

第10回再生・細胞医療・遺伝子治療開発協議会

○日時：2024年4月4日（木）15時30分～17時30分

○場所：中央合同庁舎第8号館8階特別大会議室（WEB併用）

○出席者：

議長代行	中石 斉孝	内閣府 健康・医療戦略推進事務局長
構成員	釜井 宏行	文部科学省 研究振興局ライフサイエンス課長 (研究振興局長 代理)
	森光 敬子	厚生労働省 大臣官房危機管理・医務技術総括審議官
	佐野 圭吾	厚生労働省 医政局研究開発政策課再生医療等研究推進 室長 (医政局長 代理)
	下田 裕和	経済産業省 商務・サービスグループ生物化学産業課 課 長 (大臣官房商務・サービス審議官 代理)
	五十嵐 隆	国立研究開発法人日本医療研究開発機構 再生・細胞医 療・遺伝子治療プロジェクトプログラムディレクター 国立研究開発法人国立成育医療研究センター 理事長
	岩間 厚志	東京大学医科学研究所幹細胞治療研究センター 教授
	越智 光夫	広島大学 学長
	金田 安史	大阪大学 理事・副学長
	志鷹 義嗣	一般社団法人再生医療イノベーションフォーラム 代表 理事会長
	藤原 康弘	独立行政法人医薬品医療機器総合機構 理事長
	古江 美保	株式会社セルミック代表取締役
オブザーバー	笠貫 宏	内閣府 健康・医療戦略推進事務局健康・医療戦略参与
	永井 良三	内閣府 健康・医療戦略推進事務局健康・医療戦略参与
	三島 良直	国立研究開発法人日本医療研究開発機構 理事長
参考人	内山 進	大阪大学大学院工学研究科生物工学専攻 教授
	堅田 侑作	株式会社レストアビジョン 代表取締役社長CEO
	佐藤 俊朗	慶應義塾大学医学部医化学教室 教授
	森本 悟	慶應義塾大学再生医療リサーチセンター 特任准教授

○三木健康・医療戦略推進事務局参事官 皆様、お待たせいたしました。定刻となりましたので、ただいまから第10回「再生・細胞医療・遺伝子治療開発協議会」を開会いたします。

本日は、御多忙の中、御参集いただきましてありがとうございます。

事務局の内閣府健康・医療推進事務局の三木でございます。

初めに、今回から新たに構成員として御参画いただく先生を御紹介いたします。FIRMの会長の交代に伴い、畠構成員に代わって、FIRMの志鷹会長に構成員としてお力添えいただきます。志鷹構成員、どうぞよろしくお願ひいたします。

○志鷹構成員 よろしくお願ひします。

○三木健康・医療戦略推進事務局参事官 本日は、会場とオンライン併用での開催となっており、金田構成員にオンラインで御出席いただいております。

そして、議事（1）の関係で、内山進大阪大学大学院工学研究科生物工学専攻教授に御参加いただいております。また、堅田侑作株式会社レストアビジョン代表取締役社長CEO、佐藤俊朗慶應義塾大学医学部医化学教室教授、森本悟慶應義塾大学再生医療リサーチセンター特任准教授に御参加いただいております。

また、オブザーバーとして、笠貫参与、永井参与のほか、AMEDから三島理事長に御参加いただいております。永井参与はオンラインでの御参加です。

本日、松尾議長が他の公務と重なったため、欠席となっております。議長代理は、健康・医療戦略推進事務局長の中石です。

なお、本協議会は、記者の傍聴を認め、公開しております。本日配付の資料及び逐語ベースの議事概要を後日公開させていただきますので、よろしくお願ひいたします。

それでは、議事に入る前に、本日の資料の確認をさせていただきます。

本日の資料は、議事次第に記載しております資料1-1から1-5、資料2、参考資料1から5でございます。

オンラインで御参加の方におかれましては、事前にメールを送付しておりますので、御確認くださいようお願ひいたします。

不足等がありましたら、事務局へお知らせください。

オンライン会議の注意事項を4点申し上げます。

配信負荷を軽減するために、会議資料は紙に印刷いただくか、別のPCに移して御覧くださるようお願ひします。

カメラ・マイクはオフにして御参加ください。

御発言がある方は、挙手ボタンを押して、事務局からの指名をお待ちくださいますようお願いいたします。

御発言の際には、カメラ・マイクをオンにして、初めにお名前をおっしゃってください。

御協力、よろしくお願ひ申し上げます。

それでは、議事に入ります。

ここからは中石議長代理に議事進行をお願いいたします。どうぞよろしくお願ひします。

○中石健康・医療戦略推進事務局長 本日、議事進行を務めさせていただきます、内閣府健康・医療戦略推進事務局長の中石でございます。よろしくお願ひします。

それでは、早速、議事（１）に入りたいと思います。

本日は、再生・細胞医療・遺伝子治療の分野で御活躍の４人の先生から、それぞれの御専門領域における現状や課題、目指すべき方向性などを御紹介いただきます。そして、続いて、志鷹構成員より同じ観点にて産業界からの意見をいただきます。

質疑応答の時間は、５名の方からの御発表後にまとめて行いたいと思いますので、その際に御質問、御意見をいただきたいと思います。

それでは、最初に、内山先生、資料１－１についてお願いいたします。

○内山参考人 大阪大学の内山です。本日は、このような貴重な機会をいただきありがとうございます。

まず、資料の１枚目を見ていただきたいのですが、私の少しバックグラウンドとございますか、すみません。次のページをお願いします。

簡単な紹介をさせていただきますと、私は理学部で基礎的な研究者としての教育を受けまして、その後、薬学研究科で博士号をいただいています。その後、２年ほどバイオベンチャーに勤めた後に、現在の所属である大阪大学工学研究科の旧醗酵工学科にてバイオ医薬品の製剤、あるいは遺伝子治療用ベクターの製剤・分析を専門に行ってきました。

また、２００６年に私自身が製薬企業さん向けのコンサルティングと分析をサービスとして行うベンチャー企業を設立しまして、今まで継続して行っています。また、２０１８年度からはAMEDさんの事業で、特に経済産業省さんが主導されてきたベクター大量製造プロジェクトで品質分析の開発に取り組んできました。また、バイオ医薬品の知財鑑定も行ってきていますし、海外の局方であったり国内の局方の改訂について専門委員として加わっている経験もございます。

本日は、私からバイオ医薬品の製造と分析に関して、課題と解決方法について少し御紹介をさせていただきます。

まず、次のページをお願いします。

これは抗体医薬と遺伝子治療薬の特許出願からの状況分析ですが、これを見ていただきますと、こういったデータは意外とありそうで出ていないのですけれども、２０１０年ぐらいから日本に対する抗体医薬の出願はずっと増え続けています。これに対して、日本に住所のある出願人からの特許はほとんど増えていない、横ばいです。引き離されています。これが実は遺伝子治療でもほとんど同じ状況でして、ここ十数年、遺伝子治療の特許はほとんど日本からは出ず、海外から日本に出願されている状況です。

これはどういうことになっていきますかといいますと、日本は恐らく、このままでは遺伝子治療の買い手になってしまって、それに対抗し得るような技術がない。一方で、海外のメーカーさん、製薬企業さんからすると、まだ日本はマーケットとしてはちゃんと抑えておきたいという状況になってしまいます。しかしながら、遺伝子治療薬をどんどん買うといいますが、昨年度から今年に認可されているものは最高６億５０００万円の薬価が海外ではついていますので、そういうものをどんどん買うのもなかなか難しい状況にどんどん

なっていくと考えています。

次をお願いします。

私が取り組んできましたのは、主には今まではin vivo遺伝子治療用のアデノ随伴ウイルス、通称AAVベクターです。このAAVベクターは、60個のタンパク質が精緻に組み上がり、カプセルのようなものを構成していきまして、この中に治療用の遺伝子が搭載されています。このウイルスを患者さんの体内に打ち込むと、今まで治療法がなかったような難病も治療できるということが言われているわけです。

しかしながら、最近の私たちの研究から、この60個のタンパク質という中の構成もかなり、実はヘテロというか、不均一でありまして、この不均一性が活性に関係することも分かってきました。これは一つには、抗体などに比べますと、ウイルスベクターの分子量が30倍ぐらいあって大きいので、不均一性が出てくるのではないかと考えられています。

次をお願いします。

こういったAAVなのですけれども、どうやって製造するかといいますと、ヒトの細胞を使って製造していきます。私がAMEDさんのプロジェクトに加わった当時の認識、これは2017年頃からののですが、細胞にウイルスを作らせることは難しく、しかも大量製造法が確立していない。そのために、精製法も確立していない。それで、分析に関しては発展途上だというものでした。

私自身、プロジェクトの中で品質分析が担当でしたので、まず行いましたのは、3年ぐらいかけて世界最高レベルの分析法を確立しました。その上で、複数の海外ベンダーからAAVを購入しまして、クオリティを比較しました。そうしますと、意外というか、驚いたことに、最高でも純度が60~70%でありまして、平たく言うと汚いベクターが流通していることが分かりました。こうなりますと、創薬などの研究開発で安定した信頼のおけるデータを得ることも難しく、さらに臨床でリスクベーストアプローチで開発していくのもなかなか困難になってくると考えられました。

そこで私が行ってきた対策としましては、ここ3年ぐらいかけまして、非常に高品質の、通常は純度が95%程度のものを安定に供給できるような体制、いわゆる少量で多品種のAAVを作れる体制をつくりまして、これを創薬シーズをお持ちの先生方に配付しながら、さらに少量で安定に製造できるプロセスを開発してきました。

次をお願いします。

これが現在、私が認識している遺伝子治療薬の開発の全体の流れと課題です。遺伝子治療薬は実は抗体と非常に似ていまして、創薬のシーズの段階では非常にたくさんの候補があります。この候補が臨床を経ていく中で安全性や有効性が分かかっていって、さらに製造されていくにつれて、作りにくいもの、作りやすいものが自然に選ばれていって治療につながっていくわけなのですけれども、大抵の場合、品質よりも薬効、つまりシーズの薬理効果に重点が置かれ選ばれてきてしまいまして、製造は後回しになることが通常でした。

私たちは、これでは多分成功しないだろうと考え、開発の初期、すなわち、創薬の段階

から製造や品質管理性を考慮する形で開発を進めることが重要だと考え、進めてきました。そうしますと、安定に創薬の段階から少量で物を作りながら、そして、進むにつれて創薬性だけではなくて、すなわち、薬理だけではなくて製造性も考えながら非常にいいベクターを選んでいけば製造のところで苦労することが非常に少ないということで現在は進めております。

しかしながら、まだ課題がございます。

次をお願いします。

それは、この製造及び分析の部分です。ほとんどが外国製の装置でやっている、外国製の消耗品でやっているということです。これは外国製の細胞から始まって、全てが外国製と言っていると思います。

こうなりますと何が起こるかといいますと、なかなかインフラや装置に関するノウハウが日本には蓄積されません。さらに、近年の円安で装置とかインフラの値段が大体1.5倍から倍になっております。これを日本でずっと続けていくと、恐らく創薬シーズもなかなかつくっていけなくなっていくって、だんだん苦しくなっていくって、離されていくだろうと考えています。さらに、日本には本来、非常に優秀な分析装置のメーカーさんや化学メーカーさんはあるのですが、日本でそもそもベクターが製造されていないとそういったメーカーさんが異業種に参加するのがなかなか難しいという状況を生んでしまいます。

次をお願いします。

結局、現在、私たちができる現実的な解としましては、高品質で少量なものを安定に作っていくことを外国製の装置でやりながら、少しずつ国産品に置き換えていく。細胞を置き換える、消耗品を置き換えることをやっていくことが戦略となります。

次をお願いします。

こういったことをやろうとしますと、実は非常に一つ考え方を大きく変えなければいけないことがあります。すなわち、バイオテクノロジーで物を作ることにしましては、依然として日本は専門性が高い「職人」が「経験」に基づいて、微調整しながら作る。いわゆるすり合わせ型のアーキテクチャーの製造を感覚的にやっているところが非常に強いです。これですとなかなか実は難しいです。

私が進めていますのは、基礎知識を持つ「技術者」が「数値・規格」に基づき、組み合わせでものづくりをしていく。いわゆるモジュラー型です。これはちょうどパソコンなどの通信規格が、例えばUSBを、規格設定をちゃんとすれば、そのUSBに適合するものを開発するメーカーさんであれば、どんなメーカーさんでもそこに新規参入できて、そこで開発できればその部分だけ置き換えていけるという、いわゆるモジュラー型の製造が一つ必要になる。これをバイオテクノロジーできちんとやらない限りは、国産品に置き換えるのはなかなか難しいと考えています。

次をお願いします。

こういったモジュラー型をもし達成することができますと、さらにもう一つ重要となっ

てくるのはいわゆるエコシステムをつくることでして、創薬から製造、治験、そして、それを支えるいわゆる投資に関して一体化して進めていくわけですけれども、この拠点がきちんと日本にあること、そして、この拠点に対してはこれを推進して、きちんと交通整理できるところが必要だと考えています。こういうエコシステムがあって、モジュラー型がありますと、いわゆるオープンイノベーションが進んでいきます。

次をお願いします。

すみません。もう一度戻っていただけますでしょうか。

オープンイノベーションなのですけれども、皆さん、言葉としてはよく御存じだと思うのですが、オープンイノベーションの非常に大事だと私が考えているのは、1対1で何か生み出しましょうではなくて、ある場があって、その中で参加しているプレイヤーたちが戦略的に妥協することが非常に大事という点です。妥協して、セカンドベストを模索して、そのセカンドベストで、その場というか、分野全体のベネフィットを最大化することが非常に大事です。これをやるために、実はモジュラー型が非常に相性がよくて、エコシステムがあれば恐らく、これはきちんと皆さんが意識をきちんと改革していけばできるのではないかと考えています。

次をお願いします。

以上をまとめますと、製造と分析と創薬と臨床が一体となった遺伝子治療の推進が必要でして、この場合、モジュラー型できちんと製造して行って、開発の初期から製造や品質の分析をきちんと考慮しながら進めていく。これをきちんと病院でのMDの先生方につないで治験で成功させていくのが一つの方策だと考えています。

重要なのは、ウイルスベクターは遺伝性疾患だけではなくて、がんやほかの治療法にも使われていく、いわゆるプラットフォームになっていくものですので、遺伝子治療のウイルスベクターの製造と品質分析を国内できちんと拠点をつくってできるようにすることが非常に重要だと考えています。

以上になります。御清聴ありがとうございます。

○中石健康・医療戦略推進事務局長 ありがとうございます。

続きまして、堅田先生より御発表をお願いいたしたいと思います。

○堅田参考人 よろしくをお願いします。株式会社レストアビジョン代表取締役の堅田侑作と申します。

次のスライドをお願いします。

私のバックグラウンドとしましては眼科医でありまして、現在も慶應大学病院で網膜の難病の外来を担当させていただいておりまして、そこにいらっしゃるような難治性の疾患の患者さんに対する視覚再生の遺伝子治療薬の開発を行っております。

もともと、2015年の段階から私は基礎研究を始めました。日本には世界的に有名な光センサーのエンジニアリングの研究者の方がたくさんいらっしゃって、非常に発展している分野です。その光センサーの技術を使って視覚再生の遺伝子治療薬を開発しようという

ころで研究を進めてまいりました。2019年から、当時、私のボスであった坪田一男教授が、遺伝子治療薬の分野はちゃんとベンチャーをつくってやらないと、モノにならないからというところで立ち上げたベンチャーになっておりまして、そちらで大学と並行して開発を進めているというところなんです。

なので、私の経験は本当に局所的なところではあるのですが、この網膜の、いわゆる眼科のイノベーション分野に関しては経験・知識があります。一般化して御参考になる部分があるのではないかと考えておりますので、本日お伝えできればと思います。

次のスライドをお願いします。

我々がやっているのは何かというと、先ほど内山先生が紹介されたようなアデノ随伴ウイルスベクターという遺伝子治療のプラットフォームを使って、独自の光センサーを眼の中に入れることによって視覚再生するという技術になっております。こちらは網膜の治療という形になっております。

次のスライドをお願いします。

網膜の分野が眼科の中だと、いまだに治療法がない病気が集中している分野になっておりまして、ここに対して、今、いろいろなイノベーションが起きております。

次のスライドをお願いします。

実際に市場規模としても、現段階におきましても網膜の部分が眼科の世界のマーケットの全体の35%という非常に大きなパイを占める分野になっておりまして、かつ成長性という観点でもトップです。

次のスライドをお願いします。

こちらはベンチャーの新規パイプライン数を示した年度ごとのグラフになるのですが、この青の部分が網膜の創薬分野になっておりまして、ここがどんどん伸びていて、首位を占めています。2023年においても、上半期だけでもこの量という形になっており、年々、パイプライン数もどんどん伸びている領域になっております。これに続いて、デジタルとかAIが追随しているという状況が眼科の市場の概要感になっております。

次のスライドをお願いします。

このイノベーションはどこから始まったのかというところなのですが、皆さん御存じのとおり、抗体医薬品開発から始まっているところになっております。

具体的に疾患名で言うと、加齢黄斑変性という眼科の難治性疾患に対して、当時治療法がなかったのが、2004年にRNAアプタマー製剤から始まって、次々と抗体医薬品が承認を得、現在、市場にはFDA承認下で7剤出ておりすべて海外製です。現在、日本の眼科の総医療費は1兆円ですが、その10%、1000億円以上がこの抗VEGFと呼ばれる薬の薬剤費だけで使われているという現状になっておりまして、一番売れている製剤のアイリーアは参天が販売しておりますが、もともとのものはリジェネロン社で開発されております。

この製品はグローバルの売上げは、年間で1兆円、市場全体で2兆円を超える規模の売上げを誇っています。製剤のライセンス料が大体3~4割、非常に大きな売上げベースの

ライセンス料がかかっておりまして、それがそのまま海外のライセンス元に流れていっている、つまり外貨がどんどん流出していっているという状態になっております。

次のスライドをお願いします。

今になって、バイオシミラーが国内の製薬企業さんからも出ていくような形になっておりまして、抗体製剤の開発はひと段落ついたところで、今度はそのヒト・モノ・カネがこの遺伝子治療領域に移行してきております。

具体的に言うと、この抗体医薬品開発に関わられた米国の先生、そして、その病院のシステム・スタッフなどがそのまま遺伝子治療に流入してきておりまして、かつ先ほど内山先生がおっしゃったモノ・製造の部分、特にこの製造の部分は日本が非常にクリティカルな遅れを生じていると思っております、なぜなら遺伝子治療薬の製造は抗体製剤のノウハウがベースになっているからです。

そして、資金面でも、これまで眼科薬は儲からない世界だったのですが、この抗体医薬品の成功体験から、眼科は儲かる、と多くの海外投資家が集まってきていて、それらが集まって、現在、エコシステムが形成されております。眼科の国際学会の裏ではこのコミュニティのカンファレンスが行われております。例えばこちらのカニンガム先生はもともとMDで、ベンチャーキャピタル出身で、抗体医薬品で成功を収めたのちステークホルダーを集めてカンファレンスを立ち上げ、学会よりもハイレベルなディスカッション、そしていかに、どうやって、この医薬品開発を進めていくのかというところをFDAや患者会を巻き込んで進められています。

そして、その中核を担っているのが患者会になるのですが、日本の患者会さんは当事者の方とアカデミアの先生で構成されている形にはなるのですが、米国はこの抗体医薬品で成功された開発経験者・経営者の方々がそのままトップマネジメントに入っておりまして、患者会といいながら製薬会社の活動をされていらっしゃる。

具体的には、遺伝子検査を無料で配って、遺伝子データを集めて、それを基に資金を集めて、研究を進め、さらにベンチャーファンドを立ち上げて、研究をベンチャーに橋渡しします。特に製薬会社さんが手を放すような採算の厳しいシーズに関しても、最近、自分たちで患者会がベンチャーをつくって、基礎から臨床までシームレスに創薬のパイプラインに乗せていくというシステムが出来上がっているという状態になっています。

次のスライドをお願いします。

その結果、アメリカの初のin vivoの遺伝子治療が眼科で2017年に初めて承認されたという形になりました。特に臨床分野において、視力以外の検査方法で承認を取る手段がないのが再生医療開発の課題になっております。そこも患者会がサポートして、迷路の検査方法を開発し、網膜感度の上昇で承認を得ることができたのは非常に大きな事例になっております。

もともと、米国のナンバーワンの小児病院であるフィラデルフィア小児病院が基礎研究を行っており、そこのトップがベンチャーを立ち上げることを決定し、30代の若い経営者



を連れてきて、そこに約70億円超の投資を小児病院が行ってベンチャーを興しました。それが薬を作って上場し、約5000億円で大手のロッシュが買収することで、病院は大儲けしそれが次の研究費に。日本では1億円の治療としてちょうど去年承認され、売り上げの約25%が知財のライセンスとしてフィラデルフィア小児病院に流れていくというエコシステムが出来上がっているという形になっております。

次のスライドをお願いします。

実際、今、こういった成功経験が欧米では積み重なり、あちらでは非常に投資環境がよくなっております。

例えば、我々との比較で申し上げますと、私たちは治験に入る前の段階で、約20億円の資金調達を行うことができました。日本では有数の資金調達額と自負しておりますが、米国の競合の同ステージの企業は100~150億円を調達しており、文字通り1桁違う環境になっているという現状になっています。

なので、このままだと国内ベンチャーはグローバル開発ができないような状態になっていたのですが

次のスライドをお願いします。

AMEDからベンチャーエコシステム強化学業という、これまでにない規模の補助金を創設していただいたお陰で、現在革新的創薬は大学発ベンチャーの国際的な闘いになっているのですが、お陰様で何とか闘えているという状況になっています。

次のスライドをお願いします。

お時間も限られておりますので、簡単に現状と課題を列挙しておりますけれども、やはりこの中で一番、私としてはキーになっていると考えるのは、知財の収益化の成功経験というところです。アカデミアの知財をいかにしてグローバルで収益化するかという成功体験がないところが一番のボトルネックになっていると考えており、その周辺課題を他に挙げさせていただいております。

次のスライドをお願いします。

そのための対応案という形で、本当に政府の方々とかお話しさせていただくと、現状をよく理解されていて、できる限りの対策を打たれているのが現状かなというふうには考えております。やはり一番大事なのは、成功例を出す、アカデミア知財をグローバルで収益化するようなモデルケースが出てくるところになっておりますので、そこを何とか我々としても担いたいなという思いで現在開発を進めております。今後この再生医療分野では、その成功例がでるまでの引き続きの御支援が本当に国の発展につながるかと考えておりますので、引き続き、よろしく願いいたします。

以上になります。

○中石健康・医療戦略推進事務局長 ありがとうございます。

続きまして、佐藤先生より御発表をお願いいたします。

○佐藤参考人 慶應義塾大学医学部医化学の佐藤俊朗と申します。

私、この会の趣旨があまりよく分かっていなくて、非常に簡素なスライドで恐縮なのですが、一応、私は消化器内科を20年ぐらいうりつつ、基礎研究もやっています、6～7年前から基礎に専念して研究をやっております。

それで、10年以上前になりますけれども、私はオランダに留学していたときにオルガノイド技術を開発しております。これは一応、スライドで「研究のあゆみ」と書いてあるのですが、見にくくて恐縮なのですが、まず、理研の笹井先生、永樂先生が網膜や脳のオルガノイドをiPSあるいはES細胞から開発しまして、非常に大きなブレイクスルーを起こしました。私は、オランダのときですが、組織の幹細胞、ES細胞とかiPS細胞ではなくて、我々の体に存在する、このときはマウスですけれども、腸の幹細胞からオルガノイドを作る技術をつくり出しまして、今、大体、大きくオルガノイド技術は2つに分けられて、ES細胞、iPS細胞由来のオルガノイド、または組織幹細胞のオルガノイドということで、私は組織幹細胞由来のオルガノイド等の開発を携わっております。

その後、iPS細胞、ES細胞から多くの日本人が中心的な役割を果たしてございまして、橋野先生は海外在住ですけれども、日本の武部先生や高里先生、西中村先生。これは腎臓とか肝臓のオルガノイドを作り出しております。ただ、ここら辺は10年以上前ぐらいになってきて、やや、今、日本のサイエンスのプレゼンスの低下が危ぶまれていますが、この人たちが活躍しているけれども、若手があまり台頭してきていないところに危機感を持っていますし、ポテンシャルはあると思いますので、ぜひこうした基礎研究に力を入れていただきたいと考えております。

次をお願いします。

それで簡単に、今、ES細胞、iPS細胞と組織幹細胞由来オルガノイドという説明をしましたが、実はもう少し最近では細分化されてきていて、大体、受精卵から胎児、さらには成体の組織まで、全ライフステージをまたいだオルガノイド研究という形で進展してございまして、一番右に示すのが組織幹細胞由来のオルガノイド、私たちがやっている技術で、あらゆる組織の幹細胞を自己複製させてオルガノイドを作り出す、増殖させる。こういったことはちょっと前まで実は簡単そうではできなかった、ヒトの組織をエクспанションして、増幅させて、培養する技術になります。

もう一つは、iPS細胞、ES細胞から組織の器官形成、臓器の形成を模倣するような形で臓器を作ることになります。最近台頭してきているのが一番左に示すGastruloidあるいはEmbryoidというモデルで、受精卵からかなり初期の発生を模倣しているような、これは、ヒトの受精卵の研究は非常に難しいので、こうした非常に初期の発生をこうしたヒトのEmbryoidモデルあるいはGastruloidモデルで使って理解をしていこうという動きがここ何年か進んでおります。

次をお願いします。

そうはいつても、これは全部違いそうに見えるのですが、基本コンセプトは同じで、ある任意のターゲットにしている組織、例えば一番右に示す腸であると、緑色で示し

た幹細胞の周りにどういふ、ニッチ因子というのですが、いろいろな増殖因子や分化抑制因子があるかを見つけて、それをお皿の中で再構築することによって同じような組織を作り出すということになります。

同じように、例えば臓器、胎児のときの肝臓は心臓に近い場所にあつて、心臓が出すいろいろな因子が肝臓の分化を誘導するわけですが、こうした因子を取り出して、ES細胞などから肝臓を作り出す。また、初期の発生に関しても、非常にこういった胚組織の一番最外層と内側のインタラクションというものを模倣することによって複雑な胚を作り出すということになります。つまるところ、周辺の環境因子をよく理解することによってあらゆる組織を体外で作ろうという技術となります。

次のスライドをお願いします。

それで、基本的にはオルガノイドは基礎医学兼生物学研究と思われまふけれども、様々な方面に応用研究がされておまして、例えば私はがんの研究もやっていますのですが、患者さんからがんのオルガノイドを取り出して、どういった薬が効くかといった個別化医療。これは既に世界各国でかなり始まっております。

また、製薬会社がオルガノイドを使って様々な創薬スクリーニングをする、あるいは希少疾患研究になりますけれども、レアな遺伝病などはオルガノイドを遺伝子改変することによって作り出す。さらには、線維性嚢胞症という病気が、非常に希少疾患があるのですが、日本では非常にまれですが、そうした患者さんから、大腸からオルガノイドを取ってきて、その薬が効くかどうかスクリーニングをして、その効いた薬を投与する。これは既に欧米で行われている研究になります。多分、恐らくこのトピックが一番、ここにレバントなのかと思つて再生医療も入れました。

次のスライドをお願いします。

再生医療に関しては、先ほど言いましたように、iPS細胞、ES細胞のような多能性幹細胞由来のオルガノイドと、組織幹細胞由来のオルガノイドの2つをソースとした方法論が考えられておまして、それぞれ長所と短所があるわけでありまふ。iPS細胞、ES細胞由来のオルガノイドに関しては、理論上はあらゆる組織に応用可能、全ての組織を作り出せるはずだということになっています。一方で、いまだ、あらゆる組織、このiPS細胞、ES細胞由来オルガノイドは胎児レベルの成熟度しかできておりません。これをin vitroでアダルトレベルまで成熟させられることへのブレークスルーがいまだ待たれている状態になります。

また、右に示す組織の幹細胞由来オルガノイドに関しては、既にアダルト、成体組織から取ってきていますので、成熟度は問題ないです。ただ、例えば心臓とか脳とか、そうした樹立困難な組織があることや、また、一部の組織に関してはまだオルガノイド技術がそもそも開発されていないという課題があります。

それぞれ、既にある程度の臨床応用がされておまして、iPS細胞、ES細胞に関しては非常に日本が先を行つておまして、高橋政代先生や西田先生の網膜や角膜の移植。それをはじめ、いろいろな分野で応用されておまふ。成体組織幹細胞オルガノイドに関しては、

東京医科歯科大学の渡辺守先生たちが炎症性腸疾患に対する大腸のオルガノイドの移植、ファースト・イン・マンを2年前に行われて、同じような時期にオランダで口腔乾燥症に対して唾液腺オルガノイドの移植がされております。いずれにせよ、まだPhase Iであったり、本当に生着をしてどこまで治療効果があるか、また、産業化といった問題は今後取り組まなければいけない課題なのかなと考えています。

次をお願いします。

ただ、そうは言いましても、私は消化器内科医をずっとやっておりましたので、こうしたお皿の中で作ったオルガノイドないしは細胞をそのまま移植して、果たしてそれがきちんとワークするののかというのは、皮膚とか角膜とか非常にシンプルなものであれば大丈夫。実際、骨髄移植などは既に昔から臨床で行われているわけなのですが、一方で、非常に複雑な臓器になるとかなりチャレンジングではないかなと考えています。

これはなぜかと申し上げますと、一つ一つの臓器は血管や神経、リンパ管といったものの複雑な支配を受けておまして、神経や血管をそれぞれつないでいくことが非常にチャレンジングであることと、あと、大きな臓器になってくると、どうしても培養皿で、血管のないような状況で大きな組織・臓器を作り出すことは現行の技術ではまだまだ難しいこととなります。

そこで、一つの例として短腸症候群というものがありまして、これは医原性に腸を取り出し大量切除したために吸収面積が減少して栄養が十分吸収できない病気で、小腸移植が唯一の根本的な治療になっていて、ただ、拒絶反応が強いために、ほとんどの方が拒絶反応で、結局、10年生存率が非常に低いということになります。このため、日本でも大体40例ぐらいしか移植が行われていないということで、何とかそういったオルガノイドのような患者さん組織を使った再生治療が非常に望まれている病気になります。

こういったものに対して、何か臓器を作って、腸の代わりになるものを移植しようと思える方もいるのですが、僕らから考えると、それはばかを言うな、そんなものはできるわけがないだろうと単純に思ってしまうわけです。そうは言っても、困っている患者さんがいますので、何とかいいコンセプトをつくりたいと思って研究をしたわけです。

次のスライドをお願いします。

それで、これが大体、小腸は、今、スライドに示すように、非常に短くなっているわけですが、これを、人間は5mから7mぐらい小腸があるわけですが、大体30cmとか40cmあれば何とかなる。もちろん、制限はありますけれども、何とかなるということで、例えば60cmから40cmになったら急に発症するわけですが、右に示しますように、アコーディオンみたいに伸ばして、姑息的な手術をして何とか生き長らえる。こういったことをやっているのです、何十cmかの腸が延長されれば生命予後は改善することが分かっています。

次のスライドをお願いします。

我々は、短腸症候群の場合、大腸が大体、ちゃんともっていることに着目して、大腸を小腸、大腸は1mぐらいあるわけですが、その30~40cmを小腸にすれば助けること

ができるのではないかと考えました。これは、大腸と小腸は同じような神経、リンパ管、あるいは血管の支配を受けていますので、そうした問題を回避しつつ、上皮だけを置換するアプローチを考えています。

次のスライドをお願いします。

それで、左のところですけれども、大腸の上皮を剥いで、代わりに小腸から作ったオルガノイドを移植する。すみません。これは人間の絵が描いてありますが、実際やったのはラットなわけですけれども、そうした大腸から小腸にした臓器を体の中で入れ替えることによって小腸にする。

次のスライドをお願いします。

これが最後です。すみません。

そうしたことによって、一応、ラットのモデルではありますけれども、その栄養の吸収などを改善する、あるいは生命予後を改善する。こうしたことに成功して、今、ブタなどで取り組んでおります。

こうしたことから、非常に短絡的に今ある技術をすぐに無理やり応用することはできないのかもしれないのですけれども、非常に効果をもってきちんと示すことはかなり厳しいと私は考えておまして、依然として、より基本的な要素になる技術開発、例えばいろいろな間質と上皮のインタラクションとか、血管系とかリンパ系、あるいは神経系。こうしたものとのインタラクション。こうした技術はまだまだ発展途上でありますので、こうした部分の研究、さらにはオルガノイドの技術自体の、より生体に近いものに分化させたり機能分化させるような技術開発がまだかなり必要だと思っていますので、ぜひ基礎研究に力を入れて、また、そういったところがきちんとやらないと、今後、産業化をしていくときのシーズとか、そういったものの弾がなくなってしまうって、自転車操業みたいに、今ある、すぐ使える技術を、少し品を変え、しのいでいく非常に苦しい状態になってしまうリスクもあるのではないかなと思います。

ここの、今日は腸を例に取り直しましたけれども、全般的にそういった再生医学あるいは幹細胞研究全体的にそういった、さっき最初に示したオルガノイドの開発に携わった人たちも、恐らくこういった幹細胞研究が非常に盛んでサポートされたからというよりは、その前、まだあまり着目されていないときに研究していたところで目を当てたということになりますので、やはりそういった基礎研究に注視・注力していた意識も大事ではないかということで、私からの提言とさせていただきます。

ありがとうございます。

○中石健康・医療戦略推進事務局長 ありがとうございます。

続きまして、森本先生より御発表をお願いいたします。

○森本参考人 では、よろしくをお願いいたします。慶應義塾大学再生医療リサーチセンターの森本と申します。

私は神経内科医で、今月からこの所属になりました。先月まで十数年間、慶應義塾大学

生理学教室の岡野栄之の下でiPS細胞を使った疾患研究を続けて参りました。

もともと神経内科になって、プラス神経病理を学び、ヒトの試料を使いながら研究をすることを長年やってきて、目の前の患者と向き合っ、どういったことを解決すれば患者を治療できるかを常々考えながら研究してきているというのが私のバックグラウンドになります。

では、次をお願いします。

本日ですが、私のテーマとして遺伝子治療に関する話題を少しお話しさせていただきます。

次をお願いします。

まず、広義の遺伝子治療とは何かというところで少しだけ触れさせていただきます。

次をお願いします。

遺伝子治療といいますと一般的にDNAの治療になりますが、DNAのみならずRNAの治療もターゲットとなります。補充あるいは付加・編集する治療法を遺伝子治療といいます。治療に関しては、in vivoで遺伝子治療を行う、あるいはex vivoで遺伝子治療を行うところが方法論としてありますが、これまでに幾つか実例がございまして、例えば毒性を持つタンパク質を産生するDNA/RNAを抑制する治療法。これは、例えばALSに対するASOであるTofersenが最近承認されたことは記憶に新しいと思います。

2番目は、異常なDNA/RNAを編集することによって正常化するというもので、これはCRISPRを使ったような編集治療で、つい最近、ようやく実用化例として、これはあくまでex vivoですけれども、鎌状赤血球症に対する治療として欧米で認可されました。

3つ目は、DNA/RNAを細胞に導入することで、不足したタンパク質を補うという方法があって、これは例えば神経難病であるSMAに対するAAV9を用いた強制発現が承認されていることは皆様御存じのことかなと思います。

次をお願いいたします。

このDNA/RNA編集治療の起源は古く、Zink-fingerを用いてゲノム編集をすることは1985年から提唱されており、2015年からエピゲノム治療、あるいはRNA編集治療に至っては2017年から出てきたところですが、DNA治療に関する歴史は非常に長く、40年ぐらいたってようやくex vivoの治療がかなうことになり、さらに5～6年前にようやくRNA編集という治療の概念が出てきました。

次をお願いします。

DNA編集治療やその治験の課題ですけれども、世界の開発動向に関しましては、ex vivoでのDNA編集治療がようやく昨年承認されたのが現状で、さらに遺伝子治療はいろいろな問題点があり、最近CRISPR2.0世代等、ゲノムに傷をつけないで編集するような方法や、あるいは短い領域だけではなくて広い領域を遺伝子治療するなど、そういったことが新しい世代として開発が進められてきています。

技術的課題といたしましては、やはりオフターゲットの変異リスクとか、染色体の切断

に伴うような意図しない挿入リスクとか、あるいは導入・修復効率が低い。そして、治療としてコンストラクトを送達するため、サイズの問題も重要です。

また、制度的な課題としては、やはりカルタヘナ法の問題が依然としてありまして、知財についても欧米に後れを取っているのが日本の現状かと思えます。あるいは私自身も医師主導治験を実施してきた経緯がございますので、アカデミアにおける医師主導治験の実施に関する非常に多くのハードルが未だにあり、支援体制が必要であるということ。そして、資金に関する問題は依然としてございます。

次をお願いいたします。

そういった遺伝子治療の、本邦での現状あるいは世界的な現状の下に、私たちはRNA編集治療に着目しております。

次をお願いします。

RNA編集技術は、CRISPRを使ってDNAを編集するおと似たようなものですが、RNA編集は特に、ここに書いていますA-to-I RNA編集が主で、アデノシンからイノシンへとmRNAを置換するような酵素があって、それをADARといますが、それを用いてmRNAを修復したり編集するところがこのRNA編集技術になります。

下の括弧に書いていますが、CRISPR-Cas9を使ったゲノム編集はDNAの塩基配列を改変してしまう機構であるのに対して、このCRISPR-Cas13という新しいRNA編集のシステムに関しては、mRNAの塩基を編集するというので、一過性の改変でリスクが低く、そして、免疫原性やオフターゲットのリスクも低いと言われています。また、非常に重要なのは、PAM配列が不要のために、編集するターゲットがいろいろ選べ、配列に依存しない編集が可能というところです。

次をお願いします。

これは、本邦における私たちの共同研究の一つを紹介します。こちらは東大の濡木先生らが開発された技術ですが、RNA編集技術の進歩で、このCas13btというRNA編集酵素をさらに改良して、さらに小型化して送達しやすくするようなコンストラクトをつくられました。送達面でのアドバンテージとともに、編集効率も上げたということで、こういった技術が本邦初として、今まさに出てきているのが非常に重要なことです。

もう一つ、やはりRNA編集や治療を評価することに関して、私はiPS細胞を主に使用しております。そういった中で一つ、これはALSがターゲットですが、孤発性疾患を標的としたRNA編集治療薬もこれから開発ができてくると考えております。孤発性疾患について、これまで動物モデルがいろいろと使われてきたわけですが、やはり遺伝子の異常が分かっている孤発性疾患に対してはどうしても動物モデルの作製は難しい現状がございましたので、ヒトiPS細胞を用いて患者さんから直接モデルを作ることによって孤発性疾患もモデル化できることを我々は提唱しています。

次をお願いします。

これまで孤発性疾患の真のモデル化が難しかった現状で、孤発性患者さんの全ゲノム情

報を全部持った細胞を使うことによって孤発性疾患をモデル化することが可能になったと考えております。さらにその表現型がどういうものかも、実際の患者さんの表現型が臨床情報として得られるわけですので、それと細胞の表現型を突き合わせることができる、あるいは全ゲノム情報と突き合わせることができる。そういったものはこのiPS細胞モデルにしか出来ず、このモデルを使って病態解明あるいはRNA編集治療の薬剤評価を行うことができると考えております。

これは一例ですが、私が治験分担医師として実際に実施した医師主導治験についてお示しします。iPS細胞を用いて見つけてきたロピニロールというお薬をin vitroで細胞にかけてみると、運動ニューロンが良くなるということで、ロピニロールを用いて治験を実施しました。その際に、実際の患者さんから作製したiPS細胞から運動ニューロンを作り、それに対してロピニロールという薬をかけます。そうすると、表現型がよくなった群とあまりよくならなかった群に分かれました。では実際、その薬を治験で投与した患者さんの臨床改善性も一緒にデータとして並べてみますと、in vitroで改善した群が実際の患者さんも薬による効きがよかったのがここで示したいところで、これはすなわち、iPS細胞が患者さん自身の臨床表現型を代替する、反映することを我々は世界で初めて示したということになります。

次をお願いします。

こういったモデルは、我々、本邦の重要な強みだと思っております。このRNA編集治療開発の世界的動向について、2019年からRNA編集治療を実際の治療法として上市しようという動きは各国で進んでおり、5年程たちますが、つい最近ではLillyもそうですし、あるいは2023年には初めての $\alpha 1$ アンチトリプシン欠損症に対するRNA編集治療としての臨床試験実施が申請されて、さらにそれが認められて臨床試験が開始されるのがまさに現状です。今まさに待ったなしの状況がここにあるわけですので、RNA編集治療もDNA編集治療と並んで苛烈を極める領域になってきていると考えております。

では、次をお願いします。

ここから具体的なRNA編集治療の例になりますけれども、一つのmRNAの塩基を置換する治療法はBase editingと言われております。これが一番、今のところ臨床に近い状況になっており、先ほどの $\alpha 1$ アンチトリプシン欠損症に対する、ADARに似たような機能を持つような核酸を作ることによってmRNAを編集して、この酵素の発現を元に戻すという治療法になります。既に英国とオーストラリアで臨床試験は始まっております。

次をお願いします。

一塩基の次は、やはり病気によっては一塩基だけではなくて、非常に広範な変異が入った疾患もございます。そういったものに関してはエクソン単位でござり変えてしまうこともRNA編集ではできることになります。例えばこれはスタルガルト病という眼の病気になりますが、こういったものでは既にエクソンを元に戻すというRNA編集治療も実際、FDAが承認して、アメリカでは臨床試験が行われるという段階に来ています。



次をお願いします。

最後に3番目、これも非常に面白いのですが、Trans-splicing Ribozymeというものです。これは何かといいますと、主にがんに対する治療法になってきますが、がんが持つようなテロメラーゼの逆転写酵素をRNA編集で潰すのみならず、そこに対してmRNAを自己切断するような配列があるわけです。このRibozymeで自己切断した上に、自身を障害するようなメッセンジャー配列を挿入することによってがん細胞を死滅させる。そういったTrans-splicingという機構を利用したRNA編集の方策もあります。

次をお願いします。

現在、RNA編集治療は世界的には待ったなしの状況で進んでおります。さらに日本では、ALSを対象としてRNA編集酵素であるADAR2を強制発現する治験が、自治医大で既に始まっています。

そして、本邦の課題としましては、これは以前の当協議会で藤堂先生方がおっしゃられていたことがいまだに非常に重要だと私は思っています。つまり、基礎研究とTRの専門家の育成も、基礎研究とTRを両方行うことによってその橋渡しがうまく行える人材が非常に重要だと思っておりますし、拠点の作成も必要だと思います。

規制と制度に関しては、いまだにやはり再生医療等製品の臨床研究に関して、不合理があると思っておりますので、ここを統一することによって、より迅速に臨床試験に持っていくことができるかと思っております。

あとは、臨床試験をするにしても、本当にAMEDからサポートをいろいろといただいていると思うのですが、それでもやはりまだ臨床試験を行う上での資金が足りないところもございまして、パートナー企業探索の場をより醸成していただけるとありがたいと思っております。

最近、AMEDから伴走支援課題を提供していただき、基礎開発の時点から知財を見据えた相談ができる機会となっておりますので、これは非常に我々にとっても重要で、今、これを活用しながら研究を進めているところでございます。

以上になります。ありがとうございました。

○中石健康・医療戦略推進事務局長 ありがとうございました。

それでは、最後に、志鷹構成員より御発表をお願いいたします。

○志鷹構成員 FIRMの志鷹でございます。それでは、企業の視点から再生医療の現状課題と解決への道筋ということでお話をさせていただきます。

次をお願いいたします。

このスライドでは、まず初めに、再生医療はいろいろな意味でGame Changerになり得るというお話をさせていただきます。

伝統的なプレーヤーだけではなくて、新しいプレーヤー、周辺産業も含めた経済成長を可能にする。そういったポテンシャルを有していると考えております。それから、もちろん、患者さんにおかれましては、これまで治せなかった疾患に対するGame Changingな治療

法となり得る。また、既存の医薬品とは大きく異なる特徴あるいは多様性を持っておりま  
すので、ビジネスモデルあるいはルールに変化をもたらす、あるいはそういった変化をし  
ないとこのモダリティー自体がGame Changerにならないのではないかと思いますし、それ  
から、基礎で先行して実用化で遅れるという、これまでの日本の芳しくない試合運びをこ  
の分野では繰り返さないようにしたいと考えております。

次をお願いいたします。

これはFIRMの御紹介にもなるのですが、我々は約200社程度の企業から成る企業  
団体であります。特徴は、40%が実際に再生医療等製品を作っているバイオテックある  
いは製薬会社ですが、残り60%はそれ以外のインダストリーから参画をしていただいでいる  
ということで、これがやはり裾野の広い産業になる可能性を秘めているのではないかと  
いうことであります。

次をお願いいたします。

これは患者さんの視点ですけれども、明らかにGame Changingだと言える、薬効を示す製  
品が出てきております。これは白血病のCAR-Tの例、それから、先ほども御紹介がありまし  
たSMAの遺伝子治療の例を載せておりますが、既存の治療法では本当に治療が困難であっ  
たお子さんが、10年再発がない、あるいは補助器つきですけれども、歩けるようになる  
という薬効を示しております。特徴は、これが非常に少ない投与回数で実現しているところ  
であります。

次をお願いします。

既存の医薬品とは大きく異なるキャラクターあるいはベネフィットを有しております。  
申し上げたGame Changingの薬効、その持続性のほかに、上の段の右に示すようなキャラク  
ターも持っております、こういったことに対応するようなビジネスモデルあるいはロジ  
スティクス等も考えていく必要がありますし、それから、やはり製造のところがポイント  
になります。これは細胞だけをお示ししてはいますけれども、右下、これまでの低分子は1  
成分の均一性を管理するところでしたが、細胞の場合ですと、細胞全体の均質性管理にな  
りますので、その製造法あるいはスタンダードの持ち方も変わってまいります。

次をお願いいたします。

これは多様な例ということで、現在、20品目が日本では承認されておりますけれども、  
そのサブモダリティーといいますか、モダリティーの中のサブカテゴリーということで、  
組織型の移植細胞製品もございますし、懸濁液型の細胞移植もあります。それから、CAR-  
Tに代表されるex vivo遺伝子治療、そして、in vivo遺伝子治療、in vivoウイルス治療と  
いうことで、再生医療等製品と申し上げましてもこれだけのバラエティーがあり、それぞ  
れに対して、先ほど申し上げたいろいろな特徴がございますので、そういったものに  
応じたルールを考える必要があると思っております。

次をお願いいたします。

日本の今の強みですけれども、やはりiPSの強みは維持できていると思っております。論

文の数、それから、特許の数は依然、世界第2位を維持しております。それから、臨床研究の数、細胞種を10種ほど臨床研究が行われているのは日本だけでありますので、このアドバンテージをいかに実用化につなげるか。今、その正念場にいるのではないかと考えております。

次をお願いします。

ここから、再生医療の現状とあるべき姿というお話をさせていただきますけれども、やはりあるべき姿は、産業として自立したものにしたいということであります。すなわち、この真ん中にありますサイクルを何度も回るような仕組み、穴のないシステムが必要だと考えています。

右上、通常の医薬品と同様に、研究開発をした後、クリニカルグレードのCTMを製造して、その薬効を患者さんで確認する。これは再生医療等製品でも当然しなければなりません。その後に、イノベティブな、Game Changingな薬効をしっかりと価格という形で御評価いただいて、その上で投資を国内外で回収して、その回収した資金で2周目に入って行く。次のアンメットニーズを満たす製品を作っていく。こういうサイクルがぐるぐる回っていく。これがあるべき姿であろうと考えております。

次をお願いいたします。

それぞれのコーナーにつきまして少しずつポイントを述べさせていただきます。右上は研究開発。ここにおきましては、昨今、スタートアップ、バイオテックの存在感が世界的に増しております。FDAで承認された医薬品の約70~80%はこういった小さなオーガナイゼーション、会社からのものであるというデータもございます。それは再生医療等製品のパイプラインを見ても、アカデミア由来、小さな組織由来のものが非常に多いですので、こういった組織をどう支援していくかが非常に大事になってまいります。

当然、再生医療等製品でも、いわゆる「魔の川」と言われている開発候補品の創出の谷はございますけれども、やはりそれに加えて、マニュファクチャリングの谷が追加であるということだと思えます。残念ながら、上流からの資金支援、それから、下流からの資金支援。これが真ん中の部分に届いていない現状があるのではないかと考えておりますので、ここは資金もそうですが、ノウハウの提供等を含めて、支援を拡充していくところであろうと考えております。

次をお願いいたします。

また、研究開発製造を行うのはやはり人材でございます。当然、実際の製品を作るプレーヤーであります産あるいは学に加えて、そのルールをつくるような方々も必要になってまいりますので、ルールづくりの中に産が入って作るとか、あるいは人材の流動性を活発化して、双方を理解したような人間がそういった適切な環境をつくっていく、人材を育成していく。こういったことが必要であろうと考えております。

次をお願いいたします。

また、製造がキーと申し上げましたけれども、CDMOの強化がやはり必要でしょう。それ

で現在、本邦のCDMOを調査いたしますと、細胞医薬品を製造できる会社が23社。それに対して、AAVベクターのようなウイルスベクターの製造が可能なCDMOは4社、プラスミドも5社、mRNAも6社ということで、細胞に比較しまして核酸系・遺伝子系のCDMOが弱いところはあろうかと思えます。

それから、細胞に関しましても、iPS由来の細胞の製造という部分ではまだ経験が蓄積しておりませんので、ここが課題になります。実際、練習ばかりしていてもしようがないので、実際のプロダクトの製造を受託して、やはりそれを作っていく中で人材も育つ、経験も蓄積するという事かと思えます。

それで、やはりドラッグラグ・ロスもごさいます。国内で作る製品を国内外の会社から増やしていくこと、一緒に成長していくのがこのCDMO強化の鍵ではないかと思えます。

次をお願いします。

制度面のところですが、カルタヘナ。ここは本当に運用の改善をしていただきまして、欧州並みのものになっていると考えておりますが、もう一步踏み込む部分で言いますと、安全性がある程度確認されてきたベクターを除外するとか免除するとか、そういったこともできれば考えていただきたいと思っておりますし、生原基のところも、海外のバイオベンチャーはこの存在さえも知らない会社もごさいますので、やはりこれが見えないハードルになっているケースもあろうかと思えます。

規格外品のところは、やはり自家細胞製品の場合などは、そのPurityが、95%が規格のところ、94%だったときに出荷できないことがあります。今、これを治験の中で投与できるようなことにしておりますけれども、これは病院側、それから、企業側も非常に負担が大きいところですので、改善を望んでいるところであります。

それから、施設の要件、枚数制限等、やはりある程度、安全性等が確認された暁にはタイムリーにルールを変えていくことをぜひお願いしたいと考えております。

次をお願いいたします。

左下のコーナーはイノベーションの評価になります。本当にGame Changingな薬効を示すものが出てきています。それは御家族の介護負担の軽減につながったり、そのお子さんが働いて税金を納められるようになったりと、いろいろな間接的な臨床効果とか経済的な効果など、まだまだ薬価の中に反映されていない価値が我々はあると思っております。

それがかなり長く続くということで、そういった意味で、再生医療等製品の特徴を反映した独自の価格制度を我々は要望してきておりますけれども、なかなか、それが一足飛びにできるものでないことも理解しております。昨年度におきましては令和6年度の薬価制度改革の骨子といったところで、ここに記述してあるような少し前進をいただくことができましたし、引き続き、再生医療等製品の独自の価格の考え方。ここは議論させていただきたいと思っております。

次をお願いいたします。

最後、投資回収のところですが、やはりここはほかのモダリティーと同様、グロ

ーバルに投資を回収していくようなことを考えないといけません。それで、輸出/輸入の例をお示ししておりますが、日本から海外に細胞を輸出するときに、物によっては、凍らせることができるものは非常に簡単なのですけれども、組織型の細胞製品など、あるいはオルガノイドなどもそういったものに入ってくるのではないかと思います、なかなか凍結・融解のストレスに耐えられない製品もございます。そういったものを生きたまま送れる。そういった複雑な構造を持つ製品でも2日とか3日ぐらいはもつようなものがたくさんございますので、そういった個々の、日本から凍らせることなく送れますと何がよいかと申しますと、海外に工場を造る必要がありませんし、日本からそういった輸出製品ができることとなりますので、これは小さな組織でありますスタートアップバイオテックについては非常に大きなメリットになるのではないかなと思っております。

これは逆もありまして、日本にやはり貴重な、大事な製品が入ってこない状況は困ります。いろいろな出荷試験も、海外を SHIPPING したときの出荷試験に加えて、国内でもさらに出荷試験をする。そういったルールがございますけれども、再生医療等製品で現実には、今、いろいろな免除をしていただいているようなことがあると聞いておりますが、この辺もルールとして変更していくことで双方の物の行き来が活発になって、やはり日本の企業におきましても投資回収の機会が増えるのではないかなと思っております。

次をお願いします。

これは経団連のレッドバイオの中で提言をしていただいていることですが、ほぼ FIRM が日頃お伝えしている、提言している内容と同じようなことを書いていただいているということでもあります。

次をお願いします。

これは最後のまとめのスライドですが、割愛させていただきます。

御清聴ありがとうございました。

○中石健康・医療戦略推進事務局長 ありがとうございます。

それでは、質疑応答及び意見交換の時間を10分程度取りたいと思います。これまでの5名の方々の御発表に対する御質問、御意見、全体を通してのコメント等がございましたら、挙手をお願いしたいと思います。

なお、オンラインで御発言される際には、挙手ボタンを押して、事務局からの御指名をお待ちください。よろしく申し上げます。

五十嵐構成員、お願いします。

○五十嵐構成員 御説明、どうもありがとうございました。成育医療研究センターの五十嵐と申します。

内山先生に教えていただきます。スライド4です。高品質のAAVを製造する細胞は恐らく胎児腎由来のHEK293と思います。このHEK293は外国から購入しているもので、外国に特許があります。国産の胎盤由来のHAT細胞を使用しても同じように高純度のAAVができるのでしょうか。既に御確認はされているでしょうか。

○内山参考人 既に経産省さんが主導されたHAT細胞ができてきていまして、ベクター製造用の国産細胞ができてきています。私たちはそれで製造して、精製までやるところまで一応試しております、物ができることは分かりました。

ただ、細胞の生育条件であったり、ベクターを作らせる条件であったりというところは既存の、いわゆる市販のライセンスのかかる細胞とはちょっと違いそうだということがありまして、その技術開発は必要ですけれども、明らかにポテンシャルを持った細胞であることは間違いないということまでは、ベクターを実際に作って、精製して確認しております。

○五十嵐構成員 ありがとうございます。

AAVの収率が10倍ぐらいいいと伺っておりました。高品質のAAVが製造できるか、私は存じ上げておりませんでした。どうもありがとうございました。

○中石健康・医療戦略推進事務局長 よろしいでしょうか。

では、お願いします。

○岩間構成員 東京大学の岩間でございます。

佐藤先生にお聞きしたいのですが、佐藤先生はオルガノイドの開発においては世界的にリーダーとしてこれまで開発されてきて、基礎研究から応用に向けた流れを一つつくっていただいた方だと思うのですが、佐藤先生のお話の中にもありましたが、これまで幾つか出てきた技術に続く新しいものの勢いが、今、日本では落ちているのではないかという懸念があるという御発言もありました。それで、この研究開発で、再生医療・細胞医療などの領域で、先生から見て、オルガノイドも含めて、何かこれから期待できるような領域とか、あるいはこういったところをやっていくと新しいものが出るのではないかみたいな、何か期待も含めて御意見がありましたらお聞かせいただければと思います。

○佐藤参考人 ありがとうございます。

あえてこの場で言っているかどうかは分かりませんが、私はなるべく基礎でやろうとはしていたのですが、周りの再生医学研究の人たちを見るとかなり出口に寄り過ぎて、そういった中で、シニアの人がそれをやるのはいいのですが、若い人がそのプロジェクトに乗せられて、例えば安全性確認とか、非常にアカデミアでいい論文にはならないような仕事をたくさんやっていて、そういうところで海外ではその人たちは評価されないで、海外の中でのプレゼンスも下がりますし、何かそういった非常に出口志向の体制が、再生医学は基本的にはリーダーになる研究者がたくさんいるので、サイエンスのレベルを比較的保つ。今、全体が下がっているところですが、何とか保てる分野だとは思いますが、そうした、どうしてもPIの先生方も非常に出口寄りの募集があると何か出口寄りのことを書いて、出口寄りのことをしないと怒られるという構図がある。

それは、PIはいいのですが、本当に若手の人に対しては非常に大きな蓄積したダメージとして、目に見えないレベルが今度はだんだん顕在化しているのですが、僕の肌感覚ではかなり待ったなしの状況にあって、即刻、再生も含めて、そういった出口ばかりで

はなくて基礎研究を重視する体制に変えないと、今のそういった若い人がシニアになったときにどうしようもなく闘えなくなってしまうので、そうするとIrreversibleに落ちていくので、非常に深刻な問題だと思っておりますので、むしろ、ここに参加したのは僕がそういうことを言いたかったために来たと思っておりますので、そういう機会を与えてくれてありがとうございます。

○中石健康・医療戦略推進事務局長 ありがとうございます。

では、越智構成員、お願いします。

○越智構成員 それでは、佐藤先生への続きで、私もシーズがなくなったらアカデミアは終焉すると思っているので、基礎研究は本当に重要なことだと思っています。

それでは、細かなサイエンティフィックなお話になりますが、11ページのことでお聞かせいただきたいと思っております。オルガノイドとして上皮を取って移植するのと、細胞プラスサイトカインを入れておく場合との間で、生着性とか機能の差はあるのでしょうか。

○佐藤参考人 ありがとうございます。

実は、そういったことはかなりやりました。やはりこういった泥くさいというか、移植して生着がどのくらいうまくいくかというのはそんなに高くないのが現状で、そういった、いろいろ入れたらよくなるみたいなものをかなりやってきたのですけれども、それをやって、今、気づいたのは、こういった再生の場合、置換なので、その置換先の環境というのですか。例えばこういった上皮を剥いでそこに入れるわけですが、僕も含めて、今のおっしゃられていたとおりのポイントで、入れるほうをよくしたらいいのではないかと考えていたのですけれども、それより多分、プレトリートメントといいますか、例えば骨髄移植の場合は患者さんの骨髄をある程度殺してから新しいものを入れるわけですが、その部分がしっかりできていないとかなり生着が悪くなってしまいます。

ただ、そういった前の上皮細胞を取るのは侵襲が結構あるので、あまり厚過ぎると今度はホストが死んでしまったりするので、その部分をきれいに取る技術が実はほとんどみんな注目されていなくて、また、結構泥くさいのでやっていないところがあって、骨髄移植のときはかなり先行して、岩間先生は詳しいと思っておりますけれども、その他のところではそういった細胞治療という場合、どうしても周囲の環境がなるべく健全な状況で細胞を入れてあげなければいけないのですが、要らない細胞だけ純粹に取る。ここの部分が鍵になってくるのではないかなと思っています。

○越智構成員 ありがとうございます。

基礎と臨床といいますか、やはり製品化をバランスよくやっていく必要があるのだらうと思っております。ありがとうございます。

それと、次にFIRMのほうに質問いたします。最終的に上市できた後に、何らかの国からの支援はありますか。製品の価格を適正なレベルまで上げるという方策もあるかと思っておりますが、現在までは少し安価といったようなイメージです。前段階では支援はかなりあると思うのですけれども、その部分はどうかお考えですか。

○志鷹構成員 ありがとうございます。

上市間際のいわゆるレートステージのバイオテックにも実はお金が届いていませんで、日本はこれまでエグジットとしてIPOを重視してきたところがございますけれども、よく百均とやゆされていますが、上市したけれども、マーケットキャップが100億ぐらいしかつかなくて、資金調達も20億ぐらいしかできないということだと、なかなかそこから先、大きな資金を回すことができないことになっていきますので、まず、その支援も足りないと思いますし、それから、やはり上市した後は我々としては価値をしっかりと薬価にという形で反映させていただきたいと考えております。

ついでに、先ほどの佐藤先生の話で私も一言だけよろしいですか。

やはりレギュラトリーサイエンスがやれる人材がこの国にはまだまだ少ないのかなということで、優秀な基礎の先生がそれをやっているような現状かなと思いますので、そういったレギュラトリーサイエンスの人材を育てる。それから、育つまでの間は企業にそういったノウハウを持った人間がおります。OBもおりますので、何とかそういったものでつなぎながら、あるいはアステラス本社ではそういうメンタリングという形で、いろいろなレギュラトリーサイエンスのメンターを差し上げるようなことも始めていきますので、そういったことでしのぎながら人材も育成して、やはり優秀な基礎の先生方にはシーズのほうを頑張らせていただきたいなと思っております。

以上です。

○中石健康・医療戦略推進事務局長 ありがとうございます。

古江構成員、お願いいたします。

○古江構成員 多分、FIRMの志鷹様にお伺いしたほうが良いと思うのですが、例えばゾルゲンスマなどは、薬価は多分1.6億円なのに、実際、診療報酬は970円、97点で、実際、病院がかなり、300万円ぐらい持ち出しになってしまう話を研究者の先生から聞いたのですが、やはり実際に上市されていてもちゃんとペイするような形に回っていない点についてはどのようにお考えでしょうか。

○志鷹構成員 ありがとうございます。

おっしゃるように、いろいろな診療報酬のところでこういった製品がブドウ糖の点滴と同じような点数しかついていないというところでは当然、病院はペイしていない。これは遺伝子治療だけではなくて、CAR-Tとか、ほかの細胞治療製品、ルクスターナもまさにそうなのですけれども、そういった現実がありますので、我々としては、価格のお話もさせてもらっていますが、やはりステークホルダーの誰か一人が損をすると、ビジネスとして、モデルとして回っていきませんので、そういったペインポイントがないシステムをつくる。そこには診療報酬も非常に重要な部分かなと思っております。

○古江構成員 ありがとうございます。そこまでたくさんの費用がかからないようなイノベーションも必要なかなと思います。例えば拡散の防止とか、そういったシステムとか、



そういったところも考えていく必要があるのかなと思いました。

○志鷹構成員 ありがとうございます。

やはり、今、第一世代といいますか、そういったものがちょうど出てきているところで、先ほどどなたかの先生がおっしゃったように、やはり遺伝子治療を一つ例えに取りましても、これから第二世代、第三世代、それから、レアディジェズからコモンディジェズといった形に発展していくと思いますので、そういった中でどんどん、COGが下がったりとか、扱いやすいようなタイプの製剤にしていくとか、そういったことを考えていく必要があるのではないかなと思っております。

○古江構成員 すみません。オルガノイドの話ばかりになってしまうので申し訳ないのですが、先生が最初のサンプルソースをサンプリングしてから、ラットですけれども、実際に移植実験をするのにどのぐらい時間がかかるのか。それで、このオルガノイドエクспанションも、手培養でやっていらっしゃるのだとすると、例えば品質管理とか、あるいは培地交換をするための作業とかが非常に大変になってくるかと思うのです。

実際にそれを観察することも非常に難しくなってくると思うのですが、最近、アメリカではモレキュラーデバイスが自動オルガノイド製造装置を作っていたり、あと、すみません。名前は失念してしまいましたけれども、そういったオルガノイドの自動製造装置がどんどん出てきていますが、すごく高額だと思うのです。やはり大学のアカデミアのラボレベルでそういったものができてくるといいのではないかなと思うのですが、その辺り、どのように実際にやっていらっしゃって、御苦労などをお伺いできればと思います。

○佐藤参考人 ありがとうございます。

私は医科歯科大学と再生拠点ネットワークで一緒にやっていたので、医科歯科ではオルガノイドを大量培養して、人間ですので、僕らのラットとはもっとレベルの違う量を作らなければいけなかったのですが、やられていたのですけれども、結構、古典的な方法でやっていて、僕自身はオルガノイドの機械化は、機械を作ったりとか、そういうところばかりに注意していて、根本的に違う方法でやればもっとたくさん増えるとか、より質のよいものが得るとか、そこら辺はバイオロジーの問題なのですが、どうしても機器メーカーの人たちは現状の方法論にこだわって、それを単に機械化する方法で、非常に効率が悪いなと僕は見ているわけなのですけれども、僕自身は例えばマトリゲルを使わないといけなわけですが、そのためにそこに埋め込んでという非常に煩雑な作業になるのですけれども、僕などはそもそもマトリゲルを使わないで培養したほうがいいのではないかと考えてやるわけなのですが、普通の人にはマトリゲルがないと不可能と考えるしまうので、それをやらないわけなのですけれども、そういった発想の転換みたいなものがそもそもないと非常にコストパフォーマンスの悪い機械ができたり、結局、そういったものが出てくると使い物にならないものが作り上げて寿命が短いみたいな、そういった問題意識を持たないといけないのかなと思っています。

だから、僕自身はそういう機械に、やろうと思えば多分できると思うのですけれども、

どっちかという、バイオロジーの方法論の開発に、自分の得意分野ですので、そっちを中心にやっていますので、相談を受ければそういうものをアドバイスしてやるのはできるとは思うのです。

○古江構成員 私も以前、アカデミアにいたときに一度、培地交換装置という300万円ぐらいのものを買ったのですが、結局使えなくて、一度もちゃんとともに使えなかったこともあるのですが、そういう意味では医工連携とか、あるいはいろいろな他分野での一緒に連携しながらいろいろなものを作っていくのは大事なのではないかなと思いました。ありがとうございました。

○中石健康・医療戦略推進事務局長 ありがとうございます。

では、お願いします。

○藤原構成員 PMDAの藤原です。

志鷹さんにお伺いしたいと思います。私はがんの診療をずっとやっていて、自分で医師主導治験とか企業治験をPhase I からPhase IIIまでたくさんやりましたけれども、日本の医者の問題点は、基礎の先生方はすごくピカいちな人が多いのですが、自分で臨床試験をやる人がものすごく少なく、それがせつかくいいシーズが出てきても育たない大きな要因だといつも思っているのですけれども、企業の方々として、海外のいろいろなシーズ開発をしている医師の方々とは多分、コミュニケーションをする中で、私は日本のアカデミアにはクオリティーとコストとデリバリーをしっかりと考えられる医者が少ないような気がして、そこがシーズが発展するところに行かない大きな要因とも思っているのですが、そこを企業が目線からどう思われるかが一つ。

それから、2つ目は、欧米のベンチャーキャピタルの人たちとたくさん話していると、やはり数年で臨床のPOC、Phase IIまでしっかり取ってくれないと投資はしませんと。ただし、投資する場合には500億とか、すぐ3桁の額を出してくれますけれども、日本の医者は実際、アメリカのベンチャーキャピタルに赴いて、説得して、お金を取ってくるような人が全然いませんということもおっしゃるのですが、FIRMの方々から見られて、その現状をどう思っているかという2点を教えてください。

○志鷹構成員 まずは、日本の治験ができるお医者さんの存在ですけれども、おっしゃるように、アメリカと比較すると、やはりそういう人材は少ないのかなと思います。ただ、最近是我々、個社ではがんにかなり注力しておりますが、がんセンターなどは本当にスピードとか、クオリティーとか、それから、コストも含めて、非常に世界に伍していけるようなサイトになっているのではないかなと個人的には思っています、そういったナショナルセンターが日本にどんどん増えてくると、日本のそういう治験の質まで、そういったことを回せるお医者さんがどんどん増えてくるとは思っています。

それから、VC、アメリカにお金を取りに行く日本の会社がないということですが、それもおっしゃるとおりでして、もちろん、経産省さんなどもおっしゃっていますように、アメリカにどんどん出ていくのだということで、実際、そういう会社も、塩野義さんとか、

あるいは幾つもアメリカで拠点を設けて、そのVCから資金調達に成功している会社さんも出てきていまして、やはりその額は日本で考えていた額の10倍を超えるような拠出ができたケースもありますから、そこはどんどん押していく、エンハンスしていくところではないかなと思っております。

○中石健康・医療戦略推進事務局長 ありがとうございます。

オンラインの永井参与、お願いいたします。

○永井健康・医療戦略参与 ありがとうございます。

議論をお聞きしていて、特に再生医療の社会実装が遅れていてなかなか進んでいない話がありましたけれども、先ほど藤原構成員がおっしゃられたことが非常に重要で、やはりきちんと科学的に進めないといけないのです。日本は再生医療、再生医学、基礎研究はしっかりしているのですが、どうも臨床がしっかりしていない印象があります。

要するに、科学的に進めればよいのです。なぜ普及しないかという、効いているか効いていないかが分からないからなので、まず臨床へ展開するとき、臨床研究の科学であるRCTを行う。コントロールを置いてしっかりやる。RCTを行って、よく分からなければ基礎へまた戻る。そういうことをしていかないと、時間も研究費も若手人材も消耗していくのです。

多分、佐藤構成員はそういうことをおっしゃりたかったのだと思いますので、ぜひ開発や規制に関係している方々は、本当に効いているのかどうかを指導いただきたい。これまで『Nature誌』でさんざん日本の再生医療が批判されているわけですから、臨床科学の原点に戻ってきちんとやるべきだろうと思います。

以上です。

○中石健康・医療戦略推進事務局長 ありがとうございます。

では、よろしいでしょうか。

それでは、続いて、議事（2）に移りたいと思います。事務局から、この議事（2）の趣旨と資料の説明を行います。よろしく申し上げます。

○三木健康・医療戦略推進事務局参事官 それでは、議題（2）の今後についてです。

御案内のとおり、私たちの活動方針であって、資源配分方針の根拠となっています健康・医療戦略、そして、医療分野の研究開発推進計画の対象が本年度末までです。このために、健康・医療戦略推進本部の下で専門調査会、参与会合で次の令和7年度に始まる第3期の戦略と計画の策定について検討されているところです。

本協議会といたしましても、これに協力するように、再生・細胞医療・遺伝子治療分野を概観して、議論して、論点と対応案を取りまとめて専門調査会に報告していきたいと考えております。

事務局の我々、内閣府と文部科学省で論点と対応案のたたき台を資料2のように関係省庁の協力を得て用意してまいりましたので、これは足場に御議論いただきまして、ブラッシュアップして、第3期の検討の場に提供したいということで今日御用意いたしました。

この後、御議論いただきますけれども、議事（１）で御発表いただいた有識者の皆様も、どうぞ、御議論に御参加いただければと思っております。よろしくお願いいたします。

資料を御紹介させていただきます。

２ページ目、論点に入る前の認識合わせでございます。本分野の特殊性、今後の方向性、目指すべきゴールのイメージ。

再生・細胞医療・遺伝子治療の特徴は、ちょうど志鷹構成員からも具体的に御紹介いただきましたように、アンメットメディカルニーズに応え得るモダリティーであること。それから、低分子とは異なって、細胞培養等、固有の技術と実施体制を擁することであって、我が国のレベルは、iPS研究開発に投資も行ってきて、世界トップレベル。反面、遺伝子治療は遅れている。先生方から今も御指摘いただいたとおりです。そして、国内的には我が国のシーズによって12品目の再生医療等製品の実績を出した状況です。ただ、ビジネスリスクは今も存在し、本分野をさらに成長させるには、用途の幅を広げるなどして、売上げと投資のサイクルを回す観点も必要という認識でございます。

今後の方向性につきましては、世界最高水準の医療を国民に提供するという目標に沿って、新しい治療法を開発して実用化する方向と、それから、本分野の技術の用途を創薬支援等に広げて、産業応用を進める方向。この大きく２つの方向を目指すこととしています。

ゴール認識は「目指すべき姿」に記載しておりますように、長期的には難病、慢性疾患など、今、治療法がない疾患が一つでも多く根治・治療できるようになり、また、日本発のシーズが世界に展開されることで世界の中で日本の地位が確立されていくことを目指します。

その手前、３期計画が終了した2030年時点での目標としましては、次世代医療の提供が増え、強い知財を備えたシーズが次々に創出され、人材が充実し始めることをゴール認識として、この認識の下、次のページから論点と、それから、対応案について御紹介します。

３ページ目を御覧ください。まず、このページは再生・細胞医療領域の課題と対応です。この協議会の場で様々に御議論いただいた御指摘から拾ってきた形で小論点を示しております。

まず、全体として、大論点にありますように、この領域は研究開発の成果が創出されています。いよいよ医療の実用化を加速して、創薬ツールの実用化が加速することが課題となっている領域と認識しております。

具体的には、この協議会で指摘されてきた課題、左の小論点の欄に青字で書いているところでございます。１．から４．に示しますように、iPSがより適した疾患、臓器を特定して実用化することや、エクソソームなど新規技術、ちょうど先ほどはRNA編集技術なども掲げていただきました。新規技術に取り組み、そして、企業参入の障壁になりかねない環境・人材・製造設備、輸送の課題を特定すること。そして、直接、医療に利用していく医療製品に仕上げていくほかに、疾患モデルや標的探索、毒性試験など、創薬ツールとしての実用化が加速することが論点として挙げていただきました。

これを基に関係省庁と検討したのが、対応案が右の欄でございます。多様な研究開発の推進、オルガノイドやエクソソーム等、新しい治療が期待される新規技術の研究開発の推進。社会実装に向けた拠点の整備と運用を通じた課題の洗い出しと対応を進めることにより、さらにMPS研究開発の推進などに取り組むことを対応案としております。

駆け足で申し訳ありません。次に遺伝子領域で、4ページを御覧ください。遺伝子治療領域の課題と対応です。

この領域の課題は、世界的に市場が拡大している分野なのに、日本の研究開発が遅れていることです。

青字の小論点がこの協議会で御指摘いただいた具体的な課題で、まず1点目、血液がん以外にも取り組む必要があり、また、2点目は強過ぎる米国への対処、ベクター製造拠点の国内整備、そして、若手の育成。この内容も今日御議論いただいたところです。それから、海外経験に基づく国際ネットワークへの参画が課題だというふうに挙げていただいています。

関係省庁と相談した対応は右の欄で、多様な研究開発の促進、異分野連携、伴走支援の強化、ベクター製造技術の開発拠点の整備、若手の育成推進といった形で対応していくという対応案としてございます。

続いて、5ページを御覧ください。5ページ、6ページが今の2つの領域に共通する課題と対応案です。

まず、小論点1. と2. に示しておりますように、医療と工学の異分野連携、再生・細胞医療と遺伝子治療の融合による革新的な研究開発、異分野連携によるロボティクス導入、研究開発の初期から海外市場を見据えた取組の重要性が協議会で指摘され、今日も内山先生からも言っていただきました。これに対する対応策につきましては、右に書いているところ、異分野連携の支援の強化、伴走支援の充実などとしております。

小論点3. の高額機器の共用促進につきましては、他のプロジェクトと協力して取り組んでいく方針とします。

また、小論点4. の条件つき及び期限つき承認制度につきましては、つい先日、3月29日にガイダンスを厚労省から発出したと聞いております。御報告します。そして、引き続き、適正な運用に取り組む方針です。

6ページに続きます。最後のページです。

2つの領域の共通課題の続き、小論点5. のカルタヘナ法の運用、小論点6. の生原基の国際整合性を取る必要性を御指摘いただきました。いずれも最善策をしっかりと検討していく方針です。

小論点7. は知財戦略支援の御指摘でした。今日も詳しく教えていただきました。対応には伴走支援を強化・充実していくことがポイントと考えております。

最後のベンチャーの重要性、ほかのモダリティーにも共通するもので、ベンチャー支援、ベンチャーキャピタルの引込み、そして、企業支援で対応していく案としております。

駆け足で恐縮です。以上が、再生・細胞医療・遺伝子治療について本協議会でいただいた課題意識、そして、今後5年で取り組む対応のたたき台です。

どうぞよろしくお願いいたします。

○中石健康・医療戦略推進事務局長 それでは、ただいまの説明に基づき御意見をお願いしたいと思います。終了が17時30分になっていますので、25分ございますので、御意見をお願いいたします。

どうぞ。

○岩間構成員 岩間です。

私はAMEDのプロジェクトで基礎応用枠のPSをさせていただいておりますので、何度も繰り返しのようになってしまいますけれども、若手の人材を育てる。それから、次のシーズを発掘する。そのためには継続的な公募をして、そういったチャレンジングな、革新的な研究に携わっていただく人をリクルートする。これが本当に大事なのですが、いろいろ、10年、5年の枠があって、公募できる枠の波が結構大きいのです。そういった波は結構影響がありまして、できれば継続的に、この基礎応用枠に関してはきっちりと毎年、公募ができる。それで、ある程度の数の方をリクルートできる。そういったことの安定した支援が若手の方にはとても魅力的になります。

この1年間はない、来年もないかもしれないような状況が続きますと、非常にほかに気持ちが行ってしまう方もいらっしゃると思いますので、ぜひ基礎にかかるお金はそんなに多分、全体の枠からすると小さい枠ではありますが、それは若い方にとっては非常に重要な、申請する重要な枠であって、研究を継続するための重要なものですから、ぜひ、その辺りは継続性を今後考えながら、今も次の5年に向けていろいろな変革があるかとは思いますが、継続性をひとつお願いしたいと思っております。

それから、今回、新しく支援事業、伴走支援が始まりましたけれども、今、拝見しており、私も一部関与しておりますが、やはり手探りの状況であります。ただ、こういったシステムができたのは非常に評価すべきことでありまして、この領域におけるいろいろなレギュラトリーサイエンスも含め、知財も含めて、やはりどう支援するのかという枠組みができたのは本当にいいことで、そういった拠点を介して新しい人材が増えてくる。それで、新しい方たちがそこに参入することがありますので、この伴走支援は新しくできたもので、まだ手探りではありますが、ぜひこれも安定的に運用していただいて、安定的な運用をしていただくことでそこに人が集まる。それから、そこからアカデミアと産業界との連携も深まるのだと思います。

実際、私たちが知っているところの拠点では、多くの産業界からの方たちがその支援拠点にリクルートされて参加しておりますので、そういったものが将来的に非常に重要なものになるのではないかと感じているところであります。

以上になります。よろしくお願いいたします。

○中石健康・医療戦略推進事務局長 ありがとうございます。

ほかに御意見は。

古江構成員、お願いします。

○古江構成員 ありがとうございます。

いろいろな課題がある中で、やはり培養細胞を使ったいろいろな応用がすごく広がってきているのだと思います。その中でロボット化もあると思いますけれども、ただ単にロボット化するだけではなく、先ほどの佐藤先生のお話にもありましたが、やり方そのもの、バイオリジカルな観点から自動化あるいは簡素化するための基礎開発、イノベーションも必要だと思うのです。

だから、単純に今までのものを自動化していくことではなくて、やはり低分子化合物とは違って、培養細胞は生き物なので、その生き物をどう扱うのがきちんと分かっていないと管理ができないし、マネジメントができないことを考えますと、その観点を考えたソフト面、あるいはバイオリジカルなイノベーションが大切だと思いますので、ぜひとも、今、多分、経済産業省さんで取り組まれているのだと思いますけれども、それ以外の文科省さんとか厚労省でもそういったことを考えた開発をぜひ統合的に、総合的にやっていただけたらと思います。

○中石健康・医療戦略推進事務局長 ありがとうございます。

ほかにどなたか。

越智構成員、お願いします。

○越智構成員 広島大学の越智です。

ここに関してですけれども、この大論点と小論点の項目で、1番のオルガノイドとかミニ臓器の発展。これは確かにそうです。それで「新しい治療手法となりうる新規技術について」というところで一つ、必ず入れておかないといけないのが、ELSIのことです。ここをやはりきちんと書いておく必要があるのではないかなとは思いますが。オルガノイドで作ったものに人権があるのかどうかとかが議論になったりしますので、そういうところが一点あるのではないのかと思います。

それと、志鷹さんが言われたことにも重なりますけれども、やはり「人の流動性」が私も今後もっと盛んになる必要があると思います。後、特許戦略ですね。医薬品にはあるのか分かりませんが、再生医療は特許が20年で、もたもたしていたら10年しかないという状況になりかねません。特許が10年以下の発明にはあまり興味を持ってもらえなくなる可能性があります。特許戦略をどう組み立てていくかを考えていく必要があるのではないのかと思います。

○中石健康・医療戦略推進事務局長 ありがとうございます。

ほかにどなたか。

志鷹構成員、どうぞ。

○志鷹構成員 製造の観点で、細胞と遺伝子から1つずつお話しさせていただくと、まず、臨床に入るまでのバイオマニュファクチャリングの谷が細胞にあるのですけれども、普通

は臨床試験が行われてProof of Conceptが取れると、そこで一気にバイオテックの価値が上がって、そこから大きな金額で買収がなされたりするわけですが、細胞の場合は、そこにもスケールアップみたいなステップが未着手であると、上市に向けて何かプロセスを変えなければいけないものが残っていると、それが大きなリスクになって、やはりいわゆるインフレクションポイントにPOCがならないケースがあります。

そこをどう回避していくかが非常に重要でありまして、やはりそこに、人の手に依存する部分がプロセスにあればあるほど、そのリスクが高くなりますから、全て全自動にする必要はないのですけれども、可能な限り、ロボティクスとか、そういうオペレーターの熟練度によらないようなプロセスを早目からつくっておく必要があると思っていますので、その中でロボットは一つの日本の大きな強みだと思っていますから、そういったロボットを使って細胞のプロセスをつくれるような人材とか、そういったことは考えていく必要があるかなと思います。

それから、遺伝子治療ですけれども、作るものがないから恐らく日本のCDMOも少なくという状況なのだと思います。やはりそれなりに患者数のいる疾患は欧米で手がつけられていてという状況かとも思いますが、非常にパワフルなツールであるのは間違いないので、そういった遺伝子治療を人数の少ない、ウルトラレアディゼイズというのか分かりませんが、そういった患者さん向けに何か日本の、少し国のお金も入れて作り始める、作ってみる。

そういったことをやることで製造人材も増えて育成されますし、では、その中で新しいセルラインのアイデアが生まれてくるかもしれないですし、そこでイールドがぱっと上がればそれが国際競争力になるかもしれないですし、やはり何か手を動かすことが必要で、その中に例えばそういうウルトラレアディゼイズのジーンセラピーを、これは社会課題の一つでもあるとも思いますので、そういったことを動かしてみるとか、そういったことを考える価値があるのかなとは思っております。

以上です。

○中石健康・医療戦略推進事務局長 ありがとうございます。

では、五十嵐構成員、お願いします。

○五十嵐構成員 ありがとうございます。成育医療研究センターの五十嵐です。

やはり国産の遺伝子治療製品を早く作ることは大きな目標だと考えています。そのための前提としては、特許の縛りが無い、あるいは特許の縛りが切れたウイルスベクターをまず選ぶ。それから、もう一つは、先ほど少し申し上げましたけれども、国産のベクター産生細胞も必要ではないかと思っております。この2つをターゲットにして計画を立てることがまず前提ではないかと考えています。

その上でなのですけれども、これはイギリスのカタパルトという事業がありますが、それと似たような形で、何とか1種類のベクターを用いて、そこに搭載するような5種類あるいは10種類の疾患遺伝子を選んで、そして1つ、それが認められればPMDAも協力してい



ただかなければいけないと思うのですけれども、第二、第三の遺伝子になった場合には、製造承認の場合は非常に難しいことをしなくても支援していただけるような体制をPMDAと一緒に相談してつくっていくというプラットフォームをつくっていただくことがとても大事ではないかと思っています。

個々の研究者のレベルで全てそれをやっていただくのは大変ハードルが高いですから、1つ例ができれば、2番目、3番目以降はPMDAの承認等が簡略化できるようなものがあるといいのではないかと考えています。

以上です。

○中石健康・医療戦略推進事務局長 ありがとうございます。

次に、オンラインで、金田構成員、お願いいたします。

金田構成員、聞こえていますでしょうか。

○金田構成員 金田ですけれども、いいですか。

○中石健康・医療戦略推進事務局長 お願いします。

○金田構成員 まとめていただいてありがとうございます。

私、アメリカの遺伝子治療学会などに入っていると、彼らは遺伝子治療と細胞治療のほかに、RNA治療も最近は含めて考えておりまして、今、彼らの統計だと3,951件あるパイプラインのうちの25%はRNA治療なのです。これはmRNAのワクチンが出たことは非常に大きな契機にはなっている。

それで、日本の今の定義から言えば、RNA治療、mRNAは遺伝子治療の定義には入らないのですけれども、しかし、やはり遺伝子治療を、この細胞治療・再生医療のところでこれからの活性化のためにはもっと研究者のポピュレーションを増やしていく必要があるのではないかなとは考えております。ですから、RNAをターゲットにした今日の編集技術のお話もありましたが、mRNAを使ったワクチンとかも含めた形でこの領域を進めていく考え方が一つは重要なのではないかなとは考えています。

もう一つ、その趣旨は、mRNAの場合だと、やはりこれはデリバリーとして、ノンバイラルのLipid nano particleが主体となる。ここは日本が強いところなのです。随分、日本の中でも低侵襲の非常に効率のいいParticleを作っておられる先生方もおられますので、こういう人たちの技術をさらに高めることで日本の優位性を出せるのではないかなというのが一つ考えております。

それと、私、今、ワクチン拠点のほうも見ているのですけれども、実は私の大学でもレオウイルスとかコロナウイルスとか、それも改変してワクチン開発に使っているのですよ。しかし、彼らは遺伝子治療をしている意識はないのです。やはり日本独自のベクターも既にあるのに、それがこの中にもし取り込まれていないとすれば私は非常に大きな損失だと思っています。最初に申し上げた、研究者のポピュレーションを増やすことから考えると、この論点の提言になるのですが、やはりワクチン開発も含めるとかといった文言も必要ではないかなと考えております。

以上でございます。

○中石健康・医療戦略推進事務局長 ありがとうございます。

ほかに。

藤原構成員、お願いします。

○藤原構成員 PMDAの藤原です。2点あります。

まず、4ページ目の3つ目のGMPレベルでのベクター製造拠点等のところですが、過去、各大学にCPC、セルプロセッシングセンターがつくられて、結局、その後、ランニングコストが出なくて多くのところが閉鎖されたような現状を日本は繰り返し経験していますので、これもそういうふうにならないように、先ほど志鷹さんもおっしゃっていましたが、CDMOのうちの細胞医療以外のところが自立できるように国がある程度サポートしていくという意識を持たないと、また結局、10年後ぐらいに潰れてしまいますので、ここの支援を実施するようなところは、例えば継続的あるいは長期的な支援をやることを書く、あるいは経営として成り立つような支援を行うことを書いておいたほうがいいかなと感じました。

それから、2つ目は5ページ目です。まず1つ目で、これは先ほど越智先生もおっしゃっていましたが、医工学の連携だけではなくて、あとは情報科学とか人文科学、様々な分野の英知を結集していかないと、この領域は様々な課題が、倫理的な課題等が出てきますので、多分野の融合が一つ大事ということ。

あと、伴走支援のところ、これは研究開発現場の人材流動とだけ書いてありますけれども、例えば、今、PMDAで一番苦勞しているのは、臨床現場あるいは医学部から医師の方々は私どものところにほとんど来てくれません。多分、レギュラトリーサイエンスに興味がないとか、臨床評価だけやっているものには興味がない人がとても多くて、非常に苦勞しています。そういうところを踏まえると、研究開発現場だけではなくて、臨床現場あるいは企業から来る人たちは私どもは採れない、あるいは給与格差が非常に多くて、給与が半分になるのでPMDAなどに行きたくない人がたくさんいらっしゃいますので、企業とのレギュラトリーサイエンスでの連携とか、その辺りを書き込んでいただくと、すぐは無理かもしれませんが、将来、多くの方々がレギュラトリーサイエンスを経験されて、その人たちが研究現場をサポートするような体制に、FDAとかはそういうふうになっていますので、そこを目指していただきたいなと思います。

○中石健康・医療戦略推進事務局長 ありがとうございます。

ほかに、今日の発表者の方々も御遠慮なく御意見、御質問があればお願いします。

お願いします。

○森本参考人 慶應の森本です。

若手でも発言が許されるということでお話しさせていただきたいのですが、私はiPS細胞を使った研究を長年やってきました。iPS細胞ができて十数年たって、普及はしてきましたが、私自身も500例ほどの患者さんからiPS細胞を作って、孤発性患者の評価に耐

え得るレベルのものを作ってきた自負はあるのですが、iPS細胞というと、周りの研究者の方にとっても敷居がまだ高い状況だと感じています。ただ、iPS細胞はツールであり、孤発性疾患を含めた創薬を実現できるツールなので、もっといろいろな研究者が敷居を低く使えるような体制をぜひ日本国内でもっとつくっていただきたい。

米国バンクもあって、それが大規模にできているからどんどんみんなが使っていくので、ツールとしてのiPS細胞を使いやすくする方針を盛り込んでいただきたい。そのためにはやはり、もちろん臨床情報もそうですし、ゲノム情報もそうですし、当たり前のようにiPS細胞に付随した一つのツールとして提供される姿勢が必要かと思います。私なども草の根戦法で、あちこち、共同研究先にiPS細胞を伝えて、簡単に使用できるということを普及させておりますが、もっとそれを官主導で大きくやっていただけると、さらにiPS細胞技術の効果が上がると考えております。

もう一点だけ、医師主導治験のお話ですが、私自身、若手研究者として基礎研究と医師主導治験とをやってきた経緯がございます。やはり日本の研究者の方は本当に素晴らしいシーズを多く持っていらっしゃるのですが、それをシーズが出たときにもっとシステムティックに治験まで持って行って、ぽんぽんと知財を含めてやっていけるような体制があれば、すぐにでも日本国内で出てくるシーズは多いのではないかと感じています。

やはりがん領域が進む理由は、国立がんセンターなどもそうかと思いますが、大きな施設の中でいろいろながんの種類も含めて、パッケージングとしてやっていける体制があるからだと思っていて、そ神経疾患等では、ばらばら小さな機関が個々で行っていくので進捗が思うように見込めないということもあるのではないかと考えています。パッケージ等、シーズが出たときにそれをもっとシステムティックに流せるような体制を、施設ごとではなく国内全体で形成していただけると、どんどんシーズが出てくると感じております。

以上です。

○中石健康・医療戦略推進事務局長 ありがとうございます。

お願いします。

○内山参考人 私自身は違う観点からなのですが、品質分析とか製造といいますものは、実は物すごくたくさん基礎研究から成り立っている技術です。私たちは製造とか品質分析で基礎研究をかなりベースにやっていますし、それで論文も書けますし、人材も育成できます。どうも、製造とか分析は、インフラをそろえて、人がそろえてやればできるのではないかとされているのですが、かなり基礎研究が必要で、そんなに簡単にできないものなのです。

それをきちんと、やはりある程度、お金も人も必要ですし、時間も必要です。そこをきちんとやる。すなわち、これはいわゆるパスツール型の研究者と言われる、基礎を分かっている応用を志向する人が取り組む体制をつくっていかないと、基礎は基礎でやりましょうだけでは難しく、基礎から応用までをちゃんと見据えられる、基礎力のある応用をやる。そのエンジニアリングにもちゃんときちんとしたサポートをしていただけると最終

的なところまではたどり着けるのではないかなとは思っていますので、実はエンジニアリングは物すごく基礎に基づいていることを御理解いただければと思っています。

○中石健康・医療戦略推進事務局長 ありがとうございます。

ほかにどなたか。

どうぞ。

○堅田参考人 ありがとうございます。

実際に基礎の段階からシーズ開発をやってきた身で申し上げさせていただきますと、やはり日本ではどこに行ってもシステム化されていないがゆえにライトパーソン、正しい場所にたどり着けない。そこで毎回、壁にぶち当たってしまって、それを乗り越えていくのを繰り返すのが日本で開発するところの一番の難しさかなと考えております。

例えば大学でもTLOとかCPCのセンターとか、適切な箱ができてはいるのですけれども、そこに行っても分かっている人がほとんどいないというところが実感としてすごく感じているところです。やはりシーズを持った人がそこで正しい場所、人、お金にアクセスできるというところのシステムが本当に必要だなと思っています。

一方で、そこができるのは一朝一夕にはなかなか難しいところで、そういう意味では最初の何かしらの成功事例が必要で、その成功にやはり若手も含めて、きっとみんな集まってくると思っています。

○中石健康・医療戦略推進事務局長 ありがとうございます。

ほかにどなたか。

笠貫参与、お願いします。

○笠貫健康・医療戦略参与 ありがとうございます。

再生・細胞医療・遺伝子治療の研究開発と社会実装のあり方を考える際に、革新的技術の適用を社会全体でとらえようとするRRI (Responsible Research and Innovation) という概念があります。様々なステークホルダーの観点から、革新的技術の社会受容をすすめるために、社会との調和を図ることが大切だと思っています。

そういう意味で、この領域については社会全体がまだほかの医薬品・医療機器のように自分の問題として、あるいは国民の問題として捉えていないことが、若い研究者が出てこない背景となっているかもしれません。

この研究分野は、お話を聞いていて、世界の中で日本が大変遅れているという印象を受けました。こういった分野こそ健康・医療戦略として、国がどう捉え、リスク負担や世界の研究開発の状況を収集、解析して、国としての戦略を立てることが必要だと感じました。

そういう意味では、AMEDがSCARDAで行っている機能は素晴らしいと思います。SCARDAのように、この分野における情報を収集して分析し、戦略を考えていくということを、AMEDにお願いしたいと思います。

また、知財の問題では、レギュラトリーサイエンスも関係しており、PMDAとAMEDの連携

を強化していただきたいと思っています。さらにインハウス研究機関では、こうした分野に多くの研究費を出していると思いますので、各機関との連携を深めて、国全体として取り組むべき領域ではないかと感じました。

時間が間もなく迫ってまいりましたが、ほかにどなたか。

三島理事長から何かございますでしょうか。

○三島日本医療研究開発機構理事長 今日、話題提供していただいた先生方、本当にありがとうございました。大変勉強になりました。

それで、この再生・細胞医療・遺伝子治療の部分はAMEDとしても、健康・医療のこれからの国のポリシーとしてもすごく伸ばしていかなければいけないものであるのですが、しっかりと、伴走という言葉は簡単過ぎると思うのですけれども、いろいろな課題があり、シーズから実用に行くところまで相当難しいことが今日のお話から見ても見えるところです。AMEDのミッションは素晴らしい医療や素晴らしいお薬を患者さんに一日も早く届けるのだということなので、そういうことのベースに乗ってこういう、特に今日のテーマについては、資料にも入れていただきましたが、我が国の健康・医療戦略にとって今度の第3期が勝負で、AMEDもその体制をしっかりと整えて、第4期からはこういうことにもっと積極的に、国際的にも動けるような体制にしていかなければいけないと思います。しっかりと第3期にバトンタッチをしていくのが私のあと1年の役割だろうと思っています。

以上でございます。

○中石健康・医療戦略推進事務局長 ありがとうございます。

この辺でよろしいでしょうか。

本日いただいた御意見及び各省からの対応案を踏まえて、論点整理を今後進めていきまして、次期健康・医療戦略や、お話のありました3期の戦略、そして、医療分野研究開発推進計画の検討にも反映したいと思います。

本日の御議論いただいたものにつきまして、取りまとめたものは来月、5月、6月に開催を予定しております専門調査会においても報告いたします。

少し時間をオーバーしていますが、最後の議事(3)に行きたいと思います。今後の本協議会の予定について、事務局から説明をお願いいたします。

○三木健康・医療戦略推進事務局参事官 次回の協議会の日程は、改めて事務方より御連絡させていただきます。

以上です。

○中石健康・医療戦略推進事務局長 ありがとうございます。

それでは、本日の議事は以上となります。

これをもちまして、第10回「再生・細胞医療・遺伝子治療開発協議会」を閉会いたします。本日はどうもありがとうございました。