

氏名	亀田 雅博
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 3508 号
学位授与の日付	平成19年12月31日
学位授与の要件	医学研究科外科系脳神経外科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目	Adult neural stem and progenitor cells modified to secrete GDNF can protect, migrate and integrate after intracerebral transplantation in rats with transient forebrain ischemia (ラット一過性脳虚血モデルにおけるGDNF導入成体由来神経幹・前駆細胞移植の脳梗塞保護効果)
--------	--

論文審査委員	教授 阿部 康二 教授 筒井 公子 准教授 富澤 一仁
--------	-----------------------------

学位論文内容の要旨

成体由来神経幹・前駆細胞は、虚血脳を保護する様々な因子を分泌し、また自己移植が可能であることから、再生医療における重要性が指摘されている。我々は神経栄養因子であるglial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF)の遺伝子を成体由来神経幹・前駆細胞に導入し、これをラット一過性脳虚血モデルに脳内移植し、脳梗塞保護効果について検討した。顕微鏡下に側脳室脳室下帯より成体由来神経幹・前駆細胞を採取、Epidermal Growth Factor (EGF)存在下に培養した。続いてファイバーミュータントのアデノウイルスを用いてGDNFの遺伝子を成体由来神経幹・前駆細胞に導入し、これを右中大脳動脈閉塞一過性脳虚血モデルに直接脳内移植した。その結果、GDNF導入群ではGDNF遺伝子を導入していないコントロール群と比較して、脳梗塞巣の縮小効果が認められ行動学的にも有意な改善効果が観察された。また、摘出脳を用いたGDNF蛋白の定量では、コントロール群と比較して多量のGDNF蛋白の分泌が確認された。さらに組織学的には、GDNF導入群では梗塞巣へ向かってより多くの細胞が遊走し、遊走した細胞は未熟な神経系のマーカーを発現していた。これらの結果は、GDNF導入成体由来神経幹・前駆細胞の脳内移植が虚血脳に対する有効な治療法となりうることを示唆するものである。

論文審査結果の要旨

本研究は、神経栄養因子glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) 遺伝子を導入した成体由来神経幹・前駆細胞をラット一過性脳虚血モデルに脳内移植し、脳梗塞保護効果について検討したものである。ラット側脳室の脳室下帯より採取した成体由来神経幹・前駆細胞にアデノウイルスを用いてGDNF遺伝子を導入し、これを右中大脳動脈閉塞一過性脳虚血モデルに直接脳内移植したところ、GDNF遺伝子導入細胞群では非導入コントロール細胞群と比較して、脳梗塞巣の縮小効果が認められ、行動学的解析でも有意な改善効果が観察された。また摘出脳内のGDNF蛋白定量では、コントロール群と比較して多量のGDNF蛋白の分泌が確認され、組織学的にはGDNF導入群では梗塞巣へ向かってより多くの細胞が遊走し、遊走した細胞は未熟な神経系マーカーを発現していた。これらの結果により、GDNF導入成体由来神経幹・前駆細胞の脳内移植がラット虚血脳に対する有効な治療法となりうることを示唆された。よって本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。