

サイエンスとしての 再生医療 ― 今後の発展 ―

田口 明彦

公益財団法人 神戸医療産業都市推進機構
先端医療研究センター 脳循環代謝研究部 部長
たぐち あきひこ

幹細胞治療は世界各国で開発競争が繰り広げられており、一部の研究者／企業からは魔法の治療の様にも喧伝されている。しかし一方では全く治療効果のない症例も続出しており、おまじない程度のものであると酷評されることも多い。今後の再生医療等製品の普及には、サイエンスに基づく着実な研究開発を継続し、ブレークスルーをもたらす研究成果を生みだしていくことが必要不可欠である。

再生医療等製品の安全性品質特性に関しては、“再生医療等製品（ヒト細胞加工製品）の品質、非臨床安全性試験及び臨床試験の実施に関する技術的ガイダンス”（薬機発第 0614043 号）など、基準となる考え方が着々と整備されつつあり、安全性品質特性評価の観点からは、再生医療等製品の普及に向けての障壁が低くなりつつある。しかしその一方で、有効性品質特性評価の観点からは、まだまだ再生医療等製品の普及に関する障壁が高い。上記ガイダンスにおいても有効性品質特性に関しては、“タンパク質発現、生理活性物質の分泌能”等を、“製品の特徴に応じて”設定する、と言及されているのみであり、細胞製剤の力価試験／効能試験をどのように実施し、有効性品質特性をどのように保証するのか、等課題が多い。また、そもそも、幹細胞が特異的なタンパク質を発現したり、あるいは特定の生理活性物質を分泌するだけで治療効果を発揮しているのか？という点に関しても不明な点が多く、そのような単純な細胞特性を評価することが有効性品質特性のサロゲートマーカーになり得るのか否かも、不明である。

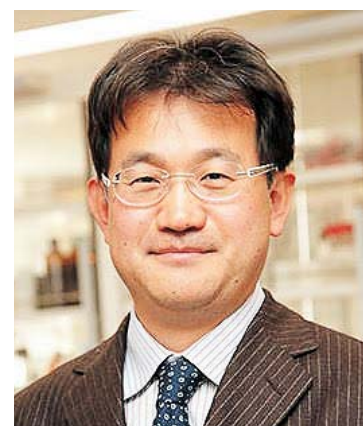
私たちは、四肢虚血患者¹⁾や脳梗塞患者²⁾に対する自己骨髄単核球細胞（造血幹細胞）移植治療の臨床試験を主導してきたが、著効症例が存在する一方、無効症例も多く存在することを実感してきた。しかし著効例と無効例の比較においても、投与細胞数や細胞表面マーカー（CD34 陽性細胞数など）、あるいはサイトカイン濃度等には全く差がなく、これらの一般的な細胞評価が、直接的な有効性品質特性のサロゲートマーカーになり得るのか？という疑問を抱いてきた。そこで我々は無効症例の原因検索および作用機序の解明に取り組み、無効症例の根本的な原因を同定し、さらに造血幹細胞がどのような機序で障害された血管内皮細胞を活性化し、梗塞後の神経機能再生を促進するかを明らかにした（論文作成中）。無効症例の原因や作用機序は非常に単純明快で、また、臨床への応用展開も容易であり、作用機序に基づく有効性品質特性評価が可能になると考えている。また、今回我々が発見した知見は、血管再生に関する造血幹細胞の品質特性評価につながるものであるが、今後は間葉系幹細胞など、他の体性幹細胞の評価にも広げていくことができると考えている。

サイエンスとしての再生医療の解明は、他の難治性疾患への再生医療の応用を可能にするものであり、我々は脳の血管再生技術を老年期の認知症患者に応用する取り組みを開始している。世界の認知症患者数は現在推計5千万人であり、さらに毎年約1千万人が新たに発症する³⁾。また、認知症が世界にもたらす経済的な負担は2018年には1兆ドルを超えると予測されている。認知症に対し、神経細胞死抑制をターゲットにした治療法開発研究が古くから全世界で精力的に行われてきたが、成功の目処は未だに立っていない。これらの状況に鑑み我々は今年4月に、全く新しい医療技術である再生医療を用いて、脳機能再生促進の視点から認知症の制圧に挑むことを目的とした、認知症再生医療イニシアティブ⁴⁾を設立した。本イニシアティブでは、サイエンスとしての再生医療により認知症制圧に挑む、自由闊達で愉快的な研究グループを創造するため、脳機能再生促進に挑戦する研究者および企業、団体の参加を歓迎している。再生医療は歴史の浅い研究分野であるが、全く新しい発想から生まれた治療法が次々に実用化されつつある。認知症再生医療イニシアティブでは、細胞死の抑制という守りの思想に基づく従前の研究開発から、機能再生促進という攻めの発想に基づく研究開発へとパラダイムチェンジさせ、技術上の困難も歓迎しサイエンスによる解決を図ることにより、認知症の制圧に挑戦している。

幹細胞治療による再生医療も、低分子化合物による薬剤や抗体医薬品と同様に、細胞の物理化学法則のサイエンスに則って作用していることは当然であり、再生医療等製品においても作用機序に基づく適切な有効性品質特性評価の方法が、今後次々と開発されると考えている。

参考文献

- 1) A.Taguchi, C. Sakai, T.Soma, Y. Kasahara, DM. Stern, K. Kajimoto, M. Ihara, T. Daimon, K.Yamahara, K. Doi, N. Kohara, H. Nishimura, T. Matsuyama, H. Naritomi, N. Sakai, K. Nagatsuka : *Stem Cells Dev*, **24**, 2207 (2015)
- 2) A. Taguchi, M. Ohtani, T. Soma, M. Watanabe, N. Kinoshita : *Eur J Vasc Endovasc Surg*, **25**, 276 (2003)
- 3) 国際アルツハイマー病協会 (Alzheimer's Disease International ; ADI) : , available from < <https://www.alz.co.uk/media/171128> >, (accessed 2018-05-22) .
- 4) 認知症再生医療イニシアティブ (資料請求 / 連絡先事務局 : 神戸医療産業都市推進機構 島原 s-shimahara@fbri.org)



略 歴

- 1989年 大阪大学医学部卒業
大阪大学医学部附属病院
研修医 (第一内科)
- 1990年 星ヶ丘厚生年金病院
脳卒中内科 医員
- 1993年 大阪大学大学院医学系研究科
博士課程 (神経解剖学)
- 1996年 米国コロンビア大学
博士研究員
- 2000年 国立大阪南病院 循環器科
医員
- 2002年 国立循環器病研究センター
脳循環研究室 室長 /
脳神経内科 医長
- 2011年 先端医療振興財団 先端医療
センター 再生医療研究部 部長
- 2018年 (名称変更) 神戸医療産業都市
推進機構 先端医療研究セン
ター 脳循環代謝研究部 部長

専門分野

脳血管障害, 認知症

研究テーマ

脳卒中/認知症患者に対する再生医療開発