

(第7号様式)

## 学位論文審査結果の要旨

氏名	高木 太郎
審査委員	主査 満田 憲昭 副査 久門 良明 副査 白石 敦 副査 茂木 正樹 副査 東 太地

論文名 一過性内耳虚血に対する骨髄単核球細胞の静脈内投与の効果

### 学位論文の要旨

#### 【目的】

骨髄単核球細胞は骨髄細胞のうちの単核球分画の総称であり、様々な虚血性疾患で局所における血管新生を促進し、組織の修復作用があることが知られている。骨髄単核球細胞を用いた細胞治療は、現在、脳梗塞、心筋梗塞、閉塞性動脈硬化症などなどの虚血性疾患において、すでに臨床で応用されている。突発性難聴の原因はいまだ不明であるが、内耳虚血説が有力である。そこで申請者らは、骨髄単核球細胞を用いた突発性難聴治療法の臨床応用に向けて、スナネズミの一過性内耳虚血モデルに対する骨髄単核球細胞療法の内耳障害防御効果を検討した。

#### 【結果と考察】

スナネズミの両側椎骨動脈を一過性に閉塞した15分後に尾静脈から骨髄単核球細胞を注入することにより、ABR閾値の上昇と内有毛細胞の脱落を抑制出来たため、骨髄単核球細胞は一過性虚血による内耳障害を防御したと考えられる。しかし、骨髄単核球細胞は迷路動脈やらせん動脈の内腔に留まっており、コルチ器や周辺組織へ侵入していなかった。また、有毛細胞との置換や融合も見られず、内有毛細胞の再生が起こったとは考え難い。内耳において神経栄養因子であるGDNFとNT-3の発現が上昇していたことより、骨髄単核球細胞より分泌されたこれらの栄養因子が内有毛細胞に作用して、細胞を保護し、内耳障害を抑制した可能性が示唆された。

### 審査結果の要旨

#### I 論文の意義について

この論文は、すでに様々な虚血性疾患において臨床応用されている骨髄単核球細胞移植療法を突発性難聴の治療に応用できるか否かを、スナネズミの一過性椎骨動脈閉塞モデルを用いて検討したものである。その結果、骨髄単核球細胞を椎骨動脈閉塞の15分後に尾静脈から注入した場合でも、内耳障害を抑制できた。そのメカニズムとして、注入した骨髄単核球細胞から分泌される神経栄養因子GDNFやNT-3による内有毛細胞保護効果が示唆された。骨髄単核球細胞移植療法は、突発性難聴の急性期治療に臨床応用できる可能性を秘めていると言える。

## II 公開審査会における質疑応答に関するまとめ

本論文の公開審査会は平成26年12月22日に開催された。

申請者は、骨髄単核球細胞を用いた虚血性疾患治療への応用例の現状、今回の研究の方法、結果（静注後の骨髄単核球細胞の局在、骨髄単核球細胞静注のABR閾値への影響、内有毛細胞の脱落への影響、神経栄養因子の発現）について説明したのち、結果に対する考察を加えた。その後審査委員からいくつかの質疑があった。申請者はそれらの質疑に対し、的確に応答した。

主な質疑内容は以下の通りであった。

- ①具体的に、骨髄単核球細胞のうちどの細胞に内有毛細胞保護効果があったのか。
- ②骨髄単核球細胞は、虚血部位だから迷路動脈やらせん動脈に集まったのか、それともたまたま流れていてトラップされたのか。
- ③聴力障害が出てから骨髄単核球細胞を注入する方法では効果はないのか。
- ④突発性難聴は加齢と共に増えるのか。
- ⑤ヒトに応用することを想定した場合に、骨髄ではなく末梢血から単核球を取り出す方法は可能性があるか。
- ⑥虚血の24時間後に骨髄単核球細胞を注入するのでは効果はないとのことだが、では何時間後までなら効果があるのか。
- ⑦骨髄単核球細胞の代わりに、培養上清を静注したらどうなるか。
- ⑧有意に増加していたGDNFやNT-3は、既報では虚血性疾患治療に有効とされているのか。
- ⑨実際に臨床応用する際には、どのような投与方法が良いか。
- ⑩骨髄単核球細胞が分泌した栄養因子が本当に有毛細胞に届いているかどうかを組織学的に確認するのは難しいか。
- ⑪骨髄単核球細胞を静注後、他の臓器では栄養因子は増加していないのか。
- ⑫もっと長く経過観察したらどうなったか。
- ⑬Thread Modelを使って、片方の前下小脳動脈だけを詰める方法を使ったらどうか。
- ⑭骨髄単核球細胞による内有毛細胞保護効果を最大限に引き上げるためには、どんな方法が考えられるか。細胞の精製法は？筋肉注射は？
- ⑮有意差のあった2つの栄養因子が確かに効いていることを証明するにはどうしたらよいか。
- ⑯虚血負荷するよりも前に骨髄単核球細胞を静注したら、もっと保護効果が高かったとは考えられないか。

## III 公開審査会における審査委員の結論

本審査委員会は本論文を高く評価し、全員一致して博士(医学)の学位に値すると判断した。