

細胞移植を用いた脊髄損傷の治療

中野法彦¹、兼清健志¹、塚越千尋²、宮本 陳敏²、安部征哉¹、井出千束¹

¹ 中央研究施設、² 作業療法学科、

研究概要

われわれは、これまで本学中央研究施設において、骨髄間質細胞、脈絡叢上皮細胞、骨髄単核球細胞などの細胞移植や細胞培養上清投与が脊髄損傷の治療に有効であることを報告してきた。それらの細胞が分泌する液性因子が脊髄再生に関与しており、その有効因子の解析も進めてきている。そして、より生理的で、かつ効果の高い移植細胞源として脊髄中心管上衣細胞に注目し、解析を進めている。

1. 細胞移植

これまで中枢神経系は一旦損傷を受けると再生しないと考えられていたが、近年、成人においても神経再生が起こることがわかってきた。現在、中枢神経を再生させる方法として、人工多能性幹 (iPS) 細胞、神経幹細胞、骨髄間質細胞、歯髄幹細胞、嗅神経鞘細胞などの移植が世界中で盛んに研究されている。

われわれは、骨髄間質細胞や骨髄単核球細胞の移植は自己細胞を使うために拒絶反応がなく安全性も高く手技的にも容易であることから臨床応用において利点であると考えた。

そこでまず、骨髄間質細胞を用いて、脊髄損傷に対する効果について検討した。脊髄挫滅損傷ラットに培養したラット骨髄間質細胞を移植すると、形態学および行動学的に著明に回復が見られた (図1, Ide et al. *Brain Res* 2010, Nakano et al. *PLoS One*, 2013)。そして、骨髄間質細胞の髄液注入療法を臨床応用するべく、関西医科大学において自家移植の臨床試験を行い、骨髄間質細胞移植が安全かつ有効であることを確かめた (Saito et al. *J Trauma* 2008)。さらに、細胞調製がより簡便である骨髄単核球細胞の移植も有効であることを明らかにし (Kanekiyo et al. *J Neurotrauma* 2017)、現在、自家骨髄単核球細胞移植の臨床試験が大阪・北野病院およびベトナム・ダナン病院において進行中である (Suzuki et al. *Restor Neurol Neurosci* 2014)。

2. 液性因子

移植された細胞は脊髄内で最初は生着するが、2~3週間後には消失することから、移植細胞は宿主に組み込まれて効果を発揮するのではなく、細胞から分泌された液性因子によって回復がもたらされると考えられる。

そこで、骨髄間質細胞を初代培養し、その培養上清を脊髄挫滅損傷ラットに投与するしたところ、形態学および行動学的に著明に回復が見られた (Kanekiyo et al. *J Neurotrauma* 2018)。次に、骨髄間質細胞の培養上清を解析したところ、インスリン様増殖因子-1 (IGF-1)、トランスフォーミング増殖因子- β 1 (TGF- β 1) や肝細胞増殖因子 (HGF) などが骨髄間質細胞から分泌されて脊髄損傷の回復をもたらすことを見出した (Nakano et al. *Neurosci Lett* 2010)。しかし、これらの因子だけでは脊髄再生のすべてを説明することができないため、現在、損傷脊髄の修復に中心的な役割を果たす因子の解析を進めている。

3. 脊髄中心管上衣細胞

骨髄間質細胞や骨髄由来単核細胞などの非神経系の細胞が神経再生能をもつことから、神経系に存在する細胞の方がより生理的に、かつ効果的に神経再生を促すと考えられる。

そこで、まず、脈絡叢上皮細胞を用いて解析を行った。脊髄損傷モデル動物に脈絡叢上皮細胞の移植またはその培養上清の投与を行ったところ、脊髄損傷の回復が見られた (Kanekiyo K et al. *Restor Neurol Neurosci* 2016)。

次に、脊髄中心管上衣細胞に注目した。中心管上衣細胞は、中心管を通り、さらに尾側の終糸へと続いている。終糸に至ると脊髄実質は殆どなく、中心管の上衣細胞リッチな組織となる。われわれは、この終糸を脊髄損傷治療のための移植細胞源として利用するため、ラット終糸や中心管上衣細胞の構造、各種細胞マーカーの発現パターンを解析した。その結果、終糸の上衣細胞は、構造的特徴も免疫組織化学的な特徴 (Sox2、Sox9、FoxJ1、CD133陽性) も脊髄中心管の上衣細胞と同等であることがわかった (図2, Nakano et al. *Brain Res* 2019)。現在、この終糸の上衣細胞を移植に用いるための培養条件の検討を行っている。

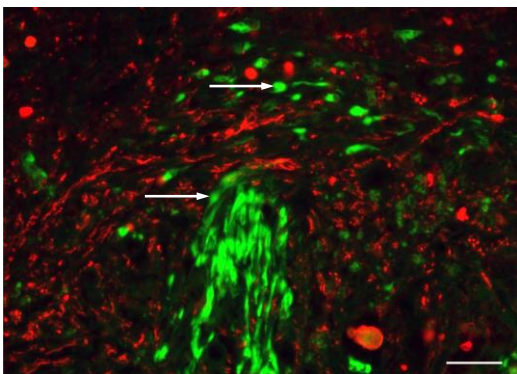


図1 細胞移植1週後の骨髄間質細胞
移植1週後の骨髄間質細胞 (緑、矢印) と神経線維 (赤) を示した。移植細胞の周りに無数の神経線維が伸びている。スケール: 50 μ m。 (Ide et al. *Brain Res* 2010より)

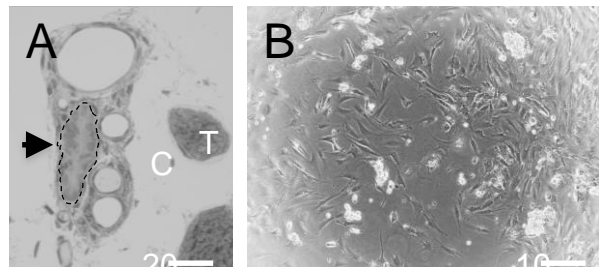


図2 終糸中心管上衣細胞

A: 仙髄S4レベルの終糸
中心管が保たれ、中心管上衣細胞以外の細胞はほとんど見られない。
B: 中心管上衣細胞の培養
終糸から初代培養した中心管上衣細胞。