

氏名 大森 一慶
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 3509 号
学位授与の日付 平成19年12月31日
学位授与の要件 医歯学総合研究科病態制御科学専攻
(学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目 Edaravone mimics sphingosine-1-phosphate-induced endothelial barrier enhancement in human microvascular endothelial cells
(エダラボンはヒト微小血管内皮細胞において、スフィンゴシン1リン酸による血管内皮バリア増強作用に類似した効果を示す)

論文審査委員 教授 竹居 孝二 教授 西堀 正洋 准教授 草野 研吾

学位論文内容の要旨

エダラボンはヒドロキシラジカルスカベンジャーであり、急性期の脳虚血障害改善薬として使用される一方様々な臓器保護効果が報告されている。ヒト微小血管内皮細胞を1.5 μ Mのエダラボンで刺激した結果、単層培養血管内皮細胞バリア機能の増強とこれに伴うcortical actin ring formationやfocal adhesion蛋白及びadherens junction蛋白の細胞周囲への再分布を惹起した。また、エダラボンはスフィンゴシン1-リン酸レセプタータイプ1(S1P1)を活性化し、低分子G蛋白Racの活性化、FAK Y576のリン酸化を惹起したが、SiRNA法によりS1P1をdepletionするとこれらの効果は失われた。S1Pの血管内皮保護作用は既に報告されていることから、今回の結果はエダラボンがS1P1-Rac pathwayを介して、focal adhesion/adherens junctionの再分布、細胞骨格の再構築を惹起し、血管内皮細胞に対して保護的に作用することを強く示唆する。すなわち、エダラボンはヒドロキシラジカルスカベンジャーとしての作用以外に血管内皮に対する直接作用を介して臓器保護的作用を発揮すると考えられる。さらにエダラボンには、糖尿病などにおける全身性血管障害に対する治療薬としての有効性が期待される。

論文審査結果の要旨

急性脳梗塞治療薬エダラボンは心臓、肺、腎臓などさまざまな臓器に対して保護作用を示すが、そのメカニズムは明らかではない。本研究はエダラボンの抗浮腫作用に着目し、血管内皮透過性に対するエダラボンの効果を精査した。培養ヒト微小血管内皮細胞は、エダラボン投与により細胞間バリア機能が増強することが電気抵抗測定により明らかにされた。細胞間接着部には接着関連分子がリクルートされ、皮質アクチンの増加も観られた。エダラボンはスフィンゴシン1リン酸レセプター(S1P1)を活性化し、下流のRacの活性化、FAKのチロシンリン酸化を惹起した。これらの効果はS1P1のノックダウンにより解消されることから、エダラボンのS1P1-Rac pathwayに対する特異性が示された。

本研究は、エダラボンによる血管内皮のバリア機能増強の分子メカニズムに関して新しい知見を得た点において価値ある業績である。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。