

森 博子 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

新生児低酸素性虚血性脳症モデルにおけるアミノ酸の神経保護効果の検討
～グリシンは低酸素性虚血性脳症による脳障害を軽減する～

(Neuroprotective effect of amino acids in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy～
Amelioration by glycine of brain damage in neonatal rat brain following hypoxia-ischemia～)

新生児低酸素性虚血性脳症(HIE)は、出生時の脳虚血を原因とする予後不良の疾患である。本疾患の治療では、虚血に伴う神経細胞のアポトーシスの抑制が重要であり、現在まで種々のアポトーシス抑制物質の効果が報告されているが臨床応用には未だ至っていない。そこで、本研究は、生体内で様々な生理活性を有するアミノ酸に着目し、成人脳梗塞の実験モデルにおいて神経保護作用があると報告されているグリシンについて、新生児HIEの実験モデルを用いて、その神経保護効果ならびに関与するメカニズムについて検証することを目的として行われた。

数種類のアミノ酸による神経保護効果を検討した結果、グリシンにおいて最も高い神経保護作用が認められ、さらに至適投与量の検討によりグリシン 800mg/kg を適用した。日齢7の新生仔ラットを、処置を行わない群、生食投与後に低酸素虚血処置を行う群ならびにグリシン投与後に低酸素虚血処置を行う群に分け、低酸素虚血処置として左総頸動脈の結紮手術後、8%酸素に120分間暴露させた。虚血後の脳における傷害の範囲、傷害部のグリア化・アポトーシスの評価およびTNF α の発現について、TUNEL染色、RT-PCR、免疫染色を用いて評価した。

グリシン投与群では生食投与群と比較し、脳における虚血によるダメージ部位の面積が70%以上減少した。処置3日後の傷害部周囲において、生食群では反応性にアストロサイトやミクログリアの活性化が著明にみられたが、グリシン投与群ではこれらの活性化がほとんど認められなかった。さらに、グリシン投与群で神経細胞のアポトーシスの減少とTNF α の発現低下がみられた。グリシンは新生児HIEに対して神経保護的に働くことが示唆されるが、そのメカニズムとして、グリシンがHIE後の脳でのアストロサイトやミクログリアの活性化を抑制し、さらにTNF α の発現を抑制することで、その後進展していく炎症反応を主体としたアポトーシスや神経細胞死を抑制している可能性が考えられた。

審査において、1) 新生児HIEラットモデルと実際の臨床での新生児HIEとの相違と相似、2) 新生児HIEラットモデルにおける実験手技と麻酔薬、腹腔内投与グリシンの代謝・動態、3) 脳障害の組織学的評価の妥当性、4) 低酸素負荷の変化による脳傷害の重症度とグリシンの効果の評価、5) 新生児HIE発症後のグリア細胞以外の炎症細胞の関与、6) 生体におけるグリシン受容体発現の局在と新生児HIEでの関与、7) 臨床応用に向けたグリシンの投与方法と至適濃度、8) ヒト新生児における虚血再灌流障害の予防薬の開発状況などに関して活発な質疑がなされ、申請者からは概ね適切、的確な回答が得られた。

本論文は、グリシンが新生児HIEによる脳傷害を軽減し、そのメカニズムとしてTNF α により惹起される炎症反応およびグリア化の抑制が関与していることが示唆された点において、今後の臨床応用への実現に貢献する有意義な研究であり、学位論文に相応しいと評価された。

審査委員長 産科婦人科学担当教授

) 谷川秀隆