

氏 名	OTA ELLIOTT RICARDO SATOSHI
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 7188 号
学位授与の日付	2025 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 effect of, a flavonoid, sudachitin in mice stroke model (脳卒中モデルマウスにおけるフラボノイド、スダチチンの神経保護効果)
論文審査委員	教授 本田知之 教授 渡部昌実 准教授 高橋 賢

学位論文内容の要旨

Sudachitin is a flavonoid that has been reported to show some beneficial health effects like anti-inflammatory properties in LPS-stimulated macrophages, as well as improving glucose and lipid metabolism effects in mice fed a high-fat diet. In this study, we evaluated the neuroprotective effect of sudachitin in the transient middle cerebral artery occlusion (tMCAO) mouse model. After daily pre-treatment of vehicle or sudachitin (5 or 50 mg/kg) for 14 days, mice (n = 76) were subjected to a sham operation or tMCAO for 45 min, and on the following days, they were treated daily with vehicle or sudachitin. The administration of sudachitin significantly reduced ($p < 0.05$) cerebral infarct volume and attenuated apoptosis, 5 days after tMCAO.

Neurological impairment improved, the expression of an oxidative stress marker, 4-HNE, decreased, and the Sirt1/PGC-1 α pathway was activated 5 days after tMCAO in the sudachitin-treated group. This is the first report to demonstrate the neuroprotective effect of sudachitin in cerebral ischemia/reperfusion injury mice model, probably by activating the Sirt1/PGC-1 α axis. We could demonstrated that sudachitin may be a promising supplement or therapeutic agent for reducing injury caused by ischemic strokes.

論文審査結果の要旨

スダチチンは、抗炎症効果をはじめ様々な効能が報告されているフラボノイドである。本研究において、本研究者は、急性中大脳動脈閉塞 (tMCAO) マウスモデルにおけるスダチチンの神経保護効果を評価した。

スダチチン (5 または 50 mg/kg) で 14 日間の前処置を行った後、マウス (n = 76) はシャム手術または tMCAO に 45 分間曝露され、その後、スダチチンで毎日処置された。スダチチンの投与により、tMCAO 後 5 日目に脳梗塞体積が有意に減少し ($p < 0.05$)、アポトーシスが抑制された。また、この現象と相関して、酸化ストレスマーカーである 4-HNE の発現が減少し、Sirt1/PGC-1 α 経路が活性化された。以上のことから、スダチチンは虚血性脳卒中による損傷を軽減するための有望な補助的または治療的な薬剤である可能性があることが示された。

委員からは、溶媒選択についての質問があった。本研究者は、添付文書や過去の文献に基づいて選択したと回答した。また、スダチチンが作用する細胞種についての質問も出たが、そちらについては今後検討したいと述べた。

本研究は、スダチチンが Sirt1/PGC-1 α 軸を活性化することによって、脳虚血/再灌流損傷マウスモデルにおける神経保護効果を示す初めての報告である。よって、スダチチン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。