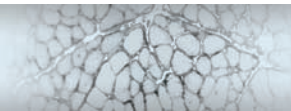


# A move in the right direction

## 幹細胞治療は正しい方向に進んでいる

Jeffrey S. Chamberlain



幹細胞治療は、損傷したり変性したりした組織を回復させることができる治療法として有望視されている。幹細胞は現在、血液の入れ換えに本格的に用いられており、次は筋ジストロフィーの治療で成功を取めることになりそうだ。

Nature Vol.444(552-553)/30 November 2006

幹細胞を使った技術が医療に革命をもたらす見込みが出てきて、生物学者や一般社会に期待感が高まりつつある。近年、胚性幹細胞や成人幹細胞に関する研究が進み、それと並行して、こうした細胞が特定の細胞種や組織を作り出すよう誘導する方法も解明されてきて、難治性疾患への取り組みに明るい見通しが出てきた。血液幹細胞を入れ換える骨髄移植は、今や当たり前前の治療法となっているが、幹細胞の能力を活かして筋肉などの固形組織を作り出せるようになるには、まだ技術上の大きなハードルをいくつか乗り越えねばならない。Nature 2006年11月30日号でGiulio Cossu率いる研究チーム (Sampaolesi *et al.*)<sup>1</sup>は、動物モデルを使い、幹細胞を血管内へ直接注入することで筋ジストロフィーを治療できるときがいずれ訪れる可能性を示している。

Cossuたちが取り組んだのは、デュシェンヌ型筋ジストロフィーである。これは患者数の多い遺伝性の難病の1つで、ジストロフィンというタンパク質をコードする遺伝子の変異が原因である。この病気の治療法は長年探し求められており<sup>2</sup>、相次ぐ画期的成果のおかげで、少なくとも5つの治療戦略について臨床試験が現在進行中、もしくは計画段階までこぎつけている<sup>3</sup>。これらの戦略の中でも、有望株なのが幹細胞移植と遺伝子治療である。これら2つの戦略は、移植に先だって患者自身の自己幹細胞を遺伝子操作して、病因となっている遺伝的欠損を「修正」する手順を組み合わせることもできる。Cossuたちが研究に使ったのは、デュシェンヌ型筋ジストロフィーの動物モデルで

ある筋ジストロフィーのゴールデンレトリバー種である。このイヌの症状は、特に筋肉の消耗と若齢での死亡という点でヒトの筋ジストロフィーに非常によく似ている（同型疾患のマウスモデルではこうならない）。研究チームは、このモデルのイヌにドナー（野生型の正常なイヌ）の幹細胞か、遺伝子操作で修正した自己幹細胞のどちらかを移植したところ、その筋肉に劇的な改善がみられたのである。

この研究の後押しとなった要因の1つとして、その前にCossuの研究室で新しい種類の成人幹細胞を見つけていたことが挙げられる。この幹細胞は中胚葉性血管芽細胞とよばれ、小血管から採取できる<sup>4</sup>。中胚葉性血管芽細胞は、あらゆる幹細胞と同じように分裂して自身を増やすことができ、しかも、筋細胞に発生するよう「前もってプログラムされて」もいる。血管内もしくは直接筋肉内へ注入した場合に筋細胞になることのできる幹細胞種はいろいろあるが<sup>5,6</sup>、中胚葉性血管芽細胞にはこうしたほかの幹細胞にはない長所がいくつかみられる。この幹細胞は比較的単離しやすく、また、組織培養でも筋肉形成能を失うことなく数を大幅に増やすことができる。中胚葉性血管芽細胞を動脈内に注入すると、血管壁を通り抜けて生着し、損傷した筋細胞を驚異的な高効率で救済する<sup>7</sup>。こうした特性は、全身の筋肉修復を必要とする筋ジストロフィーのような疾患の治療には理想的である。

Cossuたちは今回の研究<sup>1</sup>で、正常なイヌとジストロフィーのイヌモデルとから中胚葉性血管芽細胞を単離し、それらを培養で増やして、イヌモデルの後ろ足の

主要動脈の1つに注入した。ただし注入前に、ジストロフィーモデルのほうの中胚葉性血管芽細胞には遺伝子操作で修正を加えた。つまり、短縮型のジストロフィンであるマイクロジストロフィンをコードする遺伝子コピーと、このタンパク質を筋肉内で作るのに必要なすべての指示要素を組み込んだのである。このように短縮型ジストロフィンを使ったのは、このタンパク質がマウスモデルでよくみられるジストロフィーの病態を改善し、また、完全な長さのジストロフィンに比べてはるかに高効率で幹細胞に遺伝子を導入できる<sup>8</sup>からである。

ジストロフィーのイヌモデルに、正常な中胚葉性血管芽細胞か、修正した自己の中胚葉性血管芽細胞のどちらかを注入したところ、異なる多様な筋群でジストロフィンタンパク質が新たに発現するようになった。イヌモデルの脇腹にある筋肉の一部でもジストロフィンが見つかったことから、中胚葉性血管芽細胞は生着する前にかかなりの距離を旅したとみられる。ジストロフィン産生の効率を上げるために、イヌモデルには1か月の間隔をおいて芽細胞を最大5回まで注入した。1頭では、芽細胞をカテーテルから大動脈へ放出した。大動脈は心臓から出ていて、ここから血液が全身に向かって送り出される。そのため、ここに放出することで、中胚葉性血管芽細胞を体のより広範囲にばらまきことができる。こうした幹細胞注入の結果は劇的なものだった。大動脈に注入したイヌモデルは、ジストロフィー症状に著しい改善がみられ、最後の注入から5か月後にはうまく歩けるようになった。そのほかのイヌはこれよりも改善の度合いは小さかった。総体的にみて、野生型ドナーの細胞を入れたイヌのほうが、修正した自己の中胚葉性血管芽細胞を入れたイヌよりも症状が改善された。ドナー細胞を注入されたイヌたちでは、一部の筋肉のジストロフィン量がほぼ正常値となり、ジストロフィンが中程度の値しかない筋肉でも、構造や機能にかなりの改善がみられた(図1)。

注入した中胚葉性血管芽細胞が正常な野生型の場合と自己の修正型の場合とで結果に差が出たことは、この方法をヒト患者へ適用するにあたって大きな意味をもって来る。幹細胞移植の場合もほかの移植と同様に、ドナーとレシピエントが免疫的に適合しない限り、レシピエントは終生、免疫抑制処置を受けなければならない。しかも、この処置が必ずしも有効とは限らないし、不快な副作用をもたらすこともある。遺伝子操作で修正した自己幹細胞を使うことで、免疫抑制の必要性はなくなるだろうから、修正自己幹細胞による治療の有効率を向上させることができれば、それに越したことはない。自己幹細胞の有効率がドナー幹細胞に

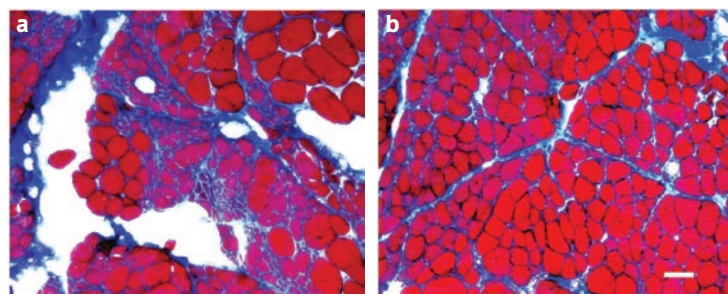


図1 イヌのジストロフィー筋の幹細胞治療<sup>1</sup>。写真は(a)未治療のジストロフィー骨格筋と(b)治療後の同筋。後者は構造的により整然とし、機能的にも改善された。スケールバーは200 $\mu$ m。

比べて低くなった理由は少なくとも2つ考えられる。第一に、マイクロジストロフィンは機能面で完全ではないので、機能的活性を向上させた代替用のミニジストロフィンかマイクロジストロフィン<sup>9</sup>であればもっと有効率が高くなる可能性がある。第二に、ジストロフィーモデル由来の中胚葉性血管芽細胞を修正するのに今回使用されたマイクロジストロフィンは、ヒトのタンパク質だったので、イヌのジストロフィンを使用すればもっとよい結果が得られた可能性がある。

今回の Cossu たちの結果<sup>1</sup>は、この手法の研究をヒト臨床試験に向けてさらに進めるべきであることを、説得力をもって示したものだ。ヒトでの治験に入るまで数年はかかるだろうし、その前に動物で何度も改良を重ねる必要があるだろう。重要なことに、遺伝子操作で修正した中胚葉性血管芽細胞を使う方法は、デュシェンヌ型筋ジストロフィー以外のさまざまな筋疾患にも広く応用できそうである。Cossu の研究室ではすでに、中胚葉性血管芽細胞が別の型の筋ジストロフィーのマウスモデルで筋肉の機能を改善させられることを示している<sup>10</sup>。

筋ジストロフィーには20を超える型があり、そのほかにも多種多様な筋疾患があるが、どれも治療の選択肢はほとんどない<sup>2,3</sup>。幹細胞技術で変性疾患を治療できるのではないかという期待は、おそらくこうした筋疾患でいち早く現実のものになるだろう。 ■

Jeffrey S. Chamberlain, ワシントン大学 (米, シアトル)

1. Sampaolesi, M. et al. *Nature* **444**, 574-579 (2006).
2. Emery, A. E. *Lancet* **359**, 687-695 (2002).
3. Chamberlain, J. S. & Rando, T. A. (eds) *Duchenne Muscular Dystrophy: Advances in Therapeutics* (Taylor & Francis, New York, 2006).
4. Minasi, M. G. et al. *Development* **129**, 2773-2783 (2002).
5. Gussoni, E. et al. *Nature* **401**, 390-394 (1999).
6. Qu-Petersen, Z. et al. *J. Cell Biol.* **157**, 851-864 (2002).
7. Galvez, B. G. et al. *J. Cell Biol.* **174**, 231-243 (2006).
8. Gregorevic, P. et al. *Nature Med.* **12**, 787-789 (2006).
9. Harper, S. Q. et al. *Nature Med.* **8**, 253-261 (2002).
10. Sampaolesi, M. et al. *Science* **301**, 487-492 (2003).