

## フォーラム富山「創薬」

### 「再生医学の現状と将来」

富山大学医学薬学研究部 再生医学講座 二階堂敏雄

【はじめに】医療機器産業の世界市場規模は約 16 兆円だが、そのうち米国が 41%、欧州が 25%、日本が 15% 程度のシェアを占めている。国内の医療機器市場は 2 兆 286 億円規模だが、貿易収支は 5,000 億円程度の赤字になっており、赤字幅は年々拡大し続けている。特に治療関連機器は 7 割が輸入に頼っており、輸入元は米国が 8 割を占める。また、輸出入収支を輸入と輸出額の合計で割った国際競争力指数は、ここ 10 年間マイナスが続いている。同じペースメーカーを日本で購入すると 150 万円ほどになるが、アメリカでは 90 万円程度、ドイツでは 40 万円程度で購入できる。こうした内外価格差は、輸入品の多い医療機器に多く、市場を欧米企業にコントロールされていることから発生している。このように再生医療を含む医療機器産業の分野は欧米に比べて甚だ遅れている。そこで厚生労働省は、国内の医療機器産業を活性化し、国際競争力を高めるための「医療機器産業ビジョン」を策定した。平成 15 年度からの 5 年間の集中期間と位置づけ、再生医療やバイオイメージング機器、心血管系医療機器など、今後ニーズが拡大する医療機器について重点的に支援していくことを決めた。

このように日本では再生医療を含む医療機器産業は甚だ立ち遅れているが、最近再生医療に新たな動きが出てきている。再生医療は、臓器の機能細胞を移植源とし、それを適所に生着させることで機能補助・補完するという方法であり、通常の臓器移植に比しドナーおよびレシピエントの精神的・肉体的な負担を軽減し、加えて移植源の確保が比較的容易になることが期待できる。細胞移植療法には 3 つの重要な要素がある。1) 細胞

源；移植するための細胞、2) 液性因子；細胞の増殖や分化を制御する増殖因子やサイトカインなど、3) スカッフールド（足場）；細胞の適切な増殖や分化に必要な微小環境を構成する細胞外マトリクスや人工足場など、である。特に 1) の細胞源に関しては、ヒト胚性幹細胞（ES 細胞）の樹立、およびここ数年における幹細胞研究の飛躍的な進展が細胞移植療法に大きく貢献すると期待される。幹細胞とは、臓器細胞の欠損・傷害時の再生に大きく寄与するとされている細胞で、複数種の細胞に分化する能力を維持しつつ、自己複製できる細胞であり、この細胞を細胞源とすることで、成熟細胞移植に比べ少量で効率よい臓器再生が期待できる。1999 年には神経幹細胞が、2001 年には造血幹細胞が、胚葉を越えた分化能を持つことが示唆され、移植細胞源として期待されるようになった。しかし、ES 細胞を含めたこれらの候補には、使用における倫理的問題の解決、移植時の免疫反応の回避、ドナー細胞の確保など、様々な問題が提起されている。

【羊膜細胞の多能性】演者らは、これらの問題を解決する細胞として羊膜細胞に着目している。演者らのこれまでの研究結果から、1) 培養ヒト羊膜上皮細胞（hAEC）は糖尿病マウスに移植することでインスリン産生細胞に分化し、血糖値を低下させることが明らかになった<sup>1)</sup>。羊膜間葉系細胞（hAMC）をマウスに移植するといずれの細胞も肝細胞に分化することが明らかになった<sup>2)</sup>。3) また心筋梗塞組織にヒト羊膜間葉系細胞を移植することによって、心筋様細胞に分化することが明らかになった<sup>3)</sup>。4) またヒト羊膜間葉系細胞が軟骨細胞に分化する可能性を明らかになった。こ

これらの結果は、羊膜細胞が膵・肝への分化誘導に加え、羊膜細胞が心筋組織などさまざまな組織への分化能を持つ細胞群を含むことを示す(図1)。現在、羊膜細胞を再生医療材料として利用した治療の可能性を検討している。

**【羊膜細胞を使った人工気管開発の試み】**気管切開による狭窄や外傷、悪性腫瘍などにより気管管状切除が必要となる場合があるが、切除断端の端々吻合は通常6cmが限界とされ、長い欠損を補うには人工気管の使用が不可欠となる。しかし、人工気管には狭窄、感染、虚血、逸脱などの多くの問題がある。演者らは、単離羊膜上皮細胞を多孔質人工チューブ内腔に培養し、ハイブリッド人工気管を構築することで、同種移植(allograft)が可能でかつ、狭窄、感染、そしてより生体親和性の高い優れた特性を持つ新たな人工気管を作製することを試みている(図2)。

**【羊膜細胞シートの作製】**細胞移植療法では、移植される細胞が生着する場所を制御することは非常に困難である。重合体の上にコンフルエントまで培養(1~2週間培養)し、4で処理すると3時間で細胞シートが培養ディッシュから剥離した。得られた細胞シートを別のディッシュで培養すると、再び生着・増殖することから、細胞移植治療に利用可能な

生きた細胞シートを構築することができた<sup>4)</sup>。

**【医療材料としての乾燥羊膜の利用】**演者らは羊膜を乾燥させ、常時使用可能で、ハンドリングの良い再生医療材料として乾燥羊膜を開発した。同種間の臓器移植が認められている現在においても、種々の問題から人工硬膜、心臓弁や広範な表皮喪失に対する被覆剤として利用されている材料は未だに人畜共通感染症の危険性のある異種生体材料である。乾燥羊膜の抗炎症作用、感染抑制作用、上皮化促進作用など創傷治癒を促進する性質、人工臓器として組織や細胞との親和性に優れている可能性を検討し、細胞活性能をもつ創傷被覆剤、再生医療のスcaffolds、人工臓器の作成を試みている(図3)。

#### **【終わりに】**

これらの研究結果は、羊膜細胞が膵・肝への分化誘導に加え、羊膜細胞が心筋組織などさまざまな組織への分化能を持つ細胞群を含むことを示唆している。また羊膜細胞は、scaffoldsと組み合わせることによってハイブリッド人工臓器の作成が可能であり、更に乾燥羊膜は細胞活性能をもつ創傷被覆剤として使用可能である。このように羊膜は再生医療材料として最適な材料であるので、今後広範な分野での利用が期待される。

1. Wei JP, Zhang TS, Kawa S, Aizawa T, Ota M, Akaike T, Kato K, Konishi I, Nikaido T. 2003. Human amnion-isolated cells normalize blood glucose in streptozotocin-induced diabetic mice. *Cell Transplant*. 12: 545-52.
2. Takashima S, Ise H, Zhao P, Akaike T, Nikaido T. 2004. Human amniotic epithelial cells possess hepatocyte-like characteristics and functions. *Cell Struct Funct* 29: 73-84
3. Zhao P, Ise H, Hongo M, Ota M, Konishi I, Nikaido T. 2005. Human amniotic mesenchymal cells have part of the characteristics of cardiomyocytes *Transplantation* 79: 528-535.
4. Zhang H, Iwama M, Akaike T, Urry DW, Pattanaik A, Parker TM, Konishi I, Nikaido T. 2006: Human amniotic cell sheet harvest utilizing a novel temperature-responsive culture surface coated with protein-based polymer. *Tissue Engineering* 12: 391-401.

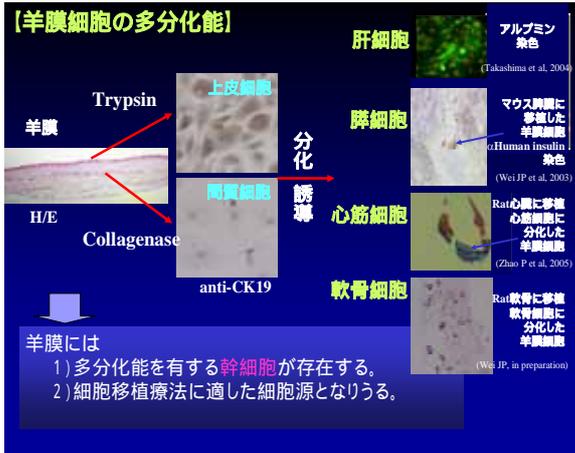
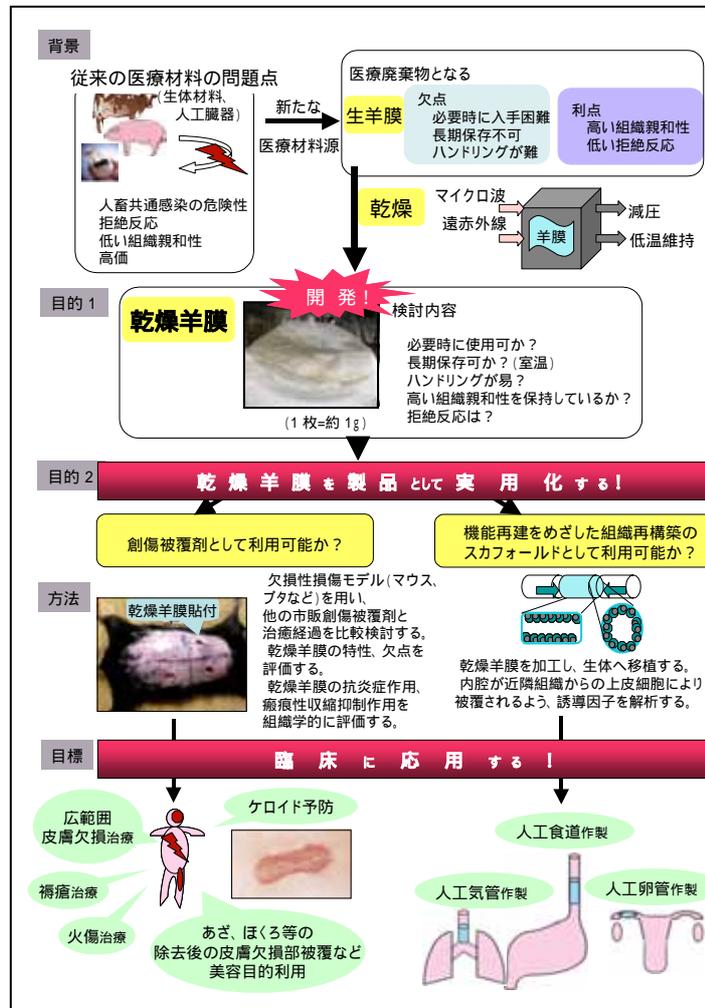


図1 羊膜細胞の多分化可能



図2 ハイブリッド人工器官

図3 乾燥羊膜の臨床への応用



## 略 歴 書

<p>現職 氏名 生年月日</p> <p>最終学歴</p>	<p>富山大学医学薬学研究部再生医学・教授 二階堂敏雄 昭和 28 年 5 月 27 日 Tel: 076-434-7210 Fax: 076-434-5011 E-mail: tnikaïdo@med.u-toyama.ac.jp 1984 年 3 月大阪大学大学院医学研究科博士課程修了 医学博士</p>	
<p>職歴</p>	<p>1984 年 4 月京都大学医学部医科学講座(日本学術振興会奨励研究員) 1985 年 4 月愛知がんセンター研究所研究員 1986 年 11 月米国ハーバード大学医学部生化学・分子薬理学教室 1989 年 10 月米国ウイスター研究所(助教授) 1993 年 10 月信州大学講師(医学部付属病院) 2000 年 4 月信州大学助教授(医学部医学研究科) 2004 年 4 月信州大学教授(医学部保健学科) 2005 年 4 月富山医科薬科大学教授(医学部再生医学) 2005 年 10 月富山大学教授(医学部再生医学) 統合により大学名称変更、現在に至る</p>	
<p>業績 (10 編)</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Obata, M. et al. 1981. Structure of a rearranged g 1 chain gene and its implication to immunoglobulin class switch mechanism. <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA</i> 78: 2437-2441.</li> <li>2. Nikaido, T. et al. 1981. Switch region of the immunoglobulin C m gene is composed of simple tandem repetitive sequences. <i>Nature</i> 292: 845-848.</li> <li>3. Takahashi, N. et al. 1982. Structure of human immunoglobulin gamma genes: Implications for evolution of a gene family. <i>Cell</i> 29: 671-679.</li> <li>4. Nikaido, T. et al. 1984. Molecular cloning of cDNA encoding human interleukin-2 receptor. <i>Nature</i> 311: 631-635.</li> <li>5. Yoshida, M. et al. 1992. Quercetin arrests human leukemic T cells in late G1 phase of the cell cycle. <i>Cancer Res.</i> 52: 6676-6681.</li> <li>6. Kawa, S. et al. 1996. Inhibitory effect of 22-oxa-1, 25-dihydroxyvitamin D3 on the proliferation of pancreatic cancer cell lines. <i>Gastroenterology</i> 110: 1605-1613.</li> <li>7. Horiuchi, A. et al. 1999. Possible role of Calponin h1 as a tumor suppressor in human uterine leiomyosarcoma. <i>J. Natl. Cancer I.</i> 91:790-796.</li> <li>8. Homano H. et al. 2001. Pancreatitis associated with elevated levels of IgG4 in serum. <i>New Engl J Med</i> 344:732-738.</li> <li>9. Ise H. et al. 2004. Effective hepatocyte transplantation using rat hepatocytes with low asialoglycoprotein receptor expression. <i>Am J Pathol.</i> 165:501-510</li> <li>10. Zhao P, et al. 2005. Human amniotic mesenchymal cells have part of the characteristics of cardiomyocytes. <i>Transplantaion</i> 79: 528-535.</li> </ol>	
<p>特許</p>	<p>特開 2001-037476: 「DC パルスによるエレクトロポレーションを用いた、導入効率を大幅に向上できる薬剤導入法を提供する装置」 特開 2002-069075: 「生理活性物質 NK34896B, 及びその製造法」 特開 2002-068980: 「生理活性物質 NK34896 類縁体の用途」 特願 2001-372878: 「ヒト羊膜由来細胞含有医薬組成物」 特願 2002-262265: 「心疾患治療のためのヒト羊膜由来細胞含有医薬組成物」 国際出願 JP02/12761: 「ヒト羊膜由来細胞含有医薬組成物」 特願 2003-366452: 「生体材料」 特願 2005-245964: 「乾燥羊膜及び羊膜の乾燥処理方法」</p>	
<p>受賞</p>	<p>昭和 62 内藤記念科学奨励賞 平成 7 免疫フォーラム賞 平成 14 第 1 回日本再生医療学会総会で優秀演題賞受賞。 平成 14 第 3 回国際遺伝子発現会議で最優秀ポスター賞受賞。</p>	