

氏 名	まつ 松 おか 岡 のり 徳 ひろ 浩
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2468 号
学位授与の日付	平 成 14 年 3 月 25 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	Adenovirus-mediated gene transfer of basic fibroblast growth factor promotes the survival of primary-cultured rat neuronal cells (塩基性線維芽細胞増殖因子を発現する組換えアデノウイルスによる神経細胞初代培養系における生存についての研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 鍋 島 陽 一 教 授 川 口 三 郎 教 授 橋 本 信 夫

論 文 内 容 の 要 旨

神経栄養因子は、中枢神経系において広く survival-promoting activity を持つと言われている。又、神経細胞初代培養系においては培養4日前後に大量の神経細胞死が起こり、長期培養が比較的困難とされてきた。今回、我々は、bFGF 発現アデノウイルスベクター及び IL-2 分泌シグナルを付加して分泌型に変換した bFGF 発現アデノウイルスベクターを構築し、神経初代培養系における neurotrophic effects について検討した。

初代培養神経細胞は、高率にアデノウイルスで感染させる事ができ、bFGF 蛋白は bFGF 発現アデノウイルス、ことに IL-2 分泌シグナルを付加して分泌型に変換したウイルスを感染させた神経の培養液で検出された。

bFGF 遺伝子発現ウイルスを感染させると、非感染群および lacZ 遺伝子導入群に比べて、有意に神経細胞死を抑制しえた。特に、分泌型に変換した bFGF 発現アデノウイルスベクターを感染させた群は、培養初期において非感染群および lacZ 遺伝子導入群に較べて、有意に神経細胞死を抑制しえた。

しかし、初代培養、後期に、bFGF 発現アデノウイルスベクターを感染させた群は、劇的な神経細胞死が認められた。一方、Bcl-xL 発現アデノウイルスベクターを重複感染させた細胞には、著明な神経細胞死の抑制が認められた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、神経初代培養系において basic fibroblast growth factor (bFGF) 発現アデノウイルスベクター及び interleukin-2(IL-2)分泌シグナルを付加して分泌型に変換した bFGF 発現アデノウイルスベクターを感染させ、神経細胞死を抑制することができるかについて研究し、それを論じたものである。これまで、神経細胞初代培養系においては培養4日前後に大量の神経細胞死が起こり、長期培養が比較的困難とされてきた。本実験では、初代培養神経細胞は、高率にアデノウイルスで感染させる事ができ、bFGF 蛋白は bFGF 発現アデノウイルスを感染させた神経の培養液で検出された。bFGF 遺伝子発現ウイルスを感染させると、非感染群およびコントロールベクター感染群に較べて、有意に神経細胞死を抑制しえた。しかし、初代培養後期に、bEGF 発現アデノウイルスベクターを感染させた群は、劇的な神経細胞死が認められた。一方、Bcl-xL 発現アデノウイルスベクターを重複感染させた細胞には、著明な神経細胞死の抑制が認められた。

以上の研究は神経初代培養系における遺伝子導入の解明に貢献し、虚血性脳血管障害の治療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あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成14年2月4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。