

## 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 梅林大督

論 文 題 目

Blockade of Gap Junction Hemichannel Protects Secondary Spinal Cord Injury from Activated Microglia-Mediated Glutamate Exitoneurotoxicity

(ギャップ結合ヘミチャネルの阻害は活性化ミクログリアを介したグルタミン酸興奮性神経毒性から脊髄の二次損傷を防止する)

論文審査担当者

主査 委員  
名古屋大学教授  
門石徳治

委員  
名古屋大学教授  
平田仁

委員  
名古屋大学教授  
貝井弘三

指導教授  
若林俊彦

## 論文審査の結果の要旨

ミクログリアは脊髄損傷部に多く認められ、活性化に伴い発現増加するギャップ結合のヘミチャネルを介して大量のグルタミン酸が放出され神經細胞を傷害する（興奮性神經細胞死）。今回、脊髄損傷モデルにおいてギャップ結合ヘミチャネル阻害剤であるINI-0602によりグルタミン酸放出を阻害した。組織学的検討の結果、薬剤投与群で神經組織の変性・破壊・反応性グリア・ミクログリアの減少を示し、引き続く軸索の破壊を防止したと考えられた。遺伝子発現の結果では、薬剤投与群でTNF $\alpha$ や炎症性サイトカインのIL-1は減少し、神經栄養因子であるBDNFの発現量は有意に増加して、神經保護的に働いていると考えられた。また、神經行動学的評価・電気生理学的な検討においても、薬剤投与群において有意な改善を認めた。この結果、脊髄損傷モデルにおいて、ギャップ結合ヘミチャネル阻害剤を用いたグルタミン酸otoxicityの減少による二次損傷の抑制にて有益な効果が得られることが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

- INI-0602は甘草から抽出・合成された薬剤である。他のギャップ結合ヘミチャネル阻害薬と比較し、INI-0602は脳血液閥門を通過できるという特徴をもつ。この結果、中枢神經系の疾患においてINI-0602は他の薬剤より効果的と考えられた。また、ミクログリアからのグルタミン酸放出を阻害する方法として、TNF $\alpha$ 中和抗体などが研究されてきたが、易感染性や腫瘍形成などの重篤な副作用が報告されている。一方、INI-0602の使用は、動物実験の段階ではあるが、現段階においてはまだ明らかな副作用は報告されていない。
- 以前に行われたALSモデルを用いた研究では、INI-0602の投与量は20mg/kgであった。一方、本研究においての投与量は100mg/kgとした。投与量を増加した理由は、脊髄損傷後の神經組織損傷はALSに比較して、より急速であり重篤であるからである。また、脊髄損傷後のミクログリアの増生は48から72時間後にピークを迎えるため、INI-0602は脊髄損傷後に即座に投与された。
- ミクログリアやアストロサイトは神經再生において有害なだけでなく、神經保護的な役割も併せ持つ。本薬剤は活性化したミクログリアからのグルタミン酸の放出を阻害するため、ミクログリアの活性化自体は阻害せず、神經保護的な役割については抑制していないと考えられた。また、本薬剤によるアストロサイトの減少については2つの機序が考えられた。一つはグルタミン酸の減少により、グルタミン酸受容体を持つアストロサイトの活性化が抑制されたための減少。もう一つは、間接的な抗炎症作用による反応性アストロサイトの減少と考えられた。

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。

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 梅林大督
試験担当者	主査 門松健一 指導教授 若林俊彦	門松健一 仁貝清弘 若林俊彦

(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. 他のギャップジャンクションヘミチャネル阻害薬と比べた新規薬剤INI-0602の特徴と他の薬剤より有益な点について
2. INI-0602を投与する時期と投与量について
3. ミクログリアやアストロサイトの薬剤への反応とその神経保護的な役割について

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、脳神経外科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員会議の上、合格と判断した。