HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Studies on regeneration therapy for central nervous system using bone marrow stromal cells [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	譚, 成博
Citation	北海道大学. 博士(医学) 甲第12561号
Issue Date	2017-03-23
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/65904
Rights(URL)	http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Note	配架番号：2302
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Chengbo_Tan_review.pdf (審査の要旨)

Instructions for use

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏 名　譚　成博

審査担当者　主査　教授　佐々木　秀直
副査　教授　近藤　亨
副査　教授　渡邉　雅彦
副査　教授　神谷　温之

学 位 論 文 題 名

Studies on regeneration therapy for central nervous system using bone marrow stromal cells

（骨髄間質細胞移植による中枢神経再生医療の研究）

骨髄間質細胞(BMSC)移植を用いた中枢神経再生医療の実用化には、患者から採取したBMSCを短期間に効率よく大量に培養する必要が有る。そこで、申請者はヒトBMSCの培養における同種血小板 lysate(PL)の有効性、SPIO(superparamagnetic iron oxide)でラベルしたBMSCをラット脳移植し10ヶ月にわたってMRIで追跡し、移植後のBMSCから分化した細胞と組織の状態について検討した。

この発表に対し、始めに副査の近藤　亨教授から、MBSC の調整方法について質問があった。申請者は自分自身で調整していないので方法がわからないと回答した。次に FCS の代わりに使った PL の有効成分が PDGF、TGB-beta、BDNF であるならば、これら成長因子のカクテルを用いてBMSCの培養をしない理由について質問があった。これに対して、精製した栄養因子は高価であることとPLの細胞増殖効果が高いことが、精製品を利用していない理由であると回答した。ついで、BMSC が炎症を抑制する考えられる機構について、例えば炎症性サイトカインを分泌する M1 ミクログリアを組織再生に働く M2 タイプに変えることなど、この研究で手がかりとなる情報について質問があった。申請者は未検討であると回答した。副査の神谷温之教授から、PL添加培養系でBMSCが増殖するのに2週ほど要するとのことだが、発症後に細胞を用意するのでは治療には遅すぎないか、脳卒中の治療として発症後何病日目にBMSCの自家移植を計画しているのか質問があった。これに対して申請者は自家移植では 2 週間以上の期間が必要だが、予め常備してあるヒト血小板溶解液を用いて効率よくBMSCを培養できればより早い時期に移植可能であると回答した。次いで、後半のラット実験で、移植後のBMSCが神経細胞へ分化する時間経過と、症状の経過は相関するのか質問があった。これに対して、申請者は症状の改善に比べ神経細胞マーカーの発現が遅いこと、神経細胞の代替以外の作用が神経保護に働いている可能性のあることを回答した。また、FCS添加培養による細胞調整のリスクやデメリットに関する質問があった。これに対して申請者は異種抗原による免疫応答の問題、感染症のリスクについて回答した。副査の渡辺雅彦教授からは、CD41・CD61を測定した目的について質問があった。申請者は、PLの細胞膜の混入度を知ることにより免疫反応を低減させるためであると回答した。次いで、MAB1281を用いた理由についての質問があった。これに対して、申請者はヒト由来の細胞であることを確認するためであると回答した。次いで、モデルラットでは損傷と反対側の線条体にBMSCを移植しているがヒトへの応用では何処へ移植するのか質問があった。申請者

は患側で損傷部位の近傍に移植することになると回答した。最後に、学位申請論文において略語の記載の仕方など修正を要する箇所、移植細胞の核型に関するデータが考察に必要である点に関して指摘があった。申請者はこれらの指摘に対し、当該箇所を修正をすると回答した。主査の佐々木秀直教授より、ミクログリアには炎症性サイトカインと活性酸素を産生するなど炎症や変性を促進する場合と、ミクログリアは栄養因子産生等を介して組織修復・再生を促進するなどの働きの違いが有る。今回の移植実験ではBMSCより後者のタイプのミクログリアに分化していると考えられるが、その 2 つのミクログリアへの分化誘導の機序の違いについて質問があった。申請者は、まだ解明されていないと回答した。

この論文は、細胞治療において必要な BMSC を効率よく培養する方法、培養時に BMSC を SPIO でラベルし MR 撮像を行なうことで移植した BMSC の遊走をモニターできることを明らかにした。これらの基盤技術をもとに、今後の臨床応用が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や単位取得なども併せ、申請者が博士(医学)の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。