

氏名	伊勢田 恵一
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博乙第 4198 号
学位授与の日付	平成19年9月30日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文題目	Antivasospastic and antiinflammatory effects of caspase inhibitor in experimental subarachnoid hemorrhage (実験的くも膜下出血におけるcaspase抑制剤の抗血管攣縮・抗炎症効果)
論文審査委員	教授 阿部 康二 教授 大塚 頌子 准教授 富澤 一仁

#### 学位論文内容の要旨

くも膜下出血 (SAH) 後の脳血管攣縮において、炎症性サイトカインや、血管内皮細胞のアポトーシスの関与が報告されている。アポトーシス関連物質として知られる caspase family は、interleukin(IL)などの炎症性サイトカインの生成とアポトーシスに関与するグループに大別される。本研究では、caspase 抑制剤(Z-VAD FMK)の脳血管攣縮に対する効果を調べ、そのメカニズムについて検討した。ウサギ SAH モデルを作成し、SAH 群、SAH 作成前の溶媒投与群、SAH 作成前の Z-VAD FMK 投与群に分け、SAH 作成前後の脳血管撮影により脳血管攣縮を評価し、組織における caspase-1 とその基質である IL-1 $\beta$ の発現を免疫染色にて検討した。また、髄液中の IL-1 $\beta$ 蛋白の発現を Western blot にて解析した。さらにラット SAH モデルにおいて caspase-1、IL-1 $\beta$  と macrophage について二重免疫染色を行った。ウサギ SAH モデルにおいて、Z-VAD FMK 投与により、脳血管攣縮は有意に軽減され、髄液中の IL-1 $\beta$ の発現や、くも膜下腔の浸潤単核球における caspase-1 と IL-1 $\beta$ の発現も抑制された。また、ラット SAH モデルにおいて、caspase-1、IL-1 $\beta$  陽性単核球は、macrophage であることが確認された。

以上の結果より、SAH 後の脳血管攣縮に、caspase family の活性化が関与しており、浸潤 macrophage における caspase-1 を介した IL-1 $\beta$ 生成がその一因であることが示唆された。

#### 論文審査結果の要旨

本研究は実験的にくも膜下出血 (SAH) 後の脳血管攣縮における炎症性サイトカインの関与を検討する目的で、caspase抑制剤 (Z-VAD FMK) の脳血管攣縮に対する効果とメカニズムについて調べたものである。まずウサギSAHモデルにおいて、Z-VAD FMK投与により脳血管撮影上での脳血管攣縮は有意に軽減され、Western blotにて髄液中の IL-1 $\beta$  の発現が抑制され、さらに免疫組織染色にてくも膜下腔の浸潤単核球における caspase-1 と IL-1 $\beta$  の発現も抑制された。一方ラットのSAHモデルにおいては、caspase-1や IL-1 $\beta$  と macrophage について二重免疫染色を行い、caspase-1および IL-1 $\beta$  陽性の単核球が macrophage であることを確認した。これらの結果より、SAH後の脳血管攣縮に caspase-1 および IL-1 $\beta$  系の活性化が関与しており、将来的な治療応用の可能性が示唆された。

よって本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。