



令和元年 9 月 27 日

脳梗塞後に神経細胞を新たに生み出すことに成功！ ～脳内グリア細胞から神経細胞を誘導する新技術を開発～

◆発表のポイント

- ・脳梗塞後、神経細胞が死滅してしまうことで起こる運動麻痺などの後遺症には、現状根本的治療法がなく、寝たきりの大きな原因の一つとなっています。
- ・脳内グリア細胞（注 1）に 3 つの転写因子（注 2、Ascl1, Sox2, NeuroD1）を発現させることで、脳梗塞後の脳内に神経細胞を新たに供給することに成功しました。
- ・脳梗塞後の後遺症に苦しむ多くの患者を救う新たな治療法開発につながることを期待されます。

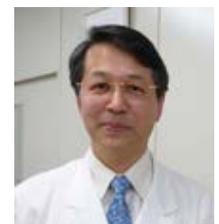
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科（医）の阿部康二教授と山下徹講師の研究グループは、脳梗塞後の脳内で神経細胞を新たに生み出すことに成功しました。

脳梗塞で一旦失われた神経細胞は再生されず、根本的治療がないのが現状です。今回 3 つの転写因子（Ascl1, Sox2, NeuroD1）を脳内に発現させることで、脳内に豊富に存在するグリア細胞という細胞から神経細胞を直接誘導することに成功しました。本研究成果は、脳梗塞後の運動麻痺などの後遺症に苦しむ多くの患者を救う新たな治療法開発につながることを期待されます。

これらの研究成果は 7 月 29 日、英国科学誌「*Scientific Reports*」の Research Article として掲載されました。

◆研究者からのひとこと

脳梗塞の後遺症で苦しむ患者さんにむけて、新しい治療を提案できる可能性が出てきました。今後実用化にむけた研究を進める予定です。共同研究も大歓迎です。



阿部教授

実験当初、脳梗塞モデル作成やウイルス精製など実験過程で、様々なトラブルに見舞われましたが、ようやく成果が出て喜びで一杯です。患者さんに役立つ治療法に繋げるよう、今後とも頑張ります。



山下講師

PRESS RELEASE

■発表内容

<現状>

脳梗塞は、脳血管の閉塞により脳血流が途絶して神経細胞が死滅する疾患です。発症直後に閉塞した血管を再開通させる治療法は、近年目覚ましく発達してきました。しかしながら一旦脳梗塞が起こり神経細胞が死滅してしまうと、根本的治療法がないのが現状です。このことが現在寝たきり患者の大きな原因にもなっていることから、脳梗塞慢性期患者の機能回復を目的とした神経再生医療の開発が強く求められています。

<研究成果の内容>

我々の研究グループは、iPS細胞（注3）で注目されたリプログラミング技術を応用し、まず神経細胞に強く発現している転写因子である Ascl1, Sox2, NeuroD1 を培養したグリア細胞に発現させると神経系細胞（注4、induced neural cells: iN細胞）に誘導できることを発見しました。

そこで脳梗塞マウス脳内のグリア細胞にレトロウイルスを用いて Ascl1, Sox2, NeuroD1 を発現させる実験を行いました。その結果レトロウイルス注入後 24 日目には神経前駆細胞が誘導され、52 日目には成熟した神経細胞が誘導されていることが明らかになりました。

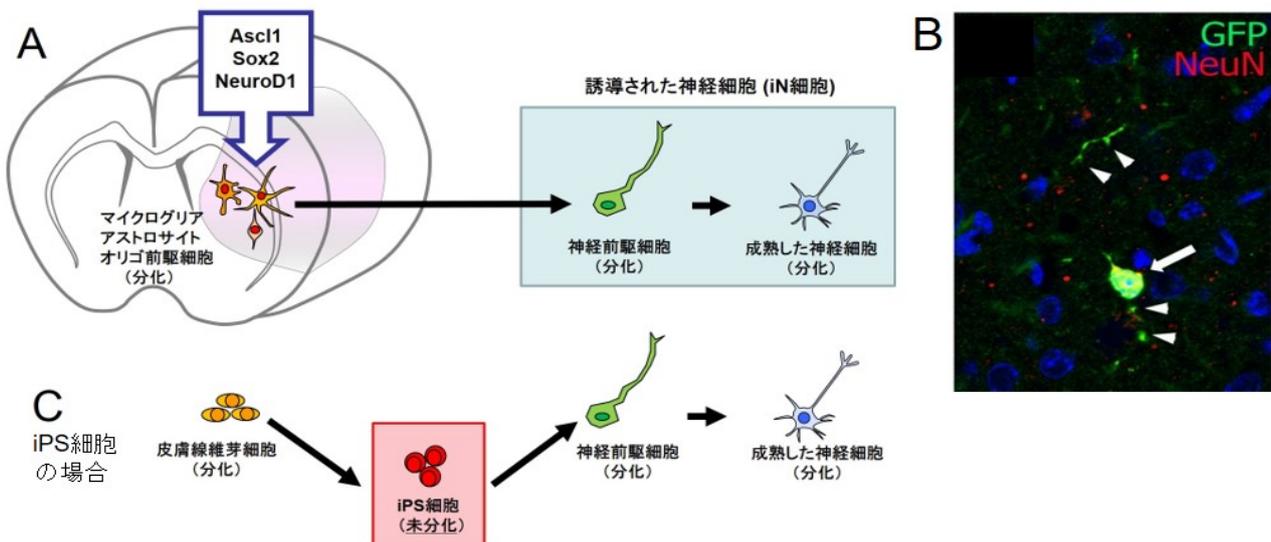


図 A. 虚血脳内グリア細胞から直接、神経細胞（iN細胞）を誘導することに成功しました。

図 B. 実際に誘導された神経細胞（iN細胞）

図 C. (参考) iPS細胞の場合、分化した細胞から iPS細胞（未分化）を経て神経細胞（分化）が誘導されます。そのため未分化な iPS細胞が残存した場合、腫瘍形成リスクがあることがこれまでに指摘されています。



iN細胞とiPS細胞の比較

	iN細胞	iPS細胞
材料とする細胞	皮膚線維芽細胞や 脳内グリア細胞	皮膚線維芽細胞や白血球
誘導できる細胞	神経細胞のみ	あらゆる種類の細胞
利点	腫瘍化リスク低い(安全性) 短期間で誘導可能(2~3週間) 分化→分化	あらゆる細胞・組織に誘導可能 無限に増殖可能
欠点	増殖能は少ない	腫瘍化リスクの懸念 細胞株樹立に時間がかかる(2-6か月) 分化→未分化→分化

<社会的な意義>

この研究成果により、脳梗塞で一旦失われてしまった神経細胞も、周囲に豊富に残っているグリア細胞から誘導し補充できる可能性が示されました。今後、誘導効率を更に向上させると共に安全性を確立し、脳梗塞患者の運動麻痺改善に寄与する治療法開発を進めていきます。

■論文情報

論文名： In vivo direct reprogramming of glial lineage to mature neurons after cerebral ischemia
邦題名「脳梗塞脳内グリア細胞を用いた神経細胞の誘導」

掲載紙： *Scientific Reports*

著者： Yamashita T, Shang J, Nakano Y, Morihara R, Sato K, Takemoto M, Hishikawa N, Ohta Y, Abe K

DOI： 10.1038/s41598-019-47482-0

発表論文はこちらからご確認できます。 <https://www.nature.com/articles/s41598-019-47482-0>

■研究資金

本研究は、文部科学省・日本学術振興会科学研究費補助金などの支援を受けて実施しました。

■補足・用語説明

1) グリア細胞

神経系を構成する神経細胞ではない細胞の総称であり、神経細胞の生存や発達機能発現のための脳内環境の維持と代謝的支援を行う。

2) 転写因子

DNA に特異的に結合するタンパク質の一種で、DNA から RNA が転写される過程を促進、もしくは抑制する働きを持つ。



PRESS RELEASE

3) iPS 細胞（人工多能性幹細胞、induced pluripotent stem cells）

皮膚線維芽細胞などの体細胞に数種類の転写因子を導入することで作製される万能細胞。

4) iN 細胞(induced neural cells)

皮膚線維芽細胞やグリア細胞などの体細胞に、数種類の転写因子を導入することで作製される神経系細胞。

<お問い合わせ>

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学
教授 阿部康二

(電話番号) 086-235-7365

(FAX) 086-235-7368

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学
講師 山下徹

(電話番号) 086-235-7365

(FAX) 086-235-7368



岡山大学は、国連の「持続可能な開発目標（SDGs）」を支援しています。