



|              |                                                                                                                                                       |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title        | SERINE RACEMASE INHIBITION INDUCES NITRIC OXIDE-MEDIATED NEUROVASCULAR PROTECTION DURING CEREBRAL ISCHEMIA                                            |
| Author(s)    | 渡邊, 彰弘                                                                                                                                                |
| Citation     | 大阪大学, 2017, 博士論文                                                                                                                                      |
| Version Type |                                                                                                                                                       |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/61594">https://hdl.handle.net/11094/61594</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">大阪大学の博士論文について</a>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

# 論文内容の要旨

## Synopsis of Thesis

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 氏 名<br>Name                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 渡邊 彰弘                                                                                                                                                |
| 論文題名<br>Title                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | SERINE RACEMASE INHIBITION INDUCES NITRIC OXIDE-MEDIATED NEUROVASCULAR PROTECTION DURING CEREBRAL ISCHEMIA (セリンラセマーゼ阻害は脳梗塞に対して一酸化窒素を介した神経血管保護効果を有する) |
| <p>論文内容の要旨</p> <p>〔目 的(Purpose)〕</p> <p>急性期脳梗塞において有効な神経保護薬はいまだ見つかっていない。D-serineはN-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体のコアゴニストとして近年注目されており、NMDA受容体による興奮毒性に関与している。serine racemase (SR)はL-serineからD-serineを産生する酵素であり、その制御は脳梗塞の治療ターゲットとなり得ると考えられた。そこで脳梗塞におけるSR阻害薬による神経血管保護効果とそのメカニズムについて検討した。</p> <p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>SR阻害薬として、phenazine methosulfate (PMS)を用いた。<i>in vitro</i>の脳虚血モデル(oxygen glucose deprivation;OGD)、<i>in vivo</i>の脳虚血モデル(一過性中大脳動脈閉塞モデル)においてPMSによる神経保護効果を認めた。ウェスタンブロットでの評価ではPMSはSRのリン酸化を抑制していた。また、PMSは<i>in vivo</i>において脳梗塞後の脳血流の改善効果を認め、ペナンプラ領域にてeNOSのSer1177のリン酸化が上昇していた。HPLCを用いて脳梗塞後のD/L-serineの濃度を測定すると、PMSはコントロールに比べL-serine濃度が上昇していた。<i>in vitro</i>にて血管内皮細胞にL-serineを投与するとeNOSのSer1177のリン酸化が上昇し、NO産生が増加した。神経細胞、血管内皮細胞の共培養を作成し、OGD後の培地中のNOを測定したところ、PMSはコントロールに比べ培地中のNOが上昇していることが確認された。</p> <p>〔総 括(Conclusion)〕</p> <p>SR阻害薬はNMDA受容体による興奮毒性の抑制とNOを介した脳血流改善の両方のメカニズムによって脳梗塞に対して保護的に働くことがわかった。今後SRを薬剤性に阻害することが新たな脳梗塞の治療戦略となり得ることが示唆された。</p> |                                                                                                                                                      |

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

|                                                                                                                                         |     |        |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------|------|
| (申請者氏名)                                                                                                                                 |     | 渡邊 彰弘  |      |
| 論文審査担当者                                                                                                                                 | (職) | 氏      | 名    |
|                                                                                                                                         | 主査  | 大阪大学教授 | 望月香樹 |
|                                                                                                                                         | 副査  | 大阪大学教授 | 坂田泰史 |
|                                                                                                                                         | 副査  | 大阪大学教授 | 永井義隆 |
| 論文審査の結果の要旨                                                                                                                              |     |        |      |
| <p>本論文は急性期脳梗塞の病態にセリンラセマーゼという酵素が重要な役割を果たしていることを示しており、その酵素の働きを阻害剤にて抑制することで脳梗塞の障害が軽減した。この新たな知見は今後の脳梗塞治療の発展につながるものと考えられ、学位論文に値するものと認める。</p> |     |        |      |