The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	造血器腫瘍の移植治療におけるMSC(間葉系幹細胞)共移植療法の開発(霊長類モデルを用いて)
Author(s)	増田, 茂夫
Citation	癌と人. 2012, 39, p. 55-56
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18001
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

造血器腫瘍の移植治療におけるMSC（間葉系幹細胞）共移植療法の開発（霊長類モデルを用いて）

増　田　茂　夫*

白血病などの造血器腫瘍は根治が期待されるようになって久しい疾患で，見事に社会復帰されている患者さんも大勢いらっしゃいます。特に移植の進歩に伴って治療成績も向上してきました。「骨髄移植」「臍帯血移植」などと呼ばれるものはすべて「造血幹細胞移植」のことを意味します。白血病などを放射線や抗癌剤で駆逐した後に，「造血幹細胞」という血液細胞の源となる細胞を移植します。移植とはいっても通常は点滴で血管内に投与します。最終的に骨の中の骨髄という場所に造血幹細胞が辿りついて，そこにホーミング（巣作り）すると考えられています。造血幹細胞は血液細胞の源泉のような特別なものですから，特別な場所で至適な環境を与えられなければなりません。適所・すき間・くぼみという意味で「ニッチ」と呼ばれています。

しかし，造血幹細胞のニッチは移植前の放射線照射で破壊されるため，移植された造血幹細胞が骨髄へ辿りついて定住すること（生着といいます）が難しくなっています。ちなみに最近の研究で造血幹細胞のニッチは骨芽細胞だと分かってきました。骨芽細胞は間葉性幹細胞（mesenchymal stem cell; MSC）から分化します。そこで我々は「造血幹細胞移植において，MSCを共移植すると造血幹細胞の生着が促進される」という仮説を立てました。またMSCは経血管的に投与されても骨髄にホーミングして生着することが難しいことが知られています。一方，造血幹細胞を直接骨髄内に移植（intra-bone marrow transplantation; iBMT）すると，生着率は血管内移植に比べて向上することが示されています。以上をふまえて，我々はヒトの前臨床試験として最も有力なモデルの一つである霊長類モデルを用いて，iBMTにおけるMSC共移植の効果を検証しました。

3頭のカニクイザル自家移植の系で実験を行いました。まず自家の造血幹細胞（CD34陽性細胞）とMSC（骨髄ストローマ細胞）を分離・回収し，造血幹細胞は2等分してそれぞれ別のレトロウイルスベクターで標識しました。前処置として全身放射線照射または抗癌剤（ブスルフェクス）静注の上，同一個体内でヘミ骨髄内移植を施行しました。すなわち右側（右上腕骨・右大腿骨）には造血幹細胞とMSCの共移植，左側（左上腕骨・左大腿骨）には造血幹細胞の単独移植をそれぞれ施行しました。ヘミ移植を行うことによって同一個体内の左右で結果を比較可能であり，個体間のデータのバラツキを考慮する必要がないことが利点となります。評価は四肢骨髄などで行いました。生着後，二つの標識を区別するPCRを施行し，両群の生着への貢献度を定量しました。結果，共移植群由来の骨髄細胞が（単独移植群由来より）明らかに多く（3頭のサルで順に4.4倍，6.0倍，1.6倍），2頭目・3頭目では反対側骨髄への遊走・生着が認められたと同時に，末梢血の大半が共移植群由来であることが判明しました。

これまで造血幹細胞の遊走・生着能に関しては，体外培養後に喪失することが報告されてきました。しかしながら我々の結果では，MSC共移植を併用することによって体外標識造血幹細胞が反対側の骨髄へ遊走していたことから，移植されたMSCによって造血幹細胞の遊走・生着能が回復することが示唆されました。さらにはMSC効果は骨髄よりは末梢血のほう

で顕著であったことから，MSC は造血細胞の mobilization の段階に作用していることが想定されました。

以上をまとめると，カニクイザルの自家骨髄内移植の系で解析した結果，MSC 共移植群で造血細胞の生着率が高まることが示され，この効果は MSC の骨芽細胞分化を経ていわゆる osteoblastic niche が創出されたことに因ると推察されました。

最後になりましたが，本研究に対し大阪癌研究会から研究助成を賜りましてこの場をお借りして厚く御礼申し上げますと共に，貴研究会の益々のご発展を祈念致します。

＊自治医科大学分子病態治療研究センター
平成 22 年度一般学術研究助成金交付者