

論文の内容の要旨

氏名：藤原 祐 輔

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血液凝固因子由来ペプチドの治療効果

血液凝固第IX因子（FIX）は血液凝固に必須のタンパクである。最近、FIXやその活性化ペプチド（F9-AP）に血管透過性を制御する機能があることが報告された。大腸菌毒素を用いた敗血症モデルで F9-AP の静脈内投与は肺の炎症による血管透過性亢進を抑制する。TBI では、炎症性の血管透過性亢進や BBB の機能不全が予後に重要な意味を持つ。そこで本研究では、TBI のモデルラットを作製し、F9-AP の TBI に対する効果を明らかにする。まず、TBI によって生じる脳浮腫に対する F9-AP の効果を調べる。次に、TBI による脳傷害に及ぼす F9-AP の影響について、形態的・機能的に検討する。

Winster-kyoto ラットを用い Controlled Cortical impact (CCI) 装置を用い、脳挫傷を作製した。対照群には PBS (1ml)、治療群には F9-AP ペプチドを PBS で希釈 (350 μ g/kg) し、頭部外傷直後から一ヶ月間連日で尾静脈から投与を行った。治療効果の評価として、神経学的試験、十字迷路試験、ビームウォーク試験の三種類の行動試験を行った。脳挫傷後の脳浮腫形成の程度は乾燥重量法を用い水分含有率で評価した。また、血液脳関門の評価は、血管透過性亢進により間質内に漏出したエバンスブルーを光吸光度計で計測した。さらに欠損部容積の計測のため、CCI による脳挫傷作製後 28 日後に評価を行い、また組織に対しては Nissl 染色を施行した。

行動学的評価で、神経学的試験、十字迷路試験では、治療群は対照群と比較して統計学な有意差は認められなかったが、治療により改善する傾向が認められた。ビームウォーク試験では、外傷後 3、13 日目に治療群は対照群と比較して統計学な有意差を認めた。

また、外傷後の脳浮腫は治療群で有意に抑制された。さらに、血液脳関門の破綻はエバンスブルーの組織への漏出を利用し評価し、治療群で有意に改善した。外傷に伴う欠損部容積は治療群で有意に抑制した。Nissl 染色を行ったところ、治療群では、健常側と比較して、外傷側の神経細胞の密度の減少が軽度であった。神経細胞数の減少は対照群と比較して、治療群で有意に抑制した。

F9-AP はラット脳挫傷モデルにおいて、外傷性脳浮腫を抑制し、血液脳関門を維持し、神経機能を保護する効果があると考えられた。今後脳挫傷に対する新たな治療戦略の一役を担う可能性がある。