

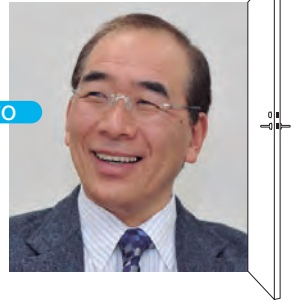


ようこそ 私の研究室へ 37

戦略的創造研究推進事業ERATO

「中内幹細胞制御プロジェクト」研究総括

中内啓光



夢を信じて、再生医療技術を開拓する
動物の体内でヒトの臓器を形成する方法を開発します。

PROFILE

中内啓光

(なかうち・ひろみつ)

東京大学 医科学研究所 教授

1952年北海道生まれ。76年、ハーバード大学医学部留学(1年間)。78年、横浜市立大学医学部を卒業し、同大学病院研修医。83年、東京大学大学院医学系研究科博士課程を修了し、スタンフォード大学医学部遺伝学教室の博士研究員となる(～85年12月)。84年、順天堂大学医学

部免疫学助手を併任。87年、同大学講師を経て、理化学研究所フロンティア研究システム研究員。93年、筑波大学基礎医学系教授に就任。97年、CREST「造血幹細胞の分化と自己複製の制御機構」研究代表者。02年4月より現職。07年より中内幹細胞制御プロジェクト研究総括。



100年後から 今の課題を考えてみる

「現在のところ、患者の臓器が使えなくなった場合、生体や脳死患者から臓器を移植したり、人工臓器を利用したりしていますが、さまざまな課題やリスクをとまいます」

「かつては、人から切り取った臓器を別の人に移植するなどという野蛮な治療が行われていた」と教授が言うと、学生たちが驚く…そんな100年後の医学部の授業を中内啓光さんが想像したのは20年前のこと。

移植には拒絶反応のリスクがともなう。

だから、HLA(白血球の型)のなるべく近いドナーを選び、薬で患者の免疫のはたらきを抑えて移植するのだが、免疫機構を研究していた中内さんは、この方法に限界を感じていた。

「トカゲのしっぽが再生するのは、増殖してさまざまな種類の細胞に分化できる幹細胞がはたらくからだ、この細胞は人の体にもある。人の臓器も再生できるのではないか」——こんなアイデアは、当時はSFに聞こえた。できるわけない、といわれた。研究費を申請しても書類審査でボツ。いきなり臓器再生をテーマに掲げても無理だった。

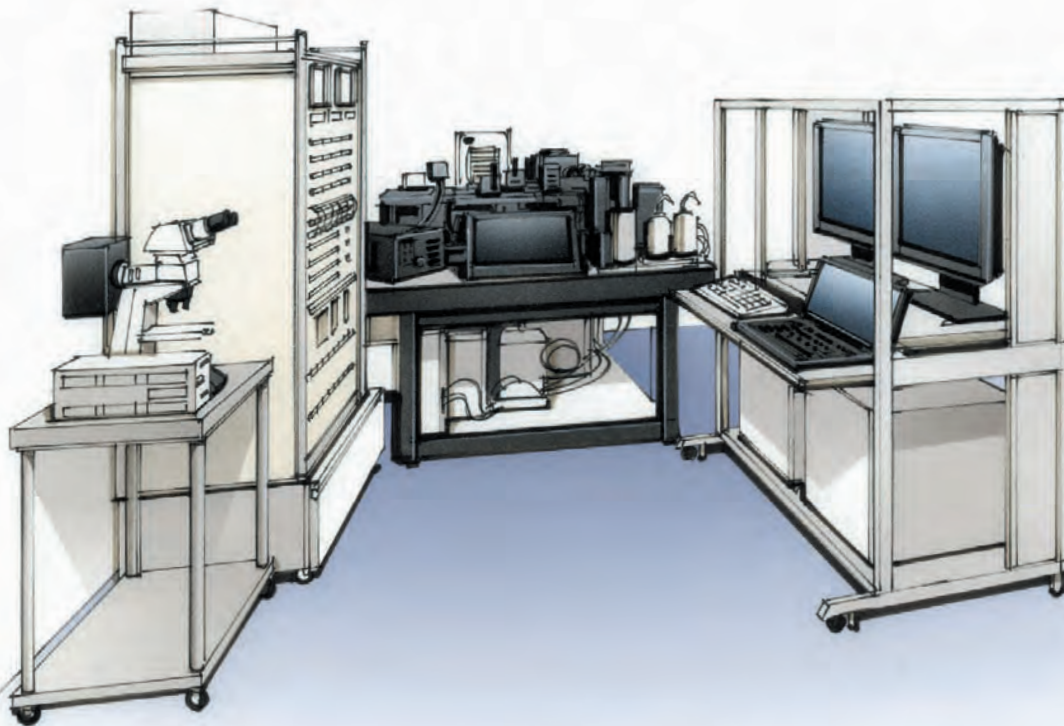
「じつは、臓器再生といえるような治療はすでにあったのです。白血病などに対して施される骨髄移植がそれです。移植というけれ

ど、起こっている現象は、注入された造血幹細胞による骨髄再生なのです」

造血幹細胞は骨髄中にあり、血液を構成するさまざまな細胞を作り出す。そこで、まずこの細胞についての理解を深めるところから研究を着手した。その頃、造血幹細胞の存在はまだ仮説の域を出ていなかった。骨髄細胞に0.004%程度(マウスの場合)しか存在しないため、実際に抽出してそのはたらきを調べることは難しかったのだ。

幸い、ポスドク時代の留学先が、細胞1個1個を高速で選別する細胞分離技術「FACS」を開発した研究室だった。この技術を日本にいち早く導入し、造血幹細胞1個だけを取り出してマウスに移植し、その存在とはたらきを実証することに成功した。

FACS室



毎秒数万個の細胞を選り分けられる、抗体蛍光標識法による細胞分離装置。商品名で「FACS」と呼ばれることが多い。特定の抗体に結合する細胞を、抗体に結合させた蛍光たんぱく質にレーザーを照射して読み取り、識別する。



培養室

新しいiPS細胞の樹立やそれを用いた遺伝子操作実験、胚盤胞の培養など、主として細胞レベルでの実験が日常的に行われている。



胚操作室

写真上の部屋で、動物の卵管から取り出した胚盤胞に、幹細胞を注入し、再び動物の体内に戻す。顕微鏡(写真下)で観察しながら行う繊細な作業だ。

一般実験室

大動物モデル研究



中内さんの研究室とは別棟にあるERATOプロジェクト専用の実験室。



プロジェクトメンバーの長嶋比呂志グループリーダー(明治大学農学部生命科学科発生工学研究室教授)は、マウスで成功したことがブタでもできるか実験中。



SF的アイデアが期待の研究テーマになるとき

「幹細胞から臓器一般を再生させるには、さらなる飛躍が必要です。3次元的な複雑な構造をどうやって作らせたいのか。胚盤胞補完法がヒントになりました」

1993年、米国の研究者が遺伝的にリンパ球の欠損しているマウスの胚盤胞にES細胞を注入すると、リンパ球を備えたマウスが成長すると報告した。胚盤胞とは受精後3~4日の受精卵だ。

もっと複雑な臓器の場合にも同じことが起こるのではないかと。もしそうなら、患者の幹細胞を、再生したい臓器が欠損している動物の胚盤胞に導入すれば、その動物の体内で、患者の細胞由来の臓器が作られることになる。そのような臓器なら、患者の体は拒絶反応を起こさずに受け入れるはずだ。

このアイデアもすぐには賛同を得ず、なかなか実験に取りかかれなかった。雌伏の間に、よく似たアイデアのSF小説が登場して驚く。けれども、「再生医療」が現実的に語られる

時代はやって来た。協力者を得て行った実験で、脾臓の欠損したマウスの胚盤胞に別のマウスの幹細胞を導入すると、脾臓だけ別のマウスに由来するキメラが誕生した。目論見は正しかったのだ。

この成功に勢いを得て、臓器再生技術の開発を目指すERATOプロジェクトを立ち上げたのが2007年。同じ年、まるでこれに加勢するかのように、京都大学の山中伸弥さんがヒトiPS細胞の樹立に成功する。胚盤胞に入れる幹細胞として患者の体細胞から作製するiPS細胞が使えらるなら、実用性は格段に高まる。



未来を切り拓くのは予測ではなく志

「未来を予測してやっているのではありません。自分の将来すら予測できなかったのですから。勉強が嫌いでしたし、研究を始めてからはずっと臨床医に戻るつもりでした」

勉強は嫌いでも、難しい課題に挑戦してやり遂げることによるこびを見出す少年だった。中高時代はアマチュア無線に夢中になり、世界中の人と会話を楽しんだ。時間内に交信

局数を競うコンテストで何度も優勝した。研究の道を選ぶきっかけは、ハーバード大学への1年間の留学経験が与えた。

「ハーバードの臨床実習は要求レベルが高くハードでたいへんでしたが、自分の技量がぐんぐん向上するのを実感しました。学生たちはみんな、猛烈に勉強してるんです。そんな環境から帰国した後は、こんなことをしてはダメだ、と焦りを感じましたね」

米国で知り合ったエリートたちと互角に戦いたい。その思いから研究者の道を選んだ。研究テーマを決めるときも、すぐに評価が得られそうなことをやるのではなく、それができれば本当に素晴らしいと思えることに向かって邁進した。

科学の先端をリードする研究者たちを取材していくと、彼らの歩みがしばしば研究分野の興隆とシンクロしていることに気づく。けれども、それは後から振り返ればそう見えるだけで、彼らが時流に乗った結果ではない。志の高い研究者たちが世界中で同時多発的に同じ夢を抱くことで、科学技術は前進していく。そのとき、必然的に中内さんのような研究者たちが先端にいるのだ。

研究の概要

中内幹細胞制御プロジェクトでは、患者の幹細胞(iPS細胞など)由来の移植臓器を、動物の体内で形成する方法を確立し、臓器再生の基盤技術の開発を目指す。研究チームは2グループで構成。小動物モデル研究グループではマウスやラットを使い、方法論の検証を行う。鍵になるアイデアは、宿主動物の遺伝的欠損が発生過程で外部から導入された幹細胞によって自然に補われる、というもの。遺伝的に特定の臓器の欠損

したマウスの胚盤胞にラットの幹細胞を導入し、ラットの臓器を持つマウスを作る実験を進めている。大動物モデル研究グループでは、ブタを実験動物とし、実際に臓器再生を行うための諸技術を探る。任意の臓器の欠損した宿主動物を量産する方法、異なる種間のキメラ作製における問題、安全性などが検討される。マウスやラット以外の動物においても、iPS細胞から多様な臓器が作れるかどうかは、再生医療全体の課題として浮上している。多くの患者を救済できると期待される臓器再生だが、技術開発に不可欠な、家畜を使ってヒト臓器を形成する実験は、現在の日本の法律では許されていないという問題もある。