

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲	第	号
------	-----	---	---

氏 名 服 部 哲 夫

論 文 題 目

Administration of umbilical cord blood cells transiently decreased hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats

(臍帯血細胞の投与は新生仔ラットにおいて低酸素性虚血性脳障害を一過性に軽減した)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委 員

中山 敦雄 


名古屋大学教授

委 員

吉川 史隆 

名古屋大学教授

委 員

若林 俊彦 

名古屋大学教授

指導教授

小島 啓二 

論文審査の結果の要旨

今回、低酸素性虚血性脳障害(HI)モデルラットを用いて、ヒト臍帯血単核球(UCBC)による障害軽減効果を検証した。UCBCを受傷後6時間に投与することで、24時間後の海馬歯状回において酸化ストレス、アポトーシス、ミクログリア活性を抑制する事を示した。一方UCBC投与によって、歩容解析能および動回避学習試験での有意差を認めず、皮質・脳梁・海馬の体積や神経細胞数など組織学的変化は認めなかった。この事から、UCBCにはHIに対する一過性の効果を認めた事、および治療効果のためには反復投与や他剤併用が検討される必要がある事が示された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 今回の研究では、4-HNE および nitrotyrosine 陽性細胞が減少する事を示し、同部位での抗酸化ストレス作用を有した事を示した。Arien-Zakay も UCBC 由来の神経前駆細胞が抗酸化ストレス作用を有することを示した。また IL-1 ノックアウトモデルで一過性脳虚血後の酸化ストレスが低下することから、UCBC 投与によって前炎症性サイトカインが抑制されたことで酸化ストレスが抑制されたと推察される。
2. 低酸素性虚血性脳障害は、脳の低灌流や低酸素の暴露による一次細胞死と、再灌流後に起こる二次細胞死が関連する。今回用いた動物モデル Rice モデルは片側の頸動脈を永久結紮するもので同部位の再灌流は起こらない。しかしげっ歯類においては片側の動脈を結紮しても時間経過とともに対側からの血流による再灌流を起こすことが知られており、本モデルが低酸素性虚血性脳障害モデルとして広く使用されている。
3. われわれのグループのデータで、静脈内および腹腔内投与で脳に達する細胞はごくわずかであり、腹腔内投与した細胞は長く腹腔内にとどまる事が分かっている。今回も投与した幹細胞が病変部位に到達し、脱落した神経細胞に分化・再生するという機序は極めてわずかであると考えられる。神経栄養因子の分泌によって内因性の神経再生が促進されたこと、更には炎症性サイトカインや活性化ミクログリアを抑制し末梢の炎症反応に影響した事が主な作用機序であると考えられる。

以上の理由により、本研究は博士(医学)の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	服部 哲夫
試験担当者	主査 中山敦雄 吉川史隆 若林俊彦			
	指導教授 小島啓二			

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. UCBC投与によって酸化ストレスが抑制されたメカニズムについて。
2. 用いた動物モデルとヒトにおける低酸素性虚血性脳症の相違について。
3. 治療効果に幹細胞が寄与したメカニズムについて。

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、小児科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。