

論文審査の結果の要旨

予め軽度な虚血負荷を与えることにより一定期間後の重篤な虚血侵襲に対する組織障害の抵抗性が得られる現象として虚血耐性 (IPC: ischemic preconditioning) がある。一方、自然発症高血圧ラット (SHR) は脳動脈虚血に際して梗塞巣が大きくなる事が知られ、これらの過程において一過性短時間虚血負荷 (TSI: transient short-duration ischemia) 後の NO (一酸化窒素) 産生動態が重要なのではないかと仮説の下に実験系が組まれた。すなわち WR (Wistar rat)、SHR それぞれに対し、24 時間前または 72 時間前の TSI、或いは TSI なしで、20 分間の両側総頸動脈結紮を行い、40 分間、海馬および線条体での局所脳血流量と NO (NO_2 , NO_3) の動態を計測した。

プレゼンテーションにおいて、申請者はまず、脳血流、脳組織保護における NO 合成酵素と NO 産生関与についての背景、TSI による IPC 成立機序に関する WR と SHR の差異についての仮説を述べた後に、結果発表に移り、WR では線条体、海馬ともに TSI 72 群の NO 産生は対処群に比し亢進していたが SHR では TSI 後の NO 産生は低下したこと、さらに組織病理学的解析結果として、WR での虚血負荷 7 日後の海馬 CA1 領域における神経細胞生存率が TSI 72 群 > TSI 24 群 > コントロール群の順で高いことを示し、NO 産生に依存した細胞保護作用が発揮された可能性を示唆した。

プレゼンテーションに引き続き、各審査員より以下に述べるような質疑がなされた。

- 1) SHR では海馬での基礎 NO 産生量が WR より高い事の意味。TSI として用いられる 5 分と 10 分の違い、ならびに細胞保護における nNOS、iNOS の関与の差異について。
- 2) 血流量変化が必ずしも NO 産生量に対応していない点について。WR と SHR の脳梗塞発症における差異を、TS 反応の差異と対応させる事には無理があるのではないか。
- 3) 組織学的所見は重要であるが、SHR の結果はどうであったか、また WR でも線条体ではどうであったか。NO 測定用マイクロダイアリスプローブが炎症を惹起している可能性について。
- 4) それぞれの初期状態での血流量の絶対値は比較可能か。WR 対 SHR、TSI 24・TSI 72・TSI 無、の大きく二種の主軸からなるファクターの交互作用を十分に表出する事が出来ているか。

これらに対し申請者は、本研究で答え得る事とそうでない事を区別しつつ終始落ち着いて応答した。NO 合成酵素 NOS の区分については自身が共著者である関連論文からも情報が得られるが、マウスとラットの種差については不明点として残る、NO 以外の他因子が血流量、細胞保護に寄与する可能性がある、NO、NOS ともに保護作用、障害作用の二面性がある、等、現時点で解釈できる部分と未知の部分とを区別しつつ回答した。特に、中心的な問題点と考えられた上記 NOS 種の区分と組織病理学的結果については、度重なる質問に対しても丁寧に対応する態度が見られた。唯一、学位申請書要旨の結果・結論部分において SHR に関する記載が不足していたため、これを加筆することを求めたところ、後日申請者からの回答がなされ、これを審査員全員が了承した。

本研究は SHR における IPC を利用し、予備的虚血負荷により発生するストレス耐性発現という、近年脚光を浴び学問的、臨床的にも重要な問題のメカニズムを緻密に分析したものである。一部現象的な記載に留まり、そのままでは分子の実体の機序解明が示されていない、またすべての現象の説明を NO に求める事は無理がある、等の指摘や問題点はあったが、所属教室の伝統である一連の体系的な研究の流れの中で重要な情報を与えるもので、今後のさらなる発展の基盤とな

山里 將瑞 審査結果の要旨

ると考えられる。発表、質疑を通じて、申請者の学識、経験、態度、人格は医学博士を授与するに相応しいと判断し、審査結果は「適格」とした。