




報告番号

香大医博乙 284 号

学位論文審査の結果の要旨

平成 30年 4月 9 日

審査委員	主査	田宮 隆 
	副主査	窪田 泰夫 
	副主査	山本 融 
申請者	Pleumsamran Juntima Pattamanont	
論文題目	The role of calcitonin gene-related peptide in migraine prevention by botulinum toxin type A	
学位論文の審査結果	<input checked="" type="radio"/> 合格 ・ <input type="radio"/> 不合格 (該当するものを○で囲むこと。)	

〔要旨〕

本研究に関する学位論文審査委員会は平成30年4月4日に行われた。

本研究は発症頻度の高い片頭痛に対する予防的治療として用いられている、ボツリヌス菌 *Clostridium botulinum* が産生するボツリヌス毒素A(BTXA)の作用メカニズムが未だ解明されていないことに焦点を当て、8~10週齢の雄性Wistarラットにおいて片頭痛の動物モデルである大脳皮質拡張性抑制 (cortical spreading depression ; CSD) モデルを作成し、メカニズムの解析を行っている。

その結果として、ボツリヌス毒素Aの投与により、CSDにおいて生じる脳髄膜の血管拡張と脳血流量の増加が抑制されていることを示している。そして、片頭痛の誘引物質として注目されているカルシトニン遺伝子関連ペプチド(calcitonin gene-related peptide: CGRP)の発現が、CSDを起こしたラットの三叉神経節において上昇しており、それがボツリヌス毒素Aの前投与(3日前)により減少することを示している。そして痛覚を伝達する三叉神経脊髄路核尾側亜核 (trigeminal nucleus caudalis: TNC)の活性化を示す初期遺伝子c-Fosの発現も、CSDにより高まるが、ボツリヌス毒素Aを投与することにより抑制されていることを示している。これらにより、三叉神経を介して生じる痛みの伝達の系がボツリヌス毒素AによりCGRPの発現抑制を中心としたメカニズムにより抑制されている可能性を示している。そして論文では結果に対する十分な考察もなされている。

本研究で得られた成果は、ボツリヌス毒素Aの予防的投与のメカニズムを示したことで意義があり、学術的価値が高い。委員会の合議により、本論文は博士(医学)の学位論文に十分値するものと判断した。

審査においては

1. CGRPの発現によりどのように末梢で血管の拡張が起こるのか
2. CSDで三叉神経が活性化されるメカニズムは
3. ボツリヌス毒素AがCGRPの発現を抑えるメカニズムは
4. ボツリヌス毒素AがCSDを直接抑制すると言えるのか
5. 血中のCGRPレベルを測定したか。CGRPのmRNAレベルや蛋白質レベルは見たか
6. CSD以外にもっと侵襲が少ないモデルはないか

などについて多数の質問が行われた。申請者はいずれにも明確に回答し、医学博士の学位授与に値する十分な見識と能力を有することが認められた。

掲載誌名	NEUROLOGY ASIA (in press) 第 卷, 第 号		
(公表予定) 掲載年月	平成30年 3月 掲載予定	出版社(等)名	ASEAN Neurological Association

(備考) 要旨は, 1, 500字以内にまとめてください。