

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 中野 智則

論 文 題 目

Complete adult neurogenesis within a Wallerian degenerating nerve expressed as an ectopic ganglion

(ワーラー変性末梢神経内で異所性神経節として観察された成体での完全なる神経発生現象)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

藤 本 豊 士 

名古屋大学教授

委員

勝 野 雅 央 


名古屋大学教授

委員

日 比 英 晴 

名古屋大学教授

指導教授

平 田 仁 

論文審査の結果の要旨

別紙 1-2

坐骨神経を切断したラット下腿脱神経筋モデルの麻痺前脛骨筋筋腹に遊離末梢神経片を縫合し、この末梢神経片内に E14 胎児ラットの脊髄前角より採取した神経幹細胞を注入・移植した。末梢神経片内では神経細胞が徐々に成熟していくとともに、中枢神経系細胞を含み脊髄に酷似した結節様構造が構築されていた。移植後 3 ヶ月で脱神経筋は神経再支配によって筋萎縮が抑制され、また、末梢神経片への電気刺激によって再支配筋の良好な筋収縮が認められた。この現象は神経幹細胞移植によって成体の末梢神経系に生じた神経発生をとらえたものであり、末梢神経片内の結節様構造は異所性神経節として脱神経筋を機能的に再支配していた。この技術は、運動神経疾患や神経損傷に伴う麻痺骨格筋に対する新たな再生医療となることが期待される。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 坐骨神経切断端は再縫合しておらず、中枢神経系との連続性が再生することはない。中枢との連続性が再生すると、骨格筋は細胞移植部である異所性神経節と中枢との二重支配を受けることになるが、異所性神経節からの命令刺激はないため、中枢からの命令が優先された随意筋として再生すると考えられる。
2. 四肢骨格筋の運動は周囲筋や拮抗筋との協調運動で成り立っており、プログラミングによって制御することはかなり難しいと思われる。呼吸筋などは動きが比較的単純な上に、刺激のタイミングも生体から得られやすいと考えており、大型動物を用いた実験に着手している。
3. 細胞を含まず培養上清のみを移植したモデルでは神経細胞体の出現や異所性神経節の構築を確認することはできなかった。また、細胞移植を行った神経片を *ex vivo* で観察した際にも同様であった。移植細胞である神経幹細胞と、レシピエントである成体からの内因性因子の双方が神経節形成に関与していると考えられる。
4. 筋線維内の AChR の形態が徐々に崩壊し数も減少するが、脱神経から 3 ヶ月程度の観察期間では完全に消失することはなかった。神経再支配によって、一度崩壊しかけた AChR が再度凝集し、神経筋接合部の形成に寄与すると思われる。
5. 移植細胞に含まれる運動神経細胞の比率を高めるために脊髄前角のみを採取して使用しているが、異所性神経節の形成にはある程度のグリア細胞の混入も必要であると考えている。また、臨床応用のためには iPS 細胞の利用を考えている。
6. 内因性因子ではなく、骨格筋を支配する神経細胞からの微弱な活動電位が筋線維の萎縮抑制に影響していると考えている。廃用予防のリハビリとして経皮的な電気刺激を継続した研究もあるが、効果的な筋萎縮予防には至っていない。





本研究は、脱神経筋に対する新たな再生医療の可能性を示した。

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 | 中野 智則 |
|--|-----------------|-------|-----------------|-------|
| 試験担当者 | 主査 | 藤本 豊士 | 副査 ₁ | 勝野 雅央 |
| | 副査 ₂ | 日比 英晴 | 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. ラットモデルについて、坐骨神経断端の中枢側は縫合していないのか、もし縫合したとするとどうなるか 2. 臨床応用について 3. 胎児脊髄前角細胞の培養上清のみを移植したらどうなるか 4. 脱神経モデルでは神経筋接合部はどう変化するのか 5. 移植細胞は脊髄前角細胞でないといけないのか 6. 筋萎縮の抑制には何らかの因子が影響しているのか <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> | | | | |

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 | 中野 智則 |
| 試験担当者 | 主査 | 藤本 豊士  | 副査 ₁ | 勝野 雅央  |
| | 副査 ₂ | 日比 英晴  | 指導教授 | 平田 仁  |
| (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> | | | | |