




審査結果の要旨

報告番号	甲 第 1276 号	氏名	野口 慶
審査担当者	主査	田中 永一郎	(印) 
	副主査	西 昭徳	(印) 
	副主査	谷脇 孝幸	(印) 
主論文題目： Neuroprotective effects of a novel carnosine-hydrazide derivative on hippocampal CA1 damage after transient cerebral ischemia (一過性脳虚血後海馬 CA1 障害に対する新規カルノシンーヒドラジド誘導体の神経保護効果)			

審査結果の要旨 (意見)

本研究は、活性酸素種と脂質が結合してできる過酸化脂質から生成する細胞毒性アルデヒド、4-ヒドロキシノネナルと結合し、その細胞毒性を除去するカルノシン誘導体が一過性虚血再灌流による遅発性神経細胞死を抑制することを示した研究です。新たに合成された L-カルノシンの誘導体である L-カルノシンヒドラジンは、これまでに 4-ヒドロキシノネナルとの結合・除去能力があることで知られているヒスチジン誘導体の L-ヒスチジンヒドラジンよりも短時間で 4-ヒドロキシノネナルを結合・除去した。また、虚血再灌流直後からの薬剤の投与では、L-ヒスチジンヒドラジンよりも L-カルノシンヒドラジンの方が、海馬錐体神経細胞をより良く細胞死から保護していた。これらのことから、新規に作成された L-カルノシンヒドラジンは脳血管障害治療において有望な化合物であることが示された。本論文は、学位論文として適当と判断する。

論文要旨

脳梗塞の急性期に、虚血脳に血流が再開すると酸素フリーラジカルが急増し、脂質過酸化が促進される結果、過酸化脂質から細胞毒性アルデヒドである 4-ヒドロキシノネナル(4-Hydroxynonenal:HNE)が生成される。HNE は、タンパク質のアミノ酸残基と架橋形成することにより細胞毒性を示すことが明らかにされている。今回我々は HNE を補足する活性を有する新規化合物 CNN(ヒスチジン誘導体:L-カルノシンヒドラジド)を開発合成し、スナネズミの一過性脳虚血モデルにおける神経保護作用について検討した。

(1)CNN および、既知のカルノシン誘導体それぞれにおいて HNE 捕捉反応を比較したところ、CNN が最も強力な HNE 捕捉物質であった。(2)HNE (250 μ M)および本 CNN (0 μ M, 100 μ M, 1mM, または 10mM)の存在下で PC-12 細胞に対する HNE 誘導性細胞死抑制効果を検討した。CNN の非存在下では、ほぼ全ての PC-12 細胞が死滅したが、CNN10mM の存在下では 70%の細胞が生存していた。(3) スナネズミ両側内頸動脈閉塞モデル(5 分間)における海馬 CA1 細胞の Delayed Neuronal Death(DND)の抑制効果を検討した。虚血 20 分前に CNN20 mg/Kg を腹腔内投与および、虚血解除直後に CNN100 mg/Kg を腹腔内投与した群において DND が優位に抑制されていた。

我々が新規に開発した過酸化脂質代謝産物の捕捉物質である CNN は、脳虚血による神経細胞障害に対する抑制効果を持つと考えられ、その作用は、現在報告されている他のカルノシン誘導体よりも強力であると考えられる。