

氏名	施 曉雯
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 6141 号
学位授与の日付	令和 2年 3月 25日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 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 SMTP-44D in mice stroke model in relation to neurovascular unit and trophic coupling (一過性脳梗塞モデルマウスにおける SMTP-44D の脳保護効果の検討)
論文審査委員	教授 伊達 勲 教授 浅沼幹人 准教授 山田浩司

#### 学位論文内容の要旨

**Background:** Stachybotrys microspora triprenyl phenol (SMTP)-44D has both anti-oxidative and anti-inflammatory activities, but its efficacy has not been proved in relation to the pathological changes of neurovascular unit (NVU) and neurovascular trophic coupling (NVTC) in ischemic stroke. Here, the present study was designed to assess the efficacies of SMTP-44D, moreover, compared with the standard neuroprotective reagent edaravone in ischemic brains.

**Methods:** ICR mice were subjected to transient middle cerebral artery occlusion (tMCAO) for 60 min, SMTP-44D (10 mg/kg) or edaravone(3 mg/kg) was intravenously administrated through subclavian vein just after the reperfusion, and these mice were examined at 1, 3, and 7 d after reperfusion.

**Results:** Compared with the vehicle group, SMTP-44D treatment revealed obvious ameliorations in clinical scores and infarct volume, meanwhile, markedly suppressed the accumulations of 4-HNE, 8-OHdG, nitrotyrosine, RAGE, TNF- $\alpha$ , Iba-1, and cleaved caspase-3 after tMCAO. In addition, SMTP-44D significantly prevented the dissociation of NVU and improved the intensity of NAGO/BDNF and the number of BDNF/TrkB and BDNF/NeuN double positive cells. These effects of SMTP-44D in reducing oxidative and inflammatory stresses were similar to or stronger than those of edaravone.

**Conclusions:** The present study demonstrated that SMTP-44D showed strong anti-oxidative, anti-inflammatory, and anti-apoptotic effects, moreover, the drug also significantly improved the NVU damage and NVTC in the ischemic brain.

#### 論文審査結果の要旨

SMTP-44Dは抗酸化作用と抗炎症作用の両者を持ち、脳虚血に対する脳保護効果が期待される。しかし脳虚血後のneurovascular unit (NVC)とneurovascular trophic coupling (NVTC)の病理学的変化との関係は明らかでない。本研究では、SMTP-44Dが脳虚血に有効であるか、を調べ、また、すでに神経保護効果のある標準薬として使用されているエダラボンと効果を比較した。ICRマウスを用いて、一過性中大脳動脈閉塞 (tMCAO) を60分行った。再灌流後直ちに、SMTP-44Dないしエダラボンを静脈内投与し、1,3,7日後に観察した。コントロール群とくらべ、SMTP-44D治療群は臨床スコアの明らかな改善がみられ、脳梗塞のサイズも縮小した。4-HNE, 8-OHdG, nitrotyrosine, RAGE, TNF- $\alpha$ , Iba-1, cleaved caspase-3, が減少した。加えて、治療群ではNVUのdissociationを防ぎ、NAGO/BDNFのintensityを改善した。BDNF/TrkBとBDNF/NeuNの2重染色細胞が増加した。SMTP-44Dのこの抗酸化作用、抗炎症作用は、エダラボンと同等あるいはそれを上回るものであった。

本研究はSMTP-44Dについて、強い抗酸化、抗炎症、抗アポトーシス作用があることを示し、脳虚血に対する治療効果があることについて、重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。

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。