

論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	平野 佳伸
論文担当者	主査 古江 秀昌
	副査 戴 毅
	副査 北岡 志保
学位論文名	Microglia Negatively Regulate the Proliferation and Neuronal Differentiation of Neural Stem /Progenitor Cells Isolated from Poststroke Mouse Brains
	(ミクログリアは脳梗塞マウスの脳から単離した神経幹/前駆細胞の増殖と神経分化を負に制御する)
論文審査の結果の要旨	
<p>脳梗塞に関するモデル動物を用いた研究から、虚血領域では成熟した神経細胞は死滅するものの、それらの細胞に分化可能な内在性神経幹細胞（傷害/虚血誘発性神経幹細胞, injury/ischemia-induced neural stem/progenitor cells, iNSPC）が誘導されることが報告されており、iNSPC を介した組織修復や神経再生機構が傷害脳で働いていることが示唆されている。しかしながら、実際の脳梗塞後には、ミクログリア/マクロファージ (MG/MΦ) などの炎症細胞が虚血領域を占有し、虚血領域やその周辺領域における組織修復や神経再生は不十分な形で終結する。</p> <p>そこで学位申請者は、MG/MΦ が iNSPC に及ぼす影響を明らかにする目的で、脳梗塞モデルマウスの虚血領域より単離した iNSPC を脳由来マクロファージ・ミクログリア (MG/MΦ) と共培養した。この in vitro の系を用いて MG/MΦ の存在が iNSPC の増殖、および神経分化に与える影響を詳細に検討した。その結果、MG/MΦ の容量依存性に iNSPC の増殖が抑制されること、また、リポソーム含有クロドロネートを用いて MG/MΦ を枯渇させると、iNSPC の増殖抑制が軽減されることを見出した。また、MG/MΦ の存在は iNSPC の神経分化も抑制したが、MG/MΦ 以外のアストロサイト、ペリサイト、血管内皮細胞ではそのような所見を認めなかった。更に、マイクロアレイを用いた遺伝子解析（パスウェイ解析）から、MG/MΦ と共培養した iNSPC において細胞周期やアポトーシス関連遺伝子の発現パターンに変化が生じること、Gene Ontology による解析から、iNSPC の増殖や神経分化が負に制御されることも判明した。</p> <p>本研究は、MG/MΦ が iNSPC の細胞増殖、および神経分化に対して負の制御を行って神経再生を妨げていることを明確にしたものである。新規に提唱された MG/MΦ による制御機構の詳細は、将来の脳梗塞病態下における iNSPC を介した神経再生を促す治療戦略に対しても、重要、且つ有意義な知見であり、学位授与に値すると判断した。</p>	