

次世代再生医療としての器官再生研究の基礎と応用

国立研究開発法人理化学研究所 生命機能科学研究センター

辻 孝

疾患や傷害を受けた臓器を生体外で再生した器官と置換する「臓器置換再生医療」が期待されている。すべての臓器や器官は、胎児期の上皮・間葉相互作用によって誘導される「器官原基」から臓器や器官が発生する。なかでも外胚葉性器官である歯や毛、唾液腺の再生では、それぞれの器官原基を再生して目的の部位に移植し、機能的な器官へと成長させる戦略が考えられるようになった。

器官再生の戦略では、2007年から胎児期の器官誘導能のある幹細胞から器官のもととなる「器官原基」を再生する技術開発、2008年から多能性幹細胞（ES, iPS細胞）から器官を誘導するオルガノイド研究が進められてきた。2007年に私たちは、胎児期の器官誘導能を有する上皮性、並びに間葉性幹細胞から器官原基を再生する「器官原基法」を開発した（*Nature Methods* **4**, 227-230, 2007）。この技術を応用することにより、再生した歯胚を、成体の歯の喪失部位へ移植することにより、再生歯が萌出、咬合し、骨のリモデリング能を有する歯根膜を介して骨と連結機能すると共に、外部からの侵害刺激を中枢に伝達しうる神経機能も再生することを明らかにした（*PNAS* **106**, 13475-13480, 2009）。また、成体毛包に存在する上皮性幹細胞と間葉性幹細胞から再生した毛包原基、並びに再生毛包移植により、毛周期や立毛応答能を有する機能的な毛包器官再生が可能であることを実証した（*Nature Commun.* **3**, 784, 2012）。さらに、唾液腺（*Nature Commun.* **4**, 2498, 2013）や涙腺（*Nature Commun.* **4**, 2497, 2013）の機能的な再生が可能であることも実証した。

一方、器官再生の実現には、毛包を除いて器官形成能を有する幹細胞は胎児期にしか存在しないため、多能性幹細胞から器官誘導するオルガノイド研究が進められてきた。多能性幹細胞に人為的に位置情報を与え、現在ではほとんどの器官が再生できるようになった。私たちは、昭和大学と共同研究して、ES細胞から胚葉体を形成し、頭部領域の位置情報を与え、唾液腺器官の誘導シグナルを導入して再生唾液腺オルガノイドを誘導し、生体内で機能的に機能することを実証した（*Nature Commun.* 2018）さらに器官系の誘導を目的とし、iPS細胞の胚葉体を立体的に配置して皮膚領域を誘導して生体内に移植する方法を開発し、毛包や皮脂腺を有する皮膚器官系の再生に世界に先駆けて成功した（*Science Advances*, 2016）。再生した皮膚器官系は、がん化することなく生体に生着し、生体で周囲組織と連携機能することを実証した。

再生歯は、ヒトでは再生歯が萌出するまでに数年の時間を要することから、歯の器官再生においては、現在の骨結合型インプラントから歯根膜を有する次世代インプラントの開発により歯根膜神経機能や歯の移動能を回復でき、う蝕にならない機能進化型の歯の再生の実現が現実的である。そこで新規形状のインプラント体を開発し、物理的刺激により歯根膜を形成させる新たな技術を開発し、非臨床試験での実証を進めると共に、臨床研究に向けて準備を進めている。一方、毛包器官から生み出される毛髪は、社会的シンボルとも位置付けられており、脱毛症は人々の生活の質（QOL）に大きな影響を与える。毛包は、生涯にわたり毛周期を有することから、成体内で唯一、器官誘導能を有する幹細胞が存在する器官である。私たちは、最近になって、ヒト後頭部毛包に由来する上皮性幹細胞と毛乳頭細胞の安定的な生体外増幅法の開発に成功すると共に（*Sci. Rep.*, 2021）、器官原基法を改良し、再生毛包器官原基を規格化できる新たな製造技術を開発した。そこで

Niche Neuro-Angiology Conference 2021

臨床研究に向け、医薬品医療機器総合機構（PMDA）の助言により開発を進め、非臨床安全性試験を実施し、世界初の器官再生の臨床研究として毛包器官再生の臨床研究の準備を進めている。

これらの研究成果から、器官再生医療は実現可能性が示されたと考えられる。本講演では、器官再生の研究戦略と基礎と応用について紹介すると共に、その現状と課題を考察したい。

略歴

九州大学大学院理学研究科博士後期課程を満期退学。山之内製薬(当時)研究員(昭和61～平成元年)、日本たばこ産業(株)医薬探索研究所主任研究員(平成6～13年)を経て、平成13年より東京理科大学基礎工学部、助教授。平成19年より教授。平成21年より東京理科大学・総合研究機構、教授。同大学院・基礎工学研究科、教授を兼務。平成26年より独立行政法人理化学研究所、発生・再生科学総合研究センター、グループディレクター、11月より同研究所、多細胞システム形成研究センター(改組)、器官誘導研究チーム、チームリーダー。平成30年より国立研究開発法人理化学研究所、生命機能科学研究センター(改組)、器官誘導研究チーム、チームリーダー。博士(理学)。

フランス・ルイ・パスツール大学(平成20年)、関西学院大学大学院、神戸大学大学院医学研究科(2020年まで)。株式会社オーガンテクノロジーズ、最高技術顧問。Nature Publishing Group “*Scientific Reports*” Editorial Board Member。