

(様式 3 号)

学 位 論 文 の 要 旨

氏名 岡崎 光希

〔題名〕

局所脳梗塞における TRPA1 活性化の神経保護効果：野生型マウスとノックアウトマウスからの知見

〔要旨〕

虚血性脳卒中において低体温療法や局所脳冷却（FBC）は神経保護効果を示すが、その合併症や侵襲性から臨床応用には限界がある。我々は、FBC の代替治療として一過性受容体電位（TRP）チャネルの中でも、FBC の温度範囲内で作動する Ankyrin 1（TRPA1）に着目し探索した。TRPA1 の活性化は神経保護効果をもたらすことが報告されており、FBC で見られる神経保護効果に寄与している可能性が示唆される。我々は、TRPA1 を薬理的に活性化することで、FBC の神経保護効果を再現でき、脳梗塞に対するより侵襲の少ない治療が可能になると考えた。野生型（WT）マウスと TRPA1 ノックアウト（TRPA1KO）マウスの光化学的血栓誘導法による局所脳虚血モデルにおいて、TRPA1 作動薬と FBC の効果を検討した。WT マウスでは TRPA1 作動薬である allyl isothiocyanate の脳室内投与により梗塞領域は約半分に縮小し、これは FBC と同程度であった。TRPA1KO マウスは WT マウスよりも梗塞領域が大きかったが、FBC は両群とも梗塞領域を有意に減少させた。さらに、血液脳関門の破綻の程度の評価に用いられるエバンスブルーの漏出量は、TRPA1KO マウスでは WT マウスの約 2 倍であった。これらの所見は、TRPA1 作動薬の神経保護効果の可能性と、TRPA1 欠失による虚血に対する脆弱性の増大を強調するものであった。また同時に、FBC の神経保護効果が TRPA1 の関与なしに発揮、あるいは TRPA1 が関与していても限定的である可能性を示唆している。本研究は、TRPA1 が虚血性脳卒中における神経保護に重要であり、新規の治療法を提供する可能性があることを示唆している。

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

令和 7 年 2 月 21 日

報告番号	医博甲第 1731 号	氏名	岡崎 光希
論文審査担当者	主査教授	下村 裕	
	副査教授	中森 雅之	
	副査教授	石原 利行	
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。) 局所脳梗塞における TRPA1 活性化の神経保護効果：野生型マウスとノックアウトマウスからの知見			
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。) Neuroprotective Effect of TRPA1 Activation in Focal Cerebral Ischemia: Insights from Wild-Type and Knockout Mice (局所脳梗塞における TRPA1 活性化の神経保護効果：野生型マウスとノックアウトマウスからの知見) 掲載雑誌名 Medical Science & Innovation 第 72 巻 第 1-2 合併号 (2025 年 6 月 掲載予定) 著者 (全員を記載) Koki Okazaki, Fumiaki Oka, Hiroshi Moriyama, Naomasa Mori, Takuma Nishimoto, Takao Inoue, Michiyasu Suzuki, Sadahiro Nomura, Hideyuki Ishihara			
(論文審査の要旨) 虚血性脳卒中において低体温療法や局所脳冷却 (FBC) は神経保護効果を示すが、その合併症や侵襲性から臨床応用には限界がある。我々は、FBC の代替治療として一過性受容体電位 (TRP) チャネルの中でも、FBC の温度範囲内で作動する Ankyrin 1 (TRPA1) に着目し探索した。TRPA1 の活性化は神経保護効果をもたらすことが報告されており、FBC で見られる神経保護効果に寄与している可能性が示唆される。我々は、TRPA1 を薬理学的に活性化することで、FBC の神経保護効果を再現でき、脳梗塞に対するより侵襲の少ない治療が可能になると考えた。野生型 (WT) マウスと TRPA1 ノックアウト (TRPA1KO) マウスの光化学的血栓誘導法による局所脳虚血モデルにおいて、TRPA1 作動薬と FBC の効果を検討した。WT マウスでは TRPA1 作動薬である allyl isothiocyanate の脳室内投与により梗塞領域は約半分に縮小し、これは FBC と同程度であった。TRPA1KO マウスは WT マウスよりも梗塞領域が大きかったが、FBC は両群とも梗塞領域を有意に減少させた。さらに、血液脳関門の破綻の程度の評価に用いられるエバンスブルーの漏出量は、TRPA1KO マウスでは WT マウスの約 2 倍であった。本研究の結果は、TRPA1 作動薬の神経保護効果の可能性と、TRPA1 欠失による虚血に対する脆弱性の増大を強調するものであった。また同時に、FBC の神経保護効果が TRPA1 の関与なしに発揮、あるいは TRPA1 が関与していても限定的である可能性を示唆している。本研究は、TRPA1 が虚血性脳卒中における神経保護に重要であり、新規の治療法を提供する可能性があることを示唆する論文である。よって学位論文として価値あるものと認める。			