

再生医療技術の文化としての進歩

京都大学大学院工学研究科機械理工学専攻医療工学分野

富田 直秀

Naohide TOMITA



1. はじめに(文化としての再生研究)

組織の再生過程を制御する技術は、時に理知的に、また時に奇抜な方法で試され、数多くの論文が作り出されている。また、「再生医療推進法」「改正薬事法」「再生医療安全性確保法」など、再生医療の社会実装を前進させる法案も次々に実現化しており、ビジネスモデルの構築も盛んである¹⁾。しかし、ここでは追い風に乗って進みつつある再生医療技術(tissue engineering)の最先端の知見とは少し趣を変えて、この分野の文化としての成熟を匂わせる事例をご紹介したい。それは、この分野がこれまでの医療とは異なった新しい形式のリスクを有することと、多くの資金と脚光を浴びて進んできたことの社会への説明責任があるためである。やや辛らつな表現をお許しいただければ、実用化される医療技術がかえって医療現場を混乱させる可能性が、すでに懸念ではなくなってきた²⁾。イキモノを対象とする技術の方向性、そもそも「健康」とは何であるのか、といった文化としての成熟が基礎の研究者にも必要とされはじめている。

2. 倫理問題へのアプローチ

まず再生医療分野における近年の進歩の第一として、日本再生医療学会がそのHPに掲載している「提言・声明」³⁾を挙げておきたい。たとえば、2014年3月に日本再生医療学会に採択された「再生医療人の行動基準」⁴⁾では、まず、再生医療にかかわるリスクや利益を社会が適正に理解するために研究者が果たすべき使命や、再生医療人が守るべき

価値が挙げられている。特に「文化的・社会的価値の尊重」の項では、日本の自然観を考慮して常識的な人の感覚を重視した研究の方向性であるべきことに言及している。具体的な行動基準として掲げられている内容は他学会の倫理要綱などとほぼ同様であるが、それらが規範(ルール)ではなく、基準(プリンシプル)であることの説明として、再生医療分野が今までにない特殊なリスクを有していることを挙げて、「再生医療人は、他のプロフェッショナルと同様、問題や課題に対して主体的に考えて行動することが求められるため、受動的な姿勢にならざるをえない他律的な『ルール』では役に立たないのは明らかである」と述べている。その特殊なリスクの例として「新たな強毒性ウイルスの出現など経験のない状況」や、さらに「患者本人の幹細胞を用いる技術などの場合は簡便に実施できること、根拠がない技術でも医療として提供される可能性がある」などが挙げられている。これは、現にエビデンスの裏づけに乏しい様々な治療が、再生医療として一般にも増加しつつあることへの懸念が背景にあるのだろうと想像される。今回発表された行動基準のように、研究者の立場から自律的に倫理や経済社会性を論じる努力は、今後さらに重要になるとと思われる。

ただし、提言・声明は対話(ダイアログ)の形式で語られていないため、未だ文化の体は成していない。意味や意思を伝える討論(ディベート)と異なり、対話(ダイアログ)は語る側がその主張を成立させている形式自体を変化させることで成り立っていく。科学者から社会への一方向コミュニケーションではなく、今後、この動きが対話(ダイアログ)として発展し、科学文化の1つの模範となることを期待する。

■ 著者連絡先

京都大学大学院工学研究科機械理工学専攻医療工学分野
(〒615-8540 京都府京都市西京区京都大学桂C3棟)
E-mail. tomita.naohide.5c@kyoto-u.ac.jp

3. レギュレーション問題へのアプローチ

そもそも100%安全な治療はなく、治療効果との比較において安全基準が判断される。しかし、治療効果を症状の強さや検査値のみで判断してはならないことは医療の基本である。症状が強くとも放置すべき場合もあれば、軽度の症状が大きな悪循環の入り口である場合もある。再生医療製品の実用化への動きは、イキモノを対象とするレギュレーションの根本問題を明るみに引きずり出している。

たとえば、薬品や生体材料の安全性試験では、製品の生産工程の適正を判断するvalidationの検査が行われることによって、製品の性能や機能に対するverificationの検査を補完している。人工関節を例とするならば、人工関節の製造工程の健全性試験や無菌性検査システムがvalidationとして審査されることによって、できあがった製品の全数全項目検査をしなくてもverificationをある程度確保することができる。けれども細胞や組織を含む再生医療製品では、その生産工程に生物の多様性が大きく影響を及ぼすため、アウトプットは大きな変動を示す。さらに自家細胞を用いる例の製品としてのverificationはたいへん困難である⁵⁾。これは誤差論の問題ではなく、イキモノが本質的に有している多様性を現代科学がどう扱うかの問題である。イキモノの多様性は単なる誤差ではなく、環境の変化に適応し持続性を担う重要な機能を担っている。無数の淘汰を経て自己組織的に存続しているイキモノに対して、固定された基準値による統制を加えようとする、その多様性(良循環)を妨げてしまう場合がある。ミクロでは「悪」の顔であってもマクロでは「良」の性質を示したり、またその逆も生じ得る。現代科学は、未だイキモノの多様性を管理する有効手段を所持していない。

4. 自己組織的な生命観に立脚したアプローチ

欧米における再生医療技術への注目、失われた体の一部を患者自身の組織片から復元して移植ドナー不足を解消するボディ・ショップといった概念からスタートしている⁶⁾。それに対して、人工材料や人工臓器の分野では再生医療という言葉が脚光を浴びる以前から、ハイブリッド生体材料(または人工臓器)という考え方で、細胞や組織を用いる具体的な試みを行ってきた。たとえばIwataら⁷⁾は、種々のアガロースを用いてマイクロカプセル化した隣臓ラウ細胞を異種の糖尿病発症マウスに移植して、53日の血糖値正常化した例などを既に1980年代から報告している。残念ながら、移植床の血流などの環境が十分ではないなどの理由によって今日まで広く臨床に応用されるまでには

至っていないが、近年ではラットの皮下に塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)を含むアガロースロッドを埋め込むことで、移植された細胞や組織片への免疫反応が起きない免疫特異部位の作製に成功し、100日以上血糖値正常化を報告している⁸⁾。

一般的には、ハイブリッド生体材料や人工臓器に生体吸収性材料や生物学の知見が加わって再生医療に発展したかのように理解される場合も多いが、はたして本当にそうであろうか。筆者には、ハイブリッド生体材料(または人工臓器)の時代にこそ、先進的な概念が明示されていたように思えて仕方がない。事実、再生医療が脚光を浴びだしてから、試験管内に臓器らしき組織が再生される実験結果が多数報告されてきたが、このIwataらの例のように、動物やヒトの個体内において長期に機能を果たす例の報告はほんの一部に限られている。欧米に始まった再生医療の概念には、細胞・組織・臓器を部品として扱う生命観がその根底にあったのに対して、ハイブリッドの考え方には、環境(材料)との相互作用の中で動的に成立している生命現象、という概念が内包されていた。筆者の偏見から見ると、構造の模倣を目指した研究から、やっと最近になって生体内における関係性をデザインして持続的な機能を実現させる本来の方法論が見直されてきているように思える。

5. 軟骨再生と貼って治す再生治療

筆者が本原稿を依頼された背景には「軟骨再生」分野における筆者の研究紹介も意図されているらしい。前述のIwataらの堅実な研究成果には遠く及ばないが、軟骨再生分野への筆者の試みも若干紹介しておきたい。

軟骨再生に関しては、Vacantiらによる軟骨用組織の*in vitro*における形成⁹⁾、Brittbergら¹⁰⁾やOchiら¹¹⁾による培養軟骨組織や細胞の移植治療、Satoらによる軟骨細胞シート移植術¹²⁾、TsumakiらによるiPS細胞(人工多能性幹細胞)由来の軟骨様組織移植¹³⁾、Sakaguchiら¹⁴⁾、中村ら¹⁵⁾による間葉系幹細胞を用いた軟骨再生など、有望な基礎・臨床研究が、特に日本において精力的に進められている。筆者は、これらとはやや異なった趣で臨床応用を目指しており、その基礎的なアプローチは生体環境デザイン^{16)~18)}、また臨床的なアプローチはQOL(quality of life)デザイン^{2),19),20)}の手法を用いている。前者の生体環境デザインとは、前項に述べた自己組織的な生命観に立脚しており、材料近傍において細胞がどのように集まって機能的な構造を形成するか、という構成論的な基礎実験を基盤としている。発端は、東邦大学整形外科から国内留学されていた青木秀之医師が、いたずらに軟骨細胞を播種したシルク

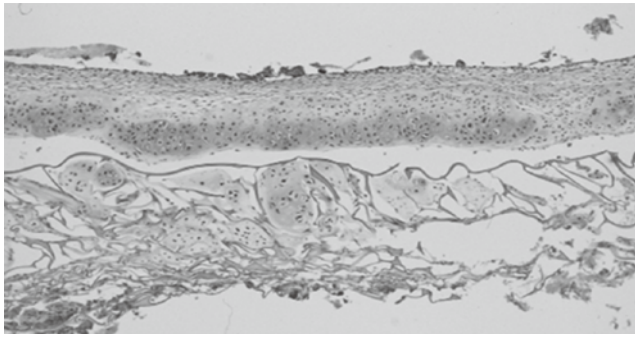


図1 軟骨細胞を播種したシルクフィブロインスポンジをラット皮下に埋入後14日目のHE染色組織
下部のスポンジ内よりも、その上部のスポンジ近傍皮下に良好な軟骨組織が形成された。

フィブロイン(絹糸の主要成分)スポンジをラットの皮下に埋入したところ、スポンジ内よりも、その周囲の皮下に良好な軟骨組織が形成された(図1)ことに始まる。

その後、様々な材料上における軟骨細胞の挙動を測定したところ、フィブロイン上においては軟骨細胞が比較的高速で移動し、細胞凝集体を形成して軟骨基質を多く産生することが定量的に明らかになった^{21)~23)}(図2)。我々はこれをフィブロインのcell delivery機能と称して、ポロノイ分割法を用いた細胞領域の不均一性(area disorder)、細胞間距離と細胞存在との関係²⁴⁾、細胞移動方向の密度勾配への依存²⁵⁾、細胞移動速度の周囲細胞位置との関係²⁶⁾、細胞軌跡の細胞移動に与える影響²⁷⁾、などの定量化指標によってそのメカニズムを追っている。

臨床応用では、筆者と同じく工学部卒業後に整形外科医となった平方医師が、ウサギの膝蓋-大腿関節部に骨軟骨欠損を作製して軟骨細胞を播種したフィブロインスポンジを欠損部に貼付することによって、6週後に機能的な層状構造を持った軟骨組織の形成を観察した^{28),29)}。現在、材料を開発した信州大学の玉田らを中心にして農業生物資源研究所、東邦大学整形外科、横浜市立大学整形外科、奈良県立医科大学健康政策医学、愛知医科大学、産業総合技術研究所、京都大学がプロジェクトを提案している状況である^{30),31)}。近年では、遺伝子組換えカイコ技術により、細胞接着性ペプチドRGDS、もしくは塩基性線維芽細胞増殖因子³²⁾を融合したフィブロインの作製にも成功しており、軟骨に限らず、様々な再生医療へのフィブロインの応用に期待が集まっている。

6. QOLデザイン

再生医療技術の文化としての進歩を一言で言うならば、一時的な機能向上ではなく、持続的なQOLの向上を目指

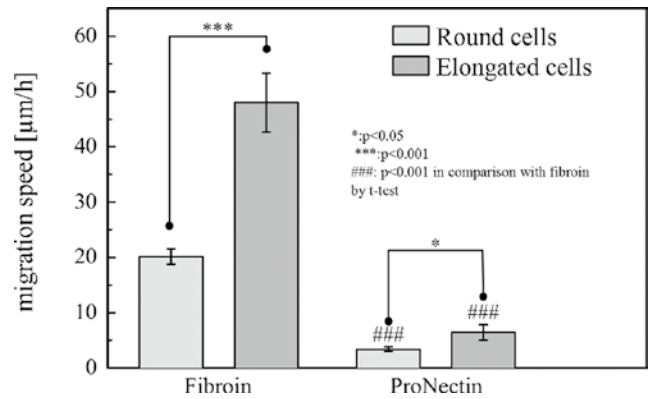


図2 材料上における軟骨細胞の平均移動速度と形状
Data represents means ± SD.²⁰⁾

す動きが始まった、ということであろう。この背景として、定量化されたQOLの社会への浸透を挙げることができる^{2),33)}。QOLの定量化にはtime trade-off法のような直説法のほかにも多数提案されている。また、たとえばイギリスに設立されたNICE(国立医療技術評価機構)では、QOLの定量化指標を用いて医薬品や医療技術の保険償還への判断に影響を及ぼしている。再生医療技術が、どのように患者のQOLを向上させ、経済も活性化させることができるのか、という定量的な設計が個々の技術の評価に用いられだしている。本来QOLとは定量評価し得ず、あくまで便宜的な指標ではあるが、医療費が増大しつつある現状において、誰を助けて、誰を助けないのか、という、いわば現代の姥捨て問題が科学政策として論じられる時代が到来した。臨床医のみならず医学にかかわる研究者にも多様な価値観を扱う文化的な視点が必要不可欠になってきている²⁾。

本稿では、最後にiPS細胞を使った加齢黄斑変性治療法の開発と実践をされてきた高橋政代医師³⁴⁾を中心として始まりつつある新しい試みを、再生医療分野の文化的発展を期待させる一例としてご紹介したい。神戸市などが計画する「神戸アイセンター(仮称)」は、再生医療などを行う30床の眼科病院を中心とする再生医療施設である。2014年8月に始まった世界初のiPS細胞を使った臨床試験や治療法の産業化のみならず、目の病気のリハビリテーションや予防医療を含めた文化的な試みを積極的に推進する施設が計画されている。予防対策の充実や先進的な補助器具などを使ったリハビリテーションの試みなどは、これまでの臨床研究や病院経営でもある程度は計画されてきたことだが、筆者が特に注目するのは、視力が低下した人が社会生活を営み社会貢献できる様々な社会システムの実験についてもNPO法人との協力で計画されている点である。これ

らの試みは、高橋医師の眼科外来に殺到した難病患者が治療の限界を知って落胆する姿から発想されたという。医療の役割は、視覚障害という機能不全のサポートばかりではない。たとえば障害があっても逆に社会で活躍できるような社会システムとも連動した、文化としての再生医療分野の発展があって、初めて患者のQOLの向上が達成される。

利益相反の開示

富田 直秀：【講演料など】大正富山医薬品株式会社
 【原稿料など】丸善出版株式会社、株式会社じほう、株式会社メディカルレビュー社
 【研究費・寄附金】アルフレッサファーマ株式会社、フジモトHD株式会社、帝人ナカシマメディカル株式会社

文 献

- 1) 日本再生医療学会HP：Available from: <http://www.jsrm.jp/>
- 2) 富田 直秀：生活の質 (QOL) のデザイン (Design for quality of life). デザイン論考 **4**: 3-15, 2015
- 3) 日本再生医療学会HP：提言・声明. Available from: <http://www.asas.or.jp/jsrm/announcements/>
- 4) 日本再生医療学会：再生医療人の行動基準. 再生医療 **13**: 451-5, 2014
- 5) 田中 雅教, 水谷 学, 紀ノ岡 正博：用語解説 バリデーショーンとペリフィケーション. 再生医療 **13**: 444-7, 2014
- 6) Langer R, Vacanti JP: Tissue engineering. Science **260**: 920-6, 1993
- 7) Iwata H, Amemiya H, Matsuda T, et al: Evaluation of microencapsulated islets in agarose gel as bioartificial pancreas by studies of hormone secretion in culture and by xenotransplantation. Diabetes **38** Suppl 1: 224-5, 1989
- 8) Luan NM, Iwata H: Long-term allogeneic islet graft survival in prevascularized subcutaneous sites without immunosuppressive treatment. Am J Transplant **14**: 1533-42, 2014
- 9) Vacanti CA, Langer R, Schloo B, et al: Synthetic polymers seeded with chondrocytes provide a template for new cartilage formation. Plast Reconstr Surg **88**: 753-9, 1991
- 10) Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, et al: Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. N Engl J Med **331**: 889-95, 1994
- 11) Ochi M, Uchio Y, Kawasaki K, et al: Transplantation of cartilage-like tissue made by tissue engineering in the treatment of cartilage defects of the knee. J Bone Joint Surg Br **84**: 571-8, 2002
- 12) Sato M, Yamato M, Hamahashi K, et al: Articular cartilage regeneration using cell sheet technology. Anat Rec (Hoboken) **297**: 36-43, 2014
- 13) Tsumaki N, Okada M, Yamashita A: iPS cell technologies and cartilage regeneration. Bone **70**: 48-54, 2015
- 14) Sakaguchi Y, Sekiya I, Yagishita K, et al: Comparison of human stem cells derived from various mesenchymal tissues: superiority of synovium as a cell source. Arthritis Rheum **52**: 2521-9, 2005
- 15) Nakamura T, Sekiya I, Muneta T, et al: Articular cartilage regenerative therapy with synovial mesenchymal stem cells in a pig model. Clin Calcium **23**: 1741-9, 2013
- 16) 富田 直秀：貼って治す軟骨再生治療 (シルクスポンジの cell-delivery 機能). NIAS シンポジウム第5回「フィブロイン・セリシンの利用」研究会 (アグリヘルスの展開に向けて) 抄録: 1-6, 2011
- 17) 富田 直秀：生体環境設計による組織再生担体の開発. 材料の科学と工学 **46**: 256-60, 2009
- 18) 富田 直秀：機能設計から生体環境設計へ. 丸善出版, 東京, 2005
- 19) 富田 直秀：QOLと在宅医療技術 (アクチュアリティを育てるデザイン学). 日本機械学会誌 **118**: 60-4, 2015
- 20) 富田 直秀：人工関節の“ANSHIN”デザイン (イキモノを対象としたものづくり). トライボロジスト **60**: 2015, in press
- 21) 武田 祐史：軟骨細胞凝集挙動の定量化. 京都大学大学院工学研究科機械理工学専攻 修士論文, 2011
- 22) Aoki H, Tomita N, Morita Y, et al: Culture of chondrocytes in fibroin-hydrogel sponge. Biomed Mater Eng **13**: 309-16, 2003
- 23) Kawakami M, Tomita N, Shimada Y, et al: Chondrocyte distribution and cartilage regeneration in silk fibroin sponge. Biomed Mater Eng **21**: 53-61, 2011
- 24) Otaka A, Kachi ND, Hatano N, et al: Observation and quantification of chondrocyte aggregation behavior on fibroin surfaces using Voronoi partition. Tissue Eng Part C Methods **19**: 396-404, 2013
- 25) 一色 健司：フィブロイン足場材料内における細胞凝集挙動観察及び定量解析. 京都大学大学院工学研究科機械理工学専攻 修士論文, 2014
- 26) 佐野 薫平：フィブロイン基質上における軟骨細胞の凝集挙動：周囲細胞の存在が細胞移動性に及ぼす影響の定量化. 京都大学大学院工学研究科機械理工学専攻 修士論文, 2015
- 27) 清水 大：異なる培養環境における軟骨細胞移動軌跡差角度の解析. 京都大学工学部物理工学科 卒業論文, 2015
- 28) 平方 栄一, 富田 直秀, 玉田 靖, 他：ウサギ膝蓋骨全範囲の骨軟骨欠損に対するフィブロインスポンジ被覆法による早期組織修復. 日整会誌 **87**: S1320, 2013
- 29) Hirakata E, Tomita N, Tamada Y, et al: Cartilage Repair of Patella Using Fibroin Based Cell-Delivery System. EORS 2010 Davos Switzerland, 2010
- 30) 中川 晃一：フィブロインの cell delivery 機能を利用した若年者重度関節症に対する新しい治療法の開発. 平成24年度総括研究報告書：厚生労働科学研究費補助金医療技術実用化総合研究事業, 2014
- 31) 中川 晃一：関節軟骨再生医療の現状と将来展望. 東邦医学会誌 **61**: 232-7, 2014
- 32) Kambe Y, Kojima K, Tamada Y, et al: Silk fibroin sponges with cell growth-promoting activity induced by genetically fused basic fibroblast growth factor. J Biomed Mater Res A 2015 [Epub ahead of print]
- 33) 松田 智大：QOL測定の方法論と尺度の開発. J Natl Inst Public Health **53**: 181-5, 2004
- 34) 高橋 政代：加齢黄斑変性の再生医療. 再生医療 **14**: 31-3, 2015