総 説

細胞シート工学の誕生について

Inside Story of Development of Cell Sheet Engineering

大和 雅之

東京女子医科大学先端生命医科学研究所

Masayuki Yamato

Institute of Advanced Biomedical Engineering and Science, Tokyo Women's Medical University

Abstract

In order to realize true regenerative medicine, diverse research fields should be integrated for the establishment of a collective research group with various disciplines. For example, less invasive cell sheet transplantation in clinical settings should be achieved by the utilization of computer-aided robotic surgery. Here, I summarize my personal view and inside stories on early development of cell sheet engineering and its clinical applications in regenerative medicine from my research experiences as well as philosophy inspired by scientific fiction movies.

Key words

Temperature-responsive culture dishes, cornea, stem cells.

1. はじめに

第4回日本コンピュータ外科学会教育セミナーにお招きいただいた。演題は、「細胞シート工学の誕生について」ということである。しかし、すでに細胞シート工学に関しては英文、和文ともに様々なレビューを書いてきており¹⁾³⁾[M1]、細胞シート工学の概要と現状および今後を記すだけでは、もはやあまり面白くないのではと思われる。よって、これをせっかくの機会と考え、英文タイトルにあるように細胞シート工学の誕生にまつわるインサイドストーリー（裏話）を、ここにまとめておきたい。先にお断りしておくが、これはあくまでも執筆者である大和の個人的な思いと大和に

まつわるインサイドストーリーであって、大和が所属する東京女子医科大学や先端生命医科学研究所の他のメンバーの意見が反映されているわけでは必ずしもない。

2.1 クローン人間

日本では、本年7月23日から劇場公開されていたマイケル・ベイ監督の新作『アイランド』は、「生命がオーダーメイドされる場所」という刺激的な副題がつけられたSF大作である（興行的にはイマイチだったようだが）。舞台は2019年、自分が人間だと信じて疑わない主人公達は、保険契約を結んだクライアントに臓

器を提供するためだけに“生産”されたクローンであり、「アイランド行き」とは、すなわち臓器摘出の死刑宣告である。この映画では保険契約、すなわち自分と同一のゲノムをもつクローン人間を作成し、これをクライアントが必要とするまで生かしておくビジネスに約5億円の値段がつけられていた。心筋梗塞で心移植が必要になったり、肝硬変で肝移植が必要になったり、美容の観点から皮膚移植が必要になると、このクローン人間から組織や臓器が摘出され、移植に供される。映画では3年で成体を作ることができるという人工胎盤が登場しており、若干の荒唐無稽感を否定できないが、これ以外の設定は現在の科学技術でほぼ問題なく実現できるといっても過言ではない。将来的にこのようなビジネスが誕生するかは、倫理的観点から議論されるべきであるが、科学的にはその基礎は十分に構築されている。

たとえば実際に、受精卵を除核し患者の細胞から単離した核を移植したクローン化胚からES細胞を作製することで、患者の遺伝情報をもち拒絶反応を生じない（と考えられる）細胞とそして組織・臓器を作製することができる。このSFのような技術がすでに実用化直前にある。『アイランド』で描かれているのは、クローン化受精卵からES細胞を作るのではなく、これを着床させてクローン個体を作り、病気の際に提供されるスベア臓器の供給に用いるというものである。

2.2 レプリカント

『アイランド』は、細胞からなる人間型の人造人間が主人公であるという意味では、『エイリアン』や『ハンニバル』のリドリー・スコット監督の最高傑作である『ブレードランナー』と良く似た設定である。『ブレードランナー』では、2029年、世界規模の核戦争後の地球が舞台である。遺伝的に正常な人間はすべて火星の植民地へ移住しており、地球には特殊な任務をもつか遺伝的欠陥が明らかになった人間のみが残っており、放射能の雨の中、暮らしている。資源を求め宇宙中に植民地が作られ、そのような過酷な労働条件のもと働くことを目的としてレプリカントと呼ばれる人造人間が多数生産されている。レプリカントはいかなる観点からも人間と同じであり、フォークト・カンブフ試験と呼ばれる感情を刺激する一連の質問に対する瞳孔拡大や呼吸の変化を計測する以外にはレプリカントであるか人間であるかを同定できない。

レプリカントは自身がきわめて寿命の短い人造人間であること（明るいうそくは早く燃え尽きる！）を自覚しており、短い寿命を延ばしてもらえよう、彼らを設計したタイレル社社長であるタイレル博士のもとへ宇宙から舞い戻ってくる。任務から離脱し地球に戻ったレプリカントを撤去（逮捕ではなく）すなわち生命を絶つという特殊任務を負った警官がブレードランナーであり若かりし頃のハリソン・フォードが演じていた。ブレードランナーの追跡を逃れてタイレル博士に詰め寄ったレプリカントは、自身の寿命を延命する術がないことをタイレル博士に明らかにされ、タイレル博士を殺害する。

レプリカントとタイレル博士との関係は、この映画が公開された1980年代ではまさしく人間と神との関係であったと言える。実際、この映画の原作『アンドロイドは電気羊の夢を見るか』を書いたフィリップ・K・ディックは難解な自身の数々のSF作品の中で神の問題をあつかい続けた。

しかし細胞寿命を決定する分子機構の最重要因子であることが明らかになりつつあるテロメア長さをも、これを伸長する酵素であるテロメラーゼ遺伝子を導入することで自在に制御できる現在、時代を超えて高い評価を得続けているこの映画のテーマは、人間と生命を実現する種々の分子機構とのせめぎ合いであったかのようにも見える。

なぜ、『アイランド』や『ブレードランナー』が細胞シート工学の誕生と関係があるかという点、当時、大学の教養課程の学生だった私は『ブレードランナー』を映画館で観て組織工学の研究者になろうと思ったからである。というのは、本当は正確ではない。当時、組織工学(Tissue Engineering)という言葉は、おそらく存在しなかったし、仮に存在していたとしても当時の私はそれを知る由もなかったはずである。しかし、『ブレードランナー』を観て、機械ではなく細胞や生体高分子で人造生物を作れるかもしれないというアイデアが私をひどく興奮させたことは事実である。

私は当時、分子生物学的な生命理解に大きな不満を抱えていた。1980年代は驚くべきスピードで様々な新しいタンパク質とその遺伝子が同定され、免疫や炎症といった様々な生命現象の分子的理解が確立されはじめていた。多くの遺伝病の原因因子として様々な遺伝子の変異が同定された。たしかにこのような生命の分子生物学的理解は従来の診断・治療技術を大きく変革

し、分子標的医薬の開発や遺伝子診断、遺伝子治療といった成果をもたらした。

しかし、このような還元的理解が進めば進むほど、得られた描像は生命という言葉が本来もっていた「生命らしさ」から大きく隔たっていく感を否定できず、いらだちのみが募っていたように思う。

たとえば、ビデオテープレコーダとは何かを理解しようとする時、すべてを分解し、部品の特性や部品の内部で働く物理学と化学を明らかにし、そのつながりをもって理解と呼ぶことは可能である。しかし、逆に次のような理解もあるのではないかと考えることもまた可能であろう。すなわち、部品の内部で働く物理や化学を理解することがなくとも、部品をある種のブラックボックスと見なし、調達した部品をアSEMBLすることによって一つの機械を作製し、これがビデオテープレコーダとして動作するのであれば、この作業をおこなった技術者はビデオテープレコーダを理解していると言えるのではないか。実際、開発の現場で起きているのは、多かれ少なかれこのような事態ではないだろうか。これは、ソフトウェアエンジニアのすべてがLSIの内部で働く物理学を理解している必要がないのと同じであるとは言えないだろうか。

このような立場に立つとき、生命の非還元的理解とも呼ぶべき理解の仕方が存在し、これが『ブレードランナー』で描かれていた、細胞や生体高分子から人工生物を作ることに対応していると考えられる。

2.3 機械と生物

その後、大学院生時代に、現カリフォルニア州知事であるアーノルド・シュワルツェネッガーが演じる『ターミネーター2』にも感銘したことをよく覚えている。この映画の中ではシュワルツェネッガーが演じるターミネーターは旧モデルで、すべてが機械からなるいわば人間型ロボットでしかない。よって、ひどい衝撃でもげた腕は再生してくることはない。ところがこのシュワルツェネッガーと戦う新モデルのターミネーターは水銀のような流体性の金属が体を構成しており、顔の大きさほどもある大きな穴が頭や銅に開いても、即座に修復してしまう。液体窒素で凍結した後粉砕されて粉々になってもその一粒一粒がまるでアメーバ（細胞性粘菌）のように再度集結し、全身が再生してしまう。当時、すでに組織工学的研究をおこなっていた私は、このような再生現象を人工的に作ればと夢

見たものであった。

このような再生は当時としてはまったくのSFでしかなかったが、昨今のES細胞や組織幹細胞研究の圧倒的な進展を見るとあながち現実離れしているとも言い難い。また、カリフォルニア州がES細胞研究に莫大な資金を提供していることも興味深い。

その後、東京女子医科大学の岡野光夫教授の研究室で働くようになり、このような背景のもと、まったく新しい組織工学技術の構築を目指して細胞シート工学の創成に取り組むようになった。

この頃から東京女子医大脳外科伊関洋先生、東大工学部土肥健純先生、佐久間一郎先生、名大工学部生田幸士先生、九大医学部橋爪誠先生、早大理工学部梅津光生先生といった先生方とおつきあいさせていただくようになり、コンピュータ外科やロボット手術といった未知の分野に触れる機会を得た。コンピュータ外科学会をはじめ、医療分野におけるロボット技術などの工学的研究に興味をもつ学生の多くが、幼少期にテレビで観た『ガンダム』や『攻殻機動隊』などのロボットアニメに大きな影響を受けていることは明らかである。私は、『ガンダム』世代よりも少しだけ年をとっているのか、このような完全に機械からなる人工物にはいま一つ興味がもてなかった。

ところが、驚くべきアニメが存在することを当時、我々の研究室に滞在中であったユタ大学の学生（現在はケースウェスタンリザーブ大学準教授）から教えてもらった。ストーリーは複雑すぎて今でも良く理解していないが、『エヴァンゲリオン』はたしかに再生医療研究に従事していた私をも振り向かせるロボットアニメであった。このロボットは、外見は機械型のロボットであり、実際、アンビリカルコード（臍の緒！）と呼ばれるケーブルでエネルギーを供給されているのだが、このアンビリカルコードや腕を切断されると血しぶきのような液体が傷口から噴出するのである。この他、この機械が単なる機械ではなく生命体的要素をあわせもつことを示唆するエピソードが頻出する。

形成外科領域や眼科領域ではすでに臨床応用をおこなっている細胞シート移植は、現在では生身の手でおこなっている。近い将来、ヒト臨床において心臓や肝臓などの内臓に細胞シートを移植する際、低侵襲であればそれだけ適用拡大が可能であることから、ロボット手術などの駆使が望まれることは明らかである。生身の手で移植をおこなうなら開胸が必要だが、ダ・ヴ

インチなどのロボット手術システムを活用するなら、肋骨の隙間から細胞シートを心臓に移植することが可能であろう。このようなロボットシステムと細胞シート工学の融合により達成される新世代再生医療は、図らずも『エヴァンゲリオン』を想起させる。

3. おわりに

本稿では紙幅の関係から割愛せざるを得なかったが、現在、幹細胞生物学的研究にも注力している。細胞シート工学による再生医療は、多くのケースで幹細胞生物学の知見を大きく活用するものとなっているからである。たとえば、約3年前よりヒト臨床を開始している角膜上皮細胞シートないし口腔粘膜上皮細胞シート移植⁴⁾[M2] は、角膜上皮幹細胞疲弊症の治療を目的としており、移植する細胞シート中に上皮幹細胞もしくは上皮前駆細胞が充分量含まれていることが必須である。一方、皮膚等の創傷治癒の促進を目的とした細胞シート移植では必ずしも幹細胞を含んでいる必要はない。むしろ幹細胞を含んでいない方が良いのではないかと考えられる。このような移植に供する細胞シート中の幹細胞／前駆細胞の量と質の制御は安全かつ有効なヒト臨床ではきわめて重要であるが、充分な幹細胞生物学的研究に基づく裏付けが重要であることには論をまたない。

よって、細胞シート工学の創成とその再生医療への応用には、細胞シートを作るのに必要な温度応答性培養皿の作製に必要な高分子科学、ヒト臨床に供しうる培養細胞を得るために必要な分子細胞生物学、研究室レベルから大規模ヒト臨床にスケールアップする際に必須となる応用化学、移植に供する細胞シートの安全性と有効性を保証する薬学、分析化学、微生物学、移植生物学など、細胞シートを可能な限り低侵襲に移植するのに今後必要となっていくであろうコンピュータ外科学など様々な学問を結集させる必要があることは明らかである。

これらを一人の人間が完全にまかなうことはまったく不可能である。自身の出身母体（バックグラウンド）に閉じこもることなく様々なバックグラウンドをもつ研究集団からなる集学的チームの構築が必要であり、微力ながらこのような取組みに尽力して来たように思う。このような作業は、監督と俳優以外にもカメラマンや音楽、効果音、SFX（特殊効果）などきわめて多様な才能が集結する必要がある映画の作製にもおそらく似

ているであろう。

今後も新たな出会いを目指して、人格を磨くことができればと考えている。

文献

- 1) Masayuki Yamato, Teruo Okano. Cell sheet engineering for regenerative medicine. *Materials Today* 2004; 7(May): 42-47.
- 2) Joseph Yang, Masayuki Yamato, Teruo Okano. Cell-sheet engineering using intelligent surfaces. *MRS Bulletin* 2005; 30(March):189-193.
- 3) Joseph Yang, Masayuki Yamato, Chinatsu Kohno, Ayako Nishimoto, Hidekazu Sekine, Fumio Fukai, Teruo Okano. Cell sheet engineering: Recreating tissues without biodegradable scaffolds. *Biomaterials* 2005; 26: 6415-6422.
- 4) Kohji Nishida, Masayuki Yamato, Yasutaka Hayashida, Katsuhiko Watanabe, Kazuaki Yamamoto, Eijiro Adachi, Shigeru Nagai, Akihiko Kikuchi, Naoyuki Maeda, Hitsohi Watanbe, Teruo Okano, Yasuo Tano. Corneal reconstruction with tissue-engineered cell sheets composed of autologous oral mucosal epithelium. *New Engl J Med* 2004; 351: 1187-1196.