

間葉系幹細胞由来の新規神経再生因子の同定。 幹細胞移植に頼らない神経再生因子による脊髄損傷 治療法の開発の可能性

名古屋大学大学院医学系研究科(研究科長・高橋雅英)頭頸部感覚器外科学講座・顎顔面外科学／咀嚼障害制御学の山本朗仁(やまもとあきひと)准教授、松原弘記(まつばらこうき)研究員らの研究グループは、ヒト間葉系幹細胞が分泌するタンパク因子群から新規神経再生因子を同定しました。同因子をラット脊髄損傷モデルに投与すると、下肢運動機能が著しく改善しました。本研究は同研究科機能分子制御学・分子細胞化学の古川鋼一(ふるかわこういち)教授、整形外科の石黒直樹(いしぐろなおき)教授、神経免疫学の錫村明生(すずむらあきお)教授との共同研究で行われました。本研究成果は、米国神経科学会誌「The Journal of Neuroscience」(米国東部時間 2015 年 2 月 11 日付けの電子版)に掲載されました。

脊髄損傷は損傷部位より下位に重篤な機能障害をもたらす難治性疾患です。その病態は複雑であり有効な治療法は開発されていません。近年、再生医学(幹細胞移植療法)による脊髄損傷治療法の開発が期待されています。しかし、移植細胞の低生着率、腫瘍形成や免疫拒絶の危険性など、臨床応用には諸問題が山積しています。研究グループは幹細胞の治療効果因子のみの投与による新しい脊髄損傷治療法の開発を目指しました。

本研究成果は、幹細胞が産生する組織再生因子の実態を明らかにするとともに、細胞移植に頼らない再生因子による再生医療の開発に道を開きました。今後本研究で同定した因子が製剤化されれば、組織破壊的な炎症反応を伴う様々な難治性疾患の新しい治療法の開発につながるものと期待されます。

プレスリリース

タイトル

間葉系幹細胞由来の新規神経再生因子の同定。幹細胞移植に頼らない神経再生因子による脊髄損傷治療法の開発の可能性

ポイント

- ① ヒト間葉系幹細胞が分泌するタンパク因子群から新規神経再生因子を同定しました。この再生因子はケモカイン MCP-1 とシアル酸認識レクチン Siglec-9 の細胞外ドメインで構成されます。
- ② 同因子をラット脊髄損傷モデルに投与すると、下肢運動機能が著しく改善しました。その効果は、幹細胞移植と遜色ないものでした。
- ③ 2 因子は相乗的に作用し、組織再生型マクロファージを誘導することで、神経損傷による炎症反応や神経細胞死を抑制、さらに軸索再生を促します。
- ④ 即ち、2 因子は生体の自己組織再生能力を引き出すことで損傷後の脊髄機能の改善を促したと考えられます。

要旨

名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長・高橋雅英）頭頸部感覚器外科学講座・顎顔面外科学／咀嚼障害制御学の山本朗仁（やまもとあきひと）准教授、松原弘記（まつばらこうき）研究員らの研究グループは、ヒト間葉系幹細胞が分泌するタンパク因子群から新規神経再生因子を同定しました。同因子をラット脊髄損傷モデルに投与すると、下肢運動機能が著しく改善しました。本研究は同研究科機能分子制御学・分子細胞化学の古川鋼一（ふるかわこういち）教授、整形外科の石黒直樹（いしぐろなおき）教授、神経免疫学の錫村明生（すずむらあきお）教授との共同研究で行われました。本研究成果は、米国神経科学会誌「*The Journal of Neuroscience*」（米国東部時間 2015 年 2 月 11 日付けの電子版）に掲載されました。

脊髄損傷は損傷部位より下位に重篤な機能障害をもたらす難治性疾患です。その病態は複雑であり有効な治療法は開発されていません。近年、再生医学（幹細胞移植療法）による脊髄損傷治療法の開発が期待されています。しかし、移植細胞の低生着率、腫瘍形成や免疫拒絶の危険性など、臨床応用には諸問題が山積しています。研究グループは幹細胞の治療効果因子のみの投与による新しい脊髄損傷治療法の開発を目指しました。

本研究グループは、間葉系幹細胞培養液から、新規神経再生因子を同定しました。この再生因子はケモカイン MCP-1 とシアル酸認識レクチン Siglec-9 の細胞外ドメインで構成されます。2 因子をラット脊髄損傷モデルに投与すると、下肢運動機能が著しく改善しました。その効果は、幹細胞移植と遜色ないものでした。2 因子は相乗的に作用し、組織再生型マクロファージを誘導することで、神経損傷による炎症反応や神経細胞死を抑制、さらに軸索再生を促します。即ち、2 因子は生体の自己組織再生能力を引き出すことで損傷後の脊髄機能の改善を促したと考えられます（図 1）。

本研究成果は、幹細胞が産生する組織再生因子の実態を明らかにするとともに、細胞移植に頼らない再生因子による再生医療の開発に道を開きました。今後本研究で同定した因子が製剤化されれば、組織破壊的な炎症反応を伴う様々な難治性疾患の新しい治療法の開発につながるものと期待さ

れます。

1. 背景

脊髄損傷は損傷部位より下位に重篤な機能障害をもたらす難治性疾患です。その病態は複雑であり有効な治療法は開発されていません。近年、再生医学（幹細胞移植療法）による脊髄損傷治療法の開発が期待されています。しかし、移植細胞の低生着率、腫瘍形成や免疫拒絶の危険性など、臨床応用には諸問題が山積しています。研究グループは幹細胞の治療効果因子のみの投与による新しい脊髄損傷治療法の開発を目指しました。

本研究グループは2012年に、間葉系幹細胞の中でも特にヒト歯髄組織から採取した幹細胞（歯髄幹細胞）を完全切断したラット脊髄に移植すると運動機能が著しく改善することを発表しました。2013年にはマウス低酸素脳虚血モデルに歯髄幹細胞の細胞培養液を投与すると神経機能が回復することを報告しています。

2. 研究成果

間葉系幹細胞培養液から、新規神経再生因子を同定しました。この再生因子はケモカイン MCP-1 とシアル酸認識レクチン Siglec-9 の細胞外ドメインで構成されます。2因子をラット脊髄損傷モデルに投与すると、下肢運動機能が著しく改善しました。その効果は、幹細胞移植と遜色ないものでした。2因子は相乗的に作用し、組織再生型マクロファージを誘導することで、神経損傷による炎症反応や神経細胞死を抑制、さらに軸索再生を促します。即ち、2因子は生体の自己組織再生能力を引き出すことで損傷後の脊髄機能の改善を促したと考えられます（図1）。

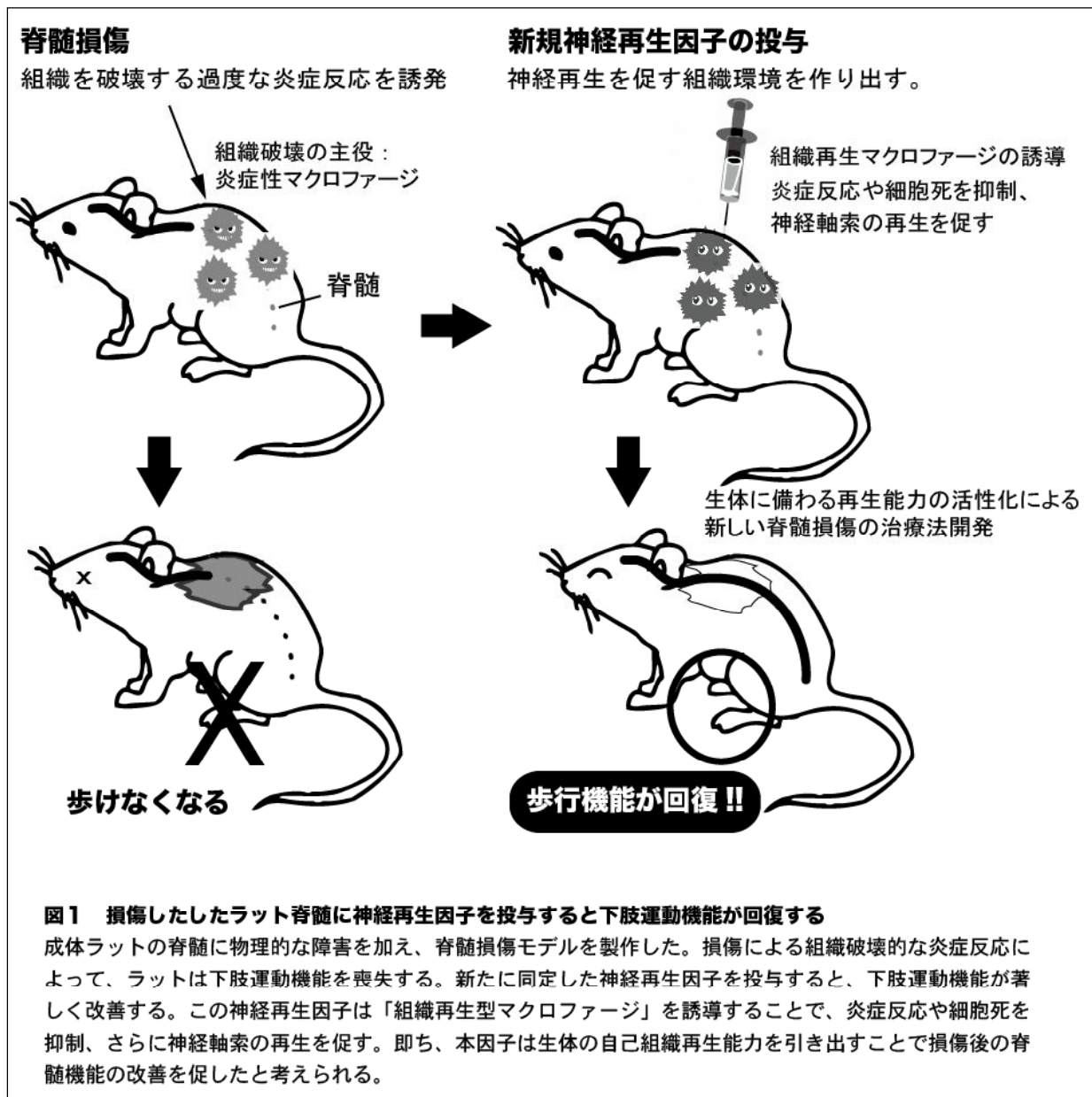
3. 今後の展開

本研究成果は、幹細胞が産生する組織再生因子の実態を明らかにするとともに、細胞移植に頼らない再生因子による再生医療の開発に道を開きました。従来、マクロファージは生体防御の要と考えられてきました。しかしながら近年、様々な治療法のない疾患において、過度な炎症性マクロファージの活性化が組織破壊、線維化、臓器不全を引き起こすことが明らかになってきました。本研究で同定した因子が製剤化されれば、組織破壊的な炎症反応を伴う様々な難治性疾患の新しい治療法の開発につながるものと期待されます。

4. 発表雑誌：

Matsubara K, Matsushita Y, Sakai K, Kano F, Kondo M, Noda M, Hashimoto N, Imagama S, Ishiguro N, Suzumura A, Ueda M, Furukawa K, Yamamoto A. Secreted ectodomain of sialic acid-binding Ig-like lectin-9 and monocyte chemoattractant protein-1 promote recovery after rat spinal cord injury by altering macrophage polarity. *The Journal of Neuroscience* (2015年2月11日付けの電子版に掲載)

【参考図】



【補足用語説明】

マクロファージ：

大食細胞、貪食細胞とも呼ばれる免疫担当細胞の一種。主な機能として、生体内に侵入した異物を捉え、捕食し、その免疫情報をリンパ球に伝える。さらに、炎症性物質の産生により、炎症反応を惹起する。近年、この炎症促進型マクロファージに加え、抗炎症性マクロファージの生理機能や疾患における多彩な機能が注目されている。

English ver.

http://www.med.nagoya-u.ac.jp/english01/dbps_data/material/nu_medical/en/res/ResearchTopics/sci_20150212en.pdf