

医学博士

## 高橋政代さん

TAKAHASHI, Masayo



iPS細胞の臨床応用でのグローバルなフロントランナーである高橋先生。治療を患者さんへ届けるという熱い思いで、臨床医を続けながら、臨床研究から創薬ベンチャーの経営までをやるスケールの大きさ。どれもが患者さんを起点とした先生の生きざま、その覚悟と目的の実現に迫る具体的な戦略をお聞きしました。

### 池田高校から京大医学部へ

—— 高橋先生は大阪教育大学附属池田高等学校のご出身とお聞きしておりますけれども高校時代はどんな学生さんで、どうして医学部を目指されたのですか？

中学のときには優等生をやっております、高校ではちょっと遊ぼうと思って楽しく過ごし、レッド・ツェッペリンのギターに惹かれて、エレキギターを始めたりしました。親の勧めで、抵抗もしていたのですが、他にやりたいこともないということで医学部を目指しました。

### 再生医療との出会い、そしてES細胞、iPS細胞で網膜細胞の作製成功

—— 先生は、2008年に世界で初

めてヒトES細胞から神経網膜を分化誘導することに成功されました。どうしてこのような研究をしようと思われたのでしょうか？

目的もなく医学部へ行って、楽しそうなので眼科へ行って臨床をやっていたわけです。転機は1995年、35歳のとき。夫（現在京都大学iPS細胞研究所（CiRA）の所長）は脳外科で米国ソーク研究所の脳の基礎研究室に留学しました。夫の研究を手伝おうと思って私も留学しました。そこで幹細胞という新しい概念に出会い、幹細胞というのは網膜に使ってもすごいことになる気がしたんです。眼科医がたまたま出会ったということですね。そして、これで治療を作ろうと思って帰ってきま

※1 胚性幹細胞。卵子が受精して分裂を始めたばかりの初期の胚から取り出した細胞を培養して得られる。動物のすべての組織に分化する潜在能力を持ち、無限に増殖させられる。再生医療に応用されている。

した。

脳に使えるなら、同じ中枢神経ですから網膜にも使えるだろうと思ったんですがちょっと甘かった。脳の幹細胞はやはり脳にしかならないというのがその当時は分かっていたんです。神経の幹細胞はどこも一緒だと思われていたんですが、脳と網膜と脊髄とは全然違う。当時は本当に誰も分からなかったことですね。

脳の幹細胞から網膜の細胞が作れなかったのもう一つさかのぼってES細胞から網膜を作ろうとしてそれが成功しました。網膜の研究者は少なく基礎研究の人はなかなか作ってくれない状況でしたので、亡くなられましたが同級生の笹井芳樹先生がES細胞の基礎研究の大家で、当時京都大学から理研に移っていたので、理研に行って「治療のために網膜が欲しいんだ」というこ

とで、横で菅井先生にやいやい言いまして一緒に作ってもらいました。

—— 先生のほうでES細胞からiPS細胞へ研究対象を変えられているんですけどそれはどうしてですか？

ES細胞で網膜治療の動物実験も成功していたのですが、本当の治療を考えますと、ES細胞で作った細胞は他人の細胞で拒絶反応があるので、患者さんに免疫抑制剤を飲んでもらわないといけない。最初の対象であった加齢黄斑変性は高齢者に多い病気ですので、眼科医としてそれは危険だと思いました。拒絶反応があるのは高齢者の治療には難しいなと逡巡していたわけです。

ES細胞でほとんど治療の手前までいっていましたが、世界で一番最初にES細胞で治療することに近付いていたのが我々でしたけれども躊躇していました。そのときにiPS細胞が出てきて自分の細胞で拒絶反応なしに治せるというのでiPS細胞に飛びついたということです。

## 科学者と倫理

—— ES細胞の倫理的な問題でストップがかかったような記事を読んだ記憶があるんですけどそうではなかったんですか？

私の中ではそれは主な原因ではないですね。そこは言いたい部分がありまして「倫理的に問題のあるES細胞」と枕詞のようにみんな何も考えずに言いますが本当に倫理的に問題かというのはちゃんと考えなくてはいけない。

カトリックは受精卵が生命の始まりという教義がありますのでそこか

※2 京都大学の山中伸弥教授らが世界で初めてiPS細胞の作製に成功し、2012年にノーベル医学・生理学賞を受賞。皮膚などに分化した細胞にある遺伝子を組み込むことで、あらゆる生体組織に成長できる潜在能力を持つiPS細胞となる。

ら取ったES細胞はもう生命ですからそれを壊すとか研究に使うというのは駄目だということは分かる。しかし、日本のように人工中絶も行われているような国でどこまで考えて倫理的にだめだと言っているのか疑問でした。

不妊治療の人工授精で受精卵を複数作ったカップルが妊娠に成功し受精卵を廃棄することになる、その受精卵を他の人に使ってもらってもいいと言っている、我々はその受精卵からできるES細胞を使って治療を作りたい、患者さんは治してほしい。この3者だとなんの問題もないわけですが、そこに横から倫理的に問題があると言ってくる。しかも教義でもなく、どういう考えで言うのかは、ちゃんと考えないといけないと思っていました。

私自身はその3者で了解があれば使うのに倫理的な問題はクリアされていると思いました。なんとなく倫理的な問題があるというのをずっと枕詞のように言っているのは非常に問題だと思いました。

—— やはり科学者として倫理というものと絶えず向き合っておられると思いますが、研究者サイドとすれば幅広く議論をしてほしいということでしょうか？

そうです。私は視野の広さ狭さというのがかなり大きく影響すると思っています。ES細胞は倫理的に問題であるという意見も分かりますが、一方視野を広げますとアジアに行つて囚人からの臓器をとった移植はどうしてOKなのか。それよりはES細胞を使って患者さんを助けるということで3者がOKしている、そういうES細胞を使うことのほうが倫理的にはOKなんじゃないかと思っています。

—— 倫理的なところで使いやすい

ということでiPSへ行かれたのだと思っていましたが、そうではなかったんですね。

そうですね。ただ、ヒトのES細胞を使っているのか、実際に倫理委員会でもかなりの足止めをされたのは確かです。治療じゃなくて研究に使うだけで2年くらい議論されました。

我々科学者は科学的に考えると利点のあるものを、なんとなくの感覚で倫理的に問題と言われるのは不服であって、その倫理的な問題を議論している間に海外でヒトのES細胞で特許を取られてしまって、国に大きな損害を与えた。そこまで考えて議論しているかということは問うています。常に問うているんですけどマスメディアとかは本当に枕詞のように「倫理的に問題があるES細胞」と言う。私はそう書いてくれるなど反対しています。

—— 日本ではES細胞から全てiPS細胞に置き換わって研究が進んでいるような印象を持つんですけど、諸外国ではまだまだES細胞は研究されているということなんですか？

ES細胞はアメリカのFDA<sup>※3</sup>ではジョージ・W・ブッシュ大統領の頃に禁止になりました。ブッシュはカトリックですので。国の予算はES細胞には投じない、そこまで作られていたES細胞だけしか研究してはいけません。しかし、民間のお金は自由に使えたのでアメリカでもES細胞の研究はどんどん進んでおりました。それで網膜の細胞もES細胞を使った治療というのが我々よりも早くから実施され逆転されてしまいました。

※3 Food and Drug Administrationの略で、アメリカ食品医薬品局。

## iPS細胞の臨床研究のグローバルなフロントランナーとして

—— 2014年には、先生は自己由来のiPS細胞を患者に移植する臨床研究を世界で初めて成功させました。それは、iPS細胞の臨床適用の最初のケースとして成功されたと聞いています。先生はiPS細胞の臨床研究のフロントランナーとしてどういう思いでいらっしゃいますか？

iPS細胞ができたときは本当にびっくりしましたし、これで免疫の話もいろんなことが解決すると思いました。ES細胞でも世界初の治療にいかうとしていた我々ですからそれをiPS細胞に変えるだけで、変えるだけといっても難しいんですけども、それでも我々が最初にやりたいと思っていました。2005年に研究を始めました。

我々が世界で初めてES細胞で治療できますよという論文を出していたんですね。だけどそれはサルのES細胞で。ヒトのES細胞を研究するまで倫理問題ですごく時間を取ってしまったのでサルのもので論文を出しました。そうするとアメリカのチームが全く同じ論文をヒトのES細胞を使って出して、早速治療にまでいったわけです。非常に悔しかったです。私たちが世界で初めて治療できるよと言っていたのに実際の治療はアメリカでされてしまった。外国からは「日本はマウスを治すのが上手ですね」と言われ、人の医療・治療は海外に持っていかれていた。またこれだと思ってすごく悔しかった。ですのでiPS細胞は絶対我々が一番最初にやろうと心に決めていました。

—— ES細胞と並行して研究されていた時期があったんですか？

はい。というより、研究対象が

ES細胞からiPS細胞に変わったといってもすべての研究を辞めたわけではなくて、最もきれいなiPS細胞がES細胞と同じ性質を持っているので、ES細胞はお手本のコントロールとして必ずiPS細胞と並行してやっています。ESが駄目でiPSにみんなが移ったというのは大きな誤解でしたね。

## 網膜細胞の臨床応用を実現したい！

—— 先生のご経歴を見ますと2001年に京都大学医学部附属病院探索医療センターに、2006年に理科学研究所に行かれて、2019年の8月1日からはスタートアップ企業である株式会社ビジョンケアの社長に就任され、一貫して臨床応用ということにこだわっておられますが、どういった思いでしょうか？

患者さんを診ていると、私が研究しているという報道だけでも治療してくれると皆さん思うわけですね。「治療はいつからですか？」と言われたら、「何年頃までには作ります」と外来で言う。もう約束してしまったからという感じで。京大を辞めるときも理研を辞めるときも約束したからやらないとしようがない。やはり患者さんと約束したというのは重たいですね。必ず治療にするんだと、この人たちに届けるんだという気持ちは毎週の外来で燃料を追加されますので。

—— 先生は臨床医を研究と並行してずっとやられているんですか？

外来だけで、手術もだいぶ前に辞めましたし、臨床医ともいえないですけども、外来を週1回だけはやっています。患者さんと直接接触するその気持ちも研究の燃料になるし、あと最新の臨床の情報も分から

ないといけないし、我々の研究は臨床から離れると枯れてしまうというのはチーム全体に言っています。

—— 臨床と基礎研究を両輪みたい

にやられるというのは一般的ですか？  
 フィジシャン・サイエンティストと言いますが、臨床も研究もやるというのが日本の特徴でした。アメリカはだんだんセパレートしていったんですけども、日本は大学ではどちらもやるというのがずっとありました。

私たちの代でそれが花開いて90年代の日本の眼科は論文も研究もアメリカに次いで世界で二番目でしたが、今の臨床研修の制度が変わってからフィジシャン・サイエンティストは希少で我々の年代はすごく危惧しています。

これは政策の間違いであると思いますが、大学病院にまで採算を求めてくる。医療制度の問題として、医療システムが社会主義価格の中で資本主義経営を強制されている、それを大学のような高度病院にまで課されているということで研究なんかやっている場合じゃなくなっているわけですね。そういうことで大学で本当の目的である研究が全くできなくなっている。

厚生労働省では、研究なんかやるのでなくジェネラリストを育てようという方針になったので、研究したい医者がなかなかできない状況になってフィジシャン・サイエンティストは絶滅危惧種のようになりつつあります。

潤沢に研究費がある大学はがんばって研究していますけれども、それでもそういう傾向にある。例えば私たちの年代だと京大医学部120人の中の90%以上は大学院へ行って4年間は研究をしておりました。そして病院に残って部長とかをしながら

ら研究マインドを持った医者が臨床をやって最後に開業するとしても50代とかになってからでしたが今は全く違います。

我々が留学したときはアメリカに京都大学の眼科からだけで20人以上留学しているという状況でしたが、今は大学院へ進学する率が京都大学でも低くなっておりまして、留学は数人しかいないという状況ですね。

日本の眼科がそうやって90年代にはものすごく活躍していたのが世界では「日本人が消えた」と言われています。みんな、どうにかしないと、と言っており、揺り戻しがまた来るかもしれないのですが。

## 再生医療の新たなビジネスモデル

—— 最終的には先生が民間に出られて社長業をやられているということにすごく驚いているんですけどそれはどういうご決断なんでしょうか？

私には京都大学を辞めたときが一番大きな決断でした。助教授でこのままいたら教授になるのではということで、なんの不自由もないし、みなさんも期待してくださっていたんですけども、やはり治療を作るために基礎研究に行かないとそれを達成できないと思ったので理研に来ました。

理研で臨床までいきました。臨床では民間会社とも協力しましたが、自分たちが思う臨床治療にするためには、理研にいただけでは駄目で、自分で事業にしないとと思ったような治療にはならないと思いました。

今まで承認された再生医療は数千万円します。これだけ高額の医療をたくさんの人にするとするのは国民皆保険の医療費抑制下で不可能なこ

とです。

それをどう作っていくか、こうしたらいいというビジネスモデルが私の中でありました。

—— そのビジネスモデルというのは？

製薬モデルというのはライセンスを独占して1つの薬でできるだけ大きなマーケットを取ろうとする。なぜかというところと治験などのレギュレーションが厳しいということもあって開発に100億円かかりますから、市場をできるだけグローバルで取って採算を合わせる必要がある。それで1種類の細胞をたくさんの人に投与する。すごくはっきり分かってきたのは治験というのはやはり製品を売るための仕組みです。今まで薬ですと製品イコール治療だったんですね。薬は効く人も効かない人も気軽に投与される。これが、数千円のお薬だったらいい。まあ飲んでみましょうか、それで効いたね、効かなかったね、でいいんですが、数千万のしかも手術を伴う再生医療ではそういうことは無理ですね。

人工網膜とか、プロベンジという細胞治療なんかも、アメリカで数千万円の治療が出てきてFDAで承認されたあとで結局医療として成り立たずに製造中止になったり会社が破産したり、病院が赤字で誰もやらないとかいうことが実際に起こっています。

我々は2014年に始めた頃からそうなるだろうと思っていましたし、医療から見えていたら絶対にそうなんです。今までの低分子の治療薬の作り方では絶対に成り立たないのが再生医療だというのはもう分かっていました。

それを既存のビジネスモデルの方は理解されないんです。それで、自分でやらないと思ってやってき

ました。

—— ビジネスモデルとして成り立つためにはお金が循環するという発想が必要になるわけじゃないですか。そのお金の出どころはどこなのですか。

細胞治療のVC Cell Therapyでは、まず私たちの過去の共同研究の実績で事業会社だけで合計4社から8億円を設立後3か月で調達することができました。それでまずスタートしています。今2期目の調達を開始しています。

それで治験はまず小さいところから始めます。網膜の細胞治療は臨床研究を繰り返すことで効果を見込めるようになっていっていますので、その経験を元に並行して先進医療を申請する予定です。先進医療というのは医療技術としていくらかの収入を得ることができる。それは病院がやるものですから再生医療に対する深い理解のある病院と協力しないと駄目なので、神戸市に頼んで眼科専門の神戸アイセンター病院を作ってもらった。我々の会社は細胞の製造ということで収益を上げながら、製品ではなく医療としてちゃんと効果がありますという証明をできるんです。治験だとその間全部赤字なんですけれども医師が治療を作るというそういう仕組みが日本にはあるということですね。

それで効果を見せていって、いずれたたくさんの人にやるために治験をやっていきますけどそこではグローバルなビッグファーマなどをお願いする。また、それらとは別に自家移植を再開します。これは自由診療で4、5千万円かかりますけど、それでも自分の細胞で治療したいという人もいますのでそういう自由診療でも収益を取る。

そういうふうに最初に少しずつ収

益を得ながら大赤字じゃない状況でグローバルの100億の治験はビッグファーマと一緒にやっていくというそういうモデルを考えています。

細胞を作って「はい」とビッグファーマに渡しても治療できないんです。どういう患者さんにどういう手術をするのかということ、そこが埋まっていないと効く人を抽出できない。効く人が少ないと高価な治療は承認を受けても駄目というのはもう事例が出てきているということで、製品と治療のギャップを埋める必要があります。そこをやっているのが我々の会社で、神戸アイセンター病院は臨床研究を繰り返すことで効く治療というのがどういうものかということを知ってきていますし、ドクター側ももう経験を積んでいる。

そこまでやらないと勝てる治験にはならないというのが持論ですし、実際に遺伝子治療なんかを眼科医から見ていると「あんなデザインじゃ絶対駄目」というのが今続々とグローバル治験で失敗しています。

遺伝子治療が効く可能性は十分にありますが、そういう形で失敗すると患者さんが待っているのですごく悔しいんですね。ですから自分でやろうということなんです。

再生医療に関しての法律は日本は世界のトップランナーだと思います。ただせっかく作ったこの法律が使い方によっては本当に世界からバッシングを受けているような悪法になります。それをうまく使いたいというのが私たちの会社のやりたいことなんです。

また、今の医療費抑制の問題を考えたら再生医療を成り立たせるためには、エビデンスに基づいた自由診療に対する民間保険も必要だと考えて動いています。

—— 先生の発想の全ては臨床から沸き上がってきているということなんでしょうか？

そうですね。患者さんに一番いい方法は何かということだけです。だからすごく簡単なんです。ルールがおかしいかどうかということも患者さんにいいかどうかで全部判断できますのですごく単純です。そこを持っていない人はルールに振り回されて結局高いお金の効く効かないか分からない治療ということになってしまうかもしれない。

だから患者会の方がよく「どうしたら手伝えますか？」と言うんですけど「いやもう、いるだけでいいです」と言っています。患者さんはばかんとされるんですけど、判断基準、ブレないゴールとして存在してくれることが価値なんです。

社会における障害の価値というのはそういうところにあるということを実感しています。その存在がなかったらこんなイノベーションは生まれていないわけですね。だからイノベーションとか力を生み出す人たちであるという社会的価値をもっとみんなが知らないといけないなということも思っているところです。

## 日本における創薬ベンチャー

—— 先生が30年以上見てこられて、創薬ベンチャーの環境については随分進展してきたなという感覚ですか。

進んでいると思います。2000年くらいでしたけど大学の医学部で産学連携部門を作ったのは京都大学が日本で初めてでした。寺西豊教授が製薬会社から京大へ来られた。私は助教授でしたが、その講座を聴講しまして日本はアカデミアの知財に

関して赤ちゃんみたいだったんだなと思いました。アメリカのスタンフォード大学が1970年代から知財で儲けているときに、2000年にそれを言っているというすごい周回遅れやなと思いました。2000年当時、日本版バイ・ドール法<sup>※4</sup>を作ろうという話し合いがされていましたが、アメリカではもう大学が権利を主張しすぎて困るぞというようなことも言われ、バイ・ドール法の功罪が議論されていました。そんなときに、日本のバイ・ドール法が必要だねという話をしていたにもかかわらず、そこから10年ぐらい経って文科省が特許を研究の報告書に掲載させるようになり、特許というのが評価されるようになって、研究者が「特許って何？」というところからだんだん意識レベルが上がってきて特許を取ることが成果として認められる、そして今は企業に導出した数が評価される。

ただ、そのためにどんな条件でもいいから企業に導出するということが弊害が出てきて「アカデミアの知財がもうちょっと賢くならないとね」という状態で、その後アメリカで2000年頃に言われていたアカデミアの権利主張が強すぎる問題、が出てくるのでしょうか。でも進んでいるわけですね。20年遅れているけども進んでいるという感じです。

だからベンチャーの進行もアメリカの20年遅れで、ここからまたいろんな問題が起こると思いますけれど、やはり経験しないと難しいところもあると思います。なるべくその遅れを短縮していけたらいいんですけど。

※4 米国で1980年に制定された法律で、連邦政府の資金で研究開発された発明であっても、その成果に対して大学や研究者が特許権を取得することを認めたもの。



## 女性研究者として思うこと

—— フロントランナーの女性研究者として研究や医師の世界で男女共同参画的な観点からいくとどれくらい成熟している感じですか？

大学病院はやはり私の時代は男女の格差はすごくて妊娠したら辞めるのが普通だったんですけども、その中で眼科だけは教授がすごく良かったのと、やはり女性が多いので女性といってもいろいろいるという観点で見てくれて、幸いなことになんにも差別を感じたことはなかったんです。

でも、大学病院から理研に行っただけで、男女共同参画がすごく充実していてびっくりしました。女性が優遇されていて、それでも男女差別だとか言っているからこれ以上何がいるんだろうと思うくらいでした。ただ、研究の世界でも男女の格差、上に上がる人に女性が少ない、というのは事実です。

ビジネスの話だと日本は異常ですね。本当に上のほうに女性がいない

て皆さん問題だと言っているけどびっくりしましたですね。幹部が集まる会なんかで講演させてもらったりしたら背広の海です。徐々に変わってきていると思いますけど。

—— 女性のお医者さんはすごく少ないというふうに思いますが？

そうですね。でも増えてきています。医学部の定員の半分近く女性になっている大学も多いですね。やはり京都大学、東京大学は少ないですけどもそれでも私たちの前の年代、共通一次世代よりは前は1学年120人中2、3人だったんですよ。我々のとき10人くらいになってすごい多いと言われて今は30人近くいますかね。まだまだ改善の余地はありますが。

—— アメリカなんかはどうなんですか？

アメリカはアメリカに行ったときにやはり全然違うというのは感じましたけど、ヨーロッパから来ていた留学生が「アメリカの女性はこんなに差別されてかわいそう」と言っていました。びっくりしました。ヨー

ロッパのほうがもう1つ進んでいるみたいですね。

## 若い世代へのアドバイス

—— 若い世代にアドバイスはありますか。

若い人にはルールは変えるものだと思ってやってくださいとよく言っております。日本は変えたい人と変えたくない人がはっきりいるというのは新しいことをやっているとしてすぐ見えるんですね。正反対の意見をよくいただいて変えたい人と変えたくない人がいるなど。

日本は変えたくない人が多かったんだと思うんですけどそれで停滞していると思いますので変えることを恐れずに批評家ではなくプレイヤーになってほしいというふうに思っています。

2022年(令和4年)6月7日(火)

〔インタビューア：平野 恵稔  
阿部 秀一郎〕