

別紙 1 - 1

## 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 本村 紗子

### 論 文 題 目

Remote ischemic preconditioning protects human neural stem cells  
from oxidative stress

( Remote ischemic preconditioning による神経幹細胞の酸化スト  
レスからの保護作用)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主査 委員

豊岡 伸哉

名古屋大学教授

委員

西脇 公俊



名古屋大学教授

委員

勝野 雅央



名古屋大学教授

指導教授

若林 俊彦



別紙 1 - 2

## 論文審査の結果の要旨

今回、ヒト神経幹細胞を脱酸素・脱グルコース (OGD) 条件下で培養することにより、脳虚血を模倣した細胞モデルを作成して、remote ischemic preconditioning (rIPC) 処理を行った血漿抽出液が抗酸化作用および抗アポトーシス作用を示すか検証した。さらに、液体クロマトグラフィー質量分析法 (LC-MS/MS) を用いて rIPC の作用に中心的な役割を担う候補タンパク (thioredoxin) を同定し、OGD 誘導細胞死から神経幹細胞を保護するその役割を検討した。

本研究に対し、以下の点を議論した。

- 過去の報告にて、本研究同様の方法により四肢の短期間虚血後の血漿抽出液による rIPC にて、心筋の梗塞範囲の縮小が確認されている。臨床研究からも上肢虚血による rIPC により、心筋保護については同様の結果が報告されており、心筋細胞と神経細胞における rIPC には同様の機序が想定されるが、rIPC の局所組織での作用機序については不明な点が多く残されている。IPC の細胞保護作用については、神経保護だけではなく循環器領域でも thioredoxin の関与が示唆されている。
- thioredoxin は、種々のストレスにて細胞内で誘導、発現される。また酸化ストレスに反応して細胞外へ放出され、サイトカインやケモカイン同様に細胞外へ分泌され、細胞保護作用を示すことが知られている。しかしながら分泌する細胞やその分泌機構は従来のタンパク質分泌機構とは異なり、詳細は未だ不明な点が多い。
- 吸入麻酔薬の投与では、IPC 同様に血再灌流傷害に対して心筋を保護することで知られている。その細胞内伝達機構は IPC と類似するものであり、K<sub>ATP</sub> チャネルの開口や PKC、ROS、NOなどを含む内因性の情報伝達経路の活性化の関与が指摘されている。一方、rIPC では体液性因子や求心性神経経路（アデノシン、ブラジキニンもしくはオピオイドなど）を介する物質が分泌され、これも IPC と一部重なる機序で細胞保護効果を示すことが想定されている。また、本研究にて rIPC により放出されたと考えられる thioredoxin は、細胞外では ROS を減少させたり、カスパーゼ 3 活性を抑制し、また一部は細胞内にも取り込まれるなど、多様なメカニズムにより酸化ストレスを抑制している可能性が示唆されている。
- thioredoxin の血中濃度は極微量 (10~80ng/ml) とされるが、細胞実験において 0.01~1 μM の範囲の添加では、濃度依存的に細胞死を抑制するとの報告がある。
- 急性の炎症反応や酸化ストレスでは、血中 thioredoxin は一般的に上昇することが知られる。しかし一方、下肢閉塞性動脈閉塞症の患者においては、thioredoxin 値は健常人と比較して低い傾向にあ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	本村 純子
試験担当者	主査	豊岡伸哉	西脇公俊	勝野雅快
	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. rIPCの心筋保護作用と神経保護作用は同様の機序によるものか。  
thioredoxinは心筋保護にも関与している可能性があるか。
2. thioredoxinの放出部位について
3. 今回行ったpreconditioningは麻酔薬などの薬剤で行うものと機序は同様であるか。
4. thioredoxinのdose responseについて。
5. 急性虚血ではなく、下肢の慢性虚血の患者における血中thioredoxin値について。

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。