

令和 6 年 6 月 12 日現在

機関番号：24405

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2023

課題番号：18K15670

研究課題名（和文）マウス未熟脳障害モデルを用いた胎児付属物・臍帯血由来幹細胞による新規治療薬の開発

研究課題名（英文）Mesenchymal stem cell for brain protection in the immature brain

研究代表者

李 進剛（Li, Jingang）

大阪公立大学・大学院医学研究科・特任講師

研究者番号：90792458

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、将来的にKOマウスを用いたアプローチを可能とするため、マウスによる早産脳障害モデルの確立に努めた。P3マウス（脳成熟度がヒトの在胎23-26週に相当）を40-50%酸素に48時間暴露することにより、超早産児の高濃度酸素性脳障害を模したモデルを作成した。その後大気下でP12まで飼育し、免疫組織染色(Olig2/CC1/MAG/PDGFRa)により脳白質においてオリゴデンドロサイトの成熟遅延が誘導されることを証明した。

次に、各種妊娠関連ホルモンの間葉系幹細胞の増殖に与える影響を、in vitroで調査した。高hCG濃度の条件下でMSC増殖率が上昇する可能性が認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で得られた結果をもとに、更に各種因子の間葉系幹細胞の増殖ないし機能的に与える影響を調査し、間葉系幹細胞の未熟脳に対する脳保護効果を最適化できるか調査していく。

研究成果の概要（英文）：The effect of pregnancy-related hormones on the proliferation of mesenchymal stem cells (MSCs) was investigated. The results from this investigation suggest a high concentration of human chorionic gonadotropin (hCG) may prompt the proliferation of MSCs. The effect of hCG supplementation for MSC therapy for brain protection will be investigated in the next step.

研究分野：胎児新生児

キーワード：間葉系幹細胞

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

早産児は脳白質損傷を高率に合併し、幼若オリゴデンドロサイトが低酸素虚血、炎症等により受傷することが要因とされているが、未解明な部分も多く有効な治療はない。近年、臍帯血および間葉系幹細胞(MSCs)の投与が抗炎症・抗酸化作用を介して脳白質保護に働き、特に胎児血・胎児付随物はMSCsを豊富に含み、オリゴデンドロサイトの増殖を促すことが報告されている。

母体は妊娠後、各種妊娠関連ホルモン(hCG、プロゲステロン、エストロゲンなど)を分泌し、その血中濃度は妊娠期間中にダイナミックに変化する。それら妊娠関連ホルモンの変化と胎内間葉系幹細胞環境の形成、および胎児脳成熟の関係性は調査されていない。

2. 研究の目的

本研究ではまず、将来的にKOマウスを用いたアプローチを可能とするため、マウスによる早産脳障害モデルの確立に努めた。

次に、各種妊娠関連ホルモンの間葉系幹細胞の増殖に与える影響を、in vitroで調査した。

3. 研究の方法

P3マウス(脳成熟度がヒトの在胎23-26週に相当)を40-50%酸素に48時間暴露することにより、超早産児の高濃度酸素性脳障害を模したモデルを作成した。その後大気下でP12まで飼育し、免疫組織染色(Olig2/CC1/MAG/PDGFRa)により脳白質におけるオリゴデンドロサイトの損傷、成熟に対する影響を評価した。

hCG、プロゲステロン、エストロゲンの間葉系幹細胞の増殖ないし機能的側面に与える影響をin vitroで調査した。

4. 研究成果

48時間の高濃度酸素が未熟脳白質においてオリゴデンドロサイトの成熟遅延を誘導することを証明した。

また、高hCG濃度の条件でMSC増殖率が上昇する可能性が認められた。

今後、間葉系幹細胞の妊娠関連ホルモンの影響下に、未熟脳に対する脳保護効果を最適化できるか調査する。

図 1

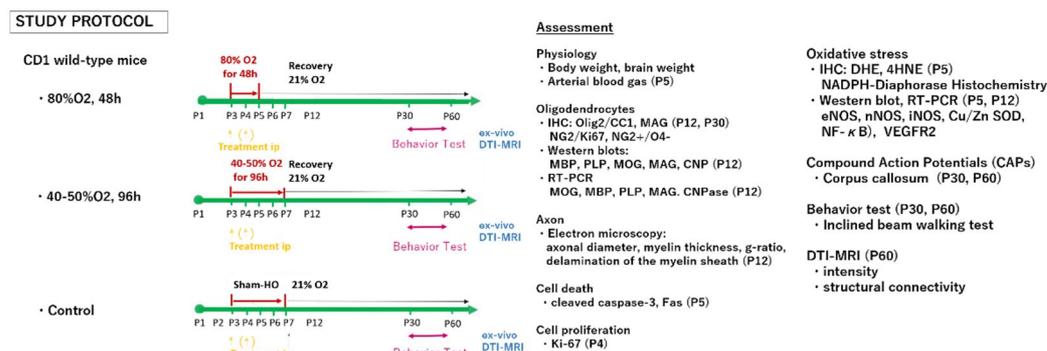


図 2

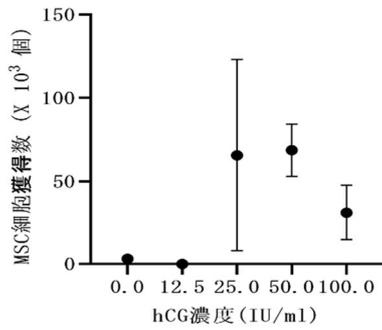
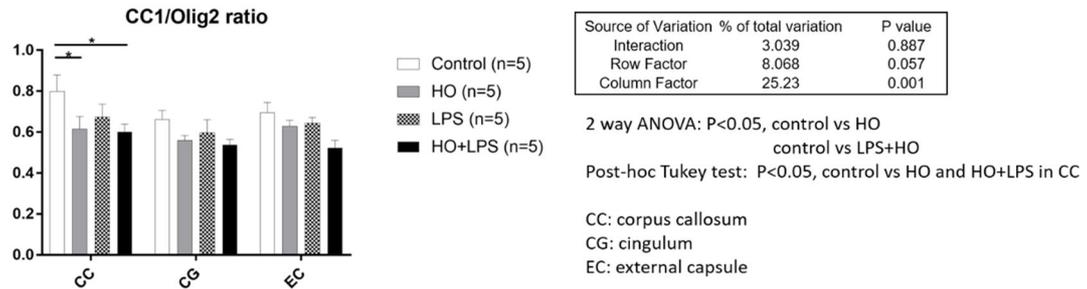


図3. MSC培養におけるhCG濃度の細胞増殖に与える影響

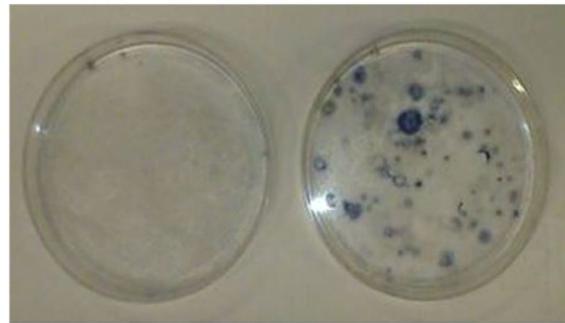


図4. 満期および0.8妊娠期間由来ヒツジ臍帯血中間葉系幹細胞(MSCs)のコロニー培養における数量および増殖能の比較 (自験例、未発表)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 5件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Arai Natsumu, Matsunami Naoyuki, Yamamoto Nagisa, Li Jingang	4. 巻 Epub
2. 論文標題 A case of a full-term newborn with severe craniotabes due to insufficient maternal sunlight exposure during the COVID-19 pandemic	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Pediatrics & Neonatology	6. 最初と最後の頁 1-2
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.pedneo.2023.04.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 西牧良, 李進剛, 福井秀吉, 新井那摘, 植村遼, 田中和東, 西尾順子, 四方伸明	4. 巻 76
2. 論文標題 当院で出産に至った無脳症児 3 症例の臨床的経過と解剖学的知見	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 小児科臨床	6. 最初と最後の頁 111-116
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Paton Madison C. B., Allison Beth J., Fahey Michael C., Li Jingang, Sutherland Amy E., Pham Yen, Nitsos Ilias, Bischof Robert J., Moss Timothy J., Polglase Graeme R., Jenkin Graham, Miller Suzanne L., McDonald Courtney A.	4. 巻 86
2. 論文標題 Umbilical cord blood versus mesenchymal stem cells for inflammation-induced preterm brain injury in fetal sheep	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pediatric Research	6. 最初と最後の頁 165 ~ 173
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41390-019-0366-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Li Jingang, Yawno Tamara, Sutherland Amy E., Gurung Shanti, Paton Madison, McDonald Courtney, Tiwari Abhilasha, Pham Yen, Castillo-Melendez Margie, Jenkin Graham, Miller Suzanne L.	4. 巻 308
2. 論文標題 Preterm umbilical cord blood derived mesenchymal stem/stromal cells protect preterm white matter brain development against hypoxia-ischemia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Experimental Neurology	6. 最初と最後の頁 120 ~ 131
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.expneurol.2018.07.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Paton Madison C.B., Allison Beth?J., Li Jingang, Fahey Michael?C., Sutherland Amy?E., Nitsos Ilias, Bischof Robert?J., Dean Justin?M., Moss Timothy?J.M., Polglase Graeme?R., Jenkin Graham, McDonald Courtney?A., Miller Suzanne?L.	4. 巻 40
2. 論文標題 Human Umbilical Cord Blood Therapy Protects Cerebral White Matter from Systemic LPS Exposure in Preterm Fetal Sheep	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Developmental Neuroscience	6. 最初と最後の頁 258 ~ 270
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000490943	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Paton Madison C. B., Allison Beth J., Fahey Michael C., Li Jingang, Sutherland Amy E., Pham Yen, Nitsos Ilias, Bischof Robert J., Moss Timothy J., Polglase Graeme R., Jenkin Graham, Miller Suzanne L., McDonald Courtney A.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Umbilical cord blood versus mesenchymal stem cells for inflammation-induced preterm brain injury in fetal sheep	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pediatric Research	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41390-019-0366-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Tiwari Abhilasha, Wong Cynthia S., Nekkanti Lakshmi P., Deane James A., McDonald Courtney, Li Jingang, Pham Yen, Sutherland Amy E., Jenkin Graham, Kirkland Mark A.	4. 巻 -
2. 論文標題 Controlling the Effective Oxygen Tension Experienced by Cells Using a Dynamic Culture Technique for Hematopoietic Ex Vivo Expansion	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Current Protocol in Stem Cell Biology	6. 最初と最後の頁 2A.11.1 ~ 11.13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cpsc.42	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 SarkisIali K, Kobayashi K, Saric N, Maeda T, Henmi S, Somaa FA, Bansal A, Tu SC, Leonetti C, Hsu CH, Li J, Vyas P, Kawasawa Y, Tu TW, Wang PC, Hanley PJ, Hashimoto-Torii K, Frank JA, Jonas RA, Ishibashi N	4. 巻 8
2. 論文標題 Mesenchymal Stromal Cell Delivery Via?Cardiopulmonary Bypass Provides Neuroprotection in a Juvenile Porcine?Model	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 JACC: Basic to Translational Science	6. 最初と最後の頁 1521 ~ 1535
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jacbts.2023.07.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計16件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 12件）

1. 発表者名 Kobayashi K, Sarkisilali K, Maeda T, Saric N, Somaa FA, Hsu CH, Li J, Tu S, Ayodeji MA, Leonetti C, Vyas P, Imamura Y, Hashimoto-Torii K, Tu TW, Wang PC, Hanley PJ, Frank JA, Jonas RA, Ishibashi N
2. 発表標題 Mesenchymal Stromal Cell Delivery via Cardiopulmonary Bypass Provides Neuroprotection in a Juvenile Porcine Surgical Model
3. 学会等名 American Heart Association meeting 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Van Lam, Jingang Li, Artur Agaronyan, Stephen Lin, Stephen Xu, Ameya Sinha, Tsang-Wei Tu, Nobuyuki Ishibashi
2. 発表標題 Structural connectome analysis in a piglet model of chronic hypoxia.
3. 学会等名 Pediatric Academic Societies Meeting 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 新井那摘、李進剛、松並尚幸
2. 発表標題 母体の日照不足により高度頭蓋骨石灰化障害を呈した正期産児の1例
3. 学会等名 第66回日本新生児成育医学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 J. LI, C.-H. HSU, V. LAM, T. MAEDA, C. LEONETTI, G. R. STINNETT, K. KOBAYASHI, A. AGARONYAN, K. HAMILTON, K. LYDIC, G. TAYLOR, S. LIN, J. D. ASIS-CRUZ, N. SARIC, A. V. FARIA, P. C. WANG, T.-W. TU, S. MORI, N. ISHIBASHI
2. 発表標題 Identification of region-specific alterations in white matter microstructure and connectivity with atlas-based multilevel brain analyses in a piglet model of chronic hypoxia
3. 学会等名 Society for Neuroscience 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 K. KOBAYASHI, K. SARKISLALI, T. MAEDA, N. SARIC, F. A. SOMAA C.-H. HSU, J. LI, S. TU, M. A. AYODEJI, C. LEONETTI, P. VYAS4, Y. IMAMURA KAWAHARA, K. HASHIMOTO-TORII, T.-W. TU, P. C. WANG, P. J. HANLEY, J. A. FRANK, R. A. JONAS, N. ISHIBASHI
2. 発表標題 Mesenchymal Stromal Cells Delivered through Cardiopulmonary Bypass Improve Reperfusion/Reoxygenation Injury in Neonatal Brain by Reducing Microglial Activation-Mediated Neurotoxicity
3. 学会等名 Society for Neuroscience 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 福井秀吉、西牧良、新井那摘、瀧本秀一、北野大作、羽室雅夫、李進剛
2. 発表標題 新生児頭部拡散テンソル画像を用いたアトラスベースの全脳解析の試み
3. 学会等名 第34回近畿小児科学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 福井秀吉、西牧良、新井那摘、瀧本秀一、北野大作、羽室雅夫、許朝雄、李進剛
2. 発表標題 新生児頭部拡散テンソル画像を用いたアトラスベースの全脳解析の試み
3. 学会等名 第57回日本医学放射線学会秋季臨床大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Zaenab Dhari, Camille Leonetti, Ludmila Korotcova, Stephen Lin, Alexandru V. Korotcov, James Howick, Jingang Li, Paul C. Wang, Richard A. Jonas, Nobuyuki Ishibashi
2. 発表標題 Impact of Cardiopulmonary Bypass on Postnatal Neurogenesis and Cortical Growth
3. 学会等名 Pediatric Academic Societies Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Camille Leonetti, Zaenab Dhari, Ludmila Korotcova, Stephen Lin, Alexandru V. Korotcov, James Howick, Jingang Li, Paul C. Wang, Richard A. Jonas, Nobuyuki Ishibashi
2. 発表標題 Impact of Cardiopulmonary Bypass on Postnatal SVZ Neurogenesis and Cortical Maturation
3. 学会等名 Society for Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Jingang Li, Tsang-Wei Tu, Chao-Hsiung Hsu, Artur Agaronyan, Van Lam, Katie Lydic, Athena Davis, Paul C Wang, Andreia V Faria, Susumu Mori, Richard Jonas, Nobuyuki Ishibashi
2. 発表標題 Automatic parcellation of anatomical structures based on a high-resolution diffusion tensor imaging in the developing pig brain
3. 学会等名 Society for Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Zaenab Dhari, Camille Leonetti, Ludmila Korotcova, Stephen Lin, Alexandru V. Korotcov, James Howick, Jingang Li, Paul C. Wang, Richard A. Jonas, Nobuyuki Ishibashi
2. 発表標題 Impaired postnatal neurogenic activity and cortical maturation after cardiopulmonary bypass
3. 学会等名 Cardiac Neurodevelopmental Outcome Collaborative (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Zaenab Dhari, Camille Leonetti, Ludmila Korotcova, Stephen Lin, Alexandru V. Korotcov, James Howick, Jingang Li, Paul C. Wang, Richard A. Jonas, Nobuyuki Ishibashi
2. 発表標題 Impact of Cardiopulmonary Bypass on Postnatal Neurogenesis and Cortical Growth
3. 学会等名 Pediatric Academic Societies Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名	Camille Leonetti, Zaenab Dhari, Ludmila Korotcova, Stephen Lin, Alexandru V. Korotcov, James Howick, Jingang Li, Paul C. Wang, Richard A. Jonas, Nobuyuki Ishibashi
2. 発表標題	Impact of Cardiopulmonary Bypass on Postnatal SVZ Neurogenesis and Cortical Maturation
3. 学会等名	Society for Neuroscience (国際学会)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	Jingang Li, Tsang-Wei Tu, Chao-Hsiung Hsu, Artur Agaronyan, Van Lam, Katie Lydic, Athena Davis, Paul C Wang, Andreia V Faria, Susumu Mori, Richard Jonas, Nobuyuki Ishibashi
2. 発表標題	Automatic parcellation of anatomical structures based on a high-resolution diffusion tensor imaging in the developing pig brain
3. 学会等名	Society for Neuroscience (国際学会)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	Van Lam, Jingang Li, Artur Agaronyan, Stephen Lin, Stephen Xu, Ameya Sinha, Tsang-Wei Tu, Nobuyuki Ishibashi
2. 発表標題	Structural connectome analysis in a piglet model of chronic hypoxia.
3. 学会等名	Pediatric Academic Societies Meeting (国際学会)
4. 発表年	2023年

1. 発表者名	李進剛
2. 発表標題	ブタ及びヒト拡散テンソル画像脳アトラスを用いた新生児乳児の脳白質多段階評価
3. 学会等名	第25回新生児科指導医教育セミナー (招待講演)
4. 発表年	2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 協力 者	許 朝雄 (Hsu Chao-Hsiung)	Howard University・Molecular Radiology Laboratory・Post-doctoral fellow	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
米国	Howard University			