

乙 第 号

堀内 薫 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

	委員長	教授	和中 明生
論文審査担当者	委員	教授	中瀬 裕之
	委員(指導教員)	准教授	中川 一郎

主論文

Betulinic acid prevents lesion growth after venous ischemia in rats

Betulinic acid のラット静脈虚血進行抑制効果について

Kaoru Horiuchi, Ichiro Nakagawa, Axel Heimann, Beat Alessandri, Huijie Li,

Oliver Kempfski

Journal of Nara Medical association 2019 Dec 4・5・6; 45-56

論文審査の要旨

申請者はペナンブラ類似領域を有する脳静脈閉塞モデルを用いて生薬成分である Betulinic acid (BA) が神経細胞保護効果を有するか否かについて検討した。雄性 wistar ラットを無作為に 2 群に分け、光凝固法によって隣接する 2 本の脳皮質静脈を閉塞させた。静脈閉塞後 BA (30mg/kg)あるいは vehicle (DMSO)を 7 日間の経口投与を行った後に灌流固定、梗塞体積を評価した。control 群では梗塞体積は $3.81 \pm 2.21 \text{ mm}^3$ 、BA 群では $1.90 \pm 1.1 \text{ mm}^3$ であり、BA は静脈梗塞の進行を著明に抑制した ($P=0.017$)。以上のことから BA は、有意な神経保護効果を有することを明らかとした。公聴会における質疑応答では BA の梗塞発症後の投与方法についての質問に対して実臨床においても発症前に投与可能な状況は多くはなく、発症後投与で神経保護効果があることが重要であるとした。また BA の投与量の当否についての質問に対しては先行研究のマウスへの投与量 50mg/kg を参考にしたがヒト換算で 2.5g (体重 50kg) という量になるため、さらに減量し 30mg/kg という投与量を本研究では採用したと答えた。また梗塞発症後に効果のある薬剤としては現行でシロスタゾールが最も用いられているが BA はそれを補完する可能性があること、及び生薬成分では BA の他に Ulsoric Acid や Baicalin などがあることなどを明快に回答した。総じて今後の直接臨床応用に向けた着実な研究であり、参考論文と併せて医学博士の学位に値する研究であると判定する。

参 考 論 文

1. Functional connectivity analysis and prediction of cognitive change after carotid artery stenting
Naoki Tani, Takahide Yaegaki, Akio Nishino, Kenta Fujimoto, Hiroyuki Hashimoto, Kaoru Horiuchi, Mitsuhsa Nishiguchi, Haruhiko Kishima,
Journal of Neurosurgery 2018 Dec14; 131(6):1709-1715.
2. Cilostazol minimizes venous ischemic injury in diabetic and normal rats
Daisuke Wajima, Mitsutoshi Nakamura, Kaoru Horiuchi, Yasuhiro Takeshima
Fumihiko Nishimura, Hiroyuki Nakase
Journal of Cerebral Blood Flow&Metabolism 2011; 31, 2030-2040
3. Neuroprotection with intraventricular brain-derived neurotrophic factor in rat venous
Tasuhiro Takeshima, Mitsutoshi Nakamura, Hitoshi Miyake, Ryo Tamaki,
Toshitaka Inui, Kaoru Horiuchi, Daisuke Wajima, Hiroyuki Nakase
Neurosurgery 2011 May; 68(5):1334-41
4. 超高齢者特発性硬膜外血腫の1例
堀内 薫、鳥海勇人、飯田淳一、中瀬裕之、榊 寿右
脳と神経 57(12): 1095-1098, 2005

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機能制御医学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

令和2年6月9日

学位審査委員長

機能形態学

教授 和中 明生

学位審査委員

脳神経機能制御医学

教授 中瀬 裕之

学位審査委員(指導教員)

脳神経機能制御医学

准教授 中川 一郎