

ALSをMuse細胞静注療法で治療、マウスに効果

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科(医)の阿部康二教授と山下徹講師、東北大学大学院医学系研究科の出澤真理教授の共同研究グループは、筋萎縮性側索硬化症(ALS)モデルマウスにヒト骨髄由来 Muse 細胞(Multilineage-differentiating Stress Enduring cells)を経静脈的に投与すると、運動機能などにおいて症状進行抑制効果があることを発見しました。

ALS では脳脊髄にある運動神経細胞が減少し続けて運動麻痺が進行する神経難病であり、根本的治療がないのが現状です。今回、ヒト骨髄由来 Muse 細胞を経静脈的に反復投与すると、マウス脊髄(特にこのモデルで傷害の強い腰髄)に遊走し、脊髄を構成する細胞に分化し、運動神経細胞脱落や運動機能低下を抑制する治療効果を確認することができました。

本研究成果は、進行する運動麻痺や呼吸筋麻痺に苦しむ ALS 患者を救う新たな治療法開発につながることを期待されます。

<背景>

筋萎縮性側索硬化症(ALS)は中年期以降に発症することが多く、運動ニューロンが選択的に変性脱落するために、四肢筋力低下と筋萎縮、構音障害と嚥下障害が出現し、やがて呼吸筋麻痺による呼吸不全が進行し、通常発症から 3~5 年で死亡する神経難病です。ALS は現在も発症の原因は不明であり、その治療にはグルタミン酸拮抗剤リルゾールとラジカル消去薬エダラボンが使用されていますが、根本的治療薬は存在しないのが現状です。そのため新たな治療法の開発が強く望まれています。

一方、Muse 細胞は骨髄、末梢血、あらゆる臓器の結合組織に存在する腫瘍性を持たない生体内に存在する多能性幹細胞²⁾です。心筋梗塞、脳梗塞、腎不全、肝障害、皮膚損傷など様々な傷害モデルで、分化誘導せずに静脈内投与することで、傷害部位へ選択的に遊走・生着し、組織を構成する細胞へと自発的に分化することで組織を修復し、機能回復をもたらすことが報告されています。

<研究成果の内容>

Muse 細胞の投与経路を決めるために、ALS モデルマウス(G93A SOD1 マウス) に対して緑色蛍光タンパク質(GFP)で標識したヒト骨髄由来 Muse 細胞を静脈投与または髄注投与を行い、7日後に検討しました。静脈投与群では多数の Muse 細胞が頸髄と腰髄の軟膜ならびに白質で検出されましたが、髄注投与群では脊髄にはわずかしか GFP 標識 Muse 細胞は認めませんでした。GFP 標識 Muse細胞の生着総数は、髄注投与群よりも静注投与群に再現性良く高値であったため、静脈投与を適切な投与経路として選択しました。

さらに、静脈投与だけで本当に Muse 細胞が脊髄に到達できるのかを確認するために、検出感度が高いナノランタンを用いた Ex vivo イメージング実験を行いました。コントロールとしてナノランタン標識されたヒト骨髄間葉系幹細胞 (Mesenchymal stem cell: MSC)を静脈投与したところ、肺での多くの集積と、大腿骨でのごく弱い集積を検出しましたが、脊髄ではシグナルは検出されませんでした。一方、Muse 細胞では、脊髄において明確にシグナルが検出され、その他、肺や大腿骨でも確認されました。以上の結果からヒト Muse 細胞は静脈投与で ALS マウスの脊髄に遊走できることが確認されました(図 A)。

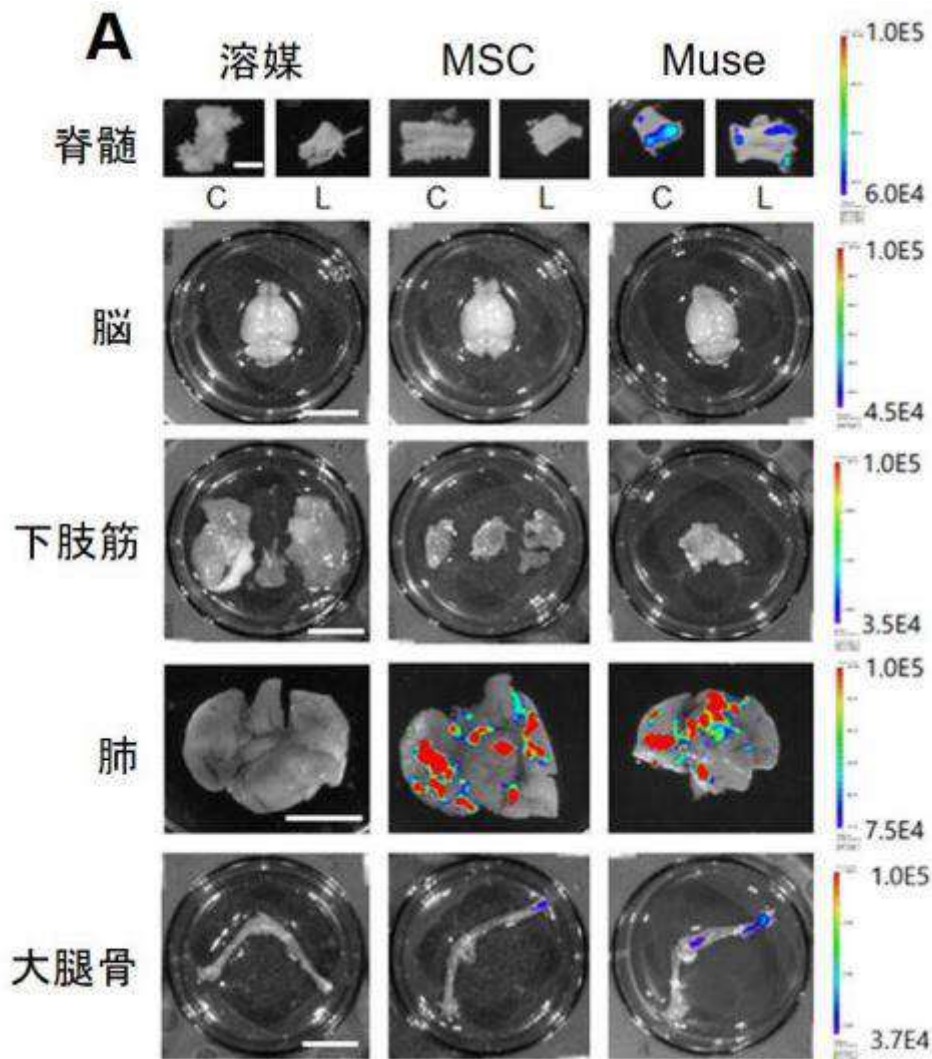


図 A. ナノランタンを用いた *Ex vivo* イメージング実験では Muse細胞投与群でのみ脊髄でナノランタンシグナルが検出できました。

次に Muse 細胞の治療効果を確認するために、生後 56 日目以降の ALS マウスにヒト Muse 細胞(5万細胞/回)静脈投与を 1 週間に 1 度、連続 10 週間投与しました。コントロールとして溶媒とヒトMSC(5万細胞/回)を同様のプロトコルで投与しました。その結果、ロータロッド試験3)(全身の運動機能)やハンギングワイヤー試験4)(四肢の筋力)、下肢筋力テスト5)など複数の運動機能評価テストで Muse 細胞投与群では溶媒投与群や MSC 群と比較して改善傾向が見られ、特に溶媒投与群との間には統計的有意差を持つ効果が認められました。ALS マウスの腰髄(このモデルで特に傷害が強い部位)では、GFP で標識された Muse 細胞が脊髄軟膜とその下の白質および脊髄前角で観察され、それら

の 85.7%は、アストロサイト6)のマーカである GFAP を発現していました (図 B,C)。また ALS マウスの脊髄前角における残存運動ニューロン数や神経の投射をうけているシナプス数、前脛骨筋筋線維のサイズの点でも、Muse 細胞投与群は溶媒投与群と比較して、統計的に有意な改善を認めていました。

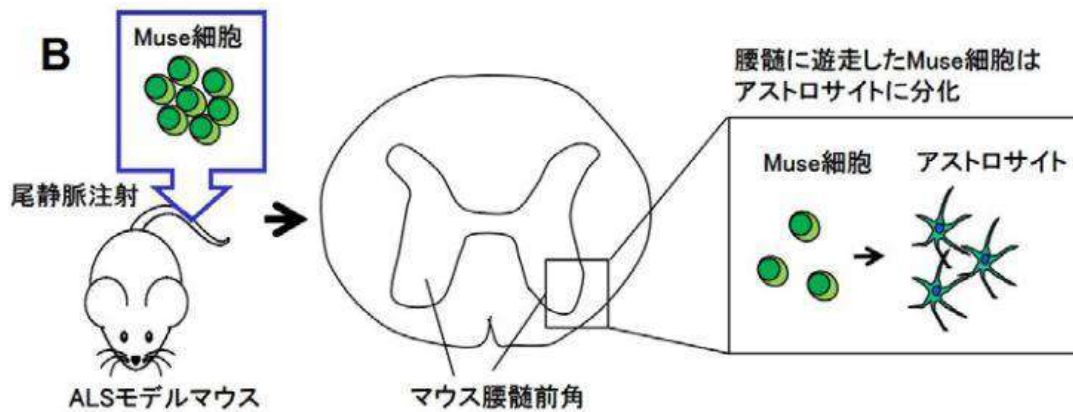


図 B. 尾静脈注射で投与された Muse 細胞は腰髄に到達し主にアストロサイトに分化しました。

C

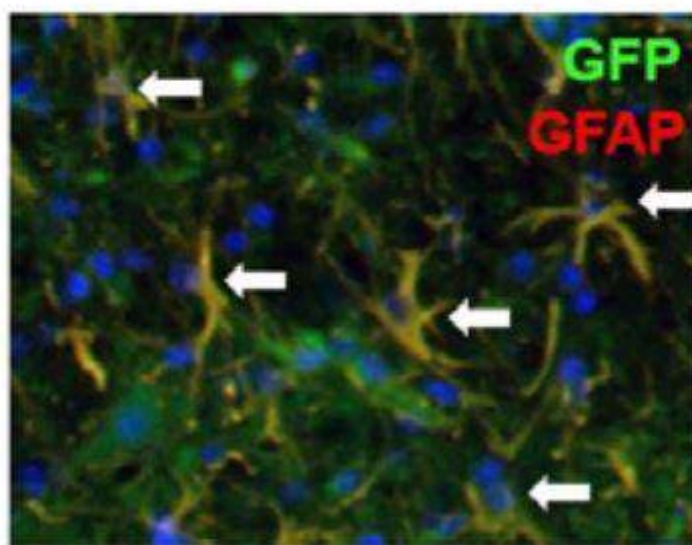


図 C. GFP 標識された Muse 細胞は、腰髄内でアストロサイトマーカーGFAP

を発現していました。

論文情報

タイトル : Therapeutic benefit of Muse cells in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis

雑誌 : Scientific Reports

DOI : 10.1038/s41598-020-74216-4

発表資料

http://www.okayama-u.ac.jp/tp/release/release_id777.html

編訳 JST 客観日本編集部