

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	當 山 峰 道
論文審査担当者	主 査	リハビリテーション医学	里 宇 明 元	
	解剖学	仲 嶋 一 範	内科学	鈴 木 則 宏
	整形外科	中 村 雅 也		
学力確認担当者：			審査委員長：仲嶋 一範	
			試問日：平成29年 2月13日	
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：Contribution of propriospinal neurons to recovery of hand dexterity after corticospinal tract lesions in monkeys (サル皮質脊髄路損傷後の手指巧緻性回復における脊髄固有ニューロンの寄与)				
<p>本研究では、マカクザルの皮質脊髄路損傷後の手指巧緻性回復に対して脊髄固有ニューロンが因果的に寄与するかを明らかにするため、ウイルスベクターによる経路選択的かつ可逆的な神経伝達機能操作技術を用いて検討した。その結果、脊髄固有ニューロンの手指巧緻性回復に対する時期依存的な寄与を明らかにした。</p> <p>審査では、脊髄固有ニューロンを阻害する際の細胞選択性に対する技術的な問いがなされ、2種類のウイルスベクターによる遺伝子導入技術を用いれば、中部頸髄に細胞体を持ち下部頸髄に投射している脊髄固有ニューロンで選択的に目的の遺伝子を発現させることができる旨、回答された。次に損傷後に起こる皮質脊髄路の可塑的变化及びその回復に対する影響について問われた。それに対し、過去の研究では、皮質脊髄路損傷後に起こる対側皮質脊髄路からの発芽の増加や損傷部位を越えて運動ニューロンに投射する軸索の存在などが報告されているが、本研究では組織学観察は行っていないものの、電気生理学実験では皮質脊髄路を介した1シナプス性の細胞外電位を認めなかったことから、少なくとも運動ニューロンに直接投射する皮質脊髄路が十分に機能しているとは考え難い旨、回答された。皮質脊髄路損傷後の時期によって、脊髄固有ニューロンが手指巧緻運動の達成において果たす役割が違う理由が問われ、本研究では脊髄固有ニューロンの下行枝を標的として神経伝達阻害を行ったが、同時に小脳の前核である外側網様核に投射する上行枝を介した神経伝達も阻害されるため、その影響も含めて考慮する必要があると回答された。また、同様の皮質脊髄路損傷モデルサルで、回復を促すためのリハビリテーションが有効な時期があることを示す先行研究があり、脊髄固有ニューロンを介する経路が、時期特異的にリハビリテーションによって賦活される経路に関わる可能性がある旨と回答された。さらに、損傷後、残された皮質脊髄路や他の経路の手指巧緻性回復に対する影響について問われ、本研究の皮質脊髄路損傷モデルでは、大部分の皮質脊髄路及び赤核脊髄路が損傷されている旨、回答された。また、損傷範囲が後索に及んだ2頭のサルでは回復が不良であったが、一時的な脊髄固有ニューロン阻害の効果は認められたため、実験の目的は果たせたと考えている旨、回答された。審査員からは、げっ歯類では、導入した遺伝子を発現させるためのドキシサイクリンの長期間投与により問題を生じることがあること、また、神経経路ごとにその機能を調べていく困難さがある旨が指摘された。</p> <p>以上、本研究ではさらに検討すべき課題が残されているものの、マカクザルの皮質脊髄路損傷後の手指巧緻性回復に対して脊髄固有ニューロンが因果的に寄与することを明らかにした点において、リハビリテーション医学上、有意義な研究であると評価された。</p>				