



脊髓損傷に対する骨髓幹細胞の静脈内投与による細胞療法の検討

生体の構造と機能
およびその関連分野

研究者所属・職名：
医学部 生理学講座 神経科学分野・教授
ふりがな ささき まさのり
氏名：佐々木 祐典

主な採択課題：

- 基盤研究(C) 「脊髓損傷に対する骨髓幹細胞による治療メカニズムに占めるミトコンドリア機能の解析」(2023-2025)
- 基盤研究(B) 「脊髓損傷に対する骨髓幹細胞治療でダイナミックに再構築された神経回路の機能解析」(2020-2022)
- 基盤研究(C) 「実験的脊髓損傷に対する骨髓幹細胞移植によるエクソソームを介したペリサイトの再生」(2016-2018)

分野：脳神経外科学、脊髓脊椎疾患学

キーワード：脊髓損傷、骨髓幹細胞、再生医療、神経回路、静脈内投与、機能解析

課題

●なぜこの研究をおこなったのか？（研究の背景・目的）

脊髓損傷は運動や感覚の喪失をもたらす重篤な中枢神経疾患であり、いまだ根本的治療法は確立されていない。骨髓幹細胞の経静脈的投与による運動機能の回復効果に着目し、安全で有効性の高い治療法の確立を最終的な目標として、その治療メカニズムや神経再生を促進するメカニズムの解明に取り組んできた。

●研究するにあたっての苦労や工夫（研究の手法）

ラット脊髓損傷モデルラットを用いて、損傷後に骨髓幹細胞を経静脈的に投与して、行動学的解析・組織学的解析・分子生物学解析などを組み合わせて、機能の回復を検証した。さらに、神経回路のダイナミックな再構築を神経軸索追跡法などを駆使して、多角的に解析した。

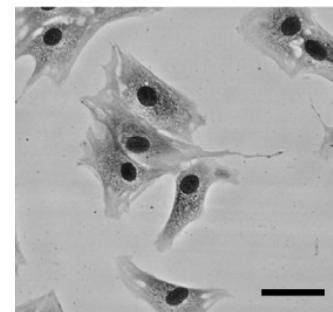


図1 骨髓幹細胞

脊髄損傷に対する骨髄幹細胞の静脈内投与による細胞療法の検討

生体の構造と機能
およびその関連分野

研究成果

●どんな成果がでたか？どんな発見があったか？

脊髄損傷モデルラットに対する骨髄幹細胞の経静脈的投与により、運動機能の回復が得られた。その治療メカニズムとして、神経保護、血液脊髄閥門（BSCB）の安定化、損傷軸索の再生、再有髓化、神経可塑性の亢進などを促進することなどが挙げられる。特に、アデノ随伴ウイルス（AAV）による神経トレーサーを用いた神経軸索追跡法と組織透明化による解析により、MSC投与群では、皮質脊髄路（CST）と側索（lateral funiculus）の軸索ネットワークが強化されていることが確認された。損傷部位の上部および下部でCSTと側索における軸索間のコミュニケーションが増加しており、この強化された神経回路のネットワークが、損傷部位より下位への入力を提供し、機能回復に貢献していると考えられた。

さらに、MSCの経静脈的投与は、損傷部位だけでなく、脳の運動野でも応答を引き起こすことが示された。投与3日後のラット運動野では、行動機能の改善と相關する遺伝子（behavior-associated DEGs）が同定され、この遺伝子発現の変化は、MSCが脳の遺伝子発現パターンを変化させ、それが機能改善に寄与する可能性を示唆している。これらの結果から、MSCの脊髄損傷後の機能回復をもたらすという、包括的なメカニズムが明らかになった。

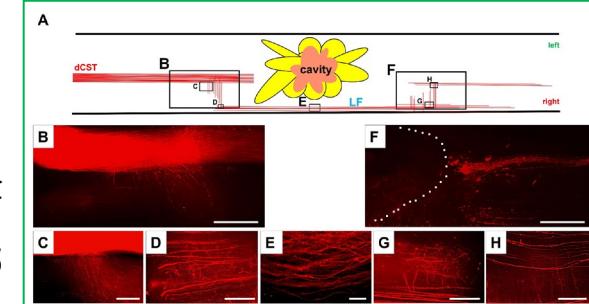


図2 アデノ随伴ウイルス（AAV）による神経トレーサーを用いた神経軸索追跡法と組織透明化によるダイナミックに再構築された神経回路

今後の展望

●今後の展望・期待される効果

本研究で得られた知見は、骨髄幹細胞（MSC）の経静脈的投与が、局所の損傷脊髄の修復にとどまらず、脳を含む中枢神経系全体に可塑的变化を誘導し、機能回復をもたらすことを示したものである。また、本成果は、脊髄損傷に対する自家骨髄由来MSC製剤「ステミラック（Stemirac）注」の科学的基盤を支えるものであり、今後の展開が期待される。基礎研究で得られた知見を臨床応用へ橋渡しすることで、安全性と有効性を備えた治療法の確立を目指し、脊髄損傷をはじめとする中枢神経疾患に対する再生医療の発展に貢献していくことが期待される。



図3 ステミラック注の写真