

治療困難である脳梗塞に対する 『末梢血単核球を用いた新しい細胞療法』の開発

新潟大学脳研究所神経内科学分野の畠山公大 特任助教，金澤雅人 准教授，二宮格（大学院生），小野寺理 教授，岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野の下畑享良 教授らの研究グループは，末梢血液中に存在し，脳梗塞後の病態に関与する単核球※が，薬剤を用いない簡単な低酸素低糖刺激で，組織を修復する能力を活性化することを初めて見出しました。この細胞を脳梗塞ラットに投与したところ，その後遺症が大幅に改善しました。本発見は，脳梗塞の画期的な治療法につながるものと期待されます。

治療困難である脳梗塞に対する，この“末梢血単核球を用いた新しい細胞療法”についての研究成果が，Scientific Reports 誌に 2019 年 11 月 14 日（木）午後 7 時（日本時間）に掲載されました。

※単核球：血液中にある白血球の一分画。通常は炎症に関与する細胞。

【本研究成果のポイント】

- 酸素とブドウ糖の濃度を短時間低下させる簡単な刺激により，単核球が組織を修復する能力を活性化することを初めて明らかにした。
- 現在研究されている iPS 細胞や培養した幹細胞を用いた細胞療法と比べ，発症早期からの治療ができる点，がん化のリスクがない点で，有効で安全な臨床応用が可能である。
- 専門の細胞培養施設を必要としないため，再生医療を格段に低コスト化することが可能である。

I. 研究の背景

- 脳卒中は、日本での死因の第4位、寝たきりの原因の1位となっています。高齢化社会を迎え、脳卒中患者は急増し、3人に1人が脳卒中を発症する時代に突入しました。
- 脳卒中のなかでも、血管が詰まることで発症する脳梗塞は、後遺症に苦しむ患者も多く、治療にかかる医療費は増加の一途をたどっています（日本では年間2兆円）。
- 脳梗塞の治療は再発の予防が主体で、機能回復療法はリハビリに限られます。しかし、リハビリでも半数は十分な機能回復を得られず、後遺症をもつ患者さんが多くいます。

II. 研究の概要

- 脳梗塞後の脳の障害のメカニズムは非常に複雑で、さまざまな物質が関わるため、単一の物質を標的とする治療では十分な効果を期待することは難しいです。そこで現在、細胞投与により脳梗塞を治療する手法（細胞療法）の研究が盛んに行われています。
- これまで、我々は脳内に存在するミクログリアに着目して研究を行ってきました。ミクログリアを脳梗塞に類似した環境（すなわち酸素とブドウ糖の濃度が低下した状況）に短時間曝露させる、という簡単な刺激により、ミクログリアが組織を修復する能力を活性化することを示しました。ただし、ミクログリアは脳の中に存在するため、ヒトから採取することは困難です。
- 上記のアイデアを臨床応用するために、我々は末梢血液中に存在する単核球（注釈1）に着目しました。単核球に低酸素・低糖刺激を与えたところ、単核球も組織を修復する能力を持つことを初めて明らかにしました。組織修復は、血管新生や神経軸索を進展させる血管内皮増殖因子（VEGF）、トランスフォーミング増殖因子- β （TGF- β ）分泌促進、脳内で多能性幹細胞が発現するSSEA-3陽性細胞が増加するものです。
- 脳梗塞発症後1週間が経過したラットに、低酸素・低糖刺激を与えた単核球を投与すると、細胞が血管のバリアを越えて脳内に入り込み、組織を修復する物質（VEGF、TGF- β ）を脳梗塞の周囲で増加させることを明らかにしました。さらに、脳梗塞病変における血管の新生、および神経細胞の再生が促進され（図1）、その結果、脳梗塞後遺症である運動感覚障害の回復が促進されることを（図2）、明らかにしました。

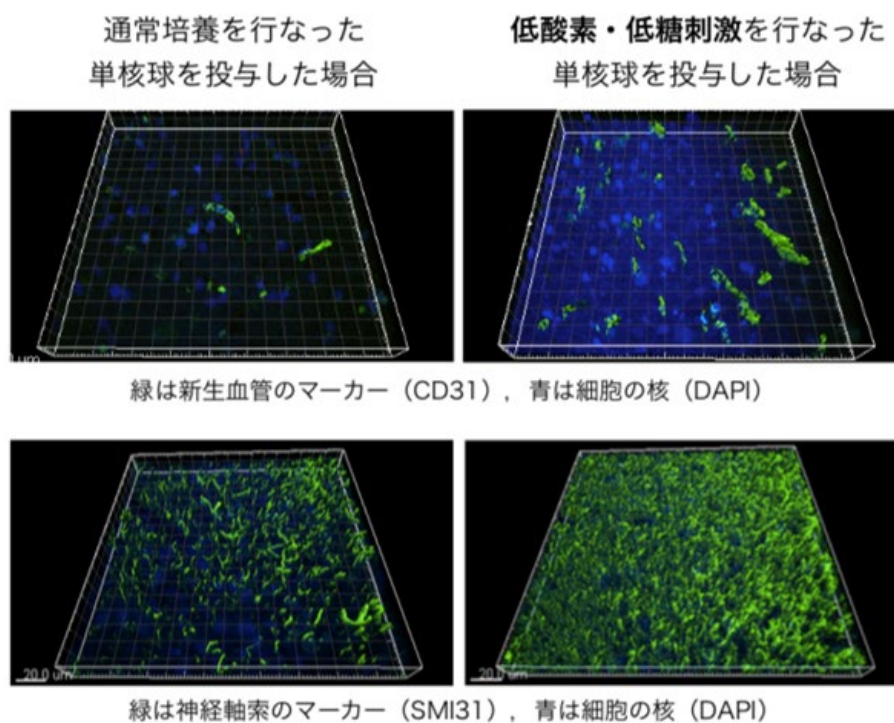


図1 単核球投与後の脳内の血管新生増加と神経軸索伸展

上段で緑色に線状に伸びているのが、新生した脳の血管です。
下段で緑色に細かく光っているのが、新しく再生した神経細胞の枝（神経軸索）です。いずれも、通常培養を行なった場合（左）と比べ、低酸素・低糖刺激を行なった単核球を投与した場合（右）、顕著な再生の促進を認めました。

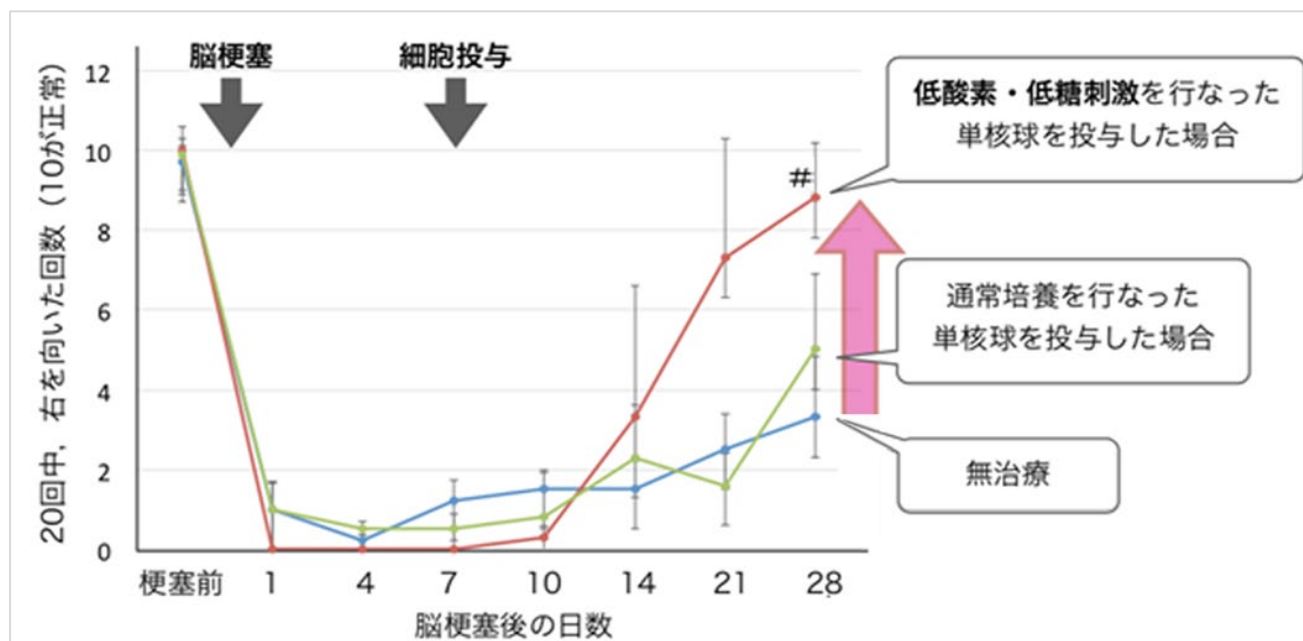


図2 単核球投与後の機能回復

単核球を用いた細胞療法は脳梗塞発症から7日後に治療を開始しています（黒矢印）。それでも、発症28日目の時点で、脳梗塞発症前の約9割まで機能が改善しました（赤矢印）。

Ⅲ. 研究の成果

- 単核球に簡単な刺激を行うことにより、単核球が組織を修復する能力を活性化することを明らかにしました。また、この細胞を脳梗塞後遺症のみられる患者さんに投与することで、機能回復が促進される治療法となりうることを示しました。
- 脳梗塞に対する細胞療法として、さまざまな細胞が研究されています。代表的な細胞としてiPS細胞や培養した幹細胞がありますが、これらと比較して、細胞の操作が簡便で、発症早期から治療が可能となる点、また自身の細胞を用い、がん化のリスクがない点で、より安全な臨床応用が可能となります。また、細胞は採血のみで採取することが可能となり、患者さんへの負担が少ない点、細胞培養施設を必要としない点で、従来の治療法に比し格段に簡便かつ低コスト化することが可能となります。

Ⅳ. 今後の展開

- この治療が実用化されると、簡単な操作で細胞を製造できるため、特別な細胞培養施設をもたない一般病院においても治療を普及できる可能性があります。
- 現在、採血から細胞の分離、低酸素・低糖刺激までを一貫して行える装置を、産学官共同で開発中であり、早期の臨床応用を目指しています。本技術は、国際特許出願(出願番号:PCT/JP2017/031246)を行い、臨床応用することを目指して研究を進めています。

V. 研究成果の公表

本研究成果は、新潟大学脳研究所神経内科学分野の畠山公大 特任助教、金澤雅人 准教授、二宮格（大学院生）、小野寺理 教授、岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野の下畑享良 教授、神戸医療産業都市推進機構医療イノベーション推進センターの尾前薫 専門職、木村泰子 専門職、福島雅典 センター長の共同研究によるものです。脳梗塞に対する、末梢血単核球を用いた新しい細胞療法についての論文が、Scientific Reports 誌[※]に日本時間の2019年11月14日午後7時に公開されました。

※自然科学および臨床研究のあらゆる領域を対象とした、ネイチャー・パブリッシング・グループのオープンアクセスの電子ジャーナル

論文タイトル：A novel therapeutic approach using peripheral blood mononuclear cells preconditioned by oxygen-glucose deprivation

著者：Masahiro Hatakeyama, Masato Kanazawa, Itaru Ninomiya, Kaoru Omae, Yasuko Kimura, Tetsuya Takahashi, Osamu Onodera, Masanori Fukushima, and Takayoshi Shimohata

doi: 10.1038/s41598-019-53418-5

URL: www.nature.com/articles/s41598-019-53418-5

VI. 本研究への支援

本研究は日本医療研究開発機構（AMED） 橋渡し研究戦略的推進プログラム補助事業（拠点名：筑波大学、研究開発代表者：新潟大学 金澤雅人）「シーズA18-72 低酸素低糖刺激による保護的末梢血単核球を用いた新規細胞療法の確立」の支援を受けて行われました。

本件に関するお問い合わせ先

<研究に関すること>

新潟大学脳研究所神経内科学分野

金澤 雅人 准教授

E-mail: masa2@bri.niigata-u.ac.jp

岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野

下畑 享良 教授

E-mail: shimohata@gmail.com

<報道担当>

新潟大学広報室

Tel: 025-262-7000

E-mail: pr-office@adm.niigata-u.ac.jp

岐阜大学総合企画部総務課広報係

Tel: 058-293-2009

E-mail: kohositu@gifu-u.ac.jp