

学位授与記録簿（博士）

バイオサイエンス研究科

氏名	俣野 泰毅
学位の種類	博士（バイオサイエンス）
授与年月日	2021年（令和3年）3月20日
学位授与の要件	本学学位規程第18条第1項該当者（学位規則第4条第1項）
学位論文の題名	脳梗塞後の血管透過性亢進に伴う活性酸素産生が神経変性およびその機能に及ぼす影響の検討
審査委員 主査	齊藤 修 教授
副査	中村 肇伸 教授
副査	向井 秀仁 教授
副査	永井 信夫 教授

論文内容要旨

脳梗塞は脳血管の閉塞に伴う酸素、栄養の欠乏による脳組織の壊死と、それに伴う神経機能障害を呈する疾患である。脳梗塞の病態形成および傷害修復、神経機能障害回復の機序には不明な点が多い。これらを解明するため、遺伝的背景に因らず一定の大きさの傷害と神経機能障害を伴う新規脳梗塞モデルを確立し、血管透過性と脳傷害及び神経機能障害の関連を検討した。

第1章では、新規モデルを確立し、2系統のマウスの脳梗塞後の傷害修復反応と神経機能障害の比較をした結果を報告した。本モデルでは、光化学反応によって高い再現性で大脳皮質前頭葉に虚血傷害が誘導され、行動評価テストで評価できる神経機能障害を伴っていた。本モデルを用いて C57BL/6J と BALB/c の2系統のマウスの傷害サイズと神経機能障害の変化を経時的に検討した結果、1日目の傷害サイズは両系統で同程度だったものの、21日目までの傷害サイズの縮小は C57BL/6J の方が BALB/c マウス より遅かった。また、C57BL/6J では BALB/c マウスより浮腫の消失が遅く、7日目のミクログリアの活性化が顕著で、大脳皮質での活性型アストロサイトの層が厚かった。また、von Frey test で評価した感覚機能障害、Balance beam test および Tail suspension test で評価した運動機能障害は両系統で傷害1日後に顕著に認められ、21日目までに軽減

した。その軽減は BALB/c マウスで顕著かつ早期に認められた。これらの結果より、本モデルが脳傷害の縮小反応とともに神経機能障害回復の評価に有用であること、また脳傷害修復反応と神経機能障害回復は系統間で異なり、C57BL/6J では BALB/c マウスよりも遅いことが明らかになった。

第2章では、本モデルを用いて、虚血性脳梗塞後の血管透過性亢進と ROS 産生、神経樹状突起変成および神経機能障害の関係の検討の結果を報告した。脳梗塞誘導後 8 時間と 24 時間では、傷害周囲部で血管透過性が亢進し、フィブリノゲン (Fbg) の漏出と ROS 産生が認められた。また、この ROS 産生は、Fbg 受容体のアンタゴニストである cyclic-RGD の投与で抑制された。さらに、血管透過性が亢進した脳傷害周囲領域では神経細胞の樹状突起変性が認められた。さらに、ラジカルスカベンジャーの Edaravone を投与すると脳梗塞誘導後の神経機能障害が改善されることを見出した。これらの結果から、脳梗塞急性期において傷害周辺部の血管透過性亢進が ROS 産生を誘導し、その ROS が神経細胞の変成や神経機能障害を惹起することを明らかにした。

本研究では、新規に確立した脳梗塞モデルを用いて、脳梗塞の修復および神経機能回復における新規の系統差、および ROS が寄与する脳梗塞の新規病態形成メカニズムを明らかにした。

論文審査結果要旨

本博士論文は、まず複数のマウス系統を用いて神経機能障害を伴う傷害の再現性の高い新しい脳梗塞モデルの確立を行った。次にこの脳梗塞モデルを用いて、脳梗塞後の血管透過性亢進に伴う Fbg 漏出から活性酸素種 (ROS) 産生の機構、そして ROS による神経樹状突起の変成とそれに伴う神経機能障害の誘導を明かにした。これらの研究成果は、新規の脳梗塞病態形成メカニズムの解明であり、将来の新しい治療法開発にも繋がる高く評価できるものである。

本研究は、当該研究領域における科学的背景の深い理解の下、動物実験に必要な専門知識と高度な動物実験手技の十分な研鑽の上に研究を進めたもので、得られた研究成果は信頼度の高いデータに裏打ちされたものである。また、解明できた新規の脳梗塞病態形成機構は、学術的に高く評価できるものであり、当該分野の発展に大きく貢献すると期待される。

以上、博士論文、口頭発表内容、口頭発表の仕方、質疑応答の内容から判断し、本研究は、十分博士論文に値すると判断した。

よって、博士論文審査および試験を「合格」とする。