

(第7号様式)

学位論文審査結果の要旨

氏名	越智 紳一郎
審査委員	主査 相引 眞幸 副査 田中 潤也 副査 小原 克彦 副査 永井 将弘 副査 大上 史朗

論文名：間歇型一酸化炭素中毒がラットのニコチン性コリン系システムに与える影響

論文要旨：

一酸化炭素(carbon monoxide、以下CO)は、ヘモグロビンへの結合が酸素に比べ約200倍強いため、高濃度COを、ある一定時間吸入すると、ヘモグロビンと酸素との結合が阻害され、組織の低酸素状態を引き起こす。その結果、興奮性アミノ酸の増加、グルタミン酸受容体活性化が起こり、最終的には神経細胞障害を引き起こす。このような急性CO中毒のうち、10から30%で遅延性神経細胞障害(間歇型CO中毒)が起こる。これは急性期の昏睡状態から、神経学的に回復した後、約2週間後、突然健忘、失見当、計算力低下、抑うつなどの精神神経症状が発症する病態である。間歇型の発症原因は免疫系の関与や脂質過酸化反応の関与など諸説あるが、いまだ原因は不明であり、治療方法においても高圧酸素療法などが提唱されているものの、その有効性の機序は不明であり、明確な治療法も確立されていない。

申請者は、間歇型CO中毒の機序を明らかにするために、間歇型CO中毒のモデル動物を作成し、検討を行った。特にアルツハイマー病などで認知機能との関連が指摘されている、ニコチン性アセチルコリン受容体遺伝子(cholinergic receptor, nicotinic 以下Chrn)の中で主要なサブユニットであるchrna3、chrna4、chrna7、chrnb2 遺伝子の脳内分布の変化や、海馬でのCA1、CA3、歯状回における生存神経細胞数などを、正常ラットと間歇型CO中毒モデルラットで比較検討した。その結果、1) mRNAの発現は、特にchrna3 遺伝子において、CO暴露群の海馬で有意に減少を認め、2) ヘマトキシリンエオジン染色の結果では、CO暴露群において、海馬のCA1、CA3、

齒状回の各領域で、核凝縮の増加及び細胞数が有意に減少していることが明らかとなった。以上の結果から、間歇型 C0 中毒の認知機能障害の原因に、海馬における細胞傷害とニコチン性アセチルコリン受容体の関連が示唆され、今後さらに、免疫組織染色による病変局在の確認などによって原因をさらに明らかにしていく一方、C0 暴露群における認知機能低下に対する、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬などの抗認知症薬投与による効果を調べるなど展開性が期待できる。以上より、本論文は学位取得に十分な量的、質的価値を有していると、審査委員一同判定した。

公開審査会は、平成 26 年 1 月 29 日に行われ、提出論文の内容および関連領域に関する試問を行った。試問の詳細は、以下の様な質問や意見、すなわち、1) 本モデルにおける Neuronal death と、臨床での間歇型 C0 中毒時との関係、2) C0 暴露ラットでの短期記憶抑制と減少 Neuron 数との相関、3) 本モデルでの小脳変化と短期記憶障害の関係、4) 高圧酸素療法の効果と本研究結果との関連などの問題が出た。それらに対し適格に答え、さらに今後の本研究の展開性についても述べ、申請者は、医学博士号授与に相応しい見識と能力を有していると認められたので、最終試験に合格と全員一致で判定した。