



Title	Injury-induced neural stem/progenitor cells in post-stroke human cerebral cortex
Author(s)	中山, 大輔
Citation	大阪大学, 2010, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/54110">https://hdl.handle.net/11094/54110</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名	なか やま たい すけ 中山大輔
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 23697号
学位授与年月日	平成22年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科内科系臨床医学専攻
学位論文名	Injury-induced neural stem/progenitor cells in post-stroke human cerebral cortex (脳梗塞患者の大脳皮質において誘導される神経幹細胞の病理学的検討)
論文審査委員	(主査) 准教授 稲野辺 厚 (副査) 教授 島田 昌一 教授 佐古田三郎

## 論文内容の要旨

## 〔目的〕

側脳室周囲や海馬だけでなく、マウス等のげっ歯類においては、大脳皮質など多くの部位にも脳障害後に神経幹細胞が大量に誘導・動員されることが、近年我々の研究室を含め様々な研究室より報告されている。これらの神経幹細胞の誘導・動員がヒトでも観察される現象であるのか、あるいはげっ歯類などに限定されているものであるのかを明らかにすることは、中枢神経疾患患者に対する再生医療的な治療法開発を進めるためには、まず第一に解明しなければならない非常に重要な課題である。本研究においては、神経幹細胞の誘導が脳梗塞患者の大脳皮質で観察できるかどうか、およびその経時的変化がげっ歯類と類似するものであるかの検証を行った。

## 〔方法ならびに成績〕

## 方法

国立循環器病センターにおいて心原性脳塞栓症と診断され、脳梗塞発症後、経過日数1、4、8、10、17、24、30、90、360日後において死亡した患者から得られた脳大脳皮質を対象とした。梗塞領域はMRI(あるいはCT)により判定し、梗塞境界領域を含む組織切片を作製した。脳梗塞病理組織切片上における梗塞境界領域はH-E染色、GFAPおよびCD68による染色を行い、病理学的な所見を基に決定した。これらの脳梗塞病理組織切片において神経幹細胞マーカーとして報告されている抗nestin抗体や抗Musashi-1抗体を用いて検証するとともに、抗βIII-tubulin抗体、抗GFAP抗体を用いてそれらの分化・生着に関して検討を行った。

## 結果

脳梗塞周辺の大脳皮質領域において、Neural stem/progenitor cellsと考えられるnestin陽性細胞やmusashi-1陽性細胞の誘導・動員が脳梗塞急性期―亜急性期を中心とした時期に観察された。nestin陽性細胞は脳梗塞後1日後よりその誘導がみられ、脳梗塞後4日後において最も多く観察され、その後もわずかながら観察されたが、脳梗塞後30日以降はほとんど観察されなかった。一方、musashi陽性細胞は脳梗塞後1、4、8日後までは少数観察され、脳梗塞後10、17、24日後において多く観察された。さらに360日後においてもわずかながら観察された。観察されたnestin陽性細胞、musashi陽性細胞は発現時期、発現部位、細胞の形態等が異なっており、異なる細胞群であると考えられた。さらに脳梗塞後90日後の病理組織切片において、脳梗塞領域にβIII-tubulin陽性細胞、GFAP細胞が観察されないことから、脳梗塞亜急性期に誘導された神経幹細胞は生着していないと考えられた。

## 〔総括〕

本研究はヒトにおいても脳梗塞後の大脳皮質に神経幹細胞が誘導されること、これらの神経幹細胞群の誘導は脳梗塞亜急性期に限局していること、これらの神経幹細胞群は生着・機能していないと考えられること等、神経幹細胞の存在を示唆するものである。こ

これらの結果は、げっ歯類脳梗塞モデルマウスを用いた報告と一致するものであり、脳梗塞患者における脳梗塞亜急性期の大脳皮質の梗塞領域周辺において神経幹細胞の存在が示唆されたことは、内因性組織修復過程を介した脳梗塞の治療法を開発するために極めて重要な臨床的知見である。

## 論文審査の結果の要旨

側脳室周囲や海馬において神経再生が生じることが明らかになり、さらにマウス等のげっ歯類においては、大脳皮質においても神経幹細胞が大量に誘導・動員されることが報告されている。しかしながら、これらの神経幹細胞の誘導・動員がヒトでも観察される現象であるかは不明であった。本研究においては、神経幹細胞の誘導が脳梗塞患者の大脳皮質で観察できるかどうか、およびその経時的変化がげっ歯類と類似するものであるかを病理学的に検証した。その結果、ヒトにおいても脳梗塞後の大脳皮質に神経幹細胞が誘導されること、これらの神経幹細胞群の誘導は脳梗塞亜急性期に限局していること、これらの神経幹細胞群は生着・機能していないと考えられること等、神経幹細胞の存在を示唆するものであった。これらの結果は内因性組織修復過程を介した脳梗塞の治療法を開発するために極めて重要な臨床的知見であり、学位の授与に値すると考えられる。