

論文の内容の要旨

氏名：梶 本 隆 太

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：くも膜下出血による早期脳損傷に対するグリベンクラミドの抑制効果

くも膜下出血（subarachnoid hemorrhage: SAH）は、死亡率が高い病態であり、救命されても重篤な後遺

症を残すことがある。SAH 後 72 時間以内に生じる頭蓋内圧亢進を主体とした早期脳損傷（early brain injury: EBI）は、予後規定因子である可能性とともに新たな治療ターゲットとしても注目されている。スルホニルウレア受容体 1（sulfonylurea receptor 1: SUR1）は脳損傷の早期より神経細胞、グリア細胞お

よび血管内皮細胞に発現を認めることが報告されている。SUR1 の発現はイオンチャンネルを介した Na イオンおよび Ca イオンの細胞内流入を促進させ、細胞の膨化、脱分極に引き続き細胞死を引き起こすことが知られている。また、SUR1 の過剰発現は炎症性反応を惹起することが報告されている。グリベンクラミドは世界各国で使用されている糖尿病治療薬であり、膵臓の β 細胞の SUR1 に作用することで強力な血糖降下作用を発現する。さらにグリベンクラミドは、脳虚血の基礎研究において、脳浮腫の軽減と死亡率の低下が報告されている。しかし、SAH による EBI に対するグリベンクラミドの効果は十分に解明されていない。そこで本研究では、ラットの SAH モデルを用いて、グリベンクラミドによる EBI の抑制効果を検討した。Sprague-Dawley (SD) ラット 19 頭を用いて Sham 群 (n=3)、SAH-コントロール群 (n=8)、SAH-グリベンクラミド群 (n=8) を作製した。SAH 直後から薬剤の持続投与を行い、24 時間後に脳を摘出した。Dry-wet 法を用いて脳の水分含有量を測定し、PCR 法で炎症性サイトカインの発現を評価した。また、SD ラット 9 頭を用いて同様の 3 群 (各々 n=3) を作製し、脳内の免疫細胞であるマイクログリアの形態学的評価を免疫組織学的に行った。脳浮腫の指標である脳の水分含有量は、SAH-コントロール群と比較して SAH-グリベンクラミド群で有意に低下した。SAH-コントロール群と比較して、SAH-グリベンクラ

ミド群では皮質における IL-1 β と TNF α の有意な低下を認めた。SAH によるマイクログリアの活性化はグリベンクラミドの投与により抑制されていた。本研究の SAH モデルにおいて、グリベンクラミドの投与は SAH に引き続く EBI の原因となる脳浮腫の抑制だけでなく、マイクログリアの活性化および炎症性サイトカインの分泌亢進を抑制することが示された。本研究の発展により、グリベンクラミドによる SAH 後の EBI の抑制が治療法として確立されれば、機能予後の改善に大きく寄与できるものと期待される。