

学位論文の内容の要旨

専攻	分子情報制御医学	部門	病態制御医学
学籍番号	10D738	氏名	篠原 奈都代
論文題目	D-allose attenuates overexpression of inflammatory cytokines after cerebral ischemia/reperfusion injury in gerbil		

(論文要旨)

【目的】最近の研究により、希少糖であるD-alloseが脳虚血に対して脳保護作用を示し、酸化ストレスを軽減し行動異常の改善を示すことが報告されている。今回、砂ネズミ両側総頸動脈閉塞による一過性前脳虚血モデルを用いて、D-alloseによる脳内サイトカイン濃度に及ぼす影響を検討した。

【方法】モデルは砂ネズミに全身麻酔を施し両側総頸動脈を5分間閉塞することで作成した。30匹の砂ネズミを各群6匹ずつ、1) 偽手術 (Sham) 群、治療として再灌流直後に腹腔内投与で、2) 生食投与 (Vehicle) 群、3) D-allose 200 mg/kg (D200) 群、4) 400 mg/kg (D400) 群、5) 再灌流3時間後にD-allose 400 mg/kg (D400-3h) 群に分けた。評価は、再灌流3日後に行動学的検討 (n=6)、海馬におけるサイトカイン (TNF α 、IL-6、IL-1 β) および酸化ストレスマーカー (8-OHdG) をELISA (n=3) により測定した。

【結果】虚血前と虚血30分後の血糖、血圧は基準値内であった。虚血72時間後のVehicle群において、行動学的検討ではVehicle群で行動量検査にて見当識障害および迷路検査にて記憶障害がみられた。見当識障害において、D200群では改善は認められなかったが、D400群では有意に改善 (P<0.001)、さらにD400-3h群でも改善が認められた (P<0.05)。記憶障害では、D200群では改善は認められなかったが、D400群では有意に改善し (P<0.05)、D400-3h群ではVehicle群と有意差は認められなかった。行動学的検査の結果より、虚血に対して効果があると考えられたD400群について、海馬組織におけるサイトカインおよび酸化ストレスマーカーを測定したところ、Vehicle群でみられたサイトカイン高値および酸化ストレスマーカー高値は、D400群で有意に減少した (TNF α 、IL-6、IL-1 β 、8-OHdG ; P<0.01、P<0.01、P<0.05、P<0.01)。

【考察】今回の研究で、虚血急性期にD-allose 400mg/kg投与することで、虚血による行動学的異常、脳内サイトカイン濃度上昇、酸化ストレス増加に対して効果を確認した。ヒトにおいては、心停止後には免疫学的異常、凝固異常がおこり、多臓器不全や感染を引き起こす。脳においては虚血後にサイトカインは増加する。D-alloseは白血球を活性化し脳虚血による脳障害を抑制すると考えられている。ラットを用いた研究で、D-alloseはミエロペルオキシダーゼの数を減少させることで局所の虚血を改善することは報告されている。本研究では砂ネズミを用いて、虚血直後のD-allose400mg/kg投与により、脳組織におけるサイトカインが抑制されることを示した。また酸化ストレスマーカーである8-OHdGについてはこれまでも報告されているが、本研究でも同様にD-allose投与にて抑制されてお

り、これはフリーラジカル産生抑制につながると考えられる。つまり、虚血直後のD-allose400mg 投与により、虚血による脳内のサイトカイン増加を抑制し抗炎症作用を有することが示唆され、行動学的異常の改善や酸化傷害の抑制に結びつくと考えられた。

掲載誌名	Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases 第 卷, 第 号		
(公表予定) 掲載年月	H28年1月	出版社(等)名	Elsevier
Peer Review	① 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。