

氏 名	石原 弘基
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲第650号
学位授与年月日	令和6年9月4日
審 査 委 員	主査 教授 藤田 幸
	副査 教授 長井 篤
	副査 准教授 桑子 賢一郎

論文審査の結果の要旨

ボツリヌス療法はボツリヌス毒素（以下BTX）を用いた治療方法で、脳卒中後に生じる痙縮をはじめ、過度に緊張した筋肉を弛緩させて症状を改善させる。BTXは可逆的な作用をもち、3～4ヶ月で効果が減弱する。効果を保つためには治療の反復が必要であり、侵襲・費用・通院などの問題から十分な治療を受けられない場合がある。今回、ボツリヌス療法の効果延長を目指し、神経・筋再生に関与する成長因子Insulin-like growth factorの受容体IGF1Rに対する機能阻害抗体の併用投与を行った。正常マウスを用いた行動学的実験、組織学的解析、タンパク質・遺伝子の発現変化を解析した。結果、抗IGF1R抗体併用群ではBTX単独投与群と比較して筋弛緩作用の効果が有意に延長した。免疫組織学的解析から、BTX投与による神経筋接合部のシナプス異常が、抗IGF1R抗体の併用により持続した。神経原性筋萎縮の機序に関わるタンパク質分解・合成経路、シナプス関連遺伝子の発現は、BTX投与後2週で活性化が確認され、抗IGF1R抗体の併用により、mTOR/S6キナーゼ経路の活性化のみが有意に抑制された。従って、ボツリヌス療法に抗IGF1R抗体を併用投与することで、タンパク質の合成経路の阻害により神経筋接合部再生が抑制され、筋弛緩効果が延長することが示唆された。本研究は臨床問題の解決を目指した重要な基礎研究であり、博士（医学）の学位授与に値すると判断した。