

甲 第 号

後藤 桂 学位請求論文

審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

## 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 第 号	氏 名	後藤 桂
論文審査担当者	委員長	教 授	吉栖 正典
	委 員	教 授	國安 弘基
	委 員	特任教授	高木 都
	(指導教員)		

主論文

In vivo imaging of enteric neurogenesis in the deep tissue of mouse small intestine

インビボイメージング法を用いたマウス小腸の肉芽組織深部における腸壁内神経形成の解析

後藤 桂, 加藤 剛, 川原 勲, 羅 奕, 小畑 孝二, 三澤 裕美,  
石川 達也, 國安 弘基, 鍋倉 淳一, 高木 都

PLoS ONE

Volume8 (1): e54814,

January 31, 2013

## 論文審査の要旨

申請者らは以前に 5-HT<sub>4</sub> 受容体作動薬モサプリドクエン酸塩 (以下 MOS) が、下部消化管切離吻合術後に損傷した壁内神経系の再生・新生促進作用を有することを見いだした。さらに申請者らは、壁内神経細胞が蛍光標識された遺伝子改変マウス (Thy1 promoter GFP H-line mouse) および高深部到達性かつ低侵襲性の 2 光子励起顕微鏡 (以下 2PM) を用いた *in vivo* イメージング法を用いて、従来観察が困難であった小腸切離吻合術後に形成される肉芽組織深部の詳細な観察を可能にした。

申請者らはその研究をさらに発展させ、回腸切離吻合術後に vehicle 群、MOS 群、MOS と 5-HT<sub>4</sub> 受容体拮抗薬である SB-207266 同時投与群 (MOS+SB 群) の 3 群に分け、1 週間の飼育期間後に再度麻酔下にて開腹し吻合部の *in vivo* イメージングを実施した。そして取得した画像から新生したと思われる神経細胞数を三次元でカウントし定量的に解析することにより、損傷腸壁内神経系の再生・新生過程に対する MOS の効果について検証した。また、イメージング後に採取した組織の免疫組織学的解析を実施し、損傷壁内神経系の再構築過程についても検討を行った。

GFP 蛍光を示す細胞は、表面から比較的浅い約 100  $\mu\text{m}$  の深さに集中して分布しており、MOS 群では他の 2 群と比較し約 4 倍多い数を示していた。またこれらの細胞は、免疫組織学的解析の結果から、前駆細胞を含む新生した神経細胞であることが明らかになった。

これらの結果から、2PM による *in vivo* イメージング法は肉芽組織深部の観察に有用であるとともに、MOS は小腸においても損傷腸壁内神経系の再生・新生促進作用を示すことが明らかとなった。さらに、新生した神経細胞は肉芽組織の表層に集中していたことから、神経幹細胞は肉芽組織外側より動員されてくることが示唆された。

本研究は、損傷した腸壁内神経の再生・新生効果の機序解明に資する新しい知見をもたらすものであると評価できる。

## 参 考 論 文

1. The 5-hydroxytryptamine 4 Receptor Agonist-induced Actions and Enteric Neurogenesis in the Gut.

Takaki M, Goto K, Kawahara I

J Neurogastroenterol Motility 20 (1), 17-30, 2014

2. Comparison of effects of a selective 5-HT reuptake inhibitor versus a 5-HT<sub>4</sub> receptor agonist on in vivo neurogenesis at the rectal anastomosis in rats.

Kawahara I, Kuniyasu H, Matsuyoshi H, Goto K, Obata K, Misawa H, Fujii H,  
Takaki M

Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 302: G588-G597, 2012

3. In vitro enhanced differentiation of neural networks in ES gut-like organ from mouse ES cells by a 5-HT<sub>4</sub>-receptor activation.

Takaki M, Misawa H, Matsuyoshi H, Kawahara I, Goto K, Zhang GX, Obata K,  
Kuniyasu H

Biochem Biophys Res Commun 406: 529-533, 2011

4. マシントレーニングと同等の効果を発揮する「カジュリハ」の開発

逢坂 悟郎, 藤本 哲雄, 川原 勲, 池尾 和代, 遠近 高明, 和田 都, 篠川 健  
治, 河原 俊徳, 相田 利雄, 後藤 桂, 嶋澤 知子, 濱崎 大助, 出村 和彦

GPnet: 52 (5): 29-37, 2005

5. 画像診断による大腿四頭筋体積の変化

—高負荷筋力増強訓練を施行した一症例について—

後藤 桂

大阪府理学療法士会誌: 32: 45~49, 2004

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文もあわせて消化管機能障害の病態解明の進歩に寄与するところが大きく、十分に学位に相当する内容であると考えられる。

平成 27 年 3 月 6 日

学位審査委員長

情報伝達薬理学

教 授 吉 栖 正 典

学位審査委員

分子腫瘍病理学

教 授 國 安 弘 基

学位審査委員（指導教員）

分子腫瘍病理学

特任教授 高 木 都