

総合討論

(司会) 須田 年生 (熊本大・発生研センター)
秦 順一 (慶應大・病理学)
溝口 秀昭 (女子医大・血液内科)



須田 年生



秦 順一



溝口 秀昭

須田 それでは総合討論を始めさせていただきます。

今回のシンポジウムでは「幹細胞と細胞療法」というテーマで、1 日半にわたってご発表とディスカッションをしていただきました。一つの大きなテーマは「幹細胞」で、幹細胞は、ES 細胞や EG 細胞に代表される全能性の幹細胞と、組織あるいは臓器幹細胞と呼ばれる細胞。それは造血幹細胞であったり、神経幹細胞であったり、間葉系の幹細胞であったりするわけですが、その二つに分けられません。しかしながら、後者の組織幹細胞については、例えば造血細胞が筋肉の細胞になったり、筋肉の細胞が造血細胞になったりすることで、plasticity が非常に強調されるようになりました。そうってきますと、造血幹細胞は本当に存在するのか、筋肉への分化もあるし、もしかしたら間葉系細胞への分化もあるかもしれない、そうすると全能性ということがあやふやになり、全能性幹細胞と組織幹細胞の二つに大きく分けるという意義もわからなくなってきた、そのことが問題点として浮かび上がってきました。

このような plasticity の研究から、幹細胞の属性を、もっと普遍的に知ることはできない

か、ということに興味が出てきます。例えば今まで造血幹細胞というと CD 34、AC 133、c-Kit というようなマーカーで見えていましたし、神経幹細胞の場合は Nestin 陽性か否かというようなことをいって、互いに話がしにくかったわけですが、テロメラーゼ活性、あるいは side population MDR の活性と比例するといわれ、efflux と関連しているような性質で見えて行くと、筋肉の幹細胞も、神経の幹細胞も、あるいは血液の幹細胞も、何か共通性があるのではないかとわかってきました。まだ議論されてはいませんが、おそらく DNA methylation に関係する酵素等も、共通幹細胞の指標になるのではないかと考えられます。こういうところから、もう一度組織幹細胞等を見直せば、本来の幹細胞とは何かクローズアップされるのではないかと考えられます。

また、この plasticity がわかってきましたので、幹細胞相互の変換、相互分化、transdifferentiation という現象が、生体の中で、生理学的にどこまで行われているかということに興味が出てきます。昨日森先生が質問されて、中内先生が、核移植などの例に見るようにプログラムの初期化はあるのではないかと答え

られました。それはその通りですが、それでは、生理的にそのような現象がどのくらい使われているのか、例えば虹彩の色素上皮細胞がレンズになる、あるいは造血幹細胞が血管内皮細胞になるというのは、おそらく生理的でもあると思われるのですが、他の場ではどのくらい行われているのか、そしてその時に、どのような形で血管内皮細胞であることを止めて造血細胞になっているのか、そういう問題はまだこれからアプローチしなければならないかと思ひます。

後半の「細胞移植」ですが、私の個人的な考えでは、このタイトルは非常に適切で、まだとても臓器形成とか、臓器移植という話にはなっています。何が足りないかというところ、結局組織形成については、*in vitro*ではほとんどアプローチできません。幹細胞を入れて、それぞれの場所において適当に組織になって下さい、という面があると思うのです。ブラックボックスが非常に大きくて、手品のようなもので、幹細胞を入れたらそこで例えば血管ができていた、あるいは肝臓ができていたという話で、そこにどのような誘導因子があるのかに関しては、これからアプローチされる必要があるかと思ひます。

それはとても *in vitro* ではむずかしいし、三次元培養を使ってもむずかしいということが予測されますので、ブタやヒツジを使った、中型動物でまず臓器を作るという話も、今後より強く出てくるのではないかと思ひます。

以上が私のコメントですが、ここまでで何か他のご意見、あるいはご質問がありましたらお願いいたします。

秦 細胞治療の問題になりますと、血液幹細胞の移植に関しては、タイミング等はかなり明確になってきていると思ひます。しかしその他の臓器の細胞治療を行う場合に、その病変部、あるいは欠損部に、どのようにアプローチをして、どういう時期に、どういうタ

イミングで細胞移植をするかということが問題になります。そのあたりの問題について何かお考えがありますでしょうか。

高久史麿 (日本医学会副会長) 重症の場合には当然移植でよいと思ひます。最初の講演でご紹介しましたが、例えば重症の糖尿病や type-1 の糖尿病は、いつでも細胞移植の対象になると思ひます。ですから、うまくすれば type-1 の糖尿病が *insulin free* になるわけです。現在日本では糖尿病患者が 700 万人いるといわれ、その中には重症の人もかなりおられます。とくに透析を必要としている人のほとんどは糖尿病の患者になりましたし、糖尿病性網膜症も多くなりましたから、とくに β 細胞の *in vitro* の増殖がうまくできるようになれば、たいへんな影響があると思ひます。もちろん生活習慣病対策でコントロールすることも重要ですが、type-1 の糖尿病などはなかなかやりにくい。私は重症糖尿病や type-1 の糖尿病は、明日からでも移植の最もよい対象になると思ひます。

それから脳障害やパーキンソン病などは適切な脳細胞がもっと大量に得られるようになれば、外国の例を見ても、すぐに細胞移植が行えるのではないかと思ひます。

須田 確かに個々の細胞として機能するのは、血液に代表されるように、また今の β 細胞もそうかもしれませぬし、岡野先生が発表された神経細胞なども、臨床応用は非常に早期にできると思ひます。しかし実際にいくつかの細胞種が集まって、構成されて、臓器を作らなければならないとなりますと、例えば腎臓や肝臓を作るといのはずっと先という気がします。

溝口 血液幹細胞の移植以外は、まだ実験的な段階のようですが、実験的なものを、次にヒトに移す段階で、日本ではバリエーションが多いのが実感です。とくに血液幹細胞の移植でも、最初の骨髄移植の保険適応も、海外で有

用な方法として認められ、数施設が苦勞して経験を積み、治験は行われずに、ある時認可されています。また末梢血幹細胞移植の同種の場合は、一応薬の治験と組み合わせるとか進行したわけですが、自家末梢血幹細胞移植の時は、このような治療が有効な方法がということを超法規的に厚生省が認めた上で、実際の例はほとんど海外の例を参考にし認可されているというのが実情です。

いわゆる先端的医療の開発という点では、日本はまだシステムができていないということが、むずかしくしている点ではないかと思えます。例えば岡野先生のご研究を実際の臨床の場に移すところで、そこに関わる経費や倫理性の問題があります。倫理性の問題はいろいろな方法でクリアできるかもしれませんが、とくに経費の問題は、いわゆる薬の治験が関係しない治療法論の開発を、何か経済的にサポートするシステムを作る必要があると思えます。

峯石先生がなさった骨髄非破壊的移植は、一見簡単そうに見えますが、実際に他の施設でやろうとすると、保険適応にないクラドリピンをどうするか、ATGも売られてはいるけれども保険適応がないとか、それ以外にブスルファンを使い方も、あの方法自体はまったく保険では認められていないわけです。がんセンターという国立病院で、ああいうまったく保険診療が関係のないことができるということは、非常に羨ましいとは思いますが、われわれのところではやろうとすれば、途端に今申しあげたようなことが起こってくるわけです。

やはりこのような高度先進医療的なものは、海外で認められると、日本でも保険適応が超法規的に認められるという、この経路を何とか打開していただきたいと考えています。

高久 外国の場合は、ご存じのようにいる

いろいろな保険がありますから、そういう高い医療を受けたい人は、高額な保険に入ればよいわけです。ある意味では自分で払っているわけです。アメリカのメディケアは日本の保険システムに非常に似ているところがありますから、メディケアで認めるかどうかということは問題ですが、日本のように、すべて平等だということになると、効果が明らかでなければ認められにくいということになる。保険制度の問題が非常に大きいと思います。

それから、今の日本の場合、3例くらいまでは各施設がお金を出して、あるいは研究費を集めてきて治療をし、その治療がうまく行けば高度先進医療に申請して、それが通れば患者さんからお金が取れる、そしてそれが普及すれば保険になるというのが、唯一の方法だと思います。

溝口 先日の医学部長・病院長会議で、厚生省の方が「これからの医療は規制緩和と質の競争だ」といったのでびっくりしたのです。ある医学部長が、それでは一番の規制である保険制度はどうなるのだ、という質問をなさっていて、それに対して明確な答えはなかったのですが、今高久先生がおっしゃったように、fundを自分のところで集めて、少数例を行って、それを高度先進医療で認めてもらうという形かと思いますが、峯石先生、何かご苦勞がございましたか。

峯石 真(国立がんセンター) 私はずっとアメリカで移植をやっていましたが、日本に帰ってきましたら、アメリカでは処方箋1本で出せる薬が何も出せないということで、非常に困りました。それでいろいろなところに行って、交渉して薬をもらってきたり何だりと、そういう面で非常に時間をとってしまったということがありました。

先ほど溝口先生や高久先生がおっしゃられたように、日本の場合は誰にでも平等な医療という形になっていますので、それはそれで

よいのかもしれませんが、保険を投下しなくてもよいようなところにたくさん投下されていて、それで肝腎の高度先進医療を開発するところに回すお金がなくなっているのではないかと、という感じが非常に強いのです。ですからそのあたりの見直しというようなことも含めて、検討していただけたらと思います。

溝口 それからもう一つ、患者さんとの話し合いでは、以前に高久先生がおっしゃったように、サルでの前臨床試験を最低限やっておいて、あとは患者さんへのインフォームド・コンセントですね。十分な情報を提供して、患者さんが risk and benefit を考慮して選ぶかどうかを決めるというような形でしか、神経細胞の移植等が必要な場合には実施できないと思います。それは患者さんが判断することだと思いますが、十分な情報を提供した上で判断していただくことを考えています。

科学的でなくて恐縮ですが、やはり目指すところはその点だと思うので、医療の現場としてはそこをクリアしたいと考えて発言しました。

岡野栄之(大阪大) 今は齧歯類での実験ですが、すぐに霊長類のマーマセット等の実験に移りたいと思っています。私は基礎研究の立場だといいいながらも、週に1回は患者さんから手紙をいただいています。しかし私自身ではどうしようもないところがあります。私は基礎の人間ですから治療はできませんので、何とかシステムまでは、少なくともサルの病気を治せるヒトの細胞の分離までは、われわれが何とかやりたいと思っています。患者さんからの手紙では、とにかく人体実験でもいいからやって下さいと書かれていたりして、私は少し困ってしまうのですが、確かにそういう手紙をいただくのです。そういった声はかなり私自身の研究のモチベーションにはなっているのですが、それを実現していただくのは医療の現場の方ですので、基礎と臨

床がもう少しタイトに連携するシステムを作る必要性を、自分自身を含めて心がけたいと思っています。

須田 今サルの話が出ていますが、サルは実験動物として用いる時は非常に高価ですし、多数の実験はできませんね。そこでヒツジやブタが実験動物として出てくるのだと思います。例えば先生が神経の研究をされる時に、サルを使うとかなり大型の予算がいると思いますが、そういうシステムはできあがっているのですか。

岡野 予算はいただければありがたいですが、それに越したことはないのですが、脊髄損傷の治療の場合、まずラットの場合を考えたと、髄節レベルの interneuron はかなり発達しているのですが、ヒトではそうではありません。ですからラットで治したからといって本当にヒトで治るかということはわかりませんが、サルは相当にヒトに近いわけです。それからもっと forebrain の方に行きますと、新皮質の構造などはもう全然違うわけです。ですからラットでいつまでも実験していても仕方ないということもあります。

マーマセットのコロニーなどは、日本でもかなり establish されていまして、それはかなり世界に誇るところがありますので、そういうところと積極的に共同研究してゆくということも一つの打開策だと考えています。

まったくセンターがないわけではありませんが、どうもかなり基礎研究 orient でするので、もう少し臨床研究に orient した、かなり誰でも available なセンターが公立機関とできると、われわれはありがたいと思っているところです。

須田 もう一方では、先ほどの平井先生のご発表にもありましたように、難病という困難な状態では、ヒトに対して実験的治療が可能にならなければ、それを全部サルでモデルを作って実験することもむずかしいのではな

いかと思うのです。溝口先生もいわれましたように、日本の場合実験的治療をすることに對して、やはり社会はそう寛容ではないと思うのですが、そのあたりはいかがでしょうか。患者さんの方がこうして欲しいと欲してきているわけですから、それこそニーズはあるわけですね。そうすると、それはあるリスクをかけて挑戦することはあり得るような気がするのですが、やはり現場では相当むずかしいことなのでしょう。

高久 施設の IRB の問題があります。患者さんが納得しても、施設の IRB を通す必要があります。施設の IRB で思いきってやろうと決めれば、あとは患者さんの同意が得られれば、できるはずですが、中央の許可を得なければならないのは、遺伝子治療と、これはまだできていませんが、ES 細胞を臨床で応用する場合と、あとの先端的なトライアルは、IRB の問題と、患者さんと主治医の問題だと思います。

峯石 私はがんセンターで働くまで、ずいぶん長いことアメリカにいましたので、日本とアメリカの雰囲気の違いについて、少しお話しさせていただきたいと思います。

アメリカでは、何か新しい治療をやった場合に、うまく行ったら褒める、うまく行かなかったらそれは仕方がない、というところが何となくあるのですが、日本の場合は、うまく行ってもあまり褒められませんし、失敗したら周り中から叩かれるというような雰囲気があって、これは教育の現場でも同じではないかと思うのです。日本では、誰かが横から一生懸命見ていて、失敗したら叩いてやろうというような雰囲気を感じる場所がありますので、まずそういうところからやめなければいけないと思います。

それから日本の場合は、こういっては何なのですが、これまでは、アメリカとかヨーロッパで新しい治療が開発されると、その様子を

見ながら、自分たちでもやろうかというところがあつたような感じがするのです。ただアメリカにいますと、自分たちで開発しなければ新しい治療はできない、と皆が思っていますので、そういう気迫が日本とは非常に違うと思います。

そしてその責任の所在ですが、やはりアメリカでは IRB などが非常に確立しています。倫理委員会できっちり評価されたものに関しては、これは実験的な治療であるけれども、患者さんがそれでもよいということでサインをされますと、それはそこで責任の所在がどこであるか明らかになるわけで、患者さんがよいといったという、そこが最終的な言葉になるわけです。そこで何か起こったからといって患者さんが裁判に持って行っても、サインをしているのだから、患者さんが勝つということはないだろうということになります。しかし日本の場合は、インフォームド・コンセントにサインをしても、まだ曖昧だということがあるのではないかと思うのですが、そのあたりを整備することも、一つの重要な点ではないかと思います。

平井久丸(東京大) 今日の話題はいわゆる再生医療に関してですが、私もいくつか思うところがあります。例えばわれわれの血液の領域ですと、最近、峯石先生がお話しされたような mini transplant を含めて、いくつかのトライアルや、新しい医療開発があります。それについても、いろいろなレベルがありまして、もちろん峯石先生のところは、いろいろな情報等をオーガナイズされて治療をされていて、それはたいへん結構なのですが、必ずしもベストではないプロトコルについて医師が患者さんに話をしますと、患者さんは医師から話されれば同意しますので、ある意味では危険もはらんでいると思うのです。患者さんさえ同意してしまえばそれでよいというようなところもありますし、とくに院内の

IRBを通れば倫理上は問題ないとなりますと、本当にそれが一番よい方法なのか疑問に思うのです。というのは、有効性がどうかということまでは、普通IRBは議論しないのです。つまり倫理的に同意を取って、きちんとストラテジーを踏んでいるところだけをチェックする機関なのです。

これは私の個人的な考えですが、今厚生省が医療の面で、例えば骨髄移植などでも班研究をやっていますが、厚生省なり国がある程度approveしたような班研究に、そういうトライアルをapplyして、少なくとも何人かの専門家が集まって議論して、プロトコルを決めて治療する、というようなオープンな体制ができた方が、実験的医療を前に進めるのにはよいのではないかと思います。一方では非常に個人的に、小さな施設で、誰の意見も聞かずに勝手にやっているというような医療も一部あるようですので、そのあたりは非常に危惧される点だと思います。そういった非常に少数の失敗が、全体の足を引っ張るということもありますので、やはり学会でそういった機関を作るか、あるいは厚生省でそれを支援するような、少額の研究費でも何でも結構ですから、何か全体でapproveして、それを全員で議論するという姿勢がありませんと、実験的医療は育っていかないのではないかと思います。

溝口 もう一つは、先ほど峯石先生がいわれた教育の問題もあるという気がするのです。アメリカでは、新しいものを開発するという気運が強いということですが、日本は今までの医療の形態を見ていますと、海外で開発されたものを導入することが多いように思われます。そのあたりの先進性を、やはり子供の時から、人と違うのが良いことだという教育をする必要があるという気がします。それから患者さんの側にも、先進的な治療を受ける勇気が大事であって、そのような気運を、

われわれとしても常にPRし続ける必要があるのではないかという感じがします。

秦 今平井先生がいわれたことは非常に重要だと思います。日本のように社会情勢が米国などとやや違うような場合には、やはり実際に治療を行う場所での同意と同時に、平井先生のいわれたようなstandardizationといえますか、国とまでは行きませんが、学会程度でapproveする制度が必要ではないかと思うのです。高久先生、例えばこの細胞治療等の問題で、そのような動きが出る可能性はあるのでしょうか。

高久 IRBに第三者を少し入れるということが、だんだんといわれるようになりました。それがよいか悪いかは別にしても、第三者を入れて、透明にすることが必要だといわれるようになりました。IRBには当然専門家もいるわけですが、専門家が入っているのなら、倫理性だけではなく、有効性も検討する必要があります。倫理性についてはむしろ第三者が審査した方が周りの人は信用するわけですから、倫理性はそちらに任せて、専門家は、その治療が本当にお金を投じてやるだけの価値があるのか、患者さんにとって本当にメリットになるのか、ということ判断すべきではないかと思います。

それから、平井先生がおっしゃったような、学会や厚生省でそういうシステムを作った方が、皆さん方はやりやすいということもありますが、新しい治療、新しい研究は、結局個人のアイデアですから、最初はやはり個人的な行動にならざるを得ないのではないかと思います。そうしませんと、新しい研究の発想や発達は進まないのではないかという気がします。

森 亘(日本医学会会長) 話がこういう方向に進んできましたので一言だけ申しあげます。少し突飛なことを申すようですが、日本でも3年ほど前に脳死からの臓器移植が認

められ、法律ができました。それを境にして、これでいよいよ日本でも移植が受けられるということで、患者さんが非常に希望をもって、waiting list に続々と登録を始めました。ところが、ごく最近の状況について先日教えられましたが、実際には日本では脳死からの臓器移植はあまり行われていません。そうしますと、リストの上位に位置する人たちが、次から次へと亡くなって、その度ごとに下位の人が一つずつ順位が上がって行くのだそうです。そして全体の雰囲気としては、本当にしらけているという程度を乗り越えて悲惨そのもので、対応する医師たちはたいへん辛い思いをしているという訴えを聞かされました。

こういった種類の細胞療法に関して、同じではありませんが、少し似た雰囲気があるようです。新聞その他でたいへん賑やかに報道され、多くの患者が希望をもっても、実際にはそれほど容易に行われることではないと理解いたしました。

昨日、今日のお話をうかがいますと、先生方のご努力により、着々と成果を挙げておられるようです。とはいっても、実際の応用

となるとまだまだ問題があるようで、そのような情報めいたものを、時々刻々とはいいいませんが、新聞以外のかなり公正な方法で伝える必要があるかと思っております。

実は、私ども日本医学会でも、「あなた方はもう少し医学、医療に関する情報を発信しなくてはいけない」と、最近複数の方々から注意を受けました。実際には、最近事務局がその点にも配慮してくれ、インターネット等を通じて、何らかの形で情報を発信する手立てを考えてくれています。今の状況では、私どもの実力としてはいかなる意味でもスタンダードを決めることはできないと思います。しかし先生方がお決めになったスタンダードや、あるいは社会の人たちに、効用とともに限界も含めて最新医療の実情を知らせる必要でもございましたら、私どもはまったく中立の立場で何らかの形で広める、媒体程度の役目はできるかもしれませぬので、ご利用いただければと思います。

須田 時間になりましたので、これで総合討論を終了させていただきます。どうもありがとうございました。