

資料 1

総合科学技術会議 第 43 回 生命倫理専門調査会

日時:平成19年4月19日(木)16:31~18:26

場所:合同庁舎第4号館 共用第4特別会議室

出席者:(委員) 薬師寺泰蔵、本庶佑、原山優子総合科学技術会議議員、
石井美智子、位田隆一、大日向雅美、小倉淳郎、高木美也子、武部俊一、
田村京子、知野恵子、樋口範雄、町野朔、武藤香織、森崎隆幸、
吉村泰典専門委員

.(招聘者) 笹井芳樹グループディレクター、小室一成教授、中内啓光教授

.(事務局) 丸山統括官、谷審議官、山本参事官、三宅参事官他

1. 開会

議 題

(1)各分野におけるヒトES細胞研究の現状について

2. 閉会

【配布資料】

資料1 総合科学技術会議第42回生命倫理専門調査会議事概要(案)

資料2 ヒトES細胞の医学利用の実現性

資料3 心筋再生医療の現状

資料4 ヒトES細胞の現状と問題点

午後4時31分 開会

(薬師寺会長) 時間になりましたので、第43回の生命倫理専門調査会を開催いたしたいと思います。本日はお忙しいところをお集まりいただきまして、ありがとうございます。

それでは、事務局より資料の確認をさせます。

(三宅参事官) それでは、事務局から資料の確認をさせていただきます。まず最初に、資料1と書いてございますのが前回42回生命倫理専門調査会議事概要(案)でございます。続きまして資料2と右側に書いてございますのが「ヒトES細胞の医学利用の実現性」という笹井先生の資料が資料2でございます。それから、表面が青くなっております資料3、「心筋再生医療の現状」というのが小室先生の資料でございます。資料4といたしまして、「ヒトES細胞の現状と問題点」というのが中内先生の資料でございます。それから、1枚机上配布でこの青色の資料が笹井先生から机上配布資料として出ております。

それからあと、委員の先生方の机の上に前回までのES細胞指針の審議に使いました机上配布資料の束が置いてございます。これを参考に欲しいというご意向もありましたのでまた置かせていただいております。もしご入り用の方がございましたらお持ち帰りいただければと思います。不要な方は残しておいていただければこちらで処分させていただきます。

以上です。どうも。

(薬師寺会長) ありがとうございます。

それでは、前回の第42回の生命倫理専門調査会の議事録の確認をお願いしたいと思います。これは資料1のとおりでございまして、各委員のご発言の部分については事前にお送りいたしましてご確認をいただいております。それぞれご承認していただけますでしょうか。

どうぞ、森崎先生。

(森崎専門委員) 恐れ入ります、確認し忘れたと思いますが、11ページの私の発言のところで2行目のところが「主知徹底」となっておりますが、これは「周知徹底」の意味でございますのでお願いします。

(薬師寺会長) それでは間違いですので、単純な。

ほかよろしゅうございますでしょうか。

それでは、ありがとうございます。

それでは、本日の議題に入りたいと思います。本日は第42回の専門調査会におきまして、先生方のご努力によりまして文部科学省からの諮問のあった、「ヒトES細胞の樹立及び使用に関する指針の改正について」は答申をまとめることができました。それで、私前から生命倫理専門調査会の会長をやっておりますけれども、前回ヒト胚の基本的な考え方に関しましてこれから文部科学省とか厚生労働省からいろいろな諮問が続けてまいります。それはこちらの方からガイドラインをきちんとつくってくれとこういうことをございます。

生命倫理専門調査会が新しくなる前でございますけれども、そのときにご参加していただいた先生方はよくご存じだと思いますけれども。やはり今生命倫理が一番大事な問題は現在のライフサイエンスの分野でどういう研究がされているか、あるいはそれに対するさまざまな問題点は一体何かということに関する情報開示が限られていたという指摘があって、6カ月の間にすごい回数をいたしまして先生方をお呼びして、生命倫理の先生方がごらんになっていただいて、どこが今現状で進んでいて、どこが進んでいなくて、どこに安全性とかいろいろな問題があるかと、こういう基礎的な情報が非常に至らなかつたと痛感いたしました。

それで、今回は3人の先生に来ていただくようお願いをいたしまして、それぞれ今の研究の現状がどういうふうに進んでいるのか、特にES細胞の研究に関する部分がどういうふうに進んでいるのかということをお願いをいたしました。

まず最初に神経分野、心筋分野、血液の分野でどういうふうにこの研究が進んでいるかということがお話を聞きするということにいたしました。よろしゅうございますでしょうか。

それで、最初に神経分野について理化学研究所の笹井先生からお話を伺うということにしたいと思います。

講師の先生のご紹介を事務局からお願いいたします。

(三宅参事官) それでは、神経分野につきまして、理化学研究所発生・再生科学総合研究センターグループ・ディレクターの笹井芳樹先生にお願いいたしますが、先生は1986年京都大学医学部を卒業された後、米国留学等、それから京都大学医学部助教授等を経まして、2003年から現職の理化学研究所発生・再生科学総合研究センターの専任となられております。ご専門は神経発生学とES細胞研究ということでございます。

それでは、笹井先生、よろしくお願ひいたします。

(笹井先生) 笹井でございます。よろしくお願ひいたします。お手元の資料なんです、

先ほどちょっと見ましたらマックとウィンドーズのインコンパティビリティで少し見にくい字に化けているところがありますが、ご容赦ください。同じ内容で説明させていただきます。

E S細胞は万能幹細胞というふうによく言われますけれども、体中のすべての細胞に分化する能力を持っています。8年ほど前にヒトE S細胞が樹立されて以来、これらの細胞を実際に難病の患者さんに対して移植をする細胞治療というものの可能性が非常に注目を浴びているわけであります。

また、ヒト細胞からこれらをつくった場合、これらの病気に関係する細胞になりますので、これを試験管の中で無尽蔵につくることができることから創薬やあるいは病気の解明などの研究にも応用が期待されています。

しかし、ヒトE S細胞を考えます場合、ヒト生命の萌芽でありますところのヒト胚を滅失してつくらねばならないという問題性があります。すなわち、生命体としての尊厳、生命倫理の課題でございます。もちろん、ヒトの生命の尊厳の尊重というのは最も重要な社会的な規範でありますので、これ自体はもちろん最大限大事にするといたしましても、またその上に別の面が出てまいります。それは例えばこのヒトE S細胞を用いた治療を認めないというようなことがありますと治療法のオプションを奪う非倫理性というものが出てまいります。すなわち、生活者としての尊厳あるいは難病という耐え難い不条理に対する緩和ということにおいてその解決に対するマイナスが出てまいります。

どちらも重要な問題でございます、現在の日本における倫理的な受容のバランスというものを考慮して考える必要があると思います。幾つかのスライドではこの天秤が描かれていますが、決してこの2つが等価で重みをはかるという意味ではございません。ただ、違った側面について対比するというふうな意味で見ていただけたらと思います。

これは2001年の総合科学技術会議でルーリングされました部分につきまして私なりにまとめたものです。ここでお話する、このようなものを私が言うのは釈迦に説法なんです、研究者の一人がどう見ているかというふうなこととしてご勘弁くださればと思います。

こちらの生命倫理的問題に関しましては、限定化ということによる軽減ということがなされたように思います。すなわち、その段階で社会的な受容レベルがもう非常に高くなっていた体外受精による不妊治療、そのために必然的に生じます凍結余剰胚の廃棄ということがあることを前提に、これらに限定して、また3つの医学利用に限定してそれを認めるということでありました。

一方、こちらの治療法のオプションという方の問題ですが、このもとになります科学技術会議の決定は2000年にされていますが、2000年の段階では確かにもう既にマウスのES細胞から造血幹細胞を試験管の中でつくるという京都大学の本庶先生のグループが世界にさきがけて出されたお仕事以来、例えば2000年の段階で私どもやあるいは西川先生のところからも血管細胞やドーパミン神経あるいはNHのグループからも同じようなものが報告されています。

すなわち、マウスのレベルではかなり研究は想定されるようなものが出てきているわけですがけれども、ヒトのES細胞あるいはそれと似ていますサルES細胞を用いたこれら治療に使われる細胞というものを効率よく試験管内で産生できるようになったのは2002年以降でありまして。ですから、この段階ではただマウスの細胞からの想定のみであったわけです。しかし、そこでも十分な意味のラショナルがあるということでゴーサインが出たものと考えられます。

では、2007年の現状はいかがでしょうか。こちらの生命倫理的な問題に関しては社会需要的なところで大きな変化は出ていないように思います。もちろんIVFの出生児の数が年間1万8,000を超えているとかそういうところはあると思いますが、あえて言えば、2001年の総合科学技術会議、日本政府のルーリングに対して社会的な受容が一定の形成をされているというふうに考えていいのではないかと思います。

では、一方、こちらの治療法の開発という点からいいますと、この間非常に目を見張る研究の進展があったと思います。そのため、現実性、実現化の可能性というのが高まったことで治療法のオプションを奪うということの非倫理性については非常に加重が重くなっているというふうに私自身は思います。このことが私の偏見なのか、それともある程度のベースがあることなのかということについて私自身も関係しています開発の中から1つ例を挙げさせていただきましてご議論のもととしていただければ幸いです。

その対象はパーキンソン病です。これはヒトES細胞の治療の対象といたしまして世界的にも最も実現性の高いものの1つに挙げられています。日本に約12万人の患者さんがいらっしゃいます。

この病気は神経変性疾患の1つとして、重篤な運動障害、最終的には寝たきりになっていくような病気になりますので、重篤な疾患であります。

中脳のドーパミン神経と呼ばれるものが変成・脱落することで主としての病気の症状が出てまいります。中脳ドーパミン神経は少し色素を持ちますので、健常の方ではこの

ようにあるものがパーキンソン病の患者さんの脳では非常に減っているということがここからもわかります。

パーキンソン病の治療法につきましては、脱落した中脳のドーパミン神経の機能を補うということ でなされています。薬物療法に関してはこれはノーベル賞が出ている仕事になるわけなんです、初期あるいは中期の患者さんに対しては非常によく効きます。これはドーパミン神経の中でのドーパミンの産生や、あるいは作用の強化というふうなことがこの薬物療法のベースになります。

この薬物療法が効きにくいあるいは効きにくくなった患者さんに対して、最近では深部脳刺激法と呼ばれる電極を脳の中に埋め込んで運動のブレーキをかける部分に対してそれをブロックするというふうな方法が試されていて、実際にはもう既に保険適用となっています。

しかし、これらの療法は典型的な対処療法でありまして、だんだんこの中脳のドーパミン神経の数が減ってまいりますと効きにくくなり、最終的には寝たきりに至るというのが患者さんのヒストリーとなります。

そのような患者さんに対して期待されている1つの療法が、神経細胞の補充療法と呼ばれるものであります。これはパーキンソン病で失われるドーパミン神経を何らかの方法で得て、それをその細胞が作用する大脳の基底核の線条体というところに移植いたします。

この方法は例えばスウェーデンのルンド大学のリンドバル教授らによってなされた研究などが非常に有名なんです、欧米で20年の歴史を持っています。その中の組織のソースとしましては、中絶胎児脳の中脳組織というのが一番効果のあることが大体コンセンサスとなっています。

しかし、この治療法におきまして有効なドーズが例えば胎児で数体から10体分ぐらいの脳の組織が必要だということもありまして、もちろん倫理的な問題も非常に多いわけですし、また数量的にも非常に難しいために一般化した治療とはなっていません。日本では一切行われていません。

しかし、これらの研究から基本的な移植技術やその管理法が存在しているということ、すなわち今ネックとなりますのがこの材料を得るところになっているということが特徴であります。

この治療法自体にはもちろん臨床研究的にも幾つかまだ問題点があるんですが、少しそのところは今日は省かせていただきまして、全般的なことでパーキンソン病を移植

治療の対象とする幾つか明確なラショナルがあるように思います。

その中で1つ強調させていただきたいことは、ヒトへの移植法や移植後の管理のノウハウが基本的に確立しているということの中で、免疫抑制についてもグッドコントロールができるということが知られています。すなわち、例えば12年ぐらい前に移植された患者さんがもう今免疫抑制剤フリーで自転車に乗っていらっしゃるなんていうふうなこともあるわけです。すなわち、クローンES細胞の存在を前提とはいたしません。すなわち、通常のES細胞、ヒトES細胞を使った移植が可能であります。

また、ルンド大学は非常にオープンな部分がありまして、私どもとも技術連携をしてくれていますし、また私自身もルンド大学のこのプログラムの客員教授であります。このように幾つか現実的な側面があります。

では、それに対して研究開発はES細胞についてどの程度進んでいるのでしょうか。結論から言えば、サノのES細胞を使ってサルモデルでの研究が一定の成果をあげてきています。これは京都大学で樹立されましたカニクイザルのES細胞をドーパミン神経の前駆細胞まで分化させ、それをパーキンソン病モデルサルに移植するというものがあります。

短期スタディの段階ではありますけれども、著明な運動障害の改善が認められます。このことは京都大学脳外科の高橋淳らを中心とするグループが2005年に世界にさきがけて霊長類レベルで実証したものであります。その内容についてしばらく次の幾つかのスライドでご紹介させていただきたいと思います。

こういった研究におきましては動物モデルのクオリティというのが非常に重要になります。パーキンソン病モデルサルはマウスのもので違いまして非常に患者さんとよく似た症状を出します。それにはドーパミン神経を変性させるMPTPという神経毒を反復注射することによってつくるわけではありますが、なかなかこのモデルが定量的なレベルで安定しないという問題点が従来ありました。そこで、京都大学の高橋らは企業との共同開発によりまして1カ月程度の短期間でその後非常に症状が数カ月にわたっても安定するようなモデルの作成法を開発いたしまして、これがその後の成功のある意味での重要なベースとなっています。

これは京都大学病院からお借りしたパーキンソン病モデルサルの1例です。見ていただきましてわかりますように、振せん、震えがあります。特に今から運動しようとしないうちに振せんが出る、いわゆる静止時振せんがあります。また、カニクイザルはお昼の間は全く止まるということがなくあちこちあちこち動いていますが、このようにほとん

ど動かない。寡動というパーキンソン病の症状が出ています。

また、非常に緩慢な動作で、これは能の人間国宝みたいにゆっくり動いていますが、これは決してスローモーションビデオではなくてリアルタイムであります。この子の場合には左の上肢が比較的まだましな方で、右半身及び下肢に強い症状があります。ですから、動きやすい左の方から今回ろうとしますが、足の方はなかなか左足が出ない、出してもなかなかつけられないという感じです。次に右下肢を動かそうとしますが一歩目がなかなか出ません。なかなか出ないですけれども、出るとすっと動きます。このように一歩目が出にくい症状は典型的なパーキンソン病の症状で、すくみあるいはすくみ足と呼ばれていますが、このような部分に至るまで非常によく似た患者さんの症状を出しますので、それらの症状について定量的に効果を見ることができるといことであります。

このようなサルに対しまして患者さんで行われているのと同じような形での検査を行った上で移植を行っています。方法は、カニクイザルのE S細胞、私どもが開発していましたP A 6細胞と呼ばれるマウスの細胞と一緒に培養することでドーパミン神経をつくるというSDIA法を用いて調整いたしました。

ここにオレンジで書いてありますものがドーパミン神経のイメージとさせていただいたと思いますが。これを最初は直接移植していたんですが、さらに重要だったことは京都大学の薬学部の伊藤教授によって発見され、ドーパミン神経の前駆細胞をふやす能力を持っているFGF20というものを共同研究させていただくことができましたので、これを作用させたことによって1週間ほどでドーパミン神経の前駆細胞を安定してふやすことができ、それによって移植の効率を劇的に向上させることができました。これが大きかったように思います。そして、ヒトの患者さんで評価するような形で評価いたしました。

京都大学の高橋らはまずこの運動改善を見ましたが、先ほど見ていただいたような重篤なパーキンソン病の患者さんに当たるようなレベルのサルですけれども、これが3月から4カ月の間に移植後、外来に行きだすかなというぐらいのレベル、初診の患者さん程度のレベルにまですっとよくなっていることがおわかりいただけだと思います。

また、パーキンソン病の患者さんでよく検査されますPET、F-Dopaというものを使ったPETであります。正常の方に比べてドーパミンの合成力の指標となるあるパラメータが非常に落ちていることがわかります。このモデルサルに対して移植いたしますと、これは数カ所の移植がされているわけですが、そこに合わせてこのドーパミンの合成能力が運動改善したサルにおいては上がってきているということがわかります。

このようにサルで半年以内の短期スタディではありますけれども、まずこの細胞が有効であるということについては実証され、またこれらのサルにおいて重篤な副作用、それは腫瘍形成を含めて見られていませんでした。

アメリカではひょっとしたらこの辺からすぐヒトに飛んでしまうかもしれないんですが、実際のところもっとすぐに飛ぶべきではない幾つかの技術的な改善点ということをご想定しています。

まず1つは、カニクイザルのES細胞を移植するわけにはいきませんので、ヒトのES細胞に代える必要がある。また、使いました分化誘導の材料としましてはマウスの細胞を使っていたので、これをヒト由来の材料に変える必要があります。また、ヒトES細胞を含めたES細胞はこの腫瘍形成ということがよく問題にされますので、この腫瘍形成をつくるような細胞を選別除去する技術も有効であります。また、非常に分化効率が良いとは言え3割程度ですので、残りの細胞を除いて有効な細胞を濃縮することができれば効果があがり、副作用が減る可能性がありますので、そのような技術の開発も行っています。

また、神経細胞は血液細胞などと違いまして移植の際によく細胞死を起こします。非常に弱い細胞です。それらについて細胞死の抑制を行うということも重要な開発ポイントになっております。この細胞死の抑制につきましては、細胞死の阻害剤を上手に使うことによって高橋らはもう既に問題解決を、技術的にクリアしております。

さらに、この有効な細胞の濃縮ということに関しましては、本日はちょっと時間の都合上ご説明できませんが、とある国内企業との共同研究でその技術も現在ほぼめどがついてきています。

この後、この1、2、3を中心に最近の取組についてお話しさせていただきたいと思っております。

ヒトES細胞の研究におきまして、1つ従来問題とされておりましたのはマウスのES細胞に比してヒトのES細胞の培養は大変難しい点と言われております。それは、未分化性の維持シグナルや細胞死が比較的起こりやすいんですが、その細胞死の制御機構がよくわかっていないということがありました。2007年現在、理研の発生・再生センターではこの2年間ほど非常にこのことについて力を入れた研究開発を行いまして、その結果この未分化性の維持シグナルについてやあるいは細胞死が起こりやすい状態をつくるシグナルがわかってまいりました。その一部は今論文印刷中の部分がありますが、未発表データですのでここでは省略させていただきます。

しかし、できますことは無血清培地での培養、それから無フィーダー細胞下での培養、それからこれが非常に重要だったんですが、単一分散細胞、1個1個の細胞からコロニーをつくらせることが最近新しく開発された方法によって可能となり、基本的な操作性についてはマウス並みにだんだん近づいてきているというのが実感でございます。

次に、分化誘導源をそれまでマウスの細胞を使っていたということですが、それはヒト由来の羊膜マトリクスを代わりに使うことで解決されました。羊膜は以前より京都府立医大の眼科など幾つかの眼科におきまして臨床利用が既に行われているクリニカーセーフなことがわかっている組織であります。

この羊膜には細胞増殖活性が非常に強いものがありまして、ここから細胞成分を除去したタンパク性のマトリクスを培養容器の下に装着いたしまして、その上にES細胞をかいますと非常にきれいなコロニーがヒトでもマウスのES細胞でもできてまいります。

この状態で神経分化を促進しやすい無血清培地の中でかいますと、2週間程度で神経の前駆細胞ができます。ここでは菊の花のように見えているものが1つのコロニーでありまして、この花弁1つ1つが神経前駆細胞であります。これをさらにドーパミン神経が分化しやすい条件で4週間培養いたしますと、できました神経細胞の約3割がドーパミン神経となってまいります。

このようにこの1、2の部分については一定のめどがついてまいりました。さらに現在それを簡便化する方法を開発進めているところでございます。

次に、腫瘍形成の抑制という部分であります。ヒトES細胞やマウスES細胞ではこの奇形腫の発生ということがよく言われます。しかし、最近私どももいろいろとやってみたところ、これは世界的に幾つかの研究者たちも言っているんですが、まず1つは奇形腫自体はできますが、このようなものですね、良性の腫瘍のみが基本的にはできます。ただし、正常のES細胞からでありまして、これ自体がもう既にかん化的なものが起こっていたらまた別かもしれません。

次に、ヒトES細胞はマウスのES細胞と違ってかなり奇形腫ができにくく、特に最もできやすいことが知られている精巣以外への移植では極めてできにくいです。例えば100倍程度の数がないとできないというようなイメージだと思っていただければいいかと思えます。

そのことについて、最近京大の山中らは、がん遺伝子様の細胞でマウスのES細胞には発現しているE-RasがヒューマンのES細胞では発現していないことが1つの原因ではないかというふうな説も出しています。しかし、それでもできる可能性というのはある

わけですので、さらにそれを減らすことが必要になってきます。

1つの神経の移植に関しての解決法としては、神経の前駆細胞を生成することで腫瘍を回避できるのではないかとわかってきました。これはかなり腫瘍のできやすいマウスのES細胞を使った例を示していますが、これを神経に分化させる途中でできてきます神経前駆細胞、そしてその中に混入してきます未分化なES細胞用の細胞をFACSという機械を用いて分離いたします。

それぞれを移植しますと、この神経の前駆細胞からは全く腫瘍ができませんが、この未分化な細胞からはできてまいります。すなわち、こちらの方を生成しこちらを除去することで腫瘍の形成をかなり抑えられるということがわかってきましたので、このアプローチを今ヒトのES細胞に使っています。

実はヒトのES細胞から分化させた神経前駆細胞に発現している細胞表面マーカーは複数ありますし、またヒトのES細胞の表面マーカーはたくさんあります。ですから、これらを使った技術でどのような形がベストなのかということも現在検討中であります。

このようにES細胞からパーキンソン病治療に必要な材料をつくっていく技術はかなり進んでまいりましたけれども、ここで強調させていただきたい1つの点としましては、これらの技術に関して日本初の技術が主体のもので構成することができまして、分化の技術特許などを日本で確保してあるということです。

また、このモデルサルで、先ほどは短期でしたけれども、長期のヒト治療のシミュレーションを行うことができる、その合理性があるということも重要です。また、細胞選別技術に関して一定のモデルが出てきたというのもこの2年間で非常に大きなところでした。

さらに、このパーキンソン病の治療に関して、ほかの疾患と非常に大きな違いがあるところは、1つにはもちろん胎児の細胞での有効性が知られていることですが、もう1つは有効な治療に必要な最終的な生存細胞数が10万程度でいいということです。ですから、例えば99%のロス、あるいはそれ以上のロスを換算しても10の7乗程度の細胞で済むということになります。これは9cmディッシュでいいますと2枚程度の細胞で済むということになります。

このようなことから、技術的にはかなり現実的なレベル、もちろんまだ安全性とか何かに関してもっともっと高めるところというのは考えているところではありますが、基本的な部分についてかなり現実的なレベルに達してきているのではないかと考えています。

今後の課題でございます。これはヒトES細胞由来のドーパミン神経をサルに移植す

るというのが、治療の効果を見るということになります。この際重要なことはいわゆる「プルーフ オブ プリンシプル」というのはできていますので、もっと現実的なシミュレーションである必要があります。したがって、1年以上の単位におけます長期の効果維持あるいはそのような形での安全性検証ということが重要になってまいります。

それを図示したものがこのような形です。これは京都大学病院再生科学研究所あるいは神戸の理化学研究所などがチームとして行おうとしているところでございます。2005年の段階で先ほどお示しましたような成果が出ています。2007年の段階ではヒトES細胞からつくりましたドーパミン神経をパーキンソン病モデルサルに移植することが開始されています。それに対して効果、安全性の厳しい評価を行い、確実なプロトコル化を行っていく必要があります。

しかし、これは1回で済むものではありませんで、これをインプルーブしながら何回も行う必要が、例えば私どもは最低3回を考えていますが、その1クール1クールが年の単位でかかる。また、例えば1年半ぐらいパーキンソン病モデルサルをつくった上で移植し、管理をしようと思うと1匹につき200万円程度のお金がかかるということで、もちろん大層な部分があるわけでございます。

パーキンソン病治療の中で私たちが今非常に力を入れている、先ほど申しました純化技術の開発なども組み合わせまして、確実なプロトコル化ができれば臨床試験の開始につながっていくだろうと思っています。

その際に問題となってきますこととしまして2つのことがあります。1つは、治療用のヒトES細胞の樹立が行われる必要があります。といいますのは、今までつくられたものは血清の存在下でマウスのフィーダー細胞存在下でつくられたものだからです。さらにヒトに使うためには厚生労働省によりますヒトES細胞の治療指針あるいは基準がつくられる必要があります。

では、それがどのように今後の開発にかかわってくるかということについて、1つのイメージを書かせていただきました。これからの3年間におきまして、先ほどの合同チームはヒトES細胞由来のドーパミン神経をサルに移植し、長期の効果の実証と安全性確認を京都大学の高橋らを中心に行います。まず2クール程度行い、そこに先ほどから申しあげているような幾つかの技術を組み合わせたいまいります。

同時に、後でもしご質問がありましたらさせていただきたいと思うんですが、机上資料にありますように、米国のGeron社によりましてヒトES細胞由来のグリア細

胞の脊損患者さんへの治療ということがFDAに申請されておりかなり煮詰まっていますので、それらのデータにつきまして、効果は別にして少なくとも安全性のデータはこの辺までにある程度出てくるかもしれないと期待もされます。

その後、実際にここからすぐヒトにいくかといいますとやはりヒトへの治療でヒトES細胞はまだ一度も使われたことがないわけですので、一気に飛ぶことはためられません。そこで重要になってきますのは、医師主導型臨床試験を始める際に考えられるプロトコルと基本的には同じ材料を使って、つまり治療用ヒトES細胞を使い、同じプロセッシング方法を使い、同じ管理方法や評価方法をもって、最終的な3クール目のサルのES細胞の長期スタディを行う必要があると考えております。

問題は、これを行うときに厚生労働省のこの基準がなければヒトに細胞を移植するときはどういうことを念頭に置いてシミュレーションしたらいいのかがわかりません。つまり、全く想定でやってしまうことになりまして、極端なことを言えばこの基準において治療用ヒトES細胞の樹立に関するある項目が微妙に合致していない場合、ここからやり直す必要が出てまいります。これはヒトES細胞の樹立のための時間が例えば1年かかるとしまして、その特性解析がさらに半年、1年かかるということ。この後の長期スタディが1年半とか2年とか考えますと、簡単に3年、4年プッシュバックしてしまうこととなります。

このようにガイドラインが設定されるということは決してこのガイドラインが告示された次の日から治療が始まるわけではなくて、そこから非常に時間がかかるものであるということをぜひご理解いただいてご審議いただけたらと思います。

では、どのようなことが定められる必要があるかということをお話からお話しさせていただきますと思います。

これまた釈迦に説法なんですけど、2000年の段階での科学技術会議での考え方がその後の基本になっています。ここでは臨床研究が行われることが近い将来に想定されるということが前提に書かれていますが、しかし臨床研究は医療行為の安全性という別の観点の検討が必要であり、そのために一般的な臨床研究の基準に加えてES細胞独自の基準が必要である。したがって、これらの基準が定められるまでは臨床研究は行わないようにしようというふうなことでありました。この考え方の文言に従って実際には現在のヒトES細胞指針も同じ言葉が使われています。

すなわち、ここで言われている基準とは、医療行為の安全性という別の観点からの検討が必要であるということでありまして、決してヒト胚の生命倫理的な観点をもう一度

検討が別個必要であるからということが書かれているわけではありません。

では、厚生労働省のここでの基準というもので規定すべき内容とはどのようなものが考えられるでしょうか。それは、患者さんの安全と利益保護に関する規定であると考えられます。すなわち、一般の幹細胞臨床研究指針に加えて、ES独自に必要なとってくるこれらの規定でありまして、それらはこの4つのカテゴリの中に含まれるのではないかとというふうに考えられます。

そのことについて次のスライドでご説明させていただきますが。それに対して樹立におけるヒト胚の使用の倫理性に対する考え方は、いわゆる基礎的な研究のためにでも認められている文部科学省の指針における倫理性のルーリングの準拠でよく、新たに検討する必然性は希薄ではないかと思えます。このことについてぜひ総合科学技術会議で再確認をしていただければ無用の議論の発散がなくてスムーズに検討が進むのではないかと思います。

具体的には、ヒトES細胞独自の安全性の管理の基準です。これはES細胞の樹立条件、特性解析、例えば染色体検査など。それから、細胞純度などについてヒトES細胞独自の管理が必要であるかないか。あるならばどのようなものであるかということになります。

次は、ヒトES細胞独自のインフォームドコンセントの基準であります。これは2つの違ったアспектがあります。1つは、凍結余剰胚の提供時のインフォームドコンセントであります。すなわちここで提供していただいたものはヒトに移植される可能性があるということをしかりとインフォームドコンセントを追加する必要があります。さらに、移植をされる患者さんにもこの細胞がヒト胚を滅失してつくったものであるということをしきんと説明する必要があります。人によってはそれを嫌がる人がいても当然だと思えます。

また、適用研究の要件であります。これはヒトES細胞の研究実績があるのは当然であります。前臨床研究での有効性、安全性のエビデンスということについて、ヒトES細胞独自のものが必要なのか、あるいは一般的な幹細胞の指針に基づくものでいいのかということをし議論していただく必要があります。

4つ目には、適用患者さんの範囲であります。すなわち、有効な治療法のない難病治療に当面限定するのか、それとももう少し一般的な治療まで広げるのか。あるいは胎児治療は不可にする、あるいは生殖細胞治療は不可にするとか、このような議論がかかってくると思えます。

しかし、それ以外のことについては、例えば微生物学的検証、GMP化あるいは治療法一般的なインフォームドコンセントなどは、一般の幹細胞利用指針の遵守でよいのではないかと思っています。

最後に、この基準について総合科学技術会議へのお願いでございます。厚生労働省の基準で新規に定める部分におきまして、審議するべき内容とする必要のないことについてははっきりと決めていただくことが迅速な指針あるいは基準の制定に結びつくと思います。すなわち基本的な項目を限定する、カテゴリという意味ですが。あるいはヒトES細胞樹立におけるヒト胚利用については政府の倫理規範が既に出されているものに準拠するということを確認するというようなことがお願いでございます。

また、一般の幹細胞利用についてはもう既に指針が出ていますので、それにAdd-onする形で、こことオーバーラップするものについてはそちらを利用するというところで統一性のある規制にさせていただけたらと思います。

また、先ほど説明いたしましたように、樹立など、事後に変化を「後出しジャンケン」のようにされますとかなり狂ってしまうようなものがこの研究では出てきます。ですから、こういったことについて先に優先して議論していただいて、少なくとも基本方針の公表という部分についてアップデートを早くしていただくとうよろしいのではないかと思います。そして、世界的な状況から見ても2009年度内には基準案を公表していただければと思います。

基準は決して甘い必要はないと思います。最初に使われるようなものですのでしっかりと議論や厳しさ、厳格さが必要だと思いますが、しかしフォーカスを絞り迅速な策定のための審査を行っていただきたいと思います。

以上が私の今日のお話でございまして、もしもご質問がございましたらそのために心配りいたしましたのは、米国のGeron社におけるヒトES細胞由来のオリゴデンドログリア細胞の脊損患者さんへの移植について、FDAとのコンサルテーションプログラムでの内容についてであります。

一言だけ申しますと、FDAでは生命倫理的な議論には関与しません。また、FDAは2000年の段階でES細胞を含めた細胞につきましては薬、つまり細胞製剤としての安全性と効果の基準の管理に特化し、治療法としては管理しないということです。また、指針等を出す管理ではなく、FDAとして個々のケースについて判断するという事になっています。

本日はこの実現化の可能性ということについて1つの研究の側面についてお話しさせ

ていただきました。ご清聴ありがとうございました。

(薬師寺会長) 笹井先生、ありがとうございました。

特にパーキンソン病を研究している立場からいろいろなご提言もございました。少し時間が押しておりますけれども、何かご質問がございますでしょうか。3人の先生にまとめてお話を伺うということになるといろいろな面で多少質問を今したいという先生方がいらっしゃれば。

どうぞ、高木先生。

(高木専門委員) クローン胚は必要ないということなんですけれども、ヒトES、例えば血液型とか白血球のタイプなどでどの程度を樹立していればこの治療に使えるというふうにお考えですか。

(笹井先生) 私思いますのは、スウェーデンで行われてきたような中絶胎児の移植というレベルまで少なくともいく必要があると思いますが。これに関しては血液の合致性とか、型の合致性とかも全然見ていません。実際にはスウェーデンの方でもこの数年間行っていないんですが、もうすぐパン・ヨーロッパのコンソーシアムで再開して、さらに細かいデータを胎児脳移植について行おうとしています。

その際にもう少し正確なデータが出てくるかもしれませんが、現在のところはたくさんのヒトES細胞のラインをつくるというよりも1個安全なES細胞のラインをつくって、そこについて徹底して、例えばサルで2年とかいう感じで腫瘍をつくらないとかそういうことが確実にしているものを使う方が今は重要ではないかと思っています。

(薬師寺会長) ほかに。位田先生。

(位田専門委員) 今の点と関連してちょっと3点ほどお聞きしたいんですが。クローン胚を使わないで1個のいいES細胞というお話でしたが。そうすると、免疫拒絶のことは考えなくてもいいという趣旨なんでしょうか、これが1点目です。

(笹井先生) このことに関しましては実はサルの移植もアロー移植になりますので、高橋らが検討しているんですが。少なくとも移植をした初期、例えば3カ月とかの間は免疫抑制をした方がいいんです。スウェーデンや何かのスタディでも初期には必ずして、その後だんだん減らしていくというような形をとります。

実際にはそこに関しましてどの程度まで減らしたらどの程度免疫反応が出てくるかということは今PETのイメージングを使って見ながら調整をするというふうな技術の開発も神戸の分子イメージングセンターで行っています。

(位田専門委員) 2点目なんですけれども、最後の方で樹立条件、この紙で言えば14ページが一番最後のスライドでしょうか。樹立条件などで事後で調整しにくいものは先に優先して決めてほしいとおっしゃったんですが。ここで言う樹立条件という問題は基礎研究のときのES細胞の樹立条件と臨床研究での樹立条件は違うというそういうご趣旨でしょうか。

(笹井先生) すみません、ここの樹立条件というのは、樹立のために必要なインフォームドコンセント。

(位田専門委員) そういう意味。

(笹井先生) 樹立したときにどのような安全性の基準、例えば血清を使っていいかとかいけなしかとか、動物性のフィーダー細胞使っていいかいけなしかとか、そのようなことになろうかと思います。

(位田専門委員) それから3点目なんですけど、先ほどちょっと厚生労働省のヒト幹細胞の指針の話が出てきましたが、笹井先生のお考えでは厚生労働省の現在施行されているヒト幹細胞指針を応用するという形でうまくいくだろうということでしょうか。Add-onするという趣旨は。

(笹井先生) Add-onという言い方が正しかったかどうかわかりませんが、今の、昨年7月に告示されました指針はかなり広い形でくくっています。当然、ヒトES細胞も幹細胞の一種ですので、その中に内包される関係になると思います。ただし、ヒトES細胞に関してはその中でこうこうのことをよりよくきっちりを見なさいという形であるのがやりやすいのではないかと。

というのは、ヒトES細胞から分化させた、ヒトES細胞を移植するのではなくて、分化させた細胞を移植するわけですので、そちらの部分に関しては当然一般的な幹細胞の基準はすべて満たす必要があると思っております。

(位田専門委員) すみません、そうしますとそのスライドの1つ前のスライドで、患者の安全と利益保護に関する規定のところでも4つ条件挙げておられますけれども、恐らくそれは厚生労働省の現在のヒト幹細胞の指針で、少なくとも項目だけはカバーされていると思うので、ヒトES細胞を分化させていく細胞について何らか特定の条件があればそれをつけ加えるというそういう意味のAdd-onということによろしいでしょうか。

(笹井先生) そうですね。またこれを実際に議論していく中で、一般的な幹細胞指針においても整合性を持たせるために多少変更していく可能性はあるかとは思いますが。例えば前臨床研究での有効性、安全性のエビデンスというのはこれだけにかかわる

ことではなくて、あるいは腫瘍形成ということでもある一定以上培養した幹細胞に関しては当然同じ問題が出てまいりますので、そういったこともオーバーラップするところが多いのではないかと思います。

(薬師寺会長) 樋口先生。

(樋口専門委員) ちょっと1点だけ基本的なことをお聞きしたいと思いますが。この資料で言うと4ページ目のところで、スウェーデンのルンド大学のお話が出てきていて、そこにパーキンソン病の例では中絶胎児の例で一定の成果をおさめているけれども、その供給面で問題があって一般化した治療法としては確立していない。きょうのお話は、医療上の技術的な障害はいろいろな形でクリアしつつある。問題はルールとそれから一番初めのもとになる細胞源の供給をどうするかというところかと理解したんですけれども。

この欧米ではここに書いてあるんですが、欧米で中絶胎児に関する倫理的な話と日本における倫理的な話という、中絶胎児を供給源とする場合とそれだと非常に大きな問題があると思いますから、ES細胞の方からもってくるというものの比較等について、何らかの、それは簡単な問題ではないと思いますけれども、コメントかあるいは欧米についての情報か、少し補足をしてくださると。

(笹井先生) それは技術的というよりも社会規範としての生命倫理的な問題という観点からでよろしゅうございますか。

(樋口専門委員) いや、すみません。技術的に見ればどちらが容易だろうかという点もちょっと補足していただければ。

(笹井先生) まず中絶胎児の場合は先ほど申しましたように非常にたくさんの量が必要です。というのは、やはりなかなかオプティマイズした条件の組織は得られないということもありますし、実際にはそこからさらに少し2週間程度培養して移植するということも行われてはいるんですけれども、例えばコロラド大学では2体分程度の胎児から行ったものについてダブルブラインドスタディを行ってもう発表されていますけれども。この場合、量が少ないせいもあるのかもしれませんが、60歳以下で比較的薬の反応性がまだ残っているような人に対して有効であるということは出ていますが、例えば年をとった方にはその程度ではなかなか有効性がきっちり出なかったというふうなデータもあります。

ご存じのようにスウェーデンなどはかなりリベラルな国ですので、ヨーロッパの中でもいろいろな考え方はあるようです。もちろんこれは有効性の方がどの程度出るかによ

ってまた議論が変わってくるかもしれませんが、中絶胎児組織の利用とヒトES細胞に関して私自身が日本という観点から見ていくと非常に大きな違いが今現在あるのではないかと考えております。

それは、中絶胎児の例えば幹細胞利用みたいなことだと胎児の道具化の非倫理性であるとか、あるいは人工中絶の正当化への付与であるとか、人命軽視の助長であるとかいろいろなことが議論されます。非常に重たいものがありますが。ヒトES細胞よりも安全かということに関して言うと、そうかもしれません。というか、比較的培養とかを繰り返してないという意味ではそうかもしれません。しかし、これらについてルーリングは何も政府レベルで行われてもいませんし、行うことも非常に難しい問題であろうかと思えます。

欧米において中絶という問題は例えば州知事の選挙にもいろいろ言われるような問題ですが、日本ではどちらかというとドントテルドントアスクの範疇に比較的入っているものでありまして、その意味ではこちら辺を例えばヒトES細胞の樹立におけるときに2000年に出されたルーリングみたいな形でルールするのは非常に難しいのかなと。ですから、現在はご存じのように臨床応用は当面モラトリアムであるというふうなことに厚生省の議論ではなっていると考えています。

(薬師寺会長) ありがとうございます。

では、吉村先生の後も。

(吉村専門委員) 簡単にお聞きしますが、先生のきょうのお話は余り免疫拒絶の話はなかったんですけれども、これは私の理解では神経細胞に特徴的なことだというふうに理解してよろしいでしょうか。

(笹井先生) 今ヒトES細胞の利用としてはパーキンソン病など、あるいは網膜などの神経感覚系と、あと例えば糖尿病の患者さんに対する膵島移植の代わりにこの2つが非常に注目されていますが。神経は比較的拒絶が弱いところでありまして、実際中絶胎児組織は他人の組織ですけれども、それで10年以上それで例えばドラッグフリーでいっているという例があります。ただし、これは初期にとにかくガンと抑えて、ウィーニングといいますか減らすことができやすいだろうと思っています。

もう1つの膵島移植に関しましては1型の糖尿病を考えますと自己抗体を持っていますので、どちらにしてもたとえ自分の組織を移植したところで自己抗体がある以上1型糖尿病では拒絶されます。したがって、どちらにしても免疫抑制が必要になってきますので、その意味ではこの2つに関してはまず免疫抑制剤を一定あるいは上手に使っ

ていくことからスタートするのではないかと考えています。

(薬師寺会長) 大変重要なお話で、特にパーキンソン病の研究を笹井先生おやりになっているので、私どもも少し事務局の方もタイムスケジュールが少し、これだけ重要な話をどんどん3人の先生にやっていただくのはいいのか、次回からいろいろラーニングしたいと思いますけれども。

笹井先生、どうもありがとうございました。また今後ともよろしくお願ひいたします。

それでは、次に、心筋分野について千葉大学医学研の小室先生からお話を伺いたしたいと思います。よろしくどうぞお願ひします。

(三宅参事官) それでは、準備の間、小室先生のご紹介をさせていただきます。千葉大学大学院循環病態医科学教授の小室一成先生ですが。1982年、東京大学医学部を卒業されました後、海外留学などを経まして、2001年から現職になっておられます。ご専門は循環器内科ということで、今回のお話では特に心臓血管疾患の再生医療等がご専門でありますので、その関係からお話をお願いしております。

(小室先生) 千葉大学の小室でございます。よろしくお願ひいたします。

私は笹井先生とはちょっと違ひまして、ES細胞を精力的に研究しているものではありませんので、きょうは心臓の再生の現状をお話しして、そこにおいてES細胞が必要であるかと、そのようなお話をしていきたいと思ひます。

心臓の再生、いろいろな心臓の疾患があるわけですがけれども、やはりメインのターゲットは心不全であります。これはアメリカの心不全患者数をあらわしているものでありますけれども、1950年から2040年までこのように漸増すると考えられておられて、現在アメリカにおいては500万人心不全患者がいると言われております。我が国においてはどの程度いるか正確な統計はないのでありますが、恐らく100万人か200万人ぐらい心不全患者がいると言われております。生活習慣が欧米化、さらに高齢化している我が国において心不全患者は我が国においても当然漸増すると考えられております。

心不全が問題であるもう1つの理由は、大変予後が悪いということでありまして。我が国において予後が悪いといひますとだれしも大体がんということが頭に浮かぶわけでありましてけれども、がんの生命予後はこの程度にあるのに対して、心不全もこの程度といひますか、見方によれば心不全はがんよりも予後が悪いといえるものであります。我々は重症度分類とするんでありますけれども、4つに分類してその最も重症な心不全は1年の死亡率が7割というところでありまして、大変予後が悪いわけでありまして。

心不全に関しては幸ひ薬物療法が有効でありまして生命予後も改善しておりますけれども

ども、重症心不全の治療と申しますとやはり心臓移植しかないわけでありまして。我が国においても心臓移植が再開されて着実に進められていますが、我が国において心臓移植を必要としている人、これも正確な統計はどこにもありませんが、恐らく2,000人から3,000人、アメリカは3万人と言われておりますのでかなり少なく見積もっても常時2,000人いるだろうと考えますが。ご存じのように移植数は年間数例でありますので、当然心臓移植をもってして心不全の理想的な治療とは言えないわけでありまして。

そこで、新しい治療の1つとして再生医療というのが大変期待されているわけでありまして。心不全患者において再生医療の戦略としては2つ考えられています。1つは細胞移植であります。心臓移植の代わりに心筋細胞移植をしようということでありまして、心筋細胞は残念なことに分裂能を持っておりませんので、心筋細胞以外の細胞、つまりES細胞であるとか体性幹細胞を培養剤の上で心筋細胞にしてそれを心臓に移植するという方法が考えられています。

もう1つの方法としては、このように取り出して増やして移植するのではなく、体内または心臓内で心筋細胞を何とかつくり出せないかというものです。心臓内と言った場合は心臓の幹細胞、体内と言った場合は主には血液骨髄細胞を意味しているわけでありまして。

そこで、心筋細胞医療の細胞ソースとしては、ここに挙げましたようにES細胞、血液の細胞の中の内皮の前駆細胞、骨髄単核球細胞、または骨髄間葉系細胞、骨格筋芽細胞、脂肪間葉系細胞などが考えられていますし、また心臓の中に存在する心筋幹細胞なども注目されております。

現在欧米の方でもう既に臨床が進んでおります。そのうちの多くのもはこの骨髄の単核球を使うというものであります。そもそもの発想は、骨髄の細胞、骨髄の単核球に含まれる細胞には多分化能があつていろいろな細胞に分化する。心筋細胞にも分化するということが数年前に発表されましたので、骨髄の単核球を注射すれば心筋になるのではないかという大変楽観的な発想のもとで始まっている治療であります。主に心筋梗塞直後に冠動脈から本人の骨髄の細胞を打つという方法が行われています。

一方、骨格筋の未分化の細胞、骨格筋芽細胞を移植するという方法も行われています。骨格筋は心筋と同じように横紋筋ですので、心筋とは違うのでありますけれども似ているということで、患者本人の腿の肉を大体10グラムほど取ってきてそれを培養して、骨格筋芽細胞を心臓に移植するという治療法が行われています。特にこの骨格筋芽細胞の移植に関しては七、八年前より始まり、数カ国から20例ぐらいの報告が論文で出て

おりまして、欧米に行われて、独立して数カ所のグループが移植することによって心臓の機能がよくなり臨床症状が改善するということを発表しています。

ところが、ことし大きな臨床試験、マジックというものが発表されました。ここにおきましては数十例の患者さんをやったわけでありましてけれども、残念なことに実は全然移植の効果がなかったと、心臓の機能が改善していないということで途中で中止になっております。ですから、やはり心筋にならない骨格筋細胞を移植してもほとんどよいことはなかったというのが恐らく結論であります。

一方、骨髄の単核球でありますけれども、これも欧米においてアメリカ、ドイツ、ベルギー等多くの国で行われております。結果は有効である、有効でない、と分かれておりまして、注射する時期であるとか注射するものが少し違うんだであるとかいろいろなことが言われておりますが、いずれも画期的な治療法とは言えないのが現状であります。そもそも成功したというグループに聞いても、なぜ骨髄が効いたのか実はわからないと。彼らも骨髄細胞がそんなに高率に心筋細胞になっていると思うほど楽観的ではないわけでありましてけれども、なぜか効くということで、実は再生が起こっているかどうか全くわからないのが現状で行われているわけでありまして。

確かに体性幹細胞の中には脂肪間葉系細胞であるとか骨格筋細胞の中にもごく一部は心筋細胞用になってまいります。培養皿の上で自律拍動するので比較的心筋になったということはわかりやすいんですけども、よく調べてみると実は心筋でないことが多いということが最近わかってまいりましたし。また、なるといっても大体多くて1万個に1個、下手すると100万個に1個ぐらいの細胞しか心筋にならないということで、この細胞を移植してヒトにおいては10億ぐらいある心筋細胞の中にこの細胞を移植して作業心筋として働くとは到底考えられないわけでありまして。

そこで注目されているのが心筋幹細胞であります。現在のところ約4種類の幹細胞が同定されており、一部似ているところもありますが、3種類は違うというようなことが言われております。我々も数年前にScp-1という表面マーカーを使って心臓からstem cellをとってまいりましてオキシトシンというホルモンを投与しますと、ちょっと見にくいですがけれども、自律拍動する心筋になることがわかりました。これらの細胞をまたマウスの体に戻してあげると、心臓にいくと心筋細胞や内皮細胞、平滑筋肉細胞になるということを見ております。ところが、効率に関しては大変低いといわざるを得ません。

ここまでまとめますと、心臓以外の体性幹細胞、いわゆる骨髄細胞、骨格筋芽細胞、

脂肪由来の間葉系細胞等、心筋細胞または心筋細胞様になるということは確かなのですが、その効率は非常に低い。また、そのような体性幹細胞はほかの細胞と同じように、血液幹細胞も同じですが、培養皿上でふやすことは非常に難しい。体内に入れてもなると、心筋細胞に分化するという報告はあるんですけども、その率はやはり1万個、10万個に1個であるということでもあります。

心筋幹細胞は、恐らく本当の心筋になりますが、その効率は大変低い。また、もちろんその幹細胞の増殖、分化、遊走等の制御機構はまだ全くわかっていないのが現状であります。

ですから、体性幹細胞というのは本人の細胞を使いますので、免疫拒絶の心配もなくがん化の恐れも余りなく大変期待が持てるのでありますけれども、分化効率ははなはだ低い。培養皿上でふやすことも難しいですし、体内で理想的にふえてくる可能性もほとんどないということで、今臨床に進んでいるところもありますけれども、なぜ効いているのかほとんどわからない。先ほど言いましたように、ヒトの心筋細胞というのは10億個ぐらい心臓にありますから、恐らく入れている細胞は100個とか1,000個とかそのレベルですから、10億個の中に1,000個の細胞が入ったからといってそれが心筋細胞として収縮することによって有効性を発揮しているとは到底考えられないのが現状であります。

次にES細胞でありますけれども、これはもう20年前から浮遊培養、いわゆるエンブリオイドボディをつくることによって容易に心筋細胞になるということがわかっています。私も10数年前にマウスのES細胞を使って心筋細胞になるという研究をしました。

マウスのES細胞の場合は非常に多くの研究がなされ、それはほとんど本当の心筋細胞であるということがわかっています。心筋細胞は、心室筋細胞、心房筋細胞、さらに刺激伝導系の細胞に分かれますが、いずれの細胞にもES細胞はなるということがわかっています。

また、分化効率を上げる方法であるとか、大量に培養する方法等もかなり改善されてきて、一般的にマウスのES細胞は普通にやれば細胞全体の5%ぐらいが心筋になります。しかし、工夫によってはそれを10倍近く上げることができることもわかっています。

もちろんまだ問題点もあります。これは心筋に限らずES細胞が抱える問題であろうかと思いますが、まず分化効率が高いといっても普通であれば数%である。未分化の細

胞が残っているとやはり腫瘍形成の心配が残る。ですから、心筋細胞だけを純化する技術が必要になるわけですが、残念なことに心筋細胞特異的な表面マーカー等まだ同定されておらず、それは可能になっておりません。

また、これは一般的な問題ではありますが、免疫的な拒絶反応が起こるのであろう。倫理的、法的問題があるだろうということでもあります。

マウスのES細胞の話が続けますけれども。施設によっては未分化なES細胞を心臓に移植したというような報告があります。移植することによって心臓の中で心筋になったと、心筋が回復したという報告がありますけれども、こういう報告は非常に少なく、非常に楽観的のように考えられています。

やはりマウスを異種で移植しますと当然拒絶を受けます。同種で移植した場合も未分化のを移植すればテラトーマ、奇形腫をつくってまいります。これは予想どおりでありまして、やはり純化する、または免疫的拒絶の問題を克服しないと実際は臨床応用できないと考えられています。

薬剤耐性の遺伝子を入れた上で心筋細胞になったものだけを純化してそれを移植すると大変よかったというような研究は出てきております。

あとは心筋細胞の分化効率を上げる方法でありますけれども、これに関しては我々はWntという一種の増殖因子をうまく使うことによって分化効率を数%から数十%に上げることができています。慶應のグループはノギンという分子を使うことによりやはり数十倍に分化効率を上げることに成功していますし、京都大学の山下先生らはOP9という、ストローマセルと一緒に培養することによって心筋への分化効率が格段に上がるということを発表しております。

ES細胞の研究しやすいところは、ヒトの発生と非常に似ているということです。私も初めは心臓の発生を研究する上においてES細胞を使っていたのでありますけれども、ヒトの体の中において、マウスの体の中において必要な増殖因子等がES細胞においてもほぼ同じように働くということもわかっています。ですから、発生の知見をES細胞に使うこともできますし、またES細胞を使うことによって発生のメカニズムの解明にも役立つということでもあります。

このようにマウスのES細胞は発生の研究はもちろんのこと、再生に向けて大変研究が進んでおります。しかし、もちろんマウスとヒトとある程度違うということも明らかであります。

サルのES細胞でありますけれども、我々も数年前サルのES細胞を使って研究して

おりました。京都大学の中辻先生が樹立された細胞であります。それもマウスと同じような方法で、多少培養に手がかかり、分化効率も多少低かったりしますけれども、マウスと同じような方法で、自律拍動する心筋細胞に分化させることに成功しております。また、遺伝子を導入することによっていろいろな細工もできるということもわかってきました。

このように、サルのES細胞も心筋に分化し、前臨床としては大変有用かつ必要なステップかとも思いますけれども、ただサルの場合、遺伝情報がほとんどわからなかったり、サルのタンパクに対する抗体が少ないということで、研究には苦勞するわけであり、ヒトのES細胞というのを使えたら遺伝情報、抗体等においてはそれよりもはるかに便利であると考えられます。

ヒトのES細胞に関する研究は、残念なことに我が国はほとんどまだ行われていませんが、欧米においてはヒトES細胞の心筋分化の研究が盛んに行われております。

ヒトES細胞由来の心筋細胞研究の課題ですが、マウスと同様に分化効率をどのようにして上げるか。心筋に分化することはほぼわかってきましたけれども、それが本当の心筋細胞と言えるのか、また、心筋細胞だけを純化する方法はどうしたらいいのか。それにはもちろん一番簡単なのは血液でよく行われているような細胞表面マーカーを使った抗体による選別化だと思いますけれども、そのような表面マーカーも同定していく必要があります。

移植の方法でありますけれども、実際心臓の中に注射するという方法が一番簡単でありますけれども、冠動脈内に入れたり頸静脈的に入れたりいろいろなことも可能かと思えます。

我が国ではありませんが、諸外国において最近ヒトES細胞を使った心筋細胞分化の報告が多数出てきていますので、それを少しご紹介したいと思います。

これはヒトES細胞由来の心筋細胞でありまして、方法としてはほとんどマウスやサルと同じようにエンブリオイドボディをつくることによって心筋に分化します。条件をよくすれば拍動するエンブリオイドボディの率というのは六、七割になりますので、マウスやサルにもそれほど劣りません。実際、発現しているタンパクを見ますと心筋特異的であり、また、イソプロテノールとかそのような心筋に働くことがわかっている薬物を振りかけると非常によく反応するということから、この細胞自体はほぼ心筋と言えると思います。

また、この薬物のところでおわかりのように、ヒトES細胞より、ヒト心筋細胞を培

養皿上で大量につくることができますので、このような細胞を使うことによって新規薬物のスクリーニング等も可能かと思えます。大変この面においても有用ではないかと思えます。

このグループはES細胞をただ注射するだけではなくて、内皮細胞、線維芽細胞等があるスキャフォールドに入れて立体的な心筋層をつくって移植したらどうなるかというのを見ています。より臨床に近く進んでいるわけであります。

これは活動電位でありますけれども、マウスのES細胞と同じように心筋のES細胞も普通の作業心筋ばかりではなく心房筋、さらには刺激伝導系の洞結節細胞に分化することを電気生理学的に示しています。

刺激伝導系に分化いたしますので当然考えられるのは不整脈に対する再生治療です。不整脈の中に刺激伝導系の障害の不整脈があります。つまり、電気刺激がうまく伝わらないために脈が出ない、房室ブロックというのがよく知られていますし、また洞結節の障害による不整脈も知られています。そこにこのヒトのES細胞で洞結節状に分化させたものを移植することによって不整脈が治ったというような報告も行われてきて、今不整脈を研究している人たちは大変注目しているところであります。いわゆるバイオペースメーカーというわけであります。

これは再生一般にも言えることでありますけれども、移植した細胞がどこにいて何をしているのか、どの程度の期間、どのくらい生き残っているかということの評価することは大変重要であります。これはヒトES細胞をヌードマウスに入れたものをイメージングして、その細胞を追ったというものであります。

今日のお話の結論ですが、体性幹細胞は心筋細胞様になります。ただその効率は非常に低い。よくても0.01%、つまり1万個の細胞に1個ぐらいしかありません。拍動するので心筋になったと思われませんが、活動電位や発現した遺伝子を網羅的に解析すると実は心筋細胞ではなくて、心筋細胞と骨格筋のあいこのあたりで、心筋とはいえません。しかし、多くの論文は拍動したので心筋になったということを言っています。

また、何よりも数が少ないのでこれを作業心筋として働くというのは到底期待できない。つまり、どういうことかということ、移植した細胞が何かよいものを分泌してそれが回りの細胞により影響を与えるという可能性はあるかもしれませんが、恐らく一番高いかと思えます。その移植した細胞そのものが収縮弛緩することによって動きの悪い心臓の動きをよくしているという可能性は非常に低いと思えます。

心筋幹細胞はもちろん存在します。しかし、残念なことに心臓がほとんど再生しないことからわかりますように、存在はしますけれども実際のところは余り何もしていません。また、何をしているかもよくわからない。しかし、恐らくは再生に少し働いている可能性がありますので、今後はそれがどうやったら増えるのか、分化するのか、また心筋梗塞巣等に遊走するのかといったメカニズムなどの解明が必要です。

一方、ES細胞ですけれども、これは無限に増殖いたしますし、幸いなことに心筋細胞には非常に容易に分化いたします。何ら増殖因子を加えることなく、浮遊培養を行えばよい。ガラスのペトリディッシュに細胞をまきますと細胞は浮きますので、その浮いた細胞がいつの間にか集まってきつつ、少しは増殖することによって直径一、二ミリのボール、エンブリオイドボディをつくります。その後1週間ぐらい放っておけば大体七、八割は自律拍動を開始します。その後まいて詳しく調べると、それは本当の心筋細胞になっています。

そういった意味ではやはり本当に作業心筋として働かそうと考えるときの移植細胞の候補としては今のところはES細胞しかないと考えられます。

マウスのES細胞に関してはその分化の機序に関しても大変理解が進んでいますし、ヒトES細胞に関しても国外においては大変研究が進んでおり、最近の論文はもうヒトES細胞の方が多いくらいであります。

ただ、腫瘍化の問題、免疫拒絶の問題は心筋においても当然残されております。笹井先生のおっしゃいましたように、脳では余り免疫拒絶がないようでありますけれども、心筋は大変強く受けますので、やはりこれを解決しないことにはヒトに応用するのはまだ難しいと思います。

腫瘍化の問題は、笹井先生おっしゃったようにES細胞は余り腫瘍をつくらない点で少し楽観的になれるかもしれませんが、心臓に大きなこぶができて拍動するのもやはり余りよくないので、できたら心筋細胞そのものを100%きれいにとってくる技術が必要です。マウスもそうですが、当然ヒトにおいてヒトの心筋細胞の表面何があるかということはまだ全くわかっていませんので、この方面の解析も必要かと思えます。

以上です。ご清聴ありがとうございました。

(薬師寺会長) 小室先生、ありがとうございました。

心臓、心筋、我々の心臓についてのいろいろなご議論、今の現状を教えていただきましてありがとうございました。

何かご質問ございますでしょうか。位田先生。

(位田専門委員) 素人なのでちょっと教えてください。今分化の段階でいろいろな研究がされているということはよくわかったのですが、それでE S細胞から心筋細胞を大量にもし入手することができれば移植をして有効に働くという見通しはいかがなんでしょうか。

(小室先生) マウスであればできると思います。免疫的な拒絶という問題がありますが、その問題がクリアできればE S細胞はもう容易に培養皿何十枚にふやすことができますし、そのうちの半分ぐらいが心筋細胞になれば数としても作業心筋として働かせるだけのものをとってくることは可能だと思います。

ですから、そのE S細胞につきまとう2つの問題がクリアできれば、E S細胞に関しては作業心筋として働くことを期待できると思います。

(位田専門委員) 移植するという点における困難というか問題というのは特にないということで考えてよろしいですか。

(小室先生) いや、もちろんだというものが理想的かという研究はさらにしないといけないと思います。今主に行われているのは非常に原始的に注射器で細胞を打つだけなんです。これが到底理想的とは思えません。ですから、本来であれば細胞シートであるとか、今日少し出しましたけれども、マトリクスのようなものにまず重層化してからくっつけるとか、そういった手法の方がベターであろうかと思います。

(薬師寺会長) ほかにいかがでしょうか。時間も押してますけれども。

やはり心臓の話になるとみんな静かになって、難しいですね。総合科学技術会議では今度本庶先生が本会議で補助心臓ですか、そういう話をいたしますが、なかなか日本は移植の問題等々があると思います。

ありがとうございました。

それでは、時間も押してますので、3番目の先生のお話を伺いたいと思います。東京大学の医科学研究所の中内先生にヒトE S細胞研究の現状と問題点ということでお話を伺いたいと思います。中内先生、よろしく願いいたします。

(三宅参事官) それでは、事務局から準備の間、中内先生をご紹介させていただきます。東京大学医科学研究所ヒト疾患モデル研究センター、幹細胞治療分野教授の中内啓光先生でいらっしゃいます。1978年横浜市立大学医学部卒業後、筑波大学教授を経まして、2002年4月から現職に就かれております。ご専門は幹細胞生物学、血液学がご専門ということで伺っております。

それでは、よろしく願いいたします。

(中内先生) 東大医科学研究所の中内でございます。ヒトES細胞を使った再生医療、世界中でいろいろな先生方がいろいろな組織、臓器をターゲットに研究していると思いますけれども、私は専門であります血液系のお話を今日はさせていただきいたと思います。

ご存じのようにES細胞は受精から1週間ぐらいたった後の胚盤胞をつぶしてつくる株でありまして、やはりこの細胞のすごいは無限に培養できるということと非常に広い分化能を持っていて、理屈上どんな細胞でもつくれる。また、培養できますので遺伝子導入や相同組み換えができるということで、再生医療の材料としては非常に期待されているわけです。

しかし、現実には臨床に話をもっていくとなると現時点では患者さん由来のES細胞をつくるということではできておりませんので、そういった意味では先ほどから話題になっております免疫拒絶とかあるいは奇形腫という腫瘍をつくる、あるいは他人のもので基本的には何か新しい感染症をこの患者さんに持ち込む可能性がある、そういった問題点が臨床応用に当たっては残されているというふうに考えます。これに対しては患者さんからES細胞あるいはES様細胞をつくるか、あるいはとにかく多くのES細胞をつくってどんな患者さんにも組織適合性が合うような形にするか。あるいは免疫拒絶に関してはかなりの経験がありますので拒絶反応を抑制する。腫瘍の形成に関して、感染症に関しては移植する前に細胞を厳密に検査すると、こういったことで対応しようというふうに今考えているわけです。

血液系の方のお話ですけれども、血液はご存じのように我々の骨髄というところで造血幹細胞が分化したり自己複製したりしながら前駆細胞を経由していろいろな血液細胞をつくっているわけです。計算によりますと我々が生きている間は寝ても覚めても毎日1兆個を超える血液細胞がつくられていまして、もしこの機能が低下すると、例えば再生不良性貧血のような非常に重篤な貧血になりますし、この過程で例えば遺伝子に変異が入ってがん化すると白血病というような病態になるわけです。

これに対して最近の医学では非常にユニークな治療法をしておりまして、骨髄移植という治療法で、これは基本的にだめになった骨髄細胞を一度全部やっつけてしまって、外から新しい正常な骨髄細胞を入れて治療すると、そういうような考え方です。

実際こういった骨髄移植は日本でもどんどんふえております。また、最近では臍帯血の中にも造血幹細胞が入っているということが実験的に確かめられ、臍帯血を利用した移植も盛んに行われるようになりました。このように多くの病院、最近では市中病院で

もこういった移植が行われるようになりまして、今では白血病の標準的な治療になっているわけです。

ここでよく考えていただきたいのは、骨髄移植、名前は移植ですけれども、実は臓器再生のプロトタイプであります。骨髄移植の場合はその本質というのは造血幹細胞の移植になります。どういうことかという、例えば心臓移植の場合は移植をするときにドナーの人は心臓がなくなってしまうので、必ず死ぬわけですが、骨髄移植の場合は骨髄から造血幹細胞をとって移植しても、我々の体の中には大人になってもアクティブな造血幹細胞がたくさんありますので、残っている方がドナーの方の造血も続けますので、ドナーになった次の日から赤血球とか白血球が半分になるとかそういうことは無いわけです。そこら辺がほかの臓器移植とは違うわけですが、本質的に移植すべきものは造血幹細胞であって、これが患者さんの骨髄造血臓器を再生しているんだということになるわけです。

しかし、この治療法はやはり組織適合性がないと非常に厳しい拒絶反応が起きましてうまくいきません。そのために初期のころは非常に多くの患者さんが死んでしまったわけですが、現在はHLAのタイピングをすることによってそういった悲劇をかなり防げるようになりました。しかし、今度は逆にある患者さんに合ったHLAを持つドナーを探すのが非常に大変になったため、結果的には圧倒的なドナー不足という状況になるわけです。

そこで、先ほど言いましたES細胞が出てくるわけですが、何と言ってもES細胞の特徴は無限にふやせるということ。そして、そこからいろいろな細胞が産生できるわけです。だとすれば当然ES細胞から造血幹細胞を産生する、あるいはES細胞から血液細胞をつくる、こういったことができるはず。もしこれが可能になると、無限に増える造血幹細胞あるいは血液細胞のソースができるわけですので非常に大きな医学的貢献ができるのではないかと我々考えています。

簡単に言いますと、今献血に依存している輸血というのは基本的にはES細胞でおきかえることができる可能性があると思われ。今度は安全性、臨床応用という観点から安全性の確保の面で幾つかお話ししたいと思います。

いろいろな問題があるわけですが、我々がどうしてもクリアしなくてはならない大きな問題、最終的に残されている問題の1つとして腫瘍の形成というのがあります。これは未分化のES細胞の混入とかあるいは分化した細胞が脱分化する、そういった可能性も否定できません。まだだれもやったことないことですので、実際にES細胞を移

植する際には腫瘍形成などの可能性を完全に否定しなくちゃいけない、これがなかなか難しいわけです。実際先ほどもGERON社の話が出ておりましたが、彼らはかなりもう詰めのところまできているんですけども、FDAは最終的に腫瘍形成の危険性について、それから安全性の確保について、かなり細かな動物実験レベルのデータを求めているということでもあります。こういった問題が最終的には臨床応用にあたって問題になってくるのではないかというふうに考えられます。

しかし、ES細胞の利用というのは必ずしも患者さんにES細胞由来の細胞を直接移植するというだけではなくて、ヒト細胞の無限のソースとして、例えばヒトES細胞から肝臓の細胞をつくる、あるいは心筋細胞をつくる。たとえ心臓の形あるいは肝臓の形をなさないにしても、そういった細胞を誘導して試験管の中で代謝試験、毒性試験あるいは動物を用いない安全性の試験、創薬、こういった応用にも貢献し得るというふうに考えます。

例えば血液系に関して言いますと、先ほど言いましたように、ES細胞からもし血液細胞を産生することができれば献血とかあるいは骨髄ドナーに代わる非常に安定したソースができるわけです。また、肝臓からはいろいろな凝固因子とかアルブミンなども産生されるわけですが、これも現在はいろいろな方の献血に依存しているところが多いものですから、どうしても感染症、エイズとか肝炎ウイルスなどの感染を完全に否定することは難しい。そういった点で、もしES細胞由来の肝臓細胞などを使ってこういったものを産生することができればまた別な側面で医学に貢献できるのではないかというふうに考えられると思います。

こういうような背景の下で、我々は何年か前からES細胞から巨核球、血小板を分化誘導するというのを考えています。この背景には血小板というのは非常に寿命が短く、臨床的にも沢山必要なものでありまして、常に慢性的に供給不足であると、そういったこともあります。いずれにしてもヒトES細胞を利用して試験管の中で安定して血小板を供給するようなことはできないだろうか。また、もちろんそれが可能になりますと巨核球とか血小板の分化の過程を解明できるかもしれない、それが創薬へも応用できるかもしれないということで、こういった研究を始めまして。最近一応既にマウスやサルで成功はしているんですけども、最近ヒトにおいても未分化のES細胞を培養して、大体3週間ぐらい後には巨核球、血小板を誘導することができるようになっております。

余り細かなデータはお示しませんが、形態学的にも巨核球でありますし、ある種の刺激に反応するその反応の仕方も正常な巨核球に非常に近いと。また、表面抗原

などを調べても正常な血小板、ヒトの血小板とよく似た発現様式でありますし。実際にこの血小板、巨核球から非常に細い枝のような、これはプロプレートレットとって巨核球からこういった枝が出てきて、この枝がちぎれて血小板になるというふうに考えられていますけれども、こういったことが実際に試験管の中でES細胞由来の巨核球から見られているわけです。

さらに、これは我々の仕事ではなくて、ごく最近理化学研究所のバイオリソースセンターの人たちが非常に驚くべき報告をしておりましたので、未発表データなんですが、ちょっとスライドを借りてきました。

これはES細胞をある特定の条件で培養すると、ES細胞の性質、つまり無限にふえられるという性質を持ってるんですけども、しかしいろいろな細胞に分化するのではなくて赤血球にしかならないと、そういうような細胞株を樹立しました。これはなかなかおもしろくて、こういう細胞ができるということは我々全く考えておりませんでしたけれども、彼らの努力によって実現しました。

実際に左側は通常の場合で、ちょっと見にくいかもしれませんが、それぞれの細胞が核を持っているのがおわかりになると思います。この細胞、通常はこういう状態で培養するんですけども、分化誘導しますとこちらのようにまだ核を持っている細胞も一部残ってますけれども、核がなくなっている細胞がたくさん出てきて色も赤くなっております。実際に遠心してペレットをつくってみると、分化誘導すると赤い赤血球、核がなくなって赤くなった赤血球ができているのがおわかりになると思います。

これは残念ながらまだマウスES細胞の研究ですけども、現在これからまたヒトのES細胞でも同じことをやろうと考えているはずで、これができるようになりますと先ほど言いました献血に頼っている赤血球の供給というのはこういった細胞株でできるようになるかもしれないというふうに考えられます。

ここでもう一度ヒトES細胞から赤血球とか血小板を分化誘導することのメリットをまとめてみましたけれども、何度も言いますように、ヒトES細胞は無限に増殖する。したがって、こういった分化誘導して血小板、赤血球を産生する方法が確立できれば献血によらない安定した供給が可能になる。また、感染初期の献血者などによる感染リスクを減らすことができる。

それから、これも非常に大事なことなんですけれども、ご存じのように赤血球あるいは血小板の輸血にはHLAのタイピングは不要です。なぜかというところ、こういった細胞は核がないのでいわゆる組織適合抗原を表面に出していません。したがってHLAのタイ

ピングは不要で、強いて言えばA、B、Oの血液型を合わせればいいわけです。したがって、理屈上で言えば4種類のそれぞれの血液型に対応するヒトES細胞株を樹立すれば、それで世界中の赤血球、血小板が供給できるはずであります。

また、これも大事なことなんですけれども、赤血球、血小板は核を持っていないので放射線照射をしてから移植することが可能です。なぜ放射線照射をするかというのと、通常の移植のときにほんのわずかでもリンパ球が入っているといろいろな免疫反応が起こり得るわけなので、それを防ぐために実際に放射線照射してから移植するということが行われます。なぜこれがメリットかと言いますと、先ほどから未分化なES細胞などを持ち込むために腫瘍ができることが問題になっていると説明しましたが、放射線照射によって核を持った細胞は死滅しますので、これによって安全を保証することができるということです。

もう1つは、ES細胞に遺伝子操作をしても、移植するのは核のない細胞ですので、導入遺伝子が移植される可能性は低く、そういった面でも比較的安心して遺伝子操作したES細胞を使うということも可能ではないかというふうに考えられるわけです。こういうようなメリットがありますので、我々は非常に一生懸命この分野で研究を続けているわけです。

現在のところGMP基準で作成されたヒトES細胞、あるいはヒト由来のストローマ細胞がありませんのですぐというわけにはいきませんが、世界的にはものすごく研究進んでいますので、恐らくいろいろなところの協力を得れば臨床への展開というのは非常に早いのではないかと思います。

また先ほどの例にあるように、研究というのは思わぬ方向に展開するものですので、ヒトES細胞を扱う研究者がふえればさらにいろいろな思いもかけない研究成果、いろいろな展開があり得ると思います。

ES細胞研究、再生医療一般に言えることとして、細胞を対象とした研究が主体であるため研究成果が臨床応用に直結する可能性が高い。また非常に広い分化能を持っているので幅広い疾患に対する根本的な治療法を提供し得るということ。それから、ただ臓器不全を直すというだけではなくていろいろな高齢者のQOLの向上、こういったことも可能だと思います。当然のことですが、我が国は世界有数の高齢者社会でもありますので、こういったことも大事かと思っています。

またこれはちょっとまた違うアスペクトでありますけれども、我が国での臨床へのトランスレーション体制がよく話題になっています。これを補強するよいチャンスでもあ

ると思いますし、我が国のマウスのES細胞の研究レベルは世界のトップレベルにあるということも事実だと思います。また、世界的に見ても非常に巨額の投資がES細胞研究になされていて、我が国の現状をかんがえますとこういった知的所有権とか医療経済面で将来的に大きな遅れをとる可能性があるのではないかというふうに思います。

最後に、問題点ということで、我々のヒトES細胞研究、日本では何が問題かということをお話させていただきたいと思いますが、これは1年半前、Natureに出た記事のタイトルで。これはNatureの東京特派員のDavid Cyranoskiという人が書いたものですが、日本の研究者は倫理審査が厳しいために思うようにヒトES細胞の研究ができていないということが要旨であります。例えば日本ではマウス、サル、シマウマのES細胞を使った研究では世界のリーダー、論文の30%以上が日本人研究者であるにもかかわらず、ヒトES細胞を用いた研究では1%以下の発表しかない。これはほかの国と比べて倫理審査をパスするのに必要な時間が長すぎるから。当時は平均12.5カ月ということで、現在は文部科学省の方々の努力によってかなり縮まってはいるのですが、それでも多分六、七カ月はかかると思いますので、ほかの国、例えばシンガポールとか韓国、オーストラリア、英国では二、三カ月、米国では数週間で許可が下りるといった状況から考えますと非常に敷居が高くなっております。

また、米国はイメージとしてはES細胞に対しては非常にリストラクティブであるという印象をお持ちの方も多いと思いますが、実際にはそうでなくて研究がものすごく行われていて、米国特許の77.8%、それから国際特許の58%を持っていて、欧州特許も50%以上、圧倒的なシェアを実は持っているという報告があります。

これは日本におけるヒトES細胞の研究の遅れを示すデータで、去年Stem Cellという雑誌に出た論文の一部です。このようにヒトES細胞に関する間接的、直接的なデータを示す論文がどんどんふえていますが、日本はまだ去年の段階で5編しか出ていないと。これはちょっと見にくいですが、シンガポールとかオーストラリア、スウェーデン、カナダに次いでかなり少なく、7番目か8番目という状況です。

また、日本で樹立されたヒトES細胞株の樹立数ですが、これも米国などに比べると圧倒的に少なく、3株、現在もそうです、3株。これはその上のフィンランド、トルコ、デンマーク、チェコ、ベルギー、こういった国と比べても半分以下ということで非常に少ない状況であるということがおわかりになると思います。

では、何が問題なのかということですが、ことしの1月に国際幹細胞学会が一応1つの国際的なスタンダードとしてガイドラインを発表しました。それを日本のガイドライ

ンと比べてみました。ヒトES細胞を使った研究は3段階に分けられると思います。1つは、一番やってはいけない、倫理的に問題があるのはクローン胚の胎内移植、いわゆるクローン人間をつくるという、これはもちろんISSCRのガイドラインでも禁止されています。第2段階になりますと、要するにES細胞を新しく樹立する。この場合は余剰胚を使うにしても胚を滅失するという行為が伴いますので、慎重に審査する必要があります。あるいは昨年韓国で話題になりました核移植を行うクローン胚の作成、こういった核移植ES細胞の樹立。これらの研究は第2段階のヒトES細胞研究であって、これは日本もISSCRもともに機関内審査に加えて国のレベルあるいは外部のレベルの審査を要求しています。ここら辺では一致しているんですが。

何が違うかといいますと、第1段階のヒトES細胞研究、ここではISSCRあるいはほかの多くのES細胞が使える国ではそれぞれの研究機関の機関内審査のみですぐに使えるようになるわけです。ところが日本の場合はそれに加えて国の審査、2段階のレベルが必要である。また、現実にはいろいろなガイドラインで要求されている要求がなかなか厳しくて、例えば倫理審査委員会の機関内の審査委員会のテープを全部文章として記述して、書類として国の審査委員会に提出する、そういうような、それは1つの例ですけれども、なかなか厳しい縛りがあるもので、それが日本におけるES細胞研究の敷居を高くしているというふうに考えます。樹立研究と使用研究を同じレベルで審査するのではなくて使用研究に対する審査をもう少し緩和していただけると日本のヒトES細胞研究がもっともっと盛んになるのではないかというふうに考えます。

最後にまとめですけれども、ヒトES細胞に関する研究は非常に急速に進んでおりまして、数年以内に臨床治験が開始される可能性が高いと、これは多分米国が一番最初になると思いますけれども。日本でも先ほどの笹井先生のお話にありましたように、かなり研究が進んでおりますので、それに対するための準備が必要だというふうに思います。

また、ヒトES細胞は再生医療の材料としてだけではなくて、無限にふえる、人の細胞であるという特徴を利用して創薬とか安全性試験、毒性試験、献血に代わる輸血のソースなど、その利用価値は極めて高いと思います。

一方でヒトES細胞の利用に当たっては科学的、医学的な問題が解決されたとしても、倫理的、社会的にも慎重な対応が要求されることは当然です。しかし、一方で国民の健康とか医療経済あるいは国益にかかわる重要な問題も含まれていますので、やはり国のレベルでの明確な意思決定が非常に大事ではないかと私は考えています。

また、安全性、有効性というのを科学的に評価するためのサイエンスであるレギュラ

トリーサイエンスという考え方を導入して、これから行われようとしているヒトES細胞の臨床研究が本当に安全かどうか、本当に有効なのかどうかということをきちんと評価できる専門家の育成とそういったシステムが非常に大事ではないかというふうに私は考えております。

以上です。どうもご清聴ありがとうございました。

(薬師寺会長) 中内先生、ありがとうございました。

大分時間が押し迫ってますけれども、ぜひご質問ございますでしょうか。

どうぞ、高木さん。

(高木専門委員) 資料のことについてちょっとお伺いしたいんですが。13ページのヒトES細胞株樹立数というところで、AもBも一番上がアンノウンになっているんですけども、これ一体どこの国ですか。

(中内先生) これはインターナショナルな不妊治療のグループというのがあって、そのグループが提供してつくっているということで、はっきりどの国だということが言えない状況のためにアンノウンというふうに書いてございます。

(薬師寺会長) でも何かすごく大きいですね。そういうのは通例でそういうデータを普通出すわけですか。

(中内先生) このグループ、私は余りよく知らないんですけども、例えば東京にもオフィスがありますし、世界中にオフィスがあって不妊治療やっている国際的なグループですね。その人たちが余剰胚を提供してヒトES細胞を樹立しているということなので、どこの国だというふうにはアサインできないのではないかと思います。

(薬師寺会長) ほかにいかがでしょうか。

それでは、樋口先生。

(樋口専門委員) 私は、これから言うのは定義の問題なので、余り定義の問題にこだわることは本当は私の本意ではないんですけども。この中内先生のペーパーで言うと7ページ、7枚目のスライドなんですけれども。ES細胞の臨床応用では安全性確保が最大の課題というところで、つまりES細胞の利用は患者への直接投与だけではないというところがありますね。だから、代謝試験とか毒性試験など、そういうところでも用いることができるという話がここで一方であり。先ほどの小室先生の時もちょっとES細胞から心筋をつくっていくその研究の過程というのを伺っていて同じことを考えたんですけども。現在我々のところには、これは笹井さんのところの資料の13ページにもありますけれども、いわゆるヒトES細胞の指針というのがあって、基礎的研究に限

るものとする。人体に適用する臨床研究その他、医療及び関連分野に、その関連分野における使用は別に基準が定められるまでの間はこれを行わない。だから、ここは基礎研究と臨床研究という概念を立てているわけですね。

ここでES細胞の利用、代謝試験等に動物を用いない安全性試験等に利用するというのは、これはきっとその関連分野における使用とかいうようなことでこれはつまり基礎研究ではないということなのでしょうね。だから、基礎研究か臨床研究かという区別は医学研究者から見るとどういように見えるのかということをお伺いしたいということですね。

(中内先生) 私の個人的な考えかもしれませんが、厳密な区別というのは難しい領域もたくさんあると思います。例えばES細胞から血液凝固因子を抽出して、それを患者さんに投与するというのは実際の臨床研究と基礎研究が両方混ざったようなところがあると思います。ただ私が言いたいのは、その場合ES細胞というと細胞自体を患者さんに移植するというのが臨床研究という意味では何となく注目される傾向があるんですけども、必ずしもそれだけではなくて、例えば核がない赤血球とかあるいはタンパクとして物質としてなってしまったものを投与することもあり得るわけです。それもやはり臨床研究と言えれば臨床研究に入るのではないかと思いますので、かなりあいまいな領域もあり得ると思いますけれども。余り正確に答えているかどうかわかりません。なかなかそう厳密に区別するのは難しいような状況もたくさんあるというふうに思います。

(薬師寺会長) この辺は何かご意見とかご質問まだございませうか。

(町野専門委員) 私もこれ初歩的なことなんですけれども、7ページのスライドにありますそれというのは、このような下の方の研究ですね、これは分化細胞を用いた研究ということになるわけですか、現在のあれでは。どのような。ES細胞自体ではなくて。

(中内先生) そうですね、実際に試験に使っているのは既に分化してしまった細胞ということですね。

(町野専門委員) そうですね。その限りではES細胞指針が直接かかわってくるものではないということですね、現在のところ。

(薬師寺会長) いかがでしょうか、ほかに何かご質問。

小倉先生。

(小倉専門委員) 同じく7ページなんですけど、脱分化の可能性というのを言われているんですけど、これは例えばマウスなどでは報告があるんでしょうか。

(中内先生) 具体的に脱分化という言葉を使っている論文があるかどうか、私ちょっと

今すぐ思い出せませんが、。例えば現在未分化のES細胞が入ったために腫瘍化したというふうに考えられているもののうちの何%かが実は未分化のは入っていなかったんだけれども、一度分化したものが脱分化あるいは何らかの(エピジェネティックな)変化によって腫瘍をつくったという可能性は否定できないのではないかと思うので、そういうことを含めて考えていただければと思います。

(小倉専門委員) もしこの可能性があるとしたら、このアセスメントはほとんど不可能になるので非常に大変な問題ですね。

(中内先生) そうですね、しかし、臨床研究というのは常にこういった何が起こるかわからないということがありますので、やはりあらゆる可能性というのは考えておくべきではないかというふうに思っております。可能性は非常に低いと思いますけれども。完全に否定することはできないと思います。

(薬師寺会長) ほかによろしゅうございますでしょうか。

先生、これは米国が進んでいるというのはそのとおりなんですけれども、米国の場合には連邦政府の研究費を使うかどうかということで、それについては今のブッシュ政権は非常に拒否権を持っていて、それに対して議会で議論をしていくと。ただ、民間でやる場合には連邦政府のお金を使わない場合にはいろいろなことは何でもできるようにアメリカは自由度があると、こういう理解でよろしゅうございますね。

(中内先生) そうですね。

(薬師寺会長) それでは、よろしゅうございますでしょうか。

ありがとうございました。先生、どうも貴重なお話を伺いましてありがとうございました。

それでは、これで3つのお話を非常に興味深くお伺いいたしました。これできょうの生命倫理専門調査会の議事は全部終わりましたので、今回の議事録、いろいろなご質問も含めまして皆様にご確認をいただいた後、また例によってデュープロセスできちんとして公開をしたいというふうに思います。

事務局から次回の予定について報告してください。

(三宅参事官) 次回につきましては現在まだ調整がついておりませんで現在調整中ですが、5月下旬にセットする方向で作業しておりますので、決まり次第ご連絡申し上げますのでよろしく願いいたします。

(薬師寺会長) それから、いわゆるステート・オブ・アートといいますか現在のいろいろな生命倫理に関する医学的な話、倫理的な話で、先生方からもしご希望があれば事

務局の方にも言っていただいで結構です。一応私どもの方で準備いたしますけれども、ぜひ先生たちのご希望も沿って準備したいというふうに思いますので、よろしく願いいたします。

本日はどうもありがとうございました。これで終わります。

午後 6 時 2 6 分 閉会