

Progranulin enhances the engraftment of transplanted human iPS cell-derived cerebral neurons

山上, 敬太郎

<https://hdl.handle.net/2324/7363628>

出版情報 : Kyushu University, 2024, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :
権利関係 : Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International



氏 名： 山上 敬太郎

論文名： Progranulin enhances the engraftment of transplanted human iPS cell-derived cerebral neurons

(プログラニューリンはiPS細胞由来大脳皮質神経細胞の生着を促進する)

区 分： 甲

論 文 内 容 の 要 旨

脳卒中または外傷性脳損傷患者の中枢神経回路の再構築を目的とした細胞置換療法において、大脳皮質オルガノイド(cerebral organoid; CO)の使用は実行可能なアプローチと考えられる。細胞移植を効果的に行うためには、移植片の良好な生着とそこからの神経突起の伸長が重要である。先行研究では、損傷脳に細胞移植を行う際に、受傷から1週間後に移植を行うことの有効性が証明されている。本研究では、脳損傷から1週間経過した脳組織は、損傷直後と比較して、細胞移植を行う上でより適した環境にあるという仮説を立て、これら2つの脳組織のトランスクリプトーム解析を行うことにより発現変動遺伝子を検証した。組み換えヒトプログラニューリン(recombinant human progranulin; rhPGRN)は、酸化ストレス下でのヒトiPS細胞由来大脳皮質オルガノイド(hiPSC-CO)由来ニューロンの生存率を高めた。この生存率の向上は、Aktリン酸化促進によるアポトーシスの減少によるものであった。さらに、移植前にrhPGRNを作用させることにより、hiPSC-COの移植効率が大幅に向上し、宿主脳での皮質脊髄路に沿った神経突起伸長が促進された。移植後3か月後の組織学的評価では、rhPGRN投与群で移植片由来の皮質下投射ニューロン(神経回路の再構築に不可欠な要素)が増加していることが明らかになった。これらの結果は、hiPSC-COを用いた細胞移植療法における、PGRNの神経栄養因子としての可能性を裏付けるものであると考える。