

## 学位論文審査の結果の要旨

平成28年5月25日

審査委員	主査	三木 宗新		
	副主査	上野 正樹		
	副主査	峠 哲男		
願出者	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			
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〕				
<p>【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。</p> <p>【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、海馬におけるサイトカイン (TNF<math>\alpha</math>、IL-6、IL-1<math>\beta</math>) および酸化ストレスマーカー (8-OHdG) をELISAにより測定した。</p> <p>【結果】虚血前と虚血30分後の血統、血圧は基準値内であった。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 (P&lt;0.001)、さらにD400-3h群でも改善が認められた (P&lt;0.05)。記憶障害は、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&lt;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</p>				

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 $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 、8-OHdG ; P<0.01、P<0.01、P<0.05、P<0.01)。

【考察】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/kg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。

本研究に関する学位論文審査委員会は平成28年5月24日に行われた。

本研究は、虚血による脳内のサイトカイン増加に関して、虚血直後のD-allose400mg/kg投与により改善し抗炎症作用を有することを指摘したもので、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、希少糖であるD-alloseが虚血再灌流による脳傷害に有効であることが示唆され、今後救命救急領域で重要疾患の一つである蘇生後脳症の病態解明、および脳以外の臓器における蘇生後の虚血再灌流傷害にも応用できる可能性があり意義があり、学術的価値が高い。委員会の合議により、本論文は博士の学位論文に十分値するものと判定した。

審査においては

1. 行動学的評価やサイトカイン測定のタイミングについて (さらに早期、また慢性期の評価)
2. 評価対象数について
3. 行動学的評価を施行時の環境について
4. 行動学的評価中の砂ネズミの睡眠時間について
5. 行動学的評価のactivityとY mazeの結果の違いについて (D400群)
6. 組織摘出前の処理について (血液混入の影響など)
7. 血液データ、組織の評価について
8. D-alloseの純度について
9. D-alloseの作用機序について (血液脳関門通過、トランスポーターなど)

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	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

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。