

氏 名 今出 真司  
学位の種類 博士 (医学)  
学位記番号 甲第319号  
学位授与年月日 平成22年1月6日  
審査委員 主査 教授 関根 浄治  
副査 教授 杉本 利嗣  
副査 教授 原田 守

## 論文審査の結果の要旨

脳卒中は我が国の死亡原因の第2位を占め、身体麻痺などの重篤後遺症を負う患者数は死亡者の数倍にのぼるとされている。このために臨床医学的観点からは、新しい急性期治療法の開発、あるいは、脳卒中後の機能回復のための再生医療研究が急務とされている。骨髄間葉幹細胞移植は、急性期治療と再生医療の両面から注目されている実験的な治療法であり、従来虚血発生から短時間で壊死に至るとされていた脳は、本治療法によって長時間壊死を免れうることが近年報告されるようになってきている。

この現象の詳細なメカニズムは未だ不明であり、申請者はこの機序を明らかにすべく、ヒト不死化骨髄間葉幹細胞株であるHB-10細胞を実験的脳虚血ラットに経静脈的に投与する実験系を考案し解明を試みた。研究の第一段階として、脳虚血ラットにHB-10細胞を投与した際の、虚血脳の経時的変化や脳虚血ラットの神経機能回復について評価した。HB-10細胞を脳虚血発生24時間後に経静脈的に投与したラットでは、HB-10細胞は虚血巣周辺に遊走し、虚血後14日までの観察において、対照群に比し有意に虚血壊死範囲が小さいこと、神経機能評価においても、脳虚血後の神経機能の回復が治療群で有意に優れていることを確認した。申請者は、このような現象の起こる機序として、虚血巣周辺に遊走した移植幹細胞が、虚血後7日目以降は宿主脳内から消失し、生着・分化していないことに着目し、移植幹細胞の生着による神経再生ではなく、移植幹細胞から産生される何らかの因子、あるいは移植幹細胞によって産生を誘発される宿主側の因子によるものと推測した。そこで、定量的 real time RT-PCRで移植細胞と宿主脳組織の神経栄養因子の産生について解析し、虚血後3日では、移植HB-10細胞中にIGF-1mRNAの、宿主細胞中に VEGFmRNAの増幅を、虚血後7日では宿主細胞中にEGFmRNA, bFGFmRNAの増幅を、それぞれ虚血部位周辺で見出した。Western Blot法により蛋白レベルでの発現を解析した結果、同様の神経栄養因子の蛋白発現増強が証明された。以上の結果から、脳虚血を起こした動物に骨髄間葉幹細胞を移植すると、移植幹細胞からIGF-1が産生され、宿主細胞からVEGF, bFGFなどの神経栄養因子が産生誘導されることによって梗塞巣が縮小し、神経機能の回復が起こる可能性が示された。本研究の成果は新しい脳梗塞急性期治療、また神経再生医療に関する研究を行う上で重要な知見を提供するものであり、高い学術的価値を有すると評価できる。