

論文審査の結果の要旨

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

審査委員：（主 査） 教授 中 山 智 祥

（副 査） 教授 中 嶋 秀 人 教授 奥 田 貴 久

教授 中 西 一 義

〔目的〕 Lipocalin-2 は炎症、急性臓器障害などに関与し、外傷後の脳組織内で活性化したアストロサイトから放出される糖タンパク質である。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 がバイオマーカーとして有用であるかラット脳挫傷モデルを用いて検討することが本研究の目的である。

〔対象と方法〕 ラット脳挫傷モデルは軽症群と重症群を作成し、無処置の naïve 群を設定した。脳組織中の Lipocalin-2 について免疫組織染色、polymerase chain reaction (PCR)、Western blotting、Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA、酵素結合免疫吸着測定法)を経時的に測定した。同時に血液中の Lipocalin-2 を測定した。アストロサイトとミクログリアの Western blotting も測定した。

〔結果〕 PCR では naïve 群、挫傷側大脳脂質、健常側大脳脂質の全てで Lipocalin-2 の発現が認められた。Western blotting および ELISA において挫傷側大脳皮質の Lipocalin-2 の発現量は naïve 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、重症群ともに naïve 群と比較して 3 時間、6 時間、24 時間で有意な上昇を認めた。軽症群と重症群とでは脳組織中、血液中の両方で Lipocalin-2 濃度に有意差はなかった。

〔考察〕 Lipocalin-2 が脳挫傷後に挫傷側の脳内と血液中で上昇したことは、脳挫傷の刺激により活性化されたアストロサイトが Lipocalin-2 を挫傷脳周囲に放出する可能性による。また Lipocalin-2 が血液中に放出される経路としては脳血管内皮細胞を含む neurovascular unit が損傷され血液脳関門の破綻が起きることが想定される。

本論文では Lipocalin-2 が脳挫傷の極めて早期から重症脳挫傷を検知できる急性期バイオマーカーとして有用であることを示すことができた。ただし重症度を判断する指標とはならなかったため今後、血液中 Lipocalin-2 濃度と脳体積や頭蓋内圧との関連などを検討する必要性が考えられた。

〔結論〕本論文はラット脳挫傷モデルにおいて、Lipocalin-2 に着目し免疫組織染色、PCR、Western blotting、ELISA を経時的に測定することによってバイオマーカーになり得るかを検討したものである。Lipocalin-2 の意義と有用性を検討したことに新規性があり、医学・医療に貢献することが予測される。

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

令和 3 年 2 月 17 日