



Title	くも膜下出血に対する幹細胞由来のエクソソーム経鼻投与は認知機能を改善しうる
Author(s)	後藤, 秀輔
Description	配架番号 : 2953
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16643号
Issue Date	2025-09-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16643
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/98253
Type	doctoral thesis
File Information	GOTOH_Shuhou_review.pdf, 審査の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



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 後藤 秀輔

主査 教 授 藤山 文乃
審査担当者 副査 教 授 工藤 興亮
副査 准教授 山崎 美和子

学 位 論 文 題 名

くも膜下出血に対する幹細胞由来のエクソソーム経鼻投与は認知機能を改善しうる
(Intranasal administration of stem cell-derived exosome alleviates cognitive impairment against
subarachnoid hemorrhage)

本研究は、くも膜下出血動物モデルにおいて、経鼻投与した間葉系幹細胞由来のエクソソームの効果を解析したものである。くも膜下出血による早期脳損傷は、現在有効な治療法がない。発症後の機能改善のためには、出血後におきる神経炎症を抑制することが新たな治療目標として期待される。そこで申請者等は、間葉系幹細胞から放出されるエクソソームによる、神経細胞のアポトーシスと神経炎症を抑制する効果に着目し、経鼻投与したエクソソームの効果を解析した。手法としては、羊膜由来間葉系幹細胞の細胞上清を超遠心分離し、エクソソームを単離した。自己血視交叉前槽注入により作成したくも膜下出血モデルラットに、エクソソーム粒子を鼻腔内投与した群と PBS を投与したコントロール群を比較した。その結果、エクソソーム投与群は、海馬 CA1 領域の神経炎症が抑制され、アポトーシス細胞が減少し、空間認知・記憶機能が著しく改善した。PET/CT イメージングおよびオートラジオグラフィーにより、エクソソームは経鼻投与後、主に嗅球と大脳、三叉神経、脳幹で観察された。PKH26 標識エクソソームはミクログリアおよび血管内皮細胞と共局在していたことから、嗅球、三叉神経周囲の血管にエクソソームが分布し頭蓋内へ移行するのではないかと考えた。また In vitro 解析ではエクソソームは LPS 刺激に対する初代ミクログリア細胞および BV2 ミクログリア細胞の炎症反応を抑制した。これらのことから、間葉系幹細胞由来のエクソソームの経鼻投与がくも膜下出血による神経炎症の抑制を介して神経アポトーシスを抑制し空間認知記憶障害の改善することが示唆された。

審査にあたり、まず副査の山崎准教授より、学位論文の体裁について指摘があった。また、多角的に検証していることは評価できるが、個々のデータの解釈に慎重さが足りない点を指摘された。特に蛍光免疫染色の画像データは形態的に間違っているとの指摘があっ

た。さらに、今回のくも膜下出血モデルとしてなぜ視交叉前槽モデルを使用したのかとの質問があり、内頸動脈終末部で動脈を穿孔する **Thread model** は死亡率が高く、今回の解析には不向きであったためと回答した。最後に選択したオープンフィールドテストに関して質問があり、予備実験として **Water maze** 試験による評価も行っていたが正常ラットとモデルラット間で差がつかなかったためと回答した。

次に副査の工藤教授より、学位論文が基礎論文の和訳になっているだけでなく、文体が統一されていないとの指摘があった。また、序章に自らの **Review** 論文を引用しているとの指摘があった。経鼻投与にこだわる理由について質問があり、静注投与は肺や肝臓にエクソソームが補足されること、脳室内投与は投与時に出血リスクがあること、動注投与に関しては教室内で別の研究者が研究をしていることを説明した。今回くも膜下出血という病態を選んだ理由を質問され、エクソソームに強い抗炎症作用があることがわかっていたため、脳全体に炎症を及ぼすくも膜下出血に治療効果があると考えた経緯を説明した。

最後に主査の藤山から、100nm 程度のエクソソームが細胞内経路においてどのように脳へ伝達されるのかと質問があり、エンドサイトーシスにて嗅神経ニューロンに入り込み、軸索輸送されるのではと述べている論文があるが、その機序について記載されている論文は見つからないと回答した。また、エクソソームが血管周囲腔に入り込む仮説に対して、血管周囲腔のサイズを質問され、その答えが書かれた文献はないと答えた。最後にくも膜下出血で血液脳関門が破綻する機序について質問され、血管内皮のタイトジャンクションが離開する変化を抑制する機序についてエクソソームがどう関与する文献はないと回答した。

この論文は、間葉系幹細胞由来のエクソソーム、特に羊膜由来の間葉系幹細胞由来のエクソソームの神経炎症抑制効果を証明したことにおいて高く評価され、今後くも膜下出血に対する臨床応用が期待される。

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十分な資格を有するものと判定した。