

動物における再生医療の現状と更なる進展に向けて

平山紀夫[†] (一社)動物再生医療推進協議会監事)



1 はじめに

脊髄損傷で歩けなくなった犬に、その犬から採取した脂肪組織を人工的に培養し、増殖した間葉系幹細胞を1週間間隔で3回投与すると、1週間もしないでふらつきながらも歩けるようになり、1カ月後にはほぼ正常に歩行できるようになった。まさに奇跡を見ているような画期的な治療法である。全症例で成功しているわけではないが、このような動物における再生医療（以下「再生獣医療」とする。）を実施する動物病院が増えている。画期的な治療法を普及させるためには、なぜ効果があったのか、どうやればうまくいくのか等科学的エビデンスの蓄積が必要である。再生獣医療の更なる進展を願い、これまでの産学官の取り組み及びその課題について紹介する。

2 再生獣医療の始まり

再生獣医療がいつごろから開始されたか正確には言えないが、少なくとも日本獣医再生医療学会の前身である獣医再生医療研究会が設立された2007年には、いくつかの動物病院で抗がん療法として活性化自己リンパ球移入療法の臨床応用が実施されていた [1]。その後、培養キットの開発が進み樹状細胞療法や前述の間葉系幹細胞療法が行われるようになった。このような臨床応用は、一部の大学でも行われたが、ほとんどが開業獣医師主導型で行われていた。人及び動物の再生医療におおきなインパクトを与えたのが2012年の山中伸弥教授のノーベル医学・生理学賞受賞であった。iPS細胞は、さまざまな細胞へ分化し臓器形成までできるため、再生医療の前進に大きく貢献している。人ではiPS細胞から作成した網膜を加齢黄斑変性の治療に使用する臨床研究等が行われており、犬のiPS細胞から血小板を作る試み等が行われている [2]。

3 再生医療を後押しした法律

(1) 法律の改正

進展しつつあった再生医療を後押しするための法律改正が2013年に行われた。医薬品等を規制する薬事法が名称を医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保に関する法律（以下「薬機法」とする。）に変更されるとともに、「再生医療等製品」という新たなジャンルが創設された。再生医療等製品とは、①医療または獣医療に使用されることが目的とされている物のうち人または動物の細胞に培養その他の加工を施したもの（以下「細胞加工製品」とする。）及び②人または動物の疾病の治療に使用されることが目的とされている物のうち、人または動物の細胞に導入され、これらの体内で発現する遺伝子を含有させたもの（以下「遺伝子治療製品」とする。）と定義され、薬機法施行令で表1に示す製品群が例示されている。

(2) 画期的な承認制度

このような製品群の実用化を目指すために画期的な承認制度が取り入れられた。通常の医薬品は、有効かつ安全で高品質でなければ承認されない制度であるが、再生医療等製品は、均質でなくても（すなわち高品質でなくても良い）、効能効果があると推定され、安全であれば適正使用の確保に必要な条件や7年を超えない範囲内の期限を付けて承認されることになった（図1）。これにより通常の医薬品で多数の症例と長期間を要していた治療が、再生医療等製品では少数の症例で有効と推定でき

表1 再生医療等製品の具体例

区分	具体例
動物細胞加工製品	動物体細胞加工製品
	動物体性幹細胞加工製品
	動物胚性幹細胞加工製品
	動物人工多能性幹細胞加工製品
遺伝子医療用製品	プラスミドベクター製品
	ウイルスベクター製品
	遺伝子発現治療製品

[†] 連絡責任者：平山紀夫 (一社)動物再生医療推進協議会

〒252-0132 相模原市緑区橋本台3-7-11 (一財)生物科学安全研究所内 ☎042-762-2775

- 均質でない
- 効能効果があると推定
- 著しく有害な作用がない

通常の医薬品は
有効、安全、高品質
でなければ承認されない

↓

適正使用の確保に必要な条件
7年を超えない範囲内の期限を付して承認

図1 再生医療等製品の条件・期限付きの承認

通常の医薬品



再生医療等製品

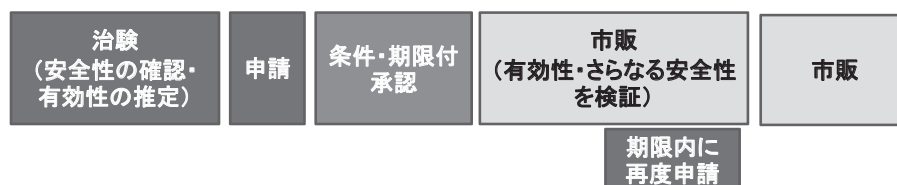


図2 再生医療等製品の実用化に対応した承認制度

れば短期間に終了でき、早期に承認申請できることになった (図2)。

(3) 再生医療等製品を製造販売するための要件

再生医療等製品も通常の医薬品と同様に、人や動物に強く作用し、場合によってはそれらの生命に重篤な影響を及ぼすことがあるため、誰でも製造販売できるようなものではなく、薬機法上、大臣の許可や承認を受けた者でなければ製造販売してはならないと規制されている。再生医療等製品を製造販売するためには、基本的には通常の医薬品と同様で、①製造販売業の許可、②製造業の許可及び③製造販売の承認が必要である。②は、製品を製造する工場（製造所）の許可であるが、工場を持たない者は製造を他社に委託することができる。③は、品目ごとに必要で、その申請のために多くの添付資料が求められる。

(4) 承認申請資料作成のためのガイドライン

薬機法が改正された当時は、新たなジャンルである再生医療等製品の有効性、安全性及び品質をどのように証明するかは暗中模索の状況であった。そこで農林水産省は、2014年に「動物再生医療等製品の安全性試験等開

発事業」という補助事業を企画した。本事業に応募した動物用ワクチン-バイオ医薬品研究会が大学・研究機関等の学識経験者及び再生医療の専門家からなる検討会を組織し、ガイドライン作り着手した。5年後に、「動物細胞加工製品（同種由来）の品質及び安全性確保に関する指針（案）」及び「動物細胞加工製品（自己由来）の品質及び安全性確保に関する指針（案）」並びにそれぞれの解説書（案）が完成した [3]。これらの指針案が作成されたことにより、メーカーでの開発が容易になるとともに、承認申請された後の薬事・食品衛生審議会での審議もスムーズに行われるようになった (図3)。実際に、上記指針案と解説書案を参考に開発したメーカーが2021年に世界初となる犬（同種）脂肪組織由来間葉系幹細胞製品の製造販売承認を取得し、市販している [4]。

4 動物病院における再生獣医療の現状

前述のように再生獣医療は、開業獣医師主導型として実施されているが、細胞培養のための施設や器具を自分の動物病院内に整備し、細胞の培養・加工に習熟する必要がある。このような動物病院のニーズに応える会社が2006年に設立され、専用の器具や培養キットを販売す

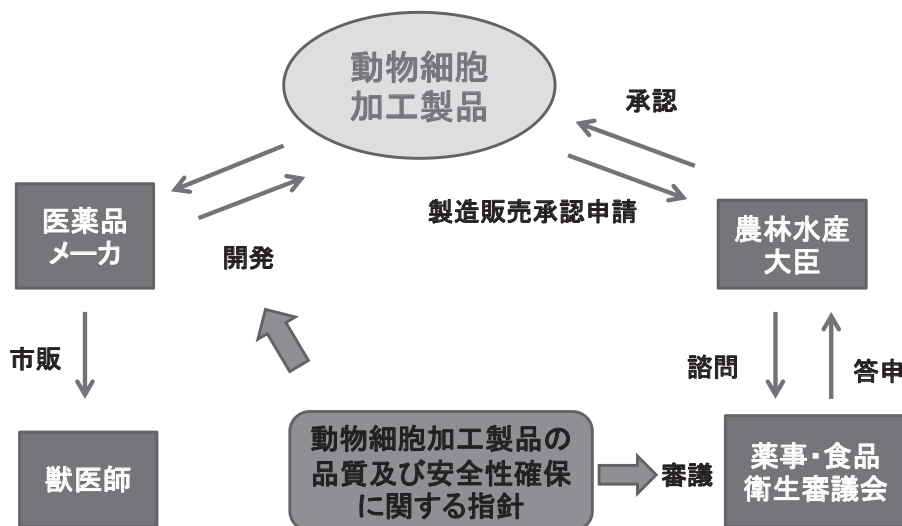


図3 動物細胞加工製品の開発促進に必要な指針

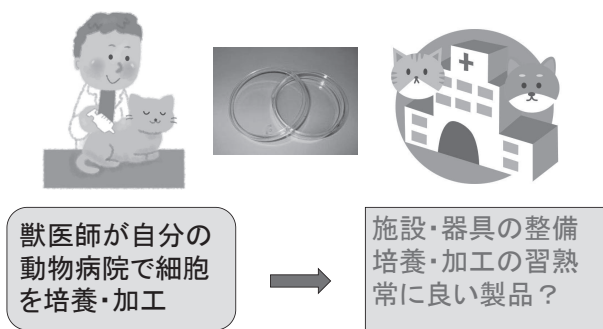


図4 再生獣医療の問題点

るだけでなく、細胞培養のトレーニングも実施していることから、再生獣医療に取り組む動物病院が増加してきた。一方で、これらの準備が整っても常に良い品質の細胞ができるかは不明という問題点が依然として残っている（図4）。

脂肪由来間葉系幹細胞の培養例を図5に示す。り患犬から全身麻酔下で1円玉大の脂肪を採取し、培養キットで2週間培養すると1~3×10⁷個程度に増殖する。増殖した細胞の90%をり患犬に投与し（10⁶個/kg）、残り10%を継代培養する。このような自己由来間葉系幹細胞療法は、り患犬に全身麻酔下で脂肪を採取するというストレスを与えること、投与するまで2週間もかかることから、この間に症状が悪化する等の弱点がある。この弱点を補うことで始められたのが同種（他家）由来間葉系幹細胞療法である。健康な犬から事前に脂肪を採取・培養し、冷凍保存しておくことにより、り患犬に直ぐに投与できる利点がある。

間葉系幹細胞は、さまざまなサイトカインを分泌し、炎症鎮静、血管新生、細胞の保護・増殖等の作用が期待されるため脊髄損傷以外に自己免疫疾患、慢性肝疾患、慢性腎疾患、皮膚疾患等への応用が試みられている。

表2 再生医療における動物と人の法規制の違い

対象	再生医療に関わる法律	制定年月
動物	薬機法*	2013.11
人	再生医療推進法**	2013. 4
	薬機法	2013.11
	再生医療等安全性確保法***	2013.11

*：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保に関する法律

**：再生医療を国民が迅速かつ安全に受けられるようにするための施策の総合的な推進に関する法律

***：再生医療等の安全性の確保等に関する法律

一方、がん治療としていくつかの免疫細胞療法 [5] が研究されているが、動物病院で比較的簡単に行われるのが活性化リンパ球療法である。この療法は、り患犬のリンパ球等の免疫細胞を体外で増殖させ、再び体内に戻すことによりがん細胞を攻撃し、また体全体の免疫力を高める治療法である。

5 動物病院における再生獣医療の実施のための指針

(1) 動物と人の法規制の違い

再生医療等製品の法規制は、薬機法で行われ動物用も人用も同じ法律である。しかし、人の再生医療に関してはその推進のための法律と臨床研究のための安全性確保の法律が整備されており、動物の再生医療と大きく異なる（表2）。特に再生医療等の安全性の確保等に関する法律（以下「再生医療等安全性確保法」とする。）は、再生医療の迅速かつ安全な提供及び普及の促進を図ることを目的とし、薬機法で承認された再生医療等製品以外の「特定細胞加工物」を用いて治療や臨床研究が実施できること、その実施のための計画を作成し大臣に提出すること、特定細胞加工物は許可された施設に製造を依頼できること等が規定されている。再生医療等安全性確保

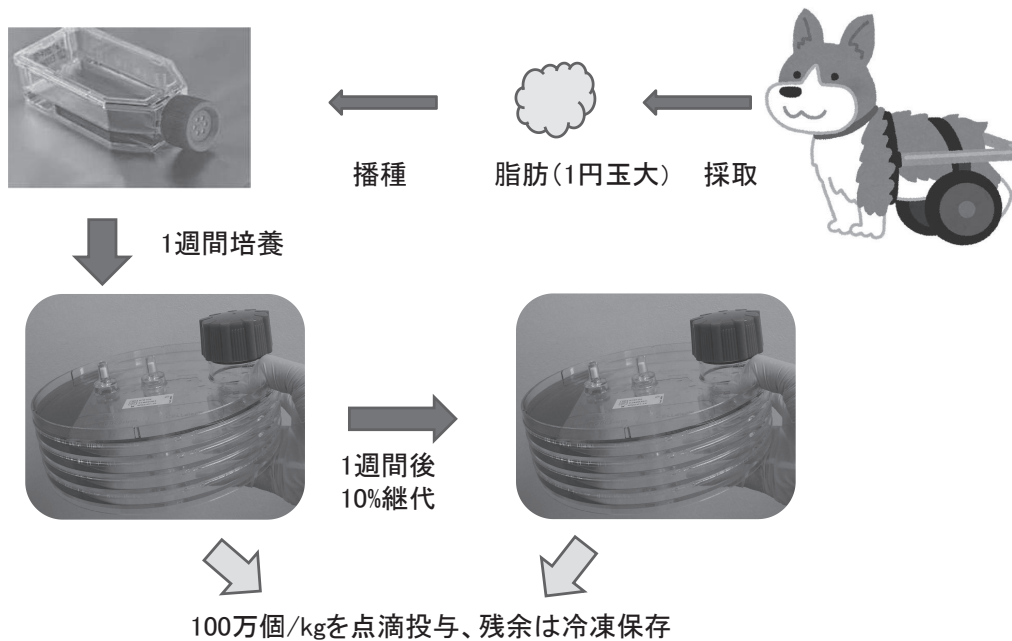


図5 間葉系幹細胞の培養プロセス

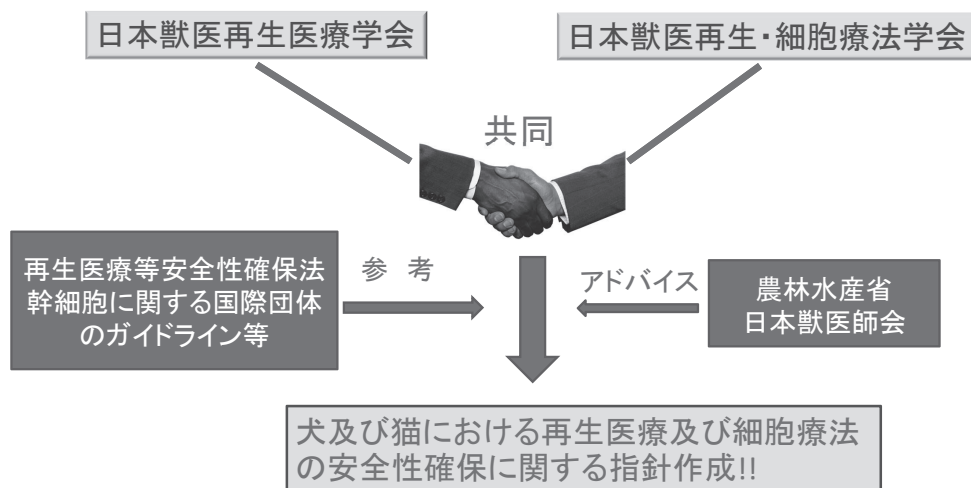


図6 動物病院における再生獣医療の適正・安全な提供を目指して

法の施行により人での再生医療提供が促進され、2022年9月末で治療計画が4,856件及び臨床研究計画が104件も提出されている。

(2) 犬及び猫における再生医療及び細胞療法における安全性確保に関する指針

これに対して動物における再生医療は、再生医療等安全性確保法のような法律がないため獣医師の裁量と権限のもとで実施せざるを得ない。中には犬や猫での効果が十分に証明されていない治療行為が散見され、獣医療の信頼性を損なう可能性があった。このような状況を危惧した日本獣医再生医療学会と日本獣医再生・細胞療法学会は、犬や猫において再生医療と細胞療法が社会の信頼を損なうことなく動物病院で安全に実施されるような

ガイドライン作成に着手した(図6)。再生医療等安全性確保法、幹細胞に関する国際団体のガイドライン等を参考にしつつ、動物病院の現場に配慮した対応可能な内容とすべく、農林水産省及び日本獣医師会のアドバイスも受け、2018年4月「犬及び猫における再生医療及び細胞療法における安全性確保に関する指針」が完成した[6]。本指針では、科学的知見に基づき有効性と安全性が予測されるものに限り実施することや生命倫理を尊重する等の基本原則が謳われている。また、実施責任者には実施施設ごとに届け出ることを義務付け(図7)、透明性の確保を図っている[7]。2022年9月末で57施設が届けられているが、実際には200以上の動物病院で行われているといわれているので、積極的に届け出ることを期待したい。

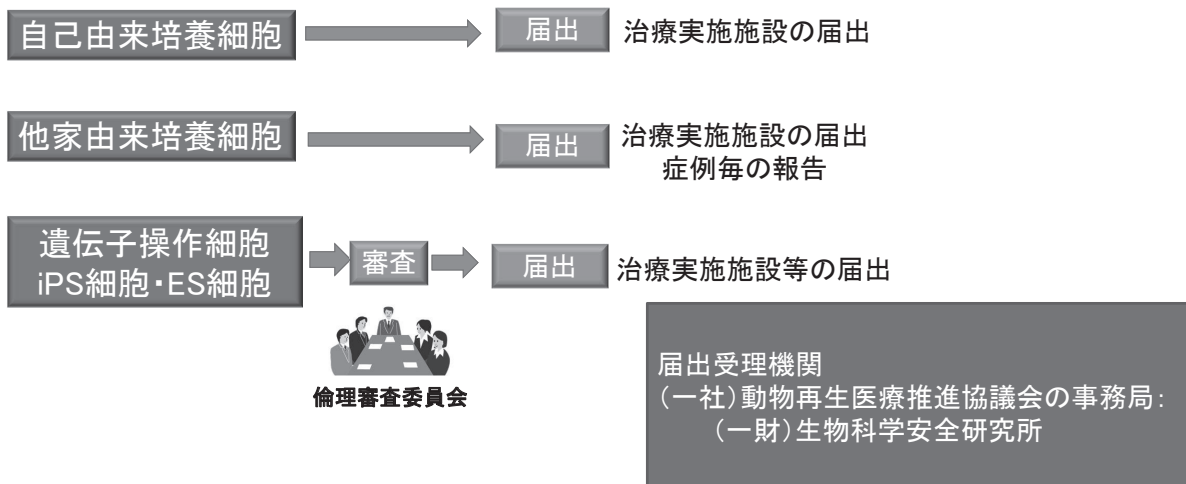


図7 再生獣医療における届出

6 薬機法の例外規定と技術組合研究法

(1) 薬機法の例外規定

動物病院で獣医師がり患犬から採取した脂肪組織を培養しその間葉系幹細胞を治療に使用できる理由は、薬機法に例外規定があるためである。薬機法では製造業の許可を受けた者でなければ再生医療等製品を製造してはならないと規定されているが、ただし書きにおいて、試験研究の目的で使用するために製造する場合、その他省令で定める場合はこの規定は適用されないことになっている。省令では「獣医師または飼育動物診療施設の開設者が動物の疾病の治療・予防の目的で使用するために再生医療等製品を製造する場合」と規定されているので、上記のような製造が可能であったわけである。ところで、獣医師が製造したものが余ったので、他の獣医師に譲渡することが可能か？ 自分は製造が得意なので他の獣医師から頼まれて製造することができるか？ との質問に対する答えは、「できない」である。薬機法では再生医療等製品は販売業の許可を受けた者でなければ、業として販売・授与してはならないと規定されているためである。ここでいう「業」とは不特定多数の人に繰り返し販売することである。したがって、Aさんに1回だけ販売することは可能であるが、AさんとBさんに販売することは、不特定多数となるので薬機法違反となる。また、注意したいのは無償で二人以上の人に譲渡した場合は業として授与したことになり、これも違反である。

もう一つの例外規定である試験研究のためという規定は以下のように解釈される。たとえば、大学と動物病院の獣医師がチームを組んで「間葉系幹細胞による〇〇の治療研究」を計画し、間葉系幹細胞の培養は大学で実施し、できた製品を動物病院で投与する場合などである。このような研究を実施するには研究の立案と資金の問題があり、誰もが容易に実施することは困難である。

(2) 技術組合研究法での再生獣医療

上記の困難性に風穴を開けたのが、動物再生医療技術研究組合の設立である。この組合は、農林水産大臣及び経済産業大臣の認可を受けて2019年12月に設立されたもので、飼育動物向けに未だ確立されていない、自由診療における安全かつ有効な細胞治療サービスを提供できる仕組みを開発し、実用化することを目的としている。この組合の会員になれば、組合の施設で製造された製品が送付されるので、獣医師は自ら培養する必要がなく、ある程度管理された品質の製品を使用することができる。ただし、実用化に向けた研究の一環として使用するもので、その成果・データを組合に返す必要がある。そして組合は、研究成果として取りまとめ、早期に実用化を図ることが求められる。この組合は、技術研究組合法に基づいて設立されており、本法の趣旨は、産業活動において利用される技術の向上及び実用化を図るため、実用化されれば組合を解散し株式会社等に移行させるものである。したがって、動物再生医療技術研究組合からの製品の提供には限度があることを認識しておく必要がある。なお、当然ながら株式会社に移行した場合、当該会社は薬機法の許可と承認を取得しなければ再生医療等製品を製造販売することはできない。

7 産学官の連携

(1) 動物再生医療推進協議会の設立

再生獣医療は、先進的な療法であり難治性疾患への応用も期待でき、適正に発展させる必要がある。しかし、そこには解決しなければならない多くの課題がある。たとえば、動物幹細胞の基礎的知見の集積等克服すべき科学的・技術的課題及び規制制度やコストといった社会的課題が存在する。また、細胞の培養・加工というプロセスが入るため、その周辺業界からの協力が必須である。そこで、これらの課題を共有する産学官が連携し、協力

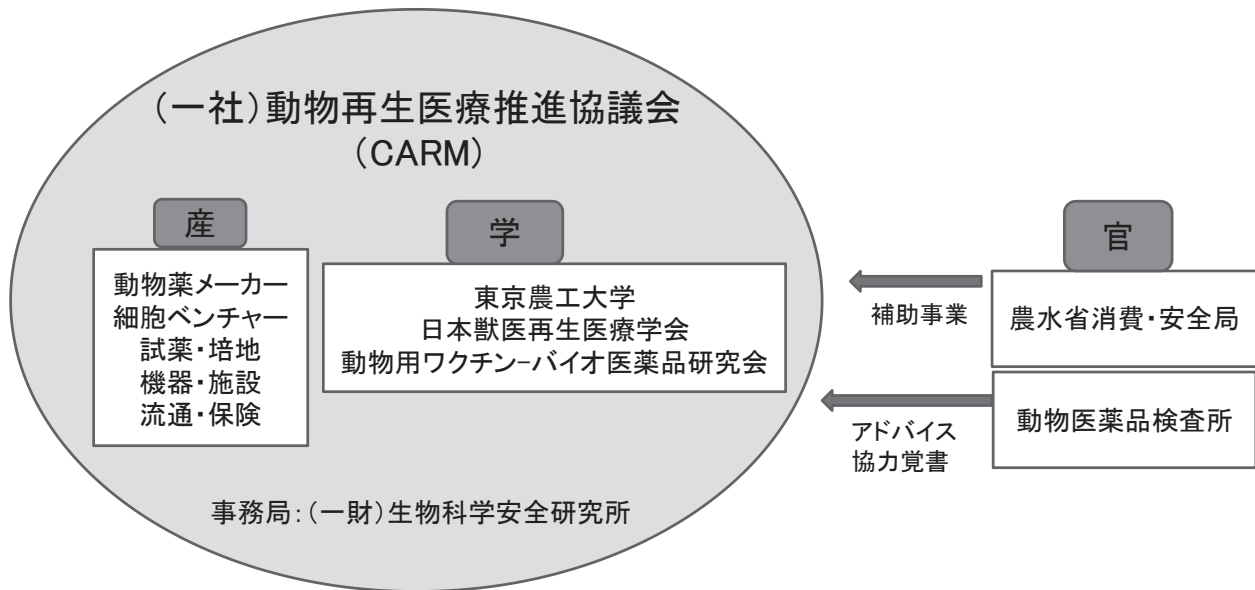


図8 動物再生医療における産学官連携体制

や対話を通じて課題の解決を図るプラットフォームとして「動物再生医療推進協議会（以下「CARM」とする.）」が2015年に設立された（図8）。なお、CARMは2018年に一般社団法人化されている。

(2) CARMの活動

CARMでは①動物再生医療の研究推進、実用化戦略及び諸課題に対する提言・行動、②動物再生医療に関わる国内外の関係者との交流・提携、③動物再生医療に関する調査・研究の実施、④再生医療及び細胞療法実施施設届出に関わる事業等を実施している。具体的には、再生医療に関する最新知見や技術を学ぶため毎年2回外部講師を招いた勉強会を開催している。また、3の(4)で述べた承認申請資料作成のためのガイドライン作りでは実証試験を担当し、品質管理のためのウイルス試験として網羅的に迅速に検出する遺伝子検査法を確立するとともに、犬の間葉系幹細胞のマーカー同定のためのモノクローナル抗体作成を行った。更に、2019年に作成された動物細胞加工製品（同種由来及び自己由来）の品質及び安全性確保に関する指針（案）とその解説書（案）を補完するために「動物用再生医療等製品の開発に必要な試験法等に関する自主基準」をまとめ2022年に公表した[8]。本自主基準には①製造に用いる原材料等の使用基準、②有効性に係る細胞の品質管理、③安全性に係る細胞の品質管理（無菌試験、マイコプラズマ否定試験、エンドトキシン試験、ウイルス試験等）、④生産・流通における細胞の品質管理、⑤臨床試験の有効性評価が記載されており、動物用再生医療等製品の開発時の手引書として活用されることが期待されている。

(3) 官との連携

CARMの活動は、農林水産省動物医薬品検査所（以下「動薬検」とする.）との連携が大きな支えとなっている。CARMの勉強会や会議には動薬検の担当官がいつも出席され、さまざまなアドバイスをもらっている。また、動物用再生医療等製品の実用化、普及、適切な使用に必要な事項等について、科学的側面を中心とした協力及び対話を促進するために、CARMと動薬検間の協力覚書が2018年に交わされた。この協力覚書によりプレ・コンペティティブ（前競争的）な共同研究が始まっている。プレ・コンペティティブ共同研究とは、各製薬企業の弱みを相互補完で克服し、競争に至る前の共有基盤技術を共同で開発するものである[9]。現在の研究主体は動薬検であるが、今後産業界からの積極的な取組みが望まれる。

8 再生獣医療の更なる進展に向けて

以上述べたように現時点で再生獣医療として利用できる製品として、薬機法で承認された動物用再生医療等製品、獣医師自ら製造する製品及び動物再生医療技術研究組合が提供する製品の3種類（図9）があるが、それぞれの違いを十分認識したうえで、これらを上手に使い再生獣医療の進展に繋げてほしいものである。前述のように再生獣医療の届出数が少ないので、適正獣医療の普及の一環として日本獣医師会にも積極的なサポートをお願いしたい。動物用再生医療等製品として薬機法で承認されているのはまだ1製品のみである。承認された製品数を増加させることが再生獣医療の進展の一番の近道かつ適切な方法と確信するので関連企業の更なる開発・努力に期待したい。

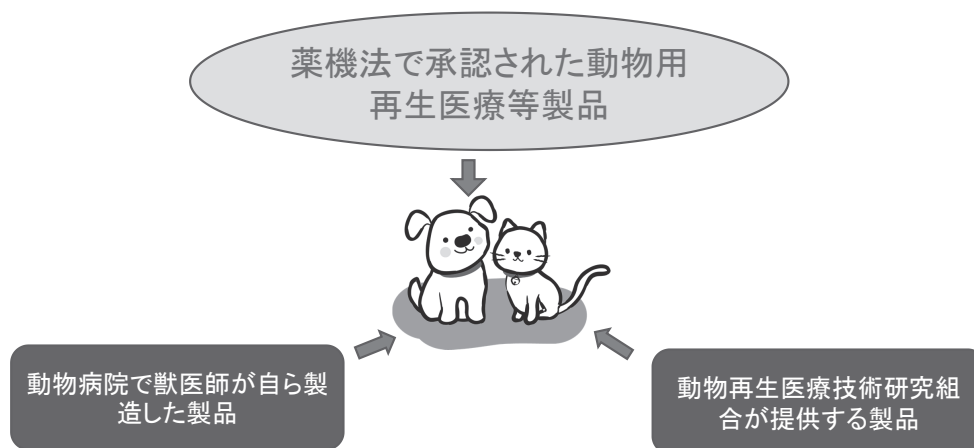


図9 動物病院で利用可能な再生医療の製品

一方、再生獣医療は、犬猫だけが対象でなく、牛や馬といった産業動物にも試みられている。他家（母牛、健康牛）由来のリンパ球を培養した活性化Tリンパ球を新生子牛に移入し、子牛の全身免疫の強化や感染症の発症を予防する研究成果が得られ、すでに特許も取得されている [10]。また、競走馬では屈腱炎に幹細胞移植治療が研究されている [11]。このような産業動物を対象にする動物用再生医療等製品の場合は犬猫と異なり、投与された製品の残留や食肉として人が食べた場合の安全性が課題となる。間葉系幹細胞や活性化リンパ球は、体外で培養・加工しているが、本来体内成分である細胞であることから、人が食してもリスクになる可能性はきわめて少ないと思われる。このことが科学的にオーソライズされると共に社会的合意が得られれば、産業動物に対する動物用再生医療等製品の承認に現実味が増すことになる。このような背景から、CARMでは2023年3月に「第1回産業動物における再生獣医療シンポジウム」を企画しているので、多くの人々の参加と討論を願うものである。

本稿では、動物用再生医療等製品のうち細胞加工製品を中心に述べたが、がん治療に有望な遺伝子医療用製品として腫瘍溶解性ウイルスの研究 [5] が犬のがんで進展している。人では単純ヘルペスウイルス1型の3つの遺伝子を改変したウイルスで悪性神経膠腫の治療に使用する製品が2021年に承認されている。このような腫瘍溶解性ウイルスは、腫瘍細胞のみで増殖しその細胞を破壊するので、がんを縮小させることができ、手術ができないがんにも効果的であり、小さいがん（1個のがん細胞）でも破壊できるという新規がん療法として注目されている。動物での研究が進み製品化され、不治の病であるがんから動物が救われる日が1日も早く来ることを祈念する。

参考文献

- [1] 能田 健, 平野由夫: なぜ日本の動物再生医療は世界一なのか—産学官連携の取り組み—, まるごと一冊犬と猫の再生医療, mVm, 4月臨時増刊号, 5-14 (2022)
- [2] 稲葉俊夫: イヌ iPS 細胞由来の血小板の作出, 動物用ワクチン—バイオ医薬品研究会ニュースレター, 10, 8-9 (2014)
- [3] 動物用ワクチン—バイオ医薬品研究会: 平成30年度新技術を活用した動物用医薬品等の基準等作成事業報告書, <http://www.jsavbr.jp/topics.php?id=43>
- [4] 原 怜史, 吉田元信: 犬の椎間板ヘルニアに伴う臨床徴候の改善を対象とした動物用再生医療等製品の開発, 動物用ワクチン—バイオ医薬品研究会ニュースレター, 23, 9-14 (2021)
- [5] 水野拓也: 犬のがん免疫療法の実状と展望, 動物用ワクチン—バイオ医薬品研究会ニュースレター, 23, 22-32 (2021)
- [6] 日本獣医再生医療学会: 犬及び猫における再生医療及び細胞療法における安全性確保に関する指針, https://www.jsvrm.org/_files/ugd/c8606c_621ce3b813f44009a281dc453d2a6584.pdf
- [7] 枝村一弥: 「犬及び猫における再生医療及び細胞療法における安全性確保に関する指針」と届出, 日獣会誌, 73, 13-15 (2020)
- [8] 動物再生医療推進協議会: 動物用再生医療等製品の開発に必要な試験法等に関する自主基準第1版 (2022), https://animalcarm.jp/_src/0223300/seikabutu1.pdf
- [9] 能田 健, 宮崎 茂, 枝村一弥: 動物再生医療と産学官連携の今—人と動物の再生医療は助け合えるのか?—, 再生医療 (日本再生医療学会誌), 19, 29-43 (2020)
- [10] 株式会社ケーナインラボ: 免疫機能を強化し感染症を予防する特許技術, <https://www.ipros.jp/product/detail/2000458701>
- [11] 笠嶋扶周: 日本における競走馬医療の現状 (II)—競走馬の腱損傷について, 日獣会誌, 70, 79-83 (2017)