

(様式3号)

学 位 論 文 の 要 旨

氏名 歌田浩二

〔題名〕

The combination of insulin-like growth factor 1 and erythropoietin protects against ischemic spinal cord injury in rabbits

(インスリン様成長因子1とエリスロポエチンの併用投与はウサギにおける虚血性脊髄障害に対して保護作用がある)

〔要旨〕

はじめに: インスリン様成長因子1 (IGF-1) とエリスロポエチン (EPO) はそれぞれウサギによる虚血性脊髄障害に対して保護作用があることが報告されている。今回、われわれはIGF-1とEPOの併用のウサギの虚血性脊髄障害に対する保護作用について研究を行った。

方法: 以下の4群 (n=6) に分け、虚血再灌流直後に各々の薬剤を静脈内投与した。対照群 (生理食塩水)、IGF-1群 (IGF-1 0.3 mg/kg)、EPO群 (EPO 800 U/kg)、IGF-1+EPO群 (IGF-1 0.3 mg/kg+EPO 800 U/kg)。腹部大動脈を15分間遮断することによって、脊髄虚血侵襲を与えた。後肢運動機能を再灌流後7日間毎日評価し、その後病理学的評価を行った。さらに、シグナル伝達物質の解析をするために4群 (n=8) に分けた。脊髄虚血と治療方法は上記と同様に行った。再灌流15分後と30分後に脊髄を取り出して、シグナル伝達物質のリン酸化を解析した。4匹は虚血前の対照とし、虚血直前に脊髄を取り出した。

結果: IGF-1+EPO群では、神経学的転帰と病理学的転帰がいずれも対照群に比べて有意に改善し、Janus kinase-2 (JAK2) リン酸化が有意に増加していた。

結論: IGF-1とEPOの併用投与はウサギの虚血性脊髄障害に対して保護作用がある。JAK2が保護作用に関与している可能性が示唆される。

作成要領

1. 要旨は、800字以内で、1枚でまとめること。
2. 題名は、和訳を括弧書きで記載すること。

学位論文審査の結果の要旨

報告番号	乙 第 1073 号	氏 名	歌 田 浩 二
論文審査担当者	主査教授	廣野 公一	
	副査教授	池田 栄二	
	副査教授	松本美志也	
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。)			
インスリン様成長因子1とエリスロポエチンの併用投与はウサギにおける虚血性脊髄障害に対して保護作用がある			
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。)			
The combination of insulin-like growth factor 1 and erythropoietin protects against ischemic spinal cord injury in rabbits (インスリン様成長因子1とエリスロポエチンの併用投与はウサギにおける虚血性脊髄障害に対して保護作用がある)			
掲載雑誌名 Journal of Anesthesia 第 29 巻 第 5 号 P. 741 ~ 748 (2015 年 10 月 掲載 ・掲載予定)			
(論文審査の要旨)			
<p>インスリン様成長因子1 (IGF-1) とエリスロポエチン (EPO) はそれぞれウサギによる虚血性脊髄障害に対して保護作用があることが報告されている。今回、IGF-1 と EPO の併用のウサギの虚血性脊髄障害に対する保護作用について研究を行った。</p> <p>方法： New Zealand white rabbit, 体重 2.7 ± 0.1 (平均±標準偏差) kg をイソフルラン 2% とフェンタニル $5 \sim 10 \mu\text{g}/\text{kg}$ で気管挿管による人工呼吸下に全身麻酔した。脊髄虚血は後腹膜アプローチにより左腎動脈直下の腹部大動脈 15 分間遮断して行った。[実験 1] 以下の 4 群 (各群 $n=6$) に分け、虚血再灌流直後に各々の薬剤を静脈内投与した。対照群 (生理食塩水)、IGF-1 群 (IGF-1 $0.3 \text{ mg}/\text{kg}$)、EPO 群 (EPO $800 \text{ U}/\text{kg}$)、IGF-1+EPO 群 (IGF-1 $0.3 \text{ mg}/\text{kg}$+EPO $800 \text{ U}/\text{kg}$)。再灌流後、閉鎖して麻酔から覚醒させ、7 日間神経学的所見 (後肢運動機能: Score 0~4 で評価) を観察し、その後、脊髄を灌流固定し HE 染色にて病理学的評価 (腰部脊髄 L5 レベル腹側の正常神経細胞数を計測) を行った。[実験 2] 実験 1 と同様の群に分け、虚血再灌流直後に各々の薬剤を静脈内投与した後、再灌流 15 分後 (各群 $n=4$) と 30 分後 (各群 $n=4$) に脊髄を取り出して、シグナル伝達物質のリン酸化を Western blotting 法で解析した。4 匹は虚血前の対照とし、虚血直前に脊髄を取り出した。</p> <p>結果： 神経学的転帰は IGF-1 群および IGF-1+EPO 群で対照群に比べて有意に改善し、病理学的転帰は IGF-1+EPO 群で対照群に比べて有意に改善していた ($p < 0.05$)。IGF-1+EPO 群では、虚血再灌流 15 分後の Janus kinase-2 (JAK2) リン酸化が有意に増加していた ($p=0.0045$ vs 虚血前)。</p> <p>結論： IGF-1 と EPO の併用投与はウサギの虚血性脊髄障害に対して保護作用がある。JAK2 が保護作用に関与している可能性が示唆される。IGF-1 と EPO は臨床的に利用できる薬物なので、IGF-1 と EPO の併用は、胸部大動脈手術中の脊髄保護に対して将来有望な戦略になるかもしれない。</p> <p>本研究は、ウサギの脊髄虚血モデルにおいて、IGF-1 と EPO の虚血後併用投与に保護作用があることを示し、JAK2 が保護作用に関与していることを示したもので、学位論文として価値あるものと認めた。</p>			
備考 審査の要旨は 800 字以内とすること。			