

論文審査の要旨

グラム陰性桿菌から産生される lipopolysaccharide (LPS) は、敗血症による急性腎不全の成因の一つである。本研究の目的は、LPS の投与によって作製した急性腎不全モデルにおける carbon monoxide (CO) の直接的効果を検討することである。

マウスに CO ドナーである $[Ru(CO)_3Cl_2]_2$ を投与し、24 時間後に LPS を経腹膜的に投与し、血清クレアチニンや myeloperoxidase (MPO) 濃度および組織障害度の変化を検討した。

CO 投与群では、コントロール群に比し、血清クレアチニン値や MPO 活性の改善を認めた。それに伴って、好中球やリンパ球の細胞浸潤は軽減し、炎症関連遺伝子 (MCP-1 や RANTES) の mRNA 発現レベルも低下した。

これらの結果から、CO による LPS 誘発の急性腎不全の改善効果が明らかになった。CO には抗炎症作用のほか、抗線維化作用や抗酸化作用も認められるため、腎保護作用に関する多面的な検討が期待される。

64

氏名(生年月日)	タケ 竹	ウチ 内	チ 千	セン 仙
本 籍				
学位の種類	博士(医学)			
学位授与の番号	乙第 2467 号			
学位授与の日付	平成 20 年 1 月 25 日			
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当 (博士の学位論文提出者)			
学位論文題目	Interferon beta 1-b may reverse the axonal dysfunction in multiple sclerosis (多発性硬化症におけるインターフェロン β 1-b 治療は軸索障害を改善する可能性がある)			
主論文公表誌	The Neuroradiology Journal 第 20 巻 第 5 号 531-540 頁 2007 年			
論文審査委員	(主査) 教授 岩田 誠 (副査) 教授 堀 智勝, 丸 義朗			

論文内容の要旨

〔目的〕

多発性硬化症 (MS) は脱随性疾患であるが、近年画像診断上認められる神経軸索の障害が、臨床的疾患障害度と深く関連していることが注目されている。しかし日本人 MS 患者における報告は未だない。本研究では磁気共鳴スペクトロスコピー (MRS) を用い、日本人 MS 患者における大脳白質の代謝物を測定し、臨床症状と軸索障害について検討、さらに IFN β 1-b 治療効果との関連を検討した。

〔対象および方法〕

診断確実 MS 患者 21 名 (男性 8 名, 女性 13 名, 平均 35.7 歳) にシングルボクセル法 MRS を施行、大脳白質の N-アセチルアスパラギン酸 (NAA), コリン (Cho), クレアチン (Cr) を測定し、健常者と比較した。10 例に IFN β 1-b 治療を施行、2 年間の経過観察を行い、MRS スペクトル、再発回数、expanded disability status scale (EDSS) の変化を検討し、未治療群と比較した。検査については十分に説明し同意が得られた場合のみ施行した。

〔結果〕

NAA/Cr は、IFN β 1-b 治療群で 2.02 ± 0.23 , 未治療群で 2.10 ± 0.20 で、いずれも健常者 (2.42 ± 0.29) に比べ有意に低値であった。Cho/Cr は治療群で 1.10 ± 0.13 , 未治療群 1.26 ± 0.43 , 健常者で 1.19 ± 0.23 で有意差はなかった。2 年間の経過観察期間中、治療群と未治療群ともに再発回数、EDSS の変化はなかったが、IFN 治療群では、Normal appearing white matter (NAWM) における NAA/Cr の上昇を認めた。未治療群では 2 年後に有意な変化は認め

られなかった。

〔考察〕

MRSは非侵襲的に大脳代謝物を測定しうる唯一の方法であり、NAA/Crは神経細胞・軸索のマーカーで、その減少は臨床的疾患重症度であるEDSSと相関すると考えられている。日本人MSにおいても大脳白質のNAA/Crの有意な低下を認め、神経細胞・軸索の障害が認められた。Choは脱髄を反映し上昇するが、有意差は認められなかった。IFNβ1-b治療は、MSの再発回数を減少させるが、その作用機序および、疾患重症度への影響は不明である。今回の検討では、2年間のIFNβ1-b治療で、明らかな再発回数の減少は認められなかったが、NAWMのNAA/Crの上昇を認め、IFNβ1-bはMSのNAWMにおける神経細胞・軸索障害を改善する可能性がある。

〔結論〕

日本人MS患者においても大脳白質の軸索障害を認め、IFNβ1-b治療により軸索障害の一部が改善しうる可能性が示唆された。

論文審査の要旨

本論文は、多発性硬化症患者において磁気共鳴スペクトロスコピーを用い大脳白質のN-アセチルアスパラギン酸(NAA)、クレアチン(Cr)、コリンを測定し、インターフェロンβ1-b治療群、および未治療群について2年間の経過観察を行い、臨床症状と大脳代謝物の変化を比較検討したものである。その結果、多発性硬化症患者では健常者に比べNAA/Crが有意に低値であり、インターフェロンβ1-b治療開始2年後に、一見正常に見える大脳白質におけるNAA/Crの有意な上昇が認められた。多発性硬化症では大脳白質全体の神経細胞・軸索の障害が示唆され、治療によりこれらの軸索障害の一部が改善しうる可能性が示唆された。本研究は、多発性硬化症における可逆的な軸索障害の存在を明らかにした点において、学問的意義が高い。

65

氏名(生年月日)	ナカ ガワ ジュン コ 中 川 潤 子
本 籍	
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	乙第2468号
学位授与の日付	平成20年1月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当(博士の学位論文提出者)
学位論文題目	Phosphorylation of Stats at Ser727 in renal proximal tubular epithelial cells exposed to cadmium (カドミウム曝露腎近位尿細管上皮細胞におけるSTAT Ser727のリン酸化)
主論文公表誌	Environmental Toxicology and Pharmacology 第24巻 第3号 252-259頁 2007年
論文審査委員	(主査)教授 松岡 雅人 (副査)教授 加藤 義治, 三谷 昌平

論文内容の要旨

〔目的〕

環境汚染金属カドミウムへの曝露で認められる近位尿細管障害の発現およびその修復の分子機構は明らかではない。カドミウム曝露では、セリン/スレオニンキナーゼであるMAPキナーゼ(mitogen-activated protein kinase)ファミリーが活性化される。そこで、カドミウムを曝露した近位尿細管由来上皮細胞(ブタLLC-PK1およびヒトHK-2細胞)における転写制御因子STAT(signal transducer and activator of transcription)1および3のSer727部位リン酸化とMAPキナーゼ(p38, JNK, ERK)の関与について検討した。