

平成 30 年 6 月 21 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10411

研究課題名(和文)大型動物脊髄損傷モデルを用いたiPS細胞由来神経幹細胞移植による再生治療研究

研究課題名(英文)Regenerative transplantation therapy by using large animal spinal cord injury model

研究代表者

あべ松 昌彦 (ABEMATSU, Masahiko)

鹿児島大学・医歯学域附属病院・助教

研究者番号：70448190

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：我々はこれまでに神経幹細胞移植とヒストン脱アセチル化酵素阻害活性をもつバルプロ酸を併用することで、脊髄損傷に対して高い治療効果を発揮する新規治療法を開発した。しかし、今回我々が開発したこの新規治療法を安全に臨床応用するためには、ヒトに近い霊長類で治療効果を詳細に検討することが必要である。

我々はこれまでにラット・マウス脊髄損傷モデルを用いた研究を展開してきたため、その技術を応用し、カンクイザル専用の圧挫損傷モデル作製装置を開発した。その後、軽度・中程度・重度の3つの異なる損傷エネルギーにて脊髄を圧挫損傷し、後肢機能を評価したところ、損傷エネルギーの大きさに応じて段階的な機能障害がみられた。

研究成果の概要(英文)：We developed a new cure to show high curative effect for spinal cord injury by using valproic acid with histone deacetylase inhibitory activity together with neural stem cell transplant so far. However, clinical by this new cure that we developed this time safely; it is necessary for the primate who is near to Homo sapiens to examine curative effect in detail to apply it.

Because we developed the study using the rat, mouse spinal cord injury model so far, I applied the technique and developed spinal cord injury model manufacture device for exclusive use of the Macaca fascicularis. Spinal cord injury by three severe different damage energy slight medium degree, and after evaluating a hind leg function, graded functional disorder was seen according to size of the damage energy afterwards.

研究分野：脊椎外科

キーワード：脊髄損傷 大型動物

1. 研究開始当初の背景

脊髄損傷による麻痺症状は不可逆的であり、全身管理や対症療法の進歩により救命率は向上したものの、根本的な治療法が無いのが現状である。我々はこれまでに神経幹細胞移植とヒストン脱アセチル化酵素阻害活性をもつバルプロ酸を併用することで、脊髄損傷に対して高い治療効果を発揮する新規治療法を開発した。しかし、今回我々が開発したこの新規治療法を安全に臨床応用するためには、この治療の作用メカニズムを明らかにするとともに、ヒトに近い大型動物で治療効果を詳細に検討することが必要である。

2. 研究の目的

当研究では損傷した神経ネットワーク再構築のメカニズムを多面的に解明するとともに、大型動物脊髄損傷モデルに対する iPS 細胞由来神経幹細胞移植治療の効果を検討したい。

3. 研究の方法

本研究ではまず、クラウンミニブタ脊髄損傷モデルを安定的に作製し、その評価系を確立する。

4. 研究成果

我々はこれまでにウサギ・ラット・マウス・カニクイザル脊髄損傷モデルを用いた研究を展開してきたため、その技術を応用し、クラウンミニブタ専用の圧挫損傷モデル作製装置を開発した(図1)。その後、軽度・中程度・重度の3つの異なる損傷エネルギーにて脊髄を圧挫損傷し、後肢機能の評価したところ、損傷エネルギーの大きさに応じて段階的な機能障害がみられた。また、経時的にMRIにて評価を行ったところ、圧挫損傷エネルギーの程度に比例して、髄内の輝度変化や解剖学的な損傷の違いを確認することが出来た(図2)。さらに、免疫組織学的評価を行ったところ、エネルギー依存的に神経伝達路の損傷が見られていることが分かった(図3)。

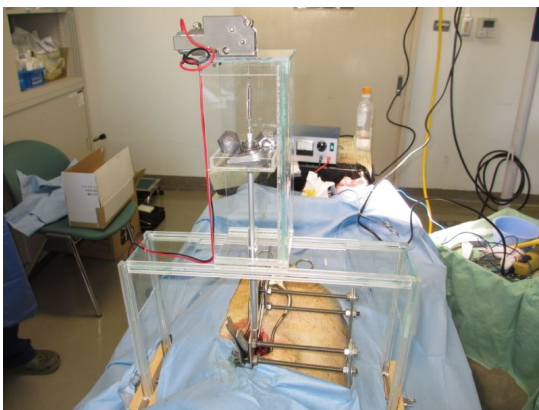


図 1

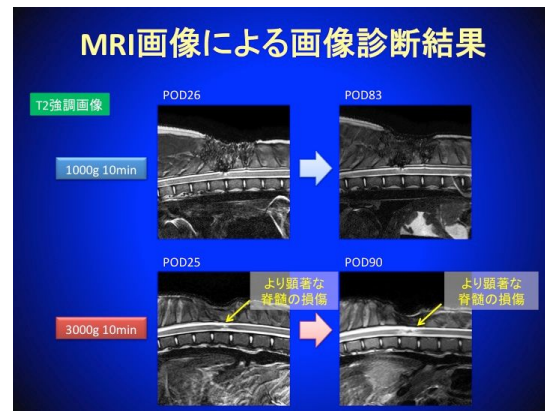


図 2

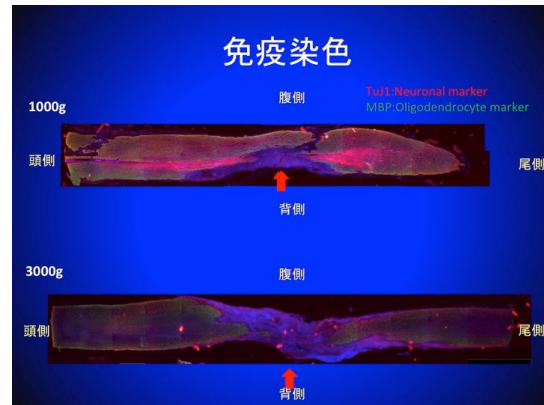


図 3

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9件)

Distribution of ossified spinal lesions in patients with severe ossification of the posterior longitudinal ligament and prediction of ossification at each segment based on the cervical OP index classification: a multicenter study (JOSL CT study).
 Hirai T, Yoshii T, Nagoshi N, Takeuchi K, Mori K, Ushio S, Iwanami A, Yamada T, Seki S, Tsuji T, Fujiyoshi K, Furukawa M, Nishimura S, Wada K, Furuya T, Matsuyama Y, Hasegawa T, Takeshita K, Kimura A, Abematsu M, Haro H, Ohba T, Watanabe M, Katoh H, Watanabe K, Ozawa H, Kanno H, Imagama S, Ando K, Fujibayashi S, Koda M, Yamazaki M, Matsumoto M, Nakamura M, Okawa A, Kawaguchi Y.

BMC Musculoskelet Disord. 2018 Apr 5;19(1):107. 査読有り

Hypertrophic spinal pachymeningitis associated with human T-cell lymphotropic virus-1 infection and Sjogren's syndrome: A case report and brief literature review.

Bureta CA, Abematsu M, Tominaga H, Saitoh Y, Kawamura I, Nagano S, Setoguchi T, Ishidou Y, Yamamoto T, Komiya S. Int J Surg Case Rep. 2018 Mar 15;45:22-28. 査読有り

Lumbar spine epidural abscess and facet joint septic arthritis due to Streptococcus agalactiae: a case report.

Bureta C, Tominaga H, Yamamoto T, Setoguchi T, Kawamura H, Nagano S, Kawamura I, Abematsu M, Kakoi H, Ishidou Y, Komiya S.

BMC Surg. 2018 Mar 13;18(1):16. 査読有り

Prior Treatment with Anti-High Mobility Group Box-1 Antibody Boosts Human Neural Stem Cell Transplantation-Mediated Functional Recovery After Spinal Cord Injury. Uezono N, Zhu Y, Fujimoto Y, Yasui T, Matsuda T, Nakajo M, Abematsu M, Setoguchi T, Mori S, Takahashi HK, Komiya S, Nishibori M, Nakashima K.

Stem Cells. 2018 May;36(5):737-750. 査読有り

Risk factors for unavoidable removal of instrumentation after surgical site infection of spine surgery: A retrospective case-control

study.

Tominaga H, Setoguchi T, Kawamura H, Kawamura I, Nagano S, Abematsu M, Tanabe F, Ishidou Y, Yamamoto T, Komiya S. Medicine (Baltimore). 2016 Oct;95(43):e5118. 査読有り

Retro-odontoid mass without atlantoaxial instability causing cervical myelopathy: a case report of transdural surgical resection.

Tominaga H, Setoguchi T, Nagano S, Kawamura I, Abematsu M, Yamamoto T, Ishidou Y, Matsuyama K, Ijiri K, Tanabe F, Komiya S Spinal Cord Ser Cases. 2016 Nov 10;2:16025. 査読有り

Prevalence and distribution of ossification of the supra/interspinous ligaments in symptomatic patients with cervical ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine: a CT-based multicenter cross-sectional study.

Mori K, Yoshii T, Hirai T, Abematsu M, et al BMC Musculoskelet Disord. 2016 Dec1;17(1):492. 査読あり

Prevalence and Distribution of Ossified Lesions in the Whole Spine of Patients with Cervical Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament A Multicenter Study (JOSL CT study).

Hirai T, Yoshii T, Iwanami A, Takeuchi K, Mori K, Yamada T, Wada K, Koda M, Matsuyama Y, Takeshita K, Abematsu M, Haro H, Watanabe M, Watanabe K, Ozawa H, Kanno H, Imagama S, Fujibayashi S, Yamazaki M, Matsumoto M, Nakamura M, Okawa A, Kawaguchi Y.
PLoS One. 2016 Aug 22;11(8):e0160117.
査読あり

Reduced Adult Hippocampal Neurogenesis and Cognitive Impairments following Prenatal Treatment of the Antiepileptic Drug Valproic Acid.
Juliandi B, Tanemura K, Igarashi K, Tominaga T, Furukawa Y, Otsuka M, , Moriyama N, Ikegami D, Abematsu M, Sanosaka T, Tsujimura K, Narita M, Kanno J, Nakashima K.
Stem Cell Reports. 2015, 5(6):996-1009.
doi: 10.1016/j.stemcr.2015.10.012. Epub 2015 Nov 19.
.査読あり

〔学会発表〕(計9件)

O P L L 班会議 2016.11.26 東京
胸椎後縦靭帯骨化症に対する後方除圧固定術後の治療成績
精松昌彦

第132回 西日本整形・災害外科学会学術集会 2016.11.19~20 鹿児島
顕微鏡下脊髄手術
精松昌彦、富永博之、山元拓哉、米和徳、小宮節郎

第45回日本脊椎脊髄病学会
2016.4.14-16 千葉
脊椎髄膜腫における27年間の術後成績と治療における工夫
精松昌彦、河村一郎、山元拓哉、米和徳、小宮節郎

鹿児島整形外科懇話会(2015.11.28 鹿児島)

3タイプの脊髄髄膜嚢胞とその治療経験
精松昌彦、河村一郎、富永博之、加世田圭一郎、山元拓哉、米和徳、小宮節郎

The 4th International Conference and Exhibition on Pathology(July 13-15, 2015 New Orleans, USA)

Reconstruction of injured spinal cord by epigenetic regulation of transplanted neural stem cells
Masahiko Abematsu

20th World Congress on Advances in Oncology and 18th International Symposium on Molecular medicine
(2015.10.8-10 ギリシャ アテネ)

Surgical outcome in treating spinal meningioma in 25 years.
Masahiko Abematsu, Hiroyuki Tominaga, Fumito Tanabe, Takuya Yamamoto, Kazunori Yone, Setsuro Komiya

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕
出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織
(1)研究代表者
あべ松 昌彦(ABEMATSU Masahiko)
鹿児島大学・医歯学域附属病院・助教
研究者番号:70448190

(2)研究分担者
小宮 節郎(KOMIYA Setsuro)
鹿児島大学医歯学域医学系
教授

研究者番号： 30178371

瀬戸口 啓夫 (SETOGUCHI Takao)

鹿児島大学医歯学域医学系

特任准教授

研究者番号：40423727

(3)連携研究者

なし