

氏名	西山 康 弘
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 4197 号
学位授与の日付	平成 22 年 6 月 30 日
学位授与の要件	医歯学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)

学位論文題目	Effects of Purified Newly Developed Botulinum Neurotoxin Type A in Rat Prostate (ラット前立腺に対する精製A型ボツリヌス神経毒素の効果)
--------	---

論文審査委員	教授 平松 祐司 教授 千堂 年昭 准教授 高橋 英夫
--------	-----------------------------

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

近年、前立腺肥大症に対して、A型ボツリヌス毒素前立腺注入療法の有効性の報告が散見されるようになった。現在、臨床的に使用されるA型ボツリヌス毒素は、精製の容易さと毒素の安定性から毒素成分と無毒成分とが結合した分子量50万から90万の複合蛋白質が用いられている。しかしながら、高分子であるためアレルギー反応を来す可能性や、繰り返し投与による抗体産生による効果減弱の可能性があるという欠点が指摘されている。今回我々は、無毒成分を除き毒素成分のみを精製した分子量15万の精製A型ボツリヌス神経毒素を用いて、ラット前立腺に対する効果を検討した。成熟雄性SDラット前立腺に精製A型ボツリヌス神経毒素5単位あるいは生食を注入し、1週、4週後に前立腺を摘出し、前立腺重量の比較および組織学的な検討を行った。精製A型ボツリヌス神経毒素が注入されたラット前立腺は生食群と比較し有意に前立腺重量の減少を認め、HE染色にて前立腺上皮の萎縮および菲薄化、またTUNEL染色にて広範囲な前立腺上皮、間質でのアポトーシスの存在が確認された。さらに上皮細胞のシナプトファイジン陽性細胞はコントロールに比べ減少していた。精製A型ボツリヌス神経毒素の前立腺注入により前立腺上皮細胞への神経伝達が抑制され、前立腺細胞のアポトーシスおよび萎縮を来したと推測された。これらの結果から精製A型ボツリヌス神経毒素が臨床的にも前立腺肥大症の治療に有効である可能性が示唆された。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

本研究は、精製A型ボツリヌス神経毒素の前立腺肥大症に対する効果をラットで確認した基礎実験である。精製A型ボツリヌス神経毒素5単位のラット前立腺注入により、有意な前立腺重量の減少、前立腺上皮の萎縮と菲薄化が認められることを報告している。

この効果発現の機序として、アポトーシスが誘導されていること、および免疫染色で前立腺上皮内のsynaptophysin陽性神経細胞の減少を確認しており、神経線接合部のアセチルコリン放出を抑制し、腺上皮を中心とした前立腺の成長を抑制することで前立腺容積の縮小を来すことを証明している。そして、この効果は副作用もなく長期持続することを証明している。以上の基礎実験から、ヒトでの前立腺肥大症への応用が期待できる。

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。