

氏名	大塚 陽平
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	第 7 4 0 号
認定課程名	防衛医科大学校医学教育部医学研究科
学位授与年月日	令和6年2月19日
論文題目	頭部外傷後高次脳機能障害に対する水素治療の効果
審査担当専門委員	(主査) 順天堂大学教授 小西 清貴 東京医科大学教授 杉原 泉 歯科大学 東京医科大学教授 高橋 英彦 歯科大学

審査の結果の要旨

頭部外傷後の亜急性期から慢性期に高次脳機能障害を呈することが知られており、その発症メカニズムとして活性酸素種による酸化ストレスが関与するとされている。したがって、この酸化ストレスを抑制する抗酸化物質である水素ガスを受傷後に投与することが治療法として有効であると考えられる。しかし、これまで脳損傷後における水素ガスの治療効果について、慢性期においては検討が行われていない。本研究では、マウス脳損傷後急性期に水素ガス吸入を行い、その治療効果について急性期から慢性期にわたって、高次脳機能を中心とした行動学的検討、および免疫組織学的検討を行った。

マウスを外傷群、外傷+水素治療群、偽手術群（それぞれ 20 匹ずつ）に振り分け、外傷として機械的外傷を加え、水素治療として受傷 5 分後に 1.3%水素ガスを 90 分間吸引させた。行動実験として、オープンフィールド試験、高架十字迷路試験、Y 迷路試験が受傷後 7, 14, 28 日後に行われた。また、血液脳関門損傷（アルブミン免疫染色）、脳浮腫（脳乾燥重量法）、神経細胞損傷（ニッスル染色）、神経炎症（GFAP および Iba-1 免疫染色）による組織学的評価を行った。

その結果、外傷群は外傷+水素治療群に比べ、受傷後 14, 28 日後において有意に多動、危険察知能力低下、短期記憶障害が認められた。さらに、外傷群は外傷+水素治療群に比べ、血液脳関門損傷、脳浮腫、海馬 CA3 領域の神経細胞損傷、神経炎症の蔓延が見られた。これらの結果は、急性期における 1.3%水素ガス吸引が頭部外傷後亜急性期から慢性期における高次脳機能障害を抑制する可能性があること、および、その機序として血液脳関門の保護による脳浮腫抑制作用、海馬 CA3 領域における神経炎症の抑制による神経細胞保護作

用が関与することが示唆された。受傷後急性期における水素ガス吸入の、高次脳機能障害の治療戦略としての可能性を示した本論文の臨床的価値は高く、博士（医学）として合格と判定した。