

氏名	元 文 姫
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博甲第 3776 号
学位授与の日付	平成20年12月31日
学位授与の要件	医歯学総合研究科生体制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目	Neuroprotective effects of edaravone-administration on 6-OHDA-treated dopaminergic neurons (パーキンソン病モデルにおけるエダラボンのドパミンニューロンに対する神経保護作用の検討)
--------	--

論文審査委員	教授 阿部 康二 教授 西堀 正洋 准教授 浅沼 幹人
--------	-----------------------------

学位論文内容の要旨

パーキンソン病は中脳黒質のドパミン神経細胞の変性、脱落が主病変である。今回、我々は脳梗塞急性期の治療薬として臨床応用されているフリーラジカルスカベンジャーエダラボンを用いて、ドパミン (DA) ニューロンに対する神経保護作用とその機序について検討した。まず *in vitro* において、胎児マウス中脳由来の DA ニューロンへの 6-hydroxydopamine (6-OHDA) に対するエダラボンのフリーラジカル抑制作用を確認した後、*in vivo* において、6-OHDA を用いたパーキンソン病モデルラットに対しエダラボン或いは生理食塩水を点滴投与し、組織学的・行動学的検討を行った。エダラボンは *in vitro* において、DA ニューロンに対して神経保護作用を示した。さらに *in vivo* においても組織学的に tyrosine hydroxylase (TH) 陽性 DA ニューロンに対する保護効果を認め、行動学的にも改善効果が見られた。また、黒質おける TUNEL 陽性細胞数を有意に減少させ、線条体でのマイクログリアの活性化を有意に抑制した。以上の結果より、エダラボンはパーキンソン病の今後の治療への応用が期待される。

論文審査結果の要旨

本研究は、既に脳梗塞急性期の治療薬として臨床応用されているフリーラジカルスカベンジャーエダラボンを用いて、パーキンソン病における中脳黒質のドパミン (DA) 神経細胞に対する神経保護作用とその機序について検討したものである。まず *in vitro* において、胎児マウス中脳由来の DA 神経細胞への 6-hydroxydopamine (6-OHDA) に対するエダラボンのフリーラジカル抑制作用を確認したところ、DA ニューロンに対して神経保護作用を示した。次いで *in vivo* において、6-OHDA を用いたパーキンソン病モデルラットに対しエダラボンの組織学的・行動学的効果について検討したところ、組織学的に tyrosine hydroxylase (TH) 陽性 DA 神経細胞に対する保護効果を認め、行動学的にも改善効果が見られた。また、黒質おける TUNEL 陽性細胞数を有意に減少させ、線条体でのマイクログリアの活性化も有意に抑制した。以上よりエダラボンが将来的なパーキンソン病治療薬として期待されることが示された。

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。