

審査の結果の要旨

氏名 大宅 宗一

本研究では、成体哺乳類脳に対する虚血性脳損傷に対する内在性神経幹細胞を利用した神経再生療法の増幅法を明らかにするため、ラット一過性脳虚血モデルを用いて成長因子などの物質の脳室内投与による神経幹細胞に対する増殖刺激効果を比較し、もっとも効果的な増殖刺激法を検討している。また本研究は、胎生期中枢神経系の発達の際に神経幹細胞の維持・増殖と分化を制御する細胞間情報伝達系である Notch 情報伝達系が虚血後の成体海馬 CA1 領域においても存在することを確認し、それを利用した再生療法増幅の可能性についても検討している。本研究の結果より以下の知見が得られた。

- ① 過去の脳室内投与の報告から、EGF (epidermal growth factor)、FGF2 (fibroblast growth factor-2)、EGF/FGF2 の混合投与、IGF-I (insulin-like growth factor-I)、EPO (erythropoietin)、BDNF (brain-derived growth factor)、を選択し、同一条件下で増殖刺激効果を比較した。評価する部位としては成体脳における神経細胞新生部位として確立している前脳室壁 (anterior subventricular zone: aSVZ) および海馬歯状回顆粒細胞下層 (subgranular zone: SGZ) に加えて、神経細胞新生部位の候補である後脳室壁 (posterior periventricle: pPV) と第3脳室周囲の視床下部 (hypothalamus: HT) において、神経幹細胞の存在の確認と増殖刺激効果の評価を行った。本実験により、部位による反応性の違いはあるものの EGF と FGF2 の混合投与が各部位の神経幹細胞増殖を広く刺激することが明らかとなった。また第3脳室周囲 (HT) にも免疫組織学的に幹細胞の性質を示す細胞が存在し、FGF2 による強い増殖刺激を受けることも明らかとなった。
- ② 様々な幹細胞の維持と分化を制御する Notch 情報伝達系の神経幹細胞における機能に注目し、これを利用した海馬 CA1 錐体細胞の虚血損傷後の再生治療効果の改善が得られるかを検討した。虚血急性期の海馬では Notch リガンドの脳室内投与による神経幹細胞に対する明らかな増殖刺激効果は認められなかったが、虚血急性期の EGF/EGF2 投与後に γ セクレターゼ阻害剤を脳室内へ投与することにより、増殖した神経幹細胞の分化が促され、組織学的な回復が促進される可能性が示された。

以上本研究は、今まで未知であった、虚血急性期の神経幹細胞の反応性増殖を広汎に促進する方法を明らかとした。さらに虚血後亜急性期における確立した治療法が未だないなかで、発症数日以降の虚血性脳損傷に対する γ セクレターゼ阻害剤による再生療法促進という新しい治療アプローチの開発に寄与すると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。