

2015年度
日本再生医療学会

奨励賞
(基礎)

ヒト iPS 細胞からの軟骨細胞分化と 硝子軟骨組織の作製

Chondrogenic differentiation of human iPS cells and production of
hyaline cartilaginous tissue

山下 晃弘 妻木 範行

Yamashita, Akihiro Tsumaki, Noriyuki

京都大学 iPS 細胞研究所 増殖分化機構研究部門
Department of Cell Growth and Differentiation, Center of iPS Cell Research and Application, Kyoto University
E-mail : akihiro.yamashita@cira.kyoto-u.ac.jp

KEY WORDS

iPS 細胞 軟骨細胞 硝子軟骨 再生医療

Abstract

Cartilage consists of chondrocytes which produce the extracellular matrix. Importantly, it lacks vasculature, which is why it has poor repair capacity. Articular cartilage covers the ends of bone and provides lubrication to diarthrodial joints. Because of cartilage's poor healing capacity, focal defects of articular cartilage caused by trauma tend to result in extended damage and often lead to osteoarthritis. Regenerative medicine aims to cure this degeneration by providing effective chondrocyte sources that can be used to produce new cartilage. We have developed a method to differentiate human induced pluripotent stem cells (hiPSCs) toward chondrocytes, from which we generate scaffold-less cartilaginous tissue. Expression analysis of marker genes and histological analysis showed that hiPSC-derived cartilaginous tissues have good tendency to mature to hyaline cartilage rather than fibrocartilage. In addition, transplantation experiments in animal models have suggested that these cartilaginous tissues are safe and effective.

はじめに

関節軟骨は骨端の表面を覆い、衝撃の吸収や円滑な関節運動を担っている。関節軟骨は軟骨細胞と II 型、XI 型コラーゲンおよびプロテオグリカンなどからなる豊富な細胞外基質で構成される硝子軟骨でできている。関節軟骨は血管を有しておらず、自己修復能が乏しい。そのため、外傷や加齢などにより軟骨組織が損傷すると、元の組織である硝子軟骨では治らず、I 型コラーゲンに富んだ線維軟骨で修復される。病変が進行すると骨が露出し、疼痛や炎症が生じ、変形性関節症に至ることも少なくない。現在臨床で行われている修復方法の一つとして自家軟骨細胞移植手術 (autologous chondrocyte implantation : ACI) がある¹⁾²⁾。この ACI は、患者の非荷重領域の健全な軟骨から軟骨細胞を採取し、生体外で拡大培養後欠損部へ移植する方法である。ACI は疼痛の緩和など良好な成績をおさめているものの、健全な軟骨組織を損傷する、2 回手術が必要などの問題点があった。さらに最大の問題点として、生体外での平面培養過程において軟骨細胞は脱分化し変性する特性を有するため、高品質で十分な量の軟骨細胞を得ることが困難なことが挙げられていた³⁾。その結果、ACI による修復は線維軟骨を含む組織による置換となり、健全な硝子軟骨による修復には至っていなかった。そこでわれわれは、高品質で十分な量の軟