

| | |
|----------|--|
| 氏名(生年月日) | オフォスヘネ マーク Ofosuhene Mark |
| 本 籍 | |
| 学位の種類 | 博士(医学) |
| 学位授与の番号 | 乙第 2567 号 |
| 学位授与の日付 | 平成 21 年 3 月 27 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 | Sphingomyelinase treatment on human erythrocytes: influence on membrane lipid rafts and malaria parasite invasion (スフィンゴミエリナーゼ処理の赤血球膜ラフトとマラリア原虫侵入に対する効果) |
| 主論文公表誌 | Membrane 第 34 巻 第 1 号 44-51 頁 2009 年 |
| 論文審査委員 | (主査) 教授 高桑 雄一 (副査) 教授 小早川隆敏, 吉岡 俊正 |

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕

マラリアは熱帯・亜熱帯地域を中心に年間約 2 億人が感染している世界最大の感染症である。マラリア原虫 (*Plasmodium falciparum*: Pf) は赤血球内で分化・増殖するが、侵入過程の詳細は不明な点が多い。本研究では赤血球膜の脂質ラフトがマラリア原虫の侵入(膜の内方陥凹変化)に必須であるとの仮説に基づき、その構成成分であるスフィンゴミエリンをスフィンゴミエリナーゼ(SMase)で加水分解することで、①ラフトが消失するか、②マラリア原虫の侵入が阻止されるか、について検討した。

〔方法〕

ヒト赤血球を SMase で処理し、ラフトを TritonX-100 非可溶性画分として蔗糖密度勾配法で回収した。ラフトを構成するスフィンゴミエリン、コレステロールを常法で、flotillin-1, Gs α をイムノプロット法でそれぞれ解析した。また、レーザー回析法を用いて赤血球膜の伸展性を測定した。SMase 処理赤血球と Pf 感染赤血球を混和し、顕微鏡下に Pf 感染率を測定した。

〔結果〕

①SMase 処理(250~500mU/ml, 37°C, 60 分)により赤血球膜の総スフィンゴミエリン量は減少し、総コレステロール量は維持された。②同処理によりラフト画分(スフィンゴミエリン、コレステロール、flotillin-1, Gs α)は消失した。一方、赤血球膜の伸展性は維持された。③SMase の濃度依存性に Pf 感染率は低下(最大 80%)した。

〔考察〕

①SMase 処理により赤血球膜外層のスフィンゴミエリンの 80% が加水分解され、ラフトは消失したことから、スフィンゴミエリンが赤血球膜ラフトの維持に必要であることが示された。

②ラフトの消失によりマラリア原虫の感染が阻止されたこと、およびラフトが Gs α を介する情報伝達に必要であること(Kamata ら, 2008)から、マラリア原虫はこの情報伝達系を利用して赤血球膜を内方陥凹させて侵入している可能性が示唆された。

〔結論〕

赤血球膜を SMase 処理することによりスフィンゴミエリンが加水分解され、①ラフトは消失し、②マラリア原虫の侵入が阻止された。

論 文 審 査 の 要 旨

マラリア原虫 (*Plasmodium falciparum*) はヒト赤血球内で分化・増殖するが、侵入過程の詳細は不明な点が多い。本研究では赤血球膜の脂質ラフトがマラリア原虫の侵入(膜の内方陥凹変化)に必須であるとの仮説に基づき、

その構成成分であるスフィンゴリエリンをスフィンゴリエリナーゼ(SMase)で加水分解することで、①ラフトが消失するか、②マラリア原虫の侵入が阻止されるか、について検討した。赤血球膜をSMase処理することによりスフィンゴリエリンが加水分解され、①ラフトは消失し、②マラリア原虫の侵入が阻止された。

マラリアは熱帯・亜熱帯地域を中心に年間約2億人が感染している世界最大の感染症である。本研究はラフトがマラリア原虫の赤血球侵入に必須であり、その消失による感染阻止の可能性を示唆した価値ある論文である。

| | | | | |
|----------|---|---------|---------|--------|
| 氏名(生年月日) | アゲ 上 | マツ 松 | コウ 耕 | タ 太 |
| 本籍 | | | | |
| 学位の種類 | 博士(医学) | | | |
| 学位授与の番号 | 乙第2568号 | | | |
| 学位授与の日付 | 平成21年3月27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 | Midterm outcomes after conversion to total cavo-pulmonary connection (Total cavo-pulmonary connection conversion 後の中遠隔期成績の検討) | | | |
| 主論文公表誌 | 東京女子医科大学雑誌 第78巻 第12号 531-537頁 2008年 | | | |
| 論文審査委員 | (主査) 教授 黒澤 博身 (副査) 教授 立元 敬子, 佐々木 宏 | | | |

論文内容の要旨

〔目的〕

三尖弁閉鎖症をはじめ単心室性の房室結合を示す症例やさまざまな複雑心奇形により二心室修復が不可能な症例に対し Fontan 手術が行われているが、術後遠隔期には上室性不整脈、蛋白漏出性胃腸症、チアノーゼの進行や心不全等の合併症が認められる。こうした症例に対し total cavo-pulmonary connection (TCPC) conversion が施行されるようになってきているが手術適応は明確でなく、術後成績も明らかでない。今回われわれは TCPC conversion 後の中期遠隔期成績より手術適応を検討した。

〔対象および方法〕

対象症例は1992年3月～2008年1月までに当科にて TCPC conversion を行った26例とした。手術時平均年齢、体重、初回 Fontan 手術年齢と初回 Fontan 手術からの期間はそれぞれ 26.3 ± 7.6 歳、 47.2 ± 9.0 kg、 12.0 ± 6.5 歳と 14.6 ± 5.1 年であった。上室性不整脈を16例(64%)に、右房内血栓を13例(50%)に認めた。術前 NYHA 心機能分類は4例(15%)が class I、20例(77%)が class II、2例(8%)が class III であった。これらの症例を後方視的に検討した。

〔結果〕

全例に人工血管を用いて TCPC conversion を施行し、同時手術として12例(46%)に MAZE 手術を、右房内血栓を認める13例には血栓除去術を施行した。また、房室弁逆流を III 度以上認めた5例に対して共通房室弁形成術を施行した。病院死亡は4例で、いずれも低拍出量症候群による多臓器不全で失った。4例ともに術前 NYHA class II で3例に術前心房細動を認めた。病院死亡群の平均手術時間、人工心肺バイパス時間、人工心肺バイパス離脱時中心静脈圧および出血量はそれぞれ 828 ± 193 min、 296 ± 93 min、 21.5 ± 5.7 mmHg と $2,625 \pm 2,652$ ml、であった。遠隔期死亡は4例で、心不全、肺炎、肝機能障害に伴う合併症で失った。遠隔期死亡群4例中2例(50%)が術前 NYHA class I、2例(50%)が class II で術後は全例 class III で改善が認められず手術介入時期に問題があると考えられた。生存症例の術後 rhythm は洞調律8例(44%)、ペースメーカー調律6例(33%)と14例(77%)に整調律を認め、術前12例(66%)に認めていた不整脈は4例(23%)に減少し、NYHA 心機能分類では術前