

講座名（専門科目名）	再生誘導医学寄附講座	教授 氏名	玉井克人
学生への指導方針	詳細な実験的観察から生命現象を学ぶ姿勢を身につける		
学生に対する要望	研究者としての自立を目標としてほしい		
問合せ先	(Tel) 06 6210 8396 (Email) tamai@gts.med.osaka-u.ac.jp	担当者	玉井克人
その他出願にあたっての注意事項等			

生命は 40 億年におよぶ進化の過程で臓器・組織の恒常性を維持するために再生機能を発達させてきました。その機能の中で中心的役割を担っているのが組織幹細胞です。現在、組織・臓器の殆どに組織幹細胞が分布していることが明らかになりつつあります。これら組織幹細胞は、組織損傷環境ではもちろん、生理的環境においても、その個人の寿命が尽きるまで分化細胞（エフェクター細胞）を產生して各組織・臓器の構造及び機能を回復・維持することにより、生命活動の中心的役割を果たしています。

私たち再生誘導医学寄附講座は、「組織幹細胞を大量に失う病的環境では組織幹細胞そのものの再生が必須である」という当然の論理を科学的に証明し、「幹細胞再生誘導医学」という新しい分野を開拓することを目的に基礎的、臨床的研究活動を進めています。

具体的には、皮膚基底膜領域の接着構造蛋白欠損により、生直後より表皮剥離を繰り返す遺伝性水疱性皮膚疾患である表皮水疱症において、連日大量に生じる表皮剥離により表皮幹細胞が失われていくにもかかわらず表皮再生能が維持されるという臨床的観察事実より、表皮水疱症病態では組織幹細胞再生メカニズムが強く作動している可能性を想起し、その仮説証明のための研究を進めています。通常、幹細胞は不均等分裂により分化細胞（エフェクター細胞）を供給し、臓器・組織の機能を維持しつつ、一定の頻度で均等分裂して幹細胞の数を調節していると考えられています。皮膚潰瘍のように組織幹細胞が著明に減少する病態では、周囲の健常組織中に存在する組織幹細胞が一時的に均等分裂頻度を増加させて、再生組織内に組織幹細胞を供給していると説明できます。しかし、重症表皮水疱症患者のように全身皮膚の表皮剥離を連日繰り返す病態では、剥離表皮の再生機序は残存表皮幹細胞の均等分裂メカニズムでは説明が困難です。そこで、皮膚外組織からの幹細胞補充メカニズム仮説を想起し、現在その検証を目的とした基礎研究を進めています。これまでの研究から、表皮水疱症剥離表皮内の壞死組織から放出される核蛋白 HMGB1 (high mobility group box 1) が、末梢循環を介して骨髄内間葉系幹細胞の壞死組織周囲への集積を誘導すること、壞死組織周囲に集積した間葉系幹細胞は強い抗炎症作用、抗線維化作用を持つサイトカインを放出しつつ、それ自身はその環境に順化して組織構成細胞へと分化し、壞死組織再生を誘導していることを明らかにしつつあります。現在私たちは、壞死組織周囲に集積する間葉系幹細胞の骨髄内起源、さらには発生学的起源を探索するとともに、壞死組織内における組織再生誘導メカニズムに関わる分子基盤解明研究を進めています。一方で、私たちはこれらの基礎研究成果を基にして、HMGB1 の骨髄由来間葉系幹細胞活性化ドメインペプチドの創薬化を進め、表皮水疱症治療薬として開発を進めています。既に健常成人男性に対する安全性・忍容性を確認する医師主導治験第 1 相試験、表皮水疱症患者を対象とした第 2 相医師主導治験を終了し、安全性、有効性が確認されました。私たちの目標である表皮水疱症治療薬実現は今最終段階にあります。また製薬企業は脳梗塞に対する治療薬として企業治験を実施しています。

私たちの組織幹細胞再生誘導医学研究は今まさに佳境に入りつつあります。今後、多くの学生の皆さんと共に、臨床的疑問を出発点とし、基礎的研究によりその疑問を解決することによって、新たな生命現象の発見につながることを学んでいきたいと思っています。そして、その研究成果を難病に苦しむ患者さんへの治療法提供に結実できることを心から願っています。