

審査の結果の要旨

吉川圭介

本研究は側頭葉てんかんの動物実験モデルであるカイニン酸誘発てんかんモデルにおける脂質メディエーターの産生の詳細なプロファイリングを行った。網羅的なプロファイリングのために、LC-ESI-MS/MS (liquid chromatography-electrospray ionization-tandem mass spectrometry) の手法を用いた。その結果、下記の結果を得ている。

1 カイニン酸を腹腔内投与したラット海馬におけるプロスタグランジン (PG) 産生は二相性を示した。それらは投与後 1 時間以内に急激に海馬において産生される初期相とその後 24 時間あたりまで低いレベルで持続する後期相により構成された。これらは本研究において新規な概念として提唱するものであり、カイニン酸投与により海馬において急激に PG 類が産生され、それらが時間依存的な制御を受けて変化していることが示された。

2 PG 産生の鍵酵素であるシクロオキシゲナーゼ (COX) には少なくとも二つのアイソザイムが存在し、初期相、後期相におけるそれぞれの役割を調べた結果、初期相の 6-keto-PGF_{1α}、PGF_{2α}、PGE₂ 産生は、ほとんどが COX-2 に依存していること、また PGD₂ と TxB₂ については COX-1, COX-2 の両方の寄与があると考えられた。後期相については、初期相よりも COX-2 の寄与の増加、もしくは、初期相における COX アイソフォームの寄与をわずかに残すことが示唆された。これまで生理的にも病的にも脳においては COX-2 が主要な働きをおり、COX-1 の

寄与は少ないと考えられていたが、本研究において COX-1 の脳における役割が新たに示された。

3 海馬における PG 産生を行う細胞を同定するために、海馬ニューロンとアストロサイトの初代培養を行った。海馬ニューロンとアストロサイトどちらも、A23187 (カルシウムイオノフォア) により TxB_2 、 PGD_2 、 PGE_2 の産生増加が見られた。しかし *in vivo* のラット海馬において産生がもっとも高かった $\text{PGF}_{2\alpha}$ については産生増加は見られなかった。またどちらの細胞においても、カイニン酸添加により PG 産生の増加は見られなかった。

以上、本論文においてカイニン酸誘発てんかんモデルにおいてラット海馬における PG 産生を詳細にプロファイリングした。PG 産生の二相性の新規な概念を提唱し、また、脳における新たな COX-1 の役割を見出した。本研究は脳神経におけるエイコサノイドの生理活性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。