

論文審査の要旨

報告番号	総研第	513号	学位申請者	上 菌 直 弘
審査委員	主 査	宮 田 篤 郎	学 位	博 士 (医 学)
	副 査	吉 本 幸 司	副 査	高 嶋 博
	副 査	田 川 義 晃	副 査	久 保 田 龍 二

Prior treatment with anti-high mobility group box-1 antibody boosts human neural stem cell transplantation-mediated functional recovery after spinal cord injury

(抗 HMGB1 抗体治療は脊髄損傷に対する神経幹細胞移植の治療効果を増強させる
～脊髄損傷の新たな治療法開発に期待～)

脊髄損傷に対する神経幹細胞移植治療の有効性が示されてきているが、移植単独では完全回復には程遠く、組み合わせ治療が必要であると考えられる。そこで学位申請者らは、中枢神経損傷における新規メディエーターである HMGB1 に対する中和抗体を移植治療に併用させることにより、さらなる治療効果が得られるのではないかと考えるに至った。雌の NOD-scid マウスの第 10 胸髄レベルに IH impactor を用いて 70kdyn の圧挫損傷モデルを作製した。損傷 5 分および 6 時間後に抗 HMGB1 単クローン抗体もしくは対照抗体を腹腔内注射にて 2 回投与した。さらに損傷 1 週後に 5×10^5 個のヒト iPS 由来神経幹細胞もしくは細胞培地を損傷中心部に注入し、それぞれの組み合わせである 4 群を作製した。Basso Mouse Scale (BMS)、Foot print test および Grid walking test を用いた後肢運動機能評価および免疫組織染色を行った。また、移植細胞および損傷周辺部のニューロンをそれぞれ特異的にアブレーションし同様に後肢運動機能を評価した。その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

◎急性期脊髄損傷における抗 HMGB1 抗体治療は

- ▶ 細胞移植単独治療と同等の運動機能改善効果を認めた。
- ▶ 血管透過性の亢進、浮腫およびアポトーシスを抑制した。
- ▶ 損傷領域を縮小し、内在性ニューロンの生存率を改善させた。
- ▶ Corticospinal tract (CST) には影響しなかったが、損傷部より尾側のセロトニン作動性ニューロンの線維数を増加させた。
- ▶ 移植神経幹細胞の生存率、分布および分化には影響しなかった。

◎組み合わせ治療では、移植単独治療および抗体単独治療より劇的な促進効果が観察された。

◎アブレーション実験により移植細胞由来ニューロンおよび内在性ニューロンともに機能回復に直接寄与することが判明した。

以上より、組み合わせ治療では損傷周辺の内在性ニューロンの生存率が改善し、セロトニン作動性ニューロンの線維数が増加されることにより、移植細胞由来ニューロンと高効率に神経回路を再構築することができ、劇的な運動機能回復が得られたのではないかと考えられた。

本研究は、我が国が世界に先駆けて脊髄損傷における iPS 細胞由来神経幹細胞移植を臨床応用しようとする準備段階にある現在において、さらにその可能性を拡げるものになると考えられる。また、抗 HMGB1 抗体投与による病態解析により、急性期脊髄損傷における病態を一部解明した点について興味深い。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。