

報告番号：甲・㉔ 第 2132 号		氏名： 高橋 奈々恵	
論文審査 担当者	主査 教授 石 龍徳 印	副査 教授 三木 保 印	
		副査 教授 松岡 正明 印	
<p>審査論文の題目： Different characteristics of cell volume and intracellular calcium ion concentration dynamics between the hippocampal CA1 and lateran cerebral cortex of male mouse brain slices during exposure to hypotonic stress (低張ストレスに暴露されたマウス脳スライスにおける海馬 CA1 と大脳皮質側頭部の細胞容積および細胞内カルシウムイオン濃度動態の性質の差異) 著 者： Nanae Takahashi, Akibumi Omi, Hiroyuki Uchino, Yoshihisa Kudo 掲載誌： Journal of Neuroscience Research 2017;1-11 DOI:10.1002/jnr.24086</p>			
<p>論文要旨： 脳浮腫は多様な脳障害に伴って生ずることが知られている。しかしその機序はまだ十分に解明されていない。本研究では、脳浮腫を <i>in vitro</i> で解析することを目的として、大脳皮質側頭部 (LCC) と海馬 CA1 領域 (CA1) を含むマウス脳スライス標本を作製し、低張液に暴露したときに生ずる細胞容積変化、細胞内 Ca^{2+} 濃度変化、および調節性容量変化 (regulatory volume change: RVC) を計測する実験系を確立している。この <i>in vitro</i> の実験系に、機械的刺激感受性機構に特異的な薬物を作用させ、脳浮腫の発現機構を解析している。低張液に暴露された LCC では細胞内 Ca^{2+} 濃度が上昇したが、これは容量依存型 G タンパク共役型受容体を介した細胞内 Ca^{2+} の上昇と、機械的刺激感受性 Ca^{2+} チャンネルを介した細胞外 Ca^{2+} の流入によることを明らかにした。一方、CA1 領域での細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇は、容量依存性 G タンパク共役型受容体のみ依存していることを示した。また、揮発性麻酔薬イソフルランは浮腫を促進するが、このとき容量依存性 G タンパク共役型受容体の活性と RVC を抑制することを見出している。さらに、塩素イオンチャンネル阻害薬 NPPB が浮腫を促進するときには、細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇は抑制されるが、RVC には変化がないことを示している。これらの結果は RVC の発現には細胞内 Ca^{2+} 依存性のメカニズムに加えて、陰イオン依存性因子も関与していることを示唆している。</p>			
<p>審査過程：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 麻酔薬に関して、臨床的な作用と、細胞浮腫や細胞内 Ca^{2+} 濃度変化に対する効果との関係について適切な説明ができた。 2. LCC と CA1 における機械的刺激感受性チャンネルの発現と、その阻害剤の細胞浮腫や細胞内 Ca^{2+} 濃度変化に対する効果との関係について明解な説明ができた。 3. 調整性容量変化に対する Ca^{2+} 依存性及び非依存性の塩素イオンチャンネルの機能について適切な説明ができた。 4. RVC に対するアストロサイトの関与について適切な議論をすることができた。 5. 将来の研究に対して具体的な展望を述べることができた。 			
<p>価値判定： 本研究では、脳浮腫を <i>in vitro</i> で解明するためのモデル系を確立し、脳細胞浮腫における機械的刺激感受性機構の役割を明らかにしている。また、揮発性麻酔薬の作用メカニズムについても有用な情報を提供している。以上から、学位論文としての価値を認める。</p>			