

学位授与番号：乙 3 1 4 0 号

氏 名：池田 浩平

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 28 年 2 月 24 日

学位論文名：

マウス心肺蘇生モデルにおいてミトコンドリア特異的硫化水素ドナーAP39 は心停止後の神経学的予後を改善する

主論文名：

**Mitochondria-targeted hydrogen sulfide donor AP39 improves neurological outcomes after cardiac arrest in mice.**

(マウス心肺蘇生モデルにおいてミトコンドリア特異的硫化水素ドナーAP39 は心停止後の神経学的予後を改善する)

学位審査委員長：教授 小川武希

学位審査委員：教授 靱山俊彦 教授 吉村道博

# 論文要旨

論文提出者：池田 浩平

指導教授：上園 晶一

## Mitochondria-targeted hydrogen sulfide donor AP39 improves neurological outcomes after cardiac arrest in mice

(マウス心肺蘇生モデルにおいてミトコンドリア特異的硫化水素ドナーAP39は心停止後の神経学的予後を改善する)

Kohei Ikeda, Eizo Marutani, Shuichi Hirai, Mark E. Wood, Matthew Whiteman, Fumito Ichinose.

Nitric Oxide. 2015;49:90-96

目的：ミトコンドリア特異的硫化水素ドナーであるAP39は、インビトロ虚血再灌流モデルにおいて細胞保護効果を発揮する。このAP39が心停止と心肺蘇生を施されたマウスの長期生存率と神経学的機能を改善するのか検証した。

方法：成熟した雄のC57BL/6マウスを8分間心停止させ、その後心肺蘇生を行った。実験1では蘇生開始2分前にAP39（10、100、1000 nmol/kg）あるいはvehicleを静脈投与し、生存率と神経学的機能に対する影響を検証した。さらに活性酸素発生量、ミトコンドリア膜透過性遷移孔、免疫組織染色による脳傷害の程度を評価した。実験2では自己心拍再開1分後にAP39（10、1000 nmol/kg）あるいはvehicleを静脈的に投与し、生存率と神経学的機能に対する影響を検証した。

結果：AP39（100、1000 nmol/kg）の蘇生前の投与で蘇生10日後の生存率と48時間後の神経学的機能スコアの改善を認めた。AP39の投与により蘇生後の活性酸素の発生、ミトコンドリア膜透過性遷移孔の開口、脳におけるニューロン変性が抑制された。自己心拍再開後のAP39（10 nmol/kg）投与により蘇生10日後の生存率と48時間後の神経学的機能スコアの改善を認めた。また蘇生30分後の脳内硫化水素濃度は有意に低下しており、AP39の投与により生理的水準まで回復していた。

結論：AP39は静脈投与後比較的早期に脳に到達し、ミトコンドリア内の硫化水素濃度を上昇させ、心停止蘇生後の活性酸素の発生とミトコンドリア機能不全を抑制することで神経保護効果を発揮することが示唆された。