

## (様式6-A) A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

三枝 徳栄 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題 目 Mesenchymal stem cells attenuate peripheral neuronal degeneration in spinocerebellar ataxia type 1 knockin mice  
(間葉系幹細胞は脊髄小脳失調症1型ノックインマウスにおける末梢神経変性を減弱させる)

Journal of Neuroscience Research (in press)

Tokue Mieda, Nana Suto, Akira Iizuka, Serina Matsuura, Haku Iizuka,  
Kenji Takagishi, Kazuhiro Nakamura, Hirokazu Hirai

## 論文の要旨及び判定理由

脊髄小脳失調症1型(SCA1)は、ataxin-1蛋白におけるポリグルタミン鎖の異常伸張によって引き起こされる疾患であり、中枢のみならず末梢神経の変性も観察される。著者は以前に老齢SCA1ノックイン(SCA1-KI)マウスにおいて、脊髄運動神経の軸索と髄鞘両方の変性が認められることを報告した。本研究においては、SCA1-KIマウスにおいて軸索変性が髄鞘の変性に先行するか、またはその逆であるのかを調査することを目的とした。更に、間葉系幹細胞(MSCs)髄腔内投与がもたらすSCA1-KIマウスの運動神経変性に対する進行軽減効果も調べた。

初めに、SCA1-KIマウスにおける脊髄運動神経の軸索と髄鞘の変性が出現する時期を検討した。脊髄前根における軸索の大きさを $\beta$ -tubulin染色像から、髄鞘の大きさをmyelin basic protein染色像より測定した。7ヶ月齢、3ヶ月齢の時点では、軸索と髄鞘両方の直径が野生型(WT)マウスと比べてSCA1-KIマウスで有意に小さかった。1ヶ月齢のマウスでは、WTマウスと比べSCA1-KIマウスで有意に小さい軸索径であったが、髄鞘の直径はほぼ同一であった。これらの結果は、SCA1-KIマウスが非症候性である1ヶ月の時期に軸索変性が始まり、軸索変性に続いて髄鞘の変性が引き起こされることを示し、インサイドアウトモデルが示唆された。

次に髄腔内投与したMSCsが神経軸索の存在する神経根に到達するかどうかを調べた。腰椎レベルのくも膜下腔にgreen fluorescence protein(GFP)で標識したMSCsを注射して直後の脊髄切片でHE染色を行い、細胞がくも膜下腔に入っていることを確認した。MSCs髄腔内投与1時間後と3日後に脊髄のパラフィン切片を作製したところ、投与1時間後に、GFP標識MSCsが神経根に隣接した領域に認められ、投与3日後の切片でも、GFP標識MSCsが前根の領域で確認された。

MSCs髄腔内投与がもたらすSCA1-KIマウスの運動神経変性に対する効果を調査した。投与時期はSCA1-KIマウスの軸索変性が出現し始める時期である5週齢に設定した。5週齢SCA1-KIマウスに $3 \times 10^3$ 個のMSCsを1回頸部髄腔内注射し、7ヶ月齢で脊髄運動神経軸索と髄鞘両方の変性進行抑制を評価した。未処置のSCA1-KIマウスではWTマウスよりも軸索と髄鞘が小さく、MSCsで処置したSCA1-KIマウスは未処置のSCA1-KIマウスに比べて軸索、髄鞘ともに有意に大きかった。非症候性の段階でMSCsを投与することで、SCA1-KIマウスにおける末梢神経系における軸索と髄鞘の変性の進行が抑制できると考えられた。

本研究は未だ確立した治療のないSCA1患者に対する治療の選択肢に新たな展開を与え、SCA1治療の進歩に貢献すると認められ、博士（医学）の学位に値するものと判定した。

（平成28年2月17日）

審査委員

主査 群馬大学教授（医学系研究科）  
遺伝子発達行動学分野担任 柳川 右千夫 印

副査 群馬大学教授（医学系研究科）  
応用生理学分野担任 鯉淵 典之 印

副査 群馬大学教授（医学系研究科）  
脳神経内科学分野担任 池田 佳生 印

参考論文

1. Impairment of spinal motor neurons in spinocerebellar ataxia type 1-knock-in mice  
（脊髄小脳失調症1型マウスにおける脊髄運動神経の障害）  
Neuroscience Letters 535:67-72, 2013  
Takechi Y, Mieda T, Iizuka A, Toya S, Suto N, Takagishi K, Nakamura K, Hirai K
2. Mesenchymal stem cells as a potential therapeutic tool for spinocerebellar ataxia  
（脊髄小脳失調症に対する潜在的な治療方法である間葉系幹細胞）  
Cerebellum 14(2):165-70, 2015  
Nakamura K, Mieda T, Suto N, Matsuura S, Hirai H