

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 今井健史

論 文 題 目

Neuroprotective potential of molecular hydrogen against perinatal brain injury via suppression of activated microglia


(活性化ミクログリアの抑制を介した分子状水素の周産期脳障害に対する神経保護の可能性)

論文審査担当者

主 査


委員

名古屋大学教授

高橋雅英 


名古屋大学教授

委員

河本健治 

名古屋大学教授

委員

小島 努 

名古屋大学教授

指導教授

吉川史隆 

論文審査の結果の要旨

今回、lipopolysaccharide (LPS) 投与による胎児炎症反応症候群モデルマウスを作成し、経母体的分子状水素 (H_2) の前投与が炎症を原因とする胎児脳障害におよぼす効果を確認した。組織学的検討および qRT-PCR の結果、 H_2 投与により胎児脳における炎症性サイトカイン発現上昇や酸化ストレス障害が有意に軽減されることを確かめた。また、病態に活性化ミクログリアが関与することが示唆されたため、新生仔脳からミクログリアを分離培養し、 H_2 がミクログリアにおよぼす直接的な効果を検討した。その結果、LPS 刺激によりミクログリア細胞から産生される炎症性サイトカインや活性酸素種 (ROS) が増加すること、および H_2 前処置によりこれら産生増加が有意に抑制され、神経保護に働くことを確認した。これら結果から、経母体的な H_2 投与がミクログリア活性化を直接的に抑制し、炎症による胎児脳障害を軽減す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. すでに我々は、虚血再灌流モデルラットを用いた経母体的 H_2 投与実験にて出生仔の記憶力障害が改善されることを報告している。そのため、炎症に起因する胎児脳障害モデルにおいても行動実験等による神経障害改善効果が期待できると考える。一方で、現状のモデルマウスは出生仔の多くが長期生存困難であるため、実験を行うに当たりモデルやプロトコルの再検討が必要と感じている。
2. H_2 は厚生労働省認定の食品添加物であり、ある程度の安全性は担保され、ヒト妊婦への投与も十分可能と考える。今回実験は障害発生前の投与による改善効果を示唆するものであり、実際臨床においても母体感染徴候の出現を早期に捉えて投与開始するが肝要だろう。また、障害発生後の H_2 投与による改善効果の有無も臨床応用には重要と考えるため、これについても今後検討が必要と考えている。
3. H_2 の作用機序については未だ不明な点が多い。一方で、 H_2 のもつ直接的 ROS 消去作用はすでに報告のとおりである。分子量が小さいため拡散により胎盤や脳血液関門を容易に通過可能で、実際に経母体的な投与により胎仔 H_2 濃度が上昇することも確認されている。そのため、胎仔脳において増加した H_2 が過剰な ROS を直接的に消去し障害改善に働くことは作用機序の一つである可能性が推察される。
4. 既報告から、動物実験において H_2 は投与方法に関わらずおおむね投与後 5-10 分で最高体内濃度に達し、その後は比較的急速に減少していくことがわかっている。一方、ヒトでは H_2 は腸内細菌により随時産生されており、その産生量の多寡が異なるため体内濃度は人それぞれである。

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	今井 健史
試験担当者	主査 高橋雅彦 門和建治 小島啓二 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. 経母体的分子状水素投与による胎仔出生後の神経障害改善効果について
2. 分子状水素の実際臨床への応用について
3. 分子状水素の作用機序
4. 分子状水素の投与後の体内動態について

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。