

## 審査の結果の要旨

氏名 瀬山 貴博

本研究は、脳室周囲白質軟化症 (PVL) に代表される周産期白質傷害に対する硫酸マグネシウム ( $\text{MgSO}_4$ ) の予防効果を、新生仔ラットモデルおよび未熟なオリゴデンドロサイトの初代培養系を用いて検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. 周産期白質傷害のメカニズムを解明するために、日齢 6 日目の新生仔ラットに一定時間の低酸素虚血負荷 (片側頸動脈を結紮後、6%酸素に 60 分放置) をかけ、PVL の動物モデルを作成した。

作成した PVL モデルに  $\text{MgSO}_4$  または生理食塩水を、低酸素負荷 30 分前に腹腔内に投与し、低酸素負荷の 5 日後に脳組織を評価したところ、 $\text{MgSO}_4$  投与群において、頸動脈結紮側の脳梁周辺白質において、成熟したオリゴデンドロサイトのマーカーである Myelin Basic Protein (MBP) の発現量の減少が抑制された。

2. PVL モデルにおいて、低酸素負荷の 5 日後に未熟なオリゴデンドロサイトの指標となる Myelin associated glycoprotein (MAG) および、ミクログリアのマーカーである CD68 の発現量を比較したところ、 $\text{MgSO}_4$  投与群において MAG の発現量の減少と、CD68 陽性細胞の増加が抑制された。

3. PVL モデルにおいて、低酸素負荷の 2 日後に脳梁周辺白質の TUNEL 染色を行ったところ、 $\text{MgSO}_4$  投与群において、TUNEL 陽性細胞の減少傾向が認められ、 $\text{MgSO}_4$  が未熟なオリゴデンドロサイトの細胞死を抑制することにより白質傷害を軽減している可能性が示された。

4. 妊娠 17 日目のマウスから胎仔脳を摘出し、計 7 日間培養することにより、未熟なオリゴデンドロサイト (pre-OLs) の初代培養系を作成した。作成した培養系を、一定時間低酸素無糖状態におくことにより、*in vivo* の低酸素虚血負荷に相当する負荷をかけた。

$\text{MgSO}_4$  を添加した場合、低酸素無糖培養による pre-OLs からの LDH 放出量が減少した。*In vivo* で示唆された細胞死抑制作用が *in vitro* において確認された。

以上、本論文は  $\text{MgSO}_4$  の低酸素虚血負荷による白質傷害に対する予防効果を、*in vivo* および *in vitro* において検討し、明らかにした。特に、本研究において示された、低酸素虚血負荷による未熟なオリゴデンドロサイトの細胞死を  $\text{MgSO}_4$  が抑制する可能性は、これまで明らかにされておらず、周産期白質傷害および早産児における脳性麻痺の減少に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。