

Successful function of autologous iPSC-derived dopamine neurons following transplantation in a non-human primate model of Parkinson's disease

Hallett PJ, Deleidi M, Astradsson A, Smith GA, et al

Cell Stem Cell 16 : 269-274, 2015

患者本人由来の iPS 細胞移植は、中枢神経系疾患に対しても臨床応用が期待されている。本論文は、前臨床試験として、パーキンソン病に対する自家 iPS 細胞由来ドーパミン神経細胞移植の長期的有効性及安全性を示している。

神経毒である MPTP を 3 体のカニクイザルに全身投与し、パーキンソン病モデルを作製した。その皮膚から得られた細胞に遺伝子導入して iPS 細胞を樹立し、ドーパミン神経細胞に *in vitro* で分化させた。自家 iPS 細胞由来ドーパミン神経細胞を片側の被殻に移植し、2 年間免疫抑制剤を使用せず、各種評価を行った。行動学的には、3 体のうち 1 体で、MPTP 投与前の自発運動量まで回復した。この 1 体では、sonic hedgehog, fibroblast growth factor 8a, retinoic acid を用いたドーパミン神経細胞への分化誘導が行われた。PET

検査により、MPTP 投与後低下したドーパミン再取り込みが、移植 2 年後に移植部位に一致して上昇しているのを確認した。移植 2 年後に安楽死させ、免疫組織学的評価を施行した。DAT やチロシン水酸化酵素の免疫染色により機能を有するドーパミン神経細胞が多く生着していることが示された。機能回復の乏しかった 2 体では、生着しているドーパミン神経細胞数が少なく、宿主組織へのドーパミン神経線維伸展も乏しかった。この違いが機能回復の程度の差異につながったと考えられた。生着したドーパミン神経細胞に混じてセロトニン神経や GABA 神経が認められた。一方、腫瘍形成や移植細胞周囲の免疫反応は認められなかった。

本研究では非ヒト霊長類を用いて、自家 iPS 細胞由来ドーパミン神経細胞移植の長期的有効性を示すことができた。今後、iPS 細胞からより有効かつ安全なドーパミン神経細胞分化誘導法を模索し、臨床応用を目指す必要がある。

【コメント】 iPS 細胞を用いた移植治療は本邦において加齢黄斑変性に対する網膜組織移植から臨床応用が開始された。パーキンソン病に対する臨床応用にも期待がもたれるが、このような長期にわたる前臨床研究の報告は非常に意義深い。一方、本研究において、生着ドーパミン神経細胞数が機能改善に関係していることが示唆された。移植条件の最適化や移植手技の確実なプロトコール作成により、生着する細胞をいかに増やすかも重要な検討項目であろう。

Clinical relevance of magnetic resonance imaging in cervical spine clearance

Resnick S, Inaba K, Karamanos E, Pham M, et al

JAMA Surgery 149 : 934-939, 2014

頸椎損傷が看過されると重篤な結果を招くことがあり、神経放射線学的検査として何がふさわしいかは未だ議論が分かれる。本論文は、頸椎損傷に対する CT と MRI の有効性について検証した前向き観察研究である。

カリフォルニア州南部の高度外傷センターにおいて、2010 年 1 月から 2011 年 5 月までの間に 6,464 例の鈍的外傷患者を診療した。そのうち、意識障害を伴わない頸部圧痛あるいは局所神経症状を呈する、成人頸椎損傷疑い症例が 830 例あった。全例で CT (64 列マルチスライス CT, 0.5 mm 厚スライス, 2 mm 厚にて 3 方向の画像再構成評価)、MRI (1.5T, 矢状断: T1, T2 強調画像, short tau inversion recovery (STIR), 軸状断: T1, T2 強調画像) が施行され、164 例 (19.8%) で疑い症例も含めて何らかの異常所見ありと診断された。脳神経外科医が診察し、13 例で外科

治療を、10 例でハローベスト装用を要し、計 23 例 (2.8%) が侵襲を伴う加療を施行された。23 例は全例 CT で異常が検出されていた。CT で異常なしと診断された 681 例のうち 15 例 (2.2%) が MRI で異常ありと診断され、そのほとんどは靱帯や軟部組織の損傷であった。外科治療やハローベストの装用が新たに必要になった症例は 1 例もなく、MRI の結果は治療方針に影響を与えなかった。本研究において、すべての頸椎損傷に対する CT の感度・特異度は 90.9%・100% であり、侵襲を伴う加療を要する頸椎損傷に対する感度・特異度はどちらも 100% であった。

頸部圧痛や局所神経症状を呈する成人頸椎損傷疑い症例において、侵襲を伴う加療を要する頸椎損傷を検出する上で CT の有効性が明らかになった。

【コメント】 本研究では意識障害を伴わない、比較的軽症と思われる成人頸椎損傷疑い症例に対する CT の有効性が示された。CT による 3 方向の画像再構成評価で、関節脱臼から軟部組織の腫脹まで多くの損傷を明らかにすることができる。MRI で脊髄損傷の程度や軟部組織損傷が明らかになることは論をまたないが、即時性・経済性に優れる CT の有効性が示されたことは、頭頸部外傷を多く扱う脳神経外科医が知っておくべき知見と考える。

(安原隆雄 岡山大学脳神経外科)