

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年3月31日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010～2012

課題番号：22791345

研究課題名（和文） 頭部外傷に対する骨髄由来幹細胞動注療法

研究課題名（英文） Intraarterial mesenchymal stem cell transplantation for traumatic brain injury

## 研究代表者

菱川 朋人 (HISHIKAWA TOMOHITO)

岡山大学・岡山大学病院・助教

研究者番号：60509610

## 研究成果の概要（和文）：

Fluid percussion 装置を用いて一側性の重症頭部外傷モデルを作成した。この外傷モデルの内頸動脈にカテーテルを留置して、mesenchymal stem cell を動脈内移植し、行動学的、免疫組織学的に治療効果を検討した。この際、マンニトールを併用して Blood brain barrier disruption を誘発した群において最良の治療効果を認めた。この実験結果に関して現在投稿準備を進めている。

## 研究成果の概要（英文）：

Using a fluid percussion device, we made severe traumatic brain injury model of rats. These rats were administrated mesenchymal stem cells via internal carotid artery. After then, we analyzed therapeutic effect behaviorally and immunohistochemically. Best therapeutic effect was obtained when we administrate MSC with mannitol by inducing blood brain barrier disruption. We are preparing for a manuscript for this study.

## 交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
2012年度	700,000	210,000	910,000
総計	2,600,000	780,000	3,380,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・脳神経外科学

キーワード：びまん性軸索損傷、骨髄由来幹細胞、幹細胞移植、頭部外傷、神経再生

## 1. 研究開始当初の背景

我々の研究室ではこれまで、細胞療法の研究を行い、臨床応用への道を歩んできた (Date I et al. Neurosurg 1996)。最近では自己幹細胞移植や神経栄養因子分泌幹細胞を用いた基礎研究を行い、幹細胞を臨床応用するのに、良いターゲットは何か検討を重ねてきた (Muraoka K et al. Exp Neurol 2006; Kameda M et al. Eur J Neurosurg, 2007)。

頭部外傷では様々な種類の細胞が一度に損傷されるため、幹細胞に代表される多能性を有する幹細胞療法が、機能を再建させられる治療法として有望であると考えた。移植経路を考えると、脳実質内移植では出血を含めた合併症が、静脈内移植では低い細胞生着率が問題となる。動脈内移植は侵襲と生着率において二者の間にある。我々の施設では多くの血管内治療を行っており、血管内治療も行

える応募者は、動脈内細胞移植を安全かつ確実に施行することができる。これらの状況から、特に頭部外傷モデルに対する骨髄由来幹細胞動脈内移植の研究を思い至った。

## 2. 研究の目的

頭部外傷は若年者死因の上位にある不慮の事故死の半数を占め、死を免れても重篤な後遺症を残すものが多い。頭部外傷では様々な構造物が一度に損傷されるため、多能性を有する幹細胞治療に期待が持たれる。骨髄由来幹細胞は自家移植が可能であり採取が容易であることから、臨床研究が進められている。頭部外傷モデルラットに対して骨髄由来幹細胞動脈内移植を行い治療効果を検討することを目的とした。

## 3. 研究の方法

Fluid percussion device を用いて重症頭部外傷モデルを作成した。作成後 24 時間の時点で 1000000 個の骨髄幹細胞を内頸動脈より投与した。その後、rotarod テストにて行動学的評価を、また、sacrifice の後、細胞の生着等を組織学的に評価した。重症頭部外傷においては、Blood brain barrier は外傷に伴いある程度破綻していると考えられているが、これをさらに破綻させることでより良い治療効果を得ることができるかどうか、移植時にマンニトール等の薬剤を併用してその治療効果について比較検討した。

## 4. 研究成果

マンニトールにて Blood brain barrier disruption を更に誘発することで、運動機能をみる rotarod test において最良の結果を得ることができた。Sacrifice 後の組織を組織学的に検討したところ、移植した細胞は損傷された cortex に主として局在していた。なお、マンニトールによる細胞毒性は認めなかった。また、経動脈的に骨髄幹細胞を移植したが、血栓塞栓症の合併は認めなかった。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 20 件)

1. Clinical and radiographic features of moyamoya disease in patients with both cerebral ischaemia and haemorrhage Hishikawa T, Tokunaga K, Sugiu K, Date I Br J Neurosurg 27: 198-201, 2013 (査読有)
2. 頭蓋内硬膜動静脈瘻の分類と治療 杉生憲志、平松匡文、徳永浩司、菱川朋人、大熊 佑、春間 純、清水智久、伊達 勲 脳神経外科ジャーナル 22(1): 37-43,

2013 (査読有)

3. 内視鏡下経鼻的経蝶形骨洞手術後の遅発性鼻出血に対し塞栓術が有効であった 1 例 岡 哲生、杉生憲志、石田穰治、菱川朋人、小野成紀、徳永浩司、伊達 勲 脳神経外科 40(1): 55-60, 2012 (査読有)
4. 大型・巨大内頸動脈クリッピング時の suction decompression 法—セッティングとクリッピング時の留意点— (第 70 回総会ビデオシンポジウム発表ビデオ) 伊達 勲、徳永浩司、菱川朋人 VIDEO JOURNAL of Japan Neurosurgery 19(1): 6, 2012 (査読有)
5. Onyx による術前塞栓術を併用した脳動静脈奇形の外科的摘出術 徳永浩司、杉生憲志、菱川朋人、黒住和彦、大熊 佑、伊丹尚多、小野成紀、伊達 勲 脳卒中の外科 40: 217-222, 2012 (査読有)
6. 脳底動脈先端部動脈瘤に対するコイル塞栓術 杉生憲志、徳永浩司、菱川朋人、伊丹尚多、大熊 佑、平松匡文、春間 純、伊達 勲 脳神経外科 40(9): 765-774, 2012 (査読有)
7. 脳底動脈先端部血栓化動脈瘤に対して Y スtent 併用コイル塞栓術を施行した 1 例 大谷理浩、杉生憲志、徳永浩司、菱川朋人、伊丹尚多、平松匡文、大熊 佑、伊達 勲 脳神経外科 40(11): 1005-1012, 2012 (査読有)
8. 頸動脈ステント内血栓症に対し緊急ステント留置術を追加した 1 例 高杉祐二、杉生憲志、平松匡文、大熊 佑、伊丹尚多、菱川朋人、徳永浩二、伊達 勲 Journal of Neuroendovascular Therapy 6(3): 181-188, 2012 (査読有)
9. Histologic characterization of mobile and nonmobile carotid plaques detected with ultrasound imaging Funaki T, Iihara K, Miyamoto S, Nagatsuka K, Hishikawa T, Ishibashi-Ueda H Department of Neurosurgery, National Cerebral and Cardiovascular Center Journal of Vascular Surgery 53: 977-983, 2011 (査読有)
10. Computational fluid dynamics of carotid arteries after carotid endarterectomy or carotid artery stenting based on postoperative patient-specific computed tomography angiography and ultrasound flow data Hayase H, Tokunaga K, Nakayama T, Sugiu K, Nishida A, Hishikawa T, Ono S, Ohta M, Date I Neurosurgery 68(4): 1096-1101, 2011 (査読有)
11. Posterior reversible encephalopathy

- syndrome Yasuhara T, Tokunaga K, Hishikawa T, Ono S, Miyoshi Y, Sugiu K, Date I J Clin Neurosci 18: 406-9, 2011 (査読有)
12. Endovascular coil embolization of a ruptured distal anterior choroidal artery aneurysm associated with ipsilateral middle cerebral artery occlusion: Case report Nishida A, Tokunaga K, Hishikawa T, Sugiu K, Date I Neurologia medico-chirurgica 51(10): 716-719, 2011 (査読有)
  13. 脳梗塞に対する再生医療：凍結保存細胞移植について 安原隆雄、亀田雅博、門田知倫、王Feifei、田尻直輝、菊池陽一郎、上利崇、菱川朋人、三好康之、馬場胤典、伊達勲 Neurosurg Emerg 16: 23-5, 2011 (査読有)
  14. Effect of vasodilation by milrinone, a phosphodiesterase III inhibitor, on vasospastic arteries after a subarachnoid hemorrhage in vitro and in vivo: Effectiveness of cisternal injection of milrinone Nishiguchi M, Ono S, Iseda K, Manabe H, Hishikawa T, Date I Neurosurgery 66(1): 158-164, 2010 (査読有)
  15. Slowly progressive neuronal death associated with postischemic hyperperfusion in cortical laminar necrosis after high-flow bypass for a carotid intercavernous aneurysm Iihara K, Ookawa M, Hishikawa T, Yamada N, Fukushima K, Iida H, Miyamoto S Journal of Neurosurgery 112: 1254-1259, 2010 (査読有)
  16. Assessment of necrotic core with intraplaque hemorrhage in atherosclerotic carotid artery plaque by MR imaging with 3D gradient-echo sequence in patients with high-grade stenosis Hishikawa T, Iihara K, Yamada N, Ishibashi-Ueda H, Miyamoto S Journal of Neurosurgery 113: 890-896, 2010 (査読有)
  17. エビデンスに基づいた脳血管障害の外科治療 菱川朋人、伊達 勲 最新医学 65(2): 214-218, 2010 (査読有)
  18. 頸動脈プラークイメージングの現状と展望 (総説) 菱川朋人、飯原弘二、山田直明、植田初枝、長束一行、宮本享、伊達勲 脳神経外科ジャーナル 19: 836-843, 2010 (査読有)
  19. 頸動脈プラークにおけるMPRAGE法と病理組織の比較検討 菱川朋人、飯原弘二、山田直明、植田初江、伊達 勲 脳卒中 32: 611-613, 2010 (査読有)
  20. 脳梗塞に対する電気刺激療法 安原隆雄、亀田雅博、馬場胤典、森本尊雅、菱川朋人、小野成紀、徳永浩司、三好康之、上利 崇、伊達 勲 脳卒中の外科 32(6): 563-565, 2010 (査読有)
- [学会発表] (計 127 件)
1. 第 42 回日本脳卒中の外科学会：STROKE 2013：東京，2013. 03. 23 血管内治療による頭蓋内動脈解離に対する治療—適応と限界— (ビデオシンポジウム) 杉生憲志
  2. 第 38 回日本脳卒中学会総会：STROKE 2013：東京，2013. 03. 23 血管内アプローチを用いた低侵襲サル中大脳動脈閉塞モデルの作製法 大熊 佑
  3. 第 42 回日本脳卒中の外科学会：STROKE 2013：東京，2013. 03. 22 虚血形もやもや病における後方循環障害の長期予後への影響—血行再建術の効果と問題点— (シンポジウム) 菱川朋人
  4. 第 42 回日本脳卒中の外科学会：STROKE 2013：東京，2013. 03. 22 海綿静脈洞部大型・巨大内頸動脈瘤に対する頭蓋外内バイパス術とそのピットフォール (ビデオシンポジウム) 徳永浩司
  5. 第 29 回スパズム・シンポジウム：STROKE 2013：東京，2013. 03. 21 岡山大学における症候性脳血管攣縮への対策と現状 (シンポジウム) 菱川朋人
  6. 第 29 回スパズム・シンポジウム：STROKE 2013：東京，2013. 03. 21 ラットくも膜下出血急性期における spreading depression の新しい観察方法 清水智久
  7. 第 26 回日本老年脳神経外科学会：東京，2013. 03. 01 80 歳以上の破裂脳動脈瘤に対するコイル塞栓術 菱川朋人
  8. 第 74 回 (社) 日本脳神経外科学会中国四国支部学術集会：岡山，2012. 12 .01 小児もやもや病における年齢別虚血病態の検討 菱川朋人
  9. 第 28 回 NPO 法人日本脳神経血管内治療学会学術総会：仙台，2012. 11 .17 前脈絡叢動脈瘤に対するコイル塞栓術の長期治療成績 菱川朋人
  10. 第 28 回 NPO 法人日本脳神経血管内治療学会学術総会：仙台，2012. 11. 16 難治性硬膜動静脈瘻に対するサイバーナイフ治療の有効性の検討 (特別シンポジウム) 清水智久
  11. 第 28 回 NPO 法人日本脳神経血管内治療学会学術総会：仙台，2012. 11. 16 硬膜動静脈瘻に対する集学的治療 (特別シンポジウム) 杉生憲志
  12. 第 28 回 NPO 法人日本脳神経血管内治療学会学術総会：仙台，2012. 11. 15 頸動脈狭窄症に対する我々の tailored CAS

- 手技の update (シンポジウム) 徳永浩司
13. 第 24 回日本脳循環代謝学会総会：広島，2012. 11. 08 後大脳動脈病変を有する虚血型もやもや病における長期予後の検証—小児例と成人例の比較— 菱川朋人
  14. (社) 日本脳神経外科学会第 71 回学術総会：大阪，2012. 10. 18 後大脳動脈病変を有する虚血型もやもや病に対する外科治療介入と長期予後 菱川朋人
  15. 如月会学術講演会：福山，2012. 09. 24 脳血管外科治療の課題 菱川朋人
  16. 第 14 回中国四国脳卒中研究会：高松，2012. 09 .01 後大脳動脈病変を有する虚血型もやもや病に対する外科治療介入と長期予後 菱川朋人
  17. 平成 24 年度小児神経外科教育セミナー (小児神経外科の ABC)：岡山，2012. 06 .09 小児の脳血管障害 菱川朋人
  18. 第 37 回日本脳卒中学会総会：STROKE2012：福岡，2012. 04. 26 小児及び成人もやもや病における後大脳動脈病変の比較検討 菱川朋人
  19. 第 21 回脳神経外科手術と機器学会：大阪，2012. 03. 30 Cadaveric studyにおける 3D display systemの有用性 菱川朋人
  20. 第 27 回日本脳神経血管内治療学会学術総会：千葉，2011. 11. 25 無バルーン時代の high flow CCF の治療—皆さん、どうしています？— 杉生憲志
  21. 第 27 回日本脳神経血管内治療学会学術総会：千葉，2011. 11. 24 頸動脈ステント留置術における debris の組織学的評価 伊丹尚多
  22. 第 27 回日本脳神経血管内治療学会学術総会：千葉，2011. 11. 24 脳動脈瘤に対する ENTERPRISE stent を併用したコイル塞栓術の治療成績 菱川朋人
  23. 第 27 回日本脳神経血管内治療学会学術総会：千葉，2011. 11. 24 Adjunctive technique を併用した未破裂脳動脈瘤の血管内治療 徳永浩司
  24. 第 27 回日本脳神経血管内治療学会学術総会：千葉，2011. 11. 24 CAS の治療成績向上のために—MRI によるプラーク診断と SPECT による過灌流リスク判定— 杉生憲志
  25. 第 46 回日本脊髄障害医学会：大阪，2011. 11. 19 脊髄周囲動静脈瘻の臨床的特徴と治療—ICG 蛍光造影の有用性— 三好康之
  26. 第 23 回日本脳循環代謝学会総会：東京，2011. 11. 04 プラーク性状と頭蓋内血行動態評価に基づいた CAS 手技の選択 菱川朋人
  27. (社) 日本脳神経外科学会第 70 回学術総会：横浜，2011. 10. 14 小児及び成人もやもや病における後大脳動脈病変の比較検討 菱川朋人
  28. (社) 日本脳神経外科学会第 70 回学術総会：横浜，2011. 10. 14 胸腰椎部および頭蓋頸椎移行部硬膜動静脈瘻の臨床的特徴と治療 三好康之
  29. (社) 日本脳神経外科学会第 70 回学術総会：横浜，2011. 10. 13 大型・巨大内頸動脈瘤クリッピング時の suction decompression 法—セッティングとクリッピング時の留意点—伊達 勲
  30. (社) 日本脳神経外科学会第 70 回学術総会：横浜，2011. 10. 13 脳底動脈瘤に対する血管内治療 杉生憲志
  31. (社) 日本脳神経外科学会第 70 回学術総会：横浜，2011. 10. 12 MEP 測定における筋弛緩回復剤スガマデクスナトリウム (ブリディオニイ) の有用性 亀田雅博
  32. 第 20 回中国四国脳神経血管内手術研究会：松江，2011. 09. 03 岡山大学における ENTERPRISE stent の使用成績 菱川朋人
  33. 第 13 回中国四国脳卒中研究会：松江，2011. 09. 03 小児もやもや病における後大脳動脈病変の検討 清水智久
  34. 第 40 回日本脳卒中の外科学会 (STROKE 2011)：京都，2011. 07 .31 血栓化動脈瘤に対する血管内治療 杉生憲志
  35. 第 40 回日本脳卒中の外科学会 (STROKE 2011)：京都，2011. 07. 31 MRI プラーク診断による CAS selective protection 法の有用性 菱川朋人
  36. 第 40 回日本脳卒中の外科学会 (STROKE 2011)：京都，2011. 07. 30 Onyx による術前塞栓術を併用した脳動静脈奇形の外科的摘出術 徳永浩司
  37. 第 43 回日本動脈硬化学会総会・学術集会：札幌，2011. 07. 15 Carotid plaque imaging - A comparison study of VH-IVUS image with histopathology - (シンポジウム) 菱川朋人
  38. 第 26 回山陰核医学研究会 (特別講演)：松江，2011. 07. 02 血行再建術周術期における QSPECT DTARG 法の有用性 菱川朋人
  39. 第 10 回日本頸部脳血管治療学会：大阪，2011. 06. 10 CAS における MRI プラーク診断の多面的有用性 菱川朋人
  40. 第 10 回日本頸部脳血管治療学会：大阪，2011. 06. 10 頸動脈ステント留置術で生じた debris の組織学的評価 伊丹尚多
  41. 第 40 回日本脳卒中の外科学会 (STROKE 2011)：東京，2011. 03. 24 Onyx による術前塞栓術を併用した脳動静脈奇形の外科的摘出術 徳永浩司
  42. 第 40 回日本脳卒中の外科学会 (STROKE 2011)：東京，2011. 03. 24 MRI プラーク

診断によるCAS selective protection法の有用性 菱川 朋人

[図書] (計 4 件)

1. 頸動脈狭窄症に対する内膜剥離術とステント留置術の治療成績に関する年齢群別検討 徳永浩司、杉生憲志、大熊 佑、伊丹尚多、菱川 朋人、小野成紀、伊達 勲 Geriatric Neurosurgery Vol.24, 日本老年脳神経外科学会事務局, 日本老年脳神経外科学会事務局, 東京, 2012, pp43-46
  2. 脳血管攣縮検出のための簡易型脳内酸素飽和度監視装置INVOSの長所・短所 小野成紀、有光帥二、菱川 朋人、徳永浩司、杉生憲志、伊達 勲 脳血管攣縮 25, 鈴木倫保編, にゅーろん社, 東京, 2010, pp43-46
  3. 頸動脈狭窄症に対するステント留置術 (CAS) —高齢者に対する有用性の検討— 杉生憲志、徳永浩司、西田あゆみ、平松匡文、伊丹尚多、有光帥二、菱川 朋人、小野成紀、伊達 勲 Geriatric Neurosurgery Vol. 22, 日本老年脳神経外科学会事務局, 日本老年脳神経外科学会事務局, 東京, 2010, pp37-39
  4. くも膜下出血後脳血管攣縮に対する集学的治療困難症例の検討 小野成紀、菱川 朋人、西田あゆみ、徳永浩司、杉生憲志、伊達 勲 脳血管攣縮 26 (脳卒中の外科 第38巻増刊号), 遠藤俊郎 編, にゅーろん社, 東京, 2010, pp34-37
6. 研究組織
- (1) 研究代表者  
菱川 朋人 (HISHIKAWA TOMOHITO)  
岡山大学・岡山大学病院・助教  
研究者番号 : 60509610