

脳梗塞の幹細胞治療—ヒトと動物における成果—

本望 修¹⁾

要旨：骨髄中に存在する幹細胞をドナー細胞として使用するばあい、自分の細胞を使うことができるので、感染症、免疫拒絶反応、倫理面での諸問題がない。また、大きな利点として、脳神経の損傷した部位への直接移植のほか、静脈内投与でも治療効果が期待できます。静脈内に投与された骨髄幹細胞は、脳損傷の部位に到達して、死にかけている神経細胞を助けると同時に、自らも神経細胞になって治療効果を発揮する。

われわれは、自己の骨髄の中にある幹細胞をもちいて脳梗塞を治療することを試みており、本年より開始した医師主導治験についても、その一部を紹介します。

(臨床神経 2013;53:1175-1176)

Key words：脳梗塞

われわれは1990年代よりさまざまな基礎研究と並行し、脳梗塞モデル、脱髄モデルなどの中枢神経疾患モデルに対して各種幹細胞をドナーとした移植実験をくりかえしおこなってきた。その中でも2000年代から、骨髄由来のMSCを有用なドナー細胞として注目し、経静脈的に投与することで脳梗塞に対して著明な治療効果がみとめられるという研究結果を多数報告してきた。これらの研究結果に基づき、2007年1月より自己血清で培養した自己MSCを脳梗塞亜急性期の患者に対して経静脈的投与をおこない、その治療効果と安全性について検討した。

自己血清をもちいて自己のMSCを培養し、病変がテント上であった脳梗塞患者12例を対象に静脈内投与をおこない結果を集計した。症例は、脳梗塞急性期の一般的な治療が終了した後の亜急性期にエントリーした。脳梗塞の原因としては、NINDS IIIの分類のいずれでも構わないとしたが、一般的な脳梗塞急性期臨床研究に準じて、小脳梗塞、脳幹梗塞などのテント下の梗塞は除外した。また、重症度に関しては、軽症例や極端な重症例は除外した(具体的にはmodified Rankin Scaleが3～5、かつJapan Coma Scaleが0～100の患者を対象とした)。全症例「評価委員会」で検討・承認を受けた後、血液内科専門医によって局所麻酔下にて腸骨より骨髄液を数ml採取し、専用の培養施設内(CPC; Cell Processing Center)にて、2～3週間で目標の細胞数である約 1×10^8 個まで培養をおこなった。培養終了後、細胞を一旦凍結し、安全性と品質性の検査をおこない、合格したもののみ投与した。投与方法は、末梢静脈内に30～60分かけて点滴静注した。症例の内訳は、男性9名・女性3名、年齢は41～73歳(59.2 ± 8.2歳)、運動麻痺12名・失語症5名、それぞれ脳梗塞発症後36～133日に細胞移植をおこなった。評価は一般検査の他、画像診断学的検査(MRI)および臨床症状の評価(NIHSS、

mRS)をおこなった。

結果の詳細はすでに原著¹⁾および総説²⁾で報告しているが、NIHSSおよびmRSでの評価において、回復スピードが移植によって統計学的に有意に加速されることが判明した。脳梗塞後のナチュラルコースとしての自然回復が緩慢になってくるこの時期において、症状改善が更に加速される結果となった。

また、一般的には脳梗塞後のMRI (FLAIR)の経時的変化は1ヵ月程度で収束し、発作後30日の時点での高信号域が最終的な梗塞巣ときわめて近いと報告されているが、本臨床研究では、それよりさらに後の時点での移植にもかかわらず、MRI (FLAIR)における高信号域が移植を契機に統計学的に有意に減少することも判明した。

脳梗塞に対するMSCの治療メカニズムは幾つか推測され、われわれも基礎研究結果を多数報告している。そのメカニズムは、①サイトカインによる神経栄養・保護作用、②血管新生作用(脳血流の回復)、③神経再生へと大きく3つに分類される。さらにそれぞれの治療効果が発揮される時期がことなると推測している。すなわち、①のサイトカインによる神経栄養・保護作用は、MSCが産生する液性因子が脳梗塞巣に直接的に作用するため、作用時期はきわめて早く時間単位である。②の血管新生作用は、脳梗塞発症より3日後位から始まり1週間後には脳血流の回復が明らかにみとめられるようになる。③の神経再生作用は、1週間後から著明になり、少なくとも数ヵ月は漸増する。これらは動物実験から示唆されていた治療メカニズムであるが、今回の臨床研究結果においても、同様のメカニズムによる多段階的作用を強く示唆する経過が観察された。

MSCの治療メカニズムに血管新生による脳血流の回復がある。これには2通りの機序がある。一つは、脳梗塞局所に集積したMSCが血管新生因子(Vascular Endothelial Growth

¹⁾ 札幌医科大学医学部附属フロンティア医学研究所神経再生医療学部門〔〒060-8556 北海道札幌市中央区南一条西17丁目〕(受付日：2013年5月31日)

Factor (VEGF) や Angiopoietin など) を分泌し血管新生を誘導することであり、もう一つは、移植された MSC が血管内皮に分化して新たな血管を形成するということである。新生血管の内皮細胞のうち約 90% はホスト由来で、ドナー細胞由来は約 10% 程度である。基礎研究結果によると、これらの血管新生による脳血流の回復は、移植後約 1 週間程度で顕著になるが、本臨床研究の症例でも、移植後 1 週間後で脳血流の改善が確認されている。

MSC の治療メカニズムに神経再生が関与していると推測されている。実はこれにも 2 通りの機序がある。一つは、脳梗塞局所に集積した MSC が内因性の neurogenesis を促進していることであり、もう一方は移植された MSC 自身が神経細胞・グリア細胞へと分化していることである。また、髄鞘形成細胞への分化による再有髄化、Axonal sprouting や regeneration の促進なども報告されている。このように、神経再生といっても、様々なレベルでの再生が時間的にも空間的にも多面的におこっていると考えられる。

骨髄移植などを代表とする体性幹細胞をもちいた再生医療

は、①安全性が高い、②自己移植が可能、③すでに一部は実用化されている、などの利点があるため、早急な実用化が期待されている。とくに、骨髄幹細胞は、非常に少量の骨髄液から、培養・増殖させることが可能である。骨髄幹細胞移植は、脳卒中をはじめとする神経疾患のリハビリテーションにパラダイム・シフトを生み出す可能性を秘めていると思われる。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Honmou O, Houkin K, Matsunaga T, et al. Intravenous administration of auto serum-expanded autologous mesenchymal stem cells in stroke. *Brain* 2011;134:1790-1807.
- 2) Honmou O, Onodera R, Sasaki M, et al. Mesenchymal stem cells: therapeutic outlook for stroke. *Trends Mol Med* 2012; 18:292-297.

Abstract

Cell therapy for stroke

Osamu Honmou, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neural Regenerative Medicine, Research Institute for Frontier Medicine Sapporo Medical University

Intravenous transplantation of mesenchymal stem cells (MSCs) derived from bone marrow has been reported to ameliorate functional deficits in several CNS diseases. The objectives of this presentation were to show feasibility and safety of cell therapy using auto serum-expanded autologous MSCs in stroke. Twelve (male and female) patients with stroke were enrolled. Cryopreserved MSCs were thawed and injected intravenously into patients over 30 min. Serial evaluations showed no severe adverse cell-related effects. In patients with cerebral infarcts, the intravenous administration of autologous MSCs appears to be feasible and safe, and merits further study as a therapy that may improve functional recovery.

(Clin Neurol 2013;53:1175-1176)

Key words: stroke