

氏名	小野田 恵 介
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博乙第3073号
学位授与の日付	平成8年12月31日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文題目	Inhibition of vascular contraction in rat experimental spasm model by intracisternal administration of preproendothelin-1 mRNA antisense oligoDNA (エンドセリン-1前駆体mRNAに対するアンチセンスオリゴDNA脳槽投与によるラット脳血管攣縮の抑制)
論文審査委員	教授 小川 紀雄 教授 庄盛 敏廉 教授 黒田 重利

### 学位論文内容の要旨

ラット脳槽にエンドセリン-1前駆体mRNAに対するアンチセンスオリゴDNA(AD)を注入、遺伝子レベルでの血管収縮抑制の可能性を検討した。雄性SD rat脳槽にアンチセンスオリゴDNA10nmol (開始コドンを含む20mer) を注入した。コントロールはセンスオリゴDNA(SD) (同部位) とした。オリゴはS化としたが、MTT assayにてS化オリゴDNAの細胞障害性を検討、適量を実験に用いた。注入24時間後、脳底動脈を露出、溶血赤血球液(100ml) を直接投与、一定時間血管径を測定したが、20分以降有意にADは血管収縮を抑制した。またADの効果は、72時間までは収縮抑制効果を認めた。脳底動脈よりmRNAを抽出しRT-PCRを施行、ADにおいてmRNA発現抑制され作用点はtranscriptionレベルであることが示された。以上よりエンドセリン-1がラットearly spasmの重要因子であること、アンチセンス法により血管収縮抑制は可能であることが示され、また本法を用いた脳血管攣縮予防の可能性が示唆された。

なお、本論文は共著論文であり、共著者の協力を得て完成したものである。

### 論文審査結果の要旨

本研究は、エンドセリン-1前駆体mRNAに対するアンチセンスオリゴDNAを脳槽内に投与するにより、溶血赤血球液によって惹起されるラット脳血管攣縮の抑制に成功するとともに、エンドセリン-1が脳血管攣縮の発生初期の重要な因子であることを分子生物学的に明らかにしたものである。この成果は脳血管攣縮に対する新しい治療の方向性を示す価値ある研究業績である。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。