

要であると思われる。しかし、現段階でそのような幹細胞は得られていない。そのため、筆者らはこれまでにライン化された数種類の癌細胞と幹細胞(hMSC)を、特に「細胞増殖」や「発癌」に係わると考えられている遺伝子についてその発現を比較した。「細胞増殖」に係わる遺伝子についてはその発現が上皮系の癌細胞では幹細胞よりも高いものもいくつか認められたが、肉腫細胞との比較ではその限りではないものもあり、未だ検討の余地が大きく残されている。つまり、幹細胞と癌細胞の違いを明らかにし幹細胞の癌化の指標となる遺伝子を決定するためにはさらなる検討を必要としている。特に現在、癌幹細胞の存在も広く認められてきており、⁹⁾組織幹細胞と癌幹細胞との共通性や特異性を明らかにしていくことが望まれる。それが最終的に幹細胞の癌化のメカニズムを探る1つのきっかけとなるであろう。

5. おわりに

再生医療を目的とする幹細胞の研究は、わが国でも非常に盛んに行われている。特に間葉系幹細胞を用いることによる有効性については、骨・軟骨再生から心筋梗塞治療に至るまで幅広い臨床分野で報告されている。また、先頃厚生労働省より「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」が公布され、幹細胞を用いた細胞組織利用医療機器についてさらなる臨床研究の発展が期待される。しかし一方で、実際に幹細胞を用いる際の安全性について評価する明確な基準は今のところ制定されていない。幹細胞の調製の際に無菌的に取り扱うための基準等は定められているものの、幹細胞自身の安全性さらに生体内へ移植したのちの癌化等を含む安全性を担保するための評価法については確立しておらず、その早期確立が求められている。また幹細胞が将来的に「細胞組織利用医療機器」としての材料となるためには auto だけでなく allo も視野に入れていかなければならず、より一層早急な対応が望まれる。現在、幹細胞の調製段階において MSC 及び繊維芽細胞のマーカー遺伝子の発現をみることによって骨髄間葉系幹細胞の均一性を検査する方法を Kato ら¹⁵⁾が提案しており、われわれは同様な方法で細胞の癌化に対する安全性評価法を確立できたら幹細胞の調製時にその均一性と安全性を同時に簡便に評価できるのではないかと考え、そのマーカー遺伝子の探索を行っ

ている。細胞組織利用医療機器として移植された幹細胞が生体内で癌化等の望ましくない変化を起こさないかどうか確認するためには、本来ならば10年単位の非常に長期的な観察が必要であろう。しかし現時点である程度癌化の予測ができるような評価系を確立しなければ、最新の技術によって支えられた「細胞組織利用医療機器」という次世代の医療機器の開発を妨げることになってしまう。そのため、筆者らは幹細胞の安全性評価法の早期確立を目指して、第一段階として移植前の *in vitro* 培養中の細胞の変化について検討し、幹細胞の増殖能に関する性質を探ることで、そこから逸脱しないという形での基準作りを試みている。本稿で述べた研究内容はその第一歩である。「細胞組織利用医療機器」の実現のために少しでも貢献できるように現在も検討を続けている。

REFERENCES

- 1) Jiang Y., Jahagirdar B. N., Reinhardt R. L., Schwartz R. E., Keene C. D., Ortiz-Gonzalez X. R., Reyes M., Lenvik T., Lund T., Blackstad M., Du J., Aldrich S., Lisberg A., Low W. C., Largaespada D. A., Verfaillie C. M., *Nature*, **418**, 41-49 (2002).
- 2) Rosenthal N., *N. Engl. J. Med.*, **349**, 267-274 (2003).
- 3) Korbling M., Estrov Z., *N. Engl. J. Med.*, **349**, 570-582 (2003).
- 4) Hishikawa K., Miura S., Marumo T., Yoshiohka H., Mori Y., Takato T., Fujita T., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **317**, 1103-1107 (2004).
- 5) Horwitz E. M., Gordon P. L., Koo W. K. K., Marx J. C., Neel M. D., McNall R. Y., Muul L., Hofmann T., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **99**, 8932-8937 (2002).
- 6) Petersen B. E., Bowen W. C., Patrene K. D., Mars W. N., Sullivan A. K., Murase N., Boggs S. S., Greenberger J. S., *Science*, **284**, 1168-1170 (1999).
- 7) Mangi A. A., Noiseux N., Kong D., He H., Rezvani M., Ingwall J. S., Dzau V. J., *Nat. Med.*, **9**, 1195-1201 (2003).
- 8) Strauer B. E., Brehm M., Zeus T., Kostering M., Hernandez A., Sorg R. V., Kogler G., Wernet P., *Circulation*, **106**, 1913-1918

- (2002).
- 9) Pardal R., Clarke M. F., Morrison S. J., *Nat. Rev. Cancer*, **3**, 895–902 (2003).
 - 10) Rubio D., Garcia-Castro J., Martin M. C., Fuente R., Cigudosa J. C., Lloyd A. C., Bernad A., *Cancer Res.*, **65**, 3035–3039 (2005).
 - 11) Kern S., Eichler H., Stoeve J., Kluter H., Bieback K., *Stem Cells*, **24**, 1294–1301 (2006).
 - 12) Lopez-Casillas F., Cheifetz S., Doody J., Andres J. L., Lane W. S., Massague J., *Cell*, **67**, 785–795 (1991).
 - 13) Massague J., Wotton D., *EMBO J.*, **19**, 1745–1754 (2000).
 - 14) Moustakas A., Souchelnytskyi S., Heldin C.-H., *J. Cell Sci.*, **114**, 4359–4369 (2001).
 - 15) Ishii M., Koike C., Igarashi A., Yamanaka K., Pan H., Higashi Y., Kawaguchi H., Sugiyama M., Kamata N., Iwata T., Matsubara T., Nakamura K., Kurihara H., Tsuji K., Kato Y., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **332**, 297–303 (2005).
 - 16) Sawada R., Ito T., Tsuchiya T., *J. Artif. Organs*, **9**, 179–184 (2006).