

| | |
|---------------|---|
| 氏 名 | 片 山 由 理 |
| 学 位 の 種 類 | 博 士 (医 学) |
| 学 位 記 番 号 | 博 士 第 5 9 8 号 |
| 学 位 授 与 の 要 件 | 学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当 |
| 学 位 授 与 年 月 日 | 平 成 2 1 年 9 月 9 日 |
| 学 位 論 文 題 目 | Accumulation of oxidative stress around the stroke-like lesions of MELAS patients (MELAS 患 者 の 脳 卒 中 様 病 変 周 囲 に お け る 酸 化 的 ス ト レ ス の 蓄 積) |
| 審 査 委 員 | 主 査 教 授 山 田 尚 登 副 査 教 授 陣 内 皓 之 祐 副 査 教 授 木 村 博 |

論文内容要旨

| | | | |
|--|--|--------------|---------------------------------|
| ※整理番号 | 603 | (ふりがな) 氏名 | 片山 由理 <small>かたやま ゆり</small> |
| 学位論文題目 | Accumulation of oxidative stress around the stroke-like lesions of MELAS patients (MELAS 患者の脳卒中様病変周囲における酸化ストレスの蓄積) | | |
| <p>ミトコンドリア脳筋症の中で、MELAS (Mitochondrial encephalopathy lactic acidosis stroke-like episode) はロイシン転移 RNA のうちのひとつ、tRNA-Leu(UUR) の点変異 (mtDNA3243A>G 変異) が 80%以上の患者で認められ、脳卒中様発作を伴うが、通常の脳梗塞とは異なり、病変は動脈支配領域と関係なく、周辺へ拡大する場合がある。</p> <p>我々は、この病変拡大の機序にミトコンドリア機能異常を通じて発生した酸化ストレスが関与すると仮定し、まず 3243 変異を持つ MELAS 患者の脳卒中様発作に対するラジカルスカベンジャー(エダラボン)使用成績を調査し、病巣拡大に対する効果に関し後ろ向き検討を行った。未使用例では 54.2%に病巣拡大が見られたのに対し、使用例では 18.2%と拡大抑制効果が認められた。</p> <p>次に、酸化ストレスと、抗酸化酵素に関し病理学的な検討を行った。剖検脳を用いた免疫組織化学染色を行い、一次抗体として核酸の酸化的損傷のマーカーである 8-OHdG(8-hydroxy-2'-deoxyguanosine)、過酸化脂質である 4 HNE(4-hydroxy-2-nonenal)、スーパーオキシドを消去する MnSOD(manganese superoxide dismutase)と Cu/ZnSOD(copper, zinc-superoxide dismutase)、DNA の酸化的損傷修復酵素である Ogg1(8-oxoguanine glycosylase 1)に対する抗体を使用した。8-OHdG に関しては脳卒中様病変周囲ニューロンにおける蓄積が見られ、それらのニューロンにおいて MnSOD と Ogg1 の反応性増加が見られなかった。</p> <p>これらのことから、3243A>G 変異をもつ MELAS の脳卒中様病変の拡大に、酸化ストレスの蓄積と、防御機能不全が関与している可能性があると考えられた。</p> | | | |

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

学位論文審査の結果の要旨

| | | | |
|--|-----|----|-------|
| 整理番号 | 603 | 氏名 | 片山 由理 |
| 論文審査委員 | | | |
| <p>(学位論文の結果の要旨)</p> <p>MELAS (Mitochondrial encephalopathy lactic acidosis stroke-like episode) の病変拡大機序に、ミトコンドリア機能異常に関連した酸化ストレスが関与しているとの仮説を明らかにすべく研究を行った。</p> <p>その結果、以下の点を明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 3243に変異をもつ MELAS 患者のラジカルスカベンジャー (エダラボン) の病変拡大に及ぼす臨床効果を検討し、使用例では病変拡大抑制効果が見られた。 2) 剖検脳を用いた免疫染色的手法により、対照群と比較し患者群では、核酸酸化的損傷のマーカである 8-OHdG の蓄積が見られたが、活性酸素除去酵素 MnSOD と DNA 酸化的損傷修復酵素 Ogg1 の反応的増加は認められなかった。 <p>これらの結果より、MELAS の脳卒中様病変の拡大に、酸化ストレスの蓄積と防御機能不全が関連している事を明らかにした。</p> <p>本論文は、MELAS の病態及びその治療について新しい知見を与えたものであり、最終試験として論文内容に関連した試験を受け、博士 (医学) の学位論文に値するものとして認められた。</p> <p style="text-align: right;">(平成 21 年 8 月 26 日)</p> | | | |