

乙 第 号

乾 登史孝 学位請求論文

審 查 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

論文審査の要旨及び担当者

| 報告番号 | 乙第 | 号 | 氏名 | 乾 登史孝 |
|---------|--------|---|-----|-------|
| 論文審査担当者 | 委員長 | | 教授 | 川口 昌彦 |
| | 副委員長 | | 教授 | 和中 明生 |
| | 委員 | | 准教授 | 田岡 俊昭 |
| | 委員 | | 准教授 | 朴 永銖 |
| | 委員 | | 教授 | 中瀬 裕之 |
| | (指導教員) | | | |

主論文

Neuroprotective effect of ceftriaxone on the penumbra in a rat venous ischemia model.

ラット静脈虚血モデルにおけるペナンプラ領域でのセフトリアキソンの神経保護効果

Toshitaka Inui, Beat Alessandri, Axel Heimann, Fumihiko
Nishimura, Katrin Frauenknecht, Clemens Sommer, Oliver Kempfski.
Neuroscience 242 巻、1-10 頁
2013 年 7 月発行

論文審査の要旨

Glutamate transporter1 (GLT-1)は主に astrocytes に発現しており、細胞外 glutamate 濃度を正常域に保つように細胞内に glutamate を取り込んでいる。GLT-1 の発現増加が、神経保護的に働くかどうかは議論が分かれている。近年、 β ラクタム系抗生剤が GLT-1 の発現を増加させて、神経保護的に作用するという報告がある一方、そうでないという報告もある。今回、ペナンプラに類似した虚血状態を実現できるラット脳皮質静脈閉塞モデル (2 vein occlusion model) を用いて、 β ラクタム系抗生剤である Ceftriaxone (CTX)を投与し、虚血に対して神経保護的に作用するのかどうか検討した。

5 7匹の雄 Wistar rat を 3 つのグループに分類し、静脈虚血前 5 日間連日、CTX100mg/kg, 200mg/kg, vehicle をそれぞれ腹腔内投与した。その後、光化学的に隣接する 2 本の脳皮質静脈を閉塞させ、さらに KCL を脳皮質に注入し spreading depression (SD)を誘発させた。虚血 4 8 時間後に HE 染色にて脳梗塞体積を測定した。また、NMDA, AMPA, GABA receptor が、CTX の preconditioning に関与しているかどうかを調べるために、静脈虚血を誘導しないラットに CTX200mg/kg, vehicle をそれぞれ 5 日間連続で腹腔内投与し、autoradiography を用いて測定した。

CTX を pretreatment した群では、vehicle 投与群と比較し、有意に梗塞体積が減少した ($p < 0.05$)。GLT-1 inhibitor である dihydrokainate (DHK) を静脈虚血 30 分前に脳室内投与することで、CTX pretreatment によるその梗塞体積減少の作用は減弱した。この一連の作用は SD の数とは関係なかった。Autoradiography による各種レセプターの量的検討では、CTX 投与群, vehicle 投与群の間に有意な相違は認めなかった。

ペナンプラ虚血に類似したラット静脈梗塞モデルにおいて、NMDA, AMPA, GABA の各種レセプター、及び SD の影響を受けない CTX の神経保護効果が証明された。この効果が、GLT-1 inhibitor で減弱させられたことより、GLT-1 の発現増強が、ペナンプラ虚血類似状態において神経保護効果の一役を担っている可能性を示唆した。

本研究はペナンプラ領域に対する神経保護薬の可能性を示唆するもので、臨床的に実施可能な価値のある知見を提供するものである。公聴会の質疑応答も的確であった。参考論文と共に、医学博士に値する論文であると評価する。

参 考 論 文

1. Neuroprotection with Intraventricular Brain-Derived Neurotrophic Factor in Rat Venous Occlusion Model
Yasuhiro Takeshima, Mitsutoshi Nakamura, Hitoshi Miyake, Ryo Tamaki, Toshitaka Inui, Horiuchi Kaoru, Daisuke Wajima, Hiroyuki Nakase
Neurosurgery 68(5):1334-41, 2011
2. Anti-edema effect of selective myosin light chain kinase inhibitor ML-7 in rat 2-vein occlusion model
Ryo Tamaki, Hiroyuki Nakase, Kentaro Tamura, Toshitaka Inui, Yasuhiro Takeshima, Hitoshi Miyake, Kaoru Horiuchi, Toshisuke Sakaki
Neurotrauma Research 18:16-19, 2006
3. 脳静脈温存のための工夫と手術テクニック
中瀬裕之, 田村健太郎, 玉置亮, 竹島靖浩, 三宅仁, 乾登史孝, 榊寿右
脳腫瘍の外科 -基本と挑戦, (株)メディカ出版, 大阪
p. 289-294, 2008
4. Basic study on the pathogenesis of dural arteriovenous fistula
Hiroyuki Nakase, Yasushi Shin, Kentaro Tamura, Ryo Tamaki, Hitoshi Miyake, Yasuhiro Takeshima, Toshitaka Inui, Mitsutoshi Nakamura, Keiji Shimada, Noboru Konishi, Toshisuke Sakaki
Neurotrauma Research 18:4-7, 2006
5. Basic research on the treatment of cerebral venous infarct
Hiroyuki Nakase, Ryota Kimura, Toshikazu Nishioka, Kentaro Tamura, Ryo Tamaki, Hitoshi Miyake, Yasuhiro Takeshima, Toshitaka Inui, Mitsutoshi Nakamura, Toshisuke Sakaki
Neurotrauma Research 17:1-4, 2005
6. The effect of gap junction blocker Carbenoxolone on the infarct progression in penumbra -the study with in vivo venous occlusion model-
Kentaro Tamura, Hiroyuki Nakase, Mitsutoshi Nakamura, Toshitaka Inui, Yasuhiro Takeshima, Hitoshi Miyake, Alessandri B., Heimann A., Kempinski O., Toshisuke Sakaki
Neurotrauma Research 17:34-38, 2005

7. 脳神経外科領域における術後脳静脈梗塞—合併症回避のためにすべきこと—
中瀬裕之, 田村健太郎, 玉置亮, 竹島靖浩, 乾登史孝, 三宅仁, 堀内薫, 榊寿右
静脈学 18:157-161, 2007
8. 破裂脳動脈瘤クリッピングの工夫—クリッピングしやすい動脈瘤を作り出す—
乾登史孝, 奥野修三
脳卒中の外科 39 (6) : 420-425, 2011
9. Dura-based giant intracranial schwannoma in the middle fossa.
Toshitaka Inui, Tetsuya Morimoto, Naoki Koshimae, Kiyoshi Nagata, Syuta Aketa, Yasuo Hironaka, Rinsei Tei.
Neurol Med Chir (Tokyo) 47(8):367-70, 2007
10. 海綿静脈洞より発生した嚢胞性髄膜腫の1例
乾登史孝, 奥野修三
脳神経外科 39 (9) : 877-881, 2011
11. 未破裂脳底動脈先端部動脈瘤の直達クリッピング術の戦略
森本哲也, 越前直樹, 永田清, 乾多久夫, 弘中康雄, 鄭倫成,
乾登史孝
脳卒中の外科 33 (2) : 127-131, 2005
12. 板間静脈損傷が術後脳内出血の原因と考えられた未破裂脳動脈瘤の1例
乾登史孝, 奥野修三
脳神経外科 40 (5) : 437-444, 2012
13. 腰椎変性疾患の外科治療：術式選択における椎間板造影の意義
森本哲也, 越前直樹, 永田清, 乾多久夫, 弘中康雄, 鄭倫成,
乾登史孝
脳神経外科ジャーナル 14 (6) : 386-391, 2005
14. 慢性腰痛および下肢痛に対する腰椎前方固定術：mini-ALIFの応用
森本哲也, 越前直樹, 永田清, 小櫃久仁彦, 乾多久夫, 鳥海勇人,
乾登史孝
脊髄外科 17 (2) : 107-112, 2003
15. Sylvian fissure 開放における工夫—初心者が安全に剥離を進めるために—
乾登史孝, 奥野修三
脳卒中の外科 41 (1) : 46-50, 2013

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに脳神経外科学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

平成 25 年 11 月 12 日

学位審査委員長

侵襲制御・生体管理医学

教授 川口 昌彦

学位審査副委員長

分子機能形態学

教授 和中 明生

学位審査委員

画像診断・低侵襲治療学

准教授 田岡 俊昭

学位審査委員

脳神経機能制御医学

准教授 朴 永銖

学位審査委員（指導教員）

脳神経機能制御医学

教授 中瀬 裕之