

課題番号 55

Neurovascular Unit に着目したくも膜下出血の遅発性脳血管 攣縮の解明と新規治療法の開発

[1] 組織

代表者：石川 達哉

(秋田県立脳血管研究センター)

対応者：武藤 達士

瀧 靖之

(東北大学加齢医学研究所)

分担者：中村 和浩

(秋田県立脳血管研究センター)

局 博一

(東京大学大学院農学生命科学研究科)

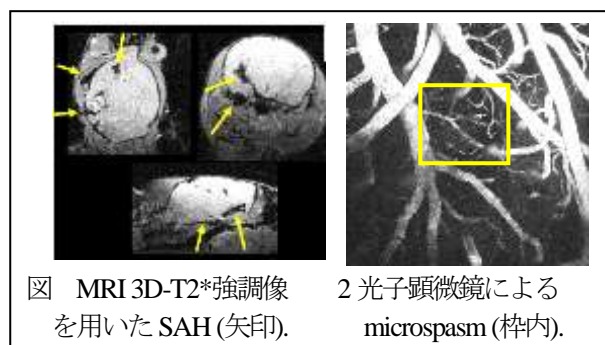
研究費：物件費45万円

[2] 研究経過

【目的】破裂動脈瘤によるくも膜下出血(subarachnoid hemorrhage; SAH)は、脳卒中による突然死の最大の要因として知られている。中でも発症から2週以内に約4割の患者で起こりうる遅発性脳虚血(delayed cerebral ischemia; DCI)と総称される病態は、有効な治療法が確立されておらず、約半数が重度後遺症や死亡に至る最大の予後因子として知られる。

本研究では、微小脳循環環境(Neuro-Vascular Unit)に着目し、SAHのin vivo マウスモデルを用いた生体イメージングの導入により、DCIの病態解明と治療法の洗練化を目的とする。

【計画】Endovascular perforation法によりマウスSAHモデルの作成の後、小動物用MRIを用いたSAHの重症度分類、Continuous arterial spin labelling(CASL)法による脳血流(cerebral blood flow; CBF)定量と各種行動評価を行い、モデルの妥当性を確認する。次に本学の共通機器である2光子顕微鏡を用いて、生体イメージングの新規実験系の立ち上げを行う。具体的には微小血管構造の変化(microvasospasm)や血液動態(血球速度や微小塞栓)を測定し、Hyperdynamic療法の治療効果の解析を開始する。動物の飼育と手術は、加齢医学研究所もしくは秋田県立脳血管研究の動物実験施設で行う。実験は月1~2回のペースで、モデル作成の72時間後にClosed cranial bone windowを作成して測定を行う。



[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、3D-T2*強調像(図)により、マウスのSAHモデルの重症度分類が可能となった。このことにより、適正な病態モデルにおける治療効果判定が可能となった。さらに、CASL法によるMRI-CBFと行動評価を加えることで、ヒトでの機能予後に 관련된モデル作成が可能となった。

第2に、加齢医学研究所での2光子顕微鏡を用いたin vivo imaging(図)が可能となった点が挙げられる。DCIの主なターゲットは、脳表~100 μ m程度の軟髄膜血管であり、共焦点・単一光子での評価となるが、SAHの影響を2光子顕微鏡を併用することで深部の血管構築まで追跡が可能となった。

最終的に、ドブタミンによる血球速度の変化を捉えることができ、その治療機序としての血行力学的な血球速度増加が機能予後に相関していることを明らかとすることができた。

今後は抗血小板薬やグリアレベルでの抗炎症目的のミノサイクリンの導入を動物実験ならびにヒトでの臨床試験で実証していきたい。

(3-2) 波及効果と発展性など

本共同研究により、学外研究者との交流が飛躍的に活性化した。特に国際脳卒中全会議(AHA/ISC)での発表を契機にSAH CDE Project: Assessments and Exam Subcommitteeにおけるくも膜下出血の国際データベース研究のメンバーとしての参加が決定した。本研究のアピールに加え、新研究領域の開拓を期待できる貴重な機会と考えている。

[4] 成果資料

- (1) Mutoh T, Mutoh T, Sasaki K, Nakamura K, Taki Y, Ishikawa T. Value of three-dimensional maximum intensity projection display to assist in MRI-based grading in a mouse model of subarachnoid hemorrhage. *Medical Science Monitor*. 2016, in press.
- (2) Mutoh T, Kazumata K, Mutoh T, Taki Y, Ishikawa T. Transpulmonary thermodilution-based management of neurogenic pulmonary edema after subarachnoid hemorrhage. *American Journal of Medical Sciences*. 350: 415-419, 2015.
- (3) 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年9月15日(奨励賞受賞).
- (4) 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年10月30日(口演)..