



2025 年 11 月 10 日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

慶應義塾大学殿町先端研究教育連携スクエア

脊髄損傷の回復を予測できる新たな手がかりを発見
－ 髄液細胞外小胞由来 miR-9-3p が神経保護的反応を示す
新規バイオマーカーとなる可能性を解明 －

慶應義塾大学医学部整形外科学教室の名越慈人専任講師、同再生医療リサーチセンターの岡野栄之センター長／教授、田中朋陽助教、森本悟副センター長／特任准教授らを中心とした研究グループは、脊髄損傷において髄液細胞外小胞（注 1）に含まれる miR-9-3p（注 2）が神経保護的反応を示し、さらに脊髄損傷の自然回復の予測に有用な新規バイオマーカー（注 3）となり得ることを、ラットとヒト髄液サンプル解析により世界で初めて明らかにしました。脊髄損傷においては世界的にバイオマーカーの開発が進められているものの、受傷後早期の段階で自然回復の可否を予測できるものは未だに存在していません。こうした現状を踏まえ、本研究グループは髄液細胞外小胞の網羅的解析を行い、その結果、ラットにおいて脊髄損傷モデルにおける髄液細胞外小胞で miR-9-3p が高値に発現し、さらにヒト髄液サンプルにおいて miR-9-3p が脊髄損傷の自然回復群（注 4）に比べて、非自然回復群（注 5）で高値を示し予後予測に有用であることを示しました。また、本研究により、急性期脊髄損傷ラットモデルで miR-9-3p が損傷部位では減少する一方で脳内では増加し、特にアストロサイト（注 6）に強く発現していることを発見し、脳内アストロサイトから脊髄損傷による代償反応として、miR-9-3p が能動的に分泌されている可能性を示しました。加えて、ヒト由来運動ニューロンを用いた解析により、miR-9-3p がエネルギー代謝抑制（注 7）やシナプス可塑性（注 8）・ストレス応答に関わる遺伝子発現を誘導し、神経保護的な適応反応に関与することを明らかにしました。今回の研究成果により、脊髄損傷の急性期（注 9）における中枢神経系内の細胞間コミュニケーション機構（注 10）の一端が解明されるとともに、髄液細胞外小胞由来 miR-9-3p が自然回復予測のための新規バイオマーカーおよび治療標的となる可能性が示されました。今後は本研究成果を基に、回復予測・治療効果判定を目的とした臨床応用や分子治療の開発が期待されます。本研究成果は、2025 年 10 月 27 日（日本時間 18 時）に *Communications Biology*（オンライン版）に掲載されました。

1. 研究の背景と概要

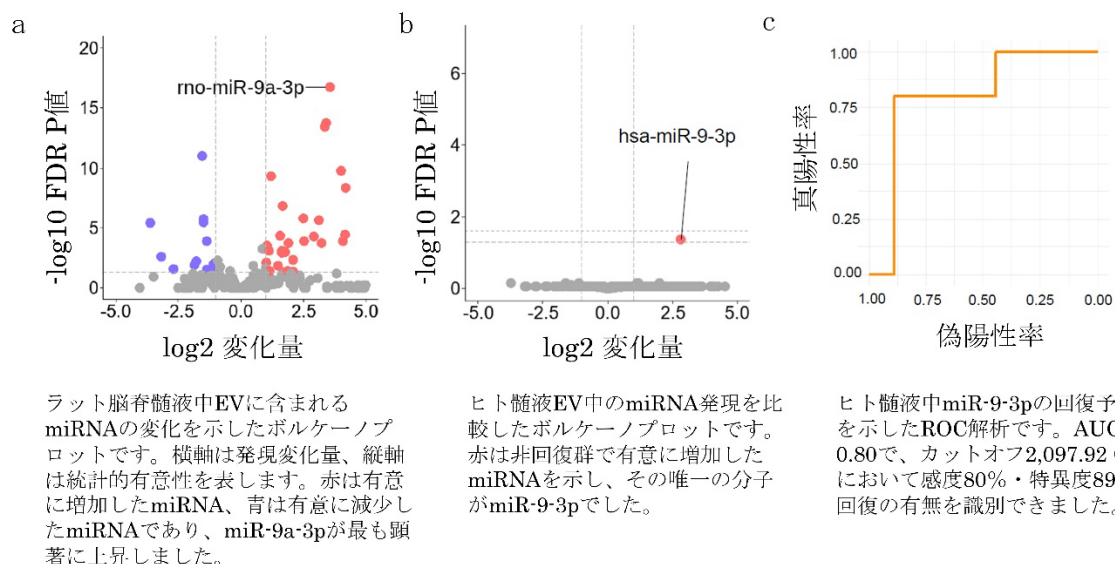
脊髄損傷（Spinal Cord Injury：SCI）は四肢麻痺や感覚障害を引き起こし、患者の生活の質を大きく損なう疾患です。幹細胞移植や抗炎症薬など急性期治療の研究が進められている

ものの、依然として十分な治療効果は得られていません。その背景には、SCI の病態、とくに分子レベルのメカニズムが十分に解明されていないという課題があります。なかでも近年注目されているのが、細胞間情報伝達を担う細胞外小胞（Extracellular Vesicles : EVs）と、その内部に含まれるマイクロ RNA（miRNA）です。EV 由来 miRNA は、がんや神経変性疾患など多くの病態で重要な役割を果たすことが知られていますが、SCI における研究はまだ限られており、特に脊髓局所の病態を反映する脳脊髄液由来 EV の解析はほとんど進んでいません。

そこで本研究では、ラット脊髓損傷モデルから安定して髄液を採取する技術を確立し、髄液および血液に由来する EV 中の miRNA を網羅的に解析しました。さらに、脊髓損傷患者の髄液サンプルを用いて臨床的妥当性を検証し、自然回復の予測が可能かを検討しました。最後に有意差のあった miRNA に関して、遺伝子解析によりどのような役割を持っているかを明らかにしました。

2. 研究の成果と意義・今後の展開

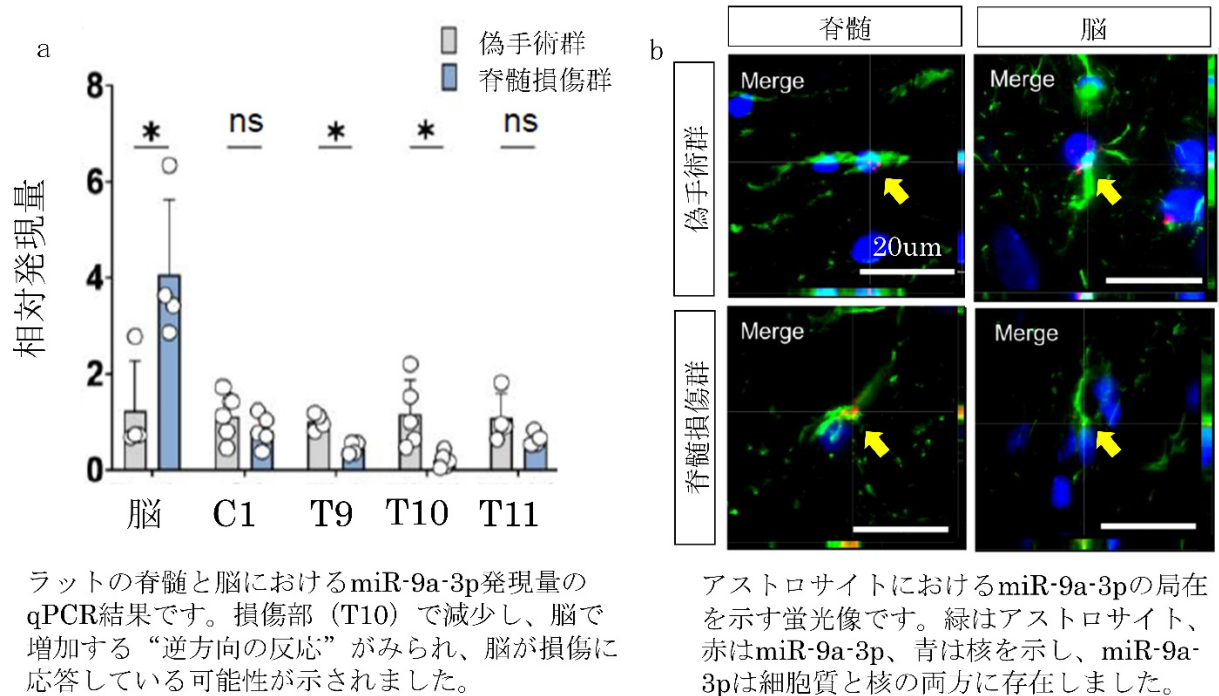
ラットの脳脊髄液から EV を分離し網羅的に miRNA 解析を行った結果、脊髓損傷後の急性期において、脊髓損傷群で、脳脊髄液由来 EV 中の miR-9-3p が選択的に大きく増加することを明らかにしました（図 1a）。図 1b は、非自然回復群のヒト髄液中の EV に含まれる miRNA の量が、自然回復群の髄液に含まれる同一分子の量に対して増減が見られたものをプロットしたものです。非自然回復群では自然回復群に比べて miR-9-3p のみが高値を示しました。さらに、ヒト髄液中の miR-9-3p が回復の予測にどの程度有効であるかを ROC 解析により評価したところ、AUC（判別精度）は 0.80 を示しました。カットオフ値を 2,097.92 CPM とした場合、感度 80%・特異度 89% で回復の有無を識別でき、受傷後早期の段階で自然回復の可否を予測できるバイオマーカーとなり得ることが示されました。（図 1c）。



【図 1】 髄液由来 EV 中 miR-9-3p の動態と自然回復の程度の予測精度

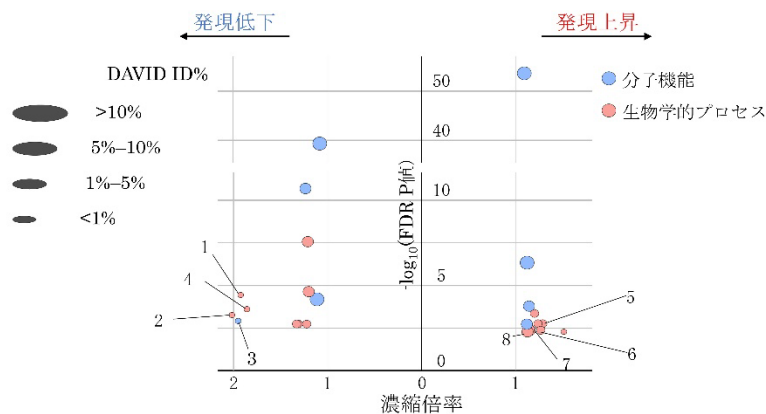
さらに、ラットの脊髓および脳組織を解析した結果、脊髓の損傷部（T10）では miR-9a-3p の発現量が減少する一方、脳では逆に増加していることがわかりました。すなわち、脳と脊髓で“逆方向の反応”が起きており、脳が脊髓損傷を感知して応答している可能性が示唆さ

れました（図 2a）。図中では、損傷部位として C1、T9、T10、T11 など異なる部位を示しています。また、脳および脊髄における miR-9a-3p の局在を解析したところ、両者ともアストロサイトに多く存在することが確認されました（図 2b）。これらの結果から、脊髄損傷が起こると、脳内の特にアストロサイトから miR-9a-3p を多く含む EV が髄液中へ分泌される可能性が示唆されました。



【図 2】 miR-9-3p は脳のアストロサイトで多く作られ、損傷後に EV を介して髄液中に放出される可能性

また、ヒト由来運動ニューロンに miR-9-3p を強制発現させたところ、miR-9-3p によって抑制される遺伝子群の多くは、ATP 合成や好気呼吸、電子伝達系など、細胞のエネルギー代謝に関わるものであったことがわかりました。一方で、逆に活性化される遺伝子群には、神経系の発達やシナプス機能に関連するものが含まれていました。これは、脊髄損傷後、細胞が「代謝活動を抑えて無駄なエネルギー消費を減らし、その上で神経の機能維持や再生に必要な仕組みを働かせている」という、生体の適応的な防御反応を示している可能性があります。（図 3）。



番号	発現低下 (エネルギー代謝の抑制)	機能
1	ミトコンドリアATP合成	細胞のエネルギー産生
2	ミトコンドリア電子伝達 (NADH→ユビキノン)	電子伝達系によるATP生成
3	NADHデヒドロゲナーゼ活性	酸化的リン酸化
4	好気呼吸	エネルギー代謝全般の低下

番号	発現上昇 (神経系の発達・神経保護的応答)	機能
5	神経系の発達	神経回路の再構築促進
6	細胞内シグナル伝達	神経応答の活性化
7	シグナル伝達	細胞間情報伝達
8	RNAポリメラーゼIIによる転写調節	神経関連遺伝子の発現促進

miR-9-3pにより抑制される遺伝子の多くはエネルギー代謝関連 (ATP合成、好気呼吸など) で、一方活性化される遺伝子には神経発達やシナプス機能に関わるものが含まれました。これは、脊髄損傷後に細胞が代謝を抑えてエネルギーを節約しつつ、神経機能を維持・再生しようとする適応反応を示しています。

【図 3】 miR-9-3p のエネルギー代謝を抑制しながら神経保護反応を示す可能性

今後は、miR-9-3p を用いた診断的バイオマーカーとしての臨床応用に加え、miR-9-3p を標的とした新たな治療法への展開が期待されます。

3. 特記事項

本研究は慶應義塾大学医学部整形外科教室への指定寄付金による支援を受けて実施されました。動物実験は慶應義塾大学および実験動物中央研究所の倫理審査を経て行われ (承認番号:13020)、ヒト脳脊髄液サンプルは急性期脊髄損傷に対する臨床研究 (ClinicalTrials.gov: NCT02193334) および国立精神・神経医療研究センターバイオバンク (NCBN) の提供に基づき、倫理委員会の承認と文書同意の下で収集されました (承認番号: 20231158/NCNPBB-0132)。

4. 論文

英文タイトル: Cerebrospinal fluid extracellular vesicle-derived miR-9-3p in spinal cord injury with neuroprotective implications and biomarker development
 タイトル和訳: 脊髄損傷における髄液細胞外小胞由来 miR-9-3p の神経保護的意義とバイオマーカーとしての利用

著者名: 田中朋陽†、森本悟†、伊藤啓太郎、安武かおり、加藤玖里純、篠崎宗久、須田浩太、前田健、矢戸祥之、中村雅也、岡野栄之*、名越慈人* (†共同筆頭著者、*責任著者)

【用語解説】

- (注1) 細胞外小胞 (EV : Extracellular Vesicles) : 細胞から分泌される直径 50~200 nm 程度の微小な膜構造体で、タンパク質や脂質、マイクロ RNA (miRNA) などを内包し、細胞間情報伝達を担います。血液や脳脊髄液などの体液中に存在し、がんや神経疾患など多くの病態に関与することが知られています。
- (注2) マイクロ RNA (miRNA) : 長さ 20 塩基前後の短鎖 RNA で、細胞内でメッセンジャー RNA (mRNA) に結合し、その分解や翻訳制御を通じて遺伝子発現を調節する分子です。がん、神経疾患、免疫応答などさまざまな生理・病態過程に関与し、診断・予後予測・治療標的として注目されています。
- (注3) バイオマーカー : 疾患の診断や治療効果の判定、予後予測などに利用できる指標のことです。近年では画像検査や血液検査に加え、細胞外小胞や miRNA など分子レベルの測定が注目されています。
- (注4) 自然回復群 : 脊髄損傷において特定の治療介入なしに、時間の経過とともに神経機能が改善する患者の集団のことです。脊髄損傷では急性期から慢性期にかけて一定の割合で自然回復がみられることがあります。
- (注5) 非自然回復群 : 脊髄損傷において、時間の経過のみでは神経機能の改善が認められない、あるいは自然回復が極めて限定的な患者の集団のことです。慢性期に至っても有意な機能回復が得られない場合、この群に分類されます。
- (注6) アストロサイト : 中枢神経系のグリア細胞の一種で、神経細胞の指示・代謝調節・シナプス機能の維持などを行います。損傷時には活性化し、炎症応答や組織修復にも関与します。
- (注7) エネルギー代謝抑制 : 細胞が ATP 産生などの代謝活動を意図的に低下させる現象です。過剰なエネルギー消費を抑えることでストレス状態に適応し、細胞死を回避する役割を持つとされます。
- (注8) シナプス可塑性 : 神経細胞同士の結合強度が活動に応じて変化する性質です。学習や記憶の基盤であるほか、損傷後の機能回復にも関与します。
- (注9) 急性期 : 受傷直後から 2 週に相当する期間です。外力による 1 次損傷と損傷に対する生理学・生物学的反応である 2 次損傷に分類され、虚血、浮腫、炎症細胞浸潤による細胞毒性による細胞死が拡大していく過程のことです。この 2 次損傷を抑え、組織障害を最小限に食い止めることで、機能予後を改善できる可能性があります。
- (注10) 中枢神経系内の細胞間コミュニケーション : 脳や脊髄に存在する神経細胞・グリア細胞などが、サイトカイン、神経伝達物質、細胞外小胞などを介して相互に情報を伝達し合う仕組みのことです。

※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整形外科学教室

専任講師 名越 慈人（なごし なりひと）

[TEL:03-5363-3812](tel:03-5363-3812) FAX:03-3353-6597 E-mail: nagoshi@keio.jp

慶應義塾大学再生医療リサーチセンター

センター長 岡野 栄之（おかの ひでゆき）

〒210-0821 神奈川県川崎市川崎区殿町 3-25-10

TEL: 044-276-2388 FAX: 044-276-2388 E-mail: hidokano@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>
