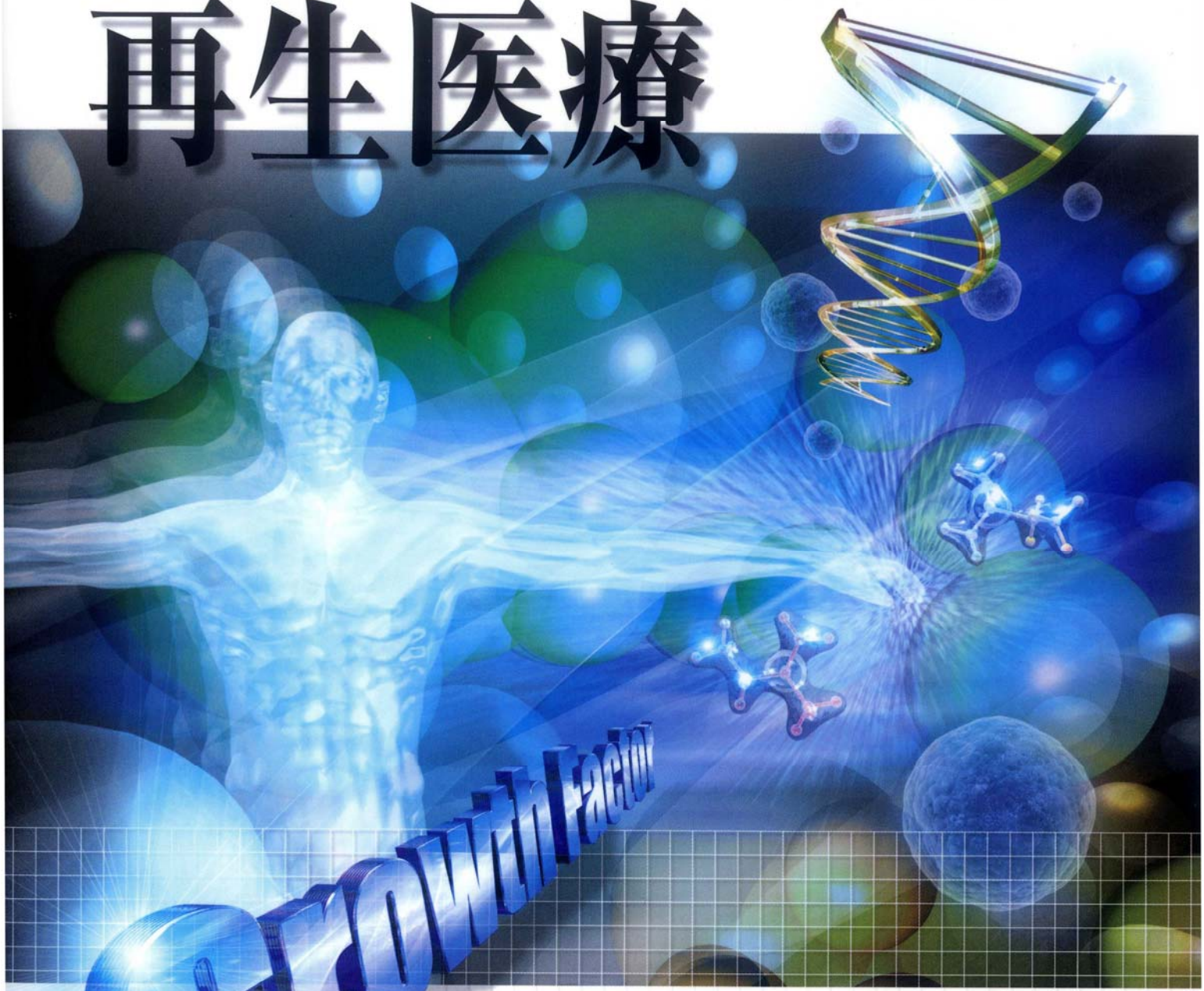


# 細胞増殖因子と

GROWTH FACTOR & REGENERATIVE MEDICINE

# 再生医療



GROWTH FACTOR

編集

**松本 邦夫**

大阪大学大学院医学系研究科分子再生医学 助教授

**田畑 泰彦**

京都大学再生医科学研究所 生体組織工学研究部門 生体材料学分野 教授

メディカルレビュー社



# —細胞増殖因子と再生医療— 編集者序

細胞増殖因子 (growth factors) の発見は、1953年のリタ・レビ=モンタルチーニによるNGF (nerve growth factor: 神経成長因子) の発見にさかのぼる。その後、レビ=モンタルチーニの共同研究者となったスタンレー・コーエンはNGFの精製を進める過程でEGF (epidermal growth factor: 表皮成長因子) を発見した。レビ=モンタルチーニならびにコーエンによるNGFならびにEGFの発見は、細胞増殖因子研究の幕開けとなり、これらの発見をきっかけとして、現在に至るまでに100種を超える細胞増殖因子が知られるようになった。細胞の増殖・分化を制御する生理活性分子の発見としてスタートした細胞増殖因子の研究は、生化学、医学、腫瘍生物学、発生生物学などを含む広範囲の分野に発展し、レビ=モンタルチーニとコーエンは1986年にノーベル生理学・医学賞を受賞した。

近年、ES細胞や幹細胞生物学がホットな話題となり、再生医療というと、ただちに幹細胞を用いる細胞治療法と認識されている。しかしながら、幹細胞医療が安定した医療として確立・普及されるためには、複数の技術的・倫理的課題が克服されるとともに幹細胞医療を支える医薬企業の成長が必要条件となる。一方、細胞増殖因子は創傷治癒、血管新生、骨修復、脳神経系の保護・再生、各種臓器の再生や線維化の改善など、様々な組織の再生・修復において要となる役割を担っている。細胞増殖因子は生体のもつ自然治癒力を支える実行分子ということができ、細胞増殖因子をいわば“再生医薬”として補うことにより生体のもつ再生・治癒能を高めることが疾患治療につながることを期待される。近年、細胞増殖因子 (あるいはその遺伝子) を各種疾患の治療に応用するための研究が国内で活発になされた結果、細胞増殖因子は多くの疾患、難病に対して著しい治癒・再生作用を有することが明らかにされるとともに、すでに日本発の成果として臨床応用や医薬品としての許認可に至った細胞増殖因子もある。また、細胞増殖因子や遺伝子のもつ生体組織の再生誘導活性を安全かつ効率的に発揮させるためのDDS (drug delivery system) 技術においても国内で優れた研究成果が得られている。細胞増殖因子は再生医療において必須の分子群であり、幹細胞医療においても細胞増殖因子との併用がより高効率の再生医療の実現につながると思われる。

本書は基礎・臨床医学、生物学、薬学、医工学などを専門とする学生・大学院生・研究者、医薬品企業における研究者などを対象として構成されているが、細胞増殖因子による疾患治療において先駆的・独創的な研究をされている研究者によって自らの研究成果を中心に執筆されている。本書が「病で命を落とす人、病に苦しむ人を軽減すること」に微力なりとも貢献することを願っている。

大阪大学大学院医学系研究科 分子再生医学 **松本邦夫**  
京都大学再生医科学研究所 生体組織工学研究部門 生体材料学分野 **田畑泰彦**

## 細胞増殖因子と再生医療

### 編集者序

iii

### I. 細胞増殖因子とは

2

松本邦夫

I はじめに 2 / II 増殖因子の多様な生物活性 3 / III 受容体とシグナル伝達 6 / IV 標的細胞へのアプローチ 7 / V 代表的な細胞増殖因子のプロフィール 7 / VI 組織再生における細胞増殖因子の役割 12 / VII おわりに 16

### II. 細胞増殖因子のDDS

18

田畑泰彦

I 再生医療の成り立ちとその先端医療における位置付け 18 / II 細胞移植と生体組織工学 19 / III 生体組織工学の基盤技術 21 / IV 生体吸収性材料とDDS 22 / V 細胞増殖因子のDDS 24 / VI おわりに 28

### III. 創薬からみた細胞増殖因子

32

土方重樹

I はじめに 32 / II bFGFの発見 32 / III bFGFの皮膚潰瘍治療薬としての開発 33 / IV 新たな適応症取得への取り組み 35 / V 細胞増殖因子を薬にするために 37 / VI 細胞増殖因子阻害物質の創薬 38 / VII 細胞増殖因子を再生医療のフィールドへ 39

### IV. 細胞増殖因子の各論

44

#### 1. TGF- $\alpha$

肝再生 ..... 44

富谷智明, 藤原研司

I TGF- $\alpha$ とは 44 / II 肝再生とTGF- $\alpha$  45 / III TGF- $\alpha$ の肝再生促進を目的とした臨床応用 48 / IV おわりに 49



## 2. HB-EGF

## 1) HB-EGFと肝再生 ..... 50

東山繁樹, 木曾真一

I HB-EGF 50 / II 膜型HB-EGFのsheddingと新規シグナル伝達機構 52 / III HB-EGFによる肝細胞増殖と肝再生 53 / IV 考察 54

## 2) 急性腎不全 ..... 58

竹村 司

I はじめに 58 / II 尿細管障害の回復と成長因子 58 / III 尿細管障害時におけるHB-EGFの役割 59 / IV おわりに 62

## 3) 心筋症とHB-EGF ..... 64

高島成二

I 心筋症の病態と増殖因子HB-EGF 64 / II 心筋細胞におけるHB-EGFの役割 65 / III HB-EGFの心筋保護効果 68 / IV ヒト心臓でのHB-EGFシグナルの重要性 68

## 3. PDGF

## 腎糸球体硬化症 ..... 70

猪阪善隆, 今井圓裕

I はじめに 70 / II PDGFとPDGF受容体 70 / III 古典的PDGFと腎疾患 71 / IV 新しいPDGFと腎疾患 72 / V PDGFを抑制する治療戦略 72 / VI PDGF治療の展望 74

4. TGF- $\beta$ 

## 1) 腎糸球体硬化症 ..... 76

玉置清志, 奥田誠也

I はじめに 76 / II 抗Thy-1腎炎における組織の修復とその破綻 77 / III 腎線維症とTGF- $\beta$  77 / IV TGF- $\beta$ と拮抗し得る増殖因子 78 / V まとめ 79

2) 肝硬変に対する抗TGF- $\beta$ 療法の有用性と展望 ..... 80

上野 光

I 肝硬変(肝線維症)の基本メカニズム(図1)と抗TGF- $\beta$ 療法 80 / II 肝線維化におけるTGF- $\beta$ の役割:それまで疑問だったこと 81 / III TGF- $\beta$ の信号伝達機構と変異型受容体(図2) 81 / IV TGF- $\beta$ 抑制により肝線維化は阻止され肝機能は保持された 82 / V TGF- $\beta$ の抑制はすでに線維化が確立した肝線維化の進展を抑制できる:活性化伊東細胞に代わり分化型の伊東細胞が出現し, HGFの発現が亢進して肝実質細胞の再生が促進した 83 / VI 完成した線維肝でTGF- $\beta$ 作用を阻害するとほぼ完全な緩解が誘導できる 84 / VII 伊東細胞

の活性化にはマクロファージが重要である：TGF- $\beta$ は伊東細胞の活性化因子ではない 84 / VIII 今後の展望 84

3) 気管軟骨 ..... 86

安田あゆ子, 小島宏司

I はじめに 86 / II 気管軟骨培養 87 / III 気管軟骨細胞培養におけるTGF- $\beta$ の役割 88

5. BMP

1) 骨折/骨修復 ..... 91

今井祐記, 高岡邦夫

I 背景 91 / II 研究成果 92 / III 今後の課題および展望 94

2) BMPと軟骨修復 ..... 96

中村憲正, 安藤 渉, 吉川秀樹

I 関節軟骨の構造と修復能 96 / II 従来の軟骨損傷への治療 96 / III 軟骨細胞移植と間葉系幹細胞 97 / IV BMPの軟骨分化作用 97 / V BMPの作用発現のための担体 98 / VI 生体内投与研究 98 / VII Tissue engineering 98 / VIII BMPの変形性関節症に対する作用 99 / IX まとめ 99

6. bFGF

1) 肺気腫 ..... 101

森野茂行, 永安 武, 中村達雄

I 肺気腫と, その治療に細胞増殖因子を使った背景 101 / II 動物実験とモデル 102 / III 動物実験の結果 102 / IV 肺気腫に対するbFGFによる治療の意義, 課題, 展望 105

2) 血管新生 ..... 106

丸井 晃, 米田正始

I 血管新生療法—血管新生因子の徐放化 106 / II 生体吸収性ゼラチンハイドロゲルによるbFGFの徐放化 106 / III bFGF徐放化ゼラチンハイドロゲルによる血管新生 107 / IV 徐放化bFGFの今後の展望 112

3) 心臓手術に対する胸骨再生療法の必要性 ..... 114

仁科 健, 丸井 晃, 米田正始

I 心臓外科手術における胸骨の関連性 114 / II 胸骨再生治療への取り組み 115 / III 実験から臨床へ 115 / IV bFGF治療の利点と今後の展望 117



- 4) 末梢性動脈疾患 ..... 118  
 鬼丸満穂, 米満吉和  
 I 疾患の背景および現行の治療的血管新生療法の問題点 118 /  
 II 塩基性線維芽細胞増殖因子 (basic fibroblast growth factor :  
 bFGF/FGF-2) を用いた治療的血管新生療法の有効性とそのメカニズ  
 ム 120 / III 今後の展望 124
- 5) 皮膚潰瘍 ..... 126  
 白方裕司, 中岡啓喜, 橋本公二  
 I はじめに 126 / II 皮膚創傷治癒過程 126 / III bFGF  
 127 / IV 臨床応用 127 / V 臨床応用症例 128 / VI 細胞成  
 長因子による治療の意義・課題・展望 129
- 6) 末梢神経欠損部の再建に対するbFGF-DDSの応用 ..... 131  
 一生体吸収性人工神経導管の開発とbFGFがもたらす新たな生体内再生医療  
 高松聖仁, 香月憲一, 高岡邦夫  
 I はじめに 131 / II 人工神経の必須条件と問題点 131 /  
 III 人工神経を用いた末梢神経欠損部の架橋 132 / IV bFGFと  
 drug delivery system (DDS) 133 / V DDSの今後の展望と可能  
 性 135
- 7) 顎骨 ..... 137  
 木下鞆彦, 小園 知, 塗々木和男  
 I 背景 137 / II 骨髄間葉系幹細胞の細胞増殖と分化に及ぼす  
 bFGFの効果 138 / III 顎骨欠損におけるbFGF徐放システムの効  
 果 139 / IV bFGFによる顎骨再生治療の意義・課題・展望 141
- 8) 細胞増殖因子による変形性関節症治療 ..... 143  
 久保俊一, 高橋謙治, 井上敦夫  
 I 変形性関節症に対する治療法の現況 143 / II 細胞増殖因子の  
 応用の可能性 144 / III bFGF徐放システムによるOA治療 144 /  
 IV OA治療効果のメカニズム 145 / V おわりに 147
- 9) bFGFによる半月板の再生 ..... 149  
 久保晴司, 黒田良祐, 石田一成, 黒坂昌弘, 田畑泰彦  
 I はじめに 149 / II 方法 150 / III 結果 151 / IV 考察 152
- 10) 歯周組織 ..... 155  
 村上伸也, 北村正博, 山田 聡  
 I 歯周病と歯周組織再生療法 155 / II 動物実験におけるbFGF  
 の歯周組織再生誘導効果の検討 156 / III 臨床治験におけるbFGF  
 の歯周組織再生誘導効果 157 / IV bFGFによる歯周組織再生誘導  
 のメカニズム 158 / V bFGFによる歯周組織再生療法の将来展望 159

- 11) 徐放化bFGFを用いたヒト耳介形状軟骨（弾性軟骨）の再生 ..... 161  
磯貝典孝, 諸富公昭, 上石 弘  
I 研究背景 161 / II 方法および研究結果 162 / III 今後の展望 165
- 12) 毛包細胞 ..... 167  
大河内仁志, 長田亜樹, 伊藤宗成  
I 疾患の背景とその疾患の治療に細胞増殖因子を使った背景 167 /  
II 研究の成果とそのメカニズム 168 / III 細胞増殖因子による治療の意義や利点・課題・展望 170
- 13) bFGFの徐放による脳動脈瘤の治療 ..... 173  
宮本 亨, 波多野武人, 田畑泰彦  
I 脳動脈瘤とその治療 173 / II 塞栓術の問題点 173 /  
III 徐放化細胞増殖因子を用いた脳動脈瘤塞栓術 174 / IV 今後の展望 178
- 14) 脂肪組織 ..... 179  
山城大泰, 稲本 俊  
I はじめに 179 / II 増殖・分化因子について 179 / III 脂肪組織再生における細胞源と分化・増殖因子の供給 181 / IV おわりに 183
- 15) 細胞移植（血管新生） ..... 184  
斎藤亮彦, 竹田徹朗, 下条文武, 田畑泰彦  
I はじめに 184 / II 腎疾患治療の背景と問題 185 / III 腎臓の蛋白代謝機能を代償するための細胞移植療法の可能性 186 /  
IV 血管新生因子を用いた細胞移植治療の展望 187
- 16) 組織移植（血管新生） ..... 188  
川添 剛, 鈴木茂彦, 河合勝也  
I はじめに 188 / II 皮膚組織移植について 189 / III 創傷治療におけるbFGFの関与 189 / IV bFGFの臨床応用 191 /  
V 問題点, 今後の展望 193 / VI おわりに 193
- 17) 血管柄付き移植骨 ..... 194  
北郷明成, 田畑泰彦  
I 疾患の背景と現状 194 / II 二次的（異所性）血管柄付き移植骨の作製 195 / III 今後の展望 197



## 7. HGF

- 1) 急性/劇症肝炎 ..... 199  
 高橋知之, 小賤健一郎  
 I 急性・劇症肝炎とHGF 199 / II 急性・劇症肝炎に対するHGFの治療効果とそのメカニズム 200 / III HGFを治療因子として用いる利点や今後の展望 203
- 2) 肝硬変(その1) —HGF蛋白質投与による改善 ..... 205  
 松本邦夫, 中村敏一  
 I HGFによる肝硬変治療の背景 205 / II HGFによる肝硬変改善作用 206 / III 肝硬変改善のメカニズム 209 / IV HGFによる肝硬変治療の意義と課題 211
- 3) 肝硬変(その2) ..... 213  
 鈴木和夫, 平野公通, 藤元治朗  
 I 肝硬変の背景および肝細胞増殖因子(HGF) 213 / II 肝硬変へのHGF遺伝子治療 214 / III HGF遺伝子治療の意義および展望 217
- 4) 腎不全 ..... 219  
 水野信哉, 中村敏一  
 I はじめに 219 / II 腎組織再生とその様式 220 / III HGFの生物活性 221 / IV 急性腎不全におけるHGFによる腎保護・再生治療 222 / V 慢性腎症におけるHGFのレノトロピン効果 224 / VI 腎再生医療におけるHGF補充療法の展望 227
- 5) 腎移植 ..... 230  
 猪阪善隆, 高原史郎  
 I はじめに 230 / II 慢性移植腎症の原因 230 / III 慢性移植腎症に対するHGF遺伝子治療 231 / IV 薬剤性腎障害に対するHGF遺伝子治療 231 / V HGF治療の展望 234
- 6) 肺線維症 ..... 235  
 海老名雅仁, 貫和敏博  
 I 肺線維症の病態とHGF補充療法の意義 235 / II HGF遺伝子導入による線維化抑制の機序 238 / III HGFによる治療の意義と展望 239
- 7) 肺気腫 ..... 240  
 久保裕司  
 I 疾患の背景 240 / II 研究の結果とそのメカニズム 241 / III 細胞増殖因子による治療の意義, 課題, および展望 244



8) 気管支喘息と増殖因子 .....	246
	金廣有彦
I はじめに 246 / II HGFによる気管支喘息の治療効果 247 /	
III HGFの気道炎症抑制メカニズム 248 / IV 気道リモデリングに	
対するHGFの治療効果 249 / V HGF治療の今後の展望 251	
9) HGFと心臓移植 .....	253
	山浦一宏, 伊藤研一, 天野 純
I 背景 253 / II 研究方法と結果 255 / III 心移植における	
HGF治療の意義と今後の展望 257	
10) 心筋炎 .....	259
	二松秀樹, 磯部光章
I 疾患の背景とその疾患の治療に細胞増殖因子を使った背景 259 /	
II 研究の結果 (治療効果など) とそのメカニズム 260 / III 細胞	
増殖因子による治療の意義や利点・課題 (問題点)・展望 263	
11) 末梢動脈疾患 .....	264
	中神啓徳, 森下竜一
I 末梢動脈疾患の先端医療 264 / II 血管新生療法の展望 266	
12) 神経栄養因子・神経再生因子としてのHGF .....	268
—HGFは筋萎縮性側索硬化症 (ALS) マウスの疾患進行を抑制する	
	船越 洋
I はじめに 268 / II 新しい運動神経栄養因子・再生因子として	
のHGF 269 / III HGFはALSモデルマウス (ALS-Tg) の病態を大	
幅に改善する 270 / IV HGFは, ALS-Tgの運動機能を維持し, 寿	
命を延長する 272 / V HGFはヒトFALSとSALSで同様の発現制	
御を受け, 両者の共通細胞死カスケードを抑制する 272 / VI 今後	
の展望 273	
13) HGFと難聴 .....	275
	安岡絵理, 久保 武, 金田安史
I 感音性難聴の背景とその治療薬としてのHGFの可能性 275 /	
II HVJEベクターを利用した感音性難聴に対するHGF遺伝子治療 276 /	
III 難聴に対するHGF遺伝子治療の意義と将来の展望 279	
14) 炎症性腸疾患 .....	280
	汐田剛史, 向山智之, 村井理絵, 神戸貴雅
I はじめに 280 / II 方法 281 / III 結果 282 / IV 考察	
と結論 284	

15) 造血幹細胞移植 .....	287
	岩崎 剛
I 疾患の背景とその疾患の治療にHGFを使った背景	287 / II 研究の結果 (治療効果) とそのメカニズム 289 / III HGFによる治療の意義と利点・課題 (問題点)・展望 291
16) 皮膚潰瘍 .....	293
	山口裕史, 板見 智
I 皮膚潰瘍の背景とその治療にHGFを使った背景	293 / II 研究の結果 294 / III HGFによる治療の意義や利点・課題・問題点 296
<b>8. VEGF/VEGF-E</b>	
1) VEGFによる腎糸球体硬化の制御 .....	298
	清水 章, 藤田恵美子, 三井亜希子, 益田幸成
I 腎糸球体硬化の制御にVEGFを使った背景	298 / II 糸球体硬化に対するVEGF投与の効果とそのメカニズム 300 / III VEGFによる治療の意義や利点・課題 (問題点)・展望 302
2) 末梢動脈疾患 .....	304
	竹下 聡
I 末梢動脈疾患とは	304 / II 血管新生療法とは 305 / III 血管新生療法の臨床応用まで 306 / IV VEGFを用いた血管新生療法の臨床応用 307 / V 血管新生療法の問題点 308
3) 血管再生 .....	309
	渋谷正史
I はじめに	309 / II VEGF-VEGF受容体システムと, 虚血性疾患 309 / III VEGFシグナル伝達系を利用した血管再生 311 / IV VEGF系による治療の意義, 課題, 展望 313
<b>9. Angiopoietin/Angiopoietin-related growth factor</b>	
AngiopoietinとAngiopoietin-like protein .....	315
	赤尾正樹, 尾池雄一
I Angiopoietin (Ang)	315 / II Angiopoietin-like protein (Angptl) 319
<b>10. CTGF</b>	
1) 腎線維化 .....	323
	岡田浩一
I 背景	323 / II 研究の現状 325 / III 今後の展望と問題点 326



2) 軟骨修復 .....	328
	久保田聡, 滝川正春
I マトリクリン・モジュレーターCCN2/CTGFの軟骨組織における機能 328 /	
II 変形性関節症 (OA) とCCN2/CTGF 330 /	
III CCN2による軟骨再生: 臨床応用に向けて 331	
<b>11. NGF</b>	
NGFと神経保護作用 .....	334
	古川昭栄, 古川美子
I はじめに 334 /	
II 神経疾患とNGFの神経保護作用 335 /	
III NGFは両刃の剣 336	
<b>12. BDNF</b>	
1) BDNFと神経可塑性 .....	340
	那波宏之, 武井延之
I はじめに 340 /	
II 神経活動依存的なBDNF発現制御 341 /	
III 神経活動依存的なニューロトロフィン放出制御 341 /	
IV ニューロトロフィンによる神経伝達効率の調節 342 /	
V BDNFの慢性作用 343 /	
VI ニューロトロフィンと再生医療 344	
2) 内耳 .....	346
	中川隆之, 伊藤壽一
I 背景 (疾患など) 346 /	
II 研究の結果 348 /	
III 治療の意義や利点・課題・展望 349	
<b>13. GDNF</b>	
GDNFと神経保護 .....	351
	星 雅人, 高坂新一
I GDNFの発見 351 /	
II GDNFのシグナル伝達と神経保護メカニズム 351 /	
III GDNFの逆向性輸送 355 /	
IV GDNFの疾患への応用と今後の展望 355	
<b>14. IGF- I</b>	
1) IGF- I とALS .....	358
	阿部康二
I はじめに 358 /	
II ALSの病態 358 /	
III IGF- I とALS 359 /	
IV IGF- I のALS患者への投与と効果 361 /	
V おわりに 362	

2) 脱毛症—毛包再生とIGF- I .....	364
	板見 智, 乾 重樹
I 毛周期と細胞増殖因子 364 / II 男性ホルモンと毛周期 365 /	
III 細胞増殖因子を用いた脱毛症治療の展望 368	
3) IGF- I を用いた心筋再生治療 .....	369
	宮原義典, 永谷憲歳
I はじめに 369 / II IGF- I の心筋保護作用 369 / III DDS	
によるIGF- I 療法 370 / IV 不全心筋へのMSC移植 371 /	
V MSC移植とIGF- I 併用療法 372 / VI おわりに 373	
15. G-CSF	
虚血疾患 .....	374
	竹村元三, 湊口信也, 藤原久義
I はじめに 374 / II 虚血性心疾患とG-CSF 375 / III 閉塞性	
動脈硬化症とG-CSF 377 / IV 問題点と今後の展望 377 / V お	
わりに 378	
16. Erythropoietin .....	380
	伊藤孝仁, 高島義嗣, 田畑泰彦
I Erythropoietin (EPO) と造血作用 380 / II EPOを非造血作	
用 381 / III EPO局所投与による治療の意義 382 / IV EPO局	
所投与の実際 384	
17. 多血小板血漿 (platelet rich plasma : PRP) .....	386
	奥田一博, 川瀬知之, 吉江弘正
I 背景 386 / II PRPとは何か 387 / III PRPの作製法 387 /	
IV PRPの成分と <i>in vitro</i> における作用機序 387 / V PRPの安全	
性と歯周再生治療への臨床応用 390 / VI 課題と展望 391	

目次 .....	iv
執筆者一覧 .....	xiv
略語一覧 .....	xviii
索引 .....	394