

論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨の公表

学位規則第 8 条に基づき、論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨を公表する。

|                  |  |                          |
|------------------|--|--------------------------|
| フリガナ<br>氏名 (姓、名) | ヤマグチ ナツミ<br>山口 菜摘  | 授与番号 甲 1702 号            |
| 学位の種類            | 博士( 理学 )   | 授与年月日<br>2023 年 9 月 25 日 |
| 学位授与の要件          | 本学学位規程第 18 条第 1 項該当者 [学位規則第 4 条第 1 項]  |                          |
| 博士論文の題名          | 脳梗塞後の機能回復機序に関する研究  |                          |
| 審査委員             | (主査) 田中 秀和<br>(立命館大学生命科学部教授)   | 西澤 幹雄<br>(立命館大学生命科学部教授)  |
|                  | 向 英里<br>(立命館大学生命科学部教授)   |                          |
| 論文内容の要旨          | <p>本論文は、脳梗塞後の運動介入による、機能回復機序を研究対象としたものである。第 1 章：序論、第 2 章：脳梗塞後の自発運動による機能回復と神経可塑性、第 3 章：脳梗塞後の自発運動によるグリア細胞への影響、第 4 章：結論、で構成されている。</p> <p>厚生労働省「人口動態統計の概況」によると、2021 年の脳血管疾患による死亡数は 10 万人強で、全死因の 4 位であった。脳血管疾患の総患者数は 111 万余人（2017 年）で、2020 年度の国民医療費 42 兆 9,665 億円のうち 1 兆 8,098 億円を占める。脳血管疾患から生還しても、麻痺等に対する介護負担も膨大であり、効果的な対処法の強化が喫緊の課題である。</p> <p>リハビリテーションは、極めて効果的な対処法の 1 つであるが、経験則に基づいて発展してきた側面が大きく、機能回復の科学的メカニズムについては不明な部分が多く残されている。本論文はそこに焦点を当てたもので、近未来の脳血管疾患後遺症治療の劇的な発展につながるシーズを提供するものである。</p> <p>まず、常に同一サイズの脳梗塞を実験的に引き起こすことができる特殊なマウス系統を選択した。この脳梗塞モデルマウスに、リハビリテーションを模して、走行輪による自発運動を促した。その後、グリッドウォーキング試験とワイヤハング試験を実施し、歩行時の感覚・運動障害の程度を数値化することで、脳梗塞症状の科学的な評価系を確立した。その結果、自発運動介入により脳梗塞後の機能回復が促進することを示した。</p> <p>脳梗塞に限らず、脳神経回路はさまざまな活動や病態により、神経線維（神経細胞の突起）同士の繋ぎ目であるシナプス（スパイン）の増加や減少を伴う。本論文では、単一の神経細胞だけを可視化する色素注入実験を導入し、脳梗塞により、周囲のスパインが減少し、自発運動介入により回復することを示した。それと並行して、脳梗塞周囲の血管の長さや広がりも運動介入で増し、脳内環境の変化に寄与している可能性を示した。</p> <p>更に、劇的に変化する脳内環境を制御する各種グリア細胞が脳梗塞後に増殖するが、運動介入が脳梗塞以前から存在するアストロサイトと脳梗塞後に新生したアストロサイトの構成比と、それらの遺伝子発現に変化を与えることも示した。その遺伝子産物のひとつであるリポカリン 2 (Lipocalin-2) はスパインの数を減らす機能を持つが、運動介入がリポカリン 2 を減らすことを見出し、結果としてスパイン数の回復、ひいてはリハビリテーションによる機能回復につながる可能性を示唆した。</p> |                          |

|                 |  |
|-----------------|--|
| 論文審査の結果の要旨      | <p>本論文は、脳梗塞後のリハビリテーション介入による機能回復機序を明らかにするために、脳梗塞病態の科学的な評価系を確立し、それを駆使した解析を行った点に特徴があり、以下の点に関して評価することができる。</p> <p>(1)従来困難とされてきた脳梗塞病態の科学的評価系を、特殊なマウス系統を入手し、高難度の病態モデル作製手術を習得することで実現させた点で、高く評価できる。</p> <p>(2)リハビリテーションを模した自発運動介入により、感覚・運動機能が回復する現象を定量評価し、それに並行して脳梗塞巣周囲の神経細胞が神経回路を再構築する可塑性を、細胞へのルシファーイエロー色素微量注入法により、形態学的に実証した点で、高く評価できる。</p> <p>(3)虚血環境下で生まれたグリア細胞のうち、アストロサイトが自発運動介入に応答して表現型を変化させることを特定し、さらにそのアストロサイトの遺伝子発現変化を網羅解析して同定した変動遺伝子リポカリン2が、スパイン数制御を介して機能回復に至る可能性を示した点で、高く評価できる。</p> <p>本論文の審査に関して、2023年5月1日(月)15時00分から16時15分まで、びわこ・くさつキャンパスバイオリンク演習室4において公聴会を開催し、申請者による論文要旨の説明の後、審査委員は申請者に対する口頭試問を行った。各審査委員および公聴会参加者より、本論文で用いた脳梗塞モデルの普及率および手術成功率、梗塞部位と症状と行動試験成績の関係、脳体積計測法の妥当性と浮腫・炎症細胞浸潤・摂餌量の変化など随伴症状からの影響の可能性、脳梗塞後15日間にわたる自発運動介入と各種解析の時間的配置の妥当性、走行輪設置による自発運動の促進が十分であり群間誤差が出ないか否か、自発運動ではなく強制的な運動介入を行なった場合の予測、本論文前半では脳梗塞ならびに自発運動介入それぞれの有無4群で比較しているが、一部で自発運動介入の有無2群のみに絞って解析した理由、健常マウス脳のスパイン数が自発運動により減る意味とスパイン刈込みを誘導するシグナルの候補、脳梗塞後の自発運動介入で変動したmRNA量(Vegfa、Lipocalin-2、c-Fos)、血管伸長、スパイン数の関係、c-Fosが初期応答遺伝子にもかかわらず15日目で変動したメカニズム、BrdU陽性/GFAP陽性細胞が運動で増す理由についてKi67による解析を脳梗塞後24時間に前倒しした場合の可能性、マイクロアレイで遺伝子発現の違いを解析するアストロサイト単離のタイミングを早めた場合の推測、Lipocalin-2を介した新治療法への発展性などの質問がなされたが、いずれの質問に対しても申請者の回答は適切なものであった。また、本論文提出後、主査および副査はそれぞれの立場から本論文の内容について評価を行った。</p> <p>以上により、審査委員会は一致して、本論文は本研究科の博士学位論文審査基準を満たしており、博士学位を授与するに相応しいものと判断した。</p> |
| 試験または学力確認の結果の要旨 | <p>本論文の公聴会は2023年5月1日(月)15時00分から16時15分まで、びわこ・くさつキャンパスバイオリンク演習室4で行われた。</p> <p>主査および副査は、公聴会の質疑応答を通して博士学位に相応しい能力を有することを確認した。</p> <p>したがって、本学学位規程第18条第1項に基づいて、博士(理学 立命館大学)の学位を授与することが適当であると判断する。</p>  |