

論文審査の結果の要旨

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

審査委員：(主査) 教授 木下 浩 作

(副査) 教授 中嶋 秀 人 教授 浅井 聡

教授 岩崎 賢 一

脳出血後の脳浮腫を主体とした二次的脳損傷の中心的病態は、血腫周辺の虚血・炎症性反応による。近年、スルホニルウレア受容体1 (sulfonyleurea receptor 1: SUR1)は、脳虚血・損傷により発現し、脳浮腫・炎症性反応にも関与することが解明されてきた。本研究はコラゲナーゼ注入脳出血モデルを用い、SUR1の選択的拮抗薬であるグリベンクラミドによるSUR1発現制御による、抗浮腫・炎症性効果を検討した独創性のある研究である。

【対象・方法】雄 Sprague-Dawley (SD) ラットを用いて naïve 群 (n = 6)、sham 群 (n = 6)、脳出血ーコントロール群 (n = 23)、脳出血ーグリベンクラミド群 (n = 21) を作製し、グリベンクラミドの皮下持続投与を行った。24 時間後に出血側の大脳皮質・出血側の被殻・非出血側の大脳皮質・非出血側の被殻に分離した検体を用いて、SUR1 の encode mRNA である ATP-binding cassette transporter sub-family C member 8 (ABCC8) の発現を PCR 法で測定した。同時に活性化型マイクログリアおよび炎症性細胞のマーカーである galectin-3 と cluster of differentiation 11 b (CD11b) の発現を Western blotting 法で評価した。脳水分含有割合は、wet-dry weight 法を用いて測定した。その他の群で、脳内の免疫細胞であるマイクログリアの形態を抗 Iba-1 抗体染色により免疫組織学的に評価した。

【結果】脳浮腫の指標である脳的水分含有割合は、脳出血ーグリベンクラミド群で有意に低下した。コラゲナーゼの注入により生じた脳出血で ABCC8 の発現を認め、コラゲナーゼによる出血性変化に応じて大脳皮質で SUR1 発現の上昇と、グリベンクラミドの投与による脳浮腫抑制されることが示された。Galectin-3 と CD11b は、脳出血ーグリベンクラミド群で有意に低下し、グリベンクラミド投与によりマイクログリアの活性化および炎症性細胞の浸潤が抑制された。

【結語】本研究の脳出血モデルにおいて、グリベンクラミドの投与は、脳出血後に起こるマイクログリアの活性化と炎症性細胞の浸潤を抑制することで、脳浮腫を軽減できることが示された。本研究の発展により、グリベンクラミドによる脳出血後の脳浮腫抑制が治療法として確立されれば、脳出血後の生命・機能予後の改善に大きく寄与し得るものと期待できる極めて価値のある論文である。

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