

両者で構成されていることがわかった。すなわち、ドナー細胞が形成した骨基質は骨リモデリングにより代謝され、レシピエント由来の未分化細胞を骨芽細胞に分化させたことが想定された。また、本症例では頭蓋縫合部早期閉鎖を生じたため頭蓋拡大術を行い、このときの頭蓋骨の切片から、ドナーの DNA が検出された。つまり、経静脈的に投与したドナーの MSC が全身を循環し、骨形成に寄与している可能性を示すデータを得た。このように、臨床症状は改善したが血清 ALP は低値のままで、骨変形の改善はみられなかった<sup>18)</sup>。

## 5. 今後の展開

同種 MSC を用いた本遺伝子疾患患者への再生治療はドナー細胞の生着がみられるとともに臨床的にも一定の効果がみられた。しかし、根治治療には至らなかった。また、上記に述べた著者らの基礎研究では、たとえ MSC が免疫反応を抑制するとしても、レシピエントにおける環境の調整などを行わないかぎり、移植された MSC の生着は困難である。そこで、患者自身の細胞を遺伝子改変し、正常な遺伝子をもつ MSC による再生治療を目指した取り組みも始めている。例えば、低ホスファターゼ患者 MSC は新生骨形成能が非常に低いが、この MSC に正常な *TNSALP* 遺伝子を組み込んだところ、骨形成能を正常レベルにまで回復させることに成功した<sup>20)</sup>。これにより患者 MSC で細胞移植治療を行える可能性が示され、細胞移植治療の効果が上がることを期待される。更にこのような正常遺

伝子を組み込んだ細胞移植治療は、他の様々な遺伝子疾患にも応用できる可能性がある。また、MSC は ES 細胞などに比し増殖や分化能は劣るが、著者らは MSC が ES 細胞と同等の能力を有する iPS 細胞作製の有用な細胞源となることも見いだしている<sup>21)</sup>。以上より、自己ならびに同種 MSC を用いる再生医療は今後も様々な展開をみせ、更なる臨床応用の道が開けることが期待できる。

## おわりに

幹細胞を用いる再生治療は、ヒト幹細胞指針への答申をへて厚生労働大臣の許可が必要とされている。本稿で述べている同種 MSC を用いての再生医療はこの指針以前に計画された症例で、産業技術総合研究所ならびに GVHD 治療においては北野病院倫理委員会、低ホスファターゼ症の治療においては島根大学医学部の倫理委員会の承認を得て行われた。また、新規低ホスファターゼ症患者の治療をヒト幹細胞指針への答申と承認を得て現在行っている。この再生治療は、上記に述べた症例とほぼ同様の方法で同種 MSC を用いており、経過観察中であるが呼吸機能は改善している。

謝辞 産業技術総合研究所、健康工学研究部門、組織再生工学研究グループの皆様のご協力により本稿で述べている患者細胞からの間葉系幹細胞の培養が行われた。また、本研究の一部は文部科学省再生医療の実現化プロジェクトならびに厚生労働科学研究費補助金(再生医療実用化研究事業)により行われた。

## 文 献

- 1) Friedenstain A, et al: Origin of bone marrow stromal mechanocytes in radiochimeras and in heterotopic transplants. *Exp Hematol* 6: 440-444, 1978.
- 2) Caplan AI: Mesenchymal stem cells. *J Orthop Res* 9: 641-650, 1991.
- 3) Kotobuki N, et al: Viability and osteogenic potential of cryopreserved human bone marrow-derived mesenchymal cells. *Tissue Eng* 11: 663-673, 2005.
- 4) Ohgushi H, et al: Tissue engineered ceramic artificial joint—ex vivo osteogenic differentiation of patient mesenchymal cells on total ankle joints for treatment of osteoarthritis. *Biomaterials* 26: 4654-4661, 2005.
- 5) Morishita T, et al: Tissue engineering approach to the treatment of bone tumors: three cases of cultured bone grafts derived from patients' mesenchymal stem cells. *Artif Organs* 30: 115-118, 2006.

- 6) Kuroda R, et al: Treatment of a full-thickness articular cartilage defect in the femoral condyle of an athlete with autologous bone-marrow stromal cells. *Osteoarthritis Cartilage* **15**: 226-231, 2007.
- 7) Ohnishi S, et al: Mesenchymal stem cells for the treatment of heart failure. *Int J Hematol* **86**: 17-21, 2007.
- 8) 大串 始ほか: 臨床研究の活性化と再生医療産業化の促進—骨・関節領域(整形外科, 歯科・口腔外科)の実施者からの提言—. *日本再生医療学会雑誌* **9**(3): 116, 2010.
- 9) Bartholomew A, et al: Mesenchymal stem cells in the induction of transplantation tolerance. *Transplantation* **15**: 55-57, Review, 2009.
- 10) Kotobuki N, et al: In vivo survival and osteogenic differentiation of allogeneic rat bone marrow mesenchymal stem cells(MSCs). *Cell Transplant* **17**: 705-712, 2008.
- 11) Le Blanc K, et al: Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study. *Lancet* **10**: 1579-1586, 2008.
- 12) <http://www.osiristx.com/>
- 13) <http://www.jcrpharm.co.jp/company/business/development.html>
- 14) Arima N, et al: Single intra-arterial injection of mesenchymal stromal cells for treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease: a pilot study. *Cytherapy* **12**(2): 265-268, 2010.
- 15) Sudres M, et al: Bone marrow mesenchymal stem cells suppress lymphocyte proliferation in vitro but fail to prevent graft-versus-host disease in mice. *J Immunol* **176**: 7761-7767, 2006.
- 16) Arinzeh TL, et al: Allogeneic mesenchymal stem cells regenerate bone in a critical-sized canine segmental defect. *J Bone Joint Surg Am* **85**-A(10): 1927-1935, 2003.
- 17) Lopez MJ, et al: Acceleration of spinal fusion using syngeneic and allogeneic adult adipose derived stem cells in a rat model. *J Orthop Res* **27**(3): 366-373, 2009.
- 18) Tadokoro M, et al: New bone formation by allogeneic mesenchymal stem cell transplantation in a patient with perinatal hypophosphatasia. *J Pediatr* **154**: 924-930, 2009.
- 19) Cahill RA, et al: Infantile hypophosphatasia: transplantation therapy trial using bone fragments and cultured osteoblasts. *J Clin Endocrinol Metab* **92**: 2923-2930, 2007.
- 20) Katsube Y, et al: Restoration of cellular function of mesenchymal stem cells from a hypophosphatasia patient. *Gene Ther* **17**: 494-502, 2010.
- 21) Oda Y, et al: Induction of pluripotent stem cells from human third molar mesenchymal stromal cells. *J Biol Chem* **285**: 29270-29278, 2010.

