

報告番号	甲(乙)第	号	氏名	宗形昌儒
論文審査担当者主査内科学福田恵一 外科学志水秀行内科中原仁 小児科学山岸敬幸				
学力確認担当者：柚崎通介			審査委員長：志水秀行 試問日：2022年10月31日	
(論文審査の要旨)				
論文題名：Assessment of cardiac function in rat endovascular perforation model of subarachnoid hemorrhage; A model of subarachnoid hemorrhage-induced cardiac dysfunction (ラット血管穿孔モデルによるくも膜下出血時の心機能評価)				
従来、くも膜下出血時に心電図や心エコー図に異常が生じることは知られているが、その原因及び確立された動物モデルは存在していない。本研究ではラットの脳内血管穿孔によるくも膜下出血モデルを作製し、同モデルで人のくも膜下出血時の心機能障害と同様の経過をたどることを示した。また、モデルの解析により心機能障害の原因としてマクロファージや交感神経の活性化が関与していることを示した。 審査では、まず脳血管の穿破部位はどう確認したのかを問われた。本研究では穿刺糸の挿入深度とラット脳血管の解剖学的特徴から前大脳動脈と中大脳動脈の分岐部を穿破していると推測されるものの頭蓋内のため穿破部の目視はできていないと回答された。次に、shamモデル作製の際に誤ってくも膜下出血を作製している可能性について問われた。本研究で使用したshamモデルはマーキングを行った穿刺糸の先端を、血管を通して確認しながら挿入しているため、くも膜下出血を作製する深度まで穿刺糸が挿入されていないと回答された。さらに、ラットで生じた心電図変化が、人で生じうるものと同様かどうか問われた。人における先行研究ではQT延長やST変化等様々な異常が報告されているが、本研究においてはラットの心拍数が人より速いためにQT変化がとらえにくくST変化が中心であり、若干の相違はあるものの、心電図異常の発生頻度は人と同様であると回答された。また、心電図異常が生じた群と心エコー図異常が生じた群は同一であるか問われた。本研究において心電図異常の頻度はくも膜下出血の重症度によらず一定の傾向を示した半面、心エコー図異常の頻度は重症度に応じて増加していることから必ずしも同一とは断定できないと回答された。異なる病態である可能性は残るものの、両群がオーバーラップしている頻度は測定しておらず、心電図異常と心エコー図異常を分けて解析を行っていないことから今後の検討課題であると回答された。加えて、交感神経の興奮は他の疾患でも生じるが、くも膜下出血の際に心機能障害が多い理由について問われた。本研究では交感神経系の活性化によって心機能障害が生じうると推察されたが、他にも交感神経の過剰興奮をきたす褐色細胞腫やカテコラミン心筋症といった病態でも心機能障害が報告されており、交感神経の過剰興奮が心機能障害の原因として矛盾しないと回答された。最後に、この研究が臨床に与えるインパクトについて問われた。本研究の解析が進めば心電図異常を呈する患者が来院した際にくも膜下出血か心疾患かを判別できる可能性があり、さらに脳と心臓という多臓器の連関についての解明につながりうると回答された。 以上、本研究は検討すべき課題を残すものの心機能障害を呈するラット脳内血管穿孔によるくも膜下出血モデルを確立したこと、また頭蓋内や血液で特定のサイトカインが増加し、病態に関与している可能性を示した点で、有意義な研究であると評価された。				