

再生医療の最先端

郷 彩乃 吉武 沙規 日和 悟 廣安 知之

2016年5月17日

IS Report No. 2016042804

IS Report

Medical Information
System Laboratory

Abstract

現在、多くの病気の治療法が確立されている。しかし、治療法が確立されていない病気も残っている。この治療法の研究方法の1つとして再生医療の考え方が生まれた。再生医療では幹細胞が使用されており、様々な性質をもつ幹細胞が存在する。例えば Muse 細胞は、皮膚などの組織細胞から採取できるがん化のリスクが少ない細胞である。それぞれの幹細胞の特徴を生かして、再生医療の分野だけでなく、医薬品や化粧品開発などの他分野での活用も期待される。

キーワード: 再生医療 幹細胞 Muse 細胞

目次

第1章 はじめに	2
第2章 再生医療	3
第3章 ES細胞	4
3.1 長所	4
3.1.1 研究の視野の拡大	4
3.1.2 高い増殖能力	4
3.2 作製方法	4
3.3 臨床応用	5
3.4 課題と今後の展望	6
3.4.1 免疫拒絶	6
3.4.2 受精卵の使用	6
第4章 iPS細胞	7
4.1 長所	7
4.1.1 免疫拒絶の回避と治療法の発見	7
4.1.2 倫理的問題の解決	7
4.2 作製方法	7
4.3 臨床応用	8
4.4 課題と今後の展望	8
4.4.1 がん化のリスク	8
4.4.2 未解明な作製方法	9
第5章 Muse細胞	10
5.1 長所	10
5.1.1 がん化のリスクの軽減	10
5.1.2 採取しやすさ	10
5.1.3 高い分化能	11
5.1.4 組織修復機能	11
5.2 抽出方法	11
5.3 臨床応用	12
5.3.1 脳梗塞で失われた機能の回復	12
5.3.2 ヒト三次元培養皮膚	12
5.4 課題と今後の展望	13
第6章 まとめ	14

第1章 はじめに

2016年度の日本の平均寿命は男性が80.50歳，女性が86.83歳である．これは世界で見るとトップにあたる．このように長く生きられるようになった理由の1つとして医学の進歩が挙げられる．これにより，以前と比較して治療法が確立された病気が多くなり，治療をすれば完治するようになった．

しかし患者数が少なく，治療法を研究の検討することができていない病気や，治療の技術が追いついていないものもある．現在治療法の研究は行われているが正確な結論がでておらず，有効な治療法が確立されていないものが多く存在しているのが現状である．そこで，病気などで機能を失った臓器を代替するという考えが生まれ，人工臓器の作製や，臓器移植が行われるようになった．

事故もしくは病気によって損傷を負った場合，その機能を元に戻すことができない臓器も存在する．例えば腎臓は一度激しい損傷を受けると機能を回復することができない．このため，治療だけでは限界があると考えられた．そこで，機能が停止してしまった臓器を人工臓器や臓器移植などで代替しようという考え方が生まれた．これが人工臓器や臓器移植である．Table. 1.1に人工臓器と臓器移植のそれぞれの利点と問題点を示した．人工臓器の場合，金属や高分子を構成材料として使用しているため，臓器自身の強度や耐久性は強い．しかし，機械を人体に入れるため体に多くの負担がかかってしまう．また現在，心臓や腎臓などの臓器においては人工臓器の開発が行われているが，まだ脾臓のように人工臓器が開発されていない臓器も存在するため，全ての臓器の機能を回復させることはできないという問題点もある．また臓器移植の場合，ドナー（臓器提供者）から臓器を移植させるため，臓器全体の機能を回復させることができる．しかし，いつドナーからの臓器の提供があるかは見当がつかないため，多大な時間を要するという問題点がある．また，他人の臓器を自分の体内に入れるため，拒絶反応が生じる可能性が高いという問題点もある．

このような人工臓器や臓器移植の問題点を解決するために「人工的もしくは体の再生能力を利用して，細胞から組織・臓器をつくって治療する」という「再生医療」の考え方が生まれた [1, 2] ．

Table. 1.1 人工臓器と臓器移植の長所と問題点

方法	長所	問題点
人工臓器	強度，耐久性に富む	体への負担 臓器の制限
臓器移植	臓器全体の機能を回復	多大な時間 免疫拒絶

第 2 章 再生医療

再生医療では，幹細胞が利用されている．再生医療に幹細胞が利用されている理由は，幹細胞が自分と全く同じコピー幹細胞を複製することができる「自己複製能」と様々な種類の細胞へ分化することができる「多分化能」をもっているからである．この 2 つの能力をもっているため，細胞自身の性質を長期に渡り維持することができる．また，病気やけがで組織がダメージを受けても新しい細胞を生み出し，その組織を作り出すことができる．この幹細胞のもつ能力をうまく利用し，活用すれば，今まで治療が困難であった病気にも対応できるため，医療技術の確立が期待されている．本稿では「幹細胞を利用した再生医療」の分野に着目し，再生医療に利用されている幹細胞である，ES 細胞，iPS 細胞，Muse 細胞に注目し，その特徴と作製方法，臨床応用，展望について述べる．Table. 2.1 に ES 細胞，iPS 細胞，Muse 細胞のそれぞれの幹細胞の長所と問題点を示した [3, 4] ．

Table. 2.1 それぞれの幹細胞の長所と問題点

幹細胞名	長所	問題点
ES 細胞	研究の視野の拡大 高い増殖能力	免疫拒絶 受精卵の使用
iPS 細胞	免疫拒絶の回避と治療法の発見 倫理的問題の解決	がん化のリスク 未解明な作製方法
Muse 細胞	がん化のリスクの軽減 採取しやすさ 高い分化能 組織修復機能	細胞入手時間

第 3 章 ES 細胞

ES 細胞 (embryonic stem cell) は、胚性幹細胞と呼ばれる多能性幹細胞であり、万能細胞と呼ばれている。1991 年、イギリスのエヴァンスによってマウスの ES 細胞が、そして 1998 年 11 月にアメリカの研究者の研究者であるトムソンらによってヒト ES 細胞が樹立された。これは次項以降で述べる iPS 細胞や Muse 細胞よりも早期に発見されており、幹細胞の考え方の基盤となっている [5, 6]。

3.1 長所

3.1.1 研究の視野の拡大

ES 細胞の長所として、研究の視野を広げることができる点が挙げられる。前述したとおり、ES 細胞は他の幹細胞の中でも早期に発見されたため、研究に使用されることが多かった。また、ヒト由来の ES 細胞を作製することができるため、創薬開発の支援や薬物の毒性試験にも有用とされていた。特に薬物の効能においてはマウスなどの実験動物とヒトとで薬物代謝の面で大きく異なるため、新規開発薬物の毒性や安全性を検討するためにはヒトの肝細胞や心筋細胞へと投与して肝毒性や心筋毒性を検討しなければならなかった。しかし、ES 細胞の開発により、ヒト ES 細胞を用いて検討できるようになったため、更なる研究の発展につながると考えられる。

3.1.2 高い増殖能力

ES 細胞の長所の 2 つ目として高い増殖能力が挙げられる。目的の組織を 1 つの細胞から無限に作製することができる。これにより、次項で述べる iPS 細胞と比較して、目的量を容易に採取することが可能である。よって、必要な量を集める時間が短縮できると考えられる。

3.2 作製方法

ES 細胞は Fig. 3.1 のように作製される。受精卵を受精後 5~7 日程度経過させて、ヒト胚から胚盤胞まで成長させる。その後、胚盤胞の内部に存在する内部細胞塊を採取し、フィーダー細胞の上で 1 次、2 次培養を行うことによって得られる。得られた ES 細胞を、目的の組織に合わせた細胞株とともに培養する。この方法で分化誘導が起こり、目的の組織を作製することができる。フィーダー細胞とは、細胞の生存・増殖・未分化性維持に必要な液性因子を供給するとともに、細胞が接着する足場を提供する役割をもつ細胞のことである [7, 8, 9, 10]。

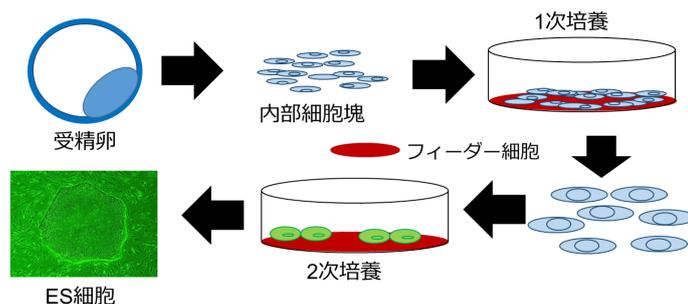


Fig. 3.1 ES 細胞作製方法 (参考文献⁸⁾ より自作)

3.3 臨床応用

ES 細胞の臨床応用例の 1 つとして小脳の神経組織の再生が挙げられる。脳と脊髄からなる中枢神経系は、一度損傷するとその機能の修復は非常に困難である。脳の中に存在する小脳は緻密な運動の制御や学習をつかさどるため、この機能が障害を受けると日常生活に欠かせないさまざまな運動生活に支障が生じる。そこで、理化学研究所の多細胞システム形成研究センター・器官発生研究センターの六車恵子専門職研究員を中心とする研究チームは、多能性幹細胞を効率よく分化できる無血清凝集浮遊培養法、つまり SFEBq 法 (Serum-free Floating culture of Embryoid Body-like aggregate with quick reaggregation) という三次元浮遊培養法を開発し、胚組織の発生を試験管内で自己組織化により再現した。また、小脳皮質の情報処理の中心的な神経細胞であるプルキンエ細胞へと分化誘導させる方法を用いてヒト ES 細胞を小脳の神経組織へと高い効率で選択的に分化誘導させることに成功した。

幹細胞を効率よく培養させる方法の SFEBq 法とは、ES 細胞などを酵素により単一細胞へとバラバラに分散させ、それを数千個程度の細胞の塊に再凝集させたものを分化培養の材料に用いる手法のことである。また、細胞凝集塊を培養する際に、培養容器として細胞非接着性ポリマーでコーティングし、細胞や組織が容器に付着しないようにする。そして、血清や転写因子などの神経分化阻害効果のある成分を一切含まない特殊な培養液に細胞塊を浮遊させて数日培養させる。この方法により、90%以上の細胞を中枢神経系の細胞に分化させることが可能である。

この方法の発見により、SFEBq 法を用いて患者由来の iPS 細胞からプルキンエ細胞を生成する試みも行われている。また、小脳の頭尾方向正中部に存在する小脳虫部の囊胞形成を特徴とする奇形疾患である Dandy-Walker 症候群などの奇形、小児期に存在する脳腫瘍で原因が解析できていない髄芽腫、化学療法の効果がない上衣腫などの種々の脳神経系疾患に対する応用も期待されている。また、これまではヒトの機能的な小脳の神経細胞はほとんど入手不可能で、治療法を解明するためにはマウスなどの実験動物を使用するしかなかった。しかし、SFEBq 法の開発により、ヒトを対象とした実験が可能になり、疾患の原因解明や、治療法開発・創薬などの研究が加速すると期待されている [11]。

3.4 課題と今後の展望

3.4.1 免疫拒絶

ES 細胞の問題点として免疫拒絶の可能性が挙げられる。人の体内では免疫系という、自己と非自己を見分け、非自己を排除する仕組みが備わっている。ES 細胞から臓器を作る際には、移植を必要とする患者とは異なる方の受精卵を使用するため、患者自身とは異なる DNA を持つことになる。このため、作製した ES 細胞で作った臓器は非自己とみなされ、拒絶が起こる可能性がある。この問題を解決するために、自己の細胞から ES 細胞のような幹細胞を作製する研究が進められた。

3.4.2 受精卵の使用

ES 細胞の問題点として、細胞を作製する際に受精卵を使用する点が挙げられる。日本では、この倫理的考え方に対して「ヒト ES 細胞の利用は基礎研究に限定」、「人体への臨床研究は禁止」、「株を樹立できる機関を限定し、必要に応じて配布」といった厳しい条件が課せられたうえで研究が進められている。この問題の解決策として現在では、ES 細胞の研究に用いられている胚は不妊治療のために採取された卵子を体外受精させた複数の受精卵 (胚) のうち、予備として冷凍保存されたものを使用している。つまり、無事出産に至った場合、予備の胚は廃棄されることになるため、これを提供してもらい、ES 細胞を取り出している。しかし、胚という状態は命が宿っている状態であるため、それをヒトの手で壊してもいいのかという倫理的問題は残っており、解決策には適していないと考えられる。この問題点を解決するために、倫理的に問題となっている胚を使用せずに ES 細胞のような多能性の幹細胞を作製する研究が進められた [5, 10]。

第 4 章 iPS 細胞

ES 細胞の問題点を解決するための研究が iPS 細胞の開発につながった。iPS 細胞 (induced pluripotent stem cell) は、人工多能性幹細胞と言われている。iPS 細胞は 2006 年に、現京都大学 iPS 細胞研究所の山中伸弥教授が論文で発表し、2012 年にノーベル生理学・医学賞を受賞した。このため、ES 細胞や Muse 細胞と比較して、iPS 細胞は多くの方に知られている [6]。

4.1 長所

4.1.1 免疫拒絶の回避と治療法の発見

iPS 細胞の長所の 1 つ目として免疫拒絶を回避することができる点が挙げられる。iPS 細胞を使用する場合、移植が必要な患者の皮膚や有核血球細胞などの体細胞から細胞核を作製している。このため、免疫拒絶が起こるリスクを回避することができる。また、何らかの遺伝子異常に起因する疾患を有する患者の体細胞で iPS 細胞を作製し、培養することでその疾患のモデルを作製することができる。これにより、今まで治療法が確立されていなかった病気の原因を実際のヒトの細胞を使用して研究をすることができるようになったため、新たな治療法の発見の可能性を見出している。

4.1.2 倫理的問題の解決

iPS 細胞の長所の 2 つ目として倫理的問題がないという点が挙げられる。ES 細胞は作製する際に受精卵を使用しているが、iPS 細胞は皮膚や有核血球細胞などの体細胞を使用している。これにより、ES 細胞の問題点であった倫理的問題を解決することができた。また倫理的問題が解決されたことにより、研究に使用しやすくなったため、上述した長所と同様に新たな治療法の研究を促進させることができる。

4.2 作製方法

iPS 細胞は Fig. 4.1 のような手順で作製する。Fig. 4.1 のように、ヒトの皮膚などの線維芽細胞に初期化因子をもつ遺伝子を導入することで細胞の初期化を行い、iPS 細胞を作製する。さらに、この細胞を培養して、自身が必要としている細胞の種類に応じて適当な物質を投与し、分化させることによって、神経細胞や各臓器の細胞を作製する [12]。

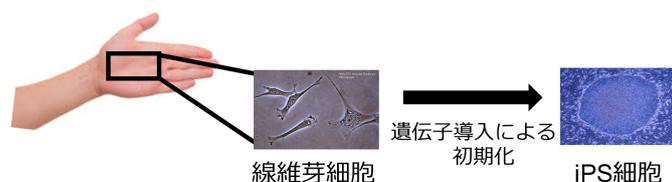


Fig. 4.1 iPS 細胞作製方法 (参考文献¹²⁾ より自作)

4.3 臨床応用

iPS 細胞の臨床応用として、ヒト iPS 細胞から眼全体の発生再現と角膜上皮組織の作製が挙げられる。外傷や病気によって角膜上皮の幹細胞が失われると、周辺の結膜組織が血管を伴い角膜へ侵入するため、角膜透明性が失われ、失明に至る。このような重篤な角膜上皮疾患の治療法として、他人由来のドナー角膜を用いた他家角膜移植術が行われた。しかし、この方法では他人由来のものであるため拒絶反応が起こってしまい、治療法は限定的であること、さらにドナー不足の問題がある。この問題の解決のために口腔粘膜の上皮細胞を代替細胞として移植する再生医療法 (自家培養口腔粘膜上皮細胞シート移植:COMET) が開発され、臨床応用が行われてきた。この治療法により、従来の角膜移植に比べて良い治療結果は得られるようになった。しかし、長期間観察してみると、角膜内への血管侵入が生じて角膜が再混濁してしまうなどの角膜と口腔粘膜の性質差による問題が生じた。したがって、効果は限定的であるということが分かった。この問題を解決するために、患者自身の細胞から角膜上皮細胞を作製することが求められた。

そこで、大阪大学大学院医学系研究科脳神経感覚器外科学 (眼科学) の西田幸二教授、林竜平寄附講座准教授らの研究グループは、ヒト iPS 細胞に対して、他の細胞やその他の因子の助けを必要とせず、その細胞自身だけで現象を引き起こす細胞自律的な分化を促し、眼全体の発生を再現させる 2 次培養系 (2D culture) を開発した。2 次培養系とは、培養皿状で細胞を単層で培養する手法のことである。開発された培養系は、ヒト iPS 細胞から同心円状の 4 つの帯状構造からなる 2 次元組織体 (self-formed ectodermal autonomous multi-zone:SEAM) を誘導することができる。また、SEAM には角膜上皮や網膜、水晶体上皮などの発生期の眼を構成する主要な細胞群が特定の部位に出現する。この SEAM の 3 番目の帯状構造の中から角膜上皮前駆細胞を単離し、機能的な角膜上皮組織を作製することに成功した。これを動物モデルに移植したところ、治療効果が立証された。

この培養系の開発は、iPS 細胞を用いた角膜上皮再生治療法のヒトでの応用に大きく貢献すると期待されている。また、角膜のみならず、眼のさまざまな部位の再生医療の開発に寄与する可能性が期待されている [13]。

4.4 課題と今後の展望

4.4.1 がん化のリスク

iPS 細胞は、ES 細胞で問題視されていた点を解決することができている。しかし、ES 細胞では問題視されていなかった問題が発生した。それは、ES 細胞に比べ、がん化する可能性が高い点である。iPS 細胞を作製する際に行う遺伝子導入では、遺伝物質を注入している。また、注入には、RNA 型のウイルスであるレトロウイルスを感染細胞染色体に安定に組み込むことができるレトロウイルスベクターが用いられる。このレトロウイルスが iPS 細胞を作製するときだけではなく、生体内の他の部分にどのように影響を与える可能性があるのかは未知数である。したがって今後は、遺伝子導入の際にがん化の可能性が極めて低い遺伝子を選んで使用することや、iPS 細胞がどの臓器になったとしてもがん化の危険性が低いということを立証する必要がある [14]。

4.4.2 未解明な作製方法

iPS 細胞の課題の 2 つ目として，作製方法の未解明という点が挙げられる．iPS 細胞の作製過程の中で特に分化誘導のときの方法が十分に解明されていない．現在も解明するための研究が行われている．今後，作製方法が十分に解明されることにより，前述したがん化の可能性をなくす研究の発展にもつながると考えられる．

第 5 章 Muse 細胞

上述した ES 細胞と iPS 細胞は、現在多くの人に知られている。しかし、再生医療の発展の道標となりうる幹細胞は他にも存在する。今回はその 1 つである Muse 細胞に着目した。

Muse 細胞は、ヒトの皮膚や骨髄にもともと存在する細胞で、さまざまな細胞に変化できる天然の多能性幹細胞である。また Muse 細胞は間葉系幹細胞と多能性幹細胞の両方の性質をもつと考えられている。間葉系幹細胞とは、骨髄、脂肪、真皮、臍帯などに存在する組織幹細胞のことであり、特徴として腫瘍化の危険性が低く安全性が高いこと、入手しやすい組織から得られる点が挙げられる。これらの特徴が ES 細胞、iPS 細胞の問題点を解決することができる。また間葉系幹細胞は胚葉を超えた幅広い分化と生体内での組織修復作用をもつ。Muse 細胞はこの性質を持たせるための遺伝子導入を必要としないため、注目されている。

また、Muse 細胞は、体内に投与した後に分化が起こる。このため、皮膚や神経などの損傷部位を治すのに適していると考えられる。一方で ES 細胞や iPS 細胞は分化させた後に体内に入れるため、心臓などの大きな臓器の機能を治すのに適していると考えられる [15]。

5.1 長所

5.1.1 がん化のリスクの軽減

Muse 細胞の長所として腫瘍性が低いということが挙げられる。これは、Muse 細胞が骨髄、脂肪、真皮、臍帯などに存在する組織幹細胞であり、かつ腫瘍化する可能性の低い間葉系幹細胞の性質をもつためである。この長所はマウスによる実験で立証されている。実験では、免疫不全マウスの精巣に Muse 細胞と未分化な ES/iPS 細胞を移植した。すると、ES 細胞を移植した群では 8~12 週の時点で奇形種の形成が認められた。一方で Muse 細胞を移植した群においては、半年間経過しても奇形種の形成は見られなかった。この結果から ES 細胞や iPS 細胞と比較して Muse 細胞は腫瘍性の懸念の低い安全性の高い細胞であるということが分かった。これにより、iPS 細胞の問題点として挙げられていた遺伝子導入によるがん化の可能性を解消することができる。

5.1.2 採取しやすさ

Muse 細胞の長所の 2 つ目として採取しやすいということが挙げられる。この長所は、Muse 細胞が皮膚や、骨髄、脂肪、真皮、臍帯などの入手しやすい細胞の中に存在している間葉系幹細胞の性質をもつことによるものである。例えば、骨髄液 30mL から 3 日間で 100 万個の細胞を作製することができる。Muse 細胞は、他の結合組織とも孤立的、散在的に存在しているため、採取が容易である。この特徴により、ES 細胞において作製時に受精卵を使用するという倫理的問題を解消することができる。また、容易に採取できるため、自身の Muse 細胞を使用することができ、ES 細胞の問題点として挙げられている他人の受精卵を使用することによっておこる免疫拒絶の可能性をなくすことができる。iPS 細胞では細胞を作製するのに 1ヶ月程度かかるが Muse 細胞は数時間で作製が完了することができ、時間的にも採取しやすいという特徴が挙げられる。

5.1.3 高い分化能

長所の 3 つ目として目的とする細胞に分化しやすいということが挙げられる。この長所は実験によって立証されている。Muse 細胞を 1 細胞レベルでの浮遊培養を行うと、増殖を開始し、細胞塊を形成する。この細胞塊をゲラチン上で培養すると、三胚葉の細胞へ自発的に分化した。他の間葉系幹細胞では三胚葉へ分化する確率が細胞全体の 15 % 以下であるのに対し、Muse 細胞は誘導をかけると細胞全体の 90 % 以上の高い確率で目的の細胞に分化させることができた。したがって、Muse 細胞を使用することで、より効率よく分化させることが可能である [15]。

5.1.4 組織修復機能

Muse 細胞の特徴の 4 つ目として組織修復機能をもつということが挙げられる。この特徴は Muse 細胞が間葉系幹細胞の性質をもつことによるものである。また Muse 細胞は生体内にそのまま投与するだけで組織修復作用をもつ。この投与するだけで組織が修復するという機能は、今までの ES 細胞や iPS 細胞よりも優れた特徴である。この機能を細胞自身もっていることによって、iPS 細胞のようにウイルスの遺伝子導入をしなくてもよく、がん化のリスクの回避をすることができる。また、自然に修復をするため、作製時にかかる時間を短くすることができるという利点がある [16]。

5.2 抽出方法

Muse 細胞は Fig. 5.1 のように抽出する。骨髄や皮膚の細胞の中に Muse 細胞は含まれているため、組織細胞と Muse 細胞を分離させる方法を用いる。この方法では、組織細胞を強いストレス下で培養させることで、Muse 細胞だけが増殖し、ヒト ES 細胞由来の胚葉体と似た細胞塊 (cluster) ができる。この細胞をゲラチン上で培養すると骨格筋や肝細胞、そして神経などの細胞へ自然と分化する。この方法は Muse 細胞の発見者である出澤真理教授がシャーレで培養している細胞に対するタンパク質分解酵素による処理を通常は数分しか行わないところを数時間にわたって放置してしまったことによる発見である。数時間の放置によって、ほとんどの細胞は死に耐えてしまったのだが、ごくわずかに生き残った細胞が Muse 細胞であった。

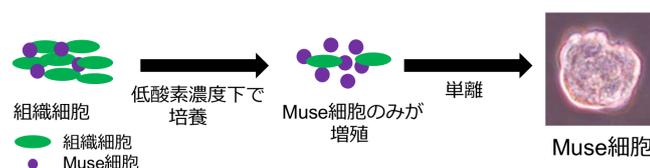


Fig. 5.1 Muse 細胞抽出方法 (参考文献¹⁵⁾ より自作)

また、Muse 細胞は Fig. 5.2 のようにして移植する。Muse 細胞を移植する方法は体内に静脈を通じて投与するだけである。これで、Muse 細胞自身が損傷部位を認識し、そこに生着して組織に応じた細胞に自発的に分化してくれるのである。したがって、非常に容易に治療を行うことができる [17]。

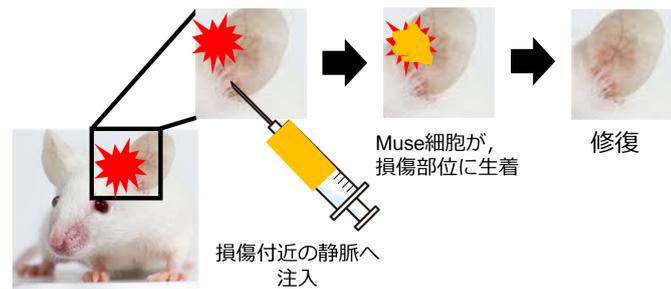


Fig. 5.2 Muse 細胞移植方法 (参考文献¹⁵⁾ より自作)

5.3 臨床応用

5.3.1 脳梗塞で失われた機能の回復

Muse 細胞を用いた臨床応用の 1 つ目として脳梗塞で失われた機能の回復が挙げられる。東北大学大学院医学系研究科の出澤真理教授らのグループが、Muse 細胞を用いて脳梗塞動物モデルの失われた神経機能の回復に成功した。ヒト皮膚由来 Muse 細胞を脳梗塞のモデル動物のラットに移植したところ、梗塞部位に生着して自発的に神経に分化し、さらに大脳皮質から脊髄までの運動・知覚回路網を再構築した [18]。今回の研究結果では腫瘍形成も見られず、遺伝子導入で多能性をつくりだしていないため、iPS 細胞を移植する際の問題点も解決している。現在ラットに対しての臨床応用では成功しているため、次の段階としてヒトへの臨床応用が期待されている。また、移植の方法としては、成人皮膚・骨髄などから Muse 細胞を採取し、細胞をそのまま投与するという簡潔な操作で移植が可能であり、患者の負担軽減にもなる。

5.3.2 ヒト三次元培養皮膚

Muse 細胞を用いた臨床応用例の 2 つ目として、皮膚再生キットが挙げられる。Fig. 5.3 に皮膚再生キットを示した。国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構 (NEDO) が東北大学、株式会社 Clio 等のグループとともに、Muse 細胞を用いたヒト三次元培養皮膚を製造する技術を開発した。皮膚において重要な役割を果たすヒトのメラニン産生細胞は大量培養が難しく、メラニン産生細胞を含むヒトの三次元培養皮膚の安定的な製造は困難だとされていた。しかし、Muse 細胞から皮膚のメラニン色素を産生するヒトのメラニン産生細胞を安定的に作り出す技術、そして、このメラニン産生細胞を用いてヒトの三次元培養皮膚を作製する技術が確立された。この技術の実用化によって、医薬品・化粧品などの開発時に動物実験ではなくヒトの皮膚により近い培養皮膚を用いた製品機能の検証が可能になった [19]。さらに今後は、医薬品・化粧品による白斑症などの副作用や、化粧品の美白効果も検証できるようになり、安全性・効能の高い製品開発が期待されている。

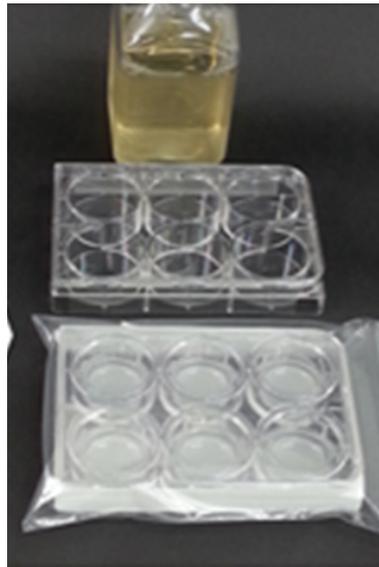


Fig. 5.3 ヒト三次元培養皮膚 (参考文献¹⁹⁾ より引用)

5.4 課題と今後の展望

Muse 細胞の問題点として細胞を準備するのに時間を要するということが挙げられる。この問題点によって、必要な時にすぐに作製できず、治療に時間を要してしまう。したがって今後は、Muse 細胞のみを事前に集めた細胞製剤の作製が求められる。これにより、患者にとって骨髄から骨髄液を採取するといった負担をかけなくても治療できるようになることができる。また、製剤があることによって必要な時にすぐに使用できるので、比較的容易に治療をすることができるようになると思われる。

第6章 まとめ

病気の治療法の研究方法の1つとして注目されている再生医療という考え方は、治療法の発見だけでなく、化粧品の製品開発にも利用されており、幅広い分野で活用されていることが分かった。そして、幹細胞にはES細胞、iPS細胞、Muse細胞のような性質の異なるものが多く存在し、研究が進められている。またそれぞれの幹細胞の特徴を生かした利用方法が期待される。現在は脳機能の回復のような応用実験がマウスなどの動物で行われている。これらの研究がヒトへの臨床応用まで進み、より多くの病気の治療法の発見につながると考えられる。また、培養皮膚などのヒトへの臨床応用が行われている再生技術の実用化が期待される。

参考文献

- [1] “生体内でつくる人工臓器,” http://www.bme.gr.jp/Research_info/Hybrid.html, 閲覧日 : 2016年4月17日.
- [2] “臓器移植ネットワーク,” <http://www.jotnw.or.jp/studying/2-5.html>, 閲覧日 : 2016年4月18日.
- [3] “再生医療とは?,” <http://www.bs.chem.mie-u.ac.jp/saisei1.html>, 閲覧日 : 2016年4月18日.
- [4] 藤田保健衛生大学医学部応用細胞再生医学講座, “幹細胞,” <http://www.fujita-hu.ac.jp/~stemcell/stemcell-page.html>, 閲覧日 : 2016年4月18日.
- [5] “Es細胞—ヒト幹細胞情報化推進事業 (skip),” <http://www.skip.med.keio.ac.jp/general/article/07/>, 閲覧日 : 2016年4月18日.
- [6] 中辻 憲夫石井 隆道, “ヒト ES 細胞および iPS 細胞の研究,” *internal medicine*, vol. 97, no. 6, pp. 1341–1347, 2008.
- [7] “幹細胞用培養基質の開発: 現状と課題,” http://www.sbj.or.jp/wp-content/uploads/file/sbj/9209/9209_tokushu_6.pdf, 閲覧日 : 2016年4月18日.
- [8] “細胞工学,” <http://www.sc.fukuoka-u.ac.jp/~bc1/Biochem/celltech.htm>, 閲覧日 : 2016年4月18日.
- [9] “Es細胞とは?,” http://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/11_2.pdf, 閲覧日 : 2016年4月18日.
- [10] “再生医療実現に向けて—幹細胞研究の課題と展望,” <http://www.natureasia.com/ja-jp/nature/ad-focus/detail/101125/1>, 閲覧日 : 2016年4月18日.
- [11] “ヒト es 細胞から小脳の神経組織への分化誘導に成功—理化学研究所,” http://www.riken.jp/pr/press/2015/20150130_1/, 閲覧日 : 2016年4月18日.
- [12] “Nikon—技術・研究開発—ips 細胞の研究 (2/4),” <http://www.nikon.co.jp/profile/technology/field/ips/index2.htm>, 閲覧日 : 2016年4月18日.
- [13] “ヒト i P S 細胞から眼全体の発生再現と角膜上皮組織の作製に成功～難治性角膜疾患に対する新たな再生医療の開発に期待～,” <http://www.jst.go.jp/pr/announce/20160310/>.

- [14] “レトロウイルスベクターによる rnai,” <http://www.takara-bio.co.jp/rnai/pdf/rnai9.pdf>, 閲覧日：2016年4月18日.
- [15] 出澤真理, “ヒト生体に内在する新たな多能性幹細胞 Muse 細胞：細胞治療, 予後の診断, 創薬, 病態解析への展開の可能性,” *medicine*, vol. 42, no. 1, pp. 16–18, 2013.
- [16] “東北大学大学院医学系研究科 細胞組織学分野—研究概要,” <http://www.stemcells.med.tohoku.ac.jp/outline/>, 閲覧日：2016年4月18日.
- [17] “中高生と”いのちの不思議”を考える—生命科学 dokidoki 研究室,” <https://www.terumozaidan.or.jp/labо/interview/09/03.html>, 閲覧日：2016年4月18日.
- [18] 東北大学大学院医学系研究科, “Muse 細胞がもたらす医療革新-動物モデルにおいて脳梗塞で失われた機能の回復に成功-,” https://www.tohoku.ac.jp/japanese/newimg/pressing/tohokuuniv-press20151005_02web.pdf, 閲覧日：2016年4月18日.
- [19] “Muse 細胞を用いたヒト 3次元培養皮膚が実用化へ,” http://www.nedo.go.jp/news/press/AA5_100337.html, 閲覧日：2016年4月18日.