

# Therapeutic effects of combined cell transplantation and locomotor training in rats with brain injury

下川, 能史

<https://doi.org/10.15017/2556286>

---

出版情報 : 九州大学, 2019, 博士 (医学), 課程博士  
バージョン :  
権利関係 :

氏 名：下川 能史

論 文 名：Therapeutic effects of combined cell transplantation and locomotor training in rats with brain injury

(脳損傷モデルラットに対する細胞移植治療と運動トレーニングの併用効果)

区 分：甲

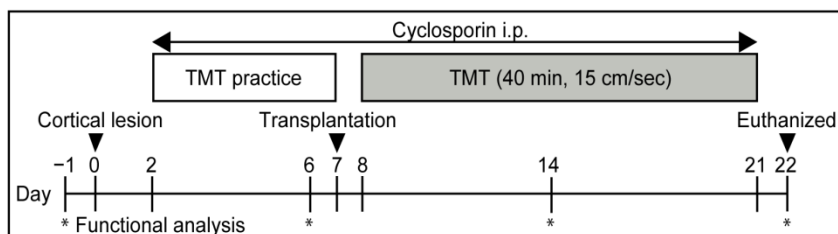
### 論 文 内 容 の 要 旨

脳損傷に対する治療として、リハビリテーションの有効性が知られている。リハビリテーションは運動機能障害の程度を軽減し、代償性の機能回復を促す効果があることが示されているが、そのメカニズムとして、神経栄養因子やサイトカインの上昇・内因性神経再生の誘導・シナプス可塑性の強化・代償性神経回路の形成・脳機能の再分布を促すことが示されている。しかし、リハビリテーションのみでは運動機能の完全回復は望めず、新たな治療法が求められている。

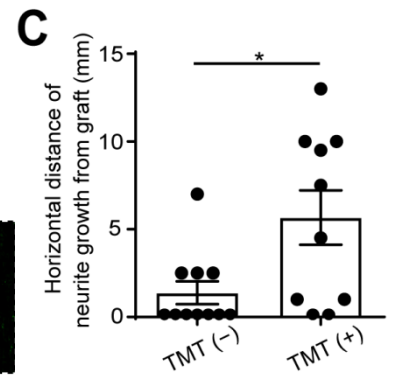
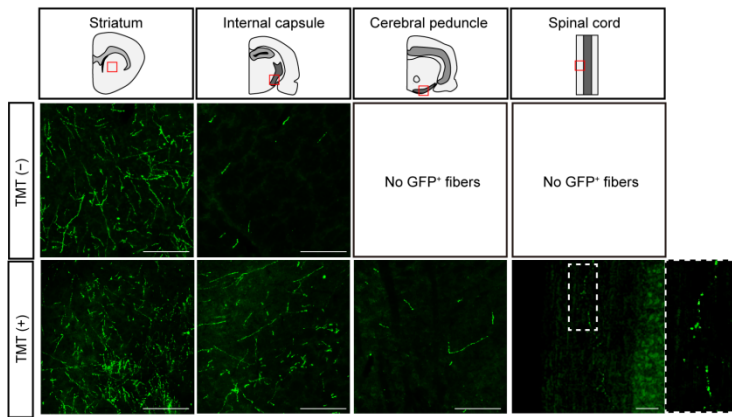
新たな治療法として細胞移植治療が期待されている。しかし、運動機能を改善し得るだけの十分な移植片由来の軸索伸張は得られておらず、その為には新たな治療の追加が必要であると考えられている。リハビリテーションの効果は、宿主脳だけでなく、移植片にも作用し得るため、脳損傷に対する細胞移植とリハビリテーションの併用治療が注目されている。しかし、移植片由来の軸索伸張、つまり神経回路の再構築、に関するリハビリテーションの効果はこれまでに明らかにされていない。

本研究では、脳損傷に対して、運動トレーニング（リハビリテーション）は細胞移植治療効果に作用すると仮説を立て、マウス胎仔前頭葉皮質細胞を脳損傷モデルラットに移植し、細胞移植単独治療群、細胞移植および運動トレーニング併用治療群を比較し、移植片由来の軸索伸張について検証を行った。また、細胞移植単独治療群、運動トレーニング単独治療群、併用治療群を比較し、運動機能変化について検証を行った。

3週齢の運動野を削除した脳損傷モデルラットの運動野前方に、E14.5 GFP 強制発現マウス胎仔前頭皮質を、損傷1週間後に定位的に移植し、移植翌日からトレッドミルトレーニング(TMT)を14日間行った。移植5日前から安楽死前日まで免疫抑制剤を投与した。



非 TMT 群では、移植片由来の神経軸索は同側の線条体や内包レベルまでしか認めなかった。一方、TMT 群では、移植



片由来の神経軸索は同側線条体、内包、中脳大脳脚、頸髄レベルにまで認めた。神経軸索伸張距離は、非 TMT 群に比べて TMT 群で有意に長かった。TMT 群では、同側赤核周囲にも神経軸索の伸張を認め、その軸索の周辺には Synaptophysin 陽性細胞が発現しており、移植細胞と宿主脳とのシナプス形成が示唆された。

運動機能評価は、foot fault test を用いて行った。運動トレーニング開始 1 週間後において、非 TMT 群よりも TMT 群で有意に機能回復を得た。また、移植片内の細胞の神経活動が、運動トレーニング後に変化するのかを検証すると、非 TMT 群と比べて、TMT 群で有意に移植片内の C-FOS 陽性細胞の発現増加を認め、移植片内の細胞の神経活動は、運動トレーニングにより増加することが示された。

以上結果から、運動トレーニングは移植細胞からの軸索伸張を促進する、移植片由来の軸索は宿主の神経とシナプスを形成している可能性が示唆される、細胞移植と運動トレーニングの併用治療は細胞移植治療単独群と比べて運動機能回復を促進させる可能性がある、ことが示された。

結語として、移植された細胞の機能は運動トレーニングにより強化され、本研究により、細胞移植と運動トレーニング（リハビリテーション）の併用治療は脳卒中や脳損傷に対する有力な治療戦略となる可能性が示された。

**B**



Group	n	vs Intact
Intact group	n=7	-
LV group	n=6	***
LVT group	n=6	***
LTx group	n=4	***
LTxT group	n=8	***

