

細胞を元気づけて病気を治す 再生医療の事業化に挑む 再生医療に果たすものづくり企業の役割

京都大学再生医科学研究所
生体組織工学研究部門
生体材料学分野

田畑泰彦教授に聞く

最近、再生医療がこれからの成長分野として産業界の期待を集めている。特に、iPS細胞に代表される細胞移植に関心が集まっているが、再生医療とはどういうものか再生医療の全貌には理解が進んでいないのではないだろうか。再生医療への理解が進めば幅広い企業で自社の技術との接点が見いだせるかもしれない。

そこで、そもそも再生医療とは何か。そして、ものづくり企業は再生医療にどうかかわれるのか。生体組織工学の発想・技術から再生医療・治療に取り組み、すでに多くの成果をあげておられる京都大学再生医科学研究所の田畑泰彦教授にお聞きした。

サイボーグを造ろうと工学部へ

森 最近、iPS細胞に代表される再生医療が社会的にも関心を集め、これからの日本の成長産業としておおいに期待されていますが、そもそも再生医療とは何か。まず最初に教えてください。

田畑 再生医療とはどういうものかをご理解いただくには、私がこれまでにやってきたことをご紹介しますのが一番いいと思います。私は大阪の商売人の息子として生まれました。父は不動産事業などに携わる経営者でした。高校2年のとき、父から商売を継ぐ気があるのか、あるいは将来なにか他に組みたいことがあるのかと尋ねられました。そのときに、商売にも興味がありました。人々の体に興味があり、サイボーグを造りたいと答えた。当時、祖父がガンで苦しんでいましたが、病院は痛み止めを処方するくらいで、治療する手立てがない。そこで、難病にかかった人を助けるために、サイボーグの技術を活かすことができなかと漠然と考えていました。

進学に際して、父からは病気や体に興味があるなら、医学部に行ったらどうかと勧められま



Interviewer
京都総合経済研究所
常務取締役調査部長
森 秀人

した。しかし、サイボーグを造るには人工の皮膚が必要で、その人工皮膚が高分子つまりプラスチックから造られることを知りました。そこで父と取引のある銀行の調査部の方などの大学の工学部を志望したらよいか調べていただいたところ、京都大学の工学部に高分子を使った人工臓器を研究している人がいることがわかった。材料工学と医学の医工連携により、境界領域で人工臓器の研究が進められていたわけです。当時、異なる学部が連携して研究体制を敷いている例は他の大学にはなく、しかも京都大学では産学連携もさかんに行われていました。

そこで私が選んだ研究テーマは、体に入れた時間も経過するとともに分解・吸収されるプラスチックの開発です。我々が着ているたとえはポリエステル製の服は水の中では分解しないので、洗濯しても溶けませんよね。ところが少し分子構造を変えてやると水の中で分解するものができる。それが化学の力なんです。体の中でしっかりと分解・吸収される材料を開発し、今でいうところの人工血管や骨折した箇所を留めるピンを造りました。それから、火傷の患部に当てるスポンジも造りました。皮膚が剥がれた患部にスポンジを置き、体に馴染んでくるとスポンジに細胞が入ってきて組織が形成される。生体組織を再生する再生医療の一種ですね。論文を書き、臨床医の先生と協同で作業する医工連携により、研究が進みました。現在は倫理委員会の審査が必要ですが、当時は工学部で造った分解・吸収するプラスチックをすぐに臨床現場にあげることができました。私はこの研究で工学博士の学位をいただきました。

これらの研究テーマは、まさにプラスチックを使った人工臓器の延長線上にあります。当時は、高分子材料を使ったものを体に入れて病気を治療すること、さらにその研究で工学の学位を取ることなど、まったく前例がない時代でした。その後、こうして試作したものを医療品として企業と共同開発し、現在は世界中で販売されています。

森 再生医療のご研究はその延長上にあつたわけですね。

田畑 そうこうするうちに病気のことをきちんと学ばなければダメだということで、父が言ったように医学部に行き、循環器内科を専攻しました。ただし、臨床はやりません。なぜかというと、私の夢は臨床で担当する患者さんだけの病を治すことではない。会社を設立して材料を開発し、世界中の医師がその材料を使って、全世界の患者さんを治療することなのです。

医学部では乳がんにかかった女性の乳房を再生する研究に取り組みました。女性の乳房を再生する方法は二通りしかありません。一つはゴム状の人工臓器を入れる。もう一つは形成外科により広背筋や腹直筋を移植することですが、どちらも完璧な治療とはいえない。そこで私はお腹から脂肪の細胞を集めてきて、増殖させたうえで乳房に注入できないかと考えました。女性の乳房は赤ちゃんが生まれたときには乳腺組織ができ乳が分泌されますが、赤ちゃんがいないときは大部分は脂肪組織からできています。そこで、脂肪細胞をとり出して、それをそのまま体の中に入れ、脂肪組織を作ることを試みました。ところがうまくいかない。なぜかというところ

細胞を体の中に入れても、体は病気ですから、細胞が育つ環境が整っていないのです。細胞に必要なものは何か、自分の体に即して考えてみてください。必要なものは、まず食べ物や飲み物であり、衣服や眠るための家ですね。体の細胞が元気であれば、細胞が自分で環境を整えることができます。しかし、体が病気で焼け野原のようになっているところに、いくら元気の良い細胞を入れても死んでしまうのです。しかし、細胞に食べ物と家を与え環境を整えてやると、細胞は元気になり、自力で生体組織を再生することができず。

森 細胞も人間と同じように住む家と食べ物が必要、ということですね。

田畑 細胞の家の代わりにするものを我々は「足場（スキャフォールド）」と呼んでいます、





田畑 泰彦 (たばた やすひこ)

1959年大阪府生まれ。81年京都大学工学部高分子化学専攻博士前期課程修了。91～92年米国マサチューセッツ工科大学、米国ハーバード大学医学部外科客員研究員。96年京大京大生体医療工学研究センター(再生医科学研究所の前身)助教授。2000年京都大学再生医科学研究所教授、現職。工学博士、医学博士、薬学博士の3つの博士号をもつ。再生医療を一般向けに解説した著書に「自然治癒力を介して病気を治す。体にやさしい医療「再生医療」」(メディカルドゥ、2014年)。

学、医学、薬学の境界領域のことがわからないとできないのです。

再生医療イコール細胞移植ではない

間をコントロールする。薬とはいえっても工学の技術と知識が必要で。薬といえば薬学では通常、治療薬を意味します。ところが私は細胞の食べ物も薬と同じであるというアイデアを得て、DDSで再生治療に取り組みもうと考えました。

森 昨年は、目の難病(加齢黄斑変形)に対して、iPS細胞を使った移植手術も行われました。私は、ES細胞やiPS細胞などのどんな臓器にもなる万能細胞を目的の細胞に育てて移植し臓器を再生するのが再生医療だと思っていました。ところが、先生のお話をうかがっていると再生医療というのはもっと幅が広いということになる。

田畑 そうなのです。一般的に再生医療というとiPS細胞を使った治療と誤っている人が多く。つまり、細胞を増やしてから体に入れるという細胞移植のイメージが強い。しかし、細胞移植だけが再生医療ではないし、iPS細胞は再生医療のほんの一部分しかカバーしていません。先ほどお話ししたお腹の脂肪の細胞を増殖して乳房に注入するという治療も、再生医療の一種なんです。

森 ところで、iPS細胞とはどのような細胞なのですか。

田畑 まず、細胞の話から始めましょう。人の体は約60兆個の細胞からできていて、細胞の種類は神経細胞、軟骨細胞、脂肪細胞など約260種類あります。細胞の大きさは平均して10ミクロンぐらいです。こうした多種多様な細胞はもともと1個の細胞である受精卵から始まり、受精卵は細胞分裂を繰り返しながら「胚」になり、多種多様な細胞に変化していきます。

それは、やわらかなコンニャクのような、水を含んだ立体状のスポンジでできています。食べ物ブドウ糖です。これを足場のスポンジに含ませて細胞を入れてやると、細胞はすくすくと育ちます。こうして、実際に1立方センチの脂肪の塊を世界で初めて造ることに成功し、医学博士の学位をいただきました。まだ再生医療という概念すらなかったころです。

DDSで細胞に食べものを届ける

田畑 しかし、再生治療をやるには、それだけではまだ不完全です。みなさんが病気になる薬を服用するように、細胞の食べ物も薬にして摂取させるというアイデアが浮かびました。そこで、今度は薬学部に行きました。DDS(ドラッグデリバリーシステム)ってご存知ですか。**森** 薬を小さなカプセルに入れて直接患部へ届けることですか。

田畑 そのとおりです。薬を入れるカプセルを体に分解・吸収される材料で造り、薬の作用時

実際に、薬学部の人たちとやったのはウイルス肝炎を治療するためにDDSに治療薬を仕込む研究でした。通常体内のウイルスを撃退するにはウイルスに感染した細胞を採取し、いろいろな薬を試して、効果があった薬をそのまま静脈に注入します。ところが薬は体の中を回っているうちに99・9%が他の所に分散してしまい、肝心の肝臓に行くのはわずか0・1%しかありません。薬には副作用もあるので、続けて何回も打つことはできない。薬学は薬が専門で材料のことがわからないので、どうにもなりません。そこで、薬も材料もわかる人が必要になり、私の出番となります。血流はどういう経路で、どのくらいの時間をかけて肝臓に到達するのか。それに合わせて設計したカプセルをナノテクノロジーで造る。肝臓に10%行くカプセルを造ることができれば、そこに薬をのせると0・1%しか行かなかった薬が10%行くようになる。こうして三つの学位を得ましたが、そもそも学位をとることが目的ではなく、研究に必要なことを学んだ結果です。再生治療というのは工

細胞が多様な細胞に変化することを細胞の「分化」といいます。しかし、細胞は分化すると多くは増殖することができなくなります。当然、細胞にはそれぞれ寿命があります。それでは、死んでいった細胞はどう補充されているのかというと、組織の中には完全に分化した細胞と未分化な細胞があり、未分化な細胞が「幹細胞」として残り、細胞分裂して失われた細胞を補充していくのです。幹細胞とは増殖する力と分化する力をもった細胞のことです。この幹細胞の多くは分化する能力が限られています。ところが、先ほどの脂肪細胞や軟骨細胞などの間葉系の幹細胞はいくつかの異なった細胞に分化する能力があります。

そして、森さんの言うておられた「ES細胞」(胚性幹細胞)とは、胚(受精卵)の初期段階の細胞の塊から作りだされた幹細胞で、この細胞はどんな細胞にも分化する能力をもちます。また、話題となっているiPS細胞(人工多能性幹細胞)とは、すでに分化する能力を失った細胞、たとえば皮膚細胞からつくられ、再び増殖する能力とすべての細胞に分化する能力をもつようになった細胞のことです。ES細胞やiPS細胞のように、いろいろな細胞に分化する能力をもつ細胞を万能細胞と呼んでいます。

再生医療の方法の一つは、こうした細胞を体外で増やし、元気にして、体に移植する細胞移植です。その場合、体の外で細胞を増やし、元気にすることのほかに、細胞を目的の場所に確実に移植し、その場所にとどまらせ、生存させることがポイントになります。前述したように試験管で元気がよい細胞をただ単に体に入れ

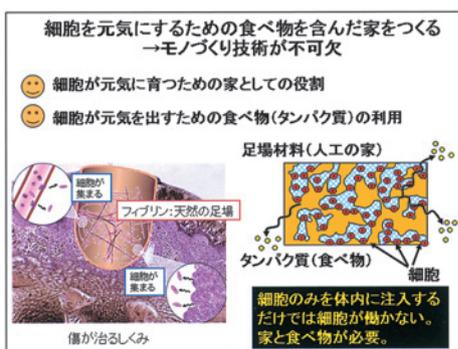
ただけでは死んでしまいますし、体の中の水分によりどんどん流されてしまつて定着しない。だから、細胞の家・衣服という足場が必要であり、細胞を増殖させる食べ物、飲み物が必要になるのです。

森 細胞を移植するにしても、細胞の住む家や食べ物も用意してやる必要があるわけですね。

田畑 そのとおりです。細胞の家や食べ物を用意してやらないと移植細胞は弱つてしまい、望んでいる機能を発揮してくれません。細胞移植を成功させるためには、細胞の生育環境を整えることが大切です。再生医療のもう一つの方法はもともと体の中にある細胞を元気にしてやる、あるいは細胞が失われた場所に他の所から細胞を呼び寄せるという方法です。この方法でも細胞を元気にするための家・衣服という生育環境や、栄養物となるタンパク質が必要で、それらをどのような道具を使って、どう効果的に細胞に与えてやるかが重要になります。その方法が、私が薬学部で研究したDDSや、材料の分解・消失あるいは材料中の薬物の拡散速度を変化させることで、薬物放出速度を変える「徐放性材料」です。この方法はいわば自然治癒力を活かした再生医療です。皆さんインフルエンザに罹ったときには、頭やのどが痛ければ頭痛薬やのどの薬を飲み、栄養のあるものを食べ静養していれば自然に治りますよね。体の中に元気のある細胞がいるからです。でも、細胞が少なくと治るのに時間がかかる。だから、インフルエンザに罹つて2日で治る人と1週間もかかる人がいる。これは自然治癒力が人によって異なるからです。再生治療でも同じことなのです。自然

治癒力の違いが治療効果に影響します。

たとえば、血管を再生するのに1千個の細胞を体に注入した場合、そのうち500個が生き残り、そのうちの100個ぐらいが血管の細胞になるだろうと考える人が多いと思いますが、実は残るのは10個程度です。体内の水で流されるものが多かったり、食べ物がなかったり、そのうちの9個が死んで1個だけが残った。ところがこのような状況でも血管はみごとに再生される場合があります。なぜかというと、死んだ9個の細胞が破裂して細胞内にあつたタンパク質を放出した。そのタンパク質が刺激となつて骨髄から細胞が集まつてきたのです。このような状況においても患者さんの約5%は、血管が再生されることがわかっています。細胞移植といいますが、自然治癒力が働いた結果だったのです。だから、何千万円かけて、クリーン



その細胞にとって居心地の良い家や、美味しい食べ物を用意してあげれば、やる気を出して元気がなったり、集まって増えたり、分化して働きだしたりするのですね。

ルーム、バイオリアクターを導入して細胞移植しなくても、工場でタンパク質を濃縮し、それを届けてやれば細胞は再生するのです。

このように再生医療には細胞を移植する方法と、材料や栄養を与えて生育環境を整え再生を誘導する方法があり、また再生医療には、治療する再生治療分野と再生治療を科学的に支える再生研究分野があります。

成果をあげる再生誘導治療

森 再生医療には大きく分けて、細胞を体外で増やして移植する方法と体内の細胞の環境を整え再生を誘導する2つの方法があるわけですね。これらの分野で実用化やビジネス化が進んでいるのはどの分野ですか。

田畑 現在、政府はiPS細胞の治療と研究分野に巨額の資金を投入していますが、ビジネス化するまでには相当な時間がかかると思っています。たとえば先ほど森さんが言われた目の難病、加齢黄斑変性でもマスコミは期待を込めて報道していますが、研究者ご自身、治療法が確立するのは相当先と想定しています。iPS細胞移植の次のテーマはパーキンソン病ですが、加齢黄斑変性もパーキンソン病も移植に必要な細胞

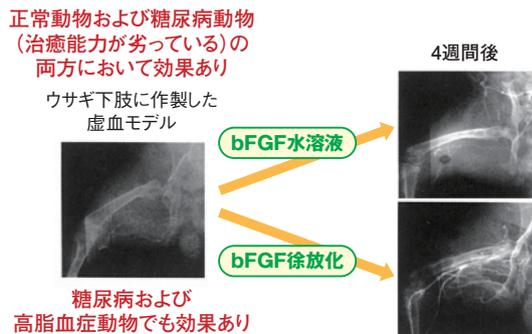


の数は10の4乗から5乗です。ところが、今後、医療としてもビジネスとしても期待される糖尿病、脊髄損傷、

心筋梗塞などの再生医療に必要な細胞の数は10の9乗と4桁も多い。現状では10の4乗ならまだ可能性はありますが、4桁上があれば、細胞のガン化を防ぐのは非常に難しいでしょう。なぜなら移植する成熟細胞の中に0・01%の分化しない未熟細胞が残っているとガン化する可能性が高まると考えられているからです。

一方、細胞の生育環境を整え再生を誘導する方法のいくつかを紹介すると、すでに私は約1500人の患者さんを治療させています。たとえば、まず足の血管が詰まり皮膚が腐る病気である下肢潰瘍を、細胞を元気づける食べ物を与えることで再生誘導することに成功しています。この病気は病状がひどくなると血管がなくなり足の指や足全体が腐り、切断しなければなりません。そこで、私は血管を作る細胞を元気づける塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF・現在、床ずれ治療薬として臨床使用されている)というタンパク質を体に安全な生体吸収性のハイドロゲルに包み込んで足に注射した。すると徐々にbFGFが体内に溶け出し、足の筋肉内に血管ができ、腐った皮膚が治りました。歯槽膿漏でも同様の方法で組織を再生修復しています。また、細胞を移植するケースでも、食べ物を与えることで血管を再生することに成功しています。心筋梗塞などの病気では、血管が詰まることで心臓の筋肉の一部が死んでしまいます。重くなると心臓移植しか治療方法がありません。そこで細胞移植とbFGF・ハイドロゲルを組み合わせた治療を重い心臓病の患者さんに実施しました。その結

bFGF徐放化技術により下肢虚血動物モデルの血管新生治療が実現する



bFGF(タンパク質)含浸ハイドロゲル粒子
bFGF=臨床応用されている安全なタンパク質(細胞の食べ物)



田畑泰彦教授ご提供

果は血管の再生により、移植した細胞の生着率が上がり、心臓機能の回復がみられることがわかりました。

このような成果をあげたことから、現在の私の研究室には工学部、薬学部、医学部の人材や、さらに企業12社から出向してきた研究者ら、約50人の体制で再生治療に取り組んでいます。参加している企業の業種はというと、化学品の製造、書類の保存、半導体の製造など。企業秘密で何を作っているかは教えられません(笑)。すでに収益をあげていますよ。さらに、海外や日本の大手企業約50社のコンサルティンクも依頼され、大学の就業時間以外のすき間を見つけてアドバイスしています。たとえば、東京駅の新幹線プラットフォームで30分のアドバイスをするとか(笑)。このように、実績はありますが、現在、再生医療にかかわる人材は医療系1千に対して工学系はわずか1の割合です。つまりビジネス化に必要な工学系の人



材が少ないことが、日本の再生医療の現状であり、解決すべき大きな課題です。それとともに、再生医療を産業化するためには、ものづくり企業の役割が欠かせません。

ものづくり企業の役割

森 ものづくり企業というと、先生は長年にわたり、KRP（京都リサーチパーク）の再生医療サポートプラットフォームでもアドバイザーやコーディネーターとしてご活躍されていとお聞きしましたが。

田畑 いま述べたような成功例をお話すると、中小企業の方は必ず「先生、でもそれは再生医療じゃないよね。再生医療とは細胞移植治療ですから」と（笑）。それでも、5年ぐらい説明を続けていると、「細胞にその生育環境である家や食べ物を与え、細胞を元気づける再生医療もあるということ」を最近ようやく理解してい

例えば、こんな試作品を実現させるために、橋渡しの機能が必要なんです。

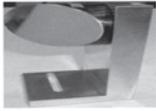
ニーズから生まれた試作例



『細胞シートを簡単に採取できるパンチ』
ポイント：・ヒト細胞が最小限のダメージで歪まず切り取れる道具
・96ウェルプレートに入る直径3mmの細胞シートが切り取れること（細胞シート切片）
・滅菌処理可能な素材であること



『攪拌機能付き反応容器の小型化』
ポイント：・市販の反応容器は大きいので小型化による薬品使用量の低減が目的
・攪拌工程でガス吹き込み機能の付加により酸素の巻き込みを防止



『テラヘルツ電磁波レーザーを反射・集光するための方角面鏡及び固定治具』
ポイント：・細胞の観察に用いるテラヘルツ電磁波レーザーを反射・集光するための鏡の作成
・実験の用途に合わせて、鏡に必要な角度、穴等をアルミ金属の切削微細加工により実現し、光路、焦点距離等をコントロール可能に

京都リサーチパーク(株)編集・発行
『続・ものづくり企業が活躍できる再生医療の現場』(2012年)より

ただくようになりまし。細胞を創る企業はありませ。しかし、細胞の生育環境となる家と食べ物、食べ物を届けるDDS材料を作る企業はたくさんある。

森 実はKRPから、先生が監修して作られたイラストと漫画仕立ての再生医療のガイドブックをいただいたのですが、確かに、私が思い込んでいた再生医療のイメージとずいぶん違いました。

田畑 再生医療に必要な材料や道具を造るのに、ものづくり企業の知恵と技術が必要であり、また中小企業の皆さんにとってもビジネスのフィールドを広げるチャンスです。ところが経営者の方は再生医療というと、細胞移植の方に目が向いている。将来的にそこを目指すのはいいですが、まず参入しやすい材料、細胞を元気にするための研究や創業に用いる材料や、道具などの開発から始める。それも治療分野ではなく、研究分野に焦点を当てた方がいい。なぜなら、体に入れたり、治療に使う医療機器や医療品は薬機法の規制を受けるからです。

一方、研究分野は莫大な開発費も必要としないので、商品化のハードルも低いのです。すでにKRPの再生医療・試作サポート活動のネットワークには金属加工、樹脂成形、木工、バイオ材料、画像処理などものづくり企業が参加し試作品や製品を開発しています。

森 どのような製品が生まれているのですか。
田畑 たとえば、細胞培養に必要なシャーレやフラスコ、それもさまざまな微細加工が施されたものが重要です。それから培養するときの足場。足場にはそれぞれの細胞に適した生育環境の面積や柔らかさなど、材料の性質も重要にな

ります。たとえば、培養する場所を脂肪組織と同じ柔らかさにする、細胞は環境を感じて脂肪細胞に変わります。また、細胞を培養するときに細胞の周りの酸素や二酸化炭素の濃度を変えて、細胞の増殖を操作する必要があります。現在では大型のバイオリアクターやたくさんの機器を使っていますがコストがかかりすぎる。そこで一つの培養機の中に小部屋を作って酸素や二酸化炭素の濃度を独立して制御できればいろいろな条件での培養が可能になります。このように研究者のニーズはたくさんある。現在、携帯電話の回路を作るにはミクロン単位の微細加工が必要ですが、それに比べると細胞の大きさは10ミクロンです。並べる微細な部品を細胞に代えればいいんですよ。

ものづくりの企業にはたくさんの技術集積があるのに、皆さんはその使い道がわかっていない場合も多い。アイデアは私が出します。だから中小企業の皆さんは再生医療の全体を把握したうえで再生医療に参入することを考えてみてください。よく、うちには理系出身者の生物がわかる人はいないなどと言われますが、どのような分野の人でも、やる気のある人をうちの研究室に送ってくれば、2年間で再生医療の考え方をすべて伝授します。

森 先生のお話をお聞きして再生医療のフィールドは我々が思っているよりも広く、工学系の人材とものづくりの企業の技術が必要としていること、そして、ものづくり企業には大きなチャンスが広がっていることがよくわかりました。今日は、大変参考になるお話をうかがい、ありがとうございました。