

# Early Reperfusion After Brain Ischemia Has Beneficial Effects Beyond Rescuing Neurons

立花, 正輝

<https://hdl.handle.net/2324/1931765>

---

出版情報：九州大学, 2017, 博士（医学）, 課程博士  
バージョン：  
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）

氏 名： 立花 正輝

論 文 名： **Early Reperfusion After Brain Ischemia Has Beneficial Effects Beyond Rescuing Neurons**

(脳虚血後早期再灌流は神経細胞救済を超えた有益な効果をもたらす)

区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

背景と目的 - 近年の研究により、脳卒中発症後 6～12時間以内の血管内カテーテルによる脳血栓回収療法が 3 ヶ月後の機能転帰を改善することが明らかとなっている。一方、再灌流の効果が神経細胞保護のみによるものか否か未だ不明であり、本研究では、マウス脳梗塞モデルを用いて、脳虚血後再灌流が虚血領域の修復過程および機能回復に及ぼす影響について検討した。

方法 - 軟膜動脈による側副血行が乏しい CB-17/lcr-+/+Jcl (CB-17) 系統マウスを用いて、虚血時間の異なる一過性中大脳動脈閉塞 (transient middle cerebral artery occlusion : tMCAO 30, 45, 60, 90, 240 分虚血) ならびに永久閉塞(permanent middle cerebral artery occlusion : pMCAO) 後の経時的な組織学的変化と神経機能回復に関して再灌流の効果を検討した。

結果 - 60分以上の虚血に曝されたマウスでは、再灌流 1 日後には神経細胞死を示す microtubule-associated protein 2 (MAP2) 陰性領域を灌流域全体に生じたが、45分虚血では限局的な MAP2 陰性領域を認めるのみであった。早期再灌流を行ったマウスでは、脳梗塞 7 日目には MAP 2 陰性領域の著明な縮小化が観察され良好な機能回復と関連していた。Klüver - Barrera染色で評価すると、脳梗塞後 1 日目の白質障害は再灌流マウスで有意に軽度であった。免疫組織学的検討および電子顕微鏡による検討により、早期再灌流したマウスの脳梗塞巣内部では多くの内皮細胞が存在し、platelet-derived growth factor receptor  $\beta$  (PDGFR  $\beta$ ) 陽性ペリサイトの迅速な動員とその後の梗塞内部線維化が生じることが明らかとなった。また、早期再灌流により梗塞周囲領域の glial fibrillary acidic protein (GFAP) 陽性アストロサイトの集積が高度に生じた。梗塞周囲アストログリオシスは PDGFR  $\beta$  ヘテロノックアウトマウスで減弱していた。

結論 - 早期再灌流は神経とアストロサイトの生存を支援し脳梗塞発症を抑制した。さらに神経やアストロサイトの細胞死が生じた後の再灌流であっても、虚血領域内の内皮細胞とペリサイトの生存を促し、効果的な梗塞内部の線維化と梗塞周囲アストログリオシスをもたらした。これらの作用は効率的な梗塞周囲ネットワーク再構築と機能回復に関連する可能性がある。

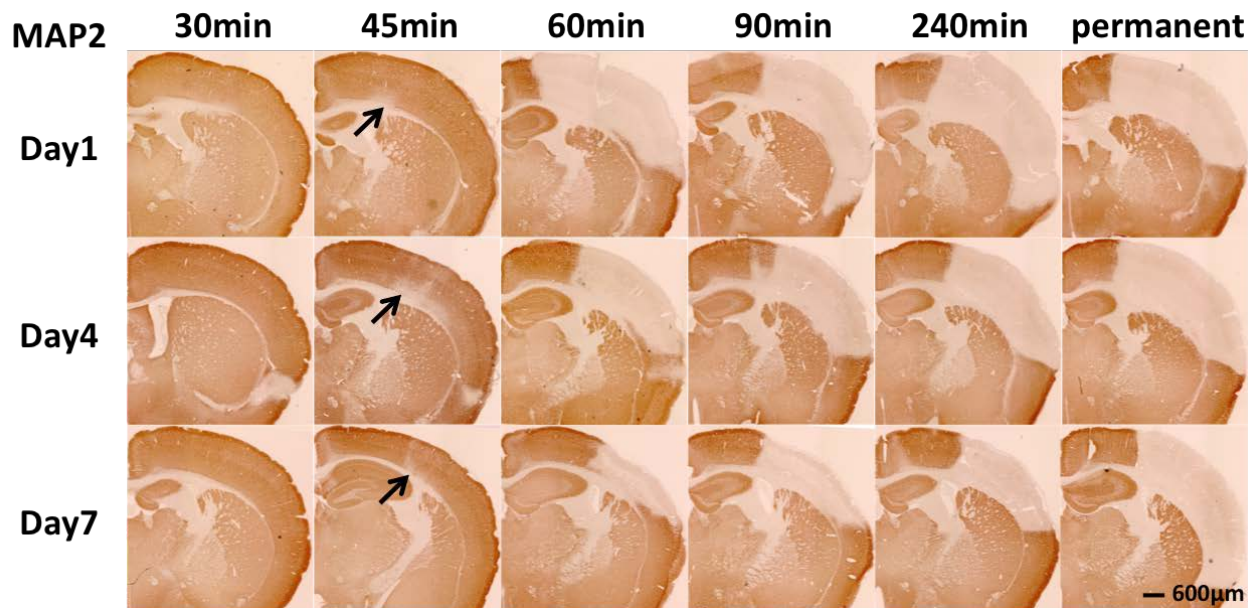


図 1 : 一過性中大脳動脈閉塞 (tMCAO; 30, 45, 60, 90, 240 分) と永久中大脳動脈閉塞 (pMCAO) 1, 4, 7 日目の MAP2 染色を示す (Scale bar: 600 μm). 選択的 MAP2 陰性領域を矢印で示している.

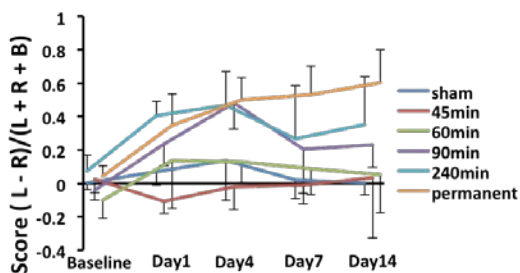


図 2 : 模擬手術, tMCAO 45, 60, 90, 240 分虚血, pMCAO を行ったマウスの運動機能を 1, 4, 7, 14 日目にシリンダーテストを用いて評価した. 値は平均±標準偏差 (n=4). 正常は Score 0.

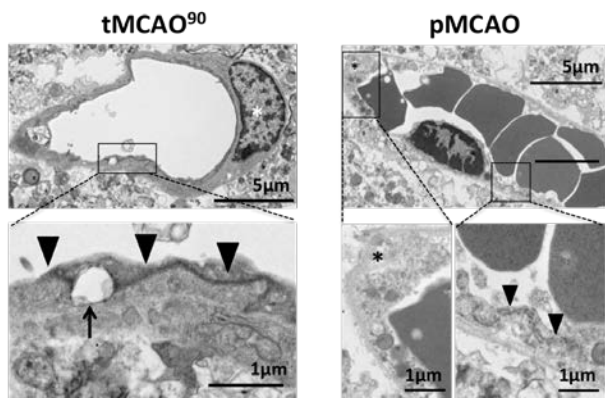


図 3 : tMCAO 90 分と pMCAO 後 1 日目の虚血コアにおける電子顕微鏡像. 左, タイトジャンクション (矢頭), 空胞形成 (矢印), ペリサイト (アスタリスク) を示す. 右, pMCAO 後の虚血コア内部では, 内皮細胞は崩壊 (アスタリスク), タイトジャンクション (矢頭) は傷害され, ペリサイトは欠落している.

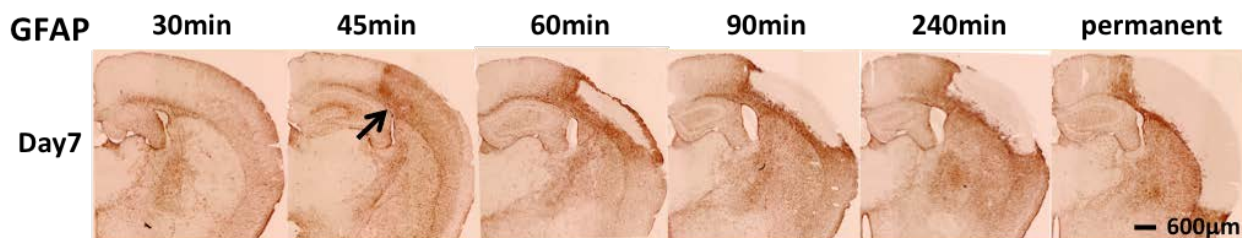


図 4 : tMCAO (30, 45, 60, 90, 240 分) と pMCAO 7 日目の GFAP 染色を示す (Scale bar: 600 μm). 選択的 MAP2 陰性領域で GFAP の発現が見られる (矢印)