

変形性関節症の新しい再生療法につながる発見
～末梢血から得られるマクロファージによる
安全で低コストの関節再生医療実現が期待～

<ポイント>

- ・ 幹細胞移植は損傷した軟骨を再生しますが、そのメカニズムは不明でした。
- ・ 幹細胞が組織再生マクロファージの誘導を介して、マウス変形性関節症（OA）モデルの損傷した軟骨組織を再生することを明らかにしました。
- ・ マクロファージの細胞培養液（CM）を OA モデルに静脈内投与するだけで、関節軟骨が再生しました。
- ・ CM は OA の軟骨分解を抑制し、軟骨合成反応を促進しました。また、CM 治療効果の中心は、Wnt シグナル拮抗物質である分泌型 Frizzled 関連タンパク質 1（secreted frizzled-related protein 1（sFRP1））であることも明らかにしました。
- ・ この研究により、末梢血から得られるマクロファージによる関節再生医療の可能性が示唆されました。安全で低コストの再生医療の実現が期待されます。

<報道概要>

徳島大学大学院医歯薬学研究部歯学域組織再生制御学分野の Xia Linze（シャア リンゼ）特任研究員と山本朗仁教授らの研究グループは、同小児歯科学分野・岩崎智憲教授、同口腔顎顔面矯正学分野・田中栄二教授、名古屋大学大学院医学系研究科顎顔面外科学・日比英晴教授との共同研究において、幹細胞で誘導したマクロファージの細胞培養液（CM）をマウス変形性関節症モデルに投与すると、関節軟骨が再生することを見出しました。CM 治療効果の中心は、Wnt シグナル拮抗物質として知られている分泌型 Frizzled 関連タンパク質 1（secreted frizzled-related protein 1（sFRP1））であることも明らかにしました。この研究により、末梢血から得られるマクロファージによる関節再生医療の可能性が示唆されました。安全で低コストの再生医療の実現が期待されます。

本研究成果は、令和6年2月16日（現地時間）に米国科学誌「Stem Cells Translational Medicine」オンライン版に掲載されました。本研究成果は徳島大学から特許出願中であり、実用化企業を公募中です。

【研究の背景】

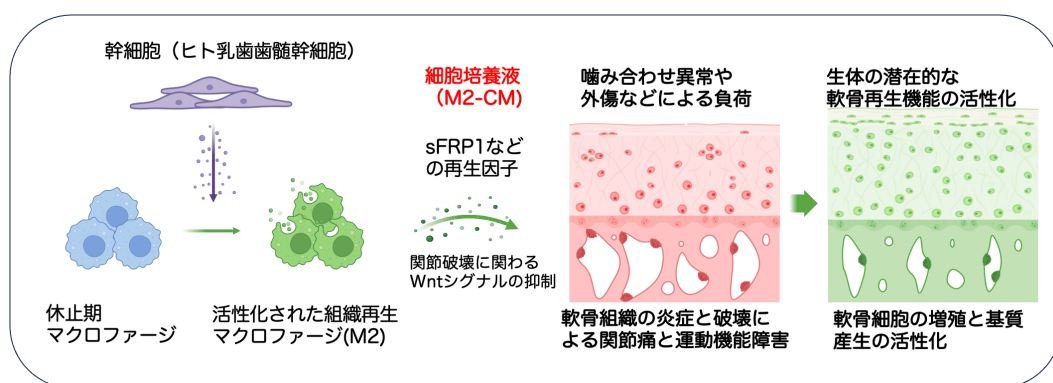
変形性関節症^{※1}では関節軟骨と骨の変形による運動機能障害や激しい疼痛によって患者の健康レベルが著しく低下します。自覚症状を有する国内患者は1,000万人と推定されています。

近年では、自家軟骨細胞や滑膜由来間葉系幹細胞を患者から採取し、培養後に関節損傷部に移植する再生医療が実施され始めています。しかしながら、治療費は高額であり、自家細胞の採取や移植手術による侵襲は避けられません。超高齢社会において軟骨再生を促す新薬の開発が急務です。

【研究の成果】

徳島大学大学院医歯薬学研究部歯学域組織再生制御学分野の Xia Linze 特任研究員と山本朗仁教授らの研究グループは、同小児歯科学分野・岩崎智恵教授、同口腔顎顔面矯正学分野・田中栄二教授、名古屋大学大学院医学系研究科・顎顔面外科学・日比英晴教授との共同研究において、強制開口によって誘発した変形性顎関節症 (TMJOA) のマウスモデルに乳歯歯髄幹細胞 (SHED)^{※2}の細胞培養液 (SHED-CM) を投与すると組織修復マクロファージ (M2)^{※3}の誘導を介して、関節軟骨の損傷を抑制することを見出しました。

TMJOA マウスに M2 の細胞培養液 (M2-CM) を投与すると軟骨の炎症反応や基質破壊反応は抑制され、軟骨細胞の増殖や軟骨基質再生反応が促進されました。さらに網羅的蛋白解析によって、Wnt シグナル^{※4}拮抗物質である分泌型 Frizzled 関連タンパク質 1 (secreted frizzled-related protein 1 (sFRP1))^{※5}が M2-CM の主要な治療効果因子であることを明らかにしました。



【今後の展開】

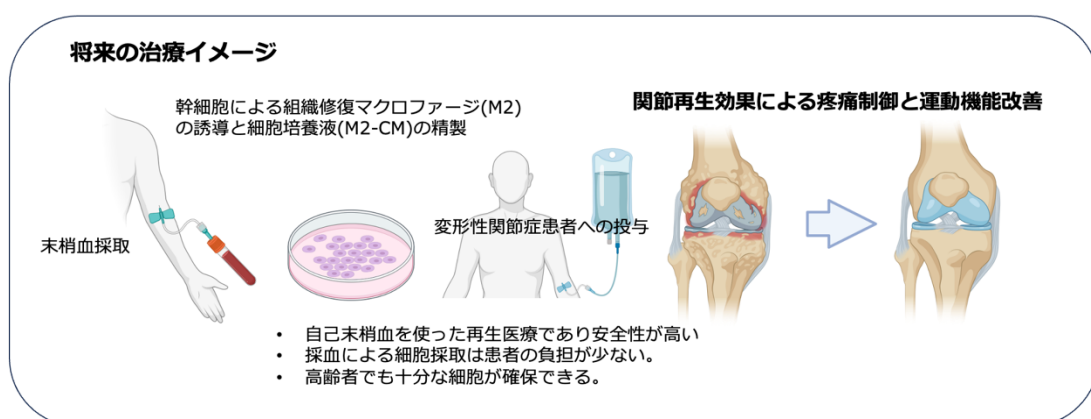
M2-CM を使った再生医療は、標準的な自家移植された骨髄間葉系幹細胞 (MSC)^{※6}移植と比べていくつかの利点があります。

- ・ MSC を取り出すには手術が必要ですが、マクロファージは末梢血から採取でき

ます。

- MSC の数や分化能は年齢とともに低下しますが、末梢血中のマクロファージの数や活性は大幅に変化しません。
- MSC は若い個体から取り出して細胞バンクに保管する必要があり、管理には費用がかかります。
- 炎症環境に移植した MSC やマクロファージは生存率が低く、治療効果が不安定です。細胞培養施設で生産された M2-CM は安定した治療効果を発揮します。
- ES 細胞や iPS 細胞で誘導された M2 マクロファージを使って、低コストで大量の同種移植可能な M2-CM を生産することができます。

本研究により、末梢血から得られるマクロファージによる関節再生医療の可能性が示唆されました。安全で低コストの再生医療の実現が期待されます。



【謝辞】

本研究は、日本学術振興会(JSPS) 科学研究費助成事業 基盤研究(B) (研究代表者 山本朗仁 21H0305530)、研究活動スタート支援(研究代表者 Xia Linze 23K19746)、医療法人友伸会にご提供いただいた寄付金、徳島大学研究クラスター事業の支援を受けて実施されました。

掲載誌名 : Stem Cells Translational Medicine

論文題目 : Conditioned Medium from Stem Cells of Human Exfoliated Deciduous Teeth Alleviates Mouse Osteoarthritis by Inducing sFRP1-Expressing M2 Macrophages

論文著者 : Linze Xia, Fumiya Kano, Noboru Hashimoto, Yao Liu, Tsendsuren Khurel-Ochir, Naoko Ogasawara, Cheng Ding, Yang Xu, Hideharu Hibi, Tomonori Iwasaki, Eiji Tanaka, Akihito Yamamoto

DOI : 10.1093/stcltm/szae006

特許情報 : 出願番号 : PCT/JP2023/031530

出願人 : 国立大学法人徳島大学

発明の名称 : 骨および／または軟骨再生用の組成物、
骨および／または軟骨の疾患の処置および／または
予防用の組成物

【用語説明】

※1) 変形性顎関節症

変形性顎関節症では、噛み合わせの異常や外傷などの様々な要因により、顎関節の軟骨破壊、肉芽形成、骨吸収、異常な骨添加、それに伴う重度の開口障害が生じる。変形性顎関節症の罹患率は加齢とともに増加する。

※2) 乳歯歯髄幹細胞

歯髄は歯の中心深部を構成する結合組織であり、幹細胞を維持している。歯髄組織は発生過程で脳の神経細胞から分化するため、歯髄幹細胞は神経幹細胞的な性格を示す。特に乳歯歯髄幹細胞は増殖能、組織再生能力に優れた幹細胞である。

※3) 組織修復マクロファージ

マクロファージは場の環境によって様々な性質に分化する。ウイルスや細菌に感染すれば、炎症性サイトカインを産生する炎症性 M1 マクロファージに分化し外敵を排除する。一方、幹細胞存在下では抗炎症性サイトカインを産生、死細胞を除去、血管再生を促す抗炎症性組織修復 M2 マクロファージに分化する。

※4) Wnt シグナル

Wnt タンパク質は分泌型糖タンパク質のファミリーで、器官形成、組織再生、細胞増殖に必須な分子群である。Wnt タンパク質は細胞膜上の Frizzled レセプターと結合し、細胞増殖や分化を制御するシグナルを伝達する。Wnt 経路の調節異常は、癌を含む様々な疾患の原因となる。

※5) 分泌型 Frizzled 関連タンパク質 1 (sFRP1)

sFRP1 は、Frizzled レセプターの Wnt 結合部位と近しいアミノ酸配列を持つタンパク質であり、Wnt シグナル伝達の調節因子として働く。

※6) 間葉系幹細胞 (MSC)

MSC は生体内に存在する幹細胞の一つであり、骨や軟骨、脂肪細胞に分化できる能力をもつ細胞。MSC 移植による再生医療は様々な難治性疾患に治療効果を発揮するものとして期待されている。

お問い合わせ先

大学院医歯薬学研究部組織再生制御学分野

担当者 教授 山本 朗仁

電話番号 088-688-7321

メールアドレス akihito@tokushima-u.ac.jp