

主 論 文 要 旨

報告番号	甲 ㉔ 第	号	氏 名	武 内 俊 樹
主 論 文 題 名				
Therapeutic hypothermia achieves neuroprotection <i>via</i> a decrease in acetylcholine with a concurrent increase in carnitine in the neonatal hypoxia-ischemia (新生仔低酸素虚血に対する低体温療法は、アセチルコリン低下とカルニチン増加によって脳保護効果をもたらす)				
(内 容 の 要 旨)				
<p>新生児低酸素性虚血性脳症は、周産期における最重要疾患のひとつである。神経学的後遺症を残すことが多いが、速やかに低体温療法を行うことにより予後を改善できることが示されている。しかし、低体温療法の有効性に関わるメカニズムが未解明であるため、治療温度、持続時間、復温方法、併用療法等、治療プロトコールの至適化は困難であった。本研究は、低体温によって惹起される脳代謝システムの変動を、経時的かつ部位特異的に観察することにより、本治療法の分子標的・代謝制御のポイントを詳らかにし、低体温療法の至適化に資することを目的とした。</p> <p>生後7日のSprague-Dawley系雄性ラットの左総頸動脈を結紮した後、8%酸素に2.5時間曝露、新生仔低酸素性虚血性脳症モデルを作製した。その後、体温を38℃（常温群）と30℃（低体温群）の2群に分けてコントロールしつつ21%酸素下で3時間再酸素化した。低体温による代謝変動を系統的に解析するため、摘出した大脳から水溶性代謝物を抽出しメタボローム解析を行った。さらに、代謝制御のポイントと考えられる複数の代謝物に着目し、定量的質量分析イメージングを用いて、その脳内分布と領域特異的な動態を解析した。</p> <p>107種類の代謝物を包括的かつ定量的にプロファイリングした。低酸素化直後の大脳では、ピルビン酸、乳酸等が上昇した。再酸素化における代謝プロファイルにおいて、低体温群では常温群に比して、(1) アセチル基供与体であるピルビン酸、アセチルCoA、アセチルコリンおよびグルタミン酸が減少、(2) 脱アセチル代謝物であるカルニチンやコリン等が増加していることが示された。さらに、定量的質量分析イメージングにより、低体温群では、アセチルコリンが海馬と扁桃体において減少すること、カルニチンが同部位で増加することが明らかとなった。また、低体温処理によるグルタミン酸の減少は、大脳の全領域で認められた。</p> <p>新生仔低酸素性虚血性脳症における低体温療法は、低酸素・虚血によるアセチルコリンやグルタミン酸の増加を抑制し、カルニチンを増加させることが明らかとなった。低体温療法の至適化には、脳内の神経伝達物質とエネルギー代謝動態に関わるアセチル基代謝の制御が重要であることが示された。</p>				