

## 研究発表

報道発表資料の配付日時 11月28日(水) 10時00分

### タイトル：精神疾患に対する神経幹細胞移植療法を用いた新しい治療法の可能性

#### <研究の概要>

札幌医科大学医学部神経精神医学講座の齋藤利和教授、橋本恵理准教授、鶴飼渉講師、白坂知彦医師らのグループは、胎児へのアルコール暴露による精神疾患モデル動物を作成し、この動物の社会的認知障害が、神経幹細胞の経静脈的移植によって改善することを示し、細胞移植療法が精神疾患に対する新たなアプローチとなり得ることを明らかとしました。この研究は文部科学省・科学研究費補助金などの支援のもとで行われたもので、その研究成果は国際科学誌 Translational Psychiatry に、米国時間2012年11月13日、オンライン版で発表されました。

国際科学誌 Translational Psychiatry

(URL: <http://www.nature.com/tp/journal/v2/n11/full/tp2012111a.html>.)

#### <研究のポイント>

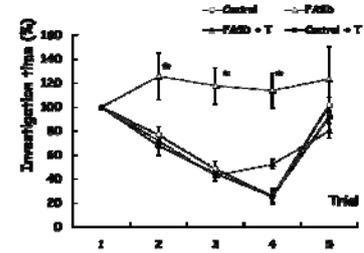
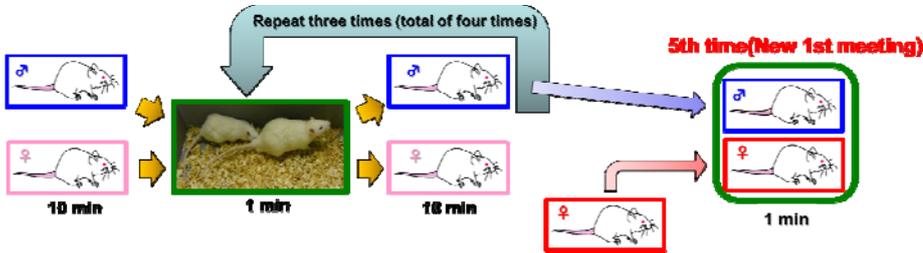
- 胎児性アルコールスペクトラム障害 (Fetal alcohol Spectrum Disorder : FASD) は、胎児期アルコール暴露の結果、脳をはじめとした身体の各臓器の形成不全をきたすもので、それに伴う精神症状として、情動不安定、注意欠陥/多動性の他、社会認知行動の異常の問題が指摘されています。
- 精神科臨床において、社会性機能の障害は、患者の対人関係に深く影響し、学校や社会生活を脅かす重大な問題となっていますが、その病態生理の詳細は不明であり、根本的な治療法は未だ存在していません。
- 本研究では、FASD に対する神経幹細胞移植療法の有効性を明らかにするために、アテロコラーゲンを含むさせた神経幹細胞を経静脈的に移植した際の、モデル動物の社会認知行動異常の変化を評価するとともに、蛍光色素でラベルした移植細胞の脳内移行後の動態を解析しました。また、同時に、社会的認知行動異常との関連が報告されている分子、および細胞種の変動について検討・解析を実施し、精神疾患に対する新たな治療手段としての可能性について検討を進めました。

#### <研究の背景・実施期間など>

胎児期のアルコール暴露によって、脳をはじめとした身体の各臓器の形成不全をきたし、成長障害、知能障害、顔面奇形などを呈する子供は、胎児性アルコールスペクトラム障害 (FASD) という概念にまとめられています。これらの障害では「他者に共感し、心的状況に波長を合せて社会で良好な関係を築く能力」といわれる社会的認知力の欠如と、その基盤と考えられる、いわゆる「社会脳」の未成熟の問題が指摘されています。一方、FASDに限らず、自閉症やAD/HDを含む発達障害や、難治性のうつ病においても、これら社会認知機能の障害による適応障害や重度のうつ状態を呈する症例が急増し重大な社会問題となっていますが、その病態生理は不明な点が多く、真に有効な治療法は未だ無いのが現状です。

このような背景から当教室では、新たな治療法を模索する試みとして、FASD モデルラットを作成し、アテロコラーゲンを含むさせた胎児脳由来神経幹細胞の経静脈的移植を行った際の、モデル動物の社会的認知機能障害

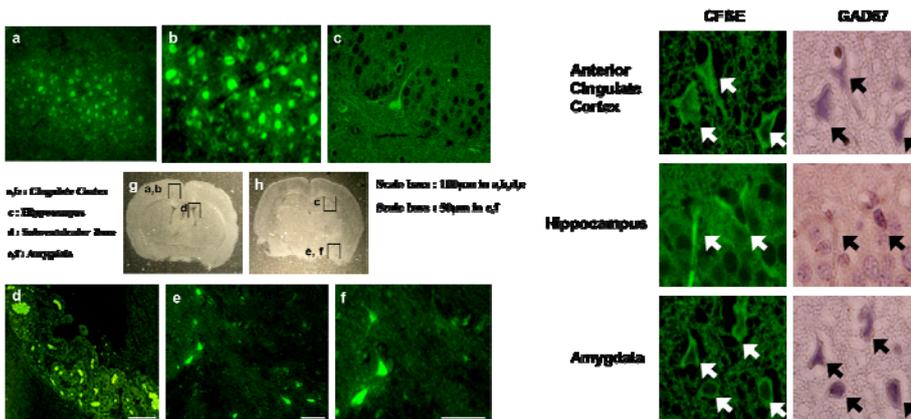
の変化と、その脳病態の変動についての解析を計画・実施しました。



## (1) 社会認知行動の改善

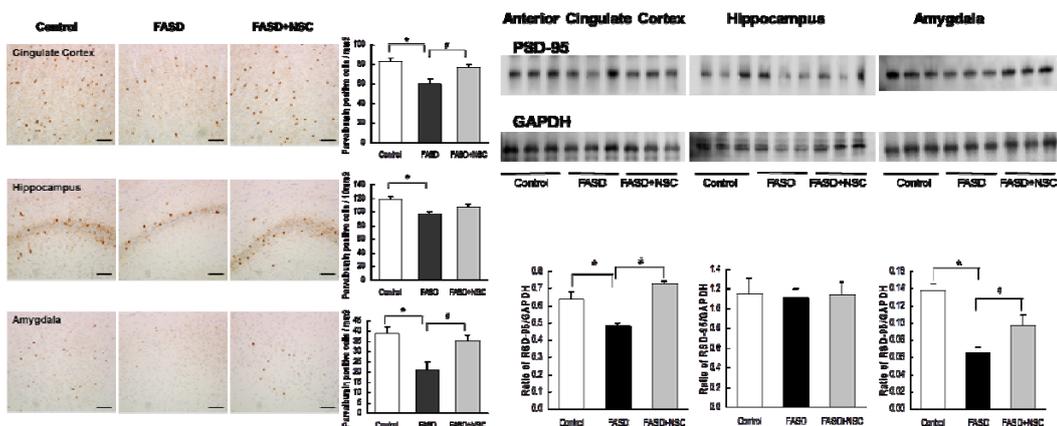
通常、雄ラットは、初めて会う雌ラットに対して積極的な探索的行動を示します。しかしながら、両ラットを一旦離し、その後ふたたび一緒にするというを繰り返した場合、会う回数が増えるごとに、雄ラットの雌ラットに対する探索行動は減っていきます。また、その後、改めて別のラットと一緒にした場合には、雄ラットはふたたび初めて会った場合と同程度の探索行動を示します。これらの行動は社会的記憶機能を表していると考えられています。本実験においても、対照群、並びに対照+移植群では、こうした通常のラットの行動パターンが認められました。

これに対して、FASD モデルラットでは、1回目、2回目以降も探索時間が減少することはなく、5回目に別の雌ラットを同じケージに入れたときにも探索時間に変化はなく、FASD モデルラットでは同一個体に対する通常の社会的行動が障害されていることが考えられました。一方、FASD+移植群においては、対照群と同様に1回目から4回目までの探索時間の短縮と、その後の、新しい個体への探索時間の増加が認められ、モデル動物における社会的認知記憶障害の改善が推測されました。



## (2) 移植細胞の脳内での動態についての検討

FASD モデルラットから作製した脳スライスでは、蛍光色素で標識した移植細胞が脳内に移行し、帯状回、海馬、SVZ(側脳室下帯)、扁桃体を含む脳内に広く分布していることを観察しました。また、脳内に移行した細胞の一部は、軸索形成と考えられる形態変化を示し、GAD67 抗体陽性の GABAergic neuron へ分化・生着していることが考えられました。



### (3) Parvalbumin (PV) 陽性細胞数の変化の検討と PSD95 タンパク量の検証

GABA系神経サブタイプの中でも、今回、特に、社会認知行動異常との関連で注目されている Parvalbumin (PV) 陽性細胞について、脳内におけるその細胞数の変化の検討を実施しました。その結果、対照群に比して FASD 群では前部帯状回、海馬、および扁桃体領域において、PV 陽性細胞数の有意な減少が認められ、一方で、FASD+移植群では、前部帯状回および扁桃体領域で、それらの細胞数の減少が有意に抑制されていました。

これらの結果と、先のモデル動物の社会認知行動障害の変化の解析から、PV 陽性細胞の変化が、FASD モデルの病態に関係している可能性と、細胞移植療法がその回復の一助となり得ることが考えられました。

さらに、脳の神経回路網の、特にシナプス形成変化に関して、postsynaptic density protein (PSD) 95 蛋白の発現レベルを調べた結果、FASD 群では、対照群と比較し、前部帯状回、および扁桃体領域の PSD95 の発現量の有意な低下が示され、一方、FASD+移植群では、それらのシナプス蛋白レベル減少が有意に抑制されていることが分かりました。これらの結果から、神経幹細胞の経静脈的な移植は、FASD モデル動物における前部帯状回、および扁桃体のシナプス形成減弱を抑制する効果を有し、この作用が、脳神経回路網の修復・再生を促進させ、モデル動物の社会認知行動障害の改善効果と結びついている可能性が推測されました。

#### <研究の意義・これからの可能性>

今回、アテロコラーゲンを含有する神経幹細胞移植療法が、精神疾患モデル動物の社会認知行動異常を改善させる可能性が明らかとなり、その機序として移植した神経幹細胞による脳内神経ネットワークの修復、促進の関与の可能性が示されました。とくに PV 陽性細胞数の変化と PSD95 発現レベルの変化から GABA 系インターニューロンの再生が重要な役割を持つことが示されました。

これらの知見は FASD のみならず、神経回路網の障害が関与する他の精神疾患（難治性うつ病、統合失調症など）に対する治療にも応用拡大が考えられ、現在臨床的実用化に向けた準備を進めているところです。

#### <論文発表の概要>

研究論文名：Stem cell therapy: social recognition recovery in a FASD model

著者：Tomohiro Shirasaka, Eri Hashimoto, Wataru Ukai, Toshihiro Yoshinaga, Takao Ishii, Masaru Tateno and Toshikazu Saito

公開雑誌：国際科学誌 Translational Psychiatry. 2012 Nov 13;2:e188. doi: 10.1038/tp.2012.111.

# PRESS RELEASE



(<http://www.nature.com/doi/finder/10.1038/tp.2012.111>)

公表日時：英国時間 2012年11月13日（火）午前9時

<本件に関するお問い合わせ先>

札幌医科大学医学部 神経精神医学講座 白坂知彦（講師 鶴飼渉）

※研究内容のお問い合わせにつきましては、まずは大学広報あてにご連絡をお願いいたします。

（大学広報：011-611-2111 内線 2165・2217）