

## 論文審査の結果の要旨

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

審査委員：（主査） 教授 徳橋 泰明

（副査） 教授 木下 浩作 教授 石井 敬基

教授 亀井 聡

血液凝固第IX因子(FIX)とその活性化ペプチド(F9-AP)は血液凝固の他に肺における炎症性浮腫抑制効果が知られている。そこで著者藤原祐輔氏は、活性化ペプチド(F9-AP)の外傷性脳浮腫に対する治療効果の可能性について形態的・機能的に検討した。なお、現時点では外傷性脳損傷の二次的脳損傷に有効な治療薬はない。

方法は、汎用されている定位的、等強度で脳挫傷を作成できる **Controlled Cortical Impact (CCI)**を用いてラットに脳挫傷を作製した。対照群には生理食塩水、治療群には **F9-AP** を受傷から1月間連日、尾静脈から投与を行った。治療効果判定は、神経学的試験、十字迷路試験、ビームウォーク試験、脳浮腫程度は乾燥重量法の水分含有率、血液脳関門評価は間質内漏出エバンスブルーの光吸光度測定を行った。さらに受傷後28日での容積変化と組織学的変化を観察した。

その結果、治療群は対象群と比較して神経学的試験、十字迷路試験では統計学的有意差は認められなかったが、改善傾向は認めた。ビームウォーク試験では統計学的に有意に改善していた。乾燥重量法では有意に浮腫が抑制され、血液脳関門の破綻も有意に改善した。受傷後28日での容積変化と組織学的変化も、容積での有意の減少抑制と組織学的神経細胞密度の有意の減少抑制を認めた。

以上の結果より、**F9-AP** の外傷性脳浮腫抑制に対する有効性は明かであり、**F9-AP** が外傷性脳損傷による二次的脳損傷に対する治療薬になる可能性が示唆された。しかし、さらに研究を進めるためには、副作用等についても十分な検証が必要である。

いずれにしても血液凝固第IX因子(FIX)の活性化ペプチド(F9-AP)の外傷性脳浮腫抑制に対する有効性を実証し、**F9-AP** が外傷性脳損傷による二次的脳損傷に対する治療薬になる可能性を世界で初めて提示したことの意義は大きい。

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