

論文内容の要旨

申請者氏名 荒井 光徳

細胞移植による再生医療技術の開発は、今後の医療に重要なインパクトを与えると考えられる。特に近年では iPS 細胞を用いた加齢性黄斑変性症などの治療認証が行われ、再生医療技術の開発が更に加速されることが想定される。脳や神経といった組織においても同様に移植による治療の試みがなされてきている。未だ実験段階ではあるが、脊髄損傷モデル動物に対して神経幹細胞を移植することにより錐体路の再生を誘導し、運動機能の回復が見られた例も報告されている。しかし、大脳皮質などのより中枢の領域では脊髄のような伝導路とは異なり、より緻密な神経ネットワークを再構築する必要があると考えられる。更に解剖学的結合のみならず、生理学的な結合が再構築されなければ移植による脳の再生医療は成し得ない。

そこで申請者は、主だった損傷が見られないいわゆる内因性疾患や神経細胞の欠損を伴う認知症の根本的治療となりうる移植による脳の再生医療の実現を目指して、正常大脳皮質に神経幹細胞を移植し定着させる手技の確立を目指した。内在性の神経幹細胞は豊かな環境もしくはランニングによって神経細胞への分化誘導が促進されることが報告されている。また、培養神経幹細胞は、Neurogenin2 (Ngn2) や Mammalian achaete-scute complex homolog1 (Mash1) の異所性発現により神経細胞へと分化誘導を起こすことが知られている。そこで、外来移植神経細胞に対してもこれらの操作によりネットワークの主要構成細胞である興奮性および抑制性神経細胞の分化誘導に介入する方略を検討した。

まず、神経細胞の初期分化を誘導する転写因子である Ngn2 あるいは Mash1 をレトロウイルスにより神経幹細胞に事前に導入し、神経細胞への分化を誘導することを試みた。その結果、Ngn2 および Mash1 の発現により移植後の神経幹細胞の神経細胞への分化誘導が促進することが明らかとなった。また、Mash1 の発現は、特に抑制性神経細胞への分化誘導を促進した。更に移植後2週間トンネルやランニングホイール、イグルーを含む豊かな環境のケージで飼育を行うことで、より高効率に神経細胞、特に興奮性神経細胞への分化誘導を誘導することが可能であることが明らかとなった。本研究において明らかとなった神経細胞への分化誘導の操作により、神経幹細胞移植による機能的脳再生医療の実行可能性を広げるとともに、我々の脳内の神経ネットワークのあり方の理解にもつながると考えられる。本研究課題は外来神経幹細胞移植による脳内の機能的神経ネットワークの再生の可能性を示す研究である。

論文審査結果の要旨

申請者氏名 荒井 光徳

神経疾患による我が国の社会負担は極めて大きなものとなっている。内在性神経幹細胞が発見されて以来、従来の「神経細胞は再生しない」という考えは否定され、損傷脳や内因性疾患の治療に移植による再生医療の道が探られている。しかし、中枢神経系の細胞移植による再生医療は未だ開発途中の段階といえる。

一方、近年、豊かな環境やランニングにより内在性神経幹細胞が神経細胞への分化が誘導されることが Gage らのグループにより精力的に示されてきた。また脊髄や大脳皮質が外傷や梗塞により損傷された部位に幼若神経細胞や神経幹細胞を移植することによってその治療がなされる可能性を示す研究が散見されるようになってきた。更に損傷した脊髄においては移植神経幹細胞が神経細胞に分化し、損傷部位を移植神経細胞がバイパスしている様子が示された。特に昨年には梗塞により損傷した大脳皮質の梗塞周辺部位に神経幹細胞様細胞があることが見出され、これらを用いた脳梗塞治療を行う試みも進められつつある。これに加え、大脳新皮質視覚野への幼若神経細胞を移植し、移植神経細胞が視覚野神経細胞が持つ方位選択性が再生されたと報告された。これは外来幹細胞の移植により欠損した神経細胞を補充しうること、移植された外来神経細胞が成体大脳新皮質の機能的神経ネットワークに正常に組み込まれ、周辺神経細胞語同様の機能を示す事ができることを示したものである。

本研究課題においては、大きな損傷部位が見られない神経疾患の幹細胞移植による再生医療や、神経ネットワークのあり方に関する理解を進めることを目的として正常大脳皮質体性感覚野（バレル皮質）への外来性神経幹細胞の移植を行った。まずは、ネットワークの構成要素である神経細胞への分化、特に興奮性、抑制性の存在比を変化するために操作的介入を行った。Ngn2やMash1といった転写因子をレトロウイルスにより事前に導入し、移植することで神経細胞への誘導が促進されることを示した。特に、Mash1は抑制性の神経細胞への分化を促進した。更に、移植後2週間、豊かな環境において宿主・マウスを飼育することによって高効率で興奮性神経細胞を誘導することが可能であることを示した。その際、洞毛（ヒゲ）の切除による感覚奪取条件においても興奮性神経細胞への分化効率が変化しなかったことから、体性感覚野における初期の神経細胞分化に対して感覚入力は大きな影響を与えないことが示唆された。内在性神経幹細胞の神経細胞分化誘導の報告から、ランニングなどの運動により、全脳の神経活動や血流の増加がその原因となっていることが想定される。これについては今後のさらなる研究結果が待たれる。

以上のように、本論文は成体大脳新皮質への外来神経幹細胞の移植と移植神経幹細胞の興奮性および抑制性神経細胞への分化誘導を示した研究であり、移植による脳機能理解および機能再生の可能性を広げた研究といえるもので、学術上、応用上貢献するところが少なくない。よって審査委員一同は、本論文が博士（バイオサイエンス）の学位論文として価値あるものと認めた。