

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	大 谷 利 光
論文審査担当者	主 査	産婦人科学	田 中	守
	産婦人科学	青 木 大 輔	生理学	岡 野 栄 之
	解剖学	仲 嶋 一 範		
学力確認担当者：			審査委員長：青木 大輔	
			試問日：2019年 3月 4日	
(論 文 審 査 の 要 旨)				
<p>論文題名：The neurorestorative effect of human amniotic fluid stem cells on the chronic phase of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy in mice (低酸素性虚血性脳症モデルマウスに対するヒト羊水幹細胞慢性期投与の神経回復効果)</p>				
<p>ヒト羊水幹細胞 (human amniotic fluid stem cells: hAFS) は、間葉系幹細胞 (Mesenchymal stem cells: MSC)の性質を持つ胎児由来細胞である。低酸素性虚血性脳症 (Hypoxic-ischemic encephalopathy: HIE) は、分娩時の低酸素状態によって生じる脳性麻痺の主要因であるが、現在十分な効果のある治療法は未確立であり、特に傷害から72時間以降の慢性期にも実施可能な治療法が求められている。今回は、HIE慢性期にも自家移植可能なMSCの候補としてhAFSに注目し、HIEマウスモデルを用いてHIE慢性期でのhAFSの治療効果を示唆する結果をえた。</p>				
<p>審査では、hAFSが脳内に導入されることによる予想外の副作用が生じる可能性について問われた。hAFSは投与後72時間でほぼ消失しており直接的に何かの細胞に分化することは期待していない、各種栄養因子の供給源としての役割を期待していると回答された。また、生後9日目にモデルマウスへHIE手術を実施した理由を問われた。オリゴデンドロサイトの成熟度の検討によりヒトの正期産新生児と相同とされている既報を根拠としたと回答された。コントロール群にPBSが投与されていることに対する妥当性に関して問われた。細胞を投与したことなくhAFS自体の治療効果であることをより厳密に示すためにはfibroblast等の一般的な細胞を投与するのがより適切であったと考えられると回答された。hAFSが分泌するどの栄養因子が効果を上げているのか問われた。網羅的解析による重要な栄養因子の同定、栄養因子の阻害もしくは栄養因子自体の投与による検討が必要となると回答された。実際臨床応用を目指すにあたり、どのような患者を対象と考えているか問われた。既往常位胎盤早期剥離・既往早産等のハイリスク妊婦や入院管理を要する切迫早産患者等を想定していると回答された。hAFSの由来及び投与が倫理的に許容されるのかという点について問われた。羊水中の細胞は胎児由来であることが示されている、hAFSの採取による妊娠への直接的な悪影響はなく自己細胞であり倫理的問題はないと考える回答された。CD117での単離による細胞の純度について問われた。フローサイトメトリーを用いた検討を計画していると回答された。HIEモデルの運動障害は脳のどの部位に由来するか問われた。錐体路障害と考えるがそれを直接示すためには標本作成法検討や高解像度MRIが必要であると回答された。低酸素と右総頸動脈結紮の両方を実施する必要性について問われた。どちらか単独のみでは脳の萎縮や運動障害等が生じないことが報告されていると回答された。hAFS急性期投与の可能性について問われた。急性期投与でも治療効果を示唆する既報があり投与可能時期は広い可能性があると回答された。</p>				
<p>以上、本研究には検討すべき課題を残すものの、周産期における難治性疾患の一つであるHIEの新規治療法としてhAFSが有用な選択肢となる可能性を示した点で、有意義な研究であると評価された。</p>				