

論 文 審 査 の 要 旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

友 近 顕

主論文の題目
および
掲載・審査委員

題目 Transplantation of Human iPS Cell-derived Neural Cells with an Artificial Nerve Conduit Leads to Cellular Retention in the Transplanted Area and Improves Motor Function in a Mouse Spinal Cord Injury Model

（マウス脊髄損傷モデルにおける人工神経導管併用ヒト iPS 細胞由来神経幹細胞移植は、移植部の細胞を保持し運動機能を改善する）

掲載誌 Journal of St Marianna University 2019;10, 27-37

主査 田中 雄一郎

副査 幸田 和久

副査 秋山 久尚

[論文の要旨・価値] 脊髄損傷は時に不可逆的な神経障害を惹起するが、その治療のために近年 iPS 細胞を用いた脊髄再生医療の試みが始まっている。本研究では脊髄損傷モデルマウスを用いて、ヒト iPS 細胞由来神経幹細胞/前駆細胞(NS/PCs)の移植および通常末梢神経の再生に用いる人工神経導管の移植で脊髄の運動機能が回復するか検討した。

方法: 胸髄 11 レベル切断の 1 週後に移植を行った。NS/PCs 移植と人工神経導管(外表がポリグリコール酸で内部がコラーゲンの吸収性素材)を併用した cell+conduit 群 (n=19)、NS/PCs のみを移植した cell 群 (n=34)、人工神経導管のみを移植した conduit 群 (n=18)、リン酸緩衝生理食塩水のみを投与した PBS 群 (n=23) の 4 群に、脊髄切断前、翌日、以後 1 週間毎に Basso Mouse Scale (BMS) を用いて後肢の運動機能を評価した。マウスは 7 週目に灌流固定し脊髄薄切標本を作成し、HE 染色、neurofilament M (NFM) およびヒト核抗原 (hNuc) に対する免疫染色を施行した。

結果: 各群の 6 週目 BMS は cell+conduit 群:2.79±0.20、cell 群:1.68±0.14、conduit 群:1.11±0.14、PBS 群:0.7±0.10 であり、cell+conduit 群で有意に高値であった。Cell 群は PBS 群に対し有意に高かった。HE 染色において cell+conduit 群の脊髄内の細胞密度は cell 群より高かった。免疫組織学的分析において、cell+conduit 群の脊髄内の NFM 陽性細胞の割合は 51.9±6.3%と他群に比較し有意に高かった。同様に、損傷部における hNuc 陽性細胞の割合は cell+conduit 群で 55.8±7.4%と有意に高値であった。

結論: 人工神経導管とヒト iPS 細胞の同時移植は後者単独の移植よりも良好に後肢運動機能を回復させる。脊髄の運動神経再生が促進されている可能性が示唆された。

論文の価値: これまでにヒト iPS 細胞由来神経幹細胞移植に人工神経導管を併用する脊髄機能再生の報告は少なく、特に本邦で市販されている Nerbridge™を用いた初めての報告である。著者らが得た知見は脊髄損傷患者の再生医療実用化に大いに寄与するものと期待される。

[審査概要] 令和 2 年 2 月 25 日に主査および副査 2 名と数名の陪席のもと審査を行った。PPT を用いた 20 分間の発表と 30 分間の質疑応答を行なった。①当該研究領域の歴史的流れ、②実験モデル作成や扱いの詳細、③組織形態所見の解釈、④運動機能回復のメカニズム、⑤本研究の限界など質問は多方面に及んだが申請者は的確に回答でき、今後の課題や展望についても述べる事ができた。

最 終 試 験 結 果 の 要 旨

[研究能力・専門的学識・外国語（英語）試験等の評価]

今後の臨床研究に応用可能な専門知識や研究能力を十分獲得していると判断された。英語読解力は引用文献の音読和訳で審査し一定の能力に達していると判定された。質疑は終始真摯な態度で理性的に対応でき、その良好な人柄も鑑み、申請者は本学の学位授与に値すると判断された。