

再生医療と発生学

横 瀬 敏 志

21世紀をむかえてすでに5年が過ぎようとしているが、生命科学の分野ではまさに再生医療の21世紀と言っても過言ではないだろう。NatureやScienceといった科学雑誌を開いてみても、再生の話題が絶えることがなく各分野で必死な基礎研究と臨床研究が鎗を削っている。『脳の損傷を回復』、『心臓の筋肉が再生』、『膵臓の細胞を再生させて糖尿病を克服』等々、ひと昔前なら夢物語のような内容が次々に発表される。我々が学生時代に学んだ教科書では『脳細胞は再生できない』、『心筋細胞は壊死したら元にもどらない』ということ学んだ記憶があるが、再生療法の発展と共にこれらの常識は崩れつつあり、もはや『不治の病』といわれた病気やけがも完治させることができる日もそう遠くない。さて、日々加速度的に進歩する『再生医療』であるが、それゆえ世間一般では言葉だけがひとり歩きしており、その現状を把握することが難しくなっているのも事実であろう。そこで本稿では再生医療の発展に貢献した発生学をover viewし、再生医療との関連性を述べる。

そもそも細胞や組織の再生と言う現象はかなり昔から興味をもたれていた分野であり、その基盤と成る学問体系は発生学である。『再生を語るには発生学をまず勉強せよ』といわれているように、発生学と再生学は密接に関連している。発生学の発展のきっかけになったのはショウジョウバエの研究である。ショウジョウバエの羽が4枚になったり、触覚から足が生えたりする現象から、1945年にE. B. Lewisがホメオティック遺伝子（形態形成を司る遺伝子）を発見し、その後C. Nusslein-VolhardとE. F. Wieschausらはさらにショウジョウバエの形作りに関係する遺伝子をそれぞれ、母性遺伝子、ギャップ遺伝子、ペアールール遺伝子、セグメントポラリティー遺伝子そしてホメオティック遺伝子に分類し、それぞれの相互作用によって形が作られることを突き止めた。その後ショウジョウバエだけでなく脊椎動物にも同様のメカニズムがあることが分かり、さらに驚いたことにショウジョウバエの遺伝子は我々脊椎動物まで保存された遺伝子構造であることも分かった。これらの遺伝子によって合成される物質は転写調節因子以外にも分泌性のシグナル分子も含まれ、現在再生医療に注目されている、BMP, Wnt, EGF, Cactus, Dorsal, TGF- β などが存在する。こうして再生医療の基礎である形づくりの分子メカニズムが解明される糸口が発見されたのである。時期をほぼ同じにしてもう一つの偉大な発見がある。それはイモリを用いてオーガナイザーを発見したことである。H. SpemannとH. Mangoldはイモリの胚の原口背唇部と言われる部分を他の胚へ移植したところ、腹側を結合させた二つのイモリの個体が発生することを発見した。この原口背唇部をオーガナイザー（形成体）といい、ここから分泌されるシグナル分子を解明

することによって各臓器や器官を誘導するメカニズムが徐々に解明され現在の再生医療にとって重要な基礎が築かれたわけである。まさに今の再生医療はこのショウジョウバエとイモリの研究の上に成り立っているのである。

次にこれらの基礎的な概念が、どのように再生医療に導入されたのであろうか。ここで重要なキーワードがある。『幹細胞』と『Tissue Engineering』である。組織や器官を形成する細胞はもともと未分化な細胞がシグナル分子の作用を受け、転写調節因子である形態形成遺伝子の発現が制御され形成されるが、再生医療はこのシグナル分子と形態形成遺伝子を人為的にコントロールして臓器や器官を形成することである。そこで注目されたのが『幹細胞』である。もともとES細胞を利用することから始まったが、倫理や感染、アレルギーの問題から、現在では患者さん自身の体から分離した幹細胞を利用するようになった。人間の体の中のあらゆる組織には幹細胞が存在し、それを取り出し、生体外で遺伝子操作やシグナル分子を作用させターゲットと成る組織形成の方向付けをして生体に戻す方法が現在の再生医療の主流である。この細胞にいろいろ細工を施すことが『細胞工学、組織工学』則ち『Tissue Engineering』である。1995年にC. Vacanti博士らが、ヌードマウスの背中に人の耳の形をした軟骨を再生させた映像が世界に流れ、再生医療とTissue Engineeringの現実性を目の当たりにした。こうしていよいよ発生学の発展で培ってきた基礎的な知識や技術が医療の現場に登場するようになり、再生医療とTissue Engineeringが脚光を浴びるようになった。その後、幹細胞は骨髄、腸、精巣、角膜、毛包、肝臓、膵臓、皮膚から次々と分離されTissue Engineeringの技術により、心筋細胞、中枢神経、肝細胞、インシュリン分泌細胞を誘導できるようになった。ここで重要なのは、誘導される細胞や組織が従来の組織学や病理学の概念を覆すことである。つまり、本来外胚葉から発生した細胞は外胚葉由来の細胞や組織に分化し、決して胚葉を超えた分化は起らないとされていた。つまり、外胚葉由来の細胞が中胚葉由来の細胞へと分化することはないとされていた。しかし、Tissue Engineeringによって幹細胞から誘導される細胞や組織にはこの概念はあてはまらない。骨髄中の間葉系幹細胞は中胚葉由来であるが、外胚葉由来の中枢神経へと分化させることが可能になったのである。今後、幹細胞から分化する細胞と組織の種類はさらに増えるであろう。

このように再生医療がこの世に出てから未だ日が浅いようにも見えるが、すでに述べたようにその基礎は歴史的な発見が多くなされた発生学の上に成り立っていることを考えれば、これまでの急速な発展と、これからの発展が大いに期待できることが理解できる。最後になったが、歯科においても例外ではなく、すでに歯の再生は理論上可能である。この基礎的な研究結果をいかに臨床の場で生かすことができるかが今後の課題といえる。夢のような話ではなく、すぐそこまで来ている現実の話である。

(奥羽大学歯学部歯科保存学教授)