

## 臍帯血造血幹細胞を用いた脳梗塞治療法の開発

プロジェクト  
責任者

神戸医療産業都市推進機構 脳循環代謝研究部

研究員 小川 優子

プロジェクト概要

**本研究の目的：**X線照射により他家移植可能な造血幹細胞製剤（XR細胞）を開発し、脳梗塞治療に応用する。

### ◆ 細胞製剤の概要

#### 1. 製剤原料：臍帯血

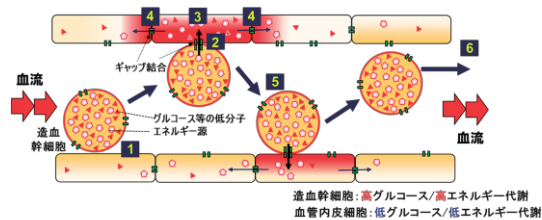
#### 2-1. 細胞製剤の特徴①：X線照射

X線照射（15Gy）を行い、幹細胞としての増殖能を除去することで、GVHDや過剰免疫反応、癌化のリスクを抑制。X線照射により幹細胞としての増殖能は失われるが、治療効果は照射前と変わらない。

#### 2-2. 細胞製剤の特徴②：培養を行わないため、低コストでの提供が可能

密度勾配遠心分離法により造血幹細胞を含む単核球画分（XR細胞）を分離し、凍結保存。必要時に融解させ、融解後はすぐに投与。洗浄、培養を行わない。

### ◆ 造血幹細胞の血管再生促進メカニズム

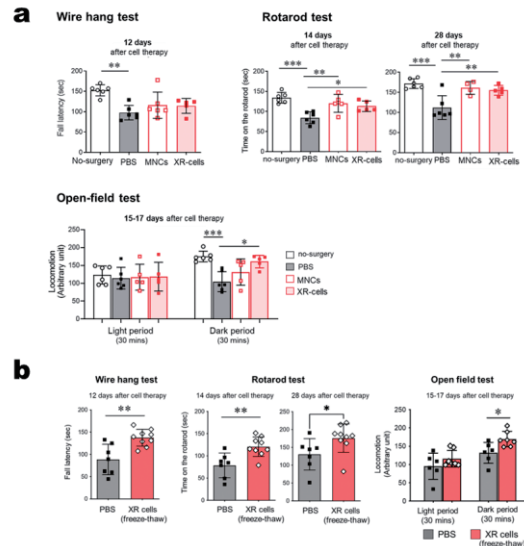


- [1] 病巣部位の血管内皮細胞に到達（ホーミング）した後、短時間の接着
- [2] ギャップ結合（細胞間トンネル）を介し、造血幹細胞と血管内皮細胞が連結
- [3] 造血幹細胞から血管内皮細胞に対して、エネルギー源となる低分子メタボライトを供与、
- [4] 血管内皮細胞同士がギャップ結合で繋がっており、周辺細胞もエネルギー代謝が次々と活性化
- [5] 短時間の接着が離れると、別の細胞と連結し、低分子メタボライトを供与。
- [6] 投与細胞は血流に乗って移動し、病巣部位に生着・分化・増殖しない。

### ◆ 治療メカニズムに基づく規格化

造血幹細胞は個体毎に状態が異なるため、治療効果が一律ではない。本研究では、治療メカニズムに基づく規格化を行う。

### ◆ 脳梗塞モデルマウスに対するXR細胞の治療効果



放射線照射前後、凍結融解後で治療効果は変わらない。

対象疾患 脳梗塞（亜急性期）

特許情報 PCT/JP2022/026147, PCT/JP2023/007766

技術の特徴 X線照射して幹細胞としての増殖能を抑制した細胞でも、脳梗塞治療には有効である。

# Regenerative medicine

## Development of Umbilical Cord Blood Derived cellular Drug for Stroke

Principal Investigator

Department of Regenerative Medicine Research Institute of Biomedical Research and Innovation at Kobe

Researcher Yuko OGAWA

Project Outline

### Purpose:

We will develop hematopoietic stem cell preparations (XR cells) that can be transplanted into other cells by X-ray irradiation and apply them to the treatment of cerebral infarction.

### ◆ Summary of cell preparations

#### 1. Materials: Umbilical Cord Blood

##### 2-1. Characteristic-1: X-ray irradiation

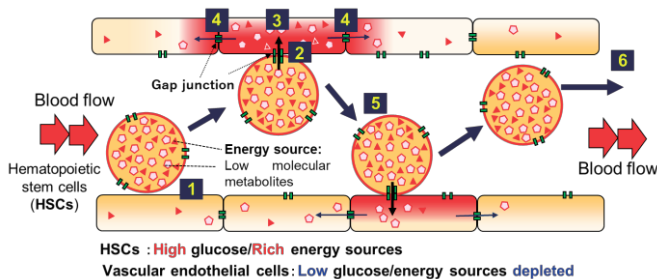
X-irradiation of whole UCB achieved complete deprivation of both the lymphohematopoietic capacity of Hematopoietic stem/progenitor cells and transforming ability of T-lymphocytes, ensuring risk avoidance for adverse alloimmune reactions as well as tumorigenicity associated with cell administration.

##### 2-2. Characteristic-2: Off the shelf safe allogenic drug at low cost

Cells are isolated by gradient centrifugation without cell culture.

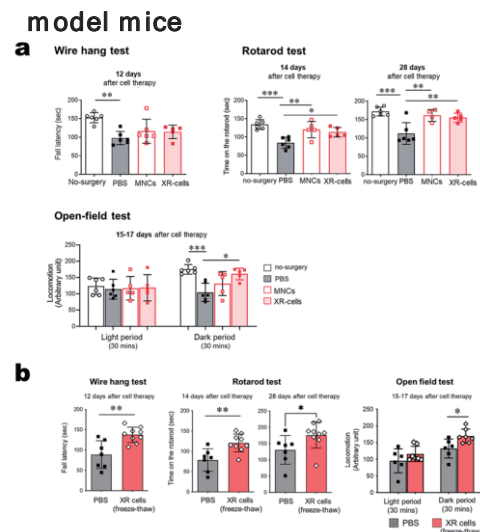
The therapeutic effect of XR cells did not change significantly after freeze-thawing.

### ◆ Therapeutic mechanism



- [1] Adhesion for a short time after reaching (homing) the vascular endothelial cells at the lesion site.
- [2] HSCs and vascular endothelial cells are connected through gap junctions.
- [3] Supply low-molecular metabolites, which serve as an energy source, from HSCs to vascular endothelial cells.
- [4] Vascular endothelial cells are connected to each other by gap junctions, and cells are also metabolically active.
- [5] When the short-term adhesion is released, it connects with another cell and donates low-molecular metabolites.
- [6] The administered cells travel in the bloodstream and do not engraft, differentiate, or proliferate at the lesion site.

### ◆ Therapeutic effect of XR cells on MCAO model mice



Even though hematopoietic stem/progenitor cell activity was diminished in the XR cells, the regenerative activity was surprisingly conserved and aided recovery from experimental stroke in mice.

Target disease : Stroke (Subacute stage)

Patent : PCT/JP2022/026147, PCT/JP2023/007766

XR cells : Exhibit tissue repair capabilities through the activation of endothelial cells, rather than via cell-autonomous effects.