

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 佐伯 総太

論 文 題 目

Functional Reconstruction of Denervated Muscle by

Xenotransplantation of Neural Cells from Porcine to Rat

(ブタからラットへの異種神経細胞移植による脱神経筋の機能再建)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

亀井 讓

名古屋大学教授

委員

木山 博資

名古屋大学教授

委員

秋山 真志

名古屋大学教授

指導教授

今釜 史郎

論文審査の結果の要旨

別紙 1-2

今回、ラットの末梢神経切離モデルを作成し、ブタ胎児由来神経幹細胞をモデルラットの末梢神経へ移植することにより脱神経筋の機能回復が可能である事を示した。組織学的検討の結果、ラットの末梢神経内にブタ由来の神経細胞が生着していることと、髄鞘化した軸索が再形成している事、神経筋接合部が再形成している事が示された。胎児を採取する時期によって移植成績に違いが見られ、妊娠 27 日目のブタ胎児を使用した場合には最も機能回復もよく、再生軸索の断面積が最も大きかった。この事から、ブタ胎児由来神経幹細胞の至適な採取時期は妊娠 27 日目に近いという事が示唆された。この技術を医療工学と組み合わせることで、麻痺の新しい治療法の開発に役立つと考えられる。

本研究に対し、以下の点を議論した。

- 1,2.げっ歯類では、ニューロンへの分化のピークは妊娠 14 日目で、その後にアストロサイトのピークが来るという事が分かっている。この時期の胎児由来神経幹細胞を末梢神経に移植することで神経再支配効果が最も得られることが分かっている。しかし、この時期に相当するブタ胎児の発生時期は分かっていない。本研究では、ブタ胎児の採取時期を妊娠 22 日目、妊娠 27 日目、妊娠 45 日目として成績を比較した。細胞移植と同時に行った細胞培養では、全ての移植群で β 3-tubulin 陽性の神経細胞と Sox-2 陽性の神経幹細胞が確認できた。培養 1 日目の細胞の β 3-tubulin 陽性の細胞の割合は妊娠 22 日目、27 日目、45 日目の順に 29.1%、57.1%、16.1%であった。さらに妊娠 45 日目の胎児の細胞からは培養 1 日目にアストロサイトのマーカーである GFAP が陽性の細胞が存在した。以上のことからブタの妊娠 27 日目の細胞がニューロンへの分化のピークに最も近く、45 日目の細胞はピークを過ぎていたといえる。組織学的評価からも妊娠 45 日目の神経細胞は生着し軸索伸長はしたが機能的な神経筋接合部を形成しないことを示した。機能回復をした群の中でも再生した軸索面積の比較では、妊娠 27 日目の細胞が最も大きかったことから、妊娠 27 日目が最も移植効果が高く採取に至適な時期という事が示唆された。
- 3.本研究では、移植後 3 か月という比較的短期の成績を評価した。ラット同士の同種移植の実験では移植から 2 年後でも神経細胞の生着と機能回復が確認されており、異種移植においても同様の方法で長期成績が得られることが期待できる。
- 4.本研究では、急性期モデルを想定し神経切離から 1 週間後の細胞移植により機能回復を示した。先行研究では、神経切断から 6 か月後の慢性期モデルでも同種移植により機能回復が示されている。以上の事から、同様の方法で慢性期のモデルにも効果が期待できる。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するの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	佐伯 総太
試験担当者	主査 亀井 譲		副査 ₁ 木山 博資	
	副査 ₂ 秋山 真志		指導教授 今釜 史郎	
(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. 胎児の採取時期の違いについて2. 移植し、生着した細胞のタイプの割合について3. 長期の移植成績について4. 臨床応用の際にターゲットとする患者の状態について (急性期か慢性期か) <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>				