

岡野光夫先生インタビュー

2009. 8. 25 @ TWIns 所長室

聞き手：

聞き手：JST では、ホームページに、一般の人にもわかりやすく iPS 細胞研究の最新の動きを紹介するコーナー” iPS Trend” を設けています。このなかで、いろいろな切り口でインタビューを行っています。今回は、最も医療に近い位置で、iPS に関わっておられる岡野先生にお話しを伺おうということで参りました。よろしくお願いします。



21 世紀の医療は、対症療法でなく、根本治療でなければならない。それが再生医療。

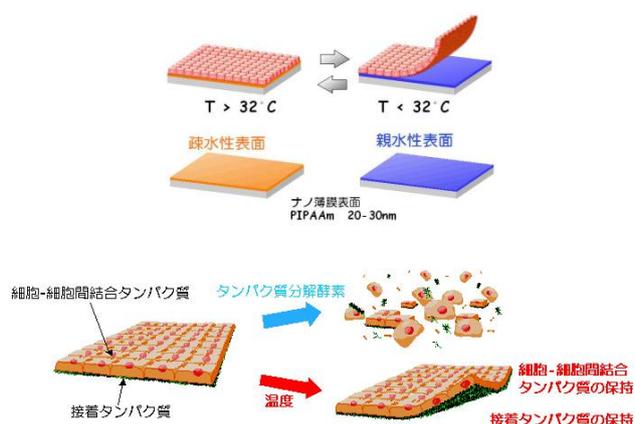
岡野：私は、iPS の研究とは全くちがったアプローチで再生医療に関わってきました。そこからお話しをしましょう。20 世紀は化学工学が発達して製薬産業が花開き発展した時代といえます。特に、70 年代から 80 年代にかけて細胞工学、遺伝子工学という新しいテクノロジーが進展し、ペプチドやホルモンなどを大量に、同じものを何トンも製造できる時代に突入しました。そして低分子医薬からバイオ医薬の時代に移り、酵素欠陥の患者もホルモン治療で治るようになりました。しかし私は、21 世紀の医療は、根本治療を目指すものでなければならないと思っています。現在の医療は対症療法の治療を行っています。血友病で凝固因子（ファクター 8 番）欠損の患者が 5000 名いますが、医療費という観点では、200 億円もかかっています。糖尿病もインシュリン注射で治療が行われていますが、これも大変なお金がかかります。小児患者へも、こうした医療をずっと続けさせて良いはずはありません。21 世紀はまさに対症療法から脱却し、化合物から細胞工学を利用する根本治療のために新しい再生医療を打ち立てることこそ、21 世紀の医療に必要なことです。

細胞シートの驚くべき効果

聞き手：先生の開発された細胞シートは、まさにそこをめざしているのですね。

岡野：細胞治療は骨格筋の細胞浮遊液を注射するなど以前から行われていましたが、数%以下の移植率なのです。移植した細胞が生着できずに死んでしまうのです。こうした問題を解決する新しい技術として、私たちは自己の身体から採った細胞（自家細胞）をもとに「細胞シート」を作製する技術を開発しました。細胞をシート状に培養すると細胞間結合タンパク質によって細胞同士がインタクトするのですが、剥がすときにディスペラーゼ（タンパク質分解酵素）を

温度応答性表面制御による細胞シートの操作



使用すると結合タンパク質も破壊され、細胞間の構造的・機能的連結が切れてしまうのです。そこで、タンパク質分解酵素の代わりに、N-イソプロピルアクリルアミドの高分子(PIPAAm)を使ってみました。この物質は、32℃を境に水との親和性が大きく変化するので、PIPAAmを培養皿表面にナノオーダーの均一な厚さで固定すると、細胞の培養に適した37℃では表面が疎水性になり、細胞が接着・増殖しますが、培養後32℃まで下げると表面は親水性になって、細胞をシートのままきれいに剥がすことができるのです。これは1990年頃パテントを取りました。しかし、このポリスチレンが均一な厚みとしてナノレベルのオーダーで作らないと、その表面に細胞がシート状に広がらないのです。どこまで薄くすればよいか。20nmくらいまで薄くすると、細胞がうまくくっついて、温度変化により、またうまくはがれることがわかったのです。それはその細胞自身が発現するタンパクとして、細胞表面にファイブロネクチンなどの接着タンパク質を持っているからなのです。まさにスコッチテープのような細胞です。

聞き手: たしか、1990年頃お聞きしたときは、もっとポリスチレン層が厚かったような気がしましたが。

岡野: そうです。20nmということを正確に言えるようになったのは、表面解析技術が進んだ2000年すぎになってです。レーザーで剥離しながらTOF-SIMSで見る解析方法が開発されたことにより、経験的な「薄さ」が正確な数値としてわかるようになりました。

聞き手: 先生は、ずいぶんいろいろのファンディングを受けておられましたね。

岡野: 1995年頃、未来開拓で毎年1億5千万を5年間いただきました。そのあと、ハイテクリサーチ・・・などがあって、今は振興調整費「先端融合」を毎年7億、7年もらっています。ずっと続いているので、かなり設備も充実しました。

聞き手: 先生は化学のご出身で、このような医療への貢献を進めるようになったのはどういうきっかけがあったのですか。

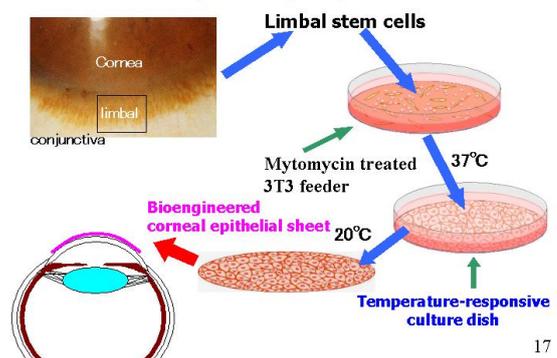
岡野: 私は、40くらいまでサイエンス、ネイチャーなどに掲載されるような良い論文を書くことだけが目的で研究を進めていました。Utah大学から帰ってきて、東京女子医大に勤めるようになって、工学部出身者も医学の領域に入って医学の役に立つ研究をすすめようと思いました。どういうことかという、工学部と医学部の研究者(工学者と医学者)が本当に混ざり議論するような一体化する仕組みを作ることが必要だと思ったのです。Utahから帰ってその意欲を新たにして、医学と工学を融合した「先端生命医科学専攻」の大学院を作ったのですが、当時、医者は工学者に何か役に立つものを作ってくれるだろうと期待、一方、工学者は良いテクニックや良いプロダクトは医者が使用法を考え使ってくれるだろうと勝手に期待していました。私は、工学部を卒業して医学部の大学院に入ったのですが、理解されずに30代は苦勞しました。「医工の連携は自分の頭の中でやり抜く」ことが必要だと思い、アメリカに飛び出し、そして帰ってきました。それで、細胞シートを始めたのです。

細胞シートは臓器のパーツを作れる

聞き手: 細胞シートを使うと何ができるのですか。

岡野: 細胞シートは接着タンパクを分泌し、細胞表面にファイブロネクチンやラミニン5を作ります。これが、スコッチテープのような接着性を示します。それまでは、ディスペーゼ(タンパク質分解酵素)

Transplantation of Cultivated corneal epithelial sheet harvested by reducing temperature treatment



を使っていたので接着タンパクが分解するため、皮膚以外はシート化が出来なかったのです。私の細胞シートでは、上皮系のシートが作れます。

2001年から2002年に阪大医学部眼科の西田講師と共同で細胞シートを使って**角膜移植**を行い成功しました。わずか2mm四方の角膜上皮細胞から培養される細胞シートは、接着タンパク質をもち、温度変化により剥離、移植できるため移植時に縫合の必要がなく、5分程度で角膜実質に接着するのです。30例が成功し、臨床実験に入っています。

聞き手：臨床実験をやるのは大変でしょう。

岡野：日本で治験をやろうと思うと、安全面と効果について大変な量の文書が必要です。いま、ようやくフォローアップをしているところです。

海外でも注目される細胞シートを使った角膜移植

岡野：私が海外で学会発表の折、フランスのオディーダモールという眼科医が私たちが刊行した New England Journal of Medicine の論文を読んでくれて、私が日本で作ったセルシードというベンチャーが行う予定だった治験をフランスで一緒にやろうということになり、共同治験をスターとしました。口の中の粘膜の細胞を2mm角ほど取って培養して角膜上皮の治療用細胞シートとして移植します。2007.9~2009.7の間に26例の治験を実施し、いま1年間のフォローアップに入っています。来年6月以降に申請を行い、認可されればヨーロッパで治療が始まるようになります。日本の従来の角膜移植法では治癒しなかった例も成功例があります。フランスの医師達からは、「これは人類の宝だ」と言われました。

細胞シートを使って心筋症や食道癌の再生医療にも効果

聞き手：最近、岡野先生のグループで心筋症の治療に細胞シートを使って成功したと聞きました。

岡野：阪大の澤先生と共同でやっています。医師法によって、女子医大の患者に使うのはOKなのですが、阪大に持って行くには治験のための安全を担保する膨大なドキュメントの提出が必要です。だから澤先生に来てもらって作り方をお教えして、使ってもらっています。澤先生は拡張型心筋症の患者を診ておられるのですが、この患者は左心に補助心臓を付けて心臓移植の順番を1年半も待っていました。日本ではドナーを待ち続けなければなりません。そこで、私たちは、心筋は虚血のため線維化しており利用できないので、足の筋肉細胞を採って細胞シートを作り心臓に貼り付けたのです。すると細胞シートが血管誘導因子を出し続けることによって、3ヶ月で補助心臓を取りのぞき、10ヶ月後には普通に生活できるまでになりました。また、食道癌の手術は通常、首、胸部、腹部、の3カ所を切開するのですが、内視鏡手術に口の粘膜細胞シートを使うことによって、侵襲性も低く癌除去後の狭窄も防ぐことが出来、数日中に退院できました。このように、私たちは世界に先がけて、角膜、心筋、食道の細胞治療に成功しました。私たちの使う細胞シートというのは、移植部位でVEGF、HGFなど増殖因子や血管を誘導するサイトカインを分泌することで、移植部位に適する生着が出来るのです。細胞を100%貼り付けることができます。細胞をあらかじめばらばらにする方法では、周囲の組織とコミュニケーションしながら生着することはできません。これが大きな特徴で、夢の再生医療といわれる所以です。

聞き手：他臓器の細胞を使っているのにどうして移植した後の臓器の一部になれるのですか。

岡野：角膜を例に取りますと、移植したシートは周りとはコミュニケーション的な環境をつくることにより、角膜に「分化する」、すなわち組織をつくるのです。心筋の場合も、貼り付けたシートと心筋の間に30分でギャップジャンクション（細胞間の接着）が出来ます。心筋細胞はコネクシン43を発現するので、それから構成されるコネクソン・ヘキサマーが働き細胞間が連結した結果、電気的な信号に同期するような「拍動」を開始します。

ミリの厚さの心筋細胞シートも作れる

岡野：細胞シートは幾重にも積層すると、酸素と栄養分が中心部まで十分に供給されず壊死してしまいますが、血管内皮細胞シートを数層(100 μ m)に一層挟み込むことで防げます。なぜなら、ミリ単位の細胞シートをあらかじめ用意することで、移植後生着部位でサイトカインにより血管が誘導され、10時間後には毛細血管が誘導されます。将来は心臓という臓器そのものをつくることができれば、取り替えることができるようになるでしょう。

医はアートの世界から脱却しないと多数の患者が救えない

聞き手：細胞シートでたくさんの患者が救えるようになるのでしょうか

岡野：現在では、角膜治療のための細胞を1人分作るのに2週間かかります。私どものCPCでは5室あって、月に10人、年に60人くらいは治せます。しかし、もっとたくさんの患者を救うには、医学がこれまでのアート（神の手）から脱却してテクノロジーを取り入れないと医療は進まないでしょう。それで、わたしは、日立のグループと協力してロボットを作ろうとしています。50cm立方の空間で自動的に細胞シートをつくる「細胞ファクトリー」を作りたいと思っています。細胞シートの臨床応用は、角膜に始まって、現在では、食道、心筋、歯根膜などに広がってきました。元東京医科歯科大学教授・歯周病専門の石川先生との共同研究や、心筋症患者へ内視鏡手術で3ミリの細胞シートを扱えるマニピュレータもオリンパスと共同で開発しています。

iPS細胞を治療に使うには細胞シートを使うことが有効

聞き手：岡野先生は最近、iPS細胞で細胞シートをつくる研究をしておられると聞いたのですが。

岡野：高島？マサヨ先生と共同研究を進めています。

iPS細胞研究の問題は戦略的に治療を考えていないことです。いまは、細胞をどう作るかばかりに注目が集まっていて、どうすればiPS細胞を治療に使えるかという視点が欠けています。注射をしてもだめなんです。本当に日本発の大発見を育てたいなら、どうiPS細胞をつくり、どういう治療につなげていくか、海外のES細胞研究のように「治療戦略」をちゃんとたてるのが大切です。米国は、すでに遺伝子をいじらないでiPS細胞を作っていますし、特許の面でも日本はすでに欧米に遅れています。私たちは角膜の治療、という観点から研究を進めてきましたが、iPS技術は膵臓、心臓、肝臓、神経系、網膜細胞などが実際に応用できれば素晴らしいことから、再生医療とあわせて治療戦略を立てなければならない段階です。10年先、20年先というスピード感では後進国になってしまうでしょう。

聞き手：さきほどのお話で、口の中の細胞で角膜シートを作ったりできるのであれば、iPSを

細胞シートにするメリットはあるのですか。

岡野：だから、そういうものでできるところに iPS 細胞をつかっても意味がないのです。しかし、脾臓、心臓、肝臓などの細胞は培養できませんから、iPS 細胞から作ることは意味があるのです。細胞ができてくると、私たちの技術を組み合わせて治療ができるのです。今のような小さな戦略ではなくもっと大きな戦略を立てないと・・・。

聞き手：文科省はロードマップを作っていますが・・・

岡野：薬のスクリーニングに使おうというのはいいいですね。さらに、戦略マップを作って、どういう診断をして・・・とか、テラトーマ（奇形腫）を作らせない安全性の担保とか。米国ではオバマ政権下、早速脊髄損傷の治療に ES 細胞を使うことが認められました。日本も、世界に負けない競争の論理をもたなければなりません。

内外に広がる細胞シートの応用

聞き手：先生の開発した方法は、高度なナノテクを使っておられるので、なかなか広がらないのではないのでしょうか。

岡野：現在、ハーバード大、ピッツバーグ大など国内外で多数の共同研究をすすめています。確かに一からやろうとするのは大変です。だから、こちらに来て技術を習得してくださいといっています。現に中国から心臓外科医が来ています。国内では、先に述べた澤先生（心臓外科）、西田先生（眼科）のほか山本先生（消化器外科）、大貫先生などがやっていますし、フィンランド、フランス、イタリアにも広がってきました。本学外科の準教授がヒトタンパクを発現するマウスを開発しました。凝固因子 8 番を常に分泌するような肝臓細胞を皮下に移植することができるのです。こういう技術によって再生医療が進めば、結果的に医療費の削減が可能になります。他家移植のように常に免疫抑制剤を使うというのではなく、自己細胞を使って再生できれば、QOL も向上するでしょう。再生利用は根本治療としての価値があり、結果的に医療費の削減につながるのです。糖尿病では年間一人 400 万円の経費がかかります。英国では、目の悪い人に角膜移植の補助することで、仕事ができるようになれば税金を払ってくれるようになるので、結果的に国にプラスと考えているところもあるのです。

聞き手：岡野先生のこれからの抱負をお聞かせください。

岡野：基礎生物学だけでは価値を生み出しません。今、歯髄、嗅覚の神経を継げる研究を進めています。今後は、神経細胞パターンを模した細胞を作ってアルツハイマーを治せる、ペースメーカーの代わりに神経細胞シートを使うなどいろいろアイデアがあります。細胞シートを 2 次元から 3 次元の培養へというのも次のテーマです。100 ミクロン単位の細胞シートから、いずれは心臓、腎臓、肝臓などを丸ごとが作れると良いですね。いくいくは 2 色刷から 3 色刷の世界にしていきたいと思っています。

イノベーションを促進する支援のあり方、特に日本の医療について

聞き手：イノベーションを促進する支援のあり方、特に日本の医療に対してご意見はいかがでしょう。

岡野：今の日本の医学には「今治せない患者をどう治す」という発想がありません。米国では、どの大病院の後ろにも、何倍もの規模の研究施設があり、戦略的な研究を行っています。NIH は 3 兆円

もかけて研究を支えています。医療費を開発した医薬品や医療技術をい売って得た外貨で稼ごうとしています。日本の医薬品業界は、規制で妨害する以外生き残る道がないのです。患者のことは考えていない。カテーテルの78%が輸入品だと言うことを知っていますか。日本は世界に冠たる高分子化学分野の技術があるのに、産業界はリスクをおそれて医療分野から逃げています。ペースメーカーも日本では1台も作っておらず、時代遅れのものを輸入しています。リスクを抱えて最新医療技術の開発へと挑戦することを避け続けている、医療鎖国となっています。厚労省は日本の1億2千万の患者しか見ていない。しかし、欧州は医療技術の成果をEU全国民に届けることが使命氏名であると考え、1国の治験がEU全体に適用できるようになっています。それを医者も研究者も支える医療経済圏ができています。これに比べれば、日本は鎖国状態です。また、日本は「研究を好きな人が好きな研究をしているから我慢するのは当然」という雰囲気があり、志のある研究者を尊重しない。海外と比べても残念な風土です。この研究所では、若い臨床医に夢を与え、叱咤激励していますが、システムとして彼らを含めたやる気のある研究者を支援する仕組みを、社会も、大学も整備するべきです。海外では治っている病気が日本で治せない、やる気のある研究者も海外へ行ってしまふ、アルバイトで稼いだ方が給料が稼げる、とはおかしな話ですね。研究を積極的に後押しし、進める工夫が必要です。

この研究所は、MDが30人とPhDが40人いるのですが、医学と工学の融合により最先端医学技術を開発する研究機関として、建物も出来るだけフラットで、壁の少ないフロアに作りました。

聞き手：最後に、山中先生へのエールを

岡野：山中先生はすばらしい研究成果をいただきました。ノーベル賞はもらえるでしょう。しかし、その成果を生かすには、うまく支援して日本の中に定着するように、治療に役立てる戦略を立てる必要があるでしょう。そうでないと、山中先生のようなエースをつぶしてしまいます。JSTはエフォート管理よりももっと重要で大きな戦略を提案して行くべきでしょう。厚労省が新しいことに二の足を踏んだとしても、現状の日本の遅れた医療を立て直すためには下から突き上げるくらいの気概が必要です。その方策を立てるための良い提言をお願いいたします。一般論としてもまた、適切な支援と適切な戦略のもとで、目的のある「サイエンス」を支援し、支援後の評価を公開するべきだと思います。

岡野 光夫（おかの てるお）氏

東京女子医科大学 教授

先端生命医科学研究所 所長

UTAH 大学教授

日本学術会議会員

1979年 早稲田大学大学院 高分子化学博士課程 修了(工学博士)

この間、東京女子医科大学助手、講師、UTAH大学助教授、東京女子医科大学助教授を経て、

1994年 東京女子医科大学 教授、UTAH大学教授

1999年 東京女子医科大学 医用工学研究施設 施設長

2001年 東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 所長

現在に至る。

専門は、バイオマテリアル、人工臓器、ドラッグデリバリーシステム、再生医工学等。特に高分子の微細構造を制御することによってはじめて可能となる再生医学的機能を追及している。細胞シート工学を提唱し、バイオ角膜上皮の臨床をスタートさせ、心筋、血管、肝臓、膀胱などの再生医療を目指している。バイオマテリアル学会会長、DDS 学会、日本組織工学会、炎症再生医療学会などの理事を務めている。

受賞等

1990 年、1995 年、1996 年

Outstanding Paper 賞(米国コントロールリリース学会)

1992 年 日本バイオマテリアル学会賞

1997 年 Clemson Award for Basic Research(米国 Society for Biomaterials)

1998 年 高分子学会賞

2000 年 Founders Award, Controlled Release Society

2000 年 Fellow, Biomaterials Science and Engineering

2005 年江崎玲於奈賞、

2006 年 Nagai Innovation Award, Controlled Release Society