

# 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 牧 野 一 重

論 文 題 目

Increased ICP promotes CaMK II-mediated phosphorylation of neuronal NOS at Ser<sup>847</sup> in the hippocampus immediately after subarachnoid hemorrhage


(くも膜下出血後の頭蓋内圧亢進による海馬におけるカルモデュリンキナーゼIIを介する神経型 NOS Ser<sup>847</sup>リン酸化の促進)

論文審査担当者

主 査

名古屋大学教授

委員

勝野 雅央 

名古屋大学教授

委員

豊岡 伸哉 

名古屋大学教授

委員

松田 直之 

名古屋大学教授

指導教授

若林 俊彦 

## 論文審査の結果の要旨

今回、Sprague-Dawley rat 雄 300~350g を用い、大槽より自己血 300  $\mu$ l を投与する 1 回出血くも膜下出血(SAH)モデルを作製し、SAH 発症 1 時間後において Ser<sup>847</sup> 残基リン酸化 nNOS (NP847)はコントロール群に比べ、海馬においては有意に増加し、皮質においては変化が認められなかった。組織学的検討の結果、SAH 発症 1 時間後の海馬の CA1 領域において NP847 の活性化が観察された。生理食塩水投与 1 時間後の海馬においても NP847 の有意な増加が、自己血投与群と同様に認められた。nNOS と CaMK II  $\alpha$  の共存についてはコントロールと比較し、SAH 発症 0.5 時間後の海馬において、CaMK II の共存の有意な増加が認められ、大脳皮質において変化は認められなかった。以上の結果から、SAH 発症直後の頭蓋内圧亢進により一過性脳虚血を来し、海馬において CaMK II  $\alpha$  を介して nNOS Ser<sup>847</sup> リン酸化が促進されることが示唆された。そして海馬における Ser<sup>847</sup>p-nNOS の活性化により、過剰な NO 産生を抑制し、急性期の脳損傷に対し神経保護的に作用することで、SAH 直後の虚血性脳損傷を緩和させる働きがあるものと考えられた。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 以前我々は、両側頸動脈一時遮断による一過性前脳虚血モデルラットの海馬における CaMK II  $\alpha$  による Ser<sup>847</sup>p-nNOS の誘導を報告してきた。今回の SAH モデルにおいても、SAH 発症直後において頭蓋内圧亢進により一過性脳虚血を来し、海馬において CaMK II  $\alpha$  により nNOS の Ser<sup>847</sup> リン酸化が促進されることが示された。
2. 一酸化窒素合成酵素(NOS)は、常時細胞内に一定量存在する構成型 NOS(cNOS)と炎症やストレスにより誘導される誘導型 NOS(iNOS)に分類され、さらに cNOS には神経型の nNOS と血管内皮型の eNOS が存在する。SAH 発症急性期に着目した本研究では nNOS のみをターゲットとしているが、遅発性の脳血管攣縮期には eNOS の関与が報告されている。また SAH においては iNOS の関与も十分想定され、今後 iNOS も踏まえた更なる検討が必要である。
3. 生体における活性酸素(フリーラジカル)の発生機序として虚血が挙げられる。また NO は海馬における記憶の維持に関与していることが報告されている。NO が活性酸素と相互作用し、ペルオキシ亜硝酸(ペルオキシナイトライト)を作り出し、細胞傷害を引き起こす機序が報告されている。頭蓋内圧亢進に伴う一過性脳虚血に伴いフリーラジカルが発生し、海馬において NO と反応しペルオキシナイトライトが産生され、神経細胞傷害が引き起こされた結果、記憶障害を来すものと推定される。

本研究は、SAH に対する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	牧野一重	
試験担当者		主査	勝野雅夫	豊岡伸哉	松田直人
		指導教授	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. 脳梗塞など脳虚血時におけるSer<sup>847</sup>p-nNOSの誘導について
2. nNOS以外にiNOSやeNOSの変化に関する検討について
3. 脳虚血に伴う海馬における記憶障害とNO及び活性酸素との関連について

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、学位審査委員合議の上、合格と判断した。