

Title	幹細胞と核移植研究雑感
Sub Title	
Author	齋藤, 成夫
Publisher	慶應医学会
Publication year	2007
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.84, No.4 (2007. 12) ,p.237- 238
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	話題
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20071200-0237

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

幹細胞と核移植研究雑感

1981年に英国の研究者らによるマウスES細胞の樹立が初めて発表され、それ以降各動物種でのES細胞樹立研究が盛んとなり、1998年にはヒトES細胞の樹立が報告された。ES細胞を含めた幹細胞が臓器の再生治療に直結する万能細胞であるとの認識は、社会全般に確実に広まっている。

一方、英国スコットランドの研究者らは1996年に、ヒツジ体細胞と除核した未受精卵細胞質とを融合させてクローン胚を作成する核移植の技法により、体細胞クローン羊ドリーを誕生させる事に成功した。それ以前には不可能とされて来た分化した体細胞からも、完全なクローン化個体を生産させる事が証明され、科学の常識を打ち破る一大発見となった。羊の成功例以降ウシ、ヤギ、ブタ、マウス、ウマ、イヌ、ネコの体細胞クローンが次々と生み出されている。しかしながら成功率は数パーセント内外の域を出ず、体細胞核移植は極めて効率の悪いプロセスであり、クローン胎児の殆どが流産するか過大児となって、分娩後、死に至る傾向が極めて強いという未解決の難題は残っている。

とは言うものの、このクローン胚作出法とES細胞樹立法を組み合わせて患者本人の細胞から遺伝的に同一な自分のクローン胚を先ず作り、その後これを培養してES細胞が樹立出来れば、他人からの臓器の提供を待たずに分化させた後の本人のES細胞を移植する事で、機能不全に陥った臓器の再生が実現するとのtherapeutic cloningが提案されるに至った。この場合、自己の細胞を用いたES細胞であるので、臓器移植の難関である拒絶反応が起きないのも利点の一つとなる。実際、ヒトクローン胚からES細胞を樹立したとする論文がScience誌に掲載されたが、後に捏造実験と断定され、現代科学史上の一大スキャンダルとなったのは記憶に新しいところである。

マウスクローン胚からのES細胞樹立は比較的容易であるのに対し、他動物種では生憎な事に一筋縄では行かず、いまだ成功例は報告されていない。筆者の知人であるウマの体細胞クローン産仔を世界に先駆けて作出したイタリア人研究者は、このtherapeutic cloningでのES細胞樹立は不可能と判断し早々に研究対象から外したと言っている。大・中動物を対象とする研究者には、世界的に同様な傾向が見受けられ残念ではあるのだが、

体細胞由来クローン胚の遺伝子発現パターンは通常胚とは大きく異なる事が知られており、クローン胚作出時に分化細胞の遺伝子を受精時と同じ状態に戻す初期化の方法が不完全である事が疑われ、解決は遠いと判断せざるを得ない状況であるのは間違いない。

初期化が旨く行かないのは、核移植の手法そのものにも問題がある事が示唆されており、ドナー細胞核の種類によっても異常な遺伝子の発現性に違いが認められている。また完全に分化した体細胞の核は核移植によってリプログラミングされ得ないのではないかと疑問が残っており、体細胞クローン胚からES細胞を樹立して再生医療に用いる臨床核移植に過大な期待を寄せるのは禁物と認識しておいた方が良さそうである。

一方ES細胞そのものは、ドナー細胞として核移植に用いると、体細胞よりもクローン産仔生産効率が遥かに良い事がマウスで示され、吾々もウシで確認している。これはES細胞が適切なリプログラミングを起こしやすい初期胚と似た遺伝子発現状態である事を示している。

最近では、ヒトの個体となり得る初期胚を潰す工程が必要で、倫理上は問題が残るES細胞を用いずに、体細胞から多能性幹細胞を分離・樹立しようと試みる研究も盛んである。生殖細胞への誘導も可能なES細胞ほどの万能性を持ち合わせずとも、数種の異なる機能性細胞に分化が可能であればそれで充分であるとする考え方である。体細胞由来の幹細胞を自己体細胞から樹立出来れば当然拒絶反応は起こらず、ES細胞の特徴である発癌性も低いと見積もられている。体細胞からは骨髄幹、骨芽幹、神経幹、心筋幹等が、それらが存在する器官とは別の胚葉を起源とする臓器の細胞に分化出来る多能性を有するとする報告がある。したがって細胞移植用材料としては、充分可能性を秘めたものであるに違いない。

更にES細胞に特異的に発現する数種類のマーカー遺伝子(Oct4, Sox2, c-Myc, Klf4)をマウス繊維芽細胞に導入することにより万能性が付与され、ES様細胞に誘導出来る事が報告されているので、遺伝子組み換え技術を用いたヒト体細胞のES細胞化が大いに期待出来ると思う。

ところで、上記のES細胞や体細胞由来の幹細胞とは別の、万能性のES様細胞が幼若マウス精巣から見出されている。元来、性成熟に達した動物の雄(ヒトも含む)は、精祖細胞から精母細胞を経て減数分裂に依り精子が造られている。つまり幹細胞の存在が示唆されるが、も

し幼若雄からだけではなく、ある程度成熟した雄の精巣からも多能性幹細胞が得られれば画期的な発見となろう。現在、幼若マウスとラットくらいの動物種でしかこの多能性精巣幹細胞は樹立されていないが、他動物種でも成功例が生まれる事を期待したい。

時の流れは速いもので、筆者が西独農務省研究員としてウシ ES 細胞の樹立研究を開始してから、はや 20 年近くが経過した。しかしながら大動物幹細胞研究は実験動物での研究程の活況を呈しておらず、忸怩たるものがある。ヒトへのモデル研究にとどまらず、幹細胞が動物自身の治療分野にも応用される事を念願してやまない次第である。

昨今は余りにも専門分野が細分化され過ぎており、種々の細胞が数兆個寄り集まって生物個体が形成されている事実を忘れ、分子レベルの解析にのみ注意を奪われがちとなる傾向がある。生物そのものの統合性に対する認識を欠いては本末転倒であろう。

結局、幹細胞研究に携わる者は、胚由来の ES 細胞のみならず、他の体細胞由来幹細胞研究の動向にも常に注意を払う事を怠らず、細胞生物学全般にわたり、総合的な判断力を養う様心掛ける事こそが肝要であるとの思いを強くしている。

齋藤成夫 (齋藤セルテクノロジー研究所長)

声帯内注入術の現状、将来

「声帯内注入術」はあまり聞き慣れない術式と思いますが、声帯麻痺、あるいは反回神経麻痺という病名はご存じのことと思います。肺癌、食道癌、甲状腺癌、大動脈解離や、その術後などに迷走神経の枝である反回神経が麻痺することで、一側声帯の可動制限や萎縮を引き起こします。主な症状は嚥声、誤嚥です。患者の音声は主に氣息性となり、会話中に何度も息継ぎをすることも少なくありません。嚥声が原因で仕事に不都合を感じたり、外出を控えたりすることもあります。残念ながら現在の治療では失われた声帯の可動性を回復させることはできません。治療の主体はリハビリテーションと手術です。

手術の基本的な考え方は、麻痺側の声帯を内方移動させ、発声時声門間隙を小さくすることです。手術のアプローチ法としては甲状軟骨形成術Ⅰ型を中心とした頸部外切開による方法と、喉頭の内腔から操作する声帯内注入があります。どの術式にも優れた利点がありますが、完全に理想的な術式は確立していないのが現状です。一般的に、発声時声門間隙が大きい症例は頸部外切開による手術が選択される傾向があります。しかし頸部外切開

は整容上の問題や、頻度は低いものの気道閉塞などの手術合併症があり、できれば頸部外切開を行いたくないというのが患者、術者の共通の思いでもあります。

実は声帯内注入術は外切開による手術よりも歴史が深く、1911年には Brünings がパラフィンによる声帯内注入を報告しております。その後ワセリン、bone paste, tantalum powder, teflon など、さまざまな注入用材料が用いられました。声帯内注入術の中興の祖といわれている Arnold は 1962 年に発表した論文のなかで、注入材料の条件として、①組織反応が少ない②腫瘍を形成しない③注入しやすい④吸収されずに局所にとどまる、と述べています。

1965 年 Rubin によってシリコンが応用されると、本邦においても慶應の齋藤、福田らを中心にシリコン注入が体系化され、全国的に広がりました。しかし、乳房形成術に用いる大量のシリコンの副作用により、注入物質としてシリコンを用いることが困難となり、現在は注入物質として自家脂肪、アテロコラーゲンが広く用いられております。

自家脂肪は生体にとって異物ではなく、その粘弾性は声帯粘膜に近いので、声帯粘膜下に入っても粘膜波動を阻害しにくく、より安全な注入物質と考えられます。しかし注入された脂肪が自然吸収される割合も少ないため、手術効果が持続しない場合があります。アテロコラーゲン注入術の最大の利点は外来局麻下で注入できることですが、コラーゲンが組織内へ吸収されやすいため、複数回注入することも少なくありません。

このように声帯内注入術の歴史は、すなわち注入物質の歴史でもあります。我々は常に「理想の注入物質」を模索し続けております。

そのような中、平成 12 年 6 月にリン酸カルシウム骨ペースト (商品名 BIOPEX®-R 3 mL セット) が医療用材料として発売されました。BIOPEX®は、注入時はペースト状ですが、注入後生体内で初期硬化を経てハイドロキシアパタイトに変化する物質で、異物反応が軽微で長期的にほとんど組織に吸収されません。当時慶應義塾大学耳鼻咽喉科学教室講師 (現在防衛医科大学校教授) の塩谷は新しい声帯内注入物質としてこの BIOPEX®に注目し、大学の研究室で基礎実験を行った後、平成 15 年 8 月より臨床応用を開始し、経過観察中全例経過良好であると報告しました。

声帯内 BIOPEX®注入術の導入によって、我々の悲願である「内視鏡的に行われる単回の手術操作によって症状が劇的に改善し、長期間治療効果が望める安全な手術」が現実のものになりつつあります。本術式は、術翌日から発声、摂食、退院が可能です。またペースト状の