

再生医療を中心とした生体材料研究の現状

次世代医療の大きな柱として考えられている再生医療は、生物が本来持っている再生能力を基に、失われた組織そのものを元に戻すという治療法である。この医療技術は、高齢者を含めた患者の生活の質を高めることに大きく貢献し、医療費の削減や介護など他の福祉費の減少にも寄与する。組織工学を中心とした再生医療の研究は、国内のみならず海外諸国の市場を獲得していく上でも重要である。多品種少量生産で付加価値が高く、大量の原料を必要としない再生医療製品を含む医療デバイスは、我が国の産業形態に向いていると考えられる。

生体組織のほとんどは有機物のタンパク質、脂質、糖質であり、有機高分子は分子構造設計が比較的容易なため、生体材料研究には有機材料の研究者が最も多く参画している。一方、アパタイト系人工骨の開発や擬似体液の提唱など、日本の無機生体材料の研究は世界的にみても進んでいる。さらに、これらの技術を複合化した材料開発も進んでおり、生体材料の研究開発は世界的にトップレベルにある。

現在の組織工学においては、皮膚のようなほぼ2次元で済むものや、軟骨のように細胞自身が低酸素低栄養環境に適合しているものでは一部実用化されている。しかし、再構築された組織と生体組織の間に構造的なギャップがあるなど、まだ残されている課題も多い。実用化を目指している再生組織の中で、培養による組織再生の容易さに基づいて、皮膚、軟骨、骨および膵臓・肝臓の順に各組織の再生医療研究の現状と問題を考えると、最大の問題点は、複数細胞種による実用的な機能性大型再生組織を作り出すことができないことである。実用的な機能性大型再生組織を作るためには、播種された細胞が壊死することなく、それぞれの機能を発現するための細胞周囲の環境を適宜制御することが必要である。機能にあわせた複雑な構造を持つ人工細胞外基質に加え、組織を形成するための時間軸に沿って、細胞がその機能発現を変えることに追従あるいは先行して細胞周囲環境を制御できるように、3次元空間および時間を制御できる人工細胞外基質の材料開発が必要である。また、細胞の増殖・分化環境を整えるための足場材料の開発が必要となっている。

また、これらの研究成果が実用されるためには治験申請が必要である。これらは、日本では薬剤に近い医療デバイスとして扱われている。細胞と材料の複合体の審査において、必要とされるデータには合理的と思われえないものも含まれており、再生医療製品の認可の遅れにつながっている。また、国際市場への有利な展開に向けて、再生医療製品及びその評価方法の国内標準を合理的なものとして、国際標準へ提案していくことが必要である。

再生医療を中心とした 生体材料研究の現状

菊池 正紀
客員研究官

金間 大介
ナノテクノロジー・材料ユニット

1 はじめに

医療技術の進歩が進むにつれて、重篤な痛などの疾病や重大な交通事故などの傷害により体の重要な器官を失った場合でも命を取り留め、不完全ながらも患者の社会復帰が可能になってきた。これからの医療は、さらに失った組織を元に戻す方向に向かって進んでいる。米国のヴァカンティらによる細胞を組み込んだ生体材料による耳介軟骨の再生実験¹⁾が発端となって、世界中で「再生医療」の研究がブームとなっている。

再生医療とは、一般的には事故や病気で損傷した臓器や細胞などにおいて、生物が本来持っている再生能力を基に失われた組織そのものを元に戻す治療法のことである。生体材料の研究のひとつは、骨髄移植のような細胞の補充による細胞・組織の再生を目指した研究である。もうひとつは、組織工学 (Tissue engineering) の

一連の研究であり、再生医療はこれら2つの方向性で国際的に発展している²⁾。ここでいう組織工学とは、細胞が生体内で生着する際に必要な足場 (scaffolds) と細胞、および細胞増殖因子を用いて修復しようとする研究開発を表す。皮膚・軟骨・骨の分野で実用化されている組織工学製品の世界の市場規模は現在171億円と推定されている。さらに、骨、心臓血管系、歯および臓器の再生・移植を含めると市場規模は、2015年には約2,500億円に達すると予想されている³⁾。一方、いかに侵襲を少なく病気やけがを治すかという観点から、ドラッグデリバリーシステム (DDS) や低侵襲外科手術 (Minimum invasive surgery) 技術の開発が進んでいる。これら次世代の医療技術の実現は、特に高齢者を含めた患者のQOLを高めることに大きく貢献する。また、多

くの傷病が完治するため長期にわたる通院や入院による医療費の削減や、介護など他の福祉費の減少に寄与する。

組織工学を中心とした再生医療の研究は、高齢社会を迎えている我が国の医療福祉対策だけでなく、海外諸国においても確実にニーズのある市場であるため、各国がしのぎを削って研究している。しかし、現在、皮膚のような2次元の再生で済むものや、軟骨のように細胞自身が低酸素低栄養環境に適合しているものが一部実用化されているのみである。再構築された組織と生体組織の間に構造上のギャップが生じることなど、まだまだ残されている課題は多い。

本稿では生体材料研究の現状をナノレベルの視点から概観するとともに、我が国の生体材料の産業化に関わる問題点とその解決に向けての動きについて考察する。

2 生体材料とは

生体材料とは、一般的に比較的に長い期間にわたって細胞と接する人工臓器を形作る材料、あるいは後述する再生医療に用いられる材料のことである。コンタクトレンズや人工透析膜など身体の外で使用される材料から、埋め込み型人工心臓や人工関節など身体の中で

使用される材料まで含まれる。図表1に現在利用されている様々な人工組織と人工器官を示す⁴⁾。

中長期的に使用される材料に必要なとされる最も基本的な機能は、生体為害性がないことである。しかし、これは非常に難しい条件である。これらの材料では、食品と

して摂取する場合の毒性とは違ったレベルの毒性を考える必要がある。例えば、ご飯は食べれば栄養になるが、同じご飯を身体 (例えば皮下) に埋めると周囲に炎症を起こしてしまう。生体材料開発では、素材の「生体親和性」を第一に考えなければならない。

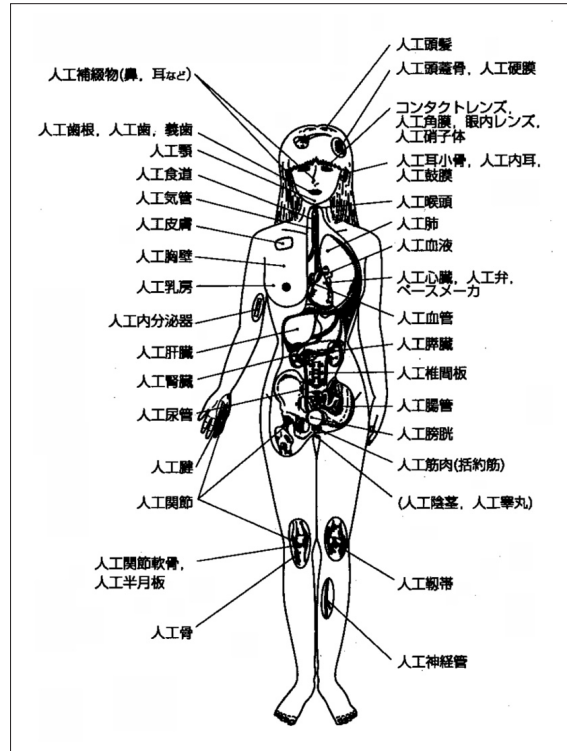
そこで「生体中に存在する分子構造によく似せたものを使用する」ことが当然重要になる。しかし、生体内にある物質にどこまで似せるのが効果的で、どこからが危険であるのかという見極めも非常に難しい。特に有機化合物では、部分的な立体構造と官能基を組み合わせて生体分子と反応させることが可能になるため、これを利用して病気の症状軽減を図る薬が開発されている。しかし一方で、このような薬剤は、場合によっては重篤な副作用を示す。

限られた範囲の無機化合物、有機化合物、金属を用いて、失われた生体組織の機能に限りなく近い材料の研究とそれを用いたデバイスの研究は、1990年代に入り組織工学を始めとする再生医療の概念へと発展した。最近では、ナノスケールの制御を行って、細胞や生体組織が本当に必要とする人工細胞外基質を作りだし、医療現場の要請に応えようとする動きが始まっている。高温、高圧、真空などの

極限環境を必要としない「ソフトナノテクノロジー」が、人工骨⁵⁾、DDS⁶⁾などの分野で実用化され

てきている。また、金属材料としては、生分解性金属の生体への応用が考えられ始めている。

図表1 さまざまな人工器官

文献⁴⁾ p.15より引用

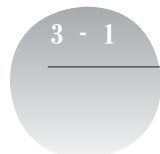
3 各種器官および臓器の再生医療と生体材料研究の現状

図表2に各種器官・臓器の再生の難易度と使用される生体材料を、比較的進んでいる再生医療研究の視点からまとめた。

生体組織のほとんどは有機物のタンパク質、脂質、糖質であるため、官能基の修飾などの手法が確立されている有機高分子材料は、分子構造設計が比較的しやすい。したがって、生体材料研究としては有機材料の研究が最も多くなされている。また、日本の無機生体材料の研究開発は世界的に見て進んでいる研究分野である。アパタイト^{注1)}系人工骨は日本で開発され、擬似体液^{注2)}も日本から提唱された。さらに、有機と無機の複合体材料開発も日本は進んでおり、世界的に見てもトッ

プレベルである。

以下に、実用化に近い順に、各種臓器ごとに研究の現状と問題点を述べる。



皮膚

皮膚は図表3に示すとおり、表皮と真皮から構成されている⁷⁾。表皮は0.1～0.2mm(手のひらや

足の裏などでは0.8～1.5mmほどになる)の厚さを持ち、最奥から分裂した細胞が表面に向かうに従い角化していき、最後は表面からはがれ落ちる。一方、真皮はきめ細かく織り込まれたコラーゲン線維と弾性線維からなっていて、血管、リンパ管などを保持し、皮膚の強靱性と変形性を高めるような組織になっている。

皮膚は火傷や褥瘡(床ずれ)な

■用語説明■

注1: 通常水酸アパタイトを指す。水酸アパタイトは脊椎動物の骨や歯の無機主成分であり、カルシウム欠損やナトリウムやマグネシウムの置換、リン酸基や水酸基への炭酸基の置換、水酸基へのフッ素の置換などが見られる。

注2: ヒトの血漿成分の無機成分にほぼ等しい緩衝溶液。生体活性セラミックス(身体の中で骨と直接結合するセラミックス)を擬似体液に浸すと、表面に炭酸含有水酸アパタイト微結晶ができる。

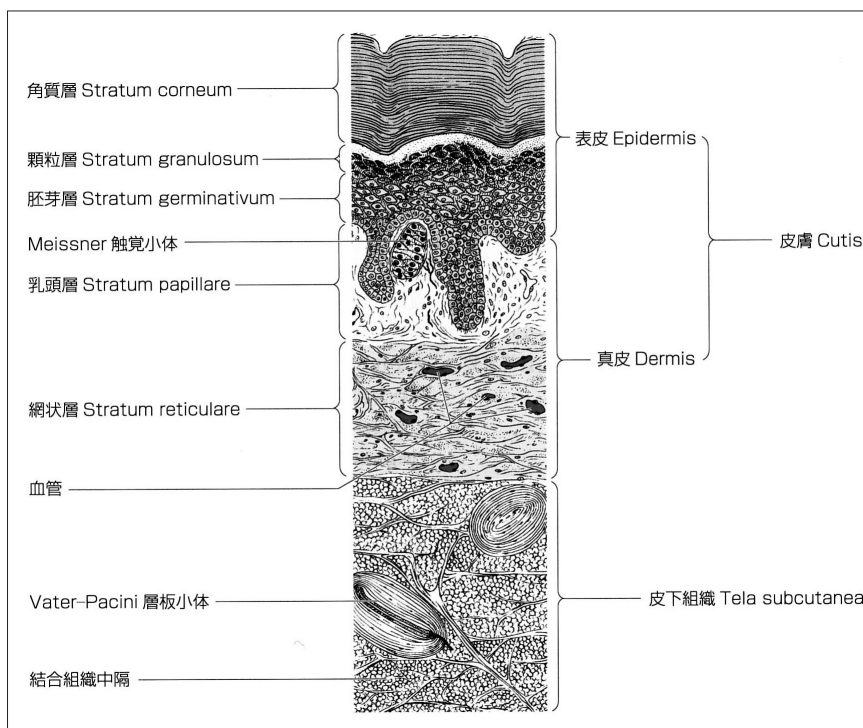
図表2 各種器官・臓器の再生の難易度と使用される生体材料

器官・臓器	再生の難易度	有機材料	無機材料	複合体
皮膚	ほぼ2次元的な組織で細胞の培養は比較的容易	コラーゲン 生分解性合成高分子 (ポリ乳酸など)	—	—
軟骨	細胞外基質は3次元構造を持つが、組織内に血管はなく、軟骨細胞は低酸素、低栄養環境に比較的強いいため、3次元培養は比較的容易	コラーゲン、コンドロイチン硫酸などの多糖類、生分解性合成高分子 (ポリ乳酸など)	—	コラーゲン/多糖類、 コラーゲン/多糖類/水酸アパタイト
骨	細胞外基質は3次元構造を持ち、血管組織も存在する。3次元多孔体中心部で細胞の生存と機能を維持するのが困難	コラーゲン、生分解性合成高分子 (ポリ乳酸など)	リン酸カルシウム (水酸アパタイト、 β -リン酸三カルシウム、 α -リン酸三カルシウム)	生分解性高分子/リン酸カルシウム、 コラーゲン/リン酸カルシウム
膵臓	細胞外基質はほとんどない。外分泌系としてタンパク消化酵素を出す部分と、内分泌系としてインスリンなどを出す膵島に分かれる。現在は糖尿病患者に対するインスリン産生を目指した膵島の再生が中心	培養皿への親水性高分子 (ポリエチレングリコールなど) や疎水性高分子 (コーティング) 免疫隔離膜としてアガロースなど	免疫隔離膜としてシリカゲル中空球など	免疫隔離膜としてアガロース/ポリスチレンスルホン酸など
肝臓	細胞外基質はほとんど無く、血管、血液にとむ組織なので非常に難しい	培養皿への親水性高分子 (ポリエチレングリコールなど) や疎水性高分子 (コーティング) 2次元肝細胞シート作製のための温度応答性培養皿など	アパタイト多孔体による肝細胞培養チャンバーなど	—
毛細血管	細い管状組織であり、3種類の層状構造からなるため非常に難しいが、再生した組織を移植後も生存させるために必要とされる。通常、血管内皮細胞が再生医療のターゲットとなっている	細胞接着性を制御し、パターン化した培養皿 ハイドロゲルと細胞の複合体 細胞の足場として生分解性合成高分子ナノファイバー	—	—

どで欠損する。欠損の仕方により表皮欠損と全層皮膚欠損に分けられる。表皮のみの欠損では、表皮細胞のみを培養した表皮を用いることで十分な治癒が得られる。皮膚は比較的再生能力も高く、厚みのない組織であるため、培養中に栄養やガスの交換が阻害されて組織の中央部が壊死してしまうなどの問題はおきにくい。したがって、培養皮膚は日本を含め世界中で実用されている。日本では認可された培養皮膚はないが、培養された患者自身の表皮を患者に移植する例は多い。広範囲熱傷などの緊急性を要する場合には、自分の皮膚ではなく、他人の皮膚を培養して作製した表皮を暫定的に使用し、後に自分の皮膚組織と入れ替えるという方法が採られている。

また、褥瘡 (床ずれ) などの治療には、コラーゲンスポンジの片面にシリコンなどを貼り付けて補強してあるシート状の材料を用い、そのコラーゲンスポンジの上や内部の気孔に細胞や組織を侵入

図表3 ヒトの皮膚の断面

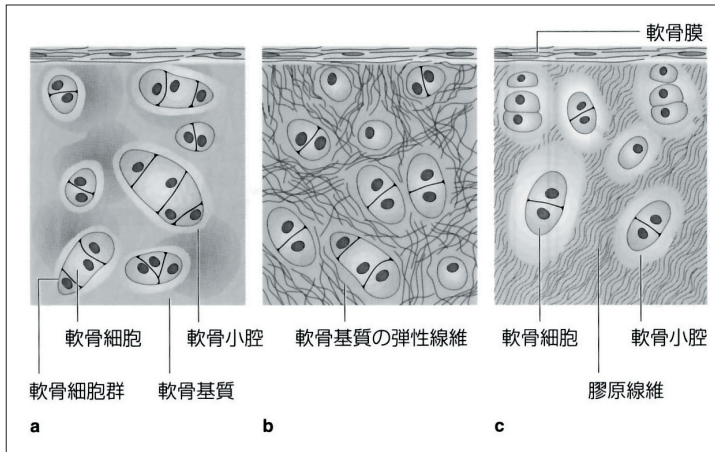


文献⁷⁾ p.254 より引用

させ、真皮類似層としての擬似真皮層を再生させる方法が採られている。この方法の治療効果を高めるため、医師の裁量のもとに患者自身の骨髓液をコラーゲンに染み

こませてアクティブな組織再生をねらった手術法も一部で行われている。これらの方法は緊急に使用できるが、コラーゲンスポンジ内に擬似真皮層が形成された後に、

図表4 軟骨組織の模式図



a：硝子軟骨、b：弾性軟骨、c：線維軟骨

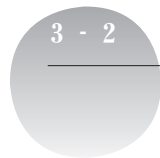
文献⁷⁾ p.20 より引用

別な部位からの部分植皮や培養表皮の移植が必要となる。皮膚の再生医療は比較的進んでいるが、複数回の手術が必要になるといった治療期間の長期化の問題はまだ残されている。

治療期間を短縮するために、コラーゲンを足場材料^{注3)}とした培養真皮や真皮と表皮からなる培養皮膚が開発されている。実験的に優れた成果を上げており、製品化も進んでいる。日本では(株)ジャパンティッシュエンジニアリング(JTEC)や(株)ビーシーエスが臨床応用を目指しており、2007年中にはJTECの再生皮膚が認可されると期待されている。このように、皮膚の再生医療は、技術および材料とも進んでいる。しかし、再生できる皮膚の中には汗腺、脂腺、毛嚢などの皮膚付属器官は含まれておらず、これらを含めた皮膚の再生技術と再生足場材料の研究開発が必要である。特に皮膚の場合は機能的のみならず審美的にも再生されることが望まれる。

瘢痕や潰瘍で皮膚移植を必要とする患者数は現在3万5千人程度であり、2020年までほぼ横ばいで推移すると予測されている。2020年には約3割の患者に培養皮膚が使用されると推定され、その場合の市場規模は54億円となる。火傷や外傷性皮膚欠損に応用された

場合の市場規模は数倍になると考えられ、重症熱傷なども含めると2020年には285億円に達すると見込まれている⁸⁾。



軟 骨

軟骨は細胞と基質からなっていて、細胞同士は軟骨内でお互いに接することなく分布している(図表4)。成人の軟骨には血管組織が無く、水分が80%含まれている。軟骨細胞は軟骨膜を通して関節液から栄養成分や酸素を得て、老廃物や二酸化炭素を棄れている。血管による輸送に比べ、この栄養成分の輸送は圧倒的に小さいため、軟骨細胞は栄養や酸が少ない環境に強い。図表4のa、b、cにそれぞれ示すように、軟骨は、関節などに見られる硝子軟骨、耳介(耳たぶ)などに見られる線維

に富んだ弾性軟骨、半月板や椎間板などの圧力のかかる腱や靭帯の組織で見られるI型コラーゲン線維に富んだ線維軟骨から構成されている。

硝子軟骨は主としてヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、ケラタン硫酸などの多糖類(乾燥重量の10%)と乾燥重量の60%を占めるコラーゲンからなる組織である。硝子軟骨の形を維持するコラーゲンはII型であり、皮膚や骨、線維軟骨に存在するI型コラーゲンよりも、その線維形成能が低い。

半月板や椎間板などの血流の乏しいところにあるものを除き、線維軟骨は損傷を受けても徐々に修復される。しかし、それ以外の軟骨は修復されないため、何らかの外科的な修復が必要である。特に、関節軟骨は関節におけるショックアブソーバーと関節の摺動機能を担い、運動機能に直結しており、早期の修復が必要とされる^{注4)}。

従来から行われてきた治療としては、欠損した関節軟骨の軟骨下骨に骨髄まで穴を開け、欠損部に前駆細胞、栄養成分、成長因子などを導入することで、線維軟骨を再生させる方法がある。この方法は再生した軟骨が線維軟骨であっても短期的な機能回復が望めるため広く行われてきた。しかし、長期的には変形性関節症を起す率が高いため、現在では、不必要と考えられる軟骨辺縁部から軟骨と軟骨下骨を円筒状に必要量だけ抜き取り、荷重部の軟骨欠損部にモ

用語説明

注3：浮遊性の細胞を除いたほとんどの細胞は、増殖や分化のために基材に接着することが必要である。細胞は体の中では基底膜をはじめとする細胞外基質に接着しているが、生体外でより効果的に細胞の増殖や機能発現を促し組織を再生させるためには、各細胞種に適した細胞外基質に替わる材料が必要である。この細胞外基質に替わる材料のことを足場材料という。現在、一般に多く使用されているのは、コラーゲンやポリ乳酸、アパタイトなどの多孔体である。

注4：変形性関節症の場合では軟骨および周囲骨組織の再生が不可能であるため、金属やセラミックスでできた人工関節に置き換える手法が主流である。これは、軟骨の持つ機能が基本的に力学的機能であるために可能な方法であるが、骨との接合部や摺動面での長期使用の問題点は大きく、再生医療への期待は高い。

ザイク状に埋め込む、モザイクプラスチックという方法が主流になってきている。この方法では、硝子軟骨が再生される。しかし、移植部位の軟骨形状が再形成されず、移植片をとった後に欠損が残ること、移植片の量に限界があることなどの問題点が残されている。

これらに対して、培養細胞を用いた再生医療が組織工学的組織修復法として整形外科領域で初めて商業化された。患者の軟骨辺縁からごく少量の軟骨組織を採取し、そこから軟骨細胞を分離した後細胞を培養して増やし、増えた軟骨細胞の浮遊液を、患者自身の骨膜で覆った軟骨欠損部に移植する。このときに問題となるのは、増殖した細胞の軟骨細胞としての機能低下である。また、少量とはいえ、この方法でも患者自身の軟骨に欠損を作る。これらの再生軟骨の問題点を解決するために、患者自身の骨髄間葉系細胞を用い、これを十分に増殖させた後に軟骨細胞に分化させる方法が有望視されている。

軟骨細胞は、栄養と酸素が少ない環境に強いため、3次元足場材料中でも十分に生育して細胞外基質を産生することができる。関節軟骨組織は軟骨下骨との接合のみが問題となるが、内部に血管を導入する必要がないこと、内臓のように複数の細胞種が協調して働く環境（相互作用、空間的配列）を必要としないことなどから、生体外における軟骨組織再生も容易である。組織工学発展の発端となった、ヴァカンティらの実験で「背中にヒトの耳介があるマウス」が比較的簡単にできたのも、再生する組織として軟骨を選んだからである。

軟骨の組織工学では、軟骨細胞あるいは骨髄間葉系細胞を軟骨再生に適した足場材料中で増殖させ、適切な成長因子や力学刺激を加え軟骨基質を持った軟骨組織と

して再生させる。関節軟骨は支持器官であり、身体を支えるための力学的刺激を常に受けている。軟骨下骨との生着を目指して、軟骨組織の下に骨組織を同時に再生する試みも行われている。

生体材料からの軟骨組織工学に対する寄与はこれまで十分とはいえず、ポリ乳酸やポリ乳酸-グリコール酸共重合体などの合成生分解性高分子やコラーゲンスポンジなどを足場として使用している例がほとんどである。II型コラーゲンにヒアルロン酸などを加えた軟骨基質に類似した化学組成を持ったゲル⁹⁾なども軟骨培養用足場材料として開発されている。より確実に広範囲の軟骨欠損に対応するためには、化学的環境と力学的環境がより軟骨に近い材料を用いる方が良い。足場材料の組成と構造が異なれば、力学負荷に対する足場材料すなわち人工細胞外基質の応答も異なり、正しい力学刺激が細胞に伝わらないため、足場材料のさらなる研究が必要であろう。

耳介などの弾性軟骨の再生は、審美的にも目立つ部位であるため注目されているが、まだ実用化された弾性軟骨は存在しない。軟骨関連で最も難しいテーマは椎間板の再生であろう。椎間板は、線維軟骨である線維輪と髄核からなり、その上下に硝子軟骨を介して骨と結合している軟骨系の組織の中ではもっとも複雑な構造を持った組織である。このような組織を再生し、しかも、比較的短期間で機能させるためには、これに適した足場材料と生体外における可能な限り成熟した組織の構築が必要となる。関節軟骨は、表層-中間層-深層（放射層）-石灰化層（軟骨下骨との接合層）の4層構造をとっていて、各層で細胞の分布やマイクロ構造が異なっている。また、ナノスケールレベルでは、II型コラーゲンによる形態維持のための網目構造と、その中への水分維持

を目的とした糖タンパクの保持を担うナノ構造が観察できる。このような構造により近い材料を開発することが、初期からの軟骨機能の発現と、軟骨細胞の機能維持に必要であると考えられる。

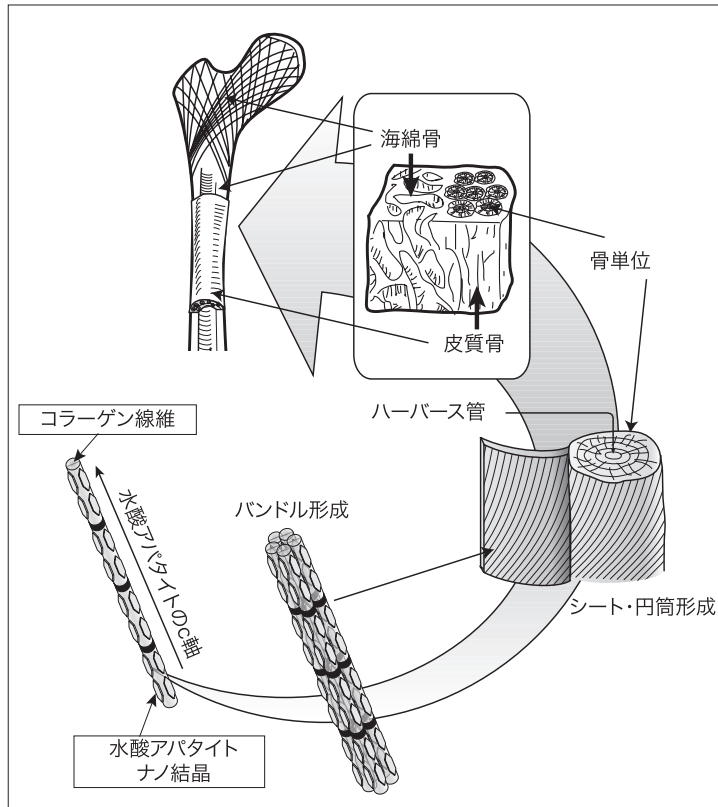
日本では変形性関節症の患者数が50～60万人であり、今の技術による小さめの再生軟骨のみ移植で治療可能な患者数がその1割と考えられており、市場は約600億円と試算される。これを2割程度まで引き上げるのが精一杯であると考えられるが、それでも1,000億市場になると期待されている⁸⁾。もしも、後述する骨の再生と組み合わせることができれば、リウマチなどの患者（28万人）を含めほぼ全例適応可能になる。その場合には、1兆円規模の市場に成長する可能性がある。

3 - 3

骨

骨は、身体を支え、脳、心臓、肺、中枢神経などの重要な臓器を守る力学的な機能の他に、カルシウムおよびリンの貯蔵庫となっており、特に、カルシウムの恒常性維持機能を受け持っている。骨の細胞外基質は、主として、無機物の炭酸含有非化学量論的水酸アパタイトとI型コラーゲンからできている。図表5に示すように、コラーゲン線維の上にアパタイトナノ結晶が、方位をほぼ同じ方向にそろえて並んだナノ構造を持っている。このナノ複合線維は海綿骨ではランダムに並んでいるが、皮質骨では、このナノ複合線維がさらにまとまって線維が一方向を向いたシート状になり、そのシートが線維の方向が互いに同じにならないように積層した、長さが数センチ程度の円柱構造になっている。その中央部には血管が、シートの間隙には破骨細胞が存在しており、これらを骨単位という。骨単

図表5 骨の階層構造の模式図



位は常に作り替えられており、このことを骨リモデリングという。骨リモデリングは、血管系の細胞である破骨細胞が、古い骨あるいは壊れた骨のアパタイトを溶解させてコラーゲンを分解吸収することで始まり、吸収窩における骨芽細胞による骨新生を経て、新生骨の成熟と骨芽細胞の骨細胞化が起こり、円柱状の層構造ができ上がり、新しい骨単位ができることで終了する。海綿骨でも骨リモデリングは起こるが、海綿骨の場合は骨単位は形成しない。

骨誘導再生法は歯科口腔外科領域では比較的ポピュラーな方法である。ポリマーや金属、ポリマーと金属の複合体などで実験的に優れた結果が得られているが、生体分解性ではない材料を再生医療に用いる場合、材料が再生組織の中に残されてしまうことが多く、長期的には問題になる。そこで、生分解性の材料を用いることになるが、ここ10年間で話題になっているのが、合成生分解性高分子に生体親和性の高いリン酸カルシウ

ムを複合化させる方法である。この種の複合体を骨誘導再生法に用いるというアイデアは、イタリア、ドイツ、日本でほぼ同時期に提案された。この方法は医師の裁量権の高いイタリアではすでに患者に応用されているが、日本ではまだ研究段階にある。骨誘導再生法に用いる膜材料にはまだ研究の余地があり、成長因子や細胞刺激因子を加えるとともに、骨伝導性をさらに高めるなどの機能向上が期待される。

この他、患者の骨髄間葉系細胞から骨芽細胞に分化するような幹細胞を分離・増殖させた後、細胞刺激因子によって骨芽細胞に分化させ、人工膝関節などの骨接合部（骨と直接結合しないアルミナなどの材料が用いられている）に播種し、人工関節と骨の接合性を高めるという骨の組織工学手法が、日本でもすでに実用化されている¹⁰⁾。また、指の骨を組織工学で作出したという例もある。しかし、先に述べた骨の血管組織までを組織工学で作出した例はな

い。前述した指の骨も実際は骨としては機能していない。大きな骨欠損を修復できるような組織工学的手法はまだ研究中である。骨はある程度の大きさまでの欠損であれば、自家骨移植や自家骨に骨充填剤を混ぜたようなものを移植するだけでもよく治療する。骨の組織工学には、ある程度大きな欠損（3～5センチの完全欠損）を年代によらず短期間に直すことと、骨そのものを軟骨や血管組織も含めて生体外で作出すことの二つの目標がある。しかし、前者については骨充填剤との競争でもある。たとえば、優れた人工骨の一つと期待されている、骨類似のナノ構造と化学組成を持った水酸アパタイト／コラーゲン自己組織化ナノ複合体は、実験的にはビーグル犬脛骨の2センチにわたる離断骨欠損を3ヶ月でほぼ修復している¹¹⁾。しかし、細胞播種によってこの治療期間が半分以下になることが示されない限り、少なくとも若年層の治療^{注5)}では、骨充填剤が用いられるであろう。

この治療期間を骨充填剤による治療よりも短縮するためには、足場材料の開発が不可欠である。骨は軟骨と同様に細胞外基質に富むこと、軟骨と同様に力学刺激に対応する必要があること、代謝活性の高い組織であることから、足場材料が細胞の働きによって代謝されて骨に変わる機能を併せ持つ必要がある。骨は、ナノメートルレベルの一次構造から組織化し、センチメートルオーダーまでの高次構造を持つ。ソフトナノテクノロジーを応用したナノ構造のアパ

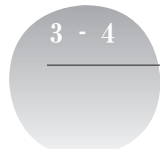
■用語説明■

注5：老年層であっても、骨形成機能そのものは大きく減衰していないが、骨粗しょう症を併発している場合が多く、応用可能であれば安全のため骨芽細胞を播種した材料を使用するという医学関係者は多い。

イト／コラーゲンナノ複合体では、現在75mmまでの複合体線維を得ることができている¹²⁾が、これを一方向にそろえたシートなど、ミクロ～からマクロに至る構造を再現し、機械的性質を忠実に模倣した材料はまだ存在しない。また、骨の細胞外のマトリックス中には細胞刺激因子などが取り込まれていて、これが骨リモデリング時に骨芽細胞の機能を高めているという説がある。現時点では、このような生化学的機能はバルク材料表面への分子の固定という形でしか実現していないが、今後は、時間的に正しいタイミングで正しい量の生化学的因子を与えるという高度な機能が必要とされる。一方、巨大な骨組織を再生するためには血管を含めた組織の再生が必要である。これらの問題を解決するためには、ソフトナノテクノロジーによる生体模倣ナノ構造構築、ナノからマクロ構造までの階層的高次構造構築手法の研究開発が必要であろう。これらの骨の再生に関わる残された問題点の解決は、細胞外基質をほとんど持たないような他の臓器の再生にも応用が利くと考えられる。

人工骨は移植が必要な治療の約2割程度でしか使用されていないため、その市場は70億円程度であり、これは今後も100億円程度で飽和すると試算されている。しかし、次世代の人工骨や組織工学が応用される段階になれば、侵襲の大きい自家骨移植は行われなくなると考えられており、そうなれば、国内で少なくとも500億円程度の市場になると見積もられている。アメリカでは自家骨移植と他家骨移植（死体からの移植）、さらに焼成牛骨などが用いられているため、これまでは人工骨の市場は小さかったが、感染症などの心配があるためここ10年にセラミックス製人工骨の需要が増えている。これらを含めれば、全世界で

の骨の組織工学市場は3,000億円程度に達する可能性がある。一方、組織工学で再生された骨は旧来の人工骨と異なり、乳幼児、高齢者、骨代謝疾患に対しても適応可能だと期待されているため、市場規模は6,000億円まで拡大する可能性がある。



膵臓および肝臓

膵臓や肝臓などいわゆる内臓には細胞外基質がほとんど無く、臓器としての細胞の機能発現には細胞同士の相互作用が皮膚、軟骨、骨に比べてより重要である。しかし、それ故に、組織工学的な再生がより難しい。図表6上に示すように、膵臓は十二指腸の横に位置し、消化酵素を含む膵液を分泌する消化器系の一つとしての働きと、インスリンなどを分泌する内分泌系の働きの二つの側面を持っている。内分泌系としての働きは、膵臓の中の膵島が担っており、図表6下に示すような構造をした約

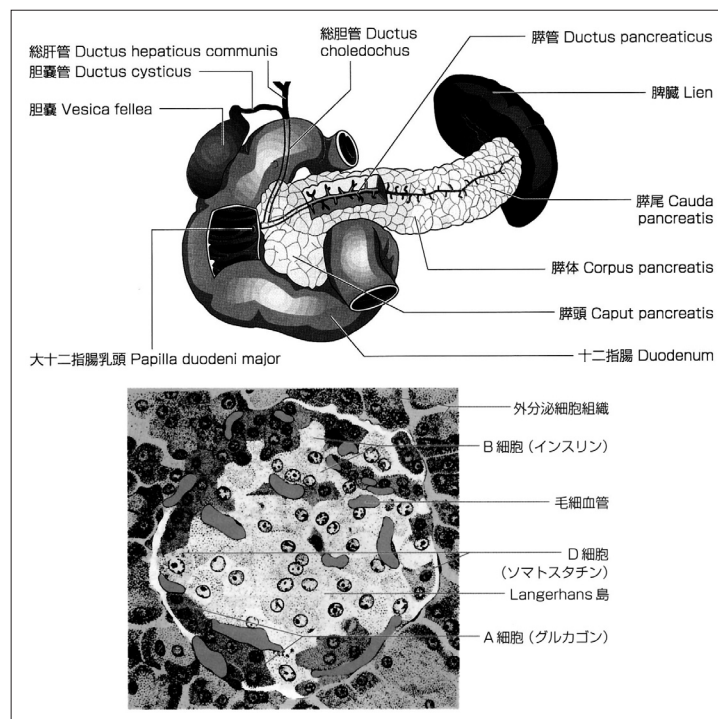
100万～200万個の細胞から成る島器官になっている。

肝臓は図表7上に示すような臓器であり、エネルギー代謝、解毒作用など生存に必須の臓器である。これを実現しているのが、図表7下⁷⁾に示す細胞と血管の構造である。

現状では膵臓や肝臓をそのまま臓器として再生することは非常に難しいため、その機能の最小単位を再生し、それを大量に移植することで膵臓の機能や肝臓の機能を代替するという考え方が主流である。膵臓では、インスリン依存型糖尿病患者や、癌などで膵臓を摘出しインスリン産生ができなくなった患者へ膵島移植が開始されている。

これら機能的内臓小器官を再生する試みでもっとも盛んに研究が進められているのは、スフェロイドの形成である。スフェロイドとは細胞凝集塊のことで、細胞非接着性の底面が半球状の培養プレートで作成されている。また、より高密度かつ制御されたスフェロイ

図表6 膵臓と周囲の臓器



上：全体像 下：インスリンなどを産生する膵島の模式図
文献⁷⁾ p.155 (上)、p.114 (下) より引用

ドを作成するための技術が検討されている。非接着性で細胞を培養するという点では、Rotating Wall Vessel やクリノスタット^{注6)}などの装置でスフェロイドの大きさを制御しつつ、細胞の機能を維持する作成方法の検討が進められている。とくに、Rotating Wall Vessel では、マウス胎児の肝細胞から血管や胆管組織を持った肝細胞集塊が得られたという報告¹³⁾があり、

今後の進展が期待される。細胞の接着性を制御した培養皿で大量のスフェロイドを形成するという試み¹⁴⁾も数多くなされていて、これらは特殊な培養技術や装置を必要としない技術として注目を集めている。

作成技術は大きく進みつつあるが、細胞のソースが問題である。たいていの場合、これらの臓器が必要となるのは自分の臓器が機

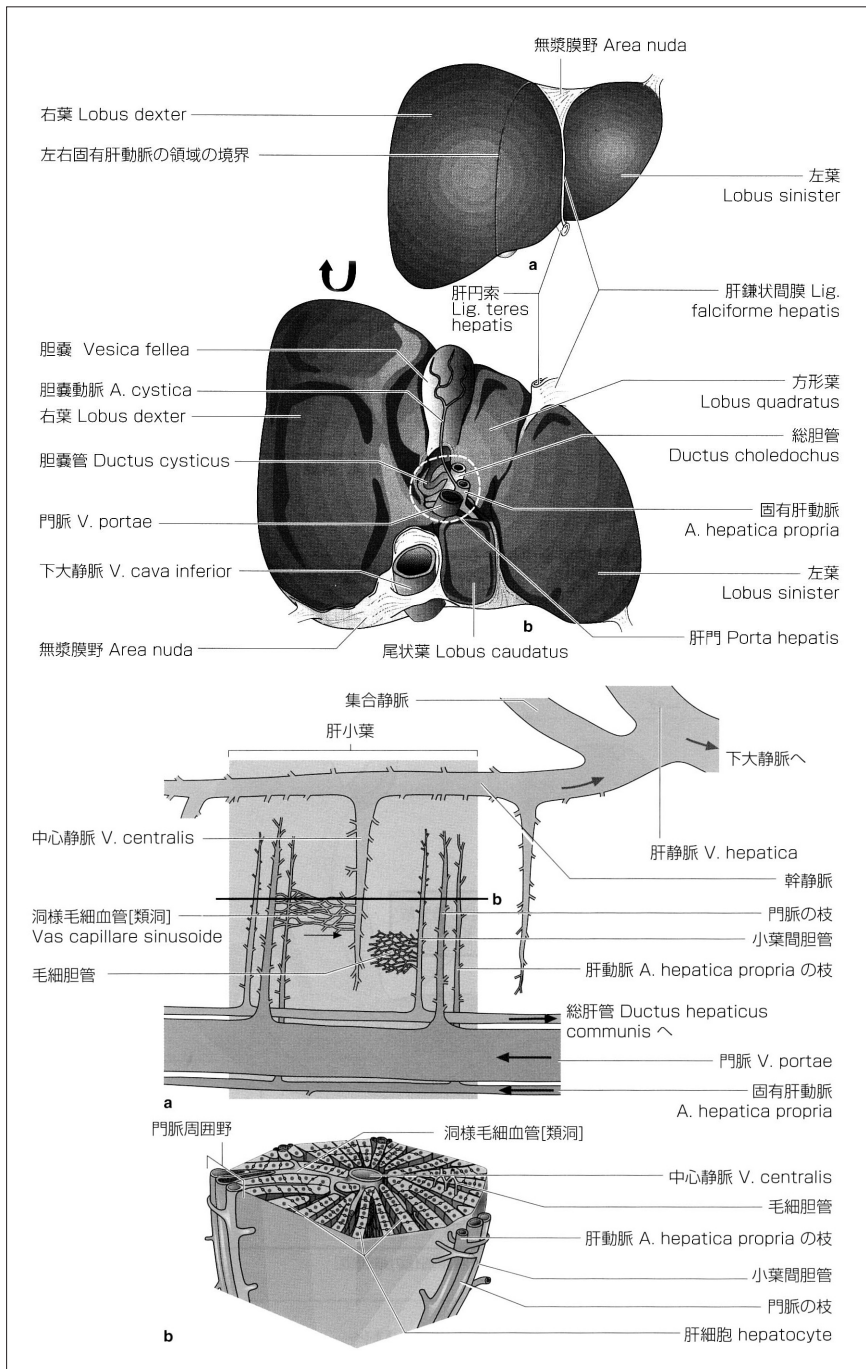
能を停止してしまった後であるため、自分の幹細胞から細胞を分化させるか、他人の細胞を増やして利用するかしかない。後者では細胞や細胞の作り出す分泌物によって免疫反応が起きるため、免疫隔離のための材料開発が必要となるが、免疫を隔離しつつ必要な物質は透過させなければならない点が難しい。例えば、膵臓ではインスリン、栄養成分、老廃物を透過させなければならない。

望ましくは、ある程度の大きさを持ち、元の臓器のすべての機能を持った臓器が再生されることである。そのためには、臓器の3次元構造を初期に構築するための足場となり、細胞と細胞の分泌した細胞外基質のみでその形態が維持されるまではその構造を維持できるような補助的な生体材料の開発が期待される。

膵臓の再生医療の市場規模を糖尿病の患者数から概算してみる。糖尿病患者の数は、日本では246万9千人、世界では2億4,600万人、20年語には3億8千万人に上る¹⁵⁾。適応率が10%と見積もり、一件当たりの費用を300万円程度とすると、日本で845億円⁸⁾、世界で8,500億円の市場規模となる。

現在、ハイブリッド型人工肝臓(肝細胞と材料の複合体による人工肝臓)の製品化が進んでおり、これが現在単価500万円で、2020年には488億円の市場になると予測されている⁸⁾。再生肝臓はこれにとって代わるだけでなく、再生肝臓も用いれば肝移植の適応率が20%程度に上がると期待できる。その場合には、日本で肝臓移

図表7 肝臓組織



上：全体像 (a：前から、b：下から)
下：肝小葉 (a：縦断面、b：横断面)

文献⁷⁾ p.156 (上)、p.157 (下)より引用

■用語説明■

注6：Rotating Wall Vessel は NASA の技術から派生した、疑似微小重力環境を模倣する一軸回転型培養装置。クリノスタットは、培養容器が3次元的に回転することで、よりすぐれた疑似微小重力環境を作り出す装置。

植が必要な患者数は4万人いることから、市場規模は400億円と見込める。

3 - 5

組織工学の問題点

これまで述べたように、細胞を2次元で培養し、増殖させることは比較的容易であるが、細胞の機能を保ったまま培養、増殖させ、かつ3次元的な構造を作り出すのは非常に難しい。細胞シート工学を提唱している東京女子医大の岡野氏らは、2次元培養で十分使える組織である角膜上皮細胞の臨床応用を進めている¹⁶⁾が、例えば心筋シートでは、複数回手術による積層化を行わない限り3次元化が難しい。細胞には栄養成分と酸素の供給と、老廃物の排出が必要であるが、血管がない培養状態ではこれらの供給と排出は液相拡散に依存してしまうため、ある程度の厚みのある細胞集塊を作ると中央部で細胞が壊死してしまう。同じような問題はスフェロイドの大型化や3次元多孔体中での骨芽細

胞の培養でも認められる。したがって、清浄な臓器を再生するためには細胞が増殖でき、かつ組織中央部でも培養液の容易な交換が可能で、軟骨以外では血管組織が侵入できるような足場材料が必要になってくる。これまでは単機能的な足場材料に表面処理などで細胞接着性を高めたり、単純に細胞刺激因子を添加する形で上記の機能を足場材料に与えようとしており、一定の成果は上げているものの、未だに1センチ角の臓器を作成することさえ困難な状況である。

上記の問題を考慮に入れた上で、この1センチの壁を越えるためには、発生で見られるような細胞環境の経時変化を制御し、生体が行っているのと同様に複数の細胞種による複合機能的組織を構築するという方法が有効であろう。したがって、今後の材料開発ではナノ構造形成技術、表面処理技術や微構造制御技術などを用いて、マクロスケールに至るまでの細胞の分化と誘導における生体に近い細胞周囲環境を作り出し、かつ細胞周囲の環境の経時変化に対応

し、追従させ、あるいは先行して周囲環境を整えていくことのできるような3次元空間および時間の4次元制御型とも言うべき足場材料の開発が必要とされる。

マグネシウム系の合金を用いた生分解性金属が改めて注目されている。マグネシウム合金はヤング率が骨とほぼ同等であるため、1930年から1940年代に整形外科用材料としての使用が試みられた。しかし、水素発生により埋入周辺組織に空孔が形成されること、さらに1940年頃から力学特性に優れたステンレス鋼の使用が盛んになったことから、マグネシウム合金の医療応用研究は下火になった。しかし、再生医療では、生分解性が望まれるため、優れた機械的強度を有するマグネシウム系合金は魅力的である。一方で、生体親和性という点ではセラミックス材料が優れており、今後はセラミックスや有機高分子、それらの複合体とマグネシウム合金を組み合わせることで、よりよい足場材料開発が可能になる。

4 生体材料の研究と実用化において改善すべき点

4 - 1

生体材料に関する許認可の改善

生体材料や組織工学の研究開発は世界各国で激しい競争が起こっている。先進各国は高齢社会に対応すべく、これらの研究成果を迅速に実用化し、医療福祉に役立てることを目標にしている。また、医療製品は本質的に多品種少量生産で付加価値が高いという特徴を持つ。

産業化を目指すうえでまず必要

なことは、生体材料あるいは医療デバイスの効率的かつ迅速な認可システムの構築と、新規材料あるいはデバイスの評価する国際標準の策定活動に参加することである。

生体材料及び組織工学が実際に臨床現場で活用されるまでには、細胞培養試験や動物実験などを通して安全性と有効性を確認した後に治験申請を行い、ヒトでの治験結果を評価した上で認可され販売されるという手続きを経る。我が国では再生医療で用いられる細胞と材料の複合体は薬に近い「デバイス」として、DDSに用いられ

る材料は「薬剤」として扱われている（米国ではいずれも「デバイス」として扱われる）。日本における「デバイス」の承認プロセスは薬剤とほぼ同じであり、薬剤に近い厳しい審査を受ける。

生体材料をはじめとするこれらの製品は人の命に関わるものであるから、慎重に評価されなければならないが、薬剤と同様の審査には、明らかに不必要な試験項目が存在している。例えば、自己細胞を移植する場合、医師が自分の所属する病院内で、医師の裁量権のもとに、患者自身の細胞を採取し

増殖させて移植することが許されている。しかし、商品製造として病院の外部で増殖行為を行う場合には別に認可を受ける必要性が発生し、自己細胞であるにもかかわらず細胞の起源までを評価することになる。細胞の起源評価の問題は、他人の細胞を用いる場合には感染などの懸念もあり十分に検定される必要があるが、自己細胞である限り何故検定が必要であるのかは疑問である。

また、米国では一度承認されたデバイスなどで一部の部品が改良された場合は、簡単な手続きでデバイスの一部を変更することができる。しかし、日本で同じケースでは新たな承認手続きが必要になる。そのため、海外で製造された製品を日本で販売する場合に、古い部品をストックし、古いタイプの部品で新品を製作し販売あるいは修理している例もある¹⁷⁾。これは、再生医療用の材料やDDS材料にも適用される。すでに認可された材料と細胞あるいは薬剤の組み合わせについては、それらの中に化学反応などがあり得る場合を除いて、最小限の試験で認可を促進させる必要があるだろう。

4 - 2

産業界と行政の意見の相違点

審査期間の短縮化については、総合科学技術会議の場でも議論が行われ、すでに審査官の人数を3年で倍増するという計画も発表されたが、審査官の専門分野については言明されていない。さらに医療技術産業戦略コンソーシアムの活動や「医療機器の薬事規制に関する定期意見交換会」などにより企業と厚生労働省が一体となつて、審査の迅速化を図っている。

図表 8 医療機器の薬事規制に関する定期意見交換会における産業界と行政の意見の相違

業界側の言い分	行政側の言い分
<ul style="list-style-type: none"> ● 審査官不足による審査の遅れ ● 審査プロセスが非合理的 ● 規制と開発促進の不均衡 ● 欧米既承認機器への措置 ● GCP (Good Clinical Practice) の規制緩和 ● 治験・申請前相談が利用しにくい 	<ul style="list-style-type: none"> ● 申請資料の質が低い ● 新しい情報を製造元から速やかに得られない ● 決まったことは、守るべき
双方の共通認識	
<ul style="list-style-type: none"> ● 薬は薬学部と就職先があるが、医療機器はそれがない ● 医療機器と医薬品は根本的に違う (和地孝日本医療機器産業連合会会長、黒川達夫厚生労働省大臣官房医薬担当審議官) 	

文献¹⁸⁾を基に(脚)物質・材料研究機構 立石哲也氏によりまとめられた

しかし、意思疎通が図られていないため、これが実を結ぶのはもう少し先になりそうである。

第5回医療機器の薬事規制に関する定期意見交換会における産業界・行政各々の意見についてまとめたものを図表8に示す。産業界は治験相談会などを利用して可能な限り早く書類作成に必要な情報、治験に必要なデータの確認を行い、治験を進めていきたいと考えている。しかし行政側から合理的な見解が出てこないという不満がある。その結果として、データが足りなかったり、データ処理に問題が出てきたりすることで、認可のプロセスが遅くなっている可能性がある。一方、行政側はすでに十分な意見と助言を与えているという認識がある。技術用語の解釈も含めて、意見がかみ合っていないため、万一のことを考えすぎて、必要以上のデータ収集を求めているケースもあり得る。

4 - 3

国際標準化への参画

日本は、欧米諸国に比べると国際標準化への取り組みは甘い。日本国内では「決まったらそれに沿って製品を作ればいい」という受動的な雰囲気がまだ強いことは

否めない。特に米国では ASTM (American Society for Testing and Materials) という自国産業界中心の機関が、国際的デファクトスタンダードを加速的に制定している。また、それを ISO (International Organization for Standardization) の国際標準に組み込もうという強力な活動を推進している。

日本国内でも、例えば ISO において、大学や企業等の一部の専門家が整形外科材料や生物由来材料などの再生医療に関連した技術委員会に積極的に参加し始めている。また VAMAS (Versailles Project on Advanced Materials and Standards) のような先端材料のプレスタンダード化機関に最初期から参画するなど、一部標準化へ向けた活動が行われている。今後はこれらの活動をより積極的に行っていくことが重要となろう。厚生労働省が今後の医療デバイスの評価項目に国際基準を導入していくことに加えて、医療デバイスの国際市場への展開を有利に進めるため、国内標準を合理的に国際標準として提案していくなど、国際標準化への取り組みを充実させる必要がある。

5 まとめ

これまで再生医療を中心に、生体材料研究の現状と問題点を示してきた。今後、特に注目される点を以下に示す。

5 - 1

細胞周囲の環境を 経時制御すること それを補助する 足場材料の開発

実用的な機能性大型再生組織を作るためには、播種された細胞が壊死することなく、それぞれの機能を発現するための細胞周囲の環境を適宜制御することが必要である。細胞が、その機能発現を変えることに追随あるいは先行して細胞周囲環境を制御できるように、3次元空間および時間を制御できる人工細胞外基質ともいべき材料開発が必要である。また、臓器を再生するためには、複数の細胞が協調的に働き機能する環境を構築することも重要である。そのためには、組織の中で細胞が増殖・分化・機能発現するために必要な空間を構築する必要がある。臓器周辺の物理化学的あるいは生化学的条件は刻々と変化するので、その時間成分を考慮に入れて周囲環境を制御しつつ最後は消滅する足場材料の開発も必要である。

5 - 2

再生医療研究の実用化を 加速するための基盤の確立

再生医療の研究を実用化するためにあたって、研究成果の早期認可が求められている。これらの審査の際に必要なとされるデータには、合理性がないものも含まれており、再生医療製品の認可の遅れの原因となっている。また、産業界側と

行政側の問題点の認識にはいまだ隔たりがある。審査の遅れを解消し、効果的なシステムを構築していくためには、医学・薬学的な知識を有した専門家を育成し、認可機関あるいは医療機関へ配置することが有効であろう。薬剤師と対になるような国家資格の設定も考えるべきかもしれない。このような専門家の配置は、今後より専門的かつ複雑になる治療機器の保守と使用法のミスによる医療過誤を減らす意味でも重要になる。それと同時に、これら研究成果の医学・工学的評価方法に対し日本に有利な国際標準を制定することによる、日本における治験の加速と、製品の世界市場への拡大が、研究成果の実用化担当者である医療産業を活性化するために重要である。

謝辞

本稿執筆に当たり、帝人(株)研究企画推進部先端バイオ企画担当部長 鷲見芳彦氏、ペンタックス(株)ニューセラミックス事業部第一開発部部長 小川哲朗氏、テルモ(株)DESプロジェクトマネージャー 住野貴文氏、在日米国商工会議所医療機器・IVD小委員会事務局 長豊田雅孝氏、(独)物質・材料研究機構生体材料センター長 立石哲也氏、同バイオポリマーグループリーダー 小林尚俊氏には多大なるご助言、ご協力をいただきました。ここに深謝いたします。

参考文献

- 1) Langer R, Vacanti JP: Tissue Engineering, Science 260 (5110), 920 - 926 (1993)
- 2) 「再生医療の海外基礎研究開発状況 - 特に幹細胞生物学研究を中心に -」、科学技術動向、2001年

11月号トピックス

- 3) Regenerative-Medicine.jp: MedMarket Diligence, LLC : <http://www.regenerative-medicine.jp/press/172.shtml>
- 4) 筏義人「再生医学—失った身体はとりもどせるか」p15、羊土社、東京 (1998)
- 5) Kikuchi M, Ikoma T, Itoh S, Matsumoto HN, Koyama Y, Takakuda K, Shinomiya K and Tanaka J, Biomimetic synthesis of bone-like nanocomposites using the self-organization mechanism of hydroxyapatite and collagen, Composite Sci. Tech. 64 (6), 819 - 25, (2004)
- 6) Kataoka K, Harada A, Nagasaki Y, Block copolymer micelles for drug delivery: design, characterization and biological significance, Advanced Drug Delivery Reviews 47 (1), 113 - 131 (2001)
- 7) Faller and Schünke (石川春律、外崎昭訳)「わかりやすい解剖生理」第2版、文光堂 (2004)
- 8) 「2004年版再生医療ビジネスの現状と展望」シードプランニング (2004)
- 9) Taguchi T, Ikoma T and Tanaka J, An improved method to prepare hyaluronic acid and type II collagen composite matrices, J Biomed Mater Res 61 (2), 330 - 336 (2002)
- 10) Ohgushi H, Kotobuki N, Funaoka H, Machida H, Hirose M, Tanaka Y, Takakura Y, Tissue engineered ceramic artificial joint—ex vivo osteogenic differentiation of patient mesenchymal cells on total ankle joints for treatment of osteoarthritis, Biomaterials 26, 4654 - 61 (2005)

- 11) Kikuchi M, Itoh S, Ichinose S, Shinomiya K and Tanaka J, Self-Organization Mechanism in a Bone-like Hydroxyapatite/ Collagen Nanocomposite Synthesized in vitro and Its Biological Reaction in vivo, Biomaterials 22, 1705-1711 (2001).
- 12) Kikuchi M, Itoh S, Matsumoto HN, Koyama Y, Takakuda K, Shinomiya K and Tanaka J, Fibrillogenesis of Hydroxyapatite/ Collagen Self-Organized Composites, Key-Eng Mater 240 - 242, 567 - 570 (2003)
- 13) 培養装置内において細胞から肝臓組織を「再生」することに成功: <http://www.nims.go.jp/jpn/news/press/press108.html>
- 14) たとえば Ohtsuka H, Hirano A, Nagasaki Y, Okano T, Horiike Y and Kataoka K, Two Dimensional Multiarray Formation of Hepatocyte Spheroids on a Microfabricated PEG-Brush Surface, ChemBioChem 5, 850-855 (2004)
- 15) 国際糖尿病連合: データは <http://www.dm-net.co.jp/calendar/2006/12/004994.php> から
- 16) Ide T, Nishida K, Yamato M, Sumide T, Utsumi M, Nozaki T, Kikuchi A, Okano T, Tano Y, Structural characterization of bioengineered human corneal endothelial cell sheets fabricated on temperature-responsive culture dishes, Biomaterials 27 (4), 607 - 614 (2006)
- 17) 朝日新聞 2006年2月6日夕刊「七不思議 ニッポンの医療機器」
- 18) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2006/07/txt/s0704-1.txt>, 第5回医療機器の薬事規制に関する定期意見交換会議事録

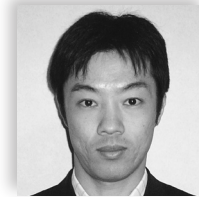
執筆者



客員研究官
菊池 正紀

独立行政法人物質・材料研究機構
生体材料センター
バイオセラミックスグループ
グループリーダー
<http://www.nims.go.jp/bmc/>

●
専門は生体材料工学（セラミックス、複合体）、鉱物工学。人工骨を中心に生体材料の開発を行っている。ハーバード大学医学部留学以後は、材料工学、生物学、医学の狭間で再生医療を現実にするための足場材料を模索している。



ナノテクノロジー・材料ユニット
金間 大介

kanama@nistep.go.jp
科学技術動向研究センター
<http://www.nistep.go.jp/index-j.html>

●
ナノテクノロジー分野の研究開発動向及び産業応用の可能性について調査活動を行っている。デルファイや技術ロードマップ、パテントマップなど、技術予測と戦略的マネジメントツールの関係にも興味を持ち研究を行っている。