

氏名	荒 瀧 慎 也
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博甲第 2839 号
学位授与の日付	平成17年3月25日
学位授与の要件	医学研究科生理系生理学(一)専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Calpain Inhibitors Prevent Neuronal Cell Death and Ameliorate Motor Disturbances after Compression-Induced Spinal Cord Injury in Rats (カルパインインヒビターによるラット脊髄損傷モデルにお ける神経細胞死抑制効果ならびに運動機能障害改善作用につ いて)
論文審査委員	教授 筒井公子 教授 伊達 勲 助教授 浅沼幹人

学位論文内容の要旨

外傷性脊髄損傷は広範囲にわたる神経細胞死を引き起こす。最近の報告によると、活性化されたカルパインが中枢神経系において神経細胞死に関わっていることが示唆されている。本研究は、脊髄損傷後の脊髄神経細胞における神経細胞死にカルパインが関与しているか、また、ALLM や MDL28170 などのカルパイン阻害剤を脊髄損傷後に投与することにより、脊髄損傷モデルラットにおける運動障害が改善されるか否かを検討することを目的として遂行した。

成雄ウイスターラットに対し第12胸椎レベルで20分間20gの重鎮圧迫にて脊髄損傷モデルを作成した。ALLM(0.05~2.5mg/kg)投与群、MDL28170(10mg/kg)投与群、コントロール群として0.1%DMSO投与群の3群に分け、各薬物を脊髄損傷10分後に腹腔内へ初回投与し、その後24時間毎に1週間投与した。

活性化カルパインは脊髄損傷後8時間、24時間、5日後に認められ、またALLM投与により同活性化は抑制された。さらに、ALLM投与群においてはコントロール群と比較し、脊髄損傷後24時間においてTUNEL陽性神経細胞の数が著明に減少した。運動機能評価(inclined plane test、foot-print analysis)の結果では、脊髄損傷後4週の時点でALLMもしくはMDL28170投与群において、コントロール群と比較して著明に運動機能障害の改善が認められた。

これらの結果から、カルパインの活性化は脊髄損傷後の神経細胞死において重要な役割を果たしているとともに、カルパイン阻害剤が脊髄損傷後の運動機能障害に対し有効な治療法となりうる可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

本研究は、脊髄損傷後の脊髄神経細胞における神経細胞死にカルパインが関与しているか、また、カルパイン阻害剤の投与により脊髄損傷モデルラットの運動障害が改善されるか否かを検討することを目的として、脊髄損傷後のカルパインの活性化および運動機能評価を、ALLMあるいはMDL28170投与群とコントロール群を比較して検討をおこなったものである。カルパインの基質である α -spectrinの分解をウェスタンブロットで調べ、脊髄損傷後8時間でカルパインは活性化されており、この活性化はALLM投与により抑制されることを示した。脊髄損傷後24時間におけるTUNEL陽性神経細胞の増加もALLM投与により抑制された。脊髄損傷後4週における運動機能障害もALLMあるいはMDL28170により改善され、カルパインの活性化が脊髄損傷後の神経細胞死に関与し、その阻害剤が運動機能障害に対する治療法となりうる可能性を示した価値ある業績である。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。