

細胞・組織の統合制御



仲 野 徹*

Integrated Cell and Tissue Regulation

Key Words : Regenerative medicine, Cell differentiation, Cell engineering, Biomaterial, Transplantation

1. バラ色の未来医療?

体の一部が傷んだときに、車や電気製品の壊れたパーツを取り替えるように治療できたら、どんなに便利でしょう。あるいは、事故などでケガをして手足がなくなってしまうても、イモリのようにもう一度生えてきたら、本当にありがたい。残念なことに、われわれの体は、そのように設計されてはいません。しかし、再生医学と呼ばれる新たな分野が、こういった夢のような治療を可能にしてくれるかもしれません。

2. 再生医学の三要素

再生医学とは、体外において細胞を増殖させ、細胞、あるいは、その細胞を用いて構築した組織を移植することにより治療するという医学です。人間の持つ再生能力は、切っても切っても元通りになるプラナリアや、手足だけでなく眼のレンズや心臓までも再生できるイモリに比較すると、はるかに小さいものです。それでも、適当な増殖因子を加えてやることによって、ある程度増やすことができるようになってきています。

体の中には、自己複製能と分化能を持った未分化な細胞である幹細胞と呼ばれる細胞が存在します。血液細胞や皮膚の細胞など、寿命の短い細胞が死ぬまで枯渇しないのは、造血幹細胞や皮膚上皮幹細胞が存在し、これらの細胞を作り続けてくれるおかげです。この「幹細胞」を体外において増幅する、と

いうことが再生医学にとって、最も重要なポイントになります。

血液細胞を産生する造血幹細胞は、細胞のままでも移植しても生体に生着して、機能する細胞へと分化することができます。しかし、骨や血管、皮膚というような構造を有する組織は、足場(スキャホールド)の上や中において細胞を培養し、組織として移植しなければなりません。このような足場は、通常、高分子化合物で構成されています。これら三つの要素、増殖因子、幹細胞、スキャホールド、の研究が進展し、夢物語であった再生医学が実現可能性をもって語られるようになってきたのです(図1)。

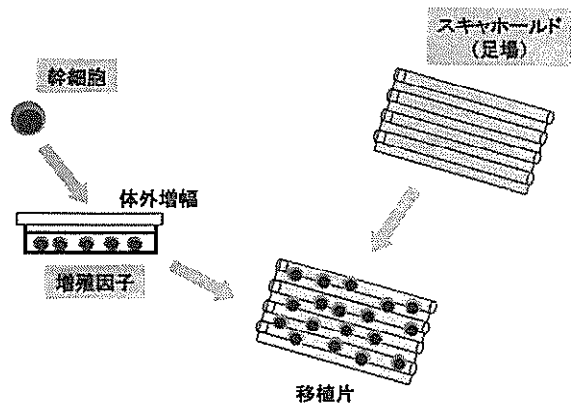


図1：再生医学の三要素
再生医学には、幹細胞、増殖因子、と、スキャホールドが必要である。

3. 再生医学の現状

すでに医療に広く用いられている幹細胞の再生能を活かした治療法として、造血幹細胞移植があります。白血病などの患者さんに化学療法をおこない、その後で骨髄や臍帯血に由来する造血幹細胞を移植する、という方法です。この方法は、体外での幹細胞の増幅をおこないませんので、厳密には再生医学とはいえませんが、再生医学のプロトタイプと見な



* Toru NAKANO
1957年3月生
1981年大阪大学医学部医学科卒業
現在、大阪大学大学院 生命機能研究科・時空生物学 医学系研究科・病理学、教授、専門 幹細胞学、血液学
TEL 06-6879-3720
FAX 06-6879-3729
E-Mail tnakano@patho.med.osaka-u.ac.jp

すことができます。

再生医学と言っても、それぞれの臓器によって、その研究や実用化の進み具合には大きな違いがあります。骨や皮膚のような組織は、もともと再生能が強く、また、スキャホールドや増殖因子の研究も非常に進歩しており、ほぼ実用化段階にはいっています。また、神経やインスリン分泌細胞は、パーキンソン病や糖尿病の治療に有効ではないかと期待されており、世界中で活発に研究がおこなわれています。一方で、肺や腎臓といった非常に複雑な構造を持った組織は、現在の方法論と技術では、不可能としか言わざるをえない状況にあります。したがって、再生医学といっても、十把ひとからげに述べることは非常に難しいところがあります。

4. 再生医学の問題点

再生医学というと、ポジティブな面ばかりが喧伝されているくらいがありますが、今後、一般的な医療として定着するには、乗り越えなければならない問題点が数多く残されています。まず第一に、安全性と効果の問題があります。人間というのは、意外に大きな動物です。臓器によって違いがありますが、ヒトへの細胞移植には、およそ $10^9 \sim 10^{10}$ オーダーの細胞を移植する必要があると考えられています。合成品ではなく生ものである細胞を、これだけの数、十分なクォリティーコントロールをしながら増殖させる、という技術開発が必要です。また、ヒトは寿命の長い動物なので、移植した細胞が、移植後どの程度の期間にわたって治療効果を発揮してくれるか、というのも大きな問題です。

現時点ではあまり問題にされていませんが、コスト・ベネフィットの面からも考える必要があるでしょう。再生医学に限りませんが、多くの先進医療は高額医療にならざるをえません。従来の治療法に比べて、再生医学がコストの面で見合うかどうか、という点も、再生医学が進歩すればするほど大きな問題になってくるでしょう。また、胚性幹細胞(ES細胞)の利用など、倫理的・社会的な問題点も残されています。

5. 細胞・組織の統合制御にむけた総合拠点形成

再生医学を着実に進展させるためには、基礎研究から臨床応用まで、一貫しておこなえるシステムの構築が必要です。しかし、再生医学は、基礎生物学

や材料工学をはじめ、生産工学から移植医学まで、非常に幅広い分野を網羅する必要なため、そのような拠点は、国内外を通じてほとんど存在しないのが現状です。そこで、我々は、日本学術振興会の21世紀COEプログラムとして、「細胞・組織の統合制御にむけた総合拠点形成」プロジェクトを提案し、平成16年度の「革新的な学術分野の開拓を目指す研究教育拠点形成」の一つとして採択されました。以下に、拠点形成概要を紹介いたしますと、

「高齢化社会において増加する臓器不全に対して、移植医療に代わる革新的治療法の開発が待たれており、再生医学がその最右翼に位置づけられている。その国際的競争に伍していくには、細胞・組織の操作といった基礎医学、移植や器官再建を中心とした臨床医学のみならず、バイオマテリアルやバイオリアクターの開発、細胞・組織の品質管理といった工学系の技術を含めた、多彩な分野の最先端技術を集中させた拠点を形成することが不可欠である。

本計画では、①医学系、工学、基礎工学研究科が擁する優れた人材の集結、②セルエンジニアリングの技術開発とハイブリッド器官・マイクロ人工臓器の構築およびその臨床応用、③多領域の基礎研究と臨床医学の有機的統合、を基盤に、原理的な基礎研究から実際の臨床応用までを直結させた、未来医療のための革新的モデルを展開する。また、これらの領域をリードする学際的な能力を身につけた人材の育成を図り、研究・教育・臨床いずれにおいても世界最高水準を誇る総合拠点を形成する。」ということになります。

ひらたくいいますと、再生医学のために、医工連携をおこない、研究・教育・応用を推進できるシステムを構築しよう、ということです(図2)。医学系、工学、基礎工学研究科から計13名の拠点形成メンバーによって、表に書いてあるようなテーマを通じて、このプロジェクトを推進してまいります(表)。

この研究拠点のひとつの特徴に、いろいろな分野の専門家が融合して拠点を形成していく、そしてその拠点を利用して基礎研究から試験的治療までを直結するシステムを構築する、ということがあります。その一例として、整形外科の吉川教授とレーザー工学の森助教授により、人工骨を患者と同じ形態にレーザーで加工し、さらに、骨芽細胞や間葉系幹細胞などをその中に生着させてから患者さんに埋め込む、

表 細胞・組織の統合制御にむけた総合拠点形成 メンバーと研究テーマ

メンバー	所属研究科	研究テーマ
仲野 徹	生命機能研究科	幹細胞制御法の開発
松田 暉	医学系研究科	心筋の組織制御法および移植法の開発
堀 正二	医学系研究科	心筋細胞の分子生物学および再生医学への応用
明石 満	工学研究科	新規バイオマテリアルの創成
田谷 正仁	基礎工学研究科	細胞・組織培養の工学的基盤構築
祖父江憲治	医学系研究科	筋分化制御技術の開発
宮崎 純一	医学系研究科	遺伝子工学的手法の開発および腓ラ氏島の細胞・組織制御
吉川 秀樹	医学系研究科	骨・軟骨の組織再生
金倉 譲	医学系研究科	造血幹細胞の分化制御
栗津 邦男	工学研究科	レーザーを用いた細胞・組織の機能評価
八木 哲也	工学研究科	培養心筋細胞の機能評価
澤 芳樹	医学系研究科	心臓の再生医学
森 勇介	工学研究科	レーザーを用いた組織構築

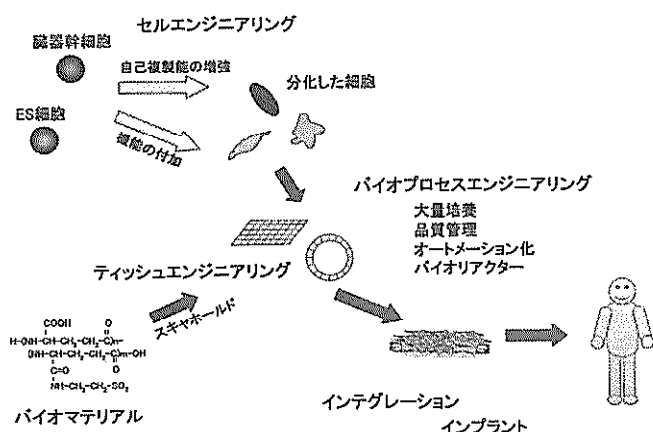


図2：21世紀COEプログラム「細胞・組織の統合制御にむけた総合拠点形成」
さまざまな医工連携を通じて、再生医学の成立に寄与していく。

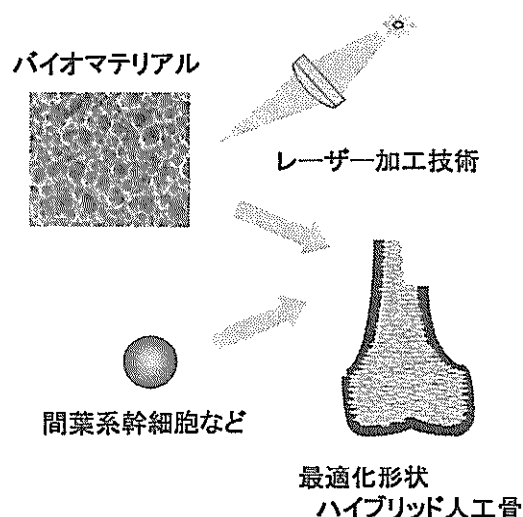


図3：最適化形状ハイブリッド人工骨(大阪大学医学系研究科 吉川秀樹先生の提供による)
レーザーを用いることにより、バイオマテリアルを望みの形状に加工し、そこへ細胞を埋め込むことが可能である。

という方法が計画されています。(図3)。このような「最適化形状ハイブリッド人工骨」を用いることにより、患者さんのQOLが改善されることを期待しています。

われわれの拠点形成のもう一つの大きな目的は、人材の育成です。再生医学を十分に理解するには、多くの分野の知識を必要とします。そのような人材を育成するには、比較的若い時期に、生物学、医学、工学すべての分野に接する必要があると考えています。そのために、大学院や学部のレベルから、再生医学に関する領域に接することができる講義やコースを開設していきます。また、社会人向けの講座も開設することを予定しています。

この拠点形成計画にご興味を持たれた方は、ぜひ、

ホームページをごらんください(<http://www.fel.eng.osaka-u.ac.jp/coe/home/home.html>)。このような計画を通じて、大阪大学に、コンパクトではありますが、実質を伴った再生医学の拠点を作り上げていきたいと考えています。COEは5年間の計画ですが、教育も含めて、必ず将来の礎になると考え、メンバー一同がんばっていくつもりです。ご質問やご意見などございましたら、遠慮なくお寄せいただきますよう、また、いろいろとご支援賜りますようお願い申し上げます。