再生医療ベンチャーの動向

わが国のティッシュエンジニアリング（再生医療工学）の産業化は始まったばかりで、実績はない。すでに海外では、培養皮膚、培養軟骨製品が販売されている。しかし、販売承認までに時間がかかり倒産した企業も出ている。ティッシュエンジニアリングには多くの期待がかかっているが、産業として花開くには越えなければならないハードルがまだ多く存在している。

大須賀 俊裕

1. はじめに

21 世紀、世はまさに超高齢化社会突入に向かっており、医療のトレンドは医療経済面および患者の Quality of Life の面から、長期間の治療を必要としない根本治療が望まれている。医薬品においても、これまでの対症療法的な作用機序を有する新薬開発から、ゲノム解析により疾患原因遺伝子を特定し、ゲノム創薬のターゲットとし、個々の患者に応じた治療（テーラーメイド治療）を目指す方向へ進められているところである。

しかし、これまでの医薬品では疾患あるいは外傷や外科手術により失われた組織、臓器を再生することはできない。近年、細胞培養、遺伝子組換え、生体材料工学などのテクノロジーの急激な進歩により、採取した組織の一部を原料として体外での細胞培養、組織・臓器の再形成、新たな機能の付加あるいは機能の修復などが試みられている。このような技術はティッシュエンジニアリング（再生医療工学または組織工学）と呼ばれ、移植を目的にさまざまな組織・臓器について研究がなされている。このコンセプトによれば将来は、臓器移植のように「人の死を待つ」必要がない！ 移植医療が可能になると言われている。

このような新しい医療技術を医薬品や医療用具と同様に広く患者の治療に供するためには、医療機関による基礎および臨床研究から企業による製造供給へとステップアップが必要である。しかし、これまで医師以外取り扱いが困難

であったヒト組織・細胞を取り扱うがゆえの特殊性による新たな課題も出ている。

わが国で最初にティッシュエンジニアリングを事業化するベンチャー企業として、(株)ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング (J-TEC) が設立された 1999 年当時、一般には“ティッシュエンジニアリング”とか“再生医療”という言葉を目や耳にすることはまずなかった。しかし昨今では、新聞や雑誌などでこれらの単語が頻繁に活字となって踊っている。さらにテレビでも特集が組まれ、インパクトのある映像がお茶の間を賑わすようにもなった。そこでは、単に科学的な興味だけでなく具体的な事業化の動きも紹介されている。これだけティッシュエンジニアリングや再生医療のイメージが先行すると、20 年を待たずして、ヒトのいろいろな組織や臓器が再生できるような錯覚を受けてしまうのだが、現実はなかなかそう簡単にはいかない。さらに産業化というレベルになると、サイエンスやテクノロジー以外にいくつもの高いハードルが待ち受けている。

わが国のティッシュエンジニアリング産業は生まれたばかりで、実績はこれからである。そこで海外との産業化の現状比較などを紹介しながら、今後の展開や課題について考えてみたい。

2. 日・米・欧などの産業化の状況

これは全般的に言えることであるが、いわゆるバイオ産業の中で、ティッシュエンジニアリングによる組織再生やガン患者の細胞治療などを標榜する企業はゲノム情報関係やゲノム創薬関係に比べてまだそれほど多くはない。

米国では、1980 年代の後半よりこれまでにティッシュエンジニアリング関連の会社が四十数社立ち上がっており（表 1）、FDA も薬事規制のベースとなる技術革新を促進すべく数種の指針を早期に公表している。1980 年代終わ

OSUKA, Toshihiro (株)ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング (443-0022 蒲郡市三谷北通 6-209-1)・取締役、1980 年 愛知工業大学工学部応用化学科卒業。

The Trend of a Tissue Engineering Venture Business

りには自家培養表皮移植がはじめて事業化され、1995年に自家培養軟骨細胞による膝関節軟骨治療、1997年には同種の細胞を用いた培養皮膚が承認されている。ボストン、ピッツバーグ、サンディエゴなどが事業化の中心をなしている。

ヨーロッパでも事業化・起業化へのエネルギーはたいへん高く、ドイツ、イギリスを筆頭に各国で活発に企業が立ち上がっている（表2）。ドイツは米国に比べるとバイオテクノロジー分野の研究開発のスタートは遅かった。しかし1990年代初頭“バイオテクノロジー2000”プログラムを

策定し、国策としてこれを強力に推進した。それにより、ドイツ各州にバイオベンチャーが立ち上がり現在300社を超えている。ティッシュエンジニアリング関係では、ハンプブルグ、フライブルグ、シュトゥットガルト、ハノーバーなどの大学・研究施設の周辺や各地バイオパークにベンチャー企業が集まっている。製品化のスピードも米国同様に速く、すでに5～6社がビジネスを展開している。これは米国・ヨーロッパとも販売承認（日本では製造承認）の規制が緩い自家培養皮膚や自家培養軟骨の製品化で先行しようとしているからである（表3、表4）。現在のところ、積極的に製品化が進められているのは、皮膚、軟骨、骨、腱、角膜、血管、脂肪組織、膀胱、筋肉などで、構造機能の修復が中心となっている。肝臓、腎臓、脾臓のような代謝組織（臓器）も体外循環型やハイブリッドの埋め込み型として欧米を中心に開発されている。また中枢神経系疾患への神経系幹細胞の移植や、ガン患者への樹状細胞移植など細胞治療の企業化も進められている状況である。

日本では、われわれを含め5～6社がベンチャー企業として活動しており、最近では細胞療法への参入を表明している大手企業も見られるが、海外と比べると、起業化の状況は残念ながらあまり活発な状態とはいえない。またティッシュエンジニアリングの製品化は欧米に比べて遅れており、2003年11月現在承認を受けて販売されている製品はまだない。

一方、アジア各国の産業化に向けた動きも無視できない状況にある。韓国、台湾ではティッシュエンジニアリングの学会が立ちあがっており、日本以上に産業化熱が高い。少なくとも韓国では、すでに自家培養軟骨細胞による膝関節軟骨治療が生物医薬品として韓国FDAより販売承認を

表1 米国のティッシュエンジニアリング企業数

対象組織	米国企業数（重複）
皮膚	7
軟骨	6
骨/歯	9
肝臓/脾臓	8
血管/心臓弁	6
肺	2
膀胱/尿管	2
神経	4
肝細胞	3
細胞医薬/ほか	10

表2 ヨーロッパのティッシュエンジニアリング企業数

対象組織	欧州企業数（重複）
皮膚	6
軟骨	7
骨/歯	4
肝臓/脾臓	2
神経	2
肝細胞	2
細胞医薬/ほか	7
トランスジェニック・アニマル	2

表3 海外ですでに販売されているティッシュエンジニアリング製品 1 培養皮膚

治療部位	製品名	会社 (国名, 市販開始年)	製品の概略
皮膚	Epitel	Genzyme BioSurgery (米国, 1987)	自家培養表皮 (Green型表皮細胞シート)
	BioSeed-S	BioTissue Technologies (ドイツ, 2000)	自家培養表皮 (表皮細胞シート+フィブリンブルー)
	Dermagraft	Advanced Tissue Sciences (米国, 2000)	同種培養真皮 (グリコール酸と乳酸の共重合体ネット+線維芽細胞)
	TransCyte	Advanced Tissue Sciences (米国, 1997)	同種凍結培養真皮 (シリコン膜+ナイロンネット+線維芽細胞)
	Apligraf	Organogenesis (米国, 1998)	同種複合型培養皮膚 (コラーゲンゲル+線維芽細胞+表皮細胞)
	OrCel	Ortec International (米国, 2001)	同種複合型培養皮膚 (コラーゲンスポンジ+線維芽細胞+コラーゲンゲル+表皮細胞)
	EpiDex	Modex (スイス, 2001)	自家培養表皮 (毛包由来表皮細胞シート)
	LASERSKIN	Fidia Advanced Biopolymers (イタリア, 1998)	自家培養表皮 (表皮細胞+ヒアルロン酸)
	Holoderm	Tego Science (韓国, 2002)	自家培養表皮 (Green型表皮細胞シート)

表4 海外ですでに販売されているティッシュエンジニアリング製品 2 培養皮膚

治療部位	製品名	会社 (国名, 市販開始年)	製品の概略
軟骨	Carticel	Genzyme BioSurgery (米国, 1998)	自家培養軟骨 (ACT)
	Chondrotransplant chondrosphere	Codon (ドイツ, 2000) (シンガポール, 2002)	自家培養軟骨 (ACT) 〃 (コンドロサイト/スカホルド)
	GARTOGEN	Mercy Tissue Engineering (AU/NZ/ シンガポール, 2001, 2002)	自家培養軟骨 (ACT)
	Chondron	Cellontech (韓国, 2001)	自家培養軟骨 (ACT)
	Cellactive	Isotis (オランダ, 2001)	自家培養軟骨 (ACT)
	Biodeed-C	BioTissue Technologies (ドイツ, 2002)	自家培養軟骨 (ACT)
	ChondroCelect	Tigenix (ベルギー, 2002)	自家培養軟骨 (ACT)
	Articel	Duplogen (韓国, 2002)	自家培養軟骨 (ACT)
	CACI/MACI	Verigen (ドイツ, 2001)	自家培養軟骨 (ACT & collagen membrane)

受け 2001 年より上市され、これに続き、2002 年培養表皮も有償治験での販売が始まっている。また、ES 細胞を再生医療につなげることを狙う幹細胞研究事業団が発足、さらに ES 細胞の実用化を目指すベンチャー企業もできており、ソウル大学の一部教授が参加している。バイオベンチャーの数は 3 年前は 20 社程度だったのが現在は 350 社にも増えたそうである。

中国でも上海において、上海市科学技術委員会や上海第二医科大学ほか 8 団体が世界最大規模の人体組織工学研究開発拠点、上海組織機能研究センターを設立し ES 細胞の再生医療への利用や、軟骨・腱・皮膚などを重点研究項目としている。

シンガポール政府はバイオを化学や電気次ぐ産業の柱に育てようと各種施策を打出し、バイオベンチャー投資と研究拠点誘致を目的とする総額 20 億シンガポール\$ の基金を設定したり、バイオ研究者 250 人を養成する人材開発計画を策定している。ES セル・インターナショナルは、ES 細胞をほぼ無限に増やす技術でビジネスを展開している。

ティッシュエンジニアリング関連の産業は、21 世紀半ばに全世界で約 48 兆円、日本国内でも約 5 兆円の市場になるのではないかと推定されている。1998 年に読売新聞が実施した主要企業に対するアンケート結果の平均でも、2020 年で人工臓器・人工組織の日本市場が 8,550 億円、全世界で 3 兆 2,600 億円となっている²⁾。いずれにしろ、既存の医薬品・医療用具産業に続くバイオ産業としての発展の可能性が期待される。

3. 特許について

ティッシュエンジニアリング関連の特許を世界的に見ると、日米の特許公開制度の違いはあるにせよ圧倒的に米国

が多い。ヨーロッパからは ES・EG 細胞など幹細胞関係の特許が多く出ているのが特徴的である。また、日本国内への特許出願状況を見ても、米国他海外からの国際出願がかなり多いのが現状である (図 1)。米国ではバイオベンチャー企業や大学、Pittsburgh ティッシュエンジニアリング Initiative (PTEI) のような地域一体型コンソーシアムが活発な研究開発を展開しており、今後も米国からの特許出願は増えるものと思われる。研究成果は国内のみならずワールド・ワイドに展開できる製品・技術・ノウハウであり、その権利化 (特許権の成立) を海外企業に許せば、日本国内の事業展開に支障が出るのみならず、世界市場への進出を困難なものにする。産学官一体となった研究開発体制が重要で、知的所有権の確保に邁進しなければ、産業化という大きな機会を喪失することになる。

また、最先端の治療法などの特許化も大きな課題である。日本では「人間を手術、治療又は診断する方法」については「産業上利用することができる発明」に該当しないとして特許の保護対象から除外されてきた。しかし、ES 細胞研究をはじめとする再生医療などでは画期的な治療法や細胞の培養や増殖方法がずっと見つかり、研究者サイドから、特許として認めるべきとの要望が上がっている。特許が認められれば、医療産業の発展に大きく寄与し、国際的競争力が高まると期待される。治療法などの特許をめぐるのは、米国では「バイオテクノロジーを使った場合」に限って例外的に認められている。欧州では「医療は産業」と認定してはいるものの、治療法の特許化まではまだ認めていない。特許庁は 2002 年度から「人間を手術、治療又は診断する方法」の保護対象の範囲を拡大するための検討を始め、その結果、審査基準を改訂し、2003 年 8 月 7 日以降に審査される出願に適用することとした^{2), 3)}。

図1 日本国内への特許出願状況

4. おわりに

これまで日本において移植を前提に培養したヒト組織細胞を製品として企業が供給したことはない。そのため倫理問題、患者保護やそれらを踏まえた新たな規制の策定などの取り組みが必要であるが、まだ完全には整理されておらず試行錯誤中と言わざるをえない。しかし、これまで多くの製品を医療の現場に供してきた日本の医療産業界の技術、経験を十分に活用し、新たな技術とシステムを構築していくことにより、製品化は可能であると考えている。

ここでは詳しく述べなかったが、この再生医療技術の製品化についてはコストも大きな問題である。直接的な製造コストについては、多種少量の製造により効率化が困難であること、高レベルの空調管理製造施設が必要であること、さらに安全性確保のために多くの検査項目が必要であることなどから高くならざるをえない状況である。今後、

安全性の確保と効率的生産を両立する生産（培養）の自動化についても、先端の自動化工業技術を取り込む形で進めていかねばならないであろう⁴⁾。

これらのコストの高騰は企業側の売上や利益に影響するという問題だけでなく、治療費として患者の負担となることを考えなければならず、金銭面で医療技術の受益者が制限されることになりかねない。現に米国の再生医療製品はかなり高価であり、誰もが受けられる医療とはなっていない。今後企業の役割として、高い品質および安全性を確保しつつ、効率的で安定な製造を行い、より一般的な治療となりうるよう適正な対価での供給を行う責務があると考えている。その際、根本治療、治療期間短縮による医療費削減などの医療経済的なメリットを十分に示し、世間に説明する必要もある。再生医療製品の保険診療、高額医療への補助制度の対応についても十分検討される必要があり、医療用具の業界団体である日本医療器材工業会⁵⁾では、「再生医療懇話会」(弊社を含め24社参加)を設立し、国の再生医療に関する政策への対応、ガイドラインに対する業界案の検討、産業化に向けての産官学連携の推進などを行っている。

一方、製品化に至る規制の整備や審査期間が長期化することから、ベンチャー企業にとって開発継続、さらには会社存続を左右する要因となる。このことは、早くも2002年秋に現実となった。米国の培養皮膚ベンチャーの老舗 Organogenesis 社と Advanced Tissue Sciences 社が相次いで倒産した。米国食品医薬品局 (FDA) が認可した製品を販売していた最初の2社で、FDAの承認を得るまでに11年を要し、3億ドルの以上の資金をつぎ込んでいた。2002年の米国でのテロ事件の後、米国マーケットの冷え込みから資金調達ができなくなり倒産に至ったのであるが、ほかに製品の市場を見誤ったなど倒産原因は複数あると言われている⁶⁾。

とにかく産業化には課題が山積ではあるが、有用な新規医療技術があるにもかかわらず、治療を待つ多くの患者を救済できないことはもっとも不幸なことである。われわれも一企業として再生医療技術という画期的で有用な医療技術を早期に治療の場へ提供する一助となるようさらなる努力をしていきたい。

文 献

- 1) 新エネルギー・産業技術総合開発機構：三次元組織細胞モジュール工学調査研究，5，29 (1999)
- 2) 読売新聞，朝刊，1月8日，2002
- 3) 「人間を手術，治療又は診断する方法」の審査基準の改訂について：特許庁特許審査第一部調整課審査基準室
http://www.jpo.go.jp/tetuzuki/t_tokkyo/shinsa/iryou_sinsa_kijyun.htm
- 4) 森由紀夫：生物工学会誌，80(5)，198 (2002)
- 5) <http://www.jmed.jp/index.htm>
- 6) 日経バイオビジネス，12月号，76-79，2002