



PRESS RELEASE

令和2年10月29日

筋萎縮性側索硬化症（ALS）を新しい幹細胞で治療する！ ～ALSモデルマウスにおけるヒト Muse 細胞静注療法の治療効果～

◆発表のポイント

- ・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¹⁾ を経静脈的に投与することで、運動機能などにおいて治療効果があることを見出しました。
- ・静脈投与された Muse 細胞は ALS マウスの脊髄に遊走・生着し、脊髄を構成する細胞に分化していました。
- ・ドナー Muse 細胞製剤（CL2020）の点滴による治験が心筋梗塞、脳梗塞、脊髄損傷、表皮水疱症、新生児低酸素虚血脳症で行われております。いずれも HLA 適合や免疫抑制剤は不要です。今後 ALS 患者に対する CL2020 点滴投与の治験を行い、新たな治療法として確立したいと考えています。

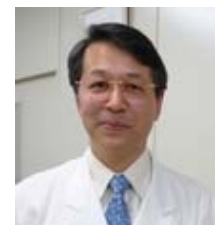
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科（医）の阿部康二教授と山下徹講師、東北大学大学院医学系研究科の出澤真理教授の共同研究グループは、筋萎縮性側索硬化症（ALS）モデルマウスにヒト骨髄由来 Muse 細胞を経静脈的に投与すると、運動機能などにおいて症状進行抑制効果があることを発見しました。これらの研究成果は10月13日、英国科学誌「*Scientific Reports*」の Research Article として掲載されました。

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。

◆研究者からのひとこと

ALS で苦しむ患者さんにむけて、新しい治療を提案できる可能性が出てきました。今後臨床応用にむけた治験を進める予定です。



阿部康二教授

実験当初、ALS モデルマウスは運動麻痺症状の進行が非常に早く、予備検討などが大変でしたが、今回ようやく成果が出て喜びで一杯です。患者さんに役立つ治療法に繋げるよう、今後とも頑張ります。



山下徹講師



PRESS RELEASE

■発表内容

<背景>

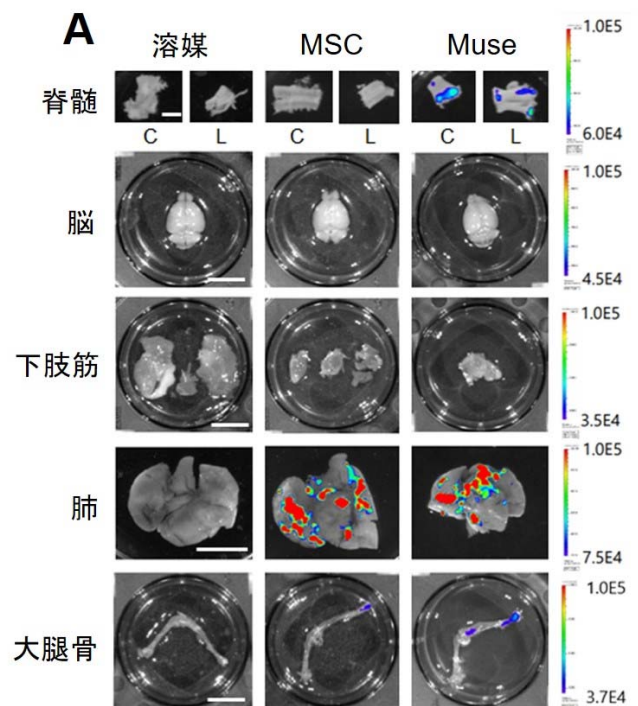
筋萎縮性側索硬化症（ALS）は中年期以降に発症することが多く、運動ニューロンが選択的に変性脱落するために、四肢筋力低下と筋萎縮、構音障害と嚥下障害が出現し、やがて呼吸筋麻痺による呼吸不全が進行し、通常発症から3～5年で死亡する神経難病です。ALSは現在も発症の原因は不明であり、その治療にはグルタミン酸拮抗剤リルゾールとラジカル消去薬エダラボンが使用されていますが、根本的治療薬は存在しないのが現状です。そのため新たな治療法の開発が強く望まれています。一方、Muse細胞は骨髄、末梢血、あらゆる臓器の結合組織に存在する腫瘍性を持たない生体内に存在する多能性幹細胞²⁾です。心筋梗塞、脳梗塞、腎不全、肝障害、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。



PRESS RELEASE

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）を同様のプロトコールで投与しました。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⁾ のマーカーである 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。

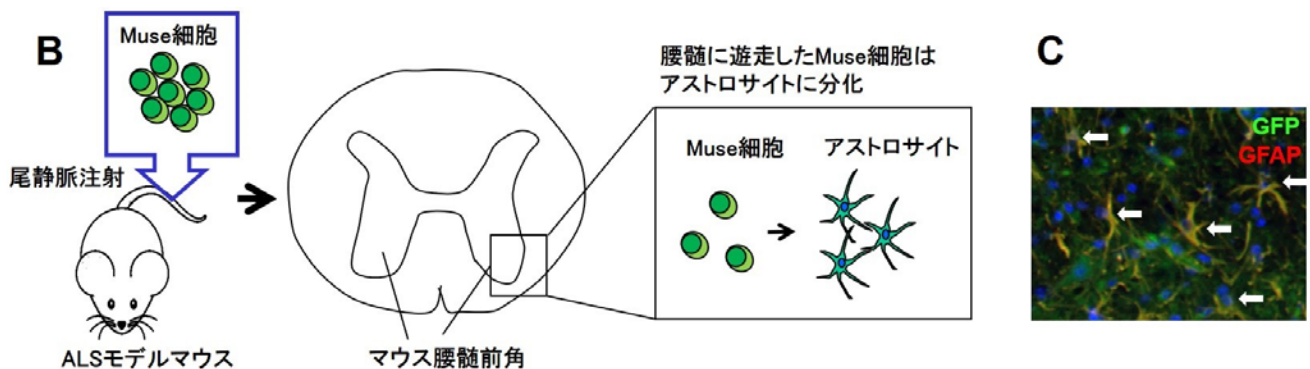


図 B. 尾静脈注射で投与された Muse 細胞は腰髄に到達し主にアストロサイトに分化しました。

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。

<社会的な意義>

今回の私たちの研究成果によって、ヒト Muse 細胞静脈反復投与治療が ALS に対する有効な新規治療法となる可能性が示されました。今後、臨床治験等においてその有効性と安全性を確立し、世界の医療現場に新たな治療法を提供できるように研究開発を進めていきます。

■論文情報等

論文名： Therapeutic benefit of Muse cells in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis 邦題名「筋萎縮性側索硬化症モデルマウスにおける Muse 細胞の治療効果」

掲載紙： *Scientific Reports*

著者： Yamashita T, Kushida Y, Wakao S, Tadokoro K, Nomura E, Omote Y, Takemoto M, Hishikawa N, Ohta Y, Dezawa M, Abe K

DOI： 10.1038/s41598-020-74216-4



PRESS RELEASE

■研究資金

本研究は、文部科学省・日本学術振興会科学研究費補助金の支援を受けて実施しました。また、株式会社 生命科学インスティテュート（LSII）との共同研究による支援もを受けて実施しました。

■関連出願特許

ALS に関する特許は出願済み

■補足・用語説明

1) Muse 細胞

Muse 細胞 (Multilineage-differentiating Stress Enduring cells) は、骨髄、血液、各臓器の結合組織内に幅広く存在する腫瘍性を持たない多能性幹細胞で、2010 年に東北大学の出澤真理教授のグループによって発見されました。Muse 細胞は、多能性幹細胞マーカーである SSEA-3 によって単離可能です。傷害臓器から共通に出されるシグナル sphingosine-1-phosphate を認識することで、点滴投与であっても傷害部位を認識し、集積することができます。傷害部位に到達後、組織を構成する細胞に自発的に分化することで修復することが可能です。HLA-G の発現など胎盤に類似する免疫調整機能を有するため、一般に臓器移植や骨髄移植で必要とされる白血球型適合 (HLA 適合) や長期にわたる免疫抑制剤の投与を必要とせず、傷害部位に生着したドナー Muse 細胞は長期にわたり、機能性細胞として生存維持されることが報告されております。現在、ドナー Muse 細胞製剤 (CL2020) の点滴による治験が心筋梗塞、脳梗塞、脊髄損傷、表皮水疱症、新生児低酸素虚血脳症で進められており、いずれも HLA の適合や長期にわたる免疫抑制剤投与は不要です。

2) 多能性幹細胞

生体は発生学的に 3 胚葉 (内胚葉、中胚葉、外胚葉) で構成されています。多能性幹細胞は 1 細胞からこの 3 胚葉全てに分化する能力を持つため、体の多様な組織や細胞に分化できると考えられています。

3) ロータロッド試験

運動機能検査の一種。回転するロータからマウスが落下するまでの時間を計測します。

4) ハングングワイヤー試験

運動機能検査の一種。マウスを金網にしがみつかせてから、金網を反転し、マウスが金網から落下するまでの時間を計測します。

5) 下肢筋力テスト

マウス下肢筋力を精密ばねばかりを用いて計測します。

6) アストロサイト

中枢神経系に存在するグリア細胞の 1 つです。アストロサイトは近傍の神経細胞へグルコースなどの栄養物質を供給しています。また神経栄養因子の合成と放出、さらに免疫系などにも関与していることが知られています。



PRESS RELEASE

<お問い合わせ>

【筋萎縮性側索硬化症 (ALS) について】

- ・岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学
教授 阿部康二
(電話番号) 086-235-7365
(FAX) 086-235-7368

- ・岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学
講師 山下徹
(電話番号) 086-235-7365
(FAX) 086-235-7368

【Muse細胞について】

- ・東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室
(電話番号) 022-717-7891
(FAX) 022-717-8187
- ・東北大学大学院医学系研究科細胞組織学分野
教授 出澤真理
(電話番号) 022-717-8025
(FAX) 022-717-8030

