HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	低酸素虚血性脳障害に対する間葉系幹細胞由来エクソソーム経鼻投与の治療効果に関する研究
Author(s)	池田, 拓磨
Description	配架番号：2946
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16636号
Issue Date	2025-09-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16636
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/98246
Type	doctoral thesis
File Information	IKEDA_Takuma_review.pdf, 審査の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

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　池田　拓磨

	主査	教授	神谷　温之
審査担当者	副査	教授	吉川　雄朗
	副査	准教授	南場　研一

学 位 論 文 題 名

低酸素虚血性脳障害に対する間葉系幹細胞由来エクソソーム経鼻投与の治療効果に関する研究
(Studies on therapeutic efficacy of intranasal administration of mesenchymal stem cell-derived exosome for hypoxic-ischemic brain injury)

低酸素性虚血性脳障害は心停止後に頻発し、効果的な治療法が乏しい。近年、間葉系幹細胞由来エクソソームの治療効果が注目されており、全身投与に伴う希釈を回避できる経鼻投与が有望視されている。本研究では、ラット四血管閉塞モデルを用い、経鼻的にエクソソーム（3×10^8粒子/20μL）を 7 日間投与し、その神経保護効果を検討した。投与 1 時間後には嗅球、続いて線条体や中脳にエクソソームが分布し、28 日後までに認知機能の有意な改善、海馬における神経細胞生存率の上昇とアポトーシスの抑制が認められた。さらに、マイクログリアへの取り込みにより、炎症性サイトカインの発現も低下していた。経鼻エクソソーム投与は、中枢神経障害への新たな治療戦略となり得る可能性が示された。

審査にあたり、まず副査の吉川教授より、すでに有効性が示されている脳虚血に対する間葉系幹細胞由来エクソソーム投与と、本研究で用いたモデルとの差異について質問があった。申請者は、脳梗塞などの局所脳虚血モデルでの有効性は示されているが、本研究は一過性全脳虚血後再灌流モデルを用いており、異なる病態を想定していると回答した。また、同教授からは、エクソソーム投与に対する対照群として PBS を用いている点について、より理想的なネガティブコントロールがないかとの指摘があり、申請者は、間葉系幹細胞投与群やエクソソームの静注投与群などが対照として考えられると回答した。さらに、in vitro 実験において LPS 刺激を用いている点について、それを in vivo の脳虚血モデルに外挿する妥当性について質問があり、申請者は、より理想的には OGD（酸素・グルコース欠乏）モデルなどを用いる必要があり、今後の課題の一つであると述べた。また、虚血の超急性期ではなく、急性期から亜急性期における投与でも有効性が期待できるかという問いに対し、申請者は、虚血直後の投与は確実に有効と考えられるが、予備実験では虚血後 3

〜7 日目の投与でも亜急性期以降の神経機能改善に寄与した可能性があり、必ずしも虚血直後でなくとも治療効果は得られると考えていると回答した。

副査の南場准教授からは、他の神経疾患モデル動物においても、間葉系幹細胞由来エクソソームの経鼻投与による有効性が示されているかとの質問があり、申請者は、基礎研究レベルでは外傷や変性疾患など多様な中枢神経疾患に対して有効性を示す報告が散見され、海外では臨床試験が実施されている例もあると述べた。さらに同准教授より、エクソソーム投与により副作用や有害事象が生じる可能性はないかとの問いに対して、申請者は、エクソソームは生体内に生理的に存在する物質であり、基本的には副作用の懸念は小さいが、例えば悪性細胞が存在する状況下で、その増殖を促す因子を含むエクソソームが投与された場合など、特定の状況では有害事象の可能性も否定できないと回答した。また、同准教授より、本研究では超急性期にエクソソームを投与しているが、発症前に投与することで効果が得られる可能性について質問があり、申請者は、他疾患においては発症前投与で効果を示す例もあるが、急性疾患における発症前投与は実臨床では現実的でないことから、本実験では発症後の投与としたと説明した。

主査の神谷教授からは、全脳虚血の病態にはさまざまな機序がある中で、なぜ神経炎症およびマイクログリアを治療ターゲットとしたのかとの問いがあり、申請者は、近年、脳虚血性障害においてマイクログリアを介した炎症反応の関与が多く指摘されており、有効な治療標的となり得ると考えたためと回答した。また、同教授より、羊膜間葉系幹細胞由来エクソソームを精製する際、費用面において産業化に見合う現実性があるかとの問いがあり、申請者は、間葉系幹細胞の培養時に得られる培養上清を原料とする場合には、十分に見合うと想定されると回答した。

この論文は、有効な治療方法が乏しい低酸素虚血性脳障害に対する新規治療方法を提案している点、間葉系幹細胞由来エクソソームがマイクログリアの活性抑制を介して抗炎症作用で神経保護を呈することを示した点およびエクソソームの経鼻投与が中枢神経に有利な輸送経路であることを簡便な手法で示した点が評価され、今後のさらなる検討により臨床応用への知見が積み重ねられることが期待される。

審査委員一同は，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充分な資格を有するものと判定した。