慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	Implantation of Dendritic Cells in Injured Adult Spinal Cord Results in Activation of Endogenous Neural Stem/Progenitor Cells Leading to De Novo Neurogenesis and Functional Recovery.
Sub Title	脊髄損傷マウスへの樹状細胞移植による神経幹細胞の活性化および神経機能回復
Author	三上, 裕嗣
Publisher	慶應医学会
Publication year	2004
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.81, No.4 (2004. 12) ,p.7-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20041202-0007

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.

Implantation of Dendritic Cells in Injured Adult Spinal Cord Results in Activation of Endogenous Neural Stem/Progenitor Cells Leading to De Novo Neurogenesis and Functional Recovery.

（脊髄損傷マウスへの樹状細胞移植による神経幹細胞の活性化および神経機能回復）

三　上　　裕　嗣

内容の要旨

成熟哺乳類の中枢神経系には神経幹細胞が存在するにもかかわらず、その自己修復能力は特に脊髄において非常に乏しい。成熟哺乳類の脳においては、神経幹細胞から神経新生が起こり機能回復に寄与しうることが報告されているが、損傷脊髄においてはその類の報告はまだない。成熟哺乳類の損傷脊髄由来の神経幹細胞は、神経新生の起きている場として知られている歯状回に移植されるとニューロンに分化するが、損傷脊髄に移植されるとそれが起こらない。また、成熟哺乳類の脊髄が損傷されると、その場の神経幹細胞は反応性に増殖しそのほとんどがニューロンではなくアストロサイトへ分化するということから、損傷脊髄で神経新生が起こらないのは内在性の神経幹細胞の性質の違いにあるのではなく、ニューロンへの分化に何らかの阻害的な微小環境が存在している可能性が示唆される。一方で最近では、中枢神経系が免疫系から隔絶された環境にあることに着目し、T細胞やマクロファージを損傷前後に誘導、もしくは移植することで機能回復が得られたとの報告もなされているが、その機序については不明な点が多い。そこで今回われわれは、免疫系細胞が神経幹細胞に対して何らかの作用をもたらしうる可能性を仮定し、共培養を行ったところ、樹状細胞が神経幹細胞を著しく増殖させることがわかった。さらに樹状細胞には神経軸索の再生作用が報告されている神経栄養因子、NT-3を分泌することも明らかになった。実際に樹状細胞を脊髄損傷マウスに移植すると、対照群でも一部の内在性神経幹細胞は活性化し増殖したが、その変化は樹状細胞移植群で有意に増強することがわかった。また損傷後14日の樹状細胞移植群でのみ、損傷周囲部にHu(+)BrdU(+)もしくはNeuN(+)BrdU(+)二重陽性ニューロンが観察された。とくに前者ではアポトーシスについて否定的な結果であり、適切な環境が導入されれば成熟哺乳類の損傷脊髄においてもニューロンが新生することをわれわれは初めて示した。さらに樹状細胞移植群でのみ皮質脊髄路の神経軸索が再生していたが、実際の樹状細胞移植損傷脊髄中に対照群より多く含まれていたNT-3や内在性マイクログリアの活性化が寄与した可能性がある。これまでの実験結果をもとに運動機能解析を行ったところ、樹状細胞移植群ではマウスの種に関係なく対照群に対して有意な機能回復が認められた。今回の研究においてわれわれは、中枢神経系の再生に関わる樹状細胞の新しい機能－内在性神経幹細胞の増殖誘導とこれまでnon-neurogenicな環境と考えられていた損傷脊髄でのニューロンの新生－を見いだすとともに、成熟哺乳類の損傷脊髄への樹状細胞移植により、神経軸索の再生と機能回復がもたらされることを示した。このことは、損傷された中枢神経系の再生に向けた新規の治療法の開発につながると思われる。

論文審査の要旨

成熟哺乳類の中枢神経系には神経幹細胞が存在するにもかかわらず、その自己修復能力は特に脊髄において非常に乏しい。損傷脊髄で神経新生が起こらないのは内在性の神経幹細胞の性質の違いにあるのではなく、ニューロンへの分化に何らかの阻害的な微小環境が存在している可能性が示唆されている。一方で最近では、中枢神経系が免疫系から隔絶された環境にあることに着目し、T細胞やマクロファージを損傷前後に誘導、もしくは移植することで機能回復が得られたとの報告もなされているが、その機序については不明な点が多い。そこで本研究では、免疫系細胞が神経幹細胞に対して何らかの作用をもたらしうる可能性を仮定し、共培養を行ったところ、樹状細胞が神経幹細胞を著しく増殖させることがわかった。また樹状細胞には神経栄養因子、NT-3を分泌することも明らかになった。実際に樹状細胞を脊髄損傷マウスの損傷部に損傷直後に移植すると、損傷後７日では内在性神経幹細胞は対照群に比べ有意に活性化、増殖していた。また、樹状細胞移植群でのみ損傷後14日で損傷周囲に新生ニューロンが観察され、損傷後４ヶ月では切断した皮質脊髄路の神経軸索が再生していた。運動機能解析ではマウスの種に関係なく、樹状細胞移植群では対照群に比べ有意な機能回復が認められた。

審査では、まず樹状細胞との共培養で神経幹細胞が増殖したことについて、樹状細胞の培養上清だけではその増殖活性が1/10であったことにより、やはりvivoにおいても細胞の移植は必要なのか、液性因子だけではだめなのかと質問がなされた。これについて、神経幹細胞は非常に限られた条件でしか培養できず、その条件では培養上清中の液性因子の活性が低下してしまった可能性があるとし、vivoで液性因子が有効に寄与している可能性は充分あると回答された。次に皮質脊髄路の再生が灰白質でみられた理由について質問され、最近の研究により白質には軸索伸展阻害因子タンパクが局在していることが知られており、それが影響している可能性はあると回答された。また、外傷を受けた脊髄の血行動態について、樹状細胞移植群では毛細血管の増生などの所見は認められたかと質問され、残念ながら現時点では未検討であるが注目すべき点であり、今後の検討課題であると回答された。樹状細胞の移植時期についても質問され、脊髄損傷時にみられる、神経再生に阻害的な微小環境を、損傷早期から変えるため受傷直後に移植したと回答された。マウス用に独自に開発した運動機能解析法のラットへの応用の可能性についても質問され、ラットには後肢による起立以外に頚部の持ち上げによる運動があり、対応は可能だが若干難しい点があると回答された。

以上のように、本研究はさらに検討されるべき点を残しているものの、樹状細胞を用いて損傷脊髄再生への新たな道を切り拓いた点が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　　外科学　河瀬　斌
　　内科学　鈴木　則宏
学力確認担当者：
　審査委員長：仲嶋　一範

試問日：平成16年 6月30日