

学 位 論 文 要 旨

研究題目 (注：欧文の場合は、括弧書きで和文も記入すること)

Early Reperfusion Following Ischemic Stroke Provides Beneficial Effects,
Even after Lethal Ischemia with Mature Neural Cell Death

(虚血性脳卒中発症後早期の再灌流は、虚血によって神経細胞死をきたした後でも
有益な効果をもたらす)

兵庫医科大学大学院医学研究科

医科学専攻 高次神経制御系

脳神経外科学 (指導教授 吉村 紳一)

氏 名 田中 康恵

【背景と目的】脳梗塞に対する再開通療法は、神経細胞（ニューロン、グリア）の細胞死に伴う神経脱落症状を防ぐことを目標としているが、神経細胞は虚血に弱く、脳梗塞発症後、早期に細胞死に陥るため、再開通療法の適応となる患者は限られている。一方、脳には神経細胞以外に血管系細胞（血管内皮細胞、血管周皮細胞）が存在しており、血管系細胞は虚血に強く、神経細胞が死滅した後でも虚血部位で生存していることが知られている。そこで、本研究では神経細胞が細胞死に陥った時期に血流を再開させることの意義に関して検討した。

【方法】C.B-17 マウスを用い、虚血時間が 90 分の一過性虚血モデル [transient middle cerebral artery occlusion (t-MCAO)] と永久閉塞モデル [permanent middle cerebral artery occlusion (p-MCAO)] の二種類の脳梗塞モデルを作製し、両群間における組織学的変化、神経機能、合併症の発生率、などに関して、脳梗塞後 8 週間目まで比較検討した。

【結果】脳梗塞発症 1 日目の免疫組織化学染色では t-MCAO 群と p-MCAO 群の両群で同程度の神経脱落所見を認めたが、t-MCAO 群では脳梗塞巣内の血管内皮細胞マーカーが有意に多く発現していた。脳梗塞発症 1 週間目では梗塞巣内の CD206 (M2 マクロファージマーカー)、PDGFR- β (ペリサイトマーカー)、nestin (神経幹細胞マーカー) 陽性細胞が t-MCAO 群において有意に多かった。脳梗塞発症 8 週間目では神経および血管内皮細胞マーカーの発現率が t-MCAO 群の脳梗塞巣内および辺縁部で有意に多かった。また、t-MCAO 群で出血率や死亡率が上昇することはなく、神経機能に関しても良好な結果が得られた。

【考察】脳虚血後の再開通は神経細胞が細胞死に陥った後でも有効であることが、マウス脳梗塞モデルにおいて証明された。その機序として、①M2 マクロファージを介した炎症の制御と組織修復機構、②血管系細胞（血管内皮細胞、ペリサイト）を介した細胞保護や血管新生などの再生機構、③神経幹細胞を介した神経再生機構、などが考えられた。

【結論】マウス脳梗塞モデルを用いた本研究により、神経細胞が細胞死に陥った時期であっても再灌流を行うことが有効であることが明らかとなった。今後、脳梗塞患者に対する再開通療法の適応拡大に繋がり得る重要な所見を得た。