

氏 名	おお 谷 あつ し 大 谷 篤 史
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	論 医 博 第 1808 号
学位授与の日付	平 成 15 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 題 目	Bone marrow-derived stem cells target retinal astrocytes and can promote or inhibit retinal angiogenesis (骨髄由来幹細胞は網膜のアストロサイトを標的として網膜の血管新生を促進または抑制できる)
論文調査委員	(主 査) 教 授 開 祐 司 教 授 西 川 伸 一 教 授 本 田 孔 士

論 文 内 容 の 要 旨

本論文では、骨髄から採取された血管前駆細胞が網膜のアストロサイト（グリア細胞）に特異的に結合、分化することを発見した。さらに、その選択性を利用した細胞性遺伝子治療、血管新生（再生）治療の可能性を網膜において初めて実験的に示した。

赤血球を形成する一部の骨髄細胞（造血系列）には、内皮前駆細胞と呼ばれる細胞が含まれており、これらは血管形成能を備えている。マウスモデルを用いて、この造血系列の細胞をマウスの骨髄から採取して成長過程のマウス眼球に硝子体注射すると、血管前駆細胞が網膜内にある血管ではなくアストロサイトと呼ばれる細胞に特異的に結合し、正常の網膜血管構造を壊すことなく網膜血管に分化することを見出した。この同細胞の成体マウス眼への注射では、細胞は網膜に取り込まれることなく、網膜から消失したが、網膜をレーザー又は針により障害を加え、網膜のアストロサイトを活性化させた後、細胞を注入すると前駆細胞は特異的にアストロサイト活性化部位に集まり、アストロサイトとの接触を保ちながら分化を始めた。これらのことから、硝子体注射された血管前駆細胞は成長過程に関係なく活性化されたアストロサイトを特異的な標的として、分化の足がかりにすることがわかった。

この発見の臨床的意義についても考察した。網膜異常血管新生は糖尿病網膜症をはじめとして高度の視力障害をきたす大きな原因と考えられている。血管前駆細胞に血管新生抑制物質を作り出す遺伝子を入れ、その遺伝的修飾を加えた細胞を成長過程にあるマウス眼に注入し、血管成長を抑制できるか検討した。期待通り、血管新生抑制物質が網膜内で合成され、血管新生も抑制された。残念ながら成体マウスの血管新生モデルは信頼できるものが現在のところ存在しないため、異常血管の抑制に対する効果は調べることができなかったが、レーザーなどによるアストロサイトの局所的活性化により、成体眼では薬剤の局所的送達に使える可能性も示唆しており、眼疾患の新しい治療法になると思われる。

硝子体注射した細胞が、網膜の微細構造を壊すことなく組織学的に正常な血管を作り上げることから、この方法を使った網膜血管新生、再生治療の可能性についても検討した。網膜色素変性症マウスでは視細胞などの神経細胞とともに、血管も変性し消失する。ヒトの変性症においても同様の血管変化はみられることが知られており、このマウスを利用して血管前駆細胞による血管治療の可能性について検討した。網膜変性が始まる直前に前駆細胞を注射したところ、正常マウスでの実験と同じように本来あるべきところに前駆細胞由来の血管が形成され、面白いことに、コントロール眼と比べ治療眼で大幅に血管の量が多く観察された。2カ月後、通常の変性症眼ではほぼ完全に変性、消失する血管が治療眼ではやや変性はしているものの大部分が残っていた。詳細なメカニズムについては今後の課題であるが、網膜の血管に変性を来した眼疾患を幹細胞を使って治療できる可能性があることを示した。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

網膜は外視覚情報を受容、整理して脳に伝達する非常に精密かつ繊細な組織であり、その機能維持に莫大な酸素を必要とする。そのため、構造的にも機能的にも正常な血管は欠かせないものであり、多くの網膜疾患が何らかの血管異常とかかわ

っている。失明原因として先進国最大の糖尿病網膜症、網膜血管閉塞症などの血管関連病は勿論、網膜色素変性症、緑内障などの神経変性疾患も血管との関わりが指摘されている。

本論文では硝子体経由で投与した骨髄血管前駆細胞の動態、機能を明らかにした。投与された血管前駆細胞が血管の有無とは関係なく、網膜に備わると考えられる位置情報に従って移動し血管への分化を始めることを見出した。このプロセスには活性化されたアストロサイトが標的として非常に重要な働きをする。投与細胞により作り出された血管は生理的な構造、機能を維持し神経網膜を構成した。また、これらの発見を元に、血管新生抑制を目的とした標的細胞性遺伝子治療、網膜血管再生維持治療の可能性をマウスモデルを用いて証明した。これらの治療法は全く新しい網膜疾患治療戦略であり、これまで治療が困難であった病態への応用が期待される。

以上の研究は血管前駆細胞を使った網膜血管機能維持、新たな疾患概念の解明に貢献し全く新しい網膜難治疾患治療法の確立に寄与するところが多い。

したがって、本論文は（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授申請者は、平成15年1月20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。