

受賞対象論文

Kin K, Yasuhara T, Kameda M, Tomita Y, Umakoshi M, Kuwahara K, Kin I, Kidani N, Morimoto J, Okazaki M, Sasaki T, Tajiri N, Borlongan CV, Date I : Cell encapsulation enhances antidepressant effect of the mesenchymal stem cells and counteracts depressive-like behavior of treatment-resistant depressed rats. Mol Psychiatry (2018) Aug 14. [Epub ahead of print].

金 恭 平

Kin Kyohei

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 脳神経外科学

Department of Neurological Surgery, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences



<プロフィール>

昭和61年生まれ

平成22年3月 岡山大学医学部医学科卒業

平成22年4月 岡山市立岡山市民病院 初期研究医

平成24年4月 岡山大学病院 脳神経外科 後期研修医

平成25年4月 香川県立中央病院 脳神経外科 後期研修医

平成27年4月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程入学

平成31年3月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程修了
アラバマ大学バーミンガム校医学部 精神科行動神経生物学講座
博士研究員
現在に至る

研究の背景と経緯

近年、間葉系幹細胞を用いた治療が注目され、脳梗塞などの一部の疾患ではヒトを対象とした治験も行われています。うつ病を含む気分障害は、神経科学における主要なテーマのひとつですが、間葉系幹細胞を移植することによる治療効果を検討した研究はごく少数です。間葉系幹細胞を脳室内に移植することで行動学的な改善が得られたという報告はあるものの¹⁾、その治療効果が従来の抗うつ薬治療を上回るかどうか、また、詳細なメカニズムに関しては不明です。

当科では、カプセル化した神経栄養因子産生細胞株を用いた研究を行ってきました。カプセルは細胞が産生する液性因子は通過させますが、宿主の免疫反応細胞は通過させません。すなわち、細胞をカプセル化して移植することで宿主の免疫反応から保護され、長期間の生存が可能となります。しかし、細胞はカプセルから外へ出ないため、宿主の組織に生着できなくなります。間葉系幹細胞の治療効果は、細胞そのものが生着することによる治療効果と細胞が分泌する神経栄養因子などの液性因子による治療効果があるとされています。間葉系幹細胞をカプセル化すると細胞生着による治療効果が失われますが、宿主の免疫から保護されて長期間の生存が可能となると推測されます。それに

よって長期間液性因子を供給することができ、細胞が分泌する液性因子による治療効果を高める可能性があります。しかし、これまでに間葉系幹細胞をカプセル化した研究は報告されていません。

そこで我々は、カプセル化が間葉系幹細胞のうつ病モデルラットに対する治療効果を高める、という仮説を立てました。しかし、その治療効果が従来の薬剤と同程度であるならば、その重要性は低くなります。そのため我々は、従来の抗うつ剤に反応を示さない、難治性うつ病モデルである Wistar Kyoto (WKY) ラットを用いて、この仮説を検証するための研究に取り組みました。

研究成果の内容

1. カプセル化間葉系幹細胞の脳室内移植は、うつ病様行動の改善をもたらし、海馬歯状回及び側脳室下帯での神経新生を増強させた

カプセル化間葉系幹細胞を側脳室内に移植することで、行動学試験 (open field test と forced swim test) の結果が改善しました。また、海馬歯状回と側脳室下帯における神経新生が増強していることも明らかになりました。これらの治療効果は、カプセル化していない間葉系幹細胞の移植では認められませんでした。

2. 間葉系幹細胞はカプセル内で生存し、カプセル化間葉系幹細胞は神経栄養因子を継続して分泌した

側脳室内に移植したカプセル化間葉系幹細胞は移植15日後の時点でも内部に細胞が存在していることが確認できました。また、4種類の神経栄養因子 (vascular endothelial growth factor (VEGF), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), fibroblast growth factor2 (FGF2), ciliary neurotrophic factor (CNTF) が持続して分泌されていることが明らかになりました。

一方、カプセル化していない間葉系幹細胞を蛍光色素で標識し、側脳室内に移植したところ、移植後7日後の時点で脳室内及び脳実質内に存在していないことが確認できました。このことから、カプセル化によって間葉系幹細胞が長く側脳室内に生存できたことが明らかとなりました。

3. カプセル化間葉系幹細胞の脳室内移植は、海馬において、神経栄養因子に関与する経路を活性化させ、内因性の神経栄養因子の発現及びその受容体の発現を上昇させた

次に我々は、カプセル化間葉系幹細胞の脳室内移植によってWKYラットの海馬でどのような変化が起きているのかを評価しました。海馬は、げっ歯類におけるうつ病様行動への関与が知られています。WKYラットは、生来、海馬の体積減少や神経新生の低下、神経栄養因子発現の低下を来しています。

カプセル化間葉系幹細胞の脳室内移植は、海馬におけるVEGF, BDNF, FGF2, そしてCNTFの経路を活性化していることが明らかになりました。また、内

因性のVEGF及びCNTFの発現量を上昇するとともに、それらの受容体であるVEGF receptor 2の発現量およびCNTF receptor alphaの発現量も上昇しました。

研究成果の意義

1. 間葉系幹細胞をカプセル化して側脳室内に移植することで初めて治療効果が得られた

本研究では、間葉系幹細胞をカプセル化して、側脳室に移植した場合にのみ治療効果を得ることができました。Tfilinらは、うつ病モデルラットの側脳室に間葉系幹細胞を移植することで行動学的改善が得られたと報告しています。本研究は、Tfilinらの移植量 (1×10^5 個) よりも多い量 (3×10^5 個) の間葉系細胞を移植しましたが、カプセル化していない状態では治療効果を得ることができませんでした。しかし、カプセル化することで治療効果を得ることができました。すなわち、カプセル化は間葉系幹細胞の治療効果を高めたこととなります。

また、カプセル化間葉系幹細胞は15日間にわたって神経栄養因子を持続して分泌し続け、カプセル内部には細胞が存在していることが確認できました。カプセル化していない間葉系幹細胞は移植後早期にその殆どが消失したことを鑑みますと、カプセル化により細胞の生存期間が延長し、神経栄養因子を持続して供給でき、その結果治療効果が高まったと推察されます。

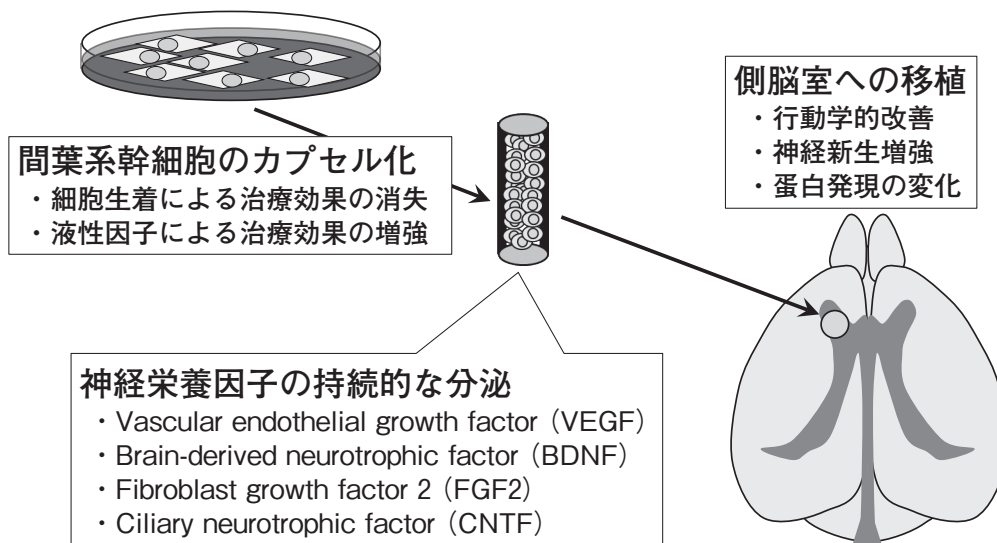


図 カプセル化間葉系幹細胞の治療効果

2. 間葉系幹細胞の生着は、うつ病モデルラットへの治療効果に必須ではない

本研究では、カプセル化した間葉系幹細胞を移植することで治療効果が得られました。カプセル化は、宿主の免疫反応から細胞を保護しますが、細胞は宿主の組織へと生着できなくなります。本研究の結果から、間葉系幹細胞そのものが宿主へと生着することはその治療効果に必須ではないことが明らかになりました。すなわち、細胞が分泌する液性因子がその治療効果の主役を担っていると考えられます。

3. カプセル化間葉系幹細胞移植は内因性の蛋白発現の変化をもたらした

カプセル化間葉系幹細胞の移植は、海馬における VEGF, CNTF の発現量、及びそれらの受容体の発現量を上昇させました。間葉系幹細胞移植による、このような内因性蛋白の発現量変化は殆ど注目されておらず、類似した報告もごく少数です。このような内因性蛋白の発現上昇は、治療効果を増強していると考えられます。また、脳梗塞などの他の中枢神経疾患モデル動物に対する間葉系幹細胞移植の治療効果は、細胞が消失したのちも持続することが知られています。そのメカニズムは未だ十分に解明されていませんが、本研究で見られたような内因性の蛋白発現の上昇が関与している可能性はあるでしょう。

治療効果が高まり、難治性うつ病モデルラットに対して治療効果を示すことが明らかになりました。また、その治療効果には細胞の生着は必須ではなく、それが分泌する液性因子が治療の中心を担っていると考えられました。今後、より詳細な検討、すなわちどの神経栄養因子がどの程度治療効果を担っているのか、また今回評価していない液性因子は関与していないのか、といった点を評価する必要があります。

カプセル化は間葉系幹細胞の治療効果を高めるという側面以上に、その治療効果のメカニズム解明において非常に重要な手法であると考えます。間葉系幹細胞移植は様々な中枢神経疾患モデル動物に対して治療効果を示すことが報告されています。間葉系幹細胞のカプセル化は、それらに対する治療効果も高める可能性があるとともに、治療メカニズムの解明に寄与するでしょう。細胞移植による再生医療が注目されている今日だからこそ、「治療効果」という現象にとらわれすぎず、そのメカニズムにも注目した研究を行っていきたいと考えています。

文 献

- 1) Tfilin M, Sudai E, Merenlender A, Gispán I, Yadid G, et al. : Mesenchymal stem cells increase hippocampal neurogenesis and counteract depressive-like behavior. Mol Psychiatry (2010) 15, 1164-1175.

今後の展開や展望

本研究から、間葉系幹細胞はカプセル化することで

平成31年 4 月22日受稿
〒700-8558 岡山市北区鹿田町 2-5-1
電話：086-235-7336 FAX：086-227-0191
E-mail：thekinkorea@yahoo.co.jp