

8. 幹細胞工学

I) 幹細胞 stem cell とは

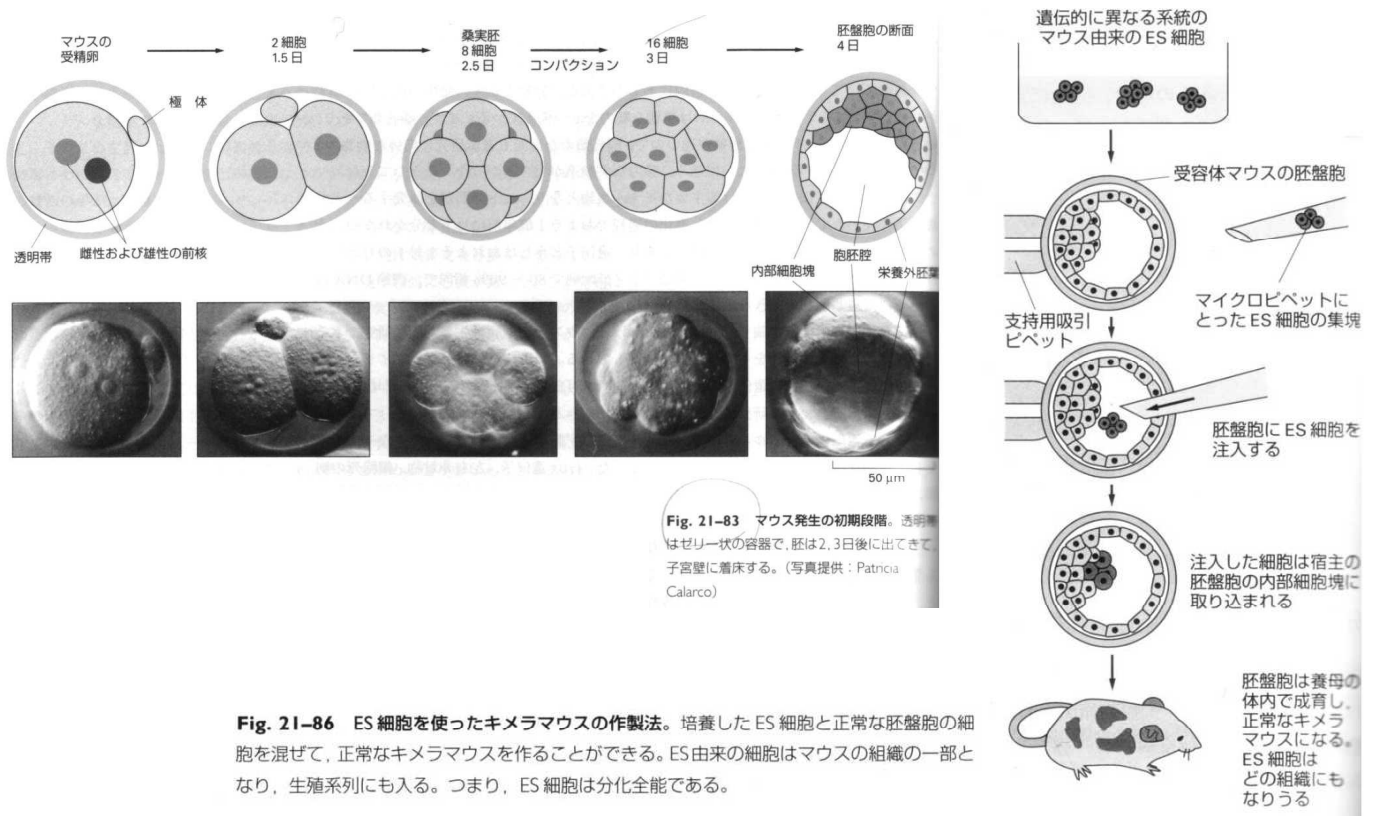
どの動物でも、受精卵が細胞分裂と細胞の分化を繰り返し、個体となる。個体中では各細胞は専門化し、たいていの細胞は自分の専門化した運命を変えることが出来ない。専門化する前の段階である 幹細胞 stem cell は、因子などにより、未分化のまま増殖するか、最終的な分化をするか、2通りの未来があるが、分化できる可能性は限られている。

しかし、受精後間もない卵から、全ての細胞に分化する可能性を持つ、胚性幹細胞 embryonic stem cell ES細胞 が導き出せる。

受精卵は分割を続け、2細胞期 4細胞期 8細胞期 16細胞期 桑実胚 morula 胚盤胞 blastocyst (胞胚) と変化していく。この胚盤胞では、卵内部に空間(胞胚腔)が出来て、細胞の役割分担が始まる。卵の外層は 栄養外胚葉 trophoctoderm となり、中の細胞は、内部細胞塊 inner cell mass となり、これが本来の胚の元(胎児)となる。

この内部細胞塊は、分化全能性を持っていて、適切な環境におくと、無限に増殖することが出来る。この細胞を 胚性幹細胞 という。

実際、内部細胞塊のみを、別のマウスの受精卵の胞胚腔に入れると、どちらも発生個体に使われ、2種類の遺伝子から出来る、キメラマウスが出来る。



再生医療の3要素

幹細胞 *stem cell*(種) マトリックス *matrix*(畑) 増殖因子 *growth factor*(肥料)

再生医学の世代

第0世代 臓器移植(再生能を必要としない)

第1世代 再生能のある細胞を直接に移植

造血幹細胞 間葉系幹細胞 神経幹細胞

第2世代 再生能のある細胞を試験管内で増殖させて移植 現在

皮膚,血管,骨

第3世代 生体内では再生能のあまり高くない細胞を試験管内で増殖させて移植

神経,骨格筋,インスリン分泌細胞など

第4世代 生体内において休止している幹細胞,前駆細胞の賦活による制御

全ての臓器が再生可能

臓器幹細胞と胚性幹細胞

臓性幹細胞・・・大人にもあるので採取が簡単で,自己移植も可能,倫理的問題も小さい.

胚性幹細胞・・・増殖能が高く,いろいろなものに分化でき,遺伝子操作も容易である

2) 幹細胞工学

ES 細胞

初期胚に戻すと体のあらゆる組織や細胞を作り出せる。
体のどの部分にも完全に組み込まれて定着し、その場所の正常細胞と全く変わらなくなる

a) 表皮修復

やけどを負った皮膚の修復に、表皮幹細胞を使う治療法がある。やけど患者の碑損傷部分からとった細胞を培養し、多数の表皮幹細胞を得る。それを損傷部位に貼り付けるのだ。

当然、培養のに時間がかかるが、その間は 人工の代用表皮+人工マトリックス を使う。人工マトリックスに、繊維芽細胞や毛細血管が入り込み、結合組織が、出来る。十分再生した段階で、表皮を、幹細胞から培養した表皮で置き換える。

b) 神経修復

表皮は再生が最も単純で容易だが、中枢神経系 *central nerve system* CNS は最も再生が複雑で難しい。

現在、Neuron にも *glia cell* (神経傍組織 '星状膠細胞' *astrocyte* , '希突起膠細胞' *oligodendrocyte* , '上衣細胞' *ependymal cell*) にもなる CNS 神経幹細胞がほ乳類の脳に残っていることがわかっている。これは脳の Neuron を置き換えているのだが、鳴き鳥の中で、繁殖期が訪れる度に新しい歌を覚えるのはこの置き換えによる。

また神経幹細胞は、例えば 海馬 *hippocampus* からとった幹細胞を 嗅球 *olfactory bulb* が分化する経路と同じ条件にすると、嗅細胞に分化する。つまり、移植細胞が、自分の運命を新しい居場所の合わせたのだ。

これはまだ実験段階だが、神経細胞が修復出来るのではないかと期待されている..

c) 幹細胞の融通性

生体の骨髄からとった細胞を、造血系細胞の作れない個体に注入すると、造血系細胞に分化するが、なかには、肝細胞に分化する物もある。このような運命の切り替えについて、起こりやすさも、影響する因子についてもよくわかっていない。

d) 肝細胞の未来

ES 細胞は、原理的には成体組織からも入手することが可能である。クローン羊のドリーはその可能性を示している。つまり修復の必要な患者から、その人のゲムを持つ ES 細胞を作れるということだ。入手した ES 細胞は、完全な個体へと発生でき、どの個体のゲムは、提供した成体の物と同じである。

この技術を現実のものとするには、倫理的、技術的問題が立ちだかるが、それを解決した時、多くの深刻な疾患の治療に生かせるだろうと期待できる。

図10

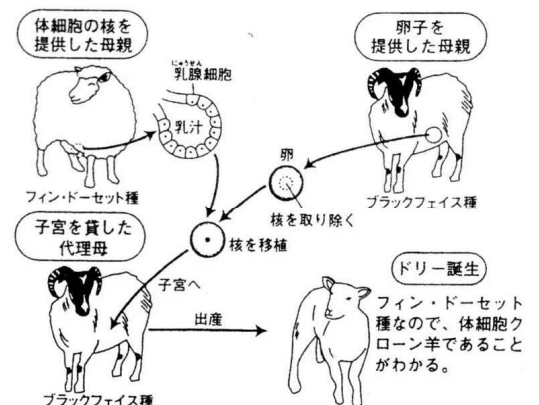


Fig. 7-2 細胞は分化しても完全な生物体を形成するのに必要な全遺伝情報をもつことを示す実験。(A)カエル成体の皮膚細胞から取り出した核を、除核した卵に移植して、完全なおタマジヤクシを形成させる。破線矢印の過程では、移植したゲノムが胚の環境に時間をかけて適応できるように、もう1段階移植操作、すなわち、発生を始めた初期胚から核を1個とり、また別の除核した卵に移す操作を行う。(B)多くの植物では分化した細胞は“脱分化”する能力を保持しているため、単一の細胞に由来する子孫細胞のクローンから、やがて完全な植物体を形成させることができる。(C)1匹のウシ成体の分化した細胞を別のウシの除核卵に導入し、仔ウシが産まれる。同じ分化状態の細胞を供与体として産ませた複数の仔ウシは遺伝的に同一であり、たがいのクローンである。(A; J.B. Gurdon, *Sci. Am.* 219(6):24-35, 1968 より改作)

