

## 論文審査の結果の要旨

氏名： 稲 原 裕 也

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：頭部外傷後の細胞外液中 ATP とグルタミン酸の動向ならびに神経細胞死との関連

審査委員：(主 査) 教授 浅 井 聰

(副 査) 教授 中 嶋 秀 人 教授 鈴 木 正 泰

教授 鈴 木 孝 浩

近年の研究では、グルタミン酸はニューロンの、ATP はグリア細胞の伝達物質であるという単純な概念ではなく、グリア細胞からもグルタミン酸の放出が認められるなど、これまで考えられていた細胞以外からのさまざまな伝達物質の放出と受容が報告されている。しかし、グルタミン酸と ATP の相互関係や放出の由来に関する報告は少ない。本論文は、ラットの頭部外傷モデル（Stab wound injury モデル）を用いて、二次的脳損傷、神経細胞死に関連するアストロサイトやミクログリアの活性化において、外傷直後のグルタミン酸放出に ATP シグナルが関与しているという仮説を立て検証を行なった。実験方法としては、バイオセンサー（酵素電極）を用いて細胞外液中のグルタミン酸と ATP を測定した。頭部外傷実験モデルの脳組織検体を用い、GFAP と CD11b の Western blotting と Fluoro-Jade 染色を行い、経時変化を解析評価することで、細胞外液中の上記2つの物質と神経細胞死との関連を検討した。結果として、テトロドトキシンによるグルタミン酸放出抑制により神経細胞死が抑制された。また、ATP 分解酵素（アピレース）投与でグルタミン酸ピークが抑制された。結論として、アピレース投与によりテトロドトキシン投与による神経細胞死と同様の機序と考えられる細胞死の抑制が再現できた。アピレースによって脳損傷を軽減することで得られるグルタミン酸毒性の低減と抗炎症反応が二次性脳損傷治療に寄与するものと考えた。以上、本研究は、今後頭部外傷後のグリア細胞とニューロンの関与解明にあたり重要な結果と知見を提示したと考えられる。

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

令和 3 年 2 月 17 日