

D. 考察

本研究では、FANA, IPP 法, ELISA 法により膠原病患者血清中の自己抗体の特異性を解析し, 免疫疾患診断プロテインチップ開発に用いる自己抗体標準血清の確立を目指した. 膠原病患者 92 血清より, 抗 SS-A 抗体陽性 43 血清, 抗 SS-B 抗体陽性 14 血清, 抗 U1 RNP 抗体陽性 32 血清, 抗 Sm 抗体陽性 6 血清, 抗 dsDNA 抗体陽性 20 血清, 抗セントロメア抗体陽性 9 血清, 抗 Scl-70 抗体陽性 3 血清, 抗カルジオリピン抗体陽性 11 血清, 抗カルジオリピン・ β 2GPI 抗体陽性 1 血清, RF 陽性 19 血清, 抗リボゾーム抗体陽性 3 血清, 抗 7-2 RNP 抗体陽性 2 血清, 抗 U1/U2 RNP 抗体陽性 1 血清, 抗 Ku 抗体陽性 3 血清, 抗 PCNA 抗体陽性 1 血清, 抗 Mi-2 抗体陽性 1 血清を同定した.

抗 SS-A 抗体と抗 SS-B 抗体は, 多くの例で ELISA 法と IPP 法の両測定法ともに陽性となったが, 一部で ELISA 法または IPP 法のみで陽性となり, ELISA 法の方が陽性頻度は高かった. 抗 U1 RNP 抗体と抗 Sm 抗体も, 多くの例で ELISA 法と IPP 法の両測定法ともに陽性となった. 抗 U1 RNP 抗体は ELISA 法のみでの陽性例はなく, IPP 法のみでの陽性例があったのに対して, 抗 Sm 抗体は, IPP 法のみでの陽性例なく, ELISA 法のみで陽性例があった. こうした検出法による反応性の相違は, 検査法により出現する抗原エピトープが異なり, こうした抗原エピトープに対する自己抗体の多様性を反映している可能性が示唆され, 興味深い成績である. 光固定法を用いるプロテインチップにおいては, 抗原がランダムな方向で固相化されるため, これまでの ELISA 法では, 被覆されていた新たな抗原エピトープと反応する自己抗体の検出が可能となることが期待される.

これまでに, 抗リボゾーム抗体と抗 PCNA 抗体は SLE に特異性が高いこと, 抗 U1/U2 RNP 抗体と抗 Ku 抗体は膠原病重複症候群に特異性が高いこと, 抗 Mi-2 抗体は PM/DM に特異性が高いこと, などを明らかとしてきた. かかる高い臨床的意義をもった自己抗体陽性血清が IPP 法によって同定された. 現在のところ, ELISA 法によるこれらの自己抗体の検出系は確立されていないか, 煩雑なため普及していない. これらの自己抗体の対応抗原は, いずれも蛋白-核酸の複合体であり, conformational エピトープの存在も想定されている. プロテインチップに搭載するコンテンツの候補の一つであり, 免疫アフィニティーカラムなどにより, 巨大複合体を native な状態で精製することが, 重要な課題と考えられる.

E. 結論

膠原病患者血清中自己抗体の免疫学的特異性を明確にし, 免疫診断プロテインチップ開発のための自己抗体標準血清を確立した.

F. 健康危険情報

特になし.

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Shinji Sato, Michito Hirakata, Masataka Kuwana, Akira Suwa, Shinichi Inada, Tsuneyo Mimori, Takeshi Nishikawa, Chester V. Oddis, Yasuo Ikeda. Autoantibodies to a 140 kDa polypeptide, cADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis. *Arthritis and Rheumatism* 52(5):1571-1576, 2005.
2. Shunichi Kumagai, Seiji Kawano, Tatsuya Atsumi, Shigeko Inokuma, Yosuke Okada, Yoshiki Kanai, Junichi Kaburaki, Hideto Kameda, Akira Suwa, Hiroyuki Harigaya, Shunsei Hirohata, Hirofumi Makino, Hiroshi Hashimoto. Vertebral fracture and bone mineral density in women receiving high-dose glucocorticoids for treatment of autoimmune diseases. *The Journal of Rheumatology* 32:863-869, 2005.
3. Shinji Sato, Shigeru Nogawa, Michito Hirakata, Hideko Iizuka, Akira Suwa, Tsuneyo Mimori, Yasuo Ikeda. Sensorimotor polyneuropathy as an initial clinical manifestation of sarcoidosis. *Modern Rheumatology* 15:144-147, 2005.
4. Michito Hirakata, Akira Suwa, Masataka Kuwana, Shinji Sato, Tsuneyo Mimori, John A. Hardin. Autoantibodies to the Ku protein are associated with the DPB1 gene. *Arthritis and Rheumatism* 52(2):668-669, 2005.
5. Yuko Kaneko, Karin Tanaka, Akihiro Yoshizawa, Hidekata Yasuoka, Akira Suwa, Tohru Sato, Shinichiro Iwanaga, Satoshi Ogawa, Yasuo Ikeda, Michito Hirakata. Successful treatment of recurrent intracardiac thrombus in Behcet's disease with immunosuppressive therapy. *Clinical and Experimental Rheumatology* 23:885-887, 2005.
6. Yuko Kaneko, Akira Suwa, Yasuo Ikeda, Michito Hirakata. Pneumocystis jirovecii pneumonia associated with low dose methotrexate treatment for rheumatoid arthritis; Report of two cases and a review of literature. *Modern Rheumatology* 16(1):36-38, 2006.
7. 諏訪 昭. ステロイド薬の使い方の実際. *日本内科学会会誌*94(10) : 2092-2098, 2005.
8. 諏訪 昭. 広範囲血液・尿化学検査 免疫学的検査 : 抗ヒストン抗体. *日本臨床*63(増刊号) : 464-466, 2005
9. 諏訪 昭. 広範囲血液・尿化学検査 免疫学的検査 : 抗Ku抗体. *日本臨床*63(増刊号) : 523-525, 2005
10. 諏訪 昭. ヒストン蛋白を標的とする自己抗体の特異性と臨床免疫学的意義. *日本臨床免疫学会会誌*28(3) : 123-130, 2005.
11. 諏訪 昭, 金子祐子, 佐藤慎二. ステロイド性骨粗鬆症のモニタリングと予防・治療. *Medical Practice* 22(3) : 477-479, 2005.

12. 諏訪 昭. Felty症候群. 川合眞一編集「慢性疾患薬物療法のツボ／関節リウマチ」. 日本医事新報社, p134-136, 2005.
13. 諏訪 昭. 回帰性リウマチ. 川合眞一編集「慢性疾患薬物療法のツボ／関節リウマチ」. 日本医事新報社, p132-133, 2005.
14. 諏訪 昭. 悪性関節リウマチ (血管炎合併). 川合眞一編集「慢性疾患薬物療法のツボ／関節リウマチ」. 日本医事新報社, p128-131, 2005.

2. 学会発表

1. 高田哲也, 井上有美子, 木村納子, 金子祐子, 岡 浩子, 野島崇樹, 佐藤慎二, 諏訪 昭, 石原傳幸, 平形道人. 抗SRP抗体陽性筋炎の臨床・組織学的特徴に関する研究. 第102回日本内科学総会, 大阪市, 平成17年4月7日-9日.
2. 田中良昭, 猪熊茂子, 渥美達也, 岡田洋右, 金井美紀, 鏑木淳一, 亀田秀人, 窪田哲朗, 熊谷俊一, 近藤啓文, 諏訪 昭, 原まさ子, 広畑俊成, 槇野博史, 吉田雅治, 橋本博史. 免疫疾患におけるサイトメガロウイルス (CMV) 感染症の解析 (厚労省: 免疫疾患の合併症とその治療法に関する研究班) 第49回日本リウマチ学総会, 横浜市, 平成17年4月17日-20日.
3. 高田哲也, 花岡洋成, 古屋善章, 香月有美子, 木村納子, 金子祐子, 岡 浩子, 安岡秀剛, 野島崇樹, 佐藤慎二, 諏訪 昭, 石原傳幸, 平形道人. 筋炎特異自己抗体の筋組織学的特徴に関する研究. 第49回日本リウマチ学総会, 横浜市, 平成17年4月17日-20日.
4. 諏訪 昭, 佐藤慎二, 木村納子, 金子祐子, 野島崇樹, 藤井隆夫, 三森経世, 平形道人. MRL/MP-Fas^{lpr}マウスにおけるスクレオソームに対する自己免疫. 第49回日本リウマチ学総会, 横浜市, 平成17年4月17日-20日.
5. 木村納子, 野島崇樹, 佐藤慎二, 桑名正隆, 諏訪 昭, 平形道人. 関節リウマチに対するブシラミン (Bc) の治療効果. 第49回日本リウマチ学総会, 横浜市, 平成17年4月17日-20日.
6. 野島崇樹, 小宮直子, 安岡秀剛, 金子祐子, 岡 浩子, 佐藤慎二, 諏訪 昭, 平形道人. ヘモクロマトーシスを合併したSLEの一例. 第49回日本リウマチ学総会, 横浜市, 平成17年4月17日-20日.
7. 古屋善章, 花岡洋成, 井上有美子, 木村納子, 高田哲也, 金子祐子, 岡 浩子, 安岡秀剛, 野島崇樹, 佐藤慎二, 諏訪 昭, 池田康夫, 平形道人. 抗核抗体 (ANA) 価上昇に一致し, 臨床症状の出現を認めた全身性エリテマトーデス (SLE) の一例. 第49回日本リウマチ学総会, 横浜市, 平成17年4月17日-20日.
8. 佐藤慎二, 諏訪 昭, 花岡洋成, 古屋善章, 高田哲也, 井上有美子, 木村納子, 岡 浩子, 金子祐子, 安岡秀剛, 野島崇樹, 桑名正隆,

平形道人. ステロイド誘発性骨粗鬆症に対するビスホスホネート製剤の有効性の検討. 第49回日本リウマチ学総会, 横浜市, 平成17年4月17日-20日.

9. 金子祐子, 諏訪 昭, 花岡洋成, 古屋善章, 高田哲也, 井上有美子, 岡 浩子, 安岡秀剛, 野島崇樹, 佐藤慎二, 平形道人. 混合性結合組織病 (MCTD) における抗UIRNA抗体の臨床免疫学的特徴に関する研究. 第49回日本リウマチ学総会, 横浜市, 平成17年4月17日-20日.
10. 花岡洋成, 古屋善章, 香月有美子, 木村納子, 高田哲也, 金子祐子, 岡 浩子, 安岡秀剛, 野島崇樹, 佐藤慎二, 諏訪 昭, 平形道人. 抗signal Recognition Particle (SRP) 抗体陽性関節リウマチ (RA) の臨床特徴に関する検討. 第49回日本リウマチ学総会, 横浜市, 平成17年4月17日-20日.
11. 香月有美子, 花岡洋成, 白井悠一郎, 古屋善章, 木村納子, 高田哲也, 金子祐子, 安岡秀剛, 岡 浩子, 野島崇樹, 佐藤慎二, 諏訪 昭, 平形道人. クリオフィブリノーゲン血症を合併したSAPHO症候群 (synovitis, acnem pustulosis, hyperostosis, osteitis) の一例. 第49回日本リウマチ学総会, 横浜市, 平成17年4月17日-20日.
12. 花岡洋成, 岡 浩子, 古屋善章, 井上有美子, 木村納子, 高田哲也, 金子祐子, 安岡秀剛, 野島崇樹, 佐藤慎二, 桑名正隆, 諏訪 昭, 平形道人. 経過中MPO-ANCAが検出され, 半月体形成性腎炎を呈した抗OJ抗体陽性関節リウマチ・多発性筋炎の一例, 第46回関東リウマチ研究会, 東京都, 平成17年6月18日.
13. 佐藤慎二, 花岡徳成, 古屋善章, 井上有美子, 高田哲也, 木村納子, 岡 浩子, 金子祐子, 桑名正隆, 諏訪 昭, 平形道人, 三森経世. ステロイド誘発性骨粗鬆症に対するエチドロネート間歇療法の7年間長期投与による検討. 第7回日本骨粗鬆学会, 大阪市, 平成17年10月13-15日.
14. 佐藤慎二, 諏訪 昭, 平形道人. 多発性筋炎/皮膚筋炎に見出される自己抗体 (抗CADM-140抗体を中心に). 第33回日本臨床免疫学会総会, 京都市, 平成17年10月28日-29日.
15. 香月有美子, 花岡洋成, 古屋善章, 高田哲也, 木村納子, 金子祐子, 岡 浩子, 徳丸裕美, 野島崇樹, 佐藤慎二, 諏訪 昭, 平形道人. 多発性筋炎/皮膚筋炎, 強皮症患者血清におけるサイトケラチン (CK) -8, -19に対する自己抗体の検討. 第33回日本臨床免疫学会総会, 京都市, 平成17年10月28日-29日.
16. 木村納子, 安岡秀剛, 花岡洋成, 古屋善章, 高田哲也, 香月有美子, 金子祐子, 野島崇樹, 佐藤慎二, 諏訪 昭, 平形道人, 小西幸之助. 抗リン脂質抗体腎症の病理組織像を呈し抗凝固療法が奏功したSLEの一例. 第33回日本臨床免疫学会総会, 京都市, 平成17年10月28日-29日.

17. 野島崇樹, 諏訪 昭, 金子祐子, 佐藤慎二, 桑名正隆, 平形道人. 肺高血圧症を合併した混合性結合組織病患者の臨床免疫学的特徴. 第33回日本臨床免疫学会総会, 京都市, 平成17年10月28日-29日.
18. Shinji Satoh, Yuko Kaneko, Koichiro Asano, Naoki Hasegawa, Akira Suwa, Shinichi Inada, Michito Hirakata. Clinical and immunological characteristics in Japanese patients with idiopathic interstitial pneumonia. American College of Rheumatology 69th Annual Meeting, San Diego, California, November 12-17, 2005.
19. Michito Hirakata, Akira Suwa, Shinji Sato, Tstsuya Takada, Yumiko Katsuki, Noriko Kimura, Hiroko Oka, Yuko Kaneko, Takaki Nojima, John A. Hardin. Genotypic features of Japanese patients with myositis-specific autoantibodies. American College of Rheumatology 69th Annual Meeting, San Diego, California, November 12-17, 2005.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

Ⅲ.研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

主任研究者：伊藤 嘉浩

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
伊藤嘉浩	「マイクロアレイ・バイオチップ最新動向」	日本能率協会 総合研究所	「バイオテクノロジー総覧」	通産資料 出版会	東京	2005	662-670
伊藤嘉浩	「再生医療材料」	国武豊喜	「図解高分子新素材のすべて」	工業調査 会	東京	2005	94-97

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Y. Ito, T. Yamauchi, M. Uchikawa, Y. Ishikawa	Photoimmobilized array of panel cells for assay of antibodies	<i>Biomaterials</i>	27	2502-2506	2006
K. Ohyama, K. Omura, Y. Ito	A photo-immobilized allergen microarray for screening of allergen-specific IgE	<i>Allerg. Int</i>	54	627-631	2005
Y. Ito, H. Hasuda, H. Terada, T. Kitajima	Culture of human umbilical vein endothelial cells on immobilized vascular endothelial growth factor	<i>J. Biomed. Mater. Res</i>	74	659-665	2005
Y. Ito, M. Nogawa, M. Takeda, T. Shibuya	Photo-reactive polyvinylalcohol for photo-immobilized microarray,	<i>Biomaterials</i>	26	211-216	2005
T. Konno, H. Hasuda, K. Ishihara, and Y. Ito	Photo-immobilization of a phospholipids polymer	<i>Biomaterials</i>	26	1381-1388	2005
伊藤嘉浩、大村馨	「なんでも固定化バイオチップ」	バイオニクス	2(9)	68-69	2005
伊藤嘉浩	「幹細胞の体外増幅」	<i>Organ Biology</i>	12(1)	47-55	2005
伊藤嘉浩、O. H. Kwon, I.-K. Kang	「再生医療用ナノファイバー」	バイオインダストリー	22(5)	41-46	2005
横山昌幸、伊藤嘉浩	「ナノメディシン—特集にあたって」	バイオインダストリー	22(4)	7-8	2005

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

分担研究者：上阪 等

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
T. Liu, H. Kohsaka, M. Suzuki, R. Takagi, K. Hashimoto	Positional effect of amino acid replacement on peptide antigens for the increased IFN-gamma production from CD4 T cells	<i>Allerg. Int</i>	54	117-122	2005
F. Suzuki, T. Nanki, T. Imai, H. Kikuchi, S. Hirohata, H. Kohsaka, N. Miyasaka,	Inhibition of CX3CL1 (fractalkine) improves experimental autoimmune myositis in SJL/J mice	<i>J Immunol</i>	175	6987-6996	2005
上阪 等	これだけは知っておきたい検査のポイント 第7集 抗Sm抗体	medicina	第42巻第12号増刊号	424-425	2005
上阪 等	これだけは知っておきたい検査のポイント 第7集 抗Scl-70抗体	medicina	第42巻第12号増刊号	426-427	2005

研究成果の刊行に関する一覧表

分担研究者： 諏訪 昭

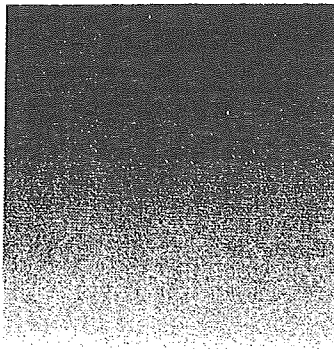
書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	出版社名	出版年
		書籍名	出版地	ページ
諏訪 昭	悪性関節リウマチ(血管炎合併)	川合眞一	日本医事新報社	2005
		慢性疾患薬物療法のツボ/ 関節リウマチ	東京	128-31
諏訪 昭	回帰性リウマチ	川合眞一	日本医事新報社	2005
		慢性疾患薬物療法のツボ/ 関節リウマチ	東京	132-3
諏訪 昭	Felty症候群	川合眞一	日本医事新報社	2005
		慢性疾患薬物療法のツボ/ 関節リウマチ	東京	134-6

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sato S, Nogawa S, Hirakata M, Iizuka H, Suwa A, Mimori T, Ikeda Y	Sensorimotor polyneuropathy as an initial clinical manifestation of sarcoidosis	Modern Rheumatology	15	144-7	2005
Kumagai S, Kawano S, Atsumi T, Inokuma S, Okada Y, Kanai Y, Kaburaki J, Kameda H, Suwa A, Harigaya H, Hirohata S, Makino H, Hashimoto H	Vertebral fracture and bone mineral density in women receiving high-dose glucocorticoids for treatment of autoimmune diseases	The Journal of Rheumatology	32	863-9	2005
Sato S, Hirakata M, Kuwana M, Suwa A, Inada S, Mimori T, Nishikawa T, Oddis CV, Ikeda Y	Autoantibodies to a 140 kDa polypeptide, cADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis	Arthritis and Rheumatism	52(5)	1571-6	2005
Hirakata M, Suwa A, Kuwana M, Sato S, Mimori T, Hardin JA	Autoantibodies to the Ku protein are associated with the DPB1 gene	Arthritis and Rheumatism	52(2)	668-9	2005
Kaneko Y, Tanaka K, Yoshizawa A, Yasuoka H, Suwa A, Sato T, Iwanaga S, Ogawa S, Ikeda Y, Hirakata M	Successful treatment of recurrent intracardiac thrombus in Bect's disease with immunosuppressive therapy	Clinical and Experimental Rheumatology	23	885-7	2005
Kaneko Y, Suwa A, Ikeda Y, Hirakata M	Pneumocystis jiroveci pneumonia associated with low-dose methotrexate treatment for rheumatoid arthritis; report of two cases and a review of the literature	Modern Rheumatology	16(1)	36-8	2006
諏訪 昭, 金子祐子, 佐藤慎二	ステロイド性骨粗鬆症のモニタリングと予防・治療	Medical Practice	22(3)	477-479	2005
諏訪 昭	ヒストン蛋白を標的とする自己抗体の特異性と臨床免疫学的意義	日本臨床免疫学会誌	28(3)	123-30	2005
諏訪 昭	広範囲血液・尿化学検査 免疫学的検査:抗Ku抗体	日本臨床	63(増刊号)	523-5	2005
諏訪 昭	広範囲血液・尿化学検査 免疫学的検査:抗ヒストン抗体	日本臨床	63(増刊号)	464-6	2005
諏訪 昭	ステロイド薬の使い方の実際	日本内科学会誌	94(10)	2092-8	2005

IV.研究成果の刊行物・別刷



マイクロアレイ・バイオチップの最新動向



伊藤 嘉浩

マイクロアレイ・バイオチップは、現在は生物科学の基礎研究分野の重要なツールとして開発が進んできたが、最近になって臨床診断分野への展開も本格化してきた。将来は、臨床診断分野で欠かせない技術になると予測される。さまざまな生体分子の分析を目指して、新しいバイオチップの開発はもちろんのこと、その製造装置、検出装置なども研究開発されている。このようなハードの発展とともに、解析データが膨大になるため、その解析法もバイオインフォマティクスの発展とともに進歩している。このような技術の進歩により、より詳細な生体情報が得られるようになると、創薬分野での研究開発に応用できるとともに、病気の予防や診断、投薬管理、予後管理などが精密に行えるようになり、QOL(Quality of Life、生活の質)の向上が進められる。また、医療への応用ばかりでなく、環境モニターへの応用へも期待がかかる。

マイクロアレイ・バイオチップの最新動向

伊藤 嘉浩

独立行政法人 理化学研究所 和光研究所 中央研究所 主任研究員/財団法人 神奈川科学技術アカデミー プロジェクトリーダー
 1986年 京都大学大学院 工学研究科高分子化学博士後期課程
 単位所得満期退学
 工学博士
 専門：ナノ医工学、機能性高分子

1. はじめに

マイクロアレイは研究用にDNAから始まり、2004年8月には、DNAマイクロアレイが体外診断薬として初めて販売承認されるに至った。スイス Hoffmann-La Roche社の薬物代謝酵素多型の判別に利用するDNAチップ「AmpliChip P450」が、欧州連合で体外診断薬として販売する認可を得た。これまで、遺伝子1つずつを検査する体外診断薬はあったが、複数の遺伝子を検査する診断薬が販売承認を得たのは初めとなる。

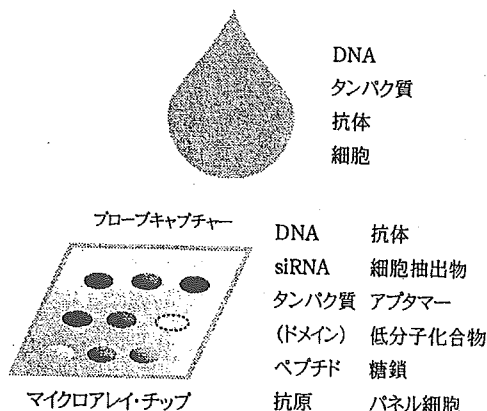
今回のDNAマイクロアレイの場合は、シトクロムP450の2D6の34種類の変異（遺伝子多型）と2C19の2種類の変異、合わせて36の変異を検出できる。このRoche社の「AmpliChip P450」は、米国Eli Lilly社の注意欠陥/多動障害（ADHD）治療薬「Strattera」など、代謝酵素

の遺伝子多型が薬物代謝に影響することが分かっている薬剤の投与時などで、診断薬として利用できる。

日本でも、東洋紡とバイオ・ベンチャーのサインポストは、糖尿病の合併症の発症予測に利用できるDNAマイクロアレイの第1世代のものが開発できていることを、明らかにしている。東芝は、リウマチ薬の効き目や副作用の発生確率を判定できるDNAマイクロアレイ開発に成功したと報じられている。

DNAマイクロアレイに限らず、マイクロアレイ・チップは、今後、研究だけのものから体外診断用へと展開されてゆくことが予想され、様々な生体分子をマイクロアレイしたものが作られるようになってきている（図1）。¹⁻³⁾本稿では、研究開発が進む様々なマイクロアレイ・チップの最新

図1. これまでに開発されているマイクロアレイ・チップ



動向を概説する。

2. DNAマイクロアレイ

2.1 開発経過

マイクロアレイ・チップの歴史は、Fodor (現 Affymetrix 社長) らが、1991年に光保護基を用いて光リソグラフィによりペプチドのマイクロアレイを報告したことに始まる。その後、1993年には同様の方法でDNAチップの作成法を報告し、これが現在のAffymetrix社のジーンチップあるいは「アフィメトリクス型」となっている。

固相法による逐次合成法で、塩基数にして数十の長さのオリゴヌクレオチドが、網羅的にスライドガラス上に配列されている。現在販売されているジーンチップには、数万種以上もの遺伝子と遺伝子断片がアレイされ、オリゴヌクレオチドを用いているため遺伝子発現解析のほか、点突然変異の検出や、ハイブリダイゼーションによる塩基配列決定 (sequencing by hybridization; SBH) などに応用することができる。

これに対し、1995年にはスタンフォード大学のBrownらが、長いDNAをそのまま正電荷をもつ膜上にスポット状に貼り付ける方法を考案した。この方法は、ゲノム解析の急激な進展ともあいまって非常に発展した。このシステムを特にDNAマイクロアレイあるいは「スタンフォード型」と呼び、Affymetrix社以外はほとんど全てこの方法で、DNAマイクロアレイを作成するようになっている。これは、点突然変異の検出には不向きではあるが、比較的長いDNA鎖を固定化して、遺伝子発現などを調べる目的で使用される。

すでに生物学の多くの研究分野ではルーチ的に使われているが、まだハード的には改良すべき点が多い。その中で、解析時間の短縮は大きな課題である。DNAマイクロアレイのハイブリダイゼーションには、時間がかかる。それを減らすために、様々な検討が行われている。⁴⁾また検出法

についても、現在は、蛍光標識してレーザー・スキャンで検出するものが主流であるが、電気化学的手法や、ナノポア式、カンチレバー式、粒子式、ナノピラー式、電界効果トランジスター式などが考案されている。⁵⁾

2.2 ソフトウェア

DNAマイクロアレイについては、一昔前とは違いデータ解析の重要性が増し、最近になってデータを公的に管理・保存するシステムが整備されるようになってきている。マイクロアレイを診断薬として利用するためにも、どのような検討を行い、データを取り揃える必要があるかという検討は、世界的に進められている。

米国食品医薬品局 (FDA) は、2003年2月に、複数の遺伝子多型や発現解析の検査に関するガイダンス案 (Multiplex tests for heritable DNA markers, Mutations and expression patterns; Draft guidance for industry and FDA reviewers: <http://www.fda.gov/cdrh/oivd/guidance/1210.html>) を発表した。

このガイダンス案は、診断薬としてマイクロアレイを開発する際の足がかりともなる。加えて、研究者の国際組織である Microarray Gene Expression Data (MGED) Society も、薬剤開発支援や、診断薬としてマイクロアレイを開発するために必要となるデータを検討し、MIAME (<http://www.mged.org/Workgroups/MIAME/miame.html>) としてまとめている。

マイクロアレイ実験が標準化されると、研究者はデータをとるとMIAME指針に沿って情報を記録するようになる。データの分析に外部データが必要な場合、研究者は、必要な外部データを含むMAGE-ML文書をダウンロードし、研究室のデータベースに取り込むだけですむようになる。

MIAME対応の論文投稿は既に多くの論文誌で推奨されるようになってきている。これは、DNA解

析に限らず、マイクロアレイ法の今後の発展には欠くべからざる要件であり、各方面で推奨されるべきと考えられる。

2.3 応用例

2.3.1 遺伝子発現解析

一塩基多型 (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) を調べ、患者一人一人にあわせた個人 (テイラーメイドあるいはオーダーメイド) 医療や疾患の分子レベルでの診断、薬物の効果や毒性についての個人差の予想を行おうとするファーマコゲノミクスが、始動しつつある。⁶⁾米食品医薬品局 (FDA) は2003年11月、ファーマコゲノミクス・データ提出に関するガイドラインを発表し、新薬開発の過程において遺伝子多型のデータの提出を製薬会社に求めていく方針を明らかにした。

既がんの分野では「ハーセプチン」投与とセットになった検査が実施されており、2004年になってがん治療薬の「イレッサ」の効き目と上皮細胞成長因子受容体 (EGFR) 変異の多型との相関が明らかになってきた。

一方、がん患者の遺伝子発現がDNAマイクロアレイで解析され、予後との相関が研究され、予測に用いられようとしている。しかし、遺伝子とタンパク質の発現と分解に“時差”があることや、最近では、non-coding RNAが見出されてきている状況を考えると、プロテオーム解析によって得られたデータをマイニングする際に、DNAチップ解析のデータを参照することは難しいとする報告もある。遺伝子発現による疾患診断の有用性は今後の研究の展開を待たざるを得ない。

3. プロテイン・マイクロアレイ

ポストゲノムシーケンスは、プロテオーム解析ということでプロテイン・マイクロアレイ (チップ) の開発研究が近年盛んに行われるようにな

ってきている。伝統的には二次元電気泳動または二次元ゲルクロマトグラフィーと質量分析法を組み合わせて大規模に分離、同定を行う技術が用いられてきたが、最近ではプロテイン・マイクロアレイ法も適用されるようになってきた。しかし、DNAと異なり、タンパク質は複雑な構造をしており、種類も豊富なため、様々な工夫が必要であり、一筋縄ではいかない。⁷⁻¹²⁾

Snyderのグループは、酵母タンパク質にニッケル結合性をもつオリゴヒスチジンを導入し、ニッケル被覆スライドガラスに5,000種以上をマイクロアレイし、タンパク質間相互作用を調べ、カルモデュリンに結合する33の新たなタンパク質を発見し、フォスファチジルイノシチドに結合する52のタンパク質を見出した。⁹⁾Invitrogen社は、プロテオーム・アレイ (高密度タンパク質マイクロアレイ、4,088種のタンパク質が12,000スポットの中に搭載) を、2004年8月には日本市場を含む全世界で発売した。

タンパク質全てではなく、タンパク質ドメインをマイクロアレイする例が報告されている。Espejoら¹³⁾は、グルタチオンS-トランスフェラーゼ (GST) と種々のタンパク質相互作用ドメインを融合し、ニトロセルロース膜被覆ガラススライドにマイクロアレイし、蛍光ラベル化ペプチドとの相互作用を調べ、予想通りの結合パターンを得た。翻訳後修飾の有無も判定できた。NewmanとKeating¹⁴⁾は、タンパク質マイクロアレイを使って、ヒトのロイシンジッパー転写因子からの49種のコイルドコイル・ストランドの相互作用を調べた。強い相互作用は6%ほどで、いくつかこれまでに知られていなかった相互作用も発見された。

膜タンパク質マイクロアレイについてもいくつか報告がある。¹⁵⁾膜タンパク質は、分離が困難な上に、活性を維持するのも難しい。Fangら¹⁶⁾やGrovesとBoxer¹⁷⁾は、側方拡散で脂質が混

ざり合わないような「囲い」を作ること、二分子膜を二次元上に維持でき、膜タンパク質を組み込むことができることを示している。このように細胞膜を忠実にチップ上に再現できるような系は、膜タンパク質の機能発現のために重要な手法と考えられる。

また、ゲノム解析とは異なり、複雑なプロテオーム解析のために新しい検出法と組み合わせたチップの開発も行われている。¹⁸⁾ Applied Biosystemsは、400ターゲットを同時に表面プラズモン共鳴 (SPR) イメージングによって解析できる8500Affinity Chip Analyzerの販売を行っている。

一方、Biacoreは、Brucker Daltonsと共同で、SPR-MSを開発している。これはBiacore3000のSPRシステムとMALDI-ToF, MALDI-ToF/ToF MS/MSやLC-ESI MS/MSなどの質量スペクトロスコーピー (MS) を組み合わせたものである。また、CIPHERGEN Biosystemsは、SELDI-TOF-MSの応用性を高めたSEND ProteinChip Arraysの新しいラインナップを提供している。

次節で述べる抗体マイクロアレイの逆、リバーシブル・アレイの研究が、タンパク質相互作用を調べるために行われている。これは、細胞抽出液をマイクロアレイし、この上に多種類の抗体を作用させるもので、ZeptoSens社では、384の異なる細胞抽出物のタンパク質をアレイしたチップを開発している。¹⁸⁾

一方、Michaudらは抗体の特異性を評価するためのプロテインマイクロアレイ¹⁹⁾を報告している。約5,000の酵母タンパク質をガラススライド上に載せ、その上に11種類のポリクローナルあるいはモノクローナル抗体を作用させた。その結果、どの抗体も交差性がはっきりわかった。これは、抗体選別やデザインに有用な方法と考えられる。

4. 抗体マイクロアレイ

プロテオーム解析用に、多くの企業が抗体マイクロアレイの製品化を計画して盛んに研究開発が進められている。^{18,20)} 現在のところ、BD Bioscience Clontech Antibody Microarray 500が、500以上のモノクローナル抗体をマイクロアレイし、特異的なタンパク質をアッセイできるものとして最大である。これは、細胞質および膜タンパク質と広い範囲で検出でき、情報伝達系、細胞周期調節、遺伝子転写系、アポトーシス研究に用いることができる。分析は、DNAマイクロアレイのCGH解析と同様、2つのサンプルの比較として行われ、タンパク質量の多寡としてデータが得られる。

Sigma-Aldrichは224種の抗体をニトロセルロースで被覆したスライドガラス上に固定化し、細胞情報伝達測定用のPanoramaAbマイクロアレイキットを開発している。この場合も検出は、細胞や組織から抽出されたタンパク質に蛍光色素Cy3やCy5で標識し、2種類の標識タンパク質を混合してアレイにスポットして標準的な蛍光スキャナーを使って測定が行われる。

このような定性的な抗体マイクロアレイに対し、Schleicher&Schuell Bioscienceは、FAST-TR Quant TH1/TH2を定量的な抗体マイクロアレイとして売りだしている。マイクロプレートELISAに比べて迅速で低価格なアッセイが可能となる。ニトロセルロース被覆ガラススライド上で56サンプル各々について9つのサイトカインの定量が可能となっており、解析用のソフトウェアもある。

この他に、EMD Biosciencesは、Proteoplex™ 16-Well Human Cytokine Array Kitを、Novagennoブランドで販売し始めた。これは、15サンプルについて同時平行で、12種類のヒト・サイトカインを定量できるものである。

5. アプタマー・マイクロアレイ

アプタマーは、ラテン語のaptus (適合する) から派生した造語で、試験内進化法 (in vitro selection) あるいは Systematic Evolution of Ligands by EXponential enrichment の下線部をとって SELEX と呼ばれる方法で作成される抗体と類似の分子認識機能をもつ核酸である。²¹⁾

コロラド大学の Gold と Tuerk、ハーバード大学の Szostak と Ellington によって 1990 年に独立に発見された。Gold は、現在は Somalogic 社となる会社を興し、アプタマーを用いたタンパク質解析チップを提案している。彼らは特にフォトアプタマーと呼ばれるアプタマーを調製し、それらをマイクロアレイし、その上に血液やタンパク質溶液を接触させた後、Antibody-Linked OligoNucleotide Assay (ALONA)、あるいはアプタマーには結合せず、タンパク質のリシン残基にだけ反応する染料でタンパク質だけを染める方法での検出を目論んでいる。²²⁾ また、北京の中国科学院の Fang らは、DNA にインターカレートするルテニウム錯体の結合状態が、アプタマーがタンパク質を相互作用するか否かで変化することを利用した検出法を提案している。²²⁾ Fang や Ellington らは原子間力顕微鏡 (AFM) を用いた検出法も研究中である。²²⁾

まだ、決定的な方法論が見出されていないものの、アプタマーは抗体とは違う特徴をいろいろ備えている。今後大きく展開されるものと期待される。

6. 低分子マイクロアレイ

低分子化合物をアレイしたチップは、解析の手段ではなく、医薬のハイ・スループット・スクリーニングのために研究されている。²³⁾ チップ上で様々な有機化合物を合成し、その中から医薬として有望な化合物をスクリーニングしてゆく方法は、コンビナトリアル・ケミストリーとして進展

してきており、Schreiber らの研究が注目を集めている。²⁴⁾

最近では、この他にも有機化学的な側面からのマイクロアレイ研究は多くなされており、²⁵⁾ ケミカルゲノミクス (化学遺伝学) として世界で研究が行われるようになってきている。²⁶⁾

7. 抗原マイクロアレイ

ほとんどの自己免疫応答の抗原特異性の機構はまだ解明されていない。そこで、自己抗体応答を測定するための自己抗原マイクロアレイが Robinson ら²⁷⁾ によって報告されている。

8つの異なる自己免疫疾患に対応する 196 種類のタンパク質、ペプチド、その他の生体分子をポリリジン被覆ガラススライドに 1152 個マイクロアレイした。自己免疫疾患の患者の血清タンパク質を蛍光標識して、抗原認識パターンを調べたところ、自己抗体は、各々の疾患に正確に一致していた。

さらに、このマイクロアレイを自己抗体のエピトープ・マッピングに使うことを考え、髄索プロテオームをマイクロアレイし、自己免疫脳脊髄炎の自己抗体のエピトープ解析をすることができた。²⁸⁾ 未知の自己免疫疾患の解明にも繋がるのが期待される。Lueking ら²⁹⁾ はヒト・タンパク質マイクロアレイを使って自己免疫疾患血清の解析を行い、興味深い結果を得ている。最近、サル HIV の 430 のペプチド・タンパク質のマイクロアレイを用いて、ワクチン接種に対する免疫応答を調べると、生存率との関係が予測できる結果となった。³⁰⁾

また、環境のアレルゲンをマイクロアレイした研究は、Whiltshire ら³¹⁾、Kim ら³²⁾、Fall ら³³⁾ によって報告されている。ただし、様々な抗原を同一の方法で固定化するのは困難で、Fall ら³³⁾ は、アレルゲンによっては基板上に固定化できないものがあつたことを認めている。これに対し、最近

伊藤らは、光固定化法という新しい方法をマイクロアレイ製造に導入し、様々なアレルゲンを固定化できることを報告している。³⁴⁾

8. ペプチド・マイクロアレイ

ペプチド・マイクロアレイは前述のようにFodorらによって最初に実現されたものであるが、光マスクが高価であること、合成に時間がかかること、高レベルのクリーンルームが必要などの問題があった。そこで、新しい固定化法がいくつか報告されている。^{34,35)} Pelloisら³⁶⁾は、デジタル光リソグラフィと脱保護時の光生成酸を用いることでペプチドの効率的で応用範囲の広いパラレル合成を報告している。

最近ではready-to-useの製品も多く出回るようになってきており、タンパク質キナーゼと基質との相互作用のようなタンパク質相互作用の検出などに用いられるようになってきている¹⁸⁾。

オランダのPepscan Systemsは、タンパク質キナーゼの同定とアッセイ用に1,200個のペプチドをアレイしたPepChipを提供している。ドイツのJerini Peptide Technologiesは、20,000個まで可能なPepStarペプチドチップを提供するとともに、キナーゼ基質のリン酸化部位を同定するためのPhosphoSite-Detectorマイクロアレイキットも販売している。読み取り（検出）は、リン酸転移を放射性同位元素あるいはリン酸化チロシン特異的抗体で行う。SigmaのPEPscreenプラットフォームはエピトープ、タンパク質—タンパク質相互作用あるいはタンパク質—リガンド相互作用のマッピングに使用されている。

9. 糖鎖マイクロアレイ

「第三の生体分子」といわれる糖鎖のマイクロアレイも最近作成されるようになってきた。これまでに分子量20万以上の多糖の、オリゴ糖、および単糖のマイクロアレイが報告されており、糖

鎖ゲノミクスの分野での応用が行われようとしている。^{2,25,37)}

10. 細胞解析用のDNA、siRNA、抗体、タンパク質マイクロアレイ

まず、遺伝子の機能を評価するために様々なプラスミドDNAをマイクロアレイし、その上で細胞を培養して発現を観測する方法が開発された。³⁸⁾ この方法は、DNAを溶解させた数nl程度のゼラチン水溶液をスライドガラス上にマイクロスポットティングして乾燥させ、そのスポットを遺伝子導入用のリポフェクション試薬で処理する。その上に接着依存性細胞を播種し、このスポット上で増殖した細胞に、各スポットのゼラチンに封入した各種プラスミドDNAを取り込ませて形質転換した細胞マイクロアレイを作成するものである。

192種類の異なるcDNAを発現する細胞マイクロアレイを用いて、形質点幹細胞の表現型の変化からチロシンキナーゼ情報伝達にかかわるタンパク質やアポトーシス、細胞接着に参与するタンパク質のcDNAが同定された。加藤ら³⁹⁾も同様の取り組みを行っている。本間ら⁴⁰⁾は、スライドガラスを用いず、マルチウエルを用いて同様の取り組みを行っている。

これらは接着依存性細胞の結果であるが、長棟ら⁴¹⁾は、非接着性細胞を用いて同様の試みを行っている。彼らは、BSAコートしたスライドガラスをポリエチレングリコールオレイルエーテル-NHSで処理した基板上で、非接着依存性細胞を増殖可能な形で容易に固定化できることを見出した。そこで、インクジェットプリンターを用いてリポフェクション試薬とプラスミドDNAの混合液を、この基板上にマイクロスポットし、その上に非接着依存性細胞を固定化培養することで形質転換非接着依存性細胞マイクロアレイを作製することに成功した。遺伝子の代わりに、薬剤や抗原をスポットし、この上で肥満細胞を培養し、

種々の抗アレルギー薬や、アレルギー物質のスクリーニングを計画している。

さらに、最近明らかになってきたsiRNAについてもマイクロアレイしてその上で細胞を培養する研究は行われており、マイクロアレイ技術は日進月歩で拡大し、応用されている。^{42,43)}

伊藤らは、各種細胞診断や細胞のプロファイリングに利用できることを明らかにしてきている。^{34,44,45)}これは、様々な生体高分子（タンパク質、抗体、多糖）、合成高分子をマイクロアレイして、その上で細胞の接着、増殖、分化を観察するものである。また、抗体マイクロアレイ上で血球表面の抗原を、従来のフローサイトメトリー法を代替して、測定しようとする試みも報告されている。⁴⁶⁾通常のフローサイトメトリーが最大6種類同時測定が可能であるのに対し、この場合、アレイした抗体の種類だけマルチ解析できる特徴がある。

11. 細胞マイクロアレイ

生体分子をマイクロアレイして細胞を相互作用させるのではなく、細胞そのものをプローブとしてマイクロアレイして、生体分子との相互作用を調べるシステムを伊藤らは提案している。³⁴⁾それは、血清中の抗体の有無を調べるためにパネル血球をマイクロアレイしたものである。輸血のための血液分析では、血球の血液型だけでなく、血清中の抗体の型が問題になる場合がある。このような抗体は不規則抗体と呼ばれ、通常はパネル血球との凝集反応で調べられるが、熟練を要する。パネル血球のマイクロアレイでは、各血球上への抗体の結合量を測ることで抗体パターンを容易に判別できるというものである。

12. 組織マイクロアレイ

プローブを固定化してターゲット分子を検出する通常のマイクロアレイとは異なるタイプとなる、組織マイクロアレイも近年盛んに用いられる

ようになってきた。⁴⁷⁾1枚のスライドに数百の組織切片を載せることができ、全部の処理に1枚分わずかの液で染色でき、組織ライブラリーを1枚の組織マイクロアレイスライドにまとめることができるので、解析にかかる労力と試薬を節約できる特徴がある。腫瘍プロファイル、がん細胞の遺伝子増幅スクリーニング、cDNAアレイによるディファレンシャルエクスペッション、マーカーによる予測、抗体検査、FISH、IHC、mRNA ISH等に適していると考えられている。

最近では、一つの組織内あるいは一種類の細胞に対して複数の解析を一度に行うことを目的としたMultiplex-immunostain chip (MIチップ)も開発されてきている。⁴⁸⁾

13. 最後に

このように、DNAマイクロアレイから始まり、生体分子から細胞、組織まで様々なマイクロアレイが開発されるようになってきている。臨床応用のためには、具体的にマイクロアレイするコンテンツ（バイオマーカー）をどのように集めてゆくかが今後ますます重要になる。

引用文献

- 1) 伊藤嘉浩、バイオサイエンスとインダストリー、62,171(2004)
- 2) 伊藤嘉浩、「コンビナトリアルバイオエンジニアリングの最前線」シーエムシー、P.252(2004)
- 3) 「バイオチップの最新技術と応用」シーエムシー (2004)
- 4) 近藤恭光、田代英夫、「バイオチップの最新技術と応用」シーエムシー、p.90 (2004)
- 5) 坂田利弥、宮原裕二、バイオサイエンスとインダストリー、62,577(2004)
- 6) 石垣恒一ら、日経バイオビジネス、p.44(2004)
- 7) P.Mitchell, Nat. Biotechnol., 20, 225

- (2002)
- 8) G. MacBeath and S.L. Schreiber, *Science*, 289, 1760 (2000)
- 9) H. Zhu, et al., *Science*, 293, 2101 (2001)
- 10) R.F. Service, *Science*, 294, 2080 (2001)
- 11) G. MacBeath, *Nat. Gen.*, 32, 526 (2002)
- 12) R.F. Predki, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 8, 8 (2004)
- 13) A. Espejo, et al., *Biochem. J.*, 367, 697 (2002)
- 14) J.R. Newman and A.E. Keating, *Science*, 300, 2097 (2003)
- 15) 片山佳樹, *Dojin News*, 108, 10, 2003
- 16) Y. Fang, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 124, 2394 (2002)
- 17) J.T. Grovers and S.G. Boxer, *Acc. Chem. Res.*, 35, 149 (2002)
- 18) Protein arrays, *Nature*, 429, 101 (2004)
- 19) G.A. Michaud, et al., *Nat. Biotechnol.*, 21, 1509 (2003)
- 20) 伊藤嘉浩、山辺敏雄、「抗体エンジニアリングの最前線」、*シーエムシー*、p.97 (2004)
- 21) 伊藤嘉浩、福崎英一郎、「抗体エンジニアリングの最前線」、*シーエムシー*、p.115 (2004)
- 22) C.M. Henry, *Chem. Eng. News*, March 29, p.32 (2004)
- 23) 叶直樹、*化学と工業*、56, 1259 (2003)
- 24) F.G. Kuruvilla, et al., *Nature*, 416, 653 (2002)
- 25) 今野博行、「コンビナトリアルバイオエンジニアリングの最前線」*シーエムシー*、p.273 (2004)
- 26) 及川雅人、*化学*、59 (8), 33 (2004)
- 27) W.H. Robinson, et al., *Nat. Med.*, 8, 295 (2002)
- 28) W.H. Robinson, et al., *Nat. Biotechnol.*, 21, 1033 (2003)
- 29) A. Lueking, et al., *Mol. Cell Proteomics*, 2, 1342 (2003).
- 30) H.E. Neuman de Vegvar, et al., *J. Virol.*, 77, 11125 (2003)
- 31) S. Whiltshire, et al., *Clin. Chem.*, 46, 1990 (2000)
- 32) T.E. Kim, et al., *Exp. Mol. Med.*, 34, 152 (2002)
- 33) B.I. Fall, et al., *Anal. Chem.*, 75, 336 (2003)
- 34) 伊藤嘉浩ら、*高分子論文集*、61, 501 (2004)
- 35) B.T. Housemann, et al., *Nat. Biotechnol.*, 20, 270 (2002)
- 36) J.P. Pellois, et al., *Nat. Biotechnol.*, 20, 922 (2002)
- 37) 久野敦ら、「バイオチップの最新技術と応用」*シーエムシー*、p.161 (2004)
- 38) J. Ziauddin and D.M. Sabatini, *Nature*, 411, 107 (2001)
- 39) 加藤功一ら、*生物工程学*、81, 473 (2003)
- 40) 本間紀美、落合孝広、「バイオチップの最新技術と応用」*シーエムシー*、p.211 (2004)
- 41) 長棟輝行ら「ゲノミクス、プロテオミクスの新展開」、*エヌティーエス*、p.1043 (2004)
- 42) S. Mousses, et al., *Genome Res.*, 13, 2341 (2003)
- 43) 三宅正人、*バイオベンチャー*、4, 22 (2004)
- 44) Y. Ito and M. Nogawa, *Biomaterials*, 24, 3021 (2003)
- 45) Y. Ito, et al., *Biomaterials*, 26, 211 (2005)
- 46) L. Belov, et al., *Cancer Res.*, 61, 4483 (2001)
- 47) 小賀厚徳、*バイオベンチャー*、4, 18 (2004)
- 48) 古屋智子ら、*バイオベンチャー*、4, 31 (2004)

再生医療材料

(独)理化学研究所
伊藤 嘉浩



脳死者からの臓器移植を可能にする法律が日本では1997年に制定されました。しかし日本では、まだ脳死移植は2004年現在で30件にすぎません。古くから脳死移植を行う欧米でも、ドナー不足は深刻です。再生医療は、このような臓器不足を補うとともに、細胞そのものを医薬のように用いて、パーキンソン病や糖尿病を含むさまざまな治療に応用しようとするものです。再生医療のより広い展開のために、高分子素材に期待がかかっています。

れ、これも大きな話題となっています。

さて、このように社会的に注目を集める再生医療ですが、高分子材料は医療用材料として古くからかかってきました。図1にその経緯を示します。合成高分子から作られた人工臓器と、免疫抑制剤の開発で可能となった臓器移植が20世紀後半の新しい医療となってきました。そして80年代になり、人工臓器と臓器移植の中間に位置するバ

1997年のイギリスでのクローン羊「ドリー」の誕生と98年のアメリカでのヒト胚性幹 (Embryonic Stem, ES) 細胞 (マスメディアでは万能細胞と呼ばれることも多い) の樹立は、再生医療という新しい医療の可能性を生み出しました。これらの出来事は、科学や技術に関する興味だけでなく、社会的に倫理的問題をも提起し、大きな衝撃となって研究や応用段階での法律の整備も行われるようになってきています。ヒトES細胞は、2003年には日本でも世界で6番目に樹立され、大きな話題として取り上げられました。04年から国産のヒトES細胞を用いた研究が始まりました。アメリカの04年大統領選では、ヒトES細胞研究は争点の一つにまでなりました。一方、クローン胚技術のヒトへの応用は、04年2月に韓国で初めて成功し、04年7月に日本の総合科学技術会議が基礎的研究のゴーサインを多数決で決議したことが報じら

イオ(ハイブリッド)人工臓器である培養(人工)皮膚が臨床応用されるようになりました。合成高分子をマトリックスとしてヒト皮膚細胞を培養したものです。80年代後半になると生分解性高分子を利用したティッシュ・エンジニアリン

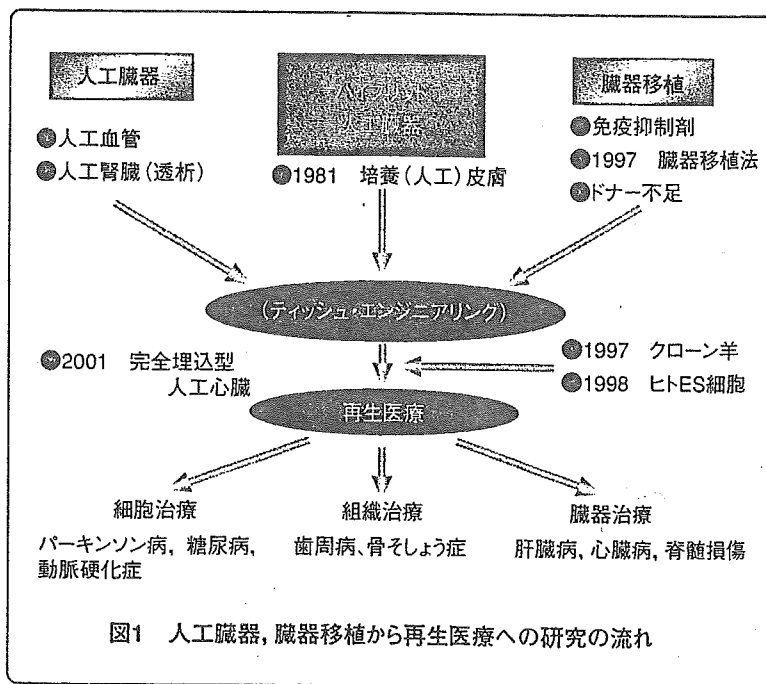


図1 人工臓器, 臓器移植から再生医療への研究の流れ



ティッシュ・エンジニアリング

1980年代後半からハーバード大学バカンティ博士やMITのランガー博士らによって提唱された。生分解性材料で3次元構造物(マトリックス)を作り、生体内外で組織再生を促進する方法。マトリックス、細胞成長因子と細胞の3者をバランスよく制御する工学。