

原 著

皮膚由来幹細胞の神経分化における von Hippel-Lindau タンパクの役割とその応用

久 保 篤 彦

横浜市立大学大学院医学研究科脳神経外科学

要 旨: 皮膚由来幹細胞 (Skin-derived precursors; SKPs) は, 神経系を含む多分化能を有し, 成人真皮から単離可能である. この細胞は神経変性疾患に対する自家細胞移植治療への応用が期待されるが, その神経分化機構および成体への移植治療効果は明らかにされていない. 本研究では, 既に神経幹細胞への神経分化誘導能力が明らかな von Hippel-Lindau (VHL) タンパクの一部構成要素を細胞膜透過ペプチド (PTD) に融合し, ラットより単離した SKPs に導入し, その神経分化機構とパーキンソンモデルラットへの移植治療効果を検討した. SKPs は epidermal growth factor, basic fibroblast growth factor 添加無血清培地で浮遊培養すると, 未分化性を維持しつつ増殖した. VHL 遺伝子がコードする213個のアミノ酸のうち, α ドメインの elongin B, C 結合部位である157-171アミノ酸残基をもつペプチド導入群で高率に神経分化誘導されたことが免疫化学染色, ウェスタンブロット, RT-PCR 法で明らかとなり, このペプチドを導入した SKPs をパーキンソンモデルラットの線条体に移植すると, 良好な行動学的改善をみた. 以上の結果からパーキンソン病への幹細胞移植治療に対して皮膚が細胞源になり得ること, PTD を用いた神経分化誘導の確立は, 安全な成体応用を考慮する上で大きな進歩と考えられる.

Key words: neuronal differentiation, Parkinson's disease, protein transduction domain, skin-derived precursors, von Hippel-Lindau protein
神経分化, パーキンソン病, 細胞膜透過ペプチド, 皮膚由来幹細胞, von Hippel-Lindau タンパク