



TITLE:

Intravenous Administration of Thioredoxin  
Decreases Brain Damage Following  
Transient Focal Cerebral Ischemia in Mice(  
Abstract\_要旨)

AUTHOR(S):

Hattotori, Itaro

---

CITATION:

Hattotori, Itaro. Intravenous Administration of Thioredoxin Decreases Brain Damage Following Transient Focal Cerebral Ischemia in Mice. 京都大学, 2004, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2004-03-23

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/147483>

RIGHT:

氏名	はつとりいたろう 服部 伊太郎
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医博第 2705 号
学位授与の日付	平成 16 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	医学研究科脳統御医科学系専攻
学位論文題目	Intravenous Administration of Thioredoxin Decreases Brain Damage Following Transient Focal Cerebral Ischemia in Mice (マウス一過性虚血における脳傷害は、チオレドキシン静脈内投与により軽減される)
論文調査委員	(主査) 教授 生田 宏一 教授 福山 秀直 教授 橋本 信夫

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 【目的】

チオレドキシン (TRX) は細胞内の酸化還元状態 (レドックス) を制御することにより生体の恒常性を保つ作用を持つ代表的な因子である。内因性の TRX は種々の酸化刺激により発現が誘導され、酸化ストレスに対し細胞を保護する働きを示す。しかしながら外因性の TRX の生体内での作用および作用機序について一部が明らかになっているのみである。本研究では TRX の、酸化ストレスが関与する脳虚血疾患に対する治療への応用の可能性を明らかにすることを目的とした。その方法としては、C57BL/6j マウスの 90 分間の一過性中大脳動脈閉塞モデルを使用し、中大脳動脈再開通直後よりヒトリコンビナント TRX (rhTRX) を総量 1-10mg/kg の濃度で 2 時間かけて静脈内に投与した。その後対照群と種々の比較、解析を行った。

#### 【結果】

- (1) 脳虚血再環流 24 時間後の脳梗塞巣の体積は、rhTRX3 および 10mg/kg 投与群において対照群と比較して約 20% と有意差をもって減少し、神経学的脱落症群においても有意差をもって軽減が認められた。しかしながら TRX 1mg/kg 投与群においては脳梗塞巣体積、神経学的所見いずれも対照群との有意差は認められなかった。
- (2) 蛋白酸化の指標とされるカルボニル基を含む蛋白の量は、rhTRX 投与直後および再環流 24 時間後の脳実質内において、3 および 10mg/kg 投与群では対照群と比較し約 25% の減少を認め、蛋白酸化が抑制されることが示された。
- (3) 虚血神経細胞死に関与することが知られている p38 MAP キナーゼの活性化が、rhTRX 投与後の脳において抑制されることが示された。
- (4) 静脈内投与された rhTRX の一部は、虚血再環流後の脳実質内に血液-脳関門を通過して移行していることが示された。

#### 【考察】

本研究において、静脈内投与された rhTRX は虚血再環流による脳神経細胞傷害を軽減する作用を示すことが明らかになった。この軽減効果は TRX のレドックス制御による、蛋白の酸化を抑える作用および MAP キナーゼの活性化を抑え神経細胞死を防ぐ作用を介していることが示唆された。またこの作用は、血液中および一部虚血後の脳実質内に移行した rhTRX の、一方または双方の作用によるものである可能性が示唆された。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

チオレドキシン (TRX) はレドックス制御により生体の恒常性を保つ働きをしている。TRX は種々の酸化刺激により発現が誘導され、酸化ストレスから細胞を保護している。本研究では TRX の、脳虚血疾患に対する治療への応用の可能性を明らかにすることを目的とした。方法は、マウスの一過性中大脳動脈閉塞モデルを使用し、再環流直後よりヒトリコンビナント TRX (rhTRX) を総量 1-10mg/kg の濃度で静脈内投与した。その後対照群と比較、解析を行った。

結果は、脳虚血再環流24時間後の脳梗塞巣は、rhTRX3および10mg/kg投与群において約80%に減少し、神経学的脱落症群にも軽減が認められた。酸化蛋白の量は、rhTRX投与直後および再環流24時間後の脳実質内において、3および10mg/kg投与群では約75%に抑制された。p38 MAP キナーゼの活性化が、rhTRX投与後の脳において抑制された。rhTRXの一部は、虚血再環流後の脳実質内に血液-脳関門を通過して移行していることが示された。

以上より投与されたrhTRXは、酸化ストレス緩和を介して脳虚血再環流傷害を軽減することが示された。また血液中および脳実質内に移行したrhTRXの、一方または双方の作用によるものである可能性が示唆された。

以上の研究は外因性TRXの作用機序の理解に貢献し、新たな虚血脳障害治療法解明に寄与するところが大きい。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成16年1月26日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。