

氏名	清水智久
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博 甲第5451号
学位授与の日付	平成29年3月24日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 生体制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	NADH fluorescence imaging and the histological impact of cortical spreading depolarization during the acute phase of subarachnoid hemorrhage in rats (NADH蛍光によるラットくも膜下出血急性期におけるspreading depolarizationの可視化及びその組織学的検討)
論文審査委員	教授 阿部康二 教授 西堀正洋 准教授 佐藤健治

学位論文内容の要旨

【目的】cortical spreading depolarization(CSD)は臨床においてくも膜下出血後早期に観察されることが知られているが、その病態生理については明らかではない。本研究では、くも膜下出血急性期の脱分極による影響を検討した。

【方法】perforation法にて24匹のラットにくも膜下出血を起こした。脳表上の脱分極の広がりについては、2か所でのdirect-current (DC) potential及び、脳表に紫外線を照射することで得られるNADH蛍光画像にて評価を行った。脳血流・脳圧も同時に測定を行った。くも膜下出血の24時間後に、DC potential測定部位における組織学的損傷を評価した。

【結果】DC potentialの変化(n=48)は、くも膜下出血後の虚血性脱分極の出現によって3タイプに分類された。Type 1 (n=21)では、1時間の観察期間中に虚血性脱分極は出現しなかった。Type 2 (n=13)では、DC potentialはくも膜下出血の直後に虚血性脱分極を示し、1時間の観察期間内(33.3 ± 15.8 分)に元の80%の値にまで回復した。Type 3 (n=14)では、DC potentialは虚性脱分極を示し、1時間以内に回復しなかった。DC potential測定部位の組織学的評価では、type 1は組織学的に異常を認めなかった。Type 2及びtype 3は脱分極時間に応じて神経学的損傷がみられた。50%の神経学的損傷が認められる脱分極時間(P50)は22.4分(95%信頼区間、17.0-30.3分)と考えられた。CSDはtype 1では3匹6か所においてくも膜下出血後5.1 ± 2.2分に認められた。NADH蛍光画像では、CSDは前方の皮質に出現し、そこから後方に向かって脳全体を3 mm/分の速さで広がり、2.3 ± 1.2分で再分極した。CSDのみられたDC測定部の24時間後の組織は正常であった。

【結論】NADH蛍光画像にてCSDの可視化に成功した。CSDは前方から後方に向かって脳血流の増加を伴って広がっていた。CSDの際の脱分極時間(2.3 ± 1.2分)は50%の神経障害を起こす脱分極時間(22.4分)と比較して非常に短く、今回の研究の条件では神経学的損傷とは関連は認められなかった。

論文審査結果の要旨

本研究は、くも膜下出血 (SAH) 後早期に観察されるcortical spreading depolarization (CSD) の病態について、ラットモデルを用いて検討したものである。ラットに人工的にSAHを起こし、NADH蛍光画像法にて脳表上の脱分極の広がりや評価し、組織学的損傷も併せて検討した。その結果、DC potentialの変化はSAH後の虚血性脱分極の出現によって3タイプに分類されることが判明した。即ちType 1では、1時間の観察期間中に虚血性脱分極は出現せず、Type2では、DC potentialはSAH直後に虚血性脱分極を示し1時間の観察期間内に元の80%の値にまで回復し、Type3ではDC potentialは虚性脱分極を示し1時間以内には回復しなかった。一方、組織学的評価では、Type1では組織学的異常を認めず、Type2及び3では脱分極時間に応じて神経学的損傷が観察され、50%の神経学的損傷が認められる脱分極時間(P50)は22.4分と考えられた。本研究によりNADH蛍光画像にてSAH後のCSDの可視化に成功し、病態解明の一助となることが示された。

よって本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。