OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Hypoxic preconditioning increases triiodothyronine (T3)level in the developing rat brain
Author(s)	湊, 健志
Citation	大阪大学, 2013, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59802
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【122】

氏名	湊（みなと） 健志（けんじ）
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学位記番号	第 25948 号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科外科系臨床医学専攻
学位論文名	Hypoxic preconditioning increases triiodothyronine (T3) level in the developing rat brain (Hypoxic preconditioningがラット未熟脳におけるトリヨードサイロニン（T3）レベルを増加させる)
論文審査委員	(主査) 教授 木村 正 (副査) 教授 大薗 恵一　教授 岡村 康司

論文内容の要旨

〔目 的(Purpose)〕

新生児低酸素性虚血性脳症(HIE)は新生児期における神経変性や死亡の主な原因の一つである。動物モデルにおいては、Hypoxic preconditioning(HPC)がHIEに対して強い神経保護作用を有することが知られている。しかしながら、特に未熟脳における神経保護メカニズムは完全には分かっていない。正常な脳発達に不可欠な甲状腺ホルモン(特にトリヨードサイロニン,T3)がHPCにおける神経保護メカニズムに関係しているかどうかを既存のHPC新生仔ラットを用いて検討した。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

新生仔に対するHPCは生後6日目のラットを8%酸素、37℃の環境下に2.5時間暴露することによって実施した。HPC終了後ラットは母獣の下で飼育した。
HPC実施後24時間に血清甲状腺ホルモンレベル、脳内甲状腺ホルモンレベル、脳内甲状腺ホルモンレセプターmRNA発現量、2型・3型脱ヨード酵素mRNA発現量を測定した。
また、T3により制御されるタンパクであるMyelin basic protein(MBP)（HPC実施後6時間、12時間、24時間）とGlutamate transporter1 (GLT1)（HPC 実施後24時間）の発現量も測定した。

HPC施行後24時間(生後7日目)に、ラットを深層麻酔下において左総頸動脈結紮後8%酸素、37℃の環境下に1時間暴露することにより新生仔HIEを試行した。HIE施行後ラットは母獣の下で飼育した。その後、生後21日目に深層麻酔下にて脳を4%パラホルムアルデヒドにて還流固定した。HPCによる神経保護の影響を見るために、microtubule-associated protein 2 (MAP2)とMBPによる免疫組織染色を試行した。

生後21日目における免疫組織染色により、HPCがHIEに対する顕著な神経保護作用とミエリン障害抑制作用を有することを確認した。HPC後24時間において、未熟脳に対するHPCが血清甲状腺ホルモン(T3,T4)に影響することなく脳内T3を増加させた。また、2型脱ヨード酵素mRNA、脳内甲状腺ホルモンレセプターmRNAも増加した。加えて，HPC試行によりT3により制御されるタンパクであるMBP（HPC実施後24時間のみ）とGLT1（HPC 実施後24時間）の発現量も増加した。

〔総 括(Conclusion)〕

脳内甲状腺ホルモンやその関連物質は未熟脳におけるHPCの神経保護メカニズムに関係しているかもしれない。

論文審査の結果の要旨

新生児低酸素性虚血性脳症(HIE)は新生児期における神経変性や死亡の主な原因の一つである。動物モデルにおいては、Hypoxic preconditioning(HPC)がHIEに対して強い神経保護作用を有することが知られている。しかしながら、特に未熟脳における神経保護メカニズムは完全には分かっていない。正常な脳発達に不可欠な甲状腺ホルモン(特にトリヨードサイロニン T3)がHPCにおける脳保護メカニズムに関係しているかどうかを既存のHPC新生仔ラットを用いて検討した。新生仔に対するHPCは生後6日目のラットを8%酸素、37℃の環境下に2,5時間暴露することによって実施した。HPC実施後24時間に血中甲状腺ホルモンレベル、脳内甲状腺ホルモンレベル、脳内甲状腺ホルモンレセプターmRNA発現量、2型・3型脱ヨード酵素mRNA発現量を測定した。また、T3により制御されるタンパクであるミエリンベーシックプロテイン(MBP)（HPC実施後6時間、12時間、24時間）とグルタミン酸トランスポーター1(GLT1)（HPC実施後24時間)の発現量も測定した。

生後21日目における免疫組織染色により、HPCがHIEに対する顕著な神経保護作用とミエリン障害抑制作用を有することを確認した。HPC後24時間において、未熟脳に対するHPCが血清内甲状腺ホルモン(T3,T4)に影響することなく脳内T3を増加させた。また、2型脱ヨード酵素mRNA、脳内甲状腺ホルモンレセプターmRNAも増加した。加えて，HPC試行によりT3により制御されるタンパクであるMBP（HPC実施後24時間のみ）とGLT1（HPC 実施後24時間）の発現量も増加した。甲状腺ホルモン関連物質が胎児・新生児の脳保護に重要であることを動物モデルを使用した基礎的研究で明らかにしたことは学位論文に値すると考えられる。