

ヒト iPS 細胞由来脳オルガノイドを用いたカドミウムによる神経幹細胞の生存・増殖に対する影響の解析

(阪公大院理) ○森 英樹・喜多 美月・原 正之

Analysis of the effects of cadmium on the survival and proliferation of neural stem cells using human iPS cell-derived brain organoids (*Graduate School of Science, Osaka Metropolitan University*) ○Hideki Mori, Midzuki Kita, Masayuki Hara

The culture technique for induction of pluripotent stem cells into cerebral organoids is expected to be a powerful tool for studying the process of CNS development. Although the toxicity of cadmium on bone formation and renal function is known, the neurodevelopmental toxicity is not well understood. In this study, we analyzed the effects of exposure to cadmium-containing medium on the survival and proliferation of neural stem cells during early brain development using cerebral organoids that can be derived from pluripotent stem cells. Even in the presence of low concentrations of cadmium, a decrease in neural stem cells was observed after approximately 7 weeks of induced culture of cerebral organoids.

Cytotoxicity tests of cadmium on human iPS cell-derived neural stem cells showed that the addition of cadmium chloride at a final concentration of 20 μM or higher significantly reduced cell viability after 2 days of culture. Next, embryoid bodies (EBs) were prepared from human iPS cells on low-adhesion plates, and then the EBs were embedded in Matrigel and cerebral organoids were induced using cerebral organoid induction medium. Cadmium chloride was added at various concentrations during the induction culture. Even under low concentrations of cadmium, such as 2 μM and 0.5 μM , a decrease in the neural stem cell area of the cerebral organoids formed after 47 and 55 days was observed.

Keywords : *Cadmium; Neural Stem Cell; Cerebral Organoid; Developmental Toxicity*

多能性幹細胞から脳オルガノイドへの誘導培養法は、中枢神経発生過程を解析する有力なツールとして期待されている。カドミウムの骨形成や腎機能への毒性は知られているが、神経発生毒性については詳しく分かっていない。本研究では、多能性幹細胞から誘導できる脳オルガノイドを用い、カドミウムを含んだ培地中への曝露によって、脳初期発生段階で生じる神経幹細胞の生存や増殖に対する影響について解析した。低濃度のカドミウム存在下でも、約7週間の大脳オルガノイド誘導培養で神経幹細胞の減少が見られた。

ヒト iPS 細胞由来神経幹細胞に対する塩化カドミウムの細胞毒性試験を行ったところ、終濃度 20 μM 以上の塩化カドミウム添加条件では2日間の培養で著しい細胞生存率の減少が見られた。次に、低接着プレート上でヒト iPS 細胞から胚様体を作製した後、胚様体をマトリジェルに包埋し、大脳オルガノイド誘導培地を用いて大脳オルガノイドを誘導した。この誘導培養時に各濃度の塩化カドミウムを加えて培養した。終濃度 2 μM 、0.5 μM といった低濃度カドミウム条件でも、47日或は55日培養後に形成された大脳オルガノイドの神経幹細胞領域の減少が確認できた。