

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：遺伝性筋疾患に対する新たな高効率細胞移植治療法の開発
2. 研究開発代表者： 上住聡芳（藤田保健衛生大学・総合医科学研究所・難病治療学研究部門）
3. 研究開発の成果

遺伝性筋疾患の代表である Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）は治療法のない難病で、様々な治療研究が行われているが、その中の一つに細胞移植治療がある。骨格筋幹細胞である筋衛星細胞は筋再生に必須の細胞であり、細胞移植治療の細胞源として最も有力である。しかし、筋衛星細胞本来の筋形成能を維持した状態での培養増幅が困難なため、細胞移植治療の実現には新たな培養・移植法の開発が切望されている。本研究では、独自に見出したニッチ細胞や筋衛星細胞の機能に重要なシグナル系を応用し、ヒト細胞を用いた高効率な筋衛星細胞移植治療法の開発を行う。

筋衛星細胞のニッチ細胞として機能する間葉系前駆細胞の移植治療への応用を検討している。免疫不全マウスに対しヒト骨格筋由来の間葉系前駆細胞と筋衛星細胞の共移植を行い、筋衛星細胞の単独移植と比較した。その結果、ヒト筋線維の形成、移植ヒト細胞の筋衛星細胞としての生着が確認できた。重要なことに、形成されたヒト筋線維数は共移植群で多い傾向にあった。また、筋衛星細胞の幹細胞性に重要なシグナル系として Notch および NGFR シグナルの応用も検討している。ヒト筋衛星細胞に最も効率的に Notch シグナルを誘導可能な Notch リガンドのスクリーニングを実施し、最適な Notch リガンドの選定を終えた。現在、その Notch リガンドで刺激したヒト筋衛星細胞を免疫不全マウスに移植し、移植効率改善効果を検討中である。NGFR シグナルの応用に関しては、まずヒト筋衛星細胞の一部に NGFR の発現を確認した。そこでセルソーターにより、ヒト筋衛星細胞を NGFR 陽性細胞と陰性細胞に分画し、免疫不全マウスに移植した。その結果、NGFR 陰性細胞に比べ NGFR 陽性細胞で、筋形成能が高い傾向が見られた。また、NGFR 陽性ヒト筋衛星細胞を培養下で、NGFR のリガンドにより刺激すると、筋分化が促進される傾向にあった。本研究課題に欠かすことのできない高品質なヒト細胞の獲得・供給に関しては、分化能や細胞表面マーカーによる品質チェックを行い、研究開始から 2016 年 3 月時点までで 24 患者由来のストック細胞を作成している。細胞の供給体制は確立できたと言え、来年度以降も本体制を維持する。

まとめると、ニッチ細胞としての間葉系前駆細胞の利用や、筋衛星細胞の幹細胞性に重要なシグナル系の応用により、ヒト筋衛星細胞の移植効率改善が期待できる成果が着実にあがっており、本研究課題の基盤研究材料である高品質なヒト細胞の供給体制は確立できた。来年度以降、これらの成果をさらに発展させ、高効率な細胞移植治療法を確立させるべく研究開発を行う。