

(様式 3 号)

学 位 論 文 の 要 旨

氏名 森 尚昌

〔題名〕

Anti-ischemic Effects of Focal Brain Cooling are Mediated by Modulation of TRPV4 Channels in Mice

(マウスにおける局所脳冷却の抗虚血効果は TRPV4 を介する)

〔要旨〕

15℃の局所脳冷却 (Focal Brain Cooling: FBC) は脳梗塞を軽減することが知られており、TRPV4 (transient receptor potential vanilloid 4) の欠損も脳梗塞を軽減することが報告されている。TRPV4 チャネルは冷却 (27℃未満) により不活性化されるため、FBC の抗虚血効果には TRPV4 の不活性化が含まれることが示唆される。しかしながら、TRPV4 の不活性化が FBC の脳梗塞に対する抗虚血効果、抗血液脳関門 (Blood Brain Barrier; BBB) 破綻効果、および抗アポトーシス効果にどの程度寄与しているのかは不明である。TRPV4 knockout マウスおよび野生型マウスを用いて、脳梗塞に対する FBC の TRPV4 antagonist である RN1734 の寄与と作用機序を検討した。光化学的に血栓症を誘発することによる局所脳梗塞モデルで、梗塞体積、BBB の破綻、およびアポトーシス細胞の数を評価した。TRPV4 antagonist または TRPV4 欠損は、FBC と同様の抗虚血および抗 BBB 破綻効果を示した。RN1734 の脳室内投与は、FBC と同様のアポトーシス細胞数の減少を示した。これらの抗虚血および抗アポトーシス効果は、FBC の直前に TRPV4 agonist である GSK1016790A を投与することで完全に阻害された。我々の結果は、TRPV4 の調節が FBC の抗虚血効果の主要因であることを示しており、TRPV4 チャネルの不活性化は、BBB を保護し、アポトーシスを防ぐことで、局所虚血性梗塞を軽減する。したがって、FBC 処置は TRPV4 チャネルの調節により脳梗塞を軽減する。

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 1733 号	氏名	森 尚昌
論文審査担当者	主査教授	下村 裕	
	副査教授	中森 和之	
	副査教授	石原 和行	
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。) Anti-ischemic Effects of Focal Brain Cooling are Mediated by Modulation of TRPV4 Channels in Mice (マウスにおける局所脳冷却の抗虚血効果は TRPV4 を介する)			
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。) Anti-ischemic Effects of Focal Brain Cooling are Mediated by Modulation of Transient Receptor Potential Vanilloid 4 Channels in Mice (マウスにおける局所脳冷却の抗虚血効果は TRPV4 を介する) 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) Naomasa Mori, Hiroshi Moriyama, Koki Okazaki, Fumiaki Oka, Yuichi Fujiyama, Mizuya Shinoyama, Sadahiro Nomura, Takao Inoue, Michiyasu Suzuki, Hideyuki Ishihara			
(論文審査の要旨) 15℃の局所脳冷却 (Focal Brain Cooling: FBC) は脳梗塞を軽減することが知られており、TRPV4 (transient receptor potential vanilloid 4) の欠損も脳梗塞を軽減することが報告されている。TRPV4 チャネルは冷却 (27℃未満) により不活性化されるため、FBC の抗虚血効果には TRPV4 の不活性化が含まれることが示唆される。しかしながら、TRPV4 の不活性化が FBC の脳梗塞に対する抗虚血効果、抗血液脳関門 (Blood Brain Barrier; BBB) 破綻効果、および抗アポトーシス効果にどの程度寄与しているのかは不明である。TRPV4 knockout マウスおよび野生型マウスを用いて、脳梗塞に対する FBC の TRPV4 antagonist である RN1734 の寄与と作用機序を検討した。光化学的に血栓症を誘発することによる局所脳梗塞モデルで、梗塞体積、BBB の破綻、およびアポトーシス細胞の数を評価した。TRPV4 antagonist または TRPV4 欠損は、FBC と同様の抗虚血および抗 BBB 破綻効果を示した。RN1734 の脳室内投与は、FBC と同様のアポトーシス細胞数の減少を示した。これらの抗虚血および抗アポトーシス効果は、FBC の直前に TRPV4 agonist である GSK1016790A を投与することで完全に阻害された。我々の結果は、TRPV4 の調節が FBC の抗虚血効果の主要因であることを示しており、TRPV4 チャネルの不活性化は、BBB を保護し、アポトーシスを防ぐことで、局所虚血性梗塞を軽減する。したがって、FBC 処置は TRPV4 チャネルの調節により脳梗塞を軽減する。本研究は、FBC と TRPV4 が脳梗塞における神経保護に密接に関連している可能性を示唆するとともに、FBC を治療薬に代替できる可能性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。			