

2021年11月24日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

## 移植したヒト iPS 由来細胞を刺激することにより、脊髄損傷の治療効果改善に成功 —人工受容体技術を活用した選択的な細胞刺激によるシナプス活動性亢進—

慶應義塾大学医学部生理学教室の岡野栄之教授、整形外科教室の中村雅也教授、河合桃太郎助教、名越慈人専任講師らを中心とした研究グループは、脊髄損傷マウスにヒト iPS 細胞由来神経幹／前駆細胞（注 1）を移植し、DREADDs と呼ばれる人工受容体技術（注 2）を用いて体外から移植した細胞を刺激して移植細胞の活動性を繰り返し亢進させることで、脊髄損傷マウスの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、亜急性期（注 3）の脊髄損傷動物に対してヒト iPS 細胞由来神経幹／前駆細胞を移植し、運動機能改善に対する有効性を報告してきました。そして今回、移植後の神経幹／前駆細胞の活動性に注目して詳細な検討を行いました。予め神経幹／前駆細胞に人工受容体の遺伝子を導入し、亜急性期の脊髄損傷マウスに移植し、その後移植細胞のみを選択的に長期間に渡って刺激を行いました。その結果、従来の移植のみを行った動物と比較して、刺激を行った動物ではシナプス活動性（注 4）の亢進を認め、運動機能が改善することがわかりました。

今回の研究成果により、脊髄損傷に対するヒト iPS 細胞由来神経幹／前駆細胞の活動性と、移植細胞と周囲の組織の間でのシナプス活動性の重要性が明らかになりました。今後は本研究成果を基に、臨床応用に向けて脊髄損傷に対する細胞移植療法の効果の改善を目指した治療法の開発が期待されます。

本研究成果は、2021年11月23日（米国東部時間）に、『Cell Reports』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、毎年約 5,000 人の新規患者が発生しています。いまだに根本的な治療法の確立がされていない中で、国内の累計患者数は増え続け、現在 10～20 万人といわれています。亜急性期の患者への治療と、累積した慢性期患者への治療は共に大きな課題とされています。

本研究グループは、損傷した脊髄の再生を目指し、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、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、「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」（試験 ID: UMIN000035074, 再生医療等提供計画の計画番号:jRCTa031190228）の臨床研究を開始しています。

細胞移植療法の治療効果のさらなる改善に向けた研究の一環として、本研究では移植細胞

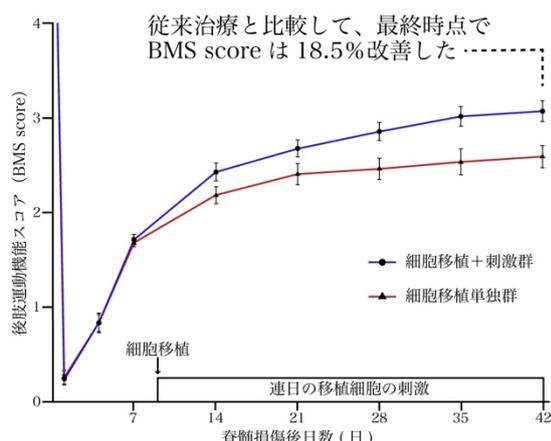
の活動性に注目しました。正常の神経発達において、未熟な神経細胞の活動性がシナプスの形成や維持に重要であることが知られています。同様に、移植したヒト iPS 細胞由来神経幹／前駆細胞においても、その活動性が移植細胞の関わるシナプスの形成や維持に重要な役割を示すのではないかとこの仮説のもと、研究を行いました。

移植細胞のみを選択的に刺激して活動性を亢進させる方法の実現のため、近年開発された人工受容体を活用し、移植した細胞のみを長期間にわたって刺激した結果について、従来の細胞移植療法単独の場合と比較して、治療効果を検証しました。

## 2. 研究の成果と意義・今後の展開

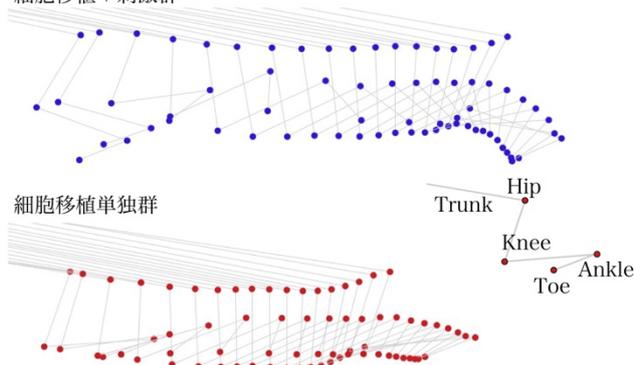
予めヒト iPS 細胞由来神経幹／前駆細胞に人工受容体の遺伝子を発現させました。脊髄損傷マウスに対して、亜急性期に細胞移植を行い、その後、連日移植細胞を刺激し、細胞移植のみを行った細胞移植単独群と比較しました。その結果、刺激群では細胞移植単独群と比較して、運動機能改善の効果が高まる結果が得られました（下図）。

移植した細胞は神経細胞へと分化し、周囲の細胞とシナプスを形成していることが確認され、刺激群においてはシナプスに関わる遺伝子やタンパク質の発現が亢進していることが確認されました。今後は本研究結果を基にした細胞移植療法の治療効果の改善に向けた治療法の開発が期待されます。



マウス下肢運動機能スコア (BMS score) の経時的変化：従来治療と刺激群の2群の後肢運動機能スコアリングし各日での平均値と標準誤差を示した。

歩行解析では、刺激によってスムーズで一貫した歩行を示した細胞移植+刺激群



代表個体の歩行解析：後肢各関節にマーカーをつけて関節運動を可視化し、詳細な歩行の解析を行った。

## 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 (JP19K18541)、潮田記念基金による慶應義塾博士課程学生研究支援プログラム、慶應義塾大学医学部研究奨励費、AOSpine Research Grant 及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：Long-term selective stimulation of transplanted neural stem/progenitor cells for spinal cord injury improves locomotor function

タイトル和訳：脊髄損傷に対する神経幹細胞移植における移植細胞の選択的な移植細胞の長期刺激による運動機能の改善

著者名：河合桃太郎、今泉研人、石川充、芝田晋介、篠崎宗久、柴田峻宏、橋本将吾、  
北川剛裕、吾郷健太郎、梶川慶太、柴田玲生、鎌田泰裕、牛場潤一、古賀啓祐、  
古江秀昌、松本守雄、中村雅也、名越慈人\*、岡野栄之\*（\*責任著者）

掲載誌：Cell Reports（オンライン版）

DOI：10.1016/j.celrep.2021.110019

#### 【用語解説】

（注1）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3系統の細胞（ニューロン、アストロサイト、オリゴデンドロサイト）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。

（注2）DREADDs（Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drugs）は、内在性の受容体を遺伝子改変して近年開発された人工受容体で、本来はヒトには薬理効果を持たないCNO（クロザピン N-オキサイド）に反応し、細胞にさまざまな効果を及ぼします。この遺伝子を目的の細胞に発現させることで、目的の細胞のみで選択的に細胞を操作できるツールとして注目を集めています。本研究ではDREADDsの中で、移植細胞を興奮させるhM3Dqを活用しました。

（注3）マウスでは脊髄損傷後約9日、ヒトでは2-4週に相当する期間です。脊髄損傷直後の急性期の炎症反応が沈静化されながら、同時に組織の再生を阻害する瘢痕形成が起こる前の時期として細胞移植に理想的なタイミングと捉えられています。

（注4）神経細胞どうしはシナプスと呼ばれる構造物で接続され、シナプスを介した信号によって情報を伝達しています。シナプスの活動性が盛んな神経細胞は神経回路の中で活発に情報の伝達に関わっていると考えられます。

※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](mailto: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](mailto: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・奈良

〒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。

---