



脂肪由来幹細胞を使った 再生医療で 軟骨再生に挑む。

肥満の原因とされる脂肪は、
やっかいものとして扱われているが、
実はこの中には様々な組織のもとになる
「幹細胞」が含まれている。
その脂肪由来幹細胞を骨の「再生」に応用する研究が、
金沢大学附属病院整形外科で進められている。
脂肪由来幹細胞を使った再生医療とはどのようなものか取材した。

Medical treatment in the future

特集 >> 未来の医療に迫る! 先進医療

第4回 脂肪由来幹細胞



再生医療に用いるのは「幹細胞」

事故や火傷、病気などで身体の一部や機能を失った場合、一般に皮膚や血管、神経などを移植する外科的治療を行う。場所によっては臓器移植や人工臓器などで機能回復を図る医療も行われているが、ドナー不足や生体の精巧な機能を完全に再現できるものは少ないことから、移植だけではなかなか完治できず、治療リスクも軽減できないことから新しい医療技術が模索されてきた。

そんな中、人間がもっている細胞の再生能力を活用し、新しい医療技術として確立されたのが「再生医療」である。再生医療とは、けがや病気で失われた組織や臓器を、身体の中にある細胞を使って元通りの形や動きに再生させることで今、もっとも進歩が著しい分野とされている。その応用分野は皮膚や骨の再生に始まり、最近では心臓、脳神経、肝臓、泌尿器疾患などにも研究対象が広がり始めている。

再生医療には、主に人間の身体の中の「幹細胞」が用いられる。幹細胞とは、体の組織や臓器などを形づくる文字通り「幹」になる細胞で、ある特定の細胞に変化するように指示を受ける

と変身（分化）する能力をもっている。その変化を遂げる前の未分化の状態では長期間にわたって自らを複製、再生する能力を備えたのが幹細胞である。

再生医療の元になる幹細胞は、胚または胎児、成人から取り出すことができる。胚から採取するのが「胚性幹細胞（ES細胞）」、成人からは「成体幹細胞」、胎児からは「胚生殖細胞」をそれぞれ取り出すことができる。そのうち胚性幹細胞は、体のような細胞にも成長できる性質を持っていることから「多能性幹細胞」とも呼ばれ、身体のある臓器、器官の再生に活用できると期待されている。しかし発ガンや危険性や、胎児に育つ能力を備えた受精卵を壊してつくることから倫理上の問題にも抵触するなどの課題もある。

対して成体幹細胞は、自分と同じ細

幹細胞とは、体の組織や臓器などを形づくる文字通り「幹」になる細胞で、ある特定の細胞に変化するように指示を受けると変身する能力をもっている。



胞を複製し、製造する能力を有しているとともに、分化によって、それが存在していた組織内のさまざまな個別細胞をつくりだすことができる。成体幹細胞は骨髄や血液、目の角膜や網膜、肝臓、皮膚などで見つかったり、最近では脳や心臓など、従来まで幹細胞が存在しないのではなかったと考えられていた場所からも確認されている。すでに多くの治療に生かされており、たとえば白血病などの治療に必要な骨髄移植に用いられる「造血幹細胞」などが代表的だ。

脂肪組織から細胞源を抽出

しかし臨床応用を考えると、骨髄からの幹細胞の抽出は侵襲性が高く、獲得できる細胞の数も少ないとされている。こうしたことから近年、注目を集めているのが「脂肪由来」の幹細胞である。脂肪由来幹細胞は成体幹細胞のひとつで、名前の通り腹部などの脂肪組織の中にある幹細胞のこと。肥満

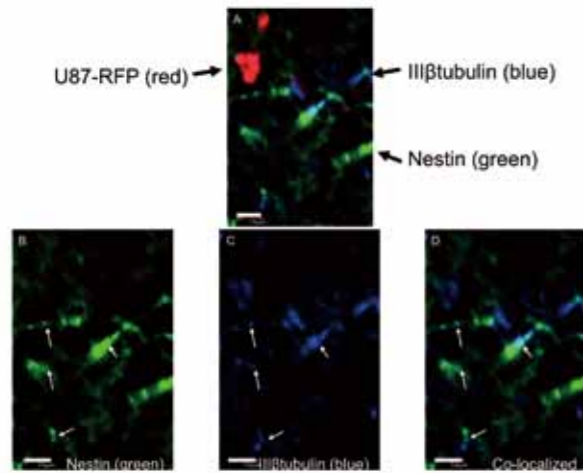
ヒト脂肪由来幹細胞（シャーレ）



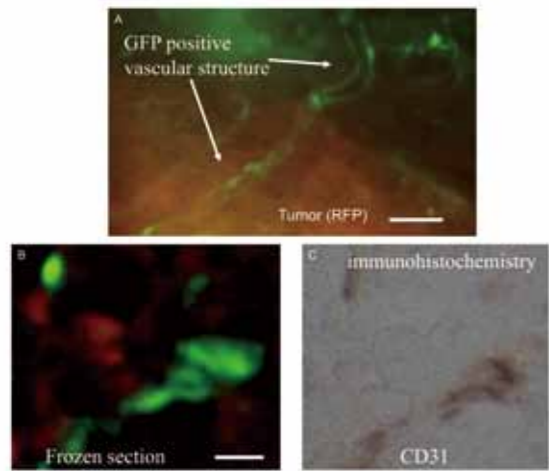
やメタボリックシンドロームの原因とされる脂肪は、一般的には少ない方が望ましいとされるが、脂肪組織の間質には実は未分化な細胞群が存在し、脂肪や軟骨、骨、骨格筋、心筋、腱、神経、血管、肝細胞など多方向に分化誘導できる可能性があることがわかっている。

外科分野、とくにがん切除後の陥没変形や先天性、後天性陥没変形の修正、豊胸術などで活発な治療が行われている。脂肪組織は、もともと採取による機能障害が少なく、通常、脂肪吸引などで採取された脂肪は廃棄されているのが現状だ。しかし、骨髄と比較して脂肪組織にはその100倍も幹細胞が含まれている。一回の採取で大量に幹細胞が抽出できるほか、骨髄幹細胞と

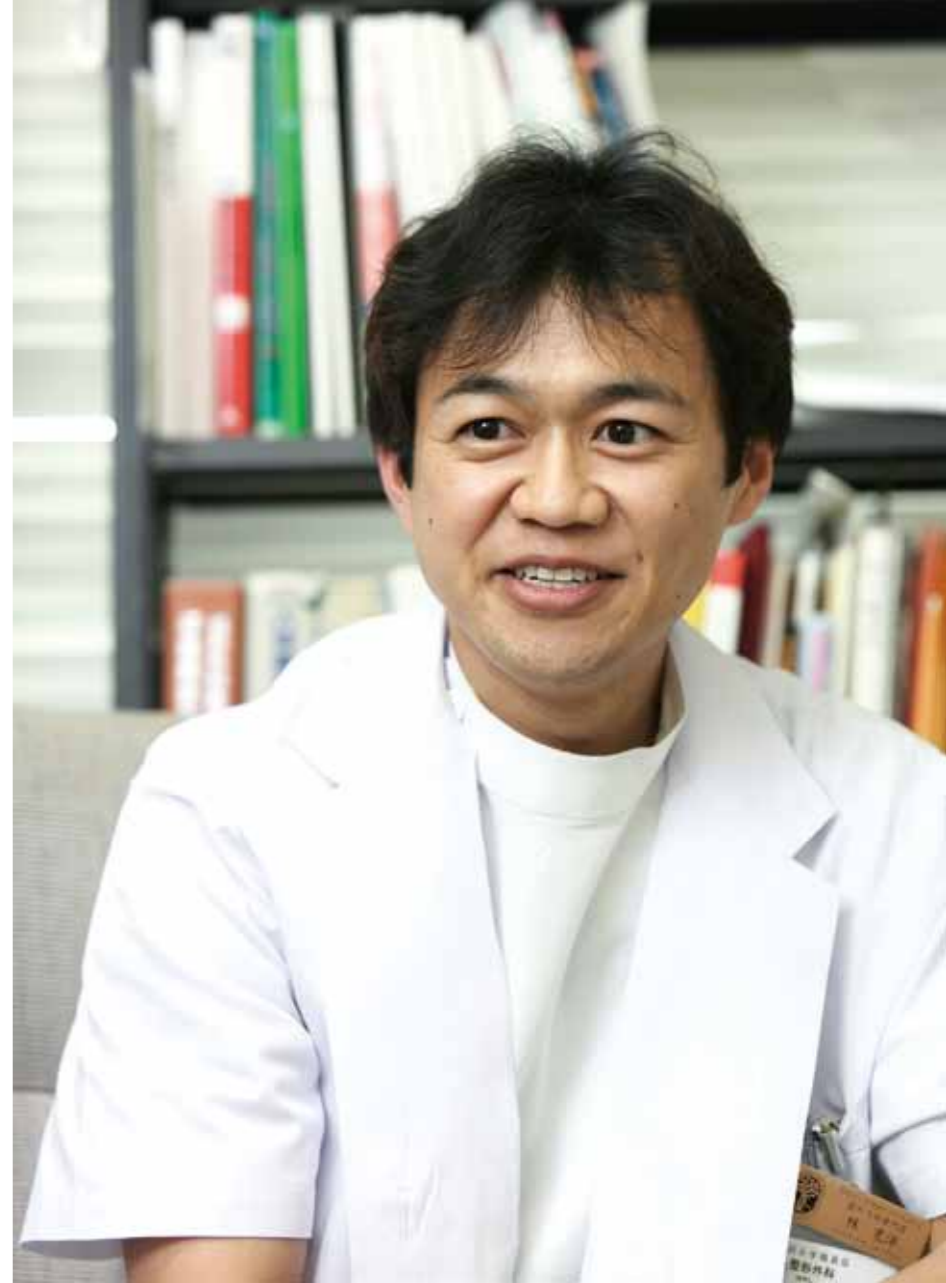
マウスでの幹細胞実験



蛍光染色で幹細胞の発現を確認している



幹細胞の一部が血管に分化している



PROFILE 林 克洋

はやし・かつひろ

金沢大学医学部卒。1997年、金沢大学附属病院整形外科入局。2005年、アメリカ・カリフォルニア大学サンディエゴ校外科に留学、アンチがん薬社とも連携し、がんの蛍光イメージングについて研究。2008年、金沢大学附属病院整形外科助教。専門は骨軟部腫瘍、蛍光たんぱくを使用したがん転移のメカニズム、再生医療。日本整形外科学会、日本癌治療学会などに所属

中から抽出できるので基本的に副作用や拒否反応が少ないですし、感染症もありません。抽出の工程も比較的、短い時間でしかも簡単に済みます。日本では美容外科などの分野で活発に应用されていますが、腫瘍化など目立った副作用も報告されていません。再生医療の細胞源としてはきわめて安定かつ安全で、増殖能力も高いことが証明されています。問題は整形分野で応用するにあたり、抽出した脂肪由来幹細胞がどのように分化するかを解明することですが、これも基礎実験が進んでおり、十分臨床応用は可能と考えています」

細胞の「分離装置」が必要

では脂肪由来幹細胞は、整形外科のどんな分野に応用することが可能なのだろうか。すでに紹介したように、脂肪由来幹細胞は脂肪や骨、軟骨、筋肉、神経、血管などに分化する可能性を秘めており、それが鮮明になれば整形外科分野の再生医療は大きく進展する



研究実験室にて

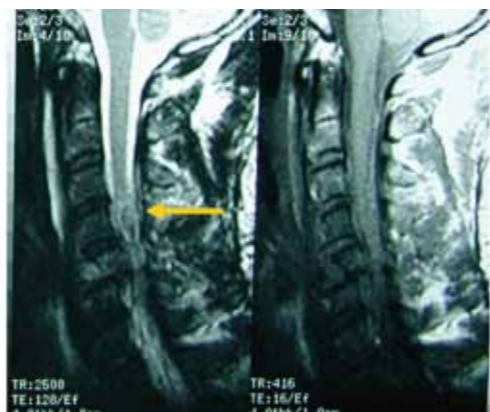
つつあり、今後の進展が期待されているのだ。

金沢大学附属病院の整形外科研究グループでは、その脂肪由来幹細胞の再生能力に着目し、骨の再生に応用するため2007年ごろから本格的に研究を進めてきた。担当する林克洋医師がその利点などについて証言する。「脂肪由来の幹細胞は、自分の体の

比べて採取に伴う麻酔や抽出の問題も少なく、培養の操作が必ずしも要らないことから施設負担も簡便で済む。それでいて増殖能力などの面でも優位性があるとされる。

それゆえ再生医療の細胞源としても抜群の安定性が認められ、臨床では脂肪再生、骨再生、心筋再生、血管の新生、難治性潰瘍などへの応用が進み

再生医療を必要とする疾患



脊髄損傷（頸髄）



骨腫瘍で骨が溶けている（癌の骨転移）



骨癒合不全（偽関節症）



大腿骨頭壊死症



Medical treatment in *Advanced Medicine*
特集 >> 未来の医療に迫る! 先進医療

第4回 脂肪由来幹細胞

脂肪由来の幹細胞は、自分の体の中から抽出できるので基本的に副作用や拒否反応が少ないですし、感染症もありません。

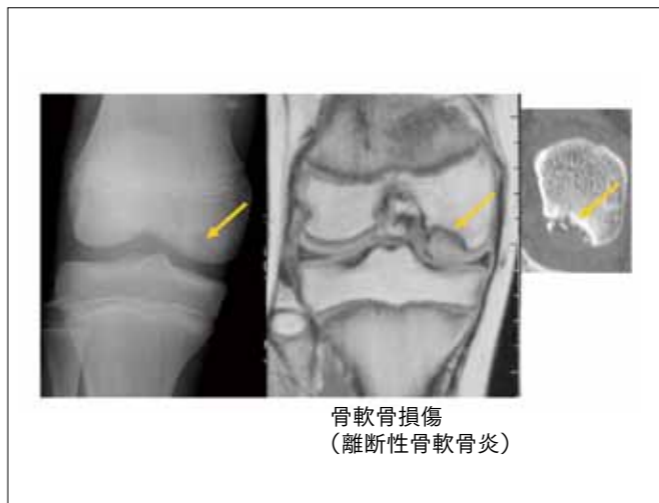
ことが期待される。なかでも、これまでの方法では自分の力での治療が難しいとされている変形性関節症、脊髄損傷、大腿骨頭壊死症、骨折後の骨癒合不全、骨腫瘍切除後の欠損、末梢神経障害、じん帯損傷、椎間板傷害、離断性骨軟骨炎などの疾患で再生医療が大きく前進する。それにはまず、脂肪由来幹細胞を患者さんから負担を少なく安全に採取して移植することが必要だ。その細

胞の採取のカギをにぎるのが、脂肪由来幹細胞の「分離装置」である。そもそも脂肪由来幹細胞を再生医療に応用する場合は、幹細胞を抽出し、分離操作をするための専用室や機械や研究員などが必要になるとされる。しかしその施設や機械や人員のためのコストは医療機関には大きな負担となる。こうしたことから施設や人員などのコスト負担をカバーし、短時間で細胞を分離するために開発されたのが、脂肪



外来患者さんには、症状や治療法をわかりやすく説明することを、常に心掛けている

再生医療というのは、まさに“ないもの”を作り出すことですから、脂肪由来幹細胞でそれが可能であれば挑戦して軟骨再生につなげたいというのが、私たちのめざすところです。



骨軟骨損傷
(離断性骨軟骨炎)

由来幹細胞分離装置である。すなわちこの機械があれば、たとえば手術現場で脂肪組織を抽出し、そのまま分離装置にかけることが可能になることから、幹細胞の移植や応用に取り組む時間もコストも大幅に圧縮できるといえよう。林医師は、この機械を含めた自らの研究の今後の進展について期待を込める。「分離装置そのものが国の承認をとっているので安全性や機能は問題な

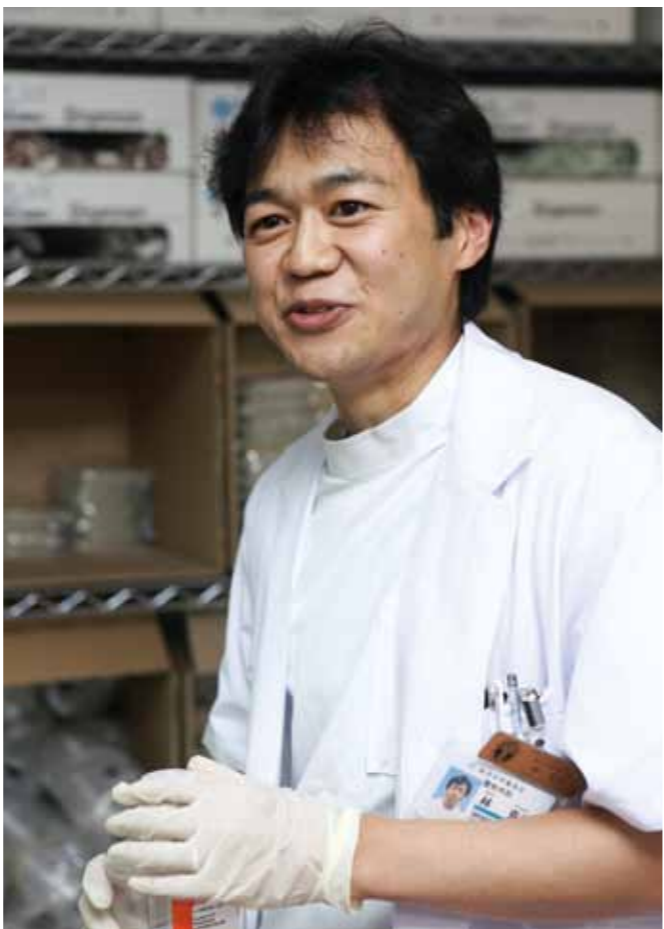
いと思いますし、世界ではすでに慢性心筋虚血や急性心筋梗塞、乳房部分切除後の再建などに対する臨床試験が開始されています。私たち整形外科としては目下のところはまだ臨床応用にこぎつけていませんが、機械が導入された時点で、脂肪由来幹細胞を使った移植手術、再生手術は事実上、可能になると考えています。いずれにしても分離装置が導入されれば、脂肪由来幹細胞の応用への研究は飛躍的に進むこととなりますので、整形分野はもちろん、胸腹部の内臓領域への応用も大きく前進することが期待されています」

在の治療技術をもってしても難しいとされているのが「軟骨」の再生であることをお伝えした。今回紹介する脂肪由来幹細胞を使った再生医療は、究極的にはまさにその「軟骨」再生をめざしており、林医師ら研究グループでは、分離装置の導入以後、症例を重ねていく中で軟骨再生にも挑戦していくことを照準にしている。

本誌編集部では、2009年3月号で、金沢大学附属病院整形外科研究グループが進めている「骨再生」について特集したが、その中で整形外科の現

「軟骨再生がなぜ難しいかという点、細胞をつくりだすだけではなく、機能

的な再生が必要だからです。すなわち滑らかな動きと衝撃吸収性を再獲得しなくてはなりません。軟骨内には70%以上の水分、軟骨細胞、軟骨外枠を作る2型コラーゲン、そしてグリコサミノグリカンが含まれ、これらをバランスよく再構築することによって機能を回復できますが、その構築が軟骨再生を難しくしている一面です。運動器は軟骨がないと機能しません。走ったり跳んだり、あるいはなめらかに関節を動



かすには、骨のつなぎ目である軟骨の機能が非常に重要です。たとえば骨肉腫は腫瘍部を切除しないと治りません。その場所の骨は失われますが、骨の再生は現在の技術でもある程度可能です。しかし関節や軟骨が失われると今のところ人工関節などで代用するしか方法がありません。できれば軟骨や関節を作り出してなんとか元の状態に戻したい。再生医療というのは、まさに“ないもの”を作り出すことですから、脂肪由来幹細胞でそれが可能であればなんとか挑戦して軟骨再生につなげたいというのが、私たちのめざすところですよ」

整形外科分野における未来医療、軟骨再生への挑戦。その一歩はまだ始まったばかりである。しかし、従来までの骨延長のプラスチックや既存の治療法を改善、応用する中からも確実にその芽は広がりつつある。そして骨や軟骨ばかりではなく、神経や筋肉などの再生の道筋も見えつつある。脂肪由来幹細胞を用いた再生医療がもたらす可能性は限りなく大きい。

究極の目標は「軟骨再生」