

*Guidelines for Regenerative Medicine with Stem Cells in Japan**Tatsutoshi Nakahata**

わが国における幹細胞を用いた再生医療の指針について

中 畑 龍 俊*

近年、再生医療に向けた基礎研究や臨床研究が盛んに行われるようになった。再生医療の基盤となる細胞は幹細胞と呼ばれる細胞であり、この細胞は自己複製能と様々な細胞への分化能を併せ持った細胞として知られている。幹細胞が自己複製能を有するがゆえに再生医療を施された患者では、幹細胞由来の成熟した機能細胞が長期にわたって供給され、治療が成立すると考えられている。現在、再生医療に用いられる可能性のある幹細胞の主なものには3種類あり、われわれの身体の様々な組織や臓器に存在する体性幹細胞、受精卵から樹立された胚性幹細胞 (embryonic stem cells: ES 細胞)、最近注目されている induced pluripotent stem cell (iPS 細胞) である。

現在までに行われてきた再生医療は全て体性幹細胞を用いたものであり、異なった種類の体性幹細胞を用いて様々な再生医療が展開されてきた。しかし、わが国では幹細胞の臨床応用に関する指針が無かったために医療現場では大きな混乱が起こっていた。このような現状を鑑み、再生医療を健全な形で発展させていくために、厚生科学審議会科学技術部会ヒト幹細胞を用いた臨床研究の在り方に関する専門委員会が発足し、「ヒト幹細胞を利用した臨床研究に対する指針」作成のための検討が行われた。約3年間の様々な議論を経て平成18年9月1日より本指針が施行されることになった。この指針は倫理的な面だけでなく臨床試験研究に必要なさまざまな問題が取り上げられている。基本原則として、幹細胞を用いた臨床研究を行う際は、①安全性と有効性の確保、②倫理性の担保（重要な点は、臨床試験を行う当該施設の倫理審査委員会と中央審査会の二重審査となることである）、③事前の十分な説明に基づくドナーおよび被験者の同意の確保、④ヒト幹細胞臨床研究に使用されるヒト幹細胞等の品質の確認、⑤公衆衛生上の安全の配慮、⑥情報の公開、⑦個人情報の保護などの項目のすべての要件に適合するものでなければならないこととされている。この指針が出された当初は厳しすぎるのではないかとの意見も聞かれたが、再生医療が社会的に認知され尊敬を集める治療法として定着するためには、当初はこれ位慎重であるのは当然であるといえる。

薬事法に基づき安全性に対して厳密な基準のもとで行われる薬の臨床治験と異なり、従来の再生医療は全て医師主導の臨床研究として各医療機関の倫理委員会をパスすれば良いという形でわが国では行われてきた。しかし、細胞を無菌的に処理・加工するための施設の整備や使用する機材や材料の安全性を十分に評価される事もないまま、各医療機関の倫理委員会のレベルはまちまちで、審査される項目や内容も全くばらばらに行われてきたことから、安全性を充分担保できるのかという厳しい意見が相次ぎ、当面の間は中央審査も行うこととなった。幹細胞をヒトへの臨床応用に用いるためには、まずは安全性と幹細胞としての機能、品質が保証されなければならず、米国ではFDAからGTP (Good Tissue Practice) ガイドラインが出されている。GTP基準とはヒト細胞/組織に由来する製品の製造工程において伝染病物質の混入、細胞の取り違いなどを防ぐとともに製造工程と品質管理の基準を示すことで安全かつ細胞機能を保証するものである。そのため、

* Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Kyoto University 京都大学大学院医学研究科発達小児科学 教授

CPC(cell processing center)内での細胞の処理, 細胞の処理に用いる器具や培養液, サイトカインなどのGMP化, 標準作業手順書(SOP)の作成と記録の保存, 厳格な品質管理体制の確立などの整備を行う必要がある。

平成18年の本指針施行以来, 多くのヒト幹細胞臨床研究実施計画書が提出され, 中央審査も順調に進み各地で指針に則った臨床研究がスタートしている。

一方, 「ヒト幹細胞を利用した臨床研究に対する指針」作成の過程で最も時間を費やしたのは, 死亡胎児由来の体性幹細胞を用いた医療がわが国でも許されるかどうかの問題であった。様々な議論があったが, 死亡胎児を用いた再生医療は今回の指針の中には盛り込まずモラトリアムとし, さらに検討することとなった。欧米や中国では主にパーキンソン病, 脊髄損傷などの神経疾患を中心に死亡胎児を用いた再生医療が行われ, わが国からも多くの患者が治療を受けに海を渡っている。死亡胎児の問題は宗教観, 人の生き方そのものにも関係する非常に深い倫理的な問題が存在するものの, わが国でもできるだけ早期に議論を深める必要があろう。

ヒトES細胞やiPS細胞はほぼ無限自己複製能と多分化能を持っていることから, 再生医療の幹細胞源として期待が集まっている。しかし, ES細胞やiPS細胞の再生医療への応用を考えた場合, いくつかの課題が存在する。

- ① ES細胞やiPS細胞の未分化性を維持した細胞が残っているとin vivoに戻したときテラトーマを形成してしまう。
- ② 目的とする細胞系列以外の細胞への分化能を強く残したままでは, 移植部位で目的としない別の組織が作られてしまう可能性がある。
- ③ 増殖能をほとんど失ってしまった成熟細胞に近い細胞では再生医療の材料にならないことから, 分化の方向性と分化のステージを厳密に制御する技術の開発が必要である。
- ④ ES細胞由来の細胞を再生医療に用いる際には, 当然のことながらHLAのバリアーを超える必要がある。これに対して除核した受精卵に患者体細胞の核を移入し, 患者固有のES細胞を作成する試み(クローン胚由来ES細胞)がなされているがいまだ成功していない。一方iPS細胞に関しては正常の多くのボランティアからHLAの異なるiPS細胞を樹立し, iPS細胞バンクとして用いる構想もあるし, 患者固有のiPS細胞を樹立しこの細胞を幹細胞源として用いたり, 欠陥のある遺伝子を修復させたiPS細胞を作成し, 再生医療に用いることが考えられている。
- ⑤ iPS細胞は生命の萌芽である受精卵を破壊することなく作成できることから, ES細胞のような倫理的な問題が少ないが, 遺伝子導入に用いられているレトロウイルスベクターの危険性, Oct3/4, Sox2, c-Myc, Klf4遺伝子の再活性化の問題など安全性を担保するための課題も多い。

最近, ES細胞やiPS細胞の臨床応用は予想よりも早いのではないかとされている。実際, 米国ではすでにES細胞の臨床治験に向けての準備が着々と進んでおり, 本年度中に実際の投与が開始される可能性も伝わっている。先に述べたようにわが国では体性幹細胞を用いた臨床研究の指針はできているものの, ES細胞やiPS細胞の臨床応用に関する議論は全く行われていないことから, 安全性を担保する様々な技術面や倫理面を含めた幅広い議論を早急に始める必要があろう。