

Regeneration therapy from the viewpoint of inflammation

Yasuhiko Tabata*

炎症という観点からみた「再生医療」

田畑 泰彦*

今、熱い注目が「再生医療」に集められている。その理由は、体の失われた組織や臓器の再生修復が人の手で可能となれば、それはまさに究極の医療であり、患者にとって大きな福音となることに疑いがないからである。再生医療の基本アイデアは、体のもつ自然治癒力を高め、活用して病気を治すことであり、それは患者にやさしい理想的な治療方法と考えられる。この自然治癒力の中心的役割を担っているのが細胞である。現在、この細胞の生物医学研究も進み、組織幹細胞、ES細胞、iPS細胞などの増殖、分化能力の高い細胞の利用も可能となり、世の中の期待感もさらに高まっている。

「再生医療」を実現するためには2つのアプローチがある。一つは細胞を移植する細胞治療である。細胞とその周辺環境に関する最近の生物医学の進歩とともに、細胞移植治療も進み、今後の展開が期待されている。もう一つが、バイオマテリアル（細胞や生体成分とともに用いられる生物医学薬学材料）を活用して、細胞による組織再生の誘導を促すアプローチである。体内では、細胞はその局所周辺環境と相互作用することで、その生物機能を発揮している。この周辺環境は、細胞の家や服にあたる細胞外マトリクス、および細胞の食べ物と飲み物にあたる生体シグナル因子からなる。これらの周辺環境を細胞になじむバイオマテリアルで作り与え、細胞の増殖分化を促すことによって、生体組織の再生修復が可能となってきた。よい周辺環境を与えることで、質のよい移植細胞を調製する試みもある。また、バイオマテリアル技術は、細胞の生物医学研究や細胞を用いた薬の毒性、代謝の評価といった創薬研究にも応用される。このように、現在、再生医療のための生物医学とバイオマテリアル学は着実に進んできている。しかしながら、これだけで十分であろうか？ 生体組織、臓器の欠損あるいは障害が生じた場合、それが修復される、あるいはされないという最終運命に関係なく、初めに起こるイベントは炎症である。炎症が始まることで再生修復も開始される。時系列的に様々な細胞が炎症部位に集まり、生体シグナル因子が産生される。細胞や組織残骸の除去とともに、炎症の継続と修復材料の運搬のための血管が新生される。細胞やバイオマテリアルを用いる再生修復治療の場合にも、大なり小なり同じ炎症反応が起こる。

一般的な再生医療アプローチを炎症の観点から見てみよう。細胞を3次元の足場材料の中で培養した後、それを組織の欠損部へ埋入する。条件がよければ、細胞は足場内で増殖、分化して欠損部は再生組織で充たされる。ところが、用いる細胞や材料が体内環境に合っていないと炎症が起こり、組織の再生どころではない。また、初期にうまく再生修復が見られた場合でも、長期に観察すると、足場材料に対する、あるいはその分解物により惹起される炎症によって再生組織は吸収されてしまう。すなわち、炎症反応が再生治療の結果を左右する場合がある。また、治療効果を得るためには、炎症の時間経過を考慮して、細胞移植のタイミングを決める必要があること、炎症を薬によって抑制することで、再生修復が促される現象も認められている。一方、近年の幹細胞研究の進歩によって、創傷部位への細胞の移動メカニズムが明らかになってきている。その中で注目すべきは、炎症や免疫細胞の体内移動のための液性因子が、組織再生修復のkeyとなる幹細胞の移動にも大きく関与しているこ

* Institute for Frontier Medical Sciences, Kyoto University 京都大学再生医科学研究所 教授

とである。すなわち、炎症と再生修復とは強く関連している。しかし、このような状況にもかかわらず、炎症という観点から再生修復を見た研究は意外と少ない。

これまでのバイオマテリアルの研究開発においても、材料に対する炎症応答のコントロールは大きな命題であった。体のもつ再生修復能を人為的に促し、治療を目指す再生医療では、より炎症とのかかわり合いが重要となる。体内では、神経、免疫、内分泌の3つの生体防御システムがお互いに密に関係しながら働いている。炎症学を含めた生体防御的な思考感覚がなければ、体のもつ自然治癒力を介した再生医療は実現しない。

現在、再生医療の実現のために必要な細胞、細胞外マトリクス、生体シグナル因子、あるいはバイオマテリアルなどの要素は備いつつある。これらの要素および組み合わせに対する炎症応答にも目を向ける必要がある。生物の発生、細胞分化メカニズムの解明も大切であるが、「患者を治す」という再生医療の最終目的を達成するためには、体に何らかの処置を行った時に必ず起こる「炎症」という観点からの考察が、今後、ますます重要になってくるであろう。