

Grafted human-induced pluripotent stem-cell-derived neurospheres promote motor functional recovery after spinal cord injury in mice

Nori S, Okada Y, Yasuda A, Tsuji O, Takahashi Y, Kobayashi Y, Fujiyoshi K, Koike M, Uchiyama Y, Ikeda E, Toyama Y, Yamanaka S, Nakamura M, Okano H

Proc Natl Acad Sci U S A 108 : 16825-16830, 2011
[Epub 2011 Sep 26] PMID : 21949375

iPS 細胞は胎児由来幹細胞と異なり、倫理的問題を含まないため、再生医療により相応しい可能性がある。本論文は、human fibroblast にいわゆる山中 4 因子を導入して作製した iPS 細胞を神経幹細胞に分化させ、それを NOD-SCID マウスの脊髄損傷部位に移植した報告である。IH impactor を用いて Th10 に 60kdyn の脊髄損傷を作製し、9 日後に損傷部を中心に 50 万個のヒト iPS 由来神経幹細胞を移植した。移植した神経幹細胞は neuron, astrocyte, oligodendrocyte の三系統に分化し、レシビエントの脊髄と

シナプスを形成している像が観察された。一方、移植群では VEGF の発現が増加し、LFB 染色で残存髄鞘線維も有意に多かったことより、移植細胞からの神経栄養因子の分泌も示唆された。運動機能については、BMS, rota-rod, footprint にていずれも移植群では有意な改善を認めた。Motor evoked potential でも移植群では波形の回復が認められた。iPS 細胞由来の神経幹細胞を用いる際には腫瘍の形成が懸念されるが、112 日と長期に観察しても腫瘍形成は観察されなかった。

【コメント】現在、脊髄損傷の治療においてさまざまな細胞の移植が試みられている。著者の研究室では以前、ヒト胎児由来神経幹細胞のマーモセット脊髄損傷への移植という前臨床的研究がなされていたものの、本邦では倫理的問題のため臨床応用は困難な状況である（米国、スイスでは既に治験が始まっている）。そこで同研究室では iPS 細胞に舵を切り、まずマウス iPS 由来神経幹細胞のマウス脊髄損傷への移植治療を成功させた。この研究はそれをさらに臨床に近づけるべく行われ、ヒト iPS 由来神経幹細胞をマウス脊髄損傷に移植した初めての報告である。今後、ヒト iPS 由来神経幹細胞のマーモセット脊髄損傷への移植研究が望まれる。

Significance of remyelination by neural stem/progenitor cells transplanted into the injured spinal cord

Yasuda A, Tsuji O, Shibata S, Nori S, Takano M, Kobayashi Y, Takahashi Y, Fujiyoshi K, Hara CM, Miyawaki A, Okano HJ, Toyama Y, Nakamura M, Okano H

Stem Cells 29 : 1983-1994, 2011. doi : 10.1002/stem.767
[Epub ahead of print] PMID : 22028197

現在、中枢神経領域のさまざまな疾患に対し、神経幹細胞移植による治療が研究されているが、そのメカニズムは明らかではない。本論文は、自然発生の MBP 遺伝子変異により正常な髄鞘を形成しないシバラーマウス由来の神経幹細胞を移植することで、移植された細胞による髄鞘形成の役割を明らかにした報告である。NOD-SCID マウスの Th10 に脊髄損傷を作製し、9 日後に損傷部を中心に 50 万個のシバラーマウスの胎児由来神経幹細胞、または野生型マウスの胎児由来神経幹細胞を移植した。移植した細胞の生着数や neuron, astrocyte, oligodendrocyte への分化傾向

に大きな違いは認められなかったが、予想通りシバラー細胞群では成熟 oligodendrocyte への分化は認められず、免疫電顕でも薄い髄鞘しか形成しなかった。運動機能は BMS, rota-rod, footprint にて野生型細胞群では対照群に比べ有意な改善を認めたのに対し、シバラー細胞群では改善傾向を認めたものの有意差は認められなかった。Motor evoked potential では対照群では波形はまったく認められなかったのに対して、野生型、シバラー細胞群のいずれでも波形が確認できた。しかし、野生型細胞群とシバラー細胞群の間に潜時に有意差が認められた。

【コメント】細胞移植治療の効果として、移植した細胞からの神経栄養因子の分泌の他、neuron への分化によるリレーメカニズム、oligodendrocyte への分化による再髄鞘化などが言われている。本研究は再髄鞘化にフォーカスを絞り、これが運動機能に影響をもたらすことを明らかにした初めての論文である。近年では中枢神経の再生研究において骨髄由来の細胞も多く用いられているが、中胚葉由来の組織からでは神経系統に分化しづらいというのが基礎領域でのコンセンサスであり、本研究の結果を鑑みても可能であれば神経幹細胞を用いるのが better であると言えるだろう。

(篠崎宗久 東京大学医学部脳神経外科)