

## 神経幹細胞移植による脳梗塞の治療---長期培養ヒト幹細胞の効果---

東京医科歯科大学大学院 脳神経機能病態学 水澤英洋

脳卒中は単一臓器としては死亡率第一位であり、救命はできても運動機能のみならず精神機能も障害され ADL や QOL の低下から寝たきりの最大の原因となっている。なかでも脳梗塞は頻度も高く増加傾向すら伺える。現在の脳梗塞治療は主に抗血栓療法や抗酸化ストレス治療であり、一旦壊死に陥った梗塞中心部の回復は望み難い。一方、近年再生しないとされていた中枢神経も神経幹細胞から再生可能であることが確認され、難治性神経疾患への応用が期待されている。

脳梗塞の治療を考えると、内在性の神経幹細胞の賦活と外部から神経幹細胞を移植するという二つの方法が考えられる。我々は、まずヒトの疾患の治療を目指す立場から、ヒト神経幹細胞を用いかつ重症度の高い大きな病巣の患者が対象になるであろうことから長期培養をへて大量産生が可能な状況での、脳虚血に対する移植治療の基礎研究を行っている。成獣スナネズミの左総頸動脈を閉塞し局所脳虚血を作製し 4 日後梗塞部位に neurosphere 法にて長期培養、増殖を行ったヒト神経幹細胞を定位的に移植した。その後、経時的に運動機能、体性感覚機能、認知機能を評価し、28 日後に灌流固定して組織学的検索を行った。神経幹細胞移植群は対照群に比べいずれの時期においても全ての神経機能評価項目で有意な改善を認め、梗塞体積も対照群に比べ有意に減少していた。さらに、移植細胞の約 8%は生存し主にニューロンとアストロサイトに、一部はオリゴデンドロサイトにそれぞれ分化して梗塞巣周囲に存在する傾向を認めた。この結果はヒト神経幹細胞移植による脳梗塞治療の可能性を示したものと思われる。

一方、虚血によって脳内にある神経幹細胞/前駆細胞が活性化されることも観察しており、最近それをさらに増強する分子を同定することに成功した。この分子の脳室内投与にてこれらの幹細胞は著明に増加し、逆に抗体の投与にて著明に減少した。このような幹細胞増殖作用を持つ物質は前述の外來性移植幹細胞の増殖や分化にも有用と思われる将来治療薬となりうる可能性もある。