

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 神原 俊輔

論 文 題 目

Zonisamide ameliorates progression of cervical spondylotic myelopathy in a rat model

(ゾニサミドは頚椎症性脊髄症モデルラットの症状進行を抑制する)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委員

松本 健治 

名古屋大学教授

委員

勝野 雅央 


名古屋大学教授

委員

宇田 仁 

名古屋大学教授

指導教授

今谷 史郎 

## 論文審査の結果の要旨

本研究では、第5頸椎(C5)と第6頸椎(C6)の椎弓下の硬膜上に膨張性吸水性ポリマーを挿入し処置後5週目から歩行障害が出現する頸椎症性脊髄症(CSM)モデルラットを作製した。次にこのラットに抗てんかん薬であるゾニサミドを処置後5週から毎日投与することで、CSMによる歩行障害の進行が抑制されることを確かめた。組織学的検討より処置後10週でゾニサミド投与によってポリマー圧迫されたC5-6の脊髄前角のNissl陽性細胞数の減少と錐体路中のLuxol Fast Blue陽性髄鞘面積の減少が抑制され、Choline acetyltransferase (ChAT) 陽性運動神経細胞数の減少も抑制された。分子生物学的検討より処置後10週のC5-6脊髄ではゾニサミド投与によってCystine/glutamate exchange transporter (xCT) とMetallothionein 2A遺伝子の発現が増加し、ChAT陽性運動神経細胞におけるGlutathione (GSH) の発現量も増加された。この結果より、ゾニサミドはヒトCSM治療薬となる可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. マウス脳内ではゾニサミド投与により Astrocyte が xCT を介して Cystine を取り込み、2つの Cysteine を生成・分泌し、それを運動神経細胞が取り込むことで抗酸化物質である GSH の生成が促され、神経細胞が活性酸素種から保護されるメカニズムが報告されている。以前に野生型マウス由来の培養された脊髄運動神経細胞の過酸化物質によって誘発された細胞死がゾニサミド処理によって抑制されることが報告されており、また今回野生型ラット脊髄由来の Astrocyte でも同様のゾニサミドの効果を確認した。以上から CSM モデルラットにおいても、ゾニサミドは脊髄前角に存在する Astrocyte の xCT の発現上昇を介して運動神経細胞に抗酸化物質 GSH の生成を誘導し、酸化ストレスなどに対して神経保護効果を発揮した可能性が高いと考えられる。
2. ヒトの CSM は髄節障害と索路障害により症状が現れる。索路障害の一つである錐体路障害からは歩行障害が出現する。ヒトでは錐体路は主に側索に存在しているが、ラットの錐体路は主に後索に存在する。したがって今回作製した CSM モデルラットは背側からの脊髄圧迫により錐体路障害である歩行障害が出現すると考えられる。
3. ヒトの CSM では協調運動が障害され巧緻運動障害や歩行障害が出現する。CSM モデルラットは Wire mesh walking test により四肢のスリップの増加が見られ、CatWalk により歩幅の減少や立脚期の増加が見られることから、それぞれ巧緻協調運動と歩行障害が出現していると考えられる。組織学的にも CSM モデルラットはヒトの CSM と同様に前角の神経細胞の萎縮と喪失、髄鞘の喪失が認められた。以上の症状や組織学的所見から作製した CSM モデルラットはヒトの CSM と類似していると考えられる。

以上の理由により、本研究は博士(医学)の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。



## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	神原 俊輔
試験担当者	主査	阿部 健治	副査 <sub>1</sub>	勝野 雅夫
	副査 <sub>2</sub>	平田 仁	指導教授	今釜 史郎
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Zonidamideの神経細胞保護のメカニズムについて</li> <li>2. 頸椎症性脊髄症(CSM)モデルラットのCSM発症メカニズムについて</li> <li>3. ヒトのCSMとCSMモデルラットの症状の類似点について</li> </ol> <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、整形外科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				