

2023年2月1日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

慢性期完全脊髄損傷に対するヒト iPS 由来細胞移植を用いた 複合治療の開発に成功

ーヒト iPS 由来細胞移植と肝細胞増殖因子含有スキャフォールドの併用療法ー

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、橋本将吾助教、名越慈人専任講師らを中心とした研究グループは、これまで動物実験を含め、有効な治療法がなかった慢性期（注1）完全脊髄損傷（注2）に対して肝細胞増殖因子（注3）含有コラーゲンスキャフォールド（注4）を投与した後、ヒト iPS 細胞由来神経幹／前駆細胞（注5）移植療法を行うことによって、脊髄微小環境（注6）の改善と新たな神経回路の構築による運動機能と排尿機能の回復に世界で初めて成功しました。

これまで、本研究グループでは、亜急性期（注7）の不全脊髄損傷（注8）動物に対してヒト iPS 細胞由来神経幹／前駆細胞の移植による運動機能改善の有効性を報告してきました。今回、慢性期の完全脊髄損傷ラットに対しても同移植療法の有効性を検討しました。これまでの研究成果より、慢性期完全脊髄損傷ではさまざまな神経再生阻害因子（注9）が原因となり、ヒト iPS 細胞由来神経幹／前駆細胞移植単独療法では、機能改善が乏しいとされていました。そこで脊髄微小環境の改善を目的に肝細胞増殖因子含有コラーゲンスキャフォールドを損傷部に投与し、待機的にヒト iPS 細胞由来神経幹／前駆細胞移植を行い、移植細胞の生着率を向上させることで機能回復を得ることに成功しました。今回の研究成果により、慢性期脊髄損傷に対する細胞移植療法の効果は、移植前の脊髄微小環境の改善によって増強すること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、これまで回復が困難であると考えられていた慢性期完全脊髄損傷に対する治療法の確立が期待されます。

本研究成果は、2023年1月26日（英国時間）に、*Biomaterials* 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 万人といわれており、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

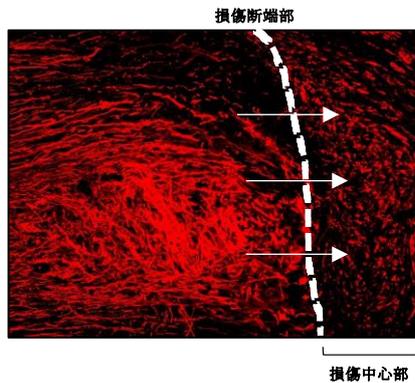
神経幹／前駆細胞をげっ歯類や霊長類の脊髄損傷動物モデルに移植を行い、運動機能の回復を得ることに成功してきました。その後も、脊髄再生医療の実現に向けて研究を重ね、「亜急性期脊髄損傷に対する iPS 細胞由来神経前駆細胞を用いた再生医療」（試験 ID：UMIN000035074, 再生医療等提供計画の計画番号: jRCTa031190228）の臨床研究を開始しています。

脊髄損傷患者の大多数を占める慢性期完全脊髄損傷に対しては、これまで動物実験においてさえも有効な治療法がなく、本研究グループは、ヒト iPS 細胞由来神経幹／前駆細胞移植単独ではなく、他の治療法との併用療法の開発を模索してきました。その一環として、本研究では細胞移植前の脊髄微小環境の改善に注目しました。慢性期完全損傷では、炎症反応の持続、瘢痕組織、脊髄空洞化により、ヒト iPS 細胞由来神経幹／前駆細胞移植単独療法では移植細胞の生着率が悪く、機能改善が乏しいことが知られています。

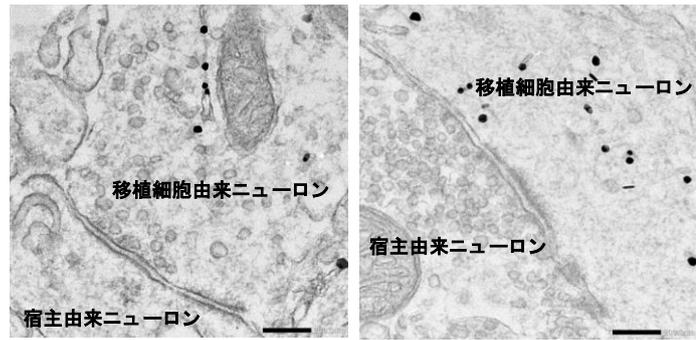
そこで、現在、急性期脊髄損傷に対する臨床研究（試験 ID：UMIN000041030）で使用されている肝細胞増殖因子と、外傷や熱傷に対する人工真皮として臨床応用されているコラーゲンスキャフォールド（人工足場）を組み合わせて損傷部に投与し、再生が阻害された脊髄微小環境を改善させることで、ヒト iPS 細胞由来神経幹／前駆細胞移植療法の効果が発揮できないかという仮説のもと、研究を行いました。

2. 研究の成果と意義・今後の展開

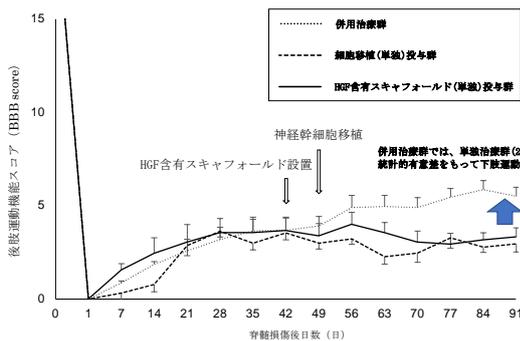
肝細胞増殖因子含有コラーゲンスキャフォールドを損傷部に投与することで、血管新生の促進、炎症反応の改善、瘢痕組織や脊髄空洞化の減少など脊髄微小環境が修復されることがわかりました。環境が整った脊髄にヒト iPS 細胞由来神経幹／前駆細胞移植を行うことで移植細胞の生着率が向上し、新たな神経回路の構築効果が増強され、結果的に運動機能や排尿機能の改善を得ることに成功しました（図 1）。今後は慢性期完全脊髄損傷に対して、本研究結果を基にした細胞移植を用いたさらなる複合的治療の開発や臨床応用が期待されます（図 2）。



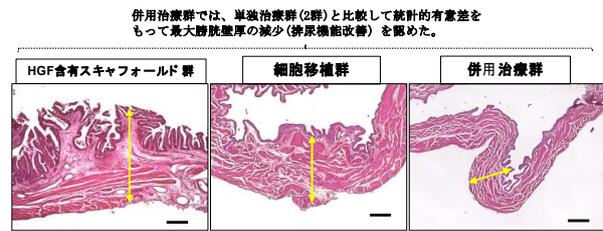
免疫組織染色による神経繊維の評価（併用治療群）：完全切断された宿主神経繊維や移植細胞由来神経繊維の損傷部を超えた再生を認めた。



免疫電子顕微鏡による新たな神経回路（神経シナプス）の観察（併用治療群）：宿主由来ニューロン（青）と移植細胞由来ニューロン（黄）のシナプス形成を損傷周辺部と腰髄で認めた。



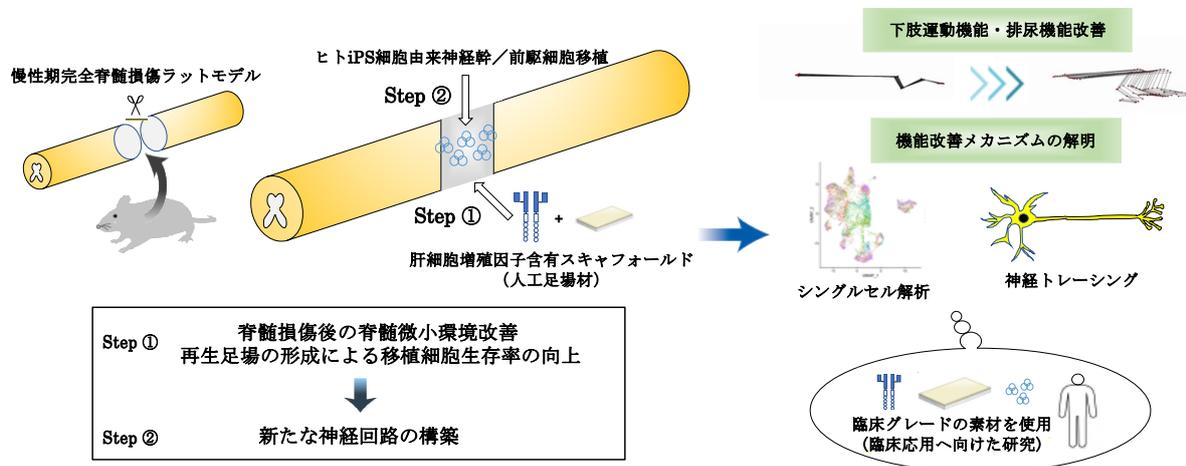
ラット後肢運動機能スコア (BBB score) の経時的変化：併用治療と単独治療群（2群）の後肢運動機能をスコアリングし、各日での平均値と標準誤差を示した。



併用治療群では、単独治療群（2群）と比較して統計的有意差をもって最大膀胱壁厚の減少（排尿機能改善）を認めた。

最大膀胱壁厚の評価：脊髄損傷後に排尿機能が低下することで膀胱壁が増加する。併用治療と単独治療群（2群）の最大膀胱壁厚（黄色矢印）を計測し、機能改善を評価した。

【図1】 ヒト iPS 由来神経幹／前駆細胞移植を併用した脊髄微小環境制御が慢性期完全脊髄損傷後の機能改善を促進する。



【図2】 本研究のまとめ、今後の展開について

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」、慶應義塾大学医学部研究奨励費、慶應医師会医学研究助成金、慶應整形外科細谷・梅澤研究助成金及び JST 博士後期課程学生支援プロジェクト助成金の支援によって行われました。また、本研究で使用した肝細胞増殖因子は、クリングルファーマ株式会社との共同研究のもとで提供を受けました。コラーゲンスキヤフォール

ド（ペルナック G プラス）はグンゼ株式会社との試料提供契約のもとで提供を受けました。

4. 論文

英文タイトル：Microenvironmental modulation in tandem with human stem cell transplantation enhances functional recovery after chronic complete spinal cord injury

タイトル和訳：ヒト幹細胞移植を併用した脊髄微小環境制御が慢性期完全脊髄損傷後の機能改善を促進する

著者名：橋本将吾、名越慈人*、篠崎宗久、中西勝之、末松悠、柴田峻宏、河合桃太郎、北川剛裕、吾郷健太郎、鎌田泰裕、安武かおり、古家育子、安藤吉成、蓑田亜紀子、信藤知子、芝田晋介、松本守雄、中村雅也、岡野栄之*（*責任著者）

掲載誌：*Biomaterials*（オンライン版）

DOI：10.1016/j.biomaterials.2023.122002

【用語解説】

- (注 1) 慢性期：脊髄損傷受傷後約 28 日以降の期間です。
- (注 2) 完全脊髄損傷：脊髄の神経線維が完全に分断されている最も重症の損傷です。
- (注 3) 肝細胞増殖因子：成熟肝細胞の増殖を促進する生体内タンパク質として日本で発見されました。その後の研究から、肝細胞増殖因子は細胞増殖に加えて細胞運動促進、細胞死抑制、形態形成誘導、抗線維化、血管新生など多彩な生理活性を有し、肝臓のみならず、神経系、肺、腎臓、心臓、皮膚などさまざまな組織・臓器の再生と保護を担うことが明らかになりました。脊髄損傷に対しては、神経保護作用や軸索伸展作用を有することがわかっており、現在急性期脊髄損傷に対する治療として第Ⅲ相臨床試験中で、新たな脊髄損傷治療薬として期待が高まっています。
- (注 4) コラーゲンスキャフォールド：主にコラーゲンで構成された人工足場材です。さまざまな再生医療の分野で使用されており、再生の足場としての機能だけではなく、血管新生促進作用、抗炎症作用、及び薬剤の徐放性効果などが期待できます。
- (注 5) ヒト iPS 細胞由来神経幹／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 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ヒト細胞です。同細胞の移植療法は、亜急性期脊髄損傷に対する治療として臨床試験中であり、新たな脊髄損傷治療として期待が高まっています。
- (注 6) 脊髄微小環境：損傷後に炎症や瘢痕組織などによる神経再生が阻害された脊髄環境のことです。
- (注 7) 亜急性期：脊髄損傷受傷後約 14 から 28 日の期間です。
- (注 8) 不全脊髄損傷：脊髄の神経線維が完全に分断されていない軽度から中等度の損傷です。
- (注 9) 神経再生阻害因子：瘢痕組織、脊髄空洞化、軸索伸展阻害因子などの神経再生を阻害する因子です。

※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・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

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