

Title	Transplantation of Human Neural Stem Cells for Spinal Cord Injury in Primates.
Sub Title	サル脊髄損傷に対するヒト神経幹細胞移植の有効性
Author	岩波, 明生(Iwanami, Akio)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2005
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.82, No.2 (2005. 6) ,p.14-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20050602-0014">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20050602-0014</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

# Transplantation of Human Neural Stem Cells for Spinal Cord Injury in Primates.

(サル脊髄損傷に対するヒト神経幹細胞移植の有効性)

岩波 明生

## 内容の要旨

近年の神経科学、特に幹細胞生物学の目まじしい進歩により、これまで不可能と考えられていた損傷脊髄の再生が現実味を帯びてきている。既にわれわれは新生及び成体ラット脊髄損傷に対するラット神経幹細胞移植を行い、その有効性を報告した。しかし、齧歯類と霊長類では神経機能解剖学にかなりの隔りがあるため、ヒトと同じ霊長類を用いた前臨床試験が必須である。そこで本研究の目的は、サル損傷脊髄に対するヒト神経幹細胞移植を行い、その有効性を明らかにすることである。

まず、成体コモンマーモセット10匹に対して、全身麻痺下に独自に開発した装置を用いて、17gの重錘を50mmの高さから第5頸髄レベルの硬膜上に落下させて頸髄不全圧挫損傷モデルを作製した。即ち損傷後急性期には重度の四肢麻痺を呈し、その後下肢機能は徐々に回復し、最終的には上肢優位の四肢麻痺が残存する頸髄不全損傷モデルである。次に損傷脊髄内の微小環境を考慮して、損傷後9日目にBrdUで標識したヒト胎児脊髄由来神経幹細胞を損傷脊髄内に約 $1 \times 10^6$ 個移植した(移植群)。対照群では培養液のみを損傷脊髄内に注入した。脊髄損傷および移植後にMRIを撮影し損傷部の経時変化を調べ、移植後8週に組織学的検討を行った。また、運動機能評価としては上肢筋力を測定するためにBar Grip testと、3次元自発運動量を測定するために赤外線センサーによる24時間モニタリングを独自に開発し、損傷前から移植後8週まで毎日行い2群間で比較検討した。

MRIでサル損傷脊髄は、急性期にはT1強調像で等信号、T2強調像でびまん性の高信号を呈し、経過とともにT1強調像で低信号、T2強調像で高信号の境界明瞭な領域に局限化した。同信号部位は組織学的には空洞とその周囲のグリア瘢痕であった。神経幹細胞移植によりこの空洞は縮小していた。また、免疫組織染色で空洞周囲にBrdU陽性の移植細胞を多数認め、各マーカーとの2重染色でNeuron, Astrocyte, Oligodendrocyteに分化していた。さらにBar grip testと自発運動量計測のいずれにおいても、移植群が対照群よりも有意に良好な機能回復が認められた。機能回復メカニズムに関しては、移植細胞由来のニューロンと宿主軸索とのシナプス形成、移植細胞由来のOligodendrocyteによる再髄鞘化、移植細胞からの神経栄養因子などが考えられる。本研究の結果は、霊長類脊髄損傷に対するヒト神経幹細胞移植の有効性を示唆するものであり、神経幹細胞移植の臨床応用にに向けた大きな一歩と考えている。

## 論文審査の要旨

近年の幹細胞生物学の進歩により、今まで不可能とされていた損傷脊髄の再生が現実味を帯びてきた。我々は成体ラット脊髄損傷に対するラット神経幹細胞移植の有効性を報告したが、齧歯類と霊長類では神経解剖学にも隔りがあるため、本治療を臨床応用するにあたってはヒトと同じ霊長類を用いた前臨床試験が必須である。そこで本研究の目的は、サル損傷脊髄に対するヒト神経幹細胞移植の有効性を明らかにすることである。まず、成体コモンマーモセット10匹に対して定量的な頸髄圧挫損傷を作製し、損傷後9日目にBrdUで標識したヒト胎児神経幹細胞を損傷脊髄内に約 $1 \times 10^6$ 個移植した(移植群)。対照群では培養液のみを注入した。損傷後・移植後にMRIを撮影し損傷部の経時変化を調べ、移植後8週に組織学的検討を行った。運動機能評価は上肢筋力を測定するBar grip testと、赤外線センサーによる自発運動量モニタリングを独自に開発し、2群間で比較検討した。MRIで損傷脊髄は、ヒトと同様にT1強調像で低信号、T2強調像で高信号の境界明瞭な領域に局限化した。同部位は組織学的には空洞とその周囲のグリア瘢痕であったが、移植群では空洞は縮小傾向にあった。免疫組織染色で空洞周囲にBrdU陽性の移植細胞を多数認め、各マーカーとの2重染色でNeuron, Astrocyte, Oligodendrocyteへの分化を確認した。Bar grip testと自発運動量計測の両方で、移植群が対照群よりも有意な機能回復を認めた。

審査では、脊髄損傷を定量的に作製しても炎症の程度や回復には個体差があるのでは、との質問がなされた。これに対して、実際に個体差はすべてのin vivo実験に存在するがnを増やし統計学的解析を行うことで影響を減らせると回答された。また、損傷脊髄内の血流動態の変化について質問され、文献的には齧歯類で損傷後新生血管は発現するも約2週間でastrocyteの遊走とともに退縮してしまうとの報告があり、損傷部中心の血管新生を促進すれば移植細胞の生着率の上昇や空洞の減少に寄与できるのではないかと回答された。次に、移植により空洞が縮小したのはどの細胞によるのかとの質問がなされ、生着した移植細胞そのものもあるが、移植の効果で2次損傷を免れた正常組織が残存した可能性も高いとの推察が述べられた。さらに、Oligodendrocyteに分化した移植細胞は再髄鞘化したのかとの質問に対しては、未検討であり今後の課題であると回答された。

以上のように、本研究は未だ検討されるべき点を残しているものの、脊髄損傷に対する神経幹細胞移植療法の効果を霊長類モデルで証明することによって、臨床応用に一步近づけたという点で有意義であると評価された。

論文審査担当者 主査 整形外科学 戸山 芳昭  
解剖学 仲嶋 一範 内科学 鈴木 則宏  
外科学 河瀬 斌

学力確認担当者:  
審査委員長: 仲嶋 一範

試問日: 平成17年 2月18日