

容貌を若返らせる再生医療

吉村浩太郎

113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1

東京大学形成外科

吉村浩太郎

電話 03-5800-8948

FAX 03-5800-8947

E-mail: kotaro-yoshimura@umin.ac.jp

キーポイント

- 1) 皮膚や皮下組織には組織の新陳代謝を司る前駆細胞と緊急的な修復に備えた幹細胞が存在する。
- 2) 創傷時などには幹細胞は死細胞、細胞外基質や血小板などから出される液性因子ではじめに活性化される。
- 3) 老化に伴い、組織の幹細胞が減少する。
- 4) 組織をあえて傷つけることによって、幹細胞の活性化、創傷治癒を促し、新陳代謝を促す治療手法がある。
- 5) 組織の創傷治癒時に使われる液性因子を投与することによって幹細胞を活性化する治療手法がある。
- 6) 組織の幹細胞が不足している場合は、幹細胞を投与することによって組織の予備能(治癒能、新陳代謝能)を高める治療手法がある。
- 7) 組織の新陳代謝を促す、血行を改善する、組織のボリュームを増やす、などによって、容貌を改善する再生誘導医療がある。

はじめに

・再生医療とは、体内における組織や臓器の再生・修復現象(もしくはそれと同等の現象)を介して行われる医療の総称である。1990年代に幹細胞、増殖因子、足場(後2者は微小環境と言うこともできる)を使って臓器を再生して移植しようという“組織工学”の誕生以来、細胞治療、再生誘導治療など体内・体外の幹細胞の組織修復能を利用したさまざまな治療形態が提示されるようになり、現在の再生医療という概念を生んだ。実際には骨髄移植も、ケミカルピーリングや垢すりなど古くから行われている治療や施術も一種の再生誘導治療である。

皮膚、皮下組織の幹細胞

- ・組織には一般的に、生理的ターンオーバーを司る前駆細胞と、緊急時にのみ活性化されるマスター幹細胞が存在する(図1)。
- ・表皮の基底膜上には前駆細胞として表皮基底細胞が数多く存在して、表皮のターンオーバーを司っている。一方、外傷などの緊急時に働く幹細胞として、表皮幹細胞が表皮上に、毛包幹細胞

胞が毛包内の立毛筋付着部付近の膨大部(バルジ)に存在する。毛包幹細胞は通常は毛に分化する上皮細胞を供給するが、傷害時などは表皮角化細胞を供給するだけでなく、皮脂腺など皮膚附属器も再生させることのできる多能性幹細胞である。バルジ直下には色素細胞の幹細胞が存在することも知られている。

- ・真皮には線維芽細胞が存在し、細胞外基質の新陳代謝を司るとともに、毛包や血管近辺に間葉系の多能性幹細胞が少数存在することが提唱されている。

- ・脂肪組織には脂肪細胞になる前駆細胞が血管周囲(おもに毛細血管の内皮細胞周囲)に多数存在しており、血管壁細胞との同一性が議論されている。脂肪細胞は寿命が10年と長いと、前駆細胞といえども表皮基底細胞のように普段は分裂していない。やはり、血管の近辺に別の多能性幹細胞が存在する可能性が議論されている。脂肪組織は脂肪吸引で大量に採取可能であるとともに多くの間葉系多能性細胞が単離できるため、培養せずに minimal manipulation での臨床応用が可能で、骨髄に代わる組織幹細胞源として近年注目されている。¹⁾

容貌に関わる皮膚、皮下組織の再生医療の実施形態

- ・現在までに行われている再生を誘導する医療は、大きく分けて3つの形態をとる。1つは、組織に傷害を与えることにより組織幹細胞を活性化して、組織を新しいものに置換する方法。スキンリサーフェッシングと言われる種々のピーリング(化学薬品、レーザー、もしくは機械的に)は代表例である。IPL や高周波など熱や光による治療器などの Non-ablative な治療器もこのカテゴリになる。2つめは、組織を傷つせずに組織の幹細胞を刺激して、組織の新陳代謝を促す方法。増殖因子や多血小板血漿などは代表例である。3つめは、幹細胞を単独で、もしくは他の幹細胞刺激因子とともに、移植する方法、である。

- ・幹細胞もしくは幹細胞を含む組織を投与するのは、放射線照射、慢性炎症、老化などを含む幹細胞が減少した状態の組織に特に有効性が期待できる。いずれの場合も、標的臓器の幹細胞は刺激を受けて活性化される必要があり、その挙動は治療目的に合致するように制御されなければならない。そのためには、適切な量と種類の外部微小環境、外部刺激因子が必要となる。通常の組織傷害の場合は、標的臓器に内在する幹細胞を活性化するだけでなく、骨髄由来の幹細胞をも動員され、協同して組織修復、血管修復にあたる。

組織傷害を与えて行う再生誘導

- ・組織には臓器特異的な幹細胞や前駆細胞が存在し、組織の生理的新陳代謝を司るとともに、傷害時に組織に内在する幹細胞が活性化されるとともに、骨髄から幹細胞が動員されて、協同して組織の修復にあたる。表皮や真皮などに傷害を加えてその後の創傷治癒により新しい組織に置換する。この際に傷害を受けた組織の幹細胞が活性化される。

- ・具体的にはケミカルピーリング(TCA、サリチル酸やAHAなど)、レーザーピーリング(炭酸ガスレーザーなど)、メカニカルピーリング(アブレーションやマイクロダーマブレーションなど)などで、表層から目的に応じた深さまで傷害を加えて組織のリモデリングを誘導する。最近ではフラクショナルレーザーやダーマローラーなど皮膚に小さい穴をあける手法も一般化した。レーザーやカテーテルなどを使って、深部組織を標的として傷害を加えようとする治療方法もある。

- ・近年急速に普及したヒアルロン酸などのフィラーも使用法によっては再生誘導が可能である。例えば、鼻骨や下顎骨などの骨膜下や骨膜周囲に注射して、骨膜細胞を活性化するとともに充填

によりスペースを確保することによって、一定の自己組織の新生を誘導することが可能である。

組織傷害を仲介するシグナル因子を使った再生誘導

- ・組織の傷害は、細胞死や細胞外基質が断裂することによって分泌される因子や出血を起こした際に血小板顆粒から分泌される因子、浸潤した炎症細胞からの因子などによって直接にもしくは刺激を受けた他の細胞が分泌する因子を介して、幹細胞が活性化される(図2)。
- ・このような仲介する因子は主に液性因子で、様々な細胞増殖因子、遊走因子であることが多い。具体的には、多血小板血漿(PRP)、プラセンタエキス、その他の増殖因子製剤や自己由来成分などが使われることが多い。こうした手法を目的に応じて駆使するためには、各因子によって細胞をどう機能させるかを知る必要があるが、こうした基本的エビデンスに欠けており、今後の課題である。

ひとくちメモ：PRP

PRP(多血小板血漿)は、末梢血を遠心して赤血球成分を分離して得た濃厚血小板液である(図3)。血小板をトロンビンやCaで凝集させると、PDGF、EGF、TGF β などが α 顆粒から分泌される。PRPを投与するとこうした増殖因子群のシグナルにより、組織の幹細胞は出血が起こったときと同様の挙動をすることが予想される。組織のリモデリングによる若返り効果が期待されるが、製法や使用法の最適化、適応、有効性などまだ不明の内容が多い。

細胞を投与する再生医療

- ・細胞を使った皮膚、皮下組織の再生医療として現在までに行われている試みには、①やけどなど皮膚欠損の修復や白斑の治療を目的とした培養皮膚移植や単離表皮角化細胞移植、②難治性潰瘍などの皮膚欠損の創傷治癒促進を目的とした骨髄幹細胞移植、③シワなどの改善を目的とした線維芽細胞移植、④毛髪再生を目的とした細胞移植(毛乳頭細胞など)、⑤若返りを目的とした脂肪および脂肪由来幹細胞移植、などがあげられる。③～⑤は皮膚および皮下組織の若返りを目的とした再生医療の試みである。
- ・フィラー(注入充填剤)は有効性、安全性も確立され、すでに広く普及しているが、いずれも半年から1年で徐々に吸収され消失する。そのため移植後の効果が持続することを期待して、自己培養線維芽細胞を使ったしわ治療の試みがなされている。患者自身の皮膚小片から線維芽細胞を採取し、培養して増殖させて注射剤として充填する。臨床研究が米国、欧州、日本などで行われている。体積は小さいため反復注射を必要とし、移植後の効果が持続することを期待しているが²⁾、コラーゲンなどの既存の細胞外基質注入製品と比較すると、現状ではまだ効果が小さい。同様の目的の治療法として、細胞外基質(コラーゲンなど)を患者自身の皮膚や脂肪組織から直接抽出して注射する方法も試みられている。
- ・毛包幹細胞から派生した上皮細胞は毛包内を下方移動して、間葉系の毛乳頭細胞との相互作用を経て、毛幹へと分化することにより、毛幹は成長している³⁾。このように、毛髪の成長には上皮系、間葉系の相互作用が必須であり、禿髪においてはその片方(男性型脱毛症)、もしくは両方(瘢痕性脱毛症)が障害を受けている。自家植毛術(後頭部から禿髪部に1本ずつ移植する)と異なり、極少数の毛包から多数の毛髪を再生する研究が行われている。自己培養毛乳頭細胞単独、もしくは自己培養毛乳頭細胞と自己培養表皮幹細胞もしくは毛包幹細胞とを混合して移植す

る研究が行われており、米国では臨床研究も始まっている(図4)。

・加齢による頬や眼窩周囲の陥凹変形やたるみに対して脂肪注入移植が行われているが、移植後に組織の萎縮が見られる。生着率を高めることを目的に、脂肪由来幹細胞の混合移植の試みも行われている。吸引脂肪組織は正常脂肪組織に比べて前駆細胞数が少ないため、別に採取した脂肪組織から前駆細胞を単離して前駆細胞リッチな移植材料として移植する方法(Cell-assisted lipotransfer; CAL)が行われている。^{4,5)}

おわりに

・若返り美容を目的とした再生医療は競争する既存治療がすべて自由診療で高価格であるため、価格競争力の面からは有利であるという特徴があり、この点から他の領域よりも積極的な試みが行われている。

・生命の危険を伴わない美容医療や幹細胞減少のない正常組織が標的器官であれば、既存の幹細胞を活性化するアプローチや無細胞製品(細胞外基質など)の利用から少しずつ普及してきた。

・細胞を投与する再生医療では、癌化リスクの少ない成人幹細胞を使うとは言え、今後広く普及するためには、有効性の確立・改善とともに、培養に伴う諸問題(安全性、コスト)を解決する必要がある。

参考文献

- 1) Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, Huang J, Futrell JW, Katz AJ, Benhaim P, Lorenz HP, Hedrick MH. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng* 7: 211-228, 2001.
- 2) Fagien, S. Facial soft-tissue augmentation with injectable autologous and allogeneic human tissue collagen matrix (autologen and dermalogen). *Plast Reconstr Surg* 105: 362-373, 2000.
- 3) Claudinot S, Nicolas M, Oshima H, Rochat A, Barrandon Y. Long-term renewal of hair follicles from clonogenic multipotent stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 102:14677-82, 2005.
- 4) Matsumoto D, Sato K, Gonda K, Takaki Y, Shigeura T, Sato T, Aiba-Kojima E, Iizuka F, Inoue K, Suga H, Yoshimura K. Cell-assisted lipotransfer (CAL): supportive use of human adipose-derived cells for soft tissue augmentation with lipoinjection. *Tissue Eng* 12: 3375-3382, 2006.
- 5) Yoshimura K, Suga H, Eto H. Adipose-derived stem/progenitor cells: roles in adipose tissue remodeling and potential use for soft tissue augmentation. *Regen Med* 4: 265-73, 2009.

Legends

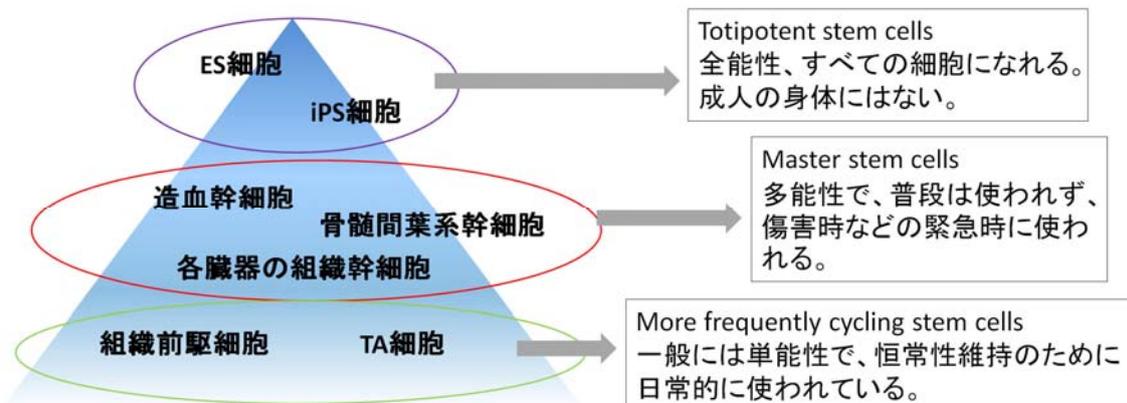


図1. 幹細胞の階層

幹細胞はその可塑性によって大きく分けると、3つのクラスに階層化することができる。

①胚性幹細胞（ES細胞）やiPS細胞（人工多能性幹細胞、induced pluripotent stem cells）のように万能性の細胞から、②血液系、間葉系や上皮系など一定の範囲はあるが多能性（多分化能）および無限に近い自己複製能を持ったマスター幹細胞、さらにほぼ特定の分化方向に決定づけられているが大きな自己複製能を維持している Transient amplifying cells (TA細胞)がある。

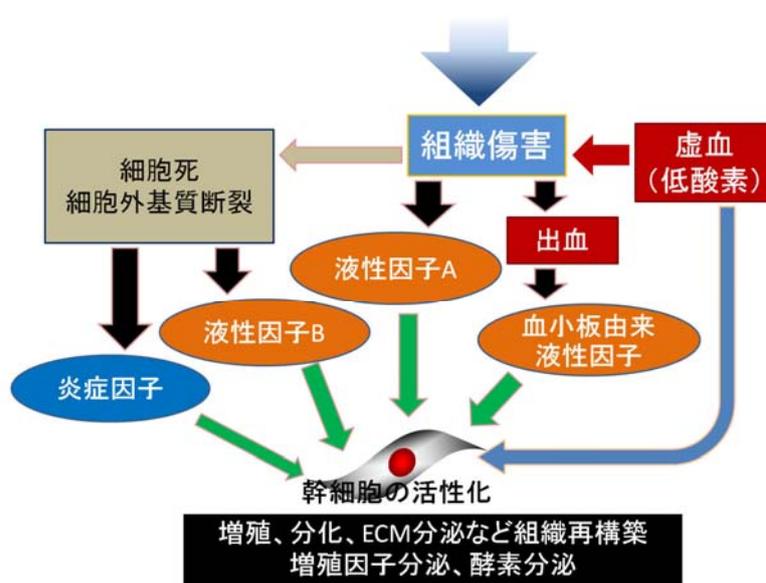


図2. 外傷などの組織損傷を起点とする組織再構築のメカニズム

組織傷害により、細胞死、細胞外基質（ECM）断裂、および出血の3要素により、損傷部位に増殖因子や断片化ECMが現れ、組織のマスター幹細胞を活性化する。そこに、虚血（低酸素）や炎症細胞浸潤などがさらに加わり、特徴的な微小環境を構成する。

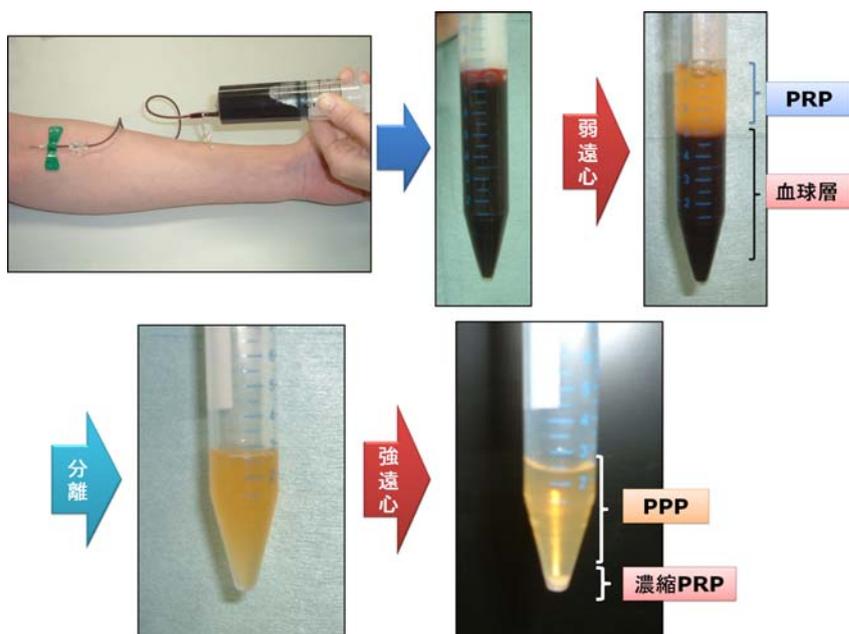


図3. 濃縮 PRP の作

製法の一例

低回転の 1st spin (230-270×g) で赤血球・白血球を可及的に取り除き、上清として PRP を得る。高回転の 2nd spin で血小板を沈殿させて、上清の PPP を取り除いて、濃縮 PRP を得る。血小板の凝集を防ぐために EDTA もしくは ACD 液を用いる。

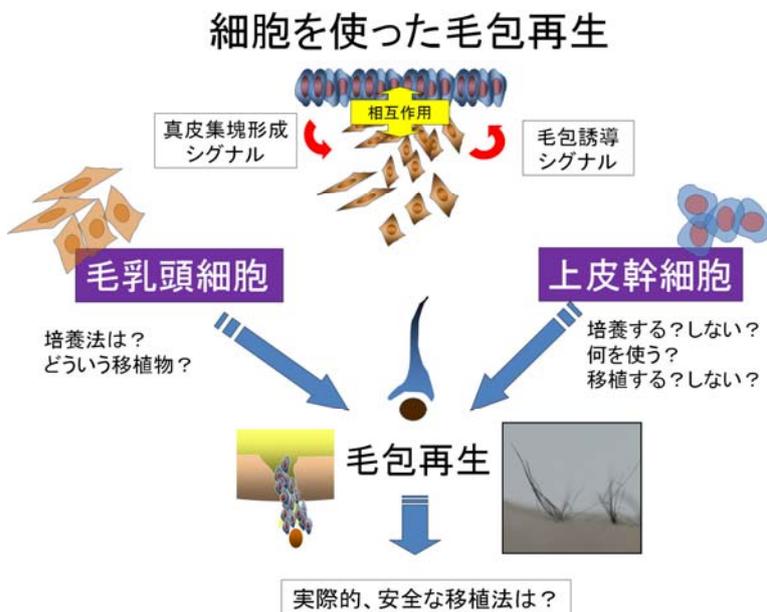


図4. 細胞治療による毛包再生の模式図

間葉成分（毛乳頭細胞）と上皮成分（上皮系幹細胞）の相互作用により、毛包が形成される。成長期毛包では、毛乳頭細胞は毛球部において上皮細胞が毛に最終分化するためのシグナルを送るが、男性型脱毛症では毛乳頭細胞のその機能が障害され毛包の休止期が継続することが知られている。