

論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	藏本 要二
論文担当者	主査 八木 秀司
	副査 芳川 浩男
	副査 中込 隆之
学位論文名	Intravenous administration of human adipose-derived stem cells ameliorates motor and cognitive function for intracerebral hemorrhage mouse model (マウス脳出血モデルへのヒト脂肪幹細胞静脈投与は運動並びに認知機能を改善する)
論文審査の結果の要旨	
<p>脳出血に対する機能改善を目指した治療法は、リハビリテーションが主体であり、新たな治療法の開発が望まれている。申請者らは、脳出血に対する治療法の開発を目指し、マウス脳出血モデルに対して独自に確立したヒト脂肪幹細胞の静脈内投与を行い、神経学的改善効果、脂肪幹細胞が与えると考えられる免疫学的な影響を検討した。</p> <p>脳神経外科での腹部手術に際し、採取した脂肪組織から無血清条件化でヒト脂肪幹細胞 (hADSC) を分離培養した (倫理審査委員会 No. 1880)。採取された細胞は flow cytometry (FCM) で 97% 以上間葉系幹細胞マーカー陽性の高純度な hADSC であった。7-9 週令 C57BL/6J 雄マウスの Bregma より左 2mm 深さ 3.5mm の脳内にコラゲナーゼ 0.4U を注入し作成した脳出血モデルマウスに、hADSC をコラゲナーゼ注入 24 時間後 (Day1) に静脈内投与した。コントロールとして、脳出血モデルマウスに hADSC を投与しない群 (ICH 群)、コラゲナーゼの投与を行わない sham 群を用いた。modified Neurological Severity Score (mNSS) を用いた急性期の神経学的な評価では、hADSC 群と ICH 群は sham 群に対して神経障害を認めたが hADSC 群と ICH 群では Day1, 2 では有意差を認めず、同程度の障害が生じていると考えられた。脳出血後 4 週以降に行った多角的行動解析では、ICH 群で認められたオープンフィールド試験での新奇環境に対する過活動、ワイヤーハング試験でのぶら下がり時間の短縮、水迷路試験でのプラットホーム探索時間の短縮、受動回避試験での獲得潜時、再生潜時の短縮、オープンスペース水泳試験の水泳距離の短縮と無動時間の延長が、hADSC 群では有意に改善していた。以上より、hADSC 投与により脳出血後の環境適応力、運動機能、意欲、学習・記憶、うつ様症状の改善が認められた。また、Day8 に行った免疫染色で血腫周囲の CD11b 陽性細胞数が ICH 群に比べ hADSC 群で低下していた。FCM では hADSC 群で ICH 群に比べ CD11b+CD45+細胞数の減少と、CD86+Ly6C+細胞の比率の上昇を認めた。以上より、hADSC 投与群では、血腫周囲のマクロファージ/ミクログリアの減少、炎症作用を有する M1 マクロファージ/ミクログリアに分画の上昇を認め、抗炎症作用を有する M2 マクロファージ/ミクログリア数が hADSC 投与により有意に抑制され、慢性炎症が抑制されている可能性が示唆された。</p> <p>本研究は、脳出血に対する機能改善を目指したヒト脂肪幹細胞による治療の可能性を示した知見であり、学位に値すると評価した。</p>	