

氏名 高宮 資 宜
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 4668 号
学位授与の日付 平成24年12月31日
学位授与の要件 医歯薬学総合研究科生体制御科学専攻
(学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目 STRONG NEUROPROTECTION WITH A NOVEL PLATINUM NANOPARTICLE AGAINST ISCHEMIC STROKE- AND TISSUE PLASMINOGEN ACTIVATOR- RELATED BRAIN DAMAGES IN MICE (プラチナナノ粒子によるマウスの虚血性脳卒中および組織プラスミノゲン・アクチベーター関連性脳障害に対する強力な神経保護作用)

論文審査委員 教授 伊達 勲 教授 筒井 公子 准教授 淺沼 幹人

学位論文内容の要旨

急性脳梗塞に対する治療では脳血流の改善と神経保護が重要である。活性酸素種 (ROS) は血管の閉塞直後より産生が増加し始め、再灌流後には爆発的に増大し虚血性脳障害の病態に重要な役割を有している。我々は以前にマウスの虚血性脳障害に対する効果を報告している。本研究ではさらにtPA投与による一過性脳虚血再灌流障害の増悪をnPtが抑制することをモデルマウスに於いて証明した。

脳虚血後、大量のROSが血管周囲で産生され、これらROSがMMP-9の活性化を引き起こす。そしてMMP-9は血液脳関門の破綻に大きく関与している。tPAの静脈内および脳内投与はMMP-9の発現を亢進させ、脳梗塞を増悪させるとされるが、本研究でもtPA投与で虚血性脳障害が増悪し、そしてnPtを投与することでその増悪が抑制されることを証明した。またMMP活性のin vivoイメージングを行い、またtPAがtMCAO後のNVU破綻を増悪させ、nPtがこれを抑制することも確認した。さらにtMCAO後のROSが主として血管内皮やニューロンに存在し、tPA投与により増加しnPt投与により抑制されることも証明した。これらの結果よりnPt静注療法はマウスの急性期脳梗塞に於いてその強力な抗酸化活性によりMMP-9活性を抑制してNVU保護作用を発揮し、脳梗塞体積を減少させた。またtPAによる脳障害も同時に抑制するため、急性期脳梗塞に対する治療選択肢の一つとなり得ることが示唆された。

一過性脳虚血再灌流障害モデルマウスに対するnPt静注療法は、虚血領域のROS産生を減少させ、MMP-9活性の亢進およびNVU破綻を抑制し、脳梗塞体積を減少させることが証明された。さらにtPA静注療法による脳障害をnPt併用により抑制することを証明した。

論文審査結果の要旨

急性期脳梗塞の治療にフリーラジカルスカベンジャーが有用であることが知られている。本研究では、新たなフリーラジカルスカベンジャーとしてプラチナナノ粒子を用いて、一過性脳虚血再灌流障害モデルマウスに対する治療効果を検討した。プラチナナノ粒子は、tPA (組織プラスミノゲンアクチベーター) による虚血性脳障害の増悪を抑制し、脳梗塞体積を減少させた。また、モデル動物の運動機能についても悪化を抑制した。この機序として、MMP-9活性の抑制およびNVU (神経血管単位) 破綻の抑制が考えられた。これらの結果は、急性期脳梗塞の治療として、プラチナナノ粒子が選択肢の一つとなり得ることを示唆しており、新しい知見として価値ある業績である。

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。