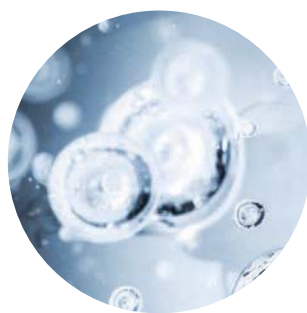
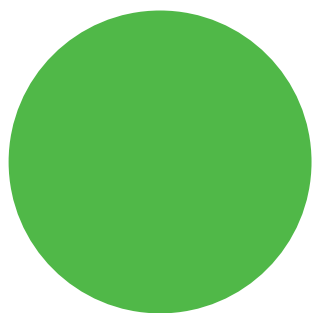
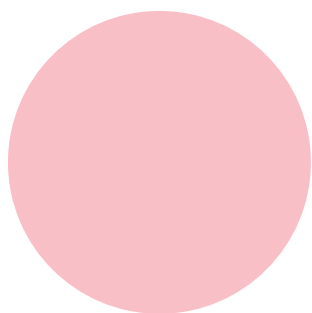
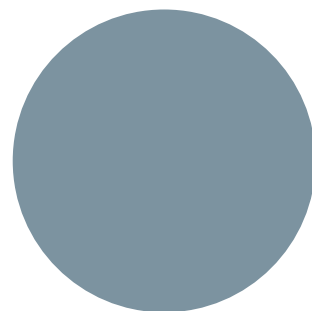
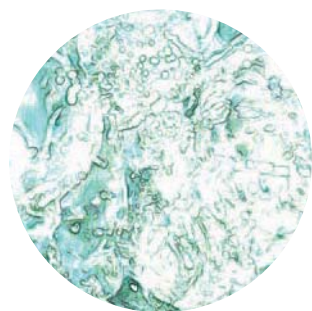


ASCA Bulletin

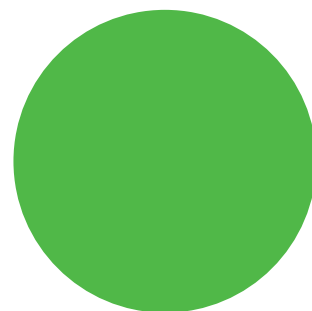
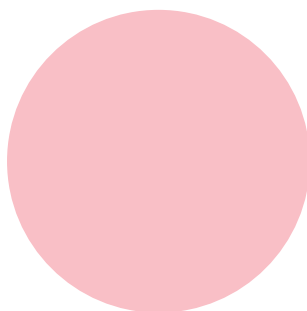
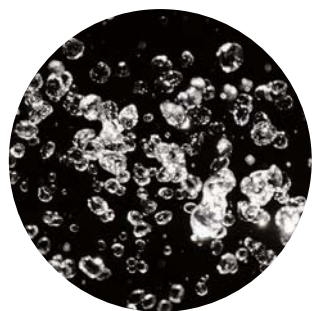
March 2015 vol. 10



r e g e n e r a t i v e



m e d i c i n e



■ プロフェッショナルに聞く

- 再生医療最前線 — 道なき道、細胞シートで世界をリードする
- 本格稼働する再生医療 — 夢の実現に

- ASCAスタイル
- DSM-5 病名・用語翻訳ガイドラインの発表を受けて：訳語選定の取組み
- 科学誌サイエンス記事

プロフェッショナルに聞く



再生医療最前線

— 道なき道、 細胞シートで世界をリードする

岡野 光夫 先生

東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 特任教授

けがや病気で失われた体の組織や臓器を再生させ、機能を回復させる「再生医療」に大きな注目が集まっています。薬物治療では難しい根本治療や、移植医療でのドナー不足の問題を解消する答えの一つが再生医療です。今回は1980年代から再生医療に取り組み、日本初、世界初をめざし、実行されてきた岡野光夫先生にお話を伺いました。

目的と方法についてお聞かせください。

人間はもともと再生力を持っていますが、すべての異常が自然に治るというわけではありません。それを促し、治療に導くための方法を考えるのが再生医療の研究の目的です。

再生医療の一つの手法として、細胞療法という治療がありますが、これは患部に正常な細胞を直接投与するというもので生着率が低いという問題があります。投与した細胞を機能させ、組織を再生するには、細胞をそこにとどませ、周囲の細胞とコミュニケーション (cell-cell junction) させて組織を作ることが必要なのです。

培養した細胞をシャーレから剥がす際に、細胞を剥離させるため酵素 (トリプシンやディスパーゼなど) を用いてきましたが、酵素処理は細胞表面のタンパク質を損傷させてしまいます。この状態の細胞を組織に移しても、細胞の生着がなされず機能しません。そこで私たちが注目したのは、温度変化で特性を変化させる表面です。私たちは32℃を境に親水性・疎水性が切り替わるポリマーを培養皿表面に分子レベルで導入し、酵素を使用せず、細胞を傷つけない intact なまま、温度変化のみで剥がす方法を生み出しました (図1)。この方法によって、細胞を薄い膜の状態に移植に使用できるようになり、細胞シートが誕生したのです。ES細胞やiPS細胞はいわば原料であり、それを実際に移植治療に用いるためのテクノロジーがこの細胞シート工学だと言えます。



図1 温度応答性基材からの細胞シート回収原理
©東京女子医科大学

臨床応用への進展をお話してください。

細胞シートは自分の細胞を使用するため、拒絶反応が起きないというアドバンテージがあり、いろいろな臓器や器官の治療についてすでにヒトの臨床研究が始まっています。

最初に細胞シートが臨床で使用されたのは角膜の治療。これは大阪大学の西田幸二先生との共同研究です。両方の角膜のやけどや薬の副作用で幹細胞を失った患者に対して、口腔粘膜より採取した細胞を培養して細胞シートを作り、角膜の再生医療に適用しました。2004年にはNew England Journal of Medicineで4人の患者を1.5年フォローアップした成果が発表され¹⁾、その後も日本とフランスで50例以上の治療が行われていて、良好な治療成績が得られています。

角膜に続いて、心臓に対する治療でもすでに臨床研究および治験が行われています。拡張型心筋症は収縮機能障害を伴う心臓病で、根治には移植術しか方法がありませんでした。しかし、移植心臓のドナーは非常に限られており、左室補助人工心臓 (LVAS) を装着して移植の機会を待つほかなかったのです。大阪大学の澤芳樹先生のグループと共同で、筋芽細胞から作製した細胞シートを用いて、心筋を再生させ心機能を改善させる細胞シート再生治療の研究を始めました (図2)。100%生着させて移植した細胞シートからサイトカイン¹⁾が分泌されることで、血管新生が起こり、心筋の再生が促されることを期待したものです。その結果、患者の心機能は改善され、LVASを外すに至り、多くの重症心不全の患者に有効であることがわかってきました²⁾。

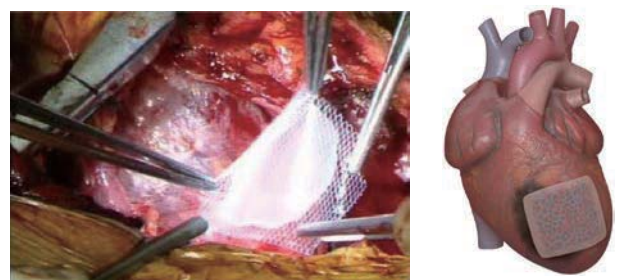


図2 細胞シートを用いた筋芽細胞移植手術
©大阪大学大学院 医学系研究科 心臓血管外科

早期食道がんに対しても大きな成果が認められています。内視鏡でがん組織を剥離する方法 (ESD) では術後患部に炎症反応と狭窄が起こり、バルーン拡張で対処しないといけなど患者の苦痛が大きいのが問題です。そこでESD施行例に対して細胞シートを使用したところ、患部の再生が進み、術後の狭窄が抑制されました³⁾。

1) N Engl J Med. 2004 Sep 16;351(12):1187-96. 2) Surg Today. 2012 Jan;42(2):181-4. 3) World J Gastroenterol. 2014 Nov 7;20(41):15098-109.
*1 サイトカイン：細胞から放出されるタンパク質の一種で細胞間の情報伝達を司っており、免疫反応や細胞増殖に深く関与している。

軟骨を再生することもできます。従来の細胞と足場材料の注入では、膝など負荷のかかる部位でそれに耐えうるだけの軟骨組織再生を実現することは難しかったのです。この研究は東海大学の佐藤正人先生と進めており、変形膝関節症の患者に対して、比較的影響の少ない箇所から軟骨の細胞を取得し、培養した細胞シートを貼付しました。その結果、施行3ヵ月後には画像で確認できるほどの顕著な再生が確認できた患者もあり、これも良好な成績を得ています⁴⁾ (図3)。

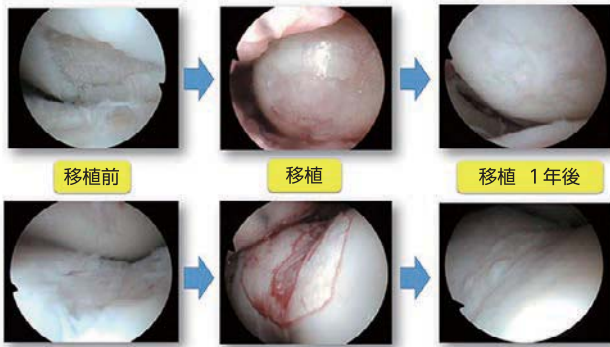


図3 細胞シートによる軟骨再生
©東海大学 佐藤 正人 教授

そのほか、歯の治療(歯槽骨や歯周組織の再生)でも細胞シートは優れた治療成績をもたらしており⁵⁾、耳の治療(真珠腫摘出後の中耳粘膜の再生による聴力温存)も臨床研究が始まったところです。

次のステップとして、私たちは肝臓、膵臓の治療を視野に入れています。これらの内分泌器官はわずかな異常によって致命的な疾患をもたらしますが、再生医療によって機能回復が期待できます。しかし、肝細胞は生着率が低いうえに寿命が短く、有効な治療を行っていないのが課題でした。私たちは、複数の細胞シートを重ねて積層化することで、細胞の壊死を防いで高い機能を持った細胞シートを作り、肝臓、膵臓に導入し組織構築を促す方法を研究しています。この研究が進めば、遺伝性疾患である1型糖尿病の治療にもつながるのではないかと考えています。

産業化への取組みについてお聞かせください。

再生医療の目標は世界中の多くの人びとの健康を実現することですので、再生医療が特定の人のためだけのものではないと考えています。

細胞シートに使用する細胞の培養には、高度な知識が必要で時間もかかります。もしこの技術を、数多くの医療施設が個別に開発し、独自の方法で作製するとしたら、莫大な資源と時間が

必要になり、再生医療の普及はかなり先になってしまうでしょう。こうした事態に陥らないために、再生医療は産業化される必要があります。すなわち、低コストで大量生産が可能な仕組みを構築しなければなりません。

2013年に私たちは、長崎大学病院に入院する食道がん患者の細胞を受け取り、東京女子医科大学で細胞シートを作製して送り返し治療に使用する、という試みを行いました。このように一つの拠点を作り、そこから日本全国の医療機関に細胞シートを提供する、という仕組みがこれからのモデルになるのではないかと考えています。

大量生産についても私たちはすでに取り組みを始めています。前述のとおり細胞シートを研究室ベースで作製した場合、専門知識を持った人材と、細胞培養が可能な部屋や設備の確保が必要で大きなコストが掛かり、かつ大量生産が困難です。このため、私たちは細胞シートを工場で、ロボットを使って作る方法を進めています。私たちは最先端研究開発支援プログラムとして、組織ファクトリー(T-Factory)の開発を行いました。ここでは製造プロセスをすべてロボットが担っています。細胞シートの作製は複雑なプロセスを経ており、かつ大量のシート作成を行わなければならないため、通常の工場のような流れ作業では管理が困難です。T-Factoryではモジュール方式を採用し、各プロセスを独立した機器が受け持っています(図4)。モジュール化されたそれぞれの機器は個別に脱着可能で、効率的な作業プロセスが組めるようになっています。メンテナンスも容易なため、安全性の確保にも優れています。

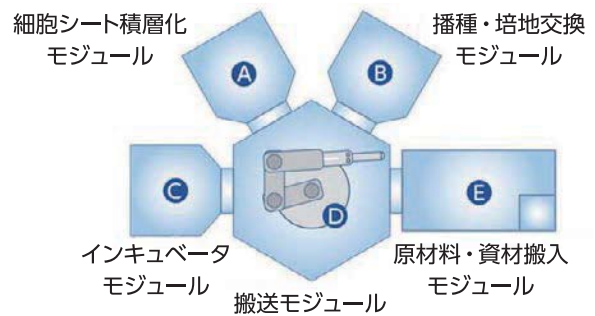


図4 細胞シート積層化システム
(最先端研究開発支援プログラムの成果)
©東京女子医科大学

4) Anat Rec (Hoboken). 2014 Jan;297(1):36-43. 5) Biomaterials. 2009 May;30(14):2716-23.

大量生産を行うためには細胞の確保も重要で、私たちは他家細胞^{*2}の使用も視野にいれています。細胞シートは基本的に自己細胞を使って作製しますが、その都度作製することになるため大量生産はできません。しかし、あらかじめ得た細胞を使って細胞シートをファクトリーで大量に作製し、保存しておけば必要なときすぐにかつ低コストで使用することができます。臓器再生に使用するにはまだ課題が残りますが、軟骨などの拒絶反応が問題になりにくい部位への使用であれば、他家細胞シートも現実的になると考えています。

ボーダレスな研究環境には何が必要でしょうか？

再生医療は、これまでの医学の延長線上にはない、まったく新しいコンセプトをベースとした研究領域です。その研究には、医学だけではなく、生物学、理工学も密接に関与してきます。このため、それぞれのカテゴリーの枠の中にいたままでは、再生医療の発展に求められるイノベティブな発想は出てこないでしょう。

再生医療研究を促すためにまず必要なのは研究や教育の環境を整えることです。私たちの研究教育拠点である東京女子医科大学・早稲田大学連携先端生命医科学研究教育施設(TWIns)では、医学、生物学、理工学の研究者たちが一体となって研究に取り組んでいます。理工系の研究者が見出した手法を、医師である研究者が臨床で実践するなど、それぞれの強みを活かした活動が行われています。TWInsは東京女子医大と早稲田大学の連携により設置されており、組織面でも文字通り壁のないボーダレスな環境で両大学の研究者が未来の先端医療の開発に取り組んでいます。



また、米国やスウェーデンのカロリンスカ研究所とも強いネットワークを築いており、海外にも視野を向けています。さらに、企業との共同研究を行うためのラボも設置し、様々な専門性や所属の人が立場を超えてディスカッションすることで、世界のトップをこれからも走り続ける研究成果が生まれることを期待しています。



おかの てるお
岡野 光夫 先生

【略歴】

東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 特任教授
ユタ大学 教授

日本再生医療学会 理事長

その他、バイオマテリアル学会、DDS学会などの要職を歴任。

専門は再生医工学、バイオマテリアル、人工臓器、DDSなど。

細胞シート工学を提唱し、世界に再生医療を普及させるため幅広く活躍。

インタビューを終えて

究極の再生医療をめざし、日本初、世界初を実現してきたパイオニアとして道なき道を歩んでこられた岡野先生。その熱い思いは、ロボットを使った最先端の工場など、世界に再生医療を普及するところまで、すでに見据えておられました。英国屋のスーツをユニクロに、F1カーをプリウスのように、再生医療を普通の人でも気軽に使えるようにしたい、と語っておられたのが印象に残りました。

本記事のイラスト、写真、文章の無断転載を禁じます。

*2 他家細胞：本人以外の個体から取得した、移植に用いるための細胞。

科学誌 *Science* に論文が掲載された日本人著者に、論文の内容、普段の研究内容についてわかりやすく解説していただきました。



大規模化可能な通信ネットワークとインターフェースを備えた 100万個のスパイクングニューロン集積回路

A million spiking-neuron integrated circuit with a scalable communication network and interface

Paul A. Merolla, John V. Arthur, Rodrigo Alvarez-Icaza, Andrew S. Cassidy, Jun Sawada, Filipp Akopyan, Bryan L. Jackson, Nabil Imam, Chen Guo, Yutaka Nakamura, Bernard Brezzo, Ivan Vo, Steven K. Esser, Rathinakumar Appuswamy, Brian Taba, Arnon Amir, Myron D. Flickner, William P. Risk, Rajit Manohar, Dharmendra S. Modha
Science 8 August 2014; Vol. 345 no. 6197

● 今回の論文についての解説をお願いします。

スパイクングニューロンを256個備えたコア4,096個をネットワーク接続し、合計100万個のニューロンと2億5,600万個のシナプスを実装した非ノイマン型アーキテクチャーを半導体チップで構築・実証しました。複数のチップでさらに大規模なニューラルネットワークが構築可能で、画像認識などの複数のアプリケーションが低消費電力で動作することを確認しています。



IBM東京基礎研究所
中村 裕 先生

● 研究内容や研究現場について教えてください。

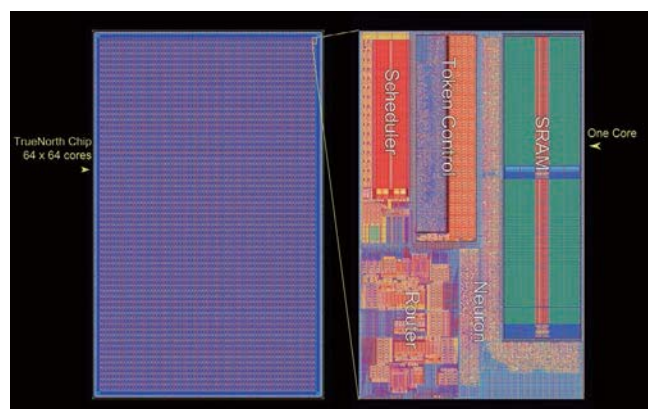
脳からヒントを得たマイクロプロセッサ

例えば、近所を散歩しているときに顔馴染みに出会うという日常のごくありふれた場面を想像してみてください。この場面は、主に目から入ってくる情報が視神経を通じて脳に伝達され顔馴染みであることを認識しているわけですが、目をビデオカメラに、脳をマイクロプロセッサに置き換えて考えた場合、同等の消費電力でリアルタイムに画像認識できるのでしょうか？ 残念ながら現代のマイクロプロセッサは、複雑な計算など予め用意されたプログラムに従って命令を順番に実行する（ノイマン型アーキテクチャー）というような処理は得意ですが、画像認識などの雑然として曖昧な大量のデータから意味のある情報を引き出す（非ノイマン型アーキテクチャー）というような処理では消費電力が極めて大きくなってしまいます。動作周波数が脳の数十ヘルツに比べて遥かに高い数ギガヘルツであり、特にスマートフォンなどの携帯機器で要求される低消費電力での動作が困難となるのです。つまり、脳は、極めて低消費電力で動作する現代のマイクロプロセッサと処理内容ごとと比較して優劣はあるにせよ、全体としては素晴らしいマイクロプロセッサなのです。

次に数十年が過ぎて年老いたため視力が低下して顔馴染みであるかどうかを認識できないという場面を想像してみてください。胸ポケットに入っているビデオカメラとスピーカーが付いているスマートフォンが脳のようなマイクロプロセッサを搭載していて、自動的に顔馴染みかどうかを調べ音声で知らせてくれるというような機能があれば便利だと思いませんか？ 今後このマイクロプロセッサでそのようなアプリケーションが開発されることが期待できると思います。

研究は農業

実家の母はすでに76歳ですが、田舎で農業に従事しています。そこで生まれ育った私から見ると、研究は地面を耕し種を蒔き双葉まで育てるといった観点で農業と似ているのではないかと思います。一時的に予算が十分でないというような困難な状況でも言語・文化・習慣の違う複数の地域の仲間達とメールのやり取り・電話会議・パソコン画面共有で協業しながらやっとの思いで双葉まで到達したときは感慨無量です。継続的な創意工夫や意欲・熱意を持っていても残念ながら様々な要因で双葉まで到達せず終わってしまうプロジェクトも多々ありますが、数少ない双葉が数十年後に大きく育つ事を楽しみに研究を続けています。



面積4.3cm²で64×64コアを実装したチップの写真(左)と1コアの拡大写真(右)。各コアには256個のニューロンと64K個のシナプスが実装されている。(写真：IBM Research)

■ サイエンス日本語版ホームページ

サイエンス日本語版ホームページがリニューアルされ、さらに使いやすいデザインとなりました。*Science*等に掲載された最新の研究論文へ簡単にアクセスできます。メールマガジンの登録もこちらから！ www.sciencemag.jp

ASCAは、*Science*を発行する米国科学振興協会（AAAS）からの委託を受け、Science Japan Customer Service Officeとしてカスタマーサービスを担当しています。