

成体幹細胞システムと再生医療

協和発酵工業株式会社
医薬研究本部 兼東京研究所 主任研究員
桜田 一洋先生

成体の機能性細胞（体性細胞）の寿命は一般に個体の寿命より短い。そのため、失われた機能性細胞を補うための細胞新生の仕組みを生体は保有している。このような細胞新生を担う責任細胞の実体は長い間不明であったが、近年の幹細胞生物学の進展から様々な組織に存在する幹細胞・前駆細胞が重要な役割を果たしていることが明らかになってきた。一方、再生医療の対象となる臓器や組織の障害の少なくとも一部は成体幹細胞が正しく機能していないことを原因としていることも示唆されている。さらに従来は細胞新生との関係が全く知られていなかった鬱病が、神経幹細胞の機能不全を原因とすることも明らかにされた。実際、抗鬱薬には脳の海馬でニューロン新生を促進する活性があり、本活性が抗鬱薬の薬効と直接関連していることも示されている⁽¹⁾。このように成体幹細胞は従来考えられていた以上に重要な生理的な役割を担っている。すなわち、成体幹細胞の機能を明らかにする研究は安全で有効な細胞治療の開発や再生誘導薬の開発において極めて重要である。

1.組織外幹細胞による細胞新生（幹細胞の可塑性）

従来、細胞新生の仕組みは“発生学”において詳細に検討されてきた。しかし成体組織での細胞新生の仕組みは発生と様々な点で異なっている。特に組織外幹細胞による細胞新生（幹細胞の可塑性）は、従来の発生学の理論とは合致しないことから、現時点でも様々な議論が行われている。組織外幹細胞の機能を考える上で重要なのは“幹細胞の動員とホーミング”という現象である。骨髓中の造血幹細胞は出血や炎症刺激により末梢血中に動員され、また骨髓中に再びホーミングすることは良く知られている。また、骨髓中や他組織の非造血系幹細胞も条件によっては末梢血中に動員される可能性があることも最近報告されている⁽²⁾。一方、組織外細胞による組織の修復という現象のなかには免疫系細胞による再生因子の分泌や細胞融合現象が組織幹細胞の再生を誘導することも含まれており、成体組織の細胞新生においては様々な細胞が協調して働いていると考えられる⁽³⁾。組織外幹細胞による細胞修復の仕組みを理解することは、有効な細胞治療法を開発する上で重要な知見を提供するものと考えられる。

2.幹細胞の階層構造

骨髓、骨格筋、脳の非造血系(CD45-)の幹細胞から三胚葉に分化できる多分化能幹細胞(MAPCs)が樹立された⁽⁴⁾。しかしMAPCsのような特徴を有する細

胞が組織中から Prospective に同定されているわけではなく、現時点では CD34+, Sca-1+, c-kit-, CD45- の細胞中に MAPCs の起源細胞が存在すると考えられている⁽⁵⁾。この結果に対しては、“培養により幹細胞の潜在能力が引き出された”という解釈と“本来保有していない新しい機能が培養により獲得された”という二つの解釈が可能である。移植の実験においては MAPCs が成体の様々な細胞新生システムに取り込まれることが示されており、前者の解釈が適切であることを示唆している。すなわち成体幹細胞には階層構造があり、最も未熟な幹細胞は組織間で共通しており潜在的に多能性を有しているという考え方である（リザーバー仮説）⁽⁶⁾。しかし、現在一般的に用いられている培養という環境は生体内と異なっており、後者の解釈を完全に否定することは難しい。今後、培養により生体には存在しない細胞が生み出される可能性がないのかを科学的に明らかにしていくことが必要である。これら研究により移植により異型新生を予防することが可能になると考えられる。

3. ガン幹細胞

ガンの研究が大きく進展した現在でもガンの起源細胞は科学的に実証されていない。一方、幹細胞工学の進展から少なくとも悪性腫瘍の一部はガン幹細胞とガン細胞という異なる細胞集団から構成されることが明らかになってきた⁽⁷⁾。この結果は、悪性腫瘍の一部が組織中の成体幹細胞を起源としている可能性を示唆している。従って成体幹細胞を用いた細胞治療を開発する上では、幹細胞からのガン化の頻度の検証やガン化した幹細胞を Prospective に同定する技術を開発することが必要であると考えられる。

本シンポジウムでは成体幹細胞の生理機能という観点から、成体幹細胞を用いた細胞治療の有効性、安全性について議論したい。

参考文献

- (1) Santarelli L, Saxe M, Gross C, Surget A, Battaglia F, Dulawa S, Weisstaub N, Lee J, Duman R, Arancio O, Belzung C, Hen R. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science*. 2003 Aug 8; 301(5634): 805-9.
- (2) Ratajczak MZ, Kucia M, Rea R, Majka M, Janowska-Wieczorek A, Ratajczak J. Stem cell plasticity revisited: CXCR4-positive cells expressing mRNA for early muscle, liver and neural cells 'hide out' in the bone marrow. *Leukemia*. 2004 Jan; 18(1): 29-40.
- (3) Camargo FD, Green R, Capetenaki Y, Jackson KA, Goodell MA. Single hematopoietic stem cells generate skeletal muscle through myeloid intermediates. *Nat Med*. 2003 Dec; 9(12): 1520-7.
- (4) Jiang Y, Vaessen B, Lenvik T, Blackstad M, Reyes M, Verfaillie CM. Multipotent progenitor cells can be isolated from postnatal murine bone marrow, muscle, and brain.

Exp Hematol. 2002 Aug; 30(8): 896-904.

Jiang Y, Jahagirdar BN, Reinhardt RL, Schwartz RE, Keene CD, Ortiz-Gonzalez XR, Reyes M, Lenvik T, Lund T, Blackstad M, Du J, Aldrich S, Lisberg A, Low WC, Largaespada DA, Verfaillie CM. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. Nature. 2002 Jul 4; 418(6893): 41-9.

(5)ASH2003, 747

(6)Blau HM, Brazelton TR, Weimann JM. The evolving concept of a stem cell: entity or function? Cell. 2001 Jun 29; 105(7): 829-41.

(7)Dick JE. Breast cancer stem cells revealed. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 Apr 1; 100(7): 3547-9.

Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 Apr 1; 100(7): 3983-8.