



Title	修復型シュワン細胞の細胞学および分子学的特徴と軸索再生効果 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	鈴木, 智亮
Description	配架番号 : 2699
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14958号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	<a href="https://hdl.handle.net/2115/85819">https://hdl.handle.net/2115/85819</a>
Rights(URL)	<a href="https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/</a>
Type	doctoral thesis
File Information	SUZUKI_Tomoaki_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 鈴木 智亮

主査      教授      神谷 温之  
審査担当者      副査      准教授      野田 航介  
副査      准教授      矢口 裕章

### 学位論文題名

修復型シュワン細胞の細胞学および分子学的特徴と軸索再生効果

(Cellular and molecular characterization of repair Schwann cells and their effect on promoting axonal regeneration)

本研究では、末梢神経損傷後の軸索再生を促進する新規治療法の開発を目的として、シュワン細胞が損傷シグナル受信後に分化する修復型シュワン細胞の細胞学および分子学的特徴を正常時のものと比較し、修復型シュワン細胞の発現上昇因子である  $GFR\alpha 1$  の軸索再生効果およびその機序の解明について研究成果を発表した。

審査にあたり、まず副査の野田航介准教授より、1) 修復型シュワン細胞が  $GFR\alpha 1$  の遊離に働くメカニズムはわかっているか、2)  $GDNF$  を阻害するのではなく、 $GFR\alpha 1$  を大量に投与することで同様の軸索再生効果が得られないか、3) 脊髄損傷治療に応用できる可能性があるという根拠、4) 末梢神経損傷時、実際に  $GFR\alpha 1$  で治療を考慮する場合の投与方法と回復にかかる時間や神経再生速度について、質問があった。これに対し申請者は、1) 細胞膜上の  $GFR\alpha 1$  を遊離する酵素が存在することは過去の報告で証明されているが、本研究では、修復型シュワン細胞が  $GFR\alpha 1$  を分泌することの証明に主眼を置いたため、その詳細なメカニズムは明らかにしていない、2) 実臨床において  $GDNF$  を阻害することは、再生や組織維持などの点から現実的ではないため、*in vitro* で  $GFR\alpha 1$  を過剰投与する実験も行ったが、再生効果には上限があり、軸索上の  $GFR\alpha 1$  受容体の数に規定される可能性が考えられた。今後、実臨床に応用するとしたら、 $GDNF$  結合部を阻害するような  $GFR\alpha 1$  の作成が考えられる、3) 末梢、中枢両方向に軸索を伸長する DRG 神経細胞への  $GFR\alpha 1$  投与にて伸長効果があったことや、中枢神経系においても  $GFR\alpha 1$  の発現上昇がしている

報告があることから、脊髄への応用も可能と考えた、4) 実際の臨床において、神経再生治療が必要な症例は腕神経損傷や欠損を伴う損傷と考えられる。前者の場合は、損傷部への局所投与が選択させる可能性が高いが、末梢まで1m弱程度の距離があることになり、1-2ヶ月程度の期間を要する計算になるため、可及的早期に目的受容器に軸索を到達させることが重要である。欠損を伴う場合は、GFR $\alpha$ 1をコーティングした人工神経の使用が考えられる旨の回答があった。ついで副査の矢口裕章准教授より、1) シュワン細胞のRNAseqからGFR $\alpha$ 1を選択した根拠、2) 修復型シュワン細胞がGFR $\alpha$ 1を分泌しているデータがあるが、コントロールは必要なかったのか質問があった。1) RNAseqの中から、修復型で4倍以上発現している液性・接着因子で新規性が高い8因子を絞り込み、用意可能であった4因子の機能阻害抗体を用いた阻害実験で、神経突起伸長が抑制されたGFR $\alpha$ 1を選択した、2) 修復型がGFR $\alpha$ 1を分泌していることを証明しなかったため、コントロール(正常型)のものは必ずしも必要ではないと考えた旨、回答した。最後に、主査の神谷温之教授より、1) 電気生理機能のamplitudeは適切な数値か、2) vitroにおいて、神経突起の伸長が軸索の再生を反映しているといっているか、また、最長の突起以外の突起はどう評価するか、3) vivoの実験で、局所投与する際に何か特別な処置を加えたか質問があった。1) コントロールとして測定した非損傷側の数値は概ね50-60mV程度であり、損傷側の数値は妥当なものと考えられる、2) 本研究では、一貫して最長の神経突起を軸索として計測しており、その他の突起は受容器と考えている。受容器の数や長さを計測する方法もあるが、本研究ではあくまでも軸索再生に焦点を当てているため、最長のもののみ評価した、3) 坐骨神経への局所投与は、顕微鏡下にNanofilシリンジを用いて、神経上膜内に投与するものであり、比較的容易にできるため特別な処置は加えていない旨、回答した。

この論文は、末梢神経損傷後の軸索再生に関わる修復型シュワン細胞の細胞学的および分子学的特徴を検討し、損傷後に増加するGDNFファミリー受容体 $\alpha$ 1(GFR $\alpha$ 1)の軸索再生効果と治療への応用の可能性を示した点において高く評価され、今後の末梢神経再生に関する研究分野の発展に大きく貢献することが期待される。

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。