacunar Stroke Model. Stroke 48, 428-435, doi:10.1161/STROKEAHA.116.014950 (2017).
8) Shono, Y. et al. Protection of liver sinusoids by intravenous administration of human Muse cells in a rat extra-small partial liver transplantation model. Am J Transpl 21(6):2025-2039. doi: 10.1111/ajt.16461. (2021).

３．再生医療実用化の現状と将来展望

はじめに

「再生医療」という言葉が世に出るきっかけとなったのは、1999 年の小渕内閣にて推進されたミレニアムプロジェクトである。同プロジェクトでは、ヒトゲノム解析、イネゲノム関連技術に並んで、自己修復能力を用いた治療法や発生・分化・再生科学総合研究をテーマとした再生医療という項目が新設された。当時、本邦では臓器移植のドナー確保の問題、移植後の免疫抑制剤の問題、術後のドナーからの感染などが解決できるものとして、大いに期待される領域となった。

１．わが国で進められてきた再生医療

2007 年にわが国初の再生医療製品である自家培養表皮『ジェイス』の製造販売承認を得た。ジェイスは 1975 年に米国の H.Green 教授らが確立した表皮角化細胞の大量培養方法を踏襲しており、患者自身の表皮細胞を用いて膜状の構造物として得られる。患者自身の細胞を使った表皮シートであり、創部への生着が期待できる。承認取得当時、わが国における再生医療製品は、薬事法の下で医薬品または医療機器として扱われていた。そのためジェイスは当初医療機器として承認された。適応症は、体表面積の 30%以上に及ぶ皮膚が深達性 II 度熱傷（DDB）または III 度熱傷（DB）をきたした症例であり、きわめて重症の熱傷といえる。小量の皮膚から採取した細胞を用いて大量の移植用表皮をつくることができるが、完成までの期間に死亡してしまう症例も少なくない。熱傷のような緊急を要する症例に用いるには、長期にわたる培養期間は課題と言えよう。

膝関節軟骨の治療についても、再生医療の製品が多く開発している領域である。広島大学の越智らは、軟骨細胞をコラーゲンゲル中で培養し、膝関節軟骨欠損治療に用いる方法を開発した。この方法では、軟骨細胞は 3 次元培養されるために軟骨細胞の脱分化防止効果があり、かつ、移植後に細胞を局所滞留させることに寄与している。

上述の方法は、わが国で二つ目の再生医療等製品として、2012 年に厚生労働省から製造販売承認を取得した。適応症は、外傷や離断性骨軟骨炎などの膝関節軟骨欠損（変形性関節症を除く）であり、従来、対応が困難であった欠損面積が４cm^2 以上の比較的広範囲な膝軟骨欠損が対象となる。約 0.4ｇの患者関節軟骨（非荷重部）から採取された健常軟骨を、約 4 週間かけて培養し、自家培養軟骨『ジャック』として医療機関に提供される。今後、これが普及するとともに、同様の他のものが輩出されることで、膝軟骨欠損治療の選択肢がふえると期待されている。

先述の自家培養表皮ジェイス同様に、自家培養軟骨ジャックは患者細胞を用いるテーラーメイド型の製品であり、製造コストが高額になる。さらに、ほとんどの医師はいまだこの培養軟骨を用いた医療の経験が無い。そのため、診断から治療、アフターケアまで、担当医師に対して適切に情報提供しなくてはならない。特に、移植の術式に対しては、シュミレーションキット等を用いてトレーニングを行ってから使っていただいている。術式が高度になるような再生医療製品では必須になる活動であり、事業者側に課せられた再生医療製品普及のための課題といっても過言ではない。

わが国では 2021 年末までに、16 の適応疾患を対象に 14 品目の再生医療等製品の製造販売承認がなされ、上市している。これらは先述の自家培養表皮や自家培養軟骨のように組織再生を目的としたものに加え、血液疾患治療を目的とした CAR-T 細胞のような遺伝子導入型の細胞治療、遺伝子をそのまま適応する *in-vivo* 遺伝子治療も含んでいる。2014 年に実施された制度的枠組みの改正により、わが国では製品開発の規制環境が整い、海外からの導入品が増えてきた。とりわけ、直近の 2021 年には 5 つの品目が上市している。再生医療・細胞治療の今後をうらなう意味でも、海外のメガファーマの動向を含め、実用化に向けた企業活動について注視すべきである（**図 1**）。

図 1

J-TEC

承認された再生医療等製品（国内）（2021年12月現在）

	承認取得者	製品	承認	対象疾患	特記事項	
1	J-TEC	ジェイス	2007	重症熱傷	類似品 海外既提供	・Aキット：446 万円/例 ・Bキット： 15 万 4000 円/枚 （一連につき50 枚限度）
			2016	先天性巨大色素性母斑		〃 （一連につき30 枚限度）
			2018	表皮水疱症		〃 （一連につき50 枚限度）
2	J-TEC	ジャック	2012	膝関節の外傷性軟骨欠損症 /離断性骨軟骨炎	日本発	・Aキット： 89 万 5000 円/例 ・Bキット：127 万円/膝
3	JCRファーマ	テムセルHS注	2015	造血幹細胞移植後の急性 GvHD	海外既承認	・88 万 4767 円/バッグ 保険局資料1400-2100 万円/例
4	テルモ	ハートシート	2015	虚血性心疾患による重症心不全	日本発	・Aキット：648 万円/例 ・Bキット：855 万円/ 5 枚
5	ニプロ	ステミラック注	2018	脊髄損傷に伴う神経症候 /機能障害	日本発	・1523 万 4750 円/回
6	アンジェス	コラテジェン筋注用 4mg	2019	慢性動脈閉塞症における潰瘍 ★	日本発	・61 万 1478 円/回 最大 3 回：183 万円 4434 円
7	ノバルティス ファーマ	キムリア点滴静注	2019	B 細胞 急性リンパ芽球性白血病 /びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫	海外既承認	・3264 万 7761 円/回 [2021/7/1~]
8	ノバルティス ファーマ	ゾルゲンスマ点滴静注	2020	脊髄性筋萎縮症 ★	海外既承認	・1 億 6707 万 7222 円/例
9	J-TEC	ネピック	2020	角膜上皮幹細胞疲弊症	日本発	・Aキット：428 万円/眼 ・Bキット： 547 万円/眼
10	第一三共	イエスカルタ点滴静注	2021	大細胞型 B 細胞リンパ腫	海外既承認	・3264 万 7761 円/回
11	BMS	ブレヤンジ静注	2021	大細胞型 B 細胞リンパ腫 /濾胞性リンパ腫	海外既承認	・3264 万 7761 円/回
12	J-TEC	オキュラル	2021	角膜上皮幹細胞疲弊症	日本発	・Aキット：428 万円/眼 ・Bキット： 547 万円/眼
13	第一三共	デリタクト注	2021	悪性神経膠腫 ★	日本発	・143 万 1918 円/mL/回 最大 6 回：859 万円 1508 円
14	武田薬品工業	アロフィセル注	2021	非活動期又は軽症の活動期クローン 病患者における複雑痔瘻	海外既承認	・562万4円／回（4瓶 1 組）

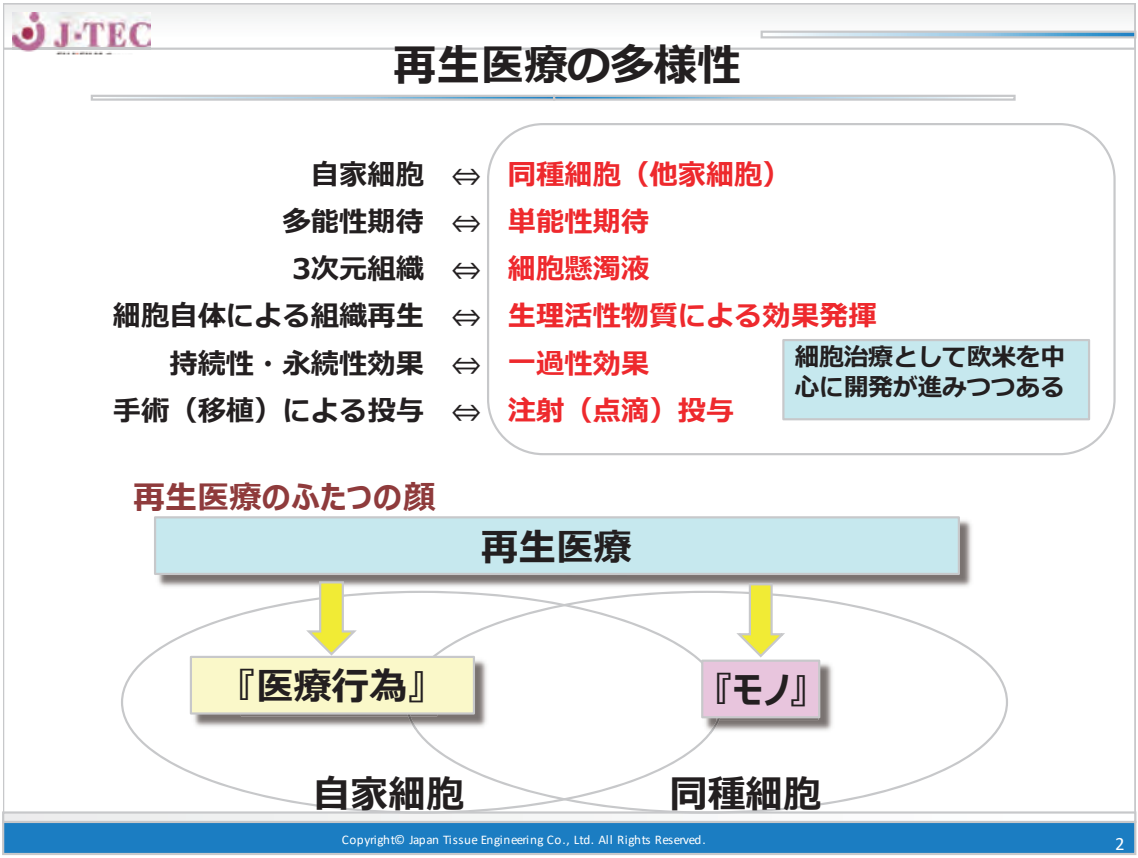
Copyright© Japan Tissue Engineering Co., Ltd. All Rights Reserved.

1

２．再生医療の多様性と課題

再生医療の扱いが難しいのは、その多様性にある。例えば、患者自身の細胞（自家細胞）を使う場合と、他者の細胞（他家細胞）を使う場合では扱いが全く異なる。自家細胞の場合、大量生産ではないためコスト削減は難しく、年齢等の個人差から一律に品質規格を設定することは容易でない。さらに、逸脱したものを本人に無断で廃棄することにも躊躇する。一方、完成したものは三次元的な移植臓器として提供されるのか、それとも細胞を注射してその生理活性物質に期待するのか。手術等、医師の技術の要否もさまざまである。生着して永久にその機能を期待するものと、医薬品のように一過性の効果によるものの差も大きい（**図２**）。

図２



再生医療は総じて、細胞を使った『もの』としての位置づけと『医療技術』としての位置づけの両面が混在する。そのため、規制の在り方やビジネスモデルの構築も複雑になる。最近、とりわけ海外では、再生医療（Regenerative Medicine）ではなく細胞治療（Cell Therapy）のほうがなじみ深い。どちらかといえば『もの』に限った扱いができるためであろう。例えば、白血病などに治療効果が期待できる CAR-T 細胞は、遺伝子導入した免疫細胞であり、臓器・組織の再生を目的

とせず一過性の抗腫瘍効果を有する。これに対し、永久生着を期待した人工臓器や組織をつくり、これを移植することは、まさに『もの』と『医療技術』の両面を包括した概念である。再生医療ならではの事例であるが、これに対応するビジネスモデルをいかに作り上げるか。医療現場の医師といかにコミュニケーションをとるか。産業側の課題である。

３．再生医療の将来展望

今日、ゲノム編集等の高度な細胞加工技術が開発され、これを利用した新しい治療のモダリティが登場し始めている。米国では、ベンチャー企業に莫大な資金があつまり、その成果をメガファーマが実用化しようとしている。これに対して、すでに科学的に確立された技術の社会実装についても、必ずしも進んでいるとは言えない。まずは喫緊の課題として、こうした技術確立を経た再生医療をいかに患者のもとに届けるか、研究段階から実践の段階に入っているのである。

再生医療の将来展望を鑑みた場合、さまざまな疑問に直面する。ひとつ目は、先に述べた医薬品類似のものとは全く異なる人工臓器・組織のような再生医療はどのように発展していくのか。また、これに適した法規制やビジネスモデルはいかなるものか。２つ目は、高額医療になりがちな再生医療等は、どのように費用負担され普及していくのか。３つ目は、厳密なプロセス管理が求められる再生医療製品の加工・製造は、期待通りわが国のお家芸になり得るかである。2014 年、わが国の再生医療に関する制度的枠組みは改訂された。賛否あるものの、まさに『もの』と『医療技術』両者の評価を組み合わせた内容ともいえる。医薬品や医療機器のように生きた細胞を提供する企業と、それをいかにうまく使いこなすかの医療者相互の密な連携がきわめて重要になると考えている。

Ⅴ．まとめと提言

近年の再生医療の研究開発の成果は多岐にわたり、医療技術や製品としての実用化が進んで来ていることが今回の検討で明らかとなった。一方、今後、その成果を広く国民に普及するためには、幅広く多様な基礎研究を継続するとともに、製造のための基盤技術の開発も不可欠となってきていると考えられる。今後更なる発展のためには、様々な分野の横断的協力体制の構築が必要であり、多様な研究が再生医療の発展に貢献できるよう、日本医師会が中心となって関係学術団体、産業界、行政等の協力体制の強化を迅速に推進していくべきと考えられる。

また、臨床に携わる医師が知っておかなければならない再生医療の技術について、すでに開発されているものがあることを付記しておきたい。しかし、その情報が医師会会員をはじめ臨床医に十分に伝わってきたとは必ずしもいえず、今後、臨床医のさらなる理解を促すとともに、Up-to-date な情報を社会に広く発信することにより、安全で有効かつ適切な再生医療が普及することが重要であると考えられる。

我が国では、再生医療のリスクに応じた適切な安全性の確保や細胞加工について医療機関から外部への委託を可能とする『再生医療等の安全性の確保等に関する法律』と、新たに再生医療等製品のカテゴリーを設け、その特性を踏まえて早期の実用化に対応した条件期限付き承認制度を内容とする改正薬事法である『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)』が施行されている。このような枠組みの中で、今回、取りまとめられた成果が次々と実用化に進んでいることが示された。一方、細胞や組織を取り扱う関係から、その開発が臨床の現場を中心として進むため、その普及に当たっては、これまでの医薬品等とは異なる考え方が必要であることも指摘されている。

再生医療を普及させ、国民が広く再生医療の恩恵を受ける機会が増やすためには、再生医療について、まず、施術者、開発者がその安全性、有効性を単なる経験論ではなく、基礎研究に基づいて科学的に理解し、医学的な見地から十分に説明ができる必要があると考えられ、その点を適切に評価できる枠組みの構築が必要となってくると考えられる。そのためには、再生医療の実施にあたって、日本医学会の再生医療等レジストリ協議会とも連動し、開発から提供に至るまで、明確なデータに基づくエビデンスを構築していくことも一案であり、日本医師会は、科学的根拠に基づき Risk/Benefit を優先しつつ、国民の広い理解を得ていく努力を怠るべきではないと考える。

また産業化の観点においては、近年日本では飛躍的再生医療等製品の承認品目が増えており、今後さらなる普及化や国際展開を検討するべき時期となった。しかし、臨床現場から、産業に移行する際には、より大規模な製造体制の確保が必要であることも指摘されており、大量培養などによる製品製造のコストダウン化や、輸送保管技術の革新も並行して行っていく必要がある。そのためには、大量培養装置や細胞分離機などの基盤技術のための研究も重要であり、原料となる細胞の安定的な供給体制や、その品質、安全性を担保する仕組みの構築も必要不可欠となると考えられる。

さらに、その技術の革新に伴い、個別化、複雑化する再生医療の普及にあたり、その開発や製造、実施にかかる経費の削減を通して、国民皆保険と医療費も含めた国民の負担を軽減していくことも重要と予想される。開発や実施にかかる負担の軽減のためには、社会全体で再生医療に係る情報を共有し、臨床における情報を研究開発に還元するリバーストランスレーショナルリサーチの推進も必要である。

以上の様な取り組みを通じて、基礎研究から製品製造、社会への普及化を支える再生医療のエコシステムと呼べる枠組みを、日本医師会がリーダーシップをとって医療界、産業界、行政等が一体となって全面的に応援し、日本全体として確立していくことが再生医療の未来を切り開くことに繋がっていくと期待するものである。

※本報告書の執筆分担は以下の通りである。

（執筆者）

Ⅱ．１．再生医療の現状と展望

澤　芳樹（大阪大学大学院医学系研究科保健学科未来医療学寄付講座教授）

Ⅱ．２．再生医療技術に関する規制と臨床応用への取り組みについて

岡田　潔（大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学整形外科特任准教授）

Ⅲ．１．重症心不全に対する再生医療 iPS 細胞から作成した心筋細胞シート
～Regenerative medicine for severe heart failure～

澤　芳樹（大阪大学大学院医学系研究科保健学科未来医療学寄付講座教授）

Ⅲ．２．神経再生医療の現状と展望

本望　修（札幌医科大学医学部附属フロンティア医学研究所
神経再生医療学部門再生治療推進講座教授）

Ⅲ．３．iPS 細胞を用いたパーキンソン病治療

髙橋　淳（京都大学 iPS 細胞研究所教授）

Ⅲ．４．肝硬変症に対する再生医療の開発
－間葉系幹細胞、再生誘導剤、Exosome（エクソソーム）－

寺井崇二（新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器内科教授）

Ⅲ．５．角膜の再生医療の現状と展望

西田幸二（大阪大学大学院医学系研究科・医学部脳神経感覚器外科学眼科学
教授）

Ⅲ．６．網膜再生「医療」の開発

高橋政代（株式会社ビジョンケア代表取締役社長、理化学研究所生命機能科学
研究センター）

Ⅳ．１．オルガノイド医療の展望

武部貴則（東京医科歯科大学統合研究機構先端医歯工学創成研究部門教授）

Ⅳ．２．Muse 細胞のもたらす医療イノベーション

出澤真理（東北大学大学院医学系研究科・医学部細胞組織学教授）

Ⅳ．３．再生医療実用化の現状と将来展望

畠　賢一郎（株式会社ジャパンティッシュエンジニアリング代表取締役社長）

第ＸＩ次　学術推進会議報告書
「再生医療の未来について」資料

1　再生医療の現状と展望 ……1
澤　芳樹（大阪大学大学院医学系研究科保健学科
未来医療学寄付講座教授）
2　再生医療技術に関する規制と臨床応用への取り組みについて ……12
岡田　潔（大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学
整形外科特任准教授）
3　神経再生医療の現状と展望 ……22
本望　修（札幌医科大学医学部附属フロンティア医学研究所
神経再生医療学部門再生治療推進講座教授）
4　iPS 細胞を用いたパーキンソン病治療 ……32
髙橋　淳（京都大学 iPS 細胞研究所教授）
5　肝硬変症に対する再生医療の開発
－間葉系幹細胞、再生誘導剤、Exosome－ ……42
寺井崇二（新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器内科
教授）
6　眼の再生医療の現状と展望 ……52
西田幸二（大阪大学大学院医学系研究科・医学部
脳神経感覚器外科学眼科学教授）
7　網膜再生「医療」の開発 ……62
高橋政代（株式会社ビジョンケア代表取締役社長、
理化学研究所生命機能科学研究センター）
8　オルガノイド医療の展望 ……72
武部貴則（東京医科歯科大学統合研究機構
先端医歯工学創成研究部門教授）
9　Muse 細胞のもたらす医療イノベーション ……78
出澤真理（東北大学大学院医学系研究科・医学部
細胞組織学教授）
10　再生医療実用化の現状と将来展望 ……81
畠　賢一郎（株式会社ジャパンティッシュ
エンジニアリング代表取締役社長）

1

Heart Failure is the most cause of death in the world

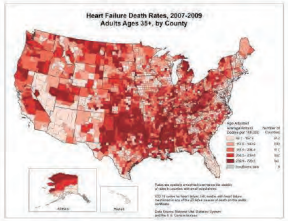
The first organ to be fashioned during embryogenesis – the heart – is the organ that contributes most, worldwide, to death, disability and healthcare system costs

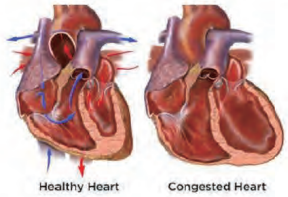
#1 Cause of Death in the World and US and a major Unmet Medical Need

Myocardial Infarction (US)
- ~ 920,000 MI / year with ~ 42% of women, 24% of men die within a year
- ~ The massive loss of cardiomyocytes leading to Heart Failure (HF)

Heart Failure (US)
- About 5.1 million people in the United States
- ~50% of people who develop heart failure die within 5 years of diagnosis
- About **610,000 people** die of heart disease in the United States every year– that's **1 in every 4 deaths**.
- Heart failure costs the nation an estimated $32 billion each year

Current treatments focus on preventing further deterioration
- Lifestyle changes; weight loss, physical activity, pacemakers etc.
- Small molecules; diuretics, ACE inhibitors, beta blockers, etc.





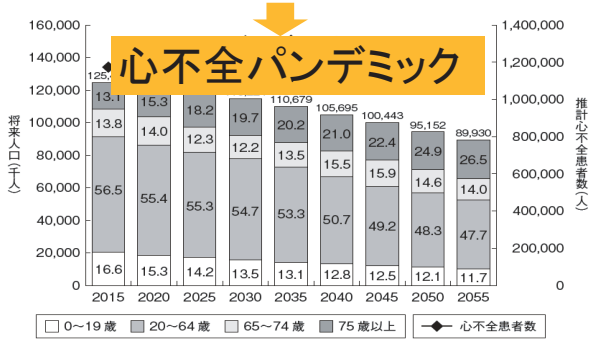
2

2

本邦における心不全の現状

心不全患者数は130万人に達する！

心不全パンデミック

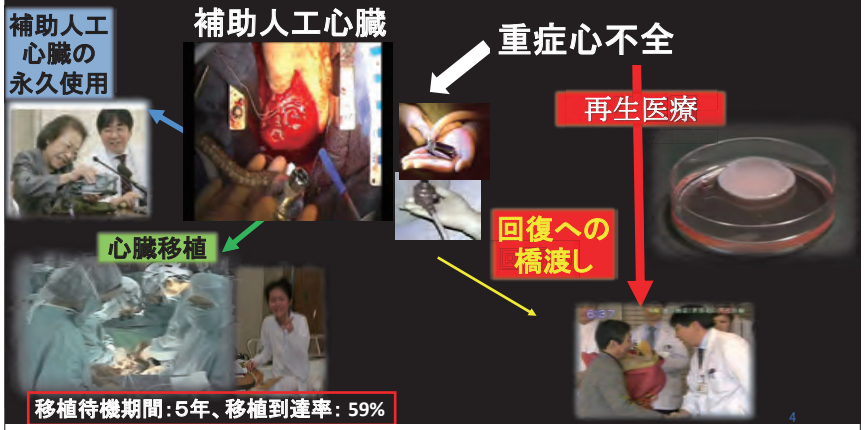


（心不全診療Q&Aより抜粋）

3

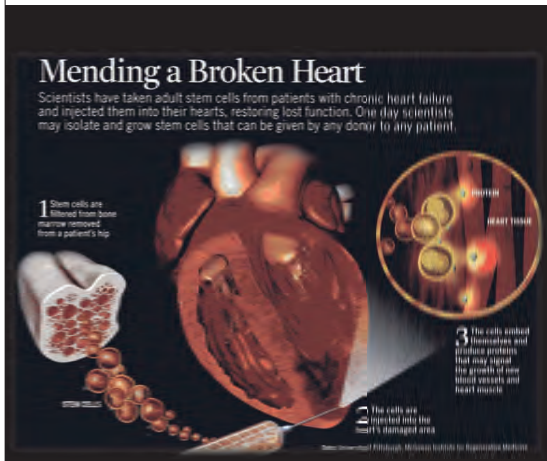
3

人工心臓は心不全治療の中心的役割だが



4

4



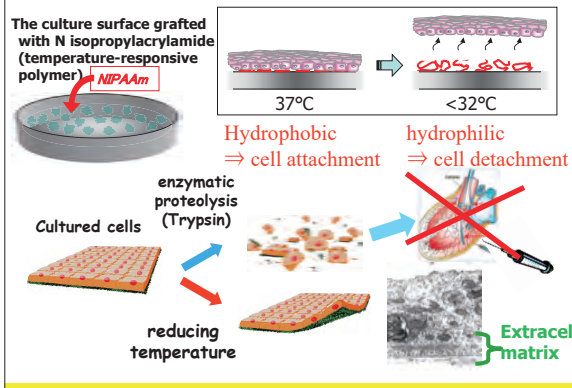
心筋再生治療に用いられてきた細胞

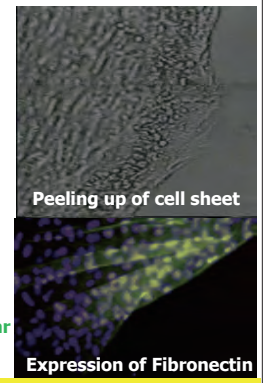
- 骨髄細胞（RepairAMI）
- 血管内皮細胞
- 筋芽細胞（MagicTrial）
- 間葉系幹細胞
- 心筋幹細胞

5

5

温度応答性培養皿を用いた細胞シート工学技術





細胞外マトリックスと蛋白発現を維持して細胞を組織的に移植する技術.

6

6

自己筋芽細胞シートによる心筋再生治療の開発

テルモGLP試験でも 致死的不整脈はみられず

7

7

First in human:

Success case of myoblast sheets implantation inDCM

56y. Male DCM patient waiting donor heart for one year under LVAS
After receiving Cell Sheet transplantation, he weaned from LVA

Approved by IRB in July, 2006

8

8

Case of young lady with ICM treated by SMBc sheet

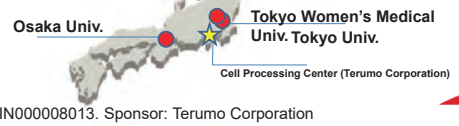
9

ICMに対する自己筋芽細胞シート企業治験

- ■第Ⅱ相、多施設共同、非盲検、非対照試験
- ■被験者数:7
- ■実施施設数:3

実施施設および治験責任医師

- ■大阪大学医学部附属病院　心臓血管外科　澤　芳樹
- ■東京女子医科大学病院　心臓血管外科　山崎　健二
- ■東京大学医学部附属病院　心臓外科　小野　稔



UMIN000008013. Sponsor: Terumo Corporation

TERUMO

12

10

医薬品医療機器等法(改正薬事法)で制定された再生医療製品の実用化に対応した承認制度(条件・期限付き承認)

JSRM

【従来の承認までの道筋】

臨床研究 → 治験(有効性、安全性の確認) → 承認 → 市販

<再生医療製品に従来の承認制度を適用する場合の問題点>
ヒト細胞を用いることから、個人差が大きく**品質が不均一**となるため、有効性を確認するための**データの収集・評価に長時間を要する。**

患者へのアクセスがより早く！
企業の投資回収が適正に！

【再生医療製品の早期の実用化に対応した承認制度】

臨床研究 → 治験(有効性の推定、安全性の確認) → 条件・期限を付して承認 → 市販 市販後に有効性、さらなる安全性を検証 レジストリー型PMS → 期限内に再度承認申請 → 承認 又は 条件・期限付き承認の失効 → 引き続き市販

信頼性の高い市販後調査を実施

NRMD/PMS

再生医療製品の特性に合わせた早期薬事承認が実現　再生医療製品承認の適正迅速化

11

自己筋芽細胞シートによる心筋機能再生治療

医薬品医療機器等法施行

2000年	2003年	2007年	2014年
心筋細胞シート技術の開発	自己筋芽細胞を用いた細胞シート	臨床試験開始	企業治験(テルモ)

7例で治験終了

国際貢献

小児再生医療

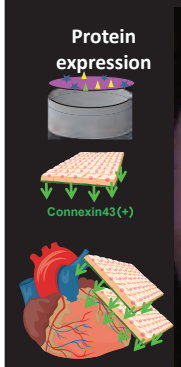
2015年9月薬事承認
2016年1月保険償還
6月保険診療開始

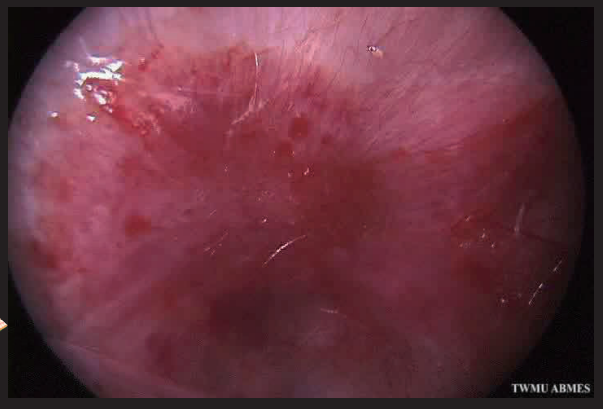
HeartSheet®

14

12

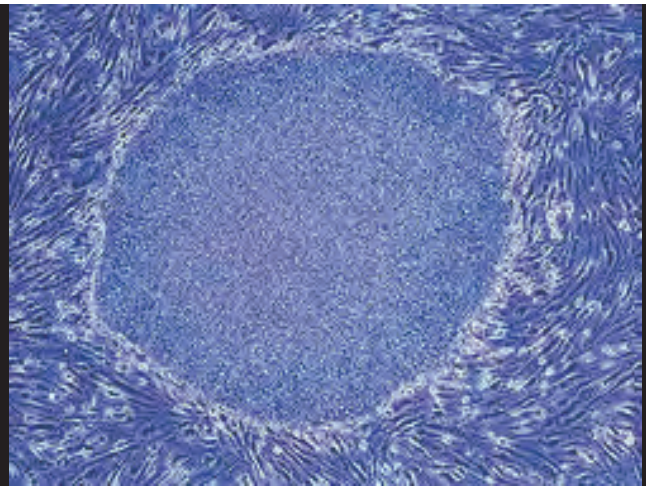
Fetus cardiac myocytes patch showed the synchronized beating with the adult heart in rat





15

13



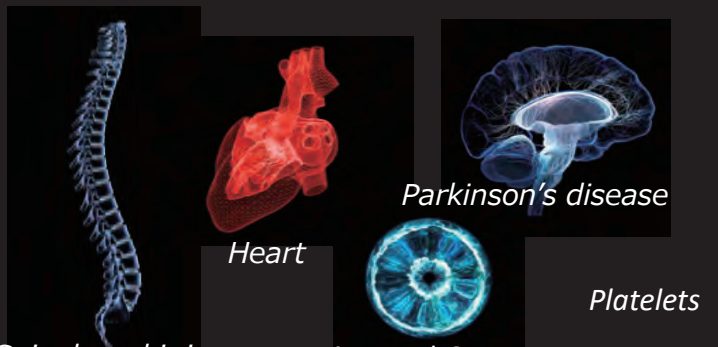
16

14

17

15

Several Clinical projects using iPS cell



18

16

iPS細胞由来心筋細胞による心筋再生治療のハードル

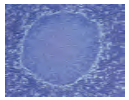
GMP grade clinical use iPS from Kyoto University (CiRA)

- 全ゲノム検査Whole genome assay
- ゲノム異常に対する検証Functional assay of gene mutation
- メチレーション試験Methylation assay

Osaka Univ. Department of Cardiovascular Surgery

大阪大学 OSAKA UNIVERSITY

1.高率な分化誘導と大量培養
Differentiation and high volume culture
2. 未分化iPS細胞の除去
Elimination of undifferentiated iPS
3. 発がんリスクの回避
Avoidance the risk of tumorigenesis
4. 免疫抑制効果の検証
Regulation of allogenic reaction

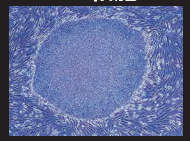


20

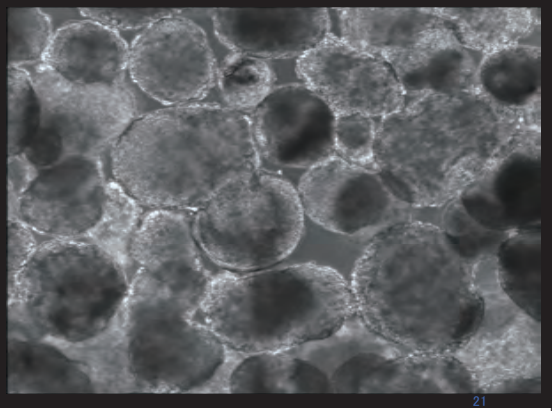
17

iPS細胞の大量培養分化誘導

iPS細胞



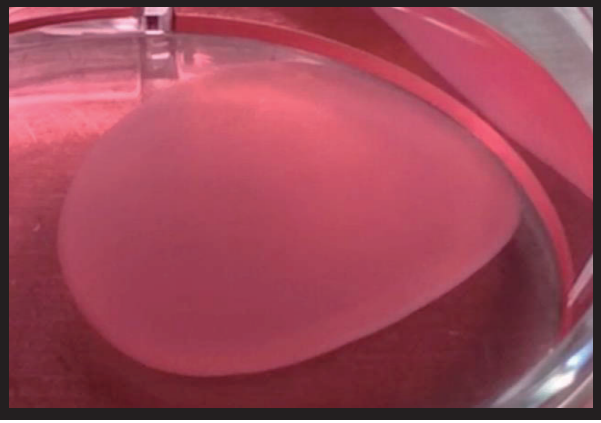
3次元培養装置



21

18

iPS細胞由来心筋細胞による心筋シート



22

19

iPS細胞由来心筋細胞シート移植プロトコール概要

CiRA　阪大CPC　セルバンク

臨床用iPS株
ゲノム変異検証

大量培養・分化誘導

未分化細胞除去

凍結保存

安全性試験・規格試験

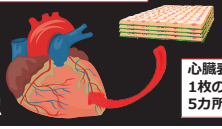
試験をクリアしたロットを保存し、臨床に使用

心不全患者
- 虚血性心筋症
- 左室収縮率35%以下
- 他の治療法を行ってもNYHA3度以上の症状を有する

手術日に合わせてシートを作成

臨床研究・治験
- 安全性、治療可能性の検証
- 心機能の推移の観察

First in Human



心臓表面に移植
1枚のシートを
5カ所移植

2018.5.16 厚労省再生医療評価部会で承認

23

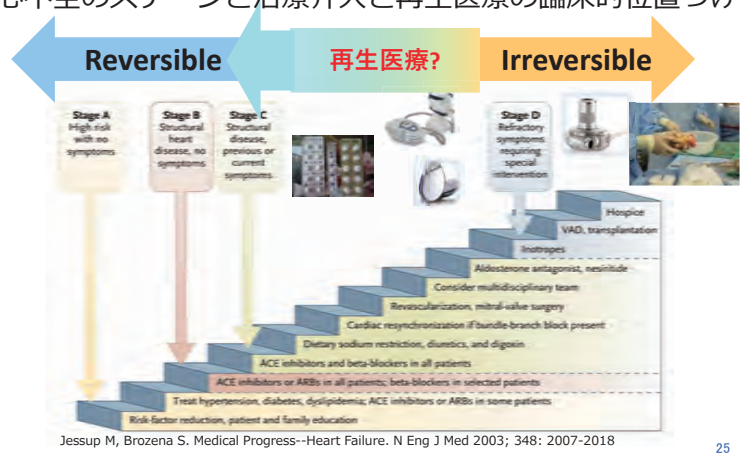
20

iPS心筋細胞シート移植　First in Human

24

21

心不全のステージと治療介入と再生医療の臨床的位置づけ



Jessup M, Brozena S. Medical Progress--Heart Failure. N Eng J Med 2003; 348: 2007-2018

25

22

日本再生医療学会
～再生医療を国際的に普遍化する～

JSRM

澤　芳樹
理事長
一般社団法人日本再生医療学会

26

23

あらたな理念

あらゆる知を結集し、
再生医療の革新と普遍化
により全ての人類の
幸福と未来に貢献する

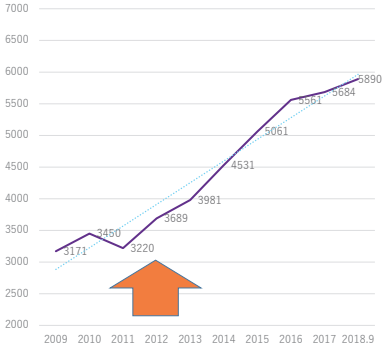
JSRM

27

24

約6000名の多様なメンバー

- 日本再生医療学会は産学官の基礎研究者、臨床研究者、エンジニア、法規制や倫理の専門家からなる約6000名の組織
- 2012年の山中伸弥会員のノーベル賞受賞、再生医療等安全性確保法・医薬品医療機器等法の施行以降、さらに堅調な成長を維持



28

25

26

再生医療関連三法

再生医療推進法
（再生医療を国民が迅速かつ安全に受けるための総合的な施策の推進に関する法律）
再生医療の研究開発から実用化までの施策の総合的な推進を図る

	自由診療・臨床研究	製造販売
法律の概要	**再生医療等安全性確保法**（再生医療等の安全性の確保等に関する法律） 再生医療の安全性の確保等を図るために、再生医療の実施機関及び細胞培養加工施設についての基準を新たに設ける。	**医薬品医療機器等法**（薬事法の一部を改正する法律） 再生医療の実用化に対応できるよう、　再生医療製品の特性を踏まえた承認・許可制度を新設するため、改正を行う。
迅速性	細胞培養加工について、医療機関から企業への外部委託を可能に	再生医療製品の特性に応じた早期承認制度の導入
安全性	再生医療のリスクに応じた三段階の医療機関の基準と承認等の手続、細胞培養加工施設の基準と届出等の手続を定める	患者への説明と同意、使用の対象者に関する事項の記録・保存など市販後の安全対策

31

27

医薬品医療機器等法（改正薬事法）で制定された再生医療製品の実用化に対応した承認制度（条件・期限付き承認）

【従来の承認までの道筋】

臨床研究 → 治験（有効性、安全性の確認） → 承認 → 市販

＜再生医療製品に従来の承認制度を適用する場合の問題点＞
ヒト細胞を用いることから、個人差が大きく**品質が不均一**となるため、有効性を確認するための**データの収集・評価に長時間を要する**。

患者へのアクセスがより早く！
企業の投資回収が適正に！

【再生医療製品の早期の実用化に対応した承認制度】

臨床研究 → 治験（有効性の推定、安全性の確認） → 条件・期限を付して承認 → Real World Evidence

信頼性の高い市販後調査を実施

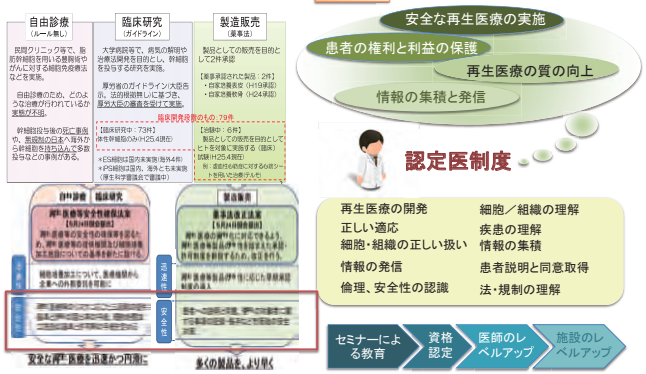
NRMD/PMS

再生医療製品の特性に合わせた早期薬事承認が実現　再生医療製品承認の適正迅速化

28

再生医療認定医制度の構築

再生医療実用化に向けた制度的枠組み ← 実現化　日本再生医療学会の取り組み

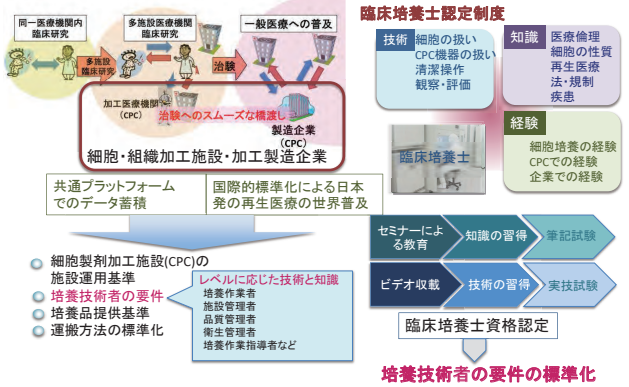


33

29

臨床培養士認定制度の構築

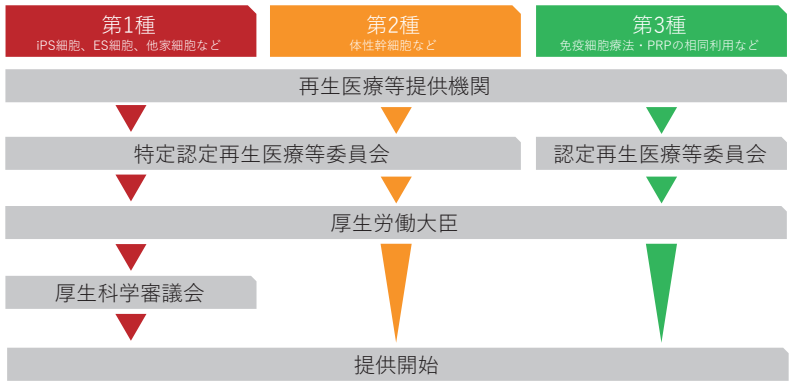
臨床研究から治験(製品化）への連続性　日本再生医療学会の取り組み



34

30

リスク分類別の再生医療等提供までの流れ



35

31

再生医療等の実施状況（2018年1月31日）

- 第3種の治療（自由診療）においては、既に3,500件近い再生医療等提供計画が実施されている。
- 日本再生医療学会では、再生医療認定医制度、臨床培養士制度をはじめとする人材育成プログラムの実施により、研究／治療の双方の品質向上を図っている。

分類	区分	件数
第1種	治療	0
	研究	18
第2種	治療	126
	研究	60
第3種	治療	3,411
	研究	56
合計	治療	3,537
	研究	134

第3種治療の品質確保が喫緊の課題

36

32

無届での臍帯血投与（第1種）に関する緊急命令

厚生労働省

Press Release

平成29年6月28日
【照会先】
医政局研究開発振興課
再生医療等研究推進室
再生医療等対策専門官　木間
（代表電話）03(3253)1111(内線 4162、2987)
（直通電話）03(3595)2430

報道関係者　各位

再生医療等の安全性の確保等に関する法律に基づく緊急命令について

別表の医療機関に対し、再生医療等の安全性の確保等に関する法律（平成25年法律第85号。以下「法」という。）第24条第1項又は第2項に基づく立入検査を行ったところ、下記の法律違反が確認されました。
保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため必要があると判断したため、法第22条に基づき、当該再生医療等の提供の一時停止を命じましたのでお知らせいたします。

【確認された法律違反】
・第一種再生医療等提供計画を提出せず、他人の臍帯血を用いた第一種再生医療等を提供していたこと（法第4条第1項違反）

【別表（法律違反が確認された医療機関）】

	医療機関名	住所	一時停止命令日
1	美容皮膚クリニック	東京都渋谷区	平成29年6月28日
2	クリニック高尾滝	東京都港区	平成29年6月28日
3	大阪タワークリニック	大阪府大阪市	平成29年6月28日
4	医療法人社団悠心 幸生会 アベル・建築内科・クリニック	東京都千代田区	平成29年6月28日
5	医療法人社団健育会 春美 ABCクリニック	東京都港区	平成29年6月28日
6	医療法人恵聖会 恵聖会クリニック心斎橋院	大阪府大阪市	平成29年6月28日
7	天神美ふ科	福岡県福岡市	平成29年6月28日
8	医療法人社団向栄会 花岡病院女性サンテクリニック	東京都練馬区	平成29年6月28日
9	品川医療ライフケアクリニック	東京都品川区	平成29年6月28日
10	六本木クリニックアンディーズクリニック	東京都港区	平成29年6月28日
11	医療法人社団輝会 東京国際美容クリニック	東京都港区	平成29年6月28日

37

33

日本再生医療学会からの注意喚起

国民の皆様へのお知らせとお願い

厚生労働省は2017年6月28日に、立入検査によって「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」（以下、「安全性確保法」という。）に違反することが明らかになったとして、11の医療機関に対して再生医療等の提供の一時停止を命じていたことを発表しました。今回、厚生労働省の立入検査によって、これらの医療機関では安全性確保法が定める審査や届出といった手続が無視され、安全性や有効性が確認されないまま再リスクと診断されている第三者の細胞が患者に移植されていました。

現在の科学的知識に照らせば、他人からの細胞の移植においては、有効性と安全性について慎重に検討する必要があります。そのため安全性確保法では、再生医療を行う医療機関に、安全性や有効性を検討するための特別な委員会に提供計画を提出し十分な議論を経て意見を得ることを義務づけています。しかし、今回の法律違反のように、無届で実施されてしまえばその検討が不十分となり、移植を受ける患者は治療効果を得られないだけでなく不必要な危険に晒される可能性があります。治療をご検討中の皆様におかれましては、以下のような行為については、勧められても安易に受けることはせず、事前に適法性と安全性・有効性を十分に確認することをお願いいたします。

38

34

基礎研究を振興し臨床研究を経て再生医療を国際的に普遍化するためのAll JapanのOpen Innovation Platform

Regenerative Medicine
National Consortium

39

35

Major 6 Functions of RM National Consortium

1. 臨床研究支援
2. 人材育成
3. 再生医療データベースの構築
4. 産学連携の強化
5. 患者/市民との双方向コミュニケーション
6. 国際連携/協力

40

36

再生医療データベースの構築　(AMED NC事業)

NRMD

臨床研究法が制定される中
次年度　第３種に対するDBも検討

1. GPSP省令適合のCSV対応データベース
2. 基本パラメータ部分はPMDAからJSRMに貸与
3. 厚労省医薬安全対策課長通知において再生医療等製品の市販後調査にNRMDを用いることが推奨されるに至る

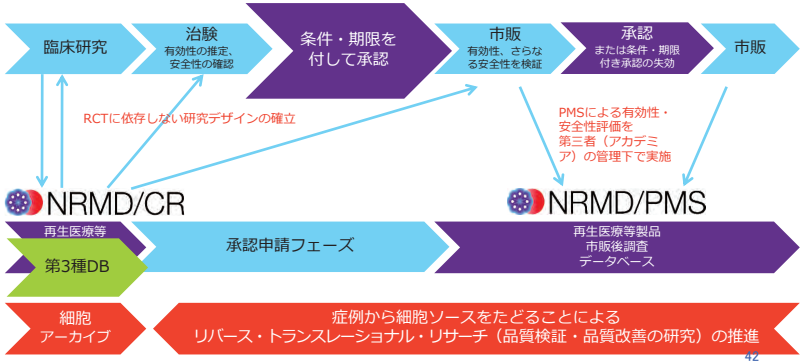
41

37

NRMDの役割

医薬品医療機器等法の特色を生かした
再生医療等製品承認および評価の新たなモデル構築

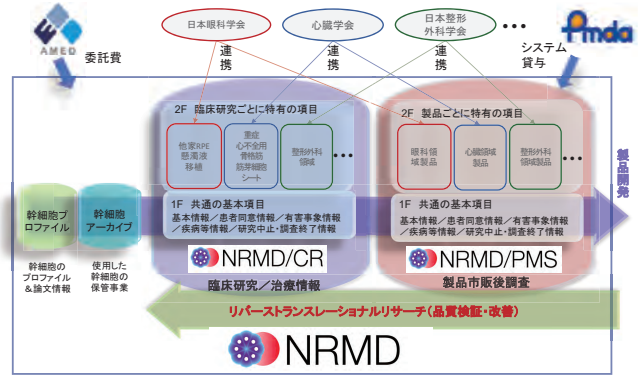
日本再生医療学会NRMDによる
包括的なライフサイクルのカバー



42

38

NRMDの基本構成

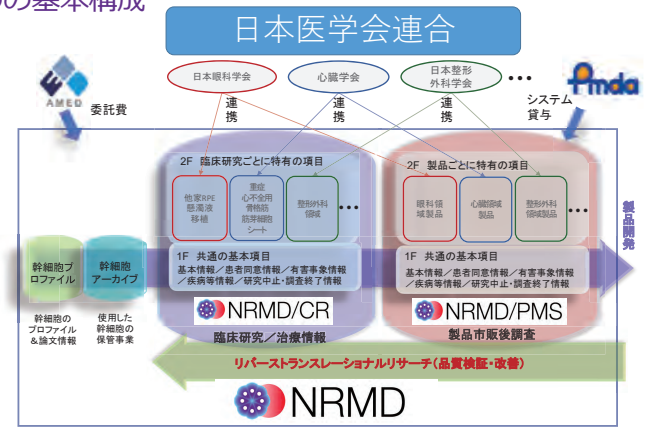


43

39

NRMDの基本構成

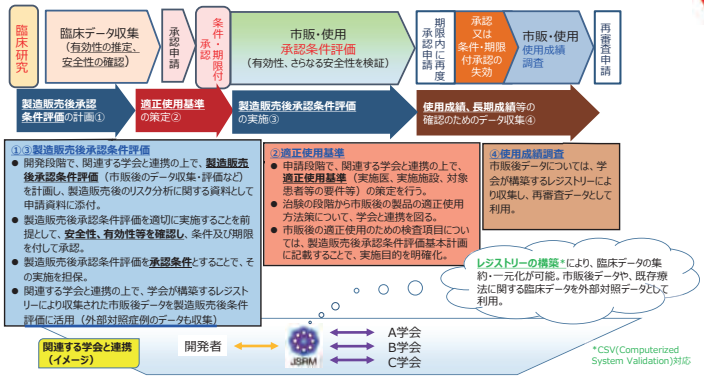
日本医学会連合



45

40

再生医療等製品　条件・期限付承認の望ましい開発像



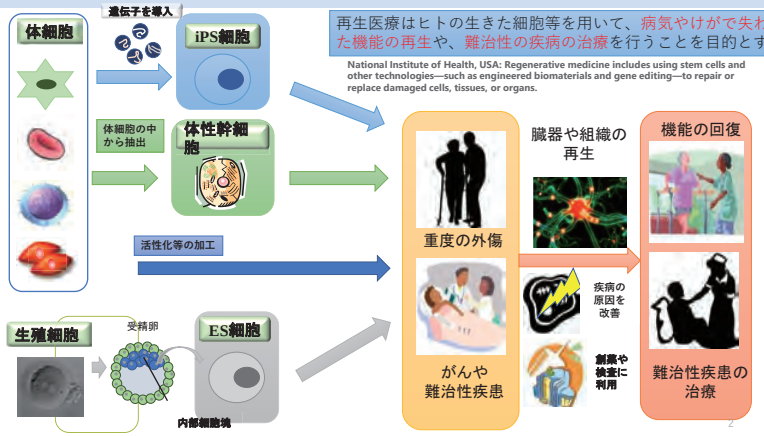
46

再生医療技術に関する規制と臨床応用への取り組みについて

大阪大学大学院医学系研究科・医学部附属病院
岡田　潔

1

再生医療とは



再生医療はヒトの生きた細胞等を用いて、病気やけがで失われた機能の再生や、難治性の疾病の治療を行うことを目的とする。

National Institute of Health, USA: Regenerative medicine includes using stem cells and other technologies—such as engineered biomaterials and gene editing—to repair or replace damaged cells, tissues, or organs.

2

細胞ソース例

表 1-2　手術摘出物等に由来する細胞を利用して今後開発されうる再生医療製品の例[4]

手術摘出物	製品	適応例
表皮	培養皮膚	熱傷 慢性下肢潰瘍 表皮水疱症
軟骨	培養軟骨細胞	軟骨欠損
滑膜	滑膜由来幹細胞	軟骨欠損
歯	歯髄由来幹細胞	骨髄損傷 歯髄再生 炎症抑制
臍帯血	臍帯血由来幹細胞	外傷性・変形性関節炎 急性移植片対宿主病（GvHD） 造血幹細胞移植の代替 （白血病、腫状赤血球病等）
脂肪	脂肪組織由来間葉系幹細胞	心筋梗塞 肝硬変 クローン病
羊膜	羊膜由来間葉系幹細胞	急性移植片対宿主病（GvHD） クローン病

出所）平成２４年度中小企業支援調査（再生医療の産業化に資する諸外国の制度比較に関する調査）（経済産業省、委託先株式会社三菱化学テクノリサーチ）他

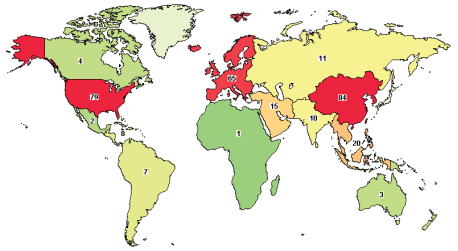
3

世界の再生医療の臨床試験の状況

NIH U.S. National Library of Medicine
ClinicalTrials.gov

検索ワード：allogenic mesenchymal cell

対象疾患（上位１０）	試験数
Ischemia	47
Vascular Diseases	46
Musculoskeletal Diseases	41
Central Nervous System Diseases	37
Respiratory Tract Diseases	36
Lung Diseases	32
Collagen Diseases	31
Rheumatic Diseases	31
Autoimmune Diseases	30
Digestive System Diseases	30



4

大阪大学でのイノベーションへの取り組み

大阪大学大学院医学系研究科・医学部附属病院 産学連携・クロスイノベーションイニシアティブ

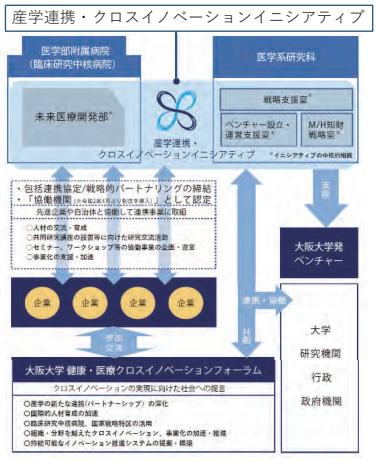
Osaka-univ X-innovation Committee for Health and Medical

設立 2015年12月

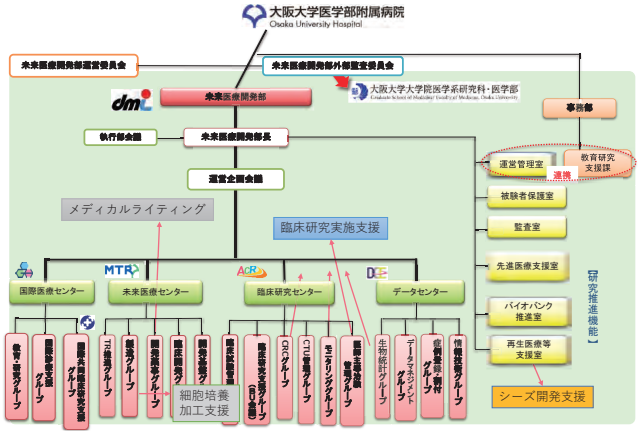
拠点 最先端医療イノベーションセンター（大阪大学吹田キャンパス内）

目的 大学を拠点とした健康医療分野のオープンイノベーションの実現を目指して、以下の目的を掲げ活動しております。

1）多様な企業・研究機関との連携強化、事業化の加速
2）健康・医療分野の知財戦略、ベンチャー設立と運営の支援
3）科学的視点に立った政策の提言
4）行政との協働による社会的課題への挑戦



大阪大学医学部附属病院未来医療開発部

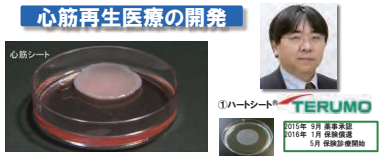


再生医療等臨床研究推進拠点病院を目指して

再生医療臨床研究推進のモデルとなり、再生医療を広く普及させる拠点病院を構築

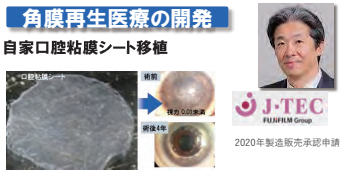
iPS細胞等臨床研究の実践

心筋再生医療の開発



角膜再生医療の開発

自家口腔粘膜シート移植

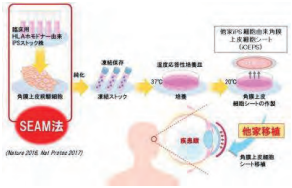


2020年製造販売承認申請

iPS細胞からの心筋再生医療の開発

CUORIPS　第一三共株式会社

ヒトiPS細胞由来角膜上皮細胞シート



再生医療等臨床研究として2019年7月、11月に、ヒトiPS細胞由来角膜上皮細胞シートを患者２名に移植

大阪大学の再生医療等臨床研究の実績

再生医療等の臨床研究：24件（～2020年9月30日　内2018年以降は8件）　再生医療等製品の治験：19件（～2020年　内2018年以降のものは9件）

ヒト幹細胞臨床研究
虚血性心疾患に対する自己骨髄由来CD133陽性細胞移植に関する臨床研究
重症心筋症に対する自己由来細胞シート移植による新たな治療法の開発
角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床研究
自己脂肪組織由来幹細胞を用いた歯周組織再生療法
表皮水疱症患者を対象とした骨髄間葉系幹細胞移植臨床研究
消化器外科手術に伴う難治性皮膚瘻に対する自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞を用いた組織再生医療の臨床応用
関節軟骨病変に対する自己滑膜間葉系幹細胞由来三次元人口組織移植法
角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床研究
関節鏡視下自己骨髄間葉系細胞移植による関節軟骨欠損修復
小児重症心筋症に対する自家骨格筋筋芽細胞シート移植による新たな治療法の開発
重症心筋症に対する骨格筋筋芽細胞シート移植による治療法の開発
重症家族性高コレステロール血症（主として ホモ接合体）に対する同種脂肪組織由来多系統前駆細胞移植療法の安全性の検討

再生医療等提供計画
自己脂肪組織由来幹細胞を用いた歯周組織再生療法
小児重症心筋症に対する自家骨格筋筋芽細胞シート移植による新たな治療法の開発
重症家族性高コレステロール血症（主として ホモ接合体）に対する同種脂肪組織由来多系統前駆細胞移植療法の安全性の検討
iPS細胞由来網膜細胞による網膜疾患治療に関する共同臨床研究
重症心筋症に対するヒトiPS細胞由来心筋細胞シート移植による治療法の開発
化学療法後残存腫瘍が認められる卵巣癌患者を対象としたHiDCV-OS1ハイブリッド細胞（被験者由来不活化卵巣癌細胞と樹状細胞の融合細胞）とGEN0101（HVJ-E）の皮下投与による安全性および予備的な有効性評価のためのオープンラベル試験（第一相）
自家培養軟骨細胞（ACP）を用いた移植による低侵襲膝関節軟骨再生治療の臨床研究
角膜上皮幹細胞疲弊症に対する他家iPS細胞由来角膜上皮細胞シートのfirst-in-human臨床研究
自家非培養表皮細胞移植による白斑治療を目指した臨床研究

再生医療等製品　治験
角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自家培養角膜上皮EYE-01Mの多施設共同試験
拡張型心筋症に対するYS0001の探索的試験
角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自己培養口腔粘膜上皮細胞シートCOMET01の多施設共同医師主導治験
小児拡張型心筋症に対するYS0001の探索的試験
外傷性脳損傷（TBI）に起因する慢性運動障害患者における加工幹細胞（SB623）の安全性及び有効性の評価を目的とした二重盲検比較対照第II相試験
角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自己培養口腔粘膜上皮細胞シートCOMET01の多施設共同医師主導治験から長期への移行臨床試験
膝関節における軟骨損傷及び難治性骨軟骨炎を対象とした同種滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織（gMSC®1）移植の有効性及び安全性をマイクロフラクチャー（MFx）法を比較対照として評価する第Ⅲ相無作為化臨床試験
TCD-51073(E)の多施設共同試験（探索的試験）
同種滑膜幹細胞由来細胞シートを用いた関節軟骨欠損症治療に関する臨床試験
同種骨髄間葉系幹細胞を用いた表皮水疱症患の治療に関する臨床試験
肝硬変患者を対象とするADR-001の第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験
A Phase 3, Multicenter, Open-Label, Uncontrolled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Cx601 in the Treatment of Complex Perianal Fistulas in Adult Patients with Crohn's Diseaseクローン病に伴う肛門周囲複雑瘻孔の治療における Cx601 の有効性及び安全性を検討する第 3 相多施設共同非盲検非対照試験
腰椎椎間板変性症患者（有症状）を対象とした、IDCT-001の安全性及び有効性を評価する、多施設共同、単回投与、２用量、Sham投与対照二重盲検並行群間比較法による臨床第Ⅰ/Ⅱ相試験及び継続観察試験
肺炎を原因疾患とする急性呼吸窮迫症候群（ARDS）患者を対象としたHLCM051（MultiStem）の有効性及び安全性を検討する第II相、非盲検、標準治療対照比較、多施設共同試験
添付文書の適応症患者を対象とした CTL019（市販用の製造 時）の安全性及び有効性を評価する第Ⅲb相試験
冠動脈バイパス手術を施行する虚血性心筋症患者に対するADR-002Kの第I相試験
重症性心筋症に対するヒト（同種）iPS細胞由来心筋細胞シートの臨床試験
SARS-CoV-2感染に起因する重症肺炎症患者を対象としたADR-001の探索的試験

大阪大学認定再生医療等委員会

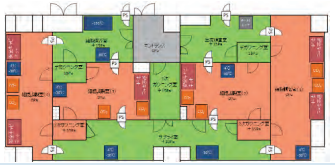
再生医療等の分類	区分	審査件数	うち自施設
第1種再生医療等提供計画	治療	0	0
	研究	10	3
第1種再生医療等提供計画（遺伝子治療）	治療	0	0
	研究	5	0
第2種再生医療等提供計画	治療	5	0
	研究	10	3
第3種再生医療等提供計画	治療	10	0
	研究	5	2
合計		45	8

2020.9.30現在 新規審査実績

細胞培養加工支援

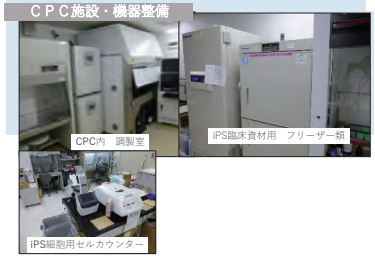
- 細胞加工施設（CPC）の製造体制を整備して製造トレーニングを行い、2004年から稼働中

大阪大学医学部附属病院 Osaka University Hospital

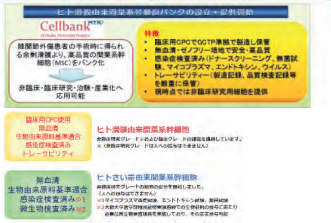


自施設の製造のみならず、他施設の製造や、企業からの業務受託も実施

ＣＰＣ施設・機器整備

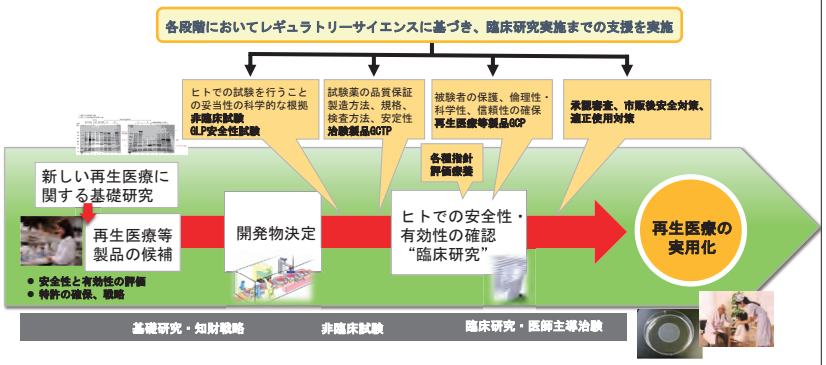


再生医療に用いる幹細胞バンクの設立



規制対応支援

再生医療に関するレギュラトリーサイエンス実践の場として、再生医療等臨床研究提供計画の作成支援や各種基準書の作成支援、規制当局への届出、対応に関して支援を実施しており、これまでiPS細胞を使用する臨床研究、治験に関しても支援実績を持つ。



表皮水疱症患者を対象とした骨髄間葉系幹細胞移植臨床研究

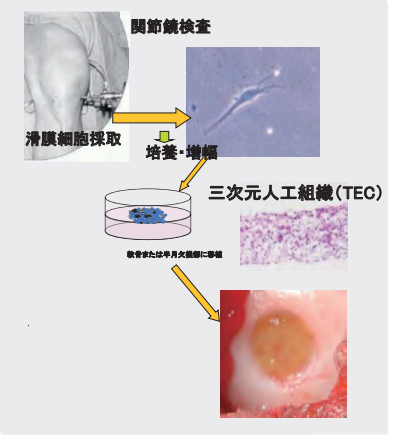
皮膚基底膜接着分子VII型コラーゲンの欠損により、日常の軽微な外力で表皮剥離を生じる遺伝性皮膚難病。現在有効な治療法は全く無く、治療法の開発は喫緊の課題である

間葉系幹細胞移植の臨床研究実施

皮膚潰瘍部周囲に2cm間隔で
培養骨髄間葉系幹細胞を移植

滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織による関節内疾患の治療

関節内を裏打ちする滑膜組織は、軟骨分化能に富む間葉系幹細胞を含む。
関節鏡検査時に滑膜組織を採取し、スキャフォールドを用いず滑膜由来間葉系細胞とその産生する基質のみからなる三次元人工組織(TEC)を作成する。
TECは組織接着性が高く、力学強度を有し、関節内移植に適する。
血行に乏しく難治性である関節内疾患（軟骨損傷および半月板損傷）を対象に、欠損部にTECを移植する。

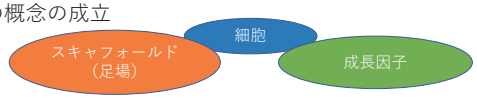


再生医療と規制の流れ

細胞移植療法の発展

骨髄移植・・・1930年代に最初の報告、1960年代までは成功率が低く普及しなかったが、
1970年代後半に米国、英国にてHLA適合ドナーと前処置の技術等の技術が確立
1991年日本骨髄バンク設立
膵島移植・・・1967年米国で膵島分離と分離膵島移植の報告
1997年臓器の移植に関する法律の制定
2004年国内初の心停止ドナーからの膵頭移植

組織工学の概念の成立



組織工学の概念の提唱：1987年に米国で提唱。1993年にVacantiとLangerがScience誌に
Tissue Engineeringの概念を発表してから国際的に普及。

日本でも幹細胞等を用いた治療の流れが2000年代から加速

臨床応用における倫理的課題が問題に

2006年「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」の制定

17

17

ベテスダクリニックにおける死亡事例

平成２２年１０月２３日に東亜日報が、京都のベテスダクリニックにおいて自己脂肪由来幹細胞治療を受けた韓国人の患者が肺動脈塞栓症で死亡したと報じた。同クリニックは韓国の企業ＲＮＬバイオが運営しているクリニックであり、死亡した患者は同社とメディカルツアー契約を結び、日本で治療を受けた。

日本再生医療学会勧告文

平成２３年３月１日に日本再生医療学会は会員に対して、患者の安全性の確保と早期の再生医療の適正な実用化のために、ヒト幹指針をはじめとする各種法令、通知、告示、ガイドライン等を遵守し、未認可の幹細胞を用いた医療行為に関与しないことを求める勧告文を公表した。

18

18

再生医療関連法案の歩み

平成25年

1月

日本経済再生に向けた緊急経済対策（抜粋）
（閣議決定／平成25年1月11日）

第3章　Ⅱ．1．（2）②　医療関連イノベーションの促進
・　医薬品・医療機器・再生医療製品等に係る規制改革：医療機器の審査の迅速化・合理化を図るため、医療機器の特性を踏まえた制度改正を行い、医療機器について医薬品から別章立てすること、医療機器の承認に代わる民間の第三者認証制度の対象を拡大すること、再生医療製品の特性を踏まえた特別な早期承認制度の導入を行うこと等の見直しを実施。また、再生医療の安全性等を確保しつつ、細胞培養加工の医療機関外委託も可能となるような枠組みを整備。（厚生労働省）

4月

第６回日本経済再生本部（抜粋）
（総理指示／平成25年４月２日）

（健康長寿社会の実現）
○　厚生労働大臣は、再生医療の迅速な実現を図るとともに、医療機器の開発スピードを引き上げるため、薬事法改正法案、再生医療安全性確保法案を今国会に提出すべく、作業を進めること。

5月

再生医療を国民が迅速かつ安全に受けるための総合的な施策の推進に関する法律（平成二十五年五月十日法律第十三号）

11月

薬事法等の一部を改正する法律（平成二十五年十一月二十七日法律第八十四号
再生医療等の安全性の確保等に関する法律（平成二十五年十一月二十七日法律第八十五号）

19

19

再生医療等の安全性の確保等に関する法律

＜趣旨＞
再生医療等の迅速かつ安全な提供等を図るため、再生医療等を提供しようとする者が講ずべき措置を明らかにするとともに、特定細胞加工物の製造の許可等の制度等を定める。

１．再生医療等の分類
再生医療等について、人の生命及び健康に与える影響の程度に応じ、「第１種再生医療等」「第２種再生医療等」「第３種再生医療等」に３分類して、それぞれ必要な手続を定める。

２．再生医療等の提供に係る手続
○ 第１種再生医療等提供計画について、特定認定再生医療等委員会の意見を聴いた上で、厚生労働大臣に提出して実施。一定期間の実施制限期間を設け、その期間内に、厚生労働大臣が厚生科学審議会の意見を聴いて、安全性等について確認。安全性等の基準に適合していないときは、計画の変更を命令。
○ 第２種再生医療等提供計画について、特定認定再生医療等委員会の意見を聴いた上で、厚生労働大臣に提出して実施。
○ 第３種再生医療等提供計画について、認定再生医療等委員会の意見を聴いた上で、厚生労働大臣に提出して実施。

３．適正な提供のための措置等
○ インフォームド・コンセント、個人情報保護のための措置等について定める。
○ 疾病等の発生は、厚生労働大臣へ報告。厚生労働大臣は、厚生科学審議会の意見を聴いて、必要な措置をとる。
○ 安全性確保等のため必要なときは、改善命令を実施。改善命令違反の場合は再生医療等の提供を制限。保健衛生上の危害の発生拡大防止のため必要なときは、再生医療等の提供の一時停止など応急措置を命令。
○ 厚生労働大臣は、定期的に再生医療等の実施状況について把握し、その概要について公表する。

４．特定細胞加工物の製造の許可等
○ 特定細胞加工物の製造を許可制（医療機関等の場合には届出）とし、医療機関が特定細胞加工物の製造を委託する場合
には、許可等を受けた者又は届出をした者に委託しなければならないこととする。

20

20

法律の対象となるもの

次のいずれかを目的とするもの
ア　人の身体の構造又は機能の再建、修復又は形成
イ　人の疾病の治療又は予防

法律の対象（＊）

細胞加工物を用いるもの

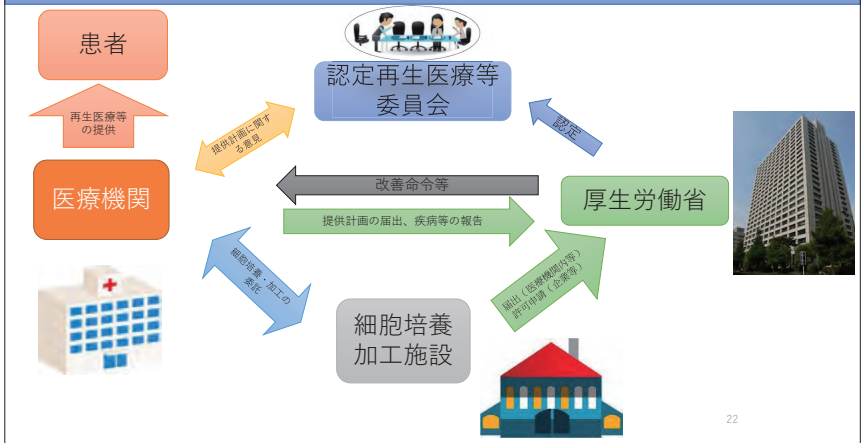
「加工」
疾患の治療や組織の修復又は再建を目的として、細胞・組織の人為的な増殖・分化、細胞の殺化、細胞の活性化等を目的とした薬剤処理、生物学的特性改変、非細胞成分との組み合わせ又は遺伝子工学的改変等を施すことをいう。なお、組織の分離、組織の細切、細胞の分離、特定細胞の単離（薬剤等による生物学的・化学的な処理により分離するものを除く。）、抗生物質による処理、洗浄、ガンマ線等による滅菌、冷凍、解凍等は「加工」とみなさない（ただし、本来の細胞と異なる構造・機能を発揮することを目的として細胞を使用するものについてはこの限りでない。）。

（＊）以下は対象外　① 治験に該当するもの ② 再生医療等製品のみを医薬品医療機器等法の承認に従い用いるもの ③ 細胞加工物を用いる輸血 ④ 造血幹細胞移植 ⑤ 生殖補助医療：人の精子又は未受精卵に培養その他の加工を施したものを用いる医療技術

21

21

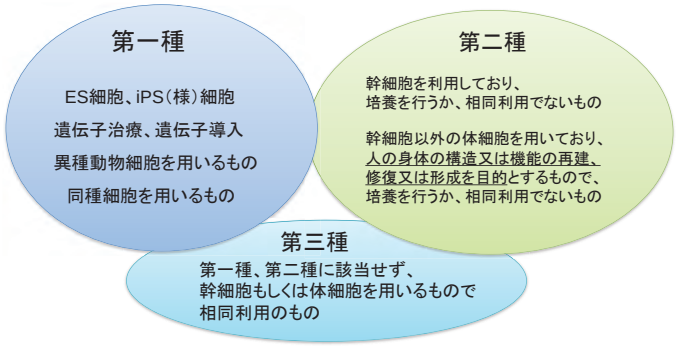
再生医療等の安全性の確保等に関する法律の枠組み



22

22

再生医療等の分類イメージ図

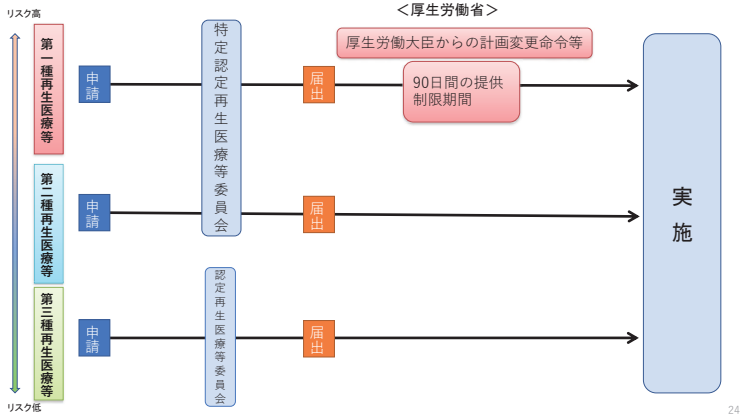


対象外
政令の除外技術をみたすもの

23

23

再生医療等安全性確保法での申請、届出の流れ



24

24

再生医療等安全性確保法下の治療届出状況

標榜科	届出件数	主な対象疾患	主に用いられる細胞・技術
がん・腫瘍	691	固形がん、悪性腫瘍	NKT細胞、樹状細胞等
眼科	3	角膜疾患	多血小板血漿
呼吸器科	1	COPD	自己脂肪由来幹細胞
産婦人科	61	更年期障害	自己脂肪由来幹細胞
耳鼻咽喉科	2	鼓膜損傷	多血小板血漿
循環器科	15	重症下肢虚血、血管障害	自己脂肪由来幹細胞、単核球
神経科	16	慢性疼痛、認知症、パーキンソン病	自己脂肪由来幹細胞
整形外科	566	変形性関節症、筋腱付着部炎	多血小板血漿、自己脂肪由来幹細胞
皮膚科	566	美容	多血小板血漿、自己脂肪由来幹細胞
免疫内科	5	関節リウマチ	自己脂肪由来幹細胞
美容外科	20	豊胸	自己脂肪由来幹細胞
消化器科	30	肝障害	自己脂肪由来幹細胞
内分泌科	14	糖尿病	自己脂肪由来幹細胞
脳神経外科	24	脊髄損傷、脳梗塞	自己骨髄由来幹細胞、自己脂肪由来幹細胞
形成外科	27	難治性皮膚潰瘍	多血小板血漿

25

薬事法等の一部を改正する法律
「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」

＜趣旨＞
医薬品、医療機器等の安全かつ迅速な提供の確保を図るため、添付文書の届出義務の創設、医療機器の登録認証機関による認証範囲の拡大、再生医療等製品の条件及び期限付承認制度の創設等の所要の措置を講ずる。

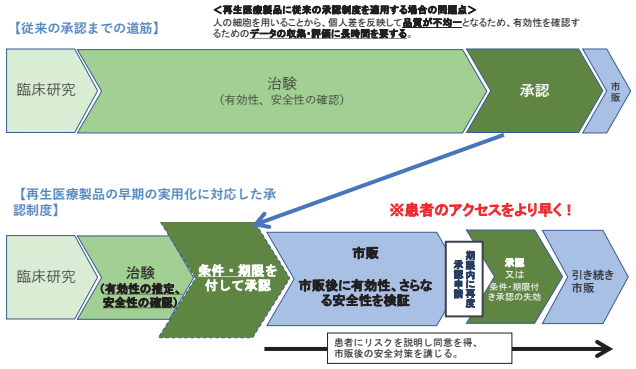
１医薬品、医療機器等に係る安全対策の強化
(1) 薬事法の目的に、保健衛生上の危害の発生・拡大防止のため必要な規制を行うことを明示する。
(2) 医薬品等の品質、有効性及び安全性の確保等に係る責務を関係者に課す。
(3)医薬品等の製造販売業者は、最新の知見に基づき添付文書を作成し、厚生労働大臣に届け出るものとする。

２医療機器の特性を踏まえた規制の構築
(1) 医療機器の製造販売業・製造業について、医薬品等と章を区分して規定する。
(2) 医療機器の民間の第三者機関による認証制度を、基準を定めて高度管理医療機器にも拡大する。
(3) 診断等に用いる単体プログラムについて、医療機器として製造販売の承認・認証等の対象とする。
(4) 医療機器の製造業について、許可制から登録制に簡素化する。
(5) 医療機器の製造・品質管理方法の基準適合性調査について、合理化を図る。

３再生医療等製品の特性を踏まえた規制の構築
(1) 「再生医療等製品」を新たに定義するとともに、その特性を踏まえた安全対策等の規制を設ける。
(2) 均質でない再生医療等製品について、有効性が推定され、安全性が認められれば、特別に早期に、条件及び期限を付して製造販売承認を与えることを可能とする。

26

再生医療製品の実用化に対応した承認制度（条件・期限付き承認）



・有効性については、一定数の限られた症例から、従来より短期間で有効性を推定。
・安全性については、急性期の副作用等は短期間で評価を行うことが可能。

厚生労働省HPより引用

27

世界の細胞製品の承認状況

スウェーデン
Hyalograft-C（自家培養軟骨）

ドイツ
BioSeed-S（自家培養表皮細胞）
EpiDex（自家培養表皮）
Chondrotransplant（自家培養軟
CACI/MACI（自家培養軟骨）
BioSeed-C（自家培養軟骨）
Chondrokin（培養軟骨細胞）
CaRe S（自家培養軟骨）
Chondrospere（自家培養軟骨）
CartiGro（自家培養軟骨）

イタリア
Laserskin（自家培養表皮）

欧州
YESCARTA（CAR-T）
KYMRIAH（CAR-T）
Alofisel（他家脂肪間葉系幹細胞）
Spherox（自家培養軟骨）
Strimvelis（自家遺伝子導入CD34陽性細胞）
Holoclar（自家培養角膜上皮）

韓国
Chondron（自家培養軟骨）
Holoderm（自家培養表皮）
Kaloderm（同種培養表皮）
Keraheal（自家培養表皮細胞スプレー
Innolak（自家活性リンパ球）
Creavax-RCC（自家樹状細胞）
Immuncell-LC（自家活性リンパ球）
Hydrograft 3D（自家培養線維芽細胞）
Adipocel（自家培養脂肪細胞）
NKM（自家活性リンパ球）
RMS Osson（自家骨芽細胞）
Artcell（自家培養軟骨）
Autostem（自家脂肪細胞）
Queencell（自家脂肪細胞）
Cureskin（自家培養線維芽細胞）
LSK Autograft（自家培養表皮細胞）
Hearticellgram-AMI（自家骨髄幹細胞
Cartistem（同種臍帯血幹細胞）
Cupistem（自家脂肪幹細胞）
Invossa（TGF-β導入同種培養細胞）
JointStem（自家脂肪間葉系幹細胞）

カナダ
Prochymal（同種間葉系幹細胞）

米国
Epicel（自家培養表皮）
TransCyte（同種凍結培養真皮）
Apligraf（同種複合型培養皮膚）
OrCel（同種複合型培養皮膚）
Carticel（自家培養軟骨）
Osteocel plus（同種骨）
Provenge（自家免疫細胞）
Laviv（自家培養線維芽細胞）
Hemacord（同種臍帯血造血前駆細胞）
Gintuit（歯科用同種複合型培養皮膚）
MACI（自家培養軟骨）
KYMRIAH（CAR-T）
TECARTUS（CAR-T）
YESCARTA（CAR-T）

ニュージーランド
Prochymal（同種間葉系幹細胞）

オーストラリア
Recell/CellSpray（自家培養表皮細胞）
Cartogen（自家培養軟骨）

28

再生医療等製品事例（9品目）
（2020年8月31日現在

一般名／製品名	承認／保険収載	企業	対象疾患	標準治療価格
ヒト（自己）表皮由来細胞シート「ジェイス」	2007年承認 2009年保険収載	ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング	重症熱傷 先天性巨大色素性母斑	1042万円
ヒト（自己）軟骨由来組織「ジャック」	2012年承認 2013年保険収載	ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング	膝関節における外傷性軟骨欠損症又は離断性骨軟骨炎	212.9万円
ヒト（同種）骨髄由来間葉系幹細胞「テムセル HS 注」	2015年承認 2015年保険収載	JCRファーマ	造血幹細胞治療後の急性移植片対宿主病（GVHD	1390万円
ヒト（自己）骨格筋由来細胞シート「ハートシート」	2015年承認※ 2015年保険収載	テルモ	重症心不全	1476万円
ヒト（自己）骨髄由来間葉系幹細胞「ステミラック注」	2018年承認※ 2019年保険収載	ニプロ	・外傷性脊髄損傷（ASIA 機能障害尺度が A、B またはC	1495万 7755円
キメラ抗原受容体T細胞（CAR T）療法「キムリア点滴静注」	2019年承認 2019年保険収載	ノバルティスファーマ	・再発または難治性CD19 陽性の B 細胞性急性リンパ芽球性白血病（B-ALL） ・再発または難治性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）	3349万3407円
ヒト肝細胞増殖因子HGF）遺伝子治療薬「コラテジェン筋注」	2019年承認 2019年保険収載	アンジェス	標準薬物治療の効果が不十分で、血行再建術が難しい慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症・バージャー病）	120万 720円
ヒト運動神経細胞生存（SMN）遺伝子治療薬「ゾルゲンスマ点滴静注」	2020年承認 2020年保険収載	ノバルティスファーマ	脊髄性筋萎縮症患者（抗AAV 抗体が陰性）	1億6707万 7222円
ヒト（自己）角膜輪部由来角膜上皮細胞シート「ネピック」	2020年承認※ 2020年保険収載	ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング	角膜上皮幹細胞疲弊患者（重症度ステージ IIA、IIB または III	975万円

29

29

再生医療の普及に向けた対策（2015～）

- 再生医療等臨床研究は再生医療安全確保法や医薬品医療機器等法の施行以降、ますますの増加を示している。
- しかし、これまで限られた機関でしか実施されて来なかった再生医療等臨床研究に関して、多くの機関でその経験、技術、臨床データが共有されていない

解決策

2014年：「日本再興戦略」改訂2014－未来への挑戦－」、「健康・医療戦略」が閣議決定され再生医療の推進戦略が加速
2015年：テムセルHS注とハートシートが製造販売承認

加速

- 国内に散在するシーズを集約し、効率的に臨床研究を実施できるよう支援
- 基礎から臨床研究、治験への移行を促進
- ネットワークを形成し、開発の経験・技術、教育体制、データの共有構造を構築し、再生医療を実践

再生医療を普及化し、世界に発信する再生医療技術の実用化スキームの実現を目指す

30

30

再生医療ナショナルコンソーシアムの活動

臨床研究促進
再生医療等安全性確保法や薬機法に則る臨床研究推進に向けた技術的支援を行う体制を構築する。

人材育成
再生医療の臨床研究推進に資する教育や人材育成を行ない、レギュラトリーサイエンスの推進につなげる。

データベース
再生医療臨床研究データシステムの発展的運用を行ない、再生医療等臨床研究の一元的な情報管理を行う。

産学連携
産学連携・マッチングチームを構築し、東西の窓口を構築するとともに、企業やアカデミアからのマッチングへの相談を開始する。

社学連携
患者と研究者の交流を活性化するため、フォーカスグループインタビューの実施や患者相談窓口を設置し、再生医療の一般社会への普及に努める。

31

31

再生医療臨床研究等に対する技術的支援体制の構築

- **臨床研究等のプロトコールに対する助言**
- **再生医療等提供計画書の作成支援**
- **細胞培養加工施設の製造管理、品質管理等の運用に関する助言**
- **大学等の臨床研究支援部門に対する助言**
- **臨床研究等の実施医療機関や細胞培養加工施設に関する情報提供**

32

32

再生医療臨床研究等に対する技術的支援に関する進捗

■ 再生医療等提供計画ひな形作成

・H29、30年度に歯科及び整形外科領域における自己多血小板血漿（PRP）療法に関する、様式第一ならびにその添付書類の一部について、ひな形を作成し、本課題ホームページに掲載を完了した。
（https://nc.jsrm.jp/crs/templates/）

・R1年度は省令改正に対応したモニタリング及び感作の手順書の雛形を構築。

■ 特定認定再生医療等委員会運営支援と委員会パイロット事業の実施（大阪大学・東京医科歯科大学）

特定認定再生医療等委員会の届出、審査状況に関する情報を収集し、委員会の設置、委員会委員の推薦、運営の支援を実施している。
また「認定再生医療等委員会における審査の質向上課題」と連携し、各委員会の質の確保と均質化をはかり、適切な審査のあり方について検討する。

共同で認定再生医療等委員会の業務に特化した電子申請システムを構築運用し、東西のパイロット委員会として活動中。

■ 細胞加工物の実用化支援のための品質・非臨床評価基準に関するガイドライン作成

想定される大多数の細胞加工物（＊）に共通の基本となる技術要件や基準（ミニマム・コンセンサス・パッケージ：MCP）を指針（解説文書）としてまとめる。議論は、厚生労働省研究課、PMDA再生医療製品等審査部も含めて行っている。
（＊細胞加工物：再生医療等安全性確保法下の「特定細胞加工物」と薬機法下の再生医療等製品としての「細胞加工製品」の和集合を成すもの）

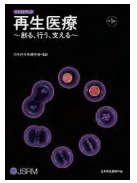
33

再生医療に携わる人材の教育及び育成に関する進捗

人材教育・育成のスキームを構築

■ テキストブック「再生医療～創る・行う・支える～」作成

再生医療に携わる全人材のため教科書として制作。H29年度に執筆を完了。
再生医療等安全確保法省令改正に対応し、H31年3月販売開始。
第１部：再生医療等の基盤、第２部：再生医療等の提供、第３部：細胞の加工・製造、第４部：文書管理



■ e-learningの構築

上級細胞培養技術者のほか、培養技術者、医師・歯科医師以外の特にdocumentation担当者等を対象として、拡大利用できるよう、検討を行う。
→システムの構築は完了し、H３１年3月末より運用開始。

■ 細胞培養加工施設における無菌操作に関する考え方（ガイドライン）作成

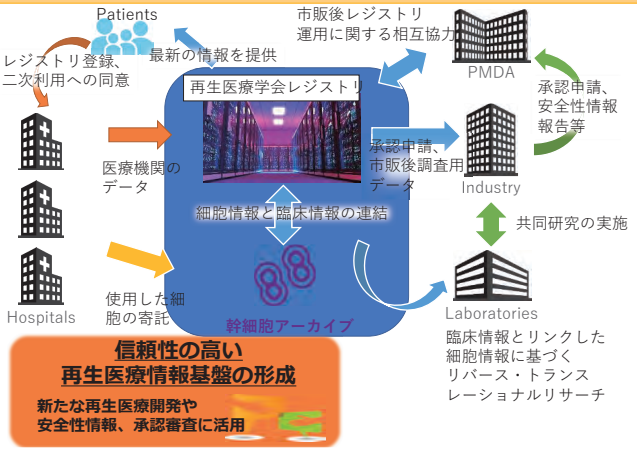
再生医療新法のもと、大学等の細胞培養加工施設で、特定細胞加工物を製造する際に不可欠な無菌操作の基本的な考え方をまとめた。
無菌操作を実施するための原則が書かれた本文と個別運用、操作補足、機器使用法が詳細に書かれた別添を本課題ホームページ（https://www.jsrm.jp/news/news-2138/）に掲載。

■ 企業への教育（准臨床培養士）認定

カリキュラムが完成し次第、施行予定。

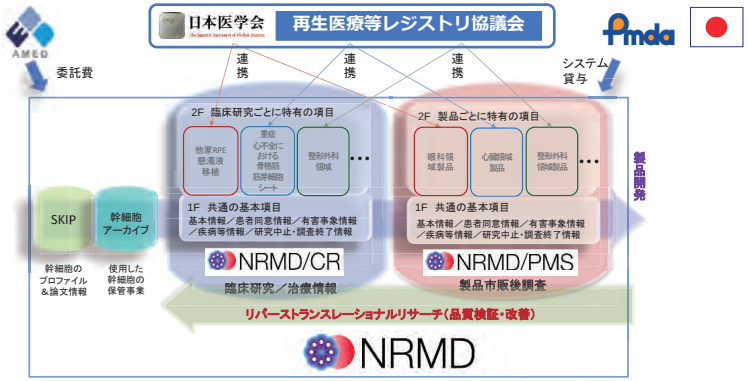
34

日本再生医療学会レジストリの構築と発展



35

再生医療等患者登録システムの構築と応用・発展



臨床研究データベースにも**CSV (Computerized System Validation)を適用（＝データ品質保証）**することで、リアル・ワールド・データの、製品開発・リバーストランスレーショナルリサーチへのシームレスな利活用を実現する。　（CRは平成29年10月より運用開始、PMSは平成30年3月より運用開始）

36

産学連携・マッチングチームの構築と知財戦略推進に関する進捗

■再生医療バリューチェーンセミナーの開催

年2回、FIRMと連携して開催する。バリューチェーン技術シーズをもつ企業・アカデミアが、プレゼンテーションを行い、意見交換を行う。

■再生医療テクノオークションの開催

日本再生医療学会総会時に開催。シーズの選出は、学術総会の一般演題の中、または既に特許を取っているシーズ案件から発表を行い、研究者と企業のマッチングを行う。

■非競争領域の知財戦略に関する講演

上記セミナーで、教育講演、知財に関するショートセミナーを行い、知財の現状ほか、情報提供を行う。質問、相談等もセミナー終了後受けることとしている。

37

社学連携の推進

フォーカスグループインタビュー

再生医療における「PPI（Patient and Public Involvment: 臨床研究への患者・市民参画）」が必須化される時代に向け、患者と研究者との対話・フォーカスグループインタビューを通じた患者のイメージやニーズを聞き取り、知識の共有をはかるワークグループ・フォーカスグループインタビューを実施する。

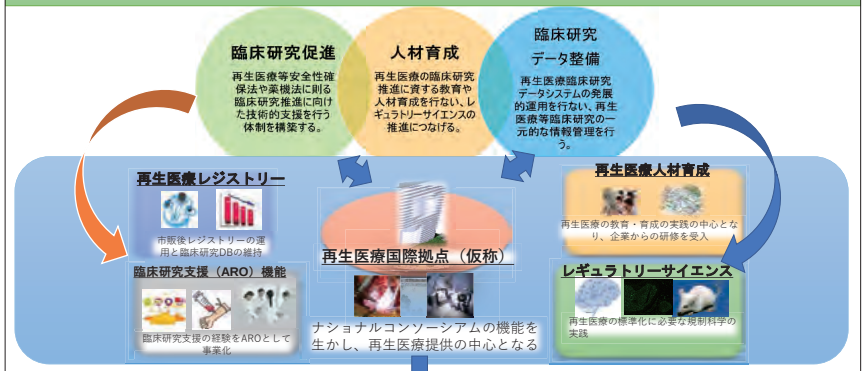
得られた結果はプロトコール作成や研究者・医療者教育にフィードバックし、社会とともに創る再生医療社会の実現を目指す。

患者相談窓口と再生医療ポータルサイトの設置

再生医療に関係する最新の情報や疑問に答えるため、厚生労働省とも協力しながら、患者相談窓口と再生医療ポータルサイトを設置。

38

ナショナルコンソーシアムの出口としての再生医療国際拠点構想



事業の成果を拠点として生かし、再生医療を継続的に推進

39

世界の期待に応える日本の再生医療の実現

世界を先導する再生医療技術の開発

日本発の優れた再生医療技術を創出し世界に広げる

40

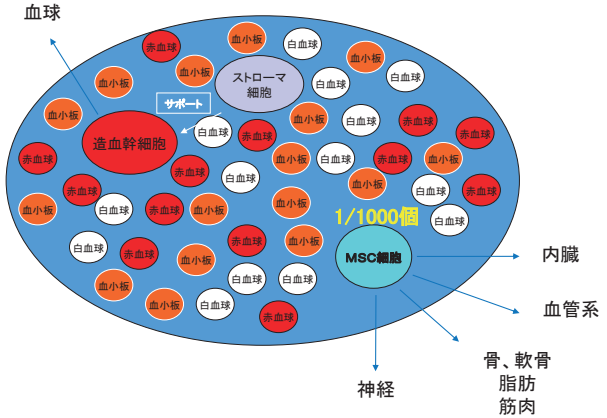
神経再生医療の現状と展望

札幌医科大学　神経再生医療科
本望　修

1

1

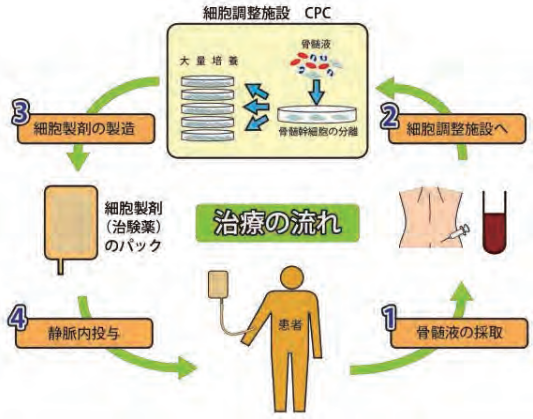
骨髄間葉系幹細胞とは？



6

2

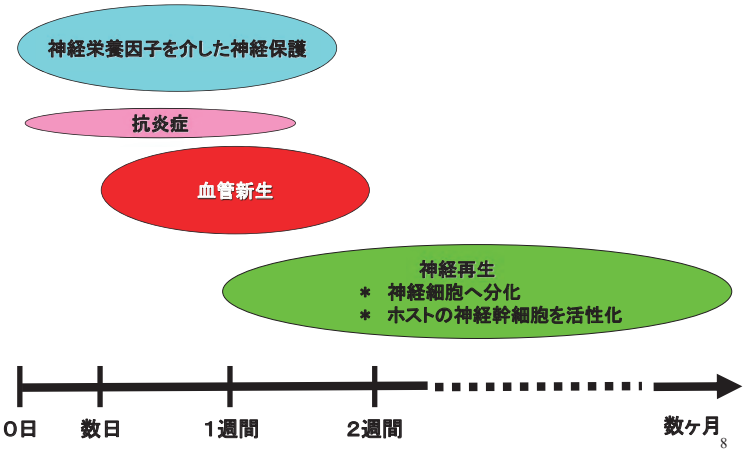
自己培養骨髄間葉系幹細胞(MSC)による治療



7

3

作用メカニズム



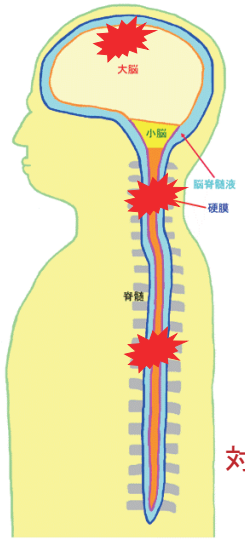
8

4

脳梗塞

↓

半身麻痺



頚椎損傷

↓

四肢麻痺

胸椎・腰椎損傷

↓

対麻痺（下半身麻痺）

10

5

脳梗塞患者に対する再生医療

Table 1 Patient characteristics

Patient no.	Sex/age	Symptoms	Time onset to MSC injection (days)	Aetiology	Primary ischaemic lesion	NIHSS at MSC injection
1	Female/51	Hemiparesis	61	Moyamoya	Mixed	10
2	Male/62	Hemiparesis	133	Atherosclerosis	White matter	5
3	Male/52	Hemiparesis	43	Atherosclerosis	White matter	5
4	Male/62	Hemiparesis	36	Atherosclerosis	White matter	4
5	Male/73	Hemiparesis	59	Lacunar	White matter	7
6	Male/58	Hemiparesis and Aphasia	80	Atherosclerosis	Grey matter	6
7	Male/60	Hemiparesis	61	Lacunar	White matter	5
8	Female/67	Hemiparesis and Aphasia	59	Intra-operative	Mixed	5
9	Female/63	Hemiparesis	88	Lacunar	White matter	2
10	Male/60	Hemiparesis and Aphasia	74	Atherosclerosis	Mixed	15
11	Male/41	Hemiparesis and Aphasia	66	Embolic	Mixed	15
12	Male/61	Hemiparesis and Aphasia	56	Atherosclerosis	Mixed	20

Table 2 Characteristics of processed MSCs

Patient no.	Number of injected MSCs	CD34+ (%)	CD45+ (%)	CD105+ (%)
1	0.8×10^8	0.5	0.2	100.0
2	0.6×10^8	0.8	4.8	100.0
3	1.6×10^8	1.2	1.5	99.9
4	1.2×10^8	1.0	7.6	99.9
5	1.1×10^8	0.3	0.5	99.8
6	1.1×10^8	1.8	6.5	98.6
7	1.5×10^8	2.1	2.8	99.8
8	1.3×10^8	0.4	0.7	99.9
9	0.6×10^8	1.8	3.6	99.8
10	1.2×10^8	1.9	3.1	99.9
11	1.5×10^8	1.0	2.7	100.0
12	1.2×10^8	0.8	5.2	100.0

BRAIN

Intravenous administration of auto serum-expanded autologous mesenchymal stem cells in stroke

12

6

7

脊髄損傷になった有名人

クリストファー・リーブ
1952-2004

16

8

9

10

医師主導治験を開始
脊髄損傷に対する再生医療の治験に
参加していただける方を募集しています
治験の概要
参加できる方
参加できない方
0120-265-016

11

厚労省「先駆け審査指定制度」で再生医療等製品の指定品目として指定

＜先駆け審査指定制度とは？＞
- 平成27年より始まった画期的な制度
- 国内で開発された革新的な品目を指定
- **優先審査（通常申請から12ヶ月→6ヶ月で認可）**

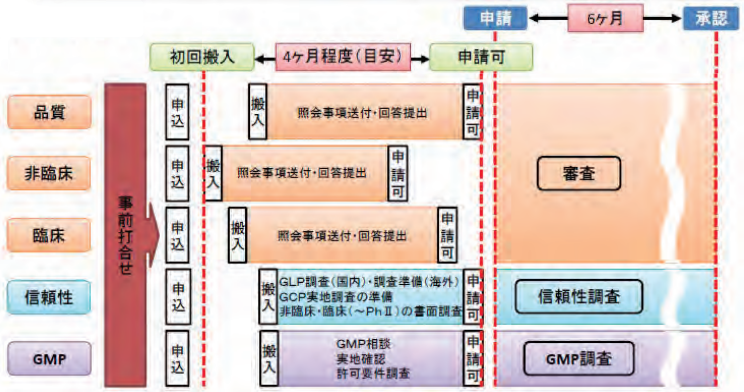
平成28年2月10日付け

＜再生医療等製品＞

No.	再生医療等製品の名称	品目概要
1	STR01（自家骨髄間葉系幹細胞）	脊髄損傷に伴う神経症候や機能障害の改善を目的とする、患者自身の骨髄から採取した骨髄液から分離、培養した間葉系幹細胞であり、札幌医科大学・医学部附属フロンティア医学研究所・神経再生医療学部門・本望　修教授のシーズを元に、本大学と共同でニプロ(株)が開発
2	G47Δ	悪性脳腫瘍（神経膠腫）への適応を目的とした、制限増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス1型であり、東京大学・医科学研究所・先端がん治療分野・藤堂　具紀教授のシーズを元に、藤堂教授と共同で第一三共(株)が開発
3	自家心臓内幹細胞	小児先天性心疾患（機能的単心室症）患者に実施する外科的修復術後の心機能改善を目的とした、患者自身の心臓から採取した組織から分離、培養した心臓内幹細胞懸濁液であり、岡山大学病院・新医療研究開発センター再生医療部・王　英正教授のシーズを元に、(株)日本再生医療が開発

12

先駆け審査総合評価相談の流れ



・項目毎で申請前に審査
・コンシェルジュや各担当との緊密な相談が可能

出典：厚生労働省ホームページ（URL：http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/0000123357.pdf）

骨髄間葉系幹細胞を用いた脊髄再生医療

7月4日：1例目(保険診療)

2019年5月13日:治療の受付を開始

2019年2月：薬価収載

2018年12月：製造販売承認（条件及び期限付承認）を取得

2016年：「先駆け審査指定制度」の対象品目として指定

2013年：医師主導治験を開始

添付文書

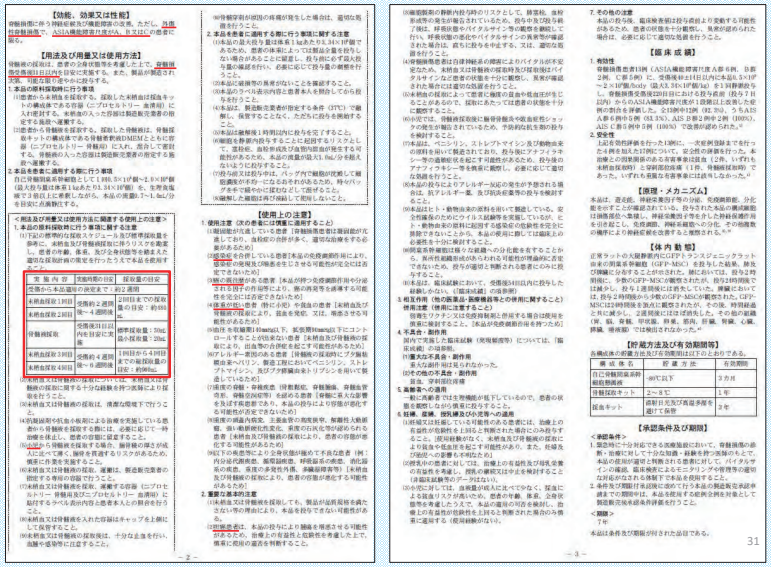
【効能、効果又は性能】
脊髄損傷に伴う神経症候及び機能障害の改善。
ただし、外傷性脊髄損傷で、ＡＳＩＡ機能障害尺度がＡ、Ｂ又はＣの患者に限る。

【用法及び用量又は使用方法】
骨髄液の採取は、患者の全身状態等を考慮した上で、脊髄損傷受傷後31日以内を目安に実施する。

標準的な採取スケジュール及び標準採取量

実 施 内 容	実施時期の目安
受傷から本品適用の決定まで：約２週間	
末梢血採取１回	受傷約２週間後～４週間後
末梢血採取２回	
骨髄液採取	受傷後31日以内を目安に実施
末梢血採取３回目	受傷約４週間後～６週間後
末梢血採取４回目	

https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/ctp/0001.html



最適使用推進ガイドライン

別紙

最適使用推進ガイドライン

ヒト（自己）骨髄由来間葉系幹細胞

（脊髄損傷）

～脊髄損傷に伴う神経症候及び機能障害の改善～

平成３１年２月

厚生労働省

【概要】
ヒト（自己）骨髄由来間葉系幹細胞について、外傷性脊髄損傷に伴う神経症候及び機能障害に対して使用する際の留意事項をとりまとめた。

（掲載内容）
- 本品の特徴、作用機序
- 臨床成績
- **施設について**
- 投与対象となる患者
- 投与に際して留意すべき事項

33

17

【施設について】

施設要件	● 骨髄液及び末梢血の採取が可能である。
	● 悪性腫瘍の検査が実施施設又は連携施設において実施可能である。
	● **脊髄損傷患者の全身管理が可能なICU等を有する。**
	● **標準的リハビリテーションが実施可能な体制が整備されている。（a～cを全て満たすこと）** **a. 特定集中治療室管理料に係る早期離床・リハビリテーション加算又は一般病棟入院基本料に係るADL 維持向上等体制加算** **b. 脳血管疾患等リハビリテーション料（Ⅰ）** **c. 運動器リハビリテーション料（Ⅰ）**
	● 回復期リハビリテーション病棟入院料１を有する施設との連携が整備されている。
	● 「使用成績比較調査」を実施することが可能である。
	● 「患者登録システム（レジストリ）」への患者登録が可能である。
	● 血液内科医及び輸血責任医師との連携が整備されている。
	● 再生医療等製品に関する情報管理体制が整備されている。
	● 不具合・副作用に対する管理体制が整備されている。
責任医師要件	● 医師免許取得後、脊髄領域を含む整形外科または脳神経外科に関する10年以上の修練を行い、脊髄損傷に関する十分な臨床経験（計30件以上）を有し、AIS評価が適切に行える。
	● 医師免許取得後、脊髄損傷患者を含むリハビリテーションに関する8年以上の修練を行い、脊髄損傷（非外傷性を含む）患者に対するリハビリテーションに関する十分な診療経験（計50件以上）を有し、AIS 評価が適切に行える。

34

18

ニプロ（株）再生医療研究開発センター in Sapporo

北海道新聞

札幌に細胞医薬品工場

脳梗塞、脊髄損傷 神経を再生

ニプロ 再生医療にも参画

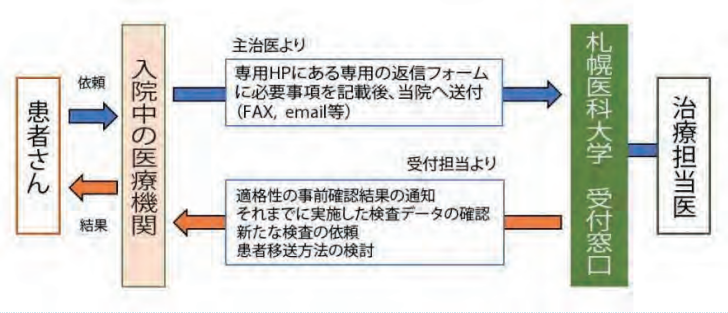
フーチン氏側近資産凍結

米、対ロ追加制裁発表

35

19

治療までの流れ

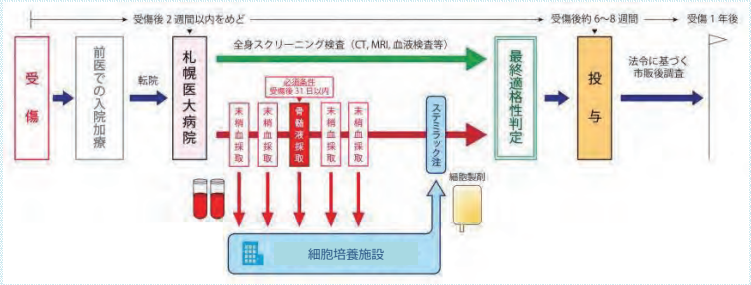


http://web.sapmed.ac.jp/hospital/topics/news/stemirac.html

36

20

標準的治療スケジュール



http://web.sapmed.ac.jp/hospital/topics/news/stemirac.html[27]

21

Rapid Response（超早期の反応）

＊抗浮腫

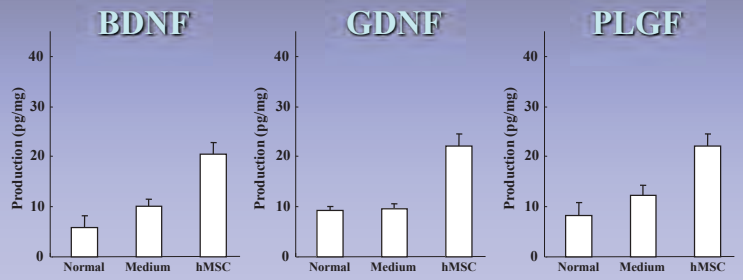
＊Excitability modulation

40

22

脳梗塞巣での神経栄養因子の増加 *in vivo*

Intravenous Administration of Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor Gene-Modified Human Mesenchymal Stem Cells Protects Against Injury in a Cerebral Ischemia Model in the Adult Rat



41

23

神経栄養因子の治療効果のメカニズム

1. 保護
   （アポトーシス抑制）
2. 抗浮腫
3. チャンネルやレセプターへ直接影響
   （Na channel, K channel, Synaptic transmission）
4. 再生

43

24

中期の反応

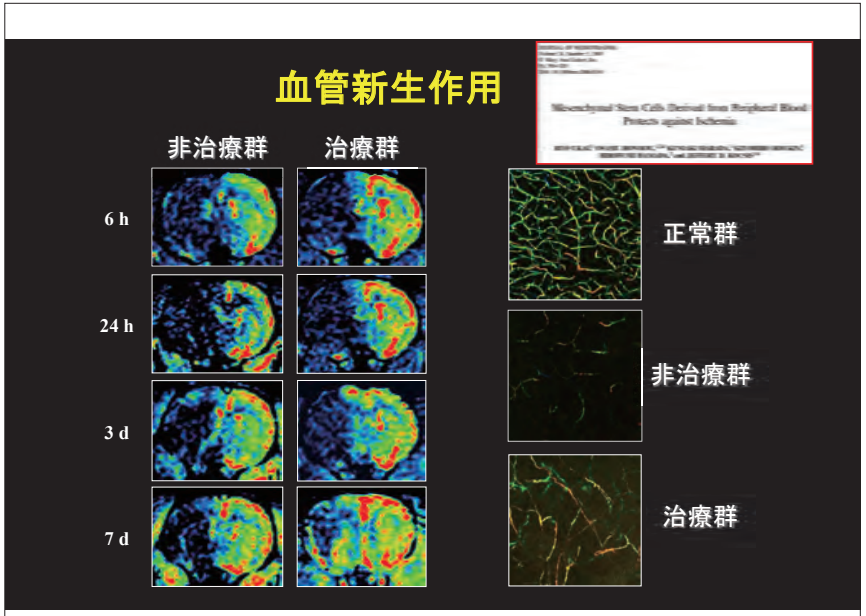
＊血管新生

＊BBB修復

＊再有髄化

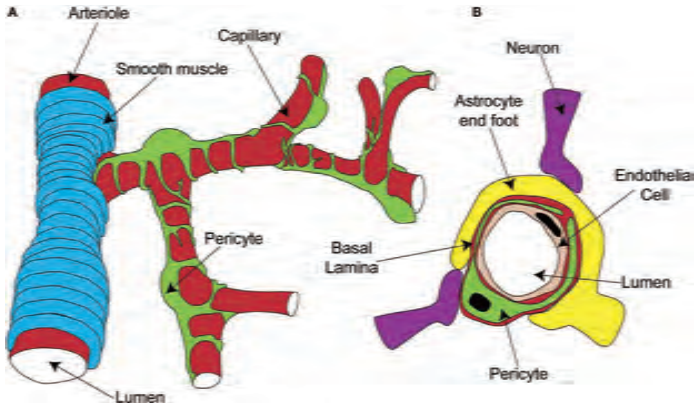
50

25



26

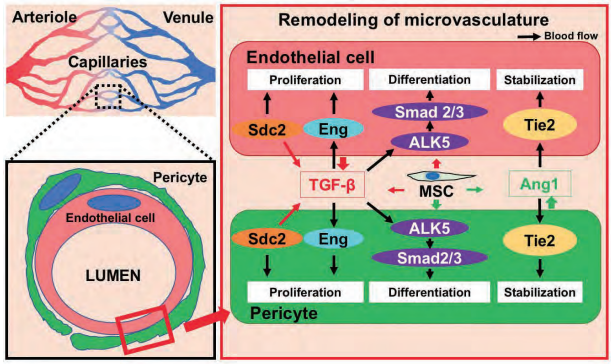
Pericyte / Endothelial cell



Hamilton NB, Attwell D, Hall CN. Pericyte-mediated regulation of capillary diameter: a component of neurovascular coupling in health and disease. *Frontiers in neuroenergetics*. 2010;2.

54

27



28

後期の反応

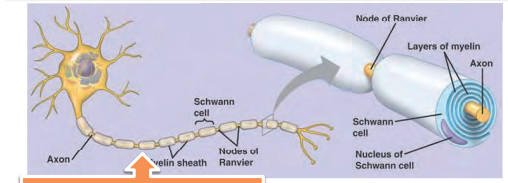
＊局所の神経再生

＊中枢神経系全体の可塑性亢進

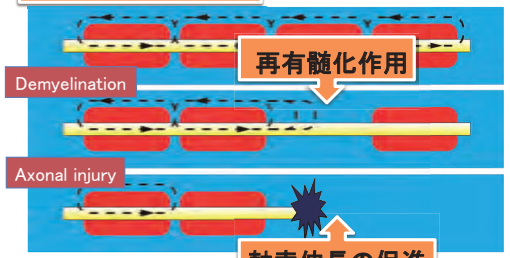
63

29

神経再生メカニズム

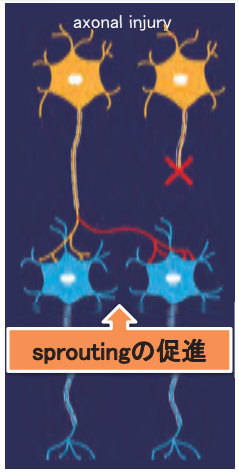


神経栄養・保護作用



再有髄化作用

軸索伸長の促進



sproutingの促進

64

30

脳の可塑性を促進する？

BRAIN RESEARCH 1497 (2013) 15–22

Available online at www.sciencedirect.com

SciVerse ScienceDirect

www.elsevier.com/locate/brainres

ELSEVIER

Research Report

Bilateral cortical hyperactivity detected by fMRI associates with improved motor function following intravenous infusion of mesenchymal stem cells in a rat stroke model

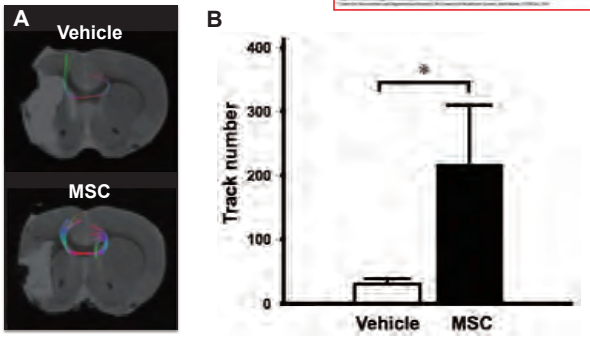
Junpei Suzuki[a,b], Masanori Sasaki[c,d,e,*], Kuniaki Harada[a], Michio Bando[a], Yuko Kataoka[c], Rie Onodera[c], Takeshi Mikami[b], Masahiko Wanibuchi[b], Nobuhiro Mikuni[b], Jeffery D. Kocsis[d,e], Osamu Honmou[c,d,e]

[a]Division of Radiology, Sapporo Medical University Hospital, Sapporo 060-8556, Japan
[b]Department of Neurosurgery, Sapporo Medical University School of Medicine, Sapporo 060-8556, Japan
[c]Department of Neural Regenerative Medicine, Research Institute for Frontier Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine, Sapporo, Hokkaido 060-8556, Japan
[d]Department of Neurology, Yale University School of Medicine, New Haven, CT 06510, USA
[e]Center for Neuroscience and Regeneration Research, VA Connecticut Healthcare System, West Haven, CT 06516, USA

67

31

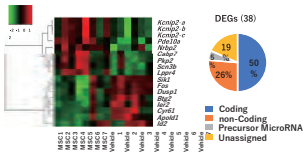
反対側の脳との神経連絡



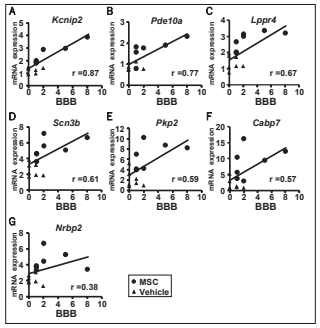
69

32

脊髄損傷で脳が再生



Intravenous Infusion of Mesenchymal Stem Cells Alters Motor Cortex Gene Expression in a Rat Model of Acute Spinal Cord Injury



71

33

慢性期脳梗塞への治療効果

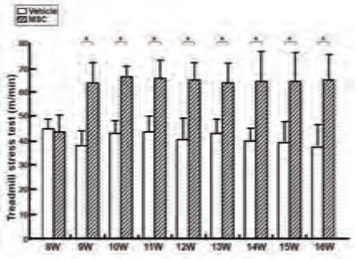
JNS

LABORATORY INVESTIGATION

Intravenous infusion of mesenchymal stem cells promotes functional recovery in a rat model of chronic cerebral infarction

Takahiro Namioka, MD, PhD,[1] Ai Namioka, MD, PhD,[1] Masanori Sasaki, MD, PhD,[1-3] Yuko Kataoka-Sasaki, MD, PhD,[1] Shinichi Oka, MD, PhD,[1] Masahito Nakazaki, MD, PhD,[1] Rie Onodera, PhD,[1] Junpei Suzuki, PhD,[1] Yuichi Sasaki, PT, PhD,[1] Hiroshi Nagahama, PhD,[1] Jeffery D. Kocsis, PhD,[2,3] and Osamu Honmou, MD, PhD[1-3]

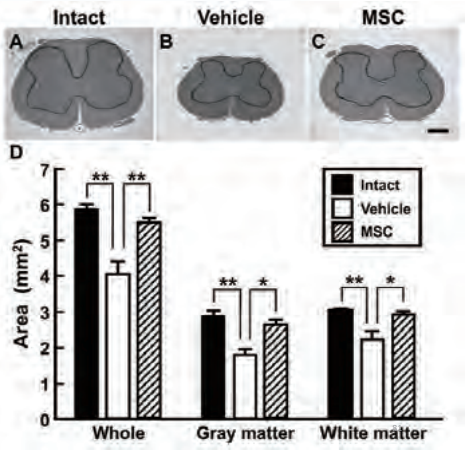
[1]Department of Neural Regenerative Medicine, Research Institute for Frontier Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine, Sapporo, Japan; [2]Department of Neurology, Yale University School of Medicine, New Haven; and [3]Center for Neuroscience and Regeneration Research, VA Connecticut Healthcare System, West Haven, Connecticut



75

34

脊髄梗塞への効果



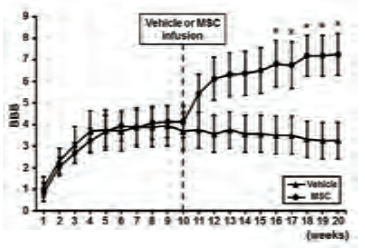
35

慢性期脊髄損傷への治療効果

INTRAVENOUS INFUSION OF MESENCHYMAL STEM CELLS PROMOTES FUNCTIONAL RECOVERY IN A MODEL OF CHRONIC SPINAL CORD INJURY

TOMONORI MORITA,[a,c] MASANORI SASAKI,[a,c,d,e] YUKO KATAOKA-SASAKI,[a] MASAHITO NAKAZAKI,[a] HIROSHI NAGAHAMA,[a] SHINICHI OKA,[a] TSUTOMU OSHIGIRI,[a] TSUNEO TAKEBAYASHI,[a] TOSHIHIKO YAMASHITA,[a] JEFFERY D. KOCSIS[c,d] AND OSAMU HONMOU[a,c,d]

Neuroscience 335 (2016) 221–231



82

36

認知症の脳への効果

アミロイド仮説？ ⇒ 新たな治療戦略

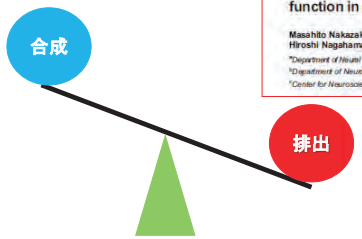
NEUROSCIENCE
RESEARCH ARTICLE

Masahito Nakazaki et al. / Neuroscience 408 (2019) 361–377

Intravenous infusion of mesenchymal stem cells improves impaired cognitive function in a cerebral small vessel disease model

Masahito Nakazaki,[a,b,c] Masanori Sasaki,[a,b,c] Yuko Kataoka-Sasaki,[a] Shinichi Oka,[a] Junpei Suzuki,[a] Yuichi Sasaki,[a] Hiroshi Nagahama,[a] Kazuo Hashi,[a] Jeffery D. Kocsis[b,c] and Osamu Honmou[a,b,c]

[a]Department of Neural Regenerative Medicine, Research Institute for Frontier Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine, Sapporo, 060-8556, Japan
[b]Department of Neurology, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, 06510, USA
[c]Center for Neuroscience and Regeneration Research, VA Connecticut Healthcare System, West Haven, CT, 06516, USA



87

37

89

38

iPS細胞を用いたパーキンソン病治療

CiRA　　高橋　淳　　京都大学

1

Induced Pluripotent Stem Cells

人工多能性幹細胞

皮膚の線維芽細胞

Oct3/4　Sox2

Retrovirus

Klf4　c-Myc

iPS 細胞

マウスiPS細胞　2006
ヒトiPS細胞　2007

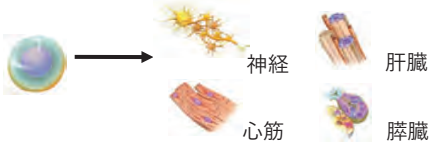
山中伸弥　博士

2

iPS細胞の性質

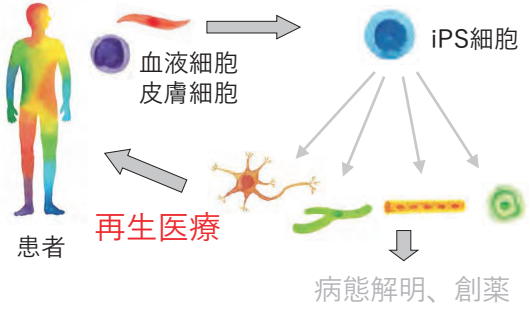
自己複製：どんどん増える

多能性：あらゆる細胞になる

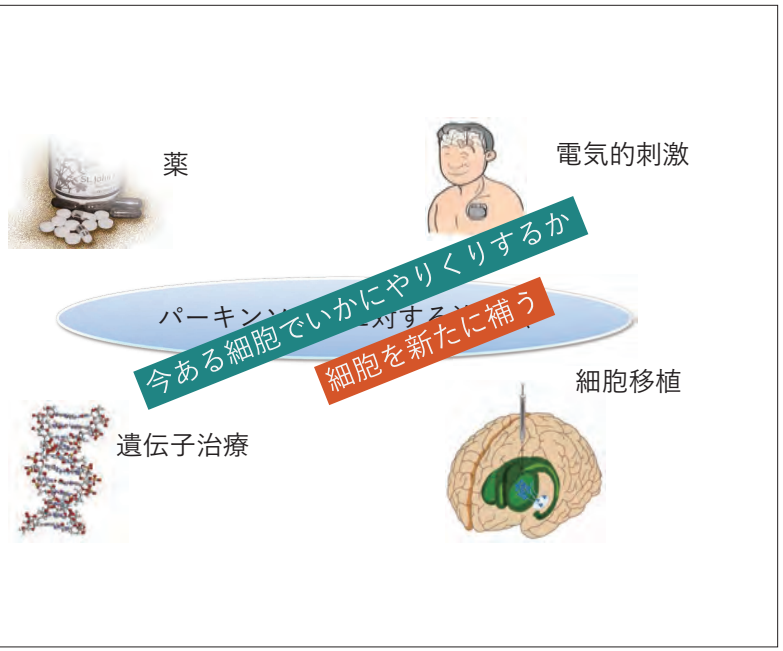


3

iPS細胞の臨床応用



4

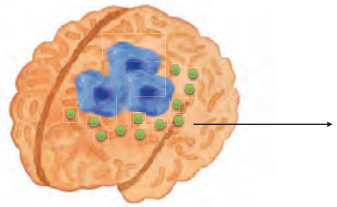


5

細胞移植の作用機序

1）サイトカイン効果

・移植細胞は長期生存しない
・神経細胞保護、炎症抑制



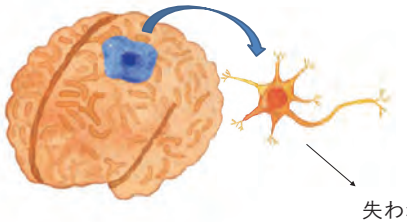
分泌物質を同定し
薬物治療へ

6

細胞移植の作用機序

2）細胞補充

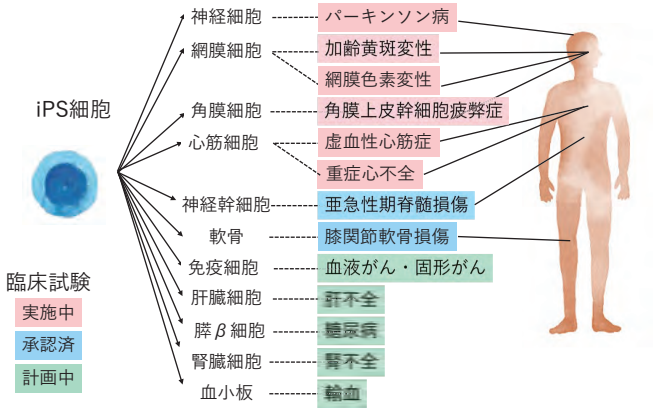
・移植細胞は長期生存する（生涯）
・失われた細胞の代わりにその細胞の機能を発揮



失われた細胞を補充

7

iPS細胞ストックを使う再生医療



8

「死の谷」を超えるには？

1．科学的根拠

2．非臨床研究

3．治験

9

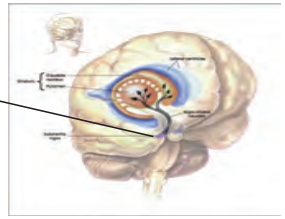
1．科学的根拠

移植細胞の作用機序

10

パーキンソン病とは？

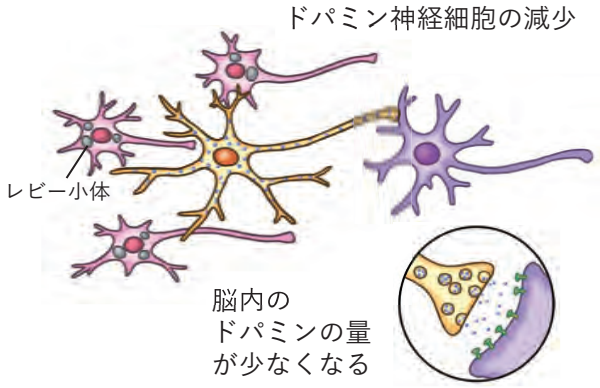
中脳黒質の
ドパミン神経細胞
が進行性に脱落すること
により、手足のふるえや
こわばり、運動低下など
が生じる疾患。



多くは50歳以降に発症し、
日本には約16万人の患者
さんがいると言われる。

11

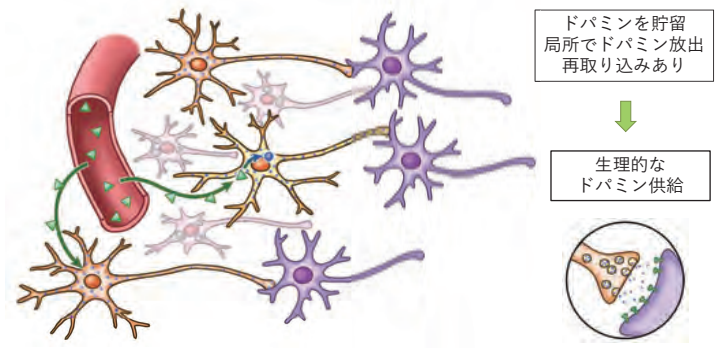
パーキンソン病になると…



12

ドパミン神経細胞移植

移植された細胞は脳内でドパミン神経細胞として働く



ドパミンを貯留
局所でドパミン放出
再取り込みあり

⬇

生理的な
ドパミン供給

L-ドパからのドパミン合成を助ける

13

1）どのようにドパミン神経細胞を誘導するか？

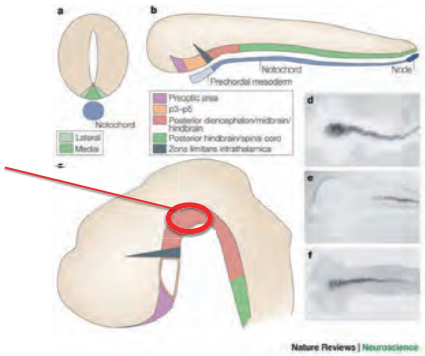
土井　大輔　　Stem Cell Reports 2014

14

中脳ドパミン神経細胞の発生

中脳 floor plate
から発生

Ono et al. Development 2007

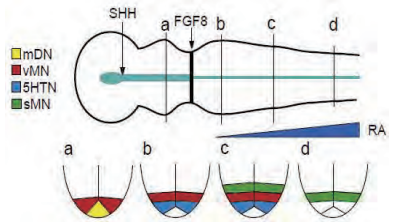


Marysia Placzek & James Briscoe
Nature Reviews Neuroscience **6**, 230-240 (March 2005)

15

中脳ドパミン神経細胞の誘導

mesencephalic dopamine neurons
visceral motor neurons
serotonergic neurons
somatic motor neurons



Panman et al., Cell Stem Cell 2011

神経誘導　　中脳化　　腹側化

ESC
iPSC
→
神経幹細胞
→
中脳細胞
→
中脳腹側細胞

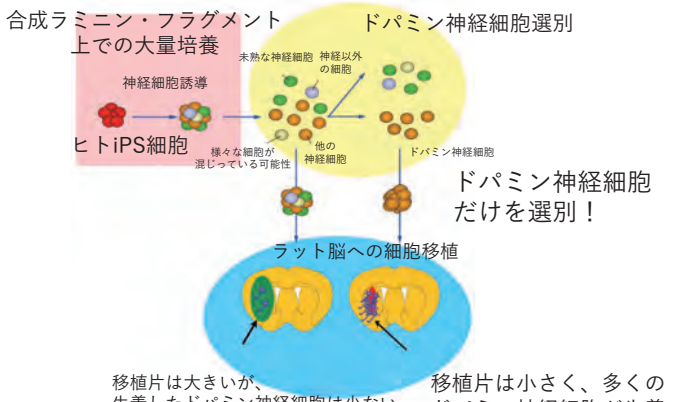
BMP inhibitor
Nodal/Activin inhibitor

FGF8
Wnts

Shh

16

ドパミン神経前駆細胞の製造法



Doi et al., Stem Cell Reports 2014

17

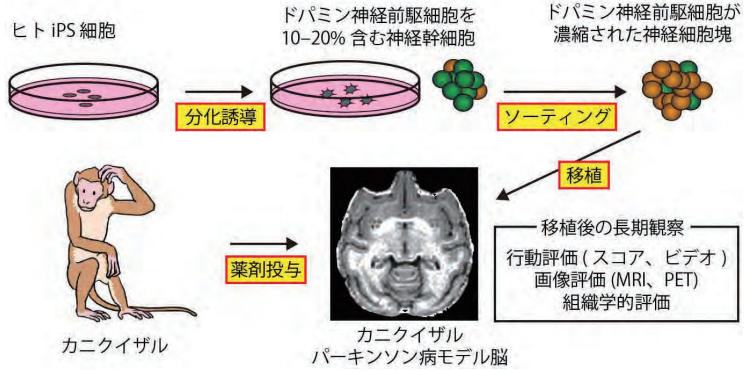
2）霊長類モデルで機能するか？

カニクイザルは大きなマウスではなく、小さなヒト。
単なるスケールアップではなく、臨床試験のシミュレーション

菊地哲広　Nature 2017

18

カニクイザルPDモデルへの移植

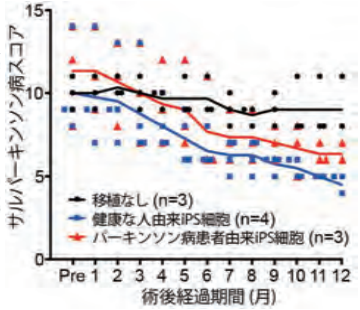


Kikuchi et al., Nature 2017

19

神経学的スコアの改善

状態・行為	PDスコア(スコアが高いほどPDの症状が強い)
顔の表情	ふつう, 0; やや減少, 1; 減少, 2; なし, 3
周囲を見渡す動作	ふつう, 0; やや減少, 1; 減少, 2; なし, 3
自発運動	ふつう, 0; やや減少, 1; 減少, 2; なし, 3
刺激に対する反応	ふつう, 0; やや減少, 1; 減少, 2; なし, 3
ふるえ	なし, 0; 穏やか(断続的), 1; 控えめ, 2; 顕著, 3
姿勢の不安定さ	ふつう, 0; 不自然, 1; 頻繁に倒れる, 2; 動作なし, 3
歩行	ふつう, 0; やや減少, 1; 減少, 2; 歩行なし, 3
合計	0–21

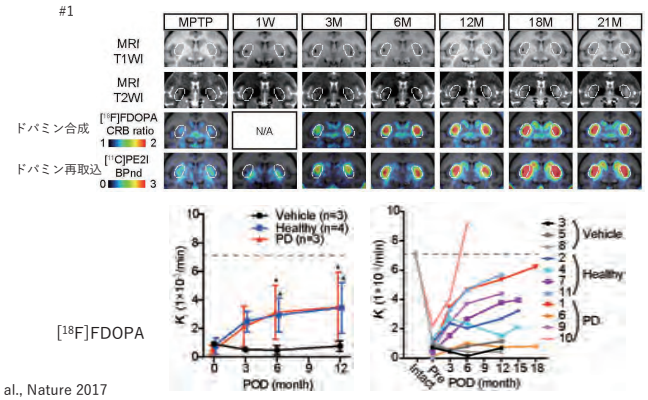


Kikuchi et al., Nature 2017

20

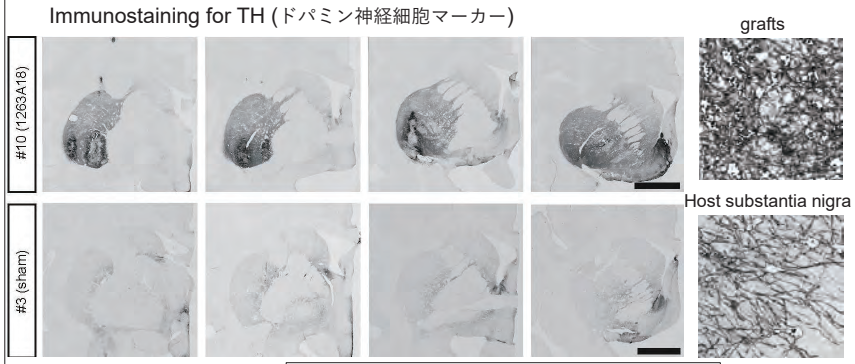
移植細胞によるドパミン合成：PET study

（理研CLST　尾上先生、林先生らとの共同研究）



Kikuchi et al., Nature 2017

ドパミン神経の生着

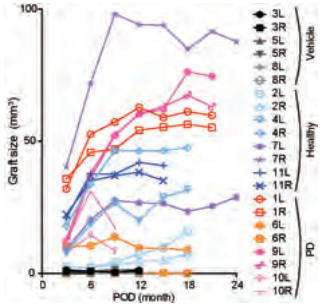


average # of TH⁺ cells = 64,000 / hemisphere
(ca 130,000/ monkey)

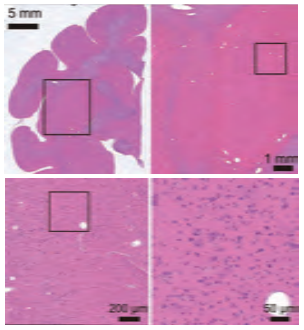
(Kikuchi et al., Nature 2017)

グラフトサイズの変化と組織学的所見

MRIにおけるhyper intensity area



細胞の移動や周囲の浮腫などを含む。



最大2年間の経過観察で
悪性所見なし。

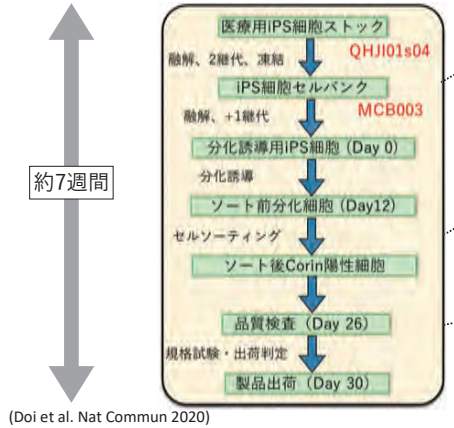
Kikuchi et al., Nature 2017

2．非臨床試験

臨床株での安全性・有効性確認
品質管理基準

土井　大輔　Nat Commun 2020

ヒトiPS細胞由来ドパミン神経前駆細胞製剤の製造工程



iPS細胞セルバンクの評価
- コロニーの形態
- 生細胞数、生存率
- 表面抗原（iPS細胞）
- 遺伝子検査
- 汚染検査（無菌、マイコプラズマ、エンドトキシン、ウイルス）

分化細胞の評価（工程管理）
- 細胞数計測
- 汚染検査（無菌、マイコプラズマ）
- 未分化細胞の残存
- Corin陽性細胞の発現率、純度

規格試験
- 生存率
- 表面抗原（ドパミン神経前駆細胞）
- 未分化細胞の残存
- 遺伝子検査
- 汚染検査（無菌、マイコプラズマ、エンドトキシン、ウイルス）

(Doi et al. Nat Commun 2020)

25

品質規格試験（最終製品）

- 有効細胞成分 =
  ドパミン神経前駆細胞
- 目的外細胞成分 =
  未分化iPS細胞
  神経幹細胞
  形質転換細胞
- 癌関連遺伝子の異常なし:
  COSMIC ver.83 (723 genes)
  厚労省リスト (236 genes)
- プラスミド残存なし
- 無菌、ウイルスフリー

試験項目	試験方法	評価対象	規格／判定基準
生存率	フローサイトメトリー	生細胞の割合	>90%
ドパミン神経前駆細胞マーカー		FOXA2/TUJ1	共陽性細胞>80%

試験項目	試験方法	評価対象	規格／判定基準
未分化マーカー	Taqman qPCR	POU5F1, LIN28	発現量が未分化iPS細胞と比較して1/100以下であること
	フローサイトメトリー	OCT3/4, TRA-2-49/6E	共陽性細胞＜0.1%
初期神経マーカー	フローサイトメトリー	SOX1/PAX6	共陽性細胞＜0.1%

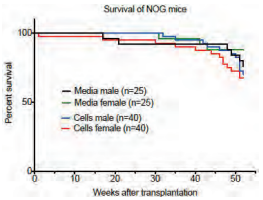
試験項目	試験方法	評価対象	規格／判定基準
汚染検査	JP17 メンブレンフィルター法	無菌試験	検出されないこと
	JP17 C法（PCR）	マイコプラズマ	検出されないこと
	JP17 比濁法	エンドトキシン	≤1 EU/mL（暫定値）

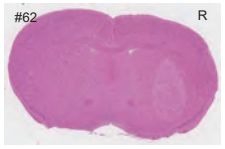
(Doi et al. Nat Commun 2020)

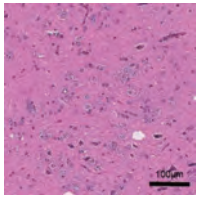
26

in vivo 試験（GLP 施設）

目的	造腫瘍性試験 毒性試験 分布試験
宿主	NOGマウス
投与部位	脳（線条体）
投与量	2×10^5 細胞 （最大投与量）
陽性対照	設定なし
匹数	n=130
観察期間	生涯観察（52週）
評価項目	脳及び全身の 組織学的評価 （HE染色、免疫染色）







腫瘍性増殖なし
悪性所見なし
他臓器への毒性・転移なし
移植片に起因する死亡なし

(Doi et al. Nat Commun 2020)

27

3．治　験

合理的なデザインとエンドポイント

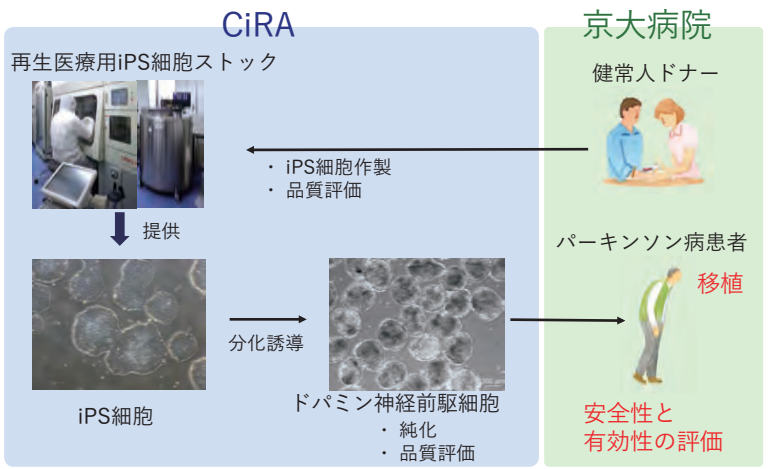
28

臨床試験（治験）

パーキンソン病に対するヒトiPS 細胞由来ドパミン神経前駆細胞の細胞移植による安全性及び有効性を検討する医師主導治験(第 Ⅰ/Ⅱ相)

2018年8月1日：患者募集開始
2018年10月　：第１例目手術（片側）
2019年：第1例目（対側）、2，3例目（2例目からは両側）
2020年：第4例目

29



30

治験デザイン概要

- ✓ 単施設（京都大学医学部附属病院）
- ✓ 非盲験
- ✓ 非対照（術前 vs. 術後比較）
- ✓ 7症例（ただし1例目は、片側ずつ）
- ✓ 観察期間は術後24か月

31

適格基準

対象疾患：パーキンソン病

主な選択基準：
1）パーキンソン病である
2）薬物での症状コントロールが不良である
3）同意取得時の年齢が50才以上70才未満である
4）罹病期間が5年以上である
5）オン時のHoehn&Yahr重症度分類がstage Ⅰ～Ⅲ
6）オフ時のHoehn&Yahr重症度分類がstageⅢ～Ⅴ
7）投薬中止後のL-ドパ反応性が30%以上である

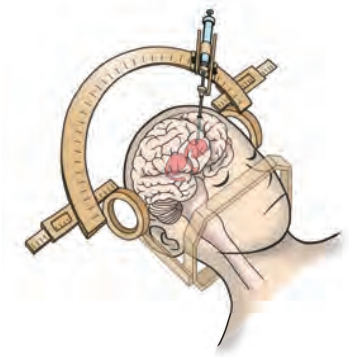
主な除外基準：
1）精神疾患や認知症、重篤な合併症がある
2）パーキンソン病に対する外科治療を受けている

Copyright (c) 2003-2012 Pfizer Japan Inc. All rights reserved

32

定位的脳手術による細胞移植

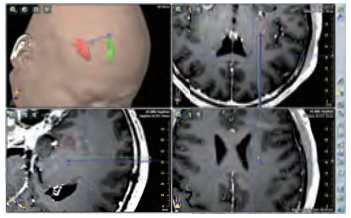
Leksell 定位脳手術装置



全身麻酔下に両側穿頭術を行う

左右の被殻に、合計約500万個あるいは1000万個の細胞を移植

タクロリムス（免疫抑制剤）を1年間投与



33

手術内容

1つの刺入経路ごとに
細胞塊(sphere)を装着して注入

3本の刺入経路を用い、1つの刺入経路あたり
2mm間隔で4～8か所ずつ合計約250/500万個の細胞を移植（両側で約500/1000万個）

34

評価項目

<主要評価項目>

1) 有害事象の発現頻度と程度
2) 移植後24ヶ月における脳内の移植片増大の有無

<副次評価項目>

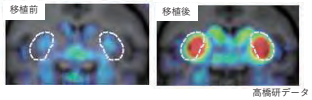
1) MDS-UPDRS
2) 一日平均オン時間、オフ時間
3) Hoehn & Yahr重症度
4) PDQ-39スコア
5) EQ-5D-5L　　など

35

PETによる移植細胞・免疫反応の評価

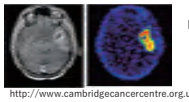
PET (Positron Emission Tomography)

[^{18}F]FDOPA
ドパミン合成を検知
移植細胞の生着、成熟、機能発現を評価

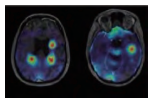


高橋研データ

[^{18}F]FLT
細胞増殖能を検知
移植細胞の異常増殖、腫瘍化の有無判定に有効


FLTによる脳腫瘍の評価
左：MRI
右：PET
http://www.cambridgecancercentre.org.uk/users/fia20

[^{18}F]GE180
炎症によるミクログリアの活性化を検知
移植後の拒絶反応や神経炎症の有無判定に有効


多発性硬化症患者でのGE180 PET
(Vomacka らEJNMMI Res. 2017)

36

細胞を中心とした新しい治療戦略

薬物治療
遺伝子治療 ⟷ 細胞

Cell-based Therapy

リハビリテーション
医療機器

37

ま と め

1．そもそも「治る」とは「自己修復」である

2．iPS細胞によって自己修復が可能になった

3．「死の谷」を超えるには

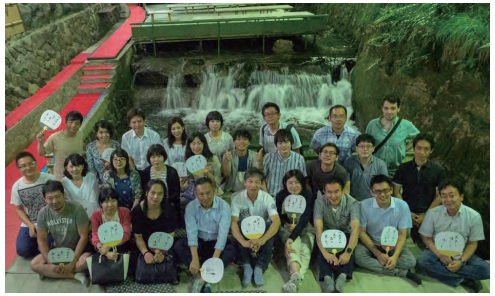
・科学的根拠（基礎研究）
・非臨床研究（応用研究）
・臨床試験（治験）← 今ここ

38

謝 辞

京都大学, 京都
森実飛鳥, 土井大輔, 菊地哲広
坂口秀哉, 佐俣文平, 孫谷弘明
吉田賢司, 平松里恵, 高橋秀明
菅尾祐輔, 窪田 慶, 山嵜絵海
中村仁美, 志賀令奈
CiRA(高橋淳ラボ)

山中伸弥, 高橋和利, 中川誠人,
沖田圭介, 堀田秋津 *CiRA*
高橋良輔, 澤本伸克 *神経内科*
宮本 享, 菊池隆幸 *脳神経外科*



理化学研究所, 神戸
笹井芳樹 *CDB* 尾上浩隆, 林 拓也, 水間 広, 高良沙幸 *CLST*

関口清俊 *大阪大学*, 尾野雄一 *KAN研究所*
椎名 隆 *東海大学*, 小笠原一誠 *滋賀医科大学*

国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
Japan Agency for Medical Research and Development

39

謝 辞

KUHP
脳神経内科、脳神経外科、放射線診断科
臨床研究総合センター(iACT)

治験にご協力いただいた患者さん

国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
Japan Agency for Medical Research and Development

大日本住友製薬
臨床用細胞製造

HITACHI
Inspire the Next
自動培養装置

東和薬品
免疫抑制剤（タクロリムス）

TOP
細胞移植用医療機器

medi+physics
PET 検査薬

KAN RESEARCH INSTITUTE, INC.
抗CORIN抗体開発

CRFiT
非臨床研究
細胞調製施設

玉井化成
JMS
細胞搬送容器

SNBL
造腫瘍性試験
一般毒性試験
奇形腫形成能評価試験

40

第3回学術推進会議
513・2021

肝硬変症に対する再生医療の開発
ー間葉系幹細胞、再生誘導剤、Exosomeー

寺井崇二

新潟大学大学院医歯学総合研究科　消化器内科学分野
E-mail: terais@med.niigata-u.ac.jp
NIIGATA UNIVERSITY

1

COI 開示（2018ー2020）
発表者：寺井崇二

発表に関連し、開示すべきCOI関係にある企業などとして、

①顧問：	なし
②株保有・利益：	なし
③特許使用料：	なし
④講演料：	ギリアード、あすか製薬、MSD、大塚製薬、第一三共、武田薬品
⑤原稿料：	なし
⑥受託研究・共同研究費：	インターステム、ロート製薬、あすか製薬、ツムラ、カイオムバイオサイエンス BioMimetics Sympathies, Inc.、日本製薬、シスメックス、東ソー、サンアロー、ステムリム、塩野義製薬、興和、アボット、東和薬品
⑦奨学寄付金：	AbbVie、大日本住友、武田薬品、日本化薬、大塚製薬、エーザイ、EAファーマ ボストンサイエンス
⑧寄付講座所属：	なし
⑨贈答品などの報酬：	なし

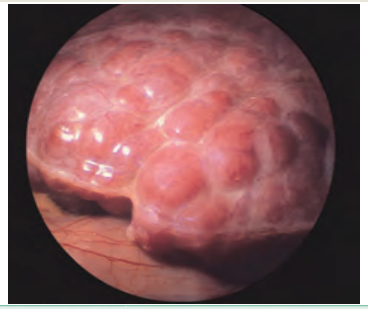
出典のないスライドは演者作成

2

肝硬変症では肝再生が低下する

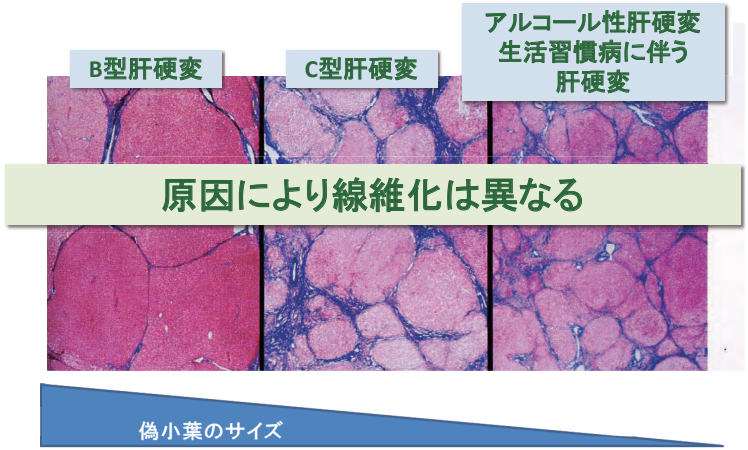
The Microenvironment in Hepatocyte Regeneration and Function in Rats With Advanced Cirrhosis

Liping Liu,[1]* Govardhana Rao Yannam,[1]* Taichiro Nishikawa,[2] Toshiyuki Yamamoto,[1] Hesham Basma,[1] Ryotaro Ito,[2] Masaki Nagaya,[2] Joyeeta Dutta-Moscato,[3] Donna B. Stolz,[4] Fenghai Duan,[5] Klaus H. Kaestner,[6] Yoram Vodovotz,[3] Alejandro Soto-Gutierrez,[2] and Ira J. Fox[2]



3

肝硬変の成因により、肝線維化の形態は異なる

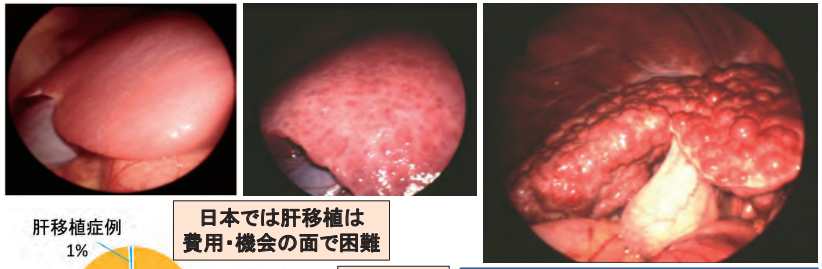


4

肝硬変に対する線維化改善療法の開発の必要性

肝線維化が進行しないうちに治療することが重要な戦略

再生能 ⟶ 医療費



肝移植症例 1%

非代償性肝硬変患者 4万人

治療待機中 **99%**

日本では肝移植は費用・機会の面で困難

Child-Pugh grade　A　B　C

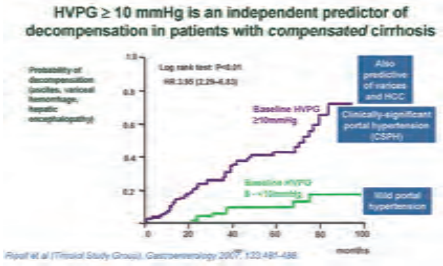
薬

医療費が低額な段階で治癒を促進させることが重要

5

代償性肝硬変から非代償性へ

HVPG（hepatic venous pressure gradient）＞10㎜Hg以上は肝硬変



肝硬変において肝線維化は進行性であり代償性肝硬変症は非代償性肝硬変に進行する

新規の肝線維化改善療法は肝硬変の予後を改善する

線維化改善により、非代償性肝硬変へ進行するリスクや、発癌リスクを低減

非代償性肝硬変に対する合併症治療の医療費削減
発癌リスクの低下は、高額な肝癌診療費の削減
繰り返しの外来検査費用や入院費の減少につながる

6

寺井が関わってきた肝硬変症に対する再生療法開発の時間軸

2000年　2003年　2015年　2017年7月　2020年

山口大学

臨床研究　肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法　全身麻酔　肝線維化の改善、引き続く肝再生誘導 肝機能の改善

2003年 11月14日

臨床研究　肝硬変症に対する培養自己骨髄由来間葉系幹細胞(MSC)投与療法　局所麻酔 細胞培養に3週間

肝硬変の線維化改善、再生の両方の促進療法

新潟大学

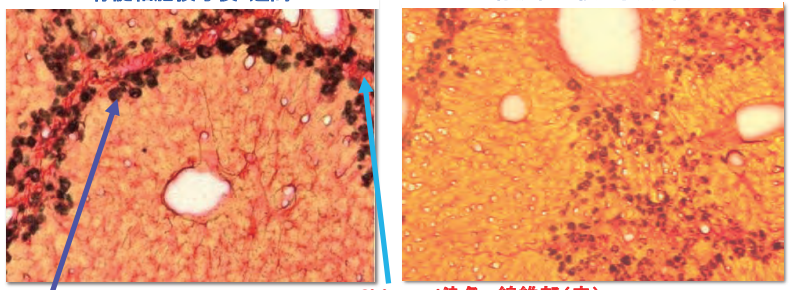
企業治験　肝硬変症に対する他家脂肪組織由来間葉系幹細胞(MSC)投与療法 Phase I,II

2017年　解凍から投与まで20分

7

末梢血管から投与した骨髄細胞の局在と肝線維化の改善

骨髄細胞投与後2週間　骨髄細胞投与後4週間



Sirius red染色　線維部（赤）

骨髄細胞

骨髄単核球細胞を末梢血管より投与 ⟶ 肝線維部に浸潤しMMP-9を発現 ⟶ 線維を溶解

Sakaida I, Terai S et al. *Hepatology 2004*

8

自己骨髄細胞投与療法　臨床研究の対象患者・方法
ABMi（Autologous Bone Marrow Cells *infusion*）療法

非代償性肝硬変症患者

非代償性肝硬変症
総ビリルビン値 <3.0 mg/dl,
血小板値は5万以上
肝細胞癌がない
心肺機能良好
（全身麻酔可能）

2003年11月14日開始

1. 診断と治療方針の決定（適応者の決定）
全身麻酔
2. 腸骨より400ml 自己骨髄液の採取
3. 骨髄細胞の洗浄・収集・検査
4. 単核球を投与（造血系・間葉系細胞が含まれる）

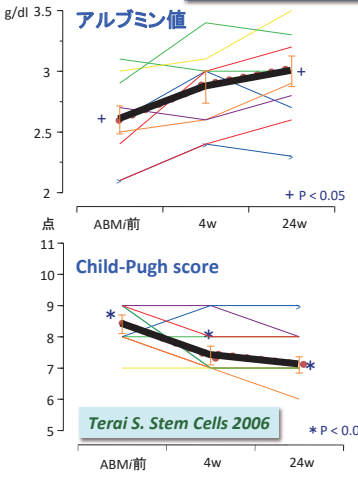
点滴2時間（治療1日）（非培養）

Terai S. *Stem Cells 2006*

9

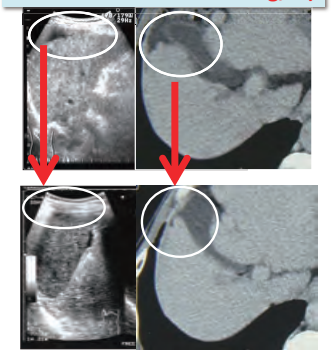
自己骨髄細胞投与療法(ABMi療法)による肝硬変治療

62 症例（国内42例、海外20例）実施（合併症なし）



Terai S. *Stem Cells 2006*

ヒト治療前（アルブミン2.7 g/dl）



腹水消失　CTで肝再生確認

治療後　肝臓が柔らかくなり肝機能改善
術後16年（アルブミン3.8 g/dl）

10

自己骨髄細胞投与療法の多施設臨床研究

20 例　HBV related LC
Kim JK, Han KH *et al.*
Cell transplantation 2010

6 例　アルコール性　LC
Saito T, Kawata S *et al.*
Stem cell & Development 2011

5 例　HIV + HCV related LC
国立国際医療研究センター

10例　生活習慣病
沖縄ハートライフ病院
佐久川　廣　先生

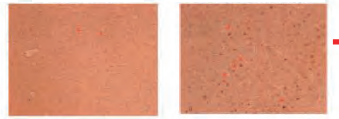
11

自己骨髄細胞投与による硬変肝の反応

自己骨髄細胞
（間葉系幹細胞、単球、マクロファージ）

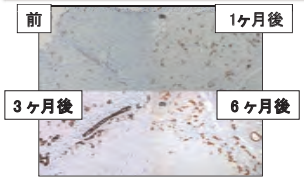
血清G-CSF, IL-1 betaの低下
Mizunaga Y, Terai S et al.
Cell transplantation 2012

PCNA positive cell increase
肝細胞の増殖



Terai S. Stem Cells 2006

CK7陽性肝前駆細胞の活性化



Kim JK, Terai S et al.
Cell transplantation 2010

肝機能の改善

12

臨床研究より得たOne Proof
骨髄細胞投与による肝硬変の修復再生

線維化改善 → 肝再生

線維化を
抑制・改善する治療

肝細胞からの肝再生

肝幹細胞・前駆細胞
からの肝再生

13

2015年1月　新潟大学にて新たにスタート

なぜABMi療法は有効か？

どの細胞が有効か？

他家由来間葉系幹細胞を
用いた再生医療へ！

産業化、普遍化

Division of Gastroenterology and Hepatology,
Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata University

14

脂肪組織由来
間葉系幹細胞（ADR001）は肝線維・炎症の改善効果を持つ

間葉系幹細胞
Mesenchymal stem cells
(MSCs)= ADR001

骨髄ばかりでなく脂肪組織
臍帯組織など医療廃棄物からも
取れ低抗原性で他家細胞も
用いることが可能

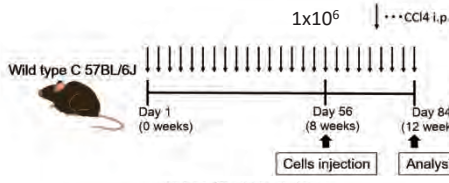
Cytokines, Chemokines, Growth factors, Exosomes

抗炎症　血管新生　抗酸化　線維化改善

Division of Gastroenterology and Hepatology,
Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata University

15

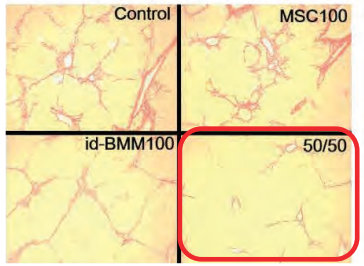
In vivo study 投与細胞による線維量の減少



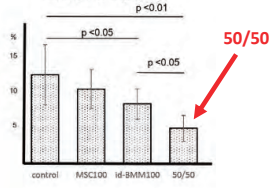
①Control群
②MSC単独（MSC100）
③macrophage単独（id-BMM100）
④MSC+Macrophage1：1（50/50）

線維量と肝胆道系酵素を解析

Sirius Red Staining



Sirius Red (%)



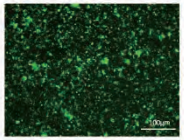
（Mean±SD; Student t test; n=12 per group）

50/50混合投与群で、最も線維量が減少

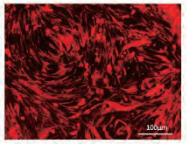
16

MSCとマクロファージ投与後の動態観察

GFP (+) id-BMM（マクロファージ）



Cell injection from tail vein



DsRed (+)MSC

CCl4 liver-damaged mice

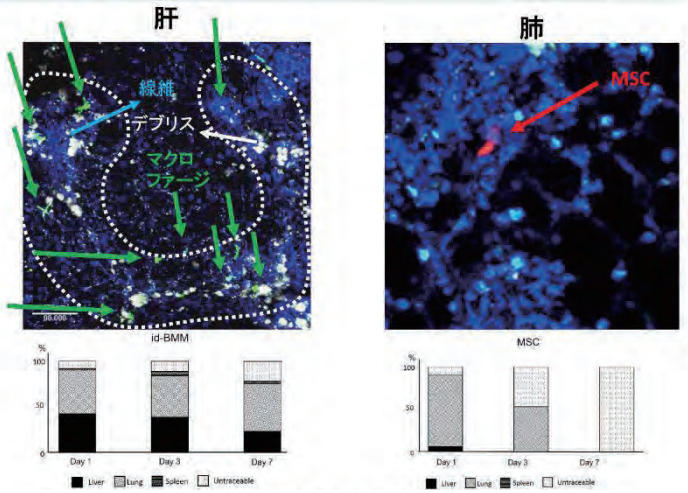
二光子励起顕微鏡による
ライブイメージング

大阪大学　石井教授
菊田先生

緑のマクロファージ、赤のMSCを用いて二光子励起顕微鏡で肝・肺・脾を観察

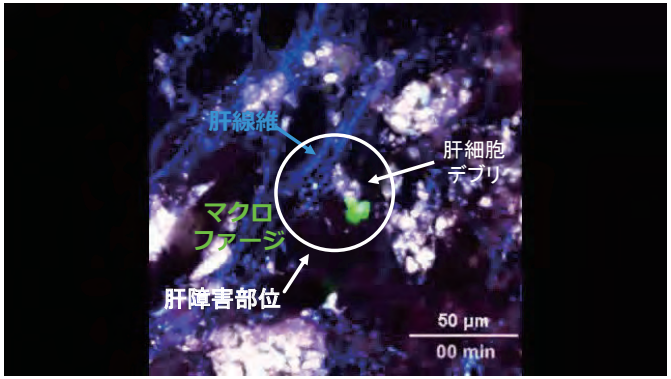
17

MSCとマクロファージの肝臓、肺、脾臓での分布



マクロファージは1-7日目まで肝臓の障害部と肺に居続ける。
一方、MSCは肺に初期に多く行くが7日間のうちに多くが消失していく。

投与マクロファージの障害部での活性化・肝線維化改善

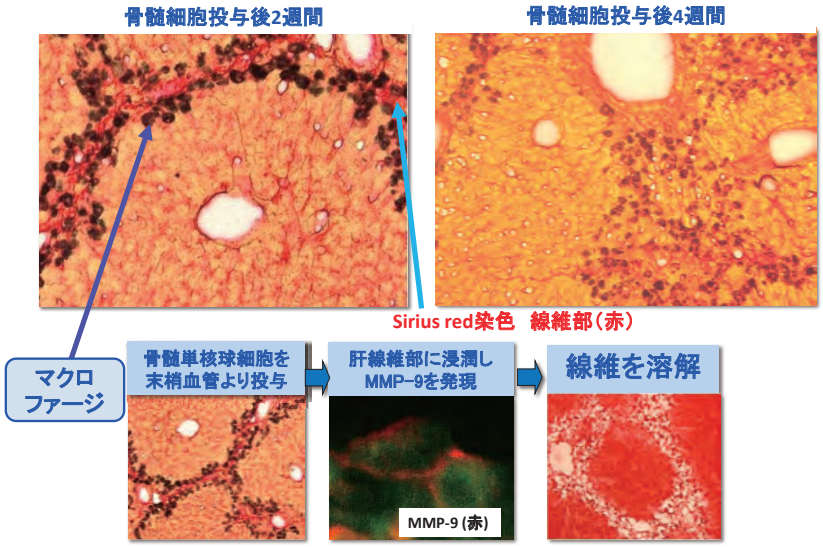


青：肝線維　緑：マクロファージ

Watanabe, Y et al., Stem Cells Transl Med, 2018

19

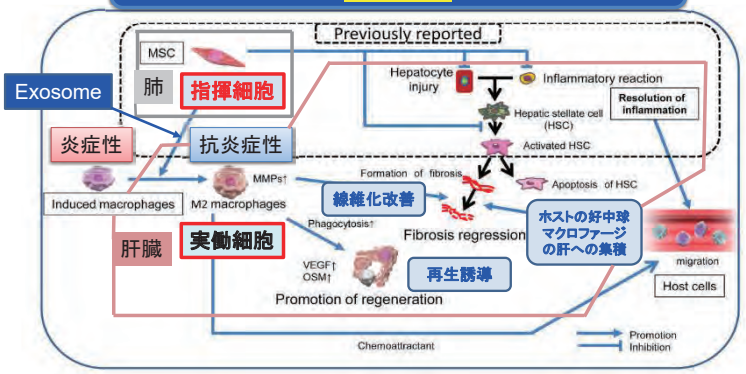
末梢血管から投与した骨髄細胞の局在と肝線維化の改善



Sakaida I, Terai S et al. *Hepatology 2004*

MSCとマクロファージの相互作用（基礎研究）

間葉系幹細胞は炎症、再生の場を制御する
指揮細胞

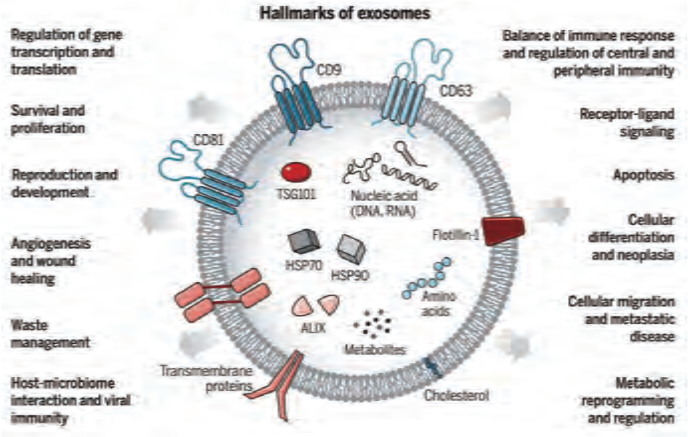


Watanabe Y et al. Stem Cell Translational Medicine 2019 Mar;8(3):271-284

MSCやマクロファージによる治療は線維化改善と再生促進をもたらす。
MSCとマクロファージをつなぐ情報伝達としてエクソソームが重要？

21

Exosome（エクソソーム）



Size：40~160nm (100nm)
Nano technology and imaging

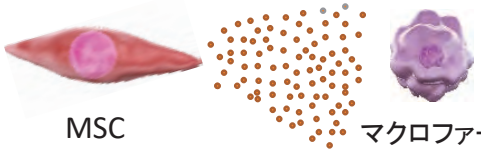
Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes. Science 2020;367.

22

MSC由来エクソソームのマクロファージへの影響

MSC由来エクソソームはマクロファージにどのような効果を与えるか？

指揮細胞　　**実働細胞**



MSC

IFN-γ

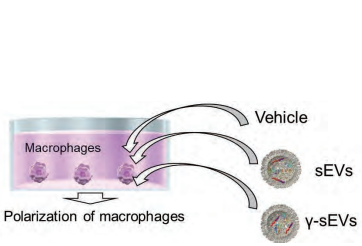
マクロファージ

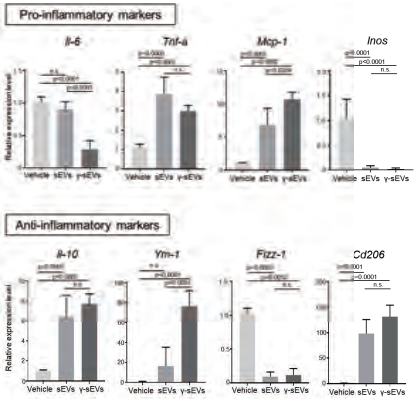
極性への影響？
運動能への影響？
貪食能への影響？

***In vitro*で観察**

23

MSC由来のエクソソームがどのようなときに効果的に抗炎症性マクロファージへ誘導するか？



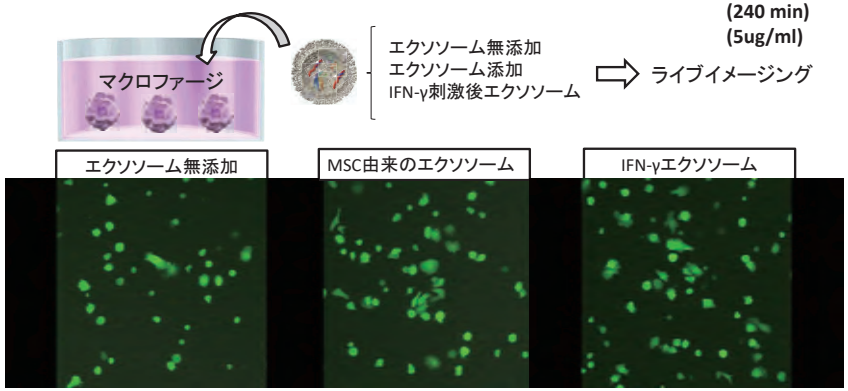


無血清培地
IFNγ刺激　48時間後

IFN-γで刺激後のMSC（ヒト脂肪組織由来）から得たエクソソーム（IFN-γエクソソーム）はマクロファージを抗炎症性へと誘導した。➡運動能は？

24

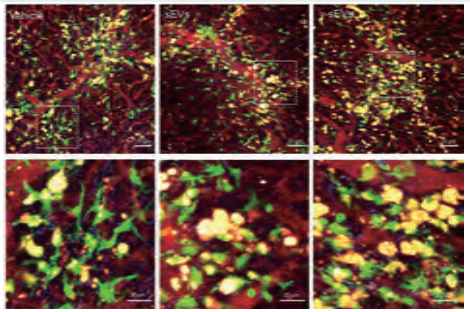
エクソソーム投与後のマクロファージの運動の活性化



エクソソームはマクロファージの運動能も向上させた。
➡貪食能は？

25

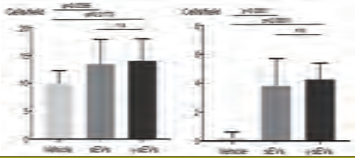
CCl4肝障害（8週投与後）におけるエクソソーム投与後のマクロファージの動態解析



CX$_3$CR1-EGFPマウス
肝外由来マクロファージが
GFPで認識できる

緑: CX$_3$CR1-EGFP陽性細胞
赤: 血管

肝細胞debrisとの関係性

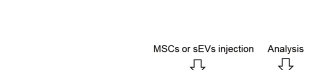


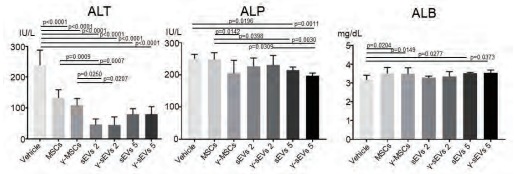
マクロファージの肝外からの遊走

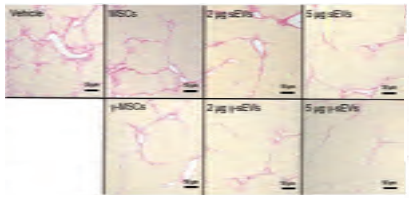
エクソソームを投与するとマクロファージの形態が変わり、多くのマクロファージが肝外からdebrisの周囲に集まってくる。 ➡ 組織修復へとつながるであろう

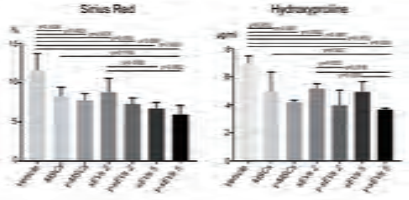
26

エクソソームの治療効果の検証





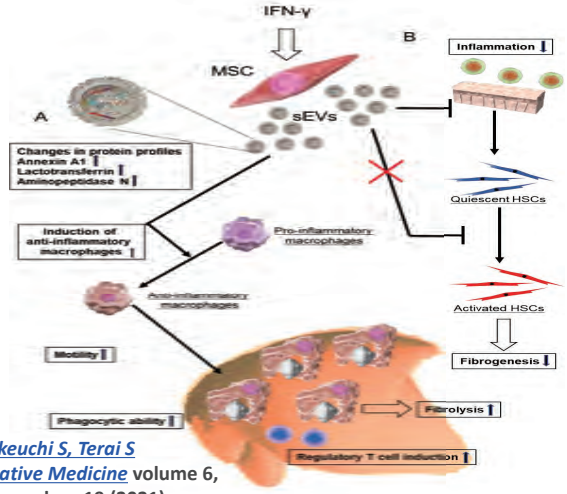




エクソソーム投与群はMSC投与群と同等以上の抗炎症作用を発揮。
IFN-γで刺激したMSCやエクソソーム投与群は高い抗線維化作用を発揮。

27

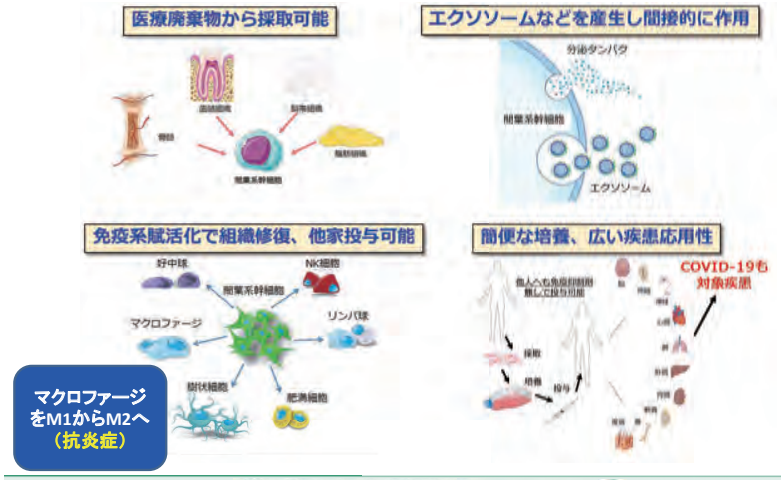
間葉系幹細胞由来エクソソームの肝線維化改善効果のまとめ



Takeuchi S, Terai S
npj Regenerative Medicine volume 6,
Article number: 19 (2021)

28

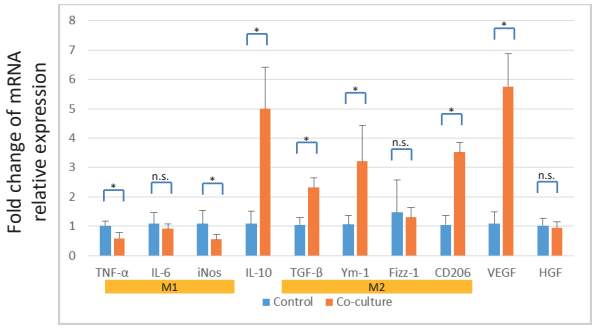
ADR-001（間葉系幹細胞）の特性



29

R-ADSCのマウスマクロファージに対する影響

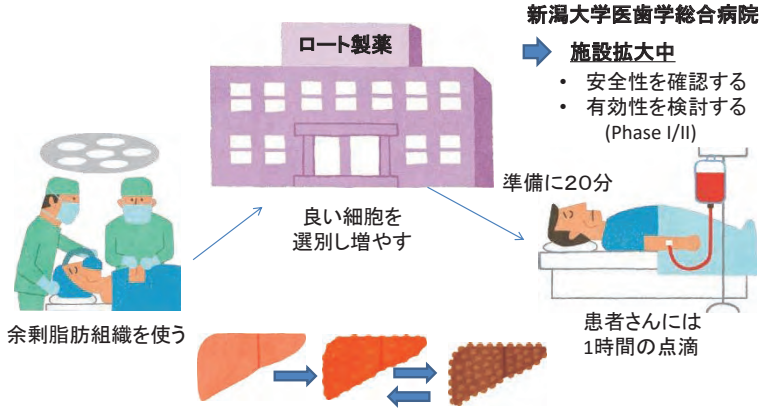
n=8
(Control4, Co-culture4)



hAdMSCと共培養するとMacrophageは M2 (Anti-inflammatory) 方向にshiftした

30

日本初の脂肪組織由来の他家間葉系幹細胞(MSC)を使った肝硬変に対する治験



C型肝炎由来、NASH由来の肝硬変の患者さんで
Child-PughスコアがグレードBに相当する患者さんが対象
On demandに細胞が投与できる→産業化が目指せる

31

肝硬変に対する日本初の他家脂肪組織由来間葉系幹細胞（MSC）の投与（2017年）

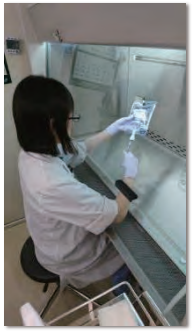
ロート製薬にて培養
増殖、良い品質のMSCのみ凍結発送

17分間

新潟大学病院にて融解
数分で終了

細胞調整開始から投与まで20分弱

新潟大学病院にて投与
安全性有効性の評価　Phase I/II



免疫抑制剤なし

現在Phase I（安全評価）を順調に終了し、今後Phase IIへ

32

Phase IからIIへ

2000年　2003年　2015年　2017年7月　2020年

山口大学
臨床研究　肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法　全身麻酔
2003年11月14日
臨床研究　肝硬変症に対する培養自己骨髄由来間葉系幹細胞(MSC)投与療法　局所麻酔細胞培養に3週間
頻回投与
肝硬変の線維化改善、再生の両方の促進療法
新潟大学　企業治験　肝硬変症に対する他家脂肪組織由来間葉系幹細胞(MSC)投与療法 Phase I　PhASE II
2020年

33

ADR-001（他家脂肪組織由来間葉系幹細胞）は広く応用され臨床試験が行われてきた

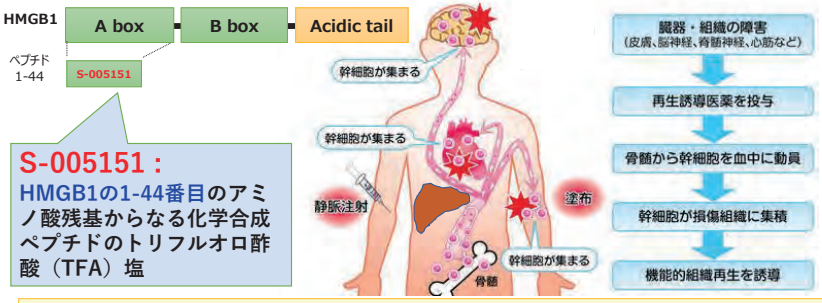
日本発の細胞製剤である

試験名	対象疾患名	医療機関	状況
肝硬変患者を対象とするADR-001の第I/II相臨床試験	非代償性肝硬変（全身投与）	新潟大学 医歯学総合病院（寺井　崇二）	第I相 安全性確認終了 第II相 パート実施中
冠動脈バイパス手術を施行する虚血性心筋症患者に対するADR-002Kの第I相試験	虚血性心筋症（局所投与）	大阪大学 医学部附属病院（澤　芳樹）	実施中
Immunoglobulin A (IgA)腎症に対するADR-001の安全性及び忍容性を検討する多施設非盲検用量漸増試験	IgA腎症（全身投与）	名古屋大学 医学部附属病院（丸山彰一）	実施中
COVID19に伴う重症肺炎（サイトカインストーム）に対する探索的試験	SARS-CoV-2感染に起因する重症肺炎（全身投与）	大阪大学中心（澤　芳樹）（安全性評価：寺井　崇二）	探索的試験投与終了 検証的試験を準備

34

S-005151を用いた肝線維症に対する医師主導治験の開始（2020年12月より）

- HMGB1（High Mobility Group Box 1）
  - 核内の遺伝子発現調節タンパク．重度の生体組織損傷時に血中に大量放出され，骨髄由来間葉系幹細胞（MSC）を血中へ動員．



S-005151：
HMGB1の1-44番目のアミノ酸残基からなる化学合成ペプチドのトリフルオロ酢酸（TFA）塩

- **作用コンセプト：本剤投与により血中に動員されたMSCが損傷組織に集積し、障害軽減作用や機能的組織再生を誘導**
- 慢性肝疾患に対する自家培養MSCの研究は進められているが、培養に時間を時間を要する等の課題があり、**静脈内投与によりMSCを動員できる本剤は、自家培養の課題を解決し、MSCの持つ多くの長所を生かした治療法として期待。**

35

細胞療法から細胞フリー治療、さらにExosome治療へ

自己骨髄細胞投与療法（ABMi）

他家脂肪組織由来間葉系幹細胞を用いた再生治療（Phase Ⅰ、Ⅱ）

HMGB1ペプチド治療

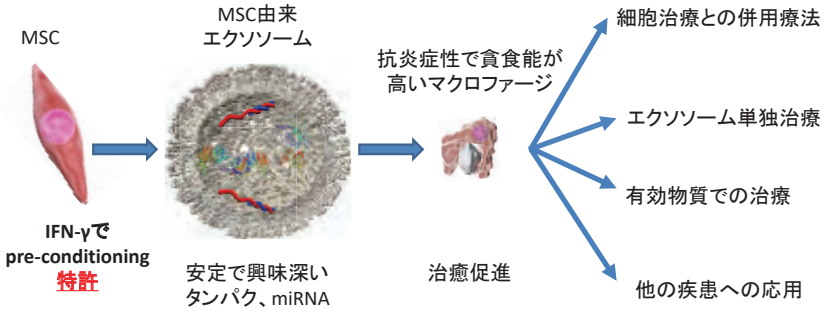
Exosomeを用いた治療

36

エクソソームはDDSを活用した合剤で新規性と応用性を併せ持つ

MSCの修復・線維化改善機序を新規に解明

**高い発展性、応用性
産業化**



エクソソームを用いた臨床試験が海外で既に他分野で行われている

再生医療学会の「エクソソーム等の調整・治療に対する
考え方ワーキンググループ（WG）」でエクソソーム治療に関し検討

37

“エクソソーム等”を利用した治療開発の2つの立場の表明

1つ目の立場：懸念

自由診療下で，安全性・有効性についての科学的根拠が客観的に評価されない状態で治療が実施される懸念

2つ目の立場：法：製造工程・安全性が担保されたものの推進

国内外の関連学会とともに，法や製造工程が整備された環境下で安全性を担保しつつ基礎研究から臨床への展開までを発展的に推進

製造・品質管理	法規
細胞由来であり，安全性・有効性確保の観点で**製造工程は細胞加工物の製造工程と類似点が多い**． ウイルス混入・力価測定の困難さ・同等性評価の困難さなど	生きた細胞成分を含まないので，**特定細胞加工物に該当しない**． 臨床研究や自由診療は，再生医療等安全確保法の対象にならず，**医師法と医療法以外の実質的な法規制はない**．

38

エクソソーム治療臨床応用への挑戦

デザイナー細胞

【細胞源】	【Pre-conditioning】	【採取法】	【加工】
間葉系幹細胞	例えば IFN-γ	~~超遠心~~	有効タンパク、miRNA等の導入なし
不死化間葉系幹細胞			
その他の細胞源 iPS細胞	なし	機器を用いた大量精製	有効タンパク、miRNA等の導入あり

細胞の培養効率を上げる、効果を上げる、採取法を検討する、有効成分を濃縮する局所投与で効果を上げる等、様々な効率化への取り組みが必要になる。

39

新潟大学未来医療研究開発センター（Exosome, Designer cell）

**2021年4月発足
センター長
寺井　崇二**

F-EDC
Niigata University
Future Medical Research Center for
Exosome and Designer Cell

40

第5回学術推進会議
2021. 12. 02 web

眼の再生医療の現状と展望

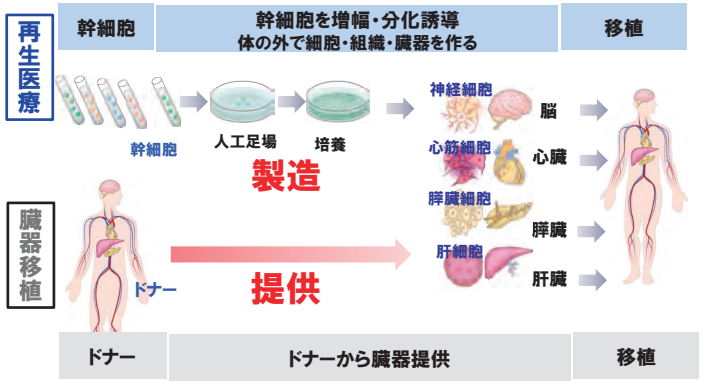
大阪大学大学院医学系研究科
脳神経感覚器外科学（眼科学）・教授
先導的学際融合機構
生命医科学融合フロンティア部門・部門長

西田　幸二

1

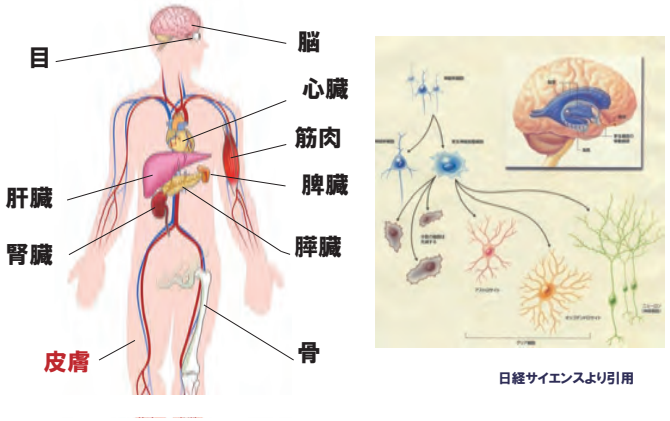
再生医療とは

幹細胞（原材料）を用いて、細胞・組織・器官を体の外で作って
移植する方法（狭義）



2

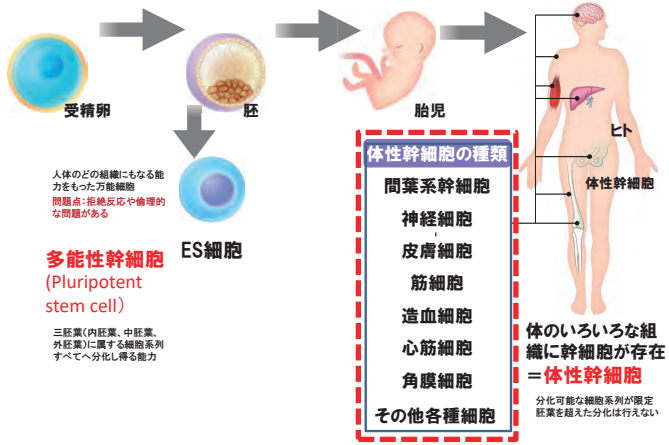
成人の体のいろいろな部位に幹細胞が存在する
体性幹細胞（組織幹細胞）



日経サイエンスより引用

3

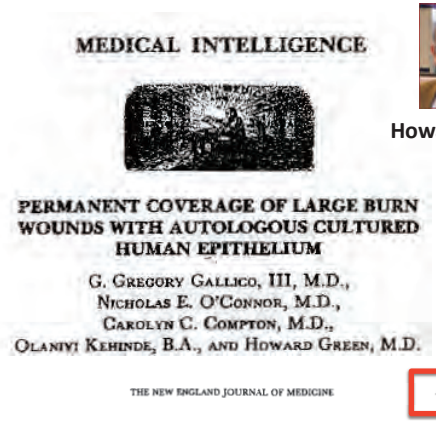
幹細胞の種類



4

世界初の培養細胞を用いたヒト臨床
（今でいう再生医療）

Howard Green



MEDICAL INTELLIGENCE

PERMANENT COVERAGE OF LARGE BURN WOUNDS WITH AUTOLOGOUS CULTURED HUMAN EPITHELIUM

G. Gregory Gallico, III, M.D., Nicholas E. O'Connor, M.D., Carolyn C. Compton, M.D., Olaniyi Kehinde, B.A., and Howard Green, M.D.

448 THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE Aug. 16, 1984

5

皮膚の再生医療　自家培養表皮移植

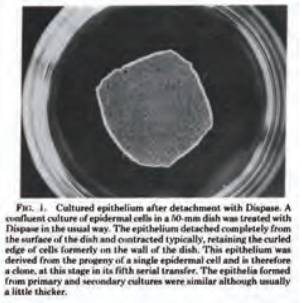


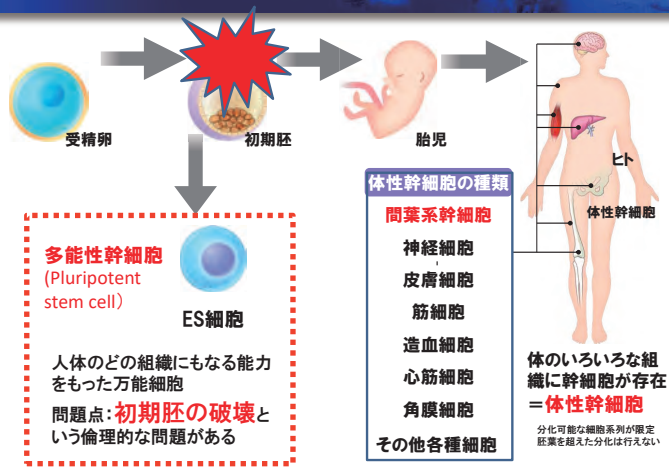
FIG. 1. Cultured epithelium after detachment with Dispase. A confluent culture of epidermal cells in a 50-mm dish was treated with Dispase in the usual way. The epithelium detached completely from the surface of the dish and contracted typically, retaining the curled edge of cells formerly on the wall of the dish. This epithelium was derived from the progeny of a single epidermal cell and is therefore a clone, at this stage in its fifth serial transfer. The epithelia formed from primary and secondary cultures were similar although usually a little thicker.

熱傷

人工表皮
（培養表皮）

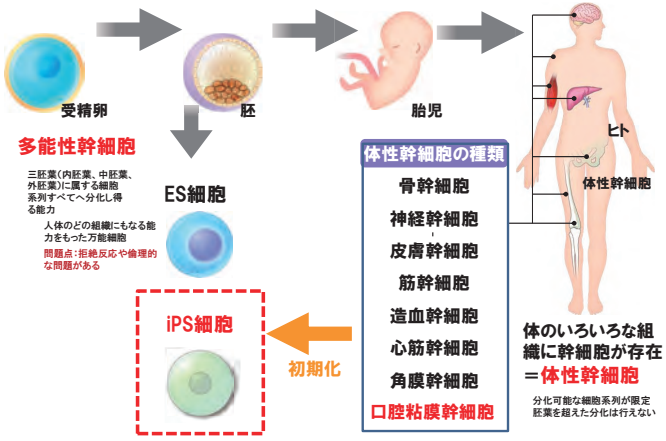
6

幹細胞の種類



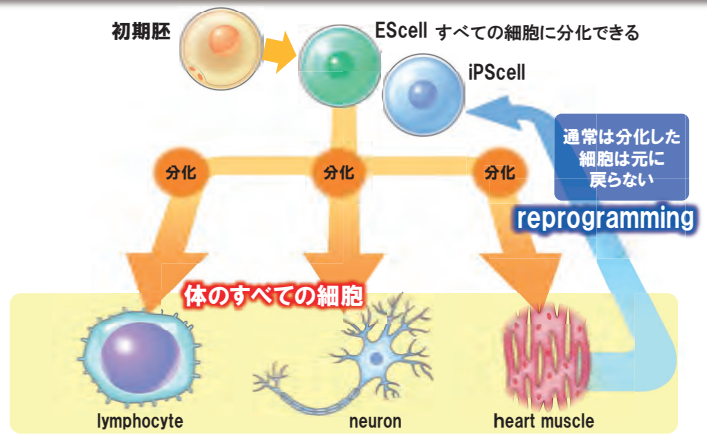
7

幹細胞の種類



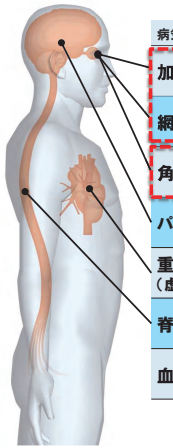
8

Reprogramming and iPS cell



9

iPS細胞を使った主な臨床研究・治験の進捗（2020年度11月時点）



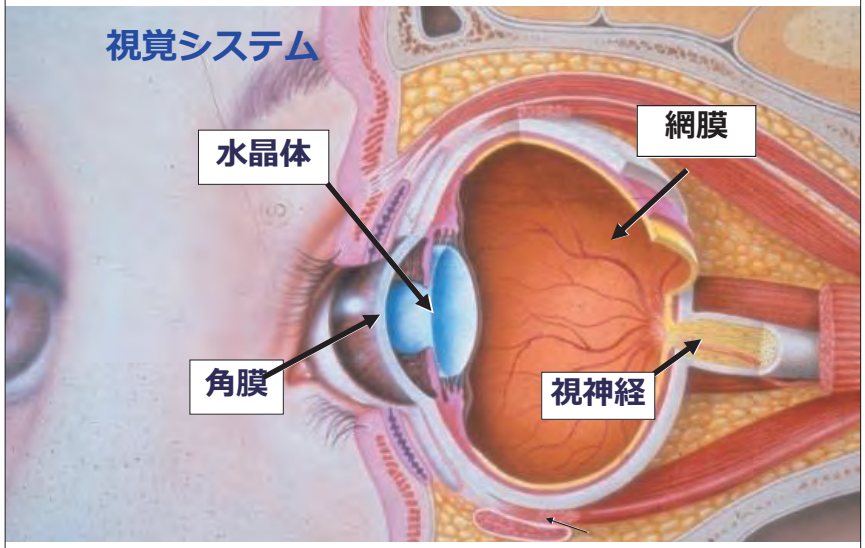
国が承認 → 実施

病気	変化させる細胞	主体	2018年度	2019年度	2020年度	2021年度
加齢黄斑変性	網膜色素上皮細胞	理研	14年に1例、17年に5例の移植			
網膜色素変性	視細胞	理研				移植開始
角膜の病気	角膜上皮	大阪大学			4例移植	
パーキンソン病	神経の細胞	京都大学		18年秋に開始		
重症心不全（虚血性心筋症）	心筋細胞	大阪大学			移植開始	
脊髄損傷	神経の細胞	慶応大学			予定	
血液の病気	血小板	京都大学			予定	

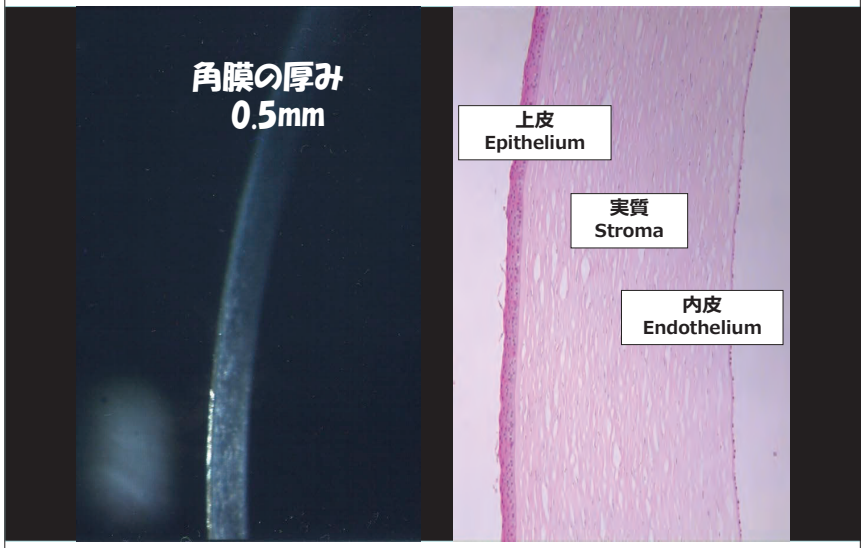
そのほか、がん免疫療法（NKT細胞、千葉大）など

10

視覚システム



11



12

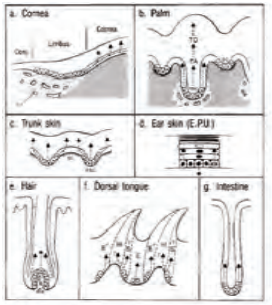
Existence of Slow-Cycling Limbal Epithelial Basal Cells That Can Be Preferentially Stimulated to Proliferate: Implication on Epithelial Stem Cells

Cell, Vol. 57, 201-209, April 21, 1989,
Copyright © 1989 by Cell Press

George Cotsarelis,* Shih-Zen Cheng,* Gang Dong,* Tung-Tien Sun,† and Robert M. Lavker*
* Department of Dermatology
University of Pennsylvania School of Medicine
Philadelphia, Pennsylvania 19104
† Epithelial Biology Unit
Departments of Dermatology and Pharmacology
and Kaplan Cancer Center
New York University School of Medicine
New York, New York 10016

clusters located in the deepest portions (at the bottom of rete ridges) of these tissues, and these clusters are dispersed evenly throughout the entire epithelium.

Corneal epithelium appears to represent an exceptional situation because its stem cells are postulated to be concentrated in the transitional zone between the cornea and conjunctiva, in an area known as the limbus (Schermer et al., 1986). Such a compartmentalization of corneal epithelial stem cells would offer a unique opportunity for their isolation and characterization. Furthermore, a concentra-



13

上皮幹細胞システム

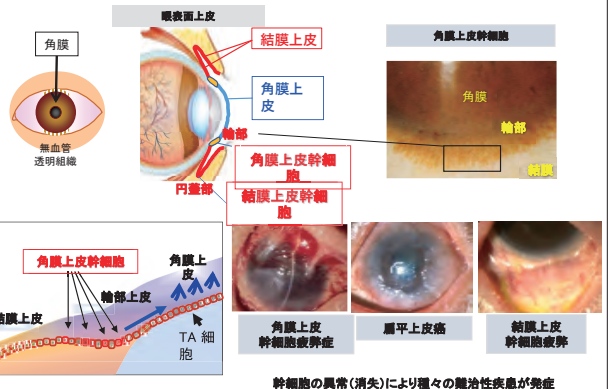
背景

眼表面上皮幹細胞と角膜疾患

Slow-cycling cell
(Sun TT, Lavker RM et al, Cell 1989)

K3,K12 -negative
(Schermer A, Sun TT et al, JCB, 1986)

Holoclone-producing potential
And High colony-forming ability
(Pellegrini G, De Luca, PNAS 2001)



ABCG2 positive
(Watanabe K, Nishida K et al FEBS lett 2004)

SP phenotype
(Watanabe K, Nishida K et al FEBS lett 2004)

α6-integrin positive
(Hayashi R, Nishida K et al, BBRC 2008)

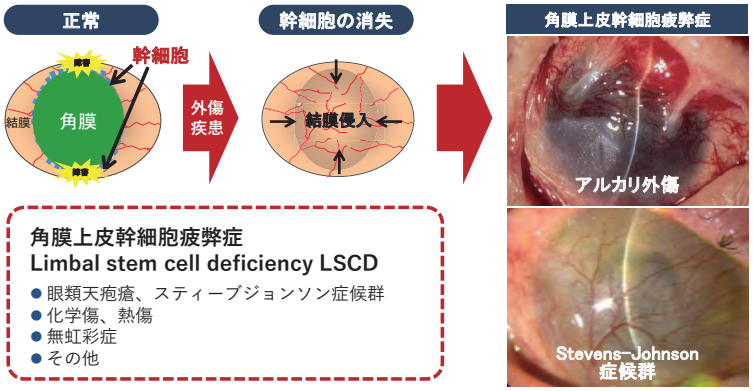
N-cadherin positive
(Hayashi R, Nishida K et al Stem Cells 2007

幹細胞の異常(消失)により種々の難治性疾患が発症

14

角膜上皮幹細胞疲弊症

limbal stem cell deficieny (dysfunction) LSCD



角膜上皮幹細胞疲弊症
Limbal stem cell deficiency LSCD

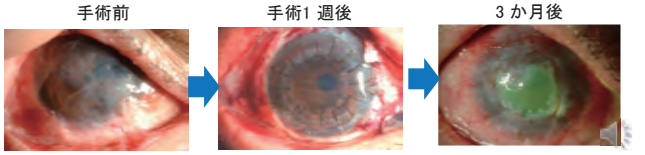
- 眼類天疱瘡、スティーブジョンソン症候群
- 化学傷、熱傷
- 無虹彩症
- その他

15

角膜移植の問題点

ドナー角膜不足

拒絶反応



16

角膜上皮幹細胞疲弊症に対する外科的治療法

臓器移植

両眼・片眼性　拒絶反応

他家角膜輪部

再生医療

片眼性

自家角膜上皮細胞シート「ネピック®」　保険収載

両眼・片眼性

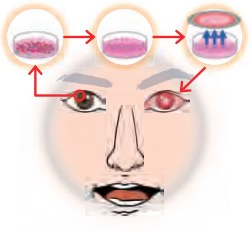
自家口腔粘膜上皮細胞「オキュラル®」　保険収載目前

他家iPS細胞由来角膜上皮細胞シート

17

自家培養角膜上皮「ネピック®」（NIDEK&J-TEC）

片眼性疾患に適応
自家の輪部（角膜上皮幹細胞）を使用



G Pellegrini 教授（Modena and Reggio Emilia 大学）

3T3-J2 feeder layer による幹細胞増幅と Fibrin glue を用いる技術
Pellegrini G: *Lancet* 349, 1997

NIDEK　J-TEC

＋

西田 幸二
大阪大学 with 東京女子医大

温度応答性培養皿を用いる技術
Okano T: *Makromol Chem Rapid Commun* 11, 1990
Nishida K: *Transplantation.* 77, 2004

Cell sheet engineering

自家培養角膜上皮
ネピック

18

角膜上皮幹細胞疲弊症に対する外科的治療法

臓器移植

両眼・片眼性　拒絶反応

他家角膜輪部

再生医療

片眼性

自家角膜上皮細胞シート「ネピック®」　保険収載

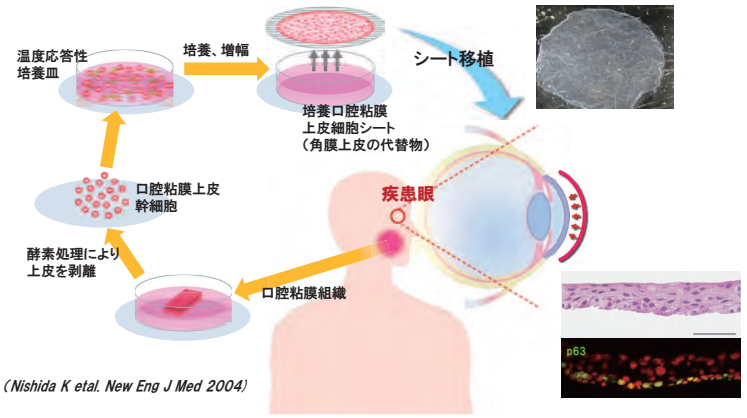
両眼・片眼性

自家口腔粘膜上皮細胞「オキュラル®」　保険収載目前

他家iPS細胞由来角膜上皮細胞シート

19

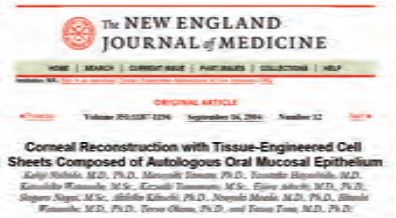
角膜上皮幹細胞疲弊症に対する
自家培養口腔粘膜上皮細胞シート移植（COMET）



(Nishida K etal. New Eng J Med 2004)

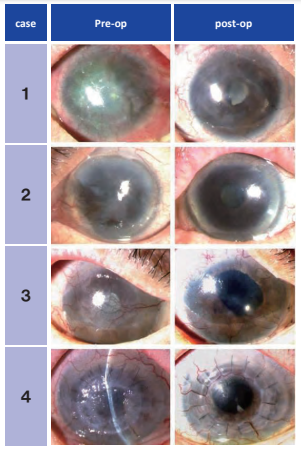
20

自家培養口腔粘膜上皮細胞シート移植（COMET）の First-in-human 臨床研究


The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Corneal Reconstruction with Tissue-Engineered Cell Sheets Composed of Autologous Oral Mucosal Epithelium

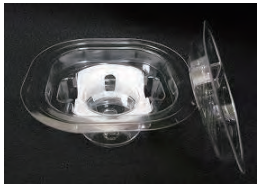


（Nishida K, et al. N Engl J Med 2004）

治験終了、2021年6月承認

自己培養口腔粘膜上皮細胞シート（再生医療等製品）

- 2004年　First-in-humn臨床研究の結果報告
- 2011年～2016年　多施設臨床研究
- 2015年～2017年　医師主導治験
- 2018年　企業へ臨床試験データ移転
- 2020年　製造販売承認申請
- 2021年　製造販売承認取得



2021年6月11日

自家培養口腔粘膜上皮「オキュラル」：製造販売承認取得のお知らせ
世界初、角膜上皮幹細胞疲弊症に対する口腔粘膜上皮細胞を用いた再生医療等製品

角膜上皮幹細胞疲弊症に対する外科的治療法

臓器移植

両眼・片眼性　拒絶反応

他家角膜輪部

再生医療

片眼性

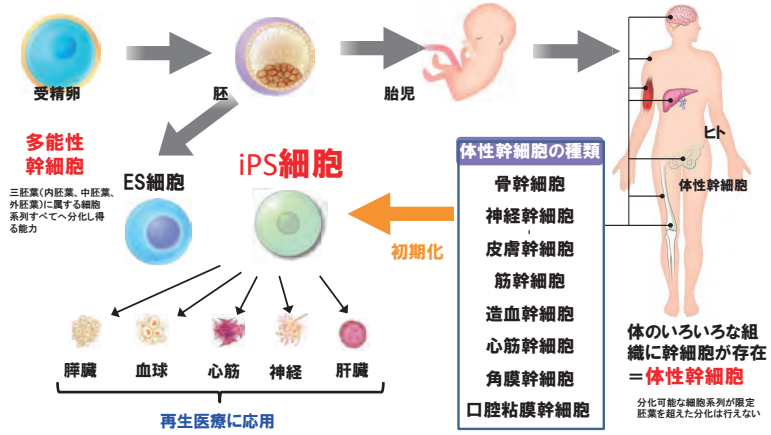
自家角膜上皮細胞シート「ネピック®」　保険収載

両眼・片眼性

自家口腔粘膜上皮細胞「オキュラル®」　保険収載目前

他家iPS細胞由来角膜上皮細胞シート

iPS細胞

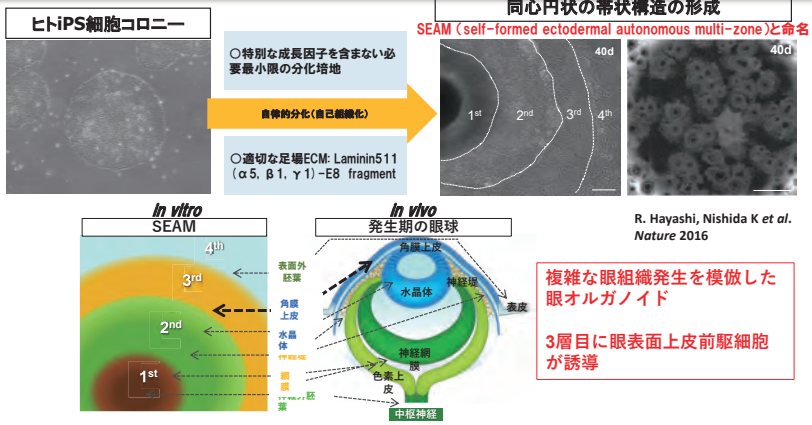


iPS細胞を用いた
角膜の再生医療

移植に使用できる角膜を
どのように製造するか？

25

眼オルガノイド（SEAM）



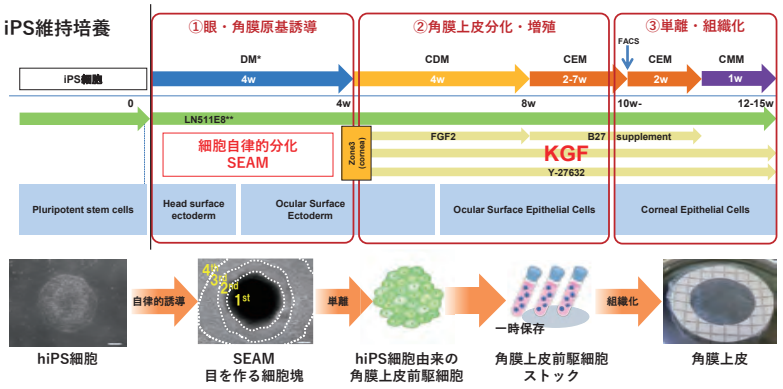
R. Hayashi, Nishida K *et al.* *Nature* 2016

複雑な眼組織発生を模倣した眼オルガノイド

3層目に眼表面上皮前駆細胞が誘導

26

ヒトiPS細胞由来角膜上皮細胞シートの製造工程



27

Clinical Trial of allogeneic iPSC-derived corneal epithelial cell sheet

July 25, 2019

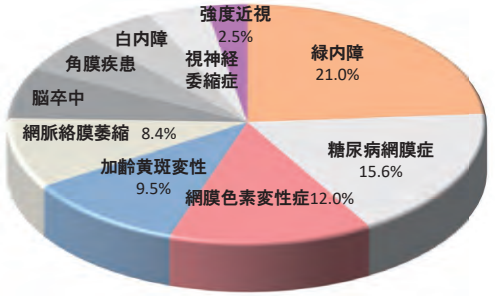
Transplant in first case

News

Woman regains sight after stem cell transplant

28

視覚障がい者の原因（日本）

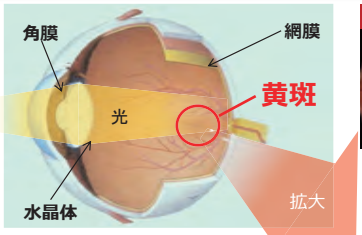


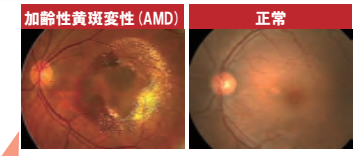
Wako et al. Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc) 118: 495–501 2014. 37

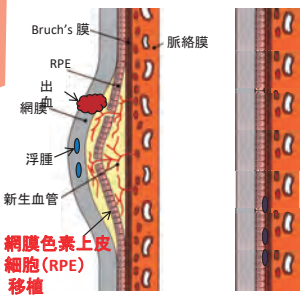
29

30

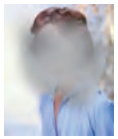
加齢黄斑変性（AMD）



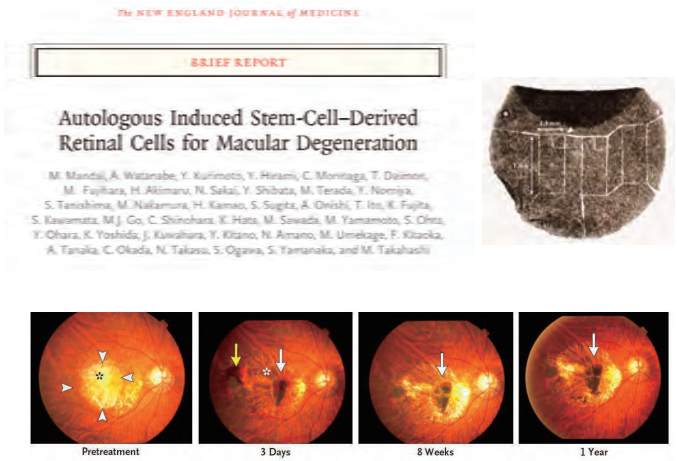




- 近年日本でも患者数が増加、推定70万人
- 75歳以上の視覚障害の原因の第2位
- 中心が暗く見える、ゆがんで見える



31



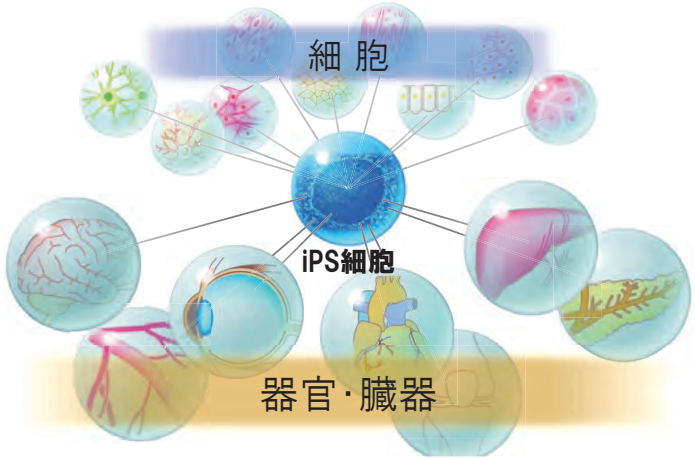
32

再生医療
Regenerative Medicine

幹細胞研究と再生医療の展望

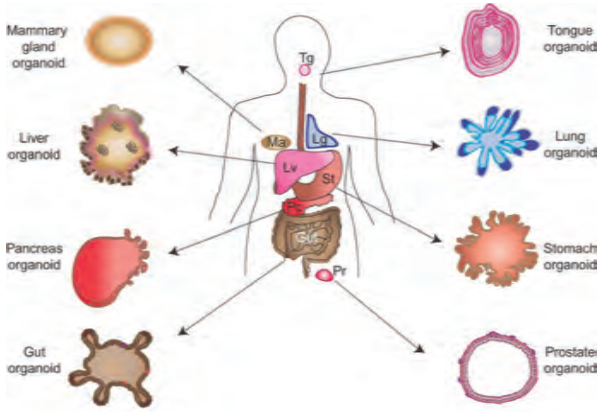
33

iPS細胞、ES細胞であれば、細胞のみならず、組織・器官（臓器）を丸ごと作ることができる



34

オルガノイド研究



Huch M and Koo BK Development 2015

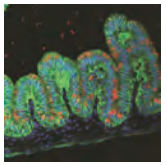
35

試験内でiPS細胞から器官をつくる研究（オルガノイド）が進んでいる

肝臓

Taniguchi H et al Nature 2012

胃

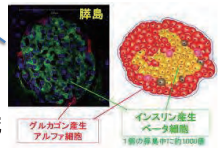


McCracken KW et al. Nature 2015

小腸

Wells JM et al Nature Medicine 2014

膵臓

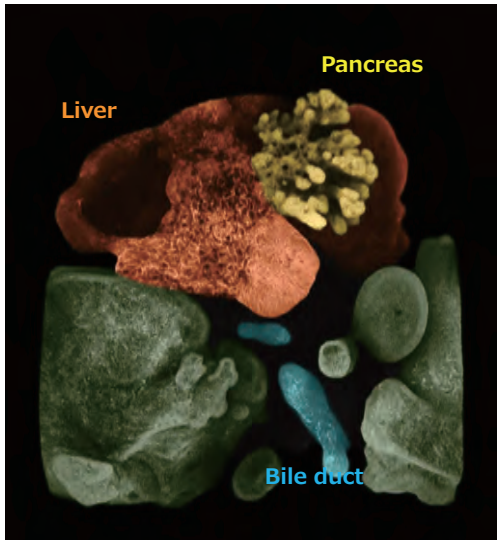


Melton DA et al Cell 2014

36

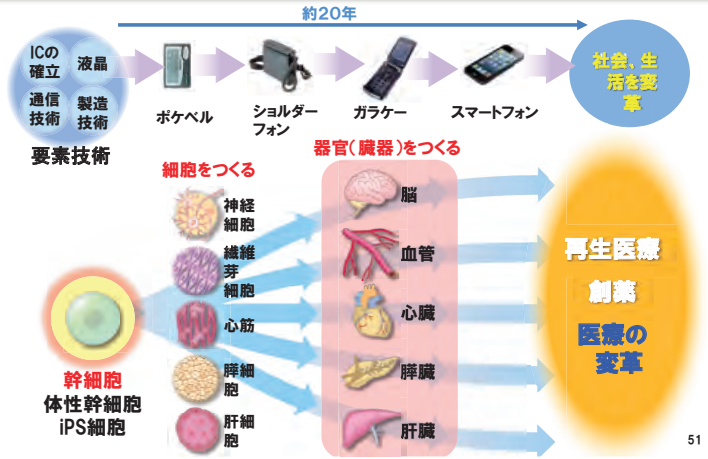
iPS細胞から複合臓器の創製

東京医科歯科大学
武部貴則先生より供与



37

幹細胞の大きな可能性が再生医療を実現化させる



38

謝 辞

Oska Univ.
Graduate School of Med.
Dept. Ophthalmol.

R. Hayashi　K. Maruyama　S. Hara
T. Soma　N. Hashida　Y. Nagai
T. Takayanagi　S. Koh　H. Saito
Y. Oie　T. Nakao
M. Tsujikawa　N. Maeda
S. Kawasaki　Y. Sasamoto

文科省・厚労省・経産省・AMEDの研究事業の支援による

再生医療実現拠点ネットワークプログラム・再生医療の実現化ハイウェイ

再生医療実用化研究事業

The Center for iPS Cell Research and Application (CiRA)

S. Yamanaka　T. Naoko

Tokyo Women's Med. Univ. Inst. Adv. Bimed. Eng.

T. Okano　M. Yamato

Tohoku Univ. Grad. Sch. Of Med. Dept. Ophthalmol.

S. Yokokura　T. Takano
M.Kikuchi　R. Watanabe
M. Sakurai　T. Nakazawa

39

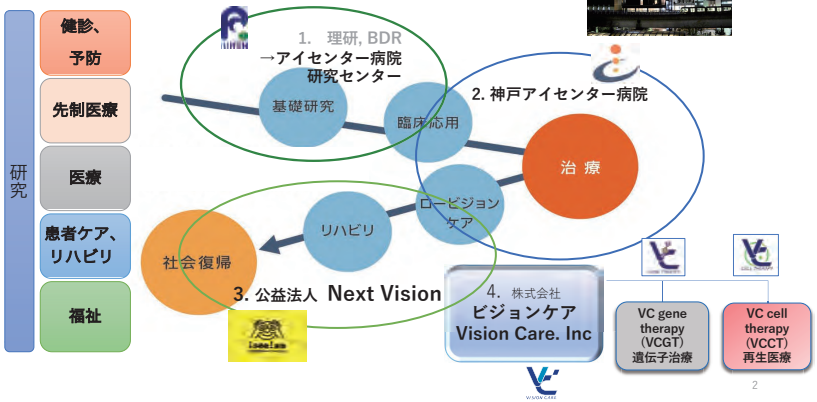
高橋政代

株式会社　Vision Care Inc.　代表取締役社長
市民病院機構　神戸アイセンター病院　非常勤医師
理化学研究所　生命機能科学研究センター　客員研究員
公益法人　NEXT VISION　理事

1

1

神戸アイセンター



2

2

Vision　&　Mission

Any and all means for all patients

全ての患者さんのために、あらゆる解決策を

10年で「すべての網膜外層疾患に治療法を」

3

3

神戸アイセンター

医療とリハビリ・福祉の融合

ビジョンパークVISION PARK

2018年グッドデザイン賞受賞

入り口フロア（２階）
本
ボルダリング
運転シミュレータ
キッチン
デバイス

4

4

網膜再生医療の臨床研究の進展

5

5

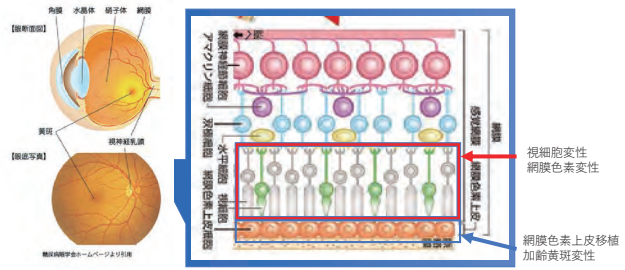
医師から見た理想の再生医療

- **症例ごとに最適な**治療　ー病名の再考察
- **必要な人に**届く医療　ー治療費の抑制
- **持続可能**な治療　ー病院に利益が入る仕組み
- 治療周辺の**体制の整備**　ー高度なオンライン診療
  ー遺伝子診断の保険収載　など

6

6

網膜の構造

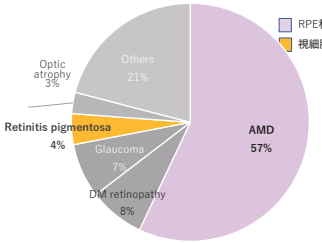


7

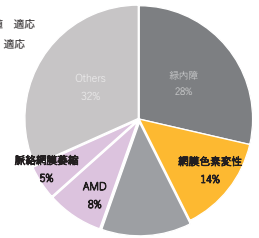
7

視覚障害の原因疾患

先進国（2010年　例イングランド）
Eye **volume 24**, pages1692–1699(2010)



日本（2017年）
厚労省班会議報告書

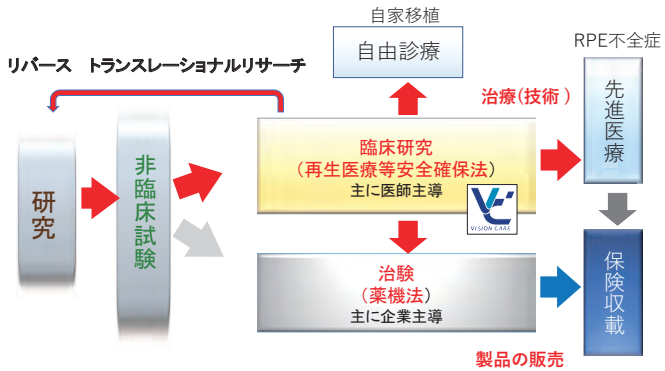


- 先進国の患者数は多く、高齢化が進む中で　市場規模は拡大
- 十分な治療法がない難治性網膜疾患が治療法の対象疾患
- 抗体療法をES細胞およびiPS細胞治療が置き換えると予想される

8

8

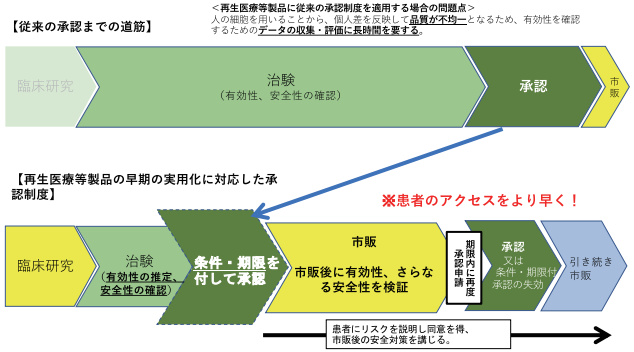
日本の再生医療開発の流れ



9

9

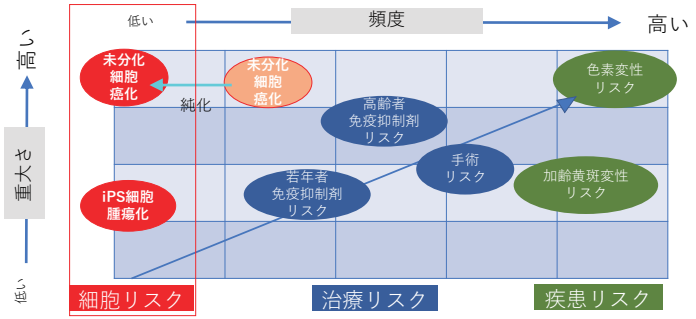
再生医療等製品の実用化に対応した承認制度（条件・期限付承認）



10

10

リスクマトリックス（RPEの場合）

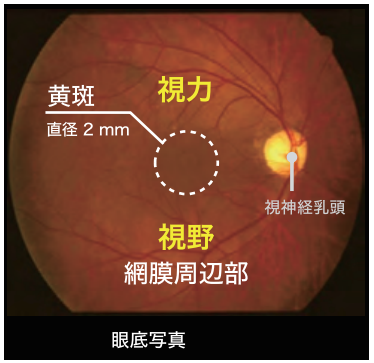


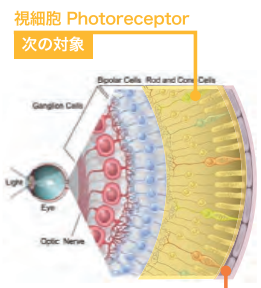
- 治験（PMDA)では細胞の安全性が主に議論される （数万人の治験薬）
- 臨床研究では治療としての安全性が議論される
- 疾患リスクとの比較が重要である

11

11

iPS細胞由来網膜組織を用いた網膜変性疾患に対する治療開発

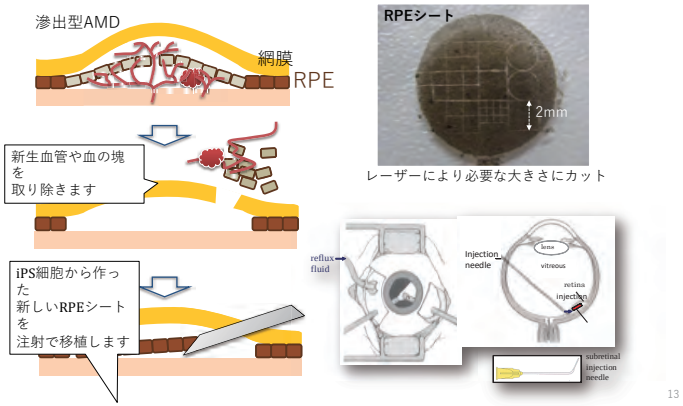




12

12

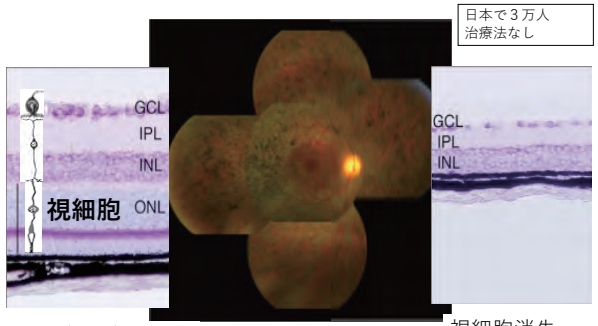
網膜色素上皮移植治療のコンセプト



13

13

網膜色素変性
神経変性疾患の根治治療の時代へ



14

14

網膜再生医療の臨床研究の進展

15

15

RPE cells
r RPE impaired diseases)

1st 臨床研究

自家 iPSC-RPE シート移植 (1 例: 2013~2015)

意義：iPS細胞の安全な使い方を世界に示す

Mandai et al. New Engl J Med 2017

2nd 臨床研究

HLA適合 iPSC-RPE 懸濁液移植 (5 例: 2017~2018)

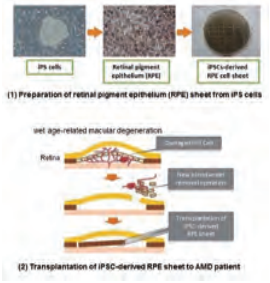
意義：高齢患者に対し全身的免疫抑制を用いない他家移植の可能性を示す

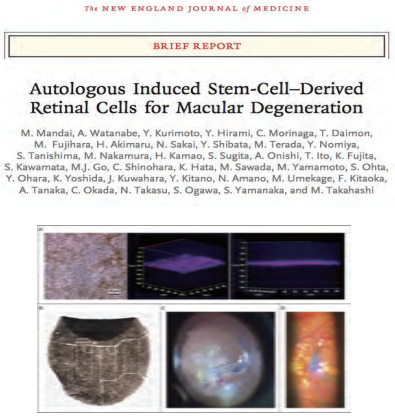
16

16

2017.3　1例目の結果論文発表

自家iPS細胞由来網膜色素上皮（RPE）
細胞シート移植




The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

BRIEF REPORT

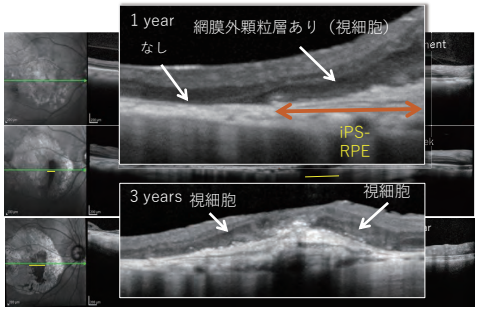
Autologous Induced Stem-Cell–Derived Retinal Cells for Macular Degeneration

M. Mandai, A. Watanabe, Y. Kurimoto, Y. Hirami, C. Morinaga, T. Daimon, M. Fujihara, H. Akimaru, N. Sakai, Y. Shibata, M. Terada, Y. Nomiya, S. Tanishima, M. Nakamura, H. Kamao, S. Sugita, A. Onishi, T. Ito, K. Fujita, S. Kawamata, M.J. Go, C. Shinohara, K. Hata, M. Sawada, M. Yamamoto, S. Ohta, Y. Ohara, K. Yoshida, J. Kuwahara, Y. Kitano, N. Amano, M. Umekage, F. Kitaoka, A. Tanaka, C. Okada, N. Takasu, S. Ogawa, S. Yamanaka, and M. Takahashi

17

17

OCT（網膜断層撮影）



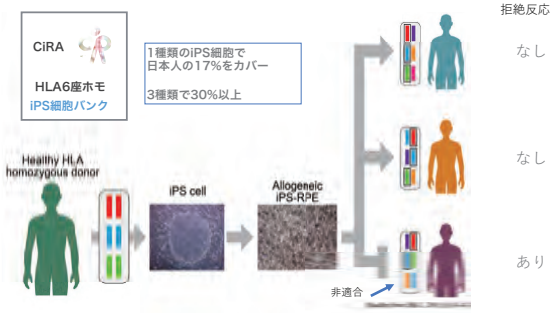
現在も移植RPEシートの上のみ視細胞層残存＝移植シートによる視細胞維持

Mandai et al. New Eng J Med. 2017

18

#2 臨床研究　2017～2018

HLA適合同種 iPS-RPE 移植-懸濁液 (2017~)

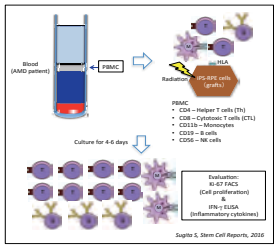


19

19

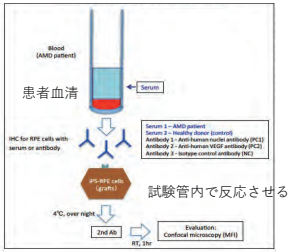
リアルタイム免疫反応検出試験

LGIRテスト
(Lymphocytes-Grafts Immune Reaction test):
リンパ球-グラフト免疫応答試験



末梢血中にiPS-RPEに反応する細胞
ができているか判定

DSA テスト
(donor specific antibody):
RPE特異抗体同定試験



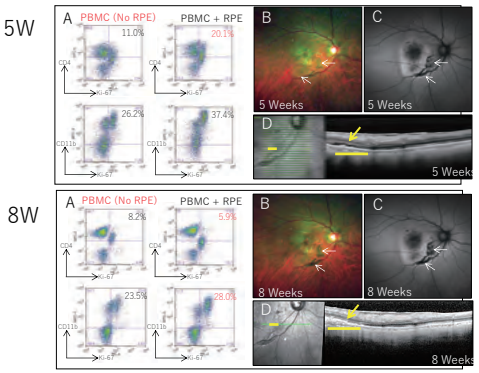
試験管内で反応させる

患者血清中のRPEに対する抗体

20

20

LGIRテストの有用性　症例１



ごく少量の浸出液
拒絶反応か
疾患の再発か？
→ LGIRテスト
→ 弱陽性

局所のステロイド注射

→LGIRテスト　陰性に
移植細胞生着！

21

21

LGIRとDSAによる免疫モニタリングの経過

症例、DSA	術前	術日	4W	8W	12W	24W	52W	Memo
1例目	−	−	−	−	−	−	−	●術後に網膜下液認める →RPE特異抗体は陰性
2例目	−	−	−	nt	−	−	−	
3例目	−	−	−	nt	−	−	−	
4例目	−	−	−	nt	−	−	−	
5例目	−	−	−	nt	−	−	−	

症例、LGIR	術前	術日	4W	8W	12W	24W	52W	Memo
1例目	−	−	+	+	±	±	−	●術後に網膜下液認める →リンパ球混合試験と細胞見から結果から経屋の拒絶反応ありと判断、治療 ●詳細原因検証中（RPE自己抗原？）
2例目	−	−	−	nt	±	−	−	●12w段階で疑陽性判定、ERMのRe-OPE症例
3例目	−	−	−	nt	−	−	−	
4例目	−	−	−	nt	−	−	−	
5例目	−	−	−	nt	−	±	−	●24wで疑陽性判定、その後追跡試験で陰性を確認

硝子体注射　テノン嚢下注射

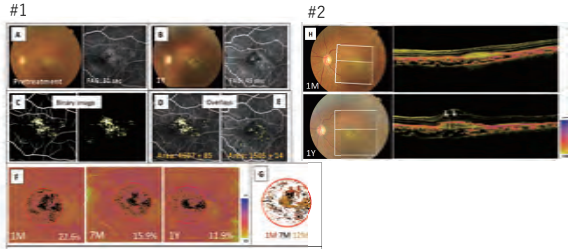
▶DSA (donor specific antibody): RPE特異抗体同定試験
▶LGIR(Lymphocytes-Grafts Immune Reaction test): リンパ球-グラフト免疫応答試験

Sugita S et al; J Clin Med 2020

22

22

症例



#1 RPE萎縮領域が移植細胞の生着によって減少している
#2 新生血管の表面を移植細胞が覆っている

Sugita S et al; J Clin Med 2020

23

23

1年後の経過

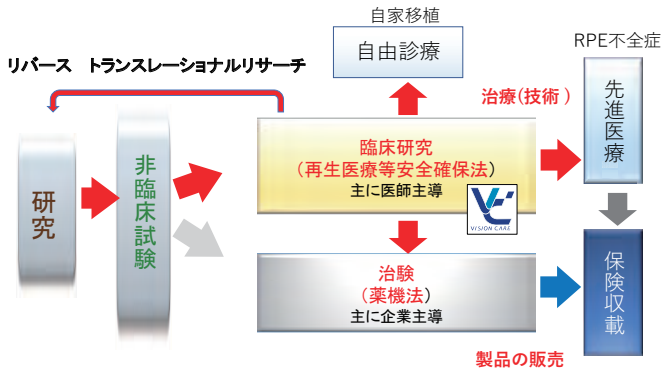
No.	性別年齢	LGIR test	術前		1年後	
		(clinical sign)	BCVA	Anti-VEGF	BCVA	Anti-VEGF
1	M, 64 yr	Positive at 5w	0.03	4/year	0.05	4/year
		(minimal SRD)				
2	M, 76 yr	suspected at 12w	0.2	2/year	0.2	2/year
		(none)	(0.15)		(0.3)	
3	M, 80 yr	negative	0.1	3/year	0.2	2/year
		(none)	(0.15)		(0.2)	
4	M, 68 yr	negative	0.09	1/year	0.1	1/year
		(none)				
5	M, 68 yr	suspected at 12w	0.15	3/year	0.15	0/year
		(none)	(0.1)		(0.15)	

赤字は改善 Red letters indicate improvement.

24

24

日本の再生医療開発の流れ



25

25

網膜視細胞変性の原因

病名（所見からの分類）	病因からの分類	細胞治療
錐体ジストロフィ	錐体視細胞遺伝子変異	視細胞移植
網膜色素変性	杆体視細胞遺伝子変異	視細胞移植
	汎視細胞遺伝子変異	視細胞移植
	RPE遺伝子変異	RPE移植
コロイデレミア等	RPE遺伝子変異（+視細胞）	RPE移植
加齢黄斑変性	RPE老化萎縮　遺伝子異常の場合も	RPE移植

26

26

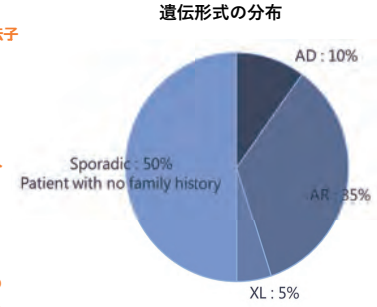
網膜色素変性の遺伝子

200以上の原因遺伝子

1/3000-4000に1人

全ての遺伝形式

常染色体優性: AD
常染色体劣性: AR
X-linked 伴性劣性: XL



A Maeda, et al. *Japanese Journal of Ophthalmology* **volume 62**, 451–457(2018)

27

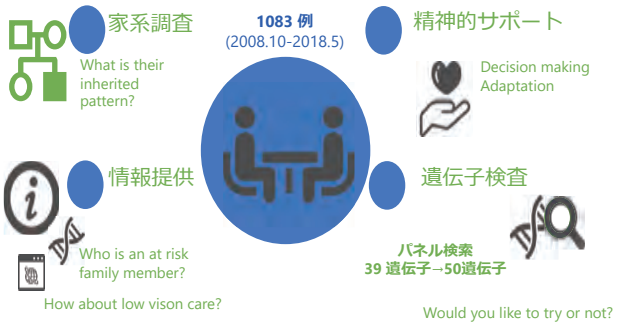
遺伝子診断率

A Maeda, et al. *Japanese Journal of Ophthalmology* **volume 62**, 451–457(2018)

28

28

網膜色素変性の遺伝カウンセリング



29

29

HLA 適合 iPS-RPE細胞 に対する免疫反応

杉田直

In vitro

Lack of T Cell Response to iPSC-Derived Retinal Pigment Epithelial Cells from HLA Homozygous Donors.
(Sugita et al. Stem Cell Reports 2016)

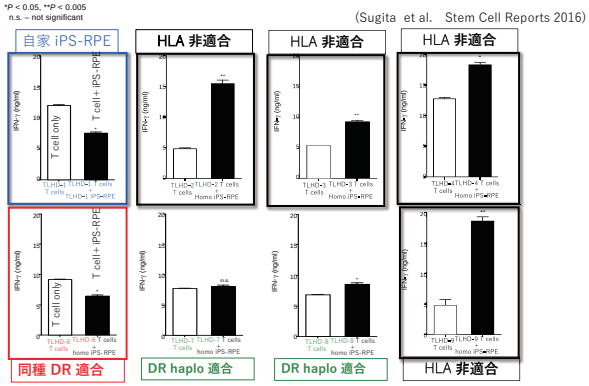
In vivo

Successful Transplantation of Retinal Pigment Epithelial Cells from MHC Homozygote iPSCs in MHC-Matched Models
(Sugita et al. Stem Cell Reports 2016)

30

30

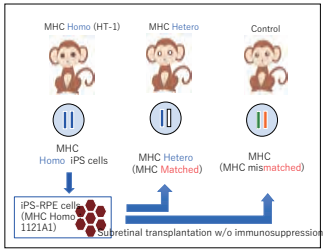
(In vitro) HLA-DR 適合同種 iPS-RPE は自家移植同様に T cell activity を抑制する



31

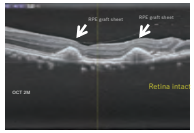
31

非適合iPS-RPE移植は拒絶されMHC 適合移植は拒絶されない (in normal monkey)



Dr. Ogasawara

Dr. Shina



32

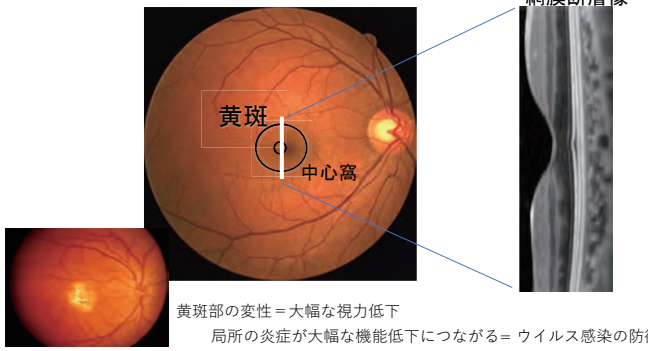
32

HLAはKOしても良いのか

網膜の場合

眼底写真

網膜断層像



黄斑部の変性＝大幅な視力低下

局所の炎症が大幅な機能低下につながる＝ ウイルス感染の防御も重要

33

33

Photoreceptor
or Retinitis pigmentosa)

3rd 臨床研究

他家iPSC-網膜シート移植
(2020~)

意義： 初めてのオルガノイド移植
中枢神経の神経ネットワーク再構築

34

34

Organoid 研究の幕開け

Self-organizing optic-cup morphogenesis
in three-dimensional culture

April 7, 2011

Mototsugu Eiraku,
Nozomu Takata,
Hiroki Ishibashi,
Masako Kawada,
Eriko Sakakura,
Satoru Okuda,
Kiyotoshi Sekiguchi,
Taiji Adachi,
Yoshiki Sasai
(CDB, RIKEN)

Prof. Sasai

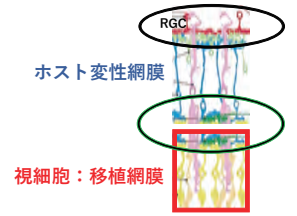
Prof. Eiraku

35

35

網膜色素変性に対するiPS細胞由来網膜シート移植の臨床研究POC

これまでの検証内容



4. 視機能検証（行動検査）

3. ホストRGCの光反応回復

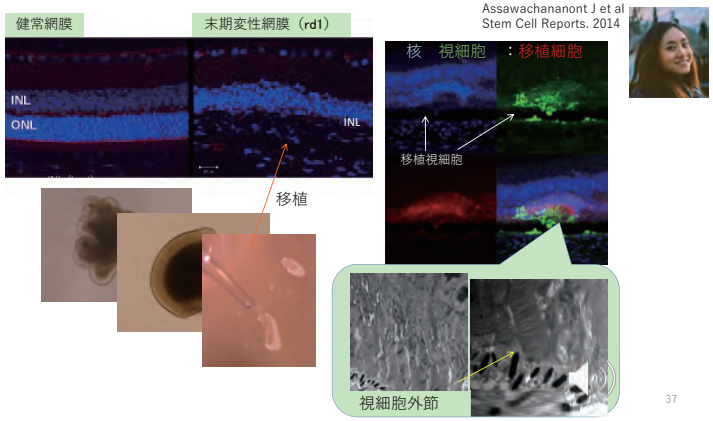
2. シナプス形成

1. 移植片の成熟

36

36

1. 移植片の成熟



Assawachananont J et al
Stem Cell Reports. 2014

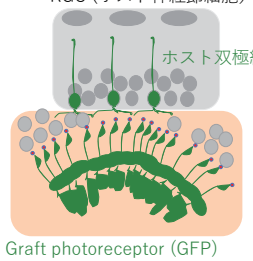
37

37

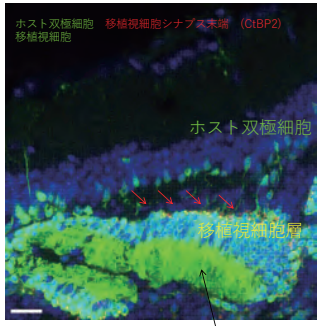
2. 移植細胞と宿主細胞の間のシナプス形成

末期変性モデル（rd1）

RGC（ホスト神経節細胞）



移植視細胞シナプス
末端　(tdTomato)

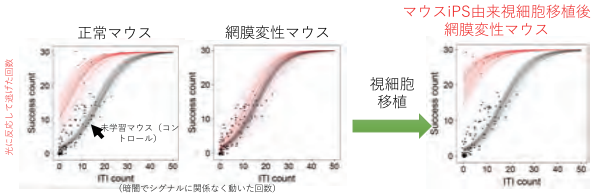


Mandai et al Stem Cell Reports, 2017

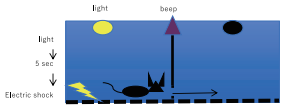
38

38

4. モデルマウスの行動解析 効果確認



視細胞移植後に、正常マウスと同様の行動パターン（光ったら逃げる）を示すようになった。

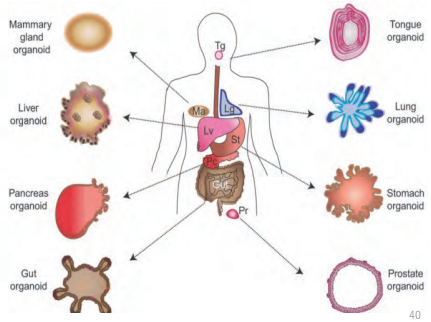


■ 光の後で電気ショックがくることを学習させる

39

39

オルガノイド研究



40

40

第１回学術推進会議（ＸＩ）　令和2年12月17日（木）　午後2時～午後4時
日本医師会館小講堂

MyMedicine
–オルガノイド医療の展望

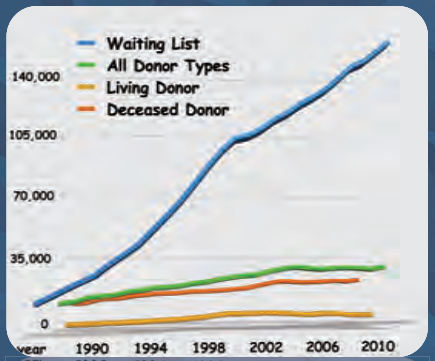
東京医科歯科大学
横浜市立大学
シンシナティ小児病院
武部　貴則
Twitter: TakebeLabConnected

1

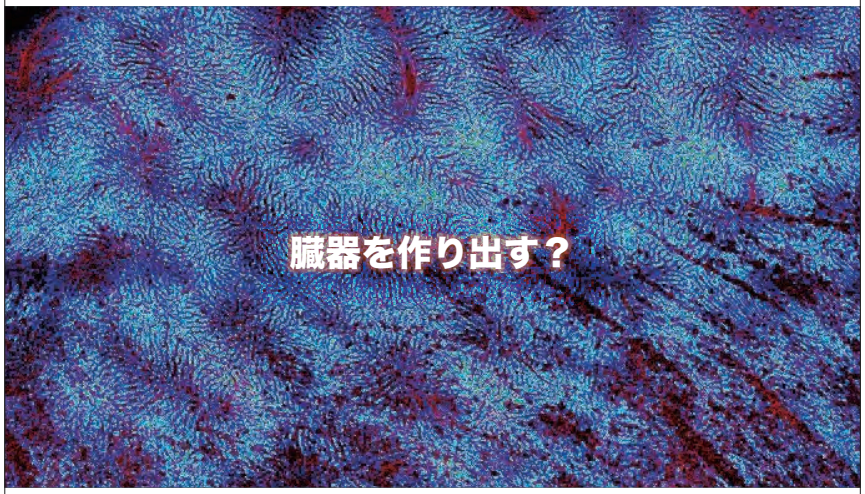
再生医療の3つの考え方

1. 臓器の傷を癒す・・・例. 薬、細胞移植
2. 他の臓器で補う・・・例.腸呼吸
3. 新しい臓器を創る・・例.オルガノイド

2

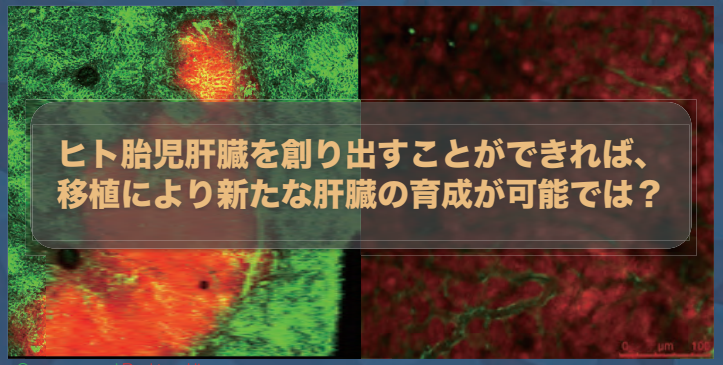


3



4

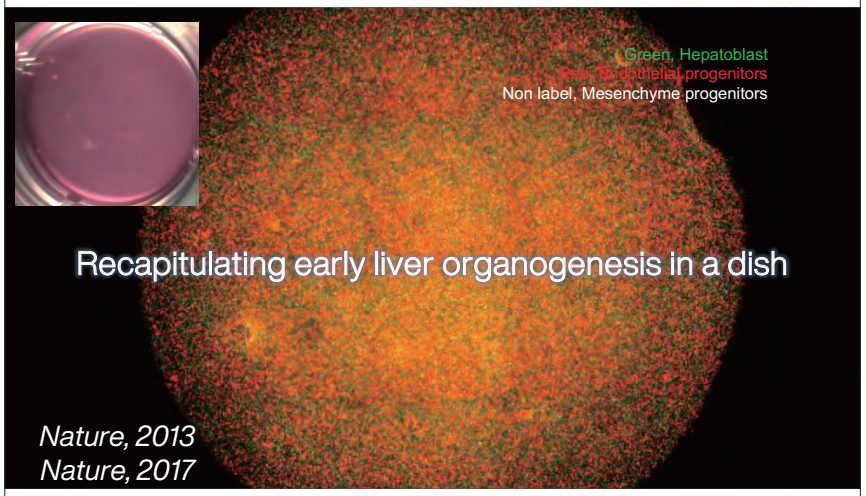
アプローチ：胎児肝臓を創り出す
胎齢13.5日のマウス胎児肝臓の移植により成人肝臓が作られる！



ヒト胎児肝臓を創り出すことができれば、移植により新たな肝臓の育成が可能では？

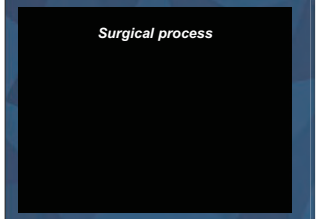
Green, vessel Red txed liver

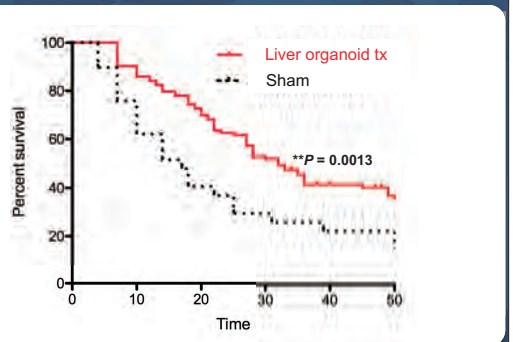
5



6

Regeneration: オルガノイド移植による治療概念の実証

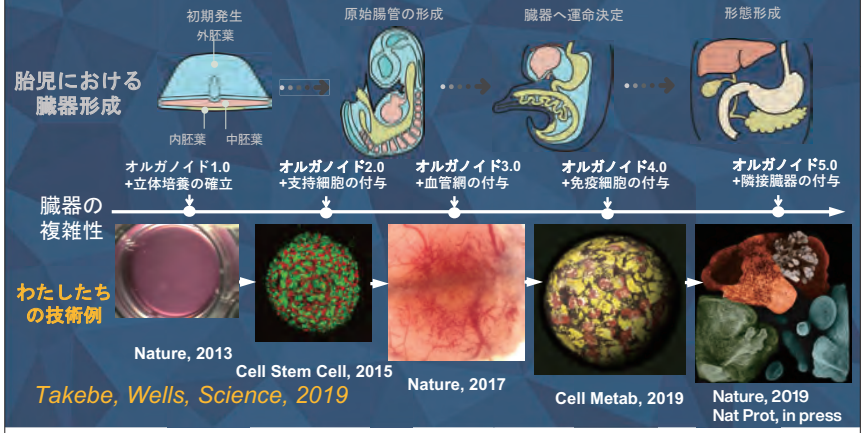




Nature, 2013; Cell Reports, *2017:* ***Nature***, *2017:* ***Cell Reports 2018***, *selected as Cover*

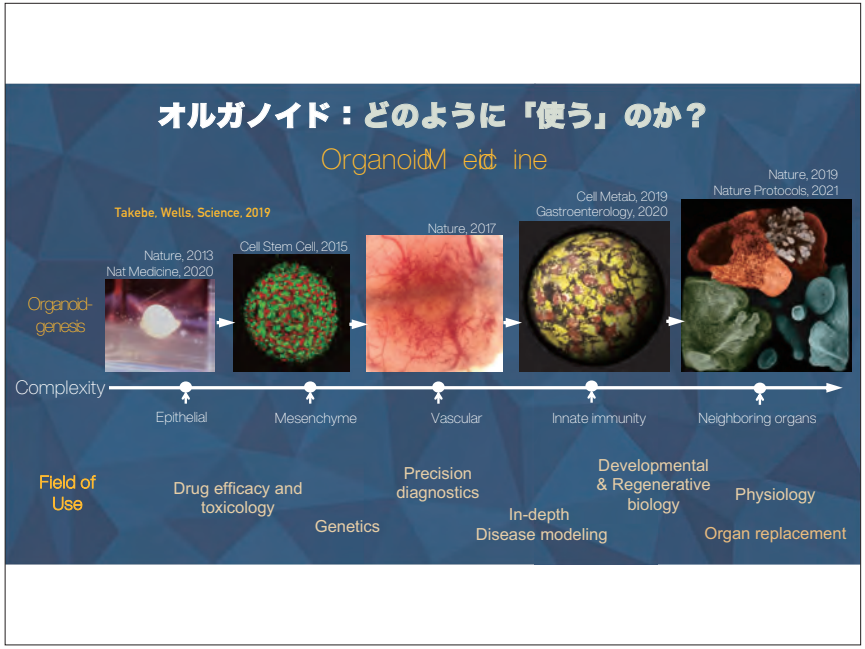
7

オルガノイド：どのように臓器は作られるのか？



Takebe, Wells, Science, 2019

8



9

オルガノイドとは？

Organoids（オルガノイド）
n. Resembling an organ.（臓器に類似した組織）

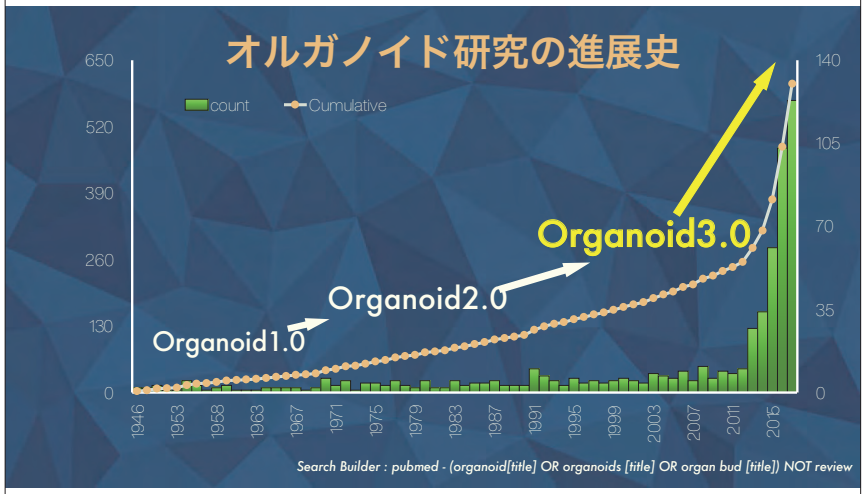
臓器に特有な:

1. 多細胞系からなること
2. 構造的・解剖学的特徴をもつこと
3. 機能性を有すること

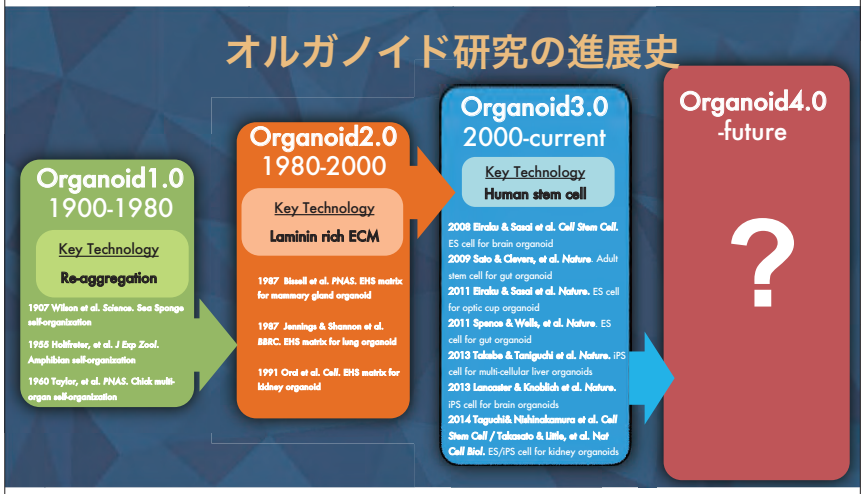
(例. 分泌, 濾過, 発火, 収縮など)

(Lancaster & Knoblich, Science, 2015)

10



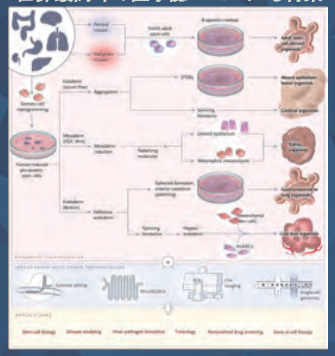
11



12

2010年代：オルガノイドを創る技術と我が国の技術的貢献

世界最高峰の医学誌 NEJMにも特集



腸 → 慶應義塾大学　佐藤らが牽引
Nature, 2009, 2011, 2020

脳 → 理化学研究所　（故）笹井ら および
京都大学　永楽らが牽引 Nature, 2013

腎臓 → 理化学研究所　高里 Nature, 2013
熊本大学　西中村らが牽引 Cell Stem Cell, 2015

肺 → 京都大学　後藤らが牽引 Nature Methods, 2017

肝臓 → 東京医科歯科大学　武部らが牽引
Nature, 2013, 2017, 2019

さまざまな臓器のオルガノイド作成技術の基盤を確立したのは、ほぼ全て邦人研究者である。

N Engl J Med 2019; 380:569-579
Organoids - Preclinical Models of Human Disease

日本が強みを持つ技術領域といえる！

13

2020年代： オルガノイドをいかに臨床に活用するか？
Organoid Medicine の時代へ

Diagnostics

- 有効な予防戦略の提供
- バイオマーカーの抽出
- 安全・有効な薬剤の選抜
- 超早期診断・悪性化予測

Therapeutics

- 疾患の治療標的抽出
- 創薬成功確率の向上
- Clinical trial in a dish

Regeneration

- 体外人工臓器治療
- 移植・再生治療

- 多層オミクス、ゲノム編集、AI・データなどの他分野の技術革新との融合によって、今後加速度的発展が予測される。
- 最終的には、**生活者・患者自身**およびそれらを**支える産業群**の利活用、**製薬会社・医療従事者**の利活用、ひいては、**再生医療**への利活用など、さまざまなステークホルダーにとって新たな価値を生むツールになると予想できる。

14

MyMedicine

15

My Medicineとは？

My Medicine（マイ・メディシン）
n. 個人毎の素因に最適化された「系統的医療」を提供すること
(疾患に対する投薬最適化をスコープとする精密医療や個別化医療とは異なる)

例えば、個人毎に特有な要因をもとに:
1. Prevention/Diagnostics: 精度の高い予測や診断情報を得ること
2. Therapeutics: 安全・有効な介入手法を選抜すること
3. Regeneration: 失われた自己機能を回復すること

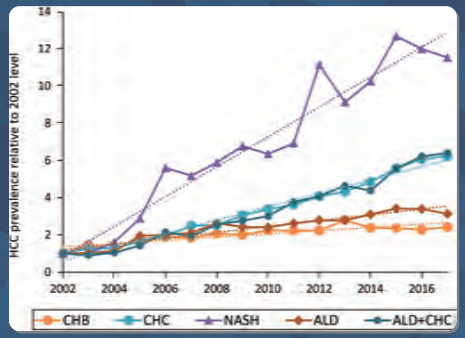
ヒト幹細胞・オルガノイド、多層オミクス、ゲノム編集、AI・データなどの技術革新とともに、今後加速度的発展が予測される。

医学のあゆみ、２０２１年２月号（予定）

16

17

NASH: 非代償性肝硬変の最大原因



nonalcoholic steatohepatitis (NASH)

chronic hepatitis C (CHC)
alcoholic liver disease (ALD)

chronic hepatitis B (CHB)

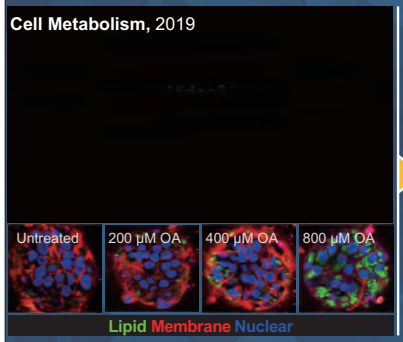
Clinical Gastroenterology and Hepatology 2019 17, 748-755.e3DOI: (10.1016/j.cgh.2018.05.057)

- NAFLD/NASH is highly heterogenous diseases oftentimes complicated with T2DM
- The market for NASH drugs is currently estimated to reach $35 to $40 billion, yet, effective drugs are not available

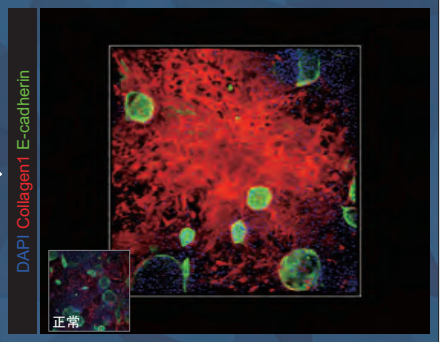
18

ヒトオルガノイドによる脂肪性肝炎モデルの構築

Live image based steatosis analysis

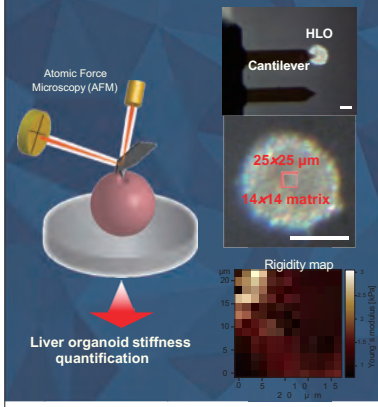


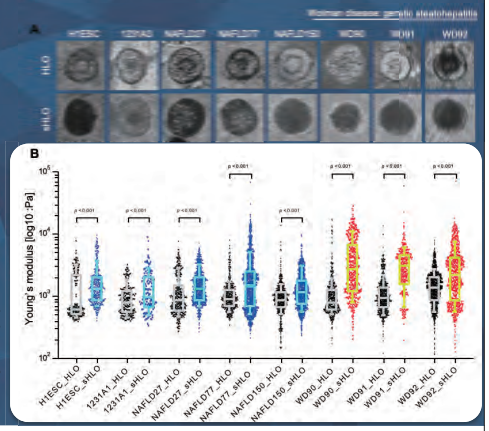
Fibrosis by wholemount staining



19

Diagnostics: 線維化オルガノイドによるNASH診断





20

Takebe Lab: Organoid based Medicine

Diagnostics

- Biomarker
- Customized treatments

Koido et al., ***Nature Medicine***, 2020
Koike et al., ***Nature***, 2019
Gray et al., ***Nature***, 2017
Takebe et al., ***Cell Stem Cell***, 2015

Therapeutics

- Target ID
- Safety and efficacy screen
- Clinical trial design

Shinozawa et al. ***Gastroenterology***, 2020.
Kimura et al., ***iScience***, 2018
Takebe, et al., ***Cell Reports***, 2017
Takebe, et al., ***Nature***, 2013

Regeneration

- Extracorporeal device
- Transplant therapy

Thompson and Takebe, ***Methods Cell Biol***, 2020
Ouchi et al., ***Cell Metabolism***, 2019
Nie et al., ***EBioMedicine***, 2018
Takahashi, et al., ***Cell Reports***, 2018

21

Muse細胞のもたらす医療イノベーション

東北大学医学系研究科
細胞組織学分野
出澤真理

Mari Dezawa
Dept Stem Cell Biol.
Tohoku Univ Grad Sch Med.

1

Muse細胞の利点

1. 体に備わる自然の幹細胞。安全性の懸念が低い。
→実用性が高い。安全でなければ医療として普及できない。

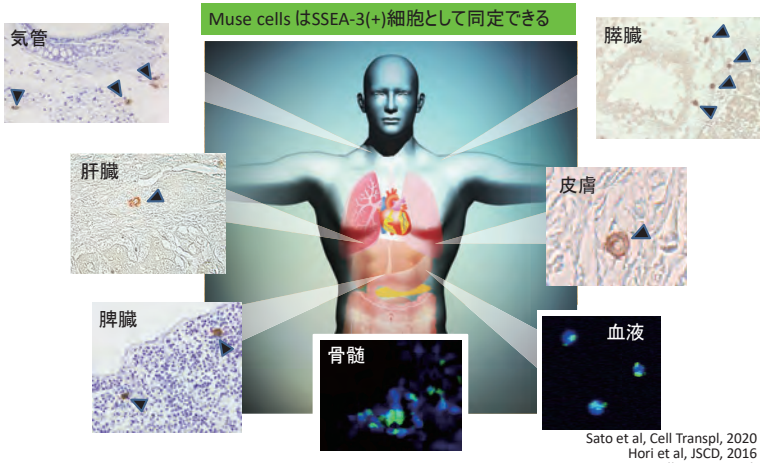
2. 外科的アプローチを必要としない。
→点滴投与で傷害部位に特異的に集積できる。

3. 遺伝子導入や分化誘導は不要。
→「場の論理」によって組織を構成する細胞に自発分化してくれる。

4. HLA適合（10万人に1人の確率）や長期の免疫抑制剤投与は不要。
胎盤に類似する機能を持ちドナー細胞をそのまま点滴投与できる。
→ドナー由来Muse細胞は組織内で機能細胞として長期間生存。

2

1）Muse細胞は骨髄、血液、臓器の結合組織にある多能性幹細胞。体内に存在するため腫瘍性を持たない。

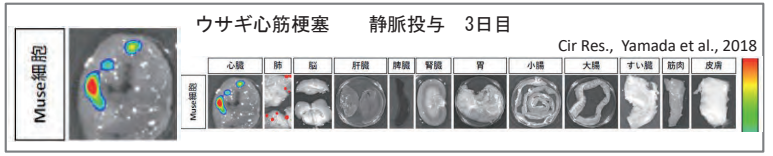


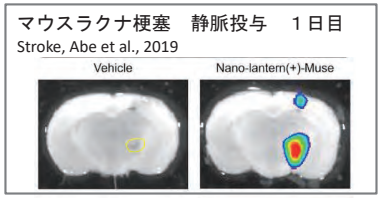
Sato et al, Cell Transpl, 2020
Hori et al, JSCD, 2016
Springer; Muise cells. Dezawa eds.

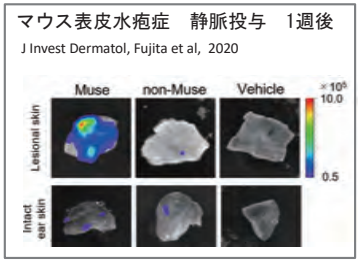
3

2） 点滴投与で傷害部位に特異的に集積できる。

臓器共通の警報シグナル　スフィンゴシン-1-リン酸を認識する。

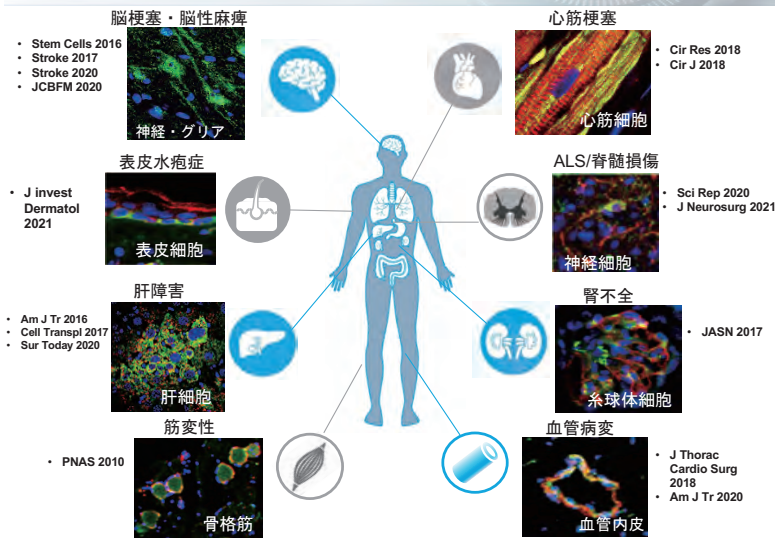






4

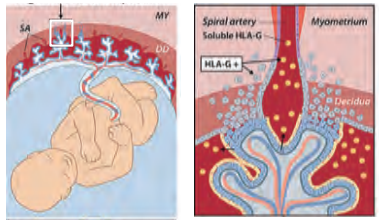
３）「場の論理」に従って分化し、健常細胞を補充して組織を修復する。



5

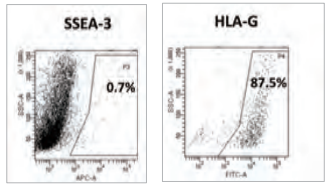
４) Muse細胞は胎盤に似た機能を有する。
ドナー由来Muse細胞はHLA適合検査や免疫抑制剤投与を必要としない。

胎児は胎盤に発現するHLA-Gによって母体の免疫攻撃から守られている。



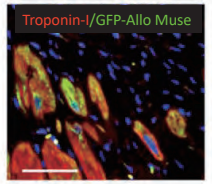
EBioMedicine ,Wedenoja et al., 2929

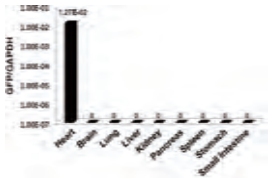
Muse 細胞はHLA-Gを発現する



Cir Res., Yamada et al., 2018

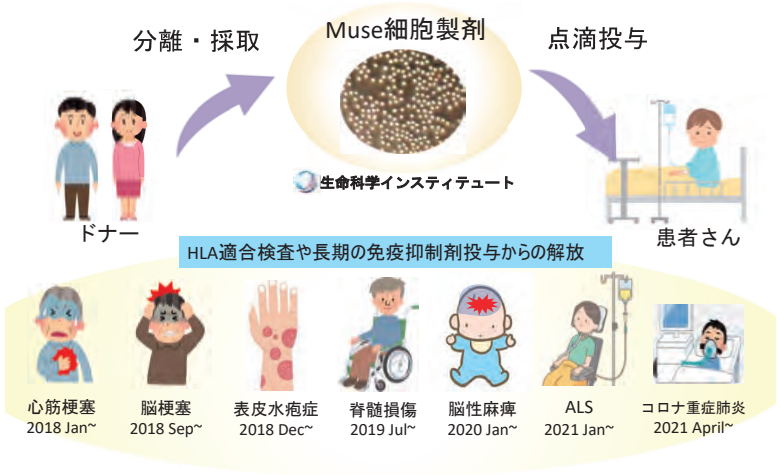
ウサギ心筋梗塞モデル：
他家Muse細胞は免疫抑制剤が投与されていないにもかかわらず、半年以上心筋細胞として維持される。





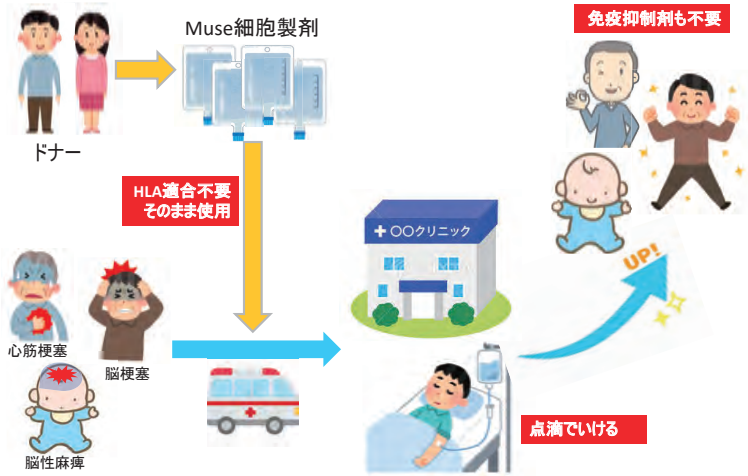
6

ドナー由来Muse細胞の点滴投与で7つの治験が実施されている



7

Muse細胞のもたらす未来の医療とは



8

Muse細胞を活用すれば、医療格差は無くなる

離島

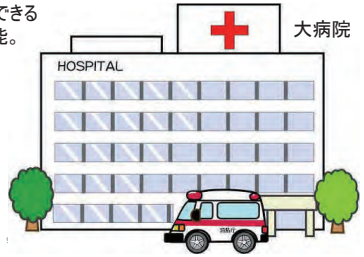
都市

山間部

ドナー由来Muse細胞をスタンバイし点滴で治療できるのであれば医療アクセスの悪い地域でも普及可能。

クリニック

大病院



9

2021年5月18日

脳梗塞患者を対象とした Muse 細胞製品「CL2020」の臨床試験結果に関する発表について

株式会社生命科学インスティテュート

株式会社生命科学インスティテュート（本社　東京都千代田区、社長　木曽誠一、以下「LSII」）は、脳梗塞患者を対象とした Muse 細胞製品「CL2020」の臨床試験を 2018 年 9 月から東北大学脳神経外科にて実施しておりました（医学専門家：東北大学大学院医学系研究科 神経外科学分野 教授 富永 悌二 先生、治験実施責任医師：東北大学大学院医工学研究科 神経外科先端治療開発学分野 教授 新妻 邦泰 先生）。2020 年 4 月には、中間結果を得たことをお知らせしましたが、このたび、第 41 回日本脳神経外科コングレス総会（2021 年 5 月 13 日～16 日、横浜）において、CL2020 投与後 52 週までの臨床試験結果（速報）が発表されましたので、その概要についてお知らせします。

本試験では、標準的な急性期治療を行った後でも身体機能障害を有する脳梗塞発症後 14 日から 28 日以内の患者を対象に、CL2020 を静脈内に点滴単回投与した際の安全性及び有効性について、プラセボ対照二重盲検比較試験を実施しました。

以下に学会発表の概要を示します。

主要評価項目である CL2020 投与後 52 週までの安全性について、臨床試験を進めるうえで問題となる重要な副作用は臨床試験期間を通して認められず、良好な忍容性が確認できました。

副次的評価項目については、以下の結果が得られました。

- プラセボ（偽薬）または CL2020 を投与する前では、ほとんどの患者さんの modified Rankin Scale（以下、「mRS」※1、障害の重症度や日常生活自立度の評価指標）は、4（中等度から重度の障害：歩行や身体的要求には介助が必要）または 5（重度の障害：寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りが必要）でした。
- 投与 12 週（3 ヶ月）後の mRS が 2 以下（公共交通機関を介助なしに利用できるなど身の回りの事が出来る状態）となった被験者の割合（レスポンダー割合）の 95%信頼区間（21.1～61.3%）の下限は、事前に設定した閾値レスポンダー割合 8.7%を上回り、CL2020 の治療効果が確認されました。また、CL2020 投与群では投与後 12 週のレスポンダー割合は 40%（10 例/25 例）に達し、プラセボ投与群 10%（1 例/10 例）より 30%上回りました（$p = 0.08$）。なお、投与後 52 週（1 年）では、CL2020 投与群のレスポンダー割合は 68.2%（15 例/22 例）に達し、プラセボ投与群（37.5%、3 例/8 例）との群間差 30%以上を維持していました。
- 投与後 52 週までの有効性評価では、mRS が 1（日常の活動は行うことができ、職場復帰できた状態）を達成した被験者は 52 週時点で 7 例でしたが、全例が CL2020 投与群であり（31.8%、7 例/22 例）、プラセボ投与群では一切認められませんでした。
- 神経学的障害の重症度評価指標である National Institute of Health Stroke Scale（NIHSS、※2）は、意識、視野、眼球運動、顔面神経、上肢筋力、運動失調、感覚、言語など 15 種類の評価項目からなり、各評価項目の点数を合計すると 0～42 点で、点数が高いほど重症となります。本試験では NIHSS 6 点以上の患者が組み入れられましたが、投与後 52 週（1 年）時点で 1 点（ほぼ正常な状態）と判定された被験者は 5 例で、全例が CL2020 投与群でした（23.8%、5 例/21 例）。
- 運動機能の評価指標である Fugl-Meyer Motor Scale（FMMS、※3）の上肢及び下肢のベースラインからの変化量の平均値推移を比較しました。上肢については、CL2020 投与群では投与後 4 週から 52 週までの期間、プラセボ投与群との間に統計的有意差（$p < 0.01$）をもった運動機能改善効果が認められました。下肢については両群とも運動機能改善効果が認められました。

KAITEKI Value for Tomorrow
三菱ケミカルホールディングスグループ

点で 1 点（ほぼ正常な状態）と判定された被験者は 5 例で、全例が CL2020 投与群でした（23.8%、5 例/21 例）。

- 運動機能の評価指標である Fugl-Meyer Motor Scale（FMMS、※3）の上肢及び下肢のベースラインからの変化量の平均値推移を比較しました。上肢については、CL2020 投与群では投与後 4 週から 52 週までの期間、プラセボ投与群との間に統計的有意差（$p < 0.01$）をもった運動機能改善効果が認められました。下肢については両群とも運動機能改善効果が認められました。

試験結果の詳細につきましては、今後、学会や医学雑誌への掲載を通じて報告します。

LSII では、CL2020 は発症後 14 日から 28 日以内の脳梗塞に伴う機能障害に対して有効性が期待できる結果が得られたことから、標準的な急性期治療を行った後に身体機能障害のある脳梗塞患者に対して、リハビリテーション以外の新たな治療を提供できる可能性があると考えています。今後、本試験の結果を踏まえ、規制当局と相談しながら CL2020 の開発を一層推進していきます。

今後も、LSII は Muse 細胞製品をはじめとして次世代に向けたヘルスケア事業を展開することで、世界中の人々の健康・医療に貢献し、人々が健康で安心な社会、KAITEKI の実現を目指します。

以上

【Muse 細胞】

2010 年に東北大学の出澤真理教授のグループによって発見された Muse 細胞（Multilineage-differentiating Stress Enduring cells）は、骨髄、末梢血、あらゆる臓器の結合組織に存在する、腫瘍化のリスクが非常に低い生体由来の多能性幹/前駆細胞です。HLA などの発現なく拒絶に関係する免疫調整機能を有するため、白血球型適合（HLA 適合）や長期にわたる免疫抑制剤の投与を必要とせず、ドナー由来の Muse 細胞をそのまま点滴で投与することが可能です。遺伝子導入による多能性の獲得や、投与前の分化誘導操作も必要としません。ドナー由来 Muse 細胞を静脈内に点滴投与するだけで傷害組織に集積し、その組織に応じた細胞に自発的に *on-site* で分化することで組織を修復します。また、傷害組織に生着したドナー由来 Muse 細胞は長期に渡り、機能性細胞として生存維持されることから、抗炎症作用、血管保護作用、抗アポトーシス効果、組織保護効果なども、体内に長期間残らない MSC に比べて効果が優位に高いことが示されています。これらの特性から、Muse 細胞は「点滴による再生医療」を可能にすることが期待されています。

※1 modified Rankin Scale（mRS）
https://www.jsts.or.jp/guideline/350_351.pdf（一般社団法人日本脳卒中学会「脳卒中治療ガイドライン 2009」付録 表 9）

※2 National Institute of Health Stroke Scale（NIHSS）
https://www.jsts.or.jp/guideline/342.pdf（一般社団法人日本脳卒中学会「脳卒中治療ガイドライン 2009」付録 表 3-1）

KAITEKI Value for Tomorrow
三菱ケミカルホールディングスグループ

10

脳梗塞における治験結果の要約

どのような治験だったのか：

- 機能障害が安定する発症2～4週の亜急性期の患者さんを対象。
  （標準的な急性期治療を行った後でも身体機能障害を有する脳梗塞発症後14日から28日以内の患者を対象）
- 重度の機能障害を有する人に限定→
  歩行・トイレ・食事・入浴に常に介助が必要、or 寝たきり・失禁・常に介護と見守りが必要。
- 二重盲検試験で行った
- HLA適合検査や免疫抑制なしにドナー由来Muse細胞製剤 or 偽薬の単回投与。

投与後52週（1年）の結果：

【安全性】

- 問題となる副作用は見られなかった。臨床試験を進める上で問題となる重要な副作用は臨床試験期間を通して認められず、良好な忍容性が確認できた。

【有効性】

- 公共交通機関を介助なしに利用できるなど身の回りの事が出来る状態に実薬群では約68%（15例/22例）の患者さんが達した（偽薬群では約38%、3例/8例）。
- 日常の活動は行うことができ、職場復帰出来る状態に達した患者さんは約30%（7例/22例）であったが、偽薬群では一切認められなかった。
- 実薬群では偽薬群に比べ、特に上肢の機能回復が顕著であった。
- NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale)という国際基準で意識、視野、眼球運動、顔面麻痺、四肢筋力、運動失調、感覚、言語など15種類による重症度評価を行ったところ、ほぼ正常状態の判定が出た患者さんは全員実薬群であった（偽薬群ではゼロ）。

11

J-TEC

日本医師会
第４回　学術推進会議様　ご説明資料
令和３年９月９日（木）
日本医師会館小講堂・Web会議

再生医療実用化の現状と将来展望

（株）ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング
畠　賢一郎

Copyright © Japan Tissue Engineering Co., Ltd. All Rights Reserved.

1

J-TEC

ミレニアム プロジェクト

(4) 年次計画

（図Ⅳ－１）「ヒトゲノム、イネゲノム」の年次計画

		平成12年度（2000年度）	平成13年度（2001年度）	平成14年度（2002年度）	平成15年度（2003年度）	平成16年度（2004年度）
ヒトゲノム解析	完全長cDNA解析（３万個）	年１万個解析（累積２万個）	年１万個解析（累積３万個）			
	標準SNPs解析（15万個）、体系的疾患SNPs研究	15万個解析				
		疾患とＳＮＰｓの関連性等研究				
	疾患・薬剤反応遺伝子の解析	疾患・薬剤反応遺伝子の候補探索		遺伝子の探索		
	バイオインフォマティクス技術	標準多型データベース完成		ネットワーク化		統合データベース構築
再生医療	自己修復能力を用いた治療法	血管新生・皮膚移植技術等の確立			再生医療の実現	
	発生・分化・再生科学総合研究	初期発生・分化等研究、再生医療の実現				
イネゲノム	有用遺伝子解析	イネゲノム有用遺伝子の単離・機能解明				
	実用化に向けた技術開発	機能性作物・病虫害抵抗性作物等の開発				
	安全性の確保	情報提供の仕組、安全性関連データ、ガイドラインの作成等				

Copyright © Japan Tissue Engineering Co., Ltd. All Rights Reserved.

2

J-TEC

2000年前後に再生医療に参入した企業

・ ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング（J-TEC）	培養皮膚、培養軟骨、培養角膜、他
・ キリンビール	ガン免疫及び造血等の細胞治療
・ リンフォテック、メディネット、ＪＢセラピュティクス、他	自己免疫療法
・ オステオジェネシス	歯科領域の骨再生
・ アンジェスＭＧ	遺伝子治療(血管新生)
・ セルシード	細胞シート作成材料、培養角膜
・ ＢＣＳ	培養皮膚
・ アムニオテック	角膜、羊膜利用コラーゲン
・ 日立メディコ	歯科領域（歯の再生）
・ オリンパスバイオ	培養軟骨
・ カルディオ	心臓・血管（循環器系の再生医療）
・ ツーセル	幹細胞培養事業、同種培養軟骨
・ レノメディクス研究所	骨髄幹細胞を用いた神経再生
・ ステムセル研究所	造血系幹細胞の受託管理事業
・ ポラリス	培養軟骨
・ テルモ	骨格筋芽細胞
・ JCR	骨髄由来のヒト間葉系幹細胞
・ メニコン	培養皮膚、コラーゲンスポンジ
・ ジェンザイム ジャパン	培養軟骨
・ スミス&ネフュー	培養皮膚

2004年2月現在

Copyright © Japan Tissue Engineering Co., Ltd. All Rights Reserved.

3

「再生医療」とは、機能障害や機能不全に陥った生体組織・臓器に対して、細胞を積極的に利用して、その機能の再生をはかるもの。

日本再生医療学会

わが国で再生医療の期待が高まったわけ

自分の細胞で作るので
- 免疫拒絶を受けない。
- 他人の病気がうつらない。
- ドナーとなる方が必要ない。

Copyright © Japan Tissue Engineering Co., Ltd. All Rights Reserved.

4

J-TEC

本日の話題

- **私たちが取り組んできた再生医療**
- 国内外の再生医療現状（再生医療VS細胞治療）
- 再生医療と医薬品は似て非なるもの
- 再生医療の将来展望（医療との接点）

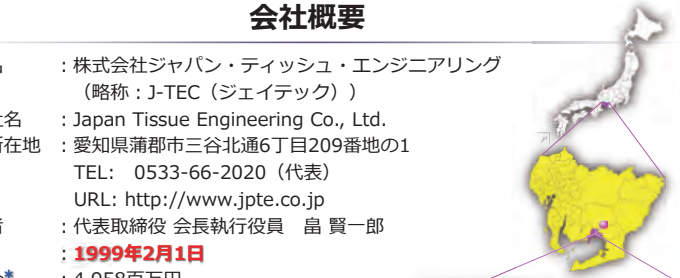
Copyright © Japan Tissue Engineering Co., Ltd. All Rights Reserved.

5

J-TEC

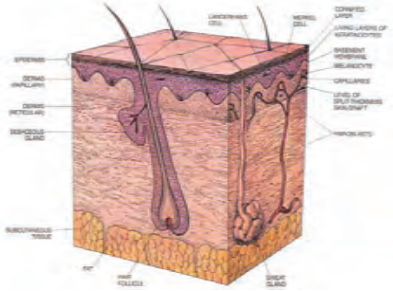
会社概要

会社名	：株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング（略称：J-TEC（ジェイテック））
英文社名	：Japan Tissue Engineering Co., Ltd.
本社所在地	：愛知県蒲郡市三谷北通6丁目209番地の1 TEL:　0533-66-2020（代表） URL: http://www.jpte.co.jp
代表者	：代表取締役 会長執行役員　畠 賢一郎
設立	：**1999年2月1日**
資本金*	：4,958百万円
従業員*	：200人 * 2021年3月31日時点
事業領域	：再生医療製品事業、再生医療受託事業 研究開発支援事業



Copyright © Japan Tissue Engineering Co., Ltd. All Rights Reserved.

6



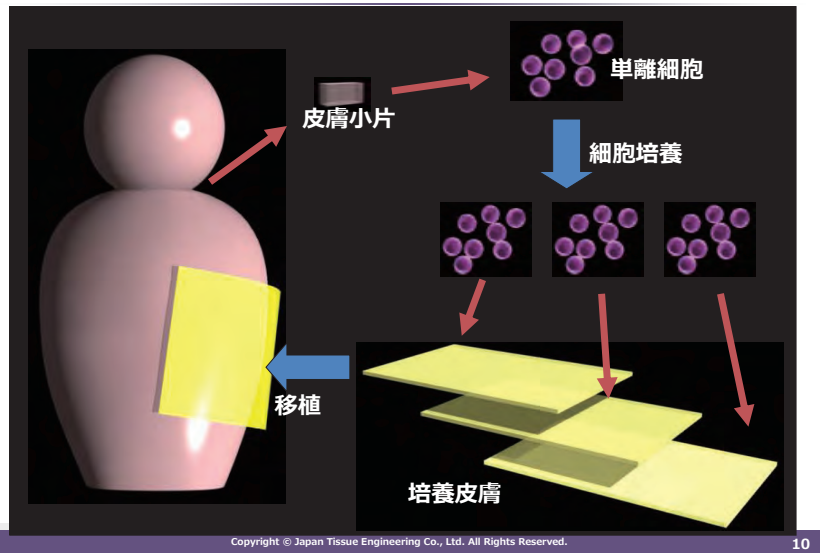
皮膚の再生医療

Copyright © Japan Tissue Engineering Co., Ltd. All Rights Reserved.

7

J-TEC

自家細胞を用いた培養皮膚移植

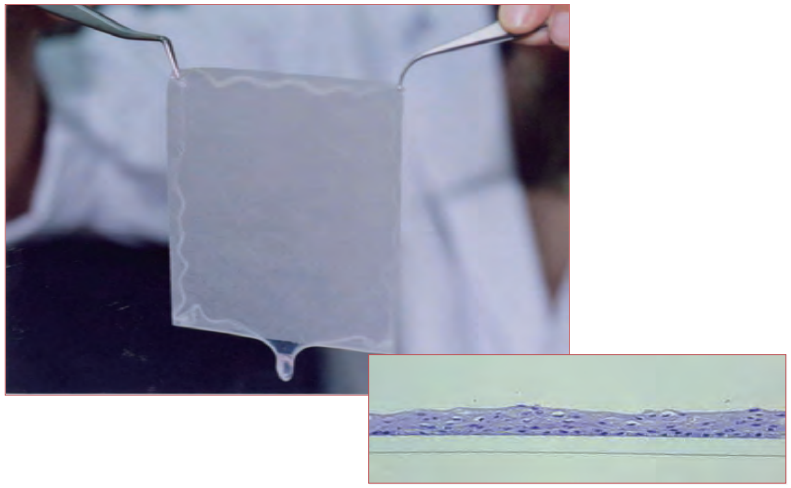


Copyright © Japan Tissue Engineering Co., Ltd. All Rights Reserved.

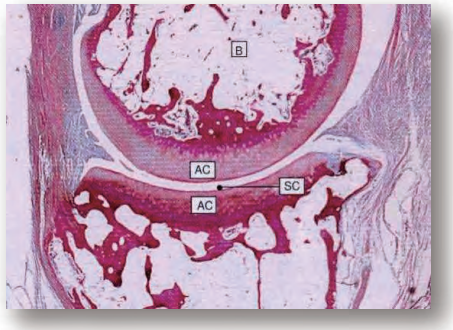
8

J-TEC

自家培養表皮



Copyright © Japan Tissue Engineering Co., Ltd. All Rights Reserved.



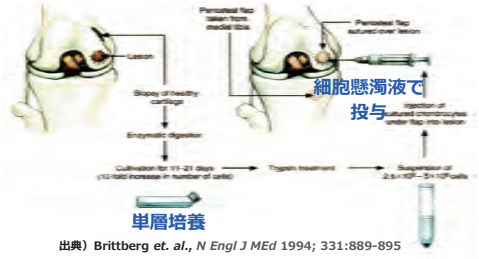
軟骨の再生医療

Copyright © Japan Tissue Engineering Co., Ltd. All Rights Reserved.

J-TEC

自家培養軟骨細胞移植

Brittberg, Petersonらが自家培養軟骨細胞移植による
軟骨欠損の治療法を報告（1994年）



出典）Brittberg *et. al.*, *N Engl J MEd* 1994; 331:889-895

治療法のない軟骨欠損に再生医療を
応用した画期的な方法であったが，
軟骨細胞を単層培養した後に
細胞懸濁液として注入するため，
・移植部からの軟骨細胞の漏出
・重力による軟骨細胞の偏在
・軟骨細胞の脱分化
が懸念された。

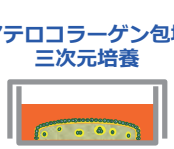
米国・Genzyme社（Carticel, 1997年FDA承認），
韓国・Cellontech社（Chondron, 2001年KFDA承認），
ベルギー・TiGenix NV社（ChondroCelect, 2009年EMEA承認）
などが製品化

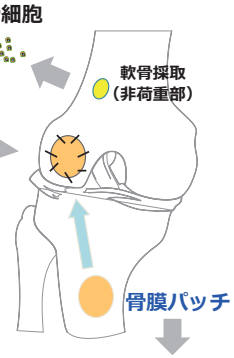
Copyright © Japan Tissue Engineering Co., Ltd. All Rights Reserved.

J-TEC

自家培養軟骨ジャック®による治療

広島大学 越智光夫教授が考案し，1996年から臨床研究を実施





《第一世代の自家培養軟骨細胞移植の問題点を改善》
・移植部からの軟骨細胞の漏出を防止
・重力による軟骨細胞の偏在を改善
・軟骨細胞の脱分化（基質産生能の低下）を防止

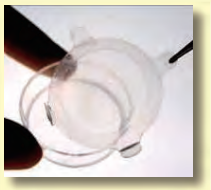
・2000年に技術導入し開発に着手
・2004-2007年に治験を実施
・2012年7月に製造販売承認取得
・2013年4月に保険収載され販売開始

人工コラーゲン膜導入
（2019年1月）
・低侵襲化
・移植手技簡便化
・有害事象低減

Copyright © Japan Tissue Engineering Co., Ltd. All Rights Reserved.

J-TEC

当社の自家細胞を用いた再生医療等製品

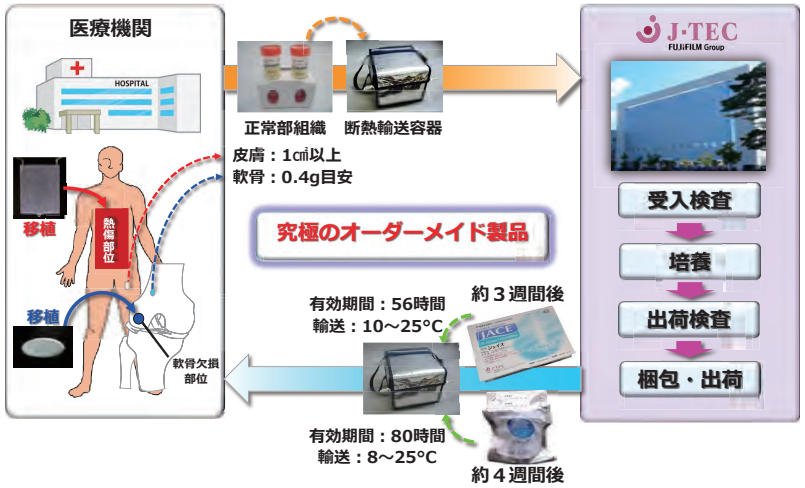
	自家培養表皮 ジェイス®	自家培養軟骨 ジャック®	自家培養角膜上皮 ネピック®
開発製品			
開発研究者	（米）ハーバード大学 Howard Green 名誉教授	広島大学 越智 光夫 教授	（伊）モデナ&レッジョ・エミリア大学 Michele De Luca 教授 Graziella Pellegrini 教授 大阪大学 西田 幸二 教授
適応疾患 （想定疾患）	広範囲の重症熱傷 先天性巨大色素性母斑 栄養障害型及び接合部型表皮水疱症	膝関節の外傷性軟骨欠損症 又は離断性骨軟骨炎 ［変形性膝関節症を除く］	角膜上皮幹細胞疲弊症 ［除外基準は添付文書参照］
開発状況	承認:07/10　保険収載:09/01 承認:16/09　保険収載:16/12 承認:18/12　保険収載:19/07	製造承認：2012/07 保険収載：2013/04	製造承認：2020/03 保険収載：2020/06
価　格	採取・培養：4,380,000 円/例 調製・移植：　151,000 円/枚	採取・培養：　895,000 円/例 調製・移植：1,270,000 円/膝	採取・培養：　4,280,000 円/眼 調製・移植：　5,470,000 円/眼

Copyright © Japan Tissue Engineering Co., Ltd. All Rights Reserved.

13

J-TEC

自家再生医療等製品のビジネスモデル

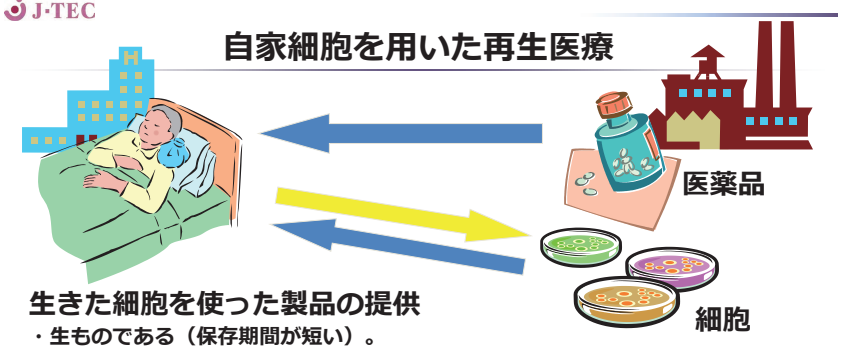


Copyright © Japan Tissue Engineering Co., Ltd. All Rights Reserved.

14

J-TEC

自家細胞を用いた再生医療



生きた細胞を使った製品の提供

- 生ものである（保存期間が短い）。
- バラツキが生じる。
- 出荷時の状態と使用時の状態が同じでない。
- 使用経験が浅い（知見が少ない）。　・・・・

患者さん自身の組織から作られた製品の提供

- 完全なオーダーメイドである。
- 往復の輸送が必要となる。
- 製造の待ち時間が生じる。
- 原材料が均一でない。
- 不適合品を安易に捨てることができない。
- そもそも製造中の半製品は誰のもの？

・・・・・・

Copyright © Japan Tissue Engineering Co., Ltd. All Rights Reserved.

15

「再生医療」とは、機能障害や機能不全に陥った生体組織・臓器に対して、**細胞を積極的に利用**して、その**機能の再生**をはかるもの。

日本再生医療学会

わが国で再生医療の期待が高まったわけ

自分の細胞で作るので

- 免疫拒絶を受けない。
- 他人の病気がうつらない。
- ドナーとなる方が必要ない。

➡ ただし、実用化に向かない！

Copyright © Japan Tissue Engineering Co., Ltd. All Rights Reserved.

16

J-TEC

世界の再生医療製品数と主な製品

カナダ（3製品）
Prochymal, MSC（免疫）2012
Yescarta（がん）2019　など

米国（29品目）
Carticel（筋骨格）1997
Provenge, DC（がん）2010
Laviv, fibrocell（皮膚）2011
Hemacord（がん）2011
Gintuit（歯）2012
HPC, Cord Blood（がん）2013
Ducord（血液）2012
Allocord（血液）2013
Imlygic, T-Vac（がん）2015
Clevecord（血液）2016
MACI（筋骨格）2016
Kymriah（がん）2017
Luxturna（眼）2017
Yescarta（がん）2017
Zolgensuma（中枢神経）2019
その他　14品目

インド（6製品）
Stempeucel（心血管）

凡例
青字：再生医療・細胞治療　自家
赤字：再生医療・細胞治療　同種
緑字：ex-vivo遺伝子治療
黒字：in-vivo遺伝子治療 ウイルス治療

欧州（44製品）
MACI（筋骨格）2012
Glybera（内分泌・代謝）2013
Provenge, DC（がん）2013
Holoclar（眼）2015
Imlygic, T-Vac（がん）2015
Strimvelis（免疫）2016
Zalmoxis（免疫）2016
Spherox（筋骨格）2017
Alofice（消化器）2018
Luxturna（眼）2018
Kymriah（がん）2018
Yescarta（がん）2018
Zyntegio（血液）2019
その他　31製品

シンガポール（3製品）
Chondrotransplant（筋骨格）2002
ReCell/CellSpray（皮膚）
Cartogen（筋骨格）

ニュージーランド（3製品）
Prochymal（免疫）2012
ReCell/CellSpray（皮膚）
Ortho-ACI（筋骨格）

オーストラリア（3製品）
Recell/CellSpray（皮膚）
Cartogen（筋骨格）
Ortho-ACI（筋骨格）

韓国（23製品）
Chondron（筋骨格）2001
Holoderm（皮膚）2002
Kaloderm（皮膚）2005
Keraheal（皮膚）2006
CreaVax-RCC（がん）2007
Immuncell-LC（がん）2007
RMS Ossron（筋骨格）2009
QueenCell（皮膚）2010
CureSkin（皮膚）2011
Hearticellgram-AMI（心血管）2011
Cartistem,MSC（筋骨格）2012
Cupistem（消化器）2012
Neuronata-R（中枢神経）2014
Keraheal-allo（皮膚）2015
Rosmir（皮膚）2017
Invossa-K（筋骨格）2017
その他　7製品

中国（4製品）
ActivSkin（皮膚）
CaReS（筋骨格）

日本（11製品）
ジェイス（皮膚）2007
ジャック（筋骨格）2012
テムセル HS 注（免疫）2015
ハートシート（心血管）2015
ステミラック注（中枢神経）2018
キムリア点滴静注（がん）2019
コラテジェン筋注用（心血管）2019
ゾルゲンスマ（中枢神経）2020
ネビック（眼）2020
イエスカルタ点滴静注（がん）2021
ブレヤンジ静注（がん）2021

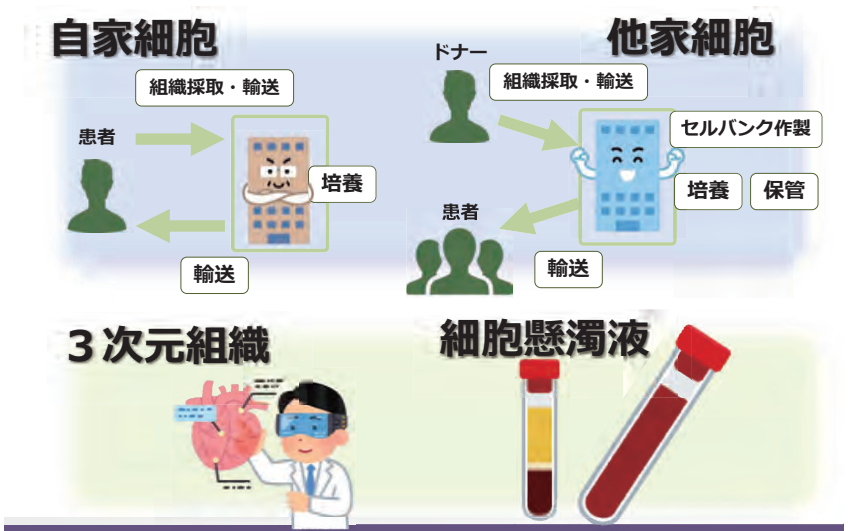
出典：Arther D Little, シードプランニング、J-TEC他

Copyright © Japan Tissue Engineering Co., Ltd. All Rights Reserved.

17

J-TEC

再生医療の多様性



Copyright © Japan Tissue Engineering Co., Ltd. All Rights Reserved.

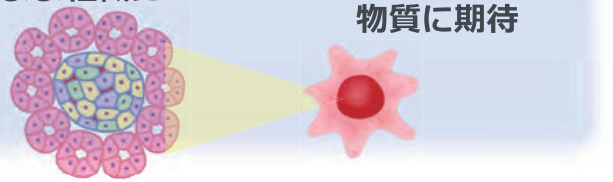
18

J-TEC

再生医療の多様性

細胞がそのまま組織に

細胞が出す生理活性物質に期待



長い間効果をもたらす

一過性の効果

手術による移植

点滴・注射投与

Copyright © Japan Tissue Engineering Co., Ltd. All Rights Reserved.

19

J-TEC

国内で承認された再生医療等製品の特徴

Copyright © Japan Tissue Engineering Co., Ltd. All Rights Reserved.

20

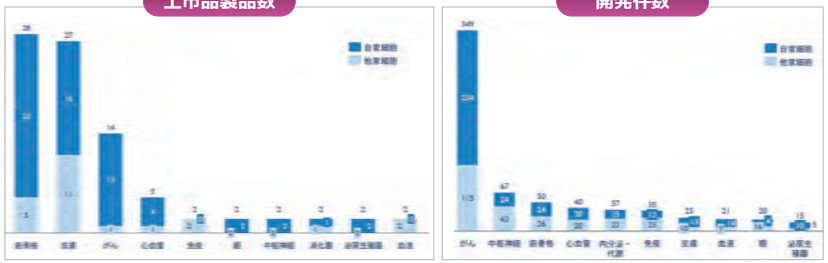
J-TEC

再生医療・細胞治療製品と開発動向（世界）

- ✓ 世界の上市された再生医療製品は、筋骨格や皮膚が主なものであるが、研究開発段階のものではがん治療が圧倒的に多い。
- ✓ 現在、組織再生を目的とした製品は自家細胞を用いたものが中心だが、研究開発段階のものの多くは他家細胞を利用したものである。これらは一過性の生理活性物質がもたらす効果に期待するものが多く、生着を目的とした再生医療とは異なる。
- ✓ がん治療では引き続き自家細胞を用いた製品および製品開発が行われており、これらのビジネスモデル構築が重要となる。

疾患分類・自家/他家別の再生・細胞治療

上市品製品数　　開発件数



出典：「日本医療研究開発機構（AMED）2019年度　再生医療・遺伝子治療の市場調査　最終報告書」
2020年3月 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 委託調査（Arthur D. Little社実施）から改変

Copyright © Japan Tissue Engineering Co., Ltd. All Rights Reserved.

21

J-TEC

間葉系幹細胞の特徴

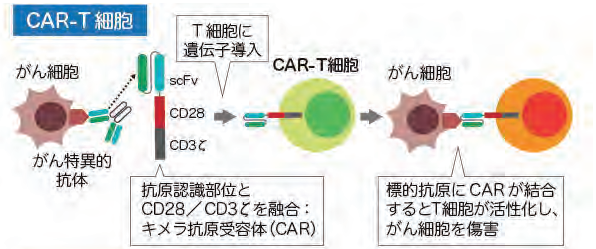
- 増殖能が高い。
- 骨髄、脂肪、胎盤、臍帯血、歯髄等に存在する。
- 生理活性物質を加えると、一定の細胞に分化誘導できる（３胚葉に分化する幹細胞が存在する？）。
- **傷害部位で生理活性物質を分泌する。**
- **組織の線維化を抑制する能力を有する。**
- **免疫原性が低い。免疫抑制能を有する。**
- 細胞の分化を促進する。
- 腫瘍原性が低い。
- 傷害組織へのホーミング作用を有する。

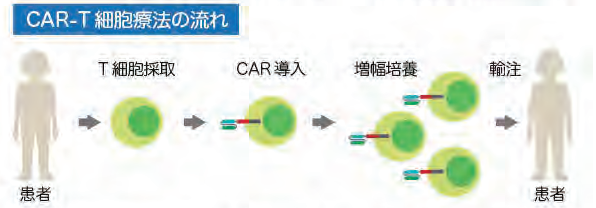
Copyright © Japan Tissue Engineering Co., Ltd. All Rights Reserved.

22

J-TEC

CAR-T細胞療法





CAR-T細胞は抗体のように特異的かつ強く標的に結びつき、がん細胞を特異的に傷害する

Copyright © Japan Tissue Engineering Co., Ltd. All Rights Reserved.

23

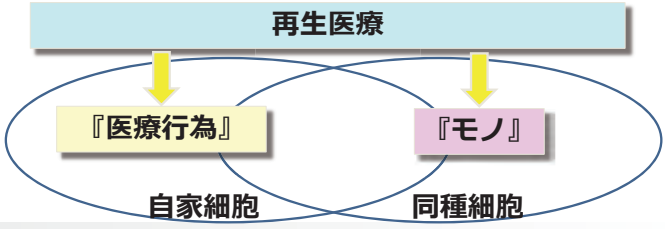
J-TEC

再生医療の多様性

自家細胞	⇔	同種細胞（他家細胞）
多能性期待	⇔	単能性期待
3次元組織	⇔	細胞懸濁液
細胞自体による組織再生	⇔	生理活性物質による効果発揮
持続性・永続性効果	⇔	一過性効果
手術（移植）による投与	⇔	注射（点滴）投与

細胞治療として欧米を中心に開発が進みつつある

再生医療のふたつの顔



Copyright © Japan Tissue Engineering Co., Ltd. All Rights Reserved.

24

国内で承認された再生医療等製品の開発状況

注：デリタクトとオキュラルは薬価収載前の為、未掲載

製品	対象疾患	承認	申請～承認	保険償還価格	特記事項
ジェイス	重症熱傷	2007	3y 00m 23d	27枚 8,618,000円	類似品海外既提供 ※オーファン指定あり
	先天性巨大色素性母斑 ※	2016	08m 00d		
	栄養障害型/接合部型表皮水疱症 ※	2018	09m 08d		
ジャック	膝関節の外傷性軟骨欠損症/離断性骨軟骨炎	2012	2y 11m 03d	1 治療あたり 2,165,000円	日本発
ハートシート®	虚血性心疾患による重症心不全	2015 条件及び期限付	10m 19d	（5 枚） 15,030,000円	日本発
テムセルHS注	造血幹細胞移植後の急性 GvHD	2015	11m 23d	（16バッグ） 14,156,272円	海外既承認 オーファン指定あり
ステミラック注	脊髄損傷に伴う神経症候/機能障害	2018 条件及び期限付	05m 29d	1 回分 15,234,750円	日本発 医師主導治験 先駆け審査指定あり
キムリア点滴静注	B 細胞 急性リンパ芽球性白血病/びまん性大細胞型B細胞リンパ腫	2019	11m 03d	1 治療 34,113,655円 (7/1は32,647,761円)	海外既承認 オーファン指定あり
コラテジェン筋注用 4mg	慢性動脈閉塞症における潰瘍	2019 条件及び期限付	1y 02m 04d	1 治療（2回投与） 1,222,956円	日本発 先進医療B臨床研究
ゾルゲンスマ点滴静注	脊髄性筋萎縮症	2020	1y 04m 18d	1 患者あたり 167,077,222円	海外既承認 オーファン指定あり 先駆け審査指定あり
ネピック	角膜上皮幹細胞疲弊症	2020	11m 30d	1 患者あたり 9,750,000円	日本発 オーファン指定あり
イエスカルタ点滴静注	大細胞型B細胞リンパ腫	2021	09m 23d	1 治療 32,647,761円	海外既承認 オーファン指定あり
ブレヤンジ静注	大細胞型B細胞リンパ腫/濾胞性リンパ腫	2021	09m 00d	1 治療 32,647,761円	海外既承認 オーファン指定あり

出所：2021年6月 第４回 再生・細胞医療・遺伝子治療研究の在り方に係る検討会資料

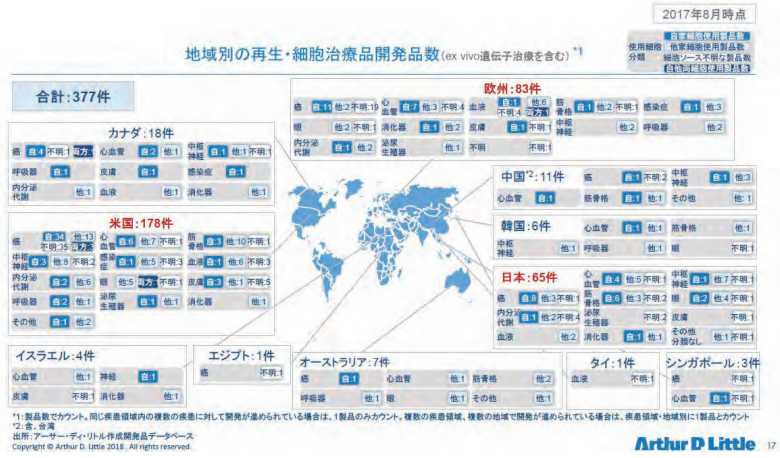
Copyright © Japan Tissue Engineering Co., Ltd. All Rights Reserved.

25

J·TEC

再生・細胞治療製品の開発品

再生・細胞医薬品の開発品数は米国・欧州・日本の順で多く、開発が活発化している。



出所：2019年度 AMED 再生医療・遺伝子治療の市場調査報告書

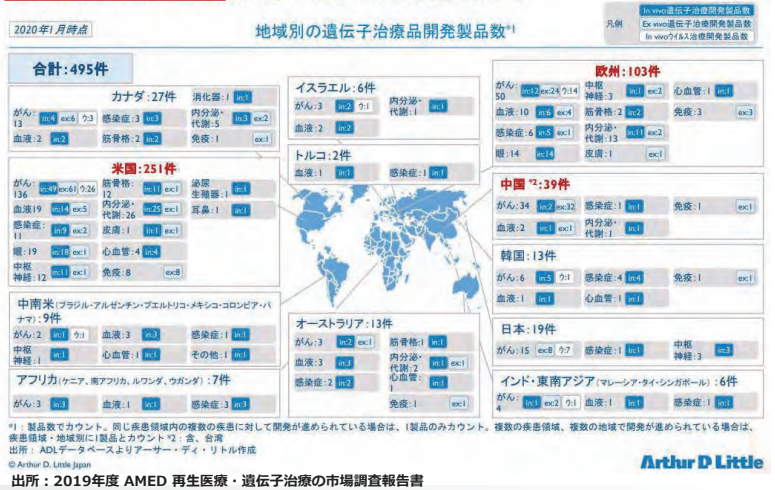
Copyright © Japan Tissue Engineering Co., Ltd. All Rights Reserved.

26

J·TEC

遺伝子治療製品の開発品

遺伝子治療の開発品数は米国・欧州・中国の順で多い。



出所：2019年度 AMED 再生医療・遺伝子治療の市場調査報告書

Copyright © Japan Tissue Engineering Co., Ltd. All Rights Reserved.

27

J·TEC

本日の話題

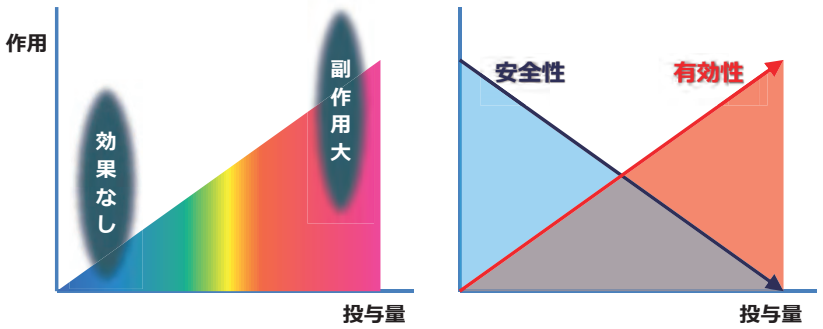
- 私たちが取り組んできた再生医療
- 国内外の再生医療現状（再生医療VS細胞治療）
- 再生医療と医薬品は似て非なるもの
- 再生医療の将来展望（医療との接点）

Copyright © Japan Tissue Engineering Co., Ltd. All Rights Reserved.

28

J-TEC

医薬品の安全性と有効性



再生医療等製品では？

Copyright © Japan Tissue Engineering Co., Ltd. All Rights Reserved.

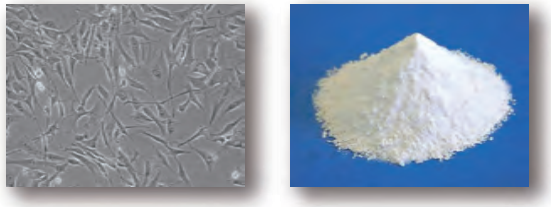
29

J-TEC

再生医療製品の安全性と有効性

何をもって安全とするか

・病原性微生物など感染因子は含まれていないか。
・アレルギーなど予期せぬ免疫反応を惹起しないか。
・移植後の変異原性・造腫瘍性はないか。



何をもって有効とするか

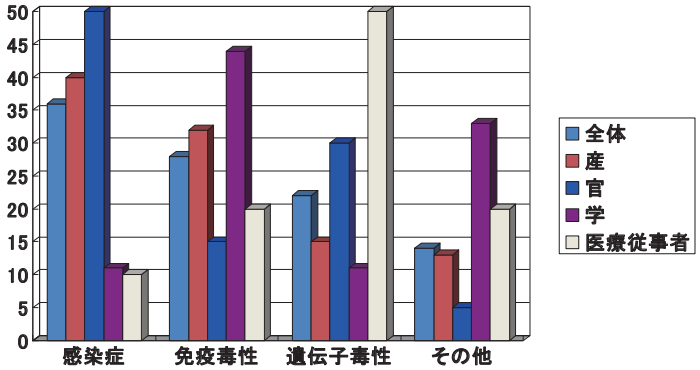
・その治療法は有効か
・つくられたその製品は有効か

Copyright © Japan Tissue Engineering Co., Ltd. All Rights Reserved.

30

J-TEC

リスクマネジメントの前提条件



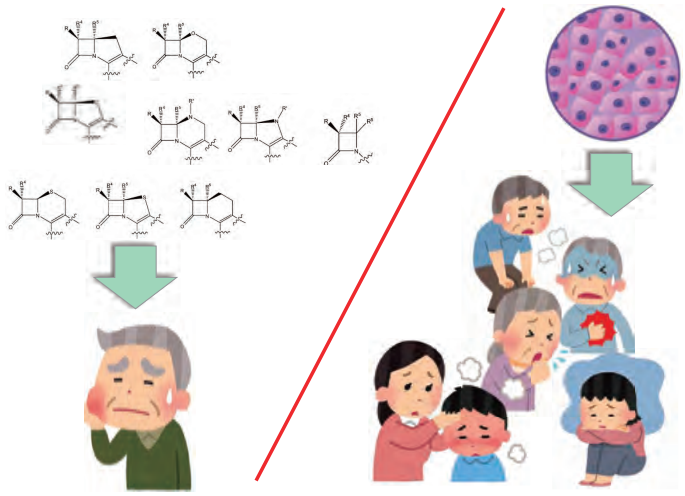
再生医療/細胞治療薬の使用上で最も重視するリスク
（レギュラトリーサイエンスの展望　2005.4より抜粋）

Copyright © Japan Tissue Engineering Co., Ltd. All Rights Reserved.

31

J-TEC

医薬品と細胞製品の違い



Copyright © Japan Tissue Engineering Co., Ltd. All Rights Reserved.

32

J-TEC

リバーストランスレーショナルリサーチの事例

自家培養表皮「ジェイス®」は2007年に重症熱傷を適応として承認され、これまでに**1000例を超える臨床使用**を経験した。

その中で多くの臨床上の課題や知見が見出され、**新たな研究の対象**となり、**使用法の標準化**や**適応拡大、新製品の開発**につながっている。

	臨床使用における課題・発見	研究	新たな臨床展開
①	・自家培養表皮の生着不良 ・真皮再構築法による有効性の差異	・生着メカニズムの解明 ・真皮再構築の組織的評価	・使用法の標準化 （高倍率自家網状植皮併用）
②	・表皮水疱症のびらん・潰瘍への移植後に再水疱化が抑制	・先天性疾患の復帰変異モザイク部位の解明	・新たな適応拡大 （遺伝子治療と同等の効果）
③	・全層欠損創へ移植後に斑状色素沈着 ・表皮細胞培養時のメラノサイト混入	・メラノサイトを維持した培養法の開発	・新型製品の開発 （白斑などの色素異常症）
④	・高倍率自家網状植皮との併用で短期間で生着し、高い有効性を発揮	・動物モデルを用いた自家植皮と自家培養表皮の併用	・同種製品への展開 （乾燥同種培養表皮）

Copyright © Japan Tissue Engineering Co., Ltd. All Rights Reserved.

33

J-TEC

再生医療を適切なコストで提供する

- ○ 品質の担保
  - 安全の保証（無菌性／不純物）
  - 味の保証（・・・）
- ○ 保存安定性の確保
- ○ 輸送・搬送方法　条件
- ○ 最終調理の要不要
- ○ スケールメリット
- ○ 在庫管理／顧客待機

製品コストと３つのトレードオフ

- 品質とのトレードオフ
- 完成度とのトレードオフ
- 開発経費とのトレードオフ

→ 環境整備となるサイエンスの必要性

Copyright © Japan Tissue Engineering Co., Ltd. All Rights Reserved.

34

J-TEC

医薬品医療機器等法と早期承認制度

医薬品医療機器等法　再生医療製品の実用化に対応した承認制度

従来の承認までの道筋

臨床研究 → 治験（有効性・安全性の確認） → 承認 → 市販

再生医療製品の早期の実用化に対応した承認制度等

患者のアクセスをより早く！

臨床研究 → 治験（安全性確認・有効性推定） → 条件および期限付き承認 → 市販（有効性・安全性の追加検証） → 承認又は失効 → 市販

- 条件期限付き承認に対する合意形成
  - どのような製品で活用できるのか
  - 医療行為の要素をどう考えるのか
  - 市販後の在り方の整理
- 生産の観点から
  - 製造工程変更などの活用の仕方
- 使用成績比較調査の在り方について
  - 制度の明確化（医療機関対応を含む）
  - レジストリの活用
  - 協力体制の構築

Copyright © Japan Tissue Engineering Co., Ltd. All Rights Reserved.

35

J-TEC

完全な組織再生をめざす

診断技術の向上

発症前の異常状態　発症

健常な状態　病的な状態

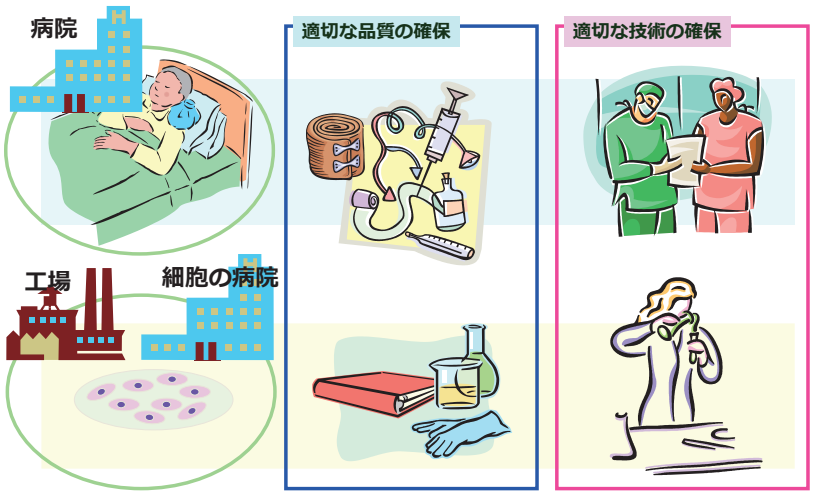
治療技術の向上

Copyright © Japan Tissue Engineering Co., Ltd. All Rights Reserved.

36

J-TEC

自家細胞による再生医療の品質管理

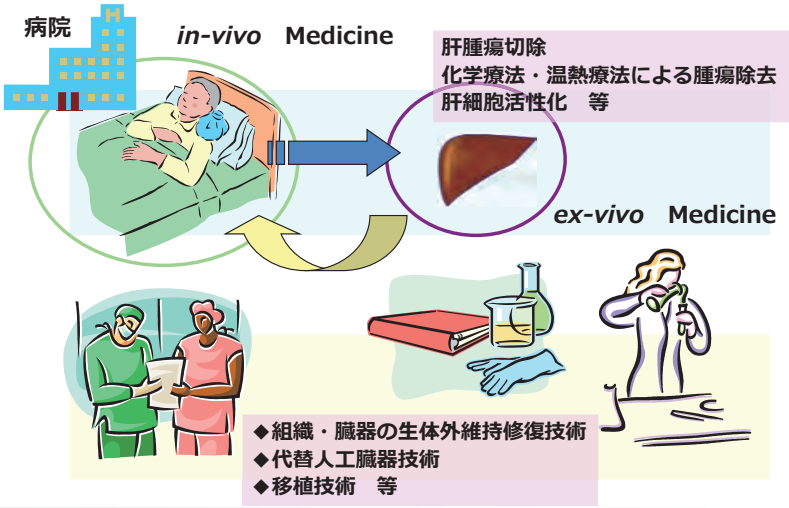


Copyright © Japan Tissue Engineering Co., Ltd. All Rights Reserved.

37

J-TEC

ヒトを扱う医療から臓器を扱う医療へ

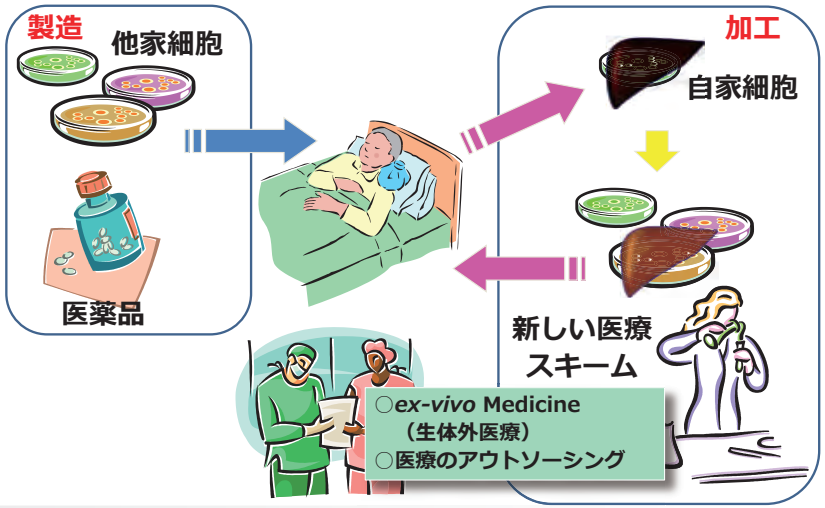


Copyright © Japan Tissue Engineering Co., Ltd. All Rights Reserved.

38

J-TEC

自家細胞・他家細胞：それぞれの目指すもの



Copyright © Japan Tissue Engineering Co., Ltd. All Rights Reserved.

39

J-TEC

まとめ：再生医療を適切に育てるには

再生医療は従来の医薬品とは違ったものです。
そのため、これまでのルールやビジネスモデルが通用しません。
海外では、細胞治療のように医薬品のように扱えるものが開発されています。
この方向での発展はきわめて重要で、わが国でも企業から新製品が上市されていくでしょう。
しかしその一方で、組織再生を目的としたいわゆる再生医療の発展も期待されています。なぜなら、失われた臓器や組織の機能を修復することで、慢性疾患治療やアンチエイジングへの期待があるからです。

しかし、多くの課題が存在します。
・いかに移植組織をつくるか、またこれを提供する手段が確立できるか。
・安全性・有効性をいかに確保するか（医療技術との連携が重要）。
・医療コストを適正化するための方策は。など
上記を解決するためには、開発者やこれを提供する企業努力のみではなく、医療機関の先生方との連携が不可欠です。
さらに、患者様にこの医療を適切に知っていただくこともきわめて重要です。

再生医療の発展には医療現場の先生方のご協力がカギとなるのです。

Copyright © Japan Tissue Engineering Co., Ltd. All Rights Reserved.

40