

学位論文審査結果の要旨

所 属	甲 三重大学大学院医学系研究科 生命医科学専攻 神経感覚医学講座 脳神経外科学分野	氏 名	吉 川 達 也
審 査 委 員	主 査 山崎英俊 副 査 岡田元宏 副 査 吉田利通		

(学位論文審査結果の要旨)

Systemic administration of valproic acid and zonisamide promotes differentiation of induced pluripotent stem cell-derived dopaminergic neurons

著者らは論文において下記の内容を述べている。

パーキンソン病モデル動物における人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) 移植治療では、iPS 細胞由来ドーパミン神経細胞(DA neuron)の宿主脳内での生存率の低さが問題となっている。本研究では、マウス iPS 細胞由来 DA neuron の移植において、細胞の生存や分化をサポートする薬剤があるか検討した。候補薬剤としてバルプロ酸 (VPA)、ゾニサミド (ZNS)、 17β -エストラジオール (E2) を検討した。

in vitro では、マウス iPS 細胞を serum-free culture of embryoid body-like aggregates (SFEB) 法で9日間分化誘導し、fluorescence activated cell sorting (FACS) で神経系細胞のみ選別した後、さらに5日間培養して DA neuron へと誘導した。10日目から14日目に、VPA、ZNS、E2 を投与し、14日目に免疫組織学的に評価した。

また in vivo では、マウス iPS 細胞を SFEB 法で9日間分化誘導した後、正常ラットの線条体1側につき55,000細胞の割合で移植した。VPA、ZNS、E2 および免疫抑制剤を移植2日前から移植後4週間まで、連日腹腔内投与し、移植後4週で免疫組織学的に評価した。

in vitro では、VPA 0.01mM、VPA 0.1mM、E2 10nM は tyrosine hydroxylase 陽性(TH⁺)細胞を増加させた。VPA と E2 で増加していた TH⁺細胞の割合は、それぞれのインヒビターである 2,5-dideoxyadenosine (ddA)と ICI182780 を投与すると抑制された。また VPA 0.1mM は中脳型 DA neuron である TH⁺forkhead box protein A2 陽性 (FOXA2⁺) 細胞および TH⁺nuclear receptor related 1 陽性

(NURR1+) 細胞を増加させた。VPA、E2 は、TH+細胞のアポトーシスには影響を及ぼさなかった。

in vivo では、VPA は神経前駆細胞を増加させ、神経への分化を促進している可能性が考えられた。TH+細胞数は、VPA 投与群で有意に増加し、ZNS 投与群でも増加傾向であった。また中脳型 DA neuron である TH+FOXA2+細胞は、VPA 投与群、ZNS 投与群ともに有意差をもって増加しており、VPA と ZNS は、中脳型 DA neuron の生存をサポートしているものと考えられた。

以上の通り、本研究において、吉川等はマウス iPS 細胞由来 DA neuron の移植において、細胞の生存や分化をサポートする薬剤があるかについて検討した。これにより、既に臨床で用いられている抗癲癇薬である VPA と ZNS を全身投与すると、iPS 細胞由来の中脳型 DA neuron の生存と分化が促進されることを証明した論文で、学術上極めて有益であり、学位論文として価値あるものと認めた。

Frontier in Cellular Neuroscience

Published online: 2013 February 15 2013;7:11

doi: 10.3389/fncel.2013.00011

Frontier in Cellular Neuroscience

Published online: 2013 July 22. 2013;7:116

doi: 10.3389/fncel.2013.000116

Tatsuya Yoshikawa, Bumpei Samata, Aya Ogura,
Susumu Miyamoto, Jun Takahashi