



13. 骨・軟骨・関節の再生医学に関する最新のトピック

—関節軟骨損傷に対する再生治療とiPS細胞由来軟骨の可能性—

Research for articular cartilage regeneration by iPS cell-derived cartilage

妻木 範行

Noriyuki Tsumaki(教授) / 京都大学iPS細胞研究所(CiRA)臨床応用研究部門細胞誘導制御学分野

key words

軟骨再生
iPS細胞
同種移植
関節

軟骨は軟骨細胞と細胞外マトリックスから成り、関節軟骨損傷を正常軟骨で修復するには両者が必要である。マトリックスを伴わない軟骨細胞や間葉系細胞の移植では、移植細胞がホストの細胞を刺激して修復組織を作らせるパラクライン効果によって損傷部は修復される。人工多能性幹細胞（iPS細胞）からは、軟骨細胞と細胞外マトリックスから成る軟骨組織を作り出すことができる。iPS細胞由来軟骨は損傷部に移植すると直接的に修復組織を構成する可能性がある。

関節軟骨の構造とその損傷の病態

関節軟骨は骨の端を覆って関節を構成し、滑らかな関節運動を担っている。スポーツや交通事故などの外傷で軟骨が限局的な損傷を受けると関節運動が障害され、関節可動域の低下・運動時関節痛が起きる。膝関節の場合は歩行・立位困難、移動困難となる。さらに、軟骨は修復能に乏しくて治療薬がないため、やがて損傷部分を起点として軟骨変性が広範囲に広がる。その結果、変形性関節症（Osteoarthritis：OA）へと至り、患者のQOLは著しく低下する。修復能が乏しい理由は、軟骨の解剖学的構造に帰される（図1）。軟骨は軟骨細胞が自ら作り出した軟骨細胞外マトリックス（ECM）に囲まれる構造を

もつ組織である。軟骨ECMは荷重に抗し、潤滑な可動運動を担って軟骨のメカニカル機能を果たすとともに、軟骨細胞に環境を与えてその性質を維持している。外傷により軟骨が損傷を受けると損傷部は軟骨ECMを喪失する。すると軟骨細胞が性質を失うため軟骨ECMが作られなくなるという悪循環に陥るため、損傷部はほとんど自然修復されない。損傷部を正常に修復するためには、細胞だけでなく軟骨ECMも供給する必要がある。

関節軟骨損傷の現状の治療方法

軟骨に自己修復能が乏しい別の理由として、軟骨には血管がなく損傷を受けても出血しないため、修復に必要な

プロジェニター細胞が供給されないことも挙げられる。そこで、軟骨損傷部の軟骨下骨に穴をあけて骨髓内の細胞を誘導するmicrofracture法が行われている。

自家軟骨細胞移植術は良好な臨床成績を得ている。この治療方法ではまず、体重があまりかからない関節面の辺縁部から少量の軟骨を採取し、コラゲナーゼなどの酵素で細胞外マトリックスを消化して軟骨細胞を単離する。得られる軟骨細胞の数が限られるため、培養して細胞数を増やした後に関節軟骨の欠損部に移植する。しかし、軟骨細胞外マトリックスを除去すると軟骨細胞の性質が失われて線維芽細胞様になるため¹⁾、移植部に正常な軟骨組織を作ることはできず、修復組織は線維性