

審 査 結 果 の 要 旨

論文題目 「Administration of the GLP-1 receptor agonist exenatide in rats improves functional recovery after spinal cord injury by reducing endoplasmic reticulum stress」
(脊髄損傷ラットにおける GLP-1 受容体作動薬の効果と小胞体ストレス応答による作用の解明)

学位申請者 野村 慧

本論文は、脊髄損傷の損傷部位で小胞体 (ER) ストレスが起きることにより、オリゴデンドロサイト前駆細胞 (OPC) のアポトーシスにより病巣が拡大するが、この OPC のアポトーシスを抑制し、成熟オリゴデンドロサイトへの分化による機能回復を促進するのに、従来糖尿病患者においてインスリン分泌改善薬として使用されている GLP-1 受容体作動薬であるエクセナチドが効果があることを見出した。ラット脊髄圧挫傷モデルを作製した後、GLP-1 受容体作動薬エクセナチドを脊髄損傷直後と 7 日後の 2 回皮下投与を行うとともに、損傷後 2 週間までの期間における脊髄の病理的所見、ならびに ER ストレス関連タンパク質の生化学的・免疫組織学的解析を行った。その結果、エクセナチド投与群は、投与後 7 日目以降において有意に後肢運動機能の改善を認めた。また、脊髄損傷 3 日後には ER ストレスに関連した細胞保護因子である GRP78 の増加し、さらに 14 日後にはアポトーシス促進因子である CHOP の低下と ER ストレス応答因子である ATF6 の活性化することを示した。脊髄損傷により低下することが知られているオリゴデンドロサイト前駆体細胞についても、その細胞数減少が抑制されていることを示した。論文では、これらのデータをもとに、脊髄損傷後のエクセナチド投与が脊髄損傷後の機能改善に効果的に作用すると結論付けている。本論文は、脊髄損傷後のエクセナチド投与と ER ストレス制御に関する初めての研究でありさらに今後の臨床応用の十分に可能な結果である。従って、本論文は、博士論文に十分値するものと考えられる。

今回の論文については、以下のような質問を行った。

1. 後肢の運動機能の定量化に用いた BBB スケールとはどのような方法か。
2. ラット個体へのエクセナチド自体の効果を測るために、本実験においてコントロール実験として sham 群にエクセナチドを投与する実験群を設けなかった理由は何があるか。
3. 結果に基づくと、脊髄損傷後に被検動物は長期間にわたり低血糖を示し、それはエクセナチド投与とは無関係である推察されるが、それについてはどのように解釈するか。
4. 脊髄損傷は胸髄で行っているが、運動機能障害を考える上では腰髄サンプルでの解析は必要ないか。また、同様な脊髄損傷モデル実験で腰髄に関する病理像などは報告されているか。
5. 脊損モデルラットはどうして雌を使用するのか。
6. 今回のエクセナチドのラットへの投与量はヒトの糖尿病患者に用いる量との違いがあるのか。
7. エクセナチドは、脳血液関門 (BBB) を通過するのか。
8. CHOP 以外に組織のアポトーシスを評価したか (tunnel 染色などで)。
9. 本モデルで見られる脊髄損傷の程度とメカニズムについて。
10. 組織学的に脊髄損傷が見られる部位と運動障害との関係、それに対するエクセナチドの効果について。

11. コントロールとエクセナチド投与後のGRP78の損傷後発現の推移の解釈について。
12. GRP78のオリゴデンドロサイト前駆細胞での発現と小胞体ストレス応答の経時的変化、細胞保護効果との関連について。
13. 投与量はどのように決定したか？臨床応用での投与方法と量はどのように考えるか？
14. 脊髄損傷後の高血糖に対する効果が観察できない理由はどのように解釈するか？
15. GLP-1 受容体作動薬エクセナチドの投与による ER ストレス抑制の分子機序
16. エクセナチドの投与による機能回復に際し、ER ストレス抑制以外に考えられる機序
17. ER ストレス評価に用いたマーカー分子を選択した理由
18. 抗炎症剤やER ストレス経路の阻害剤と比較し、エクセナチドを選択すべき理由

審査委員から多くの質問がなされたが、全ての質問に対して、的確に回答していた。

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 野村 慧氏は東海大学博士（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）	永田栄一郎	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	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	博士（医学）	反町 隆俊	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	博士（医学）	遠藤 整	医学部准教授	（医学研究科先端医科学専攻）