

論文審査の結果の要旨

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

審査委員：(主査) 教授 鈴木 孝 浩

(副査) 教授 新見 昌 央 教授 奥 田 貴 久

教授 木 下 浩 作

頭部外傷後の長期に渡る脳萎縮の原因としては、アミロイドβ蛋白やタウ蛋白が原因として考えられているが、同時に発現する終末糖化産物（Advanced Glycation End products: AGEs）が慢性的に神経細胞に酸化ストレスや細胞死等を誘導することで、長期的な脳萎縮を招く可能性を有している。本研究ではラット脳挫傷モデルにおいて、脳皮質への挫傷強度により軽症群、重症群を設定し、脳組織および血液中のAGEsとその受容体(Receptors of AGEs: RAGE)の発現とその推移を、脳組織免疫染色法による観察やウェスタンブロット法による定量にて観察、比較した。脳挫傷から3日後には挫傷脳皮質周囲にAGEsは有意に発現しており、7日後にはピークに達し、30日後、さらに180日後と長期に渡り維持された。受傷より7日以降は、軽症群に比較して重症群にてAGEsの増加率が有意に大きいことが示された。一方、挫傷部位にはRAGEの発現を認めなかった。血液中のAGEsは脳挫傷から30日後まで増加を認めたが、180日後にはコントロール値に回復していた。血液中のRAGEは受傷後7日目まで有意な増加を示した。脳組織内と血液中のAGEsおよびRAGEの推移は一致せず、挫傷周囲に限局したAGEsの発現パターンより、血液脳関門を介した血液中への移行の結果ではなく、脳挫傷に伴う全身性炎症の結果、血液中のAGEs、RAGEが一過性に増加したものと推察された。神経外傷における脳組織内のAGEsを測定した研究は初めてであり、挫傷皮質周囲にAGEs陽性細胞が長期にわたり発現、維持されていることが示された点で価値のある研究と評価される。脳組織に蓄積したAGEsがどのような機序にてその後の脳萎縮に繋がるのか、あるいはAGEsの沈着を抑制できる先行治療など、今後の研究テーマの基盤、発展につながる有意義なデータが得られた。

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6年2月28日