

## 学 位 論 文 要 旨

### 研究題目

Human-Brain-Derived Ischemia-Induced Stem Cell Transplantation Is Associated with a Greater Neurological Functional Improvement Compared with Human-Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cell Transplantation in Mice After Stroke.

(ヒト由来傷害誘導性多能性幹細胞移植はヒト骨髄由来間葉系幹細胞移植に比べて脳梗塞後マウスの神経機能をより改善させる)

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 棚田 秀一

我々は先行研究で、(1) 脳虚血病態時に特異的に誘導される傷害/虚血誘導性多能性幹細胞 (injury/ischemia-induced multipotent stem cells; iSC) が、ヒト脳梗塞領域に存在すること、(2) ヒト脳梗塞領域から単離した iSC を脳梗塞マウスの脳に細胞移植すると、神経機能が改善すること、を明らかにしてきた。一方、これまでの研究により、ヒト由来の間葉系幹細胞 (human-derived mesenchymal stem cells: h-MSC) も脳梗塞マウスの神経機能を改善させることが報告されている。そこで、本研究では、代替幹細胞としての iSC の有用性を明確にする目的で、ヒト脳由来 iSC (h-iSC) と h-MSC のどちらが脳梗塞後の神経機能改善効果に関してより高い効果を有するのか検討した。まず、中大脳動脈閉塞後の脳梗塞モデルマウスの脳に、同数の h-iSC と h-MSC を頭蓋内移植した。その結果、h-iSC 移植、h-MSC 移植とも、細胞移植部位の周辺で内因性神経幹細胞 (NSPC) が活性化され、神経機能の改善が促進されることが示された。また、h-iSC 移植マウスは、h-MSC 移植マウスと比較して、神経機能改善効果が高かった。そのメカニズムを詳細に検討するために、脳梗塞モデルマウスの脳虚血領域から単離した NSPC を、h-iSC または h-MSC と共培養した。共培養後、NSPC、h-iSC、および h-MSC を FACS により選択的に収集した後、マイクロアレイにより細胞特性を解析した。その結果、NSPC の遺伝子発現に関しては、h-MSC との共培養に比べ、h-iSC との共培養にて、ニューロンマーカーの遺伝子発現の亢進を認めた。また、NSPC との共培養後の遺伝子変化に関しては、h-MSC に比べ、h-iSC で、成熟ニューロンの発現亢進を認めた。また、免疫組織化学染色の結果でも、NSPC と h-MSC 間に比べ、NSPC と h-iSC 間でニューロン形成細胞数を有意に多く認めた。以上の結果より、h-iSC 移植は h-MSC 移植と比較して、移植された h-iSC 自身とその周囲で活性化された内在性 NSPC の運命をより効果的に調節することにより、より高い神経学的機能改善効果を発揮していると考えられた。