

論文審査の結果の要旨

氏名：小林 真人

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選択的 P2X4、P2X7 受容体拮抗薬の効果

審査委員：（主査） 教授 木下 浩作

（副査） 教授 徳橋 泰明 教授 田中正史

教授 増田 英樹

本研究「ラット脳挫傷モデルにおける選択的 P2X4、P2X7 受容体拮抗薬の効果」は、脳挫傷モデルにおけるマイクログリア活性化と炎症性サイトカイン放出が二次性脳損傷の一因であり、マイクログリアの活性化に関係する P2 受容体の拮抗が二次性脳損傷抑制につながるとの作業仮説を立てた内容である。この選択的 P2X4、P2X7 受容体拮抗薬(5-BDBD および AZ11645373)を用いた薬物療法の有効性を示すことで新たな治療戦略の可能性に言及した独創性のある研究である。

対象・方法：脳挫傷モデルとしてラットの cortical contusion injury(CCI)モデルを用いた。脳挫傷作成直後に皮下埋め込み型浸透圧ポンプを用い、コントロールとしての dimethyl sulfoxide (CCI-Control 群)および選択的 P2 受容体拮抗薬 5-BDBD(CCI-5-BDBD 群)、AZ11645373(CCI-AZ11645373 群)と 5-BDBD+AZ11645373(CCI-5-BDBD+AZ11645373 群)を脳挫傷中心部に局所投与した。正常対照群として naïve 群と比較した。マイクログリアに対する免疫組織染色およびサイトカイン(IL-1beta および IL-6)mRNA の発現と定量には PCR および ELISA 法を用いた。

結果：抗 Iba-1 抗体によるマイクログリア免疫染色では、CCI-Control 群では、Iba-1 陽性細胞が naïve 脳と比較して著明に増殖し、形態学的に活性型マイクログリアであった。脳挫傷周囲や外傷側海馬および大脳皮質には活性型マイクログリアが集積していた。しかし、CCI-5-BDBD 群、CCI-AZ11645373 群、および CCI-5-BDBD+AZ11645373 群では、活性型マイクログリアの細胞数の低下を認めた。活性型マイクログリアが放出する IL-1beta および IL-6 mRNA の発現は、naïve 群と比べて CCI-Control 群では脳挫傷周囲大脳皮質と海馬で有意な上昇を認めたが、CCI-5-BDBD 群、CCI-5-BDBD+AZ11645373 群では有意に抑制していた。

結語：本研究により外傷後に 5-BDBD および AZ11645373 を用いて P2X4、P2X7 受容体を拮抗すると活性型マイクログリア発現を抑制し、一部のサイトカイン放出が抑制されることが明らかになった。In vivo モデルで外傷後におけるグリオトランスミッション制御により、サイトカイン抑制効果を示した研究はこれまでになされていない。5-BDBD および AZ11645373 の投与が脳挫傷後の二次性脳損傷である過剰な炎症反応を抑制し、有効な治療法となりうる可能性が示された。

本論文は、脳挫傷における二次性脳損傷に対する選択的 P2X4、P2X7 受容体拮抗薬の臨床応用に期待が持たれる極めて価値のある研究である。

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