

最新のトピックス

下部尿路再生医療の実現へのトランスレーショナルリサーチ
“次世代 Tissue Engineering”でのアプローチ

信州大学医学部泌尿器科学教室

今村 哲也

I はじめに

超高齢化社会を迎える本邦において、医療やヘルスケアなどは、重要な位置づけにある。その中で、難治性・重篤疾患の治療、あるいは、患者の生活の質の改善・向上における、従来医療の一翼を担うとして期待されているのが再生医療である。特に、本邦では、再生医療関連の法制化が整い、世界に先駆けた再生医療先進国として歩んでいる。

泌尿器科領域では、名古屋大学を中心に、本学、金沢大学、獨協大学で、45症例の前立腺全摘術後の男性腹圧性尿失禁患者に対して、自己脂肪由来幹細胞を膀胱尿道へ注入する細胞療法の多施設共同治験が実施された。現在、細胞療法の有効性、および、安全性の解析が進められている。

われわれは、主として膀胱と尿道を指す下部尿路に対する再生医療研究を精力的に行っている。本稿では、「次世代 Tissue Engineering」をキーワードとして、下部尿路再生医療の本格的な実現を見すえて取り組んでいる研究を紹介する。

II 次世代 Tissue Engineering

再生医療の基盤技術は、細胞生物学であり、近年の画期的な進歩によって再生医療実現に大きな貢献をしている。一方で、(幹)細胞による治療効果を最大限に引き出す細胞利用技術、再生医療における安全性を確保する細胞加工技術、治療における患者への負担を最小限にするデリバリーシステムの確立など、再生医療の実用化に向けた基盤技術の開発には、組織工学 (Tissue Engineering) が必須である。

Tissue Engineering は、1993年に Langer 博士と Vacanti 博士が「細胞の足場となる生体分解性材料に細胞を播種して生体内に埋込み、生体内の環境によって最適な組織が形成される」と提唱したものである。われわれは、Tissue Engineering の概念を基礎にし

て、生体微小環境にもとづく Tissue Engineering の構築と新規に開発された科学技術を効果的に導入、融合して、機能的な臓器・組織の再生をめざす考え方、手技手法を「次世代 Tissue Engineering」と呼んでいる (図1)。

III 生体微小環境にもとづく Tissue Engineering の構築

われわれは、マウス膀胱凍結傷害モデルを用いて、骨髄由来細胞の注入移植によって機能的な膀胱が再生することを報告した¹⁾。同時に、再生機序について、Tissue Engineering の視点から考察した。凍結傷害部位での平滑筋層には、ハニカム様構造が形成されており、細胞の足場としての役割を担っていると考えた。さらに、凍結傷害を与えた膀胱では、平滑筋細胞への分化に関与する細胞成長因子を含む19種類の細胞成長因子 mRNA が有意な増加を示した。したがって、Tissue Engineering を構成する3要素 (細胞・細胞の足場・増殖因子) を満足したことから膀胱が再生されたと考察するとともに、目的の組織・臓器の再生をめざしたとき、その部位の生体微小環境に適した Tissue Engineering の構築が重要であることを示した²⁾。

IV 再生ソースとしての立体型組織構造体の作製

われわれは、放射線照射した膀胱に骨髄由来細胞を直接注入移植すると、機能的な膀胱が再生されることを示した³⁾。しかし、繊維化が進んだ膀胱への直接注入移植では、細胞の生着率が非常に低いという課題が残った。そこで、温度応答性培養皿を利用した骨髄由来細胞シートを作製して、放射線照射した膀胱にパッチ移植した。すると、細胞シート構成する骨髄由来細胞のパラクリン効果によって、機能的な膀胱が再生した⁴⁾。しかし、細胞シートは、厚みがなく、脆弱であることなどが課題として残った。

これらの移植細胞の利用技術、レシピエント組織へ

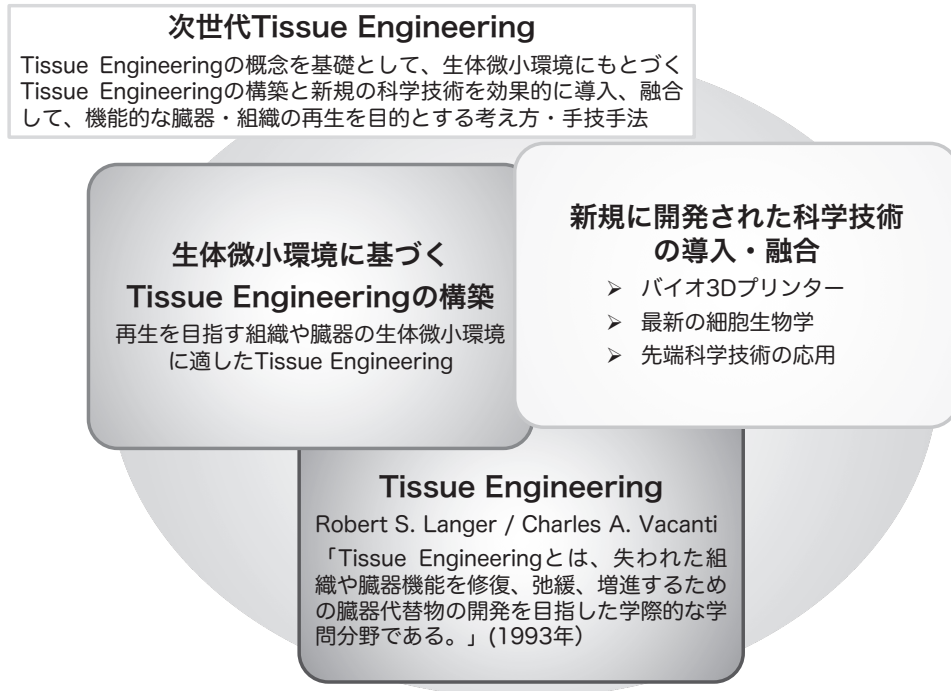


図1 われわれの下部尿路再生医療研究の Strategy

の移植方法に対する課題を克服するために、生体組織を3次元印刷（Biofabrication）する技術であるバイオ3Dプリンターを導入して、間葉系幹細胞から膀胱再生ソースとしての立体型組織構造体の作製を試みた。われわれが導入したバイオ3Dプリンターは、本邦で、中山博士らが開発した「レジェノバ」（株式会社サイフューズ、渋谷工業株式会社）である。基本的なプロセスは、細胞凝集体（スフェロイド）をコンピューター制御によってステンレス針（剣山）に配置、積層して、成熟させる循環培養を経た後、剣山を抜去すると構造体が構築されるというものである。

V 骨髄由来細胞立体組織構造体による機能的な膀胱の再生

われわれは、株式会社サイフューズとの共同研究によって、骨髄由来細胞から立体型組織構造体の作製に成功した（図2）。さらに、放射線照射した膀胱に骨髄由来細胞立体組織構造体（以下、構造体と呼ぶ）を移植すると、移植された構造体は、レシピエント膀胱に生着した。特筆すべきは、生着した構造体内に、レシピエント側から伸展してきた血管が侵入するとともに、その周辺では、構造体を構成している骨髄由来細胞の平滑筋細胞への分化が認められた。また、構造体を移植した膀胱組織では、膀胱平滑筋層や神経細胞の

再構築、低酸素状態の改善と線維化の抑制が認められた。膀胱機能に関しては、偽手術を行った対照群と比較すると、著しい頻尿が改善されるとともに、有意な残尿量の低下が認められた。以上の結果から、構造体移植によって機能的な膀胱が再生することを報告した⁵⁾。

この基礎研究成果を臨床での実用化技術として発展させるためには、骨髄由来細胞の大量培養、高品質なスフェロイド形成システム、立体組織構造体のスケールアップ、移植時の低侵襲なデリバリーシステムなどの技術開発が挙げられる。これらの課題に対しても、最新の細胞生物学の知見、先端科学技術を効率的に、効果的に導入、融合することで、克服が可能であると考えている。われわれは、このような考え方、手技手法を「次世代 Tissue Engineering」と呼び、動物実験を中心とした下部尿路再生医療研究を精力的に進めている。

VI おわりに

本邦では、実臨床における再生医療の法的整備がされたが、従来医療の一翼を担う一般的な治療とするには、解決しなければならない課題が山積している。しかし、再生医療は、難治性・重篤疾患に対して、あるいは、患者のQOL向上に対して、多大な貢献をする

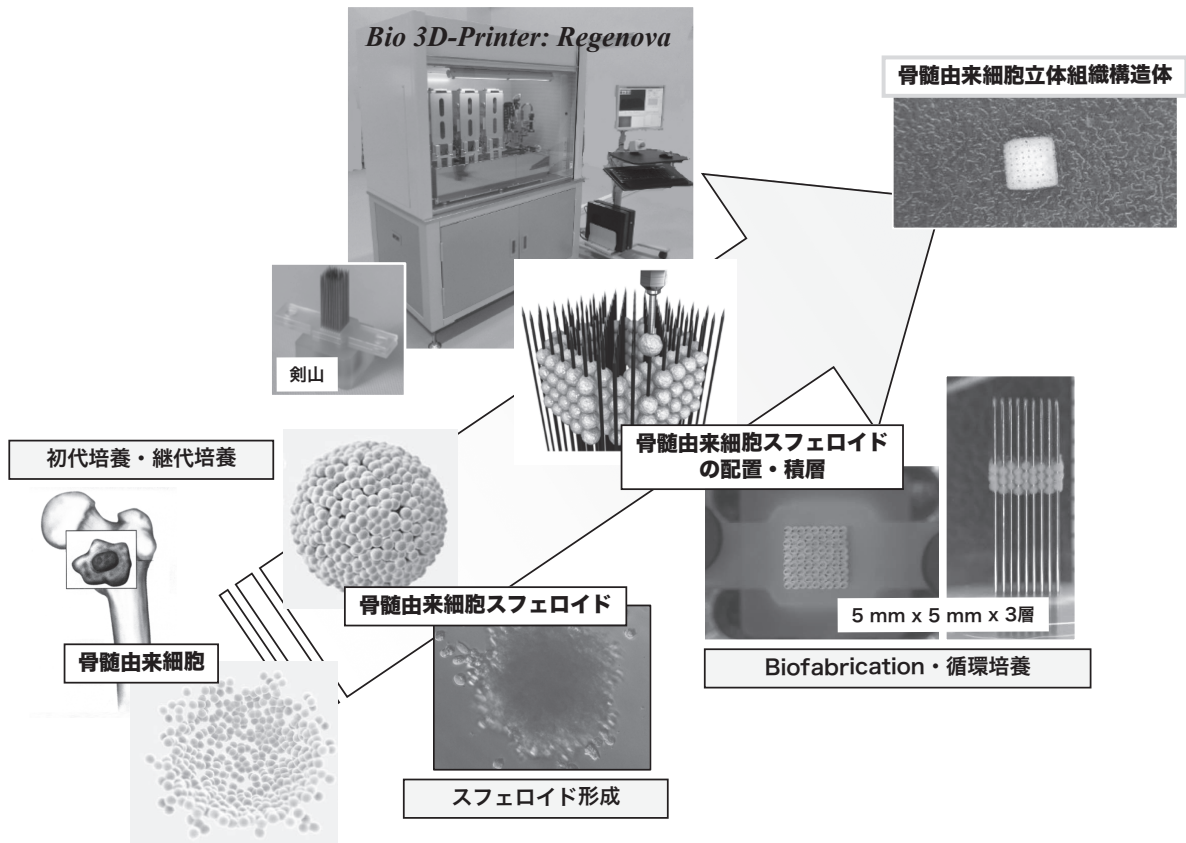


図2 バイオ3Dプリンターによる骨髓由来細胞立体型組織構造体の作製工程

医療技術であると信じている。われわれは、「次世代 Tissue Engineering」という概念を念頭に置き、ひとり一人に即した質の高い医療の提供を可能にする再生

医療の実用化に向けて、真摯に邁進していきたいと考えている。

文 献

- 1) Imamura T, Kinebuchi Y, Ishizuka O, Seki S, Igawa Y, Nishizawa O: Implanted mouse bone marrow-derived cells reconstruct layered smooth muscle structures in injured urinary bladders. *Cell Transplantation* 17: 267-278, 2008
- 2) Imamura T, Yamamoto T, Ishizuka O, Gotoh M, Nishizawa O: The microenvironment of freeze-injured mouse urinary bladders enables successful tissue engineering. *Tissue Engineering* 15: 3367-3375, 2009
- 3) Imamura T, Ishizuka O, Zhang L, Hida S, Gautam S, Kato H, Nishizawa O: Bone marrow-derived cells implanted into radiation-injured urinary bladders reconstructs functional bladder tissues in rats. *Tissue Engineering Part A* 18: 1698-1709, 2012
- 4) Imamura T, Ogawa T, Minagawa T, Yokoyama H, Nakazawa M, Nishizawa O, Ishizuka O: Engineered bone marrow-derived cell sheets restore structure and function of radiation-injured rat urinary bladder. *Tissue Engineering Part A* 21: 1600-1610, 2015
- 5) Imamura T, Shimamura M, Ogawa T, Minagawa T, Nagai T, Gautam SS, Ishizuka O: Biofabricated Structures Reconstruct Functional Urinary Bladders in Radiation-injured Rat Bladders. *Tissue Engineering Part A*, in press.