

—グラビアー—

ヒト iPS 細胞由来一次感覚神経の分化誘導

坂井 敦¹ 丸山 基世^{1,2} 荒川 亮介¹ 鈴木 秀典¹¹ 日本医科大学薬理学² 日本医科大学実験動物管理室

Differentiation Induction of Primary Sensory Neurons from Human iPS Cells

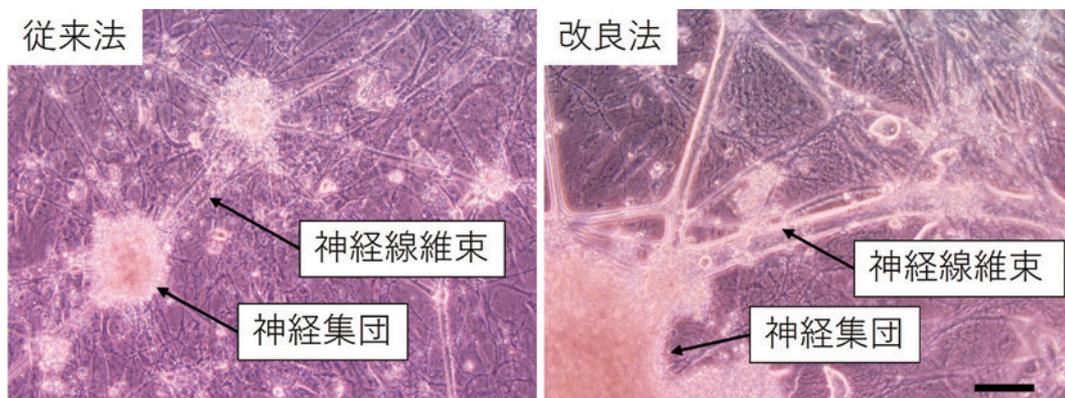
Atsushi Sakai¹, Motoyo Maruyama^{1,2}, Ryosuke Arakawa¹ and Hidenori Suzuki¹¹Department of Pharmacology, Nippon Medical School²Division of Laboratory Animal Science, Nippon Medical School

図 1

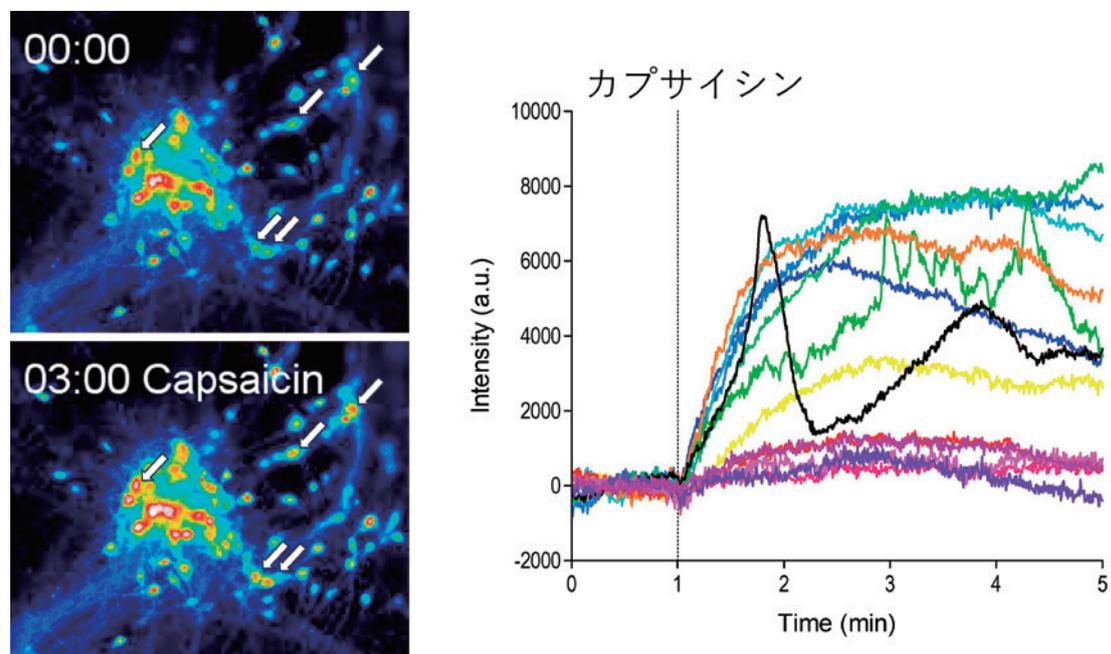


図 2

連絡先：坂井 敦 〒113-8603 東京都文京区千駄木 1-1-5 日本医科大学薬理学分野

E-mail : sa19@nms.ac.jp

Journal Website (<https://www.nms.ac.jp/sh/jmanms/>)

一次感覚神経は後根神経節に細胞体を有し、皮膚や内臓、筋骨格系などの末梢組織と脊髄の両方へと軸索を伸ばしている。触刺激や侵害刺激、熱刺激、化学刺激など極めて多様な感覚刺激を検出し、中枢神経系へとその情報を伝達する。外傷やがん、一部の抗がん薬、虚血性障害、糖尿病などの様々な要因によって一次感覚神経が障害されることで、慢性の難治性疼痛である神経障害性疼痛を発症する¹。そのため、一次感覚神経を標的とした疼痛病態解析や鎮痛薬開発が活発に行われているが、生きているヒトから一次感覚神経を採取することは困難であるため、マウスなどの実験動物を用いた解析が主に行われてきた。一方で、例えばタンパク質をコードしないRNAの1種である長鎖非コードRNAは動物種差が大きく、ヒト特異的な長鎖非コードRNAも多く存在するため²、ヒト以外の研究には限界がある。実際に、一次感覚神経に発現する長鎖非コードRNAは神経障害性疼痛の病態に関わっている^{2,3}。したがって、ヒト一次感覚神経を用いた研究開発を可能とする実験系が強く求められている。

われわれは既報⁴に基づいて、一次感覚神経への分化誘導法を改良し、無血清培地を用いた分化誘導法を確立した。本改良により複数のヒトiPS細胞株で、一次感覚神経への誘導効率を高めることに成功した(図1)。この分化誘導においては、感覚神経マーカーや感覚神経選択的に発現する電位依存性ナトリウムチャンネルに加えて、温度感受性チャンネルや機械感受性チャンネルなど各感覚刺激に対する主要な受容体発現が確認できた。さらにカルシウムイメージングにより、温度感受性受容体TRPV1に対するアゴニストであるカプサイシン(1 mM)への応答も見られ、生理機能の面でも分化誘導が確認できた(図2)。

ヒトiPS細胞由来の一次感覚神経を用いて、疼痛疾患における病態メカニズムの解明が進展することが期待される。

図1 ヒトiPS細胞(1231A3株)由来一次感覚神経の画像

(分化誘導開始後42日) スケールバー、200 μm

図2 ヒトiPS細胞由来一次感覚神経におけるカルシウムイメージング画像と各個別の細胞におけるシグナル強度の変化 矢印はカルシウム応答が見られた細胞を示している

Conflict of Interest：開示すべき利益相反はなし。

文 献

1. 坂井 敦：慢性疼痛と一次求心ニューロンの遺伝子発現. *Clin Neurosci* 2019; 37: 1502-1505.
2. 坂井 敦, 丸山基世, 鈴木秀典：神経障害性疼痛におけるマイクロRNAと長鎖非コードRNA. *Pain Res* 2019; 34: 219-227.
3. Maruyama M, Sakai A, Fukunaga T, et al.: Neat1 lncRNA organizes the inflammatory gene expressions in the dorsal root ganglion in neuropathic pain caused by nerve injury. *Front Immunol* 2023; 14: 1185322.
4. Young GT, Gutteridge A, Fox H, et al.: Characterizing human stem cell-derived sensory neurons at the single-cell level reveals their ion channel expression and utility in pain research. *Mol Ther* 2014; 22: 1530-1543.

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的で、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。