

氏名	小林和樹
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博乙第 4130 号
学位授与の日付	平成18年9月30日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文題目	Control of dopamine-secretion by Tet-Off system in an in vivo model of Parkinsonian rat (パーキンソン病ラットのin vivo におけるTet-Offシステムを用いたドパミン分泌の調節)
論文審査委員	教授 松井 秀樹 教授 阿部 康二 助教授 浅沼 幹人

学位論文内容の要旨

我々はチロシン水酸化酵素(TH)の発現をドキシサイクリン(Dox)を用いて負に調節できる PC12TH Tet-Off 細胞株を樹立した。*In vitro* における PC12TH Tet-Off 細胞のドパミン分泌は Dox により 0~100ng/ml の範囲で濃度依存性に 70 日間調節できた。カプセル化 PC12TH Tet-Off 細胞を脳内移植し、Dox を投与したパーキンソン病ラットは Dox を投与していないラットと比較して髄液中ドパミン濃度は著明に減少し、薬剤誘発回転運動は著明に増加した。しかし Dox による髄液中ドパミン濃度の減少率は徐々に低下した。移植 2 ヶ月後の線条体内ドパミン濃度および取り出したカプセル化細胞のドパミン分泌量は、ドパミン分泌の調節能が *in vivo* において 2 ヶ月間得られたことを示した。この結果から Tet-Off システムを利用した細胞療法およびカプセル化技術は、特にパーキンソン病患者のドパミン過剰供給による副作用を解決するのに有用と考えられるが、臨床応用にはさらなる検討が必要である。

論文審査結果の要旨

本研究では、チロシン水酸化酵素の発現をドキシサイクリン投与によって負に調節可能な PC12 細胞株 (PC12TH Tet-OFF) を樹立した。さらに、この細胞をカプセルに封入し、パーキンソン・モデルラットの脳内に移植して治療効果を確認すると共に、移植細胞からのドーパミン産生と治療効果がドキシサイクリンによって負に調節可能であることを示したものである。カプセル封入した移植細胞の機能発現を移植後も負に制御出来ることを証明したもので、重要な技術開発を行ったものとして高く評価できる。

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。