

骨髄幹細胞を用いた骨再生

大串 始

産業技術総合研究所、ティッシュエ
ンジニアリング研究センター

再生医学あるいは組織工学(tissue engineering)といった分野が注目を集めている。再生医学とは機能を失った、あるいは機能不全におちいった臓器を再生する医療と捉えられ、組織工学とはこの再生の手段と考えることが出来るであろう。これらの目的には細胞を用いる事が多く、再生医療は臓器移植を回避出来る利点を有する。我々は細胞を用いての骨組織再生の研究を10年以上にわたっておこなっている。今回、臨床応用を考慮したこの研究を発表する。

骨髄には間葉系幹細胞が存在し、骨、軟骨、筋肉等の種々組織へ分化する。しかし、これらの細胞そのものの移植では、移植された細胞は生体内で生着しない。そこで、細胞を保持する担体が必要となる。さらに、その担体内で幹細胞が効率よく目的とする細胞への分化を引き起こすのも重要である。我々は骨組織再生をめざし、種々の生体材料をこの担体として用いてきた。種々の担体の中で、多孔性のハイドロキシアパタイトセラミックは骨髄幹細胞の骨芽細胞への分化、さらに骨芽細胞の骨組織形成への過程を効率よく促進する事が判明した。また、重要なことであるが高齢のヒト骨髄幹細胞でもこの骨再生が良好におこなわれることを証明できた。以上より、患者骨髄幹細胞を用いて骨再生が出来る事が確認でき、現在この方法を用いて臨床応用をすべく準備中である。

動脈硬化の成因と予防

—しなやかな心臓・血管をつくる—

大阪大学大学院医学系研究科病態情報内科学

野出 孝一

冠動脈疾患発症の原因として、従来は、冠動脈硬化が進行し、最終的に血管内腔の高度な狭窄により、心筋梗塞を発症するという考え方だったが、近年、不安定プラークの破裂が不安定狭心症、心筋梗塞といった急性冠症候群 (acute coronary syndrome) の病態とされている。すなわち血管内腔狭窄が軽度であっても狭窄部の脂質を多く含む不安定プラークの繊維性被膜が破裂して血栓ができ、心筋梗塞を発症するという説である。繊維成分が多い破裂しにくい安定プラークと比較して、被膜が薄い不安定プラークは、マクロファージが酸化 LDL を貪食してきた泡沫細胞を多く含んでいるので、脂質低下療法は、急性冠症候群の治療と予防に不可欠である。また、血管内皮の活性化や血管炎症による血管内皮機能の低下 (一酸化窒素の産生低下等) とマクロファージの増殖、集積と活性化による不安定プラークの繊維性被膜が破裂することも報告されている。とりわけ血管平滑筋細胞によって産生される繊維性被膜の構成成分であるコラーゲンやエラスチンといった細胞外マトリックスを分解する酵素(マトリックスメタロプロテナーゼ, MMP)が、泡沫細胞から分泌されるので、この酵素を抑制することが繊維性被膜の脆弱化の抑制やプラークの安定化に重要である。HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (スタチン) は脂質低下作用に加えて血管炎症を抑制し、マクロファージの MMP の活性を抑制するので、脂質外作用によっても、プラークを安定化し心血管イベントを抑制すると考えられている。MMP の活性化によるエラスチン、コラーゲンの断裂は、急性冠症候群だけでなく、動脈瘤の形成・破裂や、心筋梗塞後の左室リモデリングの進展・心室瘤の形成にも関与していることから、MMP を抑制しコラーゲン断裂を防止することは動脈硬化以外の心臓病治療・予防の一つの Key factor となりうる。我々の検討でも、拡張型心筋症による非虚血性慢性心不全に対して、脂溶性スタチンの一つであるシンバスタチンが自覚症状改善に有効であり、かつ血中 MMP 濃度低下作用を有することを確認している。また細胞外マトリックスや MMP は心血管系以外にも、肝・腎・皮膚等の組織で増殖、再生等の重要な機能を担っていることから、スタチンはそれらの臓器の細胞外マトリックスに作用し、炎症性疾患や腫瘍の発育、転移を抑制する可能性もある。例えば、シンバスタチンが肝細胞癌の増殖を抑制したり、腎間質の線維化を抑制することも報告されており、このメカニズムにはスタチンによる small G 蛋白である Ras 活性の抑制作用が考えられている。以上のように、動脈硬化を含む心臓病の治療、予防に関して、血管炎症抑制作用を介して血管内皮機能低下を防止し細胞外マトリックスの機能を正常に保つことが、心血管イベントの低下に重要であると考えられる。