

氏名	劉 樟
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 4838 号
学位授与の日付	平成 25 年 9 月 30 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科生体制御科学学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)

学位論文題目	In vivo optical imaging for evaluating the efficacy of edaravone after transient cerebral ischemia in mice (In vivo イメージングを用いた一過性脳虚血モデルマウスにおけるエダラボン投与効果の検討)
--------	--

論文審査委員	教授 伊達 勲 教授 筒井 公子 教授 松浦 栄次
--------	---------------------------

#### 学位論文内容の要旨

Detection and protection of apoptosis, autophagy and neurovascular unit (NVU) are essentially important in understanding and treatment for ischemic stroke patients. In this study, we have conducted an in vivo optical imaging for detecting apoptosis and activation of matrix metalloproteinases (MMPs), then evaluated the protective effect of 2 package types of free radical scavenger edaravone (A and B) on apoptosis, autophagy and NVU in mice after transient middle cerebral artery occlusion (tMCAO). As compared to vehicle treatment, edaravone A and B showed a significant improvement of clinical scores and infarct size at 48 h after 90 min of tMCAO with great reductions of in vivo fluorescent signal for MMPs and early apoptotic annexin V activations. Ex vivo imaging of MMPsense 680 or annexin V-Cy5.5 showed a fluorescent signal, while which was remarkably different between vehicle and edaravone groups, and colocalized with antibody for MMP-9 or annexin V. Edaravone A and B ameliorated the apoptotic neuronal cell death in immunohistochemistry, and activations of MMP-9 and aquaporin 4 with reducing autophagic activations of microtubule-associated protein 1 light chain 3 (LC3) in Western blot. In this study, edaravone in both packages showed a similar strong neuroprotection after cerebral ischemia, which was confirmed with in vivo and ex vivo optical imagings for MMPs and annexin V as well as reducing cerebral infarct, inhibiting apoptotic/autophagic mechanisms, and protecting a part of neurovascular unit.

#### 論文審査結果の要旨

脳虚血においては、アポトーシスやオートファジーから脳を守ることが大切である。本研究では、in vivoでのoptical imagingを用いて脳虚血後のアポトーシスをとらえ、これがラジカルスカベンジャーのエダラボンによって抑制されるかどうかを検討した。エダラボンはAとBの2種類のタイプを用いた。90分の脳虚血後再灌流の動物モデルにおいて、48時間後に大きな梗塞巣が観察されたが、エダラボンAおよびエダラボンB投与群では有意に梗塞巣が減少し、in vivo optical imagingでアポトーシスが抑制されていた。組織学的にもMMP-9およびaquaporin 4の減少が確認された。

本研究は、エダラボンAおよびBの脳虚血に対する保護効果をoptical imagingを用いてとらえた点で価値ある業績であると認める。

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。