

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	伊藤 啓太郎
論文審査担当者 主 査 整形外科 中 村 雅 也 解剖学 仲 嶋 一 範 リハビリテーション医学 辻 哲 也 形成外科学 貴 志 和 生 学力確認担当者： 審査委員長：仲嶋 一範 試問日：2025年 2月12日				
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：Histological effects of combined therapy involving scar resection, decellularized scaffolds, and human iPSC-NS/PCs transplantation in chronic complete spinal cord injury (慢性期脊髄完全損傷に対する、瘢痕切除と脱細胞化ハイドロゲルを併用したヒトiPS細胞由来神経幹前駆細胞移植の組織学的効果)				
本論文では、慢性期脊髄完全損傷に対して、瘢痕切除、脱細胞化ハイドロゲルおよびヒトiPS細胞由来神経幹/前駆細胞（hNS/PCs）移植を組み合わせた治療方法の効果を検証した。その結果、瘢痕切除後の脊髄では、神経保護型マーカーの出現、軸索伸展阻害因子の減少など脊髄微小環境の改善が確認でき、瘢痕切除にハイドロゲルを併用することで血管新生を伴う足場形成を確認した。さらに1週間後にhNS/PCsを移植することで、移植細胞の生着が得られ、宿主神経軸索の再生が促進されることを明らかにした。 審査では、既報で機能改善が得られている中、本研究で改善が認められなかった理由について問われ、瘢痕切除とハイドロゲルを用いた併用療法では、移植細胞の生着や宿主軸索の再生は確認されたものの、損傷中心部でのシナプス形成が不十分であったためと考えていると回答した。また、機能改善には移植細胞のニューロン分化や軸索伸長を促す薬剤・栄養因子の追加、およびリハビリテーションの併用が必要であると述べた。スカフォールドとして移植したハイドロゲルの方向性や軸索のガイダンス因子について問われ、使用したハイドロゲルには方向性はないが、ヘパラン硫酸プロテオグリカンなどの軸索伸長を促す因子が含まれることから選択したと説明した。瘢痕切除範囲の決定に関して問われ、線維性瘢痕の定量評価を基に一定範囲を切除したと回答された。さらに将来的な臨床応用を見据え、侵襲を抑えるため、瘢痕を可視化する試薬などを用いるかエコー等を用いて最小限の切除にすることが必要であると回答した。また、電気生理学的検査については、宿主軸索の再生は確認されたが、シナプス形成が不十分で神経回路の再構築が未達成であったため実施しなかったと説明した。細胞移植のタイミングについて問われ、瘢痕切除直後は急性期損傷に近い状態、1週間後にすることで亜急性期の環境を模倣し、ハイドロゲルに血管が遊走し足場が形成されたタイミングで移植を行ったと述べた。移植細胞由来ニューロンのサブタイプについて問われ、本研究では評価は行わなかったと回答したが、いかなるニューロンタイプに分化したのかの解析と脊髄微小環境の評価を同時に行うことは、機能改善を目指す上で重要であると助言を受けた。さらに、正常脊髄におけるアストロサイトの分布について問われた。正常脊髄の解析は行っていないが、シナプスが存在する脳の灰白質において、GFAP陽性アストロサイトは正常では乏しくS100β陽性アストロサイトが多いため、脊髄でも同様であれば移植細胞由来アストロサイトの種類の評価は今後の解析で重要であると助言を受けた。 以上、課題を残すものの本研究は慢性期脊髄完全損傷に対する新たな治療の可能性を示し、瘢痕切除、脱細胞化ハイドロゲル、および細胞移植の組み合わせによる有用性が示唆され、有意義な研究として評価された。				