

# 論文審査の要旨及び担当者

| 報告番号                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | ① 乙 第 | 号 | 氏 名 | 海老根 妙子 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|---|-----|--------|
| 論文審査担当者 主 査 内科学 鈴木 則 宏<br>産婦人科学 田 中 守 生理学 柚 崎 通 介<br>解剖学 仲 嶋 一 範<br>学力確認担当者： 審査委員長：田中 守<br>試問日：平成28年 8月22日                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |       |   |     |        |
| (論文審査の要旨)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |       |   |     |        |
| 論文題名：Alterations in the threshold of the potassium concentration to evoke cortical spreading depression during the natural estrous cycle in mice<br>(マウス性周期における皮質拡延性抑制誘発閾値の変化)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |       |   |     |        |
| <p>片頭痛は、若年女性に多く、その病態には皮質拡延性抑制 (cortical spreading depression; CSD) と呼ばれる現象が関与している。本研究はCSDと性ホルモンの関連を明らかにするため、野生型雌性マウスを用いてスメア像により性周期を分類し、KCl投与によるCSD発生閾値の計測を行った。その結果、CSD発生閾値が性周期で異なり、これらの変化には性ホルモンであるエストロゲンおよびプロゲステロンが関与していることが明らかにされた。</p> <p>審査では、まず片頭痛の病態におけるCSDの役割について問われた。CSDが三叉神経節における神経細胞の活動性を亢進させることが電気生理学的で明らかにされており、この知見からCSDにより脳硬膜や脳血管に分布している三叉神経の感作が生じることで頭痛が出現すると考えられていると回答された。マウスにおけるCSD発生後の頭痛の判定法については、CSD誘発後の頭痛発作状態は確立されておらず判定は困難であると回答された。またヒトの月経周期において片頭痛が発生しやすい時期についての質問には、プロゲステロンとエストロゲンの濃度が低下する月経時に多いとの回答がなされた。エストロゲンおよびプロゲステロンは、ゲノム作用および非ゲノム作用を有しているが、性周期変化に伴う血中ホルモン濃度の早い変化に対応してCSD発生閾値が変化していることから、非ゲノム作用による反応も関与している可能性があるとの回答された。さらに性ホルモン阻害薬を投与するとエストロゲンの血中濃度が変化するため、CSD発生閾値変化の評価を複雑にした可能性があるとの回答された。性周期判定のための膣スメア標本の採取時間は、必ずしも一定ではないが、各性周期において基準となるスメア像の条件を満たしていることを確認しているとの回答がなされた。血中エストロゲンの影響とスメア所見に一部齟齬が見られるとの問いには、血中のホルモン状態とスメア像には時間差が生じることが先行研究で報告されていると回答された。その後、CSD誘発の再現性について質問されたが、CSD発生閾値は、同一マウスでKCl投与によるCSDの誘発を2回行い、再現性を確認しているとの回答された。また性ホルモン阻害剤はマウスの1性周期に相当する4日間しか投与されていない点については、長期投与による副作用の懸念があり、効果の出る最短期間の4日間としたと回答された。さらに本論文における図や記載内容の一部についての助言が行われた。また本研究結果に加え雄性マウスや雌性マウスのエストロゲン低濃度期にエストロゲンを投与したり、卵巣摘出マウスにホルモンを投与し、CSD発生閾値の計測を行ったが、一定の傾向を得ることができず、細胞レベルでのホルモンの作用の検討なども含めて今後の研究課題としたい旨が回答された。</p> <p>以上のように本研究は検討すべき課題を残しているものの、CSD発生閾値が性周期により変化することを明らかにし、今後の片頭痛の病態解明に有用な知見を提供した点において基礎的および臨床的に有意義な研究であると評価された。</p> |       |   |     |        |