

A defined method for differentiating human iPSCs into midbrain dopaminergic progenitors that safely restore motor deficits in Parkinson's disease

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2020-03-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 中村, 亮太 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2002420">https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2002420</a>

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2174 号

Highly-enriched expandable midbrain dopaminergic progenitors derived from human iPSCs safely promote functional recovery of Parkinson's disease model animals

高純度で拡大培養可能なヒト iPS 細胞由来中脳ドパミン作動性神経前駆細胞はパーキンソン病モデル動物の機能を安全に回復させる

中村 亮太 (なかむら りょうた)

博士 (医学)

#### 論文内容の要旨

パーキンソン病 (PD) は中脳黒質のドパミン神経脱落により運動症状をきたす神経変性疾患である。薬物治療などの対症療法が一定の効果を示すものの確立された根本治療はなく、進行期には病状のコントロールが困難になる。これを克服する治療法として胎児由来細胞移植に有効性があることが示されたが、倫理的問題や副作用のため一般的な治療とはなっていない。近年ではその問題を解決する方法として、ヒト iPS 細胞由来中脳ドパミン神経前駆細胞移植の PD 動物モデルにおける治療効果が示され、ヒト PD 患者にも同様の細胞移植治療の安全性および有効性を検討するための治験が開始されている。しかしながら安全性が保証された iPS 細胞ストックを用いた同種移植の普及においては、現在の治験におけるドパミン神経前駆細胞の調製過程で前駆細胞表面抗原によるソーティングを利用している点で、数百症例規模の細胞の大量調整が困難なことが問題となると予想される。我々はこれまでにソーティングを利用しない方法で効率的に iPS 細胞から高純度なドパミン神経前駆細胞を作製する方法を開発しており (Stem Cell Rep 2015, 2017)、この方法を用いて誘導した iPS 細胞由来ドパミン神経前駆細胞の再生医療用細胞としての安全性と有効性を示すことができれば、この問題を克服できると考えた。免疫不全マウスの右線条体に 6-OHDA を注入してドパミン神経を脱落させた PD モデルマウスを作製し、アポモルフィン皮下注射による巡回数によりドパミン神経脱落を評価した。健常人由来 iPS 細胞から前述した高純度なドパミン神経前駆細胞を作製する方法を用いて移植用細胞を作製した。36 匹の PD モデルマウスのうち半数にドパミン神経前駆細胞を移植し、半数は sham 群として生理食塩水を注入した。移植群は sham 群と比較して早期からアポモルフィン誘発巡回行動数が減少し、3 か月以降は統計学的に有意な改善を示した。4 ヶ月での脳切片はグラフトの生存細胞のうち約 15%がチロシン水酸化酵素などの成熟ドパミン神経マーカーが陽性であり、全例において腫瘍形成は認めなかった。以上の結果から、我々の方法でヒト iPS 細胞から誘導したドパミン神経前駆細胞は PD モデルマウスに安全に移植可能であり、かつ機能的ドパミン神経に分化して運動機能を改善することが示された。