

氏 名 田所 功
授与した学位 博 士
専攻分野の名称 医 学
学位授与番号 博 甲第 6331 号
学位授与の日付 2021 年 3 月 25 日
学位授与の要件 医歯薬学総合研究科 生体制御科学専攻
(学位規則第 4 条第 1 項該当)

学位論文題目 Bone Marrow Stromal Cell Transplantation Drives Molecular Switch from Autophagy to the Ubiquitin-Proteasome System in Ischemic Stroke Mice

(骨髄由来間葉系幹細胞移植は脳虚血モデルマウスのタンパク処理機構をオートファジーからユビキチン・プロテアソーム系へスイッチする)

論文審査委員 教授 寶田剛志 教授 浅沼幹人 准教授 安原隆雄

学位論文内容の要旨

【背景と目的】脳虚血が軽度から重度になるにつれて、脳虚血により生じた異常タンパクの処理機構が、BAG3/BAG1 比の上昇を伴ってユビキチン・プロテアソーム系(UPS)からオートファジーに変換される。しかし、治療がこれらのタンパク処理機構に与える影響はまだ明らかではない。骨髄由来間葉系幹細胞(BMSC)移植は神経栄養や抗炎症作用などを有し脳梗塞の新規治療法として期待されているが、本研究では急性期虚血脳に対する BMSC 移植療法が、これらのタンパク処理機構に与える影響について検討した。【方法】30 分一過性中大脳動脈閉塞モデルマウスの虚血周辺部に、BMSC または vehicle を再灌流 15 分後に移植し、2、24、72 時間後に組織学的検討を行った。【結果】BMSC 群では vehicle 群と比較し、24、72 時間後の脳梗塞体積が縮小し、72 時間後の TUNEL 陽性細胞数が減少した。両群で ubiquitin 陽性細胞数に差はみられなかったが、BMSC 群では 2 時間後の BAG3/BAG1 比上昇の抑制、2 時間後の p62 低下、24 時間後の LC3-II/I 比上昇の抑制がみられた。【考察】BMSC 移植療法は、脳虚血における UPS からオートファジーへの変換を抑制した。

論文審査結果の要旨

本研究は、骨髄由来間葉系幹細胞(BMSC)による脳梗塞病態の修復メカニズムを、タンパク質分解系の観点から解析したものである。田所氏は、MCAO モデルマウスに BMSC を脳内移植し、その後に組織学的解析を実施することで、脳虚血モデルマウスのタンパク質処理機構がオートファジーからユビキチンプロテアソーム系へ移行することを見出した。論文審査委員から、解析方法や、研究結果の考察について質疑があり、関連研究に基づいた論理的な考察による回答が田所氏からなされた。特に、解析方法については免疫染色での二重染色の必要性について、また考察については、BMSC の投与による神経保護機構が結果的にユビキチンプロテアソーム系の更新につながっている可能性について、多くの議論がなされた。本研究者の発見した知見は、脳梗塞時の病態メカニズムの解明、および BMSC 投与の薬理効果の発見につながり、将来的な脳梗塞治療への手がかりを与える基礎的知見を得たものとして価値ある業績であると認める。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。