

|              |   |
|--------------|---|
| Title        | Short-term treatment of caffeine attenuates hypoxic ischemic brain damage in neonatal rats  |
| Author(s)    | Jugder, Otgonbaatar   |
| Citation     | 大阪大学, 2013, 博士論文  |
| Version Type |   |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/26309">https://hdl.handle.net/11094/26309</a>   |
| rights       |   |
| Note         | やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。 |

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

## 論文内容の要旨

### Synopsis of Thesis

〔論文題名: Thesis Title〕

Short-term treatment of caffeine attenuates hypoxic ischemic brain damage in neonatal rats.

(短期間のカフェイン投与は新生仔ラット低酸素性虚血性脳障害を軽減する)

専攻名 : 外科系臨床医学  
Division

学位申請者 : ジュグデル オトゴンバートル  
Name

〔目的(Purpose)〕

新生児低酸素性虚血性脳障害は、未だ周産期医療の大きな問題点として残されている。この新生児脳障害を減らす手段として、脳障害が起こる前に軽いストレスや薬物の前投与により、次に起こる脳障害を軽減することが報告されている。そこで、新生仔ラット低酸素性虚血性脳障害 (HI) モデルを用いて、カフェインの前投与による脳障害の影響を調べた。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

新生仔ラットの左総頸動脈を露出・結紮後に低酸素に暴露するHIモデルを用いて、カフェインの前投与による脳障害の影響を調べた。すなわち、カフェイン25mg/kg投与+HI群、50mg/kg投与+HI群、生食投与+HI群、生食投与+非HI群の4群に分けて、日齢4~6日までカフェインを前投与し、日齢7日にHIモデルを作成した。日齢14日に各群の脳を摘出し、左右脳重量比やMAP染色により、脳障害の程度を比較した。各々の左右脳重量比は、カフェイン25mg/kg+HI群: 0.98、50mg/kg+HI群: 0.97、生食投与+HI群: 0.77、生食投与+非HI群: 1.04で、カフェインの前投与により脳障害の有意な減少を認めた。また、MAP染色でも同様の結果であった。次に、カフェイン前投与によるNF- $\kappa$ Bの活性化を、抗NF- $\kappa$ B-p65抗体を用いたウエスタン・ブロッティング法にて検討した。カフェイン50mg/kg投与によりNF- $\kappa$ B-p65は、有意に活性化されていた。続いて、NF- $\kappa$ Bの阻害薬であるIMD-0354を用いて脳障害軽減効果について検討した。カフェイン前投与群とカフェイン前投与後IMD-0354投与群の各々の左右脳重量比は、0.89と0.78で有意に減少していた。これはカフェイン非投与群の左右脳重量比0.77と変わらなかった。また、ウエスタン・ブロッティング法にて、カフェイン前投与後IMD-0354の投与群のNF- $\kappa$ Bの活性化は抑制されていた。

〔総括(Conclusion)〕

新生仔ラット低酸素性虚血性脳障害 (HI) モデルを用いて、カフェインの前投与により脳障害が軽減された。これは、NF- $\kappa$ Bの活性化により脳障害が軽減されることが示唆された。

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) ジュグデル オトゴンバートル

|         | (職) | 氏名           |
|---------|-----|--------------|
| 論文審査担当者 | 主査  | 大阪大学教授 木村 正  |
|         | 副査  | 大阪大学教授 木南 東一 |
|         | 副査  | 大阪大学教授 嶋津 岳士 |

## 論文審査の結果の要旨

新生児低酸素性虚血性脳障害は、未だ周産期医療の大きな問題点として残されている。この新生児脳障害を減らす手段として、カフェインの前投与が有効であることを見いだした報告である。すなわち、新生仔ラット低酸素性虚血性脳障害 (HI) モデルを用いて、カフェインの前投与によって、低酸素暴露後のHIが軽減させることを見出した。さらに、ウエスタン・ブロッティング法によりカフェイン前投与によって、NF- $\kappa$ Bが活性化することや、HI軽減効果は、NF- $\kappa$ Bの阻害薬であるIMD-0354により減弱することにより、カフェイン前投与によるHI軽減効果は、NF- $\kappa$ Bの活性化を介して得られることを証明した。過去において、カフェインの前投与により新生仔HIが軽減することや、この効果がNF- $\kappa$ Bの活性化を介して起こることを報告したものはなく、この新知見は、今後、周産期脳障害の減少に寄与する可能性がある。よって、博士 (医学) の学位授与に値する。