

熊本大学学術リポジトリ

Kumamoto University Repository System

Title	ヒトiPS細胞由来マクロファージによるアルツハイマー病 治療法の開発
Author(s)	高松, 孝太郎
Citation	
Issue date	2015-03-09
Type	Thesis or Dissertation
URL	http://hdl.handle.net/2298/32271
Right	

高松 孝太郎 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

ヒト iPS 細胞由来マクロファージによるアルツハイマー病治療法の開発

(Human iPS cell-derived macrophage therapy against Alzheimer's disease)

アルツハイマー病 (AD) は、高齢者の認知症における最大の原因である。現時点で症状の進行を抑制する治療法はないため、高齢化社会で患者数は増大しており、社会的な問題となっている。AD 患者剖検脳では、アミロイドβペプチドが凝集し、老人斑として蓄積しているが、老人斑周囲に貪食細胞であるミクログリアが集簇している。既知の報告によりミクログリアやマクロファージといった貪食細胞は、アミロイドβを貪食、分解することが示唆されている。そこで本研究は、遺伝子改変によりアミロイドβの貪食、分解能に優れたヒト iPS 細胞由来マクロファージ細胞を作製し、同細胞を用いた AD 治療法の開発を目的として実施された。

ヒト iPS 細胞由来マクロファージ細胞にアミロイドβ分解能を増強する目的で、アミロイドβ分解酵素である Neprilysin-2 (NEP2) 遺伝子を導入した。可溶性アミロイドβ42オリゴマーの分解能、神経毒性の抑制について遺伝子非導入および遺伝子導入ヒト iPS 細胞由来マクロファージ細胞を用いて *in vitro* で検討した。*in vivo* では、AD モデルマウスである 5XFAD マウス海馬にヒト iPS 細胞由来マクロファージを移植した。治療効果判定は、ヒト iPS 細胞由来マクロファージ移植前後で脳間質液中可溶性アミロイドβ42を微小透析法により比較した。

ヒト iPS 細胞由来マクロファージが、培養液中のアミロイドβペプチドを貪食、分解することを ELISA 法により証明した。NEP2 遺伝子を導入することにより分解能は有意に増強された。アミロイドβ42オリゴマーによる神経毒性も NEP2 遺伝子導入することにより有意に抑制された。5XFAD モデルマウスを用いた実験では、NEP2 遺伝子導入群は移植前後で有意に脳間質液中の可溶性アミロイドβ42を減少させた。以上の結果より、NEP2 遺伝子導入ヒト iPS 細胞由来マクロファージ細胞は、AD に対する新たな治療法となる可能性があると結論した。

審査において、1) 現在の AD 治療法、2) AD 発症機序、3) 認知症の疫学、4) NEP2 を標的とした治療法開発の現状、5) NEP2 の基質特性、6) NEP2 発現制御機構、7) NEP2 産生細胞、8) ミクログリアの生理機能、9) 臨床応用の可能性などに関して活発な質疑が行われ、申請者からは概ね適切な回答が得られた。

本論文は、未だ根本的治療法が確立していないアルツハイマー病の治療に iPS 細胞由来マクロファージを用いた細胞治療が有効であることを示した点において、医学の発展に貢献する有意義な研究であり、学位論文に相応しいと評価された。

審査委員長 分子生理学担当教授

富澤 一仁