

論文審査及び最終試験又は学力の確認の結果の要旨

①・乙	氏名	Md. Ahsanul Haque
学位論文名	A Mesenchymal Stem Cell Line Transplantation Improves Neurological Function and Angiogenesis in Intraventricular Amyloid $\beta$ -Infused Rats	
学位論文審査委員	主査	藤谷 昌司
	副査	松崎 有未
	副査	稲垣 正俊



論文審査の結果の要旨

アルツハイマー病は認知症の主要な原因疾患である。発症原因として、アミロイド $\beta$  ( $A\beta$ )の脳内沈着が直接的な神経変性を含めた様々な異常を惹起する。近年、血管周囲の経路を介した $A\beta$ の排泄障害により $A\beta$ 沈着が増強することが示されている。現在、アルツハイマー病 (AD) に対する根本的治療法は開発されておらず、幹細胞を用いた細胞治療・再生医療の可能性が期待される。今回、ADに対する細胞治療の可能性を基礎的に検討するため、間葉系幹細胞株 (B10細胞) をアルツハイマー病モデルラット脳室内へ移植し、行動学的・病理学的変化、遺伝子・タンパク質発現変化を解析した。AD病態モデルは $A\beta$ を2週間脳室内へ持続注入するモデルを使用し、Sham群、 $A\beta$ 注入群、 $A\beta$ 注入+B10細胞移植群で $A\beta$ 注入4週後に比較した。結果、記憶力障害は第4週に生ずるが、B10細胞移植群では記憶力が改善する傾向を認めた。免疫組織学的解析では、注入された $A\beta$ は主に血管周囲に沈着し、移植群ではその沈着が減少した。移植によりアストロサイトやミクログリア数の回復がみられ、神経変性が改善し、移植による $A\beta$ 排泄能亢進作用が示唆された。脳組織内で、血管新生因子や、サイトカイン、成長因子のmRNA発現が移植群で増加した。血管マーカーを用いた免疫組織学的解析により、移植群では新生血管の増加が認められた。以上の結果から、間葉系幹細胞移植は新生血管を介した $A\beta$ 排泄を増加させ、神経保護的に働くことで、モデルラットの行動学的異常や病理学的異常を改善させることが示唆された。今回の研究は、間葉系幹細胞の脳室内移植がADモデル動物の症状や病理を改善させる機序を考察した重要な研究であり、博士(医学)の学位授与に値すると判断した。

最終試験又は学力の確認の結果の要旨

申請者は、 $A\beta$ ペプチドの持続投与による $A\beta$ 沈着アルツハイマー病モデルラットに対して、間葉系幹細胞株B10細胞の移植実験による効果を検討した。細胞移植により行動学的改善を認め、グリア系細胞、神経細胞の数の低下が改善し、新生血管の増加が組織学的に観察された。また、栄養因子、サイトカイン等の発現変化を検討し、B10細胞移植後それらの液性因子によって新生血管が誘導された可能性が示された。研究も興味深く、申請者は基礎的な周辺知識を豊富にもち、受け答えも確かであり博士の学位授与に値すると判断した。(主査：藤谷 昌司)

アルツハイマーモデル動物を用い、脳室内にヒト間葉系幹細胞株を時間差移植することで、病態要因物質である $A\beta$ の沈着が抑制されること、その要因を様々な手法を用いて解析しており興味深い研究テーマと言える。プレゼンテーション・質疑応答も十分なレベルであり学位授与に値すると判断した。(副査：松崎 有未)

未だ根本的な治療法のないアルツハイマー病の新規治療候補である $A\beta$ 排泄の機序を示唆しており、今後の展開が期待される。申請者は、一連の複数の実験手法を組み合わせることで機序の解明を行っており、その知識も十分に博士への学位授与に値すると判断される。(副査：稲垣 正俊)

(備考) 要旨は、それぞれ400字程度とする。