

## 間葉系幹細胞

### ～No longer second class marrow citizens～

(文責:輸血細胞治療部 三浦 康生)

白血病、リンパ腫、多発性骨髄腫といった血液がんの病態把握に骨髄検査は必須です。骨髄液を 3ml ほど吸引して血液細胞の形態観察、表面抗原解析、染色体検査、遺伝子検査などを行います。続いて骨髄生検で太さ1mm、長さ1cm程度の骨組織を採取します。これは主に病理組織学的検討に供されます。これらの検査により血液がんの診断、病期、治療効果を判定する重要な情報が得られます。血液疾患を専門とする医師は骨髄検査で血液細胞の異常はつぶさに観察し、遺伝子レベルまでその姿を明らかにしようとします。しかしながら、採取した骨髄標本のなかにいる血液細胞以外の多くの細胞にはあまり注目せずになっています…

骨髄生検標本をみれば血液細胞以外に多くの細胞がいることが一目瞭然です。造血巣は骨に取り囲まれるように存在し、骨基質の中には骨細胞が、骨の表面には骨芽細胞がいます。骨表面に破骨細胞がくっついていることもあります。脂肪細胞は血液細胞と同程度存在し、血管と血管内皮細胞もみられます。そしてここに出てきた多くの細胞と密接な関係のある「間葉系幹細胞」が存在しています。

間葉系幹細胞は血管周囲や骨表面近くに存在すると推測されています。骨髄での存在頻度は単核球 100 万個に 1 個程度です。通常のヘマトキシリンエオジン(HE)染色では造血幹細胞と同じように同定することは困難です。数は多くありませんが、骨芽細胞や骨細胞、脂肪細胞に分化し、骨髄におけるこれらの細胞の生みの親となっています。骨芽細胞や脂肪細胞は機能的に骨髄での造血に関与していることが明らかとなっています。マウスモデルを用いた研究ではこれら細胞の異常が造血の異常を引き起こすことが示されています。間葉系幹細胞は直接的あるいは間接的に骨髄のもっと重要な機能のひとつである造血の制御に深く関与している細胞です。

歴史的に間葉系幹細胞は骨、軟骨などへの多分化能を有する線維芽細胞様の形態を示す細胞として発見されました。そのような経緯から骨・軟骨の再生を目的として間葉系幹細胞を用いた細胞治療が整形外科、頸部外科領域などで試みられています。また間葉系幹細胞は神経細胞や肝細胞などへの分化能力を持つこと、免疫調整機能を持つことなど多彩な機能を有することから多くの疾患に対する細胞治療ソースとして臨床研究がなされています。米国の公的な臨床試験データベースである ClinicalTrials.gov を見ると対象疾患として潰瘍性大腸炎、クローン病、肝硬変、I 型糖尿病、拡張型心筋症、シェーグレン症候群、多発性硬化症、骨壊死、移植片対宿主病(GVHD)、再生不良性貧血、造血幹細胞移植後の造血促進などで臨床試験が進行中です。消化器科、糖尿病・代謝科、循環器科、免疫内科、血液内科、整形外科、神経内科、口腔外科…ほと

んどの診療科に関係しています。間葉系幹細胞はヒト白血球型抗原(human leukocyte antigen: HLA)の発現が弱く免疫的に排除されにくいことから生体内への投与に際しては HLA 型を適合させる必要がないと考えられています。間葉系幹細胞は培養増幅後凍結保存が可能です。米国では Osiris 社が Prochymal という商品名で間葉系幹細胞製剤の発売を予定しています。

私たち京都大学医学部附属病院輸血細胞治療部では間葉系幹細胞の持つ造血支持能力、組織再生能力、免疫調整能力を利用した細胞治療の開発に取り組んでいます。難治性血液がんを主な標的疾患としていますが、骨粗鬆症や老化、臓器・組織再生など広く関心を持って取り組んでいます。輸血細胞治療部には間葉系幹細胞を利用した細胞治療を臨床応用する際に不可欠な、GMP(good manufacturing practice)準拠細胞プロセッシングが可能な施設が完備されています。

間葉系幹細胞は生体内で重要な役割を持って存在し、細胞治療のソースとして有望です。表題の『間葉系幹細胞 ~no longer second class marrow citizens』は Nature Medicine 誌 1999 年 3 月号のコラムに掲載された論評のタイトルです。I 型コラーゲン遺伝子異常による骨形成不全症(Osteogenesis imperfecta)の 3 人の子供たちに対し、培養増幅した同種間葉系幹細胞を通常の骨髄移植と同様に移植することで骨形成が改善したことが同誌に報告されたことを受けたものです。造血幹細胞移植と同じように間葉系幹細胞移植がヒト疾患の治療に有用であることが示された重要な出来事でした。造血幹細胞の影の存在であった間葉系幹細胞が二級市民(=second class citizen)から脱出した瞬間でした。間葉系幹細胞を用いた細胞治療の今後の展開が期待されます。