

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 再生医療実現拠点ネットワークプログラム 幹細胞・再生医学イノベーション創出プログラム

(英語) Research Center Network for Realization of Regenerative Medicine
The program for technological innovation of regenerative medicine

研究開発課題名： (日本語) ヒト脳傷害誘導性神経幹細胞を用いた神経再生療法

(英語) Neuro-regenerative therapy by human injury/ischemia-induced neural stem cells

研究開発担当者 (日本語) 医学部脳神経外科 助教 高木 俊範

所属 役職 氏名： (英語) Department of Neurosurgery ,Research associate, Toshinori Takagi

実施期間： 平成28年11月21日 ～ 平成29年3月31日

分担研究 (日本語) 1. ヒト脳梗塞由来 iNSPCs の解析

2. マウスモデルを用いた iNSPCs による神経再生の検討

3. 骨髄からの iNSPCs 分離の試み

開発課題名： (英語) 1. Analysis of iNSPCs from human cerebral infarction

2. Evaluation of neurogenesis by iNSPCs using mouse cerebral infarction model

3. Attempt to separate iNSPCs from bone marrow

研究開発分担者 (日本語) 医学部脳神経外科 教授 吉村 紳一

所属 役職 氏名： (英語) Department of Neurosurgery, Professor, Shinichi Yoshimura

研究開発分担者 (日本語) 医学部脳神経外科 助教 立林 洸太郎

所属 役職 氏名： (英語) Department of Neurosurgery ,Research associate,Kotaro Tatebayashi

研究開発分担者 (日本語) 先端医学研究所 教授 松山 知弘

所属 役職 氏名 : (英 語) Institute for Advanced Medical Sciences, Professor, Tomohiro Matsuyama

研究開発分担者 (日本語) 先端医学研究所 准教授 中込 隆之

所属 役職 氏名 : (英 語) Institute for Advanced Medical Sciences, Associate Professor,
Takayuki Nakagomi

II. 成果の概要 (総括研究報告)

・ 研究開発代表者による報告の場合

吉村紳一教授 (兵庫医科大学、脳神経外科学) を中心とした兵庫医科大学脳神経外科にて、外減圧のみならず、内減圧術を要した重症脳梗塞患者より、ヒト脳梗塞巣 (大脳より 2 例) のサンプルを採取した (兵庫医科大学倫理委員会承認済み)。このサンプルを用い、高木俊範 (兵庫医科大学、脳神経外科学)、松山知弘教授 (兵庫医科大学、先端医学研究所)、中込隆之准教授 (兵庫医科大学、先端医学研究所) らが中心になって、ヒト脳傷害誘導性幹細胞 (human ischemia-induced neuronal stem/progenitor cell : hiNSPCs) の特性について解析した。

免疫組織化学染色の結果、hiNSPCs は血管周囲に存在し、神経幹細胞マーカーおよびペリサイトのマーカーを発現していた。単離した hiNSPCs は幹細胞能を維持し、良好な増殖能を示した。また hiNSPCs は Sox2、c-myc、Klf4 といった多能性幹細胞のマーカーを発現し、in vitro では神経を含む多分化能を有した。これらの結果は、ヒト脳梗塞後にペリサイト由来と考えられる傷害誘導性幹細胞が存在し、神経再生に関与すると考えられる。

Using the post-stroke samples obtained from elderly stroke patients who need both decompressive craniectomy and partial lobectomy for diffuse cerebral infarction, we report for the first time that ischemia-induced neural stem cells (iNSPCs) were present within the post-stroke human brains. Immunohistochemistry showed that the human iNSPCs (hiNSPCs), which expressed both the stem cell marker nestin and several pericytic markers, were localized near blood vessels within post-stroke areas where mature neuronal cells underwent apoptosis/necrosis. Isolated hiNSPCs revealed these same markers, showed high proliferative potential, and maintained the stemness. Furthermore, they expressed other undifferentiated and stem cell markers, such as Sox2, c-myc, and Klf4. They revealed multi-differentiated potential, including neuronal cells in vitro. These results show that hiNSPCs develop within the post-stroke brain and that they likely originate from brain pericytes. Together, these findings suggest that hiNSPCs have potential to contribute to neural regeneration in patients with stroke.

・ 研究開発分担者による報告の場合

II. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 2 件）

1. Tatebayashi K, Tanaka Y, Nakano-Doi A, Sakuma R, Kamachi S, Shirakawa M, Uchida K, Kageyama H, Takagi T, Yoshimura S, Matsuyama T, Nakagomi T. Identification of multipotent stem cells in human brain tissue following stroke. Stem Cells Dev. Epub ahead of print.
2. Nakata M, Nakagomi T, Maeda M, Nakano-Doi A, Momota Y, Matsuyama T. Induction of Perivascular Neural Stem Cells and Possible Contribution to Neurogenesis Following Transient Brain Ischemia/Reperfusion Injury. Transl Stroke Res. 2017 Apr;8(2):131-143.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

(4) 特許出願