



2020年 1月 16日

報道関係者 各位

ヒトiPS細胞から作り出した血管内皮細胞の 移植で動物モデルの脳白質梗塞が劇的に改善

【本件のポイント】

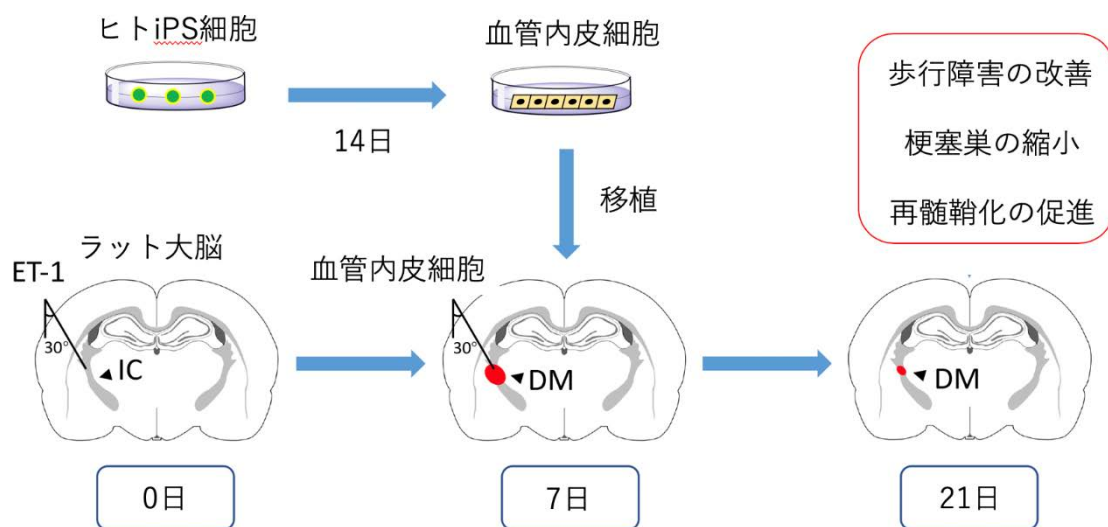
- 脳白質（脳の深層に存在する、主に神経突起の一種である軸索が集積・走行している領域）の梗塞（血管が閉塞するなどして血液が流れにくくなり、酸素や栄養が送られなくなるために細胞が傷害を受ける状態）は、中高年初発うつ病や認知障害の重大な発症リスクであると考えられています。
- 白質梗塞に対して有効な治療法が開発されれば、中高年初発うつ病、認知障害の予防法や治療法の開発につながる可能性が考えられますが、白質梗塞に対する有効な治療法は未だ開発されていません。
- 群馬大学大学院医学系研究科の石崎泰樹教授らは、脳白質梗塞の動物モデルを用いて、血管内皮細胞（血管内腔を裏打ちする細胞）移植が白質梗塞の治療を促進することを明らかにしてきましたが、臨床応用には大きな壁があります。患者さん自身から必要量の血管内皮細胞を調製することが困難なことです。
- 石崎教授らはヒトiPS細胞から血管内皮細胞を作り出し、それを白質梗塞の動物モデルに移植することにより、白質梗塞が劇的に改善することを見出しました。
- 今回の発見は、白質梗塞の有効な治療法につながるものと期待されます。

【本件の概要】

大脳白質の梗塞は、中高年初発うつ病や認知障害の重大な発症リスクであると考えられています。白質梗塞に対して有効な治療法が開発されれば、中高年初発うつ病、認知障害の予防法や治療法の開発につながる可能性が考えられますが、大脳白質の梗塞に対する有効な治療法は未だ開発されていません。その原因の一つは適切な動物モデルが確立していなかったことにありました。群馬大学大学院医学系研究科分子細胞生物学の石崎泰樹教授の研究グループは、本学大学院医学系研究科脳神経外科学の好本裕平教授の研究グループとの共同研究で、ラットの大脳白質に強力な血管収縮物質であるエンドセリン-1 (ET-1) を注射することにより白質梗塞を誘導して大脳白質梗塞モデルを作成することに成功し、脳微小血管内皮細胞を梗塞巣（細胞が損傷した範囲）へ移植すると、白質梗塞の回復が促進されることを明らかにしてきました。このように血管内皮細胞を移植すると白質梗塞の回復が促進されることが明らかになりましたが、これを臨床応用するには大きな壁があります。患者さん自身から血管内皮細胞を必要量調製することは極めて困難なのです。

今回、石崎教授らは、ヒトiPS細胞から血管内皮細胞を作り出し、そのiPS細胞由来血管内皮細胞を白質梗塞の動物モデルに移植すると、①歩行障害が改善され、②梗塞巣が縮小し、③梗塞巣における脱髄軸索の再髄鞘化*が促進されることを見出しました。白質梗塞を起こした患者さんにiPS細胞由来血管内皮細胞を移植することにより白質梗塞が改善することが期待されるほか、iPS細胞由来血管内皮細胞が白質梗塞の回復を促進するメカニズムが明らかになれば、より侵襲が小さく画期的な治療法の開発につながることも期待されます。

*白質梗塞巣では神経細胞の突起である軸索（じくさく）を覆う「髄鞘（ずいしょう）」という絶縁性リン脂質層が失われ、これが障害をもたらします。髄鞘の再生を再髄鞘化と呼びます。



図の説明

強力な血管収縮作用を持つエンドセリン-1 (ET-1) をラット大脳白質 (IC) に注射し、白質梗塞を誘導しました。梗塞誘導7日後にヒトiPS細胞から作り出した血管内皮細胞を白質梗塞巣 (DM) に移植しました。移植後14日目（梗塞誘導後21日目）に解析すると、歩行障害が改善され、梗塞巣が小さくなり、脱髄軸索の再髄鞘化が促進されていることが明らかになりました。

【文献】

1. Puentes, S., Kurachi, M., Shibasaki, K., Naruse, M., Yoshimoto, Y., Mikuni, M., Imai, H., Ishizaki, Y.: Brain microvascular endothelial cell transplantation ameliorates ischemic white matter damage. *Brain Res.* 1469: 43-53 (2012).
2. Iijima, K., Kurachi, M., Shibasaki, K., Naruse, M., Puentes, S., Imai, H., Yoshimoto, Y., Mikuni, M., Ishizaki, Y.: Transplanted microvascular endothelial cells promote oligodendrocyte precursor cell survival in ischemic demyelinating lesions. *J. Neurochem.* 135: 539-550 (2015).
3. Kurachi, M., Mikuni, M., Ishizaki, Y.: Extracellular Vesicles from Vascular Endothelial Cells Promote Survival, Proliferation and Motility of Oligodendrocyte Precursor Cells. *PLoS one* 11: e0159158 (2016).
4. Osawa, S., Kurachi, M., Yamamoto, H., Ishizaki, Y.: Fibronectin on extracellular vesicles from microvascular endothelial cells is involved in the vesicle uptake into oligodendrocyte precursor cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 488: 232-238 (2017).

本研究は令和元年12月29日に国際神経化学会誌『Journal of Neurochemistry』にオンライン速報版 (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/jnc.14949>) として発表されました。

本研究は、文部科学省科学研究費補助金及び先進医薬研究振興財団の支援を受けて行われました。

【本件に関するお問合せ先】

群馬大学大学院医学系研究科分子細胞生物学
教授 石崎 泰樹 (いしざき やすき)

群馬大学昭和地区事務部総務課広報係

TEL : 027-220-7895

FAX : 027-220-7720

E-MAIL : m-koho@jimu.gunma-u.ac.jp