論文審査の要旨及び担当者

報告番号	㊙甲 乙 第　　号	氏　名	飯　泉　琢　矢

論文審査担当者　　主　査　内科学　鈴　木　則　宏
解剖学　仲　嶋　一　範　　生理学　岡　野　栄　之
内科学　伊　藤　　裕

学力確認担当者：　　審査委員長：仲嶋　一範
試問日：平成２８年　７月２５日

（論文審査の要旨）

論文題名：A possible role of microglia-derived nitric oxide by lipopolysaccharide in activation of astroglial pentose-phosphate pathway via the Keap1/Nrf2 system
（リポポリサッカリドによるミクログリア由来の一酸化窒素は、アストログリアのペントースリン酸経路をKeap1/Nrf2システムを介して活性化する可能性がある）

本研究では、培養アストログリアにおいて、化学的ミクログリア除去処理を利用し、脳虚血モデルとしてlipopolysaccharide（LPS）刺激と低酸素負荷を行い、アストログリアの抗酸化作用を検討した。LPS刺激によりミクログリアから放出される一酸化窒素はアストログリアのpentose-phosphate pathway（PPP）をKeap1/Nrf2システムを介して活性化する可能性があることが示された。

審査では、まず低酸素でPPPの活性亢進を誘導しているものは何か、Hypoxia Inducible Factor（HIF）であろうかという質問がなされた。これに対し、本研究ではHIFの関与についての直接の検証は行っていないが、メタボロームの結果では低酸素による解糖系の亢進とPPPの亢進は並行して生じており、解糖系の亢進からその側副路であるPPPの亢進が誘導された可能性が考えられ、また解糖系の亢進にHIFの関与が予想されると回答された。次に、ミクログリア除去に使用されたAra-C処理はDNA合成を阻害するが、アストログリアでDNA合成を阻害することによる好ましくない影響はどう考えているかという質問がなされた。これに対し、Ara-C処理によるDNA合成阻害によりリボース需要が低下しネガティブフィードバックによるPPPの活性低下が懸念されるが、引用文献（Takahashi et al., 2012）にAra-C処理後のアストログリアPPP活性は対照群と差がなかったと報告されていると回答された。本研究ではアストログリアがニューロンを保護する機序についてはどのような検討がされたかとの質問がなされた。これに対し、ニューロンとLPS刺激したミクログリアを共培養し、アストログリアの有無で検討したが、保護作用の確認には至らず今後の課題である旨が回答された。アストログリアからの代謝産物の放出についてはどう考えるかとの質問がなされた。これに対し、脳虚血後の再灌流時に活性酸素種が大量に産生され組織障害を引き起こすが、アストログリアからグルタチオンが放出され活性酸素種を除去する可能性が考えられると回答された。本研究は*in vitro*の実験結果に基づいており、*in vivo*への展望はどうかという質問がなされた。これに対し、*in vivo*では例えば条件付きノックアウトマウス（Casper et al., 2007）を使用してアストログリアのみNrf2をノックアウトし、中大脳動脈閉塞・再灌流後に病理でニューロンの脱落を検討することが考えられると回答された。

以上、本研究には今後更に検討すべき課題を残しているものの、脳虚血後の炎症においてアストログリアがミクログリアと連動し酸化ストレスを減弱する役割を果たしている可能性を提示した点で有意義な研究であると評価された。