

氏名	王 瑞林
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 6915 号
学位授与の日付	2023 年 9 月 25 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 生体制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)

学位論文題目	Decreased expression of hyaluronan synthase and loss of hyaluronan-rich cells in the anterior tibial fascia of the rat model of chemotherapy-induced peripheral neuropathy (化学療法誘発性末梢神経障害モデルラットのの前脛骨部筋膜におけるヒアルロン酸合成酵素およびヒアルロン酸含有細胞の減少)
--------	---

論文審査委員	教授 浅沼幹人	教授 大橋俊孝	准教授 山下 徹
--------	---------	---------	----------

#### 学位論文内容の要旨

Previous studies on chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) have focused on neuronal damage. Although the fascia has been revealed as an important sensory organ, it remains unclear about chemotherapy drug-induced fascial dysfunction. Rats were intraperitoneally administered with vincristine (VCR) followed by the evaluation of mechanical hypersensitivities of the hind paw and the anterior tibial muscle. The quantification using RT-PCR was conducted to assess the expression of hyaluronic acid synthase (HAS) mRNA in the fascia of the anterior tibial muscles. HAS2, HA-binding protein, and S100A4 in the fascia were detected by immunohistochemistry. VCR administration after 3 days was found to significantly decrease mechanical withdrawal thresholds in the hind paw and the anterior tibial muscle. Quantitative PCR presented a significant downregulation of HAS mRNA in the fascia of VCR-treated rats. Immunohistochemical analysis indicated that the number of cells with strong HAS2 immunoreactivity, classified as fasciocytes by morphology and colocalized marker S100A4, decreased significantly in the VCR group. Hyaluronic acid plays a crucial role in somatic pain sensation. Damaged fascia could be a possible cause of musculoskeletal pain in CIPN patients. This research demonstrates that fascia, a non-neural cause, could be a novel therapeutic target for CIPN.

#### 論文審査結果の要旨

化学療法誘発性末梢神経障害(CIPN)における感覚器としての筋膜の関与とヒアルロン酸合成系の関与は明らかでなかった。そこで本研究では、vincristine (VCR)腹腔内投与により CIPN モデルラットを用いて、後肢および前脛骨筋の機械刺激に対する過感受性と前脛骨部筋膜のヒアルロン酸合成酵素(HAS)およびヒアルロン酸含有細胞の変化について検討した。VCR 投与 3 日後に後肢および前脛骨筋の機械刺激に対する疼痛閾値の有意な低下と筋膜における HAS mRNA の減少と HAS2 陽性ヒアルロン酸含有細胞の減少が認められた。

委員からは、高/低分子量いずれのヒアルロン酸が低下しているのか検出すべき、ヒアルロン酸の補充による疼痛に対する効果をみるべきとのコメントがあった。また、HAS2 陽性ヒアルロン酸含有細胞を検出した筋膜には神経終末の共局在の有無についての質問があった。

本研究は、CIPN 患者の疼痛に筋膜障害とヒアルロン酸合成低下が関与し、ヒアルロン酸補充が CIPN の新しい治療標的となる可能性を示唆する研究として、臨床的に意義深く価値のある業績である。

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。