



夢はバラ色

日本 Tissue Engineering 物語(未完結編)

田谷 正 仁*

Story of Tissue Engineering of Japan (An Uncompleted Version)

Key Words : Tissue Engineering, Regenerative Medicine, Cultured Skin Grafts

表1 日本におけるペニシリン生産と培養皮膚シート生産の比較

ペニシリンの生産	培養皮膚シートの生産
<ul style="list-style-type: none"> ・ペニシリンの発見 (A. Fleming, 1929年) ・陸軍ペニシリン研究委員会の設立 (1944年2月) ・日本初の表面培養法によるペニシリンの生産開始 (森永食糧工業, 1944年11月) ・(財)日本ペニシリン学術協議会の設立 (1946年8月) ・日本初の深部培養法によるペニシリンの生産開始 (東洋レーヨン, 1947年3月) ・深部培養法の展開と発酵産業の隆盛 	<ul style="list-style-type: none"> ・feeder layerによる表皮シート培養法の確立 (H. Greenら, 1975年) ・日本組織工学会の設立 (1997年6月) ・培養表皮シートの生産開始予定 (J-TEC, 2002年) ・培養真皮シートの生産開始予定 (J-TEC, 2004年) ・生命科学, 医学, 工学の連携による Tissue Engineeringにおける今後の展開に期待

1. はじめに

最近、「再生医療」という言葉を良く耳にする。再生医療が注目されているのは、自然には再生できない組織・臓器の構造や機能を人工的に再構築させ臨床応用しようとする点で、従来型の維持療法とは根本的に異なる「夢の療法」として期待されるからである。

「Tissue Engineering」は、この再生医療を支える基盤技術の創出を目的とする工学分野と位置づけることができる。Tissue Engineeringの日本語訳としては「再生医工学」や「組織工学」という言葉が当てられているが、筆者の個人的な感覚ではいずれ

もしっくりしない。組織工学では内容がほとんど理解されないし、再生医工学は再生医学に「工」という文字を申し訳程度に挿入した感じである。専門家でさえ、再生医工学を再生医学や再生医療と同意語として使用している場合がある。

2. 碧素・日本ペニシリン物語

このような Tissue Engineering のおかれている現状を考えるたびに思い出されるのが、日本のペニシリン生産の歴史である(表1参照)。この節の見出しは、角田房子氏の著書¹⁾のタイトルをそのまま借用させていただいた。

ペニシリンは、1929年イギリスの細菌学者 A. Fleming によって発見された抗生物質である。ペニシリンはその後、ほとんどあらゆる細菌性疾患に著効のある「夢の新薬」として主にアメリカで研究・開発されることになる。日本でも第二次世界大戦時下の1944年、陸軍省内にペニシリン研究委員会が組織された。メンバーの顔ぶれは、医・薬・農・理など各学界の一流研究者から成っており、今流で言えば学際的一大研究プロジェクトであった。しかし、ここで注意したいのは、この委員会の中に工学者が



* Masahito TAYA
 1953年5月14日生
 1981年名古屋大学大学院・農学研究科博士課程・食品工業化学専攻修了
 現在、大阪大学・大学院・基礎工学研究科・化学系専攻・化学工学分野、教授、農学博士、生物化学工学
 TEL 06-6850-6251
 FAX 06-6850-6254
 E-Mail taya@cheng.es.osaka-u.ac.jp

一人も含まれていなかったことである。ともかく、大戦中という事情から、日本でも突貫作業的にペニシリンの工業生産が開始された。以下、前掲の角田氏の著書に見られる中間成果報告のくだりである。「大量生産については、(中略)シロップの瓶を培養容器に使っていますが、(中略)現在のところ1日に100~200リットル、植付けは未熟練の女学生でも1人1日約千本ぐらい出来ます。さらに現在の10倍にあげることも可能と思われ…。まさに人海戦術である。

終戦後、GHQの肝煎りで(財)日本ペニシリン学術協議会が発足した。このメンバーには戦前の委員会委員の他、工学の専門家も加わっている。同時に、GHQの要請で来日したJ.W. Fosterによって技術移転がなされた。Foster博士の第一声:「米国では現在、ペニシリン製造はすべて深部培養法(大型タンクによる通気攪拌培養法)によっている。我々はこの深部培養法の普及に3年を要した。お気の毒だが、日本ではさらに長年月を要することと思う。それまでは従来の表面培養法を改善しながら、生産量の上昇に努めるように」。Foster博士のこの言葉をよそに、1947年には本邦初の深部培養法によるペニシリン生産が操業を始めた。戦後日本のペニシリン生産において、アメリカのTLOとしての役割もさることながら、上記学術協議会メンバーに参加した工学研究者の寄与は非常に大きい。通気攪拌タンク、菌体分離器、ペニシリンの抽出装置などの設計や運転には、化学工学における「単位操作の概念」の導入が必須であったことは容易に理解できる。戦後のペニシリン生産の研究開発に携わった合葉修一博士(大阪大学名誉教授)らが、1965年にBiochemical Engineeringを著し生物化学工学という新たな学問分野を体系化した。この間、ペニシリン生産で培われた技術体系が他の抗生物質、アミノ酸、食料品などの発酵生産へと受け継がれ、日本がこの分野において世界をリードする立場となったことは御承知の通りである。

3. Tissue Engineering - 現在と未来 -

Tissue Engineeringの現状は、ちょうど戦前の日本におけるペニシリン生産の状況に類似している。日本でのTissue Engineering製品第一号として産業化が最も近い「培養皮膚」を例として取り上げる(表1参照)。

現在の皮膚組織の培養工程では、多数の培養フラスコをインキュベーター内に並べ、熟練したオペレータが細胞の状態を日々目で見ながら管理している。自家移植を前提として患者から採取された組織片(バイオブシー)の前処理・植付け、培地の投入・排出、細胞の剥離と再植付け(皮膚組織面拡張のための継代培養)などの操作も基本的には手作業による人海戦術となっている。

このような培養皮膚生産工程を工学的視点で眺めると次のような特徴をもつことに気付く。(1)患者から採取した組織片(工業的な用語を使えば原料)は、患者ごとに(あるいは採取部位ごとに)細胞の活性や寿命が変化し、採取した細胞集団も不均一であることを許容せざるを得ない。(2)足場依存性細胞を対象とし、通気操作も表面通気を原則とするため、培養容器内では、気・液・固各相が不均一である。(3)多段階から成る回分培養で、培養途中で培地の交換や細胞の剥離・接着・伸展増殖・多層化などの操作を含み、これらの操作は細胞の状態を把握しながら確実に実施されなければならない。(4)患部の大きさや状態は患者個々に変わるため、それぞれのニーズに対応した生産スケジュールを立てる必要がある。(5)全ての操作において、ヒューマンエラーや雑菌汚染などのアクシデントは許されない。

これらの特徴は、先のペニシリン生産を契機として確立された深部培養法で追求してきた「原料の均一性」、「菌株の安定性」、「製品の生産性と品質の再現性」などの評価基準だけでは、プロセスの設計が成り立たないことを意味している。すなわち、Tissue Engineeringは従来の生物化学工学の理論・方法論では対処しきれない側面をもっているのである。ペニシリン生産の場合がそうであったように、具体的な「物」の産業レベルでの生産を通じて多くの問題点が明らかとなってくる。これらの問題を解決し新たな研究領域を創出するために、工学研究者の果たす役割が重要なことは先に述べた通りである。

最近の再生医学分野において最も注目される話題は、未分化な幹細胞(stem cell)あるいは胚性幹細胞(embryonic stem cell, 略してES細胞)の発見であろう。今これらの細胞に熱い視線が寄せられるのは、それらがあらゆる組織に分化する能力をもっているからであり、肝臓や腎臓のような器官をも再生しうる可能性を秘めているからである。まさに「夢の細胞」の登場である。しかし、幹細胞やES細胞

胞から再生された組織や器官が実際の医療現場で利用されるまでには、生命科学における多くのブレークスルーと倫理面を含めた社会的コンセンサスの確立が不可欠であり、かなりの年月を要するであろう。ペニシリンの発見からそれが医療に応用されるまで、DNAの二重らせんモデルから遺伝子組換え技術の確立まで、表皮細胞の培養法の確立から培養皮膚の生産まで、いずれも20年近くの歳月がかかっている。いずれにしても、Tissue Engineeringに携わる研究者も生命科学分野の発見や進歩を注視すると同時に、工学サイドの成果を生命科学の分野にフィードバックしながら、新たな技術の創出に挑戦する姿勢が大切である。

4. おわりに

最後に、Tissue Engineeringの名を冠し、培養組織の製品化を目指して設立されたベンチャー企業(株)ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング(J-TEC)のホームページ²⁾の一節を紹介する。

「イモリやオタマジャクシの場合、手足が切断されても元の場所に同じ手足が出てきますが、我々人間は失った手足を自然治癒力で元どおりに再生することはできません。体の一部が失われても補助具や機械に頼ることなく、失われた組織や臓器を元どおりに再生すること、これは古くからの人類の夢でした。この夢を実現するのがTissue Engineering(組織工学)です。」

戦前戦後、夢の新薬・ペニシリンの生産に携わった多くの先輩方の苦勞に思いを馳せながら、(自身ではかなわないまでも)、「日本Tissue Engineering物語」の完結編が書かれる日がくることを夢見つつ、拙稿の筆をおくことにする。

参考文献

- 1) 角田房子：碧素・日本ペニシリン物語，内藤記念くすり博物館，1994年7月。
- 2) URL：<http://www.jp-te.co.jp/purport.html>，2001年10月。

