

論文審査及び最終試験又は学力の確認の結果の要旨

<p>① · 乙</p>	<p>氏名</p>	<p>ZHANG YUCHI</p>	
<p>学位論文名</p>	<p>Effect of High-Fat Diet on Cerebral Pathological Changes of Cerebral Small Vessel Disease in SHR/SP Rats</p>		
<p>学位論文審査委員</p>	<p>主査 副査 副査</p>	<p>新野 大介 中村 守彦 荒木 亜寿香</p>	<p>印 印 印</p>
<p>論文審査の結果の要旨</p>			
<p>脳小血管病 (cerebral small vessel diseases: CSVD) は高血圧が主因となり、脳の細動脈硬化に基づく脳ラクナ梗塞、微小出血、白質障害などにより認知症や身体麻痺などを引き起こす重要な病態である。メタボリック症候群がCSVDの病態を増悪させるという報告はあるが、その機序は不明である。本研究では、CSVDモデルとして、高血圧で脳卒中を生じないspontaneously hypertensive rat (SHR)と脳卒中を生じるSHR-SP (stroke-prone)、対照として高血圧のないWister Kyoto (WKY) ratを用いて、高脂肪食 (high fat diet:HFD)または正常食を8週間投与して、細血管病理を免疫組織学的に評価した。細動脈のtight junction proteinであるclaudin-5は正常食でも高血圧により障害され、HFDではさらに障害が進行した。IgG染色による血管漏出はHFDで増強され、SHR-SPで最も強く、特に脳梁で高度にみられた。漏出が認められた血管周囲では反応性グリア細胞の増生が認められた。一方で、血管基底膜指標であるコラーゲンIVはHFDで増生がみられた。HFDを投与されたSHR-SPでは病理学的にもMRIでも細動脈の破綻により白質を主体とした障害が強く見られた。HFDで細動脈障害が増強した原因としては、hypoxia inducible factor-1α (HIF-1α) や Gp91phox (ROS inducing enzyme) の染色性が細動脈血管内皮で増加していたことより、HFDによる酸化ストレス増加が高血圧による脳虚血の状態をさらに増悪させ、細動脈障害を強く引き起こしたと推測された。今回得られた知見は、高血圧によるCSVD病態をHFDが増悪させることを実証し、メカニズムについて考察した貴重な研究である。臨床的にも重要な意味を含んでおり、学位授与に値すると判断した。</p>			
<p>最終試験又は学力の確認の結果の要旨</p>			
<p>申請者は脳小血管病モデルとして SHR, SHR-SP, WKYラットを用いて高脂肪食または正常食を投与し、細血管病理を病理学的に解析した。高血圧または高脂肪食によって細動脈障害が増強される機序を明快に証明した。審査時の質疑応答でも丁寧で明確に回答し、関連する知識も豊富で、学位の授与に値すると判断した。 (主査：新野 大介)</p>			
<p>申請者は、高血圧ラットモデルSHR/SPに高脂肪食を与えると、脳小血管病を増悪する知見を病理学的手法により得た。本知見は、本疾患の発症機序の一端を明らかにする重要な情報を与えるものであり、臨床面でも価値がある。学位審査では、今後の展望を的確に述べ、関連知識も豊富であることから学位授与に値すると判断した。 (副査：中村 守彦)</p>			
<p>申請者は、高脂肪食が高血圧症を有する個体の大脳内細動脈に与える影響を、高血圧モデルラットを用いて解析した。血液脳関門の浸透性が亢進し、血管増殖・虚血因子や酸化ストレス因子の増加により細動脈障害と白質の形態学的変化が生じることを明らかにした。今後のヒト脳小血管病の病態解明や治療法解析に通じる考察を展開しており、学位授与に値すると判断した。 (副査：荒木 亜寿香)</p>			

(備考) 要旨は、それぞれ400字程度とする。