

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 議事録

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 医工学研究科	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

（福田分科会長） ありがとうございます。只今のご説明に対して、ご質問、ご意見等ございましたらお願いいたします。技術の詳細につきましては、非公開セッション、議題 5 で議論いたしますので、ここでは主に事業の位置づけ・必要性、それからマネジメント等についてのご意見をお願いいたします。

（島委員） ご説明、ありがとうございます。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す。この心臓に関しましては、やはり罹患率の問題、患者さんの数の問題で、これを通じてもかなり再生医療がさらに発展する 1 つのポイントになるという意味では、このテーマはとても重要なことと理解しています。それを踏まえて、2 つほど質問させていただきます。1 つは、今回、先生が最初に示したレスポndaーとノンレスポndaーの件です。レスポndaーについては、今まで先生がやられていたシートの移植で治ります。一方、ノンレスポndaーについては、どこがどうなって治らなかったのか、それから、何を改善すると治るのか、そして、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をもう少し詳しく教えていただければありがたいと思います。

（阪大・澤 PL） お答えさせていただきます。我々が、臨床例、それからその前の実験等、10 年来研究してきた成果の中で考えているのは、この治療法の 1 つのポイントは、他の要素もありますが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 つになっているということです。その中で、心筋というのは、サイトカインを受けるようなレセプタの発現というのが非常に重要になってくるわけです。一口に心不全と言いましても、非常に幅があります。拡張型心筋症といっても非常に幅があり、エチオロジが全然違うようなものが最終的に病態となって、DCM になっているということもあります。そういう意味で、例えば、人工心臓を装着している人でも、もう一息で離脱出来る人もいれば、全然だめな人もいます。この幅の中で、いかにレスポndaーを見つけるかということ。ある程度の回復の効果を考えながら、いろいろな評価法で見るとのこと。逆に言うと、ものすごく大きくなった心臓や線維化がすごく進んだ心臓などのイリバーシブルな心臓の場合は、否定的なことは言いませんけれども、最終的には分かりませんが現状ではやはり移植医療か人工心臓医療が大変有用だろうと考えます。逆に、そこへ行くまでの段階だと、そのような進行はどこ

かで抑制出来る。その止められる効果は、やはりバイアビリティです。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ます。それと、もちろん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、そういうふうなバイアビリティももちろん心筋の中に有しているということが必要です。それも幅があるので、筋芽細胞シートを今の段階で3枚、4枚しか貼れないレベルです。もう一つ、説明が不十分ですが、最初の NEDO でおこなった技術では細胞シートは5枚以上貼れず4枚までということです。それは限界がありまして、これもペーパーにもなっていてクリアなんですけど、血管配向が足りないからです。そのプロジェクトはそこで終わっていて、そのまま今臨床試験をやっているところです。ですから、心臓の表面積の部分と、そこに貼れる4枚重ねの細胞シートのエリアというのは限界があります。先ほどのレスポンダーの幅がある中で、細胞数をもっと増やすともっとレスポンダーの幅が広がるだろうと考えられます。その部分をどう補うか、それをいかに改善するかということポイントだと私は思っていました。そうした場合には、どうやって移植する細胞数を増やせるかということ、一番大事なのはやはり血管配向です。そのため、いろいろなことを駆使したら最終的には細胞数を倍以上に増やすことが出来ました。例えば、シートは今まで20枚前後でしたが、これで行くと40枚、50枚と貼れます。多分もっと貼れると思いますが、50枚、60枚でも貼れるぐらいの技術になってきたら、もっと大量のサイトカインが投入出来たり、長くサイトカインが維持出来たりして、レスポンダーがふえるのではないかと思います。こういう背景のもとに行わせていただいています。また、臨床試験が走っている前のプロジェクトが非常に重要であり、そのプロジェクトをやりながら、今回のプロジェクトでは逆に、それをフィードバックした研究で走り出しました。この両方が走っていたからベッド・トゥ・ベンチサイドというのが可能だったということです。それらをつき合わせて、今回のプロジェクトが終了した時点からは、今度は大綱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と思います。筋芽細胞の場合は心筋になりませんので、それが限界だろうと思っていますが、その限界までは細胞数をもっと増やせる方法というのが一番有効だろうと考えます。それ以外は、他の細胞ソースということで、いろいろ検証してきました。

(梶委員) 2つ目の質問ですが、先ほど先生も少しお話の中で触れておられたセルソースの件で、iPSが出る前というご指摘がありました。iPS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かをお示し下さい。これはこれで十分使えるということなのか、それとも、もう変えてしまえるものなのかどうかということです。

(阪大・澤 PL) 今の時点でiPSがすぐ臨床に使えるのであればそれが恐らくいいのでしょうか。もう一つ慎重にやる必要があるのは、我々の場合はこれだけ臨床データが出てきていますので、それをiPSが本当に上回るのかどうかです。メカニズムを含むサイエンス的には圧倒的に筋芽細胞よりはいいのは分かっていますが、大動物で、それから臨床試験に行くまでにどこまで検証出来るかということになります。その後で初めてこの細胞からスイッチ出来ると思います。筋芽細胞のメリットとして、かなり大量に細胞を培養出来ることがあります。筋肉の量を増やせば増やすだけ。他の細胞はなかなか、細胞数を十分に供給出来るほどには増えないということも、1つ難しい点であります。そのあたりの兼ね合いの中で、私は、当面、まだ筋芽細胞も有用だろうと思います。どこかの時点でiPSもしくはES細胞、これらの2つの細胞はいずれにしても大量に入手出来ますので、それらを増やして、それが本当にヒトにやっつけていかどうかということがエビデンスとして明らかになる時点で初めてスイッチされると思います。その時点が、3年後なのか、5年後なのかはちょっと分かりませんが、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しょう。筋芽細胞は確立された培養法で培養出来ますし、また、自己細胞としての安全性という意味でも、レスポンダー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私はあるかなと思います。そうすると、iPSと同時並行で行くかもしれません。それと、メカニズムも違うのかもしれないので、そこも考えないといけないと思います。

(梶委員) 先生がおっしゃったようにマニピュレーションのレベルというか、複雑さを考えると実用化なんていう観点から見ても、やはり筋芽細胞というのはとても魅力的なセルソースだと思います。ありがとうございました。

(福田分科会長) それでは、松原先生、お願いいたします。

(松原委員) 第1相の臨床試験で、ICM、5例、DCM、5例、あれは安全性試験と理解してよろしいのですか。

(阪大・澤PL) そうです。

(松原委員) 今後の展開を、第2相はどういうふうにお考えになっているのか教えて下さい。

(阪大・澤PL) 一応、企業で治験がもうスタートすることが決まっています。来年早々になるのかどうかちょっと分かりませんが、そちらで臨床試験をやっていただくということになっています。

(松原委員) 4例の方のレスポナー、ノンレスポナーの件ですけれども、心機能の悪い方ほど反応性が悪かったような気がします。

(阪大・澤PL) そうです。心臓が、DDが75とか80の人は、どの細胞でも厳しいかもしれないなと思います。むしろ60台後半ぐらいの人は、レスポンスがいいです。ディメンジョンだけでも。

(松原委員) 私も同じような臨床試験をやっています、同じような臨床を持っています。何センチぐらいのシートを今の4例は貼っているのですか。

(阪大・澤PL) 10センチのディッシュからとったら最終的には1枚が4~5センチの大きさにシュリンクします。それを4枚重ねて、細胞の培養出来た数によりますが、4~5カ所に貼ります。想像していただくとお思いますけど、心臓の曲面をうまく使って、あの周りに貼るのには大体それぐらいしか貼れません。しかも側方開胸で開胸するエリアとかを考えますと、限界があります。特に、左室に張らないといけないので、大きな心臓は前から開けたら右室ばかりですので、とてもじゃないけど左室に届きませんので、側方から開けて、それでもかなり絶壁に貼るような形になるので、後ろ側はほとんど貼れません。もちろん、いろいろな治具を使うとか、いろいろなことも考えるべきかもしれません。先生がおっしゃったように、これは安全性試験ですので、安全性試験を最初にクリアするに当たってはこれぐらいのみにして、ほぼ同じ細胞数でシートを作って、どれだけ安全かということを検証している中では、効果がある程度出てきているというのが現状であります。

(松原委員) 張られる心筋のバイアビリティですが、例えば、半分以上心筋のバイアビリティがMRIでチェックされているところに貼っているのか、それとも全く50%以下のバイアビリティのところ貼っておられるか。

(阪大・澤PL) それも、最初は貼る場所を考えてと思いましたが、厚壁細胞が生きていてとかということになると、なかなか裏に貼り難いです。私のコンセプトでは、側壁とかで死んでいるところは、左室形成をやっても貼ろうとは思っていますが、如何せん、貼る場所というのは大体もう決まってきます。我々も何例もやって、10例やって、ここしか貼れないなという大体のエリア。出来るだけ基部から心尖にかけて貼りたいなと考えています。

(松原委員) 厳密に、MRI等でバイアビリティを見ながら、その上に貼っているのではないのですか。

(阪大・澤PL) そうです、全体に貼るしかないと思います。

(松原委員) 全体に貼るというコンセプトなのですか。

(阪大・澤PL) ある程度のパラクライン効果ですので、私はそれでも効果があるのかなと思っております。

(福田分科会長) 山下先生、お願いいたします。

(山下委員) ありがとうございます。バイオ心筋を作製するというのが、この開発の目標で、非常に厚い、しっかりとしたものを作りたいということですが、その最終的な目指す位置づけというところ、「なぜそれが必要で」というところは、いまひとつ不明確だったような気がいたします。すなわち、今まで3層、4層のものでいくとノンレスポナーがあるから、そういうものをもうちょっと救えるような形にしたいということで。要するに、パラクライン的なエフェクトでサイトカインなどが多分効いているのだらうと思いますが。すなわち、厚いものにするによって、出てくるサイトカインだとか、パラクラインエフェクトを増やそうということで、こういう大きな厚いものが必要とされているようにも受け取れました。それとも、

これをもっと厚い、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、それ自身で収縮力というか、そういうもの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おられるのでしょうか。

(阪大・澤 PL) そのあたりは、ちょっと明確な説明には至りませんでした。今、山下先生がおっしゃったことの両方が関係してきます。筋芽細胞を選んだ時は、細胞ソースが本当に世の中に一番いいのがもっとあるかどうかということを検証するためにスタートしました。筋芽細胞がことのほか臨床試験でよくて、それを上回るものがなかったというのも事実です。しかも、世間で、iPS は出てきましたけれども、このプロジェクトではiPS は入らないということでやってきておりましたが、自己細胞の中では筋芽細胞を上回るものはありませんでした。確かにパラクライン効果をこの筋芽細胞の場合は狙っています。それでは、厚いものがなぜ要るかというと、厚い、すなわち細胞数をたくさんということで、やはりサイトカインをより増やしたほうが、不十分なものよりはよいというのは実験データでたくさん出ていますので、それを今の段階では狙っているということです。また、例えば、*in vitro* で血管を増やす技術ですが、そういう技術はすごく構築されてきています。このプロジェクトの技術は、最終的に、バイオ心筋、厚い心筋を作る技術に生かされてくると思います。これは、心筋のみならず、血管配向が必要な、例えば肝臓のような実質臓器を作ることに非常に有用な技術です。この技術は、最終的には厚い心筋を、筋肉に匹敵するものを作って、それを我々はバイオ心筋と呼んでいます。それを貼るということだったのです。最終的に、こんな厚いのが出来て、心臓に貼ってよくなりましたよというプロジェクトになるには、まだ時間が必要ですが、これまでやってきたこのプロジェクトの技術はそこに行く一歩手前までは来ていると思います。すなわち、そこに行くのに非常に有効な技術としてこれを使うことは、ある意味、見えてきていると思っています。

(山下委員) 筋芽細胞だと直接心筋を増やすわけではなくてパラクライン部分を増やすのであれば、実はそれは筋芽細胞でなくてもよくて、その筋芽細胞が出しているパラクラインの因子を、別の他の細胞なり、他のもので代替させてやれば、そんな分厚いものを作らなくても、ものすごくたくさん細胞が発現してくる細胞をシートにして貼りつけければ薄い今のシートでも行けるとは思いますが。

(阪大・澤 PL) おっしゃるとおりです。その議論は常にあって、私は、これは逆に、筋芽細胞の場合は、自己細胞で使った DDS と考えてもいいと思います。人を本当に救える DDS で、しかも半年ぐらいもずっと心筋が必要とするレベルのサイトカインを出し続けられる DDS があれば、しかもどのサイトカインがいいかというチョイスをしっかりしていれば、どのレベルに、どのサイトカインが要るか、が分かっていれば DDS でいいと思います。実際にいろいろな細胞で試しました。例えば、ファイブプロブラストでシートを作っても、治らないし、脂肪細胞でも骨髄細胞でも治らないのです。筋芽細胞は、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、HGF とか VEGF をたくさん出しているというのは、どの研究者がやってもデータが出て、それが一番効いているのだろうと考えています。ですから、それを上回るものがあればいいし、その DDS を本当に作ってくださる先生がいれば、私はその先生のそれを使って治療したいのですが、そういうものがないので、やはり患者さんを救うにはこれを使うというのが一番いい、と思ってやっています。すみません、ちょっと偉そうなことを言いました。

(福田分科会長) では、磯部先生、お願いします。

(磯部分科会長代理) 私は、2年前に中間評価をさせていただきました。2年間の大きな進歩があって大変感銘を受けました。それを前提として、幾つかお伺いします。1つは、最初の発表の中で、バイオ心筋の国内市場が560億円というところですか。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、あまりにも過大じゃないでしょうか。どう考えても、20%というのは桁が違うぐらい過大だと思います。一般受けするのはいいかもしれませんが、今、私どもも含めこの循環器内科でも、入院されてこられた方の95%は内科的に治療して成功しておりますので、その辺をちょっといかがかと思いました。次に対象疾患ですが、心筋梗塞ということに限定してこのスライドには書いていますが、澤先生のご発表の中でも、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と思いますので、

その辺の棲み分けと、テクニカルな話は今ちょっと澤先生から伺いましたけれども、非常に限局された曲面にしか貼れないということもございますので、そのあたりの疾患対象を今後もう少し厳密にしたほうがいいという気がいたしました。もう1点は、4例の非常に良い効果があった方がいて、それも大変感銘を受けました。しかし、もちろんまだプロジェクトの段階が厳密な効果の判定ということではないと思いますが、EF (Ejection Fraction : 左室駆出率) 5%目標が30%になったということ、1例でそればかり強調されますと、LVASを入れて回復される方、先生はいろいろご経験があると思いますが、これをやらなくてもかなり回復されて、ほぼ正常に近くなって離脱される方も結構、私共の経験でもあります。過大に「やった、効いた」という形の評価をされるよりは、もう少し「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、そのあたりの一例一例、もう少し厳格な評価を伺いたかったかと思います。あとは、副作用、安全性の点では、Menasheの報告もありますので、不整脈についてのコメントがなかったかと思いますが、その辺を含めてお伺いしたいと思います。

(阪大・澤 PL) 非常に貴重なご意見をいただきまして、ありがとうございます。私の説明が悪かったかようで、先生方に混乱を招きました。最初に臨床例をお話しさせていただいたのは、これは前プロジェクトで実施してきた話を、同時並行で、このプロジェクトと一緒にやっているということで、臨床試験を提示させていただきました。これらの疾患対象は、確かに何病に効くとかということをお我々としてもクリアにしたのです。病態に対しての効果ということであれば、DCMであれ、ICMであれ、もちろん原疾患の違いとか、geneticalな疾患か、もしくはウイルス性のものから来る二次性のものか、そういうものの違いや、心筋梗塞も程度レベル、部位による違いなどがもちろんある中で、これまでは、この研究の前に、やはりサイトカイン、特に、HGFとかVEGFというのはどんなetiology(エチオロジ)から来た心筋に対してもある程度の効果があるということになっております。もちろん原疾患を超える遺伝子疾患などに対しては、限界もあります。そう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おります。しかし、疾患としては、少なくとも心不全の、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、一応、大きなカテゴリとして対象になると考えておりますし、今後も進めていきたいと思っております。それから、臨床試験のデータの中で、ちょっと時間の都合で割愛しましたが、不整脈は圧倒的に減ります。これも、メカニズムはよく分からなくて、我々は聞かれると困りますが、臨床例でのホルター試験での結果は、少なくともレスポonderであった人工心臓が載っている方の3例は、確かに不整脈も減ってございました。ノンレスポonderは全く減っていませんでした。それから、人工心臓がついていない方も、やはりレスポonderでは不整脈は減る傾向にありました。私たちが最初に言ったように、Menasheがやっていた方法と何が違うかということ、やっぱり移植方法です。移植方法の違いで、同じ細胞でサイドエフェクトとかエフェクトが全く異なるということが、実験で証明してきましたが、これが臨床でも明らかになったのではないかと考えています。これは、いろいろな臨床研究の性質上、最終的にパブリケーションのところまで行くのにもう少しお待ちいただけたらと思います。市場効果については、私もどういう観点でこの計算がされたかちょっとあれですが、おっしゃるとおり、移植対象患者は、私が思っているのは大体年間1,000人前後です。想定販売価格は200万から300万円として。私はすべての移植対象患者がこれにかわるとは思っていませんが、逆に、移植対象でない手前の患者というのが、年間、数千人から1万人ぐらいで、NYHAが2度から3度、4度となる手前の方がおられ、そういう方も対象になると思います。この移植対象患者、2万8,000人というデータは、ちょっとオーバーエスティメイトですが、この3分の1ぐらいの1万人前後ぐらいはこれの対象になるかどうかです。国内市場で言うとそれぐらいですけど、世界市場でいくと、これは100倍にも何倍にもなると考えておりますので、そのあたりは国際市場ということも勘案すべきではなかったかと思えます。EFにつきましては、あくまで実験のデータで30%が55%になり、厚みが5ミリになったということです。これは、実験データでこのレベルをクリアするとの目標値があったので、それをクリアしているということで、しつこくその数値を述べさせていただいたということです。

表現の仕方などで混乱を招き、大変申しわけなく思っております。ご理解いただけたらと思います。ありがとうございます。

(福田分科会長) 松原先生、宜しくお願いします。

(松原委員) これから先生が進めていこうとされている治験は、大網を併用したものでしょうか。それとも、今既にやっておられる4層に重ねたものを貼っていくということですか。

(阪大・澤 PL) 4層でやる分は、10例ということで、「ヒト幹細胞取り扱い指針」に基づいてやっていますので、もうあと数例で終わります。次は、大網を使って細胞数を増やしてやりたいと思っています。その辺のレスポンスの効果を見て、どちらがいいかということが分かってくるかなと思います。

(松原委員) ここに書いておられる、30%のEFを55%ということで、25%という。これは論文になっておられますか。

(阪大・澤 PL) AHAに発表して、今、サーキュレーション、投稿中です。

(松原委員) これは、大動物、ブタのものですか。

(阪大・澤 PL) 大動物ですね。

(松原委員) これは、大網を併用して、30枚ですか。大体平均で30%が55%ですか、すごいですね。

(磯部分科会長代理) ちょっとサイエンティフィックなことを伺いますけど、この大網、僕も非常にびっくりしましたけれども、実際にその大網を巻いてというか、重ねたときに、実際のシートの中に自己の内皮細胞とか、そういったものは入ってくるのでしょうか。

(阪大・澤 PL) 元来、筋芽細胞シートは、そういう、内皮細胞を含んでいるとお考えいただいたほうがいいと思います。ピュアリティで常に培養しても、患者さんによって50から90ぐらいの間の幅があります。では、50でだめで90がいいかというところ必ずしもそうではなくて、それはレスポンスの心臓の状況にもよります。最初のレスポンスであった人工心臓を離脱した人は五十数%の方ですけども、2例目の方は90%だけだめだったということで、そのあたりは幅を持って考えるべきと思っています。その残りのパーセンテージは、ファイブプラスとカウント出来るかどうかの非常に小さい内皮細胞がコンタミネーションされています。先ほど評価法に出しましたが、シートの作製中にずっと培養しますと、かなり血管のネットワークが出来ます。それは非常に有効で、それを壊さずに温度を変えるだけで持ってきているというところで、移植した後は、ネイティブの心臓が繋がりと、血が流れ出すと大体数時間から12時間で、本格的にそれが血管になるということが *vitro* でもデータが出ています。そんなふうにつながっていくと、より長期につながっていきます。

(磯部分科会長代理) 割と簡単に大網とそのシート間のネットワークが繋がってくるということですね。

(阪大・澤 PL) そういうことですね。大網からいくと、下から来るだけだと4枚が限界ですが、大網の上からも来ます。そうすると、サンドイッチで理論的には8枚は行けるだろうというふうに考えております。

(福田分科会長) 最後に、私が何点か質問させていただきたいと思います。大網というか、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ますよね。カテコラミンでも、イジェクション・フラクションが30%の人を55%にするのは相当難しいと思いますが、どういうメカニズムでこういう収縮の改善が得られるのでしょうか。

(阪大・澤 PL) これはモデルが心筋梗塞ですが、壁が厚くなってくると、壁応力が変わって、心機能がぐっとよくなるのです。これは、普通のバイパス手術とか、バルブの手術でも10%、20%の変化というのはすぐにあります。ですから、そういうことを考えると、うまく血行動態がフィットしてくると、ぐっと心機能はよくなるというのは、その何%が増えるかということと、そのパーセンテージの数値の変化と機能回復というのは必ずしも一致していないと、臨床上いつも経験して思っています。ですから、極端に **Deconditioning** したら心機能は10や20になるわけですが、それが、血行動態がよくなると急に50、60になります。ですから、もちろん50、60のままカテコラミンだけやるとちょっとよくなるとか、もちろんそれも結構あると思いますけれども、ぐっとよくなる心臓も幾つもあります。こういうのは動物実験ですの

で、動物実験はだいぶ大きな限界があるのは、他が正常ですので。薄くなった心筋梗塞を作製してから貼ると、10ミリぐらいの厚さになると、かなり壁応力が変わってくると思います。そうするとぐっと良くなったかなというように考えているという。これは、今までの実験でもそうだったのですけど。

(福田分科会長) 先生のところで拡張型心筋症の臨床例にも使われていますけれども、これだと、EFが最も効いた症例と効かなかった症例とあるとは思いますが、何%が何%ぐらいになっているのですか。

(阪大・澤 PL) 一番効いた人は、30が48ですね。効かない人は、効かないということで仕方ないのですけど、大体それぐらいに回復いたします。

(福田分科会長) よく冠動脈の中に細胞を入れる治療が行われています。そういったものでは、99%の細胞が1週間後には心臓からいなくなっているということが既に発表されていますけれども、このシート状にして移植した場合には、どのぐらいまで細胞は生きて、どのぐらいまでこの効果が続くのでしょうか。

(阪大・澤 PL) いろいろな動物種によっても変わってきますが、アイソモデルを使うと比較的早く、アロはもちろんものすごく早く減りますけれども、1週間とかで、アイソでも結構早く減ります。けれども、オートですとやっぱり長くなり、イヌの実験で検証した中では、半年近く存在するということが自己の場合には確認出来ています。

(福田分科会長) ヒューマンの場合はどうでしょうか、検証も難しいとは思いますが。

(阪大・澤 PL) ヒューマンは、この場合、1例、2例、この臨床研究の2例の方が、全然効果がなくて、心臓移植に至ってしまっていて、その切り出しを今やっているところで、それが出たらクリアなことがお話し出来るかなと思います。でも、この方は、それから1年以上人工心臓を装着しておりますので、恐らく痕跡もないのかなと思います。我々いろいろ見てみたら、大体最初の3カ月ぐらいがキーかなと思います。その後、よくなる人もいますけど、最初の3カ月でぐっとよくならなければ、これはもう全然だめですね。最初の3カ月で割とよくなる人は、いい感じに治って。大体その3カ月に効くのが大事な、サイトカイン、両方というか筋芽細胞シートもです。

(福田分科会長) 今後の戦略ですけれども、大綱を使ってという話もありました。この研究と若干離れるかもしれませんが、iPS等々の研究もされていると思いますが、全体的には先生はどちらの方向がメジャーな方向とお考えでしょうか。

(阪大・澤 PL) 私は、何度も申しますが、この筋芽細胞の有用性というのは、畠先生がおっしゃったように、かなり簡便に細胞を培養出来て、それが確立されており、しかも安全にということ、今、我々が最終的に検証しているところですが、と思います。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人はいるということです。そういう治療法としては、今後も可能性はあります。心不全の中で、弱っている心筋を何とかレスキューするために、まだバイアブルな細胞がいる場合は筋芽細胞でもいいかもしれません。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が有用だろうと思いますし、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ませんし、iPSがすべてを凌駕するかもしれません。筋芽細胞がすべてを凌駕することはあり得ないと僕は思っていますが、ある部分のレスポonderはこれもあり得る、今後もあり得るだろうと思います。

(福田分科会長) その他、いかがでしょうか。それでは、ありがとうございました。予定の時刻を若干過ぎて、熱い討論が出来たと思います。

【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。

(福田分科会長) それでは、プロジェクト全般に対しまして、山下先生から順に評価委員の皆様には2分程度で講評をいただきたいと思います。

(山下委員) ありがとうございます。大変おもしろく聞かせていただきました。多分、澤先生とか私もそうですけども、もともと医者ですから、最終的に治療応用したいというのがあって、その治療応用をするということでいけば、別に何でもいいのです。結局、最終的によく効いて、安全でうまくいったものが一番いいのであって。ですから、先ほど少し話がありましたけど、iPS細胞とかが出てきてどうのこうのということがありましたけれども、別にiPS細胞が本当に治療にとって最もいいものかどうかなんかは全く分からないわけですから、全然この筋芽細胞のほうが普通に一緒に走って行って、いろんなアプローチをしていて、その中から一番いいものを出そうという、全くそれでいいと思いますし、iPS細胞が出てきても、この仕事なんかをされて、実際に本当にいい治療が出来ればいいと思いますので、それはiPS細胞が出てきたから何か変わったということは多分ないだろうと思っておりますので、この意義は十分あると思っています。それから、また清水先生とかがされている組織を作ろうというのは、多分、これはまた違った興味というか、そのところもあると思いますが、これに関しても、本当に応用範囲が非常に広くて、最終的にそういうものを作っていくのは、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すから、そういうものが発展していくことで、その中から多分いろいろな応用可能な技術のもとになると思っています。例えば臓器を作るんだったら、それこそ中内先生とかが始められているみたいに、動物の中で作らせるほうが早いだろうとは思うんですね。ああいう高次構造を作らせるのは。そうではない形で *vitro* で作って行って、それを応用するというのは、必ずその臓器そのものを作る移植だけではなくて、いろいろなところで出来ると思いますので、そういう基礎を作っていただけたという意味で、非常に意味があると考えておりますので、今後の展開も非常に楽しみにしております。どうもありがとうございました。

(福田分科会長) それでは、畠先生、お願いいたします。

(畠委員) 実施者の先生方、お疲れさまでございました。とても今後の展開に富んだ興味深いご発表だったと思います。再生医療は、やはりいろいろな話題が先行している中で、実際にしっかりとした治療の基盤を作って、商業ベースに乗っているものは皮膚と軟骨しかない。これに関しては、やはり大きな厚いものが出来ないとか、それからやっぱり血管の問題と、これに真っ向から取り組まれたというところは、大変興味深く拝聴しました。そんな中で、先ほどもちょっと山下先生のほうからもご指摘がありました。セルソースに対する有用性の考え方ですね。確かに三次元組織を作るという観点から言えば、心筋細胞というのはとても興味深いんですが、一方でサイトカインを出すというようなツールとすれば、そのセルソースの考え方をもっと広くとつてもいいだろうと思っていて、有用な細胞というところまで話を拡大していけば、もっともって何かいろいろなものが今後研究出来て行って、サイトカインを出すだけを目的とした細胞というの何かあるのかもしれないなというように拝聴いたしました。また三次元組織を作るということは、恐らくこれは、私も常々思っていることは、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、やはり移植細胞がうまくいかないという問題があります。さらに、一方で、これは我々がよく痛い目に遭っていることとして、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のは経験しております。今回、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なので、もしかしたら何か質問をさせていただくかもしれませんが、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します。きょうは、どうもありがとうございました。以上でございます。

(福田分科会長) 佐藤先生、お願いいたします。

(佐藤委員) 中間の発表のときも実は聞かせていただいて、そのときから、正直、随分進んだなという感じを受けました。当時は、まだ若干中途半端なところがあったように思っていました、目的がすごくはっきりして、さらにそれに向かって進んでこられた。敬意を表したいと思います。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と思います。この心筋に限らず、いろいろな例、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。この技術は、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期待が持てる。私は感じました。それから、*in vitro*での培養系というのは、やはりなかなか大変だろうと思いますが、今回の本当に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かなという印象も実は受けました。当初は、やはり生体の中をうまく利用したほうがいいのではないかと、動物なり、そういったことをやったほうがずっと効率がいいんだろうと思っておりましたけれども、今回は、二本立てといたしますか、大きく分けますとそういう戦略を持ってやられているようすし、ぜひ今後の成果を期待したいと思います。

(福田分科会長) 磯部先生、お願いします。

(磯部分科会長代理) どうもありがとうございました。私も中間評価、一昨年でしたか、伺って、随分いい方向に発展したなという率直な感想でございます。この技術についても、今、先生がおっしゃっていたとおり、iPSとか先端技術って、何か理論的に優れていたほうが臨床的に優れているというような感覚が何となくあるんですけど、それは必ずしも正しくなくて、この技術で患者さんがよくなれば、もちろんそれでいいわけですし、iPSも、いろいろ安全性や、不整脈や、腫瘍形成の問題がありますので、これからまだまだ時間がかかると思いますので、差し当たり、これはかなり臨床に近い技術だと思いますので、それはそれで、ぜひ、ポピュレーションがこんなにいるとはとても思えませんけれども、一部には必ず使える技術じゃないかなと、私、今日感じました。ぜひ発展させていただきたいと思います。ただ、同時に、この骨格筋芽細胞をシートで移植する、この治療法がずっと続く治療とも決して思えないので、この研究の過程でいろいろ副産物がたくさんあったと思うんです。澤先生ご自身も、これはDDSだとおっしゃっていましたが、ですから、この基盤技術みたいなものを、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て、一方、臨床応用も、日本で開発された技術ですので、ぜひ発展させていただきたいと思います。そういった意味で、大変期待が持てます。それから、大綱を使うというのは、ある意味では古い発想ですよ。もう何十年前前から使っていた技術ですから。そういうものを融合させて、こういう技術を開発されたことは大変素晴らしいと思いますし、今後の発展を期待しているところでございます。以上です。

(福田分科会長) 最後に私のほうから。今日、は皆さん、どうもご苦労さまでした。大変おもしろい研究を拝聴させていただきまして、将来につながるものと思えました。私、最後に1つの希望として、せつかくこれだけの国の国家予算を使ってやったプロジェクトですので、やはり世界基準になるようなものを作っていただきたいと思います。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、直ぐにはならないかもしれませんが、標準的なものにいずれなるように作り上げていただきたいと思っております、それが私の唯一の注文でございます。ということで、大分議論も進んできましたけれども、これにて本日の分科会の審議を終わらせていただきます。

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