

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 横山 欣也

論 文 題 目

Elevation of Proenkephalin 143-183 in Cerebrospinal Fluid in Moyamoya Disease

(もやもや病髄液中のプロエンケファリン 143-183 の上昇)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

阿 松 健 治 

名古屋大学教授

委員

室 原 豊 明 

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 

論文審査の結果の要旨

別紙 1-2

今回、これまでの研究でもやもや病患者髄液中に上昇がみられた m/z 4588 および m/z 4473 ペプチドが Proenkephalin 143-183 であることを解明した。これはメチオニン-エンケファリンを初めとしたエンケファリンペプチド前駆体のプロセッシング断片であり、髄液中濃度の上昇を反映している。メチオニン-エンケファリンは opioid growth factor receptor を介した細胞増殖の抑制作用と、delta opioid receptor を介した虚血に対する神経保護作用をもっており、これらがもやもや病の病態生理に関係している可能性が示唆された。また髄液中の Proenkephalin 143-183 濃度は特に小児もやもや病患者で顕著に上昇しており、小児もやもや病の診断バイオマーカー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. 今研究での頭蓋内髄液のプロエンケファリン 143-183 濃度は、健康成人ドナーの腰椎髄液中の濃度を測定したこれまでの報告よりもやもや病群で高く、非もやもや病群で低かった。しかし、頭蓋内髄液中の蛋白濃度は腰椎髄液より低いことが知られており、プロエンケファリン 143-183 濃度も頭蓋内と腰椎では異なる可能性がある。
2. プロエンケファリン 143-183 のもやもや病診断バイオマーカーとして使用は、採取方法が侵襲的であり、検体が全身麻酔下の手術時にしか得られないこと、またアッセイに 2 日間かかり結果は術後にしか得られないため、術式の決定（間接血行再建を行うか否か）には役立たないことから、脳血管撮影では診断が困難な症例に限られると考えられる。
3. 今研究の仮説を検証するために、もやもや病患者の血管や脳組織における OGF α や DOR の発現解析を行うことが有効と考えるが、近年ではもやもや病患者の剖検例は減少し病変部の検体を得ることが困難である。PET あるいは SPECT を用いた脳内の DOR や OGF α の定量解析が有効かもしれない。

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	横山 欣也
試験担当者	主査	河本 通治	室原 聖明	勝野 雅央
	指導教授	若林 俊彦		
(試験の結果の要旨)				
<p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 健常人の髄液検体中のプロエンケファリン143-183濃度との比較 2. 臨床におけるバイオマーカーとしてのプロエンケファリン143-183の有用性 3. もやもや病髄液中のプロエンケファリン143-183濃度上昇の理由について提示された二つの仮説の検証方法 				
<p>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。</p>				