

氏 名	王 暉
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲第420号
学位授与年月日	平成26年3月17日
審 査 委 員	主査 教授 中村 守彦
	副査 教授 並河 徹
	副査 教授 田島 義証

論文審査の結果の要旨

マクロファージ・ミクログリアは虚血脳損傷部位に集積し、サイトカイン分泌や壊死組織の貪食などにより、損傷の回復あるいは増悪に重要な役割を果たしていることが知られている。間葉系幹細胞（Mesenchymal stem cells：MSC）の脳梗塞再生医療への応用が期待される中、未だ脳梗塞モデルラットへのMSC移植が症状を改善する作用機序は不明である。そこで申請者は、移植MSCがマクロファージ・ミクログリアに及ぼす影響について検討した。中大脳動脈一過性閉塞モデルラットを作製して、24時間後にヒト由来MSC（B10）を静注移植し、その効果を3～5日後に評価した。神経重症度やMRIによる評価により、MSC移植は症状改善と梗塞量の減少に繋がることを認めた。免疫染色により、梗塞中心部へ遊走したMSCが、マクロファージ・ミクログリア近傍で観察された。加えて、円形の活性化マクロファージ・ミクログリアであるED1陽性細胞の著しい減少が、MSC移植ラットの梗塞巣で確認された。次に、MSC移植がマクロファージ・ミクログリアの活性化に影響を及ぼす機序として、転写因子の変化を調べたところ、マクロファージ・ミクログリアでNF- κ Bレベルの低下が認められた。さらに、NF- κ Bシグナルの下流にある炎症性サイトカインIL-1 β 、TNF α 、iNOS、MCP-1のmRNA発現は減少し、抗炎症性サイトカインIL-4、IL-10は増加していた。また、NF- κ Bシグナルに深く関与するTLR2やCD40の発現がMSC移植により減少しており、これらの表面抗原の陽性細胞におけるNF- κ B陽性率も減少した。従って、MSC移植によるTLR2やCD40を介したNF- κ Bシグナルの低減が、マクロファージ・ミクログリアの形質変化を導いて活性化やリクルートメントを減少させ、その結果、脳梗塞巣の炎症が低下して梗塞量の減少や症状改善に繋がったことが強く示唆された。

以上より、本研究の成果は臨床応用への可能性を示し、学位授与に値すると判断した。