HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	中国における中枢神経疾患に対する細胞治療の最新動向
Author(s)	王, 子灃; 譚, 成博; 川堀, 真人 et al.
Citation	北海道医学雑誌, 93(1), 13-20
Issue Date	2018-05-01
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/70783
Type	journal article
File Information	J23_HMS93_13.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

【原著】

中国における中枢神経疾患に対する細胞治療の最新動向

王　子澧*　譚　成博*　川堀　真人**
七戸　秀夫**, ***　寶金　清博**
* 北海道大学大学院医学院　脳神経外科, ** 北海道大学大学院医学研究院　脳神経外科, *** 北海道大学病院　臨床研究監理部

Comprehensive review of cell therapy for central nervous system disease in China

Zifeng WANG*, **Chengbo TAN***, **Masahito KAWABORI****,
Hideo SHICHINOHE, ***, **Kiyohiro HOUKIN****
* Department of Neurosurgery
Graduate School of Medicine, Hokkaido University
** Department of Neurosurgery
Faculty of Medicine, Hokkaido University
Sapporo 060-8638, Japan
*** Division of Clinical Research Administration
Hokkaido University Hospital
Sapporo 060-8648, Japan

A recent breakthrough in cell therapy is expected to reverse the neurological sequelae of stroke, spinal cord injury, traumatic brain injury and so forth. In fact, various clinical trials concerning cell therapy for central nervous system (CNS) disease have been reported all over the world. Although some pioneer studies were conducted in China, accurate information was not always conveyed to Japan due to the language barrier. In our present article, we reported our systematic review of the scientific papers and the protocols about clinical trials concerning cell therapy for CNS disease in China. Moreover, we reported the regulatory framework for the stem cell research in China. It is noteworthy that we referred to not only English-based databases, but also Chinese-based databases. In conclusion, though some problems remain in China, we expect the acceleration of cell therapy for CNS disease in the future because of the new regulatory framework.
Hokkaido J Med Sci 93(1), 13-20, 2018 (Received 18/Dec/'17, accepted 5/Feb/'18)

Key words: Regenerative medicine, Stem cell, Cell transplantation, Central nervous system, China

緒　言

近年世界中で再生医療が急速に進歩しており，さまざまな細胞治療の臨床応用が始まりつつある．中国における再生医療も進歩しており，中国政府は幹細胞研究に強い支援を与えている［1］．それに伴い，中国国内では幹細胞研究に関する論文が増加している．2000年から2013年まで，中国の幹細胞研究に関する論文数は37から3,779まで増加し［2］，2011年の時点では幹細胞研究の英文論文数で世界第５位となり［3］，その後も増加傾向にある．同時に論文の質も向上し，裴钢の第七回広州国際幹細胞再生医学論壇及び第三回中国再生細胞生物学年会（2014年12月，広州）における報告によると，インパクトファクターが10を上回る論文数は137あり，その中で“Nature”，“Science”，“Cell”に発表した論文数は25あった［2］．

また，中枢神経疾患に対する細胞治療においても，中国国内で多くの研究が報告されている．これまで中国ではいくつかの先駆的な報告がなされてきたが，中国語だけで発信された情報も多く，必ずしも正確な情報が我が国に伝わってこなかった．本稿では，中国国内における中枢神経系疾患に対する再生医療に関する論文数の変化や，臨床試験の成績，再生医療製品を，英語と中国語を用いて網羅的に解析するとともに，中国の医療制度，法整備などの現状も考察し，中国における再生医療の最新動向について報告する．

対象と方法

１．中国における，中枢神経再生の臨床試験に関する学術論文（英語，中国語）

オンライン上で，中枢神経再生の臨床試験に関する中国発の学術論文を検索した．PubMedで，“stem cell and cell transplantation and treatment or central nervous system and China”をキーワードとして，中枢神経系疾患に関する英語論文を検索した．また，中国の学術雑誌データベース（中国知網：CNKI）で，“幹細胞，中枢神経系，移植，治療”をキーワードとして，中国語論文を検索した．得られた論文の中から筆者らが中国の再生医療研究の発展を示すと考える論文，特に初期（2000年代）の中国語論文と最近の英語論文を選択し，概略を紹介した．

２．中国における，中枢神経再生に関する臨床試験プロトコール

米国のデータベースであるClinicalTrials.govで，“stem cell treatment”，“stroke”，“spinal cord injury”，“Parkinson's disease”，“Alzheimer's disease”をキーワードとして，中国における中枢神経再生に関する臨床試験プロトコールを検索し，疾患ごとに関連する臨床試験を整理した．また，筆者らが脳梗塞，脳出血，脊髄損傷，アルツハイマー型認知症を対象疾患とする臨床試験プロトコールを一つずつ選択し，それぞれ概略を紹介した．

３．中国で承認された幹細胞製品

中国国家食品薬品監督管理局（CFDA）のデータベースを用いて，中国国内で承認された幹細胞製品を検索した．それらの中から中国において最初の臨床試験を行った製品と，脳梗塞などを対象疾患とした製品を選択し，概略を紹介した．

４．中国の幹細胞研究に関する法整備など

中国政府のウェブサイト（中国保健省，CFDA，科学技術省など）や，中国語の学術論文，新聞記事などを用いて，中国国内の幹細胞研究に関する法律の整備状況などを検討した．

結　果

１．中枢神経再生の臨床試験に関する学術論文

PubMedとCNKIで網羅的に中枢神経系再生に関する臨床試験の論文を検索すると，英語379報，中国語3795報であった．対象疾患については，脳卒中，脊髄損傷，脳外傷，パーキンソン病など様々であった．その中から英語８報，中国語４報の12論文をTable 1にまとめ［4-15］，３論文を以下で紹介する．

張ら（哈爾浜医科大学第二病院　脳神経外科）［5］は，50名の脳卒中後遺症患者（発症後１～14年）に，他家神経幹細胞を定位的脳内移植した．非対照，非盲検試験であり，術後６ヶ月にFIM（functional independence measure，能力障害：disabilityの一般的な評価法）で神経症状を評価したところ，術前と比較して有意な改善がみられたと報告している．

王ら（解放軍第四六三病院　脳神経外科）［6］は，30名の脊髄損傷患者（発症後４ヶ月～３年）に自家骨髄間質細胞を脊髄に直接移植（２～３×10^2個／kg，１回／週，４週間）した．非対照，非盲検試験であり，術後１～３ヶ月では，術前と比較し17例（56.7％）に神経症状の改善がみられたと報告している．

Liら（泰山医学院聊城人民病院　脳神経外科）［8］は，60名の脳出血患者に経静脈的に自家骨髄単核球を移植した．無作為化，非盲検試験（対照群：40症例）で，治療前，治療６ヶ月後で比較すると，NIHSS（National Institutes of Health stroke scale，脳梗塞で生じうる症状の系

Table 1. Scientific articles concerning regenerative medicine for CNS disease in China

Author (year)	Institution	Condition	Study design	Sample size	Cell source	Delivery route	Results
田　増民ら. (2003)[4]	中国人民解放軍海軍総病院	Parkinson's disease	Open-label, uncontrolled	50	Allogeneic NSC	Intra-parenchymal	Improvement in unified Parkinson disease rating scale
张　儒有ら. (2006)[5]	哈爾浜医科大学付属第二病院	Stroke	Open-label, uncontrolled	50	Allogeneic NSC	Intra-parenchymal	Improvement in FIM
王　永才ら. (2007)[6]	中国人民解放軍第463病院	Spinal cord injury	Open-label, uncontrolled	30	Autologous BMSC	Intra-parenchymal	Improvement in ASIA
程　洪斌ら. (2007)[7]	哈爾浜医科大学第二臨床学院	Traumatic brain injury	Open-label, uncontrolled	20	Allogeneic NSC	Intra-parenchymal	Improvement in FIM
Zhong-Min Li, et al. (2012)[8]	Liaocheng People's Hospital of Taishan Medical University	Cerebral hemorrhage	Randomized unblinded controlled	Treatment: 60 Control: 40	Autologous BMMNC	Intra-arterial	Improvement in NIHSS and BI
Yongjun Jiang, et al. (2013)[9]	Jinling Hospital, Nanjing University School of Medicine	Stroke	Open-label, uncontrolled	Ischemic: 3 Hemorrhagic: 1	Allogeneic UCMSC	Intra-arterial	Improvement in mRS
Guanghui Dai, et al. (2013)[10]	The Military General Hospital of PLA	Spinal cord injury	Randomized unblinded controlled	Treatment: 20 Control: 20	Autologous BMSC	Intra-parenchymal	Improvement in ASIA
Jing Liu, et al. (2013)[11]	General Hospital of the Air Force	Spinal cord injury	Open-label, uncontrolled	22	Allogeneic UCMSC	Intravenous	Improvement in ASIA
Sen Wang, et al. (2013)[12]	General Hospital of Chinese People's Armed Police Forces	Traumatic brain injury	Randomized unblinded controlled	Treatment: 20 Control: 20	Allogeneic UCMSC	Intra-parenchymal	Improvement in FIM
Hongbin Cheng, et al. (2014)[13]	General Hospital of Chinese People's Armed Police Forces	Spinal cord injury	Randomized unblinded controlled	34	Allogeneic UCMSC	Intra-parenchymal	Improvement in BI
Li-yan Qiao, et al. (2014)[14]	Yuquan Hospital of Tsinghua University	Stroke	Open-label, uncontrolled	8	Allogeneic NSPC +Allogeneic UCMSC	Intravenous	Improvement in NIHSS
Jianxin Zhu, et al. (2015)[15]	Liaocheng People's Hospital of Taishan Medical University	Cerebral hemorrhage	Randomized unblinded controlled	Treatment: 110 Control: 96	Autologous BMSC	Intra-arterial	Improvement in NIHSS

Abbreviation; NSC: neural stem cells, BMSC: bone marrow stromal cells, BMMNC: bone marrow-derived mononuclear cells, UCMSC: umbilical cord mesenchymal stem cells, NSPC: neural stem/progenitor cells, FIM: functional independence measure, ASIA: American Spinal Injury Association classification, NIHSS: National Institutes of Health stroke scale, BI: Barthel index.

統的な評価法）とBarthel index（能力障害：disabilityの一般的な評価法）で52名，86.7%の患者で神経機能の改善がみられた（対照群での改善は17名，42.5%）と報告している．

上記３報を含む紹介した全12論文で，治療後に神経症状の有意な改善を報告しているが，その多くは対照群を設けておらず，対照群の設定がある試験でも全て評価者が非盲検であった（Table１）．

２．中枢神経再生に関する臨床試験プロトコール

ClinicalTrials.gov（NIHのオンラインデータベース）によると，中国発の幹細胞研究に関する臨床試験数は2012年初頭まで98だったが［16］，2015年には244まで増加した．その中で18試験が中枢神経系疾患（脳卒中：９，脊髄損傷：６，パーキンソン病：１，アルツハイマー病：１，低酸素性虚血性脳症：１）に関する試験であった（Table２）．またこれらの中で，７試験は軍もしくは武装警察が運営する医療機関が申請していた．４つの試験プロトコールを以下で紹介する．

・Autologous bone marrow stromal cell and endothelial progenitor cell transplantation in Ischemic stroke（南方医科大学，NCT01468064）：脳梗塞患者に対し，自家骨髄間質細胞（BMSC: bone marrow stromal cells）または自家血管内皮前駆細胞（EPC: endothelial progenitor cells）の移植を行う第Ⅰ/Ⅱ相試験（2011年11月開始，2017年３月終了予定）である．18歳から80歳までの発症後７日以内の患者を対象に無作為に３群に割り当てる（各群，目標症例数20名）．BMSC群：骨髄穿刺４週間後，BMSC 2.5×10^6個／kgを生理食塩水＋5%自家血清100 mlに懸濁させ経静脈投与し，移植１週間後２回目の投与を行う．EPC群：骨髄穿刺４週間後にEPC 2.5×10^6個／kgを生理食塩水＋５％自家血清100 mlに懸濁させ経静脈投与し，移植１週間後２回目の投与を行う．対照群：細胞治療を行わない．12ヶ月のフォローアップののち，両治療群の安全性を評価する．

・Safety and efficiency of umbilical cord-derived mesenchymal stem cell in patients with Alzheimer's disease（中国軍事医学科技院附属病院，NCT01547689）：アルツハイマー病患者に対する他家臍帯間葉系幹細胞移植の第Ⅰ/Ⅱ相試験（2012年３月開始，終了予定2016年12月）である．50歳から85歳までの患者を対象に目標症例数は30例としている．１クールに細胞0.5×10^6個／kgを２週間隔で２回移植し，４クール行う．投与１年後の安全性と有効性を評価する．

・Human umbilical cord mesenchymal stem cell in cerebral hemorrhage sequela（深圳合一康生物科技会社，NCT02283879）：脳出血後遺症患者に対する他家臍帯間葉系幹細胞（UCMSC: umbilical cord mesenchymal stem cells）移植の第Ⅰ相試験（2015年３月開始，2017年４月の終了予定）である．対象は40歳から80歳までの患者（発症後３ヶ月～60ヶ月）20名で，2×10^7個の細胞を週１回，計４回経静脈投与する．投与後12ヶ月のフォローアップを行い，安全性と有効性を検討する．

・Umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation to patients with spinal cord injury（中山大学第三付属病院，NCT02481440）：脊髄損傷患者に対する他家UCMSC移植の第Ⅲ相試験（2014年開始，終了予定2017年12月）である．18歳から60歳までの患者（発症後２週～１年）を対象に目標症例数は44例である．細胞1×10^6個／kgを月１回，計４回脊髄内投与し安全性と有効性を評価する．

３．承認された幹細胞製品

CFDAのウェブサイトを用いて，中国において2015年末までに承認された幹細胞製品を網羅的に検索したところ，10製品認められた（Table３）．その中の５製品は中国の政府機関（中国医学科学院基礎医学研究院：３，中国人民解放軍軍事医学研究院：２）が申請しており，残りの５製品は中国企業によるものであった．その中で，中国において最初の臨床試験を行った「骨髄原始間質幹細胞」と，脳梗塞などを対象疾患とした細胞製品「自家骨髄間充織幹細胞注射液」を，以下で紹介する．

・骨髄原始間質幹細胞（受理番号：X0400586）：白血病に対する他家BMSC製品で，中国医学科学院と中国人民解放軍307病院において2004年12月から第Ⅰ相試験を開始し，2006年９月には第Ⅱ相試験を行った．

・自家骨髄間充織幹細胞注射液（受理番号：X0407487）：中国人民解放軍軍事医学科学院が開発した虚血性心疾患と脳梗塞に対する他家BMSC製品で，2006年１月に臨床試験の実行に関する許可を得た．

４．幹細胞研究に関する法律，管理方法

中国での幹細胞研究に関する法律の整備状況について紹介する．1999年，中国社会科学院倫理研究センター，中国医学科学院，北京大学医学部，中国人類遺伝子組研究センター倫理委員会が共同して，「人類胚性幹細胞研究の倫理原則及び管理建議」を起草したのが始まりである［17］．また2001年10月には，国家人類遺伝子組研究センター倫理委員会が「人類胚幹細胞研究倫理準則（建議稿）」を起草した［18］．これらを基にして，2003年12月に保健省と科技省が「人胚幹細胞研究倫理指導原則」を頒布した

Table 2. Protocols of clinical trials concerning regenerative medicine for CNS disease in China

ID	Trials	Institutes	Submitted date	Phase	Condition	Study design	Sample size	Cell source	Delivery route
NCT01389453	The Clinical Trial Research of Stem Cell Transplantation Treats Cerebral	General Hospital of Chinese Armed Police Forces	7/6/2011	Phase 2	Cerebral hemorrhage	Randomized unblinded controlled	120	Allogeneic UCMSC	Intravenous
NCT01393977	Difference Between Rehabilitation Therapy and Stem Cells Transplantation in Patients With Spinal Cord Injury in China	General Hospital of Chinese Armed Police Forces	7/6/2011	Phase 2	Spinal cord injury	Randomized unblinded controlled	60	Allogeneic UCMSC	Intra-parenchymal
NCT01446614	Mesenchymal Stem Cells Transplantation to Patients With Parkinson's Disease	Guangzhou General Hospital of Guangzhou Military Command	10/4/2011	Phase 1/2	Parkinson's disease	Open-label, uncontrolled	20	Autologous BMSC	Intravenous
NCT01446640	Mesenchymal Stem Cells Transplantation to Patients With Spinal Cord Injury	Guangzhou General Hospital of Guangzhou Military Command	10/3/2011	Phase 1/2	Spinal cord injury	Open-label, uncontrolled	20	Autologous BMSC	Intra-parenchymal
NCT01468064	Autologous Bone Marrow Stromal Cell and Endothelial Progenitor Cell Transplantation in Ischemic Stroke	Southern Medical University	11/2/2011	Phase 1/2	Stroke	Randomized unblinded controlled	20	Autologous BMSC	Intravenous
NCT01518231	Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Ischemic Stroke	Zhejiang Hospital	1/10/2012	Phase 1	Stroke	Randomized unblinded controlled	40	Autologous HSC	Intra-arterial
NCT01547689	Safety and Efficiency of Umbilical Cord-derived Mesenchymal Stem Cells (UC-MSC) in Patients With Alzheimer's Disease	Affiliated Hospital to Academy of Military Medical Sciences	3/5/2012	Phase 1/2	Alzheimer disease	Open-label, uncontrolled	30	Allogeneic UCMSC	Intravenous
NCT01714167	Autologous Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell Transplantation for Chronic Stroke	Wenzhou Medical University	10/19/2012	Phase 1	Stroke	Open-label, uncontrolled	30	Autologous BMSC	Intra-parenchymal
NCT01873547	Different Efficacy Between Rehabilitation Therapy and Stem Cells Transplantation in Patients With SCI in China	General Hospital of Chinese Armed Police Forces	6/4/2013	Phase 3	Spinal cord injury	Randomized unblinded controlled	300	Allogeneic UCMSC	Intra-parenchymal
NCT01962233	Umbilical Cord Derived Mesenchymal Stem Cells Therapy in Hypoxic Ischemic Encephalopathy	Hebei Medical University	9/11/2013	Phase 1	Hypoxia/ischemia encephalopathy	Open-label, uncontrolled	10	Allogeneic UCMSC	Intravenous
NCT02283879	Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell in Cerebral Hemorrhage Sequela	Shenzhen Hornetcorn Biotechnology Company, LTD	11/3/2014	Phase 1	Cerebral hemorrhage	Open-label, uncontrolled	20	Allogeneic UCMSC	Intravenous
NCT02352077	NeuroRegen Scaffold™ With Stem Cells for Chronic Spinal Cord Injury Repair	Chinese Academy of Sciences	1/20/2015	Phase 1	Spinal cord injury	Open-label, uncontrolled	30	Autologous BMSC	Intra-parenchymal
NCT02481440	Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Transplantation to Patients With Spinal Cord Injury	Third Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University	6/15/2015	Phase 3	Spinal cord injury	Randomized unblinded controlled	44	Allogeneic UCMSC	Intra-parenchymal
NCT02564328	Autologous Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell Transplantation for Chronic Ischemic Stroke	Southern Medical University	9/29/2015	Phase 1	Stroke	Randomized single-blinded controlled	40	Autologous BMSC	Intravenous
NCT02580019	Umbilical Cord Derived Mesenchymal Stem Cells Treatment in Ischemic Stroke	Affiliated Hospital to Academy of Military Medical Sciences	7/2/2015	Phase 2	Stroke	Randomized unblinded controlled	2	Allogeneic UCMSC	Intravenous
NCT02605707	Autologous Endothelial Progenitor Cells Transplantation for Chronic Ischemic Stroke	Southern Medical University	11/12/2015	Phase 1/2	Stroke	Randomized single-blinded controlled	30	Autologous EPC	Intravenous
NCT02688049	NeuroRegen Scaffold™ Combined With Stem Cells for Chronic Spinal Cord Injury Repair	Chinese Academy of Sciences	2/6/2016	Phase 1/2	Spinal cord injury	Randomized double-blinded controlled	30	MSC/NSC	Intra-parenchymal
NCT02767817	Injectable Collagen Scaffold™ Combined With MSCs Transplantation for Brain Injury	Chinese Academy of Sciences	4/29/2016	Phase 1	Stroke	Randomized double-blinded controlled	30	MSC	Intra-parenchymal

Abbreviations; UCMSC: umbilical cord mesenchymal stem cells, BMSC: bone marrow stromal cells, HSC: hematopoietic stem cells, EPC: endothelial progenitor cells, MSC: mesenchymal stem cells, NSC: neural stem cells.

Table 3. Approved cell-based products in China

ID	Products	Date of approved	Cell source	Indications	Institute
X0400586	骨髄原始間質幹細胞	12/24/2004	Allogeneic BMSC	Leukemia	中国医学科学院基礎医学研究院
X0407487	自体骨髄間充織幹細胞注射液	1/20/2006	Allogeneic BMSC	Ischemic heart disease, Stroke	軍事医学研究院
CXSL0500073京	間質幹細胞線維化注射液	12/22/2008	Allogeneic UCMSC	Hepatic fibrosis	中国医学科学院基礎医学研究院
CXSB0800065京	骨髄原始間質幹細胞	2/9/2012	Allogeneic BMSC	Leukemia	中国医学科学院基礎医学研究院
CXSL1000057京	臍帯間質幹細胞抗肝線維化注射液	4/25/2012	Allogeneic UCMSC	Hepatic fibrosis	和沢生物科技有限公司
CXSR1100005国	臍帯間質幹細胞注射液	3/13/2014	Allogeneic UCMSC	–	天津昂賽細胞基因工程有限公司
CXSL1300001軍	人臍帯間質幹細胞注射液	1/15/2015	Allogeneic UCMSC	–	軍事医学研究院病院
CXSL1300090粤	注射用人臍帯間質幹細胞	4/22/2015	Allogeneic UCMSC	SLE	深圳市北科生物科技有限公司
CXSL1300091粤	注射用人臍帯間質幹細胞	4/22/2015	Allogeneic UCMSC	SLE	深圳市北科生物科技有限公司
CXSL1200056津	臍帯間質幹細胞抗肝線維化注射液	4/22/2015	Allogeneic UCMSC	Hepatic fibrosis	天津和沢生物科技有限公司

Abbreviations; BMSC: bone marrow stromal cells, UCMSC: umbilical cord mesenchymal stem cells.

[19]．この「原則」では，指定されたルートによってのみ胚性幹細胞の樹立が許されたが，研究者の自主規制に任されており，また処分にも言及していないため，規制としては不十分であった．この後，2006年には科技省が「国家科学技術実施中科学研究不良行為処理方法（試行）」を頒布し［20］，2007年には保健省が「人にかかわる生物医学研究倫理審査管理方法（試行）」を頒布している［21］．さらに，2009年に国際幹細胞研究学会（International Society for Stem Cell Research, ISSCR）が「幹細胞臨床転化指南（幹細胞の臨床応用に関するガイドライン中国語版）」[22]を公表したのを受け，2009年３月に保健省が「医療技術臨床応用管理方法」を頒布した［23］．この「管理方法」では，再生医療など新たな医療技術の開発において倫理審査やインフォームドコンセントなどの重要性を強調し，かつ安全性と有効性に関して規範的な臨床試験検証を経ていない医療技術は臨床応用することができないことを明確にした．最近（2015年７月20日），CFDAが「幹細胞臨床研究管理方法（試行）」を発布したが［24］，この法律が中国における幹細胞の管理方法に関する最初の規範となった．さらに2015年７月31日には，CFDAが「幹細胞製剤の品質管理及び臨床前指導原則」を発布している［25］．

考　察

近年，中国においても幹細胞研究が急速に進歩しており，中国政府も研究に重大な関心を寄せている．中国国家自然科学基金は中国の幹細胞研究の重要な資金出所であり，研究に対する資金サポートを増加させている．それに伴い，中国発の再生医療に関する臨床試験も増加しており，臨床応用に関しても急速な進歩が示されている．中枢神経疾患に対する細胞治療において，2007年以前は神経幹細胞（NSC: neural stem cells）が重要な細胞ソースであったが，近年は自家BMSC，あるいは他家UCMSCを用いた報告が多い．一方，これまで中国では，いくつかの先駆的な報告がなされてきたものの，言語の壁もあり必ずしも正確な情報が伝わってこなかった．実際に2007年以前は中国語の報告が多かったが，近年は国際学術誌による英語での報告が主流となっており，研究内容自体も国際標準に準拠したものに変わりつつあると言える．

徐国彤らによると，幹細胞研究の黎明期である1996－2005年の10年間，74の国と地域から発表された再生医療に関する論文数は23,424，その中で中国から発表した論文数は541（2.3％）であった［26］．同じ10年間で，中国発の再生医療に関する論文の引用数は1,500，米国は217,989と，この時点では中国における研究の質とその影響力は高いとはいえなかった［26］．しかしその後，中国において再生医療に関する臨床試験プロトコールが増加傾向を示しており，上述のように，2012－2015年の３年間でその数が98から244まで増加している．また，多くの研究者が幹細胞研究に従事するようになった．ISSCRにおいても，創立（2002年）当初の年次総会では約2,000名の参加者中，中国からの参加者は１～２名だけであったが，2006年には12名，2007年には61名まで増加した［26］．

2005年，Nature Biotechnology誌に世界各国の幹細胞研究状況を分析した論文が発表されたが，その中で中国には競争力がないとの評価がなされていた［27］．これに対する反論として，多くの中国の科学者が連名でNature誌に“Ethics-China already has clear stem cell guidelines”を発表した［28］．もちろん，依然として中国には幹細胞研究を進める上で不十分な点が存在するが［29–31］，それでも中国政府は幹細胞研究に重大な関心を寄せ，研究に関する資金サポートを増加させたり［32］，法律や管理方法を整備したりなどの努力をしている．刘伟らによると幹細胞研究領域の研究資金額では，中国国家自然科学基金によるものが世界の18％を占め，米国の国立衛生研究所に次いで第二位を占めている［33］［34］．

近年，中国では多くの幹細胞製品の臨床試験が行われており，現在CFDAから承認された幹細胞製品が10あるが（Table 3），これまで中国国内の法律が未整備であったために，上市された幹細胞製品は存在しなかった．また，以前は幹細胞に関する研究及び臨床応用に重大な問題があったことは否めない．特に，幹細胞に関して過度な期待を抱かせるような宣伝を行い，患者から大量の治療費用を受け取るといった混乱した状況があった．そのような状況を改善するため，2011年12月16日，中国保健省は「幹細胞臨床研究と応用における自主規制に関する通知」を発布した［35］．この通知では2012年７月１日以降，未承認の幹細胞製品は使用できず，さらに新しい幹細胞製品については承認されないこととなった．この状況は１年間続き，この間中国の幹細胞研究は停滞した．2012年，Nature誌は“China's stem-cell rules go unheeded”を発表し，中国における幹細胞研究に関する混乱状況を評論した［36］．この混乱の原因の一つとして，中国における主要な研究施設である軍もしくは武装警察によって運営される医療機関が，中国保健省の管理下にないということが挙げられている．しかし，その後の当局の努力を通して法律や管理方法は改善されつつあり，2015年，上述のようにCFDAが「幹細胞臨床研究管理方法（試行）」と「幹細胞製剤の品質管理及び臨床前指導原則」を発布した．さらに2016年３月18日，中国政府は国内の幹細胞臨床研究を整備する目的で，国家幹細胞臨床研究管理グループを創立した［37］．

結　語

中国には再生医療に関する問題が依然として残されているが，幹細胞研究に関する法律と制度が整備されつつあることで，将来的には基礎研究レベルで幹細胞研究を推進するだけでなく，臨床応用がより推進されるものと期待される［31］［38–40］．

文　献

1 王　胜军，孙　金海，郭　强，刘　丽娟．我国干细胞基础研究团队科研情况分析．中国卫生事业管理 2015; **323**: 380–383.

2 裴　钢．第七届广州国际干细胞与再生医学论坛暨第三节中国再生细胞生物学年会　2014年12月18日発行.

3 刘　屹．聚焦中国干细胞研究．中国医学论坛报　2011年３月８日発行.

4 田　增民，刘　爽，李　士月，赵　全军，尹　丰，郝　秋星，周　英．人神经干细胞临床移植治疗帕金森病．第二军医大学学报 2003; **24**: 957–959.

5 张　儒有，郑　永日，胡　韶山，程　宏斌，安　沂华．神经干细胞移植治疗脑卒中后遗症50例临床效果分析．中国临床康复 2006; **10**: 138–139.

6 王　永才，赵　春巧，王　连仲，闻　华，尹　忠民，王　磊，刘　甲才，张　激扬，杨　志明，王　金刚，董　玉书．自体骨髓干细胞移植治疗神经系统损伤和变性疾病42例报告．中国组织工程研究与临床康复 2007; **11**: 3994–3997.

7 程　洪斌，胡　韶山，郑　永日，李　敏，安　沂华．神经干细胞移植治疗外伤性颅内血肿后遗症20例临床疗效分析．中国康复理论与实践 2007; **13**: 454–455.

8 Li ZM, Zhang ZT, Guo CJ, Geng FY, Qiang F, Wang LX. Autologous bone marrow mononuclear cell implantation for intracerebral hemorrhage-a prospective clinical observation. Clin Neurol Neurosurg 2013; **115**: 72–76.

9 Jiang Y, Zhu W, Zhu J, Wu L, Xu G, Liu X. Feasibility of delivering mesenchymal stem cell via catheter to the proximal end of the lesion artery in patients with stroke in the territory of the middle cerebral artery. Cell Transplant 2013; **22**: 2291–2298.

10 Dai G, Liu X, Zhang Z, Yang Z, Dai Y, Xu R. Transplantation of autologous bone marrow mesenchymal stem cell in the treatment of complete and chronic cervical spinal cord injury. Brain Res 2013; **1553**: 73–79.

11 Liu J, Han D, Wang Z, Xue M, Zhu L, Yan H, Zheng X, Guo Z, Wang H. Clinical analysis of the treatment of spinal cord injury with umbilical cord mesenchymal stem cell. Cytotherapy 2013; **15**: 185–191.

12 Wang S, Cheng H, Dai G, Wang X, Hua R, Liu X, Wang P, Chen G, Yue W, An Y. Umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation significantly improves neurological function in patients with sequelae of traumatic brain injury. Brain Res 2013; **1532**: 76–84.

13 Cheng H, Liu X, Hua R, Dai G, Wang X, Gao J, An Y. Clinical observation of umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation in treatment for sequelae of thoracolumbar spinal cord injury. J Transl Med 2014; **12**: 253.

14 Qiao LY, Huang FJ, Zhao M, Xie JH, Shi J, Wang J, Lin XZ, Zuo

H, Wang YL, Geng TC. A two-year follow-up study of cotransplantation with neural stem/progenitor cells and mesenchymal stromal cells in ischemic stroke patients. Cell Transplant 2014; **23**: 65–72.

15 Zhu J, Xiao Y, Li Z, Han F, Xiao T, Zhang Z, Geng F. Efficacy of surgery combined with autologous bone marrow stromal cell transplantation for treatment of intracerebral hemorrhage. Stem Cells Int 2015; **2015**: 1–7.

16 钟　华, 安　新颖, 单　连慧, 李　海存, 黄　家学, 池　慧. 中国干细胞产业发展概况分析. 中国医药生物技术 2012; **7**: 2–4.

17 人类胚胎干细胞研究的伦理原则和管理建议（讨论稿）. 中国医学伦理学 2002; **16**: 6.

18 人类胚胎干细胞研究的伦理准则（建议稿）. 医学与哲学 2003; **24**: 19–21.

19 人胚胎干细胞研究伦理指导原则. 中国生育健康杂志 2004; **15**: 71.

20 国家科技计划实施中科研不端行为处理办法（试行）. 科学技术部令第11号, 2006.

21 涉及人的生物医学研究伦理审查办法（试行）. 卫科教发　第17号, 2007.

22 干细胞临床转化指南. 生命科学 2009; **21**: 747–756.

23 医疗技术临床应用管理办法. 卫生部文件, 卫医政发　第18号, 2009.

24 干细胞临床研究管理办法（试行）, 国家食品药品监督管理局, 国卫科教发　第48号, 2015.

25 卫生计生委和药监局发布　干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则（试行）. 中国医药生物技术 2015; **10**: 459.

26 徐　国彤. 中国干细胞研究的现状, 挑战和机遇. 前沿科学 2007; **4**: 36–58.

27 Herrera S. Leaders and laggards in the stem cell enterprise. Nat Biotechnol 2005; **23**: 775–777.

28 Cheng L, Qiu RZ, Deng H, Zhang YA, Jin Y, Li L. Ethics: China already has clear stem-cell guidelines. Nature 2006; **440**: 992.

29 李　重锡. 各国政府对干细胞研究的支持力度及其相关论文发表和专利申请. 中国组织工程研究与临床康复 2007; **11**: 2913–2918.

30 谢　正福. 国内外干细胞研究及临床应用监管状况. 生命的化学 2013; **33**: 478–482.

31 陈　涛, 钱　万强. 国内外干细胞研究和产业发展态势分析. 中国科技论坛 2011; **10**: 150–153.

32 傅　俊英, 赵　蕴华. 中国在干细胞领域的相关政策, 资助情况及成果产出分析. 中国组织工程研究与临床康复 2011; **15**: 9256–9261.

33 刘　伟, 王　立生, 吴　曙霞. 全球干细胞研究发展趋势与格局分析. 中国医药生物技术 2016; **11**: 77–81.

34 杜　艳艳：世界主要国家的干细胞研究最新动态. 中国生物工程杂志 2009; **29**: 151–154.

35 关于开展干细胞临床研究和应用自查自纠工作的通知. 卫办科教函　第1177号, 2011.

36 Cyranoski D. China's stem-cell rules go unheeded. Nature 2012; **484**: 149–150.

37 关于成立国家干细胞临床研究管理工作领导小组的通知. 国卫办科教函　第279号, 2016.

38 裴　钢. 中国干细胞研究大有希望. 生命科学 2009; **21**: 607.

39 单　连慧, 李　海存, 安　新颖, 李　勇. 基于文献计量学的中国干细胞治疗临床应用现状研究. 中华细胞与干细胞杂志（电子版）2016; **6**: 41–51.

40 王　胜军, 孙　金海, 徐　正梅, 孙　晓峰, 郭　强. 对我国干细胞研究发展的思考与建议. 中国社会医学杂志 2015; **2015**: 427–429.