

細胞を操る～再生医療を目指したテクノロジー

To Control Cells - Technology for Regenerative Medicine

1 再生医療とは

生物の持つ高い再生能力に期待し、失われた組織や臓器を修復させる医療技術を「再生医療」という。体を修復する重要な働きをするのが、幹細胞と呼ばれる細胞である。幹細胞を用いる際には、単純に細胞を注射するだけでは、細胞はうまく生着しない。それぞれの組織の修復に適した細胞を用い、さらに細胞の周辺環境をうまく整えてやる必要がある。そこで、細胞そのものを制御する技術と、細胞の周辺環境から細胞機能を制御する技術を紹介します、再生医療にどのように活かされるのかについて述べる。

2 細胞そのものを操る

幹細胞は、体のさまざまな組織から単離される。例えば、血液の元となる造血幹細胞は骨髄や臍帯血から単離される。拒絶反応を考えると再生医療で用いる細胞は患者本人の細胞であることが望ましい。しかし、幹細胞自体が傷んでいたり、幹細胞を単離できない場合もある。

そこでまず注目されたのは受精卵である。受精卵は、個体を構成するあらゆる細胞へ分化可能な細胞である。受精後5～6日後の受精卵内部の細胞から、将来に個体を形成する元となる内部細胞塊と呼ばれる一群の細胞のみを取り出し、培養することで、ほぼ無限に増殖し、かつ体を構成するあらゆる種類の細胞に分化する能力をもった細胞株が得られる。この細胞を胚性幹細胞（ES細胞）と呼ぶ。マウスで確立された技術であったが、1998年にはヒトES細胞が樹立され、医療への利用が現実大きく近づいた。

ES細胞を使った治療の最大の障壁は、受精卵の破壊を伴うという点である。国や宗教によって議論は分かれるが、わが国では、受精卵は、一人の人間ではないものの「生命の萌芽」として尊厳

を持って取り扱うべきとの見解がまとめられている。治療のために、これを破壊することは倫理的には問題があるとの立場である。

この問題を解決する画期的な報告が2004年に京都大学の山中らによってなされた。ひとたび分化した細胞は幹細胞には戻らないという生物学の常識を覆し、分化した細胞から、ES細胞と同程度の多能性を有する幹細胞が作り出された。簡単に述べると、ES細胞中で高発現している4種類の遺伝子を分化細胞で同時に発現するよう遺伝子導入を行うと、個体を形成させることのできる幹細胞に「巻き戻す」ことができたのである。この細胞は、人工多能性幹細胞（induced pluripotent stem cell）、略してiPS細胞と名付けられた。これにより患者本人の細胞を再生医療に自由に使用できる可能性が拓かれ、2012年、ノーベル賞のスピード受賞に至った。

ES細胞やiPS細胞の利用法としては、体のさまざまな細胞を分化誘導により作り出し、これを移植するというものがある。世界初のiPS細胞の臨床研究として、加齢黄斑変性症という目の疾患に対し、患者本人のiPS細胞から誘導した網膜色素上皮細胞を移植するという研究が2013年8月に理化学研究所と先端医療センターによりスタートしている。また、再生医療用途に使用するiPS細胞の凍結保存（バンキング）も、2012年から京都大学で始まっている。

3 周辺環境から細胞をあやつる

再生医療に用いる細胞としては、成人組織から単離される幹細胞や、ES細胞に加え、iPS細胞が開発されたことで、選択の幅は大いに広がった。しかし、いずれの細胞を用いても、細胞を注射するだけではなかなかうまく生着しない。そのためには細胞の接着の足場を用意する必要がある。

細胞の接着の足場として、1980年代にかけて、ポリグリコール酸 (PGA) やポリ乳酸 (PLA) 等の生体吸収性高分子が用いられ、「組織工学 (Tissue Engineering)」という分野が開拓された。現在の再生医療は、体内に吸収性材料を埋め込み、その上での細胞の再生を待つという組織工学のアプローチの上に成り立っており、近年では、足場材料に、成長因子やホルモンなどをくっつけておくという改良もなされている。加工に関しても、ナノメートルサイズで細胞周辺の微小環境を模倣した材料についても研究が進んでいる。

これに対し、あらかじめ生体外で細胞から組織を構築し、これを体内に戻すという方法もある。その例として、細胞シートがある。培養皿の上で平面状に広がった細胞をそのままシート状の細胞集団として剥がして回収し、これを火傷などの患部に貼ることで、治療効果を期待する。先に示した iPS 細胞の臨床研究ではこの技術が用いられている。角膜などの平面組織についてはこうした技術を用い実用化が始まったが、三次元的に広がりを持った組織を作ることは今なお困難である。

4 三次元的な組織の構築

三次元組織の構築とは、言い換えると、多種類の細胞を秩序をもって並べる技術である。その方法は、人工的に細胞を並べる方法と、生体に任せて自発的に組織を構築させる方法に大別される。

前者の例に、細胞の「印刷」技術がある。細胞塊の懸濁液をインクとして、プリンタで培養液中に打ち出していく、打ち出された細胞塊が、先にプロットされた細胞と接着することで、より大きな細胞塊になる。好きなインク、すなわち好きな細胞を、自在に配置できるといい、エレクトロニクス技術の応用ともいえる。

後者の例としては、細胞間の相互作用を能動的に活用した例がある。間葉系細胞と上皮系細胞という2種類の細胞をバラバラの状態で混合してゲルの中でしばらく培養すると、それぞれの細胞が集まり、秩序だった細胞塊を自発的に形成する。これを体に埋めると、いわば種のように、これを

核として歯や毛包などの組織の再生が進む。

5 再生医療の未来

ここまで述べてきたような技術をもってしても、現在、再生に成功している組織は、骨や皮膚などの単純な構造を有する組織に限られる。肺や食道、気管などは、構造が比較的単純なため、実用化が近いといえる。それに対して、腎臓や肝臓、腸などの吸収や代謝、合成などの複雑な機能を担う臓器の再生は、多種類の細胞間での相互作用をまだうまく構築できないため、実用化には遠い。

また、組織構築における技術的な壁に加え、広く医療で利用されるには、品質や安全性も鍵となる。患者から採取してきた幹細胞や iPS 細胞は、その性質に個体差やばらつきがあり、工業製品のように一律の品質管理を求めることは困難である。細胞の品質を担保する方法は、まだ確立しておらず、議論が分かれている。

細胞の供給手段として、凍結保存技術や運搬技術も重要である。先に述べた iPS 細胞バンクでは、細胞を変化させずに長期間維持する方法として、液体窒素を利用した超低温下での凍結保存が用いられている。ところが、細胞の凍結・解凍のプロセスは、いまだ経験的に有効な手法が利用されているのみであり、物理・化学現象を理解した上で、効果的な手法を確立させる必要がある。

現在の技術とこれからの技術展望というテーマで本稿を進めてきたが、再生医療はその実用化までまだほど遠く、むしろ課題の提起になってしまった。生物学者、医学者、医師のみならず、化学者、工学者を含めた、多くの分野の技術を結集させてこれらの課題に立ち向かっていかなければならない状況といえる。

藤田 聡 (ふじた さとし)
技術士 (生物工学部門)

福井大学大学院工学研究科
繊維先端工学専攻 准教授
e-mail : satoshi.fujita@nifty.ne.jp

