

2018年度  
日本再生医療学会

奨励賞  
(臨床部門)

# 臍帯由来間葉系細胞由来BDNF・HGFは 神経修復を促進する

Umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells contribute to neuroprotection in neonatal cortical neurons damaged by oxygen-glucose deprivation

向井 丈雄<sup>1)2)</sup> 長村登紀子<sup>2)</sup> 東條 有伸<sup>1)2)</sup>  
Takeo Mukai Tokiko Nagamura Arinobu Tojo

<sup>1)</sup> 東京大学医科学研究所 分子療法分野

<sup>2)</sup> 東京大学医科学研究所 セルプロセッシング・輸血部

Division of Molecular Therapy, Advanced Clinical Center, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo

Department of Cell Processing and Transfusion, IMSUT CORD, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo

Email : tokikoni@ims.u-tokyo.ac.jp

## KEY WORDS

間葉系細胞, 臍帯, 再生医療, 神経栄養因子

## Abstract

Several studies have reported that human umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells (UC-MSCs) restore neurological damage *in vivo* through their secretion of paracrine factors. We previously found that UC-MSCs attenuate brain injury by secreting neurotrophic factors, such as brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and hepatocyte growth factor (HGF). However, how these factors contribute to neurorestoration and neuroprotection remains unknown. In this study, we aimed to investigate to what extent UC-MSC-derived HGF and BDNF contribute to neurorestoration and neuroprotection using a Transwell co-culture system of neonatal cortical neurons damaged by oxygen-glucose deprivation. The influence of HGF and BDNF were determined by investigating neurons in both the presence and absence of UC-MSCs as these cells consistently secrete both factors and can be blocked by neutralizing antibodies. In the co-culture, UC-MSCs significantly improved neuronal injury, as indicated by an increase in immature neuron, neurite outgrowth, and cell proliferation. Co-culture of damaged neurons with UC-MSCs also exhibited a reduction in the number of neurons displaying signs of apoptosis/necrosis. The neurorestorative actions of UC-MSCs were partially reverted by neutralizing antibodies. Together, our findings reveal that UC-MSC-secreted HGF and BDNF have neurorestorative and neuroprotective effects on damaged neurons. Further studies should address the existence of other potential neurotrophic paracrine factors.

## はじめに

間葉系細胞(Mesenchymal stem/stromal cell : MSC)は、骨髄中に存在する骨形成能を持つ細胞として1966年に報告され<sup>1)</sup>、1991年にCaplanらにMSCと名付けられて以降<sup>2)</sup>、体性幹細胞として近年広く研究が行われており、再生医療のための細胞製剤として注目されている。MSCのソースとして、成人ソースには骨髄、脂肪、末梢血、骨格筋、軟骨などがあり、胎児組織ソースとしては臍帯、臍帯血、胎盤、羊膜などがある<sup>3)</sup>。

骨髄由来MSCは最も古くからその特性、投与における安全性や効果が研究されており臨床研究も進んでいる一方、骨髄採取に侵襲性を伴い、ドナーの年齢によって特性が変化する側面もある<sup>4)</sup>。一方、胎児組織由来MSCは臨床研究における使用経験としてはいまだ多くないが、出産に伴い廃棄する組織を使用するためドナーへの侵襲性は少なく、ドナーの年齢差がないという利点がある。

MSCには多分化能の他に、hepatocyte growth factor (HGF)、brain-derived neurotrophic factor (BDNF)、glial-derived neurotrophic factor, basic fibroblast growth factor (bFGF) など様々な液性因子を分泌することによる組織修復能や<sup>5)6)</sup>、HLA-DRの発現がなく indoleamine 2, 3-dioxygenase (IDO)、PGE2、HLA-G5などの因子を分泌することによる免疫調節能を有する