

審 査 結 果 の 要 旨

論文題目「Histological study of endoplasmic reticulum stress response to
contusive spinal cord injury in rat」
(ラット脊髄圧挫損傷モデルにおける小胞体ストレス応答の組織学的検討)

学位申請者 松山 大輔

本論文は、ラット脊髄圧挫損傷モデルを用いて、脊髄損傷部位における各種細胞ごとの小胞体ストレス関連因子の経時的発現変動を組織学的に解析し、神経組織における各種細胞での小胞体ストレス応答の違いが損傷後の神経細胞死に及ぼす影響に関して検討した論文である。

具体的には、ラットを用いて二種類の強度による脊髄圧挫損傷モデルを作製し、損傷後 1～14 日後の損傷脊髄における各種細胞（ニューロン、アストロサイト、オリゴデンドロサイト、オリゴデンドロサイト前駆細胞；OPCs）での小胞体ストレス応答の程度を、小胞体シャペロンの一つである GRP78 及び pro-apoptotic transcription factor である CHOP 発現レベルの免疫組織学的解析により推定した。その結果、1) 全ての細胞種において GRP78 の発現が損傷急性期において高くなること、2) CHOP の発現は損傷亜急性期に発現が高くなること、3) GRP78 の発現率はアストロサイトで高く、OPCs では低いこと、4) CHOP の発現率はアストロサイトで低い傾向にあることを明らかにした。以上の結果から、脊髄圧損傷部位においては、アストロサイトが小胞体ストレスへの抵抗性が高いのに対して OPCs では低いために、OPCs からオリゴデンドロサイトへの分化が阻害され、そのことが脊髄損傷後の再髄鞘形成の阻害及び遅発性神経細胞死の要因であると結論づけた。

本論文に対して、各審査委員から次のような質疑がなされた。

- 1) 胸髄圧挫損傷モデルの組織学的特徴、特に空洞形成と血腫の局在について。
- 2) 正常時、GRP78 陽性を示す急性期、CHOP 陽性を示す亜急性期、それぞれにおけるアストロサイトの形態学的特徴について。
- 3) 小胞体ストレス応答が脊髄損傷における二次性損傷を代表するメカニズムであるか否かについて。
- 4) 小胞体ストレス応答を解析するために用いた算出法についての整合性について。
- 5) 軽度損傷群と高度損傷群の二群間で小胞体ストレス応答が異なる理由について。
- 6) 軽症損傷では、有意なアストロサイトの CHOP 発現上昇を認めない理由について。
- 7) 圧挫損傷部位以外の脊髄全体への影響について。
- 8) 遅発性細胞壊死を誘発する CHOP 以外の因子（caspase 12、JNK 等）の検討について。
- 9) 本研究で用いたモデルでの遅発性細胞死を引き起こすアポトーシスカスケードに関する分子機序について。
- 10) 小胞体ストレス応答を高めることによる脊髄損傷治療の可能性、及び小胞体ストレス応答を高める方法について。

これらの質問に対して本申請者は、本論文から得られた実験結果、ならびに多くの関連論文の知見に基づく文献的考察を踏まえ、論理的かつ適切に回答し、本論文における当該分野における意義づけと将来における発展性を明らかにした。

以上の結果、本論文は学位論文として十分な内容を有するものと審査委員全員の一致で判定された。
したがって、申請者 松山 大輔 は東海大学博士（医学）の学位を授与されるに値すると判断した。

論文審査委員

主査	博士（医学）	秦野 伸二	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	医学博士	鳥越 甲順	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	医学博士	松前 光紀	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	博士（医学）	渡辺 雅彦	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	医学博士	竹腰 進	医学部准教授	（医学研究科先端医科学専攻）