



2024年9月24日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学

## iPS 細胞由来神経幹細胞による骨再生促進を確認 新規骨再生治療の可能性

### 【発表のポイント】

- 近年、神経系は骨代謝を調節していることが明らかとなってきました。しかし、神経による骨再生治療の可能性については不明でした。
- iPS 細胞由来神経幹細胞をマウス頭蓋冠骨欠損部に移植し、骨再生の促進を確認しました。
- iPS 細胞由来神経幹細胞による将来的な骨再生治療への応用や、神経系による骨代謝機序の解明に貢献することが期待されます。

### 【概要】

神経系は神経ペプチド<sup>(注1)</sup>やホルモンを介して骨代謝を調節しています。しかし、神経系の細胞が骨再生に与える効果やその仕組みは不明でした。

東北大学大学院歯学研究科顎口腔機能創建学分野の塩飽由香利非常勤講師、酒井進非常勤講師および鈴木治教授、同研究科分子・再生歯科補綴学分野の大川博子助教および江草宏教授、東北工業大学大学院工学研究科の鈴木郁郎教授らの共同研究グループは、iPS 細胞由来神経幹細胞による骨再生促進とメカニズムの一端を明らかにしました。本研究により、新規骨再生治療の開発や神経-骨の代謝ネットワークの解明が進展することが期待されます。

本研究成果は2024年9月24日に学術誌 Acta Biomaterialia でオンライン公開されました。

## 【詳細な説明】

### 研究の背景

近年、神経系は中枢性および末梢性に骨代謝を調節することが明らかとなってきました。例えば中枢では、レプチン（食欲調節ホルモン）や神経ペプチドが交感神経系を介して骨形成を調節します。一方、末梢においては、骨に存在する感覚神経がセマフォリン 3A (Sema3A) やプロスタグランジン E (PGE2) によって骨量を維持します。

このように、神経による骨代謝調節の機序はいくつか明らかになっていますが、神経系細胞が骨再生に与える効果は分かっていませんでした。

### 今回の取り組み

本研究では、iPS 細胞由来神経幹細胞に着目しました。iPS 細胞由来神経幹細胞は、他研究施設にて、脊髄損傷に対する神経再生を目的とした臨床応用が始まっています。

iPS 細胞由来神経幹細胞をゼラチン多孔体に播種し、マウス頭蓋冠骨欠損部に埋入しました（図 1）。その結果、神経幹細胞を播種したゼラチンを埋入した群では、iPS 細胞胚様体<sup>(注2)</sup>を播種したゼラチンを埋入した群に比べ、新生骨の体積が約 3.0 倍に増加しました（図 2）。また、神経幹細胞の群ではコントロール（欠損のみ）の群に比較して新生骨の体積が約 4.4 倍に増加しました。

また、本研究の遺伝子解析により、iPS 細胞由来神経幹細胞が TGF- $\beta$  や BMP シグナル伝達を介して骨形成を促している可能性が明らかとなりました。

### 今後の展開

本研究の成果は、iPS 細胞由来神経幹細胞による新規骨再生治療への応用が期待されます。また、本研究により、iPS 細胞由来神経幹細胞が骨代謝に関連する様々な遺伝子の発現を調節している可能性が示唆されました。将来的に、神経 - 骨の代謝ネットワークの解明に貢献することが期待されます。

## iPS細胞由来神経幹細胞はマウス頭蓋冠で骨再生を促進する

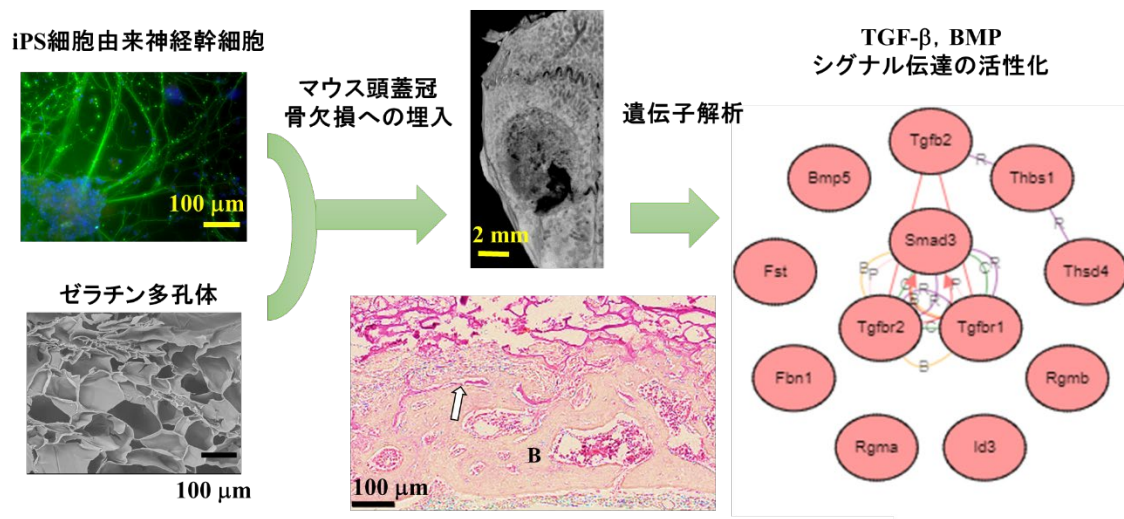


図 1. iPS 細胞由来神経幹細胞による骨再生の概要図。iPS 細胞由来神経幹細胞をゼラチン多孔体に播種し、マウス頭蓋冠骨欠損部に埋入しました。埋入 4 週後の組織像にて、新生骨 (B) の形成とゼラチン (白矢印) を確認しました。遺伝子解析の結果、iPS 細胞由来神経幹細胞は TGF-β や BMP シグナル伝達を介して骨形成を促進している可能性が明らかとなりました。

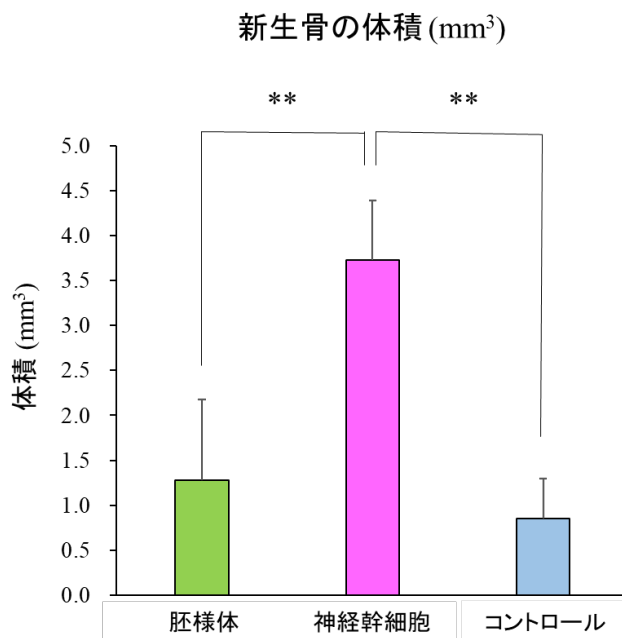


図 2. マウス頭蓋冠骨欠損部における新生骨の体積。神経幹細胞を播種したゼラチンを埋入した群では、胚様体<sup>(注2)</sup>を播種したゼラチンを埋入した群やコントロール群に比べ、新生骨の体積が有意に増加しました (有意差  $**p < 0.01$ )。

### 【謝辞】

本研究は、科研費 JSPS KAKENHI Grant Number JP20K18590、JP21H03121、JP21K19586、FE-SEM 撮影にご協力いただいた東北大学大学院工学研究科 宮崎孝道技術専門職員、東北大学ダイバーシティ・エクイティ&インクルージョン (DEI) 推進センターの TUMUG 支援プログラム (女性研究者支援/両立支援) の支援により実施されました。

### 【用語説明】

- 注1. 神経ペプチド：神経刺激伝達に関与するアミノ酸の小さな鎖 (ペプチド) の総称
- 注2. 胚様体：多能性幹細胞を浮遊培養することによって形成される三次元の細胞凝集塊

### 【論文情報】

タイトル：Induced pluripotent stem cell-derived neural stem cells promote bone formation in mice with calvarial defects

著者：Yukari Shiwaku\*, Hiroko Okawa, Ikuro Suzuki, Susumu Sakai, Hiroshi Egusa, and Osamu Suzuki\*

\*責任著者：東北大学大学院歯学研究科 非常勤講師 塩飽由香利  
東北大学大学院歯学研究科 教授 鈴木治

掲載誌：Acta Biomaterialia

DOI：https://doi.org/10.1016/j.actbio.2024.08.054

URL: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1742706124005063

**【問い合わせ先】**

(研究に関すること)

東北大学大学院歯学研究科

顎口腔機能創建学分野

非常勤講師 塩飽 由香利(しわく ゆかり)

Email: yukari.shiwaku.a8@tohoku.ac.jp

東北大学大学院歯学研究科

顎口腔機能創建学分野

教授 鈴木 治(すずき おさむ)

Email: suzuki-o@tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院歯学研究科

広報室

TEL: 022-717-8260

Email: den-koho@grp.tohoku.ac.jp