氏名（生年月日）	清水義朗（昭和 55 年 11 月 30 日）
本籍	愛媛県
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第４６１号
学位授与の日付	平成２７年３月２６日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学位論文題目	**ラット脊髄切断モデルにおける hyaluronidase-4 の抑制効果**
論文審査委員	主査　飯塚秀明 副査　田中惠子 湊　宏

論文審査結果の要旨

脊髄の損傷後に損傷部周囲に反応性アストロサイトが凝集し，正常の中枢神経系では発現がすることがない CSPGs を発現してグリア瘢痕を形成され軸索再生を阻害することが報告されている。また，CSPGs を細菌由来の酵素である ChondroitinaseABC によって消化すると軸索の再生と機能回復が促進されたとの報告がある。一方，生体内の酵素である hyaluronidase-4 がコンドロイチン硫酸に特異的な加水分解酵素であるとの報告があり，さらに，ラット脊髄切断モデルにおいて，脊髄の損傷部にその CSPGs の周囲を取り囲むように Hyal-4 が発現していることから，Hyal-4 が CSPGs を消化している可能性があることが申請者らの研究グループから報告されている。

申請者は，この現象を検討するために，ラット脊髄切断モデルを使用し，損傷部で発現している Hyal-4 に対して抗 Hyal-4 抗体を中和抗体として使用し，その作用を抑制することで CSPGs の消化が妨げられるとの作業仮説に基づき，抗 Hyal-4 抗体の局所投与後の CSPGs の変化について組織学的に検討を行った。その結果，抗 Hyal-4 抗体の単回局所投与では，IgG 投与のコントロール群と差異はなかったが，浸透圧ポンプを使用した持続投与の実験では，IgG 投与群では 3 週までは漸増し，4 週で染色性が低下したのに対して，抗 Hyal-4 抗体投与群では 1 週から 4 週まで CSPGs の染色性は漸増し，画像解析による定量結果で有意差を認めた。

申請者は，CSPGs を消化する内因性の消化酵素である CSPGs を中和抗体でブロックすることにより，CSPGs の発現が持続することを明らかにした。このことは，Hyal-4 が脊髄損傷部に発現し，CSPGs を消化していることを強く示唆するものである。

脊髄損傷は，中枢神経損傷の中でも四肢あるいは下肢麻痺をきたす悲惨な病態であり，その損傷機序や治療についてこれまで数多くの研究がなされてきた。最近は，再生治療の最も重要な分野のひとつとして新たな研究の発展も期待されているが，未だ有効な治療法がないのが現状である。申請者の研究結果は，CSPGs を消化する Hyal-4 が損傷部に発現

していることを示唆しており，Hyal-4 の分泌・産生機序は未だ不明な点が多いが，内服薬や注射薬など低侵襲な方法で損傷部での Hyal-4 の発現量を増幅させることにより，内因性に CSPGs を消化することで，新たな脊髄損傷に対する治療法の開発の可能性に結びつくものと考えられる。

以上により，本論文は博士(医学)の学位を授与するに値するものと認められる。

（主論文公表誌）

金沢医科大学雑誌，Vol.40，№1，2015