

—臨床医のために—

皮下脂肪

再生医療の新たな細胞源

水野 博司

日本医科大学大学院医学研究科形態機構再生再建医学

日本医科大学付属病院再生医療科

Adipose Tissue: A Novel Source of Stem Cells for Regenerative Medicine

Hiroshi Mizuno

Department of Plastic, Reconstructive and Regenerative Surgery, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

Division of Regenerative Medicine, Nippon Medical School

Abstract

The use of stem cells is promising for future cell-based therapies such as tissue regeneration and engineering. Although embryonic stem cells are theoretically beneficial, there are several potential limitations, such as cell regulations and ethical considerations. Mesenchymal stem cells isolated from bone marrow stroma have been shown to possess adipogenic, osteogenic, chondrogenic, myogenic, and neurogenic potential *in vitro* and *in vivo*. However, bone marrow procurement is so painful for donors that general anesthesia is often required. Moreover, the yield of harvested cells is low. A similar pluripotent cell population was isolated from human adipose tissue in 2001 and termed adipose-derived stem cells (ASCs). Since then, our laboratory has investigated the versatility of ASCs for regenerative medicine both *in vitro* and *in vivo*. We found that (1) ASCs were successfully induced to differentiate into neurogenic, angiogenic and cardiomyogenic lineages, as well as adipogenic, chondrogenic, osteogenic and myogenic lineages *in vitro* and (2) mature tissue, including fat, bone, cartilage, bone marrow, granulation tissue, and periodontal tissue, was regenerated in a murine model *in vivo*. Because human adipose tissue is plentiful, and easily harvested in large quantity under the local anesthesia with less discomfort for patients, it may be an alternative stem cell source for mesenchymal tissue regeneration and engineering. In this paper, our research about ASCs and future clinical applications are described.

(日本医科大学医学会雑誌 2007; 3: 183-186)

Key words: adipose-derived stem cells, regenerative medicine, tissue engineering

Correspondence to Hiroshi Mizuno, Department of Plastic, Reconstructive and Regenerative Surgery, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: hmizuno@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jmanms/>)

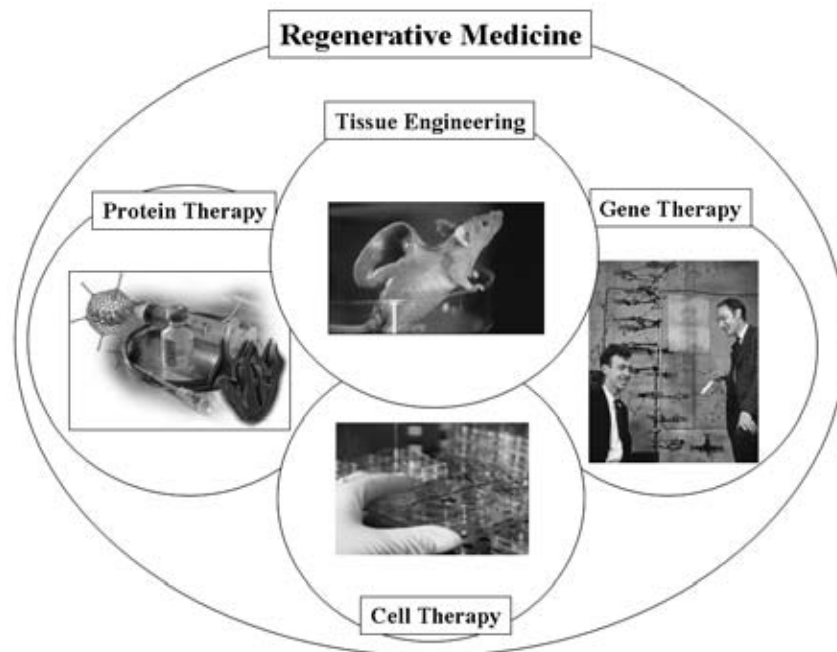


図1 再生医療の概念

はじめに

外傷や腫瘍摘出に伴う組織や臓器の器質的欠損、あるいは内科的疾患などに伴う臓器障害により喪失した機能的欠損に対し、潜在的に自己が保有する再生能力を最大限に利用して治療を施す医療、すなわち再生医療はこれまでの治療法では限界であった多くの疾患を治療できる可能性を秘めている。1993年に本概念が紹介されて以来¹、世界中の研究者たちがこの課題に取り組み、その研究領域は現在きわめて細分化されている。そのため本稿ですべてを紹介することはおよそ不可能であるが、今後多くの臨床領域において再生医療が役割を果たしていく可能性があるだけに、多くの臨床医のために可能な限り再生医療とはどういうものかについて概略を説明し、現在まで筆者が取り組んできた脂肪組織由来の幹細胞を用いた組織再生研究とその臨床応用の可能性について概説する。

再生医療とは

再生医療 (Regenerative Medicine) は大別すると、あらかじめ生体外において再生を目的とする組織や臓器の元となる細胞 (Cells) を、生体吸収性材料から構成され細胞が増殖するのに適した環境を与えるための足場 (Scaffolds) に播種し、さらにそこに細胞の増殖や分化に有用な種々の増殖因子 (Growth factors)

を添加することで作り上げる手法 (これを組織工学あるいは Tissue Engineering という) と、必要な細胞や足場、増殖因子を生体内に移植投与することで、自己が潜在的に有する再生能力を高めることにより再生を必要とする場 (de novo) での再生誘導を促す手法の二つに分けることが出来る。さらに後者においては細胞を投与する場合もあれば、増殖因子である蛋白やそれを発現する遺伝子を単独で投与する方法もあり (図1)、それらの選択は治療の目的に応じて適宜使い分けられているのが現状である。

体性幹細胞の有用性

組織あるいは臓器再生にとって用いられる細胞の種類は幹細胞と成熟細胞に大別され、さらに幹細胞は胚性幹細胞 (ES細胞) と体性幹細胞に細分される。このうち ES細胞は臨床応用に際しては免疫拒絶や生命倫理的問題も多く残されており、いまだ実用化には至っていない。また成熟細胞やそれらの前駆細胞を用いる際には採取するドナー組織の犠牲は避けられず、かつ細胞寿命も有限であるため皮膚や軟骨など一部の組織に限定されているのが現状である。したがって体性幹細胞、しかも免疫拒絶のない自己由来の体性幹細胞が現在最も有力な細胞源といわれている。この体性幹細胞が骨髄間質のみならず皮下脂肪組織中にも存在することが証明され²、現在この細胞は脂肪組織幹細胞 (Adipose-derived stem cells, 以下 ASCs) と呼ば

れ、将来の再生医療実現のためのドナー細胞として非常に有望である。現代人にとって過剰の皮下脂肪組織は言わば“不要な組織”であり、そのため脂肪組織はほかの幹細胞ドナーと比較し採取時の犠牲がほとんどなく、しかも身体の表層に位置するため採取がきわめて容易であることから最も臨床応用しやすいと考えられている。以下にこれまで筆者が取り組んできた脂肪組織幹細胞研究について紹介し、臨床応用の現状に

ついて述べる。

脂肪組織幹細胞の基礎と臨床

脂肪組織幹細胞はほとんどすべての動物種の脂肪組織間質に存在し、低濃度コラゲナーゼ処理にて容易に獲得可能である。そしてその数は、単位質量あたり骨髓由来幹細胞のおよそ100倍から600倍存在するといわれている³。また脂肪組織幹細胞が有する細胞表面マーカーに関する研究により、その特徴が近年明らかになってきたがいまだ特異的表面マーカーの同定には至っていない。一般的にはCD31-/34-/44+/45-/90+/105+が諸家の一致した結果であり多くの間葉系幹細胞が示す特徴に近似している。

脂肪組織幹細胞は *in vitro* ないし *in vivo* においてこれまで脂肪、骨、軟骨、骨格筋などの中胚葉系細胞に分化可能であることが示されているだけでなく、神経、膵内分泌細胞、肝細胞、血管内皮細胞、心筋細胞など細胞系譜を超えて分化可能であることも示されている。筆者の研究室においてもこれまで多くの組織再生を確認してきたが、最近では皮弁モデルを用いた研究で、脂肪組織幹細胞をより虚血の強い箇所へ注入移植したほうが皮弁血流をより増強させ結果的に生存範囲の延長が可能となった(図2)⁴。このメカニズムとして移植された脂肪組織幹細胞が血管内皮細胞に直接分化する以外に、脂肪組織幹細胞が虚血環境下におい

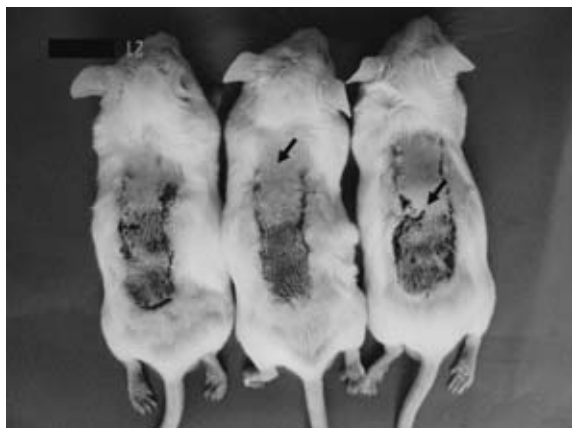


図2 ASCsの移植によるマウス背部皮弁の血流改善効果。ASCsを矢印部皮下(写真中央、右)に移植することでコントロール(写真左)に比べて皮弁生着域が延長した。さらに皮弁中央部に移植したほうが(写真右)基部に移植したよりも(写真中央)生着域が延長した。(文献4より)

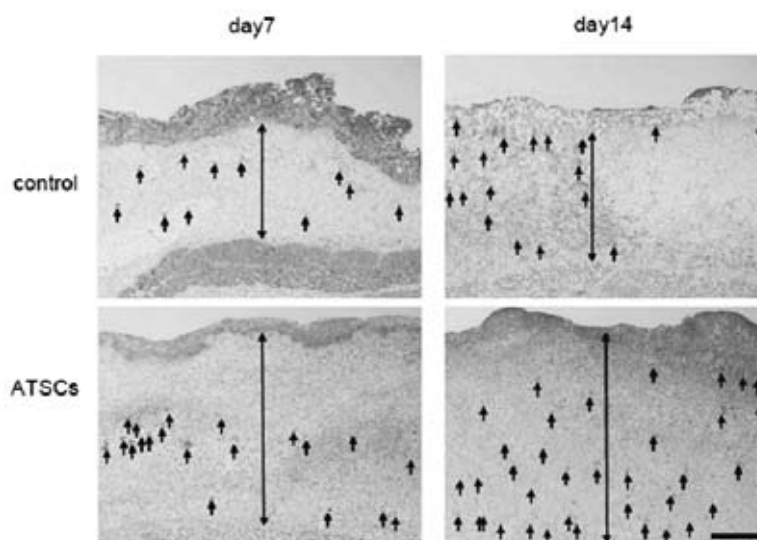


図3 コラーゲンスポンジにASCsを浸透させ難治性潰瘍面に貼付後1および2週目の状態。移植後1, 2週目ともにコラーゲンスポンジのみ(写真上段)に比べてASCsを一緒に投与したほうが、形成された肉芽の厚みや毛細血管密度(矢印)が有意に増加している(写真下段)。(文献5より)

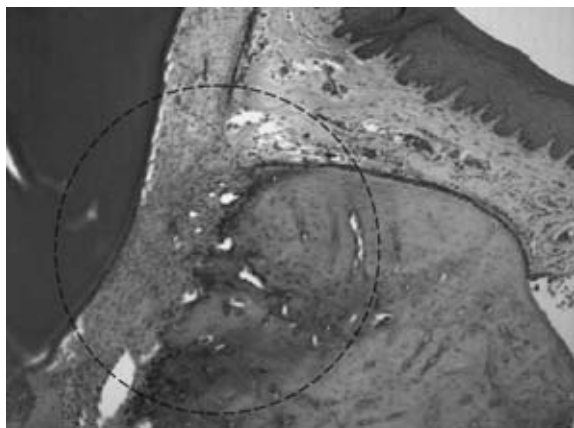


図4 ラット歯周組織欠損に対し ASCs と多血小板血漿を注入移植後8週目の状態。良好な歯槽骨再生とともにセメント質、歯周靭帯様構造の再生が認められる (点線内)。

て種々の血管新生因子を放出することによるもの両方が関与していると考えられている。またさらには現在では新たに皮膚創傷治癒、歯周組織の再生研究に取り組んでおり、難治性潰瘍、褥瘡、歯周病治療への応用が期待できる (図3, 4)⁵。

臨床応用に関してはいまだ一部の施設で始まったばかりであるが、現時点では外傷性頭蓋骨欠損に対する骨再生、脂肪組織再生による乳房再建、慢性心不全に対する心機能改善、クローン病に伴う小腸皮膚瘻の閉鎖治療などが報告されている。今後長期によるフォローアップを要するものの、その有用性は高く、将来性が期待できる。

おわりに

これまで述べてきたように、脂肪組織幹細胞は骨髄

由来幹細胞と比較し勝るとも劣らない潜在的能力を秘めている。とりわけ実際の臨床応用を考えた際、(1)安全かつ容易に採取が可能であり、(2)一度に大量の細胞が獲得可能で、(3)特別な施設や器具を必要としないのであらゆる臨床家が対応可能である。特に大量の幹細胞が一度に採取可能となれば細胞培養が不要となり、リアルタイムの再生医療が可能となることで安全性においても経済性においてもより実用化されやすいと思われる。今後臨床研究がさらに進むにつれて、再生医療における脂肪組織幹細胞の有用性が明らかになっていくことが期待される。

文 献

1. Langer R, Vacanti JP: Tissue engineering. *Science* 1993; 260: 920-926.
2. Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, Huang J, Futrell JW, Katz AJ, Benhaim P, Lorenz HP, Hedrick MH: Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng* 2001; 7: 211-228.
3. Fraser JK, Schreiber R, Strem B, Zhu M, Alfonso Z, Wulur I, Hedrick MH: Plasticity of human adipose stem cells toward endothelial cells and cardiomyocytes. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006; 3: 33-37.
4. Lu F, Mizuno H, Uysal AC, Cai X, Ogawa R, Hyakusoku H: Improved viability of random pattern skin flaps through the use of adipose-derived stem cells. *Plast Reconstr Surg* (in press).
5. Nambu M, Ishihara M, Nakamura S, Mizuno H, Yanagibayashi S, Kanatani Y, Hattori H, Takase B, Ishizuka T, Kishimoto S, Amano Y, Yamamoto N, Azuma R, Kiyosawa T: Enhanced healing of mitomycin C-treated wounds in rats using inbred adipose tissue-derived stromal cells within an atelocollagen matrix. *Wound Rep Reg* (in press).

(受付：2007年6月18日)

(受理：2007年8月3日)