

## 要 約

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	大久保 寿樹
主 論 文 題 名				
<p>Pretreatment with a <math>\gamma</math>-Secretase Inhibitor Prevents Tumor-like Overgrowth in Human iPSC-Derived Transplants for Spinal Cord Injury</p> <p>(脊髄損傷に対するヒトiPS細胞由来神経幹/前駆細胞移植治療において、<math>\gamma</math>セクレターゼ阻害剤を用いた移植細胞の前処理は腫瘍様増殖を抑制する)</p>				
(内容の要旨)				
<p>これまでヒトiPS細胞から樹立された神経幹/前駆細胞を、免疫不全マウス損傷脊髄に移植することにより、良好な運動機能回復が得られることを報告してきた。しかし、一部のiPS細胞株を用いた移植実験では移植後に腫瘍化をきたし、一度回復した運動機能は再悪化した。iPS細胞由来神経幹/前駆細胞を用いた移植治療を行う上で、最重要課題は移植細胞の腫瘍化であり、この腫瘍化を未然に防ぎ、安全性を確立することが今後の臨床応用に向けて急務である。そこで、未分化細胞を除去し、より分化させた状態で移植することで腫瘍化を抑制できるのではないかと考え、神経幹細胞の多分化能や自己複製能に深く関与しているNotchシグナルに注目し、このシグナルを阻害する<math>\gamma</math>セクレターゼ阻害剤 (gamma-secretase inhibitor : GSI) を用いて、ヒトiPS細胞由来神経幹/前駆細胞 (neural stem/progenitor cells derived from human induced pluripotent stem cells : hiPSC-NS/PCs) の性質の変化を評価した。さらに、移植前にGSIで前処理を行ったhiPSC-NS/PCsを脊髄損傷モデル動物へ移植し、その有効性と安全性を検証した。</p> <p>まず、hiPSC-NS/PCsにGSIを投与すると、未分化・腫瘍様増殖性のある細胞数が減少し、成熟ニューロンの数が増加を示した。遺伝子発現解析においても、GSI投与群で未分化・増殖能に関連する遺伝子の発現が低下し、成熟ニューロンへの分化を示す遺伝子の発現が有意に上昇した。</p> <p>次に、腫瘍化を起こしやすいhiPSC-NS/PCsを用いた移植実験では、脊髄損傷後にGSI未処理のhiPSC-NS/PCsを移植したマウス (Control群) と、前日にGSI前処理を行ったhiPSC-NS/PCsを移植したマウス (GSI+群) で比較すると、移植後3ヶ月の時点で、Control群では細胞移植時と比較し約10倍にまで移植細胞は増殖を示したが、GSI+群では過増殖することなく損傷脊髄内で生着した。運動機能評価に関しては、脊髄損傷後にリン酸緩衝生理食塩水 (phosphate buffered saline : PBS) のみを注入したマウス (PBS群) と比較し、両群ともに移植後は徐々に回復を示したが、その後Control群では移植後42日目以降に運動機能の再悪化を認めた。一方、GSI+群では一度回復した運動機能はそのまま維持され、後肢で体幹をしっかりと支えての荷重歩行が可能となった。</p> <p>最後に、造腫瘍性のないhiPSC-NS/PCsを用いた移植実験でも、GSI+群において損傷脊髄内で移植細胞由来のニューロンから再生した軸索が有意に増加しており、脊髄神経回路の再構築が形成されることにより運動機能のさらなる回復が確認できた。</p>				