

—再生医療への道—
親知らずの細胞から臓器を作る。
そんな未来が近づいています。



細胞培養のための「セルプロセスセンター」で研究を行う手塚准教授。研究室には自動細胞培養装置や、液体窒素で細胞を保存するシステムなどが揃う。

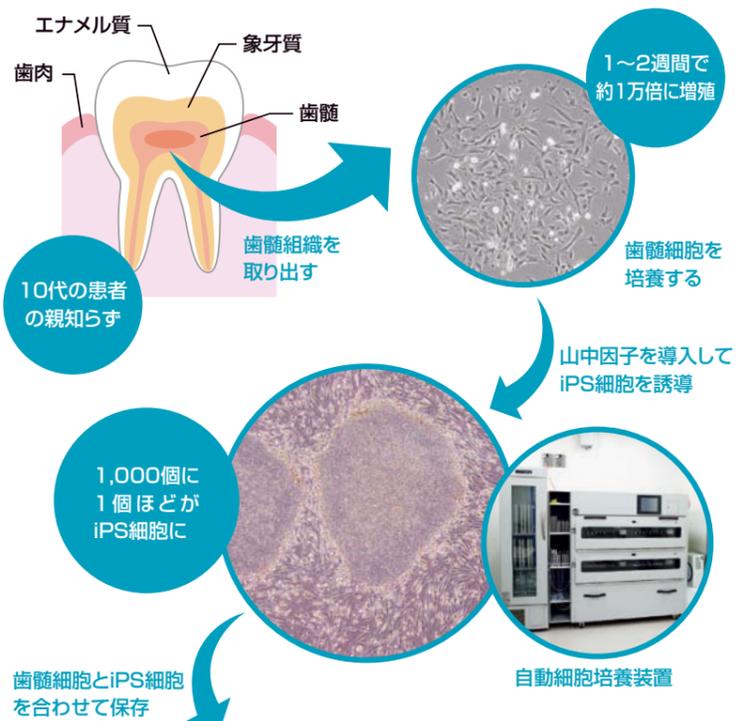
親知らずの「歯髄細胞」から 適合性の高い「iPS細胞」を生成。

「もったいない」が生んだ
歯髄細胞との偶然の出会い。

私は以前から「間葉系幹細胞」を使った骨の再生技術の確立に向けて研究を続けてきました。間葉系幹細胞は人間の骨髄の中にあり、骨や血液に分化する前の段階の細胞のことです。ただ、実験を続けた結果、この細胞では増殖がうまく続かず、骨の再生の研究は暗礁に乗り上げてしまいました。そんな時、医科学専攻病態制御学講座口腔病態学分野の柴田敏之教授から「歯の治療や矯

正などの目的で大量に廃棄される親知らずを、もったいないから再生医療に使えないか」という話が舞い込んできました。

脊髄から採取した間葉系幹細胞では十分な数まで増える前に老化が始まり、増殖が停止してしまいます。しかし、10代の患者から抜歯された親知らずの歯髄細胞（歯の中にある間葉系幹細胞）を使えば、もっと活発に増殖が行われるのでは、と考えました。そこで試しに実験を始めたところ、予想をはるかに上回る増殖が見られたのです。



山中因子を導入してiPS細胞を誘導

自動細胞培養装置

歯髄細胞とiPS細胞を合わせて保存



液体窒素による冷凍保存装置

脊髄損傷治療の臨床研究 将来的には

低コストで大量に
作った細胞を
再生医療資源に

岐阜大学大学院医学系研究科
再生医科学専攻 組織・器官形成分野
手塚 建一 准教授

京大・山中教授と共同し
iPS細胞の生成を研究。
平成24年、京都大学の山中伸弥教授がノーベル生理学・医学賞を受賞したことで、一躍脚光を浴びることになった「iPS細胞」。私たちが研究する歯髄細胞は、このiPS細胞を効率的に生成するための手段として注目を集めています。
iPS細胞とは山中教授が

発見した4つの遺伝子を利用して作られる、様々な組織に分化できる細胞のこと。人間の皮膚や粘膜などから採取した細胞を使い、臓器や筋肉などあらゆる部分を生み出すことが可能な万能細胞です。
しかし、iPS細胞を一般に普及させるには大きな課題があります。それはコストと時間です。患者本人の細胞からiPS細胞を生成すれば、拒絶反応のない細胞

胞が作れますが、一つひとつをオーダーメイドするとなれば、膨大な時間と費用がかかります。そこで、それまでに構築した歯髄細胞バンクから良質な細胞を選び、それを大量に増殖させてiPS細胞を作ることで低コストで大量に生成できるシステムを構築しようと考えたのです。このような再生医療のモデルを確立するため、私は平成19年から山中教授との共同研究を始めました。

手塚准教授が取り組む 研究のキーワードを 解説します

Q. そもそも細胞とは
どんなものですか？

A. 直径0.01ミリの
泡のようなものです

細胞とは直径約10ミクロン(=0.01ミリ)の薄い膜で包まれた泡のようなもの。中には核という遺伝子(DNA)が入った部屋があり、その周囲にはたんぱく質と水が詰まっています。核からの指示に従い、たんぱく質が協力して細胞を作っていきます。ちなみに人間の身体にはこの細胞がおよそ60兆個あります。

Q. 歯髄細胞は
どんな細胞ですか？

A. 歯の中にあり、象牙質や歯髄組織
などに分化する性質を持ちます

歯髄細胞とは歯の中にある間葉系幹細胞のこと。間葉系幹細胞というのは人の骨髄の中にもあり、象牙質や歯髄組織に分化していく細胞のことです。骨髄から採取した間葉系幹細胞は培養に時間が掛かりますが、若い人から抜いた親知らずの場合、まだ生えきらない段階のため、活発で短時間で多く増殖させられるメリットがあります。治療で抜いた歯などから比較的容易に入手できます。

Q. iPS細胞は
どんなことができますか？

A. 臓器や神経、筋肉など人間の
様々な細胞になれます

iPS細胞の発見以前から実は「ES細胞」というものが注目されていました。これは初期の受精卵から作られるもので、まだどの組織や器官になるか決定されていないため、臓器や神経、筋肉など人間の様々な部分になれる万能の細胞のことです。iPS細胞はこのES細胞と似た性質を持つ細胞で、特別な組み合わせの遺伝子を使って皮膚や歯などの細胞から作ることが可能です。受精卵を使うES細胞と比べて倫理面のハードルが低く、病気の原因の解明、新薬の開発、細胞移植など再生医療への応用が期待されます。

より安全で高品質な細胞を作り出し、 医療の未来に貢献できるのがやりがいです。

現在、岐阜大学医学部附属病院歯科口腔外科で診療を行いながら、歯髄細胞の培養方法の確立に向けた研究を並行して進めています。大学院生の頃から手塚准教授の下でお世話になり、歯髄細胞を取り出して培養する研究にスタート段階から携わり続けています。

今の目標は動物由来因子を排除したアニマルフリーの細胞を培養すること。細胞培養には動物由来の成分が使われることが多いですが、実際の患者に投与するとなれば外来微生物やウイルスによる感染症にかかる懸念があるため、臨床応用が可能なより安全な培養を行う必要があります。将来的には脊髄損傷の患者への臨床応用を開始する予定ですから、それまでにはより安全性の高い細胞を培養する技術を確立したいです。臨床に使える細胞を効率良く生み出すことで、今後の医療の発展に貢献できればいいと思います。



医学部附属病院歯科口腔外科 医員
(大学院医学研究科 医科学専攻 口腔病態学
分野 平成20年修了)

川口 知子 さん

研究を支えるスタッフと学生

今後の再生医療が変わる大きな流れの中で 自分の研究が活かされると思うと嬉しい。



大学院医学系研究科
再生医科学専攻 博士前期課程
組織・器官形成分野1年

千種 俊士 さん

平成25年6月から手塚准教授の研究に参加し、特殊な白血球型の歯髄細胞を収集する作業を行っています。通常、移植に重要な白血球型を両親から3つずつ、合計6つを受け継ぎます。ところが、まれに「HLAハプロタイプホモ」と呼ばれる、両親から全く同じ白血球型を受け継ぎ、その型が6種類ではなく3種類になる場合があります。拒絶反応は重要な白血球型の種類の違いで起こるため、3種類であれば多くの移植先の型と適合します。ただ、「HLAハプロタイプホモ」の細胞は非常に珍しくなかなか発見できません。そこで、白血球型が2種類同じものを持つ歯髄細胞の残る2種の白血球型のうち1種類をつぶし、人工的に白血球型を3種類しか持たない細胞にする研究も進めています。

iPS細胞の普及には現在の研究を活かした細胞生成のコスト低減が欠かせません。将来の医療に貢献する研究に携わることができ、大きなやりがいを感じています。

拒絶反応が起きにくい 特殊な歯髄細胞を発見。

山中教授と共同で高い増殖度を持つ歯髄細胞からiPS細胞を作り出す研究を進め、平成20年末にはその生成に成功しました。しかも皮膚細胞に比べ、最大40倍もiPS細胞になりやすいことが判明したのです。これは大きな成果でした。

ただ、iPS細胞から人間の臓器を作り出し、移植に使う段階に至るには、コスト以外にもさまざまな課題があります。その一つが拒絶反応です。拒絶反応は患者と移植される臓器や細胞との白血球の型の違いによって引き起こされる現象で、反応が起これば移植した組織が攻撃され、壊死してしまいます。そこで私は平成18年から20年にかけて集めた107人の歯髄細胞を調べ、移植しても拒絶反応が起き

にくい「HLAハプロタイプホモ」と呼ばれる特殊な白血球型を持つ歯髄細胞を2種類発見しました。この歯髄細胞から生成したiPS細胞であれば、日本人の約20%に移植が可能になります。

自動細胞培養装置の導入により 臨床に向けた研究が加速。

平成25年4月に経済産業省のiPS細胞等自動培養装置開発加速事業に採択され、秋には大小2台の自動細胞培養装置が導入されました。現在は培養を手作業で行っており、毎日培地を交換するなどの手間がかかりますが、この装置の導入で一部の簡単な操作を機械に任せて、管理ができるようになることが期待されます。これを使い、歯髄細胞から生成されたiPS細胞を平成26年3月までに1億個にまで増やし、

増殖前後の細胞を比較して性質の変化などを詳しく分析していく計画です。

さらに、歯髄細胞を脊髄損傷患者に移植し、神経の機能回復を図る臨床研究も準備を進めています。ラットの実際では歯髄細胞を損傷部分に移植した結果、15匹のうちの約半数が7週間まで歩けるようになりました。脊髄損傷の場合、iPS細胞の前段階である歯髄細胞でも効果が期待できるため、iPS細胞に先行して3年以内には臨床研究を始めたいと思います。

また、現在発見している特殊な白血球型の歯髄細胞は2種類のみですが、これを8種類にまで増やせば、国民の約5割に適合することが期待できます。今後は1万人分の歯髄細胞を集め、この8種類を揃えるのが目標です。再生医療資源として蓄積し、歯髄細胞バンクを構築したいですね。

臨床応用には課題が多いiPS細胞ですが、東京大学の中内啓光先生が豚の体内で他の豚の脾臓を作る実験も進めています。さきほどの多くの人に適合するiPS細胞を使って、豚の体内でヒトの心臓や腎臓が作られる…。もしかしらそんな光景がそう遠くない未来に見られるかもしれません。

手塚准教授の横顔

Q.理学部に進んだ理由は？

A.元々機械が好きだったのでDNAの仕組みを知った時、「究極の機械は生物だ」と感じました。バネや歯車の構造を知るより、生物の仕組みを知る方が奥深いと思ったのが理学部の生物物理を志した一番の動機です。iPS細胞の研究は、まさしく生物のメカニズムを知ることの極みですね。

Q.愛読書は？

A.基本的にあまり本は読みませんが、ひとつだけ挙げるとすれば『生命と進化』という本です。一般の書店には並ばないオンデマンド専用の一冊なのですが、私が知りたい生物や進化について、これだけ包括的に網羅されている本には他に出会ったことがありません。

Q.趣味はありますか？

A.今でもやっぱり機械いじりですね。最近はバイクのヘッドライトをLEDで自作しました。プログラミングも昔から好きなので、スーパーコンピューターを自分で組み立てたこともあります。



▲高度な無菌管理を行いながら細胞の処理工程が実施できる「セルプロセッシング・アイソレータ」(正面)と、小型の自動細胞培養装置(右)。▶平成25年秋に導入した最新の大型自動細胞培養装置。これにより、作業の大幅な効率化、感染リスク低減が可能に。

