

学 位 論 文 要 旨

研究題目

Administration of Human-Derived Mesenchymal Stem Cells Activates Locally Stimulated Endogenous Neural Progenitors and Reduces Neurological Dysfunction in Mice after Ischemic Stroke

（ヒト由来間葉系幹細胞投与は、脳梗塞マウスの傷害局所に誘導される内在性神経幹細胞を活性化し、神経機能障害を軽減する）

兵庫医科大学大学院医学研究科

医科学専攻 生体再生制御系

神経再生医学（指導教授 中込 隆之）

氏 名 藤原 周一

【背景】

我々は、マウス脳梗塞モデルを用いた研究により、神経細胞に分化可能な内在性神経幹細胞〔傷害/虚血誘導性神経幹細胞（injury/ischemia-induced neural stem/progenitor cell; iNSPC）〕が、脳梗塞後の虚血領域に誘導されることを世界に先駆けて報告してきた。このことは、傷害脳ではiNSPCを介した自己修復・再生機構が働いていることを示唆している。一方、近年、再生医療の分野では間葉系幹細胞（mesenchymal stem cell; MSC）を用いた細胞治療が注目されているが、MSC移植がiNSPCに対して、どのような影響をもたらすのかは明らかにされていない。そこで、本研究では、ヒト骨髄由来MSCを用い、（1）脳梗塞マウスにMSCを細胞移植、（2）脳梗塞マウスの虚血領域より単離したiNSPCとMSCの共培養、を施行し、MSCがiNSPCを介した神経再生に及ぼす影響を検討した。

【方法】

脳梗塞マウスにMSC移植を行い、細胞移植効果を行動テストにより検証した。また、mCherryで標識したMSCを脳梗塞作製後のnestin-GFP遺伝子改変マウスに細胞移植し、iNSPCの生体内動態を検討した。次に、iNSPCとMSCを細胞が接触可能な条件下で共培養後、免疫組織化学染色を行い、iNSPCの増殖能を比較検討した。また、iNSPC由来NeurosphereをMSCと共培養後、免疫組織化学染色を行い、iNSPCに対する分化能を比較検討した。さらに、共培養後のiNSPCの細胞特性変化に関して、マイクロアレイを用いた遺伝子解析にて検討した。

【結果】

行動テストの結果、MSC移植群ではPBS投与コントロール群に比べ、抑うつ行動や記憶障害の改善を認めた。nestin-GFP遺伝子改変マウスを用いた検討では、細胞移植したMSCの周囲にiNSPCと考えられるnestinを発現する内在性神経幹細胞の活性化所見を認めた。共培養実験の結果、MSCの存在は、iNSPCの細胞増殖を有意に促進させた。神経分化に関しても、MSCの存在は、iNSPC由来Neurosphereの分化を促進させ、有意に神経突起を増加させた。また、神経系の中では、アストロサイトへの分化を有意に促進させた。マイクロアレイ解析の結果、MSCの存在は、細胞増殖、神経分化、シナプスなどに関連する一部の遺伝子に対して、その発現を有意に制御することが確認された。

【結論】

脳梗塞モデルマウスを用いた検討により、MSC移植は、脳梗塞後の神経機能を改善することを明らかにした。また、本研究により、そのメカニズムの一端として、MSC移植によるiNSPCを介した神経再生促進効果が示唆された。内因性iNSPCに対するMSCの正確な役割は依然として不明であるが、MSCとiNSPCの相互関係を明らかにすることは、虚血性脳卒中をはじめとし、様々な中枢神経疾患におけるMSC移植後のiNSPCを基盤とした神経再生を目指すうえで新たな治療戦略の開発に繋がり得ると考えられた。