

(様式 3 号)

学 位 論 文 の 要 旨

氏 名

吉野 弘子

〔 題 名 〕

ラットくも膜下出血モデルにおける脳血管攣縮のメカニズム
- コレステロールによる制御機構 -

〔 要 旨 〕

背景：これまで、sphingosylphosphorylcholine-Rho-kinase系が引き起こす血管攣縮がコレステロールによって制御されることが報告されている。コレステロールは細胞膜上に存在するラフトやカベオラと呼ばれる膜ドメイン構造に存在し、細胞内情報伝達に関与している。本研究では、くも膜下出血モデル (SAH model) が引き起こす脳血管攣縮におけるコレステロールおよびラフト・カベオラの関与を検討した。

方法：SDラットを正常群 (餌：F1飼料)、高コレステロール食群 (餌：F1飼料+1%コレステロール+1%コール酸)、 β -サイクロデキストリン (CD) 群 (高コレステロール食に5% β -CD (コレステロール除去剤) を添加) に分けた。各群でSAH modelを作成し、cranial window法を用いて脳底動脈径を測定した。ガスクロマトグラフ法を用いて各群の内頸動脈の総コレステロール濃度を測定した。Flotillin-1 (ラフトに特異的に発現している蛋白質) とCaveolin-1 (カベオラに特異的に発現している蛋白質) を認識する抗体を用いたwestern blottingにて各群の内頸動脈におけるラフトとカベオラの形成を確認した。

結果：高コレステロール食群では正常群と比較して内頸動脈内における総コレステロール濃度が有意に高く、SAH modelが引き起こす脳血管攣縮の著明な増強が認められた。 β -CD群では、高コレステロール食による内頸動脈内のコレステロールレベルの上昇と脳血管攣縮の増強が抑制された。高コレステロール食群では血管平滑筋におけるFlotillin-1とCaveolin-1の蛋白質レベルが有意に上昇し、 β -CD群ではそれらが抑制された。

考察：SAHで再現される脳血管攣縮は血管平滑筋内の総コレステロール濃度の上昇やラフト・カベオラの形成に伴い増強される可能性が示唆された。

学位論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1337 号	氏 名	吉野 弘子
論文審査担当者	主査教授	大和由 祐二	
	副査教授	松本美志也	
	副査教授	鈴木倫保	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
ラットくも膜下出血モデルにおける脳血管攣縮のメカニズム - コレステロールによる制御機構 -			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
ラットくも膜下出血モデルにおける脳血管攣縮のメカニズム - コレステロールによる制御機構 -			
掲載雑誌名 山口医学 (掲載予定)			
(論文審査の要旨)			
<p>背景：これまで、sphingosylphosphorylcholine-Rho-kinase 系が引き起こす血管攣縮がコレステロールによって制御されることが報告されている。コレステロールは細胞膜上に存在するラフトやカベオラと呼ばれる膜ドメイン構造に存在し、細胞内情報伝達に関与している。本研究では、くも膜下出血モデル (SAH model) が引き起こす脳血管攣縮におけるコレステロールおよびラフト・カベオラの関与を検討した。</p> <p>方法：SD ラットを正常群 (餌：F1 飼料)、高コレステロール食群 (餌：F1 飼料+1%コレステロール+1%コール酸)、β-サイクロデキストリン(CD)群 (高コレステロール食に 5%β-CD(コレステロール除去剤)を添加) に分けた。各群で SAH model を作成し、cranial window 法を用いて脳底動脈径を測定した。ガスクロマトグラフ法を用いて各群の内頸動脈の総コレステロール濃度を測定した。Flotillin-1 (ラフトに特異的に発現している蛋白質) と Caveolin-1 (カベオラに特異的に発現している蛋白質) を認識する抗体を用いた western blotting にて各群の内頸動脈におけるラフトとカベオラの形成を確認した。</p> <p>結果：高コレステロール食群では正常群と比較して内頸動脈内における総コレステロール濃度が有意に高く、SAH model が引き起こす脳血管攣縮の著明な増強が認められた。β-CD 群では、高コレステロール食による内頸動脈内のコレステロールレベルの上昇と脳血管攣縮の増強が抑制された。高コレステロール食群では血管平滑筋における Flotillin-1 と Caveolin-1 の蛋白質レベルが有意に上昇し、β-CD 群ではそれらが抑制された。</p> <p>考察：SAH で再現される脳血管攣縮は血管平滑筋内の総コレステロール濃度の上昇やラフト・カベオラの形成に伴い増強される可能性が示唆された。</p> <p>本研究は、ラットくも膜下出血モデルにおける脳血管攣縮のメカニズムをコレステロールによる制御機構に注目して検討した論文である。よって学位論文として価値のあるものとして認めた。</p>			
備考 審査の要旨は800字以内とすること。			