

論文審査の結果の要旨

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

審査委員：（主査） 教授 仲 沢 弘 明

（副査） 教授 木 下 浩 作 教授 長 岡 正 宏

教授 田 中 正 史

糖尿病治療薬であるグリベンクラミドが、くも膜下出血（subarachnoid hemorrhage：SAH）後の早期脳損傷に発症する脳浮腫を抑制することを証明した実験的研究である。

【対象・方法】雄 Sprague-Dawley (SD) ラットを、Sham 群 (n=6)、SAH-コントロール群 (n=11)、SAH-グリベンクラミド群 (n=11) の 3 群に振り分けた。SAH モデルとして、臨床の早期脳損傷を再現できる方法として、血管穿刺モデルを採用した。モデル作成直後に、薬剤の持続投与を行った。コントロール群はグリベンクラミドの溶解剤として用いた dimethyl sulfoxide (DMSO) のみを投与した。24 時間後に脳を摘出し、Dry-wet 法による脳の水分含有量を測定した。また、脳の冠状断切片を作成し、皮質、被殻および海馬の 3 つの部位について炎症性サイトカインの発現を polymerase chain reaction (PCR) 法で評価した。さらに、3 群それぞれにおいて、脳内の免疫細胞であるマイクログリアについて免疫組織学的に評価した。

【結果】脳浮腫の指標となる脳の水分含有量は、SAH-コントロール群より、SAH-グリベンクラミド群で有意に低下した。SAH 後の大脳皮質では、interleukin-1beta (IL-1 β)、tumor necrosis factor alpha (TNF- α)、nuclear factor-kappa B (NF- κ B) の有意な上昇を認めた。皮質における SAH-グリベンクラミド群は、SAH-コントロール群より IL-1 β と TNF- α の有意な低下を認めた。免疫組織学的染色により、SAH により脳に広範囲なマイクログリアの活性が起こることが確認され、グリベンクラミドの投与によりこのマイクログリアの活性が抑制されることが認められた。

【結語】SAH モデルにおいて、グリベンクラミドの投与により、SAH に引き続く早期脳損傷の原因となる脳浮腫を抑制するだけでなく、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唆された。今回の研究により、グリベンクラミドは、SAH 後に発症する早期脳損傷の機能予後を改善する有効な治療薬となることが期待される。

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