

## 心筋再生医療の現状と展望

大阪大学大学院医学系研究科 特任教授／  
社会医療法人警和会 大阪警察病院 院長  
澤 芳樹

高齢化社会を進む我が国において、健康寿命の延伸達成に向けて難病の克服は必須課題である。そのため、iPS 細胞による再生医療など、新たなサイエンスの発見に基づく新しい治療開発への挑戦が始まり、これまで治らなかった人が治る医療イノベーションの時代に突入しつつある。

我々は心筋再生治療開発に 20 年間近く取り組み、自己筋芽細胞シートによる前臨床試験を行って心機能の回復を認め副作用は認められないことを明らかにし、2007 年に First in man として LVAS 補助下に 1 年間心臓移植待機していた DCM 患者の世界初の LVAS 離脱に成功した。それ以後 50 例におよぶ臨床研究を実施しその成果をふまえて、テルモ社が虚血性心筋症に対する企業治験を実施し、「ハートシート」という商品名で薬事承認を受け保険診療が開始された。また成人のみならず小児に対する拡張型心筋症を対象とした医師主導治験も終了し、承認審査待ちである。

一方、iPS 細胞由来拍動心筋細胞を用いた心筋再生治療の開発も 10 年を経過し POC の証明や規制科学研究等の成果は得られている。最終的に京都大学 CiRA から出荷される臨床用 iPS から拍動する治療用ヒト心筋細胞様細胞の高率な分化誘導と大量培養および未分化 iPS 細胞の除去法とそのレギュラトリーサイエンスが確立しつつあり、既に大阪大学で医師主導治験が開始され、予定の 8 例が終了する段階にあり、世界初 iPS 細胞由来心筋再生治療製品の市販が期待される。

また、末梢動脈疾患 (PAD) の分野でも、過去の幾多の失敗例から、新たな再生医療の開発研究が行われており、他家由来 MSC の静脈内投与による PAD 再生治療が本格的に開始される。一方、心筋再生効果を持つ医薬品として、プロスタサイクリンアゴニストである ONO1301 の有効性を検証し、その機序が筋芽細胞と近似して、血管新生や線維化抑制効果を示すことを明らかにし、現在冠動脈バイパス手術との併用による医師主導治験を進めている。

我が国においては難病克服に向けて、再生医療のトランスレーショナルリサーチや世界に先駆け再生医療審査制度が確立されて再生医療製品の承認が進みつつある。このように法整備などの隘路の凌駕によって、我が国発の再生医療が普遍的治療として世界に向けて発信されることが期待される。

## 再生医療・アンチエイジング医療における幹細胞治療及びセクレトームの有効性

医療法人社団康梓会 Y's サイエンスクリニック広尾 統括院長／  
大阪大学大学院医学系研究科 臨床遺伝子治療学 特任准教授  
日比野 佐和子

組織幹細胞の中の一つである間葉系幹細胞 (Mesenchymalstromal Stem Cell (MSC)) は、脂肪由来 MSC、骨髄由来 MSC、臍帯由来 MSC などが有名であるが、神経・脂肪・筋肉・骨軟骨・他の内臓組織などに分化する能力を有し、損傷した細胞や老化した細胞の修復が可能とされている。MSC を用いた再生医療は、細胞分化、組織再生、抗炎症といった多彩な生物学的特性があり、臨床応用が注目されている。特に、近年、多くの研究から多種多様なサイトカイン、成長因子、エクソソーム等を含む細胞分泌物 (セクレトーム) が、組織保護、再生を担っており、MSC と同様、様々な疾患に対して治療効果を示すことが明らかとなっており、MSC から豊富に分泌されるこの細胞を用いない MSC-エクソソーム分野が注目されている。当院では、再生医療新法に基づいた第二種・第三種再生医療の承認を厚生労働省より得て幹細胞治療等も行なっているが、MSC-エクソソーム治療は MSC と比較して、細胞採取・培養・保管および輸送や肺塞栓の点で、より簡便・安全・安価に使用できるため、この細胞を用いない治療は、セルフリー治療と呼ばれる分野として注目され、多くの医療機関において予防医療の領域でも活用されている。しかし、その一方で、由来組織 (脂肪、歯髄、臍帯、胎盤) や精製方法、培養条件により、生物活性の有効性も大きく変わる可能性がある。さらに、生きた細胞成分を含まないため細胞加工物には該当しないといった理由から、現在、エクソソーム等を用いた臨床研究や自由診療は再生医療等安全性確保法の対象にはならず、実質的な法規制の整備が不十分な現状があり、自由診療の下で行われているのが現状である。医師法と医療法以外の実質的な法規制がなく、安全性、有効性についての科学的根拠が十分評価されない状況で治療が実施されている懸念がある。安全面に十分に留意しつつ、治療に応用する必要がある。我々のクリニックでも、由来組織の異なる MSC 培養上清のエクソソーム性状解析を行い、その生物学的作用の検討を行なっている。今後、関連学会の基礎、臨床の専門家の意見を踏まえた品質管理、製造管理と共に法整備がなされることが期待される。最近、細胞源として、臍帯、胎盤、羊膜といった胎児付属物に由来する MSC が注目されており、中でも、臍帯組織由来の MSC は細胞増殖能が高く、免疫寛容能も高いといった特性を持つことで知られている。私が、これまで長年、基礎研究及び臨床応用してきた胎児付属物の一部である胎盤療法 (プラセンタ療法) も、日本においては肝機能障害、更年期障害として保険治療として、認可されている医薬品としても知られているが、この治療もある意味セルフリー治療として再生医療の観点からも期待できる治療法であると考えている。今後、胎盤をはじめ、臍帯や羊膜、羊水由来 MSC の EV を治療用製剤としたものが、安全性の高いものとして、医療現場で使用されることが望まれる。今年に入ってから、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) は、治療用製剤における EV の安全性評価、有効成分の品質特性の把握、製造における恒常性の確保、製造工程管理、非臨床試験における評価戦略、臨床試験における留意点などをまとめたものを公表した。日本においては PMDA の審査の元、エクソソーム領域における治療製品の開発に向けて動き始めている。それにより、医薬品としての治療用 EV の開発がさらに加速化される事が考えられる。今回、再生医療・アンチエイジング医療における幹細胞治療およびエクソソームの有効性ととも、今後の未来医療における可能性について講演する。