



2011年9月27日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

iPS細胞を用いた脊髄損傷治療の実現に向けて一歩前進 マウス脊髄損傷モデルに対する ヒト iPS 細胞由来神経幹細胞移植の有効性を確認

慶應義塾大学医学部生理学教室（岡野栄之教授）と整形外科教室（中村雅也講師・戸山芳昭教授）は、文部科学省再生医療の実現化プロジェクトにおいて、損傷した脊髄を再生させる治療法の開発に取り組んでいます。今回、岡野教授らは京都大学の山中伸弥教授（京都大学 iPS 細胞研究所）らとの共同研究で、ヒト iPS 細胞（注1）から神経幹細胞を分化誘導し、これを免疫不全マウス脊髄損傷モデルに移植を行い、良好な運動機能の回復を得ることに成功しました。移植したヒト iPS 細胞由来神経幹細胞はマウス脊髄内で生着・分化し、マウス脊髄内ニューロンとシナプスを形成して神経伝導を改善させ、また脊髄損傷後の血管新生や神経線維の再生を促進することで、損傷脊髄の修復に働いていることが分かりました。また、移植後約4ヶ月の長期経過観察を行い、腫瘍化が認められないことも確認しています。

本研究成果は「米国科学アカデミー紀要(Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America)」(電子版)に掲載されます。この発表に関する報道解禁は、9月27日(火)午前4時(日本時間)以降とさせていただきますので、本情報の取り扱いにご注意いただきますようお願い致します。

1. 背景

脊髄損傷は、損傷部以下の知覚・運動・自律神経系の麻痺を呈する中枢神経系の損傷です。医療の発達した現代においても、損傷された脊髄を直接治療する方法は確立されていません。このため、現在世界中の研究者が脊髄損傷に対する治療法開発にしのぎを削っています。これまでに生理学研究室では、2002年にラット脊髄損傷に対するラット神経幹細胞移植の有効性を示し、2005年には霊長類コモンマーモセット脊髄損傷に対するヒト胎児脳由来神経幹細胞移植の有効性を報告してきましたが、中絶胎児組織を用いる点で倫理的問題から日本での臨床応用は困難な状況です。そんな中、2006年に京都大学の山中伸弥教授らにより iPS 細胞が開発されました。

iPS 細胞は体細胞に数種類の初期化因子を導入することで樹立でき、神経や筋肉などに分化する多分化能を持っています。iPS 細胞を用いることで前述した倫理的問題が回避されると考えられ、将来の臨床応用に大きな期待が集まっています。すでに慶應義塾大学と京都大学の共同研究チームは、2010 年にマウス脊髄損傷に対するマウス iPS 細胞由来神経幹細胞移植の有効性・安全性を報告しています。臨床応用に向けた次のステップとして、免疫不全マウス脊髄損傷に対するヒト iPS 細胞由来神経幹細胞移植の治療効果が本研究により証明されました。

2. 研究成果

(1) ヒト iPS 細胞由来神経幹細胞はマウス脊髄内で生着し、神経系 3 系統細胞へと分化していた

今回、独自の培養方法を用いてヒト iPS 細胞 (201B7 クローン: 顔面皮膚線維芽細胞より樹立) から神経幹細胞を分化誘導し免疫不全マウス脊髄損傷モデルに移植を行いました。マウス脊髄内で、ヒト iPS 細胞由来神経幹細胞は生着し、ニューロン、アストロサイト、オリゴデンドロサイトの神経系 3 系統細胞 (注 2) へと分化していました。さらに、移植細胞の 50% 程度がニューロンへと分化していたため、どのような成熟ニューロンに分化しているのかを調べたところおよそ 70% 程度が GABA 作動性の抑制性ニューロン (注 3) へと分化していることが分かりました。

(2) ヒト iPS 細胞由来ニューロンによるマウス脊髄内ニューロンとのシナプス形成と神経伝導の改善

次に、移植したヒト iPS 細胞由来ニューロンとマウス脊髄内ニューロンが双方向性にシナプスを形成していることを、免疫組織学的解析および電子顕微鏡による解析から確認しました。また、運動誘発電位 (MEP) (注 4) の結果から、コントロール群では MEP の波形が検出されなかったのに対し、移植群では MEP の波形が良好に検出され、神経伝導が改善したことが確認されました。

(3) ヒト iPS 細胞由来神経幹細胞移植による血管新生作用と神経線維の再生作用

さらに、移植群ではコントロール群に比較して血管新生が促進されており、これによる組織温存作用を認めました。また、マウス脊髄内の縫線核脊髄路 (ほうせんかくせきずいろ) (注 5) をはじめとした神経線維の再生も移植群において有意に多いということが確認されました。これらの血管新生や神経線維の伸長に働く栄養因子について逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction; RT-PCR) で発現を調べたところ、移植群では、これらの発現が促進されているということが確認されました。

(4) 移植群における運動機能の改善

上記の結果から、3種類の下肢運動機能評価法 (Basso Mouse Scale、Rotarodトレッドミルテスト、DigGait歩行解析システム) で検討したところ、すべての評価法で移植群はコントロール群に比較して良好な運動機能の改善を認めました。

(5) 移植後の長期経過観察による安全性の検討

次に、移植後約4ヶ月まで経過観察を行い、移植細胞の安全性評価を行いました。その結果、最終経過観察時まで運動機能は良好に保たれ、組織学的解析でも腫瘍形成は認めず、正常な神経系への分化を認めました。また移植後約2ヶ月の群と比較して移植後約4ヶ月の群ではより成熟した神経系への分化を認め、未分化細胞の増殖等は認めませんでした。このように長期の経過観察からも安全性および有効性が確認されました。

3. 今後の展開

本研究の結果は、脊髄損傷に対するヒトiPS細胞由来神経幹細胞移植の有効性を示すものであり、将来のヒトへの臨床応用に向けて、大きな一歩になるものと考えます。

4. 論文について

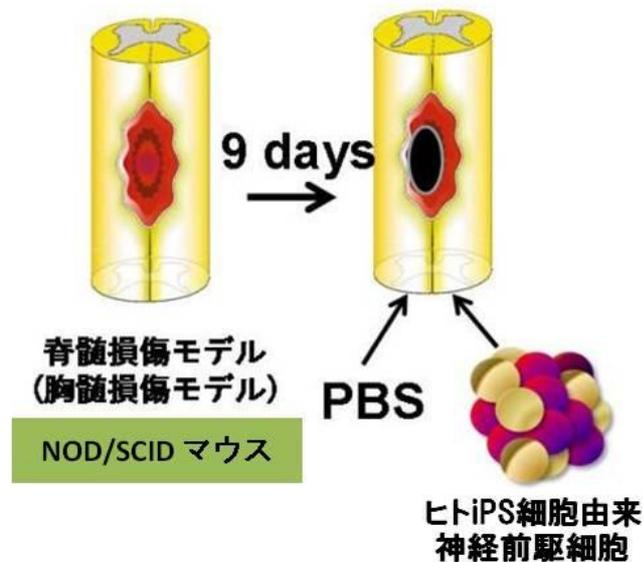
“ Grafted human induced pluripotent stem cell-derived neurospheres promotes motor functional recovery after spinal cord injury in mice. ”

「ヒトiPS細胞由来神経幹細胞移植はマウス脊髄損傷モデルの運動機能を回復する」

本研究成果は“ Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America ” に掲載されます。

On line publication (日本時間9月27日(火)午前4時(米国東海岸時間9月26日(月)午後3時))まで発表禁止です。発表禁止期間の遵守をお願い申し上げます。

ヒトiPS細胞由来神経前駆細胞移植による マウス脊髄損傷の運動機能回復



ヒトiPS細胞由来細胞を用いた治療効果を初めて証明

<用語解説>

注1：iPS細胞（人工多能性幹細胞：induced pluripotent stem cell）

体細胞に初期化因子を導入することにより樹立される、ES細胞に類似した多能性幹細胞。山中教授の研究グループにより世界で初めてマウスおよびヒト体細胞を用いて樹立された。

注2：ニューロン、アストロサイト、オリゴデンドロサイトの神経系3系統細胞

ニューロン（神経細胞）は、神経系を構成する細胞で、その機能は情報処理と情報伝達に特化している。ニューロンは、入力刺激があった場合に活動電位を発生させ、他のニューロンに情報を伝達する。

アストロサイト（星状膠細胞）は中枢神経系に存在するグリア細胞の1つである。多数の突起

をもち、その間に近傍を走行する神経線維が配置される。

オリゴデンドロサイト（希突起膠細胞）は、小型のグリア細胞であり、中枢神経系での髄鞘形成に関与する。

注3：GABA 作動性ニューロン

神経伝達物質である γ -アミノ酪酸（gamma-aminobutyric acid: GABA）作動性の抑制性ニューロン。脊髄損傷後には痙性の抑制や協調運動の調節、異痛症などの異常知覚の抑制に働いていると考えられている。

注4：運動誘発電位（Motor evoked potential: MEP）

脳から脊髄にかけて走行する下行性の運動伝導路の状態を評価するための電気生理学的検査法。大脳の運動野や脊髄を刺激して目的とする筋肉から表面筋電図を記録する。脊髄損傷により脊髄内の下行性の運動伝導路が破壊されると運動誘発電位は検出できなくなる。

注5：縫線核脊髄路（ほうせんかくせきずいろ）

中脳の縫線核という部分に細胞体を有し、脊髄を下行する神経伝導路。齧歯類（げっしるい）における運動機能に関与する。

ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

本リリースは文部科学記者会、文部科学省科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信させていただいております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部生理学教室

岡野栄之（教授）

E-mail: hidokano@a2.keio.jp

慶應義塾大学医学部整形外科学教室

中村雅也（専任講師）

E-mail: masa@sc.itc.keio.ac.jp

【本リリースの発信元】

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課（担当：吉野）

〒160-8582 東京都新宿区信濃町35

TEL 03-5363-3611 FAX 03-5363-3612

E-mail: med-koho@adst.keio.ac.jp <http://www.keio.ac.jp/>