

## 論文審査の結果の要旨

氏名：古川 雄 都

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：ラット脳挫傷モデルにおける ATP 分解酵素 Apyrase の効果

審査委員：（主査） 教授 鈴木 孝 浩

（副査） 教授 田中正史 教授 内山 真

教授 徳橋 泰明

頭部外傷や脳梗塞後には、アストロサイトの連鎖的な活性化により放出された ATP を介したマイクログリアの活性化が生じる結果、炎症性サイトカインの放出、強い炎症反応を誘発し、二次性脳損傷に進展する。この反応を媒介する ATP を加水分解するアピレースによる二次性脳損傷抑制効果を明らかにすることを目的に本研究が実施された。

ラット脳損傷モデル(cortical contusion injury : CCI)を用い、外傷直後に人工髄液もしくはアピレースを挫傷組織内に投与し、脳挫傷後 1、3、7 日目に脳を摘出し、免疫組織色、western blotting、polymerase chain reaction を用いて、アピレースの効果进行调查した。

人工髄液を投与したラットでは、挫傷組織大脳皮質領域のみならず、海馬、基底核など多数の脳内部位に活性型マイクログリアを認めた。一方、アピレース投与群では活性型マイクログリアの数は明らかに少なく、静止型細胞が多く認められた。活性型マイクログリアの定量では、人工髄液投与群では 1 日目、3 日目に高値を示したが、アピレース投与群では 3 日目にはすでに低下していた。CCI3 日目に、人工髄液投与群では炎症性サイトカインである IL-1 $\beta$ 、IL-12B、TNF- $\alpha$ が増加していたが、アピレース投与群ではこれらの上昇が抑えられていた。また CCI3 日目にエバンスブルーの血液脳関門からの漏出程度を比較したが、人工髄液群とは異なり、アピレース群では漏出が有意に少なく、血液脳関門の破壊が抑制されていることが示唆された。

アピレースは外傷後の炎症反応抑制、血液脳関門の維持に作用し、二次性脳損傷を抑制するという重要かつ新規性が示された。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認める。

以 上

平成30年2月28日