



Title	Neuroprotective Effect of Bone Marrow-Derived Mononuclear Cells Promoting Functional Recovery from Spinal Cord Injury
Author(s)	吉原, 智之
Citation	大阪大学, 2007, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/47426
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	吉 原 智 之
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 20968 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 19 年 3 月 23 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科生体統合医学専攻
学 位 論 文 名	Neuroprotective Effect of Bone Marrow-Derived Mononuclear Cells Promoting Functional Recovery from Spinal Cord Injury (骨髄単核球細胞の神経保護効果が脊髄損傷後の機能回復を促す)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 杉 本 壽 (副査) 教 授 吉 峰 俊 樹 教 授 吉 川 秀 樹

論 文 内 容 の 要 旨

〔はじめに〕 脊髄損傷に対する神経幹細胞移植の有効性はこれまで動物実験で示されてきた。しかし、臨床に応用するためにはドナー細胞に関わる倫理的問題、移植後の免疫学的問題の解決が求められる。また、移植に十分な細胞数を確保するために培養操作を要し、治療介入時期が限定されることが多い。骨髄単核球細胞移植は虚血性心疾患や下肢虚血に対して有効であるとされており、脊髄損傷後の虚血に弱い神経細胞を保護する効果が期待される。また、自家骨髄からの採取が可能で容易に分離でき治療時機を逃すことなく移植できる点で有望視される。

〔目的〕 骨髄単核球細胞移植が急性期の脊髄損傷に対する治療として有効であるかどうか、ラットの脊髄損傷モデルを用いて検証する。

〔方法〕 ラットの胸髄を露出し New York University Impactor により第 8－9 胸髄に挫滅損傷を加えた。大腿骨・脛骨より骨髄細胞を採取、遠心分離により骨髄単核球細胞を回収した。損傷から 1 時間後、ラットの脳脊髄液腔に骨髄単核球細胞 (5×10^6 個) を移植した。対照群の脊髄損傷ラットには細胞懸濁に用いた細胞培養液のみを投与した。ラットの後肢運動機能を Basso-Beattie-Bresnahan (BBB) locomotor rating scale で評価した。損傷部脊髄組織において神経軸索 (β -tubulin type III)、毛細血管内皮細胞 (von Willebrand Factor) の構築をそれぞれ免疫組織学的手法により評価し、慢性期において形成される空洞の大きさを計測した。また、ELISA 法により脳脊髄液中の分泌性因子について検討を加えた。

〔結果〕 骨髄単核球細胞を移植すると損傷 1 週間後から後肢運動機能は有意に改善した。移植された骨髄単核球細胞は脳脊髄液中に存在したが 1 週間後には消失した。損傷後 3 日目の脳脊髄液中の肝細胞増殖因子は細胞移植群で有意に増加し $\text{TNF-}\alpha$ は減少した。損傷後 3 日目、7 日目における損傷部脊髄組織ではアポトーシスが抑制され神経軸索の損傷は軽度であった。

慢性期に形成される空洞の体積は減少し、空洞周囲にはより多くの毛細血管が残っていた。

〔総括〕 脊髄損傷直後に骨髄単核球細胞を移植することにより、急性期に著明な神経保護効果が認められ有意な機能回復が示された。移植された骨髄単核球細胞から神経保護因子が分泌される可能性が示唆された。採取・調整が容易で培養を必要としない骨髄単核球細胞は治療時機を逃すことなく自家移植することが可能であり、急性期の脊髄損傷

の有効な治療法の一つとしてヒトへの臨床応用が大いに期待される。

論文審査の結果の要旨

脊髄損傷は生活の質を著しく低下させる重篤な外傷である。近年、脊髄損傷に対し細胞移植療法が動物実験で有効とされているが臨床応用に向けて解決すべき問題が残されている。骨髄単核球細胞は簡便に採取し治療時機を逃すことなく自家移植できる。本研究において申請者らは、臨床の損傷形態に近いラット脊髄損傷モデルを用いて急性期に骨髄単核球細胞を移植しその効果を行動学的・組織学的に評価した。具体的には第7－8胸髄損傷1時間後に骨髄単核球細胞を脳脊髄液腔に移植したところ、損傷後7日目までに移植群で後肢の運動機能が有意に改善した。損傷後3、7日目では神経軸索の損傷が抑制されていた。3日目に脳脊髄液中の液性因子を調べたところ神経保護効果を有する肝細胞増殖因子が増加、炎症性物質の一つ $\text{TNF}\cdot\alpha$ が低下していた。本治療法は、臨床応用により急性期の脊髄損傷に対して神経保護を促し機能予後の改善に寄与する可能性が期待され、学位の授与に値すると思われる。