

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㉔ 第	号	氏名	武内俊樹
論文審査担当者	主査	小児科学	高橋孝雄	
	薬理学	安井正人	内科学	鈴木則宏
	解剖学	仲嶋一範		
学力確認担当者	岡野栄之		審査委員長：安井正人	
			試問日：平成27年 2月23日	
(論文審査の要旨)				
論文題名：Therapeutic hypothermia achieves neuroprotection <i>via</i> a decrease in acetylcholine with a concurrent increase in carnitine in the neonatal hypoxia-ischemia (新生仔低酸素虚血に対する低体温療法は、アセチルコリン低下とカルニチン増加によって脳保護効果をもたらす)				
<p>新生児低酸素性虚血性脳症に対する低体温療法の治療効果が必ずしも十分ではない理由のひとつに脳保護効果の機序が未解明であることがある。本研究は、低体温療法の分子標的を同定することを目的に、生後7日のラットを低酸素 (8% O₂) に曝露、再酸素化時に常温群 (38℃) と低体温群 (30℃) に分け、大脳から抽出した107種類の代謝物の定量解析を行った。その結果、低体温療法は、主要アセチル基供与体であるピルビン酸、神経伝達物質であるアセチルコリンを減少させ、脱アセチル化合物を増加させることが判明した。さらに、質量分析イメージングにより、アセチルコリン減少効果は海馬と扁桃体に比較的特異的であることが示された。低体温療法の至適化にはアセチルコリンの抑制効果を高めることが重要であることが示唆された。</p> <p>審査ではまず、ヒト満期新生児における病態モデルとして、生後7日のラットを用いた理由について質問され、大脳の発生・成熟段階が組織学的に一致するため、と回答された。常温群の深部体温を38℃に設定したことの妥当性について質問され、低体温療法の分子標的の一つであるピルビン酸キナーゼの温度感受性が高いことを考慮すると、当該実験条件が過酷であったことは否めず検討の余地があると回答された。成人の脳梗塞で有効性が疑問視されている低体温療法が、なぜ新生児では有効であるのか質問され、低酸素への耐性や脳の可塑性が新生児特有のものである可能性があるためと回答された。脳血流の完全遮断を伴わないにもかかわらず「虚血モデル」と呼ぶ理由について質問され、片側総頸動脈結紮後に低酸素曝露を行うことで低灌流状態を惹起するのみで血流は遮断されておらず、狭義の「虚血」を再現するモデルではないが、古くから確立された方法であり、この名称が歴史的に使用されていると回答された。低体温群では再酸素化後、極めて短時間に重症度スコアが改善する機序について質問され、再酸素化直後の脳代謝の解析が今後の検討課題であると回答された。低体温療法により、海馬および扁桃体で特にアセチルコリンが低下することの臨床的意義について質問され、脳を活性化させるアセチルコリンがこれらの部位で抑制されることは、低体温療法による睡眠周期の回復遅延と関連している可能性があるためと回答された。</p> <p>以上、本研究は、体温設定などについて検討すべき課題が残されているものの、包括的な代謝解析を用いて、低体温療法における代謝の制御ポイントを示した点で、新生児低酸素性虚血性脳症の治療成績改善に貢献しうる業績と評価された。</p>				