



Title	急性期脊髄損傷に対する羊膜由来間葉系幹細胞静脈投与の脊髄-腸相関への関与 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	高宮, 宗一郎
Description	配架番号 : 2701
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14960号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/85829
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	TAKAMIYA_Soichiro_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 高宮 宗一朗

主査 准教授 乗 本 裕 明
審査担当者 副査 准教授 夏 賀 健
副査 教授 神 谷 温 之

学 位 論 文 題 名

急性脊髄損傷に対する羊膜由来間葉系幹細胞静脈投与の脊髄-腸相関への関与
(Amnion-derived mesenchymal stem cells intravenous injection for acute spinal cord injury influences the spinal-gut axis)

脊髄損傷は、有効な治療法が未だ確立されず、未解決の問題を数多く抱えた疾患である。細胞治療は近年注目されている治療法であり、数多くの研究が進行しているが、作用機序は不明な点が多い。近年、腸管と他臓器の関連が注目されており、様々な疾患の発症や進行に対して腸内細菌が関与することが報告され始めている。脊髄についても脊髄損傷と腸内細菌の他臓器移行（バクテリアル・トランスロケーション）の関連性が報告されている。その一方で、脊髄損傷に対する細胞治療が”脊髄-腸相関”に関連するかどうかはこれまで不明であった。申請者は急性期脊髄損傷に対する羊膜間葉系幹細胞（AMSC）を用いた細胞治療が脊髄-腸相関にどのように影響を及ぼすかを、ラット急性期脊髄損傷モデルを用いて検証した。その結果、AMSC 静脈内投与は運動機能改善に先立ち回腸粘膜構・蠕動機能・粘液酸性機能を改善することが明らかになった。また、これと相関してバクテリアル・トランスロケーションが抑制され、その結果、全身/脊髄局所の炎症が低減され、脊髄の二次損傷が抑制されることが明らかになった。

審査にあたり、まず副査の夏賀准教授から、AMSC は投与後何日ほど生存するのか、肺と肝臓に局在し他部位に移行しないのはなぜか、という質問があった。申請者は、AMSC が一週間以上生存している、肺と肝臓で詰まってしまっているためだと回答した。これに加え、対照群は AMSC 以外の”細胞”を用いなくても良いのかという質問があり、それが好ましいという回答だった。他にも脊髄損傷以外でバクテリアル・トランスロケーションが確認されているかどうか、claudin 染色等で機能について言及することの妥当性等に関する質疑応答が交わされた。

続いて、副査の神谷教授から、ASD 等の脳疾患時に見られる脳-腸相関と同様のメカニズムなのかという質問があった。申請者は、脳疾患時の脳-腸相関はバクテリアル・トランスロケーションではない可能性が高いと回答した。これに加え、投与する細胞密度が適正かどうかという質問があった。申請者は、100 万個/ml が一般的な濃度であるが、1000 万個/ml で投与してみたらより良好な結果が得られたため今回はこの二点で検証したと回答した。これに対し夏賀准教授から、臨床応用を考えた時に 1000 万個/ml は多すぎるのではないかという指摘があった。

最後に、主査の乗本准教授からはまず本当に脊髄損傷できているのか、損傷部位の検出

には再現性があるのか、等の質問があった。これに対し、熟練した目をもつ2名以上が目視で確認しているので問題なく、もし他の人が行ってもせいぜい1mm くらいの誤差に留まるだろうとの回答があった。次に感覚機能が回復しなかったことについて質問があったが、一般的に感覚機能の回復は遅いため、先行研究と矛盾しないという返答があった。他にも脊髄損傷の回復と運動機能の改善の時間差や運動機能評価のスコアリング、腸機能の回復と脊髄損傷の回復の間に因果があるかはわからない点などについて質問があったが、申請者は持っている知識を基に的確に回答した。

この論文は、脊髄損傷に対する細胞治療の新しい作用機序の一つとして脊髄-腸関連の関与を明らかにした点が新しい。これまであまり注目されてこなかった領域であるため、本研究をきっかけに排便障害等に着目した治療介入が発展されることが期待される。審査員一同は、本論文のデータ量および新規性の高さを評価し、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。