

氏 名	山元 浩治
学 位 の 種 類	博 士 (医学)
学 位 記 番 号	第 4 7 3 号
認 定 課 程 名	防衛医科大学校医学教育部医学研究科
学位授与年月日	平成27年2月13日
論 文 題 目	末梢神経損傷に対する2型糖尿病治療薬エキセンディン-4 の有効性に関する実験的研究
審査担当専門委員	(主査) 大学評価・学位授与機構 教授 中原 一彦 大阪大学 教授 北澤 茂 東京大学 教授 飯野 正光

審 査 の 結 果 の 要 旨

末梢神経には再生能力があることが確認されており、種々の神経再生因子が報告されているが、実際の臨床の場での治療については未だその方法が確立されていない。末梢神経障害は、日常診療において遭遇する機会は多く、診断・治療法の早期の確立が望まれている。一方、エキセンディン-4は、長時間型のGLP-1(glucagon-like peptide-1)受容体作動薬であり、2型糖尿病治療薬として、実際の臨床において使用されている。近年、中枢神経系や末梢神経系に対するエキセンディン-4の神経保護作用が報告されているが、本研究は末梢神経損傷に対するエキセンディン-4の投与が、神経再生の促進および機能的予後の改善に有効かを検討したものである。

申請者は坐骨神経の圧挫損傷モデルとして、8週齢のWister系雄ラットを用い、 $2.5\mu\text{g/day}$ のエキセンディン-4を圧挫直後から14日目まで腹腔内に投与することにより、治療効果を判定した。エキセンディン-4を投与した群では、圧挫のみを加えたコントロール群と比較し、足跡解析(SFI: sciatic functional index)が圧挫後13日目以降に急速に回復し、16,19,22,28日目のSFIは有意に改善を認めた。また前脛骨筋の委縮も有意な軽減を認めた。電気生理学的検索では、最大振幅においてはエキセンディン-4投与の有無においての有意差は認めなかったが、遠位潜時の延長が有意に短縮していた。坐骨神経の組織的検索においても、光学顕微鏡ならびに電子顕微鏡の所見で、再生神経線維の軸索の大きさおよび髄鞘の厚さの増加を認め、神経線維がより成熟していることを確認した。血糖値についてはエキセンディン-4投与にも拘わらず有意な変化は認めず、エキセン

ディン - 4 による神経再生の促進は血糖値とは独立したものであることを確認した。

また申請者は、座圧前に $10\mu\text{g/day}$ のエキセンディン - 4 を腹腔内に投与し、神経保護効果について検討したが、コントロール群と比較して全ての評価項目において有意差を認めなかった。

さらに申請者は、エキセンディン - 4 の用量依存性の神経再生促進効果を検討するため、 $2.5\mu\text{g/day}$ 、 $0.5\mu\text{g/day}$ 、 $0.1\mu\text{g/day}$ 、 $0.02\mu\text{g/day}$ 、 $0\mu\text{g/day}$ のエキセンディン - 4 を腹腔内に投与して検討した。その結果、エキセンディン - 4 の用量と評価項目との間に相関を認めることを見出した。

以上、末梢神経損傷に対して、エキセンディン - 4 が神経再生の促進に有効である可能性が示唆され、本論文の学術的価値は高く博士（医学）として合格と判断した。