

Functional engraftment of human ES cell-derived dopaminergic neurons enriched by co-culture with telomerase-immortalized midbrain astrocytes.

Roy NS, Cleren C, Singh SK, Yang L, Beal MF, Goldman SA

Nat Med 12 : 1259-1268, 2006

ヒト ES 細胞からドーパミン産生ニューロンを誘導してラットパーキンソン病モデルの線状体に移植し、その行動改善に対する効果を検証した論文である。ヒト ES 細胞はアメリカで樹立された H1 および H9 細胞株を使用。ドーパミン産生ニューロン誘導の方法として、まず胚葉体を作りその後にソニック・ヘッジホッグ (Shh) と線維芽細胞増殖因子 (FGF) -2 および -8 を作用させる方法 (5 ステップ法) を用いているが、この論文の特徴はさらにヒト胎児中脳由来アストロサイトと共培養している点にある (分化誘導期間は 36 日間)。この共培養によって、誘導された全ニューロン中のドーパミン産生ニューロンの割合は 25% から 70% に上昇した。この有意な上昇は、大脳皮質由来アストロサイトとの共培養ではみられなかったもので、中脳特異的な因子が関与していると思われるが詳細は不明であ

る。著者らは、さらにこのドーパミン産生ニューロンを、6-OHDA 投与によって作成された片側パーキンソン病モデルラットの線状体に移植して 10 週間解析した。アポモルフィンによる回転運動テストでは、移植後 6 週目から行動改善が観察された。細胞 50 万個を移植して、生着数は約 14 万個 (抗ヒト核抗体で同定)。生着したドーパミン産生ニューロンの数は約 58,000 個 (抗チロシン水酸化酵素抗体で同定) であった。彼らの観察では、これらドーパミン産生ニューロンは移植片の周辺部に多く、コアの部分にはネスチン陽性の神経幹細胞様の細胞が存在し細胞増殖もみられた (プロモデオキシウリジン: BrdU の取り込み率, 6.6%)。ただし、ES 細胞のマーカーは陰性で、腫瘍形成も認められなかった。著者らは、内から外へ向けて移植片内で分化が進んでいるのではないかと考察している。

【コメント】ヒト ES 細胞からのドーパミン産生ニューロン誘導は少なくとも 10 編以上報告されているが、移植による行動改善の報告はこの論文を含めてまだ 3 編しかない。傾向としてドーパミン産生ニューロンがある程度生着すれば行動改善がみられるが、この論文の生着数は異様に多い。線状体ニューロンの破壊そのものがアポモルフィンテストにおける行動改善と同じ現象に繋がるという指摘もあり、今後は至適生着細胞数についての検討が必要であろう。

Human neuroblasts migrate to the olfactory bulb via a lateral ventricular extension.

Curtis MA, Kam M, Nannmark U, Anderson MF, Axell MZ, Wikkelso C, Holtas S, van Roon-Mom WM, Bjork-Eriksson T, Nordborg C, Frisen J, Dragunow M, Faull RL, Eriksson PS

Science 315 : 1243-1249, 2007

マウスやラットの成体脳では、subventricular zone (SVZ: 脳室下帯) と海馬において神経幹細胞の分裂、移動、移動先での分化、すなわち神経新生が起こっていることが明らかになっている。側脳室前角の SVZ に存在する神経幹細胞は rostral migratory stream (RMS) という経路を通して嗅球まで移動し、嗅球における神経新生に関与している。本論文は、同様の現象が成人の SVZ でも起こっているという内容である。喉頭咽頭癌評価・治療のために BrdU を投与された患者の死後脳を免疫染色、光顕、電顕を用いて解析した。まず、細胞分裂している細胞を PCNA 染色で調べたところ、側脳室前角下端の脳室壁から尾状核をなぞるように陽性細胞が存在し、嗅束、嗅球へと続いていた。これらの細胞の多くは、移動中の神経幹細胞のマーカーとされる polysialylated-neural cell adhesion molecule (PSA-NCAM)

を発現しており、形態的にもその特徴を備えていた。さらに、嗅球においては成熟神経細胞のマーカーである NeuN と BrdU との二重陽性細胞、すなわち新生ニューロンの存在が確認された。嗅束、嗅球を肉眼、光顕で調べたところ、脳室の延長と思われる中空構造 (ventriculo-olfactory extension: VOE) が認められ、免疫染色ではそれを取り囲むように PSA-NCAM 陽性細胞が存在していた。これらの結果から、著者らは、成人脳においても側脳室前角壁に存在する神経幹細胞が嗅球に移動して神経新生に関与しているのではないかと考察している。

【コメント】著者らは、今回と同様に癌の評価・治療のために BrdU を投与されていた患者の死後脳を用いて成人海馬における神経新生を報告したグループである。ただし、NeuN/BrdU 二重陽性細胞の写真は 1 個しか示されておらず個数も書かれていないので、神経新生が起こっているとしてもごくわずかではないかと思われる。傷害を受けた時にこの神経新生が増えるのか、薬剤や何らかの因子の投与で増やすことができるのか、を検証することが必要であるが、ヒトへの BrdU は米国や日本では禁止されており (スウェーデン以外のヨーロッパは不明)、研究がなかなか進まないのが実情である。

(高橋 淳 京都大学再生医科学研究所生体修復応用分野)