

論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	田中 康恵
論文担当者	主査 八木 秀司
	副査 石原 正治
	副査 黒田 悦史
学位論文名	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)
論文審査の結果の要旨	
<p>脳梗塞に対する再開通療法は、神経細胞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。神経細胞以外に血管系細胞が脳にあり、神経細胞が死滅した後でも虚血に強い血管系細胞が生存していることが知られている。そこで、申請者は神経細胞が細胞死に陥った時期に血流を再開することの意義に関して検討した。C. B-17 マウスで虚血時間 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、両群間で組織学的変化、合併症などを脳梗塞後 8 週目まで比較検討した。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を認めたが、t-MCAO 群では脳梗塞巣内で血管内皮マーカー陽性細胞が有意に増加していた。脳梗塞発症 1 週目で梗塞巣内の 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 群で有意に多かった。脳梗塞発症 8 週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であった。以上の結果より、マウス脳梗塞モデルで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証明された。この機序として、M2 マクロファージを介した炎症の制御と組織修復機構、血管系細胞を介した細胞保護や血管新生などの再生機構、神経幹細胞を介した神経再生機構などが考えられた。本研究は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を示しており、脳梗塞患者に対する再貫通療法の適応拡大につながり得る重要な所見が得られていることから、学位に値すると判断した。</p>	