

氏名	豊嶋敦彦
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 5214 号
学位授与の日付	平成27年 9月30日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科生体制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目	Intra-Arterial Transplantation of Allogeneic Mesenchymal Stem Cells Mounts Neuroprotective Effects in a Transient Ischemic Stroke Model in Rats: Analyses of Therapeutic Time Window and Its Mechanisms (一過性脳虚血モデルラットに対する経動脈的同種骨髄幹細胞の神経保護効果: 最適な移植時期の検討)
--------	---

論文審査委員	教授 阿部康二 教授 浅沼幹人 准教授 王 英正
--------	--------------------------

学位論文内容の要旨

近年、脳虚血モデルラットに対する経動脈的骨髄幹細胞 (MSC) 移植の有効性が報告されている。本研究では、一過性脳虚血モデルラットに対し、急性期の様々なタイミングで経動脈的同種 MSC 移植を行い、神経保護効果と最適な移植時期について検討した。Wistar 系雄性ラットに対し、90 分間右中大脳動脈を閉塞し、モデルを作製した。移植 MSC は 1×10^6 個/1ml PBS とし右内頸動脈から投与した。移植群をモデル作製 1, 6, 24, 48 時間後移植群に分け、コントロール群はモデル作製 1 時間後に 1ml の PBS を投与した。行動学的評価をモデル作製 0, 3, 7 日目に行い、7 日目に安楽死させ、脳梗塞面積と生着細胞数を評価した。また、モデル作製 7 日目に、コントロール群と 24 時間後移植群の両側皮質、線条体における basic FGF と SDF-1 α を ELISA 法で測定した。結果として、行動学的評価で 24 時間後移植群が他群に比べ有意な神経症状の改善を示した。脳梗塞面積は 24 時間後移植群で最も小さく、生着細胞数も 24 時間後移植群で有意に多く認められた。basic FGF と SDF-1 α は 24 時間後移植群の患側皮質において有意に上昇した。これらの結果から、一過性脳虚血モデルラットに対する経動脈的同種 MSC 移植の神経保護効果が明らかとなった。治療効果の機序として、移植 MSC からの basic FGF および SDF-1 α 分泌の関与が示唆され、脳虚血モデル作製 24 時間後の移植が最適であった。

論文審査結果の要旨

本研究は、一過性脳虚血モデルラットに対する経動脈的骨髄幹細胞 (MSC) 移植療法の有効性を検証するために、まず Wistar ラットに 90 分間右中大脳動脈を閉塞したモデルを作製し、続いて 1×10^6 個/ml の MSC を右内頸動脈から投与したものである。移植群をモデル作製 1, 6, 24, 48 時間後移植の 4 群に分け、コントロール群はモデル作製 1 時間後に 1ml の PBS を投与した。その結果、行動学的評価では脳虚血後 24 時間目移植群が他群に比べ有意な神経症状の改善を示した。また脳梗塞面積でも 24 時間目移植群で最も小さく、生着細胞数も 24 時間目移植群で有意に多く認められた。一方 ELISA 法で測定した bFGF と SDF-1 α は脳虚血後 24 時間目移植群の患側皮質において有意に上昇した。これらの結果から、一過性脳虚血モデルラットに対する経動脈的同種 MSC 移植の神経保護効果が明らかとなった。治療効果の機序としては、移植 MSC からの bFGF および SDF-1 α 分泌の関与が示唆され、脳虚血モデル作製 24 時間後の移植が最適であることが明らかになった。

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。