

技術解説

# 再生医療の基盤技術と臨床応用

Technologies and Clinical Applications of Regenerative Medicine

藤田 聡  
Fujita Satoshi

再生医療は大きな可能性を有する治療法の新しいパラダイムとして注目を集めている。本稿では、再生医療の研究領域を基礎研究、工学研究、臨床応用の観点から、「幹細胞研究」「組織工学」「細胞治療」という3つの領域に整理し、それぞれについて概説する。

Regenerative medicine attracts public attention as a novel and potent therapeutic paradigm. Technologies and clinical applications of regenerative medicine are briefly introduced and discussed in this paper from the three viewpoints such as i) stem cell research, ii) tissue engineering and iii) cellular therapy.

キーワード：再生医療，幹細胞，iPS細胞，組織工学，細胞治療

## 1 はじめに

トカゲの切れた尻尾は元通り再生する。これはトカゲの尻尾には自分自身を修復する回復力が備わっているからである。ヒトとても例外ではない。再生医療とは、生体が当然有するこうした回復力を傷や疾病の治療に利用し、組織・器官・臓器の機能の回復を目的とする医療である。これまでの治療法とは異なった根本的な解決を目指すアプローチとして期待されている。

再生医療という研究分野は、バイオ系、工学系、医師などのさまざまな研究領域の研究者を巻き込んだ学際分野として急速に発展してきた。さらには倫理学などの社会学系研究者や、医療の恩恵を受ける可能性のある患者、再生医療の周辺技術で事業を行う経営者なども議論に加わって、昨今では1つの研究分野というよりは、新たなパラダイムとして語られるべき段階へと広がりを見せている。

こうした中、「再生医療」という用語が、関わる人々の立場に応じて異なるニュアンスで語られるために、混乱をきたしている。そこで、本稿では、再生医療の研究領域を、携わる研究者らの目的意識から「幹細胞研究」「組織工学」「細胞治療」の3つの領域に整理して概説したい。(図1)

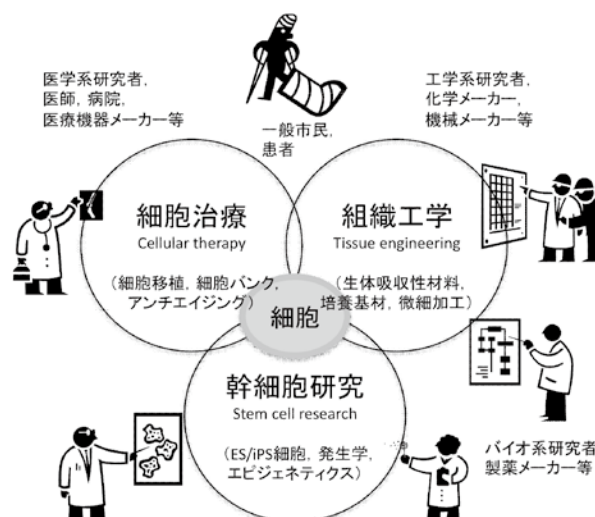


図1 「再生医療」という用語が表す研究領域

## 2 幹細胞研究

幹細胞とは、多分化能（種々の細胞になることができる能力）を有し、かつ自己複製できる特殊な細胞である。近年の再生医療の進歩は、幹細胞研究の成果によるところが大きい。後述する人工多能性幹細胞（iPS細胞）の研究は、マスコミや産業界からも熱い注目を浴びている。発生学や細胞生物学などのバイオ系研究者によって、日夜全世界で激しい研究競争が繰り広げられている、過酷な（そしてエキサイティングな）研究領域でもある。

## 2.1 ES細胞と組織幹細胞

誰も正確に数えたことはないが、成人の体はおよそ60兆個もの細胞から構成されると見積もられている。これらは組織学的には200種類以上の細胞に分類される。この複雑な生体組織が精密に構築されていく神秘的ともいえるしくみは、幹細胞という特殊な細胞の働きによる。図2に示すように、幹細胞は一定の秩序のもと、増殖と分化を重ねて組織を構築する。この図で、最上段に位置するのが幹細胞であり、前駆細胞を経て組織細胞へと分化する。

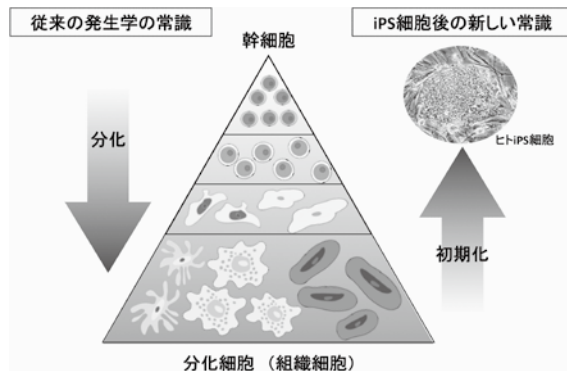


図2 幹細胞のヒエラルキーの概念図

幹細胞の中でも最も未分化な細胞は受精卵である。受精卵から数日経過した初期胚の細胞を分離し、体外で人工的に培養できるようにした細胞が胚性幹細胞（ES細胞）である。ES細胞も受精卵と同様にあらゆる細胞へ分化可能であることから、再生医療の切り札として期待されてきた。しかし、受精卵の滅失という倫理的に難しい問題を抱える。

成人の体では、組織ごとに幹細胞が存在する。これは体性幹細胞（組織幹細胞）と呼ばれている。例えば骨髄中には造血幹細胞が存在する。造血幹細胞は、白血球や赤血球など血球系の細胞に分化できる細胞だが、骨や神経には分化できない。

組織幹細胞は、休眠するように特定の場所でひっそりと存在しているが、ひとたび組織が傷を受けた場合、創傷の周辺へ駆り出され、組織の修復を担う。

## 2.2 iPS細胞

iPS細胞は2006年に京都大学の山中伸弥教授らにより報告された。その内容は、ES細胞に

高発現する4種類の転写因子（他のタンパク質の発現量を制御するタンパク質）の遺伝子を、分化した組織細胞で発現させることで、組織細胞はES細胞と同等の未分化性を有する細胞へと「初期化」されるというものであった。図2に示した幹細胞から前駆細胞、分化細胞への流れは、いわば幹細胞のセントラルドグマとして、成体では一方向で不可逆なものと考えられてきた。iPS細胞の樹立はこの既存の常識を大きく覆す衝撃的な内容といえる。さらにその後の詳細な解析で、iPS細胞は、さながら前世の記憶を持つかのように、初期化前の細胞の性質をある程度残していることも示された。これは、細胞中のDNA分子が、加齢や外的環境によって化学的な変化をうけ（この現象をエピジェネティクスと呼ぶ）、初期化後もその変化が残る場合もあるためである。初期化現象の解明にはこうした現象の理解も不可欠といえる。ここで各幹細胞の特徴を表1にまとめる。

表1 種々の幹細胞の特徴

	体性幹細胞 (組織幹細胞)	胚性幹細胞 (ES細胞)	人工多能性 幹細胞 (iPS細胞)
供給源	種々の組織 (骨髄、臍帯血、 脂肪等)	胚	種々の組織 (皮膚等)
分化能	限られた種類の細胞へ分化可能	あらゆる細胞へ分化可能	あらゆる細胞へ分化可能
分離・作製	組織から抽出 (数時間の作業)	受精卵の胚盤胞を分離して長期培養(1カ月)	組織細胞に遺伝子を導入し長期培養(1カ月以上)
自家細胞	利用可	利用不可	利用可
臨床でのリスク	比較的安全	癌化	癌化 導入遺伝子の不適切挿入・活性化
倫理問題	ほとんどない	大 (受精卵の滅失)	少ない

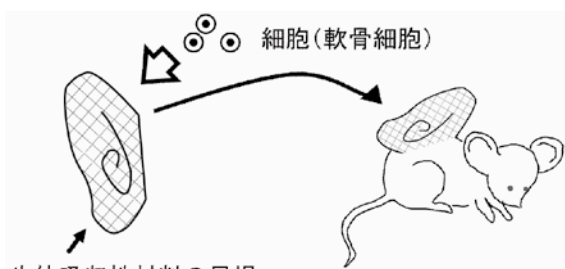
## 3 組織工学

組織工学（ティッシュ・エンジニアリング）とは、細胞と材料を融合させて組織再生を行う医療用デバイスの研究分野をいう。

### 3.1 組織工学の概念

培養皿から回収された細胞は培養液に懸濁状態で浮かんでいる。したがって、細胞を生体の治療に利用する際には、望む場所で使うのはなかなか困難である。1991年ハーバード医科大学のJ. P. Vacantiらはポリグリコール酸でヒトの外耳の

形を作り、これに軟骨細胞を含ませてから、マウスの背中に埋め込んだ。すると軟骨組織の再生とともにポリマーが分解し、軟骨組織から成るヒトの耳を背負ったマウスが出来上がった。(図3) 無論ヒトの耳を持ったからといってこのマウスがヒトの言葉を聞き分けるわけではないが、この印象深い実験を皮切りに、細胞をうまく接着させたり、細胞の増殖や分化を促進するタンパク質を保持させたりするために、高分子材料から成る足場が活用されるようになった。



生体吸収性材料の足場

図3 組織工学の概念

### 3.2 代表的な生体吸収性材料

組織工学で用いられる代表的な生体吸収性材料を表2に示す。生体中での高分子の分解過程は、酵素分解、加水分解、酸化分解の様式がある。タンパク質、多糖類等の天然高分子は酵素分解される。一方、ポリエステル等の合成高分子は酵素分解を受けず、加水分解および酸化分解により数週間ないし数力月の時間と共に二酸化炭素と水に分解される。

表2 代表的な生体吸収性材料

天然高分子	<ul style="list-style-type: none"> <li>・タンパク質 フィブリン, コラーゲン, セラチン</li> <li>・多糖類 デンプン, キチン, キトサン, ヒアルロン酸, アルギン酸</li> </ul>
合成高分子	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ポリエステル ポリグリコール酸 (PGA) ポリ-L-乳酸 (PLLA) ポリ-ε-カプロラクトン (PCL) ポリ-p-ジオキサノン (PDS) ポリ-β-ヒドロキシ酪酸 (PHB)</li> <li>・ポリペプチド</li> </ul>
無機材料	<ul style="list-style-type: none"> <li>・リン酸三カルシウム (TCP)</li> <li>・炭酸カルシウム (CaCO<sub>3</sub>)</li> </ul>

### 3.3 平面から立体へ

細胞を用いた基礎研究は主に培養皿を用いて行われてきた。すなわち、細胞は2次元平面に広がった状態である。一方、生体では細胞は細胞外マトリクスと呼ばれる環境中に存在し、コラーゲンなどの繊維状の構造体に沿って1次元に接着・

伸展している。図4には同じ種類の細胞を2次元平面上で培養した場合(図4下)と、合成高分子で作製したファイバー上、すなわち1次元環境で培養した場合(図4上)の形態を示す。ファイバー上での培養は生体中での環境を模している。平面上であれば、全方向に広がる細胞突起も、ファイバー上では前後2方向にのみ限定されることがわかる。この姿は、培養皿の上の細胞と比べ、一見奇異に見える。しかしむしろ平面上の細胞のほうが、生体中と比べて不自然な格好を余儀なくされていることがわかる。

細胞の形状や足場の物理的な特性は、細胞骨格の張力への作用を通じて、細胞の増殖や分化等に影響を与えることがここ数年で明らかにされつつある。これまでの組織工学では、材料を設計するにあたり、材料の化学的特性に大きな注意が払われてきたが、今後は、形状や配置、表面微細構造などの物理的な性質もよく考慮する必要がある。

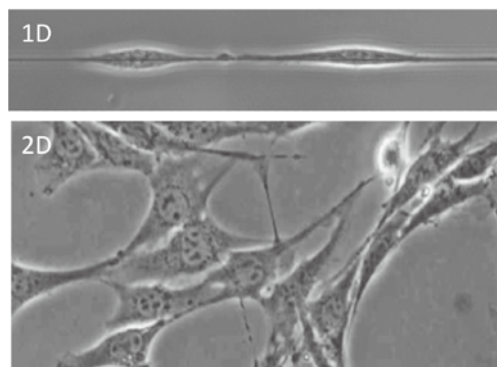


図4 上:合成高分子で作製したファイバー上(生体中の環境を模したもの)の細胞形態, 下:培養皿上(2次元平面環境)の形態

### 3.4 臨床応用

生体吸収性材料を利用した医療機器として製品化されているものに皮膚欠損の修復に用いる真皮欠損グラフトがある。これはコラーゲンスポンジであり、力学的強度を付加するためにシリコーン層が複合化されている。皮膚欠損部に用いることで、周囲の組織と血管が侵入してきて、組織を再生させる。

しかし、現在のところ残念ながらこれ以外に標準治療として定着している製品はない。また、体外で細胞を加工している再生医療製品となると、細胞をシート状に加工した製品が国内で1つ上市



されているのみである。研究成果が多く喧伝される割に、これほどまでに遅々として製品化が進まない理由の1つは、薬事法にかかる規制をクリアするのに、前例がないために多大な労力を要するからであろう。医療保険の適用を受けるまでの長い道のりを切り拓いた先に、開発コストに見合う市場がまだまだ見えにくいのである。

## 4 細胞治療

細胞治療とは、細胞を直接生体に投与して生体の回復を促す治療法であり、細胞移植と呼ぶ場合もある。生体材料を介さない点が組織工学と区別される。細胞治療の歴史は古く、骨髄移植による造血機能の回復に遡ることができる。今から半世紀ほど前にこの新しい概念の治療法（造血幹細胞移植）を開発したフレッドハッチンソン癌研究センターのD. Thomasはノーベル賞を授与されている。

### 4.1 造血幹細胞移植

現在、造血幹細胞移植は白血病などの難治性血液疾患の治療法として確立され、国内だけで年間4,000件以上実施されている。造血幹細胞の供給源としては、骨髄、末梢血、臍帯血が用いられている。このうち末梢血には通常は造血幹細胞が含まれていないが、G-CSF（顆粒球コロニー刺激因子）というタンパク質が投与されると、骨髄中で休眠状態にある造血幹細胞が活性化し、循環血液中に動員されるようになる。また、臍帯血は胎児と母体をつなぐ臍の緒に含まれる血液であり、造血幹細胞を多量に含む。出産時に医療廃棄物として処分されていたものであり、末梢血や骨髄と比較してドナーへの侵襲がほとんどなく採取できるという点で有利である。

### 4.2 間葉系幹細胞移植

間葉系幹細胞は、間葉系組織すなわち骨や脂肪への多分化能を有する細胞である。間葉系幹細胞も骨髄に豊富に含まれており、骨髄移植の新たな可能性として、骨壊死の治療や心筋再生などへの応用が試みられている。さらには乳房再建やアン

チエイジングなどの美容分野でも臨床研究が開始されている。

間葉系幹細胞は、脂肪組織や歯髄、羊膜等にも含まれていることが報告されており、脂肪吸引した脂肪組織や、抜歯した歯、出産時の羊膜などの医療廃棄物も、細胞の供給源として注目されている。

### 4.3 細胞バンク

細胞治療を行うにあたって欠かせないのは、いつでもどこでも細胞が使える状態を維持することである。細胞の長期保存は、通常DMSO（ジメチルスルホキシド）などの凍害保護剤を添加した上で $-80^{\circ}\text{C}$ 以下の超低温で行う。

造血幹細胞移植に用いられる臍帯血では、妊婦から提供された細胞を、液体窒素を充填した保管タンク中に凍結保管するシステムが、1999年より国内各地で稼働している。また一方で、自分自身の若い細胞を、いわば保険として将来使用するために保管しておきたいというニーズに応える形で、国内10社以上の企業が細胞バンク事業に参入している。いずれにせよ、治療用の細胞を円滑に供給するために、こうした細胞バンク施設はますます重要となろう。

また、適切な温度・衛生環境を維持したまま細胞を搬送することも不可欠である。このようなインフラ整備も再生医療の発展には欠かせない。

## 5 おわりに

再生医療の現況を概説した。今後、標準的な医療として定着するかどうかは、その治療効果もさることながら、関連規制や倫理的な観点からの議論が欠かせない。しかしそうした議論は文字通り怒濤の勢いで進む研究に追いついていないのが現状である。まだ緒に就いたばかりの分野だけに、1つずつ課題を解決していかなければならない。

藤田 聡 (ふじた さとし)  
技術士（生物工学部門）

(株)アイル 再生医療研究センター 主任研究員  
京都大学 再生医科学研究所（出向兼務）  
博士（工学）  
e-mail : satoshi.fujita@nifty.ne.jp

