

## 論文審査の結果の要旨

氏名：笥 雄 三

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：ラット脳梗塞モデルにおける二次性脳挫傷に対する Epac2 の影響

審査委員：(主 査) 教授 浅 井 聡

(副 査) 教授 木 下 浩 作 教授 中 西 一 義

教授 鈴 木 孝 浩

脳梗塞後の直接的な損傷（一次性脳損傷）がきっかけで脳虚血の進行・代謝障害・形態的变化・炎症反応などが生じ、二次性脳損傷を誘発する。これは機能予後に大きくかわる因子である。現在、二次性脳損傷についての治療は確立されていない。

本研究は、脳出血や外傷性脳損傷において、Exchange protein directly activated by cAMP 2 (Epac2) の発現が優位に増加していること、神経細胞のアポトーシスに参与していることが知られていることから、Epac2 特異的阻害酵素 (ESI-05 (1,3,5-Trimethyl-2-[ (4-methylphenyl) sulfonyl]-benzene)) を用いてその発現を抑制することにより脳梗塞に伴う虚血カスケードである細胞死の軽減、二次性脳損傷の防止について検討し、今後の治療法の確立につなげることを目的として行われた。

実験系は、ラット脳梗塞モデルを用い脳梗塞群と脳梗塞-ESI-05 投与群を作製し、24 時間後に脳を摘出し、脳の冠状断切片を作製した。さらに、梗塞側の梗塞範囲・非梗塞範囲と非梗塞側の3つに分け組織学的検討を行った。

解析結果は、脳梗塞により Epac2 が増加することが確認できた。ESI-05 投与により、脳梗塞の面積と脳浮腫は、有意に低下した。ESI-05 投与により Epac2 の発現が抑制され、アポトーシスが減少した。さらに、二次性脳損傷には p38 MAPK 経路のリン酸化の抑制が関わっている所見を得た。

ESI-05 により、脳梗塞に伴う浮腫抑制、二次性脳損傷を軽減することが治療法として確立されれば、脳梗塞後の生命・機能予後に大きく寄与しうるものと期待される。

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5年2月22日