

### 39.マウスの新しい低酸素性虚血性脳症モデルの樹立及び末梢血幹細胞を用いた治療法の検討

沈 淵<sup>1)</sup>、都留英美<sup>2)</sup>、矢生健一<sup>3)</sup>、王飛霏<sup>1)</sup>、江端千尋<sup>4)</sup>、津田雅之<sup>2)</sup>、前田長正<sup>5)</sup>

1) 医学部先端医療学推進センター再生医療部門、2) 総合究センター動物資源開発分野、  
3) 総合研究センター生体機能解析分野、4) 医学部医学科2年、5) 医学部産科婦人科

低酸素性虚血性脳症(HIC)は、受胎から新生児期に渡り、胎児もしくは、赤ちゃんの脳に、酸素を十分に含んだ血液が回らなかったために、さまざまな脳神経障害、特に、運動障害を起こす異常の総称で、その後遺症の脳性(小児)麻痺(CP)は、生涯にわたり身体・精神の機能および生活の質(QOL)を著しく損なってしまう。近年、アメリカなど諸外国では、再生医療の一環として、臍帯血を用いた中枢神経系組織障害に対する臨床実験的治療が行われているが、その基礎研究の報告は少なく、また、その研究のための理想的な動物モデルも樹立されていない。本邦では同様な臨床研究は遅れており、試験的臨床治療の報告もない。本大学は2年前、「臍帯血を用いた脳性小児麻痺の臨床試験的治療法」が「医学倫理委員会」にて承認され、臨床研究のための基礎研究が先に開始された。平成23年10月には、国内では初めて、本大学の「小児脳性麻痺に対する自己臍帯血幹細胞輸血による治療研究」が、厚生労働省の認可を得て、臨床研究が基礎研究の進行に同歩出来るようになった。

本研究は、新たに臨床的低酸素性脳症および脳性麻痺に相応しいマウスモデルを樹立し、その疾患モデルで、同系マウスの末梢幹細胞を用いた治療法を確立することを目的とした。

生後12日のC57BL/6マウスを用いて、心拍、呼吸と動脈酸素飽和度を厳密にもモニタリングしながら、継続的約30分の低酸素負荷(5%)を加えて、低酸素性脳症を誘導した。その2週間後から、定期的に筋力や運動能などを測定して、脳症の進展や後遺症の有無を評価し、これらのマウスの脳組織を摘出して、病理組織検査や免疫組織染色法により解析した。その結果、本モデルでは、従来の手術や頸動脈の結紮をしなくても重度の脳症が誘発され、発症2週間後にも筋力低下や運動障害が見られた。組織染色による解析では、脳組織の広範囲の空胞化が見られ、それは、単純は虚血による急性細胞死ではなく、アポトーシス(細胞内緒因子によるプログラムされた細胞死)であった。また、生後1日目の同型マウスの脾細胞(臍帯血に相当する細胞)より単核球を単離し、重度の低酸素性脳症のマウスに尾静脈により $5 \times 10^6$ 個を移入して、その治療効果を解析した。その結果、治療群は対照群に比べて明らかに筋力と運動調和能が改善された。更に、試験管内の実験では、生後1日目マウス脾細胞から神経細胞特異的マーカーである $\beta$  III チュブリンやGFAPなどを発現する中枢神経系細胞が誘導出来た。現在、この治療法の詳細なメカニズムを検討している。