

脳梗塞に対する Muse 細胞治療の開発

新妻邦泰

東北大学大学院医工学研究科 神経外科先端治療開発学分野

【研究の背景】

東北大学の出澤らが発見した Muse 細胞は、未だ研究者が多くない新しい分野である。Muse 細胞は生体に存在する自然の多能性幹細胞であり、腫瘍性を持たず安全性が高い。また、詳細の検証は未だ必要ではあるが、免疫寛容性も有しているため、通常では考えがたい免疫抑制薬の不作用下でも十分な再生医療をもたらす可能性もある。Muse 細胞は、血管内や局所に投与するだけで傷害部位を認識して生着し、組織に応じた細胞に自発的に分化して修復する。本研究者らの研究グループでは、これらの特性を活かし、脳神経外科と共同しながら新しい再生医療の開発に取り組んできた。

【目 的】

中枢神経疾患の代表である脳卒中は我が国の死亡原因の第 3 位、かつ寝たきりの原因の第 1 位である。脳卒中の中でも脳梗塞が最大数を占め、高齢化に伴い患者数は増加傾向であり、既存の如何なる治療法を用いても、脳梗塞に陥った組織を回復させられない。従って、脳組織自体を再生させ得る幹細胞治療に期待が集まっている。本研究では、Muse 細胞を用いて、脳梗塞の新規治療を開発することを目的とした。

【方 法】

げっ歯類の脳梗塞に、免疫抑制下にヒト Muse 細胞を局所に移植することにより、脳梗塞の治療が可能になることが示唆されたが、実臨床の現場では、免疫抑制薬の投与が患者に不利益をもたらす可能性もあり、また、脳局所投与の侵襲性も無視できない。従って、臨床応用のためにはこれらの影響を検証することが必須であると考えられる。また、臨床現場では脳梗塞には複数の病型があるため、それらを反映する複数の脳梗塞モデルでの検証も必要と考えられる。本研究では、大梗塞モデル、小梗塞モデルの双方のモデルを使用し、Muse 細胞を静脈内投与し、かつ免疫抑制薬の使用、不使用による違いを検証することにより、過去に臨床応用の壁になっていた点を克服することを目標とした。大梗塞モデルであるラット中大脳動脈閉塞モデルを作成し、術後に Muse 細胞を静脈内投与した。免疫抑制剤使用群、不使用群にグループ分けし、8 週にわたり運動機能を評価したのちに脳サンプルを得た。免疫抑制薬投与の有無が神経症状や、Muse 細胞の生着、分化等に与える影響を検証した。神経機能は中大脳動脈閉塞モデルにおいては modified neurological severity score (mNSS) で評価し、小梗塞モデルにおいては、cylinder test で評価した。

【結 果】

60 分間のラット中大脳動脈閉塞モデルにおいて、虚血後 3 日で Muse 細胞を投与し、それに加えて免疫抑制剤 FK506 を投与したグループ、投与しなかったグループ、Muse 細胞自体を投与しない対照群の神経機能を投与後 3 ヶ月の段階で比較した。いずれの Muse 細胞治療群においても、対照群と比較すると有意に mNSS で評価される神経機能改善を認めた。Muse 細胞治療群の中では、FK506 使用の有無による明らかな神経症状の変化を認めなかった。

また、小梗塞モデルであるラクナ梗塞モデルにおいて、静脈内投与した Muse 細胞が脳内にまで遊走するかどうかを検証

した。Nano-lantern を導入した Muse 細胞 (Nano-lantern Muse 細胞) を用意した。本細胞は、発光基質と合わさることで化学発光を誘発することが出来る。脳梗塞作成後に Nano-lantern Muse 細胞を静注し、一定期間経過後、発光基質を静脈内投与することにより、Muse 細胞が存在する部位に特異的に発光が生じるため、それを生体イメージング装置で撮影することにより、高感度、高特異度を持つ形で Muse 細胞の検出が可能である。マウス中大脳動脈閉塞モデルを作成し、2 日後に Nano-lantern Muse 細胞を静注し、その翌日に生体イメージング装置で確認すると、脳梗塞部位に一致して、Nano-lantern Muse 細胞の集積を認めた (Abe T, Niizuma K, et al., Stroke, 2020)。本知見は、(本研究の範囲外の内容になるが) ヒト Muse 細胞含有製剤 CL2020 を脳梗塞後亜急性期である 9 日あるいは慢性期である 30 日の段階で静脈内投与し、CL2020 投与群で有意に運動機能改善が得られたことと併せて、Stroke 誌に報告した (Abe T, Niizuma K, et al., Stroke, 2020)。

【考 察】

本研究結果から、ラット脳梗塞後に Muse 細胞を静脈内投与することにより、細胞を免疫抑制薬の有無に関わらず、少なくとも 3 ヶ月の段階においては有意な神経機能の改善が得られることが示唆された。さらなる検証が必要ではあるが、今後の臨床応用を考える際に、免疫抑制を使用しない選択肢も考えられるため、多彩な患者の状況にも対応可能になると考えられた。

Muse 細胞が病変内に遊走するメカニズムは近年明らかになってきた。組織障害に応じて局所で細胞膜からスフィンゴシン 1 リン酸 (S1P) が生成されるが、Muse 細胞は S1P 受容体 2 を発現しており、S1P を遊走因子として傷害局所に遊走することが心筋梗塞モデルで確認された¹⁾。本研究においても、脳梗塞後 2 日で静脈内投与した Muse 細胞が、投与翌日には梗塞巣に集積していたことから、脳梗塞においても Muse 細胞が病巣に遊走して神経機能を回復していることが示唆された。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

脳梗塞にかかる医療費は年間 1 兆円を超え、ひとたび脳梗塞に侵されると半数に後遺症が残存する。Muse 細胞により失われた運動機能が改善すれば、社会的な波及効果は著しく、医療費削減のみならず患者および家族の QOL 向上も望め、唯一無二の治療になりうる。本研究も含め、前臨床研究を重ね、現在はヒト Muse 細胞由来製剤を用いた脳梗塞の治験を開始するに至った。さらなる検証も求められる段階ではあるが、脳梗塞への Muse 細胞治療が臨床応用されつつあり、また、他の神経疾患や、他領域への応用も期待され、臨床的なインパクトは極めて大きいと考えられる。

【参考・引用文献】

1. Yamada Y, Wakao S, Kushida Y, Minatoguchi S, Mikami A, Higashi K, et al. S1p-s1pr2 axis mediates homing of muse cells into damaged heart for long-lasting tissue repair and functional recovery after acute myocardial infarction. Circ Res 122:1069-1083, 2018.

また、本研究成果を、下記に報告した。

Abe T, Aburakawa D, Niizuma K, Iwabuchi N, Kajitani T, Wakao S, Kushida Y, Dezawa M, Borlongan CV, Tominaga T. Intravenously Transplanted Human Muse Cells Afford Brain Repair in a Mouse Lacunar Stroke Model, Stroke 51:601-611, 2020.