

## ＜シンポジウム (1)―4―3＞ALS に対する再生医療の開発

# 成体脳に内在する神経前駆細胞をもちいた神経再生

澤本 和延

(臨床神経 2012;52:939-941)

Key words : 神経前駆細胞, 脳室下帯, 神経再生, 神経幹細胞

### はじめに

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) などの神経疾患に対する再生医療の開発のための研究戦略の一つとして, 中枢神経系に内在する神経幹細胞または前駆細胞をもちいて, 変性したニューロンを再生させるアプローチが考えられる。神経幹細胞は胎生期や発達期の中枢神経系の脳室壁に豊富に存在し, 脳や脊髄の形成に必要な様々な細胞を生み出す。幹細胞の大部分は神経発生が終わると消失するが, 側脳室の外側壁に沿って存在する脳室下帯では, 神経幹細胞が一生残存し, ニューロンやグリア細胞を産生し続けている。成人脳の脳室下帯にも神経幹細胞が存在していることが明らかになり, 神経疾患の治療への応用が期待されている。本シンポジウムでは, ALS の再生医療に関連した他の研究者の報告を紹介するとともに, 動物モデルをもちいた脳室下帯に内在する神経再生機構に関するわれわれの研究を報告した。

### 神経幹細胞をもちいた ALS に対する再生医療

神経疾患に対する再生医療には様々なアプローチが存在するが, その多くは 1) 細胞移植による方法, または 2) 内在性幹細胞をもちいる方法, のどちらかに分類される。幹細胞移植による ALS 治療に関して, 最近米国のグループより, ALS 患者の腰髄にはじめてヒト胎児神経幹細胞を移植した研究 (phase I) が報告された<sup>1)</sup>。12 人の ALS 患者に対して, 一カ所当たり 10 万個, 合計 50~100 万個の神経幹細胞を移植し, 重大な合併症や症状の悪化がみとめられなかったということである。このような細胞移植による方法は, 効果が確認できれば将来有望な治療方法となる可能性があるが, ヒト胎児を使用することにもなる倫理的な問題や, 移植後の腫瘍化の可能性などの問題点を解決することが必要である。一方, 内在性神経幹細胞をもちいることができれば, 倫理的な問題もなく, より安全な治療をおこなうことができると考えられる。細胞移植という外科的な手術ではなく, 脳に内在する神経再生機構を薬剤などをもちいて活性化して治療しようというものであり, より「神経内科的」な再生医療であると考えられる。

ALS のモデル動物をもちいて, 脳内の神経幹細胞・前駆細胞

の変化を解析した研究が報告された<sup>2)</sup>。家族性 ALS のモデルである変異型 SOD1 のトランスジェニックマウスをもちいて, 神経幹細胞が存在する側脳室外側壁の脳室下帯と呼ばれる部位を詳細に解析した。その結果, 神経幹細胞の減少や新生ニューロンの増加などの変化がみられたが, ニューロン新生能力は保たれていた。したがって, この脳室下帯の幹細胞・前駆細胞を活性化することによる治療が可能になるかもしれない。さらに最近, スペインのグループより, ALS と診断された患者の死後脳を解析した論文が報告された<sup>3)</sup>。脳室下帯の切片の免疫組織化学および電子顕微鏡による解析の結果, 脳室下帯における増殖細胞や新生ニューロンが増加していることが明らかになった。近年, ALS のみでなく, 脳梗塞など様々な神経疾患患者の死後脳をもちいた研究が報告されており, ヒトの脳においても, 疾患に反応してニューロン新生が変化することが明らかになりつつあり, このメカニズムを応用した治療方法の開発が期待されている。

### 脳室下帯に内在する神経再生機構

われわれは, 動物モデルをもちいて, 成体脳に内在する神経幹細胞がニューロンやグリア細胞を産生するメカニズムを解析してきた。マウス側脳室外側壁に沿って存在する脳室下帯には, 一生幹細胞が存在しており, 活発にニューロンを産生している。このようなニューロンは, 通常前方へ移動して嗅球に達し, 嗅覚にかかわるニューロンとして分化する。細胞や神経突起が密集した成体脳内において, どのようにして脳室下帯から新生細胞が長距離を移動するのかわからないが, われわれの最近の研究によって, 新生ニューロンがアストロサイトにトンネルを形成させながら移動するメカニズム<sup>4)</sup>が明らかになった。また, 二光子顕微鏡をもちいて生きたマウス脳内の嗅球においてニューロンが再生する様子を長期間観察したところ, ニューロンが脱落した場所に同じ種類のニューロンが組み込まれる新しいメカニズムがみいだされた<sup>5)</sup>。

脳組織が傷害を受けた際の再生機構を研究するために, 脳虚血モデルマウスをもちいて解析をおこなっている。脳室下帯に存在するアストロサイト様の神経幹細胞から産生されるニューロン前駆細胞が, 傷害部位へ移動・成熟しニューロンの一部を再生する<sup>6)</sup>。脳梗塞モデルの脳スライスを培養し, 血

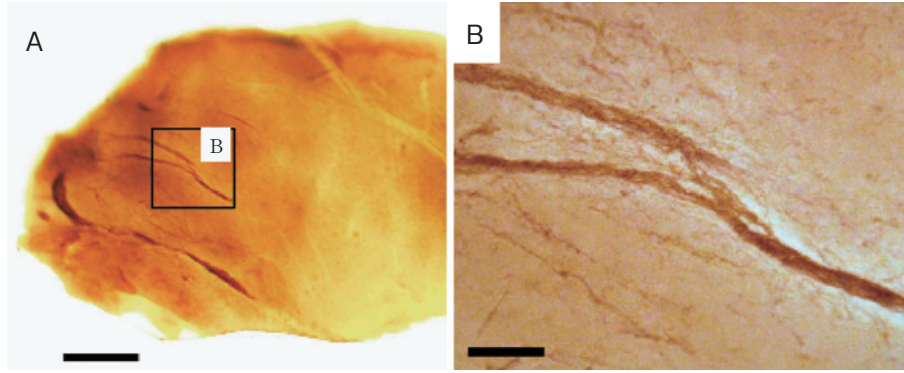


Fig. 1 成体コモンマーモセット脳室壁を移動する新生ニューロン (文献9 Figure 2 G-H を改変したもの)。

- (A) 側脳室外側壁の新生ニューロンマーカーである PSA-NCAM 抗体による染色。スケールバー：1mm  
 (B) 四角で囲われた部分の拡大図。スケールバー：100 $\mu$ m

管と新生ニューロンの二色ライブイメージングをおこなったところ、傷害部位へ向かって移動するニューロンは、しばしば血管を足場として移動することが明らかになった<sup>7)</sup>。血管がニューロンの移動においてどのような役割を果たしているのかについては未だ不明である。

一方、このような潜在的な再生能力を治療に応用するためには、再生メカニズムの特徴と限界を理解し、それをコントロールする方法をみいだす必要がある。現在われわれは、マウスに加えて、ゼブラフィッシュ<sup>8)</sup>および霊長類であるコモンマーモセット<sup>9)</sup>をモデル動物としてもちいている。ゼブラフィッシュの脳は非常に再生能力が高く、脳に傷害を与えると約一カ月ではほぼ完全に再生することが明らかになった<sup>10)</sup>。コモンマーモセットの脳室下帯にも幹細胞が存在し、新生ニューロンの移動経路が存在するが (Fig. 1)、その数はマウスにくらべると少ない。ヒト脳室下帯の幹細胞は新生児・小児期には豊富に存在しているが、発達とともに減少することが知られている。現在われわれは、様々な標識方法・イメージング技術により脳室下帯に内在する神経前駆細胞から神経回路が再生される全過程を観察するとともに、その再生機構の解明と再生を促進する方法の開発を試みている。

※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) Glass JD, et al. Lumbar intraspinal injection of neural stem cells in patients with amyotrophic lateral sclerosis: results of a phase I trial in 12 patients. *Stem cells (Dayton, Ohio)* 2012;30:1144-1151.
- 2) Liu Z, Martin LJ. The Adult Neural Stem and Progenitor Cell Niche is Altered in Amyotrophic Lateral Sclerosis Mouse Brain. *The Journal of comparative neurology* 2006; 497:468-488.

- 3) Galan L, et al. Subventricular zone in motor neuron disease with frontotemporal dementia. *Neuroscience letters* 2011;499:9-13.
- 4) Kaneko N, et al. New neurons clear the path of astrocytic processes for their rapid migration in the adult brain. *Neuron* 2010;67:213-223.
- 5) Sawada M, et al. Sensory input regulates spatial and subtype-specific patterns of neuronal turnover in the adult olfactory bulb. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 2011;31:11587-11596.
- 6) Yamashita T, et al. Subventricular zone-derived neuroblasts migrate and differentiate into mature neurons in the post-stroke adult striatum. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 2006;26:6627-6636.
- 7) Kojima T, et al. Subventricular zone-derived neural progenitor cells migrate along a blood vessel scaffold toward the post-stroke striatum. *Stem cells (Dayton, Ohio)* 2010; 28:545-554.
- 8) Kishimoto N, et al. Migration of neuronal precursors from the telencephalic ventricular zone into the olfactory bulb in adult zebrafish. *The Journal of Comparative Neurology* 2011;519:3549-3565.
- 9) Sawamoto K, et al. Cellular composition and organization of the subventricular zone and rostral migratory stream in the adult and neonatal common marmoset brain. *The Journal of comparative neurology* 2011;519:690-713.
- 10) Kishimoto N, Shimizu K, Sawamoto K. Neuronal regeneration in a zebrafish model of adult brain injury. *Disease models & mechanisms* 2012;5:200-209.

**Abstract****Regenerating neurons by using endogenous neuronal progenitor cells**

Kazunobu Sawamoto, Ph.D.

Department of Developmental and Regenerative Biology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

Currently, there is no effective treatment for the neuronal loss caused by neurodegenerative diseases, such as amyotrophic lateral sclerosis (ALS) or ischemic stroke. However, recent studies have shown that endogenous neural progenitor cells continuously generate new neurons in the subventricular zone (SVZ) of the adult mammalian brain. Some of these new neurons migrate to the injured site and differentiate into mature neurons. Such new neurons may be able to replace degenerated neurons and improve or repair neurological deficits. To establish a neuroregenerative therapy using this endogenous system, endogenous regulatory mechanisms must be understood. Here, we review current knowledge on the generation of new neurons in the adult brain and discuss their potential for use in replacing neurons lost to neurodegenerative diseases, including ALS, and to ischemic stroke.

(Clin Neurol 2012;52:939-941)

**Key words:** neuronal progenitor cells, subventricular zone, neural regeneration, neural stem cells

---