

主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第 号	氏 名	川 端 走 野
<p>主 論 文 題 名</p> <p>Grafted human iPS cell-derived oligodendrocyte precursor cells contribute to robust remyelination of demyelinated axons after spinal cord injury (損傷脊髄に移植したヒト人工多能性幹細胞由来オリゴデンドロサイト前駆細胞は、脱髄した軸索の再髄鞘化に寄与する)</p>			
<p>(内容の要旨)</p> <p>脊髄損傷に対する神経幹/前駆細胞 (Neural stem/Progenitor cells : NS/PCs) 移植による機能回復メカニズムとして、移植細胞由来ニューロンによる神経回路の再構築や、移植細胞が分泌する神経栄養因子の効果に加え、移植細胞由来オリゴデンドロサイトによる損傷軸索の再髄鞘化が重要である。しかし、ヒト人工多能性幹細胞 (human induced pluripotent stem cells : hiPSC) 由来NS/PCsは主にニューロンに分化し、オリゴデンドロサイトへの分化能は低いことが知られている。一方で、沼澤らは2014年に、hiPSCから効率的にオリゴデンドロサイト前駆細胞を多く含む神経幹/前駆細胞 (oligodendrocyte precursor cell-enriched NS/PCs : OPCs-enriched NS/PCs) へと分化誘導する方法を報告した。本研究では、マウス脊髄損傷に対しhiPSC由来OPC-enriched NS/PCs (hiPSC-OPC-enriched NS/PCs) を移植し、その有効性を検証した。まず、当研究室において既に安全性が確認されている201B7株hiPSCを使用し、hiPSC-OPC-enriched NS/PCsへと分化誘導した。hiPSC-OPC-enriched NS/PCsは<i>in vitro</i>にてニューロン、アストロサイトに加え、従来の分化誘導法では見られなかったMyelin basic protein (MBP) 陽性の成熟オリゴデンドロサイトへと分化することを確認した。また、サイトカインアッセイの結果、hiPSC-OPC-enriched NS/PCsは、従来法で誘導したhiPS-NS/PCと比較して有意に多くのvascular endothelial growth factor やplatelet-derived growth factor -Aを分泌していた。次に、<i>in vivo</i>でのhiPSC-OPC-enriched NS/PCsの有効性を検討するために、免疫不全マウスに胸髄圧挫損傷を加え、損傷後9日に損傷中心部に移植した。細胞移植後12週の脊髄内で移植細胞は良好に生着して神経系3系統へと分化し、35%以上の細胞が成熟オリゴデンドロサイトに分化していた。また、免疫組織学的解析および免疫電子顕微鏡による解析では、移植細胞由来オリゴデンドロサイトが残存軸索を直接再髄鞘化している像が観察された。さらに、移植細胞由来オリゴデンドロサイトが形成する髄鞘はランビエ絞輪を有していた。細胞移植群の脊髄では軸索面積の増加を認め、また移植細胞由来ニューロンとホストマウスのニューロン間でシナプス形成していることも確認した。細胞移植したマウスは後肢での荷重が可能となり、対照群に比して各種運動機能評価で有意な改善を認めた。電気生理学的評価においても、細胞移植群のマウスで有意な改善を認めた。</p> <p>本研究により、脊髄損傷に対するhiPSC-OPC-enriched NS/PCs 移植の治療効果は、従来の神経回路の再構築、神経栄養因子による組織保護効果に加えて、残存軸索の再髄鞘化によることが明らかとなった。</p>			