

2020年9月28日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

脊髄損傷へのiPS細胞を用いた新規治療法の開発 —「脊髄型」iPS細胞由来神経幹／前駆細胞で運動機能回復—

慶應義塾大学医学部生理学教室の岡野栄之教授、同整形外科教室の中村雅也教授、梶川慶太（大学院医学研究科博士課程4年生）、同生理学教室の今泉研人特任助教らを中心としたグループは、ヒトiPS細胞から独自の技術を用いて脊髄の領域情報（注1）を持つ「脊髄型」神経幹／前駆細胞（注2）を作成し、亜急性期の脊髄損傷モデルマウスに対して移植することで、運動機能を回復させることに成功しました。

これまで、本研究グループでは、ヒトiPS細胞由来神経幹／前駆細胞を亜急性期の脊髄損傷に対して移植し、有効性を報告してきましたが、今回、神経幹／前駆細胞の持つ領域情報に注目して詳細な検討を行いました。本研究グループが開発した新しい技術を用いることで、脊髄型と、脊髄型とは異なる領域である前脳型の二つの神経幹／前駆細胞を移植して比較を行いました。その結果、前脳型を移植した群では運動機能回復が得られにくかった一方で、脊髄型では機能改善を得ることができました。さらに脊髄型の神経幹／前駆細胞を移植した群においては、損傷した脊髄との神経回路構築を確認することができました。

今回の研究成果により、ヒトiPS細胞由来神経幹／前駆細胞の移植には脊髄型の細胞が優れていることが明らかになりました。今後、本研究成果をもとに、脊髄型の性質を持つ安全な神経幹／前駆細胞の誘導法の開発が期待されます。

本研究成果は、2020年9月3日（米国東部時間）に、『Molecular Brain』のオンライン版に掲載されました。

1. 研究の背景と概要

脊髄損傷は、交通事故などの外傷により脊髄実質の損傷を契機に、損傷部以下の運動・知覚・自律神経系の麻痺を呈する病態であり、我が国の累計患者数は現在10-20万人といわれています。さらに毎年約5000人の新規患者が発生していて、近年は社会全体の高齢化に伴い、転倒などの軽微な外傷を契機とする不全麻痺患者の増加が大きな問題となっています。

いまだに根本的な治療法の確立がされていない中で、本研究グループは世界に先駆けてヒトiPS細胞由来神経幹／前駆細胞を齧歯類や霊長類の脊髄損傷動物モデルに移植を行い、良好な運動機能の回復を得ることに成功してきました。その後も、脊髄再生医療の実現に向けて研究を重ねて、「亜急性期脊髄損傷に対するiPS細胞由来神経前駆細胞を用いた再生医療」

の臨床研究が実現間近となっています。

その一方で、本研究グループは、より高い治療効果が期待できる神経幹／前駆細胞の作成法の開発研究も幅広く行っております。2015年には、iPS細胞由来神経幹／前駆細胞の持つ領域情報の性質を制御し、さまざまな神経サブタイプを作り分ける技術を報告しています (Imaizumi et al. Stem Cell Rep, 2015)。本誘導法は、前脳から脊髄までのあらゆる脳領域を作り分けることが可能であるにとどまらず、当研究室が運動機能の有効性を報告してきた誘導法よりもより短期間（約2週間）で効率的に神経幹／前駆細胞を作成することが可能となります。この技術は、基礎研究の現場で広く用いられていますが、脊髄損傷に対する細胞移植療法には応用されていませんでした。そこで、今回、脊髄損傷に対して移植するのであれば、同じ領域である脊髄領域の性質を有する神経幹／前駆細胞が良いのではないかという仮説の下、「脊髄型」神経幹／前駆細胞を作成して治療効果の検証を行いました。さらに、異なる領域情報を持つ神経幹／前駆細胞も作成して対比することで、より詳細なメカニズムの検証も行いました。

2. 研究の成果と意義・今後の展開

脊髄損傷モデルマウスに対して、亜急性期（損傷後9日目：ヒトでは2-4週に相当）に前脳型及び脊髄型の神経幹／前駆細胞を移植して、治療効果の比較検討を行いました。その結果、前脳型を移植した群では運動機能回復は得られず、脊髄型移植群では運動機能回復効果が得られました。また、脊髄型においてのみ、宿主と移植細胞の神経回路構築が認められたことから、運動機能改善に神経回路構築が寄与している可能性が示唆されました（図1）。今後、脊髄型神経幹／前駆細胞の誘導法のさらなる改良を進めると共に、脊髄型神経幹／前駆細胞の移植により、神経回路構築がどのように運動機能回復に影響しているかのメカニズム解明も期待されます。

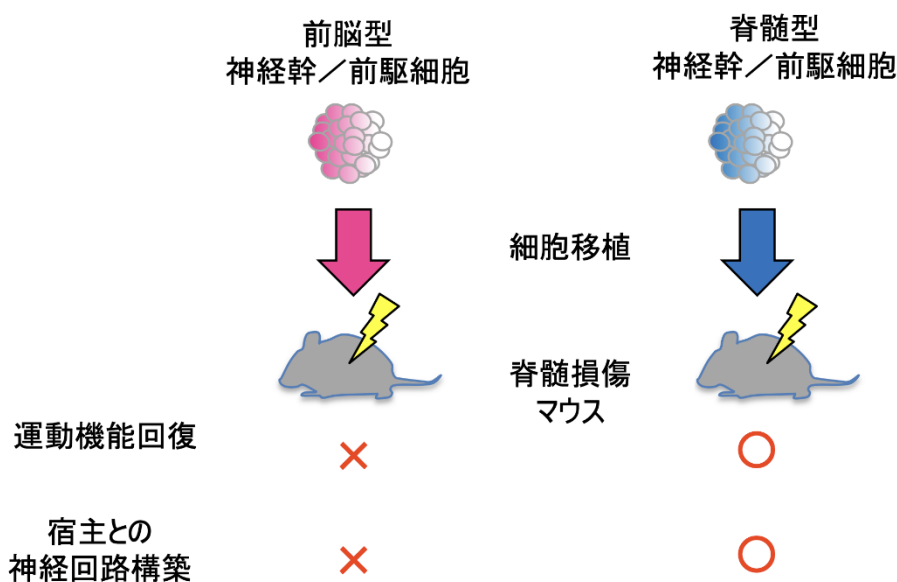


図1：本研究のまとめ。ヒトiPS細胞から作成した「脊髄型」神経幹／前駆細胞は、脊髄損傷マウスの運動機能を改善し、また宿主神経回路との相互作用が確認されました。

3. 特記事項

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）・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」、JSPS 科研費 JP19K16927、および一般社団法人日本損害保険協会交通事故医療研究助成の支援によって行われました。

4. 論文

英文タイトル：Cell therapy for spinal cord injury by using human iPSC-derived region-specific neural progenitor cells

タイトル和訳：ヒト iPS 細胞から誘導した領域特異的神経前駆細胞を用いた脊髄損傷治療

著者名：梶川慶太、今泉研人、篠崎宗久、芝田晋介、信藤知子、北川剛裕、柴田玲生、
鎌田泰裕、小島孝太、名越慈人、松本守雄、中村雅也*、岡野栄之* (*Corresponding authors)

掲載誌：Molecular Brain（オンライン版）

DOI：10.1186/s13041-020-00662-w

【用語解説】

（注1）脊髄の領域情報：受精卵からヒトの体が形成される過程において、脳・脊髄は神経管と呼ばれる一本の管から発生します。初めは一樣な構造を示しますが、次第に細かい領域に区分されていき、前脳・中脳・後脳・脊髄の固有の領域に分かれていきます。

（注2）神経幹／前駆細胞：未分化な状態を保ったまま増殖することが可能な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系統の細胞へと分化することができる多分化能を併せ持つ細胞です。

※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】

慶應義塾大学医学部生理学教室

教授 岡野 栄之（おかの ひでゆき）

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL：03-5363-3747 FAX：03-3357-5445 E-mail：hidokano@a2.keio.jp

慶應義塾大学医学部整形外科学教室

教授 中村 雅也（なかむら まさや）

TEL：03-5363-3812 FAX：03-3353-6597 E-mail：masa@a8.keio.jp

【本リリースの配信元】

慶應義塾大学

信濃町キャンパス総務課：山崎・飯塚

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL：03-5363-3611 FAX：03-5363-3612 E-mail：med-koho@adst.keio.ac.jp

<http://www.med.keio.ac.jp>

※本リリースのカラー版をご希望の方は【本リリースの配信元】までご連絡ください。