

論文審査の結果の要旨

氏名：吉 田 礼於那

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：頭部外傷における PKC- δ inhibitor の有効性

審査委員：(主査) 教授 鈴木 孝 浩

(副査) 教授 浅井 聰 教授 中嶋 秀 人

教授 新見 昌 央

頭部外傷時の一次性脳損傷後に生ずる二次性脳損傷、いわゆる虚血、脳浮腫、頭蓋内圧亢進、フリーラジカルやサイトカインによる細胞障害は、臨床的な治療焦点となっている。Protein kinase C-delta (PKC- δ) は、虚血や再灌流の過程で活性化され、炎症やアポトーシスに関与している。そこで PKC- δ inhibitor である rottlerin 投与時の、二次性脳損傷抑制効果を明らかにすることを目的に本研究が実施された。

ラット脳皮質挫傷モデルを作成し、rottlerin の 7 日間腹腔内持続投与群と対照群における、PKC- δ 発現量、PKC- δ により放出される炎症促進物質の MMP-9 発現量、アポトーシス細胞の発現状態、残存する正常脳面積について比較検討した。

脳挫傷から 3 日後および 7 日後の PKC- δ 発現量は、対照群に比較し、rottlerin 投与群で有意に減少した。MMP-9 発現量は rottlerin 投与群で減少する傾向を認めたが、有意な差には至らなかった。外傷から 3 日後に観察したアポトーシス細胞は、対照群では多数観察されたが、rottlerin 投与群ではその数は明らかに少なかった。正常脳残存面積は、外傷後 3 日および 7 日の時点で、両群間に有意差を認めなかった。

本研究により、頭部外傷後の脳皮質では PKC- δ が有意に発現し、二次性脳損傷に関与していることが推定された。PKC- δ inhibitor である rottlerin を投与することで、PKC- δ の発現量は有意に減少し、外傷皮質における脳細胞アポトーシスは抑制された。PKC- δ により活性化される MMP-9 発現量には有意な変化が認められなかったが、PKC- δ 以外の他の活性経路の存在が示唆された。Rottlerin とほかに二次性脳損傷をきたす酸化ストレスやミクログリア活性化などの要因への治療を組み合わせることにより、頭部外傷時の治療効果が増大する可能性が示された点で新規性を有する。

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