

図 2. 椎間板に対する細胞移植療法のスキーム

生段階が終了すると不要であり、椎間板髄核は胎生期の遺残と表記されることもあったが、近年の研究結果は脊索に由来した細胞が形質をかえて椎間板の恒常性維持に重要な役割を担っており、脊索性髄核の減少が椎間板変性と関連する可能性を示している。

Ⅲ. 生物学的治療法の探索

近年の分子生物学の進歩に伴い、リウマチだけでなく骨・関節疾患においても生物学的治療法がすでに臨床応用されつつある。椎間板に対してもこの10年の間にさまざまな生物学的治療法につき研究が報告されてきた。その手法から分類すると、髄核細胞活性を高める手法(薬物療法、蛋白注入、遺伝子治療など)、減少する細胞を補充する手法(組織、細胞移植)などが現在試みられている生物学的再生治療の柱といえる。すなわち、CPA-926(エスクレチンプロドラッグ)などの薬物療法⁵⁾、いわゆる bone morphogenetic protein (BMP) な

どの成長因子ほかの合成蛋白⁶⁾や多血小板血漿⁷⁾、NF κ B デコイ⁸⁾を椎間板細胞の活性を高めるべく注入するもの、TGF- β やTIMP1などの遺伝子発現を増強、あるいは減少させることによる遺伝子治療^{9,10)}である。海外では成長因子を用いた椎間板細胞の細胞活性化治療はすでに臨床試験中である。

Ⅳ. 細胞移植による椎間板再生

われわれはいかに優れた薬剤や成長因子、遺伝子を導入する技術を磨いても、それを活用する細胞の活性が低ければその効果は少ないか短的であると考えた。前述のように、髄核細胞の質的量的減少が椎間板変性の最大の誘因因子である。そこで1998年、当領域の西村と持田らはラット椎間板に針を刺し人工的に髄核を吸引し椎間板変性を誘発、そこへほかの椎間板から採取した髄核細胞を注入することで椎間板変性を抑制できうることを報告した¹¹⁾。その後、家兎¹²⁻¹⁴⁾、ビーグル犬¹⁵⁾での動物実

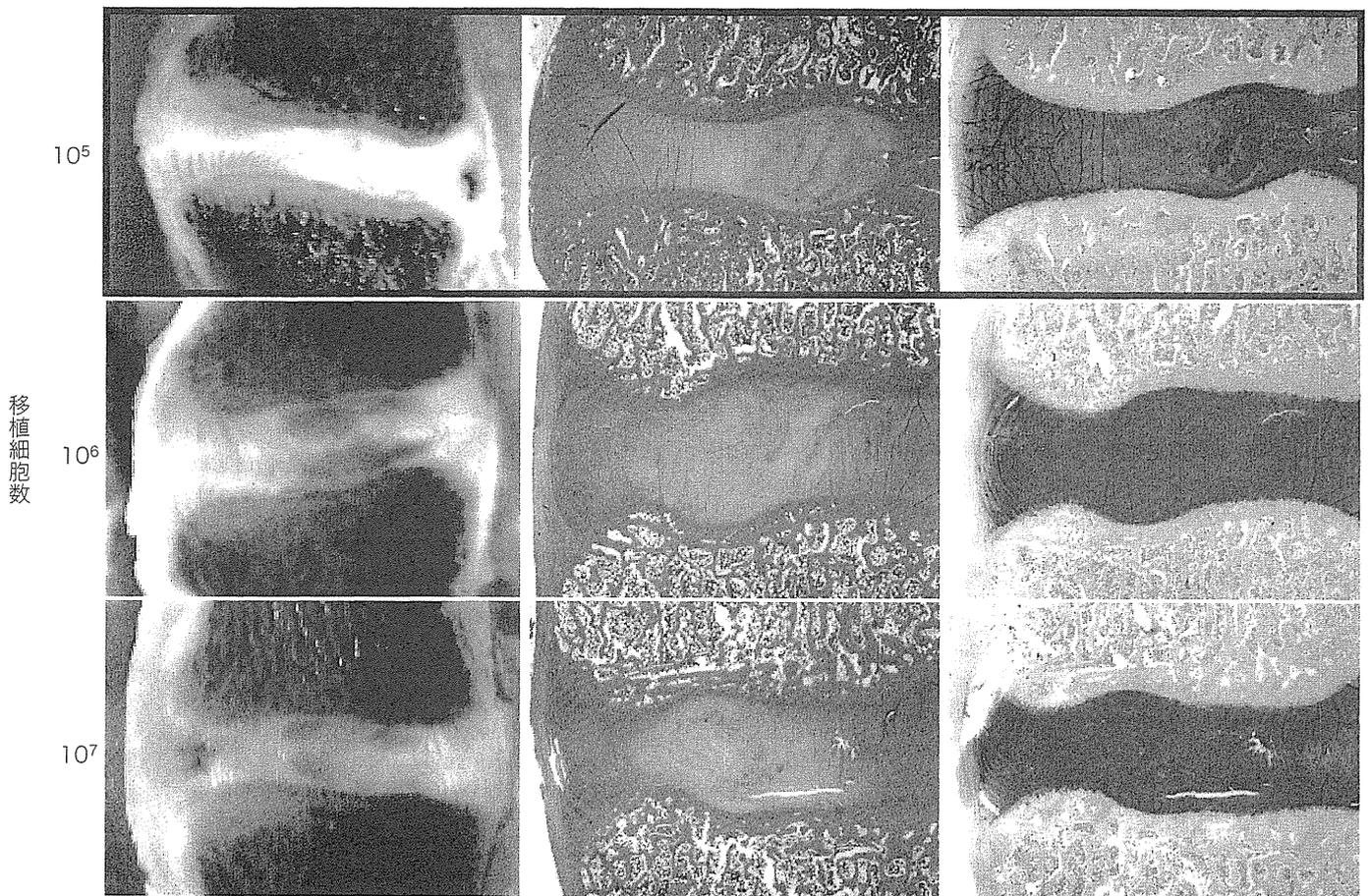


図 3. ビーグル犬における間葉系幹細胞移植の有効性発揮には 10^6 個以上の細胞移植が必要である (文献 16 より改変引用)

験を行い、椎間板変性に対し、細胞移植によって変性初期～中期であれば治癒、再生をうながすことができることを証明した (図 2)。

細胞や薬剤を注入する手法は、椎間板においてはほかの組織に比べて適している。椎間板はその構造上、多層に重なる線維輪組織に包まれ、上下は軟骨に挟まれることで外部との交通、血行と隔離され、髄核はコンテナの中に存在するようなものであるからである。髄核内に注入した細胞や薬剤、成長因子は髄核内にとどまり作用しやすいのである。当における最新の研究では、ビーグル犬椎間板変性モデルに対し間葉系幹細胞 (MSC) を移植する際の至適細胞数を求めるために、移植細胞数を椎間板あたり 1×10^5 , 10^6 , 10^7 と振り分け比較・検討した¹⁶⁾。その結果、このモデルにおいて有効な組織再生を得るためには、移植細胞数が 1×10^6 個は必要であることを報告した (図 3)。

V. 動物実験から臨床研究へ

当領域では幹細胞を用いた椎間板の細胞移植治療についての臨床研究を立案し、厚生労働省ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の審議を経て、2008年1月に国内で第5番目の案件として了承された。本臨床研究では、20歳代の腰椎椎間板ヘルニア、分離症、椎間板症の固定術例において、その隣接椎間板に変性がある場合に、固定椎間から摘出した椎間板髄核細胞を自家骨髄間葉系幹細胞との細胞間接着を伴う共培養で活性化し、隣接椎間板内に移植する。実際の臨床研究は2009年2月から開始し、2011年3月現在9例への移植を終了している。今後症例を重ねて安全性および有効性を評価していく予定である。

おわりに

- 1) 変性椎間板に対する細胞移植療法の試みは10年を超える基礎研究を経てようやく臨床応用一歩手前までできているが、いまだ多くの課題を残している。
- 2) 内外の研究者の連携と末広がりなネットワークの構築により今後の発展が期待される。

文献

- 1) Nachemson AL : Disc pressure measurements. Spine 6 : 93-97, 1981
- 2) Choi KS, Cohn MJ, Harfe BD : Identification of nucleus pulposus precursor cells and notochordal remnants in the mouse ; implications for disk degeneration and chordoma formation. Dev Dyn 237 : 3953-3958, 2008
- 3) Shapiro IM, Risbud MV : Transcriptional profiling of the nucleus pulposus ; say yes to notochord. Arthritis Res Ther 12 : 117, 2010
- 4) Minogue BM, Richardson SM, Zeef LA et al : Transcriptional profiling of bovine intervertebral disc cells ; implications for identification of normal and degenerate human intervertebral disc cell phenotypes. Arthritis Res Ther 12 : R22, 2010
- 5) 大熊正彦, An Howard, 中川晃一ほか : CPA-926 (エスクレチンプロドラッグ) 経口投与の家兎椎間板変性に及ぼす影響. 日整会誌 79 : S966, 2005
- 6) Masuda K, Imai Y, Okuma M et al : Osteogenic protein-1 injection into a degenerated disc induces the restoration of disc height and structural changes in the rabbit annular puncture model. Spine 31 : 742-754, 2006
- 7) Sawamura K, Ikeda T, Nagae M et al : Characterization of *in vivo* effects of platelet-rich plasma and biodegradable gelatin hydrogel microspheres on degenerated intervertebral discs. Tissue Eng Part A 15 : 3719-3727, 2009
- 8) 明田浩司, An Howard, 玄番岳 ほか : NF κ B デコイオリゴ単回注入による椎間板再生. 日整会誌 80 : S1051, 2006
- 9) Wallach CJ, Sobajima S, Watanabe Y et al : Gene transfer of the catabolic inhibitor TIMP-1 increases measured proteoglycans in cells from degenerated human intervertebral discs. Spine 28 : 2331-2337, 2003
- 10) Nishida K, Kang JD, Gilbertson LG et al : Modulation of the biologic activity of the rabbit intervertebral disc by gene therapy ; an *in vivo* study of adenovirus-mediated transfer of the human transforming growth factor beta 1 encoding gene. Spine 24 : 2419-2425, 1999
- 11) Nishimura K, Mochida J : Percutaneous reinsertion of the nucleus pulposus ; an experimental study. Spine 23 : 1531-1538, 1998
- 12) Sakai D, Mochida J, Yamamoto Y et al : Transplantation of mesenchymal stem cells embedded in atelocollagen gel to the intervertebral disc ; a potential therapeutic model for disc degeneration. Biomaterials 24 : 3531-3541, 2003
- 13) Sakai D, Mochida J, Iwashina T et al : Differentiation of mesenchymal stem cells transplanted to a rabbit degenerative disc model. Spine 30 : 2379-2387, 2005
- 14) Sakai D, Mochida J, Iwashina T et al : Regenerative effects of transplanting mesenchymal stem cells embedded in atelocollagen to the degenerated intervertebral disc. Biomaterials 27 : 335-345, 2006
- 15) Hiyama A, Mochida J, Iwashina T et al : Transplantation of mesenchymal stem cells in a canine disc degeneration model. J Orthop Res 26 : 589-600, 2008
- 16) Serigano K, Sakai D, Hiyama A et al : Effect of cell number on mesenchymal stem cell transplantation in a canine disc degeneration model. J Orthop Res 28 : 1267-1275, 2010

*

*

*



患者さんのための 腰椎椎間板ヘルニアガイドブック

南江堂

—診療ガイドラインに基づいて—

●編集

日本整形外科学会診療ガイドライン委員会
腰椎椎間板ヘルニアガイドライン策定委員会

●B5判・78頁 2008.11.
ISBN978-4-524-25014-1
定価 1,260円(本体1,200円+税5%)

腰痛の代名詞とも言える腰椎椎間板ヘルニアについて、患者さんやその家族の方を対象に分かりやすく解説するガイドブック。医師向けガイドラインに基づいて、病気の成り立ちや必要な検査、治療方法を紹介。腰や足の痛みがある人、診断を受けた患者さん・家族の方が抱く疑問に対して Q&A 形式でイラストとともに分かりやすく解説した。

