

【6】

氏名(本籍)	なか むら かず ひろ 中 村 和 弘 (東京都)			
学位の種類	博 士 (医 学)			
学位記番号	博 甲 第 6282 号			
学位授与年月日	平成 24 年 4 月 30 日			
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当			
審査研究科	人間総合科学研究科			
学位論文題目	<b>Subpopulation of endothelial progenitor cells with low aldehyde dehydrogenase activity attenuate acute ischemic brain injury in rat</b> (低アルデヒドデヒドロゲナーゼ活性血管内皮前駆細胞はラット急性期虚血性脳損傷を改善させる)			
主査	筑波大学教授	医学博士	坪井 康次	
副査	筑波大学准教授	博士(獣医学)	杉山 文博	
副査	筑波大学准教授	博士(医学)	瀬尾 由広	
副査	筑波大学講師	博士(医学)	三好 浩稔	

### 論文の内容の要旨

#### (目的)

脳血管障害の中でも脳梗塞の罹患率は依然として高く、重篤な神経症状を呈することも少なくない。特に脳梗塞が発症した直後からでも行うことができる有効で安全性の高い治療法は極めて少なく、その開発は重要な課題となっている。

すでに大根田らの報告により、ヒト臍帯血から分離された血管内皮前駆細胞(EPC)を投与することで、慢性期の脳梗塞の予後が改善されることが動物実験において明らかにされている。そこで本研究では、同様にして分離したヒト EPC を動物の急性期脳梗塞に対して投与し、その脳梗塞抑制効果を明らかにしようとした。さらに、投与された EPC の虚血部位における分布や、EPC が虚血巣に対してどのようなメカニズムで治療効果を発揮しているのかを組織学的検討により明らかにしようとした。

#### (対象と方法)

対象は、片側の内頸動脈閉塞により作製したラット急性期脳梗塞モデルである。まず、大根田らの方法によりヒト臍帯血から EPC を分離して aldehyde dehydrogenase の活性によって群別した。次に、このラット急性期脳梗塞モデルを作製後再灌流を行い、直ちに同側の内頸動脈内へ分別した「Alde-low EPC」を投与した。一定時間後にラットを屠殺して脳を摘出し、梗塞巣の体積を測定して脳梗塞抑制効果を対象群と比較検討した。また、投与した EPC の梗塞巣への集積量および集積パターンを組織学的に検討した。さらに、低酸素状態で血管に発現するケモカイン SDF-1 及びその受容体である CXCR4 に着目してその梗塞部位での発現の変化を免疫組織化学的に検討するとともに、EPC の梗塞巣への集積機能における SDF-1/CXCR4 の役割を CXCR4 の siRNA を用いて検証した。

#### (結果)

投与した「alde-low EPC」はラットの急性期梗塞巣に強く集積し、その梗塞体積を有意に縮小させることができ明らかとなった。また、虚血部位、特にペナンブラ領域においては血管内皮細胞での SDF-1 の発現が上昇

するとともに、一方の EPC では低酸素環境で CXCR4 の発現が亢進することが明らかとなった。さらに、CXCR4 の siRNA を用いることで EPC の梗塞巣への集積作用が抑制されることから、EPC の虚血部位への集積には SDF - 1/CXCR4 が深く関与していることが示唆された。

(考察)

これまで、慢性期脳梗塞に対する EPC 投与の有効性が示されていたが、今回の研究で急性期でも有効であることが示された。さらに EPC が梗塞巣へ集積する機序は SDF-1/CXCR4 シグナル経路により制御されている可能性があることが示唆された。ヒト EPC を用いた再生治療は慢性期および急性期の脳梗塞に対する新たな治療として有望であり、その実用化が望まれる。

### 審査の結果の要旨

中村和弘氏は、主として筑波大学附属病院ならびに人間総合科学研究科において、脳梗塞に対する新たな治療法の研究に取り組んできた。その研究成果として、ヒト血管内皮前駆細胞を投与することで急性期梗塞の体積を有意に抑制できることを動物実験で明らかにした点は新規性があり評価できる。ただし、ラットにヒトの細胞を移植するという系の免疫学的な正当性とともに、新生された血管の血管内皮細胞がドナーのものではなくレシピエント由来であることを証明する必要が残されている。本研究の成果は、ピアレビュー・システムを持つ英文学術誌に受理されたが、特に細胞を直接治療に用いるという点においては実際の臨床応用までにはまだ高いハードルがあり、それを乗り越えるために今後も継続的な研究が望まれる。また、本学位審査全体を通じて、審査に対する中村氏の準備が必ずしも十分ではなかったことは明らかであり、その反省点を生かして今後の研究ならびに診療での精進が望まれる。

平成 24 年 3 月 5 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。