

開催趣旨と問題提起：

## 骨髓幹細胞を用いた臨床試験の状況の検討から

Introductory Remarks :  
Questions about clinical research using stem cell derived from  
human bone marrow

棚島 次郎

Jiro Nudeshima

科学技術文明研究所

Center of Life Science and Society

---

### Abstract

In considering the ethical, legal, and social issues of regenerative medicine, medical specialists must share with the public the results of medical evaluation of each research protocol.

In this paper, I will present the various types of clinical research in Japan using stem cell derived from bone marrow. I will then compare the advantages and disadvantages of bone marrow stem cell with those of embryonic stem cell. Finally, I ask whether stem cell therapy using bone marrow for the treatment of spinal cord injury, for example, should be encouraged to move into clinical trial, rather than to do more pre-clinical research to verify its safety and efficacy.

### Key words

regenerative medicine, bone marrow(mesencymal )stem cell, clinical research, embryonic stem cell, medical evaluation

## はじめに

再生医療の倫理的・法的・社会的問題を考えるにあたっては、その医学的評価を明らかにし共有することが、不可欠の土台となるべきである。

その趣旨から、本シンポジウムは、骨髄幹細胞を用いた再生医療と、胎児組織・細胞を用いた再生医療の二つを、具体的な話題として選んだ。ここではまず、骨髄幹細胞の再生医療をとりあげる趣旨を述べたい。

### 1. 国内での骨髄幹細胞臨床計画の現状

近年、患者自身の骨髄幹細胞を使って、様々な疾患の治療を行うという報道が目立ってきている。もう行ったという発表もあれば、施設内倫理委員会で承認されて始まる予定という発表もある。私は、すでにそこまで進んでいるのかと驚き、わかるかぎりの臨床試験計画の例を一覧にしてみた。それが Table 1 である。この表は網羅的なものではなく、あくまでその時点で私が拾えた限りの例である。

これらの臨床研究がどのような基礎研究と、それに基づく展望に支えられているか、各臨床研究別に専門誌の刊行論文をあたってみた。その一覧が Table 1a: 参考資料である。これも網羅的なものではなく、私を知りえた限りのものであることをお断りしておく。

このように限界のある不完全なリストアップの試みではあるが、それだけでも、骨髄幹細胞がかなり広い応用範囲を期待されていること、基礎から臨床応用への動きが急であることなどがわかると思う。

### 2. ES 細胞との比較対照

骨髄幹細胞が目目されるのは、第一に、その多様な分化能のゆえである。

再生医学では、胚性幹細胞 (ES 細胞) が、あらゆる組織細胞に分化できる可能性があるものとして、最も期待されてきている。Table 2 に、日本で文部科学省の確認を受けた ES 細胞研究の一覧をまとめてみた。これらはまだ人に試す段階ではなく、あくまで基礎研究だけであるが、ES 細胞でどのような細胞をつくらうとしているか、Table 1 の骨髄幹細胞と比べてみると、その範囲はかなりよく似ているように見える。つまり骨髄幹細胞は、ES 細胞に匹敵しうるとまでは言えなくとも、少なくとも三胚葉という人間の体を構成する三つの領域すべてに分化しうる多能性を有していると言うことはできそうである。

骨髄幹細胞の長所ないし利点の第二は、それが骨髄から採取できること、骨髄細胞の採取手技はほぼ確立した医療行為になっていること、しかも自家移植が可能であり、患者自身の細胞を使うことで、拒絶反応を回避できるということである。

これに対し ES 細胞は、まず胚という (他の) 人の生命の萌芽を破壊しないと得られない点が最大の問題である。また、体細胞核移植によりクローン胚を作成し、そこから採取した ES 細胞でない、拒絶反応は回避できない。

一方、骨髄幹細胞で問題なのは、何がどのように有効なのかがまだ十分に明らかにされていないことである。効果を否定する動物実験結果も多く出されている。ほかに、腫瘍ないし目的以外の細胞に分化し

てしまうリスク，体外での細胞の増殖能と分化能の維持の問題などが指摘されている。

以上の両幹細胞の特徴の対比を，Table 3 にメモ書き風に仮にまとめてみた。

ES細胞はまだ基礎研究段階で，人に試していい段階ではないとされている。少なくとも日本では国の指針がそのように定められている。それに対し骨髄幹細胞は，臨床試験が始まっていて，一部は高度先進医療にも認められ，健康保険が部分的に適用される場所まで進んでいる。

再生医学の切り札としてES細胞が脚光を浴びる度合いが高い。しかし，胚以外の由来の，とりわけ患者自身から採れる体細胞由来の幹細胞で治療ができるのであれば，それが一番いいと誰しも素直に思えるだろう。だからこそ，その効果や安全性についての医学的評価をきちんと確かめたい。本シンポジウムで骨髄幹細胞を例として取り上げたのは，そうした理由からである。

### 3. 医学的評価のポイント

以上のような進展を見せている骨髄幹細胞の再生医療研究は，はたして臨床応用を認めていい段階になっているのだろうか。それが，医学的評価のポイントだと思われる。その評価の上に立ってこそ，われわれは倫理的判断あるいは決定を下すことができる。私は，そうした医学的評価を専門家と非専門家間で共有することが，倫理のアルファでありオメガであると思っている。

骨髄幹細胞について海外の専門家の間では，まだ機序も効果も不明確な点が多いので，今の時点での臨床応用は控え，基礎研究を徹底させてからにすべきだとの意見も出されている。

日本では，骨髄幹細胞の臨床応用の是非は，各実施施設の審査委員会が個々別々に判断しているのが現状である。それに対し，厚生科学審議会の専門委員会が策定中の幹細胞の臨床研究に関する指針では，研究実施施設だけでなく，中央の委員会による二重審査を想定している。

この指針の策定は，本シンポジウムのもう一つのテーマである胎児の幹細胞の使用の是非を巡って審議が長引いた。胎児由来の組織・細胞は独自の医学的・倫理的問題を含んでいる対象なので，体性幹細胞一般の指針からは切り離し，別個に検討すべきだと私は考える。そのうえで，成人幹細胞の臨床研究に対する国の指針を一刻も早く施行し，医学的評価が定まっていなのに臨床実施が先行してしまっている骨髄幹細胞の研究の審査を直ちに行うべきであると考えます。本シンポジウムが，その方向での検討の一助になればと願う次第である。

\* \* \*

Table 1 Examples of clinical trials using human bone marrow stem cell in Japan( 1999 - March 2004 )

日本での骨髄幹細胞を用いた再生医療臨床試験計画の例 ( 2004 年 3 月現在 )	
1	足などの血管 (閉塞性動脈硬化症, パーリジャー病) 関西医大 (19 例), 自治医大 (8 例), 久留米大 (14 例) # = 2003 年 6 月高度先進医療認可 (例数はそれまでの時点での数字) 山口大 +?, 京都府立医大 #, 鳥根大, 新潟大, 大阪府立医大でも 国立循環器病センター [2004 年 3 月倫理委承認]・産総研 TEC *
2	心臓の血管や筋肉 (心筋梗塞) 山口大 (1999 年から, バイパス術と併用) +? 関西医大 (2001 年から?, バイパス術と併用など) # 京都府立医大 (2003 年から 3 例) # 大阪大学 (筋肉細胞と併用) [2004 年 2 月評価委承認] ?  国立循環器病センター [2003 年 10 月倫理委承認]・産総研 TEC * ( 手技変更し再申請, 2004 年 5 月倫理委承認 ) 埼玉医大 [2004 年 3 月末北京会議で計画発表] #?
3	肝細胞 (肝硬変) 山口大学 [2003 年 11 月に実施を発表] +
4	神経細胞 (脊髄損傷) 関西医大救急部 [2003 年 12 月倫理委承認, 再申請中] *
5	脳神経細胞 (脳梗塞) 札幌医大 [2004 年 2 月倫理委承認] +
6	骨, 関節 奈良県立医大, 名古屋大, 久留米大
上記はすべて患者の骨髄細胞を用いる自家移植 . + 血球成分を除いた骨髄細胞全体を用いる # 造血系幹細胞 (単核細胞) を用いる ~ + と # は基本的には同じもの * 間葉系 mesenchymal 細胞ないし間質 stromal 細胞を分離して用いる	

Table 1a Published papers relating to clinical trial projects listed in Table 1

参考資料 骨髄幹細胞臨床試験関連発表論文 [ @ は臨床報告, あとはすべて動物実験 ]	
1	足などの血管 (閉塞性動脈硬化症, パーリジャー病) 松原弘明 (関西医大・京都府立医大第二内科)ら, <i>Lancet</i> 360 : 427-435, 2002. @
2	心臓の血管や筋肉 (心筋梗塞) Tomita S, et al, <i>J Thorac Cardiovasc Surg</i> 123(6) : 1132-1140, 2002. [ブタ] (国立循環器病センター) (総説) 富田伸司ら, 『最新医学』58(3月増刊) : 641-646, 2003. (同上) (総説) 澤芳樹ら, 『実験医学』21(8) : 2003. (大阪大学第一外科) @心筋の血管再生は海外で臨床報告あり (ドイツ2, 香港1)
3	肝細胞 (肝硬変) Terai S, et al, <i>J Biochem</i> 134 : 551-558, 2003. [マウス] (山口大学第一内科) (総説) 寺井崇二ら, 『最新医学』58(9) : 2037-2043, 2003. (同上) > ちなみに山口大学のこの臨床試験は, 厚生科学研究「基礎研究成果の臨床応用推進研究事業」平成15年度採択課題の一つ.
4	神経細胞 (脊髄損傷) 鈴木良久 (京大形成外科)ら, <i>J. Neuroscience Research</i> 72 : 343-351, 2003 [ラット] [サルで骨髄液投与の安全性実験はあり]
5	脳神経細胞 (脳梗塞) Sasaki, M. et al, <i>Glia</i> 35 : 26-34, 2001 [ラット] (札幌医大脳神経外科) Akiyama Y, et al, <i>Glia</i> 39(3) : 229-236, 2002 [ラット] (同上) (総説) 佐々木祐典ら, 『最新医学』58(3月増刊) : 677-684, 2003. (同上)

Table 2 Basic research projects using human ES cell authorised by the Ministry of Science and Technology in Japan( December 2001 - March 2004 )

日本人ES細胞を用いた再生医学基礎研究計画 (文部科学省確認分・2004年3月現在)	
1 血管 京都大学・田辺製薬  血液細胞 岐阜大学  造血幹細胞 東京大学 東京大学医科研	
2 心筋細胞 岐阜大学 信州大学	
3 肝細胞 信州大学	
4 中枢神経細胞 慶応大学(幹細胞など 変性疾患および傷害) 自治医大・田辺製薬(幹細胞, ドーパミン産生細胞 パーキンソン病モデル動物) 理化学研究所(ドーパミン産生細胞, 腸管ニューロンなど)	
5 感覚系細胞 理化学研究所(網膜色素上皮細胞など)	
6 脂肪細胞, 中胚葉系幹細胞 理化学研究所	

Table 3 Characteristics of human bone marrow stem cell compared with embryonic stem cell

骨髄幹細胞の特徴：ES細胞との対比	
多分化能を有するようだ	/ 少なくとも三胚葉へ可という点では, ES細胞並み
骨髄細胞の採取手技は確立した医療行為 リスク管理は必要, 採取・移植施設認定基準は守られているか?	/ ES細胞は胚からの採取で倫理問題大
自家移植可能=拒絶反応を回避できる	/ ES細胞はクローン胚からでない回避できない
生体内で腫瘍化しないようである 骨, 軟骨, 脂肪などに分化するリスクがある	/ ES細胞はする
継代培養は20~40代程度 増殖能, 分化能が低下	/ ES細胞は増殖能, 分化能とも維持可能
骨髄細胞中の何がどのように有効なのかまだ不明 どの細胞が? 分化か, 融合か, 液性成分か?	
臨床試験が始まっている はたして人に試してよい段階なのか?	/ ES細胞はまだ基礎研究で, 人に試してよい段階ではない