

日本発・世界初の「細胞シート工学」技術による再生医療

株式会社セルシード 知的財産部長

坂井 秀昭

東京女子医科大学 教授

岡野 光夫

抄録

患者本人の細胞を培養し組織化させる細胞シート工学技術により、角膜、心筋、食道、歯根膜、膝軟骨に疾患を持つ患者への治療が実際に始まった。その細胞シート工学の開発は、従来の培養技術とは全く異なる発想の温度応答性培養基材の開発から始まる。そして、その基材から酵素処理されずに作製される細胞シートは予想通り細胞表層のタンパク質の破壊がなく、細胞自身が産生した細胞外マトリックスも全く損傷していないなどの多くの特性が確認され、細胞シートを積層化する技術も開発され、細胞シート工学の基盤が構築された。本稿では、この細胞シート工学のこれまでの開発経緯について述べる。細胞シート工学関連特許出願件数はすでに90件にのぼり、その約1/3を海外主要各国へ出願しているが、こうした再生医療研究成果を特許化するにあたり、現行の特許法では依然として制約がある。最後に、こうした特許法のさらなる整備の必要性について問題提議したい。

1. はじめに

失われた臓器や損傷、或いは機能が低下した臓器を再生しようとする再生医療が、今、医学ばかりでなく工学、理学の広範囲な技術が融合されさまざまな形となって実現されている。その中で細胞を利用した再生医療技術は、細胞シート工学、さらにはiPS細胞技術が相次いで開発され著しく発展している。一方で、2013.4.26に議員立法の再生医療推進法が成立し、今後、本格的な再生医療が推進され、優れた技術の創出、開発を通し臨床応用、治療への普及を世界に先駆けて実現できるようになる。さらに、政府は2013.6月に再生医療と医療輸出を成長戦略の中核の一つとして決めた。医療分野については、医療の国際展開をはかる官民共同組織の設立、iPS細胞の研究に10年間で1100億円の支援、再生医療製品の審査機関の大幅短縮などの医療分野の産業化策をはじめ、米の医学研究拠点である国立衛生研究所(NIH)の日本版の創設などを打ち出された。これまで先進国の中で遅れをとっていた医薬品、医療機器の承認制度の問題を、この機会に抜本的に変えようとしている。これからの日本は、医療分野においても世界をリードする立場になるものと確信している。

2. 細胞シート工学

東京女子医科大学 岡野は、ティッシュエンジニアリン

グ技術である「細胞シート工学」というコンセプトを世界に先駆けて提案した¹⁾。この技術によれば、温度応答性ポリマーであるポリ-N-イソプロピルアクリルアミド(PIPAAm)(図1)がナノスケールの厚さで均一に固定化された温度応答性細胞培養基材上でコンフルエントになるまで培養した細胞は、温度を下げるだけでシート状に剥離させられる(図2)。細胞を基材上で培養すると、細胞はフィブロネクチンやラミニンなどの接着タンパク質を分泌して細胞外マトリックスを形成させながら基材表面に接着する。これまで、培養した細胞は、蛋白酵素、EDTAなどを用い基材-細胞間のタンパク質を化学的に破壊させる方法、或いはラバーポリスマンを用い基材-細胞間のタンパク質を物理的に破壊させる方法でしか基材表面から剥離させられなかった。本基材を用いれば、こうした操作が全て不要となり、温度を変えるだけで培養した細胞を剥がせるようになる。本基材から回収した細胞シートは、化学的、物理的にも損傷を受けておらず、細胞自身が分泌した接着性タンパク質をそのまま保持しており、生体組織にも速やかに付着することができる。本基材から得られる細胞シートは、従来の技術では得られなかったような高付着性で高活性なものとして得られ、しかも生体組織に極めて良好に付着する。また、細胞シート同士を積層化すれば組織化することもでき、今後の再生医療技術の展開のためのプラットフォーム技術と位置付けられる^{2,3,4)}。

この細胞シート工学を駆使し、東京女子医科大学ではこ

1) Yamada N., Okano T., Sakai H., Karikusa F., Sawasaki Y., Sakurai Y.; Makromol. Chem., Rapid Commun. 11, 571-76 (1990)

2) Yamato M., Utsumi M., Kushida A., Konno C., Kikuchi A., Okano T.; Tissue Engineering, 7, 473-480 (2001)

3) Kushida A., Yamato M., Konno C., Kikuchi A., Okano T.; J. Biomed. Mater. Res., 51, 216-223 (2000)

4) Harimoto M., Yamato M., Hirose M., Takahashi C., Isoi Y., Kikuchi A., Okano T.; J. Biomedical Materials Research, 62, 464 (2002)

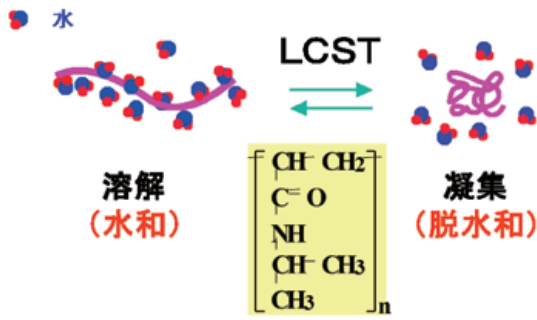


図1 温度応答性ポリマー
(ポリ-N-イソプロピルアクリルアミド (PIPAAm))

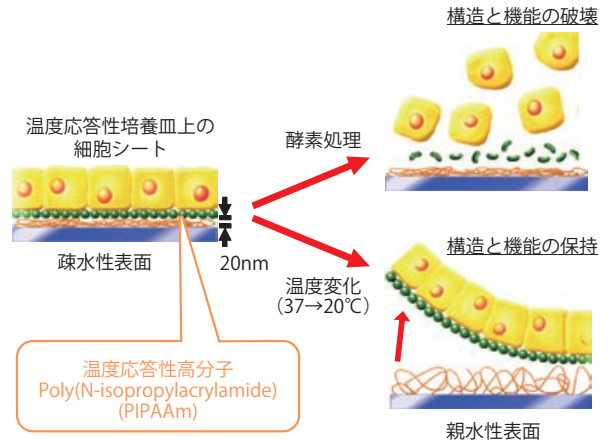


図2 細胞シート工学の基本概念

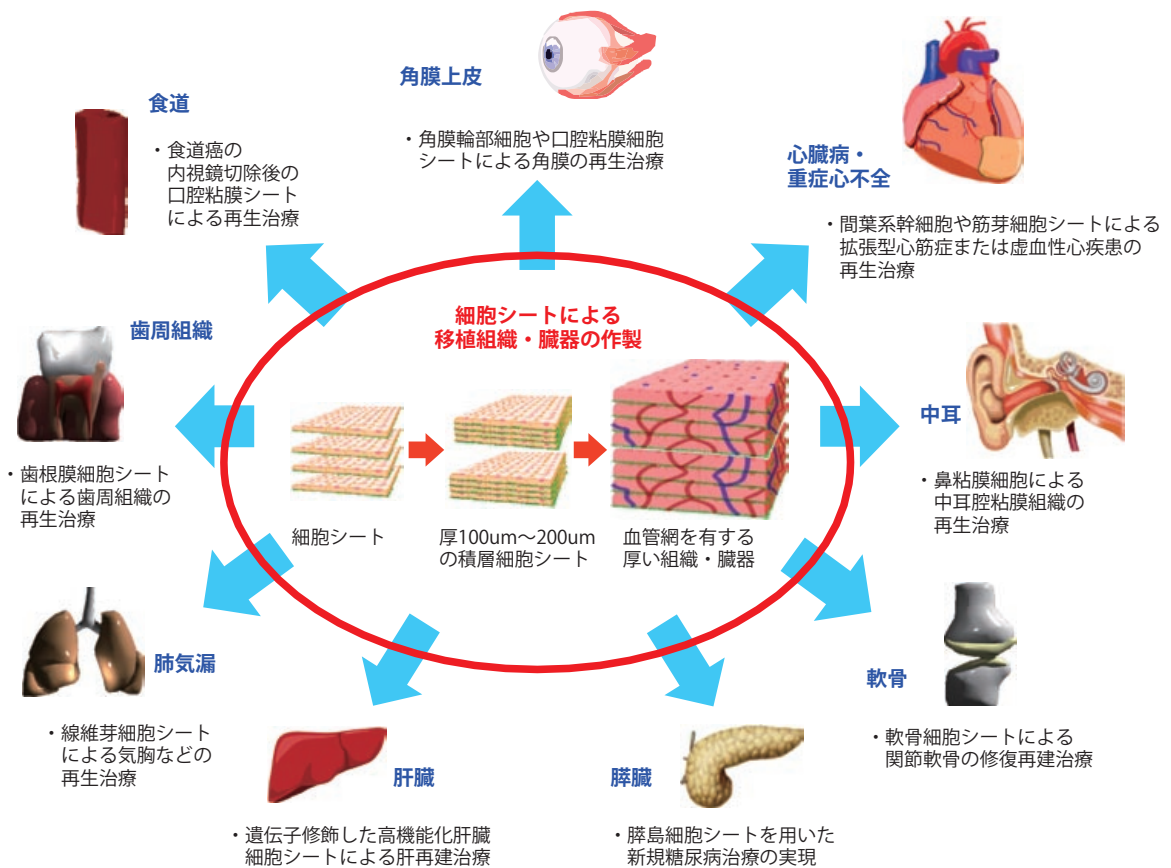


図3 細胞シート再生医療の研究例

れまでに多くの臓器に対する再生医療技術が開発され、実際に角膜、食道、心臓、歯周、軟骨等の各疾患に対しては東京女子医科大学、及び関連大学においてヒトへの臨床研究、治験が世界に先駆けて始めており、現在までに角膜(治験(欧州)26例)、食道(臨床研究9例)、心臓(臨床研究17例、治験実施中)、歯周(臨床研究6例)、軟骨(臨床研究4例)の実績をあげている(図3)。今日では、肺、耳、肝臓、膵臓疾患などに対する適応拡大をはかるばかりでな

く、細胞シートが細胞シート同士においても速やかに付着することから、細胞シートを自由自在に重ね合わせて3次元組織を構築させ、生体外で厚い組織を構築することにも成功している。

3. 温度応答性細胞培養基材

細胞シートを作製する上で必須な温度応答性細胞培養基

材とは、基材表面に温度応答性ポリマーであるPIPAAmをナノスケールでグラフト化させたものである。PIPAAmとは水中において32℃に下限臨界溶解温度(LCST)を持つポリマーであり、32℃以上では脱水和し、ポリマー鎖が収縮した構造をとる。逆に、32℃以下ではポリマー鎖は水和し、水中に大きく広がった状態となる(図1)。このポリマーを基材表面に固定化させると、基材表面は培養が行われる37℃では疎水性(細胞付着性表面)に、32℃以下に冷却すると親水性(細胞非付着性表面)となる。温度応答性細胞培養基材とはこうした表面を有する細胞培養基材であり、この固定化されたPIPAAm鎖は細胞培養中に分解、切断されることなく安定である。温度応答性細胞培養基材は、例えばN-イソプロピルアクリルアミドモノマー溶液を塗布し、その状態で電子線を照射することで得られる。その際、ポリスチレンが化学的に極めて安定な材質であるため、このものへ温度応答性ポリマーを所定量固定化させるには、非常に大きなエネルギーを必要とする。株式会社セルシードは、高エネルギーな電子線を利用することで市販のポリスチレン製細胞培養皿への温度応答性ポリマーを薄層固定化する方法をとっている。電子線照射条件、モノマー溶液濃度を変えることで、さまざまな量のPIPAAmを固定化した温度応答性細胞培養基材が得られる。PIPAAmの固定化量が多くなると細胞の付着性、増殖性が悪くなり、逆に、PIPAAm固定化量が少なすぎると増殖させた細胞を冷却だけで剥離させることができなくなる。この温度応答性細胞培養基材の特性は基材表面に固定化されている温度応答性ポリマー量に大きく影響することが分かっている。上述したように、温度応答性細胞培養基材上で細胞をコンフルエントになるまで培養すると、本基材から蛋白分解酵素を使わずに温度を下げるだけで培養細胞を剥離させられる。蛋白分解酵素を使わないため、培養した細胞と細胞間も破壊されないため、細胞シートとなって剥離されることとなる。

4. 角膜再生細胞シートの再生医療への展開

角膜は角膜上皮、角膜実質、角膜内皮の各組織からなる眼の最表層にある組織であり、眼内への光を導く役割と眼内組織を物理的、生物学的に保護する役割を持っている。角膜上皮に損傷がない場合、角膜上皮細胞が脱落しても、それを補う為に角膜上皮組織の基底細胞が増殖することで平衡を保っている。そして、この基底細胞は無限に増殖性を持つ細胞でないため徐々に分裂能が低下してしまうが、

角膜輪部組織に局在している角膜上皮幹細胞がゆっくりと分裂し、その基底細胞を補うことで恒常性を維持している。その角膜輪部組織が何らかの原因で損傷し幹細胞がなくなってしまうと、幹細胞から上皮基底細胞の供給ができなくなり、隣接する結膜上皮組織の細胞が角膜に進入し、血管を伴った結膜組織が被覆することとなる。これにより角膜混濁が起き、著しい視力障害をきたす。このように角膜上皮幹細胞が欠損する疾患群を、角膜上皮幹細胞疲弊症と呼び、熱傷や酸・アルカリ腐蝕、薬剤毒性、Stevens-Johnson症候群、眼類天疱瘡等が含まれる。これらの疾患により、非可逆的にその透明性が失われた角膜上皮組織は再生できず、角膜移植が必要になる。しかしながら、これまでの角膜移植は献眼に依存しており、その献眼数は国内においては絶対的に少なく角膜不足の状況である。国内では年2万~5万人、世界的にも年100万人以上の患者が角膜移植を必要としている。現状ではこうした患者に対し直ちに移植手術を行うことは困難であり、新しい技術・治療法が緊急かつ重要な課題となっていた。細胞シート工学によれば、従来、ドナーから取り出した1つの臓器を患者の1つの臓器に置き換える1:1の治療に代わり、患者の臓器に正常な組織が残っていさえすれば、その組織のごく一部の細胞を取り出すだけでその臓器を治療することができるようになる。

大阪大学 西田らは、この細胞シート工学による再生角膜シートの開発を精力的に進め、その有効性や安全性に関する知見を得てきた⁵⁾。その結果、温度応答性細胞培養基材より得られた角膜再生細胞シートは透明性に優れ、しかもその細胞シートには接着性タンパク質がそのまま残っているため、移植時に角膜再生細胞シートを眼球へ縫合させる必要がなく、5分程度の間、患部へ載せているだけで付着することも確認した。このことは患者側の手術の負担軽減はもちろんのこと、移植を行う医師側の負担も顕著に軽減させられることとなる。これらの結果をもとに西田らは、患者本人の口腔粘膜細胞を培養しシート化させ、それを移植することで角膜上皮組織の再生に成功し、患者自身の口腔粘膜細胞シートを移植利用するヒトへの臨床研究を実施した⁶⁾。

これらの成果をもとに、株式会社セルシードは、口腔粘膜細胞シート(図4)を用いた自家移植治療を早期に実現するために、先進医療の治験承認の豊富なフランスで、しかもすでに皮膚の再生医療を実現しているリヨン国立病院と共に治験を実施した。2007年8月にフランス倫理委員会および厚生省より治験承認を受けることができ、2007

5) Nishida K., Yamato M., Hayashida Y., Watanabe K., Maeda N., Watanabe H., Yamamoto K., Nagai S., Kikuchi A., Tano Y., Okano T.; Transplantation, 77 (3), 379-385 (2005)

6) Nishida K., Yamato M., Hayashida Y., Watanabe K., Yamamoto K., Adachi A., Nagai S., Kikuchi A., Maeda N., Watanabe H., Okano T., Tano Y.; New England Journal of Medicine, 351, 1187-1196 (2004)

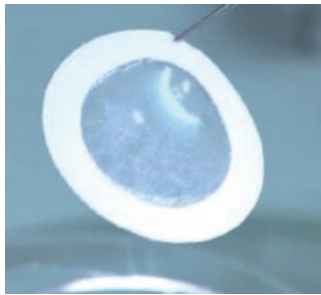


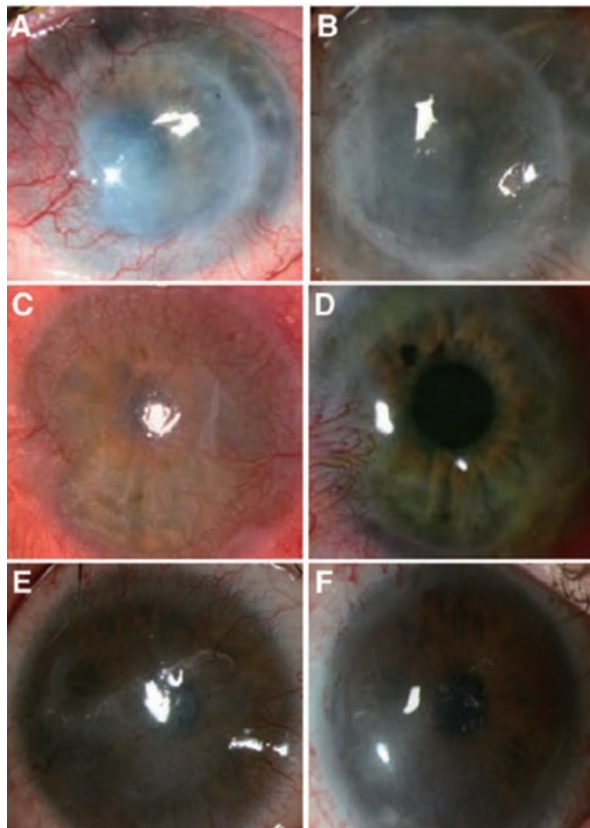
図4 角膜再生細胞シート

現時点で角膜上皮幹細胞疫癉症の治療に対する再生医療製品は国内外ともに上市されておらず、特に献眼が極端に少ない日本においては、患者本人の組織から作製された角膜再生細胞シートは細胞源の問題や免疫抑制のリスクを回避できる有効な手段であり、従来の医学的／社会的問題点を克服する治療としても社会的要請が高いたくだけではなく、患者のQOLを向上しうる有効な技術であるものと考えている。今後も、欧州での再生角膜治療の実現のため欧州医薬品庁との相談を続けていく方針である。

5. 心筋再生細胞シートの再生医療への展開

心臓病は先進国の多くで第1位の死因とされ、日本でも生活習慣の変化により癌に続く第2位の死因となっている。その心臓病の中で特に近年増加傾向にあるのが虚血性心疾患であり、心臓病による死亡原因の8割近くを占めるとされ、国内に現在70万人の患者がいるとされている。この虚血性心疾患により心筋組織が機能不全に陥った場合、心筋組織は再生困難な状態であり、外部から循環補助、或いは心臓そのものの供給が必要となる。これとは別に、心筋組織そのものに障害が起こる病気として、遺伝子等が原因とされているが未だ詳細な原因が分かっていない拡張型心筋症、肥大型心筋症、拘束型心筋症等の心筋症がある。この心筋症については、他の心臓病に比べると発症頻度は少ない(拡張型心筋症：数万人に1人、肥大型心筋症：数千人に1人の割合で発症。)が、現時点で根本的な治療はなく、重篤な状態になると外部から循環補助、或いは心臓そのものの供給が必要となる。

東京女子医科大学 清水はこうした機能不全に陥った心筋組織部位に心筋組織の細胞シートを貼付して心機能を改善させる移植用の心筋シートの開発に成功した⁸⁾。細胞シート工学によれば、心筋細胞もシート状に回収できる。また、その心筋シートはシート同士が速やかに接着するため容易に3次的に積層化できる。心筋シートを重層し、3次的培養を行うと、組織と組織が構造的にも機能的にも一体化して、心筋シート全体が同期して拍動する心筋様組織を構築させられた。さらに、心筋シートをヌードマウスの皮下に移植することで、心筋シート内に血管形成が観察され、その結果、長期に渡り自律的な拍動する心筋様組織を構築することにも成功している。本技術により作製した心筋シートは、冠状動脈の閉塞ラットモデルで損傷した虚血部に簡単に生着し、機能障害に陥った心機能の改善が見られた。注射針を用いて細胞懸濁液を組織に注入する細胞移植では、移植細胞の生着率の低さや細胞の逸散が問題



移植前 → 移植1年後

図5 角膜再生細胞シートの治験結果

年9月より両眼性の角膜上皮幹細胞疫癉症患者を対象とした治験を実施した。フランス リヨン国立病院 眼科 ブリオン教授の下で実施された治験では、重篤な角膜上皮幹細胞疫癉症患者26症例に対して角膜再生細胞シートによる移植治療が行われ、その中の16例において総合評価のもとでの成功が認められた。また、術後1ヵ年の経過観察が可能であった23例のうち、22例で羞明や潰瘍の改善が、17例で視力の向上が認められ本治療の有効性が示唆された(図5)⁷⁾。

7) C Burillon et al. Invest Ophthalmol Vis Sci.;53:1325-1331 (2012)

8) Shimizu T., Yamato M., Isoi Y., Akutsu T., Setomaru T., Abe K., Kikuchi A., Umezumi M., Okano T.; Circulation Research, 90, 40 (2002)

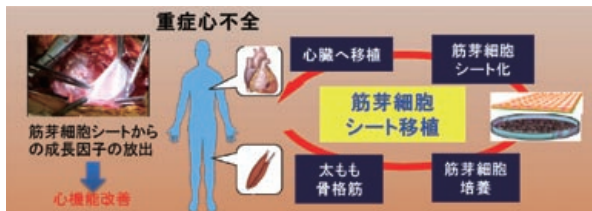


図6 心筋再生細胞シートによる心筋組織の再生

になっているが、心筋シート移植ではこのような問題は生じない。本技術は組織周辺の血管の新生を促すとともに心機能を回復されるものと期待される。

大阪大学 澤は、東京女子医科大学と共同で細胞シートを利用した臨床研究に向けて精力的に研究を進めた。澤らは移植する細胞として骨格筋筋芽細胞を選択し、それをシート化させ(図6)、拡張型心筋症動物モデルを用いて心筋再生細胞シートの有効性を検証した⁹⁾。そして、大阪大学内倫理委員会の承認を得て、2007年8月より患者への治療が開始され、その後、厚生科学審議会科学技術部会で承認を得て適用患者を拡大し、現在までに17例の重症虚血性心疾患患者、及び重症拡張型心筋症患者への臨床研究を終え、治験が実施されている¹⁰⁾。従来の治療法では心臓移植しか選択肢のなかった患者に対し細胞シート工学により根本治療できる可能性があり極めて注目される成果と言える。

6. 食道上皮組織再生細胞シートの再生医療への展開

食道は喉(咽頭)と胃の間をつなぐ管状の臓器で、その

組織は内側から外側へ向かって粘膜、粘膜下層、固有筋層、外膜の4つの層からなっている。粘膜下層には血管やリンパ管が豊富にある。日本人の食道癌は、その半数が食道の中央付近から発生し、次いで約1/4が食道の下部に発生すると言われている。また、食道癌の90%以上が扁平上皮癌で、粘膜層の表面にある上皮から発生すると言われている。食道粘膜の扁平上皮癌に対して、従来の外科切除術では侵襲性が高く、患者の心身的な負担が大きい。近年、内視鏡を用いて病変部を局所的に切除するという治療方法として内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)が開発された。この方法であれば0期(癌が粘膜組織内にとどまりリンパ管へ浸出していない状態)の癌であれば短時間で低侵襲の治療ができ、しかも食道の機能を温存することができる方法として注目されている。しかしながら、このESDは術後に食道の切除部分が癒着し、狭窄を起こす恐れがあるということで、日本食道学会では粘膜層内に限定した癌と診断され、かつ周在性2/3以下のものを内視鏡的な適応範囲としている。ESD後の狭窄予防のために、通常、数十回に及ぶバルーンなどを用いた拡張術がなされ、その際の痛み、狭窄による嚥下困難性等の患者のクオリティ・オブ・ライフ(QOL)を著しく低下させてしまう。

東京女子医科大学 岡野、大木らはESD後の食道潰瘍の治癒促進や、術後の狭窄の防止を目的として、患者本人の口腔粘膜細胞から細胞シートを作製し(図7)、それを内視鏡を使って粘膜切除部へ移植するという新しい方法を開発し、東京女子医科大学内の倫理委員会の承認を得て、2008年より臨床研究が実施され、細胞シートの生着、上皮再生の程度を内視鏡的な観察、食道狭窄の有無、嚥下困

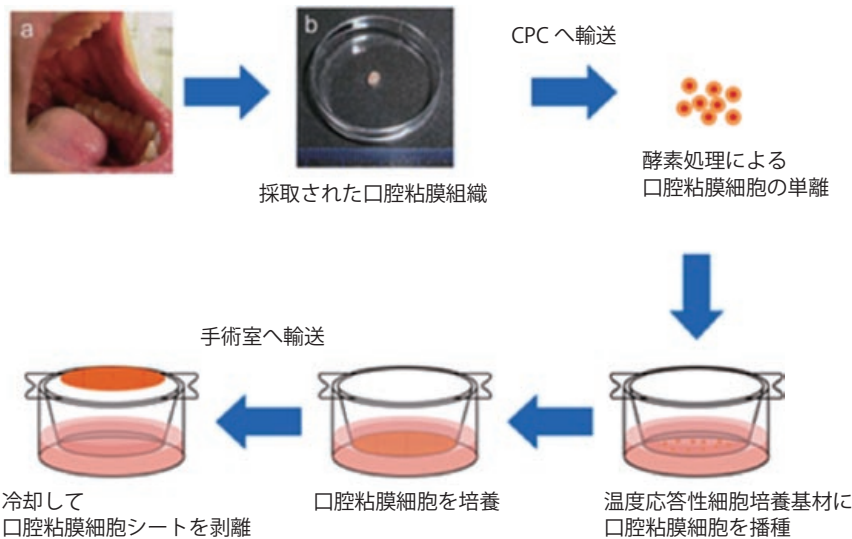


図7 食道上皮組織再生細胞シートの臨床例

9) Kondoh H., Sawa Y., Miyagawa S., Sakakida-Kitagawa S., Imran A. Memon, Kawaguchi N., Matsuura N., Shimizu T., Okano T., Matsuda H.; Cardiovascular Research, 69, 466-475 (2006)

10) Sawa Y., Miyagawa S., Sakaguti T., et al.; Surg. Today, 42, 181-184 (2012)

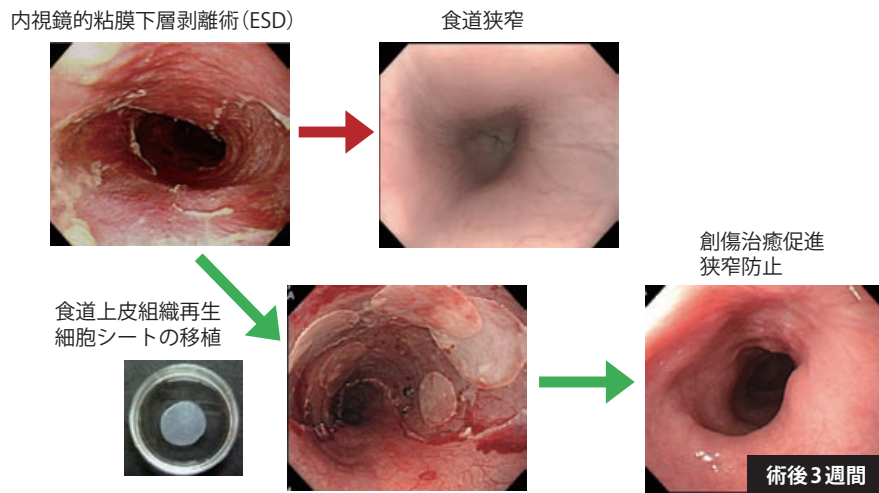


図8 食道上皮組織再生細胞シートの臨床例

難性等について検討し、患者9例中8例で、嚥下困難性や食道狭窄を予防する良好な臨床結果を世界で初めて示した。(図8)¹¹⁾。これにより、入院期間が短く、術後に早く食事ができるようになり、また術後の予防的拡張術が不必要となり、患者のQOLを高めることのできる新しい治療の可能性を示した。

この食道再生治療は、2011年より東京女子医科大学と長崎大学の間での共同臨床研究も進められており、患者の口腔粘膜組織を空輸し、それより細胞シートを東京女子医科大学内のGMP準拠のセルプロセッシングセンター (CPC) で作製し、得られた細胞シートを長崎大学へ送り返す方法がとられている。移植用の細胞シートはGMP準拠のセルプロセッシングセンターで作製する必要があるが、全ての医療機関にその施設があるわけではなく、広く治療を普及するためには、組織、自己血清、および細胞シートなどの輸送システムの確立や輸送先医療機関でも細胞シートの移植ができるような体制を構築する必要があり、今回の東京女

子医科大学と長崎大学の間での共同臨床研究ではそれを実施できることを示す有意義な成果と考えている。

本法は、現在さらに、スウェーデンのカロリンスカ研究所においてもその有効性を検討するために、2010年より臨床研究が進められている。

7. 歯根膜再生シートの再生医療への展開

歯根膜は歯周靭帯とも呼ばれ、歯根と歯槽骨の間に存在し、歯槽骨に歯を植立させる懸架組織である。歯根膜は、歯槽骨、セメント質、歯肉と共に歯周組織を構成する組織である。歯周疾患は、その歯周組織に歯周病原性細菌によって惹起される炎症性疾患であり、歯の支持組織を徐々に破壊し、成人において歯の喪失の主要な原因となっている。自覚症状はほとんどないが、大人の7割以上が軽い歯周病の症状があり、40歳以上では2割近くが重症といわれる。従来の治療法は病原因子の除去を主体としたもので

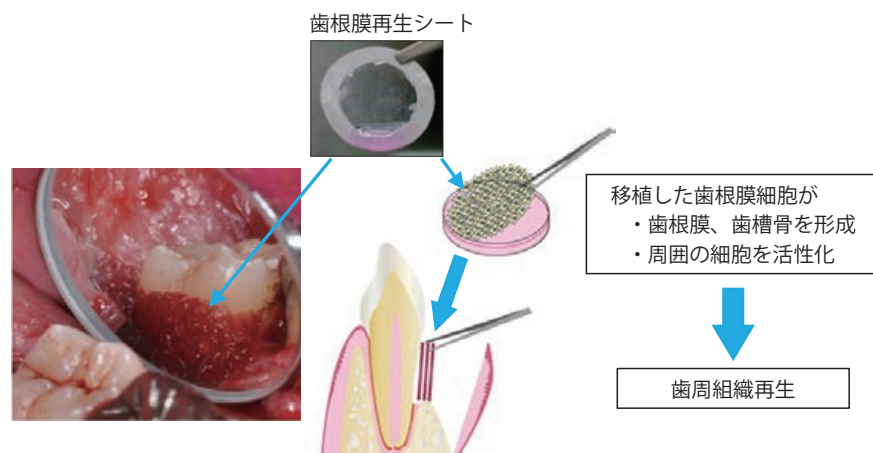


図9 歯根膜再生細胞シートの臨床例

11) Ohki T., Yamato M., Ohta M., et al.: Gastroenterology, 143 (3), 582-588 (2012)

あり、歯周組織の再生は期待できない。

東京医科歯科大学 石川（その後、東京女子医科大学）は東京女子医科大学と共に、自己の歯根膜細胞を温度応答性細胞培養基材上で培養し、歯根膜細胞をシート状に回収することに成功した¹²⁾。この歯根膜再生細胞シートを歯周病患部に貼付して、歯肉退縮症や中度から重症の歯周炎の歯周組織を再生した（図9）¹³⁾。細胞接着分子が無傷なため、容易に損傷部位に生着し、歯根膜の再生、歯槽骨の再生を促すことが分かった。これらの治験をもとに、東京女子医科大学 岩田らは2010年に東京女子医科大学内倫理委員会の承認を得て、2010年12月に厚生科学審議会科学技術部会で歯周領域では初となる承認を得て、現在までに6例の患者への臨床研究を終えている。細胞を用いないこれまでの再生医療に比べ、高い臨床効果、適応症の拡大を期待している。

8. 軟骨再生シートの再生医療への展開

軟骨とは、軟骨とそれを取り囲む基質からなる支持器官であり、血管、神経、リンパ管を欠く組織である。膝関節軟骨の機能としては、荷重分散性、低摩擦性が求められ、この機能に何らかの障害が起きると関節症となる。その中で関節痛を伴う変形性関節症患者の割合は高く、国内で約1000万人の患者がいるとも言われ、国内では年間90万人のペースで増え続けていると言われている。変形性膝関節症とは、肥満、加齢、遺伝、職業、スポーツ、外傷などを原因とした、関節軟骨がすり減り、痛みを伴う疾患であり、疾病の程度により初期、中期、末期の3段階に分かれ

る。65歳以上の成人の約50%が多少なりとも変形性関節症に罹患しているとされ、高齢化に伴い誰もがかかきそうなる疾患の一つと考えられている。このように多くの患者がおりながら、変形性関節症の根本的な治療法は未だ確立されていない。実際に、治療現場では痛みを消炎鎮痛剤で抑え、軟骨表面の滑りを関節内に直接ヒアルロン酸注射することで改善することを行っているに過ぎない。消炎鎮痛剤、ヒアルロン酸を投与し続け、病状の進行をいかに阻止するか、最終手段である人工関節置換術までの期間をいかに延ばせるかが焦点となっているだけなのである。

そのような中で、東海大学 佐藤は温度応答性細胞基材を利用した細胞シート工学に着目し、自家軟骨細胞をシート化することに成功し、さらにその軟骨細胞シートを積層化することで軟骨様組織を作製することに成功した（図10）^{14,15)}。得られた積層化軟骨シートは優れた組織修復・再生能、組織接着能を有しており、変形性膝関節症に対する根治治療の再生医療製品として大いに期待される。佐藤らは、この積層化軟骨細胞シートによる再生医療を早期に実現すべく、骨軟骨損傷治療を対象としたヒトへの臨床研究実施について2011年2月に東海大学内倫理委員会の承認、2011年10月には厚生科学審議会科学技術部会の承認を得て、現在までに4人の患者へ移植し、全例において良好な経過を得ている。

上述のように、変形性膝関節症の初期から中期に見られる軟骨部分欠損に関しては、従来有効な治療法がなく、積層化細胞シートからなる3次元複合体による新規治療法が確立されれば、軟骨の変性抑制効果、変形性膝関節症の進行遅延、防止が期待でき、まさに画期的な治療法となる。

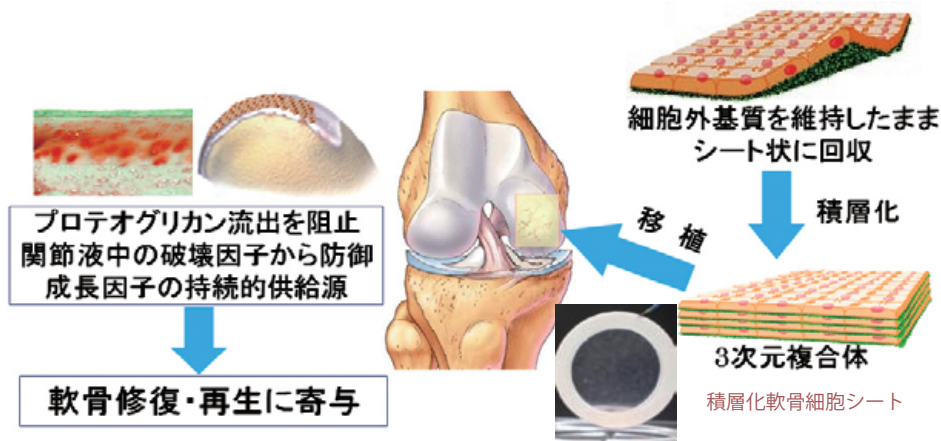


図10 軟骨再生細胞シートの臨床例

12) Hasegawa M., Yamato M. Kikuchi A., Okano T., Ishikawa I.; Tissue Engineering, 11, 469-478 (2005)

13) Iwata T., Yamato M., Tsuchioka H., et al.; Biomaterials, 30 (14), 2716-2723 (2009)

14) Kaneshiro N., Sato M., Ishihara M., Mitani G., Sakai H., Mochida J.; Biochemical and Biophysical Research Communications, 349, 723-731 (2006)

15) Ebihara G., Sato M., Yamato M., et al.; Biomaterials, 33, 3846-3851 (2012)

9. 今後の展開

これまでに、細胞シート工学による角膜、心臓、食道、歯根膜、軟骨再生の臨床研究成果を報告してきた。細胞シート工学は、現在、さらなる展開がなされており、東京慈恵医科大学と東京女子医科大学とで行われている耳腔再生医療が厚生科学審議会科学技術部会の承認を受けており、ヒトへの臨床研究が準備されつつある。また、東京女子医科大学では、肺における気漏や肝臓等の臓器からの出血を止める機能を有する細胞シートについて厚生科学審議会科学技術部会での承認を得るための申請を準備している。細胞シート工学は、さらに蛋白質、ホルモン、酵素などを産生、分泌している実質組織の再生を目指しており、肝臓機能の中心的な機能を担う肝実質細胞を含む細胞シート、膵臓機能の中心的な機能を担うβ細胞を含む細胞シートが調製され、現在、その機能を確認している。

一方で、細胞シート工学は単に細胞シートを重層化、積層化させるのではなく、厚い組織を構築させる技術も積極的に研究されている。東京女子医科大学 清水らは動静脈を備えた生体組織を支持体としその上へ細胞シートを積層化することで1mm厚の組織を生体外で構築することに成功し¹⁶⁾、さらにマイクロ流路を備えたコラーゲンを支持体とすることで同様な厚い組織を作製することに成功している¹⁷⁾。生体内の組織はさまざまな細胞が特定の3次元構造に並べられ、各組織の機能として発現させている。肝臓のような多くの機能を持つ臓器もその特定の組織の集合体である。細胞シート工学により、それらの組織を一つ一つ作製することで、最終的には臓器そのものを作製できるものと確信している。

細胞シート工学は、当初の数層の細胞シートから厚い組織へ、さらには実質組織の構築へ向けてさらなる研究が活発に進められている。細胞シート工学は、これまでの医薬品による治療とは異なり、疾患の根本治療を実現しうる世界で初めての技術と確信している。

10. 再生医療研究における特許法の制約

我々は、こうした細胞シート工学による再生医療技術の特許化を進めてきた。最後に、この特許化における幾つかの問題点をまとめたい。

再生医療とは失われた臓器や損傷、或いは機能が低下した臓器を再生する医療であり、患者を治療するためのものである。しかもその方法としては従来の医薬品のように経口、静注して治療する形ではなく、多くの場合、外科医が

体の一部を切開し特定の場所へ意図的に移植する形となる。特許法では特許法第二十九条第一項柱書において人間を手術、治療又は診断する方法を特許化することを認めていない。しかしながら現実には、同じ材料を用いて移植場所、移植手順などを変更させ、より良い移植法が開発され、すなわちこの行為そのものが再生医療技術に含まれており、移植法の違いによって多大な効果が見出されても特許化できない状況になっている。こうした問題を解決するために2003年より産業構造審議会(2003年)、内閣府知財戦略本部(2004年)、内閣官房知的財産戦略推進事務局(2008～2009年)と何度かにわたって審議されてきたが、結果として特許法条文は変わらず、特許庁内の審査基準が少しずつ変えられてきたに過ぎず、現在に至っている。

治療方法と同様に、最近では、たとえば、一度、生体の中に細胞を含む構造物を埋入し、特定の状態になるまで体の中に保持させ、最終的に得られたものを本来の臓器へ移植する方法、或いは移植するものの機能、強度を補完するため別の生体組織を併用する試みも数多く行われ、実際に多くの良好な成績が上げている。このような生体(ヒトに限る)を利用する発明も特許化することが認められていない。

また、生体にすでに存在している細胞や生体成分も特許としては新規性のないものとして認められていない。このことは、たとえばiPS細胞のような技術が開発されても、そのiPS細胞と、もともと生体内にあるES細胞とは同じような機能を持ち今の生物学上では区別がつかず、iPS細胞そのものでは特許化することができない。事実、京都大学ではiPS細胞へ誘導する「方法」でしか特許化できない事態となっている。

さらに、再生医療研究は、従来の医薬品開発と異なり、基本的に大学医学部が中心となって進められていることが特徴としてあげられる。これは再生医療という技術が医療そのものに直接、かかわっているためと考えている。大学が中心となって開発される以上、学会発表、論文投稿などによる研究の普及活動も重要視され、これまで企業が行ってきたような特許管理(特に特許出願)が必ずしも実行できなくなってきた。こうした課題を解決し、再生医療研究のさらなる発展をはかる上で、特許法三十条(発明の新規性の喪失の例外)の整備も必要になるものと考えている。

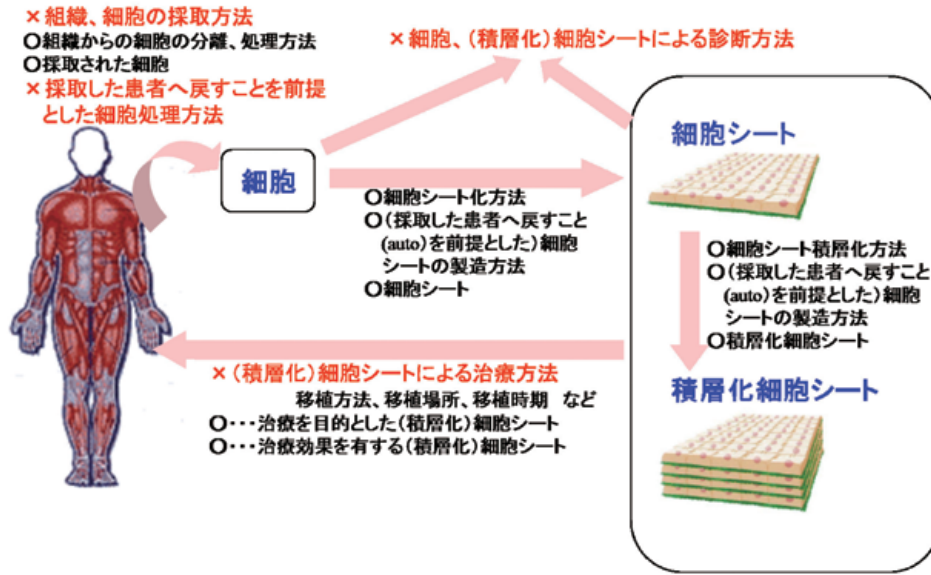
上述したように、現在の再生医療研究においては、現行の特許法では表現できない発明も数多く見出されてきている。今後、何人も平等に受けられる医療という立場は守りつつ、発明は発明として産業化の可能性があるものとして整備していく必要があるものと考えている。

16) Sakaguchi K., Shimizu T., Haraguchi S., et al.; Scientific Reports, 3, 1316 (2013)

17) Sekine H., Shimizu T., et al.; Nature Communications, 4, 1399 (2013)

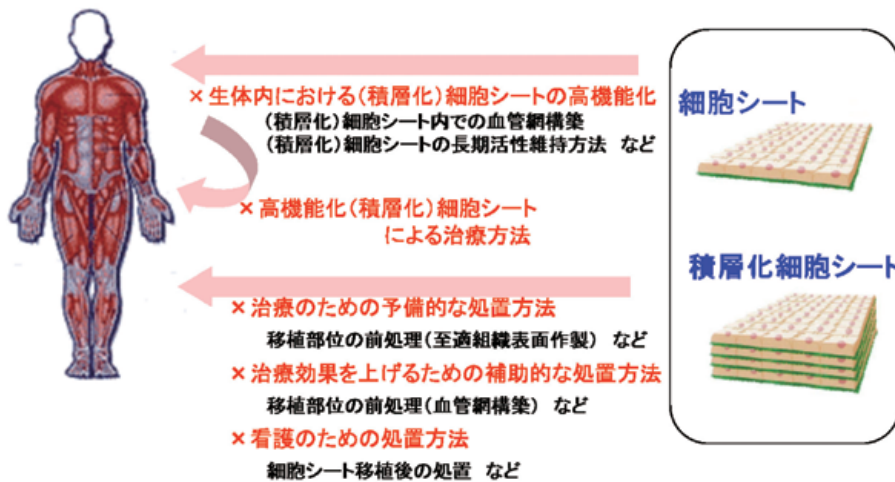
細胞シート工学 特許取得範囲1

○印:特許化可能な技術、 ×印:特許化できない技術



細胞シート工学 特許取得範囲2

○印:特許化可能な技術、 ×印:特許化できない技術



profile

坂井 秀昭 (さかい ひであき)

1983年 東京工業大学大学院 理工学研究科有機材料工学専攻修了
 1983年 花王株式会社入社
 2002年 株式会社セルシード入社

profile

岡野 光夫 (おかの てるお)

1979年 早稲田大学大学院 高分子化学博士課程修了(工学博士)
 1994年 東京女子医科大学 教授
 1984年 ユタ大学薬学部 併任教授
 2001年 東京女子医科大学 先端生命医学研究所 所長
 2004年 早稲田大学生命医療工学研究所 客員教授
 2012年 東京女子医科大学 副学長
 日本再生医療学会理事長、日本学会会議員