

別紙 1 - 1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 澤田 英良

論 文 題 目

Optimal conditions for graft survival and reinnervation of denervated muscles after embryonic motoneuron transplantation into peripheral nerves undergoing Wallerian degeneration

(ワーラー変性を生じた末梢神経内への胚性運動ニューロン移植において移植細胞の生存と脱神経筋の再神経支配のための最適条件)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

木山博資



名古屋大学教授

委員

亀井讓



名古屋大学教授

委員

秋山真志



名古屋大学教授

指導教授

平田 仁



論文審査の結果の要旨





成体ラットの坐骨神経を切離して 0~24 週経過した脱神経筋モデル群を作成し、中枢との連続性を断った末梢神経内に胚性運動ニューロンを移植した。移植環境となる末梢神経内の経時的変化を組織学的にみると、ワーラー変性により脱分化した Schwann 細胞は切離後 1 週で最も増殖したが、12 週には消失していた。一方、移植した運動ニューロンは Schwann 細胞のサポート力が低下した切離後 12 週・24 週でも生着し、移植後 1 年経過しても生存していた。機能回復の観点では、神経切離後 1 週が移植に最も適した環境であったが、筋萎縮の予防効果は神経切離後 8 週まで維持され、再神経支配された脱神経筋の筋収縮力は切離後 12 週においても歩行可能なレベルであった。本結果は、再生医療において移植細胞を準備するための time window を広げる可能性を示唆しており、現在の治療では回復が期待できない麻痺筋の再建アプローチとして役立つことが期待される。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 移植時および組織採取時に切離した神経断端の連続性がないことを確認している。移植した細胞が切断した神経の断端を架橋する栄養因子や、近位断端から軸索再生を誘導する因子として働いたわけではないと考えられる。
2. 同一ラットの対側を control として用いているため、移植による remote effect の可能性があるが、surgical control 側では軸索再生を認めておらず、移植細胞からの栄養因子が surgical control 側での脱神経筋の再神経支配に作用した可能性はないと考える。
3. 移植した細胞には運動ニューロン以外に神経前駆細胞が混入していると考えられる。移植後にこれらから分化した中枢性グリアが運動ニューロンの生着や生存に関与している可能性が示唆されたが、詳細なメカニズムは解明できておらず、今後の研究課題である。
4. 胚性幹細胞移植をヒトに応用することは倫理的に問題がある。移植ソースとして iPS 細胞の利用が期待されているが、腫瘍化の問題が解決できていない。現在は大型動物を用いた異種細胞移植実験に着手している。運動企図の抽出については、感覚運動変換を通じたフィードバックによる運動制御を目指した研究にも着手している。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	澤 田 英 良		
試験担当者	主査	木山博資		副査 ₁	亀井 謙	
	副査 ₂	秋山真志		指導教授	平田 仁	
(試験の結果の要旨)						
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 細胞移植により切断した神経断端が架橋された可能性について 2. 同一ラットでtransplantation群とsurgical control群を設定しているが、移植によるremote effectの可能性について 3. 移植した細胞はすべて運動ニューロンかどうか 4. 臨床応用の可能性について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、手の外科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>						