



2022年8月1日

報道機関 各位

東北大学大学院歯学研究科
東北大学病院

iPS細胞を迅速かつ効率的に 軟骨に誘導する技術を開発

【発表のポイント】

- ・ 人工多能性幹細胞（iPS細胞）*1から試験管内で従来よりも迅速かつ効率的に軟骨様組織を作ること成功。
- ・ BMP-4*2 遺伝子の発現を制御しながらiPS細胞を振盪浮遊培養することで、成熟度の高い軟骨様組織を迅速に作製できることを見出した。
- ・ この軟骨様組織をラットの膝関節軟骨欠損モデルに移植すると、腫瘍を形成することなく膝関節を再生したことから、その医療応用が期待される。

【概要】

人工多能性幹細胞（iPS細胞）*1から軟骨細胞へ誘導する方法は、これまでも数多く報告されています。しかし、多くの培養段階を要し、長期間の培養が必要という問題がありました。東北大学大学院歯学研究科 分子・再生歯科補綴学分野の新部邦透（にいべ くにみち）講師および江草 宏（えぐさ ひろし）教授らの研究グループは、遺伝子操作と振盪浮遊培養を組み合わせることで、マウスiPS細胞から成熟度の高い軟骨様組織を迅速に作製できることを見出しました。

本研究グループは、抗生物質を加えることで容易にBMP-4遺伝子の発現を制御できるマウスiPS細胞を作製し、この細胞を振盪しながら培養することで、約4週間で成熟した軟骨様の塊を得ました。この軟骨塊をラットの膝関節軟骨欠損部へ移植すると、腫瘍を形成することなく関節の軟骨と骨がほぼ元通りに再生されました。今後、この技術をヒトの軟骨再生技術に応用することで、培養期間の短縮による費用削減や、効率的な再生治療が得られる可能性があるだけでなく、創薬研究の発展に貢献することが期待されます。

本研究成果は、2022年7月28日に *Journal of Tissue Engineering* (Impact Factor: 7.940) のオンライン版に掲載されました。

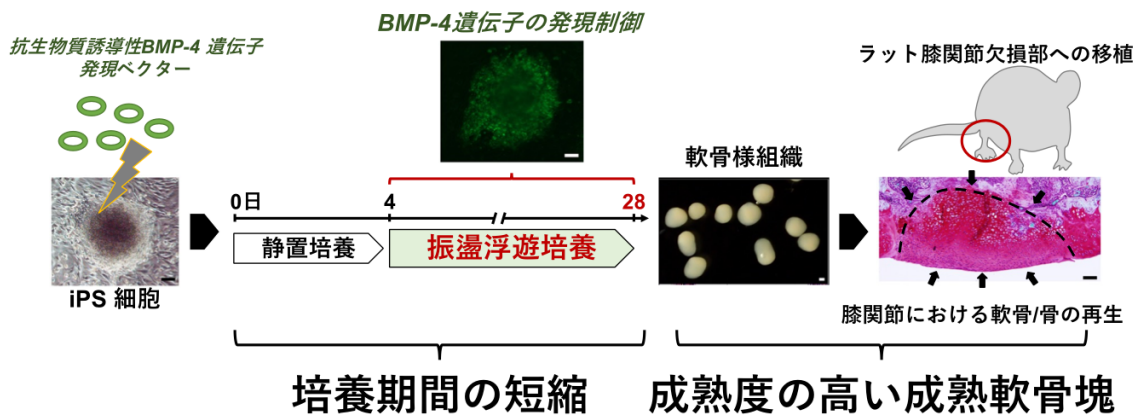


図1：マウスiPS細胞にBMP-4遺伝子の発現制御と振盪浮遊培養を用いた迅速かつ効率的な軟骨誘導法。得られた軟骨様組織をラット膝関節の欠損部に移植すると優れた軟骨/骨再生能を示した。

【詳細な説明】

軟骨組織は、軟骨細胞とそれを取り囲む細胞外基質から成り、硝子軟骨・繊維軟骨・弾性軟骨に分類されます。関節軟骨は、硝子軟骨から構成され、長骨の骨端部では成長軟骨と呼ばれる一時軟骨の層があり、軟骨性骨化により成長に合わせて骨に置換されます。この関節軟骨は、経年的な摩耗や剥離により変形性関節症を発症し、機能低下を来すことがあります。その治療には、保存療法、薬物療法（除痛）や軟骨破片を取り除く関節鏡下手術や人工関節置換術などがありますが、失った軟骨が多い場合には難治性となることが問題となっています。

自己複製能と多能性を有する人工多能性幹細胞（iPS細胞）*1は、再生医療の細胞供給源として着目され、軟骨再生の分野でも期待されています。しかしながら、iPS細胞から軟骨細胞を誘導するには多くの培養ステップを要し、長期間の培養が必要であるという課題がありました。この度、東北大学大学院歯学研究所分子・再生歯科補綴学分野のZang Maolin博士（現在は上海交通大学）、新部邦透講師および江草 宏教授らは、骨や軟骨の発生・形成に関与することが知られているBMP-4*2の発現を制御しながらiPS細胞を振盪浮遊培養することで機械的刺激を与え、迅速かつ効率的に軟骨細胞へ誘導する技術を見出しました。

同研究グループは、マウスiPS細胞に抗生物質誘導性BMP-4発現遺伝子トランスポゾンベクターを非ウィルスの的に導入し、容易にBMP-4の発現が制御可能なiPS細胞株を樹立しました。BMP-4遺伝子の発現を制御したiPS細胞を振盪浮遊培養条件下で軟骨細胞へ誘導すると、約4週間後には高度に成熟した軟骨様組織が得られました。また、この軟骨様組織をラット膝関節軟骨欠損モデルに移植すると、腫瘍を形成することなく、関節の軟骨および骨組織の再生が確認できました。

試験管内でiPS細胞から軟骨組織を迅速に作製する技術は、再生医療のコストダウンや効率化に繋がることが期待されます。本研究成果は、関節などの軟骨の再生医療に貢献するだけでなく、創薬研究の分野への応用も期待されます。本研究成果は、2022年7月28日に*Journal of Tissue Engineering* (Impact Factor: 7.940) のオンライン版に掲載されました。

【用語説明】

※1 人工多能性幹細胞（iPS細胞）：幹細胞の一つ。体細胞にOct3/4, Sox2, Klf4等の特定の因子を導入することで得られる多能性幹細胞。胎生幹細胞（ES細胞）と同等の自己複製能、多分化能をもつ。受精卵から作製されるES細胞とは異なり倫理的な問題が少ないため、再生医療や創薬研究への応用が期待される。様々な組織になる万能細胞ではあるが、生体に移植した際に目的以外の組織にもなる可能性があるため、試験管内で効率よく完全に目的の組織に誘導する技術が求められている。

※2 BMP-4 : Bone morphogenetic protein t 4 (骨形成タンパク質4)。
Transforming growth factor- β (TGF- β) ファミリーに属するサイトカイン。主に骨、軟骨、歯の発生や形成に作用することが知られている。また、間葉系幹細胞が軟骨細胞へ分化する際に、細胞内シグナル伝達を調節する重要な因子として知られる。

【論文情報】

Journal: *Journal of Tissue Engineering*

Title: Rapid and efficient generation of cartilage pellets from mouse induced pluripotent stem cells by transcriptional activation of BMP-4 with shaking culture.

Authors: Maolin Zhang, Kunimichi Niibe, Takeru Kondo, Phoonsuk Limraksasin, Hiroko Okawa, Xinchao Miao, Yuya Kamano, Masahiro Yamada, Xinquan Jiang, Hiroshi Egusa

DOI: 10.1177/20417314221114616

本研究は、科学研究費助成事業 若手研究B (16K20480)、挑戦的萌芽 (JP16K15797)、基盤研究B (JP16H05519、JP19H03840) の一環で行われました。

【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

講師 新部 邦透 (にいべ くにみち)

E-mail: kunimichi.niibe.d4@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広報室

電話: 022-717-8260

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