



Title	ニューレグリン-1による顔面神経軸索再生促進効果および誘導能に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	安居, 剛
Description	配架番号 : 2238
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12134号
Issue Date	2016-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/61671
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Go_Yasui_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 安居 剛

審査担当者	主査	教授	佐々木秀直
	副査	教授	寶金清博
	副査	教授	神谷温之
	副査	教授	吉岡充弘

学 位 論 文 題 名

ニューレグリン-1による顔面神経軸索再生促進効果および誘導能に関する研究
(Studies on the acceleration and axonal guidance ability of Neuregulin-1 in facial nerve regeneration)

外傷による末梢神経断裂において外科的治療として即時縫合や神経移植等が行なわれている。しかし、機能回復は十分とはいえない。申請者はラット顔面神経本幹を切断縫合により顔面神経麻痺の急性麻痺モデルを作成し、以下の処置を行なった。すなわち、無処置、神経縫合部にニューレグリン-1(NRG1)を滴下、縫合部に NRG1 を含浸させたゼラチンハイドロジェルを処置、の三群である。ラット右顔面神経本幹を 2 週間に亘り結紮クリップした後同部位を切断縫合した慢性損傷モデルにおいても効果を検討した。評価法は、表情筋運動による臨床的評価、神経トレーサーによる神経経路の評価、切断部位より末梢側において軸索断面のトルイジンブルー染色による評価を行った。結果として、急性モデルにおいて NRG1 の即時投与のみが顔面神経損傷における神経再生促進効果を有し、また NRG1 が軸索誘導能を持つ可能性も示された。

審査にあたり、まず副査の吉岡教授から神経トレーサーの注入の仕方に伴うバイアスについて質問があり、申請者は第三者がブラインドで行うのが理想だがそれができなかったこと、1 回量を予め注射器に吸っておいてから使うなど、術者のバイアスがかからない工夫をしたと回答した。NRG1 の産生部位、産生される時期について質問があり、申請者は神経の軸索表面で生産されある一定量が表面に存在していると回答した。再生促進効果の評価において筋電図等客観的な手法に関する質問に対して、本研究でも筋電図の導入を試みたが安定した評価のできないことから申請者の所属する教室で確立された評価法を踏襲したと回答した。次いで副査の神谷教授より本研究で用いた NRG1 の由来について質問があり、申請者は市販されているラット由来の NRG1 であると回答した。次いでゼラチンハイドロジェル自体の神経再生効果の有無について質問があり、申請者はジェル自体には再生促進効果のないと文献的にも報告されていること、申請者自身も予備実験でそれを確認していると回答した。次いで、有髄神経においては外部投与した NRG1 は軸索に作用しにくいのではないかと質問があり、申請者は神経切断面に直接 NRG1 を投与したので縫合部から浸透して作用した可能性の高いこと、神経上膜上に貼付するのみでは効果が乏しかったと回答した。有髄神経と無髄神経とを比較した場合に NRG1 の発現の違いがあるかとの質問に対して、申請者は NRG1 の作用が軸索の有髄化であること、その作用は NRG1 の発

現量に規定されていると回答した。副査の實金教授より、この研究に用いた神経切断と再生のモデルに相当する臨床例は少ないと考えられるが、どのような場合を臨床応用として想定しているのかとの質問があった。これに対して、申請者は陳旧性神経損傷モデルには再生促進効果が乏しかったことからベル麻痺等の遷延による難治性顔面神経麻痺の治療には向いていないこと、むしろ外傷性や医原性神経切断において即時再建が求められる例に効果の期待できること、今後は治療開始時期や発生原因の違う顔面神経麻痺モデルを作成して効果を検討したいと回答した。文献的にはニューロパチーに有効であったとのことであるがその投与方法に関する質問があり、申請者は経静脈投与によると回答した。副作用に関する質問があり、申請者は文献的には神経線維腫を誘発したとの報告のあると回答した。最後に主査の佐々木教授より、**NRG1** はシュワン細胞の栄養因子であるが、神経損傷組織において **NRG1** の局所的濃度勾配に関する報告があるのかとの質問に対して、申請者は調べた限りでは報告のないこと、今後の研究において検証したいと回答した。

この論文は末梢神経損傷の急性期において **NRG1** の局所投与が神経再生促進効果を示すことを明らかにした点で高く評価され、今後の臨床応用に向けて研究の展開が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や単位取得なども併せ、申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。