

氏 名	MD. AHSANUL HAQUE		
学 位 の 種 類	博士（医学）		
学 位 記 番 号	甲第528号		
学位授与年月日	平成31年3月22日		
審 査 委 員	主査 教授	藤谷 昌司	
	副査 教授	松崎 有未	
	副査 教授	稲垣 正俊	

論文審査の結果の要旨

アルツハイマー病は認知症の主要な原因疾患である。発症原因として、アミロイド β ($A\beta$)の脳内沈着が直接的な神経変性を含めた様々な異常を惹起する。近年、血管周囲の経路を介した $A\beta$ の排泄障害により $A\beta$ 沈着が増強することが示されている。現在、アルツハイマー病 (AD) に対する根本的治療法は開発されておらず、幹細胞を用いた細胞治療・再生医療の可能性が期待される。今回、ADに対する細胞治療の可能性を基礎的に検討するため、間葉系幹細胞株 (B10細胞) をアルツハイマー病モデルラット脳室内へ移植し、行動学的・病理学的変化、遺伝子・タンパク質発現変化を解析した。AD病態モデルは $A\beta$ を2週間脳室内へ持続注入するモデルを使用し、Sham群、 $A\beta$ 注入群、 $A\beta$ 注入+B10細胞移植群で $A\beta$ 注入4週後に比較した。結果、記憶力障害は第4週に生ずるが、B10細胞移植群では記憶力が改善する傾向を認めた。免疫組織学的解析では、注入された $A\beta$ は主に血管周囲に沈着し、移植群ではその沈着が減少した。移植によりアストロサイトやミクログリア数の回復がみられ、神経変性が改善し、移植による $A\beta$ 排泄能亢進作用が示唆された。脳組織内で、血管新生因子や、サイトカイン、成長因子のmRNA発現が移植群で増加した。血管マーカーを用いた免疫組織学的解析により、移植群では新生血管の増加が認められた。以上の結果から、間葉系幹細胞移植は新生血管を介した $A\beta$ 排泄を増加させ、神経保護的に働くことで、モデルラットの行動学的異常や病理学的異常を改善させることが示唆された。今回の研究は、間葉系幹細胞の脳室内移植がADモデル動物の症状や病理を改善させる機序を考察した重要な研究であり、博士(医学)の学位授与に値すると判断した。