

調査研究助成課題の成果概要(その2)

iPS細胞再生臓器品質評価に資する電子顕微鏡解析の現況と将来展望に関する調査研究

認定NPO法人総合画像研究支援 理事
宮崎大学医学部解剖学講座 教授
澤口 朗

はじめに

山中伸弥博士らによって開発されたiPS細胞(induced pluripotent stem cells=人工多能性幹細胞)は、皮膚などから採取した細胞に特定の遺伝子を組み込むことで、心臓や腎臓をはじめ、あらゆる臓器や組織に成長できる万能な細胞です。近い将来、再生医療の実現や新規薬剤の開発に重要な役割を果たすことが期待され、臨床応用に向けた基礎研究が加速度を増しております。

本調査研究は、iPS細胞から再生された臓器や組織、細胞の品質評価に資する電子顕微鏡解析の現況と将来展望に関する調査研究を実施し、iPS細胞再生臓器の品質評価を通じた「安全」と「安心」を患者に届ける研究環境の整備や人材育成に資する提言の策定を目的に実施されました。

優れた空間分解能を誇る電子顕微鏡の威力

再生医療研究が日進月歩の発展を遂げる中で、再生された臓器や組織、細胞等の安全性を保証する評価システムの確立は喫緊の課題とされ、顕微鏡を用いた「形態学的品質評価」は評価項目の上位に挙げられます。とりわけ、電子顕微鏡解析はミトコンドリアや細胞膜、細胞間接着装置などの「超」微細構造を評価する上で不可欠の評価技法です。

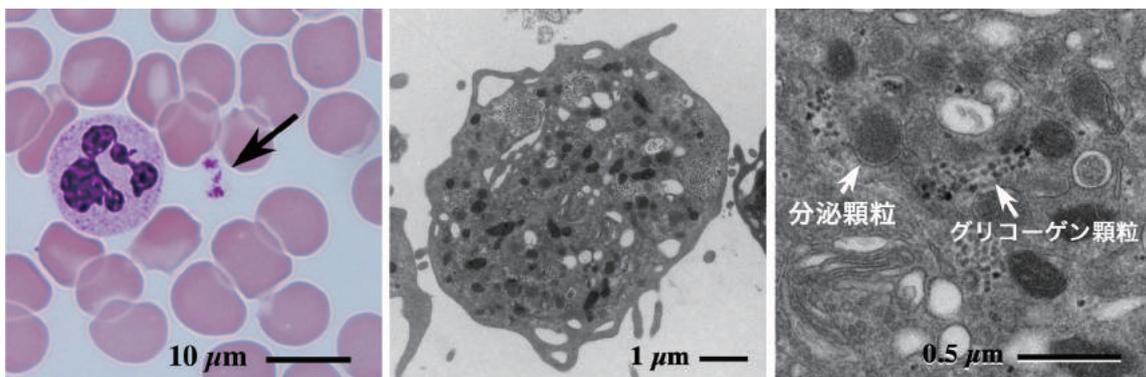
その一例として、本調査研究代表を務める澤口が江藤浩之教授(京都大学iPS細胞研究所)および株式会社メガカリオンとの共同研究開発で担当する「ヒトiPS細胞から産生された血小板製剤の品質評価」における電子顕微鏡画像(図1の中央および右側の画像)をご参照下さい。図1左側の光学顕微鏡では点にしが見えない血小板も、電子顕微鏡を応用すれば血小板内部の分泌顆粒やグリコーゲン顆粒(平均直径は僅か20ナノメートル!)の一粒まで明瞭に観察されます。

再生医療研究における電子顕微鏡の活用状況

それでは、光学顕微鏡を遙かに凌ぐ空間分解能を有する電子顕微鏡の威力は、再生医療研究で最大限に活用されているのでしょうか?

第17回日本再生医療学会(2018年3月)でポスター発表として掲示された全323演題を対象に、電子顕微鏡解析の実施状況について調査いたしました。その結果、半数以上の研究で顕微鏡が使用されていたものの、その多くは光学顕微鏡に分類される「位相差顕微鏡」(141演題:43.7%)、「共焦点レーザー顕微鏡」(117演題:36.2%)、「汎用型光学顕微鏡」(48演題:14.8%)でありました。他方、電子顕微鏡が使用されていた研究は「走査型電子顕微鏡」が13演題(4.0%)、「透過型電子顕微鏡」は僅か7演題(2.2%)にとどまっておりました(図2)。

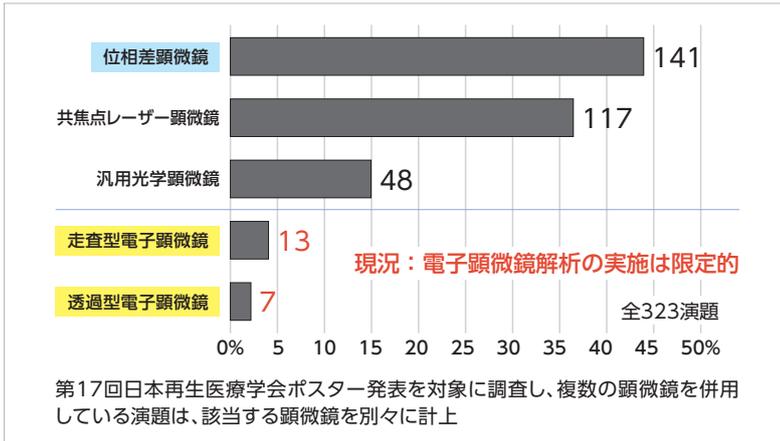
図1 血小板顕微鏡画像の比較



正常ヒト血小板の光学顕微鏡画像
(矢印=3つの血小板を示す)

ヒトiPS細胞から産生された血小板の透過型電子顕微鏡画像
(試料提供:株式会社メガカリオン/画像撮影:宮崎大学)

図2 再生医療研究における電子顕微鏡解析の実施状況



次に学術雑誌を対象に調査を行い、再生医療を取り扱う著名誌「Cell Stem Cell」の直近5巻分(=5年分)に掲載された原著論文172編を検証しました。その結果、実験データとして電子顕微鏡画像が掲載されていた論文は僅か12編(7.0%)で、再生医療研究における電子顕微鏡解析の応用が非常に限られている現況が明らかとなりました。

考察の結果、研究者は電子顕微鏡解析の必要性和重要性を理解しつつも、高度な技術を要する試料作製や画像の読影、高価な電子顕微鏡機器の購入整備といった「障壁(ハードル)」が立ちただけで、電子顕微鏡解析を敬遠する傾向がうかがえました。また、現状では再生臓器の開発段階が光学顕微鏡で足るレベルにあり、この「ハードル」を乗り越えてまで組織や細胞の超微細形態を高精細に評価する段階に到達していないなど、複合的な要因が考えられました。

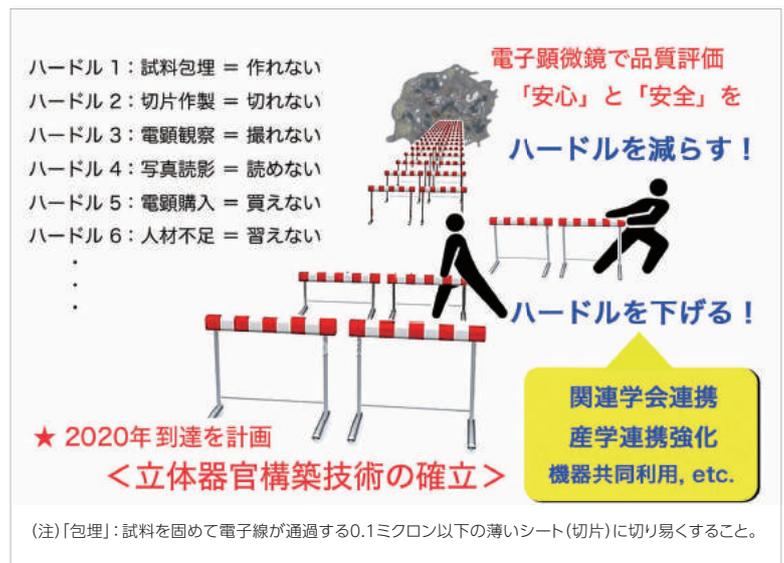
急速に高まる電子顕微鏡解析のニーズに備えて

iPS細胞の開発以来、再生医療研究の発展は目覚ましく、臓器再生と臨床応用に向けた研究開発は加速度的な進展を遂げてきましたが、電子顕微鏡解析の応用は進んでいない現況が明らかとなりました。しかしながら、2015年に科学技術・学術審議会から公表された『iPS細胞研究ロードマップ』によれば、2020年度以降にiPS細胞から網膜、肝臓、腎臓をはじめとする再生臓器の立体器官構築技術が確立し、数年以内に組織や細胞の微細形態を高精細に評価する必要性が急激に高まることと予想されます。実際、再生臓器の三次元化に挑む組織工学などの応用研究では、既に電子顕微鏡解析が導入され始めています。

電子顕微鏡が誇る高度な空間分解能に勝る形態学的評価手法はなく、再生臓器の品質評価に欠かせない手法として、電子顕微鏡解析のニーズが急速に高まることへの備えが必要です(図3)。私ども認定NPO法人総合画像研究支援では、電子顕微鏡解析によるiPS細胞の品質評価が「安全」と「安心」に繋がる責任と誇りを胸に、電子顕微鏡に代表される微細形態科学研究装置を共同利用できるネットワーク(CUMNET)を構築し、技術の普及・啓発、人材育成を目的とした各種事業を展開しております。また近年、画像解析の分野

においてもAI(=人工知能)技術の応用が期待されており、電子顕微鏡を開発・生産する企業と大学/研究機関、関連学会等が中長期的なビジョンを共有し、産学連携を強化した研究開発が待望されます。

図3 急速に高まる電子顕微鏡解析のニーズに備えて



おわりに

本調査研究結果に基づく多角的な対策が講じられ、iPS細胞再生臓器品質評価に資する電子顕微鏡解析の応用が進むことで、「安全」と「安心」に加えて、「希望」が患者のもとへ贈り届けられる将来を切に願っております。

一般財団法人新技術振興渡辺記念会のご支援により、貴重な調査研究の機会をいただき、有意義な成果に基づく未来志向の提言を発信することが出来ました。関係者を代表し、心より感謝申し上げます。