

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	(甲) 乙 第	号	氏 名	福原 誠一郎
論文審査担当者	主 査	内科学	金 井 隆 典	
	外科学	黒 田 達 夫	外科学	北 川 雄 光
	解剖学	仲 嶋 一 範		
学力確認担当者：			審査委員長：黒田 達夫	
			試問日：平成30年 1月29日	
(論文審査の要旨)				
論文題名：Enteric Glial Dysfunction Evoked by Apolipoprotein E Deficiency Contributes to Delayed Gastric Emptying (アポリポプロテインE欠損惹起腸管グリア細胞機能不全の胃排出遅延への寄与)				
<p>胃排出遅延をきたす胃不全麻痺の病因として、腸管蠕動の弛緩に携わる一酸化窒素を産生するneuronal nitric oxide synthase (nNOS) の発現低下が挙げられている。中枢神経系でグリア細胞から産生されるアポリポプロテインE (Apolipoprotein E; ApoE) は神経細胞の生存や修復に関与するが、近年ApoE欠損マウスにおいて胃内のnNOS産生が低下することが報告された。本研究は、腸管神経系を構成している腸管グリア細胞の機能がApoE欠損状態で低下し、胃排出障害に寄与する可能性、また多分化能を有した神経幹細胞移植がグリア細胞の機能を補填し、胃排出障害を是正することを明らかにした。</p> <p>審査では、まず腸管グリア細胞のApoE産生能について質問された。小腸のApoEの発現が電子顕微鏡で確認された報告はあるが、本研究では腸管でのApoEに対する染色と神経幹細胞移植によるApoE産生が確認できなかったことが課題であると回答された。次に胃排出測定に用いた¹³C呼気試験は、胃排出に加えて小腸粘膜での吸収と肝臓での代謝を経るため、それらの過程に異常があると純粋な胃排出を反映しない可能性について質問された。¹³C呼気試験は胃排出能の間接的な評価方法にあたるが、直接法であるシンチグラフィ法を併用した以前の検証で、¹³C呼気試験は直接法と同等であることが報告されていると回答された。次に筋間神経叢の染色と評価方法について質問された。腸管神経系の染色はprotein gene product 9.5とグリア線維性酸性タンパク質による報告が多いが、機能障害と細胞数の変化の判断にはELAVL3/4やSox10など核の染色を併用するべきであったと回答された。なお、切片厚や固定条件等の相違を想定して内部コントロールとの比較で評価をすべきという指摘を受けた。次に大脳皮質由来の神経幹細胞の分化能と腸管神経系への適用について質問された。腸管神経系は神経堤由来であるが、中枢神経系由来の神経幹細胞は腸管組織と<i>ex vivo</i>で培養すると、腸管神経系の細胞形態に分化すること、また<i>in vitro</i>で多分化能があることを確認したと回答された。次にApoEとnNOS産生の関係と、胃排出障害への関与について質問された。抗酸化作用を有するApoEの減少は、酸化ストレスの亢進に伴いnNOSの産生を低下させ、胃幽門部の弛緩不全を介し、十二指腸への排出能を遅延させると回答された。最後に神経幹細胞移植の将来展望について問われた。本研究では開腹下で胃に神経幹細胞を移植したが、臨床では内視鏡により筋層へ直接注入する非侵襲的な方法が選択できること、また本研究の神経幹細胞は胎仔の大脳皮質由来であるという倫理面が課題であるが、人工多能性幹細胞の使用により応用が期待されると回答された。</p> <p>以上、本研究は今後検討すべき課題は残すものの、ApoE欠損状態で惹起された腸管グリア細胞の異常が胃排出障害に関与する可能性を、また神経幹細胞移植が筋間神経叢の回復を介して胃排出を是正することを明らかにした点において、有意義な研究であると評価された。</p>				