

主 論 文 要 旨

報 告 番 号	① 乙 第	号	氏 名	友 岡 領
主 論 文 題 名				
Mesenchymal properties of iPSC-derived neural progenitors that generate undesired grafts after transplantation (移植後に望ましくない移植片を形成するiPS細胞由来神経前駆細胞の間葉系特性)				
(内 容 の 要 旨)				
中枢神経系疾患に対するiPS細胞由来神経前駆細胞の移植は、これまでの対症療法的なアプローチとは異なり、損傷した神経組織を根本的に修復できる新たな治療法として注目されている。しかし、移植用の神経前駆細胞はiPS細胞からの分化誘導を経て調整される為、その品質が十分でない場合、腫瘍形成などの移植に不適切な性質を示す可能性があり、安全性の確保が重要である。本研究では、再生医療に資するiPS細胞由来神経前駆細胞の品質を担保する手法の確立を目指し、分化抵抗性を示す移植不適合なiPS細胞由来神経前駆細胞株を対象に、単一細胞由来の神経前駆細胞を分離・培養・解析し、移植に適した神経前駆細胞を選別可能な表面抗原の組み合わせを同定した。まず、セルソーターを用いて移植不適合な神経前駆細胞株から単一細胞を分取し、拡大培養することで90株の単一細胞由来神経前駆細胞株を樹立した。これらの細胞株に対し、マイクロアレイによる遺伝子発現解析を実施したところ、一部が神経堤細胞および間葉系細胞様の遺伝子発現を呈することが明らかとなった。これにより、移植不適合株の一部が神経堤細胞および間葉系細胞様の性質を持つ神経前駆細胞であり、移植後の分化抵抗性による腫瘍様組織形成に関与していることが示唆された。実際、移植片に対する免疫染色を行ったところ、移植不適合株は移植適合株と比較して、神経堤細胞マーカーSRY-box9 (SOX9) 陽性の細胞が有意に多く、間葉系細胞様の性質が確認された。次に、混在した神経前駆細胞集団から、移植適合細胞を識別・選出する方法を構築するために、BD Lyoplateを用いた表面抗原のスクリーニングを単一細胞由来神経前駆細胞株に対して行い、移植適合細胞に対する陽性マーカーとしてCD15、陰性マーカーとしてCD73およびCD105を同定した。最後に、この表面抗原を用いて選別した細胞の移植適合性を評価するため、マウスへの移植実験で検証した。移植6週間後の移植片に対する免疫染色で、移植不適合株から分取したCD15陽性細胞は、分取前の細胞に比して神経細胞への分化が多く、間葉系細胞が少なかったことから移植適合性の向上が認められた。これらの結果から、今回同定した表面抗原が、iPS細胞由来神経前駆細胞集団からの移植適合細胞の選別を可能にし、移植成績の向上に有用である事が示された。 本研究成果は神経前駆細胞移植における細胞の品質管理を推進するだけでなく、移植用細胞集団から適切な性質の細胞の選別を可能にする方法論として、再生医療全体に貢献する事が期待される。				