

氏名	中野 由美子
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 5 6 7 0 号
学位授与の日付	平成30年3月23日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 生体制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Time-dependent Change of In Vivo Optical Imaging of Oxidative Stress in a Mouse Stroke Model (脳梗塞モデルマウスを用いた生体内酸化ストレスイメージングの経時的変化)
論文審査委員	教授 伊達 勲    教授 浅沼幹人    教授 上原 孝

### 学位論文内容の要旨

Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) は酸化ストレスに応答して活性化する転写制御因子である。本研究では、Nrf2 の発現制御の仕組みを利用した酸化ストレス可視化遺伝子改変 (OKD) マウスを用いて、脳虚血再灌流後に生じる脳内酸化ストレス動態を経時的に追った。右総頸動脈アプローチによる 45 分間の右中大脳動脈閉塞により脳梗塞を誘発し、再灌流後 12 時間、1 日、3 日、7 日目に in vivo imaging を行うとともに脳をサンプリングし、脳梗塞体積の計測および免疫組織学的評価を行った。その結果、in vivo シグナルは再灌流 1 日後にピークに達し、以後漸減し 7 日後に消失した。シグナル変化は梗塞周辺部で強く、また梗塞体積とも相関した。免疫組織学的評価における、内在性の Nrf2 発現は 12 時間をピークにその後減衰した。細胞別の内在性の Nrf2 の発現分布は、ニューロンで明らかに多く、次いでオリゴデンドロサイト、ペリサイトの発現が観察された。本研究で生体内の酸化ストレスを経時的に観察でき、この時間的变化は組織学的な Nrf2 の発現動態ともほぼ一致した。

### 論文審査結果の要旨

Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) は酸化ストレスに応答して活性化する転写制御因子であり、この発現制御の仕組みを利用して酸化ストレス可視化遺伝子改変 (OKD) マウスが開発されている。45 分間の右中大脳動脈閉塞後再灌流による脳梗塞モデルを作成し、経時的な酸化ストレスに関する in vivo imaging および ex vivo imaging を行った。In vivo の酸化ストレスシグナルは再灌流の 1 日後にピークに達し、7 日後に消失した。シグナル変化は梗塞周辺部で強く、梗塞体積が大きくなるとシグナルのピークも高くなる傾向にあった。Nrf2 の発現はニューロンに多く、次いでオリゴデンドロサイト、ペリサイトでの発現が認められた。また、内在性の Nrf2 の発現は再灌流後 12 時間でピークに達しその後減衰することが明らかとなった。

本研究では生体内の酸化ストレスを可視化することに成功し、さらに ex vivo imaging でそのシグナルの分布を細かく観察している。そしてこれらの経時的変化が組織学的な Nrf2 の分布とほぼ一致することを証明したところに価値がある。

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。