



## 再生医療の現状と将来

京都大学大学院 医学研究科 教授  
 慶應義塾大学医学部 教授  
 熊本大学発生医学研究センター 教授  
 司会) 東海大学医学部長

西川伸一  
 岡野栄之  
 須田年生  
 黒川 清

黒川

人間の知的好奇心と死に対する恐怖はいろいろなものを生み出しました。その中の一つに輸血があります。まさに再生医療のはしりです。輸血はコロンブスがアメリカを発見した15世紀末頃から行なわれ始めました。その頃は乱暴な人の気質を和らげるためにヒツジの血をヒトに輸血したといったこともあったようです。今から100年ほど前、18世紀末輸血により上手くいく人と突然死してしまう人がいるのはなぜだろうかと考えたのが、ランドスタイナーという学者でした。病理医でもあったランドスタイナーはそういった人々を解剖して、突然死した人に特徴的な所見があることを見つけました。その知見がその後の分析方法の研究となり、A,B,Oという血液型の発見に繋がったわけです。この発見により、輸血で起こる突然死の問題は解決したのですが、技術的には採取した血液の凝固を避ける方法など問題はまだまだ多かったです。この問題はヘパリンやクエン酸などの開発で解決していきました。このように、サイエンスは問題を見つけ、それを解決し、また新しい問題が発生し、それにチャレンジしていくといったことを繰り返して進んでいきます。20世紀は生命科学の分野で遺伝子レベルでの解析など大きな進歩がありました。特に20世紀最後の年にヒトゲノムのシーケンスが決定され、その前にはヒツジのクローン動物が生まれ、ヒトES細胞は1999年に確立されました。このようなバックグラウンドがあり、今までの知識が21世紀に入るとものすごい勢いで爆発する予感があります。そこで再生医療をめぐる話題をテーマに座談会を開催するに際し、3人のこの分野での日本のリーダーをお呼びしました。再生医療については基礎科学だけではなく、臨床応用にもっていこうというナショナルプロジェクトが始まってきています。その辺から西川先生にお聞きしたいのですが。

### 再生医療の臨床応用は…？

西川

もともと私は再生医療をやっていたわけではなく、ミレニアムプロジェクトに引っ張り出されてから関わりました。再生医療は臨床のレベルではかなり大きなビッグバンにはなりますが、基礎では難しい問題がいろいろあり、ゲノムが終わった後に何をするかという時に、再生医療が持っているようなテーマが新たな基礎医学のテーマになっていくかはちょっと分かりません。実際にはなっていくと思いますけれど。ただしものすごくビジブルに見えてくるのは臨床への応用になるだろうという感じはします。再生医学は4,5年前から急速に進んできたいろんな基礎的な技術を基礎に新しい展開が始まっていますが、その中に、クローン羊ドリーも入っているわけです。その結果、臨床の応用にまで来たかどうかは今問われていて、あらゆる国でこの分野を推進するかどうかの議論が行われているというような状態だと感じています。

黒川 これはやっぱり遺伝子とか分子じゃなくて、細胞というものを扱うんだっただけならすぐに臨床にくっつきそうで展開は早いと思ってしまいうんでしょね。

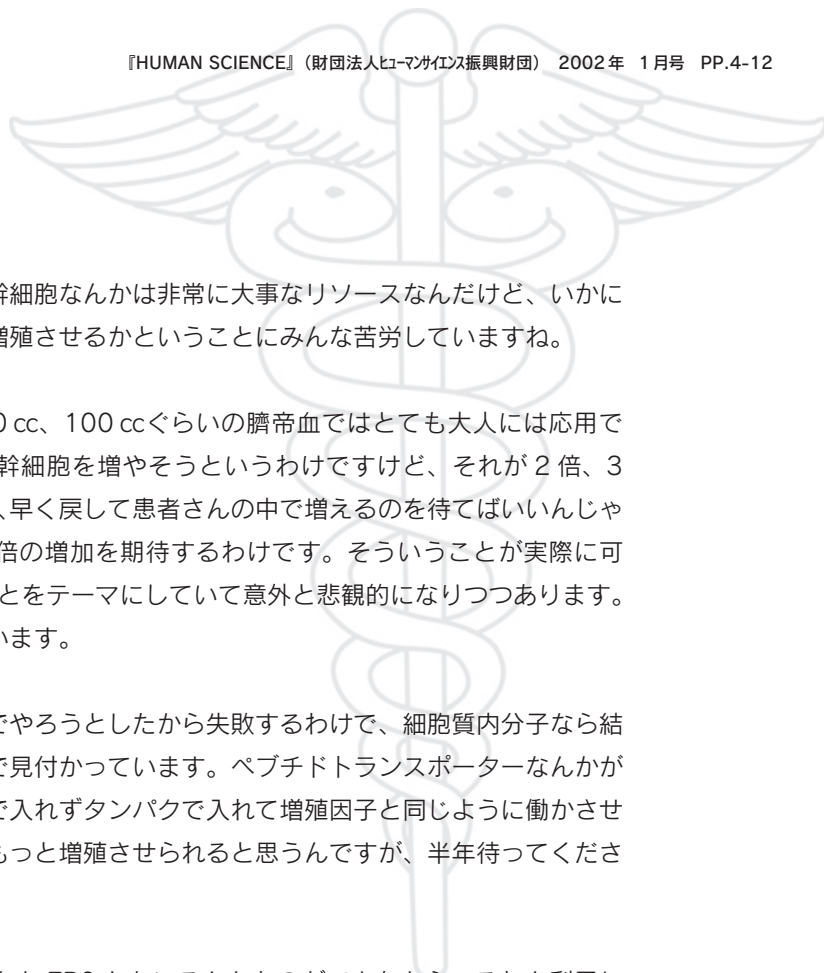
西川 私も説明でいつも申し上げるのは、生きた細胞はやっぱり作れないんです。「生きた細胞が生きてない物質から作れるか？」というのが21世紀の生物学のいちばん重要なテーマの一つだろうと思うんですけども。たぶんかなりの長い間作れない。マイコプラズマでも作れないだろうと思います。そうすると生きた細胞はどこから調達してきて治療に使う必要がある。生きた細胞を使う治療の可能性が生まれてきて、なおかつ生きた細胞が作れないから、そのための別の技術を今から開発しようということなんです。

岡野 私が再生医学に取り組んだのは、私のところの基礎の研究者が発生過程、特に脳の研究をやっていたのがきっかけです。脳の非常に高度な機能というのは脳を作るいろんな細胞の多様性に立脚しているもので、どうやって発生過程で出来ていくのかと長年興味を持ってやっています。多様性のもとになる神経幹細胞を通じて発生過程の cell fate decision がどのようにされているか。一方それが医療にどう結び付くかということが自明の理として分かっています。それを再生医学にしていく過程にいくつかの戦略があります。特に再生医療というのは中枢神経系の場合に大きな意味があります。もともと再生能力が全くないと思われていたものを再生するというわけですから、再生医学の最も大きな目標の一つは中枢神経系の再生にあると言って間違いないと思うんですね。その戦略を考えますと、一つは私達の研究も含め、大人の脳に神経系の幹細胞があるということが分かってきたわけです。にもかかわらず再生能力が低い。そうするとどうやってそれを活性化させるかというのが重い問題になってくるわけですね。そのためには眠っているやつをどうやって起こさせるかということをはっきりとしないといけない。発生の分化の研究そのものです。もうひとつは造血系でやっている骨髓移植のように、幹細胞を補充することが必要になってきたということで、組織幹細胞の一つである中枢神経系の幹細胞の分離法をいくつか開発してきました。これは神経幹細胞だけで選択的に発現する GFP (Green fluorescent protein) レポーターというのを追求することによって可能になってきました。組織幹細胞である神経幹細胞を使ってどういう神経系の疾患を治せるかということ、虚血、損傷、グリア系の多発性硬化症さらにミエリン形成不全症といった疾病に神経幹細胞を使った治療法がある程度いけそうだと、我々の研究を含め世界のコンセンサスが得られています。しかしどうしても治らない疾患もいくつかある。それは発生のごく初期に出来るニューロン、これが脱落する場合、なかなか組織幹細胞からできないんですね。特に大人の脳に入っている神経幹細胞だったらサイズの小さい介在ニューロンしかできないんですね。しかしながら発生初期過程に例えば運動ニューロンですとか、小脳ブルキンエ細胞ですとか、ニューロンですとか、アルツハイマー病でやられているコリン作動性ニューロンなら出来る。コリン作動性ニューロンに関してはアルツハイマー病、ドーパミンニューロンに関してはパーキンソン病、ブルキンエ細胞に関しては小脳変性症、運動ニューロンに関しては筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、こういったような神経変性疾患において選択的に脱落しています。これらの疾患を治すためには組織幹細胞だけではなかなか難しい。そこで発生ごく初期に出来る細胞を作りうるソースとして、ES細胞は非常に重要なターゲットになります。しかも神経系の特筆すべきこととしましては、移植後の免疫抑制剤を一生打

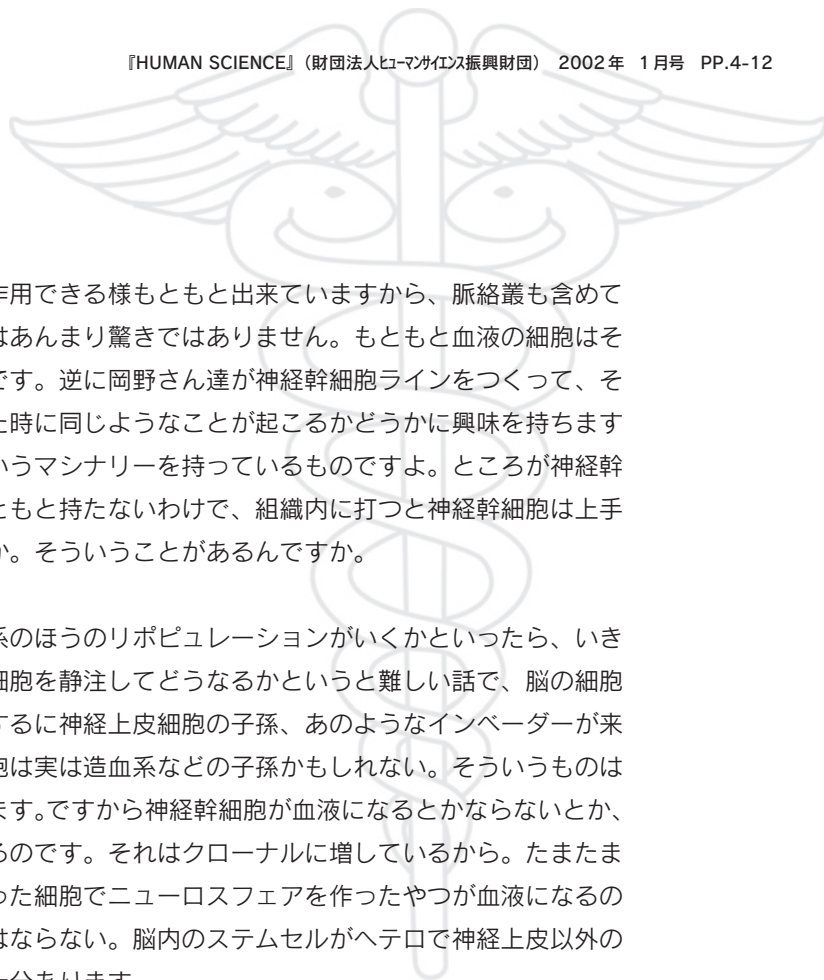
つ必要がない。炎症が起きて数週間だけ打てば、あとは一生を通じて生着するということを考えまして、ES細胞も個人のES細胞でクローン胚を作ってという非常にデリケートな部分を経ずに、他人のES細胞である程度ニューロンのリプレースが免疫学的拒絶反応なしに出来る。再生医学のフィージビリティというのは中枢神経の場合非常に着目されている。もうひとつは、やはりそれでも他人のニューロンが自分の頭の中にいるのはいやだと思われる。これはなんとも自家移植でやらなければならない。多能性に富んだ細胞、ES細胞以外の細胞、体細胞とかいろいろな組織に存在する細胞、骨髄の間質細胞やもっと未分化な細胞などを使っていろいろな種類の神経系の細胞を作っていく。やはりこういった三つの方法で研究する。中枢神経系の再生医学、どれがいいですかというと、やはりこういう種類の細胞が脱落しているかといったような病態疾患によって使い分けていく必要があると思います。

### 再生医療に利用出来る細胞は…?

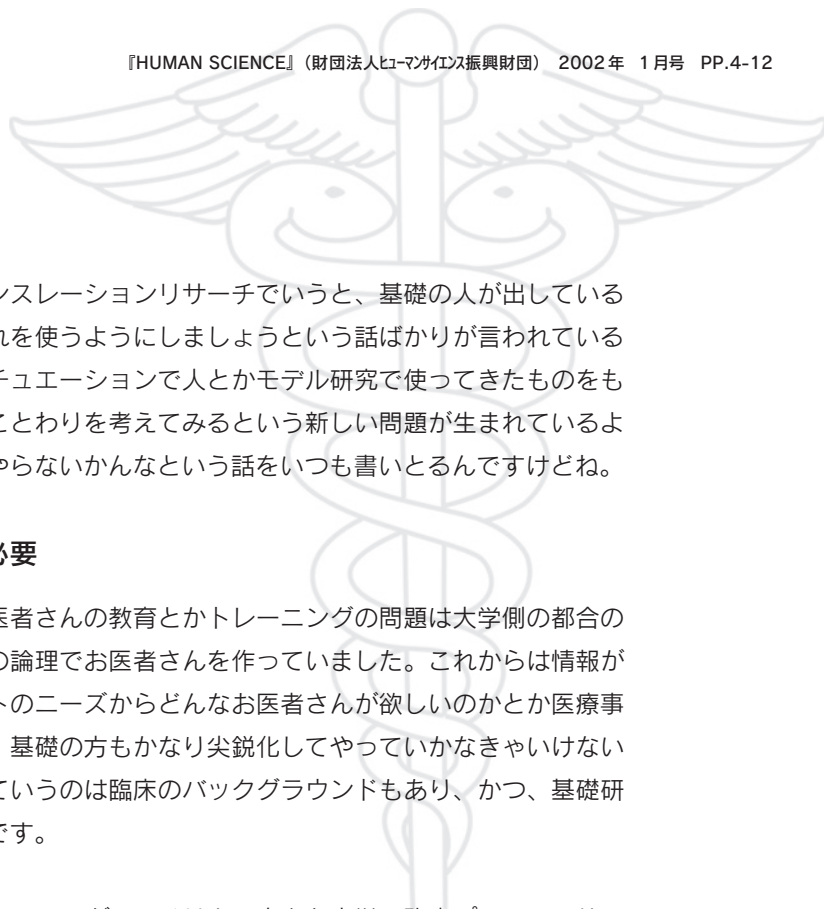
- 西川 一つだけ質問していいですか。組織幹細胞の代表として神経幹細胞がいわれませんが、他の組織で血液などを考えると幹細胞の培養はできないんですね。今のところは残念ながら。実際に間質幹細胞なんかは確かに長期間培養出来る。まあファイブプロプラストと同じですから。他には長期間正常に培養出来るような組織幹細胞は何がありますか。
- 岡野 中内先生方によりますと、肝臓にはかなり未分化な細胞のポピュレーションがあるということですから、肝臓細胞、特に胎児期の肝臓細胞が未分化状態なものでしょうね。
- 黒川 そういう意味ではES細胞から作るというのもあるんだけど、須田先生は最近血管をやっておられるということで、実際骨髄のほうは幹細胞移植とか臍帯血移植とか臨床でかなり実績があります。そこからまた骨髄の支持細胞 (Stroma Cells) やいろいろな細胞が分化するのも含めて先生のほうからお話いただけますか。
- 須田 いま西川先生が言われたように、造血幹細胞研究というのは幹細胞研究のトップランナーですけども、幹細胞を試験管の中で維持することあるいは増やすことはずっと大きなテーマにもかかわらず実現していません。意外と簡単に神経幹細胞のニューロスフェアだとか間葉系の幹細胞が長期間に渡って維持出来るというようなデータが出てくると、血液だけ違うのかなという気がしないでもないですが。やはり血液が血液細胞における幹細胞、一過性に増える前駆細胞、成熟細胞という三つの段階をいちばん区別していると思うのです。神経幹細胞あるいは腸管幹細胞、表皮の幹細胞、これらのいずれもステムセルと増殖細胞の区別が必ずしもクリアではない。血液の場合には放射線を照射したマウスに移植するといった優れた実験系がありますから、それでどれぐらい骨髄系を再構築するかというのは見やすいですけども、神経の場合、移植した後また再移植して幹細胞の寿命を見るということはまず必要ないわけです。血液細胞は結構ターンオーバーが早く、寿命の短い細胞であるという特性があり、それにとらわれ過ぎたのかと思っています。



- 黒川 いまもって臍帯血から得られた幹細胞なんかは非常に大事なリソースなんだけど、いかに幹細胞を機能を分化させないで増殖させるかということにみんな苦労していますね。
- 須田 それが出来ないものですから 50 cc、100 cc ぐらいの臍帯血ではとても大人には応用できない。なんとかして臍帯血の幹細胞を増やそうというわけですけど、それが 2 倍、3 倍に in vitro で増やせる程度なら、早く戻して患者さんの中で増えるのを待たばいいんじゃないかと。やはり 10 倍、100 倍の増加を期待するわけです。そういうことが実際に可能なかどうか。10 年来このことをテーマにしている意外と悲観的になりつつあります。評価の仕方としては当然だと思います。
- 西川 ただみんな外側からの増殖因子でやろうとしたから失敗するわけで、細胞質内分子なら結構上手くいく系が私達のところで見付かっています。ペプチドトランスポーターなんかが分かってきているから、遺伝子で入れずタンパクで入れて増殖因子と同じように働かせられたら、臍帯血内の幹細胞をもっと増殖させられると思うんですが、半年待ってください。
- 黒川 それは確かに G-CSF とか IL-6 とか EPO とかいろんなものができたから、それを利用して試験していたが、なかなか上手くやれない。In vitro で大事なのはマイクロエンバイロメントをどう作るかということですね。既に作っている系があるでしょう。精子のように。
- 西川 精子は移植可能です。だから精子が研究されるんでしょう。トランスプランテーション出来るのは大きいんです。色素細胞でやっていますけどもなかなかトランスプランテーションは難しい。特に構造に組み込まれる細胞というのは、カドヘリンとかいろんな要素がいっぱいありますから難しい。そういう意味では神経は不思議だと思うんです。結構もともと構造に組み込まれる必要があるんでしょう。その割にはバリアがない。そういうしつこさとかこだわりはちょっと日本人には足りないものですね。それは確かに向こうの人のほうが、非常にこだわりますね、しつこく。そのために一生埋もれてしまう人もずいぶんいると思うんです。
- 須田 ですからニッチというのはあるんですよ。中枢神経系や脳質の周囲だと私は思っているのです。胎児期は脳質の周囲にステムセルがあつてそこから外へ出て行くわけです。最近、骨髄以外の細胞が神経系の細胞になるという有名な実験があつて、我々も我々の方法で確認したんですけど、面白いのは GFP でマーキングした骨髄の細胞を脈絡叢に注入して、脳関門バリアがない脈絡叢から放射状に髄液をわたって、海からインベーダーが来るかのごとく、血液系の細胞はどんどん中枢神経系に入り込んでくることができました。そう考えますともともと組織幹細胞である神経幹細胞はドシエにおいて生き延びやすいという環境と、もうひとつは血液からトランスディファレンテーションあるいは分化能を持つ細胞に入り込む。そういう意味ではもっと外側にあるのが大脳皮質とかニューロネットワークを作るリジットな構造で、内側はまだジャングルのような未分化の状態であり外側に行くほど階層的に複雑化している。そういうイメージです。



- 西川 血液の細胞は血管と上手く相互作用できる様もともと出ていますから、脈絡叢も含めていろんなところに出ていくことはあんまり驚きではありません。もともと血液の細胞はそういうことをしないとダメなんです。逆に岡野さん達が神経幹細胞ラインをつくって、それを同じようなルートで静注した時に同じようなことが起こるかどうかに興味を持ちますね。だから血液というのはそういうマシナリーを持っているものですよ。ところが神経幹細胞はそういうマシナリーをもともと持たないわけで、組織内に打つと神経幹細胞は上手くいくけども、静注ではダメとか。そういうことがあるんですか。
- 岡野 骨髄系のほうから静注して神経系のほうのリポピュレーションがいくかといったら、いきそうな雰囲気もある。神経系の細胞を静注してどうなるかという難しい話で、脳の細胞をとった神経系の細胞だけ、要するに神経上皮細胞の子孫、あのようなインベーターが来るとクローナルに増えてきた細胞は実は造血系などの子孫かもしれない。そういうものは結構そういう事をし得ると思います。ですから神経幹細胞が血液になるとかならないとか、非常に再現性が問題視されているのです。それはクローナルに増しているから。たまたま造血系から来て脳の中に居すわった細胞でニューロスフェアを作ったやつが血液になるのかもしれない。そうでないやつはならない。脳内のステムセルがヘテロで神経上皮以外のところから入りこんだ可能性が十分あります。
- 西川 血液と筋肉の分化転化もそうですね。以前は筋肉にある幹細胞が血液になるし、筋細胞にもなるという言われ方もしたのですが、もしかしたら特別な細胞ではなくて、筋肉の中に入り込んでいる血液幹細胞があるのではないかと。もう少しクローナルに解析していかないと分からないと思います。安易にプラステシティーとか活性とか呼びすぎると間違えますから。
- 岡野 筋肉にある前駆細胞、幹細胞はサテライトセルというやつで、サイドポピュレーションというとも違う意味です。組織に存在する幹細胞もともと血液から来たオリジンの子孫とを取り違えてるんじゃないかと思います。
- 西川 例えばリプログラミングの問題について、いま論じられているのは、岡野さんがさっき話したのも含めて全部低温核融合ブームの様なものではないかと思っています。ことわりはあんまり分からない。しかしいろんなことが起こっているわけです。もう少し臨床に使うと同時に研究していくことが必要だと思うのです。低温核融合みたいな結末をたどらないようにしようと思うと（笑い）。やっぱり発生の段階での中間段階の細胞と組織幹細胞を真面目に比べていくとか、ちゃんとやっていかないと。それから染色体をやっている人も多いけれど、そういう研究なんかをちゃんと合わせてやっていくことが必要です。
- 須田 21世紀になったらある程度科学的裏付けを取りながらやらないと、錬金術や核融合みたいなことをして結果的に上手くいくからというだけで進むのは危ないと思います。
- 西川 ミレニアムプロジェクトで基礎や臨床の方とお付き合いしていると思うのが、臨床が出してきた問題がたくさんあって、それをもう一度基礎が見直していくのも重要なテーマである



ということです。今までのトランスレーションリサーチでいうと、基礎の人が出している成果を臨床の人が見つめて、それを使うようにしましょうという話ばかりが言われているけれど、現象としていろんなシチュエーションで人とかモデル研究で使ってきたものをもう一度見直してみる。基礎的なことわりを考えてみるという新しい問題が生まれているような気がしますね。両方上手くやらないかなという話をいつも書いてるんですけどね。

### 基礎と臨床、融合的研究が必要

黒川 そういう意味では、今までのお医者さんの教育とかトレーニングの問題は大学側の都合の論理であって、大学側、教授側の論理でお医者さんを作っていました。これからは情報が公開されているので、マーケットのニーズからどんなお医者さんが欲しいのかとか医療事故とか、いろいろとあるわけで、基礎の方もかなり尖鋭化してやっていかなきゃいけないわけです。その間を繋げる人っていうのは臨床のバックグラウンドもあり、かつ、基礎研究をかなりやった人が大事なんです。

西川 逆に黒川先生に聞きたいと思っているのが、アメリカの大きな大学の臨床プロフェッサーというのは基礎の研究をしていなくても基礎のことは私らよりずっとよく知っていますよね。ですからそのポイントがかなり重要で、臨床の大学のプロフェッサーというのは臨床研究はもちろんされる。しかも重要なことは、基礎については細かいところまでパーフェクトに知っているわけですね。逆にそういうことは私らに任せて、自分はもっと高いところから知った上で違うことを考えるスタンスがあるとインタラクションでき易いと思うんですが。

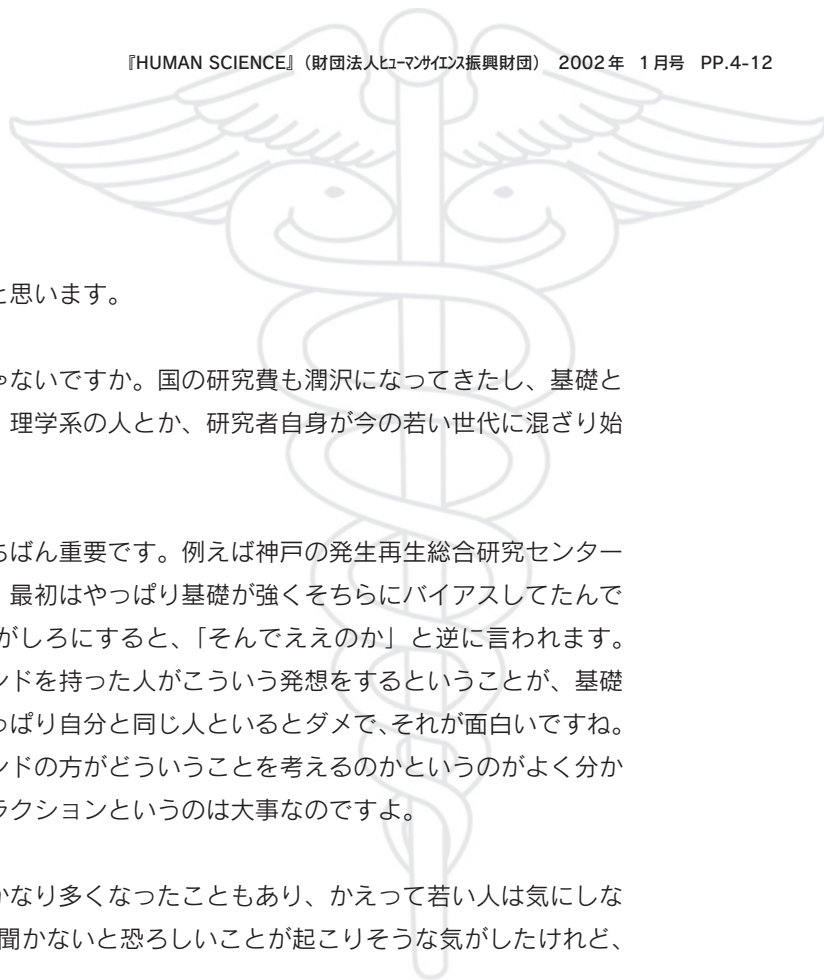
黒川 そうですね。

西川 ところがトランスレーションなどを基礎の人が考えないといかんという話になると難しいです。

黒川 だから全員がそういう能力は持てないだろうけど、たまたまここにいる人はみんなお医者さんでしょ、そういう人ならちょっと違った価値観とか物の見方があるのかなと思っ

ているのですが。

須田 それはやっぱり医学教育だけではなくて全ての学部教育に問題があると思います。例えば今、発生再生研究といいますが、発生と再生は随分と違うし、コンペティションのあるようなところでは、発生学はかなりきちっとロジックで研究を進めていて、再生は一段低いと見られているところもあるわけです。再生はまだ結果だけというのがあるので。ウニとかハエでやっていた理学発生学が、マウスやヒトにも利用出来るということで医学に繋がったわけです。しかし医学部にとってみたら、発生学というのはまだ解剖学の一部でしかなく、これだけ発生生物学が進んだのに医学領域への取り込むのが遅いと思うのです。逆に理学発生学をやっている人も医学への応用をちょっと低くみたりしてそれなりの集団を作っているわけです。薬学も同じです。そういうところが少し変わらな



いと融合的な研究は出てこないと思います。

黒川 今はかなり変わってきてるんじゃないですか。国の研究費も潤沢になってきたし、基礎と臨床とか、違った大学の人とか、理学系の人とか、研究者自身が今の若い世代に混ざり始めている。

西川 おっしゃるとおりで、交流がいちばん重要です。例えば神戸の発生再生総合研究センターなんかは竹市先生が所長ですね。最初はやっぱり基礎が強くそちらにバイアスしてたんですが、この頃私らが臨床をないがしろにすると、「そんでええのか」と逆に言われます。人と交わっていくと臨床のマインドを持った人がこういう発想をするということが、基礎の人には逆に分かるんです。やっぱり自分と同じ人といるとダメで、それが面白いですね。逆に私らには本当の基礎のマインドの方がどういうことを考えるのかというのがよく分かるし、そういう意味ではインタラクションというのは大事なのですよ。

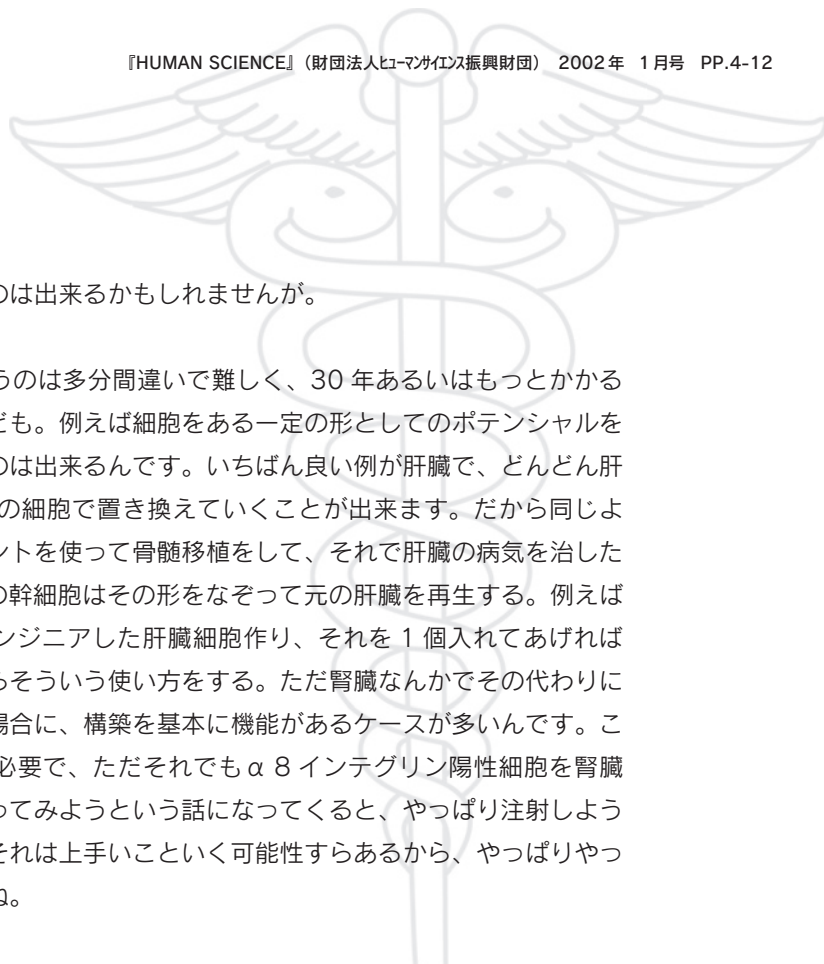
黒川 今は、アメリカに留学した人がかなり多くなったこともあり、かえって若い人は気にしなくなってきたよね。前は教授の命令を聞かないと恐ろしいことが起こりそうな気がしたけれど、それも少なくなっちゃったね。

西川 例えばそういう意味で典型的なのは、今年、若山君が Science に出したペーパーで、セラピューティッククローニングをやる、すなわちマウスの受精卵に体細胞核移植して、ES 細胞を作る。そして ES 細胞を作ってから神経細胞をインダクションしてそれを注射し、パーキンソンモデルを治そうということで、これを人に代えられれば全部スキームは揃っているというそういうことをモデルとしてやる人がでてきたし、しかもそれはちゃんとペーパーとしてアクセプトされている。逆にオリジナリティーはどうやというところはなく、どうしたら人に使えるか完全にモデルを一回、最初から最後までやってみるということを基礎の人がやって、なおかつペーパー側もアクセプトするというようになってきた感じはします。それは大きい話やと思います。

### 遺伝子治療や薬物治療はひとくくりにされて細胞治療に

黒川 こういうことが起こってくると、実際に臨床でいろんな患者さんがいて、いろんなアプローチがありますが、今までの遺伝子治療とか普通の化合物による薬物治療もあるけれど、再生医療は大きくひとくくりに細胞治療となり、細胞治療の最終的な型は臓器移植というのをリプレースするのじゃないかなという話もあるし、輸血なんか明らかにリプレースしているわけでしょう。でもやってみるとニューロンみたいに非常に今までのパーセプションと違うところが再生し易い幹細胞です。

須田 でも細胞レベルから組織レベルというのはかなりギャップがありますね。いま逆に造血細胞が先頭をきれるのは 1 個の細胞で機能するからです。その次は表皮の細胞だとか骨の細胞、まあその辺は意外と単純ですからなんとかさキャップフォールド(支持体)を用意すればやっていけますが、組織・器官形成は難しいと思います。例えば肝臓だとか腎臓です。



ネフロンという単位ぐらいのものは出来るかもしれませんが。

西川  ただ試験管の中で全部作るというのは多分間違いで難しく、30年あるいはもっとかかるプロジェクトだと思うんですけども。例えば細胞をある一定の形としてのポテンシャルを持った場所に置いてやるというのは出来るんです。いちばん良い例が肝臓で、どんどん肝臓がなくなっていく病気を1個の細胞で置き換えていくことが出来ます。だから同じようなモデルでマウスのミュータントを使って骨髄移植をして、それで肝臓の病気を治したということすらあります。1個の幹細胞はその形をなぞって元の肝臓を再生する。例えばC型肝炎にかからないようにエンジニアした肝臓細胞作り、それを1個入れてあげれば肝炎は治るかもしれない。だからそういう使い方をする。ただ腎臓なんかでその代わりになるようなものが何かといった場合に、構築を基本に機能があるケースが多いんです。この場合は結構想像力がまだまだ必要で、ただそれでも $\alpha 8$ インテグリン陽性細胞を腎臓の再生を促す間質細胞として使ってみようという話になってくると、やっぱり注射しようとする人が出てくると思うな。それは上手いこといく可能性すらあるから、やっぱりやってもらわなければならないと思いますね。

黒川  やるのは大事だけど、肝臓とか組織によって発生進化のプロセスは古ければ古いほど構造は作り易いわけですね。だけど腎臓というのは3億年前に陸に上がったから突然複雑になってくるわけでしょ。構造も機能もターミナルに分化しているから再生するのは難しい。コンティニューアスにエボリューションしてきた臓器は比較的やり易いという気がします。

### 自分の細胞、他人の細胞

岡野  脳は臓器丸ごとの再生というのは絶対適用にならないですよ。

黒川  それはすごいことだね、先生。

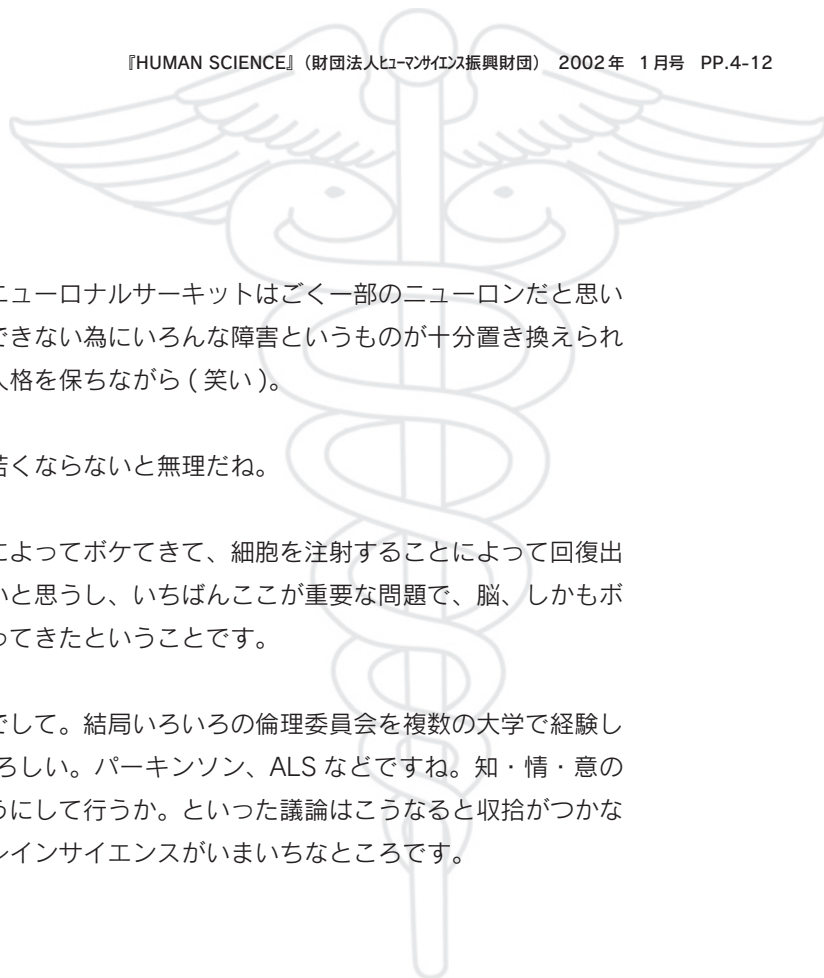
岡野  だからセルセラピーというのは中枢神経でいちばん大事なアプリケーションの一つだと思っています。

黒川  全部入れ替えるわけにはいかないから。

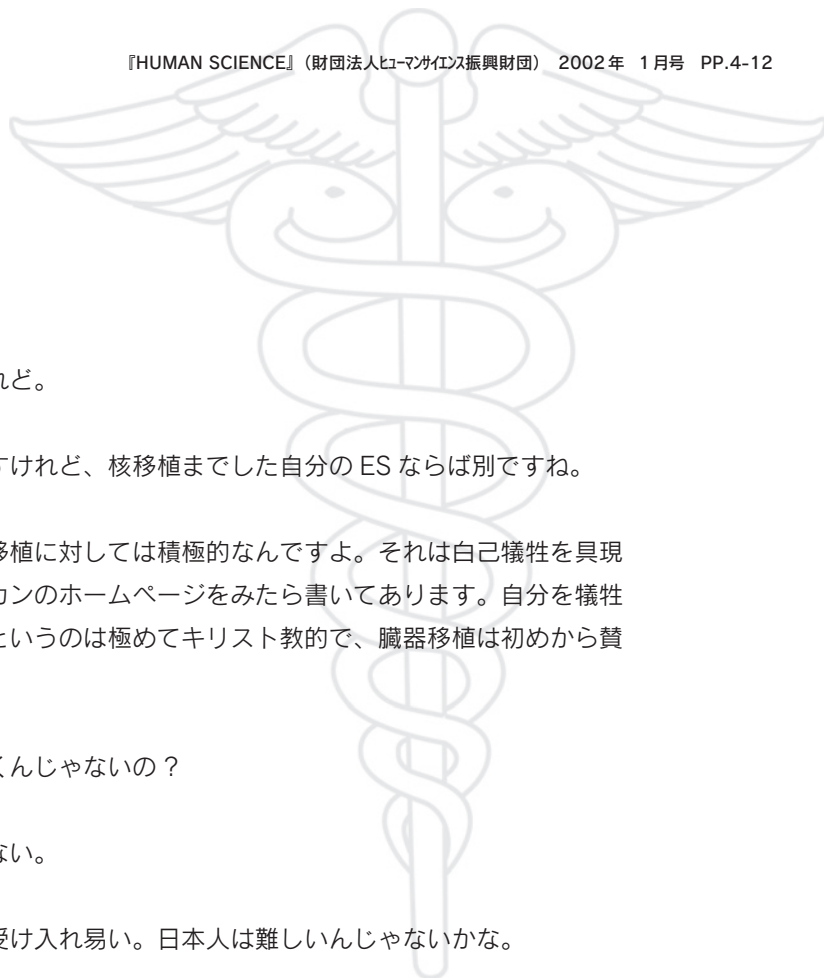
岡野  すると違う人間になってしまう。

西川  それともうひとつ重要なのは、岡野さんは違う意見かもしれないけれど、素人が考えると脳で行われている活動の多くは細胞に付属しているわけではない。機能が細胞1個1個に担われているわけじゃなく、細胞どうしの関係によって担われているわけだから、もういちど構築してやれる可能性はあるわけです。私の記憶を残しながら他の細胞に全部置き換えるという。しかし記憶だけは残っていることもありうるわけですよ。ありうるかどうかは知らんけど、細胞が大きく変わっても徐々に置き換えれば私の記憶は残る可能性はあると思うのですが。

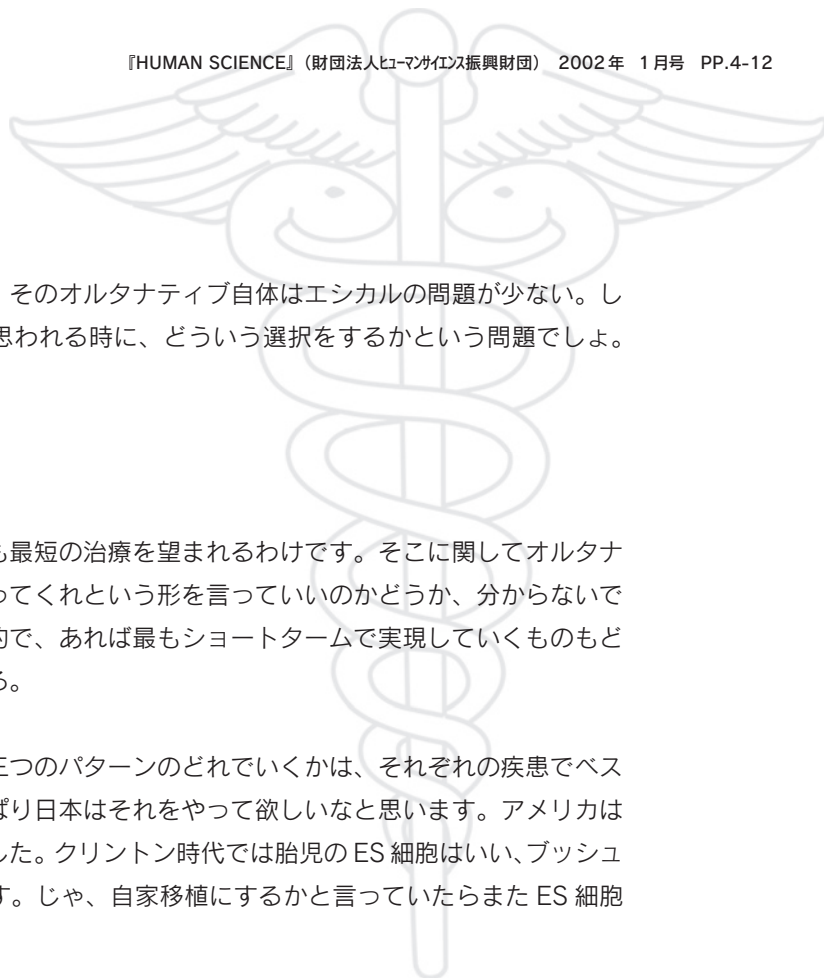




- 岡野 記憶にパーティシペートし得るニューロナルサーキットはごく一部のニューロンだと思えますが、インターニューロンができない為にいろんな障害というものが十分置き換えられていくわけですね、西川先生の人格を保ちながら（笑い）。
- 黒川 昔の思い出は、もう一回先生が若くならないと無理だね。
- 西川 私は自分の細胞がなくなることによってボケてきて、細胞を注射することによって回復出来るんなら注射して貰ったらいいと思うし、いちばんここが重要な問題で、脳、しかもボケの問題までが治癒の視野に入ってきたということです。
- 岡野 そこがいま議論されていることでして。結局いろいろの倫理委員会を複数の大学で経験していますと、運動系の回復はよろしい。パーキンソン、ALS などですね。知・情・意の再生を誰の細胞を使ってどのようにして行うか。といった議論はこうなると收拾がつかないですよ。そこら辺がまだブレインサイエンスがいまいちなところですよ。
- 黒川 可能性はどうかの？
- 岡野 可能性はあると思います。
- 西川 私が言いたいのは、可能性があるのであれば研究されるだろうし、しかも知・情・意の問題は人間について研究していかないと本当のところわからないですね。ただしそれがかなりポジティブな結果をもたらしたとすると、今度は医療の枠組みは必ず変わりますよ。すなわち誰でもかかる病気について治療が始まるわけだから。しかも年がいつてからの問題だし。
- 岡野 そこら辺をどうするかということで一つの解決策としては、内在性の幹細胞の活性化であるということです。移植あるいは他人のニューロンという問題が解決出来るということでそういう考え方でやっている人はかなり多いです。
- 西川 究極のところまでできてしまうとなかなか議論が進まないけど、他には脾臓、例えば腸管なんか難しいかもしれません。
- 須田 それを希望する人がいて、安全に行われるのであれば、移植は可とされてきました。しかし問題として大きいのは他人の細胞を使うか否かで、自分の細胞からだったら構わないんじゃないですか。例えばボケを防止するために脳に細胞を移植するというのもあり得るけれども、他人の細胞となると非常に問題がありますね。ヒト ES 細胞の問題もそうです。臓器移植でもドナーもレシピエントも拡大しないのは日本人独特かもしれませんが、やはりいくら免疫療法が進んだとしても、それを受け付けたくないという心理はあると思います。
- 黒川 ES 細胞だったらどうなの？ クローニングされた ES 細胞だったら。



- 須田            それでも他人の細胞でしょう？
- 西川            まあ一部は他人かもしれないけれど。
- 須田            それは個人的には違うと思いますけれど、核移植までした自分のESならば別ですね。
- 西川            例えばバチカンなんかだと臓器移植に対しては積極的なんですよ。それは自己犠牲を具現化するものであるという。バチカンのホームページをみたら書いてあります。自分を犠牲にして他人を助けるという思想というのは極めてキリスト教的で、臓器移植は初めから賛成なんですよ。
- 黒川            死んだら魂は神様のところに行くんじゃないの？
- 西川            それは魂であってからだは行かない。
- 須田            だから結構キリスト教者の方が受け入れ易い。日本人は難しいんじゃないかな。
- 西川            しかし逆に臓器移植法が発効された時にドナーカードはものすごく捌けたわけですね。
- 黒川            捌けたけれど持っていない。いま持っている人は一般のポピュレーションの7%ぐらいだね。
- 須田            そんなに少ないんですか。臓器移植だと目に見えた形で抵抗感があるけど、ESでも同じだと思いますね。他人の細胞ですから。
- 黒川            そうですかね。
- 須田            基本的には、自分の細胞で再生するならいい。
- 黒川            それはいいな。骨髄の支持細胞ね。これは結構ポピュラーになってるんじゃない？心筋細胞とか肝細胞とかになるとみんな比較的スイスイとるよ。
- 西川            しかしやっぱりかなり時間がかかります。神経は岡野さんが言ったように拒絶反応の問題が少ない。増殖を必ずしも必要としないのでやり易いでしょう。
- 岡野            そうですね。骨髄から出来るニューロンがファンクショナルに全く証明されていないし、in vitro では特殊な大型ニューロンにはなり得てない。
- 須田                   in vitro ではね。意外と in vivo に戻せば、適当にニッチが働いてくれるかも知れないね。
- 西川            それは医療をどう考えるかであって、ある程度技術的な可能性が見えていて、しかしもう



ひとつオルタナティブがあって、そのオルタナティブ自体はエシカルの問題が少ない。しかし多分時間はかかるだろうと思われる時に、どういう選択をするかという問題でしょ。臓器移植でも同じですよ。

岡野            そうですね。

西川            患者さん本人にしたら、もっとも最短の治療を望まれるわけです。そこに関してオルタナティブがあるしもうちょっと待ってくれという形を言っているのかどうか、分からないです。やっぱりもうちょっと積極的で、あれば最もショートタームで実現していくものもどんどん提供していけるようにする。

岡野            そうですね。須田さんが言った三つのパターンのどれでいくかは、それぞれの疾患でベストチョイスするべきだと。やっぱり日本はそれをやって欲しいなと思います。アメリカはちょっとバカげていると思いました。クリントン時代では胎児のES細胞はいい、ブッシュはいきなりダメだとなったんです。じゃ、自家移植にするかと言っていたらまたES細胞が巻き返すというのが現状です。

西川            それでもプライベートな企業はセラピューティッククローンも含めて自由な研究がやれるからね。要するに法律が出来たわけじゃなくブッシュのコメントが出たにすぎない。

黒川            国のお金は使わないと言っている。

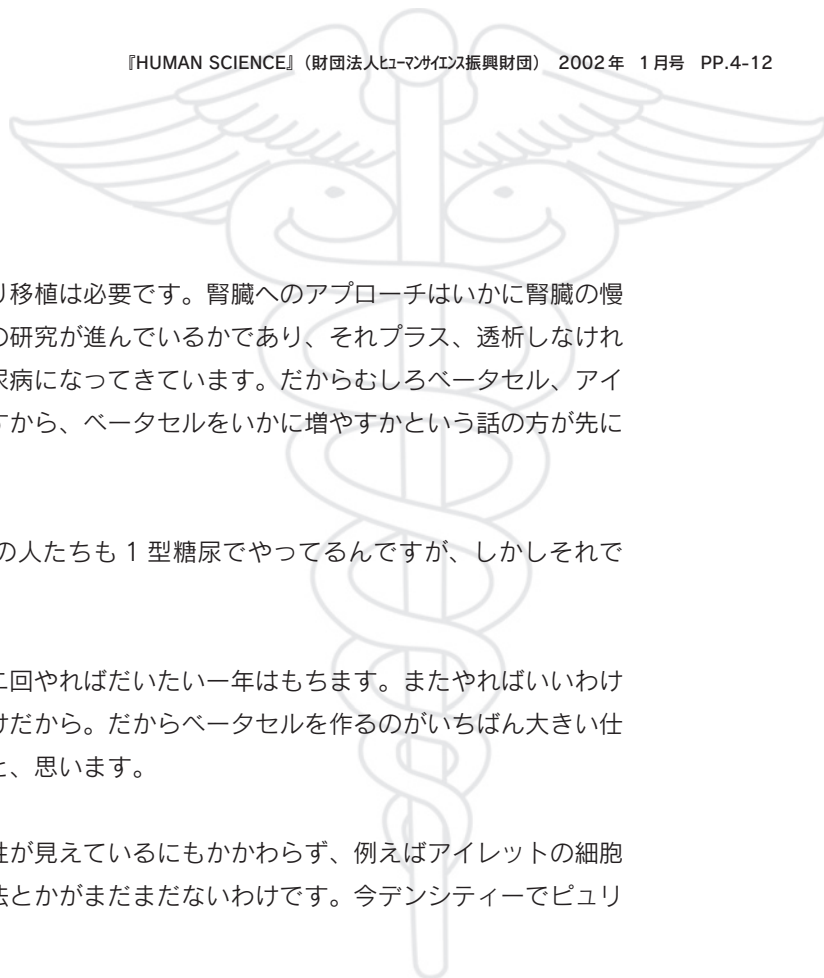
岡野            セラピューティックも一応いけならしいですよ。

西川            そういう意味では合法的になるまで待っていいという考え方と、どんどん提供していくという考え方になる。しかも三つの方法プラス、今スタートしたばかりの臓器移植もどんどんやった方がいいと思います。これも細胞治療が上手くいけば臓器移植がなくなるという幻想を植え付けたとしたら間違いをしているわけで、臓器移植もせっかくあれほど頑張っ法律が通ってスタートしているわけだから、進めていかなければならないし、なおかつ他の細胞治療も考えることがポイントではないかと思います。

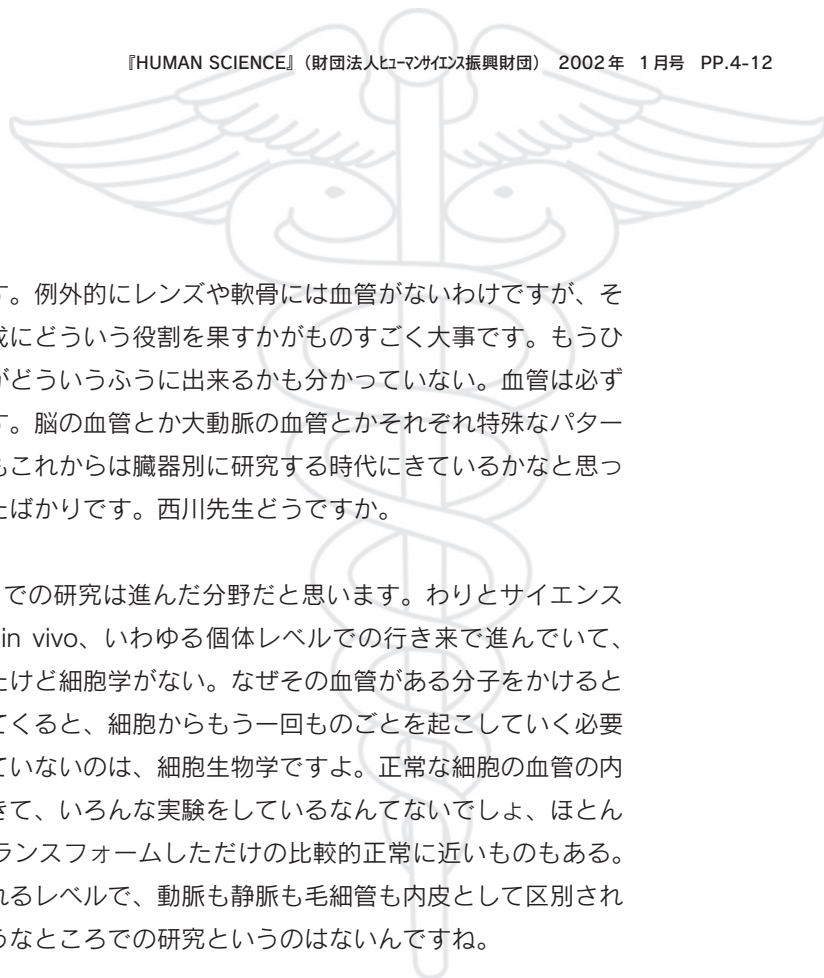
### 細胞治療のターゲットは

黒川            肝臓も可能性が出てきて、C型のウイルスにも感染しないような細胞を作ってだんだん中に入れてやると、自分で増えていって入れ替わってしまう。

西川            それは完全に新しい治療法になると思いますね。だからC型肝炎でも何でも、炎症に関して細胞治療がどのくらい有効かというのは、かなりネガティブに考える人が多かったけれども、遺伝子のレベルでエンジニアできれば、感染症自体が分かってくる、すなわちバクテリアなりウイルスのエントリーのサイトが分かってくるわけです。そういうのも上手くエンジニアすることが出来るので、感染しない細胞を作れるわけです。



- 黒川 腎臓なんかの場合だとさしあたり移植は必要です。腎臓へのアプローチはいかに腎臓の慢性疾患が進まないようにする為の研究が進んでいるかであり、それプラス、透析しなければなくなる最大の理由は糖尿病になってきています。だからむしろベータセル、アイレット移植が始まってきていますから、ベータセルをいかに増やすかという話の方が先に進んでいる。
- 西川 ベータセルの移植はわりと外科の人たちも1型糖尿でやってるんですが、しかしそれでは半年しかもたないですよ。
- 黒川 エドモントン・プロトコルでは二回やればだいたい一年はもちます。またやればいいわけで、門脈から注入すればいいわけだから。だからベータセルを作るのがいちばん大きい仕事ですよ。マーケットはでかいと、思います。
- 西川 はっきり言って臨床的な可能性が見えているにもかかわらず、例えばアイレットの細胞をちゃんとピュリファイする方法とかがまだまだないわけです。今デンシティーでピュリファイしている状態ですから。
- 黒川 だから今アイレットのセルについては、一番の問題がどの細胞から作るか、例えばパングレアスの幹細胞から作ろうかという動きと、ベータセルの問題ではベータセルが増殖できないのが一番問題じゃないの。増殖をできなくしている理由がなんなのかが分れば前へ進むのだが。一回抑制をとって増やしてという話もかなりある。
- 西川 陽性細胞のほうから作るという考えのほうが大きいですよ。
- 岡野 トランスディファレンテーションするか、あるいは膵管にあるであろうステムセルをいかに分離するか。
- 西川 はっきりいうと膵管である必要すらない。例えばもっと前の腸管の上皮でやれるかもしれない。
- 黒川 ベータセルというのは生まれた時から増えないですから。
- 岡野 それは殆どニューロンみたいな細胞ですね。ベータセルの前駆細胞も膵管にあるとなっても、それをどうやって取り出して増やせるか、そこが勝負になると思います。
- 黒川 須田先生、血管内皮細胞はどういうところがターゲットになりますか。
- 須田 血管はやはり組織とか臓器形成の中心にありますね。血管による酸素供給がなければ組織はできませんから。たぶんそれだけではなく膵臓、肝臓の発生でも結構内皮細胞が最初に現れて、そこから「チキンスープ」が出て肝臓やら膵臓の細胞にもコミットしていくという報告が最近、Science にのりました。神経幹細胞、造血幹細胞の発達においても血管と



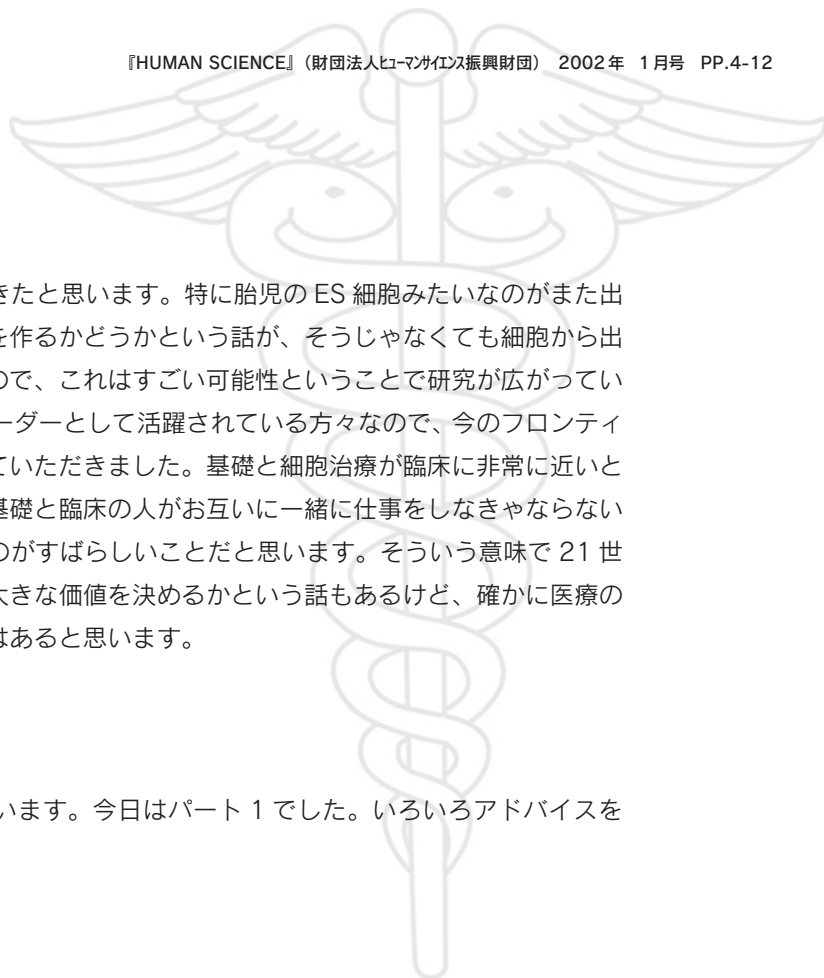
の関係がものすごく強いわけです。例外的にレンズや軟骨には血管がないわけですが、そういう点でやはり血管が組織形成にどういう役割を果たすかがものすごく大事です。もうひとつは、動脈、静脈、毛細血管がどういうふうに来るかも分かっていない。血管は必ずしも身体中同じわけではないです。脳の血管とか大動脈の血管とかそれぞれ特殊なパターンを持っています。そういうのもこれからは臓器別に研究する時代にきているかなと思っています。血管生物学は始まったばかりです。西川先生どうですか。

西川 私自身は血管というのは *in vivo* での研究は進んだ分野だと思います。わりとサイエンスの中でもめずらしくて、遺伝子 *in vivo*、いわゆる個体レベルでの行き来で進んでいて、その結果何かははっきりしてきたけど細胞学がない。なぜその血管がある分子をかけると形をとるのかという問題になってくると、細胞からもう一回ものごとを起こしていく必要があるわけです。一番研究されていないのは、細胞生物学ですよ。正常な細胞の血管の内皮細胞からマストセルを取ってきて、いろんな実験をしているなんてないでしょ、ほとんど。セルラインはある。ただトランスフォームしただけの比較的正常に近いものもある。しかし殆どいま須田先生が言われるレベルで、動脈も静脈も毛細管も内皮として区別されるようなものが混ざっているようなところでの研究というのではないんですね。

須田 結構やっかいなのは、例えば HUVEC という臍帯静脈内皮細胞株がありますが、あれも試験管の中でシート状に培養していると動脈で発現する遺伝子も出てきてしまいます。なかなか細胞学で難しいのは、血管をファイブプロプラストのようにシート状に培養して仕事ができるかという問題もあります。だからといって三次元にすれば解析が難しく、だんだん *in vivo* みたいな話になってくるんで、その辺、方法論がもう少し進まないと、血管生物学の面白いことができない。血管生物学は細胞の極性だとか運動だとか接着の現象を含んでいて、細胞生物学の集大成のようなところがありますから、研究としてこれからのものすごく発展すると思います。

## まとめ

黒川 20 世紀最後の 10 年ぐらいの間にもものすごくこの分野は研究が進んだ。さっき西川先生が言ったみたいに、クローン羊のドリーができたとか、ES 細胞ができたとか、それはやっぱり遺伝子マーカーで個々の細胞に特異的に発現しているものが分かったというマーカーを検出する方法が出たものだから、一つの受精卵から 60 兆の細胞からなる身体が出来て、どうして皮膚が壊れればまた皮膚になるのか、同じものが出来るんだけどそういうプログラムはどうして出来ているのかという話に一番みんなの興味があるわけです。だいたい一つの卵から 60 兆の細胞なんて、我々の皮膚なり臓器なり心臓なり肝臓なりというのはよっぽど不思議なんだから、それを特異的に制御している遺伝子は何なのか、やっぱり肝臓にいくと分化しながら細胞分裂し、ニューロンになるとか肝臓になるとかリターンをさせないぞという遺伝子が何かということ、みんなを見つけ出してきている。それを解析出来る方法が手に入ったのがすごい進歩ですね。そこで急に発生学というのがものすごく面白くなって、情報がものすごく増えたということが一つバックにあったと思います。それから例えば骨髄のストローマセルから *in vitro* でいろんなケースが展開出来るようになって



て、急にポテンシャルが増えてきたと思います。特に胎児のES細胞みたいなのがまた出来たので、これがクローン人間を作るかどうかという話が、そうじゃなくても細胞から出来るんだという話になってきたので、これはすごい可能性ということで研究が広がっている。特に日本でもこの3人がリーダーとして活躍されている方々なので、今のフロンティアは何なのかということをお話していただきました。基礎と細胞治療が臨床に非常に近いところにいるということが、特に基礎と臨床の人がお互いに一緒に仕事をしなきゃならないという興味が近くなったというのがすばらしいことだと思います。そういう意味で21世紀のライフサイエンスがいかに大きな価値を決めるかという話もあるけど、確かに医療の質もかなり変わってくる可能性はあると思います。

西川            そうですね。

黒川            また引き続きやりたいと思っています。今日はパート1でした。いろいろアドバイスをいただき有難うございました。

西川伸一   にしかわ・しんいち  
 京都大学大学院 医学研究科 分子遺伝学教室 教授  
 滋賀県生まれ  
 京都大学医学部卒 医学博士  
 専門は免疫学

岡野栄之   おかの・ひでゆき  
 慶應義塾大学医学部 生理学教室 教授  
 東京都生まれ  
 慶應義塾大学医学部卒 医学博士  
 専門は分子神経生物学、発生生物学、再生医学

須田年生   すだ・としお  
 熊本大学発生医学研究センター 造血発生分野 教授  
 滋賀県生まれ  
 横浜市立大学医学部卒 医学博士  
 専門は血液学

黒川 清   くろかわ・きよし  
 東海大学医学部長  
 日本学術会議副会長  
 東京都生まれ  
 東京大学医学部卒  
 東京大学大学院 医学系研究科課程修了  
 医学博士  
 専門は内科学、腎臓学