

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 杉山 裕一朗

論 文 題 目

Intravenous Administration of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cell, but not Adipose Tissue-Derived Stem Cell, Ameliorated the Neonatal Hypoxic-Ischemic Brain Injury by Changing Cerebral Inflammatory State in Rat

(同種骨髄由来間葉系幹細胞の静脈内投与は、ラット脳における炎症状態を変化させ新生児低酸素性虚血性脳障害を改善させるが、脂肪由来間葉系細胞は改善させない)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

若林 俊彦



名古屋大学教授

委員

志川 史隆



名古屋大学教授

委員

日比 英晴



名古屋大学教授

指導教授

高橋 義行



## 論文審査の結果の要旨

本研究では、新生児低酸素性虚血性脳症モデルラットを用い、同種骨髄由来および脂肪由来間葉系幹細胞 (BM-MSC および ADSC) の静脈内投与の治療効果につき検討した。BM-MSC 群のみにおいて、血中マクロファージ遊走ケモカイン濃度、および皮質での細胞障害型ミクログリアマーカー陽性細胞数が有意に低下しており、海馬アポトーシスマーカー陽性細胞数が減少していた。液性因子による細胞障害性ミクログリア活性低下が治療メカニズムと考えられた。体内動態の評価では7日目以降の慢性期に ADSC 群で肺への集積が有意に強く見られた。脳への集積は BM-MSC、ADSC 群ともに認めなかった。病理学的検討で、ADSC 投与は肺塞栓に合致する所見を認め、安全性に注意が必要であると考えられた。





本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 低酸素虚血負荷そのものでラットの 1 割程度が死亡するモデル作成法である。このため、負荷から 4 時間後では呼吸循環動態が安定しないためであると考えられる。
2. 細胞の形態としては、塞栓を起こした脂肪由来間葉系幹細胞の方がむしろ小さかった。サイズ以外の形状には視覚的には差を認めなかった。また、表面抗原の違いに関しては、今回ラットの細胞でうまく抗体が機能しなかったため確認できなかったが、ヒトの間葉系幹細胞における差異は確認しており、血管接着因子 CD106(VCAM-1 : Vascular Cell Adhesion Molecule-1)の発現を、脂肪由来間葉系幹細胞には認めず、骨髄由来細胞においてのみ認めたとのことであった。細胞の動態に関しては、骨髄由来間葉系幹細胞が血管接着因子を有することで、血管において炎症を起こすことなく定着でき、塞栓を起こしにくいのではないかと考察した。
3. その通りであろうとのことで、ヒト脱落乳歯幹細胞(SHED)における脊損モデル解析と同様の特定の物質の投与や、免疫抑制剤等の組み合わせ投与などで効果が得られる可能性があると考えた。事実エリスロポイエチンやシクロスポリン A など候補に挙がる薬剤についての報告がある。ただし、一方で複数のサイトカイン・ケモカインが変化していることから細胞投与は複数のカスケードをブロックしている可能性があり、その場合細胞投与の方がより効果が高い可能性がある。近年細胞工学の進歩により、様々な機能を持つ幹細胞が開発されつつあるため、新生児の脳虚血といった場にふさわしい細胞を選んで投与できると良いと考察した。

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	杉山裕一朗
試験担当者	主査	若林 逸彦 	副査 <sub>1</sub>	吉川 史隆 
	副査 <sub>2</sub>	日比 実晴 	指導教授	高橋 義行 
(試験の結果の要旨)				
<p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 死亡率に低酸素負荷から4時間後と24時間後で差が出る理由は何か。</li> <li>2. 骨髄と脂肪由来で間葉系幹細胞の形態などの解析での違いは検討しているか。またその事により細胞の移動を説明できるか。</li> <li>3. 本研究は細胞投与により、液性因子を介したメカニズムで新生児低酸素性虚血性脳症ラットの細胞死を抑制するとの解析である。液性因子を介するならば、その因子を同定することで新規治療薬開発ができるのではないか。</li> </ol> <p>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。</p>				