

## 学位論文審査の結果の要旨

令和 6 年 7 月 12 日

審査委員	主 査	門田 球一 <span style="float: right;">(門田)</span>		
	副主査	西川 誠 <span style="float: right;">(西川)</span>		
	副主査	隈元 謙介 <span style="float: right;">(隈元)</span>		
願 出 者	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			
学位論文の審査結果	(合格)	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令和6年7月9日に行われた。本研究はD-alloseが水中毒モデル（細胞毒性脳浮腫モデル）に対して抗酸化作用を呈し、抗脳浮腫効果を呈したことを指摘したもので、結果に対して十分な考察もなされている。本研究で得られた成果は、脳浮腫の新しい治療薬の開発として意義があり、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。

審査においては下記の質問があったが、申請者はいずれにも明確に応答し、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。

**水津先生**

- ・D-allose の経口投与の期間は？  
→マウスグループ分けし、D-allose を蒸留水に溶かし経口投与にて、1 回だけ。
- ・D-allose は脳に十分取り込まれているのか？  
→どれほど取り込まれているかはわからない。
- ・D-allose は ROS を抑え、NFκB が抑制され、PPARγ が活性化されるとのことだが、ROS を抑えるのはどのような効果か？  
→TNFα が減少し、PPARγ が活性化される。
- ・ROS と TNFα との関係は？、どのように作用しているのか。直接的な影響か？  
→直接的な影響と考えている。
- ・どのような点に作用しているのか？  
→わからない。
- ・細胞死への影響や細胞死のマーカーは調べているか？

→今回は検討していない。

・D-allose が別の経路で採用している可能性はあるか？

→浸透圧利尿も可能性があるが、血糖値は上昇せず、浸透圧利尿効果はなく、円小指サイトカインへの作用によるものとする。

・細胞毒性浮腫への改善か？

→細胞毒性浮腫から血管原性浮腫への移行を抑えていると考える。

#### 隈元先生

・水中毒モデルでは、脳浮腫は可逆性化、不可逆性か？

マウスは死にはしない。ダメージは残っているので行動量の低下などはある。

・D-allose の投与は脳浮腫後がよかったのではないか？

→臨床に即した場合はそのようにデザインしたほうがよかったが、水中毒作成後は、マウスがよわってしまい経口投与ができないため、今回のプロトコルになった。

・TNF- $\alpha$ 、IL-6 は、脳組織だけでなく、血中にも漏れるので血中測定は行ったか？

→行っていない。

・他にサイトカインを抑制する薬剤の検討は行ったか？

→ほかに実験で論文はあるが、本研究では検討していない。

・D-allose が TNF- $\alpha$  と IL-6 を抑えるということか？

→そのように考えている。

#### 西山先生

・腹腔内投与後 2 時間での脳浮腫は、血管原性浮腫が起きているのか？

→細胞毒性浮腫から血管原性浮腫が完全に切り替わるわけではなく、細胞毒性浮腫がメインでありつつ、一部が移行しているとする。

・2 時間後の脳浮腫でも、水分含有量が増えるのか？

→増えるとする。

・24 時間後に血管原性浮腫に置き換わるということだったが、今回は違うのか？

→「24 時間後に血管原性浮腫」の報告は、ラットの報告。今回はマウスの実験であり、血管原性浮腫への時間は異なると考えられる。

コメント：浸透圧利尿の機序について、(マンニトールの例を用いて)

希少糖は、腸管から体内に取り込まれた後、ほとんど尿排泄されるので利尿は起こっているのではないか。

#### 門田先生

・水含有量の差は、脳浮腫として妥当な量であるか？

→妥当とする。

・水は間質へ漏れているが、D-allose が間質から血管内へ引き戻しているのではないか？

→可能性はある。血漿浸透圧は測定していない。以前の研究で血糖の上昇はなかったことは確認している。

・D-allose 群に対するコントロール群としては、マンニトールやステロイド、グルコースなどを使用しなかったのか？

→使用しなかった。D-allose とグルコースにて抗酸化作用を比較した論文はあったと思われる。

#### 今後の展望は

今回は脳浮腫作成前に D-allose を内服していたというモデル。

脳浮腫後に投与して、実臨床に即したモデルでの追加実験をしたほうがいいのかもかもしれない。

西山先生のコメントにあったように浸透圧利尿の影響があるかどうかの確認が必要。

掲載誌名	Heliyon 第 10 巻, 第 10 号		
(公表予定) 掲載年月	2024年5月	出版社(等)名	ELSEVIER

(備考) 要旨は、1, 500 字以内にまとめてください。