

氏名	津 下 充
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博甲第 4249 号
学位授与の日付	平成 22 年 12 月 31 日
学位授与の要件	医歯学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)

学位論文題目	Increase of tumor necrosis factor- $\alpha$ in the blood induces early activation of matrix metalloproteinase-9 in the brain (血液中のTNF- $\alpha$ の増加は脳内でマトリックスメタロプロテイナーゼ-9を早期に活性化させる)
--------	---

論文審査委員	教授 二宮 善文 教授 阿部 康二 准教授 池田 正徳
--------	-----------------------------

### 学位論文内容の要旨

インフルエンザ脳症は脳内でのウイルスの増殖がないにも関わらず、神経症状が急速に進行する。その病態として、高サイトカイン血症とそれに基づく血液脳関門 (BBB) の障害が推測されている。脳内の血管内皮細胞の周囲に存在する基底膜は BBB の構成成分であり、基底膜の分解酵素である matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) の増加は BBB の破壊から脳浮腫の形成に関与している。本研究では高サイトカイン血症モデルマウスを作成し、脳血管透過性の変化、脳・血清・髄液における MMP-9 の変動、脳内での MMP-9 の局在について検討した。TNF- $\alpha$  の静脈内投与 6 および 12 時間後に脳血管透過性は亢進した。投与 3 時間後に MMP-9 は脳および髄液で増加し、血清では 6 時間後に増加した。MMP-9 を不活化させる tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 (TIMP-1) は脳内で 6 時間後に増加した。MMP-9 は大脳皮質と海馬における神経細胞と、血管内皮細胞で増加した。血液中の TNF- $\alpha$  の増加によって脳内で MMP-9 が早期に増加したことは、インフルエンザ脳症における神経症状の早期出現の機序の一部を説明しうる。

### 論文審査結果の要旨

インフルエンザ脳症における神経症状の急速進行は、高サイトカイン血症および血液脳関門障害と関係しているかもしれないと考えられている。

本研究は、マウスの系で TNF- $\alpha$  投与によって高サイトカイン血症を作成し、血管透過性の変化、MMP-9 の変動および、脳における MMP-9 の局在について調べたものである。その結果、TNF- $\alpha$  投与後脳血管透過性が亢進するなかで、MMP-9 は 3 時間後に脳および脳脊髄液で増加した。MMP-9 を不活化する TIMP-1 は脳内で 6 時間後に増加した。MMP-9 は大脳皮質と海馬の神経細胞と血管内皮細胞で増加した。これらの結果は、インフルエンザ脳症における神経症状の早期出現の機序として、基底膜の破壊が血液脳関門の障害を引き起こす機序に連携していることを示唆する重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。