

氏名	李 峰
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博甲第 号
学位授与の日付	平成16年9月30日
学位授与の要件	医歯学総合研究科生体制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Protection Against Ischemic Brain Damage in Rats by Immunophilin Ligand GPI-1046 (ラット脳梗塞モデルにおけるimmunophilin ligand GPI-1046 の脳保護作用の検討)
論文審査委員	教授 伊達 勲 教授 小川 紀雄 助教授 氏家 寛

学位論文内容の要旨

Immunophilin ligand であるGPI-1046について、ラット90分中大脳動脈閉塞モデルを用い、虚血性脳障害軽減作用を有するか否かを検索した。Wistarラットに虚血2時間前と直後にGPI-1046 (s.c.) を投与し、再灌流24時間後の梗塞体積を調べたところ、vehicle投与群に比べ有意に梗塞体積の縮小を認めた。その機序を検索するため、FKBP12、FKBP52、caspase-8、cytochrome c、caspase-3の染色性変化を組織学的に24時間後脳で調べた。梗塞周辺部の神経細胞において、FKBP12とFKBP52の発現増加及びcaspase-8、cytochrome cとcaspase-3の染色性増加が認められたが、これらはいずれもGPI-1046で抑制されていた。一方、梗塞中心部ではFKBP12とFKBP52の染色性は消失し、caspase-8とcaspase-3も認められず、cytochrome cは染色性増加が認められた。またrotamase活性は、虚血後の脳組織では増加していたにもかかわらず、GPI-1046投与群ではその増加が有意に抑制されていた。このようにGPI-1046の虚血性脳障害軽減作用には、rotamaseの活性化抑制を介したapoptosisの抑制などが関与していると考えられた。

論文審査結果の要旨

本研究は、immunophilin ligand である GPI-1046 について、脳梗塞体積減少効果があるかどうかをラットの中大脳動脈閉塞モデルで検討したものである。GPI-1046 の投与は、虚血負荷の2時間前と虚血負荷直後に行い、効果の評価は虚血負荷24時間後に行った。GPI-1046 投与群では、脳梗塞巣体積の有意な減少効果が認められ、梗塞周囲のペナンプラ領域におけるアポトーシスが抑制されていることが明らかとなった。また、この機序に rotamase 活性化抑制が関与していることを示唆する所見が得られた。これらの発見は、今後の脳梗塞治療に新しい知見を与えるものであり、価値ある業績であると認める。

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。