

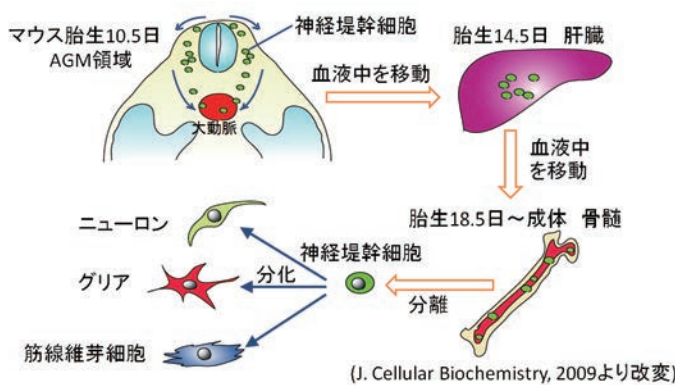


名越 慈人

21世紀COEプログラムRA →
GCOE RA →
国立病院機構 村山医療センター 整形外科

神経堤幹細胞の発生と多能性 ~中枢神経の再生を目指して~

これまで、脊髄損傷に対する神経幹細胞を用いた細胞移植治療の有効性が報告されている。その一方で、移植細胞を胎児組織から採取する場合の倫理的問題や、移植細胞の腫瘍化の可能性が懸念されていることから、本研究では自家組織由来の細胞供給源として神経堤幹細胞に着目した。神経堤幹細胞は、自己複製能およびニューロン、グリア、筋線維芽細胞の3系統へ分化する多分化能を有する組織幹細胞であり、また成体組織より採取可能である。そして神経堤細胞をGFPで標識するP0-Cre/Floxed-EGFPマウスを用い、胎生期に神経堤幹細胞が血液を介して骨髄へ移動し、成体においても骨髄に神経堤幹細胞が存在することを世界で初めて証明した(Cell Stem Cell, 2008)(図)。さらに、骨髄に加えて皮膚や後根神経節から神経堤幹細胞を採取すると、細胞の分化能が由来する組織によって大きく異なることが分かった。この研究成果を基に、マウス胸髄圧挫損傷モデルを作成し、神経堤幹細胞を移植したところ、損傷脊髄内で神経細胞やシュワン細胞へ分化することが明らかになった。移植された細胞は腫瘍化を認めず、安全性も確認された。神経堤幹細胞移植の研究を進める傍ら、損傷脊髄内での内在性の神経堤由来細胞の役割に興味を持ち、P0-Cre/Floxed-EGFP成体マウスの脊髄切断モデルを作成し、GFP陽性細胞の損傷内での動態を解析した。脊髄損傷部に存在するGFP陽性細胞は、そのほとんどがシュワン細胞であり、それらは損傷部に付随する神経根より侵入することが分かった(Glia, 2011)。さらに、シュワン細胞は脊髄損傷後に、神経根内でmatureな状態からimmatureな状態へ脱分化して損傷部へ流入することが明らかになった。逆に損傷脊髄内に侵入したimmatureなシュワン細胞は再分化してmatureな状態となり、残存する神経軸索を髄鞘化することが分かった。本研究の成果より、脱分化/再分化によるシュワン細胞の可塑性が、損傷脊髄の修復に寄与することが明らかになった。



[図]
骨髄由来神経堤幹細胞の移動と多能性
胎生期に神経管の背側より遊走した神経堤幹細胞の一部は、造血の場であるAGM領域へ集積し、その後血液を介して肝臓へ到達し、最終的に骨髄へ移動することが分かった。

代表論文

1. Nagoshi N, Shibata S, Kubota Y, Nakamura M, Nagai Y, Satoh E, Morikawa S, Okada Y, Mabuchi Y, Katoh H, Okada S, Fukuda K, Suda T, Matsuzaki Y, Toyama Y, and Okano H: Ontogeny and multipotency of neural crest-derived stem cells in mouse bone marrow, dorsal root ganglia, and whisker pad. Cell Stem Cell. 2:392-403, 2008
2. Nagoshi N, Shibata S, Nakamura M, Matsuzaki Y, Toyama Y, and Okano H: Neural crest-derived stem cells display a wide variety of characteristics. Journal of Cellular Biochemistry. 107: 1046-52, 2009
3. Nagoshi N, Shibata S, Hamanoue M, Mabuchi Y, Matsuzaki Y, Toyama Y, Nakamura M, Okano H: Schwann cell plasticity after spinal cord injury shown by neural crest lineage tracing. Glia. 59: 771-84, 2011

21世紀COE/グローバルCOEに参加して

GCOEプログラムでは、研究室の垣根を越えて、優秀な研究者の方々と様々な交流を持つことができました。その中で頂いた一つのアドバイスが、後の大発見に結びついたことを考えると、研究は努力や才能だけではなく、人とのつながりを大切にすべきであると感じています。一番の思い出は、岡野栄之先生のご配慮により、北米神経科学会のStem Cell Symposiumで口頭発表する機会を得たことです。何百名もの外国人の前で発表できたことは、自分が国際舞台へ打って出る大きな自信になりましたし、世界を相手に戦っていきたく強く感じる礎になりました。本プログラムで得た知識と人脈を基に、福澤諭吉先生の「実学」の精神に従って、今後も脊髄損傷の再生医療に尽力していきたいと考えています。