

## 論文の内容の要旨

論文題目            **NADPH Oxidase Plays a Pivotal Role in Worsening  
Experimental Stroke  
--- A Possible Target for Stroke Therapy**

NADPH Oxidase は動物実験的脳卒中の病態悪化に重要な  
役割を果たす  
……ストローク治療における新たな標的

氏 名            唐 先南

脳虚血後の再還流により、脳虚血部分へ炎症細胞の浸潤が起こることは広く知られており、NADPH oxidase (Nox2) はそれらの炎症細胞による superoxide の産生を行う主要な酵素の一つである。今回の研究では、炎症細胞と NOX2 が脳虚血後の増悪に重要な働きを果たしているかを確認するため、二つの実験を行った。

実験1：まずは、in vivo モデルにおいて脳虚血時に NOX2 がどのような役割を担っているか確認するための実験を行った。Nox2' s gp91 subunit 欠損マウス (X-CGD) とその

wildtype littermates (WT)に対して、intraluminal filament を用いた一過性中大脳動脈閉塞(tMCAO)を行い、WT には治療として、Nox2 inhibitor である apocynin、または vehicle を経静脈投与し、3 群において脳虚血後の損傷を比較検討した。WT マウスに対して Apocynin 投与した群と、X-CGD マウスでは有意に脳梗塞体積が小さかった。またこれらの群では、エバンスブルー染色により推定される BBB の破綻の減少、細胞外基質の破綻を示唆する MMP-9 の発現の減少、及び tight junction proteins 喪失の減少が確認された。

実験 2 : 次に、脳内免疫細胞における Nox2 の存在、もしくは体内循環免疫細胞における Nox2 の存在のどちらがより脳虚血後再還流障害に対して大きな影響を及ぼしているか検討した。WT マウスに対して X-CGD マウスの骨髄移植を行った群、X-CGD マウスへ WT マウスの骨髄移植を行った群、WT マウスに対して WT マウスの骨髄移植を行った群、の 3 群の骨髄キメラマウスを作成し、これらのマウスに対して、tMCAO を行った。WT マウスの骨髄を移植された X-CGD マウスのほうが、WT マウスの骨髄を移植された WT マウスより、脳梗塞の体積、脳出血の程度、炎症細胞の浸潤が軽減されていた。興味深いことに、X-CGD マウスの骨髄を移植された WT マウスのほうが、WT マウスの骨髄を移植された X-CGD マウスよりも、さらにそれらが軽減されていた。

今回の実験により、Nox2 が脳虚血再還流障害に寄与していることが確認され、しかも、循環細胞からの Nox2 のほうが、脳内細胞からの Nox2 よりも、はるかに脳虚血再還流障害に対して悪影響があることが示唆された。これらの結果から、循環免疫細胞を脳虚血再還流障害の治療標的にすることが重要であると考えられた。