

## 審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 朱 立 東

本研究では虚血耐性下における脳梗塞進展様式及び虚血耐性による脳保護作用の長期的効果を明らかにするため、細菌性リポ多糖類(LPS)前処置による局所脳虚血耐性モデルを用い、MRIの所見に基づき、虚血耐性下における脳梗塞の進展様式を長期的観察するとともに、虚血耐性の脳保護作用の長期効果について検討し、以下の結果を得ている。

1. LPS 前投与により虚血耐性が誘導され、脳梗塞体積が有意に縮小した。MRIを用いた経時的な観察では、その脳梗塞の縮小効果は虚血後 6 時間の時点で明らかとなり、3 ヶ月後まで続くことが明らかとなった。LPS 前投与により、脳梗塞の増大は早期から抑制され、脳梗塞体積の減少効果が慢性期まで持続することが判明した。
2. ADC と T<sub>2</sub> 緩和時間にての検討に加え、虚血後脳含水量の経時的測定の結果から、LPS 前投与により虚血後脳浮腫が抑制され、二次的に生じる神経細胞傷害を軽減する可能性が示唆された。また 24 時間から 4 日目までの 2 群間の梗塞体積差の一時的な拡大は、2 群における虚血性脳浮腫の発生・進行の違いによるものと考えられた。

3. LPS 前投与により梗塞周辺部の血流が虚血後早期から回復し、虚血後 14 日目まで有意に保たれていた。LPS 前投与による虚血耐性の神経保護効果に、虚血負荷による虚血耐性と異なり、血管性機構が関与していることが明らかとなった。また耐性誘導期間に eNOS の誘導が平行してみられ、その発現の亢進は虚血後 14 日目まで持続していたことから、eNOS の発現亢進は虚血耐性現象の血管性機序の一因であると考えられた。

4. 虚血後 24 時間から 14 日目まで、LPS 前投与群では HSP70 蛋白の発現が亢進していた。細胞レベルの保護機序として、虚血負荷による虚血耐性と同様、交叉耐性の発現機序にも、内因性保護因子であるストレス蛋白質が関与していることが示唆された。

以上、本研究においては虚血耐性による神経保護作用が一時的なものではなく、永続的であることを示せた。耐性を獲得した脳では、虚血性脳浮腫や残存脳血流の低下が抑制されて障害が軽減されることが確認された。また、虚血耐性下における虚血後 HSP70 蛋白発現の上昇が、内因性保護因子を賦活化することによって虚血侵襲に対する抵抗性を増大させるものと考えられた。これらの問題を明確にしたことは、虚血耐性現象の臨床応用へ向けて重要な意義を有するものと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる