

低分子化合物 (TD-198946) で処理した軟骨再生シート ～変形性関節症の治療を目的として～

1. 発表者：

矢野 文子 (東京大学大学院医学系研究科附属疾患生命工学センター 臨床医工学部門
特任助教)

鄭 雄一 (東京大学大学院工学系研究科 バイオエンジニアリング専攻 教授/医学
系研究科兼任)

2. 発表のポイント：

◆どのような成果を出したのか：変形性膝関節症 (OA) (注1) でおこるような軟骨欠損動物モデルに対して、低分子化合物 (TD-198946) で処理した軟骨細胞シートを移植した結果、より効率よく硝子様の軟骨組織が再生しました。

◆新規性 (何が新しいのか)：軟骨細胞シートと軟骨分化を誘導する低分子化合物 (TD-198946) を組み合わせることによって、より効率よく軟骨再生シートを作成することができました。

◆社会的意義/将来の展望：変形性関節症で磨耗した軟骨表面を再生させるために、軟骨再生シートが有効であります (東海大学医学部附属病院 整形外科で 2012 年臨床治験開始)、低分子化合物 (TD-198946) を投与することで軟骨細胞を効率よく分化させることが可能となりました。今後、化合物の安全性など検討が必要であります。

3. 発表概要：

変形性膝関節症は膝関節軟骨が摩耗する病気で、一度軟骨が磨り減ると元の状態に戻すことができないとされており、これまでの治療法は対症療法がほとんどです。軟骨組織再生についてはすでに多くの研究開発が進んでおりますが、今回、東京大学大学院工学系研究科 (医学系研究科兼任) の鄭雄一教授らは、細胞シートを培養する温度応答性細胞培養器材 (注2) (株式会社セルシード製) を用いて、軟骨分化誘導能をもつ分子化合物 (TD-198946) で処理した軟骨細胞シートを作製し、膝関節軟骨欠損動物モデルに移植し、より効率よく硝子様軟骨組織を再生させました。細胞シート工学の技術と軟骨分化誘導能をもつ化合物を組み合わせることによって、軟骨組織再生を効率よく行うことができると考えています。

4. 発表内容：

【研究の背景】

変形性関節症 (osteoarthritis; OA) は高齢者の生活の質 (QOL) を低下させ健康寿命を短縮させる運動器疾患、いわゆるロコモティブシンドロームの代表的疾患であります。骨粗鬆症や関節リウマチよりも多くの高齢者が罹患し、介護保険では要支援の原因疾患の第一位になっており、国内の有病者数は 2000 万人以上と推計されています。しかしながら、現在臨床で使われている原因治療はなく、対症療法がほとんどです。細胞シート工学である温度応答性細胞培養器材を用いて、患者自身の軟骨細胞を培養して作製した細胞シート (軟骨再生シート) を変形性関節症患者部に移植し、磨耗した軟骨表面を根本的に再生しようとする治療法は既に臨床治験が開始されています。東京大学大学院工学系研究科 (医学系研究科兼任) の鄭雄一教授ら

は、以前に、関節軟骨組織の軟骨基質合成を促進し、再分化させる作用を持つ低分子化合物 (TD-198946) を同定し、報告しました (Ann Rheum Dis. 2013 ;72(5):748-53.)。今回、細胞シート工学と軟骨分化誘導能をもつ分子化合物 (TD-198946) を組み合わせることによって、軟骨細胞シートを作製し、軟骨欠損動物モデルで検討しました。

【研究成果の概要】

小動物モデルにおいては、マウス肋軟骨細胞を採取し、軟骨細胞シートができるまで培養しますが、軟骨細胞は増殖するに従い、脱分化し、軟骨の基質を失ってしまいます。それを克服するために採取した軟骨細胞に TD-198946 で処理し、軟骨基質合成を促進させ、再分化させました。温度応答性細胞培養皿で1週間培養したのちに、積層させた軟骨細胞シートをマウス膝関節軟骨全層欠損モデル (直径 1 mm) に移植し、2週間、8週間後に組織学的解析を行いました。TD-198946 で処理していない軟骨細胞シートに比べると、TD-198946 で処理した軟骨細胞シートの移植では硝子様軟骨再生組織が観察されました。大動物モデルにおいては、ビーグル犬を使って同様の実験を行い、軟骨基質を十分に有した軟骨再生組織が見られました。

【今後の展望】

本研究では、温度応答性細胞培養器材を用いることによって、軟骨細胞の基質を保存したまま、シート状に回収できる軟骨細胞シートと低分子化合物の組み合わせで、少量の軟骨細胞から軟骨組織を再生できることが示唆されました。今後は用いる細胞、化合物の安全性などを評価することによって、軟骨組織再生の選択肢が広がる可能性があります。

5. 発表雑誌：

雑誌名：「Biomaterials」 4月24日オンライン版

<http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.04.008>

論文タイトル：Cell-sheet technology combined with a thienoindazole derivative small compound TD-198946 for cartilage regeneration

著者：Fumiko Yano¹, Hironori Hojo¹, Shinsuke Ohba¹, Taku Saito², Muneki Honnami³, Manabu Mochizuki³, Tsuyoshi Takato², Hiroshi Kawaguchi², Ung-il Chung^{1,4}

¹Center for Disease Biology and Integrative Medicine, ²Sensory & Motor System Medicine,

³Veterinary Medical Sciences and ⁴Bioengineering, The University of Tokyo

DOI 番号 10.1016/j.biomaterials.2013.04.008

アブストラクト URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0142961213004523>

6. 注意事項： なし

7. 問い合わせ先：

東京大学大学院医学系研究科附属疾患生命工学センター臨床医工学部門 特任助教
矢野 文子 (やの ふみこ)

8. 用語解説：

(注1) 変形性関節症 (osteoarthritis; OA)：

四肢や脊椎の関節軟骨が摩耗して関節周囲に骨棘が出来る病気で、関節痛や運動障害を引き起こします。

(注2) 温度応答性細胞培養器材

株式会社セルシード ホームページ <http://www.cellseed.com/technology/003.html> をご参照ください。

9. 添付資料：

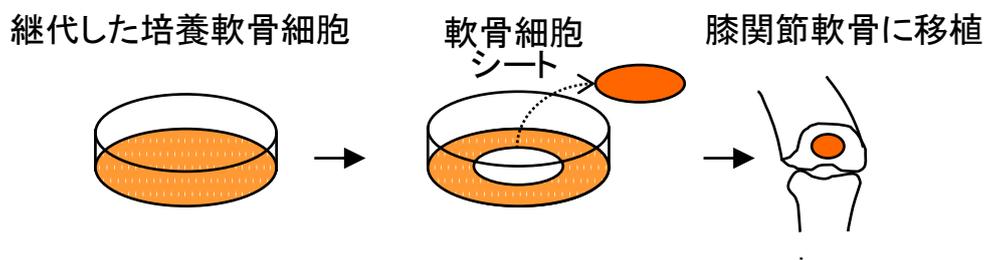


図1. 軟骨細胞シート移植の模式図

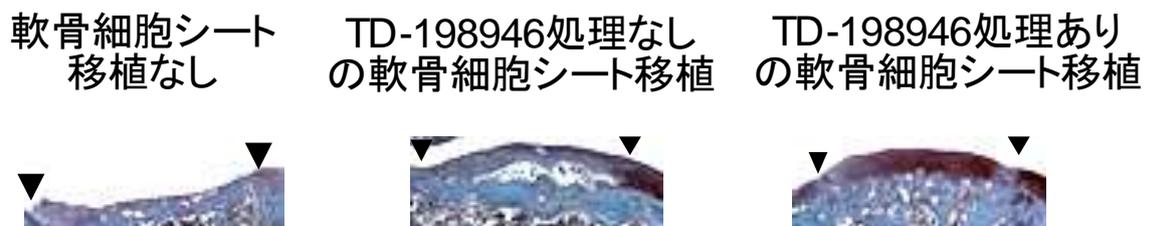


図2. マウス膝関節軟骨欠損部の組織観察写真

マウス膝関節軟骨欠損部に軟骨細胞シートを移植し、8週間後に組織観察したところ、TD-198946で処理した軟骨細胞シートでは軟骨様組織の再生がみられる(赤染色)