

別紙1-1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	乙	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 上田 一仁

論 文 題 目

Systemic administration of clinical-grade multilineage-differentiating stress-enduring cells ameliorates hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats

(臨床グレードの multilineage-differentiating stress-enduring cells の全身投与は新生児ラットの低酸素性虚血性脳障害を改善する)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 八木 哲也
名古屋大学教授

委員 丸山 彰一
名古屋大学教授

委員 西口 康二
名古屋大学教授

指導教授 高橋 義行

論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

今回、新生児低酸素性虚血性脳症（HIE）モデルラットを作製し、臨床グレードの Multilineage-differentiating stress-enduring cells（Muse 細胞）の製品である nafimetrocel の治療効果とその機序を確かめた。行動学的評価の結果、nafimetrocel の投与により、運動機能や異常行動が有意に改善されることが明らかとなった。また、脳の病理学的評価では、脳室拡大や健側の神経線維束の萎縮が抑制されていた。放射性分布試験では、nafimetrocel が大脳半球にホーミングしたことが示唆された。さらにミクログリアとの共培養系を用いた評価では、nafimetrocel は tumor necrosis factor- α （TNF- α ）と inducible nitric oxide synthase（iNOS）の産生を抑制した。この結果、nafimetrocel は HIE に対する有力な新規治療となり得ると考えられた。本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 脳受傷モデル動物に神経幹細胞を移植した研究では、受傷から 24 時間後の移植に比べて受傷から 1 週間後もしくは 6 週間後に移植した方が神経幹細胞の生存率が高いと報告されている。今回の研究でも、受傷 3 日後よりも 7 日後に投与した群の方が、行動学的異常や病理学的変化がより改善されていた。このことから、受傷から間もない急性期よりも一定の時間が経った亜急性期ないしは慢性期の方が、高い治療効果がもたらされると考えられる。
2. 先行研究では、Muse 細胞は神経細胞への分化、液性因子の分泌、抗炎症作用、抗アポトーシス作用などの様々な機序により HIE に治療効果をもたらすことが示されている。本研究でも大脳半球へのホーミングやサイトカインの抑制が示されており、同様の機序で治療効果をもたらすと考えられる。
3. これまでの研究から、高度な脳受傷を認める場合や投与される細胞数が少ない場合は十分な治療効果が得られないことが示されている。そのため、治療効果をもたらす条件は、脳受傷の重症度が中等度であること、十分な細胞数が投与されること、受傷から一定の期間後に投与されることなどが考えられる。
4. ヒトの HIE に対する低体温療法は発症後 6 時間以内に開始され、72 時間実施されて完遂される。一方、今回のラットを用いた研究では、脳受傷から 3 日後のみならず 7 日後の投与でも治療効果が得られている。これをヒトに置き換えると、HIE 発症から数週間後の投与と同等と考えられる。したがって、低体温療法と併用した場合も、低体温療法完遂後、状態が安定した亜急性期から慢性期の投与となることが想定され、一定の治療効果が得られると考えられる。

本研究は、新生児低酸素性虚血性脳症に対する新規治療法を確立する上で、重要な知見を提供した。

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	※ 乙 第	号	氏 名	上 田 一 仁
試験担当者	主査 八木 哲也		副査 ₁ 丸山 彰一	
	副査 ₂ 西口 康二		指導教授 高橋 義行	
(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. 投与時期による治療効果の違いについて2. 新生児低酸素性虚血性脳症におけるMuse細胞の作用について3. 治療効果をもたらす条件について4. 標準治療である低体温療法との併用について <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、小児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>				

別紙3

学力審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 乙 第 号	氏 名	上田 一仁
試験担当者	主査 八木 哲也	副査 ₁ 丸山 彰一	
	副査 ₂ 西口 康二	指導教授 高橋 義行	
(学力審査の結果の要旨)			
<p>名古屋大学学位規程第10条第3項に基づく学力審査を実施した結果、大学院医学系研究科博士課程を修了したものと同等以上の学力を有するものと学位審査委員合議の上判定した。</p>			