

第6回科学委員会細胞組織加工製品専門部会

日時 平成25年5月15日(水)

10:00~

場所 PMDA会議室22~25(14階)

<開会>

○中畑部会長 定刻となりましたので、第6回科学委員会細胞組織加工製品専門部会を開催いたします。本日は、お忙しい中、多数御出席いただきまして、ありがとうございます。事務局から、委員の出席状況の報告と資料の確認をお願いいたします。

<出席状況確認及び配布資料確認>

○吉田事務局長 委員の出席状況から申し上げます。当専門部会 14名の委員のうち、現在 11名の委員が御出席です。また、佐藤陽治臨時委員にも御出席をいただいております。それから、科学委員会から、入村委員、山本照子委員にも御出席いただいております。また、本日は外部有識者として、公益財団法人先端医療振興財団再生医療実現拠点ネットワークプログラム開発支援室長の松山晃文先生にもお越しいただいております。本日は、松山先生にプレゼンをお願いし、その後の議論にも参加していただきたいと思っております。

続いて、配布資料の確認をいたします。座席表のあとに取扱区分表があるかと思いますが、本日の資料は全て「その他」という区分になりますので、お持ち帰りいただいて結構です。議事次第、資料一覧があります。資料 1-1 は松山先生の資料で「再生医療とレギュラトリーサイエンス」、資料 1-2 も松山先生の提出資料で「細胞調製施設の構

造・運用について」、資料 2 は間野先生からの提出資料です。参考資料として、当専門部会の議論の進め方です。そのほか、名簿も別途配布させていただいているかと思えます。以上、不足等ありましたら、お申し付けいただければと思います。

<議題 1 : 造腫瘍性について>

○中畑部会長 議事次第では、議題 1、2 となっておりますが、本日の主要議題は前回に引き続き、議題 1「造腫瘍性について」です。議題 2「その他造腫瘍性以外の検討事項について」は、時間に余裕がありましたら議論したいと思えますので、よろしく願いいたします。それでは、議題 1「造腫瘍性について」の議論を始めたいと思えます。本日の専門部会の進め方ですが、資料 1-1 を用いて松山先生にお話を伺って、その後質疑応答を行い、引き続き、造腫瘍性についての議論を進めたいと思えます。先ほど御案内のように、松山先生には資料 1-2 として CPC に関する資料も御用意いただいておりますが、そちらのお話は議題 2 として造腫瘍性に関する議論の後をお願いしたいと思っております。それでは、松山先生、よろしく願いいたします。

○公益財団法人先端医療振興財団 松山氏 松山です。本日は、このような機会を与えていただき、誠にありがとうございます。早速プレゼンに入らせていただきます。

本日は、「再生医療とレギュラトリーサイエンス」ということで、造腫瘍を含めてトータルの非臨床のパッケージングのお話をさせていただこうと思っています。このスライドは、先生方にとっては釈迦に説法だと思いますが、内山先生などがお書きになったレギュラトリーサイエンスを再生医療の実現化のために持ってまいりました。再生医療の実現化が図れていない理由は、基礎科学の進展にも拘わらず、再生医療製品開発に必要な応用科学が追随していないからではないかという問題意識があります。製品に応じた risk、要するにどこにハードルがあるのかを同定して、その risk を解消し乗り越えるという risk-based approach が非常に大事で、それが risk を解消し乗り越えるための科学というもので、正に規制科学ということです。

ここで重要なのは、やはり製品のライフサイクルに応じた科学技術の適用が非常に大事で、治験に入るまでの安全性の評価と、製造販売の安全性の評価は、アドオンというか、同じハードルではないのだろうと。それは、研究開発が進んでいないからというわけではなく、公衆衛生の観点から考えて、risk がある患者の数が治験の場合は少ない。一方、製造販売になりますと、どのように使われていくかが今一分からなくなり、しかも risk を享受する患者の数が増えてくるということで、きちんとハードルをつくりましょうということなのではないかと思っています。

規制科学は、安全性の評価科学(技術)と有効性の評価科学(技術)、それから我々アカデミーは非常に弱いところですが、産業化(製品化)科学(技術)というものがあるのだらうと思います。何でこのような話をさせていただくかといいますと、私は中畑先生の下でヒト幹細胞臨床研究の審査委員会の委員をさせていただき、研究者の先生方から、ヒト幹細胞臨床研究指針下での臨床研究で、何でこんなに厳しいことをしなければいけないのかという意見を、よくいただきます。たまたま、ラットやマウスに細胞を打ったら、例えば線維化が縮小したとかEF(心機能)が改善したから、もうこれでいいではないか、やらせてくれとおっしゃるのですが、それで本当にいいのかと。最後は、自分が責任を取るからと言われても、なかなかそれはそういうものではないということで、このような説明をさせていただいています。

本日は、我が国が誇る iPS 技術を使って、もし iPS や ES 由来の心筋幹細胞を作って、それを再生医療に使ったらどうなるかということ、ケーススタディで考えてみようと思います。これは、どうしても薬事で考えていると入口から積み上げていくのですが、実際に使われる先生が、例えばどのようにその製品を評価するか。細胞というラベルを貼られたときに、そこにある能書を信じるしかないわけですから、出口に当たる能書きの部分から考えてみましょう。

仮想の iPS、ES 由来の心筋幹細胞があったとすると、能書に書かれ

ているものは適応症、効能・効果、剤型、用法・用量なのだろうと。
今回は、心筋幹細胞ですから、適応症は重症心不全であり、効能・効果は心筋組織内に生着し心機能を回復するものであろうと。剤型は、とりあえず今回は細胞懸濁液とさせていただきます。用法は、経冠動脈投与です。心臓には、3本太い血管がありますので、そこから細胞を入れて実際この心筋幹細胞は生着し心筋になると仮定しています。用量としては、恐らく浮遊液なので、細胞懸濁液濃度、それから体重あたりどれだけ入れるのかが気になるのだろうと思っています。これが、もし網膜であれば、体重あたりということではなくて、加齢黄斑変性症の障害部位の面積あたりになるのかもしれないと思っています。これは、心臓の場合は、ほぼ体重あたりどのぐらいの大きさとなってくるので、このような用法・用量という形になると思うのですが、目の場合は例えば身長が190 cmの人も160 cmの人も、大体直径24 mmと一定していますので、体重あたりでこれを作るのは難しいと。こういうのも、多分サイエンスなのだろうと思います。

そのときに、この能書きの部分の一つ一つの risk を挙げてみると、適応症では重症心不全ですが、目的外に細胞が分化してしまうと。心筋以外の線維芽細胞になったり、あるいはここでおかしい変化をするかもしれない。効能・効果として長期生着が期待されることへの risk です。当然、iPS、ESとまだまだ未知の領域ですので、心筋にな

ったといっても、半年間は効いていても、1年後2年後に脱分化してテラトーマを作るかもしれないというような risk はあるだろうと思います。それから、当然細胞を入れますから、心筋以外の場所に生着する risk も評価しなければいけない。剤型は、細胞懸濁液ですから、冠動脈へ入れたとしても、心臓の毛細血管を通過して肺に行くかもしれませんし、全身播種の risk は当然あるだろう。冠動脈投与ですから、心臓への first trap による循環系障害で、当然微少の心筋梗塞は起こします。そこを通過したら、肺に流れ込みますから、肺で 2nd trap されるはずで、そこで肺梗塞の risk も出てくるだろうという評価をしなければいけません。

それから、このような細胞懸濁液の場合は、有効用量と安全用量のウインドが狭いということを、我々は経験的に知っています。薬剤であれば、例えば有効濃度の 100 倍や 300 倍が安全用量であったりします。例えば、LD₅₀ などを見るとそうなのですが、細胞の場合特にこういう細胞懸濁液の場合、有効用量と安全用量が一桁違うぐらいがぎりぎり、非常にウインドが狭いという risk があるので、これは低分子に比べて十二分に考えなければいけない、細胞製剤独特のサイエンスが必要になるだろうと私は思っています。

これを、二つのカテゴリーに分けてみました。前半部分と後半部分です。前半部分は、腫瘍形成能、造腫瘍、奇形腫形成能を含みますか

ら、この部分は恐らく短期的に見ては分からなくて、中長期的なもので慢性試験になるのだろうと。後半の部分は、とにかく細胞を打って全身にばらまかれるかとか、心臓で梗塞を起こすかということですから、これは短期の試験、急性試験になるだろうと思っています。

まず、短期的にみる急性試験を考えてみますと、恐らく単回投与毒性試験をベースでやらないといけないのだろうと思います。ここは、様々な議論があるのですが、免疫抑制動物とヒト由来細胞がまずは妥当であろうと。特に自己由来の場合はこうなのかなと思います。ただ、今進んでいる HLA の 3 座のストックの場合は、なかなか免疫抑制剤を使っている影響が出てこないのも、これに関してはカニクイザルで MHC がマッチングしているもの、マッチングしていないもので、どうやったらいいかというアドオンのディスカッションは必ず必要になり、この部分はそれなりに研究費が投下されてサイエンスが組み立てられるべきところではないかと、私はと思っています。

単回投与毒性試験の目的は、通常、誤大量投与の毒性発現と反復投与の用量設定か、これは低分子では目的になるのですが、なかなかこれは難しいです。この細胞は、循環器専門医が定まった用量を、先生方が自分で何 mL と現認して、経冠動脈的に投与するわけですから、例えば 10 cc のものを 100 cc 誤大量投与する事態は、ほぼ想定できないだろう。むしろ、そんなことはできない。そう考えますと、普通の

低分子の単回投与毒性試験と違って、臨床時の用量を超える技術的に可能な最大投与量で評価すべきだろうと思っています。

その評価の方法は、少しサイエンスベースで考えなければいけないところでは、従前であれば、毒性評価の指標としては、一般毒性の指標や体重などを見ていきますが、これだけで本当にいいのかというのがあるので、この部分はケース・バイ・ケースで考えていかないといけないと思います。今回は、経冠動脈投与ですから、微小心筋梗塞(循環毒性)が中核的な評価項目になるだろうと思います。これが、もし点滴静注するものであれば、肺梗塞で、呼吸毒性が中核的に評価項目になろうと思います。

課題は、動物種をどうするのかということで、中大動物を用いるのか。松山は、いつも中大動物を絶対にやらないと駄目だと言っていると言われているのですが、それは若干誤解で、投与方法が mimic できるのであれば、私はげっ歯類でも十分ロジック構築は可能だと思っています。今回の場合は、冠動脈から投与するので、大きさ的にはぎりぎりカニクイザルはいけると思うのですが、豚は当然いけます。しかし、ラット、マウスで経冠動脈的に細胞を打つのは非常に至難の業で、そう考えると安全性評価はできないのではないかとということで、この場合は豚や大動物をお勧めしているということです。

ですから、心臓移植の場合には、例えば胸を開けて豚でも移植でき

ますが、ラットでもそれなりに移植できるわけですから、この部分はおそらくもしかしたらげっ歯類や小動物でもできるかもしれないと思います。

反復投与の毒性試験は、私は必要がないと考えています。その理由は、今回は iPS 由来の心筋幹細胞ですが、単回投与でも心筋に生着するのであれば、長期間細胞に暴露された状態になります。蓄積毒性という考え方がないので、反復投与毒性試験は必要ないだろうと思っています。

ここは、本来は低分子であれば安全性薬理試験になるのですが、安全性薬理試験は本来イオンチャンネルなどに何らかの影響を与えるということが根本ですので、少し変えさせていただいて、特殊安全性試験という名前にしています。これは、適切かどうかは分かりません。

この試験は、対象疾患、投与方法によって、ケース・バイ・ケースでやっておりますが、マインドは一緒に、何を見るかが安全性薬事試験と一緒に、薬理試験のコアバッテリー試験に当たるものです。要するに、心血管、呼吸、神経は多分みなければいけないだろうということ、どんな投与方法であってもみないといけないと思います。フォローアップで中核的なものに加えて、今回は心臓に入れていますから、心筋梗塞の risk の評価もしないといけないですし、例えば心筋に分化した場合、マイクロリエントリーができて不整脈が出てくるかもしれませんから、こここのところはフォローアップや補足的な試験という

形で、アドオンが必要になるのだろうと思います。ですから、少なくともこれはミニマムコンセンサスとして最低限になって、ケース・バイ・ケースで投与方法や疾患によってアドオンの試験が決まってくる。この辺りのガイドラインは、恐らく今後疾患ごとに必要になってくると思いますし、世界的に見てこのようなガイドラインは今ないので、日本からつくればそれが国際的にイニシアチブを取れるのではないかというのが、私の思いです。

補足的な試験ですが、体内動態試験をすることによって、必要に応じて腎臓や泌尿器、肝臓や胆道などを見らと思うのですが、少し注意しないといけないのは、血流が多い臓器、腎臓、肝臓及び脳においては、細胞が全身に回ったときに分布しているかもしれませんので、少し見ておかないといけないかと思っています。しかし、これは初めから見るのではなく、体内動態試験によって見ていってもいいと考えています。

次に、本日の議題である造腫瘍に入ります。特に、完全に分化していて、この心筋細胞は入れてもテラトーマががんをつくらないということが前提なので、もしこの部分にがん化するような細胞があるのであれば、アドオンで考えなければいけないと思っています。要するに、残存した iPS、ES が問題になる場合にはどうするかという形の評価をさせていただきます。

中長期的な毒性試験の考え方としては、造腫瘍試験は、私は iPS に input 試験を同所移植として行えばいいのではないかと考えています。皮下移植の場合はあくまでも WHO の指針も品質管理の目的で、品質管理と安全性の部分は、恐らくきちんと切り分けて考えていかないといけないと思います。周辺の組織とのインタラクションは非常に重要ですので、同所移植を原則とすべきだと思っています。この辺りの全身組織の評価は、慢性毒性試験と併合可能だと思っています。例えば、半年後、9 か月後、細胞を打ったあとに組織学的、あるいは京都大学の先生方がされているように MRI などでチェックされて、何か異常な組織学的な構築、変化がないかどうかを見ることによって、なければとりあえずそれでよしと。あるのであれば、詳細に検討していくことになるのだろうと思います。

遺伝毒性試験は、実施の必要はないと思っています。生殖発生毒性試験も、条件付きではありますが実施の必要性はなく、これは運命試験、体内動態試験で生殖腺にこれらの細胞が生着していなければ影響を与えないだろうと思いますので、実施の必要はないだろうと思います。局所刺激試験も、当然移植後問題となる所見はないでしょうし、慢性毒性試験で見られると思いますので、必要はないだろうと思います。ただ、この部分は、アレルギー反応などを見る必要があるかもしれませんが、例えば何らかのアレルギー惹起性の原材料を使った細

胞製剤の場合には考慮すべき観点が出てくるかもしれません。

ここで、奇形腫形成 iPS 細胞 input 試験系の構築ということで、要は iPS を混ぜてあげて、チェックしようという試験系です。まず、品質管理の系の確立ですが、iPS 由来の心筋幹細胞に残存 iPS がどれだけ入っているか、どれだけコンタミしているかが分かるような検出系を構築します。もしかしたら、検出感度が 0.1% かもしれませんし、0.01% かもしれませんが、そのような検出系を構築します。それで、分化抵抗性 iPS の残存を評価します。例えば、実際に 0.1% の感度で 1% 混ざっている、あるいは 0.01% の感度で 0.1% 混じっていたことは分かるだろうと。この部分は、網膜色素の研究で佐藤陽治先生のラボから PLoS ONE ですが非常にいい論文が出ているので、mimic させていただければと思います。意図的に未分化 iPS を混入して、混入比率は検出感度を超える比率を入れます。例えば、実際の製品では 0.1% 以下で undetectable だったとしても、10 倍量の 1% ぐらいはあえて混ぜて、それを冠動脈から入れる、あるいはシートに移植することをしてあげればいいと。実際、product を免疫不全のラットやマウスに入れるという形でいいのかなと思います。奇形腫形成の有無を全身観察させていただこうということです。

これは、ポンチ図ですが、品質管理法の確立はこうやっていきます。Nanog などのサロゲートマーカーもいいと思いますが、これで 0.1%

で検出できる、検出できないという形で cut off 値が出てきます。それを超える量を、FACS などを使って実際どれだけ混ざっているかが分かってくると思います。

これを、実際に移植していきます。検討すべき項目は、恐らく何群に分けて検討するかです。サイエンスベースではなく、とにかく入れてみてレスポンスをみましようという形になります。cut off 値を一応下限として input 比率で非線形性を確保しつつ各群設定していくのかなと。ただ、コストと労力のバランスは当然あります。

観察期間なのですが、私は多分一生見るべきなのだろうと思います。従来は、奇形腫は3か月以内にできなければほぼできないということが CiRA からのレポートでも分かっているのですが、ただ奇形腫だけではなくて、そのほかの異常な変化を見るために、for life で見るのだろうと。ただ、生涯見ているとなかなか治験に入れられないことがあるので、これは通常の治験と同じで途中解析結果をもって入っていけばいいのだろうと思っています。途中犠牲死の検証の終了で First-in-Man を可能とすべきで、この辺りはガイドライン化できるのではないかと思います。この系がワークしてからの確認は、当然していただくことになろうかと思っています。

これが、造腫瘍試験の iPS、ES 細胞の input 試験になろうかと思っています。プラス、結構私は重要になるのが、体内動態試験だと思っています。

ます。なければなくていい、あるのならどんな形で残っているのかということと、低分子もそうですが、例えば脳や腎臓に全く回っていないということとはあり得ない。細胞も、目的外の組織に混ざっていないということとはあり得ないと思っています。ですから、そこは分布しているからこの細胞製剤を使えませんというわけではなく、分布しているが、その臓器に対して何らかの機能を障害するようなことが起こっていないければ、その部分は注意をしつつ、治験、製造販売を進めるべきだろうと考えています。

今まで言ったものを簡単にまとめると、こうです。今まで言ったこと一つ一つを挙げると、これだけの試験をやらないといけないのですが、1本の試験で十二分に最初から検討しておけば、有効性用量や安全性用量は試験の一本化可能ですし、安全性用量からの部分も一本化できます。造腫瘍試験と体内動態試験も、もしかしたらここで一本化できるかもしれませんし、それから iPS、ES 細胞 input 試験をやっていけば、それなりに安全性は評価できるだろうと思います。

次に、製造方法 fix から品質管理に入ります。安全性試験というのは、あくまでも動物とのインタラクションの間で見ていくべきだと思っています。ここからは、品質の部分は、例えば全エクソーム解析のようなかなりサイエンティフィックな水準の高いものが、もしかしたら求められてくるのかもしれません。品質テーマは、最初このような

フローチャートを書いていた。iPS 細胞のストックから受入れ検査をして、iPS 細胞由来で心筋細胞を作っていきます。この過程で、SNL のようなフィーダー細胞を使っていきます。

そうすると、ここで議論になるのは、当然研究というのは、やっているうちにこう変えたほうがいいのではないかと、生物由来原料基準を満たせないからこの試薬に変えましょうということがありますので、一貫性と同等性をどう確保していくかということと、品質をどうつくり込んでいくのが非常に大事だろうと思います。First-in-Man に入るときに、品質が完全に 100%ということはありません、ここは順次点数を積み増していくのだろうと考えると、どのような形で品質をつくり込んでいくのかと。

再生医療製品のライフサイクルは、先ほどレギュラトリーサイエンスはライフサイクルに応じて議論すべきだと申し上げました。低分子のライフサイクルは、当然創薬標的が同定されてからシードを創出して、シードをリードとして最適化して前臨床にもっていくということで、改善・改良の余地があるのは、この部分です。それから、この部分は前臨床、非臨床は、配合剤をどうするかという議論はあるにしても、余り大きな変化はありません。一方、医療機器や細胞医薬品のライフサイクルはかなりキャラクターが違って、医療機器においては臨床と非臨床をやりながらフィードバックでかなり改善・改良を積み重

ねていくというキャラクターがあります。細胞に関しても、当然幹細胞の分化培養法の最適化は、常に3か月経てば本当に新しい技術が出てきますから、改善・改良の余地があると。どこかで、エイヤでいかないといけないのはよく理解しているのですが、こういう特性があり、やはりそれなりにいいものだったら変えられるように余地を残しておくべきだと私は思っています。

これは、PMDA様のホームページからもらってきたものだと思いますが、Phase I、II、III、今なら前半が探索型、後半が検証型になるのだらうと思いますが、品日の一貫性。それから、Phase II、IIIと製造販売のところは同等性が求められると。よく、一貫性と同等性は何かと言われるのですが、ものの本では一貫性というのは共通点と相違で、その因果関係が明確な状態ということで、要するにComparabilityがあればいいと。biocomparabilityのテストで、それを評価する手法、若しくはFACSでもいいですし、PCRでもいいのですが、そういうものがあればいいのだらうと。同等性の部分は、科学的に有意差が認められず同等と判断し得る状態ということで、この部分は例えば全エクソーム解析のようなものが非常に強く生きてくる領域ではないかと思っています。今、簡単に申しましたが、品質における一貫性、同等性をどのように確保していくかが、これは研究者サイドでもよく分かりませんし、この部分が明確でないと、やはりここで

つくったものが製造販売をきちんとできるのかどうか企業が分かりませんので、なかなか前向きになっていただけないことがあるので、この辺りの考え方、あるいはガイドラインができれば非常に有り難いなど思っております。

GMP の程度を考えると、SOP があり記録を保存するところから、最後にバリデーションがきちんとできているというところまで、かなり温度差があるのだろうと。100%高い所は無理だとしても、治験、First-in-Man に入るところや、今回薬事法の改正で議論されております特別な早期承認制度の場合には、ここまでフルスペックのものを求めるのではなくて、もう少しこの部分ですね。アカデミアの先生でも主体的にできるような形で、何とかガイドライン的なものをお作りいただければ、非常に有り難いと思います。

一貫性と同等性の確保と、どう品質を作り込んでいくか、先ほどのグレード別のところをどこまではどの程度でいいですよということがそれなりに見えるような形になると、非常に有り難いなど思っています。

最後のスライドになりますが、この品質のところでもう少し課題があります。製造の原材料で、生物由来原料基準というものがあり、これを突き詰めていくと、かなりハードルが高いというところがあると。これをまけてくれという言い方は全くしませんが、例えば全く使って

はいけないというわけではなくて、患者 100 万人に投与される場合と、100 人投与される場合は、risk の評価は多分違うのだろうと考えます。例えば、オーファンドラックとして approve される場合は、もしかしたら risk ファクターや risk 係数を考えて評価していく、トレードオフに考えると。これは、risk・risk の考え方とおっしゃいますが、やはり本来受けられるべき患者、100 万人の患者と 100 人の患者では、100 人の患者では今まで治療法が全くなくて、今まで見捨てられていた疾患がある患者に対して、100 万人の治療法、例えば高血圧の薬と同じようなものを求めるのは実は酷で、そこは全くハードルを外せというわけではなく、risk の期待値を考えて、ここも risk 評価と考えるてもいいのではないかと思います。

それから、無菌培養施設の構造規格ですが、今、薬事法の改正で、結構いろいろな企業から CPC を作りたいのだがコンサルをしてもらえないかというお話を伺います。基本的に、抗生剤などを入れてやっていたらいいのではないかという発想で皆さんお話を聞きにくるので、そうではなくてやはりこの部分もきちんとしたものをお作りいただきたいと思います。

それから、品質管理の方法で、ではマイコプラズマ、エンドトキシンをはじめ局方である程度決まっていますが、この部分の再生医療の特殊性はより患者に寄り添った治療であることを鑑みるに、できれば

臨床検査センターなどで行っている、彼らはきちんとした SOP を持っていますから、例えばマイコプラズマの検査であっても、あるいは遺伝子の検査であっても、無菌の検査であっても、局方にとらわれず臨床検査で既に使われているものであれば、外注に出す形で検査法を活用させていただければ、非常に有り難いなということで、私の話を終わらせていただこうと思います。ありがとうございました。

○中畑部会長 いろいろ多岐にわたってプレゼンをしていただいたわけですが、今回はその中の造腫瘍性について議論を集中して行っていきたいと思えます。御質問あるいは御意見等がありますか。一応、この iPS から作った心筋の前駆細胞あるいは心筋の幹細胞を用いた 1 つのケーススタディとして挙げていただいたわけですが。

○佐藤臨時委員 7 ページの観察期間で松山先生の御意見というのは、観察期間はどうしたらいいかという話はまだ全く決着がついていなくて、Geron は 1 年ぐらい見ているし、どれぐらいでいいのかというのは本当に分からない。がん原性試験は確かに 18~24 か月という話ですが、これはケミカルが細胞をがん化させるときの試験という意味合いで、試験の意味合いが違うところで、ちなみにこの間もお話させていただきましたが、WHO のガイドラインですと 16 週になっている。どうしてかというと、HeLa 細胞をポジコンにした場合に、これは 12~16 週ぐらいで安定化してくるとというのが情報としてあるからです。iPS の場合

も造腫瘍性が HeLa と比べてどうかというところから、観察期間というのが決められていくのかなと思います。それも使われる原材料によって、変わってくるのかなという感じがいたします。質問ではないですが、コメントというか感想を述べさせていただきました。

○公益財団法人先端医療振興財団 松山氏 正に佐藤先生がおっしゃるとおりで、この部分はサイエンスベースで全くありません。なぜ低分子をそのまま持ってきたか。かなりこの部分は考えるべきところがあると思いますが、低分子の場合は投与して、その細胞が、そのケミカルが低分子をがん化してということだろうと。1つの細胞からスタートする。そうすると、18~24か月かかるという発想だろうと。今回、iPSのものが1個でもしかしたらがんを作るのか、10個でがんを作るのか、正直言って分からない状況で、もし1個の細胞で造腫瘍があるのであれば、これくらい見てあげないと細胞が増殖して形成されるがんを観察することはできないだろうと。ただ、正にレギュラトリーサイエンスがすべきことというのはここでハードルを作ることではなくて、18か月と最初は言っているけど、これはもしかしたら3か月でいいのではないかということをお勧めするのがレギュラトリーサイエンスであって、1個ではできない。100個だったら初めてできる。100個でできるときは必ず3か月以内でできるのであれば、観察期間は3か月でいいという形でガイドラインができてくるので、この部分はそういう形でレ

ギュラトリーサイエンスを作っていて、それをベースにしたサイエンティフィック・レギュレーションをしていただければ非常に有り難いと思います。

○佐藤臨時委員 ホストになる動物の免疫状態によってもかなり違いますので、その辺はデータを積み上げて議論していかないといけないかなと思っています。

○公益財団法人先端医療振興財団 松山氏 この部分は正に先生のおっしゃるように、NOGとか我が国が誇る免疫不全マウスもおりますし、その部分はcharacterを見るのであれば、そういうものを積極的に使っていく形がよろしいのではないかと思います。

○岡野副部長 前回の佐藤先生のプレゼンとも併せて、だんだんと私も理解してまいりましたが、6ページの下段の0.1%以上で検出がOKの場合、cut off値は0.1%とするということですが、当然移植する細胞数によって違うわけですね。ですから、これはパーセントというよりは絶対数で定義した方がプラクティカルだと思いますが、どうでしょうか。

○公益財団法人先端医療振興財団 松山氏 正におっしゃるとおりで、このところは先生のおっしゃるように、これはあくまでも一例ですので、絶対数でもし評価できるのであれば、その方がいいかもしれないと思います。

○岡野副部長 例えば 1,000 個だとしますと、1,000 個の未分化の細胞が入っているという preparation で、0.1% の未分化の細胞が入っている population だとすると、 10^6 個を打つということですよね。 10^6 個を 1 匹に打つのは可能だと思いますが、一方、臨床に使うのは 10^8 個だとすると何匹やる必要があるかの議論は、どう考えればよろしいのでしたっけ。まだ私自身が理解していないので、教えていただきたいです。

○公益財団法人先端医療振興財団 松山氏 申し訳ありません。これから積み上げないといけないところだと思いますが、ただ大数の法則がありまして、例えば 1×10^8 のネズミを 10 匹だから、 1×10^9 と同じエンドポイントが得られるか、アウトカムが得られるかは違うので、そのところはそういう数理的なことも含めて御議論を進めていただければと思います。

○岡野副部長 まだこれから検討の余地があると考えてよろしいわけですね。

○公益財団法人先端医療振興財団 松山氏 はい。

○岡野副部長 佐藤先生も同じお考えですか。

○佐藤臨時委員 その辺は今おっしゃったように、統計学的に意味がある範囲内で最低限やっておけばよいと思います。統計学的にきちんとしたばらつきが取れるような形で取れていればいいし、それ以上の数をたくさん重ねても、恐らくそれほどデータとしての意味付けの重さというのは

変わってこないだろうと思います。

○岡野副部長 基本的考え方として、最低限 1 人に投与する細胞数は何らかの形で何匹に分けるかは別として、例えば心筋の場合は 1 億個と仮想していますよね。1 億個の細胞を何匹に分けるかは別として、1 億個を検討する必要があるのか。それとも、1,000 万個で確率的に。

○佐藤臨時委員 それはないと思います。それは検出系として検出限界というものが必ずあり、それからいくら数を重ねても検出限界以下のものは取れないので。

○岡野副部長 だから cut off 値があるわけですね。

○佐藤臨時委員 そうです。検出限界以下の population に関しては、その検出系では検出できません。それは技術的な限界なのです。去年に出たヒト幹細胞の品質のガイドラインの中でも、技術的に可能で科学的に合理的な範囲内で試験してくださいということが書いてあって、技術的に不可能なことは求めているのです。要するに、技術的に可能な範囲でこれぐらいの残存量でした、検出できませんでしたということしか人類としてはやりようがないのです。あとの問題として、「その状態で投与しますか？」というのは患者の病状とか予後とか、医師の判断とかに関わってくると思います。

○岡野副部長 分かりました。恐らく PMDA としてある計画が上がってきたとき、審査しなければいけないと思います。例えば 1,000 個が限界の cut

off 値だとすると、0.1%が混入しているような population だとすると、当然 100 万個は 1 匹に打つ。それが十分な N の数があって、統計学的にこれで造腫瘍性がないことが判断できれば、一応それでいけるだろうと考えればよろしいですね。

○佐藤臨時委員 技術的に可能な検出方法の中で、「検出限界未満」というのが規格値とした場合に、それ以下の混入率は絶対に測れません。品質の規格値として「検出限界未満」とした場合には、それ未満の混入については人類には分からないというところで物事を判断します。

○岡野副部長 分かりました。

○中畑部長 ほかにはいかがでしょうか。

○坂本再生医療製品等審査部長 教えていただきたいのですが、6 ページのスライドの最初の方に「混入させる細胞数は段階希釈等で混入濃度を段階設定」と書かれていますが、今の話とも少し絡みますが、先生のイメージではどういう濃度でどのぐらいの群を置くイメージでこのスライドを作られたかをコメントしていただくと有り難いです。

○公益財団法人先端医療振興財団 松山氏 もし cut off 値が 0.1%であれば 0.1%、1%、10%の形での段階希釈で考えております。

○森尾委員 だいぶすっきりしてありがとうございました。先ほど再生医療では改善・改良の余地があるという話でしたが、例えば作製方法が変わった場合、未分化 iPS input 試験をやるときに環境の問題があるので、そ

れごとにやり直さなければいけないのか、あるいはある程度似ているという判断ができたならやらなくていいのか、そこら辺の見解を教えてくださいましたらと思います。

○公益財団法人先端医療振興財団 松山氏 それは正に biocomparability の話で、何をもって出来上がった心筋細胞なのか。作り方を変えるとき、全く同じものなのか。正直言って、それは分かりません。この部分はこれから積み上げていかなければいけないところです。ほんの少し、たとえば培地が、トリプシンがブタ由来のものから遺伝子組換えになりましたと。これでやるのは全く意味がないと思いますが、接着培養法が浮遊培養法になっているといたらかなり微妙で、もしかしたらやらなければいけないし、シートを作るときもシングルセルではなくて、一度クラスターを形成させてからシートを作るといのように変わった場合、これはやり直さなければいけないのではないかなと思います。ここはケース・バイ・ケースですが、これから例が上がってくるに従って積み上げられていくものかなと思います。

○岡野副部長 恐らくこの委員会、ES、iPS も大事ですが、体性幹細胞のことも考えなければいけないと理解していますが、cut off 値という概念は腫瘍化する positive control の iPS があるから、それで考えられる概念ですよね。腫瘍化の positive control がない体性幹細胞のような場合は、一般的にどう考えればよろしいでしょうか。そこもこの科

学委員会として、ある程度インフォメーションを出してこななければいけないと思いますので、お考えを聞かせていただけたらありがたいと思います。

○公益財団法人先端医療振興財団 松山氏 私個人の考え方ですが、体性幹細胞の造腫瘍試験はまず必要ないだろう。造腫瘍試験だけを1本で立ち上げる必要性はないだろう。ただ、投与された細胞は線維化を起こしているとか傷害性がある可能性はあるので、慢性毒性試験や体内毒性試験の一環できちんと見て、もし腫瘍っぽいものがあるのだったらきちんとやるという2段階法でいいのかなど。初めから求めるのではなくて、慢性毒性試験、体内毒性試験のエンドポイントの結果を見て、PMDA様、科学委員会から「こういう場合にはこう見るべきじゃないか」というアドバイスを行えばいいのではないかと思います。

○中畑部会長 佐藤先生、その点について何か意見はありますか。

○佐藤臨時委員 体性幹細胞の場合、安全性評価の意味での造腫瘍性試験は恐らく必要ないというのは松山先生と同意見です。ただ、もし懸念がある場合には、例えばCPCの中で別の細胞が混入するようなケースというのが十分想定できてしまうような場合には、そういった試験の実施を考慮する必要があります。そういった場合には、製品の中にHeLa細胞などをスパイクして、混入があるかないかの検査系の性能を確認した上で、工程管理の中で試験を行うこととなりますが、安全性の評価を

目的とした造腫瘍性試験は恐らく要らないと思います。

○中畑部会長 先ほど混入試験なんかで、検定する動物種を何にするかということで、一応我が国では NOG マウスが免疫不全で、特に人の細胞を受け入れるマウスとしては最も適するマウスではないかということで、その辺の動物種をどうするかについて、先生の最終的なお考えをもう一度お聞かせいただけますか。

○公益財団法人先端医療振興財団 松山氏 非常に難しいところです。hairless の方が恐らく評価しやすいということもあるので、生着しているのかどうかと評価しやすいかどうかの2つのパラメーターが多分あるのだろうと。ですから、今は hairless の NOG もあるということなので、一度私も使ってみたいと思います。現在私は体性幹細胞を用いる研究をすすめておりますので、ヌードラット、ヌードマウスを使った試験を自分自身でやっております。

○中畑部会長 そうすると、現時点ではこの動物にという形でまだ絞るような段階ではないということで、人の細胞が検定できるような、ある程度の率で生着できるような動物を使って検定をする程度にとどめておくことになるわけですか。

○公益財団法人先端医療振興財団 松山氏 そこは通常のヌードで、かなり細胞が拒絶されていっていますので、強めにこれ以上の生着とか、一定程度のガイドラインを示してあげないといけないのかなと。そうすると、

現実的に NOG とか、シビアな免疫不全動物しか残ってこないと思います。

○佐藤臨時委員 考えなければいけないのは、例えば自己由来の製品を作っているときや CiRA で今立ち上げつつある HLA3 座ホモの同種移植の場合ですと、免疫抑制剤をかけないで患者に投与することが想定されるので、NOG の場合オーバースペックになる可能性が非常に高いということです。それをどう扱っていくかも今後の問題だと思います。

○中畑部会長 免疫不全の動物を使う目的は、人の細胞ということの問題で拒絶されてしまうことを避けて、長期的な造腫瘍性を見るということで、限りなく人の細胞が受け入れやすいような動物を使った造腫瘍性というのは、より高感度に見えるのではないかということですね。

○佐藤臨時委員 もちろん一番いいと思いますが、オーバースペックと申し上げているのは、NOG は腫瘍免疫を担当する NK 細胞などがいないということです。NK 細胞を持つ免疫不全マウスを使った場合でも、もちろん非臨床試験でのげっ歯類の NK 細胞などの作用しか見られないわけですが、NOG マウスのように NK 細胞などの作用が全くないというところで造腫瘍性を評価するとオーバースペックになってしまうかもしれないという懸念があります。つまり、製品を作ってはみたものの、NOG の試験のところで全てバッタバタと無為な討ち死にをしてしまう懸念があるということです。

○中畑部会長 ほかには何か御意見はありますか。

○岡野副部会長 再生医療をするコンテクストで移植して、安全性を確かめるのはとても大事なことだと思いますが、例えば脳梗塞や脊髄損傷や、そういう病態を考えると、免疫不全動物にそういった負荷をかけてそこに移植すべきなのか。そうするとかなり大変になりまして、比較的多くの数をこなすことが逆にトレードオフ的に難しくなると。我々が考えているのは、一応皮下よりは中枢神経系の方がいいということで、脳の線条体に移植しようかといった議論をしていますが、そこら辺はどう考えたらよろしいですか。

○佐藤臨時委員 先ほど申し上げたのですが、技術的に可能で、科学的に合理的な試験しかできないというところで、その範囲内で判断することが基本だと思います。だから、技術的に無理なところで理想論を振りかざしても、できないものはできないというところでジャスティファイしていくしかないというのが結論かと思います。理想としてはこうであって、でも技術的にこういったところができないので、こういったところで議論するし、このデータで議論できる範囲はここですというところを明確に切り分けていって、説明する必要があると思います。

○公益財団法人先端医療振興財団 松山氏 おっしゃるとおりです。

○中畑部会長 ほかにはいかがでしょうか。先ほどの移植した細胞が目的とする臓器以外の所にディスミッションする問題をどう扱うかということで、

薬剤の開発と同じように一応入れた細胞も局所だけではなくて、全身に広がっていく可能性は十分考えられるけれども、臓器の機能低下をきたすような問題がなければ、細胞がただそこに分布しているだけでは余り問題にしなくてもいいのではないかという御意見でしたが、その点については皆さんはどうお考えでしょうか。そういった形で、観察期間をいつまでにするかを考え出すと非常に複雑になってきてしまうわけですが、一応細胞がほかの所にあるだけでは余り問題にしなくてもいいのではないかということによろしいですか。

○岡野副部会長 18 か月というのは細胞移植例としてはかなり長いと思います。一応ステムセルリンクとかFDAではヌードラットで7か月とか、大体そのようにして見切っている感じですよ。

○公益財団法人先端医療振興財団 松山氏 それに関しては生着する細胞製剤の場合と、消えていく細胞製剤の場合で切り分けて考えなければいけない。消えていく場合にはこんなにやる必要はどう考えてもなくて、長くても3か月か半年だろう。一方、ずっと生着して心筋で心臓が生涯残るのであれば、それなりに見ないといけないだろう。ただ、18 か月とかfor lifeといっても、これが全部終わらなければFirst-in-Manに入れないというわけではなくて、それなりに途中解析で見切ることは可能だと思っています。これは低分子の審査経験とか皆様方ありますので、その経験を生かしてお考えいただくことではないかと思っています。

○岡野副部長 消えていく細胞というのはトロフィックアクションで効くので、骨や軟骨以外の間葉系幹細胞はほとんどそのパターンだと思います。一方、iPS 細胞を使うということは、消えてなくなるトロフィックアクションだけでいいのだったら iPS 細胞は誰もわざわざやらないので、iPS 細胞の場合は残ることを前提とした議論と理解していますが、よろしいですか。

○末盛委員 つまらないことで 1 点だけ。恐らくここまでの話は ES、iPS が未分化状態で混入する場合は別としてですが、移植組織そのものは増えない、ホストマイルドティックなものであるというような前提があるのかなという気がしたのですが、ある程度の増殖性を持っているようなものを移植する場合に、安全性確認の実験デザインというのは変わってき得るものなのでしょうか。

○公益財団法人先端医療振興財団 松山氏 それは当然考えるべきことだろうとは思いますが。ただ、増殖スピードがさほど速くないものであれば、余り議論しなくてもいいのかもしれないですし、そこはケース・バイ・ケースの御議論だと思います。

○佐藤臨時委員 自分の予備的な実験の結果からすると、先ほども松山先生がおっしゃっていた 18 か月という話ではなくて、iPS に限定して申し上げれば例えば NOG で iPS をとる場合には、3、4 か月で造腫瘍性が出るときは出るし、出ないときは出ない形になっていますので、残存 iPS

だけが懸念材料だったような場合には、恐らくそれほど長い観察期間は要らないという気は印象として持っています。

○中畑部会長 確かに NOG を使った検定系だと、最高の免疫抑制状態にした動物を使うわけですので、実際の臨床の場面ではもっと免疫が働くような状態で投与することになりますので、ある程度短くしても造腫瘍性というのは見えるのではないかと。そのときの期間として、最低でも 3 か月あるいは 6 か月ですか。

○佐藤臨時委員 最低だとすると、3、4 か月だと思います。

○岡野副部会長 末盛先生の御指摘は大変重要だと思いますが、ただ iPS 細胞由来の神経前駆細胞もそうですが、いろいろな前駆細胞が腫瘍化する可能性はゼロではないですが、それを 100% 腫瘍化する細胞というのは pure population としてないので、混入試験みたいな positive control 実験はまずできない。ですから、実際 100 万個なら 100 万個を移植したものを長期間観察するということで、安全性は見られるのではないかと考えていますが、いかがでしょうか。

○末盛委員 私が質問させていただいたのは、どういう考え方で進めていくか、実験デザインをしていくのかということで、一応確認だったのです。

○岡野副部会長 未分化の iPS が混入して奇形腫が起きるかどうかなどというのは、あらゆる iPS 細胞を使う再生医療において必要ですので、この混入試験はやるべきだと。一方、さらに誘導した分化細胞たるものに増殖性が

ある場合は、長期間の観察ということで腫瘍原性を見ていくという 2 段階を考えればいいのではないかと考えていると思いますが、松山先生どうでしょうか。

○公益財団法人先端医療振興財団 松山氏 正におっしゃったように、iPS から分化した細胞自身の造腫瘍性というものがあって、この議論に関しては、今回は目をつぶっています。このロジックでは。おっしゃるように、完全に分化したと思っても先祖返りみたいなものも当然ありますから、それは見ないといけなくて、それはかなり長期が必要になるだろう。それを造腫瘍試験と銘打ってやるのか、毒性試験と銘打ってやるのか、いずれかは分かりませんが、観察しなければいけないことは間違いないと思います。

○佐藤臨時委員 1つのやり方としては、HeLa をポジコンと申し上げましたが、例えばもう 1 段階造腫瘍性が低いような、HEK293 などをポジコンにしてやるということも考えられないことではないです。HEK293 は HeLa よりもよほど数を打たないと腫瘍のようなものはできてきませんので、そういったところでポジコンの選び方とかはケースによって変わってくるかと思っています。

○岡野副部長 長くなりますので、また別の場で議論させていただきます。

○中畑部長 ほかにはいかがでしょうか。

○豊田委員 1 点お伺いします。長期観察する場合、多分マウスのかかなり若い時期

に打つとは思いますが、その週齢によっても環境とかが変わってくるかと思いますが、そういった影響の考慮というか、どの週齢ぐらいで打ったら適切なのか。長期観察していくと加齢による影響が出てくると思いますが。

○公益財団法人先端医療振興財団 松山氏 それに関しては私もデータを持っていませんので、是非とも教えていただきたいと思います。これは再生医療で若い人に打った場合と、比較的御高齢の人に打った場合と当然反応は違うだろうと思います。がんでも実際に臨床で見ていると、若い人は非常に進行が速いですが御高齢になると余りに進まなくて、寄り添いながら生きていくことが可能だということもあるので、この試験というのはある程度「エイヤー」で、8週とか10週とかで多分決めるのでしようけれども、もしかしたら将来的に高齢のものとか、若いお子さんに打つような製剤の場合には、もう少し若いところでチェックするというのが必要になるかもしれないと思います。

○中畑部会長 ほかにはいかがでしょうか。先ほどの長期観察をどこまでやるかという先生の言われた途中解析結果で、ある程度それをきちんと行っていけば、長期の成績がまだ出ない段階でも治験として開示できるのではないかと。その途中解析結果の要件というのは、どういう形になるのかを教えてくださいませんか。

○公益財団法人先端医療振興財団 松山氏 おおむね6～9か月、あるいは3か月

でもいいのかな。佐藤陽治先生が今おっしゃったように、iPS でも 3 ~4 か月ぐらいでできてくるということがあるので、それくらい見ればいいのかなと。ですから、3 か月ないし 6 か月を見て、特段問題がなければ First-in-Man は入っても構わないことになろうかと思っています。

○中畑部会長 その点について、何か御意見はありますか。そのほかの問題で、今日松山先生にお示しいただいたデータで、何か御質問あるいは御意見はありますか。

○佐藤臨時委員 度々すみません。12 ページの最後の絵あるいはほかの所にも同じ流れ図が出ていますが、1 つアレッと思ったところが iPS のストックのところに WCB ということが書いてあって、どちらかというところ、生物製剤製造の観点からすれば、最終製品を作る製造販売業者が iPS 細胞を受け入れた後にワーキング・セル・バンクを樹立・管理し、それを使って製品を製造するという流れではないかなと思います。このままだと CiRA が全ての製造業者になってしまうので、その辺はどうですか。CiRA の事情を存じ上げていないので、よく分からないのです。

○公益財団法人先端医療振興財団 松山氏 これは CiRA がどうのこうのというわけではなくて、expand する所が 1 か所のほうがやりやすいだろうと。その場合は、こういう絵になるねという話で、実際にはワーキング・セル・バンクから受け入れた iPS 細胞を各施設で増やすから、その下

でもう1つ工程は増えるのかなと思います。

○中畑部会長 その点、何か御意見はありますか。高橋先生が見えていないの
れですが。

○公益財団法人先端医療振興財団 松山氏 あくまでもこれは一例なので、当然実
際に製造されるときは、かなりまた変わってくると思います。

○佐藤臨時委員 もともとの生物製剤としてのセル・バンクの概念というのが ICH
Q5D に書いてあって、そこでは、特定の最終製品を再現性よく安定的
に供給するための細胞基材というのがセル・バンクの定義なので、ス
トックのところというよりも、書くとしたらその下の工程管理試験の
2 の下の iPS 細胞というところが、本当の ICH 的な意味でのセル・バ
ンクになり得るのではないかなと思いましたが、その確認という意
味でした。

○公益財団法人先端医療振興財団 松山氏 ありがとうございます。

○中畑部会長 一応その CiRA で iPS 細胞ストックを作って、恐らくマスター・セ
ル・バンクがそこで作られて、1 人から何本作るかはまだ最終で決め
られていないと思いますが、200 本のマスターが作られて、ある 1 本
を取り出して、それを増やしてワーキング・セルストック、セル・バ
ンクという形で例えば岡野先生の所に 1 本送って、岡野先生の所がそ
れをある程度神経幹細胞に増やす形で。だから、岡野先生の所では恐
らくそこで iPS 細胞をどんどん増幅させて、そこで新たなストックを

作る形を普通は採らないと思いますが、作った CiRA から提供された iPS 細胞ストックを神経に分化させる。神経に分化させた段階では岡野先生の所ではまたストックとして保存されるでしょうけれども、iPS 細胞をまた岡野先生の所で増やして、そこでストックを作ってしまうことになると二重になってしまうので、そうならないのではないかと。

○佐藤臨時委員 ならないとすると、CiRA が製造業者になってしまうので、そうすると全ての製品に対して CiRA が製造責任を持たなければいけないことになってしまいます。それがどうなっているのかなと。今ちょっとアレッと思ったと申しましたのは、私はてっきり CiRA はストック、ICH 的な意味では parental cell line、つまり親細胞株を提供するものであって、ICH 的な意味でのセル・バンクというものは開発業者あるいは製造業者が責任を持って管理して維持していくという、少なくともバイオロジクスの製造という意味合いではそういったやり方だと思っていたので、その辺が私の誤解だったのかなと。逆にいうと、そうすると CiRA が全ての製品に対しての製造責任を負わなければいけなくなってしまうので、大丈夫なのかなという気がしたのです。

○公益財団法人先端医療振興財団 松山氏 iPS は原薬の扱いになるのですよね。

○佐藤臨時委員 iPS が原薬だったらいいのですが、マスター・セル・バンクを CiRA が作るようになってしまうと、マスター・セル・バンクの維持

・管理は製造業者の一環になってしまうので、そうすると各製品に対する製造業者としての責任を負わなければいけなくなってしまうという大きな問題が出てくると思います。

○岡野副部長 一応私の理解では、もちろんそのプログラムの、松山先生は PO をやっていたらっしゃいますが、各疾患の治療に関して CiRA と疾患の拠点が共同研究をして、お互い責任を共同して取る形であります。マスター・セル・バンクという名前を確かに彼は付けていますので、共同としての責任になってくるものと私は理解しておりましたが、特に分化誘導の過程で何かしくじった場合は当然そちらの責任になりまじょうけれども、もし iPS に何らかの決定的な問題がある場合は、それは CiRA も考えることになるのかと。

○佐藤臨時委員 CiRA は製造業者になるということですか。

○岡野副部長 そこは文科省で松山先生が PO をされているので詰めていただきたいなと思っています。

○坂本再生医療製品等審査部長 そちら辺の話は、最終製品が実際どうやって出来るか工程を決めた上で、薬事法の規制がかかるかというところを見ないといけませんので、この場で決めようとしては最終製品までの工程をまず決めて、ではどうですかという議論をすべきということになりますので、正直申し上げて科学委員会で御議論していただく内容から外れているような気がします。

○岡野副部長 SOPがまだ全然 finalize されていないので、SOPによっては少し変わってくる可能性があるということはメッセージとして受けたいと思います。

○中畑部長 今はそういった議論にしたいと思いますので、よろしくお願ひします。ほかにはいかがでしょうか。松山先生の造腫瘍性についての議論はこの辺にして、これまで造腫瘍性について、高橋委員、間野委員、佐藤臨時委員にいろいろ提供していただき、また今日は松山先生に御提供いただいて、3回に亘って議論をしてまいりましたので、そろそろその報告書のような形で将来まとめていきたいと考えております。そこで、前回の専門部会で間野委員から、がん細胞におけるアミノ酸変異を生じている遺伝子のリストがあるという内容の御発言がありましたので、その件で今回は間野委員から資料を御提供いただきましたので、まずはその御説明をお願いしたいと思います。よろしくお願ひします。

○間野委員 先日、内海先生から、ヒトの遺伝子の造腫瘍をチェックする際にどういふ遺伝子をチェックしたらいいのかをまとめてもらえないかとの御依頼を受けましたので、簡単な資料を作ってみました。

がんが、どういふ遺伝子異常の蓄積で起きるかはもちろんまだ分かっていないわけですから、どのような遺伝子をチェックすればいいかの正解はありませんが、そういう状況下でどこまで自分たちのプロジ

エクトで検証すべきかということに関して、自分なりに整理してみました。

がんに関連することが 100%証明された遺伝子しか選ばないとなれば、数は少なくても済むけれども取りこぼしが山のようにある。一方、がんで1回でも変異があった遺伝子の全ての変異を全部危険だと考えるとなると、それは偽陽性が極端に多くなるけれども取りこぼしは少なくなる。しかし恐らく、それでもまだ取りこぼしはあるのだと思います。つまり、100点の正解がない状況で、どうやって整理するかを、対象遺伝子数が少ないほうから多いほうまで考えてみました。

まず1番解析対象遺伝子数が少ないセットは、機能的に、直接発がんを促進する事が証明されたがん遺伝子と、機能喪失が発がんに関与する事が確認されたがん抑制遺伝子だけを選び出すというアプローチです。がん遺伝子としては、この場合の定義は、遺伝子変異あるいは増幅によって産生されるタンパクががんに特徴的な形質の原因に直接なっているものです。例えば細胞増殖誘導の原因となる遺伝子変異も含まれます。一般に、がんにしかないような特性に関与する変異タンパク群をコードする遺伝子をがん遺伝子と呼びます。

がん遺伝子産物の変異の特徴としては、変異箇所がしばしば特定のアミノ酸あるいは特定のタンパク領域に集中するということがあります。

がん抑制遺伝子というのは細胞の増殖を抑制する遺伝子で、実際のがん細胞において、機能失活例が見ついているものを指します。実はがん抑制遺伝子の定義はばらばらです。細胞の増殖を抑制する遺伝子全部を入れてしまうと、例えば染色体の分配などを制御する遺伝子産物は量が重要ですので、それは増えても減っても細胞はダメージを受けますから本来は加えるべきではないでしょう。ですのでここに書いた定義程度が妥当なところではないかと思えます。

がん抑制遺伝子は実際のがん細胞において機能を失活すればいいわけですから、どこに変異が起きても構わないですし、しばしばフレームシフト変異やストップ変異も見つかります。ですので、変異の場所としては、がん遺伝子は特定の領域に変異が集中する一方、がん抑制遺伝子の変異箇所はばらばらになるといえます。

こういった定義に当てはまるものだけのリストも、実は確定したものはありません。機能解析がなされて始めて定義可能ですので、それぞれの研究室がいろいろなものを公表したりするわけですが、それが整理されて報告されている場所はないのです。例えば 2012 年の Cancer Research には、こういうリストの候補として 145 遺伝子が出ていますが、これでも全然足りなくて、例えば自分のことで何ですが Oncogenes に ALK が入っていません。

しかし、例えばこのような定義だと「直接短期間で発がんに寄与す

るわけではないが、がんが発症しやすい母地を作るような変異遺伝子」を取りこぼすことになります。例えばミスマッチリペアの遺伝子変異で非ポリポーシス性の遺伝性大腸がんが発症しますが、例えば、その遺伝子群自体を過剰に発現しても、ノックダウンしても細胞はすぐにごん化するわけではありません。これら変異は DNA の変異が起こりやすいという素地を作るだけで、やがては発がん遺伝子の蓄積が普通の人よりは圧倒的に多く生じてしまうために、確率論的にがんになりやすくなるわけです。

では、もう少し解析数を増やしていこうとなると、統計学的にがん細胞での変異率が有意に高い遺伝子、例えばアミノ酸の置換やフレームシフトやストップコドンなど何でもいいのですが、そういった変異が、統計学的有意に高いものを選び出すというアプローチもできるわけです。

ゲノム解析データが増えれば増えるほど、このリストは次々と変わっていくわけですが、2004 年の「Nature Reviews Cancer」には 488

遺伝子が「Cancer Census」として選ばれていて、それ以外にも様々なリストが作られています。例えば「Cancer Genetics Web」というものも比較的有名なウェブサイトですが、そこでは今 606 遺伝子がリストされていますが、この 2 つとも、恐らく過小評価だと思います。メモリアル・スローン・ケタリングのグループが運営している「CancerGenes」データベースは 3164 遺伝子ぐらいが、統計的に有意に、がんでの変異率が高い遺伝子として選ばれています。

同時に、3164 遺伝子というリストも、今後がんゲノムプロジェクトが進むと、もっと増えていくでしょう。つまりこのリストでは、どういう遺伝子を選ぶかということについては過小評価ですが、その遺伝子に起きた全ての変異を省くとなると、それは確実に過大評価です。

もう少し対象遺伝子数を増やすと、3 番目の「公共のがんゲノム変異データベース」になります。何種類かあるのですが、一番大きなのはイギリスのサンガー研究所が作っている「COSMIC」というデータベ

ースです。これは常時、例えばアメリカのがんゲノムプロジェクトや国際がんゲノムコンソーシアムなどのデータ、あるいは個々の研究者が出したデータを逐次取り込んでくれていて、だんだんとバージョンが改定されています。恐らくこれが、今、最も信頼性の高いがんのゲノムの変異データベースです。

そこにおいて、複数回変異が報告されているアミノ酸部位、あるいは複数回変異が報告されているアミノ酸変異は重要な情報だと思います。特定の部位が、SNPの可能性もありますが、がんにおいて繰り返し変異が生じているのは、極めて強力なポジティブセレクションを示唆します。これはかなり有用な情報なのですが、一方、今のデータ量では偽陰性が極めて多いと言えます。つまり、COSMIC上の繰り返し報告された変異を危険だと判断するのは、偽陽性は少ないでしょうが、現段階では偽陰性、つまり取りこぼしがすごく多い。

4番目です。ではもう少しチェックする遺伝子を増やして、今度はCOSMICで、1回でも報告されている体細胞アミノ酸変異、あるいはそのアミノ酸部位をリストすることもできます。がんゲノムデータベースにはSNPも入っていることがあるので、COSMIC上で体細胞変異であることが確認されているアミノ酸変異、あるいは、そのアミノ酸変異が起きているアミノ酸部位を危険と判断するわけです。

しかし、これは偽陽性が多いリストで、恐らく、これら変異のかなりの部分は、実際にはがんに関係しないパッセージ変異と予想されます。

5 番目です。更にもっと広げていって、COSMIC で登録されている体細胞アミノ酸変異が報告されている遺伝子上における全てのアミノ酸置換変異を危険と考えるアプローチです。これは恐らく、かなり過剰評価になると思われます。まだ細かく調べたことはないのですが、恐らく COSMIC にアミノ酸置換が登録されている遺伝子の数は、残念ながら、多分我々の遺伝子の過半数に相当してしまうと思うのです。

しかし一方、今のがんゲノムのデータ情報では、実はまだ報告されていないアミノ酸置換もあるでしょうから、過小評価でもあるのです。どういう遺伝子上に変異があるかという情報は、現段階ではまだ足りません。

○中畑部会長 どうもありがとうございました。非常にきれいに整理していただいたわけですが、御質問、御意見はありますか。

○佐藤臨時委員 例えば、4 の変異を危険と考えるという方策は 1 つの案としてはあると思うのですが、例えば、危険と考えたときに再生医療で一番の問題は、我々の経験がないので、安全かどうかとのリンクが取れないことだと思うのです。例えば、世の中で既にたくさん実施されていて、

大方安全だというコンセンサスがあるような造血幹細胞移植において、最終製品である造血幹細胞の変異と見比べていったら、これは余り関係ないと言えるような変異はフィルターできるのではないかという気はしたのですが、どうなのでしょう。

○間野委員 まず1つは、残念ながら造血幹細胞移植でゲノム解析はほとんどされていません。2番目は、造血幹細胞移植したときに、ドナーのボランティアの方の造血幹細胞由来の白血病が、たまに起きるのです。それは、以前の私の発表のときにお話した、例えば BRAF の阻害剤を飲み薬で飲むと Ras の変異がある扁平上皮がんが起きると同じで、もともと我々の体の中に存在している発がん変異があるのです。たまたまドナーの方の骨髄には発がん変異があるのだけれども、その強さによって、その方は一生白血病にならないかもしれないし、あるいは生涯のどこかで発症するかもしれないのです。骨髄移植中に、その変異陽性細胞が極端な免疫抑制状態で、しかも大量の成長因子がホスト側から出ている状態を経たことによって、2年ぐらいでドナー細胞由来の白血病が生じてしまうことがあるのです。

ですので、一見正常な我々の体の造血系の変異リストはないのですが、それを調べても、それがあるものは正常として省いていいかといえ、実はそんなことはないというのが科学的なところだと思うのです。

○中畑部会長 非常に難しい。昔、私も造血幹細胞移植をたくさんやっていますが、ドナーオリジンの白血病が出た例は非常にたくさん報告があります。一見正常に見える細胞を移植しても、こういった遺伝子の深い検索は行っていませんので分かりませんが、ドナーオリジンの白血病がホストの体の中の環境では白血病が起こってしまうということがしばしばあることは、既に大分前から分かっていることです。ですから、これは言ってみれば iPS に特化した問題が 1 つと、それとはまた違う、再生医療全般にかかわるような問題と、両方を包含していることで、それはある程度分けて考える必要があると思います。ほかに御質問はありますか。

○末盛委員 こういった遺伝子群の中で、そういう変異を持っている細胞ががん化する可能性が極めて高いと言えるような変異なりに限定すると、どれぐらいの数になるのでしょうか。

○間野委員 それは多分、最初の機能アッセイで検証された遺伝子セットという形になると思うのですが、がん遺伝子あるいはがん抑制遺伝子として検出され、機能アッセイで検証された遺伝子セットが相当すると思います。恐らくそれは数百遺伝子ではないでしょうか。それでも、先ほど申し上げたように、例えば DNA ミスマッチリペア遺伝子も入っていないし、腎臓がんで高頻度に見つかる染色体リモデリング因子の異常も入っていません。

○末盛委員 ゲノム情報から発がんの可能性を予見するというのが、現状ではなかなか難しいということが、多分あるのだとは思いますが、結局、そのゲノム情報あるいは遺伝子リストに照らし合わせて調べたときに、例えば想定される期間、5年なら5年なりの間、ある一定量の細胞を移植した患者さんの体内に、どれぐらいの率で発がんしそうなものかということが分からないと、結局、変異を見たときにどう考えていいか分からない。移植して5年、10年、あるいは3か月なのか、結局、患者さんの中で発がんが見られました、見られませんでしたということとの対応を取っていくような形でエビデンスを集めていかざるを得ないのが現状の我々の科学の限界ではないかという気がします。私もこのがん遺伝子は相当詳しく調べているのですが、なかなかどう使っているのか決め難いということで、そこをどう考えるのか、御意見があればお願いします。

○間野委員 がん研究者として恥ずかしいのですが、それが現段階のがん研究の現状なのです。例えば、ある遺伝子上のあるアミノ酸が、あるアミノ酸に置換されたときにそれがどれぐらい異常なことなのかを統計学的に予測することは一応できます。例えば、もしある変異が単なるパッセンジャー変異だった場合には、恐らくそのがん細胞の clonal evolution の中で特別に選択もされないし、特別に排除もされない、つまりニュートラルなセレクションになるだろうと考えられます。例

えば、塩基は変わっているけれどもアミノ酸を変えない同義変異というのは、基本的には恐らくニュートラルだろうと予想されます。

一方、アミノ酸を変えている変異は、きっと何らかのセレクションが掛かるでしょうから、ある遺伝子上に起きる変異で、アミノ酸を変える変異とアミノ酸を変えない変異の比率が、ゲノムのバックグラウンドから予測される値からどれぐらいずれるかを計算するのです。この値によって、その遺伝子ががんに関係するかを予測するというアプローチがあります。

あとは、例えばアミノ酸が何かに変わったときに、それがどれぐらいタンパクの機能に影響を与えるか。例えば同じ酸性アミノ酸のグルタミン酸がアスパラギン酸になっても、それほど影響はないだろうと。しかしそれが、例えば塩基性のアミノ酸に変わるとか、プロリンのようなタンパクの高次構造を大きく変えるアミノ酸に変わるとか、変わったアミノ酸がそれにどれぐらい影響を与えるかということを統計学的に予測することは可能なのです。ただ現段階ではそれほど信頼性が高いアルゴリズムではないので、おっしゃるとおり、余りいいデータはないのです。

○中畑部会長 4番や5番の COSMIC ですが、先ほどもあったように、SNP との関連ということで、その変異があったとしても SNP は全て除かれている情報として得ることができるということになるのでしょうか。

○間野委員 それもまた難しく、一般の人が考える SNP は、正常の人のゲノム上の多型だと考えています。それが定義なのですが。ところが、今の dbSNP という世界最大のゲノムの SNP データベースは、clinical associated というフラグが付いた SNP がたくさん入ってきていて、例えば Ras の 12 番目アミノ酸変異などもそれで入ってきているのです。dbSNP のバージョン 132 まではおっしゃる形の SNP データベースなのですが、それを越えた今の dbSNP は、疾患関連 SNP が山のように入ってきているのです。p53 変異も入っています。

ですので、clinical associated というタグの付いた SNP が含まれなかった dbSNP バージョン 132 を使えばいいかといえ、それは今の情報から考えると少なすぎるかもしれません。

私が知る限りで、絶対に SNP だと言っているものが集まっている一番大きなデータベースは「1000 人ゲノムプロジェクト」という 1000 人のゲノムのフルシーケンスをしようというデータベースがあって、それは、一見正常と思われる人の末梢血から取ったゲノムの SNP 情報しかないということなので、正常多型といってよいと思います。それは dbSNP のバージョン 132 よりも多い情報が入っています。

○岡野副部長 SNP についてです。少なくとも、この iPS で問題になるのは acquired mutation ですので、ある iPS 細胞を作る前の状態と作ったあとを比較するというので、SNP による heterogeneity はもちろん

考えなくて済む。

○間野委員 もちろんそうなのですが。

○岡野副部長 やはりドナースクリーニングのときにどうするかというのは、若干議論すべきところはあるかと思うのですが。

○入村委員 先ほど来の、分化しない iPS は造腫瘍性があるというお話がありましたが、その原因になっている可能性のある遺伝子は、ある程度分かるのですか。

○間野委員 分からないのだと思います。

○岡野副部長 今、論文を投稿しているところですが、p53 などのもろにそれに行きますので。

○入村委員 ですが、それは変異ではなくて、恐らく何らかの発現レベルの変化な

ど。

○岡野副部長 発現レベルのエピジェネティックなものもあれば、遺伝子の変異と両方あるかと思います。

○入村委員 そのことは、iPS を作ったということによって引き起こされているのかなのですか。

○岡野副部長 iPS を作る過程で、本来理想的に行われるべきプログラミングが起きていない場合、それがクリティカルな遺伝子についてのプログラミングが不完全な場合、分化抵抗性細胞は起きやすいと。

○入村委員 そうすると iPS を作る上で、もう少し、何というのか、技術が進歩すれば、腫瘍原性がない iPS を作るができるという議論になるのですか。

○岡野副部長 なると思っています。ただ、いつまでもやっているといけません。今の段階では、もう臨床に向かっていだろうということで、こういう会議で、今、議論をしていると。ただ、もっともっと、松山さんのお話にあったように、reprogramming は進化しますから、更に improve される可能性は当然あると思っています。

○入村委員 ありがとうございます。

○中畑部長 ほかにいかがでしょうか。

○坂本再生医療製品等審査部長 教えていただきたいのですが、今日の資料の4は遺伝子の数は2万くらいということでしたが、3ではどのくらいかと

いうことと、仮に 3 と 4 を実際に試験しようとする、佐藤先生も言われていた feasibility として、今の日本でそういうことをやろうとしたらかなり汎用的にできる状況なのかどうか、その辺の情報を頂けると有り難いのですが。

○間野委員 例えば、ある遺伝子の変異などを COSMIC で見てみると、その中で複数の症例で見つかる変異というのは少ないのです。ですから、繰り返し見つかる体細胞変異に限ればかなり絞られてくると思います。正確な数値ではないので余り責任を持っては言えないのですが、それは簡単に調べられると思います。

○末盛委員 健常人のゲノムシーケンスをしたときに、こういうデータベースと照らして、変異はまず見付からないということは、前提として考えていいのですか。

○間野委員 いいえ、山のように見付かります。そのほぼ全ては、まれな SNP です。

○末盛委員 そうすると、ES にしろ iPS にしろ、マスター・セル・バンクのゲノム解析をしたときに、このデータベース、一番きつい条件のときに当てたときに、それをどう解釈すべきなのか。何かしらは見付かるわけですね。

○間野委員 何らかの非同義変異が見つかる可能性が高いと思います。様々な立場の御意見があると思うのですが、私の個人的な意見としては、前に申し上げた iPS のゲノムの変異率というのが我々の細胞と余り違わない

ということを、ある程度検証する必要があるのではないかと思います。そうでないと、チェックしたときには正常だけれども、iPS がその後、例えば3か月とか1年とか生着している間に次々と変異が蓄積していくと困るわけです。ですので、iPS のゲノムの変異率が我々と余り変わらないということが、まずは担保される必要があるだろうと思います。

2番目として、先ほど岡野さんがおっしゃったように、iPS の元の細胞から iPS になったときに新たに作られてしまった変異だけをまず選び出してきて、その中から、少なくともがんがダイレクトに関係しそうなものがある場合には、その iPS はやめておきましょうというアプローチは有効だと思います。そのときの引き算をするものは何がいいかということ、今日議論しているわけです。ある程度適正な遺伝子リストのようなものを作って、そこにあるものは省きましょうと。

でも、それが余りに極端に過剰評価してしまっていて、iPS の臨床応用自体が立ち行かなくなるようでも逆に困ると思いますので、iPS を作るときに新たに生じた二次変異だけをまず選び出してくる。そうすると、その人の持っている SNP は省かれていきますから、新たに生じた変異だけを選び出してきて、それが、この中のがんに関連する変異のセットの中に入っているかどうかということをチェックしようというのが、現実的かもしれません。

○末盛委員 その細胞のがん化リスクというものを考えるときに、もともとその人が持っているがんに関連する遺伝子変異と、iPS を作製するときに acquire された変異を区別する意味があるのでしょうか。別に、調べることに反対しているのではないのです。

○間野委員 おっしゃることは、よく分かります。

○末盛委員 取ったデータをどう活用しているのか、その考え方を。

○間野委員 例えば BRCA1 が壊れている方は、一見正常ですが、その引き算のときに、体細胞変異だけを調べたら、BRCA1 のもともとの変異は捨てていいのか、ということなわけですね。それは、さらなる議論が必要ではないかと思います。

○中畑部会長 その辺の問題は、ドナーの適格性ということにも関係しますので、そこの iPS にかかわらず、今、日本で、あるいは世界で行われている再生医療そのものの根幹に関わるわけですね。今は、見た目で一応正常な人からドナーとして細胞なり臓器なりを頂いて、それを移植するという形で今の移植医療が成立しているわけです。そこに、ドナーとしてのある特定のがんのリスクを持った人は省いてしまうということになってきますので、非常に大きな問題になってきますので、その議論は相当慎重にやる必要があると思います。

先ほどから議論になっている、一応正常な方でボランティアに登録された方から頂いた細胞をもとにして、iPS の場合は iPS を作ると。

その iPS を作製する過程で生じた新たな変異というのは今日の議論でいいと思うのですが、iPS を作るドナーとしての適格性に関わる、がんのリスクをどの程度持っているかということはどう考えるか。この問題は両方を区別して考える必要があると思います。

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

○中畑部会長 再生医療というのは、リスクとベネフィットと両方をはかりに掛けて進んでいくということになりますので、この委員会としては、科学的な根拠を十分持ちながら、ある一定の方向を示していくということになるわけです。ドナーとしてのリスクをどこまでこの答申の中に入れ込むか。iPS 作製過程に生じた新たな変異で、しかも、がんのリスクが非常に関係するようなものはある程度省いていくということは、皆さん合意だと思うのですが、ドナーとしてのリスクというものをどこまで配慮していくかということは、非常に難しい問題だと思うのです。結論を得るのは、なかなか難しいと思います。

今後の予定として、ほかのがんの専門家の御意見も聞くということになっていきますので、そういった先生方の御意見を伺ったりしながら、最終的な結論に持っていきたいと考えています。その方向性について、どなたか反対の方はいらっしゃいますか。なければ、そういった方向で、今日の時点では結論を出さないという形にしたいと思います。それでよろしいでしょうか。

○坂本再生医療製品等審査部長 せっかくの機会なので、間野先生に教えていただきたいと思います。資料 2 の 1 で出された 145 の遺伝子は、機能解析もなされているわけですから、あってはならないものという御意見と理解したのですが、それでよろしいですか。

○間野委員 はい。ただ、左側ががん遺伝子で、右側ががん抑制遺伝子ですので、右側のパネルの遺伝子の場合には、どんな変異でも基本的には省いた方がいいでしょうが、左側の場合には、特定の変異だけがセレクションされてがんに寄与するはずなので、その場合には、どこでどの変異が起きているかということも、配慮していいと思うのです。

○坂本再生医療製品等審査部長 この表にある中で一番悪さをしないものの場合、どのくらいで発がんが生じるものでしょうか。できればイメージをつかんでおきたいので、答えにくい質問で申し訳ないのですが。

○間野委員 今おっしゃっていることにわかる範囲でお答えしようとする、Tumor Suppressors の中に CDH1 というのがあります。これは E-cadherin をコードする遺伝子なのですが、遺伝性のスキルス胃がんではこの変異が起きるのです。幸い日本には少ないのですが、非常に重篤な、予後の悪いスキルス胃がんは、家族性発症があつて、その方たちはこの E-cadherin の先天性の変異があるのです。その人たちはどのくらいの年齢になるとがんを起こすかということ、やはり 20 代とか 30 代なのです。CDH1 変異というバックグラウンドがあつても、やはり何十年かはかかるわけです。BRCA1 だってそう、BRCA1 異常がある方も、実際に乳がんを起こすのは 40 代とか 50 代ですから、こういった遺伝子異常がない方に比べたら、高い頻度でがんが起きるといえます。

○坂本再生医療製品等審査部長 ありがとうございます。

○梅澤副本部長代理 もう一つ御質問させていただきたいのですが、左側の Oncogenes の方については heterozygous mutation でよろしいか。右側の Tumor Suppressors gene については homozygous mutation でよろしいか。右側の場合で heterozygous mutation の場合には、haploinsufficiency、dose effect が分かっているものについては、除くべきなのかどうか。分かる範囲で結構ですので、御教授いただけたらと思います。

○間野委員 もともとがん遺伝子とがん抑制遺伝子を学生に教える教科書では、がん遺伝子はヘテロでも寄与するし、Tumor Suppressors は両方壊されていないとがんに寄与できない、というのがスタンダードな理解なのですが、今はその仮説は壊れてしまっています。例えば CML 以外の骨髄増殖性疾患で一番よく起きる変異は、JAK2 チロシンキナーゼの活性化変異なのですが、しばしばホモ接合性で生じるのです。でも、それは当たり前といえれば当たり前で、がんにとって少しでも得な変異は、ホモである方が有利なわけです。ただ、ホモになったときにそれが細胞に逆にダメージを与える場合はヘテロでいるだけのことであって、両側ともホモ変異になっても細胞にとって構わなければ、その方が有利なわけです。ですから、今では、LOH の場所はがん抑制遺伝子があるという仮説は、もう壊れてしまったのです。

○佐藤臨時委員 1 番の表を拝見して考えてのですが、例えばこの変異が胃がんに関係すると言われている変異だった場合で、自分が作りたい製品が神経細胞だったときに、その変異があるからといって排除するのか、という話になってくると思うのです。排除するという発想ではなくて、知っておくのはいいかもしれないけれども。自分が作りたい製品が何なのかというところから発想して、原材料としての適格性というのを見ていく必要があるのではないかと私は思います。どうでしょうか。

○間野委員 それも難しいのです。部分的にはおっしゃるとおりで、でも、部分的にはそうでもない。例えば、先ほど JAK2 の活性型変異が白血病の原因になると言ったのですが、あの活性型 JAK2 を例えば繊維芽細胞に入れても、がん化しないのです。正に御指摘のとおり、細胞の種類に依存しているのです。

ところが、一方、がんゲノムプロジェクトが進んできて分かったことは、ほとんどのがん遺伝子変異というのは特定のがん種で頻度がある程度高いのですが、それ以外のがんでも頻度は低いものの広く存在しているのです。例えば有名な EGFR 変異は肺がんで多いのですが、ずっと低い頻度で、胃がんでもありますし、大腸がんでもあります。臓器特異性は確かにあるので、全てのがん遺伝子変異がどんな臓器でも起き得ることはないのだけれども、かつて思っていたように特定のがん遺伝子は特定の臓器に対応するというものもない、というのが今

の流れなのです。

○中畑部会長 どうしてもという御質問があれば、ありますか。もしないようでしたら、時間も大分迫ってきました。議題2の「その他」については、時間的な余裕がありませんでしたので、機会を改めてということにしたいと思います。松山先生、申し訳ありません。それでは、事務局から連絡事項等ございましたら、よろしくお願いします。

○吉田事務局長 次回、第7回の専門部会については、7月16日(火)の18時から開催したいと思っています。追って、正式な案内をさせていただきます。

<閉会>

○中畑部会長 どうもありがとうございました。それでは、本日の専門部会はここまでとさせていただきます。皆さん、どうもありがとうございました。