

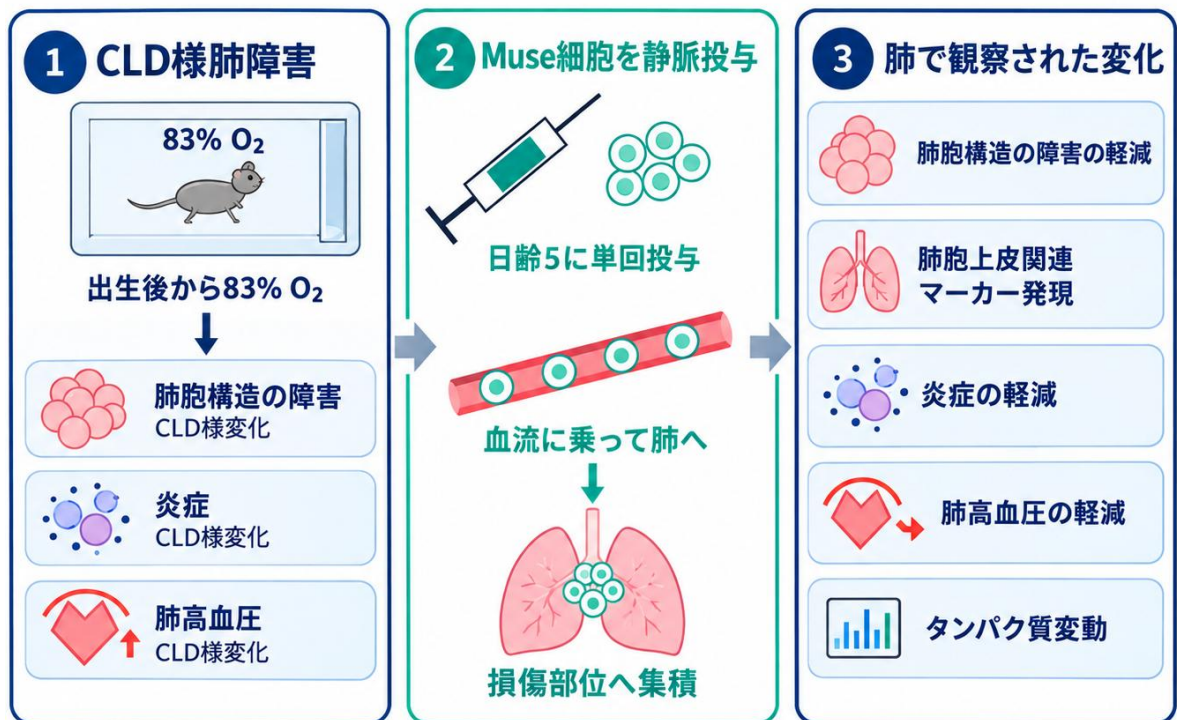
## 気管支肺異形成（新生児慢性肺疾患）に対する Multilineage-differentiating stress-enduring (Muse)細胞静脈内投与の治療可能性をラットモデルで確認

～気管支肺異形成（新生児慢性肺疾患）様の特徴を示す高酸素誘導肺障害ラットモデルにおいて、肺組織障害・炎症・肺高血圧を軽減～

### 【本研究のポイント】

- 早産児に多い重症な気管支肺異形成 (Bronchopulmonary dysplasia : BPD、国内では新生児慢性肺疾患(Chronic lung diseases: CLD))<sup>1)</sup>様の特徴を示す高酸素誘導新生仔ラット肺障害モデル<sup>2)</sup>において、間葉系幹細胞<sup>3)</sup> (Mesenchymal stromal cell : MSC)の一部である Muse 細胞の静脈内投与が肺障害を軽減する可能性を示しました。
- Multilineage-differentiating stress-enduring (Muse)細胞<sup>4)</sup>は、non-Muse 細胞<sup>5)</sup>(MSC から Muse 細胞を除いたもの)と比較して、肺組織障害、肺炎症、肺高血圧<sup>6)</sup>をより強く軽減しました。
- 投与された Muse 細胞は肺組織内に生着し、一部で肺胞上皮細胞に関連するマーカーを発現していました。
- プロテオミクス<sup>7)</sup>解析により、BPD 様肺障害で変動する細胞接着および凝固／線溶<sup>8)</sup>関連タンパク質群の一部が、Muse 細胞投与に伴って変動することが示されました。
- 十分な治療のない BPD/CLD に対して、新たな治療法に繋がることが期待されます。

# Muse細胞静脈投与の作用（概念図）



ポイント：Muse細胞静脈投与後、肺組織への生着と肺障害関連指標の改善が観察された。

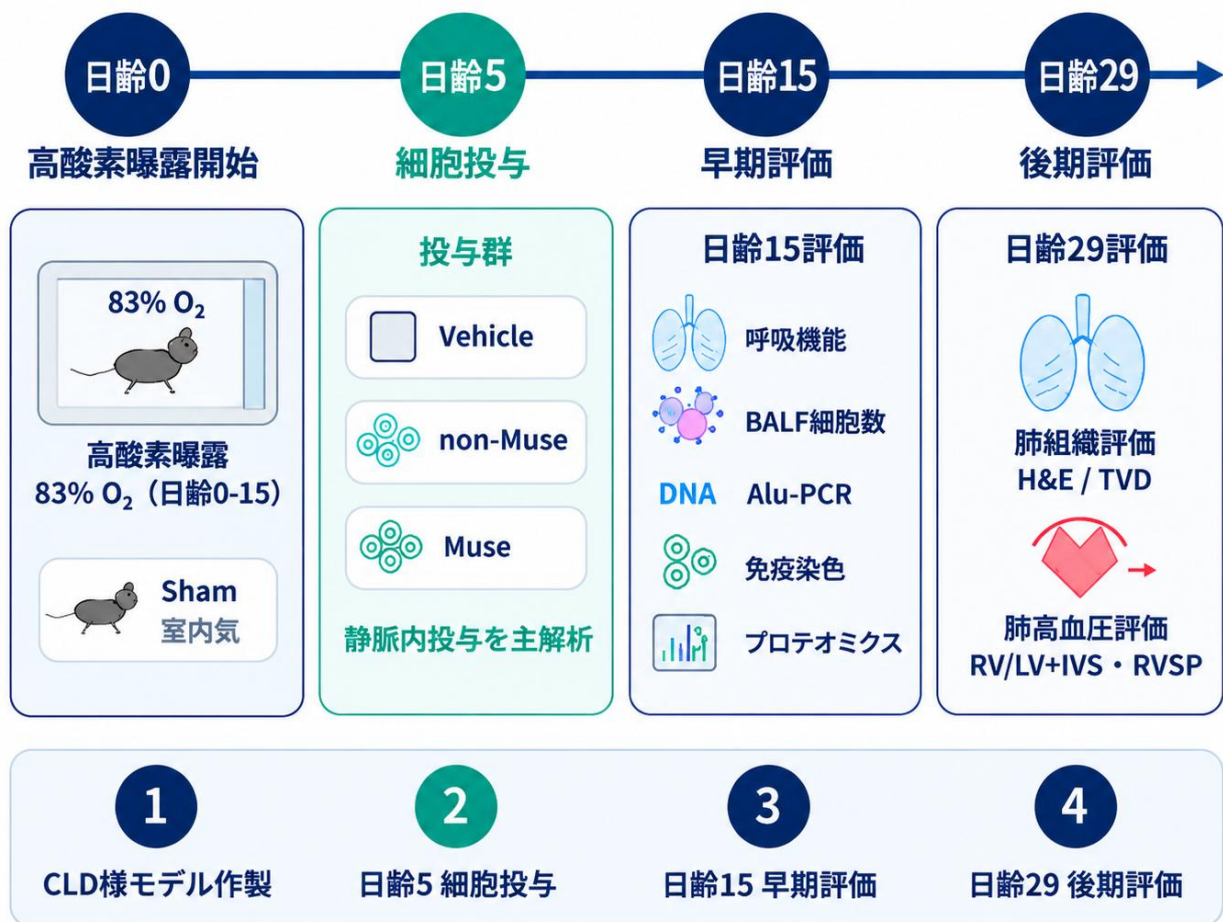
## 【研究概要】

名古屋大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター新生児部門/小児科の三浦良介特任助教、小野田淳人研究員(研究当時、現 山陽小野田市立山口東京理科大学薬学部薬学科 衛生化学研究室 講師)、佐藤義朗センター長/小児科診療教授(責任著者)、同大学大学院医学系研究科小児科学の高橋義行教授らの研究グループは、気管支肺異形成(bronchopulmonary dysplasia : BPD、国内では新生児慢性肺疾患(Chronic lung diseases: CLD))様の特徴を示す高酸素誘導肺障害ラットモデルを用いて、Muse 細胞の静脈内投与による治療効果を検討しました。BPD/CLD は、早産児に多くみられる肺疾患で、肺胞の発達障害、炎症、肺高血圧などを伴い、退院後も呼吸障害が長期に続いたり発達障害を来したりすることがあります。現在、根本的な治療法は確立されておらず、新たな治療法の開発が求められています。本研究では、新生仔ラットを高酸素環境に曝露して BPD/CLD 様の肺障害モデルを作製し、Muse 細胞または non-Muse 細胞を投与しました。その結果、静脈内投与された Muse 細胞は肺組織に生着し、一部で肺胞上皮細胞に関連するマーカーを発現しました。また、Muse 細胞投与群では、肺組織障害、炎症、肺高血圧の軽減が認められました。さらに、プロテオミクス解析により、細胞接着および凝固／線溶関連経路に関わるタンパク質群が BPD/CLD 様肺障害および Muse 細胞投与に関連して変動することが明らかになりました。投与経路として、静脈内投与と気管内投与を比較したところ、呼吸機能、肺組織、炎症に対する改善効果は投与経路間で大きな差は認められませんでした。しかし、気管内投与では体重増加や生存率に不利な影響がみられました。本成果は、気管支肺異形成に対する Muse 細胞治療の可能性を示す前臨床的知見であり、今後の治療法開発に貢献することが期待されます。本研究成果は、2026 年 9 月 4 日付で、英国の国際学術誌「Stem Cell Research & Therapy」に掲載されました。

### 1. 背景

BPD/CLD は、早産児、特に在胎週数が短く出生体重の小さい児に多くみられる肺疾患です。新生児医療の進歩により早産児の救命率は向上しましたが、BPD/CLD は依然として重要な合併症であり、肺胞の発達障害、慢性的な炎症、肺血管の異常、肺高血圧などを引き起こします。重症例では長期の人工呼吸管理や在宅酸素療法を必要とすることがあり、退院後も呼吸器感染による入院や呼吸機能低下、神経発達が問題となります。BPD/CLD に対しては、呼吸管理やステロイド治療などが行われますが、根本的な治療法は確立されていません。近年、間葉系幹細胞(Mesenchymal stromal cell : MSC)を用いた細胞治療が注目されていますが、臨床応用に向けては治療効果の向上や投与方法の最適化が課題となっています。Muse 細胞は、MSC 集団の中に存在する多能性を有する細胞群で、傷害部位に集まりやすく、組織修復に関わる可能性が報告されています。すでに複数の疾患領域で Muse 細胞を用いた臨床研究・試験が進められており、新生児疾患に対する応用も期待されています。本研究では、BPD/CLD 様肺障害に対して Muse 細胞が有効かどうか、また投与経路として静脈内投与と気管内投与のどちらが有用かどうかを、ラットモデルを用いて検討しました。

## 実験デザインと評価スケジュール



## 2. 研究成果

### 2-1. 静脈内投与は気管内投与と比べ、体重増加・生存の面で有利である可能性

研究グループはまず、Muse 細胞を静脈内投与した場合と気管内投与した場合とを比較しました。呼吸機能、肺組織、炎症に対する改善効果は投与経路間で大きな差は認められませんでした。一方で、気管内投与では体重増加や生存率に不利な影響がみられました。この結果から、Muse 細胞を用いた治療法開発において、静脈内投与はより低侵襲で実用性の高い投与経路となる可能性が示されました。

### 2-2. Muse 細胞は non-Muse 細胞よりも肺障害・炎症・肺高血圧を軽減

次に研究グループは、静脈内投与に絞って Muse 細胞と non-Muse 細胞を比較しました。BPD/CLD 様肺障害モデルでは、肺胞構造の発達障害、気道・肺胞内の炎症、肺高血圧が認められました。Muse 細胞を投与した群では、媒体のみを投与した群や non-Muse 細胞を投与した群と比較して、肺組織構造の発達障害が軽減されました。また、気管支肺胞洗浄液中の炎症細胞数が減少し、炎症性サイトカインの発現も低下しました。肺高血圧の指標である右室肥大や右室圧の上昇も軽減しました。これらの結果から、Muse

細胞はBPD/CLD様肺障害に伴う肺組織障害、炎症、肺高血圧を総合的に改善する可能性が示されました。

### 2-3. 投与された Muse 細胞は肺組織に生着し、肺胞上皮細胞関連マーカーを発現

投与後の細胞の分布を調べたところ、Muse 細胞は肺組織に多く検出されました。免疫蛍光染色では、Muse 細胞が肺組織内に生着していることが確認され、non-Muse 細胞と比較して Muse 細胞の検出量が多いことが示されました。さらに、一部の Muse 細胞では、ヒト I 型肺胞上皮細胞マーカーである podoplanin、およびヒト II 型肺胞上皮細胞マーカーである hPE10 の発現が確認されました。この結果は、Muse 細胞が傷害肺組織内で肺胞上皮細胞に関連する性質を獲得する可能性を示すものです。ただし、マーカー発現のみで完全な機能的分化を証明するものではなく、今後さらに詳細な検証が必要です。

### 2-4. プロテオミクス解析により、細胞接着および凝固／線溶関連経路の変動を確認

Muse 細胞の作用機序を調べるため、研究グループは肺組織のタンパク質を網羅的に解析するプロテオミクス解析を行いました。その結果、BPD/CLD 様肺障害では、細胞接着、エネルギー代謝、炎症、凝固／線溶関連経路に関わるタンパク質群の発現が変化していました。特に、BPD 様肺障害で変動したタンパク質のうち、Muse 細胞投与に伴って変動したタンパク質群には、細胞接着関連および凝固／線溶関連の経路が含まれていました。一方、non-Muse 細胞に反応したタンパク質群では、これらの経路は主要な濃縮クラスターとしては検出されませんでした。このことから、Muse 細胞は、傷害肺における細胞接着や血管・炎症関連の分子ネットワークに影響を及ぼす可能性が示されました。なお、凝固／線溶関連タンパク質の変動については、肺組織中に残った血液成分による影響も考えられます。そこで研究グループは、赤血球や血小板に由来するタンパク質マーカーを解析しました。その結果、凝固関連タンパク質の変動は、サンプル間の残存血液量の違いだけでは説明しにくいことが示されました。ただし、本研究では凝固機能そのものを測定する機能的検査は行っていないため、今後の検証が必要です。

## 3. 今後の展開

本研究は、Muse 細胞の静脈内投与が、BPD/CLD 様肺障害モデルにおいて肺組織障害、炎症、肺高血圧を軽減する可能性を示した非臨床研究です。Muse 細胞は静脈内投与後に肺組織に生着し、一部で肺胞上皮細胞に関連するマーカーを発現していたことから、傷害肺組織の修復に関与する可能性があります。一方で、本研究はラットモデルを用いた実験であり、ヒト新生児で同様の効果が得られるかどうかはまだ分かっていません。今後は、投与量、投与時期、安全性、長期的な効果、作用機序の詳細をさらに検討する必要があります。また、プロテオミクス解析で示された細胞接着や凝固／線溶関連経路の変動についても、細胞種ごとの局在や機能的意義を検証することが重要です。本研究成果は、重症な新生児肺疾患に対する新たな細胞治療戦略の開発に向けた基盤的知見となることが期待されます。

#### 4. 支援・謝辞

本研究は、AMED(課題番号:JP22bm0404067)および名古屋大学医学部附属病院先端研究支援経費の支援を受けて実施されました。

#### 【用語説明】

1. 気管支肺異形成(Bronchopulmonary dysplasia : BPD、国内では新生児慢性肺疾患(Chronic lung diseases: CLD))

早産児に多くみられる慢性肺疾患。肺胞や肺血管の発達障害、炎症、肺高血圧などを伴い、長期の酸素投与や呼吸管理が必要となることがあります。

2. 高酸素誘導新生仔ラット肺障害モデル

新生仔動物を高濃度酸素環境に曝露することで、肺胞発達障害や肺血管異常などBPD/CLD に類似した特徴を再現する実験モデル。本研究では 83%酸素曝露により作製しました。

3. 間葉系幹細胞(Mesenchymal stromal cell : MSC)

骨髄、脂肪、臍帯などに存在する細胞群で、炎症調節や組織修復に関与する可能性があり、再生医療研究で広く用いられています。

4. Multilineage-differentiating stress-enduring (Muse)細胞

間葉系幹細胞の中に含まれる細胞群で、傷害部位に集まりやすく、組織修復に関与する可能性が報告されています。

5. non-Muse 細胞

MSC のうち、Muse 細胞の特徴である SSEA-3 を発現しない細胞群。本研究では Muse 細胞との比較対象として用いました。

6. 肺高血圧

肺の血管抵抗が上昇し、右心室に負担がかかる状態。BPD/CLD の重症例では重要な合併症となります。

7. プロテオミクス

組織や細胞に含まれるタンパク質を網羅的に解析する技術。病態や治療反応に関連する分子経路を探索するために用いられます。

8. 凝固／線溶系

血液を固める仕組みと、できた血栓やフィブリンを分解する仕組みの総称。炎症や血管

障害とも関連します。本研究では機能的な凝固検査ではなく、関連タンパク質の発現変動を解析しました。

**【論文情報】**

雑誌名: Stem Cell Research & Therapy

論文タイトル: Intravenously delivered multilineage-differentiating stress-enduring cells dampen hyperoxia-induced lung injury in a rat model with features of bronchopulmonary dysplasia

著者: Ryosuke Miura\*, Atsuto Onoda\*, Azusa Okamoto, Toshihiko Suzuki, Takahiro Kanzawa, Sakiko Suzuki, Kazuto Ueda, Shinobu Shimizu, Yoshiyuki Takahashi, Masahiro Hayakawa, Yoshiaki Sato\*\*

\* (共同第一著者)    \*\* (責任著者)

いずれも本学職員です

DOI: [10.1186/s13287-026-05086-2](https://doi.org/10.1186/s13287-026-05086-2)

English ver.

[https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical\\_E/research/pdf/Ste\\_261019en.pdf](https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Ste_261019en.pdf)