

氏名 河内 哲
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 6883 号
学位授与の日付 2023 年 9 月 25 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 Transplantation of modified human bone marrow-derived stromal cells affords therapeutic effects on cerebral ischemia in rats
(ヒト骨髄由来間葉系幹細胞脳内移植は脳梗塞モデルラットに治療効果をもたらす)

論文審査委員 教授 石浦浩之 教授 浅沼幹人 准教授 山下 徹

学位論文内容の要旨

SB623 は Notch-1 を遺伝子導入し治療効果を高めたヒト骨髄由来加工間葉系幹細胞である。当科ではカプセル化間葉系幹細胞移植の研究を行ってきた。本研究では急性期脳梗塞ラットの脳内にカプセル化した SB623 を移植し、その潜在的な治療効果のメカニズムを検討した。

実験群としてコントロール群、空カプセル群、SB623 直接移植群、カプセル化 SB623 群を準備した。ラットに対して一過性右中大脳動脈閉塞を行い、24 時間後に脳の右線条体にそれぞれ移植を行い行動学的評価と組織学的評価を行った。

結論として、SB623 はカプセル化と直接移植の両方で行動学評価は改善し、脳梗塞面積を縮小させた。一方でカプセル化 SB623 は神経新生を促進し、カプセル内の細胞生存率も上昇した。本研究により SB623 の脳梗塞に対する治療効果は細胞間の相互作用ではなく、移植された SB623 が分泌する液性因子が主体であることが示唆された。

論文審査結果の要旨

脳梗塞に対する細胞治療として、NOTCH1 の細胞内ドメインを導入したヒト骨髄由来加工間葉系幹細胞 SB623 をカプセル化してラットに移植し、脳梗塞モデルにおいて治療効果が得られるかについて検討した研究である。

本研究では細胞の直接移植、カプセル化した細胞の移植の両者で行動学的評価について改善を認め、脳梗塞面積の縮小を認めた。また、カプセル化 SB623 は神経新生を促進し、カプセル内の細胞生存率も上昇していることが確かめられた。これらの結果から、SB623 から放出される何らかの液性因子の関与が考えられた。

委員からは、細胞数など技術的な点についての指摘については適切な回答がなされた。具体的な液性因子についてはどのようなものがありうるのか、実際の創薬に向けてはどのような点が課題であるのか、などの指摘がなされたが、将来の重要な液性因子を同定することができれば、治療研究に用いることができるかもしれないとの回答であった。カプセル化により移植部位周囲の炎症性変化について検討できるのかとの指摘については、手術の影響で困難があると考えられるとの回答であった。

本研究は、脳梗塞モデルラットに対する細胞治療の可能性とカプセル化の効果について検討した研究であり、本分野において重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。

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。