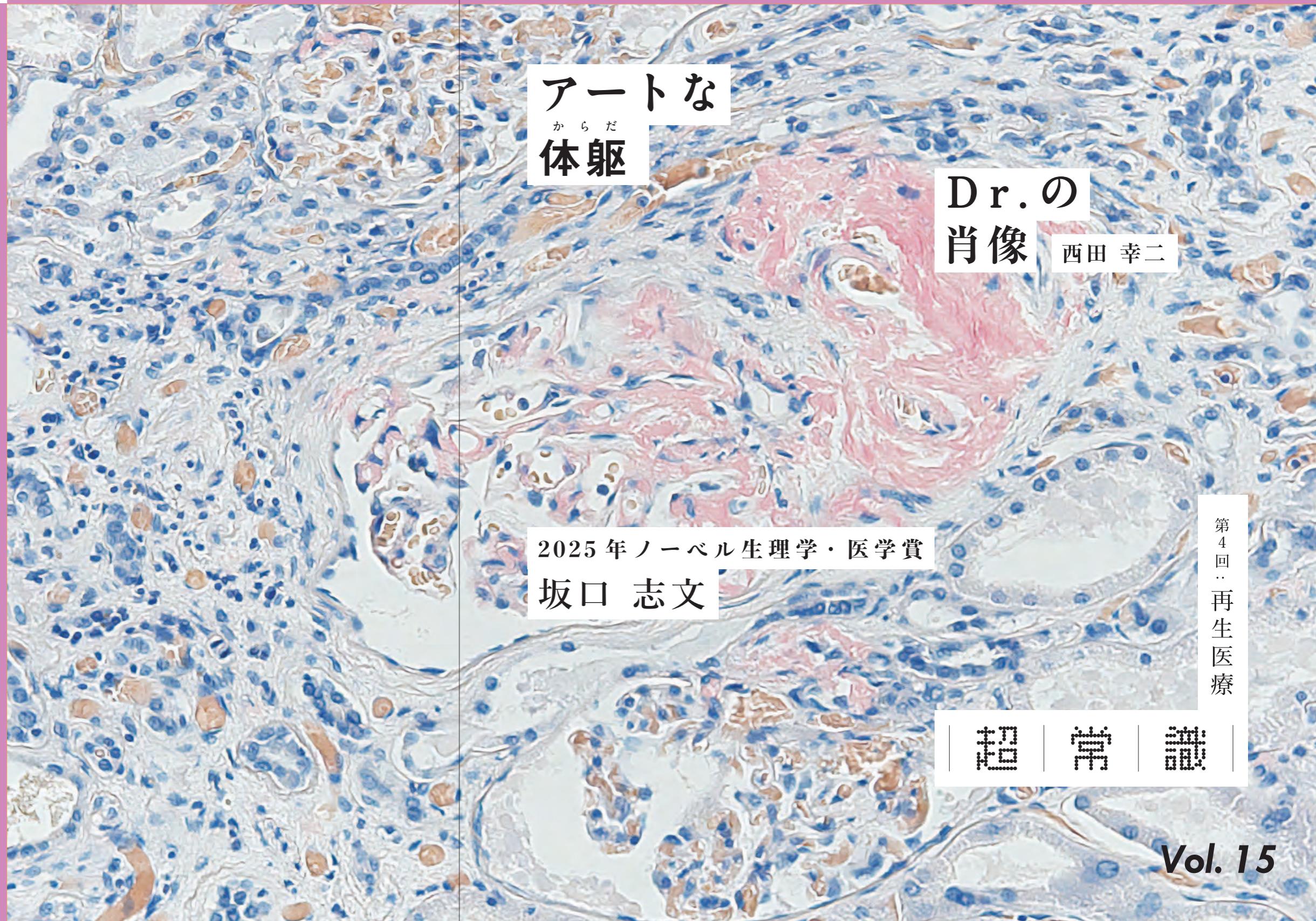


## DOEFF

[dɔɪf ドゥーフ]

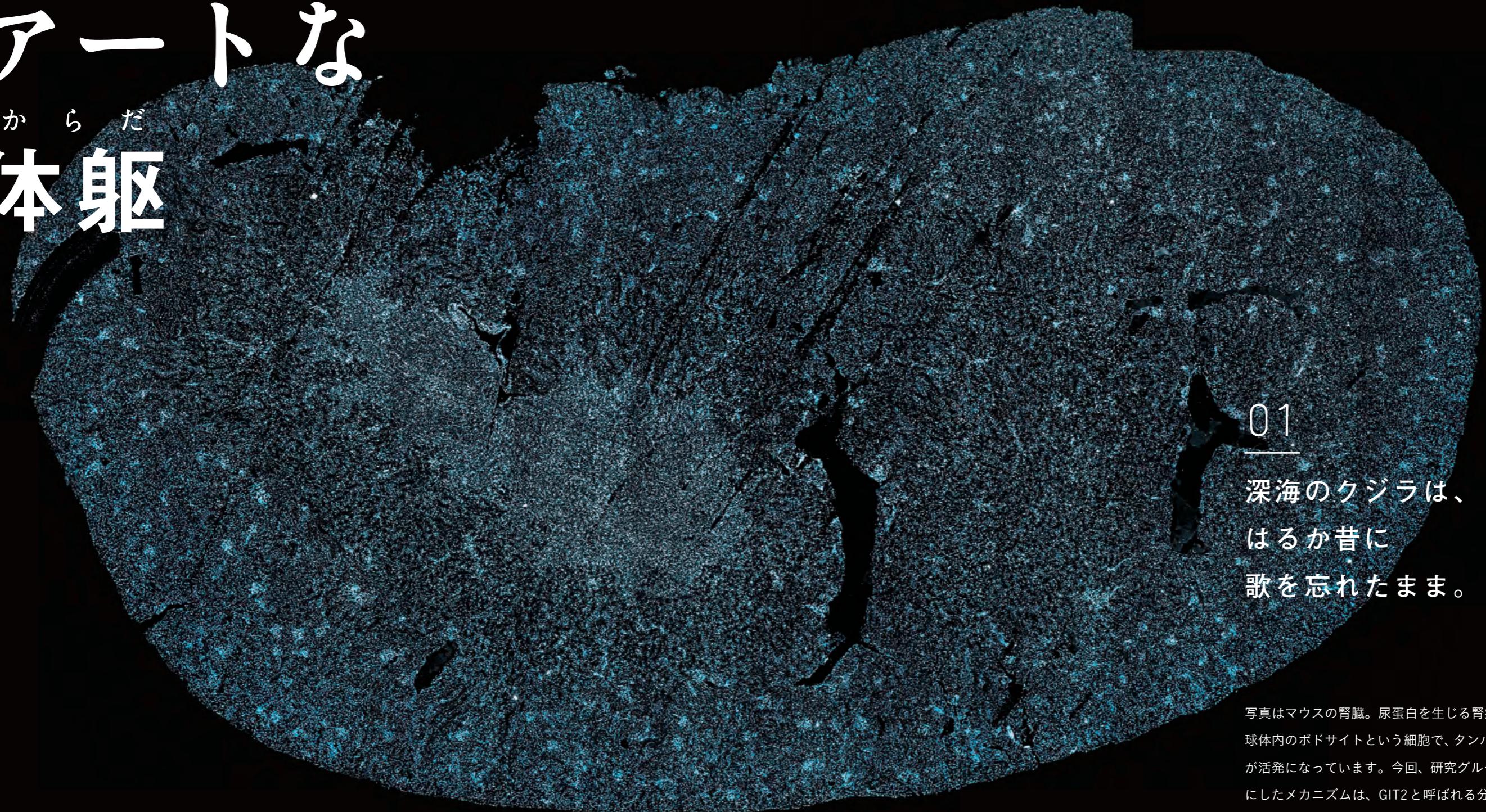


Vol. 15

# アートな

からだ

# 体躯



01

深海のクジラは、  
はるか昔に  
歌を忘れたまま。

写真はマウスの腎臓。尿蛋白を生じる腎疾患では、糸球体内のポドサイトという細胞で、タンパク質のRac1が活発になっています。今回、研究グループが明らかにしたメカニズムは、GIT2と呼ばれる分子がRac1を抑制してポドサイトの形態・機能を維持しているというもの。今後は治療への応用が期待されます。

白：細胞内に発現しているGIT2、青：細胞の核

白い点が集合している場所は糸球体を表す

(提供：腎臓内科学 島田直幸 大学院生〈研究当時〉、松田潤 特任助教)

02

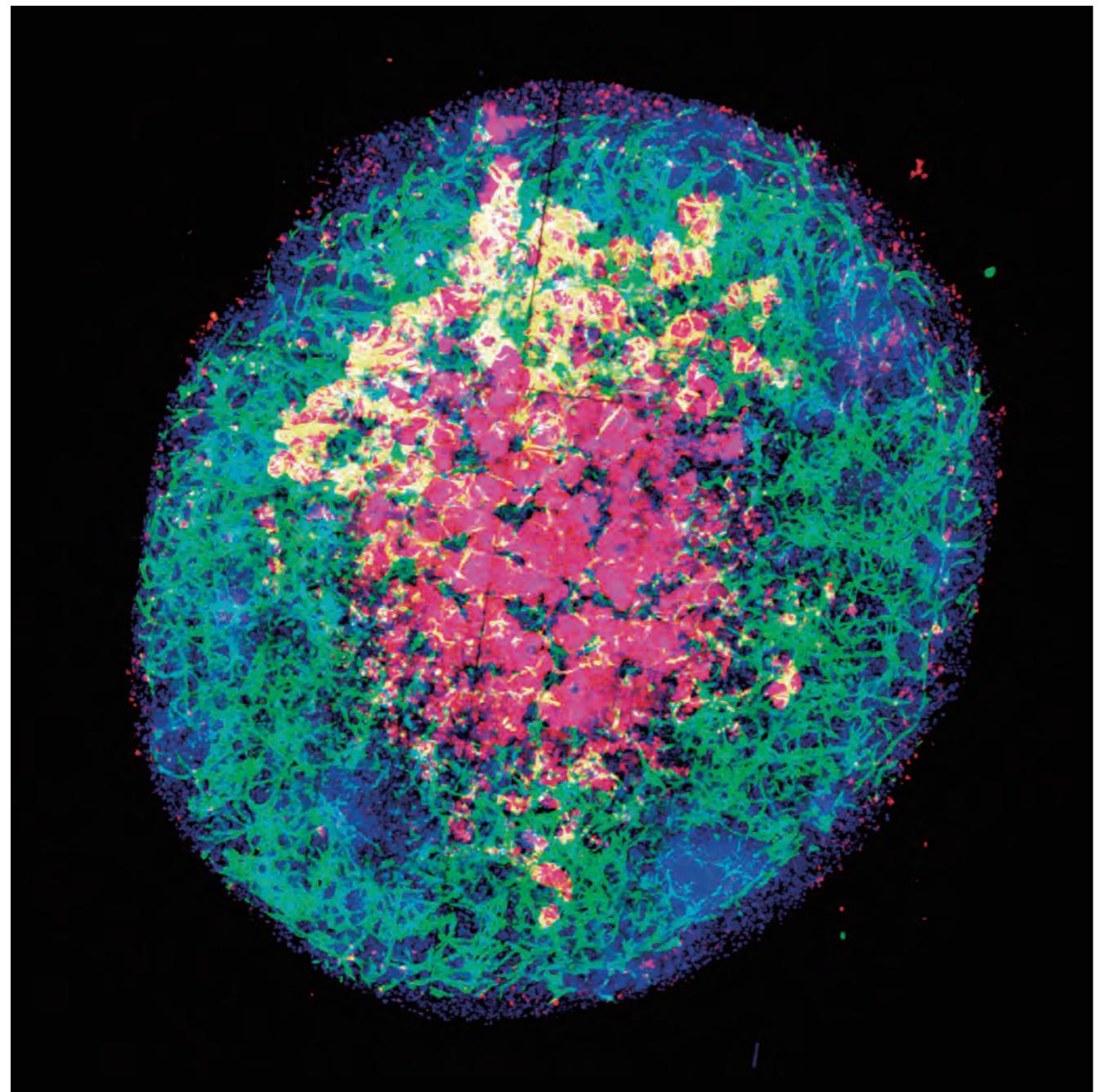
早く逃げなきや。  
草むらから  
噴火の兆しあり。

研究グループは、ヒト人工多能性幹細胞（iPS細胞）から、ヒト肝臓に特有の血管である類洞を含む肝臓オルガノイド（写真）を試験管内で作製することに成功しました。直径約3mmのドーム状の3次元立体構造をなしているこれを血友病Aモデルマウスに移植したところ、出血症状の改善が確認されました。

※P10～11 超常識04 参照

赤：肝細胞、緑：類洞内皮細胞、青：細胞の核

（提供：東京科学大学 佐伯憲和 博士、器官システム創生学 武部貴則 教授）

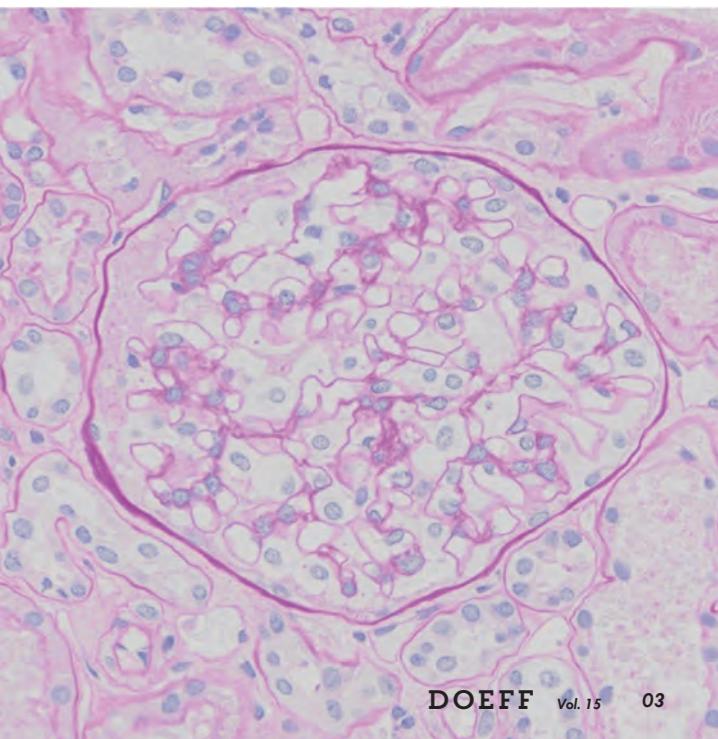
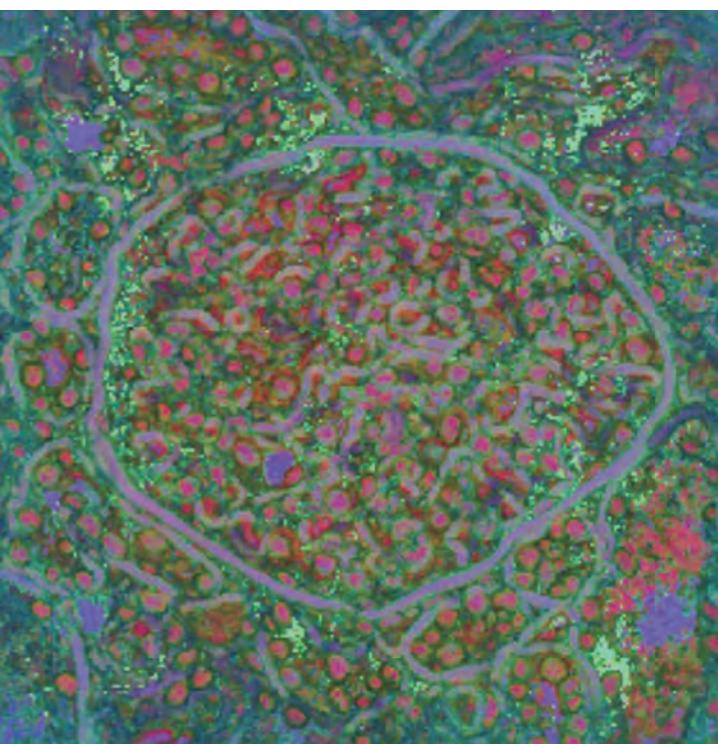
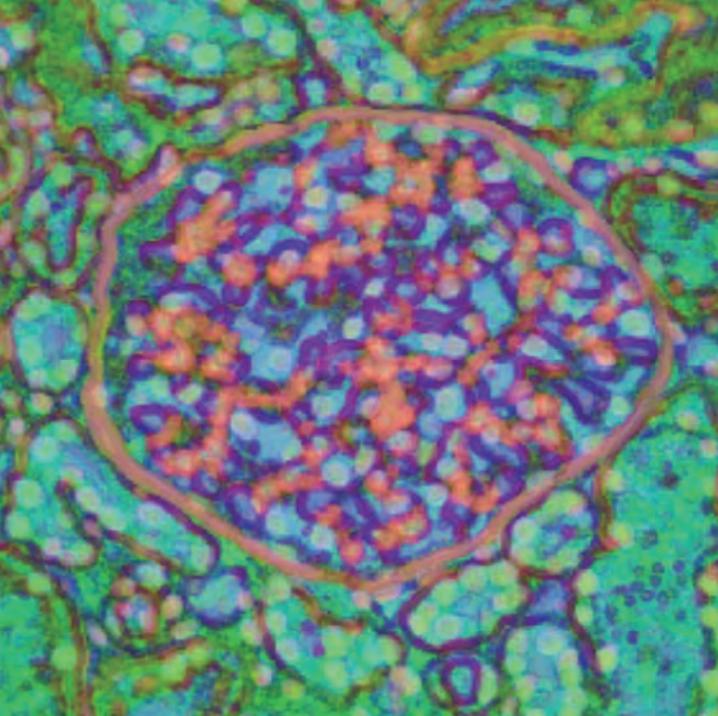


03

ステージで  
すばやく衣装替え。  
それがスターの証し。

研究グループは、「自己教師あり学習」を腎臓の糸球体（写真）の画像疾患分類に適用し、効率的に疾患分類を行うAIを開発しました。このAIは、糸球体内的構成要素を色分けして可視化でき、ラベル情報なしで形態学的な違いを学習します。写真上が自己教師あり学習、中が従来手法、下が通常手法（PAS染色）による色分け。

（提供：安部政俊 医学部生 〈研究当時〉、腎臓内科学 松井功 講師）



Storytellers :

01 玉井 克人 TAMAI Katsuto

Keywords HMGB1、再生誘導医薬

02 林 克彦 HAYASHI Katsuhiko

Keywords 生殖細胞、体外培養系

03 妻木 範行 TSUMAKI Noriyuki

Keywords 軟骨組織、細胞外マトリックス

04 武部 貴則 TAKEBE Takanori

Keywords ミニ肝臓、個別化医療

05 宮川 繁 MIYAGAWA Shigeru

Keywords 心筋細胞シート、バイオ・デジタル・ツイン

06 林 竜平 HAYASHI Ryuhei

Keywords 角膜上皮シート、涙腺オルガノイド

## 第4回..再生医療



超  
常  
識

Times are Changing

既成概念を打ち破る。打ち破ろうとチャレンジする。

そのことが医療の進歩を促してきた。

本企画では、研究の最前線に立つドクターが、

「常識」を超えた新しい医療の形を提示する。

まさに今、希望に満ちた未来が切り拓かれているのを

実感してほしい。





## 生まれ持った「再生力」で、難病に打ち克つ。

皮膚科医として、難病である表皮水疱症の患者さんに長らく向き合ってきました。皮膚の一番外側の上皮が剥がれ落ちてしまうこの病気の原因は、内側の真皮と接着する「のり」の役割を果たす7型コラーゲンが生まれつき欠損していること。毎日剥がれては治るのを繰り返し、やけどのような水ぶくれやただれが全身に広がります。重篤な患者さんは皮膚がんのリスクを抱えます。日本国内の患者数は400～500人で、そのうち約100人が阪

大病院で治療をしています。ほとんどの臓器組織には、それを一生涯維持するための「幹細胞」が存在しています。白血病の治療で使われることからよく知られているのは、骨髄で血液をつくる造血幹細胞でしょう。表皮水疱症の場合、表皮が毎日剥がれているわけですが、その結果、表皮の幹細胞はほとんどなくなっているはずなのに、表皮は再生を繰り返しています。それをずっと不思議に思っていました。

ここでひとつの仮説が立てられます。私たちの体には、ある箇所で幹細胞が大量に失われると、再びそれを取り戻す仕組みが備わっているのではないか。従来の再生医療は、iPS細胞や組織から幹細胞を作製し、移植する手法をとっていました。表皮水疱症の患者さんは、体の中でそんな再生医療を再現しているように見えるのです。さらに、壊死していく細胞から「幹細胞が足りない、助けてくれ」とSOSが発信されているのではないかと考えました。SOSを受けて幹細胞を補填するには血流を使うのが理にかなっています。そこで、長く主治医を務めていた患者の少年から採血し、シャーレで培養したところ、血液のコロニー（細胞の集合体）が観察できたのです。私の血液で試したところそうはなりませんでした。この結果は、患者の体内で増殖能力のある幹細胞が血流に乗って循環していることを示しています。

その後の研究で、SOSの正体が、死んだ表皮から放出されるHMGB1という特殊なタンパク質であることが判明。ここから「再生誘導医薬」のコンセプトが生まれました。血中のHMGB1の濃度を上昇させれば幹細胞が増え、傷は早く治り、がん化のリスクも減り、ひいては寿命の延伸にもつながる。つまり「HMGB1を薬にすればいい」という発想です。2006年に阪大発のベンチャー企業を設立し、創薬に向けての体制も整えてきました。2018年、阪大で医師主導試験を開始し、現在は製薬会社で最終治験が進行しています。再生誘導医薬の有効性は表皮水疱症に限りません。同じメカニズムで、脳梗

塞や心筋梗塞、肝硬変など重篤な疾患で苦しんでいる患者さんを救える可能性があるのが特筆すべき点です。従来の再生医療は、細胞を用意しなければならないのがネックでした。高水準の設備や技術が求められ、予算も膨らみがちです。それに比べると、再生誘導医薬は静脈注射をすれば事足ります。通常の薬剤のように工場で大量生産でき、町のクリニックで点滴を受けられる上に、拒絶反応やがん化のリスクもありません。HMGB1は生体内にあるタンパク質の一部で、「本人の再生能力を引き出す」というアプローチだから、圧倒的に低コストかつ安全なのです。

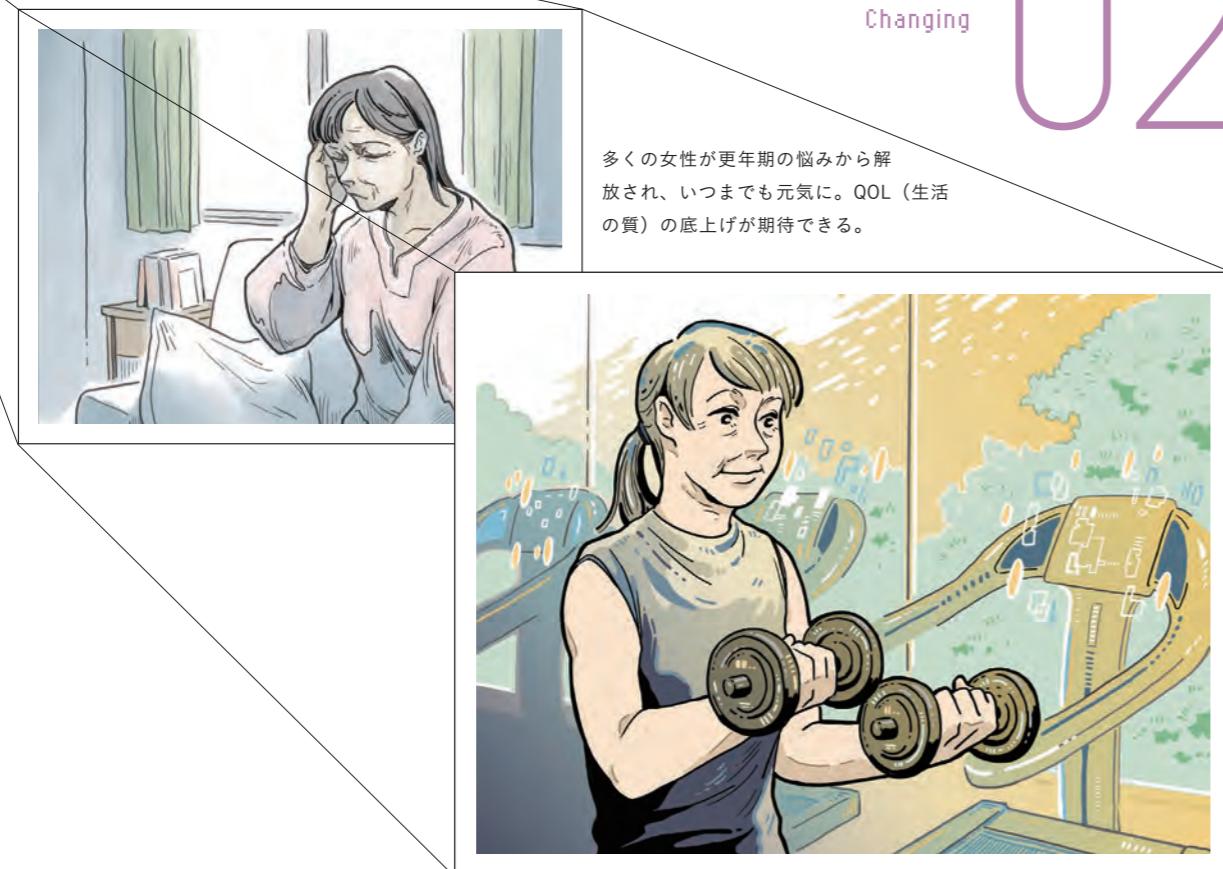
私の次なる関心は、「心」の再生誘導。もちろんこれもサイエンスの話です。表皮水疱症の子どもたちと接しているうちに気づいたのは、彼らの多くが他者に優しく、思いやりの心を持っていることでした。それは、親御さんから毎日朝晩、軟膏を塗り、包帯を巻くといった皮膚のケアを通じたスキンシップを受けているからではないか。そんな仮説も十分成立立つでしょう。人のDNAには、このような心のこもったスキンシップをポジティブに認知するようプログラムされていると考えるのが自然です。スピルバーグ監督の映画『E.T.』は、宇宙人と少年が指先をくっつけるだけで友達になって世界中を感動させました。私たちの日常生活においても、例えば握手を交わす行為には、DNAレベルで信頼を醸成する効果があるかもしれません。これらのことと科学的に証明するのが私の目標です。



玉井 克人

大阪大学大学院医学系研究科  
招へい教授

(たまい・かつと) 2023年より大阪大学大学院医学系研究科 招へい教授。弘前大学医学部卒業。同大附属病院等で皮膚科の臨床に携わるほか、難病の表皮水疱症に対する再生医療の研究に取り組む。2003年、阪大へ移籍。体内の幹細胞を活性化することで障害部位の再生を促す「再生誘導医薬」を発案。創薬のベンチャー企業を立ち上げ、実用化を目指している。



卵巣機能を維持して、女性の健康寿命をもつと伸ばす。

## 卵の「眠り」を操って、更年期障害のない未来へ。

2023年、オスのマウスのiPS細胞から卵子を作製し、受精させて、オス同士から子どもを誕生させるという研究結果を発表しました。これには大きな反響があり、少々センセーショナルに受け止められた面もありましたが、私たち科学者の役割は、生命の未知なる可能性を提示することにあると考えています。

精子や卵子といった生殖細胞は、次の世代の個体をつくり、その中の生殖細胞がさらに次の世代の個体をつくります。世代を超えて命をつないでいくような永続性が特徴です。私の研究の目的は、その根底にあるメカニズムを解明すること。ES細胞やiPS細胞を使い、体内で起こっているプロセスを培養容器で再現した「体外培養系」なら、観察が容易ですし、さまざまな操作を遠慮なく加えられるので大変便利です。

最近は、閉経前後に現れる更年期障害を克服するヒントをつかみました。卵子の元=卵母細胞は通常、休眠状態にあり、周期的に目覚めて排卵に至りますが、その仕組みはよく分かっていません。体外培養系ではその多くが目覚め、すぐに閉経状態になってしまいました。逆に言うと、卵をなるべく長く休眠させれば、卵巣機能が長持ちし、閉経を遅らせて更年期障害を回避できると考えら

れます。体外培養系で試行錯誤したところ、卵にギュッと一定の圧力を与え、特定のタンパク質が核内に入ることで卵が眠り続けることが判明しました。この反応を引き起こす化学的なシグナルを突き止めるのが次のステップとなります。

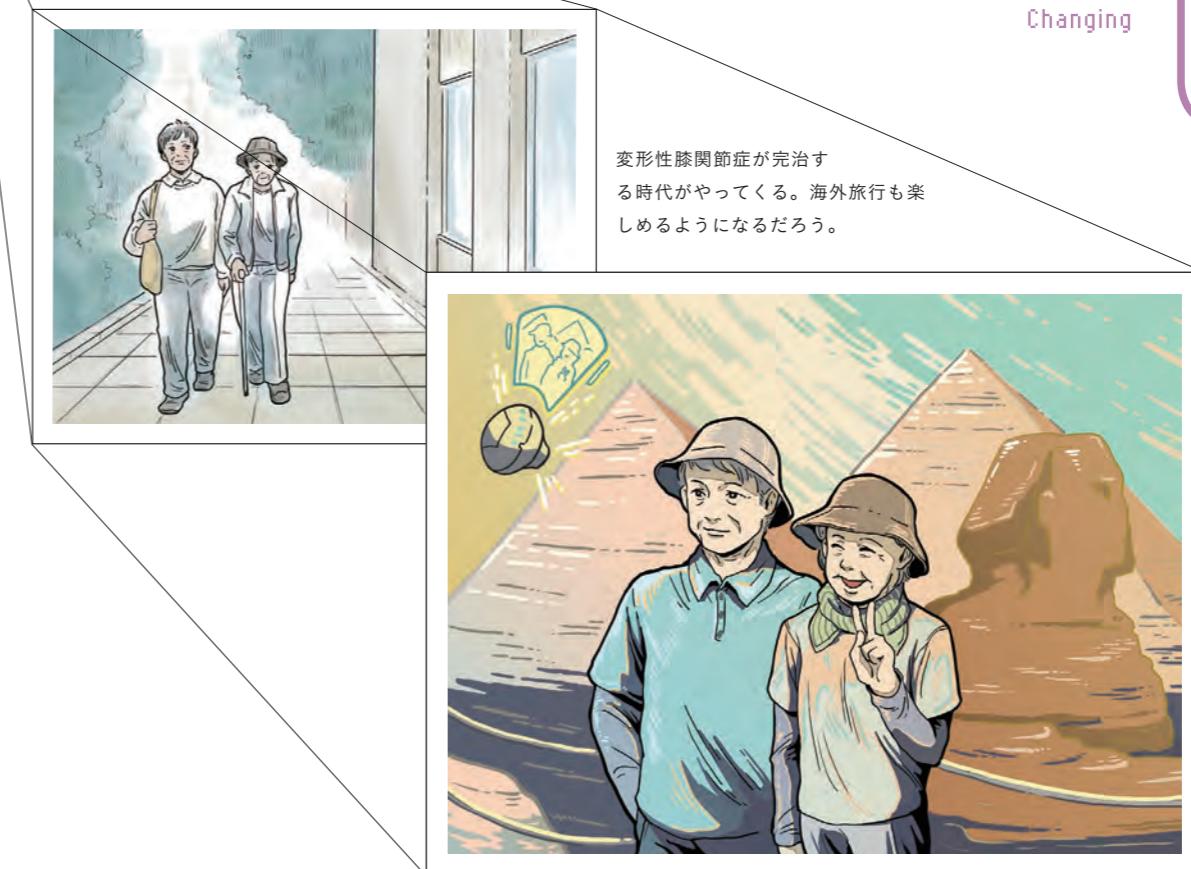
この研究は、閉経に伴う骨粗しょう症や心疾患の治療にとどまらず、不妊の改善や高齢妊娠・出産への応用も期待できます。当面の目標は、体外培養系のレベルをより生体内に近づけること。将来的に女性のQOL（生活の質）の向上と健康寿命の延伸に貢献できるよう、私の挑戦はこれからも続きます。



林 克彦

大阪大学大学院医学系研究科  
ゲノム生物学講座 生殖遺伝学 教授

(はやし・かつひこ) 2021年より大阪大学大学院医学系研究科 生殖遺伝学 教授。農学部在学中、牛の受精卵の研究に携わったことから発生学に興味を持つ。これまでにマウスの多能性幹細胞から卵子や卵巣組織の作製に成功。2023年には、オスのマウスから卵子を作製し、子を誕生させて話題になり、『ネイチャー』誌の「今年の10人」に選出された。



## 諦めていた関節の痛みからの解放。

関節の軟骨は一度傷つくと元に戻らないとされてきました。そういう「常識」を打ち破るものとして、再生医療への期待が高まっています。

これまで、軟骨細胞を関節に投与する方法が試みられてきましたが、軟骨細胞だけを投与するのではうまくいかないことが分かってきました。そもそも軟骨には、軟骨細胞のほかに細胞外マトリックスと呼ばれる物質が含まれていることに留意する必要があります。細胞の成分はほとんどが水です。コラーゲンからなる細胞外マトリックスがあるからこそ、軟骨は体重がかかっても壊れない強さを獲得します。そこで私たちは、iPS細胞から誘導した軟骨細胞に細胞外マトリックスを作らせて、細胞と細胞外マトリックスからなる軟骨を作りました。動物実験を経た2020年、人の膝に移植する臨床研究を実施。企業治験から実用化までは、そう遠くないと考えています。

他人由来のiPS細胞を使う場合の課題は拒絶反応です。関節の欠損が軟骨部分にとどまらず、血流が豊富な骨まで達している場合、そこに移植すると、拒絶はされないものの免疫反応が生じることが分かりました。とはいえ、関節の不具合は命に直結するわけではなく、治療

の目的はQOL（生活の質）の改善ですから、副作用をもたらす免疫抑制剤を使うのははばかられます。感染症を患ってしまっては元も子もありません。そのため、ゲノム編集でHLAと呼ばれる遺伝子を操作して拒絶反応を抑える研究にも力を入れています。

膝や腰が痛くて諦めていた旅行に行けるようになる日がいずれやってくるでしょう。加齢で膝が悪くなったお年寄りから、野球で肘を痛めてしまった中学生まで、それに悩まされることなく、人生を楽しんでほしい。それが私の願いです。

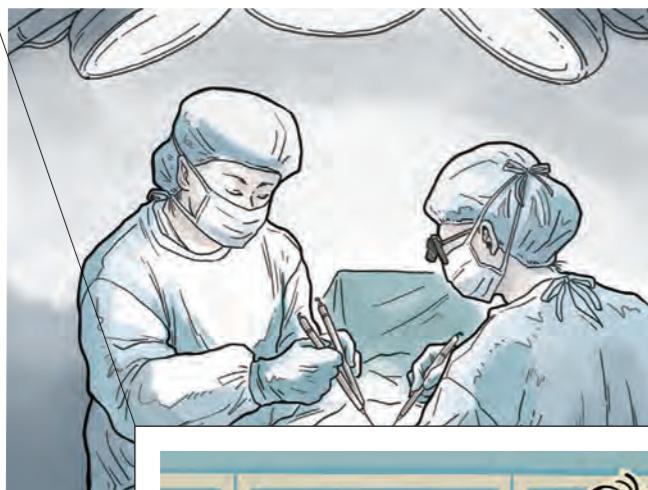


妻木 範行

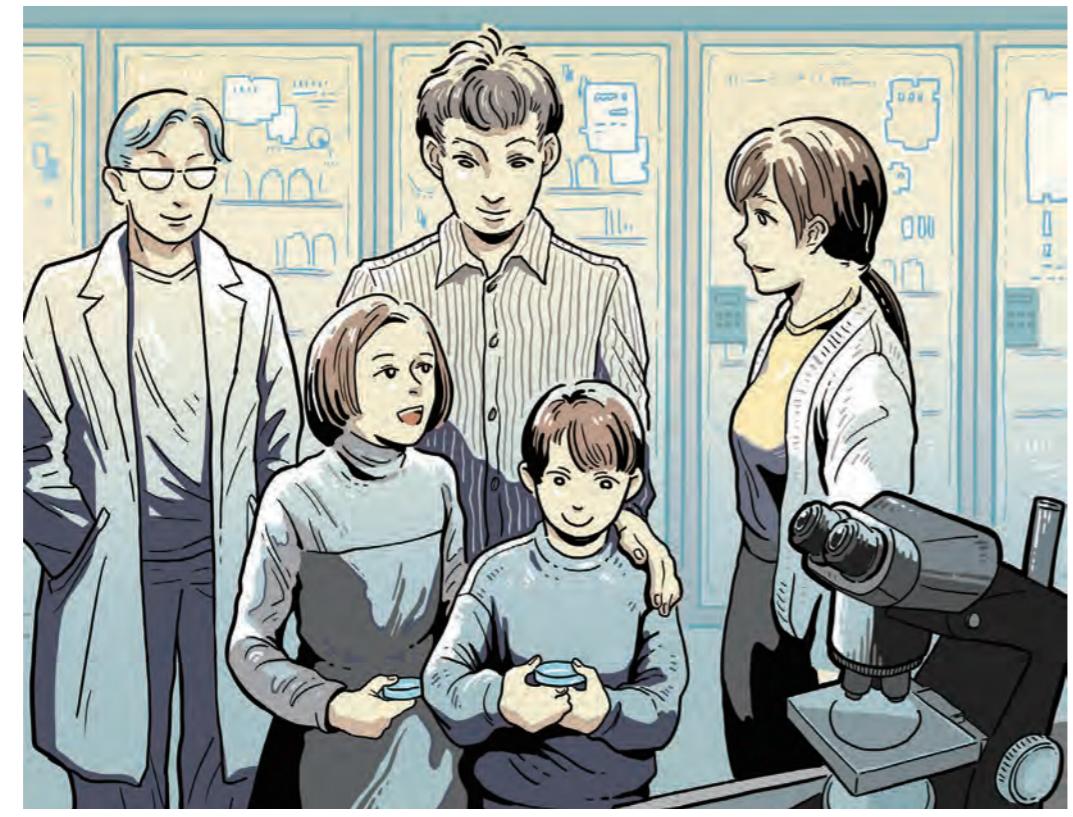
大阪大学大学院医学系研究科  
生化学・分子生物学講座 組織生化学  
教授

(つまき・のりゆき) 2021年より大阪大学大学院医学系研究科 組織生化学 教授。整形外科医としての経験から、根治が難しい軟骨疾患に対する治療法の開発が必要と感じて基礎研究の道へ。軟骨のコラーゲン遺伝子の特定・解析に取り組む。京都大学iPS細胞研究所在籍時に、iPS細胞から高品質な軟骨組織の作製に成功。実用化の期待が高まっている。

コラーゲンからなる「細胞外マトリックス」が鍵を握る。



自分のオルガノイドを治療や予防に活かす時代へ。移植手術を受けるまで悪化するのを回避できる。



## 「ミニ臓器」で医療はオーダーメイドになる。

多くの病気の、特に末期において残された数少ない治療法が臓器移植です。しかしながら、亡くなった方や健康な方から臓器を取り出さなければならないのが難点で、常にドナー（臓器提供者）は不足しています。この課題を解決するための有力な方法として注目されているのが再生医療です。これまで多くの研究者が、iPS細胞からある特定の細胞に分化させることに力を注いでいました。しかし私たちは、その次のステージに行きました。

いと考えています。例えば、テレビドラマは、主役だけで成り立つではなく、脇役たちが引き立て役となって全体が面白くなります。それは細胞でも同じではないか。多様な細胞が集結して、それぞれの役割を果たしながら臓器として機能しています。そういうドラマ（=臓器）を再現しようとしているのが私たちの研究なのです。多くの登場人物にフォーカスする分、研究は複雑になりました。

因果関係の検証は難しくなります。10年ほど前は、論文を発表すると高名な先生から「君たちの研究は“汚い”ね」と苦言を呈される有様でしたが、今ではそういうアプローチが当たり前になりました。それは技術的進歩があったから。2017年頃から普及し始めたシングルセル解析という技術では、1つの細胞の遺伝子を網羅的に知ることができます。全体の中での因果関係に対する解像度が格段に向上しました。そもそも細胞を移植しても、それ単独では数日ももちません。血管という脇役が登場して、酸素や栄養が供給されて初めて患者を救えるぐらいの効果を発揮します。脇役たちが本来持っている機能を果たせるように留意すること。それが再生医療の要諦だと考えます。私たちが初めてiPS細胞から「オルガノイド」を呼ばれるミニ臓器を作ったのは2013年。肝臓のオルガノイドでした。別のプロジェクトで余っていた3種類の細胞をなんとなく混ぜてみたら、モコモコと不思議な構造をつくり出したのが発端。周りからは「カビではないか」と指摘されましたが、無菌状態はしっかり保っていて、そんな難なことはやっていない自信がありました。そこで実験を続けてみると、細胞自ら構造物をつくり上げていることが見えてきました。細胞の「自律性」をうまく引き出せばいい。この知見がその後のオルガノイド研究の発展につながってきます。2019年には、肝臓、胆管、十二指腸、すい臓の4つが並ぶ多臓器系のオルガノイド

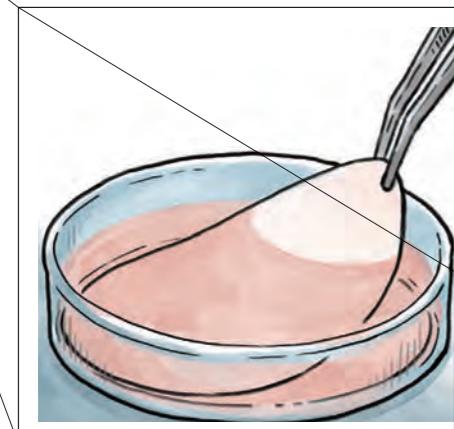
の作製に成功しました。各臓器がつくられてからつながるのではなく、臓器になる前の状態から、細胞の「自律性」によって複数の臓器に変化していくモデルです。オルガノイドがそのまま移植可能な臓器になるというわけではありません。むしろ、バイオロジー（生物学）を理解するためのツールだと考えたほうがいいでしょう。形と機能を再現した「レプリカ」ですから、人間の体と違って遠慮なく切ったり薬を入れたりして調べられるのが利点です。昨今、製薬会社によるオルガノイド研究所の設立が加速しており、新薬開発の現場を大きく変えていると期待されています。阪大のヒューマン・メタバース疾患研究拠点にも所属している私は、脂肪肝のオルガノイドを活用して、発症や悪化のプロセスを追跡するプロジェクトを立ち上げました。オルガノイドにわざと悪い影響を与えて病気にさせて研究するわけです。特定の患者さんの「コピー」をつくっているのがポイントで、予防を含む個別化医療への道も拓けています。世界的にも、オルガノイド医療（Organoid Medicine）を掲げる研究機関が増えていて、ここから新しい医療が発展していくのは間違いありません。自分のオルガノイドを、植物や野菜と同じように自家培養したり、専門機関に預けたりして、日々の健康チェックや治療に活用する。そんな未来を私たちは夢見ています。



武部 貴則

大阪大学大学院医学系研究科  
ゲノム生物学講座 器官システム創生学  
教授

(たけべ・たかのり) 2023年より大阪大学大学院医学系研究科 器官システム創生学 教授。横浜市立大学医学部卒業。2013年、26歳の若さでiPS細胞からミニ肝臓（肝臓のオルガノイド）を作製して国際的に注目される。2019年には、肝臓と十二指腸をつなぐ胆管を含む臓器系のオルガノイドの作製に成功。そのほか、脂肪肝の遺伝要因の解明など、個別化医療につながる成果をあげている。



心筋シートや人工心臓を活用するだけでなく、仮想空間で再現した患者のコピーをAIで分析して効果の高い治療法を見出す時代へ。



## 専門の枠を越えて心疾患に立ち向かう。

再生医療・医療機器開発により新しい医療の扉を開く

1999年、阪大病院で日本初の脳死法案下での心臓移植手術が行われました。現在は国内で年間100件程度。ドナー（臓器提供者）不足のため、120万人とされる心不全患者数からすると圧倒的に件数は少ないといえます。移植に頼れない状況を踏まえ、私たちはかねてから再生医療に着目してきました。はじめに注力したのは、足の筋芽細胞から作製したシートを心臓に貼る方法です。

2007年、人工心臓を取り付けた複数の患者に施したこと、回復して長期生存する人も。足の筋芽細胞に目を付けた先駆はフランスでしたが、心臓に直接注射する方法だったため、不整脈などの有害な副作用が確認されていました。私たちのアプローチの特長は、シート状にして安全性を確保したことです。

現在はiPS細胞から培養した心筋組織のシートに取り組んでいます。動物実験で効果の高さが認められ、医師主導治験が完了し、次なるステージに向けて研究開発が進行中。iPS細胞由来の細胞は、移植するとがん化のリスクがありますが、がん化を防ぐ薬剤を数年かけて特定し、その課題を解決しています。

ある治療が効く人もいれば効かない人もいて、その線を引いているのは何か、ほとんど分かっていないのが実情

です。心筋症に限ってみても原因不明なことが多い。そこで、患者さんの血液からiPS細胞をつくり、心筋細胞に分化させて試験管内で調べ、原因を探ろうとしています。このように一言でiPS細胞といっても、研究のアプローチは多様なのです。

それ以外にも、仮想空間で患者さん自身を再現し、その人に効く薬や将来の病気のリスクを予測する阪大の「バイオ・デジタル・ツイン」のプロジェクトに参加しています。患者さんに最適な医療を提供するのに、外科か内科かは関係ありません。新しい治療法を見出すためにも、私たちは日々奮闘しています。



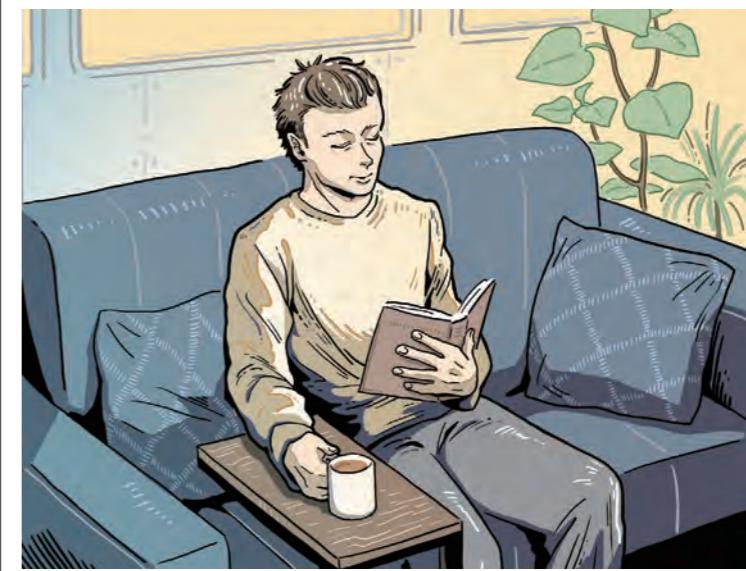
宮川 繁

大阪大学大学院医学系研究科  
外科学講座 心臓血管外科学 教授

(みやがわ・しげる) 2021年より大阪大学大学院医学系研究科 心臓血管外科学 教授。早くから再生医療に着目し、患者自身の足の細胞から作製した「ハートシート」の移植など、従来の心臓血管外科にはなかった発想の治療を数多く手がける。患者負担の少ない心不全治療を目指とし、細胞製品、新規薬剤、デバイスの開発とそれらの臨床への応用に取り組んでいる。



よく見えるようになれば、QOL（生活の質）は間違いなく向上する。眼鏡のような補助器具も不要に。



## 眼の再生医療で、「見える喜び」を取り戻す。

あらゆる細胞に変化させられるES細胞やiPS細胞などを用いた眼の再生医療を研究しています。キャリアの最初に取り組んだのは角膜の再生でした。角膜の周辺部に存在する幹細胞がなくなってしまう角膜上皮幹細胞疲弊症などの重篤な疾患に対して、かねてから角膜移植は行われてきましたが、拒絶反応やドナー（提供者）不足が課題だったからです。

当初、iPS細胞から角膜上皮への分化誘導に取り組みましたがうまくいかず、「狙ってつくる」難しさを痛感します。そこでなんとなく開き直って、最低限の栄養を与えるだけで1か月ほど放ったらかしにしたところ、同心円状に複数の層が重なっている組織が発生したのです。驚きながらも詳しく調べると、眼球の構造に似ており、内側の1層目から神経系、網膜、水晶体、角膜といった4層になっています。まさにそれは眼のオルガノイド（ミニ臓器）でした。iPS細胞の自律的な分化能力にまかせたのが功を奏したようです。

眼の「全体」ができたことで、そこから逆算するように、角膜などの各部位への誘導の方法も見えてきました。阪大では2019年、世界で初めてiPS細胞由来の角膜上皮シートの移植を実施し、臨床研究が順調に進んでい

ます。2022年には涙腺のオルガノイドの作製に成功し、重症のドライアイを引き起こすシェーグレン症候群の治療に一筋の光が差しました。

眼と再生医療の相性は抜群にいい。眼は外部から観察しやすく、問題があればすぐに対処できます。血管が少ないため免疫による拒絶反応も起きにくい。そして何よりも、視力に直結するのでQOL（生活の質）の向上に大きく貢献します。私の役割は、オルガノイドを活用した研究を進展させ、その成果を社会に還元すること。未来の再生医療が、一人でも多くの患者さんが「見える喜び」を取り戻す手助けとなれば幸いです。



林 竜平

大阪大学大学院医学系研究科  
招へい教授

(はやし・りゅうへい) 2024年より大阪大学大学院医学系研究科 招へい教授。神戸大学大学院自然科学研究科修了後、製薬会社、東北大大学院医学系研究科を経て、2016年大阪大学大学院医学系研究科 幹細胞応用医学寄付講座教授。眼科領域の再生医学研究に従事し、眼の主要部分の要素からなる組織の作製や、涙腺のオルガノイドの作製に成功している。

具合の悪くなつた眼のパツだけを取り換えて視力改善。

# Dr. の 肖像

⑯ 15

## 西田 幸二

NISHIDA KOJI

大阪大学大学院医学系研究科  
脳神経感覚器外科学講座 眼科学 教授



臨床と研究のケミストリーで、  
眼の再生医療を切り拓く。

「手術は浅い」。  
師の言葉に肩透かしを食らう。

医学部の3年生で専門のカリキュラムが始まったときが、ドクターへの道の第一歩だったと思います。それまでの教養課程よりも断然面白く、勉強

に本腰を入れるようになりました。6年生で自分の診療科を決めるときは、どこも魅力的に感じられたので大いに迷いましたが、せっかく医師になるなら手術をやりたいという気持ちから、まず外科に絞ります。さらに、「悪いところを取って閉じる」手術が多い中、整形外科や眼科、耳鼻咽喉科の手

手術のスキルを身に付けることばかり考えていた新米の頃。

憧れの師から意外な言葉をかけられたことが、ユニークな研究者人生の起点となりました。

内科も外科も面白い。手術も研究もわくわくする。

そんな好奇心をエンジンにして、眼の再生医療に取り組んできた西田幸二教授。今は、専門の枠を越えた新しい医療の構築にチャレンジしています。

術には、機能を再建する志向があるところに惹かれました。最終的に眼科に決めたのは、そこに「美」があったからです。眼球自体が美しさをはらんでいて、顕微鏡による精密な手術「マイクロサージェリー」には芸術的な要素があります。理屈ではなく感覚的な印象ですけどね。

1988年に卒業し、阪大病院で研修医として勤め始めました。そんな駆け出しのときに出会った師が、国立大阪病院（現・大阪医療センター）におられた田野保雄先生です。のちの阪大の眼科教授であり、当時から眼科の世界的なサージャン（外科医）として知られ、私の憧れでした。ある会合で初めてお会いし、「先生のような手術の達人になりたいです」と伝えたところ、「手術は浅い。だから研究をしなさい」と返されたのは今でも忘れられません。励ましてくれるかなとひそかに期待していたのに肩透かしを食らった格好です。若輩の私がその発言の真意を即座に理解できるはずもありませんが、「それはどういうことでしょうか」とは聞きにくい。ただ割と単純な人間なので、「田野先生がそう言うんだったら」と素直に受け止めた。振り返ってみれば、「手術はあくまで技術の追求であり、研究にこそ本当のイノベーションがある」ということだったのかな、と。

こうして、夕方6時頃に研修医の勤務が終った後、大学の研究室に移動して夜12時まで研究を手伝う日々が始まりました。主には動物実験で、ウサギを押さえて麻酔を打って毛を刈ったり、組織を切って染めて発見しているタンパク質を特定したり。見習いとしての簡単な作業ですが、1年目か

らテーマを与えられたことでやりがいを感じ、研究の面白さにも目覚めました。

当時の眼科では、眼球の表面を覆う透明な膜である角膜が注目されていました。カメラにおけるレンズの役割を果たす重要な部位ですが、角膜ヘルペスなど重篤な疾患になると、失明に至ることも。だからマイクロサージェリーによる角膜移植は眼科手術の花形でした。早く自分も手掛けてみたいという気持ちが、臨床に向かうエネルギーになっていたのは確かです。臨床と研究の「二足の草鞋」は、今に至るまで私のコアを形作っています。

**基礎研究を叩き込まれた  
細胞工学センター時代。**

スター級の研究者が勢ぞろいしていた細胞工学センターに所属したときは、角膜に発現している遺伝子を探索するプロジェクトに参加し、黎明期だった分子生物学の熱気を体感しました。基礎研究のなんたるかを叩き込まれた、大変厳しい環境だったのも事実です。ゲノムの解読は今みたいに容易ではなく、ゼリー状の試料をガラス板で挟み込んだゲル板を手作りするところから始まりますが、結構難しくてミスするたびに咎められました。翌日が締め切りという厄介な宿題を課されるのは日常茶飯事。しかしだからこそ、研究者としての体幹が鍛えられたと思っています。

その後に留学した先が、複数種類の細胞に分化する能力を持つ幹細胞（ステムセル）の研究で名を馳せていました。ソーグ研究所です。1980年代、角膜上

# モチベーションは、 好奇心から生まれる。



皮に幹細胞が存在していることを示す論文が発表され、角膜移植の技術の進展につながると期待されたことから当時の眼科界はこの話題で持ちきりでした。ソーサー研究所は、眼とは直接関係ありませんが、幹細胞研究のイロハを授けてくれ、私の関心が眼の再生医療に向かうきっかけとなったのは間違いません。

## 時間がかかるから 粘り強く。

帰国後の2000年から、角膜の再生医療の研究を本格的にスタートさせます。最初に目を付けたのは口腔粘膜。患者自身の口の中から粘膜を採取し、そこに含まれている幹細胞を培養してシート状にし、移植する方法に取り組みました。東京女子医大との共同研究でシートが完成し、ヒトへの臨床

実験が成功したのは2004年です。このシートの利点は、本人の細胞由来だから拒絶反応が起こらないことと、ドナー（臓器提供者）が必要ないこと。新しい治療の切り札として期待が高まりましたが、実用化に向けてはそこから先が大変でした。当局の承認を受けて企業が製品化し、保険適用されたのは2021年ですので、研究開始から20年を要しましたことになります。

しかも、口腔粘膜シートは万能ではありません。患者さんによっては効き目が弱かったり、濁ってしまったりします。そのため2007年頃から、角膜上皮細胞そのものをiPS細胞から作製することに乗り出していましたが、この道のりも平坦ではありませんでした。角膜上皮に分化誘導する技術は当時まったくなく、ゼロから始める必要があったからです。2016年にシートが完成するまで10年程度かかっています。

苦労したかいあって、口腔粘膜由来のシートと比べるときわめて透明度が高いものになりました。他人のiPS細胞由来であることから生じる拒絶反応も、ある程度抑えられています。ヒトでの臨床研究は終了し、現在は経過観察中。これから企業による治験が始まります。

iPS細胞を活用する研究の成果は、角膜にとどまりません。結膜上皮や涙腺を含む眼球全体の再現にも成功しました。これは近年脚光を浴びているオルガノイド（ミニ臓器）。再生医療の可能性はさらに広がっているといえるでしょう。

## あらゆる枠を越えて、 新しい医療の形を作りたい。

現在は、2022年に阪大で発足した「ヒューマン・メタバース疾患研究拠点」の拠点長を兼務しています。

ます。この拠点のコンセプトは、医学と情報科学の融合。個々の患者さんの分身である「バイオ・デジタル・ツイン」をコンピューター上で構築し、将来の発症シミュレーションを行うとともに、投薬をはじめとした治療がどの程度効果的かを予測します。専門領域の枠を越え、世界中を巻き込んで、新しい医療の形をつくりたいですね。私にとってはまさに新しいチャレンジとなります。モチベーションの素となっているのは好奇心かな、と。世間では、60歳ぐらいでリタイアするのが一般的ですが、私は60を過ぎてもオリジナルな仕事はできると信じています。年齢を重ねて視野が広がり、若い頃よりもアイデアが湧いてくると感じるほどです。その結果として、一人でも多くの患者さんを救えるなら、これほど嬉しいことはありません。

## COLUMN

### 研究の世界は 早い者勝ちの 熾烈な競争。



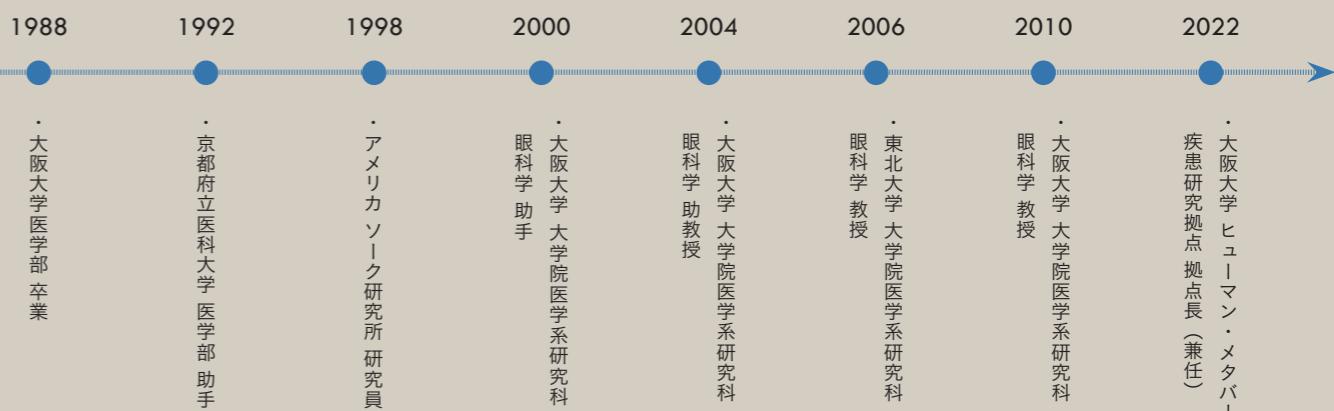
### タッチの差で世界初の発見も水の泡に？

細胞工学センターの在籍時に、ある遺伝性の角膜疾患の原因遺伝子を特定しました。世界初の発見であり、喜び勇んで論文を書き進めましたが、最高峰のジャーナルに投稿する直前、海外の研究グループが先に報告し、大変なショックを受けます。研究の世界は「早い者勝ち」「オール・オア・ナッシング」。特に遺伝子研究はその色合いが強く、後続は二番煎じと見なされます。さら

にショックだったのは、私たちが先に公開していた遺伝子配列のデータが、彼らの論文の根幹をなすものとして利用されたこと。もちろん正式に引用はされていたものの、「先に出さなければよかった」と後悔しても遅かったわけです（苦笑）。

数日寝込みましたが、すぐに気を取り直して、自分たちの論文も発表。質の高さが認められ一矢報いたのがせめてもの救いでした。

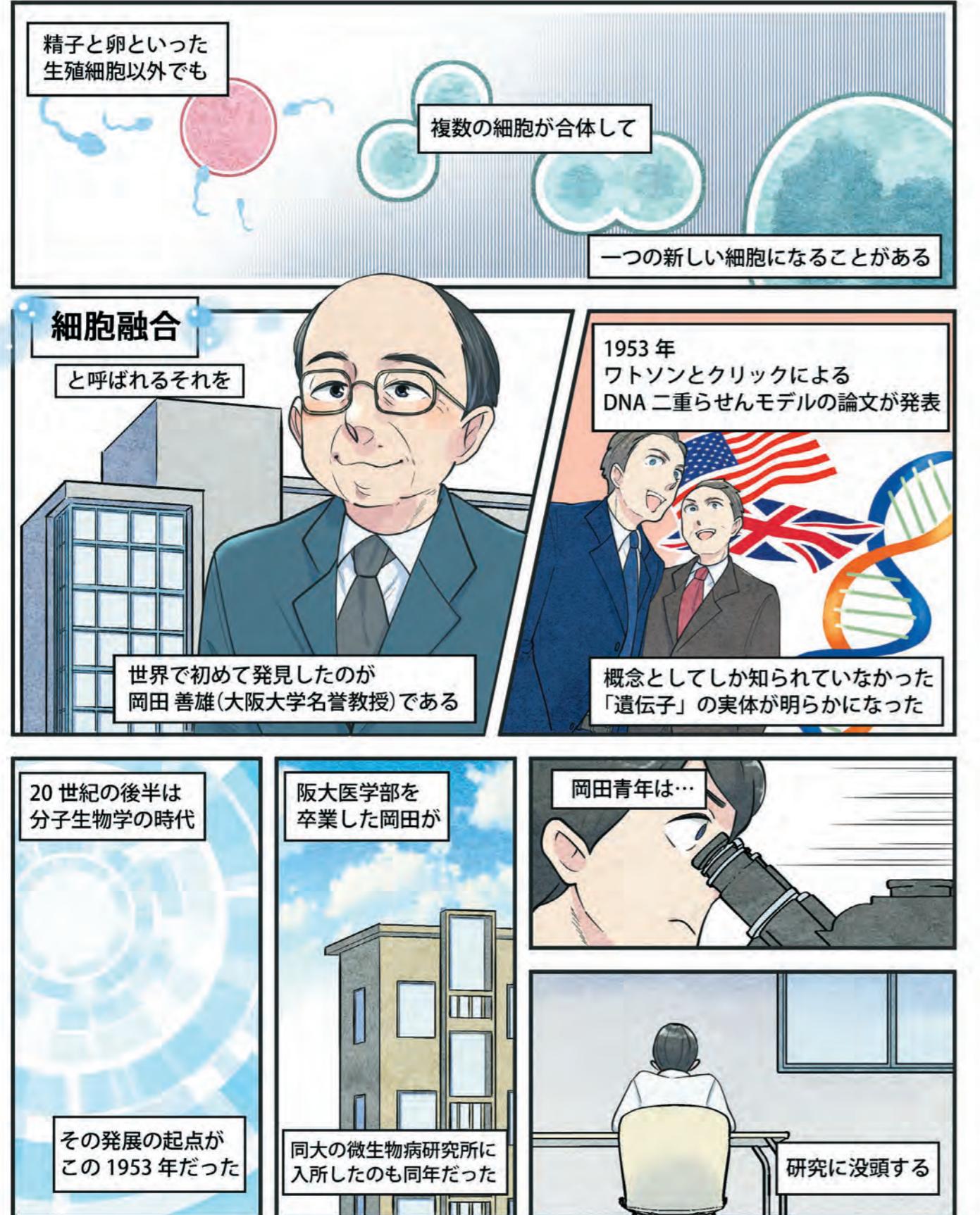
## BIOGRAPHY

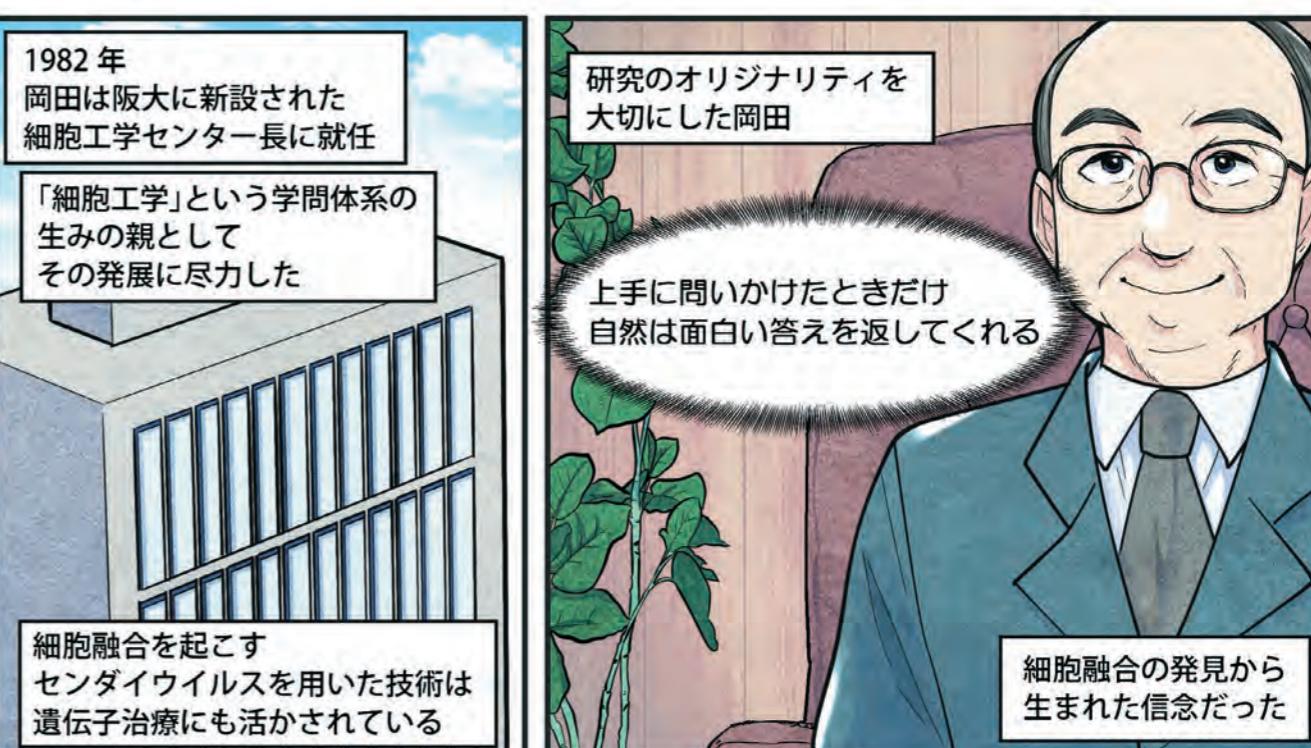
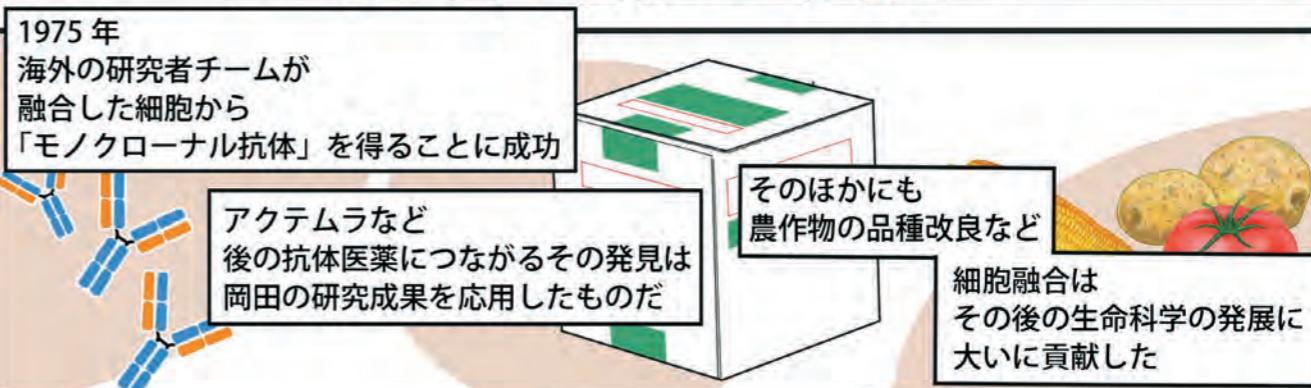
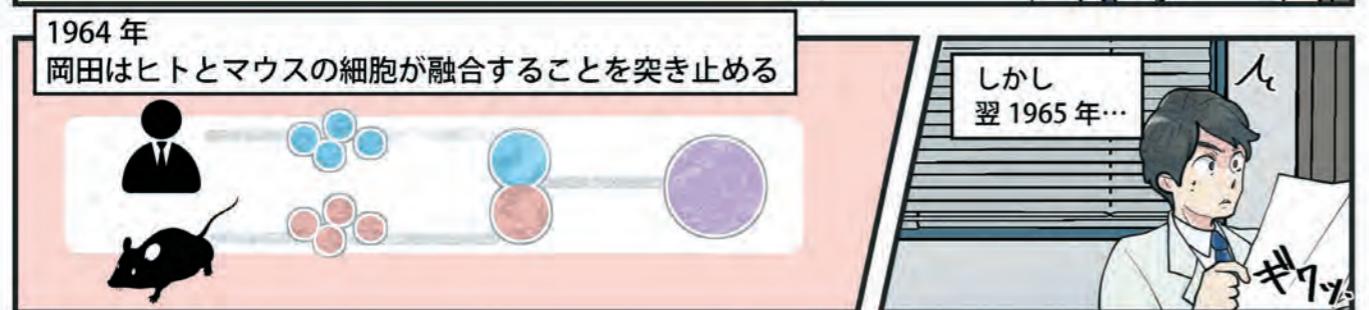
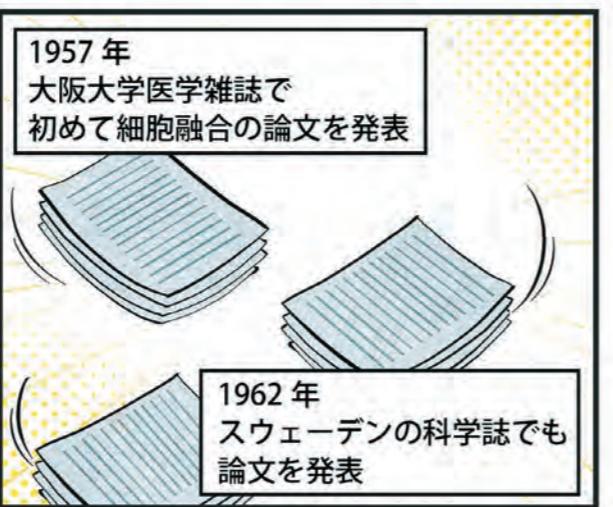


数々の成果を残してきた阪大の医学研究。その一つひとつに、人間のドラマがあります。

# 阪大医学 研究歴史秘話

第2回  
細胞融合の発見



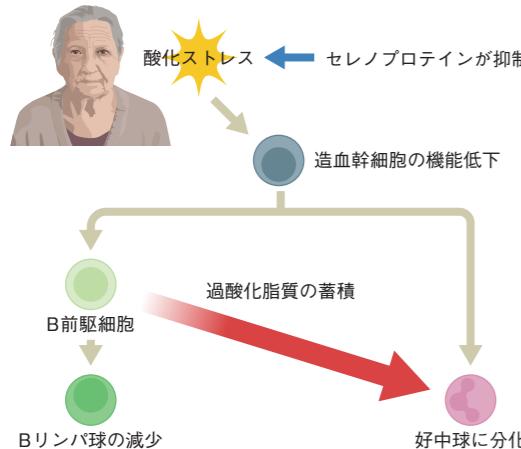


# 医療の フロントラインを語る 5つのキーワード

5 keywords  
representing  
the medical  
frontline

さまざまな医療分野において  
めざましい業績を積み重ねてきた大阪大学大学院医学系研究科。  
ここでは5つのキーワードから、最先端の研究にフォーカス。  
進化し続ける医療の最前線に迫ります。

## KEYWORD NO. 1 加齢性造血



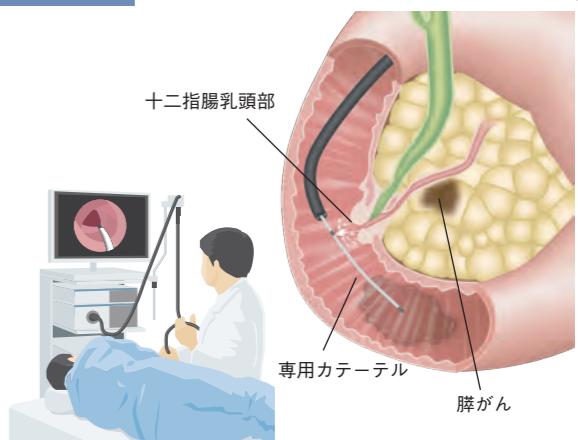
### 血液も 若々しく。

私たちの体は、骨髄の造血幹細胞から血液細胞がバランスよく産生され、恒常性が維持されています。一方で、高齢になると造血機能が低下する「加齢性造血」という現象が見られるようになりますが、これを抑制する可能性を見出したのは、井上大地教授（がん病理学）らの研究グループ。セレノプロテインが過酸化脂質の蓄積を抑制し、それにより造血幹細胞の機能を維持し、免疫力に関わるBリンパ球の成熟を促すことを突き止めたのです。セレノプロテインを合成できないマウスにビタミンEを投与すると、B細胞の減少が抑えられることも判明。加齢性造血から引き起こされる血液腫瘍の治療や予防にとどまらず、血液の若返りといった新しい医療への応用も期待されます。

過酸化脂質の蓄積がB前駆細胞の正常な分化を妨害。セレノプロテインは、その原因となる酸化ストレスを抑制します。

## リキッド・バイオプシー

KEYWORD  
NO. 2

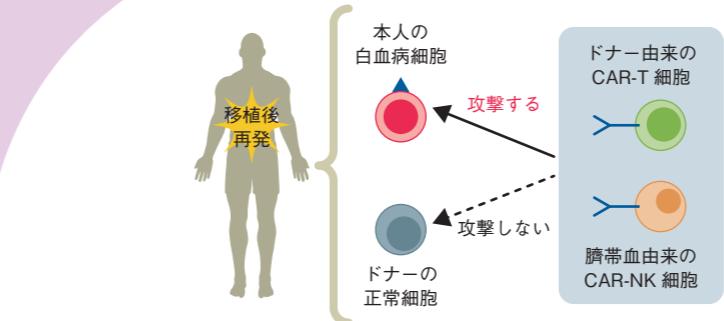


### 胃カメラが 膵がん克服の一手中に。

膵がんは効果の高い抗がん剤が少ないため、早期発見・治療が克服の鍵を握っています。しかしながら、膵がんの目印となるKRAS（ケラス）遺伝子変異の検出は、全身に転移がある場合に限られているのが早期発見の障壁となっていました。そこで谷内田真一教授（がんゲノム情報学）らの研究グループが開発した画期的な早期診断法は、胃カメラの際の追加検査として、十二指腸乳頭部を洗浄して回収した膵液中のKRAS遺伝子変異を検出するリキッド・バイオプシー（液体生検）を行うというもの。日本において広く普及している胃がん検診の機会を捉え、膵がんリスクの高い方を対象とするオプション検査が実現すれば、膵がん克服に向けて大きく前進することになります。

## 悪い細胞を ピンポイントで攻撃。

## KEYWORD NO. 3 白血病



CAR-T細胞、CAR-NK細胞のそれぞれY字で示されている抗体が、本人の白血病細胞における印（三角形部分）を認識して攻撃。

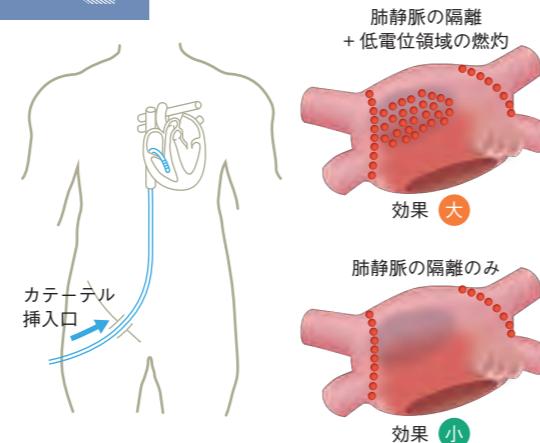
保仙直毅教授（血液・腫瘍内科学）らの研究グループは、造血幹細胞移植後に再発した急性骨髓性白血病（AML）の患者さんへの新しい治療法を開発しました。ポイントはHLA-DRB1（白血球の血液型のようなもの）の一部だけに結合する抗体を見出したこと。その抗体に反応するAMLの患者さんが、抗体に反応しないドナーから移植を受けて再発した場合、その抗体が結合する細胞だけを攻撃するように改造した免疫細胞は、白血病細胞だけを攻撃します。攻撃する免疫細胞として、ドナー由來のT細胞からCAR-T細胞、他人由來の臍帯血からCAR-NK細胞を作製してマウス実験を行ったところ、確かな効果を確認。特に他人由來のCAR-NK細胞が実用化すれば、迅速かつ安価な治療が可能となるのが特筆すべき点です。

# 心臓内部を焼き切って 電気信号を遮断。

心臓の上部がけいれんして不整脈を引き起こす「心房細動」に対して、カテーテルで心臓の内部から焼き切り不規則な電気信号が伝わらないようにする「アブレーション」という治療法が近年急速に普及しています。しかしながら、心房細動の原因となる傷んだ心房筋の分布は患者ごとに異なり、画一的なアブレーションでは効果に限界がありました。そこで外洋平助教、坂田泰史教授（循環器内科学）らの研究グループは、電気的なマッピング技術を利用して、傷んだ心房筋の分布を低電位領域として特定。患者ごとに異なるその領域でアブレーションを行うと治療効果が高まる可能性があることを示しました。将来的なアブレーションのオーダーメイド化も視野に入ってきたといえるでしょう。

## アブレーション

KEYWORD  
NO. 4



低電位領域のアブレーションの効果は、心房筋の傷みが進行している患者に限定されるため、治療対象の患者を絞り込む必要があります。

## がん悪液質

KEYWORD  
NO. 5

### たくさん食べれば がんと闘える。

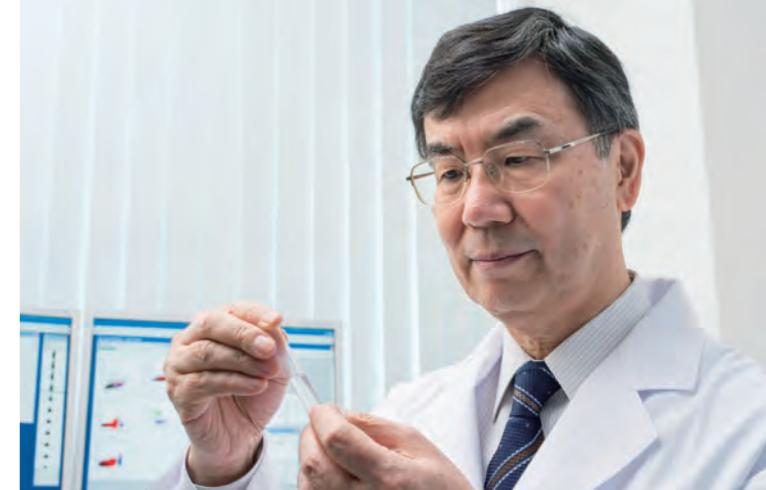


化学治療の副作用である食欲不振を抑えることで、化学治療を継続しやすくなることも、アナモレリン投与のメリットの一つです。

進行がん患者に見られる重篤な合併症の一つに「がん悪液質」があります。これは体重の減少と骨格筋量の低下を特徴とし、現時点で有効な薬物治療はほとんどありません。そんな中、食欲刺激、筋肉量増加などの作用を持つホルモンであるグレリンは、治療に活かせる有望な候補と目されています。黒川幸典准教授、土岐祐一郎教授（消化器外科学）らの研究グループが10病院で試験を実施したところ、グレリンの受容体に作用する経口薬のアナモレリンを投与した患者群で食欲改善と体重増加が示されました。化学療法に伴う食欲不振や嘔気といった副作用の発生率も低下し、安全性も確認済み。今後は、薬物・栄養・運動を組み合わせた多面的な治療の展開が待たれます。

# The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2025

2025年のノーベル生理学・医学賞は、大阪大学 免疫学フロンティア研究センター 特任教授の坂口志文ら3人が受賞。阪大の在籍研究者から初のノーベル賞受賞となりました。

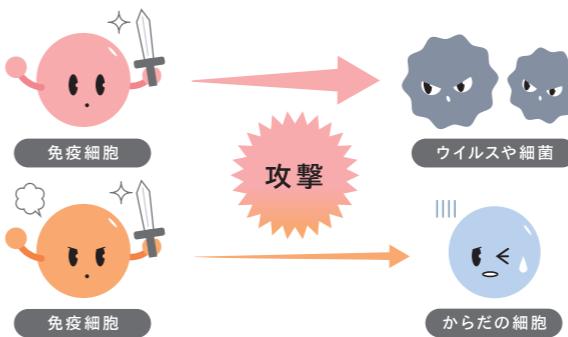


## 2025年ノーベル生理学・医学賞 坂口 志文

(大阪大学 免疫学フロンティア研究センター 特任教授)

### 免疫は自分の体を攻撃することもある

免疫は、私たちの体と、体外から侵入したウイルスや細菌などの異物を見分けて、異物を排除するシステムです。これにより感染症から体を守っています。しかし、異物の多くは私たちと同じ生物由来であり、構造が似ているため、「自己」と「異物」の区別は簡単ではありません。自分自身の体を攻撃してしまうことで引き起こされる病気が自己免疫疾患です。関節リウマチやI型糖尿病など、一般に知られた病気にもこれに分類されるものがあります。免疫が適切に働くためには、厳密な制御が不可欠なのです。



### 「制御性T細胞」とは？

#### 「攻撃するだけでの免疫」の可能性

坂口教授は、制御性T細胞（Treg）を発見し、免疫システムが自分を攻撃しない仕組みを明らかにしました。通常、免疫システムが厳しく制御されているのは、ひとえにTregのおかげです。Tregは、免疫の司令塔であるヘルパーT細胞の一種であり、自分自身を攻撃しようとする免疫細胞を抑える「ブレーキ役」を担っています。つまり、自己免疫疾患を起こしている部位でTregを活性化できれば、ブレーキの効きが強まり、症状の改善が期待できるわけです。一方、がん細胞でTregが過剰に働くと、免疫の攻撃を抑えることになり、がん治療の妨げになります。



Tregの機能を調整し、免疫が遠慮なくがんを攻撃できれば、がんの克服も夢ではありません。坂口教授は、世界中のTregの研究者が切磋琢磨する現状を導いた先駆者です。

### Message 坂口教授から 医学を志す人たちへ

流行を追うのではなく、自分が心から納得できる道を進む。それこそがモチベーションを高め、良いアイデアを生み出します。私の研究は「なぜ免疫系は自分を攻撃するのか？」という問い合わせから始まりました。壁に直面してもくじけず、何十年にわたり一つ一つ成果を積み重ねた結果、臨床に貢献する段階にたどり着けたと考えています。皆さんも、挑戦と継続の意志を強く持ち、信じる道を前進してください。その先では、大発見の可能性が待ち受けています。

坂口 志文  
SAKAGUCHI Shimon



#### BIOGRAPHY

- 1976 京都大学 医学部医学科 卒業
- 1977 愛知県がんセンター研究所 実験病理部門 研究生
- 1983 ジョンズホプキンズ大学 卒後研究員
- 1987 スタンフォード大学 客員研究員
- 1999 京都大学 再生医科学研究所 教授
- 2007 京都大学 再生医科学研究所 所長
- 2011 大阪大学 免疫学フロンティア研究センター 教授

# 医者の不養生

## しゃべくり リレー【第6回】

臨床や研究の最前線に立ち、多忙な日々を送るドクターは、どのように自らの健康をキープしているのでしょうか。最新の知見を取り入れたり、ひたすら趣味を究めたり……そのスタイルはさまざまです。「医者の不養生」を覆す「元気の素」をご紹介します。

{ サーフィンが  
人生を変えてくれた、かも。 }



名井 陽  
大阪大学医学部附属病院  
未来医療開発部 教授



忙しい日はカツラーメン。  
たまには自分を許しています。



愛娘が某アイドルグループに所属。応援のために各地のコンサートに駆け付けています。旅行気分も味わえて一石二鳥。

### 最新の知見から

ストレスがさまざまな病気の引き金となることは、もはや定説となっています。近年は、ストレスで増加したROS（活性酸素種）が、アルツハイマーなどの神経変性疾患に関係していることが明らかに。ストレスを抱えみがちな人は、誰かに話してみることをお勧めします。欧米ではカウンセリングが普及していますが、日本でもっと広まるといいですね。

# LEARN HARD, PLAY HARD.

私の

## 留学体験記



小玉 尚宏

大阪大学大学院医学系研究科  
消化器内科学 助教

研究者にとって、留学はかけがえのない体験。当時の思い出を語っていただきました。

留学先：

アメリカ  
ヒューストン・  
メソジスト研究所

互いの強みを活かして協力すること。  
それが大きな成果につながる。



▲ 帰国2日前にボス夫妻、妻とともに記念撮影。ボスや私たち以外にも夫妻が多いラボで、しばしば開かれる食事会で皆と親睦を深めたのも良い思い出です。

▼ 現地で自ら音頭をとって結成した日本人研究者コミュニティの仲間と。医学の道で武者修行する同志だから気が合いました。今も共同研究など多方面でつながっています。



夫婦で二人三脚。家族の絆も強まりました。

大学院で肝臓病の進行メカニズムを研究するうち、ゲノムの中を飛び回って遺伝子の変異を引き起こすトランスポゾンに興味を持ちました。病因を探る手掛かりとしてこれを深く学びたい。そう考えて留学した先が、この分野の第一人者であるニール・コープランドとナンシー・ジェンキンスの博士夫妻が率いるヒューストン・メソジスト研究所です。一家4人で渡米し、はじめ妻は別の機関に通っていましたが、博士夫妻の温かいご配慮で同研究所への移籍が実現。まさに二人三脚で研究に励みました。といっても夕方には終わるため、子どもたちとの時

間はしっかり確保できます。家族の絆が強まったという副産物もあり、本当に恵まれた環境でした。留学中に実感したのは、コラボレーションの重要性です。各々の強みを活かして協力する姿勢が根付いていたのは、それが大きな成果につながると認識されていたから。サイエンスが真理の追究であるのは当然ですが、そこではコミュニケーション能力が欠かせないとあらためて気付きました。帰国から10年が経ち、持ち帰った種から着実に研究を進展させられたという手ごたえを感じています。留学が今の自分を形作ったのは間違いません。

# 座右の書

第二回



**土岐祐一郎**  
消化器外科学教授  
大阪大学大学院医学系研究科

## 時代のギャップを超越した人間ドラマの息遣いを感じてほしい。

阪大医学部の教授として少々ベタな作品を選んでみました。大阪の国立大学医学部を舞台とする『白い巨塔』に出会ったのは高校生の頃。友人の間では「財前先生派か、里見先生派か」なんて論争もありましたが、私はもっぱら財前派で、自信と上昇志向、馬力に満ちた姿に憧れました。医学部への進学を考えていたから、少なからず影響された作品です。読み返すと、当時の医学界のありようが、現代とはずいぶんとかけ離れていることに驚かされます。倫理観しかり医師の働き方しかり。権力闘争の描写も実に生々しい。現在の基準からすると相当に過酷であり、今の医学生や若手医師が読むと「なんで?」と疑問符ばかりが浮かんでしまうかもしれません。さすがに当時も実際はそこまでではなかっただろうという程度に、エンターテインメントとして誇張されている部分もありますしね。それでもなお本作が魅力的のは、普遍性を内包した人間ドラマでもあるからでしょう。多くの登場人物が、その人なりの使命感を抱いて医師として奮闘する様子から、今の読者も何かを感じ取れるはずです。

若い頃は、未知の世界に触れたくて乱読し、とりわけ純文学に傾倒しましたが、年を重ねるごとに「これ以上世界を知ってもなあ」という気持ちが強まり(笑)、移動中に気軽に読める歴史小説なども楽しめるようになりました。ともあれ、経験できる世界に限りがある若いときほど、読めるだけ読んでおくと、視野が広がっていいと思いますよ。



### Doki's Pick

#### 山崎豊子『白い巨塔』

(新潮文庫刊)



### Extra Pick

#### 中崎タツヤ『じみへん』

(小学館刊)

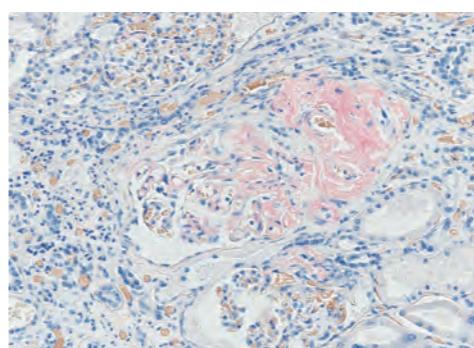


漫画も大好きです。ストーリー立ての長編も面白いですが、4コマなどのさらっと読める作品もお気に入り。特に『じみへん』を代表とする中崎タツヤの漫画は、全作を家の本棚に揃えています。



### DOEFF（ドゥーフ）とは

大阪大学医学部の精神的源流となった適塾で、かつて塾生たちに親しまれた蘭和辞典の通称です。その名を冠した本媒体では、医学に携わる多様な研究者の姿や視点、ほかにもさまざまな角度からアプローチされる研究など、大阪大学大学院医学系研究科の魅力をみなさまにお伝えします。



### カバー紹介

#### 「アミロイドーシス患者の腎臓皮質」

研究グループは、糸球体にアポリボタンパク質 A4 陽性のアミロイド（赤橙色）が沈着し、近位尿細管では TFEB という転写因子の活性が低下していることを示しました。加齢に伴う慢性腎臓病に対して、TFEB を標的とする治療法の開発が期待されます。

(提供：腎臓内科学 中村隼 医員、山本毅士 特任助教)



### 大阪大学 大学院医学系研究科

大阪大学大学院医学系研究科は、生命科学、特にヒト生命現象を解明する研究に挑戦し続けています。大阪大学医学部附属病院と密接に連携しながら、基礎的な研究の積み重ねを病気の診断や治療に発展させる「トランセラクショナル研究」にも注力。すでに多くの成果が、臨床に応用されています。本研究科で得られた基礎研究の成果を、今後もますます社会還元することで、世界の人々の健康と福祉に貢献いたします。

Copyright © 2025 Graduate School of Medicine, The University of Osaka. All Rights Reserved.

# DOEFF

[dōrf ドゥーフ]

Vol. 15

### 発行元

大阪大学大学院医学系研究科  
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2  
TEL 06-6879-5111  
<https://www.med.osaka-u.ac.jp/>

### 制作スタッフ

発行：大阪大学大学院医学系研究科  
企画・制作：大阪大学大学院医学系研究科  
(史料室 野口 悅、島田昌一)  
協力：大阪大学大学院医学系研究科 各講座  
大阪大学 免疫学フロンティア研究センター (IFReC)  
坂口志文、企画室 (P25 写真提供)  
大阪大学 感染症総合教育研究拠点 (CiDER)  
金田安史 (P18-21)  
大阪大学 学際大学院機構  
目加田英輔 (P18-21)  
執筆・編集：株式会社フリッジ (立古和智、渡辺信太郎、羽賀亞弥香)  
写真：杉谷昌彦 (P6-11, P13-17, P26-28)  
アートディレクション/デザイン：株式会社フリッジ (立古尚子)  
イラスト：山本花南 (P4-13, P16)、中尾 悠 (P25-26)、  
青木 淳 (P22-24)  
印刷・製本：株式会社ムレコミュニケーションズ

発行日：2025年12月1日