

平成 30 年 9 月 20 日

報道機関 各位

東北大学大学院歯学研究科

**骨の再生に適した環境を作り出す
移植用間葉系幹細胞の調整法**
—抗酸化物質 N-アセチルシステインの応用—

【発表のポイント】

1. 抗酸化物質である N-アセチル-L-システイン (NAC) は、間葉系幹細胞 (MSC) *¹におけるグルタチオンを増加させることで、細胞内の活性酸素の働き (酸化ストレス*²) を阻止することがわかりました。
2. MSC を NAC で数時間処理することで、酸化ストレスにより誘導される細胞死や老化を防げることがわかりました。
3. NAC で処理した MSC を骨の欠損部に移植すると、移植後の細胞死が起こり難くなり、広範囲にわたる骨の再生が可能になることがわかりました。

【概要】

東北大学大学院歯学研究科 分子・再生歯科補綴学分野の渡辺 隼 (わたなべ じゅん) 医員、山田将博 (やまだまさひろ) 准教授および江草 宏 (えぐさ ひろし) 教授らは、強力な抗酸化能をもつ N-アセチルシステイン (NAC) を応用し、間葉系幹細胞 (MSC) の酸化ストレスに対する抵抗性を増強させ、局所移植による骨再生を促す細胞調整技術の開発に成功しました。

本研究は、局所移植前の MSC を NAC で処理することで、酸化ストレスに対する抵抗性が長時間強化されること、また、移植された細胞が細胞死や老化を回避し、大規模な骨欠損の再生を可能にすることを明らかにしました。

この成果により、細胞内酸化ストレスを制御した MSC を移植することで骨再生効果を高めるという新たな治療戦略の道筋を示しました。また、NAC は気管支炎の治療薬や解毒剤としてすでに臨床応用されていることから、再生医療へのドラッグリポジショニング*³に適しており、今後は口腔領域以外の組織再生や免疫調節機能に着目した MSC 移植への適応拡大が期待できます。本研究成果は、2018 年 9 月 4 日 Biomaterials のオンライン版に掲載されました。

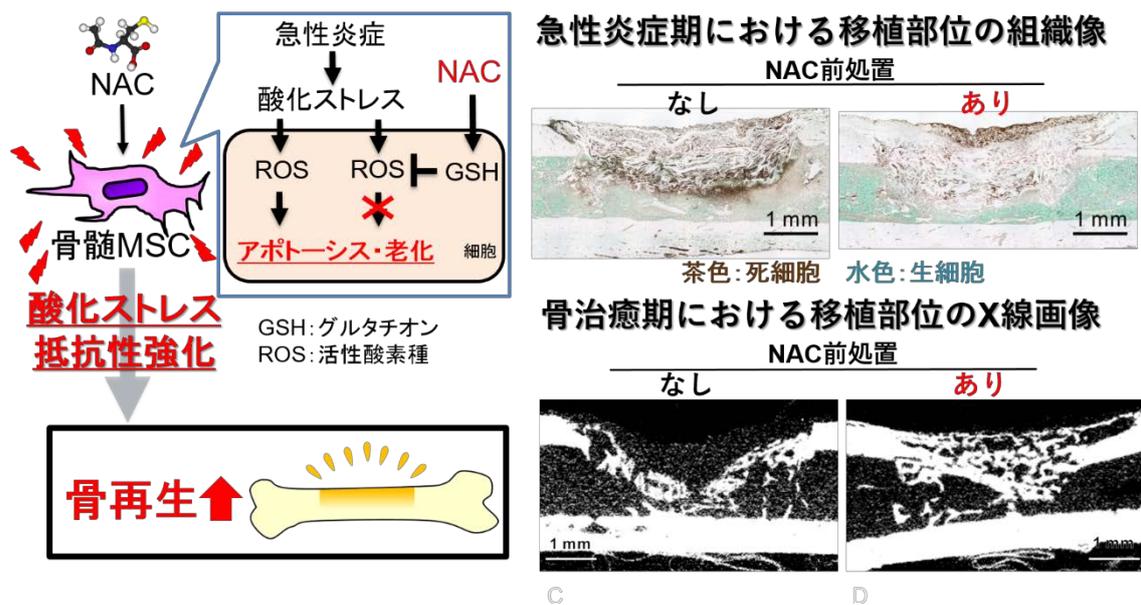


図1. NAC による酸化ストレス制御を施した MSC 局所移植による骨再生の促進

【詳細な説明】

近年、歯科では失われた顎骨を再生する技術への注目が高まっており、MSC 移植による再生医療が注目されています。しかしながら、MSC を用いた再生療法における課題の一つは、移植術に伴う急性炎症により生じた酸化ストレスが移植細胞の細胞死や老化を引き起こし、再生効果が十分に発揮されないことにあります。NAC は、強力な抗酸化能をもつ小分子化合物であり、細胞内へ能動輸送された後に、細胞内抗酸化システムを担う主要な分子の一つであるグルタチオン (GSH) を増加させます。そこで渡辺医員、山田准教授および江草教授らの研究チームは、移植前の MSC を NAC で処理することで移植細胞の酸化ストレス抵抗性を増強させ、移植部位における骨再生を促す技術を着想しました。

ラット大腿骨から分離培養した MSC を NAC で 6 時間処理した後に、過酸化水素水に 24 時間曝露させ、酸化ストレスや老化マーカーの発現を評価したところ、NAC で前処理した骨髄 MSC では、処理後 18 時間、細胞内 GSH レベルが 2 倍以上増加した状態で維持されるとともに、過酸化水素水への曝露により誘導される酸化ストレスやアポトーシス、老化マーカーの発現が抑制されました。また、ラット大腿骨大規模欠損部に NAC 処理した骨髄 MSC を自家移植^{*4}したところ、移植部位におけるアポトーシス細胞数の減少と生存細胞数の増加とともに、骨の再生が著明に促進されました。これらの結果により、局所移植前に MSC を NAC で処理しておくことで、酸化ストレスに対する抵抗性が長時間強化されること、また、移植された細胞が細胞死や老化を回避し、大規模な骨欠損の再生を可能にすることを明らかにしました。

本研究は、科学研究費助成事業 基盤研究 (C) ならびに基盤研究 (B) および挑戦的研究 (萌芽) の一環で行われました。

【用語説明】

- * 1 間葉系幹細胞 (かんようけいかんさいぼう) : 骨や血管、筋肉などの中胚葉性組織 (間葉) に由来する体性幹細胞
- * 2 酸化ストレス : 細胞内の活性酸素種と抗酸化物質 / 酵素とのバランスが崩れ、酸化反応により引き起こされる生体にとって有害な作用
- * 3 ドラッグリポジショニング : ある疾患に有効であることがわかっている既存の治療薬から、別の疾患に有効な薬効をみつけだすこと
- * 4 自家移植 : あらかじめ採取した自分の細胞や組織を移植すること

【発表論文】

Jun Watanabe, Masahiro Yamada, Kunimichi Niibe, Zhang Maolin, Takeru Kondo, Minoru Ishibashi, Hiroshi Egusa

Preconditioning of bone marrow-derived mesenchymal stem cells with N-acetyl-L-cysteine enhances bone regeneration via reinforced resistance to oxidative stress.

Biomaterials, in press.

DOI: 10.1016/j.biomaterials.2018.08.055

【問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院歯学研究科

分子・再生歯科補綴学分野

准教授 山田将博 (やまだまさひろ)

E-mail: masahiro.yamada.a2@tohoku.ac.jp

東北大学大学院歯学研究科

分子・再生歯科補綴学分野

教授 江草 宏 (えぐさ ひろし)

E-mail: egu@tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院歯学研究科

総務係

Tel: 022-717-8244

E-mail: den-syom@grp.tohoku.ac.jp