

学位論文の内容の要旨

専攻	機能構築医学	部門	神経機能再生学
学籍番号	15D710	氏名	松本 淳志
論文題目	Histidine-rich Glycoprotein Could Be an Early Predictor of Vasospasm after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage		

(論文要旨)

【目的】 Histidine-rich Glycoprotein (HRG) は、肝臓で合成される分子量約 75kDa の糖タンパク質である。抗凝固作用や血管新生作用などが以前から報告されてきたが、最近新たに血管内皮保護作用や微小血栓形成の阻害作用などが報告されるようになってきた。また、くも膜下出血 (Subarachnoid Hemorrhage : SAH) 患者における脳血管攣縮 (Cerebral Vasospasm : CVS) は、発症後 4-14 日頃に発生する脳主幹動脈の可逆性狭窄である。狭窄をきたした脳灌流領域に麻痺や構音障害、視野障害などの虚血症状をきたし、重篤であれば致死的な脳梗塞を惹起する重大な合併症である。CVS の確定的な発生機序は現在も不明であるが、くも膜下腔に露出した血腫から発生するサイトカインが脳血管内皮障害をきたし、攣縮を誘導することが示唆されている。脳血管領域において HRG は、容量依存性に血管拡張を誘導し血管内皮細胞に増殖性に作用すると報告されている一方で低濃度下では抑制的に作用することが報告されており、我々は HRG 濃度の低下が CVS を惹起する可能性を考えた。しかし、これまでに HRG と CVS の直接的な因果関係は検索されておらず、未知の部分が多い。今回、急性期 SAH 患者において髄液中 HRG 濃度を測定し、Spasm 群と Nonspasm 群における差異を検討した。さらに、経時的な濃度変化を測定することで HRG が CVS の早期予測マーカーとなりうるかを検討した。【方法】SAH 患者における髄液検体をそれぞれ T1 (発症 48 時間以内)、T2 (CVS の有無を脳血管撮影にて確認する前 : Day7 付近)、T3 (確認した後) と 3 期に分類し、Spasm 群と Nonspasm 群における HRG 濃度を ELISA 法を用いてそれぞれ測定した。また、Control 群として正常圧水頭症患者および良性腫瘍患者の髄液中濃度を同様に測定した。さらに、SD-rat (8 週齢) から採取した動脈血と人工髄液を混合した人工血性髄液モデルを

作成し、生体内にあわせて 37°C で 240 時間まで incubate し 3、18、96、144、192、240 時間でそれぞれ HRG 濃度を測定し、詳細な継時的変化を分析した。【結果】 T1 における HRG 濃度は、Control 群: 54.3±19.3µg/ml、Nonspasm 群: 133.4±68.5µg/ml、Spasm 群: 324.9±300.5µg/ml であった。また、T1 値を基準値として、T2、T3 値の変化量を測定すると、Spasm 群ではそれぞれ低下するのに対して Nonspasm 群では逆に上昇した (P<0.01)。さらに、人工血性髄液モデルにおける HRG 濃度の推移は、Nonspasm 群に類似する結果が得られた。さらに、T2 における HRG の変化量が CVS の早期予測マーカーとなるかどうかを、ROC 曲線を用いて検討したところ、Cut off 値は 36.6 µg/ml で感度 85.7%、特異度 71.4% と良好な結果がえられ、AUC は 85.7% であった。【結語】 群間における HRG 濃度の変化量の相違は、HRG が SAH における CVS の早期予測マーカーとして有用である可能性を示唆している。しかし、検体数が少なく統計学的有用性がまだ乏しい。さらに、本研究は retrospective study であり採取した髄液検体の間隔にも多少のばらつきがでている。現在、サンプル数を増やして prospective に研究を行っており、さらなる精査を行う予定である。

掲 載 誌 名	ACTA MEDICA OKAYAMA			第	卷,	第	号
(公表予定) 掲 載 年 月	平成30年 10月	出版社 (等) 名	Okayama University Medical School				
Peer Review	<input checked="" type="checkbox"/> 有		無				

(備考) 論文要旨は、日本語で1, 500字以内にまとめてください。