

論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	藤原 周一
論文担当者	主査 吉村 紳一
	副査 戴 毅
	副査 古江 秀昌
学位論文名	Administration of Human-Derived Mesenchymal Stem Cells Activates Locally Stimulated Endogenous Neural Progenitors and Reduces Neurological Dysfunction in Mice after Ischemic Stroke (ヒト由来間葉系幹細胞投与は、脳梗塞マウスの傷害局所に誘導される内在性神経幹細胞を活性化し、神経機能障害を軽減する)
論文審査の結果の要旨	
<p>脳梗塞後の脳には自己修復機構が存在し、その重要な担い手として神経細胞へ分化可能な内在性神経幹細胞である傷害虚血誘導性神経幹細胞 iNSPC が注目されている。申請者らはこれまでに、マウス脳梗塞モデルにおいて虚血領域に iNSPC が誘導されることを世界に先駆けて報告し、成熟脳においても再生機構が作動し得ることを示してきた。一方、再生医療分野では間葉系幹細胞 MSC を用いた細胞治療が注目されているが、MSC が内因性 iNSPC に及ぼす影響については十分に解明されていない。</p> <p>本研究ではヒト骨髄由来 MSC を用い、脳梗塞マウスへの細胞移植および虚血領域由来 iNSPC との共培養を行い、MSC が iNSPC を介した神経再生に与える影響を検討した。MSC 移植効果は抑うつ行動や記憶機能を含む行動解析により評価した。さらに mCherry 標識 MSC を nestin GFP 遺伝子改変マウスに移植し、iNSPC の生体内動態を解析した。加えて、iNSPC と MSC の共培養系を用いて、iNSPC の増殖能および分化能を免疫組織化学的に評価し、マイクロアレイ解析により遺伝子発現変化を検討した。</p> <p>その結果、MSC 移植群では抑うつ様行動および短期記憶、長期記憶障害の有意な改善を認めた。組織学的には、移植 MSC 周囲に nestin 陽性 iNSPC の活性化が観察された。共培養実験では、MSC が iNSPC の増殖および神経突起形成を伴う分化を促進し、特にアストロサイトへの分化が有意に増加した。遺伝子解析では、細胞増殖、神経分化、シナプス形成に関連する遺伝子発現が MSC により制御されていた。</p> <p>以上より、本研究は、脳梗塞後の神経再生過程において MSC が内因性 iNSPC を介して神経機能回復を促進することを示しており、学位に値すると判断した。</p>	