

(第7号様式)

学位論文審査結果の要旨

氏名	矢野 喜昭
審査委員	主査 相引 眞幸 副査 野元 正弘 副査 宮川 正男 副査 伊賀 淳一 副査 渡邊 英昭

論文名：五苓散はアクアポリン4の発現を制御することにより脳浮腫を抑制する：
幼弱ラット低酸素性虚血性脳症モデルを用いた検討

審査結果の要旨：

【研究内容のまとめ】

【背景】

小児期の低酸素性虚血性脳症（Hypoxic-ischemic encephalopathy: HIE）に対する治療は未だ確立されていない。HIE後に脳浮腫が発症し、頭蓋内圧亢進により組織障害を引き起こすことが知られている。近年アクアポリン4（AQP4）と脳浮腫との関連が示唆されているが、小児期HIEの病態とAQP4との関連や治療法についての報告は少ない。一方、漢方薬である五苓散が脳浮腫に有効との報告が散見されるが、HIEへの効果は不明である。今回申請者は、小児期HIE動物モデルを作成し、これまで検討されていない五苓散のHIEに対する有効性及びAQP4発現に及ぼす影響を検討した。

【方法および結果】

1：HIEにおける五苓散の有効性

小児期HIE動物モデルにおいて、五苓散（2g/kg）投与群と対照群（生理食塩水投与）に分け、それぞれに対し脳虚血を負荷し、五苓散のHIEに対する効果を検討した。負荷後24と48時間後に拡散強調画像（DWI）及びT2強調画像（T2w）による病変面積比率および処置後14日間の生存率を比較した。その結果、五苓散は、DWIおよびT2wにおいて、術後24時間及び48時間ともに、対照群に比し病変面積比率を有意に低下させた。また術後14日の生存率は、五

苓散群は対照群に比して有意に高値であった。

2：HIEにおける五苓散のAQP4に与える影響

小児期HIE動物モデルにおいて、五苓散群、対照群、sham対照群に分け、術後24時間においてMRI上で病変形成を確認し、術後36時間で全身麻酔下に脳を取り出し、病変側の虚血部位と非病変側組織におけるAQP4 mRNA発現量およびAQP4蛋白質量に対する五苓散の効果を検討した。その結果、対照群病変部位のAQP4 mRNAがsham対照群に比し有意に増加したのに対して、五苓散群では有意な抑制が認められた。

さらに、急性期（術後12時間）において、病変側の虚血部位と非病変側組織におけるAQP4蛋白質量に対する五苓散群での有意な抑制を認めなかったものの、術後72時間において、病変側の虚血部位では、五苓散群においてAQP4蛋白質量発現の有意な抑制が認められた。

【結論】

以上の結果から、申請者は、ヒト小児期相当の幼弱ラットにおいて、五苓散はAQP4mRNA発現抑制という新規の効果を介してHIEに伴う脳浮腫を抑制し生存率を改善すると結論した。さらに今回の結果は、ヒト小児のみならず全年齢層におけるHIEに対する新たな治療法開発を示唆する可能性がある。

本論文に対する公開審査会は平成29年2月9日に行われ、申請者はすべて英語で発表し、質疑応答は日本語で行われた。審査委員から1.本剤の胃内投与で、どの程度脳内に取り込まれているか、2. MRIのデータ解析でpenumbraをどのように評価したか、3. 本剤投与量の設定をどのように行ったか、4. 本モデルは虚血、浮腫どちらが優位かなど様々な質問に対し、申請者は的確に応答した。

審査の結果、申請者が本論文関連領域に対して学位授与に値する十分な見識と能力を有することを全員一致で確認し、本論文が学位授与に値すると判定した。