

審査の結果の要旨

氏名 赤松 智久

本研究は、ラットの新生仔 HIE モデルを用いて、新生児低酸素性虚血性脳症 (HIE) における低体温療法の神経保護作用のメカニズムを解明することと、それを利用したより普及しやすい治療方法を開発することを目的とした研究であり、下記の結果を得ている。

1. 新生仔 HIE モデルラットにおいて、低酸素・虚血負荷およびその後の低体温療法による大脳皮質病変部での遺伝子発現変化を網羅的に解析することにより、*Olr1* (LOX-1) の発現抑制および *P2ry13* (P2y13) の発現促進が、低体温療法の神経保護メカニズムに関与している可能性が示唆された。
2. 大脳切片の *in situ hybridization* により *Olr1* は神経細胞および血管内皮細胞に、*P2ry13* は神経細胞に発現していることが示された。
3. 新生仔 HIE モデルラットにおいて、新たな治療法として P2y13 のアゴニストである 2MeSADP を低酸素・虚血負荷直後から投与したが、負荷後 48 時間の脳における梗塞面積評価および大脳皮質におけるアポトーシス評価において治療効果が認められなかった。
4. 同様に新たな治療法として LOX-1 の中和抗体を低酸素・虚血負荷直後から投与したところ、負荷後 24~72 時間において、脳における有意な梗塞面積の縮小および大脳皮質におけるアポトーシス細胞の有意な減少が認められ、病理組織学的にその治療効果が示された。
5. 生化学的に治療効果を評価するため、大脳半球全体のタンパク質において活性型カスパーゼ 3 (cCASP3) とマロンジアルデヒド (MDA) の量的評価を行った。cCASP3 は低酸素・虚血負荷後 48~72 時間において抗 LOX-1 中和抗体によって有意に減少していた。MDA は負荷後 24~72 時間において有意に減少していた。新生仔 HIE ラットにおいて抗 LOX-1 中和抗体がアポトーシス経路と酸化ストレスを抑制することが生化学的に示された。
6. さらに、抗 LOX-1 中和抗体の tight junction proteins (TJPs) および脳浮腫に対する影響を評価した。低酸素・虚血負荷後 48 時間において抗 LOX-1 中和抗体は代表的な TJPs である occludin および ZO-1 を有意に増加させていた。また、負荷後 48~72 時間において抗 LOX-1 中和抗体は脳浮腫を軽減していた。

以上、本研究は新生仔 HIE モデルラットにおいて、低体温療法の神経保護作用メカニズムの一つに LOX-1 の発現抑制または活性抑制が関与していることを明らかにし、さらに、その中和抗体が新生仔 HIE モデルラットにおいて、神経細胞死を抑制し、脳浮腫を軽減することを明らかにした。本研究は重篤な新生児 HIE における低体温療法の分子メカニズムの一部を解明し、また新生児 HIE に対する新たな治療法を提示するものであり、新生児医療の発展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。