

## 論文の内容の要旨

氏名：大 滝 遼

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 Lipocalin-2 の意義

頭部外傷による脳損傷は一次性と二次性に分けられる。臨床では二次性脳損傷で最も危惧するのは **Talk and deteriorate** という概念である。これを捉え外科的治療介入を判断することは極めて重要である。通常はバイタルサインや神経学的所見の変化を察知し、変化があれば画像検査を行い、病態増悪の度合いや手術適応の有無を検討する。頭部外傷後早期に検査や治療介入のタイミングを簡易的に判断できるバイオマーカーがあれば臨床的に有用であると考えられている。そこで Lipocalin-2 に注目した。Lipocalin-2 は細菌感染、炎症、急性臓器障害、脂質異常、耐糖能異常、がんなど様々な領域に関与するとされている。中枢神経系では脳虚血などの動物モデルにおいてアストロサイトと Lipocalin-2 の関連性が報告されている。これまでの Lipocalin-2 の動向及びアストロサイトの機能を踏まえた上で、研究仮説を立てた。頭部外傷による脳挫傷においてもアストロサイトの活性化が起こり、Lipocalin-2 が放出されることが予想される。また、脳挫傷後に脳組織中及び血液中の Lipocalin-2 濃度が上昇する可能性があるという二点である。以上から本研究の研究目的は、ラット脳挫傷モデルを用いて、Lipocalin-2 の脳組織中、血液中の経時的变化について観察し、頭部外傷におけるバイオマーカーとして有用性について検討することである。ラット **cortical contusion injury** モデルを作製した。ナイーブ群、軽症群、重症群を作製した。免疫組織染色では、Lipocalin-2 はアストロサイトおよびミクログリアに存在した。polymerase chain reaction では、ナイーブ群、挫傷側大脳皮質、健常側大脳皮質の全てで Lipocalin-2 の発現が認められた。Western blotting と enzyme-linked immunosorbent assay では、挫傷側大脳皮質の Lipocalin-2 の発現量はナイーブ群と比較して軽症群、重症群ともに外傷後 1 時間、3 時間、24 時間で有意な上昇を認めた。血液中の Lipocalin-2 は軽症群では外傷後 3 時間、6 時間、24 時間で、重症群は外傷直後、外傷後 1 時間、3 時間、6 時間、24 時間でナイーブ群と比較して有意な上昇を認めた。脳組織中及び血液中のどちらにおいても、軽症群と重症群で Lipocalin-2 濃度に有意な差は認められなかった。Lipocalin-2 は脳組織内では外傷 1 時間後から、血液中では外傷直後から経時的に上昇した。Lipocalin-2 は脳挫傷における急性期マーカーとして有用であり、極めて早期から重症脳挫傷を検知できると考えられた。本研究は脳挫傷におけるバイオマーカーが確立していない現状において、Lipocalin-2 がバイオマーカーになり得るとするものであり、医学的意義と新規性に富むものである。