

Tissue Engineering for Organ Regeneration 臓器の再生医工学

プロジェクトリーダー 山 岡 義 生

京都大学 大学院医学研究科 教授



1. 研究の目的

生体内の重要臓器が機能不全に陥ると生命は危険にさらされます。また、感覚臓器の機能不全は日常生活に大きな支障をきたします。そこで機能不全に陥った臓器の機能を補助するために工学的な手法を用いて人工呼吸器、人工透析をはじめとする様々な医療工学機器が開発され、生体内の機能が回復するまでの期間、臓器の機能を代償し多くの患者さんの救命に貢献してきました。これまで臨床応用された人工臓器はおもに生体内の物理的な機能を代行することに主眼がおかれ、補助される臓器も物理的作用を持つ心臓、肺、腎臓が中心となっておりました。しかし、工学的な手法のみでは肝臓や膵臓のように複雑な機能をもつ人工臓器を作成することは非常に困難です。現在、これらの複雑な臓器の機能不全を補う治療法として臓器移植がおこなわれています。臓器移植の進歩は末期臓器不全の患者さんに多くの恩恵をもたらしましたが、一方には慢性的なドナー不足と拒絶反応抑制のために生涯にわたる免疫抑制剤の服用という大きな問題を抱えています。この問題点を解決するためには機能不全に陥った自己臓器の再生が行われなければなりません。

機能不全に陥った複雑な臓器の機能を代行するためには、機能を維持した生体組織や細胞と人工材料と複合化した人工臓器を作成することが必要となります。そのためには人工臓器作成に用いる組織や細胞の微細構造や機能を解析するとともに組織や細胞の機能を維持する人工材料を開発しなければなりません。また、それぞれの臓器の再生に最適な生体環境を整える必要もあります。

本プロジェクトは細胞レベルから臓器レベルまでの再生過程を統合的に研究し、機能不全に陥った臓器の機能を代償するための生物学人工臓器を開発することを目指しております。同時に、人工臓器による機能補助を行う間に、機能不全に陥った自己臓器が再生されることを期待しております。

2. 研究の内容（右側に写真3、4、5）

異種動物からの生体組織、自己または組織提供者の生体組織や細胞を人工材料と複合化した人工臓器を作成し、人工臓器を用い機能の代行を行うことにより臓器の再生を誘導することを目的としています。具体的な目標は、再生能力は旺盛ですが機能の複雑さ故に人工物のみでは作成のきわめて困難な人工肝臓の作成、糖尿病の治療として長期の代行機能を必要とする人工膵臓の作成、さらに網膜再生による視力回復、人工膀胱の開発、虚血性心疾患における心筋・血管の再生、肺、乳腺の再生など従来では治療が困難であった種々の臓器の再生です。

(1) 網膜の再生

網膜が傷害された後、主に網膜色素上皮細胞、網膜グリア細胞がどのように変化しその修復機序に関与するかを形態学および組織化学的手法を用いて検討しています。また、網膜神経細胞の障害に対する新たな治療法として、脳の海馬からとった神経系幹細胞を網膜に移植して網膜細胞に分化させる神経細胞の移植を目指しています。神経系幹細胞は培養、冷凍保存ができるため、新たな網膜神経細胞の移植源として大きな可能性を持っています。

(2) 心臓血管の再生

筋芽細胞の移植による心臓再生を目指して、その基礎的な心筋細胞の細胞外マトリックス等に対する接着機構の解明を目的としています。老化や成人病に伴う脱分化した障害血管に対して再分化を誘導し血管を再生させ、さらに、障害血管の再生による支配臓器機能の再生の可能性も検討する予定です。一方、心血管系における循環調節因子として重要である脳性ナトリウム利尿ペプチドが新しい骨軟骨代謝調節因子として重要な役割を果たしていることが明らかになり、骨軟骨組織の再生の分子機構の解明と再生骨組織を用いた臨床応用も目指しています。また、個々の細胞がどのようにして特異的な細胞へと分化していくのかを、その最も鍵となる転写因子の解析よりアプローチも行っています。

(3) 乳房の再生

手術後の組織欠損、特に乳房切除後の欠損を補うため、吸収性高分子をマトリックスとし、脂肪細胞増殖因子と血管新生因子を結合させて徐放化し、その中で自己の脂肪細胞（前駆細胞）を増殖・分化させ、脂肪組織を再生させることを試みています。

(4) 肺の再生

人工材料を基盤にしてその表面に肺上皮細胞、血管内皮細胞、血球成分を再生したハイブリッド型人工肺の作成を目指して、リポソームという模擬再生細胞を用いた幹細胞の再生、分化、増殖を目指しています。その基礎として模擬再生細胞の生体内でのシグナル伝達をヒトリンパ球を対象にして研究を行っています。

(5) 肝臓の再生

肝臓は再生能の極めて高い臓器ですが、従来の肝補助療法では肝臓が再生するまでの期間、肝機能を代償することができませんでした。そこで、長時間、良好に肝機能を補助できる人工肝臓の開発を目指しています。人工肝臓として、大量に分離培養したブタ肝細胞と人工材料を組み合わせたハイブリッド型人工肝臓と、ブタ全肝を体外で交差灌流し機能を代行する全肝型人工肝臓の2つの方向で開発を進めています。また、肝細胞を3次元構造のマトリックスに接させ、腹腔内における肝組織の再構築も試みています。

(6) 膵臓の再生

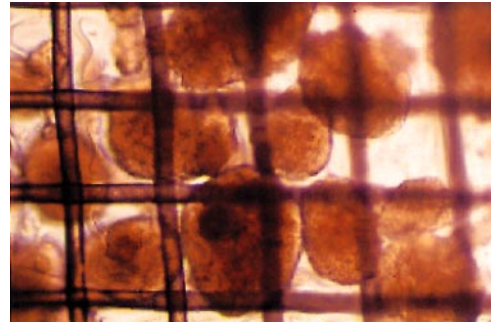
糖尿病の二次性病変の阻止及び根治的かつ普遍的治療法の確立のために、内分泌膵の再生、すなわち再生膵島の開発を目指しています。このためには血糖値の変動に生理的な応答を示すインスリン分泌が必要であり、ヒトや異種動物の膵から分離した膵島、あるいは、遺伝子工学を駆使してブタインスリン分泌細胞株やヒト型インスリン分泌細胞株を樹立し、これらをバイオリアクターとする再生膵島（ハイブリッド型人工膵）を開発しています。また異種動物の細胞を移植する際の強力な拒絶反応から保護できる免疫隔離膜の開発を進めています。

(7) 膀胱の再生

人工材料のみで再建した膀胱は結石形成や持続感染のため長期の機能維持が困難です。このため、膀胱壁の再建を目指して尿路上皮と生分解性高分子人工材料を組み合わせた人工膀胱壁を作成しています。



中空糸に充填された分離培養肝細胞



免疫隔離膜に封入した分離培養豚ランゲルハンス島



大型動物のための無菌飼育用アイソレーター

3. 研究体制

期 間：1996年10月～2001年3月

構 成：網膜1、心臓血管1、乳房1、肺1、肝臓3、膵臓2、膀胱1、合計10研究グループが協力して研究を進めています。

実施場所：臨床部門として京都大学大学院医学研究科、生体材料部門として京大生体医療工学研究センターが密に連絡を取りながら研究が行われています。