

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	西 條 裕 介
論文審査担当者 主 査 整形外科 中 村 雅 也 解剖学 仲 嶋 一 範 形成外科学 貴 志 和 生 リハビリテーション医学 辻 哲 也 学力確認担当者： 審査委員長：仲嶋 一範 試問日：2024年 2月 8日				
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：Human-induced pluripotent stem cell-derived neural stem/progenitor cell <i>ex vivo</i> gene therapy with synaptic organizer CPTX for spinal cord injury (脊髄損傷に対するCPTX遺伝子を導入したヒトiPS由来神経幹細胞／前駆細胞を用いた <i>ex vivo</i> 遺伝子治療)				
脊髄損傷に対するヒトiPS由来神経幹細胞/前駆細胞（hiPSC-NS/PCs）移植の有効性は多数報告があるが、移植単独ではその効果は限定的であり、新たな治療法と組み合わせる必要がある。本研究では人工シナプスオーガナイザーであるCPTXをウイルスベクターを用いてhiPSC-NS/PCsより産生させ移植する<i>Ex vivo</i>遺伝子治療を計画し、その治療アプローチが運動機能に与える影響を検証した。 審査では、移植細胞由来ニューロンと運動ニューロンとの接続の確認について問われ、両者が直接接続していることは過去に報告されており、本研究においても組織学的に接続を確認した。しかし実際それらがどのような上位神経回路由来なのかは不明であり、今後の課題であると回答された。シナプス形成において適切な経過観察期間であるかについて問われた。機能的なシナプス形成ができるまでは一定の期間を要すると考えられ、行動機能に反映される長期的な経過観察が必要であると回答された。運動機能評価においてコントロール群と差がなかったことの解釈について問われた。CPTX群についてBBBスコア11点以上の改善には前肢後肢の協調運動の要素が加わるため、新たな治療アプローチが必要であると回答された。さらなる機能的なシナプス形成促進のためのリハビリプログラムについて問われた。既報において細胞移植後のトレッドミル歩行訓練の有効性が述べられており、早期リハビリ介入で効果を向上できる可能性があるとは回答された。CPTXが影響を与えうるニューロンの種類について問われた。CPTXはほぼ全ての神経細胞に結合はできるが、今回の結果では抑制性ニューロンのシナプス前マーカー陽性領域の増加は認めず、興奮性ニューロンを選択的に活性化させていたと考えられると回答された。移植細胞の神経回路としての機能について問われた。移植細胞は運動ニューロンまでの橋渡しとしての機能があると考えており、上位神経回路からの反復刺激により機能的な回路になり得ることが期待されると回答された。神経回路の再構築についてCPTXにより異常な回路を形成することへの懸念について問われた。異常な回路を形成する可能性はあるが、本実験において痙性の増悪や異常行動を示す個体はなかったと回答された。CPTXによるシナプス形成促進に、分化したグリア細胞が関与する可能性がないか問われた。本研究において移植細胞より分化した神経系細胞についてニューロンよりもグリアの方がCPTX産生の割合が多く見られ、細胞のタイプで異なることについて今後改良が必要であると回答された。 以上、本研究はシナプス形成促進により従来の細胞移植療法を上回る機能改善が見られたが、さらなる運動機能を獲得するためには、より詳細な神経回路の探究や新たな治療アプローチが必要である。細胞移植治療に遺伝子導入を組み合わせる新たな治療体系を示すことができた点で有意義な研究であると評価された。				