乙第　　　　　　号

藤岡　政行　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	藤岡　政行
論文審査担当者	委員長	教　授	中瀬　裕之
	副委員長	教　授	藤村　吉博
	委　員	教　授	和中　明生
	委　員	教　授	吉川　正英
	委　員 (指導教員)	教　授	奥地　一夫

主論文

ADAMTS13 gene deletion enhances plasma high-mobility group box1 elevation and neuroinflammation in brain ischemia-reperfusion injury.

ADAMTS13 遺伝子欠損は脳虚血再灌流傷害における血漿 high mobility group box1 の上昇を促進し神経炎症を悪化させる。

Masayuki Fujioka, Takafumi Nakano, Kazuhide Hayakawa, Keiichi Irie, Yoshiharu Akitake, Yuya Sakamoto, Kenichi Mishima, Carl Muroi, Yasuhiro Yonekawa, Fumiaki Banno, Koichi Kokame, Toshiyuki Miyata, Kenji Nishio, Kazuo Okuchi, Katsunori Iwasaki, Michihiro Fujiwara, Bo K. Siesjö.

Neurological Sciences　第 33 巻　第 5 号　1107-1115 頁

2012 年 10 月　発行

論文審査の要旨

ADAMTS13 遺伝子欠損マウスの脳虚血モデルを解析した本研究では、ADAMTS13 がフォン・ヴィレブランド因子(VWF)多量体を切断することで、VWF の持つ血小板血栓形成作用および白血球の臓器浸潤を促進する作用を制御し、虚血性ストレスから脳組織を保護する可能性が示された。ADAMTS13 は、ずり応力依存性に VWF を切断するため、動脈狭窄部の病的血栓のみを溶解し、生体防御に必要な止血血栓を分解しないため、脳梗塞の治療で問題となってきた脳出血合併症を、理論的には誘導しない。本研究は、ADAMTS13 が、多様な機序を通じて、虚血に対して脳を保護する安全な薬剤となる可能性を示したものである。今後、ADAMTS13 の脳虚血における基礎的および臨床情報をさらに検討することで、ヒトの脳虚血の原因となる脳血栓症、脳塞栓症、さらに、クモ膜下出血後の遅発性脳虚血の新規治療法の開発に大きな進展がもたらされることが期待される。

参 考 論 文

1. ADAMTS13 gene deletion aggravates ischemic brain damage: a possible neuroprotective role of ADAMTS13 by ameliorating post-ischemic hypoperfusion

   Masayuki Fujioka, Kazuhide Hayakawa, Kenichi Mishima, Ai Kunizawa, Keiichi Irie, Sei Higuchi, Takafumi Nakano, Carl Muroi, Hidetada Fukushima, Mitsuhiko Sugimoto, Fumiaki Banno, Koichi Kokame, Toshiyuki Miyata, Michihiro Fujiwara, Kazuo Okuchi, Kenji Nishio　Blood. 115:1650-1653, 2010

2. Magnetic resonance imaging shows delayed ischemic striatal neurodegeneration

   Masayuki Fujioka, Toshiaki Taoka, Yoshiyuki Matsuo, Ken-Ichi Mishima, Kumiko Ogoshi, Yoichi Kondo, Masakazu Tsuda, Michihiro Fujiwara, Takao Asano, Toshisuke Sakaki, Akihiro Miyasaki, Darren Park, Bo K. Siesjö　Ann Neurol 54: 732-747, 2003

3. Diabetes activates cell death pathway after transient focal cerebral ischemia

   Masayuki Fujioka*, Marianna Muranyi*, Qing Ping He, Angela Han, Gregory Yong, Katalin Csiszar, Ping-An Li(*equal contributor) Diabetes 52: 481-486, 2003

4. Rapid nontranscriptional activation of endothelial nitric oxide synthase mediates increased cerebral blood flow and stroke protection

by corticosteroids

Florian P. Limbourg, Zhihong Huang, Jean-Christophe Plumier, Tommaso Simoncini, Masayuki Fujioka, Jan Tuckermann, Günther Schütz, Michael A. Moskowitz, James K. Liao

J Clin Invest 110: 1729-1738, 2002

5. Hippocampal Damage in the Human Brain after Cardiac Arrest

Masayuki Fujioka M, Kenji Nishio, Seiji Miyamoto, Kenichiro Hiramatsu, Toshisuke Sakaki, Kazuo Okuchi, Toshiaki Taoka, Susumu Fujioka Cerebrovascular Diseases. 10:1:2-7, 2000

6. Delayed Ischemic Hyperintensity on T1-Weighted MRI in the Caudoputamen and Cerebral Cortex of Humans After Spectacular Shrinking Deficit

Masayuki Fujioka, Toshiaki Taoka, Kenichiro Hiramatsu, Syouji Sakaguchi, Toshisuke Sakaki Stroke. 30:1038-1042, 1999

7. Novel brain ischemic change on MRI: delayed ischemic hyperintensity on T1-weighted images and selective neuronal death in the caudoputamen of rats after brief focal ischemia

Masayuki Fujioka, Toshiaki Taoka, Yoshiyuki Matsuo, Ken-Ichiro Hiramatsu, Toshisuke Sakaki Stroke. 30:1043-1046, 1999

8. Secondary change in the substantia nigra induced by incomplete infarct and minor hemorrhage in the basal ganglia due to traumatic middle cerebral arterial dissection

Masayuki Fujioka, Yuji Maeda, Kazuo Okuchi, Tadashi Kagoshima, Toshiaki Taoka Stroke 30 : 1975-1977, 1999

9. Specific changes in human brain after hypoglycemic injury

   Masayuki Fujioka, Kazuo Okuchi, Ken-Ichiro Hiramatsu, Toshisuke Sakaki, Syouji Sakaguchi, Yoshinobu Ishii

   Stroke 28:584-587, 1997

10. Specific changes in human brain following reperfusion after cardiac arrest

    Masayuki Fujioka, Kazuo Okuchi, Toshisuke Sakaki, Ken-Ichiro Hiramatsu, Seiji Miyamoto, Satoru Iwasaki.

    Stroke 25:2091-2095, 1994

11. Inhibition of reactive astrocytes with fluorocitrate retards neurovascular remodeling and recovery after focal cerebral ischemia in mice

    Kazuhide Hayakawa, Takafumi Nakano, Keiichi Irie, Sei Higuchi, Masayuki Fujioka, Kensuke Orito, Katsunori Iwasaki, Guang Jin, Eng H Lo, Kenichi Mishima, Michihiro Fujiwara.

    J Cereb Blood Flow Metab. 30:871-882, 2010

12. Delayed treatment with minocycline ameliorates neurologic impairment through activated microglia expressing a high-mobility group box1-inhibiting mechanism

Kazuhide Hayakawa, Kenichi Mishima, Masanori Nozako, Mai Hazekawa, Shohei Mishima, Masayuki Fujioka, Kensuke Orito, Nobuaki Egashira, Katsunori Iwasaki, Michihiro Fujiwara,

Stroke. 39: 951-958, 2008

13. Delayed treatment with cannabidiol has a cerebroprotective action via a cannabinoid receptor-independent myeloperoxidase-inhibiting mechanism

    Kazuhide Hayakawa, Kenichi Mishima, Masanori Nozako, Mai Hazekawa, Keiichi Irie, Masayuki Fujioka, Kensuke Orito, Kohji Abe, Nobuyoshi Hasebe, Nobuaki Egashira, Katsunori Iwasaki, Michihiro Fujiwara. J Neurochem. 102:1488-1496, 2007

14. Investigation of mechanisms mediating 8-OH-DPAT-induced impairment of spatial memory: involvement of 5-HT1A receptors in the dorsal hippocampus in rats

    Nobuaki Egashira, Akiko Yano, Noriko Ishigami, Kenichi Mishima, Katsunori Iwasaki, Masayuki Fujioka, Michihiko Matsushita, Ryoji Nishimura, Michihiro Fujiwara.

    Brain Res. 1069:54-62, 2006

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卒中の新規治療方法の開発と進歩に寄与するところが大きいと認める。

平成 25 年 3 月 6 日

学位審査委員長

脳神経機能制御医学

教　授　中瀬裕之

学位審査副委員長

血液・血流機能再建医学

教　授　藤村吉博

学位審査委員

分子機能形態学

教　授　和中明生

学位審査委員

生体防御・修復医学

教　授　吉川正英

学位審査委員（指導教員）

救急病態制御医学

教　授　奥地一夫