

課題番号 32

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28万6千円

[2] 研究経過

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、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。病理学的所見による検討や自動調節能に関する検討、脳血管モデルによるシミュレーションをおこなってきた結果、我々はこの遅延性の著しいCBF上昇が、脳血管拡張能の変化を要因とするものと考えている。と殺灌流後の組織標本では血管径に基づく、血管拡張能の測定は困難であり、MRIによる観察では、血管径を直接測定することができない。そこで、本研究では、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を目的として研究を進めてきた。

A: MIP画像 (0-500 μ m)

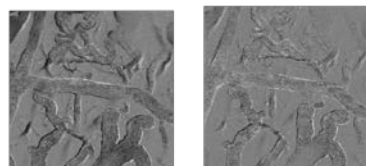


Normal Breath:
41.5mmHg

CO2 0.4%:
47.9 mmHg

CO2 0.8%:
55.1 mmHg

B: 差分画像



0.8% - Normal

0.8% - 0.4%

図1:炭酸ガス負荷を加えたときの血管径の変化を、2光子顕微鏡撮像の差分画像から求めたもの。

平成28年度は、大脳皮質に脳梗塞を生じる動物モデルを利用し、2光子顕微鏡下で炭酸ガス負荷を行った。炭酸ガス負荷時における血管反応性について図1に示す。図1Aは吸入炭酸ガス濃度を変化させたときのMaximum Intensity Projection(MIP)画像であり、図1Bはそれぞれの差分画像を示す。これらの実験結果から、脳梗塞領域において、血管径の拡張能が低下していることが確かめられた。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

本年度は、過渡的脳虚血モデルラットおよび、正常ラットに対して実験をおこない、以下に示す研究成果を得た。

まず第1に、人工呼吸器で呼吸管理し、炭酸ガス流入量をマスフローコントローラーで換気量の0.4%、0.8%に変化させることで、血中炭酸ガス分圧を生理的な範囲で変化できることを確認した。平常時の炭酸ガス分圧 38.0 ± 4.5 mmHgに対して、0.4%負荷時において、 44.5 ± 3.8 mmHg、0.8%負荷時において、 52.0 ± 2.8 mmHgであった。

第2にClosed cranial bone windowを用いた2光子顕微鏡による測定において、ラット生体イメージングが数日にわたって観察可能であることを確認した。本年度の測定では、虚血再灌流前後の測定は行なわなかったが、今後、同一個体に対して連続的に撮像できることにつながる成果である。

第3に、炭酸ガス負荷を加えたときの血管径の変化を2光子顕微鏡撮像の差分画像において確認することができた。正常ラットでは、炭酸ガス負荷時に血管径の拡張が観察されたが、過渡的脳虚血モデルラットでは、血管径の拡張は観察できなかった。この成果は、我々の作業仮説を確認するものである。

(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) Nakamura Kazuhiro, Mutoh Tatsushi, Sasaki Kazumasu, Taki Yasuyuki, Ishikawa Tatsuya, Kinoshita Toshibumi, "Vasodilatory regulation failure in transient postischemic hyperperfusion in rats", Proc 2016 Soc Neurosci, 793.17, 2016
- (2) 中村和浩, 武藤達士, 佐々木一益, 瀧靖之, 石川達哉, “モデルマウスを用いたくも膜下出血後における脳血流量変化の評価”, 脳循環代謝, 28, pp. 224, 2016
- (3) Nakamura Kazuhiro, Mutoh Tatsushi, Sasaki Kazumasu, Taki Yasuyuki, Kinoshita Toshibumi, Ishikawa Tatsuya, "Acute cerebral blood flow decrease after subarachnoid hemorrhage in mice with continuous arterial spin labelling.", 日磁医誌, 36S, pp. 132, 2016
- (4) Nakamura Kazuhiro, Mutoh Tatsushi, Sasaki Kazumasu, Taki Yasuyuki, Ishikawa Tatsuya, “Cerebral blood velocity changes during dobutamine administration for experimental subarachnoid hemorrhage in mice”, Storke 2017, 48, AWMP27
- (4) 中村和浩, 武藤達士, 佐々木一益, 瀧靖之, 石川達哉, “ラドン変換法を用いた共焦点レーザー顕微鏡画像に対する脳微小循環速度推定法の検討”, 信学技報, MBE2016-96, 71-74, 2017