

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 中野知子

論 文 題 目

Maternal molecular hydrogen administration on lipopolysaccharide-induced mouse fetal brain injury

(リポポリサッカライドによって引き起こされた胎児脳障害に対する母獣分子状水素投与)

論文審査担当者

主 査

委員

名古屋大学教授

大野 欽司 


委員

名古屋大学教授

小島 啓二 

委員

名古屋大学教授

高橋 雅英 

指導教授

名古屋大学教授

志川 史隆 

論文審査の結果の要旨

今回我々は、抗酸化作用や抗炎症作用、抗アポトーシス作用を有する分子状水素に着目し、妊娠 15.5 日目に lipopolysaccharide (LPS) を腹腔内投与して引き起こされる胎仔脳障害モデルマウスを用いて、母獣への分子状水素投与の効果を確認した。その結果、LPS によって羊水中 IL-6 の上昇、胎仔脳の血管消失像増加、胎児脳 IL-6 mRNA の発現上昇を認めたが、受傷前の母獣の水素水自由飲水によって有意に改善した。また LPS によって胎仔脳における TUNEL 陽性細胞数が増加し、DNA の酸化ストレスマーカーである 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) の発現が上昇したが、同様に受傷前の母獣水素水自由飲水によって有意に改善した。以上の結果から、感染による母体の炎症が及ぼす胎仔の脳障害に対して、母獣の水素水投与が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. 全世界において、早産児の出生は現在年間 1500 万人にものぼり、また早産率も 9.6%と増加傾向を示している。早産の病態のプライミングには、感染が関与していることが多い。一般には細菌性膣症から上行性に感染が波及して絨毛膜羊膜炎を引き起こし、最終的に破水や陣痛発来をきたし早産に至るとされている。この一連の過程に関与する炎症や酸化ストレスなどの系に属する分子が報告されている。
2. 絨毛膜羊膜炎から引き続いて胎児が高サイトカイン血症に陥った状態を胎児炎症反応症候群 (Fetal Inflammatory Response Syndrome ;FIRS) といい、出生後に脳性麻痺や新生児慢性肺疾患などといった特有の疾患を呈する。診断基準は臍帯血の IL-6 が 11pg/ml 以上とされており、IL-6 が児の予後に影響することが報告されている。今回の実験系で IL-6 が抑制されたことは、分子状水素の母獣投与によって児の予後を改善することが示唆された。
3. 分子状水素は活性酸素種のうち、ヒドロキシラジカルやペルオキシナイトライトを特異的に消去する新規の抗酸化剤として 2007 年 Nature Medicine で報告されて以来、臨床応用に向けて様々な実験報告がされている。水素分子が体内に取り込まれると拡散して作用すると考えられている。母獣の水素水飲水によって胎仔脳の水素濃度が上昇していた報告があり、血液脳関門を通過すると考えられた。また分子状水素の機序はまだ不明な点は多いが、炎症に関与するシグナル伝達である MAP キナーゼ (JNK、p38) を介して NO が抑制されることが報告されている。

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。

別紙2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	中野 知子
試験担当者	主査 大野 欽司  小島 啓二  高橋 雅典  指導教授 吉川 史隆 			

(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. 早産の現状と成因について
2. 胎児炎症反応症候群 (Fetal Inflammatory Response Syndrome) について
3. 分子状水素の抗炎症作用の機序について

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、産婦人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。