

## ＜シンポジウム (1)-4-4＞ iPS 細胞研究の現状と展望

### iPS 細胞をもちいた脳梗塞の再生医療

大木 宏一<sup>1)</sup>

要旨：脳梗塞に対する幹細胞療法には、①非神経系幹細胞の移植、②内在性神経幹細胞の活性化、③神経幹細胞の移植などが挙げられる。その中でも、「移植細胞による損傷脳組織の置換」という機能回復機序に重点をおくなら、神経幹細胞をもちいる手法がもっとも効果的と考えられる。筆者らは、ヒト iPS 細胞由来神経幹細胞を脳梗塞モデル動物に移植する基礎研究をおこない、移植により機能回復がえられ、移植細胞が腫瘍形成せずに機能的・形態的に成熟した神経細胞に分化したことを証明した。本シンポジウムでは、今後の臨床応用へ課題もふくめ、iPS 細胞をもちいた脳梗塞の再生医療について述べていく。

(臨床神経 2013;53:1017-1019)

Key words : iPS 細胞, 脳梗塞, 幹細胞療法, 神経再生, 臨床応用

#### はじめに

近年の脳神経科学の発展によりさまざまな神経幹細胞の研究がおこなわれ、とくに 2007 年のヒト induced pluripotent stem cells (iPS 細胞) 樹立以降、その研究にはさらなる拍車がかかっている。そして脳梗塞の再生医療の分野でも、幹細胞を利用したさまざまな研究が進行中である。本シンポジウムでは、現在おこなわれている幹細胞をもちいた脳梗塞治療の研究の現状、および筆者がおこなった iPS 細胞由来神経幹細胞の移植研究を取り上げ、今後の臨床応用への課題を検討していく。

#### 脳梗塞に対する幹細胞療法

現在研究されている脳梗塞に対する幹細胞療法 (stem cell therapy) としては、①骨髄由来の間葉系幹細胞<sup>1)</sup> や血球系幹細胞<sup>2)</sup> などの非神経系幹細胞の移植、②成体脳に内在する神経幹細胞の活性化、③ ES 細胞や iPS 細胞由来の神経幹細胞の移植が挙げられる。幹細胞療法による機能回復の機序としては、治療の時期や使用する細胞種によってさまざまな可能性が考えられるが、大きく分けて

- I) 損傷脳組織の移植細胞による置換 Neuronal replacement
  - II) 炎症反応の修飾 Modulation of inflammation
  - III) 血管新生, 再髄鞘化, 内在性の神経新生の促進  
Promotion of angiogenesis, remyelination, neurogenesis
  - IV) 神経保護効果 Neuroprotection
  - V) 栄養因子の分泌 Trophic effect
- などが挙げられる<sup>3)</sup>。

上述の幹細胞療法のなかで、非神経系幹細胞の移植療法に

関しては、すでにヒトにおける静脈注射投与の臨床試験がおこなわれ、少人数の試験ではあるがその安全性が報告されている<sup>4)</sup>。すなわち非神経系幹細胞による幹細胞療法は、より臨床応用に近いと考えられる。一方、この非神経幹細胞移植により期待される効果としては、上述の II～V によるものが考えられるが、損傷神経組織を置換する効果、つまり移植細胞が神経系細胞に分化し神経回路を再構築することに関しては、おそらく神経幹細胞をもちいた方が効率は良いであろうと考えられる。

現時点では、より臨床応用しやすい非神経系幹細胞の静脈内投与、臨床応用には解決すべき課題があるが神経置換効果において優位性があると考えられる神経幹細胞の利用、という 2 つの大きな幹細胞療法の治療戦略があると思われる。次項では後者に当たるヒト iPS 細胞由来の神経幹細胞移植療法に焦点を当てて述べていく。

#### Human iPS 細胞由来神経幹細胞の移植療法

Neurosphere 法による成体哺乳類由来の神経幹細胞浮遊培養法の確立<sup>5)</sup> や、ヒト成体脳での神経新生の確認<sup>6)</sup> 以降、神経幹細胞の研究は飛躍的に進んでいる。脳梗塞に対する神経幹細胞移植の研究としては、当初は ES 細胞をもちいた研究が行われてきたが、iPS 細胞の樹立以降、ES 細胞移植による生命倫理的な問題や拒絶反応が回避できるという利点から、iPS 細胞をもちいた研究が多く発表されている。しかしながら iPS をもちいても「腫瘍化」という問題は常に考えなくてはならない点であり、各研究室から腫瘍化のリスクが少ないさまざまな種類の iPS 由来神経幹細胞が発表されている。筆者らは Sweden Lund 大学において、ヒト iPS 細胞を接着培養法で分化させた神経幹細胞を脳梗塞モデル動物に移植

<sup>1)</sup> 慶應義塾大学医学部神経内科 [〒 160-8582 東京都新宿区信濃町 35]  
(受付日: 2013 年 5 月 29 日)

する基礎研究をおこなった<sup>7)</sup>。この研究からは

- ①ヒト iPS 細胞由来神経幹細胞は、移植後腫瘍形成することなくさまざまなタイプの成熟神経細胞に分化し、数ヵ月の間生存しえた。
- ②神経細胞に分化した細胞は移植脳に軸索を伸長し、移植脳からのシナプス入力を受ける電気生理学的にも成熟した神経細胞に分化した。
- ③虚血脳への神経幹細胞の移植により機能改善がみとめられたが、移植細胞の生存とは無関係であった。
- ④移植後早期にみとめられた機能回復は細胞置換以外の他の機序 (VEGF 等の栄養因子の分泌) による可能性が高い、ということが判明した。

### 臨床応用に向けての今後の課題

前述の研究により、①安全性、②細胞レベルでの分化・成熟、③機能回復という3点はみとめられたが、機能回復が細胞置換効果によるものではない点は今後の課題の一つとなるであろう。脳血管障害により失われた脳組織の置換には、神経細胞以外にもグリア細胞や血管などをふくめた neurovascular unit が再構成される必要であり、そのうえで有効な神経回路が再構築されなければならない。それを痙攣などの有害事象がなく、かつ効率的に誘導する方策に関しては、今後益々の研究が必要になるであろう。また移植の目的によってもさまざまであるが、最適な移植時期 (急性期、亜急性期、慢性期) の検討や、最適な細胞投与方法 (基礎研究で多くもちいられる脳内への定位的注射、経動脈的、経静脈的など) の確立も同時におこなわなくてはならないであろう。そして何よりヒトへの応用を考えたばあいに必ず担保しなくてはならないのが、腫瘍化のリスクの低減であろう。細胞レベルでの低腫瘍化への工夫とともに、霊長類をもちいた移植実験においての長期観察により、腫瘍化のリスクがかぎりなくゼロに近いことを証明しなければ、臨床応用は困難であろう。

### おわりに

現在までにさまざまな種類の幹細胞療法の研究がおこなわれてきており、それらは着実に、かつ急速に発展しており、今後の臨床応用が期待される分野である。一方今後の臨床応用を考えると、克服する課題は山積している。今後さらなる研究が必要なことは自明であるが、この研究成果をどの時点で臨床応用するかについては、全体的なコンセンサスが必要であると考えられる。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

### 文 献

- 1) Kim S, Honmou O, Kato K, et al. Neural differentiation potential of peripheral blood- and bone-marrow-derived precursor cells. *Brain Res* 2006;1123:27-33.
- 2) Taguchi A, Soma T, Tanaka H, et al. Administration of CD34+ cells after stroke enhances neurogenesis via angiogenesis in a mouse model. *J Clin Invest* 2004;114:330-338.
- 3) Lindvall O, Kokaia Z. Stem cell research in stroke: how far from the clinic? *Stroke* 2011;42:2369-2375.
- 4) Honmou O, Houkin K, Matsunaga T, et al. Intravenous administration of auto serum-expanded autologous mesenchymal stem cells in stroke. *Brain* 2011;134:1790-1807.
- 5) Reynolds BA, Weiss S. Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system. *Science* 1992;255:1707-1710.
- 6) Eriksson PS, Perfilieva E, Bjork-Eriksson T, et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* 1998;4:1313-1317.
- 7) Oki K, Tatarishvili J, Wood J, et al. Human-induced pluripotent stem cells form functional neurons and improve recovery after grafting in stroke-damaged brain. *Stem Cells* 2012;30:1120-1133.

**Abstract****Stem cell therapy for ischemic stroke using iPS cells**Koichi Oki, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup><sup>1)</sup>Department of Neurology, Keio University School of Medicine

Recently, several stem cell-based approaches have been considered as a novel treatment for stroke, such as delivery of non neural stem cells, stimulation of endogenous neural stem cells, and transplantation of neural stem cells. Among them, transplantation of neural stem cells is thought to have an advantage for functional recovery through neuronal replacement rather than other mechanisms. We demonstrated that human iPS cells derived neural stem cells form functional neurons and improve recovery after grafting in stroke-damaged rodents without tumor formation. Here we discuss about the potential and clinical application of iPS cells for stroke therapy.

(Clin Neurol 2013;53:1017-1019)

**Key words:** iPS cells, ischemic stroke, stem cell therapy, neural regeneration, clinical application

---