

分野: 生命科学・医学系

キーワード: 関節軟骨、再生治療、iPS 細胞、同種移植、霊長類モデル、シングルセル RNA シーケンス

同種 iPS 細胞から作った軟骨により関節を再生

—移植物が関節軟骨を構築する新技术—

【記者発表: 2月17日(金)14時~@オンライン】

【研究成果のポイント】

- ◆ 同種^{*1}iPS 細胞由来軟骨を使った関節軟骨の再生メカニズムを解明
- ◆ これまで他人の移植軟骨が生着するか否かわからなかったが、霊長類モデル^{*2} を用いて同種 iPS 細胞由来軟骨が関節軟骨の軟骨内欠損^{*3} に生着し、関節軟骨を直接構築することが明らかに
- ◆ 関節軟骨損傷・変性の治療応用に期待

❖ 概要

大阪大学大学院医学系研究科/大学院生命機能研究科の阿部健吾 特任研究員(組織生化学、京都大学大学院医学研究科整形外科学)、妻木範行 教授(組織生化学、大阪大学 WPI-PRIME、京都大学 iPS 細胞研究所 CiRA 臨床応用研究部門)らの研究グループは、別の霊長類個体の iPS 細胞から作った軟骨を、膝関節軟骨を欠損した霊長類動物モデルに移植することにより関節軟骨を再生できることを明らかにしました。

関節軟骨の損傷・変性は、関節痛の原因となります。傷んだ軟骨は自然には治らないため、再生治療が期待されていますが、移植して関節軟骨を置き換える、即ち移植物が生着して関節軟骨を直接構築することを示した治療方法はありませんでした。また、他人の軟骨を移植したときに免疫拒絶が起きるかについてもよくわかっていませんでした。

今回、研究グループは、サルの iPS 細胞から作った軟骨を別のサルの膝関節軟骨の欠損部に移植することにより、同種 iPS 細胞由来軟骨が生着することを示し(図)、さらに移植物が関節軟骨を構築する機序を解明しました。これにより、関節軟骨損傷・変性に対して同種 iPS 細胞由来軟骨を移植することにより、関節機能の回復と痛み軽減をもたらす新しい再生治療の開発に貢献することが期待されます。

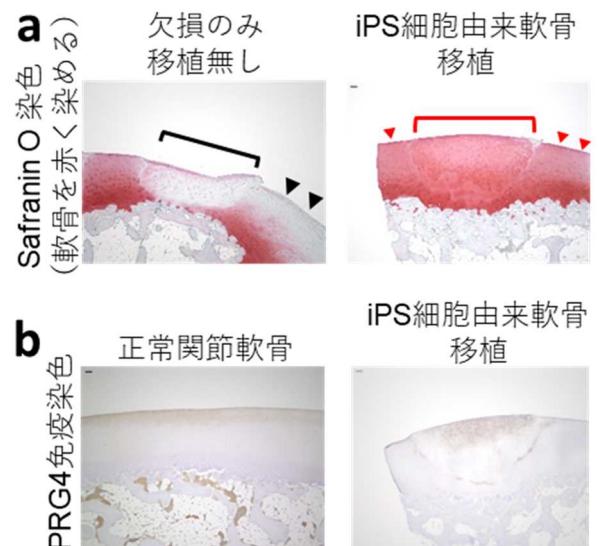


図. サル膝関節軟骨内欠損に同種 iPS 細胞由来軟骨を移植後 4 ヶ月。a) 左、移植しないと欠損部は線維組織で埋まり(黒角括弧)、周辺の軟骨は変性する(黒矢頭)。右、移植物は生着し(赤角括弧)、周囲の軟骨変性は起きない(赤矢頭)。b) 関節の滑らかな動きを担う PRG4 は移植物の中で、正常関節軟骨と同様に表層に発現する。

本研究成果は、英国科学誌「Nature Communications」に、2月20日(月)19時(日本時間)に公開されます。本研究成果について、2月17日(金)14時からオンラインにて記者発表を行います。是非とも



ご取材くださいますよう、よろしくお願いいたします。

❖ 研究の背景

これまでの関節軟骨損傷に対する細胞治療では、移植した細胞自身が修復組織を構成するわけではなく、移植した細胞が分泌する因子がホストの細胞を刺激して修復組織を作らせていることが知られていました。ホスト細胞の修復能は限られているため、細胞治療では関節軟骨の再生に限界がありました。また、移植した同種軟骨が免疫拒絶される可能性について良くわかっていませんでした。

❖ 研究の内容

軟骨は軟骨細胞と軟骨細胞外マトリックスから成る組織です。研究グループでは、iPS 細胞から軟骨細胞だけでなく軟骨組織までを作り、それを移植して関節軟骨を置き換える新しい再生治療方法を開発しています。今回、まず同種移植が可能かを調べるために、ヒトと免疫系が似ているサルを用いて同種 iPS 細胞由来軟骨を膝関節の軟骨内欠損に移植したところ、少なくとも 4 ヶ月のあいだ生着し、再生組織を直接構成していました。免疫反応は起きていませんでした。次に、移植後の iPS 細胞由来軟骨を採取してシングルセル RNA シーケンス解析を行ったところ、PRG4 の発現が移植後に増加したことを発見しました。PRG4 は関節軟骨表層で作られ、潤滑作用があります。更に解析を行い、移植後の関節運動が SIK3 を介して PRG4 を誘導することで、移植軟骨が関節軟骨として働いていることを示唆する結果を得ました。これらの結果により、同種移植の有効性、そして iPS 細胞由来軟骨が生着して再生組織を直接構成すること、移植後に関節軟骨様に再構築される機序が示されました。

❖ 本研究成果が社会に与える影響(本研究成果の意義)

関節軟骨損傷・変性は変形性関節症に進行し、関節痛と関節機能障害を起こします。本研究成果により、同種 iPS 細胞由来軟骨による関節軟骨損傷・変性の再生の有効性と作用機序が示されました。現在進行している同治療法の臨床応用、実用化に向けた研究に貢献することが期待されます。

❖ 特記事項

本研究成果は、2023 年 2 月 20 日(月)19 時(日本時間)に英国科学誌「Nature Communications」(オンライン)に掲載されます。

タイトル:“Engraftment of allogeneic iPS cell-derived cartilage organoid in a primate model of articular cartilage defect”

著者名:阿部健吾^{1,2,3}, 山下晃弘^{1,3}, 森岡美帆¹, 堀家なな緒^{1,3}, 武井義明^{3,4}, 小屋松冴子¹, 沖田圭介⁵, 松田秀一², 妻木範行^{1,3,6,*}(*責任著者)

所属:

1. 大阪大学 大学院医学系研究科 組織生化学/大学院生命機能研究科 組織生化学

2. 京都大学 大学院医学研究科 整形外科

3. 京都大学 iPS 細胞研究所 CiRA 臨床応用研究部門

4. 旭化成株式会社 ヘルスケア研究開発センター

5. 京都大学 iPS 細胞研究所 未来生命科学開拓部門

6. 大阪大学 世界トップレベル研究拠点プログラム ヒューマン・メタバース疾患研究拠点(WPI-PRIME)

DOI:<https://doi.org/10.1038/s41467-023-36408-0>

本研究は、日本医療研究開発機構 再生医療実現拠点ネットワークプログラム、疾患・組織別実用化研究



Press Release

拠点(拠点 B)「iPS 細胞由来軟骨細胞を用いた軟骨疾患再生治療法の開発拠点」(22bm0304004h0010)および科学研究費助成事業研究(18H02923)の一環として行われました。

❖ 用語説明

※1 同種

他人の臓器・組織を移植することを、同じヒト種間という意味で同種移植と言う。個人はそれぞれ固有の主要組織適合抗原(MHC)を持ち、他人の細胞は免疫系で非自己と認識されて排除される(拒絶反応)。iPS 細胞を含めた再生治療を普及させるためには、同種移植を実現させて医療コストを下げる必要がある。

※2 霊長類モデル

動物の哺乳類のなかで、ヒトとサルは霊長類に分類される。他の動物にくらべて、進化的にヒトとサルは最も直近に分岐し、免疫系を含めて似ている。動物実験ではマウス、ラット、ミニブタが使われるが、ヒトでの有効性を推し量る点において霊長類モデルがより有用である。

※3 軟骨内欠損

関節軟骨の欠損は深さの程度で 2 つに分けられる。一つは欠損が軟骨にとどまる軟骨内欠損。もう一つは軟骨下骨が破綻し、欠損が骨に達するもの。変形性関節症を始め、多くの軟骨病変は軟骨内である。軟骨は無血管で修復反応が起こらないため、軟骨内欠損は治らないことが知られている。

【妻木範行教授のコメント】

本研究により、関節軟骨の軟骨内欠損に移植された同種 iPS 細胞由来軟骨は、免疫抑制剤を使用しなくても免疫反応を起こさずに生着し、関節軟骨として機能しうることがわかりました。同種 iPS 細胞由来軟骨を用いた関節軟骨損傷・変性の再生治療の実現に向けて研究を進めていきたいと考えています。

❖ 参考 URL

妻木範行教授 研究者総覧

URL <https://rd.iai.osaka-u.ac.jp/ja/e2ae930122bcfd10.html?k=妻木範行>

❖ 本件に関する問い合わせ先

<研究に関すること>

妻木 範行(つまき のりゆき)

大阪大学 大学院医学系研究科/大学院生命機能研究科 組織生化学 教授

TEL: 06-6879-3321

E-mail: tsumaki.noriyuki.med@osaka-u.ac.jp

<報道に関すること>

大阪大学大学院医学系研究科 広報室

TEL: 06-6879-3387 FAX: 06-6879-3399

Email: medpr@office.med.osaka-u.ac.jp

❖ 記者発表のお知らせ



国立大学法人 大阪大学

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 1-1

TEL: 06-6877-5111 (代)

www.osaka-u.ac.jp

Press Release

本件に関して、2月17日(金)14時からオンラインにて記者発表を行います。

是非ともご取材のほどよろしくお願い申し上げます。

※2月17日(金)午前9時までに下記登録フォームに申請願います。

発表者 : 医学系研究科 妻木 範行教授

スケジュール: 14時00分～14時20分 研究内容報告(スライドを用いてご説明します。)
14時20分～15時00分 質疑応答

【オンライン記者発表参加 URL】

<https://zoom.us/j/93545944328?pwd=eWdQK3pnclFaay9WUysrTEhEZGthUT09>

ミーティング

ID: 935 4594 4328

パスコード

600297

オンライン会場は 15 分前に開放し、申し込みのあった方のみ参加者として承認致しますので、ログイン名は必ずご所属・お名前としてご参加をお願い致します。

(ご所属やお名前が不明な場合、事前申し込みがない場合は参加を承認出来ませんのでご了承ください。)

【参加登録フォーム】

<https://forms.office.com/r/S6iVCMU95c>

「同種iPS細胞から作った軟骨により関節を再生 - 移植物が関節軟骨を構築する新技術 -」に関する記者会見への

