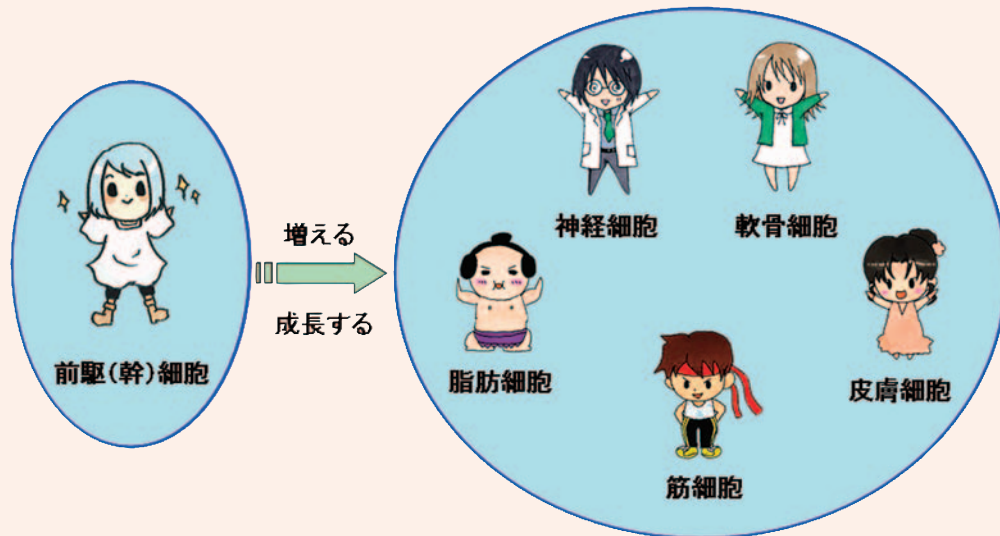


—よくわかる再生医療に必要なモノづくり—

再生治療と細胞研究を支える モノづくりガイドブック

—再生医療に役に立つ細胞を育てるには、
細胞の食べ物や家を作ることが重要—



—そのためには、あなたがお持ちのモノづくり技術が必要です—

モノづくり中小企業活性化研究会編

CONTENTS もくじ

PART 1	はじめに	1
PART 2	再生医療の基本イメージ 再生医療とはこのような研究領域である	2
PART 3	食べ物を与えて細胞を元気にする 方法とは何か？	14
PART 4	家を与えて細胞を元気にする方法 足場(家)をどのように作り与えるのか？	22
PART 5	再生医療にはいろいろな研究領域がある それは、治療とそれを科学的に支える研究である	24
PART 6	再生治療はいろいろな治療を可能にしていく	28

モノづくり中小企業活性化研究会は、京都産学公連携機構の平成21年度「文理融合・文系産学連携促進事業」において『デザイン戦略による再生医療分野におけるモノづくり中小企業の活性化』を目指して組織された研究グループです。

モノづくり中小企業の視点から、医工学系の大学教官とデザイン系の学生とが連携し、デザインマネジメント手法を活用することによって、2010年にガイドブックを作成いたしました。

お蔭様で、大変に好評を得ることができ、「もっと詳しく」「続編はないのか」とのお声をたくさん頂戴いたしました。

そこで、特に要望の多かったPart2「再生医療の基礎知識」に、再生医療の具体例と治療を支える細胞研究における「モノづくり」技術の具体的活用について、さらに詳しく大幅な加筆を行ったのが本ガイドブックです。

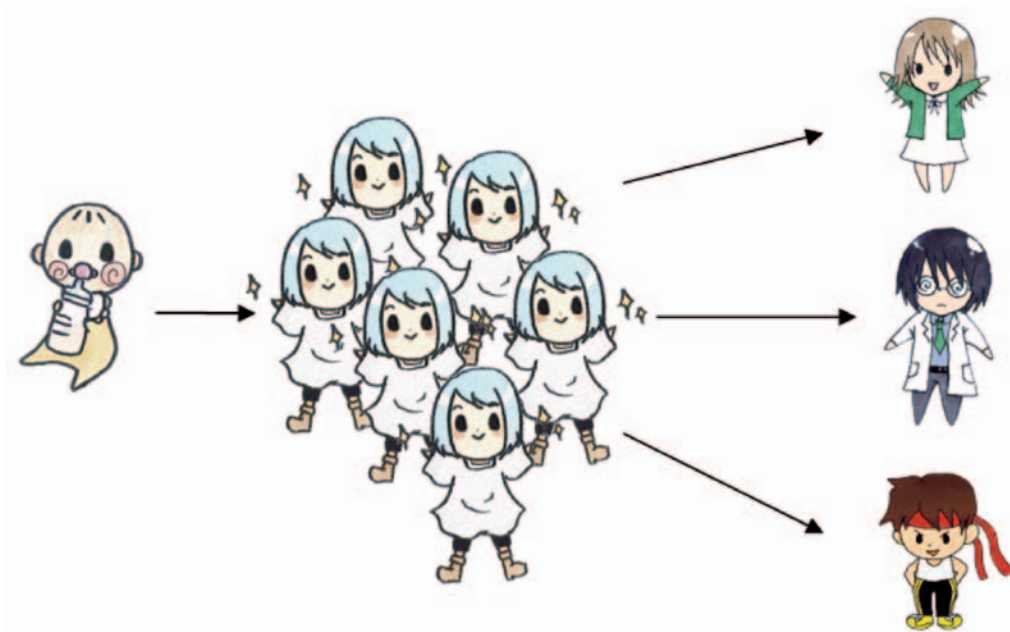
モノづくり中小企業に再生医療(再生治療と細胞研究)の概要やイメージ、実用化に必要な要素技術やノウハウを容易に理解できるような支援手法やツールとしてご活用ください。

はじめに

細胞には人間で言うと年齢や職業に当たる様々な種類の細胞があります。

何にでも変われる赤ちゃん細胞(万能細胞)、元気がよくてたくさん増えてる若い細胞(前駆細胞)、そして筋肉や骨などそれぞれの働きを持った細胞です。元気な若い細胞をたくさん増やしてやるのが、病気やけがの治療になります。

これが再生医療の基本なのです。
皆さん自身のもつ自然治癒力によるやさしい治療です。



再生医療の基本イメージ

再生医療とはこのような研究領域である



田畑泰彦
TABATA, Yasuhiko
京都大学
再生医科学研究所教授



田畑先生、「再生医療」について簡単に教えてください。



再生医療とは、もともとその人(生物)がもっている自然治癒力や免疫力を高めることによって、病気を治す治療法です。

病気などで低下した臓器や組織の機能や能力が回復したり、怪我などによる損傷部分や失った体の一部が蘇ったりする現象を再生現象といいます。

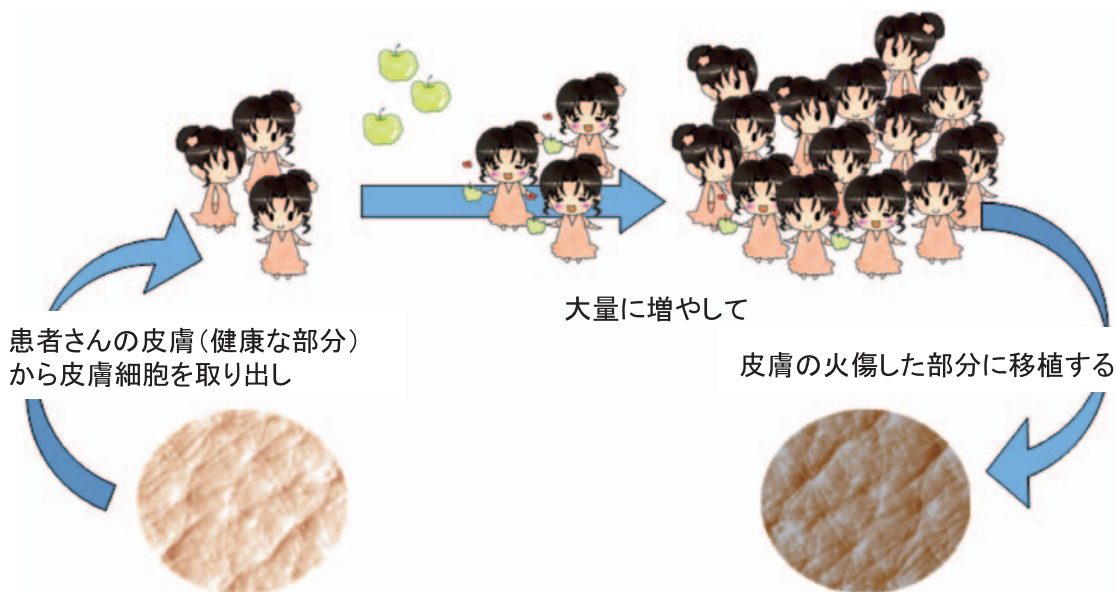
これを私たちの体で実現する体に優しい治療法を再生医療と呼んでいます。

年をとること(加齢)によって機能や能力が低下した臓器や組織(例えば足の筋肉)をトレーニングなどで鍛えることによって、その機能や能力を回復させることも再生医療です。

また、重度の火傷を負った時に、自分自身の皮膚(皮膚細胞)を大量に増やして移植する医療や、モノを見る細胞(視覚細胞)を外から目の中に入れてやることによって視力を回復させる医療のように、細胞そのものを使うことによって機能や能力が低下した臓器や組織を回復させることも再生医療です。

人(生物)の体や臓器・組織を構成しているのは細胞ですから、細胞が元通りになろうという現象、機能や能力が低下した細胞や失われた細胞そのものを元の元気な状態に戻すことを再生医療と言って間違いではありません。

PART 2



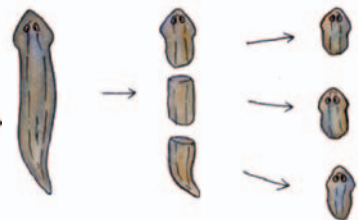
皮膚細胞に美味しいものを食べさせて、元気な細胞を増やすのね

細胞が元通りになろうとする？



身近な再生現象の代表例を上げてみますと、トカゲの尻尾の再生が有名です。トカゲは、猫などの外敵に襲われた時に尻尾を切り落として逃げますが、数日すると切れた尻尾は元に戻って(再生して)います(厳密には、尻尾の骨は再生されていませんが・・・)。

また、プラナリアという原始的な生物では、一つの個体を刃物で細かい切片に切り分けても、時間とともに一つひとつの切片から元の大きさの固体に戻る(再生する)能力をもっています。犬やブタ、ネズミなどを使った最新の研究では、あごの骨の細胞から完全な歯を再生することが確認されています。



プラナリアってすごい...しぶといんだ



PART 2



つめや髪の毛(頭髪)が伸びてくるのも再生なのですか？



つめは皮膚の細胞(表皮の角質)が変化して硬化したものとされています。また、髪の毛(頭髪)は毛の根元にある毛胞という細胞が成長したもので、極めて速い速度で成長します(余談ですが、成長速度の速い細胞を選択的に攻撃する抗がん剤は、ガン細胞だけでなく毛胞まで攻撃するため、抗がん剤を投与されると頭髪が抜け落ちる現象が起こります)。

つめや髪の毛(頭髪)は切っても伸びてきますので、広義な意味では「再生現象」ですが、何もしなくても伸びてきますから、狭義な意味では「再生医療」とは言わないでしょうね。

もちろん、年をとる(加齢)とともに髪の毛が薄くなった、あるいは無くなった人に、何らかの治療を行うことによって、再び頭髪が生えてくれば、これは再生です。

再生医療キーワード①

再生誘導治療(再生治療)

生体本来のもつ自然治癒力(細胞の増殖、分化による体を治そうとする力)を介して組織、臓器の構造や機能を再生修復させる治療。一般には再生医療と呼ばれている。再生医療には、再生治療と細胞研究の2つを含んだ研究領域である。このことについては、後で詳しく説明する。

この治療を実現するためには、細胞移植治療と生体組織工学の利用の、二つのアプローチがある。

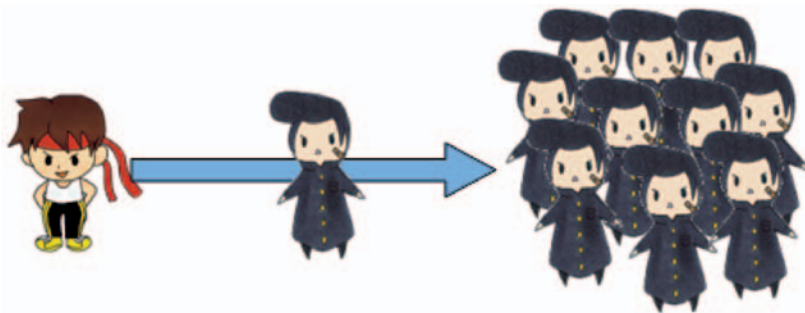
この治療の目的は、自然治癒力を高めて、

- 1 新しい治療法を開発する
- 2 病気の悪化進行を抑制する
- 3 適用外の従来治療を適用可能にする

ことの3つである。

ガン化

遺伝子の突然変異によって正常な細胞がコントロールを失って無制限に増殖するガン細胞へ変化すること。



PART 2



「再生現象」と「再生医療」？

例えば、仕事で疲れた時や風邪をひいた時に、栄養のある食事をとってぐっすり寝ると元気になるのは、その人がもともと持っている自然治癒力や免疫力を高めることによって元気を取り戻す「再生現象」です。



疲れた時に飲むドリンク剤やお医者さんからもらうくすりも、その人の自然治癒力や免疫力を高めるための栄養源や補助的な役割を担っているに過ぎません。高血圧の人が、お医者さんから処方された降血圧剤を飲み続けることによって血圧が正常範囲に戻る現象のように、薬を飲む、あるいは飲み続けることによって、機能や毛力の低下した血管や心臓、肝臓、腎臓などの臓器・組織が一時的、あるいは恒常的に機能や能力を回復する現象は「再生医療」ではありません。

また、マッサージを受けることによって血行がよくなって、こりや痛みが軽減するといった現象も「再生医療」ではありません。即ち、薬や手技によって、一時的、あるいは恒常的によい健康状態に戻すことは「再生医療」とは言えないということです。

けがが自然と治るのもそうですか？



ナイフで指を切ったり、ころんで膝を擦りむいたりした時などに、そのまま放っておいても、日が経つとともに傷口が元どおりに治るのは、まさしく自然治癒力による再生です。

究極の再生(医療)の例が、切断された指の毛細血管や神経、骨を顕微鏡下で一本一本縫い合わせ(縫合)、自分自身の細胞の機能(自然治癒力)によって弱った細胞を元気にさせ、指の機能を回復させようとするものです。

いずれの場合も、細胞を体外から入れておらず、自然治癒力を高めてやることによって再生していることになります。



PART 2



どうやって自然治癒力を高めるのですか？

傷口をガーゼ付き絆創膏やガーゼで覆う、深い傷の場合に傷口を糸で縫い合わせることは、傷口からの出血を止め、バイ菌が入って化膿しないようにすることによって人(生物)のもつ自然治癒力を高め、傷口の再生速度を速めてやっていますことになります。ですから、ガーゼ付き絆創膏やガーゼ、縫合用の糸は、弱った細胞が元気になって活躍するための周辺環境を整える、言い換えれば再生現象や再生医療を助ける材料であるということです。

ガーゼ付き絆創膏のガーゼの部分に、細胞の食料となる物質(栄養物や成長促進因子)を塗っておけば、さらに、早く傷が治ることも期待されます。

また、切断された指の毛細血管や神経を一本一本縫い合わせるには、顕微鏡や縫い合わせるための針といった道具、縫い合わせるための糸といった材料が必要ですし、弱った細胞を元気付ける、あるいは再生速度を速めるための食料(栄養物や成長促進因子)も必要になってきます。

このように、細胞そのものを扱うのではなく、元々ある細胞のもつ自然治癒力や免疫力を高めるため材料や食料(栄養物や成長促進因子)などの「モノ」を用いて、弱った細胞を元気にする行為や医療も再生現象、あるいは再生医療です。



再生医療キーワード②

生体組織工学

細胞の増殖分化を促すための細胞周辺環境を整える工学技術、方法論。Tissue Engineeringと呼ばれる。

自然治癒

生体が本来もっている細胞の増殖、分化により体を治る現象。

薬物治療

薬物を患者に投与することで、病気の治癒、または患者のQuality of Life:生活の質の改善を目指す治療。

遺伝子治療

遺伝子の異常によって機能が損なわれた細胞を修復するため、あるいは、細胞がもっていない機能を付加するために、人為的に遺伝子を細胞へ入れることにより細胞の機能を変化させることによって病気を治療する手法。

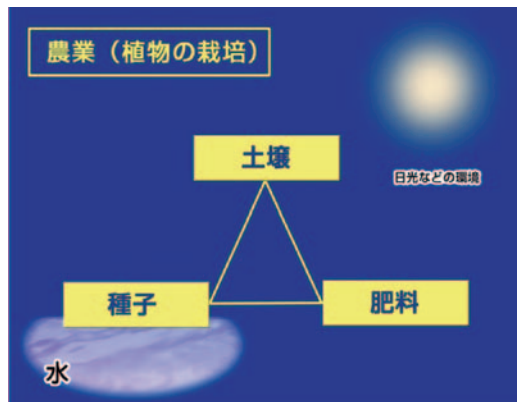
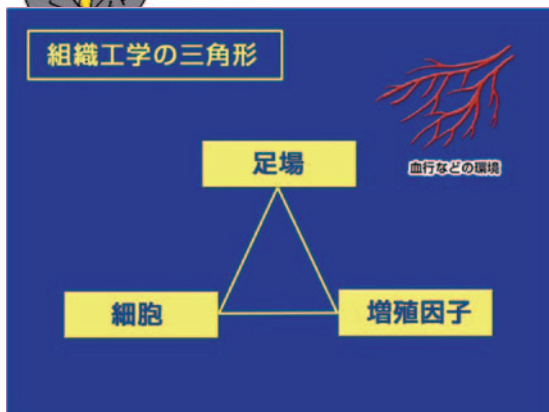
細胞治療

ヒトの細胞を輸注、移植することによって行う治療法の総称。従来から行われている輸血治療もこれに該当する。現在では、増殖、分化能力の高い幹細胞の移植による治療が行われている。

PART 2



細胞、足場、増殖因子は、農業に例えると種子、土壌、肥料といえます。



細胞をヒトに例えたら、足場は家、増殖因子は食べ物になるわね。



そうですね。「モノづくり」といっても、ガーゼや針・糸といった道具や装置に加えて、細胞の食べ物である栄養物や成長因子などのくすりを作り出すことも含まれます。



再生医療キーワード③

細胞外マトリクス(天然足場)

細胞の外に存在するタンパク質や多糖などからできている細胞周辺環境。組織を維持する骨格としての役割、細胞接着、増殖、分化など細胞の機能発現の場となる足場の役割、細胞増殖因子などのタンパク質の保持や機能制御する役割をもつ。

細胞足場(scaffold)

細胞の接着、立体的配置、増殖、分化のための三次元構造物。

細胞増殖因子

細胞の増殖分化など、細胞の生理機能を調節するタンパク質。

生理活性物質

細胞や生体の特定の生理機能に対して作用する性質をもつ物質。タンパク質、ペプチド、糖、脂肪酸、核酸、低分子化合物など種々の物質がある。

PART 2



実際にはどのように再生医療が行われているのですか？

再生医療が最も進んでいる、ほぼ実用化されている分野は、美容整形分野と言われています。

年を取る(加齢)とともに増える小じわや皮膚のたるみを外科的にメスで切り取って皮膚の張りを出すことは再生ではありませんが、化粧品や乳液を皮膚に塗ることによって、皮膚の表面に生じた凹凸部分(紫外線や水洗いによって肌の表面の細胞がダメージを受けた状態)に周辺の皮膚の細胞を呼び寄せて、あるいは皮膚の細胞の成長や分裂を促進して皮膚の表面に生じた凹凸を修復し、潤いを取り戻すことは、まさしく再生です。

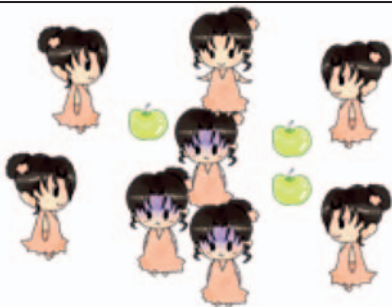
お腹の周りの脂肪を吸引して、その中に含まれる脂肪細胞(脂肪幹細胞)と呼ばれる細胞を集めて胸に注入することによってバストを豊かにする豊胸手術も再生医療です。この脂肪細胞の注入には、乳ガンで乳房を失った患者さんの乳房の再生への適用も考えられています。



紫外線や水洗いによって皮膚細胞がダメージを受けたダメージを受けた時でも



細胞の食べ物が入っている化粧品や乳液を塗ると



周辺の皮膚細胞が呼び寄せられてきたり・・・



皮膚細胞の成長や分裂を促進したりして・・・



元気を取り戻した皮膚細胞は表面に生じた凹凸を修復し、潤いを取り戻します。

こんなふうに考えるとわかりやすいわね。



PART 2



他にもありますか？

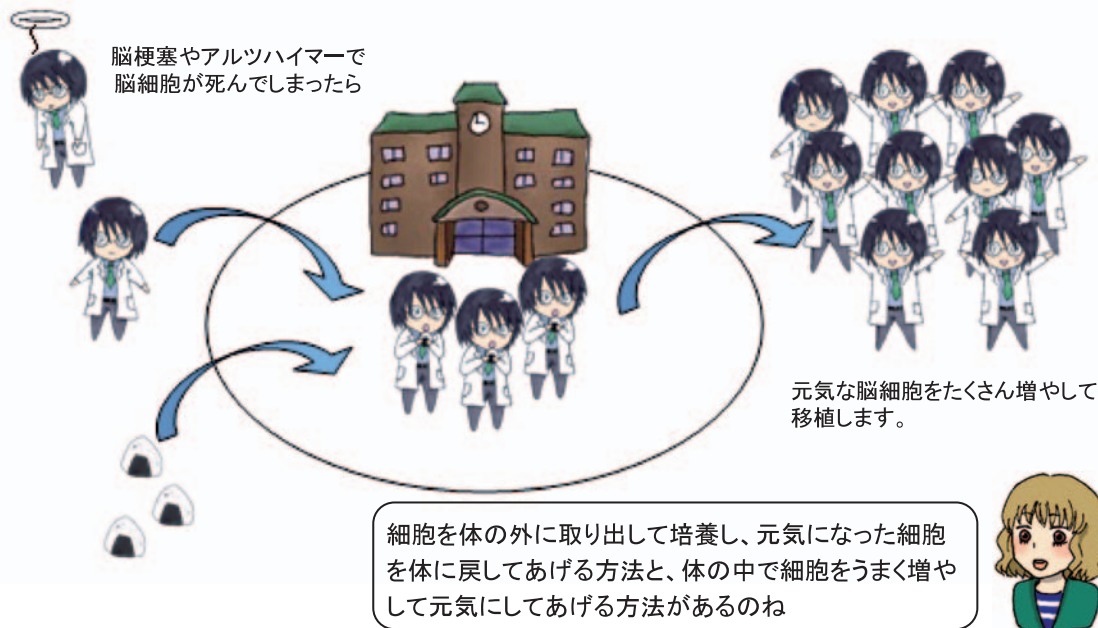


脳梗塞やアルツハイマーで失われた脳細胞の代わりに、体外(プラスチックシャーレなどの細胞培養容器の中)で培養した新たな脳細胞を移植して脳の機能を回復させることは究極の再生医療です。

脳細胞を移植する以外にも、脳細胞が元気になるための建物(家)や衣服(生育環境)、食料となる物質(栄養物や成長促進因子)を上手く与えることによって、生き残った脳細胞を増やすことや脳細胞が死んでなくなった場所にその周辺から元気な脳細胞を誘導することによって、脳の機能を回復させることも再生医療です。

今はまだ実現できていませんが、将来的には、遺伝子を操作したブタやサルといった動物の体内で、予め自分自身の心臓や肝臓といった臓器や組織を作っておき、自分自身の心臓や肝臓などの機能が低下した場合に交換する再生医療も可能でしょうし、シャーレの中で自分自身の細胞から心臓や肝臓といった臓器や組織を人為的に作り出すことができれば、究極の再生治療が実現すると考えられます。

さらに、生まれながらにして遺伝的な病気で苦しんでいる患者さんの細胞を体外で遺伝子操作によって正常に戻した後に、正常に戻した細胞を再び体内に戻してやる再生医療も実現するかもしれません。



脳梗塞やアルツハイマーで
脳細胞が死んでしまったら

元気な脳細胞をたくさん増やして
移植します。

細胞を体の外に取り出して培養し、元気になった細胞
を体に戻してあげる方法と、体の中で細胞をうまく増や
して元気にしてあげる方法があるのね

PART 2

他の細胞を脳細胞などにもすることもできるのですか？



再生医療に使われる細胞に関しては、ある一定の条件の下で、特定の特徴や機能をもった細胞に変化(分化)する細胞(幹細胞)や、いろいろな細胞になれる能力をもつことから「万能細胞」とも呼ばれる胚性幹細胞(ES細胞)や人工多能性幹細胞(iPS細胞)についての研究が全世界で精力的に行われています。しかしながら、免疫拒絶の問題や腫瘍化の問題、どうやって目的とする細胞のみにするか(分化させるか)など、まだまだ解決する課題も多く、実用化には遠い状態です。



再生医療キーワード④

幹細胞 (stem cells)

複数系統の細胞に分化できる能力である多分化能と細胞分裂しても多分化能を維持できる能力である自己複製能をあわせもつ細胞。

ES細胞＝胚性幹細胞 (embryonic stem cells)

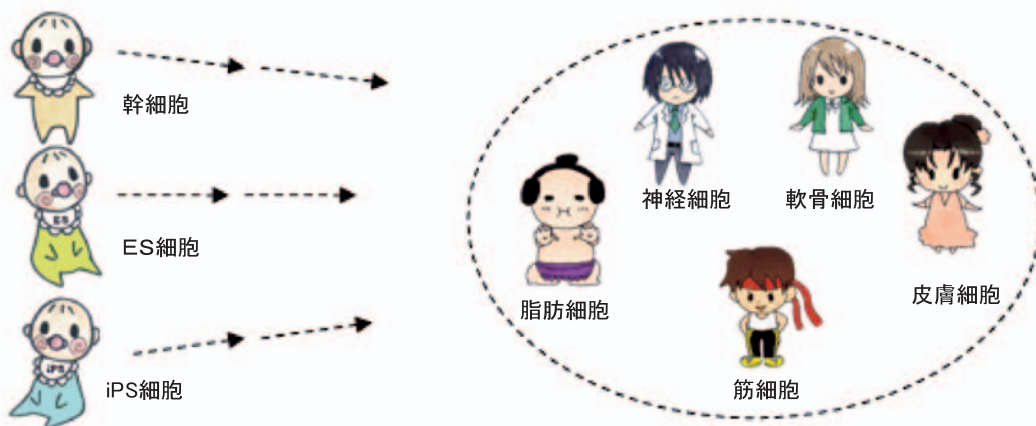
発生初期の胚盤胞から採取した内部細胞塊より作られる、胚性幹細胞。

非常に多くの細胞に分化できる分化万能性と細胞分裂してもそれを維持できる自己複製能とをもつ。

iPS細胞 (induced Pluripotent Stem)

人工多能性幹細胞あるいは誘導万能細胞のこと。

ES細胞のように非常に多くの細胞に分化できる分化万能性と、細胞分裂してもそれを維持できる自己複製能をもたせた細胞。



PART 2



iPS細胞って、すぐにでも再生医療に使えるものだと思っていました。

iPS細胞については、病気の患者さんの細胞から作製したiPS細胞を用いることにより、病気の原因の解明ができたり、新たに開発されたくすりの毒性、くすりの個人別の副作用の有無のチェック(個人の体質に合った薬の開発)がより容易になったりすることが期待されています。この分野についての研究やデバイス作製などの応用展開が始まったばかりです。



再生医療キーワード⑤

前駆細胞 (precursor cells)

未分化(赤ん坊)状態から、ある生物機能をもつ成熟細胞へと分化過程において、その分化方向が決まった赤ん坊が成長して大人になって、自分の得意とすることが決まった状態(コミットしたという committed state)の細胞。さらに、分化する能力をもっている。

細胞分化

細胞が成熟(成長)して特定の生物機能をもつようになること。

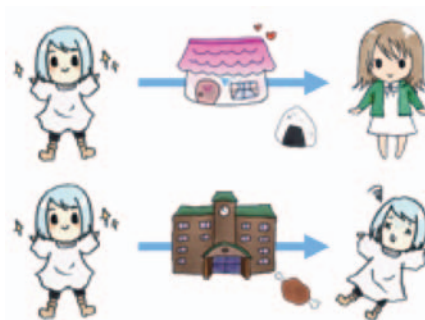


幹細胞に適切な栄養を与えて前駆細胞にします。

前駆細胞に食べ物を与えて元気な細胞を増やしてから…

目的の細胞の種類に合わせて食べ物や家を与えて分化させます。

食べ物や建物が適切でないと、別の細胞に分化してしまったり分化しなかったりします。



家や食べ物を変えれば分化する細胞の分化(成長)方向も変わるのね。

PART 2



細胞を使って再生させるのはどんなところが難しいのですか？

再生医療というと、いろいろな特徴をもった細胞を用いて臓器や組織の機能を回復させたり、怪我などによる損傷部分や失ったからだの一部を元に戻したりすることを思い浮かべますが、再生医療(現象)の基本は、生物(個人)の自然治癒力や免疫力をアップさせることで、体や臓器・組織を元のように元気な状態に戻すことです。

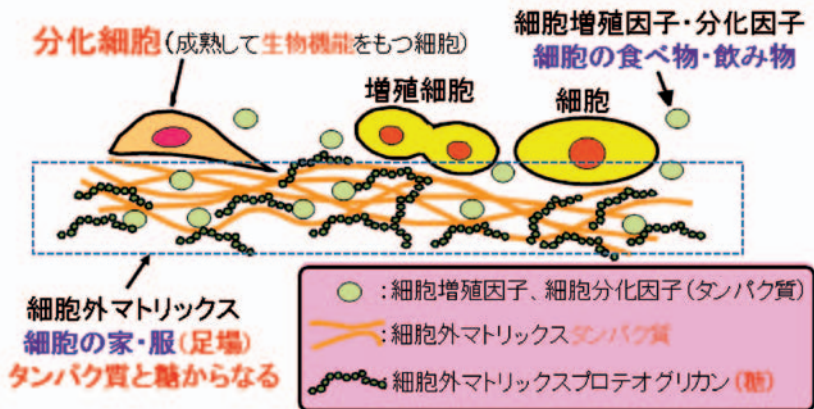


そのためには2つの方法があります。

一つは、目的とする細胞を体の外で増やし、元気にして、体に戻してやる(移植する)という方法です。

この場合、体の外でどのように安全に細胞を増やし、元気にするのかといったことその他に、どのように目的とする場所に確実に細胞を移植するのか、さらに、移植した細胞をどのように元気で目的の場所に留まらせ、生存、機能させるのかがポイントになります。これらのことをうまく解決できなければ、移植された細胞による生体組織の再生修復は期待できません。

からだのしくみ：細胞とその周辺環境



からは、細胞とその周辺環境からできている。
周辺環境 = 細胞の家・服(足場) + 細胞の飲食物(タンパク)
⇒この周辺環境が細胞の状態(増殖、分化)に影響を与える

この図では、少し難しくわかりにくいです。

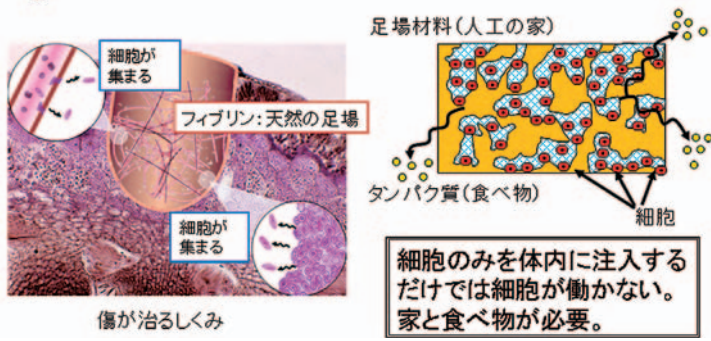


PART 2

体の中の天然の家には、細胞の食べ物が蓄えられている。
 このような食べ物を含む天然の家と同じようなものを作っていきましょう。
 →これにはモノづくり技術が不可欠である。

その家の役割には

- 😊 細胞が元気に育つための住む所を与える
- 😊 細胞が元気を出すための食べ物(タンパク質)を与える



つまり、細胞をただ移植するだけではダメで、移植する場所の細胞の周りの環境を整える必要があります。細胞移植だけでは再生治療とはいえないのです。

その細胞にとって居心地のよい家や、美味しい食べ物を用意してあげれば、細胞はやる気を出して元気になったり、集まって増えたり、分化して働きだしたりするんですね。



その通りです。
 細胞移植以外に再生治療を行う方法があります。
 それでは、細胞を元気にする方法について具体的な例を見ていきましょう。

食べ物を与えて細胞を元気にする方法とは何か？



これまでにいろいろな細胞の食べ物(細胞の成長(促進)因子)の研究が進み、どの食べ物がどの細胞に働き、どのように細胞が元気になっていくのかが明らかになってきています。また、体の中の天然の家の素材(タンパク質や多糖=多くの糖がつながってできたサイズの大きな物質)とその構造も明らかになってきています。このように細胞の食べ物や家について調べたり、細胞が元気になる仕組みを調べたりするのが細胞研究です。細胞研究は『再生医学』とも呼ばれ、『再生治療』を科学的に支える重要な研究分野です。

再生医療と再生医学

細胞が元気になるしくみと細胞の食べ物や家についての基本的な細胞研究が再生医学よばれています。この再生医学により得られた研究成果により新しい治療が可能となります。

再生医療とはこの新しい治療(再生(誘導)治療)とその基礎となる細胞研究(再生医学)等を含んだ研究領域です。

病気の場合には、元気な細胞の数が少ないあるいは弱っていることが多く、細胞による自然治癒が期待できません。そこで、それらの細胞を元気づけることが必要になります。細胞を元気づけるにはいろいろな方法があります。それは細胞に食べ物を与えたり、家を与えたりすることで細胞に栄養を与え、休息させることで細胞に元気になってもらう方法です。

まず、食べ物を与える方法について説明します。よい食べ物があってもそれを細胞にうまく届けることが必要です。それが可能になれば、細胞が元気になります。細胞が増えたり、特定の生物機能をもつように細胞が成長したりする結果、細胞が生体組織を再生修復してくれるのです。

食べ物を細胞にうまく届ける？



ほとんどの食べ物はタンパク質であり、水に溶ける物質です。具体的に例を紹介しましょう。タンパク質の濃い水溶液を、コップに入った水に滴下するとどうなるのでしょうか？

タンパク質は水で薄められ、薄いタンパク質水溶液となってしまいます。

そうですね。これと同じことが、タンパク質の水溶液を体の中に注射で入れるだけで起ります。

PART 3

どうしてですか？



体は60~70%は水でできているからです。体はコップの中の水とは違って、大量の水があるわけですので、タンパク質はもっと薄まり、必要とする量の食べ物が細胞の周りからなくなってしまいます。これでは細胞はうまく食べ物を得ることができず、元気になるできません。

食べ物であるタンパク質を、工夫を加えることなくただ体に入れても、細胞にうまく届けることはかなり難しいといえます。

どういった工夫をするのですか？



ドラッグデリバリーシステム(DDS)という方法で食べ物を細胞に届けます。

ドラッグデリバリーシステム(DDS)

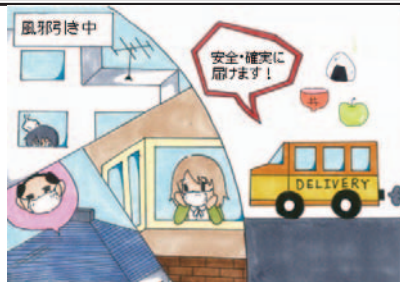
ドラッグ(Drug)とはくすりのことですが、再生(誘導)治療のためのくすりは、細胞を元気づける食べ物(栄養)のことです。この栄養であるくすりを必要とする細胞へ届ける(デリバリー)ためのシステムです。

すなわち、くすりを必要な場所へ、必要な時に、必要な量を届けることを可能とする技術と方法論です。これを実現するためには、栄養に加えて、それを届けるための材料が不可欠です。

ひどい風邪で寝込んでいる時を考えて下さい。栄養のある食べ物を食べてよく眠れば元気になるということはわかっています。しかし、風邪で店まで食べ物を買いに行くことができません。このような時は誰かが食べ物を運んで届けて(デリバリーして)くれれば、食べることができます。

また、食べ物が近くにあっても極めて体が弱っていれば手を伸ばして食べ物を取ることすらできません。このような時は誰かが来てくれて口まで箸で食べ物を運んで届けて(デリバリーして)くれれば、食べることができます。よい箸を作り口に運ぶことができなければ、いくらよい食べ物があっても意味がありません。

このような食べ物をうまく細胞まで届ける技術がDDSです。きちんと運んで届けるしくみがなければ、いくらよい食べ物があっても意味がありません。



PART 3

DDSには4つの目的があります。

1つ目は、くすりをある場所で、長時間にわたって徐々に放出(徐放)、くすりの濃度を一定にすることです。

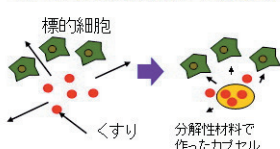
2つ目は、くすりの安定性を高めたり、くすりを水に溶けるようにすることです。

3つ目は、くすりの吸収性を高めることです。

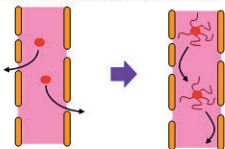
そして、4つ目が、くすりを目的の場所へまくターゲティング(狙い打ち)することです。

くすり(細胞の栄養・食べ物)を材料と組み合わせることにより、必要とする細胞に栄養をうまく届けることができるようになります。

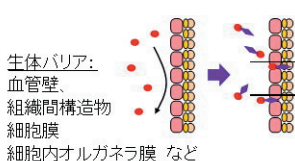
(1) くすりの徐放化(徐々に放出)



(2) くすりの安定化・水可溶化

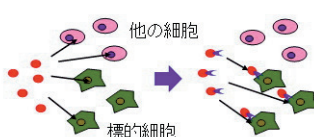


(3) くすりの生体バリアの通過促進



材料と組み合わせるとくすりの吸収性を高める

(4) くすりの標的細胞へのターゲティング(標的指向化)



くすりを材料と組み合わせると作用部位にのみ運ぶ



どういった食べ物(栄養)を細胞に与えるのですか？



例えば、血管を作る細胞を元気づける食べ物(栄養)として、塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)というタンパク質(これは現在くすりとして市販されている)が知られています。そこで、この栄養を体の中で細胞にうまく届けることができれば、細胞が元気になり血管を作ってくれることが期待されます。

血管が詰まるあるいはつぶれることで血液が行かなくなり、皮膚が腐ってしまう病気があります。例えば、足でこのような病気が起こると、初めは血流量を高める薬が用いられますが、病状がひどくなり、血管がなくなってしまうと足の指や足全体が腐ります。

このようになると、もう治療法がなく、指や足を切断することになります。もし血管を人為的に再生させることができれば、患者さんは指や足を失うこともなくなるでしょう。

PART 3



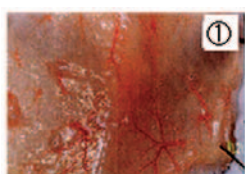
では、血管を作る細胞の栄養を細胞に届けるための材料にはどのようなものがあるのですか？



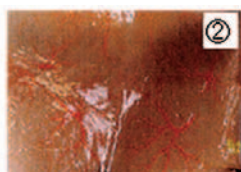
材料として、体の中の細胞の天然の家の素材であるコラーゲンというタンパク質を用います。コラーゲン自身は水に溶けず、取り扱いにくいいため、細胞になじむ性質を残したまま、水に溶けるように安全に手を加えました。

得られた材料はゼラチンと呼ばれ、プリンやグミキャンディなどに食用として広く用いられています。この水溶性のゼラチンに安全な処理を行い、水に不溶なハイドロゲル(水を含むコンニャク様の材料)を作ります。このハイドロゲルの中に細胞の栄養であるbFGFを入れると、bFGFはハイドロゲル内に保持されます。体に安全な材料であるハイドロゲル内では、bFGFの活性は安定化しています。bFGFの入ったハイドロゲルを体の中に入れると、時間とともに酵素によってハイドロゲルが分解し水可溶化されます。その結果、ハイドロゲル内に保持されているbFGFが徐々にハイドロゲルから放出されます。

このハイドロゲルを用いることでbFGFの放出スピードと放出量を自由にコントロールすることができるようになりました。

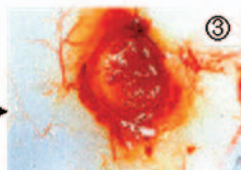
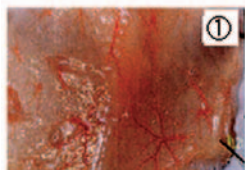


bFGF水溶液



bFGFは、体の中で広がってすぐになくなってしまいます。細胞にbFGF(食べ物)がうまく届かない。

bFGF含有ハイドロゲル (bFGFを徐放する)



bFGFは、ハイドロゲル内に保持、安定化されている。bFGFが体の中で徐々に放出され、細胞にうまく届けられる。



bFGF含有ハイドロゲル



おけいっばいの握り寿司みたいなもの…
一つ一つ順番に食べられる。

bFGFの徐放化

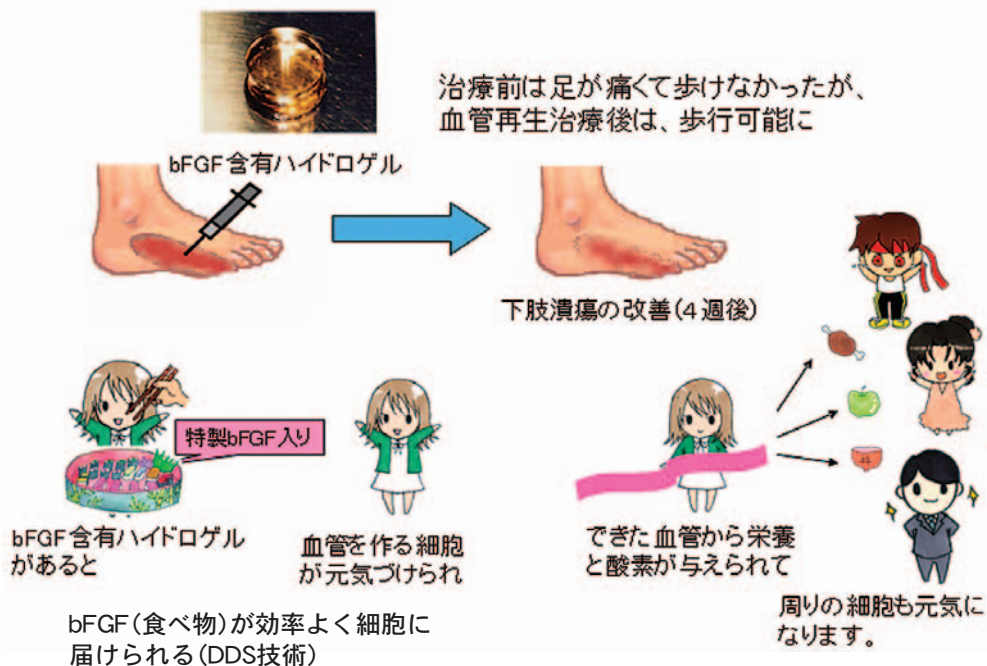
物質を「徐々に」「放出」することを「徐放」といいます。この徐放化により、血管を作る細胞に適切な期間にわたり適切な量の細胞の食べ物であるbFGFを与え続けることができるようになりました。私たちは、足の血管がつまり皮膚が腐っていく病気の動物モデルを作り、この病気モデルを用いてbFGFを徐放できるハイドロゲルの血管を作る効果を調べました。

bFGFを徐放できるハイドロゲル粒子を悪い足の筋肉に注射することで、足の筋肉内に新しく血管ができ、腐った皮膚が治ることがわかりました。筋肉内に注射されたbFGFを含むハイドロゲル粒子は、筋肉内で酵素により分解され、それとともにbFGFが徐放されます。このbFGFによって血管を作る細胞が元気づけられ、筋肉内に血管ができます。できた血管から栄養と酸素が与えられることで、その周辺部位の細胞はますます元気になります。加えて、血管を通して傷を治す能力のある細胞が運ばれてきます。このような一連の流れによって局所の自然治癒力が高められ、足が治ったと考えられます。

bFGFの水溶液を注射した場合には全く治療効果は見られませんでした。これは、細胞の食べ物であるbFGFがうまく細胞に届けられなかったことが原因です。

この治療法は、これまでは足の切断をよぎなくされた患者さん達に大きな福音をもたらしています。すでに、36例の患者さん達に対して、bFGFを徐放化できるハイドロゲルを利用した再生治療が行われ、32例で有効な治療効果が確認されています。

bFGF含有ハイドロゲルによる血管再生誘導治療

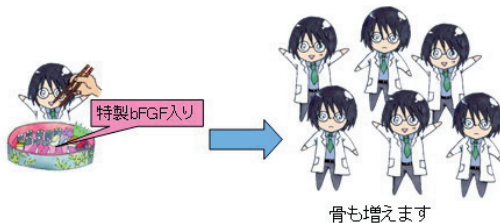
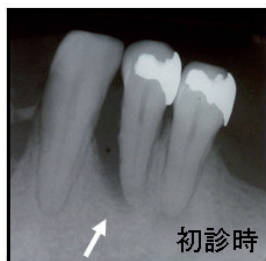


PART 3

bFGF含有ハイドロゲルを利用した歯槽骨(歯を支えている骨)の再生誘導治療

このbFGFは、骨、軟骨、神経、歯周組織などを作る細胞を元気づける栄養タンパク質であることがわかっており、bFGFを徐放するハイドロゲルを再生が必要な部位に注射で与えることによって、その部位で細胞を元気づけ、それぞれの生体組織を再生修復させることが可能となっています。

現在、256例の患者さん達が細胞を移植することなく、自分自身の体の中にある細胞を元気づける再生治療で治っています。



細胞に効率よく食べ物を届けることで骨を作る細胞が元気に



自分の体の中にある細胞を元気づける以外にも再生治療のやり方はありますか？



再生治療として、体の外で元気がした細胞を体に戻す(移植)することも行われています。しかしながら、この細胞を移植する場合にも工夫が必要です。体の中では、細胞は血液によって必要な栄養と酸素を得ています。病気の場合には、血管もなくなっている場合が多く、細胞を体の中に入れるだけでは、栄養や酸素を満足に受け取ることができず、体の外で元気があった細胞でも移植後は体の中で弱ってしまいます。これでは細胞がうまく働かず、生体組織の再生修復は必ずしも期待できません。そこで、何らかの方法で血管を作り、体の中に移植された細胞を元気にすることが必要となります。

次に、どのような細胞を使うのがよいかを考えることが大切です。現在、様々な細胞が利用可能となっています。しかし、性質が完全にはわかっていない、研究中である、あるいはガン化の危険性のあるような細胞は治療には向きません。そこで、細胞の元気度と臨床上の取り扱いやすさなどを考えると、治療に使う細胞は患者さん自身から採れるものが最も現実的です。

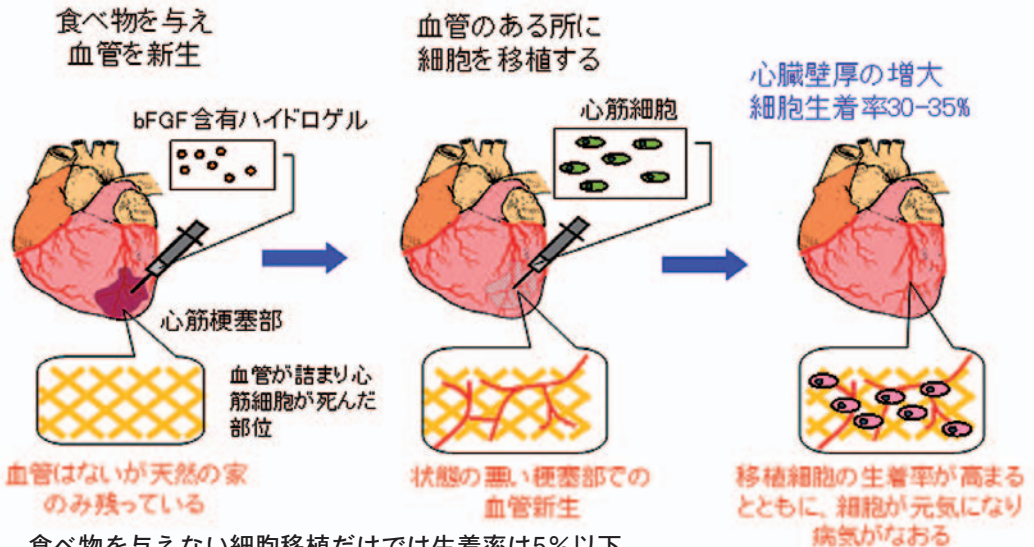
どのような臓器で行われているのですか？



心臓で実施例があります。心臓は筋肉細胞からなり、全身に血液を送り出すポンプの役割をしています。そのため、心臓の筋肉細胞を活発に動かすためには、細胞への栄養と酸素の供給が不可欠です。

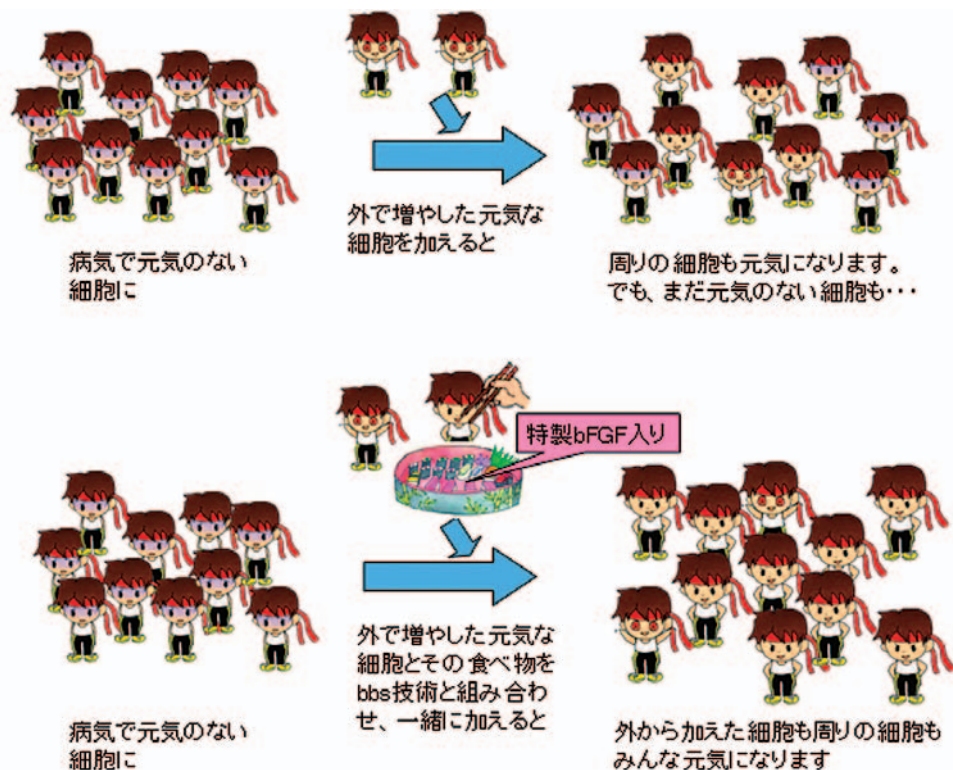
もしこの心臓に血液を供給している血管の流れが悪くなったり、詰まってしまったりすると、筋肉細胞は動きが悪くなったり、あるいは死んでしまったりします。これが原因となり心臓の筋肉の一部が死に、その結果心臓の動きが悪くなったり、心臓の壁が薄くなったりしてしまい、心筋梗塞や拡張型心筋症などの病気になります。今まではこれらの病気が重くなると治療としては心臓移植しかありませんでした。

そこで、新しい治療法として、細胞移植が試みられています。心臓の筋肉細胞になる能力をもつ細胞を病気の部位に移植する治療法です。このような細胞移植治療は、いろいろな組織に対して行われています。例えば、非常に元気のよい細胞を体の外で増して、それを移植することによって血管、骨、軟骨などの再生治療が進められています。移植部位や病状によっては、移植治療がうまくいき、患者さん達に福音をもたらしている場合もありますが、期待されたほどの効果が得られていないことも多いのです。これは、移植された細胞に対して栄養と酸素を供給するはずの血管がなく、細胞が弱りほとんどが死んでしまうからです。



食べ物を与えない細胞移植だけでは生着率は5%以下
細胞移植の部位の状態が悪いことが原因
いかに元気な細胞でも環境が整っていなければ弱り、
死んでしまう。あるいは、移植細胞が移植部位にとどまらず、
流れ去ってしまう。

PART 3



これを解決するために、悪くなった部位の細胞移植と同時に、細胞の栄養であるbFGFを含むハイドロゲルを心臓表面に貼り付け、細胞を元気にする工夫を加えました。その結果、細胞の働きがよくなり、心筋梗塞の治療効果が高まりました。

この研究結果をもとに、細胞移植とbFGFハイドロゲルとの組み合わせ治療を重い心臓病の患者さんに行いました。その結果、患者さんの心臓機能の回復が見られ、栄養を与えるためのハイドロゲルが細胞移植治療に有効であることがわかりました。

このようなハイドロゲルの利用は、他の病気に対して現在行われている他の細胞移植治療の効果を高めるために有効で現実的な方法となると考えられます。

家を与えて細胞を元気にする方法 足場(家)をどのように作り与えるのか？



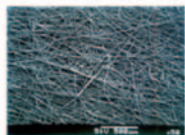
栄養だけではなく、細胞の家も重要だと伺いましたが。



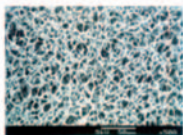
その通りです。細胞が落ちついて休むことができ、活力をつけるための細胞の好きな家が必要です。細胞が元気な時には自分自身がタンパク質や多糖を作り出して、自分の好きな家を作ります。しかしながら、病気の場合には細胞は家作りができるほど元気ではありません。そこで細胞に仮の住み家を与え、元気を取り戻してもらうことが必要となります。すなわち、細胞がゆっくりと休み元気を回復できる家が必要です。この家も細胞になじむ素材で作ることが大切です。この家のことを足場ということがあります。

例えば、体の中での細胞の天然の家の素材であるコラーゲンから生体吸収性の3次元スポンジを作り、火傷で失われた皮膚のところに置きます。そうすると、その周辺にいる元気な細胞がスポンジ内に移動して住みつき、その場で成長し失われた皮膚組織を再生修復していきます。このような細胞がなじむスポンジ(細胞の家)のみを与える再生治療は、骨、軟骨、神経、歯茎、歯周辺骨などの組織に行列、再生修復が可能であることがわかっています。

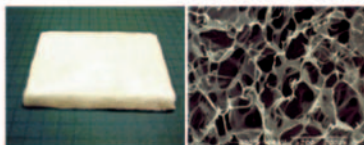
これまでに研究開発された足場(細胞の家)



ポリグリコール酸不織布
(フェルト)



乳酸-カプロラクトン
共重合体スポンジ



コラーゲンスポンジ



細胞の元気が出る細胞に合った家があります。
再生したい部位によって家を工夫することが大切です。



家に対する「モノづくり」の工夫にはどのようなものがあるのですか？



1つの例を示しましょう。

PART 4



コラーゲンスポンジに対する力学的工夫も細胞の働きを高めるには大切です。ある2つの細胞の相互作用で毛が生えてくることが知られています。そこで、その2つの細胞をコラーゲンスポンジに入れてネズミの背中に埋めましたが、毛は生えてきません。なぜなら、スポンジが柔らかく体の中で潰れてしまい、細胞が相互作用するスペース(空間)がなくなったからです。そこで、繊維をスポンジ内に入れることでその力学強度を高めました。力学強度を高めたスポンジに2つの細胞を入れて、同様にマウスの背中に埋めたところ毛が生えてきました。このように繊維を組み合わせるといった簡単な材料的工夫によって細胞の働きが大きく変化することもわかりました。

この例は、家の構造が細胞の働きに対して重要な役割を果たすことを示しています。

食べ物と家の両方があった方がいいですね？

そうですね。家と食べ物を細胞に同時に与えることにより、細胞はより元気になり、生体組織は再生修復されます。これまでにこの方法による組織再生についての研究と治療例が多く報告されています。

このように、細胞の家、細胞の栄養(くすり)、栄養を届けるDDS材料をうまく利用することで、体の中の細胞を元気づけ、自然治癒力を高めることで再生治療ができるようになってきています。用いている材料は全て人工的に作ることができるものです。細胞を元気づけて、病気を治す再生治療の実現には、「モノづくり」が極めて重要であることがわかります。

再生医療にはいろいろな研究領域がある それは、治療とそれを科学的に支える研究である



再生医療の実現には、大学の学術研究だけでなく、企業による商品化が不可欠だと思います。再生医療の企業化にはどのようなものがあるのでしょうか？

再生医療の企業化には、大きく3つの方向があると思います。

1つ目は、これまでも述べてきた材料を活用した再生(誘導)治療です。この場合、材料を単独で、あるいは移植細胞とともに体の中で用いるためには、厚生労働省の許認可が必要であり、その商品化にお金と時間がかかります。

2つ目は、治療を科学的に支えている細胞の基礎生物医学研究です。細胞の研究には、いろいろな材料が必要となります。研究推進のための研究用ツールの商品化です。前述のように、この細胞研究を一般には再生医学と呼んでいます。医療と医学とは大きく違っています。前者は患者さんを治すことであり、後者は病気の仕組みとその治療効果の解明のための基礎研究です。両者をしっかりと区別することが大切です。

3つ目は、細胞を元気づける薬の開発研究(創薬研究)です。細胞研究と創薬研究の2つは、細胞が死んだり、障害をうけたりすることがなければどんな材料でも利用が可能であり、加えて、厚生労働省の許認可を必要とせず、商品化への時間とお金は治療に比べて短くて少なく、企業化へのハードルは低いと考えられます。



細胞研究とはどのようにして行われているのでしょうか？



細胞を人工栄養液(細胞の成長、維持に必要なタンパク質などの栄養素を含んだ水溶液)に分散させた後、プラスチック製のお皿(シャーレ=培養皿)に入れ、37°Cで5%CO₂の条件の培養器(インキュベータ)内に静置しておきます。すると、細胞はプラスチック表面に付着し、その上で成長していきます。現在の細胞研究では、こうして成長した細胞の形や働きを見ていくことで、細胞の状態・機能・成長のしくみなどを調べます。

PART 5



ところが、人工栄養液は、細胞が体の中で食べているタンパク質や血液ではなく、また、細胞の家としては、体の中とは全く異なる素材からなるプラスチック材料を用いて作られています。このように現在の細胞研究は極めて非生理学的な環境内で行われています。これでは体の中の細胞の状態を調べ、その機能を正しく研究することは必ずしも容易ではありません。

そこで、体の中に近い性質をもつ材料で、細胞の家を作ることができれば、細胞研究はもっと進み、体の中での細胞の働きがさらによくわかるようになります。新しいことがわかれば、その得られた研究成果をもとに新しい治療法を開発することも期待できます。

体の中に近い環境とはどのようなことなのですか？



1つの例を示しましょう。柔らかさの異なる材料の上で、いろいろな種類の細胞に成長できる能力をもつ細胞（一般には、幹細胞と呼ばれている）を培養します。すると、ある柔らかさの材料上で細胞が最も脂肪細胞になりやすいことがわかりました。もっとも効率よく脂肪細胞になった材料の柔らかさを調べてみると、それは私たちの脂肪組織と同じ柔らかさをもっていました。

こんなかわいい子でも 相撲部屋に入門したら 立派な相撲取りに



前駆細胞



脂肪細胞

こんなかわいい子でも

ジムで鍛えたら

筋肉隆々スポーツマンに



前駆細胞



筋肉細胞

毎日の生活環境によっていろいろな役割(能力)をもつ大人に成長

PART 5



このように、細胞は成長する材料の柔らかさによって、その運命が影響されることがわかりました。例えば、筋肉組織と同じ柔らかさの材料上で培養すれば、細胞は筋肉細胞になりやすくなります。

水濡れ性の異なる、あるいは正電荷、負電荷をもつ材料、加えて表面に凸凹があるような材料を用いて幹細胞を培養すると、それらの材料の性質によって細胞の成長状態が修飾されたり、異なる生物機能をもつ細胞に変化したりすることもわかっています。

また、繊維径の異なる糸からなる不織布(フェルト)を用いて細胞を培養すると、繊維径や繊維の密度、繊維材料により細胞の状態が変化します。このように、現在、材料の表面状態や物性を変えることによって、細胞の成長と運命を修飾したり、制御したりすることができるようになってきました。

このように材料の種類や性質や構造を変えて工夫して用いることで、より体の中に近い環境を細胞に与えることができます。これらの材料に対する工夫は、すべて「モノづくり」技術によって可能となり、細胞の家づくりには「モノづくり」技術がkeyとなることがわかります。

どんな材料を使うかがポイントなのですね？



材料と細胞との相互作用が明らかになれば、次のステップとして、その研究成果の企業化が必要となります。細胞研究を進歩させるために、体内環境に近い細胞培養材料の商品化が必要です。前述のように、現在の細胞研究はプラスチック製の培養皿を用いて進められています。このような状況から細胞研究に適したように工夫された材料の研究開発と商品化が期待されています。このような細胞研究にももっと積極的に「モノづくり」技術を生かして欲しいと考えています。

創薬研究では、成長して、ある特定の機能をもった細胞を利用して、くすりの作用のみならず、その毒性や代謝などを調べるのが大切となります。上述したような性質や構造を工夫した材料を用いて望みの細胞を作ることができるようになれば、くすりの研究開発はより進むでしょう。

細胞がうまく調製できるようになれば、次には、細胞の状態を調べるのが大切になります。細胞にくすり作用した時の細胞の変化を調べる(くすりスクリーニング)ための技術や装置の開発が必要となります。例えば、細胞の状態変化を細胞が作る物質の種類と量によって調べる方法があります。それには、種類の異なる細胞を同時に、

PART 5



また、細胞が作る微量な物質変化を検出できる新しい技術の開発が必要です。細胞の食べ物(栄養)である薬の開発が進み、よりよい細胞の食べ物が入手できれば、次には、それをDDS化して、より効くようにします。そして栄養を体を与えることで、細胞を効率よく元気にして、自然治癒力を介した再生治療はより進むことは確実です。このDDS化された食べ物は、細胞移植治療に対しても利用することができます。つまり、細胞移植治療の際、細胞を元気づける栄養と細胞とを組み合わせることで、元気な細胞により移植治療効果が高まることが期待できます。



その他に細胞の研究で重要なことは何ですか？

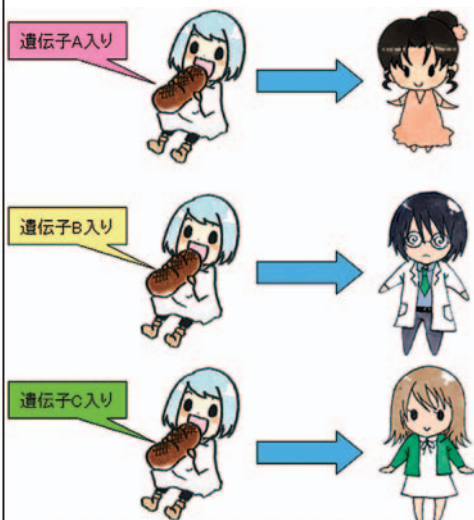


前述したように、細胞が付着して成長する材料と栄養が細胞の研究には大切です。これに加えて、遺伝子を用いて細胞の性質を人工的に変える技術も細胞の研究には有効です。細胞に障害を与えず、細胞内に遺伝子を取り込ませ細胞の性質を人工的に変化させる材料の開発研究が進められています。

細胞には、タンパク質を食べる口と糖を食べる口があります。この口から遺伝子を細胞内に入れることができます。細胞の機能を人為的に変えることができます。

例えば、遺伝子を糖と組み合わせることで、細胞に取り込まれやすい遺伝子の小さな粒を作ることができます。この粒を細胞に与えると、細胞は粒を口から取り込み、細胞内で遺伝子が働きます。この技術によって細胞機能を変えたり、高めたり、細胞の運命を変えたりすることができるようになってきました。もちろん、この場合には遺伝子が口から取りこまれるため、細胞は死ぬことはありません。

この技術は、細胞機能の解明やその制御を可能とすることから、細胞研究や創薬研究に大きな役割を果たします。機能が高められた細胞を移植することにより、細胞移植の治療効果を高めることも期待されます。



同じ細胞でも違う食べ物をとらせると、いろいろな役割(能力)をもつようになる。

再生治療はいろいろな治療を可能にしていく



こういった研究が治療に繋がるのですかね？

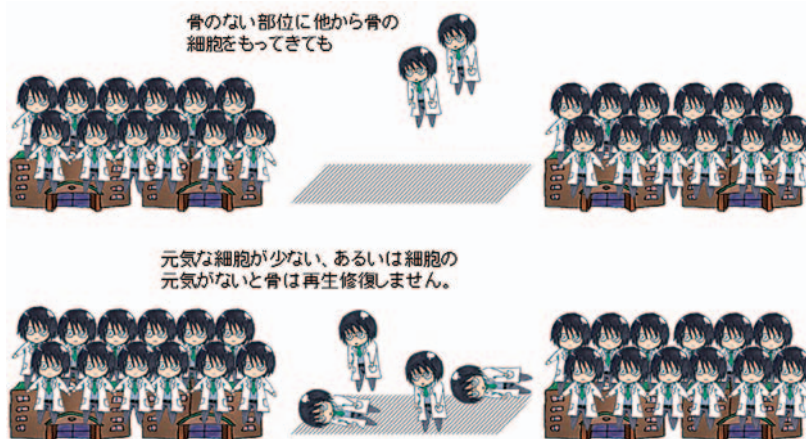


その通りです。細胞研究と創薬研究の成果をもとにして、新しい再生治療が進められています。この再生治療には3つの目的があります。

1つ目は新しい治療法の確立です。これは患者さんが最も期待しているものです。

2つ目に、治療法の適用拡大です。高齢者や合併症をもっている患者さんでは、自然治癒力がおとろえているために、通常の治療がうけられないことがあります。このような時、細胞を元気にする工夫を体に施し、自然治癒力を高め治療がうけられるようにします。

例えば、病気や事故によって、頭の骨がなくなってしまった場合、通常は、同じ患者さんの異なる部位から骨片と骨髄細胞を採り、それを骨のない部位に移植します。ところが高齢者や合併症患者さんではよい骨治癒が得られません。この原因として、そのような患者さんでは元気な細胞が少ない、あるいは細胞の元気がないことなどが考えられています。



例えば、老齢動物に骨欠損を実験的に作ります。この同じ動物の別の部位にある骨から骨髄細胞と骨片を採取し、骨欠損部位に入れました。ところが、動物が老齢なので細胞の元気がなく骨再生修復は起こりませんでした。ところが、このような自然治癒力の衰えた動物においても、細胞とともに細胞の栄養や家を組み合わせることで、骨再生修復が認められるようになります。

PART 6



3つ目の再生治療の目的は、病気の悪化進行を抑えることです。ほとんどの病気は急に悪くなることはきわめてまれであり、時間とともに徐々に悪くなっていくことが多いものです。病気の初期であれば、細胞を元気にすることで、患者さん自身もつ自然治癒力により病気の進行を抑えることも可能となります。

現在、肝硬変、慢性腎炎、肺線維症、拡張型心筋症などの難治性の慢性疾患に対してはよい治療法がありません。これらの病気では、組織や臓器の一部が病気により潰れ、体の中に空洞ができます。体の中の空洞は感染の可能性が高く、応急処置として体は細胞の作る過剰なコラーゲン線維によってその空洞を埋めてしまいます。このコラーゲン線維の埋まった部分は硬いため、この部分の臓器機能は失われていきます。このようになってしまえば、いくら周辺組織が再生能力をもっている、この過剰な量の線維によって埋められた硬い部分が邪魔をして臓器機能の再生修復ができません。

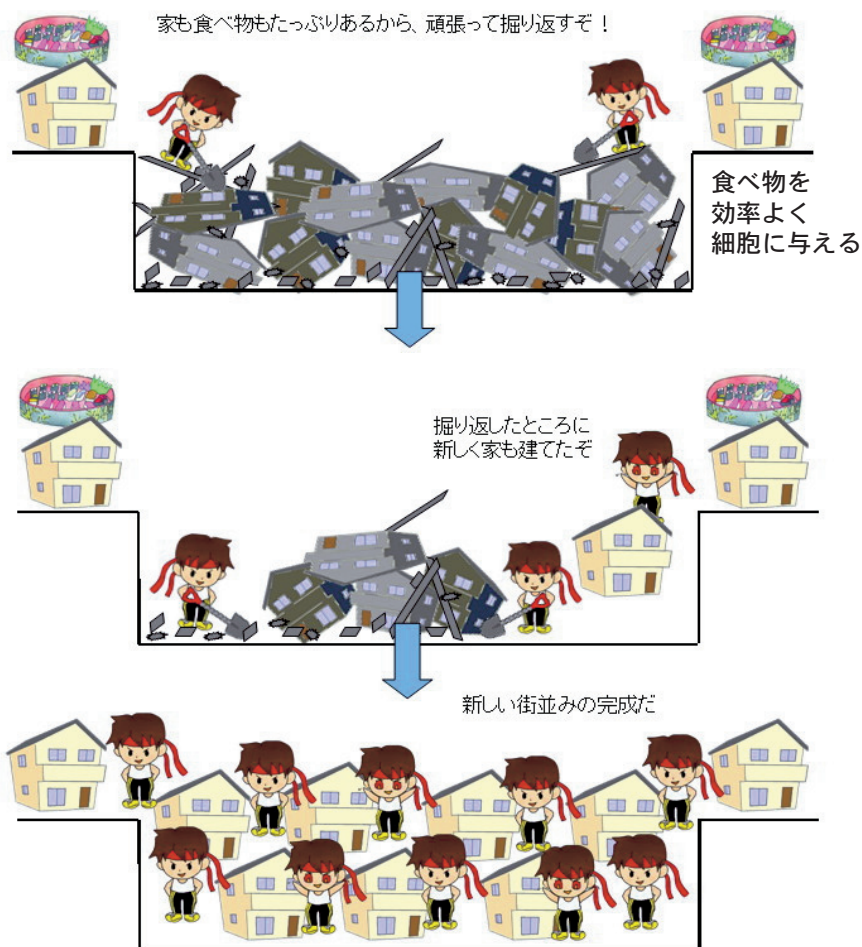


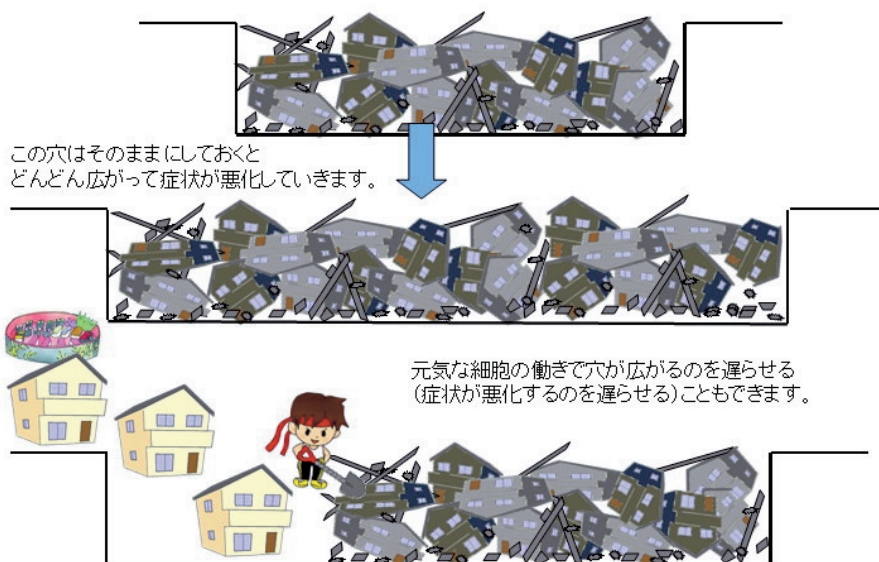
PART 6



そこで、もしこのような病気の初期にコラーゲン線維を分解するとともに、病的部位の周辺にいる細胞を元気づけることができれば、体のもつ自然治癒力により病気の部位がコラーゲン線維によって埋められるのを防ぎ、病気の悪化進行を抑制することができると考えられています。このアイデアが正しいかどうかを、動物実験で証明することにしました。

まず、コラーゲン線維による難治性慢性疾患動物モデルを作ります。この疾患動物に対して病気の周辺部位にある細胞に食べ物(栄養)をうまく与え、周辺組織の細胞を元気にするとともに、かつ過剰な線維組織を取り除く処理を行いました。その結果、期待通り、病気の悪化進行が抑制されたり、治療効果が見られたりすることがわかりました。





このように、食べ物や家をよいタイミングで与えることで、細胞は元気になり、体のもつ自然治癒力を高めることができます。その結果、新しい治療、治療法の適用拡大および病気の悪化進行抑制が可能となります。これが、現在の企業でできる「モノづくり」技術を活用した再生治療の基本アイデアです。

この再生治療は、悪い部分を外科的に切り取ったり、内科的な薬を投与で痛みを軽減したり、悪い細菌を殺したりするような対処治療に比べると、体に優しい理想的な治療であることは疑いありません。

このような治療が可能になってきたのは、細胞研究と材料研究との両方の進歩が大きく貢献していることを忘れてはいけません。

「モノづくり」技術の進歩が、細胞研究をより発展させ、その研究成果を活用した次世代再生医療の展開に大きく関係していることをしっかりと確認していただきたいと思います。



「再生医療」について少しは理解ができましたか？



再生医療には、大きく分けて「再生治療」とその治療を支える「細胞研究」、「創薬研究」の2つがあるんですね。研究と事業化、商品化の両方に対して「モノづくり」技術がきわめて重要であることがわかりました。



細胞を元気づけるための家や食べ物を作ったり、細胞を扱う装置や道具を作ったりすることが、とても大事なんだということがわかりました。

田畑先生、ありがとうございました。

田畑 泰彦 プロフィール

■ 所属

京都大学 再生医科学研究所 生体材料学分野 教授

■ 最終学歴・学位

京都大学大学院工学研究科博士課程修了

工学博士・医学博士・薬学博士

■ 専門分野

生体材料、生体吸収性高分子、生体組織工学(Tissue Engineering)、DDS、幹細胞工学

■ 所属学会

日本再生医療学会、日本炎症・再生医学会、日本バイオマテリアル学会、日本DDS学会理事

モノづくり中小企業活性化研究会

■ 監修

田畑 泰彦

■ イラスト

京都女子大学 アミューズメントメディア総合研究会

■ 編集

京都リサーチパーク株式会社 開発企画部



—よくわかる再生医療と必要なモノづくり—
再生治療と細胞研究を支えるモノづくりガイドブック

編集・発行/モノづくり中小企業活性化研究会
2011年2月発行

本誌の記事・写真・画像・ロゴマークの無断転載を禁じます。
Copyright(c) 2011 Monodukuri Chusyoukigyou Kasseika Kenkyukai All Right Reserved.