

氏 名 村井 智  
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 6748 号  
学位授与の日付 2023 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 Depolarization time and extracellular glutamate levels aggravate ultraearly brain injury after subarachnoid hemorrhage  
(脱分極時間と細胞外グルタミン酸濃度はくも膜下出血後の超早期脳損傷を悪化させる)

論文審査委員 教授 浅沼幹人 教授 神谷厚範 准教授 山下 徹

#### 学位論文内容の要旨

くも膜下出血 (SAH)後の早期脳損傷は神経学的転帰を悪化させる。我々は脱分極時間の遷延とグルタミン酸の過剰放出が早期脳損傷を悪化させ、脳低温療法がこれらによる神経障害を抑制し得ると仮定した。実験 1 としてラット自己血注入モデルを用いて SAH 後超早期に脱分極時間と細胞外グルタミン酸濃度が神経学的転帰に与える影響を検討した。SAH 後 30 分以内に膜電位、頭蓋内圧、脳灌流圧、脳血流量、細胞外グルタミン酸濃度のダイナミックな変化が見られた。脱分極時間の遷延は細胞外グルタミン酸濃度と相関し、これら 2 つの因子が神経障害を悪化させた。実験 2 として超早期脳損傷に対する脳低温療法の効果を検討した。咽頭冷却による脳低温療法群では平温群と比較して脳灌流圧が早期に改善し、細胞外グルタミン酸濃度が有意に低かった。脳低温療法を早期に導入することで、脳灌流圧が早期に回復し、再分極を促し、過剰なグルタミン酸の放出が抑えられることで SAH 後の超早期脳損傷が抑制されたと考えられた。

#### 論文審査結果の要旨

くも膜下出血(SAH)後の早期脳損傷は神経学的転帰を悪化させる。早期脳損傷の増悪要因として、脱分極時間の遷延とグルタミン酸(Glu)の過剰放出が考えられる。

本研究では、ラット自己血注入 SAH モデルを用いて、超早期に脱分極時間と細胞外 Glu 濃度が神経学的転帰に与える影響と脳低温療法の効果を検討した。SAH 後 30 分以内に膜電位、頭蓋内圧、脳灌流圧、脳血流量、細胞外 Glu 濃度の著明な変化が見られ、相関する脱分極時間の遷延と細胞外 Glu 濃度上昇が神経障害を悪化させた。また、脳低温療法により脳灌流圧が早期に改善し、細胞外 Glu 濃度上昇が抑えられた。

委員からは、細胞外プローブで捉えた脱分極時間の遷延はどのような生理学的な状態を指すのか、頭蓋内圧、灌流圧の上昇のメカニズムについての質問があった。ラットでの脳低温療法の治療ウィンドウ 20 分以内がヒトに外挿出来るかについては検討の余地がある、さらに、超早期の Glu トランスポーターの発現変化を調べることを期待するとのコメントがあった。

本研究は、脳低温療法を SAH 後早期に導入することで、脳灌流圧の回復と再分極を促し、Glu の過剰放出を抑え、超早期脳損傷を抑制できる可能性を示す研究として、臨床的に意義深く価値のある業績である。

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。