

慶應義塾大学、臨床用ヒト iPS 細胞から脊髄損傷に有効性を示すグリア細胞の作製に成功

医学部整形外科学教室の鎌田泰裕（博士課程4年生）、同生理学教室の神山淳准教授らの研究グループは、大日本住友製薬株式会社再生・細胞医薬神戸センターの磯田美帆博士らとの共同研究で、臨床用ヒト iPS 細胞から効率的にグリア細胞（オリゴデンドロサイト（注1）など）へ分化する臨床応用可能な誘導方法を開発し、脊髄損傷モデル動物の脊髄への投与により低下していた運動機能の改善を認めることを確認しました。

脊髄損傷に対する神経幹細胞移植による機能回復メカニズムの一つとして、移植細胞の再髄鞘化が重要であることが知られています。髄鞘は、神経細胞から伸びる軸索を覆うことで絶縁シートのように働き、脊髄内の非常に速い神経伝達を可能にしています。これまでもヒト iPS 細胞由来の移植細胞による再髄鞘化の報告はありましたが、移植細胞はいずれも研究用の iPS 細胞を使用したものであり、臨床用ヒト iPS 細胞での分化誘導法の確立やモデル動物を用いた検証は報告されてきませんでした。

今回、拒絶反応が起きにくい HLA 型の組み合わせを持つヒト iPS 細胞由来から作製した、グリア細胞に分化しやすい神経幹細胞移植により明らかな運動機能改善効果が得られたことから、本成果は基礎から臨床をシームレスなものにし、臨床応用に向けて強力な後押しとなることが期待されます。

本研究では京都大学 iPS 細胞研究所 (CiRA) で作製された臨床用 iPS 細胞からグリア細胞指向性神経幹細胞 (Neural Stem/Progenitor Cells (NS/PCs) with gliogenic competence from clinically relevant feeder-free human iPSCs : 以下、ffiPSC-gNS/PCs) への臨床応用可能な誘導法を開発し、脊髄損傷モデルマウスに ffiPSC-gNS/PCs の移植を行うことでその安全性及び有効性を検証しました (下図)。

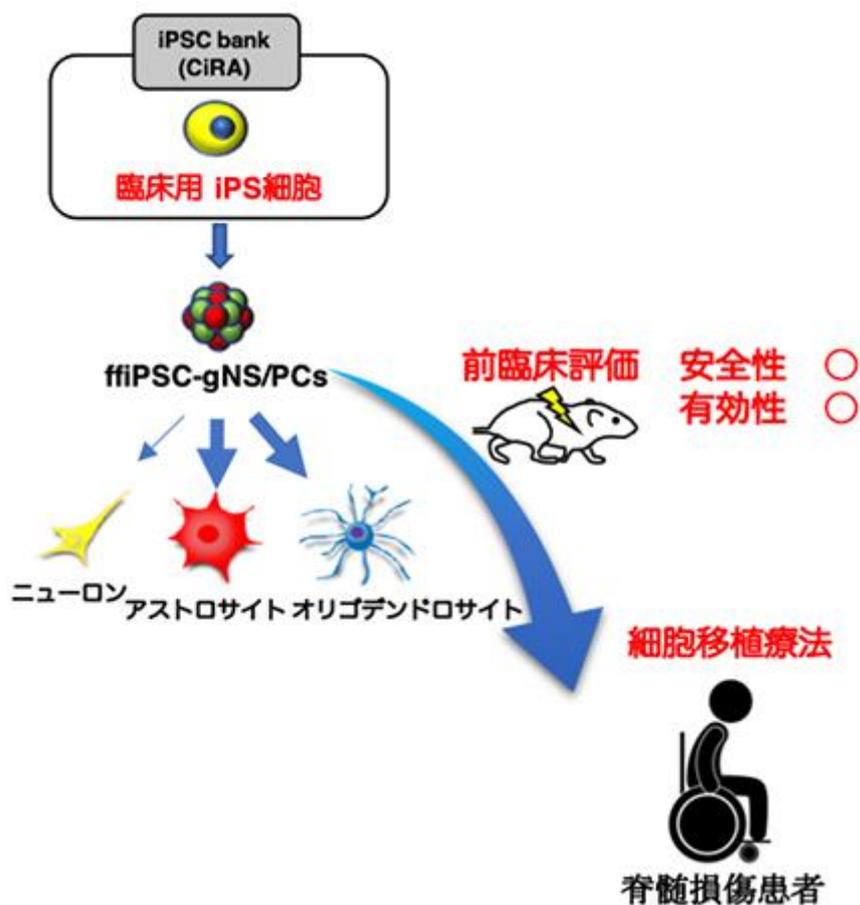


図 本研究の概略図

研究の成果

(1) 作製された細胞は免疫染色、遺伝子発現解析でグリア細胞分化指向性が高いことを確認

本研究で開発した新規誘導法を用いて作製された神経幹細胞では、未分化な細胞がグリア細胞へと分化する際に必須であるとされる NFIA や OLIG2 と呼ばれる転写因子が高発現していることを免疫染色により確認しました。さらに、遺伝子発現解析でも同様にグリア細胞に関連した遺伝子が発現上昇していることを確認しました。

(2) 移植した細胞は多くがオリゴデンドロサイトに分化し、再髄鞘化を確認

移植した ffiPSC-gNS/PCs は移植後 12 週のマウスの損傷脊髄内において、ニューロン、アストロサイト、成熟オリゴデンドロサイトに分化していました。また電子顕微鏡では、移植細胞由来オリゴデンドロサイトからなる残存軸索に対する再髄鞘化を多数確認しました。

(3) 細胞移植したマウスで、脊髄損傷により低下した運動機能が改善

脊髄損傷後に ffiPSC-gNS/PCs を移植したマウスと、リン酸緩衝食塩水のみを注入したマウスで後肢運動機能評価を行った結果、細胞移植したマウスで明らかな運動機能の改善が認められました。さらに、回転するロッド上での歩行可能時間と平地歩行時での歩幅でも改善を認めました。また、ffiPSC-gNS/PCs を移植したマウスでは、後肢の股関節、膝関節、足関節がよりスムーズに運動していることがわかりました。

(注 1)オリゴデンドロサイト

中枢神経内に存在するグリア細胞の 1 つで、細い神経の周囲を取り囲む髄鞘と呼ばれる脂質の層を形成し、神経の信号が伝わる速度を早める機能を持つ。

論文情報

タイトル A robust culture system to generate neural progenitors with gliogenic competence from clinically relevant induced pluripotent stem cells for treatment of spinal cord injury

雑誌 『STEM CELLS Translational Medicine』 オンライン版

DOI 10.1002/sctm.20-0269

日本語リリース

https://www.amed.go.jp/news/release_20201124-02.html