

## 学位論文の内容の要旨

専攻	医学	部門 (平成27年度以前入学者のみ記入)	
学籍番号	19D707	氏名	入江 恵一郎
論文題目	Effects of D-allose on anti-brain edema effects and reduction of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in the water intoxication model		
<p>(論文要旨)</p> <p><b>【はじめに】</b>          脳浮腫は、脳虚血、脳出血、外傷などの脳損傷によって引き起こされる状態であり、脳実質内の異常な水分の蓄積（細胞内または細胞外、またはその両方）が特徴である。脳浮腫の進行は頭蓋内圧を増加させ、脳ヘルニアなどの合併症を引き起こし、神経学的予後に悪影響を及ぼす。現在、脳浮腫に対する直接的な治療法はなく、対症療法や基礎疾患の治療に限られている。したがって、脳浮腫自体に対する治療法の確立が必要である。希少糖である D-アロースは、その抗酸化特性が注目され、さまざまな動物モデルで抗炎症作用、血液脳関門 (BBB) 保護作用、脳梗塞による浮腫の減少効果が報告されている。</p> <p><b>【材料と方法】</b>  <b>**Animals:**</b>          全ての実験には、雄の C57BL/6 マウス (18- 20 週齢、25- 30g) を使用した。</p> <p><b>**水中毒モデルの作成方法と脳水分含有量の測定方法:**</b>          体重の 10%の蒸留水を腹腔内注射して 2 時間後、各グループのマウスをセボフルラン (5%/空気) で吸入麻酔し、断頭して全脳を迅速に摘出し、湿重量を測定した。その後、脳を 250°Cのオーブンで 48 時間加熱して乾燥重量を得た。水分含有量は、(湿重量-乾重量) /湿重量×100%として計算した。</p> <p><b>**実験グループ:**</b>  <b>**コントロールグループ:**</b>          経口で蒸留水のみ投与した。</p> <p><b>**脳浮腫グループ:**</b>          経口で蒸留水を投与した後、30 分後に体重の 10%の蒸留水を腹腔内注射した。</p> <p><b>**脳浮腫に対して D-アロースを経口投与したグループ:**</b>          D-アロース (400mg/kg) を経口投与し、30 分後に体重の 10%の蒸留水を腹腔内注射した。</p> <p><b>**炎症性サイトカインの測定:**</b>          脳浮腫誘導後 2、4、6 時間後に脳組織内の TNF-α と IL-6 レベルを ELISA キットで測定した。</p> <p><b>【結果】</b>  <b>**脳組織の水分含有量に対する D-アロースの影響:**</b>          浮腫グループはコントロールグループと比較して脳水分含有量が有意に増加した。しかし、この増加は浮腫-D グループで有意に抑制され、D-アロースの抗浮腫効果が示された。(Fig.1)</p>			

**\*\*TNF- $\alpha$  と IL-6 レベルの時間経過:\*\***

TNF- $\alpha$  と IL-6 レベルは、脳浮腫誘導後 4 時間でピークに達した。(Fig.2,3)D-アロース投与により、浮腫-D グループではこれらのサイトカインレベルの増加が有意に抑制された。(Fig.4,5)

**【考察】**

D-アロースは抗酸化作用を示し、DNA 損傷の減少と行動の改善を脳虚血モデルで示した。本研究では、D-アロースが水中毒モデルで誘発された細胞毒性脳浮腫においても抗浮腫効果を示すことが明らかになった。炎症性サイトカインの抑制が脳浮腫の進行を防ぐ上で重要であり、D-アロースがこれらのサイトカインレベルを低減することが示された。

脳浮腫は細胞毒性と血管性の 2 種類に分類されるが、水中毒モデルは細胞毒性浮腫モデルとして一般的に知られている。細胞毒性浮腫による脳損傷は BBB の透過性を増加させ、浮腫が血管性に移行することが示唆されている。D-アロースの抗酸化作用により、ROS の生成が抑制され、PPAR $\gamma$  経路が活性化されることで炎症性サイトカインのレベルが低減されると考えられる。

**【結論】**

D-アロースは、酸化ストレスを軽減し、炎症性サイトカインのレベルを抑制することで、脳浮腫を減少させた。この希少糖の抗脳浮腫効果は、臨床における様々な原因による脳浮腫の治療法確立に有益であることが期待される。

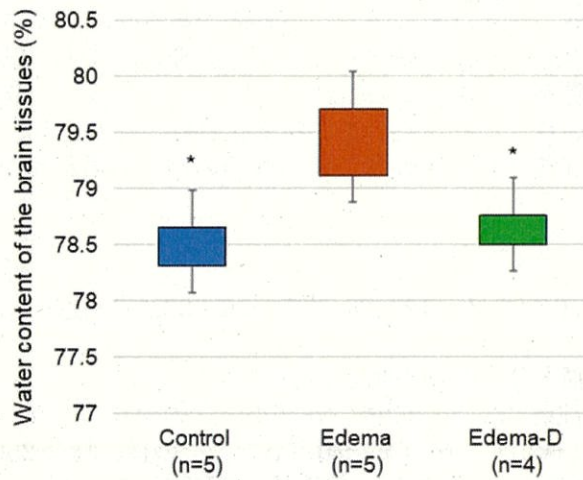


Fig. 1. Outcome of the dry-weight method for brain edema. Mice were administered an intraperitoneal injection of distilled water (10 % of body weight) after distilled water (Edema) or D-allose 400 mg/kg (Edema-D) orally. There was a significant increase in brain water content in the Edema group compared with the control group. On the other hand, in the Edema-D group, the increase in brain water content was significantly suppressed. Comparison with Edema group was statistically analyzed by one-way ANOVA (Fisher's LSD). \*P < 0.05.

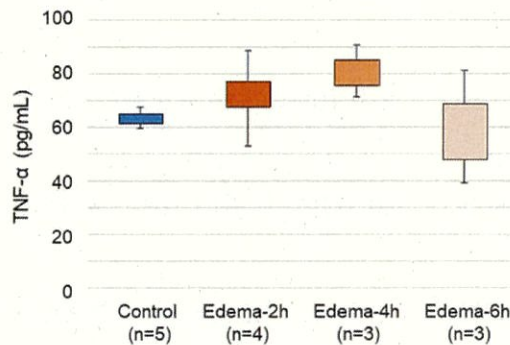


Fig. 2. Brain tissue TNF- $\alpha$  levels in mice administered an intraperitoneal injection of distilled water (10 % of body weight) at 2, 4, or 6 h after the creation of brain edema. TNF- $\alpha$  levels peaked at 4 h and tended to approach control levels after 6 h.

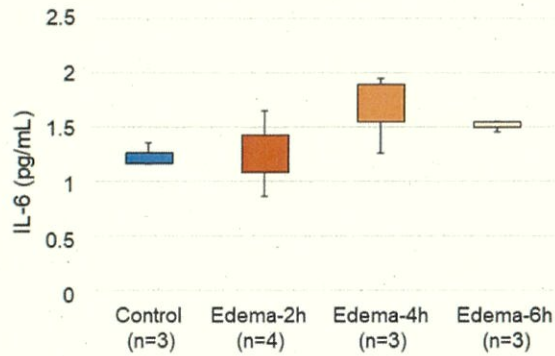


Fig. 3. Brain tissue IL-6 levels in mice administered an intraperitoneal injection of distilled water (10 % of body weight) at 2, 4, or 6 h after the creation of brain edema. IL-6 levels peaked at 4 h and tended to approach control levels after 6 h.

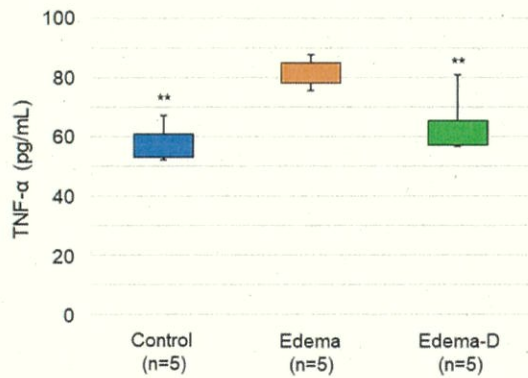


Fig. 4. TNF- $\alpha$  levels in brain tissue at 4 h in the Edema, Edema-D and Control group. The Edema group had significantly increased TNF- $\alpha$  levels compared with the Control. In the Edema-D group, the increase in TNF- $\alpha$  in the Edema group was significantly suppressed. Comparison with Edema group was statistically analyzed by one-way ANOVA (Fisher's LSD). \*\*P < 0.01.

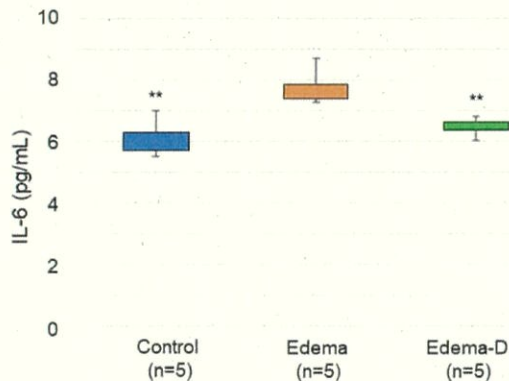


Fig. 5. IL-6 levels in brain tissue at 4 h in the Edema, Edema-D and Control group. The Edema group had significantly increased levels of IL-6 compared with the Control. In the Edema-D group, the increase in IL-6 level in the Edema group was significantly suppressed. Comparison with Edema group was statistically analyzed by one-way ANOVA (Fisher's LSD). \*\*P < 0.01.

掲 載 誌 名	Heliyon			第 10 卷, 第 10 号
(公表予定) 掲 載 年 月	2024 年 5 月	出 版 社 (等) 名	Elsevier	
Peer Review	有		無	

(備考) 論文要旨は、日本語で1, 500字以内にまとめてください。

