

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 25 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26293323

研究課題名(和文) 中枢神経系疾患に対する細胞移植の臨床応用の扉を開く：カプセル化と電気刺激を用いて

研究課題名(英文) Cell therapy and electrical stimulation for diseases in the central nervous system

研究代表者

伊達 勲 (Date, Isao)

岡山大学・医歯(薬)学総合研究科・教授

研究者番号：70236785

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,200,000円

研究成果の概要(和文)：パーキンソン病モデル動物に対する脊髄刺激治療の治療効果を明らかにした。脳梗塞モデル動物に対する経頸動脈的骨髄幹細胞移植治療において、発症から24時間後の移植が高い治療効果を示すことを明らかにした。脳梗塞モデル動物に対する細胞移植と電気刺激治療を組み合わせた研究では、移植細胞の脳梗塞への遊走は電気刺激により増強され、行動学的・組織学的に治療効果も明らかにされた。

研究成果の概要(英文)：We revealed the following.

1. Neuroprotective effects of spinal cord stimulation for Parkinson's disease model of rats 2. Strong therapeutic effects of transplantation of mesenchymal stem cells at 24 hours after onset for stroke model of rats 3. Enhanced migratory effects of transplanted mesenchymal stem cells by electrical stimulation for stroke model of rats

研究分野：医歯薬学、外科系臨床医学、脳神経外科学

キーワード：細胞移植 電気刺激 脳梗塞 パーキンソン病

1. 研究開始当初の背景

ヒト由来iPS細胞が発見され(Takahashi K, et al., Cell 2007)、患者由来のiPS細胞を用いて、研究による創薬や疾患のメカニズム解明に期待が持たれている。iPS細胞そのものを用いた移植治療にも当然期待が高まっており、加齢黄斑変性に対して、iPS細胞由来網膜色素上皮細胞移植の臨床研究が、本邦で開始される(Kuroda T, et al., PLoS One 2012)。一方、ヒト由来神経幹細胞移植はアジアや欧米で臨床研究も開始されており、依然として重要な移植細胞として認識されている (Riley J, et al., Neurosurgery 2013)。また、骨髄幹細胞も、神経系への分化率は低いものの、安全かつ比較的容易に移植を行うことができるため、さらに臨床応用が進む可能性も残されている (Moniche F, et al., Stroke 2012)。細胞移植にはいくつかの問題点があるが、その中でも移植細胞の腫瘍化が最も懸念される。一方、特に中枢神経系疾患に対する移植を考える場合、細胞の生存や分化といった移植細胞そのものに関係する要素に加えて、適切に残存神経組織と移植細胞が、機能的に神経回路を再構築できるかどうかが非常に重要なポイントになる。

2. 研究の目的

中枢神経系疾患、特に脳梗塞とパーキンソン病モデル動物に対する細胞移植と電気刺激治療について研究する。パーキンソン病の脊髄刺激療法の治療効果について検討する。骨髄幹細胞を用いて、どのような方法で、いつ移植するのが効果的であるのかということ を明らかにする。また、移植細胞が電気刺激によりどのように生存・分化・遊走において影響を受けるか、そして、機能的な神経回路の再構築にむけて、電気刺激により何らかの指向性が得られるかどうかを明らかにする。

3. 研究の方法

パーキンソン病モデルラットに対して脊髄刺激治療を行い、行動学的・組織学的評価を行う。

脳梗塞モデルラットに対して、骨髄幹細胞を経頸動脈的に移植し、行動学的・組織学的に評価する。特に、移植時期を検討するために、発症からの時間を様々なタイミングにずらして検討する。

さらに、細胞移植後に電気刺激を行うことにより、移植細胞の生存・分化・遊走に差異がでるか、あるいは、宿主細胞との機能的再建が促進されるのかを明らかにする。

4. 研究成果

平成 26 年度の研究により、細胞移植と電気刺激を組み合わせた研究のセットアップが確立された。パーキンソン病に対する脊髄刺激療法について、モデル作製前からの電気刺

激が有効であることを報告した (Shinko A, et al. PLoS One 2014)。

平成 27 年度の研究として、移植経路と移植のタイミングを検討した。経頸動脈の骨髄幹細胞移植の治療効果について、脳梗塞モデル作製から 24 時間後が移植タイミングとして妥当であるというデータが得られた (Toyoshima A, et al. PLoS One 2015)。

これらの結果に基づき、平成 28 年度は、細胞移植と電気刺激を組み合わせた研究について検討を続けた。骨髄幹細胞を脳梗塞対側大脳皮質に移植し、脳梗塞領域の大脳皮質に電気刺激を行うことにより、移植骨髄幹細胞の脳梗塞への遊走距離が伸長することが明らかとなった。一方で、移植骨髄幹細胞の生存や分化については、有意な差異が生じなかった。脳梗塞体積は細胞移植 + 電気刺激群において、細胞移植 + 対照群と比べて縮小を示し、結果として行動学的改善を認めた。また、移植細胞の遊走能には、電気刺激による SDF-1 の発現増加が関与していると推察された。現在、論文を Exp Neurol 誌に投稿中である。一方で、パーキンソン病モデル動物に対する電気刺激治療の研究を、より高い精度で、かつ、細かくパラメーターを分けて刺激条件の調整ができるような無線式刺激装置を企業とともに開発中であり、本研究期間終了後にもつなげるシステムを構築できると考えられる。

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 13 件)

1. パーキンソン病と再生医療, 安原隆雄、田尻直輝、伊達 勲, 総合リハビリテーション, 45, 21-26, 2017 (査読有)
2. Perioperative Management Center (PERIO) for Neurosurgical Patients. Yasuhara T, Hishikawa T, Agari T, Kurozumi K, Ichikawa T, Kameda M, Shinko A, Ishida J, Hiramatsu M, Kobayashi M, Matsuoka Y, Sasaki T, Soga Y, Yamanaka R, Ashiwa T, Arioka A, Hashimoto Y, Misaki A, Ishihara Y, Sato M, Morimatsu H, Date I. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2016 Sep 15;56(9):574-9. doi: 10.2176/nmc.oa.2016-0085. Epub 2016 Jul 11. PMID:27396396 Free PMC Article (査読有)
3. Anti-high mobility group box 1 antibody exerts neuroprotection in a rat model of Parkinson's disease Sasaki T, Liu K, Agari T, Yasuhara T, Morimoto J, Okazaki M, Takeuchi H, Toyoshima A, Sasada S, Shinko A, Kondo A, Kameda M, Miyazaki I, Asanuma M, Borlongan CV, Nishibori M, Date I *Experimental Neurology*

- 275: 220-231, 2016 doi:
10.1016/j.expneurol.2015.11.003.
(査読有)
4. 視床下核刺激療法がパーキンソン病の認知機能に及ぼす影響 若森孝彰、上利 崇、佐々木達也、岡崎三保子、金 一徹、桑原 研、安原隆雄、伊達 勲 機能的脳神経外科 55: 50-54, 2016 (査読有)
 5. A Case of Unexpected Symptomatic Vasospasm after Clipping Surgery for an Unruptured Intracranial Aneurysm. Hashimoto H, Kameda M, Yasuhara T, Date I. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2016 Mar;25(3):e25-7. doi:
10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.11.029. Epub 2015 Dec 24. PMID:26725128 (査読有)
 6. Intra-arterial transplantation of allogeneic mesenchymal stem cells mounts neuroprotective effects in a transient ischemic stroke model in rats: Analyses of therapeutic time window and its mechanisms Toyoshima A, Yasuhara T, Kameda M, Morimoto J, Takeuchi H, Wang F, Sasaki T, Sasada S, Shinko A, Wakamori T, Okazaki M, Kondo A, Agari T, Borlongan CV, Date I PLoS ONE 10(6): e0127302. doi:10.1371/journal.pone.0127302 June 15, 2015 OPEN ACCESS (査読有)
 7. Regenerative medicine for Parkinson's disease Yasuhara T, Kameda M, Agari T, Date I Neurol Med Chir (Tokyo) 55: 113-123, 2015 Neurol Med Chir (Tokyo). 2015 Feb 15;55(2):113-23. doi:
10.2176/nmc.ra.2014-0264. Epub 2015 Jan 23. PMID:25746305 Free Article (査読有)
 8. No pain, no gain: lack of exercise obstructs neurogenesis Watson N, Ji X, Yasuhara T, Date I, Kaneko Y, Tajiri N, Borlongan CV Cell Transplant 24(4): 591-597, 2015 doi:
10.3727/096368915X687723. (査読有)
 9. 安全な spinal instrumentation のために Double C-arm から 0-arm へ 安原隆雄、高橋雄一、隈元真志、土方保和、久壽米木亮、佐々木達也、伊達 勲 脊髄外科 29(1): 77-80, 2015 (査読有)
 10. 微小電極記録の単一神経活動から得られた視床下核の体部位局在の同定 佐々木達也、上利 崇、岡崎三保子、新光阿以子、佐々木達也、若森孝彰、亀田雅博、安原隆雄、伊達 勲 機能的脳神経外科 54: 52-57, 2015 (査読有)
 11. Cognitive functions in Parkinson's disease: Relation to disease severity and hallucination Wakamori T, Agari T, Yasuhara T, Kameda M, Kondo A, Shinko A, Sasada S, Sasaki T, Furuta T, Date I Parkinsonism and Related Disorders 20(4): 415-420, 2014 doi:
10.1016/j.parkreldis.2014.01.002. Epub 2014 Jan 13. PMID:24467818 (査読有)
 12. Spinal cord stimulation exerts neuroprotective effects against experimental Parkinson's disease Shinko A, Agari T, Kameda M, Yasuhara T, Kondo A, Tayra JT, Sato K, Sasaki T, Sasada S, Takeuchi H, Wakamori T, Borlongan CV, Date I PLoS One 9: e101468, 2014 Free PMC Article (査読有)
 13. 下肢のしびれと痛みについて: 脊椎脊髄外科的観点から,安原隆雄 伊達 勲, 岡山県医師会報, 1392, 86, 2014 (査読有)
- [学会発表](計 35 件)
1. 第 42 回日本脳卒中学会学術集会: STROKE 2017, 大阪国際会議場(大阪市北区), 2017.03.18, 電気刺激による移植骨髄間質細胞の遊走能への影響 脳梗塞モデルラットを用いた検討 守本 純、安原隆雄、亀田雅博、馬越通有、金 恭平、岡崎三保子、佐々木達也、豊嶋敦彦、上利 崇、伊達 勲
 2. 第 40 回日本脳神経外傷学会, 浅草ビューホテル(東京都台東区), 2017.03.11, 両側瞳孔散大から回復し、複雑な経過をとった重症頭部外傷の 1 例 安原隆雄、亀田雅博、佐藤 悠、新光阿以子、佐々木達也、伊達 勲
 3. 第 16 回日本再生医療学会総会, 仙台国際センター(仙台市青葉区), 2017.03.09, 中枢神経系疾患におけるリハビリテーション研究 再生医療の観点から 安原隆雄、田尻直輝、亀田雅博、守本 純、金 恭平、馬越通有、伊達 勲
 4. 第 16 回日本再生医療学会総会, 仙台国際センター(仙台市青葉区), 2017.03.09, Long-term potentiation (LTP) は慢性低灌流モデルラットにおける神経新生を促進させる 亀田雅博、竹内勇人、安原隆雄、田尻直輝、守本 純、金 恭平、馬越通有、伊達 勲
 5. 第 16 回日本再生医療学会総会, 仙台国際センター(仙台市青葉区), 2017.03.07, うつ病モデルとしての Wistar-Kyoto rat における神経新生 金 恭平、安原隆雄、亀田雅博、田尻直輝、守本 純、馬越通有、伊達 勲
 6. 日本解剖学会第 71 回中国・四国支部学術集会, 岡山大学鹿田キャンパス JunkoFukutake ホール(岡山市北区), 2016.10.22, 臨床応用解剖の必要生

- と岡山大学脳神経外科の取組(シンポジウム) 安原隆雄、黒住和彦、亀田雅博、石田穰治、伊達 勲
7. 第74回近畿脊髄外科研究会, コングレコンベンションセンター(大阪市北区), 2016.10.15, 下肢運動感覚障害と膀胱直腸障害を呈した馬尾悪性リンパ腫の1例 診断と治療 安原隆雄、佐々田晋、豊嶋敦彦、守本 純、金 恭平、馬越通有、富田陽介、久壽米木亮、伊達 勲
 8. 美作医学会学術講演会 CC セミナー - てんかんの治療を考える - 津山中央病院(津山市) 2016.10.12, 脳神経外科で治すてんかん・パーキンソン病 伊達 勲
 9. (一社)日本脳神経外科学会第75回学術総会, 福岡国際会議場(福岡市博多区), 2016.10.01, Chiari I型奇形に対する手術手技の工夫 安原隆雄、豊嶋敦彦、守本 純、金 恭平、馬越通有、佐々田晋、眞鍋博明、三好康之、伊達 勲
 10. (一社)日本脳神経外科学会第75回学術総会, 福岡国際会議場(福岡市博多区), 2016.10.01, Long-term potentiation は慢性低灌流モデルラットにおける神経新生を促進させる 竹内勇人、亀田雅博、安原隆雄、馬越通有、金 一徹、桑原 研、金 恭平、岡崎三保子、守本 純、佐々木達也、豊嶋敦彦、上利 崇、伊達 勲
 11. (一社)日本脳神経外科学会第75回学術総会, 福岡国際会議場(福岡市博多区), 2016.10.01, 胸腰椎硬膜外くも膜嚢胞の治療 馬越通有、安原隆雄、春間純、金 恭平、守本 純、豊嶋敦彦、伊達 勲
 12. (一社)日本脳神経外科学会第75回学術総会, 福岡国際会議場(福岡市博多区), 2016.09.30, 脊髄刺激療法における外科的電極留置術の有用性 金 恭平、上利 崇、安原隆雄、馬越通有、桑原 研、金 一徹、守本 純、岡崎三保子、豊嶋敦彦、佐々木達也、亀田雅博、伊達 勲
 13. (一社)日本脳神経外科学会第75回学術総会, 福岡国際会議場(福岡市博多区), 2016.09.30, 電気刺激は移植骨髄間質細胞の遊走能を増強する 脳梗塞モデルラットを用いた検討 守本 純、安原隆雄、亀田雅博、馬越通有、金 恭平、岡崎三保子、竹内勇人、佐々木達也、豊嶋敦彦、田尻直輝、上利 崇、伊達 勲
 14. 第17回日本分子脳神経外科学会, 帝京大学板橋キャンパス本部等臨床大講堂(東京都板橋区), 2016.08.27, 電気刺激は移植骨髄間質細胞の遊走能を増強する 脳梗塞モデルラットを用いた検討 守本 純、安原隆雄、亀田雅博、馬越通有、金 恭平、岡崎三保子、竹内勇人、佐々木達也、豊嶋敦彦、田尻直輝、上利 崇、伊達 勲
 15. 28th Annual Meeting of Japanese Society for Skull Base Surgery (第28回日本頭蓋底外科学会)・7th International Congress of the World Federation of Skull Base Societies (第7回世界頭蓋底外科学会連盟国際会議), Osaka, Japan, 2016.06.16, 大阪国際会議場(大阪市北区) Reoperation for posterior fossa lesion Yasuhara T、Ichikawa T、Kurozumi K、Kameda M、Ishida J、Shinko A、Agari T、Hishikawa T、Date I
 16. 第31回日本脊髄外科学会, 虎の門ヒルズフォーラム(東京都港区), 2016.06.09, 片側膝屈曲位とSBSを用いた立位脊椎手術 アキレス腱断裂に際して, 安原隆雄、桑原 研、佐々田晋、豊嶋敦彦、守本 純、金 恭平、高橋雄一、伊東清志、伊達 勲
 17. 第31回日本脊髄外科学会, 虎の門ヒルズフォーラム(東京都港区), 2016.06.09, パーキンソン病患者に対する脊椎手術の長期成績 安原隆雄、三好康之、上利 崇、眞鍋博明、佐々田晋、豊嶋敦彦、守本 純、金 恭平、伊達 勲
 18. 2016 American Society for Neural Therapy and Repair, Tampa, U.S.A., 2016.04.30, Electrical stimulation for the CNS diseases: from the aspect of regenerative medicine Yasuhara T、Kameda M、Agari T、Takeuchi H、Morimoto J、Okazaki M、Kin K、Shinko A、Baba T、Morimoto T、Tajiri N、Date I
 19. 第41回日本脳卒中学会総会: STROKE 2016, ロイトン札幌(札幌市中央区), 2016.04.16, リハビリテーションが神経保護・神経新生を増幅する(シンポジウム) 安原隆雄、田尻直輝、亀田雅博、豊嶋敦彦、竹内勇人、守本 純、金 恭平、上利 崇、菱川朋人、伊達 勲
 20. 第41回日本脳卒中学会総会: STROKE 2016, ロイトン札幌(札幌市中央区), 2016.04.14, 電気刺激による移植骨髄幹細胞の遊走能への影響 脳梗塞モデルラットを用いた検討 守本 純、安原隆雄、亀田雅博、金 恭平、竹内勇人、佐々木達也、豊嶋敦彦、新光阿以子、上利 崇、伊達 勲
 21. 第81回(一社)日本脳神経外科学会中国四国支部学術集会, 文化プラザカルポート(高知市), 2016.04.04, 胸腰椎移行部硬膜外くも膜嚢胞の1例 安原隆雄、春間 純、豊嶋敦彦、守本 純、金 恭平、伊達 勲
 22. 第25回脳神経外科手術と機器学会, 朱鷺メッセ(新潟市), 2016.03.25, キアリ奇形に対する手術手技の工夫, 安原隆雄、豊嶋敦彦、守本 純、金 恭平、眞鍋博明、三好康之、伊達 勲

23. 第15回日本再生医療学会総会,大阪国際会議場(大阪市北区),2016.03.19,慢性低灌流モデルラットにおける Long-term potentiation (LTP) と神経新生の評価,竹内勇人、亀田雅博、安原隆雄、金恭平、岡崎三保子、守本純、佐々木達也、豊嶋敦彦、新光阿以子、佐々田晋、上利崇、伊達勲
24. 第39回日本脳神経外傷学会,仙台国際センター(仙台市青葉区),2016.02.27,リハビリテーションが神経保護・神経新生に与える影響(シンポジウム),安原隆雄、田尻直輝、亀田雅博、大熊佑、豊嶋敦彦、竹内勇人、守本純、金恭平、上利崇、菱川朋人、伊達勲
25. 第16回日本分子脳神経外科学会,アクトシティ浜松コンgresセンター(浜松市),2015.08.29,両側総頸動脈閉塞モデルラットにおける Long-term potentiation (LTP) と神経新生の評価,竹内勇人、亀田雅博、安原隆雄、金恭平、岡崎三保子、守本純、佐々木達也、豊嶋敦彦、新光阿以子、佐々田晋、上利崇、伊達勲
26. 第16回日本分子脳神経外科学会,アクトシティ浜松コンgresセンター(浜松市),2015.08.28,パーキンソン病モデルラットにおける抗 high mobility group box 1 抗体の神経保護効果(キーノートセッション),佐々木達也、上利崇、金恭平、守本純、竹内勇人、豊嶋敦彦、新光阿以子、佐々田晋、近藤聡彦、亀田雅博、安原隆雄、劉克約、西堀正洋、伊達勲
27. 第27回日本頭蓋底外科学会,名古屋国際会議場(名古屋市),2015.07.09,難治性キアリ奇形に対する partial tonsillectomy の有用性,安原隆雄、佐々田晋、豊嶋敦彦、守本純、伊達勲
28. 第30回日本脊髄外科学会,北海道立道民活動センター(札幌市),2015.06.26,キアリ奇形に対する外科治療 FMD から partial tonsillectomy まで,安原隆雄、三好康之、佐々田晋、豊嶋敦彦、守本純、眞鍋博明、伊達勲
29. 第30回日本脊髄外科学会,北海道立道民活動センター(札幌市),2015.06.25,頭蓋頸椎移行部病変に対する transcondylar fossa approach の実際,安原隆雄、佐々田晋、豊嶋敦彦、黒住和彦、亀田雅博、菱川朋人、守本純、眞鍋博明、三好康之、伊達勲
30. 第14回日本再生医療学会総会,パシフィコ横浜(横浜市西区),2015.03.19,一過性脳虚血モデルラットに対する経動脈的同種骨髄幹細胞移植 最適な移植時期の検討,豊嶋敦彦、安原隆雄、亀田雅博、守本純、岡崎三保子、竹内勇人、佐々木達也、佐々田晋、新光阿以子、上利崇、伊達勲
31. Society for Neuroscience 44th Annual Meeting 2014,Washington, D.C.,2014.11.19,Encapsulated cell transplantation for central nervous system disorders,Yasuhara T、Kameda M、Agari T、Toyoshima A、Takeuchi H、Morimoto J、Kondo A、Shinko A、Sasada S、Sasaki T、Wakamori T、Okazaki M、Date I
32. Society for Neuroscience 44th Annual Meeting 2014,Washington, U.S.A.,2014.11.19,Liraglutide exerts neuroprotective effects for cerebral infarct model of rats,Morimoto J、Sato K、Kameda M、Yasuhara T、Agari T、Baba T、Wang F、Wakamori T、Toyoshima A、Takeuchi H、Sasaki T、Sasada S、Borlongan CV、Matumae M、Date I
33. Society for Neuroscience 44th Annual Meeting 2014,Washington, U.S.A.,2014.11.19,Neuroprotective effects of spinal cord stimulation on Parkinson's disease model of rats,Shinko A、Agari T、Yasuhara T、Kameda M、Kondo A、Sato K、Sasaki T、Sasada S、Toyoshima A、Takeuchi H、Date I
34. (一社)日本脳神経外科学会第73回学術総会,グランドプリンスホテル新高輪(東京都港区),2014.10.10,治療抵抗性の腰・下肢痛を合併したパーキンソン病患者に対する脊髄刺激療法の効果,岡崎三保子、上利崇、安原隆雄、近藤聡彦、新光阿以子、佐々田晋、佐々木達也、若森孝彰、亀田雅博、伊達勲
35. (一社)日本脳神経外科学会第73回学術総会,グランドプリンスホテル新高輪(東京都港区),2014.10.10,パーキンソン病モデルラットに対する上位頸髄刺激による神経保護効果,新光阿以子、上利崇、安原隆雄、亀田雅博、近藤聡彦、佐々木達也、佐々田晋、豊嶋敦彦、竹内勇人、守本純、岡崎三保子、伊達勲
- 〔図書〕(計1件)
1. 脊椎手術インストゥルメンテーション 安全な椎弓根スクリー入刺入のために 安原隆雄、伊達勲 新 NS NOW No.9 デバイスと IT を使いこなす脳神経外科手術 器具・機器を知ってテクニックに生かす、伊達勲 担当編集委員 森田明夫、伊達勲、菊田健一郎 編集、メジカルビュー社、東京、2017、PP78-91 (総ページ数156)
- 〔産業財産権〕
該当なし

〔その他〕
該当なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

伊達 勲 (DATE, Isao)
岡山大学・医歯薬学総合研究科・教授
研究者番号：70236785

(2) 研究分担者

黒住 和彦 (KUROZUMI, Kazuhiko)
岡山大学・大学病院・講師
研究者番号：20509608

道上 宏之 (MICHIE, Hiroyuki)
岡山大学・医歯薬学総合研究科・助教
研究者番号：20572499

近藤 聡彦 (KONDO, Akihiko)
独立行政法人国立病院機構 (静岡・てんかん
神経医療センター臨床研究部)・脳神経
外科医師
研究者番号：20721137

安原 隆雄 (YASUHARA, Takao)
岡山大学・医歯薬学総合研究科・講師
研究者番号：50457214

亀田 雅博 (KAMEDA, Masahiro)
岡山大学・医歯薬学総合研究科・助教
研究者番号：50586427

上利 崇 (AGARI, Takashi)
岡山大学・大学病院・助教
研究者番号：60423290

菱川 朋人 (Hishikawa, Tomohito)
岡山大学・大学病院・助教
研究者番号：60509610

以上