

※本資料は、神戸市政記者クラブ、神戸経済記者クラブ、大阪科学・大学記者クラブに同時資料提供
しています。

記者資料提供（令和2年2月21日）

公益財団法人神戸医療産業都市推進機構

クラスター推進センター 都市運営・広報課 塚口・西田

TEL：078-306-2231 E-mail：kbic-pr“AT” fbri-kobe.org



～再生医療における新しいパラダイム～ 幹細胞治療による血管再生メカニズムを解明

神戸医療産業都市推進機構 先端医療研究センター 脳循環代謝研究部の田口 明彦らの研究グループが、幹細胞治療による血管再生メカニズムを解明し、再生医療において新しいパラダイムが存在することを明らかにしました。

その研究成果が、2020年2月20日に国際学術誌「Stroke」にオンライン掲載されましたので、お知らせ致します。

研究成果等の具体的な内容につきましては、添付資料をご参照ください。

【掲載先】

<https://www.ahajournals.org/journal/str>

※E-mail は上記アドレス“AT”の部分を@に変えてください。

※報道（取材等）に関する件は、公益財団法人神戸医療産業都市推進機構
都市運営・広報課までお問合せ下さい。

※FBRI のロゴは、公益財団法人神戸医療産業都市推進機構の登録商標です。



令和2年2月21日

公益財団法人神戸医療産業都市推進機構

～再生医療における新しいパラダイム～ 幹細胞治療による血管再生メカニズムを解明

概要

幹細胞を使った再生医療は、今まで治らなかった病気を治す可能性があるとして、さまざまな病気に対して臨床試験が行なわれています。造血幹細胞を使った血管再生治療も、虚血性疾患患者を対象に行なわれてきましたが、その本質的な作用メカニズムは不明でした。

今回、神戸医療産業都市推進機構 先端医療研究センター 脳循環代謝研究部の研究グループは、投与した造血幹細胞が血管内皮細胞に「細胞内で欠乏しているエネルギー源(グルコースなど)」をギャップ結合を介して直接供給することが、障害されている血管内皮細胞の再生をスタートさせるトリガーであることを発見しました。

今回の成果は、幹細胞が障害された細胞に分化あるいはサイトカインなどで「命令」を与えて再生をスタートさせているのではなく、幹細胞が障害された細胞で欠乏している「エネルギー源」を直接供与することが再生をスタートさせる鍵であることを示しており、再生医療において全く新しいパラダイムが存在することを明らかにしました。

本研究成果は、2020年2月20日に、国際学術誌「Stroke」にオンライン掲載されました。

1. 背景

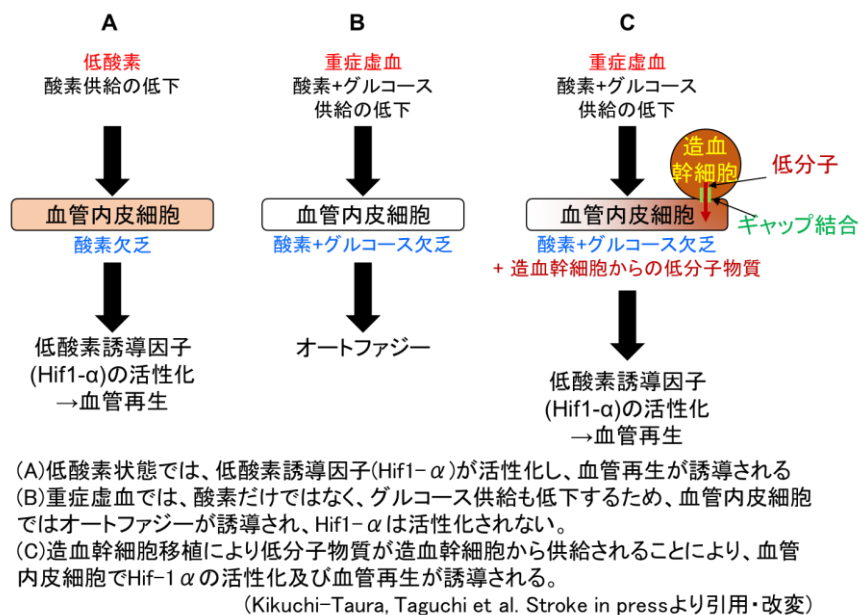
造血幹細胞を使った再生医療は、四肢虚血、心筋梗塞、脳梗塞、新生児脳性麻痺など、多くの治療困難な疾患を対象に行われてきました。私達のグループでも、難治性四肢虚血患者に対する自己骨髄単核球細胞移植の臨床試験(Taguchi et al. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2003)、重症心原性脳塞栓症患者に対する自己骨髄単核球細胞移植の臨床試験(Taguchi et al. Stem Cells Dev. 2015)を行い、その治療効果を示してきました。しかしこれらの造血幹細胞移植がどのように血管再生を促進し、脳神経の回復まで行うのかについて、造血幹細胞の血管内皮細胞への分化や、サイトカインのパラクライン効果などが提唱されてきましたが、否定的な結果も数多く報告されており、その本質は全く不明でした。

2. 研究手法・成果

まず、血管内皮細胞と造血幹細胞と一緒に培養することで、血管内皮細胞にどのような変化が起こっているのかを検討しました。その結果、血管内皮細胞と造血幹細胞が接する状態で培養した場合のみ、血管内皮細胞の活性化が見られ、細胞同士が直接接することで、何らかの影響を与えていることがわかりました。

次に私たちは、骨髄組織における造血幹細胞と血管内皮細胞の直接的な接着に重要であるギャップ結合(※1)に着目しました。細胞と細胞は、各々の細胞が細胞膜で区切られているため、細胞の中身(細胞質)が直接的に移動することは基本的にはありません。しかし、ギャップ結合は細胞質と細胞質を直接つなぐ細いトンネルのような働きを有しており、細胞間がギャップ結合で繋がると、分子量1500以下の低分子であれば濃度勾配に従って移動することが知られています。そこで造血幹細胞に

低分子の蛍光物質を封入し、脳梗塞モデルマウスに投与したところ、造血幹細胞に封入した蛍光物質が脳梗塞巣の障害された血管に移行することがわかりました。さらに、造血幹細胞から血管内皮細胞へギャップ結合を通して流れる分子の一つがグルコースであり、グルコースの供給がトリガーとなり、血管内皮細胞では低酸素誘導因子(HIF1- α)(※2)の活性化が起こり、その後の血管再生起点となっていることを明らかにしました(上図参照)。



3. 波及効果

我々が発見したメカニズムは、宇宙ステーション/宇宙船に例えるなら、ダメージを負った宇宙ステーション(障害を受けた脳組織)の救助に小さな宇宙船(造血幹細胞)を派遣→宇宙ステーションとドッキング→狭いハッチ(ギャップ結合)を開けて連結→ハッチから修復に必要な物資を搬入→ダメージを負った宇宙ステーションの修復(再生)を促進、という救助システムと全く同じでした。幹細胞を使った再生医療のメカニズムが、このような合理的な修復システムに基づいていたことは、大きな発見で、再生医療に新しいパラダイムを提示するものです。

また、今回の研究では、幹細胞による障害細胞への直接的な低分子化合物供給の重要性が明らかになり、投与幹細胞の品質管理や細胞機能の向上、さらにメカニズムの解明により、幹細胞が不要な再生医療の可能性も開かれたと考えています。

4. 今後の予定

今回の研究は、理化学研究所(神戸市)、日本赤十字社/医薬基盤研(箕面市)、フラウンホーファーIME研究所(ドイツ)、ウォーリック大学(英国)との共同研究の成果です。今後も、これらの研究者らと①幹細胞の機能向上研究、および②幹細胞が不要な再生医療開発を行い、脳梗塞患者および認知症患者に対する新規治療法開発を続けていく予定です。

<論文タイトルと著者>

タイトル : Bone Marrow Mononuclear Cells Activate Angiogenesis via Gap Junction-Mediated Cell-Cell Interaction

著者 : Akie Kikuchi-Taura¹, Yuka Okinaka¹, Yukiko Takeuchi¹, Yuko Ogawa¹, Mitsuyo Maeda^{2,3}, Yosky Kataoka^{2,3}, Teruhito Yasui⁴, Takafumi Kimura⁵, Sheraz Gul⁶, Carsten Claussen⁶, Johannes Boltze⁷, Akihiko Taguchi¹.

1 神戸医療産業都市推進機構 先端医療研究センター、脳循環代謝研究部

2 理化学研究所 理研-JEOL 連携センター、マルチモダル微細構造解析連携ユニット

3 理化学研究所 生命機能科学研究センター、細胞機能評価研究チーム

4 国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所

5 日本赤十字社 近畿ブロック血液センター

6 フラウンホーファーIME 研究所 スクリーニングポート

7 ウォーリック大学 ライフサイエンス学部

掲載誌 : Stroke DOI : <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/STROKEAHA.119.028072>

<用語解説>

※1 : ギャップ結合

接触する細胞同士をつなぎ分子量 1500 以下の小さい分子やイオンを通過させる細胞間結合。細胞の細胞膜にはコネクソンと呼ばれるトンネルのようなタンパクが存在し、接触する細胞のコネクソン同士が繋がると、小さい分子やイオンが隣接細胞の細胞質から細胞質へと直接移動する。

※2 : 低酸素誘導因子(HIF1- α)

細胞が酸素不足状態に陥った際に誘導されてくるタンパク質。ヒト遺伝子の約 2%が直接あるいは間接的に制御されており、血管再生にも重要な役割を果たしている。

<発表者・機関窓口>

(発表者)

田口 明彦

公益財団法人神戸医療産業都市推進機構

先端医療研究センター 脳循環代謝研究部

(機関窓口) ※報道(取材等)については、機関窓口にお問合せ下さい

公益財団法人神戸医療産業都市推進機構

クラスター推進センター 都市運営・広報課

TEL : 078-306-2231 E-mail : kbic-pr"AT"fbri-kobe.org

※E-mail は、上記アドレスの"AT"の部分を変えてください。