

2017年2月17日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

老年マウス脊髄損傷における神経幹細胞移植の有効性の証明、病態解明に成功—高齢者脊髄損傷に対するさらなる機能回復につながる発見—

慶應義塾大学医学部生理学教室（岡野栄之教授）と同整形外科教室（中村雅也教授）は、老年マウス脊髄損傷における神経幹細胞移植の有効性を証明、新たな病態解明に成功しました。

近年高齢者の脊髄損傷が世界的に増加しており、国内においても高齢者脊髄損傷の増加、有効な治療法の確立が急務とされています。脊髄損傷に対する神経幹細胞（注1）移植の有効性は既に証明されていますが、高齢者脊髄損傷における神経幹細胞移植の有効性の検討はされておらず、本研究において詳細な検討がなされました。

脊髄損傷に対するヒト iPS 細胞由来神経幹細胞移植の臨床応用が、近い将来に実現されようとしています。この成果によって、脊髄損傷に対する神経幹細胞移植治療が、高齢者を含む多くの患者に有効な治療法となる可能性が示唆されました。

本研究結果は2017年2月16日12時（米国東部時間）、「Stem Cell Reports」オンライン版に公開されました。

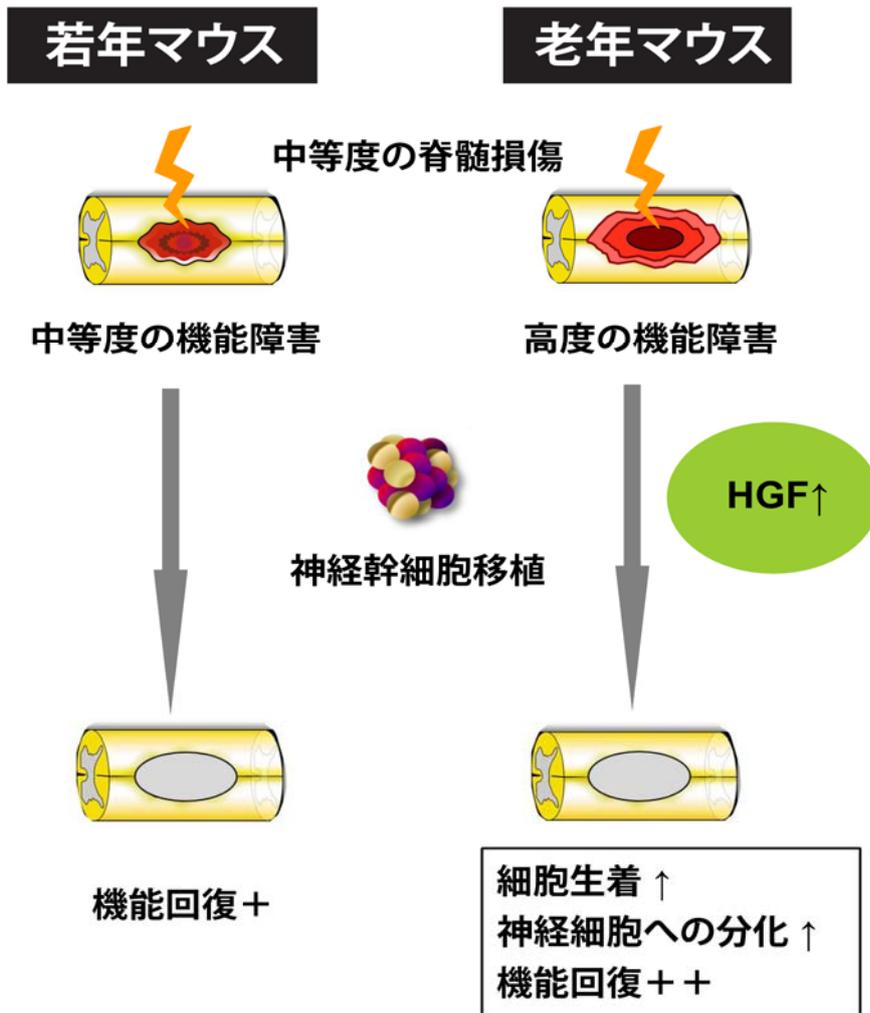
1. 研究の背景

中枢神経である脊髄を損傷すると、損傷部以下の知覚・運動・自律神経系が麻痺してしまい、患者本人、また家族を含め多くの方に負担が生じます。昨今の医療進歩により、脊髄損傷患者の平均余命は一般人とそれほど変わらなくなりましたが、損傷した脊髄そのものを再生する治療法は確立されていません。一度損傷した脳や脊髄は、二度と再生しないと長い間信じられてきました。

近年、我が国の超高齢化社会への移行を反映して、脊髄損傷患者の臨床統計では年齢層が20歳前後の若年層と60歳前後の高齢層の2つのピークが見られ、一般に若年者と比べ高齢者の脊髄損傷の予後は不良であることが知られています。高齢者においては軽微な外傷でも重篤な障害を呈するため、高齢者における脊髄損傷治療の確立は急務であるといえますが、加齢と脊髄損傷に関する基礎的研究はほとんどなされていませんでした。これまで本研究グループでは、脊髄損傷動物モデルに対して神経幹細胞移植の検討を行い良好な結果を報告してきましたが、移植を受ける損傷脊髄の加齢による影響についての検討は行っていませんでした。

そこで本研究では、若年マウス及び老年マウスを用いて脊髄損傷モデルを作製し、それぞれマウス胎仔由来神経幹細胞移植を行い、老年マウスの脊髄損傷の病態、及び神経幹細胞移植への加齢の影響について詳細に検討を行い、その有効性を検証しました。

図 老年マウス脊髄損傷における神経幹細胞移植による機能回復のメカニズム



2. 研究の概要と成果

(1) 若年マウス、老年マウスへの脊髄損傷モデルにおける比較検討

若年マウス、老年マウスにおける脊髄圧挫損傷モデルを作成し、機能評価、組織学的検討、網羅的遺伝子解析を行いました。老年マウス脊髄損傷においては若年マウスに比較して有意に運動機能の低下、広範な組織学的損傷を認めました。網羅的遺伝子解析では、老年群において神経細胞の機能に関わる遺伝子の発現が低下し、神経細胞の機能低下が病態の中心であることが示唆されました。

(2) 若年マウス、老年マウス脊髄損傷モデルへの神経幹細胞移植

若年マウス、老年マウスの脊髄損傷モデルへの神経幹細胞移植を行い、神経幹細胞の生着率を Bioluminescence imaging (組織学的検討) で確認したところ、老年マウスにおいて神経幹細胞の生着が有意に増加していることが確認されました。移植前の老年対照群では若年対照群に比べ運動機能の低下を認めましたが、老年移植群では若年移植群と同程度まで機能回復が認められました。

(3) 老年マウス神経幹細胞移植の細胞生着、回復機序の解明

老年マウスに移植された神経幹細胞の分化傾向は神経細胞優位でした。電子顕微鏡による神経接合部分 synapse (シナプス) 形成、および脳から脊髄への連絡を確認し、より機能的な synapse (シナプス) を有する移植細胞が多く存在することが分かりました。老年脊髄損傷において細胞増殖因子である HGF (注2) の発現率が高くなっており、HGF と神経幹細胞との作

用を確認したところ、神経幹細胞の増殖、神経細胞への分化促進が確認され、HGF が神経幹細胞の挙動に作用していることが示唆されました。

3. 特記事項

本研究は、文部科学省・科学技術試験研究委託事業「再生医療の実現化を目指したヒト iPS 細胞・ES 細胞・体性幹細胞研究拠点」、および国立研究開発法人科学技術振興機構 (JST) ・再生医療実現拠点ネットワークプログラム 疾患・組織別実用化研究拠点 (拠点 A) 「iPS 細胞由来神経前駆細胞を用いた脊髄損傷・脳梗塞の再生医療」によりサポートされたものです。

4. 論文について

タイトル: Enhanced functional recovery from spinal cord injury in aged mice after stem cell transplantation through HGF induction

(日本語訳: 老年損傷脊髄に移植した神経幹細胞移植は HGF 発現により治療効果の高い機能回復が認められる)

著者名: 高野盛登、川端走野、芝田晋介、安田明正、海苔聡、辻収彦、名越慈人、岩波明生、海老瀬速雄、堀内圭輔、岡野栄之*、中村雅也** (* and ** Corresponding authors)

掲載誌: 「Stem Cell Reports」オンライン版

【用語解説】

(注 1) 神経幹細胞: 未分化な状態を保ったまま増殖することができる自己複製能と、中枢神経系を構成するニューロン、アストロサイト、オリゴデンドロサイトの 3 種類の細胞に分化することができる多分化能を併せ持つ細胞。

(注 2) HGF: Hepatocyte Growth Factor (肝細胞増殖因子) の略。肝細胞の増殖を強く促進する因子として精製されたサイトカイン (タンパク質) であり、近年では上皮細胞、間葉系幹細胞、中枢神経の再生にも大きな関与があると報告されている。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

【本発表資料のお問い合わせ先】	【本リリースの発信元】
慶應義塾大学医学部生理学教室	慶應義塾大学
教授 岡野 栄之 (おかの ひでゆき)	信濃町キャンパス総務課:鈴木・吉岡
〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35	〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35
TEL: 03-5363-3746 FAX: 03-3357-5445	TEL: 03-5363-3611 FAX: 03-5363-3612
E-mail: hidokano@a2.keio.jp	E-mail: med-koho@adst.keio.ac.jp
	http://www.med.keio.ac.jp/
慶應義塾大学医学部整形外科学教室	※本リリースのカラー版をご希望の方は
教授 中村 雅也 (なかむら まさや)	上記までご連絡ください。
TEL: 03-5363-3812 FAX: 03-3353-6597	
E-mail: masa@a8.keio.jp	