

最先端・次世代研究開発支援プログラム
事後評価書

研究課題名	血球系細胞と神経細胞の融合を応用した小脳再生技術の開発
研究機関・部局・職名	群馬大学・大学院医学系研究科・教授
氏名	平井 宏和

【研究目的】

脊髄小脳変性症の患者(特定疾患医療受給者)は1980年に1,562人であったが、その後の画像診断技術の向上、原因遺伝子同定や遺伝子診断の広まりの結果、現在ではおよそ25,000人となり、1980年の実に15倍以上にまで増加している。患者の約1/3は遺伝性の脊髄小脳失調症(Spinocerebellar ataxia; SCA)である。1993年の最初の原因遺伝子(ATXN1)の発見以来、世界中で精力的に研究が行われ、次第に病態が明らかになりつつある。しかし、現在も根治につながる治療法は見つかっていない。日本では田辺三菱製薬から甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン誘導体である「セレジスト」が治療薬として販売されており、売上高は180億円に上る。しかし、投与1年後の二重盲検比較試験ではプラセボ群と差は見られていない。患者の生命予後は良いが、次第に歩行や言語が不自由になり、やがて寝たきり状態になるため、患者にも家族にもつらい疾患である。また特定疾患のため国が莫大な医療費を負担することになる。

スタンフォード大学のBlauらは剖検脳を用いた研究で、男性から骨髄移植を受けた女性の小脳プルキンエ細胞の0.1%に男性由来のY染色体が存在することを見出し2003年に報告した。さらにマウス実験で、骨髄由来血球系細胞が小脳に到達し、プルキンエ細胞と融合すること、慢性炎症や脳炎があると血球系細胞と融合するプルキンエ細胞の数が著しく増加することが報告された(Johansson et al. Nat Cell Biol, 2008, Nern et al. J Neurosci, 2009)。また、多核のプルキンエ細胞は、若年マウスではほとんど存在しないが、加齢とともに著しく増加することが報告されている。しかしこれらの現象の生理学的意義は不明のままである。本研究では、骨髄由来の不明の細胞が変性プルキンエ細胞へと遊走し、栄養因子を放出、一部は融合して変性から回復させるという仮説を検証し、将来SCAの治療法となる成果を得ることを目的とした。

具体的には、交付申請時に様式5に記載した以下の項目を解明することを研究目標とした。

- (1) どの血球系細胞が融合するのか
- (2) 融合頻度はどの程度であるのか
- (3) 融合した細胞の核は、プルキンエ細胞の核にリプログラミングされるのか
- (4) 融合によりプルキンエ細胞の形態が回復するのか

- (5) 融合によりプルキンエ細胞のシナプス伝達をなどの機能障害が改善するのか
 (6) この操作により脊髄小脳変性症 (SCA) モデルマウスの運動失調の回復が見られるのか
 (7) 同様の減少が霊長類でも起こるのか

【総合評価】	
	特に優れた成果が得られている
○	優れた成果が得られている
	一定の成果が得られている
	十分な成果が得られていない

【所見】
<p>① 総合所見</p> <p>これまでに、間葉系幹細胞が小脳プルキンエ細胞に融合すること、間葉系幹細胞の小脳への投与により、脊髄小脳変性症モデルマウスの運動失調が改善したこと、及び遺伝子改変マーマーセットを作成したという成果が得られている。特に運動失調の改善に関する知見については 2013 年に国際誌に発表している。また、脊髄小脳変性症モデルマウスのシナプス機能に関して電気生理学的解析を行い代謝型グルタミン酸受容体を介するシナプス伝達が障害されていること、さらに代謝型グルタミン酸受容体機能を増強する薬剤がモデルマウスの運動失調を改善することを見出し、特許出願した。さらに、ヒト脊髄小脳変性症へのより直接的な適用を目指してマーマーセットを用いた研究を開始した点も評価できる。</p> <p>これらは、目的達成に向けての着実な進展であり、研究はおおむね順調に進展したと判断される。また、研究のマネジメント・成果の公表等もおおむね良好に実施されている。しかしながら、間葉系幹細胞投与による運動失調の改善と間葉系細胞とプルキンエ細胞の融合との因果関係は未だ明確ではない。これらの問題にどのようにアプローチするのか検討する必要があるが、これらは今後の課題として残されている。</p>

<p>② 目的の達成状況</p> <p>・ 所期の目的が (□全て達成された ・ ■一部達成された ・ □達成されなかった)</p> <p>1 万個の間葉系幹細胞の脊髄小脳変性症モデルマウスの小脳への注入によって運動失調の進行の緩和、さらに樹状突起形態のより正常な方向への転化、さらに電気生理学的異常を改善できることを示したことは大変顕著な研究の成果である。さらに電気生理学的異常を改善できる薬剤を見出したことは創薬につながる重要な発見であり、所期の目的のかなりの部分が達成されたと思われる。</p>

③ 研究の成果

・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が
(ある ・ ない)

・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が
(創出された ・ 創出されなかった)

・当初の目的の他に得られた成果が (ある ・ ない)

傷害を受けた小脳プルキンエ細胞に対して血球細胞が細胞融合を起こし、機能回復に関わるという仮説は最近提案されたばかりで実証するような研究報告はなかった。本研究により、実際にシナプス伝達、細胞形態などが回復することが示され、さらに治療困難であった脊髄小脳変性症の症状改善に繋がる薬剤開発の可能性が示され、従来全く薬のなかった難病の治療可能性を示したもので、革新的と呼べるような成果となり得ると思われる。

④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が
(見込まれる ・ 見込まれない)

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が
(見込まれる ・ 見込まれない)

間葉系幹細胞がプルキンエ細胞に融合すること、間葉系幹細胞の小脳への投与により脊髄小脳変性症モデルマウスの運動失調が改善したことを示せたことの意義は大きく、関連する分野の研究進展への寄与が期待できる。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが (行われた ・ 行われなかった)

研究者の役割分担等マネジメントは全般的に良好に行われているように思われる。また、助成金も有効に使用されたと考える。本研究企画の主要な成果に関する論文発表は積極的かつ着実に行われた。