

氏名	溝口 明範
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	第 7 1 4 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5年2月17日
論文題目	レーザー誘起衝撃波の頭部照射による消化管および腸内環境への影響についての研究
審査担当専門委員	(主査) 杏林大学教授 久松 理一 東京医科歯科教授 杉原 泉 大 学 東京大学特任 飯野 正光 教授

審査の結果の要旨

爆風による外傷性脳損傷 (blast-induced traumatic brain injury :bTBI) 患者に過敏性腸症候群 (irritable bowel syndrome: IBS) 様の消化器症状が出現することが知られている。本研究は、レーザー誘起衝撃波 (Laser-induced shock wave :LISW) による bTBI ラットモデルを用いてそのメカニズムを追求したものである。LISW は直接的な脳損傷を起こさないため軽症 bTBI のモデルと考えられた。LISW を受けたラットでは直腸粘膜の知覚過敏が誘導された。直腸粘膜において IBS 病態に関与していると想定されている Corticotropin-releasing Hormone (CRH) 受容体 (CRHR) の mRNA 発現が LISW 刺激によって変化しており、CRHR1 の mRNA 発現は亢進し、CRHR2 の mRNA 発現は低下した。さらに LISW 刺激に CRH を加えると直腸粘膜知覚過敏は亢進し、逆に CRHR アンタゴニストである astressin の投与により知覚過敏は抑制された。これらの事実は LISW が hypothalamic-pituitary-adrenal axis を介して直腸知覚過敏を誘導していることを示唆していると考えられた。さらに LISW 刺激は回腸のタイトジャンクション蛋白の mRNA 発現を抑制し消化管粘膜透過性亢進を誘導し、LISW 刺激を受けたラットの腸内細菌叢解析では多様性が低下するなど dysbiosis が生じていることも明らかとなった。以上のように LISW 刺激は直腸粘膜知覚過敏、hypothalamic-pituitary-adrenal axis の亢進、消化管粘膜透過性亢進、腸内細菌叢 dysbiosis といったヒト IBS の病態に類似の現象を誘導することが明らかとなった。

本研究は外傷性脳損傷患者における IBS 症状発症のメカニズムを明らかにしただけでな

く、IBS 動物モデルとして LISW 刺激モデルの有用性を示したという点で優れており、学術的価値は高く、博士（医学）として合格と判定した。