

2023年11月2日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

脊髄損傷に対するヒト iPS 由来細胞移植を用いた 2 期的治療法の開発に成功 —肝細胞増殖因子前投与によるヒト iPS 由来細胞移植療法の治療効果促進—

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、末松悠助教、名越慈人専任講師らを中心とした研究グループは、重度脊髄損傷ラットに肝細胞増殖因子（注 1）を損傷後から投与した後に、ヒト iPS 細胞由来神経幹／前駆細胞移植療法（注 2）を行うことで、脊髄微小環境（注 3）の改善と神経再生の促進により運動機能を大幅に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 4）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。これまでの研究成果より、細胞移植療法の有効性は損傷後の脊髄微小環境や神経組織の保存状態に強く影響されるため、重症度の高い例に対する治療法が検討されてきました。今回は、急性期（注 5）脊髄損傷において、損傷した神経組織に対する治療アプローチが、その後の細胞移植療法による運動機能回復に与える影響に関して検討しました。急性期の重度脊髄損傷ラットに肝細胞増殖因子を投与し、その後、亜急性期にヒト iPS 細胞由来神経幹／前駆細胞を移植しました。その結果、移植細胞の生存率の向上や神経再生の促進により、細胞移植単独治療よりも大きな機能回復に成功しました。今回の研究成果により、急性期から亜急性期の脊髄損傷に対する肝細胞増殖因子とヒト iPS 細胞由来神経幹／前駆細胞移植の併用療法が、脊髄損傷後の運動機能回復を促進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、臨床応用に向けて脊髄損傷に対する新たな治療法の確立が期待されます。

本研究成果は、2023年10月16日（米国時間）に、*Inflammation and Regeneration* 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る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。

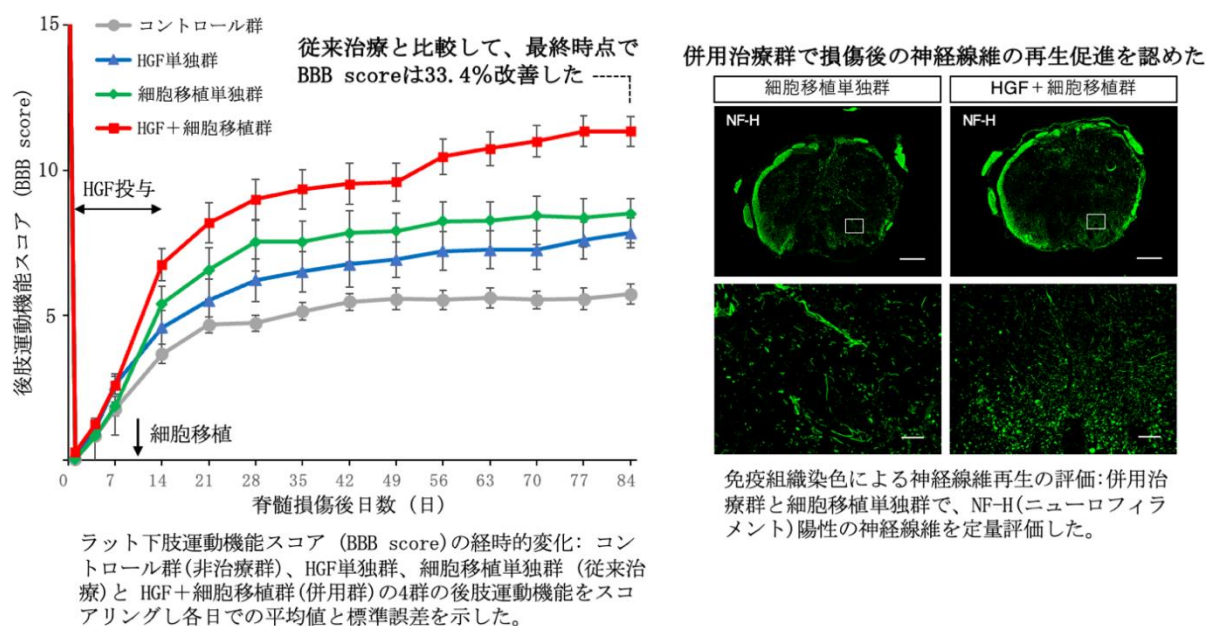
本研究グループは、損傷した脊髄の再生を目指し、世界に先駆けてヒト iPS 細胞由来神経幹／前駆細胞を齧歯類や霊長類の脊髄損傷動物モデルに移植を行い、運動機能の回復に成功してきました。その後も、脊髄再生医療の実現に向けて研究を重ね、「亜急性期脊髄損傷に対する iPS 細胞由来神経前駆細胞を用いた再生医療」（試験 ID：UMIN000035074, 再生医療

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、急性期の損傷した神経組織に対する治療アプローチに注目しました。これまでの研究では、ヒト iPS 細胞由来神経幹/前駆細胞療法の有効性は、損傷後の炎症性環境や損傷の程度によって異なり、治療効果が制限されると言われております。そこで、現在、急性期脊髄損傷に対する第Ⅲ相臨床試験(試験 ID:UMIN000041030)で使用されている肝細胞増殖因子(HGF)を損傷部に投与し、神経組織の保護や脊髄微小環境の改善をすることで、細胞移植療法の効果が増強するのではないかという仮説のもと、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。

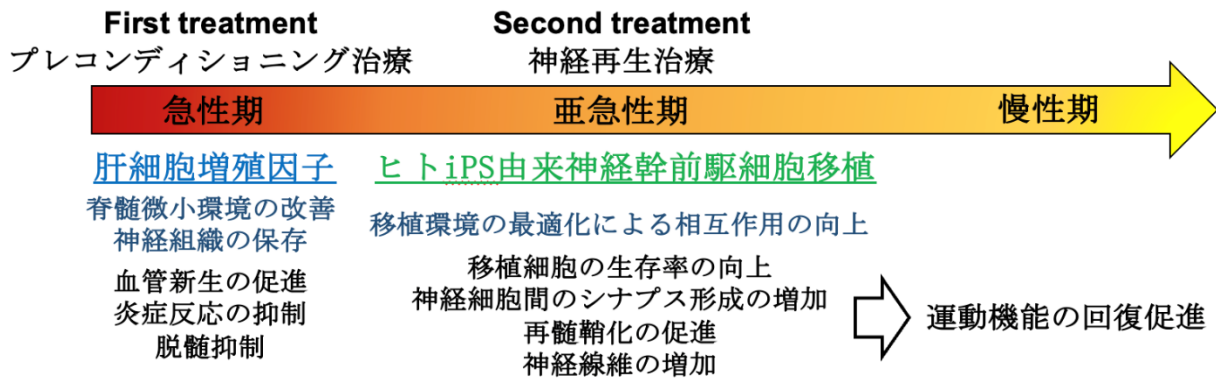
2. 研究の成果と意義・今後の展開

重度脊髄損傷ラットに対して、急性期に肝細胞増殖因子を投与し、その後亜急性期にヒト iPS 細胞由来神経幹/前駆細胞移植を行い、併用群を含めたそれぞれの治療群で比較検討を行いました。その結果、併用群では他群と比較して、運動機能を大幅に向上する結果が得られました(図1)。



【図1】肝細胞増殖因子前投与によって、脊髄損傷後のヒト iPS 由来神経幹/前駆細胞移植による機能改善を促進する

脊髄損傷後に肝細胞増殖因子を投与すると、抗炎症作用のほか、血管新生、神経再生、髄鞘形成を含む組織再生が促進され、細胞移植にとって最適な環境を提供できることが確認されました。また、移植細胞の生存率を改善することによって、神経再生の促進や温存された宿主の神経細胞とシナプスを形成していることが確認され、結果的に運動機能の良好な改善が得られました。今後は本研究結果を基にした急性期から亜急性期脊髄損傷に対する重症度に応じた2期的治療法の開発が期待されます(図2)。



【図 2】 本研究の概要

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）、慶應整形外科細谷・梅澤研究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。

4. 論文

英文タイトル：Hepatocyte growth factor pretreatment boosts functional recovery after spinal cord injury through human iPSC-derived neural stem/progenitor cell transplantation

タイトル和訳：肝細胞増殖因子の前処置がヒト iPSC 由来神経幹細胞／前駆細胞移植による脊髄損傷後の機能回復を促進する

著者名：末松悠、篠崎宗久、加瀬義高、西條裕介、橋本将吾、柴田峻宏、梶川慶太、鎌田泰裕、尾崎正大、安武かおり、信藤知子、芝田晋介、松本守雄、中村雅也、名越慈人*、岡野栄之*（*責任著者）

掲載誌：Inflammation and Regeneration（オンライン版）

DOI：https://doi.org/10.1186/s41232-023-00298-y

【用語解説】

（注 1）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 2）ヒト iPSC 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3) 脊髄微小環境：損傷後に虚血、炎症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4) 亜急性期：ラットでは脊髄損傷後約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5) 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。

※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：飯塚・奈良・岸

〒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>