

【別紙2】

審査の結果の要旨

氏名 越智 崇

神経再生療法の確立は脳疾患治療における大きなテーマの一つである。その目的のためのアプローチとして、脳室内への成長因子投与による内在性神経幹細胞の動員は有望なものの一つである。本研究は、脳室内に投与した成長因子が内在性神経幹細胞の増殖、神経分化に及ぼす影響を、非脳損傷マウスとマウス脳損傷マウス（マウス脳虚血モデル）双方を用いて解析を試みたものであり、下記の結果を得ている

1. 成長因子投与が脳内で神経新生を増幅する機構が明らかとなった。非脳損傷マウスに成長因子持続投与を短期間（ ≤ 7 日間）継続した場合、神経幹細胞（と一過性前駆細胞）が継続期間に比例して著明に増幅する一方で、未熟な神経細胞（神経芽細胞）の産生（神経新生）は逆に抑制されてしまった。しかし、成長因子投与を終了すると、それが引き金となり、増幅された幹細胞/一過性前駆細胞が分化に向かう一定期間の後に、有意な神経芽細胞の増殖が脳室下帯にみられた。これに伴って、投与終了後に産生され嗅球へと供給される神経細胞の数も、著明に増加していた。すなわち、成長因子投与により個体内で神経新生を増幅する機構が明らかとなった。
2. 成長因子長期持続投与の弊害をも明らかとした。非脳損傷マウスに長期間（ > 7 日）成長因子の投与を継続すると、神経新生の抑制は同様にみられたが、神経幹細胞/一過性前駆細胞の増殖応答、投与終了後の神経細胞の産生が徐々に減弱していく事が判明した。さらに、長期投与（14日間）群で投与後の経過を観察すると、7日投与群と同様の経過をたどったが、14日間投与群では7日間投与群よりも、投与終了後の一過性の神経細胞の産生促進効果は弱く、それに伴う嗅球へと供給される神経細胞も有意に少なかった。
3. 損傷脳（脳虚血モデル）においても短期投与での神経新生亢進作用、長期投与での神経新生抑制作用が観察された。マウス脳虚血モデルに成長因子を短期/長期投与した群間で比較すると、両群とも成長因子投与による脳室下帯での神経幹細胞の増幅がみられたものの、嗅球、海馬歯状回に生着した新生神経の数の比較では、短期投与でのみ対照群に比した生着神経の有意増加がみられ、長期投与では同等か、むしろ有意に減少している所見であった。
4. 脳損傷マウス（脳虚血モデル）脳梗塞周辺領域においては、成長因子短期投与群におけ

る対照群と比較した新生神経増幅効果は見られず同等であったが、成長因子長期投与群は対照群に比較して生着した新生神経はやはり有意に少なく、脳損傷周辺部位においても成長因子長期投与による減弱効果が一貫して観察された。

以上、本論文は、非脳損傷/脳損傷マウス双方において、神経幹細胞の分裂、分化増幅により神経新生がなされるという成体脳に備わる神経産生システムを脳室内に投与された成長因子がいかに修飾するかという知見を明らかとし、加えて成長因子投与においては、投与期間の適正化が必要であることをも明らかとした。本研究は、脳室内への成長因子投与という手法により、将来損傷脳の再生を実現するための大きな基盤となると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。