

論文審査の結果の要旨

氏名：平 山 貢 基

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：ラット脳虚血モデルにおける海馬神経細胞障害に対する silymarin の改善効果

審査委員：（主 査） 教授 阿 部 修

（副 査） 教授 浅 井 聡 教授 亀 井 聡

教授 内 山 真

脳梗塞は心筋梗塞に次いで全世界の年間死亡者数の第二位を占め、またその後遺症は病後の生活の質を低下させる大きな要因となっており、その発症防止・発症後の後遺症低減は重要な医学的課題である。本研究は一過性前脳虚血によるラット海馬の遅発性神経細胞死モデルを用いて、虚血 7 日目における海馬の遅発性神経細胞死に対する silymarin 投与の保護効果の有無について免疫組織学的に検証し、その有効性を実証しており、silymarin の今後の臨床応用への基礎となる重要な論文である。

＜対象と方法＞sham 手術のみ行った群（sham 群）、虚血手術のみ行った群（control 群）、虚血手術の前後に各 1 週間 silymarin を投与した群（pre 群）、虚血手術の後に silymarin を 1 週間投与した群（post 群）において、各群 6 匹の雄 Sprague-Dawley ラットを対象とした。虚血手術は 20 分の一過性両側総頸動脈閉塞法を用い、術後 1 週間後に灌流固定し、Hematoxylin eosin（HE）染色、細胞死の指標である Fluoro Jade B（FJB）染色、アポトーシスの指標である TdT-mediated dUTP nick end labeling（TUNEL）染色、オートファジーの指標である Monodansylcadaverine（MDC）染色、神経新生の指標である Bromodexyuridine（BrdU）染色を行った。

＜結果＞sham 群に比べ他の 3 群では海馬の CA1 錐体細胞層の細胞密度は有意に低下していた。pre および post 群では control 群に比べ、pre 群は post 群に比べ海馬の遅発性神経細胞死が有意に減少していた。アポトーシスによる細胞死はすべての群でほぼ観察されなかった。オートファジーによる細胞死は control 群で多数観察され、control 群に比べ pre および post 群では有意に低下していた。また control 群に比べて post 群は有意に、post 群では pre 群に比べて有意に神経新生細胞が少なかった。

＜考察＞silymarin は虚血 7 日後における海馬のオートファジーによる遅発性神経細胞死を抑制する効果があり、その効果は予防投与ばかりでなく、虚血発症後早期の投与でも同程度の効果を発揮することが示唆された。これは、脳血管障害の発症予防のみならず、発症後の後遺症低減の可能性を示唆する有用な知見である。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認める。

以 上

平成 27 年 2 月 18 日