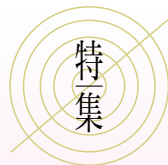




# Vascular Street



## 福岡大学附属大濠中学校・高等学校 「アカデミアシリーズ②」 ～医学部は君たちが必要だ！～



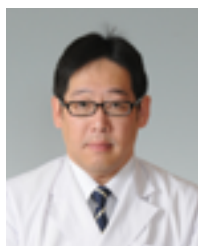
【座長】

福岡大学医学部麻酔科学 教授 山浦 健 先生  
大濠高等学校 2年生 住吉 優己 君  
大濠中学校 3年生 福島 仁史 君

開催日：平成 30年 7月 12日

高見 朋花 さん  
2年生 杉山 真優 さん 甲山 隼羽 君

### 「再生医療へのいざない ～先端医療と基礎医学研究との協同とは～」



福岡大学医学部再生・移植医学講座  
主任教授 小玉 正太 先生

小玉 皆さん、再生という言葉は最近よく聞かれると思います。イモリの尻尾が切れて元に戻りますが、これが再生現象です。これを学問する時に、再生医学という領域になります。そのような学問を応用して医療分野に転用することが再生医療です。皆さんが、風邪をひいて病院にかかったら、診察後、薬を処方してもらいます。ご両親が保険証を持っていて、君達もそれに付属して保険に入っているわけです。日本は国民のすべてが保険に入る国民皆保険制度があり、これは世界に誇る日本独自の制度です。病気にかかっても、保険でカバーされます。しかし、再生医療に代表される先端医療の多くは、保険診療ではありません。私は2009年から福岡大学に着任していますが、様々な領域の診療科と一緒に研究をしています。図1に、臨床応用を目指した再生医療プロジェクトを示しますが、私が中心となって企画している、あるいは連携している福岡大学医学部・病院でのプロジェクトです。すべて、保険診療を目指しています。保険でカバーされないと、莫大なお金がかかるだけでなく、現

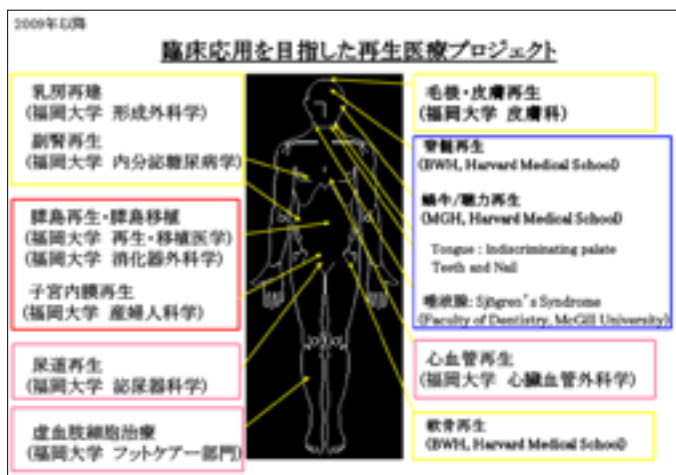


図 1

実の医療として定着していかない。研究者としては、その研究・開発の結果が、保険医療に適合できるように考え、努力しているのです。

さて、医療のシステムを紹介します。普通の民間病院では、高度の医療を提供して、質的医療の向上、高い公共性、地域性、このようなミッションのもとに医療が実施されてます。それに比べて大学などの高度教育機関においては、研究から医療になってきたことを現場にフィードバックさせるミッションがあります。従って高度な研究をして、実際に医療現場に

提供することを旨に努力しているのです。このような私たちの研究を Translational Research (TR) といいます(図2)。再生医学の研究はまさに TR です。

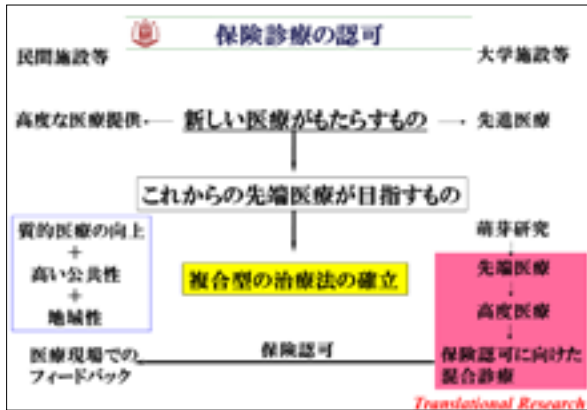


図 2

～同種同型、同種異型、異種移植～

移植医学の中で、同種同型というのは一卵性双生児とか、そういった遺伝子型が全く同じ人と人での移植です。これは拒絶が起こりません。同種異型、これは人からヒトへの移植です。それから、異種の移植、これは種が違いますから、代表的なのは豚から人への移植です。そういった移植では、それに伴って様々な拒絶反応が起こります。同種異型の人に移植すると、当然、拒絶反応が起こります。今日お話しする中の1つに、異種移植(ブタからヒトへ等)は、様々な急性の拒絶反応が起こることがわかっています。さて、私の専門はインスリンを産生する細胞の再生と移植です。移植には膵臓移植と、インスリンを出す細胞を移植する膵島細胞移植があります。対象となる病気は、1型糖尿病です。糖尿病は、異常に高い血糖がずっと続く病気で、病気の原因によって1型と2型に分かれます。2型糖尿病は生活習慣病、インスリン抵抗性の糖尿病です。それに比べて1型糖尿病は体の中からインスリンが出ません。インスリンを出す細胞がなくなります。例えば、自分の体の中の免疫担当細胞が、自分の体の中の臓器を攻撃する病気を「自己免疫疾患」と言いますが、こういった病気が膵臓に発症することによって膵島細胞が壊れます。

～膵臓移植(臓器移植)～

少しグロテスクですが、実際の臓器移植というのはこういったものです。1型糖尿病が進行した結果、膵臓がダメになってしまって膵臓移植を行うわけですが、腎臓に腎不全が合併してきます。定型的な手術は膵臓と腎臓、両方移植するような膵腎同時移植と言いますが、こういったものが臓器移植です。これは骨盤の中に移植するのですが、元の膵臓・腎臓は残しておきます。これは保険診療になってます。図3に示すように、たくさんの血管を吻合してつなぐため手術は難しく、多くの合併症を起こし、重大な命を脅かすような合併症が起こる可能性があるのが膵臓の臓器移植です。

**膵臓器移植**

膵臓器移植の解剖図と移植された膵臓グラフトの写真を示しています。

症例数	欧米: 約25,000例 (1966年～)	国内: 183例 (2000年～)	利点: 比較的良好な移植成績
ドナー	: 脳死ドナー		欠点: 手技が煩雑
手術	: 全身麻酔、開腹手術		合併症が重篤
入院期間	: 約1～2ヵ月		

Department of Regenerative Medicine and Transplantation, Fukuoka University

図 3

～膵島細胞移植(細胞移植)～

それに比べて膵臓移植は、細胞の移植です。生物学を少し習ったかもしれませんが、膵臓から流れ出た内分泌のホルモンは血液に乗って運ばれて、生命体を維持します。分泌されたホルモンは、全部門脈の中に入って、それから体の中を回ります。実際、人からとってきた膵島細胞を点滴バッグに入れて門脈に穿刺して入れます。理にかなった治療法です。ホルモンが分泌できるように、細胞を移植します。膵臓の中には内分泌、外分泌があります。内分泌というのはさっき言ったホルモンを血管・血液に出す細胞です。外分泌腺というのは、消化(消化管)に関するホルモンを出す細胞ですが、そういったものが一緒にあるのが膵臓ですが、これをバラバラしてインスリンだけ出す内分泌細胞だけを取りバッグの中に入れて、門脈に入れ肝臓にとどまらせて体の中に返していくのが治療の方法です(図4)。

**膵島移植(細胞移植)**

分選膵島 100万個/膵 膵重量の1～2%、点滴バッグに入れて肝臓内に注入する様子、および移植部位の解剖図を示しています。

症例数	欧米: >約600例 (2000年～)	国内: 2004～2007年: 18例 / 2012～2016年: 9例	利点: 気侵襲・簡便な手技
ドナー	: 心停止・脳死ドナー		細胞修飾が可能(遺伝子導入/再生医療/異種移植)
手術	: 局所麻酔、点滴		欠点: 移植成績、細胞収量
入院期間	: 約1～2週間		

Department of Regenerative Medicine and Transplantation, Fukuoka University

図 4

実際に私たちがする手技を見せます(図5)。これは実際に取って来た膵臓を消毒液で消毒します。膵管の中にチューブが入っています。最初はだらんとしていますが、これをチューブにつないでこの中に消化酵素液を入れていきます。最初はぺったんこの膵臓ですけども、これがだんだん膨ら



図 5

できます。  
これを膨化  
と言います。  
この膵臓を  
取り出して、  
次は消化と  
いうプロセ  
スに入ります。  
ここは全部  
閉鎖回路

なため、ここで消化液がまわりまして、温度を変えて物理的な震とうで消化を進めていきます。消化が進んでいくとブロックの細胞がペースト状になって細胞が浮遊してきます。これを回収し、回収した細胞が下にたまってきます。こういった細胞は、これはもちろん外分泌、内分泌細胞が混合していますが、これをさらに内分泌細胞だけに分けるプロセスに入ります。連続の比重遠心機を用いて、外から内側に、内側比重の細胞が分散する機械です。決まった比重のところに細胞を集める。そういうプロセスを行って内分泌細胞を分けていきます。これでも数十万個の膵臓細胞が集まっています。この赤く染まっているのは亜鉛に反応してインスリンを出す細胞が染まっています。実際の方法ですが、エコーという機械で見ながら肝臓側の門脈を穿刺しています。穿刺した門脈を造影し確認します。肝臓を刺すと血が噴き出すイメージがありますが、これは静脈血と同じです。そんなに圧は高くないです。ただ、点滴で落とすような感じで細胞を注入し移植します(図6)。



図 6

移植医療はドナーリスクの問題が絡んできます。それから、iPS や ES を使って再生を提供する場合でも、人に医療を行う時は、安全性など様々なことを確認する必要があります。

さて、これからの移植医療ですが、最近、浮上して来たのが先ほど紹介したような異種移植で、「豚の細胞を人に



図 7

入れる」ことで  
す。これは私が  
大学院生時代の  
ネイチャー誌で  
最高峰の科学雑  
誌の表紙です(図  
7)。皆さんはまだ  
生まれていない  
頃ですね。この  
表紙は豚が飾ら  
れた年として、  
Xenotransplant  
hopes and fears  
とあります。Fears  
というのは不安  
だとか心配。異種

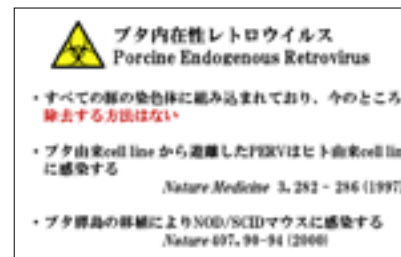


図 8

移植は希望と不安がある。不安というのは何か。豚から人に感染するような病気を人獣共通感染症と言います。その感染症の1つが、豚の染色体に組み込まれており、今のところ除去する方法はないのですが、こういった内在性のレトロウイルスというウイルス(図8)がその中に入っていたという報告があります。普通の豚はほとんど入っています。最近まで、そのようなウイルスを除去する方法はないと教えていたのですが、新しい遺伝子編集法で今は除去できるようになりました。ただ、コストの問題があつてなかなか全部を除去するのは簡単にはいきません。厚労省は、2000年初頭は、異種移植は許可しなかったのですが、平成28年から厚労省が認可し、現在、日本国内では異種移植のゴーサインが出ている状態です。そのまま細胞を体に入れると拒絶反応が起こりますが、それを加工する事によりそれを好転する技術が生まれてきたからです。膵島の場合、様々な生体に親和性のある基剤を使って細胞を加工していきます。そうすると3層構造で膵島を被覆したような人工物が出来、これを入れると拒絶もしないし、細胞が壊れないことが分かっています。従って、今は、これを患者さんに提供しようとしています。

1型糖尿病の患者さんは、若年発症のケースが多いですね。実際に、インスリンをポンプにつけて投与します。糖尿病の先生方はインスリンポンプで治療することが多いですが、思春期とかは量が一定しない、また、皮膚の上に貼り付けるポンプですから、ずれたり取れたりします。いろいろトラブルがあります。こういったインスリンを持続的に注入しても生活の質は完全に改善することはありません。ただ、インスリンもきちんと管理をしないと、次なる合併症を発症します。ですから、膵島細胞移植はより生理的な治療法になります。



### ～医療用豚～

次に注目されているのはブタです。でもこれは家畜ではありません。医療用豚といいまして、清潔な、患者さんに提供するために作られる豚です。その豚を加工して膵島細胞に利用することができます。豚と人は臓器のサイズがよく似ていて、臓器移植の対象になりやすい動物です。海外ではどんどん移植をしていますけど、国内初になるような移植を、福岡大学と国立国際医療センター、東京の病院ですけども、その2つで準備をしています。明治大学の農学部が有名です。医療豚を提供する豚を作っています、こういったところと一緒に研究を進めています。将来的には、遺伝子を改変して拒絶反応が起こらなくなったような豚で移植が行われるようになる、そんな時代が来ると思います。移植医学は、患者さんの家族に届くようなお話をしなければいけません。従って、色々なところで患者さんの家族会で説明したり、このような治療法がありますよというような話をしています。

**生徒1** 膵島移植についてですが、同種同型あるいは異種、豚の3層構造を使った移植、これらは細胞を門脈に流して、その後、膵臓があった場所に細胞が行き着いてそこで膵臓のようなものができるのか、あるいは全身に回ったままインスリンを出し続けるのか、どちらですか？

**小玉** 非常に面白い質問です。まず、臓器移植ですけども、機能はなくなってしまった、医学用語で廃絶するといいます。そういった臓器は、それはその場に残しておきます。新しく移植するということは、違う場所に入れます。だから、膵臓の中に入れるわけではないです。人からとってきた膵島細胞をドナーを門脈の中に入れて、肝臓の中に移植し、移植した細胞が肝臓に付くようにします。先ほど言った異種移植はちょっと違いますが、肝臓の門脈は行き着く先が肝臓の表面でそれ以上は行きません。普通は肝臓の中で固定します。移植してインスリンを出す場が肝臓になります。だから、細胞は血液の中を回るのはではなく、回るのはインスリンだけです。

### Prof. Saku's Commentary

医学部再生・移植医学講座の教授として小玉先生が選出されて4年たちました。現代医学の最先端の分野です。小玉先生は、ネイチャー誌、サイエンス誌といった超一流誌を数多くヒットした研究者ですが、様々な診療科の先生方と共同研究をされています。放射線科、糖尿病内科、消化器外科、泌尿器科と連携しながら、こういった治療を画策しているのです。このような研究に関し、ある団体から研究資金を小玉先生に提供していただきました。患者さんのために使ってくださいというリクエストのもと、小玉先生の研究が支援されています。

**生徒2** 細胞移植の一般的な利点は何でしょうか。細胞移植がいいのか、ほかの移植に比べて大きな利点はありますか？

**小玉** 臓器が移植できるのは一番いいのですが、まず臓器を再生して構築することは、現在の医療では不可能です。3Dプリンターを開いたことありますか？あの技術で臓器を再編しようという先端医療、そういう試みがありますが、まだ完全ではないですね。実際、病気というのは、病気に対応するような細胞が損失、無くなってしまうので病気が起こります。パーキンソン病という神経の病気は、ドーパミンを出す細胞が無くなります。それに対してドーパミンを出すような細胞を入れてやる。これが細胞治療です。そういう面から言うと理にかなっています。それと、臓器ほど大きな場所をとらないから移植しやすい。この2点位が細胞移植としての利点です。

**生徒3** 異種移植について、ドナー不足を改善するのはメリットがあったと話があったと思いますが、今後の課題としてはどのようなことが考えられますか。

**小玉** 一番大きな課題は先ほど言った人畜共通の感染症です。レトロウイルスと言いまして、遺伝子の中に組み込まれたようなウイルスです。将来的に発症したらどうするのかと、そういった問題があります。対象となる豚が、遺伝子を組み替えることによって臓器だけで人の豚を作ることも可能な時代です。先ほど、再生医療がという2番目のスライドを出したときに、遺伝子の話をしていました。あれはマスターレギュレーターといいまして、臓器を分化させる必須の遺伝子があります。それを入れ替えることによって豚の中で人の膵臓が作れる時代になっています。完成されたら問題はほとんどなくなってくると思います。

