

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2171 号

Metabolic endotoxemia promotes neuroinflammation after focal cerebral ischemia

代謝性内毒素血症は脳虚血後の神経炎症を促進する

栗田 尚英 (くりた なおひで)

博士 (医学)

論文審査結果の要旨

本論文は、代謝性内毒素血症が急性期脳梗塞におよぼす影響を調べたものである。内毒素として知られるリポ多糖 (LPS) は、グラム陰性細菌の外膜の主要成分であり、LPS の受容体である Toll 様受容体 (TLR) 4 の活性化を介し、自然免疫応答による強力な炎症反応を起こす。一方、2 型糖尿病は、腸内細菌叢の異常、および腸管のバリア機能の障害が認められ、腸管透過性の亢進により腸内細菌叢由来の LPS が血液循環系へ移行して代謝性内毒素血症と呼ばれる状態を引き起こすことが知られている。2 型糖尿病は脳梗塞の予後不良の因子となっているが、臨床的に脳梗塞に対する効果的な神経保護の治療方法はまだ確立していない。そこで本論文では 2 型糖尿病モデルマウスを用いて急性期脳梗塞モデルにおける脳梗塞巣と代謝内毒素との関連を調べている。2 型糖尿病モデルマウスでは腸内細菌叢の異常および腸管透過性の亢進と血中 LPS 上昇を認め、脳梗塞巣の拡大と重症度の増悪および生存率の低下が認められた。そこで、2 型糖尿病マウスに非吸収性抗生物質を投与すると、腸管透過性が改善し、LPS の低下が認められた。さらに脳梗塞巣の縮小および神経障害の改善が認められている。これらの結果は代謝性内毒素血症を標的とした治療法が、脳卒中による神経障害を改善しうる治療法となりうることを示しており、臨床的に意義ある論文である。

よって、本論文は博士 (医学) の学位を授与するに値するものと判定した。