

人間科学研究所通信

Newsletter of the Institute of Human Sciences
Musashino University

第11号

目次

Contents

特集：人間科学研究所シンポジウム

再生医療の最前線ー人間の潜在能力を生かした治療ー

・シンポジウムを始めるにあたって ————— 2

五島 直樹

辻 恵介

・講演

「ダイレクトリプログラミングによる

新しい心臓再生法の開発」 ————— 2

家田 真樹

「自己再生能力を最大限に生かす

再生医療の実現化を目指して」 ————— 3

八木 洋

・シンポジウムの終わりにあたって ————— 3

五島 直樹

2022年2月22日に人間科学研究所シンポジウムが、オンラインにて開催されました。『再生医療の最前線ー人間の潜在能力を生かした治療ー』というテーマについて、国際的に活躍されている、お二人の研究者をお招きして、ご講演をいただくことができました。再生医療の最前線について、非常にわかりやすくご説明いただき、とても有意義なシンポジウムとなりました。

令和3年度 武蔵野大学 人間科学研究所 シンポジウム

再生医療の最前線
ー人間の潜在能力を生かした治療ー

今わかっていく人間の能力は氷山の一角にすぎません。まだまだ、人間には多くの潜在能力が眠っています。『再生医療』という新しい治療方法もその一つです。再生医療という、iPS細胞などの幹細胞を頭に思い浮かべる方も多いと思います。しかし、現在の再生医療では、様々なアイデア・技術が開発されています。本シンポジウムでは、最新の再生医療の最前線で研究されている先生方に、人間の潜在能力を生かした研究アプローチ、技術開発の現状についてご講演をお願いいたします。

令和4年 2月22日 火 13:00~15:45
オンライン講演 (Zoom)

ご挨拶 / 趣旨説明 13:00-

辻 恵介 (武蔵野大学 人間科学研究所長)

五島 直樹 (武蔵野大学 人間科学部教授)

参加無料

事前申込必要

2月18日 (金) 申込締切

講演 13:05-

ダイレクトリプログラミングによる新しい心臓再生法の開発

家田 真樹 (筑波大学 医学医療系 循環器内科教授)

自己再生能力を最大限に生かす再生医療の実現化を目指して

八木 洋 (慶応義塾大学 医学部外科学〈一般・消化器〉講師)

全体質疑 15:05-



こちらのQRコードまたはHPからお申込ください。

<http://lis.musashino-u.ac.jp/site/course/detail/4875/>

武蔵野大学 生涯学習 検索

主催：武蔵野大学 人間科学研究所

世界の幸せをカタチにする。

Creating Peace & Happiness for the World



武蔵野大学

Musashino University

お問い合わせ lifelong@musashino-u.ac.jp

開室日：月～金曜日 9:30～18:00 (祝日を除く)

土曜日 9:30～15:30

武蔵野大学 地域交流推進課

〒202-8585 東京都武蔵野市有明 1-1-20

www.musashino-u.ac.jp

世界の幸せをカタチにする。

Creating Peace & Happiness for the World



Musashino University

武蔵野大学

人間科学研究所シンポジウム見聞録

再生医療の最前線ー人間の潜在能力を生かした治療ー（2022年2月22日）

シンポジウムを始めるにあたって

・五島 直樹（武蔵野大学 人間科学部教授）

令和 3 年度武蔵野大学人間科学研究所シンポジウムを開催したいと思います。タイトルは『再生医療の最前線ー人間の潜在能力を生かした治療ー』です。今日は、講演者として筑波大学医学医療系の家田先生、慶應大学医学部の八木先生の 2 名をお招きしております。開催に当たって人間科学研究所所長の辻先生にご挨拶をお願いしたいと思います。

・辻 恵介（武蔵野大学 人間科学研究所長）

人間科学研究所の所長をしております辻と申します。本日は、家田先生、八木先生、お忙しい中、本当にありがとうございます。家田先生と八木先生と言えば、専門が違う私でもご高名を存じ上げているくらいでして。まさかうちの研究所のシンポジウムでご両所にお越しいただけるとは、思ってもおりませんでした。本当にうれしい驚きであります。ご両所のご研究を、人間とは何かというわれわれの問題意識に繋げていければと、参加者一同、非常に楽しみにさせていただいております。

・五島 直樹

今日の司会進行を務めます人間科学科の五島と申します。よろしくお願いします。それでは、今日のシンポジウムの趣旨説明を簡単にしたいと思います。

今日、人間科学研究所シンポジウムとして再生医療のお話をして頂くことにしました。再生医療と聞くと、iPS 細胞や ES 細胞というような多能性幹細胞を使った医療ということがすぐに頭に浮かぶと思います。今日お話しいただく家田先生、八木先生の再生医療は、人間の潜在能力をうまく生かした治療です。言ってみれば、今まで分かっている人間の治癒能力は氷山のほんの一角であり、本当はもっと潜在能力を持っているのです。この潜在能力をいかに引き出すかということを、両先生方は考えておられるのです。

今回の 2 人の先生方のお話を聞いて、特に学生さんは自分の潜在能力を生かすためにはどういう視点を持ってそれに当たったらいいのか、そういうことを考えていただく 1 つのきっかけになればと思います。

講演

「ダイレクトリプログラミングによる新しい心臓再生法の開発」

家田 真樹

筑波大学 医学医療系 循環器内科教授

筑波大学循環器内科の家田です。私は循環器内科医、いわゆる心臓を見る臨床医なんですけれども、同時に研究もやっております。今、我々のチームで展開している再生医療、再生研究を皆さんに知っていただきたいと思っております。私のタイトルは『ダイレクトリプログラミングによる新しい心臓再生法の開発』というテーマになります。

まず、臨床的な背景になります。心疾患、いわゆる心臓の病気で亡くなる方は非常に多く、国内死因の第 2 位というふうになっております。年間約 20 万人の方が心疾患で亡くなっているという状況になります。心臓の映像をご覧いただけますでしょうか。心筋梗塞になると、明らかにポンプの動きが悪くなります。特にこの部分は左側と比べて壁が薄くなって、紙のようにペラペラになってしまっているのが分かるかと思います。この部分が心筋梗塞になっていることは超音波画像でわかります。この様な状態を、心不全として定義します。

今、わが国には心不全の患者さんが約 100 万人いると言われております。米国ですと約 500 万人というふうに言われております。心不全は、最終的な治療として心臓移植になります。ところが、臓器移植の問題は、わが国では年間に約 50 例位しか移植ができないという現実です。100 万人対 50 例ですので、圧倒的なドナー不足という問題があります。

ここで心臓は、どういう臓器かという説明をしたいと思います。心臓は非常に面白い臓器でして、再生能力が全くないんです。肝臓を半分取って誰かにあげても自分の肝臓はある程度再生する能力があります。ところが心臓はそうではないのです。心筋梗塞になってしまった部分は壊死してしまい、その部分が線維芽細胞によって「線維化」し、心筋が失われてしまいます。

現在、臓器移植に代わって再生医療による治療、心筋再生ができないかということが考えられております。我々は心臓の線維芽細胞から iPS 細胞をつくるのではなく、心筋細胞をつくれないうふうに考えました。我々の臨床医の間では常識とされていたのですが、心筋梗塞になると心臓の中の線維芽細胞が働いて傷口を塞ぐのです。我々は、この線維芽細胞を体の中で心筋に変身させることができないうふうに考えました。つまり、山中先生は線維芽細胞から iPS をつくったわけなのですが、我々は心筋をつくりたいというふうに考えたわけなのです。

現在では「心筋リプログラミング」というふうに名前が付いてるのですが、リプロ

グラミングというのはプログラムを書き換えるという意味になります。自分の細胞から自分の心筋をつくりますので移植がいらないのです。従って、生着もよくなるでしょうし、あと免疫抑制剤とかも必要なくなるだろうと考えられております。移植を外科医がやるような大型施設ではなくて、我々内科医の行うカテーテル治療で心臓リプログラミングのお薬なり遺伝子を入れてあげれば心臓を治すことが出来ます。高齢化社会にも適した治療なのではないかなというふうに予想しております。

ただ、一番大きな問題は、心臓の線維芽細胞を心筋に直接変身させるというようにとした時、このような作用をする遺伝子なり薬などが知られてなかったんですね。

（1）心筋リプログラミング因子遺伝子の発見

最初に行ったのは遺伝子の探索です。まず、心筋リプログラミング因子のスクリーニングシステムを構築するために、心臓の筋肉だけ緑色に光るマウスを人工的に作製いたしました。マウスの心臓の線維芽細胞は緑色に光ってないので、遺伝子導入して心筋に変化させられたら緑色に光ってくれるはず。大事なことは、どんな遺伝子を選ぶかということです。まず考えたのは心筋にしか発現していない遺伝子でした。研究の結果、2010 年にこの遺伝子を発見することができました。この遺伝子の名前は Gata4/Mef2c/Tbx5 という 3 つの遺伝子です。この 3 つの遺伝子を混ぜて心筋の線維芽細胞に導入すると、iPS を経ないで心筋に直接変わるということを経験して初めて発見しました。普通だと「発見できたからいいや」で終わっちゃうわけなんですけど、さらに研究を進めました。その結果、Gata4/Mef2c/Tbx5 の 3 遺伝子を、この心筋梗塞マウスの心臓に注入すると心筋が再生することを確認できました。

（2）心筋リプログラミング化合物の発見

当初、リプログラミング遺伝子を探していたのですが、これとは別にお薬で心筋リプログラミングが出来ないかと考えました。これは 8,400 種類の化合物から心筋リプログラミング化合物のスクリーニングをしました。化合物の中の 37 個の化合物が心筋リプログラミングを促進するということが分かりました。その中で顕著に活性が高かったのがジクロフェナクという抗炎症薬、消炎鎮痛剤です。これは普段、湿布薬としても使うような薬で非常にありふれた薬なのです。

（3）心筋リプログラミングの環境

今日テーマとして人間の治癒力を最大活用して再生するっていう話があったか

と思うんですけども。細胞の周囲の環境がものすごく再生医療に大事だということが分かりました。培養皿と生体内の心臓の中では、同じ線維芽細胞に同じ遺伝子を導入しても作られる心筋が違うということに気付いたわけです。それが何故なのか最初は分からなかったし、そういうことを報告した論文もなかったのです。じゃあ、何でだろうと研究を進めました。我々が着目したのは、細胞の足場というか、場の硬さです。その仮説を証明するために何をやったかというと、培養皿を変えてみたのです。プラスチックの培養皿(市販で売ってる固いもの)、これに対しゲル、ゼリーみたいな柔らかい培養皿を工学部の先生と共同研究でつくって試してみました。ちょうど心臓と同じ硬さにすると心筋プログラミング効率が改善するということが分かりました。逆に、柔らかくし過ぎててもよくないんです。そのメカニズムとし

て YAP/TAZ というメカノバイオロジーで注目されている遺伝子が関与していることもわかりました。

最後に、私たちは自分自身の心臓、体の中にある線維芽細胞を使って再生医療ができるかもしれないということを夢見て、毎日研究を行っております。

家田 真樹 (いえだ まさき)

筑波大学医学医療系循環器内科 教授。医学博士。慶應義塾大学医学部卒業。米国グラッドストーン研究所、慶應義塾大学医学部循環器内科 准教授を経て現職。JST-CREST 研究代表、AMED-PRIME 研究代表など、心臓のダイレクトリプログラミングによる心臓再生を研究開発している。

講演

「自己再生能力を最大限に生かす再生医療の実現化を目指して」

八木 洋

慶應義塾大学 医学部外科学<一般・消化器>講師

慶應大学の一般・消化器外科の八木でございます。今回お話をしたいのは、事業化のために MatriSurge 株式会社をつくったこと、米国留学から開発の経緯、再生医療研究、医療器開発のことです。

先ほどの家田先生のお話にもありましたが、移植医療というのは臓器不全に対して唯一の根治的な治療として世界的に行われています。しかし、臓器移植の Waiting List の 1～2 割の方しか実際に移植できていません。ドナー臓器の搬送自体も危険があって、ヘリコプターが墜ちてしまったという事件が 2020 年にありました。実は、私は肝臓のドナー摘出チームに入っており、先に飛び立ったヘリコプターが墜ちたことを聞き、大きな衝撃を受けたのを覚えています。

こういった背景から臓器再生の実現化が強く求められています。まず iPS 細胞あるいは間葉系幹細胞などから成熟細胞を作製する技術から、最近では小器官、オルガノイド技術が発達しています。また最近のニュースでは、ヒト化したブタから臓器を取り出して移植する手術がアメリカで行われたことに注目が集まっています。

さて本題ですが、実際再生医療を実現化するには事業化が重要です。しかしながら起業活動に関わる人の割合は、諸外国と比べて日本では非常に少なく、逆に失敗に対して精神的恐怖を感じる人が多いという統計があります。また日本の医療機器・医薬品は完全な輸入超過であり、さらに現在、コロナでワクチンをどんどん輸入していることを考えると、さらに超過していることが考えられます。医療機器で輸入超過が 2 兆円、医薬品が 2 兆 5,000 億円というように、本邦では医療を行えば行っただけ赤字がどんどん増えていくのが現状です。従って日本発の医療機器や医薬品を生み出す必要があり、強い問題意識を持って取り組まなければならないと考えています。

私は約 10 年前に米国留学に行き、脱細胞化したコラーゲンの肝臓に強い興味を持ちました。この脱細胞化という技術ですが、ラットやブタの肝臓から界面活性剤を用いて細胞を洗浄除去し細胞外骨格だけを残す技術です。この細胞外骨格(細胞外マトリックス)を利用して再生医療に役立てようと考えたのが始まりです。細胞は細胞だけで体の中にいるわけではなく、こういった細胞外骨格の中に包み込まれており、この細胞外骨格は物理的な硬さで細胞を制御したり、細胞外骨格上に成長因子などが保持されていて、それが最初にリリースされて初期反応を制御したり、あるいは、細胞遊走の土台となったりします。再生医療の 3 要素というのは、細胞と生理活性物質と足場と言われていますが、この脱細胞化骨格を利用して足場と生理活性物質を与える医療材料をつくらうというのが、私の研究の根幹となる技術です。

実際に、既に海外で脱細胞化製品は沢山製品かされていますが、現在のところ単純な組織だけで、臓器を対象にした製品はまだありません。

一般的に肝臓は再生すると言われていますが、大きくはなるものの、例えば腹腔鏡の肝臓を切除している場面をお見せしますが、この切断面から新しい肝臓が生

えてくるわけではなく、残った肝臓が代償性に肥大するだけです。そこで先ほどの脱細胞化骨格を肝臓の切断面に貼り付けてみると、細胞が脱細胞化骨格に入ることがわかりました。

この結果から、細胞を使わなくても脱細胞化骨格だけで臓器再生を誘導できるのではないかと考え、体内では再生しないと言われている腎臓を対象に同じような動物実験を試みました。すると腎臓の部分切除後の離断面に接着させた脱細胞化骨格の内部に糸球体とか尿管などのネフロン構造が再生し、尿路造影で尿の産生が確認され、また血液が流入していることが分かりました。

それでは、なぜ脱細胞化骨格を縫合接着するだけで臓器が再生するのかというと、脱細胞化後の骨格内部にはコラーゲン、フィブロネクチン、ラミニンなど多くの細胞外マトリックス成分が残存しており、より生体に近い組成を持っていることが理由であると言えます。さらに脱細胞化骨格には成長因子の一部が残っており、細胞を引き込む要素になることで、組織再生を誘導する足場になっているのではないかと考えています。

脱細胞化骨格の移植後に、内部でネフロンを構成するそれぞれのマーカーが発現しており、尿管や尿管に繋がる連続構造も観察されました。メカニズムの一つとして肉芽性の線維化を抑え、新鮮な細胞外骨格が介在することで細胞遊走を助長する可能性があると考えています。

以上のような技術を基にして、我々は Matrix と Surgery を合わせ MatriSurge と命名したベンチャー企業を立ち上げました。MatriSurge 株式会社創業までの道のりは険しく、研究費についても最初は落選の連続で、小さな助成金から一生懸命取ってきました。現在では、東京都の支援で工場を確保して、再生ゲル材が生産できる体制を整備しているところです。事業化の課題の一つは人材と考えています。特に本人たちの entrepreneurship、いわゆる起業家精神の明らかな向上が重要だと思います。海外でも教育に力を入れる施設が多くなってきていますが、貴学も entrepreneurship 教育の試みをなさっているとお聞きしましたが、若いうちから刺激を受けることは非常に有効だと考えます。

最後に Take Home Message ですが、研究・開発・起業の喜びと共に、人と人とのつながりが大切だと思います。開発の理念を共有することで、チーム・ディベロップメント、チームとして「やりがい」を感じられることがとても大切だと思います。「やりがい」を持って、「できると信じていれば実現できる」という気持ちで挑戦していただきたいと思います。

八木 洋 (やぎ ひろし)

慶應義塾大学医学部外科学(一般・消化器外科)専任講師。MatriSurge 株式会社 代表取締役。慶應義塾大学医学部卒業。京都大学移植外科、米国 Massachusetts General Hospital を経て現職。再生医療実現拠点ネットワークプログラムなど、脱細胞マトリックスによる再生医療を研究開発している。

シンポジウムの終わりにあたって

・五島 直樹

今日、先生方に非常に面白い話をお聞きして、人間の力を多面的に見て、隠れているいろんな能力を見つけ出すことの重要性が良くわかりました。先生方が今まで常識的には「そんなことできないよ」とか、「これはもう iPS 細胞でやる」というところを、新しいアプローチを見つけて突破してゆくことに感銘いたしました。今後ますます両先生のご発展を楽しみにしております。改めて、家田先生、八木先生、に拍手をしてお礼をしたいと思います。どうもありがとうございました。

● 2021(令和3)年度人間科学研究所構成員一覧

	氏 名	所属等
所 長	辻 恵介	本学人間科学部長兼人間社会研究科長
運営委員	岩本 操	本学人間科学部教授
	渡辺 裕一	本学人間科学部教授
	大山 みち子	本学人間科学部教授
	熊田 博喜	本学人間科学部教授
	小嶋 知幸	本学人間科学部教授
	五島 直樹	本学人間科学部教授
	小西 聖子	本学人間科学部教授
	城月 健太郎	本学人間科学部教授
	藤森 和美	本学人間科学部教授
	中島 聡美	本学人間科学部教授
	渡邊 浩文	本学人間科学部教授
	大崎 広行	本学人間科学部教授
研究員	小俣 智子	本学人間科学部教授
	熊田 博喜	本学人間科学部教授
	中島 聡美	本学人間科学部教授
	西本 照真	本学人間科学部教授
	野口 友妃子	本学人間科学部教授
	裨田 里香	本学人間科学部教授
	藤森 和美	本学人間科学部教授
	北條 英勝	本学人間科学部教授
	泉 明宏	本学人間科学部准教授
	北 義子	本学人間科学部准教授
	木下 大生	本学人間科学部准教授
	小高 真美	本学人間科学部准教授
	日野 慧蓮	本学人間科学部准教授
	矢澤 美香子	本学人間科学部准教授
	櫻井 真一	本学人間科学部講師
	永野 咲	本学人間科学部講師
	浅野 敬子	本学人間科学部助教
	今野 理恵子	本学人間科学部助教
	嶋田 真理子	本学人間科学部助教
	羽毛田 幸子	本学人間科学部助教
	畠山 恵	本学人間科学部助教
	柳 延希	本学人間科学部助教
	清水 潤子	本学人間科学部助教
	岡 寿子	本学介護福祉別科教員
	小野内 智子	本学介護福祉別科教員
	松本 真一	本学介護福祉別科教員
客員研究員	橋本 修左	本学名誉教授
	北岡 和彦	本学名誉教授
	野村 信夫	本学客員教授
	孤塚 順子	本学客員教授
	堀越 勝	本学客員教授、国立精神・神経医療研究センター：認知行動療法センター長
	小松 美智子	本学客員教授
	磯貝 隆夫	本学客員教授、福島県立医科大学 ふくしま国際医療科学センター教授
	小原 収	本学客員教授、かずさ DNA 研究所臨床オミックス解析グループグループ長
	菅野 純夫	本学客員教授、東京大学名誉教授、東京医科歯科大学・難治疾患研究所・非常勤講師
	夏目 徹	本学客員教授、産業技術総合研究所生命工学領域
	新家 一男	本学客員教授、産業技術総合研究所・創薬基盤研究部門・グループ長
	宮崎 純一	本学客員教授、大阪大学産学連携本部 特任教授
	山崎 美貴子	本学客員教授、神奈川県立保健福祉大学前学長
	山本 雅	本学客員教授、沖縄科学技術大学院大学 細胞シグナルユニット教授
	家村 俊一郎	本学客員教授、福島県立医科大学 ふくしま国際医療科学センター教授
	市山 浩二	本学客員准教授、インテグリカルチャー株式会社 研究開発グループ
	河村 義史	本学客員准教授、バイオ産業情報化コンソーシアム JBIC 研究所特別研究員
	若松 愛	本学客員准教授、バイオ産業情報化コンソーシアム JBIC 研究所特別研究員
	立川 公子	本学人間科学部人間科学科非常勤講師
	野田 昇太	本学人間科学部人間科学科非常勤講師

武蔵野大学人間科学研究所通信 | 第 11 号 |

Newsletter of the Institute of Human Sciences Musashino University

企画編集・発行 / 武蔵野大学人間科学研究所 発行日 / 令和 4 年3月31 日

世界の幸せをカタチにする。
Creating Peace & Happiness for the World

