

研究評価委員会

「再生医療評価研究開発事業／心筋再生治療研究開発」(事後評価) 分科会 議事要旨

日 時：平成22年12月21日(火) 12:45～18:00

場 所：大手町サンスカイルーム 27階 D会議室 (朝日生命大手町ビル27階)

出席者(敬称略、順不同)

<分科会委員>

分科会長	福田 恵一	慶應義塾大学医学部 循環器内科	教授
分科会長代理	磯部 光章	東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科	教授
委員	佐藤 正明	東北大学 大学院 工学研究科	研究科長/教授
委員	畠 賢一郎	株式会社 ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング	常務取締役/研究開発部長
委員	松原 弘明	京都府立医科大学 大学院医学研究科 循環器内科学	教授
委員	山下 潤	京都大学 再生医科学研究所 幹細胞分化制御研究領域	准教授

<オブザーバ>

小林 秀司	経済産業省 商務情報政策局 医療・福祉機器産業室	室長補佐
-------	--------------------------	------

<推進者>

森田 弘一	NEDO バイオテクノロジー・医療技術部	部長
河原林 裕	NEDO バイオテクノロジー・医療技術部	主任研究員
齊藤 泰男	NEDO バイオテクノロジー・医療技術部	主査
戸瀬 浩仁	NEDO バイオテクノロジー・医療技術部	職員

<実施者>

澤 芳樹(PL)	大阪大学大学院 医学系研究科心臓血管外科学	教授
清水 達也(SPL)	東京女子医科大学 先端生命医科学研究所	准教授
齋藤 充弘	大阪大学医学部附属病院未来医療センター	助教
紀ノ岡 正博	大阪大学大学院 工学研究科生命先端工学専攻	教授
宮川 繁	大阪大学大学院 医学系研究科心臓血管外科学	助教
水谷 学	株式会社セルシード	部長
梅澤 明弘	国立成育医療研究センター生殖・細胞医療研究部	部長
増田 真樹	東海大学再生医療科学	研究補助員
田中 賢	山形大学大学院理工学研究科バイオ化学工学専攻	教授
圓見 純一郎	国立循環器病センター研究所放射線医学部	
永井 敏雄	千葉大学大学院 医学研究院循環病態医科学	准教授
鮫島 正	テルモ株式会社 研究開発センター	次席研究員
和田 昌憲	エイブル株式会社	主任

<NEDO 調整>

水谷 喜弘	NEDO 総務企画部	課長代理
-------	------------	------

<事務局>

竹下 満	NEDO 評価部	部長
寺門 守	NEDO 評価部	主幹
上田 尚郎	NEDO 評価部	主査
吉崎 真由美	NEDO 評価部	主査
松下 智子	NEDO 評価部	職員

一般傍聴者 2名

議事次第

【公開セッション】

1. 開会、分科会の設置、資料の確認

- ・開会宣言（事務局）
- ・事務局上田主査より、分科会の設置について資料 1-1 及び 1-2 に基づき説明があった。
- ・福田分科会長挨拶
- ・出席者（委員、推進者、実施者、事務局）の紹介（事務局、推進者）
- ・配付資料の確認（事務局）

2. 分科会の公開について

事務局より資料 2-1 に基づき説明し、今回の議題のうち議題 6 「プロジェクトの詳細説明」及び議題 7 「全体を通しての質疑」を非公開とすることが了承された。

3. 評価の手順と評価報告書の構成について

評価の手順と評価報告書の構成について事務局より資料 3-1～資料 3-5 及び資料 4 に基づき説明し、事務局案どおり了承された。

4. プロジェクトの概要説明（公開）

推進者（NEDO 斎藤主査）及び実施者（澤 PL）より資料 6 に基づき説明が行われた。説明に対し以下の質疑応答が行われた。

主な質疑応答

【質問】再生医療を進めていく上では、疾患をベースにしたブレークスルーが必要である。心臓のテーマは、罹患率や患者数の観点から再生医療がさらに発展する 1 つのポイントになるもので、とても重要なことと理解をしている。それを踏まえて、ここで示されたレスポンドとノンレスポンドに関して、どこがどうなって治らなかったのか、何を改善すると治るのか、そのことが今回テーマでどう改善していくのかというストラテジーについて説明して欲しい。（島委員）

【回答】この治療法では、筋芽細胞から出されるサイトカインが非常に大きな要素の 1 つになっており、そういうサイトカインが有用なレスポンドである心筋は、サイトカインのレセプタが存在していることであり、バイアビリティの 1 つは、サイトカインのレセプタの発現だろうと考えている。実際にサイトカインを受けて心筋の動きがよくなるような、もしくは線維化が減るようなバイアビリティも心筋の中に有していることも必要である。また、細胞数をもっと増やすこともポイントで、移植する細胞数を増やすために一番大事なものは血管配向であって、今回のプロジェクトが終了した時点からは、大網を使って細胞数をもっと増やすような移植に持っていきたい。

【質問】セルソースに関して、iPS 細胞の存在によってこの研究の細胞供給源がどういう位置づけになるのか。心筋細胞は、これはこれで十分使えるということなのか。（島委員）

【回答】サイエンス的には筋芽細胞よりも iPS 細胞が圧倒的にいいことは分かっている。しかし、筋芽細胞でこれだけ臨床データが出てきた中で、iPS 細胞については、エビデンスとしてヒトに使えるかを明らかにする必要がある。そこまでは筋芽細胞というのは 1 つのオプションとして有用で、仮に iPS 細胞が出てきても、筋芽細胞は確立された培養法で培養出来る上に、自己細胞としての安全性という意味もあり、レスポンドがはっきり分かっていたら筋芽細胞でいいという考え方もありうる。iPS 細胞と筋芽細胞は同時並行で行くかもしれない。

【質問】第 1 相の ICM の 5 例と DCM の 5 例の臨床試験を安全性試験と理解しているが、今後の展開として第 2 相をどのように考えているのか。（松原委員）

【回答】 来年に企業で治験がスタートすることが決まっている。

【質問】 4例でのレスポonder、ノンレスポonderでは、心機能の悪い方ほど反応性が悪いのか。(松原委員)

【回答】 DDが75とか80の人は、どの細胞でも厳しい。むしろ、60台後半ぐらいの人はレスポンスがいい。

【質問】 4例では、何センチぐらいのシートを貼っているのか。また、貼られる心筋のバイアビリティはMRIでチェックしてから貼っているのか。(松原委員)

【回答】 10センチのディッシュからとって、最終的には4~5センチの大きさにシュリンクしたものを4枚重ねて、4~5カ所に貼っている。ここしか貼れないという大体のエリアは決まってしまう、出来るだけ基部から心尖にかけて貼りたいと考えている。

【質問】 非常に厚い、しっかりとしたバイオ心筋を作製することが開発目標であるが、厚いものによってサイトカインとか、パラクラインエフェクトを増やそうということか。あるいは、本当にヒトの心筋の壁に匹敵するようなしっかりとしたものを作って、それ自身で収縮力を持たせて心筋を再生しようというのか、どういうことを目指しているのか。(山下委員)

【回答】 両方が関係している。この筋芽細胞の場合は確かにパラクライン効果を狙っており、厚い、すなわち細胞数を多くしてサイトカインを増やしたほうがよいという実験データが出ているので、それを今の段階では狙っている。一方、この技術開発で、*in vitro* で血管を増やす技術などの技術が構築されてきており、バイオ心筋、厚い心筋を作る技術に非常に生かされてくると思われる。これは、心筋のみならず、血管配向が必要な、例えば、肝臓とか、そういう実質臓器を作ることに非常に有用である。最終的な筋肉に匹敵する厚い心筋にはまだ時間が必要ではあるが、このプロジェクトの技術はそこに行く一歩手前までは行っていると思う。

【質問】 直接に心筋を増やすのではなくパラクライン部分を増やすのであれば、筋芽細胞でなくてもよくて、その筋芽細胞がそのときに出しているパラクラインの因子を別の他の細胞なりに代替させれば、薄いシートでもいいのではないか。(山下委員)

【回答】 実際にはいろいろな細胞で試したが、有効なものは見つかっていない。筋芽細胞から出る、横紋構造を有する同じ心筋細胞に非常に近いサイトカインであるHGFとかVEGFが一番効いていると考えている。

【質問】 バイオ心筋の国内市場が560億円というところで、心筋梗塞が20万人、治療を受ける方が70%、そのうち20%が対象というのは、あまりにも過大ではないか。

【回答】 国内市場で言うと、移植対象患者は年間1,000人前後で、想定販売価格は200万円から300万円である。一方、移植対象ではないがその手前の患者さんというのが、年間、数千人から1万人ぐらいである。世界市場で見ると、100倍にも何倍にもなると考えている。

【質問】 資料では、対象疾患を心筋梗塞に限定しているが、発表の中でも虚血性の心筋症だけではなくてDCMが大きなターゲットになっている。その辺のすみ分けと、加えて非常に限局された曲面にしか貼れないということもあるので、疾患対象を今後もう少し厳密にしたほうがいいのではないか。

【回答】 心不全の、しかも移植対象となるような心不全病態を示す二大疾患としてのDCMとICMというものが、大きなカテゴリとして対象になると考えている。一方、サイトカインがエチオロジーから来た心筋に対してもある程度の効果があるという観点から言うと、疾患に対してというよりは病態に対して効いていると思っている。

【質問】 イジェクション・フラクション(EF)の改善が強調されているが、やった、効いたという形の評価よりは、なぜこれだけよくなったかとか、どういう症例を選んで、どういう貼り方をして、どういうシートを貼ったからこれだけよくなったかとか、1例1例についての厳格な評価が必要ではないか。

【回答】 EFについては、実験のデータで30%が55%になったことと、厚みが5ミリになったことが目標値をクリアしたことを強調するに際し、表現の仕方などで混乱を招き申しわけない。

【質問】 副作用や安全性の点ではどうか。また、不整脈についてもどうか。

【回答】 メカニズムはよく分からないが、レスポonderであった人工心臓が載っている方の3例では、不整

脈も減った。しかし、ノンレスポonderは全く減っていなかった。

【質問】今後進めていこうとしている治験は、大網を併用したものか、それとも、今既にやっておられる4層に重ねたものか。

【回答】4層の分はあと数例で終り、次は大網を使って細胞数を増やすということでやりたいと思う。レスポonderの効果を見て、どっちがいいかということが分かってくると思う。

【質問】大網を重ねたときに、実際のシートの中に自己の内皮細胞などは入ってくるのか。

【回答】元来、筋芽細胞シートはそういう内皮細胞を含み、ピュアリティで50から90ぐらいの幅がある。ピュアリティは必ずしも高いほうがいいわけではなくレスポonderの心臓の状況にもよる。その残りは、ファイブプロブラストと、非常に小さい内皮細胞がコンタミネーションされている。シートの作製中に、かなり血管のネットワークが出来る。それは非常に有効で、移植した後は、ネイティブの心臓がつながると大体数時間で血が流れ出し、本格的に血管になるということが vitro でもデータが出ている。

【質問】筋芽細胞シートは、明らかに収縮には関与しないと考えられるが、どのようなメカニズムでこういう収縮の改善が得られるのか。

【回答】、モデルが心筋梗塞の場合、壁が厚くなってくると壁応力が変わって、心機能が良くなる。血行動態がフィットしてくると心機能が良くなると思っている。

【質問】拡張型心筋症の臨床例では、イジェクション・フラクションはどのようになっているのか。

【回答】一番効いた人は、30%が48%になっている。

【質問】このシート状にして移植した場合に、移植した細胞はどのぐらいまで生きて、どのぐらいまでこの効果が続くのか。

【回答】動物種によっても変わってくるが、アイソモデルを使うと比較的早く、オートでは長くなる。イヌの実験では、自己の場合は半年近く存在するということが確認出来た。

【質問】iPS等々の研究もされていると思うが、全体的な研究の方向をどう考えているか。

【回答】この筋芽細胞の有用性は、簡便に細胞を培養出来てその方法が確立され、しかも安全が検証されているところにあり、レスポonderがフィットすれば筋芽細胞でもエフェクティブな治療法として今後も可能性はある。しかし、細胞数が減ってしまっているような心不全心筋には筋芽細胞ではもたない。その場合に、細胞数を増やすためにはiPSが有用だろうと思う。そのあたりは、レスポonder、ノンレスポonderの関係と、筋芽細胞の効果とiPSの効果を検証しながら、使い分けということもあるかもしれないし、iPSがすべてを凌駕するかもしれない。

【非公開セッション】

5. プロジェクトの詳細説明 (非公開のため省略)

- 5-1. 細胞源・増殖因子の探索
- 5-2. バイオ心筋の機能性向上技術の開発
- 5-3. バイオ心筋の評価技術の開発

6. 全体を通しての質疑 (非公開のため省略)

【公開セッション】

7. まとめ・講評

各評価委員から以下の講評があった。なお、松原教授は、分科会終了前に退出された。

【山下委員】

医者の立場からすると、治療応用によく効いて、安全でうまくいくものが一番いいのであって、iPS細胞が出てきたから筋芽細胞の位置付けが変わったということはないと思っており、この研究の意義は

十分ある。組織を作ろうというのは、応用範囲が非常に広く、心筋だけじゃなくてどんな組織を作っていくにも必要な技術であり、そういうものが発展していくことで、その中からいろいろな応用可能な技術のもとになると思う。高次構造を *vitro* で作る技術は、臓器そのものを作るだけではなくて、いろいろなところで応用することが出来るので、その基礎を作ったことは非常に意味があると思う。

【島委員】

再生医療は、話題が先行している中で商業ベースに乗っているものは皮膚と軟骨しかない中で、やはり大きな厚いものや血管の問題に真っ向から取り組まれた。三次元組織を作るということは、どう細胞を培養するかという時代から、どう移植するかという時代に今後変わってきている。皮膚でも軟骨でも、*in vitro* ですごくきちんとした形態をとったものを移植すると、意外とすぐだめになってしまって、未分化性を持ったもののほうがはるかにそこを修復するというか、その生体内で治すという効果を持つということも経験している。心筋の場合は、そういったところというのも興味あるところで、例えば大網のようなところが *in vitro* なのか *in vivo* なのかというあたりもとても興味があって、今後の研究の展開、すごくいろいろなものが示唆されたような気がする。一方、サイトカインを出すというようなツールとしての観点からは、そのセルソースの考え方をもっと広くとってサイトカインを出すだけを目的とした細胞というのも何かあるのかもしれないと拝聴した。

【佐藤委員】

中間評価時と較べて、研究の目的がはっきりとして、さらにそれに向かって進んでこられたことに敬意を表したい。特に、この技術は、血管というのが非常に重要なファクターになっている。これからティッシュエンジニアリングを考えていくときに、いかに血管を発達させて、酸素、栄養物を持っていくかという技術は、心筋にとどまらず、さらにいろいろな展開に応用出来ていくのではないかという期待が持てると感じた。*in vitro* での培養系というのは困難な課題ではあるが、今回のチャレンジングな試みによって、少しずつ見えてきているという印象を受けた。ぜひ今後の成果を期待したい。

【磯部分科会長代理】

iPS 細胞は、安全性や不整脈、腫瘍形成の問題もあり、これからまだまだ時間がかかると思うが、本プロジェクトの筋芽細胞はかなり臨床に近く、必ず使える技術であると感じた。ただ、この骨格筋芽細胞をシートで移植する治療法がずっと続く治療とも決して思えないので、この研究の過程で開発された基盤技術を、より使いやすい技術として発展させるという研究も、これから方向性として持っていただき、一方、臨床応用も、日本で開発された技術なので、ぜひ発展させていただきたい。

【福田分科会長】

大変おもしろい研究で、将来につながるものと思った。これだけの国の国家予算を使ってやったプロジェクトなので、世界基準になるようなものを作っていただきたい。日本の国内でドメスティックに終わらせるのではなく、今回、開発されたものがやはり世界の人たちの、標準的なものにいずれなるようなものに作り上げていただきたいと思う。

9. 今後の予定、その他

事務局より資料8に基づき説明した。

10. 閉会

配布資料

資料 1-1	研究評価委員会分科会の設置について
資料 1-2	NEDO技術委員・技術委員会等規程
資料 2-1	研究評価委員会分科会の公開について（案）
資料 2-2	研究評価委員会関係の公開について
資料 2-3	研究評価委員会分科会における秘密情報の守秘について
資料 2-4	研究評価委員会分科会における非公開資料の取り扱いについて
資料 3-1	NEDOにおける研究評価について
資料 3-2	技術評価実施規程
資料 3-3	評価項目・評価基準
資料 3-4	評点法の実施について
資料 3-5	評価コメント及び評点票
資料 4	評価報告書の構成について（案）
資料 5-1	事業原簿（公開）
資料 5-2	事業原簿（非公開）
資料 6	プロジェクトの概要説明資料（公開）
資料 7-1	プロジェクトの詳細説明資料 ①細胞源・増殖因子の探索（非公開）
資料 7-2	プロジェクトの詳細説明資料 ②バイオ心筋の機能性向上技術の開発（非公開）
資料 7-3	プロジェクトの詳細説明資料 ③バイオ心筋の評価技術の開発（非公開）
資料 8	今後の予定