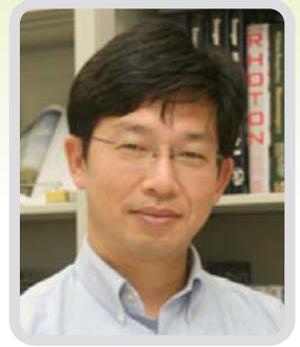


# ES細胞を用いたパーキンソン病治療のための開発研究

京都大学 iPS細胞研究所 教授  
**高橋 淳**



## 研究の背景

パーキンソン病は中脳の黒質にあるドーパミン神経細胞が減少することによって体がスムーズに動かなくなる病気で、細胞移植による治療の対象疾患のひとつと考えられています。欧米では1980年代後半から胎児由来の中脳黒質細胞移植が行われて一定の効果が示されていますが、1回の治療に数体の胎児が必要であるという量的な問題や、不適切な細胞が混入するという質的な問題が存在します。これらの問題の解決策として胚性幹細胞 (ES細胞) の利用に期待が寄せられています。ES細胞は高い増殖能を持ち、分化誘導法を工夫することによって大量かつ均一な分化細胞を得ることができます。そこで我々は、このES細胞から効率よくドーパミン神経細胞を誘導する方法を開発し、動物モデルへの移植による有効性と安全性の検証をおこなってきました。

## 研究の成果

まず我々はカニクイザルES細胞からドーパミン神経細胞を誘導してカニクイザルパーキンソン病モデルの脳に移植し、世界に先駆けて霊長類モデルの行動改善に成功しました(高木ら、2005)。

その後、マウスを用いて細胞移植効率を上げるための実験を行い、神経系細胞のみを選別して移植することによって腫瘍形成が抑えられること(福田ら、2006)、移植時の細胞死をROCK阻害剤が抑制すること(小柳ら、2007)、宿主脳の炎症反応が移植された神経幹細胞の神経分化を抑制し(出口ら、2008)、抗IL-6受容体抗体の投与でその効果が抑制されること(五味ら、2011)などを明らかにしました。

また、京都大学で樹立されたヒトES細胞からのドーパミン神経細胞誘導に成功し(林ら、2008)、その移植によってカニクイザルパーキンソン病モデルの行動改善が得られることを、世界に先駆けて明らかにしました(土井ら、2012)。この研究では2つの方法を試しました。まず、未分化ES細胞をあえて残した細胞を移植した場合、腫瘍形

成がみられました。しかし、時間をかけてドーパミン神経細胞に分化させた細胞の移植では腫瘍は形成されることなく神経症状の改善がみられ(図1)、移植12か月後でも多くのドーパミン神経細胞の生着が確認できました(図2)。

細胞移植の成功とは、①拒絶反応を抑える②移植細胞由来の腫瘍形成を抑える③移植した細胞が機能を発揮して、治療効果を出すことが大事ですが、上述の研究により3点ともを満たすことができました。

## 今後の展望

以上の結果から、ヒトES細胞から誘導したドーパミン神経細胞の移植によってパーキンソン病が治療できる可能性が示唆されます。

今後はさらに安全かつ効果的な移植を行うために、ドーパミン神経細胞だけを選別するための技術を開発したいと考えています。そしてこれらの成果を一日も早く患者さんのもとへ届けたいと思っています。

## 関連する科研費

平成14-16年度 基盤研究(B)「サルES細胞からのドーパミン神経誘導およびサルパーキンソンモデルへの移植」

平成17-19年度 基盤研究(B)「ヒトES細胞からのドーパミン産生神経誘導およびサルパーキンソン病モデルへの移植」

平成20-22年度 基盤研究(B)「ES細胞移植による神経再生医療実現化にむけての宿主脳環境の最適化」

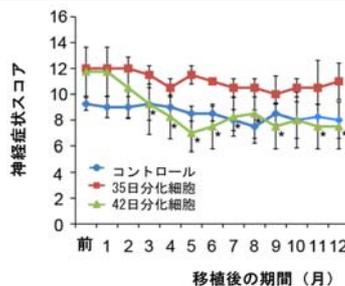


図1: ヒトES細胞由来ドーパミン神経細胞移植後のカニクイザルモデルの神経症状変化。縦軸は上に行くほど重症。コントロール(培養培地のみを移植)と、35日間および42日間分化誘導した細胞の移植を比較した(それぞれ4,2,4頭)。(Doi et al. Stem Cells 30: 935-945, 2012より改変)

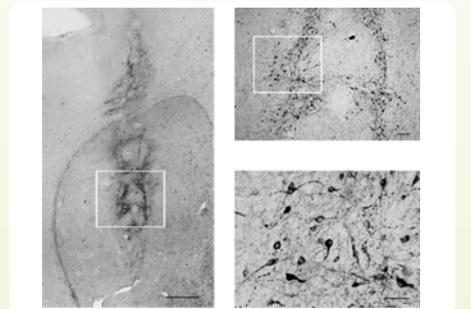


図2: 抗TH抗体(ドーパミン神経細胞マーカー)を用いた脳切片のDAB染色。左図の囲み内を拡大したのが右上図。その中の囲み内を拡大したのが右下図。(Doi et al. Stem Cells 30: 935-945, 2012より改変)

(記事制作協力: 日本科学未来館 科学コミュニケーター 鈴木啓子)