

# 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	(甲) 乙 第	号	氏 名	張	亮
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	生理学	柚 崎 通 介	
	内科学	鈴 木 則 宏			
学力確認担当者：			審査委員長：仲嶋 一範		
			試問日：平成26年 7月29日		
( 論 文 審 査 の 要 旨 )					
論文題名：Rewiring of regenerated axons by combining treadmill training with semaphorin3A inhibition (ラット脊髄損傷に対するsemaphorin3A阻害剤投与とtreadmill訓練の併用療法による再生軸索のrewiring (再ネットワーク化))					
<p>本研究では、脊髄完全離断モデルマウスに対する、損傷部への徐放シートによる軸索伸展阻害因子semaphorin3A阻害剤投与とtreadmill歩行訓練の併用療法の効果を検討した。対照群に比して薬剤単独群、単独群に比して併用療法群で、運動機能が有意に改善した。このとき薬剤による効果として軸索再生と軸索再髄鞘化、血管新生が促進されており、さらに訓練を併用することで、後肢筋支配髄節高位でのシナプス新生の有意な増加と神経活動の成熟が観察された。本研究の結果から、適切なリハビリテーションの併用が、再生軸索による神経回路網再構築を促進する効果を有する可能性が示唆された。</p> <p>審査では、歩行訓練の併用療法の効果を判定するために、歩行訓練で用いられたtreadmillを用いて歩行指標を評価することの適切性について質問された。広く用いられる後肢運動機能評価法 (BBBスコア) は、脊髄離断のような重度損傷モデルでは微細な改善の検出には向かないが、他にまだ適切な方法が開発されていないため、今回はtreadmill上の歩行指標を用いたが、今後別の方法の検討が必要であると回答された。</p> <p>次に薬物の性質に関して、<i>in vivo</i>での薬剤濃度の動態と、濃度により脊髄損傷後の回復を修飾しうるいくつかのタンパク質をも同時に阻害する可能性について質問された。本薬剤はsemaphorin3Aに最も高い阻害作用を示すが、指摘されたように同程度のオーダーのIC50を有する他の軸索伸展阻害因子に対する抑制効果の可能性も完全には排除できないと回答された。</p> <p>組織学的検討に関して、シナプス新生の定量でpuncta数やpre-/post-synaptic markerを検討すべき点及びGFAP/5-HT二重DAB染色は5-HT単独の評価に適さない可能性が指摘された。いずれも先行研究に倣ったが、より妥当な結果を得るため、今後の研究では指摘されたような定量を行う必要があると回答された。次いでGAP-43、5-HT各線維のDAB染色の強拡大写真におけるbackgroundの差に関する質問がなされた。それに対し、定量的な解析は常に同じ閾値で行ってヒストグラムを作成したため、結論には影響しない旨、回答された。</p> <p>上位中枢による腰髄における神経活動の抑制度合いをc-Fosで評価した結果では、単独群と歩行訓練併用群で有意差を示しておらず、結果・考察との矛盾の可能性が指摘された。これに対し、有意差はないものの単独群に比べて併用群ではよりc-Fos陽性細胞が減っている傾向があることから、今後さらに検討する必要があることが回答された。</p> <p>さらに、観察された運動機能回復はどの機序によるものかが質問され、併せて訓練単独群の検討が欠如している点が指摘された。今回、薬剤の運動機能への直接的効果は証明し得ていないものの、間接的には、運動機能評価で併用群と単独群で回復が見られる時期が異なっている点、再切断によって運動機能の再増悪が観察された点から、損傷部への効果が関与している可能性が高いことが回答された。未発表データである訓練単独群も併せ、訓練による回復は介入後1か月目まで、薬剤による回復は介入後1か月目以降で観察された点も回答された。</p> <p>以上のように、今後検討すべき課題が残されているものの、semaphorin3A阻害剤とtreadmill訓練の併用療法は、これからの脊髄損傷治療の発展に貢献しうるものであると評価された。</p>					