

審査の結果の要旨

氏名 唐 先南

本研究は、脳虚血後の再還流による脳虚血部分への炎症細胞の浸潤において、NADPH oxidase (Nox2) が superoxide の産生を促すことから、炎症細胞と NOX2 が脳虚血後の増悪に果たす役割を明らかにすることを試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. *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を確認するため、次に挙げる実験を行った。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。これにより、Apocynin を投与したWTマウスとX-CGDマウスでは、明らかに脳梗塞体積が小さいとの結果が得られた。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 喪失の減少が示された。
2. 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すかについて検討した。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。この結果、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ることが示された。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ることが認められた。

以上、本論文はNox2が脳虚血再環流障害に寄与していることを確認し、さらに循環細胞からの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を明らかにした。本研究は、循環免疫細胞と脳虚血再還流障害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。