

# Progranulin enhances the engraftment of transplanted human iPS cell-derived cerebral neurons

山上, 敬太郎

<https://hdl.handle.net/2324/7363628>

---

出版情報 : Kyushu University, 2024, 博士 (医学), 課程博士  
バージョン :  
権利関係 : Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International



(別紙様式2)

氏名	山上 敬太郎
論文名	Progranulin enhances the engraftment of transplanted human iPS cell-derived cerebral neurons (プログラニューリンはiPS細胞由来大脳皮質神経細胞の生着を促進する)
論文調査委員	主査 九州大学生体防御医学研究所 教授 増田 隆博 副査 九州大学 教授 中島 欽一 副査 九州大学 教授 磯部 紀子

### 論文審査の結果の要旨

大脳オルガノイドを用いた神経細胞移植療法は、脳血管障害や外傷性脳損傷患者の治療において、神経回路を再構築するための新たなアプローチとして期待されている。細胞移植の効果は、移植片の良好な生着とそこから有効な軸索伸長により規定される。先行研究では、損傷脳に細胞移植を行う場合、受傷後1週間のタイミングで移植を行うことの有効性が示されている。申請者らは、損傷から1週間経過した脳組織は、損傷直後と比較して細胞移植に有利な環境であるという仮説を立て、これら2種類の脳組織のトランスクリプトーム解析を行い、発現変動遺伝子を検証した。さらに、*in vitro*の環境において、検出された発現変動遺伝子がコードする分泌型タンパクが神経細胞保護に寄与するかの検証を行った。その結果、プログラニューリンがAktのリン酸化促進を介して、酸化ストレス下でヒトiPS細胞由来大脳皮質ニューロンの生存率を向上させることを発見した。この結果をもとに、免疫抑制マウスにヒトiPS細胞大脳皮質ニューロンを移植する際にプログラニューリンを作用させたところ、移植片の生着及びホスト脳での皮質脊髄路に沿った軸索伸長が促進された。移植3ヵ月後に組織学的評価を行ったところ、プログラニューリン投与群では、神経回路の再構築に不可欠である皮質下投射ニューロンの割合が上昇していた。これらの結果をもとに、申請者らはプログラニューリンは神経細胞移植療法における移植補助因子であると結論付けた。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定し、博士(医学)の学位に値すると認める。