

論文の内容の要旨

1 目的

末梢神経損傷は日常診療でしばしば遭遇する疾患であり、神経再生に関する研究は盛んに行われ、様々な神経再生促進因子が報告されている。しかし、実際に臨床で利用できる薬剤はわずかであり、その予後は未だに必ずしも満足のいくものではない。長時間型の GLP-1(Glucagon-like peptide-1)受容体作動薬であるエキセンディン - 4 は 2 型糖尿病治療薬として本邦を含む多くの国で使用され、既にその安全性は確立されている。近年、中枢神経系や末梢神経系の神経障害に対するエキセンディン - 4 の有効性が報告されているが、末梢神経損傷に対する作用は報告されていない。本研究の目的は末梢神経損傷に対するエキセンディン - 4 の有効性を検証することである。

2 対象並びに方法

8 週齢の Wistar 系雄ラットを用いた。坐骨神経の圧挫損傷モデルに対してエキセンディン - 4 を腹腔内に投与した。治療効果の評価として血糖値、足跡解析(Sciatic Functional Index: SFI)、電気生理学的検索、前脛骨筋の筋湿重量および採取した神経の組織学的検索を行った。

- (1) 2.5 $\mu\text{g/day}$ のエキセンディン - 4 を圧挫直後から圧挫後 14 日目まで投与し、その神経再生促進効果について検証した。
- (2) 10 $\mu\text{g/day}$ のエキセンディン - 4 を圧挫前に事前投与し、その神経保護効果について検証した。
- (3) 2.5 $\mu\text{g/day}$ 、0.5 $\mu\text{g/day}$ 、0.1 $\mu\text{g/day}$ 、0.02 $\mu\text{g/day}$ 、0 $\mu\text{g/day}$ の用量のエキセンディン - 4 を圧挫直後から圧挫後 14 日目まで投与し、その用量と神経再生促進効果について検証した。

3 結果

全ての群において術後の血糖値は一定であった。圧挫のみを加えた群(crush 群)と比較し、圧挫後に 2.5 $\mu\text{g/day}$ のエキセンディン - 4 を投与した群(crush+exendin-4 群)の SFI は速やかに回復し、圧挫後 16、19、22、28 日目の SFI は有意に改善していた。前脛骨筋の萎縮も crush 群と比較して、crush+exendin-4 群では有意に軽減した($p<0.05$)。電気生理学的検索では遠位潜時の延長が有意に短縮した ($p<0.01$)。組織学的には crush+exendin-4 群は crush 群と比較して再生神経線維の軸索の大きさおよび髄鞘の厚さが増加し、より成熟化しており、crush 群と比較して crush+exendin-4 群の有髄神経の軸索面積の頻度別分布図は右方に偏位していた。また、前脛骨筋を除くこれらの評価項目とエキセンディン - 4 の用量の間に相関を認めた。

10 $\mu\text{g/day}$ のエキセンディン - 4 を圧挫前に事前投与した群は crush 群と比較して全ての評価項目で有意差を認めなかった。

4 考察

今回の実験結果から末梢神経損傷に対するエキセンディン - 4 の投与による末梢神経再生の促進と、機能的予後の改善が認められた。この際、すべての群で血糖値の変動を認めず、エキセンディン - 4 による神経再生の促進は血糖値の改善とは独立して発揮された。エキセンディン - 4 による末梢神経再生を促進する機序として、これまでの神経系の報告

と同様に、GLP-1 受容体を通した AC - cAMP - PKA 経路、PI3K - Akt 経路、MAPK 経路などの細胞内伝達系の活性化によると推察された。また、足跡解析、電気生理学的検索、神経の組織学的検索の結果はエキセンディン - 4 の用量と相関を示し、エキセンディン - 4 の神経再生促進効果は用量依存性であることを確認した。

5 結 論

1. ラットの末梢神経損傷に対して、2 型糖尿病治療薬エキセンディン-4 の投与は神経再生を促進し、機能的予後を改善した。
2. エキセンディン-4 は血糖値の改善とは独立して末梢神経再生の促進効果を示した。
3. エキセンディン-4 の事前投与は神経保護効果を示さなかった。
4. エキセンディン-4 は用量依存性に神経再生を促進し機能的予後を改善した。
5. エキセンディン-4 は末梢神経損傷に対する有用な治療薬となりうることが示唆された。