

トピックス

自己脂肪組織由来細胞による次世代再生医療システム 始まった自己アディポサイトカインの臨床展開

大阪大学医学部付属病院未来医療センター代謝内分泌部門
同大学院医学系研究科分子制御内科学

前田 和久

はじめに

再生医療は、従来不可能あるいは困難と考えられてきた様々な疾病や外傷などで大きく損傷あるいは失われた人体の細胞や組織を元通りに修復し、その機能を回復させる画期的な医療として現在大きな注目を受けており、その早期実用化が強く望まれている。

大阪大学医学部付属病院未来医療センターではそうした再生医療実践の場として、平成16年度に大阪大学医学部倫理委員会の承認を経た3件の臨床研究が始まろうとしている。

このうち筆者らが共同プロジェクトとして実施し、従来の積み上げ型研究とは異なる未来型医療として注目されているのが、自己角膜培養シート移植治療¹⁾に自己脂肪組織由来細胞を用いたプロジェクトである。

再生医療と動物由来感染症の現状

ではそもそも何故、脂肪を使って再生医療を行おうとするプロジェクトが誕生したのか。その理由は、トランスレーショナルリサーチの推進という名のもとに、まさに臨床応用されようとした従来型再生医療の中に、現在大きな社会問題ともなっている動物由来感染症に対する懸念が拭拭できていない

という背景が存在していたからである。

すなわち、幹細胞のみでは自己の複製を行うことが困難であり、組織を再生するためには上皮系幹細胞、造血幹細胞、胚性幹細胞(ES細胞)などの幹細胞を、マウス由来のフィーダー細胞と共にシャーレの中で増幅する必要があった(図)。

しかし、これでは移植を受けた患者が、マウス細胞に由来する未知の感染症に暴露される危険性が存在する。FDAが発表した異種移植に関する指針(<http://www.fda.gov/cber/gdlns/xenophs0101.pdf>)においても、マウス由来細胞を用いた場合は、ヒトに対する病原性ウィルスの潜伏期間などを考慮して50年間の臨床記録やサンプル

の保持を提唱しており、実際にマウス由来の細胞成分を再生医療に用いることは避けるべきものであると考えられるようになってきている。

それでも、マウス細胞を移植医療に用いても経験的に大丈夫であろうと楽観視する研究者もいたが、この2月に報告された米国におけるヒトES細胞株における動物由来感染症の現状は驚くべきものであった^{2,3)}。米国における政府公認のヒトES細胞株自身が、培養過程に用いられてきた動物由来の蛋白質を産生し、つまりコンタミネーションを起こし、ヒトに対して免疫反応を起こす可能性のあることが報告されたのである。

自己脂肪組織由来システムの確立

そこで今回、未来医療センターでは、マウス由来フィーダー細胞3T3に代わりうる細胞群の確立をヒト組織より試みた。

上皮再生に用いられるマウス由来フィーダー細胞3T3細胞が、マウス胎児由来線維芽細胞(EF細胞)に由来することにまず注目し、われわれはEF細胞を単離し、脂肪細胞への分化過程の

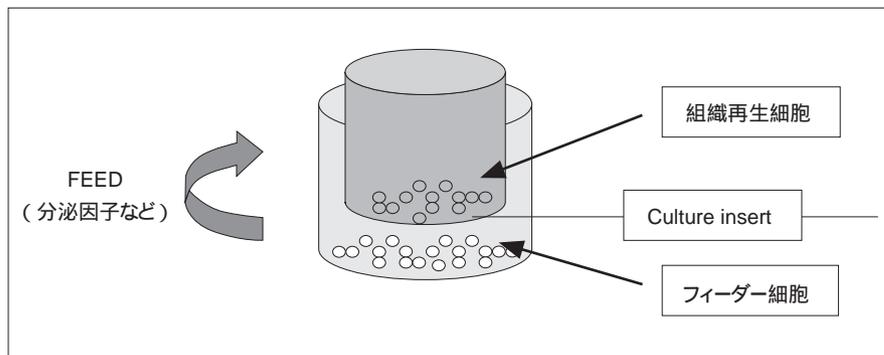


図 フィーダー細胞とは
 胚性幹細胞、組織幹細胞、分化細胞など、組織再生に必要な不可欠と考えられる細胞を分化または維持するための細胞
 問題点：マウス由来
 異種移植(FDAの指針)
 異種動物由来感染症の危険性

検討に用いえる事を証明した⁴⁾。同様の処理調整により、ヒト皮下脂肪組織よりEF細胞と同程度に多系統の細胞に分化する細胞群を単離しえた。そして、同細胞群を用いてマウスEF細胞に代わるヒト脂肪組織由来のフィーダーシステムを構築したのである。

われわれはこれまで代謝学的観点から脂肪組織を内分泌臓器として位置づけ⁵⁾、アディポサイトカインの概念を確立してきた。未来医療センターではこのアディポサイトカインを有効に分泌する自己脂肪組織由来ヒトフィーダー細胞を提供することで、動物由来感染症の危険性が懸念される従来型再生治療に貢献したいと考えている。

メタボリックシンドロームと再生医療 アディポサイトカインの意義とは

アディポサイトカインは文明社会において恒常性の破綻を来とし、糖尿病

や動脈硬化を起こすために存在しているとは考え難い。エネルギーを脂肪滴に置き換える。そして脂肪細胞が肥大化した体積を保持するために、上皮を伸展させ、血管を新生し、神経を進展させる。つまり脂肪組織を再構築する必要がある。そのために他の組織や細胞に脂肪(トリグリセリド)が溜まったというシグナルを送る。それがアディポサイトカインの本来の意義ではないだろうか。エネルギー備蓄臓器として体内で特別に脂肪細胞に備わった生理機能。われわれはそれを単に体外に取り出して、フィーダー効果と呼んでいるだけかもしれない。

肥満に伴う合併症の主役としてのイメージがすっかり定着した感のある脂肪組織であるが、本プロジェクトを皮切りに再生医療細胞ソースとして医療に貢献しうる組織としての開発を行いたいと考える。

文 献

- 1) Nishida K, Yamato M, Hayashida Y, et al. : Corneal reconstruction with tissue-Engineered cell sheets comprising autologous oral mucosal epithelium. *N Engl J Med* 2004, 351 : 1187-1196.
- 2) Hampton T : Human embryonic stem cells contaminated. *JAMA* 2005, 293(7) : 789.
- 3) Martin MJ, Muotri A, Gage F, et al. : Human embryonic stem cells express an immunogenic nonhuman sialic acid. *Nat Med* 2005, 11 (2) : 228-232. Epub 2005 Jan 30.
- 4) Maeda K, Cao H, Uysal K, et al. : Adipocyte/macrophage fatty acid binding proteins control integrated metabolic responses in obesity and diabetes. *Cell Metabolism* 2005, 1 : 107-119.
- 5) Maeda K, Okubo K, Shimomura I, et al. : Analysis of an expression profile of genes in the human adipose tissue. *Gene* 1997, 190(2) : 227-235.