

審査の結果の要旨

氏名 豊田 富勝

本研究は脳虚血耐性現象において重要な役割を果たしていると考えられる内因性抗酸化酵素の superoxide dismutase (SOD)の発現を解析し、さらにこの内因性抗酸化酵素を誘導する働きのあるエンドトキシンアナログをラットに投与して脳虚血耐性が獲得できることを試みた。そして下記の結果を得た。

1. 神経細胞死をきたさない程度の短時間虚血を負荷することにより SOD 活性の増強を認め、その増強の効果は負荷する虚血の程度に比例した。また SOD 活性増強の程度は虚血耐性獲得による脳保護作用と比例した。
2. エンドトキシンアナログの一種である monophosphoryl lipid A (MPL)及び diphosphoryl lipid A (DPL)を脳虚血 24 時間前にラットに静脈内投与を行い虚血耐性獲得による脳保護作用を示すかどうか実験したところ MPL では有意な効果が認められなかったが、DPL は用量依存性に脳保護作用を認めた。
3. エンドトキシンアナログ投与後のラット脳における内因性 SOD 活性を調べたところ、MPL では有意な活性増強効果を認めることができなかったが、DPL では有意な活性増強効果を用量依存性に認めた。また脳虚血負荷後、

脳梗塞周辺部のいわゆる penumbra 領域での内因性 SOD 活性は増強されるが、DPL 投与群では SOD 活性がさらにエンハンスされていることを認めた。以上の結果から内因性 SOD の活性増強と虚血耐性獲得による脳保護作用に強い関連性が認められると考えられた。

4. 脳虚血後には梗塞中心部及び penumbra 領域で多核白血球の浸潤が認められるが、DPL 投与群では penumbra 領域での多核白血球の浸潤の抑制が認められた。エンドトキシンアナログにより多核白血球の浸潤が抑制され、白血球が誘導するフリーラジカルの産生を抑制することにより脳保護作用を認めたと考えられた。

エンドトキシンアナログの虚血負荷前投与により、一過性局所脳虚血に対する脳保護作用を認めた。エンドトキシンアナログを用いて虚血耐性の誘導に成功した初めての研究である。またこの研究ではこれまであまり明らかにされていなかった脳虚血耐性獲得現象のメカニズムの解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。