

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲	第	号
------	-----	---	---

氏 名 高木 博史

論 文 題 目


Minocycline prevents osmotic demyelination associated with aquaresis

(ミノサイクリンは水利尿に伴う浸透圧性脱髄症候群の発症を防止する)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委 員

祖文江元 

名古屋大学教授

委 員

木山博資 


名古屋大学教授

委 員

若林俊彦 

名古屋大学教授

指導教授

大石 二力 

## 論文審査の結果の要旨

今回、慢性低ナトリウム (Na) 血症を水利尿によって急速補正するラットモデルを作成し、高張食塩水投与による急速補正と同様、水利尿を介した血清 Na 上昇によっても浸透圧性脱髄症候群 (ODS) が発症することを確かめた。組織学的検討の結果、病態にミクログリアの活性化が重要であることが示唆され、ミクログリア活性化抑制作用のあるミノサイクリンによって、水利尿を介した ODS の発症が予防できた。血液脳関門を形成しているアストロサイト足突起の aquaporin-4 (AQP4) 発現は補正後早期から低下し、血中 AQP4 濃度は、神経症状を呈した個体において補正後に有意に高値を呈した。この結果、血中 AQP4 が ODS の発症予測マーカーとして有用である可能性が示唆された。





本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 類似した動物モデルの検討において、血清 Na 濃度が 24 時間で 20mEq/l 以上上昇する場合に、補正早期の血清 Na 濃度の変化が、神経症状発症に関与するという報告がある。今回の新たな疾患モデルにおいても、24 時間の血清 Na 濃度の変化が同程度でも、補正後数時間の変化が神経学的予後に影響することを示した。
2. ODS はヒトにおいては橋に発症することが多い。これは、解剖学的に橋の索状構造が浸透圧変化に脆弱であるためと想定されている。近年、画像診断の発達によって橋外の病変も多いことが指摘されており、浸透圧変化に対する血液脳関門の脆弱性が発症部位を規定する重要な因子であると考えられる。
3. ミノサイクリンの有効性は他の疾患モデルでも報告されており、機序として、ミクログリアにおける p38 MAPK の活性化抑制が想定されている。
4. ミクログリア活性化によって、グルタミン酸、炎症性サイトカインの過剰放出が生じ、アストロサイト、オリゴデンドロサイトの傷害に至ると考えられる。培養細胞の検討でも、アストロサイトやオリゴデンドロサイトが過剰なグルタミン酸や炎症性サイトカインによって細胞死に至ることが報告されている。
5. AQP4 はアストロサイトの足突起に存在する膜貫通型タンパクであり、血中で検出されるのは主として足突起の破壊によると考えている。ヒトにおいても、髄膜炎患者で血中 AQP4 増加を示唆する報告がある。

本研究は、低 Na 血症の安全な治療法を確立する上で、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	高木 博史
試験担当者		主査	 若林 俊彦  若林 俊彦	
		指導教授	 大石 孝二  大石 孝二	

## (試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. 血清ナトリウム濃度の上昇度と浸透圧性脱髄症候群の発症リスクについて
2. 脱髄が脳内の特定の部位に起きる機序について
3. ミノサイクリンの作用機序について
4. ミクログリア活性化の脱髄発症への関与について
5. アクアポリン4が血中で検出される機序について

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、糖尿病・内分泌内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。