

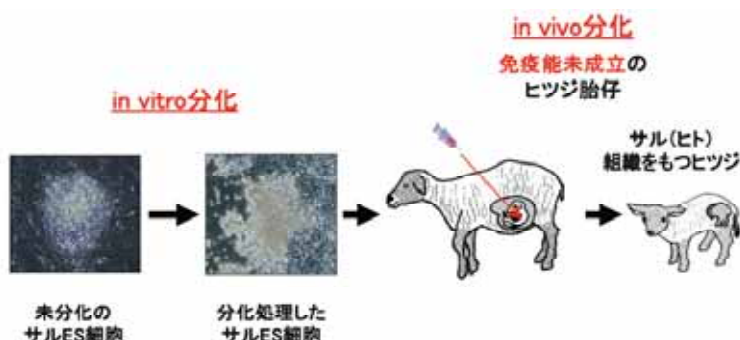
ヒツジの体内でサルの細胞作製、移植用臓器「工場」へ一歩

分子病態治療研究センター（再生医学研究部） 教授 花園 豊

移植医療においては、ドナーが絶対的に不足し、それが移植治療普及の足かせになっているのはご存じの方も多いと思います。そこで、家畜動物にヒトの組織を作らせたかどうかを考えました。しかし、そもそも実現可能な話なのでしょうか？私たちは、ヒツジの体内でヒトES細胞を分化させて、ヒトの組織をもつヒツジを作れないか検討することにしました。ヒトES細胞使用は制約がきびしいので、まずサルES細胞を使ってみました。下図がその方法です。まず、サルES細胞を試験管内で適宜分化させます。その細胞をヒツジ胎仔に移植します。胎仔の体内で移植細胞の増殖・分化がうまく進めば、サルの組織をもつヒツジが生まれるというスキームです。ヒツジ胎仔は免疫系が未熟で、移植細胞が拒絶されないというのが前提です。



ヒツジにサル（ヒト）の組織を作らせる



なぜヒツジなのか？

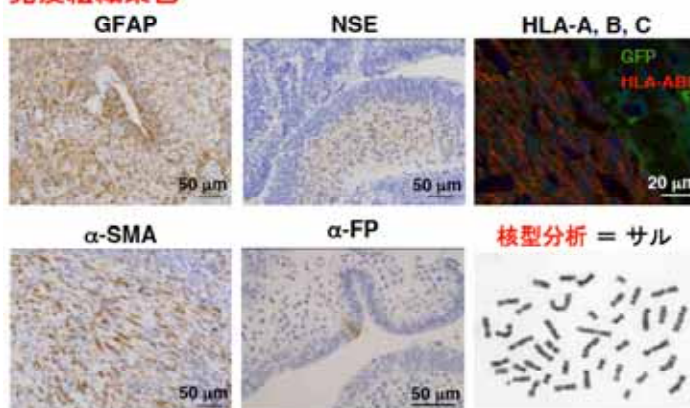
そもそもマウスでは小さすぎます。ヒツジ

は流産率が低いので、動物胎仔を利用する研究によく利用されてきた経緯があります。しかし、将来の実用化を考えると、ヒトとの解剖学的類似性、繁殖面（多産・発育の早さ）無菌化の点で、ブタの方がヒツジより有利です。もっとも、宗教上の理由から世界人口の3分の1はブタを食べられませんから、ヒツジで実用化をねらう価値は十分あると考えました。

本当にヒツジにサルの組織を作らせることが可能か、まず未分化のままのサルES細胞を移植して、サルの組織が出来るどうかを調べました。その結果、生後15頭中4頭ですが、コブをもつヒツジが生まれました（図の矢印）。コブは成熟型の奇形腫でした。免疫組織染色法で調べると、神経グリアマーカーのGFAP、ニューロンマーカーのNSE、肝臓マーカーのAFP、平滑筋マーカーのSMAなどが陽性の組織構造がありました。これら生着細胞はサルの核型をもっていました。したがって、ヒツジの体内にサルの組織が出来たこととなります(1)。サルES細胞を造血系に分化させてからヒツジ胎仔に移植して、サルの血液をもつヒツジも作っています(2)。

免疫能正常のヒツジにサルの組織を作ったわけで、これは神話でなくて本当のキメラといえます。この結果の示唆するところは、サルES細胞の代わりに、ヒトES細胞を使えば、ヒトの細胞や組織をもつヒツジの作出が可能ということです。もっとも家畜から人への水平感染の可能性が否定できませんから、本研究の移植医療への応用はまだ先の話で、今は基礎研究の段階です。なお、本研究は、宇都宮大学農学部の長尾慶和准教授、国立成育医療センターの林聡先生との共同研究です。

免疫組織染色

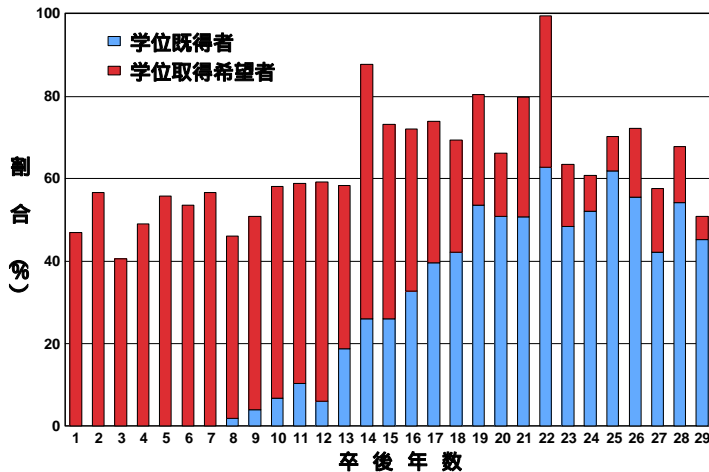


【文献】

- 1) Tanaka Y, et al. Sustained macroscopic engraftment of cynomolgus embryonic stem cells in xenogeneic large animals after in utero transplantation. *Stem Cells Dev* 2008;17:367-382.
- 2) Sasaki K, et al. Hematopoietic microchimerism in sheep after in utero transplantation of cultured cynomolgus embryonic stem cells. *Transplantation* 2005;79:32-37.

社会人大学院制度の普及を願って)

自治医科大学卒業生を対象としたアンケート調査
学位取得者と学位取得希望者の割合



る義務を負っています。そのため、図のように約半数の自治医科大学卒業生が学位取得を希望していますが、学位取得にはかなりの困難を伴う状況にあります。したがって、医療現場で働きながら学位の取得ができる社会人大学院制度は、自治医科大学卒業生にとって、福音をもたらすものと考えています。

高久学長のアドバイスもあり、自治医科大学地域医療オープン・ラボでは、平成18年秋より、全国の都道府県人会、地域医療振興協会支部会議、地域医療研究会あるいはブロック会議に出席し、社会人大学院制度の紹介を行なっています。地域医療オープン・ラボのスタッフ3人で今までに31の都道府県を回りました。

各都道府県を訪れて感じましたことは、自治医科大学卒業生に課せられた義務年限が、医師を育てるにあたり、決して悪い制度ではないということです。ある程度一人で診療ができるようになった段階で僻地診療所に勤務すると、診療所を受診する患者はすべて診ることになります。これが、医師としての態度を育てるうえで大変重要な働きをしています。最初から専門医として訓練を受けると、専門外の患者に対して拒否反応が起こりがちですが、若いうちに僻地勤務を経験すると、専門外として診療を忌避することが少なくなるようです。

しかし、昨今の地域における医師不足は、自治医科大学卒業生に大きな負担を強いています。代診医が確保できず学会等に出席することもままならず、医療技術の向上のための研修さえなかなか受けることが難しい状況になっています。あまりの忙しさに健康を害することもあるようです。他の卒業生が忙しい所を応援しようとする、市町村の壁があり、思うにまかせないとのことです。

このような厳しい状況下においても、学位取得に興味を示している卒業生がいます。そのような卒業生から良く聞かれるのが、研究の方法が分からないということです。そこで、平成19年度に自治医科大学が採択された文部科学省の事業である「大学院教育改革支援プログラム」で、責任者の古川雄祐教授にお願いして臨床疫学研究のセミナーを開催して頂くことにしました。公衆衛生学の中村好一教授と地域医療学の石川鎮清准教授とが中心となり、準備が進められています。平成20年11月に自治医科大学において開催される予定になっています。(詳細は、医学研究科ホームページにてご案内いたします。)臨床疫学研究をしたいと考えている先生方は奮ってご参加下さい。

一人でも多くの自治医科大学卒業生が地域医療の現場で課題を見つけ、その研究で学位の取得できるようになり、それが地域医療の学問的確立につながればと願って地域医療オープン・ラボは活動を続けています。

地域医療オープン・ラボ 岩花 弘之、亀崎 豊実、熊田 真樹

自治医科大学大学院医学研究科

地域医療オープン・ラボ運営委員会)

事務局 大学事務部学事課 〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1
TEL 0285-58-7477 / FAX 0285-44-3625 / e-mail openlabo@jichi.ac.jp
<http://www.jichi.ac.jp/graduate/index.htm>