

論文の内容の要旨

氏名：岸 匡 蔵

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終末糖化産物の意義

【背景】近年高次脳機能障害などの頭部外傷による後遺症が問題視されている。頭部外傷は長期的に脳萎縮をきたし、認知機能低下に関係するとされる。これらの病態は大脳皮質にアミロイドβタンパク(Aβ)やタウ蛋白が沈着し、生成された reactive oxygen species (ROS) によって細胞障害が引き起こされるためと考えられている。別の研究では Aβ 周囲に終末糖化産物 (Advanced glycation end products : AGEs) が発現したとする報告がある。脳組織に沈着した AGEs が、慢性的に神経細胞に酸化ストレスなどをさらに誘導することで、長期的に脳萎縮や認知機能の低下をきたす可能性がある。

【方法】ラット cortical contusion injury (CCI) モデルを用いて脳組織及び血液中の AGEs とその受容体である Receptor of AGEs (RAGE) の発現を観察した。脳組織においては免疫染色で発現を観察し、Western blotting(WB)で定量を行った。血液中の定量については Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) を行った

【結果】免疫染色では外傷後 7 日をピークに、挫傷周囲に AGEs 陽性細胞が観察された。WB では外傷後 3 日の AGEs は軽症群、重症群ともに Naïve 群と比較し有意に上昇していた。また外傷後 7 日、30 日、180 日の AGEs は軽症群、重症群ともに上昇しており、各群で有意な差を認めた。ELISA による血液中の AGEs は経時的に有意な変化を認めた。また ELISA による血液中の RAGE においても経時的に有意な変化を認めた。AGEs は脳組織において脳挫傷による急性期反応で上昇するサイトカインなどと違い、受傷後から 180 日まで脳挫傷周囲に、長期的に発現を認めた。

【結語】ラット CCI モデル重症群及び軽症群で脳挫傷周囲に AGEs 陽性細胞の発現を認め、血液中には脳挫傷後の全身性の反応と考えられる AGEs 及び RAGE の増加を認めた。AGEs の蓄積が酸化ストレスなどを誘導し、脳萎縮などにつながる可能性を検討し、将来的な脳萎縮の発症予防効果を明らかにすることが今後の研究課題であると考えられた。