

論文審査の要旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

神野 崇生

主論文の題目
および
掲載・審査委員名

題目 Human iPS Cell Derived Neurons with Cortical Motor Neuron Phenotype are Relevant for Functional Recovery of Hemiplegic Mice with Injured Motor Cortex.
(ヒト iPS 細胞由来神経前駆細胞による脳皮質損傷モデルマウスへの移植応用)

掲載誌 Journal of St. Marianna University. 2013;4:31-40

主査 梶川 明義
副査 平田 和明
副査 井上 肇

[論文の要旨・価値]

申請者らは iPS 細胞による脳神経機能回復治療法の開発を目指し、脳卒中モデルマウスに対するヒト iPS 細胞由来神経細胞移植の有効性について検証する研究を行った。【方法・対象】①神経分化：ヒト iPS 細胞を浮遊培養法で胚様体細胞(EB)を形成させ、さらにファイブロネクチン固相下のディッシュ内で、レチノイン酸+Noggin+Sonic hedgehog の刺激下に培養し、神経細胞を得た。②細胞移植：凍結金属で脳損傷を与えて脳卒中モデルマウスを作製し、7日後に、上記で分化誘導8日後の神経細胞浮遊液を損傷部位直下の線条体内に移植し、移植21日後までBeam walking testとRota rod testで運動機能を評価し、移植3、7、21日後の移植脳の病理学的評価を行った。なお本研究は、聖マリアンナ医科大学動物実験委員会の承認を得て行った(承認番号: TG121119-1)。【結果】①神経分化培養細胞の遺伝子発現の検討では培養開始8日後にNFM、 β III tubulin、Fezf2、CTIP2が陽性であった。同細胞の細胞浮遊液のNCAM陽性細胞は72.5%であった。分化誘導培養開始11日後には、皮質運動神経分化マーカー蛋白(NFM、 β III tubulin、Crim1、FoxP2)の高発現を認めた。②神経細胞移植によりラットの運動機能は移植後数日より有意差を持って改善した。病理学的には、移植細胞は移植部位より損傷部位へ遊走し、Crim1およびCtip2が陽性であった。またヒトNCAM、NFM共陽性移植神経細胞とヒトNCAM陰性、NFM陽性のマウス固有神経細胞が損傷部位に共存していた。【考察】本研究ではヒト iPS 細胞由来神経細胞浮遊液の脳内移植により、脳卒中モデルマウスの片麻痺が改善し、ヒト iPS 細胞由来神経細胞移植が脳血管障害患者の治療法となる可能性が示唆された。

[審査概要]

プレゼンテーションはPCを用い、分かりやすく整理された内容で約20分間行われ、その後、質疑応答が約30分間行われた。これまでの実験・研究との違い、神経細胞移植の手技上の問題点、ヒト iPS 細胞由来神経細胞の確認方法、運動機能回復の確認方法、今後の臨床応用に向けての研究の展望などについて、申請者は概ね的確に回答した。また、英文読解能力については、引用英文文献の一部を指定して、その場での和訳により、十分な能力があると判断した。申請者の研究に対する真摯な態度、研究能力、知識、人柄などを総合的に判断した結果、優秀で学位授与に十分値すると評価した。

(最終) 試験結果の要旨

[研究能力・学識等]

1) 専門的知識

脳卒中を中心とした病態生理、治療など、基礎および臨床に通じた幅広い脳神経学的な専門知識を有すると認められた。

2) 研究能力

ヒト iPS 細胞から神経前駆細胞を作製し、動物実験で運動機能および組織学的に評価し、結果に対して客観的評価を加えていた。十分な実験・研究能力があると考えられた。

3) 発表能力

発表は研究内容をよく把握し、簡潔にまとめられており、時間内にきちんと発表され、質問にも適切に答えることができた。

4) 研究意欲

臨床応用に向けて、研究意欲が見られた。

5) 態度・人柄

研究に対する真摯な姿勢と、礼節を備えた受け答えは学位授与に値する。