

報告番号

香大医博甲 第 582

様式107

学位論文審査の結果の要旨

平成 25 年 12 月 24 日

審査委員	主査	田宮 隆		
	副主査	三木 崇 敬		
	副主査	上野 正 樹		
願出者	専攻	分子情報制御医学	部門	分子神経機能学
	学籍番号	10D742	氏名	檀上園子
論文題目	Pentylentetrazole-induced loss of blood- brain barrier integrity involves excess nitric oxide generation by neuronal nitric oxide synthase			
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 〕

学位申請者より、約20分間の論文主旨の説明を行い、以下の通り質疑応答を行った。

三木副主査より3点の質問があり、それに対して説明を行った。

「大脳皮質がてんかん発作を起こすと考えられるが、間脳がけいれんに及ぼす影響は何か。」
→本研究ではBBB損傷は視床を含む間脳で最も大きかった。その原因は明確には特定できていないが、神経伝達路であるためと考えている。また間脳両側では血流豊富であることが一因かもしれない。

「ICRマウスでは間脳が最もBBB損傷があるが、nNOSノックアウトマウスでは間脳より海馬で最もBBB損傷があるがなぜか。」→nNOSノックアウトマウスではICRではないマウスを用いているため、種差の影響であるかも知れない。

「BBB損傷の評価において、MRI画像と定量データで乖離しているように見えるがなぜか。」→画像は代表的なものを使用しているが、n=4と例数が少なくその影響であると考え。

上野副主査より4点の質問があり、それに対して説明を行った。

「脳実質外の信号強度が強く出ている部位はどこか。」→正中隆起、中大脳動脈などの血管である。

「nNOSは大脳以外の発現で発現しているところはあるのか。」→小脳でのnNOS発現が多かった。

「nNOSノックアウトマウスではてんかん閾値が低いと報告されているがどうか。」→nNOSノックアウトマウスはPTZへの感受性が高く、PTZ少量でもけいれんを起こす。NOにはけいれん作用と抗けいれん作用の両価性があり、NOが枯渇してもNOが過剰でもけいれんを誘発する。

「NO以外のけいれんの要因はあるか。」→今回の研究では検討しておらず、今後の課題とする。

中村指定討論者より5点の質問があり、それに対して説明を行った。

「PTZ単回投与でけいれんを起こした後、けいれんの閾値が下がるか。単回投与とキンドリングとの違いはあるか。」→PTZ単回投与ではキンドリングマウスのようにけいれん閾値は下がらないことが確認された。

「NMDARアンタゴニストとAMPAアンタゴニストの併用での効果を検討しているか。」→本研究では行っていない。

「今回の検討だけでBBB破綻と捉えることができるのか。」→けいれんを抑えることで血圧上昇も抑制されるため、それらのメカニズムもBBB破綻を抑制している可能性はあると考えられる。

「新規抗てんかん薬での検討はしているか。」→ラモトリジンは使用していない。レベチラゼタムではBBB損傷を抑制した。

「酸化ストレスの指標で、TBARSを選択したのはなぜか。酸化ストレスによるてんかんへの影響はあるか。」→測定が容易であったためTBARSを用いた。酸化ストレスそのものが神経細胞死やてんかん原獲得に関係しているかもしれない。

田宮主査より3点の質問があり、それに対して説明を行った。

「けいれん行動の強度とBBB破綻は相関するのか。」→PTZの用量を変えることで、スコア1またはスコア3の軽微なけいれんを誘発した場合には、BBB損傷は起きずBBB損傷との平行な相関は認められなかった。

「マンニトールなどのBBB透過性を変化させる薬剤とけいれん発作時のBBB損傷は同様の変化であるか」→マンニトール投与によってけいれん閾値が低下することは文献的には報告されており、機序は関係している可能性はあるが、詳細は不明である。

「バルプロ酸のNO産生やnNOS発現への影響はあるのか」→グルタミン酸作動性神経の活動の抑制によるNO産生を抑えたと考えるが、文献的にはNOやnNOSへの影響は報告されていない。

以上の質問に対し、いずれも適切な回答が得られた。よって、審査委員は一致して本論文が医学博士論文としてふさわしいものであると判断した。

掲 載 誌 名	Brain Research	第 1530 卷, 第 12 号
(公表予定) 掲 載 年 月	2013 年 9月	出版社 (等) 名 Elsevier B.V.

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。