

(様式3号)

学位論文の要旨

氏名 福井健彦

〔題名〕

Comparison of the protective effects of direct ischemic preconditioning and remote ischemic preconditioning in a rabbit model of transient spinal cord ischemia

(家兎一過性脊髄虚血モデルにおけるdirect ischemic preconditioning と remote ischemic preconditioning の神経保護効果の比較について)

〔要旨〕

目的：本研究はウサギの一過性脊髄虚血モデルにおいてdirect ischemic preconditioning (DIPC) とremote ischemic preconditioning (RIPC) の保護効果を比較し、その機序を解明することを目的とした。

方法：実験1ではDIPC群、kidney RIPC群（腎動脈を遮断）、limb RIPC群（大腿動脈を遮断）の神経保護効果を神経学的および病理組織学的に比較した。DIPC群とkidney RIPC群ではそれぞれ腹部大動脈および左腎動脈の5分間の遮断と15分間の再灌流を、limb RIPC群では大腿動脈の10分間の遮断と10分間の再灌流をconditioning ischemiaとしてそれぞれ2サイクル行った。Conditioning ischemia実施30分後に侵襲的虚血（test ischemia）として15分間の腹部大動脈遮断を行った。実験2及び3ではフリーラジカルスカベンジャーであるdimethylthiourea (DMTU)、アデノシンA₁受容体拮抗薬である8-cyclopentyl-1,3-dipropylxanthine (DPCPX)、ミトコンドリアATP感受性カリウムチャネル拮抗薬の5-hydroxydecanoate (5HD) を用いてDIPCの脊髄保護効果にどのような影響があるかを調べた。

実験4ではProteome Profiler Arrayを用いたイムノブロットング法でDIPCによって活性化されるシグナル経路を明らかにするために、脊髄におけるリン酸化タンパク質の分析を行った。

結果：実験1ではDIPC群は神経学的および病理組織学的ともに脊髄保護効果を認めたが、kidney RIPC群およびlimb RIPC群は保護効果を認めなかった。

実験2および3ではDIPCの強力な脊髄保護効果が再確認されたが、DMTU、DPCPX、または5HDによってその保護効果は減弱されなかった。

実験4ではDIPCはAkt2のリン酸化を誘導した。

結語：ウサギにおいてDIPCの強い脊髄保護効果を認めた一方、RIPCの保護効果を確認することはできなかった。このDIPCの保護機構にはAkt2が関与している可能性がある。

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	甲 第 1506 号	氏 名	福井 健彦
論文審査担当者	主査教授	濱野 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。)			
Comparison of the protective effects of direct ischemic preconditioning and remote ischemic preconditioning in a rabbit model of transient spinal cord ischemia (家兔一過性脊髄虚血モデルにおける direct ischemic preconditioning と remote ischemic preconditioning の神経保護効果の比較について)			
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。)			
Comparison of the protective effects of direct ischemic preconditioning and remote ischemic preconditioning in a rabbit model of transient spinal cord ischemia (家兔一過性脊髄虚血モデルにおける direct ischemic preconditioning と remote ischemic preconditioning の神経保護効果の比較について)			
掲載雑誌名 Journal of Anesthesia 第 32 巻 第 1 号 P. 3 ~ 14 (2018 年 2 月 掲載・掲載予定)			
(論文審査の要旨)			
目的: 本研究はウサギの一過性脊髄虚血モデルにおいて direct ischemic preconditioning (DIPC) と remote ischemic preconditioning (RIPC) の保護効果を比較し、その機序を解明することを目的とした。			
方法: 実験1ではDIPC群、kidney RIPC群(腎動脈を遮断)、limb RIPC群(大腿動脈を遮断)の神経保護効果を神経学的および病理組織学的に比較した。DIPC群とkidney RIPC群ではそれぞれ腹部大動脈および左腎動脈の5分間の遮断と15分間の再灌流を、limb RIPC群では大腿動脈の10分間の遮断と10分間の再灌流をconditioning ischemiaとしてそれぞれ2サイクル行った。Conditioning ischemia実施30分後に侵襲的虚血(test ischemia)として15分間の腹部大動脈遮断を行った。実験2及び3ではフリーラジカルスカベンジャーであるdimethylthiourea (DMTU)、アデノシンA ₁ 受容体拮抗薬である8-cyclopentyl-1,3-dipropylxanthine (DPCPX)、ミトコンドリアATP感受性カリウムチャンネル拮抗薬の5-hydroxydecanoate (5HD)を用いてDIPCの脊髄保護効果にどのような影響があるかを調べた。 実験4ではProteome Profiler™ Arrayを用いたイムノブロットング法でDIPCによって活性化されるシグナル経路を明らかにするために、脊髄におけるリン酸化タンパク質の分析を行った。			
結果: 実験1ではDIPC群は神経学的および病理組織学的ともに脊髄保護効果を認め、kidney RIPC群およびlimb RIPC群は保護効果を認めなかった。実験2および3ではDIPCの強力な脊髄保護効果が再確認されたが、DMTU、DPCPX、および5HDによってその保護効果は減弱されなかった。実験4ではDIPCはAkt2のリン酸化を誘導した。			
結語: ウサギにおいてDIPCの強い脊髄保護効果を認めた一方、RIPCの保護効果を確認することはできなかった。このDIPCの保護機構にはAkt2が関与している可能性がある。 本研究は、ウサギの脊髄虚血モデルにおいてDIPCの強い脊髄保護効果があることを示し、Akt2が保護効果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。			