

乙第 号

三宅 仁 学位請求論文

# 審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

## 論文審査の要旨及び担当者

| 報告番号    | 乙 第 号  | 氏 名 | 三宅 仁 |
|---------|--------|-----|------|
| 論文審査担当者 | 委員長    | 教 授 | 奥地一夫 |
|         | 副委員長   | 教 授 | 和中明生 |
|         | 委 員    | 准教授 | 田岡俊昭 |
|         | 委 員    | 准教授 | 朴 永銖 |
|         | 委 員    | 教 授 | 中瀬裕之 |
|         | (指導教員) |     |      |

### 主論文

Post-ischemic Administration of Vascular Endothelial Growth Factor  
Inhibitor in a Rat Model of Cerebral Venous Infarction

ラット脳静脈モデルにおける血管内皮増殖因子拮抗薬の虚血後投与

Hitoshi Miyake, Ichiro Nakagawa, Yasuhiro Takeshima,

Fumihiko Nishimura, Park Y-S, Mitsutoshi Nakamura,

Hiroyuki Nakase

Neurologia medico-chirurgica 53:135-140, 2013

## 論文審査の要旨

血管内皮増殖因子（以下 VEGF）は血管新生と血管透過性を亢進させる作用を持ち、これらの作用を抑制する VEGF の阻害剤は抗腫瘍剤として実用化されている。さらに、脳神経科学分野では、この血管透過性抑制作用を脳梗塞に伴う虚血性浮腫軽減に応用することが検討され、最近、著者らのグループから脳静脈梗塞の発症直後に、VEGF 中和抗体を投与することで梗塞縮小効果を認めたことが報告された。

一般的に静脈梗塞は動脈梗塞と比べ緩徐な虚血と細胞死を示すため、より広範囲なペナンプラ領域を生ずると考えられる。著者らはこれまでに報告がなかった急性期静脈梗塞に対する VEGF 中和抗体の時間的治療域について、ラット two-vein 閉塞モデルもちいて検討をおこなった。結果として、7 日後の梗塞縮小効果について静脈閉塞 24 時間後の VEGF 中和抗体投与では有効性を認めたが、48 時間後の投与では明らかな有効性を示さないことが確認された。多くの梗塞に対する薬剤は梗塞出現直前もしくは直後に投与され有効性を示すことが多いが、24 時間という治療域で静脈梗塞に対する有用性が示されたことで、今後 VEGF 中和抗体が臨床応用される際に、実現可能性が高い薬剤として期待できる。本研究は静脈梗塞に対する新規治療法の開発に貢献する有意義な研究であり、学位に値すると考えられる。

## 参 考 论 文

1. Basic research on the treatment of cerebral venous infarct .  
Nakase H. , Kimura R. , Nishioka T. , Tamura K., Tamaki R. ,  
Miyake H. , Takeshima Y. , Inui T., Nakamura M. , Sakaki T.  
Neurotrauma Research 17:1-4, 2005
2. The effect of gap junction blocker Carbenoxolone on the infarct  
progression in penumbra -the study with in vivo venous occlusion  
model-.  
Tamura K., Nakase H. , Nakamura M. , Inui T., Takeshima Y. , Miyake  
H. , Alessandri B., Heimann A., Kempfski O. , Sakaki T.  
Neurotrauma Research 17:34-38, 2005
3. Basic study on the pathogenesis of dural arteriovenous .  
Nakase H. , Shin Y. , Tamura K., Tamaki R. , Miyake H. , Takeshima  
Y. , Inui T., Nakamura M., Shimada K., Konishi N. , Sakaki T.  
Neurotrauma Research 18:4-7, 2006
4. Intraventricular brain-derived neurotrophic factor reduces venous  
infarction volume in rat.  
Takeshima Y. , Nakase H. , Nishioka T. , Tamura K., Tamaki R. ,  
Inui T., Miyake H. , Horiuchi K. , Sakaki T.  
Neurotrauma Research 18:13-15, 2006
5. Anti-edema effect of selective myosin light chain kinase inhibitor ML-7  
in rat 2-vein occlusion model.

Tamaki R. , Nakase H. , Tamura K. , Inui T. , Takeshima Y. , Miyake H. , Horiuchi K. , Sakaki T.

Neurotrauma Research 18:16-19, 2006

6. Enhanced cerebral ischemic lesions after two-vein occlusion in diabetic rats.

Wajima D. , Nakamura M. , Horiuchi K. , Miyake H. , Takeshima Y. , Tamura K. , Motoyama Y. , Konishi N. , Nakase H.

Brain Res 1309:126-135, 2010

7. Neuroprotection with intraventricular brain-derived neurotrophic factor in rat venous occlusion model.

Takeshima Y. , Nakamura M. , Miyake H. , Tamaki R. , Inui T. , Horiuchi K. , Wajima D. , Nakase H.

Neurosurgery 68:1334-1341, 2011

8. ラット脳静脈虚血モデルを用いた脳虚血ペナンプラ病態に関する基礎的研究.

木村僚太, 中瀬裕之, 田村健太郎, 玉置亮, 竹島靖浩, 三宅仁, 榊寿右, Kempski O.

静脈学 17:225-229, 2006

9. 術後脳静脈性合併症の予防と対処.

中瀬裕之, 中川一郎, 田村健太郎, 竹島靖浩, 三宅仁, 堀内薫, 本山靖, 朴永銖, 平林秀裕

脳神経外科ジャーナル 18:814-820, 2009

10. 呼吸・嚥下障害を呈した頸髄星細胞腫の1例.

弘中康雄, 中瀬裕之, 藤本京利, 三宅仁, 本山靖, 三島秀明,

朴永銖, 平林秀裕, 榊寿右

脊髄外科 23:105-109, 2009

11. Neuroprotective approaches in experimental model of cerebral venous infarct.

Nakase H. , Kimura R. , Nishioka T. , Tamaki R. , Miyake H. ,

Takeshima Y. , Sakaki T.

Kanno T. (Editor in Chief), Kato Y. (Ed.): Minimally Invasive  
Neurosurgery and Multidisciplinary

Neurotraumatology, Springer-Verlag, Tokyo, 2006, p.181-185

12. 脳静脈温存のための工夫と手術テクニック.

中瀬裕之, 田村健太郎, 玉置亮, 竹島靖浩, 三宅仁, 乾登史孝,

榊寿右

甲村英二 編:脳腫瘍の外科 -基本と挑戦, (株)メディカ出版, 大阪,

2008, p. 289-294

13. 術後脳静脈性合併症の予防と対処.

中瀬裕之, 中川一郎, 田村健太郎, 竹島靖浩, 三宅仁, 堀内薫,

本山靖, 朴永銖, 平林秀裕

脳神経外科ジャーナル, 2011, p.133-139

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに脳神経外科学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

平成 25 年 11 月 12 日

学位審査委員長

救急病態制御医学

教授 奥地一夫

学位審査副委員長

分子機能形態学

教授 和中明生

学位審査委員

画像診断・低侵襲治療学

准教授 田岡俊昭

学位審査委員

脳神経機能制御医学

准教授 朴 永銖

学位審査委員（指導教員）

脳神経機能制御医学

教授 中瀬裕之