論文審査および試験の担当者

氏名	鶴舞 花子
----	-------

論文題目 (英語)	Significant association of <i>urokinase plasminogen activator</i> Pro141Leu with serum lipid profiles in a Japanese population
論文題目 (日本語)	(日本人の一集団におけるウロキナーゼ型プラスミノゲンアクチベーター多型Pro141Leuと血清脂質特性との有意な関連)

論文審査および試験の担当者

	論文審査および試験の担当者(自署)	押印
主査 委員	○○ ○○ ←①主査 Prof.	印
副査1 委員	□□ □□ ←②副査1 Prof.	印
副査2 委員	△△ △△ ←③副査2 Prof.	印
指導教授(員)	◎◎ ◎◎ ←④指導教授(員) Prof. (a. p.)	印

上記担当者は、別紙1-1、別紙1-2、別紙2のとおり実施し、結果の要旨の最終版を承認した。

別紙 1-1

1枚 記入例

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 鶴舞 花子

論 文 題 目

Significant association of *urokinase plasminogen activator* Pro141Leu with serum lipid profiles in a Japanese population

(日本人の一集団におけるウロキナーゼ型プラスミノゲンアクチベーター多型Pro141Leuと血清脂質特性との有意な関連)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 ○ ○ ○ ○

名古屋大学教授

委員 □ □ □ □

名古屋大学教授

委員 △ △ △ △

名古屋大学教授

指導教授 ◎ ◎ ◎ ◎

論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

今回、慢性低ナトリウム (Na) 血症を水利尿によって急速補正するラットモデルを作成し、高張食塩水投与による急速補正と同様、水利尿を介した血清 Na 上昇によっても浸透圧性脱髄症候群 (ODS) が発症することを確かめた。組織学的検討の結果、病態にミクログリアの活性化が重要であることが示唆され、ミクログリア活性化抑制作用を有するミノサイクリンによって、水利尿を介した ODS の発症が予防できた。血液脳関門を形成しているアストロサイト足突起の aquaporin-4 (AQP4) 発現は補正後早期から低下し、血中 AQP4 濃度は、神経症状を呈した個体において補正後有意に高値を呈した。この結果、血中 AQP4 が ODS の発症予測マーカーとして有用である可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

- 1.類似した動物モデルの検討において、血清 Na 濃度が 24 時間で 20mEq/l 以上上昇する場合に、補正早期の血清 Na 濃度の変化が、神経症状発症に関与するという報告がある。今回の新たな疾患モデルにおいても、24 時間の血清 Na 濃度の変化が同程度でも、補正後数時間の変化が神経学的予後に影響することを示した。
- 2.ODS はヒトにおいては橋に発症することが多い。これは、解剖学的に橋の索状構造が浸透圧変化に脆弱であるためと想定されている。近年、画像診断の発達によって橋外の病変も多いことが指摘されており、浸透圧変化に対する血液脳関門の脆弱性が発症部位を規定する重要な因子であると考えられる。
- 3.ミノサイクリンの有効性は他の疾患モデルでも報告されており、機序として、ミクログリアにおける p38 MAPK の活性化抑制が想定されている。
- 4.ミクログリア活性化によって、グルタミン酸、炎症性サイトカインの過剰放出が生じ、アストロサイト、オリゴデンドロサイトの傷害に至ると考えられる。培養細胞を用いた検討でも、アストロサイトやオリゴデンドロサイトが高濃度のグルタミン酸や炎症性サイトカインによって細胞死に至ることが報告されている。
- 5.AQP4 はアストロサイトの足突起に存在する膜貫通型タンパクであり、血中で検出されるのは主として足突起の破壊によると考えている。ヒトにおいても、髄膜炎患者で血中 AQP4 増加を示唆する報告がある。

本研究は、低 Na 血症の安全な治療法を確立する上で、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	鶴舞 花子
試験担当者	主査 ○○○○ 副査 ₁ □□□□ 副査 ₂ △△△△ 指導教授 ◎◎◎◎			
(試験の結果の要旨) 主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。 1. 遺伝子診断の現状と展望について 2. 黒色腫責任遺伝子の生理機能について 3. 9Pの欠失のない黒色腫の癌化のメカニズムについて 以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、○○○○学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。				