

氏 名	岸 陽
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2917 号
学位授与の日付	平 成 17 年 11 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 脳 統 御 医 科 学 系 専 攻
学位論文題目	Estrogen Promotes Differentiation and Survival of Dopaminergic Neurons Derived from Human Neural Stem Cells. (エストロゲンはヒト神経幹細胞からのドーパミン産生神経への分化とその生存を促進する)
論文調査委員	(主 査) 教 授 山 中 伸 弥 教 授 福 山 秀 直 教 授 篠 原 隆 司

論 文 内 容 の 要 旨

エストロゲンは中枢神経系の発育, 成長, 分化, 成熟ならびに機能に関係するとされ, その神経保護作用についても多くの知見がある。中脳, 特にドーパミン産生神経の発達に関与するとの報告もある。一方パーキンソン病は, 中脳ドーパミン産生神経細胞の選択的喪失により特徴付けられる疾患であるが, げっ歯類のパーキンソン病モデルでの神経変性は雌よりも雄に強い。また疫学的研究によると女性よりも男性の方がパーキンソン病の発症率・有病率が高いとされる。これらの知見に基づき, ヒト神経幹細胞が神経, 特にドーパミン産生神経へ分化する際にエストロゲンが有する効果を検証するため, 17β -エストラジオール存在下にヒト神経幹細胞を分化させる実験を行った。

京都大学医の倫理委員会の認可のもと, 妊娠9週の人工中絶胎児の中脳から得た脳組織を機械的に分解し, 無血清培地(含 DMEM/F12, N2supplement, FGF-2, EGF, LIF)で培養し, neurosphere 法を用いて神経幹細胞を増殖させた。これらの neurosphere は分化させることにより神経細胞, 膠細胞, 乏突起細胞に分化することが確認されている。

In vitro での実験においてヒト神経幹細胞からドーパミン産生神経のマーカーであるチロシンヒドロゲナーゼ陽性神経細胞が生成される割合は 17β -エストラジオール存在下で有意に増加し, その効果はエストロゲン受容体拮抗剤である ICI182780 により抑制された。この結果よりエストロゲン受容体はドーパミン産生神経の分化に関係していると考えられる。エストロゲン受容体は神経幹細胞にも分化後のドーパミン産生神経にも発現していることを確認した。マウス脳へ神経幹細胞を移植した実験においても 17β -エストラジオールによりドーパミン産生神経細胞の生着数は増加した。これらの結果から, パーキンソン病に対する神経幹細胞移植においてエストロゲンは有益な作用を有することが示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

パーキンソン病は, 中脳ドーパミン産生神経の選択的喪失により特徴付けられる疾患であり, 神経幹細胞移植療法の対象疾患の一つである。またエストロゲンは中枢神経系の分化や機能等に関係するとされ, ドーパミン産生神経に対する神経保護作用についても報告がある。これらの知見に基づき, ヒト神経幹細胞がドーパミン産生神経へ分化する際にエストロゲンが有する効果を検証するため, 17β -エストラジオール (E2) 存在下にヒト神経幹細胞を分化させる実験を行った。

胎生 9 週胎児の中脳から得た脳組織から neurosphere 法を用いて分離培養した神経幹細胞を分化させると, ドーパミン産生神経のマーカーであるチロシン水酸化酵素 (TH) 陽性神経の数が E2 存在下で有意に増加し, その効果はエストロゲン受容体拮抗剤により抑制された。エストロゲン受容体が神経幹細胞にも分化後のドーパミン産生神経にも発現していた。この結果より E2 はエストロゲン受容体を介してドーパミン産生神経の分化もしくはその生存維持に関係していると考えられる。またマウス脳へ神経幹細胞を移植した実験においても E2 の全身投与により TH 陽性細胞の生着数が増加した。

以上の研究はヒト神経幹細胞に対するエストロゲンの効果の解明に貢献し, 今後のパーキンソン病に対する幹細胞移植治療の発展に寄与するところ大きい。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成17年10月17日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。