

原 著

VHL ペプチドを導入した神経幹細胞を用いた 急性脊髄損傷モデルラットの脊髄再生

前田和彦¹⁾, 菅野洋²⁾, 山崎吉以¹⁾, 久保篤彦²⁾,
山口優¹⁾, 山本勇夫²⁾, 齋藤知行¹⁾

¹⁾ 横浜市立大学大学院医学研究科運動器病態学

²⁾ 横浜市立大学大学院医学研究科脳神経外科学

要 旨: 近年の幹細胞を用いた生物学の進歩はめざましく, 中枢神経損傷の再生への新たな治療法へ目が向けられるようになった. 我々はがん抑制遺伝子である von Hippel-Lindau (VHL) タンパクに注目し, すでに adenovirus vectors を用いた神経幹細胞への遺伝子導入では神経細胞への分化に有用であることを証明している. しかしながらこのようなウイルスベクターを用いた遺伝子導入では, 安全性, 導入効率などを含めて将来の臨床応用には問題がある. そこで, VHL 遺伝子の生理活性部位をペプチドとして作成し, 膜貫通能力のある膜貫通タンパク (Protein Transduction domain (PTD)) を結合させて用いることとした. そして, そのペプチドを神経幹細胞に導入しその分化効率を確かめるとともに, 急性脊髄損傷ラットに移植し, 運動機能評価を行った. In vitro では蛍光免疫染色, Western blotting にて VHL ペプチドを導入しない神経幹細胞群に対して VHL ペプチド導入神経幹細胞群が有意に高い分化効率を示した. in vivo でも VHL ペプチドを導入した神経幹細胞を移植した群では VHL ペプチドを導入していない神経幹細胞を用いた群と比較して行動学的評価で有意に運動能力が改善した. VHL ペプチドは神経幹細胞から神経細胞への分化を誘導し, 脊髄再生に有用であるとともに, PTD は細胞への導入の手段として安全であり, 有効である.

Key words: 神経幹細胞 neural stem cells, VHL タンパク von Hippel-Lindau (VHL) protein, 膜貫通タンパク protein transduction domain (PTD), 急性脊髄損傷 acute spinal cord injury