

課題番号 54

過渡的脳虚血モデルラットにおける 遅延性脳血流量上昇現象の究明

[1] 組織

代表者：中村 和浩

(秋田県立脳血管研究センター)

対応者：瀧 靖之、武藤 達士

(東北大学加齢医学研究所)

分担者：

宮田 元 (秋田県立脳血管研究センター)

河村 純子 (秋田県立脳血管研究センター)

研究費：物件費25万円

[2] 研究経過

本研究の目的は、2光子顕微鏡を用いて脳血管を *in vivo* で直接観察し、炭酸ガス負荷によりその脳血管拡張能の変化を検討することである。すでに我々は、中大脳動脈を60分間閉塞後再灌流した過渡的脳虚血モデルラットにおいて、MRIによる持続的スピラベル(CASL)法では、再灌流数日後に虚血側において正常側の数倍におよぶ脳血流量(CBF)増加が観察されることを報告した。この動物実験で見られる CBF 上昇は血行再建術後にしばしば見られる過灌流症候群と関係があり、その生理・組織的な要因を明らかにしていきたいと考え、本研究を進めてきた。



図1：加齢医学研究所共通機器の2光子顕微鏡実験室において構築した炭酸ガス負荷を行える実験系。

以下、平成27年度の研究活動状況の概要を記す。測定対象とする動物は、左中大脳動脈閉塞を過渡的に惹起した脳虚血モデルラットであり。平成27年

度は、秋田県立脳血管研究センターで作成したモデルラットを持ち込み、Closed cranial bone windowを用いた2光子顕微鏡でのラット生体イメージングの実験系(東北大学加齢研・共通機器室)の測定条件を検討した、血管拡張能を測定するため、2光子顕微鏡下で炭酸ガス負荷を行える実験系を構築した様子について図1に示す。この実験系を用いて、異なる炭酸ガス分圧時における血管径の変化を観察することを目指した。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。

まず第1に、Cranial Windowの下で梗塞領域を観察するため、大脳皮質に脳梗塞を生じる動物モデルを安定に作成する手法を確立した。これまで、我々が用いてきた過渡的脳虚血モデル動物は、左総頸動脈より塞栓糸を挿入し左中大脳動脈を閉塞するモデルであり、このモデルでは大脳皮質に梗塞を持たない個体が多数認められる。そのため、外耳孔と外眼角の中間を切開し、側頭骨底部において、電動ドリルで直径1.5~2mmの小穴を開け、現れる中大脳動脈をナイロン糸でねじり、両側の総頸動脈を30分間閉塞した。この実験モデルを用いることで、大脳皮質領域に梗塞が認められ、ナイロン糸を除去することで過渡的脳梗塞モデルに伴う過灌流が観察されることをMRIにて確認した。

第2に2光子顕微鏡でのラット生体イメージングの実験系(東北大学加齢研・共通機器室)を構築し、血管拡張能を測定するため、2光子顕微鏡下で炭酸ガス負荷を行える実験を可能とした。この実験系は人工呼吸器で呼吸管理し、換気量に応じてマスフローを用いて炭酸ガスを定量吸気させると共に、下大腿動脈にカテーテルを挿入し血液ガスを取得することで血中炭酸ガス分圧をモニタする実験系となっている。

(3-2) 波及効果と発展性など

本共同研究の成果に基づき、波及的な研究が、秋田県立脳血管研究センターの公募研究にも採択された。加齢医学研究所と、脳血管研究センターとの間で研究者間の交流も活性化しており、今後の発展が期待されている。

[4] 成果資料

- (1) 中村和浩, 武藤達士, 佐々木一益, 瀧靖之, 石川達哉. くも膜下出血モデル動物に関する行動評価指標の検討. 第 14 回情報科学技術フォーラム (FIT2015), 愛媛, 2015.9.15 (奨励賞受賞).
- (2) 中村和浩, 武藤達士, 佐々木一益, 瀧靖之, 石川達哉. くも膜下出血モデル動物に関する MRI 画像評価方法の検討. 第 27 回日本脳循環代謝学会総会, 富山, 2015.10.30 (口演).
- (3) Sasaki K, Nakamura K, Mutoh T, Kawashima R, Ishikawa T, Mutoh T. MRI-based non-invasive assessment of early brain injury and CBF for functional grading of experimental subarachnoid hemorrhage in mice. AHA/ASA International Stroke Conference 2016, Los Angeles, CA, USA, Feb.18, 2016 (Young Investigator Travel Award 受賞).
- (4) 中村 和浩, 豊嶋 英仁, 茨木 正信, 梅津篤司, 栗林秀人, 木下俊文, "脳主幹動脈閉塞・狭窄症例における動脈血反転時間・反転ラベル後待機時間延長の効果." 日磁医誌, vol. 35S, pp. 187, 2015
- (5) 中村和浩、豊嶋英仁、茨木正信、梅津篤司、木下俊文、武藤達士、瀧靖之、” 脳主幹動脈閉塞・狭窄所帯を対象とした¹⁵O PET 画像による MRI 位相画像の評価について” , 日本核医学会北日本地方会, 仙台, 2015.10.23(口演)
- (6) 中村和浩, 河村純子, 近藤 靖, 宮田 元, 木下俊文, “過渡的脳虚血モデルラットの一過性過灌流に対する血管新生との関連性”, 信学技報, MBE2015-112, 51-54, 2016

