

(様式6-A) A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

飯島 圭哉 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題 目 Transplanted microvascular endothelial cells promote oligodendrocyte precursor cell survival in ischemic demyelinating lesions.

(移植脳微小血管内皮細胞は虚血性脱髄病変内におけるオリゴデンドロサイト前駆細胞の生存を改善する)

Journal of Neurochemistry 135 : 539-550, 2015

Keiya Iijima, Masashi Kurachi, Koji Shibasaki, Masae Naruse,  
Sandra Puentes, Hideaki Imai, Yuhei Yoshimoto, Masahiko Mikuni,  
Yasuki Ishizaki

論文の要旨及び判定理由

脳梗塞の新たな治療法開発は喫緊の課題である。Puentesらは、ラット脳の虚血性白質梗塞巣に定位的に微小血管内皮細胞を移植すると梗塞巣の縮小が認められることを見出し、白質梗塞に対する治療法開発という観点から注目を集めている。著者らは、虚血性白質梗塞が血管内皮細胞の定位的移植により縮小することを、MRIを用いて同一動物で経時的に観察して確認した上で、オリゴデンドロサイト系譜の細胞に着目し、血管内皮細胞移植により梗塞巣が縮小するメカニズムの解明を目指した。

MRIの解析では、脳微小血管内皮細胞移植は白質梗塞巣の体積を対照群と比較して有意に減少させることが明らかになった。これはPuentesらの研究において組織切片の髄鞘染色で得られた結果を支持するものであり、さらに同一個体における病変の体積変化を生きたままで観察している点において重要な結果であると考えられた。免疫染色による解析では髄鞘構成タンパク質を抗原とする抗MBP抗体を用いた染色を行い、内皮細胞移植によって梗塞巣における脱髄軸索の再髄鞘化が促進されることが確認された。オリゴデンドロサイト前駆細胞のマーカーであるNG2に対する抗体を用いた免疫染色により、この梗塞巣においてオリゴデンドロサイト前駆細胞の細胞数が対照群と比較して有意に増加していることが示された。次いで増殖細胞のマーカーであるKi67に対する抗体を用いた免疫染色により、オリゴデンドロサイト前駆細胞の増殖率は内皮細胞移植によって影響を受けないことが示された。最後にTUNELを用いたアポトーシス解析により、内皮細胞移植群では対照群と比較してオリゴデンドロサイト前駆細胞のアポトーシスが有意に減少していることが明らかになった。これらの結果から、移植血管内皮細胞が内在性オリゴデンドロサイト前駆細胞の数を増加させること、この増加が増殖促進を介したのではなく、細胞死抑制を介したものであることが明らかになった。また*in vitro*培養系を用いた解析から、血管内皮細胞由来の液性因子がオリゴデンドロサイト前駆細胞の細胞死を抑制することが明らかになった。

以上より、移植血管内皮細胞由来の液性因子がオリゴデンドロサイト前駆細胞の細胞死抑制を介して虚血性脱髄病変の体積縮小効果をもたらすことが示唆された。本研究により得られた知見は脳虚血性脱髄病変に対する新たな治療法の開発につながる可能性を有すると認められ、博士（医学）の学位に値するものと判定した。

(審査年月日) 2016年2月15日

審査委員

主査	群馬大学教授 (医学系研究科) 神経精神医学分野担任	福田 正人	印
副査	群馬大学教授 (医学系研究科) 臓器病態内科学分野担任	倉林 正彦	印
副査	群馬大学教授 (医学系研究科) 遺伝発達行動学分野担任	柳川 右千夫	印

参考論文

1. Microrecording and image-guided stereotactic biopsy of deep-seated brain tumors. Journal of Neurosurgery 123 : 978-988, 2015 Iijima K, Hirato M, Miyagishima T, Horiguchi K, Sugawara K, Hirato J, Yokoo H, Yoshimoto Y.
2. Microvascular decompression of the root emerging zone for hemifacial spasm :evaluation by fusion magnetic resonance imaging and technical considerations. Acta Neurochirurgica 155: 855-862, 2013 Iijima K, Horiguchi K, Yoshimoto Y.
3. Oculomotor nerve schwannoma associated with acute hydrocephalus: case report. Neurologia medico-chirurgica 54:654-658, 2014 Iijima K, Tosaka M, Nagano T, Yaoita H, Matsumura N, Nakazato Y, Yoshimoto Y