

氏名(本籍) ^{しろもと たかし}
城本 高志 (岡山県)

学位の種類 博士(医学)

学位授与番号 甲第642号

学位授与日付 平成29年3月17日

学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当

学位論文題目 The role of endogenous neurogenesis in functional recovery and motor map reorganization induced by rehabilitative therapy after stroke in rats

審査委員 教授 花山 耕三 教授 樋田 一徳 教授 小野 成紀

論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

主論文である The role of endogenous neurogenesis in functional recovery and motor map reorganization induced by rehabilitative therapy after stroke in rats (脳梗塞後内因性神経新生がリハビリテーションによる機能回復と大脳皮質可塑性へ及ぼす役割について) は、ラットの大脳皮質運動野の尾側前肢領域に脳梗塞を作製し、4週間の前肢リーチ動作を行わせたリハビリ群と対照(非リハビリ)群においてその回復に差があるかどうかをリーチテストによる運動機能評価および皮質内微小電気刺激による大脳皮質可塑性評価にて検討し、さらにその回復の差が内因性神経新生によるものであるという仮説を、cystosine- β -D-arabinofuranoside (Ara C) を側脳室に投与することによる神経新生抑制を試み、検証しようとしたものである。その結果、リハビリ群と非リハビリ群のとの比較では、リハビリ群において有意に運動機能が改善し、大脳皮質運動野前肢領域の拡大がみられたこと、Ara-C投与を行ったラットでは Vehicle 群(生理食塩水)に比べ有意に機能回復、大脳皮質可塑性が抑制されたことが示された。

対象ラットに脳梗塞作製前にリーチ動作の巧拙を評価しており、十分な能力をもつラットのみを用いたこと、神経新生が最大となる時期を確認するために側脳室下帯の神経再生細胞を時期を変えて測定したこと、Ara-Cが非神経細胞に影響を与えていないことを確認するなど周到に実験が行われたことが窺えた。

本研究は、リハビリテーションが内因性神経新生を促すことを示したのみならず、リハビリテーションによる機能回復や大脳皮質可塑性に脳梗塞後内因性神経新生が重要な役割を担っている可

能性を示したものである。

全体として理論だったよく練られた研究であり、その独創性、実験結果の確実さ、論文記述の体裁、考察内容もいずれもすぐれており、本論文内容が審査基準に合致し学位授与に値するものと認められた。

学位審査会（最終試験）の結果の要旨

本研究は倫理委員会の承認を受け、その手続き、研究倫理においても問題なく遂行された。研究発表は、研究内容、成果、意義、課題などにわたり論理的に組み立てられ、その説明は的確であった。

審査委員からは、梗塞後の回復メカニズムについて集中的に質問がなされた。側脳室前角で新生し通常嗅球に向かって遊走する新生ニューロンが皮質脳梗塞では梗塞部位に向かって遊走することを尾側前肢領域では細胞レベルで確認できたが、吻側前肢領域については確認できておらず、梗塞部位の修復には遊走した新生ニューロンにより産生される液性因子（脳由来神経栄養因子 Brain Derived Neurotrophic Factor; BDNF）が関与している可能性が高いと考えているという答えであった。ただし、今回は皮質のみの検討であり、海馬など他部位についての検討あるいは白質障害で同様な機序がおこるのかを含めた研究が今後必要であるなど、今回の研究の限界についても触れられた。審査委員からは、運動野の再組織化のメカニズムについての今後の研究として、軸索やシナプス、液性因子、これらの立体的構築が果たす運動野の可塑性についての研究が必要であると指摘された。また、実際の実験手技について質問され、皮質内微小電気刺激による前肢の反応の実際と判別についての的確な説明を行った。また、今回作製された麻痺の程度や麻痺の自然回復などについて質問され、麻痺はそれほど重度のものでなく巧緻性の低下をきたす程度であり、自然回復はこの期間では非リハビリ群では有意な改善がみられなかったなどの的確に回答された。

以上より、最終試験における研究発表能力、質疑応答能力は審査基準を満たすものであり、専攻科目について十分な知識と研究遂行のための十分な能力を備えており学位授与に値すると認められた。