

2017年度
日本再生医療学会

奨励賞
(臨床)

LRTM1 を用いたヒト ES/iPS 細胞由来 機能的ドパミン神経前駆細胞の純化

Purification of functional human ES and iPSC-derived midbrain
dopaminergic progenitors using LRTM1

佐俣 文平 高橋 淳

Samata, Bumpei Takahashi, Jun

京都大学 iPS 細胞研究所 臨床応用研究部門
E-mail : samata.bumpei@cira.kyoto-u.ac.jp

KEY WORDS

iPS 細胞 ドパミン神経細胞 再生医療 セルソーティング

Abstract

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disease caused by a loss of midbrain dopaminergic (DA) neurons in the midbrain. Cell transplantation therapy is one of the promising approaches to treat PD. Although DA neurons are induced from human embryonic stem cell (hESC) or human induced pluripotent stem cell (hiPSC), these donor cells inevitably contain tumorigenic or inappropriate cells. To eliminate these unwanted cells, cell sorting using antibodies for markers such as CORIN or ALCAM has been developed, but neither marker is specific for ventral midbrain (VM). Here, we employ a double selection strategy for marking VM cells, and identify a novel cell surface marker to enrich DA progenitors, LRTM1. When transplanted into PD rat models, hiPSC-derived LRTM1+ cells survive and differentiate into DA neurons resulting in a significant improvement in motor behaviour without tumour formation. Thus, LRTM1 may provide a tool for efficient and safe cell therapy for PD patients.

はじめに

パーキンソン病は中脳黒質にあるドパミン神経細胞が進行性に脱落変性することによって生じる神経変性疾患である。初期治療では薬物治療がよく奏功するが、病態が進行するとともに、徐々に症状のコントロールが難しくなる。根本的な原因はドパミン神経細胞の減少にあるので、その補充を目的とした細胞移植治療が注目されている。パーキンソン病は最も多く細胞移植治療が実施されている神経難病であり、ヒト胎児中脳腹側組織を移植する治療では10年以上の持続的な有効性が報告されている¹⁾²⁾。しかし、胎児組織を用いる細胞移植治療では一度に複数の胎児組織を必要とすることから、移植細胞の安定供給という面で課題が残されている。さらに一部の症例では移植後の不随意運動が明らかにされており、この原因の1つとして移植細胞の不均質性が挙げられている。近年、ヒト胚性幹細胞 (embryonic stem cells ; ES細胞) およびヒト人工多能性幹細胞 (induced pluripotent stem cells ; iPS細胞) の誕生により、細胞の量に制限されることなく、分化誘導方法を工夫することによって目的の細胞が得られるようになった。しかし、分化誘導後の細胞にはドパミン神経細胞以外の細胞が依然として含まれており、細胞移植の安全性と有効性の観点から、目的の細胞を事前に選別する手法の開発が必要とされる。そこで我々は、中脳腹側細胞を純化するために、その特異的