

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 (保健学)	氏名	猪 村 剛 史
学位授与の要件	学位規則第4条第①・2項該当		
<p>論 文 題 目</p> <p style="text-align: center;">Interactive effects of cell therapy and rehabilitation realize the full potential of neurogenesis in brain injury model</p> <p style="text-align: center;">(細胞治療とリハビリテーションの相加効果は脳損傷モデルマウスにおいて神経新生を促進する)</p>			
論文審査担当者			
主 査	教授	片岡 健	印
審査委員	教授	出家 正隆	印
審査委員	教授	川真田 聖一	印
審査委員	教授	松川 寛二	印
審査委員	教授	弓削 類	印
〔論文審査の要旨〕			
<p>iPS 細胞や ES 細胞等の万能細胞の発見により再生医療の実用化が加速している。神経再生医療分野においても臨床応用が現実味を帯びており、脳卒中患者に対する自己幹細胞移植で運動機能回復が促進される治験例が報告されている。移植の効果に関して、細胞移植による一定の効果を認めるとする報告もみられるが、十分な回復を示さないとする報告もある。さらに新生した神経細胞がネットワークを築くことができるかは不明とする報告も散見され、移植細胞の正しいネットワーク形成の重要性が示唆されている。細胞移植後にリハビリテーションを行うことで、細胞移植の効果を最大限に引き出すことができる可能性が考えられる。しかし、細胞移植とリハビリテーションの併用効果を検討した報告は少なく、移植細胞の動態や回復の分子機構も明らかでない。</p> <p>本研究では、脳損傷モデルに対し、神経幹/前駆細胞 (neural stem/progenitor cell : NSC) 移植とトレッドミル運動を行い、細胞移植後のリハビリテーション効果について、その移植細胞の動態や回復の分子機構を明らかにすることを目的として、以下の実験を行った。脳損傷モデルマウスを作製し、損傷7日後に眼窩静脈叢に細胞移植を行った。移植細胞には、マウス ES 細胞由来 NSC を用いた。細胞移植後の運動として、移植翌日よりトレッドミル運動を行った。</p>			

実験群は、細胞移植のみ行う群 (T 群)、運動のみ行う群 (E 群)、細胞移植後に運動を行う群 (TE 群)、治療を実施しない群 (C 群)、頭部切開のみの群 (S 群) の 5 群とした。運動機能評価には、rotarod test および beam walking test を用いた。組織学的評価として、神経分化マーカーである microtubule-associated protein (MAP2) およびアストロサイト分化マーカーである glial fibrillary acidic protein (GFAP) で免疫染色を行い、移植細胞の動態を評価した。また、運動機能回復過程における脳損傷領域での遺伝子発現変化を解析するため、損傷 11, 15, 35 日後に脳を摘出した。摘出後、脳損傷領域より RNA を抽出し real-time PCR 法を用いて、脳由来神経栄養因子 (brain-derived neurotrophic factor : BDNF) や成長関連タンパク質 (growth-associated protein-43 : GAP43) の発現を解析した。さらに、電気生理学的解析として、大脳皮質の損傷部位に電気刺激を行い、刺激に対する筋電図波形を記録する運動誘発電位 (motor-evoked potential : MEP) を測定した。

運動機能評価では、C 群と比較して T 群、E 群で運動機能の改善がみられた。さらに、TE 群がすべての群で最も運動機能が改善した。免疫組織学的解析において、MAP2 の陽性率は、T 群と比較して TE 群で高かった。本研究の TE 群で最も運動機能が改善した要因として、移植のみを行った T 群と比べ、移植細胞の神経分化が促進されたことによる可能性が考えられる。脳損傷領域における BDNF や GAP43 の発現は、回復初期過程において TE 群で最も強かった。また、MEP の測定結果として、波形の潜時が TE 群で最も改善した。GAP43 は、傷害後の再生ニューロンに強く発現し、損傷後の可塑性に影響することが報告されている。BDNF および GAP43 の発現は、TE 群で最も強かったことから、細胞移植後の運動介入により生じる運動機能回復は、BDNF-GAP43 経路を介した、移植細胞も含めた神経回路の再編成による可能性が考えられる。

以上の結果から、本論文は神経再生医療分野における理学療法的重要性を示す一助になったもので、リハビリテーション科学に有益な示唆を与え、保健学に資するところが大きい。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士 (保健学) の学位を授与するに十分な価値のあるものと認めた。