

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 藤沢治樹

論 文 題 目

Chronic hyponatremia causes neurological and psychological impairments in rats

(慢性低ナトリウム血症はラットにおいて神経心理学的異常をきたす)

論文審査担当者

主 査

委員

名古屋大学教授

山中 宏二



委員

名古屋大学教授

久場 博司



委員

名古屋大学教授

藤本 豊士



指導教員

名古屋大学准教授

有馬 寛



論文審査の結果の要旨

今回、我々は慢性低ナトリウム血症モデルラットを作製し、慢性低ナトリウム血症が歩行障害、記憶障害を来すことを示した。さらに、慢性低ナトリウム血症が記憶の基盤と考えられる海馬 CA3-CA1 シナプスの長期増強の発現を抑制することが示された。Microdialysis による検討の結果、慢性低ナトリウム血症モデルラットの海馬 CA1 野の細胞外グルタミン酸濃度が増加していることがわかった。細胞外グルタミン酸濃度が上昇すると長期増強の発現が低下することが報告されており、これが長期増強発現低下の原因と考えられた。さらに、初代培養アストロサイトを低ナトリウム濃度の培地で培養するとグルタミン酸の取り込み能が低下することが示された。また、慢性低ナトリウム血症を補正することにより、行動異常が回復することが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。





1. 培養細胞を用いた実験では、低ナトリウム培地で培養したアストロサイトはグルタミン酸の取り込み能が低下していた。これにより、細胞外グルタミン酸濃度が上昇し、長期増強の発現が抑制されると考えられた。また、低ナトリウム培地で培養したニューロンにおいては、障害されたニューロンのマーカーである neuritic beading は認めなかったが、ミトコンドリアの分布異常（神経突起のミトコンドリアが減少する）と ATP の産生能の低下を認めた。
2. 興奮性シナプス後電位の加重による十分な脱分極により、NMDA 型グルタミン酸受容体がマグネシウムのブロックから解放され、カルシウムの流入が生じ、カルシウム/カルモジュリン依存性プロテインキナーゼ II やプロテインキナーゼ C が活性化される。これにより、AMPA 型グルタミン酸受容体がリン酸化され、シナプス後膜へ AMPA 型グルタミン酸受容体が挿入される。この結果、次に来る興奮性刺激はシナプス後細胞においてより強い応答を引き起こすようになる。

Paired-pulse ratio はプレシナプスの放出確率の指標として用いられる。本研究においてはコントロール群と慢性低ナトリウム血症群で paired-pulse ratio に有意差を認めなかったことから慢性低ナトリウム血症はプレシナプスの放出確率には影響しないことが示された。

3. 本研究においては、コントロール群（血清ナトリウム濃度正常群）と慢性低ナトリウム血症補正群（3-4 週間低ナトリウム血症を保ったのち、血清ナトリウム濃度を正常にした群）において、歩行・記憶に有意差を認めなかったことから、慢性低ナトリウム血症を補正することにより、歩行障害・記憶障害が正常化することが示唆された。

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	藤沢治樹
試験担当者	主査 山中宏二  久場博司  藤本豊士 			
	指導教員 有馬寛 			

(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. 慢性低ナトリウム血症が神経組織を形成する個々の細胞に与える影響について
2. 一般的な長期増強の発現メカニズムおよび、paired-pulse ratio の意義について
3. 慢性低ナトリウム血症を補正した際に、慢性低ナトリウム血症によってもたらされた行動異常が回復するか否かについて

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。