

幹細胞研究の現状と将来展望 座長抄録-2

西村正宏

Current status and future prospect of Stem cell research

Masahiro Nishimura, DDS, PhD

おわりに

1. 日本補綴歯科学会における本シンポジウムの意義
本シンポジウムは学術委員会で、幹細胞について整理し今後の幹細胞研究からその臨床応用に向かう道筋を見出せるようなセッションが必要であろう、との意見から魚島勝美先生に3名の演者を推薦いただき企画された。再生医療関連の学会においても、これほどまとまったお話しをじっくりと聞けることは少なく、本学会の先見性の高さを感じさせられた。臨床系の学会である本学会といえども、やはり基礎的な視点と臨床的な視点の両方があったほうが、学会の底力が保たれるものと思われる。そういう意味でも今回のシンポジウムは研究意欲を鼓舞させていただく良い機会であった。

1997年のVacanti mouse（マウスの背中にヒトの耳が生えているかのように見える実験用マウス）の発表前後に、世界中で再生医療研究が盛んになり、2006年のiPS細胞の発見によって現在は国策としてiPSを中心とした再生医療研究が進められている。iPS細胞はこれまで作ることが困難であった細胞を作り出せるが、がん遺伝子を導入して作られており、移植してもテラトーマを形成するため、主に難治疾患の病態解明や、薬の反応を検討するための創薬事業に貢献することが当初想定されていた。一方、2014年に理化学研究所と先端医療センター病院で、iPS細胞から分化させた網膜細胞が「加齢黄斑変性」の患者へ移植され、大きなニュースとなった。しかし実際には成人の細胞のiPS樹立の確率は極めて低く、ロットによ

る分化能の差も大きく、研究を進めるために膨大な費用が必要となる。またどんなにすばらしい細胞が供給されても、それを使いこなすノウハウが整っていないければ意味がない。組織再生に必要な要素の「Cell, Scaffold, Growth factor」の後ろ2つの要素である。近年はこれらに加えて「Niche, Time」という要素も必要と言われており、本シンポジウムは、移植細胞の重要性もさりながら、再生させる場の環境（周囲の細胞の動員、免疫応答）が組織再生において如何に重要なウエイトを持っているかを改めて示すものであった。

医科領域でも歯科領域でも保険診療が日常的に行われていることに変わりはないが、今回の医科領域での先端医療の開発の様子を伺って、歯科補綴領域にあっても我々は日常的には従来からの有機・金属・セラミック材料等によって患者QOLを改善している訳であるが、このように先端医療を日々たゆまない努力によって開発するべきであるという見本を見せていただいたという意味でも、本シンポジウムの意義は大きい。

2. これまでの研究および今後求められる研究、 臨床応用に向けてのビジョン

この春に腸骨由来の骨髄間葉系幹細胞を用いた顎骨再生医療が先進医療に導入されたことは、歯科医療の大きなパラダイムシフトであろう。しかし骨髄のどこに幹細胞がいて、そのマーカーが何なのかは今でも完全に解明されていない。また同じ骨髄でも部位によって含まれる幹細胞の形質は異なり、さらに、わずかではあるが骨髄以外の体のあちこちに幹細胞は存在して

いる。そのお蔭で怪我をしても治癒が起こるわけであるが、これらの細胞の機能、形質には未だ不明な点が多い。一方、臨床家であれば困っている患者を早く助けたいという思いも当然ある訳で、幹細胞の基礎研究と臨床研究の両輪がうまく噛み合って、安全、確実な再生医療が実施されることが望まれる。

幹細胞はケモカインに対する遊走能が強く、たとえ移植されてもずっとその場にとどまり機能するわけではない。間葉系幹細胞の遊走に影響する因子を探索した我々の以前の研究からは、PDGF-BB や HB-EGF, Thrombin などが見出されたが¹⁾、今回、玉井克人教授からはアラーミンと呼ばれる HMGB1 の間葉系幹細胞に対する強いケモカイン効果とそれを用いた臨床研究を紹介いただき、直接的な細胞移植治療を考える以外に、このようなケモカインを活用して体内の幹細胞を動員させることで、口腔内の必要な組織再生を促す治療の可能性を感じた。

間葉系幹細胞の免疫抑制能については以前から知られているが、秋山謙太郎先生にはその免疫抑制メカニズムを紹介いただいた。同系統のラットから採取した

間葉系幹細胞の移植は異所性に骨を形成するのに、異なる系統のラットから採取した間葉系幹細胞を移植すると骨形成が起きないことも報告されている²⁾。免疫寛容能の高い MSC 移植といえども、骨再生においては移植免疫反応を無視できないことが伺える。これは、免疫不全動物での実験がそのまま臨床応用のモデルには結びつかないということも示しており、確実な組織再生には、移植部位 (niche) と移植細胞の免疫応答反応の解明がますます重要であることを示している。

文 献

- 1) Ozaki Y, Nishimura M, Sekiya K, Suehiro F, Kanawa M, Nikawa H, Hamada T, Kato Y. Comprehensive analysis of chemotactic factors for bone marrow mesenchymal stem cells. *Stem Cells Dev* 2007; 16: 119-129.
- 2) Kotobuki N, Katsube Y, Katou Y, Tadokoro M, Hirose M, Ohgushi H. In vivo survival and osteogenic differentiation of allogeneic rat bone marrow mesenchymal stem cells (MSCs). *Cell Transplant* 2008; 17: 705-712.