HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	末梢神経再生に至適なシュワン細胞の同定［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	遠藤, 健
Description	配架番号：2438
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第13424号
Issue Date	2019-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/74306
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Takeshi_Endo_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

（様式 16）

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　遠藤　健

主査　教授　佐々木　秀直
審査担当者　副査　教授　田中　伸哉
副査　教授　田中　真樹
副査　教授　渡辺　雅彦

学 位 論 文 題 名

末梢神経再生に至適なシュワン細胞の同定
(Identification of optimum Schwann cell for peripheral nerve regeneration)

申請者は、末梢神経損傷の物理的損傷において軸索再生を促進する新規治療法の開発を目的として、様々な亜型のシュワン細胞の損傷軸索の再生効果を比較検討し、その研究成果を発表した。

最初に副査の田中真樹教授より、1) 臨床的に感覚神経と運動神経の再生の違いはあるか、また両神経線維の数に差があるのか、2)切断後直ちに末梢神経の断端を吻合した場合に末梢側で両神経が混線することはないのか、3)感覚神経とシュワン細胞の共染色は試みたのか、4)培養系において前根・後根由来のシュワン細胞で違いを調べてはどうか、5)骨髄間葉系細胞による効果のなかったことは過去の研究と矛盾するが、その理由をどう考えているのか、6)トランスクリプトーム解析から再生促進因子を絞る方法について、質問があった。申請者から、1)坐骨神経中、感覚神経線維は運動神経線維の 3-4 倍で、感覚障害は時間を要しても改善が得られる一方、運動障害は回復が遅れると改善しないこと、2)切断後、遠位の軸索は完全に消失し、異なる軸索同士の接続はないが、異なる経路を再生すると過誤支配が起こること、3)感覚神経の免疫染色は、非特異的反応等により、定量が困難であったこと、4)培養系を用いた検討を行う予定であること、5)骨髄間葉系細胞の神経再生への有効性は未だ議論が分かれていること、分化誘導方法によっても結果が異なる可能性があること、6)一連の結果から、細胞表面上の分子を検討している旨の回答があった。ついで副査の田中伸哉教授より、ラットの坐骨神経損傷モデルで症状改善は得られたか質問があった。申請者は、まだ、長期観察を行なっておらず、今後検討して確認したいと回答した。また、本実験モデルはどのような臨床的状態を反映しているかについて質問があった。それに対して、機械などによる巻き込み損傷で、内部の神経束のみが損傷する場合が相当するが、比較的稀である旨の回答があった。さらに、本研究を基にした、具体的な治療方法開発について質問があったが、現在臨床で末梢神経が縫合できない場合には人工神経管が用いられるが、その際に、本研究で今後同定予定である成熟シュワン細胞が産生する神経修復促進因子を局所投与することが治療戦略として考えられる旨の回答があった。ついで副査の渡辺雅彦教授より移植する細胞の種類による違いや、シュワン細胞の

分化度や状況による軸索再生への効果の違いが損傷部からの距離が離れるに連れ有意差がなくなることについて質問があった。申請者は、損傷後２週間と期間を区切ったことによる影響であること、理論上、短期での再生速度、量が良好であれば長期成績も良好と予想されるが、実際の長期経過での機能的な回復も検討すべきであろうと回答した。さらに、シュワン細胞だけでなく、移植した線維芽細胞も再生軸索に沿うような傾向があるとの指摘があった。それに対して、申請者は、軸索再生への効果は観察されなかったが、確かに指摘された傾向が見られたと回答した。ついで、損傷後のシュワン細胞の移植が最も効果的という結論から、臨床応用に向けた今後の取り組みについての質問があった。申請者は、損傷後のシュワン細胞の活性化には時間を要するので、シュワン細胞を活性化するような分子、あるいは、活性化シュワン細胞の軸索再生機序を解明することにより、今後の治療に役立つかもしれないと回答した。最後に主査の佐々木秀直教授より、末梢神経では作成した病変部より中枢側では逆行性変性、末梢側ではワーラー変性をきたす。シュワン細胞は病巣部に再生過程でどのような形態変化で移動するのか、質問があった。物理的損傷では、遠位のシュワン細胞が修復細胞に分化して再生軸索を支持し、欠損を伴う場合は、近位のシュワン細胞が増殖、遊走して軸索を支持すると回答した。ついで、シュワン細胞の栄養因子はニュ−レグリンであるので、今回の解析で発現亢進は認められたのか、質問があった。申請者は軽度の発現亢進を認めたと回答した。発表では神経根の運動神経と感覚神経由来のシュワン細胞では、損傷部位の再生促進に違いが認められるが、この再生促進現象の違いをどう説明するのか質問があった。過去の報告では、両細胞の液性因子発現に違いがあること、また今回検討していないが、細胞表面の接着因子も異なる可能性があると回答した。

申請者は何の質問に対しても、自らの研究結果に基づいて文献考証も加えつつ、適切に回答した。

この論文は物理的末梢神経損傷において、術後の再生過程を促進する基礎研究と高く評価され、今後の末梢神経損傷再建の治療法発展への応用が期待される。

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取得単位なども併せ、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。