

(Bio Clinica 31(2016) p58-61 掲載記事)

ヒト由来の細胞を使用した再生医療の実用化における課題

石埜正穂

札幌医科大学医学部 医科知的財産管理学

Abstract

ヒト由来細胞を原料とする再生医療製品の実用化においては、自家・他家それぞれに課題が存在するところ、今後、他家細胞を使用した再生医療に期待されるころはやはり大きい。しかし他家細胞の入手について、これを輸入に依存せざるを得ない現状は、血漿分画製剤用の原料血漿の場合と同様、一刻も早く打開する必要がある。入手側の体制と、ドナー側のインセンティブのそれぞれにおいて山積する課題を考察する。

Key words: 再生医療、実用化、他家（同種）細胞の入手

1. はじめに

再生医療の定義には様々なものがあるが、基本的には、人体から組織を得て、そこから細胞を選別し増殖あるいは分化させたり、他の要素と組み合わせて成型・加工するなど、何等かの手を加えたのちに患者に移植する技術が多いものと考えられる。ここで使用される人体組織は、患者自身のもの（自家／自己）か、他人のもの（他家／同種）かの何れかとなる。

基礎研究の段階ではさほど認識されなくても、細胞医薬としての開発を考える場合、自家か他家かの選択は、実用化を左右する大きな分岐点となる。選択に応じて、それぞれに対応する現実的ファクター、すなわち治療コスト、社会・倫理的な背景、必要な技術や社会システムの活用の可否等と直面することになるからである。本稿では自家細胞と他家細胞の比較において、実用化（製品化）のための基本的な課題について考察する。

2. 自家か他家か

1) 医学的見地

純粋に医学的な側面から見る限り、同種免疫反応（生着不全）や免疫抑制剤使用について考慮しなくてよい自家細胞の使用は、他家細胞に比して断然有利と言える。特に、移植した細胞を体内に少なくとも一定期間生着させる必要のある治療では、なおさらであろう。

もっとも、免疫原性の低い間葉系幹細胞等による治療や、細胞製品による一時的な効果を狙う治療（炎症抑制、内在性幹細胞活性化、創傷治癒の補助など）では、免疫反応のデメリットを考慮する必要が少ない場合もある。逆に、自家細胞であっても、培養等の条件次第で免疫原性が生じるケースが報告されている。

一方で、移植細胞に対する免疫寛容を誘導するための方法も研究されている¹⁾。免疫反応

をコントロールできる技術の展開次第では、他家細胞使用におけるハードルが一気に下がる可能性もある。

2) 製品化における課題、特にコスト

個体差（ばらつき）が大きい自家細胞由来製品については、治療の安全性と効果を保証する側面から、どうやって規格化するかが医療産業的な課題とされてきた。しかし薬事法が改正され、再生医療製品独自の評価手法も確立しつつある。環境は大きく改善され、自家細胞由来製品が次々に上市され始めた。

今後重要になる課題は、治療にかかるコストの低減であろう。実際、現状の薬価レベル（表）のままで再生医療の普及を期待するのは、保険財政上も無理がある。しかし人体由来の細胞の使用に際しては、感染症等について極めて厳しい安全対策が求められるため、多大なコストを要する²⁾。特に他人の細胞を使用した他家細胞製品を製造する場合において、その要求は自家の場合より格段に高い。

この点、他家細胞の使用にまさに期待されているのは、細胞を大量に増殖して1ドナーの原料あたり製造できる製品数を増やし、単価を下げる戦略である。しかし、そこには継代の限界という大きな壁がある。もとより成人幹細胞には寿命があるし、たとえ無限の寿命を有するとされる胚性幹細胞であっても、インビトロの培養条件では継代を重ねるにつれて遺伝子変異等が蓄積し細胞が劣化する³⁾。継代の限界は、他家細胞由来製品を用いた治療を軌道に乗せるためのボトルネックと言え、少なくとも現時点では解決困難といえる。

もちろん、多数のドナー由来の材料を纏めて感染等のチェックを行うことによって、過度な細胞増殖に頼らずに製品あたりのコストを下げることは可能である。しかしそれは治療者数の拡大を意味し、企業が産業利用の目的で使用するための他家細胞をどうやって集めるか、といった大きな課題に直結する（後述）。

一方、自動化・密閉化を旨とした細胞製造システムの開発は、特に当該過程にかかるコストの比重が大きい自家細胞において、今後製品価格を下げるための鍵となる。

結局現段階において、国内で上市された再生医療製品で比べて見る限り、治療戦略がそれぞれ異なることに配慮しても、薬価の点で自家細胞と他家細胞の間に格段の違いが生じているとは言い難い（表）。

表： 再生医療製品の薬価（平成28年8月時点）

○自家細胞由来製品

ジェイス：1042万円（採取培養438万円＋調製移植15.1万円×保険上限枚数40）

ジャック：213万円（採取培養88万円＋調製移植125万円）

ハートシート：1476万円（採取培養679万円＋調整移植242万円×5枚）

○他家細胞由来製品

テムセルHS注：1390万円（体重～72kgに対し、86.9万円×2パック×8回使用）

3) 汎用性に関して

自家細胞を用いる場合の他の重要な課題は、治療の「汎用性」である。それは1つには製造（細胞の培養や品質管理）にかかる時間と関係する。脳梗塞や重症熱傷などの傷害において、出来るだけ早い治療が望まれる場合、対象者が受傷してから細胞を得て医療製品を作製する自家細胞治療のスキームでは、最適な治療が望めない可能性がある。

もちろん、変形性関節症や認知症、糖尿病など慢性の疾患に関しては、このような問題は最小限といえる。また、例えば脳・心臓等の急性疾患においても、高血圧等のハイリスク対象者の細胞を予め取得して再生医療製品をストックしておき、緊急時に使用する等のスキームは原理上可能である。ただ、そうであっても対応可能な患者・疾患の範囲は自ずから限定される。

自家細胞の使用における他の課題として、治療予定患者から要求水準（数や質）を満たす細胞が得られるとは限らないことも挙げられる。好適な細胞培養手段等の開発によってその割合を低くすることは可能かもしれないが、治療できない対象は必ず残る。

他家細胞の使用は、こういった問題を解決できる。むしろ臍帯血などの胎児性の組織や若いドナーに由来する「生きのいい」他家細胞を有効に活用することができれば、自家細胞を使用するよりも広範な患者に対して、より効果的な治療を、off-the-shelfでより簡便に実施することも期待できる。

4) 原材料入手における課題

再生医療製品は既に米国、韓国、欧州等、世界各国で上市されはじめていているが、まだ殆どが自家細胞由来製品である（他家製品も培養表皮が主となっている）²⁾。しかし上述のように、自家・他家いずれも実用化に向けた利点や欠点、未解決の要素が多数存在するところ、今後、他家細胞を使用した再生医療に期待されるころはやはり大きい。

ところが、その他家細胞を医薬製造（産業利用）のためにどうやって集めるのか、といった最も基本的な課題に対して、今迄あまり議論されてこなかった。新しい再生医療の研究がもっぱら大学等の研究機関を中心に行われてきたためであろうが、他家細胞による再生医療の普及のためには、早急な対応が必要となる。

3. 他家細胞の入手について

1) 血液の事例

他家細胞入手の困難さとその克服については、血液入手の歴史や血液製剤製造の現状が1つの参考になる。血液の入手は献血によるが、当初の形態は「枕元輸血」であり、製品製造を介しない（つまり本稿のテーマの枠外の）「臓器移植」用の供血であった。しかし、その後の保存血液の時代を経て、現在では全血および成分献血で入手した献血を、主に成分輸血用の輸血用血液製剤（赤血球、血漿、血小板）と、血漿分画製剤（アルブミン、免疫グロ

グリン、血液凝固因子)の製造に振り分けて使用している。血漿分画製剤の製造については、特定の製造販売業者が、日本赤十字社から原料血漿の配分を受け製造している⁴⁾。製造販売業者の内訳は、現在、2社が一般社団法人で、うち1社は「血液は商業的に売買されるべきではないという基本的考え方」に基づいて(会社HP)、2012年に発足したばかりである。

保存血液の製造が始まった1950年代から、売血を介してドナーを確保する民間の商業血液銀行が台頭した。しかしこれが社会問題化した結果、売血由来の輸血用血液の製造と、民間血液銀行の預血制度が廃止され、1974年から輸血用血液はすべて献血を介する現在の形になった。血漿分画製剤用については、一部製薬企業がその後も有償採漿を続けていたが、これも1990年に廃止されている。その後、有料での採血は法律的に明確に禁止された⁵⁾。

このような経緯で、血液製剤の製造を目的とする国内での採血は、現在、全て日本赤十字社が無償の献血により行っている。血液の安定供給は当初から大きな課題であったため、国を挙げて献血を推進する中で、教育・啓蒙を含めた様々な努力により、輸血用血液を国内で確保できる状態になった(献血手帳の預血的な運用については1982年に廃止)。しかし血漿分画製剤については、成分輸血への対応の遅れもあり、現在も相当量を輸入している。特にドナーにワクチン接種や生活制限等を課す必要のある特殊用途の免疫グロブリン製剤については、米国からの輸入に全面的に頼っている⁴⁾。

ちなみに米国では、輸血用血液を主にアメリカ赤十字社とアメリカ血液センター協会による無償献血で確保している。しかし血漿分画製剤用の血漿については、それらからの原料血漿提供のほか、民間の採漿センターが、血液のドネーションを募る体裁で補償金を支払って採漿しており、それを民間の血漿分画製剤製造業者が購入・使用している。

2) 他家細胞入手に関する調査研究

平成25年度の厚生労働科学研究費補助金による研究報告⁶⁾によると、再生医療が普及した場合に細胞を無償で提供したいとする割合は、国民を母集団とする標本の92%と、非常に多かった。しかしそのうちの7割は、家族・親族であれば、という条件つきだった。相手に関わらず提供したいとする残り3割も、調査実施に際し考慮されなかった現実的要素(提供にかかる侵襲・リスクの度合い、拘束時間、生活制限の必要性など)を勘案すれば、さらに減るものと考えられる。このほか、76%が再生医療を実施する施設に国が関与したほうが良いと答えていることも興味深い。

平成26年の経済産業省の委託調査⁷⁾は、入手のハードルが低いと考えられる手術摘出物および出産関連物からのヒト試料の入手に限定した内容に留まったが、少なくともその範囲では法制的な制限がないことが示された。また、細胞提供について社会的認知の向上と細胞提供者の理解・協力を得る取り組みが必要なこと、細胞提供者・採取医療機関・再生医療製品製造企業の間立った仲介機関の存在が必要であることが報告された。

平成27年度のAMED委託調査研究⁸⁾では、臨床試験や製品製造のためのヒト細胞を提供すべき機関について、海外ではバンク(主に米国)や医療機関(企業と提携)が存在する

ところ、日本国内には1つも存在しないことが示された。また、海外で成功している細胞調達方法が、バンク企業型、ネットワーク型、自社開発型の3つモデルに分けられることを報告している。なおこのうちバンク企業型は、企業内施設で医師がドナーから組織を採取、企業内工場で加工して細胞製品を販売する（細胞製造受託であり、医薬品の製造販売ではない）。自社開発型は、製造販売業者が提携先クリニックから直接採取組織を入手して製造販売まで持って行く。

3) 血液以外の臓器からの細胞の入手について

血液以外の臓器の売買に関しても、現在では法律で明確に禁止されている⁹⁾。従って当然ながら、再生医療に用いる他家細胞は無償で入手する必要がある。その枠組みをどうするかにつき、山積する課題を、入手する側の体制とドナー側のインセンティブに分けてざっと整理する。

①入手側の体制

まず問題になるのは、商業的に利用される細胞を誰が集めるかである。先述のアンケート調査による限り、国民はそこに一定の国の関与を求めていると考えられる。現実的にも、血液製剤の製造を目的とする採血については、公的性格を有する日本赤十字社が専ら行っているし、血漿分画製剤の製造販売業者も限定されている。血液政策の歴史にも鑑みて、どういった枠組みなら細胞製剤用の他家細胞を集めることに理解を得られるか、慎重に検討する必要がある。もちろん血液政策の歴史には反省点も多く、将来製剤用の細胞を集めるための仕組みが血液の例に倣う必要は全くないし、適用される法律も異なる。しかしその意味でも、実体を踏まえた適切なガイドラインの策定が少なくとも必要と思われる。

仮に米国の採漿センターのような民間の（あるいは公的な）治療用細胞バンクを立ち上げる場合、コスト面での課題は避けられない。汎用的に活用できる原料血漿と違い、細胞医薬では、例え同じ細胞を用いる場合でも採取時からプロトコールが違ったりするので、オーダーメイドでの対応が必要となるからである。

一方、病院において組織・細胞を採取する場合、製造販売企業、またはその企業のミッションを理解した仲介業者が何等かの形で病院に入り込み、IC、問診や検査から採取、保存、運搬までを管理する枠組みが必要である。これらを担う主体について、その法的・社会的な位置づけが極めて重要であるところ、現時点では白紙といえる。

②ドナー側のインセンティブ

手術摘出物等の提供であれば、いずれ捨てられるべきものを回収するという事なので、提供者を募る側面では問題が少ない。例えば膝の損傷に対する関節鏡手術の際に得られる滑膜片から調製される間葉系幹細胞の、臨床研究用を視野に入れたセルバンクが大阪大学で運営されており、将来は細胞製剤の製造販売用にもこれを提供する計画と聞く。

手術摘出物として入手できる組織のバリエーションは今後一層広がることが期待されるが、それによってカバーできる治療にはやはり限界がある。特に、再生医療の原料として極めて重要な骨髄については、固定術等の際に手術摘出物として一定程度確保できる可能性はあるにせよ、十分量を確保する為には、ドナーを募るシステムがやはり必要と思われる。献血の例はその場合の参考になろうが、骨髄採取は侵襲性やリスクを伴い、ハードルが一層高い。従ってドネーション（日本では意識が特段低いと言われる）に対する教育・啓発は勿論のこと、提供者に対する何等かの「インセンティブ」の配慮は必要であろう。その内容・形態としては、一定の協力金（交通費、休業等の負担に対する補償）の支払、優遇措置の提供（物品や何等かの便宜）など様々なものが考えられるが、対価との線引きが課題となる。組織提供におけるリスク等の不都合を凌駕するものを検討する必要がある中、無理をすると道義的な問題が生じる心配もある。そこは法制度の見直しも含めた整理が必要かもしれない。この点、血液銀行で問題になった感染症や質低下の問題について、現在では検査技術等によって相当程度対応可能になっていることにも留意すべきであろう。

一方、侵襲性、リスク、拘束時間等の課題は、デバイスの開発等によって補い得る部分が大いにあるので、その点は今後の技術の進歩に期待したい。

4. おわりに

以上、今後の再生医療の普及を踏まえた他家細胞入手について、血液行政も参考にしながら、課題を整理した。血液は臓器移植にも製剤にも用いられる両面性を持っているので複雑だが、そこは骨髄や臍帯血であっても同様である。一方、血液のケースは製剤化という側面では参考になるが、原料血漿と細胞とでは技術的扱いが大きく異なることに留意すべきである。

いずれにしても、原料血漿と同様、他家細胞の調達を輸入に依存せざるを得ない現状は、一刻も早く打開する必要があるだろう。

文献

- 1) 清野研一郎. 移植における免疫制御の未来動向. 移植 2015 :50(1) p11-15
- 2) 菅原桂. ヒト細胞・組織の入手と利用. 「幹細胞医療の実用化技術と産業展望」シーエムシー出版 (2013) p16-21
- 3) Garitaonandia I et.al. Increased risk of genetic and epigenetic instability in human embryonic stem cells associated with specific culture conditions. PLoS One. 2015 Feb 25;10(2):e0118307.
- 4) 安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律第 25 条に基づく「需給計画」
- 5) 2002 年改正「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律」
- 6) 厚生労働科学研究費補助金「再生医療実用化研究事業・再生医療の社会受容にむけた医事法・生命倫理学の融合研究」分担研究「再生医療に関する意識調査とその解析」(平成 25 年

度)

7) 経済産業省「再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業・原料細胞の入手等に関する調査」(平成 26 年度)

8) 日本医療研究開発機構「再生医療の産業化促進に向けた細胞入手のための課題調査」(平成 27 年度)

9) 2009 年改正「臓器の移植に関する法律」