

## 論文の内容の要旨

氏名：塩川 諒 治

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：脳出血および二次的脳損傷におけるグリベンクラミドの脳浮腫抑制効果

はじめに：脳出血後の二次的脳損傷は、血腫周辺の虚血・炎症性反応によると考えられており、マイクログリアの活性化がその一端を担っている。活性化したマイクログリアは血腫および脳に悪影響を及ぼす物質を貪食するとともに、様々な炎症性因子を放出する。sulfonylurea receptor 1 (SUR1) は脳出血の早期より発現し、SUR1 が脳出血後の血腫周辺の炎症性反応に関与している。グリベンクラミドは、SUR1 を介したインスリン分泌促進による血糖降下作用を有する。脳出血後にグリベンクラミドを投与することで、血液脳関門の破綻が抑制されることや脳浮腫が軽減する。しかし、脳出血後のグリベンクラミド投与によるマイクログリアの活性化や炎症性細胞の浸潤に対する影響についての報告はない。本研究では、ラットの脳出血モデルにおいて、グリベンクラミドにより、脳浮腫が抑制されることに加えて、マイクログリアの活性化や炎症性細胞の浸潤が抑制されるという仮説を検証した。

方法：ラットのコラゲナーゼ脳内注入モデルを使用した。コラゲナーゼ注入後に、背部皮下に浸透圧ポンプを移植し、グリベンクラミドを 24 時間持続投与した。naïve 群、sham（穿刺のみ）群、脳出血—コントロール群、脳出血—グリベンクラミド群を作成した。24 時間後に脳を摘出し、血腫量、脳水分含有割合、SUR1 の encode mRNA である ABCC8 の発現割合、活性化マイクログリアおよび炎症性細胞の指標である galectin-3 および CD11b の発現割合、抗 Iba-1 抗体染色によるマイクログリアの組織形態を評価した。結果：脳出血—コントロール群と比較し、脳出血—グリベンクラミド群で有意に脳水分含有割合は低下した。脳出血—グリベンクラミド群において、脳出血側大脳皮質および被殻で galectin-3 および CD11b は有意に低下した。免疫組織学的評価では、脳出血—グリベンクラミド群において静止型である ramified 型のマイクログリアを多く認めた。

結語：SUR1 受容体の選択的拮抗薬であるグリベンクラミドの投与により、脳出血後の脳浮腫が軽減し、マイクログリアの活性化および炎症性細胞の浸潤を抑制出来ることが示された。脳出血後における SUR1 の作用およびグリベンクラミドの効果を解明することで、臨床における脳出血後の予後改善に寄与することが出来ると考える。