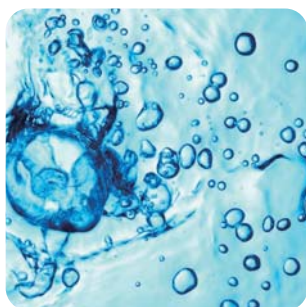


# ASCA Bulletin

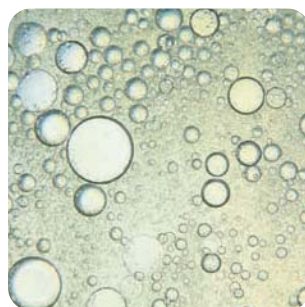
July 2015 vol. 11



r e



g e n e



r a t i



v e



m e



d i



c i



n e



## ■ プロフェッショナルに聞く

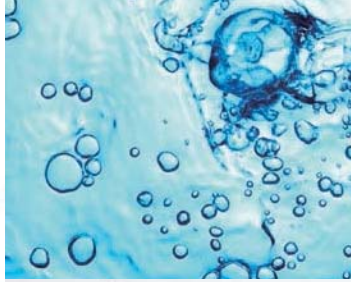
- 「軟骨は再生しない」という常識への挑戦 — 細胞シートを用いた関節治療
- iPS細胞最前線 — CiRAが取り組む新しい医療 —

■ ASCAスタイル: ASCA Academy 大解剖

■ ASCA掲示板: 数字の範囲を示すハイフン(-)とダッシュ(-)

■ 科学誌サイエンス記事: オキシトシンと視線を介した

ポジティブ・ループによるヒトと犬の絆形成とその共進化



## 「軟骨は再生しない」という常識への挑戦 — 細胞シートを用いた関節治療

佐藤 正人 先生

東海大学医学部外科学系整形外科学教授

関節の軟骨は年齢とともにすり減っていき、摩耗が進行すると変形性関節症となり、関節に痛みを抱えたり、歩行が困難になります。これまでの医療では、このような軟骨の損傷がひどくなった場合には人工関節を用いる以外にほぼ選択肢はありませんでした。しかしこの常識を覆し、軟骨を再生させ、自力で再び歩けるようになるための研究が進められています。今回は、その第一人者である東海大学 佐藤正人先生にお話を伺いました。

## 整形外科と再生医療の出会い

私はもともと大学院(医学研究科)では、レーザーを用いた椎間板ヘルニアの治療に取り組んでいました。この治療は、レーザーを照射することで椎間板の中に空洞を作り、ヘルニアが神経を圧迫するのを低減させるという手法です。この治療に関連して、照射により損傷した椎間板を再生するためのスキャフォールド(足場)を用いた細胞培養が私の研究対象になりました。これが、私が再生医療に携わることになったきっかけです。

研究を進める中で、この手法を関節軟骨にも応用したいと考えようになりました。変形性膝関節症をはじめとして軟骨の損傷に苦しむ患者さんは多く、再生医療によるアプローチが大きな効果をもたらすのではと考えたためです。最初、私たちは軟骨の表層部分をできるだけ硬い軟骨で置換しようとして、*in vitro*の軟骨の作製に多くの時間を費やしました。実際に、患者さんの細胞から移植に適した硬い軟骨を作ること自体には成功したのですが、この方法は移植する軟骨の作製だけで月単位の時間がかかることから、現実的ではないことがわかりました。

このような試行錯誤のすえに、目をつけたのが東京女子医科大学の岡野光夫教授が開発された細胞シート工学でした。当時、

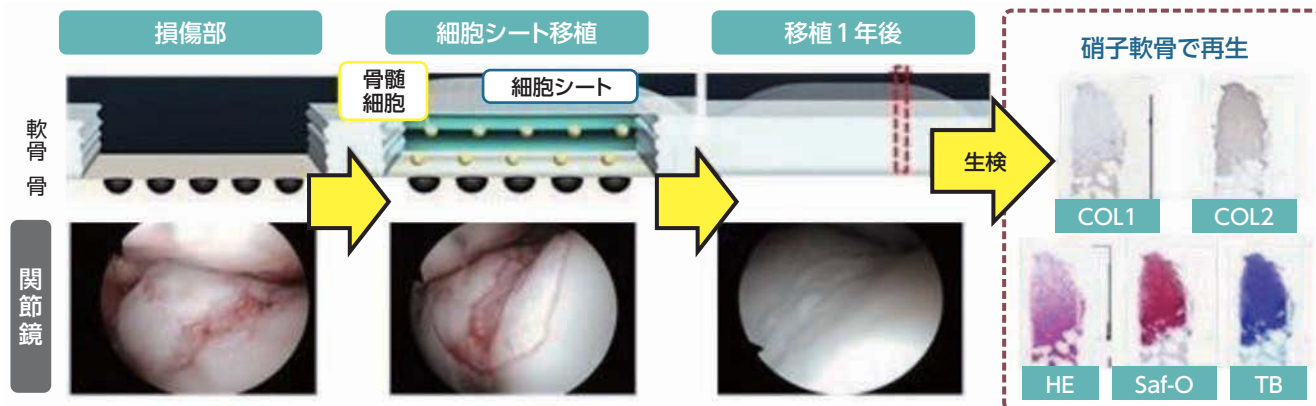
細胞シートを用いた治療では、大阪大学の澤芳樹教授による心筋の再生、西田幸二教授による角膜再生の研究が先行して進んでいました。これらの治療では、損傷した部位に手術で直接細胞シートを適用します。シートが組織に生着し、サイトカインなどの液性因子を産生することで、細胞増殖を促します。先行研究では上皮細胞の再生をターゲットにしていたのですが、硬い軟骨の再生においても、まず求められるのは表層部分をしっかりと再生させることだったので、この細胞シートによる治療が有効なのではと考えたのです。

最初にスタートさせたのはウサギを用いた動物実験です。軟骨など結合組織の増殖をはかるうえで、トランスフォーミング増殖因子 $\beta$ (TGF- $\beta$ )がどれだけ産生されるかが指標になります。私たちの研究では、ウサギの軟骨に細胞シートを適用したところ、このTGF- $\beta$ が50倍ほどにもなっており、非常に有望な結果が得られました。それから、免疫不全モデルを用いた研究でも安全性が示され、*first-in-human*の研究に進むことになったのです。

## 自己細胞と同種細胞による軟骨再生医療

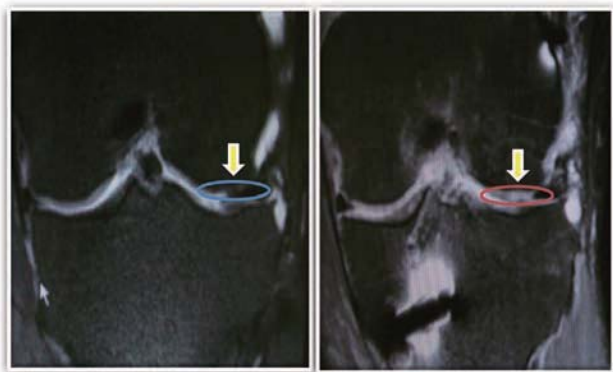
2011年に私たちは「細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」として、臨床研究をスタートしました。対象としたのは外傷または変性により生じた膝関節軟骨損傷を有する患者さんです。膝関節を選んだのはアプローチやすく、また患者数も多いためです。患者さん自身の軟骨から組織を採取して、作製した軟骨細胞シートを患部に移植し、必要に応じて通常手術も

行いました。全8例に移植を実施し、現在では治療1年後のフォローアップ期間も終了しましたが、何よりも心強い結果だったのは重篤な有害事象が発生しなかったということです。外科手術ですので感染症などの懸念は当然にあったのですが、この研究ではそのような結果に至らず、これから臨床研究をさらに進めていくうえで大きなハードルをクリアしたと考えています。



細胞シートによる関節治療 © 東海大学

有効性に関しても良好な結果が得られました。参加患者さんの中に、両膝に軟骨損傷があり、片膝に骨切り手術、もう片膝に骨切り手術と細胞シート移植手術を適用した方がいるのですが、細胞シートを適用した膝の方が、予後が良好だったので。画像による診断でも順調に軟骨が再生されている様子を見て取ることができました。その後、日常生活に問題のないレベルまで回復し、かえって運動のし過ぎで再来院した患者さんもいるほどです。



術前

術後

自己細胞由来細胞シートによる治療後の経過

©東海大学

この結果を受けて、今私たちが進めているのが同種細胞を用いた臨床研究です。2011年の研究は自己細胞を用いたのに対し、同種細胞、すなわち自分以外の人から採取した細胞を使用します。今回の研究では、細胞は多指症の手術の際に廃棄する組織から軟骨を採取します。患者さんまたはご家族の同意のもと提供を受けます。現在は移植に適した細胞を選定する作業中で、2016年から実際に同種細胞シート移植手術が始まる予定です。その後は、同様に定期的なフォローアップで安全性を観察します。

研究は私たち整形外科のメンバーが中心になって行っていますが、医学だけでなく、獣医学、理学、農学など多様なバックグラウンドを持つ研究者が加わるようになってきました。細胞シートを用いた治療には、外科手術の技術だけでなく多様な知識や経験が必要であり、こうした研究者や多施設の共同研究者の貢献は非常に大きいです。将来的には、薬事承認をみすえた多施設共同研究が必須になることから、研究が拡大していくことを期待しています。海外からも反響があり、特に私たちの治療成績の中で、膝のお皿の下の関節（膝蓋大腿関節）の損傷も良好に再生されていたことは驚きだったようです。

## 同種細胞移植の可能性

再生医療というと自己細胞を用いるのが一般的なイメージですが、私は軟骨の治療に関しては同種細胞移植の方に大きな可能性を感じています。まず大きな要因は、細胞シートの大量生産が可能なこと。自己細胞から培養を経て細胞シートを作製するには、評価も含めて3~4週間程度の時間がかかります。一方で、同種細胞であれば2週間で700枚程度のシートが作製できます。細胞の培養はクリーンルームを備えた細胞調整センター（CPC）と呼ばれる専用の施設で厳重な管理のもと行われ、安全性のチェックも効率的になります。

大量のシートが使用できれば、治療での使用機会が格段に広がります。私たちの自己細胞を使用した研究で

は、軟骨欠損が4.2cm<sup>2</sup>未満の患者さんしか登録できませんでした。これは細胞シート自体の大きさがこの4.2cm<sup>2</sup>である



同種細胞を用いて作製した細胞シート

©東海大学

ため、これより欠損の大きい患者さんには適用できなかったのです。複数枚使用すれば患部をカバーできますが、その複数のシートが同等の品質を確保しなければならないことから、自己細胞を使用するにはハードルが高かったのです。一方、同種細胞を用いたシートは大量生産が可能で、工程上、品質管理も比較的容易なことから、複数枚の使用が現実的になります。私たちの研究でも、現在進めている同種細胞移植では患部の大きさの制限は外れています。

大量生産はもちろんコストの削減にもつながります。軟骨の細胞シート治療は、まずはすでに研究が終了している自己細胞移植の方から進められていくこととなりますが、当面は先進医療<sup>1)</sup>として行われることとなります。このため、保険適用がおりるまでは治療に多額のコストがかかるのは避けられません。コストを抑えられる同種細胞の使用は、より多くの患者さんに治療を受けていただくためにも必要なことだと考えています。なお、現在はその先進医療の申請準備を行っているところで、順調に行けば自己細胞シート移植は2年以内をめどに実施できるようになるでしょう。同種細胞シート移植もその後に続く形となります。

1) 先端的な技術を用いた治療を厚労省の認可に基づいていち早く受けられる制度

私たちの研究では、手術が必要なレベルに軟骨損傷が進んだ患者さんが対象です。しかし、私の考えとしては、もっと早期に細胞シートの治療ができればと思っています。確かにその場合治療のエンドポイントを決めにくいという部分があります。しかし、今すぐ人工関節置換術などをする必要はない患者さんでも、軟骨の損傷が軽微なうちに再生医療を行うことで、予後や生活の質(QOL)は大きく向上します。また、この細胞シートの治療では、液性成分の影響から、効果に個人差があります。効果のある人(レスポンドー)の特徴を明らかにするのも今後の研究の対象ですが、少なくとも早期に細胞シートの治療を行えば、仮に効果がみられなくても次の手を打つことができます。

言うまでもなく人工関節を含めた他の治療の進歩も著しいですから、再生医療がオプションのひとつとなることで治療選択肢は大きく広がります。

日本人は平均寿命は長いものの、健康寿命<sup>2)</sup>とのギャップが大きいと言われており、健康な状態をより長く維持することが課題となっています。QOLの高い健康な生活を送るためには、日常生活のあらゆる動作に関わってくる関節の機能保全、機能回復が大きな意味を持ちます。私たちの研究によって膝軟骨損傷に苦しむ患者さんを一人でも多く救えることを願っています。



さとう まさと  
**佐藤 正人** 先生

防衛医科大学校医学科卒。防衛医科大学校医学研究科修了。自衛隊横須賀病院整形外科長、防衛医科大学校医用電子工学(現・医用工学)講師を経て、現在は東海大学医学部外科学系整形外科学教授。主な所属学会は日本整形外科学会、日本脊椎脊髄病学会、日本リウマチ学会、日本再生医療学会など。専門分野は脊椎脊髄外科学および関節軟骨再生医療。

### インタビューを終えて

一般的に再生医療というと皮膚や内臓などの柔らかい組織が連想されるかと思いますが、軟骨という比較的そのイメージから遠い領域で、実現化一歩手前のところまで研究が進んでいることに驚きました。穏やかながらも確信に満ちた佐藤先生の話しぶりからも、いよいよ再生医療の実現が手に届きつつあるのだと感じました。



本記事のイラスト、写真、文章の無断転載を禁じます。

2) 日常的な介護を必要とせず、自立した生活が送れる生存期間



# iPS 細胞最前線

## — CiRA が取り組む新しい医療 —

山中伸弥教授が最初に人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) をマウスの線維芽細胞から樹立したのが 2006 年。それから加速度的に研究は進み iPS 細胞は再生医療の代名詞とも言える存在となりましたが、その最先端を担っているのが、山中教授が所長を務める京都大学 iPS 細胞研究所 (CiRA) です。本稿では CiRA への取材により、iPS 細胞研究の最新の取組みを紹介します。

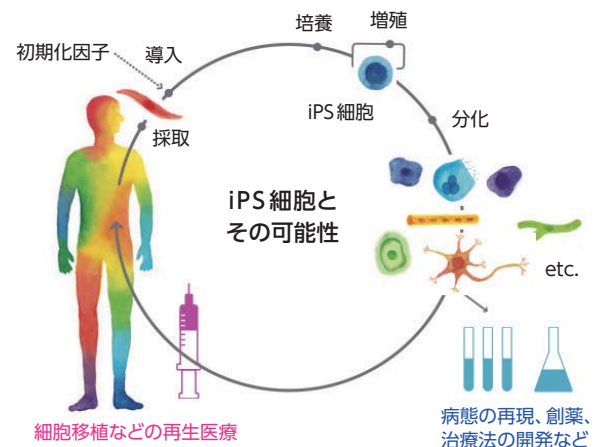
### iPS 細胞がもたらす個別化医療

iPS 細胞は体内の様々な組織の細胞に分化させることができます。受精卵を使用せずに作製できることから、移植などを通じて組織や臓器の機能を再生するための技術として再生医療研究を大きく進歩させてきた。

最近では臨床応用研究部門の高橋淳教授によるパーキンソン病の研究に注目が集まる。パーキンソン病では、脳内のドーパミン濃度が低下し、病態に深く関わっていることが知られている。そこで iPS 細胞からドーパミンの産生をする神経前駆細胞を作製し、神経機能を回復させるための動物実験やヒト iPS 細胞を用いた研究が進められてきた。現在は臨床研究の実施に向けて審査に臨む段階にあり、国内 2 例目<sup>1)</sup>の iPS 細胞を用いた臨床研究として期待がかかる。

一方で、この iPS 細胞には移植のための組織を作る以外にも別の「使いみち」があるという。「iPS 細胞を使って、疾患を再現することができます」と国際広報室のサイエンスコミュニケーター、和田濱裕之氏は語る。特定の疾患を持つ患者から得た細胞を用いて iPS 細胞を作製し分化させることで、病変のある細胞を「再現」することができる。この病態モデルを使用することで、疾患の病態や治療法の研究は大きく進展するだろう。特に医薬品の開発のなかでも、薬の候補となる化合物を探す創薬領域での貢献に期待が持たれている。

「さらに、この細胞を使って、薬の候補物質を試すこともできます。安全性の確認もされていない物質を人体に投与して効果を比べる、というようなことはできませんが、iPS 細胞から作った細胞ならば、試みに薬剤候補物質を作用させて安全性や有効性を確認することが可能です」と和田濱氏は続ける。ある患者にどの薬剤がいちばん効くのか。これは近年提唱されている個別化医療へのひとつの回答になる。従来の個別化医療は、抗体や遺伝子などの特性の違いに基づいて治療を決定していた。しかし、これからは自分の細胞から作った組織で直接効果を確認できるようになる可能性もあり、個別化医療に新たなステージの到来をもたらすだろう。



イラスト提供：京都大学 iPS 細胞研究所

### iPS 細胞をストックする

iPS 細胞を臨床で使用するには、いかに医療資源として有効に使えるかも問題だ。患者の細胞から iPS 細胞を作製し、実際に医療に使える状態にするには月単位の時間を要するため、進行が早い疾患などで使うのは難しいのではないだろうか。その問いに和田濱氏はこう答える。「CiRA は再生医療用 iPS ストックというプロジェクトを手がけています。健康なボランティアの方から細胞を提供していただき、そこから作製し品質の保証された iPS 細胞を凍結保存しておいて、必要なときにすぐ使えるようにする、というのが目的です」。他人の iPS 細胞を使うことは抵抗

#### CiRA・細胞調製施設 (FiT)



iPS 細胞作製・評価



再生医療用 iPS 細胞ストック

写真提供：京都大学 iPS 細胞研究所

1) 1 例目は理化学研究所による「滲出型加齢黄斑変性の臨床研究」。

# iPS

感を生むかもしれないが、いわゆる拒絶反応の問題もクリアできると言う。「細胞の提供には条件があり、その人のHLA<sup>2)</sup>がホモ接合型というタイプである必要があります。HLAホモ接合型を持つ人は、同じHLAハプロタイプ<sup>3)</sup>を持つ人との間で拒絶反応が起きにくいと考えられます。この特性を利用して、様々なHLAホモ接合型の細胞を収集しておき、なるべく多くの日本人をカバーできるようなストックの構築を目指しています」。

このプロジェクトは2013年にスタートし、京都大学医学部附属病院や日本赤十字社等と協力して進めている。また、早くもその翌年からCiRA内の細胞調製施設 (FiT) でiPS細胞の作製が進められている。現在は関西圏の活動が中心だが、今後他の研究機関との連携も視野に入っている。

## 製薬メーカーとの強力なタッグ

CiRAでは様々な企業からの支援を受けながら研究に取り組んでいる。その中でも、この4月に武田薬品工業株式会社と共同研究契約を締結したニュースは大きな注目を浴びた。10年間で総額200億円の費用と総勢100名の研究者が動く大型プロジェクトで、「武田薬品との共同研究 (T-CiRA) では医薬品開発だけをするわけではありません。iPS細胞技術を軸にして、創薬・細胞治療、薬剤安全性研究を含めた様々な研究プログラムを進めます」と和田濱氏。近年は臨床 (応用) 研究と比べ基礎研究は研究費が限られており、武田薬品との提携はiPS

細胞研究の根幹をなす基礎研究の質とスピードを確保するうえで非常に重要なものとなるだろう。創薬研究の部分では、「このプロジェクトにより武田薬品の持つ化合物のライブラリーにアクセスすることが可能となります。この貴重な資源に研究を通じて新たな光を当てることも重要な目的です」とのこと。両者のコラボレーションは、再生医療にとどまらず、iPS細胞技術が幅広い医療分野でイノベーションを起こしていくための起爆剤となることを予感させる。

## iPS再生医療の今後

臨床応用に向けて着々と動いているiPS細胞研究。だが、和田濱氏はその動きに警鐘を鳴らすことも忘れない。「iPS細胞研究は山中所長のノーベル賞受賞を始めて日本に追い風が吹いており、再生医療の分野で日本が最先端を進んでいることは確かです。メディアの報道も多くあって認知度も高いのですが、期待感だけがひとり歩きしないように活動するのも私たちの役目です。正確な情報提供が何より重要だと考えています」。

確かにiPS細胞は夢の万能薬ではない。しかし、iPS細胞ストックの試みは、iPS細胞技術を臨床の現場で使用する事に向けての着実な備えと言える。また一方で、単なる再生医療のためのツールから、疾患モデルの確立、新薬スクリーニング、薬物安全性評価など、医学研究の強力なドライバーとしての姿も見えつつある。iPS細胞は、むしろいい意味で私たちの期待を裏切るかもしれない。

(取材協力：京都大学iPS細胞研究所 国際広報室 和田濱 裕之氏)

### iPS細胞研究基金の お願い

iPS細胞研究への支援として、法人はもちろん個人単位でも基金への寄付を行うことが可能です。詳細は右記ウェブサイトからご覧ください。<http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/about/fund.html>

2) Human Leukocyte Antigen (ヒト白血球抗原)。白血球だけでなく体内の細胞に遍在し、免疫反応に深く関与している。

3) HLAが持つ抗原それぞれのタイプ (対立遺伝子) の組み合わせ。

科学誌 *Science* に論文が掲載された日本人著者に、論文の内容、普段の研究内容についてわかりやすく解説していただきました。



## オキシトシンと視線を介した ポジティブ・ループによるヒトと犬の絆形成とその共進化

### Oxytocin-gaze positive loop and the coevolution of human-dog bonds

Miho Nagasawa, Shouhei Mitsui, Shiori En, Nobuyo Ohtani, Mitsuaki Ohta, Yasuo Sakuma, Tatsushi Onaka, Kazutaka Mogi, Takefumi Kikusui

*Science* 17 April 2015: Vol. 348, no. 6232

#### ● 今回の論文についての解説をお願いします。

本研究では、ヒトと犬との間に、ヒトの母子間に認められるような、オキシトシンと視線を主としたアタッチメント行動とのポジティブ・ループによって促進される生物学的絆が形成されることが見出されました。またこのポジティブ・ループは進化の過程で犬が特異的に獲得したものである可能性もわかりました。



麻布大学 獣医学部 動物応用科学科 伴侶動物学研究室  
執筆 共著者  
菊水 健史 先生 永澤 美保 先生

#### ● 研究内容や研究現場について教えてください。

##### 生まれ育った環境が動物に興味を持つきっかけに

小さいときから田舎で育ち、鳥と魚と動物、そして森の中で時間の大半を過ごしました。そこには当然のように壮大で荘厳な自然があり、自分がその一部であるなどとわざわざ考えなくても体に染み付きました。小学生時代の夏休みの昼飯などは自分でとって焼いた魚と家から持ち出したにぎり飯、という生活は、都会を知らない少年が動物や植物との知恵比べをする格好のチャンスを与えてくれました。その頃から動物の行動の不思議に取りつかれ、公としての研究人生も半ばを過ぎた感があります。小さいときはシートン動物記、ファーブル昆虫記を読みあさり、多分にもれずローレンツ、ダーウィン、ダヴィンチの発想の大きさに感銘を受けました。気がつけば、動物行動学という生物研究の中の小さな一部になっていました。



コーディーの実験風景

##### 犬に魅せられ研究を開始

犬という生き物は本当に不思議なものです。私の犬との関わりあいの初めは、決して幸せやオキシトシンに満ちあふれているものではありませんでした。小さい頃に犬に噛まれ、追い回され、大怪我を負いました。それでも犬に魅せられ続けました。自分ではじめて飼ったスタンダードプードルのコーディーとの出会いが、私の犬研究の始まりです。彼の類まれなる天才的な理解力や洞察力は、私の知った犬の中でも群を抜いていました。コーディーに続いて飼育したアニータは天真爛漫な愛情に満ちたメスでした。彼らの子犬を授かることも叶い、犬の群れ、犬の生活を目の当たりにしながら、研究を開始しました。

今回の結果は、麻布大学に異動した私と、当時大学院生だった永澤美保さんの思いがこもったものです。彼女は漠然としたヒトと犬の関係性を生物学に落としこむ作業をコツコツと重ね、7年かけて形になりました。ヒトと犬が特別な関係を築くことは経験的に知っていましたが、犬と視線を交わし、体内でオキシトシンが溢れだすことがその背景にあることが明らかになったのです。またオオカミにはそのような絆がなく、ヒトと犬の特別な関係であることもわかりました。

どうしても明らかにしたいというチャレンジの心を持ち続けられるかどうか、が最終的には結果の差を生んだように思います。近年、研究評価から論文になりやすいテーマに飛びつきがちですが、それは果たして本当の科学の進捗なのか、というのは、時折立ち止まって考える必要があると感じています。

#### ■ サイエンス日本語版ホームページ

サイエンス日本語版ホームページがリニューアルされ、さらに使いやすいデザインとなりました。*Science* 等に掲載された最新の研究論文へ簡単にアクセスできます。メールマガジンの登録もこちらから! [www.sciencemag.jp](http://www.sciencemag.jp)

ASCAは、*Science* を発行する米国科学振興協会 (AAAS) からの委託を受け、Science Japan Customer Service Office としてカスタマーサービスを担当しています。