

学 位 論 文 要 旨

研究題目

Ischemia-Induced Multipotent Stem Cells Isolated from Stroke Patients Exhibit Higher Neurogenic Differentiation Potential than Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells

(虚血誘導性多能性幹細胞は骨髄由来間葉系幹細胞より神経分化への潜在能力を有している)

兵庫医科大学大学院医学研究科

医科学専攻 高次神経制御系

脳神経外科学 (指導教授 吉村紳一)

氏 名 サウザニヤ ラズバンダリ

研究の目的: 幹細胞治療は、脳卒中患者の機能回復への応用が期待されている。我々は脳梗塞領域から虚血誘発性多能性幹細胞 (iSC) を分離培養することに成功した。iSC は強い増殖能と、神経細胞ならびに中胚葉系統への分化能を有している。神経疾患への応用を視野に入れ、ヒト-iSC (h-iSC) と臨床応用されているヒト間葉系幹細胞 (h-MSC) との特性を比較検討した。

方法: 実臨床において、減圧開頭術時、摘出された 6 名の脳梗塞サンプルから h-iSC を分離培養した。購入可能なヒト骨髄由来 MSC (h-MSC) を比較細胞として使用した。それぞれ培養・分化した細胞を免疫組織化学試験・細胞増殖能試験・細胞分化試験・マイクロアレイ試験・フローサイトメトリー試験・電気生理学的多電極アレイ検査で解析した。

結果: マイクロアレイヒートマップ分析とフローサイトメトリー分析により、h-iSC と h-MSC で CD44、CD73、CD166 のマーカーの発現が類似した一方、h-iSC は h-MSC よりも高い増殖能を有し、神経幹細胞マーカーであるネスチンを強く発現していた。分化能については、脂肪細胞および骨細胞に分化する細胞の数は、h-iSC よりも h-MSC の方が多かった。マイクロアレイ分析でも、h-MSC が h-iSC よりも脂肪細胞関連遺伝子および骨形成遺伝子を強く発現していた。一方、h-iSC は h-MSC より間の TUJ1 陽性細胞の分化割合が高く、さらに、h-iSC のみが NFL 陽性細胞に分化した。電気生理学的多電極アレイ検査 では h-iSC のみが電気生理学的に機能していることを示した。

議論: 我々の研究結果から、いま臨床応用が進んでいる h-MSC よりも脳梗塞部由来の h-iSC が電気生理学的に機能するニューロンに分化する能力を有していることが示された。h-MSC の治療効果は、主に急性脳卒中 (発症後 90 日以内) で観察され、抗炎症/免疫調節、栄養効果、血管新生などの機序が報告されている。しかし、静脈内注射された MSC は虚血領域に少数しか到達せず、中枢神経へ直接分化し定着はしない。h-iSC は神経細胞マーカーを発現し、活動電位を有していることから、神経細胞自体の再生を考える上で有望な細胞候補と考えられる。h-iSC が生体内で機能性ニューロンに分化できるか、さらなる検証が必要である。

結論: h-iSC は、h-MSC と比較して電気生理学的な活動性を有した神経細胞への分化能が強いことを示していた。h-iSC が生体内で電気生理学的に機能する神経細胞に分化するかは今後の課題である。