

(第7号様式)

学位論文審査結果の要旨

氏名	森 美妃
審査委員	主査 堀内 正嗣 副査 萬家 俊博 副査 福田 光成 副査 津田 孝治 副査 堀内 史枝

論文名 新生児低酸素性虚血性脳症に対する SDF-1 α の有効性についての検討

審査結果の要旨

背景

周産期医療の進歩に伴い新生児の生存率は改善したが、早産の増加に伴い脳性麻痺の発症率は近年増加している。低酸素性虚血性脳症は脳性麻痺の主な原因として知られているが、いまだに有効な薬物療法は確立していない。近年、一部の施設において脳損傷に対する間葉系幹細胞移植が行われているが、虚血部位への長時間移動に伴う低効率化や倫理的な問題が解決していない。SDF(Stromal derived Factor)-1 α は、虚血部位へ骨髄由来幹細胞の移動を促し、その再生に寄与することが知られており、心筋梗塞モデルラットの梗塞心筋に SDF-1 α を局注すると血管新生が促進されることが報告されている。

目的

新生児低酸素性虚血性脳症モデルラットを用いて、SDF-1 α の脳障害への有効性について検討することを目的とした。

方法

Wistar rat (生後7日)の左頸動脈を結紮し、8%酸素に120分間暴露することによって新生児の低酸素性虚血性脳症モデルを作成した。これらモデルラットを SDF-1 α (60 μ g/kg、600 μ g/kg)の硬膜下投与群、生食投与群、無投与群、sham群に分類した。手術1週間後、脳の

病変を MRI 検査にて評価した。手術 11 日後から 5 日間、モリス水迷路試験を行うことによって空間位置学習能力を評価した。術後 4 週間目にロータロッド試験を行い、協調運動能を評価した後安楽死させ脳を摘出した。摘出した脳にトリフェニルテトラゾリウムクロライド染色を行い脳傷害の大きさを評価した。また、免疫組織化学染色（抗グリア細胞線維性酸性タンパク質抗体、抗ミエリン塩基性タンパク質抗体、抗 SMI32 抗体、抗 CXCR4 抗体）を行った。

結果

水迷路試験開始 5 日目、SDF-1 α (600 μ g/kg) 投与群では生食投与群と比較して逃避台に到達するまでの時間が有意に短縮した。クロッシング回数も生食投与群に比して有意な増加を認めたことから、SDF-1 α による空間学習能力の改善が証明された。ロータロッド試験では、SDF-1 α (600 μ g/kg) 投与群と生食投与群との間に有意差を認めなかったことから、協調運動能の改善は認められなかった。GFAP 染色では、SDF-1 α (600 μ g/kg) 投与群においてアストログリオーシスの減少を認めた。MBP 染色では、SDF-1 α (600 μ g/kg) 投与群で白質における髄鞘化の増加を認めた。抗 SMI32 抗体染色では、SDF-1 α (600 μ g/kg) 投与群で白質におけるニューロフィラメントの増加が認められた。

結論

新生仔の低酸素性虚血性脳症において、SDF-1 α は脳傷害の物理的な改善なしに、白質における髄鞘化および軸索損傷の改善を介して空間学習能力を改善する可能性が示唆された。

本研究に関する公開審査は平成 27 年 7 月 21 日に行われた。審査員より、実験で用いた新生児低酸素性虚血性脳症モデルラットと実際の臨床病態との関連、海馬などの空間認知機能に関連した部位での変化、SDF-1 α の病態生理学的濃度、投与方法などを含めた臨床展望等多くの質問がなされたが、申請者はいずれにも的確に回答し、審査会は一致して本研究が博士（医学）の学位論文に値すると結論した。