

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 泉田 久和

論 文 題 目

NMDA receptor antagonist prevents cell death in the hippocampal dentate gyrus induced by hyponatremia accompanying adrenal insufficiency in rats

(NMDA 受容体拮抗薬は、副腎不全に伴う低ナトリウム血症による海馬歯状回の細胞死を防止する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

柳 日 芳 治 

名古屋大学教授

委員

久 場 博 司 

名古屋大学教授

委員

室 原 豊 明 

名古屋大学教授

指導教授

有 馬 寛 

論文審査の結果の要旨

今回、両側副腎摘出 (ADX) した低ナトリウム (Na) 血症ラットモデルを作成し、血清 Na 濃度が 125mEq/L 未満のラットでは、125 mEq/L 以上に比べ、脳海馬歯状回の細胞死が起こりやすいことを確認した。低 Na 血症のラットに対し、臨床と同様にコルチコステロン (CORT) と生理食塩水投与の治療を行うと、全てのラットは生存するが、歯状回の細胞死を防ぐことはできなかった。さらに、電気生理学的検討の結果、歯状回の細胞死が起こる以前にシナプス伝達障害が起こり、記憶の基盤と考えられる長期増強が抑制されることを確かめた。細胞死、細胞機能障害は NMDA 受容体拮抗薬であるメマンチンにより、防止されることを確認した。この結果、メマンチンが脳海馬歯状回細胞死、細胞機能障害を防止し、有効な治療薬とな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. 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) による低 Na 血症では中脳赤核近傍、皮質下白質に脱髄所見がみられたという報告がある。今回の新たな疾患モデルでは海馬歯状回に選択的アポトーシスが認められたことから、血清 Na 濃度の減少は ADX に伴うアポトーシスが起こる部位には影響しないことが示された。
2. SIADH では海馬歯状回にアポトーシスが観察されない。それゆえ、副腎不全が海馬歯状回のアポトーシスに必要であると考えられた。血清 Na 濃度が 125mEq/L 未満で高頻度に海馬歯状回のアポトーシスが認められたことから低 Na 血症の重症度が海馬歯状回のアポトーシスと関連すると考えられた。海馬歯状回のアポトーシスが ADX 後 9 日目と早期に起こっていることも確認された。
3. 副腎の取り残し、異所性副腎の存在が想定された。
4. 低 Na 血症で海馬の細胞外グルタミン酸濃度が上昇すると報告されている。ゆえに、NMDA 受容体過剰活性化が副腎不全低 Na 血症における海馬歯状回顆粒細胞選択的アポトーシスへ関与していることが想定された。これは NMDA 受容体拮抗薬であるメマンチンによってアポトーシスが防止されることから裏打ちされた。
5. 低 Na 血症での細胞外グルタミン酸濃度の上昇がシナプス伝達を障害することが報告されている。day8 では血清 Na は補正されているので、低 Na 血症ではなく、シナプス小胞からのグルタミン酸の放出を促進する CORT の関与が想定される。これがメマンチンによって改善することからもグルタミン酸による NMDA 受容体過剰活性化が day8 でのシナプス伝達を障害している可能性が示唆された。

本研究は、副腎不全低 Na 血症が脳海馬歯状回の細胞死、機能障害を惹起すること、そしてメマンチンが有効な治療薬となりうる可能性につき、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	泉田 久和
試験担当者	主査	押日 牙治	久場 博司	室原 豊明
	指導教授	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. 海馬以外に病変について
2. 副腎不全低Na血症の病態について
3. 低Na血症にならない原因について
4. アポトーシスの原因について
5. day8でシナプス伝達低下の機序について

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、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。