

# 主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第 号	氏 名	板 倉 剛
<p>主 論 文 題 名</p> <p>Control of the survival and growth of human glioblastoma grafted into the spinal cord of mice by taking advantage of immunorejection (脊髄への細胞移植療法後の異常増殖細胞の免疫拒絶反応を利用した制御)</p>			
<p>(内容の要旨)</p> <p>当研究室では脊髄損傷モデル動物に対するヒト誘導多能性幹細胞由来神経前駆細胞 (induced pluripotent stem cells derived neural stem / precursor cells : iPS-NS/PCs) 移植治療の有効性を報告してきた。しかし、一部の細胞株では神経系腫瘍の形成を認め、今後の臨床応用に向けて、これらの腫瘍原性を含めた安全性の担保が大きな課題となる。近年の幹細胞技術や検査法の発展により、その安全性は徐々に臨床レベルに近づいているが腫瘍化の可能性を完全には否定できないため、移植後の腫瘍化対応策は必須である。そこで本研究では、想定される他家移植で使用する免疫抑制剤による移植後腫瘍の制御の検討を行った。</p> <p>実験では、細胞としてヒト神経膠芽腫の細胞株 (U251株) とこれまでに造腫瘍性が確認されているヒトiPS-NS/PCs (253G1株) を使用した。ffLuc遺伝子による細胞標識後、<math>5 \times 10^5</math>個の細胞をマウス正常脊髄に移植した。内訳はU251株移植群 : NOD/SCIDマウス (N=9) 及びC57BL6/Jマウス (FK506+抗CD4抗体併用群N=37、FK506単剤群N=11、免疫抑制剤非投与群 N=6) 、iPS-NS/PCs : BALB/cAマウス (FK506+抗CD4抗体併用群 N=5) である。腫瘍の生着、増大を確認後、一部の個体 (U251移植群 : 二剤併用N=22、FK506単剤投与N=9、iPS-NS/PCs群 : N=5) で免疫抑制剤を中止した。生着評価はバイオイメージングを用いて行い、最終的に脊髄を切り出し、組織学的評価を行った。</p> <p>C57BL6/Jマウス免疫抑制剤非投与群の全ての個体において移植細胞は拒絶された。一方、免疫抑制剤投与群、特に二剤併用群では全ての個体で移植細胞は生着した。腫瘍の増大に伴い、後肢運動機能の低下を認めた。免疫抑制剤中止後、T細胞及びマイクログリアの腫瘍内への浸潤を認め、移植細胞の拒絶が起こり、全ての個体で移植細胞は完全に拒絶された。また腫瘍の拒絶に伴い、一度低下した機能の改善を認めた。iPS-NS/PCs移植群でも同様の効果を確認した。</p> <p>本研究では免疫抑制剤を併用することでマウス脊髄へのヒト神経膠芽腫細胞の異種移植に成功し、脊髄腫瘍モデルを確立した。また、iPS-NS/PCs移植においては移植後に奇形腫ではない神経系腫瘍の形成を認めた。その後免疫抑制剤を中止することでこれらの腫瘍の拒絶に成功した。以上の結果から、移植細胞由来の腫瘍はあくまで移植片であり、十分に宿主免疫細胞の攻撃の対象となることを明らかにした。今後、ES、iPS細胞を使用した細胞移植治療の臨床応用に向けて、移植後に万が一腫瘍化した場合のセーフティロックとして、免疫抑制剤を中止する事で腫瘍化を抑制できる可能性が示唆された。</p>			