

氏 名	ほり ぐち さと し 堀 口 聡 士
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2843 号
学位授与の日付	平成 17 年 3 月 23 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	Neural precursor cells derived from human embryonic brain retain regional specificity. (ヒトの胎児脳に由来した神経幹細胞は領域特異性を保持する)
論文調査委員	(主 査) 教 授 影 山 龍 一 郎 教 授 大 森 治 紀 教 授 金 子 武 嗣

論 文 内 容 の 要 旨

最近の研究によると、傍脳室領域および海馬だけでなく、ヒトの胎児脳の他の領域からも神経幹細胞が増殖することが明らかになった。これらの神経幹細胞の、領域による違いを検討するために、胎生9週の胎児脳を、四部位（終脳、間脳、中脳、菱脳）に分割し、それぞれから神経幹細胞を生成させた。組織培養により、いずれの部位からも neurospheres を産出した。また、これらの neurospheres はニューロン、アストロサイトおよびオリゴデンドロサイトに分化した。クローン化した神経幹細胞においても多分化能を有した。また、神経幹細胞には以下のような領域特異性を認めた。1) 脳のより吻側の部分から生成した幹細胞は、尾側から生成した幹細胞より速く増殖する傾向があった。2) 間脳および中脳からの幹細胞はより多くの tyrosine hydroxylase (TH) 陽性細胞を生じた。すなわち50日培養後の neurospheres を分化させた時、間脳および中脳由来の神経幹細胞からは1.2%の TH 陽性細胞を生じたが、終脳、菱脳由来の神経幹細胞からは0.4%の TH 陽性細胞しか得られなかった。更に、間脳および中脳由来の神経幹細胞から生成した TH 陽性細胞は大きく多極で、ガンマアミノ酪酸 (GABA) 陰性であり、これらが中脳のドーパミン作用性のニューロンであることを示唆した。一方終脳および菱脳由来の神経幹細胞から生じた TH 陽性細胞は小さく、双極で、GABA 陽性であった。このような領域特異性を説明するために、部位特異的な転写因子の発現を調べたが、明らかな領域特異性を再現することができなかった。これらの結果は、ヒトの神経幹細胞はいずれの場所より樹立しても様々な細胞に分化する能力を有するが、TH 陽性細胞の出現傾向にもみられるように、一定の領域特異性を保持する可能性があることを示唆する。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

神経幹細胞は脳室壁および海馬だけでなく、胎児脳の他の領域にも存在することが知られている。ヒト胎児脳由来神経幹細胞の領域による違いを検討するために、胎生9週胎児脳の四部位（終脳、間脳、中脳、後脳）から神経幹細胞を分離・増殖させた。いずれの部位からも神経幹細胞が得られ、ニューロン、アストロサイトおよびオリゴデンドロサイトへの分化能を有し、クローン化した細胞においても多分化能がみられた。各々の神経幹細胞の比較によって以下の領域特異性が認められた。1) 脳のより吻側部分に由来する幹細胞は、尾側由来の幹細胞より速くかつ長期間増殖する傾向があった。2) 間脳および中脳由来の幹細胞はより多くのチロシン水酸化酵素 (TH) 陽性細胞を生じた。さらに、間脳および中脳由来の神経幹細胞から分化した TH 陽性細胞は大きく多極で、ガンマアミノ酪酸 (GABA) 陰性であり、中脳のドーパミン産生ニューロンであることを示唆した。一方終脳および後脳由来の神経幹細胞から生じた TH 陽性細胞は小さく双極で、GABA 陽性であり、介在ニューロンであることが示唆された。以上より、神経幹細胞はいずれの部位より樹立しても多分化能を有するが、TH 陽性細胞の出現傾向にもみられるように、一定の領域特異性を保持することが明らかとなった。

以上の研究は神経幹細胞のもつ分化能力の解明に貢献し、神経幹細胞を用いた再生医療の発展に寄与するところが多い。したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値のあるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成17年2月8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。