



研究会だより VOL.10

再生医療×リハビリテーション研究会 事務局 です。

当研究会では、神経疾患、特に脳卒中や脊髄損傷に対する最新かつ革新的な治療法の開発と普及、また、皆様に有益な再生医療とリハビリテーションの情報を提供し、最新の研究成果を共有することを目指しています。

研究会員の皆様には、神経疾患の治療法を革新する可能性を共に探求し、その挑戦に参加していただきたく、情報と機会の提供に努めて参ります。どうぞよろしくお願いいたします。

【研修会のご案内】 TMSオンライン研修会

再生医療×リハビリの分野において、注目度の高いTMSの研修会が下記にて開催されます。
ご興味ある方は、是非ご参加ください。

日時：2024年12月12日（木）18：30～1時間程度
講師：REMEDI JAPAN 加藤 晃 様
内容：TMSにおける卓越性

オンライン研修会となっています。お時間となりましたら以下URLより入室ください。
<https://us02web.zoom.us/j/84254315222?pwd=fYhiMaKE0VfpPYPCST5FEAlPRznMfD.1>

（当日参加難しい方に向けてアーカイブ配信情報を次回の『研究会だより』にてご案内予定）



Talent Expert

TAMAS

ショックプロ

※REMEDI JAPAN社は <人間の夢である「健康的な暮し」に必要な医療機器を開発して販売することで人類の健康増進に貢献し、各種退行性疾患に苦しむ患者のリハビリを助け、社会全体を健康にさせることで人類の幸福増進に資する。>を企業missionとしております。

研究会ご入会のご案内

当研究会は2023年に発足し、神経疾患、特に脳卒中や脊髄損傷に対する最新かつ革新的な治療法の開発と普及を目指しています。

私たちは、皆様に有益な再生医療とリハビリテーションの情報を提供し最新の研究成果を共有することを目指しています。

神経疾患の治療法を革新する可能性を共に探求し
その挑戦に参加していただければ幸いです

研究会入会は研究会ホームページよりお申込み可能です。

研究会ホームページ
こちらよりどうぞ



Neuroprotection by PIGF gene-modified human mesenchymal stem cells after cerebral ischaemia

PIGF遺伝子を導入したhMSCが脳卒中後に与える神経保護効果

H Liu, O Honmou, K Harada, K Nakamura, K Houkin, H Hamada, J D Kocsis

抄録和訳

成体骨髄から調製した間葉系幹細胞 (MSC) の静脈内投与は、ラット脳虚血モデルにおいて梗塞サイズを縮小させ、機能障害を改善した。胎盤成長因子 (PIGF) は障害された非神経組織に対して血管新生作用を示す。脳虚血におけるMSC導入の治療効果にPIGFが寄与しているという仮説を検証するために、ヒトMSC (hMSCs) と、PIGF遺伝子を導入した線維変異型F/RGDアデノウイルスベクターでトランスフェクトしたhMSCs (PIGF-hMSCs) の全身投与の有効性を比較した。中大脳動脈永久閉塞 (MCAO) は、マイクロフィラメントによる血管内閉塞によって誘導した。hMSCsおよびPIGF-hMSCsは、MCAOの3時間後にラットに静脈内注射した。病変の大きさは3時間後と6時間後、1、3、4、7日後にMRイメージングと組織学的検査で評価した。機能的転帰は四肢配置テストとトレッドミル負荷テストを用いて評価した。hMSCsとPIGF-hMSCsはいずれも、対照の偽薬群と比較して病変容積を減少させ、血管新生を誘導し、機能的改善をもたらしたが、その効果はPIGF-hMSCs群で大きかった。梗塞半球の酵素結合免疫吸着法 (Enzyme-linked immunosorbent assay) では、どちらのhMSC群でもPIGFの増加がみられたが、PIGF-hMSC群ではより大きな増加がみられた。これらのデータは、PIGFが脳虚血における神経保護と血管新生に寄与し、hMSCの静脈内投与によってPIGFの脳への細胞送達が可能であるという仮説を支持するものである。

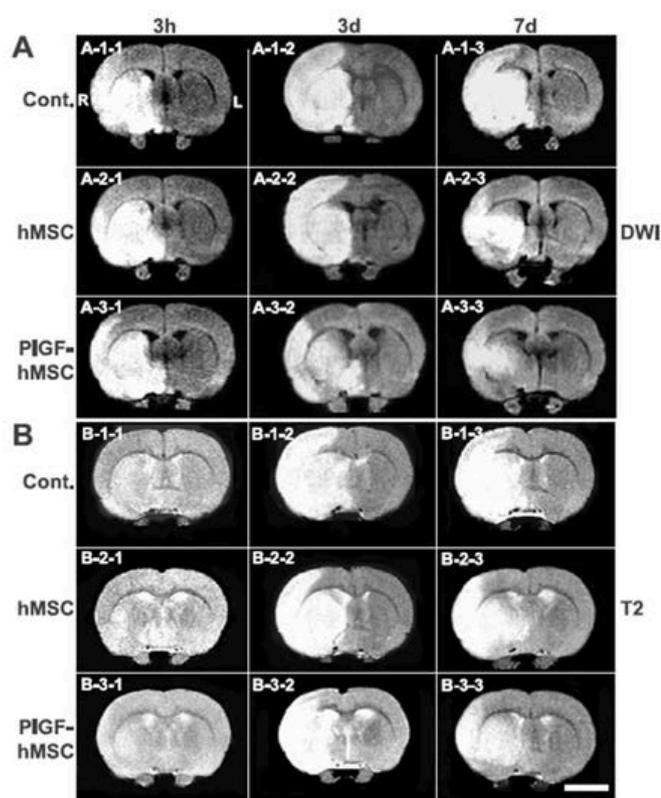
引用 : Brain. 2006 Oct;129(Pt 10):2734-45. doi: 10.1093/brain/awl207.

解説・意識

この論文は、2006年にBrain. (インパクトファクター14.5) で発表された国内 (札幌医大) の研究です。

脳卒中動物モデルに対するhMSC治療の効果が示される中、その機序は神経細胞への分化というよりも、細胞分裂の過程で分泌される栄養因子や成長因子の関わりが深いことが明らかになってきています。当研究グループはhMSCにBDNF(脳由来神経栄養因子)遺伝子を改変し、分泌量が多くなるようにするとより高い治療効果を示すことを報告しています。

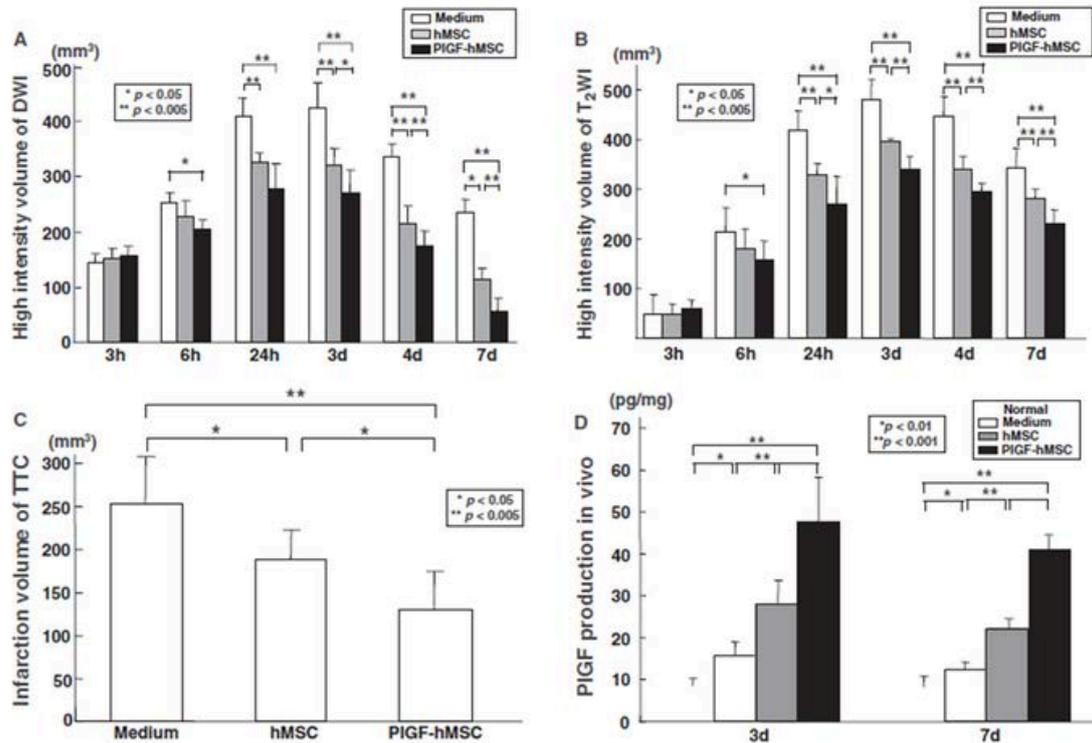
当論文では、胎盤増殖因子(PIGF)という成長因子に注目して研究が行われました。PIGFは血管内皮増殖因子 (VEGF) の一つで、虚血心筋や四肢の虚血に対する治療効果が注目されています。遺伝子改変によりPIGFの分泌が多くなったhMSC(PIGF-hMSC)を脳卒中の動物モデルに使用し、効果を検証しました。



実験は3群が設定され、培地のみ (細胞なし)、hMSC群、PIGF-hMSC群に分けられました。実験的に脳卒中を発症させた3時間後に、 1.0×10^7 個の細胞を静脈内注射し、画像評価 (MRI)、組織評価、機能評価が行われました。

引用 : Brain. 2006 Oct;129(Pt 10):2734-45. doi: 10.1093/brain/awl207.

脳MRI画像です。AはDWI、BはT2Wという方法で撮像されており、いずれも白い部分が梗塞巣を示します。左列が発症後3時間（注入の直前）、中列が発症後3日、右列が発症後7日です。どの群でも同じように右大脳半球に脳梗塞が広がっていますが、7日目になるとその範囲が縮小してきていることがわかります。

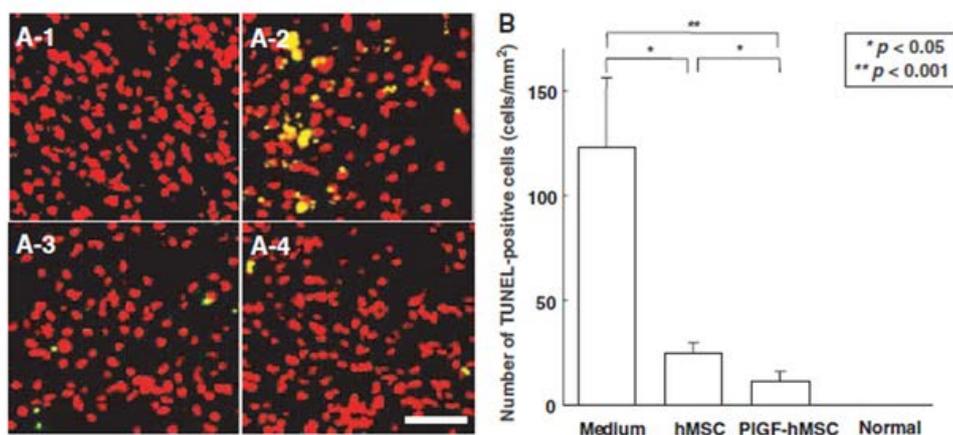


引用：Brain. 2006 Oct;129(Pt 10):2734-45. doi: 10.1093/brain/awl207.

図A,BはMRIで見られた梗塞巣の体積を測定したものです。脳梗塞の範囲は発症後24時間から3日に最大となりますが、その後減少します。hMSC群、PIGF-hMSC群では経過中の減少の幅が大きく、培地のみと比較して脳梗塞の範囲が有意に小さくなっていることがわかります。hMSC群とPIGF-hMSC群の間で見ても有意な差があり、PIGF-hMSC群ではより脳梗塞の範囲が小さいことがわかります。

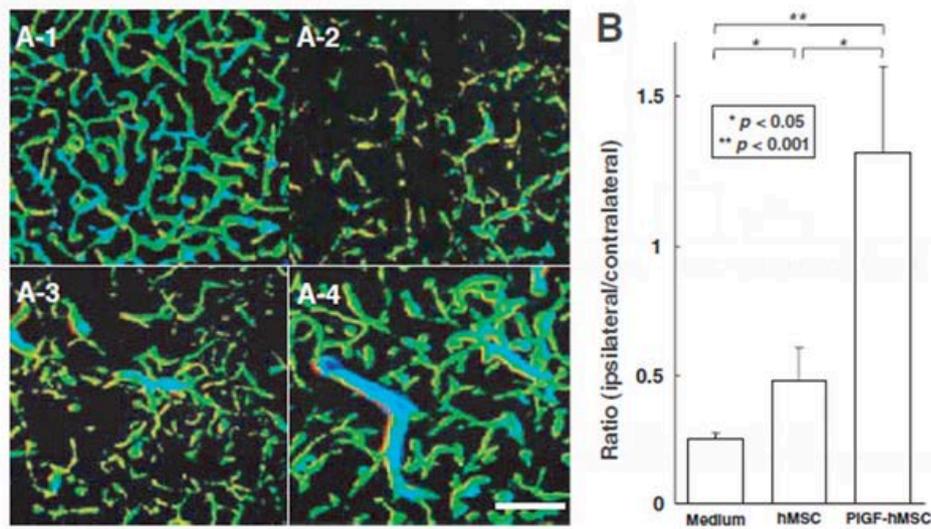
図Cは発症後7日の脳を2,3,5-triphenyltetrazolium chloride (TTC) という物質で処理し、評価した脳梗塞の体積です。こちらも、培地のみ>hMSC群>PIGF-hMSC群の順に脳梗塞の領域が小さくなっています。

図Dは脳に含まれるPIGFの量を測定した結果です。発症後3日目、7日目に培地のみ<hMSC<PIGF-hMSCの順にPIGFの量が多くなっています。



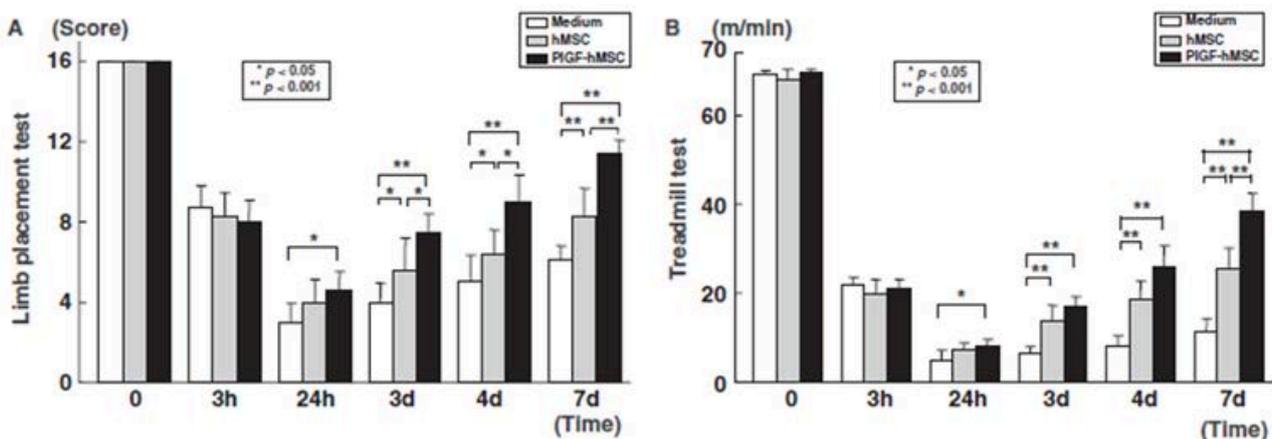
引用：Brain. 2006 Oct;129(Pt 10):2734-45. doi: 10.1093/brain/awl207.

左の図は細胞の核を赤、アポトーシス（細胞死）を起こしている細胞を黄色で表しています（TUNEL染色）。A-1は正常な脳であり、アポトーシスを起こしている細胞はありません。培地のみ（A-2）で黄色く示された細胞が最も多く、hMSC群（A-3）、PIGF-hMSC（A-4）の順に黄色い細胞が減少しています。グラフで表すと右図のようになります。群間で有意差があることがわかります。



引用 : Brain. 2006 Oct;129(Pt 10):2734-45. doi: 10.1093/brain/awl207.

毛細血管を分析した図です。正常であるA-1の毛細血管は図の通り密に表されていますが、培地のみで治療されたA-2では血管が減少しています。hMSCで治療されたA-3では新生血管が見られており、A-4ではその傾向がさらに強くなっています。対側との比率にしてグラフに表すと右図のようになり、血管新生について有意差があることが示されています。



引用 : Brain. 2006 Oct;129(Pt 10):2734-45. doi: 10.1093/brain/awl207.

機能評価の結果です。Aはラットをテーブルに向かってゆっくり降ろした時の足の付き方 (Limb placement test) を観察してスコア化したもの、Bはトレッドミルテストで耐えることのできた速度を表しています。どちらも発症後3時間から24時間で低い成績となり、その後徐々に回復します。回復の程度が培地のみ < hMSC群 < PIGF-hMSC群の順で大きくなっていることが分かります。

以上の通り、ラットの実験的脳卒中発症後3時間に、hMSCまたはPIGF-hMSCを静脈内投与すると、梗塞大脳半球のPIGFレベルが上昇し、梗塞容積とアポトーシスが減少し、血管新生が誘導され、行動能力が改善することが示されました。このことから、PIGF-hMSCは、虚血後の重要な時期に生体内で高レベルのPIGFを維持することができ、この上昇したPIGF分泌が神経保護に寄与していることが示唆されたといえます。

PIGFは心筋や四肢、皮膚において血管新生作用を持つことが示されています。同じく血管新生作用を持つVEGFは水腫やフィブリン沈着、不安定な血管、糸球体の成長といった有害な合併症を起こすことがありますが、PIGFはそれらを回避するという報告もあり、その有用性が注目されています。本研究はその可能性を後押しするものと考えられます。

当グループでは以前BDNFの有用性を示しており、BDNFとPIGFの併用による効果の可能性について、考察で触れています。今回の結果は、PIGFが脳虚血における神経保護と血管新生に寄与し、hMSCsの静脈内投与によってPIGFの脳への細胞送達が可能であることを示しています。

【文献情報】 Brain. 2006 Oct;129(Pt 10):2734-45. doi: 10.1093/brain/awl207.