

氏名	菱川 朋人
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博乙第 4261 号
学位授与の日付	平成20年9月30日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文題目	EFFECTS OF DEFEROXAMINE-ACTIVATED HYPOXIA-INDUCIBLE FACTOR-1 ON THE BRAINSTEM AFTER SUBARACHNOID HEMORRHAGE IN RATS (ラットくも膜下出血モデルにおけるdeferoxamineによるhypoxia-inducible factor-1を介した脳幹保護効果)
論文審査委員	教授 阿部 康二 教授 西堀 正洋 准教授 淺沼 幹人

学位論文内容の要旨

hypoxia-inducible factor-1(HIF-1)は vascular endothelial growth factor(VEGF)をはじめとする様々な脳保護因子を調節する転写因子である。本研究では HIF-1 発現とくも膜下出血(SAH)の関係を明らかにし、deferoxamine (DFO)による HIF-1 の過剰発現が脳実質や脳血管にどのような影響を及ぼすかを検討した。同時に VEGF の SAH 後、DFO 投与後の変化も検討した。ラット SAH モデルを用い1回注入モデルは10分後、6時間後、1日後、2日後に、2回注入モデルは7日後に脳幹における HIF-1 α 蛋白、VEGF mRNA と脳底動脈径を測定した。更に2回出血モデルで DFO を腹腔内投与し HIF-1 α 蛋白とその活性、VEGF mRNA、脳底動脈径、脳幹血流を評価した。SAH 後の経時的変化では、急性期 (10分後) 及び慢性期 (7日後) に HIF-1 α 蛋白、VEGF mRNA の有意な上昇を認め、脳底動脈の攣縮期と相関していた。その発現には攣縮による虚血の関与が考えられた。DFO 投与により HIF-1 α 蛋白の発現及び活性、VEGF mRNA 発現は、SAH 後の経時的変化による増加と比較し更に有意に上昇し、脳血管攣縮の軽減と脳幹血流の改善を認めた。SAH 後の HIF-1 α 蛋白発現は神経損傷の反応性変化であり、DFO 投与による保護効果は過剰発現した HIF-1 α を介して VEGF をはじめとした下流に存在する脳保護因子の作用が推定された。

臨床において、SAH 後脳血管攣縮に対する治療薬として DFO の有用性が示唆された。

論文審査結果の要旨

本研究は、転写因子hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) の発現とくも膜下出血 (SAH) の関係を明らかにし、deferoxamine (DFO) によるHIF-1の過剰発現が脳実質や脳血管にどのような影響を及ぼすかを検討したものである。ラットSAHモデルを用いて検討したところ、急性期 (10分後) 及び慢性期 (7日後) にHIF-1 α 蛋白とVEGFmRNAの有意な上昇を認め、脳底動脈の攣縮期と一致していた。またDFO投与によりHIF-1 α

氏名	藤原 明子
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博乙第 4262 号