科学の峰々 76

東京女子医科大学副学長・教授　先端生命医科学研究所 (TWIns) 所長

岡野　光夫（てるお） 先生 に聞く

再生医療と組織工学の歩み 上

聞き手：**野村　篤史**　日本科学機器協会　広報委員
夏目知佳子　同　広報委員
藏満　邦弘　同　専務理事
岡田　康弘　同　事務局長
（取材・撮影・編集協力：クリエイティブ・レイ㈱　安井久雄）

取材日：2013年10月10日
東京科学機器協会会議室

岡野 光夫先生のプロフィール

1974年　早稲田大学理工学部応用化学科卒業
1979年　早稲田大学大学院理工学研究科応用化学専攻博士課程修了（工学博士）
1979年　東京女子医科大学医用工学研究施設助手。以後、同大学助教授、ユタ大学薬学部Assistant Professor, Associate Professorとなる
1994年　東京女子医科大学教授、ユタ大学併任教授
2001年　東京女子医科大学先端生命医科学研究所所長
2012年　同大学副学長
そのほか大阪大学招聘教授、早稲田大学客員教授、東邦大学客員教授、ウェークホレスト大学医学部客員教授を務める
2012年　四川大学名誉教授
2005年　日本学術会議会員
2011 ～ 2013年　内閣官房医療イノベーション推進室室長代行

専門はバイオマテリアル、人工臓器、ドラックデリバリーシステム、再生医療等。高分子の表面微細構造を制御することによってはじめて可能となる再生医学研究を追及し、細胞シート工学を提唱。角膜、歯根膜、心筋、食道、血管、肝臓、膀胱などの再生医療を目指している

〈賞〉
日本バイオマテリアル学会賞（1992年）、Clemson Award (Society for Biomaterials)（1997年）、高分子学会賞（1998年）、江崎玲於奈賞（2005年）、Nagai Innovation Award (Controlled Release Society)（2006年）、紫綬褒章（2009年）など国内外から多数を受賞

〈学会・学術関連〉
日本再生医療学会理事長（2009年-現在）、日本DDS学会理事長(2009-2011年)、President, Asian Federation of Biomaterials Society(2007-2011年)、President, TERMIS-AP（2007-2011年）などで学会、国際学会に貢献。Fellow, American Institute of Medical and Biological Engineering（1997年）、Fellow, International Union of Societies for Biomaterials Science and Engineering（2000年）。

対処療法から根本治療の時代へ

── 岡野先生がご専門とされている再生医療や組織工学とはどのような学問か、お聞かせいただけますでしょうか。

岡野　20世紀は薬が発達し、いろいろな薬が出てきました。土や葉などから成分を取り出して薬を創る低分子の時代、遺伝子工学によりタンパク質が薬になる時代を経て、今や遺伝子、細胞さらに組織が薬になる時代に突入しました。

しかし、20世紀の低分子医薬開発のみでは問題も出てきました。近ごろでは1つの薬を創るのに、人件費を含め開発費が1000億円近くかかってしまうことがあります。新薬をどんどん創ることができた時代から、創れない時代になってきているのです。その意味で新しい根本治療が強く望まれているのです。

薬を使い続けることも、患者にとって大変なコストになります。Ⅰ型の糖尿病患者にはインスリンを、血友病患者には凝固因子8番を注射します。インスリンは食事の前に、凝固因子8番は週に2回ぐらい、打たなくてはなりません。しかし、それらの注射を打ち続けても病気が治るわけではありません。血友病の場合、薬代だけで年間600万円ぐらいかかってしまいます。

また、重篤な疾患の治療として挙げられる移植には、倫理問題、ドナー不足といった問題が依然として残されています。

そこに再生医療、組織工学といった研究分野が出てきたこと、組織が作れるようになると、ひとつの臓器から大量の臓器が複製され、多くの患者を治せるようになるのです。

つまり、バイオ医薬までの薬の時代の対処療法から、根本治療を実現できる再生医療時代へ今まさに突入したと言えるのです。再生医療、組織工学が世界的に注目されているのは、疾患に対する根本治療が可能になるためで、再生医療、組織工学が21世紀の医療の主役になることでしょう。

組織工学は再生医療の基盤研究

── 細胞による組織の再生というのは、間もなく実現するものと思ってよいのでしょうか。

岡野　今のところは、細胞を増やす技術がなかなか追いついていないという問題があります。皮膚などの細胞は増やすことができるのですが、心臓、肝臓、膵臓のように、高度に分化して機能している臓器の細胞は、簡単には増やすことができません。増やした細胞を治療に使うためには、細胞の増殖や分化をコントロールできる再生医学が大きく発展しなければならないのです。

この20年ほど、再生医療による治療は足踏み状態が続いていました。それにはいくつかの理由があります。細胞を培養皿の中で増やしたあと、皿から剥がします。そのとき、接着タンパクなど細胞の中の重要なタンパクも切ってしまうため、細胞の構造が破壊され、機能が落ちてしまうのです。その細胞を使って治療しようとしても、多くのケースではほとんど効果は現れません。

再生医療のためには、増やした細胞を人の体の中へ安定して移植する方法が必要となります。それを研究するのが組織工学(ティッシュエンジニアリング)なのです。

いろいろな細胞を大量に増やして原料を作っていくのがiPS細胞研究やES細胞研究。それに対し、組織工学は、これまでのバイオロジーと工学の融合をベースにして、細胞を分化、増殖させ、3次元の組織などにして治療に役立てる再生医療です。その組織工学が再生医療技術の実現・産業化に向けて、今、にわかに現実味を帯びてきています。

── 京都大学の山中伸弥教授たちによるiPS細胞の研究は、再生治療のための細胞ソースの研究というわけではないのですね。

岡野　山中教授がノーベル賞を受賞したので、日本ではiPS細胞が注目されていますが、多くの人が勘違いしているようです。iPS細胞を作れば再生治療が可能に

なるというわけではなく、細胞ソース（原料）ができるようになるということです。皮膚の細胞をとってきて、いわゆる山中4因子を入れiPS細胞にすると、未分化の状態に戻り、細胞が大量に増えます。しかし、これを人に注射しても、治療には結び付きません。

治療に役立てるためには、増やした細胞を分化誘導し、目的の機能を持たせなければなりません。今、京都大学を中心にして進められているのは、皮膚や血液などの簡単にとれる細胞をiPS細胞にして大量に増やし、いろいろな細胞に分化誘導できるようにすることです。

これができると、原料がどんどん出てくることになり、先程申し上げた増やすのが難しい心臓、肝臓、膵臓の細胞を増やすことが可能になります。

細胞シートによる火傷治療の始まり

―― 再生医療における治療は、いつごろ、どのように始まり、発展を遂げてきたのでしょうか。

岡野　再生医療による治療はどのようにして進んできたかというと、1980年ごろにハーバード大学のハワード・グリーン教授が、皮膚の細胞を増やすことに成功したところから始まります。

彼は人の皮膚の細胞とマウスの線維芽細胞を共培養させると、皮膚の細胞が増え、人の皮膚に近い表皮がシート状に作れるのを見つけました。こうして、かなりきっちりとした3層ぐらいの皮膚を作ったのです。

この表皮をディスパーゼという比較的弱い酵素で処理すると培養皿から剥がれ、表皮のシートができあがります。欧米では80年代から、これを火傷したところに貼り付けるという治療が行われるようになり、火傷によって失われていた命を救えるようになりました。

ただし、これはたまたま人の皮膚がディスパーゼ処理に強かったためで、細胞がバラバラにならずに剥がすことができたということです。接着タンパクなどは切れてしまうので、多くのシートを移植しても多くは生着せず、はがれてしまうという弱点がありました。

このように培養表皮が付着しにくいことと、さらに感染に弱いことも整形外科医たちを悩ませていました。それらをどうにか解決できないかということで、1990年に私が開発した技術が、酵素処理ではなく、親水性と疎水性を温度でコントロールできる表面を作っておき、37℃で細胞を培養し細胞シートを作り、その後に温度を下げて細胞シートをはがすという基盤技術でした。

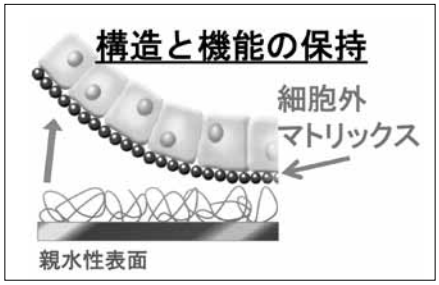
すなわち、培養皿の表面に温度で応答する高分子をナノテクノロジーを用いて薄く固定しておき、37℃で細胞を培養してシート状にします。そこで温度を20℃に下げると、構造と機能を保持したままシートがスムーズに剥がせるようになります。これにより、皮膚は強いものができ、接着タンパクも残っているシートが作れるようになったのです。

耳ネズミに世界が騒然！組織工学に注目が集まる

―― 再生医療の研究が世界的に注目されるきっかけなどは、あったのでしょうか。

岡野　ハーバード大学のジョセフ・バカンティという外科医とMIT(マサチューセッツ工科大学)のロバート・ランガー教授が、ネズミの背中に人間の耳をつくった、いわゆる耳ネズミをテレビで披露し、全米を騒がせたました。

耳ネズミをどう作ったかというと、ポリ乳酸とグリコール酸という、体の中で溶ける高分子を人の耳の形に加工し、その材質をスポンジ状に作り、そこに人の軟骨の細胞を入れます。それを、人



温度応答性培養皿による細胞シートの作成。構造と機能を破壊することなく保持できる。

世界中を驚かせた耳ネズミ。再生医療研究が世界的に注目されるきっかけとなった。

の細胞を拒絶しない免疫系の破綻したヌードマウスの背中に移植します。マウスの背中でポリ乳酸とグリコール酸は溶けていき、それに伴い、人の軟骨の細胞が増殖し、人の耳の形の軟骨になっていくのです。

彼らは1993年に『サイエンス』誌に論文を発表したのです。動物の中にサイトカインというホルモンがあり、サイトカインの存在下で体の中で溶ける高分子と細胞を上手に入れると、組織ができることを主張しました。

論文が発表されると組織工学はまたたく間に世界中に広がり、組織工学の研究に莫大な研究資金が世界中でつぎ込まれるようになったのです。

体の成長とともに大きくなる小児医療の心臓チューブ

── 火傷に貼る細胞シート以外に、現在、治療に使われているものには、どのようなものがあるのでしょうか。

岡野　細胞を増やして作られた軟骨はストレスに弱いという必ずしも完全なものではありませんが、現在、治療に使われています。また、骨も、小さなものしかできていないのですが、治療に使われ始めています。

近い将来、組織工学によっていろいろな治療ができると言われていますが、依然、多くのものは研究段階です。

東京女子医大の小児心臓外科に新岡俊治先生という教授がいました。バカンティ教授のところに留学し、帰国後、東京女子医大の教授になりましたが、数年ほど前にエール大学に呼ばれ、現在はアメリカに拠点を置いています。

彼の研究は、ポリ乳酸とグリコール酸でチューブを作り、そこに血管の細胞をしみ込ませ、子供の手術に使うというものです。小さなとき開胸手術をして人工血管を入れた子供は、中学生ぐらいになると体も大きくなり、人工血管がまわりに比べて小さくなるので、もう一度胸を開け、人工血管を交換しなければなりません。それに対し、ポリ乳酸とグリコール酸のチューブを使えば、子供の成長に合わせてチューブが分解し、細胞が増殖して成長と共に大きくなっていくので、もう一度胸を開く必要はなくなるのです。

患者にとっては、夢のような話ですが、いつも成功するわけではないため、完璧なものまで、まだ道半ばというのが実状です。

── うまくいかないのは、どのような理由が考えられるのでしょうか。

岡野　ポリ乳酸とグリコール酸でスポンジのようなものを作り、そこに人の細胞を入れて組織を作る方法では、なかなか大きな組織が作れません。細胞は酸素と栄養の多いところから増えていくので、大きなものだと表面のところだけ細胞が増えていきます。すると、そこだけ細胞の密度が高くなってしまい、酸素や栄養が内側に届かなくなり、中心部の細胞が死んでしまうのです。

ロバート・ランガー教授とは若いころから知っているのですが、彼らとは違うやり方をしないと3次元の組織はうまく作れないのではないか、というのが私の考え方です。

── それを実現するような何か良いアイデアはあるのでしょうか。

岡野　細胞の薄いシートを重ねていくと、接着タンパクを残したまま、ある程度までは厚くすることができます。

しかし、厚さが100ミクロン以上のものになると、やはり、内側の細胞は死んでしまいます。それを生き残らせるためには、内側に栄養や酸素を与える血管を通さないといけないのではないかと考えています。

薄い細胞シートによる様々な治療の例

── 再生医療による治療はまだまだ先ということになるのでしょうか。

岡野　厚い組織が作れるようになるまで、何も治療ができないかというと、そうではありません。

例えば、私は90年代の終わりから、大阪大学の眼科の西田幸二先生と一緒に、角膜再生医療の研究を行っています。

角膜というのは血管がないので比較的移植しやすいのですが、角膜の中でも上皮細胞は拒絶を起こしやすく、移植してもうまくいかないことがあります。それ以上に、ドナー不足でなかなか移植医療で多くの患者を治すことができません。

そこで、患者本人のもう片方の目に問題がなければ、そこから細胞を取ってきて1枚のシートを作り、疾患の目の最表面の組織を外科的には切除し、そこに貼り付ける治療法が考えられました。また、両方の目に問題があるなら、口の粘膜の細胞を取ってきて、同じように細胞シートを作ることもできます。

角膜移植はドナーが十分にないことがあるですが、細胞シートにより患者自身の細胞で治療ができるようになれば多くの患者を治すことができます。

2001年ごろから、西田先生は人による臨床研究を始め、4名の患者の治療を行いました。そして臨床研究で有名な雑誌『ニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディシン』に論文を発表しました。この論文は革命的な治療法が出てきたと、世界中で大きな反響を呼びました。

しかし、当時、日本で治験をやるためには、安全と効果がはっきりしていないといけませんでした。そこで私たちはベンチャー企業を興し、フランスで治験を行おうとしました。まずはフランスで許可をとろうとし、フランス政府の支援の基で治験を進めました。しかし、EMAが誕生し、ヨーロッパ全体で許可をとらなければいけないということになってしまいました。

おのずと、お金もどんどんかかり、ベンチャー企業では体力の問題もあり、進んでは止まるという状態に陥ってしまいました。現在進行中です。

そういった経緯はありましたが、現在は角膜上皮の細胞疲弊症などは治せるようになっていると考えています。

── そのほかの研究例などもご紹介いただけますか。

岡野　2000年ごろ、私の大学院の研究室へ、大木岳志先生という消化器の外科医が入ってきました。彼は内視鏡で食道内のポリープなどを切る、優れた技術を持っていました。

ガンも食道の表面にあるものなら、内視鏡で取れるようになっています。しかし、小さなものはいいのですが、大きくなった食道表面のガンを内視鏡を利用して切ると、切ったところで食道の狭窄が起きてしまうのです。そこで、大木先生は私のところで細胞シートを利用する研究を企画し、実行したのです。

角膜のときと同じように、口の粘膜の細胞を使って細胞シートを作り、それを食道に貼り付けて移植を試みました。彼はまず小さなブタの食道表面を切除し、そこに細胞シートを貼ったところ、狭窄が止まり、治癒が確認できたのです。

彼はその研究で博士号を取り、一旦、大学病院に戻るのですが、患者を治すまでやろうと決心し、研究を続けることになりました。

人への治療を行うには、国による高いハードルがありますが、それに耐えるデータを作って、2008年から2009年まで、10人の患者で臨床研究を行いました。患者は数日で回復したのです。東京女子医大以外で臨床を行うには薬事法をクリアしなければいけないという大量資金の必要など関門も多く、なかなか細胞シートを使った治療は広まっていかないのが現状です。現在、細胞シートでの世界初のヒト臨床研究は5種類の異なる領域で進められ、次々にヒト臨床研究が準備されています。

特区の活用や法律の見直しで研究の活性化を

── 再生医療の臨床研究を進めるためには、どのようなことが必要なのでしょうか。

岡野　ご存知の方もいるかと思いますが、6年前、特区ができました。私は再生医療に関して細胞シートの特区を、東北大学、東京女子医大、国立生育医療センター、大阪大学、長崎大学とともに作りました。

東京女子医大以外でも細胞シートを使った治療ができることを示

そうと、まず、長崎大学の患者の細胞を運んできて、東京女子医大で細胞シートを作り、長崎大学で治療を行おうと考えました。しかし、実際にやろうとすると、どう連携するかなどいろいろな問題が出てきてしまい、治療開始まで5年の月日を費やしてしまいました。

今日では、長崎大学の食道ガン患者から口の粘膜細胞をとり、東京女子医大でシートを作り、長崎大学で食道の表面のガンを切除後に細胞シートを貼るという治療が、7件行われています。同様に、がんセンターでも特区と同じように治療できないかと検討しているところです。

それと法律の動きとしては、再生医療推進法が議員立法として成立しました。まもなく、医師法と薬事法の見直しも検討されることになっています。こうした新しい再生医療に関する法律が施行されると、細胞シートの委託生産が可能になり、それを使った再生治療も進んでいくのではないかと期待しています。

細胞シートを用いた心筋再生治療

―― 細胞シートを使い人への臨床研究を行った例がほかにあれば、ご紹介していただけますか。

岡野　大阪大学の心臓血管外科の澤芳樹先生が、2000年ごろから行っている、心臓表面に細胞シートを貼る研究があります。当時は世界中で、体の筋肉から細胞を取ってきて、心臓の筋肉内に注射して治療しようという研究を行っていました。しかし、注射は酵素を使う細胞処理により、注射後に細胞が流れてしまい、有効な治療法が確立できていませんでした。

そこで澤先生は、心臓の壁が薄くなって繊維化しているところに、細胞シートを貼ろうと考えたのです。研究をしていくうち、心臓に細胞シートを貼ると、そこから血管の誘導因子が放出され、その周りに血管を誘導できて、薄かったところが厚くなり、心臓が動き始めることを発見しました。

その後、大学の倫理委員会で、拡張型心筋症で、心臓移植でしか治療の難しい患者に対し、細胞シートを貼る再生治療を行ってもよいという許可が下りることになりました。

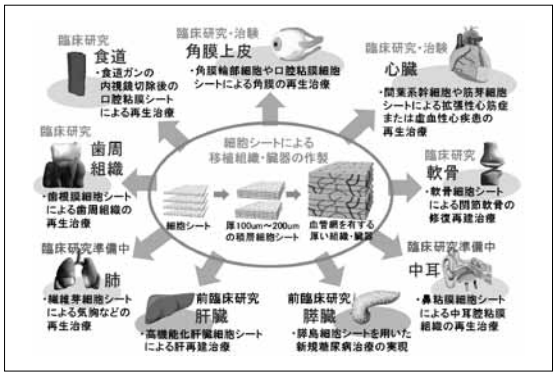
そこで澤先生は、人工心臓をつけていて、1年半以上ドナーが見つかっていなかった人に対し、再生医療について話をしたところ、治療を希望する声が返ってきました。

2006年、拡張型心筋症の患者に、足の筋肉の細胞から作った細胞シートを貼る世界初の治療が行われました。治療の結果、心臓は動くようになり、3か月後、人工心臓が外れ、7か月後には退院することができるまで回復しました。昨年、その治療を受けた患者さんが再生医療学会の会合に出てくださいました。手術から5年以上経過した現在は、すっかり元気になり、毎朝イヌの散歩をしていると話してくれました。

最初のケースがうまくいって勇気づけられた澤先生は、人工心臓をつけている患者4人に同様の治療を行いました。そのうち2人は人工心臓が取れるまで回復。3人目は人工心臓を取ることができましたが、再びつけることになってしまいました。最後の1人は無事ドナーが見つかりました。再生医療を導入以来、約20人以上の患者を治療し、多くの心臓疾患が治ることが報告されています。

今はこの細胞シートによる心筋再生治療の治験を、医療機器を手掛けるテルモをはじめ、大阪大学、東京大学、東京女子医大と産学協同で行っています。

次号「再生医療と組織工学のあゆみ（下）」で続きをお話しいただきます。



↑足の筋肉の細胞から作った細胞シートによる心筋再生治療

←細胞シートによる再生医療はさまざまな分野で進みつつある