

た死亡患者の閾値は 451.2pg/ml となり、感度は 80.2%、特異度は 78.1% であった。

〔考察〕

今回、ICU に入室した脳障害患者において血清 S-100β 濃度を測定し、生存例と死亡例でその値の推移を比較し、同値が生命予後を予測できるマーカーか否かを検討した。生存例では、死亡例と比較すると ICU 入室時より明らかに低値であり、予後判定の指標になる可能性が示唆された。さらに頭部 CT 画像所見、脳波所見の異常度と血清 S-100β 濃度の相関についても検討した。これまで、GCS14 までの頭部外傷患者で頭部 CT と S-100β との関連性を調べた研究の報告はあるが、脳波検査所見との関連性についてのものはない。頭部 CT 所見が重症な症例では、血清 S-100β 濃度は高値であり、中等症から重症脳障害の患者においても、頭部 CT 所見と血清 S-100β 濃度は相関することが確認された。また、脳波検査所見との比較でも Synek らの分類による grade5 の重症患者では、それ以外の患者と比較して、血清 S-100β 濃度が有意に上昇していることが示され、脳波所見上の異常度とも強い関連性が見出された。

〔結論〕

中等症から重症の脳障害の患者において、血清 S-100β 値は、脳損傷の程度や脳障害が原因で死亡する症例において、生命予後を評価するバイオマーカーになりうることを示唆された。

論文審査の要旨

本研究は、血清 S-100β 濃度の、脳障害患者における予後予測マーカーとしての有用性を検討したものである。中等症および重症の意識障害例で、同濃度を測定し、生存例と死亡例の比較検討および頭部 CT 検査所見、脳波検査における重症度と同濃度との関係を検討した。同値は、生存例では、死亡例と比較すると ICU 入室時より明らかに低値であり、予後判定の指標になる可能性が示唆された。頭部 CT 所見が重症な例では、同濃度は高値であり、中等症から重症脳障害の例においても、頭部 CT 所見と同値は相関することが確認された。また、脳波検査所見との比較でも重症例では、それ以外の例と比較して、同濃度が有意に上昇していることが示され、脳波所見上の異常度とも強い関連性が見出された。血清 S-100β 値は、脳損傷が原因で死亡する例において、生命予後を評価するバイオマーカーになりうることを示唆された。この点で本論文は価値がある。

—57—

氏名(生年月日)	ササ 笹	ハラ 原	アツシ 篤
本籍			
学位の種類	博士(医学)		
学位授与の番号	乙第 2544 号		
学位授与の日付	平成 21 年 1 月 23 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当(博士の学位論文提出者)		
学位論文題目	Gene expression in a canine basilar artery vasospasm model: a genome-wide network-based analysis (イヌ脳底動脈脳血管攣縮モデルにおける遺伝子発現—ゲノム全域におけるネットワーク解析—)		
主論文公表誌	Neurosurgical Review 第 31 巻 283-290 頁 2008 年		
論文審査委員	(主査) 教授 堀 智勝 (副査) 教授 内山真一郎, 吉岡 俊正		

論文内容の要旨

〔目的〕

くも膜下出血後の脳血管攣縮はくも膜下出血の予後を左右する重要な病態であるが、発生メカニズムは十分に解明されていない。しかし蛋白、遺伝子レベルで変化が起き、様々な反応経路が関与していると考えられる。現在数万もの遺伝子発現を網羅的に解析できるマイクロアレイが病態解明に応用されている。我々はイヌ脳血管攣縮モデルの脳底動脈から抽出した RNA に対してマイクロアレイを用い、脳血管攣縮における遺伝子発現について解析を行った。

〔対象および方法〕

まず6頭の雑種成犬を3頭ずつの対照群と出血群に分け、対照群は脳血管撮影を行い、脳底動脈径を測定後屠殺し、脳底動脈を取り出した。出血群は脳血管撮影を行った後、自己血を2回（当日およびその2日後）大槽内に注入し脳血管攣縮を起こさせ、そのピークにおける7日目に脳血管撮影を行い、血管径を測定後屠殺し、脳底動脈を取り出した。次に取り出した脳底動脈より RNA を抽出し、マイクロアレイのスライドガラス上でハイブリダイゼーションを行い、専用ソフトで解析を行った。

〔結果〕

血管径においては対照群と出血群の初回の脳血管撮影において有意差はなく、出血群では7日目の脳血管撮影で血管径の有意な狭小化を認め、確実な脳血管攣縮が発生していた。マイクロアレイ解析において23,914の遺伝子について検索した結果、対照群に比べ出血群において2倍以上発現が上昇している遺伝子は447、1/2以下に発現が上昇している遺伝子は332であった。この上昇している遺伝子群をさらにその機能別に分類すると、細胞同士の伝達、宿主-病因の相互作用、および生体免疫反応に関わる遺伝子が統計学的に有意に上昇していた。さらに遺伝子ネットワークに基づく解析では、カルシウムの量に依存して発現する遺伝子が有意に上昇していた。

〔考察〕

今回の研究において炎症に関与する遺伝子の発現の上昇を確認してきたが、これらは、細胞情報伝達系におけるカルシウムの量の調節に強く関係することが明らかになった。実際我々もカルシウム拮抗剤に対しての脳血管攣縮に対しての有効性を、実験および臨床において報告している。この有用性に対して遺伝子の発現という視点から直接の根拠を示すことができたのではないかと考えられた。

〔結論〕

細胞内カルシウム量のコントロールが、脳血管攣縮の予防における重要な鍵になると考えられた。

論文審査の要旨

くも膜下出血後の脳血管攣縮について、イヌのモデルを用いて網羅的に遺伝子の発現について解析を行っている。脳血管攣縮の発生機構には多数の分子が関与していることがわかっているが、過去の様々な報告が一つないし複数の蛋白についてのみの報告であったのに対して、申請者は数万の遺伝子の発現に統計的解析を用いて、結果を導き出している。以前イヌのモデルを用い、脳血管攣縮に対してカルシウム拮抗剤の徐放剤を用いて、病態の改善に成果を上げている(副論文参照)。この成果を主論文では分子生物学的視点より裏付ける結果を導き出しており、今後の臨床応用に大いに寄与される可能性のある論文といえる。臨床では分子生物学的視点から病態について考察することは困難ではあるが、今後はこういった視点から臨床に従事することにより、学問的資質が高められると考えられ、学位を授与するに値すると思われた。