

（様式6-A） A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

安井 奈々 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題 目

Morphological and Functional Attenuation of Degeneration of Peripheral Neurons by Mesenchymal Stem Cell-Conditioned Medium in Spinocerebellar Ataxia Type 1-Knock-in Mice

（脊髄小脳失調症 I 型ノックインマウスに対して間葉系幹細胞由来液性因子が形態的にも機能的にも末梢神経変性を改善する）

CNS Neuroscience & Therapeutics(誌名), 22(巻), 670-676(頁), 2016 (年)

Nana Suto, Tokue Mieda, Akira Iizuka, Kazuhiro Nakamura, Hirokazu Hirai

論文の要旨及び判定理由

脊髄小脳失調症 I 型は、原因遺伝子 Ataxin-1 のタンパク質コード領域内に存在する CAG リピートが異常伸張によって起こる常染色体優性遺伝病で、中枢および末梢神経が進行性に変性し、運動失調を呈する。

これまでの研究で、間葉系幹細胞を脊髄小脳変性症 I 型 (Spinocerebellar ataxia type1) トランスジェニックモデルマウス (SCA1 マウス) の髄腔内に投与したところ、運動失調の進行が有意に抑制された。また、間葉系幹細胞の髄腔内投与によって SCA1 ノックインマウスで見られる脊髄病変の進行が有意に抑制された。本研究では、上記の治療効果が間葉系幹細胞から分泌される液性因子によるのかを明らかにすることを目的とした。

間葉系幹細胞培養上清 (Mesenchymal Stem Cell-Conditioned Medium ; MSC-CM) を 4 週齢の SCA1 ノックインマウスの髄腔内または静脈内に注射し、40 週齢で運動ニューロン軸索とミエリン鞘変性に対する治療効果を、蛍光免疫組織染色法、下肢の神経伝導速度検査、ローターロッドテストによって評価した。MSC-CM 投与によって、運動ニューロン軸索とミエリンの変性が有意に抑制された。また運動ニューロンにおける神経伝導速度遅延、および進行性の運動失調も有意に抑制された。すなわち、間葉系幹細胞が分泌する栄養因子が SCA1 ノックインマウスの運動ニューロン変性を抑制し、運動失調の進行を抑えたと考えられた。以上の成果は、医学の発展に大きく貢献できるものと認められ、博士 (医学) の学位に値するものと判定した。

(平成29年2月15日)

審査委員

主査	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
副査	群馬大学教授 (医学系研究科) 分子細胞生物学分野担任	石崎 泰樹	印
副査	群馬大学教授 (生体調節研究所) 代謝シグナル解析分野担任	北村 忠弘	印

参考論文

1. 脊髄小脳変性症 — ミクログリア動態に対する運動効果の検討 —
The KITAKANTO Medical Journal 63: 209-215, 2013
須藤 奈々、中村 和裕、平井 宏和
2. Impairment of spinal motor neurons in spinocerebellar ataxia type 1-knock-in mice
(脊髄小脳失調症 I 型ノックインマウスの脊髄運動ニューロン変性について)
Neuroscience Letters 535: 67-72, 2013
Takechi Y, Mieda T, Iizuka A, Toya S, Suto N, Takagishi K, Nakazato Y
Nakamura K, Hirai H
3. Cranial irradiation induces bone marrow-derived microglia in adult mouse brain
tissue
(成体マウスに対する頭蓋への放射線照射は脳組織内へ骨髄由来ミクログリアを誘導する)
Journal of Radiation Research 55: 713-719, 2014
Okonogi N, Nakamura K, Suzuki Y, Suto N, Suzue K, Kaminuma T, Nakano T, Hirai H
4. Mesenchymal Stem Cells as a Potential Therapeutic Tool for Spinocerebellar Ataxia
(間葉系幹細胞は脊髄小脳失調症に対する治療ツールとなる可能性がある)
Cerebellum 14: 165-170, 2015
Nakamura K, Mieda T, Suto N, Matsuura S, Hirai H
5. Mesenchymal Stem Cells Attenuate Peripheral Neuronal Degeneration
in Spinocerebellar Ataxia Type 1 Knockin Mice
(脊髄小脳失調症 I 型ノックインマウスに対して間葉系幹細胞が末梢神経変性を改善する)
Journal of Neuroscience Research 94: 246-252, 2016
Mieda T, Suto N, Iizuka A, Matsuura S, Iizuka H, Takagishi K, Nakamura K, Hirai H