

論文の内容の要旨

1 申請者

防衛医科大学校 大塚 陽平

2 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

3 論文の内容の要旨

(1) 目的

頭部外傷後、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いる。その発症には、外傷による物理的な神経組織の破壊のみならず、傷害組織から放出される活性酸素種やサイトカイン等の生体因子に起因する生化学的脳損傷が関与する。中でも受傷直後に生じる活性酸素種による酸化ストレスは神経炎症を遷延させ、病態悪化に深く関与すると報告されている。このことから我々は受傷直後における酸化ストレスの抑制が高次脳機能障害発症予防に対して有効であると仮説を立てた。水素ガスは生体内で抗酸化物質として作用し、酸化ストレスを軽減させることが報告されており、当講座においても脳虚血モデルや、くも膜下出血モデルに対する水素治療の有効性を報告してきた。本研究ではマウス中等症頭部外傷モデルに対し、受傷後急性期に水素ガス吸入を行い、亜急性期～慢性期での高次脳機能障害抑制効果とその作用機序について検討した。

(2) 方法

雄性 C57BL/6 マウス中等症頭部外傷モデルを用いた。マウスを外傷+非治療群 (TBI 群)、外傷+水素治療群 (TBI+H₂ 群)、偽手術群 (sham 群) の3群に振り分け、TBI 群と TBI+H₂ 群に対しては全身麻酔下に左頭頂部に 5mm 大の骨窓を設け、CCI インパクトを用いて中等症相当の脳挫傷を加えた。外傷から 5 分後にマウスを気密チャンバーに搬入し、TBI+H₂ 群に対しては水素ガス (水素 1.3%、酸素 21%、窒素 77.7%) を、TBI 群に対しては大気ガス (酸素 21%、窒素 79%) をそれぞれ 90 分間投与した。sham 群に対しては頭部外傷を除き、TBI 群と同様の処置を施した。

主要評価項目は受傷後 7, 14, 28 日目での行動実験 (オープンフィールド試験、高架十字迷路試験、Y 迷路試験)、神経機能 (modified neurological severity score) とし、水素ガスの作用機序として、受傷 1 日目での血液脳関門損傷 (アルブミン免疫染色)、脳浮腫 (脳乾燥重量法)、受傷 7, 28 日目での神経細胞損傷 (Nissl 染色)、受傷 1, 3, 7, 14, 28 日目での神経炎症 (GFAP および Iba-1 免疫染

色)を評価した。

(3) 結果

受傷後 14, 28 日目において TBI 群では TBI+H₂ 群と比較し、有意に多動、危険察知能力の低下、短期記憶障害を認めた。観察期間中、神経機能には両群間に有意差は認めなかった。TBI 群では TBI+H₂ 群と比較し、血液脳関門損傷、脳浮腫、海馬 CA3 領域の神経細胞損傷の程度がいずれも有意に大きく、また、TBI 群でのみ受傷後 28 日目まで神経炎症の遷延が認められた。

(4) 考察

本研究の結果から、急性期における 1.3%水素ガス吸入は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、さらに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。今後は水素ガスの分子生物学的作用機序の解明、最適な水素ガスの投与方法に関してさらなる研究が必要であると考ええる。

本研究で用いた水素ガスは、副作用がほとんどなく、さらに安価かつ取り扱いが簡便であることから、一定以上の重症度の頭部外傷症例すべてに投与するといった使用法も現実的に可能である。受傷後急性期における水素ガス吸入は高次脳機能障害に対する新しい治療戦略のひとつとなりうると考える。

4 キーワード

「頭部外傷後高次脳機能障害」、「海馬」、「活性酸素種」、「分子状水素」、「グリア細胞活性制御」