

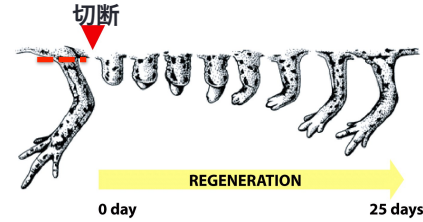
病理学2

組織再生

フロンティア医学研究所組織再生学部門

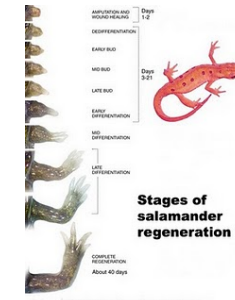
三高 俊広

イモリの下肢の再生



Molecular Biology of the Cell 5th から引用

サンショウウオの上肢の再生



ヒトの指は再生するか？

“ヒトの体は再生するだろうか？”



**NO**

指が生えてくることはない

## 「再生」の定義

形態的にもまた機能的にも、失われた組織と同等に復元されること

## 組織再生

ほ乳類においても条件が整えば組織の再生が起こる可能性がある

動物における再生の仕組みについて考えるのが本講義の目的

- |                            |       |
|----------------------------|-------|
| 1. Cellular Regeneration   | 1 細胞  |
| 2. Tissue Regeneration     | 多細胞   |
| 3. Organ Regeneration      | 器官・臓器 |
| 4. Structural Regeneration | 個体の一部 |
| 5. Whole body Regeneration | 個体全体  |

## ヒトの指の再生

切断された指は再生しないが

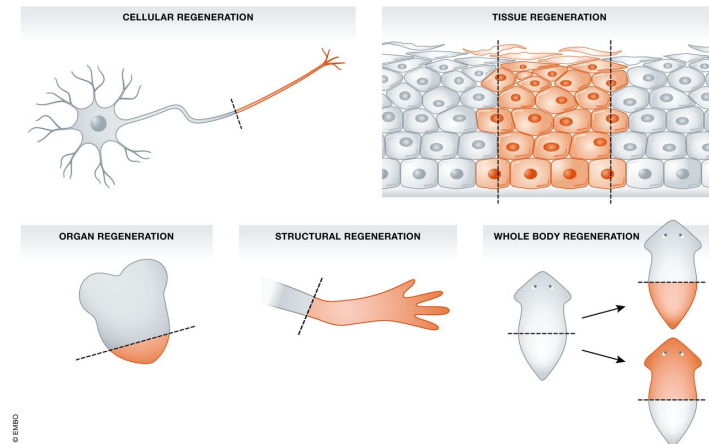
繋ぐことはできる  
(機能的に再生することは可能)



定義の上では、「再生」とは言わない

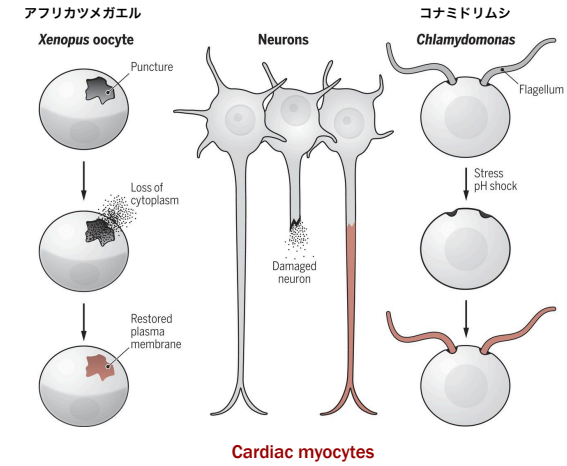
## The five types of regeneration in animals

### 動物における“再生 Regeneration”



# 1. Cellular Regeneration

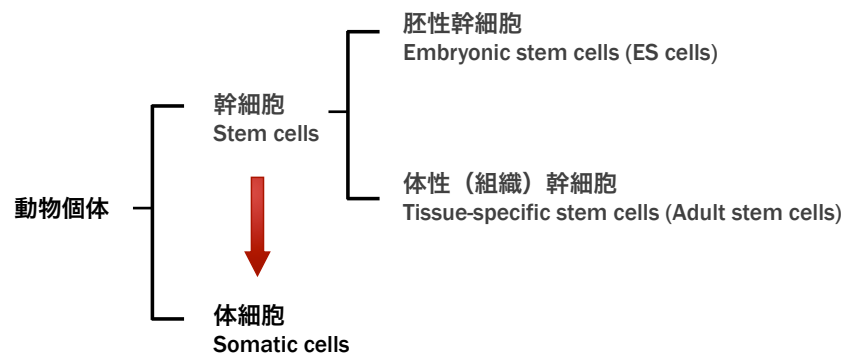
## 1. Cellular Regeneration



どちらの細胞も増殖できない

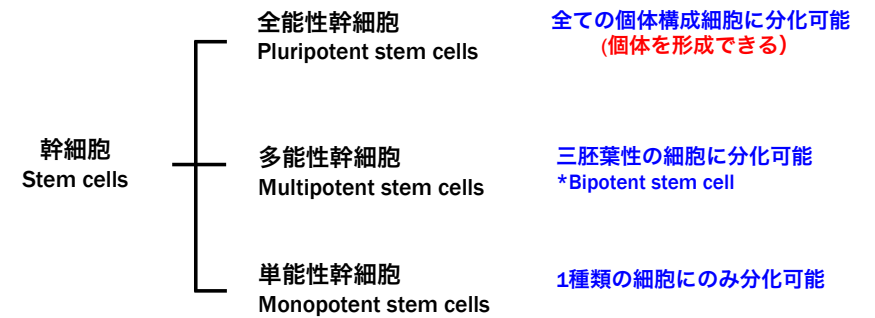
## 1. Cellular Regeneration

### 体を構成する細胞



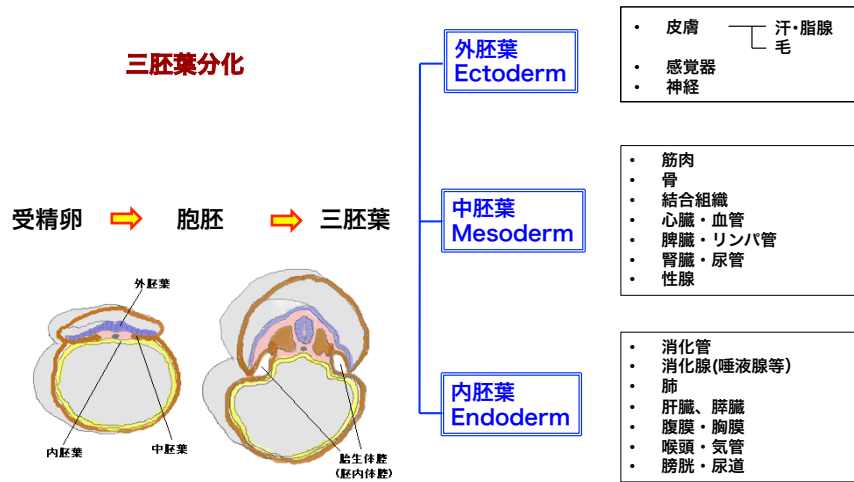
## 1. Cellular Regeneration

### 分化の多能性 (方向性)



1. Cellular Regeneration

三胚葉分化



1. Cellular Regeneration

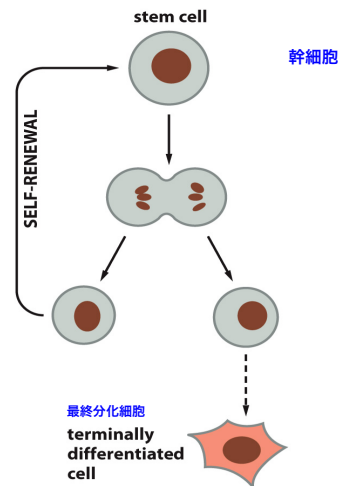
幹細胞 (Stem Cells)

- 全能性幹細胞 (Pluripotent [totipotent] stem cells)
  - 全ての細胞に分化可能な細胞 (個体を形成できる)
    - ES細胞 Embryonic stem cells
    - iPS細胞 Induced pluripotent stem cells
- 多能性幹細胞 (Multipotent stem cells)
  - 三胚葉性の細胞に分化する能力を持つ細胞
    - 造血幹細胞 Hematopoietic stem cells
    - 間葉系幹細胞 (骨髄、脂肪、臍帯血) Mesenchymal stem cells

1. Cellular Regeneration

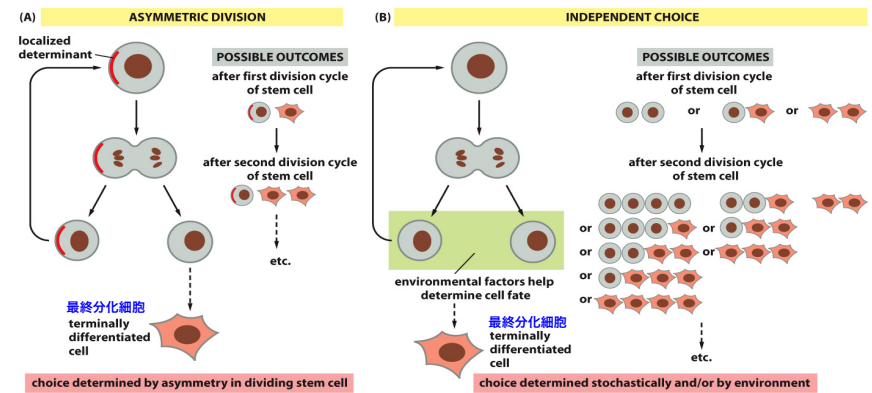
幹細胞の特徴

- 未分化能の維持 (自己保持能)
- 自己複製能
- 娘 (分化) 細胞の供給



1. Cellular Regeneration

幹細胞の分裂様式



前駆細胞 (Progenitor cells) : 最終分化した細胞と同様の分化能を持ち、尚かつ多数の娘細胞を生み出せる能力を持つ細胞



1. Cellular Regeneration

幹細胞の細胞周期

幹細胞の細胞周期の特徴

静止期 (G0-G1) にある

造血幹細胞の場合

S, G2, M期の細胞: 5%以下  
G0期: 75%

Allsopp R, et al. J Exp Med, 193:917 (2001)

幹細胞 (Stem cells)

← Dormantな状態 (潜伏している)



Transit-amplifying (TA) cells

← 実際に増えている幹細胞



前駆細胞 (Progenitor cells)



分化細胞 (Differentiated cells)

1. Cellular Regeneration

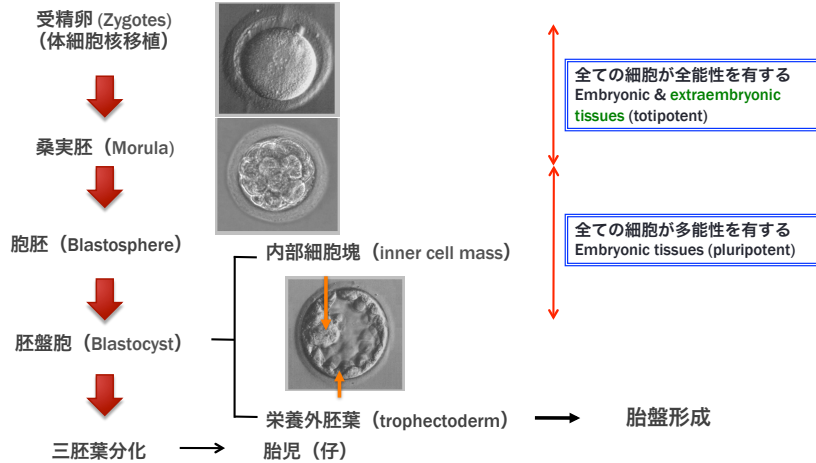
全能性幹細胞  
Pluripotent stem cells

ES細胞  
Embryonic stem cells

iPS細胞  
induced pluripotent stem cells

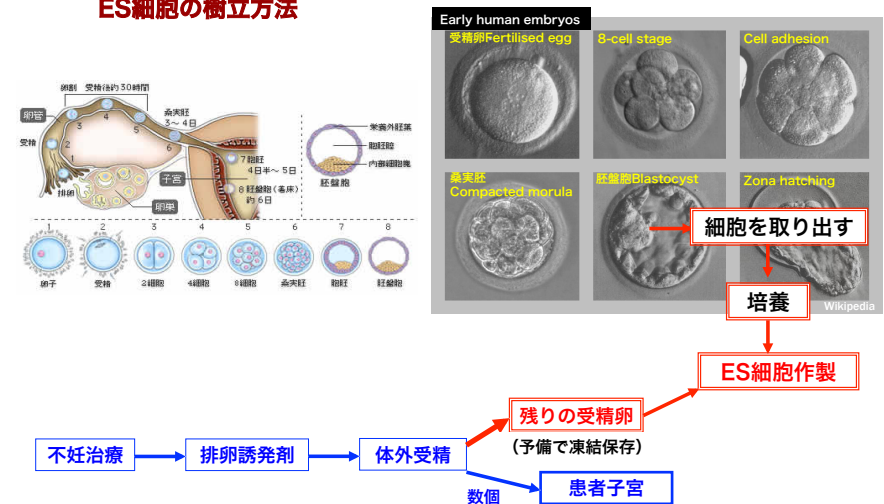
1. Cellular Regeneration

胚性幹細胞 - Pluripotent stem cells

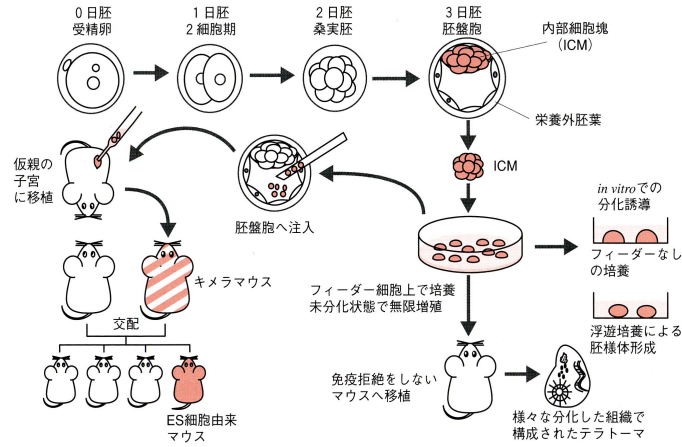


1. Cellular Regeneration

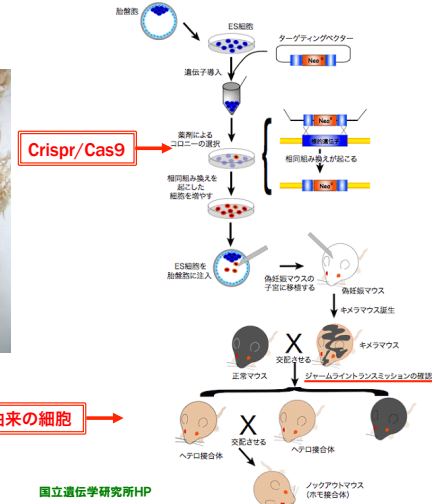
ES細胞の樹立方法



ES細胞 (Embryonic Stem Cells)



遺伝子改変マウスの作成



細胞が全能性 (Pluripotency) を持つことを示すには？

細胞を胚盤胞 (Blastocyst) に入れると正常発生し、キメラ動物になる

ヒトES細胞の問題点 1

- 倫理的問題点
  - 不妊治療に用いられなかった受精卵を使用する
  - 受精卵の滅失 (ヒトに成長する可能性をなくすこと) の問題
  - 健康なボランティアからの未受精卵の提供の問題
- 技術的問題点
  - ほぼ全てのクローンには何らかの欠陥が見つかったり、テロメア長が短い、エピジェネティック異常
- 拒絶反応が起こる
  - ES細胞由来の細胞は、患者のMHCと異なる可能性が高い

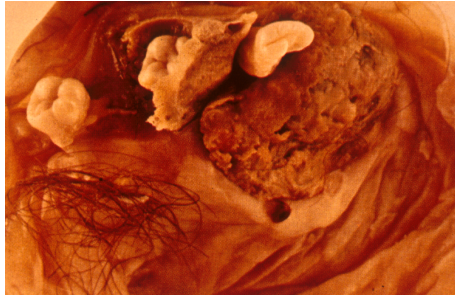
1. Cellular Regeneration

ヒトES細胞の問題点 2

・腫瘍（奇形腫）形成の可能性

未分化な細胞を本来の組織とは別の部位に移植すると奇形腫 (Teratoma)が形成される

奇形腫 Teratoma



3胚葉由来の細胞・組織からなる

ヒトの卵巣・精巣腫瘍でよく見られる

1. Cellular Regeneration

全能性幹細胞  
Pluripotent stem cells

ES細胞  
Embryonic stem cells

iPS細胞  
induced pluripotent stem cells

1. Cellular Regeneration

Induced-Pluripotent Stem Cells – iPS細胞

2006年8月

Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors

Kazutoshi Takahashi<sup>1</sup> and Shinya Yamanaka<sup>1,2,3,4</sup>  
<sup>1</sup>Department of Stem Cell Biology, Institute for Frontier Medical Sciences, Kyoto University, Kyoto, Japan  
<sup>2</sup>CREST, Japan Science and Technology Agency, Kawaguchi 332-0012, Japan  
<sup>3</sup>Correspondence: yamanaka@fms.kyoto-u.ac.jp  
DOI: 10.1016/j.cell.2006.07.024

**SUMMARY**  
Differentiated cells can be reprogrammed to an embryonic-like state by transfer of nuclear contents into oocytes or by fusion with embryonic stem (ES) cells. Little is known about factors that induce this reprogramming. Here, we demonstrate induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic or adult fibroblasts by introducing four factors, Oct3/4, Sox2, c-Myc, and Klf4, under ES cell culture conditions. Unexpectedly, Nanog was dispensable. These cells, which we designated iPS (induced pluripotent stem) cells, exhibit the morphology and growth properties of ES cells and express ES cell marker genes. Subcutaneous transplantation of iPS cells into nude mice resulted in tumors containing a variety of tissues from all three germ layers. Following injection into blastocysts, iPS cells contributed to mouse embryonic development. These data demonstrate that pluripotent stem cells can be directly generated from fibroblast cultures by the addition of only a few defined factors.

**INTRODUCTION**  
Embryonic stem (ES) cells, which are derived from the inner cell mass of mammalian blastocysts, have the ability to give rise to all cell types while maintaining pluripotency and the ability to differentiate into cells of all three germ layers (Evans and Kaufman, 1981; Martin, 1981). Human ES cells might be used to treat a host of diseases, such as Parkinson's disease, spinal cord injury, and diabetes (Thomson

Oct3/4  
Sox2  
C-Myc  
Klf4

体細胞から全能性幹細胞を作ることができた (iPS細胞：人工多能性幹細胞)

Please cite this article as: Takahashi et al., Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors, Cell (2007), doi:10.1016/j.cell.2007.11.019

2007年11月

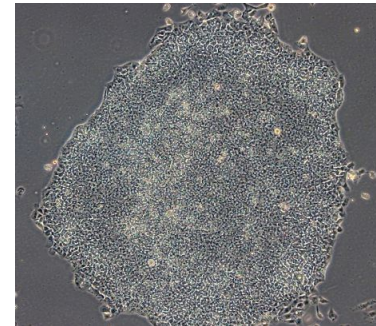
Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors

Kazutoshi Takahashi,<sup>1</sup> Koji Tanabe,<sup>1</sup> Mari Ohnuki,<sup>1</sup> Megumi Narita,<sup>1,2</sup> Tomoko Ichisaka,<sup>1,2</sup> Kichiro Tomoda,<sup>3</sup> and Shinya Yamanaka<sup>1,2,3,4</sup>  
<sup>1</sup>Department of Stem Cell Biology, Institute for Frontier Medical Sciences, Kyoto University, Kyoto 606-8507, Japan  
<sup>2</sup>CREST, Japan Science and Technology Agency, Kawaguchi 332-0012, Japan  
<sup>3</sup>GlaxoSmithKline Institute of Cardiovascular Disease, San Francisco, CA 94158, USA  
<sup>4</sup>Institute for Integrated Cell-Material Sciences, Kyoto University, Kyoto 606-8507, Japan  
<sup>\*</sup>Correspondence: yamanaka@fms.kyoto-u.ac.jp  
DOI: 10.1016/j.cell.2007.11.019

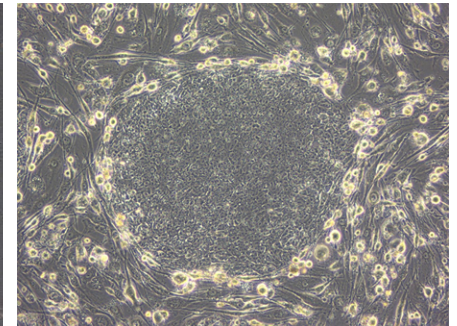
**RESULTS**  
We selected 24 genes as candidates for factors that induce pluripotency in somatic cells, based on our hypothesis that such factors are any protein open to the maintenance of ES cell identity (see Table S1 in the Supplemental Data available with this article online. For

1. Cellular Regeneration

ヒトiPS細胞



Human ES cells



Human iPS cells

## 1. Cellular Regeneration

### IPS細胞誕生までの背景

#### (1) Somatic cell nuclear transfer 体細胞核移植 (Cloning)

未受精卵に体細胞の核を移植すると遺伝子は初期化される

Differentiated cells retain the same genetic information as early embryonic cells

1975: cloned frogs ← Prof. J. B. Gurdonカエルの皮膚細胞核移植

1996: cloned sheep "Dolly" ← Dr. I. Wilmutの乳腺細胞核移植

#### (2) Pluripotent stem cell lines such as ES cells の研究が進んでいた

#### (3) 初期化遺伝子が同定されていた

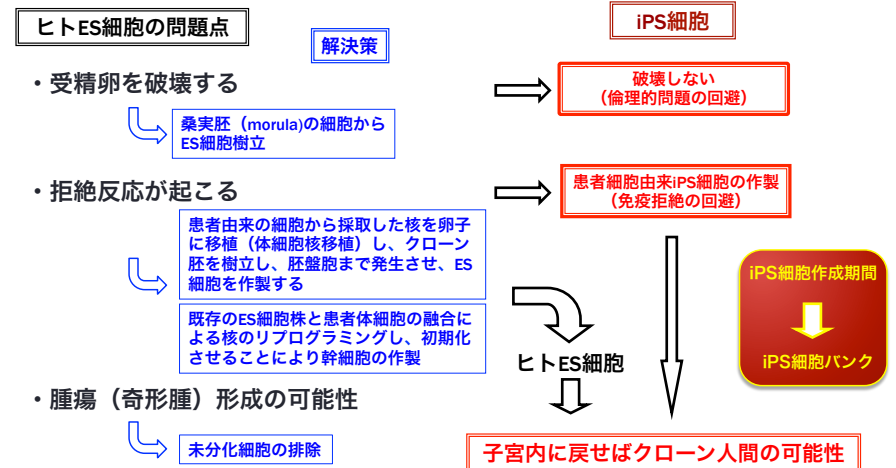
#### (4) 転写因子 (transcription factors) が細胞の運命決定の "Master gene"

MyoD (1987): Formation of myofibers in fibroblasts  
C/EBP $\alpha$  (2004): B & T lymphocytes to macrophages

平成29年11月1日 病理学2

## 1. Cellular Regeneration

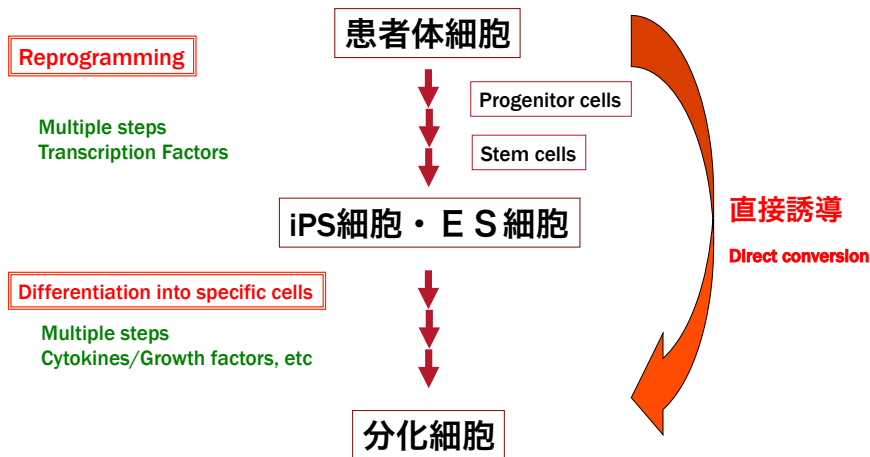
### IPS細胞が何故これほど期待されているのか?



平成29年11月1日 病理学2

## 1. Cellular Regeneration

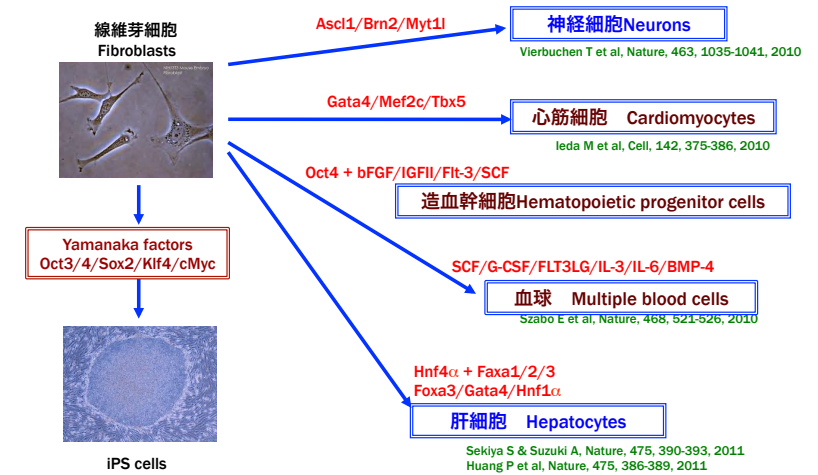
### 再生医療に必要な細胞の調整



平成29年11月1日 病理学2

## 1. Cellular Regeneration

### Direct Conversions – Transdifferentiation 分化転換



平成29年11月1日 病理学2

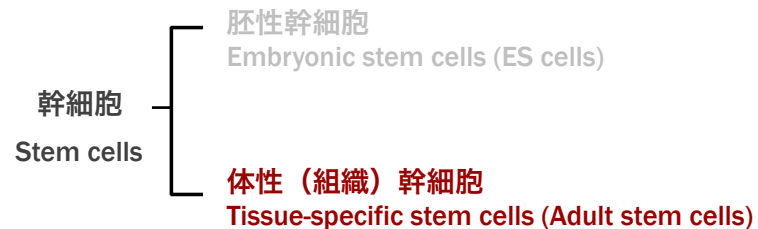
## Key Point 1

### 全能性幹細胞 Pluripotent stem cells

- 全能性を持つ - 全ての組織の細胞に分化可能
- ES細胞、iPS細胞がある
- 再生医療への応用が期待されている
- 胚性幹細胞の利用には克服すべき問題点がある
  - 倫理的な問題
  - 技術的な問題
  - 腫瘍（奇形腫）形成

平成29年11月1日 病理学2

## 2. Tissue Regeneration



平成29年11月1日 病理学2

## 2. Tissue Regeneration

### 2. Tissue Regeneration

#### ヒト正常組織の恒常性維持・再生

- 生理的再生系組織 (Physiologically renewal system)  
皮膚・毛、小腸、血球
- 条件再生系組織 (Conditionally renewal system)  
肝臓、結合組織、血管内皮、平滑筋
- 非再生系組織 (non-renewal system)  
神経細胞、骨格筋、心筋

平成29年11月1日 病理学2



## 2. Tissue Regeneration

### 生理的再生系組織 Physiologically renewal system

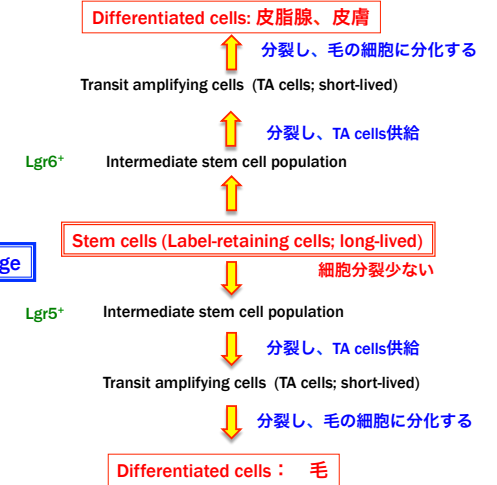
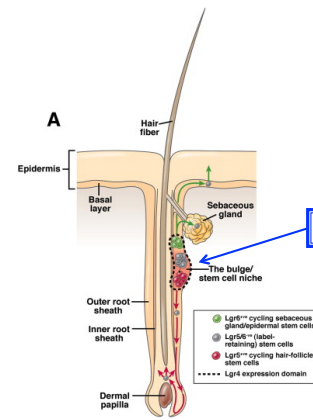
- 皮膚：
  - 約1ヶ月
- 爪：
  - 0.1 mm/日 再生するのに3-6ヶ月
- 毛髪：
  - 1.2 cm/月 (20~40代) 0.9 cm/月 (60代)
  - 約10万本 50-100本/日脱毛 2~7年成長
- 血液：
  - 赤血球 120日
  - 顆粒球 ~2週間
  - T細胞 4~6ヶ月 B細胞 数日~数ヶ月
  - 血小板 10日
- 小腸：
  - 吸収上皮細胞 2~4日
  - 杯細胞 3~5日
  - Paneth cells 約30日
- 子宮内膜：
  - 28-30日周期
- 精子：
  - ~64日

組織幹細胞 (Stem cells) が細胞を生み出している

平成29年11月1日 病理学2

## 2. Tissue Regeneration

### Hair follicleの再生

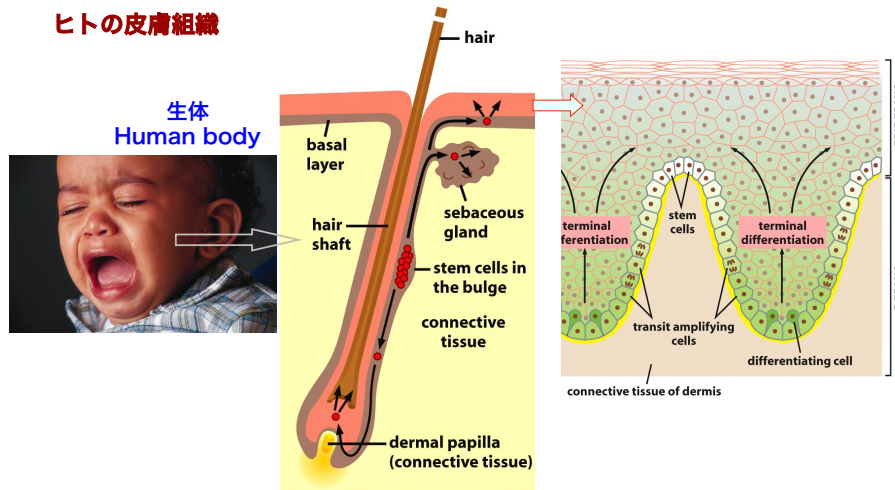


Barker N & Clevers H, Gastroenterology 138:1681-1696 (2010)

平成29年11月1日 病理学2

## 2. Tissue Regeneration

### ヒトの皮膚組織

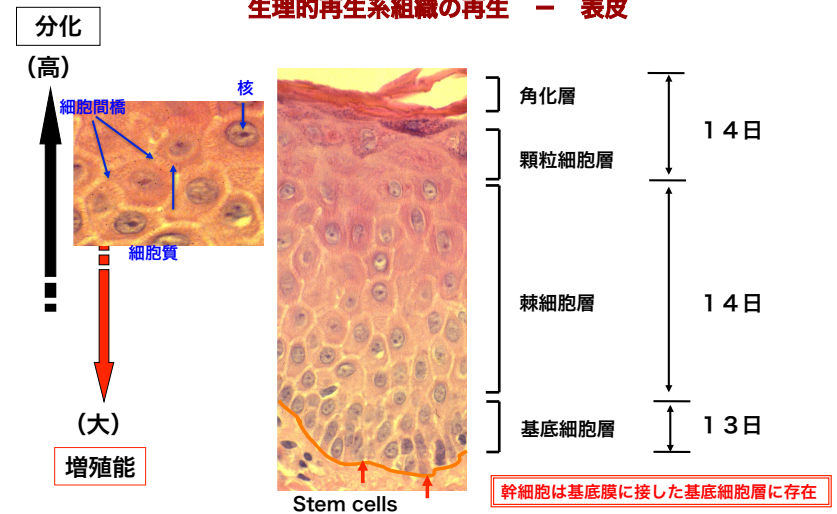


Molecular Biology of the Cell 5th Ed から引用

平成29年11月1日 病理学2

## 2. Tissue Regeneration

### 生理的再生系組織の再生 - 表皮

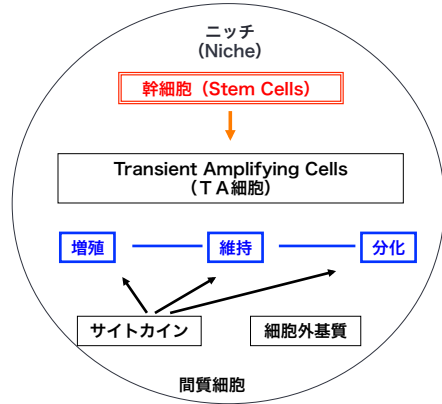


平成29年11月1日 病理学2

## 2. Tissue Regeneration

ニッチ (niche)

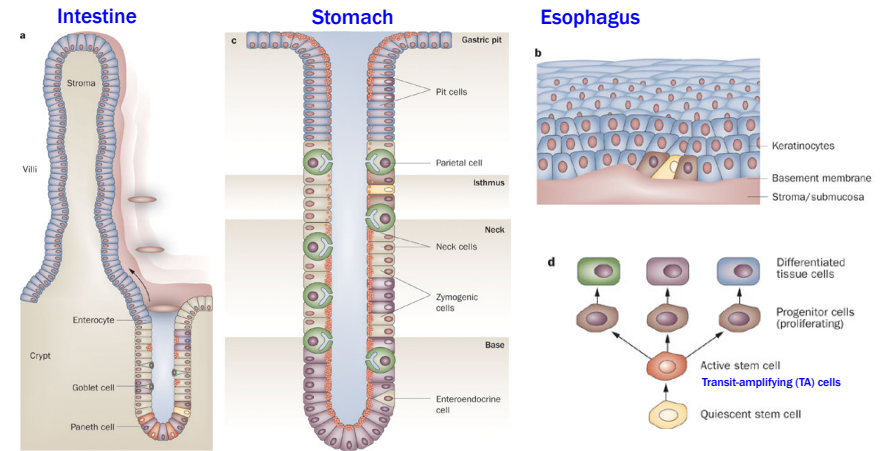
幹細胞の増殖・分化・維持に必要な環境：サイトカインと間葉細胞 (ストローマ細胞)



平成29年11月1日 病理学2

## 2. Tissue Regeneration

### 消化管組織における幹細胞の種類と存在部位



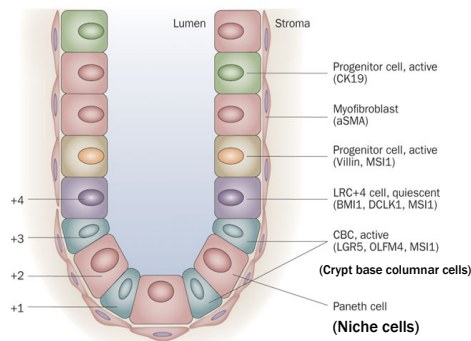
Quante M & Wang TC, Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 6, 724 (2009)

平成29年11月1日 病理学2

## 2. Tissue Regeneration

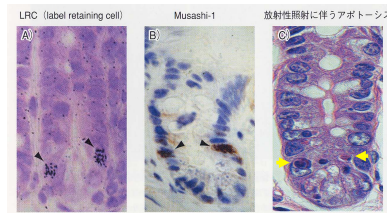
### 生理的再生系組織の再生 — 小腸

Location of putative intestinal stem/progenitor cells



小腸cryptにおける幹細胞の存在部位

Transit-amplifying (TA) cellsの特徴



1 division/day

細胞寿命

吸収上皮細胞： 2~4日  
杯(Goblet)細胞： 3~5日  
Paneth cells： 約30日

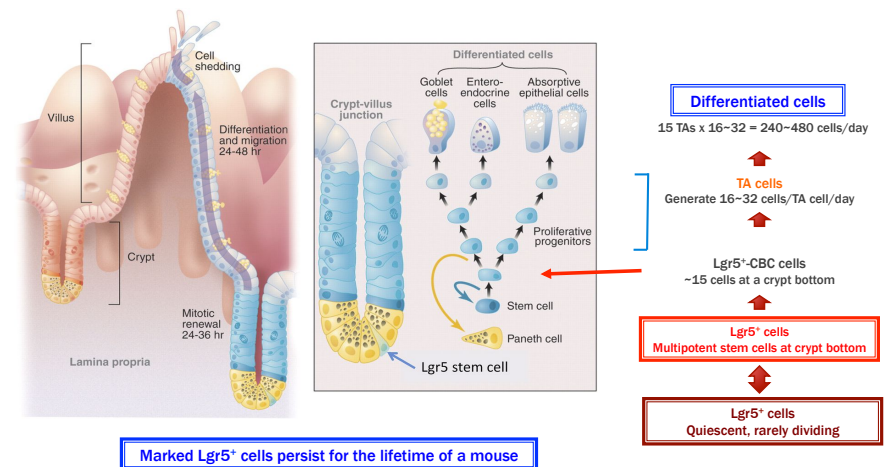
Paneth cellsは、nicheとして働いている

Quante M & Wang TC, Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 6, 724 (2009)

平成29年11月1日 病理学2

## 2. Tissue Regeneration

### Small Intestine

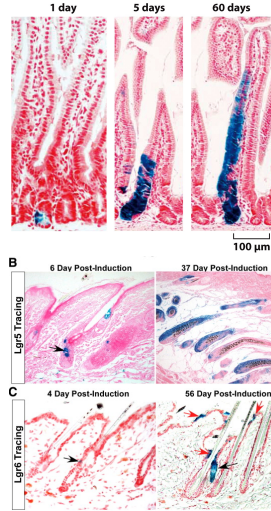
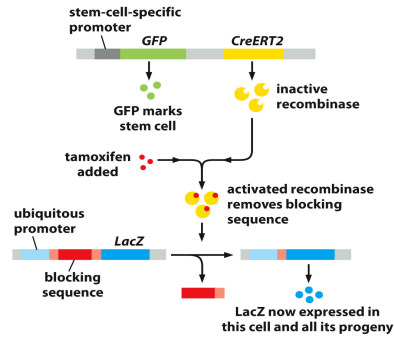


de Lau W et al. Genes Dev. 2014;28:305-316

平成29年11月1日 病理学2

## 2. Tissue Regeneration

### Lineage Tracing 法



Molecular Biology of the Cell 6th Ed

## 2. Tissue Regeneration

### 造血組織

胎児期： 肝臓  
成体： 骨髄

マウス骨髄中の造血幹細胞の頻度：

200 ~ 1000 cells

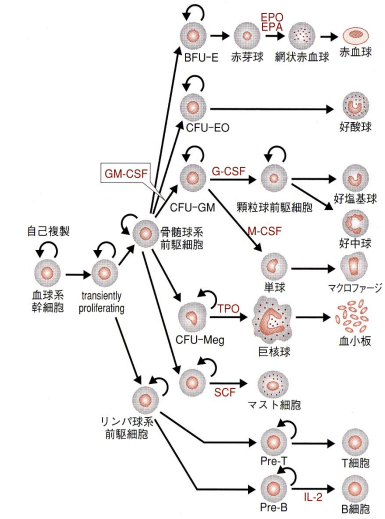
(<0.1% of CD133<sup>+</sup> cells)

Long-term quiescent (reserved: backup)  
HSCs: 1 division/145 days

造血幹細胞 Actively cycling (primed)

有核細胞  
4 x 10<sup>6</sup> 細胞

赤血球  
2.4 x 10<sup>8</sup> 細胞



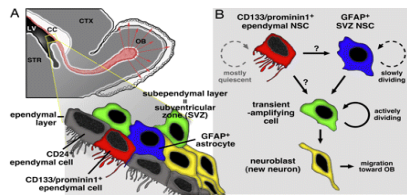
平成29年11月1日 病理学2

## 2. Tissue Regeneration

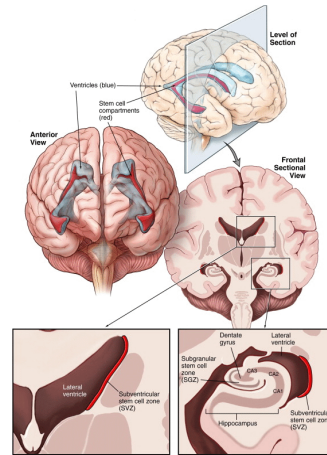
### 非再生系組織の再生 - 神経

#### 中枢神経系の神経幹細胞

- 海馬歯状回
- 脳室周囲 (側脳室)
- 嗅球



Nakafuku M et al. PNAS, 2008



Barani JJ et al. Int J radiat Oncol Biol Phys, 2007

平成29年11月1日 病理学2

## Key Point 2

### 体性 (組織) 幹細胞

- 生理的再生系組織において存在が明瞭
  - 血液、皮膚、消化管において研究が進んでいる
- 通常静止期にあり、細胞分裂は通常抑制されている
- 非対称分裂により Transit-Amplifying (TA) 細胞を産生し、TA細胞が分裂し分化細胞を供給する
- 非再生系組織においても幹細胞は存在する
- 幹細胞の増殖・分化・維持に必要な微小環境をニッチ (niche) という

平成29年11月1日 病理学2



## 2. Tissue Regeneration

### 創傷 (Wound) : 体表面や体内臓器組織の損傷又は欠損

#### 創傷治癒 Healing of wound

損傷部位が元の組織と同等に復元するか(再生)、瘢痕(Scar)を残して修復(Repair)される機転

#### 創傷治癒 Healing of wound

- 再生  
Regeneration** 形態的にも、また機能的にも失われた組織と同等に復元されること
- 瘢痕  
Scar** 欠損組織が肉芽組織と(膠原collagen)線維によって置換されること

\*線維: 生体内の繊維については「線維」が使われる

平成29年11月1日 病理学2

## 2. Tissue Regeneration

### 再生と修復 (Regeneration and Healing)

#### 再生する場合



#### 切創(手術創)

#### 再生しない場合



やけど後の肥厚性拘縮



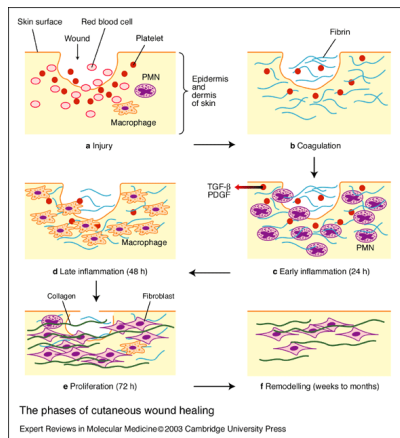
一年後自然治癒

Wound Healing Center Homepageより

平成29年11月1日 病理学2

## 2. Tissue Regeneration

### 創傷治癒過程と肉芽組織 Granulation



#### 第一期: 炎症反応期

受傷後4, 5日

- ・血液凝固により止血し、血小板から放出されたサイトカインにより、好中球、リンパ球、単核球の遊走が起こる
- ・単核球が貪食細胞(マクロファージ)になり、放出するサイトカインにより線維芽細胞の遊走を促進する
- ・(炎症の四徴)が起こる

#### 第二期: 増殖期(肉芽形成期)

受傷後~1, 2週

- ・線維芽細胞による膠原線維(コラーゲン)産生
- ・毛細血管の発達
- ・肉芽組織形成

#### 第三期: 安定期

- ・コラーゲンの産生と分解が平衡化
- ・細胞成分の減少
- ・瘢痕化(Scar formation)

器質化  
Organization

平成29年11月1日 病理学2

## 2. Tissue Regeneration

### ケロイド(Keloid)

創傷治癒過程で膠原(コラーゲン)線維が過剰に作られることによって起こる皮膚から盛り上がった腸詰状、線条状の硬い組織 (良性線維増殖性病変)

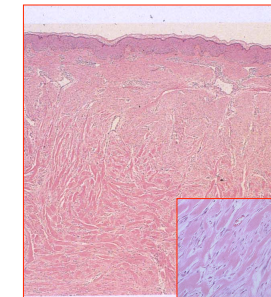
内因性・外因性: 放射線被曝者や若い女性、精巣摘出患者に多い



胸部外科手術跡



ピアース跡



真皮に膠原線維

平成29年11月1日 病理学2

### Key Point 3

#### ヒトの体において

- 正常組織は、その再生の仕方から3つに大別される
  - 生理的再生系組織
  - 条件再生系組織
  - 非再生系組織

- 創傷が治癒する過程には2種類ある。

再生 (Regeneration) と修復(Repair) → 元通りなるか、瘢痕(Scar)を残す  
ケロイド (Keloid)形成

- 創傷治癒は、炎症期、肉芽形成 (組織 Granulation)期を経る
- 再生するか否かは、組織と創傷の程度及び治療法による

平成29年11月1日 病理学2

### 3. Organ Regeneration

#### 肝臓の再生 Liver Regeneration



Prometheus Bound, Peter Paul Rubens (Philadelphia 美術館蔵)

#### ギリシア神話の時代

#### Prometheus

##### ギリシア神話

人間に火を与えたことで、Zeusの怒りをかい、コーカサスの山の岩に鎖で繋がれ、永遠に大鷲に肝臓をついばまれる刑に処された。  
Prometheusは不死の身であったので肝臓は翌朝には元に戻ってしまう。  
死ぬことも出来ず、毎日、永遠に苦しむ。

平成29年11月1日 病理学2

## 3. Organ Regeneration

### 3. Organ Regeneration

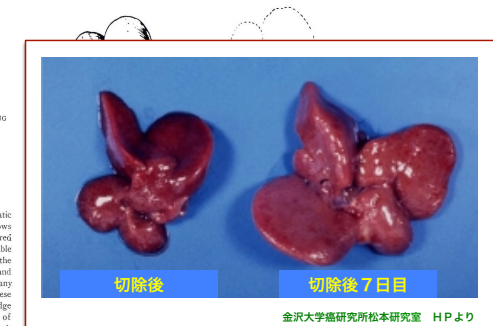
#### 肝再生 Liver Regeneration

#### ラット2/3部分肝切除 Partial Hepatectomy (PH)

#### Higgins & Anderson Arch Pathol (1931)

EXPERIMENTAL PATHOLOGY OF THE LIVER  
I. RESTORATION OF THE LIVER OF THE WHITE RAT FOLLOWING  
PARTIAL SURGICAL REMOVAL\*  
GEORGE M. HIGGINS, Ph.D.  
AND  
REUBEN M. ANDERSON, M.D.  
Follow in Surgery  
ROCHESTER, MINN.

Since on the surgical removal of from 65 to 75 per cent of the hepatic parenchyma compensatory hyperplasia of the remaining lobes follows so rapidly, the questions arise (1) whether a liver so quickly restored performs the usual hepatic functions in a manner to make it comparable to a normal liver, (2) whether the glycogenic function and the bile-secreting function are as effective in the new parenchyma and (3) whether the defense mechanism, or its detoxifying activity, is any less effective in a recently restored liver than in a normal one. These questions, as well as many others, must be answered before knowledge of the liver is complete. Before physiologic or pathologic studies of this sort are possible, complete data must be available concerning such pertinent facts as: (1) when restoration begins following partial removal, (2) when it is most active, and (3) when it is complete, or when the normal ratio of the weight of the liver to the weight of the body is restored.



切除後

Two weeks

Three weeks

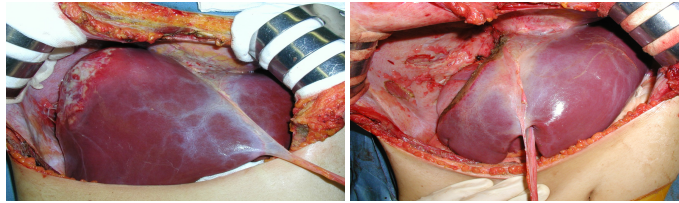
Four weeks

金沢大学癌研究所松本研究室 H P より

平成29年11月1日 病理学2

### 3. Organ Regeneration

#### 肝臓は再生する臓器



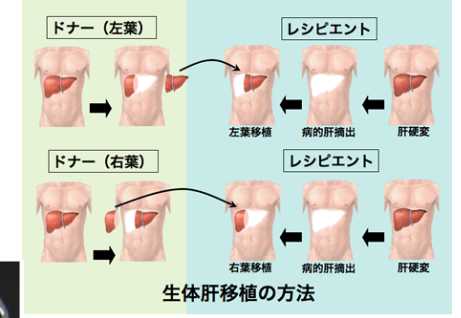
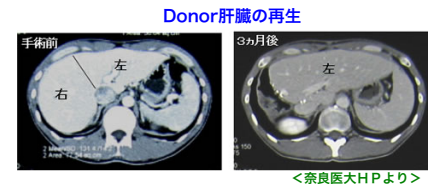
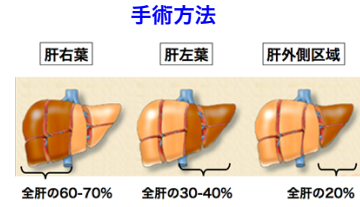
術前

術後1ヶ月

術後5年

### 3. Organ Regeneration

#### ヒト生体肝移植



徳島大学外科HPより

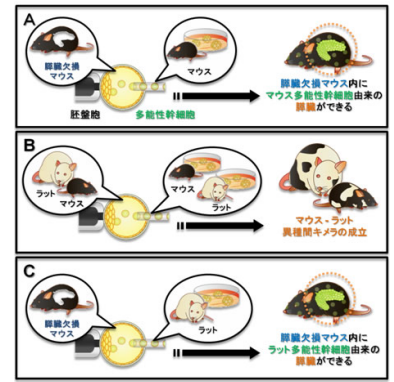
<奈良医大HPより>

### 3. Organ Regeneration

#### 全能性幹細胞からの組織・臓器形成法

### 3. Organ Regeneration

#### 臓器形成法 Organ Complementation



- 1) 胚盤胞補完法を利用した多能性幹細胞からの臓器作出  
Pdx1 KO mouseの胚盤胞 (Blastocyst)にEGFP遺伝子を導入したES細胞 (iPS細胞) を注入し、仮親の子宮に移植し、出産させた。生まれたマウスには、多能性幹細胞由来の膵臓 (EGFPで緑色の蛍光を発する) が形成されていた。
- 2) マウスおよびラット多能性幹細胞を用いた異種動物間キメラの成立  
次に異種動物間におけるキメラ形成を確認するため、多能性幹細胞 (ES細胞もしくはiPS細胞) を用いたマウス-ラットの異種動物間キメラ作製を試みた。EGFP標識したマウス多能性幹細胞をラットの胚盤胞に、逆にEGFP標識したラット多能性幹細胞をマウスの胚盤胞に注入したところ、マウスおよびラットの多能性幹細胞は互いの胚生に寄与し、出生後も生存可能な異種動物間キメラの作製に成功した。
- 3) 異種間胚盤胞補完法を用いて、マウス体内にラットの膵臓を作る  
ラットiPS細胞をPdx1 KOマウスの胚盤胞に注入することで、異種動物間胚盤胞補完法を介してラットの膵臓をマウス体内に作り出そうと試みた。その結果、Pdx1 KOマウス体内でEGFP蛍光を示すラットiPS細胞由来の膵臓を作製することに成功した。

Kobayashi T et al. Cell. 2010 Sep 3;142(5):787-99.

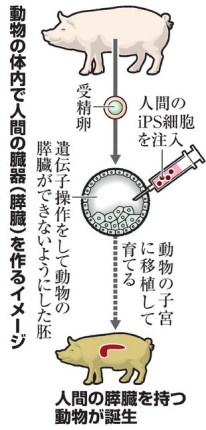
クローンバタ(免疫拒絶の抑制)

### 3. Organ Regeneration

#### 動物体内で人の臓器、基礎研究を容認 薬開発などに期待

朝日新聞記事より

佐藤建仁 2017年10月24日21時39分



動物の体内で人の臓器を作る基礎研究について検討してきた 文部科学省の専門委員会は24日、薬の開発や病気の原因解明などに利用できる可能性があると容認することを大筋で了承した。文科省は今後、関連指針の改正案を示し、来年度中に改正する方針だ。

生命科学分野の基本方針を決める政府の生命倫理 専門調査会は2013年、動物の体内で人の臓器を作る基礎研究を容認する見解をまとめた。その後、文科省の委員会が具体的な指針改正にむけて、倫理面の課題などを検討してきた。

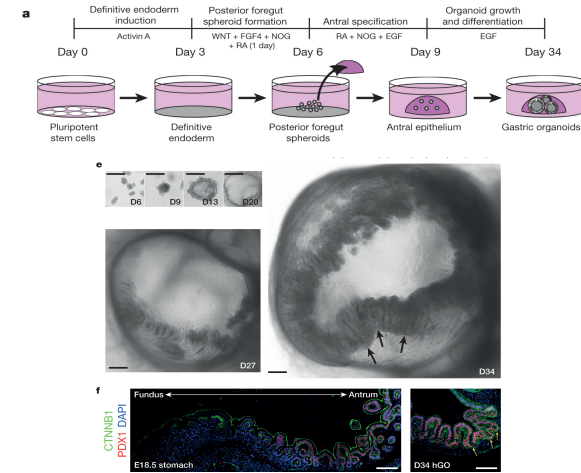
対象となる研究では、動物の受精卵が成長した段階の胚(はい)に、人の細胞から作った iPS細胞などを注入した「動物性集合胚」を作る。例えば、膵臓(すいそう)ができないようにしたブタの胚に人の iPS細胞を注入し、ブタの子宮に移植すると、人の膵臓を持ったブタの子どもができる。

この日の委員会では、最新の研究成果を踏まえ、動物性集合胚から生まれた動物について、人の言語を話すなど高い認知機能を持つ可能性は極めて低いと指摘。「現時点では安全性などの理由から人への移植を認めることは考えられない」としつつ、基礎研究の必要性を認め、指針が整ってきた動物性集合胚の移植や出産を容認した。

委員会では引き続き、人の 脳神経 や 生殖細胞 を作ることを目的とした研究を認めるかなどを議論。早ければ年内に報告書をまとめる。これを受け、文科省 は今年度中に指針の改正案を示すことを目指すという。(佐藤建仁)

### 3. Organ Regeneration

#### 全能性幹細胞 (Pluripotent stem cells) 由来ヒト胃組織



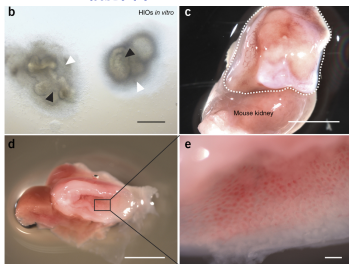
McCracken KW et al. Nature, 516: 400-404 (2014)

平成29年11月1日 病理学2

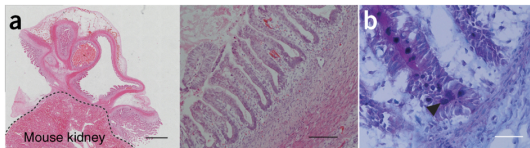
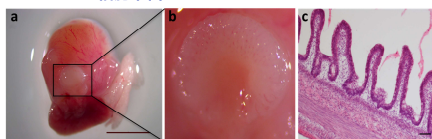
### 3. Organ Regeneration

#### 全能性幹細胞 (Pluripotent stem cells) 由来小腸組織

Human ES細胞由来



Human iPS細胞由来



Watson CL et al, Nature Med, 20: 1310-1314, 2014

平成29年11月1日 病理学2

### Key Point 4

#### 臓器再生

・ヒトにおいても再生する臓器がある

・ 肝臓は、2/3切除しても再生する → 生体肝移植に応用

・ 胚盤胞補充法を用いると、異種動物体内にヒトの臓器を造ることが基礎研究レベルで可能になった (法的に認められた)

・ 多能性幹細胞 (ES細胞、iPS細胞) から臓器の原器を作ることが可能になった

平成29年11月1日 病理学2



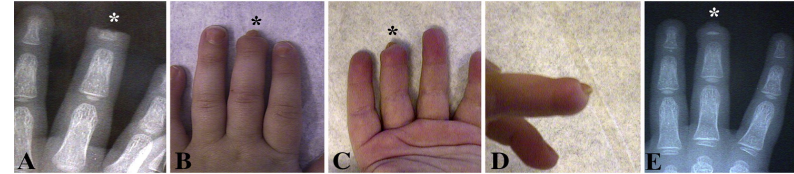
## 4. Structural Regeneration

平成29年11月1日 病理学2

## 4. Structural Regeneration

ほ乳類の指先の再生

2歳の子供が指先を切断してしまった



Han M et al. Dev Biol 315(1): 125-135 (2008)

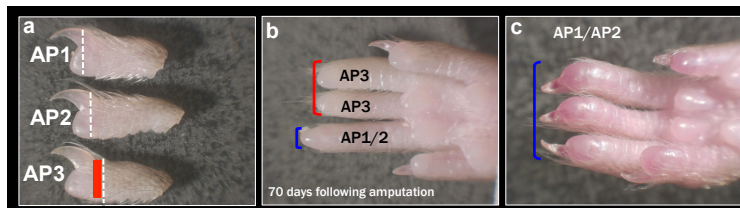
爪の一部がちょっとだけ再生

ヒト(ほ乳類)の指は再生しない?

平成29年11月1日 病理学2

## 4. Structural Regeneration

2011年のNatureに、マウスの指先が再生することを証明する、論文が出た



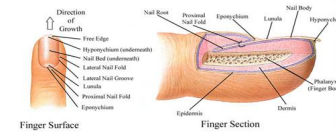
Germ-layer and lineage-restricted stem/progenitors regenerate the mouse digit tip  
Rinkevich Y, Lindau P, Ueno H, Longaker MT, Welsman IL. Nature 476: 409-414 (2011)

AP2-3の部分にそれぞれの組織を作る細胞(組織幹細胞)が存在する

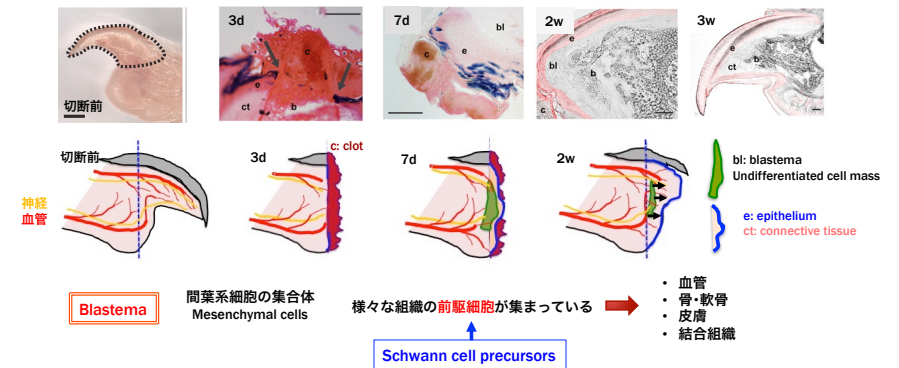


平成29年11月1日 病理学2

## 4. Structural Regeneration



In rodents and humans, multi-tissue regeneration occurs if the digit tip is removed distal to the nail bed

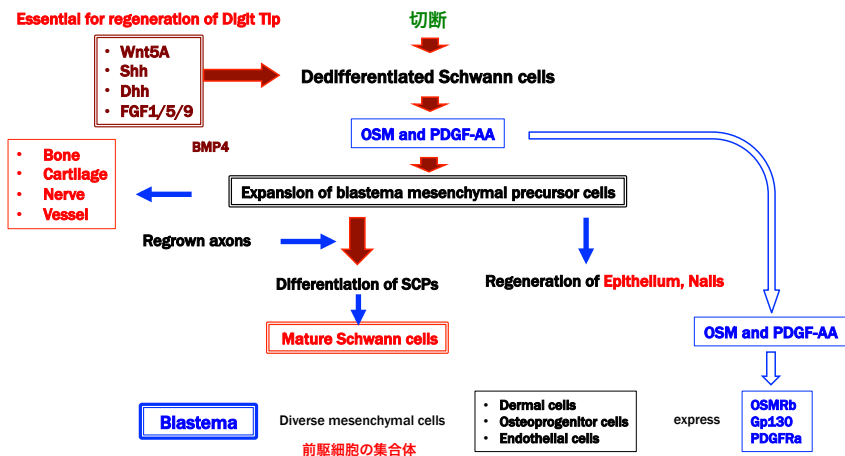


Lehoczký JA et al. Proc Natl Acad Sci USA 2011  
Johnston AP et al. Cell Stem Cell 2016

平成29年11月1日 病理学2

## 4. Structural Regeneration

### 指先の再生



Johnston AP et al, Cell Stem Cell 2016

平成29年11月1日 病理学2

## 5. Whole body Regeneration

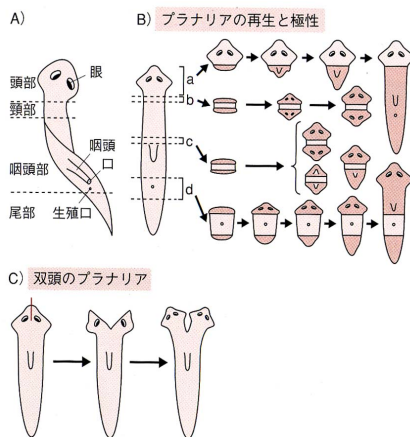
平成29年11月1日 病理学2

## 5. Whole body regeneration

### プラナリアの再生



扁形動物：ヒルなどの仲間、日本中の川に生息



平成29年11月1日 病理学2

## 5. Whole body regeneration

### 体細胞核移植 - クローン動物の作製

体細胞核移植卵が産仔へ発生する割合  
0.1~5%

核の由来	分化の程度	遺伝子の修飾	核移植後の個体への発生能
初期胚	-	-	正常個体
ES細胞	-	- ~ +	正常個体、産後直死
胎仔期生殖細胞	-	+	胎仔期で死滅
分化した体細胞	+	- (?)	形態形成異常、産後直死、正常個体
体性幹細胞	+ or -	- (?)	?

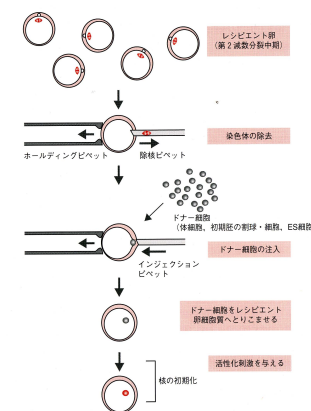


図1 ◆核移植の概略

クローン羊ドリー

英国ロスリン研究所  
Dr. Ian Wilmut  
6歳雌羊乳腺細胞の核移植  
約270回目

平成29年11月1日 病理学2

## 再生医学・医療

平成29年11月1日 病理学2

## 再生医学・再生治療

### Regenerative medicine 再生医学

- Cell Therapy (細胞治療)
- Tissue Engineering (組織工学)
- Improvement of the regenerative capacity of endogenous organs (自己再生能力の向上)

### 臨床応用への課題

- Scaling up production of progenitors
- Acquisition of mature (adult) human phenotypes in terminally differentiated cells
- Development of complex tissues

平成29年11月1日 病理学2

## 再生医学・再生治療

### 全能性幹細胞を用いた再生医療

全能性幹細胞	移植細胞	対象疾患	実施者
	Oligodendrocytes	脊髄損傷	Geron社(撤退) Asterias Biotherapeutics社が治験再開
ヒトES細胞	網膜色素上皮細胞	加齢黄斑変性 Stargardt病	UCLA, ACT社 第I/II相臨床治験結果
	Pancreatic beta cells	糖尿病	Viacyte社(米国)
	肝細胞様細胞	アンモニア代謝異常	国立成育医療センター (認可)
ヒトiPS細胞	網膜色素上皮細胞	加齢黄斑変性	2014年9月 理化学研究所 高橋雅代医師

平成29年11月1日 病理学2

## 多能性幹細胞を用いた再生医療

幹細胞ソース	移植細胞	対象疾患	実施者
		脳梗塞	札幌医科大学フロンティア医学研究所 神経再生医療学部門 本望 修教授
骨髄	骨髄間葉系幹細胞	脊髄損傷	札幌医科大学整形外科学講座 山下敬彦教授 神経再生医療学部門 本望 修教授
		肝硬変症	山口大学消化器病態内科学 金沢大学消化器内科学 新潟大学
		表皮水疱症	大阪大学医学部再生誘導学
		関節軟骨欠損・難治性骨折	広島大学整形外科学
骨格筋	筋芽細胞シート	小児重症心筋症	大阪大学心臓血管外科
口腔粘膜	上皮細胞シート	角膜上皮幹細胞疲弊症	大阪大学眼科学

平成29年11月1日 病理学2

## 再生医学・再生医療の現状

- 多能性幹細胞から分化細胞への誘導方法が確立されつつある
- 多能性幹細胞由来細胞がヒト疾患治療に用いられ始めた
- 多能性幹細胞・体性幹細胞からの臓器形成が可能になりつつある